2.2 緒言

血栓症は生体防御反応の 1 つである止血機構が過度に働き、病的な血栓の形成、血流遮断による臓器障害を生じる病態であり、ときに生命を脅かし、その後遺症は患者の Quality of Life（QOL）にも影響を及ぼす。小児では、成人よりも血栓症の発症頻度は低いとされているが、コンピュータ断層撮影（CT）及び磁気共鳴画像（MRI）といった血栓症診断技術の向上に伴い、小児科領域においても、血栓症の報告が増加している。国内の後方視的研究において、小児科又は新生児特定集中治療室（Neonatal Intensive Care Unit、以下、NICU）の入院患者 12,015 例中 51 例（0.42%）に血栓症が認められ、そのうち、37 例は動脈血栓症、14 例は静脈血栓症であったこと[1)]や、NICU 入院患者 109,596 例中 69 例（0.063%）に新生児血栓症が認められたことが報告されている[2)]。

小児において成人よりも血栓症の発症頻度が低い理由としては、トロンビン生成が少ないといった止血生理の特異性、血管内皮細胞の強い抗血栓性、並びに喫煙、悪性腫瘍及び経口避妊薬等の血栓症の危険因子に対する曝露が少ないことが挙げられている。成人の血栓症は危険因子が不明な場合が約 40%と多いのに対して、小児では 10%未満と少なく、90%以上の患者には明らかな後天性危険因子があると報告されている。小児の血栓症は後天性要因によるものが多く、重症感染症及び悪性腫瘍等に加え、脱水及び中心静脈カテーテルの使用等、複数の危険因子が加わったときに発現しやすい。一方で、成人で多くを占める高脂血症、高血圧及び糖尿病等の要因を背景とした動脈硬化性の血栓塞栓症は少ない[1)]。

小児における抗血栓療法については、「小児期心疾患における薬物療法ガイドライン」[3)]において、小児の循環器疾患を対象とした抗凝固・抗血小板療法に対するエビデンスは皆無に近いため、限られた情報と経験に基づき個々の施設で独自の方法が選択されているのが現状と述べられている。抗凝固・抗血小板療法を行う場合は、小児の止血生理の特異性を理解し、成長発達の過程にあることや、新生児から思春期まで体格や体重に幅があることを考慮することが勧められている。薬剤に関しては、急性心筋梗塞やアテローム血栓性血栓などの動脈血栓の治療の主体は抗血小板薬であり、深部静脈血栓症（以下、DVT）や心房細動時の左房内血栓などの静脈血栓の治療の主体は抗凝固薬とされている。小児に抗血栓療法を行う場合、定期的かつ確実な内服が困難であること、頻回の薬効モニタリングが困難であることなど小児特有の支障の発生が問題点として挙げられている。

リバーロキサバンは、選択的第Ⅹa 因子阻害作用を有し、様々な血栓塞栓性疾患に対する治療及び発症／再発抑制効果が多数の大規模臨床試験で示されている経口抗凝固薬である。2008 年 9 月 15 日にカナダにおいて「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」について承認されて以来、130 ヵ国以上で承認、販売されてきた。国内においても、2012 年 1 月 18 日に「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」（SPAF）、2015 年 9 月 24 日に「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」（成人 DVT/PE-T）の効能・効果に対して承認されており〔承認製剤：フィルムコーティング錠（以下、錠剤）15mg 及び 10mg〕[a)]、十分な使用経験が蓄積されている（2020 年 1 月 17 日に再審査期間を終了）。

---

a) イグザレルト細粒分包は SPAF に対して 2015 年 9 月 28 日、DVT／PE-T に対して 2015 年 12 月 2 日に承認されている

小児の静脈血栓塞栓症（以下、VTE）は成人の DVT 及び肺（血栓）塞栓症〔PE（PTE）〕と異なり、カテーテル血栓症や、大脳静脈及び静脈洞血栓症が多く、危険因子や発現部位の傾向に違いがみられるが、静脈血栓の形成に関わる病態は共通している。これを踏まえ、成人 DVT／PE-T で有効性を示す曝露量を小児で達成することで同様の薬効が期待出来るという想定のもと、小児 VTE に対するリバーロキサバンの開発を進めることとした。小児開発は、欧州医薬品庁（EMA）の小児医薬品委員会（PDCO）、米国食品医薬品局（FDA）、医薬品医療機器総合機構との協議を重ねて進められた。この開発においては、小児の発育段階での体格差（体重）別に細かく設定した用法・用量で広範囲の患者における正確な投与を可能とすること、錠剤の服用が困難な幼児の服薬コンプライアンスを向上させること、成人向けの剤形を小児用量に調整するための操作を不要とすること、並びに抗凝固薬の非経口投与（注射）を減らすことができる製剤を医療現場に提供することを目標とした[4)]。

今回、生後 0 ヵ月～18 歳未満の小児 VTE 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（EINSTEIN-Jr Ph3 試験：試験 14372）において、ドライシロップ及び錠剤を用いて、体重で調整した用量のリバーロキサバンを投与することにより、標準治療（未分画ヘパリン等の非経口抗凝固薬及びワルファリン等のビタミン K 拮抗薬）と同様の症候性 VTE 再発抑制効果、及び血栓像悪化に対する抑制効果が示された。有効性について、年齢層、体重、剤形、及びインデックスイベントの血栓形成部位による影響は認められなかった。リバーロキサバンの忍容性及び安全性は良好であった。試験 14372 で検討した用法・用量（投与量表）は、小児においても非日本人成人 DVT 患者でのリバーロキサバン 20mg 1 日 1 回投与時と同程度の曝露量が達成されることを想定したものであるが、試験 14372 における実際の小児の曝露量も成人の参照集団の範囲内であり、用量設定が適切であったことが示された。小児において、体重に基づく調整は行うものの、固定用量による正確な抗凝固薬投与が実現することの意義は大きいと考える。

これらの成績により、EU では第Ⅲ相試験（試験 14372）及びその用量設定の基となった第Ⅰ～Ⅱ相試験の結果に基づき、2019 年 11 月 22 日に「小児静脈血栓塞栓症における標準的な初期抗凝固療法後の治療及び再発抑制」に対する承認申請が行われた。国内においても、第Ⅲ相試験 14372 及び第Ⅱ相試験 14374）に参加した日本人被験者において、良好な有効性及び安全性、並びに適切な曝露量を示す結果が得られたことから、「小児静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」を追加「効能又は効果」とする承認申請を行うこととした（表 2.2- 1）。承認申請においては、錠剤及びドライシロップに加え、錠剤との生物学的同等性が示されている細粒分包及び口腔内崩壊錠を申請品目に加える。

表 2.2- 1 承認申請の概略

申請区分	医療用医薬品、新効能医薬品、新用量医薬品			医療用医薬品、新効能医薬品、新用量医薬品、剤形追加に係る医薬品（再審査期間中でないもの）
申請品目	イグザレルト錠 10mg［a］、イグザレルト錠 15mg	イグザレルト細粒分包 10mg［a］、イグザレルト細粒分包 15mg	イグザレルト OD 錠 10mg［a］、イグザレルト OD 錠 15mg	イグザレルトドライシロップ小児用 51.7mg、イグザレルトドライシロップ小児用 103.4mg
効能又は効果［b］	• 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			小児静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制
用法及び用量［b］	＜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 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 10mg 1 日 1 回に減量する。 ＜深部静脈血栓症及び肺血栓塞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。 ＜小児静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制＞ 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。			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 回食後に経口投与する。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 回食後に経口投与する。［c］
備考	下線部：イグザレルト錠、イグザレルト細粒分包及びイグザレルト OD 錠の承認事項一部変更承認申請における追加箇所。			新規申請

［a］今回追加する「小児静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」における体重 30kg 以上の患者、及び既承認の「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」に対する「用法及び用量」における 1 回量は 15mg であるが、併用薬剤に応じて 1 回量 10mg を投与する場合があることから、イグザレルト錠 10mg、イグザレルト細粒分包 10mg 及びイグザレルト OD 錠 10mg も申請品目に含めることとした。

［b］審査過程での「効能又は効果」及び「用法及び用量」の変更は、1.8.1.1 及び 1.8.1.2 を参照のこと。

［c］イグザレルトドライシロップ小児用 51.7mg 及び同 103.4mg の「用法及び用量」における投与量表は、添付文書案を参照のこと（1.8）。申請製剤と投与量を、懸濁したシロップ剤の液量も含めて表 2.2- 2 に示す。

表 2.2- 2 申請製剤及び投与量

体重（kg）		FC 錠、細粒分包及び OD 錠の 1 回量	ドライシロップ小児用の 1 回量（懸濁したシロップ剤 0.1w/v%の液量）			1 日用量
最小	最大	1 日 1 回投与	1 日 1 回投与	1 日 2 回投与	1 日 3 回投与	
2.6	＜3				0.8mg（0.8mL）	2.4mg
3	＜4				0.9mg（0.9mL）	2.7mg
4	＜5				1.4mg（1.4mL）	4.2mg
5	＜7				1.6mg（1.6mL）	4.8mg
7	＜8				1.8mg（1.8mL）	5.4mg
8	＜9				2.4mg（2.4mL）	7.2mg
9	＜10				2.8mg（2.8mL）	8.4mg
10	＜12				3.0mg（3.0mL）	9.0mg
12	＜30			5mg（5mL）		10mg
≧30		15mg	15mg（15mL）			15mg

FC 錠：フィルムコーティング錠（イグザレルト錠）、OD 錠：口腔内崩壊錠（イグザレルト OD 錠）

2.2.1 参考文献

1) 長江千愛ら、日本小児血液学会雑誌 2008:22:215-225

2) 川口千晴ら、Jpn J Obstet Gynecol Neonatal Hematol 2012:21(2):5-13

3) 佐地勉ら、小児期心疾患における薬物療法ガイドライン. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2010－2011 年度合同研究班報告）2012:89-271

4) Male C et al., Lancet Haematol 2019:7:e18–27 (5.4.50)