2.2 緒言

先天性心疾患（CHD）は、米国では年間約 4 万人（出生の約 1%）に発生し、乳児の疾患及び死亡に関連する先天異常では最も一般的なものである[1)]。国内でも、日本小児循環器学会によるデータベース調査（小児期発生心疾患実態調査 2020 集計結果報告書）によると、先天性心血管異常は年間約 1 万人に発生している[2)]。小児 CHD 患者の約 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、このような病態では一つの心室のみが体循環を維持している[3,4,5)]。

Fontan 手術は、2 歳以降の CHD 患者に対して実施される最も一般的な手術であり、機能的単心室症の小児に対する最後の姑息的修復術である[6)]。Fontan 手術により予後が改善し、手術後に成人期まで生存する患者数が増加している[4,7)]。

小児 CHD 患者の医学的管理は改善し続けているものの、Fontan 手術後の患者にとって、血栓性イベント発現のリスクは依然として重大な問題である[8)]。いくつかの試験では、Fontan 手術後の血栓性イベントの発現割合は 17%～33%と推定されており[9,10)]、Fontan 手術後の血栓塞栓症による死亡率は 25%～38%と報告されている[7,8)]。血栓性合併症のリスクは Fontan 手術後 6 ヵ月以内で最も高く、その後最初の 2.5 年にわたってリスクは低下するものの持続する[11,12)]。また、血栓性イベント発現の第二のピークは Fontan 手術後 10 年以降との報告[13)]や、血栓塞栓症による死亡の危険性は術後 15 年から急増し、抗血小板療法又は抗凝固療法が行われていない場合にそのリスクが高まるとの報告[14)]もある。Fontan 手術後の血栓性イベントは一度発現すると重大な結果を招くため、長期にわたる血栓予防が重要になると考えられる。

現在のところ、Fontan 手術後の予防的抗血栓療法における最適な種類又は投与期間に関してコンセンサスはなく、小児で推奨されている治療の多くは成人の血栓予防に通常用いられている抗血栓療法の小児への外挿に基づいている。

Fontan 手術後の患者における抗血栓療法には、国内外のガイドライン[15,16,17,18)]においてワルファリン及びアスピリン（以下、ASA）の使用が推奨されている。このうち、日本循環器学会等の「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）」[18)]では、Fontan 手術後の小児 CHD 患者における血栓予防を目的とした ASA 又はワルファリンの投与が推奨されている。

国内で、Fontan 術後の患者に限らず、小児の血栓塞栓症の治療及び予防に対して保険適用上使用可能な薬剤は、ワルファリンカリウムのみである。ただし、ワルファリンは、その治療域が狭く、薬物相互作用や食事の影響を受けることから頻回のモニタリングが必要とされ、有効性を得るための投与量にも個人差がある。特に小児では血液検査によるプロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）のモニタリングも容易でないため、服薬コンプライアンスの問題があることに加え、薬物及び食物との相互作用による制限は、患者とその保護者にとっては負担となる。また、実臨床では、ガイドライン[18)]の推奨に基づき、ワルファリンのみならず ASA も広く使用されていると考えられるが、ASA が承認されている小児適応は「川崎病（川崎病による心血管後遺症を含む）」のみである。

以上のことから、既存の治療薬の問題点を克服した簡便で、かつ確かな有効性と許容できる安全性を有する治療薬に対する医療ニーズは未だに高く、「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」に対する経口抗凝固薬の開発には意義があると考えられた。

選択的第Ⅹa 因子阻害作用を有する経口抗凝固薬であるリバーロキサバンについては、国内承認効能・効果である「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑

制」、「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」及び「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」も含め、様々な血栓塞栓性疾患の治療及び発症/再発抑制に対する効能・効果に関する開発が進められてきた。2021 年 1 月には小児における「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」（以下、小児 VTE-T）の効能・効果が承認され、体格に関して広範囲の小児患者に対して、体重別に細かく設定した用法・用量による正確な投与を可能としたイグザレルトドライシロップ小児用が医療現場に提供されている。

リバーロキサバンの小児 CHD に関する開発については、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。Fontan 手術後（術後 4 ヵ月以内）の単心室症を有する先天性心疾患患者（年齢 2～8 歳）を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（試験 18226、UNIVERSE 試験）におけるリバーロキサバンの検討用法・用量は、小児において、下肢整形外科大手術施行後の成人患者への 10mg 1 日 1 回投与（VTE 発症抑制におけるリバーロキサバンの確立された用法・用量）時と同程度の曝露量が得られるように設定された。試験 18226 は、体重で調整した用量のリバーロキサバンの 1 日 2 回投与（成人での 10mg 1 日 1 回投与に相当する曝露量）による薬物動態、薬力学及び忍容性が検討されたパート A、及び、パート A と同一の用法・用量のリバーロキサバンの投与による有効性及び安全性が標準治療の一つである ASA と比較されたパート B から構成された。

試験 18226 において、体重で調整した用法・用量のリバーロキサバンを 1 日 2 回投与された被験者での血栓性イベントの発現割合は、ASA（約 5mg/kg）を投与された被験者よりも数値的に低かった〔Part Bにおいて、リバーロキサバン群で1.6%（1/64例）、ASA群で8.8%（3/34例）〕。リバーロキサバンの忍容性は良好であった。安全性主要評価項目の「重大な出血」は、リバーロキサバン群の 1.6%（1/64 例）にのみ認められ、ASA 群ではみられなかった。「重大ではないが臨床的に問題となる出血」及び「軽微な出血」の発現割合は、ASA 群とリバーロキサバン群で同程度であった。また、試験 18226 における実際の小児の曝露量は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。

米国では、試験 18226 の成績に基づき、「Fontan 手術後の先天性心疾患の小児患者（2 歳以上）における血栓予防」に係る効能・効果について、2021 年 6 月に承認申請が行われ、同年 12 月に承認されている。日本人集団においても、試験 18226 で検討した用法・用量のリバーロキサバンについて、全体集団と同様に良好なベネフィットとリスクのバランスが期待できる結果が示されたことから、国内においても、「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」を効能・効果として、以下に示す申請区分による、効能・効果及び用法・用量を追加するための医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした（表 2.2- 1）。

表 2.2- 1 申請効能・効果及び用法・用量

申請区分	医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品		
一般名	リバーロキサバン（JAN）		
申請品目	イグザレルト錠 10mg、イグザレルト細粒分包 10mg、イグザレルト OD 錠 10mg	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	イグザレルト錠 2.5mg
効能又は効果[a]	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	○ 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	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

用法及び用量[a]	＜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 10mg1 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 50kg 以上の小児にはリバーロキサバンとして 10mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。	＜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。[b] ＜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 7kg 以上 30kg 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 30kg 以上 50kg 未満の小児にはリバーロキサバンとして 7.5 mgを、体重 50kg 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。[c]	＜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 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。

下線部：医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請における追加箇所。

[a] 最終的な「効能又は効果」及び「用法及び用量」はイグザレルト 6 品目の添付文書案を参照のこと（1.8）。

[b] 静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制に関わる承認製剤及び投与量を、イグザレルトドライシロップ小児用 51.7mg 及び同 103.4mg の懸濁したシロップ剤の液量も含めて表 2.2- 2 に示す。

[c] 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わる申請製剤と投与量を、イグザレルトドライシロップ小児用 51.7mg 及び同 103.4mg の懸濁したシロップ剤の液量も含めて表 2.2- 3 に示す。

表 2.2- 2 小児 VTE-T における承認製剤及び投与量表

体重	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（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 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			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）
「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、同細粒分包 10mg 及び同 OD 錠 10mg も承認されている。

表 2.2- 3 小児 CHD おける申請製剤及び投与量

体重	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（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 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[a)]		2.5mg	5.0mg
30kg 以上 50kg 未満	7.5mg[a)]		7.5mg		7.5mg
50kg 以上	10mg[b)]		10mg		10mg

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）
a) 体重 20kg 以上 30kg 未満及び体重 30kg 以上 50kg 未満の患者には、イグザレルト錠 2.5mg を使用可能とする。
b) 体重 50kg 以上の患者には、イグザレルト錠 10mg、同細粒分包 10mg、同 OD 錠 10mg を使用可能とする。

参考文献

1) CDC.gov (www.cdc.gov), Congenital Heart Defects (CHDs), Data and Statistics <https://www.cdc.gov/ncbddd/heartdefects/data.html> (Accessed 2022 Jul 01)

2) 日本小児循環器学会、小児期発生心疾患実態調査 2020 集計結果報告書 <https://jspccs.jp/wp-content/uploads/rare_disease_surveillance_2020.pdf> (Accessed 2022 Jun 06)

3) Frescura C et al., Front Pediatr 2014:2:62

4) Khairy P et al., Circulation 2007:115:800-812

5) O'Leary PW., Progress in Pediatric Cardiology 2002:16:31-38

6) Gersony WM., Circulation 2008:117:13-15

7) Firdouse M et al., Clin Appl Thromb Hemost 2014:20:484-492

8) Monagle P et al., J Thorac Cardiovasc Surg 1998:115:493-498

9) Fyfe DA et al., J Am Coll Cardiol 1991:18:1733-1737

10) Balling G et al., J Thorac Cardiovasc Surg 2000:119:745-752

11) Monagle P et al., J Am Coll Cardiol 2011:58:645-651

12) McCrindle BW et al., J Am Coll Cardiol 2013:61:346-353

13) Seipelt RG et al., Ann Thorac Surg 2002:74:556-562

14) Khairy P, et al., Circulation 2008:117:85-92

15) Giglia TM et al., Circulation 2013:128:2622-2703

16) Monagle P et al., Chest 2012:141:e737S-801S

17) Rychik J et al., Circulation 2019:140:e234–e284

18) 安河内聰ら、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）