

座談会 抗凝固療法に おける新しい展開

—心房細動患者の医療連携における第Xa因子阻害剤の役割—



塚原徹也氏

司会：京都医療センター副院長

村川裕二氏

帝京大学医学部附属溝口病院第四内科教授

吉岡 亮氏

舞鶴医療センター臨床研究部長

山本康正氏

京都第二赤十字病院脳神経内科部長

赤尾昌治氏

京都医療センター循環器科医長/診療科長

和田厚幸氏

草津総合病院内科診療局長



心房細動(AF)患者における心原性脳塞栓症の発症を抑制する上で抗凝固療法が重要であることは言うまでもなく、長期にわたり、そのゴールドスタンダードとしてワルファリンが使用されてきた。多くのエビデンスによりその有用性が確立されている一方で、さまざまな“unmet medical needs(解決が必須の課題)”も少なからず存在する。最近、新たな作用機序を有する抗凝固薬の開発が進み、新しい選択肢として注目されている。社会の高齢化を背景に増加し続けるAF患者の心原性脳塞栓症の発症を効果的に抑制する上で、専門医とかかりつけ医との医療連携はさらに重要な位置付けとなる。ここでは、一次・二次予防の観点から各専門医に医療連携における新規抗凝固薬の役割についてご討論いただいた。

(1)併用禁忌(併用しないこと)

Table with 3 columns: 薬剤名等, 臨床症状・措置方法, 機序・危険因子. Lists contraindications for various drugs like HIV protease inhibitors, antiplatelets, and NSAIDs.

(2)併用注意(併用に注意すること)

Table with 3 columns: 薬剤名等, 臨床症状・措置方法, 機序・危険因子. Lists precautions for various drugs including anticoagulants, antiplatelets, and NSAIDs.

(2) その他の副作用^{注1)}

以下のような副作用があらわれた場合には、必要に応じて投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

Table with 4 columns: 系統, 副作用, 1~10%未満, 0.1~1%未満, 0.1%未満, 頻度不明^{注2)}. Lists various side effects such as bleeding, liver enzyme elevation, and thrombocytopenia.

注1)頻度は非弁脈症性心房細動患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験2試験の成績を合算している。注2)主に、非弁脈症性心房細動以外の患者(下肢整形外科大手術施行後の患者等)を対象とした臨床試験における報告及び発症報告等に基づき副作用であるため頻度不明

4. 副作用

国内データ：非弁脈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%)、尿中血陰性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：非弁脈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711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%)、瘰癧出血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^{注1)} 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(1.03%)、上部消化管出血(0.25%)、メラナ(0.68%)、下部消化管出血(0.23%)、急性胃腸炎(0.19%)、コンバ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を行い、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、昏不、呼吸困難、浮腫、頭痛、浮動性めまい、貧血、力感があらわれることがある。一部の例では貧血の結果として胸痛又はめまい、症状の心電図変化があらわれている。

2)肝機能障害：黄疸(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分にこに行い、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。

資料請求先 バイエル薬品株式会社 大阪府北区梅田2-4-9 〒530-0001 http://www.bayer.co.jp/byl



詳細は、製品添付文書をご参照ください。 警告・禁忌を含む使用上の注意の改訂には十分ご留意ください。 2012年4月作成

PRESENTATION

心原性塞栓症発症抑制戦略における新しい選択肢リバーロキサバンの臨床的有用性

村川裕二氏
帝京大学医学部附属蒲田病院第四内科教授



従来の抗凝固療法の“unmet medical needs”の解決に貢献する新規経口抗凝固薬

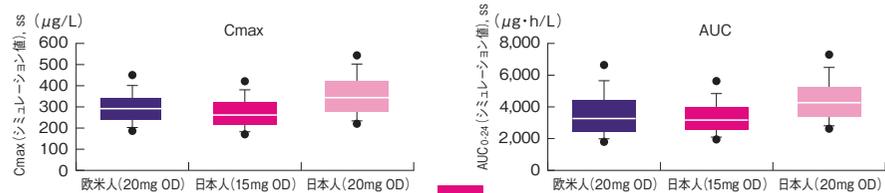
日本の代表的な疫学調査である久山町研究では、ラクナ梗塞やアテローム血栓性脳梗塞に比して心原性脳塞栓症は最も予後が悪く、40年の調査の間でほとんど生存率の改善が得られていないことが示されている。AFは心原性脳塞栓症の主要なリスク因子であり、これまで、AF患者の心原性脳塞栓症の発症抑制にはワルファリン療法が標準とされてきた。そのメタ解析では、ワルファリンはプラセボに比べ相対的に脳卒中発症リスクを64%低下させることが明らかになっている。わが国の『心房細動治療(薬物)ガイドライン(2008年改訂版)』では、ワルファリン療法におけるプロトンピン時間国際標準比(PT-

INR)目標域を、70歳未満では2.0~3.0、70歳以上では1.6~2.6としているが、J-NHOAF研究からは、PT-INRが目標値範囲内にあった患者の割合は70歳未満で約50%、70歳以上で約70%程度と報告されており、その管理は必ずしも十分とは言えない状況である。この背景には、ワルファリンの抗凝固作用がビタミンKを含む食物や併用薬剤との相互作用の影響を受けやすく、定期的なPT-INR測定とそれに伴う用量調整を必要とすることや、抗凝固作用の発現/消失に時間を要するなど、臨床使用におけるさまざまな課題が影響していると考えられ、これらの点を解決しうる新たな抗凝固薬の登場が望まれてきた。

J-NHOAF: Japanese National Hospital Organization, Atrial Fibrillation Research

図1 国内外の臨床試験成績からの薬物動態シミュレーション

国内第II相試験と、急性症候性深部静脈血栓症患者を対象とした国外第II相試験から得られたデータから、薬物動態シミュレーションにより比較



さらに、国内のワルファリン療法の目標PT-INRが国外の目標値よりも低いことを考慮し、

日本人での標準投与量を15mgに設定*

Cmax: 最高血中濃度 ss: 定常状態
OD: 1日1回投与 AUC: 血中濃度曲線下面積
PT-INR: プロトンピン時間国際標準比

*クレアチニンクリアランス値が30~49mL/分の患者には10mg

(申請時評価資料)

日本人向けの用量設定で実施された二重盲検試験 J-ROCKET AF

近年、新たな機序を有する抗凝固薬として、第Xa因子阻害剤が登場した。J-ROCKET AFは、日本人非弁膜症性AF患者1,280例を対象に、その1つであるリバーロキサバン(商品名:イグザレルト®錠)の有用性を評価した二重盲検試験である。安全性に関してワルファリンに対する非劣性を検証すること、また、海外で実施されたROCKET AFの外挿可能性を評価することを目的に実施された。J-ROCKET AFの試

J-ROCKET AF: Japanese Rivaroxaban Once daily oral direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation

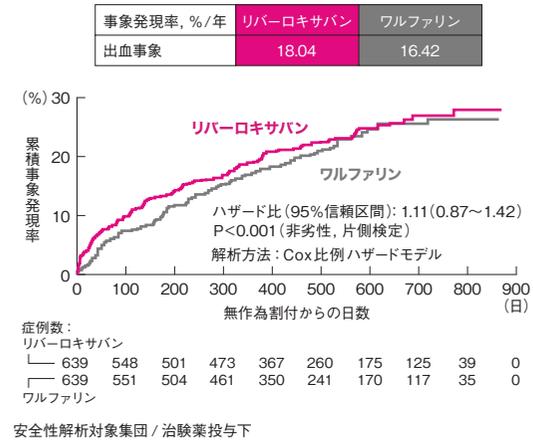
ROCKET AF: Rivaroxaban Once daily oral direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation

験デザインは基本的にROCKET AFと同じながら、薬物動態シミュレーションの結果をもとに、リバーロキサバンの用量を1日1回15mg投与(ROCKET AFでは20mg)と、日本人向けに設定している点が大きな特徴である(図1)。なお、クレアチニンクリアランス(CLcr)30~49mL/分の腎機能低下患者では1日1回10mgとした。一方、ワルファリン群の目標PT-INRは、『心房細動治療(薬物)ガイドライン』に従い、70歳未満で2.0~3.0、70歳以上は1.6~2.6とした。

各群に無作為に割り付けられたのはそれぞれ640例であり、平均年齢は71歳、ワルファリン既治療患者は90%、約2割がCLcr 30~49mL/分の患者であり、対象患者の背景因子はROCKET AFとはほぼ同様であった。

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」の発現率は両群間で差はなく、リバーロキサバンの非劣性が示された(P<0.001)(図2)。臓器別の重大な出血事象では、「頭蓋内出血」はリバーロキサバン群

図2 J-ROCKET AFにおける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)



安全性解析対象集団 / 治験薬投与下

(申請時評価資料)

表1 J-ROCKET AFにおける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

(申請時評価資料)

J-ROCKET AF 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か月間観察(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: プロトンピン時間国際標準比

で5例、ワルファリン群で10例に見られ、「消化管出血」のうち「上部消化管出血」は、リバーロキサバン群6例、ワルファリン群12例、「下部消化管出血」はリバーロキサバン群1例、ワルファリン群3例という結果であった(表1)。一方、重篤な有害事象、服薬中止に至る有害事象、肝障害はいずれも同程度であった。

また、有効性を検討するための十分な例数を有していないものの、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、リバーロキサバン群で51%の減少を示した[ハザード比(HR): 0.49, 95%信頼区間(CI): 0.24~1.00](図3)。その内訳は、リバーロキサバン群では脳卒中リスクが減少し(HR: 0.46, 95%CI: 0.22~0.98)、特に虚血性脳卒中のリスクは60%減少した(HR: 0.40, 95%CI: 0.17~0.96)(表2)。

以上のように、日本人向けに用量設定されたJ-ROCKET AFでは、欧米人で実施されたROCKET AFと同様の結果が得

られたことになる。今後、リバーロキサバンが日本人AF患者における心房性脳塞栓症抑制戦略に大きな影響を与えるものと期待される。

図3 J-ROCKET AFにおける有効性主要評価項目

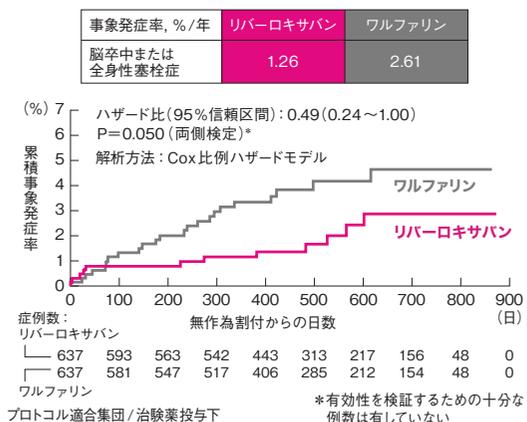


表2 J-ROCKET AFにおける有効性評価項目の詳細

	事象発症例数(%/年)		ハザード比(95%信頼区間)
	リバーロキサバン(N=637)	ワルファリン(N=637)	
有効性主要評価項目(脳卒中, 全身性塞栓症)	11(1.26)	22(2.61)	0.49(0.24~1.00)
有効性副次的評価項目1(脳卒中, 全身性塞栓症, 心血管死)	16(1.83)	24(2.85)	0.65(0.34~1.22)
有効性副次的評価項目2(脳卒中, 全身性塞栓症, 心筋梗塞, 心血管死)	19(2.18)	25(2.97)	0.74(0.41~1.34)
脳卒中	10(1.15)	21(2.49)	0.46(0.22~0.98)
出血性脳卒中	3(0.34)	4(0.47)	0.73(0.16~3.25)
虚血性脳卒中(脳梗塞)	7(0.80)	17(2.02)	0.40(0.17~0.96)
全身性塞栓症	1(0.11)	1(0.12)	0.99(0.06~15.85)
心筋梗塞	3(0.34)	1(0.12)	2.93(0.30~28.16)
心血管死	6(0.69)	2(0.24)	2.97(0.60~14.70)
重篤な後遺障害の原因となる脳卒中(mRS:3~5)	5(0.57)	10(1.19)	0.48(0.16~1.40)
全死亡	7(0.80)	5(0.59)	1.37(0.43~4.31)

プロトコル適合集団/試験薬投与下
mRS: modified rankin scale

有効性を検証するための十分な例数は有していない
解析方法: Cox比例ハザードモデル

(申請時評価資料)

J-ROCKET AF 対象: 日本人の非弁膜性心房細動患者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か月間観察(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

DISCUSSION

1日1回1錠のリバーロキサバン その臨床へのインパクト



従来の抗凝固療法の “unmet medical needs”と その解決策

塚原 リバーロキサバンのような新規抗凝固薬は、ワルファリンにおけるさまざまな課題の解決のために開発されてきました。

吉岡 ワルファリンは併用薬剤との相互作用により抗凝固作用が変動しやすいため、PT-INRがなかなか安定しない方も少なくありません。PT-INRが低ければ心房性脳塞栓症のリスクが高まり、逆に高くなりすぎると出血リスクが増大するので、そのコントロールに悩まされる場合もあります。

山本 実際、心房性脳塞栓症を起こして来院されたAF患者さんのうち、半分以上はワルファリンが処方されておらず、アスピリンの処方が2~3割に見られます。また、ワルファリン処方患者さんは約20%おられましたが、大半がPT-INR1.6以下でコントロール不良と判断されました。

赤尾 AF患者の背景因子や治療実態を把握することを目的に、京都市伏見区においてAF患者の登録研究を行っています。それによると、参加症例2,819例の平均年齢は74.4歳で、平均CHADS₂スコアは2.16と予想以上に高い値でした。全体でのワルファリン処方率は52.3%、アスピリン処方率は27.7%でした。

塚原 そのような状況の中で、望まれる抗凝固薬とはどういったものになりますか。

赤尾 まずは、心房性脳塞栓症の発症抑制作用と出血リスクとのバランスが取れていることです。また、抗凝固作用が食物や併用薬剤との相互作用の影響を受けにくいことが理想的で、服薬アドヒアランスの面からは1日1回投与が望ましいと思います。

なお、抗凝固作用の発現/消失が速やかであることも挙げられますが、これについては、飲み忘れた

場合、塞栓症リスクの増大にもつながりますので注意が必要でしょう。

実臨床使用における リバーロキサバンの位置付け

塚原 では、先ほどご紹介のあったJ-ROCKET AFの結果も踏まえ、リバーロキサバンの臨床的な位置付けについてどうお考えでしょうか。

山本 J-ROCKET AFにおける頭蓋内出血の発現例数は、リバーロキサバン群で5例、ワルファリン群で10例であったことと、虚血性脳卒中の発症リスクがワルファリンに比し減少していたことは評価できると思います。

一方、CHADS₂スコアが0~1点の低リスク患者は対象となっていないので、今後、更にエビデンスと臨床経験を積み重ねていくことが重要だと思います。

村川 確かにJ-ROCKET AFはCHADS₂スコアが2点以上の高リスク患者を対象にしていますが、私は低リスクの患者さんにもリバーロキサバンの有用性は期待できるだろうと考えています。

和田 私はJ-ROCKET AFに参加していましたが、当初は凝固能検査が不要であることがむしろ不安でした。薬効の確認が難しいということになるので、実際この試験では良好な結果が得られたので、考え方を変えなければいけないかもしれません。われわれ循環器内科医が診ている患者さんには、AF以外に心筋症など心臓疾患を持ち、良好にワルファリンのコントロールがなされていても、複数回の脳梗塞再発を経験された方もいらっしゃいます。そのような方も今回試験に参加されリバーロキサバン群に割り付けられましたが、超ハイリスクながら良好な経過が得られました。

AF患者の一次・二次予防における医療連携の現状と問題点

塚原 AF患者における心原性脳塞栓症の発症を抑制するには、院内・院外の協体制度が重要だと思いますが、これについてはどのように進めておられますか。

和田 AF患者さんは高血圧や糖尿病、その他の何らかの疾患を合併している場合が多いので、抗凝固療法のみでなく包括的な管理を要します。その点では、循環器内科医の役割は大きく、また、二次予防の場合には神経内科の先生方との連携を密にする必要があると考えています。

吉岡 循環器内科を受診されていたAF患者さんが心原性脳塞栓症を発症し、われわれ神経内科を受診される場合もありますが、一方で、まったくの初発発症で治療を受けていなかった患者さんも少なくありません。

赤尾 AF患者数は多いので、すべての患者さんをわれわれ大病院の専門医が診察することはできません。やはり地域のかかりつけの先生方との医療連携をうまく進めることが重要になってくると思います。実は、先ほどご紹介した伏見地区にお

ける登録研究では、かかりつけの先生方が診察されている患者さんのCHADS₂スコアの方が、われわれ専門医が診察している患者さんよりも高いとの結果でした。寝たきりの方や高齢で通院が難しい方など、重症あるいは高リスクの患者さんをかかりつけの先生方が診察されており、逆に、本来そのような患者さんを診察すべきわれわれ専門医が、比較的若く軽症な患者さんを診ているという逆転現象が起きています。この点は、今後の地域医療連携の課題として是正していきたいと考えています。

山本 二次予防の場合、われわれ専門医が抗凝固療法を導入し、そ

の治療方針を継続いただける地域のかかりつけの先生方にお返しすることが一般的です。これまで、ワルファリン療法の場合、受け入れを躊躇される場合もありましたが、リバーロキサパンが臨床使用できるようになりましたので、医療連携の活性化に貢献するものと期待しています。

塚原 そのためにも、どのような患者さんをかかりつけの先生方に管理していただくべきか、あるいは病院に紹介いただくべきかなどについて、今後、判断しやすい明確な基準を作成しなくてはなりませんね。

赤尾 CHADS₂スコアは簡便なリスク評価法ですが、例えば心不全の有無の判断は非専門医の先生にとって難しい時もあると思います。そこで、まずは専門医が抗凝固療法などの方針を決め、かかりつけの先生方に紹介し継続管理をいただく。その後1年に1回くらいはわれわれ専門医がチェックするというシステムを構築できればよいのではないかと思います。新規抗凝固薬であるリバーロキサパンも必ず出血リスクを伴いますので、慎重に使うことが重要です。

塚原 リバーロキサパンの登場をきっかけに、AF患者における医療連携がより良い方向に進むことを期待したいと思います。

本日はどうもありがとうございました。

イグザレルト® (リバーロキサパン) を使用にあたって 特にご留意いただきたい点

- ◆ 必ずクレアチニンクリアランスを算出いただき、投与可否、投与量をご判断ください
- ◆ アスピリン等の抗血小板剤との併用については、慎重にご判断ください
- ◆ 以下の患者さんには投与しないでください
 - 【禁忌】(一部抜粋)
 - 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
 - 腎不全(クレアチニンクリアランス15mL/分未満)の患者
 - HIVプロテアーゼ阻害剤又はアゾール系抗真菌剤の経口又は注射剤を投与中の患者
- ◆ 出血の予防法と出血時の対処を患者さんにご指導ください
- ◆ 必ず1日1回1錠、毎日服用いただくようご指導ください

バイエル薬品株式会社

本特別企画はバイエル薬品株式会社の提供です

選択的直接作用型第Xa因子阻害剤

薬価基準収載

処方せん医薬品[※]

イグザレルト®錠 10mg 15mg

注)注意—医師等の処方せんにより使用すること

販売名	イグザレルト®錠10mg/イグザレルト®錠15mg	日本標準品分類番号	873339																								
一般名	リバーロキサパン	承認年月日	10mg, 15mg : 2012年1月18日																								
貯法	室温保存	承認番号	10mg : 22400AMX0042000 15mg : 22400AMX0041000																								
使用期限	外箱に表示の使用期限内に使用すること	薬価収載	10mg, 15mg : 2012年4月																								
国際誕生	2008年9月	販売開始	10mg, 15mg : 2012年4月																								
製造販売元	バイエル薬品株式会社	国際誕生	2008年9月																								
効能・効果	非弁脈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パンとして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10mg/1日1回に減量する。 用法・用量に関する使用上の注意 (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																								
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(顕性内出血、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、アクザナビル、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) 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 (9) 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。】	組成・性状	<table border="1"> <tr> <td>販売名</td> <td>イグザレルト錠 10mg</td> <td>イグザレルト錠 15mg</td> </tr> <tr> <td>成分含量</td> <td>1錠中、リバーロキサパン10mg含有</td> <td>1錠中、リバーロキサパン15mg含有</td> </tr> <tr> <td>添加物</td> <td>結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロプロキシ、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、三酸化鉄、マクロゴール4000、酸化チタン</td> <td></td> </tr> <tr> <td>色・剤型</td> <td>淡赤色のフィルムコーティング錠</td> <td>赤色のフィルムコーティング錠</td> </tr> <tr> <td>外形(識別コード)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>直径(mm)</td> <td>6</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>厚さ(mm)</td> <td>2.8</td> <td>2.8</td> </tr> <tr> <td>重さ(mg)</td> <td>87.5</td> <td>87.5</td> </tr> </table>	販売名	イグザレルト錠 10mg	イグザレルト錠 15mg	成分含量	1錠中、リバーロキサパン10mg含有	1錠中、リバーロキサパン15mg含有	添加物	結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロプロキシ、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、三酸化鉄、マクロゴール4000、酸化チタン		色・剤型	淡赤色のフィルムコーティング錠	赤色のフィルムコーティング錠	外形(識別コード)			直径(mm)	6	6	厚さ(mm)	2.8	2.8	重さ(mg)	87.5	87.5
販売名	イグザレルト錠 10mg	イグザレルト錠 15mg																									
成分含量	1錠中、リバーロキサパン10mg含有	1錠中、リバーロキサパン15mg含有																									
添加物	結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロプロキシ、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、三酸化鉄、マクロゴール4000、酸化チタン																										
色・剤型	淡赤色のフィルムコーティング錠	赤色のフィルムコーティング錠																									
外形(識別コード)																											
直径(mm)	6	6																									
厚さ(mm)	2.8	2.8																									
重さ(mg)	87.5	87.5																									

■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、活動性の潰瘍性消化管障害、血管性網膜症、もしくは顕性内出血発症後目の視力低下、脊髄内又は脳内に血管異常のある患者、脊髄や眼の手術後目の視力低下、気管支拡張症又は肺出血の既往のある患者[出血の危険性が增大する。]
- (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增大することがある。】

2. 重要な基本的注意

- (1) プロトロンビウム時間国際標準比(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) リバーロキサパンから本剤に切り替える必要がある場合は、ワ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、次回以降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) 本剤からワ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、ワ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はワルファリンの抗凝固作用を正確に反映しない。
- (3) 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、次回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。
- (4) 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いと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。
- (5) 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ため、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
- (6) 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。
- (7) 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。
- (8) 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回分の服用せず、次の服用まで24時間以上空けるよう、患者に指導すること。

- (9) 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。】

3. 相互作用

本剤は主としてナトリウムP450 3A4及び2J2(CYP3A4及びCYP2J2)により代謝される。また、本剤はP-糖蛋白及び乳糖耐性蛋白(BCRP)の基質である。【薬物動態】の項参照