○イグザレルト錠　［内］

【重要度】★★★【透析患者に投与禁忌】　【一般製剤名】リバーロキサバン　Rivaroxaban　【分類】抗凝固剤［Xa 阻害剤 DOAC］
【単位】○10mg・▼15mg/錠・OD 錠，▼10mg 細粒分包・▼15mg 細粒分包
【常用量】■NVAF：15mg/日［腎機能により 10mg に減量］
■DVT・PTE：発症後の初期３週間は１回 15mg を１日２回，その後は 15mg を１日１回
■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：１回 2.5mg を１日２回（アスピリン 81～100mg/日と併用，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）
【用法】１日１回，食後投与［30mg/日は分２］■空腹時投与では効果減弱のおそれ
■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
【透析患者への投与方法】使用経験がなく禁忌（1,17）
【その他の報告】10mg 投与で健常人に 20mg 投与時と同程度の AUC が得られ，蓄積性もない（De Vriese AS, et al: Am J Kidney Dis 2015 PMID: 25804678）
透析患者への投与はワルファリンに比べて出血による入院や死亡のリスクが高い（Chan KE, et al: Circulation 2015 PMID: 25595139）
ワルファリンと比べて大出血イベントが多い（Feldberg J, et al: Nephrol Dial Transplant 2019 PMID: 29509922）
【PD】データがなく避ける（17）
【CRRT】データがなく避ける（1）
【保存期 CKD 患者への投与方法】■NVAF：Ccr 30～49mL/min：10mg/日，Ccr 15～29mL/min：適用について慎重に検討し，10mg/日，Ccr 15mL/min 未満：使用経験がなく禁忌（1）■DVT・PTE：Ccr 30mL/min 未満では使用経験がなく禁忌（1）■下肢 PTA 後：Ccr 15～49mL/min：投与の適否を慎重に検討，eGFR 15 未満は禁忌（1）
【その他の報告】Ccr 30～49mL/min：15mg/日投与で腎機能正常者に 20mg/日投与時と同等の AUC が得られる（Mueck W, et al: Clin Pharmacokinet 2011 PMID: 21895039）
トラフでの PT をチェックして過度の延長がある場合は減量もしくは他剤に変更（1）
GFR 50mL/min 未満では 75%に減量し，GFR 30mL/min 未満で投与を避ける（17）
単回投与時，健常人と比較して AUC の増大度は，Ccr 50～79mL/min で 1.44 倍，Ccr 30～49mL/min で 1.52 倍，Ccr 30mL/min 未満で 1.64 倍となり，FXa 阻害活性や PT 延長の比の増加度はそれよりさらに大きい（Kubitza D, et al: Br J Clin Pharmacol 2010 PMID: 21039764）
Ccr 30～49 での 15mg/日投与はワルファリン（PT-INR2.0-3.0）と脳卒中予防効果は同等で，致死的出血リスクは有意に低かった（Fox KA, et al: Eur Heart J 2011 PMID: 21873708）

【特徴】選択的直接作用型第 Xa 因子阻害剤で，非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中および全身性塞栓症の発症抑制に適用される．抗血小板作用は有さない．常用量は海外では 20mg，日本では 15mg/日に設定されている．高血圧合併例には脳出血などの防止のため血圧管理が重要である．
【主な副作用・毒性】間質性肺疾患，出血，貧血，血腫，血小板減少，頭痛，めまい，消化器症状，肝機能障害，四肢痛，血小板増加，腎機能障害など．出血事象発現率は，体重 50kg 以下で 44%，50kg を上回る場合 19%．
【安全性に関する情報】QT 延長に関与しない（Kubitza D, et al: Drug Saf 2008 PMID: 18095747）副作用と血中濃度との明確な関連を認めなかった（Kaneko M, et al: Drug Metab Pharmacokinet 2013 PMID: 23337693）
【吸収】食後投与で AUC が 39%増加（1）ラニチジンや制酸剤併用による Cmax，AUC への影響はない（Kubitza D, et al: J Clin Pharmacol 46:549-58, 2006 PMID: 16638738）ka=1.24/hr（Xu XS, et al: Br J Clin Pharmacol　74: 86-97, 2012 PMID: 22242932）空腹時には吸収が非線形［高用量で低下］で，食後投与の方が良い（(Stampfuss J, et al: Int J Clin Pharmacol Ther 51: 549-61, 2013 PMID: 23458226）
【F】80～100%（Kreutz R: Fundam Clin Pharmacol 26:27-32, 2012 PMID: 21848931）ほぼ 100%と考えて良いが，高用量で低下し，さらに溶解度が低いため 20mg 空腹時で 66%，食後で 100%（1）
【tmax】空腹時 1.4～3hr，食後 2.5～4hr（1）
【代謝】CYP3A4，2J2 により代謝れる（1）P-gp および BCRP の基質（1）活性代謝物を認めない（Weinz C, et al: Drug Metab Dispos 2009 PMID: 19196845）
【排泄】尿中未変化体排泄率 42%［iv］（1）36%（17）
【CL】50L/hr［iv］（1）CL/F=6.48L/hr（Xu XS, et al: Br J Clin Pharmacol 2012 PMID: 2242932）10L/hr［iv］（1）
【t1/2】6～8hr（1）成人 5～9hr，高齢者 11～13hr（Mueck W, et al: Clin Pharmacokinet 2014 PMID: 23999929）
【蛋白結合率】92～95%［Alb］（1）
【Vd】50L/man［iv］（1）Vd/F=57.9L/man（1）
【MW】435.88
【透析性】蛋白結合率が高いので，HD での除去は有用ではないと思われる（1）透析されない（De Vriese AS, et al: Am J Kidney Dis 2015 PMID: 25804678）
【O/W 係数】LogP=1.5［1-オクタノール/水系］（1）］
【薬物動態】1-コンパートメントモデルに適合し，腎機能は全身クリアランスに影響する（Mueck W, et al: Clin Pharmacokinet 47:203-216, 2008）血中濃度とプロトロンビン時間はほぼ線形に正相関する（Mueck W, et al: Clin Pharmacokinet 50:675-686, 2011）線形動態であり（Mueck W, et al: Int J Clin Pharmacol Ther 45:

335-44, 2007 PMID: 17595891）整形手術時には固定用量でよく，モニターするならPTで（Mueck W, et al: Clin Pharmacokinet 47: 203-16, 2008 PMID: 18307374）単回での薬理作用の最大量は40mg（Kubitza D, et al: Curr Med Res Opin 24: 2757-65, 2008 PMID: 18715524）加齢により血中濃度は上昇するが，性差はない（Kubitza D, et al: J Clin Pharmacol 53: 249-55, 2013 PMID: 23381840）

【相互作用】CYP3A4阻害剤の影響を受けて効果増強（1）PPIとの相互作用は認められない（Moore KT, et al: J Cardiovasc Pharmacol 58: 581-8, 2011）HIVプロテアーゼ阻害剤，アゾール系抗真菌剤との併用禁忌（1）エリスロマイシン併用でAUC増大し，腎機能障害の進行とともにその影響が大きくなる（Moore KT, et al: J Clin Pharmacol 54: 1407-20, 2014）エリスロマイシン併用でAUCが34%上昇，クラリスロマイシン併用でAUCが54%上昇，フルコナゾール併用でAUCが42%上昇し，CYP3A4の強力な阻害剤併用ではさらに上昇する（Mueck W, et al: Br J Clin Pharmacol 2013 PMID: 23305158）ナプロキセンとの相互作用を認めない（Kubitza D, et al: Br J Clin Pharmacol 2007 PMID: 17100983）ジゴキシン，アトルバスタチンとの相互作用を認めない（Kubitza D, et al: J Int Med Res 2012 PMID: 23206451）P-gpコード遺伝子ABCB1の多型はP-gp阻害剤併用の有無にかかわらず，AUCの個体間変動を説明しない［阻害剤併用では多型にかかわらず注意］（Gouin-Thibault I, et al: J Thromb Haemost 2017 PMID: 27893182）

DOAC＋SSRIは出血リスクが上昇（Rahman AA, et al: JAMA Netw Open 2024 PMID: 38517440）

【肝障害患者における情報】中等度以上の肝障害患者には禁忌（1）AUC増加度は軽度肝障害で1.15倍，中等度肝障害で2.27倍（Kubitza D, et al: Br J Clin Pharmacol 76: 89-98, 2013 PMID: 23294275）

【主な臨床報告】NVAFにおいて，海外の治療量は20mg/日であるが，日本人では15mg/日に設定するのがよい（Tanigawa T, et al: Drug Metab Pharmacokinet 28: 59-70, 2013 PMID: 22813718）

AFで生体弁置換術後の抗凝固療法としてワルファリンに非劣勢（Guimaraes HP, et al: N Engl J Med 2020 PMID: 33196155）

酵素誘導薬剤との相互作用に関するレビュー（Goldstein R, et al: CNS Drugs 2023 PMID: 36869199）

【備考】中等度以上の肝障害患者に禁忌（1）効果はPTと相関する（1）ワルファリンからの切り替えでは，ワルファリンを中止しPT-INRが治療域の下限以下になってから投与を開始（1）出血を伴う手術は本剤投与後24hr以上経過後に行うことが望ましい（1）

【更新日】20240522

※正確な情報を掲載するように努力していますが、その正確性、完全性、適切性についていかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。本サイトは自己の責任で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当院ではいかなる責任も負わないものとします。最新の情報については各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認ください。

※本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。