医薬品リスク管理計画（RMP）

RMP対象：Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制
RMP対象外：静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制

日本標準商品分類番号 873339

イグザレルト適正使用ガイド 第9.1版

小児用

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

選択的直接作用型第Xa因子阻害剤

イグザレルト®

錠 2.5mg
錠・OD錠・細粒分包 10mg 15mg
ドライシロップ小児用 51.7mg 103.4mg

Xarelto®（リバーロキサバン）

処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

薬価基準収載

（イグザレルトドライシロップ小児用51.7mg/103.4mg電子添文より抜粋）

1. 警告

1.1 本剤の投与により出血が発現し、重篤な出血の場合には、死亡に至るおそれがある。本剤の使用にあたっては、出血の危険性を考慮し、本剤投与の適否を慎重に判断すること。本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されていないため、本剤投与中は、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。これらの徴候が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。[2.2、8.1-8.3、8.5、9.1.1、11.1.1参照]

1.2 脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等との併用により、穿刺部位に血腫が生じ、神経の圧迫による麻痺があらわれるおそれがある。硬膜外カテーテル留置中、若しくは脊椎・硬膜外麻酔又は腰椎穿刺後日の浅い場合は、本剤の投与を控えること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 出血している患者（頭蓋内出血、消化管出血等の臨床的に重大な出血）[出血を助長するおそれがある。][1.1、11.1.1参照]
2.3 凝固障害を伴う肝疾患の患者[9.3.1参照]
2.4 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[9.3.2、16.6.2参照]
2.5 リトナビルを含有する製剤、ダルナビル、ホスアンプレナビルを投与中の患者[10.1、16.7.1参照]
2.6 コビシスタットを含有する製剤を投与中の患者[10.1参照]
2.7 イトラコナゾール、ポサコナゾール、ボリコナゾール、ミコナゾール、ケトコナゾールの経口又は注射剤を投与中の患者[10.1、16.7.2参照]
2.8 エンシトレルビルを投与中の患者[10.1参照]
2.9 ロナファルニブを投与中の患者[10.1参照]
2.10 急性細菌性心内膜炎の患者[血栓はく離に伴う血栓塞栓様症状を呈するおそれがある。]
2.11 重度の腎障害（eGFR 30mL/min/1.73m^{2}未満）のある患者[9.2.1、16.6.1参照]
2.12 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

バイエル薬品株式会社

作成年月：2026年8月
版番号：第9.1版

小児用

イグザレルト適正使用ガイド

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

■ 監修

社会医療法人財団 慈泉会 相澤病院
臨床検査センター、エコーセンター センター長
循環器内科 顧問

安河内　聰 先生

本ガイドをご覧になる先生方へ

本ガイドは、「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」及び
「Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制」において
イグザレルトを適正にご使用いただくために参考となる情報をまとめたものです。
適応症によって記載が異なる項目もあるため、ご留意ください。

Contents

1 適正使用のお願い …… 5

2 処方時の確認事項 …… 8

静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制

処方時のチェックシート

効能又は効果と用法及び用量

Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制

処方時のチェックシート

効能又は効果と用法及び用量

3 本剤の作用機序 …… 16

4 重大な副作用 …… 17

5 投与に際して …… 18

(1)特定の背景を有する患者に関する注意

①出血のリスクが高い患者について

②腎機能障害患者について

③肝機能障害患者について

Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制

④小児等について

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

(2)相互作用(併用禁忌及び併用注意の薬剤)の確認

(3)投与前と投与中の注意事項

(4)飲み忘れ時の対応

(5)本剤と他の抗凝固剤との切り替えについて

(6)シロップ剤交付時及び投与時の注意

(7)患者又はその家族への説明

6 出血徴候の確認及びその対策 …… 30

7 手術や侵襲的処置を行う場合の対応 …… 32

8 臨床試験成績 …… 33

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

1 適正使用のお願い

イグザレルト®（以下、本剤）は、選択的かつ直接作用型の血液凝固第Xa因子阻害剤です。
本邦において、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」の効能又は効果で承認され、2015年9月に「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」の効能又は効果が、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」の効能又は効果が追加されました。
小児においては、2021年1月に「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」の効能又は効果で承認され、2023年11月に小児における「Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制」の効能又は効果が追加されました。

「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」での臨床試験は、小児急性静脈血栓塞栓症患者（18歳未満）を対象にした国際共同第Ⅲ相試験を実施しました。この試験に参加した小児急性静脈血栓塞栓症患者（安全性解析対象例数491例）のうち日本人の患者は6例に限られています。

また、「Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制」での臨床試験は、Fontan手術後4ヵ月以内の機能的単心室症患者（2～8歳）を対象にした国際共同第Ⅲ相試験を実施しました。この試験に参加したFontan手術後の機能的単心室症患者（安全性解析対象例数112例）のうち日本人の患者は9例に限られています。

これら臨床試験の安全性のデータは、厳格に管理された医療環境下で評価されたものであり、市販後の実地臨床における使用では、出血等の副作用に対するより一層の注意が必要です。

そこで、「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」及び「Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制」において、出血等の重篤な副作用が発生するリスクを最小限に抑え、安全性に重点を置いた適正使用の理解と普及を図るために本ガイドを作成しました。最新の電子添文を熟読のうえ、本ガイドを参考に、本剤をご使用くださいますようお願いします。

■ 本ガイドで使用する略語一覧

aPTT	activated Partial Thromboplastin Time	活性化部分トロンボプラスチン時間
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate	推算糸球体濾過量
AST	ASpartate aminoTransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ALT	ALanine aminoTransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
BUN	Blood Urea Nitrogen	血清尿素窒素
FDP	Fibrin and fibrinogen Degradation Products	フィブリン・フィブリノゲン分解産物
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国際標準比
VTE	Venous ThromboEmbolism	静脈血栓塞栓症

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等につきましては、最新の電子添文をご参照ください。

適正使用に関するお願い*（1）

選択的直接作用型第Xa因子阻害剤イグザレルト錠服用中の脳出血と血圧管理について

抗凝固剤である本剤投与中の高血圧症合併例については、出血リスクの軽減のため、十分な血圧管理をお願いいたします。

抗凝固剤を服用中に血圧管理が不十分な場合は脳出血のリスクが高いことが報告されています。

本剤服用中の高血圧症合併患者（成人）において、脳出血を発症し、その後死亡に至った事例が非弁膜症性心房細動における脳卒中予防の市販直後調査期間に報告されています。これらの症例の中には、血圧の管理が不十分であった点が脳出血発症の一因として考えられる、重症の高血圧症合併例が含まれています。

本剤の電子添文における「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の「9.1.1 出血リスクが高い患者」の項に「コントロールできない重症の高血圧症の患者」を記載し、注意喚起を行っております。出血リスクの軽減のために、十分な血圧管理をお願いいたします。

＊2012年9月に「イグザレルト錠」に関する適正使用のお願いが発出されています。

適正使用に関するお願い*（2）

イグザレルト錠服用中の間質性肺疾患について

本剤服用中の患者（成人）において、間質性肺疾患を発症した症例が報告されており、その中には死亡に至った症例も報告されています。

本剤の電子添文における「8. 重要な基本的注意」の項に、「8.7 間質性肺疾患があらわれることがあるので、咳嗽、血痰、呼吸困難、発熱等の症状があらわれた場合には、速やかに主治医に連絡するよう患者に指導すること。」と記載し、注意喚起を行っております。間質性肺疾患の重症化を防ぐために、上記症状がありましたら、速やかな対応をお願いいたします。また、間質性肺疾患の治療については専門医と相談してください。
（2013年12月時点の推計使用者数は約20万人で間質性肺炎は13例報告されています。）

＊2014年1月に「イグザレルト錠」に関する適正使用のお願いが発出されています。

2 処方時の確認事項

イグザレルトの処方時に必ず確認いただきたい項目をまとめたチェックシートです。処方時にご使用ください。

処方時のチェックシート

適応症のチェック

以下の項目を必ず確認してください

- ☐ 静脈血栓塞栓症と診断された
- ☐ 血行動態が安定している

禁忌のチェック

以下の項目に1つでも該当する場合は本剤を投与しないでください

- ☐ 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- ☐ 出血している患者（頭蓋内出血、消化管出血等）
- ☐ 凝固障害を伴う肝疾患の患者
- ☐ 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
- ☐ リトナビルを含有する製剤、ダルナビル、ホスアンプレナビルを投与中の患者
- ☐ コビシスタットを含有する製剤を投与中の患者
- ☐ イトラコナゾール、ポサコナゾール、ボリコナゾール、ミコナゾール、ケトコナゾールの経口又は注射剤を投与中の患者
- ☐ エンシトレルビルを投与中の患者
- ☐ ロナファルニブを投与中の患者
- ☐ 急性細菌性心内膜炎（感染性心内膜炎）の患者
- ☐ 重度の腎障害（eGFR 30mL/min/1.73m^{2}未満）のある患者
- ☐ 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

投与開始時の重要なチェック

- ☐ 本剤は急性期への適切な初期治療（ヘパリン投与等）が5日以上なされた後に投与すること。
- ☐ 生後6ヵ月未満の下記に該当する乳児へは本剤投与による治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。
  生後6ヵ月未満の下記に該当する乳児を対象とした臨床試験は実施していない。
  - ☐ 在胎週数37週未満
  - ☐ 体重2.6kg未満
  - ☐ 経口栄養の期間が10日未満

麻酔あるいは穿刺等との併用に関するチェック

以下の項目に1つでも該当する場合は本剤の投与を控えてください

- ☐ 硬膜外カテーテル留置中の患者
- ☐ 脊椎・硬膜外麻酔又は腰椎穿刺後日の浅い患者

用法及び用量に関するチェック

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5mg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。

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	使用ピペット	使用可能剤形
	1日1回	1日2回	1日3回			
2.6～3kg未満			0.8mg	2.4mg	1mL	ドライシロップ51.7mg
3～4kg未満			0.9mg	2.7mg		
4～5kg未満			1.4mg	4.2mg	5mL	ドライシロップ51.7mg ドライシロップ103.4mg
5～7kg未満			1.6mg	4.8mg		
7～8kg未満			1.8mg	5.4mg		
8～9kg未満			2.4mg	7.2mg		
9～10kg未満			2.8mg	8.4mg		
10～12kg未満			3.0mg	9.0mg		
12～30kg未満		5mg		10mg	5mL又は10mL	
30kg～	15mg			15mg	10mL	錠15mg、細粒分包15mg、OD錠15mg、ドライシロップ103.4mg

体重30kg未満の小児等に投与する場合は、リバーロキサバンドライシロップを使用してください。体重30kg以上で錠剤の服用が困難な小児には、錠剤以外の剤形を選択してください。

慎重に投与する必要がある患者のチェック

以下の患者では出血リスクが高いので、特に注意が必要です

- ☐ 出血リスクが高い患者
  - ☐ 止血障害のある患者（血小板減少症、血小板機能異常等）
  - ☐ 凝固障害のある患者
  - ☐ 先天性又は後天性の出血性素因のある患者
  - ☐ コントロールできない重症の高血圧症の患者
  - ☐ 血管性網膜症の患者
  - ☐ 活動性悪性腫瘍の患者
  - ☐ 活動性の潰瘍性消化管障害の患者、消化管潰瘍発症後の患者
  - ☐ 頭蓋内出血発症後の患者
  - ☐ 脊髄内又は脳内に血管異常のある患者
  - ☐ 脳脊髄や眼の手術後の患者
  - ☐ 気管支拡張症又は肺出血の既往のある患者
- ☐ 潰瘍性消化管障害のおそれのある患者
- ☐ 中等度の腎障害のある患者

その他の投与開始時の重要なチェックポイント

- ☐ 以下の薬剤を併用中の場合は、本ガイドの22ページ「併用禁忌」、23ページ「併用注意」の内容を十分にご確認ください。
  - ☐ 抗凝固剤　☐ 非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤　☐ 抗血小板剤（特に2剤併用中の患者）
  - ☐ 選択的セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤
  - ☐ 血栓溶解剤
  - ☐ CYP3A4阻害剤（フルコナゾール、ホスフルコナゾール）
  - ☐ CYP3A4及びP-糖タンパク阻害剤（クラリスロマイシン、エリスロマイシン）
  - ☐ CYP3A4誘導剤〔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〕
  - ☐ CYP3A4及びP-糖タンパク誘導剤（リファンピシン）
- ☐ 患者や家族に対する説明は十分か確認すること
  - ☐ 出血リスク　☐ 重大な副作用の早期発見　☐ 合併症や併用剤など出血リスクを増大させる因子の確認

効能又は効果と用法及び用量

効能又は効果

（イグザレルトドライシロップ小児用51.7mg/103.4mg電子添文より抜粋）

静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制

5. 効能又は効果に関連する注意
5.1 本剤は急性期への適切な初期治療（ヘパリン投与等）が5日以上なされた後に投与すること。
5.2 下大静脈フィルターが留置された患者に対する本剤の安全性及び有効性は検討されていない。

用法及び用量

（イグザレルトドライシロップ小児用51.7mg/103.4mg電子添文より抜粋）

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5mg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

服用時の注意事項

空腹時に投与すると、食後の投与に比べて血中濃度が下がることがあります。空腹時の投与は避けるようにしてください。本剤は食事中、間食後や授乳後の投与も可能です。

参考

国際共同第Ⅲ相試験（EINSTEIN-Jr phaseⅢ試験）は、18歳未満の急性静脈血栓塞栓症の小児を対象に行われました。
臨床試験の詳細については、8 臨床試験成績（33~37ページ）をご参照ください。

用法及び用量に関連する注意

体重30kg未満の小児等に投与する場合は、リバーロキサバンドライシロップを使用してください。体重30kg以上で錠剤の服用が困難な小児には、錠剤以外の剤形を選択してください。

製品名	対象	剤形の特徴	製品写真
イグザレルトドライシロップ小児用51.7mg	体重2.6kg以上30kg未満※	体重に応じて細やかに用量調整できる、甘い香りと味のシロップ剤	
イグザレルトドライシロップ小児用103.4mg	体重4kg以上※		
イグザレルト錠15mg	体重30kg以上	直径6mmの飲みやすい小型の錠剤	
イグザレルトOD錠15mg		錠剤を飲み込むのが苦手な小児患者に	
イグザレルト細粒分包15mg			

※：体重4kg以上30kg未満は、イグザレルトドライシロップ小児用51.7mg/103.4mgのいずれも使用可能です。

投与間隔及び投与期間に関する注意

- 本剤を1日1回、2回及び3回投与する場合、それぞれ約24時間、約12時間及び約8時間の投与間隔をできる限り守るよう指導してください。
- 正確な時刻に投与できなかった場合には、できる限り投与の遅れは短くしてください。
- 本剤の1日3回投与時に投与予定時刻から遅れた場合、予定の時刻から1時間以内であればそのまま投与してください。予定の時刻から1時間を超えた場合はその回は投与せず、次回予定時刻に1回量を投与（服薬）してください（25ページ「（4）飲み忘れ時の対応」参照）。なお、投与遅延に関しては、薬物動態のシミュレーション結果しか得られておらず、有効性及び安全性に関するデータはありません。
- 本剤の投与期間については、症例ごとの静脈血栓塞栓症の再発リスク並びに出血リスクを考慮して決定し、漫然と継続投与しないでください。

シロップ剤交付時及び投与時の注意

5 投与に際して「（6）シロップ剤交付時及び投与時の注意」（28ページ）をご参照ください。

2 処方時の確認事項

イグザレルトの処方時に必ず確認いただきたい項目をまとめたチェックシートです。処方時にご使用ください。

処方時のチェックシート

適応症のチェック

以下の項目を必ず確認してください

- ☐ Fontan手術施行後の患者

Fontan手術後に静脈血栓塞栓症を発症した患者は、
静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制の該当箇所（8ページより）をご確認ください。

禁忌のチェック

以下の項目に1つでも該当する場合は本剤を投与しないでください

- ☐ 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- ☐ 出血している患者（頭蓋内出血、消化管出血等）
- ☐ 凝固障害を伴う肝疾患の患者
- ☐ 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
- ☐ リトナビルを含有する製剤、ダルナビル、ホスアンプレナビルを投与中の患者
- ☐ コビシスタットを含有する製剤を投与中の患者
- ☐ イトラコナゾール、ポサコナゾール、ボリコナゾール、ミコナゾール、ケトコナゾールの経口又は注射剤を投与中の患者
- ☐ エンシトレルビルを投与中の患者
- ☐ ロナファルニブを投与中の患者
- ☐ 急性細菌性心内膜炎（感染性心内膜炎）の患者
- ☐ 重度の腎障害（eGFR 30mL/min/1.73m^{2}未満）のある患者
- ☐ 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

麻酔あるいは穿刺等との併用に関するチェック

以下の項目に1つでも該当する場合は本剤の投与を控えてください

- ☐ 硬膜外カテーテル留置中の患者
- ☐ 脊椎・硬膜外麻酔又は腰椎穿刺後日の浅い患者

用法及び用量に関するチェック

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。

本適応症では、2歳以上かつ体重7kg以上の患者に対する投与を推奨しています。

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	使用ピペット	使用可能剤形
	1日1回	1日2回			
7～8kg未満		1.1mg	2.2mg	2.5mL	ドライシロップ51.7mg
8～10kg未満		1.6mg	3.2mg	5mL	ドライシロップ51.7mg※
10～12kg未満		1.7mg	3.4mg	2.5mL	ドライシロップ51.7mg
12～20kg未満		2.0mg	4.0mg	5mL	ドライシロップ51.7mg※
20～30kg未満		2.5mg	5.0mg	2.5mL	錠2.5mg、ドライシロップ51.7mg
30～50kg未満	7.5mg		7.5mg	10mL	錠2.5mg、ドライシロップ103.4mg
50kg～	10mg		10mg		錠10mg、細粒分包10mg、OD錠10mg、ドライシロップ103.4mg

体重20kg未満の小児等に投与する場合は、リバーロキサバンドライシロップを使用し、体重20kg以上50kg未満の小児等に投与する場合は、リバーロキサバン錠2.5mg又はドライシロップを使用してください。また、体重50kg以上で錠剤の服用が困難な小児には、錠剤以外の剤形を選択してください。なお、2歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施しておらず、2歳未満の小児における用法・用量を薬物動態モデルによるシミュレーションに基づいて設定することは困難でした。9歳以上の小児を対象とした臨床試験は実施していませんが、体重30kg以上の小児における用法及び用量は、薬物動態モデルによるシミュレーションに基づいて設定しました。

※：体重8kg以上10kg未満、12kg以上20kg未満の患者では、リバーロキサバンドライシロップ小児用103.4mgも投与量の観点から使用可能ですが、前後の体重区分ではリバーロキサバンドライシロップ小児用51.7mgしか使用できず、頻繁な製品切り替えに伴う製品や投与ピペットの誤選択のリスクを低減するため、リバーロキサバンドライシロップ小児用103.4mgの積極的な使用は推奨していません。

慎重に投与する必要がある患者のチェック

以下の患者では出血リスクが高いので、特に注意が必要です

- ☐ 出血リスクが高い患者
  - ☐ 止血障害のある患者（血小板減少症、血小板機能異常等）
  - ☐ 凝固障害のある患者
  - ☐ 先天性又は後天性の出血性素因のある患者
  - ☐ コントロールできない重症の高血圧症の患者
  - ☐ 血管性網膜症の患者
  - ☐ 活動性悪性腫瘍の患者
  - ☐ 活動性の潰瘍性消化管障害の患者、消化管潰瘍発症後の患者
  - ☐ 頭蓋内出血発症後の患者
  - ☐ 脊髄内又は脳内に血管異常のある患者
  - ☐ 脳脊髄や眼の手術後の患者
  - ☐ 気管支拡張症又は肺出血の既往のある患者
- ☐ 潰瘍性消化管障害のおそれのある患者
- ☐ 中等度の腎障害のある患者

その他の投与開始時の重要なチェックポイント

- ☐ 以下の薬剤を併用中の場合は、本ガイドの22ページ「併用禁忌」、23ページ「併用注意」の内容を十分にご確認ください。
  - ☐ 抗凝固剤　☐ 非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤　☐ 抗血小板剤（特に2剤併用中の患者）
  - ☐ 選択的セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤
  - ☐ 血栓溶解剤
  - ☐ CYP3A4阻害剤（フルコナゾール、ホスフルコナゾール）
  - ☐ CYP3A4及びP-糖タンパク阻害剤（クラリスロマイシン、エリスロマイシン）
  - ☐ CYP3A4誘導剤〔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〕
  - ☐ CYP3A4及びP-糖タンパク誘導剤（リファンピシン）
- ☐ 患者や家族に対する説明は十分か確認すること
  - ☐ 出血リスク　☐ 重大な副作用の早期発見　☐ 合併症や併用剤など出血リスクを増大させる因子の確認

効能又は効果と用法及び用量

効能又は効果

（イグザレルトドライシロップ小児用51.7mg/103.4mg電子添文より抜粋）

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

（イグザレルトドライシロップ小児用51.7mg/103.4mg電子添文より抜粋）

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

参考

国際共同第Ⅲ相試験（UNIVERSE試験）は、Fontan手術後4ヵ月以内の機能的単心室症患者（2～8歳）を対象に行われました。

臨床試験の詳細については、8 臨床試験成績（38～45ページ）をご参照ください。

用法及び用量に関連する注意

体重20kg未満の小児等に投与する場合は、リバーロキサバンドライシロップを使用し、体重20kg以上50kg未満の小児等に投与する場合は、リバーロキサバン錠2.5mg又はドライシロップを使用してください。また、体重50kg以上で錠剤の服用が困難な小児には、錠剤以外の剤形を選択してください。

製品名	対象	剤形の特徴	製品写真
イグザレルトドライシロップ小児用51.7mg	体重7kg以上30kg未満※	体重に応じて細やかに用量調整できる、甘い香りと味のシロップ剤	
イグザレルトドライシロップ小児用103.4mg	体重30kg以上※		
イグザレルト錠2.5mg	体重20kg以上50kg未満	直径6mmの飲みやすい小型の錠剤	
イグザレルト錠10mg	体重50kg以上		
イグザレルトOD錠10mg		錠剤を飲み込むのが苦手な小児患者に	
イグザレルト細粒分包10mg			

※：体重8kg以上10kg未満、12kg以上20kg未満の患者では、イグザレルトドライシロップ小児用103.4mgも投与量の観点から使用可能ですが、前後の体重区分ではイグザレルトドライシロップ小児用51.7mgしか使用できず、頻繁な製品切り替えに伴う製品や投与ピペットの誤選択のリスクを低減するため、イグザレルトドライシロップ小児用103.4mgの積極的な使用は推奨していません。

投与間隔及び投与期間に関する注意

- 本剤を1日1回及び2回投与する場合、それぞれ約24時間及び約12時間の投与間隔をできる限り守るよう指導してください。
- 正確な時刻に投与できなかった場合には、できる限り投与の遅れは短くしてください。

シロップ剤交付時及び投与時の注意

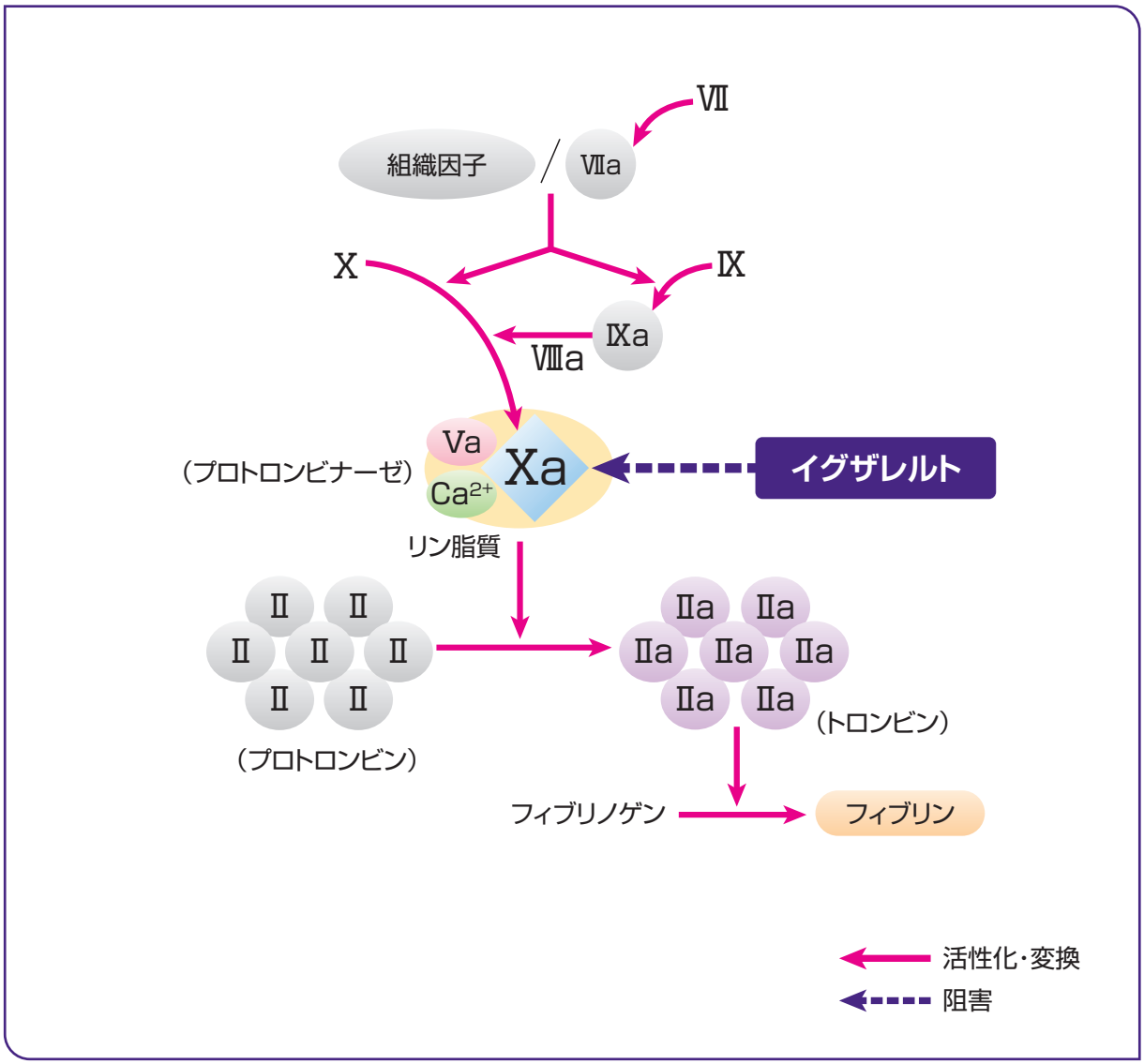
5 投与に際して「(6)シロップ剤交付時及び投与時の注意」(28ページ)をご参照ください。

3 本剤の作用機序

血液凝固系は、第Ⅶa因子と組織因子の複合体（古典的な外因系）や第Ⅸ因子（古典的な内因系）の刺激により活性化され、その刺激は第Xa因子で合流し、血栓形成に重要なトロンビンやフィブリンが生成されます。凝固系は増幅反応（カスケード反応）であり、1分子の第Xa因子により約1,000分子のトロンビンが産生されます。また第Xa因子は、血小板などのリン脂質膜上で第Va因子やCaイオンとともにプロトロンビナーゼ複合体（prothrombinase complex）を形成することによりその活性が増幅され、トロンビンの生成速度は約30万倍高まります。

このように第Xa因子は凝固系の中心に位置し、血栓形成に重要な役割を果たしています。イグザレルトは遊離型第Xa因子だけではなくプロトロンビナーゼ複合体の第Xa因子にも選択的に直接結合し、可逆的に阻害することで効率的にトロンビンやフィブリンの産生を阻害し血栓塞栓症を抑制することができます。

■ 作用機序



4 重大な副作用

副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行ってください。

重大な副作用

① 出血

頭蓋内出血（0.09%）、脳出血（0.06%）、出血性卒中（0.06%）、眼出血（0.23%）、網膜出血（0.08%）、直腸出血（1.25%）、胃腸出血（0.74%）、メレナ（0.53%）、上部消化管出血（0.36%）、下部消化管出血（0.21%）、出血性胃潰瘍（0.14%）、関節内出血（0.16%）、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血（0.01%）、脾破裂に至る脾臓出血（頻度不明）等の重篤な出血があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されています。重篤な出血等の異常が認められた場合は投与を中止してください。

なお、出血に伴う合併症として、ショック、腎不全、呼吸困難、浮腫、頭痛、浮動性めまい、蒼白、脱力感があらわれることがあります。また、一部の例では貧血の結果として胸痛又は狭心症様の心虚血症状があらわれています。［電子添文1.1、2.2、8.1-8.5、9.1.1参照］

一般に血小板減少症を有する患者では、出血が起こりやすくなります。

小児VTE患者では、成人の場合と比べ、一般にがん化学療法実施中の患者等、血小板減少症を生じている場合が多いため、本剤による出血の危険性が増大することに十分に留意してください。

② 肝機能障害・黄疸

ALT上昇、AST上昇を伴う肝機能障害（0.1～1%未満）、黄疸（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行ってください。

③ 間質性肺疾患（頻度不明）

血痰、肺胞出血を伴う場合もあるので、咳嗽、血痰、息切れ、呼吸困難、発熱、肺音の異常等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施してください。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等を行ってください。［電子添文8.7参照］

④ 血小板減少（頻度不明）

血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。

⑤ 急性腎障害（頻度不明）

経口抗凝固薬の投与後に急性腎障害があらわれることがあります。経口抗凝固薬投与後の急性腎障害の中には、血尿を認めるもの、腎生検により尿細管内に赤血球円柱を多数認めるものが報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。

5 投与に際して

(1)特定の背景を有する患者に関する注意

① 出血のリスクが高い患者について

以下のような患者では、出血の危険性が増大することがあり注意が必要です。

- ・止血障害のある患者(血小板減少症、血小板機能異常等)
- ・先天性又は後天性の出血性素因のある患者
- ・血管性網膜症の患者
- ・活動性の潰瘍性消化管障害の患者
- ・頭蓋内出血発症後の患者
- ・脳脊髄や眼の手術後の患者
- ・凝固障害のある患者
- ・コントロールできない重症の高血圧症の患者
- ・活動性悪性腫瘍の患者
- ・消化管潰瘍発症後の患者
- ・脊髄内又は脳内に血管異常のある患者
- ・気管支拡張症又は肺出血の既往のある患者

潰瘍性消化管障害のおそれのある患者

潰瘍性消化管障害に対する適切な予防に配慮してください。

② 腎機能障害患者について

重度の腎障害のある患者又は腎不全の患者には投与しないよう注意してください。

本剤の臨床試験では、1歳未満で血清クレアチニン値が97.5パーセンタイル値を超える患者、及び1歳以上でeGFRが30mL/min/1.73m^{2}未満の患者は除外されました。

(ただし、日本人の小児急性VTE患者では、1歳以上2歳未満の場合は血清クレアチニン値0.93mg/dL以上のもの、1歳未満の場合は下表に示す血清クレアチニン値が97.5パーセンタイル値を超えるものを除外基準としました。)

年齢(週齢・月齢)	血清クレアチニン値の97.5パーセンタイル値(mg/dL)
2週	0.52
3週	0.46
4週	0.42
2ヵ月	0.37
3～5ヵ月	0.26
6～8ヵ月	0.31
9～11ヵ月	0.34

中等度の腎障害のある患者に本剤を投与する場合には、適否を慎重に検討してください。

eGFRが30～60mL/min/1.73m^{2}の患者で血中濃度が上昇することが示唆されており、出血の危険性が増大することがあります。

③ 肝機能障害患者について

凝固障害を伴う肝疾患の患者には投与しないよう注意してください。

出血の危険性が増大するおそれがあります。

肝疾患を合併する場合には、出血リスクの増大に十分に留意してください。

中等度以上の肝障害(Child-Pugh分類B又はCに相当)のある患者には投与しないよう注意してください。

本剤の血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがあります。

Fontan手術後患者では、Fontan関連肝疾患（FALD）が認められることがあるため注意してください。

本剤は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であるため、本剤の投与中は、定期的にFALDの発症又は増悪及び重症度を評価した上で、本剤の投与継続可否を判断してください。また、肝線維化や重症度の評価等、必要に応じて消化器専門医と連携を図ってください。

FALD（Fontan-associated liver disease）：Fontan関連肝疾患

Fontan関連肝疾患の定義と組織学的特徴

Fontan関連肝疾患（FALD）は，Fontan型血行動態に伴う肝臓の構造的・機能的・臨床的変化を包括的に意味する．FALDは肝線維化およびその終末像である肝硬変のほかに，限局性結節性過形成様病変・肝細胞腺腫・肝細胞癌（HCC）などのさまざまな結節性病変を呈する．FALDの主な病態は中心静脈圧の慢性的な上昇に起因するうっ血肝であるが，その病態進行には肝虚血および低酸素・血栓促進状態・リンパうっ血・全身性炎症などのさまざまな要因の関与が考えられている．

組織学的に，FALDは顕著な肝内構造の変化・肝類洞の拡張・実質の炎症を伴わない類洞周囲線維化を特徴とする．ほかのうっ血性肝疾患と違い，極度の長期にわたるうっ血が中心小葉領域だけでなく門脈領域まで線維化を進展させる．線維化が進行すると線維性架橋が，最初は小葉中心域同士，さらに進行すると小葉中心域と門脈域または門脈域同士を連結し，再生結節を線維性隔壁が取り囲む肝硬変となる．また，Fontan患者では，大小さまざまな結節性病変を認めることが多いが，ほとんどが良性である．典型的な良性結節である限局性結節性過形成様病変は，顕著な中心性瘢痕を伴わない正常肝細胞の増殖を特徴とする．肝線維化の進展に伴い肝細胞癌のリスクが上昇するが，肝硬変まで至っていない肝線維化病変からも肝細胞癌は発生し，その割合がFALDにおいては約50%とほかの肝疾患より高いことに注意が必要である．

FALDの頻度，リスク因子，予後

FALDにおける肝障害はFontan型手術からの経過時間に伴い進行する．重度の肝線維化のリスクは術後5年以内では低いが，15年以上経過すると有意に増加する．ある後方視的研究では，肝硬変がFontan術後約10年から，肝細胞癌が術後約15年から発生し始め，術後10年，20年，30年の累積発生率は肝硬変が0.9%，11.6%，25.7%，肝細胞癌が0%，0.8%，2.8% であった．また，別の後方視的研究では良性の結節性病変である限局性結節性過形成様病変はFontan術後約5年から発生し始め，術後20年での累積発生率は8.7%であった．

肝硬変などの重度肝線維症のリスク因子として，高年齢でのFontan手術，女性，心外導管型Fontan手術，HLHS，重度房室弁逆流，高い中心静脈圧などが報告されている．積極的な血行動態介入により中心静脈圧を低く管理することで，FALDの進行を遅らせることができるかどうかは今後の課題である．また，肺内シャントと二次的な慢性低酸素血症は，重度肝線維症のリスクを高める可能性がある．さらに，いくつかの研究では，肝障害の程度は，さまざまな心血管系有害事象の発生と関連していることが報告されている．FALDの肝硬変診断後1年および5年生存率はそれぞれ57%，35%と報告され，肝細胞癌発症リスクも考慮すれば，FALDはFontan術後遠隔期を強く規定することが示唆される．

FALDの診断と進行のモニタリング

FALDでは，肝腫大は認めるが無症状のことがほとんどで，潜在的に肝障害が進行する．肝硬変が進行し非代償性肝不全となれば，腹水などの門脈圧亢進に伴う症状が出現する．肝酵素の上昇は正常範囲内か軽度上昇を示すのみで，γGTPの軽度の上昇がFontan患者に多く認められる早期肝機能異常である．血清ビリルビンの軽度上昇を認めることもある．ほかの肝疾患における重症度評価に用いられるMELD，MELD-Na，Child-Pugh分類などの重症度スコアは，FALDの肝障害の重症度を評価するのには適さないとされる．また，APRI，ELF，FIB-4，Forns指数，FibroTest®などの血清マーカーによる肝線維化の識別能も高くない．そのため，これらの指標をFALDの病期分類に日常的に使用することは推奨されない．

FALDにおいては肝線維化の評価と結節性病変の評価が重要なため，画像評価が重要な役割を担っている．腹部超音波・CT・MRIなどの腹部画像におけるFALDの典型的な所見として，肝辺縁鈍化，肝腫大，肝静脈拡張，右葉の萎縮，尾状葉と左葉の肥大，斑状で不均一な実質パターン，末梢の多発性小結節があげられる．一方でこのような変化は，肝線維化だけでなく，その原因となる肝うっ血の影響も受けており，予後との関係も明らかでない．そのため，腹部画像診断のみで肝疾患の重症度の病期分類を行うことは推奨されない．肝結節性病変の鑑別には，腹部超音波よりCT・MRIが適しており，肝細胞癌が疑われる症例においてはGd-EOB-DTPAなどの肝胆道系特異性造影剤を使用することで，より良好な描出が可能となる．

近年，超音波やMRIを用いたエラストグラフィー技術が開発され，Fontan患者における肝硬度測定が行われているが，肝うっ血自体が肝硬度を増加させるため，肝硬度をFontan患者における肝線維化の指標として用いるには課題がある．しかし，フォローアップ中の肝硬度の縦断的評価は，患者のモニタリングや臨床転帰の予測に役立つ可能性があるため，腹部超音波検査またはMRIの補助として利用可能であれば検討に値する．

肝生検はFALDにおける肝線維化を評価するためのゴールドスタンダードである（推奨クラスI，エビデンスレベルB）が，出血などの合併症リスクやFALDの病変が不均一であることに起因するサンプリングエラーのリスクなどさまざまな課題がある．現時点で，肝生検のルーチンの実施は推奨されないが，肝生検は心臓移植の候補であるFontan循環不全患者や他の肝疾患が疑われる場合，画像所見で悪性の結節性病変が疑われる場合には実施すべきである．

肝細胞癌のサーベイランス

年齢をマッチさせた集団と比較して，Fontan患者における肝細胞癌の発生率は高く，無症候期における肝細胞癌の診断は明らかな生命予後改善効果をもたらすため，消化器内科と連携した肝細胞癌サーベイランスプログラムの実施が推奨される（推奨クラスI，エビデンスレベルC）．肝細胞癌サーベイランスはFontan型手術の10年後には開始すべき（推奨クラスI，エビデンスレベルC）であり，Fontan型循環不全の場合はより早期に行うことを強く考慮すべきである．欧州肝臓学会では，術後10年目にベースライン評価として，腹部超音波検査と造影CT/MRI検査，その後6ヵ月ごとの腹部超音波検査と6ヵ月ごとのAFP測定を推奨している．結節が新たに検出された際やAFP値の上昇（≧10ng/mL）を認めた際は，造影CT/MRI検査による評価を行い良性・悪性の判断を行う．1cmを超える結節性病変や画像所見で悪性が疑われる場合は肝生検の実施が推奨される（推奨クラスI，エビデンスレベルB）．

表1　推奨クラス分類[1)]

クラスI	手技・治療が有効・有用であるというエビデンスがある，または見解が広く一致している
クラスIIa	エビデンス・見解から，有効・有用である可能性が高い
クラスIIb	エビデンス・見解から，有効性・有用性がそれほど確立されていない
クラスIII No benefit	手技・治療が有効・有用でないとのエビデンスがある，あるいは見解が広く一致している
クラスIII Harm	手技・治療が有害であるとのエビデンスがある，あるいは見解が広く一致している

表2　エビデンスレベル[1)]

レベルA	複数の無作為化介入臨床試験またはメタ解析で実証されたもの
レベルB	単一の無作為化介入臨床試験または無作為化介入でない大規模な臨床試験で実証されたもの
レベルC	専門家および/または小規模臨床研究（後ろ向き研究および登録を含む）で意見が一致したもの

1）日本循環器学会/日本小児循環器学会/日本成人先天性心疾患学会．2025年改訂版成人先天性心疾患診療ガイドライン．https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2025/03/JCS2025_Yamagishi.pdf（2025年12月閲覧）

HCC（hepatocellular carcinoma）：肝細胞癌、HLHS（hypoplastic left heart syndrome）：左心低形成症候群

肝機能の評価

肝機能の評価の指標には、肝硬変のステージ分類であるChild-Pugh分類（表）を使用してください。
Child-Pugh分類B又はCに相当する患者には本剤は禁忌です。

■ Child-Pugh分類

評点	1点	2点	3点
脳症	ない	軽度	ときどき昏睡
腹水	ない	少量	中等量
血清ビリルビン濃度（mg/dL）	2.0未満	2.0−3.0	3.0超
血清アルブミン（g/dL）	3.5超	2.8−3.5	2.8未満
プロトロンビン活性値（%）	70超	40−70	40未満

総スコア	クラス	重症度
5〜6	A	軽度
7〜9	B	中等度
10〜15	C	重度

Pugh RN et al.: Br J Surg 1973; 60: 646-649. より改変

④ 小児等について

静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制

生後6ヵ月未満の下記に該当する乳児へは
本剤投与による治療上の有益性が危険性を
上回ると判断される場合にのみ、
患者の状態を十分に観察しながら投与してください。

- 在胎週数37週未満
- 体重2.6kg未満
- 経口栄養の期間が10日未満

生後6ヵ月未満の上記に該当する乳児を
対象とした臨床試験は実施していません。
小児の抗凝固薬療法に精通した医師あるいは
その指導のもとで治療を行ってください。

Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制

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ません。

本剤と抗凝固剤であるワルファリンとの有効性及び安全性を比較した臨床試験は実施していません。

Fontan手術後患者においては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ことから、症例ごとの血栓塞栓症の発症リスク並びに出血リスクに加え、肝機能、腎機能、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してください。

小児の抗凝固薬療法に精通した医師あるいは
その指導のもとで治療を行ってください。

遺伝性血栓性素因のある患者について

血栓症を発症した新生児・小児には、止血に影響する遺伝性疾患が存在する可能性があります。血栓症を生じた先天性心疾患の一部の患児にも遺伝的素因の関与が報告されています。
日本人の主な遺伝性血栓性素因はプロテインC（PC）、プロテインS（PS）およびアンチトロンビン（AT）欠乏症で、いずれも常染色体顕性遺伝病です。新生児期はPC欠乏症が主体で、重症PC欠乏症は新生児電撃性紫斑病や出血性脳梗塞をおこす予後不良な疾患です。
本剤を用いた治療管理を開始する場合には、遺伝性血栓症の診療経験がある小児専門医と相談してください。

引用：『新生児から成人期までに発症する特発性血栓症（EOT：early-onset thrombophilia）の診療ガイド』（4〜5ページ：BQ2）

(2)相互作用(併用禁忌及び併用注意の薬剤)の確認

本剤は主としてチトクロームP450 3A4及び2J2(CYP3A4及びCYP2J2)により代謝されます。
また、本剤はP-糖タンパク及び乳癌耐性タンパク(BCRP)の基質です。

■ 併用禁忌(併用しないこと)

(イグザレルトドライシロップ小児用51.7mg/103.4mg電子添文より抜粋)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リトナビルを含有する製剤(ノービア、カレトラ、パキロビッド) ダルナビル(プリジスタ) ホスアンプレナビル(レクシヴァ) [2.5、16.7.1参照]	本剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が増大するおそれがある。	CYP3A4の強力な阻害及びP-糖タンパクの阻害によりクリアランスが減少する。
コビシスタットを含有する製剤(ゲンボイヤ、プレジコビックス、シムツーザ) [2.6参照]	本剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が増大するおそれがある。	CYP3A4の強力な阻害によりクリアランスが減少する。
以下の経口又は注射剤 イトラコナゾール(イトリゾール) ポサコナゾール(ノクサフィル) ボリコナゾール(ブイフェンド) ミコナゾール(フロリード) ケトコナゾール(国内未発売) [2.7、16.7.2参照]	本剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が増大するおそれがある。	CYP3A4の強力な阻害及びP-糖タンパクの阻害によりクリアランスが減少する。
エンシトレルビル(ゾコーバ) [2.8参照]	本剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が増大するおそれがある。	CYP3A4の強力な阻害及びP-糖タンパクの阻害によりクリアランスが減少する。
ロナファルニブ(ゾキンヴィ) [2.9参照]	本剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が増大するおそれがある。	CYP3A4の強力な阻害及びP-糖タンパクの阻害によりクリアランスが減少する。

■ 併用注意（併用に注意すること）

（イグザレルトドライシロップ小児用51.7mg/103.4mg電子添文より抜粋）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝固剤 ヘパリン製剤、低分子量ヘパリン製剤（エノキサパリンナトリウム等）、フォンダパリヌクスナトリウム、ワルファリンカリウム等 [16.7.5、16.7.9参照]	出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。	両剤の抗凝固作用が相加的に増強される。
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 抗血小板剤 アスピリン、クロピドグレル硫酸塩、チクロピジン塩酸塩等 非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤 ナプロキセン、ジクロフェナクナトリウム等 [8.4、16.7.6-16.7.8参照]	出血の危険性が増大するおそれがあるので、これらの薬剤と本剤の併用については、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断すること。投与中は観察を十分に行い、注意すること。	本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。
選択的セロトニン再取り込み阻害剤 セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤	出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。	本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。
血栓溶解剤 ウロキナーゼ、 t-PA製剤（アルテプラーゼ等）	出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。	本剤の抗凝固作用とフィブリン溶解作用により相加的に出血傾向が増強される。
フルコナゾール ホスフルコナゾール [16.7.2参照]	本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。体重30kg以上の小児の静脈血栓塞栓症では、本剤10mg1日1回投与を考慮する、あるいは治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用すること。 体重30kg未満の小児の静脈血栓塞栓症、Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制では、治療上やむを得ないと判断された場合を除き、これらの薬剤との併用は避けること。	フルコナゾールがCYP3A4を阻害することにより本剤のクリアランスが減少するおそれがある。
クラリスロマイシン エリスロマイシン [16.7.3参照]	本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。体重30kg以上の小児の静脈血栓塞栓症では、本剤10mg1日1回投与を考慮する、あるいは治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用すること。 体重30kg未満の小児の静脈血栓塞栓症、Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制では、治療上やむを得ないと判断された場合を除き、これらの薬剤との併用は避けること。	これらの薬剤がCYP3A4及びP-糖タンパクを阻害することにより本剤のクリアランスが減少する。
リファンピシン [16.7.4参照]	本剤の血中濃度が低下し、抗凝固作用が減弱したとの報告がある。	リファンピシンがCYP3A4を強力に誘導し、P-糖タンパクを誘導することにより本剤のクリアランスが増加する。
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	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。	これらの薬剤等がCYP3A4を強力に誘導することにより本剤のクリアランスが増加する。

(3)投与前と投与中の注意事項

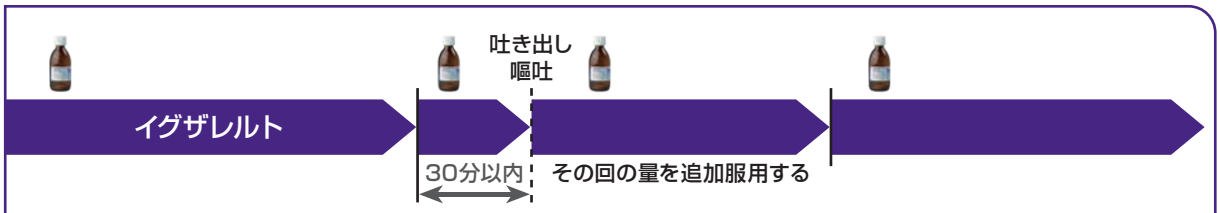
副作用を早期に把握するため、以下の検査をすべての患者において適宜実施してください。

臨床検査及び身体所見	備考
全身状態及び身体所見の確認 ・問診 ・体重、血圧、心拍数、呼吸数 ・身体所見	出血等の副作用が生じることがあるので、左記検査を随時行ってください。急激なヘモグロビン値又は血圧の低下が認められた場合には、出血部位の検索をしてください。 本剤は肝代謝並びに腎排泄により代謝排泄されます。肝機能と腎機能の変化により血中濃度が変化し、出血等の副作用が増加する可能性があります。 また、薬剤性肝障害の発現をチェックするため、AST、ALT等も適宜測定してください。間質性肺疾患があらわれることがあるので、症状があれば胸部X線、胸部CT、血清マーカーなどの検査を適宜施行してください。
血液学的検査 ・赤血球数 ・白血球数 ・ヘモグロビン ・血小板数	
生化学検査 ・肝機能(AST、ALT、総ビリルビン、アルブミン等) ・腎機能(BUN、クレアチニン等)	
便潜血検査	

服薬時の注意事項

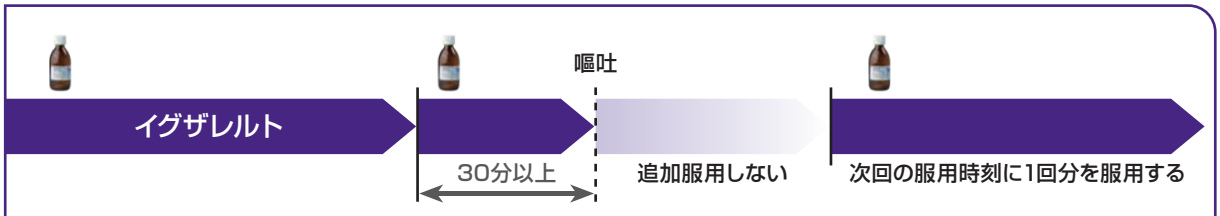
- 確実に飲み込ませるため、本剤投与後は食事の際の飲み物(臨床試験では、水の他にミルク、ジュースが用いられました)、又は、乳幼児の場合にはミルクあるいは母乳を直ちに飲ませるようにしてください。
- シロップ剤を投与する際には、調製後にさらに薄めたり、懸濁液を食品(アイスクリーム、ヨーグルト等を含む)やジュース等に混ぜて投与しないでください。
- 本剤を吐き出したり嘔吐したりした場合には、以下のように対応してください。

■ 本剤投与から30分以内に吐き出したり嘔吐したりした場合



- 投与30分以内に本剤を吐き出したり嘔吐したりした場合は、その回の量を追加服用させること。

■ 本剤投与から30分以上後に吐き出したり嘔吐したりした場合

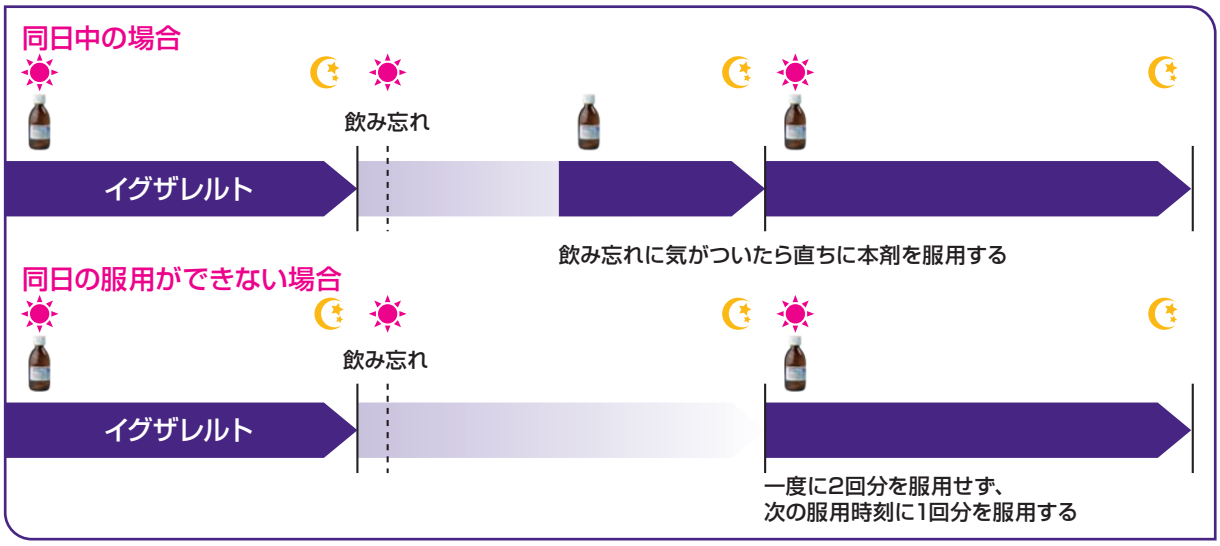


- 投与30分以上後に嘔吐したりした場合は、追加服用させず、次回の服用時刻に1回分を服用させること。

(4)飲み忘れ時の対応

■ 1日1回投与時

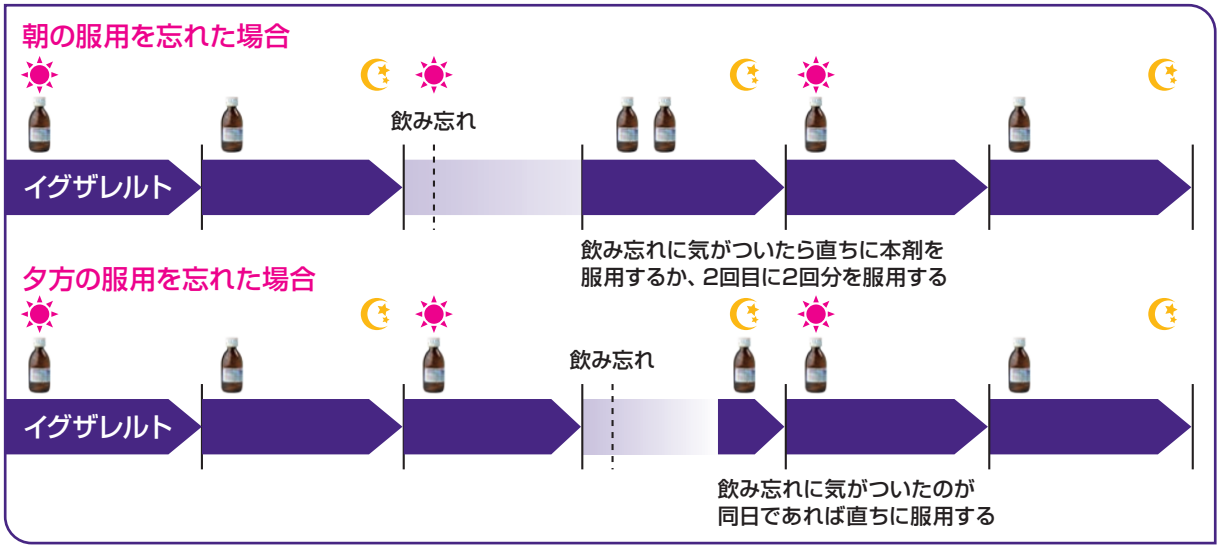
●1日1回投与時に服用を忘れた場合は、同日中であれば直ちに本剤を服用し、同日の服用ができない場合は、一度に2回分を服用せず、次の服用時刻に1回分を服用するよう指導してください。



■ 1日2回投与時

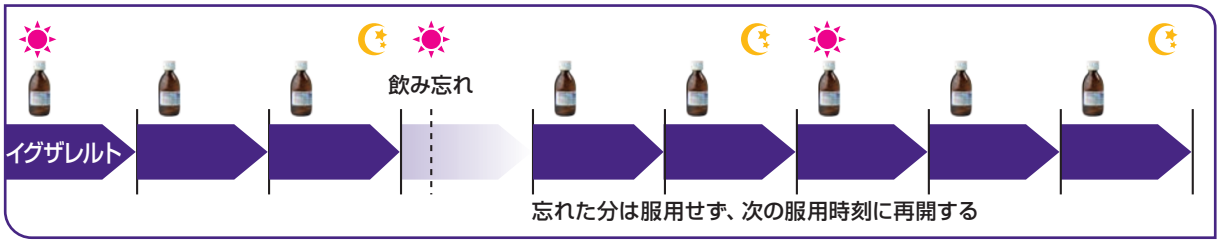
●1日2回投与時に1回目の服用を忘れた場合は、直ちに本剤を服用するか、2回目の服用時に2回分を服用させてもかまいません。

●2回目の服用を忘れた場合は、同日であれば直ちに服用するよう指導してください。



■ 1日3回投与時

●1日3回投与時に服用を忘れた場合(予定の時刻から1時間を超えた場合)は、忘れた分は服用せず、次の服用時刻に再開するよう指導してください。



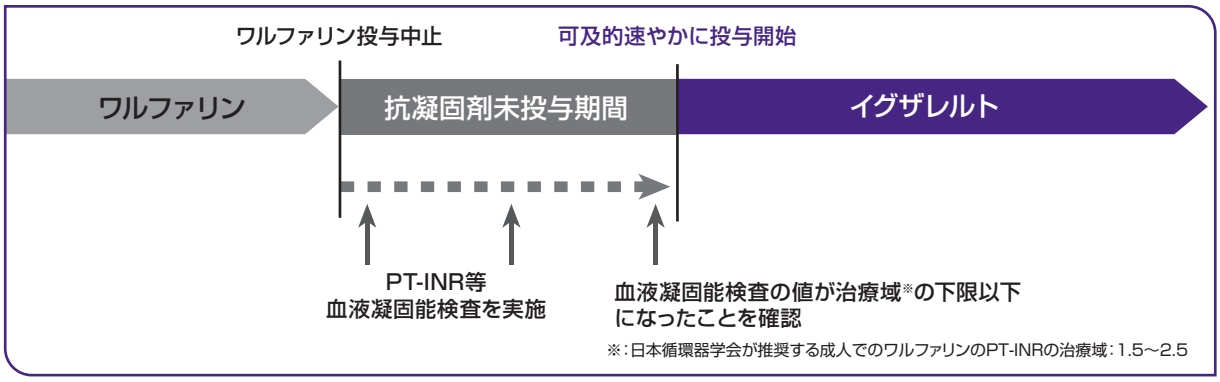
●服用を忘れた日の翌日からは約24時間、約12時間及び約8時間の服用間隔をできる限り守り、決められた1日1回又は2回、3回の服用を行うよう指導してください。

(5)本剤と他の抗凝固剤との切り替えについて

重要な基本的注意

本剤と他の抗凝固剤との切り替えにおいては、以下の点に留意すること。

① ワルファリンから本剤への切り替え

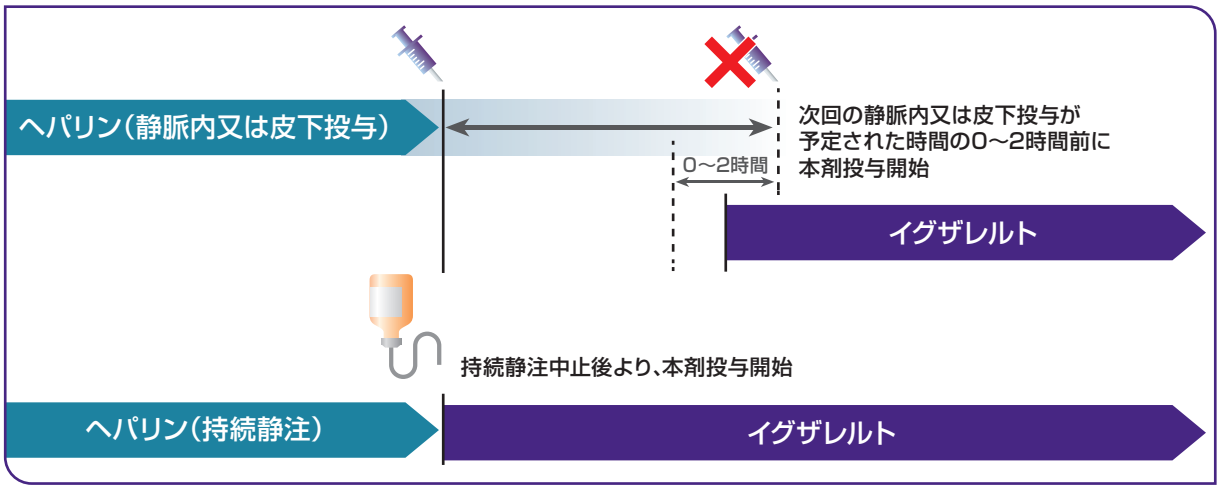


・ワルファリンから本剤に切り替える必要がある場合は、ワルファリンの投与を中止した後、PT-INR等、血液凝固能検査を実施し、治療域の下限以下になったことを確認した後、可及的速やかに本剤の投与を開始すること。［16.7.9参照］

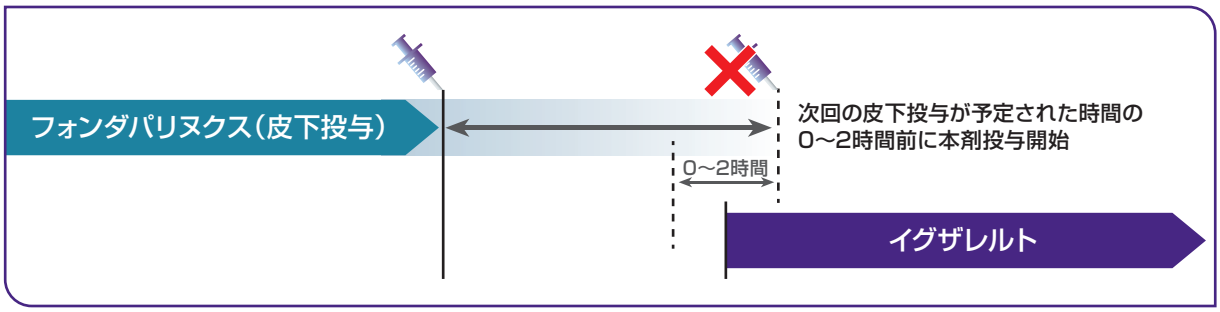
●ワルファリンの体内動態と抗凝固作用は個人差が大きく、肝あるいは腎障害などが複雑に関係します。
●ワルファリン中止に伴う血栓イベントリスクの上昇と、ワルファリンの効果が残っている状態での本剤追加による出血リスクの増大の両方に配慮し、頻回の血液凝固能検査を行うなど慎重に対応してください。

② 注射剤の抗凝固剤（ヘパリン等）から本剤への切り替え

■ ヘパリンから本剤への切り替え

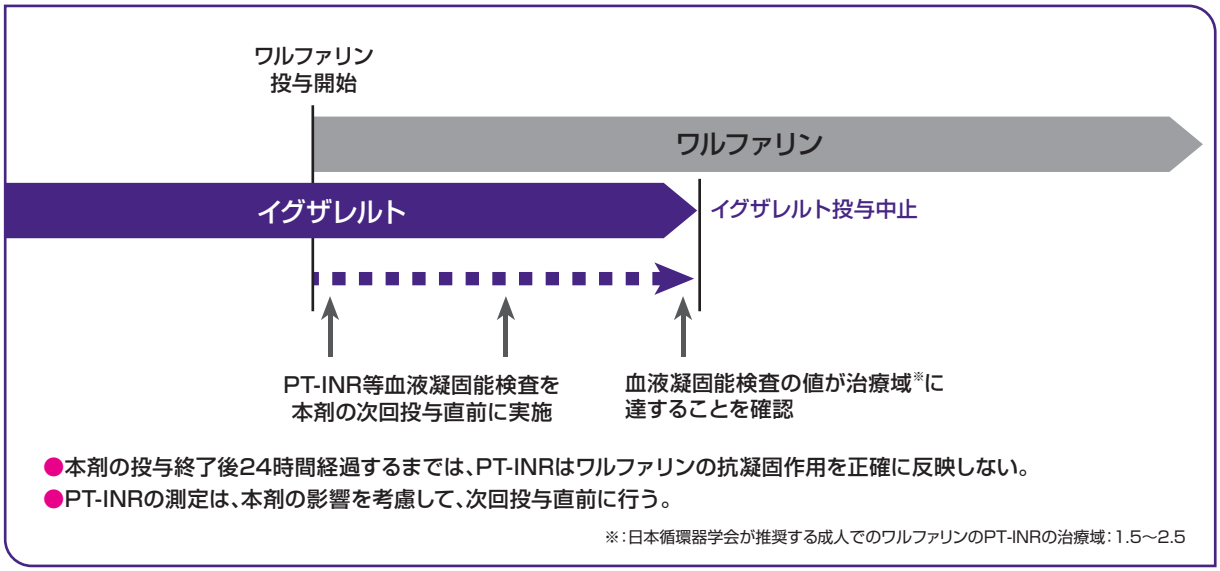


■ フォンダパリヌクスから本剤への切り替え



・注射剤の抗凝固剤（ヘパリン等）から本剤に切り替える場合、次回の静脈内又は皮下投与が予定された時間の0～2時間前又は持続静注中止後より、本剤の投与を開始すること。

③ 本剤からワルファリンへの切り替え



●本剤の投与終了後24時間経過するまでは、PT-INRはワルファリンの抗凝固作用を正確に反映しない。
●PT-INRの測定は、本剤の影響を考慮して、次回投与直前に行う。

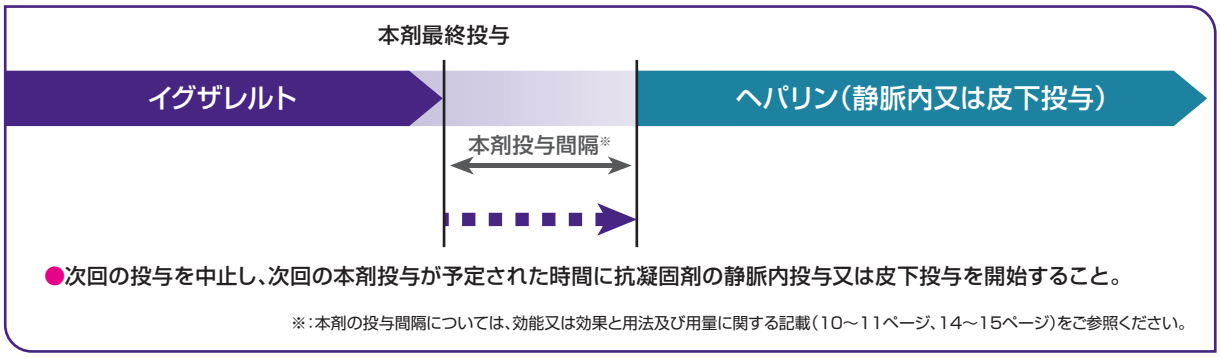
※：日本循環器学会が推奨する成人でのワルファリンのPT-INRの治療域：1.5～2.5

・本剤からワルファリンへの切り替え時において抗凝固作用が不十分になる可能性が示唆されているので、抗凝固作用が維持されるよう注意し、PT-INR等、血液凝固能検査の値が治療域の下限を超えるまでは、ワルファリンと本剤を併用すること。（国際共同第Ⅲ相試験では、ワルファリンを2日間併用した後にPT-INRを測定し、2.0以上であることを確認できた場合に本剤を中止した。）なお、本剤の投与終了後24時間経過するまでは、PT-INRはワルファリンの抗凝固作用を正確に反映しない。

●本剤と併用してワルファリンの投与を開始します。
●ワルファリン投与開始からPT-INRが治療域に達するまでには、ある程度の日数を必要とすることから、併用期間は慎重に経過観察をする必要があります。
●本剤とワルファリンの併用による出血リスクを最小化するため、通常よりも頻回にPT-INR等血液凝固能検査を行い、慎重に経過観察を行います。
●PT-INRが治療域に達した時点で速やかに本剤を中止します。

④ 本剤から注射剤の抗凝固剤（ヘパリン等）への切り替え

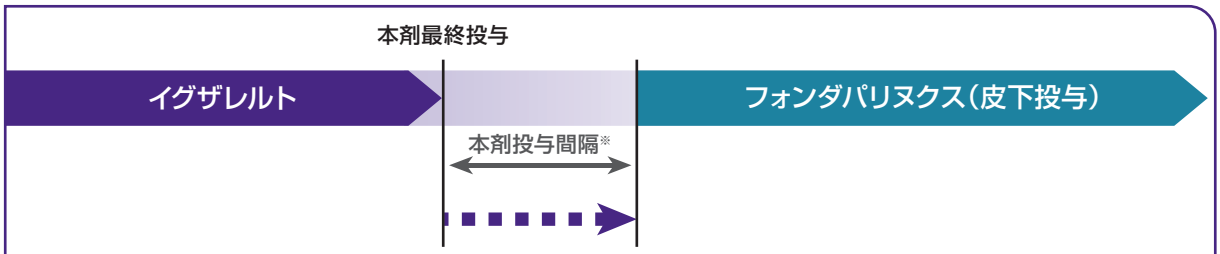
■ 本剤からヘパリンへの切り替え



●次回の投与を中止し、次回の本剤投与が予定された時間に抗凝固剤の静脈内投与又は皮下投与を開始すること。

※：本剤の投与間隔については、効能又は効果と用法及び用量に関する記載（10～11ページ、14～15ページ）をご参照ください。

■ 本剤からフォンダパリヌクスへの切り替え



●次回の投与を中止し、次回の本剤投与が予定された時間に抗凝固剤の皮下投与を開始すること。

※：本剤の投与間隔については、効能又は効果と用法及び用量に関する記載（10～11ページ、14～15ページ）をご参照ください。

・本剤から注射剤の抗凝固剤に切り替える場合、本剤の投与を中止し、次回の本剤投与が予定された時間に抗凝固剤の静脈内投与又は皮下投与を開始すること。

（6）シロップ剤交付時及び投与時の注意

薬剤交付時の注意

分包して交付しないでください。

懸濁せずに顆粒のまま服用しないよう指導してください。

薬剤投与時の注意

調製方法

本剤の容器に水を加え、均一に懸濁されるまで60秒以上振り混ぜて調製します。51.7mg入り瓶については1瓶に水50mL、103.4mg入り瓶については1瓶に水100mLを加えて懸濁すると、リバーロキサバンとして1mg/mLの懸濁液となります。なお、調製後のシロップ剤を水もしくは他の液でさらに希釈しないでください。

投与時

調製後のシロップ剤は、毎回10秒以上振とう後、計量用ピペットを用いて1回量を量りとります。なお、投与量に応じて、適切な計量用ピペットを使用してください。

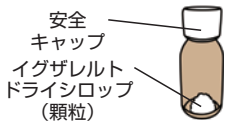
保存時

調製後のシロップ剤は、30℃以下で遮光して保存し、凍結させたり、本剤以外の容器に移し替えたりしないでください。調製後のシロップ剤は調製日から14日以内に使用し、残液及び容器は廃棄してください。

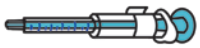
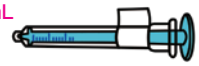
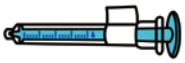
イグザレルトドライシロップ(箱)の内容物

●すでに開封されていたり、破損していたりするものがある場合は使用しないでください。
●箱に記載されている使用期限が過ぎている場合は使用しないでください。

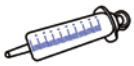
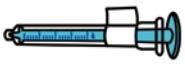
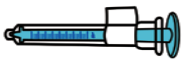
■ 共通の内容物

	イグザレルトドライシロップ(顆粒)ボトル	1瓶	ボトルは茶褐色の瓶です。ふたは、安全キャップになっていますが、ボトルはお子さまの手の届かないところに立てて保管してください。
	アダプター	1つ	ボトルに水を加えた後、ボトルの口に装着します。ピペットを差し込んで、シロップ剤を計量するために必要となります。

■ 51.7mg製剤の内容物

	飲料水計量器具	1本 (使い捨て)	シロップ剤を調製する際、正確に水を計量するために用います。
1mL 	ピペット (1mL)	2本 (1本は予備)	1mLまでのシロップ剤の計量及び服用に用います。
2.5mL 	ピペット (2.5mL)	2本 (1本は予備)	1.1mL、1.7mL、2.5mLのシロップ剤の計量及び服用に用います。
5mL 	ピペット (5mL)	2本 (1本は予備)	1.1mL、1.7mL、2.5mLを除いた、1mLから5mLまでのシロップ剤の計量及び服用に用います。

■ 103.4mg製剤の内容物

	飲料水計量器具	1本 (使い捨て)	シロップ剤を調製する際、正確に水を計量するために用います。
5mL 	ピペット (5mL)	2本 (1本は予備)	1.1mL、1.7mL、2.5mLを除いた、1mLから5mLまでのシロップ剤の計量及び服用に使用可能です。(ご使用前に13ページ「用法及び用量に関するチェック」にある表の注釈(※)をご確認ください。)
10mL 	ピペット (10mL)	2本 (1本は予備)	5mL以上のシロップ剤の計量及び服用に用います。 服用量が10mLを超えるときは、10mLのピペットを使い、次のように服用します。 (例)服用量15mLの場合:7.5mL×2回

服用量に応じ、いずれかのピペットを使用します。
ピペットの外側のシールの下には、赤色のボタンがあります。
服用量を固定するためのものなので、それまではシールを剥がさないでください。



(7)患者又はその家族への説明

●治療開始に先立ち、患者あるいはその家族に対して、治療法や本剤投与の有効性及び安全性(出血など)を十分説明し、理解を得てから投与を開始してください。
●本剤の投与について説明する際には、右記の資料を利用してください。

<患者及び保護者向け小冊子>



<取扱説明書及び説明動画>

以下の二次元コードから「取扱説明書」及び「説明動画」へアクセスできます。

51.7mg製剤　103.4mg製剤

6 出血徴候の確認及びその対策

（イグザレルトドライシロップ小児用51.7mg/103.4mg電子添文より抜粋）

1. 警告（抜粋）

1.1 本剤の投与により出血が発現し、重篤な出血の場合には、死亡に至るおそれがある。本剤の使用にあたっては、出血の危険性を考慮し、本剤投与の適否を慎重に判断すること。本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されていないため、本剤投与中は、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。これらの徴候が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。[2.2、8.1-8.3、8.5、9.1.1、11.1.1参照]

8. 重要な基本的注意（抜粋）

8.10 本剤投与中の患者で生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時に本剤の抗凝固作用の中和を必要とする場合には、中和剤であるアンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）の電子添文を必ず参照し、禁忌、用法及び用量に関連する注意、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、副作用等の使用上の注意の記載を確認すること。

本剤投与中は出血の徴候を十分に観察し、臨床的に問題となる出血の徴候が認められた場合には、直ちに適切な処置を行ってください。出血部位と部位別の出血症状については、以下をご参照ください。

参考

最初は皮膚・粘膜・運動器の出血症状が出現することが多く、紫斑、点状出血、創部や穿刺部の出血・止血困難、血腫、関節腫脹、鼻出血、歯肉出血、月経過多などで気づき、出血部位に疼痛を伴うことがあります。出血が進行した場合あるいは大量の場合は、ショック、貧血、心不全、意識障害などの全身性の症状が出現します。

出血部位	自覚的症状	他覚的症状（所見）	画像診断検査等
頭蓋内出血	吐き気、めまい、頭痛、項部硬直、意識障害、麻痺、視力障害、感覚障害など。	項部硬直、意識障害、麻痺、視力障害、感覚障害、腱反射の亢進、異常反射の出現など	CT、MRIなど
消化器系出血	食欲不振、腹痛、吐き気、腹部膨満感などの症状があり、進行すると大量下血や吐血がみられる。	便潜血陽性、血便	消化管出血：内視鏡 腹腔内出血：CT、エコーなど
泌尿器系出血	顕在化する前には頻尿、排尿時痛、下腹部痛の症状がみられ、進行すると肉眼的血尿が出現する。	血尿、尿潜血	尿検査
眼部出血	初期には目がかすむなどの症状があり、進行すると視力障害が出現する。重症の場合は失明の危険性がある。	視力障害、視野欠損	網膜の内出血：眼底検査など
呼吸器系出血	血痰、咳、胸痛、呼吸困難などがあり、進行すると喀血が出現する。	血痰、画像の異常	肺出血：胸部XP、CTなど

厚生労働省「重篤副作用疾患別対応マニュアル　出血傾向」平成19年6月（令和4年2月改定）より作成

参考

●次のような場合は、中等度・重度の出血と考えられるため、本剤内服を中止したうえで、適正な処置が必要です。

- **外科的処置を要する出血**
- **補液や循環動態管理を要する出血**
- **血液製剤（濃厚赤血球、濃厚血小板、新鮮凍結血漿など）による処置を要する出血**
- **上記処置を現在は必要としないが、今後上記処置が必要となることが予想される出血**
- **例としては**
  - ・脳内出血やくも膜下出血
  - ・ヘモグロビン値≧2g/dLの低下を伴う出血
  - ・重要な臓器〔頭蓋内、髄腔内、眼内、心膜、関節内、筋肉内（コンパートメント症候群を伴う）、後腹膜〕の出血
  - ・5分以上持続するか、あるいは反復性の鼻出血（ハンカチに点状のシミがつく程度よりも重症の出血が24時間以内に複数回）、又は専門的治療（パッキング、電気焼灼など）を要する鼻出血
  - ・自然発生的な肉眼的血尿又は尿生殖路への手技（カテーテル留置又は手術など）の後24時間以上持続する血尿
  - ・肉眼で確認できる消化管出血で、臨床的に明らかな下血又は吐血がある場合
  - ・数個の出血斑を認める程度よりも重症の直腸出血
  - ・喀痰中に数個の血液の固まりを認める程度よりも重症の喀血
  - ・25cm^{2}以上、何らかの誘因がある場合は100cm^{2}以上の皮下血腫
  - ・多源性出血

●凝固因子製剤（プロトロンビン複合体製剤、活性型プロトロンビン複合体製剤、遺伝子組換え活性型第Ⅶ因子製剤）については、命を脅かす出血の際には使用を考慮できます（注：臨床試験での限られた経験しかなく、使用については保険適用外になります）。

●出血時、PTを測定することで、本剤の血漿中濃度をある程度推察できます（ただし、直前の服薬時間と半減期及び最高血中濃度を考慮する必要があります）。

●緊急に止血を要する大出血時に凝固因子製剤又は新鮮凍結血漿等の投与を行うか否かの判断やその効果判定の指標に、PTが有用である可能性があります。

●出血を助長する先天性・後天性の出血性素因の有無を確認するためのスクリーニング検査として、PT、aPTT、フィブリノゲン、FDP、血小板数、出血時間等も考慮されます。

7 手術や侵襲的処置を行う場合の対応

（イグザレルトドライシロップ小児用51.7mg/103.4mg電子添文より抜粋）

1. 警告（抜粋）

1.2 脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等との併用により、穿刺部位に血腫が生じ、神経の圧迫による麻痺があらわれるおそれがある。硬膜外カテーテル留置中、若しくは脊椎・硬膜外麻酔又は腰椎穿刺後日の浅い場合は、本剤の投与を控えること。

8. 重要な基本的注意（抜粋）

8.5 本剤の投与中に手術や侵襲的処置を行う場合、臨床的に可能であれば本剤の投与後24時間以上経過した後に行うことが望ましい。手術や侵襲的処置の開始を遅らせることができない場合は、緊急性と出血リスクを評価すること。本剤の投与は、手術や侵襲的処置後、患者の臨床状態に問題がなく出血がないことを確認してから、可及的速やかに再開すること。［1.1、11.1.1参照］

参考

下肢整形外科手術施行患者におけるVTEの発症抑制を検討した国外第Ⅲ相試験（RECORD試験）の結果及び本剤の薬物動態に基づき、海外の添付文書には以下が記載されています。

- カテーテル抜去後の抗凝固剤の再開時期については、凝血塊の安定化には8時間を要し、また手術終了6時間後、つまり麻酔の穿刺8時間後に重大な出血リスクが低下することから、抗凝固剤の最大効果（t_{max}）が重大な出血リスクの低下後となるように、8時間からt_{max}を差し引いた時間が経過後とすることが提案されており、本剤のt_{max}が約2時間であることから、カテーテル抜去後6時間以上経過してから本剤を再開すること。
- 穿刺による血管損傷が認められた場合の本剤投与のタイミングについては24時間延期すること。

8 臨床試験成績

国際共同第Ⅲ相試験
多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較試験（EINSTEIN-Jr phaseⅢ試験）
体重で調整した用法・用量によるリバーロキサバン投与の有効性及び安全性を検討

対象

急性静脈血栓塞栓症※1（VTE）の小児（18歳未満）491例（安全性解析対象例数）に対して、ヘパリン（未分画、低分子量）又はフォンダパリヌクスによる初期治療を5日以上受けた後、9日以内にリバーロキサバン群（以下、本剤群）又は対照群に2:1（本剤群：対照群）の比で無作為割付けしました。

本剤群では、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した用法・用量（小児のVTEに対する承認用法・用量と同一）が投与され※2、対照群では初期治療を継続投与又はビタミンK拮抗薬（目標PT-INR：2.5　範囲：非日本人2.0～3.0、日本人2.0～2.5）に切り替えて投与※3されました。

※1：下肢DVT、大静脈血栓症、右心房血栓症、肺塞栓症、上肢DVT、鎖骨下静脈血栓症、頸静脈血栓症、大脳静脈若しくは静脈洞血栓症、腸間膜静脈血栓症、門脈血栓症、腎静脈血栓症又はカテーテル関連VTE

※2：ヘパリンから本剤の移行にあたっては、未分画ヘパリンの投与終了4時間後、低分子量ヘパリンの1日2回投与終了12時間後又は1日1回投与終了24時間後とし、フォンダパリヌクスの前投与があった場合、治験薬投与開始はフォンダパリヌクスの投与終了24時間後に本剤投与を行うとの規定を設けました。

※3：24時間の間隔を空けた2回の測定でINRが2.0を超えれば、ヘパリン（未分画、低分子量）又はフォンダパリヌクスの投与を終了できました。

■ 年齢層別、カテゴリー別のVTE内訳例数（%）

	全年齢		12歳－18歳未満		6歳－12歳未満		2歳－6歳未満		6ヵ月－2歳未満		6ヵ月未満	
	本剤群	対照群	本剤群	対照群	本剤群	対照群	本剤群	対照群	本剤群	対照群	本剤群	対照群
脳静脈洞血栓症	74 (22.1)	43 (26.1)	16 (8.7)	9 (9.8)	31 (46.3)	17 (50.0)	23 (48.9)	12 (54.5)	4 (19.0)	4 (44.4)	0	1 (12.5)
非カテーテル関連VTE	171 (51.0)	85 (51.5)	139 (75.5)	72 (78.3)	20 (29.9)	9 (26.5)	5 (10.6)	3 (13.6)	2 (9.5)	1 (11.1)	5 (31.3)	0
カテーテル関連VTE	90 (26.9)	37 (22.4)	29 (15.8)	11 (12.0)	16 (23.9)	8 (23.5)	19 (40.4)	7 (31.8)	15 (71.4)	4 (44.4)	11 (68.8)	7 (87.5)
合計	335	165	184	92	67	34	47	22	21	9	16	8

最大の解析対象集団

主要投与期間

2歳以上の患者及び2歳未満の非カテーテル関連VTE患者では3ヵ月とし、以降3ヵ月ごとに医師の判断により最長12ヵ月まで投与が可能でした。

2歳未満のカテーテル関連VTE患者では1ヵ月とし、以降1ヵ月ごとに医師の判断により最長3ヵ月まで投与が可能でした。

主要投与期間における平均投与期間は、2歳以上の患者及び2歳未満の非カテーテル関連VTE患者では本剤群88.0日、対照群86.7日、また2歳未満のカテーテル関連VTE患者では本剤群29.8日、対照群29.5日でした。

承認時評価資料：バイエル薬品社内資料［急性静脈血栓塞栓症の小児患者を対象とした第Ⅲ相試験］

有効性主要評価項目

有効性主要評価項目「再発性症候性VTE」の発現頻度（主要投与期間中）は、本剤群1.2%、対照群3.0%（ハザード比：0.40、95%信頼区間：0.11～1.41）でした（最大の解析対象集団）。

エンドポイント	リバーロキサバン群（N=335）		対照群（N=165）	
	例数（%）	95%CI（%）	例数（%）	95%CI（%）
有効性主要評価項目※1	4（1.2）	0.4-3.0	5（3.0）	1.2-6.6
有効性副次評価項目※2	5（1.5）	0.6-3.4	6（3.6）	1.6-7.6

（最大の解析対象集団。主要投与期間中）
※1：再発性症候性VTEの発現頻度
※2：「再発性症候性VTE」又は画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」の複合エンドポイント

年齢層別の有効性主要評価項目

本剤群では、主要投与期間中に発現した「再発性症候性VTE」は、すべて年齢層12～18歳未満の被験者に発現していました〔4/184例（2.2%、両側95%信頼区間：0.7%～5.3%）〕。
対照群では、年齢層12～18歳未満で3/92例（3.3%、両側95%信頼区間：0.9%～8.6%）、年齢層6～12歳未満で1/34例（2.9%、両側95%信頼区間：0.2%～15.1%）、年齢層2～6歳未満で1/22例（4.5%、両側95%信頼区間：0.2%～20.7%）に認められました。

有効性主要評価項目※1	リバーロキサバン群（N=335）		対照群（N=165）	
年齢層	例数※2（%）	95%CI（%）	例数※2（%）	95%CI（%）
12歳－18歳未満	4/184（2.2）	0.7-5.3	3/92（3.3）	0.9-8.6
6歳－12歳未満	0/67（0.0）	0.0-5.3	1/34（2.9）	0.2-15.1
2歳－6歳未満	0/47（0.0）	0.0-6.8	1/22（4.5）	0.2-20.7
2歳未満	0/37（0.0）	0.0-8.3	0/17（0.0）	0.0-18.4

（最大の解析対象集団。主要投与期間中）
※1：再発性症候性VTEの発現頻度
※2：主要投与期間中の事象発現例数/各年齢層の被験者数

承認時評価資料：バイエル薬品社内資料［急性静脈血栓塞栓症の小児患者を対象とした第Ⅲ相試験］

安全性主要評価項目

安全性主要評価項目の発現頻度は本剤群3.0%、対照群1.9%（ハザード比：1.58、95%信頼区間：0.51～6.27）、「重大な出血」の発現頻度はそれぞれ0%及び1.2%でした。

エンドポイント	リバーロキサバン群（N=329）		対照群（N=162）	
	例数（%）	95%CI（%）	例数（%）	95%CI（%）
安全性主要評価項目※1	10（3.0）	1.6-5.5	3（1.9）	0.5-5.3
重大な出血	0	—	2（1.2）	—
重大ではないが臨床的に問題となる出血	10（3.0）	—	1（0.6）	—

（安全性解析対象集団、治験薬投与下。主要投与期間）
※1：「重大な出血」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血」の複合エンドポイント

年齢層別の安全性主要評価項目

安全性主要評価項目※1	リバーロキサバン群（N=329）		対照群（N=162）	
年齢層	例数※2（%）	95%CI（%）	例数※2（%）	95%CI（%）
12歳－18歳未満	3/180（1.7）	0.5-4.7	2/89（2.2）	0.4-7.3
6歳－12歳未満	2/67（3.0）	0.5-9.6	0/34（0.0）	0.0-9.0
2歳－6歳未満	3/46（6.5）	1.8-17.7	0/22（0.0）	0.0-13.9
2歳未満	2/36（5.6）	1.0-18.6	1/17（5.9）	0.3-27.8

（安全性解析対象集団、治験薬投与下。主要投与期間）
※1：「重大な出血」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血」の複合エンドポイント
※2：主要投与期間中の事象発現例数/各年齢層の被験者数

主な有害事象及び副作用

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、主要投与期間中に本剤群329例中274例（83.3%）に認められました。発現割合について本剤群が対照群と比較して高かった主な有害事象は、頭痛（本剤群17.0%、対照群14.8%）、嘔吐（本剤群10.6%、対照群8.0%）、及び発熱（本剤群10.3%、対照群8.0%）でした。
本剤と関連のある副作用（臨床検査値異常を含む）は、主要投与期間中に本剤群329例中90例（27.4%）に認められました。発現割合について本剤群が対照群と比較して高かった主な副作用は、月経過多（本剤群6.1%、対照群2.5%）、鼻出血（本剤群6.1%、対照群4.9%）でした。

主要投与期間中に発現した軽微な出血は、本剤群329例中113例（34.3%）に認められました。発現割合について本剤群が対照群と比較して高かった出血事象の発現部位は、皮膚（本剤群11.6%、対照群8.6%）、鼻（本剤群11.2%、対照群10.5%）でした。

承認時評価資料：バイエル薬品社内資料［急性静脈血栓塞栓症の小児患者を対象とした第Ⅲ相試験］

重大な副作用

出血

「重大な出血」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血」は、本剤群で3.0%（10/329例）、対照群で1.9%（3/162例）に認められました。

「重大な出血」は対照群の2例にのみ認められ、有害事象は硬膜下出血、外傷性血胸であり、重症度は高度でした。

「重大ではないが臨床的に問題となる出血」は、本剤群の3.0%（10/329例）に認められ、重症度が軽度の有害事象は胃出血、直腸出血、月経過多、鼻出血、処置による出血、血尿であり、中等度の有害事象は、吐血、胃出血、皮下血腫、鼻出血でした。また、対照群の0.6%（1/162例）に認められ、重症度が中等度の鼻出血でした。

重大な出血（ISTH基準）

明らかな出血及び以下のいずれかに該当する出血

- 2g/dL以上のヘモグロビン量の低下を伴う出血
- 成人で2単位以上に相当する輸血（濃厚赤血球又は全血）を必要とする出血
- 重要な臓器出血（頭蓋内出血、髄腔内出血、眼内出血、心嚢内出血、関節内出血、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血、後腹膜出血）
- 死因となった出血

重大ではないが臨床的に問題となる出血

「重大な出血」の定義を満たさない明らかな出血で、以下のいずれかを伴うもの

- 医学的な介入
- 予定外の来院又は電話による問診
- 痛みなどの不快な症状
- 治験薬投与の中止（中断）
- 日常生活への支障（学校の欠席や入院など）

肝機能障害・黄疸

肝機能障害・黄疸は、本剤群で5.5%（18/329例）、対照群で6.2%（10/162例）に認められました。

間質性肺炎

本試験では、間質性肺炎は認められませんでした。

血小板減少

血小板減少は、本剤群で5.2%（17/329例）、対照群で3.1%（5/162例）に認められました。

血小板数が50×10^9/Lを下回った事象は、本剤群で3.6%（12/329例）、対照群で1.9%（3/162例）に認められ、いずれも重症度は軽度でした。そのうち、本剤群で12例中6例、対照群で3例中2例で出血事象を発現しました。出血事象はいずれも軽微な出血でした。

血小板数が50×10^9/Lを下回った事象について、本剤群の12例中10例、対照群の3例中3例は抗がん剤を併用していました。

急性腎障害

本試験では、急性腎障害は認められませんでした。

承認時評価資料：バイエル薬品社内資料［急性静脈血栓塞栓症の小児患者を対象とした第Ⅲ相試験］

日本人の成績

対象

日本人の小児急性VTE患者6例（本剤群4例、対照群2例）が投与を受けました。

年齢については、本剤群では6ヵ月未満1例、6ヵ月～1歳未満2例、1歳～5歳未満1例、対照群では6ヵ月未満1例、1歳～5歳未満1例でした。

年齢の平均値（中央値）は、14.4ヵ月（7.9ヵ月）でした。

体重については、本剤群では5kg未満は1例、5kg～10kg未満は2例、10kg～20kg未満は1例、対照群では5kg未満は1例、5kg～10kg未満は1例でした。

ベースラインの体重及び身長の平均値（中央値±標準偏差）は、6.6kg（6.3±3.7kg）及び70.0cm（67.3±20.3cm）でした。

患者背景及び有効性の結果

全投与期間中に再発性症候性VTEを発現した日本人患者はいませんでした。

		インデックスイベント		初期治療	投与期間	再発性症候性VTE（全投与期間）	無症候性の血栓像の分類
		カテーテル関連の有無	発現部位				
リバーロキサバン群	1	カテーテル関連	頸静脈	未分画ヘパリン	66日間	なし	改善
	2	カテーテル関連	頸静脈	未分画ヘパリン	21日間	なし	改善
	3	カテーテル関連	頸静脈	未分画ヘパリン	29日間	なし	変化なし
	4	カテーテル関連	頸静脈	未分画ヘパリン	85日間	なし	正常化
対照群	1	カテーテル関連	下肢深部静脈	未分画ヘパリン	91日間（ビタミンK拮抗剤）	なし	評価不能及び不明
	2	カテーテル関連	大静脈	未分画ヘパリン	82日間（ビタミンK拮抗剤）	なし	変化なし

安全性の結果

主要投与期間中に日本人の小児急性VTE患者6例に発現した有害事象は以下の通りでした。

本剤と関連のある副作用（臨床検査値異常を含む）は、口腔内出血のみでした。

		出血事象		出血以外の事象	
		有害事象名	重症度	有害事象名	重症度
リバーロキサバン群	1	－	－	便秘	軽度
	2	直腸出血	軽度	便秘	軽度
				発熱	軽度
				嘔吐	中等度、軽度
	3	－	－	－	－
	4	口腔内出血	軽度	節足動物咬傷	軽度
				上気道炎	軽度
				胃腸炎	軽度
				皮膚擦過傷	軽度
対照群	1	－	－	発熱	軽度
				上咽頭炎	軽度
	2	－	－	心房頻脈	重度
				胆管炎	中等度
				湿疹	軽度

日本人の小児急性VTE患者で、有効性主要評価項目「再発性症候性VTE」及び安全性主要評価項目「重大な出血」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血」の複合エンドポイントの発現は認められませんでした。

承認時評価資料：バイエル薬品社内資料［急性静脈血栓塞栓症の小児患者を対象とした第Ⅲ相試験］

8 臨床試験成績

国際共同第Ⅲ相試験

多施設共同、非盲検、パートA：非対照、パートB：無作為化・実薬対照・並行群間比較試験（UNIVERSE試験）

年齢及び体重で調整した用法・用量によるリバーロキサバンの薬物動態、薬力学を検討（パートA）並びに安全性及び有効性を検討（パートB）

対象

試験への組入れ前4ヵ月以内にFontan手術を受けた機能的単心室症患者（2～8歳）112例（最大の解析対象例数及び安全性解析対象例数）に対して、リバーロキサバン（以下、本剤）の薬物動態及び薬力学の検討（パートA）、並びに本剤の安全性と有効性をアセチルサリチル酸（以下、アスピリン）と比較検討する（パートB）2つのパートから構成される多施設共同試験。

【パートA】治験薬投与開始から12日間の初期の薬物動態及び薬力学、並びに安全性の評価が含まれた非盲検、非対照試験。組入れられた被験者12例すべてに本剤を投与し、12ヵ月間の予定投与期間完了に向けた試験の継続に先立ち、第12日までに得られた本剤の薬物動態及び薬力学、並びに投与開始後初期の安全性及び忍容性のデータについて、内部のデータ審査委員会（DRC）が評価し、さらにこれらのデータが独立データモニタリング委員会（IDMC）により許容可能と判断された時点で、パートBの無作為割付けを開始しました。なお、パートAの被験者はパートBには組入れませんでした。

【パートB】本剤の安全性及び有効性をアスピリンと比較した12ヵ月間の無作為化、非盲検、実薬対照試験。組入れられた被験者100例を、本剤群又はアスピリン群に2:1（本剤群：アスピリン群）の比で無作為割付けしました。

【パートA及びパートBにおける治験薬の用法・用量】本剤群では、ドライシロップを水で懸濁して調製し、定常状態で非日本人成人における1日用量10mgと同程度の曝露量（$AUC_{0\text{-}24,\ ss}$）が得られるように体重で調整した用量で、1日2回、朝と晩（約12時間間隔）毎日ほぼ同じ時刻に経口投与しました。

アスピリン群では、81mg又は100mgの錠剤を使用し、約5mg/kgを1日1回経口投与しました※。

なお、本剤及びアスピリンの体重増加による用量調整は、いずれも6ヵ月時点で実施しました。

※：米国胸部疾患学会のガイドライン[1]では経験に基づく小児でのアスピリンの推奨用量が1～5mg/kg/日、国内では「川崎病（川崎病による心血管後遺症を含む）」の解熱後の回復期から慢性期におけるアスピリンの承認用量が3～5mg/kg/日[2]であることから示されるように、アスピリン5mg/kg 1日1回投与は、小児の予防的な抗血栓療法において十分な使用経験が得られている用法・用量である。錠剤は最大1錠の服薬とし、1日用量に見合うよう、必要に応じて半錠に分割することを許容した（例：体重10kg以下の小児の場合）。錠剤は半分より小さく分割しないことが推奨された。
アスピリンは、Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制について本邦未承認である。

1）Monagle P et al.: Chest 2012; 141: e737S-e801S.
2）バイアスピリン錠100mg電子添文［2026年1月改訂（第4版）］

承認時評価資料：バイエル薬品社内資料［Fontan手術後の2～8歳の小児を対象とした第Ⅲ相試験］

■ 患者背景

	パートA	パートB	
	リバーロキサバン群 (N=12)	リバーロキサバン群 (N=66)	アスピリン群 (N=34)
男性	7(58.3%)	36(54.5%)	23(67.6%)
女性	5(41.7%)	30(45.5%)	11(32.4%)
人種			
白人	8(66.7%)	40(60.6%)	20(58.8%)
黒人	3(25.0%)	8(12.1%)	1(2.9%)
アジア人	0	14(21.2%)	7(20.6%)
日本人	0	8(12.1%)	1(2.9%)
その他(報告なしを含む)	1(8.3%)	4(6.1%)	6(17.6%)
年齢(歳)、 平均値±標準偏差	2.5±0.67	4.1±1.74	4.2±1.80
体重(kg)、 平均値±標準偏差[範囲]	13.8±2.37[10-18]	15.8±3.66[10-25]	15.7±3.14[10-23]
心拍数(bpm)、 平均値±標準偏差[範囲]	110.7±13.38[93-132]	109.0±16.40[60-145]	106.6±15.47[68-157]
血圧			
収縮期血圧(mmHg)、 平均値±標準偏差[範囲]	108.7±8.76[95-121]	99.3±12.76[68-129]	102.3±10.56[80-130]
拡張期血圧(mmHg)、 平均値±標準偏差[範囲]	62.8±11.16[44-82]	59.2±11.11[39-113]※1	62.9±9.01[44-82]
Fontan手術から治験薬初回投与までの期間、	(N=12)	(N=64)	(N=34)
平均値±標準偏差[範囲]	11.6±16.77[2-61]	45.3±41.21[2-124]	36.7±34.52[2-117]
≦30日	11(91.7%)	31(48.4%)	19(55.9%)
>30日	1(8.3%)	33(51.6%)	15(44.1%)
先天性疾患の種類			
先天性三尖弁閉鎖症	1(8.3%)	28(42.4%)	13(38.2%)
左心低形成症候群	5(41.7%)	20(30.3%)	8(23.5%)
Fontan術式			
心外導管法	11(91.7%)	61(92.4%)	29(85.3%)
その他	1(8.3%)	5(7.6%)	5(14.7%)
開窓術あり	3(25.0%)	30(45.5%)	21(61.8%)
バッフル又は導管の種類			
GORE-TEX	11(91.7%)	53(80.3%)	23(67.6%)
ホモグラフト	0	1(1.5%)	0
その他	1(8.3%)	12(18.2%)	11(32.4%)
前治療薬(抗血栓薬)※2	(N=12)	(N=64)	(N=34)
アスピリン	5(41.7%)	43(67.2%)	23(67.6%)
ヘパリン	6(50.0%)	12(18.8%)	6(17.6%)
ワルファリン	0	11(17.2%)	5(14.7%)

N(%)　組入れられた全症例
※1:N=65
※2:安全性解析対象集団

承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[Fontan手術後の2～8歳の小児を対象とした第III相試験]

治療薬の曝露期間と服薬遵守率

安全性解析対象集団（組入れられた112例のうち、治験薬が投与されなかった2例を除く110例）における治療薬の曝露期間の平均値は全体で333.2日（中央値：359.0日）〔パートAの本剤群301.7日（359.0日）、パートBの本剤群337.4日（359.0日）、アスピリン群336.4日（359.0日）〕でした。

服薬遵守率は安全性解析対象集団の110例中93例（84.5%）が100%、10例（9.1%）が90%以上100%未満でした。

有効性主要評価項目

パートBにおける有効性主要評価項目である「血栓性イベント（静脈又は動脈）」の発現割合は、本剤群で1.6%（1/64例）、アスピリン群で8.8%（3/34例）でした。血栓性イベントの内訳は、本剤群では肺塞栓症が1例（1.6%）、アスピリン群では静脈血栓症が2例（5.9%）、虚血性脳卒中が1例（2.9%）でした。なお、本剤の薬物動態・薬力学を検討したパートAにおいて、血栓性イベントの発現割合は、8.3%（1/12例、静脈血栓症）でした。

	事象発現例数（%）[95%CI（%）※]		
	パートA	パートB	
	リバーロキサバン群（N=12）	リバーロキサバン群（N=64）	アスピリン群（N=34）
[主要評価項目] **血栓性イベント（静脈又は動脈）**	1（8.3%）	1（1.6%） [NA]	3（8.8%） [0.0-19.8]
虚血性脳卒中	0	0	1（2.9%）
肺塞栓症	0	1（1.6%）	0
静脈血栓症	1（8.3%）	0	2（5.9%）
動脈／心内血栓症	0	0	0
その他の血栓症	0	0	0

〔有効性解析対象集団、治験薬の初回投与から投与終了時来院（早期投与中止を含む）までの期間〕
※：パートBについて算出。NA：0例又は1例の場合、CIは算出せず。

年齢層別の有効性主要評価項目

パートBにおける有効性主要評価項目である「血栓性イベント（静脈又は動脈）」の発現割合は、年齢層2～5歳未満で本剤群0%（0/40例）及びアスピリン群4.5%（1/22例）、年齢層5～8歳以下で本剤群4.2%（1/24例）及びアスピリン群16.7%（2/12例）でした。なお、パートAでは年齢層2～5歳未満で本剤群8.3%（1/12例）であり、年齢層5～8歳以下の症例はありませんでした。年齢別の部分集団において臨床的に意味のある傾向は認められませんでした。

	事象発現例数（%）		
	パートA	パートB	
	リバーロキサバン群（N=12）	リバーロキサバン群（N=64）	アスピリン群（N=34）
年齢			
2歳以上5歳未満	1/12（8.3%）	0/40（0.0%）	1/22（4.5%）
5歳以上8歳以下	−	1/24（4.2%）	2/12（16.7%）

〔有効性解析対象集団、治験薬の初回投与から投与終了時来院（早期投与中止を含む）までの期間〕

承認時評価資料：バイエル薬品社内資料［Fontan手術後の2～8歳の小児を対象とした第Ⅲ相試験］

安全性主要評価項目

パートBにおける安全性主要評価項目である「重大な出血」の発現割合は、本剤群1例（1.6%）で非重要部位での出血（鼻出血）が初回投与後108日に認められました。鼻出血は圧迫止血により消失したものの、出血性ショック（重篤な有害事象）発現のため入院しました。鼻出血及び出血性ショックの重症度は高度、治験薬との関連性は「関連あるかもしれない（Possible）」と判定されました。この出血事象により2g/dL以上のヘモグロビンの低下が認められたため、輸血が行われ、治験実施計画書に従って治験薬の投与を中止しました。パートBのアスピリン群及びパートAの本剤群では、「重大な出血」は認められませんでした。

	事象発現例数（%）[95%CI（%）※1]		
	パートA	パートB	
	リバーロキサバン群（N=12）	リバーロキサバン群（N=64）	アスピリン群（N=34）
[主要評価項目] **重大な出血**	0	1（1.6%） [NA]	0 [NA]
鼻出血	0	1（1.6%）	0
[副次評価項目] **重大ではないが臨床的に問題となる出血**	1（8.3%）	4（6.3%） [0.0-13.0]	3（8.8%） [0.0-19.8]
上部消化管出血	0	0	0
下部消化管出血	0	2（3.1%）	1（2.9%）
歯肉出血	0	1（1.6%）	0
血腫	0	0	1（2.9%）
皮膚出血	1（8.3%）	1（1.6%）	1（2.9%）
結膜下出血	0	0	1（2.9%）
[副次評価項目] **軽微な出血※2**	3（25.0%）	21（32.8%）	12（35.3%）
鼻出血	0	7（10.9%）	3（8.8%）
上部消化管出血	0	1（1.6%）	0
下部消化管出血	0	0	1（2.9%）
歯肉出血	1（8.3%）	3（4.7%）	1（2.9%）
血腫	2（16.7%）	7（10.9%）	2（5.9%）
皮膚出血	0	14（21.9%）	8（23.5%）
バスキュラーアクセス部位出血	0	2（3.1%）	0

（安全性解析対象集団、治験薬の初回投与から治験薬最終投与2日後まで）
※1：パートBの重大な出血及び重大ではないが臨床的に問題となる出血について算出。NA：0例又は1例の場合、CIは算出せず。
※2：「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

承認時評価資料：バイエル薬品社内資料［Fontan手術後の2～8歳の小児を対象とした第Ⅲ相試験］

主な有害事象及び副作用

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、パートAの本剤群12例中11例（91.7%）、パートBの本剤群64例中55例（85.9%）及びアスピリン群34例中29例（85.3%）に認められました。

本剤と関連のある副作用（臨床検査値異常を含む）は、パートAの本剤群12例中3例（25.0%）、パートBの本剤群64例中20例（31.3%）及びアスピリン群34例中9例（26.5%）に認められました。パートBにおいて、いずれかの群で2例以上に認められた副作用は、斑状出血〔本剤群6例（9.4%）、アスピリン群4例（11.8%）〕、鼻出血〔3例（4.7%）、1例（2.9%）〕、皮下血腫及び点状出血〔各2例（3.1%）、0 例〕でした。

重篤な有害事象（臨床検査値異常を含む）は、パートAの本剤群12例中6例（50.0%）、パートBの本剤群64例中18例（28.1%）及びアスピリン群34例中8例（23.5%）に認められました。

本剤と関連のある重篤な副作用（臨床検査値異常を含む）は、パートBの本剤群64例中1例（1.6%）に出血性ショックが認められました。

治験薬の初回投与から治験薬最終投与2日後まで（On-Treatment期間中）に発現した「軽微な出血」は、パートBの本剤群64例中21例（32.8%）及びアスピリン群34例中12例（35.3%）に認められ、好発部位は両群ともに皮膚でした〔本剤群14例（21.9%）、アスピリン群8例（23.5%）〕。パートAの本剤群12例中3例（25.0%）に「軽微な出血」が認められ、最も多かったのは血腫で2例（16.7%）でした。

承認時評価資料: バイエル薬品社内資料［Fontan手術後の2～8歳の小児を対象とした第Ⅲ相試験］

重大な副作用

出血

「重大な出血」は、パートBの本剤群1例（1.6%）で非重要部位での出血（鼻出血）が初回投与後108日に認められました。

「重大ではないが臨床的に問題となる出血」は、パートBの本剤群6.3%（4/64例）及びアスピリン群8.8%（3/34例）に認められ、本剤群では下部消化管出血2例（3.1%）、歯肉出血及び皮膚出血各1例（1.6%）であり、アスピリン群では下部消化管出血、皮膚出血、血腫及び結膜下出血各1例（2.9%）でした。パートAの本剤群（12例）では、「重大ではないが臨床的に問題となる出血」は皮膚出血1例（8.3%）が認められました。

重大な出血（ISTH基準）

明らかな出血及び以下のいずれかに該当する出血
- 2g/dL以上のヘモグロビン量の低下を伴う出血
- 成人で2単位以上に相当する輸血（濃厚赤血球又は全血）を必要とする出血
- 重要な臓器出血（頭蓋内出血、髄腔内出血、眼内出血、心嚢内出血、関節内出血、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血、後腹膜出血）
- 死因となった出血

重大ではないが臨床的に問題となる出血

「重大な出血」の定義を満たさない明らかな出血で、以下のいずれかを伴うもの
- 医学的な介入
- 予定外の来院又は電話による問診
- 痛みなどの不快な症状
- 治験薬投与の中止（中断）
- 日常生活への支障（学校の欠席や入院など）

肝機能障害・黄疸

本試験では、肝機能障害・黄疸は認められませんでした。

間質性肺炎

本試験では、間質性肺炎は認められませんでした。

血小板減少

本試験では、血小板減少は認められませんでした。

急性腎障害

本試験では、急性腎障害は認められませんでした。

承認時評価資料：バイエル薬品社内資料［Fontan手術後の2～8歳の小児を対象とした第Ⅲ相試験］

日本人の成績

対象

試験への組入れ前4ヵ月以内にFontan手術を受けた、日本人の機能的単心室症患者9例（本剤群8例、アスピリン群1例）がパートBに組入れられ治験薬の投与を受けました。パートAに組入れられた日本人はいませんでした。

年齢の平均値±標準偏差は3.2±1.09歳、中央値は3歳（範囲：2～5歳）でした。

Fontan手術から治験薬初回投与までの期間（中央値）は96.0日（本剤群96.5日、アスピリン群92.0日）でした。

有効性の結果

日本人集団において、治験薬の初回投与から投与終了時来院（早期投与中止を含む）までの期間、並びに最終コンタクト日〔試験における最終来院日又は最終の電話連絡、若しくは試験関連事象（有効性評価項目、出血事象、有害事象等）の最終確認日〕までのいずれの期間においても、血栓性イベント（静脈又は動脈）の発現は両群ともに認められませんでした。

安全性の結果

治験薬の初回投与から治験薬最終投与2日後まで（On-Treatment期間中）においてパートBの本剤群の8例中1例に「重大な出血」が認められました。「重大ではないが臨床的に問題となる出血」は、パートBの本剤群の1例に皮膚出血が認められ、アスピリン群では認められませんでした。本剤群における治験薬の初回投与から治験薬最終投与2日後まで（On-Treatment期間中）での「重大ではないが臨床的に問題となる出血」の累積発現率の推定値は、第180日、第300日及び第360日のいずれにおいても12.50%（95%信頼区間：1.86%～61.30%）でした。

「軽微な出血」は、パートBの本剤群で8例中7例、アスピリン群で1例中1例で認められました。

	事象発現例数（%）	
	パートB	
	リバーロキサバン群（N=8）	アスピリン群（N=1）
すべての出血事象	7（87.5%）	1（100.0%）
重大な出血	1（12.5%）	0
重大ではないが臨床的に問題となる出血	1（12.5%）	0
皮膚出血	1（12.5%）	0
重大な出血又は重大ではないが臨床的に問題となる出血	2（25.0%）	0
軽微な出血	7（87.5%）	1（100.0%）
鼻出血	3（37.5%）	0
歯肉出血	1（12.5%）	0
血腫	5（62.5%）	1（100.0%）
皮膚出血	4（50.0%）	1（100.0%）
バスキュラーアクセス部位	1（12.5%）	0

（安全性解析対象集団、治験薬の初回投与から治験薬最終投与2日後まで）

承認時評価資料：バイエル薬品社内資料［Fontan手術後の2～8歳の小児を対象とした第Ⅲ相試験］

日本人集団の有害事象（臨床検査値異常を含む）は、パートBの本剤群8例及びアスピリン群1例の全例に認められました。
器官別大分類では「感染症及び寄生虫症」の発現割合が高く、本剤群8例及びアスピリン群1例の全例に認められました。よくみられた有害事象は上咽頭炎で、本剤群7例、アスピリン群1例で認められました。
治験薬と関連のある副作用（臨床検査値異常を含む）は、本剤群で4例に認められ、2例以上に認められた治験薬と関連のある副作用は、皮下血腫2例でした。重症度が高度の副作用は、本剤群の鼻出血及び出血性ショック各1例であり、出血性ショックは重篤と判断され治験薬の投与を中止しました。
発現時期別の有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤群では第1日～第90日で8例中7例、第91日～第180日で8例中4例、第181日～第270日で7例中6例、第271日～第360日で7例中4例及び第361日～第450日で2例中0例でした。アスピリン群ではそれぞれ1例中、1例、1例、1例、0例であり、第361日～第450日に該当する被験者はいませんでした。

承認時評価資料：バイエル薬品社内資料［Fontan手術後の2～8歳の小児を対象とした第Ⅲ相試験］

イグザレルト®

専用アプリ「添文ナビ®」で下記バーコードを読み取ると、最新の電子添文等を閲覧できます。

イグザレルト錠2.5mg
電子添文
(01)14987341114012

イグザレルト錠10mg/15mg
電子添文
(01)14987341109681

イグザレルト細粒分包10mg/15mg
電子添文
(01)14987341110717

イグザレルトOD錠10mg/15mg
電子添文
(01)14987341113350

イグザレルトドライシロップ小児用
電子添文
(01)14987341113787

「添文ナビ®」の使い方は下記URLをご参照ください。
https://www.gs1jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf

製造販売元［文献請求先及び問い合わせ先］
バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001
https://pharma.bayer.jp
［コンタクトセンター］
0120-106-398
<受付時間> 9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く）

PP-XAR-JP-4234-02-08