

## 薬剤紹介

# イグザレルト<sup>®</sup>錠 10mg, 15mg (リバーロキサバン錠)

加藤隆児\*, 井尻好雄\*, 林哲也\*

### 特徴

リバーロキサバンは、ドイツ Bayer 社(現 Bayer Health Care 社)で開発された経口第 Xa 因子阻害剤である<sup>1)</sup>(図1)。日本では、ダビガトランと同様<sup>2)</sup>、「非弁膜症性心房細動患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」を適応として 2012 年 1 月に承認された。海外では、エドキサバンと同様<sup>3)</sup>、「下肢整形外科大手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制」を適応とした臨床開発が先行して行われ、2008 年 9 月、世界で初めての経口投与可能な選択的直接作用型の第 Xa 因子阻害剤としてカナダにおいて承認された。2011 年 10 月 31 日時点では、欧州及び米国を含む、世界 113 ヶ国において上記適応症で承認を取得している。日本においては、日本人を対象とした国内第 I 相試験及び臨床薬理試験、国内第 III 相試験の後、外国人患者を対象とした薬物動態成績との比較等に基づき、本剤の用法・用量を海外より低く設定し、日本人の非弁膜症性心房細動患者を対象とした日本独自の国内第 III 相試験を実施し、国外の第 III 相試験成績を加えて、2011 年 3 月に承認申請が行われた。

本剤の特性として、以下のものが挙げられる<sup>1,4,5)</sup>。

- (1) 作用機序：リバーロキサバンの作用機序は、経口投与により、選択的かつ直接的に第 Xa 因子を阻害し、トロンビンの生成を抑制することで、抗凝固作用を発揮すると考えられている。作用部する場所は血漿の遊離型およびプロトロンビナーゼ複合体結合型の第 Xa 因子の活性部位を阻害する。
- (2) 効能・効果：非弁膜症性心房細動患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症を抑制。

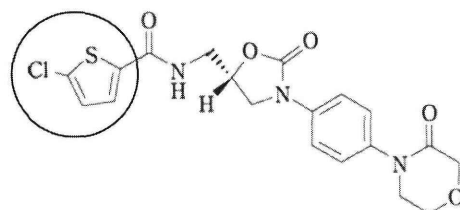


図1 リバーロキサバンの構造式<sup>1)</sup>

丸で囲んだ部分が第 Xa 因子阻害の活性中心

- (3) 用法・用量：1 日 1 回食後。
- (4) 投与量変更(減量)の目安：本剤が腎臓から排泄されることから、中等度腎障害者(CCr=30-49 mL/min)および高度腎機能障害者(CCr=15-29 mL/min)に投与する場合は、10mg に減量(高度腎機能障害の場合には、投与について慎重に検討を行う)。
- (5) 効果発現/消失時間：約 3 時間/1 日程度。血中濃度と効果は相関すると考えられる。
- (6) バイオアベイラビリティ：ほぼ 100%。
- (7) 効果の指標：現在のところ効果の指標はない。
- (8) 相互作用：CYP3A および P-gp 阻害薬や誘導薬との併用注意(代謝・排泄に Cytochrome P450(CYP)3A と P-glycoprotein(P-gp)の関与が報告されている。さらに添付文書に記載はないが、CYP3A および P-gp が関与していることから、グレープフルーツ摂取も併用注意に加えるべきと考えられる)。

### 非弁膜症性心房細動患者への抗血栓療法

心房細動治療(薬物)ガイドライン(2008 年改訂版)によれば、非弁膜症性心房細動とはリウマチ性僧帽弁疾患、人工弁および僧帽弁修復術の既往を有さない心房細動と定義され、脳梗塞のリスク評価を行ったうえで適切な抗血栓療法(抗血栓療法

\*大阪薬科大学循環病態治療学研究室

とは(後述)を選択することが奨励されている<sup>6)</sup>。

非弁膜症性心房細動における高リスクとして、脳梗塞や一過性脳虚血発作(TIA)および心筋症があり、脳梗塞やTIAの既往を有する症例にワルファリン療法(抗凝固薬療法)が行われないと、年間約12%の頻度で脳梗塞を発症することが報告されている<sup>7)</sup>。

一方、抗血小板薬による非弁膜症性心房細動の脳梗塞予防効果はそれを否定する報告が散見される。Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial<sup>8)</sup>によると、わが国ではアスピリンを心房細動症例に投与しても脳梗塞予防効果はなく、重篤な出血性合併症を増やす結果になることを示した点で極めて重要な研究といわれている。海外では、非弁膜症性心房細動症例にアスピリンとクロピドグレルを併用投与してもワルファリンの脳梗塞予防効果には及ばないことが示されており(Active W研究)<sup>9)</sup>、非弁膜症性心房細動における抗血小板薬の脳梗塞予防効果は弱く、第一選択として投与すべきではないとされている。

心房細動治療(薬物)ガイドライン(2008年改訂版)では非弁膜症性心房細動における中等度のリスク評価にCHADS2スコア※を取り入れ、2点以上のリスクに該当する場合はワルファリン療法(抗凝固療法)を勧めており、1点の場合は同療法を考慮してよいと記されている<sup>6)</sup>。また、リスクの程度が十分検討されていない5つの項目に関しては、該当する場合は同療法を考慮してもよいとされている。ワルファリン療法を行う場合はINR2.0~3.0でのコントロールが推奨され、70歳以上ではINR1.6~2.6でのコントロールが勧められている<sup>6)</sup>。※うっ血性心不全(CHF)、高血圧症(HT)、年齢(Age:75歳以上)、糖尿病(DM)をそれぞれ1点、脳卒中既往(Stroke)を2点としてカウントするもの。これにより塞栓症リスクを低リスク、中リスク、高リスクと層別化する。

#### 抗血栓療法とは

抗血栓療法の薬物としては、抗凝固薬と抗血小板薬がある。いずれも、血栓形成の予防薬であり、形成された血栓を溶解するものではない。

・血栓：主に血管壁が傷害されることにより、血小板が凝集し血栓が形成される(脳動脈でできると

脳血栓、すなわち、その場所でできたものを血栓という)

・塞栓：心房細動などにより出来た血塊などの塊が血液中に剥離し、塊が血流により移動し、脳動脈などに詰まる(心原性塞栓性脳梗塞、すなわち他から運ばれてきた血栓のことを塞栓とよぶ)

抗凝固薬には、ワルファリンとヘパリン、直接トロンビン阻害剤、そして活性化血液凝固第X因子(第Xa因子)阻害剤があり、血栓を溶かすのではなく、出来ないようにする(血栓形成予防薬)。凝固因子は12種類の因子により形成されており、それぞれの因子が連鎖的に反応し、カスケードを形成する。最終的にフィブリノゲンがフィブリンとなり血栓を形成する。抗凝固薬は心房内や静脈など血液の流れが悪くなる病態：心房細動による心原性塞栓性脳梗塞の予防や、エコノミー症候群のときの深部下腿静脈血栓(静脈血栓による肺塞栓の予防)の予防に使用される。エドキサバンは整形外科領域のこの効能のみを取得している。

ワルファリン使用時、治療の目標とするINRの目安がある。心房細動・脳梗塞では、INR:2.0~3.0、70歳以上の高齢者では1.6~2.6を目標とする(脳血栓にはワルファリンは使用せず、抗血小板薬を用いる)<sup>6)</sup>。ヘパリン使用時にはINRはほぼ変動しないので注意する。ワルファリンは妊婦には禁忌であり、手術3日前には使用中止する。ヘパリンについては、手術直前まで使用できる。抗凝血作用を打ち消す場合には、ワルファリンにはビタミンKを、ヘパリンにはプロタミン硫酸塩を用いる。ワルファリン服用の際には、納豆の摂取は禁止する。

抗血小板薬には、(低用量アスピリン(バイアスピリン)、チクロピジン(パナルジン)、クロピドグレル(プラビックス)、シロスタゾール(プレタール)などの薬剤が市販されており、抗凝固薬のワルファリンと同じように、血栓を溶かすのではなく、血栓ができないように予防する薬剤群である。血小板は、何らかの刺激を受けるか、血管の粗面化した場所で、凝集して血管などに粘着する(白色血栓)。さらに、フィブリンや接着因子などが沈着することにより、血栓が形成される。血小板凝集は、血栓形成のイニシエーターとも言える。

抗血小板薬は血小板の凝集を阻止する。アスピ

リンは血小板にあるシクロオキシゲナーゼに非可逆的に結合し、トロンボキサンの合成を抑制する。抗血小板薬は、動脈などの血管の粗面化した病態に用いられる(ステント、狭心症・心筋梗塞、心臓の人口弁置換術後、冠動脈グラフト、脳血栓、閉塞性動脈硬化症など)。

#### 出血に対する注意点<sup>1,5,10)</sup>

抗凝固作用が過剰に発現して、出血傾向を来す場合があるが、患者の判断による休薬や減量は血栓症を引き起こすおそれがある。そのため、出血傾向を来すおそれがあることを事前に十分に説明しておく必要がある。次のような出血に関する初期症状が見られた場合には、放置せずに、ただちに主治医に連絡するよう指導する。

初期症状；「歯磨きによる歯ぐきからの出血」、  
「あおさができやすい」、  
「手足に点状出血」、  
「皮下出血」、  
「鼻血」、  
「過多月経」

#### 出血性合併症の対処<sup>1,5)</sup>

リバーロキサバンは、その拮抗薬としてプロトロンビン複合体製剤(PCC)や活性型プロトロンビン複合体製剤(aPCC)が挙げられている。PCCsは血液製剤であることから、保管・記録を含めて使用には注意が必要である。

#### 投与禁忌<sup>1,5)</sup>

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者。
- (2) 出血している患者(頭蓋内出血、消化管出血等の臨床的に重大な出血)。
- (3) 凝固障害を伴う肝疾患の患者。
- (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。
- (5) 腎不全(クレアチニンクリアランス 15mL/min 未満)の患者。
- (6) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性(授乳中の女性に投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させる)。
- (7) HIV プロテアーゼ阻害剤(リトナビル、アタザナビル、インジナビル等)を投与中の患者。
- (8) アゾール系抗真菌剤(フルコナゾールを除く、イトラコナゾール、ボリコナゾール、ケトコナゾール等)の経口又は注射剤を投与中の患者。

(9) 急性細菌性心内膜炎の患者(血栓剥離に伴う血栓塞栓様症状を呈するおそれがあるため)。

#### 服用を忘れた際の対応<sup>1,5)</sup>

服用を忘れた場合には、直ちに服用するように説明する。次回服用まで 12 時間の間隔をあけるようにし、それ以降は通常通り 1 日 1 回服用するように指導する。国外第Ⅲ相試験(ROCKET AF)において、投与終了後に血栓・塞栓イベントが多く認められているため、自己判断で服用を中止しないように指導する。

#### 腎障害者および高齢者への投与<sup>1,5)</sup>

本剤使用前に患者の腎機能を必ず確認すること。透析患者を含む高度腎障害者(CCr<15mL/min)には投与禁忌である。CCr が 15~29mL/min の患者に対しては、ワルファリン投与への変更を含め本剤投与の適否を十分に考慮し、投与する場合は 1 日 1 回 10mg 投与を行う。高齢者についても、腎機能が低下している場合が多いため、ワルファリンへの変更を含め本剤投与の適否を十分に考慮する。CCr が 30~49mL/min の患者に対しては、1 日 1 回 10mg 投与を行う。

#### 手術前投与の中止<sup>1,5)</sup>

本剤の手術前の投与中止は 1 日前でよい。ただし、腎機能低下者、高齢者に対しては、その半減期(血中濃度が低下する時間)を目安にする。

#### 文 献

- 1) バイエル薬品株式会社: イグザレルト®錠 10mg, 15mg インタビューフォーム(第 1 版, 2012 年 1 月)
- 2) 日本ペーリンガーイングルハイム: プラザキサ®カプセル 75mg, 110mg インタビューフォーム(第 2 版, 2012 年 4 月)
- 3) 第一三共株式会社: リクシアナ®錠 15mg, 30mg インタビューフォーム(第 3 版, 2012 年 5 月)
- 4) エーザイ株式会社: ワルファリン錠 0.5mg, 1mg, 5mg, 顆粒 0.2% インタビューフォーム(改訂第 15 版, 2011 年 12 月)
- 5) バイエル薬品株式会社: イグザレルト適正使用ガイド(第 2 版, 2012 年 4 月)
- 6) 小川聡, 他: 心房細動治療(薬物)ガイドライン(2008 年改訂版), Circulation Journal 2008; 72(Suppl. IV): 1581-638.
- 7) European Atrial Fibrillation Trial 1 Study Group: Second

- dary-prevention in nonrheumatic atrial fibrillation after transient ischemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; 342: 1255-62.
- 8) Sato H, et al: Low-dose aspirin for prevention of stroke in low-risk patients with atrial fibrillation: Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial. *Stroke* 2006; 37: 447-51.
- 9) Connolly S, et al: Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events (Active W): A randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1903-12.
- 10) 重篤副作用疾患別対応マニュアル(厚生労働省ホームページ; <http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/tp1122-1.html>)