日本標準商品分類番号 873339

イグザレルト適正使用ガイド

成人用

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

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）

薬価基準収載

処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

（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）

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

成人用 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

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血行動態の確認
②禁忌症例の確認
③出血リスクの確認
④投与期間の確認
（2）相互作用（併用禁忌及び併用注意の薬剤）の確認
（3）投与前と投与中の注意事項
（4）患者又はその家族への説明
（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
（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 ……25

7 出血時の対応 ……27

8 Q&A ……29

9 国内第Ⅲ相試験、国外第Ⅲ相試験の安全性の結果 ……31

10 参考資料 ……36
J-EINSTEIN PE/DVT試験（国内第Ⅲ相試験）の試験概要
EINSTEIN PE/DVT試験（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。

「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」での臨床試験は国外で行われた臨床試験に加えて、日本人を対象に臨床試験を実施しました。国内外の臨床試験では標準治療と比較したところ、有害事象の発現状況は同程度でした。臨床試験の安全性のデータは、厳格に管理された医療環境下で評価されたものであり、市販後の実地臨床における使用では、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、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において、重篤な出血性副作用が発生するリスクを最小限に抑え、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。最新の電子添文を熟読のうえ、本ガイドを参考に、本剤をご使用くださいますようお願いします。

●本ガイドで使用する略語一覧

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
VTE	Venous ThromboEmbolism	静脈血栓塞栓症

「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。

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非弁膜症性心房細動における脳卒中予防の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

- □ 深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症と診断された
- □ 血行動態が安定している
- □ 血栓溶解療法又は肺塞栓摘除術が必要ではない

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

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

- □ 重度の腎障害（クレアチニンクリアランス30mL/min未満）のある患者［国内外第Ⅲ相試験において除外されている。］

投与開始時の重要なチェック

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、以下の項目に1つでも該当する場合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してください

- □ 腎障害のある患者（クレアチニンクリアランス30~49mL/min）
- □ 高齢者（75歳以上）
- □ 低体重の患者（50kg以下）
- □ 抗血小板剤を併用する患者

麻酔あるいは穿刺等との併用に関するチェック

以下の項目に1つでも該当する場合は本剤の投与を控えてください

- ☐ 硬膜外カテーテル留置中の患者
- ☐ 脊椎・硬膜外麻酔又は腰椎穿刺後日の浅い患者

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
- ☐ 中等度の腎障害のある患者（クレアチニンクリアランス30～49mL/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

DVT/PE

効能又は効果（抜粋）

成人

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）

成人

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。

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

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]

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

深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、本剤10mg又は15mgの1日2回3週間投与後に15mgが1日1回投与された深部静脈血栓症患者22例中8例（36.4%）及び25例中7例（28.0%）、並びに15mgの1日2回3週間投与後に15mgが1日1回投与された肺血栓塞栓症患者30例中15例（50.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められました。また、深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症を対象とした国外第Ⅲ相試験において、本剤15mgの1日2回3週間投与後に20mgが1日1回投与された深部静脈血栓症患者1,718例及び肺血栓塞栓症患者2,412例に副作用（臨床検査値異常を含む）がそれぞれ401例（23.3%）及び776例（32.2%）に認められました。
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。

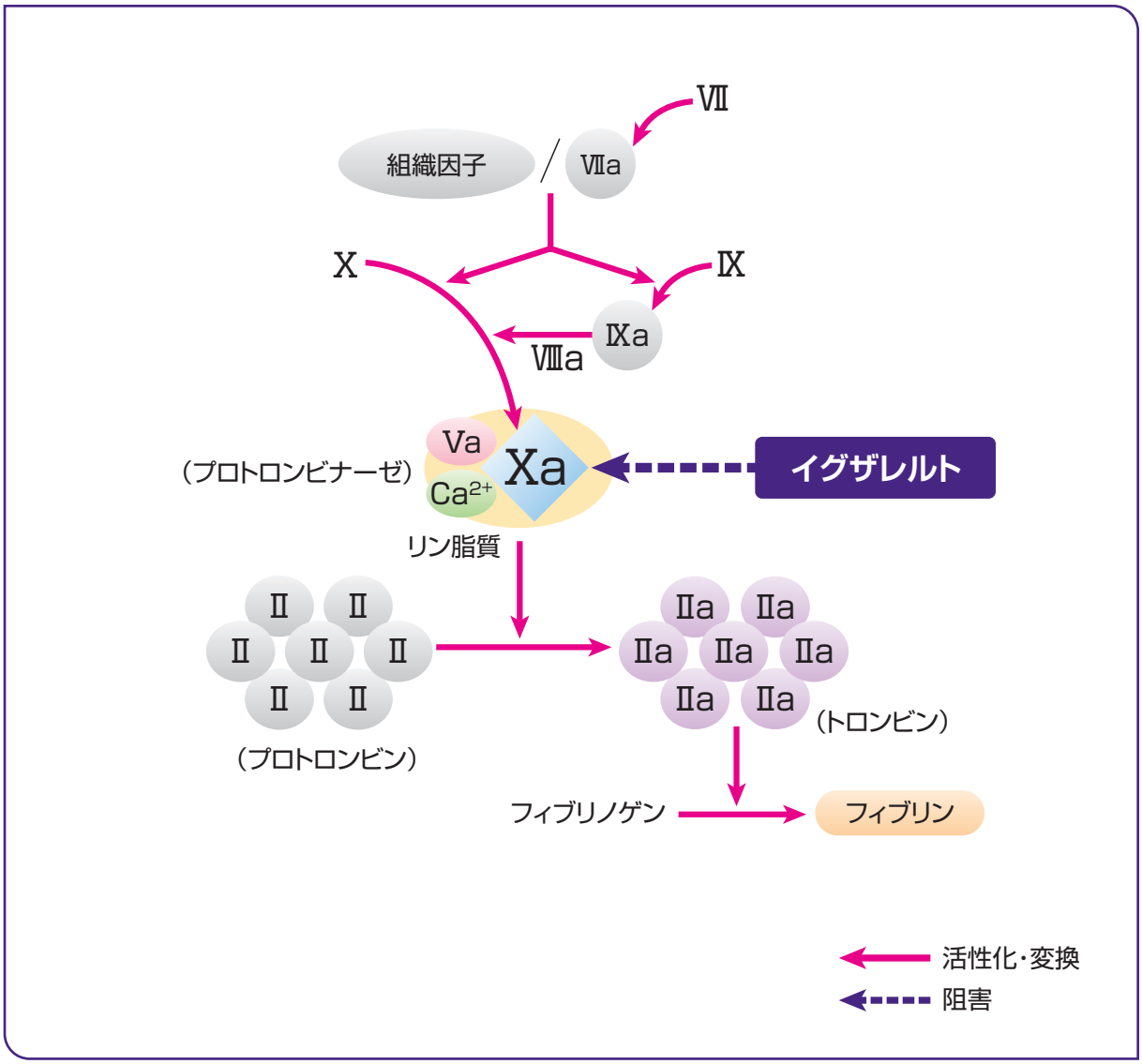
4 本剤の作用機序

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

投与対象患者の選択に際しては、血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。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。本剤を「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」に用いる場合は、投与開始3週間後に用法及び用量が15mg1日2回から、15mg1日1回に変わりますが、推奨用法及び用量を順守したうえで、患者への投与を行ってください。

（1）投与前の確認事項

① 血行動態の確認（11ページ）
② 禁忌症例の確認（12ページ）
③ 出血リスクの確認（13～14ページ）
④ 投与期間の確認（15ページ）

① 血行動態の確認

本剤は「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」の効能又は効果で承認を得ています。血行動態が不安定な患者（下記の急性肺血栓塞栓症の臨床重症度分類を参照）における臨床試験の有効性・安全性に関するデータはなく、そのような患者には本剤の使用は推奨されていません。

留意点

ショックあるいは低血圧状態（下記の急性肺血栓塞栓症の臨床重症度分類を参照）を脱したことを確認し、血行動態が安定した段階で、本剤の使用を考慮してください。

参 考

『2025年改訂版 肺血栓塞栓症・深部静脈血栓症および肺高血圧症に関するガイドライン』では、血行動態と心臓超音波所見を組み合わせた重症度分類が国内の日常臨床で広く用いられていると記載されています。

■ 急性肺血栓塞栓症の臨床重症度分類

	血行動態	心臓超音波検査で右心負荷
cardiac arrest/collapse	心停止あるいは循環虚脱	あり
massive（広範型）	不安定： ショックあるいは低血圧（定義：あらたに出現した不整脈、脱水、敗血症によらず、15分以上継続する収縮期血圧＜90mmHgあるいは≧40mmHgの血圧低下）	あり
submassive（亜広範型）	安定（上記以外）	あり
non-massive（非広範型）	安定（上記以外）	なし

Jaff MR et al.: Circulation 2011; 123: 1788-1830.
Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology: Eur Heart J 2000; 21: 1301-1336.を参考に作表

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］

肝機能の評価

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

腎機能の評価

腎機能の評価の指標には、血清クレアチニン、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。

＊クレアチニンクリアランスの算出式については、14ページ参照

③ 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30～49mL/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（29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（16～17ページ）参照］

（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。

クレアチニンクリアランスの確認

本剤の処方時及び投与開始後も定期的に血清クレアチニン、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が30mL/min未満である場合、本剤を中止して、他剤へ変更してください。

Cockcroft-Gault推定式

男性　クレアチニンクリアランス(mL/min) ＝ (140−年齢)×体重(kg) / 72×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) ＝ (140−年齢)×体重(kg) / 72×血清クレアチニン値(mg/dL) × 0.85

留意点

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ません。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、本剤の投与の可否を決定するようにしてください。

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]

④ 投与期間の確認

本剤は深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症の発症後初期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てください。その後は15mgを1日1回食後に経口投与してください。投与期間は深部静脈血栓症あるいは肺血栓塞栓症の再発リスクが出血リスクを上回ると判断される期間とし、漫然と投与を継続することは控えてください。

8. 重要な基本的注意（抜粋）
〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉
8.10 本剤の投与期間については、症例ごとの静脈血栓塞栓症（成人では、深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の再発リスク並びに出血リスクを考慮して決定し、漫然と継続投与しないこと。[17.1.3-17.1.5参照]

留意点

深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症の発症後初期3週間は再発リスクが高い[1]ため、画像上の血栓の有無に関わらず、本剤の投与開始後初期3週間は15mg1日2回を投与し、その後15mg1日1回へ変更してください。
本剤を長期的（1年以上）に使用する場合は、深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症の再発リスク並びに出血リスクを考慮し国内外のガイドラインを参考にして決定してください。

1）Limone BL et al.: Thromb Res 2013; 132: 420-426.

（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。

（3）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 ・問診 ・体重、血圧、心拍数、呼吸数 ・身体所見	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	

(4) 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。



＜患者向け小冊子＞

●特に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、事前に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 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。

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、24ページ参照

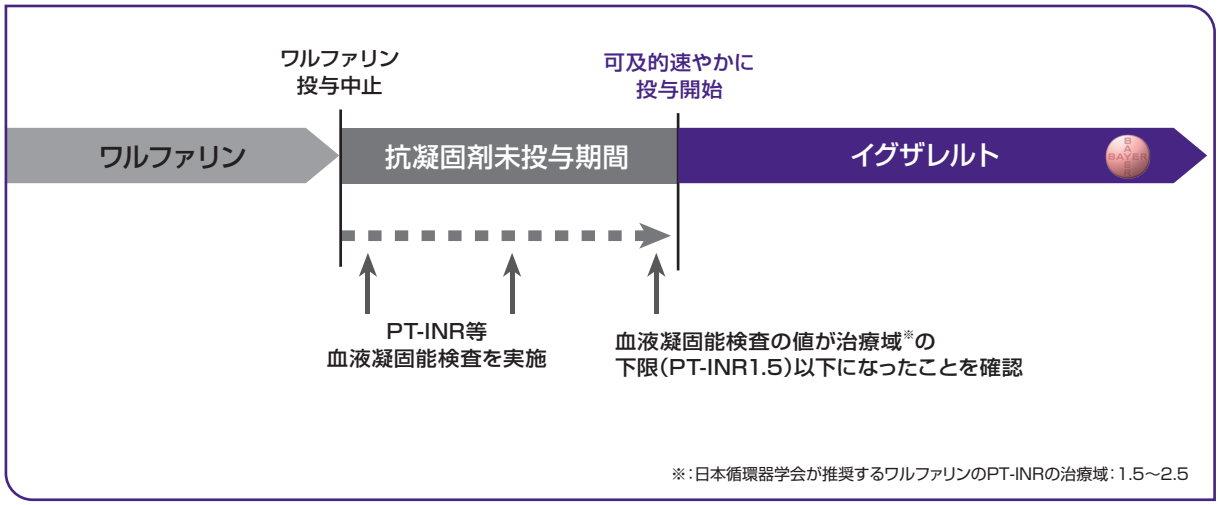
(5)本剤と他の抗凝固剤との切り替えについて

① ワルファリンから本剤への切り替え

・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、ワルファリンから本剤への切り替えは控えてください。

・初期3週間治療後は、ワルファリンから本剤への切り替え時に抗凝固作用が不十分となる可能性を考慮したうえで切り替えの適否を慎重に判断し、切り替える場合は、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（維持期：1回15mg1日1回）



●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、加齢による肝臓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

ワルファリンから本剤への切り替えにあたって

ワルファリンの投与中にPT-INRを測定し、治療域の下限（PT-INR1.5）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。治療域内であればワルファリンを中止し、その後、適宜PT-INRを測定し、治療域の下限（PT-INR1.5）に達したら、速やかに本剤を開始してください。

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に達するまでは、ワルファリンと本剤を併用してください。

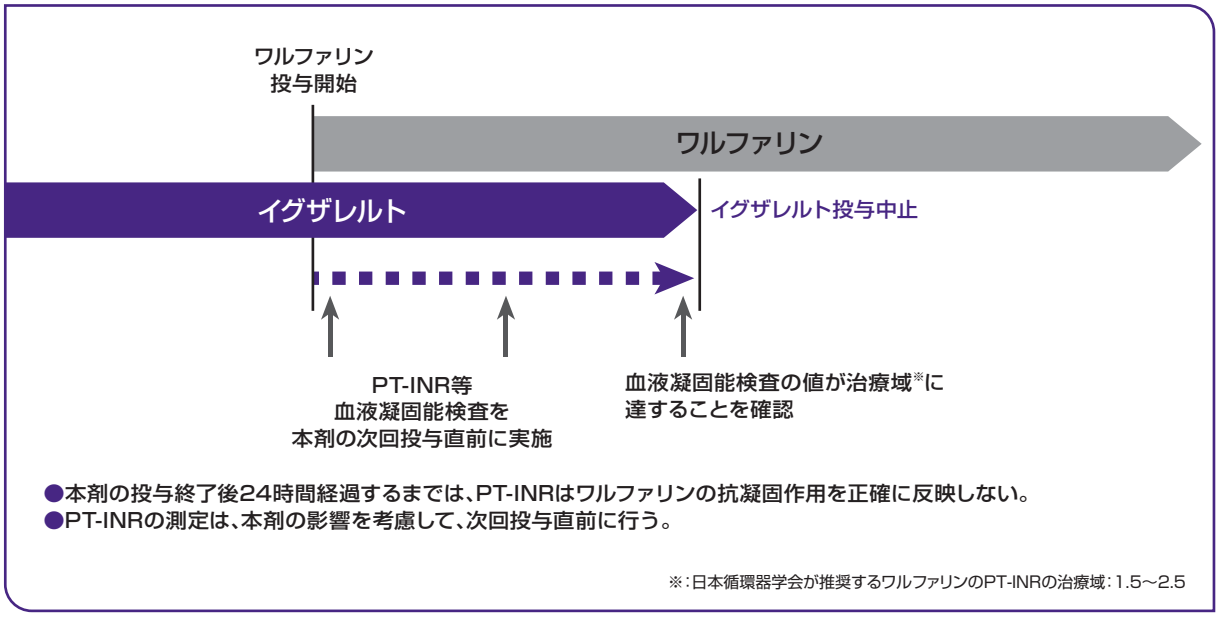
本剤の投与によりPT-INRが上昇する場合があり、本剤投与終了後24時間経過するまでは本剤の影響によりPT-INR値はワルファリンの抗凝固作用を正確に反映しない可能性があります。したがって、併用期間中のPT-INRの測定は、本剤の影響を考慮して、次回投与直前に行い、特に発症初期3週間以内はPT-INR値の評価には十分注意してください。

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時間目に発現し、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［急性期（発症～3週間まで）及び維持期］
本剤を直ちに中止する必要がない場合



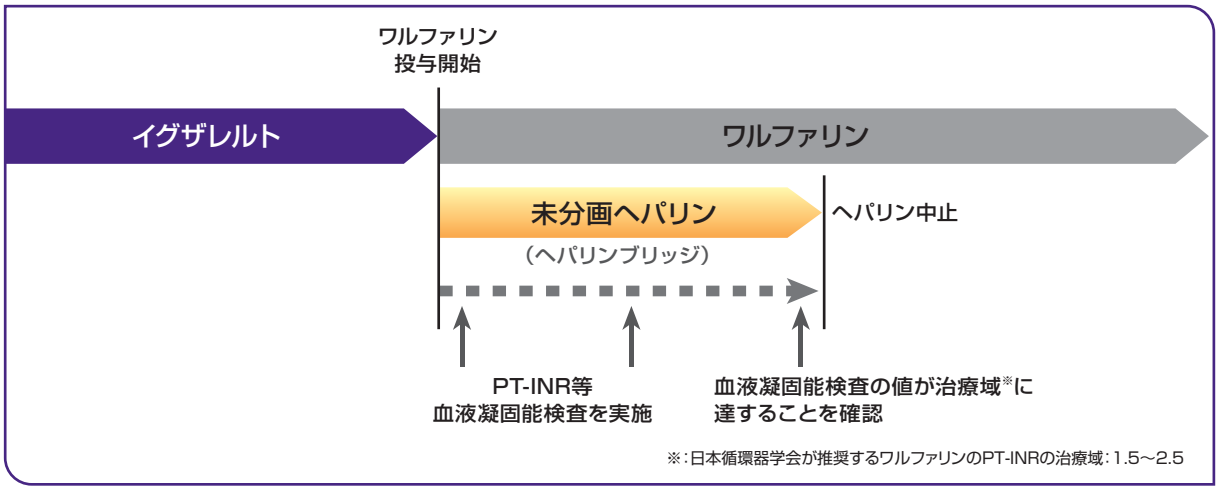
●本剤の投与終了後24時間経過するまでは、PT-INRはワルファリンの抗凝固作用を正確に反映しない。
●PT-INRの測定は、本剤の影響を考慮して、次回投与直前に行う。

※：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：1.5～2.5

- 本剤と併用してワルファリンの投与を開始します。
- ワルファリン投与開始からPT-INRが治療域に達するまでには、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、通常よりも頻回にPT-INR等血液凝固能検査を行い、慎重に経過観察を行います。
- PT-INRが治療域に達した時点で速やかに本剤を中止します。

参考

■ 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



●ヘパリンブリッジを考慮します*。

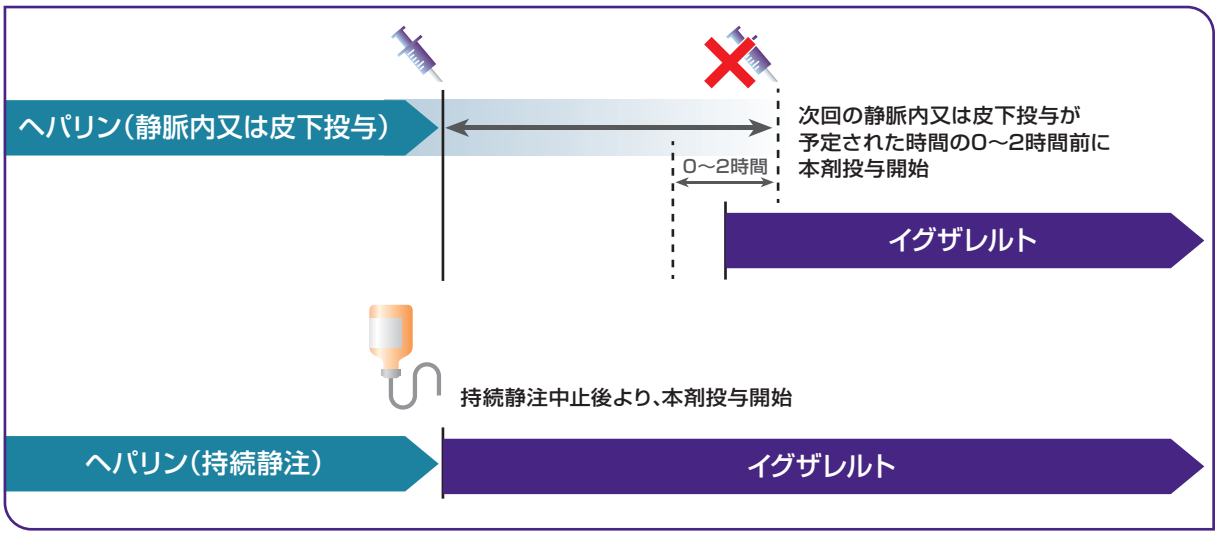
●ワルファリン療法を開始後、適切な時期にPT-INRを測定し正常下限を超えた時点でヘパリンを中止します。

＊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。

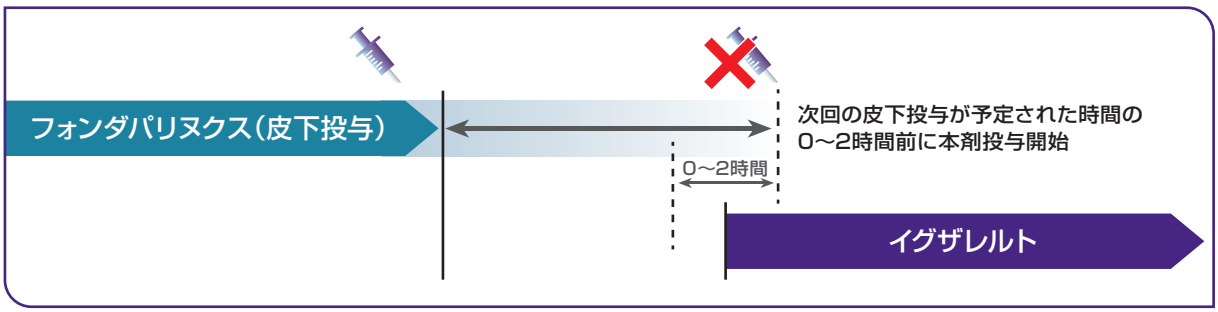
＊活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）や活性化凝固時間（ACT）などを適宜測定し、ヘパリンの用量を決定してください。

③ 注射剤の抗凝固剤から本剤への切り替え

■ ヘパリンから本剤への切り替え

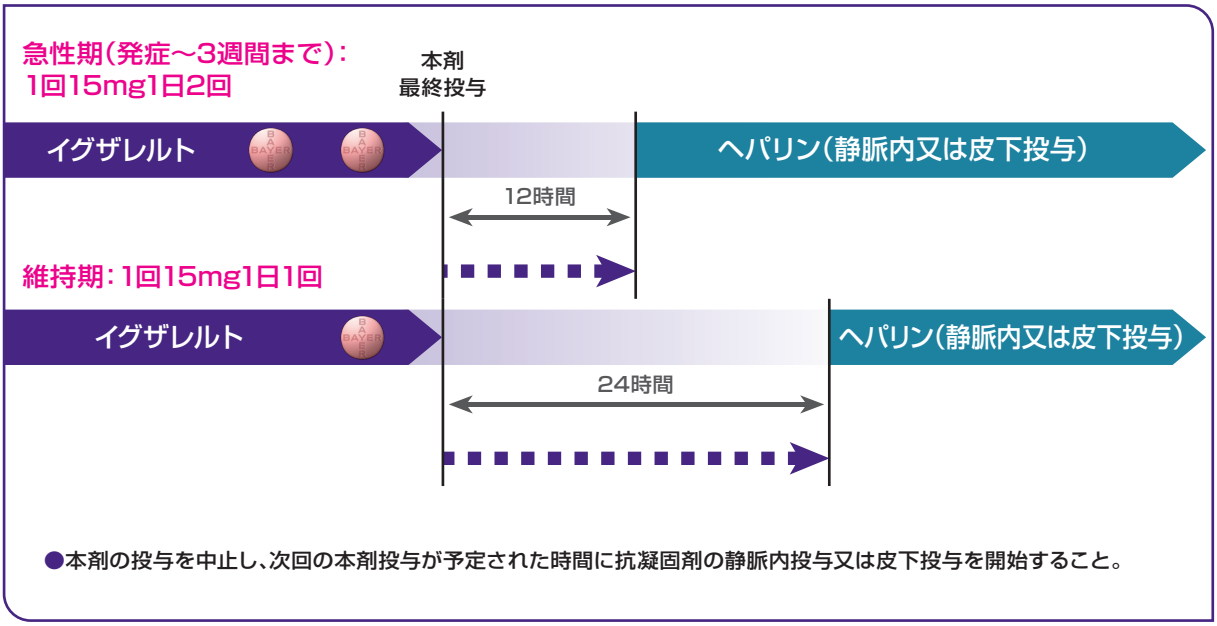


■ フォンダパリヌクスから本剤への切り替え



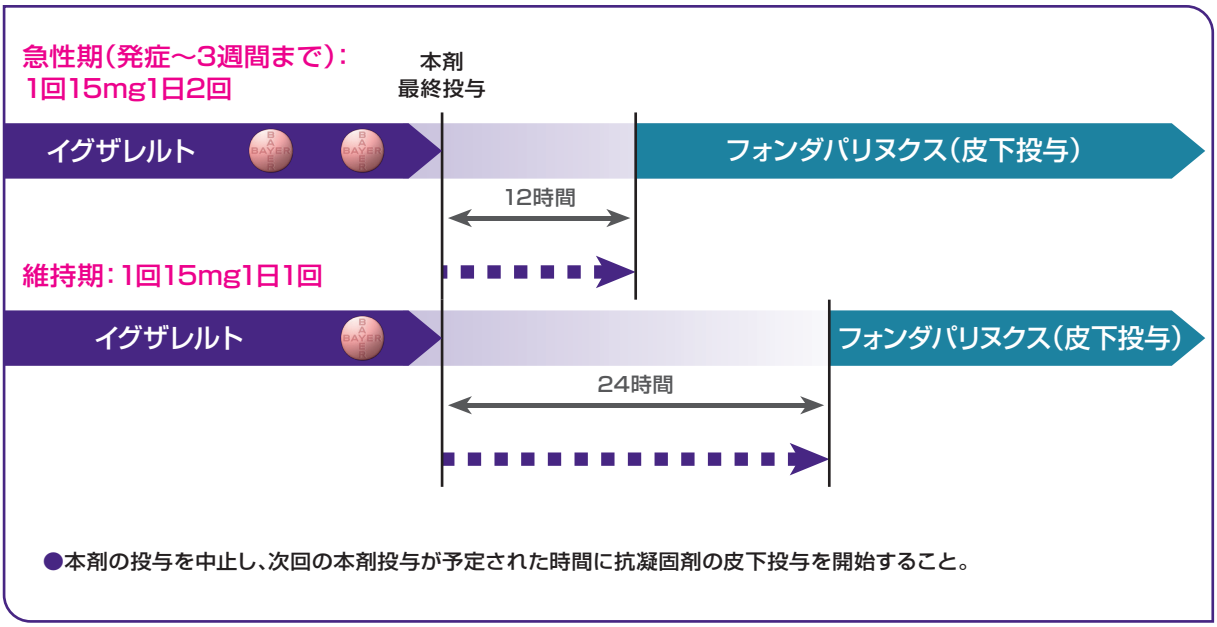
④ 本剤から注射剤の抗凝固剤への切り替え

■ 本剤からヘパリンへの切り替え



●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。

■ 本剤からフォンダパリヌクスへの切り替え



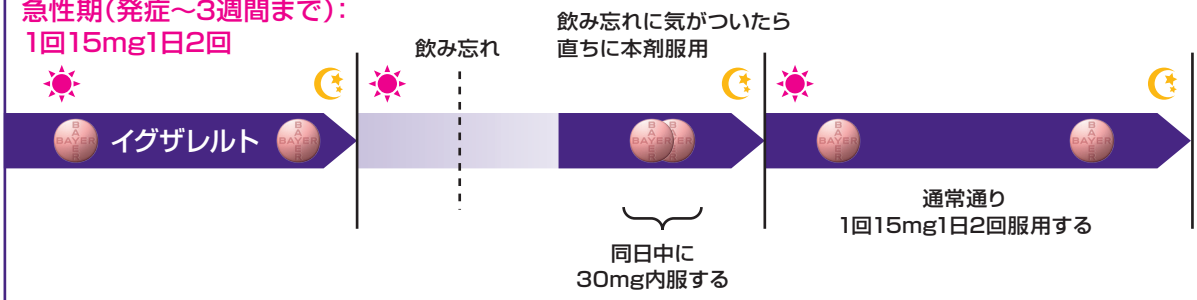
●本剤の投与を中止し、次回の本剤投与が予定された時間に抗凝固剤の皮下投与を開始すること。

(6) 飲み忘れ時の対応

本剤15mg1日2回3週間投与時に服用を忘れた場合は、直ちに服用し、同日の1日用量が30mgとなるよう、患者に指導してください。この場合、一度に2回分を服用させても問題ありません。また、翌日からは毎日2回の服用を行うよう患者に指導してください。なお、15mg1日1回投与時に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。

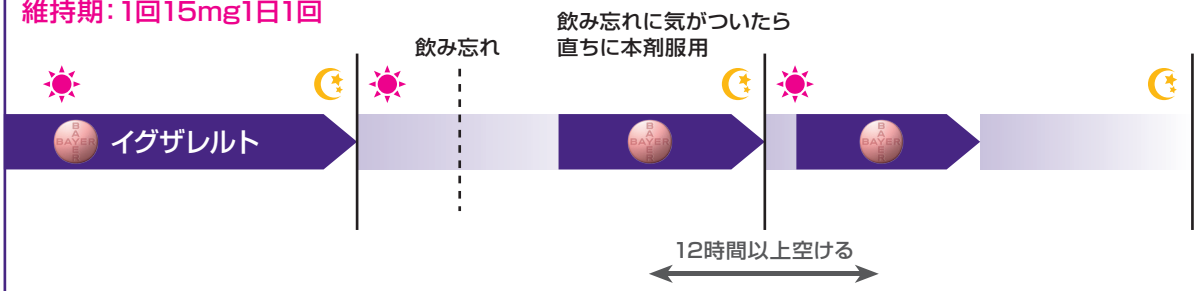
■ 本剤を飲み忘れた場合の対応

急性期(発症～3週間まで):
1回15mg1日2回



●服用を忘れた場合は直ちに本剤を服用し、同日の1日量が30mgとなるよう患者に指導すること。
この場合、一度に2回分を服用させても問題ない。翌日からは毎日1回15mg1日2回の服用を行うよう患者に指導すること。

維持期:1回15mg1日1回



●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に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

1. 警告(抜粋)
〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉
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。

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

直接阻害型経口抗凝固剤(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。内視鏡の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。
■本剤におけるDVT/PEの治療及び再発抑制に対する用量は、SPAFの用量と比べて高用量となる場合があります(8ページ参照)。本剤を服用している患者に消化器内視鏡を行う場合には、その時期や患者の状態に留意してください。

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）

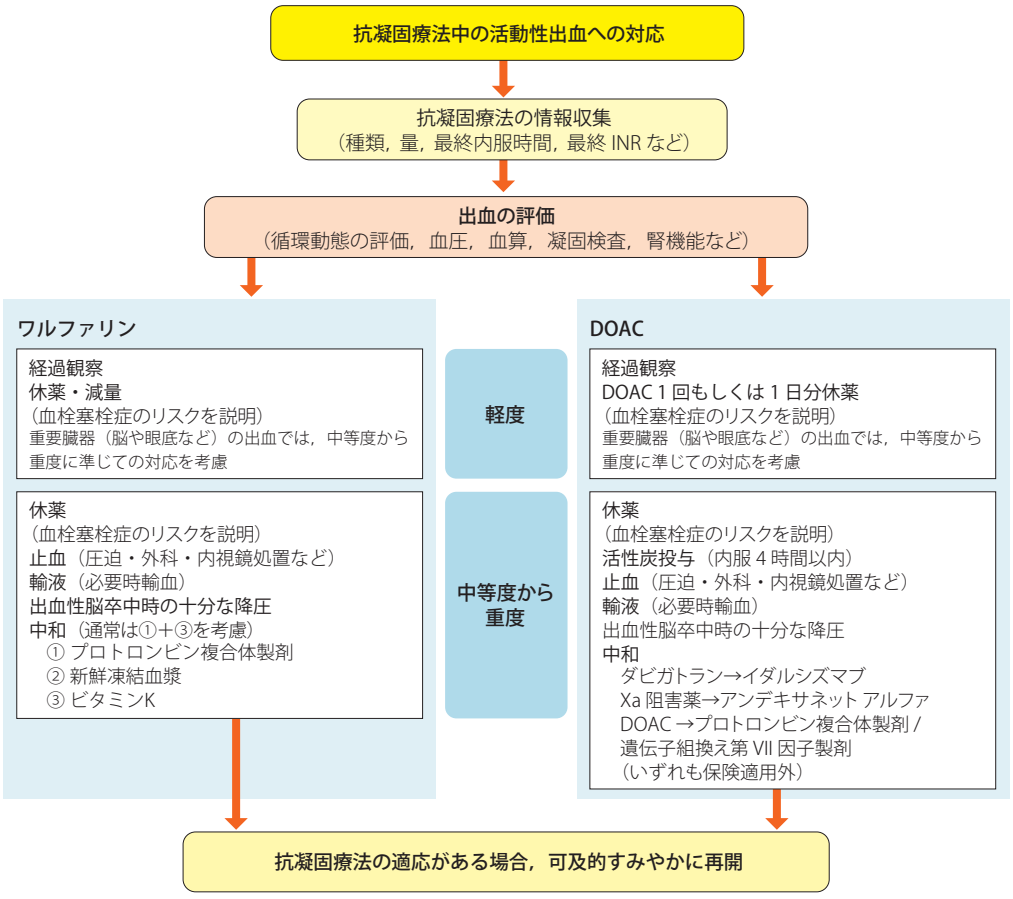
7 出血時の対応

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。

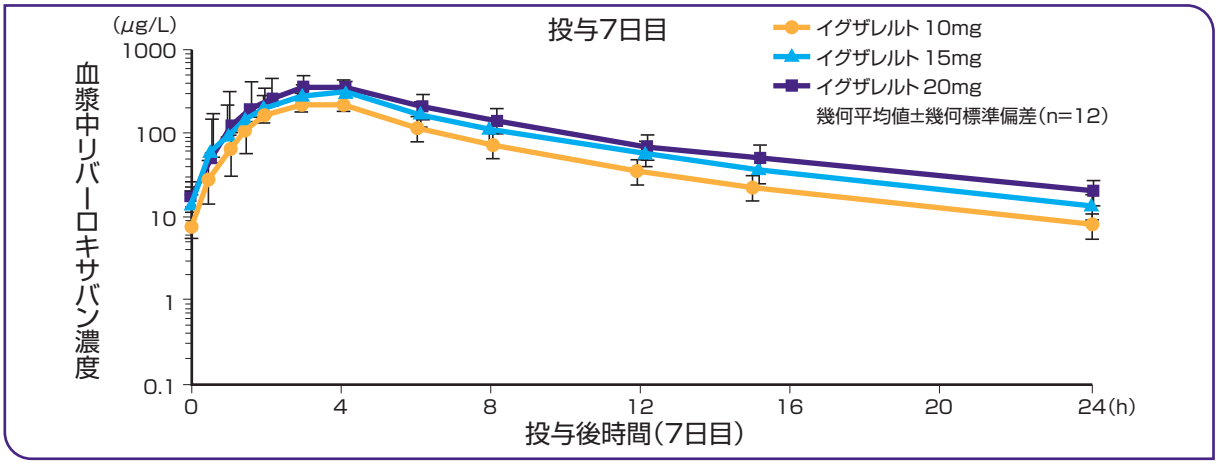
参考

『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

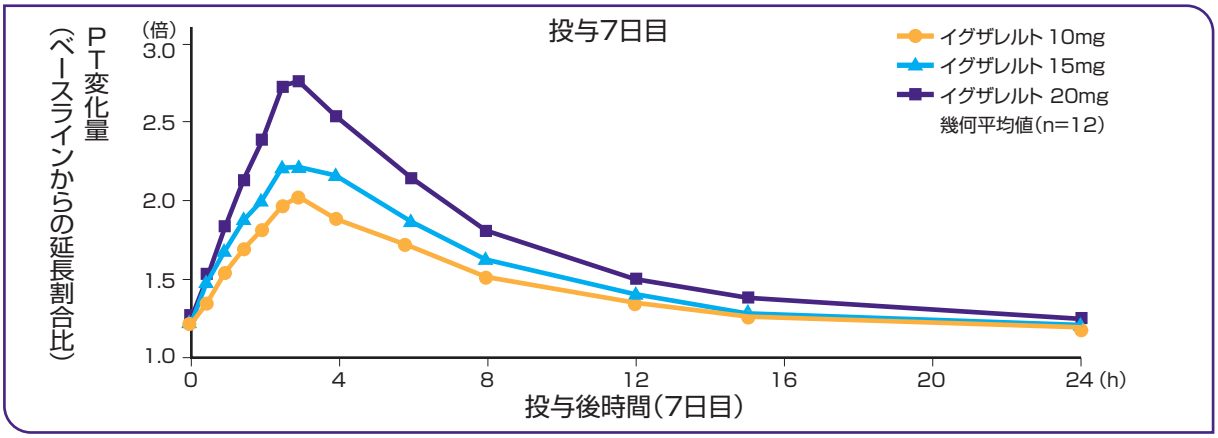


対象:日本人健康高齢男女36例

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

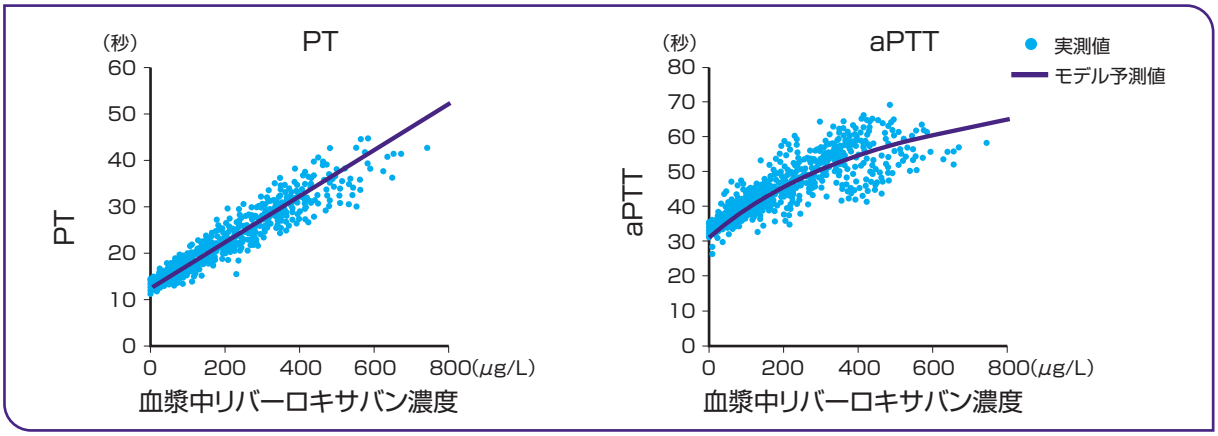


対象:日本人健康高齢男女36例

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

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証した。

承認時評価資料

6. 用法及び用量(抜粋)

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉(成人抜粋)

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。

8 Q&A

● 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、14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	<30
急性期（発症～３週間まで）の用法及び用量：15mg1日２回	15mg1日２回	15mg1日２回※	禁忌
維持期の用法及び用量：15mg1日１回	15mg1日１回	15mg1日１回※	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

国内第Ⅲ相試験でのクレアチニンクリアランスが15～29mL/minの患者に対する使用経験は乏しく、有効性、安全性が十分に確立されていないことから、クレアチニンクリアランス30mL/min未満の患者には本剤を投与しないでください。

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、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。したがって、腎機能障害患者に対して、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です。また、高齢者（75歳以上）や低体重（50kg以下）、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、本剤の適応の有無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。

● 硬膜外カテーテル抜去後、もしくは脊椎・硬膜外麻酔又は腰椎穿刺後に本剤を投与するタイミングの目安はあるか?

下肢整形外科手術施行患者におけるVTEの発症抑制を検討した国外第Ⅲ相試験（RECORD試験[1~4]）の結果及び本剤の薬物動態に基づき、海外の添付文書には以下が記載されています。

- カテーテル抜去後の抗凝固剤の再開時期については、凝血塊の安定化には8時間を要し、また手術終了6時間後つまり麻酔の穿刺8時間後に重大な出血リスクが低下することから、抗凝固剤の最大効果（t_{max}）が重大な出血リスクの低下後となるように、8時間からt_{max}を差し引いた時間が経過後とすることが提案されており、本剤のt_{max}が約2時間であることから、カテーテル抜去後6時間以上経過してから本剤を再開すること
- 穿刺による血管損傷が認められた場合の本剤投与のタイミングについては24時間延期すること

1）Eriksson BI et al.: N Engl J Med 2008; 358: 2765-2775.　2）Kakkar AK et al.: Lancet 2008; 372: 31-39.
3）Lassen MR et al.: N Engl J Med 2008; 358: 2776-2786.　4）Turpie AGG et al.: Lancet 2009; 373: 1673-1680.

● 抗血小板剤2剤を服用中の患者に対して、本剤を処方してもよいのか?

本剤は抗血小板剤との併用により出血のリスクが増大するおそれがあります。特に、抗血小板剤2剤を服用する場合には、さらに出血リスクが増加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、その可否を慎重に判断してください。また、初期3週間に本剤を高用量で投与することから、治療上やむを得ないと判断された場合を除き、安易に本剤を併用しないでください。

一方、DVT/PE患者を対象とした国内第Ⅲ相試験では（表1、表2及び表3）、対照群と比較して本剤群で、抗血小板剤の併用時の出血リスクが一貫して高い結果は認められていませんが、試験成績が少ないことから、実地臨床下においては、抗血小板剤2剤を服用中の患者に対して、本剤の処方を慎重に判断してください。

試験概要については、36ページ参照

表1 ベースライン時点における抗血小板剤の併用状況（国内第Ⅲ相無作為化非盲検並行群間比較試験）

		アスピリン及びクロピドグレル / チクロピジンの2剤併用	
		なし（%）	あり（%）
J-EINSTEIN DVT	イグザレルト 10mg 1日2回*→15mg 1日1回	22/22（100.0）	0/22（0.0）
	イグザレルト 15mg 1日2回→15mg 1日1回	24/25（96.0）	1/25（4.0）
	未分画ヘパリン / ワルファリン	12/12（100.0）	0/12（0.0）
J-EINSTEIN PE	イグザレルト	29/30（96.7）	1/30（3.3）
	未分画ヘパリン / ワルファリン	7/7（100.0）	0/7（0.0）

安全性解析対象集団
*本邦未承認の用法及び用量

承認時評価資料

表2 抗血小板剤2剤併用例における治療薬投与下における出血事象の発現状況（国内第Ⅲ相無作為化非盲検並行群間比較試験：J-EINSTEIN DVT）

	イグザレルト 10mg 1日2回*→15mg 1日1回 n/N(%)			イグザレルト 15mg 1日2回→15mg 1日1回 n/N(%)			未分画ヘパリン / ワルファリン n/N(%)		
	投与開始3週間後まで	投与開始3週間後以降	合計	投与開始3週間後まで	投与開始3週間後以降	合計	投与開始3週間後まで	投与開始3週間後以降	合計
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）	—	—	—	0/1（0.0）	0/1（0.0）	0/1（0.0）	—	—	—
重大な出血	—	—	—	0/1（0.0）	0/1（0.0）	0/1（0.0）	—	—	—
全出血	—	—	—	1/1（100.0）	—	1/1（100.0）	—	—	—

各集団の母数となる例数は、各期間の開始時点における被験者数とした。
—：該当症例なし
*本邦未承認の用法及び用量

承認時評価資料

表3 抗血小板剤2剤併用例における治療薬投与下における出血事象の発現状況（国内第Ⅲ相無作為化非盲検並行群間比較試験：J-EINSTEIN PE）

	イグザレルト n/N(%)			未分画ヘパリン / ワルファリン n/N(%)		
	投与開始3週間後まで	投与開始3週間後以降	合計	投与開始3週間後まで	投与開始3週間後以降	合計
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）	0/1（0.0）	1/1（100.0）	1/1（100.0）	—	—	—
重大な出血	0/1（0.0）	0/1（0.0）	0/1（0.0）	—	—	—
全出血	1/1（100.0）	—	1/1（100.0）	—	—	—

各集団の母数となる例数は、各期間の開始時点における被験者数とした。
—：該当症例なし
試験概要については、36ページ参照

承認時評価資料

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相無作為化非盲検並行群間比較試験（J-EINSTEIN DVT及びPE試験）

急性症候性深部静脈血栓症患者に対して、初期3週間は本剤10mg又は15mg1日2回、その後は15mg1日1回が食後に投与され［以下、本剤I群（10/15）又は本剤Ⅱ群（15/15）］、もしくは対照群として最低初期5日間未分画ヘパリン（aPTT：正常対照の1.5～2.5倍）静注との併用下でワルファリンカリウム（目標PT-INR：1.5～2.5）が投与されました。投与期間は症例ごと医師の判断により3、6又は12ヵ月のいずれかに決定され、平均投与期間は本剤I群191.8日、本剤Ⅱ群186.8日、対照群192.1日でした。

急性症候性肺血栓塞栓症患者に対して、初期3週間は本剤15mg1日2回、その後は15mg1日1回が食後に投与され、もしくは対照群として最低初期5日間未分画ヘパリン（aPTT：正常対照の1.5～2.5倍）静注との併用下でワルファリンカリウム（目標PT-INR：1.5～2.5、最低5日間）が投与されました。投与期間は症例ごと医師の判断により3、6又は12ヵ月のいずれかに決定され、平均投与期間は本剤群204.7日、対照群213.0日でした。

「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

「重大な出血（ISTH基準）」の判定基準：

- 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：頭蓋内出血、髄腔内出血、眼内出血、心嚢出血、関節内出血、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血、後腹膜出血等
- 死因となった出血

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。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎不全の患者

投与しないこと。成人を対象とした国内外第Ⅲ相試験において、クレアチニンクリアランス15mL/min未満の患者は除外されている。［2.12、2.13、16.6.1参照］

9.2.2 重度の腎障害患者

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

投与しないこと。成人を対象とした国内外第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る。また、小児等を対象とした臨床試験では、eGFRが30mL/min/1.73m^{2}未満の患者は除外されている。［2.13、16.6.1参照］

9.2.3 中等度の腎障害のある患者

本剤投与の適否を慎重に検討すること。成人ではクレアチニンクリアランス30～49mL/min、小児ではeGFRが30～60mL/min/1.73m^{2}の患者で本剤の血中濃度が上昇することが示唆されており、出血の危険性が増大することがある。［7.1、16.6.1参照］

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。

● 国内第Ⅲ相試験における部分集団別の安全性主要評価項目※

表1 腎機能別の安全性主要評価項目※の発現頻度

	J-EINSTEIN DVT試験			J-EINSTEIN PE試験	
%(n/N)	本剤Ⅰ群* (10/15)	本剤Ⅱ群** (15/15)	未分画ヘパリン /ワルファリン	本剤PE群*** (15/15)	未分画ヘパリン /ワルファリン
(例数)	(N=22)	(N=25)	(N=12)	(N=30)	(N=7)
30≦CLcr<50	–	20.0(1/5)	–	0.0(0/4)	–
50≦CLcr<80	12.5(1/8)	9.1(1/11)	14.3(1/7)	6.3(1/16)	0.0(0/4)
80≦CLcr	14.3(2/14)	0.0(0/9)	0.0(0/5)	0.0(0/10)	0.0(0/3)

CLcr:クレアチニンクリアランス
注)承認時評価資料より作成(安全性解析対象集団)

表2 体重別の安全性主要評価項目※の発現頻度

	J-EINSTEIN DVT試験			J-EINSTEIN PE試験	
%(n/N)	本剤Ⅰ群* (10/15)	本剤Ⅱ群** (15/15)	未分画ヘパリン /ワルファリン	本剤PE群*** (15/15)	未分画ヘパリン /ワルファリン
(例数)	(N=22)	(N=25)	(N=12)	(N=30)	(N=7)
<50kg	33.3(1/3)	0.0(0/6)	0.0(0/2)	0.0(0/4)	0.0(0/1)
≧50kg	10.5(2/19)	10.5(2/19)	10.0(1/10)	3.8(1/26)	0.0(0/6)

注)承認時評価資料より作成(安全性解析対象集団):平均体重±SD(最大値-最小値)
J-EINSTEIN DVT試験　本剤Ⅰ群(10/15):64.68±12.34(46.1-90.6)kg、本剤Ⅱ群(15/15): 60.0±14.19(37.6-94.8)kg、未分画ヘパリン/ワルファリン群:60.46±13.07(38.0-85.0)kg
J-EINSTEIN PE試験　本剤PE群(15/15):63.44±15.66(37.9-97.0)kg、未分画ヘパリン/ワルファリン:63.23±13.97(48.7-90.2)kg

表3 年齢別の安全性主要評価項目※の発現頻度

	J-EINSTEIN DVT試験			J-EINSTEIN PE試験	
%(n/N)	本剤Ⅰ群* (10/15)	本剤Ⅱ群** (15/15)	未分画ヘパリン /ワルファリン	本剤PE群*** (15/15)	未分画ヘパリン /ワルファリン
(例数)	(N=22)	(N=25)	(N=12)	(N=30)	(N=7)
≦75歳	15.0(3/20)	7.7(1/13)	11.1(1/9)	4.2(1/24)	0.0(0/4)
>75歳	0.0(0/2)	8.3(1/12)	0.0(0/3)	0.0(0/6)	0.0(0/3)

注)承認時評価資料より作成(安全性解析対象集団):平均年齢±SD(最大値-最小値)
J-EINSTEIN DVT試験　本剤Ⅰ群(10/15):65.0±10.2(41-80)歳、本剤Ⅱ群(15/15): 70.6±13.9(33-92)歳、未分画ヘパリン/ワルファリン群:62.6±18.3(33-83)歳
J-EINSTEIN PE試験　本剤PE群(15/15):67.4±10.5(41-80)歳、未分画ヘパリン/ワルファリン:64.9±19.7(25-82)歳

※: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

DVT:深部静脈血栓症、PE:肺血栓塞栓症
*本剤Ⅰ群(10/15):DVT群、初期3週間10mg b.i.d(本邦未承認の用法及び用量)、以後15mg q.d.
**本剤Ⅱ群(15/15):DVT群、初期3週間15mg b.i.d、以後15mg q.d.
***本剤PE群(15/15):PE群、初期3週間10mg b.i.d(本邦未承認の用法及び用量)、以後15mg q.d.

試験概要については、36ページ参照

② 国外第Ⅲ相無作為化非盲検並行群間比較試験（EINSTEIN-DVT及びPE試験）

症候性の急性深部静脈血栓症及び急性肺血栓塞栓症患者に対して、初期3週間は本剤15mg1日2回、その後は20mg1日1回が食後に投与され、又は最低初期5日間のエノキサパリンナトリウム1mg/kg1日2回皮下注との併用下でビタミンK拮抗剤（目標PT-INR：2.0～3.0）の標準治療が対照薬として投与されました。投与期間は症例ごと医師の判断により3、6又は12ヵ月のいずれかに決定され、平均投与期間は急性深部静脈血栓症患者で本剤群194.4日、対照薬群188.2日、急性肺血栓塞栓症で本剤群216.9日、対照薬群214.9日でした。

表 安全性主要評価項目※及びその発現頻度

	EINSTEIN-DVT試験		EINSTEIN-PE試験	
%（発現例数）	イグザレルト	対照薬	イグザレルト	対照薬
（例数）	（N=1,718）	（N=1,711）	（N=2,412）	（N=2,405）
安全性主要評価項目※	8.1（139）	8.1（138）	10.3（249）	11.4（274）
重大な出血事象	0.8（14）	1.2（20）	1.1（26）	2.2（52）

※：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

「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

「重大な出血（ISTH基準）」の判定基準：

- 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：頭蓋内出血、髄腔内出血、眼内出血、心嚢出血、関節内出血、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血、後腹膜出血等
- 死因となった出血

試験概要については、37ページ参照

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。
9.2 腎機能障害患者
9.2.1 腎不全の患者
投与しないこと。成人を対象とした国内外第Ⅲ相試験において、クレアチニンクリアランス15mL/min未満の患者は除外されている。[2.12、2.13、16.6.1参照]
9.2.2 重度の腎障害患者
〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉
投与しないこと。成人を対象とした国内外第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る。また、小児等を対象とした臨床試験では、eGFRが30mL/min/1.73m²未満の患者は除外されている。[2.13、16.6.1参照]
9.2.3 中等度の腎障害のある患者
本剤投与の適否を慎重に検討すること。成人ではクレアチニンクリアランス30～49mL/min、小児ではeGFRが30～60mL/min/1.73m²の患者で本剤の血中濃度が上昇することが示唆されており、出血の危険性が増大することがある。[7.1、16.6.1参照]
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。

● 国外第Ⅲ相試験(EINSTEIN-DVT及びPE試験)における部分集団別の安全性主要評価項目※

表1 腎機能別の安全性主要評価項目※の発現頻度

% (n/N)	EINSTEIN-DVT試験		EINSTEIN-PE試験	
	イグザレルト	対照薬	イグザレルト	対照薬
(例数)	(N=1,718)	(N=1,711)	(N=2,412)	(N=2,405)
不明	4.5(1/22)	5.9(1/17)	6.3(1/16)	0.0(0/10)
CLcr<30	33.3(2/6)	11.1(1/9)	0.0(0/3)	0.0(0/2)
30≦CLcr<50	9.6(11/114)	7.6(9/119)	12.6(26/206)	17.9(34/190)
50≦CLcr<80	9.2(36/390)	10.3(41/400)	11.5(73/634)	13.7(81/593)
80≦CLcr	7.5(89/1,186)	7.4(86/1,166)	9.6(149/1,553)	9.9(159/1,610)

CLcr:クレアチニンクリアランス

注)承認時評価資料より作成(安全性解析対象集団)

表2 体重別の安全性主要評価項目※の発現頻度

% (n/N)	EINSTEIN-DVT試験		EINSTEIN-PE試験	
	イグザレルト	対照薬	イグザレルト	対照薬
(例数)	(N=1,718)	(N=1,711)	(N=2,412)	(N=2,405)
不明	20.0(1/5)	0	0.0(0/2)	0.0(0/1)
<50kg	30.0(6/20)	13.5(5/37)	4.5(1/22)	21.4(6/28)
≧50kg	7.8(132/1,693)	7.9(133/1,674)	10.4(248/2,388)	11.3(268/2,376)

注)承認時評価資料より作成(安全性解析対象集団):平均体重±SD(最大値-最小値)

EINSTEIN-DVT試験　イグザレルト:82.09±18.43(33.0-192.8)kg、対照薬:81.56±18.90(34.1-163.5)kg

EINSTEIN-PE試験　イグザレルト(不明2名):82.98±19.18(37.4-187.0)kg、対照薬(不明1名):83.06±18.84(35.0-220.0)kg

表3 年齢別の安全性主要評価項目※の発現頻度

% (n/N)	EINSTEIN-DVT試験		EINSTEIN-PE試験	
	イグザレルト	対照薬	イグザレルト	対照薬
(例数)	(N=1,718)	(N=1,711)	(N=2,412)	(N=2,405)
≦75歳	8.0(120/1,503)	7.9(118/1,488)	9.7(191/1,972)	10.3(207/2,004)
>75歳	8.8(19/215)	9.0(20/223)	13.2(58/440)	16.7(67/401)

注)承認時評価資料より作成(安全性解析対象集団):平均年齢±SD(最大値-最小値)

EINSTEIN-DVT試験　イグザレルト:55.8±16.5(18-95)歳、対照薬:56.4±16.3(18-97)歳

EINSTEIN-PE試験　イグザレルト:57.8±17.4(18-97)歳、対照薬:57.5±17.1(18-97)歳

※: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

試験概要については、37ページ参照

③ 国外第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照並行群間比較継続治療試験（EINSTEIN-Extension試験）

症候性の急性深部静脈血栓症及び急性肺血栓塞栓症発症後6～14ヵ月間抗凝固療法を受けた患者（EINSTEIN-DVT及びPE試験の被験者を一部含む）1,188例（安全性解析対象例数）に対して、本剤20mg1日1回又はプラセボが投与されました。投与期間は症例ごと医師の判断により6又は12ヵ月のいずれかに決定され、平均投与期間は本剤群189.5日、プラセボ群189.5日でした。

安全性主要評価項目である「重大な出血」は本剤群598例中4例（0.7%）に認められましたが、プラセボ群には認められませんでした。

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。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎不全の患者

投与しないこと。成人を対象とした国内外第Ⅲ相試験において、クレアチニンクリアランス15mL/min未満の患者は除外されている。[2.12、2.13、16.6.1参照]

9.2.2 重度の腎障害患者

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

投与しないこと。成人を対象とした国内外第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る。また、小児等を対象とした臨床試験では、eGFRが30mL/min/1.73m^{2}未満の患者は除外されている。[2.13、16.6.1参照]

9.2.3 中等度の腎障害のある患者

本剤投与の適否を慎重に検討すること。成人ではクレアチニンクリアランス30～49mL/min、小児ではeGFRが30～60mL/min/1.73m^{2}の患者で本剤の血中濃度が上昇することが示唆されており、出血の危険性が増大することがある。[7.1、16.6.1参照]

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。

10 参考資料

● J-EINSTEIN PE/DVT試験（国内第Ⅲ相試験）の試験概要

目的： 日本人の急性症候性肺血栓塞栓症（PE）及び深部静脈血栓症（DVT）患者におけるイグザレルトの有効性と安全性を未分画ヘパリン/ワルファリンと比較検討すること。

対象： J-EINSTEIN PE：急性症候性PE患者（症候性DVTの有無を問わない）40例
J-EINSTEIN DVT：急性症候性DVT患者（症候性PEを伴わない）60例

方法：
・イグザレルト群は、初期3週間はイグザレルト15mgを1日2回*、その後は15mgを1日1回食後経口投与とした。
・未分画ヘパリン/ワルファリン群は、少なくとも初期5日間は未分画ヘパリン［活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）が正常対照の1.5～2.5倍で用量調節］を静脈内投与し、ワルファリンカリウム経口投与との併用下で、プロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）が2回連続で1.5以上となった後、ワルファリンカリウム単独投与（目標PT-INR：1.5～2.5）とした。

有効性主要評価項目： 症候性VTEの再発（症候性DVT又は症候性PEの複合）

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複合

副次評価項目： 治験薬投与開始21日後の血栓退縮効果/治験薬予定投与終了時の無症候性の血栓像の悪化/治験薬予定投与期間中の症候性VTE又は無症候性の血栓像の悪化の複合

解析計画： 有効性及び安全性主要評価項目に対して、イベント発現率の点推定値と95%信頼区間を投与群ごとに算出した。また両群間の発現頻度の差についても点推定値及び95%信頼区間を算出した。

判定基準： 有効性および安全性主要評価項目の判定については、EINSTEIN PE/DVTと同様とした。血栓退縮効果は、ベースラインと3週間後および予定期間終了時点での圧迫超音波（CUS）およびスパイラルCT（sCT）結果から総合的に判定した。

血栓の消失は「下肢及び肺のいずれにも血栓を認めない」、改善は「下肢及び肺における血栓の消失又はベースラインと比較して明らかな血栓の縮小」、不変は「悪化、改善のいずれでもない状態」、悪化は「下肢及び肺における血栓形成または明らかな血栓の拡大」とした。

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症率は、イグザレルト（15bid/15od）群1.8%、未分画ヘパリン/ワルファリン群0%であった。安全性主要評価項目の発現率は、イグザレルト（15bid/15od）群5.5%、未分画ヘパリン/ワルファリン群5.3%であった。

有害事象： イグザレルト群66例（85.7%）、未分画ヘパリン/ワルファリン群17例（89.5%）に発現した。主な有害事象は、イグザレルト群で鼻咽頭炎16例（20.8%）、皮下出血11例（14. 3%）、鼻出血7例（9.1%）等、未分画ヘパリン/ワルファリン群で皮下出血5例（26.3%）、胃腸炎3例（15. 8%）、鼻咽頭炎3例（15. 8%）等であった。重篤な有害事象は、イグザレルト群で9例（蜂巣炎2例、リンパ管炎1例等）、未分画ヘパリン/ワルファリン群で1例（胃腸炎1例）であった。投与中止に至った有害事象は、イグザレルト群で10例（肝機能異常2例、腫瘍出血1例等）、未分画ヘパリン/ワルファリン群で1例（aPTTの延長）であった。死亡に至った有害事象は、イグザレルト群で3例（心不全1例、肺水腫1例等）、未分画ヘパリン/ワルファリン群で0例であった。

＊J-EINSTEIN DVTでは10mg1日2回群あり（本邦未承認の用法及び用量）

承認時評価資料：Yamada N et al.: Thromb J 2015; 13: 2.
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。

● EINSTEIN PE/DVT試験（国外第Ⅲ相試験/非劣性試験）の試験概要

目的： 急性症候性PE及びDVT患者におけるイグザレルトの有効性と安全性を低分子量ヘパリン/ビタミンK拮抗薬（VKA）と比較検討すること。

対象： EINSTEIN PE：急性症候性PE患者（症候性DVTの有無を問わない）4,833例
EINSTEIN DVT：急性症候性DVT患者（症候性PEを伴わない）3,449例

方法： ・イグザレルト群は、初期3週間はイグザレルト15mgを1日2回、その後は20mgを1日1回食後経口投与※1とした。
・低分子量ヘパリン/VKA群は、少なくとも初期5日間はエノキサパリンナトリウム※2 1mg/kgを1日2回皮下投与し、VKA※3経口投与との併用下で、プロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）が2回連続で2.0以上となった後、VKA単独投与（目標PT-INR：2.0～3.0）とした。

有効性主要評価項目： 症候性VTEの再発［症候性DVT又は症候性PE（非致死的及び致死的）の複合（ただしPEの可能性が否定できない原因不明の死亡を含む）］

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複合

副次評価項目： 症候性VTE［症候性DVT又は症候性PE（非致死的）］又は全死亡の複合/有効性主要評価項目の各構成要素又は重大な出血の複合/有効性主要評価項目の各構成要素、重大な出血、心血管死、心筋梗塞、虚血性脳卒中又は非中枢神経系塞栓症の複合/全死亡/心血管事象及び臨床検査値

解析計画： 有効性主要評価項目の非劣性（ITT解析対象集団/予定投与期間、非劣性マージン1.75、片側有意水準0.025）が検証された場合、安全性主要評価項目（安全性解析対象集団/治験薬投与下、両側有意水準0.05）、重大な出血の優越性（安全性解析対象集団/治験薬投与下）についても検討した。

判定基準： DVTは、超音波検査、静脈造影を用いて判定した。PEはスパイラルCT、肺動脈造影、肺換気/肺血流スキャンを用い判定した。致死的PEは、客観的な診断方法または剖検によって診断されたPEおよびPEの可能性を否定できない原因不明の死亡とした。客観的な診断が行われていない場合でも、DVT又はPEが疑われ、その治療のために治療用量での抗凝固療法を48時間超えて行った場合は、DVT又はPEと判定した。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症率は、イグザレルト群2.1%、低分子量ヘパリン/VKA群2.3%であり、イグザレルトの低分子量ヘパリン/VKAに対する非劣性が検証された（ハザード比0.89［95%信頼区間：0.66-1.19］、非劣性マージン1.75、p＜0.001）。安全性主要評価項目の発現率は、イグザレルト群9.4%、低分子量ヘパリン/VKA群10.0%であった（ハザード比0.93［95%信頼区間：0.81-1.06］、p=0.27）。

有害事象： イグザレルト群3,015例（73.0%）、低分子量ヘパリン/VKA群2,981例（72.4%）に発現した。主な有害事象は、イグザレルト群で鼻出血307例（7.4%）、頭痛284例（6.9%）、鼻咽頭炎279例（6.8%）等、低分子量ヘパリン/VKA群で鼻咽頭炎278例（6.8%）、鼻出血271例（6.6%）、頭痛242例（5.9%）等であった。重篤な有害事象は、イグザレルト群及び低分子量ヘパリン/VKA群でそれぞれ678例及び696例に発現し、主要な事象の内訳は、肺炎23例及び29例、胸痛23例及び28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低分子量ヘパリン/VKA群でそれぞれ208例及び180例に発現し、主要な事象の内訳は、イグザレルト群では貧血11例、脳梗塞8例、血尿7例等、低分子量ヘパリン/VKA群では筋肉内出血5例、肺腫瘍4例、脳内出血4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低分子量ヘパリン/VKA群でそれぞれ104例及び101例に認められ、主要な事象の内訳は、イグザレルト群ではPE※4 15例、敗血症9例、肺炎4例等、低分子量ヘパリン/VKA群ではPE※4 13例、子宮頸癌7例、呼吸不全4例等であった。

※1 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、発症後初期3週間はイグザレルト15mg1日2回、その後は15mg1日1回食後経口投与である。
※2 エノキサパリン：PE及びVTEの治療及び再発抑制としては本邦未承認［国内承認効能又は効果は、「下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制」及び「静脈血栓塞栓症の発症リスクの高い、腹部手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制」］
※3 ワルファリン又はacenocoumarol（本邦未承認）
※4 致死的PE又はPEの可能性が否定できない原因不明の死亡

承認時評価資料：Prins MH et al.: Thromb J 2013; 11: 21.
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®

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-3535-21-04