

やくほう紙

第70号 <3月発行>
2016年(平成28年)

監修 特定非営利活動法人医薬品適正使用推進機構 理事長 鍋島 俊隆

執筆 名古屋大学医学部附属病院 薬学部 河野 紀子

リクシアナ®錠15、30、60mg
—エドキサバン トシル酸塩水和物錠—

はじめに

血栓症とは、血管内に血の塊（血栓）が形成され、血流が妨げられる疾患です。動脈血栓は脳梗塞や心筋梗塞などの原因となり、静脈血栓はエコノミー症候群などの静脈血栓塞栓症や心原性脳梗塞症などの原因となります。

静脈血栓に対して、ワルファリンが経口抗凝固剤として長年使用されてきました。しかし、ワルファリンは用量調節の為に頻回の採血が必要であること、食事や併用薬の影響が多いこと、代謝および効果発現において個人差があることなどの問題点も多く、より使いやすい新たな経口抗凝固剤の開発が待ち望まれていました。

近年、直接トロンビン阻害薬並びに直接第Xa因子阻害薬（Direct Oral Anticoagulant：DOAC）が次々と登場し、抗凝固療法に貢献する薬剤として注目されています。

リクシアナ®¹⁾

リクシアナ®（一般名：エドキサバン トシル酸塩水和物）は、第一三共株式会社が創製した低分子の経口抗凝固剤です。

下肢整形外科手術（膝関節全置換術 [TKA]、股関節全置換術 [THA]、股関節骨折手術 [HFS]）施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制の効能・効果で承認を取得し、2011年7月に販売されました。その後、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（VTE：深部静脈血栓症 [DVT] 及び肺血栓塞栓症 [PTE]）の治療及び再発抑制の承認を、2014年9月に追加取得しました。我が国では、3つの適応症を有する唯一のDOACです（2016年1月時点）。

作用機序¹⁾

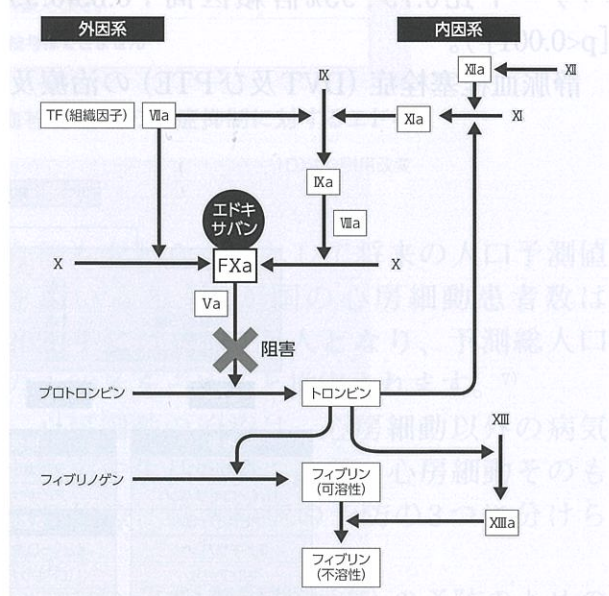
静脈血栓は、血液凝固経路の最終産物であるフィブリンと赤血球を主体に構成されています。活性化血液凝固第X因子（FXa）は、内因系と外因系（図1脚注）の合流点に位置し、血栓形成において重要な役割を果たしています。

エドキサバンは、このFXaを可逆的、競合的かつ選択的に阻害し、血液凝固を制御します。（図1）経口投与後、速やかに吸収され（Tmax：1～3時間）、半減期は10～14時間です。また、用量増加に伴いAUC、Cmaxの上昇が認められます。

用法・用量¹⁾

エドキサバンは、適応により用量が異なります。

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（DVT及びPTE）の治療及び再発抑制：



監修：公益財団法人心臓血管研究所 所長 山下武志

図1 エドキサバンの作用機序

内因系：血管内の凝固因子でおこる凝固
（第XII、XI、IX、X、V、II、I、VIII因子が関与）
外因系：外傷の際などに破壊された組織の成分からおこる凝固
（第VII、X、V、II、I因子が関与）

1)より引用改変

通常、成人には、エドキサバンとして以下の量を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（TKA、THA、HFS）施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制（15mg・30mg錠のみ）：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。

臨床成績

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：用量調整因子を設けたENGAGE AF-TIMI 48試験²⁾（46カ国1,393施設、計21,105例、うち、日本症例1,010例）では、エドキサバン低用量群（30mg、1日1回投与、用量調整因子を有する患者では15mgに減量）及びエドキサバン高用量群（60mg、1日1回投与、用量調整因子を有する患者では30mgに減量）の試験を実施し、いずれの群でも、脳卒中又は全身性塞栓症の発症抑制効果についてワルファリン群に対して非劣性が検証されました（低用量群：ハザード比1.07；95%信頼区間0.87-1.31 [p=0.005]、高用量群：ハザード比0.79；95%信頼区間：0.63-0.99 [p<0.001]）。

静脈血栓塞栓症（DVT及びPTE）の治療及

び再発抑制：国際共同無作為化二重盲検第Ⅲ相試験 Hokusai-VTE 試験³⁾（37カ国439施設、計8,292例、うち、日本症例209例）では、エドキサバン群（60mg、1日1回投与、用量調整因子がある患者では30mgに減量）は症候性静脈血栓塞栓症再発抑制効果で、ワルファリン群に対する非劣性が検証されました（ハザード比0.89；95%信頼区間0.70-1.13 [p<0.001]）。

下肢整形外科手術（TKA、THA、HFS）施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制：TKA施行患者を対象とした日台共同無作為化第Ⅲ相試験⁴⁾における静脈血栓塞栓症発症率は、エドキサバン30mg、1日1回経口投与群で7.4%（95%信頼区間：4.9-10.9）、エノキサパリン2,000IU、1日2回皮下注射投与群で13.9%（95%信頼区間：10.4-18.3）と、エノキサパリンに対するエドキサバンの非劣性ならびに優越性が検証されました（非劣性：Z検定、p<0.001、優越性： χ^2 検定、p=0.010）。

THA施行患者を対象とした無作為化第Ⅲ相試験⁵⁾における静脈血栓塞栓症発症率は、エドキサバン30mg、1日1回経口投与群で2.4%（95%信頼区間：1.1-5.0）、エノキサパリン2,000IU、1日2回皮下注射投与群で6.9%（95%信頼区間：4.3-10.7）と、エノキサパリンに対するエドキサバンの非劣性が検証されました（非劣性：非劣性限界値8%と設定したFarrington & Manning法、p<

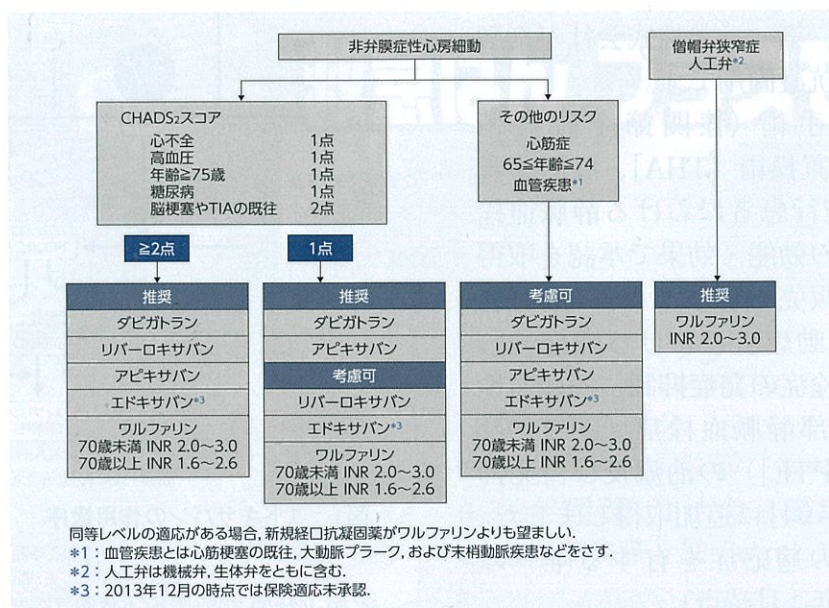


図2 心房細動における抗血栓療法 8) より引用

【用法・用量】

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。

(用法・用量に関連する使用上の注意)より一部抜粋

1. 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、ペラパミル塩酸塩、エリスロマイシン、シクロスポリンの併用

(2)クレアチニンクリアランス30mL/min以上50mL/min以下

2. 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。

投与量チェック表

腎機能 クレアチニンクリアランス CL _{CR} (mL/min)	体重60kg以下	体重60kg超	
		P糖蛋白阻害作用を有する薬剤 併用していない	併用している
50 < CL _{CR}	1日1回 30mg	1日1回60mg	1日1回30mgに減量 もしくは減量することを考慮してください*
30 ≤ CL _{CR} ≤ 50		1日1回30mg	
15 ≤ CL _{CR} < 30	本剤投与の適否を慎重に判断してください 投与する場合、1日1回30mg		
CL _{CR} ≤ 15	本剤の投与はできません		

*P糖蛋白阻害作用を有する薬剤を併用している場合

・1日1回30mgに減量してください

キニジン硫酸塩水和物、ペラパミル塩酸塩、エリスロマイシン、シクロスポリン

・1日1回30mgに減量することを考慮してください

アジスロマイシン、クラリスロマイシン、イトラコナゾール、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
リクシアナ1日1回15mg経口投与する場合は、本剤30mg1日1回経口投与からフルファリンへ切り替えるときのみです。

図3 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(DVT及びPTE)の治療及び再発抑制に対するエドキサバンの投与量チェック表

10)より引用改変

【用法・用量】

○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。

以下の場合には、本剤15mg1日1回に減量することを考慮して下さい。

・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

・P糖蛋白阻害作用を有する薬剤を併用している場合(キニジン硫酸塩水和物、ペラパミル塩酸塩、エリスロマイシン、シクロスポリン、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、イトラコナゾール、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)

腎機能 クレアチニンクリアランス CL _{CR} (mL/min)	P糖蛋白阻害作用を有する薬剤	
	併用していない	併用している
50 ≤ CL _{CR}	1日1回30mg	1日1回15mgに減量 を考慮してください
30 ≤ CL _{CR} < 50	1日1回15mgに減量 を考慮してください	
CL _{CR} < 30	本剤の投与はできません	

図4 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に対するエドキサバンの投与量チェック表

10)より引用改変

0.001)。

HFS施行患者を対象とした非盲検無作為化第Ⅲ相試験⁶⁾における静脈血栓塞栓症発症率は、エドキサバン30mg、1日1回投与群で6.5%(3/46例、95%信頼区間：2.2-17.5)、エノキサパリン2,000IU、1日2回皮下注群で3.7%(1/27例、95%信頼区間：0.7-18.3)でした。

心房細動における抗凝固療法

我が国の心房細動有病率は男女とも加齢とともに増加し、各年齢層において女性に比べて男性で高くなっています。有病率が

今後変わらないとして将来の人口予測値を用いると、我が国の心房細動患者数は2050年には約103万人となり、予測総人口の1.09%を占めると推定されます。⁷⁾

心房細動の治療は、心房細動以外の病気の治療や生活習慣の改善、心房細動そのものの治療、脳塞栓症の予防の3つに分けられます。

脳塞栓症(心原性脳梗塞)の予防のための抗凝固療法は、脳梗塞のリスク評価を行った上で、適切に治療薬を選択することが推奨されています。心房細動患者における脳梗塞のリスク評価は、Congestive heart failure(心不

全)、Hypertension (高血圧)、Age (年齢; 75歳以上)、Diabetes mellitus (糖尿病)、Stroke/TIA (脳梗塞/一過性脳虚血発作)の頭文字をとったCHADS₂スコアと他のリスク項目により行います。(図2)

2011年からダビガトラン、2013年からエドキサバン等の直接第Xa因子阻害薬が、ガイドラインに追加され治療の選択肢が広がりました。⁸⁾

適正使用

DOACは、ワルファリンのような頻回の採血による用量調節が不要ですが、年齢や体重、腎機能などが適切に評価されないことによる重大な有害事象が報告されています。⁹⁾

そのため、エドキサバンの投与前・投与中に、年齢、体重、腎機能、肝機能、出血リスク、併用薬(P糖蛋白阻害作用を有する薬剤、血小板凝集抑制作用を有する薬剤)を確認する必要があります。該当項目があれば以下のと

おり、減量や投与中止等の適切な対応を行う必要があります。¹⁰⁾

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(DVT及びPTE)の治療及び再発抑制: 1日1回、60mg投与を1日1回、30mgへの減量又は投与中止を検討(図3)

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: 1日1回、30mg投与を1日1回15mgへの減量又は投与中止を検討(図4)

さいごに

エドキサバンは、3つの適応症を有するDOACであり、1日1回の経口投与という利便性から、多くの患者にメリットがある事が期待されます。同時に、高齢化が進む中、適切な抗凝固療法を考慮する必要性が高まっており、減量基準を厳守する事が求められています。

[詳細は添付文書参照]

[参考文献] (1) 第一三共株式会社: リクシアナ®錠 インタビューフォーム 2014 (2) Giugliano RP, et al.: N Engl J Med; 369(22); 2093-104, 2013. (3) Buller HR, et al.: N Engl J Med; 369(15); 1406-15, 2013. (4) Fujii T, et al.: Thromb Res; 134(6); 1198-204, 2014. (5) Fujii T, et al.: Thromb J; 13: 27, 2015. (6) エドキサバン承認評価資料(股関節骨折手術施行患者における第III相試験成績) (7) Inoue H, et al.: Int J Cardiol; 137: 102-107, 2009. (8) 日本循環器学会合同研究班報告: 心房細動治療(薬物)ガイドライン(2013年改訂版) http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_inoue_h.pdf (2016年3月閲覧) (9) 日本ペーリンゲインゲルハイム株式会社: 安全性速報 2011年 (10) 第一三共株式会社: リクシアナ®錠 適正使用について

plus **MOIST**[®]

Dressing for moist healing

ふつうサイズ
25×72mm (14枚)
商品コード:
382-033894 ▼

キズの処置を強力サポート **Kenz**

救急ばん プラスモイスト[®]

◀ビッグサイズ
50×60mm (8枚)
商品コード:
382-033900

発売元 **株式会社 スズケン**
ケンツ事業部 名古屋市東区東片端町8番地

【スズケングループ】

株式会社 **スズケン岩手** 株式会社 **サンキ**
株式会社 **翔薬** **ナカノ薬品株式会社**
株式会社 **アスティス** 株式会社 **スズケン沖縄薬品**

製造販売元: 株式会社瑞光メディカル

新素材パッド採用

特許取得済 他3社

独立セル構造