

開催日：2018年10月13日 開催地：北海道



中島 滋夫 先生

四倉 昭彦 先生

牧口 光幸 先生

福田 洋之 先生

司 会

北光記念病院
循環器科 不整脈部門 部長

四倉 昭彦 先生

中島内科循環器科メンタルクリニック
院長

中島 滋夫 先生

出席者
(五十音順)

伊達赤十字病院
第二内科 部長

福田 洋之 先生

まきぐち内科・循環器科クリニック
院長

牧口 光幸 先生

心房細動 (AF) を早期に発見し、早期から適切な治療介入することで心原性脳塞栓症や心不全の発症を予防することは、高齢化社会を迎えたわが国において重要な課題となっている。また、自覚症状の少ないAFは見過ごされやすく、AFと診断されても治療されていないケースもみられるため、地域において専門医とプライマリケア医が連携したきめ細かな診療が求められる。一方、最近AFに対する新たな治療法としてカテーテルアブレーション (以下、アブレーション) が行われるようになり、治療効果の向上が期待されている。そこで、今回は道内におけるAF診療の実態や課題について、専門医、プライマリケア医それぞれの立場から意見交換していただいた。

心原性脳塞栓症だけでなく 心不全の危険因子でもあるAF

四倉 (司会) かつては抗不整脈薬による薬物療法が唯一の治療方法だった不整脈治療ですが、最近アブレーションが有効な治療手段となり、広く普及するようになってきました。一方、AFに対する抗凝固療法は、約半世紀にわたりワルファリンが使用されてきましたが、2011年からはわが国でもDOAC (Direct Oral Anticoagulant) が使用されるようになり、薬剤の選択肢が広がっています。そして、アブレーション時にはほとんどの患者に抗凝固療法が行われますが、日本不整脈心電学会による登録調査 (J-CARAF) 結果をみると、ここ数年間でDOACの使用比率が年々高まってきていることがわかります¹⁾。そこで、本座談会ではアブレーションの現状や課題を中心に、高齢者に対する治療方針やDOACによる抗凝固療法なども含めて、先生方と討議を進めていきたいと思っております。



四倉 昭彦 先生

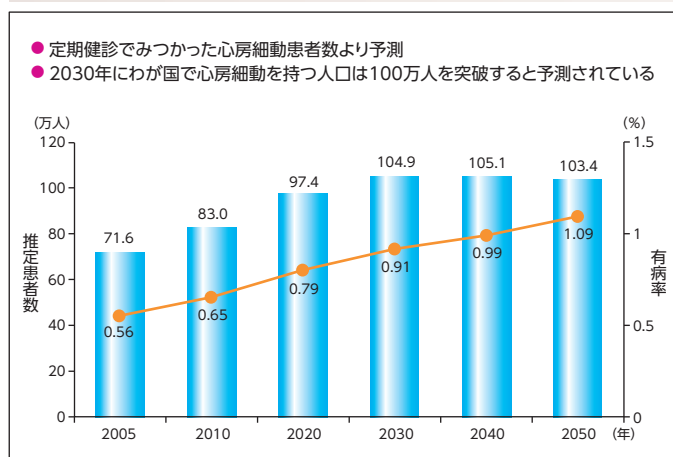
はじめに、福田先生からAFの疫学についてお話を伺います。

福田 AFの発症率は女性に比べて男性で高く、男女ともに年齢の上昇に伴い発症率が高まることが知られています²⁾。そのため、超高齢化社会を迎えたわが国では、AFの患者数は年々増加し、2030年には100万人を突破することが予測されています (図1)³⁾。海外においても同様の傾向がみられ、米国では2050年には現状の約2倍となる560万人がAFに罹患することが予測

されています⁴⁾。また、AFの危険因子としては、年齢以外にもBMI、収縮期血圧、降圧薬の服用、心拍数、心筋梗塞や脳卒中の既往、心不全などが知られており⁵⁾、最近では肥満や糖尿病も危険因子として注目されており、肥満患者に減量手術を行うことによってAFの発症リスクが低下するとの報告もあります⁶⁾。

脳梗塞は、ラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症の3つの病型に分類されますが、日本人の脳梗塞患者の推移を見ると、最近ではラクナ梗塞が減少して心原性脳塞栓症が増加している傾向が示されています⁷⁾。一方で、AFによる心血管イベントの発症率についての検討が行われていますが、心不全の発症率

図1 わが国における心房細動の推定患者数と有病率の将来予測



Inoue H, et al. Int Cardiol. 2009; 137(2): 102-107より作図

が最も高いとする結果が報告されています⁵⁾。なお、この心不全の発症リスクは、左室駆出率 (LVEF) が低下した心不全 (HF_rEF)、LVEFが保持された心不全 (HF_pEF) とともに高く、AFは心原性脳塞栓症だけでなく心不全の危険因子でもあることも、よく認識しておく必要があると思います。

四倉 J-CARAFのデータを見ても、AFには高血圧や糖尿病などの合併頻度が高く¹⁾、特に血圧のコントロールなどAFの危険因子を包括的に管理することが重要となっています。中島先生と牧口先生は、AFの危険因子についてどのように考えますか。

中島 データとしては出てこないかもしれませんが、性格的に細かいことが気になる方、几帳面な性格の方が多いように思います。精神的なこともAFの発症に関与しているのではないのでしょうか。

牧口 当院において、パニック障害で通院中の30代前半の女性がAFを発症しましたが、高血圧や糖尿病などの思い当たる危険因子は1つもありませんでした。このように、自律神経もAFの発症に影響を及ぼしている可能性があるかもしれません。

四倉 AFは心不全の危険因子にもなるというお話でしたが、AFの予後に関するメタ解析からも、AFは脳卒中だけでなく心不全のリスクも高め、虚血性心疾患や慢性腎臓病 (CKD) の危険因子にもなることが報告されています⁸⁾、また、47カ国におけるAF患者の1年後の予後について検討したコホート研究においても、心不全がAF患者の死因として最も頻度が高いことが明らかになっています⁹⁾。

期待されるアブレーションによる生命予後の改善

四倉 次に、AF治療による生命予後改善効果について考えてみたいと思います。最近、発作性AFは持続性AFに比べて予後が良好であるとの報告がありますが¹⁰⁾、これは発作性AFに対するアブレーションの予後改善が大きく影響していると推測することができます。スウェーデンにおけるレジストリによると、2006年からの7年間でAFと診断された361,913例の中で5,176例がAFアブレーションを受けており、アブレーション群と非アブレーション群について傾向スコアマッチングを用いて比較すると、アブレーション群は脳梗塞の発症および死亡リスクを低減させることが示されています¹¹⁾。さらに、治療抵抗性のAFを合併した心不全患者を対象としたCASTLE-AF試験では、3年間の追跡期間においてアブレーションによるリズムコントロールは抗不整脈薬による薬物治療に比べて、心不全による入院や死亡リスクを低下させることが最近報告されています¹²⁾。このように、アブレーションによってAF患者の生命予後の改善や心不全の悪化を抑制することなどを示唆する結果が、ここ数年の間に相次いで報告されるようになっていきます。このアブレーションによる生命予後改善について、先生方の意見を伺いたと思います。

中島 CASTLE-AF試験の対象者は約70%が持続性AFであり、アブレーションによる洞調律の維持によって心不全の悪化や死亡のリスクが抑制されることを示したことは、インパクトの大きな結

果だと思えます。

牧口 これだけ生命予後改善効果が明らかになってくると、AF治療の第一選択はアブレーションと位置付けてもいいように思います。

四倉 実際にはアブレーションで洞調律が維持された後も、再発してしまった場合は2回目のアブレーションをすることでさらに成績は向上します。

CASTLE-AF試験では1回のみのアブレーションによる成績のため、実臨床においてはさらに高い治療成績が期待できる可能性があります。

また、アブレーション後のフォローでは、抗凝固療法を行うかどうかについてさまざまな意見があると思います。DOACが使用される前のデータですが、アブレーション後のワルファリン投与群663例と非投与群2,692例のその後の虚血性脳卒中と出血性脳卒中の発症リスクについて比較した検討では、両群間に差は示されませんでした¹³⁾。このような結果を参考に、私はアブレーションにおいて洞調律が維持され、かつCHADS₂スコアの点数が低い方には抗凝固薬の投与は中止しても良いと考えており、AFが再発した場合には服用を再開するような方針で治療を行っています。先生方はアブレーション後のフォローについて何かご意見はありますか。

福田 アブレーション後に、AFの再発をいかにして捉えるかが重要になると思います。最近、自己装着式ウェアラブル心電図 (ECG) パッチなどを用いて、患者自身が自宅でAFを監視する方法もあり、このような方法も有効に活用できるのではないかと考えています。

中島 スマートフォンを使ってAFを検出する方法などがありますが、記録ができないなどの課題も残されており、今後は患者自身がAFを検出できる、より簡便なデバイスの開発にも期待をしたいと思っています。

アブレーションが適応となるAFの患者像

四倉 では、どのようなタイプのAF患者がアブレーションの適応となるでしょうか。日本循環器学会による不整脈の非薬物治療ガイドライン2011年改訂版¹⁴⁾では、年間50例以上の経験ある施設に限定して、有症候性、薬剤抵抗性の発作性AFで高度の左房拡大や左室機能低下を認めない患者にクラスIでアブレーションが推奨され、薬物療法が有効でも患者がアブレーションによる治療を希望する場合にはクラスIIaで適応を認めています。持続性AFについてはクラスII以降の推奨となり、左房内血栓が疑われる場合や抗凝固療法が禁忌の場合はクラスIIIとなっています。このガイドラインの内容について、先生方のコメントをいただきたいです。

福田 わが国のガイドラインでは、左房拡大や左室機能低下を有するAF患者に対しては、アブレーションの推奨レベルがクラスIIb



福田 洋之先生



牧口 光幸 先生

まで下げられていますが、米国のAHA/ACC/HRS心房細動患者の管理に関するガイドライン2014年¹⁵⁾では心機能低下の有無でアブレーションの推奨レベルに差は設けられていません。

中島 心機能が低下しているとアブレーションの成功率が低い、または合併症を起こした際に重症化しやすいなどの背景があるのでしょうか。

四倉 そうだと思います。例えば、心機能が低下した患者にアブレーションを行い、心タンポナーデが起った際に、心嚢ドレナージだけでは対応できない場合があることなどを想定し、日本のガイドラインでは心機能低下例に対する推奨レベルを下げていると思われる。しかし、わが国の2016年9月時点でのアブレーションによる合併症の状況を見ると、ドレナージを要する心タンポナーデの発現率はわずか0.7%でした¹⁾。当院では2014年2月から現在までに1,934例のAFアブレーションを実施していますが、心タンポナーデの発現は3例のみとなっています(図2)。先述のCASTLE-AFの結果などを踏まえても、今後は心機能低下例に対するアブレーションの推奨レベルは上がってくるのではないかと推測しています。

ところで、先生方がアブレーション紹介を考慮するのはどのようなAF患者ですか？

福田 最近、当院からアブレーションのために四倉先生が在籍する北光記念病院に紹介した9例の患者について、患者背景を調べてみました。年齢は25～82歳で、男性7例・女性2例、発作性AF5例、発作性上室性頻拍3例、発作性心房粗動1例、心室頻拍1例という内訳でした。この発作性心房粗動の紹介患者は、冠攣縮性狭心症で当院に通院していた75歳の男性患者で、2006年に大学病院で発作性AFに対するアブレーションを施行しましたが、2018年に心房粗動が出現し薬物療法でも治癒しないため、北光記念病院への紹介となりました。2018年3月1日にアブレーションが施行

図3 アブレーションで紹介した患者さんの特徴

- 発作性心房細動出現時の症状が強い
- 比較的若年
- 慢性心房細動に移行し長期間経過していない
- 左房が著明に拡大していない
- βブロッカーやベラパミル、ジギタリス薬などの薬物治療後も心拍数コントロール不良

牧口 光幸 先生 提供

され、洞調律が得られて3日後には退院、6月の心電図検査でも洞調律が確認されています。

牧口 当院でも、アブレーションが必要となったAF患者は北光記念病院に紹介しています。具体的には、発作性AFが出現した時の症状が強い、比較的若年者、慢性AFに移行してから長期間が経過していない、左房の著明な拡大を認めない、βブロッカーなどの薬物療法後も心拍数コントロールが不良、このようなAF患者を紹介するケースが多いと思います(図3)。また、当院では2018年9月6日に起きた北海道胆振東部地震後に、発作性AFで来院する患者が増加しました。その中にはアブレーションにより洞調律が維持されていた患者も含まれています。一例をあげると、78歳の発作性AF患者で2014年にアブレーションを受け、洞調律で経過していましたが、地震によるストレスで動悸の自覚症状が出現、9月12日の朝に突然意識を消失し、当院に搬入されました。搬入時の意識は清明で、バイタルに問題なく神経学的陽性所見を認めませんでしたが、院内で緊急にホルター解析した結果、洞不全症候群と診断し、ペースメーカー植え込み術の施行となりました。このように、地震などのストレスによってAFが再発するケースもあり、今後はストレスの影響などにも注視していく必要があると考えています。

出血リスクを回避するDOACの投与回数と積極的減量

四倉 ここからは、高齢のAF患者に対する抗凝固療法について、ディスカッションを進めていきたいと思います。中島先生、高齢者に対する治療で注意すべきポイントについて解説していただけますか。

中島 日常診療では、DOAC服用中のAF患者であっても心原性脳塞栓症の発症を経験することがありますが、DOACの服用中に発症した心原性脳塞栓症患者の入院時重症度(NIHSSスコア)は、ワルファリンが治療域内にコントロールされた患者と同程度であり、抗凝固療法が行われていない患者やワルファリンを服用しても治療域内にコントロールされていない患者よりも軽症であることが、日本人のデータで報告されています¹⁶⁾。一方で、DOAC

図2 アブレーション周術期の抗凝固療法とアブレーション実績(北光記念病院 循環器科)

アブレーション周術期の抗凝固療法の工夫

- 1日1回のDOACを前日夕に内服

アブレーション実施件数

- 2014年2月～現在までに心房細動アブレーションを実施した件数 1,934例

アブレーション実施後の合併症発現数

- 心タンポナーデは3例のみ
(2例は術者が当院着任直後、1例は患者要因?)

四倉 昭彦 先生 提供



中島 滋夫 先生

服薬中に起きる出血性合併症については、特に高齢者では重篤な出血があるため注意が必要となります。

当院では、平成23年5月から28年11月までの間に340例の患者にDOACを投与しましたが、平均年齢は71歳と多くの高齢患者にDOACが投与されていることがわかります。そして、平均731日の観察期間における合併症の発症状況について解析したところ、6例で脳梗塞が発症し(0.79/100人・年)、11例で出血性合併症が発症していました(2.48/100人・年)(図4)。脳梗塞を発症した患者については、DOACの服薬中断による発症が2例、DOACのunder doseが1例、水分摂取不良が1例、ラクナ梗塞の発症が2例でした。一方、出血性合併症の内訳は、脳出血が1例、悪性腫瘍による出血が2例、小腸、大腸出血が2例、胃潰瘍出血が6例であり、消化管出血が多いことがわかります。

このように高齢者は出血リスクが高く、出血を回避することが重要となりますが、そのポイントの1つに薬剤の1日の投与回数の違いがあります。エドキサバンの第II相臨床試験として投与回数と出血の発現率の関係について検討が行われました。同じ1日投与量でも、60mg1日1回投与に比べて30mg1日2回投与では大出血または臨床的に重要な出血の発現率が約2倍に増加しており、これにはエドキサバンの血中濃度のトラフ値(C_{min})と相関が認められました。つまり2回投与の方が1回よりトラフ時の薬剤の血中への蓄積が多くなり、出血頻度が上がってしまうと示唆されています¹⁷⁾。

高齢者にDOACを投与する場合には、確実に服薬コンプライアンスが守られていれば塞栓症が起こったとしても非常に軽症なこ

とが多いと感じておりますため、血栓塞栓症よりも出血性合併症の発症予防が重要と考えます。出血性リスクがあればDOACの投与回数に配慮し、用量調整しながら出血性合併症の発症を回避することが大切です。最近では“EBMからNBM(narrative based medicine)へ”とも表現されるように、患者個人の背景や人間関係を理解し、患者の主観的な主張も尊重して治療方針を決定する考え方が重要視されるようになってきています。何となく出血が怖いからとりあえず低用量でという「消極的減量」ではなくNBMすなわちpatient-centered medicineという観点から患者個々の出血リスクを考慮してDOACの低用量を選択する積極的な減量こそが、高齢者に対するDOACの適正使用で重要と考えています(図5)。

四倉 出血リスクを恐れて何となく消極的に減量するのではなく、個々の高齢者のリスクを考慮して理論的に減量する積極的減量が重要であるとお話を伺いました。福田先生のコメントをいただきたいと思います。

福田 DOACの投与回数と血中濃度から出血リスクを考察するという、大変興味深いデータを紹介していただき、エドキサバンの投与回数が決定された背景についてもよく理解することができました。

高齢者に適したDOACの選択

四倉 次に、高齢者に対するDOACの有用性について、牧口先生のお話を伺いたいと思います。

牧口 出血リスクの高い高齢AF患者に対してDOACを選択する際には、そのエビデンスについてよく理解しておく必要があります。そこで、今回は高齢者AF患者に対するエドキサバンの有用性を評価したENGAGE AF-TIMI 48試験の結果について紹介させ

図4 DOAC服薬中に発生した合併症 (中島内科循環器科メンタルクリニック)

脳梗塞6例 (0.79/100人・年)

- ・ 投薬の中断で塞栓症再発 2例
- ・ Under doseで脳塞栓症 1例
- ・ 水分摂取不良 1例
- ・ ラクナ梗塞 2例

出血11例 (2.48/100人・年)

- ・ 脳出血 1例
- ・ 悪性腫瘍 2例
- ・ 小腸、大腸出血 2例
- ・ 胃潰瘍出血 6例

中島 滋夫 先生 提供

図5 高齢者のDOAC投与で注意すべきことは

高齢者のDOAC投与でより注意しなければいけないのは出血か?塞栓か?

確実な服薬が守られてさえすれば塞栓よりは出血の発症予防が重要であり、リスクがあれば積極的減量により出血を回避すべきと考える。

EBMからNBMへ
Narrative based medicine(Patient-centered medicine)

なんとなく出血が怖いから、
とりあえず低用量で…

この患者の、このリスクを
考えて低用量を選択すべき!

消極的減量から積極的減量へ

適正使用内で低用量が選択できるDOAC

中島 滋夫 先生 提供

ていただきます。

エドキサバンには明確な用量調整基準が定められており、体重60kg以下、クレアチニンクリアランス(CL_{CR}) 50mL/min以下(15mL/min未満禁忌)、P糖蛋白阻害作用を有する薬剤の併用のいずれか1つでも該当する場合には、30mgに用量調整することとされています。日本人1,010例を含む21,105例のAF患者を対象としたENGAGE AF-TIMI 48試験では、主要評価項目の有効性(脳卒中または全身性塞栓症)については、ワルファリン群に対するエドキサバン60mg群(用量調整基準該当例は30mg投与)の非劣性(p<0.0001)、安全性(大出血)については優越性(p=0.0009)が検証されました(いずれもCox比例ハザードモデル)(図6)¹⁸⁾。また、用量調整基準に該当し1回30mgに減量された患者においても、エドキサバンの有効性と安全性は一貫して示されていました¹⁸⁾。さらに、ENGAGE AF-TIMI 48試験では高齢者サブグループ解析が行われました。75歳以上の41%、80歳以上の

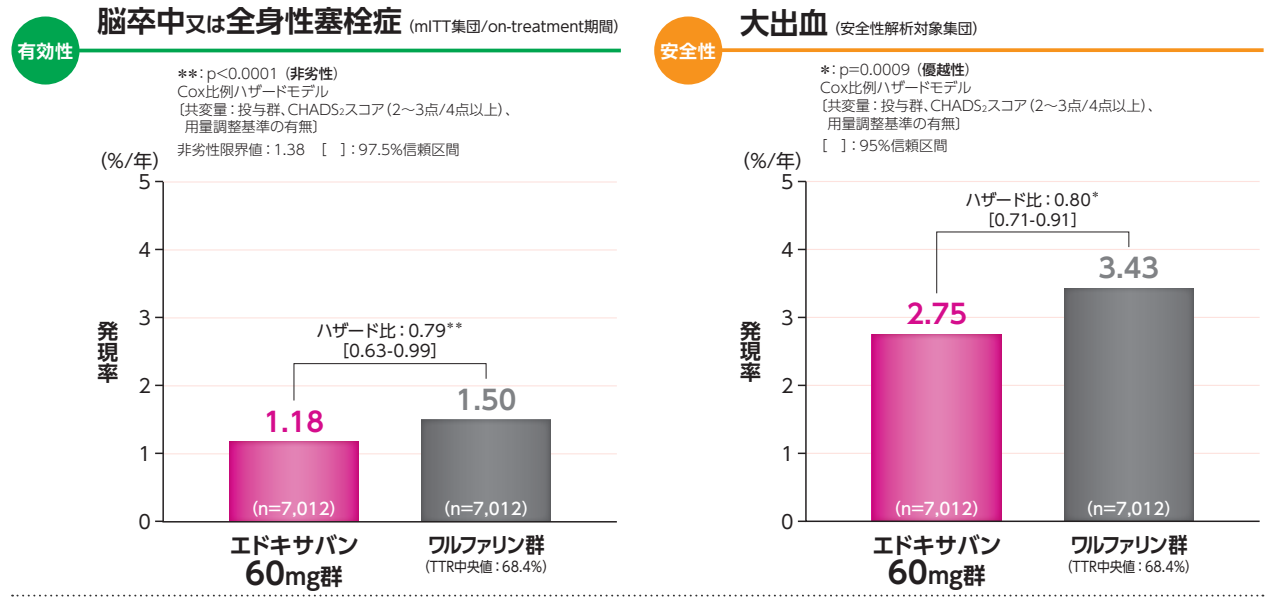
53%、85歳以上の67%が用量調整基準に該当し、年齢の上昇に伴い脳梗塞または全身性塞栓症、大出血の発現率が高まりますが、いずれの年齢においてもエドキサバンの有効性と安全性は全体成績と同様の結果が認められました(図7)¹⁹⁾。

なお、現在4種類のDOACが臨床使用されていますが、各DOACの第Ⅲ相臨床試験から75歳以上のデータを抽出したメタ解析では、ワルファリンに対するDOACの有効性(脳卒中または全身性塞栓症)の成績は一貫しているものの、安全性(大出血)についての一貫性は認められず、各薬剤間で差があることが示唆されています²⁰⁾。

四倉 福田先生、DOACの投与量についてコメントをいただけますか。

福田 当院の状況について調査したところ、約20%のDOAC投与患者がunder doseとなっていました。エドキサバンの用量調整基準のような基準にしっかり従い、適正な用量での投与を徹底

図6 【ENGAGE AF-TIMI 48試験】 主要評価項目
脳卒中又は全身性塞栓症、大出血の発現率



●ENGAGE AF-TIMI 48試験
【対象】 過去12カ月以内にAFが確認され、抗凝固療法の適応があるCHADS₂スコア2点以上のAF患者21,105例
【方法】 国際共同・多施設・無作為化・二重盲検・並行群間比較試験。対象患者をエドキサバン60mg 1日1回群(7,035例)、30mg 1日1回群(7,034例)、ワルファリン(P_T-INR: 2.0~3.0)[†]群(7,036例)の3群に無作為に分け、2.8年間(中央値)追跡した。なお、エドキサバン群では無作為化時に、①体重60kg以下、②CL_{CR}: 30~50mL/min、③P糖蛋白阻害作用を有する薬剤(ベラパミル、キニジン、ドロネダグロン[‡])の併用のいずれかに該当した場合に、投与量を半量とした。
【主要評価項目】 ◎有効性: 脳卒中又は全身性塞栓症の発現率の複合エンドポイント ◎安全性: 大出血の発現率
【解析計画】 有効性の主要評価項目についてエドキサバン60mg群およびエドキサバン30mg群のワルファリン群に対する非劣性を検証し(非劣性限界値: 1.38)、非劣性が検証できた場合にはエドキサバン60mg群のワルファリン群に対する優越性を検証することとした。
【安全性】 副作用の発現率は、エドキサバン60mg群で28.9%(2,024/7,012例)、エドキサバン30mg群で24.8%(1,733/7,002例)、ワルファリン群で32.7%(2,296/7,012例)であった。主な副作用は、鼻出血(各群6.2%、5.0%、6.0%)、血尿(各群3.5%、2.8%、4.1%)、挫傷(各群2.1%、1.7%、3.3%)であった。重篤な出血性イベントは、エドキサバン60mg群で6.8%(479/7,012例)、エドキサバン30mg群で4.7%(330/7,002例)、ワルファリン群で8.5%(598/7,012例)に認められた。出血性イベントを除く重篤な有害事象は、心房細動(各群3.5%、4.1%、4.0%)、心不全(各群3.4%、3.2%、4.0%)等であった。死亡の年間発現率は各群3.99%、3.80%、4.35%であった。また、投与中止に至ったすべての出血性イベントの年間発現率は、エドキサバン60mg群で3.4%、エドキサバン30mg群で2.3%、ワルファリン群で4.0%であった。出血性イベントを除く投与中止に至った有害事象は各群11.2%、10.1%、11.0%であり、主なものは腎クレアチニンクリアランス減少(各群1.0%、0.8%、0.9%)、心不全(各群0.4%、0.3%、0.5%)であった。
†: 70歳以上の日本人患者では、日本国内の心房細動治療(薬物)ガイドラインを参考に、PT-INR: 2.0~2.6とした 注) 国内未承認

エドキサバン承認時評価資料(ENGAGE AF-TIMI 48試験)
 Giugliano RP, et al. N Engl J Med. 2013; 369(22): 2093-2104
 本研究は第一三共株式会社の資金により行われました。

【使用上の注意】(エドキサバン添付文書より抜粋)
 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 (3) 腎機能障害のある患者[本剤は腎臓を介して排泄されるので、血中濃度が上昇し、出血の危険性が增大するおそれがある(用法・用量に関連する使用上の注意)及び「薬物動態」の項参照。]
 (4) 高齢者[高齢者への投与]の項参照
 (5) 体重40kg未満の患者[使用経験が少ない。低体重の患者では出血の危険性が增大するおそれがある。]

する必要があると思っています。

四倉 高齢者に対するDOACの選択について、他にポイントはありますか。

牧口 エドキサバンには、口腔内崩壊錠(OD錠)が発売されています。高齢者には嚥下機能が低下した患者も多く、OD錠は選択肢の1つになると思います。

四倉 OD錠について、中島先生のご意見はいかがですか。

中島 高齢者の中でも脳梗塞既往患者には嚥下機能低下が多く、特にAF患者の二次予防にはOD錠は使いやすい製剤として期

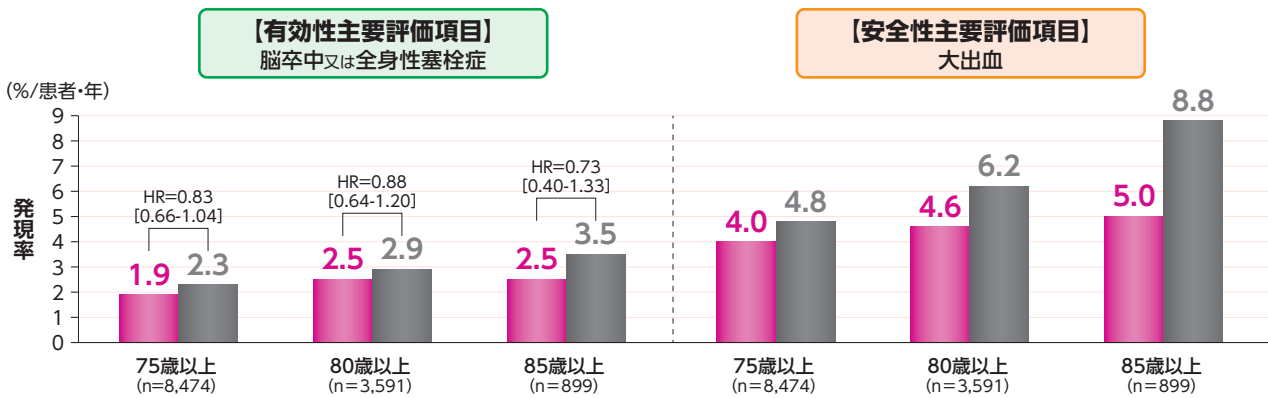
待をしています。

四倉 エドキサバンは国産DOACでもあり、日本人の高齢AF患者に対して有用な選択肢となる薬剤ということが理解できました。

本座談会では、AFに対するアブレーションの実態から適切な抗凝固薬の選択まで、非常に幅広いテーマで先生方と貴重な意見交換ができました。この討議内容が、地域における医療連携を通じたAF診療を考えていくうえでの参考となれば幸いです。

先生方、本日はありがとうございました。

図7 【ENGAGE AF-TIMI 48試験 高齢者サブグループ解析】 主要評価項目 75歳以上、80歳以上、85歳以上におけるイベント発現率



■ エドキサバン60mg群(用量調整基準該当例: 30mg 投与) [75歳以上] 41%
 ■ ワルファリン群 (TTR中央値: [75歳以上]69.6% [80歳以上]69.5% [85歳以上]68.4%) [80歳以上] 53%
 [85歳以上] 67%
 Cox比例ハザードモデル HR: ハザード比 []: 95%信頼区間 TTR: Time in Therapeutic Range (至適範囲内時間)

【対象】 ENGAGE AF-TIMI 48試験に登録されたAF患者21,105例(65歳未満: 5,497例, 65~74歳: 7,134例, 75歳以上: 8,474例, 80歳以上: 3,591例, 85歳以上: 899例)
 【方法】 年齢層(65歳未満/65~74歳/75歳以上、80歳以上、85歳以上)別に、エドキサバン60mg群の有効性及び安全性をワルファリン群を対照に比較検討した。
 【主要評価項目】 ◎有効性: 脳卒中又は全身性塞栓症の発現率の複合エンドポイント ◎安全性: 大出血の発現率
 【解析計画】 事前に計画されていた高齢者サブグループ解析として、年齢層(65歳未満/65~74歳/75歳以上、80歳以上、85歳以上)別に各薬剤の有効性と安全性を評価した。
 【安全性】 副作用の発現率は、エドキサバン60mg群が28.9%(2,024/7,012例)、エドキサバン30mg群が24.8%(1,733/7,002例)、ワルファリン群が32.7%(2,296/7,012例)であった。主な副作用は、鼻出血(各群6.2%、5.0%、6.0%)、血尿(各群3.5%、2.8%、4.1%)、挫傷(各群2.1%、1.7%、3.3%)であった。重篤な出血性イベントは、エドキサバン60mg群で6.8%(479/7,012例)、エドキサバン30mg群で4.7%(330/7,002例)、ワルファリン群で8.5%(598/7,012例)に認められた。出血性イベントを除く重篤な有害事象は、心房細動(各群3.5%、4.1%、4.0%)、心不全(各群3.4%、3.2%、4.0%)等であった。死亡の年間発現率は各群3.99%、3.80%、4.35%であった。また、投与中止に至ったすべての出血性イベントの年間発現率は、エドキサバン60mg群で3.4%、エドキサバン30mg群で2.3%、ワルファリン群で4.0%であった。出血性イベントを除く投与中止に至った有害事象は各群11.2%、10.1%、11.0%であり、主なものは腎クリアランス減少(各群1.0%、0.8%、0.9%)、心不全(各群0.4%、0.3%、0.5%)であった。(本安全性データは、ENGAGE AF-TIMI 48試験結果の成績である)

Kato ET, et al. J Am Heart Assoc. 2016; 5(5): e003432 より作成
 本研究は第一三共株式会社の資金により行われました。

文献

- 1) 日本不整脈心電学会 J-CARAF 2016年9月施行症例の集計結果/概要、2017年
- 2) 藤島正敏 循環器専門医 1998; 6(1): 19-26
- 3) Inoue H, et al. Int Cardiol. 2009; 137(2): 102-107
- 4) Go AS, et al. JAMA. 2001; 285(18): 2370-2375
- 5) Vermond RA, et al. J Am Coll Cardiol. 2015; 66(9): 1000-1007
- 6) Jamaly S, et al. J Am Coll Cardiol. 2016; 68(23): 2497-2504
- 7) 奥村謙 他 心電図 2011; 31(3): 292-296
- 8) Odutayo A, et al. BMJ. 2016; 354: i4482
- 9) Healey JS, et al. Lancet. 2016; 388(10050): 1161-1169
- 10) Steinberg BA, et al. Eur Heart J. 2015; 36(5): 288-296
- 11) Friberg L, et al. Eur Heart J. 2016; 37(31): 2478-2487
- 12) Marrouche NF, et al. N Engl J Med. 2018; 378(5): 417-427
- 13) Themistoclakis S, et al. J Am Coll Cardiol. 2010; 55(8): 735-743
- 14) 日本循環器学会 不整脈の非薬物治療ガイドライン(2011年改訂版)、2011
- 15) AHA/ACC/HRS 心房細動患者の管理に関するガイドライン2014年
- 16) Tomita H, et al. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2015; 24(6): 1430-1437
- 17) Weitz JI, et al. Thromb Haemost. 2010; 104(3): 633-641
- 18) Giugliano RP, et al. N Engl J Med. 2013; 369(22): 2093-2104
- 19) Kato ET, et al. J Am Heart Assoc. 2016; 5(5): e003432
- 20) Sadlon AH, et al. Swiss Med Wkly. 2016; 146: w14356

●詳細は添付文書をご参照ください。添付文書の改訂にご留意ください。



経口FXa阻害剤

薬価基準収載

リクシアナ®錠・OD錠
15・30・60mg

一般名：エドキサバントシル酸塩水和物

処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号 873339 貯法：室温保存
OD錠は湿気を避けて保存すること。
使用期限：包装に表示の使用期限内に使用すること。

販売名	和名	リクシアナ®錠15mg	リクシアナ®錠30mg	リクシアナ®錠60mg
洋名		LIXIANA® TABLETS 15mg	LIXIANA® TABLETS 30mg	LIXIANA® TABLETS 60mg
一般名	和名	エドキサバントシル酸塩水和物		
	洋名	Edoxaban Tosilate Hydrate		
承認番号		22300AMX00547	22300AMX00548	22600AMX01308
薬価収載		2011年7月	2011年7月	2014年11月
販売開始		2011年7月	2011年7月	2014年12月
効能追加		2014年9月	2014年9月	－
国際誕生		2011年4月		

販売名	和名	リクシアナ®OD錠15mg	リクシアナ®OD錠30mg	リクシアナ®OD錠60mg
洋名		LIXIANA® OD TABLETS 15mg	LIXIANA® OD TABLETS 30mg	LIXIANA® OD TABLETS 60mg
一般名	和名	エドキサバントシル酸塩水和物		
	洋名	Edoxaban Tosilate Hydrate		
承認番号		22900AMX00946	22900AMX00947	22900AMX00948
薬価収載		*2017年11月	*2017年11月	*2017年11月
販売開始		*2017年11月	*2017年11月	*2017年11月
国際誕生		2011年4月		

【警告】

- 本剤の投与により出血が発現し、重篤な出血の場合には、死亡に至るおそれがある。本剤の使用にあたっては、出血の危険性を考慮し、本剤投与の適否を慎重に判断すること。本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されておらず、本剤の抗凝固作用を中和する薬剤はないため、本剤投与中は、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。これらの徴候が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと（「禁忌」、「用法・用量」に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照）。
- 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。併用する場合には神経障害の徴候及び症状について十分注意し、異常が認められた場合には直ちに適切な処置を行うこと（「用法・用量」に関連する使用上の注意）の項参照）。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

〈全効能共通〉

- 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、後腹膜出血又は他の重要器官における出血等）[出血を助長するおそれがある。]
- 急性細菌性心内膜炎の患者[血栓剥離に伴う血栓塞栓様症状を呈するおそれがある。]

〈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、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〉

- 腎不全（クレアチニンクリアランス15mL/min未満）のある患者[使用経験がない。また、ベネフィットを上回る出血のリスクが生じるおそれがある。]
- 凝血異常を伴う肝疾患の患者[出血の危険性が増大するおそれがある。]

〈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〉
高度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス30mL/min未満）のある患者[使用経験が少なく、また、静脈血栓塞栓症発症抑制効果を上回る出血のリスクを生じるおそれがある。]

【組成・性状】

1. 組成
1錠中にそれぞれ次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
リクシアナ錠15mg	エドキサバントシル酸塩水和物 20.2mg (エドキサバンとして15mg)	D-マンニトール、部分アルファー化デンプン、クロスボビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、マクロゴール6000、黄色三酸化鉄、カルナウバロウ
リクシアナ錠30mg	エドキサバントシル酸塩水和物 40.4mg (エドキサバンとして30mg)	D-マンニトール、部分アルファー化デンプン、クロスボビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、マクロゴール6000、三酸化鉄、カルナウバロウ
リクシアナ錠60mg	エドキサバントシル酸塩水和物 80.8mg (エドキサバンとして60mg)	D-マンニトール、部分アルファー化デンプン、クロスボビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、マクロゴール6000、黄色三酸化鉄、カルナウバロウ

販売名	有効成分	添加物
リクシアナOD錠15mg	エドキサバントシル酸塩水和物 20.2mg (エドキサバンとして15mg)	D-マンニトール、結晶セルロース、クロスボビドン、カルメロース、アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、フマル酸、サッカリンナトリウム水和物、ステアリン酸マグネシウム、黄色三酸化鉄
リクシアナOD錠30mg	エドキサバントシル酸塩水和物 40.4mg (エドキサバンとして30mg)	D-マンニトール、結晶セルロース、クロスボビドン、カルメロース、アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、フマル酸、サッカリンナトリウム水和物、ステアリン酸マグネシウム、三酸化鉄
リクシアナOD錠60mg	エドキサバントシル酸塩水和物 80.8mg (エドキサバンとして60mg)	D-マンニトール、結晶セルロース、クロスボビドン、カルメロース、アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、フマル酸、サッカリンナトリウム水和物、ステアリン酸マグネシウム、黄色三酸化鉄

2. 製剤の性状

販売名	剤形	色	外形			識別コード
			大きさ(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)	
リクシアナ錠15mg	フィルムコーティング錠	黄色				DSC 471
			6.8(直径)	約3.6	約105	
リクシアナ錠30mg	フィルムコーティング錠(割線入)	淡赤色				DSC 472
			8.6(直径)	約3.8	約210	
リクシアナ錠60mg	フィルムコーティング錠(楕円形・割線入)	黄色				DSC 475
			13.5(長径)/7.1(短径)	約5.0	約416	
リクシアナOD錠15mg	素錠(口腔内崩壊錠)	微黄白色				
			6.6(直径)	約3.1	約90	
リクシアナOD錠30mg	素錠(口腔内崩壊錠)(割線入)	微赤白色				
			8.6(直径)	約3.8	約180	
リクシアナOD錠60mg	素錠(口腔内崩壊錠)(楕円形・割線入)	微黄白色				
			13.4(長径)/7.0(短径)	約4.7	約360	

【効能・効果】

- 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制
- 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
- 下記の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
膝関節全置換術、股関節全置換術、股関節骨折手術

（効能・効果に関連する使用上の注意）

（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）

- 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患者又は血栓溶解剤の使用や血栓摘除術が必要な患者では、本剤は血行動態安定後に投与すること。[有効性及び安全性は確立していない。]
- 本剤は急性期への適切な初期治療（ヘパリン投与等）がなされた後に投与すること（「重要な基本的注意」及び「臨床成績」の項参照）。

〈参考〉

効能・効果	錠/OD錠15mg	錠/OD錠30mg	錠/OD錠60mg
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	○注	○	○
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	○注	○	○
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	○	○	－

注)本剤からワルファリンへの切り替え時(「重要な基本的注意」の項参照) ○:効能あり、－:効能なし

【用法・用量】

- 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
- 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
通常、成人には、エドキサバンとして以下の用量を1日1回経口投与する。
体重60kg以下:30mg
体重60kg超 :60mg なお、腎機能、併用薬に応じて1日1回30mgに減量する。
- 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
通常、成人には、エドキサバンとして30mgを1日1回経口投与する。

（用法・用量に関連する使用上の注意）

〈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、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〉

- 体重60kgを超える患者のうち、次のいずれかに該当する患者には、30mgを1日1回経口投与すること。
(1)キニジン硫酸塩水和物、ペラバミル塩酸塩、エリスロマイシン、シクロスポリンの併用（「相互作用」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）
(2)クレアチニンクリアランス30mL/min以上50mL/min以下（「慎重投与」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）
- クレアチニンクリアランスが15mL/min以上30mL/min未満の患者では、本剤の血中濃度が上昇することが示唆されており、これらの患者における有効性及び安全性は確立していないので、本剤投与の適否を慎重に判断すること。投与する場合は、30mgを1日1回経口投与すること（「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照）。
- プロトロンビン時間-国際標準比（PT-INR）や活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）等の通常の凝固能検査は、本剤の薬効をモニタリングする指標とはならないので、臨床症状を十分に観察すること。

〈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〉

- 原則として、術後の入院中に限って使用すること。
- 本剤の投与期間については、患者個々の静脈血栓塞栓症及び出血のリスクを考慮して決定すべきであり、静脈血栓塞栓症のリスク低下後に漫然と継続投与しないこと。なお、国内臨床試験

において、下肢整形外科手術施行患者を対象として15日間以上投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない。

3. 本剤の初回投与は、手術後12時間を経過し、手術創等からの出血がないことを確認してから行うこと。

4. 本剤の初回投与は、硬膜外カテーテル抜去あるいは腰椎穿刺から少なくとも2時間を経過してから行うこと。また、初回投与以降にこれらの処置を行う場合には、前回投与から12時間以上の十分な時間をあけ、かつ、予定している次回投与の少なくとも2時間以上前にも実施すること。

5. 腎機能障害のある患者では本剤の血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがある患者で、中等度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス30mL/min以上50mL/min未満）のある患者では、個々の患者の静脈血栓塞栓症発現リスク及び出血リスクを評価した上で、15mg1日1回に減量することを考慮すること（「慎重投与」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）。

6. プロトロンビン時間-国際標準比（PT-INR）や活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）等の通常の凝固能検査は、本剤の薬効をモニタリングする指標とはならないので、臨床症状を十分に観察し、出血等がみられた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

（全効能共通）
OD錠は口腔内で速やかに崩壊するが、口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する薬剤ではないため、崩壊後は唾液又は水で飲み込むこと。

【使用上の注意】

- 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - 出血する可能性が高い患者（出血傾向、先天性又は後天性の出血性疾患、コントロールできない重症の高血圧症、消化管潰瘍又はその既往、消化管出血の既往、胃腸管血管異常形成、糖尿病性網膜症、頭蓋内出血後又は脳脊髄や眼の手術後日の浅い患者等）【出血を生じるおそれがある。】
 - 高度の肝機能障害のある患者【凝固因子の産生が低下していることがあるので、出血の危険性が増大するおそれがある。】
 - 腎機能障害のある患者【本剤は腎臓を介して排泄されるので、血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがある（「用法・用量」に関連する使用上の注意及び「薬物動態」の項参照）。】
 - 高齢者（高齢者への投与）の項参照。）
 - 体重40kg未満の患者【使用経験が少ない。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。】
- 重要な基本的注意
 - 出血等の副作用を生じることがあるので、必要に応じて血算（ヘモグロビン値及び血小板数）及び便潜血検査等の臨床検査を実施することが望ましい（「副作用」の項参照）。
 - 本剤の使用にあたっては、観察を十分に行い、臨床的に問題となる出血又は出血の増悪がみられた場合には投与を中止すること。また、症状に応じて、適切な処置を行うこと（「副作用」の項参照）。
 - 患者には、鼻出血、皮下出血、歯肉出血、血尿、咯血、吐血及び血便等、異常な出血の徴候が認められた場合、医師に連絡するよう指導すること。
 - 患者の判断で本剤の服用を中止することのないよう十分な服薬指導をすること。服用を忘れた場合は、一度に2回分を服用せず、直ちに本剤を1回分服用し、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。
 - アスピリン、クロピドグレル硫酸塩等の抗血小板剤との併用により、出血リスクが増大するおそれがあるため、注意すること。これらの薬剤と本剤の併用については、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断すること。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すること（「相互作用」の項参照）。
 - 非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用により、出血リスクが増大するおそれがあるため、注意すること。非炎症性心筋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及び静脈血栓塞栓症（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対し本剤を用いる場合は、これらの薬剤と本剤の併用については、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断すること（「相互作用」の項参照）。
- 本剤と他の抗凝固剤との切り替えの際は、次の事項に留意すること。
 - ワルファリンから本剤に切り替える場合は、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すること。
 - 末分画ヘパリンから本剤へ切り替える場合は、持続静注中止±1時間後に本剤の投与を開始すること。
 - 他の抗凝固剤（ワルファリン及び末分画ヘパリン以外）から本剤へ切り替える場合は、次回投与が予定される時間から本剤の投与を開始すること。（健康成人にリバーロキサパン又はアピキサパンを3日間投与後、本剤単回投与に切り替えたときのプロトロンビン時間（PT）、APTT又は抗FXa活性への影響は、本剤反復投与4日目と同程度であった。同様に、ダビガトランから本剤に切り替えたときのAPTTは、ダビガトラン反復投与3日目と同程度であった。）
 - 本剤からワルファリンに切り替える場合は、抗凝固作用が維持されるよう注意し、PT-INRが治療域の下限を超えるまでは、本剤30mgを投与している患者では15mg1日1回とワルファリン、60mgを投与している患者では30mg1日1回とワルファリンを併用投与すること。もしくは、本剤の投与終了後、PT-INRが治療域の下限を超えるまでは、ワルファリンと非経口抗凝固剤（ヘパリン等）を併用投与すること（「臨床成績」の項参照）。なお、本剤の投与終了後24時間を経過するまでは、PT-INRはワルファリンの抗凝固作用を正確に反映しないため、PT-INRは本剤の次回投与直前に測定する必要がある。
 - 本剤からワルファリン以外の他の抗凝固剤に切り替える場合は、本剤の投与を中止し、次回本剤投与が予定される時間に抗凝固剤の投与を開始すること。
 - 本剤の投与中に手術や侵襲的処置を行う場合、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。本剤の投与再開は、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、可及的速やかに行うこと。なお、必要に応じて代替療法（ヘパリン等）の使用を考慮すること。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝固剤 ヘパリンナトリウム、ワルファリンカリウム、エノキサパリンナトリウム、フォンダパリクスナトリウム、ダビガトランエテキシラトメタンスルホン酸塩等	これらの薬剤との併用により、出血の危険性を増大させるおそれがある。併用する場合には、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	相互に抗血栓作用を増強することが考えられる。
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン、ジピリダモール、チクロピジン硫酸塩、クロピドグレル硫酸塩、非ステロイド性消炎鎮痛剤等		
血栓溶解剤 ウロキナーゼ、tPA製剤等		
P糖蛋白阻害作用を有する薬剤 キニジン硫酸塩水和物、ヘパリン硫酸塩、エリスロマイシン、シクロスポリン	〈非炎症性心筋細動患者における虚血性脳卒中中及び全身性塞栓症の発症抑制、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〉 本剤の血中濃度を上昇させるとの報告があり、出血の危険性を増大させるおそれがある。併用する場合には、本剤30mg1日1回経口投与すること（「用法・用量」に関連する使用上の注意、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）。	P糖蛋白を阻害することにより、本剤のバイオアベイラビリティを上昇させると考えられる（「薬物動態」の項参照）。
	〈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〉 本剤の血中濃度を上昇させ、出血の危険性を増大させるおそれがある。併用する場合には、本剤15mg1日1回に減量することを考慮すること。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
P糖蛋白阻害作用を有する薬剤 アジスロマイシン、クラリスロマイシン、イトラコゾール、ジルチアゼム、アミオダロン塩酸塩、HIVプロテアーゼ阻害剤（リトナビル等）等	〈非炎症性心筋細動患者における虚血性脳卒中中及び全身性塞栓症の発症抑制、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〉 本剤の血中濃度を上昇させ、出血の危険性を増大させるおそれがあるため、治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤との併用が適切と判断される患者にのみ併用すること。併用する場合には本剤30mg1日1回経口投与することを考慮すること（「用法・用量」に関連する使用上の注意）及び「臨床成績」の項参照）。	P糖蛋白を阻害することにより、本剤のバイオアベイラビリティを上昇させると考えられる（「薬物動態」の項参照）。
	〈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〉 本剤の血中濃度を上昇させ、出血の危険性を増大させるおそれがある。併用する場合には、本剤15mg1日1回に減量することを考慮すること。	

4. 副作用

- 〈非炎症性心筋細動患者における虚血性脳卒中中及び全身性塞栓症の発症抑制〉
リクシアナ錠の国際共同第Ⅲ相試験において、7,012例（国内症例336例を含む）中、2,024例（28.9%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、鼻出血434例（6.2%）、血尿247例（3.5%）、挫傷149例（2.1%）等であった。〔承認時〕
〈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〉
リクシアナ錠の国際共同第Ⅲ相試験において、4,118例（国内症例106例を含む）中、1,029例（25.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、鼻出血134例（3.3%）、月経過多85例（2.1%）、肝酵素上昇82例（2.0%）等であった。〔承認時〕
〈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〉
国内及び国内及び台湾で実施したリクシアナ錠の第Ⅲ相試験において、総症例716例（国内685例、台湾31例）中、278例（38.8%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、出血（尿中血陽性35例、皮下出血35例、創傷出血20例等）120例（16.8%）、γ-GTP上昇71例（9.9%）、ALT（GPT）上昇46例（6.4%）等であった。〔承認時〕
- 重大な副作用
 - 出血：消化管出血（1.24%）、頭蓋内出血（0.35%）、眼内出血（0.18%）、創傷出血（0.08%）、後腹膜出血（頻度不明）等の重大な出血があらゆる組織及び器官に生じることがあり、死亡に至った症例も報告されている。本剤投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと（「臨床成績」の項参照）。
 - 肝機能障害（頻度不明^{※1)}、黄疸（頻度不明^{※1)}）：AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸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、適切な処置を行うこと。
 - ※3 間質性肺炎疾患（頻度不明^{※1)}）：間質性肺炎疾患があらわれることがあり、血痰、肺出血を伴う場合もあるため、観察を十分に行い、咳嗽、息切れ、呼吸困難、発熱、肺音の異常等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
 - その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	1～10%未満 ^{※2)}	1%未満 ^{※2)}	頻度不明 ^{※1)}
血液	貧血	血小板数増加、好酸球増多	
出血傾向	鼻出血、血尿（尿中血陽性等）、皮下出血、挫傷、創傷出血	月経過多、関節内血腫	
肝臓	肝機能異常	γ-GTP上昇、ALT（GPT）上昇、ビリルビン上昇、AST（GOT）上昇、ALP上昇、LDH上昇	
精神神経系		頭痛	
※ 消化器		下痢	悪心
過敏症		発疹、そう痒	
その他		浮腫、尿酸上昇、トリグリセリド上昇、発熱	

※1）市販後で認められた副作用については頻度不明とした。
※2）副作用発現頻度は心筋細動患者及び急性症候性静脈血栓塞栓症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験及び下肢整形外科手術施行患者を対象とした国内、並びに国内及び台湾で実施した第Ⅲ相試験の成績を合算している。

- 高齢者への投与

一般的に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
- 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
 - 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている。
 - 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。〕
- 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。
- 過量投与

症状：本剤を過量投与した場合、出血性の合併症を引き起こすおそれがある。
処置：本剤の抗凝固作用を選択的に中和する薬剤は知られていない。また、本剤は血液透析により除去されない。出血が認められた場合には、適切な処置を行うこと。症状に応じて、外科的止血、血液製剤（濃厚赤血球輸血、新鮮凍結血漿輸注）等の適切な治療の開始を検討すること。
- 適用上の注意
 - 薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）
 - 服用時：
 - OD錠は舌の上のせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。
 - OD錠は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

【取扱い上の注意】

錠剤表面には使用色素により、リクシアナOD錠15mgは黄色の斑点、リクシアナOD錠30mgは赤色の斑点、リクシアナOD錠60mgは黄色の斑点がそれぞれみられることがある。

【包装】

リクシアナ錠15mg	（プラスチックボトル）	100錠	（PTP）	100錠	140錠（14錠×10）
リクシアナ錠30mg	（プラスチックボトル）	100錠	（PTP）	100錠	140錠（14錠×10）
リクシアナ錠60mg	（プラスチックボトル）	100錠	（PTP）	100錠	140錠（14錠×10）
リクシアナOD錠15mg	（プラスチックボトル）	100錠	（PTP）	100錠	140錠（14錠×10）
リクシアナOD錠30mg	（プラスチックボトル）	100錠	（PTP）	100錠	140錠（14錠×10）
リクシアナOD錠60mg	（プラスチックボトル）	100錠	（PTP）	100錠	140錠（14錠×10）

【錠】**2018年1月改訂（第6版）
**2016年4月改訂

【OD錠】**2018年1月改訂（第3版）
**2017年11月改訂

製販販売元（資料請求先）



第一三共株式会社
東京都中央区日本橋本町3-5-1