日本標準商品分類番号 873339

イグザレルト適正使用ガイド

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

選択的直接作用型第Xa因子阻害剤

イグザレルト®錠・OD錠・細粒分包 10mg 15mg

Xarelto®（リバーロキサバン）

処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

薬価基準収載

（イグザレルト錠・イグザレルト細粒分包・イグザレルトOD錠の10mg/15mg電子添文より成人に関する記載を抜粋）

1. 警告

〈効能共通〉

1.1 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いないため、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。[2.2、8.1-8.3、8.5、9.1.1、11.1.1参照]

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

1.2 成人の深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期3週間の15mg1日2回投与時においては、特に出血の危険性が高まる可能性を考慮するとともに、患者の出血リスクに十分配慮し、特に、腎障害、高齢又は低体重の患者では出血の危険性が増大するおそれがあること、また、抗血小板剤を併用する患者では出血傾向が増大するおそれがあることから、これらの患者については治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ本剤を投与すること。

1.3 脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等との併用により、穿刺部位に血腫が生じ、神経の圧迫による麻痺があらわれるおそれがある。硬膜外カテーテル留置中、若しくは脊椎・硬膜外麻酔又は腰椎穿刺後日の浅い場合は、本剤の投与を控えること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

〈効能共通〉

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 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。][1.1、11.1.1参照]

2.3 凝固障害を伴う肝疾患の患者[9.3.1参照]

2.4 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[9.3.2、16.6.2参照]

2.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

2.6 リトナビルを含有する製剤、ダルナビル、ホスアンプレナビルを投与中の患者[10.1、16.7.1参照]

2.7 コビシスタットを含有する製剤を投与中の患者[10.1参照]

2.8 イトラコナゾール、ポサコナゾール、ボリコナゾール、ミコナゾール、ケトコナゾールの経口又は注射剤を投与中の患者[10.1、16.7.2参照]

2.9 エンシトレルビルを投与中の患者[10.1参照]

2.10 ロナファルニブを投与中の患者[10.1参照]

2.11 急性細菌性心内膜炎の患者[血栓はく離に伴う血栓塞栓様症状を呈するおそれがある。]

〈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〉

2.12 腎不全（クレアチニンクリアランス15mL/min未満）の患者[9.2.1、16.6.1参照]

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

2.13 重度の腎障害（成人ではクレアチニンクリアランス30mL/min未満、小児ではeGFR 30mL/min/1.73m^{2}未満）のある患者[9.2.1、9.2.2、16.6.1参照]

バイエル薬品株式会社

作成年月：2026年4月

イグザレルト適正使用ガイド

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

Contents

1 はじめに(適正使用のお願い) ……3
適正使用に関するお願い(1)(2)
処方時のチェックシート

2 効能又は効果と用法及び用量 ……8

3 副作用 ……9
(1) 出血
(2) 肝機能障害・黄疸
(3) 間質性肺疾患(頻度不明)
(4) 血小板減少(頻度不明)
(5) 急性腎障害(頻度不明)
(6) その他の副作用

4 本剤の作用機序 ……10

5 投与に際して ……11
(1) 投与前の確認事項
①弁膜症性の確認
②禁忌症例の確認
③血栓塞栓リスクの確認
④出血リスクの確認
⑤クレアチニンクリアランスに基づいた用量選択
(2) 相互作用(併用禁忌及び併用注意の薬剤)の確認
(3) 患者又はその家族への説明
(4) 投与前と投与中の注意事項
(5) 本剤と他の抗凝固剤との切り替えについて
①ワルファリンから本剤への切り替え
②本剤からワルファリンへの切り替え
③注射剤の抗凝固剤(ヘパリン等)から本剤への切り替え
④本剤から注射剤の抗凝固剤への切り替え
⑤本剤以外の直接阻害型経口抗凝固剤から本剤への切り替え
⑥本剤から本剤以外の直接阻害型経口抗凝固剤への切り替え
(6) 飲み忘れ時の対応

6 手術や侵襲的処置を行う場合の対応 ……28

7 出血時の対応 ……30

8 Q&A ……33

9 国内第Ⅲ相試験、国外第Ⅲ相試験の安全性の結果 ……36

10 参考資料 ……37
日本人健康成人男性でのワルファリン中止後のPT-INR値の経過
腎機能評価(投与量早見表)
J-ROCKET AF試験(国内第Ⅲ相試験/非劣性試験)の試験概要
ROCKET AF(国外第Ⅲ相試験/非劣性試験)の試験概要

1 はじめに（適正使用のお願い）

イグザレルトは、選択的かつ直接作用型の血液凝固第Xa因子阻害剤です。
イグザレルト®10mg/15mg（以下、本剤）は、成人に対して、2012年1月に「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」の効能又は効果で承認され、2015年9月に「静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制」の効能又は効果が追加されました。

非弁膜症性心房細動における脳卒中予防（SPAF：stroke prevention in atrial fibrillation）領域での臨床試験は、国外で行われた臨床試験に加えて、日本人を対象とした臨床試験を実施し、日本独自の用量について安全性を検証し用量調節ワルファリン療法と非劣性であることを確認しましたが、死亡例を含め重篤な出血事象など副作用の発現が認められました。また、臨床試験の安全性のデータは、限られた症例を対象に厳格に管理された医療環境下で評価されたものであり、市販後の実地医療における使用では、出血性副作用に対するより一層の注意が必要です。

そこで、非弁膜症性心房細動患者の脳卒中予防において、安全性に重点を置いた適正使用の理解と普及を図るために本ガイドを作成しました。最新の電子添文をお読みいただいたうえで、本ガイドを参考にして、本剤を適正にご使用いただきますようお願いします。

●本ガイドで使用する略語一覧

AF	Atrial Fibrillation	心房細動
aPTT	activated Partial Thromboplastin Time	活性化部分トロンボプラスチン時間
DOAC	Direct Oral AntiCoagulant	直接阻害型経口抗凝固剤
DVT/PE	Deep Vein Thrombosis/Pulmonary Embolism	深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate	推算糸球体濾過量
FDP	Fibrin and fibrinogen Degradation Products	フィブリン・フィブリノゲン分解産物
PT	Prothrombin Time	プロトロンビン時間
PT-INR	Prothrombin Time-International Normalized Ratio	プロトロンビン時間国際標準比
SPAF	Stroke Prevention in Atrial Fibrillation	非弁膜症性心房細動における脳卒中予防

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等につきましては、最新の電子添文をご参照ください。

適正使用に関するお願い*（1）

選択的直接作用型第Xa因子阻害剤イグザレルト錠服用中の脳出血と血圧管理について

抗凝固剤である本剤投与中の高血圧症合併例については、出血リスクの軽減のため、十分な血圧管理をお願いいたします。

心房細動患者の多くは高血圧症を合併していることが知られており、抗凝固剤を服用中に血圧管理が不十分な場合は脳出血のリスクが高いことが報告されています。

本剤服用中の高血圧症合併患者において、脳出血を発症し、その後死亡に至った事例が市販直後調査期間に報告されています。これらの症例の中には、血圧の管理が不十分であった点が脳出血発症の一因として考えられる、重症の高血圧症合併例が含まれています。

本剤の電子添文における「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の「9.1.1 出血リスクが高い患者」の項に「コントロールできない重症の高血圧症の患者」を記載し、注意喚起を行っております。出血リスクの軽減のために、十分な血圧管理をお願いいたします。

参考

経口抗血栓剤を服用している脳卒中及び心血管疾患患者における、出血合併症の発症率や重症度について検討した国内の多施設共同研究であるBAT (Bleeding with Antithrombotic Therapy)研究[1]で、抗血栓療法中患者の血圧が低いほど頭蓋内出血発現率が低く（the lower, the better）、頭蓋内出血発現例と非発現例のカットオフ値が130/81mmHgであったことが報告されました。本研究結果は、日本人における抗血栓療法中の至適血圧を考慮するうえで参考となるものであり、本剤投与中も十分な降圧を図ることが望ましいと考えられます。

1）Toyoda K et al.: Stroke 2010; 41: 1440-1444.

*2012年9月に「イグザレルト錠」に関する適正使用のお願いが発出されています。

適正使用に関するお願い*（2）

イグザレルト錠服用中の間質性肺疾患について

本剤服用中の患者において、間質性肺疾患を発症した症例が報告されており、その中には死亡に至った症例も報告されています。

本剤の電子添文における「8. 重要な基本的注意」の項に、「8.7 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。」と記載し、注意喚起を行っております。間質性肺疾患の重症化を防ぐために、上記症状がありましたら、速やかな対応をお願いいたします。また、間質性肺疾患の治療については専門医と相談してください。
（2013年12月時点の推計使用者数は約20万人で、間質性肺炎は13例報告されています。）

＊2014年1月に「イグザレルト錠」に関する適正使用のお願いが発出されています。

本剤を当該適応症患者に処方する際に必ず確認いただきたい項目をまとめたチェックシートです。処方時にご使用ください。

処方時のチェックシート

参考

イグザレルトの投与量の設定根拠について、用法及び用量、用法及び用量に関連する注意等を参照のうえ、確認してください。

適応症のチェック

以下の項目を必ず確認してください

- □ 心電図上、心房細動と診断された
- □ 非弁膜症性心房細動である

禁忌のチェック

以下の項目に1つでも該当する場合は本剤を投与しないでください

- □ 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- □ 出血している患者（頭蓋内出血、消化管出血等）
- □ 凝固障害を伴う肝疾患の患者
- □ 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
- □ 妊婦又は妊娠している可能性のある女性
- □ リトナビルを含有する製剤、ダルナビル、ホスアンプレナビルを投与中の患者
- □ コビシスタットを含有する製剤を投与中の患者
- □ イトラコナゾール、ポサコナゾール、ボリコナゾール、ミコナゾール、ケトコナゾールの経口又は注射剤を投与中の患者
- □ エンシトレルビルを投与中の患者
- □ ロナファルニブを投与中の患者
- □ 急性細菌性心内膜炎（感染性心内膜炎）の患者

〈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〉

- □ 腎不全（クレアチニンクリアランス15mL/min未満）の患者［国内外第Ⅲ相試験において除外されている。］

用法及び用量に関連する注意のチェック

以下の項目を必ず確認してください

- □ 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。
- □ クレアチニンクリアランス15～29mL/minの患者には、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。

慎重に投与する必要がある患者のチェック

以下の患者では出血リスクが高いので、特に注意が必要です

- ☐ 出血リスクが高い患者
  - ☐ 止血障害のある患者（血小板減少症、血小板機能異常等）
  - ☐ 凝固障害のある患者
  - ☐ 先天性又は後天性の出血性素因のある患者
  - ☐ コントロールできない重症の高血圧症の患者
  - ☐ 血管性網膜症の患者
  - ☐ 活動性悪性腫瘍の患者
  - ☐ 活動性の潰瘍性消化管障害の患者、消化管潰瘍発症後の患者
  - ☐ 頭蓋内出血発症後の患者
  - ☐ 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の患者
  - ☐ 気管支拡張症又は肺出血の既往のある患者
- ☐ 低体重の患者（50kg以下）
- ☐ 潰瘍性消化管障害のおそれのある患者
- ☐ 中等度又は重度の腎障害のある患者（クレアチニンクリアランス15～49mL/min）
- ☐ 高齢者（75歳以上）

その他の投与開始時の重要なチェックポイント

- ☐ 特に止血能に対して影響を及ぼす薬剤との併用はないか確認すること
  - ☐ 抗凝固剤
  - ☐ 非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤
  - ☐ 選択的セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤
  - ☐ 抗血小板剤（特に2剤併用中の患者）
  - ☐ 血栓溶解剤
- ☐ 薬物相互作用により本剤の曝露量に影響する薬剤との併用はないかを確認すること
  - ☐ CYP3A4阻害剤（フルコナゾール、ホスフルコナゾール）
  - ☐ CYP3A4及びP-糖タンパク阻害剤（クラリスロマイシン、エリスロマイシン）
  - ☐ CYP3A4誘導剤〔フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、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〕
  - ☐ CYP3A4及びP-糖タンパク誘導剤（リファンピシン）
- ☐ 患者や家族に対する説明は十分か確認すること
  - ☐ 出血リスク
  - ☐ 重大な副作用の早期発見
  - ☐ 合併症や併用剤など出血リスクを増大させる因子の確認

2 効能又は効果と用法及び用量

SPAF

効能又は効果（抜粋）

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

用法及び用量（抜粋）

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。

7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）
7.1 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。[9.2.3、16.6.1、17.1.1参照]
7.2 クレアチニンクリアランス15～29mL/minの患者には、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。[9.2.2、16.6.1参照]

参考

イグザレルトの成人に対する効能又は効果と用法及び用量

DVT/PE

効能又は効果（抜粋）

静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制

5. 効能又は効果に関連する注意（抜粋）
5.1 成人では、ショックや低血圧が遷延するような血行動態が不安定な肺血栓塞栓症患者、若しくは血栓溶解療法又は肺塞栓摘除術が必要な肺血栓塞栓症患者に対する本剤の安全性及び有効性は検討されていないので、これらの患者に対してヘパリンの代替療法として本剤を投与しないこと。
5.3 下大静脈フィルターが留置された患者に対する本剤の安全性及び有効性は検討されていない。

用法及び用量（抜粋）

通常、成人には深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期3週間はリバーロキサバンとして15mgを1日2回食後に経口投与し、その後は15mgを1日1回食後に経口投与する。

1. 警告（抜粋）
1.2 成人の深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期3週間の15mg1日2回投与時においては、特に出血の危険性が高まる可能性を考慮するとともに、患者の出血リスクに十分配慮し、特に、腎障害、高齢又は低体重の患者では出血の危険性が増大するおそれがあること、また、抗血小板剤を併用する患者では出血傾向が増大するおそれがあることから、これらの患者については治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ本剤を投与すること。

PAD（イグザレルト錠2.5mgのみ）

効能又は効果

下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制

用法及び用量

通常、成人にはリバーロキサバンとして2.5mgを1日2回経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）
7.1 アスピリン（81～100mg/日）と併用すること。なお、患者の状態に応じて本剤又はアスピリンの中断等を考慮すること。[10.2参照]
7.2 下肢血行再建術施行後の初期治療において抗血小板剤2剤併用療法が必要な場合は、アスピリンとクロピドグレルを使用すること。クロピドグレルの使用期間は必要最低限にとどめること。[8.4、10.2参照]
7.3 本剤の投与は、下肢血行再建術が成功し、止血が確認できた後、早期に開始すること。[17.1.1参照]

3 副作用

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）が認められました。また、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）が認められました。
なかでも重大な副作用として、出血、肝機能障害・黄疸、間質性肺疾患、血小板減少及び急性腎障害についてご注意ください。

（1）出血*

頭蓋内出血（0.09%）、脳出血（0.06%）、出血性卒中（0.06%）、眼出血（0.23%）、網膜出血（0.08%）、直腸出血（1.25%）、胃腸出血（0.74%）、メレナ（0.53%）、上部消化管出血（0.36%）、下部消化管出血（0.21%）、出血性胃潰瘍（0.14%）、関節内出血（0.16%）、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血（0.01%）、脾破裂に至る脾臓出血（頻度不明）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ます。重篤な出血等の異常が認められた場合は投与を中止してください。
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ります。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ます。

（2）肝機能障害・黄疸*

ALT上昇、AST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、適切な処置を行ってください。

（3）間質性肺疾患（頻度不明）

血痰、肺胞出血を伴う場合もあるので、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してください。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を行ってください。

（4）血小板減少（頻度不明）

血小板減少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には投与を中止し、適切な処置を行ってください。

（5）急性腎障害（頻度不明）

経口抗凝固薬の投与後に急性腎障害があらわれることがあります。経口抗凝固薬投与後の急性腎障害の中には、血尿を認めるもの、腎生検により尿細管内に赤血球円柱を多数認めるものが報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。

（6）その他の副作用

その他の副作用につきましては、電子添文に記載していますので、副作用出現時には必要に応じて投与を中止するなど、適切な処置をお願いします。

*副作用名の用語は、ICH国際医薬品用語集日本語版（MedDRA/J: Medical Dictionary for Regulatory Activities/J）に基づき記載しました。（1）、（2）に記載されている個別の副作用の頻度は非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験、静脈血栓塞栓症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験、小児の静脈血栓塞栓症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験、並びに小児のFontan手術後患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験の結果に基づき算出しています。

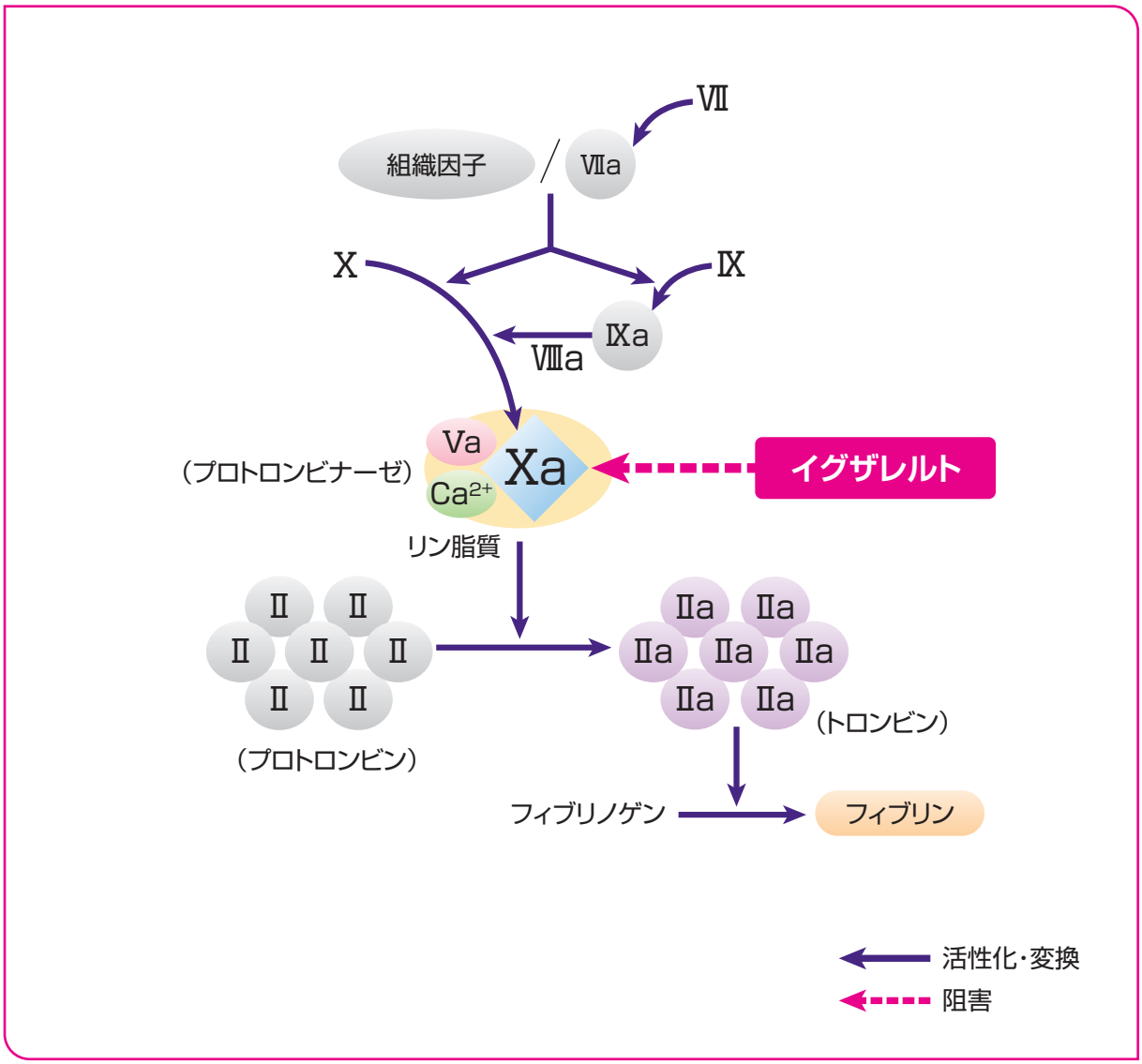
4 本剤の作用機序

血液凝固系は、第Ⅶa因子と組織因子の複合体（古典的な外因系）や第Ⅸ因子（古典的な内因系）の刺激により活性化され、その刺激は第Xa因子で合流し、血栓形成に重要なトロンビンやフィブリンが生成されます。凝固系は増幅反応（カスケード反応）であり、1分子の第Xa因子により約1,000分子のトロンビンが産生されます。また第Xa因子は、血小板などのリン脂質膜上で第Va因子やCaイオンとともにプロトロンビナーゼ複合体（prothrombinase complex）を形成することによりその活性が増幅され、トロンビンの生成速度は約30万倍高まります。

このように第Xa因子は凝固系の中心に位置し、血栓形成に重要な役割を果たしています。

イグザレルトは遊離型第Xa因子だけではなくプロトロンビナーゼ複合体の第Xa因子にも選択的に直接結合し、可逆的に阻害することで効率的にトロンビンやフィブリンの産生を阻害し血栓塞栓症を抑制することができます。

■ 作用機序



5 投与に際して

投与対象患者及び投与量の選択に際しては、血栓塞栓リスクと出血リスクを確認のうえ、肝機能と腎機能（クレアチニンクリアランス）を必ず評価してください。また、投与開始後も定期的に、体重、血清クレアチニン値を測定し、クレアチニンクリアランスを評価するとともに、肝機能の評価も行ってください。また、出血の徴候をとらえるために血液検査（赤血球数、ヘモグロビン、血小板数）や便潜血検査なども定期的に行ってください。

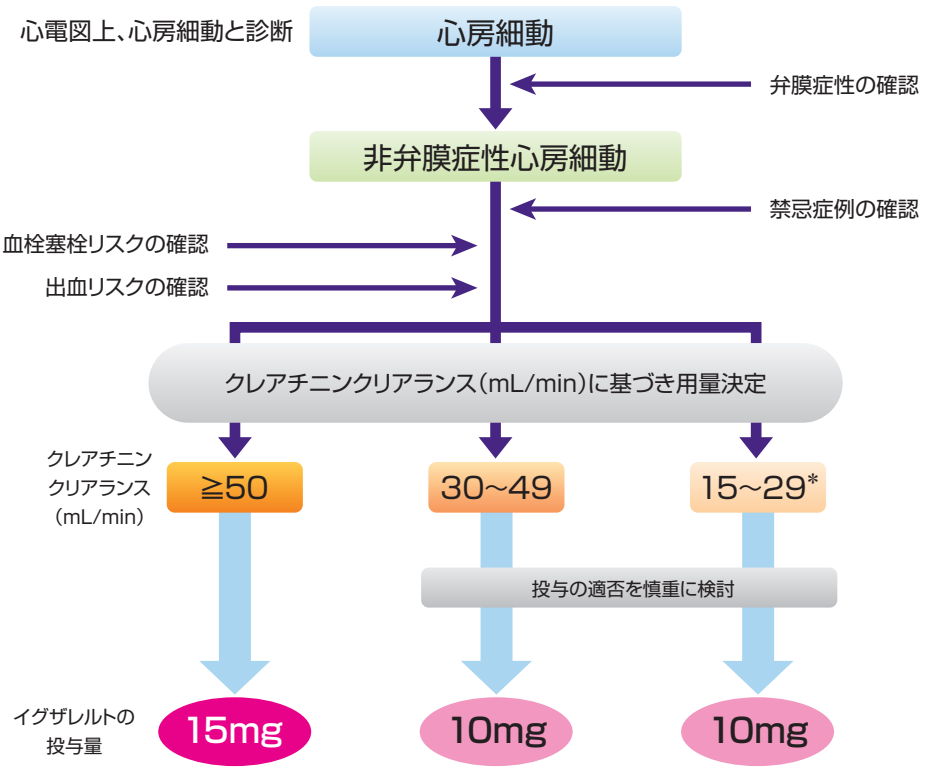
1. 警告（抜粋）

〈効能共通〉

1.1 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いないため、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。[2.2、8.1-8.3、8.5、9.1.1、11.1.1参照]

(1) 投与前の確認事項

■ 本剤投与フローチャート



投与中の腎機能・肝機能の変動、ヘモグロビン、血小板数の推移に注意すること。

*国内外第Ⅲ相試験において、クレアチニンクリアランス15~29mL/minの患者は除外されています。

① 弁膜症性の確認

本剤は「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」の効能又は効果で承認を得ています。『2020年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン』では、「僧帽弁狭窄症及び機械弁置換術後以外は、すべて非弁膜症性心房細動として差し支えない。」と記載されています。

② 禁忌症例の確認

以下の患者には投与しないでください。

（イグザレルト錠・イグザレルト細粒分包・イグザレルトOD錠の10mg/15mg電子添文より成人に関する記載を抜粋）

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

〈効能共通〉

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 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。］［1.1、11.1.1参照］
2.3 凝固障害を伴う肝疾患の患者［9.3.1参照］
2.4 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［9.3.2、16.6.2参照］
2.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］
2.6 リトナビルを含有する製剤、ダルナビル、ホスアンプレナビルを投与中の患者［10.1、16.7.1参照］
2.7 コビシスタットを含有する製剤を投与中の患者［10.1参照］
2.8 イトラコナゾール、ポサコナゾール、ボリコナゾール、ミコナゾール、ケトコナゾールの経口又は注射剤を投与中の患者［10.1、16.7.2参照］
2.9 エンシトレルビルを投与中の患者［10.1参照］
2.10 ロナファルニブを投与中の患者［10.1参照］
2.11 急性細菌性心内膜炎の患者［血栓はく離に伴う血栓塞栓様症状を呈するおそれがある。］

〈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〉

2.12 腎不全（クレアチニンクリアランス15mL/min未満）の患者［9.2.1、16.6.1参照］

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

2.13 重度の腎障害（成人ではクレアチニンクリアランス30mL/min未満、小児ではeGFR 30mL/min/1.73m^{2}未満）のある患者［9.2.1、9.2.2、16.6.1参照］

留意点

経口剤のイトラコナゾールは足白癬や爪白癬などの治療薬として頻用されるため、他院の外来で処方される可能性も考えられます。本剤とは併用禁忌であるため患者に確認するなど注意する必要があります。

参 考

肝機能の評価の指標には、肝硬変のステージ分類であるChild-Pugh分類を使用してください。Child-Pugh分類B又はCに相当する患者では本剤は禁忌です。

■ Child-Pugh分類

評点	1点	2点	3点
脳症	ない	軽度	ときどき昏睡
腹水	ない	少量	中等量
血清ビリルビン濃度(mg/dL)	2.0未満	2.0−3.0	3.0超
血清アルブミン(g/dL)	3.5超	2.8−3.5	2.8未満
プロトロンビン活性値(%)	70超	40−70	40未満

総スコア	クラス	重症度
5〜6	A	軽度
7〜9	B	中等度
10〜15	C	重度

Pugh RN et al.: Br J Surg 1973; 60: 646-649. より改変

③ 血栓塞栓リスクの確認

本剤は「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」の効能又は効果で承認を得ています。症例ごとの血栓塞栓症のリスク因子を考慮したうえで、抗凝固療法の適応の有無をご判断ください。

参 考

『2024年JCS/JHRS ガイドライン フォーカスアップデート版 不整脈治療』では、日本人の心房細動の血栓塞栓症のリスク評価にはCHADS$_2$スコア(心不全:1点、高血圧(治療中も含む):1点、年齢(75歳以上):1点、糖尿病:1点、脳卒中/TIAの既往:2点)を用いるとされています。

■ CHADS$_2$スコア

頭文字	危険因子		点数
C	Congestive heart failure	心不全	1
H	Hypertension	高血圧(治療中も含む)	1
A	Age	年齢(75歳以上)	1
D	Diabetes mellitus	糖尿病	1
S_2	Stroke/TIA	脳卒中/TIAの既往	2

最大スコア:6

Gage BF et al.: JAMA 2001; 285: 2864-2870.より作表

④ 出血リスクの確認

以下の患者には慎重に投与をしていただくようお願いします。また本剤の投与にあたっては、血清クレアチニン、体重、年齢からクレアチニンクリアランスを算出したうえで、投与の可否を決定してください。投与中には出血の徴候に注意して慎重に経過観察をお願いします。

1）出血リスクが高い患者

凝固障害のある患者、止血障害のある患者、先天性又は後天性の出血性素因のある患者、コントロールできない重症の高血圧症の患者、血管性網膜症の患者、活動性悪性腫瘍の患者、活動性の潰瘍性消化管障害の患者、消化管潰瘍発症後の患者、頭蓋内出血発症後の患者、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の患者、気管支拡張症又は肺出血の既往のある患者

2）低体重の患者（50kg以下）

3）潰瘍性消化管障害のおそれのある患者

4）腎障害のある患者（クレアチニンクリアランス15～49mL/min）

5）高齢者（75歳以上）

6）抗血小板剤、特に抗血小板剤2剤併用の有無（20ページ参照）

抗血小板剤2剤との併用時には、出血リスクが特に増大するおそれがあるため、本剤との併用についてはさらに慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、これらの薬剤と併用してください。

7）非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤、抗血栓療法を併用している患者［相互作用の項（18～20ページ）参照］

参考

国内第Ⅲ相試験（試験概要については、40ページ参照）

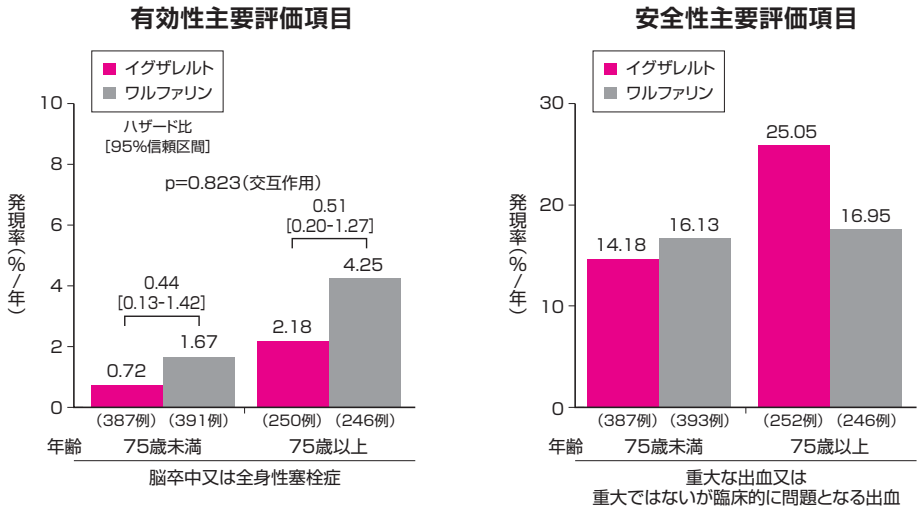
日本人の非弁膜症性心房細動患者1,280例を対象としてイグザレルト15mg（クレアチニンクリアランス30～49mL/minの患者には10mg）を1日1回投与し、PT-INRによって用量調節されたワルファリンに対し、安全性主要評価項目（重大な出血又は重大ではないが臨床的に問題となる出血）について非劣性を検証し（安全性解析対象集団/治験薬投与下、非劣性マージン：2.0）、有効性主要評価項目（脳卒中又は全身性塞栓症）についても評価しました（プロトコール適合集団/治験薬投与下）。事前に計画されたサブグループ解析として、年齢、腎機能、体重などのリスク因子別に解析を行いました。

主解析結果：安全性主要評価項目（重大な出血又は重大ではないが臨床的に問題となる出血）の発現率は、イグザレルト群18.04%/年、ワルファリン群16.42%/年であり、イグザレルトのワルファリンに対する非劣性が検証された（ハザード比1.11［95%信頼区間：0.87-1.42］、非劣性マージン2.0、p<0.001）。

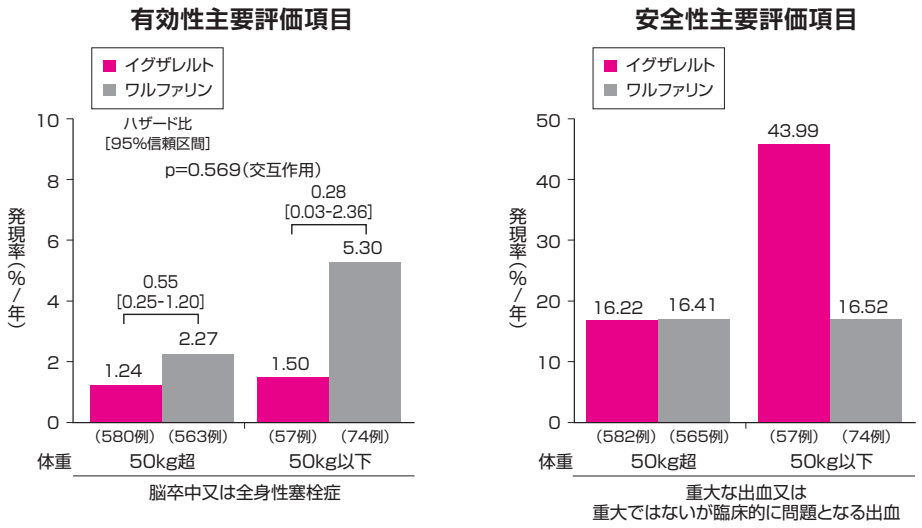
有効性主要評価項目（脳卒中又は全身性塞栓症）の発現率は、イグザレルト群1.26%/年、ワルファリン群2.61%/年であった（ハザード比0.49［95%信頼区間：0.24-1.00］、p=0.050）。

■ 国内第Ⅲ相試験における部分集団別の有効性主要評価項目及び安全性主要評価項目（試験概要については、40ページ参照）

年齢



体重



国内第Ⅲ相試験における安全性評価項目の定義

	定　義
重大な出血（ISTH基準）	安全性解析対象集団/治験薬投与下（治験薬投与終了後2日目まで）において発現した以下の出血事象 ●2g/dL以上のヘモグロビン量の低下を伴う出血 ●2単位以上の輸血（濃厚赤血球又は全血）が必要な出血 ●重要な臓器における出血 ●死因となった出血
重大ではないが臨床的に問題となる出血	安全性解析対象集団/治験薬投与下（治験薬投与終了後2日目まで）において発現した以下に該当する臨床的に明らかな出血事象 「重大な出血」の定義を満たさないが、医学的な介入、規定外の来院又は電話による問診や治験薬の投与中止（中断）を必要とする、痛みなどの不快な症状を伴う、あるいは日常生活に支障を来す明らかな出血事象

発現率（%/年）は、患者100人当たりの1年間にイベントが発現する患者数を示し、以下の式により計算した。
発現率（%/年）＝（イベントを発現した被験者数/各被験者の全観察日数の合計）×100×365.25

解析方法：Cox比例ハザードモデル（共変量：投与群）　　承認時評価資料より改変

9. 特定の背景を有する患者に関する注意（抜粋）
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.2 低体重の患者
出血の危険性が増大することがある。
9.8 高齢者
一般に腎機能などの生理機能が低下している。なお、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75歳以上の患者では75歳未満の患者と比較し、重大な出血及び重大ではないが臨床的に問題となる出血の発現率が高かった。

参 考

心房細動患者における出血性合併症のリスク評価としてHAS-BLEDスコアを用いることが『2020年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン』で推奨されています。

■ HAS-BLEDスコア

頭文字	危険因子		点数
H	Hypertension	高血圧(収縮期血圧＞160mmHg)	1
A	Abnormal renal and liver function(1 point each)	腎機能障害・肝機能障害(各1点)*1	1 or 2
S	Stroke	脳卒中	1
B	Bleeding	出血*2	1
L	Labile INRs	不安定な国際標準比(INR)*3	1
E	Elderly(＞65 y)	高齢者(＞65歳)	1
D	Drugs or alcohol (1 point each)	薬剤, アルコール(各1点)*4	1 or 2

*1:腎機能障害(慢性透析, 腎移植, 血清クレアチニン200μmol/L[2.26mg/dL]), 肝機能障害(慢性肝障害[肝硬変など]または検査値異常[ビリルビン値＞正常上限×2倍, AST/ALT/ALP＞正常上限×3倍)
*2:出血歴, 出血傾向(出血素因, 貧血など)
*3:不安定なINR, 高値またはINR至適範囲内時間(TTR)＜60%
*4:抗血小板剤, 消炎鎮痛剤の併用, アルコール依存症
最大スコア:9

日本循環器学会/日本不整脈心電学会. 2020年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン.
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/01/JCS2020_Ono.pdf(2026年4月閲覧)
Pisters R et al.: Chest 2010; 138: 1093-1100.より
Reprinted from Chest, Copyright (2010) American College of Chest Physicians, with permission from Elsevier.
https://www.sciencedirect.com/journal/chest

留意点

脊椎・硬膜外カテーテルを留置している患者には、本剤を投与しないでください。(脊椎血腫や硬膜外血腫の危険性が増大し、出血リスクが高まります。)

⑤ クレアチニンクリアランスに基づいた用量選択

通常、成人にはリバーロキサバンとして15mgを1日1回食後に経口投与してください。なお、腎障害のある患者に対しては、クレアチニンクリアランスに応じて10mg 1日1回に減量してください。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)
〈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〉
7.1 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。[9.2.3、16.6.1、17.1.1参照]
7.2 クレアチニンクリアランス15～29mL/minの患者には、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。[9.2.2、16.6.1参照]

用量選択に関してのお願い

必ずクレアチニンクリアランスを評価したうえで、用量を選択してください。
(血清クレアチニン値、体重、年齢からCockcroft-Gault推定式を用いてクレアチニンクリアランスを算出してください。)

本剤の投与を開始後も定期的に血清クレアチニン値、体重を測定し、クレアチニンクリアランスを算出してください。
クレアチニンクリアランスの値に基づき用量の減量又は本剤の中止、他剤への変更を考慮してください。

*クレアチニンクリアランスの算出式については、次ページ参照
*投与量早見表については、38～39ページ参照

参考

eGFR推算式には体重の要素が入っておらず、低体重の患者などではeGFRとクレアチニンクリアランスは相関しなくなります。したがって、本剤の用量選択にeGFRを用いることは勧められません。必ず年齢、体重、血清クレアチニン値からCockcroft-Gault推定式を用いて、クレアチニンクリアランスを算出し、本剤の用量を決定します。

国内外の第Ⅲ相試験では、クレアチニンクリアランス15～29mL/minの重度腎障害被験者は除外されましたが、臨床薬理試験（参考）において、クレアチニンクリアランス30～49mL/minの中等度腎障害被験者と比較して、クレアチニンクリアランス15～29mL/minの重度腎障害被験者の本剤の薬物動態、薬力学的効果の差は小さく、また国内外の第Ⅲ相試験において試験中にクレアチニンクリアランス30mL/min未満に低下した被験者で出血が増加することは示されませんでした[1)2)]。腎機能障害患者では、出血リスクが高いことが知られていますが[3)]、一方で血栓塞栓症の発症リスクが高いことも報告されています[4)]。したがって、腎機能障害患者に本剤を投与する場合には、抗凝固療法の有益性と出血リスクの両方を症例ごとに評価することが重要と考えられます。つまり、クレアチニンクリアランスが15～29mL/minであっても本剤を必要とする患者が存在すると考えられるため、一概に「禁忌」としていません。本剤投与の適否を慎重に検討してください。ただし、国内外第Ⅲ相試験においてこれらの患者は除外されています。

1）承認時評価資料：Patel MR et al.: N Engl J Med 2011; 365: 883-891.
COI：本研究はバイエルの資金により行われた。また、著者にバイエルより講演料、コンサルタント料等を受領している者が含まれる。
2）承認時評価資料：Hori M et al.: Circ J 2012; 76: 2104-2111.
COI：本研究はバイエルの資金により行われた。また、著者にバイエルより講演料、コンサルタント料等を受領している者が含まれる。
3）Lip GY et al.: J Am Coll Cardiol 2011; 57: 173-180.
4）Go AS et al.: N Engl J Med 2004; 351: 1296-1305.

16. 薬物動態（抜粋）
16.6　特定の背景を有する患者
16.6.1　腎障害患者
軽度（クレアチニンクリアランス（CLcr）：50～79mL/min）、中等度（CLcr：30～49mL/min）及び重度（CLcr：15～29mL/min）の腎障害のある患者各8例にリバーロキサバン10mgを空腹時単回経口投与した場合、健康被験者と比較しAUCはそれぞれ1.4、1.5及び1.6倍に上昇した。第Xa因子活性阻害率は1.5、1.9及び2.0倍に増加し、プロトロンビン時間（PT（秒））も1.3、2.2及び2.4倍延長した。CLcrが15mL/min未満の患者における検討は実施していない（外国人データ）。[2.12、2.13、7.1、7.2、9.2.1-9.2.3参照]

腎機能の評価

腎機能の評価の指標には、クレアチニンクリアランス値を使用してください。クレアチニンクリアランスは、年齢、体重、血清クレアチニン値からCockcroft-Gault推定式を用いて算出してください。クレアチニンクリアランス15mL/min未満の患者では、本剤は禁忌です。また、クレアチニンクリアランス15～49mL/minの患者では、本剤の適応を慎重に判断し、投与する場合には10mg/日を投与してください。

Cockcroft-Gault推定式

男性　クレアチニンクリアランス（mL/min）$= \dfrac{(140-年齢)\times体重(kg)}{72\times血清クレアチニン値(mg/dL)}$

女性　クレアチニンクリアランス（mL/min）$= \dfrac{(140-年齢)\times体重(kg)}{72\times血清クレアチニン値(mg/dL)} \times 0.85$

Cockcroft-Gault推定式で算出した、クレアチニンクリアランスが約50mL/minである患者の例：

例1：男性、75歳

体重	55kg
血清クレアチニン値	0.99mg/dL

$\dfrac{(140-75)\times55(kg)}{72\times0.99(mg/dL)} = 50.2\ mL/min$

例2：女性、75歳

体重	45kg
血清クレアチニン値	0.69mg/dL

$\dfrac{0.85\times(140-75)\times45(kg)}{72\times0.69(mg/dL)} = 50\ mL/min$

（2）相互作用（併用禁忌及び併用注意の薬剤）の確認

本剤は主としてチトクロームP450 3A4及び2J2（CYP3A4及びCYP2J2）により代謝されます。また、本剤はP-糖タンパク及び乳癌耐性タンパク（BCRP）の基質です。

■ 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リトナビルを含有する製剤（ノービア、カレトラ、パキロビッド） ダルナビル（プリジスタ） ホスアンプレナビル（レクシヴァ）	本剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が増大するおそれがある。	CYP3A4の強力な阻害及びP-糖タンパクの阻害によりクリアランスが減少する。
コビシスタットを含有する製剤（ゲンボイヤ、プレジコビックス、シムツーザ）	本剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が増大するおそれがある。	CYP3A4の強力な阻害によりクリアランスが減少する。
以下の経口又は注射剤 イトラコナゾール（イトリゾール） ポサコナゾール（ノクサフィル） ボリコナゾール（ブイフェンド） ミコナゾール（フロリード） ケトコナゾール（国内未発売）	本剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が増大するおそれがある。	CYP3A4の強力な阻害及びP-糖タンパクの阻害によりクリアランスが減少する。
エンシトレルビル（ゾコーバ）	本剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が増大するおそれがある。	CYP3A4の強力な阻害及びP-糖タンパクの阻害によりクリアランスが減少する。
ロナファルニブ（ゾキンヴィ）	本剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が増大するおそれがある。	CYP3A4の強力な阻害及びP-糖タンパクの阻害によりクリアランスが減少する。

留意点

経口剤のイトラコナゾールは足白癬の治療薬としても頻用されるため、他院の外来で処方される可能性も考えられます。本剤とは併用禁忌であるため患者に確認するなど注意する必要があります。

■ 併用注意（併用に注意すること）

（イグザレルト錠・イグザレルト細粒分包・イグザレルトOD錠の10mg/15mg電子添文より成人に関する記載を抜粋）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝固剤 ヘパリン製剤、低分子量ヘパリン製剤（エノキサパリンナトリウム等）、フォンダパリヌクスナトリウム、ワルファリンカリウム等	出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。	両剤の抗凝固作用が相加的に増強される。
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 抗血小板剤 アスピリン、クロピドグレル硫酸塩、チクロピジン塩酸塩等 非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤 ナプロキセン、ジクロフェナクナトリウム等	出血の危険性が増大するおそれがあるので、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。投与中は観察を十分に行い、注意すること。	本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。
選択的セロトニン再取り込み阻害剤 セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤	出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。	本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。
血栓溶解剤 ウロキナーゼ、t-PA製剤（アルテプラーゼ等）	出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。	本剤の抗凝固作用とフィブリン溶解作用により相加的に出血傾向が増強される。
フルコナゾール ホスフルコナゾール	本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。成人の静脈血栓塞栓症発症後の初期3週間では、治療上やむを得ないと判断された場合を除き、これらの薬剤との併用を避けること。 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、並びに成人の静脈血栓塞栓症患者における初期3週間治療後の再発抑制では、本剤10mg1日1回投与を考慮する、あるいは治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用すること。 （抜粋）	フルコナゾールがCYP3A4を阻害することにより本剤のクリアランスが減少するおそれがある。
クラリスロマイシン エリスロマイシン	本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。成人の静脈血栓塞栓症発症後の初期3週間では、治療上やむを得ないと判断された場合を除き、これらの薬剤との併用を避けること。 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、並びに成人の静脈血栓塞栓症患者における初期3週間治療後の再発抑制では、本剤10mg1日1回投与を考慮する、あるいは治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用すること。 （抜粋）	これらの薬剤がCYP3A4及びP-糖タンパクを阻害することにより本剤のクリアランスが減少する。
リファンピシン	本剤の血中濃度が低下し、抗凝固作用が減弱したとの報告がある。	リファンピシンがCYP3A4を強力に誘導し、P-糖タンパクを誘導することにより本剤のクリアランスが増加する。
フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール 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	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。	これらの薬剤等がCYP3A4を強力に誘導することにより本剤のクリアランスが増加する。

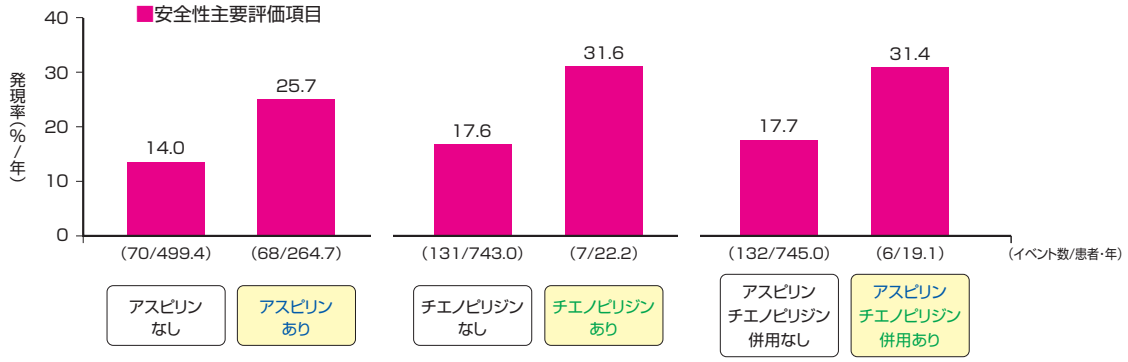
参 考

血小板凝集抑制作用を有する薬剤との併用について

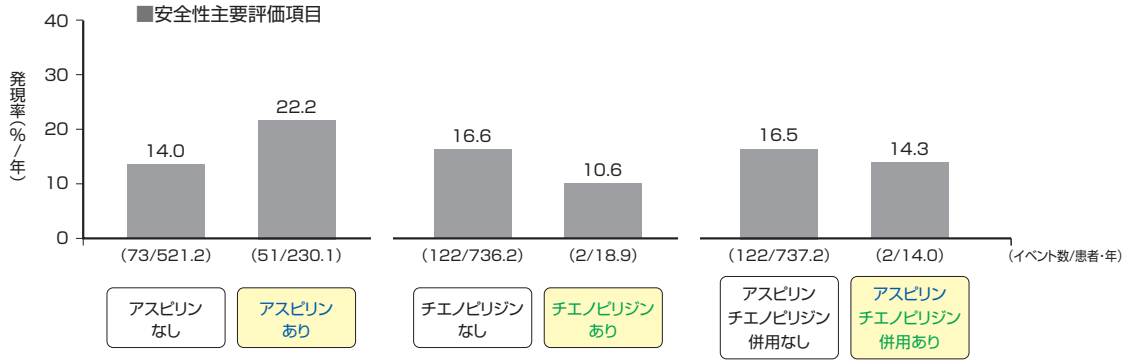
国内外第Ⅲ相試験において、本剤と抗血小板剤（クロピドグレル、アスピリン等）が併用された患者で出血の発現頻度が高いことが認められています。これらの薬剤と本剤の併用については、治療上の有益性と出血などの危険性を考慮して本剤の適応を慎重に判断してください。また、投与中には出血の徴候に注意して慎重に経過観察をお願いします。

■ **国内第Ⅲ相試験における抗血小板剤の有無による出血性有害事象の発現頻度（併用の有無の期間における検討）**（試験概要については、40ページ参照）

イグザレルト投与群におけるアスピリン、チエノピリジン併用時、非併用時の出血事象発現頻度



ワルファリン投与群におけるアスピリン、チエノピリジン併用時、非併用時の出血事象発現頻度



安全性主要評価項目：重大な出血又は重大ではないが臨床的に問題となる出血

承認時評価資料より改変

参 考

虚血性心疾患合併心房細動の多剤併用による抗血栓療法について

『2020年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン』[1]では、虚血性心疾患合併心房細動の抗血栓療法について以下のように記載されています。

冠動脈ステント留置患者に対する周術期（2週間以内）以降の，抗凝固薬とP2Y$_{12}$受容体拮抗薬との2剤併用療法	推奨クラスⅠ※
慢性期（1年以降の）の心筋梗塞患者/冠動脈ステント留置患者/CABG施行患者および冠血行再建を受けていない冠動脈疾患患者に対する抗凝固薬*の単剤投与	推奨クラスⅠ※
冠動脈ステント留置患者に対するワルファリンではなくDOACでの抗凝固療法	推奨クラスⅠ※

*：エビデンスとして示されているのはリバーロキサバンのみ

冠動脈疾患合併患者における心房細動に対する抗血栓療法について、経皮的冠動脈インターベンション（PCI）施行から1年以上経過した慢性期での2剤併用療法と比べた結果、有効性は同等であり出血イベントを減少させたことが国内外の臨床成績より報告されています[2]。

※推奨クラスⅠ：手技、治療が有効、有用であるというエビデンスがあるか、あるいは見解が広く一致している

1）日本循環器学会/日本不整脈心電学会. 2020年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/01/JCS2020_Ono.pdf（2026年4月閲覧）
2）Yasuda S et al.: N Engl J Med 2019; 381: 1103-1113.

COI：本研究はバイエルの資金により行われた。また、著者にバイエルより講演料、コンサルタント料等を受領している者が含まれる。

（3）患者又はその家族への説明

1）治療開始に先立ち、患者あるいはその家族に対して、治療法や本剤投与の有効性及び危険性（出血など）を十分説明し、理解を得てから投与を開始してください。
2）本剤の投与について説明する際には、以下の資料を利用してください。
3）飲み忘れがないように患者へ注意をお願いします。

＊飲み忘れた場合の対応については、27ページ参照



＜患者向け小冊子＞

（4）投与前と投与中の注意事項

副作用を早期に把握するため、以下の検査をすべての患者において適宜実施してください。

臨床検査及び身体所見	備考
全身状態及び身体所見の確認 （バイタルサイン、倦怠感の有無、咳嗽をはじめとする呼吸器症状など） ・問診 ・血圧、心拍数 ・身体所見（眼瞼結膜、眼球結膜の確認、胸部の聴診など）	出血等の副作用が生じることがあるので、左記検査を随時行ってください。急激なヘモグロビン値又は血圧の低下が認められた場合には、出血部位の検索をしてください。 本剤は肝代謝並びに腎排泄により消失します。肝機能と腎機能の変化により血中濃度が変化し、出血等の副作用が増加する可能性があります。 また、薬剤性肝障害の発現をチェックするため、AST、ALT等も適宜測定してください。 間質性肺疾患があらわれることがあるので、症状があれば胸部X線、胸部CT、血清マーカーなどの検査を適宜施行してください。
血液学的検査 ・赤血球数 ・白血球数 ・ヘモグロビン ・血小板数	
生化学検査 ・肝機能（AST、ALT、総ビリルビン、アルブミン等） ・腎機能（BUN、クレアチニン等）	
便潜血検査	

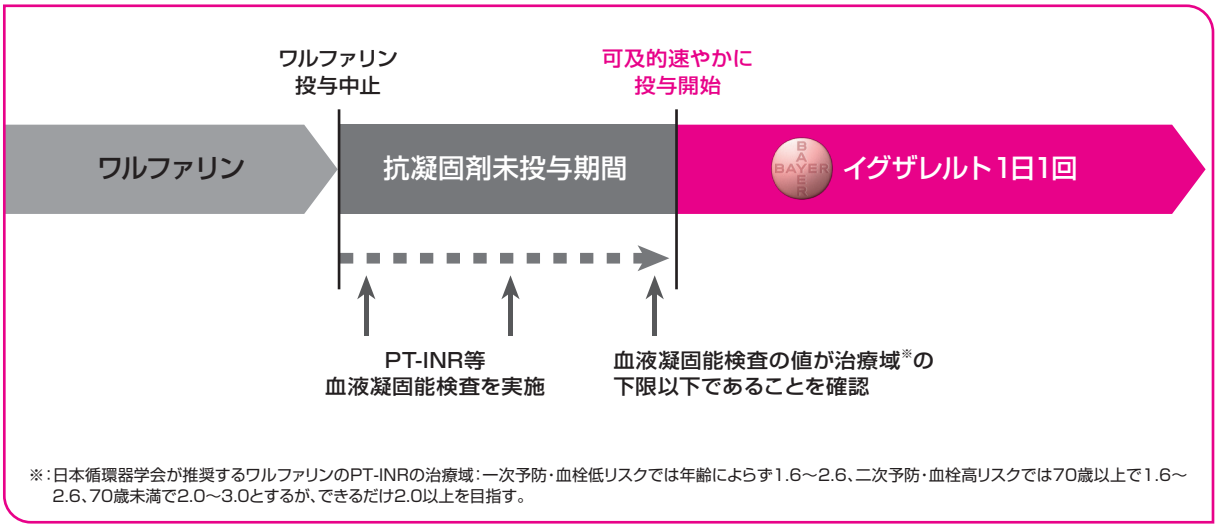
本剤の投与開始後も定期的に血清クレアチニン値、体重を測定しCockcroft-Gault推定式を用いてクレアチニンクリアランスを算出してください。算出されたクレアチニンクリアランスの値に基づき用量の減量又は本剤の中止、他剤への変更を考慮してください。
高血圧症合併例では、十分な血圧管理をお願いします。

（5）本剤と他の抗凝固剤との切り替えについて

① ワルファリンから本剤への切り替え

ワルファリンから本剤に切り替える場合、ワルファリンの投与を中止したうえで、プロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）等、血液凝固能検査を行い、治療域の下限以下であることを確認した後、可及的速やかに本剤の投与を開始してください。治療域の下限は、国内外の学会のガイドライン等、最新の情報を確認してください。

■ ワルファリンから本剤への切り替え



※：日本循環器学会が推奨するワルファリンのPT-INRの治療域：一次予防・血栓低リスクでは年齢によらず1.6～2.6、二次予防・血栓高リスクでは70歳以上で1.6～2.6、70歳未満で2.0～3.0とするが、できるだけ2.0以上を目指す。

- ワルファリンの体内動態と抗凝固作用は個人差が大きく、肝あるいは腎障害、加齢による肝薬物代謝能の低下などが複雑に関係します。
- ワルファリン中止に伴う血栓イベントリスクの上昇と、ワルファリンの効果が残っている状態での本剤追加による出血リスクの増大の両方に配慮し、頻回の血液凝固能検査を行うなど慎重に対応してください。

留意点

ワルファリンの投与中にPT-INRを測定し、治療域の下限以下であれば速やかにワルファリンから本剤への切り替えを行ってください。
ワルファリンの投与中にPT-INRを測定し、治療域内であればワルファリンを中止し、その後2～3日ごとにPT-INRを測定し、治療域の下限以下であることを確認した後、速やかに本剤を開始してください。

参考資料 37ページ

日本人健康成人男性でのワルファリン中止後のPT-INR値の経過

② 本剤からワルファリンへの切り替え

本剤からワルファリンへの切り替え時においては、本剤の抗凝固作用は速やかに消失し、十分なワルファリンの効果が得られるまで数日を要するため*、抗凝固作用が不十分になる可能性が示唆されています[1)]。したがって、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してください。

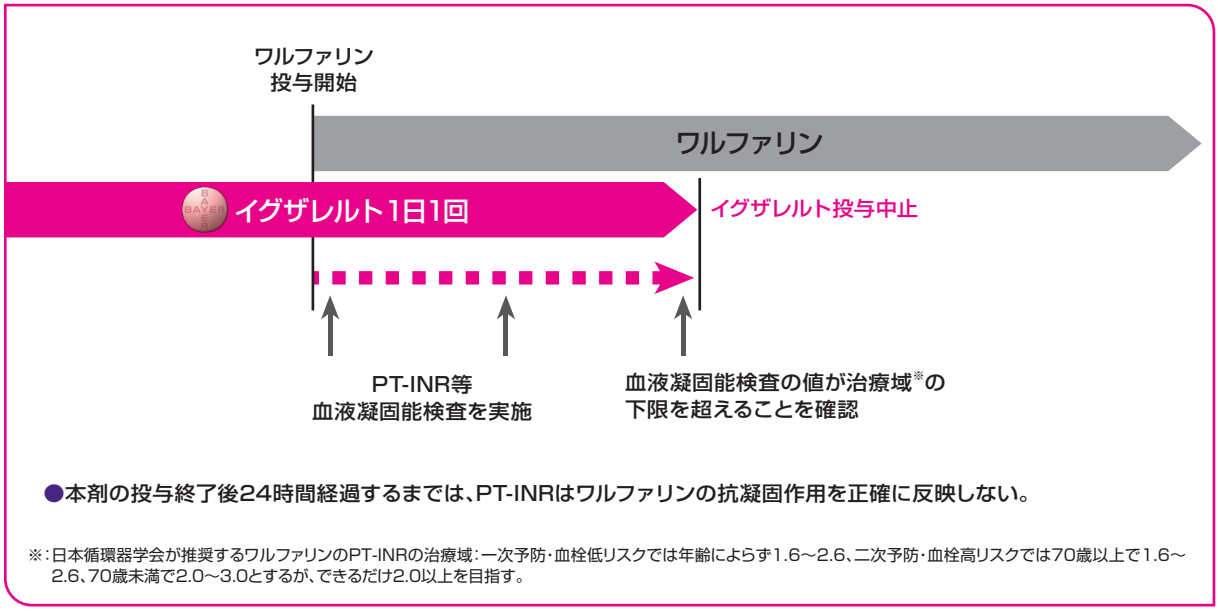
本剤の投与によりPT-INRが上昇する場合があるため、本剤投与終了後24時間経過するまでは本剤の影響でPT-INR値がワルファリンの抗凝固作用を正確に反映しない可能性があります。したがって、併用期間中のPT-INRの測定は、本剤の影響を考慮して次回投与直前に行ってください。

1)笠井宏樹 ほか: 血栓止血誌 2008; 19: 183-186.

*ワルファリンの経口投与後の抗凝固効果は通常12～24時間後に発現し、十分な効果は36～48時間後に得られる。その作用は48～72時間持続する。

日本血栓止血学会編: わかりやすい血栓と止血の臨床, 南江堂 2011; p210.

■ 本剤からワルファリンへの切り替え



●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。

※:日本循環器学会が推奨するワルファリンのPT-INRの治療域:一次予防・血栓低リスクでは年齢によらず1.6～2.6、二次予防・血栓高リスクでは70歳以上で1.6～2.6、70歳未満で2.0～3.0とするが、できるだけ2.0以上を目指す。

●ワルファリンへの切り替えにあたっての注意点

切り替え時はワルファリンと本剤を併用してください。ワルファリンと本剤の併用時には出血リスクに注意してください。

ワルファリン投与開始後は、頻回に血液凝固能検査を行ったうえでPT-INRが治療域下限を超えた時点で速やかに本剤を中止してください。なお、ワルファリン投与開始からPT-INRが治療域に入るまでには日数がかかります。

本剤はPT-INR値に影響を与えるので、ワルファリン用量設定のためのPT-INRの測定は、本剤投与終了後24時間以上経過後に測定してください。

参 考

ワルファリンへの切り替えにあたって

本剤を直ちに中止する必要がない場合

本剤と併用してワルファリンの投与を開始してください。

ワルファリン投与開始からPT-INRが治療域に入るまでには、ある程度の日数を必要とすることから、併用期間は慎重に経過観察をする必要があります。

本剤とワルファリンの併用による出血リスクを最小化するため、適宜PT-INR等血液凝固能検査を行い、慎重に経過観察してください。

PT-INRが治療域下限を超えた時点で速やかに本剤は中止してください。

本剤を直ちに中止する必要がある場合

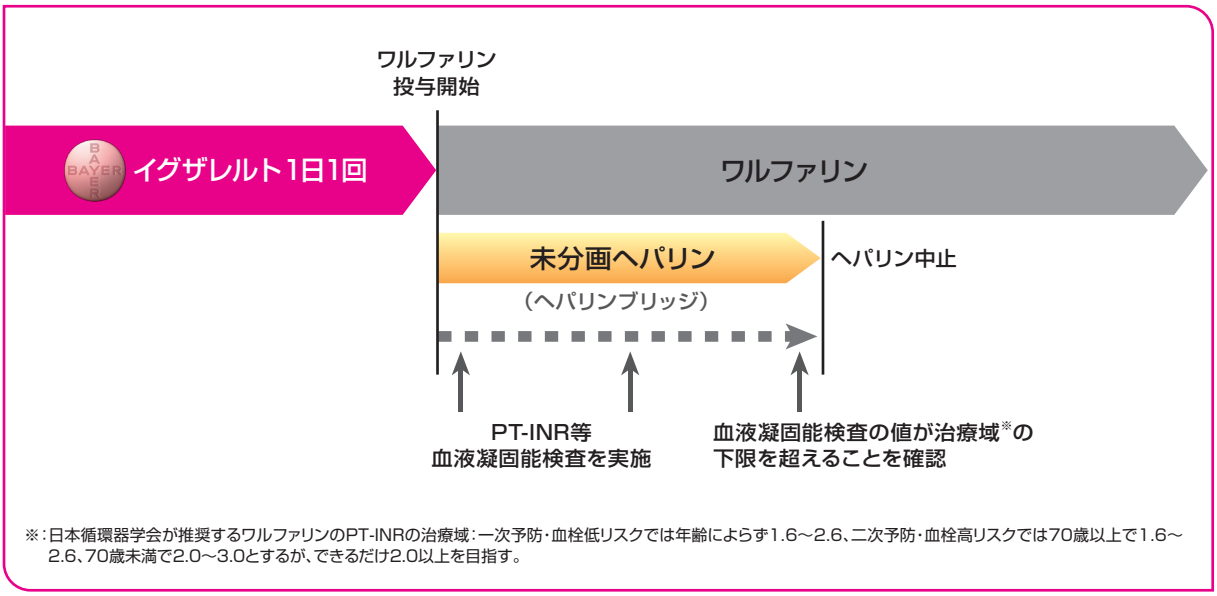
ヘパリンブリッジを考慮してください*。

ワルファリン療法を開始後、適切な時期にPT-INRを測定し治療域の下限を超えた時点でヘパリンを中止してください。

*ヘパリンは、次回の本剤投与が予定されていた時間より投与を開始してください。

*活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）や活性化凝固時間（ACT）などを適宜測定し、ヘパリンの用量を決定してください。

■ 直ちに本剤からワルファリンへの切り替えが必要な場合

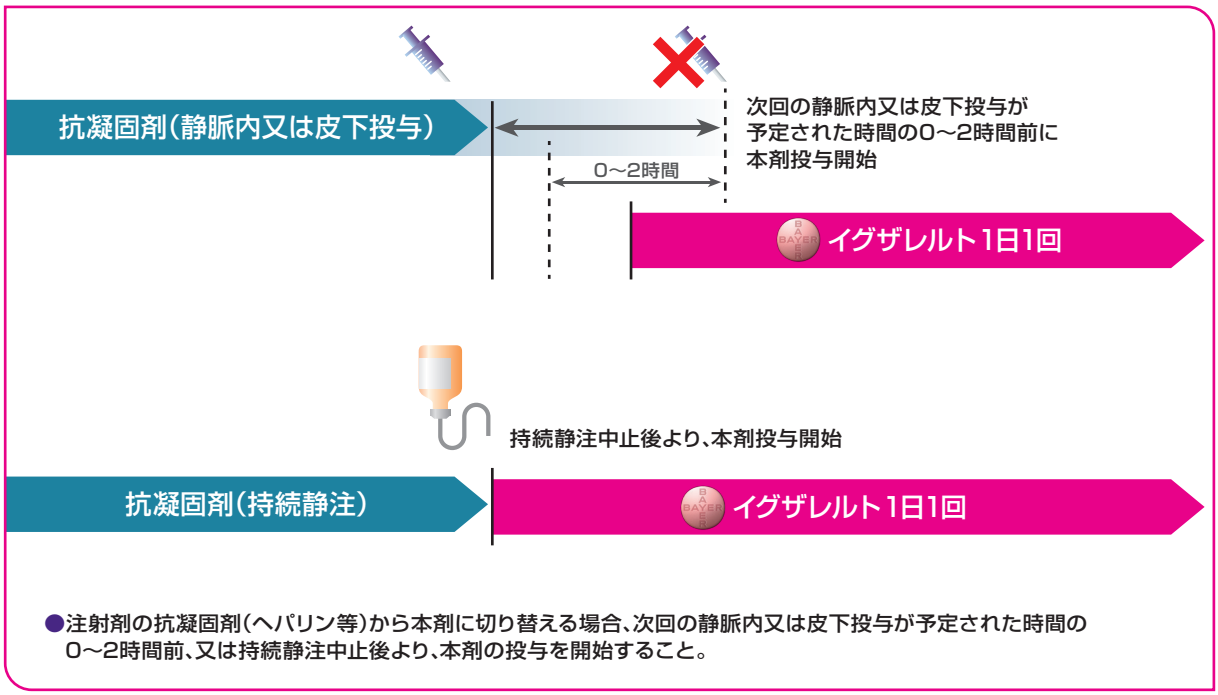


※：日本循環器学会が推奨するワルファリンのPT-INRの治療域：一次予防・血栓低リスクでは年齢によらず1.6～2.6、二次予防・血栓高リスクでは70歳以上で1.6～2.6、70歳未満で2.0～3.0とするが、できるだけ2.0以上を目指す。

③ 注射剤の抗凝固剤（ヘパリン等）から本剤への切り替え

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、本剤の投与を開始してください。

■ 注射剤の抗凝固剤（ヘパリン等）から本剤への切り替え

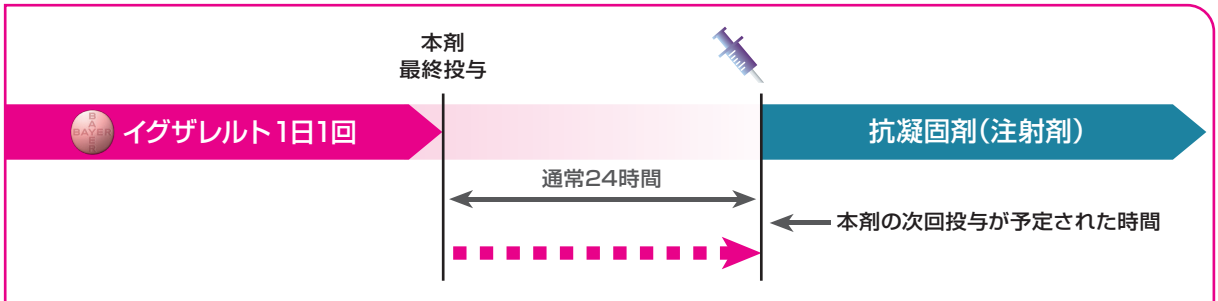


●注射剤の抗凝固剤（ヘパリン等）から本剤に切り替える場合、次回の静脈内又は皮下投与が予定された時間の0～2時間前、又は持続静注中止後より、本剤の投与を開始すること。

④ 本剤から注射剤の抗凝固剤への切り替え

次回の本剤投与が予定された時間に注射剤の抗凝固剤の投与を開始してください。

■ 本剤から注射剤の抗凝固剤への切り替え

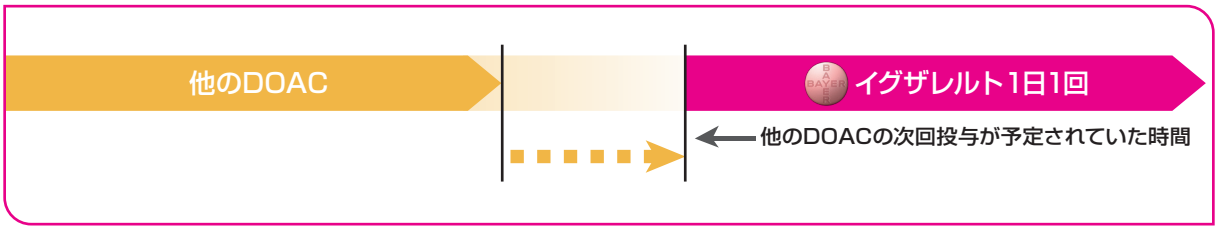


●本剤の投与を中止し、次回の本剤投与が予定された時間に抗凝固剤の静脈内投与又は皮下投与を開始すること。

⑤ 本剤以外の直接阻害型経口抗凝固剤から本剤への切り替え

ダビガトラン、アピキサバン又はエドキサバンから本剤への切り替えに関する臨床試験は実施しておらず、切り替え時の相互作用や有効性・安全性は検討されていません。
現在入手可能な薬剤の情報に基づき、参考として以下の切り替え方法が考えられます。

■ 本剤以外の直接阻害型経口抗凝固剤（他のDOAC）から本剤への切り替え



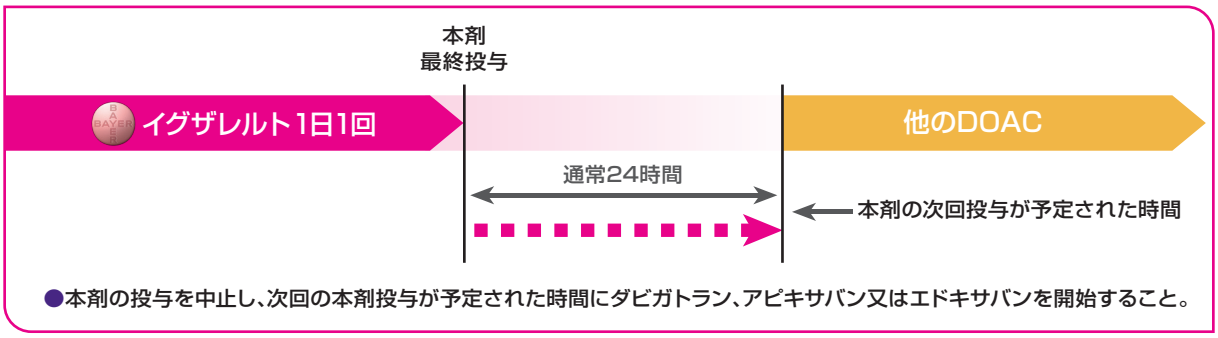
留意点

ダビガトラン、アピキサバンから本剤への切り替えにあたっては、ダビガトランあるいはアピキサバンの最終投与から12時間、エドキサバンから本剤への切り替えにあたっては、エドキサバンの最終投与から24時間の間隔を空けて本剤の投与を開始してください。
ダビガトラン、アピキサバン又はエドキサバンの投与量にかかわらず、必ずクレアチニンクリアランスを再度評価し、本剤の用量を決定する必要があります。

⑥ 本剤から本剤以外の直接阻害型経口抗凝固剤への切り替え

本剤からダビガトラン、アピキサバン又はエドキサバンへの切り替えに関する臨床試験は実施しておらず、切り替え時の相互作用や有効性・安全性は検討されていません。
現在入手可能な薬剤の情報に基づき、参考として以下の切り替え方法が考えられます。

■ 本剤から本剤以外の直接阻害型経口抗凝固剤（他のDOAC）への切り替え



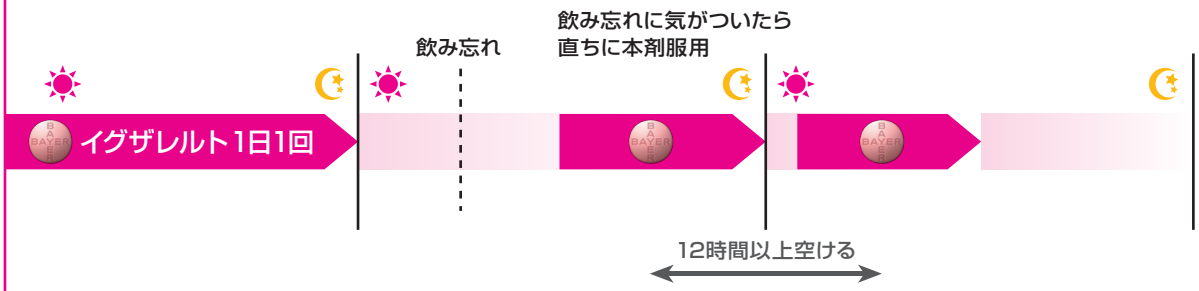
留意点

本剤からダビガトラン、アピキサバン又はエドキサバンへの切り替えに際しては、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ダビガトラン、アピキサバンあるいはエドキサバンの投与を開始してください。
ダビガトラン、アピキサバン又はエドキサバンの用法及び用量は、それぞれの電子添文等に従って決定してください。

(6) 飲み忘れ時の対応

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してください。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、患者に指導してください。

■ 本剤を飲み忘れた場合の対応



●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。

6 手術や侵襲的処置を行う場合の対応

8. 重要な基本的注意（抜粋）
〈効能共通〉
8.5 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。[1.1、11.1.1参照]

参考

消化器内視鏡検査を行う場合の対応

通常消化器内視鏡による観察、生検、出血低危険度の消化器内視鏡の場合

・通常消化器内視鏡
　上部消化管内視鏡（経鼻内視鏡を含む）、下部消化器内視鏡、超音波内視鏡、カプセル内視鏡、
　内視鏡的逆行性膵胆管造影
・内視鏡的粘膜生検（超音波内視鏡下穿刺吸引術を除く）
・出血低危険度の消化器内視鏡
　バルーン内視鏡、マーキング（クリップ、高周波、点墨など）、
　消化管・膵管・胆管ステント留置法（事前の切開手技を伴わない）、内視鏡的乳頭バルーン拡張術

DOAC服用時の通常の消化器内視鏡は休薬なしに施行可能である。[Evidence level：C、推奨度：1]

DOAC服用時の粘膜生検や出血低危険度の消化器内視鏡は、DOACの休薬なく施行しても良い。ただし、服用時間から推定した血中濃度のピーク期を避けて処置を施行することが望ましい。[Evidence level：C、推奨度：1]

出血高危険度の消化器内視鏡（ポリペクトミーなど）の場合

・出血高危険度の消化器内視鏡
　ポリペクトミー（ポリープ切除術）、内視鏡的粘膜切除術、内視鏡的粘膜下層剥離術、
　内視鏡的乳頭括約筋切開術、内視鏡的十二指腸乳頭切除術、超音波内視鏡下穿刺吸引術、
　経皮内視鏡的胃瘻造設術、内視鏡的食道・胃静脈瘤治療、内視鏡的消化管拡張術、内視鏡的粘膜焼灼術、その他

出血高危険度の消化器内視鏡において、DOAC服用者は前日まで内服を継続し、処置当日の朝から内服を中止する。内服は翌日の朝から再開する。[Evidence level：D、推奨度：2]

他の抗血栓剤と併用している場合

出血高危険度の消化器内視鏡において、DOACと抗血小板剤を併用している場合は症例に応じて慎重に対応し、抗血栓剤の休薬が可能となるまで内視鏡の延期が望ましい。内視鏡延期が困難な場合には、抗血小板剤はアスピリンかシロスタゾール単独投与にして継続する。DOACは処置当日の朝から内服を中止し、翌日朝から再開する。[Evidence level：D、推奨度：2]

藤本一眞他：抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドライン, Gastroenterol Endosc 2012, 54: 2075-2102.
加藤元嗣他：抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドライン 直接経口抗凝固薬（DOAC）を含めた抗凝固薬に関する追補2017, Gastroenterol Endosc 2017, 59: 1547-1558. より許可を得て改変・引用

■通常及び出血低危険度の消化器内視鏡の場合、処置当日は血栓塞栓症のリスクレベルを考慮して、内服と処置のタイミングを症例ごとに判断してください。

■出血高危険度の消化器内視鏡の場合、本剤の投与後24時間以上経過した後の投与が望ましいと考えられます。

推奨の強さとエビデンスレベル

推奨の強さ	エビデンスレベル
1：強く推奨する	A：強い根拠に基づく
2：弱く推奨する（提案する）	B：中程度の根拠に基づく
なし：明確な推奨ができないもしくは推奨の強さを決められない	C：弱い根拠に基づく
	D：とても弱い根拠に基づく

参考

観血的手技を考慮する場合には、周術期に抗凝固剤の一時休薬を行うかどうかの判断が必要です。血栓塞栓性イベントを防ぐために、特に直達止血の可能な観血的手技に関しては、できるだけ休薬しないことを重視し、休薬を要する観血的手技に関しても、休薬期間は最小限として、止血が確認できれば可及的速やかに抗凝固剤を再開することが『2020年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン』に記載されています。

■ 心房細動患者の抗凝固療法における出血リスクからみた観血的手技の分類

【出血低リスク手技】(原則として抗凝固剤の休薬不要)

・歯科手術[抜歯、切開排膿、歯周外科手術、インプラントなど]
・白内障手術
・通常消化管内視鏡[上部・下部消化管内視鏡、カプセル内視鏡、内視鏡的逆行性膵胆管造影など]
・体表面手術[膿瘍切開、皮膚科手術など]
・乳腺針生検、マンモトーム生検

【出血中リスク手技】(抗凝固剤の休薬を可能なら避ける)

・出血低危険度の消化管内視鏡[バルーン内視鏡、膵管・胆管ステント留置、内視鏡的乳頭バルーン拡張術など]
・内視鏡的粘膜生検
・経会陰前立腺生検
・経尿道的手術[膀胱生検、膀胱腫瘍切除術(TUR-Bt)、前立腺レーザー手術、尿管砕石術など]
・経皮的腎瘻造設術
・緑内障、硝子体手術
・関節鏡視下手術
・乳腺切除生検・良性腫瘍切除
・耳科手術・鼻科手術・咽頭喉頭手術・頭頸部手術
・心臓デバイス植込手術
・血管造影、血管内手術
・心臓電気生理学的検査、アブレーション(心房細動アブレーションは除く)

【出血高リスク手技】(原則として抗凝固剤の休薬が必要)

・出血高危険度の消化管内視鏡[ポリペクトミー、内視鏡下粘膜下層剥離術(ESD)、内視鏡的十二指腸乳頭切除術、内視鏡的食道・胃静脈瘤治療、超音波内視鏡下穿刺吸引術(EUS-FNA)など]
・気管支鏡下生検
・硬膜外麻酔、脊髄くも膜下麻酔
・開頭術・脊髄脊椎手術
・頸動脈内膜剥離術
・胸部外科手術(胸腔鏡を含む)
・腹部・骨盤内臓手術(腹腔鏡を含む)
・乳癌手術
・整形外科手術
・頭頸部癌再建手術
・下肢動脈バイパス術
・肝生検
・腎生検
・経直腸前立腺生検
・経尿道的前立腺切除術(TUR-P)
・体外衝撃波結石破砕術(ESWL)
・経皮的腎砕石術

【出血・塞栓症高リスク手技】(抗凝固剤の継続ないし短期休薬)

・心房細動アブレーション

日本循環器学会/日本不整脈心電学会. 2020年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン.
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/01/JCS2020_Ono.pdf(2026年4月閲覧)

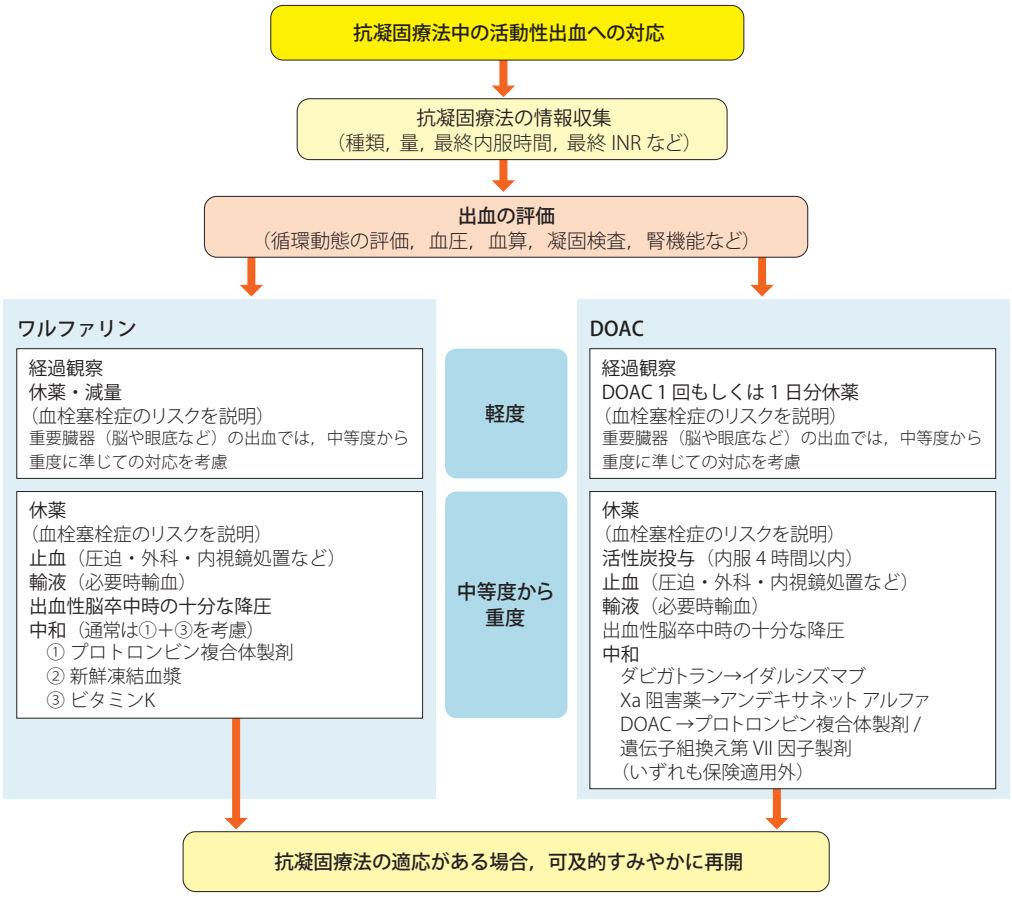
7 出血時の対応

1. 警告(抜粋)
〈効能共通〉
1.1 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いないため、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。[2.2、8.1-8.3、8.5、9.1.1、11.1.1参照]

8. 重要な基本的注意(抜粋)
〈効能共通〉
8.9 本剤投与中の患者で生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時に本剤の抗凝固作用の中和を必要とする場合には、中和剤であるアンデキサネット アルファ(遺伝子組換え)の電子添文を必ず参照し、禁忌、用法及び用量に関連する注意、重要な基本的注意、特定の背景を有する患者に関する注意、副作用等の使用上の注意の記載を確認すること。
13. 過量投与
13.1 症状
出血性合併症が生じるおそれがある。
13.2 処置
吸収を抑えるために活性炭投与を考慮すること。出血が認められる場合は、以下の処置を行うこと。
・適宜、次回の投与を延期するか中止すること。消失半減期は成人で5～13時間、小児等で1～4時間である。[16.1.1、16.1.2、16.6.3参照]
・症例ごとの出血の重症度及び部位に応じた出血に対する処置を講じること。
・機械的圧迫(高度の鼻出血等)、出血管理のための外科的止血、補液及び血行動態の管理、血液製剤(合併する貧血又は凝固障害に応じて濃厚赤血球輸血、新鮮凍結血漿輸注を行う)又は血小板輸血等の適切な対症療法の開始を考慮すること。
タンパク結合率が高いので、血液透析は本剤の除去には有用でないと考えられる。

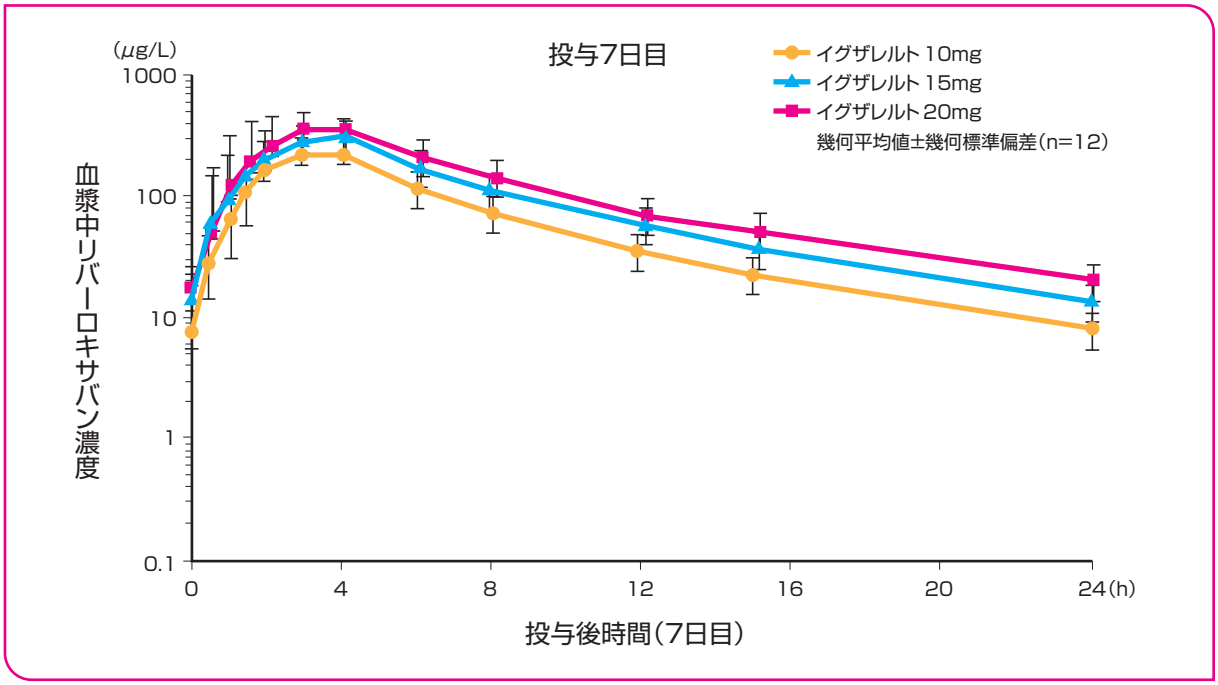
参考

『2024年JCS/JHRS ガイドライン フォーカスアップデート版 不整脈治療』では、心房細動患者における直接阻害型経口抗凝固剤(DOAC)療法中の活動性出血への対応として、以下のとおり記載されています。



日本循環器学会/日本不整脈心電学会. 2024年JCS/JHRS ガイドライン フォーカスアップデート版 不整脈治療.
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2024/03/JCS2024_Iwasaki.pdf(2026年4月閲覧)

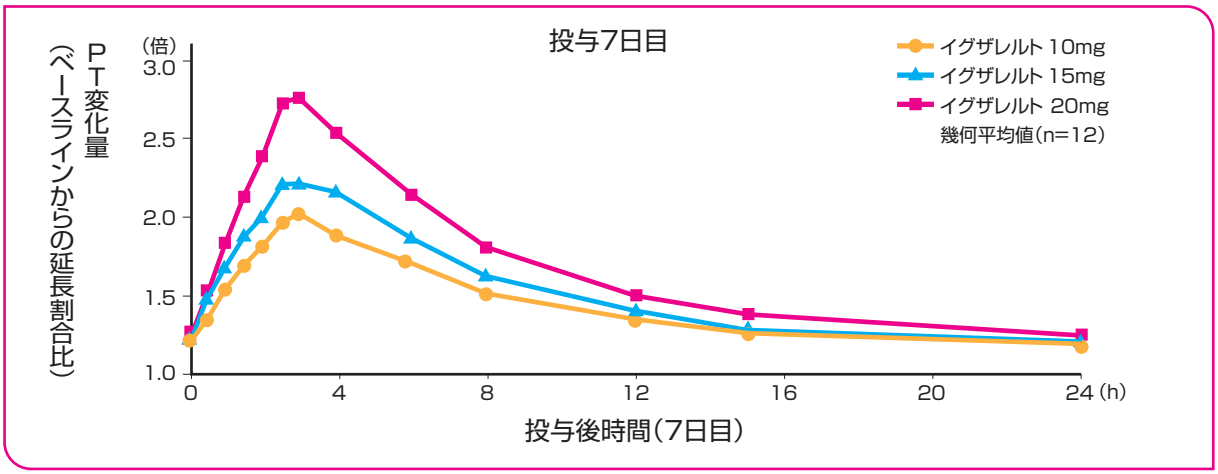
参考資料 1 イグザレルト反復経口投与時の血漿中リバーロキサバン濃度推移



対象:日本人健康高齢男女36例
方法:イグザレルト10、15及び20mgを1日1回7日間食後に反復経口投与した。

承認時評価資料

参考資料 2 イグザレルト反復投与時のプロトロンビン時間のベースラインからの変化

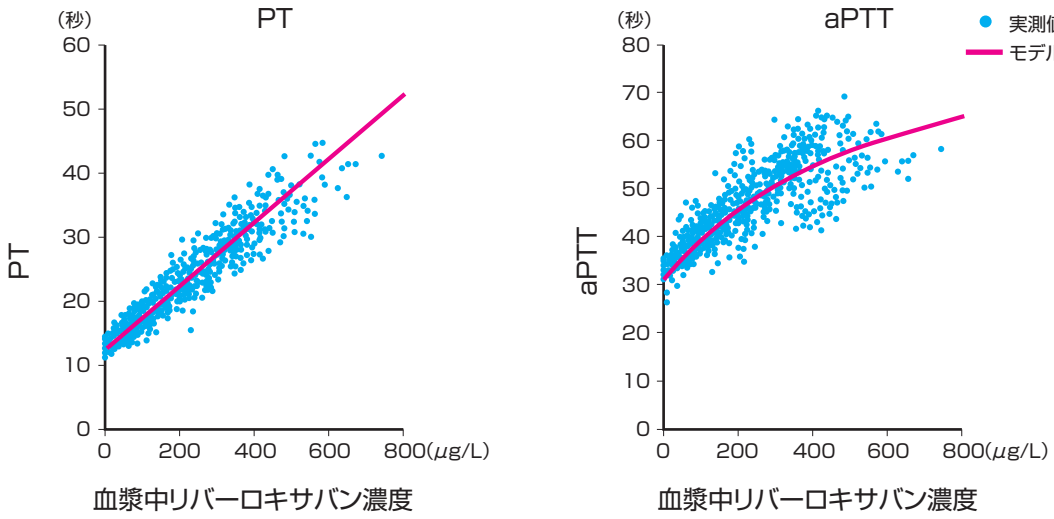


対象:日本人健康高齢男女36例
方法:イグザレルト10、15及び20mgを1日1回7日間食後に反復経口投与し、薬力学的効果等を検討した。

承認時評価資料

6. 用法及び用量(抜粋)
〈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〉
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。

参考資料 3　血漿中リバーロキサバン濃度と薬力学的パラメータとの関連



対象：日本人健康成人男子24例
方法：イグザレルト10、20、30mg及びプラセボを1日2回6日間食後に反復経口投与し、薬力学的効果等を検討した。

承認時評価資料

6. 用法及び用量（抜粋）
〈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〉
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。

8 Q&A

● 非弁膜症性心房細動の定義は?

『2020年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン』では、「僧帽弁狭窄症および機械弁置換術後以外は、すべて非弁膜症性心房細動として差し支えない。」とされており、「生体弁は非弁膜症性扱い」や「僧帽弁修復術(僧帽弁輪縫縮術や僧帽弁形成術)後、あるいは、リウマチ性でない僧帽弁閉鎖不全症は、従来通り非弁膜症性として扱う」との記載があります。

ただし、生体弁置換後においては、DOACのエビデンスが不十分であり、海外のガイドライン(AHA/ACC)の推奨を踏まえ、「現時点では生体弁術後3ヵ月間はワルファリン、それ以降はDOACへの切り替えが可能と考えられる」と記載されています。

● $CHADS_2$スコアが0～1点の患者に投与できるか?

わが国で承認されたイグザレルトの効能又は効果は、「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」であり、脳梗塞のリスクによる投与制限は設けられていません。したがって、医師が患者個々の脳梗塞のリスクと出血リスクを総合的に判断し、抗凝固療法が必要と判断した患者には投与できると考えられます。

『2020年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン』において、$CHADS_2$スコア1点以上ではDOACによる抗凝固療法は推奨とされており、0点の場合、その他のリスク[心筋症、年齢(65～74歳)、血管疾患(心筋梗塞既往、大動脈プラーク、末梢動脈疾患など)、持続性・永続性心房細動、腎機能障害、低体重(≦50kg)、左房径(>45mm)]を検討し、DOACを含む抗凝固療法を考慮可、と記載されています。

*$CHADS_2$スコアについては、13ページ参照

● 抗凝固作用をモニタリングして用量調節をする必要はないのか?

本剤は抗凝固効果を指標とした用量調節が不要な薬剤として開発され、固定用量により承認を取得した薬剤です。

本剤の薬効消失における腎からの排泄の寄与は約1/3であり、本剤の投与量はCockcroft-Gaultの推定式で求められたクレアチニンクリアランスの値により表のとおり設定されています。

*クレアチニンクリアランスの算出式については、17ページ参照
*投与量早見表については、38～39ページ参照

腎機能(クレアチニンクリアランス)【mL/min】	≧50	49～30	29～15	<15
1日投与量	15mg	10mg	10mg※	禁忌

※:症例ごとの血栓塞栓リスクと出血リスクなどを評価し、適応を慎重に判断したうえで投与する

日本人を対象とした国内第Ⅲ相試験では、クレアチニンクリアランスが50mL/min以上の患者には15mg、49～30mL/minの患者には10mgの固定用量のイグザレルトが投与され、PT-INRによって用量調節されたワルファリンと安全性において非劣性が確認されました。
投与量の調節はクレアチニンクリアランスに基づいて行ってください。ただし、高齢者や低体重、コントロール不良の高血圧などの出血リスクが高い患者には、本剤の適応の可否を慎重に判断のうえ、投与開始後も慎重に経過を観察してください。

● 投与中にどのようなことに注意すればよいのか?

安全性の観点からは、次の項目に注意することが重要です。軽度の出血がみられた場合でも患者の判断で服用を勝手に止めないように伝え、主治医に相談するように指導してください。

(1)出血や貧血の徴候の早期発見
①内出血や止まり難い鼻血や歯肉からの出血、鮮血便や黒色便がみられた場合にはすぐに医師に連絡するよう患者に伝えておく。
②必要に応じて血算(ヘモグロビン値)や便潜血等の検査を受けるよう患者に伝えておく。

(2)その他重大な副作用(間質性肺疾患及び肝機能障害・黄疸)の早期発見
①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。
②腎機能や肝機能の変動に注意する必要がある。他科受診時に腎機能や肝機能の情報を提供するか、もしくは臨床検査を定期的に受けて自身の状態を把握するよう患者に伝えておく。

(3)合併症や併用剤など出血リスクを増大させる因子に注意する
①コントロールできない高血圧症患者では出血リスクが高いため、高血圧を合併する場合にはその治療を十分に受けるよう患者に伝えておく。
②また以下の場合は出血リスクが高くなるため、患者に注意喚起をしておくこと。
先天性又は後天性の出血性素因のある患者、血管性網膜症の患者、活動性の潰瘍性消化管障害の患者、消化管潰瘍発症後の患者、頭蓋内出血発症後の患者 等
③新たに抗凝固剤、抗血小板剤(特に2剤併用)、及び非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤を服用される患者に対して、事前に相談するよう指導しておく。

● ワルファリンから本剤に切り替える場合の肝機能評価に、Child-Pugh分類を用いるのは妥当か?

ワルファリン投与中の患者ではワルファリンによりPT活性が低下するため、Child-Pugh分類では肝機能を正確に評価できず実際より悪い評価となる可能性があります。
ただし、一般に肝機能障害患者は凝固因子の産生低下や血小板数減少により出血リスクが高く、またイグザレルトの代謝に影響する可能性があるので、肝機能障害患者への本剤の投与は慎重であるべきと考えられます。
したがって、ワルファリン投与下のPT値を用いて、Child-Pugh分類により評価した場合、実際より重度の肝障害と評価される可能性はありますが、本剤の投与可否の判断については、安全性確保の観点から妥当と考えられます。

● 本剤投与中の心房細動患者に除細動を行ったデータはあるか?

除細動を施行する心房細動患者における血栓塞栓症予防について、本剤はワルファリンと同様の有効性及び安全性を有していることが認められています。

『2020年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン』では、発症後48時間以上持続するか持続時間不明の心房細動に対する、除細動前3週間と除細動後4週間の抗凝固療法が推奨されています。

● 心原性脳塞栓症急性期での本剤投与についてデータはあるか?

国内外で実施した臨床試験では、心原性脳塞栓症の急性期症例は除外されており、本剤の安全性、有効性に関するデータは不十分でした。

脳梗塞/TIA発症後30日以内にイグザレルト投与を開始した日本人非弁膜症性心房細動の患者1,333人を登録したRELAXED研究[1)]の結果では、発症後15日以降にイグザレルト投与を開始した群では14日以内に開始した群と比べ脳梗塞の再発率が有意に高かったことが報告されています。一方、重大な出血事象の発現率に有意差は認められず、脳梗塞急性期の非弁膜症性心房細動患者の再発予防として、発症後14日以内の投与開始が望ましいと考えられました。さらに、小〜中梗塞では3日未満での早期投与の可能性が示唆されました。

1)Yasaka M et al.: PLoS One 2019; 14: e0212354.
COI:本研究はバイエルの資金により行われた。また、著者にバイエルより講演料、コンサルタント料等を受領している者が含まれる。

● 抗血小板剤2剤を服用中の患者に対し、本剤を処方してもよいのか?

本剤と抗血小板剤との併用により出血リスクが増大するおそれがあり、特に、抗血小板剤2剤との併用では、出血リスクが増大するおそれがあるので、抗血小板剤2剤と本剤の併用については、その可否を慎重に判断してください。(20ページ参照)

留意点

心原性脳塞栓症急性期の抗凝固療法の適応については、塞栓症の再発の起こりやすさと出血合併症の可能性をそれぞれ考慮して個々の症例ごとに適応を判断してください。

高齢者、大梗塞、高血圧症患者などでは、出血性梗塞を増悪させるリスクが高くなることを考慮し、心原性脳塞栓症急性期の本剤投与については慎重に判断する必要があります。

9 国内第Ⅲ相試験、国外第Ⅲ相試験の安全性の結果

① 国内第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験（J-ROCKET AF試験）

非弁膜症性心房細動患者1,278例（安全性解析対象例数）を対象に本剤15mg（クレアチニンクリアランス30～49mL/minの患者には10mg）1日1回又はワルファリンカリウム（目標PT-INR：70歳未満は2.0～3.0、70歳以上は1.6～2.6）がいずれも夕食後に投与されました。平均投与期間は本剤群498.9日、ワルファリン群481.1日でした。

安全性主要評価項目である重大な出血又は重大ではないが臨床的に問題となる出血は、本剤群639例中138例、ワルファリン群639例中124例に認められ、年間イベント発現率はそれぞれ18.04%/年及び16.42%/年であり、本剤のワルファリンに対する非劣性が検証されました（ハザード比：1.11、95%信頼区間：0.87-1.42、非劣性マージン2.0）。「重大な出血」の発現率はそれぞれ3.00%/年及び3.59%/年でした。

エンドポイント	イグザレルト (N=639) N(%/年)	ワルファリン (N=639) N(%/年)	ハザード比 [95%信頼区間]
安全性主要評価項目[注]	138（18.04）	124（16.42）	1.11 [0.87-1.42]
重大な出血	26（3.00）	30（3.59）	—
重大ではないが臨床的に問題となる出血	119（15.42）	99（12.99）	—

（安全性解析対象集団、治療薬投与下）
解析方法：Cox比例ハザードモデル（共変量：投与群）
試験概要については、40ページ参照

注）重大な出血又は重大ではないが臨床的に問題となる出血

承認時評価資料

② 国外第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験（ROCKET AF試験）（海外データ）

非弁膜症性心房細動患者14,236例（安全性解析対象例数）を対象に本剤20mg（クレアチニンクリアランス30～49mL/minの患者には15mg）1日1回又はワルファリンナトリウム（PT-INR：2.0～3.0）がいずれも夕食後に投与されました。平均投与期間は本剤群572.2日、ワルファリン群579.9日でした。

安全性主要評価項目である重大な出血又は重大ではないが臨床的に問題となる出血は、本剤群7,111例中1,475例、ワルファリン群7,125例中1,449例に認められ、年間イベント発現率はそれぞれ14.91%/年及び14.52%/年でした。「重大な出血」の発現率はそれぞれ3.60%/年及び3.45%/年でした。

エンドポイント	イグザレルト (N=7,111) N(%/年)	ワルファリン (N=7,125) N(%/年)
安全性主要評価項目[注]	1,475（14.91）	1,449（14.52）
重大な出血	395（3.60）	386（3.45）
重大ではないが臨床的に問題となる出血	1,185（11.80）	1,151（11.37）

（安全性解析対象集団、治療薬投与下）
試験概要については、41ページ参照

注）重大な出血又は重大ではないが臨床的に問題となる出血

承認時評価資料

10 参考資料

● 日本人健康成人男性でのワルファリン中止後のPT-INR値の経過（n=12）

ワルファリン最終投与からの時間	PT-INR（Neoplastin®） 中央値（範囲）
0日	1.89（1.72–2.20）
12時間	2.02（1.85–2.42）
1日	2.01（1.90–2.14）
1日12時間	1.76（1.63–2.09）
2日	1.62（1.47–1.79）
2日12時間	1.39（1.25–1.59）
3日	1.29（1.15–1.42）
4日	1.17（1.02–1.27）
5日	1.09（1.02–1.33）

日本人健康成人男性でのワルファリン中止後のPT-INR値の経過（n=12）

PT-INRが2.0～3.0になるように、ワルファリン最終投与の5日前と4日前は5mgを、最終投与の3日前から最終投与日までは0.5～10mgの範囲で各被験者にワルファリンの投与量を調整し1日1回投与した。ワルファリンの投与を終了した翌日から、プラセボを1日1回4日間投与した。

承認時評価資料より改変

● 腎機能評価（投与量早見表）

イグザレルトをご処方いただく際には、患者のクレアチニンクリアランスを算出し、それに基づいて適切な投与量を決定する必要があります。なお、クレアチニンクリアランスの算出には、年齢、体重、血清クレアチニン値が必須です。

患者の年齢、体重、血清クレアチニン値を元にイグザレルトの投与量を確認していただける早見表を作成しましたので、目安としてご活用ください。

イグザレルトの腎機能別投与量	
クレアチニンクリアランス（mL/min）	投与量
≧50	15mgを1日1回
30～49	10mgを1日1回
15～29	10mgを1日1回 （本剤投与の適否を慎重に検討したうえで投与）
＜15	禁忌

本早見表は、Cockcroft-Gault推定式によって算出したクレアチニンクリアランスに基づいて作成しています。

男性　クレアチニンクリアランス（mL/min）$= \dfrac{(140-年齢)\times体重(kg)}{72\times血清クレアチニン値(mg/dL)}$

女性　クレアチニンクリアランス（mL/min）$= \dfrac{(140-年齢)\times体重(kg)}{72\times血清クレアチニン値(mg/dL)} \times 0.85$

男性　表中の数字は血清クレアチニン値（mg/dL）を表しています。

体重	30kg		35kg		40kg		45kg	
投与量	15mg	10mg	15mg	10mg	15mg	10mg	15mg	10mg
クレアチニンクリアランス（mL/min）	≧50	49～30	≧50	49～30	≧50	49～30	≧50	49～30
35歳	≦0.87	0.88～1.45	≦1.02	1.03～1.70	≦1.16	1.17～1.94	≦1.31	1.32～2.18
40歳	≦0.83	0.84～1.38	≦0.97	0.98～1.62	≦1.11	1.12～1.85	≦1.25	1.26～2.08
45歳	≦0.79	0.80～1.31	≦0.92	0.93～1.53	≦1.05	1.06～1.75	≦1.18	1.19～1.97
50歳	≦0.75	0.76～1.25	≦0.87	0.88～1.45	≦1.00	1.01～1.66	≦1.12	1.13～1.87
55歳	≦0.70	0.71～1.18	≦0.82	0.83～1.37	≦0.94	0.95～1.57	≦1.06	1.07～1.77
60歳	≦0.66	0.67～1.11	≦0.77	0.78～1.29	≦0.88	0.89～1.48	≦1.00	1.01～1.66
65歳	≦0.62	0.63～1.04	≦0.72	0.73～1.21	≦0.83	0.84～1.38	≦0.93	0.94～1.56
70歳	≦0.58	0.59～0.97	≦0.68	0.69～1.13	≦0.77	0.78～1.29	≦0.87	0.88～1.45
75歳	≦0.54	0.55～0.90	≦0.63	0.64～1.05	≦0.72	0.73～1.20	≦0.81	0.82～1.35
80歳	≦0.50	0.51～0.83	≦0.58	0.59～0.97	≦0.66	0.67～1.11	≦0.75	0.76～1.25
85歳	≦0.45	0.46～0.76	≦0.53	0.54～0.89	≦0.61	0.62～1.01	≦0.68	0.69～1.14
90歳	≦0.41	0.42～0.69	≦0.48	0.49～0.81	≦0.55	0.56～0.92	≦0.62	0.63～1.04

体重	50kg		55kg		60kg		65kg	
投与量	15mg	10mg	15mg	10mg	15mg	10mg	15mg	10mg
クレアチニンクリアランス（mL/min）	≧50	49～30	≧50	49～30	≧50	49～30	≧50	49～30
35歳	≦1.45	1.46～2.43	≦1.60	1.61～2.67	≦1.75	1.76～2.91	≦1.89	1.90～3.15
40歳	≦1.38	1.39～2.31	≦1.52	1.53～2.54	≦1.66	1.67～2.77	≦1.80	1.81～3.00
45歳	≦1.31	1.32～2.19	≦1.45	1.46～2.41	≦1.58	1.59～2.63	≦1.71	1.72～2.85
50歳	≦1.25	1.26～2.08	≦1.37	1.38～2.29	≦1.50	1.51～2.50	≦1.62	1.63～2.70
55歳	≦1.18	1.19～1.96	≦1.29	1.30～2.16	≦1.41	1.42～2.36	≦1.53	1.54～2.55
60歳	≦1.11	1.12～1.85	≦1.22	1.23～2.03	≦1.33	1.34～2.22	≦1.44	1.45～2.40
65歳	≦1.04	1.05～1.73	≦1.14	1.15～1.90	≦1.25	1.26～2.08	≦1.35	1.36～2.25
70歳	≦0.97	0.98～1.62	≦1.06	1.07～1.78	≦1.16	1.17～1.94	≦1.26	1.27～2.10
75歳	≦0.90	0.91～1.50	≦0.99	1.00～1.65	≦1.08	1.09～1.80	≦1.17	1.18～1.95
80歳	≦0.83	0.84～1.38	≦0.91	0.92～1.52	≦1.00	1.01～1.66	≦1.08	1.09～1.80
85歳	≦0.76	0.77～1.27	≦0.84	0.85～1.40	≦0.91	0.92～1.52	≦0.99	1.00～1.65
90歳	≦0.69	0.70～1.15	≦0.76	0.77～1.27	≦0.83	0.84～1.38	≦0.90	0.91～1.50

体重	70kg		75kg		80kg		85kg	
投与量	15mg	10mg	15mg	10mg	15mg	10mg	15mg	10mg
クレアチニンクリアランス（mL/min）	≧50	49～30	≧50	49～30	≧50	49～30	≧50	49～30
35歳	≦2.04	2.05～3.40	≦2.18	2.19～3.64	≦2.33	2.34～3.88	≦2.47	2.48～4.13
40歳	≦1.94	1.95～3.24	≦2.08	2.09～3.47	≦2.22	2.23～3.70	≦2.36	2.37～3.93
45歳	≦1.84	1.85～3.07	≦1.97	1.98～3.29	≦2.11	2.12～3.51	≦2.24	2.25～3.73
50歳	≦1.75	1.76～2.91	≦1.87	1.88～3.12	≦2.00	2.01～3.33	≦2.12	2.13～3.54
55歳	≦1.65	1.66～2.75	≦1.77	1.78～2.95	≦1.88	1.89～3.14	≦2.00	2.01～3.34
60歳	≦1.55	1.56～2.59	≦1.66	1.67～2.77	≦1.77	1.78～2.96	≦1.88	1.89～3.14
65歳	≦1.45	1.46～2.43	≦1.56	1.57～2.60	≦1.66	1.67～2.77	≦1.77	1.78～2.95
70歳	≦1.36	1.37～2.26	≦1.45	1.46～2.43	≦1.55	1.56～2.59	≦1.65	1.66～2.75
75歳	≦1.26	1.27～2.10	≦1.35	1.36～2.25	≦1.44	1.45～2.40	≦1.53	1.54～2.55
80歳	≦1.16	1.17～1.94	≦1.25	1.26～2.08	≦1.33	1.34～2.22	≦1.41	1.42～2.36
85歳	≦1.06	1.07～1.78	≦1.14	1.15～1.90	≦1.22	1.23～2.03	≦1.29	1.30～2.16
90歳	≦0.97	0.98～1.62	≦1.04	1.05～1.73	≦1.11	1.12～1.85	≦1.18	1.19～1.96

早見表の見方

表中の数字は血清クレアチニン値（mg/dL）です。15mgの欄には、イグザレルト15mgの投与対象となる血清クレアチニン値の範囲が、10mgの欄には、イグザレルト10mgの投与対象となる血清クレアチニン値の範囲が、それぞれ記載されています。

例：75歳男性、体重55kgの場合

①早見表の、男性、75歳、55kgの欄を見てください。

②患者の血清クレアチニン値に基づき、投与量を確認してください。

患者の血清クレアチニン値が
≦0.99mg/dL　の場合　→ イグザレルト15mgを1日1回
1.00～1.65mg/dLの場合　→ イグザレルト10mgを1日1回

男性

体重	55kg	
投与量	15mg	10mg
クレアチニンクリアランス（mL/min）	≧50	49～30
75歳	≦0.99	1.00～1.65

女性　表中の数字は血清クレアチニン値（mg/dL）を表しています。

体重	30kg		35kg		40kg		45kg	
投与量	15mg	10mg	15mg	10mg	15mg	10mg	15mg	10mg
クレアチニンクリアランス（mL/min）	≧50	49～30	≧50	49～30	≧50	49～30	≧50	49～30
35歳	≦0.74	0.75～1.23	≦0.86	0.87～1.44	≦0.99	1.00～1.65	≦1.11	1.12～1.85
40歳	≦0.70	0.71～1.18	≦0.82	0.83～1.37	≦0.94	0.95～1.57	≦1.06	1.07～1.77
45歳	≦0.67	0.68～1.12	≦0.78	0.79～1.30	≦0.89	0.90～1.49	≦1.00	1.01～1.68
50歳	≦0.63	0.64～1.06	≦0.74	0.75～1.23	≦0.85	0.86～1.41	≦0.95	0.96～1.59
55歳	≦0.60	0.61～1.00	≦0.70	0.71～1.17	≦0.80	0.81～1.33	≦0.90	0.91～1.50
60歳	≦0.56	0.57～0.94	≦0.66	0.67～1.10	≦0.75	0.76～1.25	≦0.85	0.86～1.41
65歳	≦0.53	0.54～0.88	≦0.61	0.62～1.03	≦0.70	0.71～1.18	≦0.79	0.80～1.32
70歳	≦0.49	0.50～0.82	≦0.57	0.58～0.96	≦0.66	0.67～1.10	≦0.74	0.75～1.23
75歳	≦0.46	0.47～0.76	≦0.53	0.54～0.89	≦0.61	0.62～1.02	≦0.69	0.70～1.15
80歳	≦0.42	0.43～0.70	≦0.49	0.50～0.82	≦0.56	0.57～0.94	≦0.63	0.64～1.06
85歳	≦0.38	0.39～0.64	≦0.45	0.46～0.75	≦0.51	0.52～0.86	≦0.58	0.59～0.97
90歳	≦0.35	0.36～0.59	≦0.41	0.42～0.68	≦0.47	0.48～0.78	≦0.53	0.54～0.88

体重	50kg		55kg		60kg		65kg	
投与量	15mg	10mg	15mg	10mg	15mg	10mg	15mg	10mg
クレアチニンクリアランス（mL/min）	≧50	49～30	≧50	49～30	≧50	49～30	≧50	49～30
35歳	≦1.23	1.24～2.06	≦1.36	1.37～2.27	≦1.48	1.49～2.47	≦1.61	1.62～2.68
40歳	≦1.18	1.19～1.96	≦1.29	1.30～2.16	≦1.41	1.42～2.36	≦1.53	1.54～2.55
45歳	≦1.12	1.13～1.86	≦1.23	1.24～2.05	≦1.34	1.35～2.24	≦1.45	1.46～2.42
50歳	≦1.06	1.07～1.77	≦1.16	1.17～1.94	≦1.27	1.28～2.12	≦1.38	1.39～2.30
55歳	≦1.00	1.01～1.67	≦1.10	1.11～1.83	≦1.20	1.21～2.00	≦1.30	1.31～2.17
60歳	≦0.94	0.95～1.57	≦1.03	1.04～1.73	≦1.13	1.14～1.88	≦1.22	1.23～2.04
65歳	≦0.88	0.89～1.47	≦0.97	0.98～1.62	≦1.06	1.07～1.77	≦1.15	1.16～1.91
70歳	≦0.82	0.83～1.37	≦0.90	0.91～1.51	≦0.99	1.00～1.65	≦1.07	1.08～1.79
75歳	≦0.76	0.77～1.27	≦0.84	0.85～1.40	≦0.92	0.93～1.53	≦0.99	1.00～1.66
80歳	≦0.70	0.71～1.18	≦0.77	0.78～1.29	≦0.85	0.86～1.41	≦0.92	0.93～1.53
85歳	≦0.64	0.65～1.08	≦0.71	0.72～1.19	≦0.77	0.78～1.29	≦0.84	0.85～1.40
90歳	≦0.59	0.60～0.98	≦0.64	0.65～1.08	≦0.70	0.71～1.18	≦0.76	0.77～1.27

体重	70kg		75kg		80kg		85kg	
投与量	15mg	10mg	15mg	10mg	15mg	10mg	15mg	10mg
クレアチニンクリアランス（mL/min）	≧50	49～30	≧50	49～30	≧50	49～30	≧50	49～30
35歳	≦1.73	1.74～2.89	≦1.85	1.86～3.09	≦1.98	1.99～3.30	≦2.10	2.11～3.51
40歳	≦1.65	1.66～2.75	≦1.77	1.78～2.95	≦1.88	1.89～3.14	≦2.00	2.01～3.34
45歳	≦1.57	1.58～2.61	≦1.68	1.69～2.80	≦1.79	1.80～2.99	≦1.90	1.91～3.17
50歳	≦1.48	1.49～2.47	≦1.59	1.60～2.65	≦1.70	1.71～2.83	≦1.80	1.81～3.01
55歳	≦1.40	1.41～2.34	≦1.50	1.51～2.50	≦1.60	1.61～2.67	≦1.70	1.71～2.84
60歳	≦1.32	1.33～2.20	≦1.41	1.42～2.36	≦1.51	1.52～2.51	≦1.60	1.61～2.67
65歳	≦1.23	1.24～2.06	≦1.32	1.33～2.21	≦1.41	1.42～2.36	≦1.50	1.51～2.50
70歳	≦1.15	1.16～1.92	≦1.23	1.24～2.06	≦1.32	1.33～2.20	≦1.40	1.41～2.34
75歳	≦1.07	1.08～1.79	≦1.15	1.16～1.91	≦1.22	1.23～2.04	≦1.30	1.31～2.17
80歳	≦0.99	1.00～1.65	≦1.06	1.07～1.77	≦1.13	1.14～1.88	≦1.20	1.21～2.00
85歳	≦0.90	0.91～1.51	≦0.97	0.98～1.62	≦1.03	1.04～1.73	≦1.10	1.11～1.83
90歳	≦0.82	0.83～1.37	≦0.88	0.89～1.47	≦0.94	0.95～1.57	≦1.00	1.01～1.67

● J-ROCKET AF試験（国内第Ⅲ相試験/非劣性試験）の試験概要

目的：安全性におけるイグザレルトのワルファリンに対する非劣性を検証すること（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）

対象：日本人の非弁膜症性心房細動（NVAF）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、又は虚血性脳卒中／一過性脳虚血発作／全身性塞栓症の既往を有するNVAF患者）

方法：イグザレルト15mg（クレアチニンクリアランス30～49mL/minの患者には10mg）及びワルファリンプラセボ、あるいは用量調節ワルファリン（目標PT-INR：70歳未満は2.0～3.0、70歳以上は1.6～2.6）及びイグザレルトプラセボを1日1回投与し、最長31ヵ月間観察した。

有効性主要評価項目：脳卒中又は全身性塞栓症

安全性主要評価項目：重大な出血又は重大ではないが臨床的に問題となる出血

副次評価項目：主要評価項目の個々の項目/脳卒中、全身性塞栓症又は心血管死/脳卒中、全身性塞栓症、心筋梗塞又は心血管死/全死亡　など

解析計画：安全性主要評価項目について、安全性解析対象集団/治験薬投与下のデータに基づき、イグザレルトのワルファリンに対する非劣性［非劣性マージン2.0、両側有意水準0.05、Cox比例ハザードモデル（共変量：投与群）］を検証した。有効性主要評価項目について、プロトコール適合集団/治験薬投与下のデータに基づき、Cox比例ハザードモデル（共変量：投与群）を用いて投与群間の比較を行った。主要評価項目の各構成要素についても同様の解析を行った。さらに、本試験における有効性及び安全性成績をROCKET-AFと比較検討することで、日本人への外挿可能性を評価した。

判定基準：重大な出血（ISTH基準）は、2g/dL以上のヘモグロビン量の低下を伴う出血、2単位以上の輸血（濃厚赤血球又は全血）が必要な出血、重要な臓器における出血、死因となった出血とした。重大ではないが臨床的に問題となる出血は、「重大な出血」の定義を満たさないが、医学的な介入、規定外の来院又は電話による問診や治験薬の投与中止（中断）を必要とする、痛みなどの不快な症状を伴う、あるいは日常生活に支障を来す明らかな出血事象と定義した。

主解析結果：安全性主要評価項目の発現率は、イグザレルト群18.04/100患者年（以降、%/年と記す）、ワルファリン群16.42%/年であり、イグザレルトのワルファリンに対する非劣性が検証された（ハザード比1.11［95%信頼区間：0.87-1.42］、非劣性マージン2.0、$p<0.001$）。

有効性主要評価項目の発現率は、イグザレルト群1.26%/年、ワルファリン群2.61%/年であった（ハザード比0.49［95%信頼区間：0.24-1.00］、$p=0.050$）。

有害事象：イグザレルト群595例（93.1%）、ワルファリン群605例（94.7%）に発現した。主な有害事象は、イグザレルト群で鼻咽頭炎206例（32.2%）、鼻出血104例（16.3%）、皮下出血67例（10.5%）等、ワルファリン群で鼻咽頭炎232例（36.3%）、皮下出血80例（12.5%）、上気道炎74例（11.6%）等であった。重篤な有害事象は、イグザレルト群及びワルファリン群でそれぞれ151例及び155例に発現し、主要な事象の内訳は、肺炎14例及び10例、心不全12例及び11例等であった。投与中止に至った有害事象は、イグザレルト群及びワルファリン群でそれぞれ84例及び96例に発現し、主要な事象の内訳は、虚血性脳卒中8例及び21例、血尿4例及び2例等であった。死亡に至った有害事象は、イグザレルト群及びワルファリン群でそれぞれ14例及び12例に認められ、主要な事象の内訳は、突然死（心突然死を含む）9例及び2例、頭蓋内出血1例及び2例等であった。

承認時評価資料：Hori M et al.: Circ J 2012; 76: 2104-2111.
COI：本研究はバイエルの資金により行われた。また、著者にバイエルより講演料、コンサルタント料等を受領している者が含まれる。

● ROCKET AF(国外第Ⅲ相試験/非劣性試験)の試験概要

目的:有効性におけるイグザレルトのワルファリンに対する非劣性を検証すること

対象:非弁膜症性心房細動(NVAF)患者14,264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、又は虚血性脳卒中/一過性脳虚血発作/全身性塞栓症の既往を有するNVAF患者)

方法:イグザレルト20mg(クレアチニンクリアランス30～49mL/minの患者には15mg)*及びワルファリンプラセボ、あるいは用量調節ワルファリン(目標PT-INR:2.0～3.0)及びイグザレルトプラセボを1日1回投与し、最長42ヵ月間観察した。

有効性主要評価項目:脳卒中又は全身性塞栓症

安全性主要評価項目:重大な出血又は重大ではないが臨床的に問題となる出血

副次評価項目:主要評価項目の個々の項目/脳卒中、全身性塞栓症又は心血管死/脳卒中、全身性塞栓症、心筋梗塞又は心血管死/全死亡　など

解析計画:有効性主要評価項目で非劣性[プロトコール適合集団/治験薬投与下、非劣性マージン1.46、片側有意水準0.025、Cox比例ハザードモデル(共変量:投与群)]が検証された場合、優越性[安全性解析対象集団/治験薬投与下、両側有意水準0.05、Cox比例ハザードモデル(共変量:投与群)]について解析した。また、優越性に関する補足的有効性解析をITT解析対象集団にて行った。安全性主要評価項目に関して優越性[(安全性解析対象集団/治験薬投与下、Cox比例ハザードモデル(共変量:投与群)]を検討した。

判定基準:重大な出血(ISTH基準)は、2g/dL以上のヘモグロビン量の低下を伴う出血、2単位以上の輸血(濃厚赤血球又は全血)が必要な出血、重要な臓器における出血、死因となった出血とした。重大ではないが臨床的に問題となる出血は、「重大な出血」の定義を満たさないが、医学的な介入、規定外の来院又は電話による問診や治験薬の投与中止(中断)を必要とする、痛みなどの不快な症状を伴う、あるいは日常生活に支障を来す明らかな出血事象と定義した。

主解析結果:有効性主要評価項目の発現率は、イグザレルト群1.7%/年、ワルファリン群2.2%/年であり、イグザレルトのワルファリンに対する非劣性が検証された(ハザード比0.79[95%信頼区間:0.66-0.96]、非劣性マージン1.46、$p<0.001$)。
安全性主要評価項目の発現率は、イグザレルト群14.9%/年、ワルファリン群14.5%/年であった。

有害事象:イグザレルト群5,791例(81.4%)、ワルファリン群5,810例(81.5%)に発現した。主な有害事象は、イグザレルト群で鼻出血721例(10.1%)、末梢性浮腫435例(6.1%)、浮動性めまい433例(6.1%)等、ワルファリン群で鼻出血609例(8.5%)、鼻咽頭炎455例(6.4%)、浮動性めまい449例(6.3%)等であった。重篤な有害事象は、イグザレルト群及びワルファリン群でそれぞれ2,489例及び2,598例に発現し、主要な事象の内訳は、心不全+うっ血性心不全419例及び485例、心房細動145例及び155例等であった。投与中止に至った有害事象は、イグザレルト群及びワルファリン群でそれぞれ1,043例及び1,004例に発現し、主要な事象の内訳は、イグザレルト群で貧血47例、胃腸出血46例等、ワルファリン群で心不全30例、胃腸出血27例等であった。死亡に至った有害事象は、イグザレルト群及びワルファリン群でそれぞれ446例及び512例に認められ、主要な事象の内訳は、心不全+うっ血性心不全42例及び41例、虚血性脳卒中15例及び25例等であった。

*国内外の臨床試験成績を用いた薬物動態シミュレーションの結果、日本人に15mg1日1回及び外国人に20mg1日1回のイグザレルトを投与した際の曝露量は同程度であることが確認された。なお、国内承認用法及び用量は、通常、成人にはイグザレルト15mg(腎障害のある患者に対しては10mg)1日1回経口投与である。

承認時評価資料:Patel MR et al.: N Engl J Med 2011; 365: 883-891.
COI:本研究はバイエルの資金により行われた。また、著者にバイエルより講演料、コンサルタント料等を受領している者が含まれる。

イグザレルト®

最新の電子添文は以下の掲載場所からご覧ください。

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（PMDA）ホームページ
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/

専用アプリ「添文ナビ®」で下記バーコードを読み取ると、最新の電子添文等を閲覧できます。

イグザレルト錠
電子添文
(01)14987341109681

イグザレルト錠2.5mg
電子添文
(01)14987341114012

イグザレルトOD錠
電子添文
(01)14987341113350

イグザレルト細粒分包
電子添文
(01)14987341110717

イグザレルトドライシロップ小児用
電子添文
(01)14987341113787

「添文ナビ®」の使い方は下記URLをご参照ください。
https://www.gs1jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf

製造販売元［文献請求先及び問い合わせ先］
バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001
https://pharma.bayer.jp
［コンタクトセンター］
0120-106-398
<受付時間> 9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く）

PP-XAR-JP-3534-21-04