

審議結果報告書

令和 2 年 12 月 7 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ①イグザレルト錠10 mg、②同錠15 mg、③同細粒分包10 mg、④同細粒分包15 mg、⑤同OD錠10 mg、⑥同OD錠15 mg、⑦同ドライシロップ小児用51.7 mg、⑧同ドライシロップ小児用103.4 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、②、③、④、⑦、⑧令和2年2月14日
⑤、⑥令和2年9月11日

[審議結果]

令和2年12月2日に開催された医薬品第一部会において、イグザレルト錠10mg、同錠15mg、同細粒分包10mg、同細粒分包15mg、同OD錠10mg及び同OD錠15mgの一部変更承認申請並びにイグザレルトドライシロップ小児用51.7mg及び同ドライシロップ小児用103.4mgの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。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は4年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[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2年11月16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同錠 15 mg、③同細粒分包 10 mg、④同細粒分包 15 mg、
⑤同 OD 錠 10 mg、⑥同 OD 錠 15 mg、⑦同ドライシロップ小児用 51.7 mg、⑧同ドライシロップ小児用 103.4 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、②、③、④、⑦、⑧令和2年2月14日
⑤、⑥令和2年9月11日
- [剤形・含量] ①、②1錠中にリバーロキサバン 10 mg 又は 15 mg を含有する錠剤
③、④1包中にリバーロキサバン 10 mg 又は 15 mg を含有する顆粒剤
⑤、⑥1錠中にリバーロキサバン 10 mg 又は 15 mg を含有する口腔内崩壊錠
⑦、⑧1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
- [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
⑦、⑧医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品、(8の2) 剤形追加に係る医薬品 (再審査期間中でないもの)
- [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、本品目の小児の静脈血栓塞栓症に対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]

①～⑥

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

(下線部追加)

⑦、⑧

静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制

[用法及び用量]

①～⑥

- ・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。

- ・静脈血栓塞栓症深部静脈血栓症及び肺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。

(下線部追加、取消線部削除)

⑦、⑧

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。

「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

[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2年9月18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同錠 15 mg、③同細粒分包 10 mg、④同細粒分包 15 mg、⑤同OD錠 10 mg、⑥同OD錠 15 mg、⑦同ドライシロップ小児用 51.7 mg、⑧同ドライシロップ小児用 103.4 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、②、③、④、⑦、⑧令和2年2月14日
⑤、⑥令和2年9月11日
- [剤形・含量] ①、②1錠中にリバーロキサバン 10 mg 又は 15 mg を含有する錠剤
③、④1包中にリバーロキサバン 10 mg 又は 15 mg を含有する顆粒剤
⑤、⑥1錠中にリバーロキサバン 10 mg 又は 15 mg を含有する口腔内崩壊錠
⑦、⑧1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

[申請時の効能・効果]

①～⑥

- ・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
- ・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

(下線部今回追加)

⑦、⑧

小児静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制

[申請時の用法・用量]

①～⑥

- ・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。
- ・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 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。
- ・小児静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制

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。

(下線部今回追加)

⑦、⑧

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 回食後に経口投与する。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 回食後に経口投与する。

「小児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

[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	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
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	4
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	4
7. 臨床の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	18
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	54
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	54

[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

本薬は、Bayer HealthCare 社（現、Bayer 社）が創製した、経口投与可能な FXa の阻害薬である。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・効果で承認されている。また、本薬の細粒分包が 2015 年 9 月及び 12 月に、本薬の OD 錠が 2020 年 8 月に上記の効能・効果で承認されている。

海外では、本薬は、2008 年以降、非弁膜症性心房細動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、急性冠症候群後の患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制、冠動脈患者又は末梢動脈疾患患者におけるアテローム性血栓性イベントの抑制等に係る効能・効果で承認され、2020 年 9 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。小児の VTE に係る適応については 2019 年 11 月に欧州で承認申請され、2020 年 9 月時点で承認審査中である。

今般、小児の VTE 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、「小児静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」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、並びに小児専用製剤である本薬のドライシロップの剤形を追加する医薬品製造販売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、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 及び同 OD 錠 15 mg については、「品質に関する資料」は提出されていない。イグザレルトドライシロップ小児用 51.7 mg 及び同ドライシロップ小児用 103.4 mg については、剤形追加に係る医薬品としても申請されており、品質及び BE に係る資料が提出されている。本項では新添加剤に係る事項のみ記載するが、機構において剤形追加に係る医薬品として審査を行った結果、大きな問題は認められなかった。

2.R 機構における審査の概略

2.R.1 新添加剤について

イグザレルトドライシロップ小児用 51.7 mg 及び同ドライシロップ小児用 103.4 mg に含まれる [] は医薬品において使用前例のない新添加剤である。また、当該製剤に含まれる結晶セルロース・カルメロースナトリウム及び [] に含有される [] は使用前例と規格が異なる新添加剤である。

2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、 []、結晶セルロース・カルメロースナトリウム及び [] の規格及び試験方法並びに安定性について、提出された資料から特段の問題はないものと判断した。

2.R.1.2 安全性について

機構は、[REDACTED]、結晶セルロース・カルメロースナトリウム及び[REDACTED]の安全性について、提出された資料から特段の問題はないものと判断した。

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

主な臨床試験で使用された製剤の内訳は、表1のとおりであった。

表1 主な臨床試験で使用された製剤

試験名	製剤
BE試験（試験19365及び試験20152）	錠剤（国内市販製剤、10又は15 mg）、ドライシロップ（市販予定製剤）
海外第I相試験（試験12892）	錠剤（5、7.5、10、15又は20 mg）、懸濁剤
海外第I相試験（試験17992）	ドライシロップ（市販予定製剤）
海外第I/II相試験（試験17618）	懸濁剤、ドライシロップ（市販予定製剤）
海外第II相試験（試験14373）	錠剤（7.5、10、15又は20 mg）、懸濁剤
国際共同第II相試験（試験14374）	懸濁剤
国際共同第III相試験（試験14372）	錠剤（5 ^{a)} 、10、15又は20 mg）、ドライシロップ（市販予定製剤）

a) 10 mg錠とのBEが示されている。

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。

6.1.1 BE試験①（試験19365、CTD 5.3.1.2.5、実施期間 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月～[REDACTED] 月）

外国人健康成人男性 30 例を対象に、ドライシロップ又は錠剤を用いて本薬 10 mg を空腹時に単回経口投与し、ドライシロップと錠剤の BE を評価する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：7 日間以上）。

錠剤投与時に対するドライシロップ投与時の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均値の比[90%CI]は、1.13 [1.04, 1.22] 及び 1.03 [0.98, 1.07] であった。

6.1.2 BE試験②（試験20152、CTD 5.3.1.2.7、実施期間 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月～[REDACTED] 月）

日本人健康成人男性 44 例を対象に、ドライシロップ又は錠剤を用いて本薬 15 mg を空腹時に単回経口投与し、ドライシロップと錠剤の BE を評価する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：5 日間以上）。

錠剤投与時に対するドライシロップ投与時の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均値の比[90%CI]は、1.15 [1.07, 1.24] 及び 1.07 [1.02, 1.12] であった。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 海外第 I 相試験（試験 12892、CTD 5.3.3.2.1、実施時期 2010 年 11 月～2015 年 7 月）

VTE に対する抗凝固療法を完了したが再発リスクを有すると考えられる生後 6 カ月以上 18 歳未満の外国人患者 59 例を対象に、錠剤又は懸濁剤を用いて、外国人健康成人に本薬 10 mg（低用量）又は 20 mg（高用量）を投与したときと同程度の曝露量が得られるよう体重で調整した用量（表 2）で本薬を食後 2 時間以内に単回経口投与したときの本薬の PK を検討した。得られた本薬の血漿中濃度データに基づき、PPK モデル¹⁾ を用いて算出した本薬の PK パラメータは表 3 のとおりであった。なお、試験 12892 の開始当初、懸濁剤は希釈することなく水とともに投与されていたが、本薬の吸収を改善する目的で予め希釈した懸濁剤を水とともに投与する計画に変更され、懸濁剤を投与された 42 例のうち、20 例（低用量群 10 例、高用量群 10 例）では未希釈の懸濁剤が、その他の 22 例（低用量群 18 例、高用量群 4 例）では希釈した懸濁剤が投与された。

表 2 試験 12892 における本薬の用法・用量

剤形	年齢	体重	用量 (mg)	
			高用量群 ^{a)}	低用量群 ^{b)}
錠剤	6 歳以上 18 歳未満	14 kg 以上 20 kg 未満	5.0	2.5
		20 kg 以上 30 kg 未満	7.5	3.75
		30 kg 以上 40 kg 未満	10	5
		40 kg 以上 50 kg 未満	15	7.5
		50 kg 以上	20	10
懸濁剤	6 カ月以上 6 歳未満	2 kg 以上 3 kg 未満	0.8	0.4
		3 kg 以上 4 kg 未満	1.2	0.6
		4 kg 以上 5 kg 未満	1.8	0.8
		5 kg 以上 6 kg 未満	2.2	1.2
		6 kg 以上 7 kg 未満	2.8	1.4
		7 kg 以上 8 kg 未満	3.2	1.6
		8 kg 以上 9 kg 未満	3.8	1.8
		9 kg 以上 10 kg 未満	4.2	2.2
		10 kg 以上 12 kg 未満	4.8	2.4
		12 kg 以上 14 kg 未満	5.0	2.5
	6 歳以上 18 歳未満	14 kg 以上 20 kg 未満	5.0	2.5
		20 kg 以上 30 kg 未満	7.5	3.75
		30 kg 以上 40 kg 未満	10	5

a) 外国人健康成人に対する本薬 20 mg 投与に相当

b) 外国人健康成人に対する本薬 10 mg 投与に相当

¹⁾ 試験 12892 から得られた本薬の血漿中濃度データ（59 例、206 点）を用いた PPK 解析を実施し、PPK モデルを構築した。本薬の PK は、1 次吸収及び中心コンパートメントからの 1 次消失を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述した。未希釈の懸濁剤として本薬を投与したときの吸収速度は、錠剤及び希釈した懸濁剤として投与したときと比較して約 3.4 倍低く、また、10 mg 相当量と比較して、20 mg 相当量の本薬を投与したときの相対バイオアベイラビリティは 64.8%であった。本薬の V_c 及び CL は体重に基づくアロメトリック式で表され、各パラメータのアロメトリック係数はそれぞれ 1（固定値）及び 0.323（モデルに基づく推定値）であった。体重以外にモデルに組み込まれた共変量はなかった。

表3 本薬のPKパラメータ^{a)}

年齢区分	12歳以上 18歳未満		6歳以上 12歳未満				2歳以上 6歳未満		6カ月以上 2歳未満	
	錠剤		錠剤	懸濁剤		錠剤	懸濁剤	懸濁剤		懸濁剤
用量	低用量	高用量	低用量	低用量	高用量	高用量	低用量	高用量	低用量	高用量
例数	4	5	4	11	4	5	11	5	6	4
AUC _{0-∞} (μg・h/L)	1320 (13.1)	1760 (20.7)	902 (31.2)	720 (24.1)	1540 (52.0)	1070 (37.5)	674 (25.5)	755 (39.0)	503 (20.6)	672 (29.4)
C _{max} (μg/L)	129 (11.4)	180 (12.0)	118 (11.0)	82.5 (37.4)	172 (25.9)	85.1 (15.8)	84.2 (36.0)	60.1 (33.4)	94.9 (28.3)	143 (14.7)
C ₂₄ (μg/L)	7.94 (35.4)	9.46 (55.6)	3.18 (73.9)	3.35 (57.6)	8.46 (98.5)	7.18 (96.1)	3.27 (65.0)	5.71 (129)	1.94 (33.5)	2.39 (39.9)

幾何平均値 (幾何 CV%)

a) PPKモデルに基づく推定値

6.2.2 海外第I相試験 (試験17992、CTD 5.3.3.2.2、実施時期2015年11月～2018年5月)

血栓症の既往を有する抗凝固療法を完了した生後2カ月以上12歳未満の外国人患者45例を対象に、ドライシロップを用いて、表4の用法・用量で本薬を食事中又は食後2時間以内に単回経口投与したときの本薬のPKを検討した。得られた本薬の血漿中濃度データに基づき、PPKモデルを用いて算出した本薬のPKパラメータは表5のとおりであった。なお、本薬のPKパラメータの算出にあたっては、2歳未満の小児に対しては「6.2.8 2歳未満の小児患者におけるPPK解析」で構築されたPPKモデルが適用され、2歳以上の小児に対しては「6.2.7 小児患者におけるPPK解析」で構築されたPPKモデルが適用された。

PPKモデルを用いて算出した本薬のPKパラメータについて、本薬のAUC_{0-∞}及びC₂₄は体重が軽い程低値となる傾向が認められ、その傾向は特に2歳未満の小児で顕著であった。一方、本薬のC_{max}は体重によらず同程度であった。

表4 試験17992における本薬の用法・用量

体重	用量 (mg)		
	グループ A ^{a)}	グループ B ^{b)}	グループ C ^{c)}
3 kg 以上 4 kg 未満	0.6	0.7	1.2
4 kg 以上 5 kg 未満	0.8	0.9	1.6
5 kg 以上 6 kg 未満	1.2	1.4	2.0
6 kg 以上 7 kg 未満	1.4	1.8	2.4
7 kg 以上 8 kg 未満	1.6	2.2	2.8
8 kg 以上 9 kg 未満	1.8	3.2	3.2
9 kg 以上 10 kg 未満	2.2	3.2	3.6
10 kg 以上 12 kg 未満	2.4	3.4	4.0
12 kg 以上 20 kg 未満	2.5	4.0	—
20 kg 以上 30 kg 未満	3.8	5.0	—
30 kg 以上 40 kg 未満	5.0	7.5	—
40 kg 以上 50 kg 未満	7.5	7.5	—
50 kg 以上	10	10	—

—: 該当せず

a) 第I相試験 (試験12892) で錠剤又は懸濁剤 (未希釈の懸濁剤又は希釈した懸濁剤) として投与された10 mg相当量 (表2に基づく) の本薬をドライシロップとして単回投与

b) 第II相試験 (試験14373及び試験14374) で希釈した懸濁剤として投与された10 mg相当量 (表7及び表8に基づく) の本薬をドライシロップとして単回投与

c) 本薬を約0.4 mg/kgでドライシロップとして単回投与

表5 本薬のPKパラメータ^{a)}

年齢区分	グループA			グループB			グループC
	6歳以上 12歳未満	2歳以上 6歳未満	6カ月以上 2歳未満	6歳以上 12歳未満	2歳以上 6歳未満	6カ月以上 2歳未満	2カ月以上 2歳未満
例数	9	7	6	6	6	9	2
AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	1050 (38.0)	619 (27.1)	498 (27.2)	1360 (31.2)	1020 (42.9)	770 (26.4)	457, ^{b)} 618
C _{max} ($\mu\text{g/L}$)	117 (21.7)	93.9 (15.3)	77.1 (10.3)	141 (24.8)	133 (19.8)	124 (23.7)	124, ^{b)} 170
C ₂₄ ($\mu\text{g/L}$)	4.54 (68.2)	2.22 (58.5)	0.424 (426)	6.65 (68.5)	3.97 (86.1)	0.635 (213)	0.00272, ^{b)} 0.00336

幾何平均値（幾何CV%）

a) PPKモデルに基づく推定値

b) 個別値

6.2.3 海外第II相試験（試験14373、CTD 5.3.5.1.1、実施期間2013年2月～2016年9月）

6歳以上18歳未満の外国人VTE患者42例を対象に、錠剤又は希釈した懸濁剤を用いて、表6の用法・用量で本薬を食後に反復経口投与したときの本薬のPKを検討した。得られた本薬の血漿中濃度データに基づき、PPKモデル（「6.2.7 小児患者におけるPPK解析」の項参照）を用いて算出した本薬のPKパラメータは表7のとおりであった。

表6 試験14373における本薬の用法・用量

剤形	年齢	体重	1回投与量 (mg)	用法
錠剤	6歳以上18歳未満	14 kg 以上 20 kg 未満	5.0	1日1回 朝食後
		20 kg 以上 30 kg 未満	7.5	
		30 kg 以上 40 kg 未満	10	
		40 kg 以上 50 kg 未満	15	
		50 kg 以上	20	
懸濁剤	6歳以上12歳未満	9 kg 以上 10 kg 未満	3.2	1日2回 朝夕食後 (約12時間間隔)
		10 kg 以上 12 kg 未満	3.4	
		12 kg 以上 20 kg 未満	4.0	
		20 kg 以上 30 kg 未満	5.0	
		30 kg 以上 50 kg 未満	7.5	
		50 kg 以上 100 kg 未満	10	

表7 本薬のPKパラメータ^{a)}

年齢区分	12歳以上 18歳未満	6歳以上 12歳未満	6カ月以上 2歳未満
剤形	錠剤	錠剤	懸濁剤
用法	1日1回	1日1回	1日2回
例数	11	12	19
AUC _{(0-24) ss} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	2088 (20.3)	1437 (30.7)	2593 (24.1)
C _{max,ss} ($\mu\text{g/L}$)	215 (19.2)	194 (13.1)	168 (14.0)
C _{(24) ss} ($\mu\text{g/L}$) ^{b)}	17.5 (31.3)	10.9 (48.5)	46.1 (46.2)

幾何平均値（幾何CV%）

a) PPKモデルに基づく推定値

b) 1日2回投与ではC_{(12) ss}

6.2.4 国際共同第II相試験（試験14374、CTD 5.3.5.1.2、実施期間2015年1月～2017年4月）

生後6カ月以上6歳未満のVTE患者40例を対象に、希釈した懸濁剤を用いて、表8の用法・用量で本薬を食後に反復経口投与したときの本薬のPKを検討した。得られた本薬の血漿中濃度データに基づ

き、PPKモデル（「6.2.7 小児患者における PPK 解析」の項参照）を用いて算出した本薬の PK パラメータは表 9 のとおりであった。

表 8 試験 14374 における本薬の用法・用量

剤形	体重	1 回投与量 (mg)	用法
懸濁剤	3 kg 以上 4 kg 未満	0.7	1 日 2 回 朝夕食後 (約 12 時間間隔)
	4 kg 以上 5 kg 未満	0.9	
	5 kg 以上 6 kg 未満	1.4	
	6 kg 以上 7 kg 未満	1.8	
	7 kg 以上 8 kg 未満	2.2	
	8 kg 以上 10 kg 未満	3.2	
	10 kg 以上 12 kg 未満	3.4	
	12 kg 以上 20 kg 未満	4.0	
	20 kg 以上 30 kg 未満	5.0	
	30 kg 以上 50 kg 未満	7.5	

表 9 本薬の PK パラメータ a)

年齢 区分	2 歳以上 6 歳未満	6 カ月以上 2 歳以上
例数	25	15
AUC _{(0-24) ss} (µg·h/L)	1810 (32.5)	1390 (37.5)
C _{max,ss} (µg/L)	146 (23.6)	133 (27.2)
C _{(12) ss} (µg/L)	23.0 (65.2)	15.4 (66.5)

幾何平均値 (幾何 CV%)

a) PPK モデルに基づく推定値

6.2.5 海外第 I/II 相試験 (試験 17618、CTD 5.3.5.2.1、実施期間 2015 年 11 月～2017 年 12 月)

生後 6 カ月未満の動脈又は静脈血栓症の外国人患者 10 例を対象に、希釈した懸濁剤又はドライシロップを用いて、表 10 の用法・用量で本薬を食事直前又は食事開始後に反復経口投与したときの本薬の PK を検討した。なお、最初の 5 例の被験者における本薬の曝露量 (AUC_{(0-24) ss} 及び C_{(12) ss}) が事前の想定よりも低値であったことから、2016 年 11 月に治験実施計画書が改訂され、用法が 1 日 2 回から 1 日 3 回に変更された。得られた本薬の血漿中濃度データに基づき、PPK モデル（「6.2.8 2 歳未満の小児患者における PPK 解析」の項参照）を用いて算出した本薬の PK パラメータは表 11 のとおりであった。

表 10 試験 17618 における本薬の用法・用量

剤形	体重	1 回投与量 (mg)	治験実施計画書 改訂前	治験実施計画書 改訂後
懸濁剤 又は ドライシロップ	2.6 kg 以上 3 kg 未満	0.5	1 日 2 回 (約 12 時間間隔)	1 日 3 回 (約 8 時間間隔)
	3 kg 以上 4 kg 未満	0.6		
	4 kg 以上 5 kg 未満	0.9		
	5 kg 以上 6 kg 未満	1.2		
	6 kg 以上 7 kg 未満	1.6		
	7 kg 以上 8 kg 未満	1.9		
	8 kg 以上 9 kg 未満	2.5		
	9 kg 以上 10 kg 未満	2.7		
	10 kg 以上 12 kg 未満	2.9		
	12 kg 以上 20 kg 未満	3.2		—

表 11 本薬の PK パラメータ a)

用法	1 日 2 回	1 日 3 回
例数	5 ^{b)}	5 ^{c)}
AUC _{(0-24) ss} (μg・h/L)	881 (24.0)	1011 (25.1)
C _{max,ss} (μg/L)	95.7 (23.1)	81.1 (10.0)
C _{(12) ss} (μg/L)	3.23 (50.3)	—
C _{(8) ss} (μg/L)	—	8.51 (140)

幾何平均値（幾何 CV%）、—：該当せず

a) PPK モデルに基づく推定値

b) 4 例が懸濁剤を、1 例がドライシロップを投与

c) 5 例全例がドライシロップを投与

6.2.6 国際共同第Ⅲ相試験（試験 14372、CTD 5.3.5.1.3、実施期間 2014 年 11 月～2019 年 1 月）

生後 0 カ月から 18 歳未満の急性 VTE 患者 316 例を対象に、錠剤又はドライシロップを用いて、表 12 の用法・用量で本薬を食事中又は食後に反復経口投与したときの本薬の PK を検討した。得られた本薬の血漿中濃度データに基づき、PPK モデル（「6.2.9 小児患者における包括的な PPK 解析」の項参照）を用いて算出した本薬の PK パラメータは表 13 のとおりであった。

表 12 試験 14372 における本薬の用法・用量

剤形	体重	1 回投与量	投与回数
ドライシロップ	2.6 kg 以上 3 kg 未満	0.8 mg	1 日 3 回 朝夕 食中又は食後 30 分以内 (約 8 時間間隔)
	3 kg 以上 4 kg 未満	0.9 mg	
	4 kg 以上 5 kg 未満	1.4 mg	
	5 kg 以上 7 kg 未満	1.6 mg	
	7 kg 以上 8 kg 未満	1.8 mg	
	8 kg 以上 9 kg 未満	2.4 mg	
	9 kg 以上 10 kg 未満	2.8 mg	
	10 kg 以上 12 kg 未満	3.0 mg	
錠剤又は ドライシロップ	12 kg 以上 20 kg 未満	5.0 mg	1 日 2 回 朝夕 食中又は食後 1 時間以内 (約 12 時間間隔)
	20 kg 以上 30 kg 未満	5.0 mg	
	30 kg 以上 50 kg 未満	15 mg	
	50 kg 以上	20 mg (日本人は 15 mg)	1 日 1 回 朝 食中又は食後 2 時間以内

表 13 本薬の PK パラメータ a)

用法	1 日 1 回		1 日 2 回				1 日 3 回		
	12 歳以上 18 歳未満	6 歳以上 12 歳未満	12 歳以上 18 歳未満	6 歳以上 12 歳未満	2 歳以上 6 歳未満	6 カ月以上 2 歳未満	2 歳以上 6 歳未満	6 カ月以上 2 歳未満	6 カ月 未満
例数	173	29	1	38	39	4	5	18	13
剤形	錠剤又は ドライシロップ		ドライ シロップ	錠剤又は ドライ シロップ	ドライシロップ		ドライシロップ		
AUC _{(0-24) ss} (μg・h/L)	2120 (26.4)	1960 (31.8)	1770 ^{b)}	1960 (32.0)	2370 (42.2)	1640 (49.4)	2480 (30.9)	1890 (34.4)	1590 (29.6)
C _{max,ss} (μg/L)	238 (20.0)	247 (23.1)	123 ^{b)}	148 (25.5)	185 (31.8)	156 (39.8)	162 (25.4)	132 (27.2)	119 (24.1)
C _{trough,ss} (μg/L)	20.7 (45.9)	15.4 (56.4)	30.5 ^{b)}	27.5 (51.4)	30.6 (72.3)	12.6 (82.8)	41.2 (46.6)	26.2 (57.0)	18.5 (50.4)

幾何平均値（幾何 CV%）

a) PPK モデルに基づく推定値

b) 個別値

6.2.7 小児患者における PPK 解析 (解析 15145、CTD 5.3.3.5.9)

海外第 I 相試験 (試験 12892 及び試験 17992)、海外第 II 相試験 (試験 14373)、国際共同第 II 相試験 (試験 14374) 及び国際共同第 III 相試験 (試験 14372) から得られた、予備的なデータを含む本薬の血漿中濃度データ (201 例、737 点) を用いて、試験 12892 のデータに基づき構築された PPK モデル¹⁾ を更新した。本モデルでは、本薬の PK に対する用量の影響として、相対バイオアベイラビリティと体重あたりの用量との関係を一次関数で記述し、体重あたりの用量の増加に伴う相対バイオアベイラビリティの低下を表現した。また、本薬の PK に対する剤形の影響として、未希釈の懸濁剤として本薬を投与したときの吸収速度は、錠剤、希釈した懸濁剤及びドライシロップとして本薬を投与したときの吸収速度と比較して低いことが推定された。本薬の V_d 及び CL は体重に基づくアロメトリック式で表され、体重以外にモデルに組み込まれた共変量はなかった。

さらに、上記の臨床試験から追加で得られた本薬の血漿中濃度データを含めたデータセット (276 例、1014 点) を用いて、各パラメータを最適化したモデルを最終モデルとした。

6.2.8 2 歳未満の小児患者における PPK 解析 (解析 19397、CTD 5.3.3.5.14)

海外第 I 相試験 (試験 12892 及び試験 17992)、国際共同第 II 相試験 (試験 14374) 及び海外第 I / II 相試験 (試験 17618) に組み入れられた 2 歳未満の小児から得られた本薬の血漿中濃度データ (29 例、77 点) を用いて PPK 解析を実施した。なお、本解析に用いた本薬の血漿中濃度データには生後 6 カ月未満の小児 5 例から得られた 19 点のデータが含まれていた。

本薬の PK は、1 次吸収及び 1 次消失を伴う 1-コンパートメントモデルにより記述した。本薬の CL 及び V は体重に基づくアロメトリック式で表され、各パラメータのアロメトリック係数の推定値はそれぞれ 0.931 及び 1.41 であった。体重以外にモデルに組み込まれた共変量はなかった。

構築した最終モデルを用いて、各臨床試験における 2 歳未満の小児に表 14 の用量で本薬を 1 日 3 回食後に反復経口投与したときの $AUC_{(0-24)_{ss}}$ を予測したところ、各患者の個別値は概ね目標とした範囲内 (約 1800~2000 $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ 、成人における下位約 30% の $AUC_{(0-24)_{ss}}$ を有する部分集団の $AUC_{(0-24)_{ss}}$ の中央値以上) に分布することが示された。なお、当該目標範囲は、1 日あたりの本薬の投与回数を 3 回に増やすにあたって、出血リスクの増加につながる可能性があるピーク時の血漿中濃度の顕著な増加を避け、かつ十分な有効性を得るためにトラフ時の血漿中濃度を一定の値以上に維持する必要があることを考慮し設定された。

表 14 1 日 3 回投与する場合の本薬の 1 回投与量

体重	1 回投与量 (mg)
3 kg 未満	—
3 kg 以上 4 kg 未満	1.1
4 kg 以上 5 kg 未満	1.4
5 kg 以上 6 kg 未満	1.7
6 kg 以上 7 kg 未満	1.9
7 kg 以上 8 kg 未満	2.2
8 kg 以上 9 kg 未満	2.5
9 kg 以上 10 kg 未満	2.8
10 kg 以上 12 kg 未満	—

— : 該当せず

6.2.9 小児患者における包括的な PPK 解析 (解析 18376、CTD 5.3.3.5.12)

海外第 I 相試験 (試験 12892 及び試験 17992)、海外第 II 相試験 (試験 14373)、国際共同第 II 相試験 (試験 14374)、海外第 I / II 相試験 (試験 17618)、及び国際共同第 III 相試験 (試験 14372)、並びにフォンタン手術後の小児を対象とした国際共同第 III 相試験 (試験 18226²⁾) から得られた本薬の血漿中濃度データ (524 例、1988 点) を用いて PPK 解析を実施した。

本薬の PK は、1 次吸収及び中心コンパートメントからの 1 次消失を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述した。本薬の CL、Q、 V_c 及び V_p は体重に基づくアロメトリック式で表され、各パラメータのアロメトリック係数の推定値はそれぞれ 0.481、0.761、0.821 及び 0.821 であった。

本解析では、「6.2.7 小児患者における PPK 解析」で構築された PPK モデルを基本モデルとして用いた。本薬の PK に影響を及ぼす共変量候補として、体重、年齢、フォンタン手術の有無、Schwartz 式に基づく eGFR、Rhodin 式に基づく eGFR、血清クレアチニンの基準値の上限と血清クレアチニンの比、血清クレアチニン (基準値上限以下、基準値上限超) を選択した。共変量探索の結果、基本モデルと同様、本薬の CL 及び V_c に対する共変量として体重が選択され、その他に本薬の PK に有意な影響を及ぼす共変量は認められなかった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 小児における PK 及び PD の国内外差について

申請者は、小児における本薬の PK 及び PD の国内外差について、以下のように説明した。成人の VTE 患者では、国内外の抗凝固療法の医療実態の違い及び日本人における本薬の曝露量が非日本人の約 1.3 倍となること等から、日本人に対する VTE の維持治療の本薬の用法・用量は、非日本人の 3/4 量とした経緯がある。既承認時に提出した PPK 解析、及び成人の VTE 患者を対象とした国際共同試験を含む 7 試験から得られた本薬の血漿中濃度データを用いた PPK 解析 (CTD 5.3.3.5.7) において、CL/F に対する共変量として体重及び Cockcroft-Gault 式に基づく CL_{cr} が、V に対する共変量として体重又は除脂肪体重が選択されたが、これらの共変量が各 PK パラメータに及ぼす影響の程度や Cockcroft-Gault 式に基づく CL_{cr} と体重の関係を考慮すると、成人において本薬の PK に対する体重の影響は限定的と考えた。したがって、成人で認められた本薬の曝露量の国内外差を体格の差異のみから説明することは困難であるが、小児では成長に伴う体格及び臓器等の発達が著しく、体重による本薬の PK への影響は成人と比較して大きいと考えたこと等から、日本人小児と非日本人小児で同程度の曝露量が得られるような本薬の用法・用量を設定するためには、日本人小児における本薬の用量を成人と同様に非日本人小児の 3/4 量とするのではなく、体格や臓器等の発達を考慮した小児の PBPK モデルを用いたシミュレーション等に基づき設定することが適切と考えた (「6.R.2 国際共同第 III 相試験 (試験 14372) における用法・用量について」の項参照)。

国際共同第 III 相試験 (試験 14372) では、日本人小児に本薬を投与したときの PK が 4 例 (4 歳 1 例、1 歳未満 3 例) で評価可能であった。試験 14372 で得られた本薬の血漿中濃度データに基づき、PPK モデル (「6.2.9 小児患者における包括的な PPK 解析」の項参照) を用いて本薬の曝露量 ($AUC_{(0-24)ss}$ 、 $C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$) を推定した結果は、図 1 のとおりであった。1 歳未満の日本人小児 3 例 (ベースライン時の体重はそれぞれ 6.3、6.2 及び 2.7 kg) の本薬の $AUC_{(0-24)ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の個別値は成人の曝露量

²⁾ フォンタン手術後の小児を対象に、本薬の PK 及び PD を検討することを目的とした非盲検実薬対照並行群間比較試験。本薬の用法・用量は、懸濁剤の 1 日 2 回投与により、外国人成人に本薬 10 mg を 1 日 1 回投与したときの曝露量と同程度の曝露量が得られるように設定された。

の範囲の下限付近に分布していたが、この傾向は、民族によらず、本薬を1日3回投与した小児（特に体重が7 kg未満の小児）において同様に認められている。なお、体重12 kg未満の小児では、成人における下位約30%の曝露量を有する部分集団の曝露量の中央値を目標とした用法・用量を設定していることを踏まえると、この結果は妥当であると考えられる。また、1歳未満の日本人小児3例の本薬の $C_{trough,ss}$ の個別値は成人の中央値付近に分布しており、日本人小児と非日本人小児で本薬の $C_{trough,ss}$ の個別値の分布に明らかな差異は認められなかった。4歳の日本人小児1例（ベースライン時の体重は12.7 kg）の本薬の $AUC_{(0-24)ss}$ 、 $C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ の推定値はいずれも同じ体重区分の非日本人小児と同程度であった。

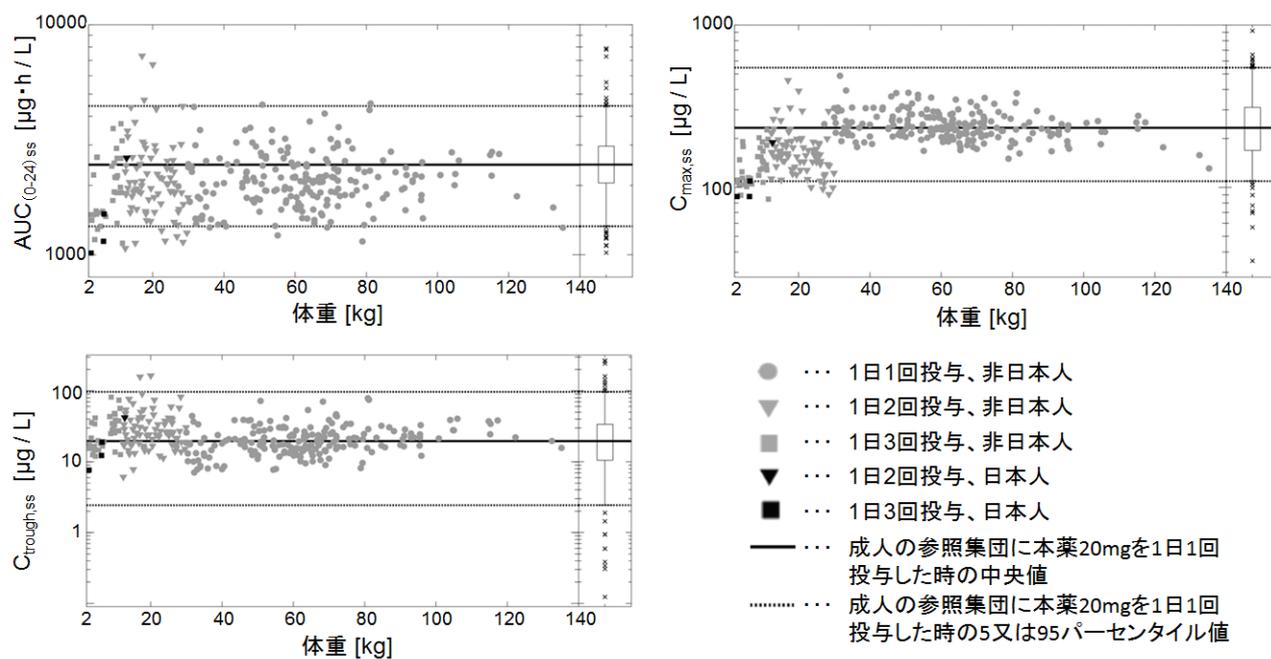


図1 非日本人小児と日本人小児における本薬の曝露量の比較（試験14372）

さらに、本薬の血漿中濃度とPDパラメータ（PT及びaPTTのベースライン比並びに抗FXa活性）との関係は非日本人小児と日本人小児で同様であった。

以上より、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及びPDに明らかな国内外差は認められていないと考える。

機構は、成人に本薬を固定用法・用量で投与したときの本薬のPKには国内外差が認められており、その要因は明らかではないこと、及び日本人小児のデータは限られていることを踏まえると、結果の解釈に限界はあるものの、提出された試験成績では、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及びPDについて、明らかな国内外差は示されていないと判断する。

6.R.2 国際共同第Ⅲ相試験（試験14372）における用法・用量について

申請者は、試験14372における本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明した。試験14372においては、小児のVTE患者での本薬の曝露量が、成人のVTE患者で有効性及び安全性が示されている本薬の曝露量の範囲内となるような用法・用量を設定することとした。なお、小児期は止血系の成熟過程にあり、特に凝固因子の濃度は年齢とともに変化することから（Blood Rev 2010; 24: 63-8、日

本血栓止血学会誌 2004; 15: 349-54)、小児における本薬投与時の薬力学的反応を検討するために、血漿を用いた *ex vivo* スパイク試験を行い、0~16歳(生後0~28日、28日~23カ月、2~6歳、7~11歳、12~16歳)の小児における本薬の濃度(0~500 ng/mL)とPDパラメータ(PT、aPTT、抗FXa活性及びトロンビン生成)との関係を検討した(Thromb Res 2012; 130: 804-7、Blood Coagul Fibrinolysis 2014; 25: 237-40)。その結果、生後28日以上の小児では本薬の濃度とPDパラメータとの関係に成人のDVT患者と大きな違いはなかったが、生後28日未満の小児では、成人と比較してPTの延長及びトロンビン生成試験におけるラグタイムの延長等が認められたことから、小児のVTE患者を対象とした臨床試験ではPDパラメータについても引き続き検討した。

小児のVTE患者を対象とした最初の臨床試験である海外第I相試験(試験12892)における本薬の用量は、非日本人小児のPBPKモデルを構築し³⁾、当該モデルを用いたシミュレーションの結果に基づき検討した。構築した非日本人小児のPBPKモデルを用いた解析により、小児に本薬0.14又は0.3 mg/kg(体重70 kgの成人でそれぞれ約10及び20 mgに相当)を単回経口投与したときの曝露量(AUC_{0-∞}、C_{max}及びC_{trough})と体重の関係を予測した結果から、特に体重30 kg未満の非日本人小児では健康成人と同程度の曝露量に達しないことが示唆された。しかしながら、モデルに基づく予測の不確実性や本薬の血漿中濃度の過度の上昇の回避を考慮し、試験12892における本薬の用法・用量は、当該シミュレーションで用いた用法・用量を踏まえ表2のとおり設定した。

試験12892の結果、6歳以上18歳未満の小児(体重14 kg以上)に錠剤として20 mg相当(0.3 mg/kg)の本薬を投与したときの曝露量は成人と同程度であった。また、錠剤又は懸濁剤として本薬を投与したときの小児における本薬のPKは、生後6カ月以上2歳未満の小児の一部を除き、PBPKモデルに基づく予測結果と良く一致した。一方、生後6カ月以上2歳未満(体重6~12 kg)の小児の一部で投与20~24時間後における血漿中本薬濃度が定量下限未満であったことから、PBPKモデルを用いた解析により、生後6カ月以上2歳未満の小児における本薬のPKを予測することは困難であることが示唆された。

以上より、生後6カ月以上18歳未満の小児を対象とした第II相試験(試験14373及び試験14374)では、体重14 kg以上の小児に本薬の錠剤を投与する場合は試験12892と同一の用法・用量を設定した。一方、体重が低い程、投与20~24時間後における本薬の血漿中濃度はPBPKモデルに基づく予測結果よりも低い傾向が認められたことから、懸濁剤として投与する場合の本薬の用法は1日2回投与とし、1回あたりの用量を試験12892の用量よりも増やすことが適切と考え、試験14373及び試験14374における本薬の用法・用量をそれぞれ表6及び表8のとおり設定した。

その上で、試験14373及び試験14374の結果、体重30 kg以上の小児では本薬の曝露量(AUC_{(0-24) ss}、C_{max,ss}及びC_{trough,ss})の個別値(PPKモデル(「6.2.7 小児患者におけるPPK解析」の項参照)に基づく推定値)は、概ね成人の曝露量の範囲内であることが示された。また、体重30 kg未満の小児に、錠剤として本薬を1日1回投与したときのAUC_{(0-24) ss}の個別値は、成人における本薬のAUC_{(0-24) ss}の中央値よりも下方に分布する傾向が認められたが、錠剤として本薬を1日1回投与したときよりも本薬の1日用量を増やした上で、希釈した懸濁剤として本薬を1日2回投与した場合のAUC_{(0-24) ss}は成人と同程度であった。一方、体重20 kg未満の小児(特に体重12 kg未満の小児)では、本薬のAUC_{(0-24) ss}、C_{max,ss}及びC_{trough,ss}の個別値の大部分は、成人の曝露量の範囲の下方に分布するか又は範囲を下回った。試験

³⁾ PBPKモデルを用いた解析には、PK-Sim(バージョン4.2)を使用した。PBPKモデルについては、非日本人成人のモデルが構築された後、身体計測値(身長及び体重)、生理学的特性(臓器サイズ、血流速度、血漿タンパク量、胃内容排出時間、消化管通過時間等)における年齢に関連する変化及びそのばらつき、並びに消失過程の個体発生学に関する知見を考慮した非日本人小児のモデルが構築された。

14373 及び試験 14374 の結果に加え、以下の検討を踏まえ、小児の VTE 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（試験 14372）における本薬の用法・用量を表 12 のとおり設定した。

- 体重 40 kg 以上の小児では、本薬 1 日 1 回投与する場合の 1 回あたりの用量を試験 14373 から変更する必要はないと考えた。ただし、最も重い体重区分である 50 kg 以上の小児における本薬の用法・用量については、15 歳未満では日本人と白人で体重に大きな差異は認められない一方、15 歳以上では日本人の体重は白人と比較して約 15%～20% 小さいこと（CDC Centers for Disease Control and Prevention, Clinical Growth Charts 2000、Health Phys 1997; 72: 368-83 等）、及び成人の DVT/PE 患者に対する維持治療期の本薬の用法・用量は非日本人（本薬 20 mg を 1 日 1 回投与）と日本人（本薬 15 mg を 1 日 1 回投与）で異なることを考慮し、試験 14372 では、体重 50 kg 以上の日本人小児における本薬の用法・用量は、非日本人小児の用法・用量（20 mg の 1 日 1 回投与）とは異なり、本薬 15 mg の 1 日 1 回投与とした。なお、非日本人小児の PBPK モデル³⁾ 及び日本人小児の PBPK モデル⁴⁾ を用いたシミュレーションの結果から、体重 50 kg 未満の小児では体重で調整した同じ用法・用量により、体重 50 kg 以上の小児では非日本人小児に対して 20 mg の 1 日 1 回投与、日本人小児に対して 15 mg の 1 日 1 回投与により、本薬の PK は日本人小児と非日本人小児で類似すること、及び成人と同程度の曝露量が得られることが示唆された。
- 体重 30 kg 以上 40 kg 未満の小児では、成人の曝露量とより一致させるために、本薬 10 mg 1 日 1 回投与から 15 mg 1 日 1 回投与へ増量した。
- 体重 12 kg 以上 30 kg 未満の小児では、第Ⅱ相試験の結果、及び非日本人小児の PBPK モデルを用いた予測（CTD 5.3.3.5.5）に基づき、本薬の用法を 1 日 2 回投与とすることで成人の曝露量とより一致することが示唆されたことから、試験 14372 で設定する本薬の用法は 1 日 2 回投与とした。また、体重 12 kg 以上 20 kg 未満の小児では、1 回あたりの用量を第Ⅱ相試験で設定した 4 mg から 5 mg へ増量した。
- 体重 12 kg 未満の小児では、生後 0 カ月以上 6 カ月未満の小児を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（試験 17618）の結果から、当該集団の曝露量を成人の曝露量の範囲に近づけるためには本薬の用法を 1 日 3 回投与とした。その上で、2 歳未満の小児患者における PPK モデルを用いたシミュレーションの結果、表 14 に示す用量で本薬を 1 日 3 回食後投与することにより、本薬の AUC_{(0-24) ss} は概ね目標とした範囲内となることが示された（「6.2.8 2 歳未満の小児患者における PPK 解析」の項参照）。しかしながら、当該 PPK モデルの構築に利用可能な本薬の血漿中濃度データは限られていたこと等から、十分な精度でモデルパラメータを推定することが困難であったことに加え、表 14 に示す用量は試験 17618 で設定された 1 日 2 回投与での 1 日用量の 2 倍以上の用量となる体重区分もあったことを踏まえ、試験 17618 で設定された用量からの増量幅を可能な限り抑えた用量の設定として、体重 6 kg 未満の小児に対して本薬を 1 日 3 回投与する場合の用量は試験 17618 で設定した用量から約 50% 増量した。

その上で、PPK モデル（「6.2.9 小児患者における包括的な PPK 解析」の項参照）を用いて、試験 14372 で得られた本薬の血漿中濃度データに基づき、本薬の曝露量（AUC_{(0-24) ss}、C_{max,ss} 及び C_{trough,ss}）を

⁴⁾ PBPK モデルを用いた解析には、PK-Sim（バージョン 4.2）を使用した。PBPK モデルについては、非日本人成人のモデルに基づき、身体計測値（身長及び体重）、尿細管分泌、及び本薬の吸収速度における民族差を考慮した日本人成人のモデルが構築された後、当該モデルを基本モデルとして、非日本人小児の PBPK モデルの構築する際に用いたスケールリング手法と同様の手法を用いて、日本人小児のモデルが構築された。

推定した結果は図2のとおりであり、試験 14372 で設定した用法・用量で本薬を投与することで、小児において成人と同程度の曝露量を達成可能であることが確認された。また、小児の VTE 患者を対象とした反復投与試験（試験 14373、試験 14374、試験 17618 及び試験 14372）の結果に基づく視覚的評価において、本薬の血漿中濃度と PT 及び aPTT のベースライン比の関係は成人と同様であると判断した。

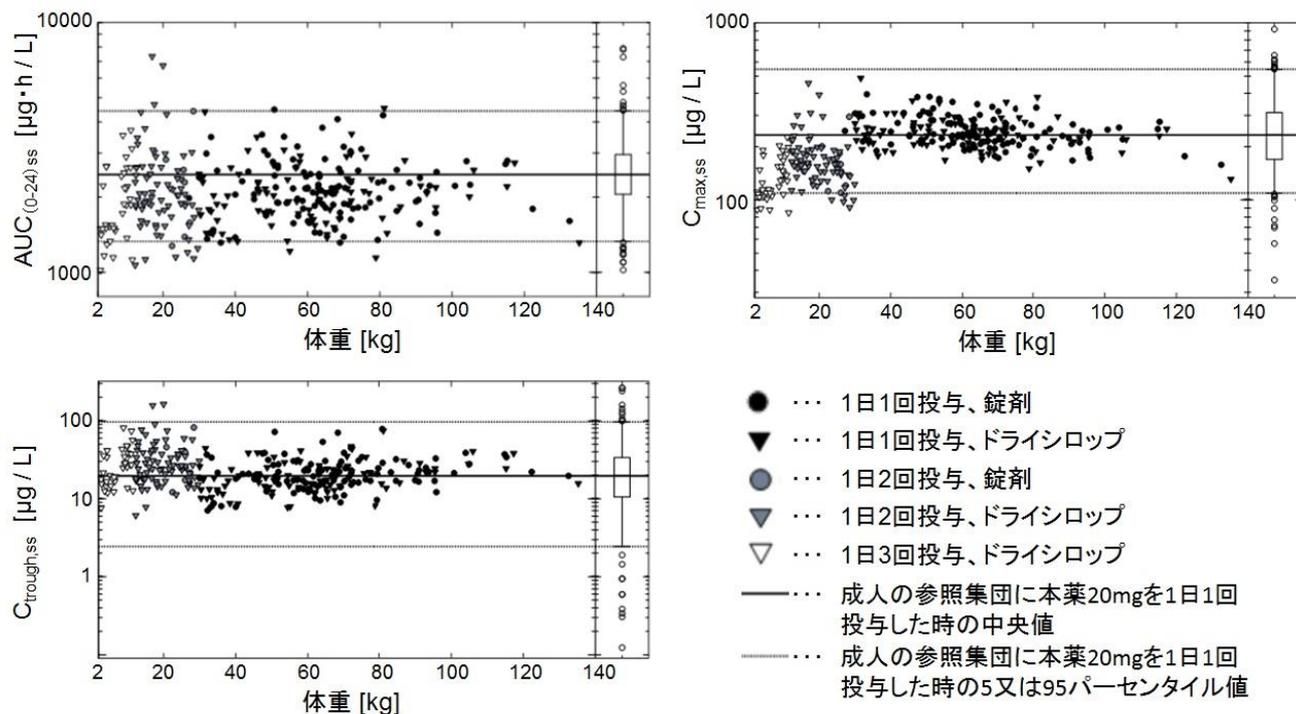


図2 表12の用法・用量で本薬を反復投与したときの本薬のPKパラメータ（PPKモデルに基づく推定値）と体重との関係（試験14372）

機構は、提出された試験成績や検討内容を踏まえると、試験 14372 で設定された用法・用量は、小児において成人と同程度の曝露量を達成するという観点からは妥当と判断する。なお、日本人小児の VTE 患者における本薬の用法・用量については、試験 14372 における有効性及び安全性等も踏まえて、引き続き検討する必要がある（「7.R.7 用法・用量」の項参照）。

6.R.3 薬物動態学的相互作用について

本薬のドライシロップの添付文書（案）において、「フルコナゾール、ホスフルコナゾール」及び「クラリスロマイシン、エリスロマイシン」との併用に関して、体重 30 kg 以上の小児には本薬 10 mg 1 日 1 回投与を考慮する旨注意喚起されていた。機構は、体重 30 kg 未満の小児でこれらの薬剤と本薬の併用投与が必要となった場合にはどのような措置をとるべきなのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。健康成人を対象とした薬物相互作用試験において、本薬単独投与と比較してフルコナゾール、クラリスロマイシン又はエリスロマイシンとの併用で本薬の C_{max} 及び AUC は、それぞれ 1.3~1.4 倍及び 1.3~1.5 倍となることが示された（「イグザレルト錠 10 mg、同錠 15 mg」の初回承認時資料参照）。それら試験結果に基づき、本薬の錠剤、細粒分包及び OD 錠の添付文書において、成人の VTE 患者における維持治療ではこれらの薬剤との併用時には通常用量である本薬 15 mg 1 日 1 回投与から 10 mg 1 日 1 回投与への減量を考慮する、又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旨を注意喚起している。

10歳の日本人小児の平均体重は性別によらず約30kgであり（Health Phys 1997; 72: 368-83、学校保健統計調査 2019年度、年齢別平均体重の推移（明治33年度～令和元年度）（<https://www.e-stat.go.jp/dbview?sid=0003147023>（最終確認日：2020年9月10日）））、10歳以上の小児では、主な薬物代謝酵素や薬物トランスポーターの発現量が成人と大きく異ならず、腎機能についても成人と変わらないことが報告されている（Pharmaceutics 2011; 3: 253-72、Drug Metab Dispos 2014; 42: 78-88等）。体重30kg以上の小児に対しては、成人と同じ用法・用量で本薬を投与することが適切と考えること（「6.R.2 国際共同第Ⅲ相試験（試験14372）における用法・用量について」、「7.R.7 用法・用量」の項参照）も踏まえ、これらの薬剤との併用に関して体重30kg以上の日本人小児に対しても成人と同様の注意喚起を行うことが妥当と考えた。

一方、体重30kg未満の小児では体重30kg以上の小児と比較して本薬の消失が早いことが認められている。したがって、体重30kg未満の小児において薬物動態学的相互作用に関する注意喚起を検討するにあたっては、成人で得られている知見を一律に適用するのではなく、小児を対象とした臨床試験成績に基づき設定することがより適切と考えた。小児患者に本薬を反復投与した臨床試験（試験14373、試験14374、試験17618及び試験14372）で得られた本薬の血漿中濃度データ（強いCYP3A4阻害薬併用例0例、中等度のCYP3A4阻害薬併用例11例、軽度のCYP3A4阻害薬併用例31例）を用いて、PPK解析（「6.2.9 小児患者における包括的なPPK解析」の項参照）により、本薬のPKに対するCYP3A4阻害薬の影響を検討した結果、本薬のCLに対して中等度のCYP3A4阻害薬との併用は有意な影響を及ぼすことが示された。しかしながら、中等度のCYP3A4阻害薬を併用していた患者は少数であり、中等度のCYP3A4阻害薬との併用による本薬のCLに対する影響は、主に中等度のCYP3A4阻害薬及び誘導薬の両方を併用していた1例で本薬のCLが他の被験者と比較して低かったことに起因するものと考え、当該検討結果の信頼性は高いものではなく、中等度のCYP3A4阻害薬との併用が本薬のPKに及ぼす影響は明らかではないと判断した。また、試験14372の結果に基づき、CYP3A4阻害薬との併用が本薬の安全性に及ぼす影響を検討したところ、本薬群における「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、CYP3A4阻害薬非併用例では1.2%（3/247例）、強いCYP3A4阻害薬併用例では0%（0/3例）、中等度のCYP3A4阻害薬併用例では3.6%（1/28例）、軽度のCYP3A4阻害薬併用例では11.8%（6/51例）であり、CYP3A4阻害薬非併用例と比較して、軽度のCYP3A4阻害薬併用例では「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の発現割合が高い傾向が認められた。しかしながら、当該事象が発現したCYP3A4阻害薬併用例7例のうち、4例については出血事象の発現時期とCYP3A4阻害薬の併用時期の関係からCYP3A4阻害薬併用との関連は低いと考えたこと、及び中等度又は強力なCYP3A4阻害薬を併用投与した集団で「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の発現割合が低かったことから、小児患者においてCYP3A4阻害薬の併用が本薬の安全性プロファイルに大きな影響を及ぼす可能性は低いと考えた。以上より、体重30kg未満の小児に対しては、「フルコナゾール、ホスフルコナゾール」及び「クラリスロマイシン、エリスロマイシン」との併用に関して、通常用量の2/3量への減量を考慮するという成人での注意喚起を適用するのではなく、患者の状態を考慮し、これらの薬剤との併用の可否を慎重に判断するとともに、併用する場合には、患者の状態を注意深く観察し、慎重に投与する必要がある旨を注意喚起することが適切と判断した。

機構は、以下のように考える。申請者の説明を踏まえると、体重30kg以上の小児では、本薬のPKは成人と大きく異ならないと考えられることから、CYP3A4阻害薬との併用に関して成人と同様の注意喚起を行うことは妥当と判断する。また、CYP3A4阻害薬非併用例と比較して、軽度のCYP3A4阻害薬併

用例では「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の発現割合が高い傾向が認められているものの、当該事象の発現と CYP3A4 阻害薬併用の時期等も考慮すると、体重 30 kg 未満の小児において、成人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・用量の本薬を CYP3A4 阻害薬と併用することによる明らかな安全性上の問題は示されていない。しかしながら、試験 14372 において本薬と中等度以上の CYP3A4 阻害薬を併用した患者は限られており、体重 30 kg 未満の小児において CYP3A4 阻害薬の併用により本薬の PK が増加する可能性が否定できず、その一方で、増加するとしても、その程度が現時点で得られたデータからは予測できないことから、通常用量の 2/3 量へ減量するという成人での用量調節が体重 30 kg 未満の小児に対しても適切であるとは判断できない。したがって、体重 30 kg 未満の小児においては、治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、本薬と「フルコナゾール、ホスフルコナゾール」及び「クラリスロマイシン、エリスロマイシン」との併用投与を避ける旨を注意喚起することが適切と判断する。以上の機構の判断については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

6.R.4 用法・用量における食事の規定及び投与間隔について

申請者は、申請用法・用量において食後投与を規定した根拠について、以下のように説明した。成人において、本薬を空腹時投与したときのバイオアベイラビリティは本薬 5 mg 投与時と比較して本薬 20 mg 投与時で低いこと、及び本薬 20 mg を投与したときの AUC は空腹時投与と比較して食後投与で増加することが示されており、本薬を高用量で空腹時投与したときに認められた吸収の飽和は食後投与により改善されることが示されている（「イグザレルト錠 10 mg、同錠 15 mg」の初回承認時資料参照）。小児の VTE 患者に対しては、外国人成人に本薬 20 mg を 1 日 1 回投与したときの曝露量と同程度の曝露量が得られるような用法・用量で本薬が投与されることを踏まえ、小児を対象とした臨床試験における本薬の用法は、成人と同様に食後投与とした。また、乳幼児では本薬の投与を確実にするために経管投与や食物と同時の投与も可能な規定とした。投与間隔については、試験 14372 では 1 日の投与回数に応じて下記のタイミングを設定し、食後の本薬の投薬時間には一定の幅を設けた。

- ・ 1 日 1 回：朝食中又は朝食後 2 時間以内に服用
- ・ 1 日 2 回：朝食中又は朝食後 1 時間以内に 1 回、夕食中又は夕食後 1 時間以内に 1 回服用
- ・ 1 日 3 回：朝、昼、夜の食事中又は食後 30 分以内

その上で、食事中に本薬を投与した患者も一定数含まれていると考えられる試験 14372 において、小児の VTE 患者での本薬の曝露量は成人の VTE 患者の範囲内となることが示されたことから、体重で調整した用法・用量で本薬を投与した場合、食後（食直後も含む）投与又は食事中投与のいずれにおいても必要とする曝露量が達成されると考え、小児における本薬の申請用法・用量として、成人と同様に食後投与を設定した。また、試験 14372 での規定と同様に、小児において確実な投与を可能とするため、食事中に服用させることもできる旨、及び本薬投与後に食事の際の飲み物又は乳を直ちに飲ませる必要がある旨をあわせて情報提供する。

機構は、添付文書（案）の用法・用量に関連する注意において、本薬を 1 日 3 回投与する場合には約 8 時間おきに投与する旨が記載されていたことから、1 日 3 回投与が必要となる 12 kg 未満の小児において、食後投与と約 8 時間おきの投与が両立可能であるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。試験 14372 では、体重 12 kg 未満の小児患者に対して目標とする曝露量が得られるよう、本薬を 1 日 3 回投与する場合の投与間隔を約 8 時間と規定した。体重 12 kg 未満の小児の年齢は概ね 2 歳未満であり、12 kg 未満の小児の中でも特に低年齢の小児では、頻回の授乳や

間食の機会も多いことから、約 8 時間おきの食後投与を行うことは可能と考えており、試験 14372 においても実施中に設定された用法・用量に関する不具合は報告されなかった。なお、試験 14372 で本薬の 1 日 3 回投与が行われた多くの患者では、朝 6～8 時、昼 14～16 時、夜 20～23 時の時間帯に本薬が投与されていたことが報告されている。

以上より、試験 14372 で設定された食事の摂取タイミング及び投与間隔の規定は目標とする本薬の曝露量を得る上で重要であり、本薬の 1 日 3 回投与の対象となる患者での食事の摂取タイミング及び試験 14372 における実績を考慮すると、本薬について食後投与と約 8 時間おきの投与は両立可能であることから、添付文書（案）の注意喚起は適切と考える。

機構は、以下のように考える。本薬の PK に及ぼす食事の影響に関する既存の知見、試験 14372 における本薬の用法の規定及び実績、並びに試験 14372 で得られた本薬の PK に関する検討結果を踏まえると、用法・用量において食後投与を規定し、試験 14372 と同様に食事時の投与が可能である旨を情報提供するとして申請者の対応は妥当と判断する。また、本薬の投与間隔についても、申請者の説明を踏まえると、用法・用量に関連する注意において本薬を 1 日 3 回投与する場合に約 8 時間おきに投与する旨を記載することは妥当と判断する。

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

有効性及び安全性に関する主な臨床試験として、表 15 に示す 4 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 15 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	海外	14373	II	症候性又は無症候性 VTE を発症した 6 歳以上 18 歳未満の患者	63	体重で調整した用量（5～20 mg/日）で 1 日 1 回又は 1 日 2 回 30 日間経口投与	安全性 有効性 PK/PD
	国際共同	14374	II	症候性又は無症候性 VTE を発症した 6 カ月以上 6 歳未満の患者	46	体重で調整した用量（0.7～7.5 mg/回）で 1 日 2 回 30 日間経口投与	安全性 有効性 PK/PD
	海外	17618	I/II	症候性又は無症候性の動脈又は静脈血栓症を発症した 6 カ月未満の患者	10	体重で調整した用量で 1 日 2 回（0.5～3.2 mg/回）又は 1 日 3 回（0.5～2.9 mg/回）7 日間経口投与	PK/PD 安全性 有効性
	国際共同	14372	III	急性 VTE を有する 0 カ月から 18 歳未満の患者	491	本薬群：体重 50 kg 以上の患者では本薬 20 mg（日本人は 15 mg）を 1 日 1 回投与、30 kg 以上 50 kg 未満の患者では本薬 15 mg を 1 日 1 回、体重 12 kg 以上 30 kg 未満の患者では本薬 5 mg を 1 日 2 回、体重 12 kg 未満の患者では体重で調整した用量（2.4～9.0 mg/日）で 1 日 3 回 1～12 カ月間経口投与 標準治療群：各国添付文書に従って、UFH、LMWH、フォンダパリヌクスナトリウムを維持するか VKA に切替え、1～12 カ月間投与	有効性 安全性 PK/PD

7.1 第 I 相及び第 II 相試験

7.1.1 海外第 I 相試験（試験 12892、CTD 5.3.3.2.1、実施時期 2010 年 11 月～2015 年 7 月）

VTE に対する抗凝固療法を完了したが再発リスクを有すると考えられる生後 6 カ月以上 18 歳未満の外国人患者 59 例を対象に、錠剤又は懸濁剤を用いて、本薬を食後 2 時間以内に単回経口投与する非盲検非対照試験が実施された。

安全性について、治験薬投与 30 日後までに「重大な出血事象⁵⁾」、「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象⁶⁾」は認められず、「軽微な出血事象⁷⁾」が 3/59 例（血管穿刺部位内出血 2 例、カテーテル留置部位内出血 1 例）に認められた。治験薬投与 30 日後までに発現した有害事象の発現割合は 27.1%（16/59 例）であり、このうち 4/59 例（腹部不快感、アレルギー性皮膚炎、消化不良、蕁麻疹各 1 例）は治験薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は、1/59 例（骨盤静脈血栓症）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

7.1.2 海外第 I 相試験（試験 17992、CTD 5.3.3.2.2、実施時期 2015 年 11 月～2018 年 5 月）

血栓症の既往を有する抗凝固療法を完了した生後 2 カ月以上 12 歳未満の外国人患者 47 例を対象に、ドライシロップを用いて、本薬を食事中又は食後 2 時間以内に単回経口投与する非盲検非対照試験が実施された。

安全性の主要評価項目は、「重大な出血事象⁵⁾」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象⁶⁾」の複合エンドポイントとされ、治験薬投与下（治験薬の最終投与 2 日後まで）での「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」は認められず、「軽微な出血事象⁷⁾」が 2/47 例（ストーマ部出血、血管穿刺部位内出血各 1 例、いずれもグループ B）に認められた。治験薬投与下での有害事象は 19.1%（9/47 例：グループ A で 2/22 例、グループ B で 7/23 例、グループ C で 0/2 例）に認められ、このうち 3/47 例（活性化部分トロンボプラスチン時間延長（グループ A）、発疹（グループ A）、血管穿刺部位内出血（グループ B））は治験薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

7.1.3 海外第 II 相試験（試験 14373、CTD 5.3.5.1.1、実施期間 2013 年 2 月～2016 年 9 月）

6 歳以上 18 歳未満の外国人 VTE 患者を対象に、本薬の安全性、有効性、PK 及び PD を検討することを目的として、非盲検非対照試験が海外 30 施設で実施された（目標症例数：20 例（12 歳以上 18 歳未満 10 例、6 歳以上 12 歳未満 10 例））。なお、本試験は標準治療（LMWH、フォンダパリヌクスナトリウム又は VKA）を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験（目標症例数：40 例（各群 20 例））として開始されたが、被験者が少なく意味のある群間比較が難しいとの理由から、2015 年 4 月に治験実施計画書が改訂され、標準治療群への組入れを中止し、全被験者を本薬群に割り付けることとされた。以降、標準治療群の結果も参考情報として記載する。

5) ①2 g/dL 以上のヘモグロビン量の低下を伴う出血、②成人で 2 単位以上に相当する輸血（濃厚赤血球又は全血）、③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、又は後腹膜出血）又は④死因となった出血のいずれかに該当する明らかな出血

6) ①医学的な介入、②予定外の来院又は電話による問診、③痛みなどの不快な症状、④治験薬投与の中止（中断）又は⑤日常生活への支障のいずれかを伴う、「重大な出血事象」の定義を満たさない明らかな出血

7) 「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」の定義を満たさないすべての出血事象

主な組入れ基準は、症候性又は無症候性 VTE⁸⁾ に対して少なくとも 2 カ月間 (カテーテル関連 VTE の場合は少なくとも 6 週間)、LMWH、フォンダパリヌクスナトリウム又は VKA による治療を受けている 6 歳以上 18 歳未満の患者とされた。eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満の患者、血小板数が 50×10⁹/L 未満の患者、CYP3A4 及び P-gp に対する強力な阻害薬並びに強力な CYP3A4 誘導薬の投与が治験薬投与期間中に予定されている患者は除外された。

用法・用量について、本薬群では前治療の抗凝固療法から切り替えて、本薬が表 6 に示す用法・用量で 30 日間経口投与された。標準治療群では、前治療の抗凝固療法が継続された。

すべての VTE、画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」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。

本試験に組み入れられた 64 例 (本薬群 44 例、標準治療群 20 例、以下同順) が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。また、FAS のうち治験薬が 1 回以上投与された 63 例 (43 例、20 例) が安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団における年齢別の被験者数は 12 歳以上 18 歳未満 24 例 (11 例、13 例)、6 歳以上 12 歳未満 39 例 (32 例、7 例) であった。

有効性について、「再発性症候性 VTE」及び画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」の発現割合は、表 16 のとおりであった。

表 16 「再発性症候性 VTE」及び画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」の発現割合 (FAS)

	本薬群			標準治療群		
	全体集団 (43 例 ^{c)})	12 歳以上 18 歳未満 (11 例)	6 歳以上 12 歳未満 (32 例 ^{c)})	全体集団 (20 例)	12 歳以上 18 歳未満 (13 例)	6 歳以上 12 歳未満 (7 例)
再発性症候性 VTE ^{a)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
無症候性の血栓像の分類 ^{b)}						
正常化	27.3 (9/33)	42.9 (3/7)	23.1 (6/26)	30.0 (3/10)	50.0 (2/4)	16.7 (1/6)
改善	63.6 (21/33)	57.1 (4/7)	65.4 (17/26)	40.0 (4/10)	0 (0/4)	66.7 (4/6)
変化なし	9.1 (3/33)	0 (0/7)	11.5 (3/26)	0 (0/10)	0 (0/4)	0 (0/6)
悪化	0 (0/33)	0 (0/7)	0 (0/26)	0 (0/10)	0 (0/4)	0 (0/6)
評価不能	0 (0/33)	0 (0/7)	0 (0/26)	30.0 (3/10)	50.0 (2/4)	16.7 (1/6)

a) 発現割合% (発現例数)、評価期間は治験薬投与期間及び投与終了後 30 日間とされた。

b) 発現割合% (発現例数/評価対象例数)、ベースライン時及び治験薬投与期間終了時の画像検査が利用可能であった被験者を対象に評価された。

c) 治験薬投与開始前に同意撤回した 1 例を除く被験者が解析対象とされた。

安全性の主要評価項目は、「重大な出血事象⁵⁾」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象⁶⁾」の複合エンドポイントとされた。治験薬投与下 (治験薬の最終投与 2 日後まで) での「重大な出血事象」の発現は認められず、「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」は、本薬群で 4/43 例 (月経過多 3 例 (いずれも 12 歳以上 18 歳未満)、歯肉出血 1 例 (6 歳以上 12 歳未満)) に認められ、標準治療群では認められなかった。

治験薬投与下での有害事象は、本薬群 62.8% (27/43 例)、標準治療群 50.0% (10/20 例) に認められ、本薬群で 5% 以上に発現した有害事象は、頭痛 (本薬群 16.3%、標準治療群 0%、以下同順)、腹痛 (7.0%、0%)、月経過多 (9.3%、0%)、嘔吐 (7.0%、10.0%)、疲労 (7.0%、0%)、鼻咽頭炎 (7.0%、0%) であった。

死亡に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

⁸⁾ 下肢 DVT、大静脈血栓症、肺塞栓症、上肢 DVT、鎖骨下静脈血栓症、大脳静脈若しくは静脈洞血栓症、又は頸静脈血栓症

重篤な有害事象は、本薬群 4.7% (2/43 例：B 型インフルエンザウイルス検査陽性、視床下部一下垂体障害各 1 例、いずれも 6 歳以上 12 歳未満)、標準治療群 5.0% (1/20 例：多発性硬化症再発、12 歳以上 18 歳未満) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.1.4 国際共同第Ⅱ相試験 (試験 14374、CTD 5.3.5.1.2、実施期間 2015 年 1 月～2017 年 4 月)

生後 6 カ月以上 6 歳未満の VTE 患者を対象に、本薬の安全性、有効性、PK 及び PD を検討することを目的として、非盲検非対照試験が国内外 27 施設で実施された (目標症例数：20 例 (2 歳以上 6 歳未満 10 例、6 カ月以上 2 歳未満 10 例))。なお、本試験は標準治療 (LMWH、フォンダパリヌクスナトリウム又は VKA) を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験 (目標症例数：40 例 (各群 20 例)) として開始されたが、試験 14373 と同様に、2015 年 4 月に治験実施計画書が改訂され、標準治療群への組入れを中止し、全被験者を本薬群に割り付けることとされた。以降、標準治療群の結果も参考情報として記載する。

主な組入れ基準は、症候性又は無症候性 VTE⁹⁾ に対して少なくとも 2 カ月間 (カテーテル関連 VTE の場合は少なくとも 6 週間)、LMWH、フォンダパリヌクスナトリウム又は VKA による治療を受けている生後 6 カ月以上 6 歳未満の患者とされた。eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満の患者、血小板数が 50×10⁹/L 未満の患者、CYP3A4 及び P-gp に対する強力な阻害薬並びに強力な CYP3A4 誘導薬の投与が治験薬投与期間中に予定されている患者は除外された。

用法・用量について、本薬群では前治療の抗凝固療法から切り替えて、本薬が表 8 に示す用法・用量で 30 日間経口投与された。標準治療群では、前治療の抗凝固療法が継続された。

すべての VTE、画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」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。

本試験に組み入れられた 46 例 (本薬群 40 例、標準治療群 6 例、以下同順) 全例に治験薬が投与され、FAS 及び安全性解析対象集団とされた。FAS が有効性解析対象集団とされた。また、FAS における年齢別の被験者数は 2 歳以上 6 歳未満 31 例 (25 例、6 例)、6 カ月以上 2 歳未満 15 例 (15 例、0 例) であった。

有効性について、「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」の発現割合は、表 17 のとおりであった。

表 17 「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」の発現割合 (FAS)

	本薬群			標準治療群
	全体集団 (40 例)	2 歳以上 6 歳未満 (25 例)	6 カ月以上 2 歳未満 (15 例)	2 歳以上 6 歳未満 (6 例)
再発性症候性 VTE ^{a)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
無症候性の血栓像の分類 ^{b)}				
正常化	30.3 (10/33)	27.3 (6/22)	36.4 (4/11)	20.0 (1/5)
改善	57.6 (19/33)	68.2 (15/22)	36.4 (4/11)	60.0 (3/5)
変化なし	12.1 (4/33)	4.5 (1/22)	27.3 (3/11)	20.0 (1/5)
悪化	0 (0/33)	0 (0/22)	0 (0/11)	0 (0/5)
評価不能	0 (0/33)	0 (0/22)	0 (0/11)	0 (0/5)

a) 発現割合% (発現例数)、評価期間は治験薬投与期間及び投与終了後 30 日間とされた。

b) 発現割合% (発現例数/評価対象例数)、ベースライン時及び治験薬投与期間終了時の画像検査が利用可能であった被験者を対象に評価された。

⁹⁾ 下肢 DVT、大静脈血栓症、肺塞栓症、右心房血栓症、上肢 DVT、鎖骨下静脈血栓症、大脳静脈若しくは静脈洞血栓症又は頸静脈血栓症

安全性の主要評価項目は、「重大な出血事象⁵⁾」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象⁶⁾」の複合エンドポイントとされた。治験薬投与下（治験薬の最終投与2日後まで）での「重大な出血事象」の発現は認められず、「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」は、本薬群では認められず、標準治療群で1/6例（直腸出血）に認められた。

治験薬投与下での有害事象は、本薬群 62.5%（25/40例）、標準治療群 66.7%（4/6例）に認められ、本薬群で5%以上に発現した有害事象は、発熱（本薬群 12.5%、標準治療群 0%、以下同順）、貧血（7.5%、0%）、ウイルス性上気道感染（7.5%、16.7%）、発熱性好中球減少症（5.0%、16.7%）、過敏症（5.0%、0%）、耳感染（5.0%、0%）、鼻咽頭炎（5.0%、0%）、上気道感染（5.0%、0%）、皮下血腫（5.0%、0%）、頸部痛（5.0%、0%）、アレルギー性皮膚炎（5.0%、0%）であった。

死亡に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は、本薬群 5.0%（2/40例：発熱、呼吸障害各1例、いずれも6カ月以上2歳未満）、標準治療群 16.7%（1/6例：頭痛・視神経萎縮、2歳以上6歳未満）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

当該試験では日本人被験者1例（6カ月以上2歳未満）が本薬群に割り付けられた。有効性について、「再発性症候性VTE」及び画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」は認められなかった。また、安全性について、有害事象として上気道感染及びうっ血性心不全が認められ、うっ血性心不全は重篤な有害事象と判断されたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.1.5 海外第I/II相試験（試験17618、CTD 5.3.5.2.1、実施期間2015年11月～2017年12月）

生後6カ月未満の動脈又は静脈血栓症の外国人患者を対象に、本薬のPK、PD、安全性及び有効性を検討することを目的として、非盲検非対照試験が海外9施設で実施された（目標症例数：8例）。

主な組入れ基準は、症候性又は無症候性の動脈又は静脈血栓症¹⁰⁾と診断され、少なくとも5日間、抗凝固療法（LMWH、フォンダパリヌクスナトリウム又はVKA）を受けている¹¹⁾生後6カ月未満の患者で、①在胎週数37週以上、②経口/経鼻/経胃栄養を少なくとも10日間行っており、かつ③体重が2,600g超の患者とされた。血清クレアチニンが基準値の1.5倍を超える患者、血小板数が $100 \times 10^9/L$ 未満の患者、CYP3A4及びP-gpに対する強力な阻害薬（ただし、フルコナゾールは除く）並びに強力なCYP3A4誘導薬の投与が治験薬投与期間中に予定されている患者は除外された。

用法・用量について、前治療の抗凝固療法から切り替えて、本薬が表10に示す用法・用量で、食事直前又は食事開始後に7日間経口投与された。

すべてのVTE、画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」、有害事象、死亡、その他の心血管事象及び出血事象は、いずれの用法・用量で投与されたか盲検下で中央独立判定委員会により判定された。

本試験に組み入れられた10例（1日2回投与群5例、1日3回投与群5例）全例に治験薬が投与され、FAS及び安全性解析対象集団とされた。FASが有効性解析対象集団とされた。治験中止例は1例（1日3回投与群）であり、中止理由は同意撤回であった。

¹⁰⁾ 本試験はカテーテル関連動脈又は静脈血栓症の患者を対象として開始されたが、その他の原因に起因する動脈又は静脈血栓症でも抗凝固療法は必要となることから、2016年5月に治験実施計画書が改訂され、非カテーテル関連動脈又は静脈血栓症の患者も含めた動脈又は静脈血栓症の患者に対象が変更された。

¹¹⁾ 本試験は少なくとも2週間の抗凝固療法を受けている患者を組入れ基準としていたものの、実臨床では多くの新生児及び乳児の抗凝固療法は短期間であったことから、2016年5月に治験実施計画書が改訂され、組入れ基準が抗凝固療法を5日以上を受けている患者に変更された。

有効性について、「再発性症候性 VTE」及び画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」の発現割合は、表 18 のとおりであった。

表 18 「再発性症候性 VTE」及び画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」の発現割合 (FAS)

	1 日 2 回投与群 (5 例)	1 日 3 回投与群 (5 例)
再発性症候性 VTE ^{a)}	0 (0)	0 (0)
無症候性の血栓像の分類 ^{b)}		
正常化	80.0 (4/5)	25.0 (1/4)
改善	20.0 (1/5)	50.0 (2/4)
変化なし	0 (0/5)	25.0 (1/4)
悪化	0 (0/5)	0 (0/4)
評価不能	0 (0/5)	0 (0/4)

a) 発現割合% (発現例数)、評価期間は治験薬投与期間及び投与終了後 30 日間とされた。

b) 発現割合% (発現例数/評価対象例数)、ベースライン時及び治験薬投与期間終了時の画像検査が利用可能であった被験者が評価対象とされた。

安全性の主要評価項目は、「重大な出血事象⁵⁾」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象⁶⁾」の複合エンドポイントとされ、治験薬投与下 (治験薬の最終投与 2 日後まで) での「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」の発現は認められなかった。

治験薬投与下での有害事象は 2/10 例 (1 日 2 回投与群：嘔吐、1 日 3 回投与群：心房血栓症) で認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

死亡に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は 1/10 例 (1 日 3 回投与群：心房血栓症) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験 (試験 14372、CTD 5.3.5.1.3、実施期間 2014 年 11 月～2019 年 1 月)

生後 0 カ月から 18 歳未満の急性 VTE 患者を対象に、本薬と標準治療 (UFH、LMWH、フォンダパリヌクスナトリウム又は VKA) の有効性及び安全性を比較検討することを目的として、無作為化非盲検並行群間比較試験が国内外 109 施設で実施された (目標症例数：170 例以上¹²⁾ (12 歳以上 18 歳未満：80 例以上、6 歳以上 12 歳未満：30 例以上、2 歳以上 6 歳未満：20 例以上、0 カ月以上 2 歳未満：20 例以上 (うち 6 カ月未満が 12 例以上))。

主な組入れ基準は、VTE¹³⁾ と確定診断され、少なくとも 5 日間の UFH、LMWH、又はフォンダパリヌクスナトリウムによる治療¹⁴⁾ (以下、「初期治療」) を受け、少なくとも治験薬投与開始後 90 日間の抗凝固療法を必要としている 18 歳未満の患者とされた。ただし、2 歳未満のカテーテル関連 VTE の患者は、少なくとも治験薬投与開始後 30 日間の抗凝固療法を必要としている患者であれば組入れ可能とした。eGFR が 30 mL/min/1.73m² 未満 (1 歳未満の小児は事前に規定した 97.5 パーセントイル血清クレアチニン値を超える、1 歳以上 2 歳未満の日本人小児は 0.93 mg/dL 以上) の患者、血小板数が 50×10⁹/L

¹²⁾ 目標症例数は小児の VTE の希少性を考慮して最低目標症例数として設定され、標準治療薬との比較における推定精度を高める上で、許容される臨床試験の実施期間中 (■■■年 ■月時点における■■■と合意した■■■の完了日：■■■年 ■月) に可能な限り多くの被験者を試験に組み入れることとされた。

¹³⁾ 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

¹⁴⁾ 各国のガイドライン等に従い、用量調節することとされた。

未満の患者、CYP3A4 及び P-gp に対する強力な阻害薬の全身投与が治験薬投与期間中に予定されている患者、強力な CYP3A4 誘導薬の投与が治験薬投与期間中に予定されている患者、並びに生後 6 カ月未満かつ①在胎週数 37 週未満、②経口/経鼻/経胃栄養の期間が 10 日未満、又は③体重が 2,600 g 未満の患者は除外された。

本試験では、年齢層（12 歳以上 18 歳未満、6 歳以上 12 歳未満、2 歳以上 6 歳未満、2 歳未満）別のステップワイズアプローチ¹⁵⁾により被験者が組み入れられ、初期治療開始後 9 日以内の時点に年齢層毎にベースライン時の VTE 所見を層別因子¹⁶⁾とした割付（本薬群と標準治療群の割付比は 2 : 1）が実施された。

用法・用量について、本薬群では、前治療の抗凝固療法から切り替えて、本薬が表 12 に示す用法・用量で経口投与された。標準治療群では、UFH、LMWH、フォンダパリヌクスナトリウム又は VKA が各国の添付文書に従って投与された。なお、VKA の用量は、PT-INR が 2.0~3.0（日本においては 2.0~2.5）になるように調節された。投与期間について、2 歳以上の被験者及び 2 歳未満の非カテーテル関連 VTE の被験者では 3 カ月間投与され（主要投与期間）、その後、治験担当医師の判断で 3 カ月毎に継続投与の必要性が判断され、最長投与期間は 12 カ月間とされた（延長投与期間）。また、2 歳未満のカテーテル関連 VTE の被験者では 1 カ月間投与され（主要投与期間）、その後、治験担当医師の判断で 1 カ月毎に継続投与の必要性が判断され、最長投与期間は 3 カ月間とされた（延長投与期間）。また、投与期間に関係なく、治験薬投与終了後 30 日間のフォローアップ期が設定された。投与期間の中央値（範囲）は、2 歳以上の被験者及び 2 歳未満の非カテーテル関連 VTE の被験者において本薬群で 97 日（6-385 日）、標準治療群で 98 日（1-378 日）、2 歳未満のカテーテル関連 VTE の被験者において本薬群で 58 日（3-182 日）、標準治療群で 63 日（24-126 日）であった。

表 12 試験 14372 における本薬の用法・用量（再掲）

剤形	体重	1 回投与量	投与回数
ドライシロップ	2.6 kg 以上 3 kg 未満	0.8 mg	1 日 3 回 朝昼夕 食中又は食後 30 分以内 (約 8 時間間隔)
	3 kg 以上 4 kg 未満	0.9 mg	
	4 kg 以上 5 kg 未満	1.4 mg	
	5 kg 以上 7 kg 未満	1.6 mg	
	7 kg 以上 8 kg 未満	1.8 mg	
	8 kg 以上 9 kg 未満	2.4 mg	
	9 kg 以上 10 kg 未満	2.8 mg	
	10 kg 以上 12 kg 未満	3.0 mg	
	12 kg 以上 20 kg 未満	5.0 mg	1 日 2 回 朝夕 食中又は食後 1 時間以内 (約 12 時間間隔)
錠剤 又は ドライシロップ	20 kg 以上 30 kg 未満	5.0 mg	
	30 kg 以上 50 kg 未満	15 mg	
	50 kg 以上	20 mg (日本人は 15 mg)	1 日 1 回 朝 食中又は食後 2 時間以内

すべての VTE、画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」、死亡、その他の心血管事象及び出血事象は、盲検下で中央独立判定委員会により判定された。画像検査の撮像方法は、治験施設に対する撮影マ

¹⁵⁾ 試験 14373、試験 14374 及び試験 17618 の結果に基づき、安全性が担保され、本薬の用法・用量の設定が完了した年齢層の被験者が順次（年齢の高い層から低い層の順）組み入れられた。

¹⁶⁾ 以下の a)又は b)

- a) 下肢 DVT、大静脈血栓症、上肢 DVT、鎖骨下静脈血栓症、右心房血栓症、肺塞栓症、カテーテル関連 VTE
- b) 大脳静脈若しくは静脈洞血栓症、頸静脈血栓症、腸間膜静脈血栓症、門脈血栓症、腎静脈血栓症

ニュアルの配布及び治験担当医師に対する事前のトレーニング等により統一され、無症候性の血栓像の分類¹⁷⁾については、血栓の状態が明確に定義され、中央独立判定委員会により分類された。

① 全体集団の成績

無作為化された 500 例（本薬群 335 例、標準治療群 165 例、以下同順）が FAS とされ、有効性の解析対象集団とされた。FAS のうち、治験薬が 1 回以上投与された 491 例（329 例、162 例）が安全性解析対象集団とされた。487 例（328 例、159 例）が主要投与期間を完了¹⁸⁾し、このうち 218 例（149 例、69 例）が延長投与期間 1¹⁹⁾に組み入れられ、179 例（123 例、56 例）が延長投与期間 1 を完了した。さらに、このうち 91 例（62 例、29 例）が延長投与期間 2²⁰⁾に組み入れられ、84 例（57 例、27 例）が延長投与期間 2 を完了し、48 例（31 例、17 例）が延長投与期間 3²¹⁾に組み入れられ、全例が延長投与期間 3 を完了した。主要投与期間における未完了例 10 例（7 例、3 例）の理由の内訳は、同意撤回 5 例（3 例、2 例）、死亡 1 例（1 例、0 例）、医師の判断 1 例（1 例、0 例）、プロトコル違反 1 例（1 例、0 例）、再発性症候性 VTE 発現 1 例（1 例、0 例）、追跡不能 1 例（0 例、1 例）であった。延長投与期間 1 における未完了例 39 例（26 例、13 例）の理由の内訳は、医師の判断 24 例（16 例、8 例）、有害事象 4 例（4 例、0 例）、同意撤回 2 例（0 例、2 例）、コンプライアンス不良 2 例（2 例、0 例）、プロトコル違反 1 例（1 例、0 例）、回復 1 例（1 例、0 例）、その他 5 例（2 例、3 例）、延長投与期間 2 における未完了例 7 例（5 例、2 例）の理由の内訳は、医師の判断 4 例（3 例、1 例）、追跡不能 2 例（1 例、1 例）、有害事象 1 例（1 例、0 例）であった。フォローアップ期における未完了例 28 例（15 例、13 例）の理由の内訳は、同意撤回 10 例（5 例、5 例）、追跡不能 8 例（4 例、4 例）、医師の判断 3 例（2 例、1 例）、規定より早期の来院 2 例（0 例、2 例）、死亡 1 例（1 例、0 例）、患者都合 1 例（0 例、1 例）、その他 3 例（3 例、0 例）であった。

FAS における年齢別の被験者数は 12 歳以上 18 歳未満 276 例（184 例、92 例）、6 歳以上 12 歳未満 101 例（67 例、34 例）、2 歳以上 6 歳未満 69 例（47 例、22 例）、6 カ月以上 2 歳未満 30 例（21 例、9 例）、6 カ月未満 24 例（16 例、8 例）であった。

有効性の主要評価項目とされた「再発性症候性 VTE」の主要投与期間における発現割合は、表 19 のとおりであった。また、「再発性症候性 VTE」の主要投与期間における発現に関する Kaplan-Meier 曲線は、図 3 のとおりであった。「再発性症候性 VTE」の延長投与期間における発現は、延長投与期間 1 で本薬群の 0/149 例、標準治療群の 1/69 例、延長投与期間 2 で本薬群の 1/62 例、標準治療群の 1/29 例、延長投与期間 3 で本薬群の 0/31 例、標準治療群の 0/17 例に認められた。

17) 正常化：ベースライン時に存在した血栓がすべて消失している、改善：血栓は残存しているが、部分的に再疎通がある、又は血栓の発生箇所は減少している、変化なし：再疎通しておらず、同程度である、悪化：血栓が増大、又は新たに他の部位に血栓が生じている、評価不能及び不明：繰り返しの画像診断が実施されていない、又は画像が評価できない、あるいは繰り返しの画像診断が治験薬投与中止よりも 7 日を超えて以前に、又は 7 日を超えて以後に行われている

18) 治験薬投与の継続の有無に関わらず、予定された投与期間の終了日以降に最終来院日がある被験者、又は最終の安全性情報が得られた被験者を完了例とすることとされた。

19) 2 歳以上の被験者及び 2 歳未満の非カテーテル関連 VTE の被験者では主要投与期間終了から 3 カ月間、2 歳未満のカテーテル関連 VTE の被験者では主要投与期間終了から 1 カ月間とされた。

20) 2 歳以上の被験者及び 2 歳未満の非カテーテル関連 VTE の被験者では延長投与期間 1 終了から 3 カ月間、2 歳未満のカテーテル関連 VTE の被験者では主要投与期間終了から 1 カ月間とされた。

21) 2 歳以上の被験者及び 2 歳未満の非カテーテル関連 VTE の被験者で延長投与期間 2 終了から 3 カ月間とされた。

表 19 「再発性症候性 VTE」の発現割合（主要投与期間、FAS）

	本薬群	標準治療群	ハザード比 [95%CI] ^{a)}
再発性症候性 VTE	1.2 (4/335)	3.0 (5/165)	0.40 [0.11, 1.41]
インデックスイベントの発現部位別			
下肢	1.8 (2/112)	5.7 (3/53)	—
肺	2.0 (1/49)	3.2 (1/31)	—
上肢	2.6 (1/38)	0 (0/20)	—
大脳静脈又は静脈洞	0 (0/74)	2.3 (1/43)	—
インデックスイベントのカテーテルとの関連性別			
大脳静脈又は静脈洞血栓症 (CVST)	0 (0/74)	2.3 (1/43)	—
非カテーテル関連 VTE (CVST を除く)	2.3 (4/171)	4.7 (4/85)	—
カテーテル関連 VTE	0 (0/90)	0 (0/37)	—

発現割合%（発現例数/解析対象例数）

a) インデックスイベント (CVST、非カテーテル関連 VTE、又はカテーテル関連 VTE) で層別した Cox 比例ハザードモデルにより算出

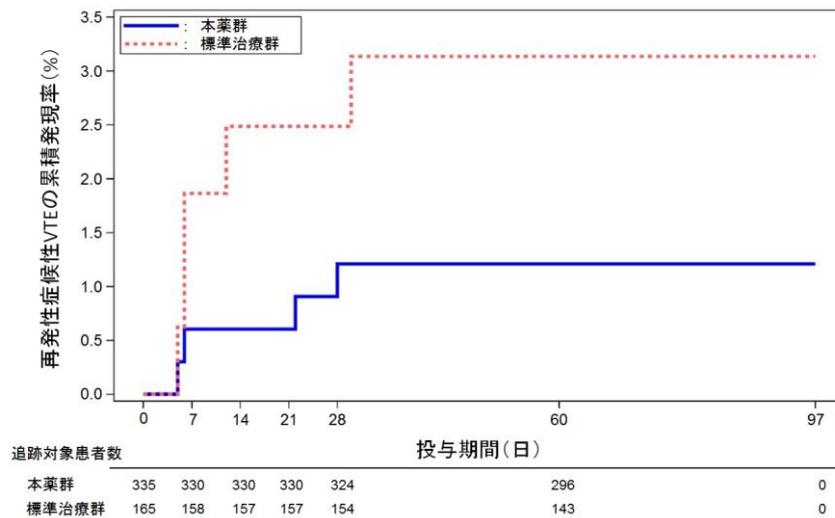


図 3 「再発性症候性 VTE」の累積発現率（Kaplan-Meier 曲線：主要投与期間、FAS）

有効性の副次評価項目とされた「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の主要投与期間における発現割合は、表 20 のとおりであった。

表 20 「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」の発現割合（主要投与期間、FAS）

	本薬群 (335 例)	標準治療群 (165 例)
「再発性症候性 VTE」又は「無症候性の血栓像の悪化」	1.5 (5)	3.6 (6)
無症候性の血栓像の分類 ^{a)}		
正常化	38.2 (128)	26.1 (43)
改善	38.5 (129)	45.5 (75)
変化なし	4.8 (16)	7.9 (13)
悪化	0.3 (1)	0.6 (1)
評価不能及び不明	17.0 (57)	17.0 (28)

発現割合%（発現例数）

a) ベースライン時及び主要投与期間終了時の画像検査が利用可能であった被験者で、再発性症候性 VTE 非発現例について示す。

安全性の主要評価項目とされた「重大な出血事象⁵⁾」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象⁶⁾」の複合エンドポイントの主要投与期間における治験薬投与下²²⁾での発現割合とその内訳は、表 21 のとおりであった。また、「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の全投与期間(主要投与期間+延長投与期間)における治験薬投与下での発現割合は、本薬群 4.0% (13/329 例)、標準治療群 2.5% (4/162 例)であった。

表 21 出血事象の発現割合と内訳 (主要投与期間、安全性解析対象集団)

	本薬群 (329 例)	標準治療群 (162 例)
全出血事象	36.2 (119)	27.8 (45)
「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」	3.0 (10)	1.9 (3)
重大な出血事象	0 (0)	1.2 (2)
頭蓋内	0 (0)	0.6 (1)
胸部	0 (0)	0.6 (1)
重大ではないが臨床的に問題となる出血事象	3.0 (10)	0.6 (1)
消化管	1.2 (4)	0 (0)
生殖器	0.3 (1)	0 (0)
注射部位	0.3 (1)	0 (0)
鼻	0.6 (2)	0.6 (1)
口腔	0.3 (1)	0 (0)
尿路	0.3 (1)	0 (0)

発現割合% (発現例数)

主要投与期間における治験薬投与下での有害事象の発現割合は、本薬群で 83.3% (274/329 例)、標準治療群で 75.3% (122/162 例)であり、いずれかの群で 4%以上に発現した事象は、表 22 のとおりであった。また、全投与期間(主要投与期間+延長投与期間)における治験薬投与下での有害事象の発現割合は、本薬群で 86.9% (286/329 例)、標準治療群で 79.0% (128/162 例)であった。

表 22 いずれかの群で 4%以上に認められた有害事象 (主要投与期間、安全性解析対象集団)

	本薬群 (329 例)	標準治療群 (162 例)
頭痛	17.0 (56)	14.8 (24)
鼻出血	11.2 (37)	11.1 (18)
嘔吐	10.6 (35)	8.0 (13)
発熱	10.3 (34)	8.0 (13)
上咽頭炎	7.6 (25)	4.9 (8)
下痢	7.0 (23)	5.6 (9)
四肢痛	7.0 (23)	4.3 (7)
月経過多	7.0 (23)	3.1 (5)
悪心	6.4 (21)	4.3 (7)
疲労	6.1 (20)	3.7 (6)
腹痛	5.5 (18)	5.6 (9)
咳嗽	4.9 (16)	6.2 (10)
胸痛	4.6 (15)	3.7 (6)
挫傷	4.3 (14)	5.6 (9)
発疹	4.3 (14)	2.5 (4)
便秘	2.4 (8)	6.8 (11)
ALT 増加	2.1 (7)	4.3 (7)
注射部位内出血	0 (0)	4.3 (7)

発現割合% (発現例数)

22) 無作為割付けから最終投与(投与を中止した場合は治験薬最終投与 2 日後)までに発現した有害事象

死亡に至った有害事象は、主要投与期間において本薬群で 0.3% (1/329 例：粘液線維肉腫) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。延長投与期間においては本薬群の 0.3% (1/329 例：呼吸窮迫) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象の発現割合は、主要投与期間において本薬群 21.6% (71/329 例)、標準治療群 19.8% (32/162 例) であり、いずれかの群で 1% 以上に発現した事象は、発熱性好中球減少症 (本薬群 2.1%、標準治療群 0.6%、以下同順)、嘔吐 (1.8%、0%)、発熱 (1.2%、1.2%)、頭痛 (0.9%、1.9%)、痙攣発作 (0.3%、1.2%) であった。このうち、本薬群 2.1% (7/329 例：網膜出血、出血性腸炎、胃出血、処置による出血、膀胱出血、尿閉、出血各 1 例)、標準治療群 1.2% (2/162 例：硬膜下出血、酸素飽和度低下各 1 例) は治験薬との因果関係が否定されなかった。延長投与期間においては、本薬群の 4.0% (13/329 例)、標準治療群の 3.7% (6/162 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に発現した事象は発熱 (本薬群 0.6%、標準治療群 0%) であった。このうち、標準治療群の 1/162 例 (血腫) 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の発現割合は、主要投与期間において本薬群 3.3% (11/329 例：嘔吐・てんかん、血小板減少症・血尿、肝機能異常・尿閉、膀胱出血・肺出血、低心拍出量症候群、大腸出血、処置による出血、四肢痛、頭痛、出血、嘔吐各 1 例)、標準治療群 1.9% (3/162 例：注射部位血腫・月経過多、皮下血腫、硬膜下出血各 1 例) であった。延長投与期間においては本薬群の 1.2% (4/329 例：貧血・出血性卵巣嚢胞、腎症、発疹、乳突洞削開) に認められた。

② 日本人集団の成績

無作為化された 6 例 (本薬群 4 例、標準治療例 2 例、以下同順) 全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされた。FAS における年齢別の被験者数は 2 歳以上 6 歳未満 1 例 (1 例、0 例)、6 カ月以上 2 歳未満 3 例 (2 例、1 例)、6 カ月未満 2 例 (1 例、1 例) であった。6 例全例が主要投与期間を完了し、2 歳未満のカテーテル関連 VTE の 3 例 (1 例、2 例) が延長投与期間 1 に移行し、全例が延長投与期間 1 を完了し、このうち 2 例 (0 例、2 例) が延長投与期間 2 に移行し、延長投与期間 2 を完了した。

有効性の結果は表 23 のとおりであり、本薬群及び標準治療群のいずれの群でも、「再発性症候性 VTE」及び画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」は認められなかった。

表 23 日本人集団における有効性評価項目の発現割合 (主要投与期間、FAS)

	本薬群 (4 例)	標準治療群 (2 例)
再発性症候性 VTE	0 (0)	0 (0)
無症候性の血栓像の分類		
正常化	25.0 (1)	0 (0)
改善	50.0 (2)	0 (0)
変化なし	25.0 (1)	50.0 (1)
悪化	0 (0)	0 (0)
評価不能及び不明	0 (0)	50.0 (1)

発現割合% (発現例数)

安全性について、治験薬投与下での「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」は全投与期間を通じて認められなかった。

主要投与期間における治験薬投与下での有害事象の発現割合は、本薬群で 75.0% (3/4 例：直腸出血・便秘・嘔吐・発熱、口腔内出血・胃腸炎・節足動物咬傷・上気道の炎症・皮膚擦過傷、便秘各 1 例)、標準治療群で 100% (2/2 例：心房頻脈・胆管炎・湿疹、発熱・上咽頭炎各 1 例) であり、このうち本薬

群の口腔内出血については治験薬との因果関係は否定されなかった。延長投与期間において有害事象の発現は認められなかった。

死亡に至った有害事象は全投与期間を通じて認められなかった。

重篤な有害事象は主要投与期間において標準治療群の1例（心房頻脈）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は主要投与期間において本薬群の1例（嘔吐）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床的位置付けについて

機構は、小児のVTE治療における本薬の臨床的位置付けについて、成人のVTE治療及び小児のVTEに対する既存治療薬との関係等を含めて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬は成人のVTE（DVT及びPE）の治療及び再発抑制の効能・効果で既に承認されている。血栓の形成には静脈壁障害、血液凝固能亢進及び血流停滞のVirchowの3主徴が関与するとされ、血栓形成の病態生理に成人と小児で違いはない。一般的に小児では、成人と比較して血管障害の蓄積が少なく、経口避妊薬、喫煙、悪性腫瘍等の後天性の血栓症の危険因子にさらされる頻度が低いこと等から、成人と比較してVTEの発症頻度が低いと考えられている（日本血栓止血学会誌 2004; 15: 349-54）。また、小児では成人と比較してVTE全体に占める続発性VTEの割合が高く（Blood Rev 2010; 24: 63-8、日本血栓止血学会誌 2008; 22: 215-25、Blood 1994; 83: 1251-7）、重篤な基礎疾患（がん、先天性心疾患、重症感染症、ネフローゼ等）の存在又は遺伝子異常に基づくthrombotic proteinの異常に、後天性の危険因子（仮死、脱水、長期臥床、中心静脈カテーテル留置、薬剤等）が付加されてVTEが発症すると考えられている（日本血栓止血学会誌 2004; 15: 349-54）。さらに、小児では血管径が成人に比べて細く、カテーテルを留置した場合に内腔狭小化により血流の変化を来しやすいと考えられ、重篤な疾患や状態の小児への水分、栄養分及び薬剤の持続的投与のために使用するカテーテル留置が血栓性合併症の主要な原因となることが多く、これに伴い小児では上肢での発現が多い（Thromb Res 2006; 118: 3-12）。以上より、VTEの危険因子や好発部位には成人と小児で違いが認められるが、血栓形成の病態生理及び血栓塞栓形成による血流障害に起因する臓器障害を生じる病態は成人と小児で共通しており、血流障害に起因する症候に対する治療とともに、血栓の進展、再発を抑制し、血栓後症候群の発現を抑制するというVTE治療の方針は成人と小児で同様である。

海外では、LMWHのダルテパリンが米国で生後1カ月以上の小児におけるVTEの再発抑制に対して承認されている。米国胸部疾患学会（ACCP）の新生児と小児における抗血栓療法ガイドライン（Chest 2012; 141: e737s-e801s）では、小児の初発性VTE（中心静脈アクセスデバイスとの関連性によらない）に対する標準治療として、UFH又はLMWHによる最低5日間の初期治療が推奨されている（Grade 1B）。また、その後の継続治療として、LMWH若しくはUFHの継続、又はVKAにおける経口抗凝固療法が推奨されている（Grade 1B）。一方で、ヘパリン起因性血小板減少症のリスク及び骨への影響等を考慮し、代替治療がある場合には長期のUFH投与は控えることとされている（Grade 2C）。抗凝固療法の継続期間については、特発性VTEの場合は6～12カ月、二次的に発現したVTEで危険因子が消失している場合は3カ月、活動性ネフローゼ症候群及びL-アスパラギナーゼ使用等の継続性又は可逆性のある危険因子を有する場合は3カ月を超えて危険因子が消失するまで継続することとされている（Grade 2C）。特発性かつ再発性VTEの場合には、期間を限定することなくVKA投与を行うことが推奨されている

(Grade 1A)。また、米国血液学会 (ASH) の小児の VTE 治療ガイドライン (Blood 2018; 2: 3292-316) では、小児の症候性 DVT 又は PE 患者に対して LMWH 又は VKA の投与を行うこととしているが、治療方針は患者の状態や嗜好性、医療環境等に応じて決定することとされている。

本邦では、小児の VTE の治療に特化した推奨を示すガイドラインは存在せず、小児期心疾患における薬物療法ガイドライン (循環器病の診断と治療に関するガイドライン 2012; 89-271) では、小児の循環器疾患を対象とした抗凝固療法に対するエビデンスは皆無に近いと、限られた情報と経験に基づき、個々の施設で独自の方法が選択されているのが現状である旨記載されている。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) (日本循環器学会) では、抗血小板薬・抗凝固薬の推奨内容は国内外の成人に対する治療ガイドラインや海外の小児の血栓症ガイドラインを参考に記載され、UFH が小児向けの体重あたりの用法・用量とともに頻用される薬剤として紹介されている。成人で PE 及び DVT の治療の効能・効果を有するフォンダパリヌクスナトリウムでは小児に対する推奨用法・用量は不明であり、また、LMWH は成人も含め VTE の治療に対する適応を有していない。したがって、本邦の実臨床においては UFH が小児の VTE に対して推奨される唯一の初期治療であると考えられる。継続治療について、入院下で UFH の持続静注を継続するほか、経口抗凝固療法として VKA であるワルファリンが広範な血栓塞栓症の治療及び予防に使用可能であり、ワルファリンは 2011 年 2 月に小児における維持投与量が承認され、小児にも適用可能な剤形として顆粒剤が承認されている。しかしながら、UFH は持続静注が必要であること、ワルファリンは食事の影響を受けやすく、多くの薬剤との相互作用があることに加え、小児ではビタミン K 強化の人工乳、母乳栄養、摂食不良によるビタミン K の不足等によって効果が変動すること等の課題があり、またこれらの薬剤の投与時には aPTT や PT-INR のモニタリングのための侵襲性を伴う。以上より、小児における抗凝固療法においては、非経口抗凝固薬の投与期間を短縮させ、血液凝固モニタリングが不要な薬剤が期待されている。

小児の VTE 患者を対象とした試験 14372 において、初期治療後の標準治療に対して遜色ない本薬の有効性及び安全性が認められたことに加え、これらの試験成績は成人の VTE 患者を対象とした本薬の臨床試験の成績と類似していることから (「7.R.3.2 試験 14372 における有効性の評価について」の項参照)、本薬は、年齢、体重、VTE の発現部位、カテーテル関連性の有無、危険因子等によらず、小児の VTE の治療及び再発抑制に対する初期治療後の継続治療として第一選択になると考える。なお、継続治療中においても侵襲的処置を行う際に出血リスクが懸念される場合には一時的に UFH の使用が考慮され、併存疾患の治療のために本薬との薬物相互作用が懸念される薬剤を使用する際にはワルファリンの使用が考慮されると想定する。

機構は、以下のように考える。小児に発症する VTE では、成人に発症する VTE と比較して全体に占める続発性 VTE の割合が高く、特に基礎疾患の治療目的で留置された中心静脈カテーテルが原因となって上肢に発症する VTE の割合の高いこと等が特徴として挙げられるが、危険因子や発現部位が異なる場合でも血栓塞栓形成による血流障害に起因して重篤な転帰に至る可能性があるという病態は成人と同様であり、申請者からの説明のように VTE の治療方針に成人と小児で大きな相違はない。小児の VTE の治療に特化した推奨を示すガイドラインがない本邦では、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) の抗血小板薬・抗凝固薬の推奨内容にもあるように、国内外の成人に対する治療ガイドライン、及び海外の小児の血栓症ガイドラインを参考に治療が行われているのが実状であり、継続治療としての経口抗凝固療法については、ワルファリンが現時点で小児の適応を有する唯一の薬剤である。

小児の VTE 患者を対象とした試験 14372 において、標準治療と同程度の本薬の有効性が示され、許容可能な安全性が確認できたことから（「7.R.3 有効性について」、「7.R.4 安全性について」の項参照）、小児の VTE の治療及び再発抑制において、本薬を非経口抗凝固薬による初期治療後の継続治療で使用する薬剤の選択肢の一つとして臨床現場に提供する意義はあると考える。ただし、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が確立していないこと、本薬の抗凝固作用を中和可能な薬剤も現時点では存在しないことに留意して安全管理を行う必要がある。したがって、本薬はワルファリンと同じく小児の VTE 患者における初期治療後の継続治療の選択肢となるが、このような本薬の特徴と、試験 14372 の日本人小児における有効性及び安全性のデータは極めて限られていることを踏まえて、成人と同様に、本薬の投与に際しては、患者ごとに出血リスク等を評価し、リスクがベネフィットを上回ることが想定されるのかといった観点から、本薬を選択するか否かを慎重に判断する必要がある。

7.R.2 内因性・外因性民族的要因の国内外の異同と国際共同治験に日本が参加したことの妥当性について

機構は、試験 14372 に参加した地域間の内因性・外因性民族的要因の国内外の異同について、小児の VTE 治療に関する医療環境の異同を含めて説明した上で、試験 14372 に日本が参加したこと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。内因性民族的要因について、小児の VTE の疫学データは国内外ともに少なく、小児における VTE の罹患率の国内外差に関する明確な結論を出すことは困難であるが、罹患率は国内外ともに低く顕著な差はないと考える（Jpn J Obstet Gynecol Neonatal Hematol 2012; 21: 5-13、Blood 1994; 83: 1251-7 等）。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は民族差がある（Pediatr Int 2013; 55: 267-71）。しかしながら、当該遺伝的血栓性素因の違いが VTE 発症後の抗凝固療法下における VTE の再発に対して影響を及ぼす可能性は低いと考えており、非日本人成人の DVT/PE 患者を対象とした第Ⅲ相試験（試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE、以下、「試験 11702」）及び小児の VTE 患者を対象とした試験 14372 においては、遺伝的血栓性素因の有無別で本薬の「再発性症候性 VTE」の発現抑制効果に明らかな違いはなかった。また、小児では特発性 VTE の発現は少なく、悪性腫瘍等の重篤な基礎疾患や付随する中心静脈カテーテル留置等の外的危険因子等が要因となっていることが多い点について国内外で大きな違いはないと考える。PK について、本薬を固定用量で成人に投与する場合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」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。外因性民族的要因について、小児の VTE に対する標準治療として、海外では LMWH 等の非経口抗凝固薬又は VKA が患者の状態や嗜好性、医療環境等に応じて選択されている一方で、本邦では小児の VTE に対する学会ガイドライン等の明確な指針はなく、各医療機関での指針に基づき治療が行われている実情がある。本邦の実臨床においては UFH が小児の VTE 患者に対して使用可能な唯一の初期治療であると考えており、試験 14372 における日本人被験者 6 例はいずれも初期治療として UFH が投与されていた。継続治療については、世界的に広範に使用されているワルファリン等の VKA が主に選択されているものとする。初期治療に用いられる薬剤の種類には国内外差が認められるが、試験 14372 における初期治療の非経口抗凝固薬の種類別（UFH、LMWH 又はフォンダパリヌクスナトリウム（重複あり））の部分集団解析の結果（表 24）、初期治療の種類別の有効性及び安全性に大きな違いはなかった。また、試

験 14372 の標準治療群における抗凝固療法に関しては、例えばワルファリンについては海外では目標 INR 2.0～3.0、国内では目標 INR 2.0～2.5 に設定して調節する等、各地域の添付文書やガイドラインにおいて VTE 治療に推奨される用法・用量で投与された。

表 24 初期治療の非経口抗凝固薬の種類別の有効性評価項目及び出血事象の発現割合
(試験 14372、主要投与期間、有効性：FAS、安全性：安全性解析対象集団)

初期治療の非経口抗凝固薬の種類	本薬群			標準治療群		
	UFH	LMWH	フォンダパリヌクスナトリウム	UFH	LMWH	フォンダパリヌクスナトリウム
再発性症候性 VTE	2.5 (2/79)	1.3 (4/303)	0 (0/5)	5.1 (2/39)	3.3 (5/152)	0 (0/3)
「再発性症候性 VTE」又は「無症候性の血栓像の悪化」	2.5 (2/79)	1.7 (5/303)	0 (0/5)	5.1 (2/39)	3.9 (6/152)	0 (0/3)
無症候性の血栓像の分類						
正常化	29.1 (23/79)	38.6 (117/303)	20.0 (1/5)	25.6 (10/39)	28.3 (43/152)	0 (0/3)
改善	46.8 (37/79)	38.6 (117/303)	40.0 (2/5)	51.3 (20/39)	45.4 (69/152)	0 (0/3)
変化なし	2.5 (2/79)	4.6 (14/303)	0 (0/5)	10.3 (4/39)	6.6 (10/152)	33.3 (1/3)
悪化	0 (0/79)	0.3 (1/303)	0 (0/5)	0 (0/39)	0.7 (1/152)	0 (0/3)
評価不能及び不明	19.0 (15/79)	16.5 (50/303)	40.0 (2/5)	7.7 (3/39)	15.8 (24/152)	66.7 (2/3)
全出血事象	33.3 (26/78)	35.6 (106/298)	60.0 (3/5)	33.3 (13/39)	28.7 (43/150)	50.0 (1/2)
「重大な出血事象」又は「臨床的に問題となる出血事象」	5.1 (4/78)	2.7 (8/298)	0 (0/5)	2.6 (1/39)	2.0 (3/150)	0 (0/2)
重大な出血事象	0 (0/78)	0 (0/298)	0 (0/5)	2.6 (1/39)	1.3 (2/150)	0 (0/2)
臨床的に問題となる出血事象	5.1 (4/78)	2.7 (8/298)	0 (0/5)	0 (0/39)	0.7 (1/150)	0 (0/2)

発現割合% (発現例数/解析対象例数)

以上より、VTE の発現に関与する遺伝的血栓性素因等の若干の差異は認められるが、当該差異が本薬の有効性及び安全性の評価に影響を及ぼす可能性は低いと考えており、また小児の VTE に対する継続治療戦略（一定の強度で継続して抗凝固療法を行うという戦略）に国内外で大きな違いはないことを踏まえると、小児の VTE 患者を対象に標準治療と無作為化比較する試験 14372 に日本が参加したことは妥当と考える。なお、小児の VTE の発症頻度が低いことを踏まえると、VTE における有効性及び安全性の評価を目的とした臨床試験の日本単独での実施が困難であることから、国際共同試験で本薬の有効性及び安全性を評価する計画としたことは妥当であったと考える。

機構は、以下のように考える。申請者の説明から、内因性民族的要因について、本薬の有効性の評価に影響を及ぼすような国内外差は認められないものと判断する。外因性民族的要因については、初期治療及び継続治療として用いられる抗凝固薬の種類に地域間差が想定され、当該国内外差が評価に及ぼす影響に関する事前の情報が十分ではなかったが、初期治療及び標準治療群における継続治療については各地域における治療指針に準じた標準的な治療を実施する規定とされたこと、試験 14372 の全体集団における部分集団解析において、初期治療として用いられた非経口抗凝固薬の種類の違いが本薬の有効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ことから、結果として日本人小児の VTE 患者が本試験に参加したことは妥当と考える。また、試験 14372 に組み入れられた全体集団と日本人集団では、年齢、インデックスイベントの種類 (CVST、非カテーテル関連 VTE 又はカテーテル関連 VTE) 等に差異が認められたが、これらの背景の違いが本薬の有効性の評価に大きな影響を及ぼした可能性は低いと考える（「7.R.3.2 試験 14372 における有効性の評価について」の項参照）。以上より、試験 14372 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を考察することは可能と判断した。なお、試験 14372 における日本人集団の被験者数は極めて少数であったため、本審査では、試験 14372 の全体集

団の成績を主に評価し、日本人集団の個別症例の成績も可能な限り詳細に確認した上で、日本人における本薬の有効性及び安全性を考察することとした。

7.R.3 有効性について

7.R.3.1 小児の VTE を対象とした開発計画について

申請者は、本薬の小児の VTE を対象とした開発計画について、以下のように説明した。本薬の小児の VTE の開発プログラムは、非日本人成人の DVT/PE 患者を対象とした第Ⅲ相試験（試験 11702）において、標準治療に劣らない本薬のベネフィットリスクバランスが示されたことに基づき計画された。小児の VTE は発症頻度が低く、患者数が限られる（J Pediatr 2011; 159: 663-9、J Pediatr 2001 139: 676-81 等）ため、非劣性の検証を目的とした大規模な試験を実施することは困難であった。一方、VTE の危険因子や好発部位は小児と成人で異なるが、血栓形成の病態生理は小児と成人と同様であることから、成人の VTE 患者で有効性が示された曝露量を小児でも達成することで成人と同様の薬効を期待できるという前提に基づき、小児の年齢層に応じた用法・用量を確立すること、小児の VTE に対する本薬の有効性及び安全性を実施可能な規模で標準治療と比較し、成人の VTE 患者において確立された本薬の有効性及び安全性が小児の VTE 患者でも認められることを確認することを開発計画の目的とした。

① 試験 14372 のデザインについて

機構は、試験 14372 を非盲検試験として実施した理由及びそ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。試験 14372 では、参加地域で使用可能な抗凝固薬が一様でないことを踏まえ、対照群は標準治療群とし、標準治療群では世界的に広範に使用されている抗凝固薬（VKA、LMWH）に加え、参加地域で個別に承認されている抗凝固薬も使用可能とした。抗凝固薬は薬剤の種類により血液凝固モニタリングの方法が異なるため、試験 14372 で二重盲検デザインを採用することは困難と判断し、非盲検試験として実施した。非盲検による情報バイアスを最小化するため、すべてのインデックスイベント、治験薬投与中及び治験薬投与終了後 30 日以内に発現した「再発性症候性 VTE」、画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」、出血事象、その他の心血管事象並びに死亡について、中央独立判定委員会が盲検下で評価を行うといった方策を講じた。

機構は、試験 14372 において有効性の主要評価項目とされた主要投与期間中の「再発性症候性 VTE」の妥当性について、主要投与期間の設定根拠とともに説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。試験 14372 の目的は、体重に応じた用法・用量を設定することで、成人の VTE 患者において確立された本薬の有効性及び安全性が小児の VTE 患者でも認められることを示すことであったため、試験 14372 の主要評価項目は成人の DVT/PE 患者を対象とした本薬の海外第Ⅲ相試験（試験 11702）と同様に「再発性症候性 VTE」とした。主要投与期間について、ACCP の新生児と小児における抗血栓療法ガイドラインにおいて、小児では危険因子に伴って発現した VTE では最短 3 カ月間、特発性 VTE では 6～12 カ月間、カテーテル関連 VTE では 6 週間～3 カ月間投与することが推奨されていること、並びに比較対象である試験 11702 における最短の投与期間が 3 カ月間であったことから主要投与期間を 3 カ月とした。ただし、2 歳未満のカテーテル関連 VTE 患者については、北米、ヨーロッパ及びイスラエルの 12 施設における 2 歳未満の小児の VTE 患者を対象としたレトロスペクティブな研究（Thromb J 2018; 16: 29）で、生後 6 カ月以上 2 歳未満の小児患者では 17%（8/46 例）、生後 6 カ月未満の小児患者では 24%（36/153 例）が、ガイドラインで推奨される 6 週間よりも短い期間で抗凝固療法が行われていたことから、主要投与期間を 1 カ月とし、治験担当医師の判断で継続投与が可能な

規定とした。以上より、試験 14372 において有効性の主要評価項目を主要投与期間中の「再発性症候性 VTE」としたことは妥当と考える。

② 成人の VTE 患者を対象とした臨床試験との比較可能性について

申請者は、成人の VTE 患者における臨床試験成績との比較可能性について、以下のように説明した。小児では成人と比較して VTE の発症頻度が低く、海外では小児の VTE の年間発症頻度は成人の 1/20～1/100 程度であるとされているが (Arterioscler Thromb Vasc Biol 2014; 34: 2363-71)、標準治療群におけるインデックスイベント発現後の「再発性症候性 VTE」の発現割合は試験 14372 で 3.0% (5/165 例)、試験 11702 で 2.0% (82/4131 例) であり、大きな違いはなかった。また、小児と成人の VTE では、危険因子及び好発部位が異なるが、試験 14372 における危険因子別、インデックスイベントの種類別(表 25)、インデックスイベントの発症部位別(下肢深部静脈、大静脈、門脈、腎静脈、右心房、肺塞栓、上肢深部静脈、頸静脈、大脳静脈及び静脈洞)の有効性(「再発性症候性 VTE」、画像検査上の無症候性の血栓像の分類等)に関する部分集団解析の結果、これらの因子が本薬の有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

表 25 インデックスイベントの種類別及び VTE の危険因子別の有効性評価項目の発現割合
(主要投与期間、FAS)

	本薬群 (335 例)			標準治療群 (165 例)				
	CVST (74 例)	非カテーテル関連 (171 例)	カテーテル関連 (90 例)	CVST (43 例)	非カテーテル関連 (85 例)	カテーテル関連 (37 例)		
再発性症候性 VTE	0 (0)	2.3 (4)	0 (0)	2.3 (1)	4.7 (4)	0 (0)		
「再発性症候性 VTE」又は「無症候性の血栓像の悪化」	0 (0)	2.3 (4)	1.1 (1)	4.7 (2)	4.7 (4)	0 (0)		
無症候性の血栓像の分類								
正常化	24.3 (18)	39.8 (68)	46.7 (42)	14.0 (6)	25.9 (22)	40.5 (15)		
改善	52.7 (39)	37.4 (64)	28.9 (26)	55.8 (24)	44.7 (38)	35.1 (13)		
変化なし	6.8 (5)	5.3 (9)	2.2 (2)	9.3 (4)	4.7 (4)	13.5 (5)		
悪化	0 (0)	0 (0)	1.1 (1)	2.3 (1)	0 (0)	0 (0)		
評価不能及び不明	16.2 (12)	15.2 (26)	21.1 (19)	16.3 (7)	20.0 (17)	10.8 (4)		
	本薬群 (335 例)				標準治療群 (165 例)			
	危険因子なし (31 例)	危険因子あり			危険因子なし (25 例)	危険因子あり		
一過性 (151 例)		持続性 (62 例)	一過性及び持続性 (90 例)	一過性 (85 例)		持続性 (25 例)	一過性及び持続性 (25 例)	
再発性症候性 VTE	3.2 (1)	0 (0)	1.6 (1)	2.2 (2)	4.0 (1)	2.4 (2)	4.0 (1)	4.0 (1)
「再発性症候性 VTE」又は「無症候性の血栓像の悪化」	3.2 (1)	0.7 (1)	1.6 (1)	2.2 (2)	4.0 (1)	3.5 (3)	4.0 (1)	4.0 (1)
無症候性の血栓像の分類								
正常化	51.6 (16)	38.4 (58)	29.0 (18)	40.0 (36)	32.0 (8)	24.7 (21)	24.0 (6)	32.0 (8)
改善	35.5 (11)	38.4 (58)	46.8 (29)	34.4 (31)	44.0 (11)	50.6 (43)	44.0 (11)	36.0 (9)
変化なし	6.5 (2)	5.3 (8)	6.5 (4)	2.2 (2)	0 (0)	7.1 (6)	8.0 (2)	20.0 (5)
悪化	0 (0)	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.2 (1)	0 (0)	0 (0)
評価不能及び不明	3.2 (1)	17.2 (26)	16.1 (10)	21.1 (19)	20.0 (5)	14.1 (12)	20.0 (5)	8.0 (2)

発現割合% (発現例数)

試験 14372 と試験 11702 の試験デザインの違いについて、試験 11702 では症候性 VTE 患者を対象としたのに対し、試験 14372 では、ACCP の新生児と小児における抗血栓療法ガイドラインにおいて、無症候性の中心静脈カテーテル関連の静脈血栓であっても PE や敗血症等を引き起こし、致命的な経過をたどることがある旨が記載されていることを踏まえ、無症候性の VTE 患者も組み入れた。試験 14372 における症候の有無別の部分集団解析の結果、無症候性の部分集団では「再発性症候性 VTE」の発現を認

めなかったが、画像検査上の血栓像の分類及び出血事象の発現状況について、いずれの部分集団においても投与群間で大きな違いはなかったことから、VTE の症候の有無による有効性及び安全性の評価への影響は小さいと考えた。また、成人の DVT/PE 患者を対象とした試験 11702 では、初期治療においては本薬を高用量投与するデザインとしたが、試験 14372 では、小児の実臨床において VTE と強く疑われる場合には診断の前に抗凝固療法が開始されることがあること、急性期の小児患者を対象とした臨床試験の実施可能性等も考慮し、非経口抗凝固薬による初期治療を実施している間に診断確定及び治験参加への同意取得を行った上で、本薬による継続治療に切り替えるデザインとした。初期治療に用いる本薬高用量投与と非経口抗凝固薬の有効性及び安全性の違いについては、成人の DVT/PE 患者を対象とした試験 11702 において、本薬による初期治療（投与初期 21 日間）又はエノキサパリンと VKA を投与開始日から 5 日間併用する初期治療が行われた結果、投与初期 21 日までの「再発性症候性 VTE」及び「重大な出血事象」の発現状況に投与群間で大きな違いはなかったことから、成人における本薬による初期治療の有効性及び安全性は、非経口抗凝固薬として推奨されるエノキサパリンや UFH と同様と考える。また、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）（日本循環器学会）において、本薬は成人の急性 VTE に対する初期治療として非経口抗凝固薬と同等に推奨されている。成人と小児における非経口抗凝固薬の異同については、試験 14372 において LMWH、UFH 及びフォンダパリヌクスナトリウムによる初期治療の強度について規定しなかったが、成人のデータを参考とした治療域を達成することを意図して設定された海外ガイドラインに準じた治療がなされていたものとする。以上より、本薬群での初期治療の内容の違いによる有効性及び安全性の評価への影響は小さいと考えた。

以上の検討の結果から、VTE の危険因子及び好発部位、並びに試験デザインの一部に成人と小児で差異があるものの、試験 14372 と試験 11702 の成績を比較することは可能と考える。

機構は、以下のように考える。本薬の小児の VTE を対象とした開発計画について、成人の VTE 患者を対象とした臨床試験で得られた知見を利用して、小児の VTE 患者対象の臨床試験を実現可能な規模で立案し、本薬の有効性及び安全性を確認することとした方針は、小児の VTE の発症頻度が低いこと、小児の VTE と成人の VTE の病態生理、疾患経過、治療目標が類似していること並びに本薬の薬理作用等を考慮すると適切であったと判断できる。また、試験 14372 のデザイン及び成人の VTE 患者を対象とした臨床試験との比較可能性については、以下の①及び②のとおりと考える。

① 試験 14372 のデザインについて

試験 14372 では単一の対照薬を設定せず、比較対照を標準治療群とした上で複数の標準治療薬の中から使用する薬剤を選択可能としたことは、各地域の小児の VTE の医療実態を踏まえると妥当である。また非盲検試験として実施したことは、標準治療群に含まれる各薬剤及び本薬ではそれぞれ血液凝固モニタリングの方法や投与方法が異なることを踏まえると、やむを得ない。非盲検試験としたことで、試験実施中の介入や評価にバイアスが混入する可能性が高まるが、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に考え得る方策が講じられていたことを考慮すると、試験 14372 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。

また、VTE の治療目標及び成人の DVT/PE 患者を対象とした本薬の海外第Ⅲ相試験（試験 11702）との比較可能性の観点から「再発性症候性 VTE」を主要評価項目としたことは妥当と判断する。主要投与期間について、ACCP の新生児と小児における抗血栓療法ガイドラインにおける推奨状況、試験 11702

との比較可能性の観点等から、2歳以上のVTE患者及び2歳未満の非カテーテル関連VTE患者での主要投与期間を3カ月と設定したことは妥当である。2歳未満のカテーテル関連VTE患者での主要投与期間を1カ月とすることについては明確な根拠が示されたとは判断できないが、試験計画時までには得られていた既存情報を踏まえ、より短い主要投与期間を設定する方針自体には一定の合理性があり、継続投与の要否を医師が判断可能な規定とされていたことも踏まえると、設定された主要評価項目に基づく評価は可能と判断する。

② 成人のVTE患者を対象とした臨床試験との比較可能性について

小児と成人のVTEでは、発症頻度、危険因子、好発部位が異なるが、試験14372における危険因子別、インデックスイベントの種類別、発症部位別の有効性の検討において、いずれの部分集団でも本薬の有効性に大きな違いは認められなかったことから、上記要因の違いが本薬の有効性評価に影響する可能性は小さいと判断する。また、試験デザインの違いについても、本薬群での初期治療の内容の違いが有効性評価に与えた影響は明らかではないが、申請者の説明を踏まえると、いずれも同様に初期治療として有用と考えられ、試験14372と試験11702の成績を比較検討することは可能と判断する。

7.R.3.2 試験14372における有効性の評価について

申請者は、以下のように説明した。試験14372において、有効性の主要評価項目とされた「再発性症候性VTE」の主要投与期間における発現割合について、本薬群の標準治療群に対するハザード比の点推定値は1を下回っており、本薬が「再発性症候性VTE」の発現抑制に有効であることが示唆された(表19)。また、延長投与期間において「再発性症候性VTE」は本薬群の1/149例、標準治療群の2/69例に発現していた。「再発性症候性VTE」の発現割合は低いと想定されたこと、小児では中心静脈カテーテルの留置による無症候性のVTEが多いことから、副次評価項目として「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を設定して評価した結果、主要評価項目と同様の傾向が認められた。さらに、無症候性の血栓像について、主要投与期間終了時にベースライン時と比較して「正常化」、「改善」、「変化なし」、「悪化」、「評価不能及び不明」に分類した結果は表20のとおりであり、「正常化」が認められた被験者割合は標準治療群と比較して本薬群で高く、本薬群で標準治療群と比較して血栓の退縮傾向が示された。

成人の急性症候性DVT/PE患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(試験11702-DVT及び試験11702-PE)の主要投与期間において、主要評価項目とされた「再発性症候性VTE」の発現割合について、本薬の標準治療に対する非劣性が検証されている。両試験(投与開始3カ月間)の併合解析において、「再発性症候性VTE」の発現割合は、本薬群1.7%(69/4150例)、標準治療群2.0%(82/4131例)、ハザード比[95%CI]は0.82[0.60, 1.13]であった。小児のVTE患者においても、主要評価項目に関する本薬群の標準治療群に対するハザード比の点推定値が1を下回ったこと等を踏まえると、小児のVTEに対しても成人のVTEと同様に、標準治療に劣らない本薬の有効性が示唆されたと考える。また、全投与期間(最長12カ月)における「再発性症候性VTE」の100人年あたりの発現率(平均投与期間)は、試験11702の本薬群で3.49/100人年(207.6日)、標準治療群で3.94/100人年(203.8日)、試験14372の本薬群で3.89/100人年(142.3日)、標準治療群で9.79/100人年(140.7日)であり、全投与期間においても小児で標準治療群と比較して劣る傾向は示されていない。

なお、成人のDVT/PE患者と同様、非カテーテル関連VTEかつ発現部位が下肢及び肺の部分集団を抽出し、投与開始3カ月間における「再発性症候性VTE」の発現状況を比較した結果は表26のとおりで

あり、本薬群における発現割合は成人と小児で数値的に大きく異なる結果ではなく、インデックスイベントの発現部位別にみても本薬群の発現割合は、標準治療群を上回らなかった。

表 26 小児の非カテーテル関連 VTE（下肢及び肺）患者と成人の DVT/PE 患者における有効性評価項目の発現割合（小児：主要投与期間、FAS、成人：投与開始 3 カ月間、ITT）

	小児 非カテーテル関連 VTE（下肢及び肺）		成人 DVT/PE	
	本薬群	標準治療群	本薬群	標準治療群
再発性症候性 VTE	2.3 (3/133)	6.3 (4/66)	1.7 (69/4150)	2.0 (82/4131)
肺	2.1 (1/48)	3.7 (1/29)	1.6 (37/2419)	1.6 (38/2413)
下肢	2.4 (2/85)	8.3 (3/37)	1.9 (32/1731)	2.6 (44/1718)

発現割合%（発現例数/解析対象例数）
小児：主要投与期間、成人：投与開始 3 カ月間

日本人集団 6 例（本薬群 4 例、標準治療群 2 例）の個別症例における患者背景及び有効性の結果は表 27 のとおりであり、全投与期間を通じて「再発性症候性 VTE」及び画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」は認められなかった。無症候性の血栓像について、本薬群における血栓の退縮傾向が示唆され、全体集団と明らかに異なる傾向は認められていない。組み入れられた日本人被験者の年齢は 0.6 カ月～4.2 歳であり、6 歳以上の年齢層における有効性は検討されていない。しかしながら、試験 14372 では全体集団と日本人集団のいずれにおいても良好な成績が得られ、全体集団において成人で有効性が確認されている本薬の曝露量と同程度の曝露量が得られるように設定した用法・用量の妥当性が示されたこと、日本人小児においても検討された範囲で当該用法・用量の妥当性が示唆されたこと等から、6 歳以上の日本人小児においても成人と同様に、臨床的に意義のある本薬の有効性が期待できると考える。

表 27 日本人症例における患者背景及び有効性の結果（試験 14372、FAS）

	年齢	性別	体重 (kg)	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				
本薬群	[隠蔽]	[隠蔽]	[隠蔽]	カテーテル 関連	頸静脈	UFH	66 日間	なし	改善
				カテーテル 関連	頸静脈	UFH	21 日間	なし	改善
				カテーテル 関連	頸静脈	UFH	29 日間	なし	変化なし
				カテーテル 関連	頸静脈	UFH	85 日間	なし	正常化
標準治療 群	[隠蔽]	[隠蔽]	[隠蔽]	カテーテル 関連	下肢深 部静脈	UFH	91 日間 (VKA)	なし	評価不能 及び不明
				カテーテル 関連	大静脈	UFH	82 日間 (VKA)	なし	変化なし

機構は、以下のように考える。試験 14372 において、有効性の主要評価項目とされた「再発性症候性 VTE」の主要投与期間における発現割合について、本薬群の標準治療群に対するハザード比の点推定値は 1 を下回っており、標準治療に劣らない本薬の有効性が示唆されたと考える。また、試験 11702 においても、「再発性症候性 VTE」の投与開始 3 カ月間における発現割合について、本薬群の標準治療群に対するハザード比の点推定値は 1 を下回っていたこと等から、両試験間で類似した有効性の結果が示されたと考えられ、小児の VTE 患者において成人の VTE 患者と同様、本薬が「再発性症候性 VTE」の発現抑制に有効であることが示唆されていると判断する。

試験 14372 における日本人集団の評価について、被験者数が極めて少数であり「再発性症候性 VTE」又は「無症候性の血栓像の悪化」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、画像検査上の無症候性の血栓像の分類等の個別症例の成績も加味して評価し、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。試験 14372 に組み入れられなかった 6 歳以上の日本人 VTE 患者については、全体集団において成人で有効性が示された本薬の曝露量と同等の曝露量となるように設定された体重毎の用法・用量の妥当性が示されていること（「6.R.2 国際共同第Ⅲ相試験（試験 14372）における用法・用量について」の項参照）、小児の VTE 患者において体重毎の用法・用量投与時の PK 及び PD に国内外差は認められないこと（「6.R.1 小児における PK 及び PD の国内外差について」の項参照）、日本人被験者においても検討された範囲において当該用法・用量の有効性が示唆されていることから、他の年齢層と同様に本薬の有効性が得られると推測できる。

7.R.4 安全性について

機構は、成人の VTE に対する適応追加以降、重大な副作用として血小板減少症が追記されたこと等を除き、既承認効能・効果での国内外の製造販売後に得られた安全性情報において新たな懸念は示されていないと判断する。また、試験 14372 での有害事象の発現状況及び以下の検討結果より、「7.R.3 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 VTE 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.4.1 出血

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 14372 において、安全性の主要評価項目とされた「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイントの主要投与期間における発現割合は、本薬群で標準治療群と比較して高かった（ハザード比 [95%CI] は 1.58 [0.51, 6.27]）（表 21）。「重大な出血事象」は標準治療群の 2 例（硬膜下出血、外傷性血胸）でのみ認められた。「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」は、本薬群の 3.0%（10/329 例：軽度 6 例（胃出血、直腸出血、月経過多、鼻出血、処置による出血、血尿各 1 例）、中等度 4 例（吐血、胃出血、皮下血腫、鼻出血各 1 例）、標準治療群の 0.6%（1/162 例：中等度（鼻出血））に認められたが、複数例に認められた事象は胃出血及び鼻出血のみであり、消化管出血に関する事象が多く認められたものの特定の事象に偏る傾向はなかった。また、本薬群の 5 例（胃出血 2 例、月経過多、処置による出血、吐血各 1 例）は治験薬の中止又は中断に至ったが、全例が加療等により回復/消失した。全出血事象の主要投与期間における発現割合は、本薬群で 36.2%（119/329 例）、標準治療群で 27.8%（45/162 例）と本薬群で高かったが、「軽微な出血事象」が本薬群で多かったことに起因すると考える。「軽微な出血事象」のうち、本薬群の 11/113 例、標準治療群の 2/44 例は治験薬の中止又は中断に至ったが、「軽微な出血事象」の多くが治験薬の中止・中断又は加療等により回復又は軽快していた。延長投与期間において、「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」が本薬群の 3 例（出血性卵巣嚢腫、過長過多不規則月経、鼻出血）及び標準治療群の 1 例（鼻出血）に認められ、重症度はいずれも中等度で、本薬群の 2 例（出血性卵巣嚢腫、鼻出血）で治験薬の中止又は中断に至ったが、加療等により全例で回復/消失した。以上より、本薬による出血リスクは標準治療と比較して明らかに高いとはいえず、許容可能と考える。

成人 DVT/PE 患者を対象とした試験 11702 では、投与開始 3 カ月間での「重大な出血事象」の発現割合は、本薬群 0.7% (28/4130 例)、標準治療群 1.2% (49/4116 例)、ハザード比 [95%CI] は 0.55 [0.35, 0.88] であった。「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、本薬群 6.4% (266/4130 例)、標準治療群 6.0% (249/4116 例)、全出血事象の発現割合は、本薬群 22.0% (908/4130 例)、標準治療群 21.9% (903/4116 例)、「軽微な出血事象」の発現割合は、本薬群 17.0% (702/4130 例)、標準治療群 17.1% (703/4116 例) と投与群間で同程度であった。「重大な出血事象」の発現割合は、試験 14372 及び試験 11702 とともに投与群間で大きな違いはなかった。「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」及び「軽微な出血事象」の発現割合は、試験 11702 では投与群間で同程度であったのに対し、試験 14372 では本薬群で標準治療群よりも発現割合が高かったが、発現事象に対する処置及び転帰等を踏まえると、投与群間で臨床的に意義のある違いが認められたとは考えていない。また、全投与期間（最長 12 カ月）における「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイントの 100 人年あたりの発現率は、試験 11702 の本薬群で 17.50/100 人年、標準治療群で 19.02/100 人年、試験 14372 の本薬群で 10.20/100 人年、標準治療群で 6.50/100 人年、「軽微な出血事象」の 100 人年あたりの発現率は、試験 11702 の本薬群で 47.44/100 人年、標準治療群で 47.43/100 人年、試験 14372 の本薬群で 132.75/100 人年、標準治療群で 99.89/100 人年であり、全投与期間においても主要投与期間と同様の傾向が認められた。

試験 14372（主要投与期間）の本薬群では全出血事象の発現部位について、皮膚、鼻、生殖器、口腔内、消化管の順に発現が多く、試験 11702（投与開始 3 カ月間）の本薬群における発現部位の分布と大きな違いはなかった。

頭蓋内出血について、試験 14372（主要投与期間）では標準治療群の 1/162 例（硬膜下出血、生後 6 カ月）にのみ認められ、本薬群では認められなかった。試験 11702（投与開始 3 カ月間）では、本薬群 0.1% 未満（1/4130 例）、標準治療群 0.1%（5/4116 例）に認められ、小児の VTE 患者で成人と異なる傾向は認められなかった。消化管出血について、試験 14372（主要投与期間）では「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」が本薬群の 1.2%（4/329 例）、標準治療群の 0%（0/162 例）、「軽微な出血事象」が本薬群の 4.0%（13/329 例）、標準治療群の 1.2%（2/162 例）に認められた。試験 11702（投与開始 3 カ月間）では、「重大な出血事象」が本薬群の 0.3%（11/4130 例）、標準治療群の 0.5%（19/4116 例）、「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」が本薬群の 1.6%（68/4130 例）、標準治療群の 1.1%（47/4116 例）、「軽微な出血事象」が本薬群で 2.3%（93/4130 例）、標準治療群の 1.6%（67/4116 例）に認められた。小児の VTE 患者で成人の VTE 患者と比較して、消化管出血のうち、「軽微な出血事象」の発現割合が高い傾向が認められるものの、転帰はいずれも回復/消失しており、臨床的に問題となる違いではないと考える。頭蓋内出血及び消化管出血については、いずれも既に添付文書で注意喚起しており、小児の VTE に対して追加の注意喚起は必要ないと考える。月経過多について、試験 14372（主要投与期間）では本薬群で 7.0%（23/329 例）と、標準治療群 3.1%（5/162 例）と比較して発現割合が高く、また試験 11702（投与開始 3 カ月間）の本薬群 2.6%（109/4130 例）、標準治療群 1.2%（51/4116 例）と比較して発現割合が高かった。試験 14372 においてベースライン時に月経が認められる集団における月経過多の発現割合も、本薬群 26.7%（23/86 例）、標準治療群 10.4%（5/48 例）であり、本薬群で標準治療群と比較して高かった。試験 14372 で認められた月経過多のうち、「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」は本薬群の 1/329 例（17.9 歳）に認められたが、治験薬との因果関係は否定され、回復/消失した。その他はすべて「軽微な出血事象」であり、重症度は軽度 12 例、中等度 11 例であり、高度の事象は認められなかった。また、「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」が認められた 1 例

を含む3例が治験薬の投与を中断したが、残る20例では治験薬の投与を変更せず、転帰は未回復/未消失の1例を除き、20例で回復/消失、2例で軽快であった。被験者の約84%~90%においては月経をコントロールするための処置は不要であり、治験薬の投与は継続され、ほとんどが回復していることから、小児のVTEの適応追加に際して月経過多に関する追加の注意喚起は必要ないと考えられる。

日本人集団6例（本薬群4例、標準治療群2例）において、「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」は認められなかった。「軽微な出血事象」が本薬群の2/4例に認められ、1例は7.8カ月の女児で投与13日目に直腸出血が認められたが、無処置で同日中に回復した。残りの1例は4.2歳女児で投与36日目に口腔内出血が認められたが、無処置で同日中に回復しており、日本人集団で全体集団と特に異なる傾向は認められなかった。

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14372において、安全性の主要評価項目とされた「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイントの主要投与期間における発現割合は、本薬群で標準治療群と比較して高かったが、本薬群において「重大な出血事象」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事象」は、本薬群で標準治療群と比較して多く認められ、本薬群で発現した5/10例で治験薬の中止又は中断を必要としたが、加療等により全例が回復/消失したことから、適切な監視と処置により管理可能なリスクと考える。しかしながら、成人のDVT/PE患者を対象とした試験11702では標準治療と比較して本薬で出血事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった一方で、試験14372においては標準治療と比較して本薬で出血事象の発現割合が高かったこと、試験14372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、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が確立していないこと、本薬の抗凝固作用を中和可能な薬剤も現時点では存在しないことにも留意する必要がある。したがって、小児のVTE患者における出血の発現状況について適切に情報提供し、添付文書において小児の抗凝固薬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、本薬の適用の是非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必要があると考える。以上の機構の判断については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.4.2 出血以外の注目すべき有害事象

申請者は、以下のように説明した。試験14372では特に注目すべき有害事象²³⁾として、肝障害（ALTが基準値上限の5倍を超えると同時に総ビリルビンが基準値上限の2倍を超える事象）、血小板数減少（血小板数が $50 \times 10^9/L$ を下回る事象）及びアレルギー反応（アレルギー性皮膚反応、アレルギー性全身反応）の発現状況について確認した。

肝障害について、「potential」と判断された事象の主要投与期間における発現割合は、本薬群で5.5%（18/329例）、標準治療群で6.2%（10/162例）と、投与群間で同程度であった。「suspected/confirmed」と判断された事象は本薬群の1例（薬物性肝障害・ALT増加・血中ビリルビン増加）に認められたが、治験薬投与開始前から肝酵素が高値の患者であり、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

²³⁾ 以下のMedDRA標準検索式により抽出された事象について、申請者がMedDRA基本語及び臨床検査値に基づき特に注目すべき有害事象に該当する可能性のある事象を「potential」、特に注目すべき有害事象の疑いがある/確定診断される事象を「suspected/confirmed」として集計した。

- ・肝障害：MedDRA標準検索式「薬剤に関連する肝障害」（「肝臓に関連する凝固および出血障害」を除く）
- ・血小板数減少：MedDRA標準検索式「造血障害による血小板減少症」
- ・アレルギー性皮膚反応又はアレルギー性全身反応：MedDRA標準検索式「アナフィラキシー反応」「重症皮膚副作用」「過敏症」「血管浮腫」

血小板数減少について、「potential」と判断された事象の主要投与期間における発現割合は、本薬群で5.2% (17/329例)、標準治療群で3.1% (5/162例)と、投与群間で同程度であった。「suspected/confirmed」と判断された事象は各群1例(いずれも血小板減少症)に認められた。主要投与期間の治験薬投与期間中に発現した本薬群の12例及び標準治療群の3例については、いずれも治験薬との因果関係は否定された。全例がVTEの持続性の危険因子(活動性がん11例、骨肉腫、横紋筋肉腫、先天性静脈奇形、重要な臓器疾患各1例)を有し、血小板数の経時推移及び併用薬の使用状況を踏まえると、本薬群の2例を除き治験担当医師により抗がん剤による化学療法に関連したものと判断された。残りの本薬群2例のうち、1例は治験薬投与前に投与された抗てんかん薬であるレベチラセタム投与又は他の有害事象(骨髄不全に伴う再生不良性貧血)に起因するものと考えられ、もう1例は治験薬投与前のUFH投与に起因するものと考えられた。血小板減少を発現した被験者のうち、出血事象を発現した被験者は、本薬群で6/12例、標準治療群で2/3例であり、いずれも「軽微な出血事象」で重症度も軽度であった。このうち本薬群の4例7件及び標準治療群の1例1件では、血小板数が $50 \times 10^9/L$ を下回った時期と同時期に出血事象を発現しており、本薬群における出血事象の持続期間は3例3件で1日未満、1例3件では1日以上3日以内、1例1件では14日間であった。血小板減少の非発現例における出血事象(「軽微な出血事象」かつ血小板減少発現例で認められた出血事象と同一のMedRA基本語)の持続時間は、本薬群の116例189件のうち、61例90件で1日未満、14例14件で1日以上3日以内、21例26件で3日超7日以内、9例9件で7日超14日以内、15例16件で14日超148日以内、31例34件で不明であり、血小板減少発現例で明らかに出血を遷延させる傾向はなかった。製造販売後の安全性情報について、成人の非弁膜症性心房細動患者及びPE/DVT患者を対象とした特定使用成績調査では、化学療法との併用例はそれぞれ0.4% (45/10664例)及び4.6% (100/2162例)に認められ、いずれの調査においても化学療法併用例で血小板減少の副作用の発現は認められなかった。以上より、試験14372で認められた血小板減少の多くは本薬ではなく化学療法に関連したものであり、また化学療法による血小板数減少時に血小板減少リスクのある本薬を投与することによる出血リスクの増加も認められなかったことから、血小板減少に関する追加の注意喚起は不要と考える。

アレルギー反応について、「potential」と判断された事象の主要投与期間における発現割合は、本薬群で9.1% (30/329例)、標準治療群で10.5% (17/162例)と、投与群間で同程度であった。「suspected/confirmed」と判断された事象の発現割合は、本薬群で7.3% (24/329例)、標準治療群で8.0% (13/162例)であり、主な事象は発疹(本薬群4.0%、標準治療群2.5%)であった。アレルギー反応は、標準治療群の6カ月以上2歳未満の年齢層を除きすべての年齢層で認められ、年齢層による発現割合に明らかな違いはなかった。

日本人集団ではアレルギー反応として、標準治療群の1例に湿疹が認められたのみであり、肝障害又は血小板数減少の発現は認められなかった。

機構は、以下のように考える。本薬の既知のリスクである肝障害及びアレルギー反応については、試験14372の主要投与期間において本薬群と標準治療群での発現割合に差は認められなかったことから、引き続き成人と同様の注意喚起を行うことで差し支えないと判断する。血小板減少について、本薬以外の要因による影響も示唆されているものの、既存の適応と同様、本薬による影響も否定できないことから、引き続き添付文書において重大な副作用として注意喚起することが適切と判断する。また、小児のVTEでは基礎疾患としてがんを有し、化学療法のために留置した中心静脈カテーテル関連の続発性VTEの発現が想定されること、化学療法実施時の骨髄抑制による血小板減少条件下で本薬を投与する際には

出血傾向が助長され、重篤な転帰に至る可能性があること等から、化学療法実施中の本薬投与に際しては血小板減少及び出血に十分注意する必要があるが、本薬の添付文書では既に血小板減少及び出血の発現と対処方法等は適切に注意喚起されており、追加の注意喚起は不要との申請者の対応は妥当である。以上の機構の判断については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.4.3 成人と小児の安全性プロファイルの比較

申請者は、以下のように説明した。試験 14372 の主要投与期間における有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合に投与群間で大きな違いはなかった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、本薬群で 27.4% (90/329 例)、標準治療群で 16.7% (27/162 例) であり、主な事象は月経過多 (本薬群 6.1% (20/329 例)、標準治療群 2.5% (4/162 例)) 及び鼻出血 (本薬群 6.1% (20/329 例)、標準治療群 4.9% (8/162 例)) であった。死亡例は本薬群の 2 例に認められ、1 例は 17 歳男性で、大腿部粘液線維肉腫の病歴を有し、治験薬投与開始から 34 日後 (主要投与期間) に粘液線維肉腫の再発により死亡した。もう 1 例は 13 歳女性で、ホジキンリンパ腫の病歴を有し、治験薬投与開始 168 日後 (フォローアップ期) にホジキンリンパ腫の悪化を伴う呼吸窮迫により死亡した。いずれの死亡例もがんの進行による死亡であり、治験薬との因果関係は否定された。重症度が高度の有害事象の発現割合は、本薬群で 12.8% (42/329 例)、標準治療群で 14.2% (23/162 例) と、投与群間で大きな違いはなかった。ほとんどの有害事象は回復又は軽快し、転帰が未回復であった有害事象は、本薬群の 19.8% (65/329 例)、標準治療群の 22.8% (37/162 例) に認められ、投与群間で大きな違いはなかった。なお、試験 14372 の主要投与期間を完了した被験者割合は投与群間で同程度であり、年齢層別においても同様の結果であった。試験 14372 の日本人集団で特有の安全性上の懸念は認められていない。

本薬のドライシロップは、懸濁操作、懸濁後の計量及び投与操作を要することから、試験 14372 において、投薬過誤に関連する安全性について確認した。その結果、本薬のドライシロップの過量投与が 6 例 7 件、過小量投与が 5 例 5 件に認められたが、過量投与又は過小量投与に関連する有害事象は認められていない。また、本薬のドライシロップの投与デバイスの使用と関連した臨床症状を伴う有害事象は報告されなかった。

機構は、小児の VTE 患者における有害事象の発現状況について、小児で特有の事象 (成長、発達、成熟に対する影響を含む) や、成人の VTE 患者と比較して発現割合の高い有害事象等、特徴的な傾向はないか説明した上で、添付文書において新たに注意喚起すべき事項はないか検討するよう求めた。

成人と小児の VTE 患者における安全性プロファイルの異同を検討するため、試験 14372 の全投与期間において標準治療群と比較して本薬群で発現割合が 2% 以上高かった有害事象について、非日本人成人の DVT/PE 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (試験 11702) における発現状況を比較した結果 (表 28)、小児で特有の事象は認められず、投与群間での発現割合にも大きな違いはなかった。試験 14372 の全投与期間で標準治療群と比較して本薬群で発現割合が 2% 以上高かった有害事象のうち、特に小児において発現割合の高かった嘔吐及び発熱について、試験 14372 の本薬群で発現したほとんどの事象は治験薬との因果関係は否定され、回復/消失していた。また、発熱性好中球減少症及び血小板減少症は原疾患に対する化学療法に起因する事象と考えられ、すべての事象で治験薬との因果関係が否定された。その他の有害事象についても、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現は少なく、本薬群で発現したほとんどの事象で治験薬の投与継続下又は投与中断等の処置により、回復/消失又は軽快に至っており、管理可

能であったと考える。また、試験 14372 の発現時期別の有害事象の発現状況について、経時的な発現の増加や遅発的に発現する有害事象は認められなかった。

表 28 試験 14372 で標準治療群と比較して本薬群で 2%以上発現割合が高かった有害事象の試験 11702 における発現割合（安全性解析対象集団）

	試験 14372 ^{a)}		試験 11702 ^{b)}	
	本薬群 (329 例)	標準治療群 (162 例)	本薬群 (4130 例)	標準治療群 (4116 例)
発熱	12.5 (41)	9.9 (16)	2.7 (111)	2.6 (108)
嘔吐	12.2 (40)	9.3 (15)	1.7 (69)	2.3 (96)
上咽頭炎	8.8 (29)	6.8 (11)	6.8 (279)	6.8 (278)
四肢痛	8.5 (28)	5.6 (9)	5.6 (230)	5.4 (221)
悪心	7.3 (24)	4.9 (8)	3.7 (153)	3.9 (160)
月経過多	7.0 (23)	3.7 (6)	3.0 (122)	1.6 (64)
疲労	6.4 (21)	3.7 (6)	2.2 (90)	1.7 (68)
発疹	5.5 (18)	2.5 (4)	2.3 (97)	2.2 (89)
背部痛	4.0 (13)	1.9 (3)	3.3 (138)	3.9 (162)
歯肉出血	4.0 (13)	0.6 (1)	2.3 (93)	2.5 (104)
血小板減少症	3.6 (12)	1.2 (2)	0.1 (6)	0.2 (10)
創傷出血	4.0 (13)	1.2 (2)	1.4 (59)	1.6 (65)
鼻漏	4.3 (14)	1.2 (2)	0.2 (8)	0.3 (14)
発熱性好中球減少症	2.7 (9)	0.6 (1)	<0.1 (2)	<0.1 (1)
偶発的過小量投与	2.4 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
低カリウム血症	2.4 (8)	0 (0)	1.2 (48)	1.4 (59)
疼痛	2.1 (7)	0 (0)	0.6 (23)	0.3 (14)

発現割合%（発現例数）

a) MedDRA ver. 21.1、評価期間は 3～12 カ月（2 歳未満のカテーテル関連 VTE では 1～3 カ月）、平均投与期間は本薬群で 142.3 日、標準治療群で 140.7 日

b) MedDRA ver. 14.1、評価期間は 3～12 カ月、平均投与期間は本薬群で 207.6 日、標準治療群で 203.8 日

製造販売後の安全性情報について、2008 年の販売開始から ■■■ 年 ■ 月 ■ 日までに、国内外で公表文献及び自発報告に基づき 18 歳未満の小児 292 例（生後 1 カ月未満：16 例、生後 1 カ月以上 2 歳未満：19 例、2 歳以上 13 歳未満：59 例、13 歳以上 18 歳未満：198 例）（日本人 6 例を含む）の投与経験が累積している。適応症に関する情報が得られている 192 例のうち、VTE に関連する目的での使用は 158 例（静脈塞栓症 56 例、DVT54 例、VTE の予防 34 例等）であった。重篤とみなされた 115 例のうち、32 例では少なくとも 1 件の出血事象（MedDRA SMQ「出血関連用語（臨床検査用語を除く）[狭域]」）が認められたが、死亡例は報告されておらず、当該データベースにおいて新たな重要なリスクは特定されていない。

以上より、本薬の小児開発プログラムにおいて確認された安全性プロファイルは、一般的に成人における本薬の既知の安全性プロファイルと一致しており、小児の VTE 患者に本薬を投与する際に添付文書において新たに注意喚起を要する事項はないと考える。

機構は、以下のように考える。試験 14372 において小児のみに特有の有害事象は認められなかったこと、成人 DVT/PE 患者を対象とした試験 11702 では投与群間で発現割合が同程度であった一方で、試験 14372 の本薬群で標準治療群より発現割合の高い事象が認められたが（表 28）、いずれの有害事象についても重症度はほとんどが軽度又は中等度であり、多くが回復/消失していたことから、現時点では小児の VTE 患者で追加の注意喚起を要する新たな安全性の懸念事項は認められていないとする申請者の説明は妥当である（出血及び出血以外の注目すべき有害事象については、「7.R.4.1 出血」、「7.R.4.2 出血以外の注目すべき有害事象」の項参照）。以上の機構の判断については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.4.4 腎機能障害患者への投与

機構は、小児の VTE 患者を対象とした国内外の臨床試験における腎機能別 (eGFR (mL/min/1.73 m²) 30 以上 60 未満、60 以上 90 未満、及び 90 以上) の有害事象の発現状況を提示した上で、中等度の腎障害のある小児患者に対する添付文書 (案) での注意喚起の妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。成人における腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験において、腎機能正常の被験者と比較して、軽度 (CLCr 50~79 mL/分)、中等度 (CLCr 30~49 mL/分) 及び重度腎機能障害患者 (CLCr 30 mL/分未満) では AUC がそれぞれ 1.49、1.66 及び 1.79 倍に上昇した (「イグザレルト錠 10 mg、同錠 15 mg」の初回承認時申請資料参照)。小児を対象とした本薬の反復投与試験 4 試験 (試験 14373、試験 14374、試験 14372 及び試験 17618) における大部分の小児は正常な腎機能を有していたが、軽度腎機能障害を有する少数の小児と正常な腎機能の小児での曝露量に明確な差は認められず、eGFR が 30 以上 60 未満の小児は 4 例のみであったため、腎機能による曝露量への影響に関する結論を導くことは困難であった。小児では成人で認められた曝露量に対する腎機能の影響が認められなかったことについて、2 歳以上の小児を対象に生理学的な観点から考察したが、本薬の代謝・消失過程における腎臓の寄与率に大きな違いはないと考えており、現時点の知見からは、小児において腎機能により本薬の曝露量が影響を受けない合理的な理由は説明できない。

腎機能障害患者における安全性については、以下のように考える。試験 14372 において、1 歳以上の小児では、eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満の患者、1 歳未満の小児では、治験実施計画書で規定した 97.5 パーセントイル血清クレアチニン値を超える患者が除外された。eGFR が 90 以上、60 以上 90 未満、30 以上 60 未満の被験者が、それぞれ本薬群で 286 例、33 例及び 4 例、標準治療群で 143 例、16 例及び 2 例に認められた。「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の主要投与期間における発現割合は、腎機能正常患者 (eGFR が 90 以上) では本薬群で 2.8% (8/286 例)、標準治療群で 1.4% (2/143 例)、軽度の腎機能障害患者 (eGFR が 60 以上 90 未満) では本薬群で 0% (0/33 例)、標準治療群で 6.3% (1/16 例)、中等度の腎機能障害患者 (eGFR が 30 以上 60 未満) では本薬群で 25.0% (1/4 例)、標準治療群で 0% (0/2 例) であった。中等度の腎機能障害患者の本薬群で認められた出血は右頸部の皮下血腫であり、重症度は中等度で外科的除去により回復した。主要投与期間の本薬群において、eGFR が 60 以上 90 未満の被験者で、90 以上の被験者と比較して 5% 以上発現割合が高く治験薬との因果関係が否定できない有害事象は脱毛症及び月経過多であった。脱毛症について、eGFR が 90 以上の被験者では発現割合は投与群間で同程度であったが (本薬群 0.7%、標準治療群 0.7%、以下同様)、eGFR が 60 以上 90 未満の被験者では本薬群が多かった (6.1%、0%)。しかしながら、本薬群で発現した 2 例の重症度はいずれも軽度で、本薬の用法・用量の変更なく治験薬の投与を継続し、転帰は 1 例で未回復、1 例で回復であった。月経過多の発現割合は、eGFR が 90 以上の被験者では本薬群 5.6%、標準治療群 2.1%、eGFR が 60 以上 90 未満の被験者では本薬群 12.1%、標準治療群 6.3%と、いずれの集団においても本薬群で標準治療群と比較して高かった。eGFR が 30 以上 60 未満の被験者で 2 例以上に発現した有害事象は咳嗽であったが、治験薬との因果関係は否定されいづれも回復しており、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。脱毛症及び月経過多については、既に添付文書 (案) のその他の副作用として注意喚起しており、腎機能により投与群間で臨床的に意義のある違いは認められない。

なお、製造販売後の安全性情報について、成人の PE/DVT 患者を対象とした特定使用成績調査では、腎機能別の出血事象及び重大な出血事象の発現割合は、CLCr (mL/min) が 30 未満の集団で 18.2% (2/11

例) 及び 18.2% (2/11 例)、CLCr が 30 以上 50 未満の集団で 8.5% (27/319 例) 及び 2.5% (8/319 例)、CLCr が 50 以上 80 未満の集団で 7.8% (64/820 例) 及び 3.0% (25/820 例)、CLCr が 80 以上の集団で 5.7% (53/928 例) 及び 2.9% (27/928 例) であり、CLCr が 30 未満の患者において出血事象の発現が多い傾向が認められた。また、出血事象発現時の CLCr が 30 以上 50 未満の患者では、15 mg/日及び 10 mg/日のいずれの用量投与時においても出血事象の発現が認められていた。

以上より、検討された範囲では腎機能障害患者における明らかな懸念は認められなかった一方、小児の VTE 患者で腎機能障害を有する患者における薬物動態及び安全性の検討は限られていることから、成人の VTE 患者における腎機能障害のある患者に対する注意と同様の対応を行うことが妥当と考え、重度の腎機能障害のある患者に対しては禁忌とし、中等度の腎機能障害のある患者に対しては本薬投与の適否を慎重に検討する旨を注意喚起することとする。

機構は、以下のように考える。試験 14372 における腎機能障害患者での曝露量の情報からは、小児での本薬の PK に腎機能が明らかな影響を及ぼす傾向は認められなかったが、申請者が説明しているように、腎機能が本薬の PK に及ぼす影響が小児と成人とで異なるとする合理的な根拠はない。臨床試験における腎機能障害患者への投与経験は限られており、安全性についても腎機能正常患者と比較した厳密な検討は困難であることから、現時点で成人の VTE での腎機能障害患者に関する注意喚起と異なる注意喚起を行う根拠はなく、重度腎機能障害のある患者を禁忌とし、中等度腎機能障害のある患者では本薬投与の適否を慎重に判断する旨を注意喚起するとの申請者の方針は妥当と判断する。ただし、試験 14372 における出血事象の発現割合が本薬群で標準治療群よりも高かったこと(「7.R.4.1 出血」の項参照)、腎機能低下により出血リスクが増大する可能性があるが、中等度腎機能障害を有する小児の VTE 患者における投与経験は極めて限られていること、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が確立していないこと等を踏まえると、抗凝固療法に精通した医師が個別症例における有益性と危険性を評価した上で、本薬投与の適否を慎重に判断する旨を注意喚起する必要があると考える。以上の機構の判断については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 年齢別の有効性及び安全性について

申請者は、以下のように説明した。試験 14372 における年齢層別の有効性評価項目及び出血事象の結果は、表 29 のとおりであった。2 歳以上のいずれの年齢層においても、「再発性症候性 VTE」及び副次評価項目の発現割合は本薬群で標準治療群よりも低かった。2 歳未満の年齢層ではいずれの投与群においても有効性主要評価項目のイベント発現が認められなかったが、無症候性の血栓像に関する評価で「悪化」は認められず、「正常化」又は「改善」を示した被験者割合は他の年齢層とほぼ同様であり、標準治療群と比較しても大きな違いはなかったことから、当該年齢層においても有効性が期待できると考える。「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の発現割合に年齢層による明らかな違いはなかった。

表 29 年齢層別の有効性評価項目及び出血事象の発現割合
(主要投与期間、有効性：FAS、安全性：安全性解析対象集団)

	本薬群 (335 例)				標準治療群 (165 例)			
	12 歳以上 18 歳未満 (184 例)	6 歳以上 12 歳未満 (67 例)	2 歳以上 6 歳未満 (47 例)	2 歳未満 (37 例)	12 歳以上 18 歳未満 (92 例)	6 歳以上 12 歳未満 (34 例)	2 歳以上 6 歳未満 (22 例)	2 歳未満 (17 例)
再発性症候性 VTE	2.2 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.3 (3)	2.9 (1)	4.5 (1)	0 (0)
「再発性症候性 VTE」又は「無症候性の血栓像の悪化」	2.2 (4)	0 (0)	2.1 (1)	0 (0)	4.3 (4)	2.9 (1)	4.5 (1)	0 (0)
無症候性の血栓像の分類								
正常化	36.4 (67)	41.8 (28)	36.2 (17)	43.2 (16)	26.1 (24)	23.5 (8)	27.3 (6)	29.4 (5)
改善	40.2 (74)	40.3 (27)	38.3 (18)	27.0 (10)	46.7 (43)	47.1 (16)	40.9 (9)	41.2 (7)
変化なし	4.9 (9)	6.0 (4)	4.3 (2)	2.7 (1)	4.3 (4)	11.8 (4)	9.1 (2)	17.6 (3)
悪化	0 (0)	0 (0)	2.1 (1)	0 (0)	1.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
評価不能及び不明	16.3 (30)	11.9 (8)	19.1 (9)	27.0 (10)	18.5 (17)	14.7 (5)	18.2 (4)	11.8 (2)
	12 歳以上 18 歳未満 (180 例)	6 歳以上 12 歳未満 (67 例)	2 歳以上 6 歳未満 (46 例)	2 歳未満 (36 例)	12 歳以上 18 歳未満 (89 例)	6 歳以上 12 歳未満 (34 例)	2 歳以上 6 歳未満 (22 例)	2 歳未満 (17 例)
全出血事象	42.2 (76)	29.9 (20)	21.7 (10)	36.1 (13)	30.3 (27)	26.5 (9)	27.3 (6)	17.6 (3)
「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」	1.7 (3)	3.0 (2)	6.5 (3)	5.6 (2)	2.2 (2)	0 (0)	0 (0)	5.9 (1)
重大な出血事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.1 (1)	0 (0)	0 (0)	5.9 (1)
頭蓋内	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5.9 (1)
胸部	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.1 (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	1.7 (3)	3.0 (2)	6.5 (3)	5.6 (2)	1.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
消化管	1.1 (2)	0 (0)	2.2 (1)	2.8 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
生殖器	0.6 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
注射部位	0 (0)	0 (0)	2.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
鼻	0 (0)	1.5 (1)	2.2 (1)	0 (0)	1.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
口腔	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.8 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
尿路	0 (0)	1.5 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)

試験 14372 における体重別 (30 kg 以上、12 kg 以上 30 kg 未満、12 kg 未満) の有効性評価項目及び出血事象の発現状況についても確認した結果、本薬の有効性及び安全性について体重区分間での明らかな違いはないと考える。

また、年齢層別の有害事象の発現割合は表 30 のとおりであり、有害事象の発現状況について、年齢層による明らかな違いは認められなかった。2 歳未満の年齢層において、投与中止に至った有害事象が本薬群で 13.9% (5/36 例：嘔吐、処置による出血、大腸出血、嘔吐・てんかん、肺出血・膀胱出血) に認められ、標準治療群 5.9% (1/17 例：硬膜下出血) と比較して多かったが、本薬群では処置による出血及び嘔吐各 1 例を除き治験薬との因果関係は否定されている。有害事象、重篤な有害事象及び重症度別の有害事象の発現状況に他の年齢層と大きな違いはなく、2 歳未満の集団においても他の年齢層や標準治療群と安全性に大きな違いはないと考える。

表 30 年齢層別の有害事象の発現割合（主要投与期間、安全性解析対象集団）

	本薬群 (329 例)				標準治療群 (162 例)				
	12 歳以上 18 歳未満 (180 例)	6 歳以上 12 歳未満 (67 例)	2 歳以上 6 歳未満 (46 例)	2 歳未満 (36 例)	12 歳以上 18 歳未満 (89 例)	6 歳以上 12 歳未満 (34 例)	2 歳以上 6 歳未満 (22 例)	2 歳未満 (17 例)	
有害事象	86.7 (156)	82.1 (55)	78.3 (36)	75.0 (27)	73.0 (65)	73.5 (25)	81.8 (18)	82.4 (14)	
副作用	35.6 (64)	19.4 (13)	13.0 (6)	19.4 (7)	20.2 (18)	2.9 (1)	18.2 (4)	23.5 (4)	
死亡	0.6 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
重篤な有害事象	18.9 (34)	25.4 (17)	21.7 (10)	27.8 (10)	15.7 (14)	23.5 (8)	13.6 (3)	41.2 (7)	
重症度 別の有 害事象	高度	12.8 (23)	16.4 (11)	10.9 (5)	8.3 (3)	11.2 (10)	17.6 (6)	9.1 (2)	29.4 (5)
	中等度	33.9 (61)	28.4 (19)	26.1 (12)	27.8 (10)	30.3 (27)	23.5 (8)	22.7 (5)	23.5 (4)
	軽度	40.0 (72)	37.3 (25)	41.3 (19)	38.9 (14)	31.5 (28)	32.4 (11)	50.0 (11)	29.4 (5)
投与中止に至った 有害事象	2.2 (4)	1.5 (1)	2.2 (1)	13.9 (5)	2.2 (2)	0 (0)	0 (0)	5.9 (1)	

発現割合%（発現例数）

機構は、試験 14372 において、低年齢患者における「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事象」の発現割合が標準治療群と比較して本薬群で高い傾向が認められていることについて、対象患者の活動性や理解力等を考慮した上で、特別な注意喚起を行う必要がないか、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。「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」の発現割合について、低年齢層では該当する被験者数が少ないため本薬群の年齢層間での発現割合の違いは臨床的に意義のある差ではなく、またいずれの出血事象も治験薬の中止又は中断、加療等により回復/消失していること等から、低年齢層の小児においても許容可能と考える。全出血事象の発現割合について、2 歳以上 6 歳未満の年齢層を除き、本薬群で標準治療群よりやや高い傾向を示したが、主に「軽微な出血事象」による違いであり臨床的に意義のある違いではないと考える。なお、本薬群で発現した出血事象は、経鼻胃管チューブや尿管カテーテル等の処置に伴うものや、既存の適応で注意喚起が行われている鼻出血、皮下出血及び消化管出血が主なものであった。2 歳未満の低年齢の小児患者において認められた顔部のかすり傷による軽度の出血の 1 例については、乳幼児での活動性や理解力に関連する可能性があるものの、重症度は軽度で回復しており特段の注意喚起を行う必要はないと考える。

試験 14372 で組み入れられた新生児（本薬群 7 例、標準治療群 5 例）における有効性及び安全性を確認した結果、本薬群の 7 例（0.2～0.8 カ月、投与期間：29～175 日）では、無症候性の血栓像の分類は、「正常」が 4/7 例、「改善」が 2/7 例、「変化なし」が 1/7 例であり、出血事象については、「軽微な出血事象」が 2/7 例（尿道出血・血性下痢、創傷出血）に認められたが、治験薬の用量を変更することなく回復していた。有害事象は 6/7 例に認められたが、死亡及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は 3/7 例（細菌性髄膜炎、尿路感染、創傷感染・ロタウイルス胃腸炎・代謝性アシドーシス）に認められたものの、いずれも治験薬との因果関係は否定された。標準治療群の 5 例（0.4～0.9 カ月、投与期間 28～103 日）では、無症候性の血栓像の分類は、「正常」が 1/5 例、「改善」が 1/5 例、「変化なし」が 2/5 例、「評価不能」が 1/5 例であり、出血事象は認められなかった。有害事象は 4/5 例に認められたが、死亡及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は 3/5 例（心房頻脈、痙攣発作、酸素飽和度低下）に認められたが、酸素飽和度低下を除き治験薬との因果関係は否定された。以上より、被験者数が少なく評価には限界があるものの、有効性は標準治療と比較して劣る傾向はみられず、安全性についても出血事象がやや多かったものの管理可能と考えることから、新生児においても本薬の有効性が期待でき、安全性は許容可能と考える。

なお、試験 14372 において、生後 6 カ月未満かつ①在胎週数 37 週未満、②経口/経鼻/経胃栄養の期間が 10 日未満、又は③体重が 2,600 g 未満の患者は除外されたことから、添付文書において当該患者集団に対する本薬の有効性及び安全性が確立されていない旨を情報提供する。

機構は、以下のように考える。試験 14372 における年齢層別の有効性及び安全性について、2 歳未満の年齢層を除き、「再発性症候性 VTE」及び出血事象の発現状況に年齢層間で大きな違いはないと判断する。2 歳未満の低年齢の患者数は少なく、当該患者集団ではいずれの投与群においても有効性主要評価項目及び副次評価項目（「再発性症候性 VTE」又は画像上の「無症候性の血栓像の悪化」の複合エンドポイント）のイベント発現が認められていないためこれらの評価項目の結果のみから有効性を評価することは困難であるが、画像検査上の無症候性の血栓像の分類も考慮して有効性が示唆されていると判断する。安全性について、2 歳未満の患者集団では標準治療群に比べて本薬群で主要投与期間における全出血事象の発現割合は高い傾向を示したが、発現した出血事象の多くは処置に伴うものや鼻出血等、軽度で治験薬との因果関係は否定されており、全例が回復していることを踏まえると、有効性が示唆されていることを考慮すれば許容可能であると判断する。体重区分別の有効性及び安全性についても、特定の患者層での懸念は認められていないものと判断する。

新生児の VTE 患者について、試験 14372 に組み入れられた 12 例（本薬群 7 例、標準治療群 5 例）での成績と申請者の説明を踏まえると、本薬の有効性は示唆され、安全性は許容可能であると判断する。また、試験 14372 において除外された患者集団について情報提供するとの申請者の方針は妥当である。

以上より、年齢及び体重にかかわらず本薬の有効性は期待でき、適切な情報提供を行うことを前提とすれば（「7.R.4.1 出血」の項参照）、安全性は許容可能であると判断する。

7.R.6 効能・効果

機構は、以下のように考える。小児の VTE は DVT 及び PE の総称とされる成人の VTE よりもやや多様な発現部位をとるものの、静脈血栓塞栓形成による血流障害を引き起こす病態は同様と考えられる。したがって、申請効能・効果のように成人と小児で異なる効能・効果を示すことに合理性はないと考える。

以上のことと、成人での有効性及び安全性の検討範囲を踏まえ、効能・効果は以下のとおりとすることが適切と考える。

[機構案]（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

- ・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（成人では、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~~

イグザレ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

~~小児静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制~~

7.R.7 用法・用量

7.R.7.1 用法・用量の妥当性について

機構は、以下のように考える。「6.R.2 国際共同第Ⅲ相試験（試験 14372）における用法・用量について」の項で議論したとおり、試験 14372 における検討用法・用量は、小児において成人と同程度の曝露量を達成するという観点からは妥当である。当該用法・用量で実施された試験 14372 の結果、全体集団で標準治療に劣らない本薬の有効性及び許容可能な安全性が示され、成人の VTE 患者での試験成績とも齟齬のない結果であったことから、設定用法・用量の臨床的な妥当性も示されたと判断する。また、少人数での検討ではあるが、日本人集団においても外国人小児と同様の PK と有効性が得られることが推定でき（「6.R.1 小児における PK 及び PD の国内外差について」、「7.R.3.2 試験 14372 における効性の評価について」の項参照）、安全性についても特段の問題は認められなかったことから（「7.R.4 安全性について」の項参照）、日本人小児の VTE 患者においても、試験 14372 における設定用法・用量を用いることが妥当であると判断する。

なお、「7.R.6 効能・効果」の項での議論を踏まえ、用法・用量は以下のとおりとすることが適切と考える。

[機構案]（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

- ・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。

- ・静脈血栓塞栓症深部静脈血栓症及び肺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。

- ・~~小児静脈血栓塞栓症~~の治療及び再発抑制

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。

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

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 回食後に経口投与する。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 回食後に経口投与する。

「小児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

7.R.7.2 初期治療からの切替え

機構は、試験 14372 における急性期への適切な初期治療の期間を 5 日以上 9 日以内と設定した理由を説明するとともに、初期治療の実施期間に関する注意喚起の妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。VTE 発症後の初期治療において、UFH 等の非経口抗凝固薬の投与期間を 5 日間以上とすることは、成人又は小児を問わず、国際的な標準治療と考えられることから (ACCP の新生児と小児における抗血栓療法ガイドライン、ACCP の VTE に対する抗血栓療法ガイドライン (Chest 2012; 141: e419S-e494S)、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) (日本循環器学会))、試験 14372 では初期治療の期間を 5 日以上と設定し、添付文書においても本薬は急性期への適切な初期治療 (ヘパリン等) が 5 日以上なされた後に投与する旨を注意喚起することとした。また、VKA を含む標準治療との群間比較を適切に行うため、UFH 等の初期治療の投与期間を一定の範囲内とする必要があると考え、初期治療の上限を 9 日と規定した。しかしながら、成人の DVT 患者に対して、UFH 静注療法を 5 日間行い投与初日よりワルファリンを投与した場合と、UFH を 10 日間投与しワルファリンの投与開始を UFH 療法の 5 日目まで遅らせた場合で、症候性 VTE の再発抑制効果に違いはなく、出血性合併症の発現に有意な違いはなかったとの報告があること (N Engl J 1990; 332: 1260-1264)、試験 14372 における初期治療の投与期間別 (7 日以内、7 日超) の部分集団解析での有効性及び安全性に大きな違いは認められなかったこと等から、本薬の添付文書において初期治療の期間の上限を設定する必要はないと考えた。

機構は、非経口抗凝固薬による初期治療から本薬に切り替える場合の間隔について、試験 14372 での規定及び実際に行われた投与方法を踏まえた上で、その適切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。初期治療からの切替え時には、非経口抗凝固薬と本薬の薬理作用が重なることによる出血リスクと間隔が長くなることによる血栓リスクのバランスを考慮する必要がある。試験 14372 においては、①UFH 投与終了 4 時間後以降、②LMWH 1 日 2 回投与終了 12 時間後以降、又は③フォンダパリヌクスナトリウム若しくは LMWH 1 日 1 回投与終了 24 時間以降に、本薬の投与を開始することとした。当該基準は、VTE 発症後少なくとも 2 カ月間 (カテーテル関連 VTE では少なくとも 6 週間) の抗凝固療法を受けた患者を対象とした第 II 相試験 (試験 14373) の計画時に、出血リスクにより配慮した基準として設定した。しかしながら、本邦において初期治療として用いられることが想定される UFH の成人での消失が速やかであること、ヘパリンのクリアランスは成人よりも小児で、特に

新生児で大きく、小児における消失半減期は成人と同程度又は短いことが報告されている（Blood Cells Mol Dis 2017; 67: 41-7、Pediatr Res 1981; 15: 1015-8）ことを踏まえると、成人と同様のタイミングで切り替えた場合、小児における UFH の血中濃度は成人よりも低値となることが推定され、薬理作用の上乗せによる安全性上の懸念が大きくなることはないと考えられる。以上より、VTE 発症後の初期治療期において必要とされる抗凝固効果を維持する上で、成人の既承認適応で採用され、経験が蓄積されている規定として、小児の VTE 患者においても、「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」とすることが妥当と考えた。

機構は、以下のように考える。試験 14372 において、国内外ガイドラインを参考に、VTE 発症後の初期治療として UFH 等の非経口抗凝固薬の投与期間を 5 日間以上と設定したこと、及び VKA を含む標準治療との群間比較を考慮して、UFH 等の初期治療の投与期間に上限を設定したことは妥当である。また、試験 14372 での設定及び国内外ガイドラインの推奨を踏まえ、添付文書において本薬投与前の UFH 等の非経口抗凝固薬の投与期間は下限（5 日間以上）のみ規定した上で、5 日後以降の非経口抗凝固薬の投与期間は医師が個々の患者の状態に応じて判断することが適切と判断する。

国内における臨床実態からは、小児の VTE 患者に対する初期治療としては入院管理下で UFH が静脈内持続投与されることが想定される。申請者の説明、及び入院管理下でバイタルチェック、血液検査等の適切なモニタリングが可能であること等を考慮すると、現時点では、小児の VTE 患者においても、成人と同様「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」と注意喚起することで大きな問題なく使用できるものと判断する。

7.R.7.3 投与期間

機構は、試験 14372 の主要投与期間及び最長投与期間の設定経緯をそれぞれ説明した上で、実臨床において、2 歳未満のカテーテル関連 VTE に対しては 1～3 カ月間、それ以外の小児の VTE 患者に対しては 3～12 カ月間の投与期間を推奨すること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。ACCP の新生児と小児における抗血栓療法ガイドライン及び ASH の小児の VTE 治療ガイドラインでは、小児における抗凝固療法は、初発／再発、特発性／続発性、危険因子の有無等に応じて下記のように治療期間が推奨されている。

- 危険因子に伴って発現した VTE で危険因子が消失した場合：3 カ月間（Grade 2C）
- 危険因子が継続している場合：3 カ月を超えて継続する（Grade 2C）
- カテーテル関連 VTE の場合：6 週間から 3 カ月間（Grade 2C）
- 初発の特発性 VTE の場合：6～12 カ月間（Grade 2C）
- 再発の特発性 VTE の場合：期間を限定することなく継続する（Grade 1A）

また、成人の DVT/PE 患者に対する本薬の有効性及び安全性を示した試験 11702 の投与期間は、血栓症の危険因子及び出血の可能性を治験責任（分担）医師が考慮して、3、6 又は 12 カ月のいずれかを選択することとしていた。以上のことから、海外ガイドラインにおける推奨状況、成人 DVT/PE 患者を対象とした試験 11702 の成績との比較の観点等を踏まえ、2 歳以上の VTE 患者及び 2 歳未満の非カテーテル関連 VTE 患者での主要投与期間を 3 カ月、最長投与期間を 12 カ月、2 歳未満のカテーテル関連 VTE

患者での主要投与期間を1カ月、最長投与期間を3カ月と設定した（「7.R.3.1 小児のVTEを対象とした開発計画について」の項参照）。

結果として、試験14372における治験薬の投与期間は、表31のとおりであった。

表31 試験14372における治験薬の投与期間（FAS）

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			2歳未満のカテーテル関連VTE患者		
投与期間	本薬群 (304例)	標準治療群 (151例)	投与期間	本薬群 (25例)	標準治療群 (11例)
1カ月以上	96.7 (294)	95.4 (144)	1週間以上	96.0 (24)	100.0 (11)
2カ月以上	95.4 (290)	94.7 (143)	2週間以上	92.0 (23)	100.0 (11)
3カ月以上	65.5 (199)	60.9 (92)	3週間以上	92.0 (23)	100.0 (11)
6カ月以上	26.3 (80)	24.5 (37)	1カ月以上	76.0 (19)	63.6 (7)
9カ月以上	13.2 (40)	13.2 (20)	2カ月以上	48.0 (12)	54.5 (6)
12カ月以上	3.0 (9)	4.0 (6)	3カ月以上	20.0 (5)	27.3 (3)

被験者割合% (被験者数)

2歳以上の患者又は2歳未満の非カテーテル関連VTEの患者、及び2歳未満のカテーテル関連VTEの患者での主要投与期間における主な有効性及び安全性の結果は表32のとおりであり、いずれの患者集団（主要投与期間）においても標準治療群との比較において大きく異なる傾向は認められなかった。また、いずれの患者集団においても延長投与期間において主要投与期間で認められた有効性及び安全性の成績と大きく異なる傾向は認められなかった。

表32 2歳未満のカテーテル関連VTE患者における有効性評価項目及び出血事象の発現割合
(主要投与期間、有効性：FAS、安全性：安全性解析対象集団)

	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		2歳未満のカテーテル関連VTE患者	
	本薬群 (309例)	標準治療群 (154例)	本薬群 (26例)	標準治療群 (11例)
再発性症候性VTE	1.3 (4)	3.2 (5)	0 (0)	0 (0)
「再発性症候性VTE」 又は「無症候性の血栓 像の悪化」	1.6 (5)	3.9 (6)	0 (0)	0 (0)
無症候性の血栓像の分類				
正常化	37.9 (117)	26.0 (40)	42.6 (11)	27.3 (3)
改善	40.5 (125)	46.8 (72)	15.4 (4)	27.3 (3)
変化なし	4.9 (15)	6.5 (10)	3.8 (1)	27.3 (3)
悪化	0.3 (1)	0.6 (1)	0 (0)	0 (0)
評価不能及び不明	15.2 (47)	16.9 (26)	38.5 (10)	18.2 (2)
全出血事象	36.2 (110/304)	29.1 (44/151)	36.0 (9/25)	9.1 (1/11)
「重大な出血事象」又は 「重大ではないが臨床 的に問題となる出血 事象」	3.0 (9/304)	2.0 (3/151)	4.0 (1/25)	0 (0/11)
重大な出血事象	0 (0/304)	1.3 (2/151)	0 (0/25)	0 (0/11)
重大ではないが臨床 的に問題となる出血 事象	3.0 (9/304)	0.7 (1/151)	4.0 (1/25)	0 (0/11)

発現割合% (発現例数)

実臨床においては、医師の判断、VTEの再発、又は有害事象の発現により、試験14372で設定した主要投与期間よりも投与期間が短くなる可能性はあると考える。例えば、ASHの小児VTEガイドライン（Blood Adv 2018; 2: 3292-316）では危険因子に伴って発現したDVT又はPE患者では、3カ月超よりも3カ月以下の抗凝固療法を行うべきと述べられており、3カ月よりも短期間の抗凝固療法が許容されている。また、ACCPの新生児と小児における抗血栓療法ガイドラインでは、再発性の特発性VTEの患者

には期間を限定することなく抗凝固療法を継続することが推奨されており、試験 14372 で設定された最長投与期間を超える抗凝固療法の継続が必要とされる可能性も否定できない。

試験 14372 で認められた有効性及び安全性を期待する上で、可能な限りは臨床試験で設定した主要投与期間の間は本薬を投与することが重要と考えるものの、上記のように症例ごとのリスクとベネフィットが評価され、医師の判断により短期間で投与終了となる場合、試験 14372 で検討された最長投与期間を超える継続が必要とされる場合も想定される。したがって、添付文書（案）では、成人の VTE と同様に「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こと。」と記載した上で、臨床試験で検討された投与期間に関する情報を適切に情報提供することとする。

機構は、以下のように考える。試験 14372 の主要投与期間及び全投与期間において期待される有効性及び許容可能な安全性が示されたことから（「7.R.3 有効性について」、「7.R.4 安全性について」の項参照）、小児の VTE 患者に対する最短及び最長投与期間について試験 14372 で設定された投与期間が推奨されるとの申請者の説明は妥当である。海外ガイドラインでは、小児の VTE に対する治療期間の目安が示されているものの、症例毎の VTE の危険因子の有無等を含む VTE の再発リスクと出血リスクを考慮して投与の継続可否を判断することが重要であることから、一律の投与期間を設定することなく、臨床試験で設定された投与期間を適切に情報提供した上で、成人の VTE と同様の注意喚起を行うとの申請者の対応は妥当と判断する。以上の機構の判断については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.8 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。試験 14372 において本薬との因果関係のある出血事象が認められていること、及び本薬の薬理作用から発現するおそれがあることから、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 VTE 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製造販売後データベース調査（観察期間：3年6カ月、曝露群：本薬を処方された小児の VTE 患者（250例）、参照群：ワルファリンを処方された小児の VTE 患者（250例））を実施する。目標症例数 250例において、95%以上の確率で3例以上の出血イベントの発現が検出できるものとする。また、当該製造販売後データベース調査において、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、長期投与時の出血リスク及び他の経口抗凝固薬から本薬への切替えにおける出血リスクについても可能な範囲で収集・評価する。なお、製造販売後に再発性 VTE の発現状況についても情報収集する予定であるが、詳細については検討中である。

出血以外の安全性検討事項である肝機能障害・黄疸、間質性肺炎、血小板減少、CYP3A4 阻害薬との併用、CYP3A4 誘導薬との併用、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について、小児の VTE 患者においても成人患者と同様のリスクが想定されることから、製造販売後において安全性情報を収集・評価する必要があると考える。試験 14372 において、検討がなされていない又は検討が限られている集団も存在するが、小児の VTE 患者で成人患者と比較して特有のリスクや新たな知見は認められていないこと、成人患者における製造販売後においてさらなる注意喚起の必要性は認められていないこと等から、通常的安全性監視活動及び市販直後調査において安全性情報の収集・評価を行った上で、必要に応じて追加の安全確保措置を講じることを検討する。

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、既承認時に重要な潜在的リスク及び重要な不足情報に設定され、小児の VTE 患者における本薬投与時にも注意が必要な CYP3A4 阻害薬との併用、腎障害のある患者における出血についても情報収集する必要があると考える。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書面による調査を実施した。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 5.3.5.1.3）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、本品目の小児の静脈血栓塞栓症の治療及び再発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、小児の静脈血栓塞栓症における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。また機構は、用法・用量、添付文書における注意喚起の内容、製造販売後の検討事項等については、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2年11月13日

申請品目

- [販 売 名] ①イグザレルト錠 10 mg、②同錠 15 mg、③同細粒分包 10 mg、④同細粒分包 15 mg、
⑤同 OD 錠 10 mg、⑥同 OD 錠 15 mg、⑦同ドライシロップ小児用 51.7 mg、⑧同ドラ
イシロップ小児用 103.4 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、②、③、④、⑦、⑧令和2年2月14日
⑤、⑥令和2年9月11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 有効性について

小児の VTE を対象とした本薬の開発計画について、小児の VTE 患者を対象とした試験 14372 の試験成績を成人の VTE 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE、以下、「試験 11702」）の成績と比較することにより、成人の VTE 患者で認められた知見を利用して小児の VTE 患者における本薬の有効性及び安全性を確認することとした開発方針は適切であるとの機構の判断は、専門委員に支持された。

また、試験 14372 で有効性の主要評価項目とされた「再発性症候性 VTE」の主要投与期間における発現割合について標準治療に劣らない本薬の有効性が示唆されたこと、また試験 11702 と比較して類似した有効性が示されたと考えられること、日本人集団では個別症例の成績も加味して全体集団と同様に本薬の有効性は期待できると考えられることから、小児の VTE 患者における本薬の有効性が示唆されているとの機構の判断は、専門委員に支持された。

なお、専門委員より、試験 14372 に組み入れられた日本人症例数は極めて少数例であったことから、日本を含むアジア等の地域別の有効性に関する部分集団解析結果についても確認することが望ましいとの意見が出された。機構は、試験 14372 における「再発性症候性 VTE」の主要投与期間における発現割合について、人種間で大きな違いはないことを確認している旨を説明し、その上で、地域別でも有効性評価項目の発現割合に違いがないことを確認した（表 33）。

表 33 地域別の有効性評価項目の発現割合（試験 14372、主要投与期間、FAS）

地域	本薬群				標準治療群			
	北米 (117 例)	欧州 (170 例)	アジア (15 例)	その他 (33 例)	北米 (62 例)	欧州 (84 例)	アジア (6 例)	その他 (13 例)
再発性症候性 VTE	1.7 (2)	1.2 (2)	0 (0)	0 (0)	1.6 (1)	2.4 (2)	16.7 (1)	7.7 (1)
「再発性症候性 VTE」又は「無症候性の血栓像の悪化」	1.7 (2)	1.2 (2)	0 (0)	3.0 (1)	1.6 (1)	3.6 (3)	16.7 (1)	7.7 (1)
無症候性の血栓像の分類								
正常化	41.9 (49)	37.1 (63)	33.3 (5)	33.3 (11)	30.6 (19)	19.0 (16)	16.7 (1)	53.8 (7)
改善	37.6 (44)	39.4 (67)	46.7 (7)	33.3 (11)	45.2 (28)	51.2 (43)	16.7 (1)	23.1 (3)
変化なし	1.7 (2)	5.3 (9)	13.3 (2)	9.1 (3)	3.2 (2)	10.7 (9)	33.3 (2)	0 (0)
悪化	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.0 (1)	0 (0)	1.2 (1)	0 (0)	0 (0)
評価不能及び不明	17.1 (20)	17.1 (29)	6.7 (1)	21.2 (7)	19.4 (12)	15.5 (13)	16.7 (1)	15.4 (2)

発現割合%（発現例数）

1.2 安全性について

(1) 出血

試験 14372 における出血事象の発現状況を踏まえ、認められたベネフィットを踏まえると臨床的に許容可能であるとの機構の判断は、専門委員に支持された。また、試験 14372 において標準治療と比較して本薬で出血事象の発現割合が高かったこと、試験 14372 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、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が確立していないこと、本薬の抗凝固作用を中和可能な薬剤も現時点では存在しないことに留意し、小児の VTE 患者における出血の発現状況を適切に情報提供するとともに、添付文書において小児の抗凝固薬療法に精通した医師又はその指導のもとで治療を行う旨を注意喚起する必要があるとの機構の判断も、専門委員に支持された。

(2) 出血以外の注目すべき有害事象

肝障害及びアレルギー反応について、引き続き成人と同様の注意喚起を行うことで差し支えないとの機構の判断は、専門委員に支持された。

血小板減少について、専門委員より、小児の VTE 患者では、成人の VTE 患者と比較してがん化学療法実施中及び心不全や肝不全の患者が多くなることが想定され、これらの患者では血小板減少がよく観察されることから、添付文書において、出血リスクの高い患者として血小板減少を認める患者を明記し、注意喚起する必要があるのではないかと意見が出された。

機構は、添付文書において血小板減少症を有する患者に対して注意が必要であることをより明確にすること、及び医療従事者向け資材においてがん化学療法実施中等の患者に本薬を使用する場合の留意点を記載すること検討するよう申請者に求め、適切に対応されたことを確認した。

(3) その他

以下の機構の判断は、専門委員に支持された。

- ・ 現時点では小児の VTE 患者で成人の VTE 患者と比較して追加の注意喚起を要する新たな安全性の懸念事項は認められていないとの申請者の説明は妥当である。

- ・ 試験 14372 における腎機能障害患者への投与経験は限られていることから、成人の VTE での腎機能障害患者に関する注意喚起と同様に、重度腎機能障害のある患者を禁忌とし、中等度腎機能障害のある患者では本薬投与の適否を慎重に判断する旨を注意喚起するとの申請者の方針は妥当である。
- ・ CYP3A4 阻害薬との併用に関して、体重 30 kg 以上の小児では成人と同様、本薬 15 mg 1 日 1 回投与から 10 mg 1 日 1 回投与への減量を考慮する、又は治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本薬の投与が適切と判断される患者にのみ併用する旨を注意喚起すること、体重 30 kg 未満の小児では治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、本薬と「フルコナゾール、ホスフルコナゾール」及び「クラリスロマイシン、エリスロマイシン」との併用投与を避ける旨を注意喚起することが適切である。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

小児の VTE の治療及び再発抑制において、本薬を非経口抗凝固薬による初期治療後の継続治療で使用する薬剤の選択肢の一つとして臨床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、効能・効果は審査報告(1)で提示した案から整備し、以下のとおりとすることが適切と判断した。

〔効能・効果〕

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
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

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
静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制

1.4 用法・用量について

(1) 用法・用量の妥当性及び投与期間について

用法・用量について、試験 14372 における検討用法・用量は小児において成人と同程度の曝露量を達成するという観点からは妥当であること、当該用法・用量で実施された試験 14372 の結果、標準治療に劣らない本薬の有効性及び許容可能な安全性が示され、成人の VTE 患者での試験成績とも齟齬のない結果であったこと等から、設定用法・用量の臨床的な妥当性も示されたとの機構の判断は、専門委員に支持された。また、投与期間について、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よう注意喚起を行うことが妥当との機構の判断も、専門委員に支持された。

(2) 食事の規定及び投与間隔について

本薬の用法・用量を「食後投与」と規定すること、及び用法・用量に関連する注意で1日3回投与では「約8時間おきに投与すること」とされていることについて、専門委員より、「1日3回投与」と「食後投与」を併記した場合、本邦では一般的に朝食、昼食、夕食後の投与が連想されることから、「約8時間おきに投与すること」とどのように両立させるのか、患者や患者家族にとって混乱を生じる懸念があるとの意見が出された。

機構は、1日3回投与で推奨される投与間隔について、有効性及び安全性の観点から許容可能な幅に関して申請者に説明を求めたところ、申請者は、以下のように説明した。

- ・ 小児患者における包括的なPPK解析（解析18376）を用いて投与が予定していた時点からずれた場合のPKパラメータを推定した結果、曝露量の変動は概ね成人の参照集団の曝露量の範囲内であることが示唆された。一方で、1日3回投与の対象となる体重12kg未満の小児では、成人の参照集団における下位約30%の曝露量を有する部分集団の曝露量の中央値を目標としていたため、臨床試験において成人の参照集団の中央値を超えるような曝露（ C_{max} ）の経験がなく、臨床試験での観察値の分布も考慮し、臨床試験で規定したとおり約8時間おきに投与することが重要である。
- ・ 「食後投与」について、空腹時を避けることが重要であり、1日3回投与の対象となる体重12kg未満（概ね2歳未満）の小児では、通常の食事ではなく授乳や間食を頻回に摂取する機会があること、臨床試験においても授乳、ミルク、軽食等を許容していたことから、約8時間おきに空腹時を避けて本薬を投与することは可能と考える。

以上の説明も踏まえた専門協議での議論の結果、授乳や間食を含め空腹時を避けて投与することを明確にすること、用法毎に推奨される投与間隔及び空腹時を避ける旨を一括して情報提供することが適切であるとの結論に達し、最終的に用法・用量を以下のとおりとすることが妥当と判断した。

〔用法・用量〕（下線部は審査報告（1）からの追記箇所、取消線は審査報告（1）からの削除箇所）
イグザレルト錠10mg、同錠15mg、同細粒分包10mg、同細粒分包15mg、同OD錠10mg、同OD錠15mg

- ・ 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。

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

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回食後に経口投与する。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回食後に経口投与する。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。

「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

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.8 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 34 に示す安全性検討事項を設定すること、表 35 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が適切と判断した。なお、製造販売後データベース調査については、情報収集の手法等の詳細を引き続き検討する。

表 34 医薬品リスク管理計画（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
<ul style="list-style-type: none"> ・ 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 	<ul style="list-style-type: none"> ・ CYP3A4 阻害剤との併用 ・ CYP3A4 誘導剤との併用 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 深部静脈血栓症（DVT）及び肺血栓塞栓症（PE）に対する本剤使用実態下における有効性 		

下線部：本申請での追記箇所

表 35 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
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査（小児 VTE） ・特定使用成績調査（PE/DVT）-肺血栓塞栓症及び深部静脈血栓症における使用実態下での安全性及び有効性の調査- ・製造販売後データベース調査（小児 VTE） 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査（小児 VTE）による情報提供 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド SPAF）の作成と提供 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド成人 VTE）の作成と提供 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド小児 VTE）の作成と提供 ・患者向け資材（イグザレトを服用される心房細動の患者さんへ）の作成と提供 ・患者向け資材（イグザレトを服用される静脈血栓塞栓症の患者さんへ）の作成と提供 ・患者向け資材（イグザレトを服用されるお子さまとそのご家族へ）の作成と提供
有効性に関する調査・試験	
<ul style="list-style-type: none"> ・特定使用成績調査（PE/DVT）-肺血栓塞栓症及び深部静脈血栓症における使用実態下での安全性及び有効性の調査- 	

下線部：本申請効能・効果に関連する活動

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
19	脚注 5)	②成人で 2 単位以上に相当する輸血（濃厚赤血球又は全血）、	②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、
21	21	判定された。	判定された。
39	40	「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」が認められた 1 例を含む 3 例が治験薬の投与を中断したが、残る 20 例では治験薬の投与を変更せず、	「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」が認められた 1 例を含む 2 例が治験薬の投与を中断したが、残る 21 例では治験薬の投与を変更せず、

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。本申請は新効能・新用量医薬品及び剤形追加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、イグザレ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 について、製剤は生物由来製品及び特定生物由来製品並びに毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能又は効果]

イグザレト錠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
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

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

静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制

[用法及び用量]

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

・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。

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

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。

「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

[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
ACCP	American College of chest Physicians	米国胸部疾患学会
ACCP の新生児と小児における抗血栓療法ガイドライン	Antithrombotic Therapy in Neonates and Children Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-based Clinical Practice Guidelines (Chest 2012; 141: e737s-e801s)	—
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
aPTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
ASH	American Society of Hematology	米国血液学会
ASH の小児の VTE 治療ガイドライン	American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thrombembolism (Blood 2018; 2: 3292-3316)	—
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{(0-24) ss}	—	定常状態における投与 0 時間後から 24 時間後までの AUC
AUC _{0-∞}	—	投与 0 時間後から無限大時間までの AUC
AUC _{0-last}	—	投与 0 時間後から最終定量可能時点までの AUC
BE	Bioequivalence	生物学的同等性
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Total body clearance	全身クリアランス
CL _{cr}	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL/F	Apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
C _{max}	Maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
C _{max,ss}	—	定常状態における C _{max}
C _t	—	投与 t 時間後の血漿中濃度
C _{(t) ss}	—	定常状態における C _t
C _{trough}	Trough concentration	トラフ時点の血漿中濃度
C _{trough,ss}	—	定常状態における C _{trough}
CV	Coefficient of variation	変動係数
CVST	Cerebral vein and sinus thrombosis	大脳静脈又は静脈洞血栓症
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DVT	Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過値
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FXa	Activated factor X	活性化第 X 因子
INR	International normalized ratio	国際標準化比
ITT	Intent to treat	—

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
LMWH	Low molecular weight heparin	低分子量ヘパリン
OD	Orally disintegrating	口腔内崩壊
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
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
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化比
Q	Intercompartmental clearance	コンパートメント間クリアランス
UFH	Unfractionated heparin	未分画ヘパリン
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
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