

●座談会

リバーロキサバンの 実臨床における 位置付けを考える

—新規経口抗凝固薬 (NOAC) 時代の 心房細動患者マネジメント—



新 博次氏



江里 正弘氏



赤尾 昌治氏



辻 光氏



古家 敬三氏

心房細動 (AF) 患者では心原性脳塞栓症予防のための抗凝固療法が重要である。最近、新たな作用機序を有する新規経口抗凝固薬 (NOAC) が複数登場し、治療薬の選択肢が増えた。中でもリバーロキサバン (商品名: イグザレルト[®]錠) は、日本人向けの用量で日本のガイドラインに準じてコントロールされたワルファリンを対照に臨床試験が実施され、安全性と有効性が確認された唯一の NOAC である。本座談会では、リバーロキサバンの市販後調査中間集計結果、そして実地診療下の抗凝固療法の実態を捉えた Fushimi AF registry にまつわる話題を交え、実臨床におけるリバーロキサバンの評価や位置付けなどについて議論していただいた。

司会	新 博次氏	日本医科大学多摩永山病院院長
出席者 (発言順)	江里 正弘氏	医仁会武田総合病院不整脈科部長
	赤尾 昌治氏	京都医療センター循環器内科部長
	辻 光氏	辻医院院長
	古家 敬三氏	古家医院院長

市販後調査中間集計 実臨床における リバーロキサバンの使用実態

新 初めに、リバーロキサバンの市販後調査中間集計結果を江里先生から紹介していただけますか。

江里 リバーロキサバンの市販後調査には2012年4月~13年12月に10,038例が登録されました。患者背景は、75歳以上が48.9% (平均73.1歳)、クレアチニンクリアランス (CLcr) 15~49mL/分の腎機能低下例は約2割、CHADS₂スコア0~1点の患者が約3分の1を占めました (図1)。

今回、2013年6月末時点で6カ月間の観察期間が完了した1,035例の中間集計が報告されましたので、その概要を紹介します。

副作用発現率は4.9% (51例) でした。出血性副作用発現率は3.5% (36

例) で、そのうち重大な出血事象発現が0.5% (5例) に認められました (表1)。未知の副作用や予測しえない頻度の出血事象は認められておらず、また、年齢、腎機能やCHADS₂スコアによる差異も認められていません。

有効性解析対象症例1,034例における有効性イベントの発症率は0.6% (6例) でした。その内訳は虚血性脳卒中0.3% (3例)、出血性脳卒中0.2% (2例)、全身性塞栓症0% (0例)、心筋梗塞0.1% (1例) です。

ただし、CLcr不明が1割近く存在したことから、CLcr測定例922例のうち投与量として10mgを選択した症例が496例でしたが、その中に、本来であれば15mgを投与すべきCLcr 50mL/分以上の症例が50.8%含まれていたのが適正使用の観点からは問題とすべき点です (図2)。

新 市販後調査ではCHADS₂スコア1点の患者を含んでいることが興味

深いところです。『心房細動治療 (薬物) ガイドライン (2013年改訂版)』におけるCHADS₂スコア1点の患者群に対する各種NOACの推奨の差異は、第Ⅲ相臨床試験の対象にこの患者群が含まれていたか否かによるので、今後、リバーロキサバンも推奨に加わる可能性が考えられます。

Fushimi AF registry 実臨床における 抗凝固療法の実態

新 次に、Fushimi AF registryの新たな知見を赤尾先生からご紹介していただきます。

赤尾 Fushimi AF registryは、京都市伏見区を中心とした京都南部地域におけるAF患者を全例登録し、背景や治療の実態、予後追跡を行うことを目的とした前向き観察研究です。2011年3月に登録を開始し、現

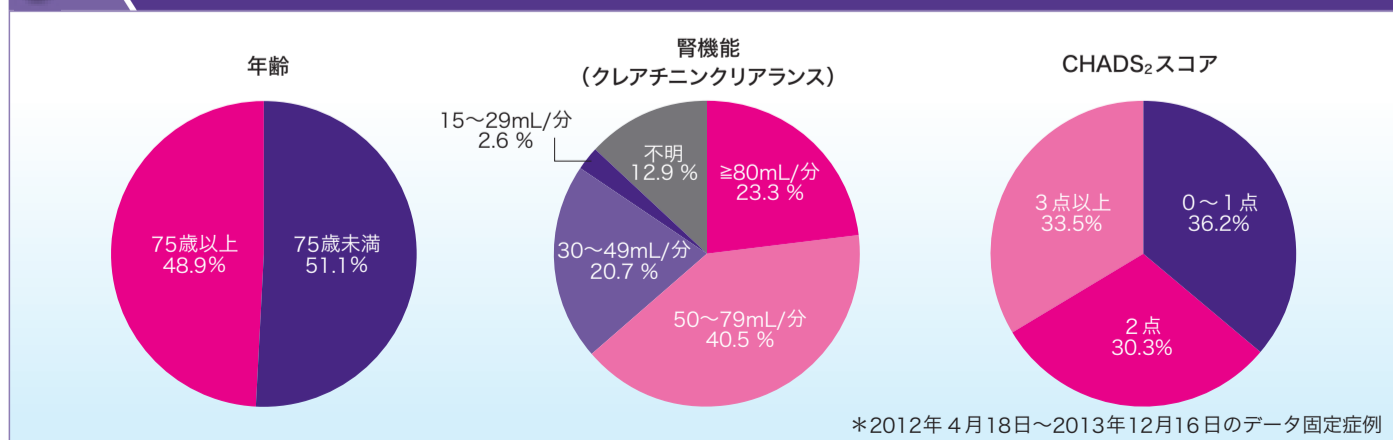
在79施設が参加しています。登録開始時期はNOACの登場直前なので、登録患者に対する抗凝固療法は大半がワルファリン療法です。今後、長期的に観察する中で、抗凝固療法の変遷とアウトカムの変化を観察しようとする研究といえます。

2011年3月~12年6月の登録総数は3,183例で、伏見区全人口 (約28万人) で除したAF有病率は1.12%でした。平均年齢は74.2歳、平均体重は58.5kgで、50kg未満が25.7%、60kg未満が55.0%でした。日本人のAF患者は小柄であることに十分注意して治療に当たる必要があると思われます。CHADS₂スコアは平均2.09点で、0点が11.8%、1点が27.1%、2点以上が61.1%でした。

このようにリスクの高い患者群にもかかわらず、抗凝固療法を実施している割合は全体の半数程度でした。CHADS₂スコア別に見ると、本来は抗凝固薬が推奨されない0点でも3割程度が抗凝固薬を服用している一方で、高リスク群の抗凝固薬服用が6割程度で頭打ちになっていました (Akao M, et al. *J Cardiol* 2013; 61: 260-266)。

このたび、登録後1年が経過した2,914例のアウトカムを調査しました。CHADS₂スコアは平均2.1点で、脳卒中が2.7%、死亡が7.9%、重大な出血が1.5%、頭蓋内出血が0.4%に発生していました。抗凝固療法を受けている群1,546例、抗凝固療法を受けていない群1,346例に分けて検討したと

● 図1 リバーロキサバン市販後調査：登録症例10,038例*の患者背景



*2012年4月18日~2013年12月16日のデータ固定症例

(J Stroke Cerebrovasc Dis 2014, Sep 20 Epub ahead of print より作図)

ころ、脳卒中を発症した割合は前者が2.7%、後者が2.8%、重大な出血を来した割合もそれぞれ1.4%、1.5%とほぼ同じという驚くべき結果でした(Akao M, et al. *Circ J* 2014; 78: 2166-2172)。すなわち、ワルファリン療法を行っていても用量不足に陥っており、そのため脳卒中を十分に予防できていないという現状が浮き彫りになったのです。

**Fushimi AF registry
2つの拠点病院と
医師会の協働により実現**

新 実臨床におけるAFの実態を捉えた研究として注目されるFushimi AF registryですが、その立ち上げの経緯をお聞かせいただけますか。

赤尾 私が京都医療センターに着任したのは2009年6月でした。当時、伏見医師会会長であった依田純三先生から、連携パスの実施を打診されました。そこで、高血圧・脂質異常症一次予防患者、狭心症・心筋梗塞の既往のある二次予防患者、心不全患者、AF患者の4つの連携パスをつくったのですが、その中で何かデータを発信できないかと考え、新たな抗凝固薬の登場が見込まれるAFの登録研究の実施を伏見医師会の辻先生、古家先生と協議しました。

伏見区では東の医仁会武田総合病院、西の京都医療センターが2大拠点です。知己であった医仁会武田総合病院副院長の橋本哲男先生の橋渡しで江里先生に引き合わせていただき、江里先生にも快諾を得て、2011年に病院間で契約書を交わしました。このように、多くの関係医師の協力を得て、2つの拠点病院と医師会のトライアングル体制を構築できました。

研究プロトコル作成には、先行研究であるJ-RHYTHM registryを大いに参考にさせていただきました。研究費集めにはNOACの発売を予定されている製薬企業を中心に寄附金を募りました。また、多忙な医師だけで登録・フォローアップを行うのは難しいので、臨床研究コーディネーター(CRC)を2人雇用しました。

このように組織・計画・資金の3つがそろい、順調にスタートすることができたのです(図3)。

新 研究志向を持った赤尾先生がこの伏見区に着任されたこと、そして地域連携のコアとなる2つの大病院と医師会が歩調を合わせたことで、この研究が実現できたわけですね。

辻 団結力に富み交流の活発な伏見医師会が2病院間を取り持ったのも、実現に寄与した点でした。現在、循環器領域の専門・非専門を問わず医師会所属医師の約3割が参加しています。

古家 伏見医師会は以前から学術活動が盛んで、循環器研究会を設けて専門を問わず自由に参加して勉強していました。とはいえ、当初は抗凝固療法を実施していない医師が多かったのです。しかし、赤尾先生の熱意に触発され、地域全体のAF診療レベルの向上を図る必要性を感じるようになりました。疫学研究は多くの症例を登録することが重要ですが、結束力のある伏見医師会の英知を結集すれば実現可能だと思ったのです。

私の専門は外科ですが、整形外科や皮膚科なども参加しています。登録研究が立ち上がったのを契機に、これまで日常診療で脈を取ったことがない医師も患者の脈を取り、積極的にAF患者を掘り起こすようになりました。AFの認知度が高まるにつれて、AF患者もどんどん見つかります。見つかるのと治療しなければなりません。“抗凝固は怖い”という印象を抱いていた医師も、今ではさまざまな治療選択肢の登場も相まって、治療に前向きに取り組むようになったのです。早晚、赤尾先生が目標に掲げた“心原性脳梗塞患者ゼロ”を実現できる日が来ると期待しています。

新 Fushimi AF registryに携わることによりAFに関心を持ち、自分の診療場面で脈を取ることを通じてAFを発見していただけるようになったのは、大変素晴らしいことですね。

赤尾 整形外科の先生から「AFを見つけたよ」と電話をいただいたのは、本当にうれしかったです。この登録研究を通じて、地域全体のモチベーションと医療レベルの向上、ま

さしく地域のチーム医療が達成できる手応えを感じています。その一方で、参加医師の関心をいかに持続させるかが課題です。定期的なメールや医師会誌での情報発信は、そのための重要な手段と考えています。

新 登録研究は経年的な変化を追うものですから継続が大切です。私もこれまでさまざまな調査研究を行ってきましたが、当初の目標が達成されると息切れしてしまいがちですし、とりわけ勤務医の場合、異動で地域を離れざるをえないことも現実的な問題として存在します。

赤尾 地域の登録研究の成功例として高い評価を受けていますが、私としては今後どのくらいフォローアップできるかを懸念しています。AF患者は高齢者が多いため、フォローの困難な場合も多く、ご紹介した1年の追跡結果も、なんとか電話調査も含めて頑張ったものの追跡率89%でした。1年で10%以上が脱落しており、5年後となると半数くらい脱落するのではという危機感もあります。

古家 患者が移り変わるのもリアルワールドです。開業医が診る患者も永続的ではなく、月日とともに入れ替わっています。それも診療現場の実態だと捉えられるのではないのでしょうか。

辻 開業医は転勤もないので、移り変わりはあるものの、患者をある程度継続して診ることができます。来院しなくなる患者もいれば、新たなAF患者もやってきます。赤尾先生は大変でしょうが、もし先生が異動されても後任の先生に引き継いでいただきたい。医師会の立場からはそう思っています。

赤尾 そう言っていただけると気が楽になります。ありがとうございます。
新 脱落例も当然出るものですが、ありのままの数値をきちんと残すとともに、新規症例を追加していく。そうすると、長期的にはおおよそその全貌を捉えることができますね。

NOACが登場したのを契機に、新たな治療への切り替わりがどのように進むのか、専門病院と開業医におけるその時間差を追跡できる点は、これまでなかなか得られなかった貴

重な知見です。その意味でも、この研究の継続に期待を寄せています。

江里 私もその点に興味を抱いています。大学病院と実地医家が診る患者像には幾分違いがあると感じています。NOACに切り替わる実態も異なる印象を持っていますので、継続して追跡していきたいです。

勤務医は研究だけに傾注できる立場ではないので、この研究におけるCRCの重要性を痛感しています。研究支援体制は登録研究を立ち上げ、継続する上で必須であることを大いに学んでいます。

**J-ROCKET AF
日本人用量で日本独自の
ワルファリン療法と比較**

新 それでは次に、NOACの1つであるリバーロキサバンの特性について議論したいと思います。初めに赤尾先生からJ-ROCKET AFのエビデンスを紹介していただけますか。

赤尾 J-ROCKET AFは日本人非弁膜症性AF患者1,280例(CHADS₂スコア2点以上)を対象とし、リバーロキサバンの安全性に関して日本の医療環境下に即したワルファリンに対する非劣性を検証するとともに、有効性および安全性をROCKET AFと比較することで、日本人への外挿可能性を評価する目的で実施されました。

日本人は欧米人に比べて小柄ですが、リバーロキサバンの用量については、薬物動態シミュレーションの結果から、欧米人の20mg/日とほぼ同様の薬物動態特性を示す15mg/日(CLcrが30~49mL/分の場合は10mg/日)としていることが注目すべき点です。また本試験は、ワルファリンの目標PT-INRも国際共同研究と異なり、日本のガイドラインに合わせて70歳未満2.0~3.0、70歳以上1.6~2.6とされました。

安全性主要評価項目である「重大な出血事象または重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の発現率において、リバーロキサバンのワルファリンに対する非劣性が確認されました(HR 1.11, 95%CI 0.87~1.42, 非劣性マージンHR 2.0, 図4)。また、

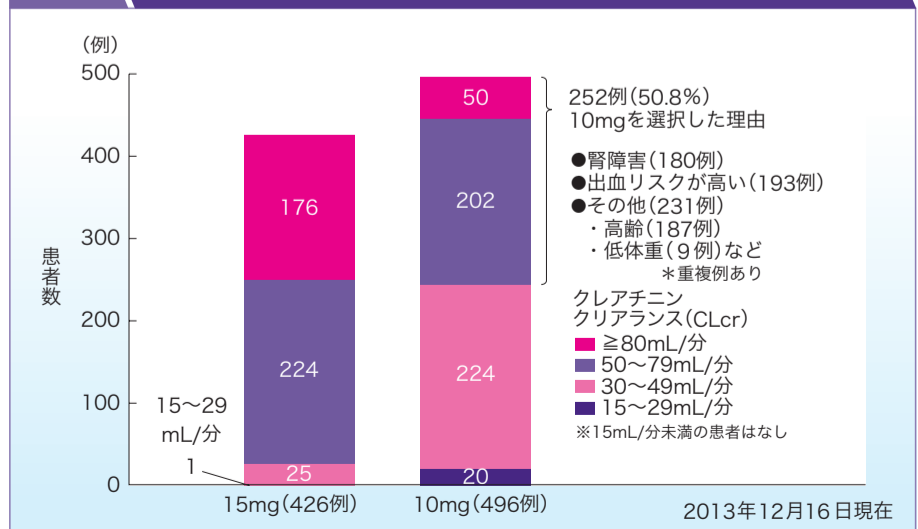
表1 リバーロキサバン市販後調査中間集計；安全性解析対象症例1,035例における患者背景別の出血性副作用発現状況

		発現率(発現例数/症例数)	
		重大な出血	重大な出血+臨床的に問題となる出血
全体		0.5% (5/1,035)	3.5% (36/1,035)
年齢(歳)	75歳未満	0.4% (2/494)	4.3% (21/494)
	75歳以上	0.6% (3/541)	2.8% (15/541)
CLcr (mL/分)	50未満	0.7% (2/270)	3.3% (9/270)
	50~79	0.5% (2/426)	4.0% (17/426)
	80以上	0% (0/226)	3.1% (7/226)
	不明	0.9% (1/113)	2.7% (3/113)
CHADS ₂ スコア	0~1	0.5% (2/366)	5.2% (19/366)
	2	0.6% (2/320)	2.2% (7/320)
	3以上	0.3% (1/349)	2.9% (10/349)

CLcr: クレアチニンクリアランス
2013年12月16日現在

(J Stroke Cerebrovasc Dis 2014, Sep 20 Epub ahead of print より抜粋)

図2 リバーロキサバン市販後調査中間集計；CLcr測定例(922例)における投与量の内訳



(J Stroke Cerebrovasc Dis 2014, Sep 20 Epub ahead of print)

臓器別の重大な出血事象では、頭蓋内出血がリバーロキサバン群で5例(0.8%)、ワルファリン群で10例(1.6%)に認められました(表2)。有効性主要評価項目である「脳卒中または全身性塞栓症」の発症リスクは、有効性を検証するために十分な例数を有していませんが、リバーロキサバン群で51%の減少が認められました(HR 0.49, 95%CI 0.24~1.00, P<0.050)。全脳卒中の発症リスクはリバーロキサバン群で54%減少し(HR 0.46, 95%CI 0.22~0.98, P=0.044)、中でも虚血性脳卒中(脳梗塞)の発症リスクは60%減少していました(HR 0.40, 95%CI 0.17~0.96, P=0.040。Hori M, et al. *Circ J* 2012; 76: 2104-2111)。
新 リバーロキサバンは、日々の診療で使い慣れているワルファリン強度と比較したJ-ROCKET AFで有効性、安全性が確認された唯一のNOACであり、日本人に合った用量設定であることが歓迎すべき点ですね。安全面ではROCKET AFでは消化管出血が少し多い傾向が見られましたが、J-ROCKET AFではそうした傾向はなく、むしろ少なめにとどまりました。実臨床においても、適正使用を遵守することが重要と思われま

**リバーロキサバン処方時の留意点
CLcrを算出して適正用量を選択**

新 先生方はリバーロキサバンの特性について、どのような見解をお持ちですか。
辻 リバーロキサバンは効果の発現と消失が速やかなので、消化器内視鏡での生検や出血を伴う手技の際に、当日の朝だけの休薬で済むのが使いやすいです。頭蓋内出血の頻度が少ないこと、凝固能の測定が不要であることもメリットだと思います。
江里 心房細動カテーテル治療(アブレーション)を行う立場からも、アドヒアランスを含めて使いやすい薬だと実感しています。私も術当日朝に休薬し、術後夜半から翌日にかけて再開するという形で行っています。
新 一方、リバーロキサバンの処方に当たって留意すべき点などについ

てはいかがでしょうか。
江里 市販後調査中間集計でも触れましたが、CLcr未測定で用いられているケースが少なからず存在するので、CLcrに基づく適正用量を処方することの啓発が必要です。Fushimi AF registryのCLcr未測定例はどのくらいいるのでしょうか。
赤尾 当院でも循環器内科の全ての患者さんの体重を測るようにしたのは私が着任してからのことなのですが、開業医の先生が診られている患者さんでも、血圧などは測っても体重は測っていないケースが多く、登録患者の1割強は体重データ欠損でした。CLcrの算出には体重が必須ですから、体重測定が重要であることを周知する必要性を感じています。
江里 私もこれまでは看護師さんに「体重を測っておいて」という一言がなかなか言えませんでした。NOACを用いるようになってから体重を意識的に測定するようになりました。
古家 私は心電図を取るときに必ず体重を入力するので、1年に1度は必ず測りますが、日ごろの診察時には測れていません。腎機能に関しては、伏見医師会でCKD研究会が活動しており、推算糸球体濾過量(eGFR)簡易表を大半の医師が持っています。eGFRには多くの医師の意識が及んでいるのですが、CLcrの認知度は低いようです。
赤尾 CLcrとeGFRは特に低体重の人では乖離するのが問題です。eGFRとCLcrを混同してしまうなどの懸念がありますね。
古家 そのあたりの懸念をうまく解消していただけたらと思います。やはり開業医は安全性を重視するので、少しでも腎機能に不安のある人や高齢者には処方をちゅうちょしがちです。
江里 赤尾先生に提示していただいたデータでも、ワルファリンのunder useが示されましたが、NOACにもそうした傾向がある印象ですね。
新 身長・体重が今の医療現場ではおざなりにされる指標となっています。われわれ内科医は、少なくとも初診時にはきちんと身長・体重の測定、尿検査を手を抜かず行うべきです。こ

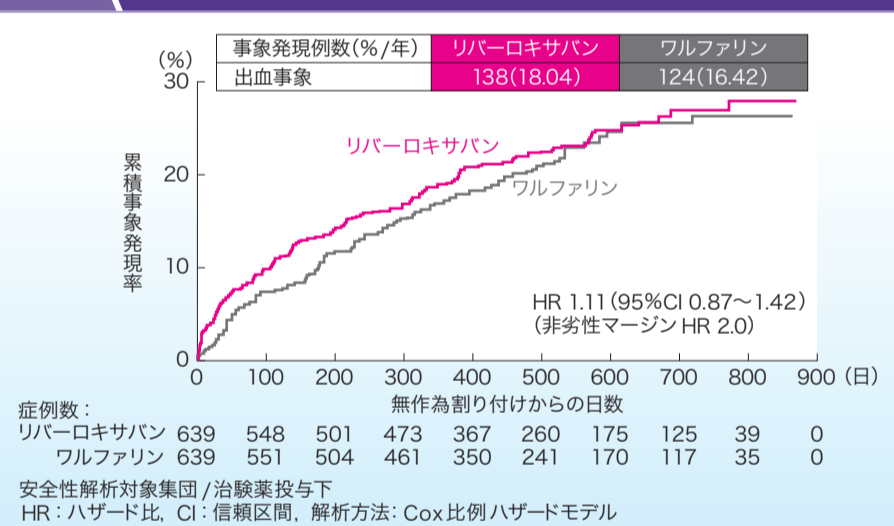
のことも、NOACを処方するに当たってあらためて重要だと感じています。

**リバーロキサバンの利便性
1日1回1錠、小さい剤形**

新 最後に、リバーロキサバンの利点や適する患者像について、ご意見をいただけますか。
辻 リバーロキサバンは1日1回1錠であることが大きな利点です。日本人のデータがあるので15mg処方でも安心して使えます。剤形が小さい点も患者さんに勧めやすいですし、15mg処方適さない患者に対して10mg処方という選択肢がある点も使いやすと思います。
古家 最近は、専門の先生方からリバーロキサバンを処方して逆紹介されることがあります。新しい薬を非専門医が初めて処方するのは若干不安があるので、病診連携で一度は専門医の診察を経て、適正な処方をしていただければ、われわれ非専門医でも安心して引き継ぐことができます。

江里 リバーロキサバンは1日1回の服用なので、仕事が不規則な方、若年で多忙を理由にアドヒアランスが少し落ちる方に適しています。服用時間も患者の日常生活に適した形で調節できるので重宝しています。
赤尾 先生方がおっしゃるように、リバーロキサバンの一番の魅力は、1日1回1錠、剤形が小さく飲みやすいといった利便性だと思います。
新 AFの臨床は現在過渡期にあるかと思います。抗凝固療法が大きな転換期を迎えており、ワルファリンしか選択肢のなかった時代を経て、今や種々のNOACを選択できる時代になりました。それぞれの薬剤の適材適所を考慮し、新たなデータを踏まえながら処方を考えるべき時代が来ています。本日はFushimi AF registryの産みの親である先生方から貴重なお話を伺えました。また近い将来、新たなエビデンスを提供していただけるものと大いに期待しています。ありがとうございました。

図4 J-ROCKET AF; 安全性主要評価項目 (重大な出血事象または重大ではないが臨床的に問題となる出血事象)



(イグザレルト錠申請時評価資料より作成)

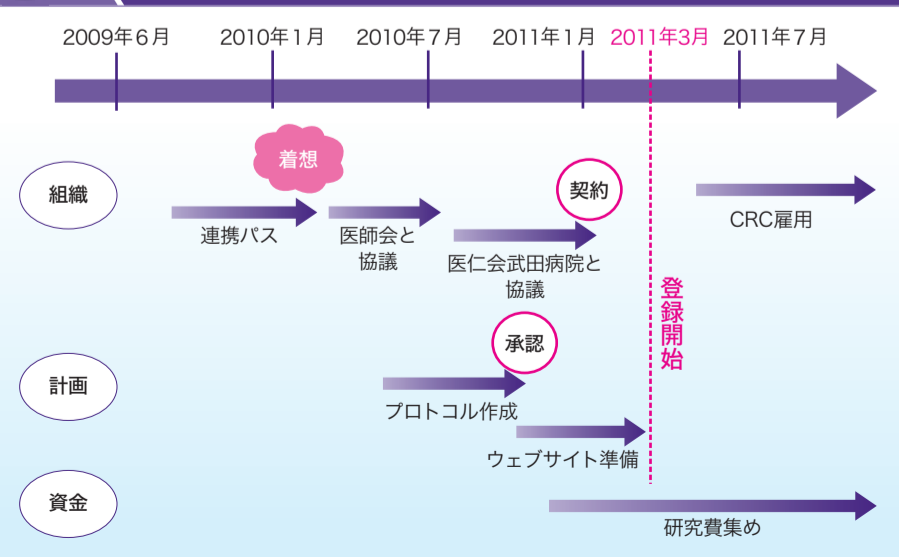
表2 J-ROCKET AF; 重大な出血事象の内訳(出血部位別)

出血部位	発現例数(発現率)	
	リバーロキサバン(N=639)	ワルファリン(N=639)
上部消化管	6 (0.9%)	12 (1.9%)
頭蓋内	5 (0.8%)	10 (1.6%)
関節内	4 (0.6%)	1 (0.2%)
眼内/網膜	3 (0.5%)	2 (0.3%)
鼻出血	2 (0.3%)	2 (0.3%)
下部消化管	1 (0.2%)	3 (0.5%)
血腫	1 (0.2%)	2 (0.3%)
筋肉内	1 (0.2%)	0 (0.0%)
血尿	1 (0.2%)	0 (0.0%)
直腸	1 (0.2%)	0 (0.0%)
皮膚	1 (0.2%)	0 (0.0%)
その他	0 (0.0%)	1 (0.2%)

安全性解析対象集団 / 治験薬投与下

(イグザレルト錠申請時評価資料)

図3 Fushimi AF registry立ち上げのタイムテーブル



(赤尾昌治氏提供)

J-ROCKET AF
目的: 安全性におけるワルファリンに対する非劣性の検証。なお、有効性の検証には十分な検出力を有していなかったが、有効性についても評価を行った
対象: 日本人の非弁膜症性心房細動患者1,280例(心不全、高血圧、75歳以上、糖尿病のうち2つ以上のリスクを有する、または虚血性脳卒中/一過性脳虚血発作/全身性塞栓症の既往を有する患者)
方法: リバーロキサバン15mg(クレアチニンクリアランスが30~49mL/分では10mg)を1日1回1錠、あるいはワルファリン(70歳未満ではPT-INR 2.0~3.0、70歳以上では1.6~2.6)を1日1回投与し、最長31カ月間観察(平均投与期間:リバーロキサバン群498.9日、ワルファリン群481.1日)
 ※PT-INR: プロトロンビン時間国際標準比

本特別企画はバイエル薬品株式会社の提供です



1錠の力。

さらなる脳梗塞*発症抑制をめざして

*本邦で承認された効能・効果は「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」です。



選択的直接作用型第Xa因子阻害剤

イグザレルト錠 10mg 15mg

Xarelto® (リバーロキサバン錠) 薬価基準収載

処方せん医薬品 (注意-医師等の処方せんにより使用すること)

■警告

本剤の投与により出血が発現し、重篤な出血の場合には、死亡に至るおそれがある。本剤の使用にあたっては、出血の危険性を考慮し、本剤投与の適否を慎重に判断すること。本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されておらず、本剤の抗凝固作用を中和する薬剤はないため、本剤投与中は、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。これらの徴候が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。【禁忌】、【用法・用量に関連する使用上の注意】、【慎重投与】、【重要な基本的注意】、【過量投与】の項参照

■禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2)出血している患者(頭蓋内出血、消化管出血等の臨床的に重大な出血)[出血を助長するおそれがある。]
- (3)凝固障害を伴う肝疾患の患者[出血の危険性が增大するおそれがある。]
- (4)中等度以上の肝障害(Child-Pugh分類B又はCに相当)のある患者[出血の危険性が增大するおそれがある。]
- (5)腎不全(クレアチニンクリアランス15mL/min未満)の患者[使用経験がない。]
- (6)妊婦又は妊娠している可能性のある女性【妊婦、産婦、授乳婦等への投与】の項参照
- (7)HIVプロテアーゼ阻害剤(リトナビル、アタザナビル、インジナビル等)を投与中の患者【相互作用】、【薬物動態】の項参照
- (8)コピシスタットを含有する製剤を投与中の患者【相互作用】の項参照
- (9)アゾール系抗真菌剤(フルコナゾールを除く、イトラコナゾール、ボリコナゾール、ケトコナゾール等)の経口又は注射剤を投与中の患者【相互作用】、【薬物動態】の項参照
- (10)急性細菌性心内膜炎の患者[血栓剥離に伴う血栓塞栓様症状を呈するおそれがある。]

■効能・効果

非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制

■用法・用量

通常、成人にはリバーロキサバンとして15mgを1日1回食後に経口投与する。なお、腎障害のある患者に対しては、腎機能の程度に応じて10mg1日1回に減量する。

■用法・用量に関連する使用上の注意

(1)クレアチニンクリアランス30~49mL/minの患者には、10mgを1日1回投与する。【慎重投与】及び【臨床成績】の項参照 (2)クレアチニンクリアランス15~29mL/minの患者では、本剤の血中濃度が上昇することが示唆されており、これらの患者における有効性及び安全性は確立していないので、本剤投与の適否を慎重に検討した上で、投与する場合は、10mgを1日1回投与する。【慎重投与】及び【薬物動態】の項参照

■使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(1)出血リスクが高い患者(止血障害、凝固障害、先天性又は後天性の出血性疾患、コントロールできない重症の高血圧症、血管性網膜炎、活動性の潰瘍性消化管障害の患者、消化管潰瘍発症後日の浅い患者、頭蓋内出血発症後日の浅い患者、脊髄内又は脳内に血管異常のある患者、脳脊髄や眼の手術後日の浅い患者、気管支拡張症又は肺出血の既往のある患者等)[出血の危険性が増大する。] (2)腎障害のある患者(クレアチニンクリアランス15~49mL/min)【用法・用量に関連する使用上の注意】の項参照 (3)高齢者【高齢者への投与】の項参照 (4)低体重の患者[低体重の患者では出血の危険性が増大することがある。]

2. 重要な基本的注意

(1)プロトロンビン時間国際標準比(PT-INR)は本剤の抗凝固作用について標準化された指標でなく、活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)等の凝固能検査は、本剤の抗凝固作用をモニタリングする指標として推奨されない。投与にあたっては、臨床症状を注意深く観察し、出血等が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。(2)本剤と他の抗凝固剤との切り替えにおいては、以下の点に留意すること。1)フルファリンから本剤に切り替える必要がある場合は、フルファリンの投与を中止した後、PT-INR等、血液凝固能検査を実施し、治療域の下限以下になったことを確認した後、可及的速やかに本剤の投与を開始すること。2)注射剤の抗凝固剤(ヘパリン等)から本剤に切り替える場合、今回の静脈内又は皮下投与が予定された時間の0~2時間前又は持続静注中止後より、本剤の投与を開始すること。3)本剤からフルファリンへの切り替え時において抗凝固作用が不十分になる可能性が示唆されているので、抗凝固作用が維持されるよう注意し、PT-INR等、血液凝固能検査の値が治療域の下限を超えるまでは、フルファリンと本剤を併用すること。なお、本剤の投与終了後24時間経過するまでは、PT-INRはフルファリンの抗凝固作用を正確に反映しない。4)本剤から注射剤の抗凝固剤に切り替える場合、本剤の投与を中止し、次の本剤投与が予定された時間に抗凝固剤の静脈内投与又は皮下投与を開始すること。(3)本剤の投与中に手術や侵襲的処置を行う場合、臨床的に可能であれば本剤の投与後24時間以上経過した後に行うことが望ましい。手術や侵襲的処置の開始を遅らせることができない場合は、緊急性と出血リスクを評価すること。本剤の投与は、手術や侵襲的処置後、患者の臨床状態に問題がなく出血がないことを確認してから、可及的速やかに再開すること。(4)出血等の副作用が生じることがあるので、必要に応じて血算(ヘモグロビン値)、便潜血等の検査を実施し、急激なヘモグロビン値や血圧の低下等の出血の徴候が認められた場合には、適切な処置を行うこと。(5)患者には、鼻出血、皮下出血、歯肉出血、血尿、咯血、吐血及び血便等、異常な出血の徴候が認められた場合には、医師に連絡するよう指導すること。(6)アスピリン、クロピドグレル硫酸塩等の抗血小板剤との併用により、出血の危険性が增大するおそれがあるので、注意すること。これらの薬剤と本剤の併用については、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断すること。【相互作用】の項参照 (7)間質性肺疾患があらわれることがあるので、咳嗽、血痰、呼吸困難、発熱等の症状があらわれた場合には、速やかに主治医に連絡するよう患者に指導すること。【重大な副作用】の項参照 (8)潰瘍性消化管障害のおそれのある患者には、潰瘍性消化管障害に対する適切な予防に配慮すること。(9)服用を忘れた場合は直ちに本剤を服用し、翌日から毎日1回の服用を行うよう患者に指導すること。服用を忘れた場合でも、一度に2回分を服用せず、次の服用まで12時間以上空けるよう、患者に指導すること。

3. 相互作用

本剤は主としてチトクロームP450 3A4及び2J2(CYP3A4及びCYP2J2)により代謝される。また、本剤はP-糖蛋白及び乳癌耐性蛋白(BCRP)の基質である。【薬物動態】の項参照

(1)併用禁忌(併用しないこと) HIVプロテアーゼ阻害剤、コピシスタットを含有する製剤、アゾール系抗真菌剤(経口又は注射剤、フルコナゾールを除く) (2)併用注意(併用に注意すること) 抗凝固剤、血小板凝集抑制作用を有する薬剤、サリチル酸誘導体、血栓溶解剤、非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤、フルコナゾール、クラリスロマイシン、エリスロマイシン、リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン、フェニバルビタール、セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort)、セント・ジョーンズ・ワート含有食品

4. 副作用

国内データ:非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、本剤15mg(クレアチニンクリアランス30~49mL/minの患者には10mg)が1日1回投与された639例中326例(51.0%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、鼻出血88例(13.8%)、皮下出血50例(7.8%)、歯肉出血40例(6.3%)、血尿24例(3.8%)、結膜出血23例(3.6%)、尿中血陽性18例(2.8%)、貧血17例(2.7%)、創傷出血15例(2.3%)、咯血14例(2.2%)、口腔内出血12例(1.9%)、痔出血11例(1.7%)、便潜血陽性9例(1.4%)、網膜出血7例(1.1%)、メレナ7例(1.1%)、便潜血7例(1.1%)、出血7例(1.1%)等であった。(承認時) 外国データ:非弁膜症性心房細動患者を対象とした国外第Ⅲ相試験において、本剤20mg(クレアチニンクリアランス30~49mL/minの患者には15mg)が1日1回投与された7,111例中2,096例(29.5%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、鼻出血537例(7.6%)、歯肉出血196例(2.8%)、血尿195例(2.7%)、血腫124例(1.7%)、斑状出血117例(1.6%)、挫傷94例(1.3%)、貧血92例(1.3%)、直腸出血89例(1.3%)、胃腸出血81例(1.1%)、結膜出血77例(1.1%)等であった。(承認時)

(1)重大な副作用 1)出血:頭蓋内出血(0.13%)、脳出血(0.10%)、出血性卒中(0.10%)、関節内出血(0.21%)、眼出血(0.27%)、網膜出血(0.12%)、直腸出血(1.15%)、胃腸出血(1.05%)、上部消化管出血(0.55%)、メレナ(0.68%)、下部消化管出血(0.23%)、出血性胃潰瘍(0.19%)、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血(0.01%)等の重篤な出血があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。本剤投与中は観察を十分に行い、重篤な出血等の異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、出血に伴う合併症として、ショック、腎不全、呼吸困難、浮腫、頭痛、浮動性めまい、蒼白、脱力感があらわれることがある。また、一部の例では貧血の結果として胸痛又は狭心症様の心虚血症状があらわれている。2)肝機能障害・黄疸:ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇を伴う肝機能障害(0.1~1%未満)、黄疸(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。3)間質性肺疾患(頻度不明):間質性肺疾患があらわれることがあり、血痰、肺胞出血を伴う場合もあるので、観察を十分に行い、咳嗽、血痰、息切れ、呼吸困難、発熱、肺音の異常等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。【重要な基本的注意】の項参照

●その他の使用上の注意等の詳細は、製品添付文書をご参照ください。



資料請求先

バイエル薬品株式会社

大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001

http://www.bayer.co.jp/byl