

(別添様式 1-1)

未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関連する事項

要 望 者 (該当するものにチェックする。)	☒ 学会 (学会名；日本静脈学会) ☐ 患者団体 (患者団体名；) ☐ 個人 (氏名；)	
要望する医薬品	成 分 名 (一 般 名)	リバーロキサバン (rivaroxaban)
	販 売 名	イグザレルト錠 10mg イグザレルト錠 15mg
	会 社 名	バイエル薬品株式会社
	国内関連学会	日本循環器学会 日本血管外科学会 日本脈管学会 日本血栓止血学会 (選定理由) 深部静脈血栓症および肺血栓塞栓症の治療に深い関わりがある
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	☐ 未承認薬 ☒ 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	○深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	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。 <u>6 ヶ月間の維持療法後は再発と出血のリスクを勘案して 15mg または 10mg を 1 日 1 回経口投与する。</u>
	備 考	(特記事項等) *再発の危険性が低く、出血の危険性が高い場合 <u>6 ヶ月以降の延長治療期には、10mg を 1 日 1 回経口投与に減量する事も考慮する*。</u> のみ追加

		米国、英国、独国、仏国は <u>6 ヶ月間の維持療法後は 10mg を 1 日 1 回経口投与を第一選択としている。</u> 加国、豪州は、<u>6 ヶ月間の維持療法後は再発と出血のリスクを勘案して 15mg または 10mg を 1 日 1 回経口投与する。</u>
		☐ 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
希少疾病 用医薬品 の該当性 (推定対象患者数、 推定方法 について も記載す る。)	約 _____ 人 <推定方法> 該当せず	
国内の承認内容 (適応外薬のみ)	(効能・効果及び用法・用量を記載する) ○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 通常、成人にはリバーロキサバンとして 15mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。なお、腎障害のある患者に対しては、腎機能の程度に応じて 10mg 1 日 1 回に減量する。 ○深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制 通常、成人には深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期 3 週間はリバーロキサバンとして 15mg を 1 日 2 回食後に経口投与し、その後は 15mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切	1. 適応疾病の重篤性 ☒ ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) ☐ イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 ☐ ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 重度な肺血栓塞栓症はしばしば致死的であり、再発予防は重要である。一方出血合併症も致死的となる。 2. 医療上の有用性 ☐ ア 既存の療法が国内にない ☒ イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている	

な 1 つに チェック する。)	☐ ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる (上記の基準に該当すると考えた根拠) Einstein study (文献 1) では、6-12 ヶ月の抗凝固療法を完遂した深部静脈血栓症例を無作為に rivaroxaban 20mg/日と偽薬に割り振り、静脈血栓塞栓症再発と高度の出血（ヘモグロビン濃度 2g/dL の低下、2 単位以上の赤血球輸血、後腹膜・頭蓋内などの致命的な部位、死亡原因となる、のいずれかを満たす出血）を比較検討した。Rivaroxaban 投与群では有意に静脈血栓塞栓症再発が少なく（Hazard ratio [HR], 0.18; 95%CI, 0.09-0.39; P<0.001）、高度の出血は 0.7% 対 0%（P=0.11）で有意差を認めなかった。 Einstein Choice study (文献 2) では、6-12 ヶ月の抗凝固療法を完遂した静脈血栓塞栓症例を無作為に rivaroxaban 20mg または 10mg、または aspirin 100mg の 1 回/日投与に割り振り、症候性の静脈血栓塞栓症再発と高度の出血を比較検討した。Rivaroxaban 20mg または 10mg と投与群は、静脈血栓塞栓症、高度出血のいずれにおいても aspirin 投与群より有意に良好であった。Rivaroxaban 20mg と 10mg の比較では、静脈血栓塞栓症再発は HR, 1.34; 95%CI, 0.65-2.75; P=0.42 と有意差なく、高度の出血も HR, 1.23; 95%CI, 0.37-4.03; P=0.74 と有意差を認めなかった。 添付文書上は 6 カ月以降の用量は減量した量が標準量となっている。
追加のエ ビデンス (使用実 態調査を 含む) 収 集への協 力	☒ 可 ☐ 不可 (必ずいずれかをチェックする。)
備 考	本薬剤は、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適応にて、出血の危険性が高いと考えられる患者（腎障害のある患者）に対しては、リバーロキサバンとして 10mg1 日 1 回に減量する事が明記されている。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か 国での承認 状況 (該当国にチ ェックし、該 当国の承認内 容を記載す る。)	☒ 米国 ☒ 英国 ☒ 独国 ☒ 仏国 ☒ 加国 ☒ 豪州		
	[欧米等 6 か国での承認内容]		
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)		
	米国	販売名 (企業名)	XARELTO tablets: 2.5mg, 10mg, 15mg, and 20mg (Janssen Pharmaceuticals, Inc.) ① 非弁膜症性心房細動症例における、脳梗

			塞および全身的塞栓症リスクの抑制 ② 深部静脈血栓症治療 ③ 肺塞栓症治療 ④ <u>最低 6 ヶ月間の維持療法を完遂した後に静脈血栓塞栓症発症リスクが除去されていない症例に対する静脈血栓塞栓症再発リスクの抑制</u> ⑤ 膝関節または股関節置換手術後の深部静脈血栓症予防（10 mg） ⑥ 血栓塞栓症発症リスクが高く出血のリスクが高くない急性内科的疾患症例における静脈血栓塞栓症予防 ⑦ 冠動脈疾患または末梢動脈疾患症例において、アスピリンと併用して重症心血管イベント（心臓血管死、心筋梗塞、脳梗塞）発症リスクの抑制（2.5 mg）
		用法・用量	① 非弁膜症性心房細動 クレアチニンクリアランス>50mL/min の症例では、夕食時に 20mg 1 日 1 回経口投与。 クレアチニンクリアランス≤50 mL/min の症例では、夕食時に 15mg 1 日 1 回経口投与。 ② 深部静脈血栓症治療 治療開始後 21 日間は 15mg を 1 日 2 回食事とともに経口投与。それ以降は 20mg を 1 日 1 回食事とともに経口投与。 ③ 肺塞栓症治療 治療開始後 21 日間は 15mg を 1 日 2 回食事とともに経口投与。それ以降は 20mg を 1 日 1 回食事とともに経口投与。 ④ <u>深部静脈血栓症、肺塞栓症再発予防</u> <u>最低 6 ヶ月の標準的抗凝固療法施行後、10mg を 1 日 1 回経口投与。</u> ⑤ 膝関節または股関節置換手術後の深部静脈血栓症予防。 10mg 1 日 1 回経口投与。 ⑥ 血栓塞栓症発症リスクが高く出血のリスクが高くない急性内科的疾患症例における静脈血栓塞栓症予防 入院中は 10mg を 1 日 1 回経口投与。退院後

			も 31-39 日間継続。 ⑦ 冠動脈疾患または末梢動脈疾患症例において、アスピリンと併用して重症心血管イベント（心臓血管死、心筋梗塞、脳梗塞）発症リスクの抑制 アスピリン（75-100mg）と併用して、2.5mg を 1 日 2 回経口投与。
		備考	文献 3
	英国	販売名（企業名）	Xarelto 10 mg film-coated tablets (Bayer plc) Xarelto 15 mg film-coated tablets (Bayer plc) Xarelto 20mg film-coated tablets (Bayer plc)
		効能・効果	① 待機的股関節または膝関節置換術後の静脈血栓塞栓症予防（10 mg） ② 深部静脈血栓症及び肺塞栓症の治療及び再発予防
		用法・用量	① 待機的股関節または膝関節置換術後の静脈血栓塞栓症予防 10mg1 日 1 回経口投与。手術後 6-10 時間経過し、止血が確認できてから投与を開始する。 ② 深部静脈血栓症及び肺塞栓症の治療と再発予防 深部静脈血栓症及び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 回経口投与し、その後 20mg を 1 日 1 回経口投与する。<u>6 ヶ月以降の延長治療期には 10mg1 日 1 回経口投与を推奨するが、再発のハイリスク症例では 20mg 1 回/日を検討。</u>
		備考	文献 4
	独国	販売名（企業名）	Xarelto 10 mg film-coated tablets (Bayer AG) Xarelto 15 mg film-coated tablets (Bayer AG) Xarelto 20 mg film-coated tablets (Bayer AG)
		効能・効果	① 待機的股関節または膝関節置換術後の静脈血栓塞栓症予防（10 mg） ② 深部静脈血栓症および肺塞栓症の治療と再発予防
		用法・用量	① 待機的股関節または膝関節置換術後の静脈血栓塞栓症予防

			10mg1 日 1 回経口投与。手術後 6-10 時間経過し、止血が確認できてから投与を開始する。 ② 深部静脈血栓症及び肺塞栓症の治療と再発予防 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 回経口投与し、その後 3 ヶ月までは 20mg を 1 日 1 回経口投与する。<u>6 ヶ月以降の延長治療期には 10mg1 日 1 回経口投与を推奨するが、再発のハイリスク症例では 20mg 1 回/日を検討。</u>
		備考	文献 5
	仏国	販売名（企業名）	Xarelto 10 mg film-coated tablets (Bayer AG) Xarelto 15 mg film-coated tablets (Bayer AG) Xarelto 20 mg film-coated tablets (Bayer AG)
		効能・効果	① 待機的股関節または膝関節置換術後の静脈血栓塞栓症予防（10 mg） ② 深部静脈血栓症および肺塞栓症の治療と再発予防
		用法・用量	① 待機的股関節または膝関節置換術後の静脈血栓塞栓症予防 10mg1 日 1 回経口投与。手術後 6-10 時間経過し、止血が確認できてから投与を開始する。 ② 深部静脈血栓症および肺塞栓症の治療と再発予防 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 回経口投与し、その後 3 ヶ月までは 20mg を 1 日 1 回経口投与する。<u>6 ヶ月以降の延長治療期には 10mg1 日 1 回経口投与を推奨するが、再発のハイリスク症例では 20mg 1 回/日を検討。</u>
		備考	文献 5
	加国	販売名（企業名）	XARELTO film-coated tablet (2.5mg, 10mg, 15mg, 20mg) BAYER INC
		効能・効果	① 膝関節または股関節置換手術後の深部静脈血栓症予防（10 mg）

			② 深部静脈血栓症及び肺塞栓症の治療および再発抑制 ③ 抗凝固療法の適応となる心房細動症例における、脳梗塞および全身的塞栓症リスクの抑制 ④ 冠動脈疾患症例において、アスピリンと併用して脳梗塞、心筋梗塞、心臓血管死、急性肢虚血と関連死亡の予防（2.5 mg）
		用法・用量	① 膝関節または股関節置換手術後の深部静脈血栓症予防 10mg1 日 1 回経口投与。手術後 6-10 時間経過し、止血が確認できてから投与を開始する。 ② 静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症、肺塞栓症）の治療および再発抑制 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 15mg を 1 日 2 回経口投与し、その後最低 3 ヶ月間は 20mg を 1 日 1 回経口投与する。<u>6 ヶ月間の維持療法後は再発と出血のリスクを勘案して 20mg または 10mg を 1 日 1 回経口投与する。</u> ③ 抗凝固療法の適応となる心房細動症例における、脳梗塞および全身的塞栓症リスクの抑制 20mg を 1 日 1 回食事とともに経口投与。クレアチニンクリアランスが 30-49mL/min の症例では 15mg を 1 日 1 回食事とともに経口投与する。 ④ 冠動脈疾患症例において、アスピリンと併用して脳梗塞、心筋梗塞、心臓血管死、急性肢虚血と関連死亡の予防 アスピリン（75-100mg）と併用して、2.5mg を 1 日 2 回経口投与。
		備考	文献 6
	豪州	販売名（企業名）	XARELTO (BAYER AUSTRALIA LTD)
		効能・効果	① 下肢整形外科大手術（股関節置換術で 5 週間まで、膝関節置換術で 2 週間まで）術後の深部静脈血栓症予防（10 mg） ② 少なくとも 1 つ追加の危険因子を有する

			心房細動症例における、脳梗塞および全身的塞栓症リスクの抑制 ③ 深部静脈血栓症および肺塞栓症の治療および再発抑制 ④ 冠動脈疾患症例または末梢動脈疾患において、アスピリンと併用して脳梗塞、心筋梗塞、心臓血管死の予防（2.5 mg）
		用法・用量	① 下肢整形外科大手術後の深部静脈血栓症予防 10mg1 日 1 回経口投与。手術後 6-10 時間経過し、止血が確認できてから投与を開始する。 ② 心房細動症例における、脳梗塞および全身的塞栓症リスクの抑制 ③ 静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症、肺塞栓症）の治療および再発抑制 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 15mg を 1 日 2 回経口投与し、その後最低 3 ヶ月間は 20mg を 1 日 1 回経口投与する。<u>6-12 ヶ月間の維持療法後は再発と出血のリスクを勘案して 10mg 1 日 1 回経口投与への減量を考慮する。</u> ④ 抗凝固療法の適応となる心房細動症例における、脳梗塞および全身的塞栓症リスクの抑制 20mg を 1 日 1 回食事とともに経口投与。クレアチニンクリアランスが 30-49mL/min の症例では 15mg を 1 日 1 回食事とともに経口投与する。 ⑤ 冠動脈疾患または末梢動脈疾患症例において、アスピリンと併用して脳梗塞、心筋梗塞、心臓血管死の予防 アスピリン（75-100mg）と併用して、2.5mg を 1 日 2 回経口投与。
		備考	文献 7
欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容)	☐ 米国 ☐ 英国 ☐ 独国 ☐ 仏国 ☐ 加国 ☐ 豪州 [欧米等 6 か国での標準的使用内容] ☐ 欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所に下線）		

<u>に関する承認がない適応外薬についての</u> <u>み、該当国に</u> <u>チェックし、</u> <u>該当国の標準的</u> <u>使用内容を</u> <u>記載する。）</u>	米国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	
		用法・用量	

		(または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

＜文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等＞

1) 2020年2月にPubMedで“rivaroxaban” “extended”で検索し、198件ヒット。その中から、手作業で関連の深い論文を抽出した。さらに、Einstein studyに関連する重要な論文を孫引きで選定した。

＜海外における臨床試験等＞

1) Einstein EXT study (文献1) (2019 ESC 急性肺塞栓症診断治療ガイドライン 文献8の引用文献番号23)

6-12 ヶ月の抗凝固療法を完遂した深部静脈血栓 1197 症例を無作為に

rivaroxaban 20mg/日（602 例）と偽薬（594 例）に割り振った。年齢は 58.2 ± 15.6 歳対 58.4 ± 16 歳、男性は 58.8%対 57.1%であった。静脈血栓塞栓症再発と大出血（ヘモグロビン濃度 2g/dL の低下、2 単位以上の赤血球輸血、後腹膜・頭蓋内などの致命的な部位、死亡原因となる、のいずれかを満たす出血）を比較検討した二重盲検比較試験。Rivaroxaban 投与群では有意に静脈血栓塞栓症再発が少なく（Hazard ratio [HR], 0.18; 95%CI, 0.09-0.39; $P < 0.001$ ）、高度の出血は 0.7%対 0%（ $P = 0.11$ ）で有意差を認めなかった。

2) Einstein Choice study（文献 2）（2019 ESC 急性肺塞栓症診断治療ガイドライン（文献 8）の引用文献番号 53）

6-12 ヶ月の抗凝固療法を完遂した静脈血栓塞栓 3396 症例を無作為に rivaroxaban 20mg（1107 例）または 10mg（1127 例）、または aspirin 100mg（1131 例）の 1 回/日投与に割り振り、症候性の静脈血栓塞栓症再発と高度の出血を比較検討した二重盲検試験。年齢は 57.9 ± 14.7 歳対 58.8 ± 14.7 歳対 58.8 ± 14.7 歳、男性は 54.4%対 55.0%対 56.9%であった。Rivaroxaban 20mg または 10mg と投与群は、静脈血栓塞栓症、高度出血のいずれにおいても aspirin 投与群より有意に良好であった。Rivaroxaban 20mg と 10mg の比較では、静脈血栓塞栓症再発は HR, 1.34; 95%CI, 0.65-2.75; $P = 0.42$ と有意差なく、高度の出血も HR, 1.23; 95%CI, 0.37-4.03; $P = 0.74$ と有意差を認めなかった。

3)

<日本における臨床試験等※>

1) 実際に日本人患者に投与した際の有効性及び安全性に関する情報は確認できなかった。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

（2）Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) 2020 年 2 月に PubMed で“rivaroxaban” “extended”で検索し、198 件ヒット。その中から、手作業で関連の深い論文を抽出した。さらに、Einstein study に関連する重要な論文を孫引きで選定した。

1) Peer-reviewed journal の総説

Stevens H, Tran H, Gibbs H. Venous thromboembolism: current management. Aust Prescr. 2019;42(4):123-126. （文献 9）

Rivaroxaban 10mg/日は、標準用量の投与と比較して、再発予防には同様の有効性があり、出血に関しては好ましい傾向が示された。

Castellucci LA, de Wit K, Garcia D et al. Extended anticoagulation for unprovoked venous thromboembolism. Res Pract Thromb Haemost. 2018;2:529-534. （文献 10）

延長治療期の治療として、rivaroxaban 20mg または 10mg 1 回/日を推奨。

2) メタ・アナリシス

Vasanthamohan L, Boonyawat K, Chai-Adisaksopha C et al. Reduced-dose direct oral anticoagulants in the extended treatment of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2018;16:1288-1295. (文献 1 1)

低用量のDirect Oral Anti-Coagulant (DOAC)は標準投与量治療と比較して、1年の静脈血栓塞栓症予防効果は同等 (RR 1.12 [95% CI 0.67–1.87])、aspirinまたは偽薬と比較して良好であった (RR 0.26 [95% CI 0.14–0.46])。出血性合併症の発生率はDOACとaspirinまたは偽薬と比較して差を認めなかった (RR 1.19 [95% CI 0.81–1.77])。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

＜海外における教科書等＞

- 1) 内科学教科書 セシル 第26版 2019年版 482ページにアピキサバン 2.5 mg 1日2回、リバーロキサバン 10 mg 1日1回の減量の記載あり。がん患者、再発患者には高用量の記載あります (文献 1 2)。Handbook of Venous Disorders 2017年 CRC Press Boca Raton では記載なし

＜日本における教科書等＞

- 1) 記載なし。新臨床静脈学 (日本静脈学会編) 2019年 メジカルビュー社 東京 では記載なし。検索しうる範囲ではありませんでした。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

＜海外におけるガイドライン等＞

- 1) 2020年に発表されたヨーロッパ心臓学会のガイドライン (2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society) (文献 8) では、全ての肺塞栓症症例に対して、3ヶ月以上の抗凝固療法が推奨されている (Class I, Level A)。さらに、一過性または治療可能な危険因子を伴わない再発性肺塞栓症または深部静脈血栓症例では3ヶ月を超えて一生の抗凝固療法が推奨されている (Class I, Level B)。また、初回発症であっても危険因子を同定できない肺塞栓症例に対しても、3ヶ月以上の抗凝固療法を検討すべきと推奨している (Class IIa, Level A)。DOACに関しては、担癌患者以外の肺塞栓症例では、6ヶ月後以降の抗凝固療法として、rivaroxaban 10mg 1回/日を考慮すべきとしている (Class IIa, Level A)。

＜日本におけるガイドライン等＞

- 1) 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン (2017年改訂版) (文献 1 3)
「3.3.2 抗凝固療法の治療期間と延長治療 b. DOAC およびアスピリンによる延長治療」に、「わが国ではいまだ DOAC およびアスピリンによる長期延長治療の検討は行われておらず、その適応や至適用量は不明である。現状では維持治療期の用量にて投与されることが多いが、年齢、腎機能、併存疾患など出血リスクの変動を十分に考慮し、症例によっては減量投与を検討する。」との記

載がある。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1) 該当なし

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

＜要望効能・効果について＞

1) 深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制

＜要望用法・用量について＞

1) 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。6 ヶ月間の維持療法後は再発と出血のリスクを勘案して 15mg または 10mg を 1 日 1 回経口投与する。

＜臨床的位置づけについて＞

- 1) 一時的または治療可能な危険因子が同定されない静脈血栓塞栓症の再発予防については、3 ヶ月以上の抗凝固療法が有用であることを示すエビデンスが集積されているが、一方で長期間の抗凝固療法による出血性合併症によりそのベネフィットがある程度相殺される。DOAC による従来の維持量より減量した抗凝固療法の継続は、血栓塞栓症のリスクを低減させるとともに、出血性合併症を軽減させる。海外における承認の根拠となっている Einstein Choice study（文献 2）には中華人民共和国、韓国、台湾、タイ、ベトナム、フィリピンから合計 443 例（全体の 13%）の症例が登録されており、アジア系の人種においても結果を外挿できると考えられる。
- 2) 薬剤の投与量を減量することで医療にかかる費用も減額される。さらに、現在の適応の用法・用量での投与では、出血の危険性を不適切に負う事態となっており、患者への不利益および有害事象に伴う医療費の増大を招いている可能性が危惧される。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 市販後調査や医師主導で実施された既存もしくは進行中の観察研究に於いて、同薬剤が減量用量で使用された症例の検討を行う。

2) 新たな臨床試験として、今回要望する同薬剤の用法・用量（6 か月以降の減量用量での使用）での前向き単群観察研究を実施し、既に得られている同薬剤の治療（同薬剤の通常用量での使用）での再発率を参考に、減量用量で使用された症例の再発率の 95%信頼区間の上限が、事前に検討した値以下であることを確認する。しかしながら特許期間が既に近く現実的であるかは検討が必要である。

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧

- 1) Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, Lensing AW, Misselwitz F, Prins MH, Raskob GE, Segers A, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Bounameaux H, Cohen A, Davidson BL, Piovela F, Schellong S. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-2510.
- 2) Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H, Brighton TA, Cohen AT, Davidson BL, Decousus H, Freitas MCS, Holberg G, Kakkar AK, Haskell L, van Bellen B, Pap AF, Berkowitz SD, Verhamme P, Wells PS, Prandoni P; EINSTEIN CHOICE Investigators. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2017;376:1211-1222.
- 3) 米国添付文書
- 4) 英国添付文書
- 5) 独国 仏国添付文書
- 6) 加国添付文書
- 7) 豪国添付文書
- 8) Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) *Eur Heart J* 2020;41:543-603.
- 9) Stevens H, Tran H, Gibbs H. Venous thromboembolism: current management. *Aust Prescr.* 2019;42(4):123–126.
- 10) Castellucci LA, de Wit K, Garcia D et al. Extended anticoagulation for unprovoked venous thromboembolism. *Res Pract Thromb Haemost.* 2018;2:529-534.
- 11) Vasanthamohan L, Boonyawat K, Chai-Adisaksopha C et al. Reduced-dose direct oral anticoagulants in the extended treatment of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2018;16:1288-1295.
- 12) Goldman-Cecil Medicine, 26th Edition. 2019 ; 482 Elsevier
- 13) 伊藤正明ほか. 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断, 治療, 予防に関するガイドライン (2017 年改訂版)
https://js-phlebology.jp/wp/wp-content/uploads/2019/03/JCS2017_ito_h.pdf