2.5　臨床に関する概括評価の目次

略語一覧 4
用語の定義一覧 5
2.5.1　製品開発の根拠 6
2.5.1.1　疾患背景 6
2.5.1.1.1　小児静脈血栓塞栓症（VTE） 6
2.5.1.1.2　小児 VTE の治療 7
2.5.1.1.3　小児 VTE におけるメディカルニーズ 8
2.5.1.2　リバーロキサバン 10
2.5.1.2.1　薬理学的分類 10
2.5.1.2.2　申請効能・効果及び剤形 10
2.5.1.2.3　開発状況 11
2.5.1.3　小児 VTE-T の適応に関する臨床開発計画 11
2.5.1.3.1　小児用製剤（ドライシロップ）の開発 21
2.5.1.3.2　推奨用法・用量設定のアプローチ 21
2.5.1.3.3　第Ⅲ相試験 14372　デザインの概要 22
2.5.1.4　規制当局によるガイダンス及び助言 24
2.5.1.4.1　国外（EMA）の状況 24
2.5.1.4.2　国内での状況 24
2.5.1.4.2.1　[redacted]相談 24
2.5.1.4.2.2　その他の対面助言 26
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 27
2.5.2.1　製剤開発及び溶出試験 27
2.5.2.2　生物薬剤学的分類及びバイオアベイラビリティ 27
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 28
2.5.3.1　薬物動態 28
2.5.3.1.1　分布及び血漿タンパク結合 28
2.5.3.1.2　吸収及びバイオアベイラビリティ 29
2.5.3.1.3　代謝 29
2.5.3.1.4　排泄 29
2.5.3.1.5　成人及び小児の薬物動態の比較 30
2.5.3.1.6　薬物動態に及ぼす内因的要因の影響 33
2.5.3.1.7　薬物動態に及ぼす外因的要因の影響 33
2.5.3.1.8　薬物動態における用量依存性及び時間依存性 33
2.5.3.1.9　薬物動態学的薬物相互作用 34

2.5.3.2 薬力学 34
2.5.3.2.1 作用機序 34
2.5.3.2.2 一次及び二次薬理作用 35
2.5.3.2.3 作用の発現又は消失 35
2.5.3.2.4 薬物動態及び薬力学の関係 36
2.5.3.2.5 申請用量及び投与間隔に対する薬力学による裏付け 36
2.5.3.2.6 薬力学的薬物相互作用 36
2.5.3.2.7 反応における遺伝的差異の可能性 37
2.5.3.2.8 特別な試験の実施と結果の解釈 37
2.5.4 有効性の概括評価 38
2.5.4.1 有効性評価に関連する試験 38
2.5.4.2 試験デザイン 38
2.5.4.2.1 主な選択・除外基準 38
2.5.4.2.2 有効性評価項目 39
2.5.4.3 被験者背景 39
2.5.4.3.1 人口統計学的特性 39
2.5.4.3.2 危険因子 40
2.5.4.3.3 インデックスイベント（VTE） 41
2.5.4.4 試験 14372 の投与期間 45
2.5.4.4.1 全投与期間 45
2.5.4.4.2 主要投与期間 45
2.5.4.4.3 延長投与期間 47
2.5.4.5 解析結果 49
2.5.4.5.1 再発性症候性 VTE 50
2.5.4.5.2 副次評価項目 52
2.5.4.5.3 画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」 52
2.5.4.5.4 CVST を有する被験者における有効性の部分集団解析（主要投与期間） 52
2.5.4.5.4.1 CVST を有する被験者の被験者背景 53
2.5.4.5.4.2 CVST を有する被験者における有効性 54
2.5.4.5.4.3 CVST を有する被験者における有効性のまとめ 54
2.5.4.5.5 主要投与期間後（延長投与期間、フォローアップ期間）の有効性 55
2.5.4.6 日本人集団 56
2.5.4.6.1 試験 14374（PH-39333） 56
2.5.4.6.2 試験 14372（PH-40166） 56
2.5.4.7 有効性のまとめ 58
2.5.5 安全性の概括評価 59

2.5.5.1 安全性評価計画 59
2.5.5.2 安全性解析対象集団及び曝露状況 59
2.5.5.3 出血事象 60
2.5.5.3.1 出血事象の概要（主要投与期間） 60
2.5.5.3.2 安全性の主要評価項目（主要投与期間） 60
2.5.5.3.3 重大な出血事象（主要投与期間） 62
2.5.5.3.4 CVST を有する被験者における安全性の部分集団解析（出血事象、主要投与期間） 62
2.5.5.3.5 延長投与期間における出血事象 63
2.5.5.4 死亡 63
2.5.5.5 有害事象 64
2.5.5.6 成人の安全性プロファイルとの比較 65
2.5.5.7 臨床検査の評価 70
2.5.5.8 日本人集団 70
2.5.5.8.1 試験 14374（PH-39333） 70
2.5.5.8.2 試験 14372（PH-40166） 70
2.5.5.9 安全性のまとめ 71
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 73
2.5.6.1 治療の背景 73
2.5.6.1.1 疾患又は症状 73
2.5.6.1.2 現行の治療 73
2.5.6.2 ベネフィット 73
2.5.6.3 リスク 74
2.5.6.3.1 好ましくない影響 74
2.5.6.3.2 ドライシロップでの投薬過誤の可能性 75
2.5.6.4 ベネフィットとリスクのバランス評価 75
2.5.6.4.1 小児 VTE 患者データでの評価 75
2.5.6.4.2 小児 VTE 患者と成人 DVT／PE 患者でのデータ比較による評価 78
2.5.6.4.2.1 全体集団における主要評価アウトカム 78
2.5.6.4.2.2 非カテーテル関連 VTE（発現部位：下肢／肺）の小児患者データと成人 DVT／PE（下肢／肺）患者データにおける主要評価アウトカム 83
2.5.6.5 申請用法・用量の適切性 85
2.5.6.6 全体的な結論 86
2.5.7 参考文献 88

略語一覧

略語	英語名称	日本語名称
ACCP	American College of Chest Physicians	米国胸部疾患学会
AHA	American Heart Association	米国心臓協会
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
AUC	area under the concentration vs. time curve from 0 to infinity	投与0時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC_{ss}	AUC at steady state	定常状態における AUC
$AUC_{(0-24)ss}$	AUC from zero to 24h at steady state	定常状態における投与後0時間から24時間までの濃度－時間曲線下面積、1日曝露量
BCS	biopharmaceutical classification system	生物薬剤学的分類システム
b.i.d.	*bis in die*	1日2回
CI	confidence interval	信頼区間
CIAC	Central independent adjudication committee	中央独立判定委員会
CL	total body clearance of drug	全身クリアランス
$C_{trough,ss}$	Observed trough concentration at the end of the dosing interval at steady state	定常状態におけるトラフ濃度
C_{max}	maximum observed concentration	最高濃度
$C_{max,ss}$	C_{max} at steady state	定常状態における C_{max}
CT	computed tomography	コンピューター断層撮影
CVC	central vein catheter	中心静脈カテーテル
CVST	cerebral vein and sinus thrombosis	大脳静脈及び静脈洞血栓症
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DMC	data monitoring committee	データモニタリング委員会
DVT	deep vein thrombosis	深部静脈血栓症
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
EMA	European medicines agency	欧州医薬品庁
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FC (tablets)	Film coated (tablets)	フィルムコーティング（錠）
FDA	Food and drug administration	米国食品医薬品局
FPX	fondaparinux	フォンダパリヌクス
LMWH	low molecular weight heparin	低分子量ヘパリン
HPLC-MS/MS	high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry	高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析
IC_{50}	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
INR	international normalized ratio	国際標準比
K_i	inhibition constant	阻害定数
Max	maximum	最大（値）
Min	minimum	最小（値）
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
NICU	neonatal intensive care unit	NICU（新生児集中治療室）
OD (tablets)	orally disintegrating (tablets)	口腔内崩壊（錠）
o.d.	once daily	1日1回
PAI	plasminogen activator inhibitor	プラスミノゲン・アクチベータ・インヒビター
PBPK	physiologically-based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
PDCO	Paediatric committee	（EMAの）小児医薬品委員会

略語	英語名称	日本語名称
PE	pulmonary embolism	肺（血栓）塞栓症
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PIP	Paediatric investigation plan	小児医薬品開発計画
popPK	population PK	母集団薬物動態解析
[redacted]	[redacted]	（FDA）[redacted]
PT	prothrombin time	プロトロンビン時間
SAF	safety analysis set	安全性解析対象集団
SPAF	stroke prevention in atrial fibrillation	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
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
t.i.d.	*ter in die*, 3 times per day	1日3回
$t_{1/2}$	half-life associated with the terminal slope	終末相における消失半減期
t_{max}	time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
$t_{max,ss}$	t_{max} at steady state	定常状態における t_{max}
t-PA	tissue plasminogen activator	組織プラスミノゲン・アクチベータ
UFH	unfractionated heparin	未分画ヘパリン
VKA	vitamin K antagonist	ビタミンK拮抗薬
V_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
VTE	venous thromboembolism	静脈血栓塞栓症

用語の定義一覧

用語	定義
リバーロキサバン錠	特に断りがない場合、錠剤はフィルムコーティング錠（FC錠）である。
リバーロキサバン懸濁剤	リバーロキサバン懸濁剤は、出荷時より懸濁液として調製済みの製剤であり、特に断りがない場合、希釈して投与に用いられた。
リバーロキサバンドライシロップ	リバーロキサバンドライシロップは、特に断りがない場合、水で懸濁し懸濁液として投与に用いられた。

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 疾患背景

2.5.1.1.1 小児静脈血栓塞栓症（VTE）

小児静脈血栓塞栓症（VTE）は、深部静脈血栓症（DVT）及び肺（血栓）塞栓症（PE）の総称である[1)]。小児 VTE は、成人同様、ときに生命を脅かし、後遺症により患者の QOL を左右する可能性のある重要な疾患群である[2)]。塞栓子の大きさや患者の心肺予備能によってはショックや突然死を来し、重症例での予後は不良である。小児では成人と比較して血栓症の頻度が低いとされ、国外の報告によると、小児 VTE の年間発症頻度は小児 1,000 人あたり約 0.01～0.05 件[3,4,5)]で、成人の 1／20～1／100 程度である[6)]。国内での小児 VTE 患者数の報告はないが、国内成人での年間発症頻度[7)]、上述の国外小児での年間発症頻度が成人の 1／20～1／100 程度、並びに日本人小児（18 歳未満）の人口総数（平成 30 年 10 月現在、約 1,865 万人[8)]）を用いて推計すると、国内の小児 VTE の年間発症頻度は約 60～300 件程度（DVT と PE の合計として）となる。しかし、近年、報告例が増加しており、小児 VTE に対する医師の認識と診断技術の向上によるものとされている[2,9,10)]。

血液凝固そのものは、病的状態ではなく、凝固系と線溶系は動的バランスが取れている。しかし、凝固系が十分に阻害されない、又は、線溶系が過度に阻害されると動的バランスが崩れることで病的な血栓が形成され、血流の遮断が生じ、重大な臓器障害を来す。血栓形成の発症要因が「Virchow の 3 主徴（Virchow's triad）」、すなわち、（1）血液性状の変化、（2）血管壁の性状の変化、（3）血流の変化であることは、成人も小児も変わりはなく、VTE の病因に関与する主要な危険因子はこの主徴の 1 つ以上に分類される。しかし、小児の血栓塞栓症の頻度が成人よりも明らかに少ない理由は、（1）小児の止血生理の特異性、（2）血管障害が成人に比べて蓄積されておらず、血管の抗血栓性が保持されていること、（3）経口避妊薬、喫煙、抗リン脂質抗体、悪性腫瘍などの後天性の血栓症の危険因子にさらされる頻度が少ないことが挙げられる。一方で、小児の血管径は成人に比べて細く、カテーテルを留置した場合には血流の変化を来しやすく、血栓塞栓症を発症しやすい特性がみられる[11)]。

小児の止血生理の主な特異性を以下に示す[11)]。

- 凝固因子のうち、フィブリノゲン、第Ⅴ、Ⅷ、ⅩⅢ因子レベルは成人と変わりないが、ビタミンK依存性の凝固因子（第Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ因子）は、生後 6 ヵ月までは生涯で最も低値で、小児期を通じても低い。これはトロンビン生成能が思春期に増加するまでは成人よりも低いことを意味する。
- トロンビン制御系のアンチトロンビン、プロテインC、ヘパリンコファクターⅡは、出生時に低値で、プロテインCとヘパリンコファクターⅡは成人に達するまで有意に低値である。プロテインSについては、活性を示す遊離型 PS は成人レベルに達するのは生後 6 ヵ月以降である。このようにトロンビン制御機構は（特に最初の 6 ヵ月は）成人より弱いと考えられる。しかし、血中α_2マクログロブリン濃度が高いことが、トロンビン制御を代替していると考えられている。
- 線溶系では、プラスミン生成を制御する組織プラスミノゲン・アクチベータ（t-PA）とそのインヒビターであるプラスミノゲン・アクチベータ・インヒビター1 型（PAI-1）は、出生時に一過性に高値であるが、プラスミノゲンは生後 6 ヵ月まで低値で、以後、

プラスミノゲンとα_2プラスミン・インヒビターの濃度は成人とほぼ等しくなる。また、思春期の女性ではPAI-1がt-PAより優位で線溶能が低下する。

小児では止血系が成熟する期間において、血栓の病態生理及び分布、並びに抗凝固薬に対する薬理学的反応が成人と異なる可能性がある[9,12]。

小児VTEと成人DVT／PEの重要な違いとしては、小児では特発性VTEに比べて続発性VTEの発現頻度が高いこと[2,13]、中心静脈カテーテル（CVC）関連が最も重要な危険因子とされること[13]、重篤な基礎疾患（がん、先天性心疾患、重症感染症、ネフローゼなど）の存在あるいは遺伝子異常に基づくthrombophilic proteinの異常の上に、後天性の危険因子（仮死、脱水、長期臥床、CVC留置、薬剤など）が付加されて発症することが挙げられる[11]。重篤な疾患及び状態の新生児及び小児への水分、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が原因となる血栓性合併症が多く[11]、またカテーテルの留置はVTEで上肢の占める割合が成人よりも小児で高くなる原因にもなっている[14]。

抗凝固薬の治療対象となる小児VTEは、カテーテル関連VTE以外にも下肢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、大脳静脈及び静脈洞血栓症（CVST）、頸静脈血栓症、腸間膜静脈血栓症、門脈血栓症並びに腎静脈血栓症と多岐にわたる。

北米、ヨーロッパ及びイスラエルの12施設で小児VTE患者（2歳未満）346例を対象とし、抗凝固薬の使用状況、投与期間及び再発性VTEの頻度がレトロスペクティブに研究された[15]。その結果では、カテーテル関連VTE及び非カテーテル関連VTEの割合はそれぞれ65.6%及び34.4%で、カテーテル関連VTEが全体の2／3を占めていた。また、生後1ヵ月が最も発現頻度が高かった。発現部位に関して、カテーテル関連VTEでは、四肢／大静脈／肺塞栓症の占める割合（54.2%）が最も多く、次に頸静脈／鎖骨下静脈血栓症（26.9%）であったが、非カテーテル関連VTEでは、脳静脈洞血栓症の占める割合（37.8%）が最も高く、次に四肢／大静脈／肺塞栓症（22.7%）であった。

国内におけるNICU（新生児集中治療室）295施設のアンケート調査（2012年）[16]では、新生児静脈血栓症患者47例中、危険因子がカテーテル関連VTEであるものが30例（63.8%）であった。また、VTE発現部位では、下大静脈が18例（38.3%）と最も多く、次いで大腿静脈を含めた下肢の静脈が11例（23.4%）、脳静脈洞血栓症を含む中枢神経系が5例（10.6%）、上大静脈と腸骨静脈が各4例（各8.5%）、門脈が3例（6.4%）、右心房が2例（4.3%）であった。

このように小児におけるVTEの危険因子や発現部位は成人のものと傾向が異なるといえる。しかし、成人DVTやPEの適応で承認された抗凝固療法において、小児VTE患者を対象とした臨床試験に基づく有効性や安全性のデータは不足しており、成人の薬理学的反応との異同に関する十分なエビデンスは得られていない。

2.5.1.1.2　小児VTEの治療

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のガイドライン（2012年）[12]では、小児VTEに対して、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）で用量を調整する未分画ヘパリン（UFH）、体重（kg）あたりの投与量を用いる低分子量ヘパリン（LMWH）又はフォンダパリヌクス（FPX）による初期治療が推奨され、その後の継続治療にはワルファリンに代表されるビタミンK拮抗薬（VKA）〔プロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）で調整〕又はLMWHの継続投与が推奨されている。LMWHでは、ダルテパリンが米国で2019年5月に、生後1ヵ月以上の小児におけるVTEの再発抑制を目的とする治療を効能・効果として承認されている。

推奨される治療期間は、危険因子に伴って発現した小児VTEで危険因子が消失した場合には3ヵ月間、危険因子が存続している場合には3ヵ月を超えて抗凝固療法を継続することとされてい

る。また、特発性の VTE では、最短で 3 ヵ月、最長で 6～12 ヵ月間の抗凝固療法が推奨されている。カテーテル関連 VTE に対しては、6 週間から 3 ヵ月間の抗凝固療法が推奨されている。

国内では、現在、小児 VTE に対する診断と治療のガイドラインはなく、小児 VTE の治療及び再発抑制に関して保険適用上使用可能な薬剤はワルファリン[17]に限られる。UFH[18]は小児 VTE に頻用されるが保険適応はない。小児の循環器病の診断と治療のガイドラインとしては、上述の ACCP のガイドラインを参照して作成された「小児期心疾患における薬物療法ガイドライン」[19]及び「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）」[20]があるが、「動脈血栓の治療の主体は抗血小板薬、静脈血栓の治療の主体は抗凝固薬」との記載に留まっている。また、「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ため、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」とも述べられている。

先に示した北米、ヨーロッパ及びイスラエルの 12 施設で小児 VTE 患者（2 歳未満）346 例を対象とした研究[15]では 10.7%（37／346 例）の患者は抗凝固療法を受けておらず、抗凝固療法を受けた患者の中で抗凝固治療の期間が短い（カテーテル関連 VTE は 6 週間未満、非カテーテル関連 VTE は 3 ヵ月未満と定義）患者は 27.8%（86／309 例）を占めていた。また、抗凝固薬の使用実態及び再発性症候性 VTE の発症（表 2.5.1-1）については、抗凝固療法を受けなかった 37 例中 4 例（10.8%）及び抗凝固療法を受けた 309 例中 17 例（5.5%）で再発性 VTE を発症していた。

表 2.5.1-1　小児 VTE 患者（2 歳未満）での抗凝固薬の使用実態及び再発性症候性 VTE の発症（北米、ヨーロッパ及びイスラエルでの研究）

VTE occurrence	With anticoagulation			Without anticoagulation		
	Total n = 309	CVC-VTE n = 199	non-CVC-VTE n = 110	Total n = 37	CVC-VTE n = 28	non-CVC-VTE n = 9
Overall	17 (5.5%)			4 (10.8%)	4 (14.3%)	0
During anticoagulation	8 (2.6%)	6 (3.0%)	2 (1.8%)		*not applicable*	
After discontinuation of anticoagulation	9 (2.9%)	8 (4.0%)	1 (0.9%)			

CVC = central vein catheter; VTE = venous thromboembolism;

CVC-VTE = CVC related VTE; non-CVC-VTE = non CVC related VTE

Source: Reference [15]/Table 2, 4

国内でも先に示した NICU 295 施設のアンケート調査において、日本人小児 VTE 患者 46 例の治療で抗凝固薬のヘパリンのみの治療が 5 例（10.9%）で、ワルファリン及びアスピリンの治療例はなかった。なお、治療期間及び VTE の再発についての報告はなかった[16]。

北米、ヨーロッパ及びイスラエルの 12 施設の研究では、非カテーテル関連 VTE の中で最も発現頻度の高かったものは脳静脈洞血栓症であり、日本の NICU のアンケート調査でも 10.6%が脳静脈洞血栓症を含む中枢系であった。小児 CVST 患者の治療に関して、2008 年公表の米国心臓協会（AHA）のステートメント[21]では、血栓の成長、多発性の脳塞栓又は全身性の塞栓のエビデンスがある場合、又は重度の凝固亢進状態がみられる場合に限り、抗凝固薬の治療を提案していた。現在、ACCP[12]及び米国血液学会（ASH）[22]からの最新のガイドラインでは、重大な頭蓋内出血のない小児では抗凝固療法による治療を提案しているが、いずれもエビデンスは不足している。

2.5.1.1.3　小児 VTE におけるメディカルニーズ

小児 VTE は発現頻度が低く、患者数も限られるため、大規模な臨床試験による治療エビデンスを得ることは難しく不足している[3,9,10,12,23]。これまでは、小児 VTE 患者を対象とした無作為化比較試験に基づくエビデンスは、LMWH（レビパリンナトリウム）投与と UFH に続く VKA 投与との比較をした国外の REVIVE 試験[23]だけであり、当時、抗凝固薬による治療のコンセンサスが得ら

れていなかった CVST は組入れられず、登録被験者数は 78 例と少数であった。治療に用いられる薬剤の約 50%は適応外使用であるとされている [12)]。また、国外ガイドラインで推奨される治療法は、その多くが成人データを外挿したものであり、病態生理、血栓の発現部位及び抗凝固薬への薬物動態が成人と異なる小児に対しては、必ずしも最適な治療法ではないと考えられている [12)]。また、実臨床では、一般的に年長の小児ではガイドラインに準じた治療が行われているが、新生児及び乳児では重篤疾患の併発、出血リスクの懸念、血栓のサイズが小さいことから、抗凝固療法の投与期間が短くなるケースが報告されており、治療の継続も超音波検査により再疎通が判明しない場合に限られている [15)]。

ガイドラインで推奨される UFH、LMWH、及び FPX は注射剤であり、UFH では採血を伴う aPTT のモニタリングによる用量調整が必要である。VKA は経口剤であるが、薬物相互作用、食事の影響にも配慮を要する。その上、採血を伴う PT-INR のモニタリングによる用量調整が必要である。これらは小児患者とその保護者にとっては負担となっている [15,24)]。

更に、抗凝固療法として小児に使用できる薬剤であっても、剤形が成人向けに限られ、小児患者に投与する場合には薬剤を小児用の用量に調整するための操作が必要となる[25,26)]。この操作は、薬剤の安定性及びバイオアベイラビリティに影響する可能性があり、過量又は過少量投与（投薬過誤）を招きやすく、投与された小児患者の安全性や有効性が脅かされる可能性もある[27)]。

国内での小児血栓症の急性期治療の基本は、抗凝固療法と血栓溶解療法とされ、予防管理は、特発性再発例及び遺伝性血栓症に対して長期間にわたるワルファリンの管理が必要になるとされている[28)]。抗凝固療法において、小児 VTE の治療及び再発抑制に関して保険適用上使用可能な薬剤はワルファリンに限られる。UFH は小児 VTE に頻用されるが保険適応はない。

先に示した国内 NICU295 施設のアンケート調査 [16)]において、VTE 患者 46 例の治療で最も多かったのは、血栓溶解療法の t-PA（22 例、47.8%）で、次いで、支持療法のみ（20 例、43.5%）であり、抗凝固療法のヘパリン使用を上回っていた。ACCP のガイドラインでは、t-PA の投与は生命にかかわる血栓や四肢、臓器壊死などの危険性がある場合に限定されるにもかかわらず、t-PA 投与の実施に施設間で偏りが認められており、この理由は確立された治療法がないことによると考察されている。

このように、病態生理、血栓の発現部位、及び抗凝固薬の薬物動態が成人と異なる可能性のある小児に対しても、国内外の治療ガイドラインは成人データの外挿に基づいて行われている。国内も含め、新たなガイドラインは、小児患者を対象とする臨床試験における有効性と安全性のエビデンスに基づいて設定されることが期待される。国内で新たにガイドラインを構築するためにも、小児患者を対象とした臨床試験による有効性及び安全性のエビデンスが必要とされる。リバーロキサバンを含む新規経口抗凝固薬については、有効性と安全性が成人の DVT／PE 患者で示されており、国内でも成人の「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）」[1)]でエビデンスに基づき推奨される治療として位置付けられている。小児を対象とした臨床試験の結果に基づき、成人からの外挿可能性も含めた評価を行い、小児 VTE 患者への適応拡大が期待されている。

国内外ともに、既存の抗凝固治療において、注射による投与、採血を伴う凝固系のモニタリングによる用量調整、薬物相互作用、食事の影響への配慮の側面では、小児患者及びその保護者の負担を軽減する必要がある。また、小児での適応がある薬剤であっても剤形が成人向けのみの場合は、小児用の用量に調整する操作から投薬過誤を招きやすく、小児の服薬コンプライアンスを考慮した剤形が必要とされている。

2.5.1.2 リバーロキサバン

2.5.1.2.1 薬理学的分類

リバーロキサバン〔治験成分記号：BAY 59-7939、JAN：リバーロキサバン、INN：rivaroxaban、化学名：5-クロロ-N-({(5S)-2-オキソ-3-[4-(3-オキソモルホリン-4-イル)フェニル]-1,3-オキサゾリジン-5-イル}メチル) チオフェン-2-カルボキサミド〕は、Bayer 社により合成された第Xa 因子の選択的阻害薬である。本薬は、経口投与が可能であり、トロンビン産生を抑制することにより抗血栓作用を発揮する。

2.5.1.2.2 申請効能・効果及び剤形

今回の承認事項一部変更承認申請（一変申請）における申請効能・効果は、「小児静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制（小児 VTE-T）」である。

本申請[a]では、体重 30kg 以上の小児に対してリバーロキサバンのフィルムコーティング錠（FC 錠）15mg、細粒分包 15mg 及び口腔内崩壊錠（OD 錠）15mg、並びに体重によらず小児にのみに使用可能な剤形として、ドライシロップ（1 瓶中 51.7mg 及び 103.4mg）の 4 剤形を申請品目とする。

ドライシロップは、本剤のボトル、飲料水注入用注射器、接続用アダプタ及び計量用ピペットといった製品（投与デバイス）の構成要素のキットとして処方される（表 2.5.1-2）。ドライシロップは、投与前に規定された量の水でリバーロキサバンの懸濁液を調整した後、投与量に応じた投与容量を専用のピペットで測り取り、投与する製剤である（リバーロキサバン 51.7mg／ボトル及び 103.4mg／ボトルの 2 包装を予定、それぞれ水 50mL 及び 100mL で懸濁し、1mg/mL の懸濁液として投与）。1 つの製剤（ドライシロップ）で広範な用量範囲〔0.8～15mg（国外では 20mg まで）〕の投与を可能とする。

表 2.5.1-2 イグザレルトドライシロップ小児用 51.7mg 及び同 103.4mg の構成要素

ドライシロップ 2w/w%の含量（原薬の含量）	患者の体重	製品の構成要素
2.625g（51.7mg）	＜4kg	• ドライシロップ 2.625g 入り 100mL ボトル：1 瓶 • 50mL 注射器（飲料水注入用）：1 本 • 接続用アダプタ：1 個 • 1mL 計量用ピペット（投薬用）:2 本
5.25g（103.4mg）	≧4kg	• ドライシロップ 5.25g 入り 250mL ボトル：1 瓶 • 100mL 注射器（飲料水注入用）：1 本 • 接続用アダプタ：1 個 • 5mL 計量用ピペット（投薬用）：2 本 • 10mL 計量用ピペット（投薬用）：2 本

a 体重 30kg 以上の患者でチトクローム P450（CYP）3A4 阻害薬（フルコナゾール、ホスフルコナゾール）、あるいは CYP3A4 及び P‐糖タンパク（P-gp）の阻害薬（クラリスロマイシン、エリスロマイシン）との併用時に、成人適応の「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」及び「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」と同様に、10mg 1 日 1 回投与への減量を考慮できるようにするため、FC 錠、細粒分包及び OD 錠の 10mg 製剤も申請品目に含めることとした。

2.5.1.2.3　開発状況

リバーロキサバンは、2002 年 1 月より国外第Ⅰ相試験が開始されて以来、米国 Janssen Research & Development 社（JRD 社）と Bayer 社との共同で、成人に対して複数の血栓塞栓症の予防及び治療を目的とする効能・効果について臨床開発が国際的に進められ、2019 年 10 月現在、欧米を含む 130 以上の国と地域で承認、販売されている。

国内では、これまでにリバーロキサバン 10mg 及び 15mg の FC 錠（販売名：イグザレルト錠 10mg 及び同 15mg）及び細粒分包（販売名：イグザレルト細粒分包 10mg 及び同 15mg）が、以下の効能・効果に対して承認、販売されている。

1. 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
（以下、SPAF、錠剤：2012 年 1 月 18 日承認、細粒分包：2015 年 9 月 28 日承認）

2. 深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制
（以下、成人 DVT／PE-T、錠剤：2015 年 9 月 24 日承認、細粒分包：2015 年 12 月 2 日承認）

また、OD 錠 10mg 及び 15mg（販売名：イグザレルト OD 錠 10mg 及び 15mg）は「8-（2）剤形追加に係る医薬品（再審査期間中のもの）」として承認申請し（申請日：2019 年 8 月 14 日）、2020 年 8 月 6 日に承認を取得した。

リバーロキサバンの成人適応が承認されている国・地域のうち、欧州医薬品庁（EMA）は[redacted]の協議において、他の血栓塞栓症イベントの抑制の適応については小児の臨床成績を求めないものの、VTE の治療適応に関しては小児での試験成績の提出を義務づけた（20[redacted] 年 [redacted] 月）。Bayer 社は、小児 VTE 治療のアンメットメディカルニーズも考慮し、VTE の小児適応における開発を開始した。米国では JRD 社が米国食品医薬品局（FDA）との[redacted]に係る協議を行い、小児 VTE-T の適応に加え「[redacted]」を含む開発に対する [redacted] が FDA より発出された（20[redacted] 年 [redacted] 月）。

よって、リバーロキサバンの小児適応の開発については、今回申請する小児 VTE-T に加え、[redacted] の適応での開発も現在進行している。

2.5.1.3　小児 VTE-T の適応に関する臨床開発計画

国際的な小児 VTE の開発プログラムは、非日本人成人 DVT／PE に関する国外の大規模第Ⅲ相試験〔試験 11702-DVT／11702-PE（成人 DVT／PE-T の効能追加承認時（2015 年 9 月）申請資料（以下、CTD-成人 DVT／PE）〕において、設定されたリバーロキサバンの用法・用量（DVT 又は PE 発症後の初期 3 週間は 15 mg 1 日 2 回投与、その後は 20 mg 1 日 1 回投与）で投与した際、国外標準治療（エノキサパリン／VKA）と比較して良好なベネフィットとリスクのバランスが示されたことに基づいて計画された。

小児 VTE は発現頻度が低く、患者数も限られるため、大規模な症例数により統計学的に検証力を有する非劣性試験を実施することは不可能である。一方、VTE の危険因子や発現部位は小児と成人で傾向が異なるが、病態生理のほとんどの側面は小児と成人で同様である。

このことから、小児 VTE の開発プログラムでは、成人 DVT／PE-T 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、以下を目的とした。

- 小児の年齢層に応じた用法・用量を確立する

- 小児 VTE に対するリバーロキサバンの有効性及び安全性を標準治療と比較し、成人 DVT／PE で確立されたリバーロキサバンの有効性及び安全性を小児 VTE 患者に外挿する

小児 VTE の治療及び再発抑制のため、生後 0 ヵ月～18 歳未満の小児患者を対象とし、標準治療との比較試験を含む臨床試験から構成される小児開発プログラム（又は EINSTEIN Jr プログラム）において、リバーロキサバンの有効性と安全性を評価することとした。プログラムを構成する臨床試験を表 2.5.1-3、各試験の実施時期と対象被験者の年齢層を図 2.5.1-1 に示す。

小児 VTE の患者数は限られ、小児での年月齢に伴う解剖学的変化・生理学的変化（体重、臓器サイズ、血流などの年月齢による変化）を考慮して、発育段階別の体格差を適切に反映できる用法・用量とするため、国際共同試験により年齢層別に症例を集積するプログラムとした。また、脆弱性を伴う患者集団及び重度の病状を有する小児患者が対象であることから、治験参加に伴うリスクを抑えるために、年齢層の高い集団から、段階的にプログラムに組入れた（図 2.5.1-1）。

本小児開発プログラムでは、錠剤に加え、小児患者に対する服薬コンプライアンスを考慮して開発されたシロップ剤（ドライシロップ）も検討している。

本小児開発プログラムは、総症例数が 700 例超（リバーロキサバン群 500 例超）の大規模なプログラムとなり（表 2.5.1-4）、国際共同第Ⅲ相試験 14372 では 500 例（リバーロキサバン群 335 例、対照群 165 例）の被験者が組入れられた。

日本人は、試験 14374（第Ⅱ相）に 1 例（リバーロキサバン群）、及び試験 14372（第Ⅲ相）に 6 例（うち 4 例はリバーロキサバン群）が参加し、治験薬の投与を受けている。

表 2.5.1-3 小児開発プログラムでの臨床試験

相	試験番号 ／報告書番号 ／参照項目	資料区分	試験デザイン	対象	投与例数	用法・用量 ／投与期間
小児患者を対象とした試験						
国外第Ⅰ相	12892 ／PH-38444 ／5.3.3.2.1 ／2.7.6.8	評価資料	多施設共同、非盲検、非対照、単回投与	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 6 ヵ月以上 18 歳未満の小児	計 59 例 12～18 歳未満 リバーロキサバン錠： 低用量[a]：4 例 高用量[b]：5 例 6～12 歳未満 リバーロキサバン錠： 低用量[a]：4 例 高用量[b]：4 例 リバーロキサバン懸濁剤： 低用量[a]：11 例 [未希釈 4 例、希釈 7 例] 高用量[b]：5 例 [すべて未希釈] 2～6 歳未満 リバーロキサバン懸濁剤： 低用量[a]：11 例 [未希釈 4 例、希釈 7 例] 高用量[b]：5 例 [すべて未希釈] 6 ヵ月～2 歳未満 リバーロキサバン懸濁剤： 低用量[a]：6 例 [未希釈 2 例、希釈 4 例] 高用量[b]：4 例 [すべて希釈]	体重で調整した用量でリバーロキサバン錠又は懸濁剤（未希釈又は希釈）を単回投与
国外第Ⅰ相	17992 ／PH-38996 ／5.3.3.2.2 ／2.7.6.9	評価資料	多施設共同、非盲検、単回投与、コホート試験	血栓症の既往を有する抗凝固療法を完了した 2 ヵ月以上 12 歳未満の小児	計 47 例 A 群[c]：22 例 B 群[d]：23 例 C 群 （0.4mg/kg） ：2 例	体重で調整した用量でリバーロキサバンドライシロップを単回投与

表 2.5.1-3 小児開発プログラムでの臨床試験（続き）

相	試験番号 ／報告書番号 ／参照項目	資料区分	試験デザイン	対象	投与例数	用法・用量 ／投与期間
国外第Ⅱ相	14373 ／PH-38995 ／5.3.5.1.1 ／2.7.6.10	評価資料	多施設共同、非盲検、実薬対照[e]	症候性又は無症候性 VTE を発症した 6 歳から 18 歳未満の小児	計 63 例 12～18 歳未満 リバーロキサバン錠 1 日 1 回投与群：11 例 対照群:13 例 6～12 歳未満 リバーロキサバン錠 1 日 1 回投与群：13 例 リバーロキサバン懸濁剤 1 日 2 回投与群：19 例 対照群：7 例	リバーロキサバン群： 体重で調整した用量で 30 日間投与 12～18 歳未満 リバーロキサバン錠 1 日 1 回投与 6～12 歳未満 リバーロキサバン錠 1 日 1 回投与 リバーロキサバン懸濁剤[希釈]1 日 2 回投与 対照群： 標準治療（LMWH、FPX 又は VKA）
国際共同第Ⅱ相	14374 ／PH-39333 ／5.3.5.1.2 ／2.7.6.11	評価資料	多施設共同、非盲検、実薬対照[e]	症候性又は無症候性 VTE を発症した 6 ヵ月から 6 歳未満の小児	計 46 例 （日本人 1 例を含む） 2～6 歳未満 リバーロキサバン懸濁剤 1 日 2 回投与群：25 例 対照群：6 例 6 ヵ月～2 歳未満 リバーロキサバン懸濁剤 1 日 2 回投与群：15 例	リバーロキサバン群： 体重で調整した用量で 30 日間投与 2～6 歳未満 リバーロキサバン懸濁剤[希釈]1 日 2 回投与 6 ヵ月～2 歳未満 リバーロキサバン懸濁剤[希釈]1 日 2 回投与 対照群： 標準治療（LMWH、FPX 又は VKA）

表 2.5.1-3　小児開発プログラムでの臨床試験（続き）

相	試験番号 ／報告書番号 ／参照項目	資料区分	試験デザイン	対象	投与例数	用法・用量 ／投与期間
国外第Ⅰ／Ⅱ相	17618 ／PH-39733 ／5.3.5.2.1 ／2.7.6.13	評価資料	多施設共同、非盲検、非対照	症候性又は無症候性の動脈又は静脈血栓症の6ヵ月未満の小児	計10例 リバーロキサバン懸濁剤1日2回投与群：4例 リバーロキサバンドライシロップ1日2回投与群：1例 リバーロキサバンドライシロップ1日3回投与群：5例	体重で調整した用量で7日間投与 リバーロキサバン懸濁剤[希釈]1日2回投与 リバーロキサバンドライシロップ1日2回投与 リバーロキサバンドライシロップ1日3回投与

表 2.5.1-3　小児開発プログラムでの臨床試験（続き）

相	試験番号 ／報告書番号 ／参照項目	資料区分	試験デザイン	対象	投与例数	用法・用量 ／投与期間
国際共同第Ⅲ相	14372 ／PH-40166 ／5.3.5.1.3 ／2.7.6.12 追加解析 ／PH-41189 ／5.3.5.1.3 ／PH-41245 ／5.3.5.1.3 ／PH-40166_add_J1 ／5.3.5.1.3 ／PH-40166_add_J2 ／5.3.5.1.3	評価資料	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照	急性 VTE を有する生後 0 ヵ月から 18 歳未満の小児	計 491 例（日本人 6 例を含む） リバーロキサバン群：329 例 対照群：162 例	リバーロキサバン群： 体重で調整した用法・用量でリバーロキサバン錠又はドライシロップを投与 リバーロキサバン錠又はドライシロップを 3、6、9 又は 12 ヵ月（2 歳未満のカテーテル関連 VTE を有する被験者は 1、2 又は 3 ヵ月）投与 <u>体重 30kg 以上</u> リバーロキサバン錠又はドライシロップを 1 日 1 回投与 <u>体重 20kg 以上 30kg 未満</u> リバーロキサバン錠又はドライシロップを約 12 時間間隔で 1 日 2 回投与 <u>体重 12kg 以上 20kg 未満</u> リバーロキサバンドライシロップを約 12 時間間隔で 1 日 2 回投与 <u>体重 12kg 未満</u> リバーロキサバンドライシロップを約 8 時間間隔で 1 日 3 回投与 対照群： 標準治療（UFH、LMWH、FPX 又は VKA）

表 2.5.1-3　小児開発プログラムでの臨床試験（続き）

相	試験番号 ／報告書番号 ／参照項目	資料区分	試験デザイン	対象	投与例数	用法・用量 ／投与期間
健康成人を対象とした生物製剤学試験						
国外相対的 BA 試験	14022 ／PH-36262 ／5.3.1.2.1 ／2.7.6.1	参考資料	非盲検、無作為化、4 期クロスオーバー、 単回投与	健康成人男性	17 例	リバーロキサバンを単回投与： 10mg 懸濁剤（未希釈、空腹時） 20mg 懸濁剤（未希釈、空腹時） 20mg 懸濁剤（未希釈、食後） 10mg 錠剤（空腹時）
国外相対的 BA 試験	16886 ／PH-37535 ／5.3.1.2.2 ／2.7.6.2	参考資料	非盲検、無作為化、4 期クロスオーバー、単回投与	健康成人男性	14 例	リバーロキサバンを単回投与： 10mg 懸濁剤（ロット BN03501）（未希釈、空腹時） 10mg 懸濁剤（ロット BR05701）（未希釈、空腹時） 20mg 懸濁剤（ロット BN03501）（未希釈、食後） 10mg 錠剤（空腹時）
国外相対的 BA 試験	17769 ／PH-38629 ／5.3.1.2.3 ／2.7.6.3	参考資料	非盲検、無作為化、4 期クロスオーバー、単回投与	健康成人男性	18 例	リバーロキサバンを単回投与： 10mg ドライシロップ（空腹時） 20mg ドライシロップ（食後） 10mg 懸濁剤　（未希釈、空腹時） 10mg 錠剤（空腹時）

表 2.5.1-3 小児開発プログラムでの臨床試験（続き）

相	試験番号／報告書番号／参照項目	資料区分	試験デザイン	対象	投与例数	用法・用量／投与期間
国外相対的 BA 試験	17861 ／PH-38690 ／5.3.1.2.4 ／2.7.6.4	参考資料	非盲検、無作為化、5 期クロスオーバー、単回投与	健康成人男性	16 例	リバーロキサバンを単回投与： 10mg 懸濁剤 (未希釈、空腹時に 10mL の水と共に投与) 10mg 懸濁剤 (未希釈、空腹時に 100mL の水と共に投与) 10mg 懸濁剤 (未希釈、空腹時に 170mL の水と共に投与) 10mg 懸濁剤 (未希釈、空腹時に 240mL の水と共に投与) 10mg 懸濁剤 (空腹時に 30mL の水で予め希釈後 240mL の水と共に投与)
国外 BE 試験	19365 ／PH-40127 ／5.3.1.2.5 ／2.7.6.5	参考資料	非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー、単回投与	健康成人男性	30 例	リバーロキサバンを単回投与： 10mg ドライシロップ 10mg 錠剤 （空腹時）
国内 BE 試験	20152 ／PH-40815 ／5.3.1.2.7 ／2.7.6.7	評価資料	非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー、単回投与	日本人健康成人男性	44 例	リバーロキサバンを単回投与： 15mg ドライシロップ 15mg 錠剤 （空腹時）
国外 BE 試験	19366 ／PH-40136 ／5.3.1.2.6 ／2.7.6.6	参考資料	非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー、単回投与	健康成人男性	30 例	リバーロキサバンを単回投与： 20mg ドライシロップ 20mg 錠剤 （食後）

BA:バイオアベイラビリティ、BE：生物学的同等性、VTE：静脈血栓塞栓症、LMWH：低分子量ヘパリン、
VKA：ビタミン K 拮抗薬、UFH：未分画ヘパリン

a 非日本人成人 DVT 患者におけるリバーロキサバン 10mg 1 日 1 回投与時と同程度の曝露量が得られるように体重で調整した用量（10mg 相当量）。

b 非日本人成人 DVT 患者におけるリバーロキサバン 20mg 1 日 1 回投与時と同程度の曝露量が得られるように体重で調整した用量（20mg 相当量）。

c 第 I 相試験 12892 の低用量群で用いられた投与量表に基づき、10mg 相当量のリバーロキサバンを単回投与。

d 第Ⅱ相試験（試験 14373 及び 14374）で用いられた投与量表に基づき、10mg 相当量のリバーロキサバンを単回投与。

e 被験者数が非常に少なくリバーロキサバン群と対照群の有効性及び安全性について意味のある比較が難しいため、対照群への割付けを中止し、最終的に多施設共同、非盲検、非対照試験として実施した。



図 2.5.1-1　リバーロキサバン小児開発プログラムにおける臨床試験の実施時期と対象被験者の年齢層

表 2.5.1-4　リバーロキサバン小児開発プログラム：試験、年齢層及び投与剤形ごとの被験者数（治験薬を少なくとも 1 回投与されたもの）

	Total					12 to < 18 years			6 to < 12 years					2 to < 6 years					0.5 to < 2 years					< 0.5 years		
Study ID Treatment duration	Tablet	Suspension			Any formulation	Tablet	Susp.	Any formulation	Tablet	Suspension			Any formulation	Tablet	Suspension			Any formulation	Suspension			Any formulation	Suspension		Any formulation
		RTU Undil.	*RTU* Diluted	*Granules*						*RTU* Undil.	*RTU* Diluted	*Granules*			*RTU* Undil.	*RTU* Diluted	*Granules*		*RTU* Undil.	*RTU* Diluted	*Granules*		*RTU* Diluted	*Granules*	
12892 single dose	17	20	22	-	59	9		9	8	9	7	-	24		9	7	-	16	2	8	-	10	-	-	-
14373 30 days	24	-	19	-	43 +20[a]	11		11 +13[a]	13	-	19	-	32 +7[a]		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14374 30 days	-	-	40	-	40 +6[a]	-			-	-	-	-	-		-	25	-	25 +6[a]	-	15	-	15	-	-	-
(Japanese)	-	-	*(1)*	-	*(1 +0[a])*	-	-	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	*(1)*	-	*(1)*	-	-	-
17992 single dose	-	-	-	47	47	-			-	-	-	16	16		-	-	13	13	-	-	16	16	-	2	2
17618 7 days	-	-	4	6	10	-			-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	4 b.i.d.	1 b.i.d. 5 t.i.d.	10
14372 ≥3 months	125	-	-	204	329 +162[a]	106	74	180 +89[a]	18	-	-	49	67 +34[a]	1	-	-	45	46 +22[a]	-	-	21	21 +9[a]	-	15	15 +8[a]
(Japanese)	-	-	-	*(4)*	*(4 +2[a])*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	*(1)*	*(1 +0[a])*	-	-	(2)	*(2 +1[a])*	-	*(1)*	*(1 +1[a])*
Sum for all studies[b]	166	20	85	257	**528** +188[a]	126	74	**200** +102[a]	39	9	26	65	**139** +41[a]	1	9	32	58	**100** +28[a]	2	23	37	**62** +9[a]	4	23	**27** +8[a]
(Japanese)	-	-	*(1)*	*(4)*	***(5** +2[a])*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	*(1)*	***(1** +0[a])*	-	*(1)*	(2)	***(3** +1[a])*	-	*(1)*	***(1** +1[a])*

a: comparator (standard of care), b: manual calculation, RTU = ready to use, Undil.= undiluted

補足：本項では Suspension のうち、RTU を懸濁剤、Granules をドライシロップと呼んでいる。ただし、年齢層 12～18 歳未満の Suspension 投与例は試験 14372 で投与されたドライシロップのみ（RTU／懸濁剤の使用例はない）。

Source: 5.3.3.2.1 PH-38444/Table 14.1/2, Listing 16.2.8.3.1, 16.2.8.3.2,
5.3.5.1.1 PH-38995/Table 14.1/5, 14.1/6, Listing 16.2.1.1/1, 16.2.5/1, 16.2.4.1/5,
5.3.5.1.2 PH-39333/Table 14.1.1/4, 14.1.1/5, 14.1.1/6, 14.1.1/7, 14.1.1/10, 5.3.3.2.2 PH-38996/Table 14.1/4, 14.1/10
5.3.5.2.1 PH-39733/Table 14.1.1/3, 14.1.1/5, 16.2.5/1, 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.1.6/1, add-J2-Table 14.1.2/1

2.5.1.3.1　小児用製剤（ドライシロップ）の開発

参照項目：2.7.1

本小児開発プログラムにおいて最初に開発された小児用製剤は、懸濁剤であった。小児を対象とした最初の第Ⅰ相である試験 12892（2.7.6.8）では、小児に錠剤として投与したときと比較して未希釈の懸濁剤として投与したときでは吸収の遅延が認められた。その後の *in vitro* 溶出試験では、懸濁剤の[redacted]溶出特性、すなわち懸濁剤の[redacted]による[redacted]での溶解度低下が明らかとなった。しかしながら、懸濁剤を希釈することにより、*in vitro* での[redacted]における溶解度低下は改善された。その後、試験 12892 において、投与前に規定量の水、牛乳又はジュースで懸濁剤を希釈することで、小児におけるリバーロキサバンの吸収が改善され、同じ年齢層及び用量群に錠剤として投与したときの血漿中濃度推移と同程度の結果が得られた。これらの結果に基づき、第Ⅱ相試験〔試験 14373（2.7.6.10）及び試験 14374（2.7.6.11）〕では錠剤及び希釈した懸濁剤を用いた。

しかしながら、投与前の希釈処理は疾患を有する小児の保護者の負担となり、投薬過誤の原因となりうるため、ドライシロップを小児開発プログラム中に開発した。成人〔試験 17769（2.7.6.3）〕及び小児〔試験 17992（2.7.6.9）〕の薬物動態の結果から、ドライシロップとして投与したときのリバーロキサバンの吸収は市販製剤である錠剤と同程度であることが示された。よって、年齢層 0～6 ヵ月未満の小児を対象とした第Ⅰ／Ⅱ相試験 17618（2.7.6.13）の実施中に、剤形を懸濁剤からドライシロップに変更した。その後の第Ⅲ相試験 14372（2.7.6.12）では、錠剤及びドライシロップを用いた。

2.5.1.3.2　推奨用法・用量設定のアプローチ

参照項目：2.7.2.1.2.1、2.7.2.3.1

リバーロキサバンの小児開発プログラムの目的は、小児における VTE の治療及び再発抑制においてもリバーロキサバンが安全かつ有効であることを示すことであった。小児における曝露量が成人と比較して同程度であれば、小児での安全性及び有効性プロファイルも成人と同様となることが期待された。更に、小児の凝固系は成人と大きく異なり、年齢と共に成熟する（止血系の発達と称される現象）ことが知られているため、成人での臨床試験成績を小児に外挿する際には、小児におけるリバーロキサバンの曝露量が成人と同程度であることに加えて、小児における薬力学が成人と同程度であることを示す必要があった。

年齢層 0 ヵ月～18 歳未満の小児 VTE 患者において非日本人成人 DVT 患者にリバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回投与したときと同程度の曝露量が得られるよう、体重で調整したリバーロキサバンの用法・用量を設定するために薬物動態モデルを幅広く活用した。生理学的薬物速度論（PBPK）モデルを用いて、小児を対象とした最初の臨床試験の開始前に小児における投与量と曝露量の関係を予測し、小児開発プログラムにおける用量設定を実施した。また、母集団薬物動態モデルを用いて、個別の小児患者における血漿中リバーロキサバン濃度の実測値に基づいた薬物動態パラメータの事後推定値を算出した。本小児開発プログラム開始時では、小児へのリバーロキサバン投与の実績がなかったため、小児開発プログラム中で次の相へ移行する際には、用法・用量の適切性を確認するという慎重な投与アプローチを用いた。

非日本人成人におけるリバーロキサバンの吸収、分布、代謝及び排泄に関連する生理学的特性を反映した PBPK モデルに基づき、非日本人小児の PBPK モデルを構築した[29)]。この小児用 PBPK モデルでは、小児の解剖学的及び生理学的特性を反映しており、各年齢の身体計測値〔身長、体重及び体格指数（BMI）〕、解剖学的特性（臓器サイズなど）及び生理学的特性（血流速度など）における成長及びばらつきを考慮した。また、リバーロキサバンの薬物動態に関連する代謝及び

排泄過程の成熟についての情報をモデルに組入れた。成人の PBPK モデルから小児の PBPK モデルの外挿に用いた代謝及び排泄過程の成熟についての情報、並びにすべての解剖学的及び生理学的データは文献に基づくものである。これまでに他の薬剤においても同様の一般的なスケーリングアプローチが用いられており、小児患者の臨床データが得られていない場合において、このアプローチは小児における薬物の曝露量の予測に有用であることが確認されている[29,30,31,32,33,34,35]。

更に、非日本人に対して適用した一般的アプローチに従い、日本人小児のための PBPK モデルを構築した。まず、非日本人成人 PBPK モデルに基づき、日本人成人の PBPK モデルを構築した。日本人成人の PBPK モデルを構築する際には、文献で報告されている尿細管分泌活性の民族差及び日本人の身長と体重の関係を考慮した。次に、日本人成人の PBPK モデルに基づき、日本人小児の PBPK モデルを構築した。日本人小児及び非日本人小児の PBPK モデルに基づく曝露量のシミュレーション結果から、体重 50kg までの日本人小児では非日本人小児と同じ体重で調整した用法・用量、“成長の飽和状態”となると考えられる体重 50kg 以上の小児では日本人成人 DVT／PE 患者に対する維持期の用法・用量である 15mg を 1 日 1 回が適切であると示唆された。

第Ⅲ相試験 14372 では、第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験の包括的な試験成績に基づき年齢層 0 ヵ月～18 歳未満の小児に対する体重で調整したリバーロキサバンの用法・用量を設定し、本試験成績に基づき、当該推奨用法・用量の適切性を確認した。

2.5.1.3.3 第Ⅲ相試験 14372 デザインの概要

試験 14372 は、急性 VTE を有する小児（年齢層 0 ヵ月～18 歳未満）における、年齢及び体重で調整した用法・用量によるリバーロキサバン投与の有効性及び安全性を検討する多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、第Ⅲ相試験である。デザインの概略を図 2.5.1-2 に示す。

被験者は 4 つの年齢層（12～18 歳未満、6～12 歳未満、2～6 歳未満、0 ヵ月～2 歳未満）に分けられた。被験者は年齢の高い年齢層から段階的に組入れた。第Ⅱ相試験の結果に基いて、データモニタリング委員会（DMC）及び治験調整委員会が各年齢層におけるリバーロキサバン（錠剤、ドライシロップ）の体重で調整した用法・用量を了承し、治験実施計画書を改訂した後、被験者の登録を開始した。

適格基準を満たした被験者を、2：1 の割合でリバーロキサバン群又は標準治療（UFH、LMWH、FPX、又は VKA）による対照群に無作為割付けした。被験者は、治験薬投与開始前少なくとも 5 日間、UFH、LMWH 又は FPX による初期治療を受けていた。リバーロキサバンは錠剤又はドライシロップのいずれかを用いた。

年齢層 0 ヵ月～18 歳未満の小児において、非日本人成人 DVT 患者にリバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回投与（日本人成人 DVT／PE 患者にリバーロキサバン 15mg を 1 日 1 回投与）したとき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（表 2.5.3-1）に設定した[b]。なお、日本人成人 DVT／PE 患者にリバーロキサバン 15mg を 1 日 1 回投与したときの $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ 及び $C_{max,ss}$ は、非日本人成人 DVT 患者にリバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回投与時と同程度であると考えられることから、本項における「非日本人成人 DVT 患者にリバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回

b 小児 VTE 患者の曝露量に対する比較対象とした成人データは、非日本人成人 DVT 患者に錠剤としてリバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回反復投与したときの母集団薬物動態モデルに基づく曝露量の予測値（18～45 歳、N＝203）である。

また、成人 DVT／PE 患者の維持期における用法・用量でリバーロキサバンを投与した場合の日本人と非日本人の曝露量の比較は、国内第Ⅲ相試験（DVT：試験 14568、PE：試験 15960）のデータと非日本人成人 DVT 患者（18～94 歳、N＝870）の結果を用いて実施した（CTD-成人 DVT／PE 2.7.2.3.3.1）。

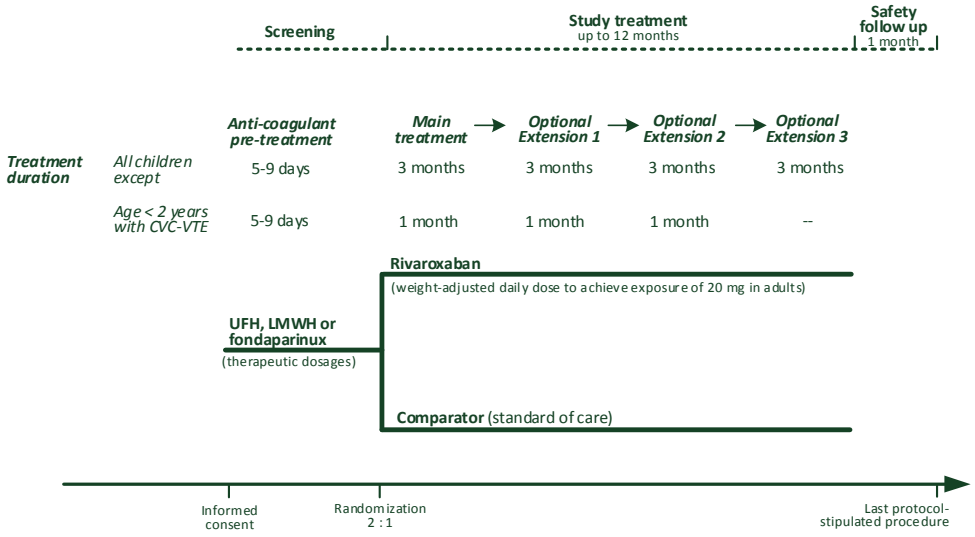
投与したとき」の曝露量は「日本人成人 DVT／PE 患者にリバーロキサバン 15mg を 1 日 1 回投与したとき」の曝露量と読み替えることが可能である。

体重 20kg 以上の被験者には錠剤又はドライシロップを、体重 20kg 未満の被験者にはドライシロップを投与した。体重 30kg 以上の被験者には 1 日 1 回投与、体重 12kg 以上 30kg 未満の被験者には約 12 時間の投与間隔で 1 日 2 回投与、体重 12kg 未満の被験者には約 8 時間の投与間隔で 1 日 3 回投与した。

目標症例数は最終的に合計 170 例以上とし、年齢層 12～18 歳未満で 80 例以上、6～12 歳未満で 30 例以上、2～6 歳未満で 20 例以上、及び 0 ヵ月～2 歳未満で 20 例以上（うち、年齢層 0～6 ヵ月未満で 12 例以上）と設定した。

治験薬（リバーロキサバン又は標準治療）の投与期間について、2 歳以上の被験者及び 2 歳未満の非カテーテル関連 VTE の被験者の主要投与期間は 3 ヵ月[c]とし、その後 3 ヵ月ごとの延長投与期間を設定した。主要投与期間を完了した被験者について、治験責任（分担）医師の判断で治験薬投与を終了するか、更に 3 ヵ月間継続するかを決定した（最大投与期間は 12 ヵ月間）。2 歳未満のカテーテル関連 VTE の被験者の主要投与期間は 1 ヵ月とし、その後 1 ヵ月ごとの延長投与期間を設定した。主要投与期間を完了した被験者について、治験責任（分担）医師の判断で治験薬投与を終了するか、更に 1 ヵ月間継続するかを決定した（最大投与期間は 3 ヵ月間）。

治験薬の投与期間の長さにかかわらず、投与終了から 30 日間のフォローアップ期間を設けた。



CVC = central vein catheter; LMWH = low-molecular-weight heparin; UFH = unfractionated heparin; VTE = venous thromboembolism

図 2.5.1-2　試験 14372：デザインの概要

c 当初の治験実施計画書は、すべての小児で同じ投与期間（主要投与期間 3 ヵ月）であった。治験実施計画書改訂 12 において、2 歳未満のカテーテル関連 VTE の小児に対する投与期間を短く（主要投与期間 1 ヵ月）設定した。

2.5.1.4　規制当局によるガイダンス及び助言

2.5.1.4.1　国外（EMA）の状況

小児 VTE の開発プログラムでは、成人 DVT／PE-T の大規模で頑健なエビデンスに基づき、国外標準治療（エノキサパリン／VKA）と比較して優れたベネフィットとリスクのバランスが示されたことに基づいて計画された。20[redacted] 年 [redacted] 月に Bayer 社が EMA／小児医薬品委員会（PDCO）との間で [redacted] の合意を得た後、改訂のための協議が重ねられた。

EMA は協議において、以下の点を認めた。

- 患者数の少ない小児 VTE を対象に統計学的検出力を有する非劣性試験の実施は不可能
- 小児 VTE に対して「基礎疾患の病態生理が小児と成人とで類似する場合は、小児における曝露量が成人と比較して同程度であれば有効性及び安全性も一貫性がある」との仮説が適用可能

また、以下を目的とした [redacted] 案を受け入れた（[redacted]/[redacted]/[redacted]/20[redacted]、20[redacted] 年 [redacted] 月）。

a) 生後 0 ヵ月～18 歳未満の小児 VTE 患者において、非日本人成人 DVT 患者にリバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回投与（日本人成人 DVT／PE 患者にリバーロキサバン 15mg を 1 日 1 回投与）したとき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・用量を設定すること

b) 薬力学及び薬物動態と薬力学の関係は小児と成人との間で一貫性があることを示すこと

c) 小児、特に幼児に対して、簡便で正確な用量の経口投与に適した小児用液剤を開発すること

d) VTE の臨床症状（すなわち、「再発性症候性 VTE」、「重大な出血事象」、「総合有用性評価指標」及び「死亡」）の発現割合について、小児と成人との間で一貫性があることを示すこと

e) VTE 患者の治療において、リバーロキサバン投与の標準的な抗凝固療法に対する相対的治療効果は、小児と成人との間で一貫性があることを示すこと

[redacted] は順次変更を重ね、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日[redacted]に最新の合意がなされた。[redacted] には臨床試験 6 試験（14022、12892、14373、14374、14372、及び 17618）が含まれ、途中で追加された 17992 と併せて、EMA／PDCO は 20[redacted] 年 [redacted] 月に [redacted] の臨床試験に対するすべての要求が遵守されたことを確認している。

2.5.1.4.2　国内での状況

2.5.1.4.2.1　[redacted]相談

国内では 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）との間で[redacted]相談（受付番号：[redacted]）を行っている。当該相談においては、リバーロキサバンの小児 VTE の適応での国内臨床開発において、国内で小児 VTE 患者を対象とする第Ⅰ相試験を実施することなく、国際共同治験である第Ⅱ相試験 14374 及び第Ⅲ相試験 14372 に

参加し、本薬の有効性、安全性、薬物動態及び薬力学に関するこれら試験の成績を評価資料とする臨床データパッケージを想定した臨床開発計画を提示した。

小児の用法・用量に関する議論

1) 初期治療の差異が有効性に及ぼす影響について

小児開発プログラムでは、年齢層 0 ヵ月～18 歳未満の小児において、非日本人成人 DVT 患者にリバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回投与（日本人成人 DVT／PE 患者にリバーロキサバン 15mg を 1 日 1 回投与）したとき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・用量を設定する。

成人 DVT／PE の適応ではリバーロキサバンを初期治療から投与を開始する用法が設定されている。しかし、小児 VTE 患者を対象とした試験では、高度な医療施設への患者の搬送、試験参加への同意取得に時間を要することから、患者に対して治験薬が投与できるまでに初期治療としてヘパリンなどの標準治療が開始されるという「試験実施上の制限」がある[36)]。よって、第Ⅲ相試験 14372 では、成人 DVT／PE 患者とは異なり、VTE と確定診断され標準的な初期治療を 5 日間以上受けた小児患者に初期治療開始から 9 日間以内にリバーロキサバン投与を開始する案を提示した。この案に対して、機構からは以下の見解が示された。

- 成人 DVT／PE 治療において確立しているリバーロキサバンの有効性及び安全性は、非日本人成人に DVT／PE 発症後に初期治療として本薬 15mg 1 日 2 回を 3 週間投与し、その後 20mg 1 日 1 回投与という用法・用量のみである。
- DVT／PE 発症後からヘパリンを 5 日間以上投与し、その後、本薬 20mg を 1 日 1 回投与したときの「症候性 DVT／PE の再発」抑制効果が標準治療に劣らないことを説明できる成人データは示されていない。

以上から、成人と小児との曝露量が同程度であったとしても、成人で確立した有効性及び安全性のデータを外挿することの妥当性が説明できない可能性が高く、非常に困難な開発計画であるとの見解が示された。一方、用法・用量が小児とは異なる成人で検証された有効性、安全性データを利用する開発計画とするならば、例えば、成人と小児での初期治療の方法の差異が有効性（VTE の治療及び再発抑制効果）に影響を及ぼさないことを説明できる臨床成績を示すような方策が必要になると助言された。

成人 DVT／PE の適応と同様に初期治療からリバーロキサバンを小児 VTE 患者に投与する第Ⅲ相試験を実施する場合には、上述の試験実施上の制限があるため、必要症例数の組入れに試験が長期間にわたるリスクを考慮した。よって、標準的な初期治療を 5 日間以上受けた小児患者を対象として症例数を十分に確保し、成人と小児での初期治療の方法の差異が有効性に影響を及ぼさないエビデンスを得る目的で試験 14372 を実施した。

2) 初期治療以降の日本人小児の用量を、成人のように非日本人小児の用量の 3／4 量としないことについて

機構は、成人ではリバーロキサバンの PK に国内外差が認められ、30%程度の曝露量の国内外差に基づいて日本人では白人より低用量が承認用量として選択された開発経緯があると認識している。成人では日本人の用量は白人の 3／4 量を選択したが、小児では日本人の用量は白人の 3／4 量にしていない。特に、30～40kg の白人小児の用量は成人（20mg）に比べて減量（15mg）しているが、日本人小児は日本人成人と同じ 15mg になっていることから、日本人小児の曝露量が成人より高めになることが予測される。機構からは、小児では日本人の用量は白人の 3／4 量にしなくても、日本人小児と日本人成人で同程度の曝露量が得られることを十分に説明する必要があるとの見解が示された。

Bayer 社は、日本人成人における承認用量は日本人での曝露量が白人より 30%程度高いことのみを理由に白人の 3／4 量としたわけではなく、国内外の医療背景なども考慮して決定している。日本人小児 VTE 患者に対する用量設定では、小児 VTE に対する抗凝固療法についての明確な指針を示す国内ガイドラインはないこと、及び小児では体重（体格）の影響が成人と比べ格段に大きいこと、更に発達段階にある小児に対して成人で認められた日本人と非日本人での曝露量の比を一律に適応することは適切ではないと考えられる。このことを踏まえて、成人の維持期での用量設定で実施したように一律に非日本人小児の 3／4 量を適応するのではなく、日本人における体格や臓器などの発達を考慮した日本人小児の PBPK モデルに基づく用量設定が適していると考えられた。当初の計画どおり、PBPK モデルを用いた投与量と曝露量を予測し、臨床試験の結果からこの予測を確認し、用法・用量を修正するアプローチを継続した。

国際共同第Ⅱ相（試験 14374）の日本人症例数

試験 14374 への日本人組入れ予定の 2 例について、機構の見解は、試験の目的である薬物動態及び忍容性において日本人症例での検討が可能となる成績は得られないものの、以後の国際共同開発に向け、試験への日本人の参加自体に意義を見出しているのであれば、日本人症例数 2 例で参加することに異論はないとされた。

第Ⅱ相試験 14374 では、日本人 2 例を組入れることを目標に試験を実施した。

2.5.1.4.2.2　その他の対面助言

ドライシロップを申請製剤に含める上で、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に[redacted]相談（受付番号：[redacted]）で協議を行った。得られた助言に基づき、リバーロキサバン 15mg をドライシロップ及び錠剤で投与した場合の生物学的同等性を検討する試験 20152（空腹時投与）を実施した。

また、20[redacted] 年 [redacted] 月にかけて、[redacted]相談を 3 回実施した。最初の[redacted]相談（受付番号：[redacted]、実施日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）では、「小児静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」の適応を 2019 年 8 月 14 日に申請した OD 錠（販売名：イグザレルト OD 錠 10mg 及び 15mg）にも追加する場合の承認申請時期、必要な対応などを確認した。2 回目の[redacted]相談（受付番号：[redacted]、実施日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）では、承認申請書における製剤の規格及び試験方法の合理化記載（案）の妥当性を確認するものであった。3 回目の[redacted]相談（受付番号：[redacted]、実施日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）では、ドライシロップの販売名を「イグザレルトドライシロップ小児用 51.7mg」及び「イグザレルトドライシロップ小児用 103.4mg」とした上で、投与対象を小児に限定することについて確認を行い、この方針について合意を得ている。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 製剤開発及び溶出試験

小児開発プログラムでは、リバーロキサバン 5、7.5、10、15 及び 20mg を含有する錠剤（即放錠）、並びに経口液剤（懸濁剤及びドライシロップ）を用いて臨床試験を実施した。すべての製剤に用いられた原薬は、既承認の原薬の規格に適合し、同一の粒度分布を持つリバーロキサバン微粉砕品である。

リバーロキサバン錠は、有効成分リバーロキサバンを 2.5、10、15 及び 20mg を含有する FC 錠で、国内外で成人の適応症に対して承認を受け市販されている（国内市販製剤は 10 及び 15mg 錠のみ）。

本小児開発プログラムで最初に開発された経口液剤は懸濁剤であったが、投与前に希釈が必要であった。投与前の希釈処理は疾患を有する小児の保護者の負担となり、投薬過誤の原因となりうるため、小児に適した経口液剤としてドライシロップを小児開発プログラム中に開発した。成人〔試験 17769（2.7.6.3）〕及び小児〔試験 17992（2.7.6.9）〕の薬物動態の結果に基づくと、ドライシロップとして投与したときのリバーロキサバンの吸収は市販製剤である錠剤と同程度であることが示された。よって、年齢層 0～6 ヵ月未満の小児を対象とした第Ⅰ／Ⅱ相試験 17618（2.7.6.13）の実施中に、剤形を懸濁剤からドライシロップに変更した（2.5.1.3.1）。

申請品目とする製剤については、2.5.1.2.2 に示す。市販予定製剤の出荷試験における溶出試験の規格及び試験方法は、2.3.P.5.1 及び 2.3.P.5.2 に、また、本試験方法の妥当性については 2.3.P.5.3 に記載した。

ドライシロップのすべての臨床試験用ロットは、溶出試験開始[redacted]分後に溶出性規格（Q＝[redacted]%）に適合した（2.3.P.5.4）。

経口液剤の嗜好性及び許容性

第Ⅰ相試験 17992 及び第Ⅲ相試験 14372 において、小児への質問票を用いてドライシロップの味覚及び食感を評価した。

第Ⅲ相試験 14372 では、ドライシロップとしてリバーロキサバンを投与した小児のうち年齢層 4～18 歳未満の 130 例の小児が味覚及び食感に関する質問票に回答した。ドライシロップを好むかどうか尋ねたところ、大部分の小児（108／130 例、83.1%）が「好む」又は「わからない」と回答した。治験責任（分担）医師は、小児の大多数が外観、匂い及び味覚を評価する際に、心地良い又は特に問題ないという表情を示したと報告した。詳細は 2.7.1.3.3 に示す。

2.5.2.2 生物薬剤学的分類及びバイオアベイラビリティ

リバーロキサバン錠の生物薬剤学的特性は、広範に検討され、過去の承認申請において詳細に報告されている（CTD-SPAF 2.7.1.1.6）。生物薬剤学的分類システム（BCS）に基づくと、リバーロキサバンは難溶解性・高透過性薬物（クラス 2）に分類される。

健康成人を対象とした懸濁剤及びドライシロップの生物薬剤学的特性を検討した 7 試験、すなわち相対的バイオアベイラビリティ試験（試験 14022、16886、17769 及び 17861）及び生物学的同等性試験（試験 19365、20152 及び 19366）の結果は、2.7.1.3.1.に詳細に記載されている。相対的バイオアベイラビリティ試験 17769 の結果から、ドライシロップ及び錠剤としてリバーロキサバン 10mg を空腹時に投与したときの AUC 及び C_{max} の製剤間の比（ドライシロップ／錠剤）

の両側 90%信頼区間（CI）は生物学的同等性の基準範囲内であった（2.7.1.2.4）。その後に実施した生物学的同等性試験 3 試験の結果から、ドライシロップと錠剤 10、15 及び 20mg のそれぞれの用量で生物学的同等性が示され（10 及び 15mg は空腹時投与、20mg は食後投与）、両製剤は同等であると考えられた（2.7.1.2.5、2.7.1.2.6 及び 2.7.1.2.7）。

小児におけるリバーロキサバンの吸収及びバイオアベイラビリティの要約を 2.5.3.1.2 に示す。詳細は 2.7.1.3.1 及び 2.7.2.3.2.1 に示す。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

成人を対象とした包括的な臨床薬理プログラムが実施されており、様々な効能・効果におけるリバーロキサバンの承認の基盤となった。この成人での臨床試験成績は小児におけるリバーロキサバンの開発の基盤でもあった。

小児（年齢層 0 ヵ月～18 歳未満）における VTE の治療及び再発抑制に関するリバーロキサバンの小児開発プログラムには、小児を対象とした 6 試験が含まれている（表 2.5.1-3）。すべての試験はリバーロキサバンの薬物動態及び薬力学を検討する非盲検、多施設共同試験であった。小児におけるリバーロキサバンの臨床薬理試験の結果に対する包括的な要約及び考察を 2.7.2.3 に示す。

2.5.3.1　薬物動態

成人におけるリバーロキサバンの薬物動態プロファイル（吸収、分布、代謝及び排泄）の概要は、過去の承認申請において報告されている（CTD-SPAF 2.7.2.3.1）。

小児を対象としたすべての試験において、リバーロキサバンを投与した小児から薬物動態及び薬力学評価用検体を採取した。

小児の包括的な母集団薬物動態モデルを用いて、小児を対象としたすべての試験における薬物動態パラメータを評価した。小児におけるリバーロキサバンの薬物動態特性の要約を以下の 2.5.3.1.2～2.5.3.1.9 に示す。本小児開発プログラムで確立された投与量表（表 2.5.3-1）に従い、年齢層 0 ヵ月～18 歳未満の小児を対象にリバーロキサバンを体重で調整した用法・用量で反復投与した第Ⅲ相試験 14372 における主要な薬物動態結果を 2.5.3.1.5 に示す。詳細は 2.7.2.3.2 に示す。

2.5.3.1.1　分布及び血漿タンパク結合

リバーロキサバンの血漿タンパク結合及び分布については、成人において広範に検討されている（CTD-SPAF 2.7.2.3.1.2）。成人におけるリバーロキサバンの血漿タンパク結合率は *in vitro* で 92%～95%であり、血清アルブミンが主要結合タンパクである。小児でのリバーロキサバンの血漿タンパク結合に関する成績は得られていない。また、小児にリバーロキサバンを静脈内投与したときの薬物動態成績は得られていない。V_{ss} は小児の母集団薬物動態モデルにおいて体重に基づくアロメトリック式で示されており、0.12mg/kg のリバーロキサバン経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティを 100%と仮定して推定される。小児の母集団薬物動態モデルに基づくと、体重 82.8kg（成人の参照集団の中央値）の小児における V_{ss} は 113L と推定された。年齢と体重との間には密接な相関関係があるため、年齢の低下に伴って V_{ss} の幾何平均値は減少し、第Ⅲ相試験 14372 における年齢層 12～18 歳未満では 92.6L であったが、年齢層 0～6 ヵ月未満では 9.23L であった。詳細は 2.7.2.3.2.2 に示す。

2.5.3.1.2 吸収及びバイオアベイラビリティ

リバーロキサバンの物理化学的特性及び成人での薬物動態成績（CTD-SPAF 2.7.1.1.6）に基づき、小児を対象としたすべての試験では、小児に錠剤、懸濁剤又はドライシロップとしてリバーロキサバンを食事中又は食直後に投与した。また、確実な投与のため、標準的な飲料と共に投与した。年齢層 6 ヵ月未満の小児については、文献に基づき、リバーロキサバン投与前に 10 日間以上の経口、経鼻又は胃管による摂食を行った体重 2,600g 以上かつ在胎週数 37 週以上（正期産）での小児のみを含めることとした。

成人と同様に、小児に錠剤又はドライシロップとしてリバーロキサバンを経口投与したとき、リバーロキサバンは速やかに吸収された。第Ⅲ相試験 14372 における $t_{max,ss}$（中央値）は年齢層 6～18 歳未満の小児では剤形（錠剤又はドライシロップ）にかかわらず約 2 時間、ドライシロップとして投与された年齢層 0 ヵ月～6 歳未満の小児では 1.5～2 時間であった（詳細は 2.7.2.3.2.1 に示す）。錠剤とドライシロップ間で、吸収速度や吸収量に差は認められなかった。小児に静脈内投与したときの薬物動態成績は得られていないため、小児におけるリバーロキサバンの絶対的バイオアベイラビリティは不明である。成人での成績と同様に、体重あたりの投与量（mg/kg）の増加に伴う相対的バイオアベイラビリティの低下が認められ、たとえ食後投与であっても高用量では吸収の飽和が示唆された。

成人において、錠剤として 20mg のリバーロキサバン投与時と比較して、20mg 錠を粉砕後、水に懸濁し、経管投与したときの AUC は同程度であった（試験 16151、CTD 成人-DVT／PE 2.7.1.2.3）。リバーロキサバンの吸収は薬剤が放出された消化管の部位によって異なるため（試験 10924、CTD-SPAF 2.7.1.2.3）、吸収及び曝露量の低下を引き起こすと考えられる胃遠位部への経管投与は小児でも避けることとした。また、経管投与を行った場合、経管チューブは水でフラッシュし、その後直ちに経鼻又は胃管による摂食を実施することとした。

成人及び小児におけるリバーロキサバンの吸収及びバイオアベイラビリティ、並びに錠剤、懸濁剤及びドライシロップの薬物動態学的特性の比較についての詳細は 2.7.1.3.1 及び 2.7.2.3.2.1 に示す。

2.5.3.1.3 代謝

リバーロキサバンの代謝については、*in vitro*（CTD-SPAF 2.6.4.5）及び成人（CTD-SPAF 2.7.2.3.1.3 及び 2.7.2.3.1.4）において広範に検討されている。リバーロサバンの主たる消失経路は酸化的代謝及び腎排泄経路である。リバーロキサバンの消失に対するチトクローム P450（CYP）3A4 及び CYP2J2 による代謝の寄与率はそれぞれ約 18%及び約 14%であることが示唆された。この酸化的代謝に加えて、全体の約 14%は CYP 非依存的なアミド結合の加水分解によって消失する。

In vitro 試験成績に基づくと、胎児に特徴的な CYP 分子種である CYP3A7 に対するリバーロキサバンの基質特性は CYP3A4 に対する基質特性と比べて弱いものであった（CYP3A7 における固有クリアランスは、CYP3A4 の 1／8 未満）ことから、小児のリバーロキサバンの肝クリアランスに対する CYP3A7 の意味のある寄与はないと考えられた。詳細は 5.3.2.2.1 PH-41153 に示す。

小児のリバーロキサバンの代謝に関する成績は得られていない。

2.5.3.1.4 排泄

リバーロキサバンの排泄については、成人を対象に広範に検討されている（CTD-SPAF 2.7.2.3.1.4）。小児でのリバーロキサバンの排泄に関する成績は得られていない。CL は小児の母集団薬物動態モデルにおいて体重に基づくアロメトリック式で示されており、0.12mg/kg のリ

バーロキサバン経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティを 100%と仮定して推定される。小児の母集団薬物動態モデルに基づくと、体重 82.8kg（成人の参照集団の中央値）の小児における CL は 8.03L/h（CV%＝3.14%）と推定されたが、これは成人 DVT 患者でみられた範囲内であった（詳細は 2.7.2.3.2.5 に示す）。年齢と体重との間には密接な相関関係があるため、年齢の低下に伴って CL（幾何平均値）は減少し、第Ⅲ相試験 14372 における年齢層 12～18 歳未満では 7.29L/h であったが、年齢層 0～6 ヵ月未満では 1.88L/h であった。年齢の低下に伴って $t_{1/2}$（幾何平均値）も短縮し、12～18 歳未満では 4.2 時間、2～12 歳では約 3 時間、6 ヵ月～2 歳未満では 1.9 時間及び 6 ヵ月未満では 1.6 時間であった。

2.5.3.1.5 成人及び小児の薬物動態の比較

本小児開発プログラムの基本的な投与計画は、非日本人成人 DVT 患者にリバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回投与したときと同程度のリバーロキサバンの曝露量を小児 VTE 患者で達成することであった。この目標を達成するため、小児で得られた薬物動態データを継続的かつ包括的に評価し、その後の小児を対象とした試験の推奨用量を裏付けるために成人で得られたデータと比較した。

年齢層 0 ヵ月～18 歳未満の小児における体重で調整したリバーロキサバンの用法・用量（表 2.5.3-1）は、第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験 5 試験のデータの包括的評価に基づいて設定され、その後の第Ⅲ相試験 14372 で確認された。小児における用量設定アプローチの詳細については、2.7.2.3.1 に示す。

表 2.5.3-1 年齢層 0 ヵ月～18 歳未満の小児に対する体重で調整したリバーロキサバンの用法・用量（試験 14372）

	体重（kg）		1 回あたり投与量（mg）			1 日用量（mg）
	最小	最大	1 日 1 回投与	1 日 2 回投与	1 日 3 回投与	
ドライシロップ	2.6	＜ 3			0.8	2.4
	3	＜ 4			0.9	2.7
	4	＜ 5			1.4	4.2
	5	＜ 7			1.6	4.8
	7	＜ 8			1.8	5.4
	8	＜ 9			2.4	7.2
	9	＜ 10			2.8	8.4
	10	＜ 12			3.0	9.0
	12	＜ 30		5[a]		10
錠剤及び ドライシロップ	30	＜ 50	15			15
	≧ 50		20 （国内：15）			20 （国内：15）

a：体重 20～30kg 未満の小児に対するリバーロキサバン 5mg 1 日 2 回投与には、錠剤とドライシロップの両方を使用可能とした。

第Ⅲ相試験 14372 における最終的な用法・用量に従ってリバーロキサバンの投与（1 日投与量として 20mg 相当量）を受けた小児から得られた母集団薬物動態パラメータの要約統計量を、成人の参照集団の結果と比較して 2.7.2.3.2 に示す。更に、小児におけるリバーロキサバンの吸収、分布、代謝及び排泄の特性に関する主要な知見を、成人における結果と比較評価した（2.7.2.3.2.6）。

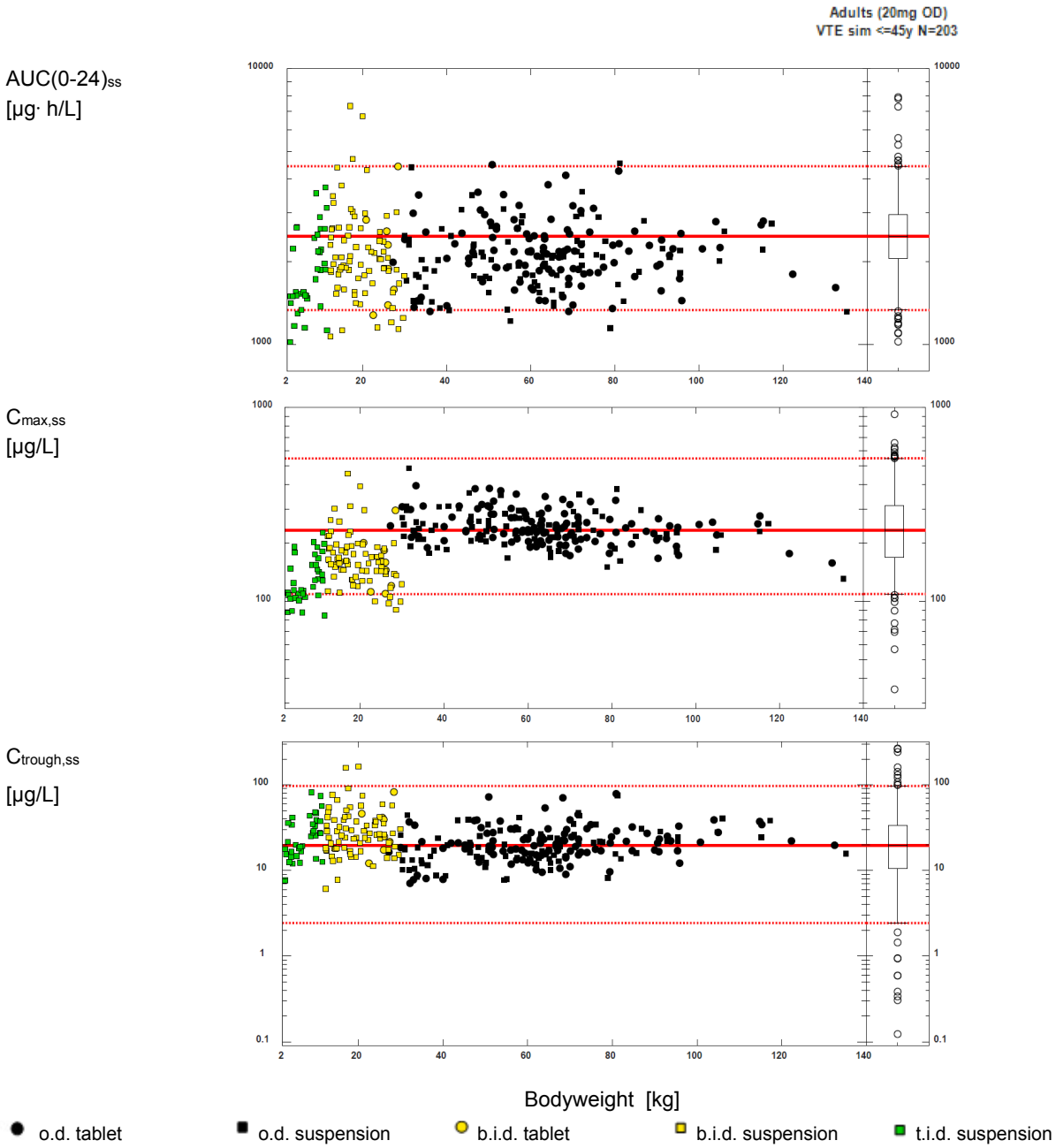
体重と試験 14372 から得られた主要な薬物動態パラメータである $AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ の個別値の関係と共に、成人の参照集団の曝露量の予測値〔45 歳以下の非日本人成人

DVT 患者に錠剤としてリバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回反復投与したときの母集団薬物動態モデルに基づく曝露量の予測値（VTE sim）〕を図 2.5.3-1 に示す。試験 14372 の個別値は、丸（錠剤）又は四角（ドライシロップ）で示し、1 日 1 回で投与したときは黒色、1 日 2 回で投与したときは黄色及び 1 日 3 回で投与したときは緑色で示した。それぞれのパラメータについて、図の右側に成人の参照集団の薬物動態パラメータの範囲を箱ひげ図で示し、箱ひげ図には 5、25、50、75、95 パーセンタイルと、白丸で 5 パーセンタイルを下回る又は 95 パーセンタイルを上回る個別値を示した。

年齢層 0 ヵ月～18 歳未満の小児の $AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ の個別値は、リバーロキサバンの剤形や用法、年齢層及び体重にかかわらず、成人の参照集団の範囲内であった。体重が 12kg 未満の小児の $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ については、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での曝露量の中央値を目標としていたため、ほとんどの値が成人の参照集団の中央値を下回っていた。$C_{max,ss}$ では、用法・用量の違いによる明らかな傾向がみられた。リバーロキサバンを 1 日 1 回投与したときの $C_{max,ss}$ は成人の参照集団の中央値付近に分布していたが、1 日 2 回及び 1 日 3 回投与したときの $C_{max,ss}$ は成人の範囲の下方に分布していた。特に体重が 7kg 未満の小児に 1 日 3 回投与したときの $C_{max,ss}$ の大部分は、成人の範囲の 5 パーセンタイル値付近に分布する傾向がみられた。$C_{trough,ss}$ については、1 日 1 回投与と比較して、1 日 2 回及び 1 日 3 回投与したときではわずかに高い傾向がみられたが、個別値はおおむね成人の $C_{trough,ss}$ の中央値付近に分布していた。

結論として、年齢層 0 ヵ月～18 歳未満の小児を対象とした試験 14372 の薬物動態の結果から、小児開発プログラムで確立された体重で調整したリバーロキサバンの用法・用量に基づき、小児においても成人における曝露量と同程度の曝露量が得られることが確認された。詳細は 2.7.2.3.1 及び 2.7.2.3.2 に示す。

Based on popPK model Version 3.0.



popPK = population pharmacokinetics

PK Parameters were derived by PopPK. On the right-hand side, popPK results for adult DVT patients (20 mg o.d.) are shown as box whisker plot, which indicate the percentiles 5, 25, 50, 75, and 95 and individual values beyond the 5th - 95th percentile as open circles.

Source: 5.3.3.5.13 PH-40947/Appendix 2/Figure 2, 4, 6

図 2.5.3-1 年齢層 0 ヵ月～18 歳未満の小児に体重で調整した用法・用量でリバーロキサバンを反復経口投与したときの体重と母集団薬物動態解析法に基づく $AUC(0-24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ の関係（成人の参照集団の範囲を右に箱ひげ図で示す、片対数プロット）（試験 14372）

2.5.3.1.6 薬物動態に及ぼす内因的要因の影響

年齢、体重、性別、民族並びに腎機能及び肝機能等の共変量については、成人で詳細に検討しており、過去の承認申請において報告されている（CTD-SPAF 2.7.2.3.3）。

小児集団において年齢、極端な体重（低体重又は肥満）、性別、民族（日本人、中国人、並びに日本及び中国以外のアジア人）及び腎機能について探索的な比較評価を実施した。これらの比較評価に加えて、小児の包括的な母集団薬物動態モデルを用いて、リバーロキサバンの薬物動態に及ぼす腎機能の影響について共変量解析を実施した。肝機能障害を有する小児のデータは得られなかった。

薬物動態の結果に基づくと、小児の男女間の比較では意味のある差は認められなかった。また、日本人、中国人又は日本及び中国以外のアジア人小児を小児の全体集団と比較したとき、並びに低体重又は肥満の小児と正常体重の小児を比較したときにおいても意味のある差は認められなかった。小児では年齢と体重の間には密接な相関関係があるため、年齢層間にわずかな薬物動態の差が認められたが、これは体重に基づいて適用された用法の差によるものである。リバーロキサバンの薬物動態に対する腎機能の影響は認められなかったが、小児を対象とした試験における被験者の大部分は腎機能が正常であったため、腎機能障害の小児のデータは限定的であったことに留意する必要がある。

更に、小児集団でよくみられる 2 種類の疾患〔機能性消化管障害（例：嘔吐、吸収不良性症候群、下痢又は便秘）及び悪性腫瘍疾患（急性白血病及びホジキンリンパ腫）〕について探索的解析を実施した。その結果、小児において有病率の高い急性及び慢性の消化管障害又は悪性腫瘍は、これらの疾患を有する小児におけるリバーロキサバンの薬物動態及び薬力学に意味のある影響を及ぼさないことが示された。詳細は 2.7.2.3.4 に示す。

2.5.3.1.7 薬物動態に及ぼす外因的要因の影響

リバーロキサバンの物理化学的特性及び成人での薬物動態成績（CTD-SPAF 2.7.1.1.6）に基づき、小児を対象としたすべての試験では、小児に錠剤、懸濁剤又はドライシロップとしてリバーロキサバンを食事中又は食直後に投与した。また、確実な投与のため、標準的な飲料と共に投与した。年齢層 6 ヵ月未満の小児については、文献に基づき、リバーロキサバン投与前に 10 日間以上の経口、経鼻又は胃管による摂食を行った体重 2,600g 以上かつ在胎週数 37 週以上（正期産）での小児のみを含めることとした。

成人での成績と同様に、体重あたりの投与量（mg/kg）の増加に伴う相対的バイオアベイラビリティの低下が認められ、たとえ食後投与であっても高用量では吸収の飽和が示唆された。小児におけるリバーロキサバンの吸収に対する食事の影響に関する更なる評価は実施しなかった。薬物動態における他の薬剤との相互作用については、2.5.3.1.9 に示す。

2.5.3.1.8 薬物動態における用量依存性及び時間依存性

リバーロキサバンの薬物動態における時間依存性は成人で検討されており、単回投与から予想される以上の過度の蓄積、及び朝と夜（又は夕方）の薬物動態プロファイル間にリバーロキサバンの吸収又は消失の変化は認められなかった（CTD-SPAF 2.7.2.3.1.5）。

小児を対象とした臨床試験では少数点採血による薬物動態評価を採用したため、リバーロキサバンを単回及び反復投与したときの小児における薬物動態特性の広範な評価及び比較はできなかった。しかしながら、1 日 3 回の用法で投与を受けた小児において、リバーロキサバン初回投与時とその後の投与期間中の来院時において同一の薬物動態評価用検体採取スケジュールを設定す

ることで、両来院時に得られた血漿中濃度データを直接比較することができた。検体採取日間に薬物動態の差は認められなかった（2.7.2.3.2.5）。

したがって、体重あたりの用量（mg/kg）の増加に伴う相対的バイオアベイラビリティの低下を除いて（2.5.3.1.2）、小児におけるリバーロキサバンの吸収又は消失に関する薬物動態の非線形性は示唆されなかった。しかしながら、小児では成長と共に治療経過中に体重が増加することが予想されることから、治療効果のある用量を患者に投与するために、小児用のリバーロキサバンの投与量表（表 2.5.3-1）に従い用量の調節又は用法・用量の変更が必要である。

2.5.3.1.9 薬物動態学的薬物相互作用

リバーロキサバンの薬物動態における他の薬剤との相互作用の可能性については、成人を対象とした臨床薬理試験で広範に検討されている。血漿中リバーロキサバン濃度に影響を及ぼす可能性のある様々な外因的要因に対するリバーロキサバンの曝露量の変動に関する要約は CTD-SPAF 2.7.2.3.4.2 に示されている。

すべての小児試験において CYP3A4 及び P-糖タンパク（P-gp）に対する強力な阻害薬並びに強力な CYP3A4 誘導薬の併用は治験実施計画書により禁止されていた。成人ではリバーロキサバンと CYP3A4 及び P-gp に対する強力な阻害薬との併用は禁忌であり、CYP3A4 誘導薬との併用は注意する必要がある。

中等度の CYP3A4 阻害薬を併用した小児のデータは限定的であった。成人での結果に基づくと、CYP3A4 又は P-gp のいずれかを強く阻害した場合でも、血漿中リバーロキサバン濃度はわずかに上昇するのみであると考えられる。

小児を対象とした臨床試験成績に基づくと、成人ではみられなかった新たな薬物相互作用の可能性は示されなかった。詳細は 2.7.2.3.5.1 に示す。

2.5.3.2 薬力学

2.5.3.2.1 作用機序

リバーロキサバンの作用機序は、成人を対象に広範に検討されている。内因性及び外因性経路を介した第Ｘ因子から第Ｘa 因子への活性化は、血液凝固カスケードにおいて中心的な役割を果たす。第Ｘa 因子はプロトロンビナーゼ複合体を介してプロトロンビンをトロンビンに直接変換し、最終的にこの反応の結果として、トロンビンによるフィブリン塊の形成及び血小板の活性化をもたらす。リバーロキサバンは、ヒトの遊離型第Ｘa 因子〔阻害定数（Ki）0.4±0.02nM〕を競合的に阻害する直接作用型第Ｘa 因子阻害薬であり、他のセリンプロテアーゼに対するよりも 10,000 倍選択性が高い。リバーロキサバンはプロトロンビナーゼ活性も強力に阻害する〔50%阻害濃度（IC_{50}）2.1±0.4nM〕（CTD-SPAF 2.6.2.2.1.3）。成人では、第Ｘa 因子の阻害におけるリバーロキサバンの影響を 3rd 国際標準品の第Ⅱ因子及び第Ｘ因子に対して凝固因子を較正する特異的な分析法を用いて検討した（CTD-SPAF 2.7.2.3.2.1.1）。

更に、小児におけるリバーロキサバンが凝固検査（PT 及び aPTT）に及ぼす影響をすべての試験で検討した。また、小児におけるリバーロキサバンの抗第Ｘa 因子活性をリバーロキサバン特異的な標準試料及びコントロール試料を用いた分析法を用いて検討した（2.7.2.3.3.2.1 及び 2.7.2.3.3.2.2）。

2.5.3.2.2 一次及び二次薬理作用

リバーロキサバンの薬理作用は、成人において広範に検討されている。全用量範囲にわたってリバーロキサバンの用量依存的に第Xa 因子の阻害が認められ、リバーロキサバンの薬物動態プロファイルと密接に関連していた。その他の全般的な凝固検査である PT 及び aPTT においても用量依存的に延長が認められた（CTD-SPAF 2.7.2.3.2.2）。

小児の凝固系は成人と大きく異なり、年齢と共に成熟する（止血系の発達と称される現象）。特に凝固因子の濃度は年齢と共に変化することが知られていることから、これがリバーロキサバンに対する凝固検査結果に影響を及ぼすかどうかを検討するために、複数のリバーロキサバン濃度を用いた *ex vivo* スパイク試験を行い、年齢層 0 ヵ月～16 歳の小児における血漿中リバーロキサバン濃度と PT、aPTT、抗第Xa 因子活性及びトロンビン生成との関係を成人での関係と比較した。各年齢層のプール血漿（生後 0～28 日未満、28 日～23 ヵ月、2～6 歳、7～11 歳、12～16 歳及び成人）に対しリバーロキサバンを添加し、市販されている PT、aPTT 及び抗第Xa 因子活性測定法、並びにサブサンプリング法によるトロンビン生成試験を用いて、様々なリバーロキサバン濃度（0～500ng/mL）における評価を実施した。生後 28 日を超える小児では、*in vitro* 凝固検査の結果に及ぼすリバーロキサバンの影響はすべての年齢層間で同程度であり、成人での結果と同程度であった。生後 28 日未満の小児では、検討したすべての血漿中濃度で成人よりも顕著な 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が認められた。aPTT についても低い血漿中濃度では同様に成人よりも顕著な延長が認められたが、高い血漿中濃度では意味のある違いは認められなかった。また、抗第Xa 因子活性では、年齢による違いは認められなかった（2.7.2.3.3）。なお、小児の用法・用量は小児の曝露量が成人の参照集団の範囲となることを目標として設定したが、体重が 12kg 未満の小児（年齢としては約 2 歳未満）に対する用法・用量では成人の参照集団の曝露量の下位約 30%を有する部分集団での曝露量の中央値以上を目標とした。

2.5.3.2.3 作用の発現又は消失

非臨床試験（CTD-SPAF 2.6.2.2）及び成人のデータに基づき、リバーロキサバンの薬理活性は速やかに発現及び消失することが確認されている。

第Ⅲ相試験 14372 における $t_{max,ss}$（中央値）は年齢層 6～18 歳未満の小児では剤形（錠剤又はドライシロップ）にかかわらず約 2 時間、ドライシロップとして投与された年齢層 0 ヵ月～6 歳未満では 1.5～2 時間であり、錠剤として投与された成人の t_{max}（2～3 時間）より早かった（2.7.2.1.2.2）。

PT 及び aPTT の測定法は高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析（HPLC-MS/MS）による血漿中リバーロキサバン濃度の測定結果より感度が低く、また、小児における血漿中リバーロキサバン濃度と PT 及び aPTT の関係は成人と同様であったことから、成人での結果と同様に PT 又は aPTT の作用の消失については評価できなかった（CTD-SPAF 2.7.2.3.2.2）。

PT 及び aPTT により小児におけるリバーロキサバンの作用の消失を評価することはできなかったが、別の評価方法として、阻害定数 Ki によって示唆される第Xa 因子を阻害すると考えられる非結合型血漿中濃度が維持される時間によって評価することが考えられる。しかしながら、各年齢層の小児におけるリバーロキサバンの非結合率に関する情報は得られていない（2.5.3.1.1）ため、このアプローチを用いても小児におけるリバーロキサバンの作用の消失を評価することは不可能であった。

2.5.3.2.4 薬物動態及び薬力学の関係

小児の臨床試験では、薬力学の評価として PT、aPTT 及び抗第Ｘa 因子活性（リバーロキサバン特異的な標準試料及びコントロール試料を用いて評価）を検討した。小児では許容可能な採血量に限界があるため、薬力学の評価では少数点採血による評価を用いたことから、いずれの薬力学パラメータについても真の E_{max} を求めることはできなかった。

小児での血漿中リバーロキサバン濃度と薬力学パラメータの関係を成人の結果と比較することで、成人と小児の薬理学的作用を間接的に比較した。成人で既に確認されているように、血漿中リバーロキサバン濃度と PT 及び aPTT は密接に関係している。また、小児では抗第Ｘa 因子活性を測定するために合成基質法を用いた。成人 DVT／PE 患者を対象とした第Ⅲ相試験が完了した後に抗第Ｘa 因子活性の分析法が確立されたため、血漿中リバーロキサバン濃度と抗第Ｘa 因子活性の関係の比較のための成人の参照データは得られていない（2.7.2.3.3.1）。

小児を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験からの統合データを用いた評価では、血漿中リバーロキサバン濃度と PT 及び aPTT のベースライン比の間に密接な相関関係が認められ、小児のデータの大部分は成人 DVT 患者の 99％予測区間内であった。小児では、リバーロキサバンの測定法におけるゴールドスタンダードである HPLC-MS/MS で測定した血漿中リバーロキサバン濃度と抗第Ｘa 因子活性との間に線形関係が認められ、傾きは 1 に近かったが、血漿中リバーロキサバン濃度から予測される値よりも高い又は低い抗第 Xa 因子活性の個別値も認められた。

視覚的評価に基づくと、年齢、極端な体重（低体重又は肥満）、性別、民族、軽度の腎機能障害、急性及び慢性消化管障害又は悪性疾患による血漿中リバーロキサバン濃度と PT、aPTT 及び抗第Ｘa 因子活性の関係に対する影響は認められなかった（2.7.2.3.4）。

曝露－反応解析の結果（詳細は 2.7.2.3.7 に示す）に基づくと、$AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ と試験 14372 における有効性及び安全性の結果との関係において、「再発性症候性 VTE」を発現した小児で曝露量が低い傾向、又は出血事象を発現した小児で曝露量が高い傾向は示されなかった。同様に、中等度又は高度の有害事象が発現した小児の薬物動態パラメータは、成人の参照集団の範囲の上限、下限のいずれにも分布する傾向は認められなかった。これらの結果は成人での結果と一致しており、$AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 又は $C_{trough,ss}$ と有効性及び安全性データとの関連は示されていない。

2.5.3.2.5 申請用量及び投与間隔に対する薬力学による裏付け

本小児開発プログラムにおける主要な目的は、非日本人成人 DVT 患者にリバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回投与したときと同程度の曝露量を小児 VTE 患者で達成することであった。また、小児の 1 日曝露量〔$AUC(0\text{-}24)_{ss}$〕のみではなく、成人では再発を予防するうえで重要であることが知られている $C_{trough,ss}$ についても成人の範囲と一致させることを目的としたため、小児では用法として 1 日 1 回、1 日 2 回及び 1 日 3 回投与を用いた（2.7.2.3.1）。血漿中リバーロキサバン濃度と薬力学パラメータである PT、aPTT 及び抗第Ｘa 因子の関係は密接で、成人での結果と同様であるため、薬力学成績に基づく用法・用量における更なる調節は必要ないと考えられた（2.7.2.3.3）。

2.5.3.2.6 薬力学的薬物相互作用

薬力学的薬物相互作用〔LMWH、抗血小板薬、非ステロイド性消炎鎮痛薬及び VKA〕の可能性については、成人を対象とした試験で広範に検討されている（CTD-SPAF 2.7.2.3.5.3）。一方、小児を対象とした薬力学的薬物相互作用試験は実施されていない。

小児を対象とした第Ⅲ相試験 14372 では、試験期間中に凝固系に影響を及ぼす薬剤（抗血小板薬、抗炎症薬及び抗凝固薬）の使用が可能であった。しかしながら、リバーロキサバンの投与期間中に「重大な出血事象」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」の発現もごくわずかであったため、出血リスクに対するこれらの併用薬の影響に関する統計解析は実施しなかった。その代替として、個々の「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の発現に関連した可能性のある併用薬について検討した。

試験 14372 においてリバーロキサバン投与期間中に「重大な出血事象」が認められた小児はいなかった（2.5.5.3.3）。第Ⅲ相試験の主要投与期間におけるリバーロキサバンを少なくとも 1 回投与された小児 329 例のうちわずか 10 例に「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、このうち 9 例ではリバーロキサバン投与後において認められた。この 9 例のうち、出血事象の発現時点又はその前後に抗血小板薬、抗炎症薬又は抗凝固薬を投与された小児はいなかった。更に別の 3 例の小児において第Ⅲ相試験の延長期間におけるリバーロキサバン投与中に「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。このうちの 1 例では小児用アスピリン、別の 1 例ではイブプロフェンの投与を受けていたが、残りの 1 例では出血事象の発現時点又はその前後に抗血小板薬、抗炎症薬又は抗凝固薬の投与を受けていなかった。

認められた出血事象は少数であったため、小児における薬力学的薬物相互作用の可能性を評価するための意味のある部分解析は実施できなかった。しかしながら、小児における抗血小板薬、抗炎症薬又は抗凝固薬の併用により、成人と同様の影響がもたらされると想定される。

2.5.3.2.7　反応における遺伝的差異の可能性

第Ⅹ因子欠損症は最もまれな遺伝性凝固障害の一つである。成人を対象としたリバーロキサバンの第Ⅰ相試験では、血漿中リバーロキサバン濃度と第Ⅹa 因子活性阻害は密接に関連し、説明不可能なレベルの阻害は認められなかった。血漿中リバーロキサバン濃度に対する第Ⅹa 因子活性阻害の過度の反応は成人ではみられなかった（CTD-SPAF 2.5.3.2.4）。小児における血漿中リバーロキサバン濃度と薬力学パラメータ（PT 及び aPTT）の関係は成人の結果と同様であり、小児において成人とは異なる挙動を示す徴候は認められなかった。

2.5.3.2.8　特別な試験の実施と結果の解釈

リバーロキサバンに対する小児の薬力学を評価するために、異なる年齢層の小児から得た血漿検体を用いて *ex vivo* スパイク試験を行った。詳細は 2.5.3.2.2 に示す。これらの結果から、小児と成人におけるリバーロキサバンの薬力学は同程度であることが裏付けられた。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価に関連する試験

小児（生後 0 ヵ月～18 歳未満）の VTE に対するリバーロキサバンの有効性は、無作為化、非盲検、実薬対照、国際共同、第Ⅲ相試験 14372 の結果に基づき評価した。更に、リバーロキサバンの有効性の裏付けには、第Ⅱ相試験の試験 14373 及び試験 14374、並びに第Ⅰ／Ⅱ相試験 17618 の結果を用いた。これら 4 試験から得られた有効性の成績の要約は、2.7.3 を参照のこと。

有効性の概括評価の項では、第Ⅲ相試験 14372 の結果を中心に示す。

2.5.4.2 試験デザイン

2.5.4.2.1 主な選択・除外基準

参照項目：2.7.3.3.1.1

試験 14372 では、VTE と確定診断され、治療量域の UFH、LMWH、又は FPX による初期治療を受け、少なくとも 90 日間の抗凝固療法を必要とする生後 0 ヵ月～18 歳未満の小児を対象とした。ただし、2 歳未満のカテーテル関連 VTE の小児は、少なくとも 30 日間の抗凝固療法を必要とするものを対象とした。

また、早産児の消化管における解剖学的及び生理学的特性に関する文献データに基づき、リバーロキサバン投与前に 10 日間以上の経口、経鼻又は胃管による摂食を行った体重 2,600g 以上かつ在胎週数 37 週以上の小児のみを試験 17618、試験 17992（C 群）及び試験 14372 における 6 ヵ月未満の小児群に含めることとした（2.7.2.2.5.6）。

1 歳以上の小児では、推算糸球体ろ過量（eGFR）[37, 38, 39] が 30mL/min/1.73m^2 未満のものは対象から除外した[d]。1 歳未満の小児では、eGFR の週齢及び月齢による分布データが不足し、eGFR に基づく慢性腎臓病（CKD）の定義もないため、週齢及び月齢層での血清クレアチニン値で 97.5 パーセンタイル[39, 40]を超えるものを対象から除外するよう治験実施計画書で定義した[e]。

成人での開発プログラムと同様に、肝機能障害（Child-Pugh 分類 B 及び C）のある小児は試験 14372 から除外した。試験 17618、試験 14373、試験 14374 及び試験 14372 の併合解析では、ベースラインで肝機能障害の既往のある 13 例が含まれていたが（5.3.5.3.1 PH-41010/Table 14.3.2.1/9）、少数例であることから、肝機能障害の既往のある小児へのリバーロキサバン投与の影響は解析できなかった。

---

d 治験実施計画書の規定に沿って、1976 年報告の Schwartz の推算式（及び修正 Schwartz 式）により算出した。但し、日本人は日本小児腎臓病学会が 2 歳以上に適用する eGFR 推算式により算出した。1 歳以上 2 歳未満の日本人では適用可能な eGFR 推算式がないため、日本小児 CKD 研究グループによる判定表の CKD ステージ 4（すなわち、eGFR が 30mL/min/1.73m^2 未満）に相当する「血清クレアチニン値：0.93mg/dL 以上」を適用した。

e 月齢 3 ヵ月以上 1 歳未満の日本人では、日本小児 CKD 研究グループによる血清クレアチニン値の 97.5 パーセンタイル値を設定した（治験実施計画書に規定）。

2.5.4.2.2 有効性評価項目

参照項目：2.7.3.1.2

試験 14372 において、有効性主要評価項目は主要投与期間（2 歳未満のカテーテル関連 VTE 以外の被験者：3 ヵ月、2 歳未満のカテーテル関連 VTE の被験者：1 ヵ月）の終了時の「再発性症候性 VTE」であった。主要評価項目について、延長投与期間の 2、3 ヵ月時点（2 歳未満のカテーテル関連 VTE の被験者）及び 6、9、12 ヵ月時点（それ以外の被験者）の投与群ごとの年齢層別の発現頻度を算出した。更に、治験薬投与終了後 3～30 日間のフォローアップ期にも別途評価を実施した。

有効性副次評価項目は、主要投与期間終了時の「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であった。「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」は中央独立判定委員会（CIAC）が評価した。詳細については、5.3.5.1.3 PH-40166/Section 16.1.4 CIAC charter を参照のこと。

2.5.4.3 被験者背景

参照項目：2.7.3.3.1.2

概して、試験 14372 に組入れられた被験者集団の人口統計学的特性及びベースライン特性は、VTE を有する小児患者集団で一般的にみられる特性を反映していた。本試験のいずれの投与群（リバーロキサバン群及び対照群）においても、人口統計学的特性及びベースライン特性は同様であった。

2.5.4.3.1 人口統計学的特性

参照項目：2.7.3.3.1.6.1

試験 14372 の人口統計学的特性を表 2.5.4-1 に示す。

いずれの年齢層においても、人口統計学的特性は投与群間で同様であった。被験者数の少ない年齢層（特に若年層）では数値的な差がみられたが、臨床的に意味のある差ではなかった。男女の割合は同程度であった。被験者の大半は白人で、次いで黒人及びアジア人が多かった。各年齢層における年齢、体重及び身長の分布は、報告されている小児 VTE 患者集団の特性を反映するものであった。

表 2.5.4-1 人口統計学的特性（試験 14372、FAS）

	12 to < 18 y		6 to < 12 y		2 to < 6 y		0.5 to < 2 y		Birth to < 0.5 y	
	Riva. N=184 (100%)	Comp. N=92 (100%)	Riva. N=67 (100%)	Comp. N=34 (100%)	Riva. N=47 (100%)	Comp. N=22 (100%)	Riva. N=21 (100%)	Comp. N=9 (100%)	Riva. N=16 (100%)	Comp. N=8 (100%)
Sex										
Male	87 (47.3%)	37 (40.2%)	43 (64.2%)	19 (55.9%)	23 (48.9%)	13 (59.1%)	11 (52.4%)	4 (44.4%)	11 (68.8%)	7 (87.5%)
Female	97 (52.7%)	55 (59.8%)	24 (35.8%)	15 (44.1%)	24 (51.1%)	9 (40.9%)	10 (47.6%)	5 (55.6%)	5 (31.3%)	1 (12.5%)
Race										
White	158 (85.9%)	73 (79.3%)	51 (76.1%)	23 (67.6%)	40 (85.1%)	17 (77.3%)	12 (57.1%)	7 (77.8%)	10 (62.5%)	4 (50.0%)
Black	7 (3.8%)	8 (8.7%)	2 (3.0%)	4 (11.8%)	1 (2.1%)	0	2 (9.5%)	0	1 (6.3%)	0
Asian	3 (1.6%)	2 (2.2%)	9 (13.4%)	1 (2.9%)	2 (4.3%)	2 (9.1%)	4 (19.0%)	1 (11.1%)	2 (12.5%)	2 (25.0%)
Age	(years)		(years)		(years)		(months)		(months)	
n	184	92	67	34	47	22	21	9	16	8
Mean (±SD)	15.73 (±1.48)	15.74 (±1.62)	8.90 (±1.75)	9.04 (±1.71)	3.91 (±1.18)	4.12 (±1.24)	12.85 (±5.77)	15.71 (±5.68)	2.23 (±1.88)	0.95 (±0.56)
Weight (kg)										
n	184	92	67	34	47	22	21	9	16	8
Mean (±SD)	68.38 (±19.46)	64.45 (±18.59)	30.67 (±10.91)	33.11 (±11.40)	15.88 (±3.39)	16.32 (±3.24)	9.40 (±2.37)	9.99 (±2.69)	3.94 (±0.92)	3.60 (±0.85)
Height (cm)										
n	181	89	65	33	45	22	19	9	16	7
Mean (±SD)	168.04 (±11.09)	167.92 (±9.62)	133.17 (±12.55)	132.07 (±12.91)	101.18 (±10.13)	102.73 (±9.41)	72.99 (±7.99)	77.41 (±6.58)	53.81 (±4.51)	51.29 (±4.81)
BMI (kg/m^2)										
n	181	89	65	33	45	22	19	9	16	7
Mean (±SD)	24.15 (±6.51)	22.57 (±5.81)	16.97 (±3.33)	18.35 (±4.07)	15.48 (±1.97)	15.36 (±1.59)	16.93 (±2.62)	16.42 (±2.39)	13.43 (±1.46)	13.41 (±2.41)

Comp. = comparator, FAS = full analysis set, BMI = body mass index, Riva. = rivaroxaban, SD = standard deviation, y = year
Source: 5.3.5.1.3 PH 40166/Table 14.1.2/2

2.5.4.3.2 危険因子

参照項目：2.7.6.12.2.1.3.2

投与群別の危険因子の概要を表 2.5.4-2 に、危険因子の一覧を表 2.5.4-3 に示す。

危険因子は投与群間で同様であった。

最大の解析対象集団（FAS）の 500 例中 438 例（87.6%）に VTE が発現し、そのうち 236 例（47.2%）は一過性の危険因子のみを有していた。240 例（48.0%）では、単一の危険因子によるものであった。

最も多かった持続性の危険因子は重要な臓器疾患（83 例、16.6%）及び活動性がん（56 例、11.2%）であった。最も多かった一過性の危険因子は感染症（142 例、28.4%）及び CVC 留置（126 例、25.2%）であった。

表 2.5.4-2 危険因子の概要（試験 14372、FAS）

		Rivaroxaban N=335 (100%)	Comparator N=165 (100%)	Total N=500 (100%)
VTE	Unprovoked	31 (9.3%)	25 (15.2%)	56 (11.2%)
Cause	Provoked	303 (90.4%)	135 (81.8%)	438 (87.6%)
	Transient risk factor only	151 (45.1%)	85 (51.5%)	236 (47.2%)
	Persistent risk factor only	62 (18.5%)	25 (15.2%)	87 (17.4%)
	Persistent and transient risk factors	90 (26.9%)	25 (15.2%)	115 (23.0%)
	Unconfirmed/unknown	1 (0.3%)	5 (3.0%)	6 (1.2%)
Number of	1	158 (47.2%)	82 (49.7%)	240 (48.0%)
risk factors	2	109 (32.5%)	37 (22.4%)	146 (29.2%)
	3	34 (10.1%)	15 (9.1%)	49 (9.8%)
	4	2 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (0.6%)

Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.1.2/1, 14.1.6/29

表 2.5.4-3 危険因子の一覧（試験 14372、FAS）

	Rivaroxaban N=335 (100%)	Comparator N=165 (100%)	Total N=500 (100%)
Persistent risk factor	**152 (45.4%)**	**50 (30.3%)**	**202 (40.4%)**
Acquired thrombophilia	8 (2.4%)	2 (1.2%)	10 (2.0%)
Active cancer	40 (11.9%)	16 (9.7%)	56 (11.2%)
Hematologic malignancy	25 (7.5%)	11 (6.7%)	36 (7.2%)
Solid tumor	15 (4.5%)	5 (3.0%)	20 (4.0%)
Family history of venous thrombosis	5 (1.5%)	2 (1.2%)	7 (1.4%)
Known inherited thrombophilia	27 (8.1%)	5 (3.0%)	32 (6.4%)
Major congenital venous anomaly	9 (2.7%)	5 (3.0%)	14 (2.8%)
Major organ disease	63 (18.8%)	20 (12.1%)	83 (16.6%)
Cardiac	35 (10.4%)	14 (8.5%)	49 (9.8%)
Gastrointestinal	3 (0.9%)	1 (0.6%)	4 (0.8%)
Neurological	9 (2.7%)	3 (1.8%)	12 (2.4%)
Renal	16 (4.8%)	2 (1.2%)	18 (3.6%)
Morbid obesity	14 (4.2%)	4 (2.4%)	18 (3.6%)
Transient risk factor	**241 (71.9%)**	**110 (66.7%)**	**351 (70.2%)**
Central venous catheter	90 (26.9%)	36 (21.8%)	126 (25.2%)
Major infectious disease	96 (28.7%)	46 (27.9%)	142 (28.4%)
Local	70 (20.9%)	30 (18.2%)	100 (20.0%)
Systemic	26 (7.8%)	16 (9.7%)	42 (8.4%)
Major surgery/major trauma	78 (23.3%)	42 (25.5%)	120 (24.0%)
Major surgery	63 (18.8%)	29 (17.6%)	92 (18.4%)
Major trauma	17 (5.1%)	14 (8.5%)	31 (6.2%)
Prolonged immobilization	3 (0.9%)	3 (1.8%)	6 (1.2%)
Use of estrogens or progestins	53 (15.8%)	24 (14.5%)	77 (15.4%)

Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.1.6/29

2.5.4.3.3 インデックスイベント（VTE）

参照項目：2.7.3.3.1.6.2

FAS における年齢層別、カテゴリー別（CVST、カテーテル関連 VTE、及び非カテーテル関連 VTE）及び発現部位別のインデックスイベントの発現割合を表 2.5.4-4 に示す。

インデックスイベントは CIAC が判定した。試験 14372 では、年齢層 2 歳未満でカテーテル関連 VTE の割合が他の年齢層に比べて数値的に高い傾向がみられた。この傾向は、小児 VTE 患者の約 2／3 は、カテーテル関連 VTE であるという文献報告と一致している[15)]。更に、約 1／4 の小児（リバーロキサバン群：74／335 例、対照群:43／165 例）が CVST を有し、これは臨床試験に登録された CVST の小児コホートとしては最大規模であった。

表 2.5.4-4 年齢層別のインデックスイベントの発現部位の内訳（試験 14372、FAS）

Type	Location	Total		12 to < 18 years		6 to < 12 years		2 to < 6 years		0.5 to < 2 years		Birth to < 0.5 year	
		Riva.	Comp.	Riva.	Comp.	Riva.	Comp.	Riva.	Comp.	Riva.	Comp.	Riva.	Comp.
All	Any	335 (100.0%)	165 (100.0%)	184 (100.0%)	92 (100.0%)	67 (100.0%)	34 (100.0%)	47 (100.0%)	22 (100.0%)	21 (100.0%)	9 (100.0%)	16 (100.0%)	8 (100.0%)
	Lower extremity	112 (33.4%)	53 (32.1%)	77 (41.8%)	31 (33.7%)	11 (16.4%)	8 (23.5%)	9 (19.1%)	5 (22.7%)	8 (38.1%)	4 (44.4%)	7 (43.8%)	5 (62.5%)
	Caval vein	3 (0.9%)	1 (0.6%)	2 (1.1%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (12.5%)
	Portal vein	5 (1.5%)	1 (0.6%)	1 (0.5%)	0	2 (3.0%)	1 (2.9%)	1 (2.1%)	0	0	0	1 (6.3%)	0
	Renal vein	4 (1.2%)	0	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	3 (18.8%)	0
	Right side of the heart	9 (2.7%)	5 (3.0%)	3 (1.6%)	2 (2.2%)	3 (4.5%)	2 (5.9%)	2 (4.3%)	1 (4.5%)	0	0	1 (6.3%)	0
	Lung	49 (14.6%)	31 (18.8%)	46 (25.0%)	29 (31.5%)	3 (4.5%)	0	0	2 (9.1%)	0	0	0	0
	Upper extremity	38 (11.3%)	20 (12.1%)	27 (14.7%)	15 (16.3%)	7 (10.4%)	4 (11.8%)	4 (8.5%)	0	0	1 (11.1%)	0	0
	Jugular vein	41 (12.2%)	11 (6.7%)	12 (6.5%)	6 (6.5%)	8 (11.9%)	2 (5.9%)	8 (17.0%)	2 (9.1%)	9 (42.9%)	0	4 (25.0%)	1 (12.5%)
	Cerebral vein and sinus	74 (22.1%)	43 (26.1%)	16 (8.7%)	9 (9.8%)	31 (46.3%)	7 (50.0%)	23 (48.9%)	12 (54.5%)	4 (19.0%)	4 (44.4%)	0	1 (12.5%)
CVST*	Cerebral vein and sinus	74 (100.0%)	43 (100.0%)	16 (100.0%)	9 (100.0%)	31 (100.0%)	17 (100.0%)	23 (100.0%)	12 (100.0%)	4 (100.0%)	4 (100.0%)	0	1 (100.0%)
Non-CVC-	Any	171 (100.0%)	85 (100.0%)	139 (100.0%)	72 (100.0%)	20 (100.0%)	9 (100.0%)	5 (100.0%)	3 (100.0%)	2 (100.0%)	1 (100.0%)	5 (100.0%)	0
VTE excluding CVST	Lower extremity	90 (52.6%)	38 (44.7%)	76 (54.7%)	31 (43.1%)	9 (45.0%)	6 (66.7%)	3 (60.0%)	1 (33.3%)	1 (50.0%)	0	1 (20.0%)	0
	Caval vein	2 (1.2%)	0	1 (0.7%)	0	1 (5.0%)	0	0	0	0	0	0	0
	Portal vein	4 (2.3%)	1 (1.2%)	1 (0.7%)	0	1 (5.0%)	1 (11.1%)	1 (20.0%)	0	0	0	1 (20.0%)	0
	Renal vein	4 (2.3%)	0	0	0	1 (5.0%)	0	0	0	0	0	3 (60.0%)	0
	Right side of the heart	2 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (0.7%)	1 (1.4%)	1 (5.0%)	0	0	0	0	0	0	0
	Lung	49 (28.7%)	31 (36.5%)	46 (33.1%)	29 (40.3%)	3 (15.0%)	0	0	2 (66.7%)	0	0	0	0
	Upper extremity	11 (6.4%)	12 (14.1%)	9 (6.5%)	9 (12.5%)	2 (10.0%)	2 (22.2%)	0	0	0	1 (100.0%)	0	0
	Jugular vein	9 (5.3%)	2 (2.4%)	5 (3.6%)	2 (2.8%)	2 (10.0%)	0	1 (20.0%)	0	1 (50.0%)	0	0	0

表 2.5.4-4 年齢層別のインデックスイベントの発現部位の内訳（試験 14372、FAS）（続き）

Type	Location	Total		12 to < 18 years		6 to < 12 years		2 to < 6 years		0.5 to < 2 years		Birth to < 0.5 year	
		Riva.	Comp.	Riva.	Comp.	Riva.	Comp.	Riva.	Comp.	Riva.	Comp.	Riva.	Comp.
CVC-VTE	Any	90 (100.0%)	37 (100.0%)	29 (100.0%)	11 (100.0%)	16 (100.0%)	8 (100.0%)	19 (100.0%)	7 (100.0%)	15 (100.0%)	4 (100.0%)	11 (100.0%)	7 (100.0%)
	Lower extremity	22 (24.4%)	15 (40.5%)	1 (3.4%)	0	2 (12.5%)	2 (25.0%)	6 (31.6%)	4 (57.1%)	7 (46.7%)	4 (100.0%)	6 (54.5%)	5 (71.4%)
	Caval vein	1 (1.1%)	1 (2.7%)	1 (3.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3%)
	Portal vein	1 (1.1%)	0	0	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0
	Renal vein	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Right side of the heart	7 (7.8%)	4 (10.8%)	2 (6.9%)	1 (9.1%)	2 (12.5%)	2 (25.0%)	2 (10.5%)	1 (14.3%)	0	0	1 (9.1%)	0
	Lung	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Upper extremity	27 (30.0%)	8 (21.6%)	18 (62.1%)	6 (54.5%)	5 (31.3%)	2 (25.0%)	4 (21.1%)	0	0	0	0	0
	Jugular vein	32 (35.6%)	9 (24.3%)	7 (24.1%)	4 (36.4%)	6 (37.5%)	2 (25.0%)	7 (36.8%)	2 (28.6%)	8 (53.3%)	0	4 (36.4%)	1 (14.3%)

Comp. = comparator, CVC-VTE = catheter-related venous thromboembolism, CVST = cerebral vein and sinus thrombosis, Riva = Rivaroxaban
*All children with CVST had their clot not in relation to the use of catheters.
Source: 5.3.5.1.3 PH 40166/Table 14.1.6/13, 14.1.6/14, 14.1.6/16, 14.1.6/17, 14.1.6/24

2.5.4.4 試験 14372 の投与期間

2.5.4.4.1 全投与期間

いずれの投与群においても、全投与期間（主要投与期間と延長投与期間の合計）は同様であった（表 2.5.4-5、表 2.5.4-6）。

表 2.5.4-5 延長投与終了までの治験薬投与期間（日）（試験 14372、SAF）

Safety analysis set		Rivaroxaban	Comparator
CVC-VTE ≥ 2 years, non-CVC-VTE or CVST	N	304	151
	Mean (±SD)	149.0 (±92.0)	146.3 (±95.4)
	Min - max	6-385	1-378
	Median	97.0	98.0
CVC-VTE < 2 years	N	25	11
	Mean (±SD)	60.9 (±39.1)	62.7 (±36.3)
	Min - max*	3-182	24-126
	Median	58.0	63.0

CVC-VTE = catheter-related venous thromboembolism, CVST = cerebral vein and sinus thrombosis
*: For children < 2 years with CVC-VTE, the planned treatment duration was reduced only via Amendment 12. Thus, children of this subpopulation recruited before implementation of Amendment 12, could have reached treatment durations exceeding the maximum duration planned via Amendment 12.
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.1.1/1, 14.3.1.1/2

表 2.5.4-6 延長投与終了までの治験薬投与期間 ― 累積期間ごとの発現頻度（試験 14372、SAF）

Safety analysis set		Rivaroxaban	Comparator
CVC-VTE ≥ 2 years, non-CVC-VTE or CVST		304 (100.0%)	151 (100.0%)
	≥ 1 month	294 (96.7%)	144 (95.4%)
	≥ 2 months	290 (95.4%)	143 (94.7%)
	≥ 3 months	199 (65.5%)	92 (60.9%)
	≥ 6 months	80 (26.3%)	37 (24.5%)
	≥ 9 months	40 (13.2%)	20 (13.2%)
	≥ 12 months	9 (3.0%)	6 (4.0%)
CVC-VTE < 2 years		25 (100.0%)	11 (100.0%)
	≥ 1 week	24 (96.0%)	11 (100.0%)
	≥ 2 weeks	23 (92.0%)	11 (100.0%)
	≥ 3 weeks	23 (92.0%)	11 (100.0%)
	≥ 1 month	19 (76.0%)	7 (63.6%)
	≥ 2 months	12 (48.0%)	6 (54.5%)
	≥ 3 months	5 (20.0%)	3 (27.3%)

CVC-VTE = catheter-related venous thromboembolism, CVST = cerebral vein and sinus thrombosis
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.1.1/5, 14.3.1.1/6

2.5.4.4.2 主要投与期間

事前に規定した主要評価期間は 3 ヵ月であった（2 歳未満のカテーテル関連 VTE の被験者では 1 ヵ月）。いずれの年齢層においても、実際の主要投与期間は計画された目標値（3 ヵ月又は 1 ヵ月）に近かった（表 2.5.4-7）。

表 2.5.4-7 主要投与期間の終了までの治験薬投与期間（日）（試験 14372、FAS）

Patient group	Age group		Rivaroxaban	Comparator
CVC-VTE ≥ 2 years, non-CVC-VTE or CVST			N=309	N=154
	All	N	304	151
		Nmiss	5	3
		Mean (±SD)	88.0 (±15.3)	86.7 (±17.7)
		Min – max	6 - 97	1 - 97
		Median	91.0	91.0
	12 to < 18 years	N	180	89
		Nmiss	4	3
		Mean (±SD)	88.1 (±14.9)	86.2 (±17.7)
		Min - max	6 - 97	4 – 97
		Median	91.0	90.0
	6 to < 12 years	N	67	34
		Nmiss	0	0
		Mean (±SD)	87.3 (±16.4)	86.6 (±20.1)
		Min - max	12 - 97	1 – 97
		Median	91.0	91.5
	2 to < 6 years	N	46	22
		Nmiss	1	0
		Mean (±SD)	89.7 (±13.1)	91.0 (±5.1)
		Min - max	11 - 97	78 – 97
		Median	92.0	91.5
	< 2 years	N	11	6
		Nmiss	0	0
		Mean (±SD)	84.5 (±21.9)	77.5 (±30.9)
		Min - max	20 - 97	15 – 97
		Median	91.0	89.0
	0.5 to < 2 years	N	6	5
		Nmiss	0	0
		Mean (±SD)	77.7 (±28.8)	73.6 (±32.9)
		Min - max	20 - 97	15 – 91
		Median	86.5	88.0
	Birth to < 0.5 years	N	5	1
		Nmiss	0	0
		Mean (±SD)	92.8 (±3.5)	97.0
		Min - max	89 - 97	97 – 97
		Median	91.0	97.0
CVC-VTE < 2 years			N=26	N=11
		N	25	11
		Nmiss	1	0
		Mean (±SD)	29.8 (±8.0)	29.5 (±3.4)
		Min – max	3 – 37	24 - 35
		Median	32.0	29.0

CVC-VTE = catheter-related venous thromboembolism, CVST = cerebral vein and sinus thrombosis, SD = standard deviation
Treatment duration is calculated as minimum of (final stop date of study medication minus randomization date + 1), main treatment visit day relative to randomization and upper limit of main treatment period which is 97 days for subjects with CVST, non-CVC-VTE or CVC-VTE >= 2 years.
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.1.1/9, 14.3.1.1/10, 14.3.1.1/11

2.5.4.4.3 延長投与期間

2 歳以上の被験者及び 2 歳未満の非カテーテル関連 VTE の被験者の主要投与期間は 3 ヵ月とし、その後 3 ヵ月ごとの延長投与期間を設定した。主要投与期間を完了した被験者について、治験責任（分担）医師の判断で治験薬投与を終了するか、更に 3 ヵ月間継続するかを 3 ヵ月ごとに決定した（最大投与期間は 12 ヵ月間）。2 歳未満のカテーテル関連 VTE の被験者の主要投与期間は 1 ヵ月とし、その後 1 ヵ月ごとの延長投与期間を設定した。主要投与期間を完了した被験者について、治験責任（分担）医師の判断で治験薬投与を終了するか、更に 1 ヵ月間継続するかを 1 ヵ月ごとに決定した（最大投与期間は 3 ヵ月間）。

試験 14372 の延長投与期間中の被験者の内訳を、表 2.5.4-8 に示す。

表 2.5.4-8 延長投与期間中の被験者の内訳（試験 14372、組入れられた被験者）

		Rivaroxaban	Comparator
Main treatment period	Completion	328 [a]	159
	No extension	179	90
Extension 1	Start	149	69
	Discontinuation	26	13
	Completion	123	56
	No further continuation	61	27
Extension 2	Start	62	29
	Discontinuation	5	2
	Completion	57	27
	No further continuation	26	10
Extension 3	Start	31	17
	Discontinuation	0	0
	Completion	31	17

a: manually corrected for database errors reflected in the source tables (in total, 3 more children than given in the clinical database completed the main treatment period (325 + 3 = 328). See 5.3.5.1.3 PH 40166/Section 16.4.3 Note to file and 16.4.2 Database Errata for details.
Extension 1: 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 3～6 ヵ月、2 歳未満のカテーテル関連 VTE の被験者では 1～2 ヵ月
Extension 2: 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 6～9 ヵ月、2 歳未満のカテーテル関連 VTE の被験者では 2～3 ヵ月
Extension 3: 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 9～12 ヵ月
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.1.1/8, 14.1.1/15 to 14.1.1/17

試験 14372 において、主要投与期間は厳密に管理された条件下で実施されたが、延長投与期間は、対照群にもリバーロキサバン投与が許容された。したがって、主要投与期間後に収集されたデータを評価する際には、この点を考慮する必要がある。詳細については、2.5.4.5.5 を参照のこと。

投与期間延長の決定に影響する要因（追加の探索的事後解析）

抗凝固療法の継続に関連する可能性のある要因の発現割合を、表 2.5.4-9 に示す。

投与期間延長の決定に影響する要因を調査するため、主要投与期間終了後に抗凝固療法（治験薬又は治験以外の薬剤として）を受けた全被験者を対象に、以下に示す探索的事後解析を行った。

無作為割付けされた 500 例のうち、251 例は主要投与期間終了時に抗凝固療法を中止し、249 例は主要投与期間終了後も抗凝固療法を継続していた（表 2.5.4-9）。

表 2.5.4-9 延長投与期間に入った被験者の特性（試験 14372、FAS）

Full analysis set		Rivaroxaban	Comparator	Total
Age	12 to < 18 years	99/184 (53.8%)	53/ 92 (57.6%)	152/276 (55.1%)
	6 to < 12 years	29/ 67 (43.3%)	10/ 34 (29.4%)	39/101 (38.6%)
	2 to < 6 years	21/ 47 (44.7%)	12/ 22 (54.5%)	33/ 69 (47.8%)
	< 2 years	17/ 37 (45.9%)	8/ 17 (47.1%)	25/ 54 (46.3%)
Catheter at the end of main treatment	No	151/317 (47.6%)	82/161 (50.9%)	233/478 (48.7%)
	Yes	15/ 18 (83.3%)	1/ 4 (25.0%)	16/ 22 (72.7%)
Clot normalization at end of main treatment period	No	125/207 (60.4%)	73/122 (59.8%)	198/329 (60.2%)
	Yes	41/128 (32.0%)	10/ 43 (23.3%)	51/171 (29.8%)
First episode of VTE	No	6/ 8 (75.0%)	5/ 8 (62.5%)	11/ 16 (68.8%)
	Yes	160/327 (48.9%)	78/157 (49.7%)	238/484 (49.2%)
Index VTE	Asymptomatic	23/ 65 (35.4%)	15/ 32 (46.9%)	38/ 97 (39.2%)
	Symptomatic	143/270 (53.0%)	68/133 (51.1%)	211/403 (52.4%)
Risk factor category	Transient	65/151 (43.0%)	37/ 85 (43.5%)	102/236 (43.2%)
	Persistent / unprovoked	101/184 (54.9%)	46/ 80 (57.5%)	147/264 (55.7%)
Risk factor: Persistent / unprovoked	Clot: Normalized	31/ 70 (44.3%)	6/ 22 (27.3%)	37/ 92 (40.2%)
	Clot: Not normalized	70/114 (61.4%)	40/ 58 (69.0%)	110/172 (64.0%)
Risk factor: Transient	Clot: Normalized	10/ 58 (17.2%)	4/ 21 (19.0%)	14/ 79 (17.7%)
	Clot: Not normalized	55/ 93 (59.1%)	33/ 64 (51.6%)	88/157 (56.1%)

Source: 5.3.5.1.3 PH-41189/Table 1.3/1, 1.3/3

主要投与期間を超えて抗凝固療法を延長する要因となる可能性のある人口統計学的及び臨床的特性を、交互作用も含めて各々の特性ごとにロジスティック回帰分析を使用し、投与群によらず全体で評価した。次に、そのロジスティック回帰分析の結果、p 値が 0.1 未満のすべての変数を多変量ロジスティック回帰モデルに含めて、変数減少法を用いて評価した。結果は、表 2.5.4-10 に示す。

多変量ロジスティック回帰モデルに基づくと、以下の要因が、主要投与期間終了後の抗凝固薬治療延長に強く関連していることが示唆された。

- 主要投与期間終了時に CVC が存在する（「存在しない」に対して）
- 危険因子が持続性又は特発性の VTE（「危険因子が一過性の VTE」に対して）
- 主要評価期間終了時にベースラインと比較して画像上での VTE の正常化が認められる（「正常化が認められない」に対して）
- 組入れ時の VTE が症候性（「無症候性」に対して）

表 2.5.4-10 主要投与期間後に抗凝固療法の継続に関連する要因（試験 14372、FAS）

Predictor	Coefficient (SE)	Odds ratio (95% CI) [a]	p-value [b]
Catheter at the end of the main treatment period (Yes vs. No)	0.9383 (0.5132)	2.56 (0.93, 6.99)	0.0675
Persistent/unprovoked risk factor (Yes vs. No)	1.2625 (0.3706)	3.53 (1.71, 7.31)	0.0007
Normalization (No vs. Yes) with transient risk factor [c]	1.7899 (0.3374)	5.99 (3.09, 11.60)	<0.0001
Normalization (No vs. Yes) with persistent/unprovoked risk factor [c]	0.8718 (0.2701)	2.39 (1.41, 4.06)	0.0013
Symptomatic index VTE (Yes vs. No)	0.6584 (0.2491)	1.93 (1.19, 3.15)	0.0082

Note: For the determination of anticoagulants that were prolonged or started after the main treatment period see Section 6.1.4.1 of the SAP Version 3.0.
(a) Odds ratio > 1 favors continued anticoagulation for the first category over the second category. Wald confidence intervals.
(b) Exploratory two-sided p-value using Wald test.
(c) Included, because the Normalization*risk factor interaction term was significant.
Source: 5.3.5.1.3 PH-41189/Table 1.3/2

このモデルによる評価では、要因として「年齢」、「組入れ時の VTE が初発か再発か」及び「地域（ヨーロッパ、北米、オーストラリア対その他)）」では、主要投与期間終了後の抗凝固薬治療延長との関連性は認められなかった。

2.5.4.5 解析結果

試験 14372 の主要投与期間における有効性関連の結果及び個々の要素の要約を、表 2.5.4-11 に示す。

表 2.5.4-11 主要投与期間における有効性関連アウトカムの発現割合（試験 14372、FAS）

Outcomes	Full Analysis Set		Incidence [95% CI] Rivaroxaban N = 335 (100%)	Comparator N = 165 (100%)	Ratio [95% CI]
Individual components	Recurrent VTE (primary efficacy outcome)		4 (1.2%)	5 (3.0%)	HR: 0.40 [0.11 - 1.41]
	Repeated imaging	Asymptomatic deterioration	1 (0.3%)	1 (0.6%)	
		No relevant change	16 (4.8%)	13 (7.9%)	
		Normalization (without recurrent VTE)	128 (38.2%) [33.0 - 43.5%]	43 (26.1%) [19.8 - 33.0%]	
	Fatal or non-fatal pulmonary embolism*		1 (0.3%) [0.0 - 1.6%]	1 (0.6%) [0.0 - 3.1%]	
	Other clinically significant thrombosis		1 (0.3%)	2 (1.2%)	
	Major bleeding		0	2 (1.2%)	
	CRNM bleeding		10 (3.0%)	1 (0.6%)	
Composite outcomes	Recurrent VTE + asymptomatic deterioration or no relevant change on repeated imaging		21 (6.3%) [4.0 - 9.2%]	19 (11.5%) [7.3 - 17.4%]	OR: 0.41 [0.12 - 1.36]
	Recurrent VTE + other clinically significant thrombosis		5 (1.5%) [0.6 - 3.4%]	6 (3.6%) [1.6 - 7.6%]	HR: 0.40 [0.12 - 1.27]
	Net clinical benefit (pre-specified) (recurrent VTE + major bleeding)		4 (1.2%) [0.4 - 3.0%]	7 (4.2%) [2.0 - 8.4%]	HR: 0.30 [0.08 - 0.93]
	Post-hoc net clinical benefit I (recurrent VTE + major bleeding + CRNM bleeding)		18/335 (5.4%) [3.4 - 8.2%]	8/165 (4.8%) [2.1 - 9.0%]	HR: 1.08 [0.49 - 2.57]
	Post-hoc net clinical benefit II (recurrent VTE + other clinically significant thrombosis + major bleeding + CRNM bleeding)		19/335 (5.7%) [3.5 - 8.7%]	9/165 (5.5%) [2.8 - 10.1%]	HR: 1.01 [0.47 - 2.29]

CRNM = clinically relevant non-major, HR = hazard ratio (stratified Cox proportional hazard model), OR = odds ratio (logistic regression model), VTE = venous thromboembolism.
*: Both episodes of pulmonary embolism were non-fatal.
Source: 5.3.5.1.3 PH 40166/Table 14.2.1/1, 14.2.1/61, 14.2.1./67, 14.3.2.3/6, 5.3.5.1.3 PH-41189/Table 1.2/1, 1.2/88

2.5.4.5.1 再発性症候性 VTE

参照項目：2.7.3.3.2.1、2.7.6.12.2.2.2

試験 14372 では、主要投与期間中の「再発性症候性 VTE」の発現割合が有効性の主要評価項目であった。主要投与期間中の「再発性症候性 VTE」の発現割合はいずれの群でも低く、リバーロキサバン群（4／335 例、1.2%）では対照群（5／165 例、3.0%）よりも低かった。

リバーロキサバン群 4 例の「再発性症候性 VTE」はいずれも年齢層 12～18 歳未満の被験者で発現した。4 例とも非日本人であり、体重が 50kg 超であったため、リバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回投与された。「再発性症候性 VTE」の発現割合は、各年齢層における対照群（50kg 超）の発現割合よりも低く、成人 DVT／PE 患者のリバーロキサバン投与群で観察された発現割合と同程度であった。対照群でも同様の結果が認められ、年齢層 6～12 歳未満及び 2～6 歳未満でも各 1 例の「再発性症候性 VTE」が認められた。（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.1/3）。

リバーロキサバン群の 4 例でみられた「再発性症候性 VTE」は、初期治療のヘパリン投与中、リバーロキサバン錠剤投与中、リバーロキサバンドライシロップ投与中、及び静脈ステント用のヘパリン投与中にそれぞれ 1 例に発現した（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.1/96、Listing 16.2.4.1/8）。

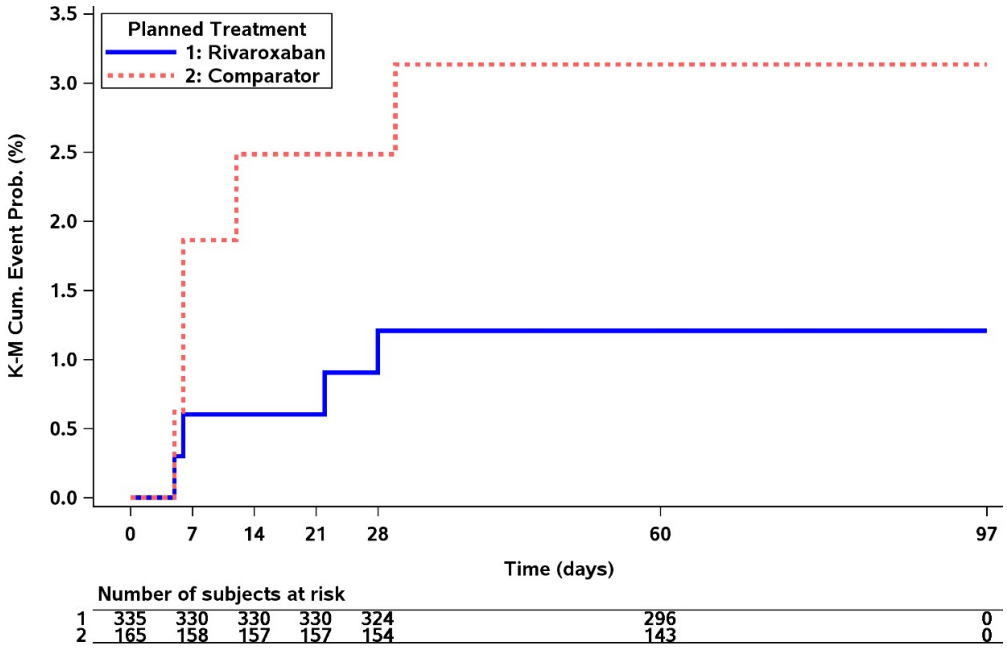
リバーロキサバン群の 4 例でみられた「再発性症候性 VTE」は、いずれも非カテーテル関連 VTE 群であった。対照群では、「再発性症候性 VTE」は非カテーテル関連 VTE 群の 4 例、CVST 群の 1 例にみられた。

対照群では、年齢層 12～18 歳未満で 3 例に「再発性症候性 VTE」がみられ、6～12 歳未満及び 2～6 歳未満の年齢層の各 1 例に「再発性症候性 VTE」が認められた。

「再発性症候性 VTE」の累積発現頻度の Kaplan-Meier 曲線より、リバーロキサバン群及び対照群のいずれにおいても、主要投与期間での「再発性症候性 VTE」は、投与開始 1 ヵ月以内に発現することが明らかになった（図 2.5.4-1、表 2.7.3.3-11）。

小児でみられた「再発性症候性 VTE」におけるリバーロキサバンの投与効果は、成人 DVT／PE 患者で既に知られている効果と同程度であることが明らかになった。詳細は、2.5.6.4 を参照のこと。

更に、14372 試験でみられた「再発性症候性 VTE」に関する結果は、治験薬投与期間中に「再発性症候性 VTE」の発現が報告されなかった第Ⅱ相試験 14373（6～18 歳未満の小児を対象）及び試験 14374（6 ヵ月～6 歳未満の小児を対象）、並びに第Ⅰ／Ⅱ相試験 17618（生後 0～6 ヵ月未満の小児を対象）の所見とも一致していた[41]。



K-M Cum. Event Prob. = Kaplan-Meier cumulative events probability
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Figure 14.2.1/1

図 2.5.4-1　主要投与期間中の「再発性症候性 VTE」の Kaplan-Meier 曲線（試験 14372、FAS）

2.5.4.5.2 副次評価項目

参照項目：2.7.3.3.2.2

試験 14372 における有効性副次評価項目は、「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であった。

「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」は、リバーロキサバン群で 5／335 例（1.5%、両側 95%CI：0.6～3.4%）、対照群で 6／165 例（3.6%、両側 95%CI：1.6～7.6%）に認められた。

2.5.4.5.3 画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」

参照項目：2.7.3.3.2.2

試験 14372 において、インデックスイベントについて画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」は、「再発性症候性 VTE」が認められなかった小児について、主要投与期間終了時の画像とベースライン画像との比較に基づいて評価した。

全体として、リバーロキサバン群では対照群に比べてインデックスイベントの無症候性血栓像の改善が示唆された（van Elteren 検定、p＝0.0120）。「再発性症候性 VTE」を伴わない画像検査上の「血栓像の正常化」は、リバーロキサバン群で 128／335 例（38.2%）、対照群で 43／165 例（26.1%）に認められた（オッズ比：1.70、両側 95%CI：1.11～2.58）（表 2.5.4-12）。

比例オッズモデルによる対照群に対するリバーロキサバン群のオッズ比は 1.57（両側 95% CI：1.12～2.22、p＝0.0096）であり、血栓像の正常化が認められた被験者の割合は対照群と比較してリバーロキサバン群で高かった。

表 2.5.4-12 画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」（試験 14372、FAS）

Outcome	Rivaroxaban N=335 (100%)	Comparator N= 165 (100%)
Normalized	128 (38.2%)	43 (26.1%)
Improved	129 (38.5%)	75 (45.5%)
Uncertain	57 (17.0%)	28 (17.0%)
No relevant change	16 (4.8%)	13 (7.9%)
Asymptomatic deterioration (without recurrent VTE)	1 (0.3%)	1 (0.6%)
Symptomatic recurrent VTE	4 (1.2%)	5 (3.0%)

VTE = venous thromboembolism
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.1.1/1

2.5.4.5.4 CVST を有する被験者における有効性の部分集団解析（主要投与期間）

参照項目：5.3.5.1.3 PH-41245

CVST の小児が多く無作為割付けされたこと、及びこの患者集団における抗凝固療法の必要性についてエビデンスが不十分であること[42)]を考慮し、試験 14372 の CVST 部分集団による探索的な解析をデータベース固定前に規定した。

2.5.4.5.4.1 CVST を有する被験者の被験者背景

CVST は、コンピューター断層撮影（CT）又は磁気共鳴画像法（MRI）による静脈造影法により診断されたものと定義した。試験 14372 で CVST 被験者として無作為割付けされた 117 例のうち、CIAC による中央判定により 114 例で CVST の存在が確認された。

主な危険因子は、感染症（66.7%）、重大な外傷（7.0%）、及びがん（7.9%）であった（表 2.5.4-13）。両投与群の全体で、CVST に伴う臨床症状として発現割合が高かったものは、頭痛（71.1%）及び限局性神経障害（29.8%）であり、重大な予後が懸念されるてんかん発作及び昏睡は、それぞれ 10.5%及び 3.5%であった（表 2.5.4-14）。

表 2.5.4-13 CVST を有する被験者の危険因子（試験 14372、FAS）

			Rivaroxaban N=73 (100%)	Comparator N=41 (100%)	Total N=114 (100%)
Persistent risk factor	Any		21 (28.8%)	4 (9.8%)	25 (21.9%)
	Acquired thrombophilia		2 (2.7%)	1 (2.4%)	3 (2.6%)
	Active cancer	Any	7 (9.6%)	2 (4.9%)	9 (7.9%)
		Hematologic malignancy	5 (6.8%)	2 (4.9%)	7 (6.1%)
		Solid tumor	2 (2.7%)	0 (0.0%)	2 (1.8%)
	Family history of venous thrombosis		1 (1.4%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
	Known inherited thrombophilia		5 (6.8%)	0 (0.0%)	5 (4.4%)
	Known inherited thrombophilia - zygosity		5 (6.8%)	0 (0.0%)	5 (4.4%)
	Major congenital venous anomaly		1 (1.4%)	1 (2.4%)	2 (1.8%)
	Major organ disease	Any	6 (8.2%)	1 (2.4%)	7 (6.1%)
		Neurological	1 (1.4%)	1 (2.4%)	2 (1.8%)
		Renal	5 (6.8%)	0 (0.0%)	5 (4.4%)
Transient risk factor	Any		55 (75.3%)	34 (82.9%)	89 (78.1%)
	Major infectious disease	Any	46 (63.0%)	30 (73.2%)	76 (66.7%)
		Local	39 (53.4%)	22 (53.7%)	61 (53.5%)
		Systemic	7 (9.6%)	8 (19.5%)	15 (13.2%)
	Major surgery/major trauma	Any	22 (30.1%)	11 (26.8%)	33 (28.9%)
		Major surgery	17 (23.3%)	8 (19.5%)	25 (21.9%)
		Major trauma	5 (6.8%)	3 (7.3%)	8 (7.0%)
	Use of estrogens or progestins		3 (4.1%)	2 (4.9%)	5 (4.4%)

CVST = cerebral vein and sinus thrombosis
Source: 5.3.5.1.3 PH-41245/Table 1.1.1/1

表 2.5.4-14 CVST を有する被験者の臨床症状（試験 14372、FAS）

Full analysis set	Rivaroxaban N=73 (100%)	Comparator N=41 (100%)	Total N=114 (100%)
Headache	51 (69.9%)	30 (73.2%)	81 (71.1%)
Focal neurological deficits	25 (34.2%)	9 (22.0%)	34 (29.8%)
Papilledema	23 (31.5%)	11 (26.8%)	34 (29.8%)
Visual disturbances	23 (31.5%)	9 (22.0%)	32 (28.1%)
Decreased vision	8 (11.0%)	2 (4.9%)	10 (8.8%)
Diplopia	15 (20.5%)	7 (17.1%)	22 (19.3%)
Epileptic seizure	6 (8.2%)	6 (14.6%)	12 (10.5%)
Coma	3 (4.1%)	1 (2.4%)	4 (3.5%)
Dehydration	0	1 (2.4%)	1 (0.9%)

CVST = cerebral vein and sinus thrombosis
Source: 5.3.5.1.3 PH-41245/Table 1.1.1/4

2.5.4.5.4.2 CVST を有する被験者における有効性

CVST を有する被験者における有効性評価結果を表 2.5.4-15 に示す。全体として、CVST を有する被験者での結果は、全体集団での結果に類似していた（表 2.5.4-11）。

リバーロキサバン群の 73 例には「再発性症候性 VTE」はみられなかったが、対照群の 41 例のうち 1 例（2.4%）に「再発性症候性 VTE」が認められた（リバーロキサバン群と対照群の割合の差：－2.4%、両側 95%CI：－13.5～2.6%）（5.3.5.1.3 PH-41245/Table 1.2/2）。リバーロキサバン群の 24.7%及び対照群の 14.6%の被験者に、画像検査上の「血栓像の正常化」がみられた。リバーロキサバン群の 53%及び対照群の 59%で、閉塞を来した静脈洞の再疎通が不完全ではあるものの認められた。

リバーロキサバン群の 4 例（5.5%）及び対照群の 3 例（7.3%）では、3 ヵ月の主要投与期間終了時に、小児用 modeified Rankin Scale でスコア 3 以上（機能的自立）が認められた（5.3.5.1.3 PH-41245/Table 1.2/11）。

3 ヵ月の主要投与期間の終了時に、死亡した被験者はいなかった。局所神経障害は、リバーロキサバン群の 5 例（6.8%）、対照群の 3 例（7.3%）に認められた。新規の非出血性梗塞又は脳内出血は、主要投与期間終了時の画像検査で検出されなかった（5.3.5.1.3 PH-41245/Table 1.1.2.2/1）。

表 2.5.4-15 CVST を有する被験者における有効性結果（試験 14372、主要投与期間終了時、FAS）

Outcomes	Full Analysis Set		Incidence [95% CI] Rivaroxaban N=73 (100%)	Comparator N=41 (100%)
Individual components	Recurrent VTE (primary efficacy outcome)		0 (0.0%) [0.0%-4.9%]	1 (2.4%) [0.1%-12.4%]
	Repeated imaging	Asymptomatic deterioration	0 (0.0%)	1 (2.4%)
		No relevant change	5 (6.8%)	4 (9.8%)
		Normalization (without recurrent VTE)	18 (24.7%) [15.5%-36.1%]	6 (14.6%) [6.6% - 28.5%]
	Fatal or non-fatal pulmonary embolism		0 (0.0%) [0.0%-4.9%]	0 (0.0%) [0.0%-7.6%]
	Major bleeding		0 (0.0%)	1 (2.4%)
Composite outcomes	Recurrent VTE + asymptomatic deterioration or no relevant change on repeated imaging		5 (6.8%) [2.7%-14.8%]	6 (14.6%) [6.6%-28.5%]
	Recurrent VTE + other clinically significant thrombosis		0 (0.0%) [0.0%-4.9%]	1 (2.4%) [0.1%-12.4%]
	Net clinical benefit (pre-specified) (recurrent VTE + major bleeding)		0 (0.0%) [0.0%-4.9%]	2 (4.9%) [0.9%-16.1%]

Source: 5.3.5.1.3 PH-41245/Table 1.2/1

2.5.4.5.4.3 CVST を有する被験者における有効性のまとめ

治療用量の抗凝固薬の投与を受けた CVST の小児のほとんどで、良好な有効性が得られることが示唆された。

2.5.4.5.5 主要投与期間後（延長投与期間、フォローアップ期間）の有効性

2 歳以上の被験者及び 2 歳未満の非カテーテル関連 VTE の被験者の主要投与期間を 3 ヵ月とし、その後 3 ヵ月ごとの延長投与期間を設定し、治験責任（分担）医師の判断で治験薬投与を終了するか、更に 3 ヵ月間継続するかを決定した（最大投与期間は 12 ヵ月間）。2 歳未満のカテーテル関連 VTE の被験者の主要投与期間を 1 ヵ月とし、その後 1 ヵ月ごとの延長投与期間を設定し、投与を完了した被験者について、治験責任（分担）医師の判断で治験薬投与を終了するか、更に 1 ヵ月間継続するかを決定した（最大投与期間は 3 ヵ月間）。

投与期間に関係なく、すべての被験者に対して、治験薬投与終了後 30 日間の安全性フォローアップ期を設定した。

なお、延長投与期間は、治験組入れのための選択・除外基準が同様に適用されたが、主要投与期間中に適用された条件ほど厳密なものではなかった。したがって、主要投与期間のみが完全に管理された臨床試験であると考えられ、主要投与期間の完了後に収集されたデータを評価する際にはこの点を考慮する必要がある。

主要投与期間と同様に延長投与期間及びフォローアップ期間においても、「再発性症候性 VTE」の発現は、ほとんどみられなかった。

延長投与期間

主要投与期間終了後の被験者の内訳を表 2.5.4-8 に示す。延長投与期間は、リバーロキサバン群 149 例、対照群 69 例で開始した。

延長投与期間中に「再発性症候性 VTE」は 3 例に発現し、そのうち 1 例はリバーロキサバン群、他の 2 例は対照群であった。3 例とも年齢層 12～18 歳未満で、インデックスイベントは非カテーテル VTE であった。3 例中 1 例は Extension 1 に、他の 2 例は Extension 2 の期間中に「再発性症候性 VTE」を発現した（表 2.5.4-16）。

表 2.5.4-16 延長投与期間中の再発性症候性 VTE（試験 14372、FAS）

Age Sex Weight*	Index event Type	 Location	Risk factors	Treatment during randomized main treatment period	VTE recurrence Day of occurrence	 Location	 Treatment at time of occurrence
16.8 years Male 70 kg	non-CVC- VTE	Lower extremity	Persistent risk factor	Rivaroxaban	223 (Extension 2)	Lung	Rivaroxaban tablet o.d. ***
17.2 years Female 95 kg	non-CVC- VTE	Lower extremity	Transient risk factor	Comparator	98 (Extension 1)	Lower extremity	VKA o.d. **, ***
12.9 years Female 43.1 kg	non-CVC- VTE	Lung	Persistent risk factor	Comparator	211 (Extension 2)	Lung	LMWH o.d. ***

CVC = central venous catheter, o.d. = once daily, VTE = venous thromboembolism, VKA = vitamin K antagonist, LMWH = low-molecular-weight heparin
* Bodyweight at the time of an event is presented. If not available, baseline weight is used.
** Original term used in table: Warfarin
*** Original term used in table: q.d.
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.1/96, Listing 16.2.6/3

治験薬投与終了後フォローアップ期の有効性

治験薬投与終了後フォローアップ期（治験薬投与終了後 2 日超 30 日以内）に、2 例（いずれも対照群）が「再発性症候性 VTE」を発現した。いずれの被験者も、治験薬投与終了日から「再発性症候性 VTE」の発現日までの間に、施設で標準とされる抗凝固療法を受けていなかった。詳細については、5.3.5.1.3 PH-40166/Section 9.2.1.1.3 を参照のこと。

2.5.4.6 日本人集団

2.5.4.6.1 試験 14374（PH-39333）

参照項目:2.7.3.3.3.2.1

試験 14374 では 1 例の日本人が組入れられ、希釈した懸濁剤として 20mg 相当量のリバーロキサバンの 1 日 2 回投与を受けた。年齢は [redacted] ヵ月、ベースラインの体重は [redacted]kg、身長は [redacted]cm であった。インデックスイベントは、[redacted] であった。服薬遵守率は 97.2%であった。

「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。

2.5.4.6.2 試験 14372（PH-40166）

参照項目:2.7.3.3.3.2.2

試験 14372 では 6 例の日本人が組入れられ、全例が無作為割付けされた（リバーロキサバン群 4 例、対照群 2 例）。6 例のうち 1 例（リバーロキサバン群 1 例、対照群 0 例）は年齢層 2～6 歳未満、3 例は年齢層 6 ヵ月～2 歳未満（2 例、1 例）、2 例は年齢層 0～6 ヵ月未満（1 例、1 例）であった。全例が治験薬投与を受けた。全例が主要投与期間を完了し、そのうち 3 例（リバーロキサバン群 1 例、対照群 2 例）が Extension 1 に移行し、3 例とも Extension 1 を完了した。3

例中 2 例（いずれも対照群）は Extension 2 に移行し、2 例とも Extension 2 を完了した。Extension 3 に移行した日本人はいなかった。

日本人の年齢の平均値（中央値）は 1.20 歳（0.65 歳）、ベースラインの体重の平均値（中央値）は 6.60kg（6.25kg）、身長の平均値（中央値）は 70.05cm（67.30cm）であった。年齢層別の人口統計学的特性については、表 2.7.3.6-1 を参照のこと。全例で服薬遵守状況が確認でき、主要投与期間の服薬遵守率は全例で 80%以上であった。全投与期間でも同様に全例で服薬遵守率が 80%以上であった。

全被験者のインデックスイベントは、いずれもカテーテル関連 VTE であった。リバーロキサバン群のインデックスイベントは、いずれも頸静脈血栓症（4 例、100.0%）であった。プラセボ群のインデックスイベントは下肢 DVT（1 例、50.0%）及び大静脈血栓症（1 例、50.0%）であった。年齢層別のインデックスイベントの発現部位の内訳については、表 2.7.3.6-2 を参照のこと。

全例に危険因子が確認された（表 2.7.3.6-3）。一過性の危険因子のみを有する被験者は 1 例（16.7%）、持続的及び一過性の危険因子を有する被験者は 5 例（83.3%）、持続的危険因子のみを有する被験者はいなかった。

危険因子が 1 つのみの被験者はいなかった。危険因子が 2 つ及び 3 つの被験者は、各 3 例（50.0%）であった。最も多かった持続的危険因子は、重大な臓器疾患〔5 例（83.3%）〕であった。最も多かった一過性の危険因子は CVC 留置で、6 例全例に認められた（表 2.7.3.6-4）。主要投与期間及び延長投与期間のいずれにおいても「再発性症候性 VTE」を発現した日本人はいなかった（表 2.5.4-17）。

表 2.5.4-17 主要投与期間中の「再発性症候性 VTE」の発現割合（試験 14372、日本人、FAS）

		Rivaroxaban		Comparator	
Index event	Location	Incidence	95% CI	Incidence	95% CI
Any	Any	0.0% (0/ 4)	0.0 - 52.7%	0.0% (0/ 2)	0.0 - 77.6%

CI = confidence interval
Incidence = number of subjects having the event in the time window / number at risk
number at risk = number of subjects in reference population
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166_add2/Table 14.2.1/1

日本人では、「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」のいずれも、認められなかった（表 2.5.4-18）。画像検査上の「血栓像の正常化」は、リバーロキサバン群の 1／4 例（25.0%）にのみ認められ、対照群では認められなかった。「血栓像の改善」は、リバーロキサバン群の 2／4 例（50.0%）のみに認められ、対照群には認められなかった。

表 2.5.4-18 「無症候性の血栓像の悪化」の評価（試験 14372、日本人、FAS）

Outcomes	Rivaroxaban N = 4 (100.0%)	Comparator N = 2 (100.0%)
Normalized	1/ 4 (25.0%)	0/ 2 (0.0%)
Improved	2/ 4 (50.0%)	0/ 2 (0.0%)
Uncertain	0/ 4 (0.0%)	1/ 2 (50.0%)
No relevant change	1/ 4 (25.0%)	1/ 2 (50.0%)
Asymptomatic deterioration (without recurrent VTE)	0/ 4 (0.0%)	0/ 2 (0.0%)
Symptomatic recurrent VTE	0/ 4 (0.0%)	0/ 2 (0.0%)

FAS = full analysis set, VTE = venous thromboembolism
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166_add2/Table 14.2.1.1/1

日本人においても、急性 VTE を有する小児患者に対し、体重で調整した用法・用量でのリバーロキサバンによる治療は、標準的な抗凝固療法と比較して症候性 VTE の再発抑制に有効であり、血栓の退縮効果が示唆された。

2.5.4.7 有効性のまとめ

試験 14372 の主要投与期間において、「再発性症候性 VTE」は、リバーロキサバン群で 4／335 例（1.2%）、対照群で 5／165 例（3.0%）に認められ、ハザード比の点推定値は 1 を下回っていた。したがって、リバーロキサバンは小児 VTE 患者における「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。

主要投与期間において、リバーロキサバン群でみられた 4 例の「再発性症候性 VTE」はいずれも年齢層 12～18 歳未満の被験者であった。4 例とも非日本人であり、体重が 50kg 超であったため、リバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回投与された。対照群では計 5 例の「再発性症候性 VTE」がみられた（年齢層 12～18 歳未満は 3 例、6～12 歳未満及び 2～6 歳未満は各 1 例）。以上のことより、リバーロキサバンは対照群に比べて、体重 50kg 未満の小児患者全体で良好な結果が得られた。CVST の部分集団においてもリバーロキサバンは良好な結果が得られた。

試験 14372 における良好な有効性の結果は、(1) リバーロキサバン投与期間中に「再発性症候性 VTE」の発現がみられなかった約 100 例の小児を対象とした第Ⅱ相試験の結果、及び (2) VTE の治療において、リバーロキサバン投与の標準的な抗凝固療法に対する相対的な有効性は小児と成人で一貫性があること（2.5.6.4.2）により、更に支持された。

延長投与期間全体において、「再発性症候性 VTE」は 3 例に発現し、その内訳はリバーロキサバン群が 1 例、対照群が 2 例であった。

試験 14372 及び試験 14374 に参加した日本人 7 例は 4 歳以下であったが、リバーロキサバン投与及び標準治療共に「再発性症候性 VTE」の発現はなく、無症候性の血栓像の悪化も認められなかった。

以上のことより、本申請の小児開発プログラムで確立した体重で調整した用法・用量におけるリバーロキサバンの投与により、生後 0 ヵ月～18 歳未満の小児 VTE 患者において「再発性症候性 VTE」の抑制効果を支持する結果が得られた。日本人集団において全体集団と比較して異なる結果を示唆するデータは認められなかった。

2.5.5　安全性の概括評価

本申請の小児開発プログラムは、小児 VTE 患者を対象とした第Ⅰ相試験（試験 12892 及び試験 17992）、第Ⅱ相試験（試験 14373 及び試験 14374）、第Ⅰ／Ⅱ相試験 17618 及び第Ⅲ相試験 14372 から構成される。本申請で評価したすべての臨床試験の安全性の結果の概要を 2.7.4 に示す。

成人のリバーロキサバンの安全性プロファイルとの比較については、第Ⅱ相試験 2 試験及び第Ⅲ相試験 1 試験を併合した小児集団の結果を用いた（2.5.5.6）。併合解析の統計解析手法については 2.7.4.1.1.1.4、すべての併合解析の結果については 5.3.5.3.1 PH-41010 を参照のこと。

本項では、治験薬の投与方法や投与期間など、各試験における試験デザインの差異を考慮し、標準治療を対照にリバーロキサバンの安全性を評価した第Ⅲ相試験 14372 の結果を中心に示す。

2.5.5.1　安全性評価計画

参照項目：2.7.4.1.1.1

成人に対するリバーロキサバンの包括的な安全性情報に基づき、試験 14372 における小児被験者に対する安全性の評価項目として、出血事象、有害事象及び臨床検査について評価した。

試験 14372 の安全性の主要評価項目を、「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とした。出血事象の定義及び統計解析手法については 2.7.4.1.1.1.3.1 を参照のこと。

2.5.5.2　安全性解析対象集団及び曝露状況

参照項目：2.7.4.1.2

試験 14372 における安全性の解析は、安全性解析対象集団（SAF）を対象に実施した。SAF は、無作為割付けされたすべての被験者のうち、治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者と定義した。試験 14372 では、491 例（リバーロキサバン群 329 例、対照群 162 例）が SAF に含まれた。

被験者背景については 2.5.4.3、治験薬の曝露状況については 2.5.4.4 に示す。

2.5.5.3 出血事象

2.5.5.3.1 出血事象の概要（主要投与期間）

参照項目：2.7.4.4.1.4

試験 14372 の主要投与期間におけるすべての出血事象（「重大な出血事象」、「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」又は「軽微な出血事象」）を表 2.5.5-1 に示す。

出血事象に関するリバーロキサバンと他の薬剤との薬力学的薬物相互作用については 2.5.3.2.6 を参照のこと。

表 2.5.5-1 治験薬投与下で発現した出血事象（主要投与期間、試験 14372、SAF）

Bleeding events	Bleeding site grouping	Rivaroxaban N=329 (100%)	Comparator N=162 (100%)
Any confirmed bleeding	Any	119 (36.2%)	45 (27.8%)
Principal safety outcome *	Any	10 (3.0%)	3 (1.9%)
Major bleeding	Any	0	2 (1.2%)
	Intracranial	0	1 (0.6%)
	Respiratory tract	0	1 (0.6%)
Clinically relevant non-major bleeding	Any	10 (3.0%)	1 (0.6%)
	Gastrointestinal tract	4 (1.2%)	0
	Genital	1 (0.3%)	0
	Injection site	1 (0.3%)	0
	Nasal	2 (0.6%)	1 (0.6%)
	Oral cavity	1 (0.3%)	0
	Urinary tract	1 (0.3%)	0
Trivial bleeding	Any	113 (34.3%)	44 (27.2%)
	Gastrointestinal tract	13 (4.0%)	2 (1.2%)
	Genital	24 (7.3%)	8 (4.9%)
	Injection site	3 (0.9%)	17 (10.5%)
	Nasal	37 (11.2%)	17 (10.5%)
	Oral cavity	18 (5.5%)	1 (0.6%)
	Respiratory tract	2 (0.6%)	1 (0.6%)
	Skin	38 (11.6%)	14 (8.6%)
	Urinary tract	7 (2.1%)	1 (0.6%)
	Unknown	1 (0.3%)	0

* Composite of (i) treatment-emergent major bleeding and (ii) clinically relevant non-major bleeding
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.2.3/6, 14.3.2.3/56

2.5.5.3.2 安全性の主要評価項目（主要投与期間）

参照項目：2.7.4.4.1.1

試験 14372 の主要投与期間において、安全性の主要評価項目である「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」が、リバーロキサバン群で 10／329 例（3.0%、両側 95%CI：1.6%～5.5%）、対照群で 3／162 例（1.9%、両側 95%CI：0.5%～5.3%）に認

められた（表 2.5.5-1）[f]。対照群に対するリバーロキサバン群のハザード比は 1.58（両側 95% CI：0.51～6.27）であった。

このうち、「重大な出血事象」は対照群の 2 例に認められ、リバーロキサバン群で「重大な出血事象」は認められなかった（2.5.5.3.3）。

リバーロキサバン群において、主要評価項目とした出血事象の発現に年齢層による明らかな違いはみられなかった（表 2.5.5-2）。

表 2.5.5-2 年齢層別の安全性の主要評価項目（主要投与期間、試験 14372、SAF）

Age group	Rivaroxaban		Comparator	
	Incidence	95% CI	Incidence	95% CI
12 to <18 years	1.7% (3/180)	0.5% - 4.7%	2.2% (2/ 89)	0.4% - 7.3%
6 to <12 years	3.0% (2/ 67)	0.5% - 9.6%	0.0% (0/ 34)	0.0% - 9.0%
2 to <6 years	6.5% (3/ 46)	1.8% - 17.7%	0.0% (0/ 22)	0.0% - 13.9%
Birth to <2 years	5.6% (2/ 36)	1.0% - 18.6%	5.9% (1/ 17)	0.3% - 27.8%

Principal safety outcome = Composite of (i) treatment-emergent major bleeding and (ii) clinically relevant non-major bleeding
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.2.3/58

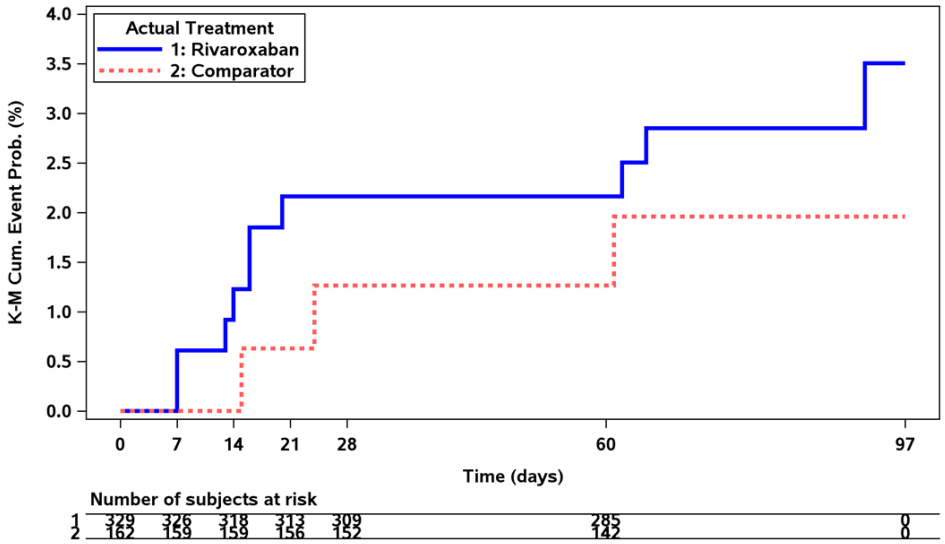
試験 14372 の安全性の主要評価項目（「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」）について、主要投与期間における累積発現頻度及び Kaplan-Meier 曲線を表 2.5.5-3 及び図 2.5.5-1 に示す。いずれの投与群においても、「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」のほとんどは治験薬投与開始後 1 ヵ月間に発現した。

表 2.5.5-3 安全性の主要評価項目の累積発現頻度（主要投与期間、試験 14372、SAF）

	Rivaroxaban				Comparator			
Time Interval	# of subjects at risk	Cum. # of Events	K-M Cum. Event Prob. (%)	K-M 95% CI	# of subjects at risk	Cum. # of Events	K-M Cum. Event Prob. (%)	K-M 95% CI
Day 0	329	0			162	0		
Day 1 - 7	326	2	0.6	0.2 - 2.4	159	0	0.0	0.0 - 0.0
Day 8 - 14	318	4	1.2	0.5 - 3.2	159	0	0.0	0.0 - 0.0
Day 15 - 21	313	7	2.2	1.0 - 4.5	156	1	0.6	0.1 - 4.4
Day 22 - 28	309	7	2.2	1.0 - 4.5	152	2	1.3	0.3 - 5.0
Day 29 - 60	285	7	2.2	1.0 - 4.5	142	2	1.3	0.3 - 5.0
Day 61 - 97	0	10	3.5	1.8 - 6.6	0	3	2.0	0.6 - 6.0

CI = confidence interval; K-M = Kaplan-Meier; Cum. = cumulative; SAF = safety analysis set
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.2.3/87

f リバーロキサバン群の 10 例のうち 1 例の出血事象は、リバーロキサバン投与開始前のヘパリンによる初期治療中に発現したものであった（5.3.5.1.3 PH-40166/Section 10.6.2）。



Cumulative incidences (Kaplan-Meier) of the principal safety outcome treatment-emergent event or censoring up to two days after last intake of study medication and up to the end of the main treatment period.
Treatment emergent is defined as an event that occurred after randomization until last intake of study medication plus 2 days. Bleeding events with an onset on the day of randomization are considered only if the investigator stated that the event was related to study medication.
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Figure 14.3.2.3/1

図 2.5.5-1　安全性の主要評価項目の Kaplan-Meier 曲線（主要投与期間、試験 14372、SAF）

2.5.5.3.3　　重大な出血事象（主要投与期間）

参照項目：2.7.4.4.1.4

試験 14372 の主要投与期間において、「重大な出血事象」は、対照群で 2／162 例（1.2%）に認められ（硬膜下出血、外傷性血胸）、リバーロキサバンを投与された 329 例では認められなかった（表 2.5.5-1、5.3.5.1.3 PH-40166/Section 15）。

2.5.5.3.4　　CVST を有する被験者における安全性の部分集団解析（出血事象、主要投与期間）

試験 14372 において、CVST を有する被験者について出血事象の探索的な部分集団解析を実施した。CVST を有する被験者の被験者背景については 2.5.4.5.4.1 に示す。

全体として、CVST を有する被験者の安全性の結果は、全被験者の安全性の結果と同様であった。CVST を有する被験者において、安全性の主要評価項目（「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」）が、リバーロキサバン群で 5／73 例（6.8%、すべて「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」）、対照群で 1／41 例（2.4%、「重大な出血事象」）に認められた。対照群に対するリバーロキサバン群の発現割合の差は 4.4%、両側 95% CI は－6.7%～13.4%であった（5.3.5.1.3 PH-41245/Table 1.3.1/1～1.3.1/3）。

治験薬投与開始後に新たに CVST を発現した被験者はいなかった。

2.5.5.3.5 延長投与期間における出血事象

参照項目：2.7.4.4.1.2

試験 14372 において、主要投与期間を終了し、延長投与期間に移行した被験者背景について 2.5.4.4.3 に示す。リバーロキサバン群で 149 例、対照群で 69 例が延長投与期間に移行した。

延長投与期間において、安全性の主要評価項目として評価した出血事象（「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、Extension 1 にリバーロキサバン群の 1 例、Extension 2 にリバーロキサバン群の 2 例及び対照群の 1 例に認められた（表 2.5.5-4）。延長投与期間に認められたこれらの事象はすべて「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」であり、「重大な出血事象」はいずれの投与群においても認められなかった。

表 2.5.5-4 安全性の主要評価項目（延長投与期間、年齢層別、試験 14372、SAF）

Extension period	Age group (years)	Rivaroxaban Incidence	Rivaroxaban 95% CI	Comparator Incidence	Comparator 95% CI
Extension 1	12 to < 18	1.1% (1 /93)	0.1% - 5.3%	0.0% (0 /46)	0.0% - 6.9%
Extension 2	12 to < 18	2.6% (1 /38)	0.1% - 13.4%	5.3% (1 /19)	0.3% - 24.4%
	< 2	11.1% (1 / 9)	0.6% - 44.3%	0.0% (0 / 5)	0.0% - 50.0%
Extension 3	*no Principal Safety outcome recorded*				

CI = confidence interval; CRNM = clinically relevant non major
Principal safety outcome = composite of treatment-emergent major bleeding and CRNM bleeding
Incidence = number of subjects having the event in the time window / number at risk
number at risk = number of subjects in reference population
Confidence Intervals calculated by applying the method of Blyth-Still-Casella.
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.2.3/77, 14.3.2.3 /78, 14.3.2.3/79

2.5.5.4 死亡

参照項目：2.7.4.2.1.2

試験 14372 において、死亡はリバーロキサバン群の年齢層 12～18 歳未満の 2 例に認められた。1 例は主要投与期間における粘液線維肉腫の再発、1 例はフォローアップ期におけるホジキンリンパ腫の悪化を伴う呼吸窮迫による死亡であった。これらはいずれもがんの進行による死亡であり、治験責任（分担）医師により治験薬との関連はないと判断された（5.3.5.1.3 PH-40166/Section 15）。

本申請の小児開発プログラムにおいて、その他の臨床試験で死亡は認められなかった。

2.5.5.5 有害事象

参照項目：2.7.4.2.1、2.7.4.5.5

試験 14372 の主要投与期間における治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の要約を表 2.5.5-5 に示す。TEAE はリバーロキサバン群で 274／329 例（83.3%）、対照群で 122／162 例（75.3%）に認められた。重篤な TEAE は 71／329 例（21.6%）及び 32／162 例（19.8%）に認められ、各投与群で同程度であった。治験薬の投与中止に至った TEAE は 11／329 例（3.3%）及び 3／162 例（1.9%）に認められ、発現割合はいずれの投与群においても低かった。主要投与期間において死亡に至った TEAE はリバーロキサバン群の 1 例に認められた。

最も多く認められた基本語別の TEAE（いずれかの投与群で 10%以上）は、頭痛（リバーロキサバン群 17.0%、対照群 14.8%）、鼻出血（11.2%、11.1%）、嘔吐（10.6%、8.0%）及び発熱（10.3%、8.0%）であった（表 2.5.5-6）。これらの事象の発現割合に、投与群間で臨床的に意味のある差が認められた事象はなかった。

治験薬と関連のある TEAE は、リバーロキサバン群で 90／329 例（27.4%）、対照群で 27／162 例（16.7%）に認められた。最も多く認められた治験薬と関連のある TEAE（いずれかの投与群で 4%以上）は、月経過多がリバーロキサバン群で 20／329 例（6.1%）、対照群で 4／162 例（2.5%）、鼻出血が 20／329 例（6.1%）及び 8／162 例（4.9%）に認められた。

投与デバイスの使用に伴う過量投与又は過少量投与が 4 例に報告され、これらの事象の投与デバイスの動作について試験期間中にモニタリングを行った。他の有害事象の発現を伴う過量投与又は過少量投与は報告されなかった。

表 2.5.5-5 TEAE の要約（主要投与期間、試験 14372、SAF）

				Rivaroxaban N=329 (100%)	Comparator N=162 (100%)
Any AE				274 (83.3%)	122 (75.3%)
		Maximum intensity	Mild	130 (39.5%)	55 (34.0%)
			Moderate	102 (31.0%)	44 (27.2%)
			Severe	42 (12.8%)	23 (14.2%)
	Study drug-related		Any	90 (27.4%)	27 (16.7%)
		Maximum intensity	Mild	64 (19.5%)	18 (11.1%)
			Moderate	22 (6.7%)	7 (4.3%)
			Severe	4 (1.2%)	2 (1.2%)
	Related to procedures required by the protocol			12 (3.6%)	15 (9.3%)
	Leading to discontinuation of study drug			11 (3.3%)	3 (1.9%)
SAE	Any			71 (21.6%)	32 (19.8%)
	Study drug-related			7 (2.1%)	2 (1.2%)
	Related to procedures required by the protocol			0	0
	Leading to discontinuation of study drug			7 (2.1%)	1 (0.6%)
	Outcome death			1 (0.3%)	0

AE = adverse event; SAE = serious adverse event
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.2.1/7

表 2.5.5-6 いずれかの投与群で 4%以上に認められた TEAE（主要投与期間、試験 14372、SAF）

Preferred term (Sorted by decreasing frequency in the rivaroxaban group)	基本語	Rivaroxaban N=329 (100%)	Comparator N=162 (100%)
Any		274 (83.3%)	122 (75.3%)
Headache	頭痛	56 (17.0%)	24 (14.8%)
Epistaxis	鼻出血	37 (11.2%)	18 (11.1%)
Vomiting	嘔吐	35 (10.6%)	13 (8.0%)
Pyrexia	発熱	34 (10.3%)	13 (8.0%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	25 (7.6%)	8 (4.9%)
Diarrhoea	下痢	23 (7.0%)	9 (5.6%)
Menorrhagia	月経過多	23 (7.0%)	5 (3.1%)
Pain in extremity	四肢痛	23 (7.0%)	7 (4.3%)
Nausea	悪心	21 (6.4%)	7 (4.3%)
Fatigue	疲労	20 (6.1%)	6 (3.7%)
Abdominal pain	腹痛	18 (5.5%)	9 (5.6%)
Cough	咳嗽	16 (4.9%)	10 (6.2%)
Chest pain	胸痛	15 (4.6%)	6 (3.7%)
Contusion	挫傷	14 (4.3%)	9 (5.6%)
Rash	発疹	14 (4.3%)	4 (2.5%)
Constipation	便秘	8 (2.4%)	11 (6.8%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (2.1%)	7 (4.3%)
Injection site bruising	注射部位内出血	0	7 (4.3%)

TEAE = treatment emergent adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
Table denotes number (%) of children with at least one of the specified events.
MedDRA version 21.1
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.2.1/17

2.5.5.6 成人の安全性プロファイルとの比較

これまでに集積された成人に対するリバーロキサバンの安全性プロファイルに基づき、小児におけるリバーロキサバンの安全性プロファイルについて検討を行った。

小児集団における安全性データの評価には、様々な症状を呈する VTE 患者を対象とした第Ⅱ相試験（試験 14373 及び試験 14374）及び急性 VTE を有する患者を対象とした第Ⅲ相試験 14372 の併合データを用いた。

本小児集団におけるリバーロキサバン群 412 例、対照群 188 例のデータを、様々な血栓塞栓性疾患を有する成人患者（国内未承認の適応症を含む）を対象とした第Ⅲ相試験において、リバーロキサバンを投与された 53,103 例の併合データ[g]から得られた結果と比較した（5.3.5.3.4 G-CTD_M2.5.9.3 Appendix）。

本データの比較には、治験薬との因果関係の有無にかかわらず、治験薬投与期間に認められた TEAE に基づき、小児集団又は成人集団で 1%以上に認められた事象、リバーロキサバン及び対照

g 成人患者を対象としたリバーロキサバンの第Ⅲ相試験の併合集団として、RECORD（試験 11354、試験 11357、試験 11356 及び試験 11355）、ROCKET-AF（試験 11630）、J-ROCKET-AF（試験 12620）、MAGELLAN（試験 12839）、ATLAS ACS 2 TIMI 51（試験 13194）、EINSTEIN（試験 11702、試験 11899 及び試験 16416）並びに COMPASS（試験 15786）の併合データを用いた（5.3.5.3.4 G-CTD_M2.5.9.3 Appendix/Table 9-4）。

薬とした抗凝固薬の薬理学的作用に関連する事象、成人集団においてリバーロキサバンの副作用として既に確認されている事象などについて評価した。

小児集団においてリバーロキサバン群で 1%以上に認められ、成人と比較して小児で高い割合で報告された TEAE 及びこれらに関連する事象を表 2.5.5-7 に示す。

成人集団の発現割合が 1%～10%であり、小児集団のリバーロキサバン群で発現割合が 10%以上であった TEAE は、頭痛（小児集団でリバーロキサバン群 16.7%、対照群 16.0%）、発熱（11.7%、9.0%）、鼻出血／気道出血（11.2%、11.2%）及び嘔吐（10.7%、9.0%）であった。小児集団におけるこれらの事象の発現割合はいずれも対照群と同様であり、これらの事象の重症度はいずれの投与群においてもほとんどが軽度又は中等度であった（5.3.5.3.1 PH-41010/Table 14.3.2.2/17）。

成人集団の発現割合が 0.1%～1%であり、小児集団のリバーロキサバン群で発現割合が 1%～10%であった TEAE は、頻脈及びビリルビン増加（いずれの事象もそれぞれリバーロキサバン群 1.5%、対照群 0.5%）であった。成人集団の発現割合が 0.1%～1%で、製造販売後に副作用として報告があった（頻度は不明）血小板減少症の TEAE については、小児集団でリバーロキサバン群 4.6%、対照群 2.7%に認められた。

月経過多は、成人及び小児集団ともに発現割合が 1%～10%であり、小児集団でリバーロキサバン群で 6.6%、対照群で 3.2%に認められた。

全体的に、リバーロキサバンの安全性プロファイルは、様々な血栓塞栓性疾患を有する成人患者と生後 0 ヵ月～18 歳未満の小児 VTE 患者の間でおおむね同様であった。成人と比較して小児で発現割合が高い有害事象も認められたが、これらは、成人と比較して、活動性がん、重要な臓器疾患及び感染症などの重篤な危険因子を有する割合が高い小児 VTE 患者の疾患特性に起因するものと考えられた。

以上のことから、リバーロキサバン投与時に小児に特異的な有害事象は認められず、小児 VTE 患者に対するリバーロキサバンの安全性プロファイルとして、成人における既知の安全性プロファイルに追加すべきリスクは確認されなかった。

表 2.5.5-7 小児及び成人被験者における TEAE の比較（SAF）

Frequency category from pediatric data pool	(Sub)MLG term (PT term if not assigned to MLG)	PTs included	基本語	Rivaroxaban (N=412) N (%)	Comparator (N=188) N (%)	Evidence from safety profile in adult study population (ADRs from Phase 3 studies)*	Evidence for class effect or known pharmacological mechanism Relevance / comment
Very common (≥ 10%)	Headache	Head discomfort Headache Tension headache	頭部不快感 頭痛 緊張性頭痛	69 (16.7%)	30 (16.0%)	Headache Common	Related to characteristics of the safety database in children. Higher frequency in children cannot be excluded.
	Fever	Pyrexia	発熱	48 (11.7%)	17 (9.0%)	Fever Common	Related to (age) characteristics of the safety database in children. Higher frequency in children cannot be excluded.
	Epistaxis and respiratory tract haemorrhage	Epistaxis Haemoptysis Laryngeal haemorrhage Pulmonary haemorrhage	鼻出血 喀血 喉頭出血 肺出血	46 (11.2%)	21 (11.2%)	Epistaxis Common	Related to: Important identified Risk: Haemorrhage
	Vomiting	Vomiting	嘔吐	44 (10.7%)	17 (9.0%)	Vomiting Common	Related to (age) characteristics of the safety database in children. Higher frequency in children cannot be excluded.

表 2.5.5-7 小児及び成人被験者における TEAE の比較（SAF）（続き）

Frequency category from pediatric data pool	(Sub)MLG term (PT term if not assigned to MLG)	PTs included	基本語	Rivaroxaban (N=412) N (%)	Comparator (N=188) N (%)	Evidence from safety profile in adult study population (ADRs from Phase 3 studies)*	Evidence for class effect or known pharmacological mechanism Relevance / comment
Common (1% to < 10%)	Menorrhagia	Menorrhagia	月経過多	27 (6.6%)	6 (3.2%)	Common in women across all indications; Very common in women < 55 years in VTE treatment	Age and gender characteristics of the safety database in adults and children
	Thrombocytopenia	Platelet count decreased Thrombocytopenia	血小板数減少 血小板減少症	19 (4.6%)	5 (2.7%)	Post marketing observation (In the pooled Phase 3 trials: Uncommon)	Related to characteristics of the safety database in children. Higher frequency in children cannot be excluded.
	Tachycardia	Sinus tachycardia Tachycardia	洞性頻脈 頻脈	6 (1.5%)	1 (0.5%)	Tachycardia Uncommon	Related to characteristics of the safety database in children. Higher frequency in children cannot be excluded.
	Increase in bilirubin	Bilirubin conjugated increased Blood bilirubin increased Blood bilirubin unconjugated increased	抱合ビリルビン増加 血中ビリルビン増加 血中非抱合ビリルビン増加	6 (1.5%)	1 (0.5%)	Increase in bilirubin Uncommon	Related to important potential Risk: Increase in bilirubin in the Initial EU-RMP

表 2.5.5-7 小児及び成人被験者における TEAE の比較（SAF）（続き）

Frequency category from pediatric data pool	(Sub)MLG term (PT term if not assigned to MLG)	PTs included	基本語	Rivaroxaban (N=412) N (%)	Comparator (N=188) N (%)	Evidence from safety profile in adult study population (ADRs from Phase 3 studies)*	Evidence for class effect or known pharmacological mechanism Relevance / comment
Uncommon (0.1% to < 1%)	Bilirubin conjugated increased	Bilirubin conjugated increased	抱合ビリルビン増加	3 (0.7%)	0 (0.0%)	Bilirubin conjugated increased (with or without concomitant increase of ALT) Rare	Related to important potential Risk: Increase in bilirubin in the Initial EU-RMP

MLG = MedDRA labelling group; PT = preferred term; RMP = Risk Management Plan
Very common = ≥ 1/10; common = ≥ 1/100 to < 1/10; uncommon = ≥ 1/1,000 to < 1/100; rare = ≥ 1/10,000 to < 1/1,000
* based on the frequency of treatment emergent adverse events (TEAEs) that were reported for the respective MLG and PT regardless of the causality assessment of individual investigators. Population: Subjects valid for safety from RECORD 1-4 (who have taken at least one dose of BAY 59-7939 (tablet/matching placebo), EINSTEIN DVT, EINSTEIN PE, EINSTEIN EXT (rollover-subjects considered as one subject), EINSTEIN Choice, ROCKET (11630 Rocket-AF and 12620 J-Rocket), MAGELLAN (12839), ATLAS ACS TIMI 51 (13194), COMPASS (15786).
MedDRA version 21.1
Source: 5.3.5.3.1 PH-41010/Table 14.3.2.2/2 (pool 2: 14372, 14373, 14374)

2.5.5.7　臨床検査の評価

参照項目：2.7.4.3

試験 14372 において、全体的に、臨床的に重要な臨床検査値の変動は認められなかった。

2.5.5.8　日本人集団

2.5.5.8.1　試験 14374（PH-39333）

参照項目：2.7.4.1.1.2.4

1 例の日本人が組入れられ、リバーロキサバン懸濁剤 1 日 2 回の投与を受けた。年齢は[redacted]ヵ月であった。

本被験者に出血事象は認められなかった。TEAE として上気道感染（軽度）及びうっ血性心不全（中等度）が認められ、治験責任（分担）医師によりいずれも治験薬との関連はないと判断された。うっ血性心不全は治験薬投与期間中に回復せず、治験薬投与終了後のフォローアップ期に重篤な有害事象（中等度）として報告されたが、その後回復が確認された。

2.5.5.8.2　試験 14372（PH-40166）

参照項目：2.7.4.1.2、2.7.4.1.3、2.7.4.2～2.7.4.4

6 例の日本人が組入れられ、4 例がリバーロキサバン群、2 例が対照群に無作為割付された。インデックスイベントのカテゴリーは、すべての被験者でカテーテル関連 VTE であった。1 例（リバーロキサバン群）の年齢は[redacted]歳、その他の 5 例（リバーロキサバン群 3 例、対照群 2 例）の年齢は 2 歳未満（平均年齢：7.13 ヵ月、範囲：0.6～18.5 ヵ月）であった。全例が治験薬の投与を受け、主要投与期間を完了した。

日本人被験者における出血事象及び TEAE の要約を表 2.5.5-8 に示す。

死亡、「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」は全投与期間を通じていずれの投与群においても認められなかった。「軽微な出血事象」が主要投与期間にリバーロキサバン群のみに 2／4 例（50.0%）に認められ、1 例は年齢[redacted]ヵ月の被験者で出血部位は消化管であり、もう 1 例は[redacted]歳の被験者で出血部位は口腔内であった。延長投与期間に出血事象は認められなかった。

主要投与期間において、TEAE はリバーロキサバン群で 3／4 例（75.0%）、対照群で 2／2 例（100.0%）に認められた。そのうちいずれかの投与群で 2 例以上に認められた TEAE は、リバーロキサバン群の便秘（2／4 例、50.0%）のみであった。

重篤な TEAE として心房頻脈が対照群で 1 例、治験薬の投与中止に至った TEAE として嘔吐がリバーロキサバン群で 1 例に認められた。いずれの事象も治験薬との関連はないと判断された。

治験薬と関連のある TEAE として口腔内出血がリバーロキサバン群で 1／4 例（25.0%）に認められた。本事象は軽度で回復した。

いずれの投与群においても臨床検査値の異常変動は認められなかった。

表 2.5.5-8 日本人被験者における出血事象及び TEAE の要約（主要投与期間、試験 14372、SAF）

				Rivaroxaban N=4 (100%)	Comparator N=2 (100%)
Bleeding					
		Major bleeding		0	0
		Clinical relevant non-major bleeding		0	0
		Trivial bleeding	Any	2 (50.0%)	0
			Gastrointestinal tract	1 (25.0%)	0
			Oral cavity	1 (25.0%)	0
TEAE					
Any AE				3 (75.0%)	2 (100.0%)
		Maximum intensity	Mild	2 (50.0%)	1 (50.0%)
			Moderate	1 (25.0%)	0
			Severe	0	1 (50.0%)
	Study drug-related		Any	1 (25.0%)	0
		Maximum intensity	Mild	1 (25.0%)	0
			Moderate	0	0
			Severe	0	0
	Related to procedures required by the protocol			0	0
	Leading to discontinuation of study drug			1 (25.0%)	0
SAE	Any			0	1 (50.0%)
	Study drug-related			0	0
	Related to procedures required by the protocol			0	0
	Leading to discontinuation of study drug			0	0
	Outcome death			0	0

AE = adverse event; SAE = serious adverse event
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166_add_J1/Table 14.3.2.3/2, 14.3.2.1/4

2.5.5.9 安全性のまとめ

リバーロキサバン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、全般的に、成人におけるリバーロキサバンの既知の安全性プロファイルと一致していた。

試験 14372 の主要投与期間において、安全性の主要評価項目である「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」が、リバーロキサバン群で 10／329 例（3.0%）、対照群で 3／162 例（1.9%）に認められた（表 2.5.5-1）。両側 95%CI はリバーロキサバン群で 1.6%～5.5%、対照群で 0.5%～5.3%であった。対照群に対するリバーロキサバン群のハザード比は 1.58、両側 95%CI は 0.51～6.27 であった。

「重大な出血事象」は対照群の 2 例に認められ、リバーロキサバン群で「重大な出血事象」は認められなかった（2.5.5.3.3）。

試験 14372 において、リバーロキサバン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の報告はなかった。

試験 14374 及び試験 14372 に参加した日本人 7 例はいずれも 4 歳以下であり、そのうち 6 例は 2 歳未満であったが、リバーロキサバン群及び対照群ともに「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」は認められなかった。日本人被験者に死亡は認められず、重篤な有害事象は試験 14374 のリバーロキサバン群 1 例で治験薬投与終了後のフォローアップ期

に、試験 14372 の対照群 1 例で主要投与期間に認められたが、いずれの事象も治験薬との関連はないと判断された。

以上のことから、本申請の小児開発プログラムで確立した体重で調整した用法・用量におけるリバーロキサバンの投与は、生後 0 ヵ月～18 歳未満の小児 VTE 患者において安全であり、忍容性は良好であることが示された。日本人集団において、全体集団と比較して異なる結果を示唆するデータは示されなかった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

小児 VTE は、成人同様、ときに生命を脅かし、後遺症により患者の QOL を左右する可能性のある重要な疾患群である。小児 VTE は、重篤な基礎疾患の存在あるいは遺伝子異常、更に CVC 留置など特定が可能な多数の危険因子が存在し、VTE 発現部位が多岐にわたるなど成人と異なる点もあるが、VTE の病態生理のほとんどの側面は成人と小児で同様である（2.5.1.1.1）。

2.5.6.1.2 現行の治療

小児 VTE に対する治療選択肢（UFH、LMWH、FPX 及び VKA）が国外ガイドラインで推奨されている。しかし、患者数が少なく、小児患者を対象とした臨床試験のエビデンスは不足し、成人データの外挿により推奨される現行治療は、必ずしも小児に最適ではないと考えられる（2.5.1.1.2）。

国内では、小児 VTE の治療及び再発抑制に関して保険適用上使用可能な薬剤はワルファリンに限られ、UFH は小児 VTE に頻用されるが保険適応はない。小児 VTE 患者に対する抗凝固療法で使用可能な薬剤は保険適用上、UFH 及びワルファリンに限られるが、注射による投与、採血を伴う凝固系のモニタリングによる用量調整、薬物相互作用、及び食事の影響への配慮において、小児患者及びその保護者の負担を軽減する必要がある。また、国内では小児 VTE 患者の診断と治療のガイドラインはなく、小児循環器疾患に対する抗凝固療法のエビデンスもほとんどなく、個々の医療機関が独自で選択する治療には、差が生じている（2.5.1.1.3）。

小児での適応がある薬剤であっても、剤形が成人向けのみの場合は、小児への投与時に小児用の用量に調整する操作から投薬過誤を招きやすい。小児の服薬コンプライアンスを考慮した剤形が必要とされている（2.5.1.1.3）。

このようなアンメットメディカルニーズがあること、並びに EMA 及び FDA からの要求に応じ、Bayer 社では、成人 DVT／PE 患者で確立されたリバーロキサバン治療を小児 VTE 患者に適応するための小児開発プログラムを実施した。

2.5.6.2 ベネフィット

小児 VTE の治療及び再発抑制に対するリバーロキサバンの有益な効果に関するデータを 2.5.4.5 に要約し、詳細は 2.7.3 に記載した。試験 14372 では、

- 主要投与期間における「再発性症候性 VTE」の発現割合は、体重で調整した用法・用量でのリバーロキサバン（錠剤及びドライシロップ）の投与（1.2%）が対照群（3.0%）に比べて数値的に低く、リバーロキサバン群の対照群に対するハザード比も 0.40（両側 95% CI：0.11～1.41）と良好であった。
- 「再発性症候性 VTE」を伴わない画像検査上の「血栓像の正常化」では、リバーロキサバンの投与（38.2%）が対照群（26.1%）に比べて数値的に高い改善を示した。
- 延長投与期間での「再発性症候性 VTE」の発現は、対照群 2／69 例に対してリバーロキサバン群 1／149 例であり、リバーロキサバン延長投与による VTE 再発予防の可能性が示唆された。

- 試験 14372 の有効性の結果は、成人 DVT／PE 患者で確認されたリバーロキサバンの治療効果を良く反映していた。また、血栓の病態生理とリバーロキサバンに対する薬理学的反応に関する小児と成人の類似性は、成人からの外挿を想定する小児開発プログラムで重要な前提条件であり、これを満たす結果であった。

ベネフィットに関する不確定要素の評価

非盲検デザイン

小児患者に対して、二重盲検比較試験によりプラセボ投与（特に注射）やプラセボ群に対する臨床検査（採血）の実施は倫理的に問題があると判断し、試験 14372 では非盲検デザインを選択した。非盲検によるバイアスを最小限とするため、主要な有効性及び安全性の評価項目は、独立で盲検化された CIAC による中央判定（2.7.3.1.2.2、2.5.4.2.2）の結果を主要解析に用いた。

例数

患者数の少ない小児 VTE を対象とし、統計学的検出力を有する非劣性試験を実施することは不可能であることから、試験 14372 は無作為化比較試験とした。最終的な組入れ計画は最低 170 例であったが、登録期間 4 年間で 500 例を組入れた意義は大きい。なお、EMA では、小児患者を対象とした統計学的検出力を有する非劣性試験の実施は不可能とし、成人データからの外挿を臨床開発のオプションとして受け入れている。

抗凝固薬による初期治療

成人 DVT／PE 患者に対して初期治療から投与を開始するリバーロキサバンの用法・用量は、試験 14372 において「試験実施上の制限」から適用しなかった（2.5.1.4.2）。2.5.6.4.2 に後述するが、試験 14372 の結果、成人 DVT／PE 患者を対象としたデータとの一貫性が認められたことから、成人 DVT／PE 患者への用法・用量と異なり、小児に対して 5～9 日間の初期治療後にリバーロキサバンの投与を開始しても有効性に影響を及ぼさなかったことが示された。

2.5.6.3 リスク

2.5.6.3.1 好ましくない影響

小児 VTE 患者の治療及び再発抑制に対するリバーロキサバンの好ましくない影響の詳細については、2.5.5 及び 2.7.4 に述べている。

- リバーロキサバンの薬物動態特性及び作用機序から最も重要なリスクと考えられるのは、出血事象である。試験 14372 の主要投与期間中におけるすべての出血事象の発現割合は、対照群（27.8%）に比べてリバーロキサバン群（36.2%）が数値的に高かったが、これは「軽微な出血」の発現割合が対照群（27.2%）に比べてリバーロキサバン群（34.3%）で高かったことによる。「重大な出血事象」は対照群 2 例に対し、リバーロキサバン群では認められなかった。「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発現割合でも、対照群（1.9%）に比べ、リバーロキサバン群（3.0%）で大きな差は認められなかった〔ハザード比は 1.58（両側 95%CI：0.51～6.27)〕。また、同試験の延長投与期間では、リバーロキサバン群及び対照群共に「重大な出血事象」は認められていない。

- 成人では活動性がん患者は、出血のリスクが高いとされるが、危険因子として活動性がんを有し、リバーロキサバン投与を受けた小児被験者 40 例に「重大な出血事象」は認められず、この結果は、小児では成人に比べて出血の発現割合が低いことを支持している。

- 小児 VTE 患者に特異的な有害事象は認められず、成人に対する既存の安全性プロファイルに追加すべきリスクは確認されなかった。

リスクに関する不確定要素の評価

試験 14372 は、小児 VTE 患者に対し、リバーロキサバン投与というほぼ未知な治療法を十分に確立された標準治療を対照群として、無作為割付けし、非盲検で比較した。よって、リバーロキサバン群では安全性に関わる事象を報告する割合が高くなるというバイアスが生じた可能性はあり、リバーロキサバン群と対照群の結果を比較する際にはこの点を考慮すべきである。

また、小児の脊椎への麻酔又は脊椎穿刺に関連する出血リスクに関するデータは得られなかった。小児の脊椎への麻酔又は脊椎穿刺が必要な場合、リバーロキサバンの投与を中止し、代替治療として短時間作用性の非経口抗凝固薬を考慮すべきである。

2.5.6.3.2 ドライシロップでの投薬過誤の可能性

体重 30kg 以上の小児では、成人と同様、リバーロキサバンは FC 錠、細粒分包及び OD 錠として 15mg 1 日 1 回を投与することから、過量投与又は過少量投与（投薬過誤）が起こる可能性は低いと考えられる。

上記 3 剤形では服薬が困難である、又は服用させることが好ましくない小児には、ドライシロップを経口投与する。ドライシロップは、2.5.1.2.2 に示したキットとして患者に処方される。ドライシロップの懸濁操作、懸濁後のシロップ剤の計量と投与と、投薬過誤のリスクとの関連は、臨床試験中に評価された。

試験 14372 では、当該試験用の取扱説明書に沿って懸濁、投与の操作が行われたが、投与量の正確性は許容範囲内であり、投薬過誤はほとんどなかった。投薬過誤に直接関連した有害事象は報告されていない。投薬過誤は偶発的、散発的で一定の傾向は認められなかった（2.7.4.5.5）。

懸濁や投与の操作を含め、ドライシロップの投与は安全で有用であることを示している。

2.5.6.4 ベネフィットとリスクのバランス評価

2.5.6.4.1 小児 VTE 患者データでの評価

試験 14372 で得られた個々の主要アウトカム（有益な効果、好ましくない影響）とそれに伴う不確実性（Uncertainties）と強み（Strengths）を表 2.5.6-1 にまとめた。

本試験は、デザイン上の不確実性を含んでいるが、「再発性症候性 VTE」、「総合有用性評価指標」（「再発性症候性 VTE」又は「重大な出血事象」の複合エンドポイント）及び画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」において、リバーロキサバン投与は標準治療に対して数値的に良好な結果であった。

一方、リスクとされる出血事象については、独立で盲検化された CIAC による中央判定結果に基づき解析を実施し、リバーロキサバン投与は標準治療に対して「重大な出血事象」では数値的に良好な結果であり、「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」の複合エンドポントにおいて、数値的に上回ったものの大きな違いはないと考えられた。また、小児 VTE 患者に特異的な有害事象は認められず、成人に対する既存の安全性プロファイルに追加すべきリスクは確認されなかった。

主要投与期間においてリバーロキサバン投与を受けた小児 VTE 患者では、標準治療と比較しても良好なベネフィットとリスクのバランスが示唆されており、延長投与期間のデータにおいても

一貫性が認められている。このことは、小児 VTE 患者の中で大きな部分集団である「インデックスイベントが CVST」の患者にも当てはまる。

本小児開発プログラムで蓄積されたデータに基づき、小児 VTE 患者におけるリバーロキサバン投与のベネフィットはリスクを明らかに上回るといえる。

表 2.5.6-1 小児におけるリバーロキサバンの有用性（試験 14372、主要投与期間）

Data refer to the main treatment period; i.e. between randomization and 3 months of study treatment (1 month in children < 2 years with CVC-VTE)

Effect	Short description	Unit	Outcome Rivaroxaban	Outcome Comparator	References Module 5.3.5.1.3, Report PH-40166	Uncertainties (-) / Strengths (+) of evidence
Favorable effects			n = 335	n = 165		
Symptomatic VTE recurrences	Primary efficacy outcome	% of subjects [95% CI]	1.2% [0.4% to 3.0%]	3.0% [1.2% to 6.6%]	Table 14.2.1/1	- open label + all outcomes evaluated by independent adjudication committee
Net clinical benefit	Composite “Symptomatic VTE recurrences” or “major bleedings”		1.2% [0.4% to 3.0%]	4.2% [2.0% to 8.4%]		-/+ moderate sample size
Thrombotic burden “normalized” at repeated imaging	Image at end of main treatment period versus image at baseline		38.2%	26.1%	Table 14.2.1.1/1	- 5 days of anticoagulant pre-treatment before start of study treatment
Unfavorable effects			n = 329	n = 162		
Bleedings	Major	% of subjects [95% CI]	0.0%	1.2%	Table 14.3.2.3/6	- open label
	CRNM		3.0%	0.6%		-/+ moderate sample size
	Composite “major” or “CRNM” Principal safety outcome		3.0% [1.6% to 5.5%]	1.9% [0.5% to 5.3%]	Table 14.3.2.3/56	+ safety results consistent with profile known for adults
All-cause mortality			0.3% [a] [0.0% to 1.6%]	0.0% [0.0% to 2.1%]	Table 14.3.2.4/3	
Frequent (≥ 10%) TEAEs MedDRA (v 21.1) PTs	Headache		17.0%	14.8%	Table 14.3.2.1/17	
	Epistaxis		11.2%	11.1%		
	Vomiting		10.6%	8.0%		
	Pyrexia		10.3%	8.0%		

a The death in the rivaroxaban group was attributed to cancer progression but not to study medication.

CI = confidence interval; CRNM = clinically relevant non-major; CVC = central venous catheter; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = Preferred Term; TEAE = treatment-emergent adverse event; VTE = venous tromboembolism

2.5.6.4.2 小児 VTE 患者と成人 DVT／PE 患者でのデータ比較による評価

非日本人成人 DVT 患者（3449 例）及び PE 患者（4833 例）を対象とした 2 つの大規模国外第Ⅲ相試験 EINSTEIN-DVT（試験 11702-DVT）及び EINSTEIN-PE（試験 11702-PE）では、有効性主要評価項目である症候性 VTE の再発抑制効果について、国外標準治療〔LMWH（エノキサパリン）／VKA〕に対する非劣性が検証され、安全性主要評価項目の「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」の発現割合は、リバーロキサバンと国外標準治療で同程度であった。また、日本人成人 PE 患者（40 例）を対象とした国内第Ⅲ相試験〔試験 15960（J-EINSTEIN PE）〕及び DVT 患者（60 例）を対象とした国内第Ⅲ相試験〔試験 14568（J-EINSTEIN DVT）〕では、症候性 VTE の再発抑制及び血栓退縮効果による有効性、並びに出血リスクを含めた安全性に関してリバーロキサバン群と国内標準治療群（UFH／VKA）で同程度であった（CTD-成人 DVT／PE 2.5）。

国内外の試験で有効性及び安全性に一貫した結果が得られたことから、日本人においても、国外第Ⅲ相試験で示されたリバーロキサバンの良好なベネフィットとリスクのバランスが得られることが期待でき、成人の「DVT／PE の治療と再発抑制」の効能・効果で承認されている。

第Ⅲ相試験 14372 は、統計学的な検出力をもって非劣性を検証できる症例数ではないが、標準治療（UFH／LMWH／FPX／VKA）を対照群に無作為化比較試験として大規模なデータを収集した。成人 DVT／PE 患者を対象とした第Ⅲ相検証試験データとの一貫性を検討し、小児でも、成人と同様に良好なベネフィットとリスクのバランスが認められるかを確認することも主要な目的である。

以下に、小児データ（試験 14372）を EINSTEIN-DVT（試験 11702-DVT）／EINSTEIN-PE（試験 11702-PE）の成人[43,44,45]における統合解析データと比較検討する。

2.5.6.4.2.1 全体集団における主要評価アウトカム

再発性症候性 VTE

リバーロキサバン群で「再発性症候性 VTE」の発現割合を成人と小児で比較すると、統計学的検出力を有する成人 DVT／PE 試験での症例数が小児の症例数に比べおおよそ 12 倍であるにもかかわらず、点推定値（1.7%及び 1.2%）及び両側 95%CI の上限値（2.1%及び 3.0%）は類似していた（表 2.5.6-2）。

「再発性症候性 VTE」の発現割合は、リバーロキサバン群と対照群で、成人では 1.7%と 2.0%、小児では 1.2%及び 3.0%であり、共にリバーロキサバン群の発現割合の方が対照群より低かった。リバーロキサバン群の対照群に対するハザード比も成人及び小児でそれぞれ 0.82 と 0.40 であり、小児においても成人と同様に対照群に比べリバーロキサバンでの結果が良好であることが示唆された（表 2.5.6-2）。

成人の国外第Ⅲ相試験（試験 11702-DVT 及び 11702-PE）の併合解析では、主要評価項目において対照群に対するリバーロキサバン群の非劣性マージンは 1.75 に設定されていた[45,46]。仮にこの非劣性マージンを小児データに適用した場合、小児データでのハザード比の両側 95%CI の上限値 1.41 は、成人で設定された非劣性マージン（1.75）を下回ることからも、小児 VTE に対するリバーロキサバン投与の有効性は標準治療と比べて劣らないと考えられる（表 2.5.6-2）。

「再発性症候性 VTE」の累積発現割合について、リバーロキサバン群での成人と小児を比較すると、症例数には大きな違いはあるが、各期間で同様の値が一貫して認められた。一方、対照群では、累積発現割合は成人に比べて小児の方が数値的に高めに推移した。また、成人での 1～7

日目（リバーロキサバン群：0.7%、対照群：0.5%）、8～14 日目（リバーロキサバン群、対照群共に 0.9%）を除き、成人、小児共に、対照群に比べてリバーロキサバン群の方が数値的には低かった（図 2.5.6-1、表 2.5.6-3）。

重大な出血事象

リバーロキサバン群で「重大な出血事象」の発現割合を成人と小児を比較すると、成人と小児で症例数に大きな違いがあるにもかかわらず、点推定値（0.7%及び 0%）及び両側 95%CI の上限値（1.0%及び 1.1%）は一貫性があった（表 2.5.6-2）。

「重大な出血事象」の発現割合をリバーロキサバン群と対照群とで比較すると、成人では 0.7%及び 1.2%、小児では 0%及び 1.2%であり、両群に明らかな違いは認められていないという点で、成人と小児で一貫性があった（表 2.5.6-2）。

死亡

リバーロキサバン群で「死亡」の発現割合を成人と小児を比較すると、点推定値（1.3%及び 0.3%）であり、両側 95%CI の上限値では一貫性（1.7%及び 1.6%）があった。

「死亡」の発現割合をリバーロキサバン群と対照群とで比較すると、成人では 1.3%と 1.5%、小児では 0.3%及び 0%であり、両群に明らかな違いは認められておらず、成人と小児で一貫性があった（表 2.5.6-2）。

総合有用性評価指標

リバーロキサバン群において、「総合有用性評価指標」（「再発性症候性 VTE」又は「重大な出血事象」の複合エンドポイント）の発現割合での点推定値は、成人が小児に比べて数値的に高いが（2.4%と 1.2%）、両側 95%CI の上限値は成人と小児で一貫性（2.9%と 3.0%）があった（表 2.5.6-2）。

「総合有用性評価指標」の累積発現頻度について、リバーロキサバン群での成人と小児を比較すると、症例数には大きな違いはあるが、一貫性のある傾向を示し、成人に比べて小児の方が数値的に低かった。一方、対照群では、累積発現頻度は成人に比べて小児の方が数値的に高かった（図 2.5.6-2、表 2.5.6-4）。成人での 14 日目までの期間を除き、成人、小児共に、対照群に比べてリバーロキサバン群の方が数値的には低かった（図 2.5.6-2、表 2.5.6-4）。

表 2.5.6-2 小児と成人との比較（投与期間 3 ヵ月）：再発性 VTE、重大な出血事象、総合有用性評価指標（Net clinical benefit）及び死亡

	Rivaroxaban			Standard anticoagulation			Absolute risk difference *		Hazard ratio	
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI		95% CI		95% CI
Recurrent VTE										
Adults (ITT)	69/4150	1.7%	1.3% to 2.1%	82/4131	2.0%	1.6% to 2.5%	-0.3%	-0.9% to 0.3%	0.82	0.60 to 1.13
Children (FAS)	4/335	1.2%	0.4% to 3.0%	5/165	3.0%	1.2% to 6.6%	-1.8%	-6.0% to 0.6%	0.40	0.11 to 1.41
Major bleeding										
Adults (SAF)	28/4130	0.7%	0.5% to 1.0%	49/4116	1.2%	0.9% to 1.6%	-0.5%	-0.9% to -0.1%	0.55	0.35 to 0.88
Children (SAF)	0/329	0.0%	0.0% to 1.1%	2/162	1.2%	0.2% to 4.3%	-1.2%	-4.6% to -0.1%	-	
Net clinical benefit (composite of recurrent VTE and major bleeding)										
Adults (ITT)	100/4150	2.4%	2.0% to 2.9%	131/4131	3.2%	2.7% to 3.8%	-0.8%	-1.5% to -0.1%	0.74	0.57 to 0.96
Children (FAS)	4/335	1.2%	0.4% to 3.0%	7/165	4.2%	2.0% to 8.4%	-3.0%	-7.5% to -0.3%	0.30	0.08 to 0.93
Mortality										
Adults (ITT)	53/4150	1.3%	1.0% to 1.7%	61/4131	1.5%	1.1% to 1.9%	-0.2%	-0.7% to 0.3%	0.81	0.56 to 1.17
Children (FAS)	1/335	0.3%	0.0% to 1.6%	0/165	0.0%	0.0% to 2.1%	0.3%	-2.0% to 1.7%	-	

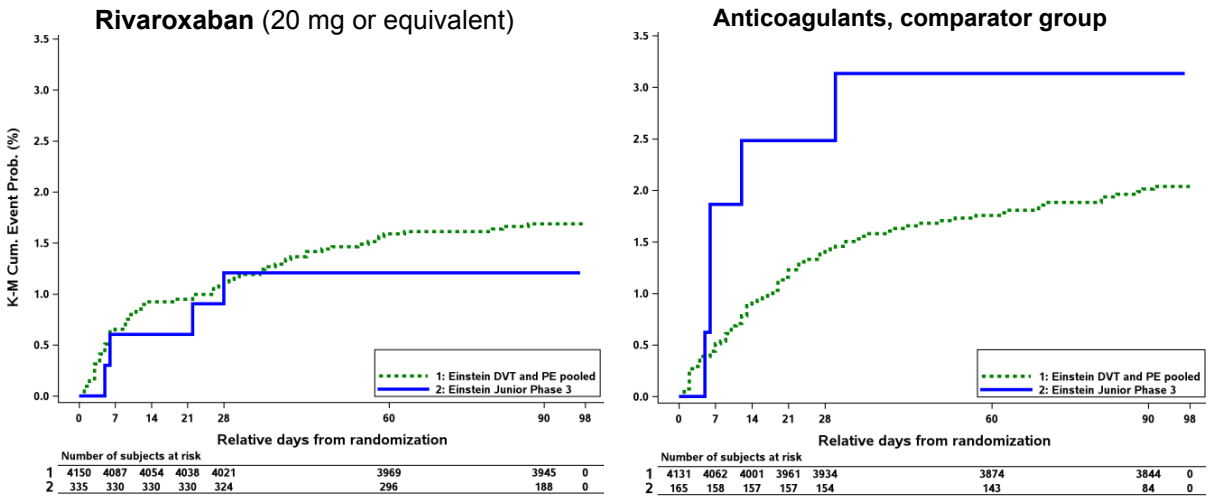
CI = confidence interval; FAS = full analysis set; ITT = intent to treat; SAF = safety analysis set; VTE = venous thromboembolism

* Mantel-Haenszel weighted absolute risk difference

Note: ITT and FAS were both defined as all randomized subjects.

Data sources Adults: EINSTEIN-DVT/PE Study 11702
Children: EINSTEIN-Jr. Study 14372

Source Adults: 5.3.5.3.5 PH-40746/Tables 14.1/1, 14.1/2, 14.1/3, 14.1/4, 14.2/1
Children: 5.3.5.1.3 PH-40166/Tables 14.2.1/1, 14.2.1/14, 14.2.1/61, 14.2.1/76, 14.2.1/78, 14.3.2.3/94, 14.3.2.4/3



DVT = deep vein thrombosis; K-M = Kaplan-Meier; PE = pulmonary embolism;
VTE = venous thromboembolism
Cumulative rates (Kaplan-Meier) of recurrent VTE up to 3 months
Data sources Adults: EINSTEIN-DVT/PE Study 11702 (ITT)
Children: EINSTEIN-Jr. Study 14372 (FAS)

Source: 5.3.5.3.5 PH-40746/Figures 14.3/1, 14.3/2

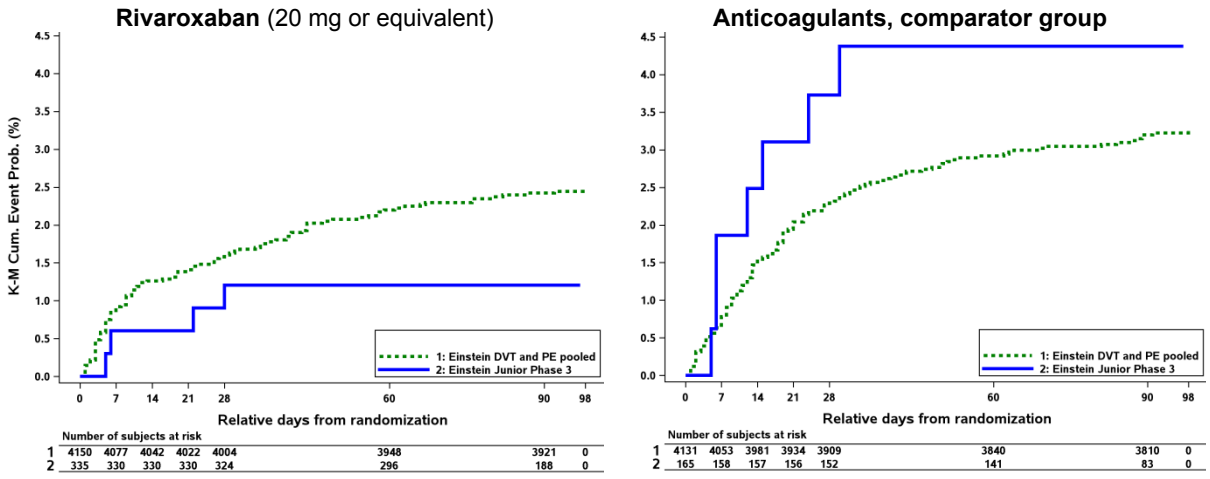
図 2.5.6-1 小児と成人の比較（投与期間 3 ヵ月）：再発性症候性 VTE の累積発現頻度

表 2.5.6-3 小児と成人の比較（投与期間 3 ヵ月）：再発性症候性 VTE の累積発現頻度

		Adults EINSTEIN-DVT/PE Study 11702 (ITT)				Children EINSTEIN-Jr. Study 14372 (FAS)			
	Time interval	N	Cum. # of events	K-M cum. event prob.	K-M 95% CI	N	Cum. # of events	K-M cum. event prob.	K-M 95% CI
Rivaroxaban (20 mg or equivalent)	Day 0	4150	0			335	0		
	Day 1 - 7	4087	27	0.7%	0.4 - 1.0	330	2	0.6%	0.2 - 2.4
	Day 8 - 14	4054	38	0.9%	0.7 - 1.3	330	2	0.6%	0.2 - 2.4
	Day 15 - 21	4038	39	0.9%	0.7 - 1.3	330	2	0.6%	0.2 - 2.4
	Day 22 - 28	4021	46	1.1%	0.8 - 1.5	324	4	1.2%	0.5 - 3.2
	Day 29 - 60	3969	65	1.6%	1.2 - 2.0	296	4	1.2%	0.5 - 3.2
	Day 61 - 98	0	69	1.7%	1.3 - 2.1	0	4	1.2%	0.5 - 3.2
Comparator	Day 0	4131	0			165	0		
	Day 1 - 7	4062	21	0.5%	0.3 - 0.8	158	3	1.9%	0.6 - 5.7
	Day 8 - 14	4001	37	0.9%	0.7 - 1.2	157	4	2.5%	0.9 - 6.5
	Day 15 - 21	3961	50	1.2%	0.9 - 1.6	157	4	2.5%	0.9 - 6.5
	Day 22 - 28	3934	57	1.4%	1.1 - 1.8	154	4	2.5%	0.9 - 6.5
	Day 29 - 60	3874	71	1.8%	1.4 - 2.2	143	5	3.1%	1.3 - 7.4
	Day 61 - 98	0	82	2.0%	1.6 - 2.5	0	5	3.1%	1.3 - 7.4

K-M Cum. Event Prob. (%) = Kaplan-Meier estimates of the cumulative probability for an event, calculated as 100 * (1 minus the Kaplan-Meier estimates of the survival function).
CI = confidence interval, cum. = cumulative; DVT = deep vein thrombosis; FAS = full analysis set, ITT = intent-to-treat, K-M = Kaplan-Meier; PE = pulmonary embolism; VTE = venous thromboembolism
Cumulative incidences (Kaplan-Meier) of recurrent VTE up to 3 months

Source: Adults :5.3.5.3.5 PH-40746/Tables 14.3/1, 14.3/2
Children :5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.1/55



DVT = deep vein thrombosis; FAS = full analysis set; ITT = intent-to-treat; PE = pulmonary embolism; VTE = venous thromboembolism
Cumulative rates (Kaplan-Meier) of the composite of (i) symptomatic recurrent VTE and (ii) major bleeding up to 3 months
Data sources: Adults: EINSTEIN-DVT/PE Study 11702 (ITT)
Children: EINSTEIN-Jr. Study 14372 (FAS)
Source: 5.3.5.3.5 PH-40746/Figure 14.3/3, 14.3/4

図 2.5.6-2 小児と成人の比較（投与期間 3 ヵ月）：総合有用性評価指標の累積発現頻度

表 2.5.6-4 小児と成人の比較（投与期間 3 ヵ月）：総合有用性評価指標の累積発現頻度

		Adults EINSTEIN-DVT/PE Study 11702 (ITT)				Children EINSTEIN-Jr. Study 14372 (FAS)			
	Time interval	N	Cum. # of events	K-M cum. event prob.	K-M 95% CI	N	Cum. # of events	K-M cum. event prob.	K-M 95% CI
Rivaroxaban (20 mg or equivalent)	Day 0	4150	0			335	0		
	Day 1 - 7	4077	38	0.9%	0.7 - 1.3	330	2	0.6%	0.2 - 2.4
	Day 8 - 14	4042	52	1.3%	1.0 - 1.7	330	2	0.6%	0.2 - 2.4
	Day 15 - 21	4022	58	1.4%	1.1 - 1.8	330	2	0.6%	0.2 - 2.4
	Day 22 - 28	4004	66	1.6%	1.3 - 2.0	324	4	1.2%	0.5 - 3.2
	Day 29 - 60	3948	90	2.2%	1.8 - 2.7	296	4	1.2%	0.5 - 3.2
	Day 61 - 98	0	100	2.4%	2.0 - 3.0	0	4	1.2%	0.5 - 3.2
Comparator	Day 0	4131	0			165	0		
	Day 1 - 7	4053	32	0.8%	0.6 - 1.1	158	3	1.9%	0.6 - 5.7
	Day 8 - 14	3981	63	1.5%	1.2 - 2.0	157	4	2.5%	0.9 - 6.5
	Day 15 - 21	3934	83	2.0%	1.6 - 2.5	156	5	3.1%	1.3 - 7.3
	Day 22 - 28	3909	93	2.3%	1.9 - 2.8	152	6	3.7%	1.7 - 8.1
	Day 29 - 60	3840	118	2.9%	2.4 - 3.5	141	7	4.4%	2.1 - 9.0
	Day 61 - 98	0	131	3.2%	2.7 - 3.8	0	7	4.4%	2.1 - 9.0

K-M Cum. Event Prob. (%) = Kaplan-Meier estimates of the cumulative probability for an event, calculated as 100 * (1 minus the Kaplan-Meier estimates of the survival function).
CI = confidence interval; cum. = cumulative; DVT = deep vein thrombosis FAS = full analysis set, ITT = intent-to-treat, K-M = Kaplan-Meier; PE = pulmonary embolism; VTE = venous thromboembolism
Cumulative incidences (Kaplan-Meier) of the composite of (i) symptomatic recurrent VTE and (ii) major bleeding up to 3 months
Source: 5.3.5.3.5 PH-40746/Table 14.3/3, 14.3/4

2.5.6.4.2.2　非カテーテル関連 VTE（発現部位：下肢／肺）の小児患者データと成人 DVT／PE（下肢／肺）患者データにおける主要評価アウトカム

成人 DVT／PE（下肢／肺）患者と同じインデックスイベントを持つ患者間で比較するため、小児 VTE 患者では非カテーテル関連 VTE かつ発現部位が下肢及び肺の部分集団において、「再発性症候性 VTE」、並びに「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発現割合（投与開始から 3 ヵ月間）に関して比較した（表 2.5.6-5）。

再発性症候性 VTE

リバーロキサバン群において、インデックスイベントが「肺及び下肢」又はそのいずれかの場合、「再発性症候性 VTE」の発現割合の点推定値は成人、小児それぞれで、インデックスイベントの部位に寄らずほぼ一定であり、成人と小児を比べても数値的に大きく異ならない一貫性のある結果であった。一方、対照群では、成人、小児それぞれで、インデックスイベントの部位が肺で低く下肢で高かった。また対照群では成人に比べて小児は数値的に高い傾向が認められた。

「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」の複合エンドポイントの発現割合

「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発現割合の点推定値について、リバーロキサバン群では、成人、小児それぞれの集団では、部位別において数値的に大きくは異なっていなかったが、成人と小児との比較では、いずれの部位も小児が数値的に低かった。一方、対照群では、成人、小児それぞれの集団で、部位別では下肢に比べて肺が数値的に高かったが、成人と小児との比較では、いずれの部位も小児が数値的に低かった。

表 2.5.6-5 小児(非カテーテル VTE)と成人の比較（投与期間 3 ヵ月）：
インデックスイベントが「下肢及び肺」又はそのいずれかの被験者集団での再発性症候性 VTE、並びに「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発現割合（インデックスイベントの部位別の部分集団）

Outcome	Location of index event		Rivaroxaban n/N	Rivaroxaban % [1]	Rivaroxaban 95% CI [1]	Standard anticoagulation n/N	Standard anticoagulation % [1]	Standard anticoagulation 95% CI [1]	Source
Symptomatic recurrent VTE	Lung + lower extremity	Adults (ITT)	69/4150	1.7%	1.3% - 2.1%	82/4131	2.0%	1.6% - 2.5%	A
		Children (FAS)	3/133	2.3%	0.7% - 6.9%	4/66	6.3%	2.4% - 16.0%	B
	Lung	Adults (ITT)	37/2419	1.6%	1.1% - 2.1%	38/2413	1.6%	1.1% - 2.1%	C
		Children (FAS)	1/48	2.1%	0.3% - 14.2%	1/29	3.7%	0.5% - 23.5%	B
	Lower extremity	Adults (ITT)	32/1731	1.9%	1.2% - 2.5%	44/1718	2.6%	1.9% - 3.4%	D
		Children (FAS)	2/85	2.4%	0.6% - 9.2%	3/37	8.3%	2.8% - 23.7%	B
Composite of (i) major bleeding + (ii) CRNM bleeding	Lung + lower extremity	Adults (SAF)	286/4130	7.1%	6.4% - 8.0%	287/4116	7.2%	6.5% - 8.1%	A
		Children (SAF)	2/130	1.6%	0.4% - 6.1%	1/63	1.7%	0.2% - 11.6%	B
	Lung	Adults (SAF)	176/2412	7.5%	6.5% - 8.6%	188/2405	8.1%	7.0% - 9.2%	C
		Children (SAF)	1/46	2.2%	0.3% - 14.4%	1/27	4.0%	0.6% - 25.2%	B
	Lower extremity	Adults (SAF)	110/1718	6.6%	5.4% - 7.8%	99/1711	6.1%	4.9% - 7.2%	D
		Children (SAF)	1/84	1.2%	0.2% - 8.4%	0/36	0.0%	0.0% - 0.0%	B

CI = confidence interval; CRNM = clinically relevant non major; DVT = deep vein thrombosis; FAS = full analysis set; ITT = intent to treat; PE = pulmonary embolism; SAF = safety analysis set; VTE = venous thromboembolism

Note: ITT and FAS were both defined as all randomized subjects.

1) Kaplan-Meier estimates of cumulative incidences and their confidence intervals on Day 98.
In case of 0 number of events, the estimated CI of the Kaplan-Meier has zero length.

Data sources Adults: EINSTEIN-DVT/PE Study 11702
Children: EINSTEIN-Jr. Study 14372

Source: A 5.3.5.3.5 PH-40746/Tables 14.3/1, 14.3/2, 14.3/5, 14.3.6
B 5.3.5.1.3 PH-41189/Tables 1.1.1/5(D61-97), 1.1.1/6(D61-97), 1.1.2/10(D61-97), 1.1.2/11(D61-97)
C CTD-成人 DVT/PE 5.3.5.1.2 A53042/Tables 14.2/167(D61-98), 14.3.1/120(D61-98)
D CTD-成人 DVT/PE 5.3.5.1.1 MRR-00292/Tables 14.2/146(D61-98), 14.3.1/106(D61-98)

まとめ

小児 VTE 患者は成人とは異なり、多数の危険因子により誘発され、危険因子の特定が可能なものが多い。成人 DVT／PE 患者では、特発性が約 60%を占めた[43,44]が、小児 VTE 患者では約 10%程度であった（表 2.5.4-2）。小児 VTE 患者に対してガイドラインで推奨される抗凝固療法の治療期間の長さは、危険因子による誘発性又は特発性、危険因子の存続と消失とで異なっており、カテーテル関連 VTE に対するものも設定されている。

試験 14372 ではガイドラインを参照し、主要投与期間を 2 歳以上の被験者及び 2 歳未満の非カテーテル関連 VTE では 3 ヵ月、2 歳未満のカテーテル関連 VTE では 1 ヵ月とした。主要アウトカムとして得られた小児データ（主要投与期間）の臨床所見（「再発性症候性 VTE」、「重大な出血事象」及び「死亡」）は、成人 DVT／PE 患者を対象としたリバーロキサバンの大規模な第Ⅲ相検証試験の統合解析データ（リバーロキサバン投与開始から 3 ヵ月間）との一貫性が認められた。

また、「総合有用性評価指標」では、成人に比べて小児での発現割合が数値的に低く、良好な結果が得られた。

このように小児 VTE 患者の全体集団と成人 DVT／PE 患者データには一貫性あり、加えて、インデックスイベントが下肢及び肺の部分集団において主要投与期間における「再発性症候性 VTE」及び、「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発現割合を比較したが、小児と成人で明らかな違いは認められなかった。

小児と成人で、リバーロキサバン投与による第Ⅹa 因子の選択的阻害下での血栓形成と溶解の病態生理学的プロセスに明らかな違いは認められておらず、VTE の治療においてリバーロキサバン投与の標準的な抗凝固療法に対する相対的な治療効果は、小児と成人で一貫性があると考える。

2.5.6.5 申請用法・用量の適切性

試験 14372 において、年齢層 0 ヵ月～18 歳未満の小児の $AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ の個別値は、リバーロキサバンの剤形や用法、年齢層、体重及び民族にかかわらず、成人の参照集団の範囲内であり、本試験で用いた用法・用量でリバーロキサバンを投与した際、小児においても目標とする成人での曝露量と同程度の曝露量が得られることが確認された（2.5.3.1.5、2.5.3.1.6）。

同様に、小児における血漿中リバーロキサバン濃度と薬力学パラメータ（PT、aPTT 及び抗第Ⅹa 因子活性）の関係は成人の結果と同様であり、年齢、極端な体重（低体重又は肥満）、性別、民族、軽度の腎機能障害、急性及び慢性消化管障害又は悪性疾患による影響は認められなかった（2.5.3.2.4）。

また、薬物動態及び薬力学に対する内因的要因の民族差（2.7.2.3.4.4）の項に示したように、探索的な比較に基づくと、体重で調整した用法・用量でリバーロキサバンを投与したときの曝露量、薬物動態と薬力学の関係、及び曝露―反応関係に意味のある民族差は認められなかった。小児の臨床試験に組入れられた日本人小児の年齢は 4 歳以下であり、PBPK モデルからの予測において最も高い不確実性を含む年齢の集団であった。この低年齢の小児集団においても第Ⅲ相試験で用いられた用法・用量の妥当性は示されたこと、日本人成人の PBPK モデルの妥当性が示されていること（2.7.2.2.5.3）、PBPK モデルに基づく曝露量の予測は特に体重 12kg 以上（おおむね 2 歳以上に相当）の小児において妥当性が確認されていることから、小児の臨床試験に組入れられなかった年齢層（5～17 歳）の日本人小児についても PBPK モデルによる「内挿」が可能であると考えられる。

有効性及び安全性に関しては、全体集団及び日本人集団共に良好な成績が得られ、日本人集団に全体集団と異なる体重による用量調整の必要性を示唆するものはなかった（2.5.4.6、2.5.5.8）。

なお、内因的要因（2.7.2.3.4）及び外因的要因（2.7.2.3.5）、並びに曝露－反応関係（2.7.2.3.7）の検討結果に基づくと、成人での成績に基づく知見以上の小児特有の知見は認められなかった。

以上より、試験 14372 で用いた投与量表（表 2.5.3-1）に従って投与することにより、日本人を含む小児において成人と同様の良好なベネフィットとリスクの関係が得られると考えられることから、試験 14372 で確立された体重で調整された用法・用量は、申請用法・用量として適切であると考える。なお、剤形については、体重 30kg 未満の小児に対してはドライシロップのみ、体重 30kg 以上の小児に対しては申請製剤のすべてを使用可能として申請する。

2.5.6.6 全体的な結論

小児 VTE は発現頻度が低く、患者数も限られるため、大規模な症例数により統計学的検出力を有する非劣性試験を実施することは不可能である。VTE の病態生理のほとんどの側面は成人と小児で同様であるため、小児における曝露量が成人と比較して同程度であれば有効性及び安全性も一貫性があるとの仮説を確認することを本小児開発プログラムの主要な目的とした。

試験 14372 は、統計学的な検出力をもって非劣性の検証を行うためにデザインされた試験ではないが、生後 0 ヵ月以上 18 歳未満小児 VTE 患者を対象とした無作為化比較試験として、最大規模の登録症例 500 例のデータが得られた。

本小児開発プログラムの目的は、以下のように達成された。

a) 試験 14372 でのリバーロキサバンの用法・用量に基づき、小児 VTE 患者において非日本人成人 DVT 患者における用法・用量である 20mg 1 日 1 回投与（日本人成人 DVT／PE 患者では 15mg 1 日 1 回投与）時と同程度の曝露量を達成できた

b) 薬力学及び薬物動態と薬力学の関連については小児と成人との間に一貫性が認められた

c) 小児への経口投与に特化したシロップ剤（ドライシロップ）を開発し、(i)小児の発育段階での体格差（体重）別に区分された用法・用量に広範囲に対応でき、(ii)成人向けの製剤を小児調整する操作が不要で、投薬過誤を防ぎ、正確な投与が可能となった

d) 「再発性症候性 VTE」、「重大な出血事象」、「総合有用性評価指標」及び「死亡」のそれぞれの発現割合（点推定値、両側 95%CI の上限値）は、小児と成人で一貫性が認められた

e) VTE の治療において、リバーロキサバン投与の標準的な抗凝固治療に対する相対的治療効果は、小児と成人で一貫性があると考えられた

特に、試験 14372 では、非日本人成人 DVT 患者に 1 日 1 回 20mg 投与時と同程度の曝露量が得られるよう体重で調整した用法・用量で小児 VTE 患者に投与した際、「再発性症候性 VTE」の発現割合は低く、出血事象を増加させることなく血栓像の改善又は正常化のいずれかを示した被験者の割合は標準治療を上回り、良好な効果が認められた。また、成人と小児で初期治療の方法の差異が有効性及び安全性に影響を及ぼしていないと考える。

リバーロキサバンは、良好なベネフィットとリスクを示した。錠剤の服用が困難、あるいは服用させることが好ましくない小児に対して広範囲な用法・用量の正確な投与を可能とし、許容性及び嗜好性も含めてコンプライアンスを高める工夫がされたドライシロップを開発したことも含め、国内外を問わず小児 VTE に関わるアンメットメディカルニーズに対応できる新たな抗凝固療法の選択肢を提供できると考える。

本小児開発プログラムに参加した日本人は少数例（試験 14374 で 1 例、試験 14372 で 6 例。うち、リバーロキサバン投与は 5 例）であったが、全体集団と比較して異なる結果を示唆するデータは認められていないことから、全体集団と同様の成人 DVT／PE 患者で得られた良好なベネフィットとリスクのバランスが日本人小児 VTE 患者でも期待できると考えられる。

国内では小児 VTE 患者の診断と治療のガイドラインはなく、個々の医療機関が独自で選択する治療には差が生じている状況で、小児を対象とした大規模な臨床試験 14372 で日本人を含めたエビデンスが得られたことは、ガイドライン整備にも一助になるものと考えられる。

以上より、リバーロキサバン投与において「小児静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」の効能・効果で、申請することとした。

2.5.7 参考文献

1) 日本循環器学会ほか合同研究班（班長：伊藤正明）、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） 2018年3月23日発行（5.4.1）

2) 長江千愛ら、日本小児血液学会雑誌 2008:22:215-225（5.4.2）

3) Tuckuviene R et al., J Pediatr 2011:159:663-669（5.4.3）

4) van Ommen CH et al., J Pediatr 2001:139:676-681（5.4.4）

5) Stein PD et al., J Pediatr 2004:145:563-565（5.4.5）

6) Raskob GE et al., Arterioscler Thromb Vasc Biol 2014:34:2363-2371（5.4.6）

7) Ota S et al., Circ J 2018:82:555-560（5.4.7）

8) 総務省統計局 人口推計（平成30年10月1日現在）全国・年齢別人口（5.4.8）

9) Macartney CA et al., Semin Thromb Hemost 2011:37(7):763-771（5.4.9）

10) Raffini L et al., Pediatrics 2009:124:1001-1008（5.4.10）

11) 瀧正志、日本血栓止血学会誌 2004:15:349-354（5.4.11）

12) Monagle P et al., Chest 2012:141:e737s-e801s（5.4.12）

13) Andrew M et al., Blood 1994:83:1251-1257（5.4.13）

14) Chalmers EA, Thromb Res 2006:118:3-12（5.4.14）

15) Chan A et al., Thromb J 2018:16:29（5.4.15）

16) 川口千晴ら、Jpn J Obstet Gynecol Neonatal Hematil 2012:21:5-13（5.4.16）

17) エーザイ株式会社、ワーファリン錠、ワーファリン顆粒 添付文書、2019年7月改訂（5.4.17）

18) 持田製薬株式会社、ヘパリンナトリウム注 添付文書、2016年1月改訂（5.4.18）

19) 日本循環器学会ほか合同研究班（班長：佐地勉）、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（5.4.19）

20) 日本循環器学会ほか合同研究班（班長：安河内聰）、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） 2019年8月7日発行（5.4.20）

21) Roach ES et al., Stroke 2008:39:2644-2691（5.4.21）

22) Monagle P et al., Blood Adv 2018:2:3292-3316（5.4.22）

23) Massicotte P et al., Thromb Res 2003:109:85-92（5.4.23）

24) Chan AKC et al., Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2012:2012:439-443（5.4.24）

25) Standing JF et al., International Journal of Pharmaceutics 2005:300:56–66（5.4.25）

26) Richey RH et al., BMC Pediatrics 2013:13:81-88（5.4.26）

27) Richey RH et al., International Journal of Pharmaceutics 2017:518:155-166（5.4.27）

28) 落合正行ら、日本臨床 2018:76:1681-1686（5.4.28）

29) Willmann S et al., Clin Pharmacokinet 2014:53:89-102 (5.4.29)

30) Edginton AN et al., Clin Pharmacokinet 2006:45:1013-1034 (5.4.30)

31) Maharaj AR et al., CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol 2014:3:e150 (5.4.31)

32) Parrott N et al., Clin Pharmacokinet 2011:50:613-623 (5.4.32)

33) Leong R et al., Clin Pharmacol Ther 2012:91:926-931 (5.4.33)

34) Edginton AN et al., Clin Pharmacokinet 2006:45:683-704 (5.4.34)

35) Edginton AN, Paediatr Anaesth 2011:21:206-213 (5.4.35)

36) Lensing AW et al., Thrombosis Journal 2018:16:34 (5.4.36)

37) Schwartz GJ et al., Pediatrics 1976:58:259-263 (5.4.37)

38) Schwartz GJ et al., J Am Soc Nephrol 2009:20:629-637 (5.4.38)

39) 日本小児 CKD 研究グループ編、小児慢性腎臓病（小児 CKD）診断時の腎機能評価の手引き、2014 年 2 月 28 日 (5.4.39)

40) Boer DP et al., Pediatr Nephrol 2010:25:2107-2113 (5.4.40)

41) Monagle P et al., Lancet Haematol 2019:6:e500-e509 (5.4.41)

42) Hashmi M et al., J Emerg Trauma Shock 2011:4:389-394 (5.4.42)

43) Bauersachs R et al., N Engl J Med 2010:363:2499-2510 (5.4.43)

44) Bueller HR et al., N Engl J Med 2012:366:1287-1297 (5.4.44)

45) Prins MH et al., Thromb J 2013:11:21 (5.4.45)

46) Prins MH et al., Thromb J 2013:11:13 (5.4.46)