

審議結果報告書

令和 5 年 10 月 31 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] ①イグザレルト錠10mg、②同細粒分包10mg、③同OD錠10mg、
④同ドライシロップ小児用51.7mg、⑤同ドライシロップ小
児用103.4mg、⑥同錠2.5 mg
[一 般 名] リバーロキサバン
[申 請 者 名] バイエル薬品株式会社
[申請年月日] ①～⑤令和 4 年 12 月 14 日
⑥令和 5 年 7 月 13 日

[審 議 結 果]

令和 5 年 10 月 27 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 4 年とされた。

[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。

審査報告書

令和 5 年 10 月 12 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ①イグザレルト錠 10 mg、②同細粒分包 10 mg、③同 OD 錠 10 mg、④同ドライシロップ小児用 51.7 mg、⑤同ドライシロップ小児用 103.4 mg、⑥同錠 2.5 mg
- [一 般 名] リバーロキサバン
- [申 請 者] バイエル薬品株式会社
- [申請年月日] ①～⑤令和 4 年 12 月 14 日
⑥令和 5 年 7 月 13 日
- [剤形・含量] ①1 錠中にリバーロキサバン 10 mg を含有する錠剤
②1 包中にリバーロキサバン 10 mg を含有する顆粒剤
③1 錠中にリバーロキサバン 10 mg を含有する口腔内崩壊錠
④、⑤1 瓶中にリバーロキサバン 51.7 mg 又は 103.4 mg を含有するドライシロップ剤
⑥1 錠中にリバーロキサバン 2.5 mg を含有する錠剤
- [申 請 区 分] ①～⑥医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
- [特 記 事 項] なし
- [審査担当部] 新薬審査第二部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の Fontan 手術後における血栓・塞栓形成の抑制に関する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、出血事象の発現状況等について、さらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

①～③

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

(下線部追加)

④、⑤

- ・ 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

(下線部追加)

⑥

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

(下線部追加)

[用法及び用量]

①～③

- ・ 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
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 10 mg 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 15 mg を 1 日 2 回食後に経口投与し、その後は 15 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。

小児

通常、体重 30 kg 以上の小児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。

- ・ Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制

通常、体重 50 kg 以上の小児にはリバーロキサバンとして 10 mg を 1 日 1 回経口投与する。

(下線部追加)

④、⑤

- ・ 静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制

通常、体重 2.6 kg 以上 12 kg 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 12 kg 以上 30 kg 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 30 kg 以上の小児には 15 mg 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。

表 1 「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」に関する投与量表

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

・ 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。

表 2 「Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制」に関する投与量表

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

(下線部追加)

⑥

・ 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 2.5 mg 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 20 kg 以上 30 kg 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 30 kg 以上 50 kg 未満の小児には 7.5 mg を 1 日 1 回経口投与する。

(下線部追加)

[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。

審査報告 (1)

令和5年8月16日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] ①イグザレルト錠 10 mg、②同細粒分包 10 mg、③同 OD 錠 10 mg、④同ドライシロップ小児用 51.7 mg、⑤同ドライシロップ小児用 103.4 mg、⑥同錠 2.5 mg
- [一 般 名] リバーロキサバン
- [申 請 者] バイエル薬品株式会社
- [申請年月日] ①～⑤令和4年12月14日
⑥令和5年7月13日
- [剤形・含量] ①1錠中にリバーロキサバン 10 mg を含有する錠剤
②1包中にリバーロキサバン 10 mg を含有する顆粒剤
③1錠中にリバーロキサバン 10 mg を含有する口腔内崩壊錠
④、⑤1瓶中にリバーロキサバン 51.7 mg 又は 103.4 mg を含有するドライシロップ剤
⑥1錠中にリバーロキサバン 2.5 mg を含有する錠剤

[申請時の効能・効果]

①～③

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 手術後の先天性心疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制

(下線部今回追加)

④、⑤

- ・静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制
- ・Fontan 手術後の先天性心疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制

(下線部今回追加)

⑥

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 手術後の先天性心疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制

(下線部今回追加)

[申請時の用法・用量]

①～③

・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

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 10 mg 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 15 mg を 1 日 2 回食後に経口投与し、その後は 15 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。

小児

通常、体重 30 kg 以上の小児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。

・Fontan 手術後の先天性心疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制

通常、体重 50 kg 以上の小児にはリバーロキサバンとして 10 mg を 1 日 1 回経口投与する。

(下線部今回追加)

④、⑤

・静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制

通常、体重 2.6 kg 以上 12 kg 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 12 kg 以上 30 kg 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 30 kg 以上の小児には 15 mg 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。

表 1 「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」に関する投与量表

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

・ Fontan 手術後の先天性心疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制

通常、体重 7 kg 以上 30 kg 未満の小児には下記の用量を 1 回量とし、1 日 2 回経口投与する。体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児にはリバーロキサバンとして 7.5 mg を、体重 50 kg 以上の小児には 10 mg を 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。

表 2 「Fontan 手術後の先天性心疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制」に関する投与量表

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

⑥

・ 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 手術後の先天性心疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制

通常、体重 20 kg 以上 30 kg 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 30 kg 以上 50 kg 未満の小児には 7.5 mg を 1 日 1 回経口投与する。

(下線部今回追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	5
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	12
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	32
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	32

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

Fontan 手術は、一方の心室低形成や不十分な房室弁等により二心室修復が困難な機能的単心室の先天性心疾患患者を対象に、低酸素血症（チアノーゼ）の改善と心室容量負荷の軽減を目的として行う手術であり（心臓 2020; 52: 815-21）、現在は人工血管を用いた EC による TCPC 法が主流である。Fontan 手術後患者では、血小板機能亢進、プロテイン S 低下、アンチトロンビンⅢ高値等の凝固系の亢進や線溶系の機能低下が報告されており（J Thorac Cardiovasc Surg 2014; 147: 1284-90）、また、抗凝固療法や抗血小板療法を受けていないことが血栓塞栓症による死亡の危険因子となることから、抗血小板薬又は抗凝固薬による血栓予防が必要とされる（Circulation 2008; 117: 85-92）。

本薬は、Bayer HealthCare 社（現、Bayer 社）が創製した、経口投与可能な FXa の直接的阻害薬である。本薬は、FXa を選択的に阻害することにより血液凝固系を阻害し、血栓形成を抑制する。

本邦では、本薬の錠剤（10 及び 15 mg 錠）が 2012 年 1 月に「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」、2015 年 9 月に「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」の効能・効果で承認され、2021 年 1 月に「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」に対する小児の用法・用量が承認されている。また、本薬の細粒分包が 2015 年 9 月及び 12 月並びに 2021 年 1 月に、本薬の OD 錠が 2020 年 8 月及び 2021 年 1 月に上記の効能・効果で、本薬の小児用ドライシロップが 2021 年 1 月に「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」の効能・効果で承認されている。さらに、本薬の錠剤（2.5 mg 錠）が 2022 年 6 月に「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」の効能・効果で承認されている。

海外では、本薬は、2008 年以降、NVAf 患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制、下肢整形外科大手術施行患者における VTE の発症抑制、DVT 及び PE の治療及び再発抑制、ACS 後の患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制、CAD 患者又は PAD 患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制等に係る効能・効果で承認され、2023 年 7 月現在、欧米を含む 130 以上の国又は地域で承認されている。Fontan 手術後の先天性心疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制に係る適応については、2021 年 12 月に米国で承認されている。

今般、Fontan 手術後の先天性心疾患患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験成績を主要な根拠として、「Fontan 手術後の先天性心疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制」の効能・効果及び用法・用量を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請がなされた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は本薬の既承認時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は本薬の既承認時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

国際共同第Ⅲ相試験（試験 18226）では、本邦における市販製剤と同一処方のドライシロップが用いられた。

本薬の血漿中濃度は、LC/MS/MS により測定され、定量下限は 0.5 µg/mL であった。

なお、本薬のドライシロップと 10 mg 錠、本薬の 10 mg 錠と 2.5 mg 錠の BE がそれぞれ示されている（「イグザレルト錠 15 mg、同錠 10 mg 他」審査報告書（令和 2 年 11 月 16 日付け）、「イグザレルト錠 2.5 mg」審査報告書（令和 4 年 5 月 16 日付け）参照）。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 試験 18226 のデータに基づく PPK 解析（解析 CPMX 50089、CTD 5.3.3.5.4）

2 歳以上 9 歳未満の Fontan 手術後患者を対象とした試験 18226 から得られた本薬の血漿中濃度データ（76 例、455 点）を用いて、PPK 解析を実施した（NONMEM Version 7.3）。解析対象集団におけるスクリーニング時点の年齢及び体重の中央値〔範囲〕は、それぞれ 4 [2, 8] 歳及び 15.0 [9.80, 25.3] kg であった。本薬の PK は、1 次吸収及び 1 次消失を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。モデルパラメータには吸収速度定数 (k_a)、中心コンパートメントの分布容積 (V_c)、末梢コンパートメントの分布容積 (V_p)、全身クリアランス (CL) 及びコンパートメント間クリアランス (Q) が含まれ、 V_c 、 V_p 、CL 及び Q には体重 15 kg を基準としたアロメトリックスケールリングが適用された。また、体重あたりの用量の増加に伴う相対的バイオアベイラビリティ (F) の低下が考慮された (CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol 2018; 7: 309-20)。個体間変動（指数モデル）は、CL 及び F に対して考慮された。

基準集団（体重 15 kg）における各モデルパラメータの母集団平均の推定値（相対標準誤差）は、 k_a が 1.12 h^{-1} (19.0%)、 V_c が 17.6 L (12.6%)、 V_p が 33.4 L (61.9%)、CL が 3.3 L/h (7.01%)、Q が 1.09 L/h (38.5%) であり、個体間変動の分散 (ω^2) の推定値（相対標準誤差）は CL で 0.0905 (37.0%)、F で 0.164 (25.2%) であった。また、 V_c 、 V_p 、CL 及び Q に対するアロメトリック係数の推定値（相対標準誤差）は、 V_c 及び V_p で 1.20 (20.9%)、CL 及び Q で 1.01 (23.6%) であった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 試験 18226 の検討用法・用量について

申請者は、試験 18226 の検討用法・用量について、以下のように説明した。Fontan 手術後の患者で発現する主な血栓症は VTE であることが報告されている (J Am Coll Cardiol 1991; 18: 1733-7、J Thorac Cardiovasc Surg 2000; 119: 745-52 等)。本薬は、海外では、VTE の治療及び再発抑制に対して 20 mg 1 日 1 回投与、下肢整形外科大手術施行患者における VTE 発症抑制に対して 10 mg 1 日 1 回投与の用法・用量で承認されている。試験 18226 の対象は血栓症を有さない Fontan 手術後患者であり、抗血栓薬の投与目的は血栓症の発症抑制であることから、下肢整形外科大手術施行患者の VTE 発症抑制に対して本薬の有効性及び安全性が示されている 10 mg 1 日 1 回投与と同程度の曝露量が得られる用法・用量を設定することとした。

試験 18226 での本薬の用法・用量を検討するにあたり、小児の VTE 患者に対する開発時に構築した非日本人小児での PBPK モデル（以下、「非日本人小児 PBPK モデル」）（「イグザレルト錠 15 mg、同錠 10 mg 他」審査報告書（令和 2 年 11 月 16 日付け）参照）のパラメータの一部を調整し、本薬の PK に影響を及ぼし得る Fontan 手術後患者の病態生理（低体重、低身長及び心拍出量の低下）を反映した PBPK モデル（以下、「Fontan-PBPK モデル」）を構築した¹⁾。その上で、小児の VTE 患者を対象とした国際共同第 II 相試験（試験 14374）の用法・用量を参考に、小児において非日本人成人の下肢整形外科大手術施行患者に本薬 10 mg/日を投与したときと同程度の曝露量が得られるように設定された用量（表 1）に従い、2 歳以上 9 歳未満の Fontan 手術後患者に本薬を投与したときの曝露量（AUC_{24h,ss}、C_{max,ss} 及び C_{trough,ss}）をシミュレーション²⁾により予測した。その結果、肝機能障害がないと仮定した場合、Fontan 手術後患者に本薬を表 1 の用量で投与したときの曝露量は、Fontan 手術を受けていない健康な小児に本薬を同用量で投与したとき及び非日本人成人患者に本薬 10 mg/日を投与したときと同程度であり、Fontan 手術後患者の体重、身長及び心拍出量の違いは本薬の用量－曝露関係に影響を及ぼさないことが示された（CTD 5.3.3.5.1）³⁾。

表 1 Fontan-PBPK モデルを用いたシミュレーションにおける本薬の 1 日用量

体重	1 日用量
3 kg 以上 4 kg 未満	0.7 mg
4 kg 以上 5 kg 未満	0.9 mg
5 kg 以上 6 kg 未満	1.4 mg
6 kg 以上 7 kg 未満	1.8 mg
7 kg 以上 8 kg 未満	2.2 mg
8 kg 以上 10 kg 未満	3.2 mg
10 kg 以上 12 kg 未満	3.4 mg
12 kg 以上 20 kg 未満	4.0 mg
20 kg 以上 30 kg 未満	5.0 mg
30 kg 以上 40 kg 未満	7.5 mg

以上に加えて、小児の VTE 患者に対する開発時に得られていた以下の知見（小児の VTE に係る承認時申請資料）も踏まえ、試験 18226 では、日本人患者及び非日本人患者について、同一の用法・用量を表 2 のとおり設定した。

- ・ 非日本人小児 PBPK モデルを用いたシミュレーションの結果、体重 30 kg 未満の小児では、本薬を 1 日 2 回投与することにより、同じ 1 日用量を 1 日 1 回投与する場合と比較して C_{trough,ss} が成人の参照集団における 5 パーセンタイル値を下回る患者の割合が減少すること
- ・ 小児の VTE 患者に対する開発時に構築した日本人小児の PBPK モデルを用いたシミュレーションの結果、体重 50 kg 未満の小児における本薬の用量－曝露関係は日本人と非日本人の間で類似していたこと

¹⁾ PBPK モデルを用いた解析には、PK Sim（Version 4.2）が使用された。本薬の PK に影響を及ぼし得る Fontan 手術後患者の病態生理を反映するため、公表文献を参考に、体重及び身長分布については年齢別に参照集団における幾何標準偏差の最大 0.7 倍だけ小さくするように、心拍出量については年齢にかかわらず参照集団の 0.7 倍となるように、PBPK モデルにおけるパラメータが調整された。

²⁾ シミュレーションのため、PK Sim を用いて、各年齢 4000 例（男性 2000 例、女性 2000 例）の仮想の小児集団が合成された。

³⁾ 9 歳以上 18 歳未満の Fontan 手術後患者についても、2 歳以上 9 歳未満と同様、体重、身長及び心拍出量の違いは本薬の用量－曝露関係に影響を及ぼさないことが示された（CTD 5.3.3.5.6）。

なお、Fontan 手術後の血栓形成リスクは術後 6 カ月以内で最も高く、術後 1 年以内が発症のピークとされていること（J Pediatr 2012; 161: 513-9）、Fontan 手術は 2～4 歳で行われる場合が多いものの（中央値は 3 歳）、4 歳以上で施行される患者も一定の割合で存在すること（Circ 2008; 117: 13-5、Ann Thorac Surg 2011; 91: 1445-52 等）から、試験 18226 では、術後の血栓形成リスクが高い患者を組み入れることを目的として、2 歳以上 9 歳未満の患者を初回の Fontan 手術後 4 カ月以内に組み入れることとした。体重の下限については、疫学データ（Health Phys 1997; 72: 368-83、Vital and Health Stat 11 2002; 246: 1-190）に基づく 2 歳の小児での体重の 3 パーセンタイル値（約 10 kg）、及び先天性心疾患患者では体重が軽い可能性を考慮して 7 kg に設定し、体重の上限については、8 歳の小児の平均体重（約 25～26 kg）を考慮して 30 kg に設定した。

表 2 試験 18226 における本薬の用法・用量

体重	1 回投与量	投与回数
7 kg 以上 8 kg 未満	1.1 mg	1 日 2 回 朝夕 (約 12 時間間隔)
8 kg 以上 10 kg 未満	1.6 mg	
10 kg 以上 12 kg 未満	1.7 mg	
12 kg 以上 20 kg 未満	2.0 mg	
20 kg 以上 30 kg 未満	2.5 mg	

試験 18226 のデータに基づく PPK モデル（以下、「Fontan-PPK モデル」、「6.2.1 試験 18226 のデータに基づく PPK 解析」の項参照）を用いて推定された小児の Fontan 手術後患者における本薬の曝露量及び成人の参照集団（試験 11527）⁴⁾ における本薬の曝露量は、表 3 のとおりであった。試験 18226 の小児患者における本薬の曝露量（幾何平均値）は、投与回数の違いから成人の参照集団（試験 11527）と比較して $C_{max,ss}$ は低く、 $C_{trough,ss}$ は高かったが、 $AUC_{24h,ss}$ は同程度であり、90%CI の大部分が成人の参照集団と重複していた。

表 3 小児の Fontan 手術後患者（試験 18226）
及び成人の参照集団（試験 11527）における本薬の曝露量^a

試験	例数	$AUC_{24h,ss}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	$C_{max,ss}$ ($\mu\text{g/L}$)	$C_{trough,ss}$ ($\mu\text{g/L}$)
試験 18226	76	1440 [1317, 1576] (484.2, 4444)	109.0 [100.4, 118.5] (39.7, 287.1)	22.8 [20.4, 25.5] (6.4, 104.7)
試験 11527	140	1494 [1425, 1565] (565.4, 4747)	125.8 [120.6, 131.3] (54.0, 292.8)	13.9 [12.6, 15.4] (0.8, 99.3)

幾何平均値 [90%CI]（最小値，最大値）

a：PPK モデルによる個別推定値

試験 18226 の日本人及び非日本人小児患者における本薬の曝露量と体重の関係は図 1 のとおりであり、日本人小児と非日本人小児の間で本薬の曝露量の個別推定値の分布に明らかな差異は認められなかった。また、本薬の血漿中濃度と PD パラメータ（PT、aPTT 及び抗 FXa 活性）との関係についても、日本人小児と非日本人小児の間で異なる傾向は認められなかった。

⁴⁾ 非日本人成人の待機的股関節全置換術施行患者を対象に、本薬の VTE 発症抑制効果を検討することを目的とした二重盲検実薬対照並行群間比較試験。本薬の用法・用量は 10 mg 1 日 1 回投与とされた（Circulation 2006; 114: 2374-81）。

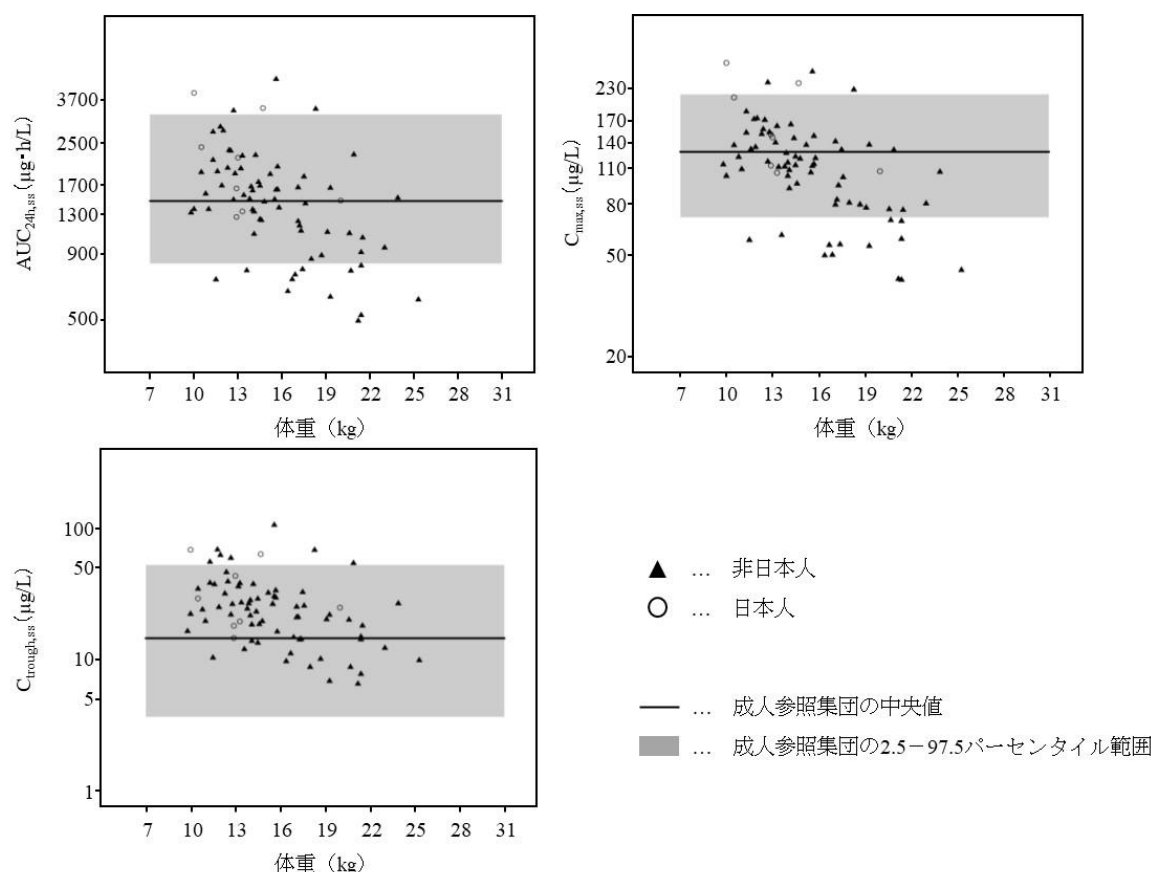


図1 小児の Fontan 手術後患者における
本薬の曝露量 (Fontan-PPK モデルによる個別推定値) と体重の関係

一方、試験 18226 では体重で調整された用法・用量が設定されたが、体重が軽いほど本薬の曝露量が高くなる傾向が認められ、比較的体重が軽い患者の一部では成人の参照集団の 97.5 パーセンタイル値 (AUC_{24h,ss}: 3216 μg·h/L) を上回っていた。しかしながら、小児の VTE 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (試験 14372) では、非日本人成人に本薬 20 mg/日を投与したときと同程度の曝露量が得られるような用量で本薬が投与され、より高い曝露量範囲 (AUC_{24h,ss}: 1070~7330 μg·h/L) での安全性が確認されていることを踏まえると、試験 18226 で設定された用法・用量に安全性上の懸念はないと考えた。

機構は、以下のように考える。申請者の説明を踏まえると、小児の Fontan 手術後患者を対象とした試験 18226 での本薬の用法・用量を設定する上で、非日本人成人の下肢整形外科大手術施行患者の VTE 発症抑制に関して有効性及び安全性が示されている曝露量を参考としたことには一定の合理性がある。一方で、日本人では、下肢整形外科大手術施行患者における VTE 発症抑制に係る本薬の有効性及び安全性は確立していないことから、当該曝露量を参考として日本人小児の Fontan 手術後患者に対する用法・用量を設定したことの妥当性は不明であった。しかしながら、試験 18226 から示された以下の点を踏まえると、日本人小児の Fontan 手術後患者に対して、試験 18226 で検討された用法・用量に基づき本薬を投与することは妥当と判断する。

- 以下の点から、試験 18226 で検討された用法・用量で本薬を投与することにより、非日本人及び日本人小児の Fontan 手術後患者において目標とする曝露量が得られるものと判断できること

- 小児の Fontan 手術後患者では体重が軽いほど本薬の曝露量が増加する傾向が認められたものの、その分布は非日本人成人の下肢整形外科大手術施行患者に本薬 10 mg/日を投与したときと概ね重複していたこと（表 3、図 1）
- 少人数での検討ではあるものの、小児の Fontan 手術後患者では、日本人における本薬の曝露量について非日本人と異なる傾向は認められなかったこと（図 1）
- 試験 18226 において有効性及び許容可能な安全性が示され、また、少人数での検討ではあるものの、日本人集団での有効性及び安全性について特段の問題は認められなかったこと（「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」の項参照）

試験 18226 で検討されなかった体重区分の小児患者における用法・用量及び検討されなかった年齢の小児患者に対する投与については次項以降で検討する。

6.R.2 体重 30 kg 以上の小児の Fontan 手術後患者における用法・用量について

申請者は、試験 18226 で検討されなかった体重 30 kg 以上の小児の Fontan 手術後患者における本薬の用法・用量について、以下のように説明した。体重 30 kg 以上の小児の Fontan 手術後患者に対する用法・用量の設定にあたっては、同じ体重区分の非日本人小児の VTE 患者に対する用量（非日本人成人における本薬 20 mg/日相当）の半量を 1 日用量とした上で（体重 30 kg 以上 50 kg 未満：7.5 mg 1 日 1 回、体重 50 kg 以上：10 mg 1 日 1 回）、Fontan-PBPK モデル及び小児の VTE 患者に対する開発時に構築された小児の PPK モデル（以下、「VTE-PPK モデル」、「イグザレルト錠 15 mg、同錠 10 mg 他」審査報告書（令和 2 年 11 月 16 日付け）、CTD 5.3.3.5.3）を用いて、当該用法・用量の妥当性を検討した⁵⁾。なお、VTE-PPK モデルは、年齢範囲が生後 0 カ月～17 歳、体重範囲が 2.7～194 kg の患者から得られた PK データ⁶⁾に基づき構築された。

まず、体重 30 kg 以上の小児の Fontan 手術後患者における本薬の曝露量を予測する上で、Fontan-PBPK モデル及び VTE-PPK モデルの利用可能性を検討するため、各モデルを用いて予測された本薬の曝露量と、試験 18226 における実測値（Fontan-PPK モデルによる個別推定値）を比較した。その結果、いずれのモデルでも、比較的体重の軽い 2 歳以上 5 歳未満の Fontan 手術後患者では主に CL の過大評価に起因して本薬の曝露量が過小評価された一方で⁷⁾、5 歳以上 9 歳未満の Fontan 手術後患者では本薬の曝露量は適切に記述された。2 歳以上 5 歳未満の Fontan 手術後患者で CL が過大評価された原因は不明であるものの、本薬の CL に影響し得る薬物代謝酵素及びトランスポーターの発現量、腎機能等の発達状況を踏まえると（Pharmacotherapy 2009; 29: 680-90、AAPS PharmSciTech 2021; 22: 208 等）、本薬の CL に影響を与える要因が 9 歳を境に大きく異なる可能性は低い。したがって、Fontan-PBPK モデル及び VTE-PPK

⁵⁾ 試験 18226 における小児患者の年齢及び体重の範囲（それぞれ 2 歳以上 9 歳未満及び 9.8 kg 以上 25.3 kg 以下）は比較的狭かったことから、Fontan-PPK モデルは使用されなかった。

⁶⁾ 日本人及び非日本人小児の VTE 患者を対象とした複数の臨床試験から得られた本薬の血漿中濃度データ（512 例、1916 点）、及び試験 18226 のパート A から得られた Fontan 手術後患者における本薬の血漿中濃度データ（12 例、72 点）を含む。

⁷⁾ Fontan-PBPK モデルについては、本薬の CL の値を初期の値と比較して 35%～54%小さく設定した結果、2～5 歳の患者における予測と実測の不一致が解消された（CTD 5.3.3.5.2）。VTE-PPK モデルについては、同モデルの一部のパラメータ（CL 及び F）を試験 18226 から得られた PK データを用いて更新した上で、試験 18226 の 2 歳以上 9 歳未満の Fontan 手術後患者における CL/F 及び CL の個別値を推定し、これらを試験 14372 における同年齢区分の小児の VTE 患者の CL/F 及び CL の個別値（VTE-PPK モデルによる推定値）と比較した結果、Fontan 手術後患者における CL/F 及び CL は、5 歳以上 9 歳未満ではいずれも VTE 患者と同程度であった一方、2 歳以上 5 歳未満では VTE 患者と比較してそれぞれ中央値で 56.7%及び 28.4%低かった（CTD 5.3.3.5.5）。以上の検討結果より、2 歳以上 5 歳未満の小児における曝露量の実測と予測の不一致は、これらのモデルが当該年齢区分の小児における本薬の CL を過大評価していたことに起因すると考察された。

モデルは、試験 18226 における 5 歳以上 9 歳未満の Fontan 手術後患者と同様、9 歳以上を含む体重 30 kg 以上の小児の Fontan 手術後患者における本薬の曝露量も適切に予測可能と考えた。

以上を踏まえ、Fontan-PBPK モデル及び VTE-PPK モデルを用いて、体重 30 kg 以上かつ 9 歳以上の小児の Fontan 手術後患者に本薬を申請用法・用量で投与したときの曝露量をシミュレーションにより予測²⁾した（表 4）。その結果、肝機能障害がないと仮定した場合、当該患者集団で予測された本薬の曝露量は、成人の参照集団（試験 11527）での曝露量（表 3）と概ね同程度であった。

表 4 体重 30 kg 以上かつ 9 歳以上の小児の Fontan 手術後患者に
本薬を申請用法・用量で投与したときの本薬の曝露量^a

体重区分	モデル	AUC _{24h,ss} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	C _{max,ss} ($\mu\text{g/L}$)	C _{trough,ss} ($\mu\text{g/L}$)
30 kg 以上 50 kg 未満	Fontan-PBPK	1241 [628.9, 2180]	144.5 [80.94, 229.5]	7.77 [0.77, 28.7]
	VTE-PPK	1196 [657.4, 2187]	147.0 [94.20, 232.6]	9.93 [3.49, 27.1]
50 kg 以上	Fontan-PBPK	1230 [664.0, 2213]	139.7 [80.13, 220.0]	10.3 [1.33, 34.0]
	VTE-PPK	1347 [728.7, 2449]	153.4 [97.38, 245.7]	12.7 [4.38, 34.6]

中央値 [5 パーセンタイル値, 95 パーセンタイル値]

a : PBPK モデル又は PPK モデルを用いたシミュレーションによる予測値

機構は、体重 50 kg 以上の小児及び成人の VTE 患者について、VTE の治療及び再発抑制に係る承認用法・用量が日本人で非日本人の 3/4 量であることを踏まえ、体重 50 kg 以上の日本人小児の Fontan 手術後患者に対する用量を非日本人小児よりも低用量とする必要はないか、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。日本人小児と白人小児での体重の成長曲線を比較したとき、日本人では 14～15 歳（体重約 55 kg 相当）で成長の飽和が認められ、以降の年齢では白人よりも日本人で体重が軽かったことから、小児の VTE 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（試験 14372）では、成人で認められている PK の国内外差も考慮して、体重 50 kg 以上の日本人小児に対する用量を非日本人小児の 3/4 量とした。日本人における 14～15 歳での成長の飽和は Fontan 手術後患者でも同様に認められると考えることから、体重 50 kg 以上の小児の Fontan 手術後患者に本薬を申請用法・用量（10 mg 1 日 1 回）で投与したときの曝露量は、同じ体重区分の非日本人小児における曝露量よりも高くなる可能性がある。しかしながら、日本人成人の下肢整形外科大手術施行患者を対象とした 2 つの国内試験（試験 14397⁸⁾ 及び試験 14398⁹⁾）において、日本人成人患者に本薬 7.5 又は 10 mg を 1 日 1 回投与したときの曝露量の分布は、いずれの用量でも非日本人成人患者に本薬 10 mg を 1 日 1 回投与したときと大部分が重なっていたことを踏まえると（表 5）、体重 50 kg 以上の日本人小児の Fontan 手術後患者に本薬 10 mg を 1 日 1 回投与したときの曝露量の分布も、同体重区分の非日本人小児と重なると考えられる。

8) 日本人成人の待機的股関節全置換術施行患者を対象に、本薬の VTE 発症抑制効果を検討することを目的とした二重盲検実薬対照並行群間比較試験。本薬の用法・用量は 5、7.5 及び 10 mg 1 日 1 回投与とされた（CTD 5.3.5.4.5）。

9) 日本人成人の待機的膝関節全置換術施行患者を対象に、本薬の VTE 発症抑制効果を検討することを目的とした二重盲検実薬対照並行群間比較試験。本薬の用法・用量は 5、7.5 及び 10 mg 1 日 1 回投与とされた（CTD 5.3.5.4.6）。

表 5 成人の下肢整形外科大手術施行患者を対象とした国内試験（試験 14397 及び試験 14398）
及び海外試験（試験 11527）における本薬の曝露量^a

対象及び用法・用量	例数	AUC _{24h,ss} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	C _{max,ss} ($\mu\text{g/L}$)
日本人成人（試験 14397 及び試験 14398 の併合）			
5 mg 1 日 1 回	170	830 (466.4, 1288)	99.9 (70.3, 137.8)
7.5 mg 1 日 1 回	167	1204 (861.8, 3169)	146.9 (115.6, 232.8)
10 mg 1 日 1 回	171	1664 (1010, 4335)	197.3 (136.9, 322.8)
非日本人成人（試験 11527）			
10 mg 1 日 1 回	140	1452 (565.4, 4748)	127.6 (54.0, 292.8)

中央値（範囲）

a：PPK モデルによる個別推定値

さらに、両試験における出血事象の発現割合に用量依存性は認められず、日本人成人患者に本薬 10 mg を 1 日 1 回投与したときに臨床上問題となるような出血リスクを示唆する成績は認められていない。有効性¹⁰⁾について本薬 7.5 mg 1 日 1 回投与と 10 mg 1 日 1 回投与で明確な差異は示されなかったものの、Fontan 手術後の患者において、血栓症は予後を規定する重要な因子であり、臨床上大きな問題となる出血リスクを伴うことのない範囲で十分な血栓予防効果が得られる用法・用量を選択することが適切であり、体重 50 kg 以上の日本人小児の Fontan 手術後患者に対する用法・用量を非日本人小児と同様に 10 mg 1 日 1 回投与とすることは妥当と判断した。

機構は、以下のように考える。Fontan 手術後患者では、体重 30 kg 以上又は 9 歳以上の患者における臨床試験成績は得られておらず、当該体重又は年齢区分の小児患者集団における本薬の用量の妥当性をシミュレーションに基づき検討することには限界がある。しかしながら、以下の点を踏まえると、Fontan-PBPK モデル及び VTE-PPK モデルを当該体重又は年齢区分の小児の Fontan 手術後患者に適用することには一定の合理性があり、9 歳以上を含む体重 30 kg 以上の小児の Fontan 手術後患者に本薬を申請用法・用量で投与したときの曝露量を、これらのモデルを用いたシミュレーションに基づき検討することは可能と判断する。

- 小児の VTE 患者に対する開発時には体重 30 kg 以上又は 9 歳以上も含めた幅広い体重及び年齢範囲（それぞれ 0 カ月～17 歳及び 2.7～194 kg）の小児において本薬の PK データが得られており、Fontan-PBPK モデルの基となった非日本人小児 PBPK モデル及び VTE-PPK モデルのいずれも、体重 30 kg 以上又は 9 歳以上の小児における曝露量を適切に予測可能であることが既承認時に確認されていること（「イグザレルト錠 15 mg、同錠 10 mg 他」審査報告書（令和 2 年 11 月 16 日付け））
- PBPK 解析の結果（「6.R.1 試験 18226 の検討用法・用量について」の項参照）から、Fontan 手術後患者における病態生理が本薬の用量－曝露関係に影響を与えないことが示唆されていることに加え、PPK 解析により、試験 18226 の 5 歳以上 9 歳未満の Fontan 手術後患者における PK は 5 歳以上 9 歳未満の VTE 患者と類似していることが示されていること⁷⁾
- 本薬の CL に影響を及ぼす要因が 9 歳を境に大きく異なる可能性は低いことを踏まえると、9 歳以上の小児についても、Fontan 手術後患者と VTE 患者の間で本薬の PK に大きな違いはないと考えられること

¹⁰⁾ DVT、非致死性 PE 又は全死亡の複合イベントの発現割合

また、体重 50 kg 以上の日本人小児の Fontan 手術後患者における用法・用量について、日本人小児の VTE 患者も含む国際共同第Ⅲ相試験（試験 14372）においてより高い曝露量範囲での安全性が確認されていることを踏まえると、小児の Fontan 手術後患者では臨床上大きな問題となる出血リスクを伴うことのない範囲で十分な血栓予防効果が得られる用法・用量を選択し、非日本人小児と同様 10 mg 1 日 1 回とすることは可能と判断する。

以上より、体重 30 kg 以上の日本人小児の Fontan 手術後患者における本薬の用法・用量についても、目標とする曝露量を達成するという観点からは妥当と判断する。当該用法・用量の妥当性については、試験 18226 における有効性及び安全性の結果等も踏まえて引き続き検討する（「7.R.5 用法・用量について」の項参照）。

6.R.3 2 歳未満の Fontan 手術後患者に対する投与について

申請者は、試験 18226 で検討されなかった 2 歳未満の Fontan 手術後患者に対する投与について、以下のとおり説明した。Fontan 手術は 2～4 歳で行われる場合が最も多く、2 歳未満の施行例については、国内外で報告があるものの（Ann Thorac Surg 2011; 91: 1445-52、日本小児循環器学会雑誌 2010; 26: 49-53、日本小児循環器学会雑誌 2018; 34: 182-8 等）、その数は多くないと考える。また、上述のとおり、2 歳以上 5 歳未満の Fontan 手術後患者で CL が過大評価された原因は不明であることを踏まえると（「6.R.2 体重 30 kg 以上の小児の Fontan 手術後患者における用法・用量について」の項参照）、試験に組み入れられなかった 2 歳未満の Fontan 手術後患者における CL の補正の程度を見積もることはできず、各モデルを用いたシミュレーションに基づき適切な用量設定を行うことは困難であることから、本薬の投与は推奨できないと考える。

機構は、試験 18226 の 2 歳以上 5 歳未満の Fontan 手術後患者で認められた予測値と実測値の不一致の原因が明らかになっていないとの申請者の説明に加え、小児の VTE 患者では、Fontan 手術後患者とは異なり、体重の軽い小児（特に体重 12 kg 未満の小児）で本薬の曝露量が低下する傾向が認められたこと（「イグザレルト錠 15 mg、同錠 10 mg 他」審査報告書（令和 2 年 11 月 16 日付け））も踏まえると、2 歳未満の Fontan 手術後患者に申請用法・用量を投与したときの本薬の曝露量を予測することは困難であり、本薬の投与は推奨できないと考える。

以上 6.R.1～6.R.3 での議論を踏まえ、本薬の申請用法・用量の妥当性については、「7.R.5 用法・用量について」の項で引き続き検討する。

7. 臨床的有效性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な臨床試験として、表 6 に示す 1 試験が提出された（PK 及び PD については、「6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略」の項参照）。

表 6 主な臨床試験の概略

資料 区分	実施 地域	試験名	相	対象患者	投与 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	国際 共同	18226	III	初回の Fontan 手術を完了した 2 歳以上 9 歳未満の機能的単心室症の患者	110	<u>パート A</u> 体重 7 kg 以上 8 kg 未満の患者では本薬 1.1 mg、 体重 8 kg 以上 10 kg 未満の患者では本薬 1.6 mg、 体重 10 kg 以上 12 kg 未満の患者では本薬 1.7 mg、 体重 12 kg 以上 20 kg 未満の患者では本薬 2.0 mg、 体重 20 kg 以上 30 kg 未満の患者では本薬 2.5 mg を 1 日 2 回 12 カ月間経口投与 <u>パート B</u> 本薬群：パート A と同様 ASA 群：ASA 約 5 mg/kg を 1 日 1 回 12 カ月間経口投与	PK/PD 安全性 有効性

7.1 国際共同第Ⅲ相試験（試験 18226、CTD 5.3.5.1.1、実施時期 2016 年 11 月～2020 年 7 月）

初回の Fontan 手術後の機能的単心室症の小児患者を対象に、本薬の PK 及び PD を検討することを目的とした非対照パート（パート A）、本薬の安全性及び有効性を ASA と比較することを目的とした無作為化実薬対照パート（パート B¹¹⁾）からなる非盲検試験が、国内外 36 施設で実施された（目標症例数 100 例（パート A：10 例、パート B：90 例¹²⁾（本薬群 60 例、ASA 群 30 例）））。

主な組入れ基準は、組入れ前 4 カ月以内に初回の Fontan 手術を完了している 2 歳以上 9 歳未満の機能的単心室症を有する患者とされた。血栓症を示す所見が確認された患者、血小板数が $50 \times 10^9/L$ 未満の患者、非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤を長期使用している患者、eGFR が $30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 未満の患者¹³⁾、臨床的に重大な肝疾患（肝硬変、急性肝炎、慢性活動性肝炎、ALT が ULN の 3 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超で、うち 20%超が直接ビリルビン）のある患者、組入れ前 4 日以内に P-gp 阻害薬若しくは強力な CYP3A4 阻害薬、組入れ前 7 日以内にイトラコナゾール、組入れ前 2 週間以内に P-gp 誘導薬又は強力な CYP3A4 誘導薬の投与を受けた患者、又は本試験期間中にこれらの薬剤を投与する予定がある患者等は除外された。また、Fontan 手術後の抗血栓療法以外で抗凝固又は抗血小板療法の適応となる患者は除外されたが、以下の患者は組入れ可能とされた¹³⁾。

- ・ Fontan 手術後に VKA の投与を受けていたが、スクリーニング時には中止している患者（ただし、ベースラインの臨床検査値を VKA の最終投与 7 日目以降に採取できる場合）
- ・ スクリーニング時に ASA の投与を受けている患者（ただし、治験薬の初回投与が ASA の最終投与 24 時間以降に開始できる場合）
- ・ Fontan 手術後にヘパリン又は低分子量ヘパリンの投与を受けている患者（ただし、治験薬の初回投与がヘパリン又は低分子量ヘパリンの次回投与予定時刻の 0～2 時間前に開始でき、その後ヘパリン又は低分子量ヘパリンの投与が中止できる場合）

治験薬以外の抗血栓薬と治験薬との併用は試験期間を通じて禁止されたが、治験薬投与開始日及び投与終了日においては他剤との切替えのための併用が許容された。

¹¹⁾ パート A の全患者の投与開始 12 日後までの PK、PD、安全性及び忍容性に基づき、独立データモニタリング委員会が可能と判断した時点で、パート B の無作為化割付けが開始された。

¹²⁾ パート B の症例数は実施可能性に基づき設定され、有効性に関する統計学的な仮説を検証するための検出力は確保されていなかった。

¹³⁾ 治験実施計画書第 2.0 版（2017 年 7 月 27 日付）に基づき修正された。

用法・用量について、パート A 及びパート B の本薬群では、表 2 に示す用法・用量で本薬が 12 カ月間経口投与された。パート B の ASA 群では、ASA 約 5 mg/kg¹⁴⁾ が 1 日 1 回 12 カ月間経口投与された。パート A 及びパート B のいずれにおいても、投与開始後 6 カ月時点で体重増加による用量調整が実施された。

表 2 試験 18226 における本薬の用法・用量（再掲）

体重	1 回投与量	投与回数
7 kg 以上 8 kg 未満	1.1 mg	1 日 2 回 朝夕 (約 12 時間間隔)
8 kg 以上 10 kg 未満	1.6 mg	
10 kg 以上 12 kg 未満	1.7 mg	
12 kg 以上 20 kg 未満	2.0 mg	
20 kg 以上 30 kg 未満	2.5 mg	

すべての血栓性イベント、主な死因、及び出血事象は、盲検下で中央独立判定委員会により判定された。経胸壁心エコー図の読影は心エコーの中央検査機関が行った。有効性の主要評価項目とされた血栓性イベント（静脈性又は動脈性）は、①定期検査又は臨床画像検査で認められる心臓血管内の新たな血栓像の出現、又は②血栓との強い関連が明らかな臨床イベントの発現（心原性脳塞栓症、肺塞栓症等）と定義された。

① 全体集団の成績

パート A に 12 例、パート B に 100 例（本薬群 66 例、ASA 群 34 例、以下同順）が組み入れられ、パート A の全例、パート B に組み入れられた 100 例のうち、治験薬が少なくとも 1 回投与された 98 例（64 例、34 例）が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性の解析対象集団とされた。中止例はパート A の 1 例、パート B の 4 例であり、中止理由の内訳は、パート A でデータ審査委員会の決定 1 例、パート B で同意撤回 2 例（2 例、0 例）、追跡不能 2 例（1 例、1 例）であった。

安全性解析対象集団における年齢の中央値〔範囲〕は、パート A で 2 [2, 4] 歳、パート B の本薬群で 4 [2, 8] 歳、ASA 群で 4 [2, 8] 歳、体重の中央値〔範囲〕は、パート A で 13.3 [10, 18] kg、パート B の本薬群で 15.5 [10, 25] kg、ASA 群で 15.4 [10, 23] kg であった。主な先天性心疾患は、先天性三尖弁閉鎖症、左心低形成症候群、先天性肺動脈弁閉鎖、両大血管右室起始症、心多重欠損、右心低形成症候群、僧帽弁閉鎖であった。Fontan 手術の術式は、EC 法及び LT 法がパート A で 91.7%及び 0%、パート B の本薬群で 92.2%及び 1.6%、ASA 群で 85.3%及び 0%であり、APC 法の患者はいなかった。Fontan 手術から治験薬初回投与までの期間の中央値〔範囲〕は、パート A で 4.0 [2, 61] 日、パート B の本薬群で 34.0 [2, 124] 日、ASA 群で 24.0 [2, 117] 日であった。治験薬初回投与開始時に抗血栓薬が投与されていた患者割合は、抗血小板薬¹⁵⁾ がパート A で 41.7%、パート B の本薬群で 68.8%、ASA 群で 67.6%、非経口抗凝固薬¹⁶⁾ がパート A で 83.3%、パート B の本薬群で 32.8%、ASA 群で 29.4%、経口抗凝固薬¹⁷⁾ がパート A で 0%、パート B の本薬群で 20.3%、ASA 群で 14.7%であった。抗凝固薬又は抗血小板薬が併用投与された患者割合は、パート A で 66.7%（8/12 例）、パート B の本薬群で 45.3%（29/64 例）、

¹⁴⁾ 最大 1 錠（参加地域の医療実態に応じて、81 mg 又は 100 mg 錠が用いられた）とされ、必要に応じて半錠に分割することが許容された。

¹⁵⁾ ASA、クロピドグレル、ACETYLSALICYLATE LYSINE

¹⁶⁾ ヘパリン、エノキサパリン、TINZAPARIN SODIUM、HEPARIN W/SODIUM CHLORIDE

¹⁷⁾ ワルファリン、ACENOCOUMAROL

ASA 群で 23.5% (8/34 例) であったが、治験薬初回投与日又は終了日以外に抗凝固薬又は抗血小板薬が併用された患者割合は、それぞれ 41.7% (5/12 例)、10.9% (7/64 例)、8.8% (3/34 例) であった。

有効性の主要評価項目とされた血栓性イベントの発現割合（治験薬投与終了まで）は、表 7 のとおりであった。

表 7 血栓性イベントの発現割合（FAS）

	パート A (12 例)	パート B	
		本薬群 (64 例)	ASA 群 (34 例)
血栓性イベント	8.3 (1)	1.6 (1) [NA]	8.8 (3) [0.0, 19.8]
虚血性脳卒中	0 (0)	0 (0)	2.9 (1)
肺塞栓症	0 (0)	1.6 (1)	0 (0)
静脈血栓	8.3 (1)	0 (0)	5.9 (2)
動脈/心内血栓	0 (0)	0 (0)	0 (0)
その他	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数) [95%CI]

NA: 算出せず

安全性の主要評価項目とされた「重大な出血事象¹⁸⁾」、副次評価項目とされた「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象¹⁹⁾」及び「軽微な出血事象²⁰⁾」の発現割合とその内訳は、表 8 のとおりであった。

表 8 出血事象の発現割合と内訳（治験薬投与期間^{a)}、安全性解析対象集団）

	パート A (12 例)	パート B	
		本薬群 (64 例)	ASA 群 (34 例)
全出血事象	33.3 (4)	35.9 (23)	41.2 (14)
重大な出血事象	0 (0)	1.6 (1)	0 (0)
鼻	0 (0)	1.6 (1)	0 (0)
重大ではないが臨床的に問題となる出血事象	8.3 (1)	6.3 (4)	8.8 (3)
消化管	0 (0)	3.1 (2)	2.9 (1)
歯肉	0 (0)	1.6 (1)	0 (0)
血腫	0 (0)	0 (0)	2.9 (1)
皮膚	8.3 (1)	1.6 (1)	2.9 (1)
結膜下	0 (0)	0 (0)	2.9 (1)
軽微な出血事象	25.0 (3)	32.8 (21)	35.3 (12)
鼻	0 (0)	10.9 (7)	8.8 (3)
消化管	0 (0)	1.6 (1)	2.9 (1)
歯肉	8.3 (1)	4.7 (3)	2.9 (1)
血腫	16.7 (2)	10.9 (7)	5.9 (2)
皮膚	0 (0)	21.9 (14)	23.5 (8)
血管アクセス部位	0 (0)	3.1 (2)	0 (0)

発現割合% (発現例数)

a: 治験薬の最終投与 2 日後まで

18) 下記のいずれかに該当する顕性出血

- ・ ヘモグロビンの 2 g/dL 以上の減少を伴う
- ・ 成人において濃厚赤血球又は全血 2 単位以上に相当する量の輸血に至る
- ・ 重要部位（頭蓋内、脊髄内、眼内、心膜、関節内、コンパートメント症候群を伴う筋肉内、後腹膜）での発現
- ・ 死亡に至る

19) 「重大な出血事象」の基準を満たさない、下記のいずれかが必要となる顕性出血

- ・ 医学的介入
- ・ 予定外の医師との連絡（来院又は電話）
- ・ 治験薬の（一時）中断
- ・ 疼痛など被験者にとっての不快感
- ・ 日常生活活動における支障（授業の欠席、入院等）

20) 「重大な出血事象」及び「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の基準を満たさないその他の顕性出血

治験薬投与期間²¹⁾における有害事象の発現割合は、パート A で 91.7% (11/12 例)、パート B の本薬群で 85.9% (55/64 例)、ASA 群で 85.3% (29/34 例) であり、いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象は、表 9 のとおりであった。

表 9 いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象 (治験薬投与期間^a、安全性解析対象集団)

	パート A (12 例)	パート B	
		本薬群 (64 例)	ASA 群 (34 例)
発熱	8.3 (1)	23.4 (15)	20.6 (7)
上咽頭炎	8.3 (1)	21.9 (14)	17.6 (6)
胸水	25.0 (3)	18.8 (12)	5.9 (2)
咳嗽	0 (0)	15.6 (10)	8.8 (3)
上気道感染	16.7 (2)	14.1 (9)	14.7 (5)
嘔吐	25.0 (3)	14.1 (9)	8.8 (3)
斑状出血	0 (0)	9.4 (6)	14.7 (5)
転倒	0 (0)	3.1 (2)	14.7 (5)

発現割合% (発現例数)

a: 治験薬の最終投与 2 日後まで

死亡に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象の発現割合は、パート A で 50.0% (6/12 例)、パート B の本薬群で 28.1% (18/64 例)、ASA 群で 23.5% (8/34 例) であり、いずれかの群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は、胸水 (16.7% (2/12 例)、14.1% (9/64 例) 及び 5.9% (2/34 例)) であった。パート B の本薬群の 1 例 (出血性ショック) は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、パート B の本薬群で 3.1% (2/64 例: 出血性ショック、気分変化) に認められた。

② 日本人集団の成績

日本人はパート B から組み入れられた。パート B に組み入れられた 9 例 (本薬群 8 例、ASA 群 1 例) 全例に治験薬が少なくとも 1 回投与され、全例が試験を完了した。

パート B に組み入れられた日本人の年齢の中央値 [範囲] は、本薬群で 3 [2, 5] 歳、ASA 群で ■ 歳、体重の中央値 [範囲] は、本薬群で 13.1 [10, 20] kg、ASA 群で 1■.7 kg であった。Fontan 手術から治験薬初回投与までの期間の中央値 [範囲] は、本薬群で 96.5 [82, 122] 日、ASA 群で 92.0 日であった。治験薬初回投与時に抗血栓薬が投与されていた患者割合は、抗血小板薬¹⁵⁾ 及び非経口抗凝固薬¹⁶⁾ が本薬群及び ASA 群のいずれでも 100%、経口抗凝固薬¹⁷⁾ が本薬群で 87.5%、ASA 群で 100%であった。

有効性の主要評価項目とされた血栓性イベントの発現は認められなかった。

安全性の主要評価項目とされた「重大な出血事象¹⁸⁾」、副次評価項目とされた「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象¹⁹⁾」及び「軽微な出血事象²⁰⁾」の発現割合とその内訳は、表 10 のとおりであった。

²¹⁾ 治験薬の最終投与 2 日後まで

表 10 出血事象の発現割合と内訳（治験薬投与期間^a、安全性解析対象集団）

	本薬群 (8 例)	ASA 群 (1 例)
全出血事象	87.5 (7)	100.0 (1)
重大な出血事象	12.5 (1)	0 (0)
鼻	12.5 (1)	0 (0)
重大ではないが臨床的に問題となる出血事象	12.5 (1)	0 (0)
皮膚	12.5 (1)	0 (0)
軽微な出血事象	87.5 (7)	100.0 (1)
鼻	37.5 (3)	0 (0)
歯肉	12.5 (1)	0 (0)
血種	62.5 (5)	100.0 (1)
皮膚	50.0 (4)	100.0 (1)
血管アクセス部位	12.5 (1)	0 (0)

発現割合% (発現例数)

a: 治験薬の最終投与 2 日後まで

治験薬投与期間²¹⁾における有害事象の発現割合は、本薬群で 100.0% (8/8 例)、ASA 群で 100.0% (1/1 例)であり、本薬群で 3 例以上に認められた有害事象は、表 11 のとおりであった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬群の 50.0% (4/8 例: 紫斑、皮下血腫、皮下血腫・血中ビリルビン増加、鼻出血・出血性ショック)に認められた。

表 11 本薬群で 3 例以上に認められた有害事象（治験薬投与期間^a、FAS）

	本薬群 (8 例)	ASA 群 (1 例)
上咽頭炎	87.5 (7)	100.0 (1)
気管支炎	37.5 (3)	0 (0)
皮膚擦過傷	37.5 (3)	100.0 (1)
皮下血腫	37.5 (3)	100.0 (1)
鼻出血	37.5 (3)	0 (0)

発現割合% (発現例数)

a: 治験薬の最終投与 2 日後まで

重篤な有害事象は、本薬群の 12.5% (1/8 例: 出血性ショック)に認められ、治験薬との因果関係は否定されず、治験薬の投与中止に至った。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 Fontan 手術後患者を対象とした開発計画について

7.R.1.1 試験 18226 のデザインについて

申請者は、試験 18226 の試験デザインについて、以下のように説明した。試験 18226 のパート B は、ASA を対照とした非盲検試験として実施した。試験 18226 の本薬群では、本薬の PK 及び PD の評価を目的とした採血を設定しており、本薬を投与しない対照群の小児での不要な採血を避けるために、二重盲検デザインを採用することは困難と判断した。なお、非盲検による評価のバイアスを最小化するため、血栓性イベント又は出血事象について、中央独立判定委員会が盲検下で評価を行う等の方策を講じた。

有効性の主要評価項目は、静脈性又は動脈性、症候性又は非症候性を問わず、①定期検査又は臨床画像検査で認められる心臓血管内の新たな血栓像の出現、及び②血栓との強い関連が明らかな臨床イベント（心原性脳塞栓症、肺血栓塞栓症等）の発現からなる血栓性イベントとした。試験計画時点では、有効性の主要評価項目の発現割合を、本薬群で年間 7%、ASA 群で年間 12%と想定し（N Engl J Med 2011; 364: 806-17 等）、本薬群と ASA 群の割付け比 ■:■、中止率年間 ■%、有意水準 ■■■ (■■■)、検出力

■%とした場合、本薬の ASA に対する■を検証するための必要な症例数は約■例とされた。国内外における Fontan 手術の年間施行件数等を踏まえると試験 18226 の対象患者数は限られることから (World J Pediatr Congenit Heart Surg 2013; 4: 349-55)、統計学的な仮説検定に基づく評価は設定せず、実施可能性に基づき症例数を設定した。試験 18226 で得られた有効性及び安全性について両群の結果を記述的に比較評価した上で、本薬の有効性が ASA と大きく異なることを確認することとした。

対照薬として ASA を設定した経緯は以下のとおりである。Fontan 手術後の予防的抗血栓療法について、海外の診療ガイドラインでは、長期にわたる抗血小板療法 (推奨クラス IIa、エビデンスレベル C)、Fontan 手術後 3 カ月から 12 カ月までのワルファリン又は低分子量ヘパリン投与 (推奨クラス IIb、エビデンスレベル C)、解剖学的又は血行力学的危険因子を有する患者では、長期にわたるワルファリン治療 (推奨クラス IIb、エビデンスレベル C) がそれぞれ推奨されている (AHA statement)。また、ASA 投与又は未分画ヘパリン投与後のワルファリン投与の両方が推奨 (グレード 1C) されている (ACCP ガイドライン)。国内の診療ガイドラインでは、Fontan 手術後患者全例に対する ASA 投与 (推奨クラス IIa、エビデンスレベル B) 及びワルファリン投与 (推奨クラス IIb、エビデンスレベル B)、血栓症の危険因子を有する Fontan 手術後患者に対するワルファリン投与 (推奨クラス IIa、エビデンスレベル B) が推奨されている (先天性心疾患並びに小児期心疾患ガイドライン)。Fontan 手術後の予防的抗血栓療法に関する最適な種類及び投与期間についてコンセンサスは得られていないものの、国内外いずれにおいても、Fontan 手術後全例に対する血栓予防に関してはワルファリンよりも ASA の推奨度が高い。

実臨床では、国内外ともに施設ごとに Fontan 手術後の抗血栓療法が選択されている状況である (Pediatr Cardiol 2010; 31: 1219-28、日本小児循環器学会雑誌 2015; 31: S1-125 等)。また、海外では、Fontan 手術後患者のワルファリン使用例では PT-INR が十分にコントロールできていない患者が多く、PT-INR コントロール不良のワルファリン使用例での血栓リスクは ASA 使用例よりも高くなるとの報告がある (J Am Coll Cardiol 2013; 61: 346-53)。

機構は、小児の Fontan 手術後患者を対象とした本薬の開発計画について、以下のように考える。試験 18226 では、有効性の主要評価項目とされた血栓性イベントの発現割合について、統計学的な仮説検定に基づく群間比較が計画されなかったが、Fontan 手術の適応となる先天性心疾患患者が国内外ともに非常に少ないこと等を考慮するとやむを得ない。また、仮説検定を実施しない場合であっても本薬の有効性の判断基準を事前に規定することが適切であったが、Fontan 手術後患者における予防的抗血栓療法や血栓性イベントの発現割合等に関する十分な事前情報が得られている状況ではなかったことに加え、本薬が既承認効能で抗凝固療法の選択肢の一つとして既に広く使用されていること、結果として得られた試験成績 (「7.R.2 有効性について」の項参照) を考慮すると、本試験成績に基づき、Fontan 手術後患者での本薬の有効性を評価することは可能と判断した。

試験 18226 は非盲検試験として実施されたものの、主な有効性及び安全性の評価項目については、中央独立判定委員会による盲検下での判定が実施されており、評価の面ではバイアスの低減のための方策が講じられていたことを考慮すると、試験 18226 の成績に基づき本薬の有効性及び安全性に関する一定の評価は可能と判断した。

対照薬として ASA を設定したことに関して、国内外の診療ガイドラインでは、小児の Fontan 手術後患者における予防的抗血栓療法として、ASA 又はワルファリンの投与が推奨されているが、両者の優劣については結論が出ておらず、抗血栓薬の使い分けについてのコンセンサスは得られていない。一方で、本邦の医療実態としては抗凝固薬単独又は抗凝固薬と抗血小板薬の併用により抗血栓療法が行われてい

ることが推察され（日本小児循環器学会雑誌 2015; 31: S1-125、Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery 2015; 31: 229-37）、抗凝固薬である本薬の対照薬としては、国内で小児適応を有する抗凝固薬であるワルファリンを設定することがより適切であった。しかしながら、国際共同治験である試験 18226 において、海外の医療実態を参考に対照薬を設定したこと、Fontan 手術の適応となる先天性心疾患患者は国内外ともに非常に少なく、本邦のみでワルファリンを対照薬として同様の規模の臨床試験を実施することが困難であったことは理解できる。さらに、国内の診療ガイドラインにおいて、Fontan 手術後患者全例に対する ASA 投与がワルファリン投与と同様に推奨されていること（先天性心疾患並びに小児期心疾患ガイドライン）等も踏まえると、日本人患者における本薬の有効性及び安全性について ASA と比較した結果に基づき評価することは可能と判断する。

7.R.1.2 国際共同治験に基づき日本人の有効性及び安全性を評価することの妥当性について

申請者は、内因性及び外因性民族的要因の国内外差、並びに国際共同治験に基づき日本人の有効性及び安全性を評価することの妥当性について、それぞれ以下のように説明した。内因性民族的要因について、Fontan 手術後の血栓性イベントの発現割合に関する報告は限られており、本邦では 1.9～21%（日本小児循環器学会雑誌 2015; 31: s1-217、日本小児循環器学会雑誌 2015; 31: s1-125 等）、海外では 17～33%（J Am Coll Cardiol 1991; 18: 1733-7、J Thorac Cardiovasc Surg 2000; 119: 745-52 等）と報告されているが、少数例の報告であり、術式、経食道心エコー施行の有無、抗血栓療法の有無や内容等によるばらつきがあることを踏まえると、明らかな国内外差を示唆するものではないと考える。遺伝的血栓性素因として白人で認められる第 V 因子 Leiden 変異やプロトロンビン遺伝子変異がアジア人では認められず、日本人ではプロテイン S やプロテイン C 欠乏症に関する変異が主たる要因であることが知られており、凝固系に影響を及ぼす遺伝子変異の頻度に民族差があるが（Pediatr Int 2013; 55: 267-71）、VTE 患者を対象とした本薬の臨床試験において、遺伝的血栓性素因の有無別で本薬の VTE の再発抑制効果が異なる傾向は認められていないこと等を踏まえ、当該遺伝的血栓性素因の違いが本薬の有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。PK について、本薬を固定用量で成人に投与したときには国内外差が認められた一方で（「イグザレルト錠 10 mg、同錠 15 mg 錠」の初回承認時申請資料）、小児に体重で調整した用法・用量で本薬を投与したときの PK に明らかな国内外差は認められていない（図 1、「イグザレルト錠 15 mg、同錠 10 mg 他」審査報告書（令和 2 年 11 月 16 日付け）参照）。

外因性民族的要因について、Fontan 手術の術式は近年国内外ともに TCPC 法が主流である。TCPC 法による Fontan 手術後の 5 年生存率は、本邦で 95.2%（Ann Thorac Surg 2007; 84: 1619-25）、海外で 94.9%（J Thorac Cardiovasc Surg 2006; 131: 172-80）と報告されており、術後の長期予後に国内外差はないと考える。Fontan 手術の施行時期について、本邦では平均 3～6.5 歳（Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery 2015; 31: 39-51、日本循環器学会雑誌 2015; 31: s1-125 等）、海外では 69.8%が 2～4 歳、17.0%が 4 歳以上（Ann Thorac Surg 2011; 91: 1445-52）と報告されている。また、Fontan 手術後の抗血栓療法については、国内外の診療ガイドラインにおいて ASA 又はワルファリンの投与が推奨されている。海外の診療ガイドラインではヘパリン投与も推奨されている（AHA statement 及び ACCP ガイドライン）一方で、国内の診療ガイドラインでは Fontan 手術後患者を対象としたヘパリン投与に係る記載はない（先天性心疾患並びに小児期心疾患ガイドライン）。しかしながら、同ガイドラインにおいて、抗凝固作用の発現を急ぐ場合にはワルファリンの初回投与時にヘパリンを併用する旨、及びヘパリンナトリウムは保険適応はないものの小児で汎用される旨が記載されていることを踏まえると、その使用実態に明らかな国内外差はないと想定される。

試験 18226 の結果、パート B における全体集団及び日本人集団での患者背景は表 12、日本人集団における個々の患者背景は表 13 のとおりであった。

表 12 全体集団及び日本人集団における患者背景（試験 18226（パート B）、安全性解析対象集団）

		全体集団		日本人集団	
		本薬群 (64 例)	ASA 群 (34 例)	本薬群 (8 例)	ASA 群 (1 例)
年齢 (歳) ^a		4.0 (2, 8)	4.0 (2, 8)	3.0 (2, 5)	0 (—)
性別 (%) ^b	男性	54.7 (35)	67.6 (23)	50.0 (4)	
	女性	45.3 (29)	32.4 (11)	50.0 (4)	
体重 (kg) ^a		15.5 (10, 25)	15.4 (10, 23)	13.1 (10, 20)	11.7 (—)
身長 (cm) ^a		100.1 (78, 133)	100.8 (79, 127)	93.8 (81, 109)	91.4 (—)
主な先天性心疾患 ^{b,c}	先天性三尖弁閉鎖症	42.4 (28)	38.2 (13)	50.0 (4)	
	左心低形成症候群	30.3 (20)	23.5 (8)	12.5 (1)	
	先天性肺動脈弁閉鎖	18.2 (12)	23.5 (8)	25.0 (2)	
	両大血管右室起始症	19.7 (13)	11.8 (4)	37.5 (3)	
	心多重欠損	13.6 (9)	5.9 (2)	25.0 (2)	
	右心低形成症候群	15.2 (10)	8.8 (3)	25.0 (2)	
	僧帽弁閉鎖	10.6 (7)	8.8 (3)	12.5 (1)	
主な術前の手技 ^{b,c}	心臓カテーテル法	90.9 (60)	82.4 (28)	87.5 (7)	
	大静脈肺動脈吻合	86.4 (57)	88.2 (30)	87.5 (7)	
	Norwood 手術	68.2 (45)	55.9 (19)	50.0 (4)	
Fontan 手術の手技 ^b	EC 法	92.2 (59)	85.3 (29)	100.0 (8)	100.0 (1)
	その他	7.8 (5)	14.7 (5)	0 (0)	0 (0)
開窓術あり ^b		43.8 (28)	61.8 (21)	0 (0)	0 (0)
Fontan 手術から治験薬初回投与までの期間 (日) ^a		34.0 (2, 124)	24.0 (2, 117)	96.5 (82, 122)	92.0 (—)
抗血栓薬の前治療 ^{b,d}	なし	21.9 (14)	14.7 (5)	0 (0)	0 (0)
	あり	78.1 (50)	85.3 (29)	100.0 (8)	100.0 (1)
	抗血小板薬 ^e	68.8 (44)	67.6 (23)	100.0 (8)	100.0 (1)
	非経口抗凝固薬 ^f	32.8 (21)	29.4 (10)	100.0 (8)	100.0 (1)
	経口抗凝固薬 ^g	20.3 (13)	14.7 (5)	87.5 (7)	100.0 (1)
	2 種類以上 ^h	29.7 (19)	23.5 (8)	100.0 (8)	100.0 (1)

a: 中央値 (最小値, 最大値)

b: 割合% (例数)

c: 無作為化例数 (全体集団 (本薬群 66 例、ASA 群 34 例)、日本人集団 (本薬群 8 例、ASA 群 1 例))

d: 治験薬初回投与時

e: ASA、クロピドグレル、ACETYLSALICYLATE LYSINE

f: ヘパリン、エノキサパリン、TINZAPARIN SODIUM、HEPARIN W/SODIUM CHLORIDE

g: ワルファリン、ACENOCOUMAROL

h: 抗血小板薬、非経口抗凝固薬又は経口抗凝固薬のうち、2 種類以上の抗血栓薬の前治療

表 13 日本人症例における個々の患者背景（試験 18226（パート B）、安全性解析対象集団）

	年齢 (歳)	性別	体重 (kg)	先天性心疾患	主な術前の手技	Fontan 手術から 治験薬初回投与 までの期間 (日)	抗血栓薬 の前治療
本薬群	■	女	1■			99	ASA、ヘパ リン
	■	女	1■.5			97	ASA、ヘパ リン、ワル ファリン
	■	女	1■.9			106	ASA、ヘパ リン、ワル ファリン
	■	男	1■.3			122	ASA、ヘパ リン、ワル ファリン
	■	男	2■			96	ASA、ヘパ リン、ワル ファリン
	■	男	1■.9			91	ASA、ヘパ リン、ワル ファリン
	■	女	1■			82	ASA、ヘパ リン、ワル ファリン
	■	男	1■.7			96	ASA、ヘパ リン、ワル ファリン
ASA 群	■	■	1■.4			92	ASA、ヘパ リン、ワル ファリン

試験 18226 の日本人集団では、全体集団と比較して年齢が低く、開窓 Fontan 手術を受けた患者割合が低く、Fontan 手術から治験薬初回投与までの期間が長く、スクリーニング時に抗血栓薬の前治療としてヘパリン又は経口抗凝固薬を使用していた患者割合が高かった。しかしながら、これらの背景因子別の部分集団解析の結果等を踏まえると（「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」の項参照）、日本人と外国人の患者背景の差異が本薬の有効性及び安全性に臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性は低いと考える。また、この他に日本人集団で全体集団と比較して特徴的な患者背景は認められなかった。

機構は、以下のように考える。内因性及び外因性民族的要因について、試験 18226 の実施にあたり大きな問題となる国内外差は示されていない。試験 18226 の結果、患者背景のうち、組み入れられた患者の年齢、開窓術の有無、治験薬初回投与までの期間及び前治療として用いられた抗血栓薬の種類について国内外差が認められた。しかしながら、Fontan 手術の適応ありと判断される年齢、Fontan 手術に至るまでの姑息術の選択や合併病変に対するカテーテル治療を含めた治療戦略、周術期を含めた術後管理や心不全コントロール等については各地域における実臨床に応じた標準的な治療が実施されていたと考えられることに加え、試験 18226 における部分集団解析の結果等から、年齢、開窓術の有無、治験薬初回投与までの期間及び前治療として用いられた抗血栓薬の種類の違いが本薬の有効性及び安全性の評価に大きな影響を及ぼした可能性は低いと考えられた（「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」）。

て」の項参照)。以上のことから、試験 18226 の全体集団の成績に基づき、日本人における本薬の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

7.R.2 有効性について

申請者は、以下のように説明した。試験 18226 のパート B において、統計学的な仮説を検証するための検出力は有していなかったものの、有効性の主要評価項目である血栓性イベントの発現割合は本薬群で ASA 群と比較して低かった (表 7)。

また、年齢 (5 歳未満、5 歳以上)、開窓術の有無、Fontan 手術から治験薬初回投与までの期間 (7 日以下、7 日超、14 日以下、14 日超) 及び治験薬初回投与時の抗血栓薬の前治療別の血栓性イベントの発現割合は、表 14 のとおりであった。いずれの背景因子についても、本薬の有効性に臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性は低いと考える。

表 14 背景因子別の血栓性イベントの発現割合 (試験 18226 (パート B)、FAS)

		本薬群 (64 例)	ASA 群 (34 例)
年齢	5 歳未満	0 (0/40)	4.5 (1/22)
	5 歳以上	4.2 (1/24)	16.7 (2/12)
開窓術	あり	3.6 (1/28)	4.8 (1/21)
	なし	0 (0/36)	15.4 (2/13)
治験薬初回投与時の抗 血栓薬の前治療	抗血栓薬なし	0 (0/14)	40.0 (2/5)
	抗血栓薬あり	2.0 (1/50)	3.4 (1/29)
	抗血小板薬	2.3 (1/44)	4.3 (1/23)
	抗血小板薬 (単剤)	0 (0/26)	0 (0/15)
	ヘパリン	4.8 (1/21)	10.0 (1/10)
	ヘパリン (単剤)	0 (0/5)	0 (0/6)
	VKA	0 (0/13)	0 (0/5)
	VKA (単剤)	—	—
Fontan 手術から治験薬 初回投与までの期間	2 種類以上	5.3 (1/19)	12.5 (1/8)
	7 日以下	0 (0/17)	11.1 (1/9)
	7 日超	2.1 (1/47)	8.0 (2/25)
	14 日以下	0 (0/24)	21.4 (3/14)
	14 日超	2.5 (1/40)	0 (0/20)

発現割合% (発現例数/解析対象例数)

日本人集団ではいずれの投与群においても血栓性イベントの発現は認められず、少数例での結果の解釈には注意が必要であるものの、全体集団と大きく異なる傾向を示唆する結果は認められなかった。

以上より、非日本人成人に本薬 10 mg 1 日 1 回投与時と同程度の曝露量が得られるように体重で調整した用法・用量で本薬を投与することにより、試験 18226 の全体集団で良好な成績が得られたこと、日本人集団においても検討された範囲で明らかに全体集団と異なる傾向は示されていないこと、日本人集団で本薬の有効性に明らかな影響を及ぼす患者背景は特定されていないこと (「7.R.1.2 国際共同治験に基づき日本人の有効性及び安全性を評価することの妥当性について」の項参照) 等から、日本人小児においても本薬の有効性が期待できる。

機構は、以下のように考える。試験 18226 のパート B において、有効性の主要評価項目とされた血栓性イベントの発現割合が本薬群で ASA 群と比較して低かったこと等から、本薬の ASA を下回らない有効性が示唆されている。試験 18226 に組み入れられた日本人患者数が極めて少数であり血栓性イベントの発現は認められなかったことから、全体集団の成績と日本人集団の成績の一貫性を評価することには限界があるが、日本人における有効性を否定する結果とまではいえないこと、本薬の有効性に明らかな影響を及ぼす内因性及び外因性民族的要因の差異は示唆されていないこと (「7.R.1.2 国際共同治験に

基づき日本人の有効性及び安全性を評価することの妥当性について」の項参照）も踏まえ、日本人集団においても全体集団と同様に本薬の有効性は期待できると判断する。

7.R.3 安全性について

機構は、試験 18226 での有害事象の発現状況及び以下の検討結果より、「7.R.2 有効性について」の項で認められた本薬の有効性を踏まえると、小児の Fontan 手術後患者における本薬の安全性は臨床的に許容可能と判断する。

7.R.3.1 出血について

申請者は、本薬の出血リスクについて、以下のように説明した。試験 18226 において、安全性の主要評価項目とした「重大な出血事象」はパート B の本薬群で 1 例（鼻出血（日本人））に認められ、パート A 及びパート B の ASA 群では認められなかった。「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、パート B の本薬群で 6.3%（4/64 例：下部消化管出血 2 例、歯肉出血、皮膚出血（日本人）各 1 例）、ASA 群で 8.8%（3/34 例：血種・結膜下出血、下部消化管出血、皮膚出血各 1 例）、パート A で 8.3%（1/12 例：皮膚出血）であった。「軽微な出血事象」の発現割合はパート B の本薬群で 32.8%（21/64 例）、ASA 群で 35.3%（12/34 例）と同程度であり、パート A では 25.0%（3/12 例）であった。パート B の日本人集団における「軽微な出血事象」の発現割合は、本薬群で 87.5%（7/8 例）、ASA 群で 100%（1/1 例）であったものの、日本人症例数は 9 例と少ないことから、結果の解釈には限界がある。

年齢（5 歳未満、5 歳以上）、Fontan 手術から治験薬初回投与までの期間（7 日以下、7 日超、14 日以下、14 日超）、治験薬初回投与時の抗血栓薬の前治療別の出血事象の発現割合は表 15 及び表 16 のとおりであり、いずれの背景因子についても、出血事象の発現に臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性は低いと考える。

表 15 背景因子別の出血事象の発現割合（試験 18226（パート B）、安全性解析対象集団）

年齢	5 歳未満		5 歳以上	
	本薬群 (40 例)	ASA 群 (22 例)	本薬群 (24 例)	ASA 群 (12 例)
全出血事象	40.0 (16)	50.0 (11)	29.2 (7)	25.0 (3)
重大な出血事象	2.5 (1)	0	0	0
重大ではないが臨床的に問題となる出血事象	0	9.1 (2)	16.7 (4)	8.3 (1)
軽微な出血事象	40.0 (16)	45.5 (10)	20.8 (5)	16.7 (2)
Fontan 手術から治験薬初回投与までの期間	7 日以下		7 日超	
	本薬群 (17 例)	ASA 群 (9 例)	本薬群 (47 例)	ASA 群 (25 例)
全出血事象	52.9 (9)	66.7 (6)	29.8 (14)	32.0 (8)
重大な出血事象	0	0	2.1 (1)	0
重大ではないが臨床的に問題となる出血事象	0	22.2 (2)	8.5 (4)	4.0 (1)
軽微な出血事象	52.9 (9)	55.6 (5)	25.5 (12)	28.0 (7)
Fontan 手術から治験薬初回投与までの期間	14 日以下		14 日超	
	本薬群 (24 例)	ASA 群 (14 例)	本薬群 (40 例)	ASA 群 (20 例)
全出血事象	41.7 (10)	64.3 (9)	32.5 (13)	25.0 (5)
重大な出血事象	0	0	2.5 (1)	0
重大ではないが臨床的に問題となる出血事象	0	21.4 (3)	10.0 (4)	0
軽微な出血事象	41.7 (10)	50.0 (7)	27.5 (11)	25.0 (5)
治験薬初回投与時の抗血栓薬の前治療	あり		なし	
	本薬群 (50 例)	ASA 群 (29 例)	本薬群 (14 例)	ASA 群 (5 例)
全出血事象	38.0 (19)	41.4 (12)	28.6 (4)	40.0 (2)
重大な出血事象	2.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重大ではないが臨床的に問題となる出血事象	8.0 (4)	10.3 (3)	0 (0)	0 (0)
軽微な出血事象	34.0 (17)	34.5 (10)	28.6 (4)	40.0 (2)

発現割合%（発現例数）

表 16 抗血栓薬の前治療別の出血事象の発現割合（試験 18226（パート B）、安全性解析対象集団）

治験薬初回投与時の抗血栓薬の前治療	抗血小板薬		ヘパリン		VKA		2 種類以上	
	本薬群 (44 例)	ASA 群 (23 例)	本薬群 (21 例)	ASA 群 (10 例)	本薬群 (13 例)	ASA 群 (5 例)	本薬群 (19 例)	ASA 群 (8 例)
全出血事象	38.6 (17)	39.1 (9)	57.1 (12)	60.0 (6)	61.5 (8)	60.0 (3)	63.2 (12)	62.5 (5)
重大な出血事象	2.3 (1)	0 (0)	4.8 (1)	0 (0)	7.7 (1)	0 (0)	5.3 (1)	0 (0)
重大ではないが臨床的に問題となる出血事象	9.1 (4)	8.7 (2)	4.8 (1)	20.0 (2)	15.4 (2)	0 (0)	10.5 (2)	12.5 (1)
軽微な出血事象	34.1 (15)	34.8 (8)	57.1 (12)	50.0 (5)	53.8 (7)	60.0 (3)	57.9 (11)	62.5 (5)

発現割合%（発現例数）

機構は、以下のように考える。出血は本薬の主要な薬理作用に関連するリスクであり、試験 18226 において「重大な出血事象」と判断される鼻出血が本薬群の 1 例に認められた。当該症例は 1 歳の日本人で、出血性ショックをきたして入院となり、貧血に対する輸血が行われるとともに治験薬の投与を中止した。鼻出血は圧迫止血が可能であり、出血性ショックからも離脱して入院から 2 日後には退院しており、適切な監視と処置により管理が可能であったと判断する。

試験 18226 では出血事象の発現割合は投与群間で同程度であったが、試験の検討症例数は限られていること、及び小児の VTE 患者を対象とした試験 14372 では標準治療群と比較して本薬群で出血事象の発現割合が高かったこと（「イグザレルト錠 15 mg、同錠 10 mg 他」審査報告書（令和 2 年 11 月 16 日付け）参照）に留意する必要がある。さらに、試験 18226 における日本人患者での検討は極めて限られていること、及び本薬投与時にモニタリングすべき抗凝固作用に関する臨床検査項目は確立していないことも踏まえ、製造販売後に小児の Fontan 手術後患者における出血の発現状況については適切に情報提供し、本薬を使用する際は出血の発現に十分に注意するよう注意喚起する必要がある。なお、添付文書

において、小児の抗凝固療法に関して十分な知識及び経験を有している医師が患者ごとに出血リスクを評価し、本薬の適用の可否及び投与継続の可否を慎重に判断する旨を注意喚起するとの申請者の対応は妥当と判断する。

7.R.3.2 出血以外の有害事象について

申請者は、以下のように説明した。試験 18226 では特に注目すべき有害事象として、重症度が高度の血小板減少症²²⁾、重症度が高度の好中球減少症²³⁾、汎血球減少症・再生不良性貧血²⁴⁾、重症度が高度の過敏症反応の疑い²⁵⁾、皮膚反応²⁶⁾、重症度が高度の肝損傷の疑い²⁷⁾及び肝機能検査値異常（ALT 及び総ビリルビンが ULN の 5 倍又は 2 倍を超える）の発現状況を確認し、いずれの事象も認められなかった。

また、胸水が試験 18226 のパート A で 25.0% (3/12 例)、パート B の本薬群及び ASA 群でそれぞれ 18.8% (12/64 例) 及び 5.9% (2/34 例) に認められたが、胸水は Fontan 手術後に予測される事象であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。また、出血性の胸水は認められなかった。

製造販売後の安全性情報について、本薬が小児の適応で承認されている国で、2021 年 1 月 12 日から 9 月 15 日までに 18 歳未満の症例 11 例で副作用等が報告された。重篤な副作用は 2 例であり、いずれも本薬との因果関係を示す情報はない。また、2021 年 9 月 16 日から 約20カ月間* に、18 歳未満の症例で副作用等が国内では 13 例、外国では 172 例報告された。重篤な副作用は外国においてのみ 65 例で報告され、1 歳男性において死亡が 1 例（各種物質毒性）に報告されたが、症例経過の詳細は不明である。なお、Fontan 手術後の症例に生じた副作用は外国で 2 例報告され、いずれも非重篤で 1 例は適応外使用、1 例は詳細不明の副作用であった。

本薬が小児の適応で承認されていない国（副作用の報告時点）で、18 歳未満の症例 402 例で副作用等が報告された。重篤と判断された 141 例のうち、51 例では 1 件以上の血栓塞栓症事象²⁸⁾、46 例では 1 件以上の出血事象²⁹⁾が認められた。死亡が 3 例（各種物質毒性、肺低形成、無酸素症・早産各 1 例）に報告された。1 例目は、1 歳女性における致死的な自殺企図、2 例目は母親が妊娠中に本薬を服用していた子の致命的な先天異常、3 例目は 母の母親が妊娠中に本薬を服用していた子の早産及び無酸素症による死亡であり、いずれも本薬との因果関係に関する情報は提供されていない。

以上より、本薬の製造販売後に 18 歳未満の症例で臨床的に重要な新たなリスクは特定されていない。

機構は、以下のように考える。胸水は、Fontan 循環の高い中心静脈圧に起因する体静脈のうっ血や人工心肺で惹起された全身性炎症反応症候群によって発現する術後合併症の一つである（日本小児循環器学会雑誌 2019; 35: 3-8）。試験 18226 のパート B では、胸水の発現割合が本薬群で ASA 群と比較して高かったが、出血性と報告された胸水はなく、いずれの事象も治験薬との因果関係が否定されている。加えて、その他の事象についても、試験 18226 及び製造販売後に小児で臨床的に重要な新たなリスクは

22) 血小板数 $50 \times 10^9/L$ 未満

23) 白血球数 $500/\mu L$ 未満

24) MedDRA SMQ 「無顆粒球症」、「造血障害による白血球減少症」、「造血障害による 2 種以上の血球減少症」

25) MedDRA SMQ 「アナフィラキシー反応」

26) MedDRA SMQ 「重症皮膚副作用」及び MedDRA PT 「水疱性出血性皮膚症」

27) MedDRA SMQ 「薬剤に起因する肝障害」及び「肝臓に関連する凝固および出血障害」に該当する事象がいずれも発現した場合

28) MedDRA SMQ 「塞栓及び血栓イベント、動脈、静脈、動脈と静脈の種類不明及び動脈と静脈の混合（狭義）」

29) MedDRA SMQ 「出血（広義）」

特定されていないことから、現時点では小児の Fontan 手術後患者で追加の注意喚起を要する新たな安全性の懸念は認められていないと判断する。

7.R.3.3 肝機能障害患者への投与について

機構は、Fontan 手術後患者では、Fontan 循環の生理学的特徴である高い中心静脈圧が維持されることによるうっ血肝に起因する Fontan 術後肝合併症（FALD）が認められ、近年小児での症例報告もあることから（日本成人先天性心疾患学会雑誌 2016; 5: 12-6）、FALD を合併する Fontan 手術後患者における本薬の投与可否及び注意喚起の妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内の診療ガイドラインには、「肝硬変の合併率は Fontan 術後 10 年、20 年および 30 年後にそれぞれ 1%、6%、43%とされ、診断後の 1 年および 5 年生存率はそれぞれ 57%、35%と不良である。肝癌の合併率は術後 20 年、30 年で 1.6%と 5.7%であり、特に術後 30 年以降に急増する。」との記載がある（先天性心疾患術後遠隔期ガイドライン）。FALD について現時点で明確な診断基準はなく、線維化マーカーを含む血液学的検査及び超音波検査等の画像診断等を考慮して総合的に判断されているのが実情と考える。国内の診療ガイドラインには、肝臓うっ血を反映してビリルビンや γ -GTP が上昇することが多いが、肝酵素値の上昇は少ない旨、終末期にはアルブミン等の合成能の指標が低下する旨、並びに血液学的所見からの肝線維化の重症度判定は困難だが、肝硬変が進行した場合には、血清アルブミン値の低下、ビリルビン上昇及びコリンエステラーゼの低下がみられ、ヒアルロン酸や IV 型コラーゲン値が上昇する旨の記載があり（先天性心疾患術後遠隔期ガイドライン、成人先天性心疾患診療ガイドライン）、非侵襲的な線維化推定法は確立していない。また、重症度の評価には Child-Pugh スコアや MELD-XI スコアが便宜的に適用されていると考えられる（先天性心疾患術後遠隔期ガイドライン）。

Fontan 手術後の患者における肝合併症の発現状況等は以上のとおりであるものの、肝硬変及び肝癌の合併率は Fontan 手術後遠隔期に高いことを踏まえると、肝硬変又は肝癌を合併する小児患者は多くないと想定される。また、Fontan 手術及び術後の管理には、専門的な知識及び経験を有する専門医が従事していることから、FALD 発症に対するモニタリングの必要性、肝酵素が FALD を反映しないこと、重症度評価において Child-Pugh スコアを慎重に適用すること等については、十分に認識されているものと考ええる。本薬の添付文書では、凝固障害を伴う肝疾患の患者及び中等度以上の肝障害（Child-Pugh 分類 B 又は C に相当）のある患者に対する投与は禁忌とされていることから、専門医による適切なモニタリング及び総合的な診断のもと、肝予備能が Child-Pugh 分類 B 又は C に相当すると判断されるような FALD 合併例は、本薬の投与対象から除外される、又は本薬の投与が中止されるものと考ええる。以上より、本薬の添付文書において、Fontan 手術後患者における FALD を含む肝機能障害に係る新たな注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。Fontan 手術後患者で認められる FALD では、肝類洞の拡張による機械的刺激、血栓形成、虚血による肝細胞への酸素供給の低下により肝類洞の線維化がみられ、さらに門脈域の線維化が加わることで肝硬変に進展すると考えられている（日本小児循環器学会雑誌 2013; 29: 162-70）。凝固障害を伴う肝疾患の患者及び中等度以上の肝障害のある患者に対する本薬の投与は禁忌とされており、本薬投与開始後に FALD を発症又は増悪し、肝予備能が Child-Pugh 分類 B 又は C 相当となった患者では適切に投与が中止されるものと考えられることから、本適応症の追加にあたり添付文書において新たな注意喚起は不要と判断する。一方で、FALD の基本的な病態は炎症を伴わない肝線維化で

あるため、AST、ALT 等の一般的な肝機能検査では異常がみられないことが多い（日本小児循環器学会雑誌 2013; 29: 162-70）。Fontan 手術後患者の管理のうち肝線維化や重症度の評価については消化器専門医に委ねられている場合があることを踏まえ、本薬を処方する小児循環器医に対しても、情報提供資料等を用いて、Fontan 手術後の患者では FALD の発症リスクがあること、FALD の重症度を適切に評価した上で本薬の投与継続の可否を判断すること等を情報提供することが適切と考える。

7.R.4 効能・効果について

機構は、初回の Fontan 手術後の機能的単心室症の小児患者を対象とした試験 18226 において、本薬の有効性及び安全性が認められたことを踏まえ（「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」の項参照）、申請時効能・効果を整備した上で、本申請に係る効能・効果を以下のとおりとすることが適切であると判断した（年齢については、「7.R.5 用法・用量について」の項参照）。

【効能・効果】（本申請に係る効能・効果の抜粋、下線部は申請時からの追記箇所、取消線は申請時からの削除箇所）

イグザレルト錠 10 mg、同細粒分包 10 mg、同 OD 錠 10 mg

小児

- ・ Fontan 手術施行後の先天性心疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制

イグザレルトドライシロップ小児用 51.7 mg、同ドライシロップ小児用 103.4 mg

- ・ Fontan 手術施行後の先天性心疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制

イグザレルト錠 2.5 mg

小児

- ・ Fontan 手術施行後の先天性心疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制

7.R.5 用法・用量について

申請者は、試験 18226 で対象とされなかった体重 30 kg 以上又は 9 歳以上の小児の Fontan 手術後患者における本薬の必要性及び用法・用量について、以下のように説明した。試験 18226 では、Fontan 手術の一般的な実施年齢及び Fontan 手術後の血栓形成リスクは術後 6 カ月以内で最も高く、術後 1 年以内が発症のピークとされていること（JPediatr 2012; 161: 513-9）を踏まえ、血栓リスクに関して均質な患者集団を組み入れるために 2 歳以上 9 歳未満の患者を対象とした。一方で、Fontan 手術後の血栓性イベント発現の第二のピークが Fontan 手術後 10 年以降にあるとの報告もあり（Ann Thorac Surg 2002; 74: 556-62）、実臨床では長期にわたる血栓予防を必要とする患者が存在する。また、1990 年以前の標準的な術式であった APC 法等による初回の Fontan 手術後の遠隔期に、著明な右房拡張をきたし、Fontan 循環の破綻や心房内血栓、頻拍性不整脈合併を認める患者（成人先天性心疾患診療ガイドライン）では、右房壁切除と、両方向性グレン手術及び TCPC 法による conversion 手術が実施されることがあり（J Thorac Cardiovasc Surg 2001; 122: 863-71）、Fontan 循環に伴う血栓形成傾向に対して抗血栓療法が行われていると考える。

体重 30 kg 以上又は 9 歳以上の小児の Fontan 手術後患者は試験 18226 で対象とされず、当該患者集団における薬物動態、有効性及び安全性のデータは得られていないものの、肝機能障害がない患者につい

ては、シミュレーションに基づき目標とする曝露量が得られる用法・用量が設定可能と考える（「6.R.2 体重 30 kg 以上の小児の Fontan 手術後患者における用法・用量について」の項参照）。また、小児の VTE 患者に対する開発時に、血栓の病態生理及び本薬の血漿中濃度と薬力学的反応は成人と小児で類似していること、生後 0 カ月～18 歳未満の小児の VTE 患者において成人と同程度の曝露量を達成する用法・用量で期待する有効性及び安全性が得られること、また年齢層により有効性及び安全性に大きな違いは認められないことが示されていること等から、体重 30 kg 以上又は 9 歳以上の小児の Fontan 手術後患者においても、目標とする曝露量を達成することで試験 18226 で示された有効性及び安全性が期待できると考える。

以上より、当該体重又は年齢区分の小児の Fontan 手術後患者について、曝露量のシミュレーションに基づく用法・用量を設定することは可能と考える。添付文書では、2 歳未満及び 9 歳以上の小児を対象とした臨床試験は実施していないこと等を適切に情報提供することとする。

また、成人期の Fontan 手術後患者に対する本薬の投与については、以下のとおり考える。Fontan 手術後患者が周術期を乗り越えた後の 10 年生存率は概ね 80%を超え（Circulation 2008; 117: 85-92、Ann Thorac Surg 2011; 92: 1457-67）、試験 18226 と同年代で Fontan 手術を受けた患者の多くが成人期まで生存することが推察される。成人期の Fontan 手術後患者では、慢性的な腹部臓器の静脈うっ血から肝機能、腎機能及び腸管機能への悪影響が懸念され、房室弁機能異常を含む心機能異常や不整脈を含む心血管障害、肺血栓、脳梗塞や喀血を含む止血線溶系異常等の管理困難な合併症が存在しており、国内の診療ガイドラインでは、不整脈の既往、血行動態不良、血栓症の既往等がある場合や、感染、不整脈発生、外傷や手術等の血栓形成リスクが高い場合には抗血栓療法の実施が推奨されている（成人先天性心疾患診療ガイドライン、先天性心疾患術後遠隔期ガイドライン）。本薬について、成人期の Fontan 手術後患者に対しても利用可能な抗凝固薬として医療現場に提供することを求められる可能性はあるが、上記のとおり、成人期の Fontan 手術後患者では、多くが肝機能障害等の合併症を有し、病態が多様であることから、本薬の推奨用法・用量を PK のシミュレーションのみによって設定することには限界がある。したがって、成人の Fontan 手術後患者への本薬の投与は推奨できず、小児期に Fontan 手術を実施して成人となり、医師が抗血栓療法の継続が必要であると判断する場合には、ワルファリン等に切り替えることが適切と考える。なお、現時点で、成人の Fontan 手術後患者を対象とした本薬の開発予定はない。

機構は、以下のように考える。試験 18226 に体重 30 kg 以上又は 9 歳以上の小児の Fontan 手術後患者は組み入れられなかったものの、試験 18226 で目標とする本薬の曝露量において Fontan 手術後患者における有効性及び安全性が確認されていること、より広い年齢及び体重を対象とした小児の VTE 患者において成人と同程度の曝露量を達成することにより期待する有効性及び安全性が得られることが示されていること等を踏まえ、体重 30 kg 以上又は 9 歳以上の小児の Fontan 手術後患者に対しても、肝機能障害がない場合には、試験 18226 の対象患者と同様に、Fontan-PBPK モデル及び VTE-PPK モデルを用いた曝露量のシミュレーションに基づき用法・用量を設定することは妥当と判断する。

年齢によらず、術後の遠隔期には Fontan 循環に起因する肝機能障害や腎機能障害を発現する場合があるが、術後の経過年数が比較的短期である小児期にそれらの臓器障害を呈する患者の割合は低く、その程度も比較的軽度であると考えられる。したがって、添付文書で、本薬投与中は肝機能や合併症等の患者の状態を十分に観察し、継続投与の可否を慎重に判断する旨を注意喚起した上で、体重 30 kg 以上又は 9 歳以上の小児の Fontan 手術後患者を本薬の投与対象に含めることは可能と考える。ただし、試験 18226 には Fontan 手術完了後 4 カ月以内の患者のみが組み入れられ、また、9 歳以上の小児の Fontan 手

術後患者に対する本薬の投与経験はないことから、製造販売後には、Fontan 手術後の遠隔期の患者への投与時の安全性等について情報収集することが適切と考える。

一方、成人の Fontan 手術後患者については、小児と比べてより合併症等を呈する患者の割合が高く、臓器障害等も進行していると考えられることから、当該患者集団での曝露量を推定すること及び本薬投与時の有効性等を推測することは困難と考える。なお、Fontan 手術後患者は心臓移植を受けない限り Fontan 循環を維持することとなるため、生涯を通じて血栓塞栓性イベントのリスクが継続しており、小児期に本薬を投与されていた患者が成人期に到達しても継続した管理が行われることが望ましいと考えられること、また、成人期に達してから TCPC 法による conversion 手術を実施された患者等、成年後に Fontan 循環に伴う血栓形成傾向に対して血栓予防が必要となる患者も存在することを踏まえると、今後成人の Fontan 手術後患者での適切な用法・用量についても検討することが望ましい。

以上に加え、「6.R.1 試験 18226 の検討用法・用量について」での議論、2 歳未満の小児の Fontan 手術後患者に対する本薬の投与は推奨できないとの申請者の説明（「6.R.3 2 歳未満の Fontan 手術後患者に対する投与について」の項参照）を踏まえ、用法・用量は以下のとおりとすることが適切と考える。

【用法・用量】（本申請に係る用法・用量の抜粋、下線部は申請時からの追記箇所、取消線は申請時からの削除箇所）

イグザレルト錠 10 mg、同細粒分包 10 mg、同 OD 錠 10 mg

・Fontan 手術施行後の先天性心疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制

通常、体重 50 kg 以上の小児にはリバーロキサバンとして 10 mg を 1 日 1 回経口投与する。

イグザレルトドライシロップ小児用 51.7 mg、同ドライシロップ小児用 103.4 mg

・Fontan 手術施行後の先天性心疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制

通常、2 歳以上の小児には、体重に応じて体重 7 kg 以上 30 kg 未満の小児には下記の用量を 1 回量とし、1 日 2 回又は 1 日 1 回経口投与する。体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児にはリバーロキサバンとして 7.5 mg を、体重 50 kg 以上の小児には 10 mg を 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。

表 2 「Fontan 手術施行後の先天性心疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制」に関する投与量表

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

イグザレト錠 2.5 mg

- ・ Fontan 手術施行後の先天性心疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制

通常、体重 20 kg 以上 30 kg 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 30 kg 以上 50 kg 未満の小児には 7.5 mg を 1 日 1 回経口投与する。

なお、本薬 10 mg 錠の単回経口投与時には食事の影響は認められなかったこと（試験 11937、「イグザレト錠 10 mg、同錠 15 mg」審査報告書（平成 23 年 11 月 18 日）参照）、本薬 10 mg 錠と、細粒分包 10 mg、OD 錠 10 mg、ドライシロップ、2.5 mg 錠の BE がそれぞれ示されていること、食事の規定をせずに実施した 18226 試験において本薬の有効性及び安全性が認められたことから、本適応に用いる各製剤の用法・用量における食事の規定を設ける必要はないと判断した。

以上の機構の判断については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6 臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。小児の先天性心疾患の約 7.7～10%で機能的単心室症となる様々な形態学的変化が認められ（Front Pediatr 2014; 2: 62、Progress in Pediatric Cardiology 2002; 16: 31-8 等）、Fontan 手術は機能的単心室症に対する機能的修復術である（Circulation 2008; 117: 13-5）。Fontan 循環の患者では、血栓塞栓性イベントの発症リスクが高まっており、抗血小板薬又は抗凝固薬のいずれかによる血栓予防が必要とされている（Circulation 2019; 140: e234-84）。本邦では、国内の診療ガイドラインにおいて、Fontan 手術後患者全例に対する ASA 投与（推奨クラス II a、エビデンスレベル B）及びワルファリン投与（推奨クラス II b、エビデンスレベル B）、血栓症の危険因子を有する Fontan 手術後患者に対するワルファリン投与（推奨クラス II a、エビデンスレベル B）が推奨されている（先天性心疾患並びに小児期心疾患ガイドライン）。国内外で Fontan 手術後患者に投与する抗血栓薬としての ASA 又はワルファリンの優劣について結論は出ておらず、本邦の医療現場では、個々の患者の状態に応じて医師が薬剤を選択しているものとする。一方で、ASA については、Fontan 手術後患者における適応を有さず、また、ASA を投与しても血小板凝集を十分に阻害できない ASA 抵抗性の患者の存在が指摘されていること（BMJ 2008; 336: 195-8、Int J Cardiol 2015; 181: 19-26 等）、ワルファリンについては、治療域が狭く、薬物相互作用や食事の影響を受け、頻回の採血による PT-INR のモニタリングを必要とすることから、これらの薬剤とは異なる治療選択肢が必要である。

試験 18226 において、対照薬とされた抗血小板薬である ASA と比較して本薬のベネフィットリスクプロファイルが良好である可能性が示された。抗凝固薬であるワルファリンと本薬の有効性及び安全性を直接比較した臨床試験成績は得られていないが、以下の点を踏まえると、本薬のベネフィットリスクプロファイルはワルファリンよりも良好であることが期待される。

- ・ 小児の Fontan 手術後患者を対象にワルファリンと ASA を比較した海外無作為化比較試験において、血栓性イベントの発現割合がワルファリン群で 24%（13/54 例）、ASA 群で 21%（12/57 例）と同程度であったこと（J Am Coll Cardiol 2011; 58: 645-51）
- ・ その副次解析の結果、ワルファリン群の PT-INR コントロール不良例の血栓性イベントの発現のリスクは ASA 群に比べ高かったこと（ASA 群に対するハザード比 [95%CI] : 3.53 [1.35, 9.20]）（J Am Coll Cardiol 2013; 61: 346-53）
- ・ ワルファリン群の重大でない出血事象の発現割合（33%（18/54 例））は、ASA 群（14%（8/57 例））と比べて高かったこと（J Am Coll Cardiol 2011; 58: 645-51）

また、Fontan 手術の術後管理について、止血が確認できた時点でヘパリンの持続点滴を開始し、経口投与が可能となった段階で経口の抗血小板療法又は抗凝固療法に移行する場合がある（日本小児循環器学会雑誌 2019; 35: 3-8）。試験 18226 において、Fontan 手術後にヘパリン又は低分子量ヘパリンの投与を受けている患者も対象に含めて本薬と ASA の有効性及び安全性を比較検討しており、本薬は、小児の Fontan 手術後患者への経口投与が可能となった時点で使用される経口抗血栓薬の選択肢の一つとなる。なお、国内の診療ガイドラインにおいて、Fontan 手術後の抗凝固薬と抗血小板薬の併用については記載されていないが、試験 18226 において抗血栓薬の前治療として複数の抗血栓薬を使用している例が多く認められたこと等を踏まえると、実臨床で本薬がヘパリンや ASA と併用される可能性は否定できない。これらの薬剤と本薬を併用した場合に出血の危険性が増大するおそれがあることについては、既承認の適応症において添付文書で既に注意喚起を行っており、追加の注意喚起は不要と考える。

以上より、本薬は Fontan 手術後患者における抗血栓療法としての新たな治療選択肢となると考える。

機構は、以下のように考える。Fontan 循環の患者では、血栓塞栓性イベントの発症リスクが高まっており、抗血小板薬又は抗凝固薬による血栓予防が必要とされている（Circulation 2019; 140: e234-84）。Fontan 手術の適応となる先天性心疾患は多様であり、それぞれの血行動態や合併疾患に応じた治療方針が選択される一方で、Fontan 手術後の血栓予防は国内外の診療ガイドラインにおいて一貫して推奨されている。現在の国内の診療ガイドラインでは、Fontan 手術後患者全例に対する ASA 投与及びワルファリン投与、血栓症の危険因子を有する Fontan 手術後患者に対するワルファリン投与がそれぞれ推奨されているが、本邦の医療実態としては、ASA とワルファリンを併用している施設が多いことが推察される（「7.R.1.1 試験 18226 のデザインについて」の項参照）。抗凝固薬である本薬の対照薬としては、国内で小児適応を有する抗凝固薬であるワルファリンを用いることがより適切であったと考えるが、本薬とワルファリンを直接比較した試験成績はなく、現時点では血栓・塞栓形成の抑制効果に関してワルファリンと比較した本薬の臨床的位置付けは不明である。一方で、Fontan 手術後患者を対象とした試験 18226 において、標準治療の一つと考えられる ASA を下回らない本薬の有効性が示唆され、許容可能な安全性が確認されたことから（「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」の項参照）、本薬を、Fontan 手術後患者における抗血栓療法に用いる治療選択肢の一つとして医療現場に提供する意義は認められる。なお、得られた試験成績等から、ASA 及びワルファリンと比較して本薬が良好なベネフィットリスクプロファイルを有するとまでは判断できない。Fontan 手術後患者における抗血栓薬の使い分けや ASA との併用を含む本薬の使用法については、今後医療現場での使用実績に応じて明確になっていくものとする。本薬と抗血小板薬との併用時の情報については、製造販売後調査で情報収集することが適切と判断する。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。医薬品リスク管理計画（案）に設定されている本薬の安全性検討事項の中で、小児の Fontan 手術後患者への本薬の投与に際して特に検討すべき懸念事項は「出血」であり、使用実態下での本薬投与時の出血の発現状況等の確認を目的とした使用成績調査（観察期間：6 カ月以上最長 2 年、目標症例数：50 例（安全性解析対象症例として））を実施する。目標症例数 50 例において統計学的な検討を行うことは困難であるものの、試験 18226 での出血事象の発現状況を踏まえると少なくとも 12 例で全出血が発現すると想定されることから、出血の発現に影響を与えるリスク因子を探索的に検討する。また、当該使用成績調査において、本

薬と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、長期投与時の安全性についても可能な範囲で収集・評価する。なお、製造販売後に血栓性イベントの発現状況についても情報収集する予定である。

機構は、以下のように考える。製造販売後調査では、提示された内容に加え、本薬投与前に他の経口抗凝固薬投与を受けていた患者、及び Fontan 手術後の遠隔期の患者における安全性についても情報収集する必要がある。製造販売後調査の詳細については、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成 24 年 4 月 11 日付け薬食安発 0411 第 1 号、薬食審査発 0411 第 2 号）に基づき、安全性検討事項の特定及びリスク分類の妥当性、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の妥当性も含め、専門協議で議論した上で最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の Fontan 手術施行患者における血栓・塞栓形成の抑制に関する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は FXa 阻害薬であり、Fontan 手術施行患者における抗血栓療法の治療選択肢の一つとして臨床的意義があると考ええる。また機構は、用法・用量及び製造販売後の検討事項については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 5 年 10 月 11 日

申請品目

- [販 売 名] ①イグザレルト錠 10 mg、②同細粒分包 10 mg、③同 OD 錠 10 mg、④同ドライシロップ小児用 51.7 mg、⑤同ドライシロップ小児用 103.4 mg、⑥同錠 2.5 mg
- [一 般 名] リバーロキサバン
- [申 請 者] バイエル薬品株式会社
- [申請年月日] ①～⑤令和 4 年 12 月 14 日
⑥令和 5 年 7 月 13 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 有効性及び臨床的位置付けについて

審査報告 (1) 「7.R.2 有効性について」の項における検討を踏まえ、本薬を Fontan 手術後における抗血栓療法の治療選択肢の一つとして医療現場に提供する意義はあるとの機構の判断は、専門委員に支持された。

また、専門委員より、以下の意見が出された。

- ・ 本適応症における本薬の臨床的位置付けについて、本薬が抗凝固薬であるワルファリンの代替となりうるかが重要であることから、試験 18226 のパート B ではワルファリンを対照薬とすることがより適切であった。
- ・ 本薬とワルファリンの有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことを適切に情報提供することが望ましい。

機構は、本薬とワルファリンの有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていない旨を情報提供するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

1.2 効能・効果について

効能・効果を「Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制」とすることが妥当とする機構の判断は、専門委員に支持された。

1.3 肝機能障害患者への投与について

凝固障害を伴う肝疾患の患者及び中等度以上の肝障害のある患者に対する本薬の投与は禁忌とされており、添付文書における新たな注意喚起は不要であるものの、本薬投与開始後に FALD の発症又は増悪及び重症度等を適切に評価した上で本薬の投与継続の可否を判断すること等を情報提供することが適切との機構の判断は、専門委員に支持された。

1.4 用法・用量について

審査報告 (1) 「6.R 機構における審査の概略」及び「7.R.5 用法・用量について」の項における検討を踏まえ、用法・用量を以下のとおりとすることが妥当との機構の判断は、専門委員に支持された。

[用法及び用量] (本申請に係る用法・用量の抜粋)

①～③

- ・ Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制

通常、体重 50 kg 以上の小児にはリバーロキサバンとして 10 mg を 1 日 1 回経口投与する。

④、⑤

- ・ 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。

表 2 「Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制」に関する投与量表

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

⑥

- ・ Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制

通常、体重 20 kg 以上 30 kg 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 30 kg 以上 50 kg 未満の小児には 7.5 mg を 1 日 1 回経口投与する。

また、Fontan 手術後の遠隔期の患者への投与について、専門委員より、以下の意見が出された。

- ・ Fontan 循環に起因する臓器障害は進行性である旨を注意喚起する必要がある。
- ・ 特に小児期から本薬を投与継続している患者では、成人期移行後も本薬の継続投与が可能となることが望ましいが、現時点では、成人期における本薬の推奨用法・用量を PK のシミュレーションのみによって設定することは困難である点は理解可能である。

機構は、Fontan 手術後患者では Fontan 循環に起因する多様かつ進行性の臓器障害を生じうる旨及び本薬投与中は患者の状態を十分に観察し継続投与の可否を慎重に判断する旨を注意喚起するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 17 に示す安全性検討事項を設定すること、表 18 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施すること、並びに表 19 に示す特定使用成績調査を実施することが適切との機構の判断は、専門委員に支持された。

表 17 医薬品リスク管理計画書（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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 ・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	・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 ・長期投与における安全性 ・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
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 18 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査（PAD） ・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）	・市販直後調査（PAD）による情報提供 ・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
有効性に関する調査・試験	
該当なし	

下線：本申請効能・効果に係る活動

表 19 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における長期投与時の安全性等の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	小児の Fontan 手術後患者
観察期間	6 カ月以上最長 2 年間
予定症例数	50 例（症例登録期間内に調査予定症例数に到達した場合でも症例登録を継続）
主な調査項目	患者背景（原疾患、Fontan 手術の概要等）、抗血栓療法、併用薬、臨床検査値、有害事象の発現状況等

2. 審査報告(1)の訂正事項

審査報告(1)の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告(1)の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
17	8	表 11 本薬群で3例以上に認められた有害事象 (治験薬投与期間 ^a 、 <u>FAS</u>)	表 11 本薬群で3例以上に認められた有害事象 (治験薬投与期間 ^a 、 <u>安全性解析対象集団</u>)
20	表 12	<u>心臓カテーテル法</u>	<u>心カテーテル検査</u>
20	表 12	<u>Norwood 手術</u>	<u>ノーウッド法</u>

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能・新用量医薬品に係る申請であることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は4年間と設定することが適切と判断する。

[効能又は効果]

①～③

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

④、⑤

- ・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

⑥

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

[用法及び用量]

①～③

- ・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

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10 mg 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15 mg を1日2回食後に経口投与し、その後は15 mg を1日1回食後に経口投与する。

小児

通常、体重 30 kg 以上の小児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。

・ Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制

通常、体重 50 kg 以上の小児にはリバーロキサバンとして 10 mg を 1 日 1 回経口投与する。

④、⑤

・ 静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制

通常、体重 2.6 kg 以上 12 kg 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 12 kg 以上 30 kg 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 30 kg 以上の小児には 15 mg 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。

表 1 「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」に関する投与量表

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

・ 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。

表 2 「Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制」に関する投与量表

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

⑥

- ・ 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 2.5 mg 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 20 kg 以上 30 kg 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 30 kg 以上 50 kg 未満の小児には 7.5 mg を 1 日 1 回経口投与する。

[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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACS	Acute coronary syndrome	急性冠症候群
ACCP	American College of Chest Physicians	米国胸部疾患学会
ACCP ガイドライン	Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (Chest 2012; 141: e737S-e801S)	—
AHA	American Heart Association	米国心臓協会
AHA statement	Prevention and Treatment of Thrombosis in Pediatric and Congenital Heart Disease (Circulation 2013; 128: 2622-703)	—
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APC	Atriopulmonary connection	右房-肺動脈の直接吻合
aPTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
ASA	Acetylsalicylic acid	アスピリン
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{24h,ss}	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24-hour at steady state	定常状態における 24 時間の血漿中濃度-時間曲線下面積
BE	Bioequivalence	生物学的同等性
BT シヤント	Blalock-Taussig shunt	—
CAD	Coronary artery disease	冠動脈疾患
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Total body clearance	全身クリアランス
CL/F	Apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
C _{max,ss}	Maximum plasma concentration at steady state	定常状態における最高血漿中濃度
C _{trough,ss}	Trough plasma concentration at steady state	定常状態における血漿中トラフ濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DKS 吻合	Damus-Kaye-Stansel procedure	—
DVT	Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症
EC	Extracardiac conduit	心外導管
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
F	Relative oral bioavailability	相対的バイオアベイラビリティ
FALD	Fontan-associated liver disease	Fontan 循環関連肝臓病
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FXa	Activated factor X	活性化血液凝固第 X 因子

γ -GTP	γ -Glutamyl Transpeptidase	γ -グルタミルトランスペプチダーゼ
k_a	Absorption rate constant	吸収速度定数
LC/MS/MS	Liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー-タンデム型質量分析法
LT	Lateral tunnel	側方トンネル
MedDRA SMQ	Medical Dictionary for Regulatory Activities Standardised MedDRA query	ICH 国際医薬用語集 MedDRA 標準検索式
NVAF	Non-valvular atrial fibrillation	非弁膜症性心房細動
OD	Orally disintegrating	口腔内崩壊
PAD	Peripheral arterial disease	末梢動脈疾患
PBPK	Physiologically-based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PE	Pulmonary embolism	肺血栓塞栓症
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	Prothrombin time	プロトロンビン時間
PT-INR	Prothrombin time-international normalized ratio	プロトロンビン時間の国際標準化比
Q	Intercompartmental clearance	コンパートメント間クリアランス
TCPC	Total cavo-pulmonary connection	大静脈肺動脈吻合
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
V	Volume of distribution	分布容積
V_c	Central volume of distribution	中心コンパートメントの分布容積
VKA	Vitamin K antagonist	ビタミン K 拮抗薬
V_p	Peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの分布容積
VTE	Venous thromboembolism	静脈血栓塞栓症
成人先天性心疾患診療ガイドライン	—	成人先天性心疾患診療ガイドライン (2017 年改訂版)
先天性心疾患並びに小児期心疾患ガイドライン	—	先天性心疾患並びに小児期心疾患の診断検査と薬物療法ガイドライン (2018 年改訂版)
先天性心疾患術後遠隔期ガイドライン	—	先天性心疾患術後遠隔期の管理・侵襲的治療に関するガイドライン (2022 年改訂版)
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本薬	—	リバーロキサバン