

## 再審査報告書

令和 7 年 12 月 15 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① イグザレルト錠 10 mg ② イグザレルト錠 15 mg ③ イグザレルト細粒分包 10 mg ④ イグザレルト細粒分包 15 mg ⑤ イグザレルト OD 錠 10 mg ⑥ イグザレルト OD 錠 15 mg ⑦ イグザレルトドライシロップ小児用 51.7 mg ⑧ イグザレルトドライシロップ小児用 103.4 mg
有 効 成 分 名	リバーロキサバン
申 請 者 名	バイエル薬品株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果 ※ 1	<小児> ・ 静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制
承 認 の 用 法 ・ 用 量 ※ 1	①～⑥ 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。 ⑦、⑧ 通常、体重 2.6 kg 以上 12 kg 未満の小児には下記※2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。
承 認 年 月 日 ※ 1	令和 3 年 1 月 22 日
再 審 査 期 間 ※ 1	4 年
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。
備 考	※1：今回の再審査対象外の情報を含めた効能・効果、用法・用量、承認年月日、再審査期間は別添 1 に記載 ※2：投与量表は別添 2 に記載

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の今回の再審査対象について、カテゴリ 1（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第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の承認条件であるリスク管理計画（今回の再審査対象に限る。）については、製造販売後における安全性に関する検討、追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたことから、②、④及び⑥の承認条件は満たされたものと判断した。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

イグザレルト錠 10 mg、同錠 15 mg、同細粒分包 10 mg、同細粒分包 15 mg、同 OD 錠 10 mg、同 OD 錠 15 mg、同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（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに「抗凝固薬関連腎症を含む急性腎障害」が重要な特定されたリスクに設定され（令和 5 年 12 月、6 項参照）、「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症に対する本剤使用実態下における有効性」が削除された<sup>1)</sup>（令和 4 年 3 月）。

また、表 2 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が実施されている。

表 1 再審査申請時の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
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>出血</u></li> <li>• <u>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</u></li> <li>• <u>肝機能障害・黄疸</u></li> <li>• <u>間質性肺疾患</u></li> <li>• <u>血小板減少</u></li> <li>• <u>抗凝固薬関連腎症を含む急性腎障害</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>CYP3A4 阻害剤との併用</u></li> <li>• <u>CYP3A4 誘導剤との併用</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>成人の低体重患者における安全性</u></li> <li>• <u>腎障害のある患者における安全性</u></li> <li>• <u>長期投与における安全性</u></li> <li>• <u>本剤投与前に他の抗凝固薬投与を受けていた患者における安全性</u></li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 該当なし</li> </ul>		

下線部：今回の再審査対象

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>製造販売後データベース調査（小児静脈血栓塞栓症（以下、「小児 VTE」））</u></li> <li>• <u>製造販売後データベース調査（末梢動脈疾患（以下、「PAD」））</u></li> <li>• <u>特定使用成績調査（小児 Fontan 手術後）</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 該当なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>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</u></li> <li>• <u>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</u></li> <li>• <u>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ご家族へ）の作成と提供</u></li> <li>• <u>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</u></li> </ul>

下線部：今回の再審査対象

<sup>1)</sup> 本剤の「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」の効能・効果の再審査結果に基づく。

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す製造販売後データベース調査が実施された。

表 3 製造販売後データベース調査の概要

製造販売後データベース調査 (小児 VTE)	
目的	<p>小児 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。</p> <p>&lt;主要目的&gt; 小児の VTE 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を収集し、記述的に評価・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。</p> <p>&lt;副次目的&gt; 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それぞれの使用実態下における出血の発現状況に関連する情報を収集し、記述的に評価・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。</p>
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、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
調査に用いたデータベース	メディカル・データ・ビジョン社データベース (MDV データベース)
調査に利用したデータ期間	令和 2 年 1 月 1 日～令和 6 年 6 月 30 日
調査デザイン	コホートデザイン
注目した曝露及び対照	<p>本剤群：本剤が処方された患者</p> <p>参照群：ワルファリンが処方された患者</p>
アウトカム定義	<p>&lt;主要評価項目&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・重要な出血：①輸血を要する出血、②頭蓋内出血、③眼内出血、④上部消化管出血、⑤下部消化管出血</li> </ul> <p>&lt;副次評価項目&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・再発性 VTE：①肺血栓栓症 (PE)、②深部静脈血栓症 (DVT)、③その他の VTE</li> <li>・小児領域で重要な出血：①肺出血、②腎出血、③過多月経</li> </ul>
症例数	<p>予定していた症例数：本剤群 100 例以上、参照群 250 例</p> <p>症例対象者数：主要解析対象集団<sup>*1</sup>の本剤群 97 例、副次解析対象集団<sup>*2</sup>の本剤群 77 例、副次解析対象集団の参照群 223 例</p> <p>※1：組入れ期間（令和 3 年 1 月 22 日～令和 6 年 6 月 30 日）中に本剤が投与された小児 VTE 患者（本剤の最初の処方日と同月に VTE に対応する疾患名が確認できる 18 歳未満の患者）</p> <p>※2：組入れ期間中に最初に投与された対象医薬品（本剤又はワルファリン）に従い、本剤群、参照群に分ける（※1 の条件に加えて、下線部条件の「本剤」が「ワルファリン」である患者を含める。ただし、本剤とワルファリンの最初の処方日が同日である症例は除外する。）。</p>

## 3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4 及び表 5 に示す追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 医療従事者向け資料の作成と提供の概要

医療従事者向け資料（適正使用ガイド小児 VTE）の作成と提供	
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。
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

具体的な方法	納入時に医薬情報担当者（以下、「MR」）が提供、説明し、資材の活用を依頼する。
実施期間	令和3年1月22日～継続中

表5 患者向け資材の作成と提供の概要

患者向け資材（イグザレルトを服用されるお子さまとご家族へ）の作成と提供	
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。
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
具体的な方法	納入時にMRが提供、説明し、資材の活用を依頼する。
実施期間	令和3年1月22日～継続中

#### 4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

##### 4.1. 安全性検討事項

再審査期間中に収集された安全性検討事項に関する副作用の集積状況は、表6のとおりであった。重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクはいずれも添付文書等で注意喚起されており、いずれのリスクについても、注意喚起内容の変更が必要な症例は収集されなかった。

表6 再審査期間中に報告された安全性検討事項に関する副作用の発現状況

安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現件数（年齢が不明な件数）	
重要な特定されたリスク		
出血	45 (43)	130 (117)
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	0	14 (13)
肝機能障害・黄疸	1 (1)	10 (10)
間質性肺疾患	1 (1)	1 (1)
血小板減少	4 (4)	6 (6)
抗凝固薬関連腎症を含む急性腎障害	5 (5)	5 (5)
重要な潜在的リスク		
CYP3A4 阻害剤との併用	1 (1)	1 (1)
CYP3A4 誘導剤との併用	0	0

安全性検討事項の定義は別添3 参照

MedDRA/J version 27.1

小児 VTE に使用された症例の他、年齢不明の VTE に使用された症例、及び、小児又は年齢不明で使用理由が不明な症例の副作用を含む。

なお、重要な潜在的リスクである CYP3A4 阻害剤との併用について、再審査期間中にポサコナゾールと併用した場合のリバーロキサバンの曝露量増加の程度を公表文献等に基づき評価し、添付文書の禁忌・相互作用の項にポサコナゾールを追記する改訂を行った（令和6年5月8日付け医薬安発 0508 第1号に基づく対応）。

以上の検討から、本剤の小児 VTE に係る安全性について特段の問題は認められず、新たな注意喚起は不要と考える。

##### 4.2. 製造販売後データベース調査（小児 VTE）

MDV データベースから抽出した 1,303 例のうち、組入れ基準を満たさない症例等を除いた結果、主要解析対象集団の本剤群は 97 例であり、副次解析対象集団の本剤群は 77 例、参照群は 223 例であった。

主要解析対象集団において、各アウトカム（定義は表3参照）の発現状況は表7のとおりであ

り、Kaplan-Meier 法により求めた重要な出血の発現状況は表 8 及び図 1 のとおりであった。

表 7 主要解析対象集団におけるアウトカム発現状況

アウトカム	本剤群 (97 例)	
	発現例数 (発現割合 [95%信頼区間] *)	初回イベント発現率 (/100 人年) ([95%信頼区間])
重要な出血	5 (5.2 [1.7, 11.6])	8.8 [3.7, 21.2]
再発性 VTE	4 (4.1 [1.1, 10.2])	7.1 [2.7, 18.9]
小児領域で重要な出血	2 (2.1 [0.3, 7.3])	3.5 [0.9, 14.1]

本剤群 (97 例) の総追跡期間は 56.54 人年、1 症例あたりの平均追跡期間は 0.58 年

\*Clopper-Pearson の正確法により算出

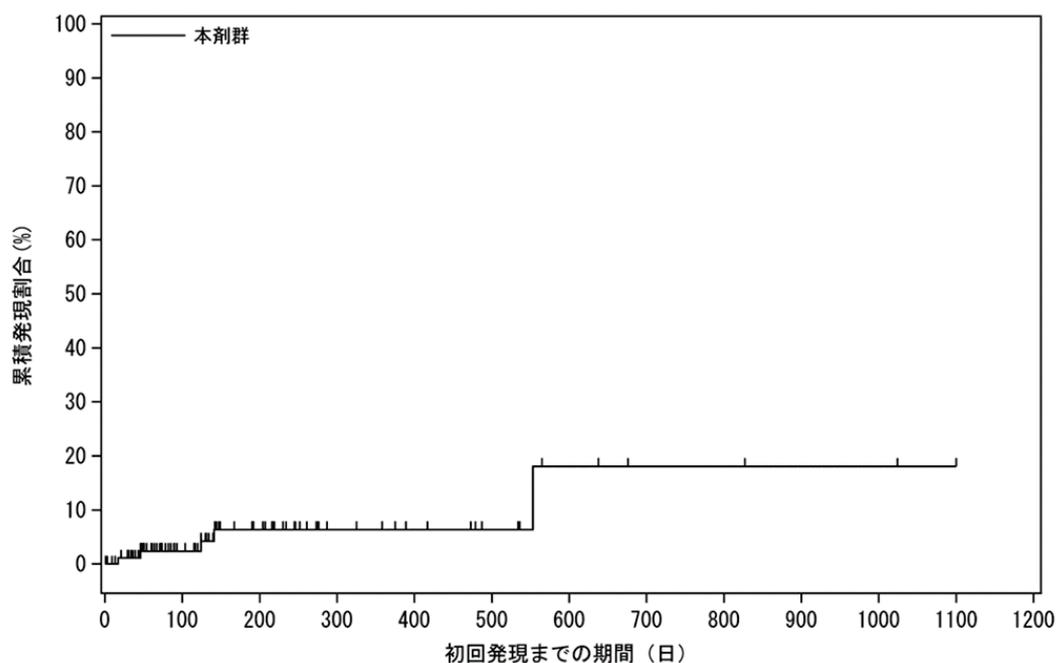


図 1 重要な出血の初回発現日までの期間の Kaplan-Meier 曲線 (主要解析対象集団)

表 8 Kaplan-Meier 法による重要な出血の累積発現割合 (主要解析対象集団)

観察期間 (日)	1	30	91	183	365	全期間
累積発現割合 (%)	0	1.1	2.4	6.4	6.4	18.1
イベント (例)	0	1	2	4	4	5
打ち切り (例)	2	9	36	54	76	92
リスク集団 (例)	97	87	59	39	17	1

副次解析対象集団において、各アウトカム (定義は表 3 参照) の発現状況は表 9 のとおりであり、Kaplan-Meier 法により求めた重要な出血の発現状況は表 10 及び図 2 のとおりであった。重要な出血の初回イベント発現率は参照群と比べて本剤群で高かったが、有害事象の発現頻度が低いとされる<sup>2)</sup>継続処方症例を除外した、新規処方症例<sup>3)</sup>を対象とした解析では、重要な出血の発現割合は本剤群 0% (0/31 例)、参照群 2.5% (1/40 例) であったことから、参照群にワルファリンによる治療を安全に継続できていた症例が多く含まれたことが影響したものと考えた。

<sup>2)</sup> International Journal of Cardiology 2018; 258: 126-32

<sup>3)</sup> 副次解析集団の条件に加え、観察開始日から index date (組入れ期間中の最初の本剤又はワルファリンの処方日) の期間が 180 日未満の患者を含まない、と定義された。

表 9 副次解析対象集団におけるアウトカム発現状況

アウトカム	本剤群 (77 例)		参照群 (223 例)	
	発現例数 (発現割合 [95%信頼区間] *)%	初回イベント発現率 (/100 人年) ([95%信頼区間])	発現例数 (発現割合 [95%信頼区間] *)%	初回イベント発現率 (/100 人年) ([95%信頼区間])
重要な出血	5 (6.5 [2.1, 14.5])	11.2 [4.7, 26.9]	4 (1.8 [0.5, 4.5])	1.3 [0.5, 3.4]
再発性 VTE	4 (5.2 [1.4, 12.8])	9.0 [3.4, 23.9]	19 (8.5 [5.2, 13.0])	6.1 [3.9, 9.6]
小児領域で重要な出血	2 (2.6 [0.3, 9.1])	4.5 [1.1, 17.9]	1 (0.5 [0.0, 2.5])	0.3 [0.0, 2.3]

本剤群 (77 例) の総追跡期間は 44.69 人年、1 症例あたりの平均追跡期間は 0.58 年  
 参照群 (223 例) の総追跡期間は 311.98 人年、1 症例あたりの平均追跡期間は 1.40 年  
 \*Clopper-Pearson の正確法により算出

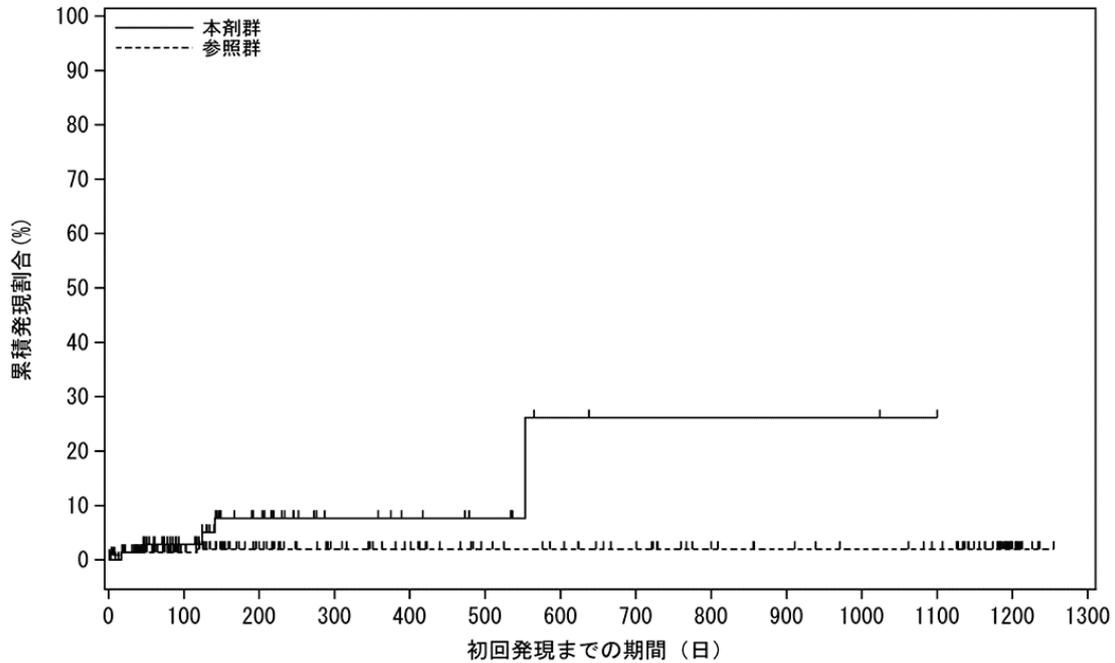


図 2 重要な出血の初回発現日までの期間の Kaplan-Meier 曲線 (副次解析対象集団)

表 10 Kaplan-Meier 法による重要な出血の累積発現割合 (副次解析対象集団)

観察期間 (日)		1	30	91	183	365	全期間
本剤群	累積発現割合 (%)	0	1.4	2.9	7.6	7.6	26.1
	イベント (例)	0	1	2	4	4	5
	打ち切り (例)	0	5	25	42	60	72
	リスク集団 (例)	77	71	50	31	13	1
参照群	累積発現割合 (%)	0.5	1.4	1.4	2.0	2.0	2.0
	イベント (例)	1	3	3	4	4	4
	打ち切り (例)	1	9	49	92	118	219
	リスク集団 (例)	223	211	171	127	101	1

また、主要解析対象集団において併用薬及び腎障害の有無別、並びに投与期間別の重要な出血の発現状況を検討した結果は、表 11 のとおりであった。

表 11 検討事項別の重要な出血発現状況（主要解析対象集団）

検討事項		本剤群（97例）	
		症例数	発現例数（発現割合%）
抗血小板剤との併用	なし	71	3（4.2）
	あり	26	2（7.7）
非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤との併用	なし	70	4（5.7）
	あり	27	1（3.7）
CYP3A4 阻害剤との併用	なし	93	5（5.4）
	あり	4	0
本剤投与前からの本剤以外の経口抗凝固薬投与	なし	83	5（6.0）
	あり	14	0
腎障害	なし	89	3（3.4）
	あり	8	2（25.0）
長期投与	0カ月超3カ月未満	97	2（2.1）
	3カ月超6カ月未満	64	2（3.1）
	6カ月超9カ月未満	42	0
	9カ月超12カ月未満	28	0
	12カ月超15カ月未満	21	0
	15カ月超18カ月未満	14	0
	18カ月超21カ月未満	9	1（11.1）
	21カ月超24カ月未満	8	0
24カ月超	4	0	

抗血小板剤との併用症例及び腎障害ありの症例ではそれぞれの非該当症例と比べて重要な出血の発現割合が高かった。発現例数が少なく、詳細な検討は困難であるものの、本剤をVTEの予防目的で投与している可能性のある症例を除外した集団<sup>4)</sup>（非VTE予防集団）及び新規処方症例（新規処方集団）では、抗血小板剤の併用症例や腎障害ありの症例で発現割合が高くなる傾向はなかったことから（表12）、VTE予防目的の投与症例又は既治療症例の偏りが影響したものと考えた。

表 12 非VTE予防集団・新規処方集団における重要な出血発現状況

検討事項		主要解析		非VTE予防集団		新規処方集団	
		症例数	発現例数（割合%）	症例数	発現例数（割合%）	症例数	発現例数（割合%）
抗血小板剤の併用	なし	71	3（4.2）	45	2（4.4）	24	0
	あり	26	2（7.7）	14	0	24	0
腎障害	なし	89	3（3.4）	57	2（3.5）	44	0
	あり	8	2（25.0）	2	0	4	0

以上の検討から、各アウトカムの発現例数の少なさから結果の解釈には限界があるが、現段階では新たな懸念は示唆されていないと判断した。なお、出血は重要な特定されたリスクとして管理されており、本調査における検討事項についても添付文書等で注意喚起されている。

#### 4.3. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は52例54件、予測できない重篤な副作用は34例42件、予測できない

<sup>4)</sup> 以下の疾患・治療・手術がindex dateの30日前からindex date前日までにある患者  
VTEの危険因子となる急性内科疾患（悪性疾患〔血液腫瘍、固形がん〕、うっ血性心不全、呼吸不全、重症感染症）、癌化学療法、中心静脈カテーテル留置、VTEの危険因子となる手術（下肢整形外科手術、胸腹部手術）

非重篤な副作用は 70 例 81 件であった。なお、本剤によると疑われる感染症の報告はなかった。

再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 2 件以上収集された副作用は表 13 のとおりであった。いずれの副作用に関しても、原疾患、併用薬等の要因が考えられる症例又は情報不足により評価が困難な症例であり、本剤との関連が明確な症例は集積していないことから、現時点で新たな安全対策は不要と判断した。

表 13 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	97	123	34	42	70	81
感染症および寄生虫症	14	15	3	4	11	11
インフルエンザ	2	2	0	0	2	2
血液およびリンパ系障害	5	5	5	5	0	0
貧血	2	2	2	2	0	0
神経系障害	11	13	8	10	3	3
味覚消失	2	2	1	1	1	1
脳梗塞	6	6	6	6	0	0
眼障害	4	4	1	1	3	3
視野欠損	2	2	0	0	2	2
耳および迷路障害	2	2	0	0	2	2
耳鳴	2	2	0	0	2	2
心臓障害	3	3	1	1	2	2
期外収縮	2	2	0	0	2	2
血管障害	6	6	5	5	1	1
深部静脈血栓症	2	2	2	2	0	0
胃腸障害	10	11	3	3	7	8
嚥下障害	2	2	0	0	2	2
皮膚および皮下組織障害	7	7	0	0	7	7
紅斑	3	3	0	0	3	3
腎および尿路障害	7	8	2	2	6	6
着色尿	3	3	0	0	3	3
一般・全身障害および投与部位の状態	8	8	1	1	7	7
ポリープ	2	2	0	0	2	2
臨床検査	11	11	0	0	11	11
フィブリン D ダイマー増加	2	2	0	0	2	2
ビタミン K 欠乏時産生蛋白 II 上昇	2	2	0	0	2	2
外科および内科処置	8	8	1	1	7	7
外科手術	2	2	0	0	2	2
抜歯	2	2	0	0	2	2

小児 VTE 症例として収集された副作用はなく、年齢不明の VTE に使用された症例、小児又は年齢不明で使用理由が不明な症例、及び年齢不明の適応外使用（脳卒中、脳梗塞、血管炎、浮腫）6 件の副作用を含む。

MedDRA/J version 27.1

## 5. 有効性

本剤の有効性に関する製造販売後調査等は実施していない。

## 6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は 1 件で

あり、研究報告はなかった（表 14）。措置報告に対する対応として、医薬品リスク管理計画書の重要な特定されたリスクに「抗凝固薬関連腎症を含む急性腎障害」を設定し、添付文書の重大な副作用の項に当該副作用を記載し、注意喚起を行った（令和 5 年 11 月 21 日付け医薬安発 1121 第 1 号厚生労働省医薬局医薬安全対策課長通知「「使用上の注意」の改訂について」に基づく対応）。その他に、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 14 措置報告の概要

措置報告	本剤の企業中核データシート及び経口抗凝固薬の添付文書の改訂（抗凝固薬関連腎症についての追記）（オーストラリア・ドイツ、令和 5 年 6 月）
------	--

## 7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画（今回の再審査対象に限る。）については、製造販売後における安全性に関する検討、追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたことから、イグザレルト錠 15 mg、同細粒分包 15 mg 及び同 OD 錠 15 mg の承認条件は満たされたものと判断した。

以上

## 今回の再審査対象以外の効能・効果に関する情報

販 売 名	① イグザレルト錠 10 mg ② イグザレルト錠 15 mg ③ イグザレルト細粒分包 10 mg ④ イグザレルト細粒分包 15 mg ⑤ イグザレルト OD 錠 10 mg ⑥ イグザレルト OD 錠 15 mg ⑦ イグザレルトドライシロップ小児用 51.7 mg ⑧ イグザレルトドライシロップ小児用 103.4 mg ⑨ イグザレルト錠 2.5 mg																																		
承 認 の 効 能 ・ 効 果	<成人 (A、B：①～⑥、C：⑨)> 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 B) 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 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 <小児 (D：①、③、⑤、⑦、⑧、⑨)> D) Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制																																		
承認の 用法・用量	<成人 (A、B：①～⑥、C：⑨)> A) 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。 B) 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。 C) 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。 <小児> D) ①、③、⑤：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。 ⑦、⑧：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。 <table border="1" data-bbox="549 1258 1310 1585"> <thead> <tr> <th rowspan="2">体重</th> <th colspan="2">1 回量 (リバーロキサバン 1 mg は懸濁液 1 mL に相当)</th> <th rowspan="2">1 日用量</th> </tr> <tr> <th>1 日 1 回</th> <th>1 日 2 回</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>7 kg 以上 8 kg 未満</td> <td></td> <td>1.1 mg</td> <td>2.2 mg</td> </tr> <tr> <td>8 kg 以上 10 kg 未満</td> <td></td> <td>1.6 mg</td> <td>3.2 mg</td> </tr> <tr> <td>10 kg 以上 12 kg 未満</td> <td></td> <td>1.7 mg</td> <td>3.4 mg</td> </tr> <tr> <td>12 kg 以上 20 kg 未満</td> <td></td> <td>2.0 mg</td> <td>4.0 mg</td> </tr> <tr> <td>20 kg 以上 30 kg 未満</td> <td></td> <td>2.5 mg</td> <td>5.0 mg</td> </tr> <tr> <td>30 kg 以上 50 kg 未満</td> <td>7.5 mg</td> <td></td> <td>7.5 mg</td> </tr> <tr> <td>50 kg 以上</td> <td>10 mg</td> <td></td> <td>10 mg</td> </tr> </tbody> </table> ⑨：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。	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
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																																
承認年月日	1. 平成 24 年 1 月 18 日 (効能 A で初回承認。①、②) 2. 平成 27 年 9 月 24 日 (効能追加：B <sup>※</sup> ) 3. 平成 27 年 9 月 28 日 (剤形追加：③、④) 4. 令和 2 年 8 月 6 日 (剤形追加：⑤、⑥) 5. 令和 4 年 6 月 20 日 (効能追加：C、剤形追加：⑨、対象薬剤：⑨) 6. 令和 5 年 11 月 24 日 (効能追加：D、対象薬剤：①、③、⑤、⑦、⑧、⑨)																																		
再審査期間	1. 8 年 2. 1. の残余期間 (～令和 2 年 1 月 17 日) 3. 1. の残余期間 (～令和 2 年 1 月 17 日) 4. なし 5. 4 年																																		

	6. 4年
備考	※：初めに「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、今回の再審査対象の効能・効果の承認時にBの記載に変更された。

(別添 2)

「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

## 安全性検討事項等の各リスクの定義

安全性検討事項等	各リスクの定義において MedDRA を省略し、基本語を PT、MedDRA 標準検索式を SMQ と略す。
出血	SMQ：「出血」（広域）に包含される PT
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	抗血小板剤：アスピリン・ダイアルミネート配合剤、アスピリン、チクロピジン、クロピドグレル、シロスタゾール、イコサペント酸エチル、ジピリダモール、ベラプロスト、サルポグレラート、リマプロストアルファデクス、クロピドグレル・アスピリン配合剤、プラスグレル等との併用 非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤：ロキソプロフェンナトリウム水和物、ジクロフェナクナトリウム、セレコキシブ等との併用 以上の症例における副作用発現症例
肝機能障害・黄疸	SMQ：「肝障害」（広域）に包含される PT
間質性肺疾患	SMQ：「間質性肺疾患」（広域）に包含される PT
血小板減少	SMQ：「造血障害による血小板減少症」（広域）に包含される PT
抗凝固薬関連腎症を含む急性腎障害	PT：急性腎障害、腎クレアチニン・クリアランス減少、腎クレアチニン・クリアランス異常、腎機能検査異常、腎機能障害、糸球体濾過率減少、腎障害、中毒性腎症、血中尿素増加、抗凝固薬関連腎症
CYP3A4 阻害剤との併用	フルコナゾール、ホスフルコナゾール、クラリスロマイシン、エリスロマイシンとの併用における安全性
CYP3A4 誘導剤との併用	リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品との併用における安全性
腎障害のある患者における安全性	SMQ：「急性腎不全」及び／又は「慢性腎臓病」（いずれも広域）に包含される PT を既往歴又は合併症として有する患者
長期投与における安全性	本剤を 1 年以上投与した患者の安全性
本剤投与前に他の経口凝固薬投与を受けていた患者における安全性	本剤投与前にワルファリンカリウム及び直接経口抗凝固薬（ダビガトランエテキシラートメタンサルホン酸塩、エドキサバントシル酸塩水和物、アピキサバン）による治療を受けていた患者の安全性

MedDRA/J version 27.1