

超高齢社会における 心房細動を診る

Multimorbidity時代における DOACの適正使用を考える



対談

ゲスト **秋下 雅弘** 先生 東京大学大学院医学系研究科 老年病学 教授

ホスト **山下 武志** 先生 心臓血管研究所 所長

開催日: 2020年1月24日 場所: 東京會館

Contents

高齢者診療が抱える諸問題	2
新たな局面を迎えた心房細動診療	4
Multimorbidity時代の心房細動治療—DOACの適正使用を考える—	6

高齢で発症することが多い心房細動の罹患率は、超高齢社会を迎えた日本において、今後ますます増加することが予測されています。一方、高齢者は複数の併存疾患を有していることが多く、またポリファーマシー、フレイルといった高齢者特有の問題を抱えていることから、高齢の心房細動患者の治療をどう組み立てていくかは臨床上の大きな課題といえます。

本対談では、老年医学がご専門の秋下雅弘先生をお招きし、日本人高齢者を取り巻く現状や課題を明らかにするとともに、高齢心房細動患者の实地診療における留意点について議論をしました。

1

高齡者診療が抱える諸問題



高齡者診療では これまでの常識が通用しない



山下 武志 先生

山下 カテーテルアブレーション治療における技術革新や、直接阻害型経口抗凝固薬（DOAC）の登場により、ここ10年で心房細動診療は大きく進歩しました。一方で、高齡の心房細動患者さんに対して本当に適切な医療を

提供できているかという、必ずしもそうではないのではないかと思うことがあります。

例えば、高齡者の場合、加齡に伴う老年症候群に加えて、ほとんどの人が複数の併存疾患を持っている、すなわちmultimorbidityであるのが現状ですから、当然、これらの存在をもっと考慮したうえでの心房細動診療が求められるはずです。もはや心房細動単独の治療を行っていれば事足りるという時代ではなくなった、という思いを強くします。

これは心房細動に限った話ではありませんが、高齡者の診療について、従来の考えを変えなければならない時点でさしかかっているような気がするのですが、いかがでしょうか。

秋下 おっしゃるとおりです。従来は臓器別に専門医がいて、それぞれの疾患をそれぞれの専門性で治療してきたわけですが、高齡者診療においては、そうした医療体制には限界があると思います。複数の診療科が常に連携し合っ、ストレスなく患者さんを診ることができる環境が整っていれば問題はありますが、実際にはそうならないケースが多い。紹介しただけで終わっていたり、責任の所在があいまいになっていたりするので、どのような体制・姿勢で患者さんと向き合うかは大きな課題といえます。また、複数の診療科を受診することでポリファーマシーに陥りやすい状況への配慮も必要です。

山下 高齡者のポリファーマシーは、近年、問題視さ

れていますね。秋下先生は、2018年に公表された厚生労働省の「高齡者の医薬品適正使用の指針」の作成などにも携わられていますが、本指針の作成背景などについても伺えますか。

秋下 日本に限った問題ではありませんが、高齡者では加齡に伴って、さまざまな症状や病気が増えていきます。最初は生活習慣の改善で何とかよくしようと努力するのですが、そのうち薬物療法に頼らざるを得なくなり、そこからは無抵抗に服用する薬剤が増えていく、という経過をたどる人がほとんどです。誰もが、どの医療機関のどの診療科でも受診できることは、日本の医療制度のよい面です。その結果、ポリファーマシーが形成されてしまうのは、自然の流れかもしれません。しかし、高齡化が深刻な日本では重要な問題であり、こうした現状を医療や介護にかかわる職種の人たちすべてに周知するためには、国の指針が必要だという背景のもと、本指針が作成されました。

山下 この指針が最終的に目指すところはどのような点にあるのでしょうか。

秋下 かかりつけ医あるいはかかりつけ薬局による処方・調剤と医薬品情報の一元化です。ただし、制度を含めて、まだ介入すべき課題はあると考えています。

ポリファーマシーは薬物有害事象やアドヒアランスの低下に関連

山下 ポリファーマシーにより生じる問題についても解説していただけますか。

秋下 第一に薬物有害事象の増加があります。われわれが最近行った老年科5施設での入院調査によれば、十分注意しているにもかかわらず、15.4%（1,155例中178例）に何らかの薬物有害事象が認められました。さらに、内服薬数にほぼ比例して、有害事象の頻度も高まり、7種類以上の服用で有害事象の増加との関連がみられました¹⁾。

山下 薬物有害事象が増加する原因は、やはり薬物相互作用によるものが多いのでしょうか。



秋下 雅弘 先生

秋下 原因はさまざまです。数種類から十数種類の薬剤を服用していれば、当然薬物相互作用が起こるリスクは高くなりますし、高齢者特有の臓器予備能の低下によって、通常用量を投与していても過量投与になってしまう

ケースもあります。また、服薬アドヒアランスの低下が有害事象の増加につながることもあります。

山下 皮肉な現象ですが、多剤服用の場合、服薬コンプライアンスが良好であればあるほど有害事象が起こりやすくなり、良好ではない場合は、薬物相互作用のリスクは減るけれども重要な薬剤の服用がおろそか

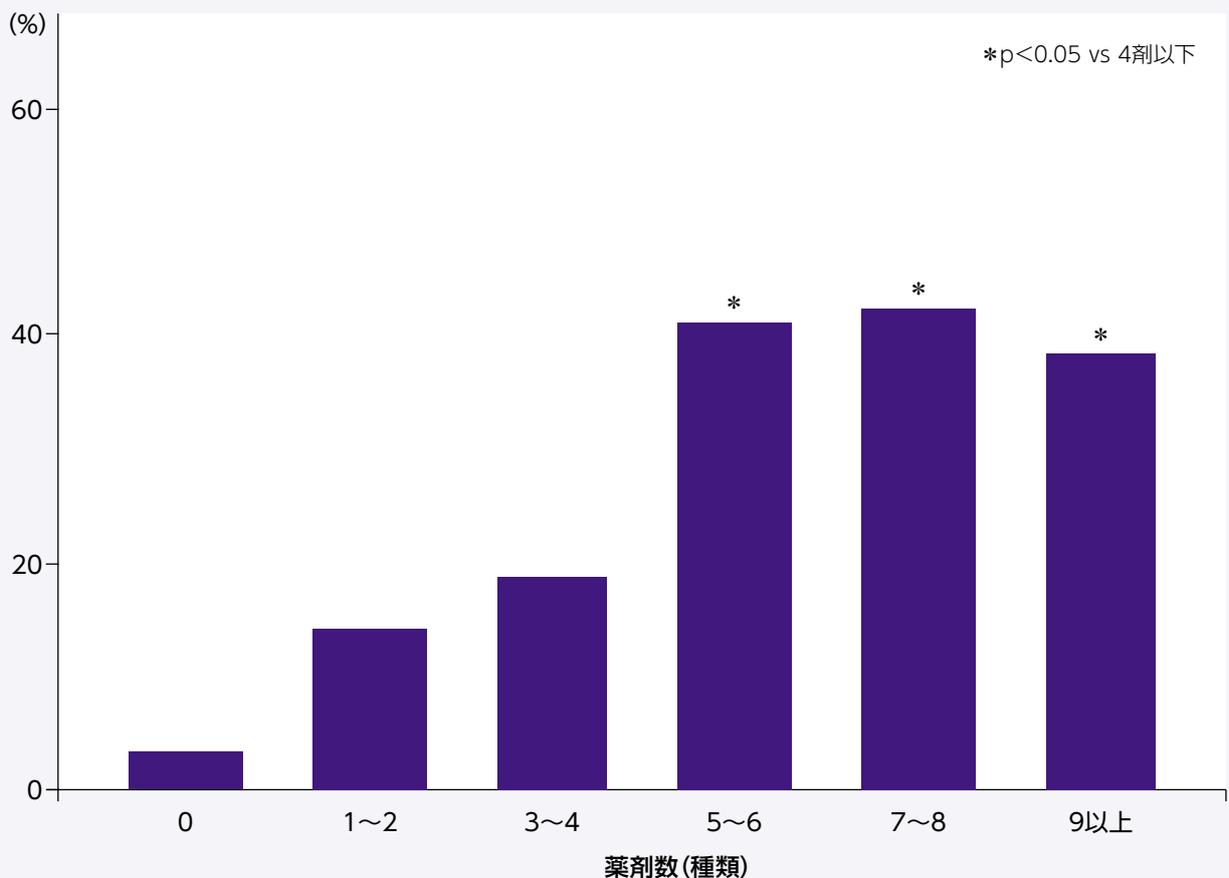
になって薬効が得られない、これはジレンマですね。

秋下 そのとおりですね。例えば心房細動の患者さんの場合は、DOACは忘れずに服用してもらわなければなりません。簡便な用法のほうが服薬は順守されるので、私は1日1回のDOACを推奨していますが、それでも多剤服用例ではきちんと飲んでももらえないことがあります。

加えて、重要なのは転倒のリスクが高まることです。私たちが行った調査では、内服薬が5種類以上になると転倒のリスクが高まることわかっています(図1)²⁾。

山下 高齢者では5~6種類の薬剤を服用していることがほとんどだと思いますので、悩ましい問題です。

図1 ポリファーマシーにおける転倒の発生頻度(外来通院患者165例、2年間追跡)



対象・方法: 2006年から2007年にかけて、慢性疾患の治療のために都内のクリニック(単一施設)を受診した65歳以上の外来通院患者のうち、2年間の追跡評価が可能だった165例について、毎年、患者とその家族に直近1年以内の転倒の発生について質問するアンケートを行った。

Kojima T, et al: Geriatr Gerontol Int 2012; 12:425-30.
日本老年医学会 日本医療研究開発機構研究費・高齢者の薬物治療の安全性に関する研究研究班:
高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015, メジカルビュー社, 2015, p.15



2 新たな局面を迎えた心房細動診療

今後80歳以上の心房細動が増える —Multimorbidityが 重要なテーマになる—

山下 今後、心房細動の患者さんは増加していくといわれていますが、欧州の報告では、実際に増えるのは80歳以上の患者さんであると予測されています³⁾。これは日本でも同様と考えられ、ポリファーマシーの問題を含め、その上流にあるmultimorbidityが、医学的にも社会的にも重要なテーマとなる時代が確実に到来するでしょう。

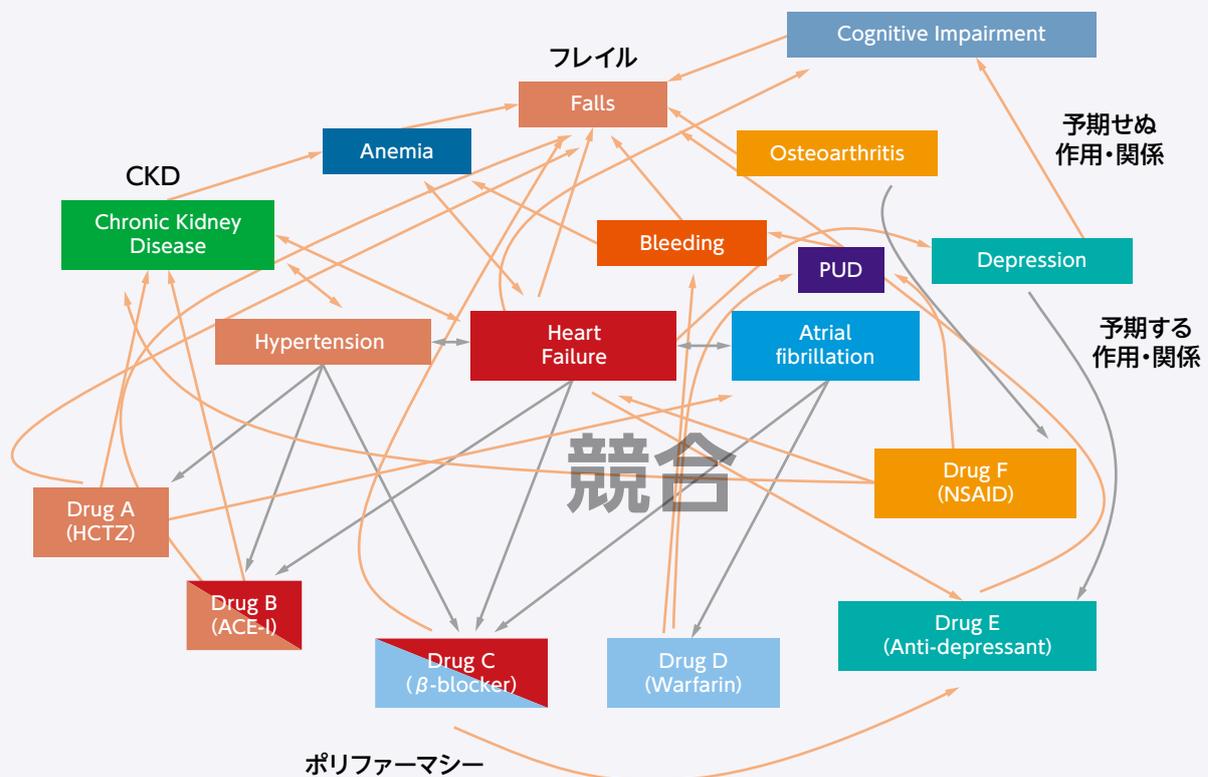
図2は、そうしたmultimorbidityにおける課題を表したものです⁴⁾。心房細動患者さんの2人に1人は5つ以上の併存疾患を有しているという報告もありますが⁵⁾、

よく知られている併存疾患は心不全です。それ以外にも関連する病態や疾患が複数ありますが、それぞれが独立的でなく複雑に交絡した結果、さまざまな問題を生み出していることがよくわかります。

秋下 例えば、図2に記載もあるフレイルをはじめ、個々の病態については研究も多くなされています。しかし、それぞれの疾患や病態との相互関連について検討されたものは、ほとんどありませんね。

山下 おっしゃるとおりです。Multimorbidityは言葉だけをとらえると比較的なじみやすい概念ですが、心房細動診療において、これらのつながりのなかでどれが重要で、どのように対応すべきかなど明確な答えがなく、とても難しい課題に私たちは直面しているわけです。

図2 Multimorbidityにおける各疾患や薬剤が互いに及ぼすインパクト



Forman DE, et al.: J Am Coll Cardiol. 2018;71:2149-2161.

高齢化する心房細動診療において 知っておくべきこと —フレイルの概念と評価—

山下 Multimorbidity時代の心房細動診療において、お話にもあがりました「フレイル」の存在の有無は治療方針を決める上で重要だと考えています。近年、フレイルという用語自体は浸透しつつありますが、この概念について、少し教えていただいてもよいですか。

秋下 海外では、ある程度虚弱が進んだ段階以降すべてをfrailty(=フレイル)であるととらえる考え方もありますが、日本老年医学会では、「要介護の前段階」と定義づけています。単に身体機能の衰え(筋力低下による転倒などの身体的問題)だけを意味するものではなく、認知機能障害やうつなどの精神・心理的問題、独居や経済的困窮などの社会的問題を含む概念としてとらえる必要があります。フレイルの評価方法としては、FriedらのPhenotype mode(表現型モデル)に基づくCardiovascular Health Study基準(CHS基準)が主流となっており、わが国では、これを改変した日本版CHS(J-CHS)基準が用いられています(表1)⁶⁾。この基準には認知機能や社会的問題に関する評価は含まれていませんが、まずは臨床のなかで身体的フレ

イルの存在を簡便に把握する、という意味で活用する意義は大きいと思います。

山下 この5つの基準は、日常診療下で正確に評価することに難しさを感じるのですが、いかがでしょうか。

秋下 確かに、握力や歩行速度を日常的に計測することは現実的ではないでしょう。例えば、診察に入ってくる患者さんの動きが遅いとか、質問に対する反応が鈍いとか、そうした状況があったときにフレイルを念頭においていただければと思います。

また、先ほどの「高齢者の医薬品適正使用の指針」に、薬剤起因性老年症候群と主な原因薬剤についてまとめていますが⁷⁾、高齢者に多く使われる薬剤自体がフレイルの原因となることも忘れてはなりません。

山下 ふらつきや転倒は、特に抗凝固療法中では注意が必要です。心房細動患者さんが抗凝固療法を受けているときに起こす頭蓋内出血の原因は、かつては血圧上昇など内的な原因によるものがほとんどでした。しかし、最近は頭蓋内出血の約4割は外傷性の出血、すなわち転倒などが原因であることが報告されています⁸⁾。心房細動の診療においてポリファーマシーやフレイルの存在を念頭に置くことが重要であることは、こうしたデータからも見て取れます。

表1 フレイルの評価方法(J-CHS基準)

項目	評価基準
体重減少	6か月間で2~3kg以上の体重減少
筋力低下	握力:男性<26kg、女性<18kg
疲労感	(ここ2週間)わけもなく疲れたような感じがする
歩行速度	通常歩行速度<1.0m/秒
身体活動	① 軽い運動・体操をしていますか? ② 定期的な運動・スポーツをしていますか? 上記の2つのいずれにも「1週間に1度もしていない」と回答

0項目:健常、1~2項目:プレフレイル、3項目以上:フレイル

長寿医療研究開発費事業25-11「フレイルの進行に関わる要因に関する研究」班

3

Multimorbidity時代の心房細動治療

DOACの適正使用を考える

ポリファーマシーによる アドヒアランス低下を防ぐための 工夫が大切

山下 心房細動に対する抗凝固療法はDOACが主流になりつつありますが、multimorbidityという課題に対して、どのようにアプローチすべきか考えてみたいと思います。心房細動患者におけるmultimorbidityの影響として、私は漠然と脳梗塞が増えるだろうと考えていました。しかしDOACの第Ⅲ相試験のサブグループ解析から、併存疾患の増加に伴い、脳卒中や全身性塞栓症の増加以上に、大出血や全死亡が増加することが明らかになっています⁹⁾。また、ROCKET-AF

では薬剤数と転帰との関係が検討されていますが、薬剤数が増えるほど出血イベントや全死亡が増加することが報告されています(表2)¹⁰⁾。高齢者では多病ゆえに多剤服用となりますので、DOACの適用に際しては、特に出血や死亡のリスクを考慮しながら判断する必要がありますと考えています。秋下先生はDOACを服用している患者さんで特に注意されていることはありますか。

秋下 抗凝固療法を行う患者に対しては、処方をも簡素化することを第一に考えています。多剤服用のケースではアドヒアランス低下の問題を起こしやすくなりますので、アドヒアランスの低下を防ぐための工夫を心掛けています。具体的には、薬剤の種類や数を少なくする、服用方法もできるだけ簡略化するために1日1回

表2 ポリファーマシーとイベントとの関係(国外第Ⅲ相試験 ROCKET-AF/サブグループ解析)

		発現率(イベント数/100患者・年)		
		脳卒中または全身性塞栓症	重大な出血または重大ではないが臨床的に問題となる出血	全死亡
ワルファリン 投与群	10剤以上	2.16	23.26	6.89
	5~9剤	2.49	14.63	5.28
	0~4剤	2.42	11.43	3.62
リバーロキサバン 投与群	10剤以上	1.86	23.57	5.93
	5~9剤	2.18	14.95	4.89
	0~4剤	2.13	11.85	3.41
交互作用p値		p=0.99	p=0.87	p=0.94

検定方法:Peason χ^2 検定

Piccini JP et al.:Circulation. 2016;133:352-360より作表

表3 アドヒアランスをよくするための工夫

服薬数を少なく	降圧薬や胃薬など同薬効2~3剤を力価の強い1剤か合剤にまとめる
服用法の簡便化	1日3回服用から2回あるいは1回への切り替え 食前、食直後、食後30分など服薬方法の混在を避ける
介護者が管理しやすい服用法	出勤前、帰宅後などにまとめる
剤形の工夫	口腔内崩壊錠(OD錠)や貼付剤の選択
一包化調剤の指示	長期保存できない、途中で用量調節できない欠点あり 緩下剤や睡眠薬など症状によって飲み分ける薬剤は別にする
服薬カレンダー、お薬ケースの利用	

日本老年医学会編:改訂版 健康長寿診療ハンドブック—実地医家のための老年医学のエッセンス, メジカルビュー, 2011. p.154.

の薬剤にして服用回数を減らす、継続しやすい剤形を選択するなどです(表3)¹¹⁾。その上で、DOACは必ず服用しなければならない薬剤であることを患者さんに伝えるようにしています。

山下 すでに行われている処方の延長線上にDOACも追加する、というだけでは重要性が理解できないかもしれませんね。

秋下 単に追加で処方しただけでは、きちんと服用してもらえないかもしれません。要らない薬、とまでは言いませんが、生命予後には影響しないと思われる薬は思い切って中止し、本当に必要な薬のみを残すことが必要です。“断捨離”も時には大切、ということですね。

抗凝固療法中では 転倒のリスクの評価も重要

山下 患者さん個々の病態や、生活環境、患者さんの意思や嗜好に基づいて、処方薬の適正化をしていく、まさに“断捨離”は重要な要素です。一方で痛感するのは、私たち医師の力だけでは追いつかないこともあります。患者さんの考えや生活背景をできるだけ探ろうと努力はしていますが、診察室の中で得られる情報は限られています。

秋下 『高齢者の医薬品適正使用の指針』のなかでは、処方見直しのプロセスが提唱されています(図4)⁷⁾。

そこで強調されているのは、「関係する多職種からの情報を共有し、可能な範囲で協議も」ということです。また、高齢者総合機能評価 (CGA) などを用いて患者の病態、生活、環境などから包括的に適正処方を判断し、多職種で対策を講じることが求められています。このCGAには、転倒などへの配慮も含まれています。

山下 抗凝固療法中の転倒は最も避けなければならないことのひとつですね。

秋下 先ほど紹介した高齢者の服用薬剤数と転倒の発生をみたわれわれの検討では、多剤服用例では2年間で40%に転倒がみられました²⁾。

山下 この数値を見たら、高齢者への抗凝固療法の実施を簡単に進めにくくなりますね。

秋下 そのとおりです。転倒リスクが高い患者さんでは、抗凝固療法をやめるという選択肢も大切になります。転倒リスクが高い患者さんの早期発見においては、簡易転倒スコアが有用です(表4)¹²⁾。この表では7点以上が転倒の高リスクと判断されますが、実際には、過去1年間に転んだことがあるかどうかを確認するだけでも十分に転倒リスクの評価になるでしょう。抗凝固療法を

■ ROCKET AFの概要

目的	有効性におけるリバーロキサバンのワルファリンに対する非劣性を検証すること
対象	象:非弁膜症性心房細動(NVAF)患者14,264例(心不全、高血圧、75歳以上、糖尿病のうち2つ以上のリスクを有する、または虚血性脳卒中/一過性脳虚血発作/全身性塞栓症の既往を有するNVAF患者)
方法	法:リバーロキサバン20mg[クレアチニンクリアランス(CrCl)30~49mL/分の患者には15mg]*およびワルファリンプラセボ、あるいは用量調節ワルファリン(目標PT-INR:2.0~3.0)およびリバーロキサバンプラセボを1日1回投与し、最長45か月間観察した
有効性主要評価項目	脳卒中または全身性塞栓症
安全性主要評価項目	重大な出血または重大ではないが臨床的に問題となる出血
副次評価項目	主要評価項目の個々の項目、脳卒中、全身性塞栓症または心血管死、脳卒中、全身性塞栓症、心筋梗塞または心血管死、全死死亡
解析計画	図:有効性主要評価項目で非劣性(プロトコル適合集団/治験薬投与下、非劣性マージン1.46)が検証された場合、優越性(安全性解析対象集団/治験薬投与下)について解析した。また、優越性に関する補足的有効性解析をITT解析対象集団にて行った。安全性主要評価項目に関して優越性を検討した。事前に計画された解析として、年齢、腎機能、体重、糖尿病の有無などのリスク因子別に解析を行った。
判定基準	重大な出血は、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(濃厚赤血球または全血)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、規定外の来院また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、リバーロキサバン群1.7%/年、ワルファリン群2.2%/年であり、リバーロキサバンのワルファリンに対する非劣性が検証された(ハザード比0.79[95%信頼区間0.66~0.96]、非劣性マージン1.46、 $p < 0.001$)。安全性主要評価項目の発症率は、リバーロキサバン群14.9%/年、ワルファリン群14.5%/年であった(ハザード比1.03[95%信頼区間0.96~1.11])
有害事象	象:イグザレルト群5,791例(81.4%)およびワルファリン群5,810例(81.5%)に発現した。主な有害事象は、イグザレルト群で鼻出血721例(10.1%)、末梢性浮腫435例(6.1%)、不動性めまい433例(6.1%)、ワルファリン群で鼻出血609例(8.6%)、鼻咽頭炎455例(6.4%)、不動性めまい449例(6.3%)であった。重篤な有害事象は、イグザレルト群とワルファリン群でそれぞれ心不全+うっ血性心不全419例、495例、心房細動145例、155例等であった。投与中止に至った有害事象は、イグザレルト群で貧血47例、胃腸出血46例、ワルファリン群で心不全30例、胃腸出血27例等であった。死亡に至った有害事象は、イグザレルト群とワルファリン群でそれぞれ心不全+うっ血性心不全42例、41例、虚血性脳卒中15例、25例等であった。

*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15mg 1日1回および外国人に20mg 1日1回のリバーロキサバンを投与した際の曝露量は同程度であることが確認されている。なお、国内承認用法・用量は、通常、成人にはリバーロキサバン15mg(腎障害のある患者に対しては10mg)1日1回経口投与である。

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。

行う医師は転倒のリスクについても知っていただき、このようなスコアを是非ご活用いただきたいと思います。

山下 今日は、秋下先生をお招きして、multimorbidityに関連してポリファーマシーの現状、フレイルの課題、高齢者診療における留意点などについて話し合ってきました。超高齢社会はいままさに進行中であり、multimorbidityの患者さんにどのような対応をすればよいのかについての十分なエビデンスはまだありません。しかし、複数の疾患を抱えた高齢の患者さんが私たちの目の前に数多くいるのが現実です。超高齢者に対する適正医療という大きな命題に対して、私たちは真摯に向き合っていく必要があると感じます。今日の

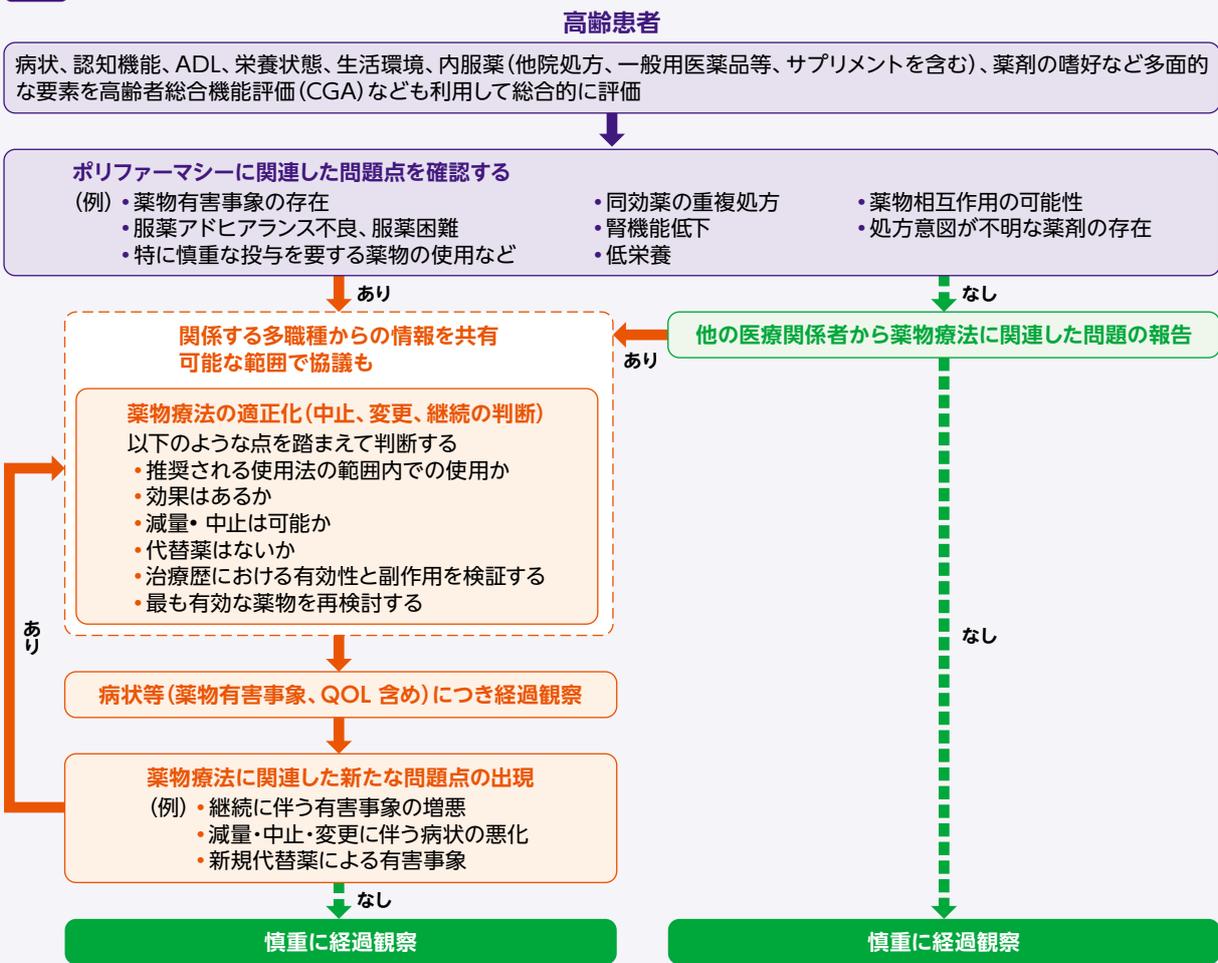
秋下先生のお話も参考に、明日の診療から早速さまざまな観点からの工夫を始めていきたいと思いました。

表4 Fall Risk Index (FRI)

チェック項目	点数
<input type="checkbox"/> 1●過去1年間に転んだことがある	5
<input type="checkbox"/> 2●歩く速度が遅くなってきた	2
<input type="checkbox"/> 3●杖を使っている	2
<input type="checkbox"/> 4●背中が丸くなってきた	2
<input type="checkbox"/> 5●毎日、5種類以上のお薬を飲んでる	2
7点以上なら要注意	合計 <input type="text"/> 点

鳥羽研二監修：高齢者の転倒予防ガイドライン。メジカルビュー社、東京、2012より改変。

図4 高齢者診療における処方見直しのプロセス



厚生労働省. 高齢者の医薬品適正使用の指針 総論編(2018年5月)

1)Kojima T et al.:Geriatr Gerontol Int. 2020;20:144-149. 2)Kojima T et al.:Geriatr Gerontol Int. 2012;12:425-430. 3)DiCarlo A et al.:Europace 2019;21:1468-1475 4)Forman DE et al.:J Am Coll Cardiol. 2018;71:2149-2161. 5)Centers for Medicare and Medicaid Services.:Chronic conditions among Medicare beneficiaries, Chartbook, 2012 edition. Baltimore (MD): Thomson Reuters;2012. 6)長寿医療研究開発費事業25-11「フレイルの進行に関わる要因に関する研究」班 7)厚生労働省. 高齢者の医薬品適正使用の指針 総論編(2018年5月) 8)Dodson JA et al.:JAMA Cardiol. 2016;1:65-72. 9)Alexander KP et al.:Am Heart J. 2019;208:123-131. 10)Piccini JP et al.:Circulation. 2016;133:352-360 11)日本老年医学会編:健康長寿診療ハンドブックー実地医家のための老年医学のエッセンス, メジカルビュー, 2011. 12)Okochi J et al.:Geriatr Gerontol Int. 2006;6:223-227.

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

処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること) 錠・細粒分包:薬価基準収載 | OD錠:薬価基準未収載

日本標準商品分類番号	873339		
	錠	細粒分包	OD錠
承認年月日	2012年1月18日	2015年9月28日	2020年8月6日
承認番号	10mg 22400AMX00042000	22700AMX01028000	30200AMX00759000
	15mg 22400AMX00041000	22700AMX01027000	30200AMX00760000
薬価基準収載年月	2012年4月	2015年11月	
販売開始年月	2012年4月	2015年12月	
効能追加年月	2015年9月	2015年12月	
国際誕生年月	2008年9月	製造販売元 バイエル薬品株式会社	
貯法	室温保存	有効期間	錠,細粒分包:36ヵ月 OD錠:24ヵ月

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。[2.2, 8.1-8.3, 8.5, 9.1.1, 11.1.1参照]
- (深部静脈血栓症及び肺血栓症の治療及び再発抑制)
 - 1.2 深部静脈血栓症又は肺血栓症発症後の初期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增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。深部静脈血栓症又は肺血栓症を発症した患者が、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 HIVプロテアーゼ阻害剤(リトナビル、ロピナビル・リトナビル、アタザナビル、インジナビル、サキナビル、ダルナビル、ホスアンブレナビル、ネルフィナビル)、オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビルを投与中の患者[10.1, 16.7.1参照]
- 2.7 コピ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 ゴール系抗真菌剤(イトラコナゾール、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 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)

- 2.10 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]
- (深部静脈血栓症及び肺血栓症の治療及び再発抑制)
 - 2.11 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[9.2.1, 9.2.2, 16.6.1参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	イグザレルト錠10mg	イグザレルト錠15mg
有効成分	1錠中リバーロキサパン10mg含有	1錠中リバーロキサパン15mg含有
添加剤	結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロメロース、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、三酸化鉄、マクロゴール4000、酸化チタン	

販売名	イグザレルト細粒分包10mg	イグザレルト細粒分包15mg
有効成分	1包中リバーロキサパン10mg含有	1包中リバーロキサパン15mg含有
添加剤	ヒドロメロース、乳糖水和物、軽質無水ケイ酸、ラウリル硫酸ナトリウム	

販売名	イグザレルトOD錠10mg	イグザレルトOD錠15mg
有効成分	1錠中リバーロキサパン10mg含有	1錠中リバーロキサパン15mg含有
添加剤	クロスカルメロースナトリウム、ヒドロメロース、軽質無水ケイ酸、D-マンニトール、ラウリル硫酸ナトリウム、クロスボリン、結晶セルロース、フマル酸ステアリン酸ナトリウム	

3.2 製剤の性状

販売名	イグザレルト錠10mg	イグザレルト錠15mg
剤形	フィルムコーティング錠	
色調	淡赤色	赤色
外形		
直径	6mm	6mm
厚さ	2.8mm	2.8mm
質量	87.5mg	87.5mg
識別コード		

販売名	イグザレルト細粒分包10mg	イグザレルト細粒分包15mg
剤形	細粒剤	
色調	白色	

販売名	イグザレルトOD錠10mg	イグザレルトOD錠15mg
剤形	素錠(口腔内崩壊錠)	
色調	白色	
外形		
直径	7.0mm	8.5mm
厚さ	3.2mm	3.4mm
質量	120mg	180mg

4. 効能又は効果

- 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
- 深部静脈血栓症及び肺血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

- (深部静脈血栓症及び肺血栓症の治療及び再発抑制)
 - 5.1 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症患者、若しくは血栓溶解療法又は肺血栓摘除術が必要な肺血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。
 - 5.2 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。

6. 用法及び用量

(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)

- 通常、成人にはリバーロキサパンとして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。
- (深部静脈血栓症及び肺血栓症の治療及び再発抑制)
 - 通常、成人には深部静脈血栓症又は肺血栓症発症後の初期3週間(リバーロキサパンとして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。

7. 用法及び用量に関連する注意

(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)

- 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]

8. 重要な基本的注意

(効能共通)

- 8.1 プロトロンビン時間国際標準比(PT-INR)は本剤の抗凝固作用について標準化された指標でなく、活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)等の凝固能検査は、本剤の抗凝固作用をモニタリングする指標として推奨されない。[1.1, 11.1.1参照]
- 8.2 出血等の副作用が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)、便潜血等の検査を実施し、急激なヘモグロビン値や血圧の低下等の出血の徴候が認められた場合には、適切な処置を行うこと。[1.1, 11.1.1参照]
- 8.3 患者には、鼻出血、皮下出血、歯肉出血、血尿、喀血、吐血及び血便等、異常な出血の徴候が認められた場合には、医師に連絡するよう指導すること。[1.1, 11.1.1参照]
- 8.4 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。[1.1, 10.2, 11.1.1参照]
- 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う場合は、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]
- 8.6 本剤と他の抗凝固剤との切り替えにおいては、以下の点に留意すること。
 - ・ワルファリンから本剤に切り替える必要がある場合は、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。[16.7.9参照]
 - ・注射剤の抗凝固剤(ヘパリン等)から本剤に切り替える場合、次の静脈内又は皮下投与が予定された時間の0～2時間前又は持続静注中停止後より、本剤の投与を開始すること。
 - ・本剤からワルファリンへの切り替え時において抗凝固作用が不十分になる可能性が示唆されているので、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の下限を超えるまでは、ワルファリンと本剤を併用すること。なお、本剤の投与が終了後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。
 - ・本剤から注射剤の抗凝固剤に切り替える場合、本剤の投与を中止し、次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。
- 8.7 間質性肺炎患者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。[11.1.3参照]
- 8.8 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。

(深部静脈血栓症及び肺血栓症の治療及び再発抑制)

- 8.9 特に深部静脈血栓症又は肺血栓症発症後の初期3週間の15mg1日2回投与中は、出血のリスクに十分注意すること。
- 8.10 本剤の投与期間については、症例ごとの深部静脈血栓症及び肺血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。
- 8.11 深部静脈血栓症又は肺血栓症発症後の初期3週間は、ワルファリンから本剤への切り替えを控えること。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上で切り替えの適否を慎重に判断すること。[16.7.9参照]
- 8.12 深部静脈血栓症又は肺血栓症発症後の本剤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1日1回用量が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よい。翌日からは毎日2回の服用を行うよう患者に指導すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
 - 9.1.1 出血リスクが高い患者
 - 以下のような患者では、出血の危険性が增大する。[1.1, 11.1.1参照]
 - ・止血障害のある患者・凝固障害のある患者・先天性又は後天性の出血性疾患のある患者・コントロールできない重症の高血圧症の患者・血管性網膜炎の患者・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・消化管潰瘍発症後日の浅い患者・頭蓋内出血発症後日の浅い患者・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日の浅い患者・気管支拡張症又は肺出血の既往のある患者
 - 9.1.2 低体重の患者
 - 出血の危険性が增大することがある。
 - 9.1.3 潰瘍性消化管障害のおそれのある患者
 - 潰瘍性消化管障害に対する適切な予防に配慮すること。
- 9.2 腎機能障害患者
 - 9.2.1 腎不全の患者(クレアチニンクリアランス15mL/min未満)
 - 投与しないこと。国内外第Ⅲ相試験において除外されている。[2.10, 2.11, 16.6.1参照]
 - 9.2.2 重度の腎障害患者(クレアチニンクリアランス15～29mL/min)
 - (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)
 - 本剤投与の適否を慎重に検討すること。本剤の血中濃度が上昇することが示唆されている。国内外第Ⅲ相試験において除外されている。[7.2, 16.6.1参照]

(深部静脈血栓症及び肺血栓塞症の治療及び再発抑制)

投与しないこと。国内外第Ⅲ相試験において除外されている。[2.11, 16.6.1参照]

9.2.3 腎障害のある患者(クレアチニンクリアランス30~49mL/min)

本剤投与の適否を慎重に検討すること。本剤の血中濃度が上昇することが示唆されており、出血の危険性が增大することがある。[7.1, 16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 凝固障害を伴う肝疾患の患者

投与しないこと。出血の危険性が增大するおそれがある。[2.3参照]

9.3.2 中等度以上の肝障害のある患者(Child-Pugh分類B又はCに相当)

投与しないこと。本剤の血中濃度が上昇し、出血の危険性が增大するおそれがある。[2.4, 16.6.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験で胎盤通過性(ラット)、子宮内出血、母動物に毒性があらわれる用量で総奇形発生率の増加(ウサギ)、死産の増加等の胚・胎児毒性、出生児の生存率低下及び一般状態の悪化(ラット)が報告されている。[2.5参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験(ラット、経口投与)で乳汁中に移行することが報告されている。ヒトの母乳中に移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

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. 相互作用

本剤は主としてチトクロームP450 3A4及び2J2(CYP3A4及びCYP2J2)により代謝される。また、本剤はP-糖タンパク及び乳糖耐性タンパク(BCRP)の基質である。[16.4参照]

10.1 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
HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル(ノービア) ロピナビル・リトナビル(カレトラ) アタザナビル(レイアタック) インジナビル(クリキサン) サキナビル(インビラーゼ) ダルナビル(プリジスタ、プリジスタナ イープ) ホスアンブレナビル(レクシヴァ) ネルフィナビル(ビラセプト) [2.6, 16.7.1参照]	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、出血の危険性が增大するおそれがある。	CYP3A4及びP-糖タンパクの強力な阻害によりクリアランスが減少する。
オムビタスビル・リタプラベル・リトナビル(ヴキレックス) [2.6参照]	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、出血の危険性が增大するおそれがある。	CYP3A4及びP-糖タンパクの強力な阻害によりクリアランスが減少する。
コピスタットを含有する製剤(スタリルド、ゲンボイア、プレジコビックス) [2.7参照]	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、出血の危険性が增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。
以下のアゾール系抗真菌剤(経口又は注射剤) イトラコナゾール(イトゾール) ボリコナゾール(ブイフェンド) ミコナゾール(フロート) ケトコナゾール(国内未発売) [2.8, 16.7.2参照]	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、出血の危険性が增大するおそれがある。	CYP3A4及びP-糖タンパクの強力な阻害によりクリアランスが減少する。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

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)、フォンダバシクサナトリウム、ワルファリン [16.7.5, 16.7.9参照]	出血の危険性が增大するおそれがあるため、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、チクロピジン硫酸塩等 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 [8.4, 16.7.6-16.7.8参照]	出血の危険性が增大するおそれがあるため、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	出血の危険性が增大するおそれがあるため、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(アルテプラゼ等)	出血の危険性が增大するおそれがあるため、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 [16.7.2参照]	本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。深部静脈血栓症又は肺血栓塞症発症後の初期3週間間は、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、並びに深部静脈血栓症又は肺血栓塞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。	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 [16.7.3参照]		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 [16.7.4参照]	本剤の血中濃度が低下し、抗凝固作用が减弱したとの報告がある。	リファンピシンがCYP3A4及びP-糖タンパク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。
フェニトイン カルバマゼピン フェニバルビタール セイヨウトギリソウ(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。

11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 出血

頭蓋内出血(0.09%)、脳出血(0.08%)、出血性卒中(0.07%)、眼出血(0.25%)、網膜出血(0.08%)、直腸出血(1.31%)、胃腸出血(0.78%)、メラナ(0.54%)、上部消化管出血(0.38%)、下部消化管出血(0.23%)、出血性胃潰瘍(0.14%)、関節内出血(0.17%)、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血(0.01%)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る。重篤な出血等の異常が認められた場合は投与を中止すること。

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る。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る。[1.1, 2.2, 8.1-8.5, 9.1.1参照]

11.1.2 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。

11.1.3 間質性肺炎(頻度不明)

血痰、肺出血を伴う場合もあるため、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すること。間質性肺炎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うこと。[8.7参照]

11.1.4 血小板減少(頻度不明)

11.2 その他の副作用

	1~10%未満	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明
精神神経系		頭痛、浮動性めまい、不眠	失神	
感覚器	結膜出血	耳出血		
消化器	菌内出血	肛門出血、下痢、悪心、口腔内出血、血便、腹痛、便潜血、上腹部痛、消化不良、便秘、嘔吐、吐血、口内乾燥、胃食道逆流性疾患、胃炎	痔核、アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇	
循環器	血腫		脈脈、低血圧	血管偽動脈瘤形成
呼吸器	鼻出血、咯血	呼吸困難		
血液	貧血	INR増加、ヘモグロビン減少、鉄欠乏性貧血	血小板増加症(血小板数増加等)	
肝臓		ALT上昇、AST上昇、血中ビリルビン上昇、Al-P上昇	γ-GTP上昇、直接ビリルビン上昇	LDH上昇
腎臓	血尿	尿中血陽性		尿路出血、腎クリアチンクリアランス減少、血中クリアチニン上昇、腎機能障害、BUN上昇
生殖器		性器出血、月経過多		
筋・骨格系		四肢痛、関節痛		筋肉内出血
皮膚	斑状出血	皮下出血、皮下血腫、脱毛、皮膚裂傷		擦傷
過敏症		発疹、そう痒、アレルギー性皮膚炎		じん麻疹(全身性そう痒症等)、アレルギー反応、血管浮腫
その他	挫傷	創傷出血、処置後出血、無力症、末梢性浮腫、食欲減退、疲労、硬膜下血腫		眼局性浮腫、倦怠感、創部分泌、発熱

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

抗凝固作用を中和する薬剤は知られていない。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、次の投与を延期するか、投与を中止すること。消失半減期は5~13時間である。[16.1.1, 16.1.2参照]

・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液、新鮮凍結血浆輸注を行う)又は血小板輸液等の適切な対症療法を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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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ある。(イグザレルト錠、イグザレルトOD錠)

14.1.2 本剤は舌の上のせて唾液を潤滑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。(イグザレルトOD錠)

14.1.3 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。(イグザレルトOD錠)

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外において実施された3抗体(ループスアンチコアグラント、抗カルジオリピン抗体、抗β2グロブリンI抗体)のいずれもが陽性で、血栓症の既往がある抗リン脂質抗体症候群患者を対象とした本剤とワルファリンの非盲検無作為化試験において、血栓塞栓性イベントの再発が、ワルファリン群61例では認められなかったのに対し、本剤群では59例中7例に認められた。

15.1.2 適応外であるが、海外において実施された経カテーテル的大動脈弁置換術後1~7日後の患者を対象に本剤または抗血小板薬による治療を比較した試験において、抗血小板薬群に比較して本剤群で死亡及び血栓塞栓事象が多く認められたとの報告がある。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

(イグザレルト錠10mg)	(イグザレルト細粒分包装10mg)	(イグザレルトOD錠10mg)
100錠[10錠(PTP)×10]	90包[3包×30]	100錠[10錠(PTP)×10]
140錠[14錠(PTP)×10]	(イグザレルト細粒分包装15mg)	140錠[14錠(PTP)×10]
500錠[10錠(PTP)×50]	90包[3包×30]	500錠[10錠(PTP)×50]
500錠[瓶、バラ]		(イグザレルトOD錠15mg)
(イグザレルト錠15mg)		100錠[10錠(PTP)×10]
100錠[10錠(PTP)×10]		140錠[14錠(PTP)×10]
140錠[14錠(PTP)×10]		500錠[10錠(PTP)×50]
500錠[10錠(PTP)×50]		

詳細は製品添付文書をご参照ください。
添付文書の改訂には十分ご留意ください。

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://byl.bayer.co.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)

(錠剤)2020年2月改訂(第2版)

(細粒)2020年2月改訂(第2版)

(OD錠)2020年8月作成(第1版)

