2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法の目次

略語一覧 3

用語の定義一覧 4

2.7.1.1　背景及び概観 6

2.7.1.1.1　緒言 6

2.7.1.1.2　概要 7

2.7.1.1.2.1　背景 7

2.7.1.1.2.2　製剤開発 7

2.7.1.1.2.3　溶出特性 8

2.7.1.1.2.4　バイオアベイラビリティ及び吸収 8

2.7.1.1.2.5　食事の影響 9

2.7.1.1.3　分析法及び薬物動態の評価 10

2.7.1.1.3.1　薬物動態評価用検体の採取方法 10

2.7.1.1.3.2　ヒト血漿中リバーロキサバン濃度の測定 10

2.7.1.1.3.3　薬物動態の評価 10

2.7.1.1.4　生物薬剤学上の概観 11

2.7.1.1.4.1　溶解度及び透過性 11

2.7.1.1.4.2　バイオアベイラビリティ及び吸収 11

2.7.1.1.4.3　食事の影響 13

2.7.1.1.4.4　味覚及び食感 13

2.7.1.2　個々の試験結果の要約 13

2.7.1.2.1　健康成人被験者を対象とした懸濁剤及び錠剤間の相対的バイオアベイラビリティ試験（試験 14022） 13

2.7.1.2.2　健康成人被験者を対象としたロット間の比較を含む懸濁剤及び錠剤間の相対的バイオアベイラビリティ試験（試験 16886） 15

2.7.1.2.3　健康成人被験者を対象とした懸濁剤として投与したときの飲水量の影響を評価する相対的バイオアベイラビリティ試験（試験 17861） 17

2.7.1.2.4　健康成人被験者を対象としたドライシロップ、懸濁剤及び錠剤間の相対的バイオアベイラビリティ試験（試験 17769） 20

2.7.1.2.5　健康成人被験者を対象としたドライシロップ 10mg と 10mg 錠の生物学的同等性試験（試験 19365） 22

2.7.1.2.6　日本人健康成人被験者を対象としたドライシロップ 15mg と 15mg 錠の生物学的同等性試験（試験 20152） 23

2.7.1.2.7　健康成人被験者を対象としたドライシロップ 20mg と 20mg 錠の生物学的同等性試験（試験 19366） 24

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 26
2.7.1.3.1　リバーロキサバン経口液剤の生物薬剤学的特性 26
2.7.1.3.2　食事の影響 33
2.7.1.3.3　味覚及び食感 33
2.7.1.3.4　結論 35
2.7.1.4　付録 36
参考文献一覧 37

略語一覧

略語	英語名称	日本語名称
AUC	area under the concentration vs. time curve from zero 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
$AUC(t_1-t_2)$	area under the concentration vs. time curve from t_1 to t_2 hours	投与 t_1 時間後から t_2 時間後までの濃度 - 時間曲線下面積
$AUC(t_1-t_2)_{ss}$	$AUC(t_1-t_2)$ at steady state	定常状態における $AUC(t_1-t_2)$
$AUC(0-t_{last})$	area under the concentration vs. time curve from time zero to the last data point	投与 0 時間から最終定量可能時点までの濃度 - 時間曲線下面積
AUC/D	AUC divided by dose	投与量で除した AUC
AUC_{norm}	AUC divided by dose per kg body weight	投与量及び体重で標準化した AUC
AUC_{sd}	AUC after single dose	単回投与後の AUC
b.i.d.	*bis in die*	1 日 2 回
BCS	biopharmaceutical classification system	生物薬剤学的分類システム
C(t)	observed concentration at time t hourh	投与 t 時間後の濃度
$C(t)_{sd}$	C(t) after single dose	単回投与後の C(t)
CI	confidence interval	信頼区間
CL	total body clearance of drug	全身クリアランス
C_{max}	maximum observed concentration	最高濃度
$C_{max,norm}$	C_{max} divided by dose per kg body weight	投与量及び体重で標準化した C_{max}
$C_{max,sd}$	C_{max} after single dose	単回投与後の C_{max}
$C_{max,ss}$	C_{max} at steady state	定常状態における C_{max}
C_{max}/D	C_{max} divided by dose	投与量で除した C_{max}
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DVT	deep vein thrombosis	深部静脈血栓症
F	relative bioavailability	相対的バイオアベイラビリティ
f_{abs}	Fraction of administered dose absorbed (extent of absorption)	吸収率
GOS	granules for oral suspension	ドライシロップ
h	hour	時間

略語	英語名称	日本語名称
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
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
IR	immediate-release	即放
k_a	absorption rate constant	吸収速度定数
LLOQ	lower limit of quantitation	定量下限
LSmean	least-square mean	最小二乗平均
N, n	number	数
o.d.	once daily	1日1回
PBPK	physiologically based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
PE	pulmonary embolism	肺（血栓）塞栓症
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PKS	all subjects valid for PK	薬物動態解析対象集団
popPK	population pharmacokinetic	母集団薬物動態
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
$t_{1/2}$	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
$t_{max,sd}$	t_{max} after single dose	単回投与後の t_{max}
$t_{max,ss}$	t_{max} at steady state	定常状態における t_{max}
USA	United States of America	米国
vs	versus	対
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、未希釈のまま又は希釈して投与に用いられた。

用語	定義
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。

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

2.7.1.1.1　緒言

リバーロキサバン錠の生物薬剤学的特性は、成人を対象に広範に検討され、過去の承認申請〔「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」を承認効能・効果とする初回承認時申請資料（以下、CTD-SPAF）2.7.1.1.6 並びに成人における「深部静脈血栓症（DVT）及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」の効能追加承認時申請資料（以下、CTD-成人 DVT／PE-T）2.7.1.3〕において詳細に報告されている。国内では 10 及び 15mg、国外では 2.5、10、15 及び 20mg を含有するリバーロキサバン錠がいくつかの成人適応症で既に承認され、市販されている。

本項では、小児用に開発されたリバーロキサバンドライシロップ及びリバーロキサバン懸濁剤の *in vitro* 及び *in vivo* での生物薬剤学的特性について述べる。本小児開発プログラムにおいて最初に開発された経口液剤は、懸濁剤であった。小児を対象とした最初の第Ⅰ相試験である試験 12892（5.3.3.2.1 PH-38444）における懸濁剤投与群の薬物動態の結果に基づくと、小児に未希釈の懸濁剤を投与したときでは錠剤と比較して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、*in vitro* での[redacted]における溶解度低下は、懸濁剤を希釈することにより改善した。その後、第Ⅰ相試験 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し、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相試験における投与には、希釈した懸濁剤及び錠剤を用いた。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、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（5.3.1.2.3 PH-38629）及び小児（5.3.3.2.2 PH-38996）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 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（5.3.5.1.3 PH-40166）では、錠剤及びドライシロップを用いた。本申請では、体重 30kg 以上の小児に対して錠剤、細粒分包、及び口腔内崩壊（OD）錠（2020 年 8 月承認取得）、並びに体重に関わらず小児にのみ使用可能な剤形としてドライシロップを申請する。

医薬品規制調和国際会議（ICH）E11 ガイドライン[1)] に従い、小児に投与する前に、健康成人を対象として小児用懸濁剤又はドライシロップと市販製剤である錠剤を比較した相対的バイオアベイラビリティ試験を実施した。また、ドライシロップと錠剤間の生物学的同等性試験を実施した。これらの試験を含む小児における錠剤、懸濁剤及びドライシロップの生物薬剤学的特性に関する主要な薬物動態結果を以下に要約した。対象とした年齢範囲全体の用量設定に関する個々の試験の要約並びに小児から得られた全体的な薬物動態及び薬力学の結果については、2.7.2 に記載した。

リバーロキサバンに関連するすべての生物薬剤学の成績の概要を 2.7.1.1.2 に示す。臨床試験に用いた製剤及びそれらの溶出特性の詳細を 2.7.1.1.2.3 に示す。ヒトの血漿中リバーロキサバン濃度の定量に用いた生物学的分析方法及び薬物動態評価に用いた分析法を 2.7.1.1.3 に示す。ヒトにおける生物薬剤学試験の概要を 2.7.1.1.4 に示す。2.7.1.2 では、2.7.1.1.4 よりも詳細なデータを含む個々の臨床生物薬剤学試験の結果を示す。2.7.1.3 では、成人における製剤間の相違及び小児における生物薬剤学的特性について、試験間の比較及び解析結果並びに結論を示す。

2.7.1.1.2　概要

2.7.1.1.2.1　背景

小児開発プログラムでは、5、7.5、10、15 及び 20mg の錠剤、並びに小児に適した経口液剤（懸濁剤及びドライシロップ）としてリバーロキサバンを投与した。懸濁剤及びドライシロップを用いることで、錠剤の嚥下が困難な小児にも投与が可能となり、低年齢の小児における体重で調節した投与量の正確な調整が可能になった。リバーロキサバンの小児開発プログラムにおいて、成人を対象とした第 I 相試験で用いた製剤は以下のとおりであった。

- フィルムコーティング錠（国内及び国外市販製剤）
- 懸濁剤（1mg/mL）
- ドライシロップ（懸濁したドライシロップ 1mg/mL）

本項では、リバーロキサバン懸濁剤及びドライシロップの生物薬剤学的特性を明らかにするため、健康成人男性被験者を対象とした以下の 7 試験の結果を記載した。

1) 試験 14022（5.3.1.2.1 PH-36262）：未希釈の懸濁剤としてリバーロキサバンを単回経口投与したとき（空腹時に 10mg、空腹時に 20mg 及び食後に 20mg）と錠剤として単回経口投与したとき（空腹時に 10mg）を比較した相対的バイオアベイラビリティ試験

2) 試験 16886（5.3.1.2.2 PH-37535）：未希釈の懸濁剤としてリバーロキサバンを単回経口投与したとき〔空腹時に 10mg（ロット BN03501 及び BR05701）並びに食後に 20mg（ロット BN03501）〕と錠剤として単回経口投与したとき（空腹時に 10mg）を比較した相対的バイオアベイラビリティ試験

3) 試験 17861（5.3.1.2.4 PH-38690）：未希釈の懸濁剤としてリバーロキサバン（空腹時に 10mg）を 10mL の水、100mL の水、170mL の水及び 240mL の水並びに 30mL の水で予め希釈後に 240mL の水と共に単回経口投与したときを比較した相対的バイオアベイラビリティ試験

4) 試験 17769（5.3.1.2.3 PH-38629）：ドライシロップとしてリバーロキサバンを単回経口投与したとき（空腹時に 10mg 及び食後に 20mg）、未希釈の懸濁剤として単回経口投与したとき（空腹時に 10mg）及び錠剤として単回経口投与したとき（空腹時に 10mg）を比較した相対的バイオアベイラビリティ試験

5) 試験 19365（5.3.1.2.5 PH-40127）：ドライシロップ 10mg と錠剤 10mg 間の生物学的同等性試験（空腹時投与）

6) 試験 20152（5.3.1.2.7 PH-40815）：ドライシロップ 15mg と錠剤 15mg 間の生物学的同等性試験（空腹時投与）

7) 試験 19366（5.3.1.2.6 PH-40136）：ドライシロップ 20mg と錠剤 20mg 間の生物学的同等性試験（食後投与）

2.7.1.1.2.2　製剤開発

錠剤並びに小児に適した経口液剤である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。

本申請では、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 15mg（販売名：イグザレルト錠 15mg）、細粒分包 15mg（販売名：イグザレルト細粒分包 15mg）及び OD 錠 15mg（イグザレルト OD 錠 15mg）、並びに体重によらず小児にのみ使用可能な剤形として、ドライシロップを申請品目とする。また、体重 30kg 以上の患者で、チトクローム P450（CYP）3A4 阻害薬（フルコナゾール及びホスフルコナゾール）、あるいは CYP3A4 及び P-糖タンパクの阻害薬（クラリスロマイシン及びエリスロマイシン）との併用時に 10mg 1 日 1 回投与への減量を考慮できるようにするため、フィルムコーティング錠、細粒分包及び OD 錠の 10mg 製剤も申請品目に含める。なお、細粒分包及び OD 錠の各 10 及び 15mg 製剤とフィルムコーティング錠 10 及び 15mg 間における生物学的同等性は既に示されている〔イグザレルト細粒分包承認時 CTD 2.7.1、及びイグザレルト OD 錠承認時 CTD 2.7.1（「剤形追加に関わる医薬品（再審査期間中のもの）」として 2020 年 8 月 6 日に承認取得）〕。

臨床試験に用いた製剤処方は 2.3.P.2.2 に記載した。また、市販予定製剤の処方は 2.3.P.1 に記載した。

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 含有するフィルムコーティング錠で、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、15mg 錠のみ）。小児開発プログラムでは、錠剤としてリバーロキサバンを 5、7.5、10、15 及び 20mg の用量で投与した。本錠剤は直径 6mm の円形錠であり、*in vitro* 試験条件下で速やかな溶出特性を有する即放性製剤である。

リバーロキサバン懸濁剤及びドライシロップを小児での臨床試験のために開発した。懸濁剤は有効成分リバーロキサバンを 1mg/mL 含有する製剤である。ドライシロップは懸濁時に有効成分リバーロキサバンが 1mg/mL となるように規定された量の水で懸濁する製剤である。ドライシロップの製剤開発の経緯については、2.3.P.2 に記載した。

2.7.1.1.2.3　溶出特性

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。

懸濁剤及び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）。

小児開発プログラムの初期の開発段階で用いた懸濁剤について、[redacted]の溶出挙動を認めたが、後期開発段階で用いたドライシロップについては、[redacted]の溶出挙動を示した。

2.7.1.1.2.4　バイオアベイラビリティ及び吸収

バイオアベイラビリティ

生物薬剤学的分類システム（BCS）[5] 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（CTD-SPAF 2.7.1.1.6.1）。

錠剤のバイオアベイラビリティ及び吸収については成人を対象に広範に検討され、過去の承認申請（CTD-SPAF 2.7.1.1.6.1 及び CTD-成人 DVT／PE-T 2.7.1.3）において詳細に報告されている。錠剤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、投与 2～3 時間後に C_{max} に達した。リバーロキサバンを経口投与したときの吸収はほぼ完全であり、錠剤として 10mg を投与したときの絶対バイオアベイラビリティは、食事条件に関係なく高かった（80%～100%）。錠剤として 20mg を空腹時に投与したときの絶対バイオアベイラビリティは、吸収が低下したため 66%であった。錠剤として 20mg を食後に投与したときの AUC（幾

何平均値）は、空腹時に投与したときと比較して 39%増加し、ほぼ完全な吸収かつ経口投与での高いバイオアベイラビリティが示された。よって、リバーロキサバン 15 及び 20mg は食後投与とした。

懸濁剤の生物薬剤学的特性を明らかにするために実施した健康成人男性被験者を対象とした単回投与試験において、一貫した薬物動態成績が得られた（2.7.1.2.1、2.7.1.2.2、2.7.1.2.3、2.7.1.2.4）。未希釈の懸濁剤としてリバーロキサバン 10mg を空腹時に単回経口投与したときのリバーロキサバンの AUC は錠剤として 10mg を空腹時に単回経口投与したときと同程度であったが、未希釈の懸濁剤として単回経口投与したときの C_{max} は錠剤として単回経口投与したときよりもわずかに低かった。バイオアベイラビリティに対する懸濁剤の投与方法の影響は、2.7.1.2.3 で検討した。未希釈の懸濁剤と共に投与した水の量を 100mL 未満に減らすと、AUC 及び C_{max} が減少することが明らかとなった。投与前に 30mL の水で予め希釈後に 240mL の水と共に投与しても、標準的な投与方法（240mL の水と共に投与）と比較して、リバーロキサバンのバイオアベイラビリティの更なる上昇は認められなかった。

同様に、未希釈の懸濁剤及びドライシロップとしてリバーロキサバン 10mg を空腹時に単回経口投与したときの比較では、同程度の AUC が認められたが、未希釈の懸濁剤として投与したときでは C_{max} が明らかに低かった（2.7.1.2.4）。

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）。

年齢層 0 ヶ月～18 歳未満の小児におけるリバーロキサバンの薬物動態特性を母集団薬物動態解析により評価した（2.7.2.2.6.6）。成人と同様に、小児に錠剤及び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では、いずれの剤形を用いたときでもリバーロキサバンは速やかに吸収された。錠剤とドライシロップ間でリバーロキサバンを経口投与時の吸収速度及び吸収量に差は認められなかった。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。成人のデータと同様に、小児でも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認められることが示唆された。

2.7.1.1.2.5　　食事の影響

錠剤としてリバーロキサバン 20mg を経口投与したときに得られた過去の薬物動態成績（CTD-SPAF 1.6.2 及び CTD-成人 DVT／PE-T 1.6.3）と同様に、未希釈の懸濁剤として空腹時に 20mg を単回経口投与したときの曝露量（AUC 及び C_{max}）は、未希釈の懸濁剤として空腹時に 10mg を単回経口投与したときと比較して、用量比より低い増加を示した。未希釈の懸濁剤としてリバーロキサバン 20mg を食後に単回経口投与したとき、空腹時に 20mg 単回経口投与したときと比較して AUC 及び C_{max} は増加したため、未希釈の懸濁剤として 20mg を食後に単回経口投与したときと 10mg を空腹時に投与したときの相対的バイオアベイラビリティは同程度であった（2.7.1.2.1 及び 2.7.1.2.2）。

ドライシロップでも同様に、ドライシロップとしてリバーロキサバン 10mg を空腹時に単回経口投与したときと 20mg を食後に単回経口投与したときの AUC/D 及び C_{max}/D は同程度であった（2.7.1.2.4）。

リバーロキサバンの物理化学的特性及び成人で得られた薬物動態成績に基づき、小児を対象としたすべての臨床試験では、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経口投与した。また、確実に規定した投与量を投与するため、標準的に供される飲料と共にリバーロキサバンを投与した。更に、生後 6 ヵ月未満の小児では少なくとも 10 日間食事を摂取してから投与した。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認められることが示唆された。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ついて、更なる評価は実施されていない。

2.7.1.1.3　分析法及び薬物動態の評価

2.7.1.1.3.1　薬物動態評価用検体の採取方法

2.7.1 に記載されている成人を対象としたすべての臨床薬理試験において、血液検体を採取するために多数点採血を実施した。各試験で規定した日に、血漿中リバーロキサバン濃度評価のための血液検体を、治験薬投与後最初の 2～3 時間では頻回（15～30 分ごと）に、その後、投与 15 時間後までは 1～4 時間ごとに、投与 72 時間後まで採取した。

小児を対象とした試験では、少数点採血を実施した。測定時点の詳細は 2.7.2.2 を参照のこと。

2.7.1.1.3.2　ヒト血漿中リバーロキサバン濃度の測定

すべての臨床試験におけるリバーロキサバン検体は医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）及び医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）の原則に準拠し、バイエル社及び Swiss BioQuant 社で測定した。測定法は最初バイエル社でバリデートされ（5.3.1.4.1 PH-34945）、その後 Swiss BioQuant 社でクロスバリデートされた（5.3.1.4.4 R-8686）。血漿試料はアセトニトリル／メタノール又はアセトニトリルを用いて除タンパクした後、高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析（HPLC-MS/MS）計で分離定量した。安定した放射性同位体でラベル化したリバーロキサバンを内部標準として用いた。臨床試験において予想される血漿中濃度範囲に基づき、定量に用いた検量線範囲は 0.5μg/L〔定量下限（LLOQ）〕から 500μg/L とした。血漿中リバーロキサバン濃度は、分析方法のバリデーションに関する FDA 及び EMA のガイダンス[2, 3, 4]に従い精度 15%以内、真度 85%～115%で定量した。少なくとも 39 ヶ月間の検体保管のために、血漿中リバーロキサバンの長期安定性のための追加のデータを評価した。測定中の各々のステップにおける検体の取り扱い及び実際の臨床検体の保管期間をカバーする、その他のマトリックス（原液や測定時の溶液）及び異なる保管条件（温度や光）におけるリバーロキサバンの安定性を検討した。リバーロキサバンは検体取り扱いに関連するすべての条件下で安定であった（5.3.1.4.1 PH-34945、5.3.1.4.4 R-8686、5.3.1.4.3 R-11107 及び 5.3.1.4.2 R-11869）。

血漿中リバーロキサバン濃度の測定結果は、ブランク血漿にリバーロキサバンを添加した既知濃度の精度管理用試料を臨床検体とともに測定することによって、その精度及び正確性を保証した。

実際に使用した生物学的分析法は、各治験総括報告書の付録 16.1.10 に示す（5.3.1.2）。

2.7.1.1.3.3　薬物動態の評価

健康成人男性被験者を対象とした臨床薬理試験 7 試験では、関連する社内オペレーションマニュアル及び社内ガイドラインに従い、血漿中濃度推移データに基づく以下のリバーロキサバンの薬物動態パラメータを算出した。

AUC、C_{max}、t_{max} 及び $t_{1/2}$ を、現行の社内ガイドラインに従って、WinNonlin ソフトウェア（Certara/Pharsight Corporation, Mountain View/CA, USA）を用い、ノンコンパートメント解析により算出した。AUC の計算は台形法（linear up-log down）を用い、$t_{1/2}$ は消失相における

血漿中濃度を対数変換後、線形最小二乗法により算出した。C_{max} 及び AUC については C_{max}/D、AUC/D、$C_{max,norm}$ 及び AUC_{norm} も算出した。必要に応じて、他の薬物動態パラメータも算出した。

平均血漿中リバーロキサバン濃度推移（測定時点のデータ数の 2／3 以上で LLOQ を超える濃度が得られた場合に算出）は、幾何平均値及び幾何標準偏差で示した。t_{max} を除く薬物動態パラメータは、幾何平均値、幾何変動係数（CV%）及び必要に応じて範囲で示した。t_{max} は中央値及び範囲で示した。

小児を対象とした臨床試験では少数点採血を採用したため、血漿中濃度データに基づき、母集団薬物動態及び薬力学モデルを用いて、小児におけるリバーロキサバンの薬物動態を評価した（5.3.3.2.1 PH-38444、5.3.3.2.2 PH-38996、5.3.5.2.1 PH-39733、5.3.5.1.1 PH-38995、5.3.5.1.2 PH-39333 及び 5.3.5.1.3 PH-40166）。また、小児を対象とした最初の薬物動態及び薬力学試験である試験 12892 では、母集団薬物動態解析に加えて、年齢層 6～12 歳未満及び 12～18 歳未満の小児を対象にノンコンパートメント解析による薬物動態パラメータについても算出した（5.3.3.2.1 PH-38444）。

2.7.1.1.4　生物薬剤学上の概観

2.7.1.1.4.1　溶解度及び透過性

BCS 分類[5]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。

2.7.1.1.4.2　バイオアベイラビリティ及び吸収

錠剤のバイオアベイラビリティ及び吸収については成人を対象に広範に検討され、過去の承認申請（CTD-SPAF 2.7.1.1.6 及び CTD-成人 DVT／PE-T 2.7.1.3）において詳細に報告されている。錠剤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、投与 2～3 時間後に C_{max} に達した。リバーロキサバンを経口投与したときの吸収率はほぼ完全であり、錠剤としてリバーロキサバン 10mg を経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティは、食事条件に関係なく高かった（80%～100%）。錠剤としてリバーロキサバン 20mg を空腹時に経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティは、吸収が低下したため 66%であった。錠剤として 20mg を食後に投与したときの AUC（幾何平均値）は、空腹時投与と比較して 39%増加し、ほぼ完全な吸収かつ経口投与での高いバイオアベイラビリティが示された。よって、リバーロキサバン 15 及び 20mg は食後投与とした。

小児用に開発されたリバーロキサバン懸濁剤及びドライシロップの *in vivo* での生物薬剤学的特性に関する情報を以下に記載する。

健康成人を対象とした試験

試験 14022 において、リバーロキサバン 10mg を未希釈の懸濁剤及び錠剤として空腹時に単回経口投与したときの AUC 及び C_{max} を比較した。AUC の剤形間の比（懸濁剤／錠剤）の両側 90%信頼区間（CI）は、標準的な生物学的同等性の基準範囲（0.80～1.25）内であった。C_{max} も剤形間で同程度であったが、両側 90%CI（0.772～0.982）の下限は生物学的同等性の基準範囲をわずかに下回っていた(2.7.1.2.1)。

上記の試験 14022 の結果は、2 試験目の相対的バイオアベイラビリティ試験である試験 16886 で裏付けられた（2.7.1.2.2）。本試験では、異なる 2 ロットの未希釈の懸濁剤（ロット BR05701 及び BN03501）としてリバーロキサバン 10mg を空腹時に単回経口投与、未希釈の懸濁剤（ロット BN03501）として 20mg を食後に単回経口投与及び錠剤として 10mg を空腹時に単回経口

投与したときの薬物動態特性を比較した。AUC の剤形間の比（懸濁剤／錠剤）の両側 90%CI は、生物学的同等性の基準範囲内であった。C_{max} は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わずかに低かった。異なる 2 ロットでの懸濁剤間では、AUC 及び C_{max} は同程度であった。未希釈の懸濁剤（BN03501）として 20mg を食後に投与したとき及び 10mg を空腹時に投与したときの相対的バイオアベイラビリティは同程度であった。

バイオアベイラビリティに対する懸濁剤の投与方法の影響について、相対的バイオアベイラビリティ試験である試験 17861 で検討した（2.7.1.2.3）。未希釈の懸濁剤としてリバーロキサバン 10mg を 170 及び 240mL の水と共に単回経口投与したとき並びに投与前に 30mL の水で予め希釈後 240mL の水と共に単回経口投与したときの AUC 及び C_{max} は同程度であった。飲水量を 100mL に減らすと、AUC はわずかに減少したが、C_{max} は標準的な投与方法（240mL の水と共に単回投与）で投与したときと同程度であった。更に投与時の飲水量を 10mL に減らすと、240mL の水と共に投与したときと比較して AUC 及び C_{max} はそれぞれ 23.5%及び 29.3%減少した。

その後の相対的バイオアベイラビリティ試験である試験 17769 において、ドライシロップ、未希釈の懸濁剤及び錠剤として単回経口投与したときのリバーロキサバンの薬物動態を比較した。その結果、過去の相対的バイオアベイラビリティ試験における未希釈の懸濁剤としてリバーロキサバンを投与したときの結果と一貫した結果が得られた。すなわち、リバーロキサバン 10mg を空腹時に投与したとき、AUC の剤形間の比（懸濁剤／錠剤）の両側 90%CI は、生物学的同等性の基準範囲内であったのに対し、未希釈の懸濁剤として投与したときの C_{max} は、錠剤として投与したときと比較して低く、ドライシロップとして投与したときと比較して明らかに低かった。本試験において、ドライシロップとしてリバーロキサバンを空腹時に投与したときの AUC 及び C_{max} は、錠剤として 10mg を空腹時に投与したときと比較して生物学的同等性の基準範囲内であった（2.7.1.2.4）。ドライシロップとして 10mg を空腹時に投与及び 20mg を食後に投与したときの AUC/D 及び C_{max}/D は同程度であった。

生物学的同等性試験 3 試験（試験 19365、20152 及び 19366）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た（10 及び 15mg は空腹時投与、20mg は食後投与）（2.7.1.2.5、2.7.1.2.6 及び 2.7.1.2.7）。

小児 VTE 患者を対象とした試験

薬物動態評価用検体をすべての小児を対象とした臨床試験で採取した。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、血漿中濃度データを母集団薬物動態モデルに適用し、小児におけるリバーロキサバンの薬物動態を評価した。急性 VTE 小児患者を対象とした第Ⅲ相試験（試験 14372）の完了後、小児を対象としたすべての試験の血漿中濃度データを用いて、小児における包括的な母集団薬物動態モデルを構築した。このモデルに基づき、第Ⅲ相試験（試験 14372）において年齢層 0 ヶ月～18 歳未満の小児を対象に錠剤又はドライシロップとして体重で調整した用量のリバーロキサバンを反復投与したときの薬物動態を評価した（2.7.2.2.6.6）

成人と同様に、小児においても錠剤、希釈した懸濁剤及び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相試験の試験 14372（5.3.5.1.3 PH-40166）では、母集団薬物動態解析に基づくと、平均して年齢層 6～18 歳未満の小児においては剤形（錠剤及びドライシロップ）にかかわらず投与約 2 時間後に、ドライシロップを投与された 6 歳未満の小児では投与 1.5～2 時間後に $C_{max,ss}$ に達した（表 2.7.1.3-1 及び 2.7.2.3.2.1）。母集団薬物動態解析の結果に基づくと、錠剤、希釈した懸濁剤及びドライシロップの吸収速度又は吸収量に差は認められなかった。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。成人データと同様に、小児でも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認められることが示唆された。

2.7.1.1.4.3　食事の影響

錠剤としてリバーロキサバン 20mg を経口投与したときに得られた過去の薬物動態成績と同様に、未希釈の懸濁剤として 20mg を経口投与したときにも、食事の影響が認められた。未希釈の懸濁剤として 20mg を食後に投与したときでは、20mg を空腹時に投与したときと比較して AUC 及び C_{max} はそれぞれ 47%及び 103%増加した。錠剤及び未希釈の懸濁剤として 10mg を空腹時投与したときと、未希釈の懸濁剤として 20mg を食後投与したときの相対的バイオアベイラビリティは同程度であった（2.7.1.2.1 及び 2.7.1.2.2）。したがって、懸濁剤として 20mg を食後に投与したときでは、空腹時に投与したときのバイオアベイラビリティの低下が改善されることが示された。

同様に、ドライシロップとしてリバーロキサバン 10mg を空腹時に投与したときと 20mg を食後に投与したときの AUC/D 及び C_{max}/D は同程度であり、両側 90%CI はそれぞれ 0.9653～1.1243 及び 0.8581～1.0416 であった（2.7.1.2.4）。更に、ドライシロップ及び錠剤として 20mg を食後投与したときで、生物学的同等性が示された（2.7.1.2.7）。

リバーロキサバンの物理化学的特性及び成人で得られた薬物動態成績に基づき、小児を対象としたすべての臨床試験では、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。確実に規定した投与量を投与するため、標準的に供される飲料と共にリバーロキサバンを投与した。更に、生後 6 ヵ月未満の小児では少なくとも 10 日間食事を摂取してから投与した。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認められることが示唆された。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ついて、更なる評価は実施されていない。

2.7.1.1.4.4　味覚及び食感

小児における懸濁剤及びドライシロップの嗜好性及び許容性を評価するために、味覚及び食感に関する質問票を用いた。結果は 2.7.1.3.3 に示す。味覚及び食感に関する質問票の結果から、ドライシロップは年齢層 4～18 歳未満の小児によく受け入れられた。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

個々の試験結果の要約を表 2.7.2.1-1 に示す。詳細な試験概要は 2.7.6 に示す。

2.7.1.2.1　健康成人被験者を対象とした懸濁剤及び錠剤間の相対的バイオアベイラビリティ試験（試験 14022）

参照項目：2.7.6.1
5.3.1.2.1　PH-36262

本試験は、無作為化、非盲検、4 期クロスオーバー、単回投与試験であった。健康成人男性被験者を対象に、未希釈の懸濁剤としてリバーロキサバン 10 及び 20mg を空腹時に投与したとき並びに未希釈の懸濁剤として 20mg を食後に単回経口投与したときと、錠剤として 10mg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態を比較した。健康成人男性被験者 17 例を本試験に組入れ、このうち 16 例を薬物動態解析対象集団（PKS）とした。本試験では懸濁剤は未希釈のまま投与した。

薬物動態の結果

未希釈の懸濁剤としてリバーロキサバン 10 及び 20mg を空腹時、20mg を食後並びに錠剤として 10mg を空腹時に単回経口投与したときのリバーロキサバンの薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-1 に、投与方法間の AUC/D 及び C_{max}/D の比及び両側 90%CI を表 2.7.1.2-2 に示す。

表 2.7.1.2-1　未希釈の懸濁剤としてリバーロキサバン 10 及び 20mg を空腹時、20mg を食後並びに錠剤として 10mg を空腹時に単回経口投与したときのリバーロキサバンの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	10 mg suspension fasted N=16	20 mg suspension fasted N=16	20 mg suspension fed N=16	10 mg IR tablet fasted N=16
AUC	μg·h/L	883.2/28.10 (441.4-1186)	1313/36.61 (642.8-3067)	1932/25.98 (988.9-2819)	954.4/26.68 (659.2-1657)
AUC/D	h/L	0.08832/28.10 (0.04414-0.1186)	0.06565/36.61 (0.03214-0.1533)	0.09659/25.98 (0.04944-0.1409)	0.09544/26.68 (0.06592-0.1657)
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	866.1/28.24 (431.4-1174)	1280/34.76 (636.4-2692)	1910/25.64 (984.4-2803)	939.6/26.87 (654.7-1648)
C_{max}	μg/L	92.55/29.36 (45.56-145.7)	110.5/25.86 (74.84-166.5)	225.5/20.58 (157.1-308.2)	105.4/32.46 (73.51-209.3)
C_{max}/D	1/L	0.009255/29.36 (0.004556-0.01457)	0.005527/25.86 (0.003742-0.008327)	0.01127/20.58 (0.007856-0.01541)	0.01054/32.46 (0.007351-0.02093)
$t_{1/2}$	h	8.223/30.62 (5.577-19.90)	9.271/48.81 (4.989-27.38)	7.289/33.98 (3.873-14.30)	7.363/22.68 (5.263-12.20)
t_{max} [a]	h	2.500 (0.750-4.000)	1.750 (0.500-4.000)	3.500 (1.000-6.000)	1.750 (0.750-6.000)

IR: immediate-release; suspension: ready-to-use suspension

a: median (range)

Source: 5.3.1.2.1 PH-36262/Table 14.4/2, 14.4/3

表 2.7.1.2-2　未希釈の懸濁剤としてリバーロキサバン 10 及び 20mg を空腹時、20mg を食後並びに錠剤として 10mg を空腹時に単回経口投与したときの投与方法間の AUC/D 及び C_{max}/D の比及び両側 90%CI（PKS、N＝16）

Para-meter	10 mg suspension fasted / 10 mg IR tablet fasted	20 mg suspension fasted / 10 mg IR tablet fasted	20 mg suspension fed / 20 mg suspension fasted	20 mg suspension fed / 10 mg IR tablet fasted	20 mg suspension fed / 10 mg suspension fasted
AUC/D	0.925 (0.847, 1.009)	0.691 (0.634, 0.754)	1.466 (1.344, 1.600)	1.013 (0.929, 1.106)	1.0962 (1.005, 1.196)
C_{max}/D	0.871 (0.772, 0.982)	0.529 (0.470, 0.597)	2.025 (1.796, 2.284)	1.072 (0.951, 1.209)	1.231 (1.092, 1.388)

suspension: ready-to-use suspension

Source: 5.3.1.2.1 PH-36262/Table 14.4/5

未希釈の懸濁剤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}（いずれも幾何平均値）は同程度であると考えられたが、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の C_{max} はわずかに低かった。AUC（幾何平均値）の比（懸濁剤／錠剤）の両側 90%CI は 0.847～1.009 であり、標準的な生物学的同等性の基準範囲（0.80～1.25）内であった。また、C_{max}（幾何平均値）の比の両側 90%CI は 0.772～0.982 であった。

未希釈の懸濁剤としてリバーロキサバン 20mg を空腹時に投与したときの AUC 及び C_{max}（いずれも幾何平均値）は、未希釈の懸濁剤として 10mg を空腹時に投与したときと比較して用量比より低い増加を示した。AUC/D（幾何平均値）は、未希釈の懸濁剤として 10mg を空腹時に投与したときでは 0.0883h/L、未希釈の懸濁剤として 20mg を空腹時に投与したときでは 0.0657h/L であった。C_{max}/D（幾何平均値）は、未希釈の懸濁剤として 10mg を空腹時に投与したとき（0.00926/L）と比較して、未希釈の懸濁剤として 20mg を空腹時に投与したときでは 0.00553/L と明らかな低下を示した。

過去の臨床試験において錠剤としてリバーロキサバン 20mg を投与したときの成績から予想されたとおり、未希釈の懸濁剤として 20mg を投与したときでは食事の影響が認められた。20mg を空腹時に投与したときと比較して、食後に投与したときの AUC（幾何平均値）は 46.6%、C_{max} は 103%増加した。

更に、未希釈の懸濁剤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と未希釈の懸濁剤として 20mg を食後に投与したときの相対的バイオアベイラビリティは同程度であった。AUC/D（幾何平均値）は、懸濁剤として 10mg を空腹時に投与したときでは 0.0883h/L、未希釈の懸濁剤として 20mg を食後に投与したときでは 0.0966h/L であった。C_{max}/D（幾何平均値）は、未希釈の懸濁剤として 10mg を空腹時に投与したときでは 0.00926/L、未希釈の懸濁剤として 20mg を食後に投与したときでは 0.0113/L であった。

全体として、未希釈の懸濁剤として 20mg を食後に投与したときでは、空腹時に投与したときのバイオアベイラビリティの低下が改善されることが示された。

結論

健康成人男性被験者に未希釈の懸濁剤及び錠剤としてリバーロキサバン 10mg を空腹時に単回投与したときの AUC 及び C_{max} は同程度であると考えられたが、錠剤として単回投与したときと比較して未希釈の懸濁剤として単回投与したときの C_{max} はわずかに低かった。未希釈の懸濁剤として 20mg を食後に単回投与したときでは、空腹時に投与したときのバイオアベイラビリティの低下を改善することが示された。未希釈の懸濁剤及び錠剤として 10mg を空腹時に単回投与したときと、未希釈の懸濁剤として 20mg を食後に単回投与したときの相対的バイオアベイラビリティは同程度であった。

2.7.1.2.2　健康成人被験者を対象としたロット間の比較を含む懸濁剤及び錠剤間の相対的バイオアベイラビリティ試験（試験 16886）

参照項目：2.7.6.2
5.3.1.2.2　PH-37535

本試験は無作為化、非盲検、4 期クロスオーバー、単回投与試験であった。健康成人男性被験者を対象に、未希釈の懸濁剤（ロット BN03501 及び BR05701）としてリバーロキサバン 10mg を空腹時、未希釈の懸濁剤（ロット BN03501）として 20mg を食後並びに錠剤として 10mg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態を比較した。健康成人男性被験者 14 例を本試験に組入れ、14 例全例を PKS とした。本試験では懸濁剤は未希釈のまま投与した。

薬物動態の結果

未希釈の懸濁剤（ロット BN03501 及び BR05701）としてリバーロキサバン 10mg を空腹時、未希釈の懸濁剤（ロット BN03501）として 20mg を食後及び錠剤として 10mg を空腹時に単回経口投与したときのリバーロキサバンの薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-3 に、相対的バイオアベイラビリティを表 2.7.1.2-4 に示す。

表 2.7.1.2-3　未希釈の懸濁剤（ロット BN03501 及び BR05701）としてリバーロキサバン 10mg を空腹時、未希釈の懸濁剤（ロット BN03501）として 20mg を食後及び錠剤として 10mg を空腹時に単回経口投与したときのリバーロキサバンの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Para-meter	Unit	N	10 mg suspension fasted (BN03501)	N	20 mg suspension fed (BN03501)	N	10 mg suspension fasted (BR05701)	N	10 mg IR tablet fasted
AUC	μg·h/L	13	921/28.8 (541-1332)	13	2057/22.0 (1407-2987)	14	865/21.7 (559-1148)	13	920/21.0 (669-1316)
AUC/D	h/L	13	0.0921/28.8 (0.0541-0.133)	13	0.103/22.0 (0.0704-0.149)	14	0.0865/21.7 (0.0559-0.115)	13	0.0920/21.0 (0.0669-0.132)
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	14	917/28.2 (531-1285)	14	2073/21.9 (1388-2945)	14	853/21.4 (554-1134)	14	915/20.6 (663-1297)
C_{max}	μg/L	14	107/27.0 (75.5-186)	14	240/31.3 (129-452)	14	101/20.9 (69.8-163)	14	120/21.3 (87.2-174)
C_{max}/D	1/L	14	0.0107/27.0 (0.00755-0.0186)	14	0.0120/31.3 (0.00644-0.0226)	14	0.0101/20.9 (0.00698-0.0163)	14	0.0120/21.3 (0.00872-0.0174)
$t_{1/2}$	h	13	7.89/33.9 (5.12-13.0)	13	8.16/34.8 (5.00-15.3)	14	7.56/34.8 (4.15-18.7)	13	7.17/29.7 (4.73-10.5)
t_{max}[a]	h	14	2.00 (0.500-4.00)	14	4.00 (1.50-11.9)	14	1.75 (0.700- 4.00)	14	1.50 (0.700-4.00)

suspension: ready-to-use suspension

a: Median(range)

Source: 5.3.1.2.2 PH-37535/Table 14.4/2, 14.4/4

表 2.7.1.2-4　未希釈の懸濁剤（ロット BN03501 及び BR05701）としてリバーロキサバン 10mg を空腹時、未希釈の懸濁剤（ロット BN03501）として 20mg を食後及び錠剤として 10mg を空腹時に単回経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティ〔幾何平均値（両側 90%CI）〕（PKS、N＝14）

Parameter	Ratio		Geometric LSmean	90% CI
AUC/D	10 mg suspension BN03501 fasted	10 mg IR tablet fasted.	0.9973	(0.9009, 1.1040)
	20 mg suspension BN03501 fed	10 mg suspension BN03501 fasted	1.1203	(1.0120, 1.2402)
	10 mg suspension BR05701 fasted	10 mg suspension BN03501 fasted	0.9280	(0.8383, 1.0273)
	10 mg suspension BR05701 fasted	10 mg IR tablet fasted	0.9255	(0.8360, 1.0245)
C_{max}/D	10 mg suspension BN03501 fasted	10 mg IR tablet fasted.	0.8848	(0.7668, 1.0210)
	20 mg suspension BN03501 fed	10 mg suspension BN03501 fasted	1.1227	(0.9722, 1.2965)
	10 mg suspension BR05701 fasted	10 mg suspension BN03501 fasted	0.9499	(0.8226, 1.0970)
	10 mg suspension BR05701 fasted	10 mg IR tablet fasted	0.8405	(0.7278, 0.9706)

LSmean: least-square mean; suspension: ready-to-use suspension

Source: 5.3.1.2.2 PH-37535/Table 14.4/8, 14.4/10

未希釈の懸濁剤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（幾何平均値）は同程度であった。AUC（幾何平均値）の剤形間の比（懸濁剤／錠剤）の両側 90%CI は、ロット BN03501 では 0.9009～1.1040、ロット BR05701 では 0.8360～1.0245 であり、生物学的同等性の基準範囲内であった。異なるロットの懸濁剤（ロット BN03501 及び BR05701）及び錠剤のバイオアベイラビリティは同程度であった。

未希釈の懸濁剤（ロット BN03501 及び BR05701）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 C_{max}（幾何平均値）は、それぞれ 107、101 及び 120μg/L であり、未希釈の懸濁剤（ロット BN03501 及び BR05701）として 10mg を投与したときでは、錠剤と比較してわずかに低かった（それぞれ 11.5%及び 16.0%の低下）。C_{max}（幾何平均値）の剤形間の比（懸濁剤／錠剤）の両側 90%CI は、ロット BN03501 では 0.7668～1.0210、ロット BR05701 では 0.7278～0.9706 であった。異なるロット（ロット BN03501 及び BR05701）の未希釈の懸濁剤として 10mg を空腹時に投与したときの C_{max} は同程度であり、C_{max} のロット間の比（ロット BR05701／ロット BN03501）の両側 90%CI は 0.8226～1.0970 であった。

未希釈の懸濁剤（ロット BN03501）としてリバーロキサバン 20mg を食後に投与したときと未希釈の懸濁剤（ロット BN03501）として 10mg を空腹時に投与したときの薬物動態は同程度であった。AUC/D（幾何平均値）は、未希釈の懸濁剤として 10mg を空腹時に投与したときでは 0.0921h/L、未希釈の懸濁剤として 20mg を食後に投与したときでは 0.103h/L であった。C_{max}/D（幾何平均値）は、未希釈の懸濁剤として 10mg を空腹時に投与したときでは 0.0107/L、未希釈の懸濁剤として 20mg を食後に投与したときでは 0.0120/L であった。AUC/D 及び C_{max}/D の比（懸濁剤として 20mg を食後投与／懸濁剤として 10mg を空腹時投与）の両側 90%CI は、それぞれ 1.0120～1.2402 及び 0.9722～1.2965 であり、相対的バイオアベイラビリティは同程度であった。

結論

健康成人男性被験者に未希釈の懸濁剤及び錠剤としてリバーロキサバン 10mg を空腹時に単回投与したときの両剤形間の薬物動態は同程度であると考えられたが、C_{max} は錠剤としてリバーロキサバン 10mg を空腹時に単回投与したときと比較してわずかに低かった。異なるロット（ロット BN03501 及び BR05701）の未希釈の懸濁剤としてリバーロキサバン 10mg を単回投与したときの AUC 及び C_{max} は、いずれも同程度であった。未希釈の懸濁剤（ロット BN03501）として 10mg を空腹時に単回投与したときと未希釈の懸濁剤（ロット BN03501）として 20mg を食後に単回投与したときのバイオアベイラビリティは同程度であった。

2.7.1.2.3　健康成人被験者を対象とした懸濁剤として投与したときの飲水量の影響を評価する相対的バイオアベイラビリティ試験（試験 17861）

参照項目：2.7.6.4
5.3.1.2.4　PH-38690

本試験は無作為化、非盲検、5 期クロスオーバー、単回投与試験であった。健康成人男性被験者を対象に、懸濁剤としてリバーロキサバン 10mg を異なる投与方法で単回経口投与したときの薬物動態を比較した。

- 投与方法 A：未希釈の懸濁剤としてリバーロキサバン 10mg を 10mL の水と共に空腹時に投与
- 投与方法 B：未希釈の懸濁剤としてリバーロキサバン 10mg を 100mL の水と共に空腹時に投与
- 投与方法 C：未希釈の懸濁剤としてリバーロキサバン 10mg を 170mL の水と共に空腹時に投与
- 投与方法 D：未希釈の懸濁剤としてリバーロキサバン 10mg を 240mL の水と共に空腹時に投与（標準的な投与方法）

- 投与方法 E：リバーロキサバン懸濁剤 10mg を 30mL の水で予め希釈後に 240mL の水と共に空腹時に投与

健康成人男性被験者 36 例を本試験に組入れ、このうち 15 例を PKS とした。

薬物動態の結果

未希釈の懸濁剤としてリバーロキサバン 10mg を 10、100、170 及び 240mL の水と共に空腹時に単回経口投与したとき並びに 30mL の水で予め希釈後に 240mL の水と共に空腹時に単回経口投与したときのリバーロキサバンの薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-5 に、相対的バイオアベイラビリティを表 2.7.1.2-6 に示す。

未希釈の懸濁剤としてリバーロキサバン 10mg を 170 及び 240mL の水と共に空腹時に投与したとき並びに 30mL の水で予め希釈後に 240mL の水と共に空腹時に投与したときの AUC（幾何平均値）は同程度であった。AUC（幾何平均値）の比（飲水量 170mL／飲水量 240mL、及び 30mL の水で予め希釈後に飲水量 240mL／飲水量 240mL）の点推定値（両側 90%CI）は、0.954（0.8461～1.0755）及び 0.991（0.8791～1.116）であった。投与時の飲水量を 100mL に減らすと、AUC はわずかに減少した〔AUC の比の点推定値（両側 90%CI）：0.895（0.7936～1.0088）〕。更に投与時の飲水量を 10mL に減らすと、240mL の水と共に投与したときと比較して、AUC は 23.5%低下した〔AUC の比の点推定値（両側 90%CI）：0.765（0.6790～0.8627）〕。

未希釈の懸濁剤としてリバーロキサバン 10mg を 100、170 及び 240mL の水と共に単回投与したとき並びに 30mL の水で予め希釈後に 240mL の水と共に投与したときの C_{max}（幾何平均値）は、71.5～78.7 μg/L であった。C_{max}（幾何平均値）の比（飲水量 100mL／飲水量 240mL、飲水量 170mL／飲水量 240mL、及び 30mL の水で予め希釈後に飲水量 240mL／飲水量 240mL）の点推定値（両側 90%CI）は、それぞれ 0.941（0.8257～1.0721）、1.04（0.9111～1.1830）及び 1.00（0.8786～1.1401）であった。未希釈の懸濁剤としてリバーロキサバン 10mg を 10mL の水と共に投与したときの C_{max} は 53.6 μg/L であり、240mL の水と共に投与したときと比較して 29.3%低下した〔C_{max} の比の点推定値（両側 90%CI）：0.707（0.6209～0.8058）〕。

したがって、未希釈の懸濁剤として投与したときの飲水量を 10mL に減らすとリバーロキサバンの相対的バイオアベイラビリティ（AUC 及び C_{max}）は、明らかに低下した。飲水量を 100mL に減らすと AUC はわずかに減少したが、C_{max} は標準的な投与方法（240mL の水と共に投与）で投与したときと同程度であった。懸濁剤を 30mL の水で予め希釈しても、標準的な投与方法と比較してリバーロキサバンのバイオアベイラビリティの更なる上昇は認められなかった。

懸濁剤を 30mL の水で予め希釈後に 240mL の水と共に投与したとき、リバーロキサバンの吸収速度は速くなった。また、t_{max} は、未希釈の懸濁剤として投与したときの飲水量の減少と共に段階的に遅延した。30mL の水で予め希釈後に 240mL の水と共に投与したとき、並びに 240、170、100 及び 10mL の水と共に投与したときの t_{max}（中央値）は、それぞれ 1.50、2.00、2.50、3.00 及び 4.00 時間であった。

$t_{1/2}$（幾何平均値）はすべての投与方法で 9.15～9.99 時間と同程度であった。未希釈の懸濁剤としてリバーロキサバン 10mg を投与したときの飲水量の減少に伴いフリップフロップにより見かけの $t_{1/2}$ が延長する明らかな傾向は認められなかった。

表 2.7.1.2-5 未希釈の懸濁剤としてリバーロキサバン 10mg を 10、100、170 及び 240mL の水と共に空腹時に単回経口投与したとき並びに 30mL の水で予め希釈後に 240mL の水と共に空腹時に単回経口投与したときのリバーロキサバンの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	10 mg rivaroxaban as ready-to-use oral suspension									
		N	with 10 mL water	N	with 100 mL water	N	with 170 mL water	N	with 240 mL water	N	pre-diluted, followed by 240 mL water
AUC	µg·h/L	15	658/29.0 (450-1320)	15	772/28.3 (458-1350)	15	820/20.4 (653-1280)	15	860/28.4 (565-1600)	15	852/46.5 (545-3640)
AUC/D	h/L	15	0.0658/29.0 (0.0450-0.132)	15	0.0772/28.3 (0.0458-0.135)	15	0.0820/20.4 (0.0653-0.128)	15	0.0860/28.4 (0.0565-0.160)	15	0.0852/46.5 (0.0545-0.364)
AUC(0-t_{last})	µg·h/L	15	638/29.0 (440-1310)	15	747/29.4 (435-1320)	15	796/20.2 (642-1250)	15	826/29.3 (555-1580)	15	828/45.1 (529-3330)
C_{max}	µg/L	15	53.6/35.6 (32.2-99.8)	15	71.5/35.2 (42.4-152)	15	78.7/18.4 (52.2-107)	15	76.5/33.5 (55.0-177)	15	76.5/25.7 (50.4-142)
C_{max}/D	1/L	15	0.00536/35.6 (0.00322-0.00998)	15	0.00715/35.2 (0.00424-0.0152)	15	0.00787/18.4 (0.00522-0.0107)	15	0.00765/33.5 (0.00550-0.0177)	15	0.00765/25.7 (0.00504-0.0142)
$t_{1/2}$	h	15	9.15/41.8 (5.33-23.4)	15	9.52/38.9 (5.82-27.0)	15	9.42/38.8 (5.52-20.3)	15	9.99/43.7 (5.59-22.9)	15	9.26/42.0 (6.05-18.9)
t_{max}[a]	h	15	4.00 (2.50-6.00)	15	3.00 (0.50-4.00)	15	2.50 (0.75-4.00)	15	2.00 (0.75-4.00)	15	1.50 (0.50-3.00)

a: median (range)

Source: 5.3.1.2.4 PH-38690/Table 14.4/4, 14.4/5

表 2.7.1.2-6 未希釈の懸濁剤としてリバーロキサバン 10mg を 10、100、170 及び 240mL の水と共に空腹時に単回経口投与したとき並びに 30mL の水で予め希釈後に 240mL の水と共に空腹時に単回経口投与したときのリバーロキサバンの相対的バイオアベイラビリティ〔幾何平均値（両側 90%CI）〕（PKS、N＝15）

Para-meter	Nominator (10 mg rivaroxaban ready-to-use suspension)	Denominator (10 mg rivaroxaban ready-to-use suspension)	LSmean Ratio (90% CI)
AUC	with 10 mL water	with 240 mL water	0.7653 (0.6790-0.8627)
	with 100 mL water		0.8948 (0.7936-1.0088)
	with 170 mL water		0.9539 (0.8461-1.0755)
	diluted in 30 mL water, followed by 240 mL water		0.9909 (0.8791-1.1169)
C_{max}	with 10 mL water	with 240 mL water	0.7074 (0.6209-0.8058)
	with 100 mL water		0.9409 (0.8257-1.0721)
	with 170 mL water		1.0382 (0.9111-1.1830)
	diluted in 30 mL water, followed by 240 mL water		1.0009 (0.8786-1.1401)

Source: 5.3.1.2.4 PH-38690/Table 14.4/6, 14.4/7

結論

健康成人男性被験者に未希釈の懸濁剤としてリバーロキサバン 10mg を 170 及び 240mL の水と共に空腹時に単回投与したとき並びに 30mL の水で予め希釈後に 240mL の水と共に空腹時に単回投与したときの AUC 及び C_{max} は同程度であった。飲水量を 100mL に減らすと、AUC はわずかに減少したが、C_{max} は標準的な投与方法で単回投与したときと同程度であった。更に投与時の飲水量を 10mL に減らすと、240mL の水と共に投与したときと比較して、AUC は 23.5%、C_{max} は 29.3%低下した。

2.7.1.2.4　健康成人被験者を対象としたドライシロップ、懸濁剤及び錠剤間の相対的バイオアベイラビリティ試験（試験 17769）

参照項目：2.7.6.3
5.3.1.2.3 PH-38629

本試験は、無作為化、非盲検、4 期クロスオーバー、単回投与試験であった。健康成人男性被験者を対象に、ドライシロップ、未希釈の懸濁剤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並びにドライシロップとしてリバーロキサバン 20mg を食後に単回経口投与したときの薬物動態を比較した。健康成人男性被験者 46 例を本試験に組入れた。このうち、18 例を無作為割付けし、18 例全例を PKS とした。本試験では懸濁剤は未希釈のまま投与した。

薬物動態の結果

ドライシロップ、未希釈の懸濁剤及び錠剤としてリバーロキサバン 10mg を空腹時並びにドライシロップとしてリバーロキサバン 20mg を食後に単回経口投与したときのリバーロキサバンの薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-7 に、投与方法間の薬物動態パラメータの幾何平均値の比及び比の両側 90%CI を表 2.7.1.2-8 に示す。

表 2.7.1.2-7　ドライシロップ、未希釈の懸濁剤及び錠剤としてリバーロキサバン 10mg を空腹時並びにドライシロップとしてリバーロキサバン 20mg を食後に単回経口投与したときのリバーロキサバンの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit		10 mg tablet fasted		10 mg ready-to-use oral suspension fasted		10 mg granules for oral suspension [a] fasted		20 mg granules for oral suspension [a] fed
		N		N		N		N	
AUC	µg·h/L	18	1070/34.5 (541-2050)	18	942/29.4 (500-1520)	18	1060/32.6 (567-2200)	18	2210/27.9 (1410-4060)
AUC/D	h/L	18	0.107/34.5 (0.0541-0.205)	18	0.0942/29.4 (0.0500-0.152)	18	0.106/32.6 (0.0567-0.220)	18	0.111/27.9 (0.0703-0.203)
AUC(0-t_{last})	µg·h/L	18	1050/34.7 (526-2040)	18	887/27.8 (475-1450)	18	1040/33.1 (538-2190)	18	2190/28.0 (1400-4050)
C_{max}	µg/L	18	127/29.5 (66.9-210)	18	89.8/23.7 (59.0-129)	18	144/30.0 (88.5-237)	18	273/20.4 (186-386)
C_{max}/D	1/L	18	0.0127/29.5 (0.00669-0.0210)	18	0.00898/23.7 (0.00590-0.0129)	18	0.0144/30.0 (0.00885-0.0237)	18	0.0137/20.4 (0.00930-0.0193)
$t_{1/2}$	h	18	9.11/55.5 (4.45-39.4)	18	13.0/67.6 (5.24-48.7)	18	8.83/47.1 (4.59-34.4)	18	9.84/64.7 (4.03-31.7)
t_{max} [b]	h	18	2.50 (0.50-4.00)	18	2.50 (0.75-4.00)	18	2.00 (0.50-4.00)	18	3.00 (2.00-4.05)

a: for better understanding, the original term `dry powder suspension' in this table was replaced by 'granules for oral suspension'

b: Median (range)

Source: 5.3.1.2.3 PH-38629/Table 14.4/3, 14.4/4, 14.4/5

表 2.7.1.2-8 ドライシロップ、未希釈の懸濁剤及び錠剤としてリバーロキサバン 10mg を空腹時並びにドライシロップとしてリバーロキサバン 20mg を食後に単回経口投与したときの投与方法間の薬物動態パラメータの幾何平均値の比及び比の両側 90% CI（PKS、N＝18）

Parameter	Nominator	Denominator	LSmean ratio (90% CI)
AUC	10 mg ready-to-use oral suspension fasted	10 mg tablet fasted	0.8842 (0.8193-0.9543)
	10 mg granules for oral suspension [a] fasted	10 mg tablet fasted	0.9929 (0.9200-1.0715)
	10 mg granules for oral suspension [a] fasted	10 mg ready-to-use oral suspension fasted	1.1229 (1.0403-1.2120)
	20 mg granules for oral suspension [a] fed	10 mg granules for oral suspension [a] fasted	2.0835 (1.9306-2.2486)
AUC/D	10 mg ready-to-use oral suspension fasted	10 mg tablet fasted	0.8842 (0.8193-0.9543)
	10 mg granules for oral suspension [a] fasted	10 mg tablet fasted	0.9929 (0.9200-1.0715)
	10 mg granules for oral suspension [a] fasted	10 mg ready-to-use oral suspension fasted	1.1229 (1.0403-1.2120)
	20 mg granules for oral suspension [a] fed	10 mg granules for oral suspension [a] fasted	1.0418 (0.9653-1.1243)
C_{max}	10 mg ready-to-use oral suspension fasted	10 mg tablet fasted	0.7037 (0.6387-0.7754)
	10 mg granules for oral suspension [a] fasted	10 mg tablet fasted	1.1300 (1.0256-1.2450)
	10 mg granules for oral suspension [a] fasted	10 mg ready-to-use oral suspension fasted	1.6056 (1.4571-1.7693)
	20 mg granules for oral suspension [a] fed	10 mg granules for oral suspension [a] fasted	1.8908 (1.7162-2.0833)
C_{max}/D	10 mg ready-to-use oral suspension fasted	10 mg tablet fasted	0.7037 (0.6387-0.7754)
	10 mg granules for oral suspension [a] fasted	10 mg tablet fasted	1.1300 (1.0256-1.2450)
	10 mg granules for oral suspension [a] fasted	10 mg ready-to-use oral suspension fasted	1.6056 (1.4571-1.7693)
	20 mg granules for oral suspension [a] fed	10 mg granules for oral suspension [a] fasted	0.9454 (0.8581-1.0416)

a: for better understanding, the original term 'dry powder suspension' in this table was replaced by 'granules for oral suspension'

Source: 5.3.1.2.3 PH-38629/Table 14.4/6～9

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}（幾何平均値）は同程度であった。AUC（幾何平均値）の剤形間の比（ドライシロップ／錠剤）の点推定値（両側 90%CI）は 0.993（0.9200～1.0715）であり、両側 90%CI は標準的な生物学的同等性の基準範囲（0.80～1.25）内であった。錠剤として投与したときと比較して、ドライシロップとして投与したときの C_{max} はわずかに高かった。C_{max}（幾何平均値）の剤形間の比（ドライシロップ／錠剤）の点推定値（両側 90%CI）は 1.13（1.0256～1.2450）であった。

未希釈の懸濁剤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（幾何平均値）の剤形間の比（懸濁剤／錠剤）の点推定値（両側 90%CI）は 0.884（0.8193～0.9543）であり、両側 90%CI は標準的な生物学的同等性の基準範囲内であった。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の C_{max} は明らかに低かった。C_{max}（幾何平均

値）の剤形間の比（懸濁剤／錠剤）の点推定値（両側 90%CI）は 0.707（0.6387～0.7754）であった。

ドライシロップ及び未希釈の懸濁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 の剤形間の比（ドライシロップ／懸濁剤）の点推定値（両側 90%CI）は 1.12（1.0403～1.2120）であった。一方で、ドライシロップとして空腹時に投与したときの C_{max} は、未希釈の懸濁剤として空腹時に投与したときよりも顕著に高く、剤形間の比（ドライシロップ／懸濁剤）の点推定値（両側 90%CI）は 1.61（1.4571～1.7693）であった。

ドライシロップとしてリバーロキサバン 20mg を食後及び 10mg を空腹時に投与したときの相対的バイオアベイラビリティは同程度であった。AUC/D 及び C_{max}/D の投与方法間の比（ドライシロップ 20mg 食後投与／ドライシロップ 10mg 空腹時投与）の点推定値（両側 90%CI）は、それぞれ 1.04（0.9653～1.1243）及び 0.945（0.8581～1.0416）であった。

結論

健康成人男性被験者にドライシロップ及び錠剤としてリバーロキサバン 10mg を空腹時に単回投与したときの AUC 及び C_{max} は同程度であった。AUC 及び C_{max} の剤形間の比（ドライシロップ／錠剤）の両側 90%CI は生物学的同等性の基準範囲内であった。未希釈の懸濁剤としてリバーロキサバン 10mg を空腹時に単回投与したときと比較して、ドライシロップとしてリバーロキサバン 10mg を空腹時に単回投与したときでは、C_{max} は 60.6%上昇し、AUC は同程度であった。ドライシロップとしてリバーロキサバン 20mg を食後及び 10mg を空腹時に単回投与したときの相対的バイオアベイラビリティは同程度であった。

2.7.1.2.5　健康成人被験者を対象としたドライシロップ 10mg と 10mg 錠の生物学的同等性試験（試験 19365）

参照項目：2.7.6.5
5.3.1.2.5　PH-40127

本試験は、無作為化、非盲検、2 期クロスオーバー、単回投与試験であった。健康成人男性被験者を対象に、ドライシロップ及び錠剤としてリバーロキサバン 10mg を空腹時に単回経口投与したときの生物学的同等性を検討した。健康成人男性被験者 66 例を本試験に組入れた。そのうち 30 例を 2 つの投与順序のいずれかに無作為に割付け、30 例全例を PKS とした。

薬物動態の結果

ドライシロップ及び錠剤としてリバーロキサバン 10mg を空腹時に単回経口投与したときのリバーロキサバンの薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-9 に、製剤間の薬物動態パラメータの比及び両側 90%CI を表 2.7.1.2-10 に示す。

ドライシロップ及び錠剤としてリバーロキサバン 10mg を単回投与したとき AUC 及び AUC($0-t_{last}$)（いずれも幾何平均値）の製剤間の比（ドライシロップ／錠剤）の点推定値及び両側 90% CI はそれぞれ 1.03 及び 0.9841～1.0712 並びに 1.03 及び 0.9805～1.0738 であった。したがって、それぞれの両側 90%CI は生物学的同等性の基準範囲（0.80～1.25）内であった。

また、C_{max}（幾何平均値）の製剤間の比（ドライシロップ／錠剤）の点推定値及び両側 90%CI はそれぞれ 1.13 及び 1.0400～1.2240 であり、生物学的同等性の基準範囲内であった。

表 2.7.1.2-9　ドライシロップ及び錠剤としてリバーロキサバン 10mg を空腹時に単回経口投与したときのリバーロキサバンの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	N	10 mg granules for oral suspension	N	10 mg tablet
AUC	μg·h/L	30	1040/27.1 (616 – 1820)	30	1010/29.2 (551 – 1810)
AUC/D	h/L	30	0.104/27.1 (0.0616 – 0.182)	30	0.101/29.2 (0.0551 – 0.181)
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	30	1010/27.6 (601 – 1790)	30	989/29.6 (541 – 1780)
C_{max}	μg/L	30	143/23.1 (97.4 – 224)	30	127/27.5 (71.4 – 228)
C_{max}/D	1/L	30	0.0143/23.1 (0.00974 – 0.0224)	30	0.0127/27.5 (0.00714 – 0.0228)
$t_{1/2}$	h	30	10.1/43.9 (4.83 – 25.6)	30	10.8/42.9 (4.59 – 22.5)
t_{max} [a]	h	30	1.50 (0.750 – 4.00)	30	2.50 (0.750 – 4.00)

a: median (range)

Source: 5.3.1.2.5 PH-40127/Table 14.4/5

表 2.7.1.2-10　ドライシロップ及び錠剤としてリバーロキサバン 10mg を空腹時に単回経口投与したときの製剤間の薬物動態パラメータの比及び両側 90%CI（幾何 CV%）（PKS、N＝30）

Parameter	Ratio	LSmean (90% CI)	Geom. CV%
AUC	10 mg granules for oral suspension / tablet	1.0267 (0.9841 – 1.0712)	9.67
AUC(0-t_{last})	10 mg granules for oral suspension / tablet	1.0261 (0.9805 – 1.0738)	10.38
C_{max}	10 mg granules for oral suspension / tablet	1.1283 (1.0400 – 1.2240)	18.71

Source: 5.3.1.2.5 PH-40127/Table 14.4/6～8

結論

健康成人男性被験者にドライシロップ及び錠剤としてリバーロキサバン 10mg を空腹時に単回投与したときの AUC、AUC(0-t_{last})及び C_{max} の幾何平均値の比の両側 90%CI はいずれも生物学的同等性の基準範囲内であったことから、リバーロキサバンドライシロップ 10mg とリバーロキサバン錠 10mg の生物学的同等性が示された。

2.7.1.2.6　日本人健康成人被験者を対象としたドライシロップ 15mg と 15mg 錠の生物学的同等性試験（試験 20152）

参照項目：2.7.6.7
5.3.1.2.7　PH-40815

本試験は、無作為化、非盲検、2 期クロスオーバー、単回投与試験であった。日本人健康成人男性被験者を対象に、ドライシロップ及び錠剤としてリバーロキサバン 15mg を空腹時に単回経口投与したときの生物学的同等性を検討した。日本人健康成人男性被験者 75 例を本試験に組入れた。そのうち 44 例を 2 つの投与順序のいずれかに無作為に割付け、43 例を PKS とした。

薬物動態の結果

ドライシロップ及び錠剤としてリバーロキサバン 15mg を空腹時に単回経口投与したときのリバーロキサバンの薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-11 に、製剤間の薬物動態パラメータの比及び両側 90%CI を表 2.7.1.2-12 に示す。

ドライシロップ及び錠剤としてリバーロキサバン 15mg を単回投与したときの AUC(0-t_{last})（幾何平均値）の製剤間の比（ドライシロップ／錠剤）の点推定値及び両側 90%CI はそれぞれ

1.0709 及び 1.0238～1.1201 であり、両側 90%CI は生物学的同等性の基準範囲（0.80～1.25）内であった。

C_{max}（幾何平均値）の製剤間の比（ドライシロップ／錠剤）の点推定値及び両側 90%CI はそれぞれ 1.1518 及び 1.0729～1.2364 であり、生物学的同等性の基準範囲内であった。

表 2.7.1.2-11　ドライシロップ及び錠剤としてリバーロキサバン 15mg を空腹時に単回経口投与したときのリバーロキサバンの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	N	15 mg granules for oral suspension	N	15 mg tablet
AUC	μg·h/L	43	1890/23.4 (1340 – 3160)	43	1780/23.7 (1090 – 3270)
AUC/D	h/L	43	0.126/23.4 (0.0894 – 0.211)	43	0.118/23.7 (0.0724 – 0.218)
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	43	1840/23.9 (1230 – 3100)	43	1720/23.6 (1080 – 3240)
C_{max}	μg/L	43	256/23.1 (159 – 413)	43	222/28.4 (126 – 364)
C_{max}/D	1/L	43	0.0170/23.1 (0.0106 – 0.0275)	43	0.0148/28.4 (0.00840 – 0.0243)
$t_{1/2}$	h	43	7.90/50.7 (3.90 – 34.9)	43	7.98/55.0 (3.66 – 23.2)
t_{max} [a]	h	43	1.50 (0.500 – 4.00)	43	2.50 (0.500 – 6.00)

a: median (range)

Source: 5.3.1.2.7 PH-40815/Table 14.4/4

表 2.7.1.2-12　ドライシロップ及び錠剤としてリバーロキサバン 15mg を空腹時に単回経口投与したときの製剤間の薬物動態パラメータの比及び両側 90%CI（幾何 CV%）（PKS、N＝43）

Parameter	Ratio	LSmean (90% CI)	Geom. CV%
AUC(0-t_{last})	15 mg granules for oral suspension / tablet	1.0709 (1.0238 – 1.1201)	12.43
C_{max}	15 mg granules for oral suspension / tablet	1.1518 (1.0729 – 1.2364)	19.72

Source: 5.3.1.2.7 PH-40815/Table 14.4/5、14.4/6

結論

日本人健康成人男性被験者にドライシロップ及び錠剤としてリバーロキサバン 15mg を空腹時に単回投与したときの AUC(0-t_{last})及び C_{max} の幾何平均値の比の両側 90%CI はいずれも生物学的同等性の基準範囲内であったことから、リバーロキサバンドライシロップ 15mg とリバーロキサバン錠 15mg の生物学的同等性が示された。

2.7.1.2.7　健康成人被験者を対象としたドライシロップ 20mg と 20mg 錠の生物学的同等性試験（試験 19366）

参照項目：2.7.6.6
5.3.1.2.6　PH-40136

本試験は、無作為化、非盲検、2 期クロスオーバー、単回投与試験であった。健康成人男性被験者を対象に、ドライシロップ及び錠剤としてリバーロキサバン 20mg を食後に単回経口投与したときの生物学的同等性を検討した。健康成人男性被験者 68 例を本試験に組入れた。そのうち 30 例を 2 つの投与順序のいずれかに無作為に割付け、28 例を PKS とした。

薬物動態の結果

ドライシロップ及び錠剤としてリバーロキサバン 20mg を食後に単回経口投与したときのリバーロキサバンの薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-13 に、製剤間の薬物動態パラメータの比及び両側 90%CI を表 2.7.1.2-14 に示す。

ドライシロップ及び錠剤としてリバーロキサバン 20mg を単回投与したときの AUC 及び AUC(0-t_{last})（いずれも幾何平均値）の製剤間の比（ドライシロップ／錠剤）の点推定値（両側 90%CI）はそれぞれ 0.984（0.9433～1.0271）及び 0.987（0.9460～1.0295）であった。したがって、それぞれの両側 90%CI は標準的な生物学的同等性の基準範囲（0.80～1.25）内であった。

C_{max}（幾何平均値）の製剤間の比（ドライシロップ／錠剤）の点推定値（両側 90%CI）は 0.882（0.8146～0.9554）であり、両側 90%CI は生物学的同等性の基準範囲内であった。

表 2.7.1.2-13　ドライシロップ及び錠剤としてリバーロキサバン 20mg を食後に単回経口投与したときのリバーロキサバンの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	N	20 mg granules for oral suspension	N	20 mg tablet
AUC	μg·h/L	28	2560/30.5 (1530-5660)	28	2600/28.7 (1660-5230)
AUC/D	h/L	28	0.128/30.5 (0.0767-0.283)	28	0.130/28.7 (0.0830-0.261)
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	28	2540/30.6 (1510-5650)	28	2570/28.6 (1650-5160)
C_{max}	μg/L	28	302/24.0 (217-600)	28	343/27.1 (219-636)
C_{max}/D	1/L	28	0.0151/24.0 (0.0109-0.0300)	28	0.0171/27.1 (0.0110-0.0318)
$t_{1/2}$	h	28	8.71/48.5 (4.24-21.5)	28	9.74/56.6 (4.86-28.6)
t_{max} [a]	h	28	4.00 (2.50-8.00)	28	4.00 (0.500-8.00)

a: median (range)

Source: 5.3.1.2.6 PH-40136/Table 14.4/4, 14.4/5

表 2.7.1.2-14　ドライシロップ及び錠剤としてリバーロキサバン 20mg を食後に単回経口投与したときの製剤間の薬物動態パラメータの比及び両側 90%CI（幾何 CV%）（PKS、N＝28）

Parameter	Ratio	LSmean (90% CI)	Geom. CV%
AUC	20 mg granules for oral suspension / tablet	0.9843 (0.9433 – 1.0271)	9.35
AUC(0-t_{last})	20 mg granules for oral suspension / tablet	0.9869 (0.9460 – 1.0295)	9.30
C_{max}	20 mg granules for oral suspension / tablet	0.8822 (0.8146 – 0.9554)	17.63

Source: 5.3.1.2.6 PH-40136/Table 14.4/6～8

結論

健康成人男性被験者にドライシロップ及び錠剤としてリバーロキサバン 20mg を食後に単回投与したときの AUC、AUC(0-t_{last})及び C_{max} の幾何平均値の比の両側 90%CI はいずれも生物学的同等性の基準範囲内であったことから、リバーロキサバンドライシロップ 20mg とリバーロキサバン錠 20mg の生物学的同等性が示された。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1　リバーロキサバン経口液剤の生物薬剤学的特性

リバーロキサバン錠の生物薬剤学的特性は、成人を対象に広範に検討され、過去の承認申請（CTD-SPAF 2.7.1.1.6 及び CTD-成人 DVT／PE-T 2.7.1.3）において詳細に報告されている。本項では、小児用に開発されたリバーロキサバンドライシロップの生物薬剤学的特性に関する情報及び本小児開発プログラムで最初に開発されたリバーロキサバン懸濁剤の情報を示す。

ICH E11 ガイドライン [1] に従い、小児に投与する前に、健康成人を対象として小児用懸濁剤と市販製剤である錠剤を比較した相対的バイオアベイラビリティ試験を実施した。

1 試験目の相対的バイオアベイラビリティ試験である試験 14022（2.7.1.2.1）では、未希釈の懸濁剤としてリバーロキサバン 10 及び 20mg を空腹時並びに 20mg を食後に単回経口投与したときと、錠剤としてリバーロキサバン 10mg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態を比較した。錠剤及び未希釈の懸濁剤として 10mg を投与したときの AUC は同程度であったが、C_{max} は錠剤として投与したときよりも未希釈の懸濁剤として投与したときでわずかに低かった。

錠剤と比較して未希釈の懸濁剤として 10mg を空腹時に投与したときでは C_{max}（幾何平均値）にわずかな低下が認められたが、両剤形間の薬物動態は同程度であると考えられた

しかしながら、その後の小児を対象とした最初の第 I 相薬物動態及び薬力学試験である試験 12892（2.7.2.2.1.1）において、未希釈の懸濁剤としてリバーロキサバンを単回経口投与された年齢層 6～12 歳未満の小児の薬物動態の結果では吸収の遅延が認められ、C_{max} は同じ年齢層の小児に錠剤として投与したときよりも低かった。一方で、その後の評価時点で得られた血漿中濃度及び AUC は錠剤及び未希釈の懸濁剤で同程度であった（図 2.7.1.3-1）。

2 試験目の相対的バイオアベイラビリティ試験である試験 16886（2.7.1.2.2）では、試験 12892 で用いられたロットと同じものを用いることで小児で得られた薬物動態の結果が成人で再現可能かどうかを検討するため、異なる 2 ロットの未希釈の懸濁剤（ロット BN03501 及び BR05701）として 10mg を空腹時に単回経口投与したとき、未希釈の懸濁剤（ロット BN03501）として 20mg を食後に単回経口投与したとき及び錠剤として 10mg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態を比較した。試験 14022 と同様に、錠剤及び未希釈の懸濁剤として 10mg を空腹時に投与したときの AUC は同程度であったが、C_{max} は錠剤として投与したときよりも未希釈の懸濁剤（ロット BN03501 及び BR05701）として投与したときでわずかに低かった。異なる 2 ロット（ロット BN03501 及び BR05701）の懸濁剤間では、同程度の AUC 及び C_{max} を示した。

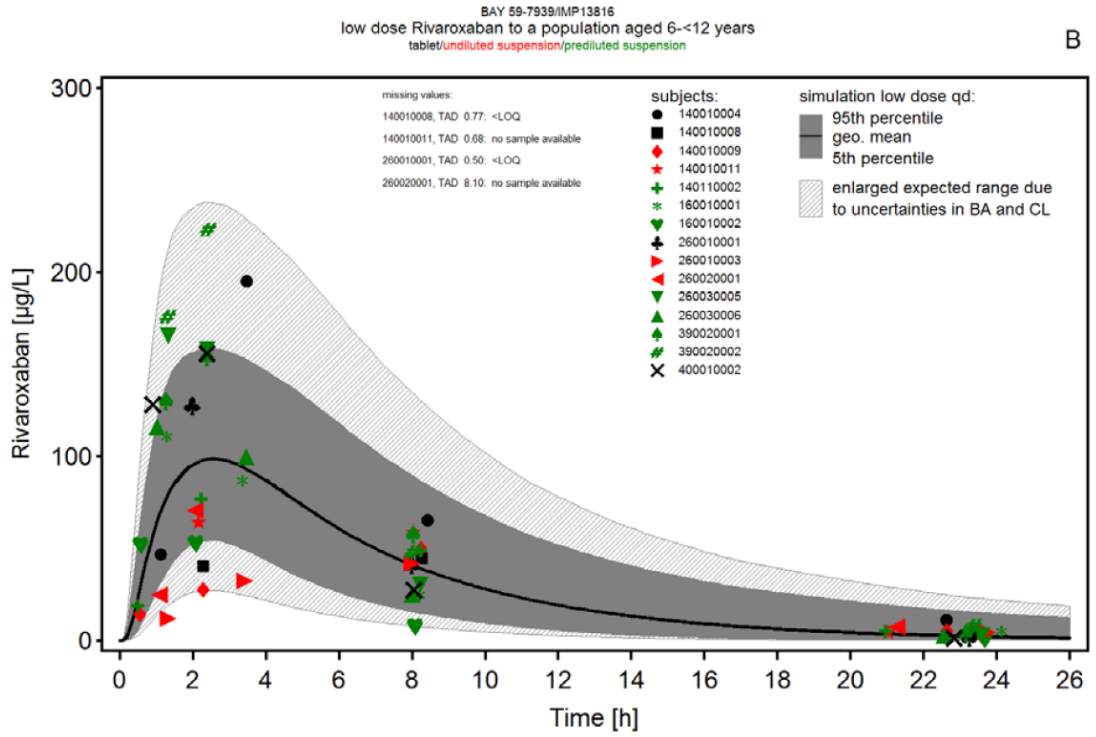
相対的バイオアベイラビリティ試験である試験 16886 及び小児を対象とした試験 12892 と並行して *in vitro* 溶出試験を実施したところ、懸濁剤の[redacted]による[redacted]での溶解度低下が認められ、[redacted]溶出プロファイルが明らかになった。更に、懸濁剤を希釈することにより溶出特性が改善されることが示された。

これらの結果に基づき、試験 12892 の実施中に、吸収の遅延を解消するために懸濁剤を投与前に予め希釈する手順を導入した。

また、健康成人を対象として、投与方法による懸濁剤の吸収特性に対する影響についても検討した（2.7.1.2.3）。未希釈の懸濁剤としてリバーロキサバン 10mg を 170 及び 240mL の水と共に単回経口投与したとき並びに 30mL の水で予め希釈後 240mL の水と共に単回経口投与したときの AUC 及び C_{max} は同程度であった。したがって、成人では投与前の懸濁剤の希釈による吸収特性に対する影響は認められなかった。なお、飲水量を 100mL に減らすと、AUC はわずかに減少したが、C_{max} は標準的な投与方法（240mL の水と共に投与）で投与したときと同程度であった。また、更

に投与時の飲水量を 10mL に減らすと、240mL の水と共に投与したときと比較して AUC は 23.5%、C_{max} は 29.3%低下した。

しかしながら、成人での結果とは異なり、小児では *in vitro* 溶出試験と同様の結果が示された。試験 12892 で、錠剤若しくは未希釈又は希釈した懸濁剤として成人にリバーロキサバン 10mg 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設定した投与量（10mg 相当量）のリバーロキサバンを単回経口投与した年齢層 6～12 歳未満の小児の血漿中濃度の個別値と生理学的薬物速度論（PBPK）モデルからの予測との比較を図 2.7.1.3-1 に示す。濃い灰色の部分は PBPK 予測の 5～95 パーセンタイル値を示し、薄い灰色の部分は PBPK からの拡大予測範囲（PBPK 予測の 0.5×5 パーセンタイル値～1.5×95 パーセンタイル値、小児でのバイオアベイラビリティ及びクリアランスの予測に影響を及ぼす可能性のある生理学的パラメータの推定値の不確実性を考慮して導入した）を示す。未希釈の懸濁剤としてリバーロキサバンを投与した小児では、錠剤として投与した小児よりも t_{max}（投与 1～4 時間後）付近の血漿中濃度が明らかに低かった。一方で、希釈した懸濁剤としてリバーロキサバンを投与した小児では、錠剤として投与した小児と同程度の血漿中濃度推移を示した。したがって、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、小児では懸濁剤として投与したときのリバーロキサバンの吸収が改善されることが示された。試験 12892 の薬物動態成績を評価するために実施した母集団薬物動態モデル解析では、錠剤及び希釈した懸濁剤と比較して、未希釈の懸濁剤の吸収速度定数（k_a）が小さいことが明らかになった。錠剤、未希釈の懸濁剤及び希釈した懸濁剤間のバイオアベイラビリティに差は認められなかった。剤形の比較については図 2.7.1.3-2〔5.3.3.2.2 PH-38996（試験 17992）〕に示した。



BAY 59-7939: Rivaroxaban

LOQ: limit of quantitation; TAD: time after dosing; BA: bioavailability; CL: clearance

Source: 5.3.3.2.1 PH-38444/Figure 9-30

図 2.7.1.3-1　年齢層 6～12 歳未満の小児に錠剤（黒）、未希釈の懸濁剤（赤）又は希釈した懸濁剤（緑）として 10mg 相当量のリバーロキサバンを単回経口投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度推移と PBPK モデル予測値との比較（試験 12892）

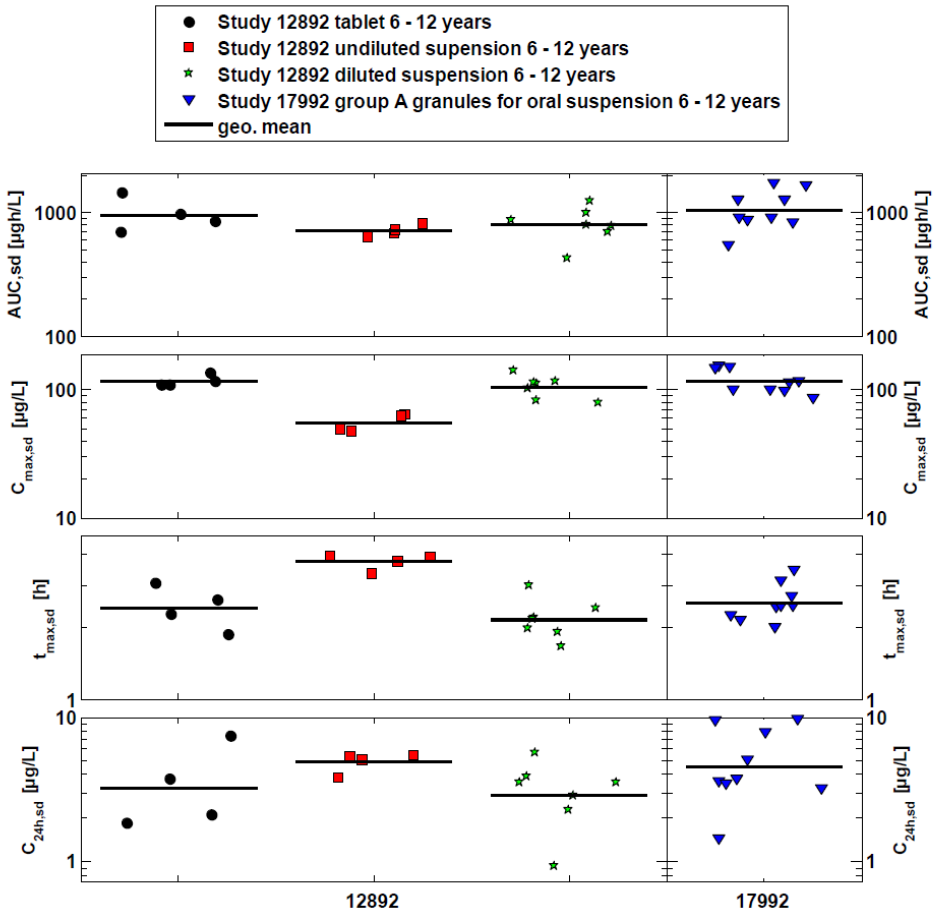
これらの結果に基づき、小児を対象とした第Ⅱ相試験（試験 14373 及び 14374）では、錠剤及び希釈した懸濁剤を用いた。しかしながら、投与前の希釈処理は疾患を有する小児の保護者の負担となり、投薬過誤の原因となりうるため、小児に適した経口液剤としてドライシロップが小児開発プログラム中に開始された。

相対的バイオアベイラビリティ試験である試験 17769（2.7.1.2.4）では、健康成人を対象にドライシロップ（空腹時に 10mg 及び食後に 20mg）、未希釈の懸濁剤（空腹時に 10mg）及び錠剤（空腹時に 10mg）としてリバーロキサバンを単回経口投与したときの薬物動態を比較した。その結果、以前の相対的バイオアベイラビリティ試験の結果と同様に、未希釈の懸濁剤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 は同程度であったが、未希釈の懸濁剤として投与したときの C_{max} は錠剤として投与したときよりも低く、ドライシロップとして投与したときよりも明らかに低かった。また、ドライシロップ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} は、錠剤と比較して生物学的同等性の基準範囲内であった。

同様の結果が、健康成人を対象とした生物学的同等性試験 3 試験（試験 19365、20152 及び 19366）でも示された。これらの試験では、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た（10 及び 15mg では空腹時投与、20mg では食後投与）（2.7.1.2.5、2.7.1.2.6 及び 2.7.1.2.7）。

試験 17769 でドライシロップの検討が完了した後、年齢層 12 歳未満の小児を対象とした 2 試験目の第Ⅰ相単回投与試験を実施し、ドライシロップについて評価した（試験 17992）。ドライシロップとして投与したときの小児におけるリバーロキサバンの薬物動態を、錠剤及び未希釈の懸濁剤として投与したときと比較するために、試験 17992 における A 群では試験 12892 の低用量群と同用量、B 群では試験 14373 及び 14374 における懸濁剤投与群と同用量のリバーロキサバンをドライシロップとして単回経口投与した〔試験 12892（5.3.3.2.1 PH-38444）、試験 14373(5.3.5.1.1 PH-38995）、試験 14374（5.3.5.1.2 PH-39333）、試験 17992（5.3.3.2.2 PH-38996）〕。

異なる経口製剤における小児の薬物動態成績の包括的な比較を図 2.7.1.3-2 に示した。試験 17992 の年齢層 6～12 歳未満の小児における母集団薬物動態モデルに基づく AUC、C_{max}、C(24)及び t_{max} の個別値（A 群、ドライシロップ）を、試験 12892 の低用量群（10mg 相当量）で錠剤、未希釈の懸濁剤及び希釈した懸濁剤としていずれかを投与した小児（試験 17992 と同年齢層及び同用量）で得られたデータと探索的に比較した。これらの探索的比較により、年齢層 6～12 歳未満の小児では、錠剤、未希釈の懸濁剤、希釈した懸濁剤及びドライシロップとして投与したときの AUC の分布は全体的に重なっており、AUC は同程度であった。また、錠剤、希釈した懸濁剤及びドライシロップとして投与したときの C_{max} は同程度であった。一方、未希釈の懸濁剤として投与したときでは錠剤、希釈した懸濁剤及びドライシロップとして投与したときと比較すると C_{max} は低値であった。同様に、t_{max} についても錠剤、希釈した懸濁剤及びドライシロップとして投与したときでは同程度であったが、未希釈の懸濁剤として投与したときでは錠剤、希釈した懸濁剤及びドライシロップとして投与したときと比較すると延長していた。C(24)については、錠剤、未希釈の懸濁剤、希釈した懸濁剤及びドライシロップとして投与したときで分布が重なっていた。



$C_{24h,sd}$: concentration 24 hours after single dose

Children in study 17992 received rivaroxaban as granules for oral suspension

Children in study 12892 received rivaroxaban as either tablet, undiluted or diluted ready-to-use suspension

Source: 5.3.3.2.2 PH-38996/Figure 9-62

図 2.7.1.3-2　試験 12892（低用量群、年齢層 6～12 歳未満の小児）と試験 17992（年齢層 6～12 歳未満）の母集団薬物動態モデルに基づく薬物動態パラメータ［AUC（AUC_{sd}）、C_{max}（$C_{max,sd}$）、t_{max}（$t_{max,sd}$）及び C(24)［$C(24)_{sd}$］］の比較

年齢層 6 歳未満の小児では錠剤として投与したときの成績が得られなかったため、ドライシロップ（試験 17992）と未希釈及び希釈した懸濁剤（試験 12892）についてのみ薬物動態パラメータの探索的な比較が可能であった。年齢層 2～12 歳未満の小児では、ドライシロップとして単回経口投与したときの AUC 及び C_{max} は試験 12892 で希釈した懸濁剤として単回経口投与したときと同程度であったが、C_{max} は試験 12892 で未希釈の懸濁剤として単回経口投与したときより高値であった。比較のプロットは、試験 17992 の治験総括報告書及び 2.7.2.2.1.2 に示した。

試験 17769 及び試験 17992 の薬物動態成績から、ドライシロップとして投与したときの AUC 及び C_{max} は錠剤及び希釈した懸濁剤として投与したときと同程度であることが示されたため、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（5.3.5.2.1 PH-39733）では、試験実施中に試験の初期に投与していた懸濁剤からドライシロップに変更した。

PBPK 及び母集団薬物動態モデルを用いて評価した小児第Ⅰ／Ⅱ相試験の薬物動態成績に基づき、年齢層 0～18 歳未満の小児を対象とした第Ⅲ相試験 14372（5.3.5.1.3 PH-40166）における最終的な投与計画を設定した。試験 14372 の完了後、これまでに得られた小児を対象とした試験の統合データを用いて、小児に対する母集団薬物動態モデルを構築した。試験 14372 で得られた薬物動態パラメータを評価したところ、全体として小児及び成人の曝露量はよく一致していた。以下に、小児における錠剤及びドライシロップの生物薬剤学的特性に関する薬物動態の結果を示す。母集団薬物動態解析の評価方法及び結果の詳細は 2.7.2.2.6 及び 2.7.2.3.1 に示す。

母集団薬物動態解析の結果からは、錠剤及びドライシロップとして投与したときの k_a 及び吸収率（f_{abs}）は同程度であった。小児の k_a（CV%）は 0.799h^{-1}（9.21%）で、母集団薬物動態モデルを用いて推定した成人の k_a（CV%）〔0.821h^{-1}（24%）〕と同程度であった（2.7.2.2.6.1）。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、小児でも体重あたりの投与量（mg/kg）の増加に伴って相対的バイオアベイラビリティ（F）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認められることが示唆された。クリアランス（CL）及び F の個体間変動（CV%）は、それぞれ 19.5%及び 20.7%であった（2.7.2.2.6.6）。

k_a 及び f_{abs} の評価に用いたリバーロキサバンの薬物動態パラメータ〔$AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$、$t_{max,ss}$〕を、用法及び剤形別に表 2.7.1.3-1 に示す。年齢層 6 歳未満のすべての小児に対してはリバーロキサバンをドライシロップとして投与したため、錠剤及びドライシロップの比較は、年齢層 6～18 歳未満の小児でのみ可能であった。なお、成人の参照集団として、母集団薬物動態モデルに基づく成人 DVT 患者に錠剤としてリバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回経口投与したときのシミュレーション（VTE-sim、45 歳以下の成人、N＝203）での薬物動態パラメータも示した（2.7.2.2.6.7）。

表 2.7.1.3-1　成人（錠剤 20mg、1 日 1 回反復経口投与）並びに母集団薬物動態モデルに基づく小児の年齢層別並びに剤形別（1 日 1 回及び 1 日 2 回反復経口投与）のリバーロキサバン薬物動態パラメータの要約（試験 14372）

Age group	Regimen	Formulation	N	$AUC(0\text{-}24)_{ss}$ (μg·h/L)	$C_{max,ss}$ (μg/L)	$t_{max,ss}$ [a] (h)
Adults	o.d.	tablet	203	2484/38.8 (1022-7900)	232/50.1 (35.3-922)	2.10 (1.40-2.60)
12-<18 years	o.d.	tablet	103	2170/25.2 (1320-4490)	242/19.1 (158-383)	2.23 (1.97-2.60)
		suspension	70	2050/28.0 (1140-4540)	232/21.2 (131-380)	2.20 (1.97-2.53)
	b.i.d.	tablet	no data			
		suspension	1	1770	123	2.07
6-<12 years	o.d.	tablet	10	1960/41.4 (1310-3790)	254/26.3 (189-395)	2.10 (1.87-2.47)
		suspension	19	1960/27.0 (1350-4390)	243/21.9 (189-487)	2.10 (1.93-2.37)
	b.i.d.	tablet	8	2110/43.2 (1280-4420)	157/34.8 (110-295)	2.00 (1.80-2.10)
		suspension	30	1920/29.1 (1140-3020)	145/22.9 (90.7-200)	1.95 (1.80-2.17)

Entries are geometric mean/CV% (range), for $t_{max,ss}$ median (range)

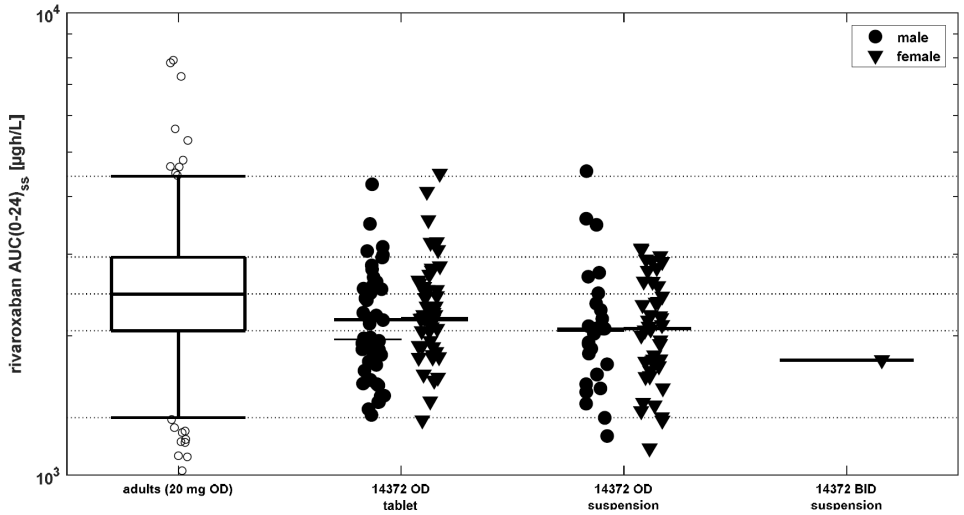
a: median (range)

Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.4.2/18

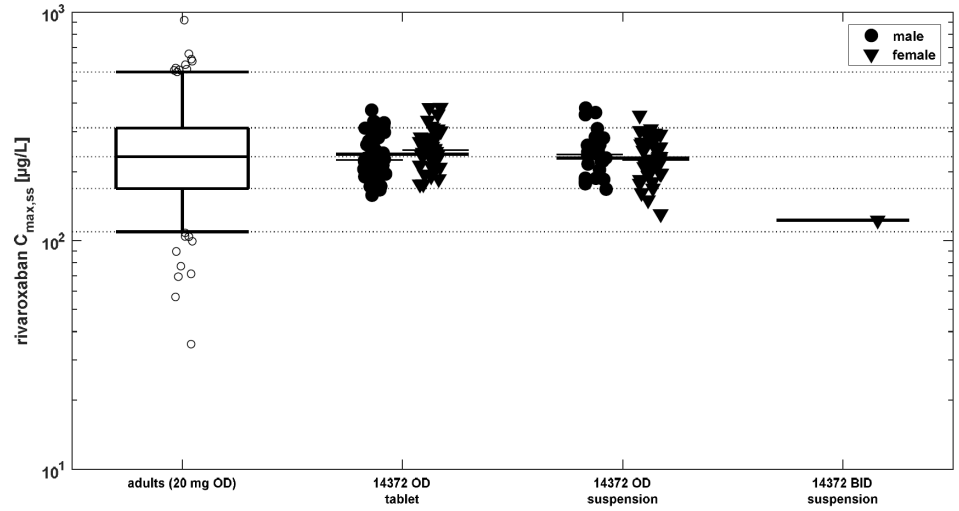
5.3.3.5.13 PH-40947/Appendix 9/Table 1

試験 14372 の結果に基づき、各年齢層及び用法において、錠剤及び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 1 日曝露量〔$AUC(0\text{-}24)_{ss}$〕及びばらつき（CV%）は同程度であることが示された。成人での結果と同様に、小児においてもリバーロキサバンは経口投与したときに速やかに吸収され、各年齢層及び用法において、錠剤及びドライシロップとして投与したときの $C_{max,ss}$ 並びに $t_{max,ss}$ は同程度であった。一方で、年齢層、用法及び剤形で区分されたカテゴリ間の被験者数は異なっていたことに留意する必要がある。年齢層 12～18 歳未満及び 6～12 歳未満の小児の $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ 並びに $C_{max,ss}$ の個別値及び中央値をそれぞれ図 2.7.1.3-3 及び図 2.7.1.3-4 に示す。

$AUC(0\text{-}24)_{ss}$



$C_{max,ss}$



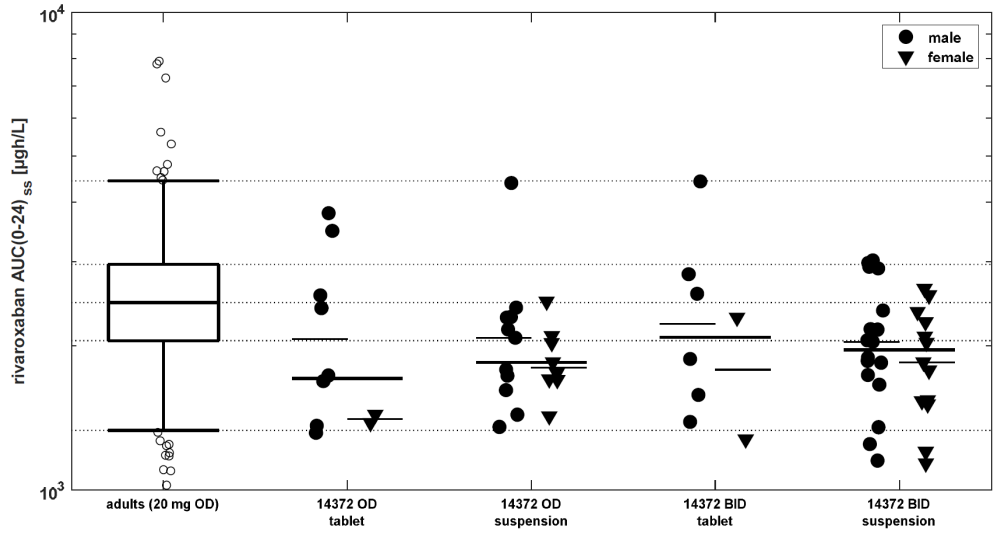
popPK=population pharmacokinetics

Males are plotted as circles, females as triangles. Lines indicate the gender-specific and the pooled median, respectively. On the left-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.

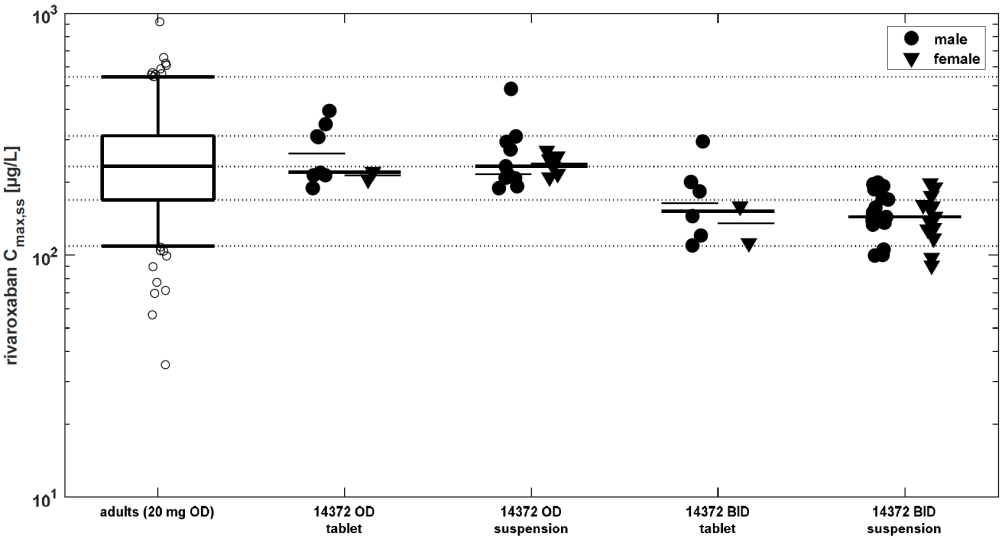
Source: 5.3.3.5.13 PH-40947/Appendix 3/Figure 10, 12

図 2.7.1.3-3　年齢層 12～18 歳未満の小児における用法及び剤形別のリバーロキサバンの $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ 及び $C_{max,ss}$：片対数プロット（試験 14372）

$AUC(0-24)_{ss}$



$C_{max,ss}$



Males are plotted as circles, females as triangles. Lines indicate the gender-specific and the pooled median, respectively. On the left-hand side, popPK results for adult VTE 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 3/Figure 18, 20

図 2.7.1.3-4　年齢層 6～12 歳未満の小児における用法及び剤形別のリバーロキサバンの $AUC(0-24)_{ss}$ 及び $C_{max,ss}$：片対数プロット（試験 14372）

これらの探索的な比較に基づくと、年齢層 12～18 歳未満の小児に錠剤及びドライシロップとしてリバーロキサバンを 1 日 1 回投与したときの $AUC(0-24)_{ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の中央値（性別ごとのデータをプールした）は同程度であった（図 2.7.1.3-3）。また、$AUC(0-24)_{ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の個別値は、成人の参照集団の 5～95 パーセンタイルの範囲内に分布していた。なお、年齢層 12～18 歳未満の小児では、ドライシロップとして 1 日 2 回投与したときの薬物動態成績が得られたのは 1 例のみであった。年齢層 6～12 歳未満の大部分の小児はドライシロップとしてリバーロキサバ

ンを投与されていたため錠剤として投与したときの利用可能なデータは限られていたものの、年齢層 6～12 歳未満の小児に錠剤及びドライシロップとして 1 日 1 回及び 1 日 2 回投与したときの $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ に差は認められなかった。また、$AUC(0\text{-}24)_{ss}$ の個別値は、成人の参照集団の 5～95 パーセンタイルの範囲内に分布していた。$C_{max,ss}$ では、1 日 1 回及び 1 日 2 回投与したときで明らかに差が認められたが（2.7.2.3.1 図 2.7.2.3-2）、両剤形の 1 日 1 回及び 1 日 2 回投与のいずれにおいても、薬物動態パラメータは成人の参照集団の 5～95 パーセンタイルの範囲内に分布していた。全体として、各年齢層及び用法において、利用可能な小児の薬物動態成績は限られていたものの、錠剤及び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曝露量及びばらつきに差は認められなかった。

2.7.1.3.2　食事の影響

錠剤としてリバーロキサバン 20mg を投与したときに得られた過去の薬物動態成績と同様に、ドライシロップとしてリバーロキサバン 10mg を空腹時に投与したときと 20mg を食後に投与したときの AUC/D 及び C_{max}/D は同程度であった（CTD-SPAF 2.7.1.2.5）。

リバーロキサバンの物理化学的特性及び成人で得られた薬物動態成績に基づき、小児を対象としたすべての臨床試験では、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。確実に規定された投与量を投与するため、標準的に供される飲料と共にリバーロキサバンを投与した。また、生後 6 ヵ月未満の小児では少なくとも 10 日間食事を摂取してから投与した。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認められることが示唆された。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ついて、更なる評価は実施されていない。

2.7.1.3.3　味覚及び食感

小児開発プログラム実施中に、最初に用いた懸濁剤からドライシロップに変更したため、味覚及び食感に関する質問票の評価による懸濁剤の許容性及び嗜好性は、本申請の対象外となった。試験 12892（5.3.3.2.1 PH-38444）、試験 14373（5.3.5.1.1 PH-38995）及び試験 14374（5.3.5.1.2 PH-39333）の個々の治験総括報告書に懸濁剤の許容性及び嗜好性の結果を示す。

小児にドライシロップとしてリバーロキサバンを単回投与〔試験 17992（5.3.3.2.2 PH-38996）及び併合解析（5.3.5.3.1 PH-41010）〕又は反復投与〔試験 14372（5.3.5.1.3 PH-40166）及び併合解析（5.3.5.3.1 PH-41010）〕したときの許容性を以下に示す。

4 歳以上の小児を対象として、単回投与試験である試験 17992 の 1 日目及び反復投与試験 14372 の 30 日目に質問票への回答を依頼した。小児は少なくとも以下の 4 つの質問に回答した。

1. ドライシロップの外観は好きですか？

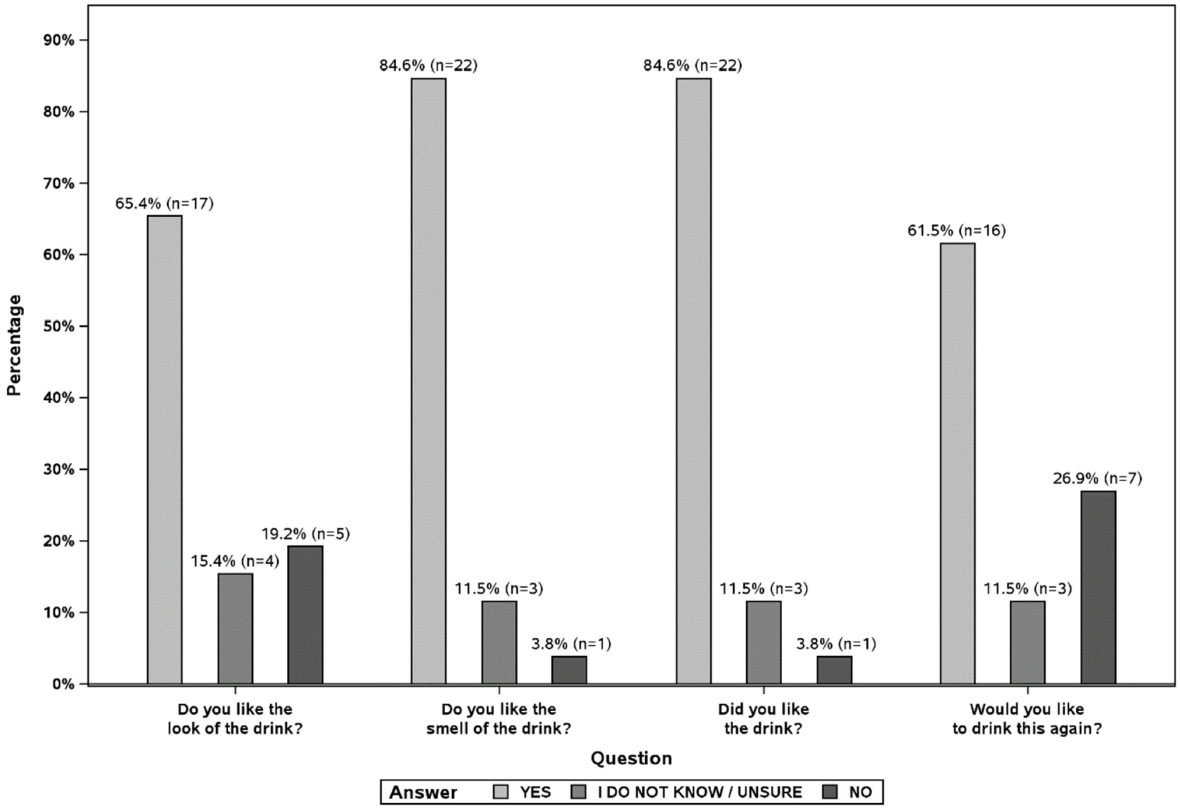
2. ドライシロップの匂いは好きですか？

3. ドライシロップが好きでしたか？

4. ドライシロップを再び服用したいですか？

3 点表情尺度を用いて回答を裏付け、標準化した。ドライシロップを懸濁液に調製中及び投与前に質問 1 及び質問 2 を行い、残りの質問は治験薬投与後に行った。更に、治験責任（分担）医師は、外観、味覚及び匂いに対する小児の表情を評価した。

単回投与試験である試験 17992 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 26 例に、味覚及び食感に関する質問票への回答を依頼した（図 2.7.1.3-5）。全体として、大多数の小児（25／26 例、96.2%）がドライシロップを「好む」又は「わからない」と回答した（質問 3）。「好まない」と回答した小児は 1 例のみ（1／26 例、3.8%）であった。ドライシロップの外観及び匂いに関する質問（質問 1 及び質問 2）も、大多数の小児から肯定的な回答が得られた。大多数の小児（19／26 例、73.1%）は、ドライシロップを「再び服用したい」又は「わからない」と回答した（質問 4）。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、心地良い表情を示したと報告した。



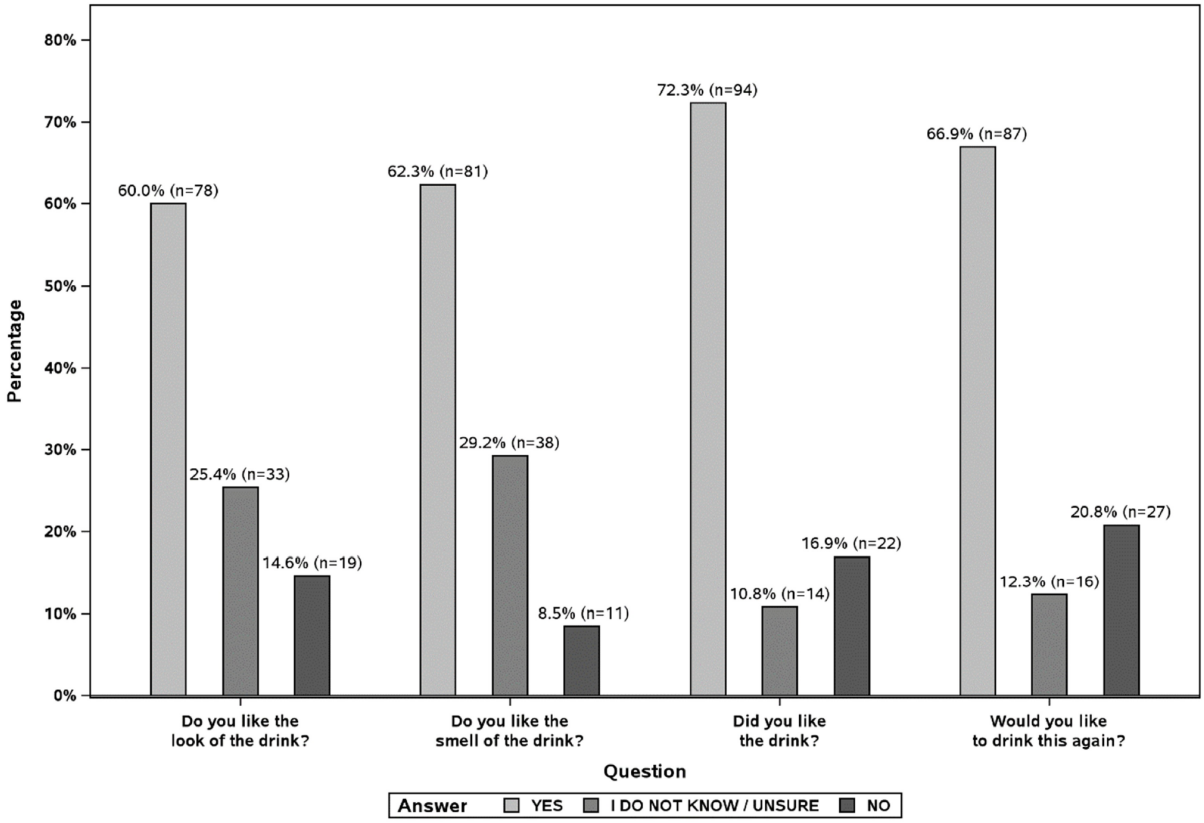
Source: 5.3.5.3.1 PH-41010/Figure 14.6/4

図 2.7.1.3-5　味覚及び食感に関する質問票（質問 1～4）（SAF、試験 17992）

反復投与試験である試験 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 130 例が味覚及び食感に関する質問票に回答した（図 2.7.1.3-6）。大多数の小児（108／130 例、83.1%）がドライシロップを「好む」又は「わからない」と回答した（質問 3）。ドライシロップの外観及び匂いに関する質問（質問 1 及び質問 2）も、大多数の小児から肯定的な回答が得られた。大多数の小児〔103／130 例（79.2%）〕が、ドライシロップを「再び服用したい」又は「わからない」と回答した（質問 4）。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。

年齢層別の評価も含むすべての結果は、試験 14372 の治験総括報告書（5.3.5.1.3 PH-40166）及び併合解析報告書（5.3.5.3.1 PH-41010）に示す。

全体として、味覚及び食感に関する質問票による評価結果のとおり、リバーロキサバンドライシロップは年齢層 4～18 歳未満の小児によく受け入れられた。



Source: 5.3.5.3.1 PH-41010/Figure 14.6/1

図 2.7.1.3-6　味覚及び食感に関する質問票（質問 1～4）（SAF、試験 14372）

2.7.1.3.4　　結論

結論として、健康成人被験者を対象とした臨床薬理試験の薬物動態成績から、小児用として開発されたリバーロキサバンドライシロップ及び錠剤（既承認）では、10mg 及び 15mg を空腹時並びに 20mg を食後に投与したときのいずれにおいても、剤形間で吸収速度及び吸収量は同程度であることが示された。リバーロキサバンドライシロップの生物薬剤学的特性に関する臨床薬理試験の主要な結果を以下の表 2.7.1.3-2 に示す。

小児では、ノンコンパートメント解析が可能な多数点での薬物動態評価用検体採取が不可能であるため、生物薬剤学の検討には限界がある。更に、小児を対象とした臨床試験では、標準的なクロスオーバーデザインによる試験は実施できない。これらの限界を勘案しつつ小児で得られた薬物動態成績を評価すると、各年齢層及び用法・用量において錠剤及び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曝露量に大きな差は示唆されなかった。また、曝露量のばらつきは各年齢層及び用法・用量において同程度であることが示唆された。

成人と同様に、小児においても錠剤及びドライシロップとして経口投与したとき、リバーロキサバンは速やかに吸収された。母集団薬物動態解析の結果からは、錠剤とドライシロップの吸収速度及び吸収量に差は認められなかった。小児でも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認められることが示唆された。

小児を対象としたすべての臨床試験では、確実に規定した投与量を投与するため、食事中又は食直後に小児に錠剤、懸濁剤又はドライシロップとしてリバーロキサバンを投与した。また、生後 6 ヵ月未満の小児では少なくとも 10 日間食事を摂取してから投与した。小児には錠剤又はドライシロップとしてリバーロキサバンを食後投与することが適切であると考えられる。

味覚及び食感に関する質問票による評価のとおり、リバーロキサバンドライシロップは年齢層4～18 歳未満の小児によく受け入れられた。

表 2.7.1.3-2　錠剤及びドライシロップとして単回経口投与したときのリバーロキサバンの主要薬物動態パラメータの比較〔幾何平均値（幾何 CV%）〕

Study	Form-ulation	Con-dition	AUC [µg·h/L]	C_{max} [µg/L]	AUC/D [L/h]	C_{max}/D [1/L]	Point estimate [90% confidence interval]
17769	Tablet	10 mg fasted	1070 (34.5)	127 (29.5)	0.107 (34.5)	0.0127 (29.5)	10 mg GOS fasted / 10 mg tablet fasted:
	GOS	10 mg fasted	1060 (32.6)	144 (30.0)	0.106 (32.6)	0.0144 (30.0)	AUC: 0.99 (0.92-1.07) C_{max}: 1.13 (1.03-1.25) AUC/D: 0.99 (0.92-1.07) C_{max}/D: 1.13 (1.03-1.25)
	GOS	20 mg fed	2210 (27.9)	273 (20.4)	0.111 (27.9)	0.0137 (20.4)	
							20 mg GOS fed / 10 mg GOS fasted: AUC: 2.08 (1.93-2.25) C_{max}: 1.89 (1.72-2.08) AUC/D: 1.04 (0.97-1.12) C_{max}/D: 0.95 (0.86-1.04)
19365	Tablet	10 mg fasted	1010 (29.2)	127 (27.5)	0.101 (29.2)	0.0127 (27.5)	10 mg GOS fasted / 10 mg tablet fasted:
	GOS	10 mg fasted	1040 (27.1)	143 (23.1)	0.104 (27.1)	0.0143 (23.1)	AUC: 1.03 (0.98-1.07) C_{max}: 1.13 (1.04-1.22) AUC(0-t_{last}): 1.03 (0.98-1.07)
20152	Tablet	15 mg fasted	1780 (23.7)	222 (28.4)	0.118 (23.7)	0.0148 (28.4)	15 mg GOS fasted / 15 mg tablet fasted:
	GOS	15 mg fasted	1890 (23.4)	256 (23.1)	0.126 (23.4)	0.0170 (23.1)	C_{max}: 1.15 (1.07-1.24) AUC(0-t_{last}): 1.07 (1.02-1.12)
19366	Tablet	20 mg fed	2600 (28.7)	343 (27.1)	0.130 (28.7)	0.0171 (27.1)	20 mg GOS fed / 20 mg tablet fed:
	GOS	20 mg fed	2560 (30.5)	302 (24.0)	0.128 (30.5)	0.0151 (24.0)	AUC: 0.98 (0.94-1.03) C_{max}: 0.88 (0.81-0.96) AUC(0-t_{last}): 0.99 (0.95-1.03)

GOS: granules for oral suspension.

Source: 5.3.1.2.3 PH-38629/Table 14.4/3, 14.4/6～9
5.3.1.2.5 PH-40127/Table 14.4/5～8
5.3.1.2.7 PH-40815/Table 14.4/4～6
5.3.1.2.6 PH-40136/Table 14.4/5～8

2.7.1.4　付録

該当なし。

参考文献一覧

1) EMA, Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the paediatric population, CPMP/ICH/2711/99, 2001.

2) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CVM). Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation. 2018.

3) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CVM). Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation. 2001.

4) EMA, Guideline on bioanalytical method validation, EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev. 1 Corr. 2**, 2011.

5) Amidon GL, et al., Pharm Res. 1995:12:413-420

2.7.2 臨床薬理試験の目次

略語一覧 4

用語の定義一覧 7

2.7.2.1 背景及び概観 8

2.7.2.1.1 緒言 8

2.7.2.1.2 臨床薬理試験の概要 9

2.7.2.1.2.1 背景 9

2.7.2.1.2.2 薬物動態の評価 16

2.7.2.1.2.3 薬力学の評価 18

2.7.2.1.2.4 リバーロキサバンの薬物動態及び薬力学に及ぼす内因的要因の検討 18

2.7.2.1.2.5 リバーロキサバンの薬物動態及び薬力学に及ぼす外因的要因の検討 20

2.7.2.1.2.5.1 薬物動態学的薬物相互作用 20

2.7.2.1.2.5.2 薬力学的薬物相互作用 20

2.7.2.1.2.6 小児患者集団における母集団薬物動態及び薬力学の評価 20

2.7.2.1.3 結論 21

2.7.2.2 個々の試験結果の要約 21

2.7.2.2.1 第Ⅰ相試験 21

2.7.2.2.1.1 年齢層6ヵ月～18歳未満の静脈血栓塞栓症に対する抗凝固療法を完了したが再発リスクを有する小児を対象とした第Ⅰ相単回投与試験：錠剤及び懸濁剤を用いた試験（試験12892） 21

2.7.2.2.1.2 年齢層2ヵ月～12歳未満の血栓症の既往を有する抗凝固療法を完了した小児を対象とした第Ⅰ相単回投与試験：リバーロキサバンドライシロップを用いた試験（試験17992） 32

2.7.2.2.2 第Ⅱ相試験 44

2.7.2.2.2.1 年齢層6～18歳未満の静脈血栓塞栓症の小児患者を対象とした第Ⅱ相試験（試験14373） 44

2.7.2.2.2.2 年齢層6ヵ月～6歳未満の静脈血栓塞栓症の小児患者を対象とした第Ⅱ相試験（試験14374） 54

2.7.2.2.3 第Ⅰ／Ⅱ相試験 61

2.7.2.2.3.1 年齢層6ヵ月未満の動脈又は静脈血栓症の小児患者を対象とした第Ⅰ／Ⅱ相試験（試験17618） 61

2.7.2.2.4 第Ⅲ相試験 70

2.7.2.2.4.1 年齢層0ヵ月～18歳未満の急性静脈血栓塞栓症の小児患者を対象とした第Ⅲ相試験（試験14372） 70

2.7.2.2.5 生理学的薬物速度論モデル 82
2.7.2.2.5.1 最初の非日本人小児の PBPK モデル（解析 13148） 83
2.7.2.2.5.2 改良した非日本人小児の PBPK モデル（解析 15802） 86
2.7.2.2.5.3 日本人小児の PBPK モデル（解析 19333） 88
2.7.2.2.5.4 第 I 相試験 12892 の薬物動態成績を用いた改良した非日本人小児の PBPK モデルの評価（解析 18585） 91
2.7.2.2.5.5 リバーロキサバンの曝露量に対する投与遅延の影響の検討（解析 18806） 92
2.7.2.2.5.6 投与間隔を 1 日 1 回から 1 日 2 回投与へ切替える体重の基準の検討 （解析 18807） 93
2.7.2.2.5.7 消化管でのリバーロキサバンの吸収に対する早産の影響の検討 （解析 19332） 94
2.7.2.2.6 母集団薬物動態 95
2.7.2.2.6.1 成人の統合母集団薬物動態モデル（解析 18985） 95
2.7.2.2.6.2 小児の母集団薬物動態モデル v1.0（解析 13816） 96
2.7.2.2.6.3 小児の母集団薬物動態モデル v2.0 及び v2.1（解析 15145） 98
2.7.2.2.6.4 年齢層 2 歳未満の小児を対象とした探索的な母集団薬物動態モデル （解析 19397） 100
2.7.2.2.6.5 第 I 相試験 17992 の曝露量の事後推定値の算出（解析 18378） 102
2.7.2.2.6.6 小児の包括的な母集団薬物動態モデル（母集団薬物動態モデル v3.0） （解析 18376） 102
2.7.2.2.6.7 小児開発プログラムにおける PBPK モデル解析及び母集団薬物動態モデル解析の概要及び要約（解析 20763） 104
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 104
2.7.2.3.1 用量設定アプローチ 104
2.7.2.3.2 小児における薬物動態特性 115
2.7.2.3.2.1 吸収、バイオアベイラビリティ 118
2.7.2.3.2.2 分布、血漿タンパク結合 119
2.7.2.3.2.3 代謝 120
2.7.2.3.2.4 排泄 121
2.7.2.3.2.5 用量依存性及び時間依存性 122
2.7.2.3.2.6 成人及び小児における薬物動態の比較 124
2.7.2.3.3 小児における薬力学特性 125
2.7.2.3.3.1 リバーロキサバンの薬力学パラメータの測定方法 125
2.7.2.3.3.1.1 プロトロンビン時間（PT） 125
2.7.2.3.3.1.2 活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT） 126
2.7.2.3.3.1.3 抗第Xa 因子活性 126
2.7.2.3.3.2 薬力学パラメータの結果 126

2.7.2.3.3.2.1　プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間 126
2.7.2.3.3.2.2　抗第Xa 因子活性 136
2.7.2.3.4　薬物動態及び薬力学特性に及ぼす内因的要因の影響 139
2.7.2.3.4.1　年齢 140
2.7.2.3.4.2　体重 142
2.7.2.3.4.3　性別 146
2.7.2.3.4.4　民族差 150
2.7.2.3.4.5　腎障害 159
2.7.2.3.4.6　肝障害 164
2.7.2.3.4.7　疾患 164
2.7.2.3.4.7.1　機能性消化管障害 164
2.7.2.3.4.7.2　悪性腫瘍 168
2.7.2.3.5　薬物動態及び薬力学特性に及ぼす外因的要因の影響 172
2.7.2.3.5.1　薬物動態学的薬物相互作用 172
2.7.2.3.5.2　薬力学的薬物相互作用 183
2.7.2.3.6　母集団薬物動態及び薬力学解析 183
2.7.2.3.7　曝露－反応関係 184
2.7.2.4　特別な試験 190
2.7.2.5　付録 191
参考文献一覧 191

略語一覧

略語	英語名称	日本語名称
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
aPTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	area under the concentration vs. time curve from zero 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
$AUC(t_1-t_2)_{ss}$	area under the concentration vs. time curve from time t_1 to t_2 hour at steady state	定常状態における投与t_1時間からt_2時間後までの濃度－時間曲線下面積
AUC_{sd}	AUC after single (first) dose	単回投与後のAUC
b.i.d.	*bis in die*	1日2回
BMI	body mass index	体格指数
BSL	baseline parameter	ベースライン値
BW	body weight	体重
C(t)	observed concentration at time t hour	投与t時間後の濃度
$C(t)_{sd}$	C(t) after single dose administration	単回投与後のC(t)
$C(t)_{ss}$	C(t) at steady state	定常状態におけるC(t)
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
CL/F	total body clearance of drug calculated after extravascular administration	経口クリアランス
CL_{CR}	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
C_{max}	maximum observed concentration	最高濃度
$C_{max,sd}$	C_{max} after single dose administration	単回投与後のC_{max}
$C_{max,ss}$	C_{max} at steady state	定常状態におけるC_{max}
CP	plasma concentration	血漿中濃度
C_{trough}	observed trough concentration at the end of the dosing interval	トラフ濃度
$C_{trough,ss}$	C_{trough} at steady state	定常状態におけるC_{trough}
CV%	coefficient of variation	変動係数
CVC-VTE	central venous catheter venous thromboembolism, catheter-related venous thromboembolism	カテーテル関連の静脈血栓塞栓症
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450

略語	英語名称	日本語名称
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
E_{max}	maximal effect	最大効果
ESRD	end stage renal disease	末期腎疾患
E_{trough}	effect at expected time of minimum (trough) concentration	最小（トラフ）濃度の期待時間における効果
F	relative bioavailability	相対的バイオアベイラビリティ
F_{max}	—	相対的バイオアベイラビリティの上限
F_{min}	—	相対的バイオアベイラビリティの下限
h	hour	時間
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
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
ISI	international sensitivity index	国際感受性指標
ISR	incurred sample reanalysis	ー
k_a	absorption rate constant	吸収速度定数
LLOQ	lower limit of quantitation	定量下限
LMWH	Low molecular weight heparin	低分子量ヘパリン
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
min	Minute(s)	分
NCA	non-compartmental analysis	ノンコンパートメント解析
NSAIDs	non-steroid anti-inflammatory drugs	非ステロイド性消炎鎮痛薬
o.d.	once daily	1 日 1 回
PBDGs	Bayer Drug Groupings	バイエル社の医薬品分類
PBPK	physiologically based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
PD	pharmacodynamics	薬力学
PDS	Pharmacodynamics analysis set	薬力学解析対象集団
PE	pulmonary embolism	肺（血栓）塞栓症
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク

略語	英語名称	日本語名称
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PK/PD	pharmacokinetic(s)/pharmacodynamic(s)	薬物動態及び薬力学
PKS	Pharmacokinetic analysis set	薬物動態解析対象集団
pNA	*p*-nitroaniline	*p*-ニトロアニリン
popPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	prothrombin time	プロトロンビン時間
PT-INR	prothrombin time-international normalized ratio	プロトロンビン時間の国際標準比
Q	intercompartmental clearance	コンパートメント内クリアランス
QC	quality control	品質管理
SC	steering committee	治験運営委員会
SD	standard deviation	標準偏差
SDGs	Standardized Drug Groupings	－
sec	second(s)	秒
SLP	slope parameter	傾きパラメータ
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
τ	dosing interval	投与間隔
THR	total hip replacement	股関節全置換術
t.i.d.	*ter in die,* 3 times per day	1日3回
TKR	total knee replacement	膝関節全置換術
$t_{1/2}$	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
$t_{max,sd}$	t_{max} after single dose administration	単回投与後の t_{max}
$t_{max,ss}$	t_{max} at steady state	定常状態における t_{max}
UFH	unfractionated heparin	未分画ヘパリン
ULN	upper limit of normal	基準値の上限
V_c	central volume of distribution	中心分布容積
V/F	apparent volume of distribution	経口投与後の見かけの分布容積
VKA	Vitamin K antagonist	ビタミンK拮抗薬
V_p	peripheral volume of distribution	末梢の分布容積
vs.	versus	対立
V_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積

略語	英語名称	日本語名称
VTE	venous thromboembolism	静脈血栓塞栓症
WHO	World Health Organization	世界保健機関
y	years	年

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、未希釈のまま又は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。

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 緒言

リバーロキサバンの薬物動態及び薬力学は、成人を対象に広範に検討しており、詳細に報告済みであるため〔「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（SPAF）」を承認効能・効果とする初回承認時申請資料（以下、CTD-SPAF）2.7.2〕、本項ではこれらの結果を簡潔に要約する。

本項では、小児における薬物動態及び薬力学に関する新たな知見について述べる。リバーロキサバンの小児開発プログラム（又は EINSTEIN-Junior プログラム）の目的は、成人に続いて、小児における静脈血栓塞栓症（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。そのため、年齢層 0 ヵ月～18 歳未満の小児を対象とした第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験からなる 6 試験の包括的プログラムにおいて、非日本人成人深部静脈血栓症（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／肺（血栓）塞栓症（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体重で調整した用法・用量を設定し、その妥当性を評価した。なお、成人における「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」の効能追加承認時申請資料（以下、CTD-成人 DVT／PE-T）2.7.2.3.3.1 で示したように日本人成人 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 回投与したときと同程度であることが母集団薬物動態解析により示されていることから、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。また、本小児開発プログラムにおいて、小児の薬物動態及び薬力学との比較に用いた仮想小児及び成人のデータは、日本人と記載していない場合は非日本人のデータである。

本適応症における小児開発プログラムは、欧州医薬品庁及び米国食品医薬品局の規制当局と、バイエル社の間での合意内容を踏まえて進められた。小児開発プログラムの主な特徴は以下のとおりであった。

- 小児開発プログラムで使用した新しいリバーロキサバン懸濁剤及びドライシロップの生物薬剤学的特性を検討する試験、すなわち相対的バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性試験は、2.7.1 に記載したように、「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて」〔医薬品規制調和国際会議（ICH）E11 ガイドライン、平成 12 年 12 月 15 日付第 1334 号〕に従って健康成人を対象に実施した。

- 第Ⅰ相試験では、既に VTE 治療を完了しているが、再発のリスクを有すると考えられる小児を組入れた。体重で調整した用量のリバーロキサバンを錠剤、懸濁剤又はドライシロップとして単回経口投与した（試験 12892 及び 17992）。

- 第Ⅰ／Ⅱ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では、症候性又は無症候性の動脈又は静脈血栓症と診断された小児を組入れた。体重で調整した用法・用量のリバーロキサバンを錠剤、懸濁剤又はドライシロップとして反復経口投与した（試験 17618、14373、14374 及び 14372）。

臨床薬理試験の概要（2.7.2.1.2）では、小児で得られたすべての臨床薬理データの概要を示す。

小児を対象とした薬物動態及び薬力学に関する個々の試験結果の要約は、第Ⅰ相、第Ⅰ／Ⅱ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験について 2.7.2.2.1～2.7.2.2.4 に示す。これらの試験の安全性及び有効性のデータは 2.7.4 及び 2.7.3 に詳述する。小児の臨床試験で使用する初回投与量の設定には生理学的薬物速度論（PBPK）モデル、多様な年齢層の小児におけるリバーロキサバンの薬物動態評価には母集団薬物動態モデル、その後の小児開発プログラムでの試験成績に基づく推奨用量の更新には PBPK モデル及び母集団薬物動態モデルを用いた。PBPK モデル及び母集団薬物動態モデル解析の結果を 2.7.2.2.5 及び 2.7.2.2.6 に示す。

全試験を通しての薬物動態及び薬力学解析の結果を 2.7.2.3 に示す。

2.7.2.1.2 臨床薬理試験の概要

2.7.2.1.2.1 背景

リバーロキサバンは、経口投与可能な選択性の高い直接作用型第Ｘa 因子阻害薬である。第Ｘa 因子の阻害により、血液凝固カスケードの内因性及び外因性経路が遮断され、トロンビン生成と血栓形成の両方が阻害される。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。血液凝固カスケードの増幅特性により、1 分子の第Ｘa 因子は 1,000 分子を超えるトロンビンを生成することができる。更に、プロトロンビナーゼ結合型第Ｘa 因子の反応速度は、非結合型第Ｘa 因子と比較して 300,000 倍高く、爆発的なトロンビン生成を誘発する。第Ｘa 因子に対する選択的阻害薬により増幅された爆発的なトロンビン生成は停止するため、複数の特異的な凝固検査及び全体的な凝固検査結果はリバーロキサバンの影響を受ける。

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同様となることが期待された。そのため、様々な静脈血栓症の症状を呈する小児（生後 0 ヵ月～18 歳未満）を対象とした第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験を通じて、体重で調整した用法・用量を確立した。

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[1)]（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。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プロトロンビン時間（PT）、活性化部分トロンボプラスチン時間（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（2.7.2.3.3.1）[2, 3)]。また、小児開発プログラムに組入れたすべての小児においてリバーロキサバンの薬力学及び薬物動態と薬力学の関係を検討し、リバーロキサバンの薬力学が年齢によって異なるかを評価した。詳細は 2.7.2.3.3 に示す。

小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス（ICH-E11）に従い、小児を対象とした臨床試験の開始前に、成人を対象として小児用懸濁剤及びドライシロップの薬物動態特性を検討した。結果を 2.7.1 に示す。

小児開発プログラムで使用した最初の小児用製剤はリバーロキサバン懸濁剤であった。しかし、未希釈の懸濁剤としてリバーロキサバンを投与したときでは、既に市販されている錠剤として投

与したときと比較して、小児におけるリバーロキサバンの吸収の遅延が認められたため、投与前に希釈する必要があった。希釈手順は複雑であり、投薬過誤のリスクをもたらす可能性があるため、投与前の追加の希釈手順が不要となるよう、新たにリバーロキサバンドライシロップが開発された。詳細は 2.7.1 に示す。

小児開発プログラムは、第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験で構成され、試験 17992 を除くすべての試験は、各試験における最年長の年齢層の投与群から開始した。なお、試験 17992 では他の小児試験において既に経験した用量が投与された。第Ⅰ相試験 12892 におけるある年齢層の投与群が完了した後に、第Ⅰ相試験 12892 における次の低い年齢層の投与群、並びに第Ⅱ相試験における同じ年齢層の投与群の開始を可能とした。また、第Ⅱ相から第Ⅲ相試験への移行の際には、第Ⅱ相でのある年齢層の投与群での十分なデータ（特に曝露量に関連するデータ）が得られてから、第Ⅲ相の同じ年齢層の投与群を開始した。したがって、図 2.7.2.1-1 に示すように、すべての開発相の試験が並行して実施される状況もあった。

小児開発プログラムで実施された健康成人被験者を対象とした試験の概要を表 2.7.2.1-1 に、小児患者を対象とした試験の概要を表 2.7.2.1-2 に示す。

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 回投与したときと同程度の曝露量（CTD-成人 DVT／PE-T 2.7.2.3.1.1）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。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。用量設定アプローチの詳細は 2.7.2.3.1 に記載する。

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[4)]（2.7.2.2.5.1 及び 2.7.2.2.5.2）。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[4, 5, 6, 7, 8, 9, 10)]。

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（図 2.7.2.1-2）。まず、非日本人成人 PBPK モデルに基づき、日本人と非日本人間の各年齢の身体計測値、解剖学的特性及び生理学的特性の民族差を考慮し、日本人成人の PBPK モデルを構築した。日本人成人の PBPK モデルでは、文献[11, 12, 13, 14]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非日本人成人 PBPK モデルとの違いとして考慮した。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。

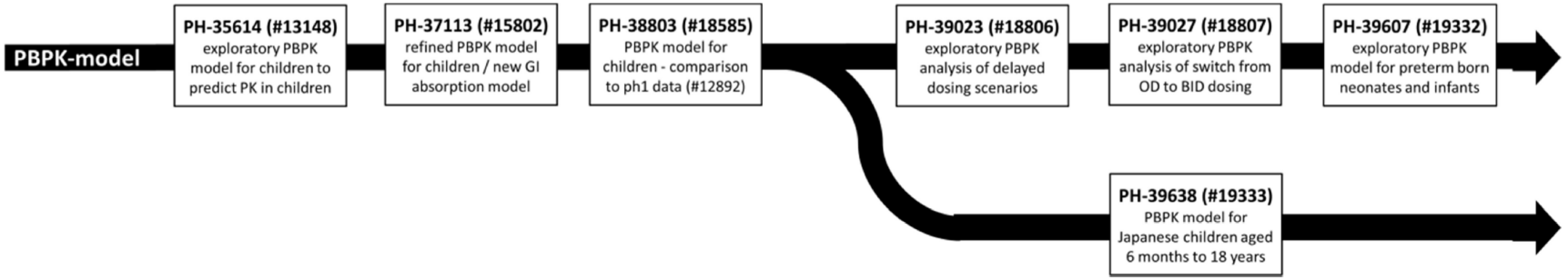
小児開発プログラムでは、小児におけるリバーロキサバンの投与量と曝露量の関係の予測、及び臨床試験で使用される用法・用量の設定のために PBPK モデルに基づくシミュレーションを用いた。小児を対象とした臨床試験では少数点採血を採用したため、得られた血漿中濃度データを

母集団薬物動態モデルに適用し、小児におけるリバーロキサバンの薬物動態を評価した。母集団薬物動態モデルの開発では、モデルを逐次更新するアプローチを用いた。すなわち、小児開発プログラムでの各試験が完了した時点ごとに、既に完了している試験及び実施中の試験からのすべてのデータを用いてモデルを更新し、当該試験における小児の薬物動態パラメータを算出した。小児開発プログラム終了時、すなわち第Ⅲ相試験（試験 14372、2.7.2.2.4.1）完了後、小児を対象としたすべての試験の血漿中濃度データを用いて、小児患者に対する包括的な母集団薬物動態モデルを構築した（2.7.2.2.6.6）。

小児開発プログラムで実施された PBPK 解析及び母集団薬物動態解析の経緯を図 2.7.2.1-2 及び図 2.7.2.1-3 に、詳細を 2.7.2.2.5 及び 2.7.2.2.6 に示す。

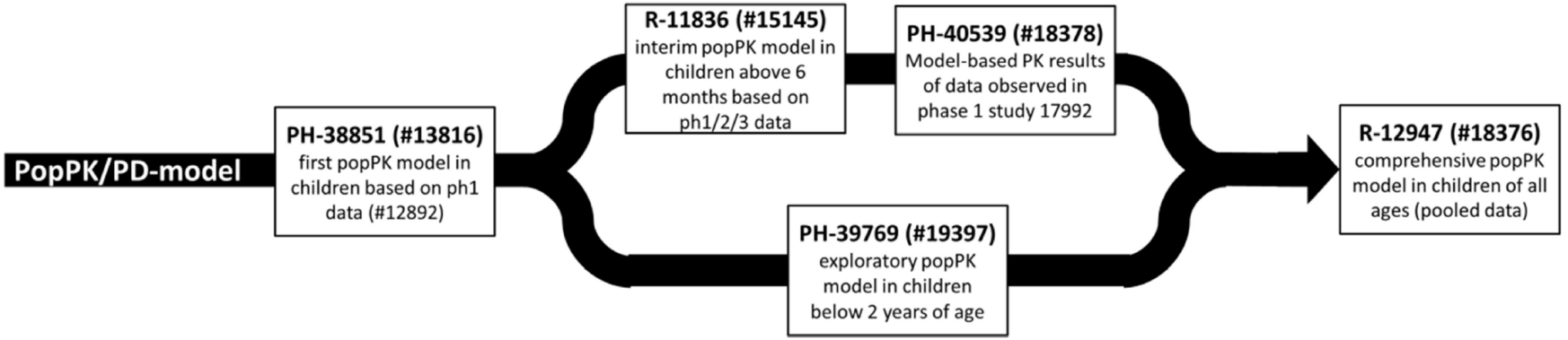


図 2.7.2.1-1　小児 VTE 患者を対象とした臨床試験の概要（EINSTEIN-Junior プログラム）



各解析の詳細は、2.7.2.2.5 に示す。

図 2.7.2.1-2 PBPK 解析の経緯（EINSTEIN-Junior プログラム）



解析 18985（成人における統合母集団薬物動態モデル）及び 20763（PBPK 及び母集団薬物動態モデルについての総括報告書）は本図に示していない。
各解析の詳細は、2.7.2.2.6 に示す。

図 2.7.2.1-3 母集団薬物動態及び薬力学解析の経緯（EINSTEIN-Junior プログラム）

表 2.7.2.1-1　成人を対象としたリバーロキサバン懸濁剤及びドライシロップの特性を検討する臨床薬理試験（完了）の概要

相	試験番号／報告書番号／参照項目	資料区分	試験目的	試験デザイン	対象	投与例数	用法、用量
国外 第Ⅰ相	14022／ PH-36262／ 5.3.1.2.1 2.7.6.1	参考	相対的バイオアベイラビリティ、食事の影響、薬力学、薬物動態、安全性及び忍容性	無作為化、非盲検、4期クロスオーバー、単回投与試験	健康成人男性被験者	17例	未希釈の懸濁剤としてリバーロキサバン10又は20mgを単回投与（空腹時又は食後） 錠剤としてリバーロキサバン10mgを単回投与（空腹時）
国外 第Ⅰ相	16886／ PH-37535／ 5.3.1.2.2 2.7.6.2	参考	相対的バイオアベイラビリティ、食事の影響、薬物動態、安全性及び忍容性	無作為化、非盲検、4期クロスオーバー、単回投与試験	健康成人男性被験者	14例	未希釈の懸濁剤としてリバーロキサバン10又は20mgを単回投与（空腹時又は食後） 錠剤としてリバーロキサバン10mgを単回投与（空腹時）
国外 第Ⅰ相	17769／ PH-38629／ 5.3.1.2.3 2.7.6.3	参考	相対的バイオアベイラビリティ、食事の影響、薬物動態、安全性及び忍容性	無作為化、非盲検、4期クロスオーバー、単回投与試験	健康成人男性被験者	18例	ドライシロップとしてリバーロキサバン10又は20mgを単回投与（空腹時又は食後） 未希釈の懸濁剤又は錠剤としてリバーロキサバン10mgを単回投与（空腹時）
国外 第Ⅰ相	17861／ PH-38690／ 5.3.1.2.4 2.7.6.4	参考	相対的バイオアベイラビリティ、投与時の飲水量の影響、薬物動態、安全性及び忍容性	無作為化、非盲検、5期クロスオーバー、単回投与試験	健康成人男性被験者	16例	未希釈の懸濁剤としてリバーロキサバン10mgを10～240mLの水と共に単回投与（空腹時） 希釈した懸濁剤としてリバーロキサバン10mgを240mLの水と共に単回投与（空腹時）
国外 第Ⅰ相	19365／ PH-40127／ 5.3.1.2.5 2.7.6.5	参考	生物学的同等性、安全性及び忍容性	無作為化、非盲検、2期クロスオーバー、単回投与試験	健康成人男性被験者	30例	ドライシロップ又は錠剤としてリバーロキサバン10mgを単回投与（空腹時）
国内 第Ⅰ相	20152／ PH-40815／ 5.3.1.2.7 2.7.6.7	評価	生物学的同等性、安全性及び忍容性	無作為化、非盲検、2期クロスオーバー、単回投与試験	日本人健康成人男性被験者	44例	ドライシロップ又は錠剤としてリバーロキサバン15mgを単回投与（空腹時）

表 2.7.2.1-1　成人を対象としたリバーロキサバン懸濁剤及びドライシロップの特性を検討する臨床薬理試験（完了）の概要（続き）

相	試験番号／報告書番号／参照項目	資料区分	試験目的	試験デザイン	対象	投与例数	用法、用量
国外 第Ⅰ相	19366／ PH-40136／ 5.3.1.2.6 2.7.6.6	参考	生物学的同等性、安全性及び忍容性	無作為化、非盲検、2期クロスオーバー、単回投与試験	健康成人男性被験者	30例	ドライシロップ又は錠剤としてリバーロキサバン20mgを単回投与（食後）

表 2.7.2.1-2　小児VTE患者を対象とした臨床試験（完了）の概要

相	試験番号／報告書番号／参照項目	資料区分	試験目的	試験デザイン	対象	投与例数	用法、用量
国外 第Ⅰ相	12892／ PH-38444／ 5.3.3.2.1 2.7.6.8	評価	薬物動態、薬力学、安全性、忍容性、経口懸濁剤の嗜好性及び許容性	非盲検、単回投与試験	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小児（6ヵ月～18歳未満）	59例	錠剤、若しくは未希釈の懸濁剤又は希釈した懸濁剤として、非日本人成人DVT患者にリバーロキサバン10mgを投与したときと同程度の曝露量が得られるように設定した投与量（10mg相当量）又は20mgを投与したときと同程度の曝露量が得られるように設定した投与量（20mg相当量）を単回投与
国外 第Ⅰ相	17992／ PH-38996／ 5.3.3.2.2 2.7.6.9	評価	薬物動態、安全性及び忍容性	非盲検、3コホート、単回投与試験	血栓症の既往を有する抗凝固療法を完了した小児（2ヵ月～12歳未満）	47例	A及びB群： ドライシロップとしてリバーロキサバン10mg相当量を単回投与 C群： ドライシロップとしてリバーロキサバン0.4mg/kgを単回投与
国外 第Ⅰ／Ⅱ相	17618／ PH-39733／ 5.3.5.2.1 2.7.6.13	評価	薬物動態、薬力学、有効性及び安全性	非盲検、反復投与試験	症候性又は無症候性の動脈又は静脈血栓症の小児（6ヵ月未満）	10例	希釈した懸濁剤又はドライシロップとしてリバーロキサバン20mg相当量を1日2回又は1日3回投与

表 2.7.2.1-2　小児 VTE 患者を対象とした臨床試験（完了）の概要（続き）

相	試験番号／報告書番号／参照項目	資料区分	試験目的	試験デザイン	対象	投与例数	用法、用量
国外 第Ⅱ相	14373／ PH-38995／ 5.3.5.1.1 2.7.6.10	評価	薬物動態、薬力学、有効性及び安全性	非盲検、反復投与試験	症候性又は無症候性 VTE を発症した小児（6～18 歳未満）	リバーロキサバン群：43 例 対照群（治験実施計画書改訂 6 適用前）：20 例	リバーロキサバン群： 錠剤としてリバーロキサバン 20mg 相当量を 1 日 1 回又は希釈した懸濁剤として 1 日 2 回投与 対照群： 標準治療薬（LMWH、フォンダパリヌクス又は VKA）を投与
国際 共同 第Ⅱ相	14374／ PH-39333／ 5.3.5.1.2 2.7.6.11	評価	薬物動態、薬力学、有効性及び安全性	非盲検、反復投与試験	症候性又は無症候性 VTE を発症した小児（6 ヵ月～6 歳未満）	リバーロキサバン群：40 例 対照群（治験実施計画書改訂 4 適用前）：6 例	リバーロキサバン群： 希釈した懸濁剤としてリバーロキサバン 20mg 相当量を 1 日 2 回投与 対照群： 標準治療薬（LMWH、フォンダパリヌクス又は VKA）を投与
国際 共同 第Ⅲ相	14372／ PH-40166／ 5.3.5.1.3 2.7.6.12	評価	薬物動態、薬力学、有効性及び安全性	無作為化、非盲検、反復投与試験	急性 VTE を有する小児（生後 0 ヵ月～18 歳未満）	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： 錠剤又はドライシロップとしてリバーロキサバン 20mg 相当量を 1 日 1 回～1 日 3 回投与 対照群： 標準治療薬（UFH、LMWH、フォンダパリヌクス又は VKA）を投与

LMWH: 低分子量ヘパリン; UFH: 未分画ヘパリン; VKA: ビタミン K 拮抗薬

2.7.2.1.2.2 薬物動態の評価

背景

生物薬剤学的分類システム（BCS：Biopharmaceutical Classification Syetem）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（CTD-SPAF 2.7.1.1.6.1）。

リバーロキサバンの薬物動態学的特性は、成人を対象に広範に検討され、過去の承認申請において詳細に報告されている（CTD-SPAF 2.7.2.3.1）。要約すると、成人においてリバーロキサバンは速やかに吸収され、錠剤として経口投与したときでは、投与 2～3 時間後に C_{max} に達する。リバーロキサバンを経口投与したときの吸収率はほぼ完全であり、錠剤としてリバーロキサバン 10mg を経口投与したときのバイオアベイラビリティは空腹時又は食後投与にかかわらず高かった（80%～100%）。錠剤としてリバーロキサバン 20mg を空腹時に経口投与したときのバイオアベイラビリティは、吸収量が低下したため 66%であった。一方で、錠剤としてリバーロキサバン 20mg を食後に投与したときの AUC は、空腹時に投与したときと比較して平均で 39%増加し、ほぼ完全な吸収及び経口投与での高いバイオアベイラビリティが示されている。高齢健康被験者を対象にリバーロキサバン 50mg を投与したときでは、たとえ食後であっても用量の増加に伴う AUC 及び C_{max}（幾何平均値）の増加は認められず、天井効果が認められた。

非臨床及び成人被験者での成績から、リバーロキサバンは主に血漿中に存在することが示されている。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。絶対的バイオアベイラビリティ試験（試験 11273）における成人の V_{ss} は、約 50L（0.62L/kg）であった。

成人では、リバーロキサバンの投与量の約 2／3 が代謝を受け、代謝物の半分は腎臓を介して排泄され、残りの半分は糞中に排泄される。投与量の残りの 1／3 は、主に能動的な尿細管分泌を介して、活性のある未変化体として尿中に直接排泄される。リバーロキサバンはチトクローム P450（CYP）3A4、CYP2J2 及び CYP 非依存的メカニズムを介して代謝される。

モルホリノン環の酸化的分解及びアミド結合の加水分解が主要な代謝部位である。*In vitro* 試験成績に基づくと、リバーロキサバンは輸送体タンパクである P-糖タンパク（P-gp）及び乳癌耐性タンパク（BCRP）の基質である。リバーロキサバン未変化体はヒト血漿中で最も重要な化合物であり、循環血中に主要代謝物又は活性代謝物は存在しない。全身クリアランスが約 10L/h であるリバーロキサバンは、低クリアランス薬物に分類される。経口投与したときの血漿中リバーロキサバンの見かけの $t_{1/2}$ は、若年健康成人で 5～9 時間、高齢健康成人で 11～13 時間であった[15)]。

リバーロキサバンの溶解性に起因する高用量での吸収の飽和を除いて、成人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認められなかった。反復投与後の定常状態において単回投与後の薬物動態から予測できない蓄積は認められなかった。成人における薬物動態のばらつきは中程度であり、個体間変動〔変動係数（CV%）〕は 30%～40%である。

小児における薬物動態学的特性

本小児開発プログラムでの基本的な投与計画は、成人 DVT／PE 患者と同様の安全性及び有効性プロファイルを小児でも得るために、非日本人成人 DVT 患者（成人の参照集団）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で達成することであった。VTE と診断された年齢層 0 ヵ月～18 歳未満の小児を対象とした第Ⅲ相試験 14372 におけるすべての曝露量パラメータ〔$AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$〕が成人の参照集団の曝露量の範囲内にあったこ

とから、本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の曝露量と同程度の曝露量が得られることが示された。

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。

薬物動態評価用検体をすべての小児を対象とした臨床試験で採取した。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、血漿中濃度データを母集団薬物動態モデルに適用し、小児におけるリバーロキサバンの薬物動態を評価した。急性 VTE の小児患者を対象とした第Ⅲ相試験（試験 14372）の完了後、小児を対象としたすべての試験の血漿中濃度データを用いて、小児における包括的な母集団薬物動態モデルを構築した。このモデルに基づき、第Ⅲ相試験（試験 14372）において年齢層 0 ヵ月～18 歳未満の小児を対象に錠剤又はドライシロップとして体重で調整した用量のリバーロキサバンを反復投与したときの薬物動態特性を評価した（2.7.2.2.6.6）。

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。年少の小児では、わずかに早く $C_{max,ss}$ に達した。リバーロキサバンを反復投与したときの $t_{max,ss}$（中央値）は、年齢層 12～18 歳未満の小児では 2.23 時間、年齢層 0～6 ヵ月未満の小児では 1.53 時間であった。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、小児においても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（F）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（2.7.2.3.2.1）。

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及び代謝に関する成績は得られていない。小児の母集団薬物動態モデルにおいて全身クリアランス（CL）及び V_{ss} は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を経口投与したとき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。小児の包括的な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 及び V_{ss} はそれぞれ 8.03L/h 及び 113L と推定された。年齢の低下に伴って CL（幾何平均値）は低下し、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。同様に、年齢の低下に伴って V_{ss}（幾何平均値）は減少し、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。V_c 又は V_p の個体間変動は小児の母集団薬物動態モデルに組み込まれなかった。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。*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（5.3.2.2.1 PH-41153）。

体重あたりの投与量（mg/kg）の増加に伴う F の低下を除いて、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、表 2.7.2.3-1 に示す小児用のリバーロキサバンの投与量表に従い用量の調節又は用法・用量の変更が必要である。

母集団薬物動態モデルから推定した CL 及び F の個体間変動（CV%）は、それぞれ 27.0%及び 25.1%であった。主要薬物動態パラメータである $AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ の個体間変動（CV%）は、すべての年齢層の小児において同程度であった。

2.7.2.1.2.3 薬力学の評価

成人にリバーロキサバンを広範囲の用量（5mg を 1 日 1 回～30mg を 1 日 2 回）で投与したときの薬物動態と薬力学の関係が評価されている。薬力学パラメータである第Ⅹa 因子活性阻害、PT、aPTT 及び HepTest はリバーロキバンの用量依存的な影響を受ける。血漿中リバーロキサバン濃度と第Ⅹa 因子活性阻害との関係は、最大効果（E_{max}）モデルで最もよく記述することができた。なお、成人における第Ⅹa 因子活性阻害の評価は、小児開発プログラムで用いた抗第Ⅹa 因子活性の評価とは異なるものであることに留意する必要がある。PT に関しては、ベースライン値を含む線形モデルで全般的にデータをよく記述することができたが、PT 測定に用いた試薬によって傾きが大きく異なった。Neoplastin で測定した PT を用いたとき、ベースラインの PT は約 13 秒であり、傾きは約 3～4 秒／（100μg/L）であった。成人において、患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験における薬物動態と薬力学の関係は、健康成人被験者での結果と一致していた。

小児では、血漿中リバーロキサバン濃度、並びに薬力学パラメータとして 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）を用いて薬物動態及び薬力学の関係を評価した。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、成人の結果と同様であった。血漿中リバーロキサバン濃度と抗第Ⅹa 因子活性との間には、傾きが 1 に近い線形関係があった。なお、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抗第Ⅹa 因子活性の分析法は成人を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の実施時では確立していなかったため、抗第Ⅹa 因子活性に関する成人での参照データは得られていない。

全体として、PT 及び aPTT の結果は成人の参照集団の範囲内であった。抗第Ⅹa 因子活性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）により測定した血漿中リバーロキバン濃度とよく相関した。

2.7.2.1.2.4 リバーロキサバンの薬物動態及び薬力学に及ぼす内因的要因の検討

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、成人を対象に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。

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。視覚的評価に基づくと、小児と成人間で薬物動態及び薬力学の関係に明らかな差は認められなかった。肝機能障害を有する小児のデータは得られなかった。小児における薬物動態及び薬力学の比較評価の結果、並びに対応する成人での結果の要約を表 2.7.2.1-3 に示す。詳細は 2.7.2.3.4 に示す。

表 2.7.2.1-3 リバーロキサバンの薬物動態及び薬力学特性への内因的要因の影響

Intrinsic factor	PK/PD in adults	PK/PD in children
Gender	No clinically relevant differences	No relevant differences between male and female children
Age	50% increase of AUC in elderly PD in accordance with PK	Close correlation between age and body weight in children; minor differences between age groups are driven by differences in applied dosing regimens based on the body weight-adjusted dosing scheme
Body weight	<50 kg or >120 kg: less than 25% effect on plasma concentrations. PT prolongations slightly more pronounced in underweight subjects and less pronounced in overweight subjects	No relevant impact of underweight or obesity
Ethnicity	No clinically relevant differences	No relevant differences
Hepatic impairment	Child Pugh A compared to healthy: 1.2 fold increase in AUC Child Pugh B compared to healthy: 2.3 fold increase in AUC 2.6 fold increase in unbound AUC 2.6 fold increase anti-Xa 2.1 fold increase in prolongation of PT	No data
Renal impairment	Mild impairment compared to healthy: 1.4 fold increase in AUC 1.5 fold increase in anti-Xa 1.3 fold increase of PT prolongation Moderate impairment compared to healthy: 1.5 fold increase in AUC 1.9 fold increase in anti-Xa 2.2 fold increase of PT prolongation Severe impairment compared to healthy: 1.6 fold increase in AUC. 2.0 fold increase in anti-Xa 2.4 fold increase of PT prolongation	Limited data; the majority of patients in the pediatric studies had normal kidney function; no influence of renal function on rivaroxaban PK found
End stage renal disease (ESRD)	Administration after dialysis compared to healthy: 1.6 fold increase in AUC 1.2 fold increase in C_{max} Administration 2 hours before dialysis compared to healthy: 1.5 fold increase in AUC 9% decrease in C_{max} PD in accordance with PK	No data

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。

2.7.2.1.2.5 リバーロキサバンの薬物動態及び薬力学に及ぼす外因的要因の検討

2.7.2.1.2.5.1 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 に示した。

成人での成績に基づき、CYP3A4 及び P-gp に対する強力な阻害薬並びに強力な CYP3A4 誘導薬の併用は、すべての小児試験において治験実施計画書により禁止された。

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 に示す。

2.7.2.1.2.5.2 薬力学的薬物相互作用

薬力学的薬物相互作用〔低分子量ヘパリン（LMWH）、抗血小板薬、非ステロイド性消炎鎮痛薬（NSAIDs）及びビタミン K 拮抗薬（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）。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（2.7.2.2.4.1）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 14732 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。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。

2.7.2.1.2.6 小児患者集団における母集団薬物動態及び薬力学の評価

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血液検体を採取した。

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、小児の薬物動態パラメータを算出するために母集団薬物動態解析を用いた。母集団薬物動態解析の結果の詳細は 2.7.2.2.2.2 に示す。

更に、小児を対象としたすべての試験から得られた薬力学データを用いて、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）との関係を評価した。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は線形モデルを指数項により調整したモデルで記述した。詳細は 2.7.2.3.3 及び 2.7.2.2.6.6 に示す。

2.7.2.1.3 結論

本小児開発プログラムの目的は、小児での 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。小児におけるリバーロキサバンの推奨用量を確立し、年齢層 0 ヵ月～18 歳未満の小児においてリバーロキサバンの安全性及び有効性を標準治療と比較するために、計 6 試験の小児を対象とした臨床試験を実施した。小児試験全体を通じてリバーロキサバンの単回又は反復投与を受けた 500 例を超える小児より、薬物動態及び薬力学データが得られた（5.3.3.5.12 R-12947/Table 11.1:11）。小児においても非日本人成人 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、母集団薬物動態モデルを用いて得られた薬物動態データを包括的に評価した。

急性 VTE の小児を対象とした第Ⅲ相試験 14372 では、小児の曝露量パラメータ〔$AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$〕すべてが成人の曝露量の範囲内にあったことから、本小児開発プログラムで確立した体重で調整したリバーロキサバンの用法・用量により想定どおりの曝露量が達成された。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、成人の結果と一致していた。血漿中リバーロキサバン濃度と抗第Ⅹa 因子活性との間には、傾きが 1 に近い線形関係が認められた。成人 DVT／PE 患者を対象とした第Ⅲ相試験の完了後に抗第Ⅹa 因子活性の分析法が確立されたため、抗第Ⅹa 因子活性に関する成人の参照データは得られていない。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 第Ⅰ相試験

2.7.2.2.1.1 年齢層 6 ヵ月～18 歳未満の静脈血栓塞栓症に対する抗凝固療法を完了したが再発リスクを有する小児を対象とした第Ⅰ相単回投与試験：錠剤及び懸濁剤を用いた試験（試験 12892）

参照項目：2.7.6.8
5.3.3.2.1 PH-38444

試験デザイン

本試験は、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小児を対象とした多施設共同、非盲検、非対照、単回経口投与試験であった。

対象集団

VTE 治療を完了したが再発リスクを有すると考えられる、治験薬投与時点で 6 ヵ月～18 歳未満の小児で、抗凝固療法を必要としないものを対象とした。

スクリーニングを受けた 72 例のうち、59 例が 4 つの年齢層（12～18 歳未満、6～12 歳未満、2～6 歳未満及び 6 ヵ月～2 歳未満）に分類され、治験薬の投与を受け試験を完了した。このうち、26 例（44%）は女性であった。年齢の平均値〔標準偏差（SD）〕は 6.8（4.9）歳、ベースライン時の体重の平均値（SD）は 29.5（18.3）kg〔最低体重は 10mg 相当量群（低用量群）で 6.2kg、20mg 相当量群（高用量群）で 6.7kg〕であった。

試験方法

各年齢層及び剤形の解析対象集団を表 2.7.2.2-1、体重に基づく投与群別のリバーロキサバンの投与量を表 2.7.2.2-2 並びに薬物動態及び薬力学評価用検体の採血スケジュールを表 2.7.2.2-3 に示す。

表 2.7.2.2-1 各年齢層及び剤形の解析対象集団

Age group	Treatment	Safety analysis set	PK analysis set (=per protocol set)	PD analysis set (=per protocol set)
12 to <18 years	tablet	N=9	N=9	N=9
6 to <12 years	tablet	N=8	N=8	N=8
	oral suspension	N=16	N=16	N=16
2 to <6 years	oral suspension	N=16	N=16	N=16
0.5 to <2 years	oral suspension	N=10	N=10	N=10

Source: 5.3.3.2.1 PH-38444/Section 8.3, 9.3, 9.4, Table 8-2

表 2.7.2.2-2 体重に基づく投与群別のリバーロキサバンの投与量

Age group (only approximate information due to overlapping continuous body weight ranges)	Body weight (kg)[a] Min	Max	Tablet doses High dose group 20 mg equivalent	Tablet doses Low dose group 10 mg equivalent	Oral suspension doses High dose group 20 mg equivalent	Oral suspension doses Low dose group 10 mg equivalent
≥6 months to <6 years (neonates, infants and toddlers, preschool children)	2	<3	-	-	0.8 mg	0.4 mg
	3	<4	-	-	1.2 mg	0.6 mg
	4	<5	-	-	1.8 mg	0.8 mg
	5	<6	-	-	2.2 mg	1.2 mg
	6	<7	-	-	2.8 mg	1.4 mg
	7	<8	-	-	3.2 mg	1.6 mg
	8	<9	-	-	3.8 mg	1.8 mg
	9	<10	-	-	4.2 mg	2.2 mg
	10	<12	-	-	4.8 mg	2.4 mg
	12	<14	-	-	5.0 mg	2.5 mg
6 to <18 years (school children and adolescents)	14	<20	5 mg	2.5 mg	5.0 mg	2.5 mg
	20	<30	7.5 mg	3.75 mg[b]	7.5 mg	3.75 mg
	30	<40	10 mg	5 mg	10 mg	5.0 mg
	40	<50	15 mg	7.5 mg	-	-
Children and adolescents with a body weight comparable to adults	50	≥100	20 mg	10 mg	-	-

a: Up to a weight of 10 kg, measure naked weight; for weight more than 10 kg, the weight is to be measured with underwear or light garments, but without shoes. For children aged ≥6 years, light clothing only, no shoes.

b: 3.75 mg = one 2.5 mg tablet + one 1.25 mg tablet

Source: 5.3.3.2.1 PH-38444/Table 7-3

表 2.7.2.2-3 薬物動態及び薬力学評価用検体の採血スケジュール

	Age groups			
	12 to <18 years	6 to <12 years	2 to <6 years	0.5 to <2 years
PK	0.5-1.5h, 2-4h, 4-8h, 8-12h and 20-24h post	0.5-1.5h, 2-4h before amendment 2, 2-5h after amendment 2, 2-4h, 8-12h and 20-24h post	1.5-4h before amendment 2, 1.5-5h after amendment 2, 8-12h and 20-24h post	1.5-4h before amendment 2, 1.5-5h after amendment 2 and 20-24h post
PD	pre, 0.5-1.5h, 2-4h, 4-8h, 8-12h and 20-24h post	pre, 0.5-1.5h, 2-4h before amendment 2, 2-5h after amendment 2, 8-12h and 20-24h post	pre, 1.5-4h before amendment 2, 1.5-5h after amendment 2, 8-12h and 20-24h post	pre, 1.5-4h before amendment 2, 1.5-5h after amendment 2 and 20-24h post

Source: 5.3.3.2.1 PH-38444/Table 7-4

錠剤又は懸濁剤としてリバーロキサバンを単回経口投与した。投与量は改良した PBPK モデル（2.7.2.2.5.2）からの予測に基づいて設定した。用量比例性の検討のために非日本人成人 DVT 患者にリバーロキサバン 10 又は 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に用量を設定した 2 つの投与群（それぞれ 10mg 相当量群及び 20mg 相当量群）を設けた。年齢層 12 歳以上の被験者には錠剤として、年齢層 6～12 歳未満の被験者には錠剤又は懸濁剤のいずれかとして、年齢層 6 歳未満の被験者には、懸濁剤としてリバーロキサバンを投与した。

全体で、17 例は錠剤、42 例は懸濁剤としてリバーロキサバンの投与を受けた（表 2.7.2.2-1）。なお、試験 17861（5.3.1.2.4 PH-38690）と並行して実施した *in vitro* 溶出試験の結果及び本試験の予備的な薬物動態成績を踏まえ、本試験実施中に懸濁剤を希釈する手順を導入した。

結果

薬物動態

59 例を薬物動態解析対象集団（PKS）とした。血漿中リバーロキサバン濃度の実測値を年齢層及び投与群別に PBPK モデルからの予測値と比較した。PBPK モデルからの予測では、各年齢層及び投与群で男性 500 例、女性 500 例、計 1,000 例の仮想小児患者を想定し、半数では空腹時投与、残りの半数では食後投与での血漿中リバーロキサバン濃度推移をシミュレーションした。実測値との比較の際には、性別、投与条件（空腹時又は食後投与）にかかわらず、統合した結果を PBPK モデルからの予測値として用いた。小児のバイオアベイラビリティ及びクリアランスの予測に影響を及ぼす可能性のある生理学的パラメータの推定値の不確実性を考慮して、PBPK モデル予測の 0.5×5 パーセンタイル－1.5×95 パーセンタイルを拡大予測範囲とし、この範囲を評価に用いた。すべての年齢層において、投与量及び剤形にかかわらず、リバーロキサバン単回投与後のほぼすべての血漿中リバーロキサバン濃度は PBPK モデルからの拡大予測範囲内であった。

リバーロキサバンを経口投与したときの母集団薬物動態解析及びノンコンパートメント解析（NCA）に基づく AUC、C_{max}、及び C(24)の実測値と PBPK モデルに基づく予測値を投与群ごとに図 2.7.2.2-1（リバーロキサバン 10mg 相当量群）及び図 2.7.2.2-2（リバーロキサバン 20mg 相当量群）に示す。図中の薄い灰色の網掛け部分は小児の PBPK モデルに基づく予測（5～95 パーセンタイル）を示し、濃い灰色の網掛け部分は拡大予測範囲を示す。黒の実線は小児の PBPK モデルに基づく予測における幾何平均値を示す。赤色の実線及び赤色の破線は、PBPK モデルに基づくシミュレーションによる健康成人の参照集団（男性、18～40 歳、BMI 19～27kg/m^2）の幾何平均値、並びに 5 及び 95 パーセンタイルを示す。更なる参照範囲として、45 歳以下の成人の急性症候性 DVT 患者に錠剤としてリバーロキサバン 10 又は 20mg を単回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（成人の参照集団、VTE sim、N＝203）を右側に示す。

AUC、C_{max} 及び C(24)は、年齢層 6 歳以上の小児における NCA に基づく値及びすべての年齢層（6 ヵ月～18 歳未満）における母集団薬物動態モデルに基づく値のいずれにおいても、小児の PBPK モデルに基づく拡大予測範囲内であった。また、これらの薬物動態パラメータは、リバーロキサバン 10 及び 20mg 相当量のいずれを投与したときでも、すべての年齢層において剤形にかかわらず、健康成人の PBPK モデルに基づくシミュレーション結果及び VTE sim とよく一致していた。40kg 未満の小児では曝露量が低くなる傾向がみられたが、これは本試験で適用した慎重な用量設定に合致するものであった。

本試験では 2 つの投与群について検討したため、小児の母集団薬物動態モデルを用いて用量比例性に関する解析を行うことができた。リバーロキサバン 10mg 相当量を投与したとき（F＝1）と比較したとき、20mg 相当量を投与したときの相対的バイオアベイラビリティは F＝0.65 と低値であったことから、20mg 相当量を投与したときでは吸収の飽和が示唆された。

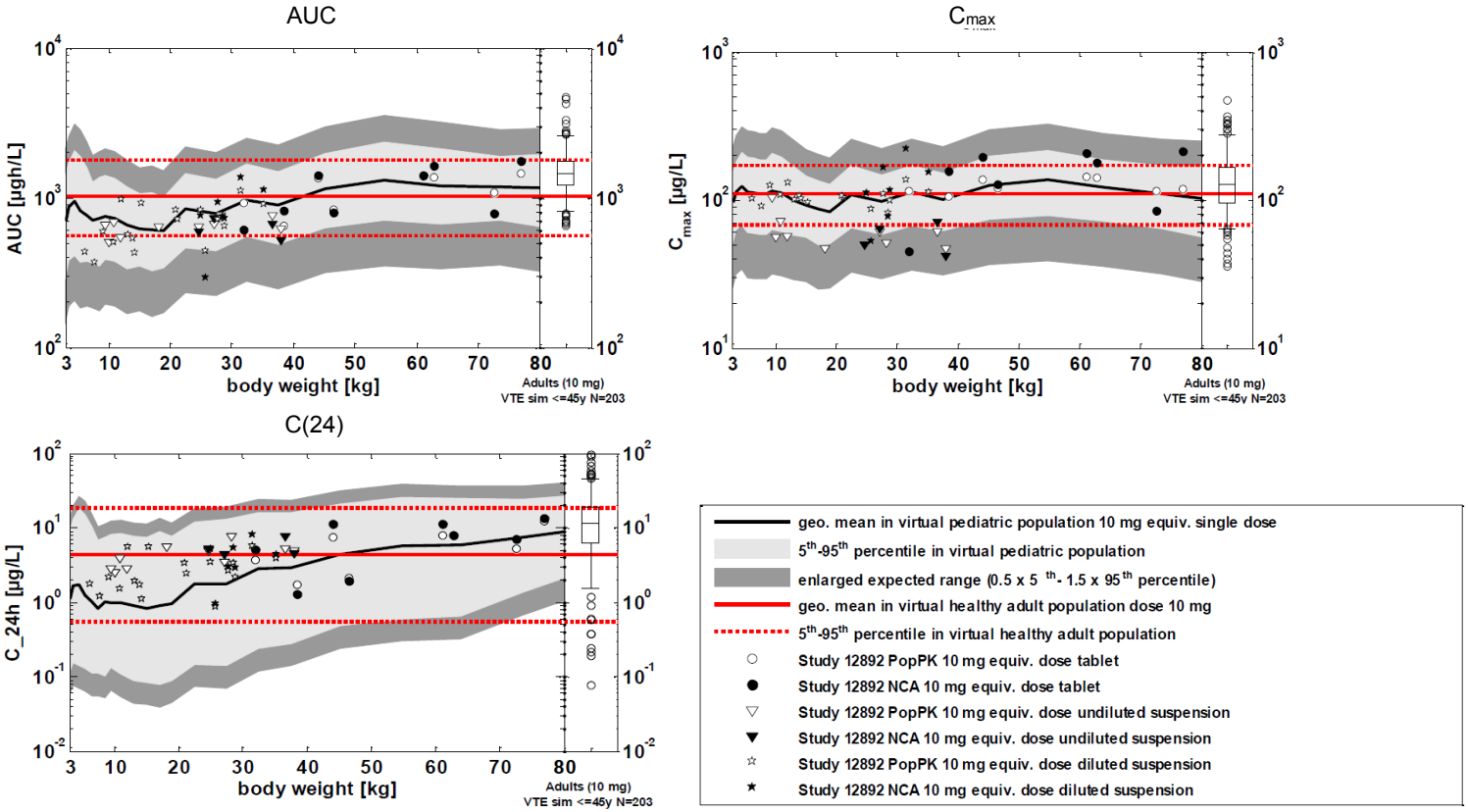
血漿中濃度の実測値及び薬物動態パラメータのばらつきは、PBPK モデルに基づく予測と一致した。また、CL の個体間変動は本試験で得られたデータに基づく小児の母集団薬物動態モデルと成人 DVT 患者の母集団薬物動態モデル間で同程度であった。

年齢層 6～12 歳未満の小児には、錠剤及び懸濁剤の 2 つの剤形を用いているため、この年齢層で 2 つの剤形を比較した。年齢層 6～12 歳未満の小児では、未希釈の懸濁剤としてリバーロキサバンを投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度は PBPK モデルからの予測範囲内であったが、錠剤として投与された年齢層 6～18 歳未満の小児より、t_{max} 付近の血漿中濃度は低かった。一方、その後の評価時点及び AUC は錠剤と未希釈の懸濁剤で同程度であった。この吸収の遅延を解消するために、その後に実施した *in vitro* での溶出試験成績に基づき、懸濁剤を投与前に希釈する手順を導入した。年齢層 6～12 歳未満のリバーロキサバン 10mg 相当量群において、錠剤若しくは未希釈の懸濁剤又は希釈した懸濁剤としてリバーロキサバンを投与したところ、比較評価により希釈した懸濁剤では遅延の解消が確認された。したがって、これらの結果に基づき、懸濁剤を投与前に希釈する手順を導入することで、小児では懸濁剤として投与したときのリバーロキサバンの吸収が改善されることが示された。

同様に、母集団薬物動態モデル解析の結果からも、錠剤及び希釈した懸濁剤と比較して、未希釈の懸濁剤として投与したときの吸収速度定数（k_a）が小さいことが明らかになった。一方で、錠剤、未希釈の懸濁剤及び希釈した懸濁剤間のバイオアベイラビリティに差は認められなかった。

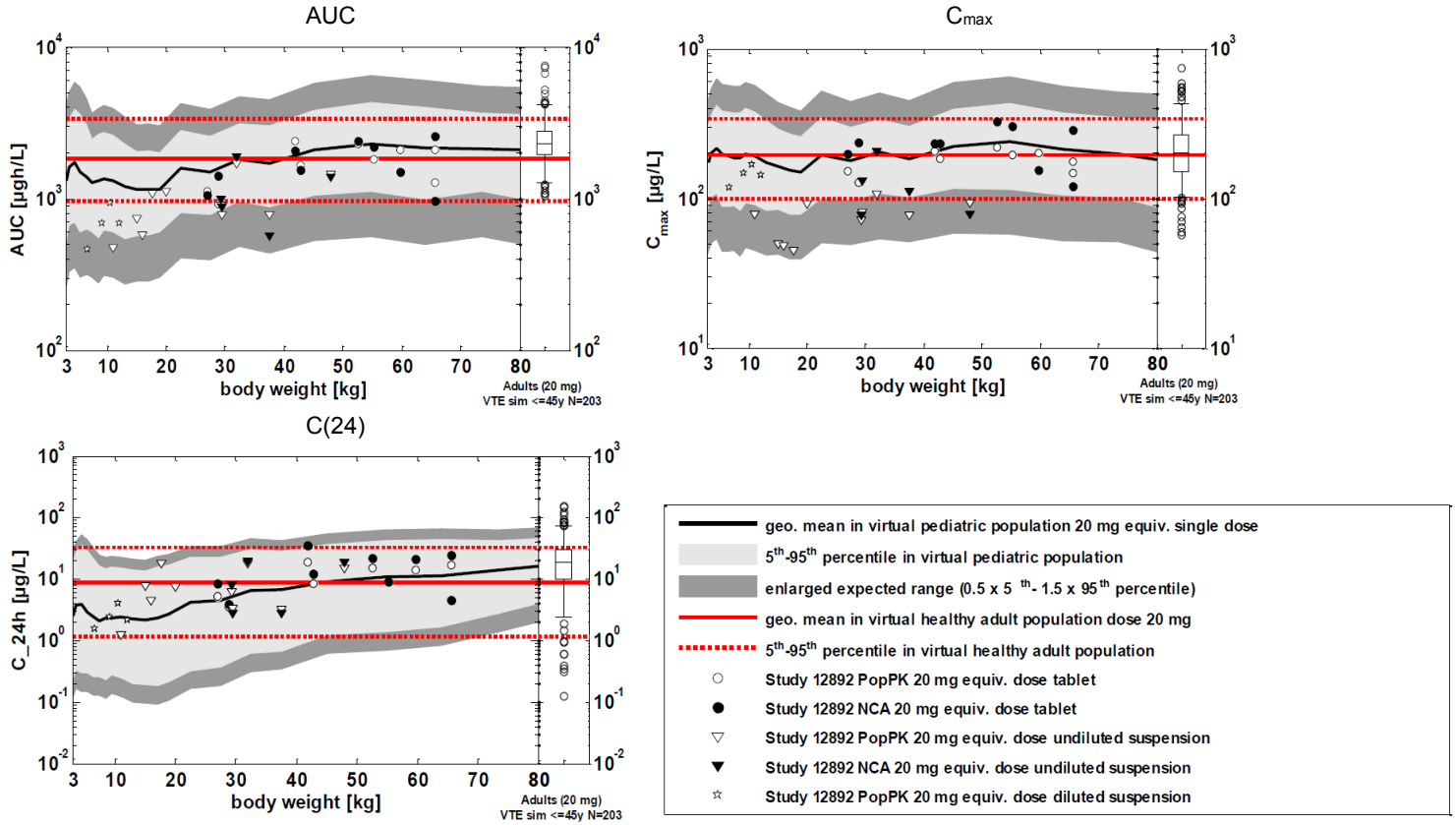
まとめ

本試験における単回経口投与後の薬物動態の結果に基づき、試験開始前に年齢及び体重別での投与量の予測に用いた小児のリバーロキサバン PBPK モデルの妥当性が確認された。



popPK modeling (open symbols) and NCA-derived (closed symbols) for children and adolescents receiving rivaroxaban low dose as either tablet (circles) or oral suspension (undiluted = triangles; diluted = stars) in comparison to the corresponding PBPK predictions for children/adolescents between 6 months and 18 years of age (grey shaded area) and for adults simulated via PBPK (red lines) and population PK modeling (box-whisker plot indicating the percentiles 5, 25, 50, 75, and 95; open circles show individual values beyond the 5^{th}–95^{th} percentile range.)
Source: 5.3.3.2.1 PH-38444/Figure 9-45～47

図 2.7.2.2-1　本試験から得られた小児の母集団薬物動態解析及び NCA に基づく薬物動態パラメータ〔左上：AUC、右上：C_{max}、左下：C(24)〕（錠剤、未希釈の懸濁剤又は希釈した懸濁剤として 10mg 相当量のリバーロキサバンを単回経口投与）と PBPK モデルに基づく予測値（仮想小児に錠剤として 10mg 相当量のリバーロキサバンを単回経口投与）及び VTE sim〔成人 DVT 患者に錠剤としてリバーロキサバン 10mg を単回経口投与（右の箱ひげ図及び赤線）〕との比較（片対数プロット）（PKS）



popPK modeling (open symbols) and NCA-derived (closed symbols) for children and adolescents receiving rivaroxaban high dose as either tablet (circles) or oral suspension (undiluted = triangles; diluted = stars) in comparison to the corresponding PBPK predictions for children/adolescents between 6 months and 18 years of age (grey shaded area) and for adults simulated via PBPK (red lines) and population PK modeling (box-whisker plot indicating the percentiles 5, 25, 50, 75, and 95; open circles show individual values beyond the 5th-95th percentile range.)
Source: 5.3.3.2.1 PH-38444/Figure 9-48～50

図 2.7.2.2-2　本試験から得られた小児の母集団薬物動態解析及び NCA に基づく薬物動態パラメータ〔左上：AUC、右上：C_{max}、左下：C(24)〕（錠剤、未希釈の懸濁剤又は希釈した懸濁剤として 20mg 相当量のリバーロキサバンを単回経口投与）と PBPK モデルに基づく予測値（仮想小児に錠剤として 20mg 相当量のリバーロキサバンを単回経口投与）及び VTE sim〔成人 DVT 患者に錠剤としてリバーロキサバン 20mg を単回経口投与（右の箱ひげ図及び赤線）〕との比較（片対数プロット）（PKS）

薬力学

59 例を薬力学解析対象集団（PDS）とした。各被験者において PT、aPTT 及び抗第Ｘa 因子活性を薬力学パラメータとして評価した。

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ることとし、薬物動態評価用検体と同じ採血時点を用いた。評価の際には、少数点採血を用いたためいずれの薬力学パラメータについても真の E_{max} を求めることは困難であったこと並びに PT 及び aPTT の分析法では 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いため、E_{max} 及び血漿中薬物トラフ濃度における効果（E_{trough}）（投与 20～24 時間後の値）の精度には限界があることを考慮する必要がある。一方、抗第Ｘa 因子活性の分析法における分析感度は PT 又は aPTT よりも高いものであった。

上述した評価上の限界があったことから、PT 及び aPTT における小児と成人の差を評価する際には、個別値の分布を視覚的に比較することが最も重要と考えられた。なお、成人では DVT／PE 患者を対象とした第Ⅲ相試験の完了後に抗第Ｘa 因子活性の分析法が確立されたため成人の参照データは存在せず、成人との比較は実施できなかった。比較の際に用いた成人の参照集団は、成人を対象とした第Ⅰ相試験に組入れられた 19～69 歳（N＝171、リバーロキサバン 10mg 単回投与）又は 19～52 歳（N＝101、リバーロキサバン 20mg 単回投与）の健康成人被験者とした。

予想したとおり、PT 及び aPTT の E_{max} は、リバーロキサバン 10mg 相当量群と 20mg 相当量群間で用量比例性を示さなかった。各投与量群及び年齢層において、PT 及び aPTT の E_{max} のばらつきは中程度であった。成人での結果と同様に、PT 及び aPTT のいずれにおいても、ベースラインと比較して投与 20～24 時間後の E_{trough} にわずかな差が認められた。

抗第Ｘa 因子活性の個別値の分布は、リバーロキサバン 10mg 相当量群ではすべての年齢層では同様であった。リバーロキサバン 20mg 相当量群では、年齢層 12～18 歳未満の小児に錠剤として投与したときと比較して、懸濁剤として投与したときの E_{max} は低い傾向が認められた。投与 20～24 時間後のトラフ値については、抗第Ｘa 因子活性が評価可能であったのは数例のみであったことから、意味のある評価はできなかった。抗第Ｘa 因子活性のばらつきは中程度～高度と考えられた。

錠剤又は懸濁剤としてリバーロキサバンを経口投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度と PT 及び aPTT のベースラインからの変化（ベースライン比）の関係を年齢層別に図 2.7.2.2-3（PT、錠剤）、図 2.7.2.2-4（PT、懸濁剤）、図 2.7.2.2-5（aPTT、錠剤）、図 2.7.2.2-6（aPTT、懸濁剤）に示す。図中では、健康成人被験者のデータを灰色の丸で示し、小児の個別値を色付きの記号でハイライト表示した。また、成人の参照集団の血漿中リバーロキサバン濃度と PT 及び aPTT の関係については線形を仮定し、99%予測区間（破線）を用いて成人の参照集団のばらつきを示した。

全体として、年齢層及び剤形にかかわらず、小児の PT 及び aPTT は、成人の参照集団の範囲内であった。年齢層 6～12 歳未満の小児では、錠剤及び懸濁剤として 10 又は 20mg 相当量のリバーロキサバンを投与したときでは、血漿中リバーロキサバン濃度と PT 及び aPTT の関係に剤形間での明らかな差は認められなかった。また、未希釈の懸濁剤として投与したときには吸収が遅延するため、懸濁剤全体でみたときには PT 及び aPTT の E_{max} は低値となる傾向がみられた。

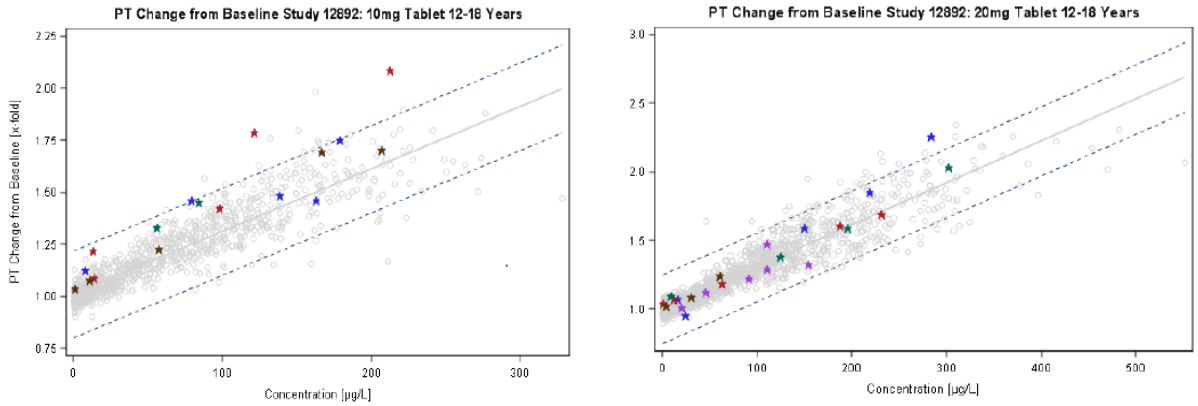
錠剤又は懸濁剤としてリバーロキサバンを単回経口投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度と抗第Ｘa 因子活性のベースラインからの変化の関係を図 2.7.2.2-7 に示す。

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ときには、小児における血漿中リバーロキサバン濃度と抗第Ｘa 因子活性との間には線形関係が認められた。したがって、

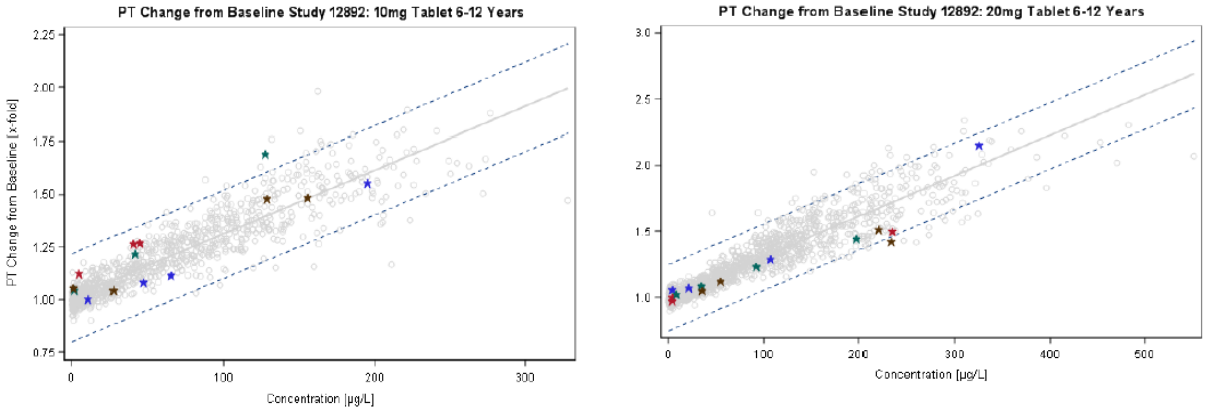
抗第Xa 因子活性の評価により血漿中リバーロキサバン濃度を評価することは適切であると考えられる。

10mg 相当量群　　20mg 相当量群

年齢層 12～18 歳未満（N＝9）



年齢層 6～12 歳未満（N＝8）



Colored symbols represent individual data from children.

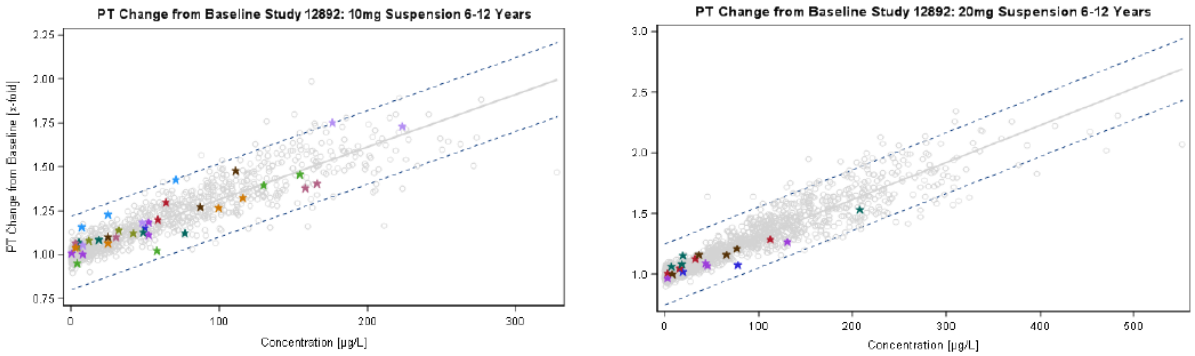
Individual PT changes vs. plasma concentration data of children who received a low dose (left graph) were compared to healthy adults in Phase Ⅰ studies aged 19 to 69 years, who received a single dose of 10mg rivaroxaban (light grey circles). Children, who received a high dose (right graph) were compared to healthy adults in Phase Ⅰ studies aged 19 to 52 years who received a single dose of 20mg rivaroxaban (light grey circles).

Source: 5.3.3.2.1 PH-38444/Listing 16.2.5/3, 16.2.8.1/3

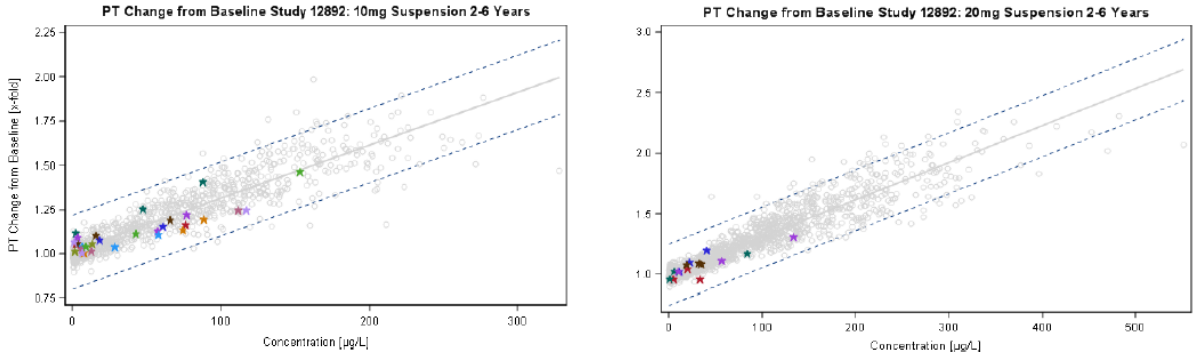
図 2.7.2.2-3　錠剤としてリバーロキサバンを単回経口投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度と PT のベースライン比の関係（PPS）

10mg 相当量群　　20mg 相当量群

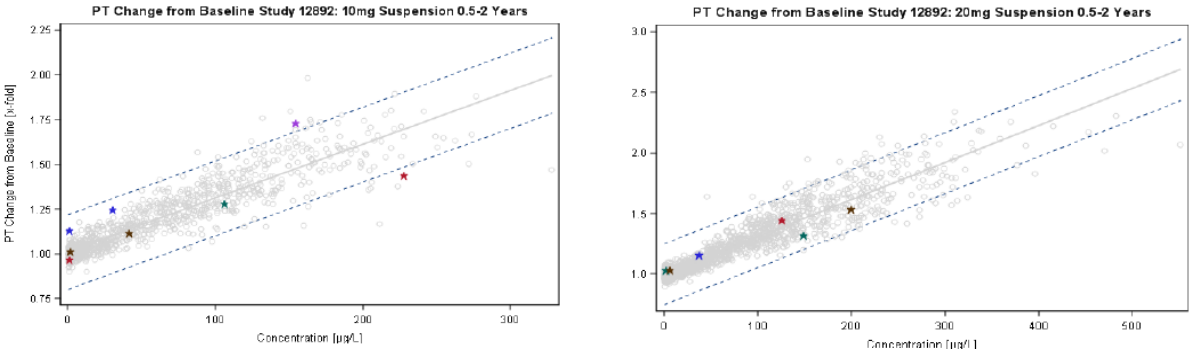
年齢層 6～12 歳未満（N＝16）



年齢層 2～6 歳未満（N＝16）



年齢層 6 ヵ月～2 歳未満（N＝10）



Colored symbols represent individual data from children.

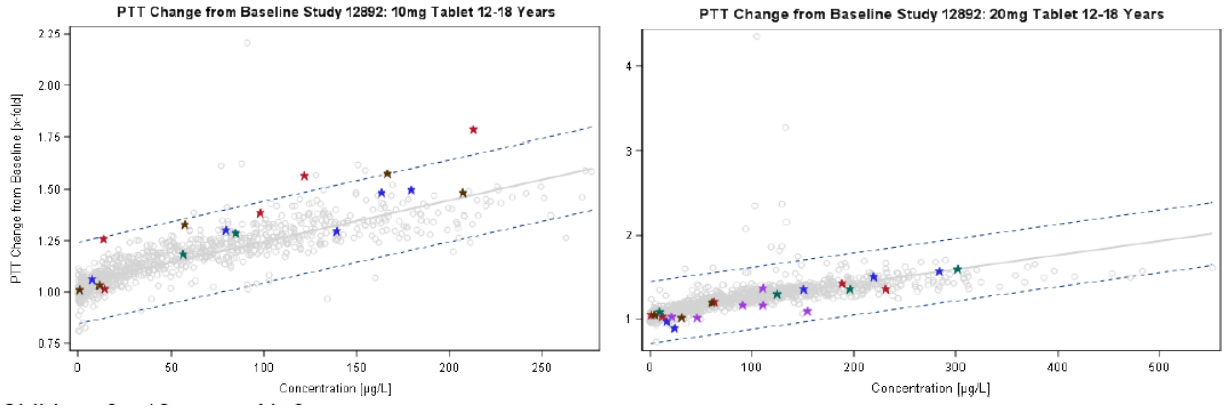
Individual PT changes vs. plasma concentration of children who received a low dose (left graph) were compared to healthy adults in Phase Ⅰ studies aged 19 to 69 years, who received a single dose of 10mg rivaroxaban (light grey circles). Children, who received a high dose (right graph) were compared to healthy adults in Phase Ⅰ studies aged 19 to 52 years who received a single dose of 20mg rivaroxaban (light grey circles).

Source: 5.3.3.2.1 PH-38444/Listing 16.2.5/3, 16.2.8.1/3

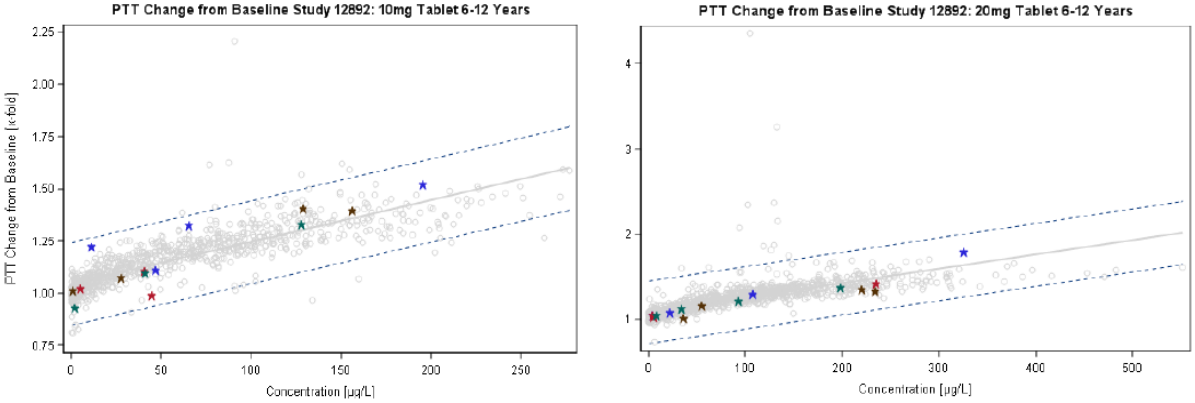
図 2.7.2.2-4　懸濁剤としてリバーロキサバンを単回経口投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度と PT のベースライン比の関係（PPS）

10mg 相当量群　　20mg 相当量群

年齢層 12～18 歳未満（N＝9）



年齢層 6～12 歳未満（N＝8）



Colored symbols represent individual data from children.

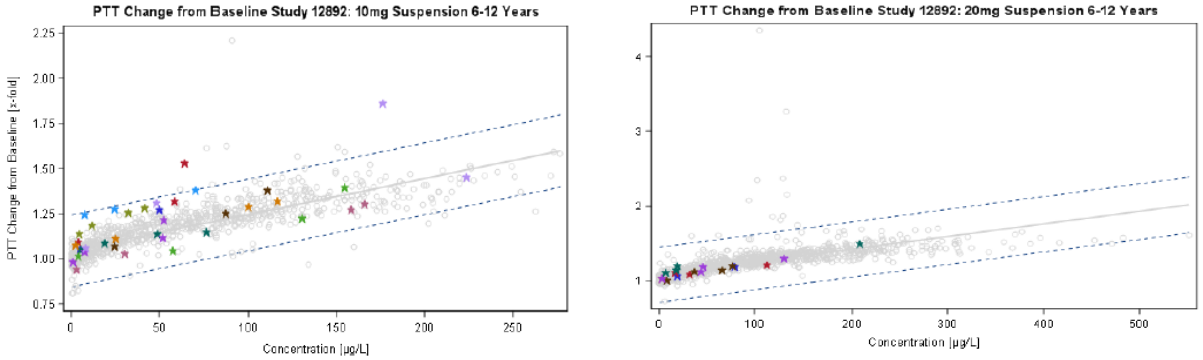
Individual aPTT changes vs. plasma concentration data of children who received a low dose (left graph) were compared to healthy adults in Phase Ⅰ studies aged 19 to 69 years, who received a single dose of 10mg rivaroxaban (light grey circles). Children, who received a high dose (right graph) were compared to healthy adults in Phase Ⅰ studies aged 19 to 52 years who received a single dose of 20mg rivaroxaban (light grey circles).

Source: 5.3.3.2.1 PH-38444/Listing 16.2.5/3, 16.2.8.1/3

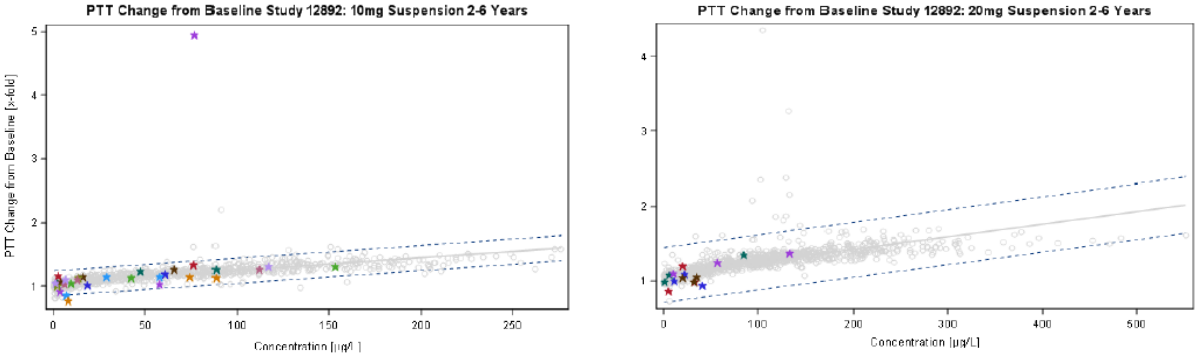
図 2.7.2.2-5　錠剤としてリバーロキサバンを単回経口投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度と aPTT のベースライン比の関係（PPS）

10mg 相当量群　　20mg 相当量群

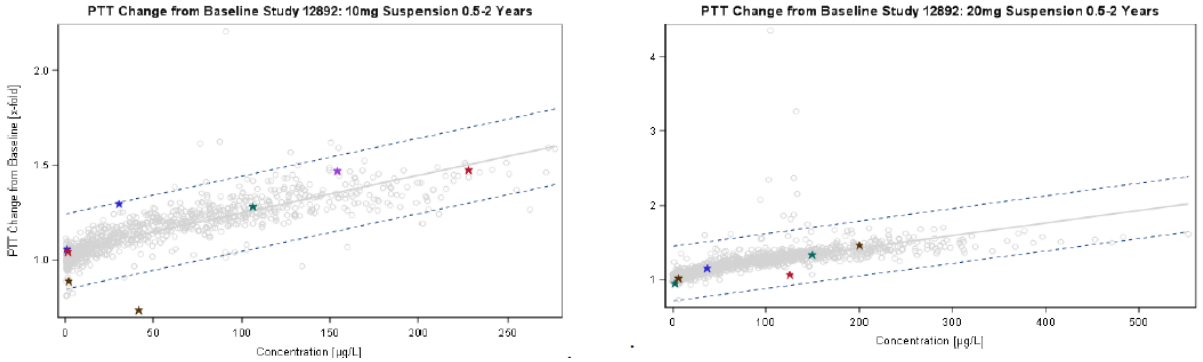
年齢層 6～12 歳未満（N＝16）



年齢層 2～6 歳未満（N＝16）



年齢層 6 ヵ月～2 歳未満（N＝10）

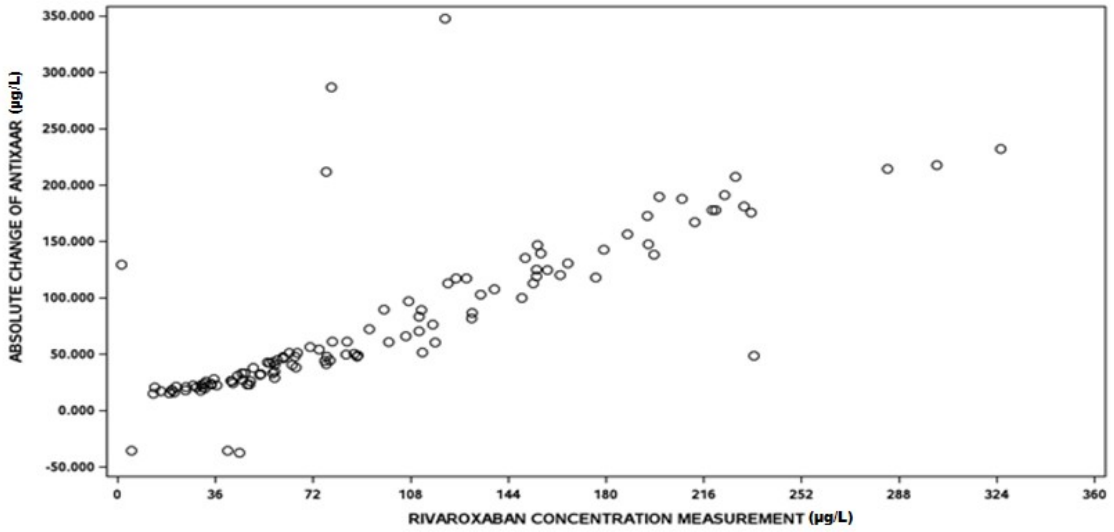


Colored symbols represent individual data from children.

Individual aPTT changes vs. plasma concentration data of children who received a low dose (left graph) were compared to healthy adults in Phase Ⅰ studies aged 19 to 69 years, who received a single dose of 10mg rivaroxaban (light grey circles). Children, who received a high dose (right graph) were compared to healthy adults in Phase Ⅰ studies aged 19 to 52 years who received a single dose of 20mg rivaroxaban (light grey circles).

Source: 5.3.3.2.1 PH-38444/Listing 16.2.5/3, 16.2.8.1/3

図 2.7.2.2-6　懸濁剤としてリバーロキサバンを単回経口投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度と aPTT のベースライン比の関係（PPS）



Rivaroxaban concentration x-axis = µg/L

ANTIXAAR (anti-factor Xa activity) y-axis = % (baseline-adjusted; baseline assumed to be 0 µg/L as rivaroxaban was administered afterwards)

Source: 5.3.3.2.1 PH-38444/Figure 14.2/8.3

図 2.7.2.2-7 錠剤又は懸濁剤としてリバーロキサバンを単回経口投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度と抗第Xa因子活性のベースラインからの変化の関係（PPS）

2.7.2.2.1.2 年齢層2ヵ月～12歳未満の血栓症の既往を有する抗凝固療法を完了した小児を対象とした第Ⅰ相単回投与試験：リバーロキサバンドライシロップを用いた試験（試験17992）

参照項目：2.7.6.9
5.3.3.2.2 PH-38996

試験デザイン

本試験は、血栓症の既往を有する抗凝固療法を完了した小児を対象とした多施設共同、非盲検、3コホート、単回経口投与試験であった。

対象集団

年齢が2ヵ月～12歳未満で、治験薬投与予定日の少なくとも10日前に抗凝固療法を完了しており、他の治療を必要としない小児を対象とした。更に、年齢が2ヵ月以上、体重が3～12kg未満で出生時の在胎週数が37週以上であり、治験薬の投与開始前に経口、経鼻又は胃管による食物の摂取を10日以上行っている抗凝固療法を完了した小児も対象とした。また、治験薬投与予定日の10日以内のPT及びaPTTが正常であることを条件とした。

スクリーニングを受けた56例のうち47例が治験薬の投与を受けた。47例のうち18例（38.3%）は女性であった。年齢の平均値（SD）は5.03（3.95）歳、ベースライン時の体重の平均値（SD）は20.3（13.8）kg（最低体重はA及びB群ではいずれも6.2kg、C群では6.7kg）であった。

試験方法

各年齢層の解析対象集団を表 2.7.2.2-4、体重に基づく投与群別のリバーロキサバンの投与量を表 2.7.2.2-5 並びに薬物動態及び薬力学評価用検体の採血スケジュールを表 2.7.2.2-6 に示す。

表 2.7.2.2-4 各年齢層の解析対象集団

Age group	Treatment	Safety analysis set	PK analysis set	PD analysis set
6 to <12 years	oral suspension	N=16	N=15	N=15
2 to <6 years	oral suspension	N=13	N=13	N=13
0.5 to <2 years	oral suspension	N=16	N=15	N=15
2 months to <2 years	oral suspension	N=2	N=2	

Source: 5.3.3.2.2 PH-38996/Section 8.3, 9.2, 9.3, Figure 8-1

表 2.7.2.2-5 体重に基づく投与群別のリバーロキサバンの投与量

Body weight (kg)[a]		Group A	Group B	Group C
Minimum	Maximum			
3	<4	0.6 mg[b]	0.7 mg[b]	1.2 mg[b]
4	<5	0.8 mg[b]	0.9 mg[b]	1.6 mg[b]
5	<6	1.2 mg[b]	1.4 mg[b]	2.0 mg[b]
6	<7	1.4 mg	1.8 mg	2.4 mg
7	<8	1.6 mg	2.2 mg	2.8 mg
8	<9	1.8 mg	3.2 mg	3.2 mg
9	<10	2.2 mg	3.2 mg	3.6 mg
10	<12	2.4 mg	3.4 mg	4.0 mg
12	<20	2.5 mg	4.0 mg	
20	<30	3.8 mg	5.0 mg	
30	<40	5.0 mg	7.5 mg	
40	<50	7.5 mg	7.5 mg	
>50		10.0 mg	10.0 mg	

a: Up to a weight of 10 kg, measure naked weight; for weight more than 10 kg, the weight is to be measured with underwear or light garments, but without shoes. For children aged ≥6 years, light clothing only, no shoes.

b: not tested in this study

Source: 5.3.3.2.2 PH-38996/Appendix 16.1.1/Table 4

表 2.7.2.2-6 薬物動態及び薬力学評価用検体の採血スケジュール

	Age groups			
	6 to <12 years	2 to <6 years	0.5 to <2 years	2 months to <2 years
PK	0.5-1.5h, 2-5h, 8-12h and 20-24h post	1.5-5h, 8-12h, and 20-24h post	1.5-5h and 20-24h post	10-30 min. 1-2h, 3-5h and 7-8h post
PD	pre, 0.5-1.5h, 2-5h, 8-12h and 20-24h post	pre, 1.5-5h, 8-12h, and 20-24h post	pre, 1.5-5h and 20-24h	no PD samples

Source: 5.3.3.2.2 PH-38996/Section 9.2.1.1.1, 9.3.1.2.1

本試験では、以下の 3 つの異なる投与群で、ドライシロップとして体重で調整した用量のリバーロキサバンを単回経口投与した。

A 群（治験実施計画書改訂 2 までのすべての被験者）：第 I 相試験 12892 の 10mg 相当量群（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。すなわち、第 I 相試験で錠剤若しくは未希釈の懸濁剤又は希釈した懸濁剤として投与された 10mg 相当量のリバーロキサバンをドライシロップとして単回投与

B 群（治験実施計画書改訂 2 の適用後から改訂 3 の承認までのすべての被験者）：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。すなわち、第Ⅱ相試験で希釈した懸濁剤として投与された 10mg 相当量のリバーロキサバンをドライシロップとして単回投与

C 群（治験実施計画書改訂 3 の適用後のすべての被験者）：体重 3～12kg 未満の被験者に対して用量 0.4mg/kg のリバーロキサバンをドライシロップとして単回投与

投与を受けた 47 例中、22 例が A 群、23 例が B 群及び 2 例が C 群であった。

結果

薬物動態

45 例（A 群：22 例、B 群：21 例及び C 群：2 例）を PKS とした。薬物動態及び薬力学評価用検体が測定できなかった被験者が 1 例、薬物動態及び薬力学データの測定結果の妥当性が疑わしかった被験者が 1 例、いずれも B 群で認められたため、PKS からは B 群の 2 例が除外された。

本試験から得られた A 及び B 群における血漿中リバーロキサバン濃度の実測値を、年齢層及び投与群別に PBPK モデルに基づく血漿中リバーロキサバン濃度の予測値と比較した。更に、本試験の血漿中リバーロキサバン濃度の実測値を A 及び B 群では小児の過去の試験での実測値、C 群では成人の参照集団の実測値と比較した。

リバーロキサバンを単回投与したときの血漿中濃度の個別値（実測値）の大部分は、A 及び B 群のいずれにおいても、PBPK モデルに基づく各年齢層の拡大予測範囲(0.5×5 パーセンタイル－1.5×95 パーセンタイル)内であった。

ドライシロップとしてリバーロキサバンを単回投与した A 群の小児の血漿中リバーロキサバン濃度は、いずれの年齢層でも、第 I 相試験 12892 で錠剤若しくは未希釈の懸濁剤又は希釈した懸濁剤としてリバーロキサバンの単回投与を受けた同じ年齢層の血漿中リバーロキサバン濃度とおおむね同程度であった。

また、ドライシロップとしてリバーロキサバンの単回投与を受けた B 群の小児の血漿中リバーロキサバン濃度は、いずれの年齢層でも第Ⅱ相試験（試験 14373 及び 14374）で希釈した懸濁剤としてリバーロキサバンの 1 日 2 回反復投与を受けた小児の血漿中リバーロキサバン濃度とおおむね同程度であった。

C 群の小児については、同一用量（0.4mg/kg）での薬物動態成績が過去の小児を対象とした試験から利用できなかったため、第Ⅱ相試験 11528 において成人 DVT 患者を対象に錠剤としてリバーロキサバン 20mg（成人での平均的な体重を 70kg とすると 0.286mg/kg に相当）を 1 日 1 回投与後の血漿中濃度と比較した。体重あたりの投与量（mg/kg）は明らかに大きいにもかかわらず、2 例の小児で得られた血漿中リバーロキサバン濃度は成人 DVT 患者での濃度範囲の下半分に分布していた。また、C 群での小児 2 例の間でリバーロキサバンの薬物動態プロファイルにかなりの差があったことから、これらの 2 例の小児に基づいてバイオアベイラビリティの用量依存性について最終的な結論を導きだすことはできなかった。

少数点採血による薬物動態評価を用いたことから、得られた血漿中濃度データを母集団薬物動態モデルに適用し、個々の被験者の薬物動態パラメータを評価した。本試験から得られた個別の

薬物動態パラメータを、仮想健康成人にリバーロキサバン 10mg を単回投与したときの PBPK モデルに基づく薬物動態パラメータの予測値及び 45 歳以下の非日本人成人の急性症候性 DVT 患者に錠剤としてリバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回投与したときの母集団薬物動態モデルに基づく薬物動態パラメータの予測値（成人の参照集団、VTE sim、N＝203）と比較した。結果の詳細は 5.3.3.2.2 PH-38996/Section 9.3.3.1.2 に示す。

また、年齢層 12 歳未満の小児にドライシロップとしてリバーロキサバンを単回投与したときの薬物動態パラメータ［AUC_{sd}、$C_{max,sd}$、$C(24)_{sd}$〔B 群では $C(12)_{sd}$、C 群では $C(8)_{sd}$〕及び $t_{max,sd}$］を、過去に小児（対応する年齢層及び用量）若しくは成人に錠剤又は懸濁剤として投与したときの薬物動態パラメータと比較した。本試験の A 群での結果を、単回投与試験である試験 12892（10mg 相当量群）の結果と比較した。B 群の結果に対しては、反復投与試験である試験 14373 及び 14374（希釈した懸濁剤として 1 日 2 回投与）の定常状態時の結果と比較した。C 群で 0.4mg/kg（体重）を投与した小児については、同一用量での薬物動態成績が過去の小児を対象とした試験から利用できなかったため、成人 DVT 患者にリバーロキサバン 20mg（平均体重である体重 70kg の成人患者では 0.286mg/kg に相当）を 1 日 1 回投与したときの母集団薬物動態モデルに基づく定常状態時の薬物動態パラメータと比較した。

A 群－試験 12892 との比較

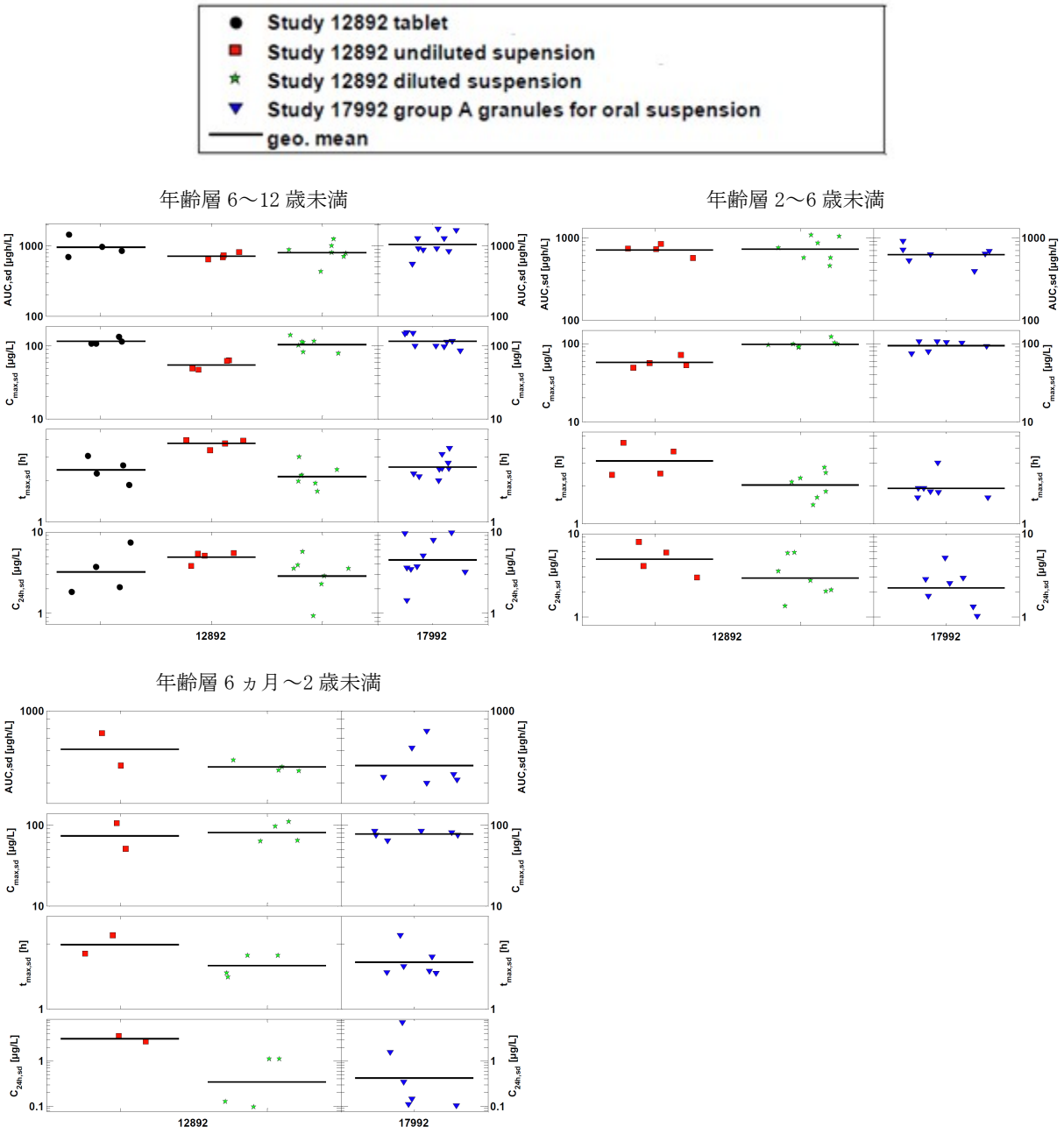
本試験から得られたドライシロップとして 10mg 相当量のリバーロキサバンを単回経口投与したときの母集団薬物動態モデルに基づく薬物動態パラメータ AUC_{sd}、$C_{max,sd}$、$t_{max,sd}$ 及び $C(24)_{sd}$ と試験 12892 のパラメータの比較を図 2.7.2.2-8 に示す。

年齢層 6～12 歳未満の小児では、ドライシロップとしてリバーロキサバンを単回投与したときの薬物動態パラメータを、試験 12892（2.7.2.2.1.1）のリバーロキサバン 10mg 相当量群で錠剤、並びに未希釈の懸濁剤及び希釈した懸濁剤としてリバーロキサバンを投与したときの結果と比較した。未希釈の懸濁剤としてリバーロキサバンを投与したときに吸収の遅延が認められたため、主要な比較評価の対象は錠剤及び希釈した懸濁剤として投与したときとした。

年齢層 6～12 歳未満の小児にリバーロキサバンを単回投与したときの AUC_{sd} は、すべての剤形（錠剤、未希釈の懸濁剤、希釈した懸濁剤及びドライシロップ）で同程度であり、その分布は重なっていた。一方、ドライシロップとしてリバーロキサバンを単回投与したときの $C_{max,sd}$ は、錠剤及び希釈した懸濁剤として投与したときでは同程度であったが、未希釈の懸濁剤として投与したときよりも高値であった。同様に、錠剤、希釈した懸濁剤及びドライシロップとしてリバーロキサバンを単回投与したときの $t_{max,sd}$ は同程度であったが、未希釈の懸濁剤として投与したときでは延長していた。$C(24)_{sd}$ の分布は、すべての剤形で重なっていた。

年齢層 2～6 歳未満の小児では、本試験でドライシロップとしてリバーロキサバンを投与したときと、試験 12892 のリバーロキサバン 10mg 相当量群に未希釈の懸濁剤及び希釈した懸濁剤として投与したときの薬物動態パラメータを比較した。年齢層 2～6 歳未満の小児においても、AUC_{sd} はすべての剤形（未希釈の懸濁剤、希釈した懸濁剤及びドライシロップ）で同程度であった。希釈した懸濁剤及びドライシロップの $C_{max,sd}$ は同程度であったが、未希釈の懸濁剤として投与したときより全体的に高値であった。$C(24)_{sd}$ 及び $t_{max,sd}$ の個別値の分布は、すべての剤形である程度は重なっていたが、幾何平均値では希釈した懸濁剤及びドライシロップとして投与したときが同程度で、未希釈の懸濁剤として投与したときがより高値であった。

年齢層 6 ヵ月～2 歳未満の小児では、利用可能なデータ数に限りがあり、特に未希釈の懸濁剤として投与したときのデータはわずかであった（試験 12892、N＝2）が、ドライシロップとして投与したときのすべての薬物動態パラメータの幾何平均値は、希釈した懸濁剤として投与したときと同程度であることが示唆された。



Children in study 17992 received rivaroxaban as granules for oral suspension.

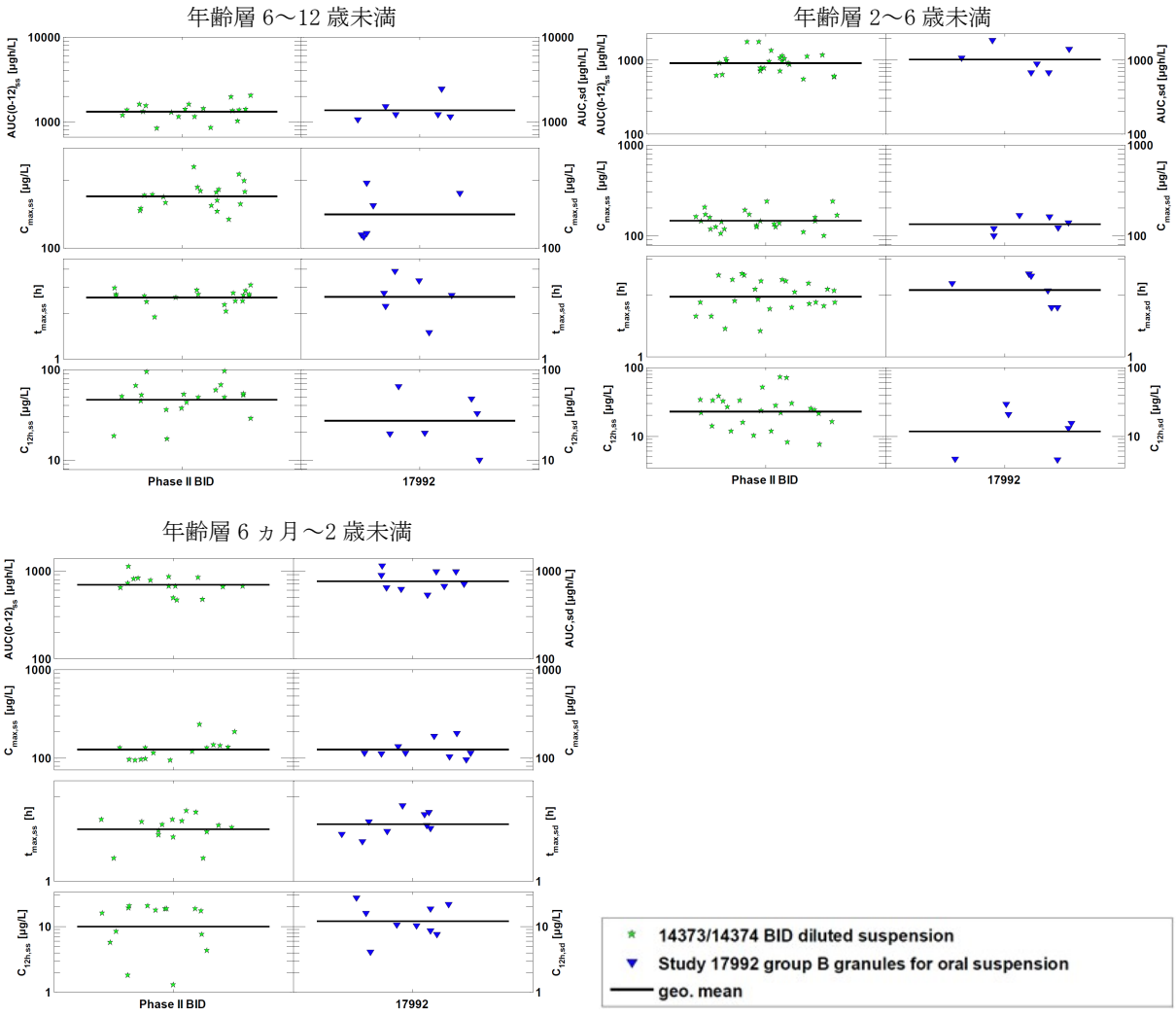
Children in study 12892 received rivaroxaban as either tablet, undiluted or diluted ready-to-use suspension

Source: 5.3.3.5.11 PH-40539/Figure 16.2-72, 16.2-74, 16.2-76

図 2.7.2.2-8　本試験から得られた小児の母集団薬物動態モデルに基づく薬物動態パラメータ〔AUC_{sd}、$C_{max,sd}$、$t_{max,sd}$ 及び $C(24)_{sd}$〕（ドライシロップとして 10mg 相当量のリバーロキサバンを単回経口投与）と試験 12892 から得られた小児の母集団薬物動態モデルに基づく薬物動態パラメータ〔AUC_{sd}、$C_{max,sd}$、$t_{max,sd}$ 及び $C(24)_{sd}$〕（錠剤、未希釈の懸濁剤又は希釈した懸濁剤として 10mg 相当量のリバーロキサバンを単回経口投与）の比較（片対数プロット）（PKS）：A 群（左上：年齢層 6～12 歳未満、右上：年齢層 2～6 歳未満、左下：年齢層 6 ヵ月～2 歳未満）

B 群－試験 14373 及び 14374 の小児との比較

本試験から得られたドライシロップとして 10mg 相当量のリバーロキサバンを単回経口投与したときの母集団薬物動態モデルに基づく薬物動態パラメータ AUC_{sd}、$C_{max,sd}$、$t_{max,sd}$、及び $C(12)_{sd}$ と試験 14373 及び 14374 で小児に希釈した懸濁剤としてリバーロキサバンを 1 日 2 回反復経口投与したときの $AUC(0\text{-}12)_{ss}$、$C_{max,ss}$、$t_{max,ss}$、及び $C(12)_{ss}$ の比較を図 2.7.2.2-9 に示す。



Children in study 17992 received rivaroxaban as granules for oral suspension.

Children in study 14373/14374 received rivaroxaban as diluted ready-to-use suspension b.i.d.

Source: 5.3.3.5.11 PH-40539/Figure 16.2-80, 16.2-82, 16.2-84

図 2.7.2.2-9　本試験から得られた小児の母集団薬物動態モデルに基づく薬物動態パラメータ〔AUC_{sd}、$C_{max,sd}$、$t_{max,sd}$ 及び $C(12)_{sd}$〕（ドライシロップとして 10mg 相当量のリバーロキサバンを単回経口投与）と試験 14373 及び 14374 から得られた小児の母集団薬物動態モデルに基づく薬物動態パラメータ〔$AUC(0\text{-}12)_{ss}$、$C_{max,ss}$、$t_{max,ss}$ 及び $C(12)_{ss}$〕（希釈した懸濁剤として 10mg 相当量のリバーロキサバンを 1 日 2 回反復経口投与）の比較（片対数プロット）（PKS）：B 群（左上：年齢層 6～12 歳未満、右上：年齢層 2～6 歳未満、左下：年齢層 6 ヵ月～2 歳未満）

B 群では、ドライシロップとして 10mg 相当量のリバーロキサバンを単回投与したときの薬物動態パラメータを、第Ⅱ相試験 14373 及び 14374 の小児に希釈した懸濁剤として 10mg 相当量のリバーロキサバンを 1 日 2 回投与したときと比較した。比較評価の際には、本試験の単回投与後の薬物動態パラメータを、第Ⅱ相試験におけるリバーロキサバンを 1 日 2 回反復投与後の定常状態時の薬物動態パラメータと比較した〔AUC については、本試験での AUC_{sd} を第Ⅱ相試験での $AUC(0\text{-}12)_{ss}$ と比較した〕。本試験の小児におけるリバーロキサバンの $t_{1/2}$ 及び成人における $t_{1/2}$（非高齢の健康被験者では 5～9 時間）[16] 並びに AUC において健康成人被験者に反復投与したときでは意味のある蓄積は認められないことを考慮すると[17]、リバーロキサバン反復投与時における $C_{max,ss}$ 及び $t_{max,ss}$ への蓄積の影響はおそらく小さいと考えられる。一方で、1 日 2 回反復投与での $C(12)_{ss}$ では蓄積の影響が考えられるため、単回投与である本試験の結果との比較の際には留意する必要がある。

年齢層 6～12 歳未満の小児にドライシロップとして単回投与したとき及び希釈した懸濁剤として反復投与したときの AUC〔AUC_{sd} と $AUC(0\text{-}12)_{ss}$ の比較〕及び t_{max}〔$t_{max,sd}$ と $t_{max,ss}$ の比較〕は同程度であった。C_{max}〔$C_{max,sd}$ と $C_{max,ss}$ の比較〕及び C(12)〔$C(12)_{sd}$ と $C(12)_{ss}$ の比較〕の個別値の分布は、全体的に重なっていたが、幾何平均値は希釈した懸濁剤として投与したときと比較してドライシロップとして投与したときではより低値であった。これは試験間の用法・用量の違い（単回投与と反復投与）によるものである可能性がある。

年齢層 2～6 歳未満の小児にドライシロップとして単回投与したときの AUC、C_{max} 及び t_{max} は、希釈した懸濁剤として反復投与したときでは同程度であった。ドライシロップとして単回投与したときの C(12)の個別値の分布は、同じ年齢層に希釈した懸濁剤として反復投与したときと重なっていた。しかし、幾何平均値は希釈した懸濁剤として反復投与したときと比較して、ドライシロップとして単回投与したときではより低値であった。これは、試験間の用法・用量の違い（単回投与と反復投与）によるものである可能性があった。

同様に、本試験で年齢層 6 ヵ月～2 歳未満の小児にドライシロップとして投与したときの薬物動態パラメータは、試験 14374 で希釈した懸濁剤として反復投与したときと同程度であった。

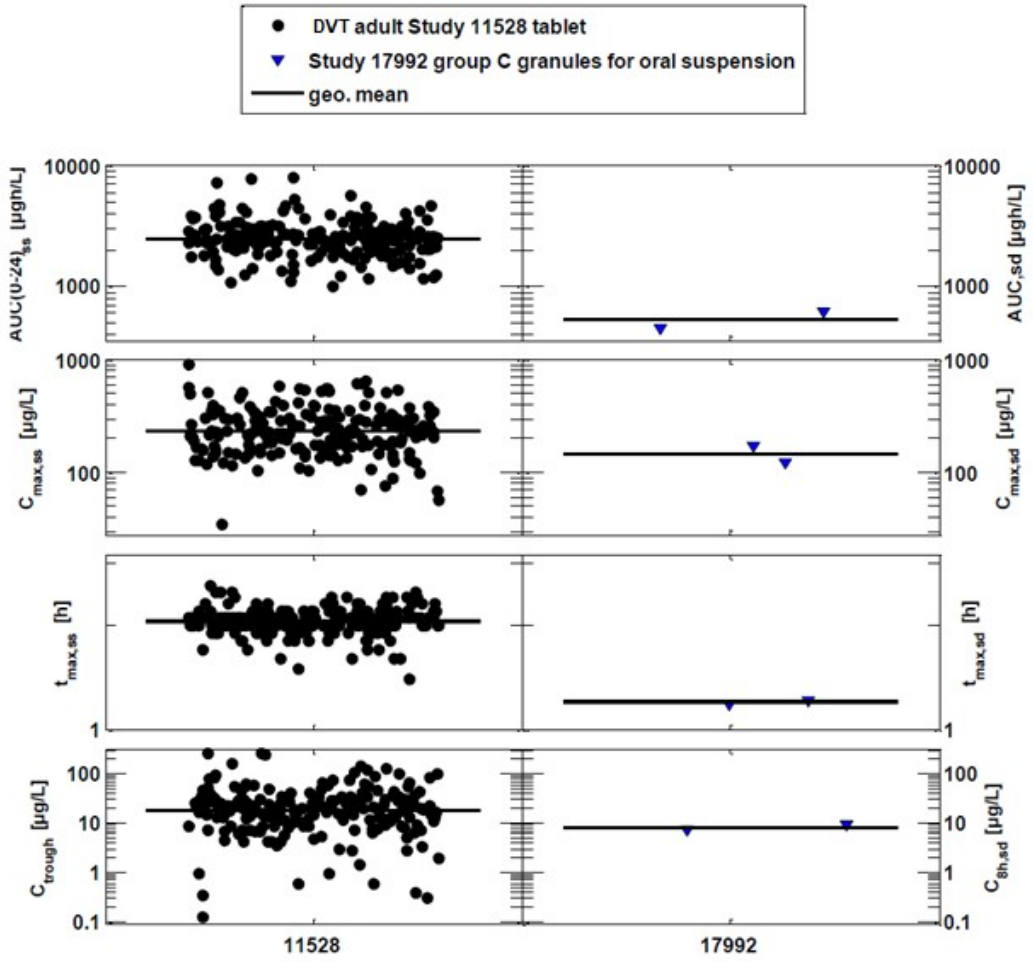
C 群－試験 11528（錠剤としてリバーロキサバン 20mg を投与）の成人 DVT 患者との比較

本試験から得られたドライシロップとしてリバーロキサバン 0.4mg/kg を単回経口投与したときの母集団薬物動態モデルに基づく AUC_{sd}、$C_{max,sd}$、$t_{max,sd}$ 及び $C(8)_{sd}$ と試験 11528 で成人 DVT 患者に錠剤としてリバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの $AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$、C_{trough} との比較を図 2.7.2.2-10 に示す。

C 群では、体重 3～12kg 未満の小児にドライシロップとしてリバーロキサバン 0.4mg/kg を投与したときの薬物動態パラメータを、成人 DVT 患者に錠剤としてリバーロキサバン 20mg（平均体重である体重 70kg の成人患者では 0.286mg/kg に相当）を 1 日 1 回投与したときの母集団薬物動態モデルに基づく定常状態の薬物動態パラメータ（成人の参照集団）と比較した。

体重あたりの投与量（mg/kg）は、本試験の C 群の方が高かったにもかかわらず、C 群の 2 例の AUC_{sd} は成人 DVT 患者にリバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回投与したときの $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ の範囲を下回った。体重 12kg 未満の小児に対しては、今後実施する予定の第Ⅲ相試験 14372 において 1 日 3 回投与の用法を予定していることを考慮し、本試験の小児における単回投与後の AUC_{sd} の幾何平均値（531μg·h/L）を 3 倍（1,593μg·h/L）して成人 DVT 患者に 20mg を 1 日 1 回投与したときの $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ と比較した。その結果、小児の AUC_{sd}（反復投与した場合の定常状態時の 1 日曝露量に相当）の幾何平均値は成人 DVT 患者の $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ の範囲内であったが、$AUC(0\text{-}24)_{ss}$ の幾何平均値を下回ったままであった。C 群の 2 例の $C_{max,sd}$ は成人 DVT 患者の $C_{max,ss}$ の範囲内であった。C_{trough} については第Ⅲ相試験 14372 における 1 日 3 回投与の用法を想定し、投与 8 時間

後〔$C(8)_{sd}$〕の事後推定値を用いて比較した。C 群の 2 例の $C(8)_{sd}$ は、成人 DVT 患者に 20mg を 1 日 1 回投与したときの C_{trough}〔$C(24)_{sd}$〕と同程度であった。C 群の 2 例の $t_{max,sd}$ は、成人 DVT 患者の $t_{max,ss}$ と比較して短縮していた。



Children in study 17992 received rivaroxaban as granules for oral suspension.
Adult DVT patients in Study 11528 received rivaroxaban as tablets 20 mg o.d.
Source: 5.3.3.5.11 PH-40539/Figure 16.2-86

図 2.7.2.2-10　本試験から得られた小児にドライシロップとしてリバーロキサバン 0.4mg/kg を単回経口投与したときの母集団薬物動態モデルに基づく薬物動態パラメータ〔AUC_{sd}、$C_{max,sd}$、$t_{max,sd}$、及び $C(8)_{sd}$〕と試験 11528 から得られた成人 DVT 患者に錠剤としてリバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの $AUC(0-24)_{ss}$、$C_{max,ss}$、$t_{max,ss}$ 及び C_{trough} との比較（PKS）：C 群（年齢層 2 ヵ月以上、体重 3～12kg 未満）

薬力学

43 例（A 群：22 例、B 群：21 例）を PDS とした。薬物動態及び薬力学評価用検体が採取できなかった被験者が 1 例、薬物動態データの測定結果の妥当性が疑わしかった被験者が 1 例、いずれも B 群で認められたため、PDS からは B 群の 2 例が除外された。C 群では治験実施計画書に従い、薬力学評価用検体を採取しなかった。

薬力学パラメータとして、PT、aPTT 及び抗第Ｘa 因子活性を評価した。小児における許容可能な採血量には限界があるため、少数点採血による評価を用いた。本試験に組入れられた被験者数は少なく、少数点採血による評価であったことから、各評価時点における薬力学パラメータの平均値から E_{max} を適切に評価することはできなかった。このため、各評価時点の平均値に基づいた、各薬力学パラメータに対する確固たる結論は導けなかった。

本試験の薬力学評価の主な目的は、ドライシロップとして投与したときの薬力学を、希釈した懸濁剤として投与したときと、過去の試験成績を用いて比較することであった。この比較は 2 段階で実施した。

第一段階として、本試験の A 群でドライシロップとして単回投与試験である試験 12892 で用いた用量のリバーロキサバンを投与したときの薬力学パラメータを、試験 12892 における 10mg 相当量群で希釈した懸濁剤として投与したときと比較した。ごくわずかな例外を除き、本試験で 10mg 相当量のリバーロキサバンの投与を受けた A 群の小児の PT 及び aPTT の個別値は、試験 12892 で小児を対象に 10mg 相当量のリバーロキサバンを投与したときの個別値の範囲内であった。一方で、A 群での年齢層 6 ヵ月～2 歳未満における PT は、試験 12892 での年齢層 6 ヵ月～2 歳未満における PT の範囲の下方に分布、又は範囲を下回っていた（図 2.7.2.2-11、図 2.7.2.2-12 及び図 2.7.2.2-13）。同様に、本試験でドライシロップとしてリバーロキサバンを投与したときの PT 及び aPTT は、健康成人被験者を対象とした第Ｉ相試験（健康成人の参照集団：N＝104、男性、19～40 歳）で錠剤としてリバーロキサバン 10mg を投与したときの範囲内であった。また、抗第Ｘa 因子活性の個別値の分布及び平均値は、PT 及び aPTT と同様の傾向を示した。

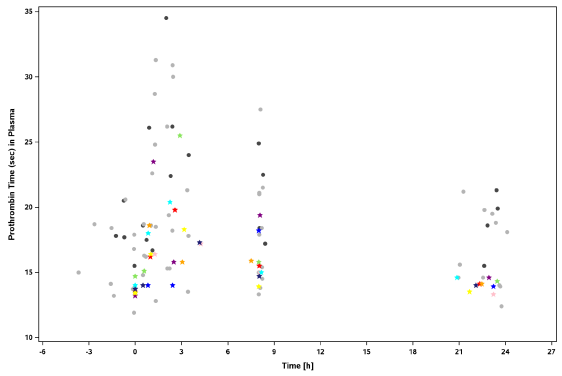
第二段階として、本試験の B 群でドライシロップとして反復投与試験である試験 14373 及び 14374 で用いた用量のリバーロキサバンを投与したときの薬力学パラメータを、試験 14373 及び 14374 で希釈した懸濁剤として 10mg 相当量のリバーロキサバンを 1 日 2 回投与したときと比較した。B 群での投与量は A 群よりも高いことに留意する必要はあるが、ごくわずかな例外を除いて、B 群の小児の PT 及び aPTT の個別値は、試験 14373 及び 14374 の小児 VTE 患者の個別値の範囲内であった（図 2.7.2.2-11、図 2.7.2.2-12 及び図 2.7.2.2-13）。同様に、本試験でドライシロップとしてリバーロキサバンを投与したときの PT 及び aPTT は、成人 DVT 患者を対象とした試験 11528（成人 DVT 患者の参照集団：N＝135、22～87 歳）で錠剤としてリバーロキサバン 20mg を投与したときの範囲内であった。B 群でも A 群と同様に、抗第Ｘa 因子活性の個別値の分布及び平均値は、PT 及び aPTT と同様の傾向を示した。

小児における血漿中リバーロキサバン濃度と PT 又は aPTT のベースラインからの変化（ベースライン比）の関係は、過去に実施した試験での小児、成人 DVT 患者及び健康成人被験者での分布の範囲内であった。99%予測区間から外れた値はほとんどなく、外れ値においても過去に実施した試験での小児、成人 DVT 患者及び健康成人被験者の分布からの逸脱の程度は小さかった。

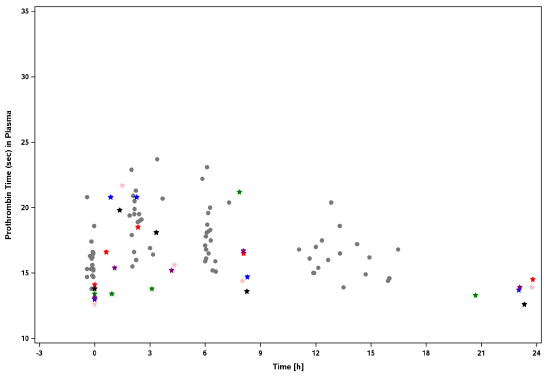
予想されたとおり抗第Ｘa 因子活性と血漿中リバーロキサバン濃度との間に線形関係が認められた。

結論として、視覚的評価に基づくと、PT、aPTT 及び抗第Ｘa 因子活性の個別値は過去の試験で同用量のリバーロキサバンを投与したときと同様の分布を示した。

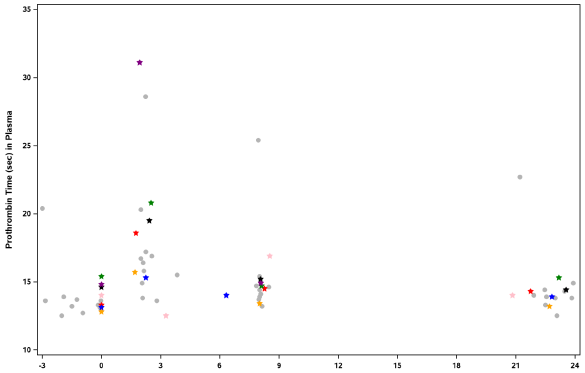
A 群
年齢層 6～12 歳未満（N＝9）



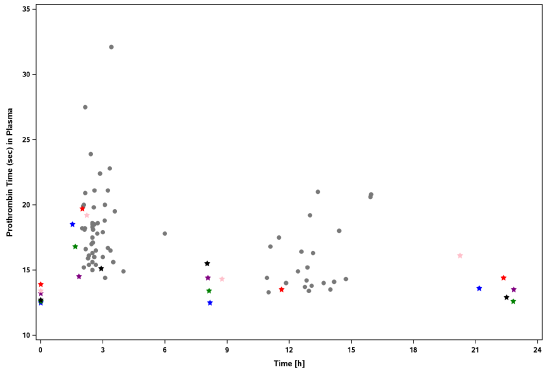
B 群
年齢層 6～12 歳未満（N＝6）



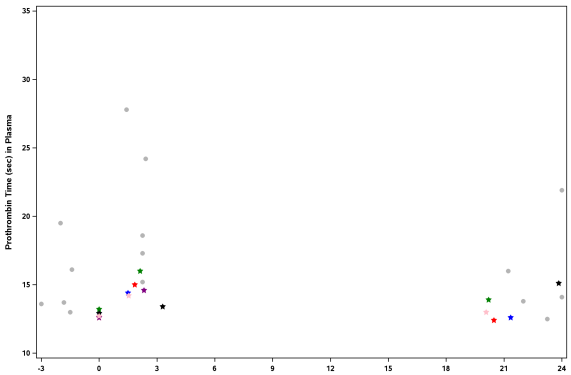
年齢層 2～6 歳未満（N＝7）



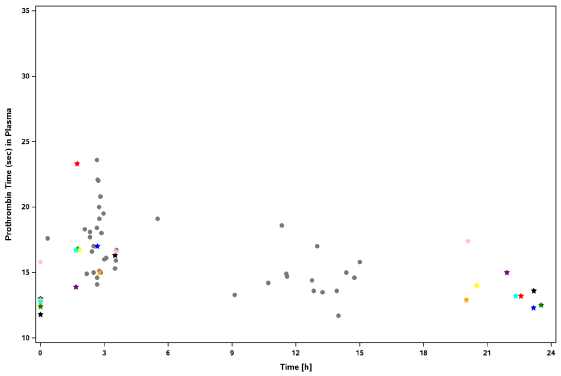
年齢層 2～6 歳未満（N＝6）



年齢層 6 ヵ月～2 歳未満（N＝6）



年齢層 6 ヵ月～2 歳未満（N＝9）



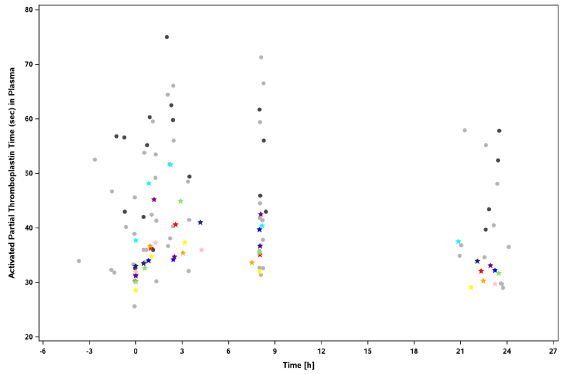
Colored symbols represent individual data from children.

Light grey circles represent data of children who received a single dose in study 12892 (left graph) or multiple doses in studies 14373/14374 (right graph).

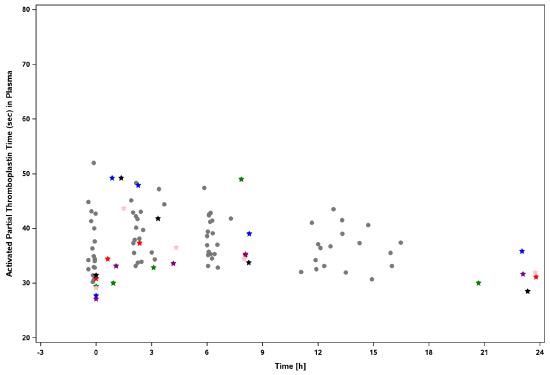
Source: 5.3.3.2.2 PH-38996/Figure 14.4.1.1/5, 14.4.1.1/9, 14.4.1.1/13, 14.4.1.1/17, 14.4.1.1/21, 14.4.1.1/25

図 2.7.2.2-11　本試験から得られた小児の PT と試験 12892 の結果との比較（A 群）又は試験 14373 及び 14374 の結果との比較（B 群）（PDS）：A 群（左上：年齢層 6～12 歳未満、左中：年齢層 2～6 歳未満、左下：年齢層 6 ヵ月～2 歳未満）、B 群（右上：年齢層 6～12 歳未満、右中：年齢層 2～6 歳未満、右下：年齢層 6 ヵ月～2 歳未満）

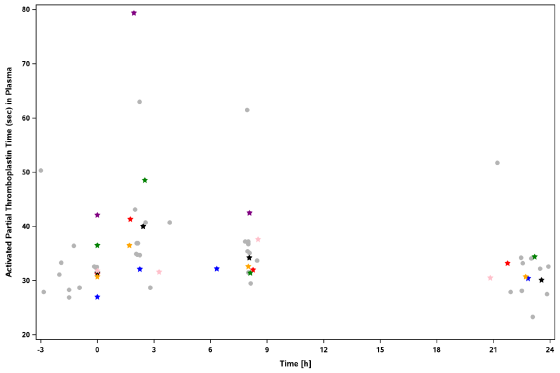
A 群
年齢層 6～12 歳未満（N＝9）



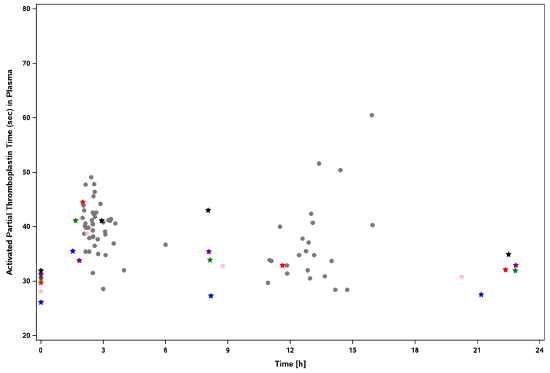
B 群
年齢層 6～12 歳未満（N＝6）



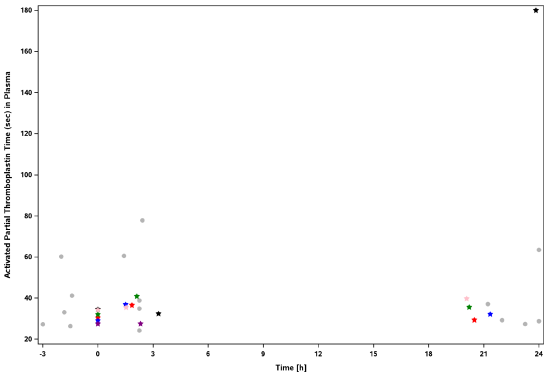
年齢層 2～6 歳未満（N＝7）



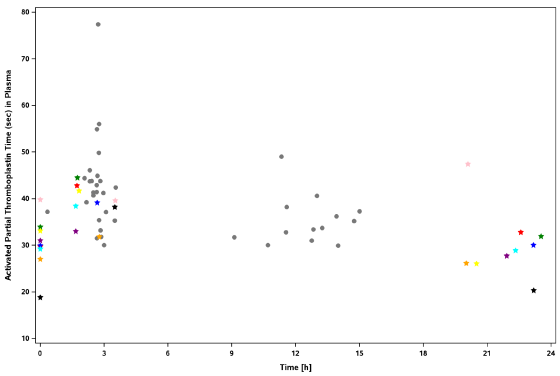
年齢層 2～6 歳未満（N＝6）



年齢層 6 ヵ月～2 歳未満（N＝6）



年齢層 6 ヵ月～2 歳未満（N＝9）



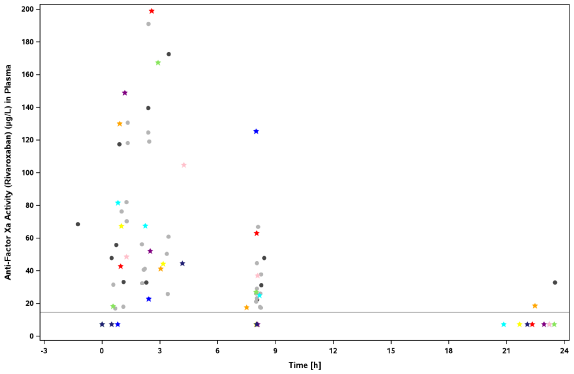
Colored symbols represent individual data from children in study 17992.

Light grey circles represent data of children who received a single dose in study 12892 (left graph) or multiple doses in studies 14373/14374 (right graph).

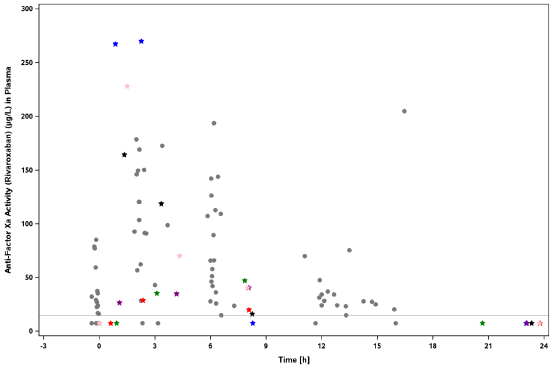
Source: 5.3.3.2.2 PH-38996/Figure 14.4.1.2/5, 14.4.1.2/9, 14.4.1.2/13, 14.4.1.2/19, 14.4.1.2/23, 14.4.1.2/27

図 2.7.2.2-12　本試験から得られた小児の aPTT と試験 12892 の結果との比較（A 群）又は試験 14373 及び 14374 の結果との比較（B 群）（PDS）：A 群（左上：年齢層 6～12 歳未満、左中：年齢層 2～6 歳未満、左下：年齢層 6 ヵ月～2 歳未満）、B 群（右上：年齢層 6～12 歳未満、右中：年齢層 2～6 歳未満、右下：年齢層 6 ヵ月～2 歳未満）

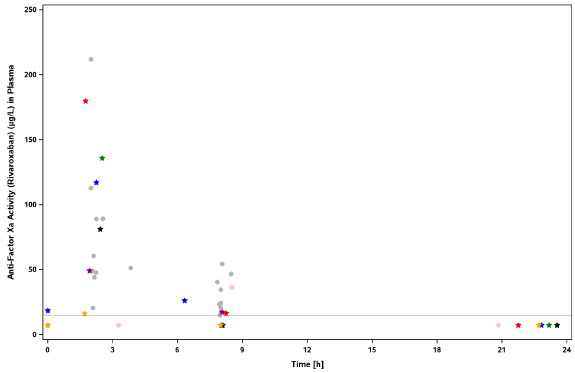
A 群
年齢層 6～12 歳未満（N＝9）



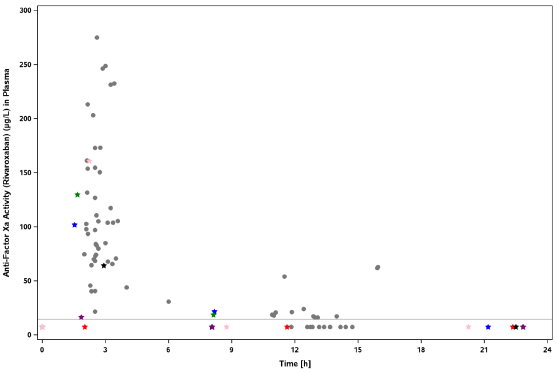
B 群
年齢層 6～12 歳未満（N＝6）



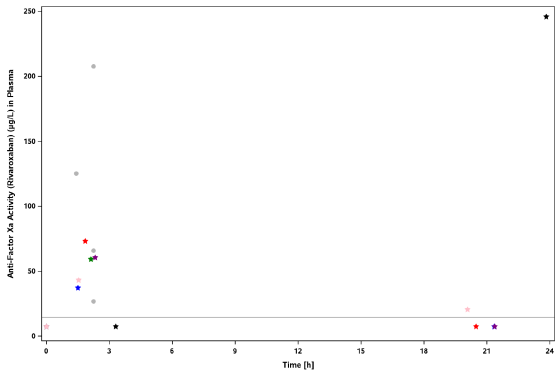
年齢層 2～6 歳未満（N＝7）



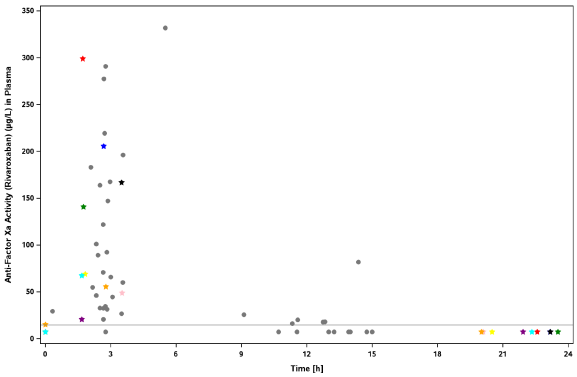
年齢層 2～6 歳未満（N＝6）



年齢層 6 ヵ月～2 歳未満（N＝6）



年齢層 6 ヵ月～2 歳未満（N＝9）



Colored symbols represent individual data from children.

Light grey circles represent data of children who received a single dose in study 12892 (left graph) or multiple doses in studies 14373/14374 (right graph).

Light grey line represents LLOQ. Measurement < LLOQ are displayed at 1/2 LLOQ

Source: 5.3.3.2.2 PH-38996/Figure 14.4.1.3/5, 14.4.1.3/7, 14.4.1.3/9, 14.4.1.3/11, 14.4.1.3/13, 14.4.1.3/15

図 2.7.2.2-13　本試験から得られた抗第Xa 因子活性と試験 12892 の結果との比較（A 群）又は試験 14373 及び 14374 の結果との比較（B 群）（PDS）：A 群（左上：年齢層 6～12 歳未満、左中：年齢層 2～6 歳未満、左下：年齢層 6 ヵ月～2 歳未満）、B 群（右上：年齢層 6～12 歳未満、右中：年齢層 2～6 歳未満、右下：年齢層 6 ヵ月～2 歳未満）

まとめ

本試験では、年齢層 2 ヵ月～12 歳未満の小児にドライシロップとしてリバーロキサバンを単回経口投与したときの薬物動態プロファイルを評価した。

本試験で年齢層 2～12 歳未満の小児（A 及び B 群）に対しドライシロップとして 10mg 相当量のリバーロキサバンを単回投与したときの AUC 及び C_{max} は、過去の試験で同年齢の小児に対し希釈した懸濁剤及び錠剤（年齢層 6～12 歳の小児のみ）として投与したときの結果と同程度であった。C 群において用量 0.4mg/kg のリバーロキサバンの単回投与を受けた小児 2 例の間でリバーロキサバンの薬物動態プロファイルにかなりの差があったことから、これらの 2 例の小児に基づいてバイオアベイラビリティの用量依存性について最終的な結論を導きだすことはできなかった。

2.7.2.2.2 第Ⅱ相試験

2.7.2.2.2.1 年齢層 6～18 歳未満の静脈血栓塞栓症の小児患者を対象とした第Ⅱ相試験（試験 14373）

参照項目：2.7.6.10
5.3.5.1.1 PH-38995

試験デザイン

本試験は、多様な VTE の小児患者を対象にリバーロキサバンを経口投与したときの安全性、有効性、薬物動態及び薬力学を検討する多施設共同、非盲検、非対照、30 日間投与試験であった。

2013 年に無作為化、実薬対照試験〔リバーロキサバンと対照として標準治療薬（LMWH、フォンダパリヌクス又は VKA）を 1：1 で割付け〕として開始し、治験実施計画書改訂 6 適用（2015 年 4 月 16 日）まで、被験者の約半数は標準治療薬群に割付けられた。すなわち、試験開始当初はリバーロキサバンの安全性及び有効性評価の基準として対照群を含めることとした。しかしながら、安全性及び有効性についてリバーロキサバン群と標準治療薬群間の意味のある比較を実施するには被験者数が少なすぎると考えられたため、治験実施計画書改訂 6 以降、対照群への組入れを中止した。

治験薬投与期間は 30 日間で、その後 30 日間をフォローアップ期とした。

対象集団

症候性又は無症候性 VTE に対して少なくとも 2 ヵ月間、カテーテル関連血栓症の場合は少なくとも 6 週間、LMWH、フォンダパリヌクス又は VKA による治療を受けている年齢層 6～18 歳未満の小児を対象とした。VTE（インデックスイベント）の検査画像は、中央独立判定委員会（CIAC）が評価した。

スクリーニングを受けた 68 例のうち 64 例が治験薬を割付けられた。1 例が治験薬投与開始前に同意を撤回し、残りの 63 例が治験薬の投与を 1 回以上受けた。

治験薬の投与を受けた 63 例のうち、29 例（46.0%）は女性であった。年齢の平均値（SD）は 11.0（3.7）歳、ベースライン時の体重の平均値（SD）は 44.0（29.6）kg（最低体重は年齢層 12～18 歳未満で 20.0kg、年齢層 6～12 歳未満で 18.4kg）であった。

試験方法

各年齢層及び剤形の解析対象集団を表 2.7.2.2-7、体重に基づく投与群別のリバーロキサバンの投与量を表 2.7.2.2-8 並びに薬物動態及び薬力学評価用検体の採血スケジュールを表 2.7.2.2-9 示す。

本試験は以下のような逐次的なアプローチで実施した。最初に、年齢層 12～18 歳未満の被験者を組入れ、リバーロキサバン群に無作為に割付けられた被験者に錠剤として 20mg 相当量のリバーロキサバンを 1 日 1 回経口投与した。次に、年齢層 6～12 歳未満の被験者の組入れを開始し、リバーロキサバン群に割付けられた被験者に錠剤として 20mg 相当量のリバーロキサバンを 1 日 1 回経口投与した。最後に、リバーロキサバン群に割付けられた年齢層 6～12 歳未満の被験者に、希釈した懸濁剤として 10mg 相当量のリバーロキサバンを 1 日 2 回（1 日投与量としては 20mg 相当量）経口投与した。

全体で、年齢層 12～18 歳未満の 11 例に錠剤としてリバーロキサバンを 1 日 1 回、13 例に対照薬を投与した。年齢層 6～12 歳未満の 13 例に錠剤としてリバーロキサバンを 1 日 1 回、19 例に希釈した懸濁剤としてリバーロキサバンを 1 日 2 回、7 例には対照薬を投与した。

試験 12892 と比較して、希釈した懸濁剤として投与したリバーロキサバンの用量は変更したが、錠剤としての用量は変更しなかった（治験実施計画書改訂 4）。錠剤として投与したリバーロキサバンの用量は、試験 12892 の「20mg 相当量」と同用量であった。希釈した懸濁剤として投与した用量は、試験 12892 の体重 40kg 未満の小児で用いられた「10mg 相当量」と比較して増量となるように設定した。

表 2.7.2.2-7 各年齢層及び剤形の解析対象集団

Age group	Treatment	Safety analysis set	PK analysis set	PD analysis set
12 to <18 years	tablet o.d.	N=11	N=11	N=11
6 to <12 years	tablet o.d.	N=13	N=12	N=12
	oral suspension b.i.d.	N=19	N=19	N=19

Source: 5.3.5.1.1 PH-38995/Section 8.3, 11.2, 11.3, Table 8-2

表 2.7.2.2-8 体重に基づく投与群別のリバーロキサバンの投与量

Age group	Body weight (kg)		20 mg equivalent tablet doses o.d.	Strength of the single oral suspension dose	Total daily dose
	Min	Max			
6 to <18 years	14	<20	5.0 mg		
	20	<30	7.5 mg		
	30	<40	10 mg		
	40	<50	15 mg		
Children with a body weight comparable to adults	50	≥100	20 mg		
6 to <12 years	9	<10		3.2 mg	6.4 mg
	10	<12		3.4 mg	6.8 mg
	12	<20		4.0 mg	8.0 mg
	20	<30		5.0 mg	10.0 mg
	30	<50		7.5 mg	15.0 mg
	50	<100		10.0 mg	20.0 mg

Source: 5.3.5.1.1 PH-38995/Table 7-1, 7-2

表 2.7.2.2-9 薬物動態及び薬力学評価用検体の採血スケジュール

	12 to <18 years o.d.	6 to <12 years o.d.	6 to <12 years b.i.d.
PK	Day 15: predose	Day 15: predose	Day 15: predose
	Day 15: 2-4h and 6-8h post	Day 15: 2-4h and 6-8h post	Day 15: 2-4h and 6-8h post
	Day 31: 20-24h post	Day 31: 20-24h post	Day 31: 10-16h post
PD	Day 15: predose	Day 15: predose	Day 15: predose
	Day 15: 2-4h and 6-8h post	Day 15: 2-4h and 6-8h post	Day 15: 2-4h and 6-8h post
	Day 31: 20-24h post	Day 31: 20-24h post	Day 31: 10-16h post

Source: 5.3.5.1.1 PH-38995/Table 7-4

結果

薬物動態

本試験から得られた錠剤として 20mg 相当量のリバーロキサバンを 1 日 1 回投与したときの薬物動態パラメータ〔$AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C(24)_{ss}$〕と PBPK モデルに基づく仮想小児に錠剤として 20mg 相当量のリバーロキサバンを 1 日 1 回投与したときの薬物動態パラメータの予測値及び 45 歳以下の成人の急性症候性 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薬物動態パラメータの予測値（成人の参照集団、VTE sim、N＝203）との比較を図 2.7.2.2-14 に示す。

また、本試験から得られた希釈した懸濁剤として 10mg 相当量のリバーロキサバンを 1 日 2 回反復投与したときの薬物動態パラメータ〔$AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C(12)_{ss}$〕と PBPK モデルに基づく仮想小児に錠剤として 10mg 相当量のリバーロキサバンを 1 日 1 回投与したときの薬物動態パラメータの予測値及び VTE sim との比較を図 2.7.2.2-15 に示す。

本試験に組入れられた 64 例のうち 42 例を PKS とした。錠剤として 20mg 相当量のリバーロキサバンを 1 日 1 回又は希釈した懸濁剤として 10mg 相当量のリバーロキサバンを 1 日 2 回 14 日間投与したときの定常状態時のリバーロキサバンの薬物動態を評価した。

年齢層 6～18 歳未満の小児における血漿中リバーロキサバン濃度の実測値を年齢層及び剤形別に、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（試験 11528）又は 10mg を 1 日 2 回（試験 11223）投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度の実測値並びに PBPK モデルからの血漿中リバーロキサバン濃度の予測値と比較した。

年齢層 6～18 歳未満の小児の血漿中リバーロキサバン濃度の個別値は、年齢層及び剤形にかかわらず、成人 DVT 患者に対して対応する用量を投与したときの結果（試験 11528 及び 11223）と同程度であった。血漿中リバーロキサバン濃度の実測値と PBPK モデルに基づく予測値との間にも良好な一致が認められた。ほぼすべての血漿中濃度の個別値は PBPK モデルに基づく拡大予測範囲（0.5×5 パーセンタイル－1.5×95 パーセンタイル）内であった。

母集団薬物動態モデルを用いて定常状態時の薬物動態パラメータを算出した。薬物動態パラメータの個別値を PBPK モデルに基づく予測値〔幾何平均値（黒色の線）、5～95 パーセンタイル範囲（薄い灰色の網掛け部分）、拡大予測範囲（濃い灰色の網掛け部分）〕及び VTE sim と比較した（図 2.7.2.2-14 及び図 2.7.2.2-15）。VTE sim については、図の右側に箱ひげ図として示し、50 パーセンタイルを赤色の実線で、5 及び 95 パーセンタイルを赤色の破線で示した。

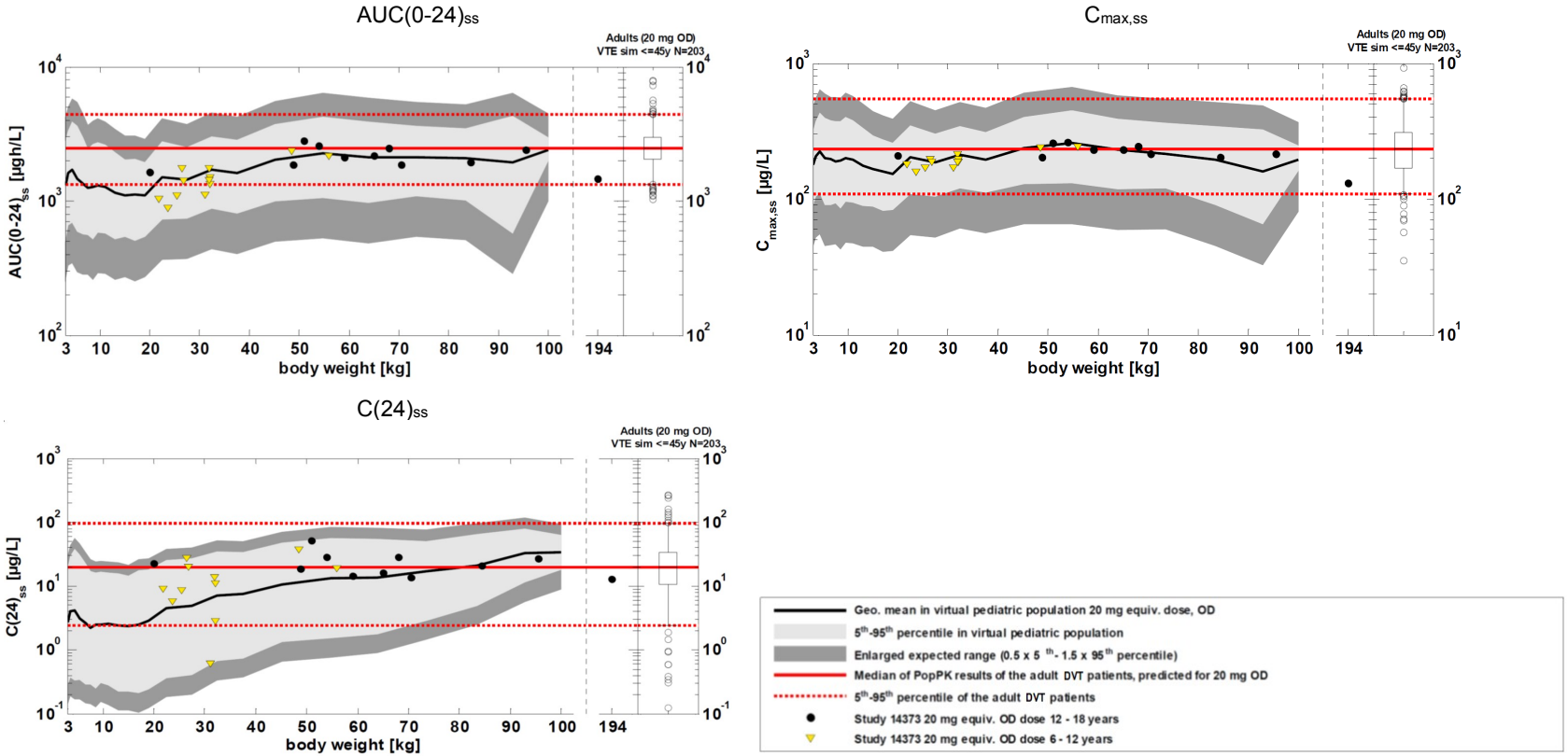
本試験で得られた薬物動態パラメータの個別値は、小児の PBPK モデルに基づく予測値とよく一致し、すべての薬物動態パラメータはモデルの予測範囲又は拡大予測範囲内であった。また本試験で得られた薬物動態パラメータは成人の参照集団である VTE sim とも概して一致していた。

血漿中濃度の実測値及び薬物動態パラメータのばらつきは、PBPK モデルに基づく予測値と一致した。

しかしながら、錠剤として 20mg 相当量のリバーロキサバンを 1 日 1 回投与された年齢層 6～12 歳未満の 4 例の小児の $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ は VTE sim の 5 パーセンタイルを下回っていた。この 4 例の体重は、約 30kg 以下であり、この年齢層の体重の中央値を下回っていた。$C_{trough,ss}$ は VTE sim と比較して低値であったが、PBPK モデルの予測値とは一致していた。希釈した懸濁剤として 10mg 相当量のリバーロキサバンを 1 日 2 回投与された年齢層 6～12 歳未満の被験者では、$AUC(0\text{-}24)_{ss}$ が成人 DVT 患者の値と比較して低値を示すことはなかったが、この理由として錠剤として 20mg 相当量のリバーロキサバンを 1 日 1 回投与された年齢層 6～12 歳未満の小児と比較してリバーロキサバンの 1 日投与量が高いことが考えられる。

体重別の評価として、体重が 40kg を超える小児の $AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$〔$C(24)_{ss}$ 又は $C(12)_{ss}$〕は、PBPK モデルに基づく予測範囲内及び VTE sim の範囲内であった。体重 30～40kg の小児では、希釈した懸濁剤として 10mg 相当量のリバーロキサバンを 1 日 2 回投与したときの小児のデータのみが利用可能であり、$AUC(0\text{-}24)_{ss}$ は PBPK に基づく予測範囲内及び VTE sim の範囲内であったが、$C_{trough,ss}$ は PBPK に基づく予測範囲及び VTE sim の範囲の上方に分布していた。このことから、体重 30～40kg の小児に希釈した懸濁剤としてリバーロキサバンを 1 日 2 回投与したときの 1 日投与量（本試験での 1 日 1 回投与したときの 1 日投与量よりも高い投与量）で 1 日 1 回投与した場合には、$AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ のいずれもが VTE sim の範囲内となることが示唆された。体重 30kg 未満の小児では、錠剤としてリバーロキサバンを 1 日 1 回投与したときの $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ は VTE sim と比較して低値であり、$C_{trough,ss}$ は VTE sim の範囲内であったが、下方に分布していた。一方で、希釈した懸濁剤として 1 日投与量を 1 日 1 回投与したときと比べてわずかに増量した用量のリバーロキバンを 1 日 2 回投与したときの $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ は同程度であった。したがって、第Ⅲ相試験では、体重 30kg 以下の小児に対しては本試験での 1 日 1 回投与と比べて 1 日投与量をわずかに増量した 1 日 2 回投与が適切であると思われた。

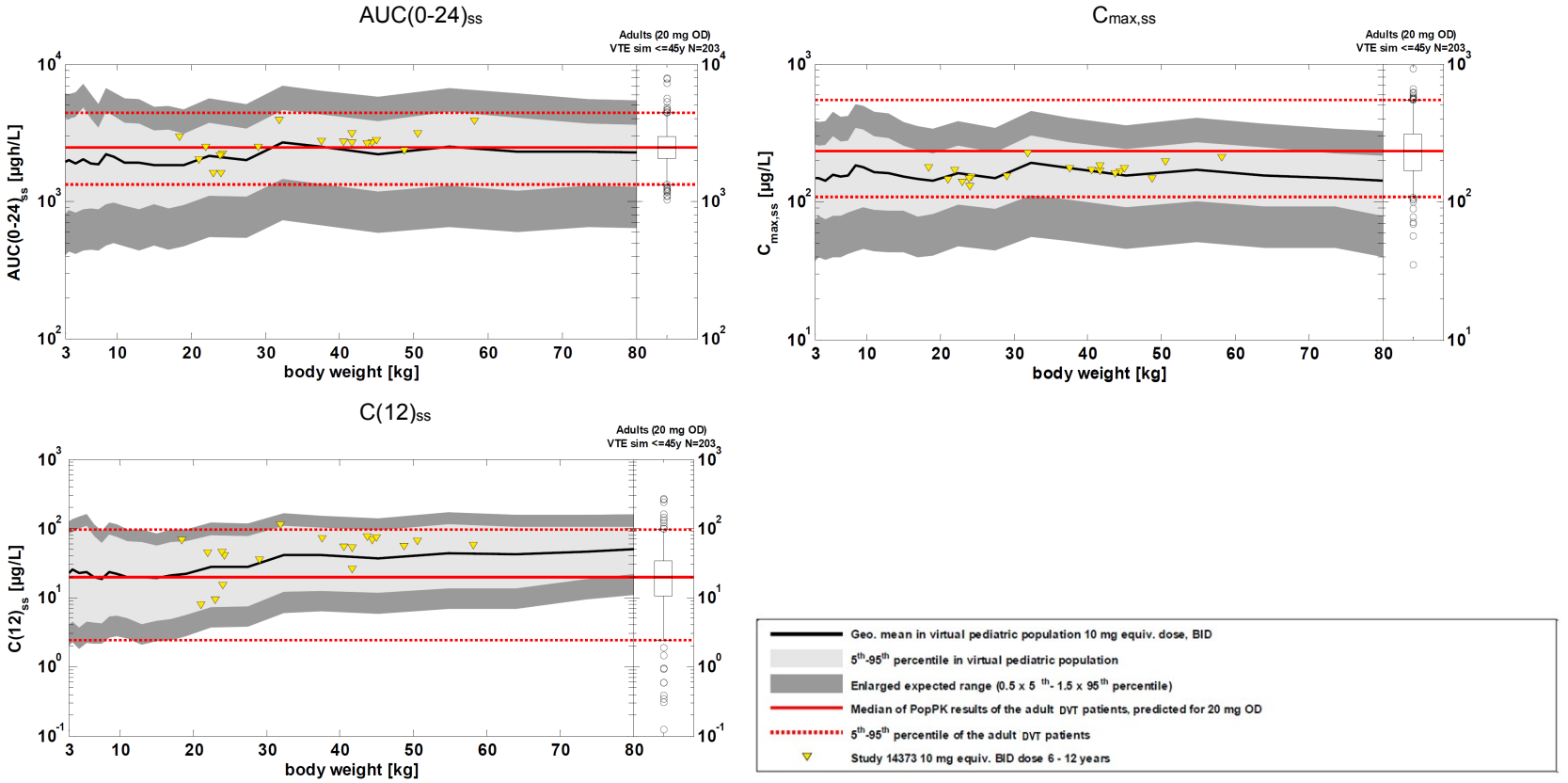
結論として、本試験から得られた定常状態における血漿中リバーロサキバン濃度データ及び薬物動態パラメータに基づき、体重を考慮した各年齢層の投与量の予測に用いた小児の PBPK モデルの妥当性が示された。



popPK modeling parameter for children and adolescents receiving rivaroxaban 20 mg dose equivalent o.d. are compared to the corresponding PBPK predictions for children/adolescents between 6 months and <18 years of age (grey shaded area) and for adult DVT patients simulated via popPK modeling (“VTE dim” box-whisker plot indicating the percentiles 5, 25, 50, 75, and 95; open circles show individual values beyond the 5th–95th percentile range)

Source: 5.3.5.1.1 PH-38995/Figure 11-24～26

図 2.7.2.2-14　本試験から得られた小児の薬物動態パラメータ〔左上：$AUC(0\text{-}24)_{ss}$ 及び右上：$C_{max,ss}$（いずれも母集団薬物動態モデルに基づく）並びに左下：$C(24)_{ss}$（実測値）〕（錠剤として 20mg 相当量のリバーロキサバンを 1 日 1 回反復経口投与）と PBPK モデルに基づく予測値（仮想小児に錠剤として 20mg 相当量のリバーロキサバンを 1 日 1 回反復経口投与）及び VTE sim〔成人 DVT 患者に錠剤としてリバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回反復経口投与（右の箱ひげ図及び赤線）〕との比較



popPK modeling parameter for children and adolescents receiving rivaroxaban 10 mg dose equivalent b.i.d. are compared to the corresponding PBPK predictions for children/adolescents between 6 months and <18 years of age (grey shaded area) and for adult DVT patients simulated via popPK modeling (“VTE sim” box-whisker plot indicating the percentiles 5, 25, 50, 75, and 95; open circles show individual values beyond the 5^{th}–95^{th} percentile range)

Source: 5.3.5.1.1 PH-38995/Figure 11-27～11-29

図 2.7.2.2-15　本試験から得られた小児の薬物動態パラメータ〔左上：$AUC(0\text{-}24)_{ss}$ 及び右上：$C_{max,ss}$（いずれも母集団薬物動態モデルに基づく）並びに左下：$C(12)_{ss}$（実測値）〕（希釈した懸濁剤として 10mg 相当量のリバーロキサバンを 1 日 2 回反復経口投与）と PBPK モデルに基づく予測値（仮想小児に希釈した懸濁剤として 10mg 相当量のリバーロキサバンを 1 日 2 回反復経口投与）及び VTE sim〔成人 DVT 患者に錠剤としてリバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回反復経口投与（右の箱ひげ図及び赤線）〕との比較

薬力学

錠剤又は希釈した懸濁剤としてリバーロキサバンを投与したときの PT 及び aPTT の個別値及びベースラインからの変化（ベースライン比）を年齢層及び剤形別に PT については図 2.7.2.2-16 に、aPTT については図 2.7.2.2-17 に示す。小児の値は色つきの記号で示した。リバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回〔N＝135、22～87 歳（試験 11528）〕又は 10mg を 1 日 2 回〔N＝118、20～90 歳（試験 11223）〕投与した成人 DVT 患者（成人の参照集団）のデータは灰色の丸で示した。成人の参照集団の血漿中リバーロキサバン濃度と PT 及び aPTT の関係については線形を仮定し、99％予測区間（破線）を用いて、成人の参照集団におけるばらつきを示した。また、血漿中リバーロキサバン濃度と抗第Ｘa 因子活性の個別値の関係を図 2.7.2.2-18 に示す。

本試験に組入れられた 64 例のうち 42 例を PDS とした。各被験者について PT、aPTT 及び抗第Ｘa 因子活性を評価した。小児における許容可能な採血量には限界があるため、薬力学の評価では少数点採血による評価を用いることとし、薬物動態評価用検体と同じ採血時点を用いた。

年齢層 6～18 歳未満の小児における PT 及び aPTT の個別値は、2 点の外れ値を除いて成人 DVT 患者に錠剤としてリバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回（試験 11528）又は 10mg を 1 日 2 回（試験 11223）投与したときの結果と同様であった。2 点の外れ値は投与前の aPTT が 1 点で高値、もう 1 点では低値であり、同時点における PT の結果及び血漿中リバーロキサバン濃度は外れ値ではなく、aPTT の値と整合性が取れなかったため、測定上のアーチファクトであると考えられた。成人 DVT 患者と比較したとき、年齢層 6～18 歳未満の小児における止血系の発達過程が PT 及び aPTT に及ぼす影響は認められなかった。

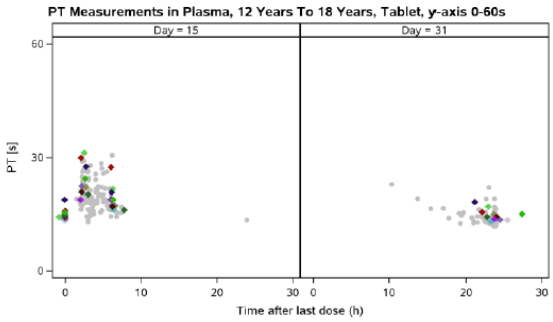
年齢層 6～18 歳未満の小児での定常状態における血漿中リバーロキサバン濃度と PT 又は aPTT のベースライン比の関係は、剤形（錠剤及び希釈した懸濁剤）にかかわらず、成人 DVT 患者でみられた関係と同様であった（図 2.7.2.2-16 及び図 2.7.2.2-17）。

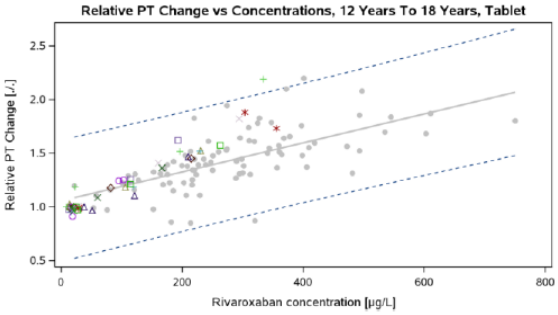
本試験ではリバーロキサバン特異的な標準試料及びコントロール試料を用いて抗第Ｘa 因子活性を評価した。HPLC-MS/MS で測定した血漿中リバーロキサバン濃度と抗第Ｘa 因子活性の関係は線形であったが、外れ値も認められたことに留意する必要がある（図 2.7.2.2-18）。

Absolute PT values

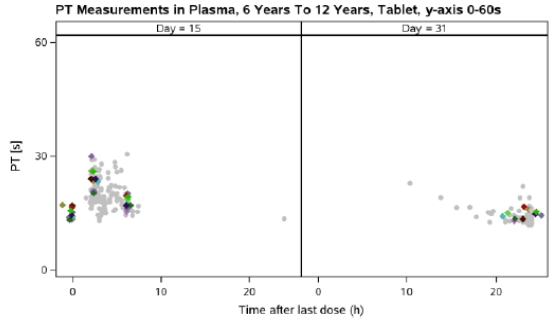
Relative changes from baseline vs. plasma concentration

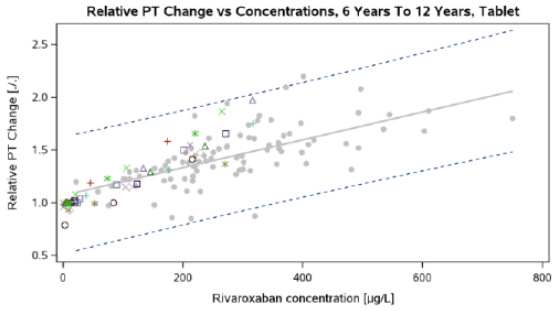
Age group 12-<18 years (tablets o.d.), N=11



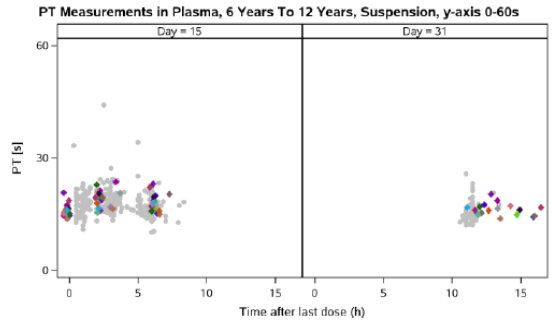


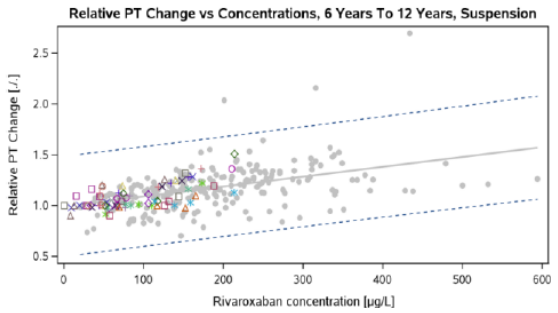
Age group 6-<12 years (tablets o.d.), N=12





Age group 6-<12 years (oral suspension b.i.d.), N=19





Colored symbols represent individual data from children.

Light grey circles represent data of adult DVT patients who received 20 mg rivaroxaban o.d. or 10 mg b.i.d.

Baseline: predose Day 15

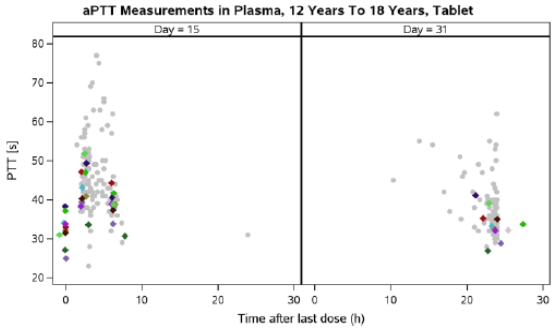
Source: 5.3.5.1.1 PH-38995/Figure 14.4.1.1/11, 14.4.1.1/12, 14.4.1.1/14, 14.4.1.1/4, 14.4.1.1/6, 14.4.1.1/10

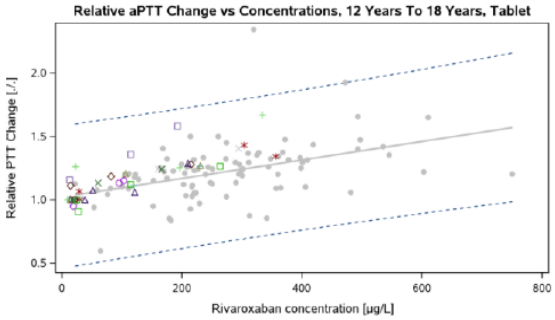
図 2.7.2.2-16 年齢層 6～18 歳未満の小児（上：年齢層 12～18 歳未満に錠剤として 1 日 1 回反復経口投与、中：年齢層 6～12 歳未満に錠剤として 1 日 1 回反復経口投与及び下：希釈した懸濁剤として 1 日 2 回反復経口投与）と成人 DVT 患者（錠剤として 1 日 1 回又は 1 日 2 回反復経口投与）間の PT の個別値及び定常状態における血漿中リバーロキサバン濃度と PT のベースライン比の関係の比較

Absolute aPTT values

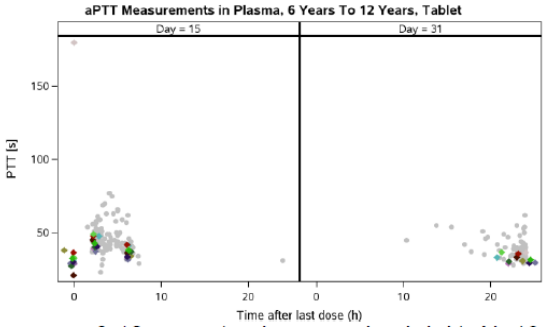
Relative changes from baseline vs. plasma concentration

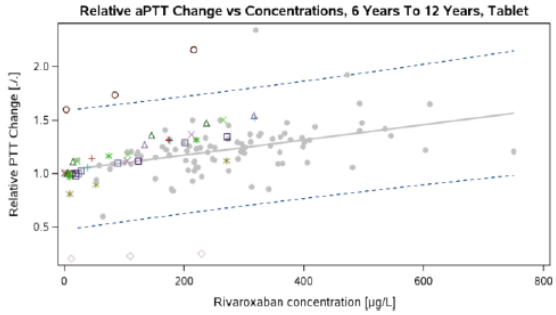
Age group 12-<18 years (tablets o.d.), N=11



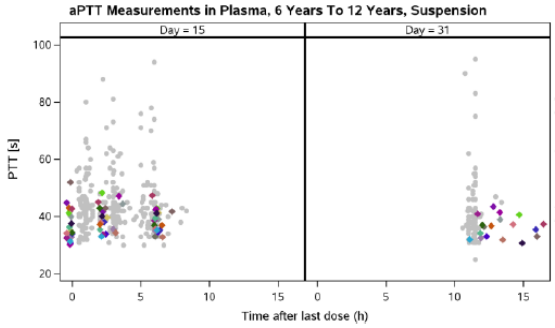


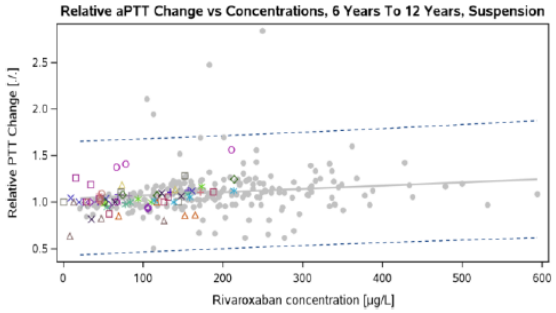
Age group 6-<12 years (tablets o.d.), N=12





Age group 6-<12 years (oral suspension b.i.d.), N=19





Colored symbols represent individual data from children.

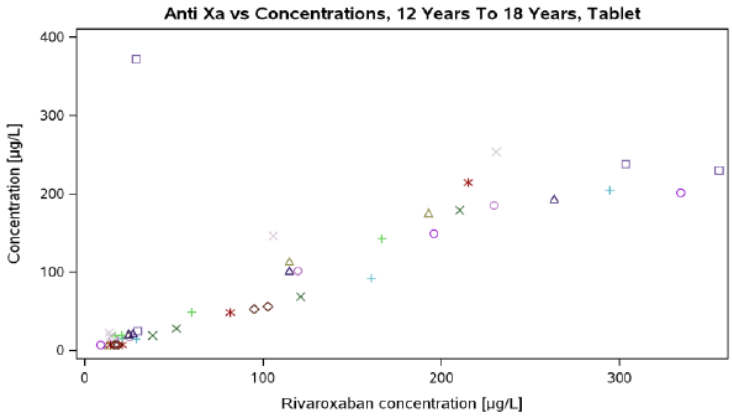
Light grey circles represent data of adult DVT patients who received 20 mg rivaroxaban o.d. or 10 mg b.i.d.

Baseline: predose Day 15

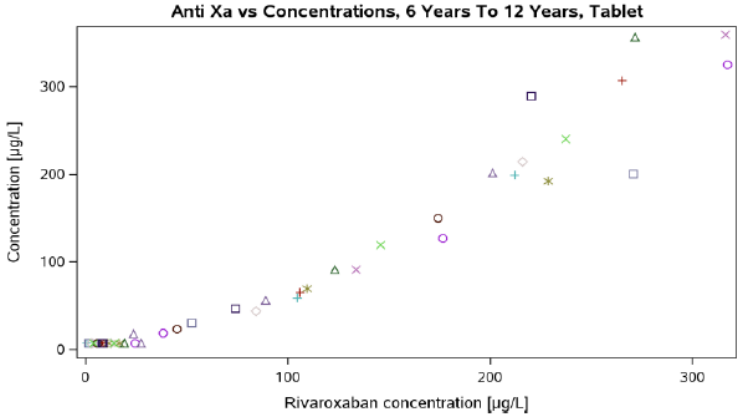
Source: 5.3.5.1.1 PH-38995/Figure 14.4.1.2/3, 14.4.1.2/5, 14.4.1.2/9, 14.4.1.2/4, 14.4.1.2/6, 14.4.1.2/10

図 2.7.2.2-17 年齢層 6～18 歳未満の小児（上：年齢層 12～18 歳未満に錠剤として 1 日 1 回反復経口投与、中：年齢層 6～12 歳未満に錠剤として 1 日 1 回反復経口投与及び下：希釈した懸濁剤として 1 日 2 回反復経口投与）と成人 DVT 患者（錠剤として 1 日 1 回又は 1 日 2 回反復経口投与）間の aPTT の個別値及び定常状態における血漿中リバーロキサバン濃度と aPTT のベースライン比の関係の比較

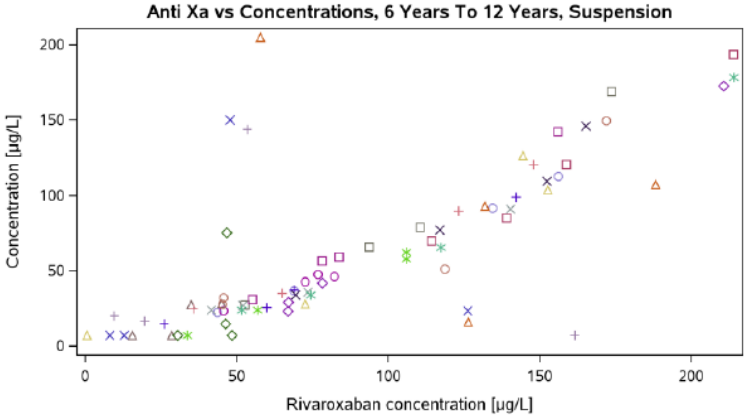
Age group 12 to <18 years (tablets o.d.), N=11



Age group 6 to <12 years (tablets o.d.), N=12



Age group 6 to <12 years (oral suspension b.i.d.), N=19



Colored symbols represent individual data from children.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38995/Figure 14.4.1.3/4, 14.4.1.3/6, 14.4.1.3/10

図 2.7.2.2-18　年齢層 6～18 歳未満の小児（上：年齢層 12～18 歳未満に錠剤として 1 日 1 回反復経口反復経口投与、中：年齢層 6～12 歳未満に錠剤として 1 日 1 回反復経口投与、及び下：希釈した懸濁剤として 1 日 2 回反復経口投与）の血漿中リバーロキサバン濃度と抗第Xa 因子活性の関係