イグザレルト錠10mg/15mg
イグザレルト細粒分包10mg/15mg
イグザレルトOD錠10mg/15mg
イグザレルトドライシロップ小児用51.7mg/103.4mg
イグザレルト錠2.5mg
に係る医薬品リスク管理計画書

バイエル薬品株式会社

（別紙様式2）

イグザレルト錠、細粒分包、OD錠10mg/15㎎及びドライシロップ小児用51.7mg/103.4mg、イグザレルト錠2.5mgに係る医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	イグザレルト錠10mg/15mg イグザレルト細粒分包 10mg/15 mg イグザレルトOD錠10mg/15mg イグザレルトドライシロップ 小児用51.7mg/103.4mg イグザレルト錠2.5mg	有効成分	リバーロキサバン
製造販売業者	バイエル薬品株式会社	薬効分類	87333
提出年月日		令和6年4月5日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
出血	CYP3A4阻害剤との併用	成人の低体重患者における安全性
抗血小板剤及び非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤との併用	CYP3A4誘導剤との併用	腎障害のある患者における安全性
肝機能障害・黄疸		長期投与における安全性
間質性肺疾患		本剤投与前に他の経口抗凝固薬投与を受けていた患者における安全性
血小板減少		
抗凝固薬関連腎症を含む急性腎障害		

1.2. 有効性に関する検討事項	
該当なし	

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
市販直後調査（小児Fontan手術後）
製造販売後データベース調査（小児VTE）
製造販売後データベース調査（PAD）
特定使用成績調査（小児Fontan手術後）
3. 有効性に関する調査･試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
市販直後調査（小児Fontan手術後）による情報提供
医療従事者向け資材（適正使用ガイド小児VTE、小児Fontan手術後）の作成と提供
医療従事者向け資材（PAD）（イグザレルト適正使用ガイド）の作成と提供
患者向け資材（小児VTE、小児Fontan手術後）（イグザレルトを服用されるお子さまとそのご家族へ）の作成と提供
患者向け資材（PAD）（イグザレルトを服用される患者さんへ）の作成と提供

各項目の内容はＲＭＰの本文でご確認下さい。

（別紙様式１）

医薬品リスク管理計画書

バイエル薬品株式会社

品目の概要			
承認年月日	平成24年1月18日	薬効分類	87333
再審査期間	SPAF:8年（平成24年1月18日～令和2年1月17日） 成人VTE:SPAFの再審査期間の残余期間 小児VTE:4年（令和3年1月22日～令和7年1月21日） PAD：4年（令和4年6月20日～令和8年6月19日） 小児Fontan手術後：4年（令和5年11月24日～令和9年11月23日）	承認番号	①22400AMX00042000 ②22400AMX00041000 ③22700AMX01028000 ④22700AMX01027000 ⑤30200AMX00759000 ⑥30200AMX00760000 ⑦30300AMX00015000 ⑧30300AMX00016000 ⑨30400AMX00209000
国際誕生日	2008年9月15日		
販売名	①イグザレルト錠10mg ②イグザレルト錠15mg ③イグザレルト細粒分包10mg ④イグザレルト細粒分包15mg ⑤イグザレルトOD錠10mg ⑥イグザレルトOD錠15mg ⑦イグザレルトドライシロップ小児用51.7mg ⑧イグザレルトドライシロップ小児用103.4mg ⑨イグザレルト錠2.5mg		
有効成分	リバーロキサバン		
含量及び剤型	① 1錠中にリバーロキサバン10mgを含有するフィルムコーティング錠 ② 1錠中にリバーロキサバン15mgを含有するフィルムコーティング錠 ③ 1包中にリバーロキサバン10mgを含有する細粒剤 ④ 1包中にリバーロキサバン15mgを含有する細粒剤		

	⑤ 1錠中にリバーロキサバン10mgを含有する口腔内崩壊錠 ⑥ 1錠中にリバーロキサバン15mgを含有する口腔内崩壊錠 ⑦ 1瓶中にリバーロキサバン51.7mgを含有するドライシロップ ⑧ 1瓶中にリバーロキサバン103.4mgを含有するドライシロップ ⑨ 1 錠中にリバーロキサバン2.5mg を含有するフィルムコーティング錠
用法及び用量	［品目①、③及び⑤共通］ 〈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バンとして15 mg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10mg 1日1回に減量する。 〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉 成人 通常、成人には深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期 3 週間はリバーロキサバンとして 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。 小児 通常、体重30kg以上の小児にはリバーロキサバンとして15mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。 〈Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉 通常、体重50kg以上の小児にはリバーロキサバンとして10mg を 1 日 1 回経口投与する。 ［品目②、④及び⑥共通］ 〈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バンとして15 mg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10mg 1日1回に減量する。 〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉 成人 通常、成人には深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期 3 週間はリバーロキサバンとして 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。 小児 通常、体重30kg以上の小児にはリバーロキサバンとして15mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。

［品目⑦及び⑧］

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

通常、体重 2.6kg 以上 12kg 未満の小児には下記の用量を 1 回量とし、1 日 3 回経口投与する。体重 12kg 以上 30kg 未満の小児にはリバーロキサバンとして 5 mgを 1 日 2 回、体重 30kg 以上の小児には 15mg を 1 日 1 回経口投与する。いずれも空腹時を避けて投与し、1 日 1 回、2 回及び 3 回投与においては、それぞれ約 24 時間、約 12 時間及び約 8 時間おきに投与する。

体重	1 回量（リバーロキサバン 1mg は懸濁液 1mL に相当）			1 日用量
	1 日 1 回	1 日 2 回	1 日 3 回	
2.6kg 以上 3kg 未満			0.8mg	2.4mg
3kg 以上 4kg 未満			0.9mg	2.7mg
4kg 以上 5kg 未満			1.4mg	4.2mg
5kg 以上 7kg 未満			1.6mg	4.8mg
7kg 以上 8kg 未満			1.8mg	5.4mg
8kg 以上 9kg 未満			2.4mg	7.2mg
9kg 以上 10kg 未満			2.8mg	8.4mg
10kg 以上 12kg 未満			3.0mg	9.0mg
12kg 以上 30kg 未満		5mg		10mg
30kg 以上	15mg			15mg

〈Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉

通常、2 歳以上の小児には、体重に応じて下記の用量を 1 回量とし、1 日 2 回又は 1 日 1 回経口投与する。1 日 1 回及び 2 回投与においては、それぞれ約 24 時間及び約 12 時間おきに投与する。

体重	1 回量（リバーロキサバン 1mg は懸濁液 1mL に相当）		1 日用量
	1 日 1 回	1 日 2 回	
7kg 以上 8kg 未満		1.1mg	2.2mg
8kg 以上 10kg 未満		1.6mg	3.2mg
10kg 以上 12kg 未満		1.7mg	3.4mg
12kg 以上 20kg 未満		2.0mg	4.0mg
20kg 以上 30kg 未満		2.5mg	5.0mg
30kg 以上 50kg 未満	7.5mg		7.5mg
50kg 以上	10mg		10mg

［品目⑨］

〈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〉

通常、成人にはリバーロキサバンとして 2.5mg を 1 日 2 回経口投与する。

〈Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉

通常、体重 20kg 以上 30kg 未満の小児にはリバーロキサバンとして 2.5 mg を 1 日 2 回、体重 30kg 以上 50kg 未満の小児には 7.5mg を 1 日 1 回経口投与する。

効能又は効果	［品目①、③及び⑤共通］ （成人） 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 （小児） 静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制 Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制 ［品目②、④及び⑥共通］ （成人） 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 （小児） 静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制 ［品目⑦及び⑧］ 静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制 Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制 ［品目⑨］ （成人） 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 （小児） Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制
承認条件	＜小児 VTE、PAD、小児 Fontan 手術後＞ 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備考	効能又は効果に関わる承認年月日 イグザレルト錠 10 mg、15mg ・ 2012 年 1 月 18 日：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 ・ 2015 年 9 月 24 日：（成人）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 ・ 2021 年 1 月 22 日：（小児）静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制 ・ 2023 年 11 月 24 日：（小児：10mg 錠のみ）Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制で承認事項一部変更承認を取得 イグザレルト細粒分包 10 mg、15 mg ・ 2015 年 9 月 28 日：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 ・ 2015 年 12 月 2 日：（成人）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 ・ 2021 年 1 月 22 日：（小児）静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制 ・ 2023 年 11 月 24 日：（小児：細粒分包 10mg のみ）Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制で承認事項一部変更承認を取得 イグザレルト OD 錠 10mg、15 mg ・ 2020 年 8 月 6 日：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 ・ 2020 年 8 月 6 日：（成人）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 ・ 2021 年 1 月 22 日：（小児）静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制 ・ 2023 年 11 月 24 日：（小児：OD10mg のみ）Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制で承認事項一部変更承認を取得 イグザレルトドライシロップ小児用 51.7mg、103.4mg ・ 2021 年 1 月 22 日：（小児）静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制 ・ 2023 年 11 月 24 日：（小児）Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制で承認事項一部変更承認を取得 イグザレルト錠 2.5mg ・ 2022 年 6 月 20 日：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 ・ 2023 年 11 月 24 日：（小児）Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制で承認事項一部変更承認を取得 再審査結果通知日 ・ 2022 年 3 月 9 日：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 ・ 2022 年 3 月 9 日：（成人）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

変更の履歴
前回提出日：令和 6 年 2 月 26 日
変更内容の概要： 1. 5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧の 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧における「追加の医薬品安全性監視活動」の「製造販売後データベース調査（小児 VTE）」の実施状況の更新
変更理由： 1. 医薬品疫学調査計画相談を経て製造販売後データベース調査（小児 VTE）の実施計画書を固定したため。

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1　安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
出血	
	重要な特定されたリスクとした理由： 1. 本剤の薬理学的作用により出血事象が発現することが予測されるため。 2. 成人の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、本剤15mg（クレアチニンクリアランス30～49mL/minの患者には10mg）が1日1回投与された639例中326例（51.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。承認時における主な副作用は、鼻出血88例（13.8%）、皮下出血50例（7.8%）、歯肉出血40例（6.3%）、血尿24例（3.8%）、結膜出血23例（3.6%）、尿中血陽性18例（2.8%）、貧血17例（2.7%）、創傷出血15例（2.3%）、喀血14例（2.2%）、口腔内出血12例（1.9%）、痔出血11例（1.7%）、便潜血陽性9例（1.4%）、網膜出血7例（1.1%）、メレナ7例（1.1%）、便潜血7例（1.1%）、出血7例（1.1%）等であったため。 3. 成人の深部静脈血栓症（DVT）及び肺血栓塞栓症患者（PE）を対象とした国内第Ⅲ相試験において、本剤10 mg又は15mgの1日2回3週間投与後に15 mgが1日1回投与されたDVT患者22例中8例（36.4%）及び25例中7例（28.0%）、並びに本剤15 mgの1日2回3週間投与後に15 mgが1日1回投与されたPE患者30例中15例（50.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む)が認められた。これらの患者の合計77例中30例（39.0%）に認められた副作用で主なものは、皮下出血8例（10.4%）、鼻出血6例（7.8%）、血便排泄4例（5.2%）等であったため。 4. 上記のうち、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%）、メレナ（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、死亡に至る例も報告されたため。 5. 小児（18歳未満）の静脈血栓塞栓症（VTE）患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験の主要投与期間※1において、本剤群※2329例中90例（27.4%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は鼻出血20例（6.1%）、月経過多20例（6.1%）であったため。 6. 成人の下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患（PAD）患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験では、本剤2.5 mg 1日2回とアスピリン100 mg 1日1回の併用投与を本剤群、プラセボ1日2回とアスピリン100 mg 1日1回の併用投与を対照群として、安全性主要評価項目であるThrombolysis in Myocardial Infarction（TIMI）分類による「大出血」の発現割合について検討した。その結果、全体集団でのOn-treatment期間(無作為割付けから治験薬の投与終了後2日までの期間)の発現割合は本剤群1.9%（62/3,256例）、対照群1.4%（44/3,248例）であった。最も多く発現した部位は消化管であり、胃でリバーロキサバン群0.3%（10/3,256例）、対照群0.2%（7/3,248例）、大腸で0.2%（6例/3,256例）及

び0%（0/3,248例）、次いで血管－血管処置部位で0.2%（8/3,256例）及び0.2%（8/3,248例）、頭蓋内－脳実質内で0.2%（5/3,256例）及び0.2%（7/3,248例）、頭蓋内－硬膜下で0.2%（5/3,256例）及び0.1%（4/3,248例）であった。日本人集団での発現割合は、本剤群で3.5%（8/229例）、対照群で3.1%（7/229例）、多く発現した部位は消化管であり、胃及び大腸/結腸のそれぞれでリバーロキサバン群のみに0.9%（2/229例）認められたため。

7. 小児のFontan手術後の機能的単心室症患者（2～8歳）を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、パートA（非盲検、非対照試験パート）及びパートB（無作為化、非盲検、実薬対照試験パート）で治験薬が投与※3され、安全性主要評価項目である「重大な出血事象」の発現割合について検討した。その結果、安全性解析対象集団110例（パートAのリバーロキサバン群12例、パートBのリバーロキサバン群64例、対照薬アスピリン群34例）のうち、On-treatment期間（治験薬の初回投与から治験薬最終投与2日後まで）において、「重大な出血事象」はパートBのリバーロキサバン群のみに1.6%（1/64例）で認められた（事象名「鼻出血」）。

※1：2歳以上の患者及び2歳未満の非カテーテル関連VTE患者：3ヵ月、2歳未満のカテーテル関連VTE患者：1ヵ月

※2：非日本人成人に本剤20mg（日本人成人に本剤15mg）を1日1回投与時の曝露量に相当するよう、体重で調整された用法及び用量

※3：定常状態で成人におけるリバーロキサバン1日用量10mgと同程度の曝露量が得られるように体重で調整した用量でリバーロキサバンを1日2回経口投与した。パートBにおける対照薬アスピリンは、約5mg/kgを1日1回経口投与した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下の活動を実施する。
  1. 製造販売後データベース調査（小児VTE）
  2. 製造販売後データベース調査（PAD）
  3. 特定使用成績調査（小児Fontan手術後）

【選択理由】

本剤の薬理学的作用により出血が生じるおそれがあるため、製造販売後における出血関連事象の発現頻度及び好発時期、重篤性をより詳細に把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「警告、禁忌、重要な基本的注意、特定の背景を有する患者に関する注意、相互作用、重大な副作用、その他の副作用、過量投与」の項及び患者向医薬品ガイドに当該事象を記載して注意喚起する。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
  1. 医療従事者向け資材の作成及び配布（PAD、小児VTE及び小児Fontan手術後）

	2.　患者向け資材の作成及び配布（PAD、小児VTE及び小児Fontan手術後） 【選択理由】 出血関連事象の発現状況及び出血リスク因子等を医療従事者及び患者に対して確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。
抗血小板剤及び非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤との併用	
	重要な特定されたリスクとした理由： 1.　本剤と抗血小板剤または非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤（NSAIDs）との併用により、相互に抗血栓作用を増強し、出血の危険性を増大させる恐れがあるため。 2.　成人VTE患者対象の国内外第Ⅲ試験では、抗血小板剤との併用時に、対照群と比較して特に出血リスクが一貫して高いという結果は認められていないが、非併用時と比較すると出血の発現割合が高い場合があり、また、国内臨床試験において抗血小板剤を併用した症例は限られているため。 3.　成人SPAF患者対象の国内外第Ⅲ相試験において、本剤とNSAIDsの併用時の出血リスクは、対照群と比較して本剤群で特に高くなるとの傾向は認められていないが、本剤とNSAIDsの併用によって出血リスクが高くなる結果であった。また、成人患者対象の国内外第Ⅲ相試験では、NSAIDsの併用は避けるべきとの併用規定が設けられており、これらの試験で認められたNSAIDs併用時の出血リスクは実臨床より過小評価されている可能性を否定できないため。 4.　小児（VTE及びFontan手術後）においても成人と同様の影響をもたらすことが考えられるため。なお、小児のVTE患者を対象とした臨床試験の結果からは、成人の結果でみられなかった薬物相互作用に関する新たな知見は認められていない。 5.　成人の下肢血行再建術施行後のPAD患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験では、本剤2.5mg1日2回とアスピリン100mg1日1回の併用投与を本剤群、プラセボ1日2回とアスピリン100mg1日1回の併用投与を対照群として、TIMI分類による「大出血」の発現割合について検討した。その結果、全体集団でのOn-treatment期間の発現割合は本剤群で1.9%（62/3,256例）、対照群で1.4%（44/3,248例）であり、本剤群の対照群に対するHRは1.43（95%CI：0.97～2.10）であった。他の適応症の場合と同様に本剤と抗血小板剤または非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤（NSAIDs）との併用により出血リスクの増加に繋がる可能性があるため。 また、アスピリン及びクロピドグレルの2剤を併用投与しているPAD患者に関して、実臨床下における安全性情報の収集が必要であるため。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・　通常の医薬品安全性監視活動 ・　追加の医薬品安全性監視活動として、以下の活動を実施する。 1.　製造販売後データベース調査（小児VTE） 2.　製造販売後データベース調査（PAD） 3.　特定使用成績調査（小児Fontan手術後）

	【選択理由】 本剤との併用により出血の危険性が増大される懸念があることから、製造販売後において、抗血小板剤又はNSAIDsとの併用における安全性情報を詳細に把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意、相互作用」の項に記載し、抗血小板剤との併用は電子添文の「警告（VTEの項）」にも記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材の作成及び配布（PAD、小児VTE及び小児Fontan手術後） 【選択理由】 本剤と抗血小板剤又はNSAIDsとの併用における出血の発現状況を、医療従事者に対して確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。 また、PADについては、アスピリン及びクロピドグレルの2剤との併用時の適正使用に関する理解を促すため。
肝機能障害・黄疸	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・ 成人の非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験の統合解析において、ALT（GPT）上昇、AST（GOT）上昇を伴う肝機能障害の発現率は0.1%～1%未満であった。また当該適応とする市販後において、重大な副作用として「肝機能障害・黄疸」が報告されているため。 ・ 成人のDVT患者を対象とした国内第Ⅲ相試験における肝機能障害の発現頻度は、本剤10/15 mg群で9.5%（2/21例）、本剤15/15 mg群で8.3%（2/24例）、対照群（未分画ヘパリン／ワルファリン）では0例であった。急性症候性PE患者を対象とした国内第Ⅲ相試験における肝機能障害の発現割合は、本剤群で16.7%（5/30例）、対照群（未分画ヘパリン／ワルファリン）で42.9%（3/7例）であったため。 ・ 成人のDVT患者を対象とした国外第Ⅲ相試験における肝機能障害の発現頻度は、本剤群で4.0%（68/1,718例）、対照群（エノキサパリン／ビタミンK拮抗薬）で8.9%（153/1,711例）であった。PE患者を対象とした国外第Ⅲ相試験では、本剤群で7.6%（183/2,412例）、対照群（エノキサパリン／ビタミンK拮抗薬）で11.9%（286/2,405例）であったため。 ・ 小児のVTE患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験及び小児のFontan手術後の機能的単心室症患者（2～8歳）を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、本剤と関連のある重篤な肝機能障害は認められていないが、成人同様に発現する可能性、及び発現した場合に重大な転帰につながるおそれを否定できないため。 ・ 成人の下肢血行再建術施行後のPAD患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験における重篤な肝機能障害の発現割合は、本剤群で0.1%未満（2/3,256例）、対照群で0%（0/3,248例）であった。他の適応症の場合と同様に発現する可能性、及び発現した場合に重大な転帰につながるおそれを否定できないため。

	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・　通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 小児VTE患者及び小児Fontan手術後患者を対象とした臨床試験において重篤な肝機能障害は認められておらず、PAD患者を対象とした臨床試験においてその発現割合は0.1%未満であった。また、成人患者におけるこれまでの製造販売後の安全性情報の収集・評価等において更なる注意喚起の必要性も認められていないことから、小児VTE患者、PAD患者及び小児Fontan手術後患者に対する通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・　通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重大な副作用、その他の副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・　追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1.　医療従事者向け資材の作成及び配布（PAD、小児VTE及び小児Fontan手術後） 2.　患者向け資材の作成及び配布（PAD、小児 VTE 及び小児 Fontan 手術後） 【選択理由】 肝機能障害関連事象の発現状況を医療関係者及び患者に対して確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。
間質性肺疾患	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・　国内外で実施された成人患者対象の第Ⅲ相試験において、治験期間中に間質性肺疾患として報告された事象の発現頻度は、非弁膜症性心房細動患者では、本剤群で0.37%（29/7,750例）、対照群（ワルファリン）で0.28%（22/7,764例）であった。一方、DVT及びPE患者では、本剤群で0.29%（12/4,207例）、対照群（ワルファリン）で0.17%（7/4,135例）であった。対照群より本剤群における発現割合は高かったため。 ・　成人の非弁膜症性心房細動患者を適応とする市販後において、重大な副作用として「間質性肺疾患」が報告されているため。 ・　小児のVTE患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験及び小児のFontan手術後の機能的単心室症患者（2～8歳）を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において間質性肺疾患は認められていないが、成人同様に発現する可能性、及び発現した場合に重大な転帰につながるおそれを否定できないため。 ・　成人の下肢血行再建術施行後のPAD患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験における重篤な間質性肺疾患の発現割合は、本剤群で0.1%未満（1/3,256例）、対照群で0.1%未満（1/3,248例）であった。他の適応症の場合と同様に発現する可能性、及び発現した場合に重大な転帰につながるおそれを否定できないため。

	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・　通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 小児VTE患者及び小児Fontan手術後患者を対象とした臨床試験において間質性肺疾患は認められておらず、PAD患者を対象とした臨床試験において重篤な間質性肺疾患の発現割合は0.1%未満であった。また、成人患者におけるこれまでの製造販売後の安全性情報の収集・評価等において更なる注意喚起の必要性も認められていないことから、小児VTE患者、PAD患者及び小児Fontan手術後患者に対する通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・　通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意、重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・　追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1.　医療従事者向け資材の作成及び配布（PAD、小児VTE及び小児Fontan手術後） 2.　患者向け資材の作成及び配布（PAD、小児 VTE 及び小児 Fontan 手術後） 【選択理由】 間質性肺疾患の発現状況を医療従事者及び患者に対して確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。
血小板減少	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・　国外で実施された成人患者対象の第Ⅲ相試験において、血小板減少関連事象の発現頻度は、非弁膜症性心房細動患者では、本剤群で0.49%、対照群（ワルファリン）で0.88%であった。一方、DVT及びPE患者では、本剤群で0.19%、対照群（ワルファリン）で0.30%であった。なお、国内治験においては、重篤な血小板減少症が報告されていなかった。 ・　その後、国内製造販売後の成人患者集団において、本剤との因果関係を否定できない重篤な血小板減少が集積されたため。 ・　小児のVTE患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験及び小児のFontan手術後の機能的単心室症患者（2～8歳）を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、本剤と関連のある血小板減少関連事象は認められていないが、成人同様に発現する可能性、及び発現した場合に重大な転帰につながるおそれを否定できないため。 ・　成人の下肢血行再建術施行後のPAD患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験における重篤な血小板減少関連事象の発現割合は、本剤群で0%（0/3,256例）、対照群で0.1%未満（1/3,248例）であった。他の適応症の場合と同様に発現する可能性、及び発現した場合に重大な転帰につながるおそれを否定できないため。

	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・　通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 小児VTE患者及び小児Fontan手術後患者を対象とした臨床試験において本剤と関連のある血小板減少関連事象は認められておらず、PAD患者を対象とした臨床試験において重篤な血小板減少関連事象の発現はなかった。また、成人患者におけるこれまでの製造販売後の安全性情報の収集・評価等において更なる注意喚起の必要性も認められていないことから、小児VTE患者、PAD患者及び小児Fontan手術後患者に対する通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・　通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・　追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 医療従事者向け資材の作成及び配布（PAD、小児VTE及び小児Fontan手術後） 【選択理由】 血小板減少関連事象の発現状況を医療従事者に対して確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。
抗凝固薬関連腎症を含む急性腎障害	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・　製造販売後に、経口抗凝固薬において、大量の糸球体出血に起因する重篤な副作用である抗凝固薬関連腎症を含む急性腎障害が認められている。 ・　抗凝固薬関連腎症は、急性腎障害となる要因の1つであり不可逆的な腎臓障害等を引き起こす可能性がある。 ・　本剤における抗凝固薬関連腎症の報告頻度は 10,000 人年あたり 0.003 件と推定される*が、実際の発現率を算出するのは困難である。 ＊：自社推定データに基づく
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・　通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 使用実態下における本剤の抗凝固薬関連腎症を含む急性腎障害の発現状況について通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。

	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・　通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・　追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1.　医療従事者向け資材の作成及び配布（PAD、小児VTE及び小児Fontan手術後） 2.　患者向け資材の作成及び配布（PAD、小児VTE及び小児Fontan手術後） 【選択理由】 抗凝固薬関連腎症を含む急性腎障害の発現状況に関する情報について、医療従事者及び患者に対して確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促す。

重要な潜在的リスク	
CYP3A4阻害剤との併用	
	重要な潜在的リスクとした理由： ・ 健康成人男性を対象にフルコナゾール400mgと本剤20mgを併用投与した際、本剤のAUCは1.4倍、Cmaxは1.3倍上昇した。 ・ 健康成人男性を対象にクラリスロマイシン500mgと本剤10mgを併用投与した際、本剤のAUCは1.5倍、Cmaxは1.4倍上昇した。 ・ 健康成人男性を対象にエリスロマイシン500mgと本剤10mgを併用投与した際、本剤のAUC及びCmaxともに1.3倍に上昇した。 ・ よって、本剤とこれらの薬剤との併用により、本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現を増大させるおそれがあるため。 ・ なお、小児VTE患者、PAD患者及び小児Fontan手術後患者を対象とした臨床試験の結果からは、成人患者（SPAF、VTE）の結果でみられなかった薬物相互作用に関する新たな知見は認められていない。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下の活動を実施する。 1. 製造販売後データベース調査（小児VTE） 2. 製造販売後データベース調査（PAD） 3. 特定使用成績調査（小児Fontan手術後） 【選択理由】 本剤とこれらのCYP3A4阻害剤との併用により副作用の発現が増大する懸念があることから、市販後において、これらの薬剤との併用における安全性情報を詳細に把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「禁忌、相互作用」の項及び患者向け医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材の作成及び配布（PAD、小児VTE及び小児Fontan手術後） 【選択理由】 これらのCYP3A4阻害剤との併用時の副作用発現状況を、医療従事者に対して確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。

CYP3A4誘導剤との併用	
	重要な潜在的リスクとした理由： ・ 健康成人男性を対象にリファンピシン（開始用量150mgより600mgまで漸増）と本剤20mgを併用投与した際、本剤のAUCが約50％低下し、それに伴い抗凝固作用も減弱した。 ・ よって、本剤とCYP3A4誘導剤との併用により、本剤のクリアランスが増加され、治療効果を減弱させる恐れがあるため。 ・ なお、小児VTE患者、PAD患者及び小児Fontan手術後患者を対象とした臨床試験の結果からは、成人患者（SPAF、VTE）の結果でみられなかった薬物相互作用に関する新たな知見は認められていない。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 小児VTE患者、PAD患者及び小児Fontan手術後患者を対象とした臨床試験において、成人患者（SPAF、VTE）の結果でみられなかった新たな知見は認められておらず、成人患者（SPAF、VTE）におけるこれまでの製造販売後の安全性情報の収集・評価等において更なる注意喚起の必要性は認められていないことから、小児VTE患者、PAD患者及び小児Fontan手術後患者に対する通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「相互作用」の項に記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材の作成及び配布（PAD、小児VTE及び小児Fontan手術後） 【選択理由】 CYP3A4誘導剤との併用例における有効性イベントの発現状況を医療従事者に対して確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。

重要な不足情報	
成人の低体重患者における安全性	
	重要な不足情報とした理由： 1. 成人の非弁膜症性心房細動患者を対象とする臨床試験では低体重であることが本剤による出血リスクの増加に繋がる可能性が示唆されていたため。 2. 成人のDVT及びPE患者を対象とする国内第Ⅲ相試験の統合解析では、安全性主要評価項目の発現頻度は、体重50 kg以下の被験者において、本剤10/15 mg群で33.3%（1/3例）、本剤15/15 mg群で0.0%（0/10例）、50～70 kgの被験者において、18.2%（2/11例）及び9.7%（3/31例）であった。なお、70～90 kgの被験者（7例及び10例）、90 kg超の被験者（1例及び4例）においては、発現は認められなかった。 3. 上記2. において、全出血事象の発現割合は、体重50 kg以下の被験者において、本剤10/15 mg群で66.7%（2/3例）、本剤15/15 mg群で0.0%（0/10例）、50～70 kgの被験者において、それぞれ36.4%（4/11例）及び45.2%（14/31例）、70～90 kgの被験者において、14.3%（1/7例）及び20.0%（2/10例）、並びに90 kg超の被験者において、100.0%（1/1例）及び25.0%（1/4例）であった。 4. 成人の下肢血行再建術施行後のPAD患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験における安全性主要評価項目であるTIMI分類による「大出血」の部分集団解析では、全体集団の体重60 kg以下の被験者においてTIMI分類の「大出血」の発現割合は本剤群で2.6%（14/529例）、対照群で1.7%（9/538例）であり、体重60 kgを超える被験者では1.8%（48/2,694例）、対照群で1.3%（34/2,681例）であった。日本人集団の体重60 kg以下の被験者においてTIMI分類の「大出血」の発現割合頻度は本剤群で3.9%（5/127例）、対照群で3.7%（5/136例）であり、体重60 kgを超える被験者では1.6%（3/124例）、対照群で2.2%（2/92例）であった。他の適応症の場合と同様に低体重であることが本剤による出血リスクの増加に繋がる可能性を否定できないため。 5. 日本人の低体重患者への投与経験が限られているため。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下の活動を実施する。 1. 製造販売後データベース調査（PAD） 【選択理由】 製造販売後において、PAD患者における出血リスクについて低体重の影響を確認するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】

	・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「警告（VTEの項）、特定の背景を有する患者に関する注意」の項及び患者向け医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材の作成及び配布（PAD） 【選択理由】 医療従事者に対して確実に情報提供を行い、低体重患者に投与する場合の適正使用に関する理解を促すため。
腎障害のある患者における安全性	
	重要な不足情報とした理由： ・ 臨床薬理試験において、軽度〔クレアチニンクリアランス（CLcr）：50～79mL/min〕、中等度（CLcr：30～49mL/min）及び重度（CLcr：15～29mL/min）の腎障害のある成人患者各8例に本剤10mgを空腹時単回経口投与した場合、健康被験者と比較しAUCはそれぞれ1.4、1.5及び1.6倍に上昇した。第Ｘa因子活性阻害率は1.5、1.9及び2.0倍に増加し、プロトロンビン時間（PT（秒））も1.3、2.2及び2.4倍延長したため。 ・ 成人の非弁膜症性心房細動患者を対象とする国内第Ⅲ相試験において、安全性主要評価項目の年間イベント発現率は、75歳以上CLcr 50mL/min以上の患者群では23.3％で、75歳以上CLcr 30～49mL/minの患者群では27.7％であったため。 ・ 成人のDVT及びPE患者を対象とした国外第Ⅲ相試験では、CLcr 30mL/min以上の患者を対象としたが、腎機能障害の程度が重度となるにつれて、安全性主要評価項目の発現割合が増加する傾向がみられた。国内第Ⅲ相試験では全体として、正常腎機能（CLcr 80mL/min以上）を有する患者より腎障害患者で出血事象の発現割合が高かったため。 ・ 小児のVTE患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験では、本剤投与群の被験者329例うち腎機能が正常（eGFRが90mL/min/1.73m^{2}以上）な被験者は286例、軽度腎機能障害（eGFRが60～90mL/min/1.73m^{2}未満）の被験者は33例、中等度腎機能障害（30～60mL/min/1.73m^{2}未満）は4例であり、腎障害のある患者における安全性情報は限られているため。 ・ 成人の下肢血行再建術施行後のPAD患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験におけるベースライン時のクレアチニンクリアランス値によるTIMI分類の「大出血」の発現割合は、50～80mL/minの部分集団でリバーロキサバン群2.1％（25/1,185例）、対照群0.5％（6/1,224例）（HR：4.38、95％CI：1.80～10.67）、80mL/min超の部分集団でそれぞれ1.3％（21/1,617例）及び1.5％（24/1,588例）（HR：0.86、95％CI：0.48～1.54）、30～50mL/minの部分集団でリバーロキサバン群3.7％（14/376例）、対照群3.1％（11/351例）（HR：1.29、95％CI：0.58～2.84）であったが、15～30mL/minの部分集団ではリバーロキサバン群6.9％（2/29例）、対照群2.3％（1/43例）であり症例数が限定されているため。 ・ 小児のFontan手術後の機能的単心室症患者（2～8歳）を対象とした国際共同第Ⅲ相試験では、リバーロキサバン群の被験者76例のうち、ベースライン時のクレアチニンクリアランス値が80mL/min/1.73m^{2}未満の被験者は4例であり、腎障害のあ

る患者における安全性情報は限られているため。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

・ 通常の医薬品安全性監視活動

・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下の活動を実施する。

1. 製造販売後データベース調査（小児VTE）
2. 製造販売後データベース調査（PAD）
3. 特定使用成績調査（小児Fontan手術後）

【選択理由】

市販後において、腎障害患者で使用される場合もあると想定されることから、eGFRが60mL/min/1.73m^{2}未満の小児VTE及び小児Fontan手術後の患者及びeGFRが15 mL/min/1.73m^{2}以上の腎障害を有するPAD患者における出血の発現状況を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

① 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「警告（VTEの項）、禁忌、用法及び用量、用法及び用量に関連する注意、特定の背景を有する患者に関する注意」の項及び患者向け医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。

② 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

1. 医療従事者向け資材の作成及び配布（PAD、小児VTE及び小児Fontan手術後）

【選択理由】

医療従事者に対して確実に情報提供し、eGFRが60mL/min/1.73m^{2}未満の小児VTE及び小児Fontan手術後の患者及びeGFRが15 mL/min/1.73 m2以上の腎障害を有するPAD患者に投与する場合の適正な使用に関する理解を促すため。

長期投与における安全性

重要な不足情報とした理由：

・ 本剤における成人の非弁膜症性心房細動患者を対象とする第Ⅲ相試験の平均投与期間は、国内試験では498.9日で、国外試験では572.2日であったため。

・ 本剤における成人のDVT患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験の平均投与期間は、本剤10／15群は191.8日で，本剤15／15群は186.8日であった。また本剤におけるPE患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験の平均投与期間は204.7日であったため。

・ 小児のVTE患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験における本剤群の全投与期間の平均値（中央値）は、2歳以上の患者及び2歳未満の非カテーテル関連VTE患者で149.0日（97.0日）、2歳未満のカテーテル関連VTE患者で60.9日（58.0日）であったため。

・ 成人の下肢血行再建術施行後のPAD患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験にお

	ける本剤群の平均投与期間（中央値）は730.7日（782.0日）であった。また、日本人集団における平均投与期間（中央値）は748.5日（764.0日）であったため。 また、本臨床試験の全体集団における心血管死の発現割合は本剤群で6.1%（199/3286例）、対照群で5.3%（174/3278例）であった。このうち、日本人集団における心血管死の発現割合は本剤群で1.7%（4/230例）、対照群で3.5%（8/229例）であった。 ・ 小児のFontan手術後の機能的単心室症患者（2～8歳）を対象とした国際共同第Ⅲ相試験におけるリバーロキサバン群の平均投与期間（中央値）は、パートBのリバーロキサバン群337.4日（359.0日）、パートAのリバーロキサバン群301.7日（359.0日）であったため。 ・ 実臨床下において、より長期に使用される場合もあると想定され、長期使用に伴い出血等の副作用の発現率が増加する可能性が懸念されるため。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下の活動を実施する。 1. 製造販売後データベース調査（小児VTE） 2. 製造販売後データベース調査（PAD） 3. 特定使用成績調査（小児Fontan手術後） 【選択理由】 製造販売後における本剤の長期投与時の出血及びPAD患者での心血管死の発現状況を把握し、必要に応じて適切な安全性確保措置を実施するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」の項に記載し、注意喚起する。 【選択理由】 現時点では、特記すべき長期投与におけるリスク最小化活動はない。製造販売後の副作用の発現状況に応じて追加のリスク最小化活動を検討する。
本剤投与前に他の経口抗凝固薬投与を受けていた患者における安全性	
	重要な不足情報とした理由： ・ 成人のVTE患者に関する国内臨床試験では、本剤投与前に未分画ヘパリン投与を受けていた患者は含まれていたが、ワルファリン等の経口抗凝固薬から本剤に切り替えられた患者における検討は行われていないため。 ・ 成人のSPAFに関して、他の経口抗凝固剤から本剤に切り替えられる患者における検討が限られており、実臨床下における安全性情報の収集が必要であるた

	め。 ・ 小児VTE患者及び小児Fontan手術後患者を対象とした臨床試験においても、ワルファリン等の経口抗凝固薬から本剤に切り替えられた患者における検討は行われていないため。 ・ PADの患者に関して、他の経口抗凝固剤から切り替えによる本剤投与の可能性があり、実臨床下における安全性情報の収集が必要であるため。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下の活動を実施する。 1. 製造販売後データベース調査（小児VTE） 【選択理由】 本剤投与前に他の経口抗凝固剤による治療を受けていた患者について、副作用の発現状況を把握する必要があるため。小児のVTE患者における出血リスクについて他剤から本剤への切り替えの影響を確認するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ① 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」の項に本剤と他の抗凝固剤との切り替えについて記載し、注意喚起を行う。 ② 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材の作成及び配布（PAD、小児VTE及び小児Fontan手術後） 【選択理由】 他の抗凝固剤との切り替えについて、切り替え手法及び留意事項等を医療従事者に対して確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。

1.2　有効性に関する検討事項

該当なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献・学会情報、及び製造販売後調査より報告される有害事象及び外国措置報告等の収集・確認・評価・分析結果に基づく安全対策の検討を行い、必要に応じて安全確保措置を講じる。
追加の医薬品安全性監視活動
市販直後調査（小児 Fontan 手術後）
実施期間：本適応症の承認日から 6 ヵ月間 評価、報告の予定時期：市販直後調査終了から 2 ヵ月以内
製造販売後データベース調査（小児 VTE）
【安全性検討事項】 出血（「抗血小板剤及び非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤との併用」、「CYP3A4 阻害剤との併用」、「腎障害のある患者における安全性」、「長期投与における安全性」及び「本剤投与前に他の経口抗凝固薬投与を受けていた患者における安全性」についても、出血リスクを確認する。） 【目的】 小児の VTE 患者を対象として、本剤及び参照群とするワルファリンの使用実態下における出血の発現状況に関連する情報（「抗血小板剤及び非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤との併用」、「CYP3A4 阻害剤との併用」、「腎障害のある患者における安全性」、「長期投与における安全性」及び「本剤投与前に他の経口抗凝固薬投与を受けていた患者における安全性」を含む）を収集し、評価・検討する。また、再発性 VTE の発現状況に関連する情報も収集する。 【実施計画案】 データソース：メディカル・データ・ビジョン社データベース（以下、MDV データベース） 調査デザイン：コホートデザイン 対象コホート：抗凝固剤（本剤又はワルファリン）を処方された小児の VTE 患者。MDV データベース上、組み入れ期間（2021 年 1 月 22 日～2024 年 6 月 30 日）に、本剤又は参照薬であるワルファリンが 1 度でも処方された記録があり、その同月に VTE に対応する傷病名があり、かつ index date に 18 歳未満である患者を調査対象とする。

	本剤群：　　本剤使用小児のVTE患者（100例以上） 参照群：　　ワルファリンを処方された小児のVTE患者（250例） イベント定義に用いるデータ項目：疾患診断名（ICD-10コード又は傷病名）、検査、治療など 【実施計画の根拠】 登録目標症例数： MDVデータベースにおける過去直近3年間の本剤以外の抗凝固剤を処方された小児のVTE患者を推測し、本剤の市販後の使用見込み等から3年間において収集可能となる安全性解析対象例は上記の通り本剤群で100例以上・参照群で250例と算出された。小児のVTEはもともと症例数が少ないこと、本データベース調査の検討時点では臨床疫学や薬剤疫学に応用可能な国内のデータベースのうち最大規模の症例数が見込めるのがMDVデータベースであることから、実施可能性を考慮して算出された安全性解析対象例数を目標症例数と設定した。なお、安全性解析の対象として100例を収集した場合、発現割合が3.0%の有害事象であれば、95%以上の確率で少なくとも1例観察可能である。また、安全性解析の対象として250例を収集した場合、発現割合が1.9%の有害事象であれば、95%以上の確率で少なくとも2例観察可能である。 観察期間の設定根拠：国際共同第Ⅲ相試験における観察期間の設定方法及び実臨床下での長期使用を想定し設定した。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 以下の時点で、調査計画の変更（調査症例数の変更、特定群に係る調査の継続等）の必要性について検討する。 ・安全性定期報告時 ・最終報告書作成時 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画の見直しを行う。 ・調査結果により新たな情報が得られた場合には、電子添文改訂、情報提供資材の配布等の要否を検討する。 ・得られた結果を踏まえ、更なる検討が必要と判断する場合には、新たな安全性監視活動の実施要否を検討する。
製造販売後データベース調査（PAD）	
	【安全性検討事項】 出血 、抗血小板剤及び非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤との併用、長期投与における安全性、CYP3A4阻害剤との併用、成人の低体重患者における安全性、腎障害のある

患者における安全性

【目的】

実臨床下で下肢血行再建術施行後のPAD患者に本剤とアスピリンを併用したときの出血の発現状況に関連する情報（「抗血小板剤及び非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤との併用」、「長期投与における安全性」、「CYP3 A4阻害剤との併用」、「成人の低体重患者における安全性」及び「腎障害のある患者における安全性」を含む）を収集し、評価、検討する。また、長期投与における安全性のうち心血管死の発現状況に関連する情報について、本剤非投与群の情報も収集して比較検討する。

【実施計画案】

データソース：メディカル・データ・ビジョン社データベース（以下、MDVデータベース）

調査デザイン：コホートデザイン

対象患者：下肢血行再建術施行後のPAD患者

本剤群：下肢血行再建術施行後のPAD患者で本剤を投与された患者（1,000例）

参照群：下肢血行再建術施行後のPAD患者で本剤非投与の患者（1,000例）（心血管死の検討については対照群とする）

組み入れ期間：発売日から2年

観察期間：1年以上

イベント定義に用いるデータ項目：疾患診断名（ICD-10コード又は傷病名）、検査、治療など

【実施計画の根拠】

登録目標症例数： MDV データベースにおいて過去直近 3 年間で下肢血行再建術施行後の PAD 患者でアスピリンを処方された患者数、及び本剤の市販後の予想シェアから検討し、発売日から 2 年間において収集可能となる安全性解析対象例を 1,000 例と算出した。なお、国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験 17454）において、本剤群での TIMI 分類の「大出血」の発現割合は全体集団で 1.9%、日本人集団で 3.5%であったが、安全性解析の対象として 1,000 例を収集した場合、発現割合が 1.9%、3.5%の有害事象であれば、95%以上の確率で少なくともそれぞれ 12 例、26 例観察可能である。出血イベントの発現症例が確保できることで、本剤とアスピリンを併用したときの出血の発現状況に関連する情報を収集し、評価、検討することが可能となる。また、各群（本剤群、対照群）の観察期間を各症例 1 年以上（最終症例の組み入れから 1 年）、対照群の心血管死の発現率（年率）を 1.5%（試験 17454 の結果を参照し設定）、各群における観察期脱落率を年率 40%（MDV データベースを用いて実施した事前の検討結果を参照し設定）、対照群に対する本剤群の真のハザード比を 1.0 と想定すると、安全性解析対象として 2,000 例（各群 1,000 例）を集積した場合、対照群に対する本剤群のハザード比の点推定値が 1.5 あるいは 2.0 を下回る確率は、それぞれ 88%及び 97%となる。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

以下の時点で、調査計画の変更（調査症例数の変更、特定群に係る調査の継続等）の必要性について検討する。

・安全性定期報告時

・最終報告書作成時

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画の見直しを行う。

・調査結果により新たな情報が得られた場合には、電子添文改訂、情報提供資材の配布等の要否を検討する。

・得られた結果を踏まえ、更なる検討が必要と判断する場合には、新たな安全性監視活動の実施要否を検討する。

特定使用成績調査（小児Fontan手術後）

【安全性検討事項】

出血、抗血小板剤及び非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤との併用、長期投与における安全性、CYP3A4阻害剤との併用、腎障害のある患者における安全性、本剤投与前に他の経口抗凝固薬投与を受けていた患者における安全性

【目的】

小児のFontan手術後患者を対象として、本剤の使用実態下における出血の発現状況に関連する情報（「抗血小板剤及び非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤との併用」、「長期投与における安全性」、「CYP3A4阻害剤との併用」、「腎障害のある患者における安全性」及び「本剤投与前に他の経口抗凝固薬投与を受けていた患者における安全性」を含む）を収集し、評価・検討する。また、血栓性イベントの発現状況に関連する情報も収集する。

【実施計画案】

実施予定期間：本効能での追加承認日から2.5年間

症例登録予定期間：本効能での追加承認日から2年間（契約締結前の投与開始例の症例登録も可とする。また、その場合、施設内での登録の連続性は確保することとする。）

調査対象：小児のFontan手術後患者

目標症例数：50例（安全性解析対象症例）（なお、症例登録期間内に目標症例数に到達した場合でも症例登録期間内は症例登録を継続する）

調査方法：中央登録方式

観察期間：同意撤回、追跡不能又は死亡のために不可能とならない限り、本剤投与開始から少なくとも6ヵ月間観察することとし、最長で2年経過時ま

	で追跡調査を行う 【実施計画の根拠】 目標症例数：小児のFontan手術後患者の患者数、本剤の市販後の予想シェア、本調査を受託する施設の予想割合等から検討し、本効能での追加承認日から2年間において収集可能となる安全性解析対象例を50例と算出した。なお、Fontan手術後の機能的単心室症患者（2～8歳）を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（試験18226）において、本調査の安全性検討事項に設定した出血のうち、「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の発現割合は7.9%であった。事象の発現が二項分布に従い、その発現割合を7.9%と仮定した場合、50例において98%の確率で観察可能な例数は少なくとも1例である。また、試験18226において、本調査の安全性検討事項に設定した出血のうち、「全出血」の発現割合は35.5%であった。50例において、リスク因子なしとありの症例数の比が1:1となるリスク因子ならば、リスク因子なしサブグループでの「全出血」の発現割合が35.5%の場合、2.0の相対リスク（リスク因子ありのなしに対するリスク比）で発現割合の差について統計学的に有意となる確率（検出力）は70%以上（有意水準両側5%、χ^2乗検定）となる。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 以下の時点で、調査計画の変更（調査症例数の変更等）の必要性について検討する。 ・安全性定期報告時 ・最終報告書作成時 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画の見直しを行う。 ・調査結果により新たな情報が得られた場合には、電子添文改訂、情報提供資材の配布等の要否を検討する。 ・得られた結果を踏まえ、更なる検討が必要と判断する場合には、新たな安全性監視活動の実施要否を検討する。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる注意喚起並びに情報提供	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査（小児 Fontan 手術後）による情報提供	
	実施期間：本適応症の承認日から 6 ヵ月間 評価、報告の予定時期：市販直後調査終了から 2 ヵ月以内
医療従事者向け資材（適正使用ガイド小児 VTE、小児 Fontan 手術後）の作成と提供	
	【安全性検討事項】 出血、抗血小板剤及び非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤との併用、肝機能障害・黄疸、間質性肺疾患、血小板減少、抗凝固薬関連腎症を含む急性腎障害、CYP3A4 阻害剤との併用、CYP3A4 誘導剤との併用、腎障害のある患者における安全性及び本剤投与前に他の経口抗凝固薬投与を受けていた患者における安全性 【目的】 本剤の副作用の発現状況を含む包括的な安全性情報、適切な診断・治療のための情報、及び本剤の適正使用に関する情報を医療従事者に提供するため。 【具体的な方法】 納入時に医薬情報担当者が提供、説明し、資材の活用を依頼する。 【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告の各報告時期及び再審査申請時において、副作用の発現件数と販売量の推移を確認する。これらの結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また、新たな安全性検討事項が認められた場合には、リスク管理計画を改訂するとともに、関連資材の改訂、実施方法の変更、追加の資材作成等を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告書提出時、再審査申請時
医療従事者向け資材（PAD）（イグザレルト適正使用ガイド）の作成と提供	
	【安全性検討事項】 出血、抗血小板剤及び非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤との併用、血小板減少、肝機能障害・黄疸、間質性肺疾患、抗凝固薬関連腎症を含む急性腎障害、CYP3A4 阻害剤との併用、CYP3A4 誘導剤との併用、成人の低体重患者における安全性、腎障害のある患者における安全性及び本剤投与前に他の経口抗凝固薬投与を受けていた患者における安全性 【目的】

	本剤の副作用の発現状況を含む包括的な安全性情報及び本剤の適正使用に関する情報を医療従事者に提供するため。 【具体的な方法】 納入時に医薬情報担当者が提供、説明し、資材の活用を依頼する。 【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告の各報告時期及び再審査申請時において、副作用の発現件数と販売量の推移を確認する。これらの結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また、新たな安全性検討事項が認められた場合には、リスク管理計画を改訂するとともに、関連資材の改訂、実施方法の変更、追加の資材作成等を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告書提出時、再審査申請時
患者向け資材（小児 VTE、小児 Fontan 手術後）（イグザレルトを服用されるお子さまとそのご家族へ）の作成と提供	
	【安全性検討事項】 出血、肝機能障害・黄疸、間質性肺疾患、抗凝固薬関連腎症を含む急性腎障害 【目的】 本剤による副作用の早期検出につながる自覚症状や注意すべき点について患者の確実な理解を促すため。 【具体的な方法】 納入時に医薬情報担当者が提供、説明し、資材の活用を依頼する。 【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告の各報告時期及び再審査申請時において、副作用の発現件数と販売量の推移を確認する。これらの結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また、新たな安全性検討事項が認められた場合には、リスク管理計画を改訂するとともに、関連資材の改訂、実施方法の変更、追加の資材作成等を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告書提出時、再審査申請時
患者向け資材（PAD）（イグザレルトを服用される患者さんへ）の作成と提供	
	【安全性検討事項】 出血、肝機能障害・黄疸、間質性肺疾患、抗凝固薬関連腎症を含む急性腎障害 【目的】 本剤による副作用の早期検出につながる自覚症状や注意すべき点について患者の確実な理解を促すため。 【具体的な方法】 納入時に医薬情報担当者が提供、説明し、資材の活用を依頼する。 【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】

	安全性定期報告の各報告時期及び再審査申請時において、副作用の発現件数と販売量の推移を確認する。これらの結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また、新たな安全性検討事項が認められた場合には、リスク管理計画を改訂するとともに、関連資材の改訂、実施方法の変更、追加の資材作成等を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告書提出時、再審査申請時

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報、臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例及び外国措置報告等の収集・確認・評価・分析に基づく安全対策の検討及び実行				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査（小児 VTE）	該当せず	ドライシロップ小児用販売開始から 6 ヵ月後	錠、細粒分包及び OD 錠：終了 ドライシロップ小児用：終了	錠、細粒分包及び OD 錠：作成済み（令和 3 年 9 月提出） ドライシロップ小児用：作成済み（令和 4 年 3 月提出）
市販直後調査（PAD）	該当せず	2.5 mg錠販売開始から 6 ヵ月後	終了	作成済み（2023 年 6 月提出）
市販直後調査（小児 Fontan 手術後）	該当せず	本適応症の承認日から 6 ヵ月後	実施中	調査終了から 2 ヵ月以内
製造販売後データベース調査（小児 VTE）	本剤群 100 例以上、参照群 250 例	安全性定期報告時 最終報告書作成時	実施中	収集データ固定後
製造販売後データベース調査（PAD）	本剤群 1,000 例、参照群（心血管死の検討については対照群）1,000 例	安全性定期報告時 最終報告書作成時	計画中	収集データ固定後
特定使用成績調査（小児 Fontan 手術後）	本剤群 50 例	安全性定期報告時 最終報告書作成時	実施中	収集データ固定後

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
該当なし				

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる注意喚起を行う		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査（小児 VTE）による情報提供	ドライシロップ小児用販売開始から 6 ヵ月後	錠、細粒分包及び OD 錠：終了 ドライシロップ小児用：終了
市販直後調査（PAD）による情報提供	2.5 mg錠販売開始から 6 ヵ月後	終了
市販直後調査（小児 Fontan 手術後）による情報提供	本適応症の承認日から 6 ヵ月後	実施中
医療従事者向け資材（適正使用ガイド小児 VTE、小児 Fontan 手術後）の作成と提供	安全性定期報告書提出時 再審査申請時	実施中
医療従事者向け資材（PAD）（イグザレルト適正使用ガイド）の作成と提供	安全性定期報告書提出時 再審査申請時	実施中
患者向け資材（小児 VTE、小児 Fontan 手術後）（イグザレルトを服用されるお子さまとそのご家族へ）の作成と提供	安全性定期報告書提出時 再審査申請時	実施中
患者向け資材（PAD）（イグザレルトを服用される患者さんへ）の作成と提供	安全性定期報告書提出時 再審査申請時	実施中