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）

参照項目：2.7.6.11
5.3.5.1.2 PH-39333

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。

2015 年 1 月に急性 VTE 小児患者をリバーロキサバン又は対照標準治療薬投与のいずれかに無作為に割付ける並行群間試験（治験実施計画書改訂 4 適用前、非盲検）として開始したが、治験実施計画書改訂 4 適用時（2015 年 4 月）に対照群への割付けを中止し、全被験者をリバーロキサバンに割付けることとした。

治験薬の投与期間にかかわらず、その後 30 日間をフォローアップ期とした。治験薬投与中止後、治験責任（分担）医師の判断により、必要に応じて抗凝固薬の投与を継続した。

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 ヵ月～6 歳未満の小児を対象とした。

スクリーニングを受けた 51 例のうち 46 例が治験薬を割付けられ、少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた。治験薬の投与を受けた 46 例のうち、24 例（52.2%）が女性であった。年齢の平均値（SD）は 2.9（1.45）歳、ベースライン時の体重の平均値（SD）は 15.5（6.05）kg（最低体重は 5.8kg）であった。

試験方法

各年齢層の解析対象集団を表 2.7.2.2-10、体重に基づくリバーロキサバンの投与量を表 2.7.2.2-11 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 2.7.2.2-12 に示す。

第Ⅰ相試験（試験 12892）の結果に基づき、希釈した懸濁剤として体重で調整した 10mg 相当量のリバーロキサバンを 1 日 2 回（12 時間間隔、朝夕の食後 2 時間以内に）経口投与した。希釈した懸濁剤としてリバーロキサバンを投与した直後に最大 240mL の飲料を摂取させた。

本試験では、最初に年齢層 2～6 歳未満を組入れた。第Ⅰ相試験 12892 において体重で調整したリバーロキサバンの用量が年齢層 6 ヵ月～2 歳未満で確認され、データモニタリング委員会（DMC）及び治験運営委員会（SC）によって承認された時点で、被験者の組入れを年齢層 6 ヵ月～2 歳未満にも拡張した（治験実施計画書改訂 4）。

表 2.7.2.2-10 各年齢層の解析対象集団

Age group	Treatment	Safety analysis set	PK analysis set	PD analysis set
2-<6 years	oral suspension b.i.d.	N=25	N=25	N=25
0.5-<2 years	oral suspension b.i.d.	N=15	N=15	N=14

Source: 5.3.5.1.2 PH-39333/Section 8.3, 11.1, Table 8-2

表 2.7.2.2-11 体重に基づくリバーロキサバンの投与量

Age group	Body weight (kg)		Oral suspension dose (b.i.d.)	Maximum daily dose
	Minimum	Maximum		
≥ 6 months to < 6 years	3	<4	0.7 mg	1.4 mg
	4	<5	0.9 mg	1.8 mg
	5	<6	1.4 mg	2.8 mg
	6	<7	1.8 mg	3.6 mg
	7	<8	2.2 mg	4.4 mg
	8	<9	3.2 mg	6.4 mg
	9	<10	3.2 mg	6.4 mg
	10	<12	3.4 mg	6.8 mg
	12	<14	4.0 mg	8.0 mg
	14	<16	4.0 mg	8.0 mg
	16	<20	4.0 mg	8.0 mg
	20	<30	5.0 mg	10.0 mg
	30	<40	7.5 mg	15.0 mg
	40	<50	7.5 mg	15.0 mg

Source: 5.3.5.1.2 PH-39333/Table 7-1

表 2.7.2.2-12 薬物動態及び薬力学評価用検体の採血スケジュール

	2 to <6 years	0.5 to <2 years
PK	Day 1: 30-90min and 2.5-4h post	Day 1: 30-90min and 2.5-4h post
	Day 15: 2-8h post	Day 15: 2-8h post
	Day 30:10-16h post	Day 30:10-16h post
PD	Day 1: 2.5-4h post	Day 1: 2.5-4h post
	Day 15: 2-8h post	Day 15: 2-8h post
	Day 30: 10-16h post (baseline)	Day 30: 10-16h post (baseline)

Source: 5.3.5.1.2 PH-39333/Table 7-3

結果

薬物動態

本試験に組入れられた 51 例のうち 40 例を PKS とした。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（1 日投与量としては 20mg 相当量）30 日間投与したときの第 1 日及び定常状態である第 15 日及び第 30 日における血漿中リバーロキサバン濃度の実測値を、、成人 DVT 患者に錠剤としてリバーロキサバン 10mg を 1 日 2 回（試験 11223）又は 20mg を 1 日 1 回（試験 11528）投与したときの実測値及び各年齢層の PBPK モデルに基づく予測値と比較した。

また、本試験から得られた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 回投与したときの薬物動態パラメータ〔$AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び C_{trough}〕と PBPK モデルに基づく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 2.7.2.2-19 に示す。

年齢層 6 ヵ月～6 歳未満の小児にリバーロキサバン 10mg 相当量を 1 日 2 回投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度は、リバーロキサバン 10mg を 1 日 2 回投与したときの成人の結果とおおむね同程度であったが、年齢層 2～6 歳未満の小児における C_{trough} は成人における血漿中濃度範囲の下方に分布しており、年齢層 6 ヵ月～2 歳未満の小児では成人での範囲を下回っていた。また、成人 DVT 患者に対しリバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回投与したときと比較した際でも、小児における血漿中リバーロキサバン濃度推移（10mg 相当量を 1 日 2 回投与）は、おおむね同

程度であった。C_{max} 付近の血漿中リバーロキサバン濃度は成人での範囲の下方に分布していたが、この理由としては 20mg を 1 日 1 回投与したときと比較して 10mg を 1 日 2 回投与したときでは 1 回あたりの投与量が低いことが考えられ、予想された結果であった。年齢層 6 ヵ月～2 歳未満の小児における C_{trough} 値は成人の範囲の下方に分布していた。

年齢層 2～6 歳未満及び 6 ヵ月～2 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と PBPK モデルに基づく予測値に良好な一致が認められたが、C_{trough} は予測範囲の下方に分布していた。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。

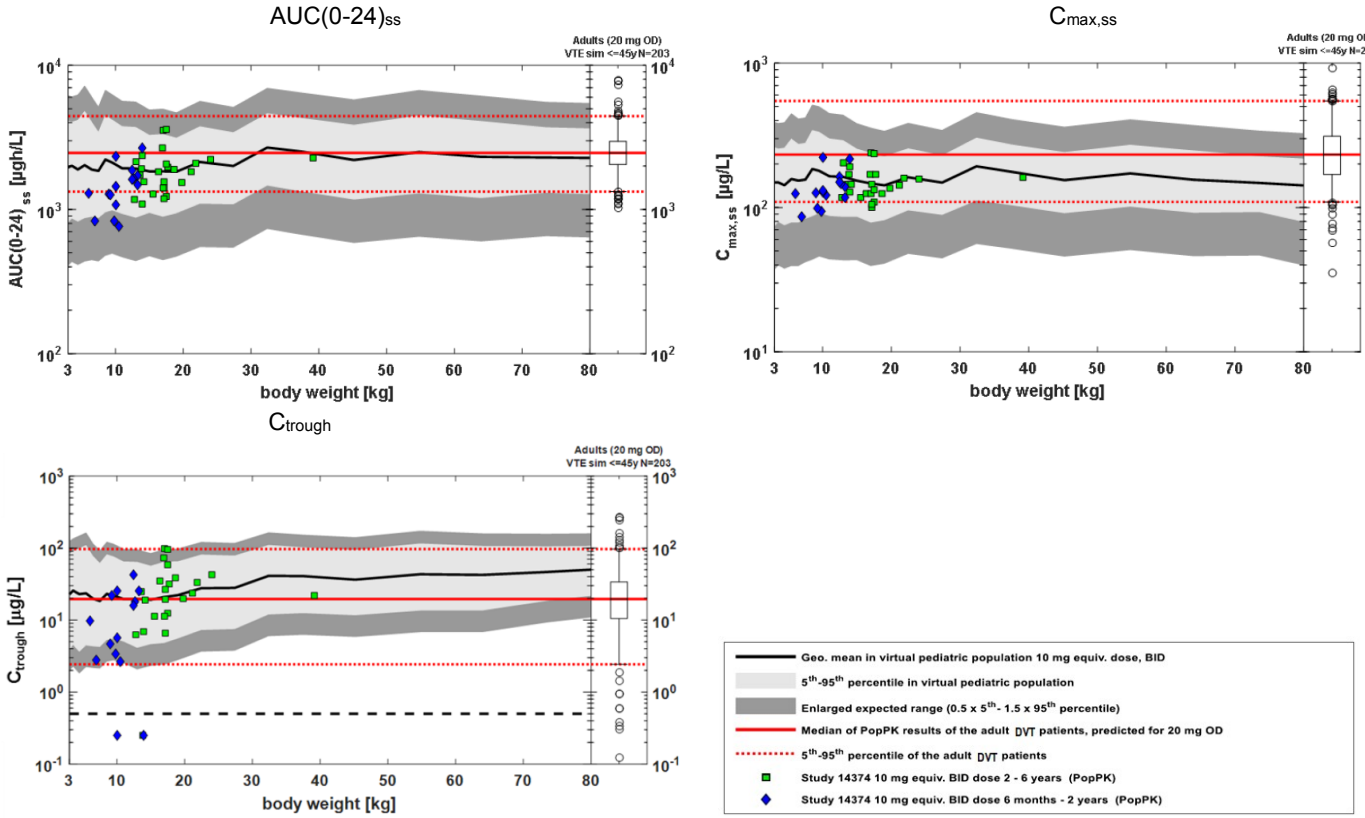
母集団薬物動態モデルを用いて定常状態時の薬物動態パラメータを評価した。薬物動態パラメータの個別値を PBPK モデルに基づく予測値〔幾何平均値（黒色の線）、5～95 パーセンタイル（薄い灰色の網掛け部分）、拡大予測範囲（濃い灰色の網掛け部分）〕及び VTE sim と比較した（図 2.7.2.2-19）。VTE sim については、図の右側に箱ひげ図として示し、50 パーセンタイルを赤色の実線で、5 及び 95 パーセンタイルを赤色の破線で示した。

本試験で得られた年齢層 2～6 歳未満の小児の $AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び C_{trough}（最終投与の 10～16 時間後の実測値）の個別値は、1 点を除いて PBPK に基づく拡大予測範囲内であり、PBPK モデルの予測値とよく一致した。また、本試験で得られた薬物動態パラメータの分布は VTE sim ともおおむね一致していた。年齢層 6 ヵ月～2 歳未満の小児の $AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び C_{trough} の個別値は、C_{trough} の 2 点の外れ値［定量下限値（LLOQ）未満］を除いて PBPK モデルに基づく拡大予測範囲内であった。しかしながら、個別値の大部分は、PBPK モデルに基づく予測値（幾何平均値）よりも低く、VTE sim の範囲の下方に分布又は範囲を下回るものもあった。特にベースライン時の体重が 12kg 未満の小児では低値であった。

薬物動態のばらつきは、PBPK モデルに基づく予測と一致していた。

本試験から得られた年齢層 6 ヵ月～6 歳未満の小児におけるリバーロキサバンの曝露量と体重の関係から、以下のことが示唆された。体重が 20kg を超える小児では、薬物動態パラメータは PBPK モデルに基づく拡大予測範囲内であり、VTE sim の範囲内であった。体重が 12～20kg の小児では、$AUC(0\text{-}24)_{ss}$ は PBPK モデルに基づく予測範囲及び VTE sim の範囲の下方に分布していた。したがって、今後の臨床開発においては、体重 12～20kg の小児には 10mg 相当量をわずかに増量した 1 日 2 回投与が適切であると考えられる。体重 12kg 未満の小児では、$AUC(0\text{-}24)_{ss}$ 及び C_{trough} は PBPK モデルに基づく予測範囲及び VTE sim の範囲の下方に分布していた。体重 12kg 未満の小児では、PBPK モデルに基づく信頼性の高いリバーロキサバンの薬物動態の予測はできないと考えられたため、特に 2 歳未満の小児を対象とした新たな PBPK モデルを構築し、第Ⅲ相試験における用量設定に用いた（2.7.2.2.6.4）。

結論として、本試験から得られた体重 12kg 以上の小児の定常状態における血漿中リバーロキサバン濃度推移及び薬物動態パラメータから、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。しかしながら、体重 12kg 未満の小児の C_{trough} は一貫して PBPK モデルに基づく予測範囲の下方に分布しており、一部の値は LLOQ を下回っていた。この知見に基づき、本 PBPK モデルは体重 12kg 以上の小児の用量についての予測は使用可能であるが、新生児及び乳児の薬物動態の予測には使用すべきではないと考えられた。



- - - - - LLOQ, measurements below LLOQ were set to LLOQ/2

popPK modeling parameters for children and adolescents receiving rivaroxaban 10 mg dose equivalent b.i.d. were compared to the corresponding PBPK predictions (10 mg equivalent dose b.i.d.) for children/adolescents between 6 months and <18 years of age (grey shaded area) and for adult DVT patients (20 mg o.d.) simulated via popPK 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: 5.3.5.1.2 PH-39333/Figure 11-17～19

図 2.7.2.2-19　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_{trough}（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

本試験に組入れられた 51 例のうち、39 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（表 2.7.2.2-12）。PT 及び aPTT のベースラインからの変化（ベースライン比）の評価の際には、前治療薬として投与された他の抗凝固薬がリバーロキサバン投与開始前のベースライン値に影響を及ぼす可能性が考えられたため、第 30 日の最終投与 10～16 時間後に得られた PT 及び aPTT の値をベースラインとして用いた。リバーロキサバンの最終投与 10～16 時間後における血漿中リバーロキサバン濃度は十分に低いことから、PT 及び aPTT はベースライン値又はベースライン値付近に戻っていると考えられた。抗第Ｘa 因子活性については測定時の単位を ng/mL、すなわち血漿中抗第Ｘa 因子濃度として評価されるため、絶対値のみで評価した。

希釈した懸濁剤としてリバーロキサバンを 1 日 2 回投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度と PT の個別値及び PT のベースライン比の関係を図 2.7.2.2-20 に、血漿中リバーロキサバン濃度と aPPT の個別値及び aPTT のベースライン比の関係を図 2.7.2.2-21 に示す。小児のデータは色つきの記号で示し、リバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回投与された成人患者のデータは灰色の丸で示す〔N＝135、22～87 歳（試験 11528）〕。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 aPPT の関係は線形と仮定した。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、抗第Ｘa 因子活性の個別値と HPLC-MS/MS で測定した血漿中リバーロキサバン濃度との関係を図 2.7.2.2-22 に示す。なお、この図では参照集団は示されていない。

年齢層 2～6 歳未満及び 6 ヵ月～2 歳未満の小児における PT の個別値は、成人 DVT 患者に錠剤としてリバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回又は 10mg を 1 日 2 回投与したときと同程度であった。年齢層 2～6 歳未満及び 6 ヵ月～2 歳未満の小児における 3 時点での PT の平均値は、両年齢層でおおむね同程度であった。体重別の評価では PT のベースライン比に対する体重の明らかな影響はみられなかったが、4 つの体重群〔＜7.5kg（N＝2）、7.5～＜12kg（N＝7）、12～＜20kg（N＝25）及び 20～＜40kg（N＝4）〕間で被験者数に大きな違いがあり、個別の t_{max} に差が認められた影響による可能性がある。年齢層 2～6 歳未満及び 6 ヵ月～2 歳未満の小児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個別値の関係は、成人 DVT 患者の個別値の分布の範囲内であった。年齢層 2～6 歳未満及び 6 ヵ月～2 歳未満の小児間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も同様であった。年齢層 2～6 歳未満及び 6 ヵ月～2 歳未満の小児での 2 点の PT は、成人 DVT 患者の 99%予測区間を上回っていたが、成人 DVT 患者においても 99%予測区間を超える値は認められていた。成人 DVT 患者と比較したとき、年齢層 6 ヵ月～6 歳未満の小児における止血系の発達過程が PT に及ぼす明らかな影響は認められなかった。

概して、年齢層 2～6 歳未満及び 6 ヵ月～2 歳未満の小児における aPTT の個別値は、成人 DVT 患者でみられた範囲内であった。年齢層 2～6 歳未満の小児における aPTT の分布は、年齢層 6 ヵ月～2 歳未満の小児における分布と同様であった。年齢層 2～6 歳未満の 4 例における aPTT は定量上限値である 180 秒を超えていたが、一般的に成人でも観察されるものであった。aPTT の外れ値について、血漿中リバーロキサバン濃度、PT 及び抗第Ｘa 因子活性との関連を含めて評価した場合、その他のすべての薬力学パラメータは外れ値ではなかったことから、aPTT で認められた外れ値に対しては測定上のアーチファクトであると考えられた。3 時点の aPTT の評価では、aPTT の中央値が外れ値に対して頑健であるため、評価には中央値を用いた。3 時点における aPTT のそれぞれの中央値は、いずれの年齢層でも同程度であった。aPTT の体重別の評価は、PT における評価と同様に、4 つの体重群のうちの 2 群の被験者数が少なかったことから不可能であった。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は、被験者ごとでは外れ値による影響を受けたが、概して小児と成人間では良好な一致がみられた。成人 DVT 患者と比較

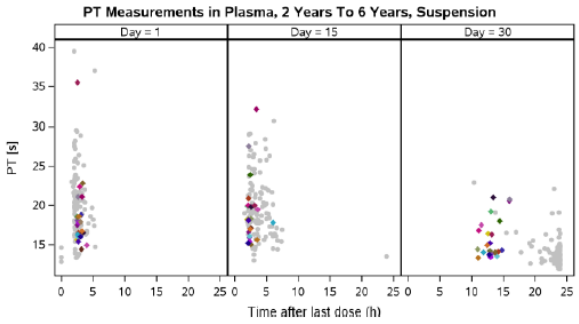
したとき、年齢層 6 ヵ月～6 歳未満の小児における止血系の発達過程が aPTT に及ぼす明らかな影響は認められなかった（図 2.7.2.2-21）。

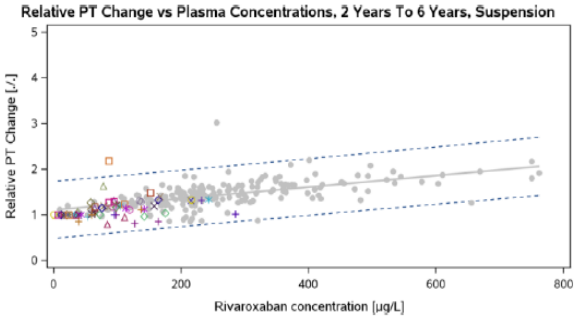
年齢層別の抗第Xa 因子活性の平均値は、PT 及び aPTT の評価でみられた結果と同様であった。体重別の平均値は、体重群間の被験者数の違い及び被験者ごとの t_{max} の差による影響を受けた。血漿中リバーロキサバン濃度と抗第Xa 因子活性の関係は線形であったが、抗第Xa 因子活性の評価が臨床現場で行われる場合は、外れ値が認められたことを考慮する必要がある（図 2.7.2.2-22）。

Absolute PT values

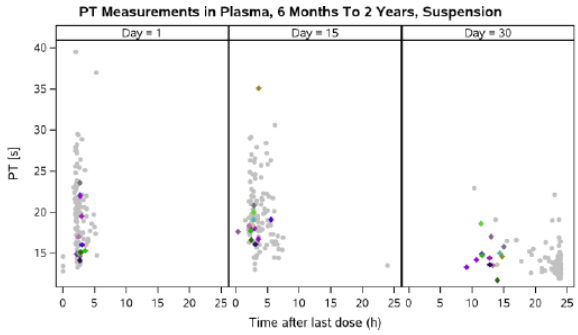
Relative changes from baseline vs. plasma concentration

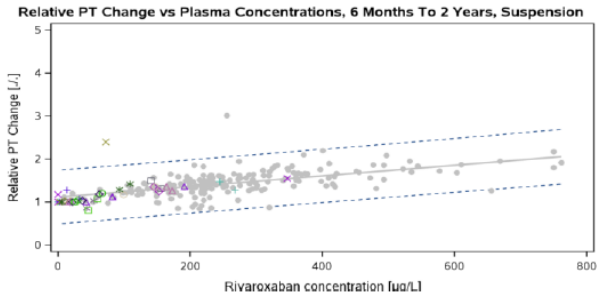
Age group 2-<6 years, N=25





Age group 6 months-<2 years, N=14





Colored symbols represent individual data from children.

Light grey circles represent data of adult DVT patients receiving rivaroxaban as 20 mg o.d.

Baseline: Day 30 / 10-16 h post dose

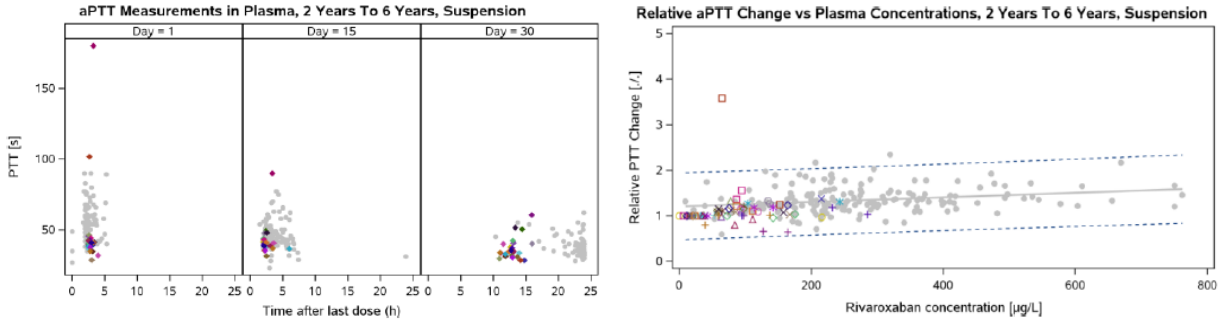
Source: 5.3.5.1.2 PH-39333/Figure 14.4.1.1/9～14.4.1.1/12

図 2.7.2.2-20　年齢層 2～6 歳未満（上、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）及び年齢層 6 ヵ月～2 歳未満の小児（下、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）と成人 DVT 患者（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）の PT の個別値及び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

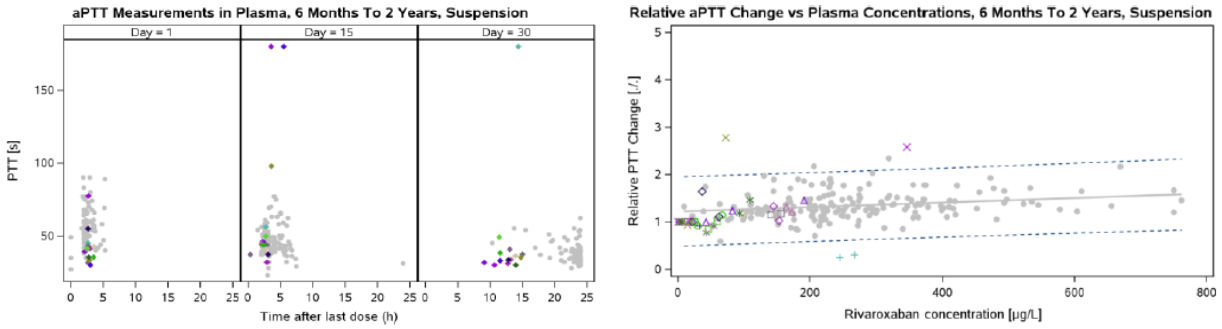
Absolute aPTT values

Relative changes from baseline vs. plasma concentration

Age group 2-<6 years, N=25



Age group 6 months-<2 years, N=14



Colored symbols represent individual data from children.

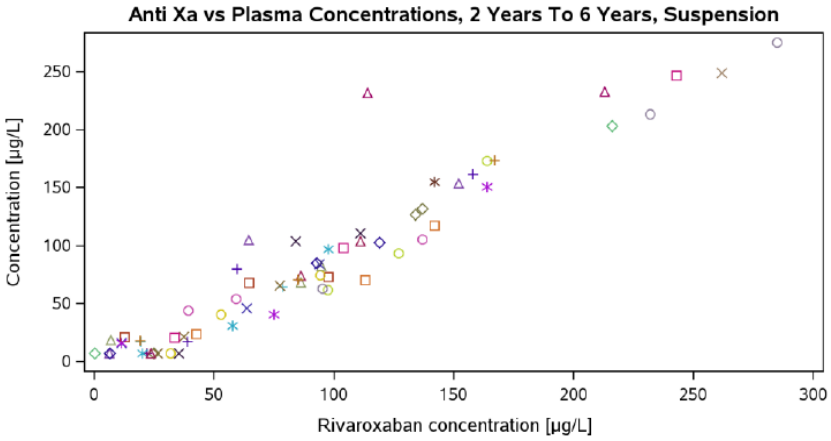
Light grey circles represent data of adult DVT patients receiving rivaroxaban as 20 mg o.d.

Baseline: Day 30 / 10-16 h post dose

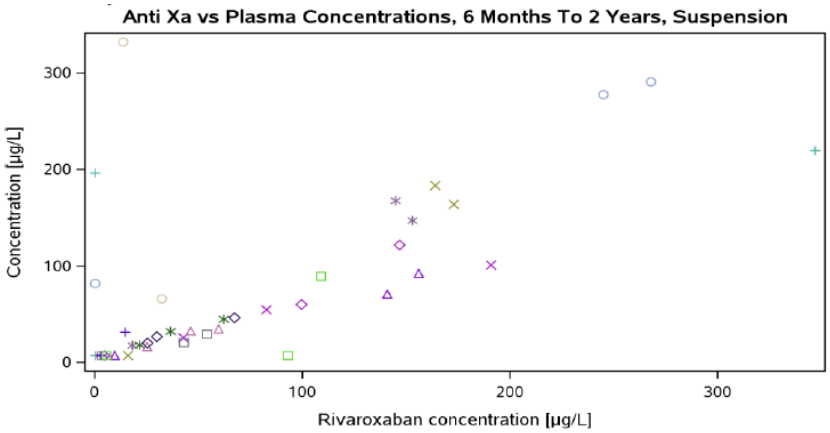
Source: 5.3.5.1.2 PH-39333/Figure 14.4.1.2/9～14.4.1.2/12

図 2.7.2.2-21 年齢層 2～6 歳未満（上、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）及び年齢層 6 ヵ月～2 歳未満の小児（下、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）と成人 DVT 患者（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）間の aPTT の個別値及び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 2-<6 years, N=25



Age group 6 months-<2 years, N=14



Colored symbols represent individual data from children.

Source: 5.3.5.1.2 PH-39333/Figure 14.4.1.3/4, 14.4.1.3/6

図 2.7.2.2-22　年齢層 2～6 歳未満（上、希釈した懸濁剤として 10mg 相当量を 1 日 2 回反復経口投与）及び年齢層 6 ヵ月～2 歳未満の小児（下、希釈した懸濁剤として 10mg 相当量を 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

2.7.2.2.3　第Ⅰ／Ⅱ相試験

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）

参照項目：2.7.6.13
5.3.5.2.1　PH-39733

試験デザイン

本試験は、症候性又は無症候性の動脈又は静脈血栓症を発症した年齢層 6 ヵ月未満の小児患者にリバーロキサバンを 7 日間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評価する多施設共同、非無作為化、非盲検試験であった。

対象集団

症候性又は無症候性のカテーテル関連の動脈又は静脈血栓症と診断され、少なくとも 2 週間抗凝固療法を受けている（治験実施計画書改訂 4 適用前の選択基準）若しく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、少なくとも 5 日間抗凝固療法を受けている（治験実施計画書改訂 4 適用後の選択基準）、年齢層 0～6 ヵ月未満の小児を対象とした。

スクリーニングを受けた 11 例のうち 10 例が投与群に割付けられ、10 例全例が少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた。

治験薬投与を受けた 10 例のうち、5 例（50.0%）は女性であった。年齢の平均値（SD）は 1.47（1.59）ヵ月、ベースライン時の体重の平均値（SD）は 4.02（1.60）kg（最低体重は 1 日 2 回投与群、1 日 3 回投与群のいずれも 2.8kg）であった。

試験方法

各用法の解析対象集団を表 2.7.2.2-13、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 2.7.2.2-14 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 2.7.2.2-15 に示す。

PBPK モデルによる予測の不確実性、及び年齢層 6 ヵ月未満の小児を対象とした最初の試験である本試験において望ましくない非常に高い C_{max} を避けることを考慮し、本試験では、第Ⅰ相試験（試験 12892）（年齢層 6 ヵ月～18 歳未満の小児）及び第Ⅱ相試験（試験 14374）（年齢層 6 ヵ月～6 歳未満の小児）で検討した体重あたりの投与量（mg/kg）の中間量を用いる、より慎重な投与アプローチを選択した。本アプローチは、本試験開始前に DMC 及び SC で十分に議論され、合意された。

試験開始時では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（4 例）し、その後組入れられた別の 1 例にはドライシロップとしてリバーロキサバンを 1 日 2 回反復経口投与した。しかしながら、1 日 2 回投与を受けた最初の 5 例の薬物動態が、PBPK モデルに基づくリバーロキサバンの 1 日曝露量〔$AUC(0\text{-}24)_{ss}$ 及び C_{trough}〕の予測値よりも低かったことから、DMC は、1 日 2 回投与したとき（約 12 時間間隔）と 1 回あたりの投与量は変更せずに 1 日 3 回反復投与（約 8 時間間隔）とする用法・用量に変更するよう提言した。この提言は、SC によって承認された。治験実施計画書改訂 5 適用後に組入れられた 5 例では、変更された用法・用量に従い 1 日 3 回で反復経口投与した。1 日の総投与量を 50%増量したことは 1 日曝露量を増加させることを目的とし、投与間隔の 12 時間（1 日 2 回）から 8 時間（1 日 3 回）への短縮は特に C_{trough} を上昇させることを目的としたものであった。

投与群に割付けられた 10 例のうち 4 例が希釈した懸濁剤及び 1 例がドライシロップとしてリバーロキサバンを 1 日 2 回投与され、5 例がドライシロップとしてリバーロキサバンを 1 日 3 回投与された。

表 2.7.2.2-13 各用法の解析対象集団

Age group	Treatment	Safety analysis set	PK analysis set	PD analysis set
Birth to less than 0.5 years	oral suspension or granules for oral suspension b.i.d.	N=5	N=5	N=5
	granules for oral suspension t.i.d.	N=5	N=5	N=5

Source: 5.3.5.2.1 PH-39733/Section 8.3

表 2.7.2.2-14 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)		b.i.d dosing		t.i.d dosing[a]	
Mini-mum	Maxi-mum	Oral suspension or granules for oral suspension dose (mg)	Total daily dose (mg)	Granules for oral suspension dose (mg)	Total daily dose (mg)
2.6	<3	0.5	1.0	0.5	1.5
3	<4	0.6	1.2	0.6	1.8
4	<5	0.9	1.8	0.9	2.7
5	<6	1.2	2.4	1.2	3.6
6	<7	1.6	3.2	1.6	4.8
7	<8	1.9	3.8	1.9	5.7
8	<9	2.5	5.0	2.5	7.5
9	<10	2.7	5.4	2.7	8.1
10	<12	2.9	5.8	2.9	8.7
12	<20	3.2	6.4	NA	NA

a: to be administered every 8 hours

Source: 5.3.5.2.1 PH-39733/Table 7-2, 7-3

表 2.7.2.2-15 薬物動態及び薬力学評価用検体の採血スケジュール

	Birth to less than 0.5 years	
	b.i.d. regimen	t.i.d. regimen
PK	Day 1 at 0.5-1.5h and 2-4h post Day 3 at 2-8h post Day 8 at 10-16h post	Day 1 at 0.5-3h and 7-8h post Day 3 at 0.5-3h and 7-8h post
PD	Day 1 at 2-4h post Day 3 at 2-8h post Day 8 at 10-16h post (baseline)	Day 1 at 7-8h post Day 3 at 0.5-3h post Day 8 at 10-16h post (baseline)

Source: 5.3.5.2.1 PH-39733/Section 9.3.1.1, 9.4.1.2.1

結果

薬物動態

本試験から得られた年齢層 6 ヵ月未満の小児（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を 1 日 2 回又は 1 日 3 回反復投与）と成人 DVT 患者（錠剤としてリバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回反復投与）における薬物動態パラメータ〔$AUC(0\text{-}24)_{ss}$ 及び $C_{max,ss}$（いずれも母集団薬物動態モデルに基づく）並びに C_{trough}（実測値）〕の比較を図 2.7.2.2-23 に示す。

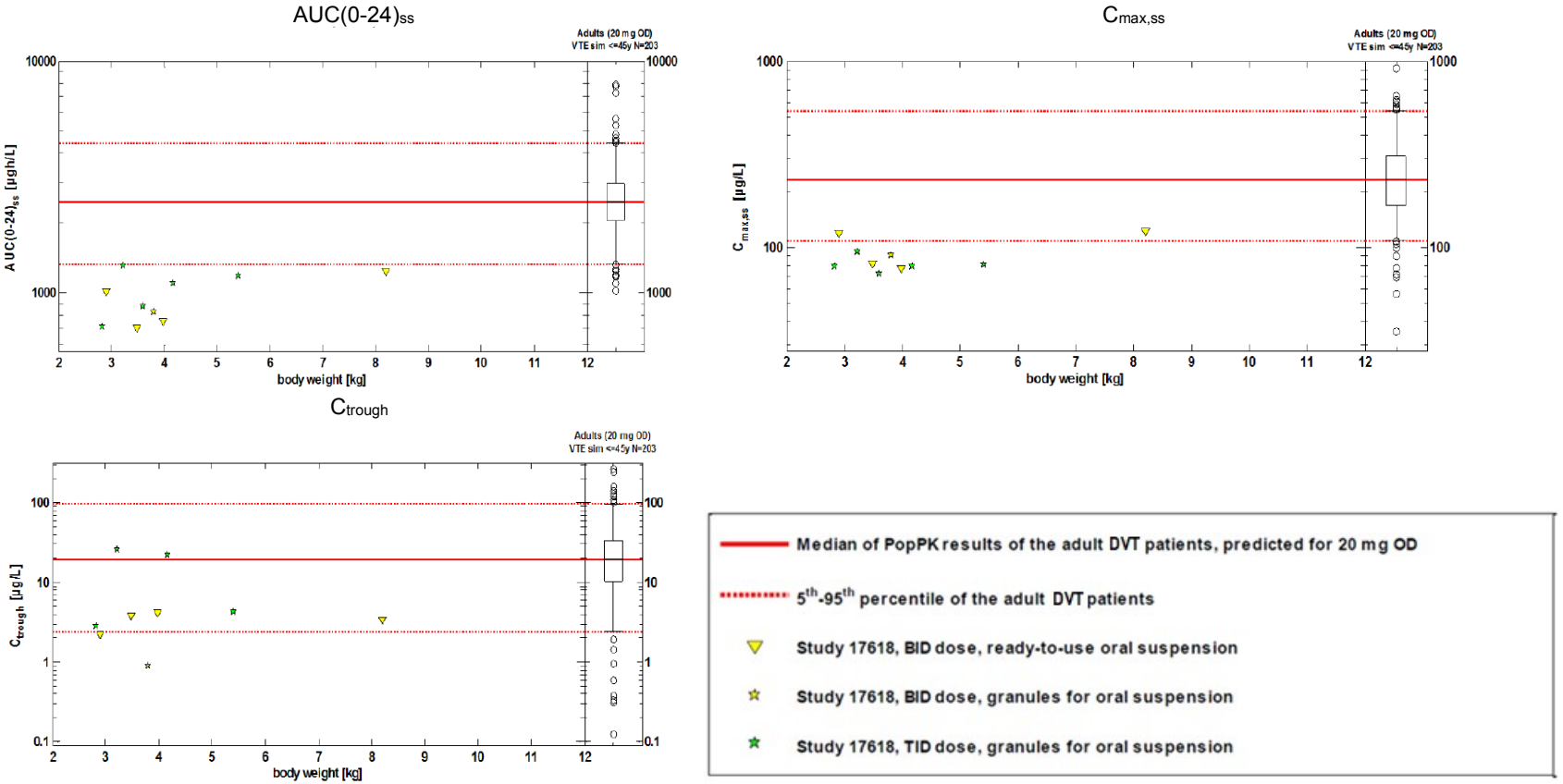
本試験に組入れられた 10 例全例を PKS とした。成人 DVT 患者におけるリバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回投与したときと同程度の曝露量が得られるように、希釈した懸濁剤又はドライシロップとして体重で調整した用量のリバーロキサバンを 1 日 2 回又は 1 日 3 回反復経口投与した。同じ体重の小児では 1 回あたりの投与量は用法にかかわらず同じであり、1 日あたりの投与量は 1 日 3 回投与群では 1 日 2 回投与群より 50%高かった。年齢層 6 ヵ月未満の小児における血漿中リバーロキサバン濃度の実測値を、成人 DVT 患者に錠剤としてリバーロキサバン 20mg を 1 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血漿中リバーロキサバン濃度の予測値（成人の参照集団、VTE sim、N＝203）と比較した。

年齢層 6 ヵ月未満の小児では、体重で調整した用量のリバーロキサバンを 1 日 2 回投与したときの投与数時間後の血漿中リバーロキサバン濃度は、成人 DVT 患者に錠剤としてリバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回又は 10mg を 1 日 2 回投与したときの範囲の下方に分布していた。また、トラフ濃度（第 8 日の最終投与 10～16 時間後）は成人 DVT 患者の範囲の下限に分布している、又は範囲を下回っていた。また、投与間隔の違いによる血漿中濃度推移の変化を考慮すると、年齢層 6 ヵ月未満の小児に体重で調整した用量のリバーロキサバンを 1 日 3 回投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度は成人 DVT 患者に錠剤としてリバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回投与したときの範囲内であると考えられた。

同様に、体重で調整した用量のリバーロキサバンを 1 日 2 回又は 1 日 3 回投与したときの投与数時間後のほとんどの血漿中リバーロキサバン濃度は、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 VTE sim の範囲の下方に分布している、又は範囲を下回っていた。1 日 2 回投与群では、5 例すべてのトラフ濃度は VTE sim の範囲の下限に分布、又は VTE sim の範囲を下回っていた。一方、1 日 3 回投与群では、投与間隔の違いによる血漿中濃度推移の変化を考慮すると、ほとんどの小児のトラフ濃度は VTE sim の範囲内であった。

本試験の小児から得られた薬物動態パラメータの個別値について、母集団薬物動態モデルに基づく $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ 及び $C_{max,ss}$ 並びに C_{trough}（実測値）を、VTE sim での薬物動態パラメータの予測値（図 2.7.2.2-23 の右側の箱ひげ図）と比較した。

年齢層 6 ヵ月未満の小児におけるすべての $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ は、VTE sim の 5 パーセンタイルを下回っていた。本試験では 1 日 2 回投与群と 1 日 3 回投与群に明らかな差は認められなかった。1 日 2 回投与群に比べて 1 日 3 回投与群では 1 日投与量が 50%高かったため、これは予想と異なる結果であった。この理由の 1 つとして、本試験では被験者数が少なかったことが挙げられる。いずれの投与群でも、小児の $C_{max,ss}$ は VTE sim の範囲の下限に分布していた。いずれの投与群でも小児の C_{trough}（実測値）はすべて VTE sim の範囲内であり、1 日 3 回投与群ではすべて VTE sim の 5～95 パーセンタイルの範囲内であった。更に 2 例の小児では VTE sim での幾何平均値をわずかに上回っていた。したがって、本試験からの C_{trough} の結果に基づき、投与間隔を 1 日 2 回から 1 日 3 回に変更することで、年齢層 6 ヵ月未満の小児における C_{trough} は上昇し、成人 DVT 患者の C_{trough}（幾何平均値）に近づけることができると考えられる。



popPK modeling for children less than 6 months receiving rivaroxaban body weight-adjusted doses in b.i.d. or t.i.d. regimen in comparison to the reference range for adult DVT patients (20 mg o.d.) 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: 5.3.5.2.1 PH-39733/Figure 9-17～19

図 2.7.2.2-23　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_{trough}（実測値）〕（希釈した懸濁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 1 日 2 回又は 1 日 3 回反復経口投与）と 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

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を 1 日 2 回及び 1 日 3 回投与したときの PT の個別値並びに血漿中リバーロキサバン濃度と PT のベースラインからの変化（ベースライン比）の関係を図 2.7.2.2-24 に、同様に aPTT の個別値及び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を図 2.7.2.2-25 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 回投与した成人 DVT 患者〔成人の参照集団、N＝135、22～87 歳（試験 11528）〕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 の関係は線形と仮定し、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 因子活性の個別値との関係を図 2.7.2.2-26 に示す。この図では参照集団を示していない。

本試験に組入れられた 10 例全例を PDS とした。PDS のうち 5 例に対しては 1 日 2 回投与、残りの 5 例については 1 日 3 回投与を実施した。用法にかかわらず 1 回あたりの投与量は同じであるため、1 日あたりの投与量は 1 日 3 回投与群の方が、1 日 2 回投与群と比べて 50%高いことに留意する必要がある。各被験者において、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、本試験では少数点採血による評価を実施した。

PT 及び aPTT のベースライン比の評価の際には、前治療薬として投与された他の抗凝固薬がリバーロキサバン投与開始前のベースライン値に影響を及ぼす可能性が考えられたため、第 8 日の最終投与 10～16 時間後に得られた PT 及び aPTT の値をベースラインとして用いた。リバーロキサバンの最終投与 10～16 時間後における血漿中リバーロキサバン濃度は十分に低いことから、PT 及び aPTT はベースライン値又はベースライン値付近に戻っていると考えられた。抗第Ⅹa 因子活性については測定時の単位を ng/mL、すなわち血漿中抗第Ⅹa 因子濃度として評価されるため、絶対値のみで評価した。

年齢層 6 ヵ月未満の小児における PT の個別値の分布は投与方法にかかわらず、成人 DVT 患者に錠剤としてリバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回投与したときの結果と一致していた。一方、年齢層 6 ヵ月未満の小児における aPPT の個別値の分布は成人 DVT 患者での分布の下方に分布していたが、範囲内であった。本試験では少数例の小児に対し、少数点採血を用いた評価を実施したため、真の PT 及び aPTT の E_{max} を評価できなかった。したがって、本解析から得られた薬力学パラメータの平均値を用いて頑健な結論を導くことはできないと考えられる。また、6kg 以上の体重カテゴリーに属する小児は前治療のワルファリンの持ち越し効果が疑われた 1 例のみであったため、PT 及び aPPT の変化に対する体重の影響（6kg 未満と 6kg 以上の比較）を明らかにすることはできなかった。

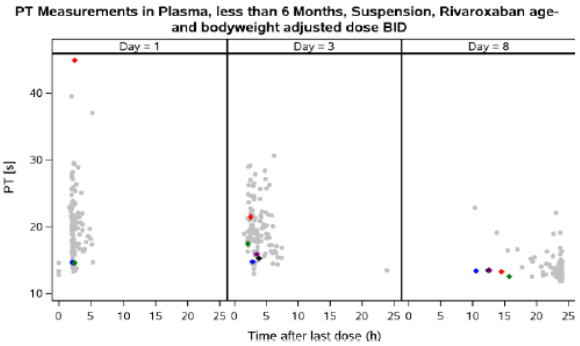
年齢層 6 ヵ月未満の小児における血漿中リバーロキサバン濃度と PT のベースライン比の関係は、成人 DVT 患者での範囲の下方に分布していたものの、範囲内であった。一方、年齢層 6 ヵ月未満の小児における血漿中リバーロキサバン濃度と aPTT のベースライン比の関係は、成人 DVT 患者での結果と一致していた。血漿中リバーロキサバン濃度と PT のベースラインの比の関係は 1 日 2 回及び 1 日 3 回投与群間で同程度であった。aPTT についても明らかな差は認められなかった。成人 DVT 患者の 99%予測区間を超える 1 点の PT が第 1 日で認められたが、リバーロキサバン投与開始の 1 日前までに投与された前治療のワルファリンの影響のためである可能性が高いと考えられた。しかしながら、成人 DVT 患者の 99%予測区間を超えるような PT は成人 DVT 患者でも認められるものであった。成人 DVT 患者と比較したとき、年齢層 6 ヵ月未満の小児における止血系の発達過程が PT 及び aPTT に及ぼす明らかな影響は認められなかった。

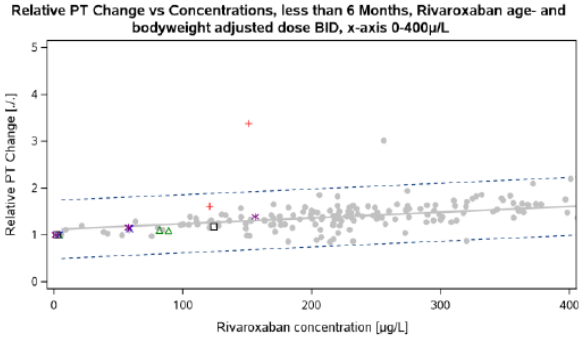
抗第Ⅹa 因子活性の個別値の分布及び平均値は、PT 及び aPTT と同様の傾向を示した。HPLC-MS/MS で測定した血漿中リバーロキサバン濃度と抗第Ⅹa 因子活性の関係は線形であった。

Absolute PT values

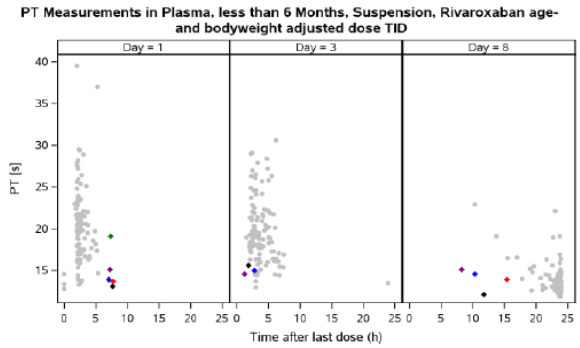
Relative changes from baseline vs. plasma concentration

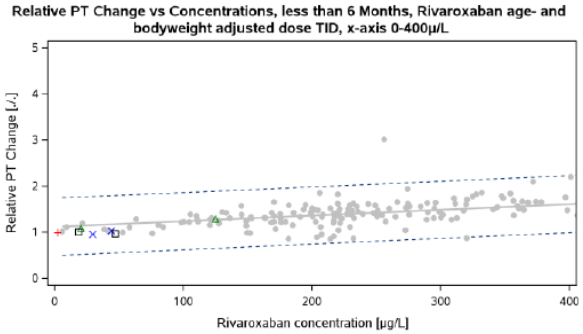
B.i.d. dosing for children, N=5





T.i.d. dosing for children, N=5





Colored symbols represent individual data from children.

Light grey circles represent data of adult DVT patients who received 20 mg rivaroxaban o.d. in Study 11528 (n=135, age range 22-87 years).

Baseline: Day 8 / 10-16 h post dose

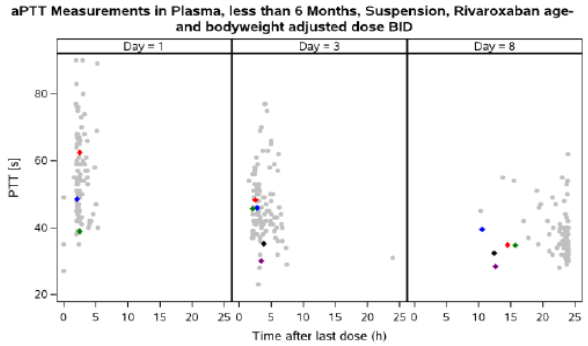
Source: 5.3.5.2.1 PH-39733/Figure 14.4.1.1/7, 14.4.1.1/9, 14.4.1.1/21, 14.4.1.1/22

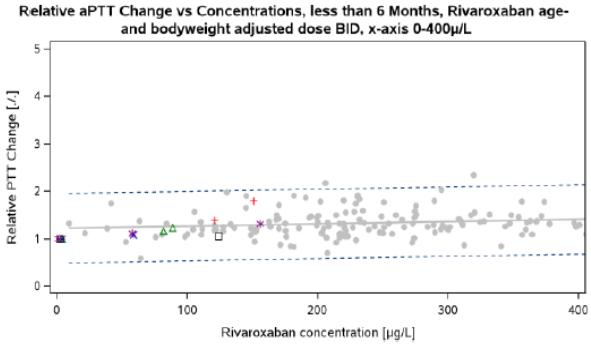
図 2.7.2.2-24 年齢層 6 ヵ月未満の小児（左上及び右上：希釈した懸濁剤又はドライシロップとして体重で調整した用量のリバーロキサバンを 1 日 2 回反復経口投与、左下及び右下：ドライシロップとして体重で調整した用量でリバーロキサバンを 1 日 3 回反復経口投与）と成人〔錠剤としてリバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回反復経口投与（試験 11528）〕間の PT の個別値及び血漿中リバーロキサバン濃度と PT のベースラインの比の関係の比較

Absolute aPTT values

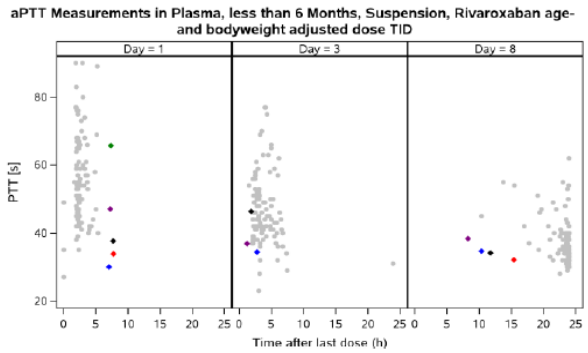
Relative changes from baseline vs. plasma concentration

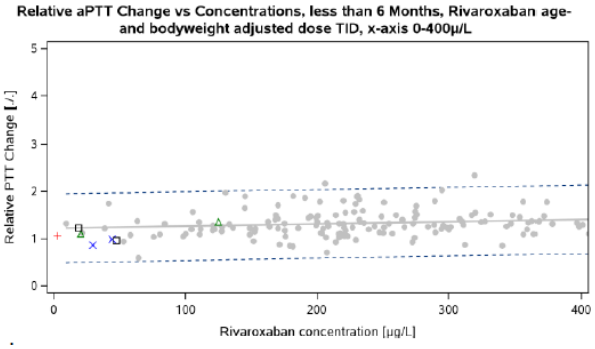
B.i.d. dosing for children, N=5





T.i.d. dosing for children, N=5





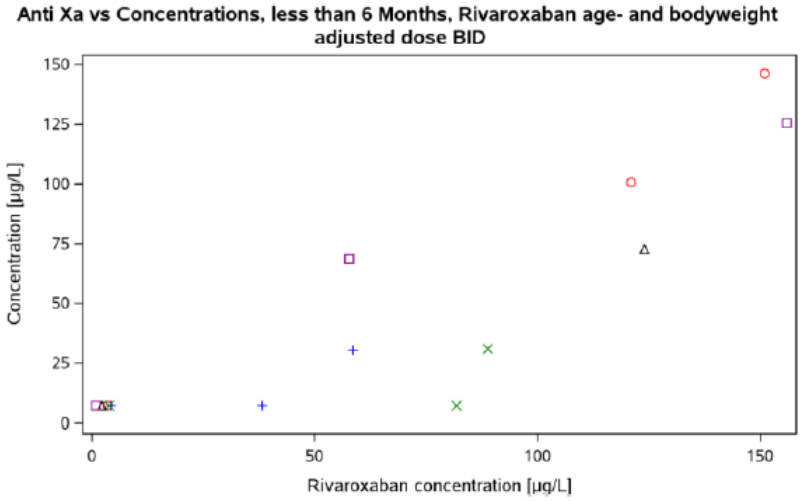
Colored symbols represent individual data from children.

Light grey circles represent data of adult DVT patients who received 20 mg rivaroxaban o.d. in Study 11528 (n=135, age range 22-87 years)

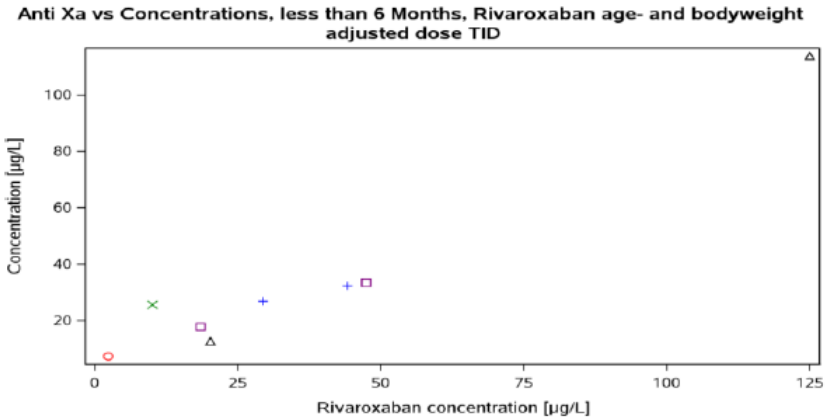
Source: 5.3.5.2.1 PH-39733/Figure 14.4.1.2/7, 14.4.1.2/9, 14.4.1.2/21, 14.4.1.2/22

図 2.7.2.2-25 年齢層 6 ヵ月未満の小児（左上及び右上：希釈した懸濁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 1 日 2 回反復経口投与、左下及び右下：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 1 日 3 回反復経口投与）と成人〔錠剤として 20mg を 1 日 1 回反復経口投与（試験 11528）〕間の aPTT の個別値及び血漿中リバーロキサバン濃度と aPTT のベースラインの比の関係の比較

B.i.d. dosing, N=5



T.i.d. dosing, N=5



Colored symbols represent individual data from children.

Source: 5.3.5.2.1 PH-39733/Figure 14.4.1.3/6, 14.4.1.3/10

図 2.7.2.2-26 年齢層 6 ヵ月未満の小児（上：希釈した懸濁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 1 日 2 回反復経口投与、下：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 1 日 3 回反復経口投与）における血漿中リバーロキサバン濃度（横軸）と抗第Xa 因子活性（縦軸：単位をμg/L で示す）の関係

2.7.2.2.4 第Ⅲ相試験

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）

参照項目：2.7.6.12
5.3.5.1.3 PH-40166

試験デザイン

本試験は、急性 VTE を有する小児患者における体重で調整した用法・用量によるリバーロキサバン投与の有効性及び安全性を標準治療の対照薬と比較検討する多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照試験であった。

対象集団

画像診断により急性 VTE と確定診断され、少なくとも 5 日間治療量域の未分画ヘパリン（UFH）、LMWH 又はフォンダパリヌクスによる初期治療を受けた年齢層 0 ヵ月～18 歳未満の小児を対象とした。

スクリーニングを受けた 520 例のうち 500 例が治験薬を無作為割付けされた（リバーロキサバン群 335 例、対照薬群 165 例）。そのうち、491 例（リバーロキサバン群 329 例、対照薬群 162 例）が 1 回以上治験薬の投与を受けた。無作為割付けされた 500 例のうち、245 例（49.0%）は女性であった。年齢の平均値は 11.12 歳（範囲：0～18 歳）で、ベースライン時の体重の平均値は 46.35kg（範囲：2.7～159.7kg）であった。

試験方法

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に体重で調整した用法・用量で、錠剤又はドライシロップとしてリバーロキサバンを反復経口投与した。

主要投与期間を 3 ヵ月とし、その後、3 ヵ月ごとの延長投与期間を設定した。3 ヵ月の延長投与期間は 3 回まで延長投与可能とした。なお、2 歳未満のカテーテル関連 VTE の被験者については、主要投与期間を 1 ヵ月とし、その後、1 ヵ月ごとの延長投与期間を設定した。1 ヵ月の延長投与期間は 2 回まで延長投与可能とした。

各年齢層の解析対象集団を表 2.7.2.2-16、体重に基づくリバーロキサバンの投与量を表 2.7.2.2-17、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 2.7.2.2-18 に示す。

表 2.7.2.2-16 各年齢層の解析対象集団

Age group	Treatment	Safety analysis set	PK analysis set	PD analysis set
12 to < 18 years	all formulations and regimens	180	173	174
6 to < 12 years	all formulations and regimens	67	65	65
2 to < 6 years	all formulations and regimens	46	44	44
0.5 to < 2 years	all formulations and regimens	21	21	18
Birth to < 0.5 years	all formulations and regimens	15	13	12

Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Section 8.3

表 2.7.2.2-17 体重に基づくリバーロキサバンの投与量

Body weight (kg)						
Minimum	Maximum	Formulation	o.d. Dose	b.i.d. Dose	t.i.d. Dose	Total Daily Dose
2.6	<3	Oral suspension	-	-	0.8 mg	2.4 mg
3	<4	Oral suspension	-	-	0.9 mg	2.7 mg
4	<5	Oral suspension	-	-	1.4 mg	4.2 mg
5	<6	Oral suspension	-	-	1.6 mg	4.8 mg
6	<7	Oral suspension	-	-	1.6 mg	4.8 mg
7	<8	Oral suspension	-	-	1.8 mg	5.4 mg
8	<9	Oral suspension	-	-	2.4 mg	7.2 mg
9	<10	Oral suspension	-	-	2.8 mg	8.4 mg
10	<12	Oral suspension	-	-	3.0 mg	9 mg
12	<20	Oral suspension	-	5 mg	-	10 mg
20	<30	Tablet or oral suspension	-	5 mg	-	10 mg
30	<50	Tablet or oral suspension	15 mg	-	-	15 mg
≥ 50		Tablet or oral suspension	20 mg[a]	-	-	20 mg[a]

a: 15 mg in Japan

Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 7-1

表 2.7.2.2-18 薬物動態及び薬力学評価用検体の採血スケジュール

	o.d. regimen (body weight ≥30 kg)	b.i.d. regimen (body weight 12-<30 kg)		t.i.d. regimen (body weight <12 kg)	
	aged ≥2 years or without CVC-VTE	aged ≥2 years or without CVC-VTE	aged -<2 years with CVC-VTE	aged ≥2 years or without CVC-VTE	aged <2 years with CVC-VTE
PK	Day 30: 0.5-1.5h and 2.5-4h post, Day 60: 2-8h post, Day 90: 20-24h after last dose on previous day.	Day 30: 0.5-1.5h and 2.5-4h post, Day 60: 2-8h post, Day 90: 10-16h after last evening dose on previous day.	Day 30: 10-16h after last evening dose on previous day / prior to morning dose, 0.5-1.5h and 2.5-4h post, Day 60: 2-8h post, if dosing was continued.	Day 2+1: 0.5-3h and 7-8h post, Day 30: 0.5-3h and 7-8h post, Day 60: 2-6h post.	Day 2+1: 0.5-3h and 7-8h post, Day 30: 0.5-3h and 7-8h post, Day 60: 2-6h post, if dosing continued.
PD	Day 30: 0.5-1.5h and 2.5-4h post (no sample at 0.5-1.5h post dose for children <6 years), Day 60: 2-8h post, Day 90: 20-24h after last dose on previous day.	Day 30: 0.5-1.5h and 2.5-4h post (no sample at 0.5-1.5h post dose for children <6 years), Day 60: 2-8h post , Day 90: 10-16h post last evening dose.	Day 30: 0.5-1.5h and 2.5-4h post, Day 60: 2-8h post, if dosing was continued, 30 days after the last study visit	Day 30: 0.5-3h post, Day 60: 2-6h post, Day 90: 10-16h post last evening dose	Day 30: 0.5-3h post, Day 60: 2-6h post, if dosing continued, Follow up at 30 days after the last study visit.

Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Section 9.3.1.1.1, 9.4.1.2.1

結果

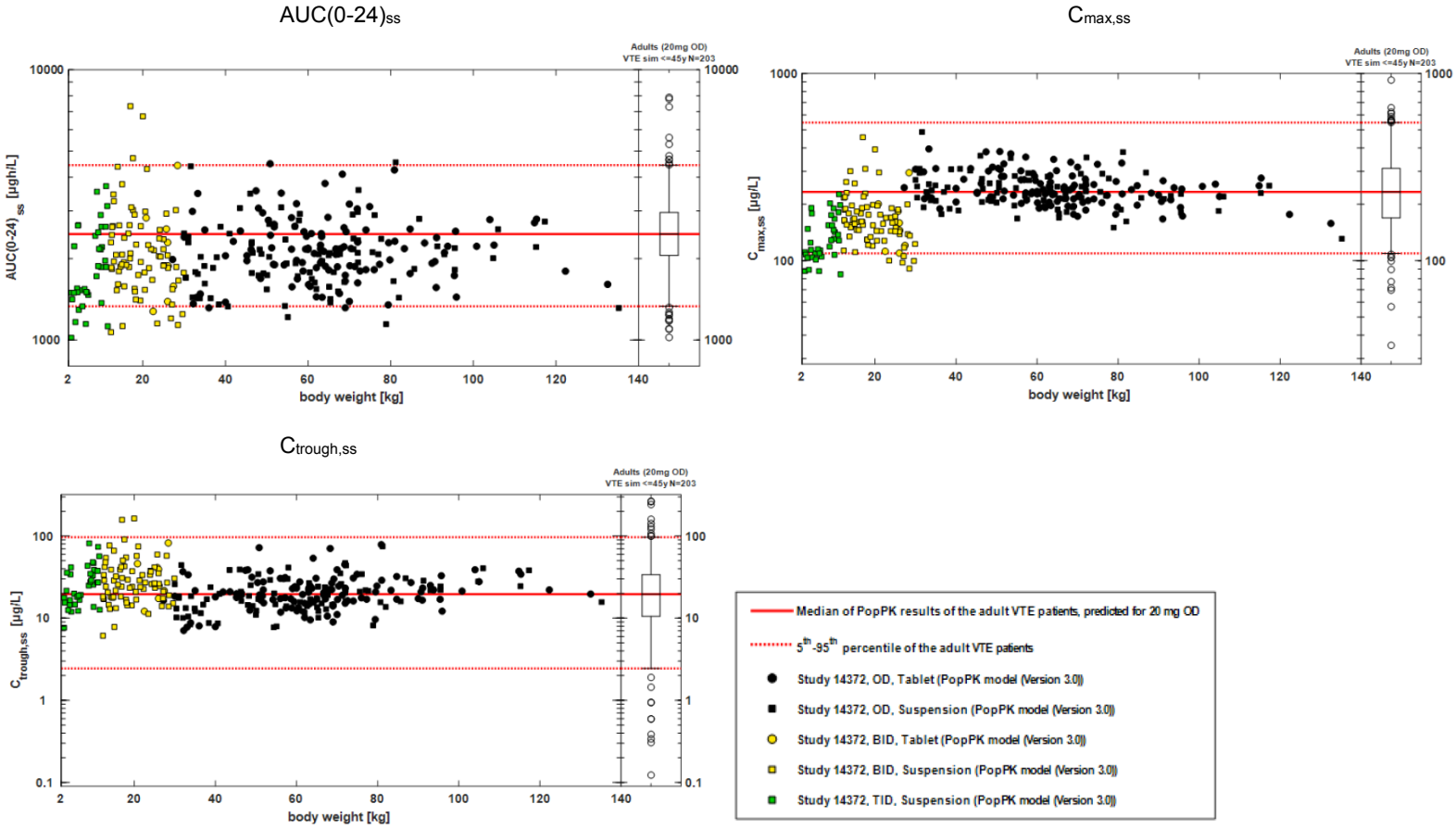
薬物動態

本試験に組入れられた 520 例のうち、316 例を PKS とした。年齢層 0 ヵ月～18 歳未満の小児に体重で調整した用法・用量でリバーロキサバンを反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

〔$AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$〕と 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 2.7.2.2-27 に示す。

年齢層 0 ヵ月～18 歳未満の小児の $AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ の個別値は、リバーロキサバンの剤形や用法、年齢層及び体重にかかわらず、VTE sim の範囲内であった。小児の $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ は、おおむね成人の 5～95 パーセンタイルの範囲内に分布していた。体重 7kg 未満の小児の個別値のほとんどは成人の中央値を下回っており、成人の 5 パーセンタイルを下回る値もみられたが、いずれも成人の個別値の範囲内であった。小児の $C_{max,ss}$ は、用法・用量の違いによる明らかな傾向がみられた。小児にリバーロキサバンを 1 日 1 回投与したときの $C_{max,ss}$ は成人の中央値付近に分布していたが、1 日 2 回投与したときの $C_{max,ss}$ の大部分及び 1 日 3 回投与したときの $C_{max,ss}$ は成人の範囲の下方に分布していた。特に体重が 7kg 未満の小児に 1 日 3 回投与したときの $C_{max,ss}$ の大部分は、成人の範囲の 5 パーセンタイル付近に分布する傾向がみられた。しかしながら、これらの値はいずれも成人の個別値の範囲内であった。小児の $C_{trough,ss}$ については、1 日 1 回投与と比較して、1 日 2 回及び 1 日 3 回投与したときではわずかに高い傾向がみられたが、個別値はおおむね成人の $C_{trough,ss}$ の中央値付近に分布していた。以上より、小児の曝露量パラメータすべて〔$AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$、$C_{trough,ss}$〕が成人の参照集団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用法・用量により想定どおりの曝露量が達成されることが示された。

結論として、年齢層 0 ヵ月～18 歳未満の小児を対象とした本試験の薬物動態の結果から、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における曝露量と同程度の曝露量が得られることが確認された。



Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Figure 9-36

図 2.7.2.2-27　本試験から得られた年齢層 0 ヵ月～18 歳未満の小児 VTE 患者に体重で調整した用法・用量でリバーロキサバンを反復経口投与したときの薬物動態パラメータ〔左上：$AUC(0\text{-}24)_{ss}$、右上：$C_{max,ss}$ 及び左下：$C_{trough,ss}$〕と成人 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薬物動態パラメータの予測値（VTE sim、右の箱ひげ図及び赤線）の比較

薬力学

本試験に組入れられた 520 例のうち、313 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た。薬力学パラメータのベースラインからの変化（ベースライン比）に対する評価の際には、前治療薬として投与された他の抗凝固薬がリバーロキサバン投与開始前のベースライン値に影響を及ぼす可能性が考えられたため、2 歳未満のカテーテル関連 VTE の被験者ではフォローアップ期、2 歳以上の被験者又は 2 歳未満の非カテーテル関連 VTE の被験者では 90 日目に前日の治験薬投与 20～24 時間後（1 日 1 回投与）又は 10～16 時間後（1 日 2 回又は 3 回投与）に得られた薬力学データをベースラインとして用いた。なお、少数点採血を用いたこと及び個々の被験者の採血時点が事前に規定した許容範囲内で均等に分布するとは考えられないことから、薬力学パラメータの真の E_{max} は評価できないことに注意する必要がある。抗第Ｘa 因子については測定時の単位を ng/mL、すなわち血漿中抗第Ｘa 因子濃度として評価されるため、絶対値のみで評価した。

年齢層 0 ヵ月～18 歳未満の小児の血漿中リバーロキサバン濃度と PT 及び aPTT のベースライン比の関係を図 2.7.2.2-28～図 2.7.2.2-30 及び図 2.7.2.2-31～図 2.7.2.2-33 に示す。小児の値は色つきの記号として示した。リバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回投与された成人 DVT 患者〔成人の参照集団、N＝135、22～87 歳（試験 11528）〕の実測値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 の関係は線形と仮定した。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。また、血漿中リバーロキサバン濃度と抗第Ｘa 因子活性の関係を図 2.7.2.2-34 及び図 2.7.2.2-35 に示す。なお、この図には成人の参照集団は示されていない。

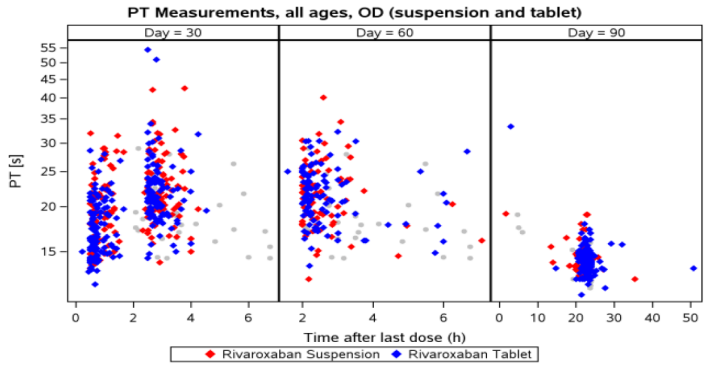
全体として、年齢層、リバーロキサバンの投与方法（1 日 1～3 回投与）及び剤形（錠剤又はドライシロップ）の違いによる PT 及び aPTT の差異は認められなかった。また、体重別の評価（12kg 超、6kg 超～12kg 以下、6kg 以下）においても、体重による PT 及び aPTT の差異は認められなかった。

小児における PT 及び aPTT の個別値は、すべての年齢層においてほとんどの値がリバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回投与したときの成人 DVT 患者でみられた範囲内であった。小児の血漿中リバーロキサバン濃度と PT 及び aPTT のベースライン比の関係は、成人 DVT 患者でみられた結果と同様であり、投与方法（1 日 1～3 回投与）及び剤形（錠剤又はドライシロップ）による差異は認められなかった。

小児における HPLC-MS/MS で測定した血漿中リバーロキサバン濃度と抗第Ｘa 因子活性の間には線形関係が認められた。しかしながら、血漿中リバーロキサバン濃度から予測される値よりも高い又は低い抗第Ｘa 因子活性の個別値も認められた。これらの外れ値の大部分は試験の後半でのドライシロップ投与群から得られた 3 つのバッチ単位の検体からのものであった。本試験では小児を対象としているため検体採取量が限られており、自動化された測定でみられる血漿の dead volume を減らすため、手作業による抗第Ｘa 因子活性の分析法を測定機関ごとに立ち上げたことから、不適切な保管、取り扱い又は処理が疑われた。

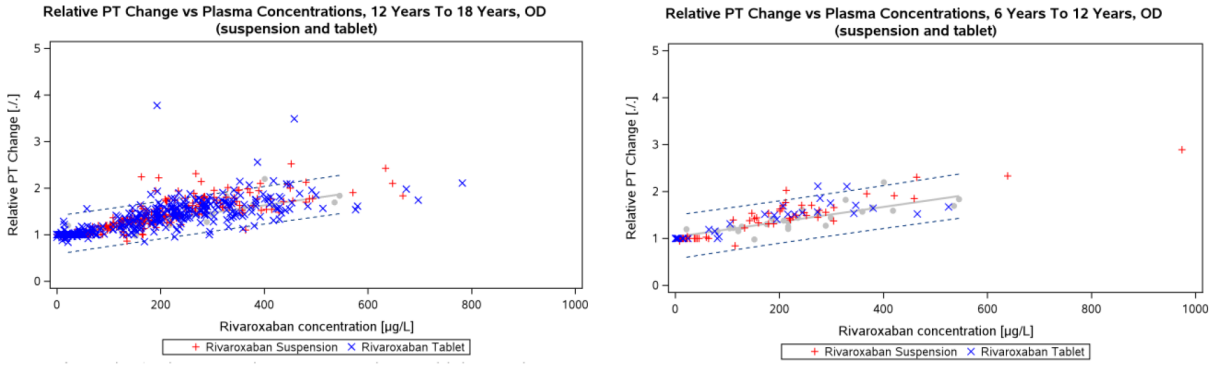
結論として、本試験から得られた血漿中リバーロキサバン濃度と PT 及び aPTT の実測値並びにベースライン比の関係は、成人の結果の範囲内であった。血漿中リバーロキサバン濃度と抗第Ｘa 因子活性の間には線形関係が認められ、傾きは 1 に近かったが、血漿中リバーロキサバン濃度から予測される値よりも高い又は低い抗第Ｘa 因子活性の個別値も認められた。

o.d. administration – absolute values



o.d. administration - relative changes vs. plasma concentration by age groups

Age group 12 to <18 years　　Age group 6 to <12 years



Blue symbols: tablet, red symbols: suspension, grey circles: reference population

PT change to baseline (x-fold) is individual PT divided by individual PT at baseline. Baseline is Day 90 for children older than 2 years and for children younger than 2 years without catheter-related thrombosis; follow up for children younger than 2 years with catheter-related thrombosis

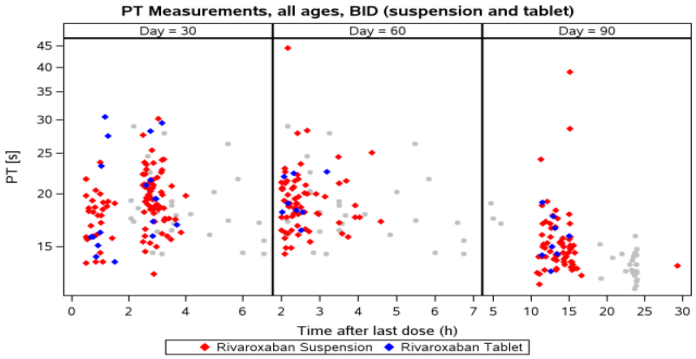
A linear relationship was assumed for the concentration-response curve of the reference populations. 99% prediction intervals were used to depict the variability in the reference population (dashed lines).

Reference population: adult DVT patients treated with 20 mg tablets once daily

Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Figure 14.4.1.1/10, 14.4.1.1/25, 14.4.1.1/35

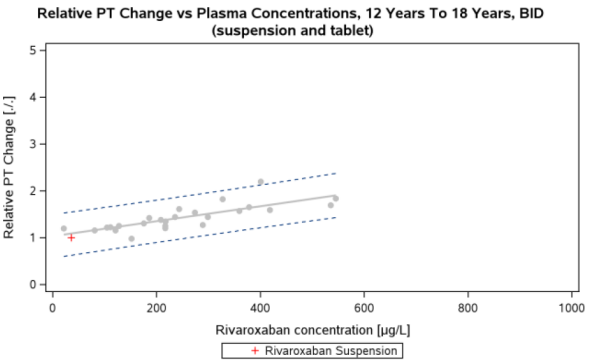
図 2.7.2.2-28　PT の時間的推移（秒）（上）と年齢層別の血漿中リバーロキサバン濃度と PT のベースライン比の関係における小児と成人の比較（下：成人のデータからの 99%予測区間は点線で示す）（1 日 1 回投与）

b.i.d. administration – absolute values

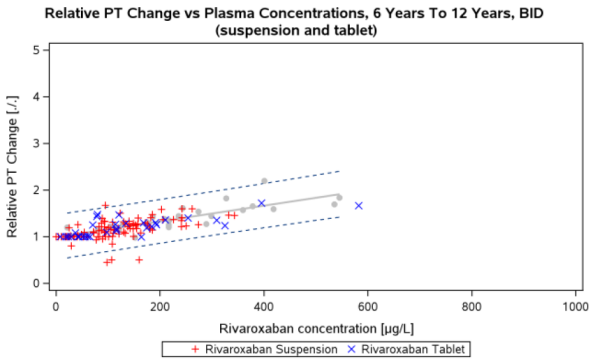


b.i.d. administration - relative changes vs. plasma concentration by age groups

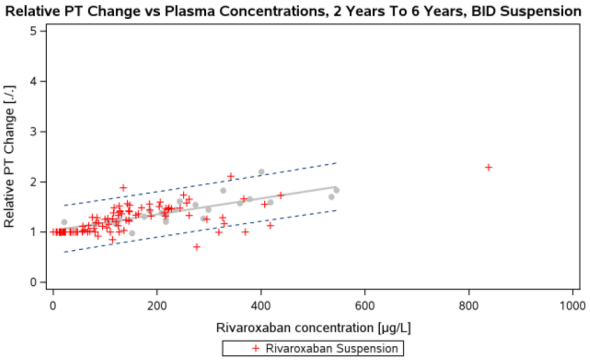
Age group 12 to <18 years



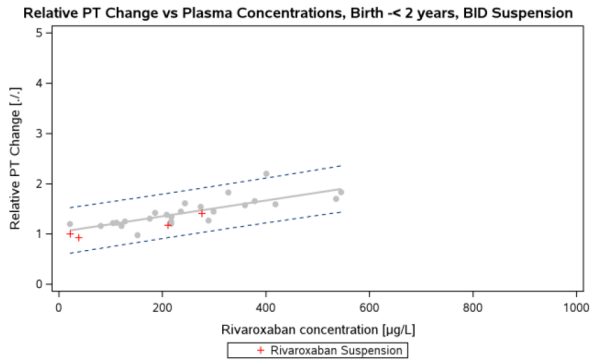
Age group 6 to <12 years



Age group 2 to <6 years



Age group birth to <2 years (actually 0.5 to <2 years)



Blue symbols: tablet, red symbols: suspension, grey circles: reference population

PT change to baseline (x-fold) is individual PT divided by individual PT at baseline. Baseline is Day 90 for children older than 2 years and for children younger than 2 years without catheter-related thrombosis; follow up for children younger than 2 years with catheter-related thrombosis

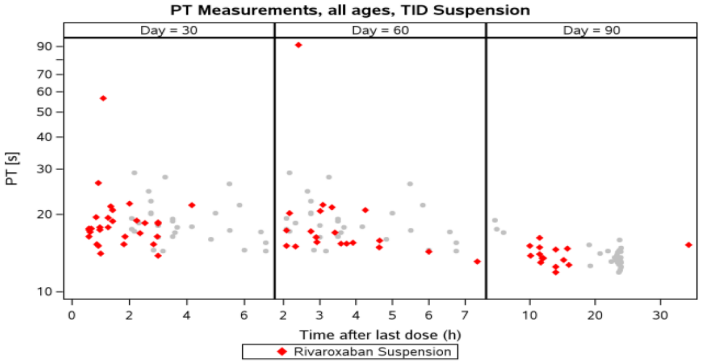
A linear relationship was assumed for the concentration-response curve of the reference populations. 99% prediction intervals were used to depict the variability in the reference population (dashed lines).

Reference population: adult DVT patients treated with 20 mg tablets once daily

Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Figure 14.4.1.1/16, 14.4.1.1/31, 14.4.1.1/41, 14.4.1.1/47, 14.4.1.1/51

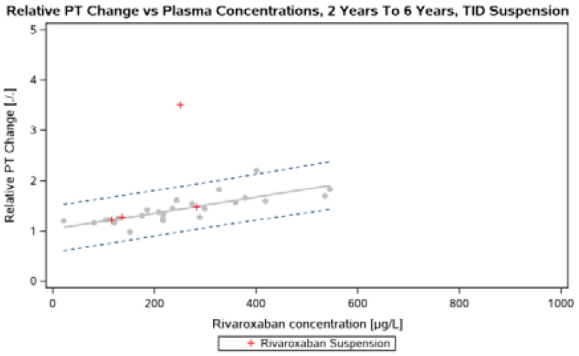
図 2.7.2.2-29 PT の時間的推移（秒）（上）と年齢層別の血漿中リバーロキサバン濃度と PT のベースライン比の関係における小児と成人の比較（中及び下：成人のデータからの 99%予測区間は点線で示す）（1 日 2 回投与）

t.i.d. administration – absolute values

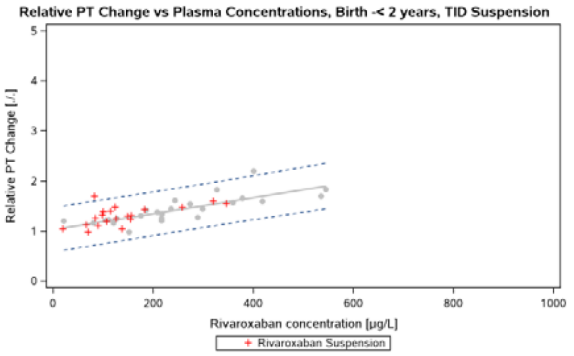


t.i.d. administration - relative changes vs. plasma concentration by age groups

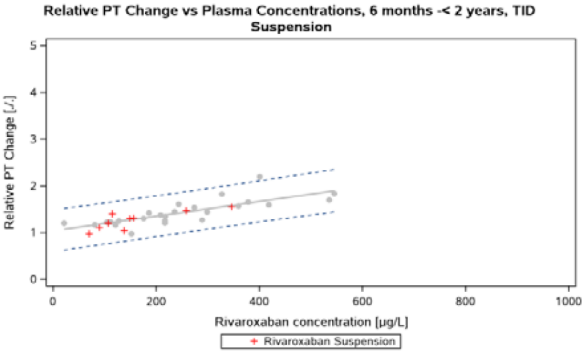
Age group 2 to <6 years



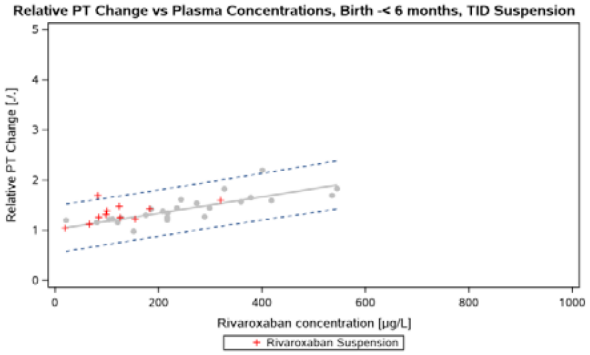
Age group birth to <2 years



Age group 0.5 to <2 years



Age group birth to <0.5 years



Blue symbols: tablet, red symbols: suspension, grey circles: reference population

PT change to baseline (x-fold) is individual PT divided by individual PT at baseline. Baseline is Day 90 for children older than 2 years and for children younger than 2 years without catheter-related thrombosis; follow up for children younger than 2 years with catheter-related thrombosis

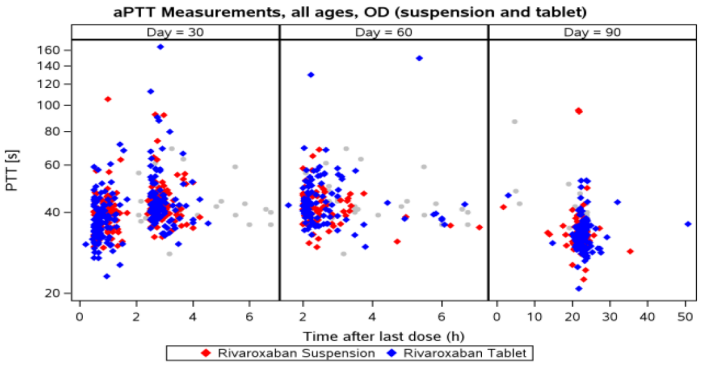
A linear relationship was assumed for the concentration-response curve of the reference populations. 99% prediction intervals were used to depict the variability in the reference population (dashed lines).

Reference population: adult DVT patients treated with 20 mg tablets once daily

Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Figure 14.4.1.1/22, 14.4.1.1/49, 14.4.1.1/53, 14.4.1.1/57, 14.4.1.1/59

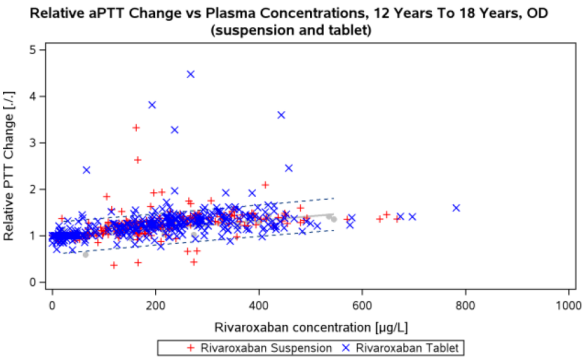
図 2.7.2.2-30 PT の時間的推移（秒）（上）と年齢層別の血漿中リバーロキサバン濃度と PT のベースライン比の関係における小児と成人の比較（中及び下：成人のデータからの 99%予測区間は点線で示す）（1 日 3 回投与）

o.d. administration – absolute values

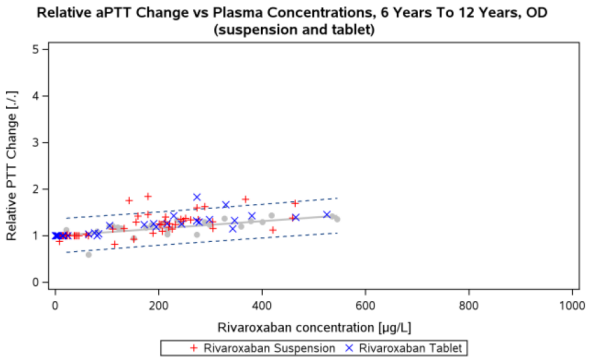


o.d. administration - relative changes vs. plasma concentration by age groups

Age group 12 to <18 years



Age group 6 to <12 years



Blue symbols: tablet, red symbols: suspension, grey circles: reference population

aPTT change to baseline (x-fold) is individual aPTT divided by individual aPTT at baseline. Baseline is Day 90 for children older than 2 years and for children younger than 2 years without catheter-related thrombosis; follow up for children younger than 2 years with catheter-related thrombosis

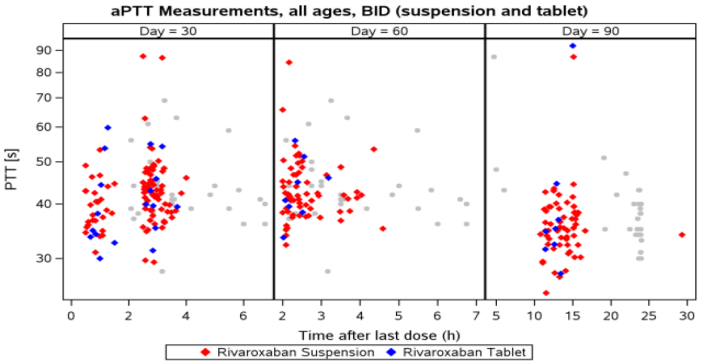
A linear relationship was assumed for the concentration-response curve of the reference populations. 99% prediction intervals were used to depict the variability in the reference population (dashed lines).

Reference population: adult DVT patients treated with 20 mg tablets once daily

Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Figure 14.4.1.2/10, 14.4.1.2/25, 14.4.1.2/35

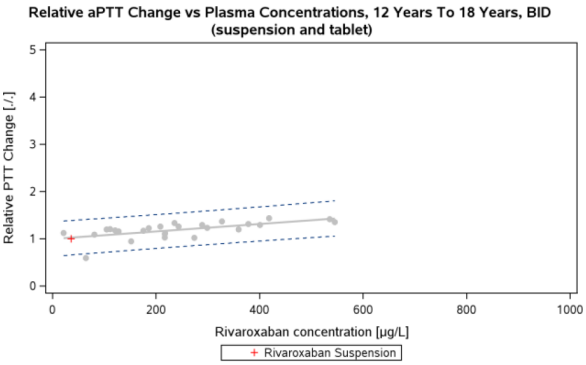
図 2.7.2.2-31 aPTT の時間的推移（秒）（上）と年齢層別の血漿中リバーロキサバン濃度と aPTT のベースライン比の関係における小児と成人の比較（下：成人のデータからの 99%予測区間は点線で示す）（1 日 1 回投与）

b.i.d. administration – absolute values

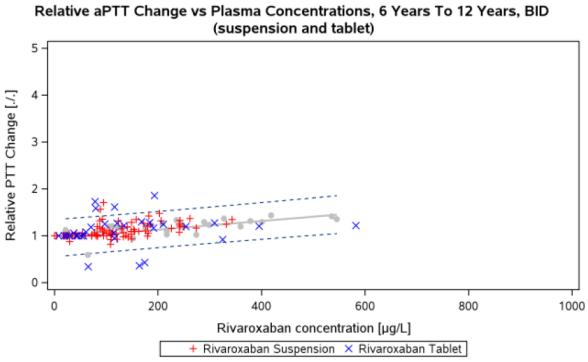


b.i.d. administration - relative changes vs. plasma concentration by age groups

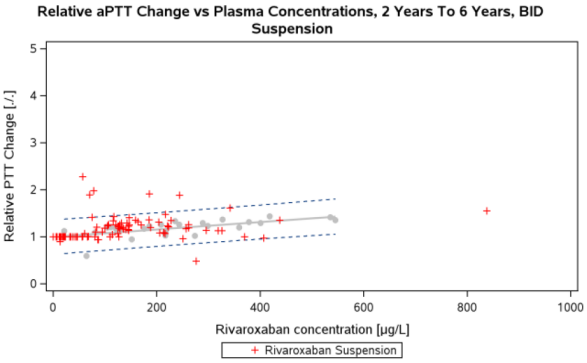
Age group 12 to <18 years



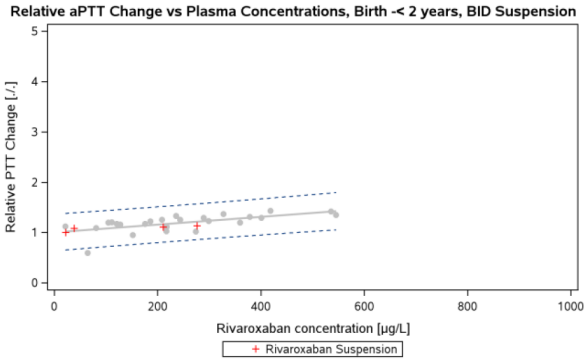
Age group 6 to <12 years



Age group 2 to <6 years



Age group birth to <2 years (actually 0.5 to <2 years)



Blue symbols: tablet, red symbols: suspension, grey circles: reference population

aPTT change to baseline (x-fold) is individual aPTT divided by individual aPTT at baseline. Baseline is Day 90 for children older than 2 years and for children younger than 2 years without catheter-related thrombosis; follow up for children younger than 2 years with catheter-related thrombosis

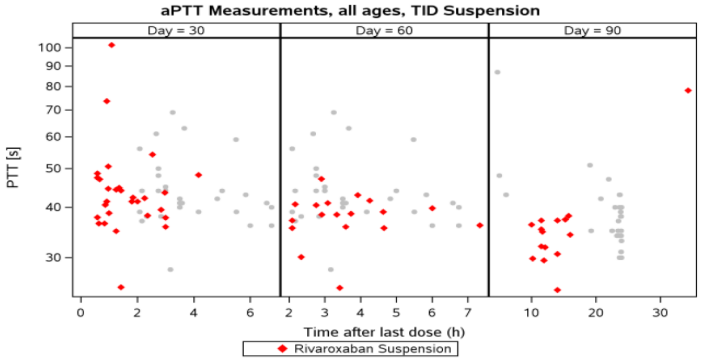
A linear relationship was assumed for the concentration-response curve of the reference populations. 99% prediction intervals were used to depict the variability in the reference population (dashed lines).

Reference population: adult DVT patients treated with 20 mg tablets once daily

Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Figure 14.4.1.2/16, 14.4.1.2/31, 14.4.1.2/41, 14.4.1.2/47, 14.4.1.2/51

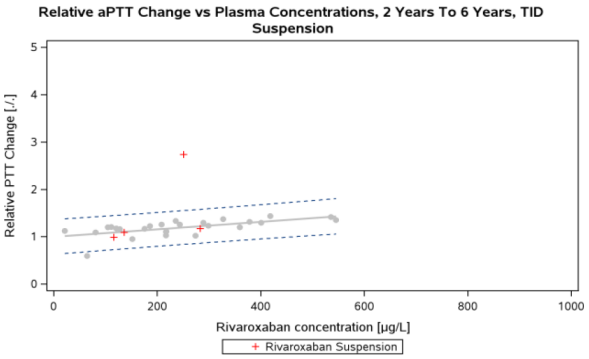
図 2.7.2.2-32 aPTT の時間的推移（秒）（上）と年齢層別の血漿中リバーロキサバン濃度と aPTT のベースライン比の関係における小児と成人の比較（中及び下：成人のデータからの 99%予測区間は点線で示す）（1 日 2 回投与）

t.i.d. administration – absolute values

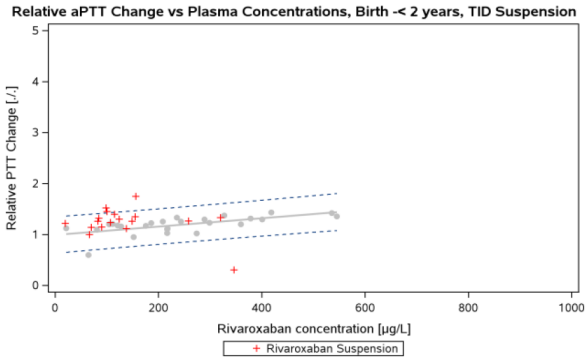


t.i.d. administration - relative changes vs. plasma concentration by age groups

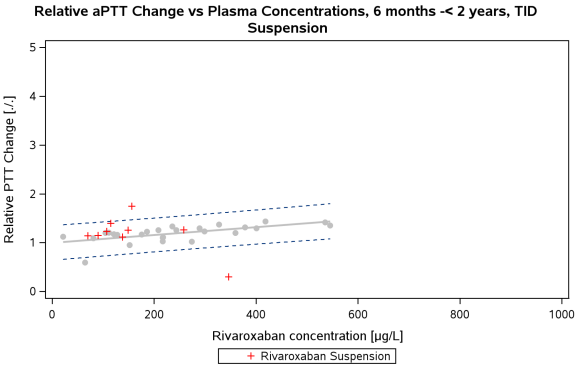
Age group 2 to <6 years



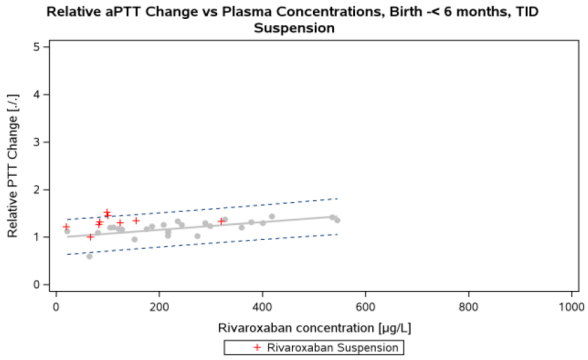
Age group birth to <2 years



Age group 0.5 to <2 years



Age group birth to <0.5 years



Blue symbols: tablet, red symbols: suspension, grey circles: reference population

aPTT change to baseline (x-fold) is individual aPTT divided by individual aPTT at baseline. Baseline is Day 90 for children older than 2 years and for children younger than 2 years without catheter-related thrombosis; follow up for children younger than 2 years with catheter-related thrombosis

A linear relationship was assumed for the concentration-response curve of the reference populations. 99% prediction intervals were used to depict the variability in the reference population (dashed lines).

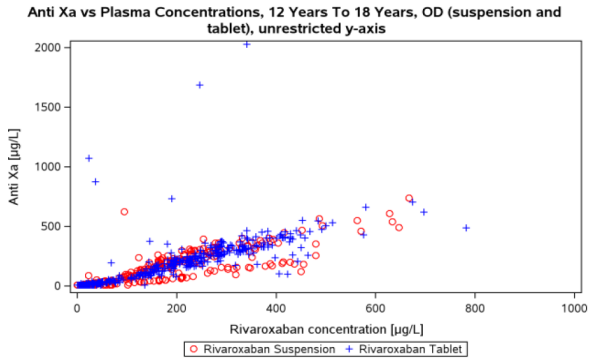
Reference population: adult DVT patients treated with 20 mg tablets once daily

Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Figure 14.4.1.2/22, 14.4.1.2/49, 14.4.1.2/53, 14.4.1.2/57, 14.4.1.2/59

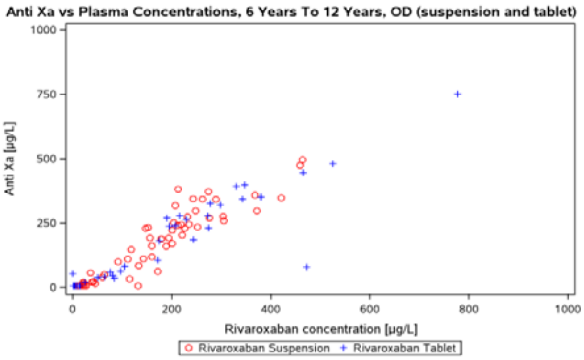
図 2.7.2.2-33 aPTT の時間的推移（秒）（上）と年齢層別の血漿中リバーロキサバン濃度と aPTT のベースライン比との関係における小児と成人の比較（中及び下：成人のデータからの 99%予測区間は点線で示す）（1 日 3 回投与）

o.d. administration with age groups

Age group 12 to <18 years

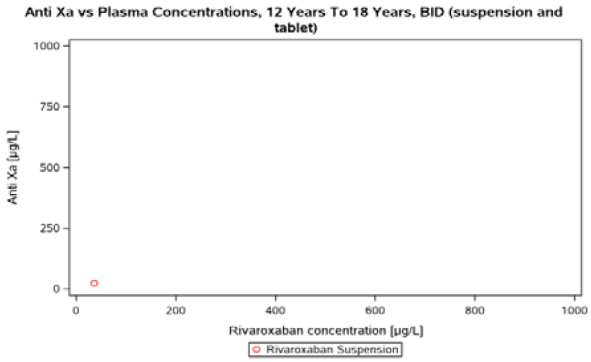


Age group 6 to <12 years

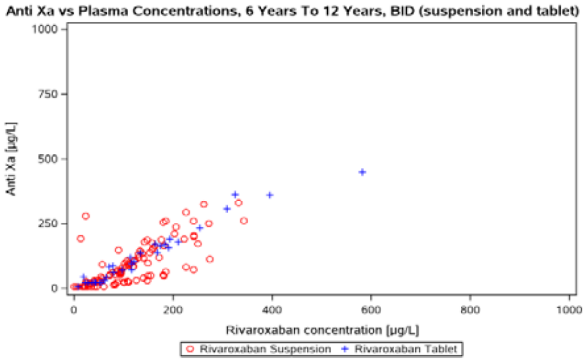


b.i.d. administration with age groups

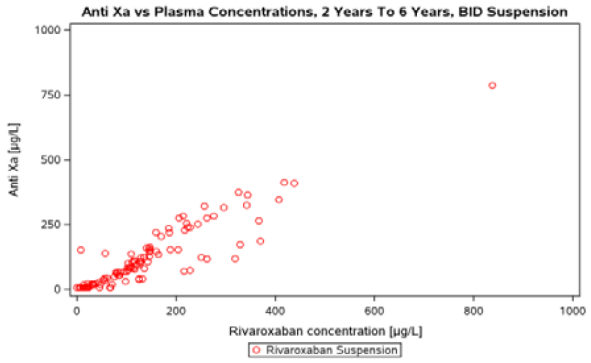
Age group 12 to <18 years



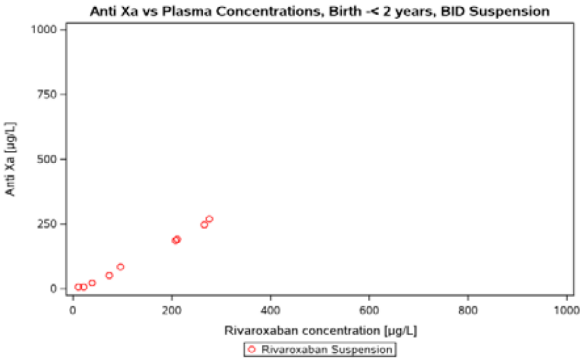
Age group 6 to <12 years



Age group 2 to <6 years



Age group 0.5 to <2 years



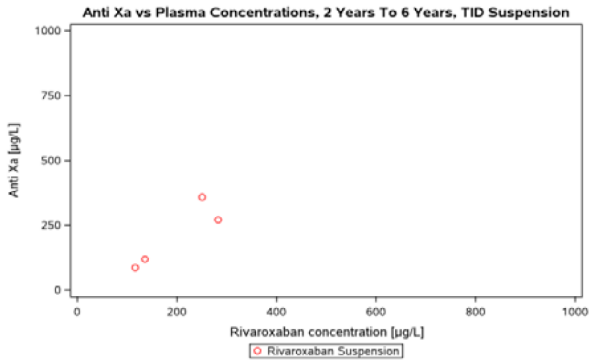
Blue symbols: tablet, red symbols: suspension

Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Figure 14.4.1.3/85, 14.4.1.3/35, 14.4.1.3/31, 14.4.1.3/41, 14.4.1.3/47, 14.4.1.3/51

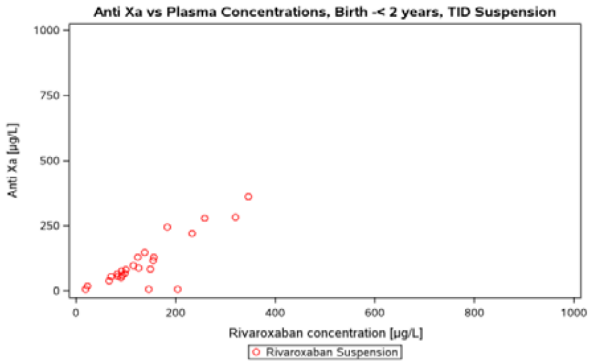
図 2.7.2.2-34　年齢層 6 ヵ月～18 歳未満の小児における年齢層別の血漿中リバーロキサバン濃度と抗第Xa 因子活性との関係（上：1 日 1 回投与、中及び下：1 日 2 回投与）

t.i.d. administration with age groups

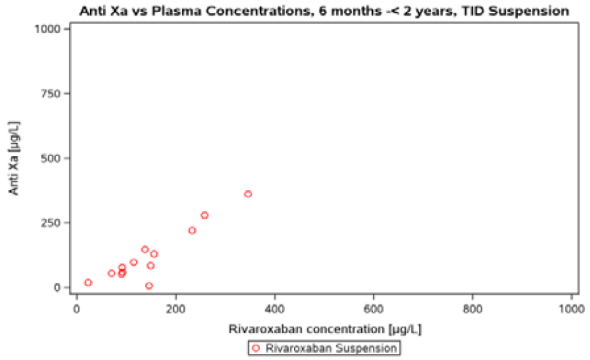
Age group 2 to <6 years



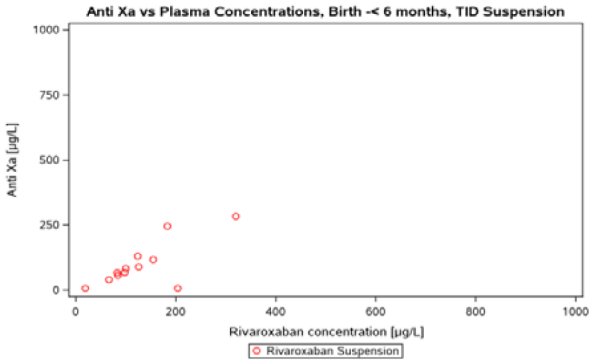
Age group birth to <2 years



Age group 0.5 to <2 years



Age group birth to <0.5 years



Blue symbols: tablet, red symbols: suspension

Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Figure 14.4.1.3/49, 14.4.1.3/53, 14.4.1.3/57, 14.4.1.3/59

図 2.7.2.2-35　年齢層 0 ヵ月～6 歳未満の小児における年齢層別の血漿中リバーロキサバン濃度と抗第Xa 因子活性との関係（1 日 3 回投与）

曝露－反応解析

曝露－反応解析の詳細については、2.7.2.3.7 に示す。

2.7.2.2.5　　生理学的薬物速度論モデル

PBPK モデルは、薬物の吸収、分布、代謝及び排泄を予測するための数学的モデリング手法の一つである。PBPK モデルは、臓器サイズ、血流速度及び組織の組成に関する情報などの既知の臓器に関連した生理学的パラメータに基づいて、体循環系を介した臓器間の物質輸送の厳密な記述に用いられる。また、PBPK モデルでは、臓器／血漿分配比などの物質特異的な特性がモデルのパラメータとして必要となる。小児における PBPK モデルの開発のための一般的なワークフロー及びステップは、Edginton ら [19] によって報告されている。

本小児開発プログラムでは、主に開発初期段階において、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。

2.7.2.2.5.1　最初の非日本人小児の PBPK モデル（解析 13148）

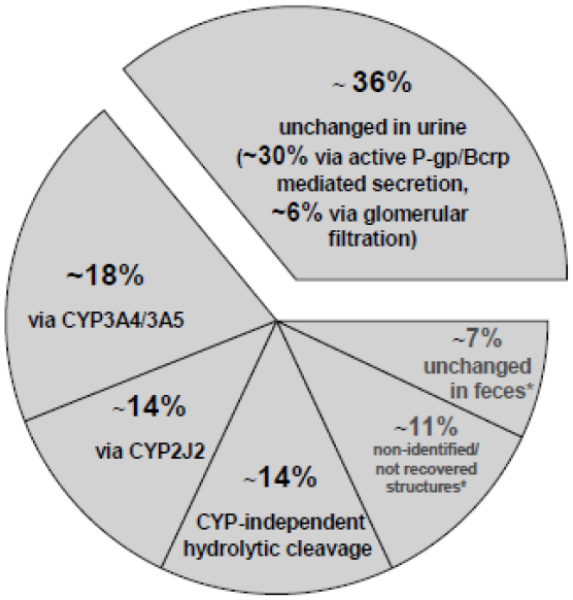
参照項目：5.3.3.5.1　PH-35614

解析 13148 では、最初の非日本人小児のリバーロキサバン PBPK モデルを構築した。本解析の目的は以下であった。

- 非日本人成人にリバーロキサバンを投与したときの血漿中及び尿中リバーロキサバン濃度を用いて、非日本人成人の PBPK モデルを構築すること
- 非日本人成人の PBPK モデルを基に、年齢に伴う解剖学的及び生理学的変化、並びにクリアランスの変化を考慮して年齢層 18 歳未満の非日本人小児に対する PBPK モデルを構築すること
- 非日本人小児におけるリバーロキサバン薬物動態パラメータのばらつきを予測すること

PBPK モデルで用いたリバーロキサバンの代謝クリアランス及び消失経路の寄与率（*in vitro* 試験及びヒトにおけるマスバランス、絶対的バイオアベイラビリティ及び腎機能障害試験に基づく）を図 2.7.2.2-36 に示す。

モデルの開発手順は、非日本人成人の PBPK モデルの構築から開始する確立された一般的なワークフローに従った。非日本人成人の PBPK モデルのパラメータは、腎臓（糸球体ろ過及び尿細管分泌）、肝臓（CYP3A4 及び CYP2J2）並びに肝臓及び腎臓以外（非特異的な加水分解）のクリアランス過程への寄与率など、過去の生理学的及び生化学的知見に基づき設定した。非日本人成人の PBPK モデルに基づくリバーロキサバン濃度推移のシミュレーションを、臨床試験における静脈内及び経口投与後の血漿中濃度の実測値と比較することにより非日本人成人の PBPK モデルの適格性を評価した。



Source: 5.3.3.5.1 PH-35614/Figure 5-2

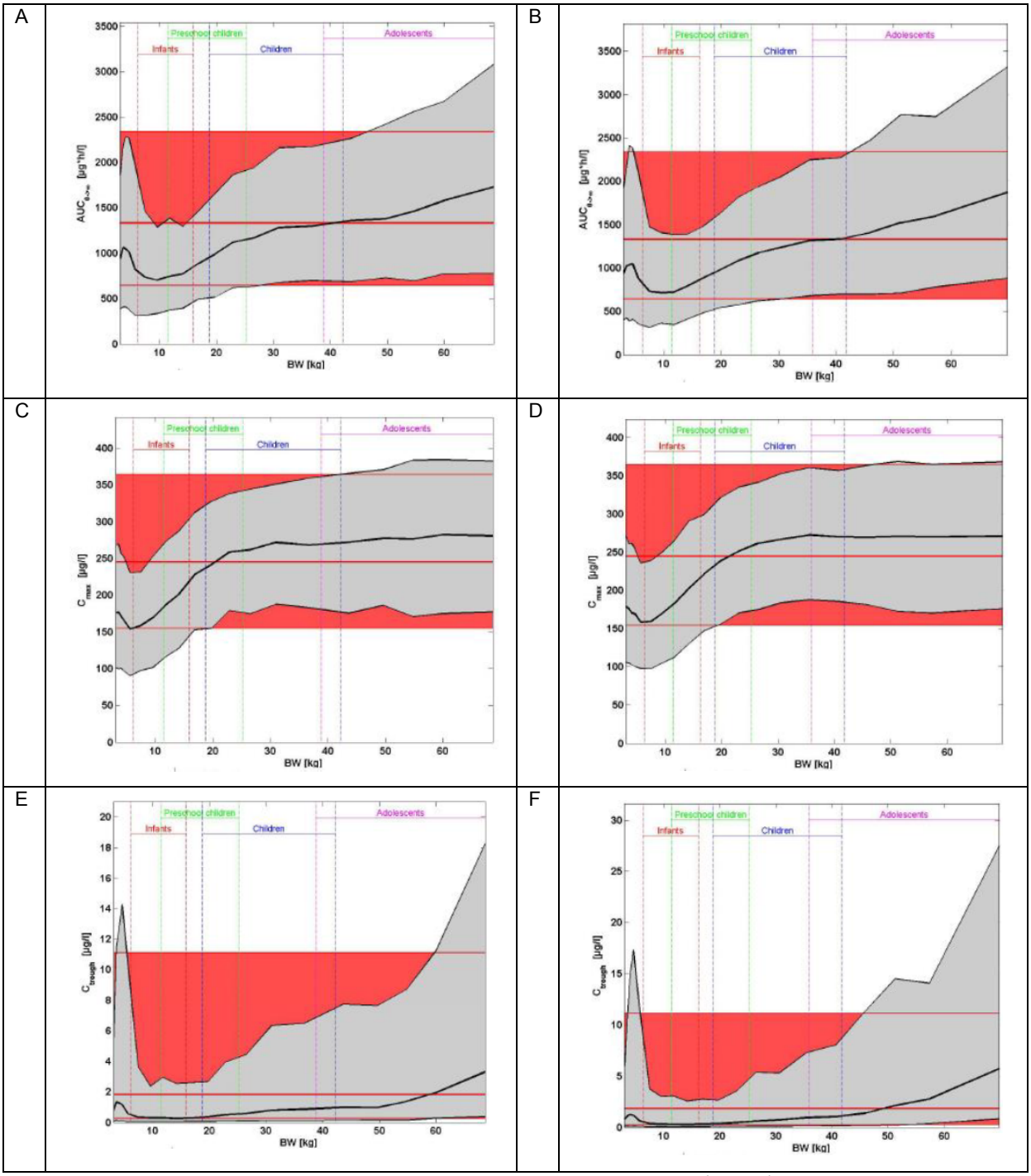
図 2.7.2.2-36　非日本人成人の PBPK モデルで用いたリバーロキサバンの代謝クリアランス及び消失経路の寄与率（*in vitro* 試験及びヒトにおけるマスバランス、絶対的バイオアベイラビリティ及び腎機能障害試験に基づく）

続いて、非日本人成人の PBPK モデルに基づき、身体計測値（身長及び体重）、生理学的特性（臓器サイズ、血流速度、血漿タンパク量、胃内容排出時間及び消化管通過時間など）における年齢に関連する変化及びばらつき、並びにクリアランス過程の個体発生学に関する知見を考慮して、非日本人小児の PBPK モデルを構築した。

最初の小児の PBPK モデルを用いて、リバーロキサバン経口投与後の様々な年齢層の小児における血漿中濃度及び薬物動態パラメータを予測した。その結果、小児のリバーロキサバンの曝露量を成人の参照集団と同程度にするためには、成人で用いた固定用量、及び単純に体重のみで調整した用量も適切ではなく、小児においては年齢及び体重の両方を考慮した用法・用量の設定が必要であることが示唆された。

PBPK モデルを用いて仮想小児を対象に 0.14 又は 0.3mg/kg（70kg の成人でそれぞれ約 10mg 及び 20mg に相当）を経口投与したときの薬物動態のシミュレーションを実施した。このシミュレーションは第 I 相試験（試験 12892）（2.7.2.2.1.1）の治験実施計画書に記載されている用法・用量の設定のための起点となった。PBPK モデルの予測に基づく、仮想小児にリバーロキサバン 0.3mg/kg を空腹時に単回経口投与したときの AUC、C_{max} 及び C_{trough} と体重の関係を図 2.7.2.2-37 に示す。灰色の部分は、小児におけるモデル予測の 5～95 パーセンタイルを示し、黒の実線は幾何平均値を示す。また、赤色の部分及び線は、健康成人被験者を対象にリバーロキサバン 20mg を単回投与したときのシミュレーション結果の範囲及び幾何平均値を示す。

なお、小児における最初の PBPK モデルは、ソフトウェアツール PK-Sim（バージョン 4.0）を用いて構築した。



Left panel: male children, right panel: female children, grey area: 5th - 95th percentile simulation, solid black line: geometric mean simulation, red area: 5th - 95th percentile 30 year old adults 20 mg OD, solid red line: geometric mean 30 year old adults 20 mg OD, red dashed line: infants, green dashed line: preschool children, blue dashed line: children, purple dashed line: adolescents.

Source: 5.3.3.5.1 PH-35614/Figure 14.5-1～6

図 2.7.2.2-37 PBPK モデルに基づき予測した、仮想小児にリバーロキサバン 0.3mg/kg を空腹時に単回経口投与したときの AUC（A：男性及び B：女性）、C_{max}（C：男性及び D：女性）及び C_{trough}（E：男性及び F：女性）と体重の関係

まとめ

解析 13148 では、リバーロキサバンの最初の非日本人小児の PBPK モデルを構築し、非日本人小児における投与量と曝露量の関係について最初の予測を実施した。

2.7.2.2.5.2 改良した非日本人小児の PBPK モデル（解析 15802）

参照項目：5.3.3.5.2 PH-37113

解析 15802 では、非日本人成人及び非日本人小児の PBPK モデルを改良した。本解析の目的は以下であった。

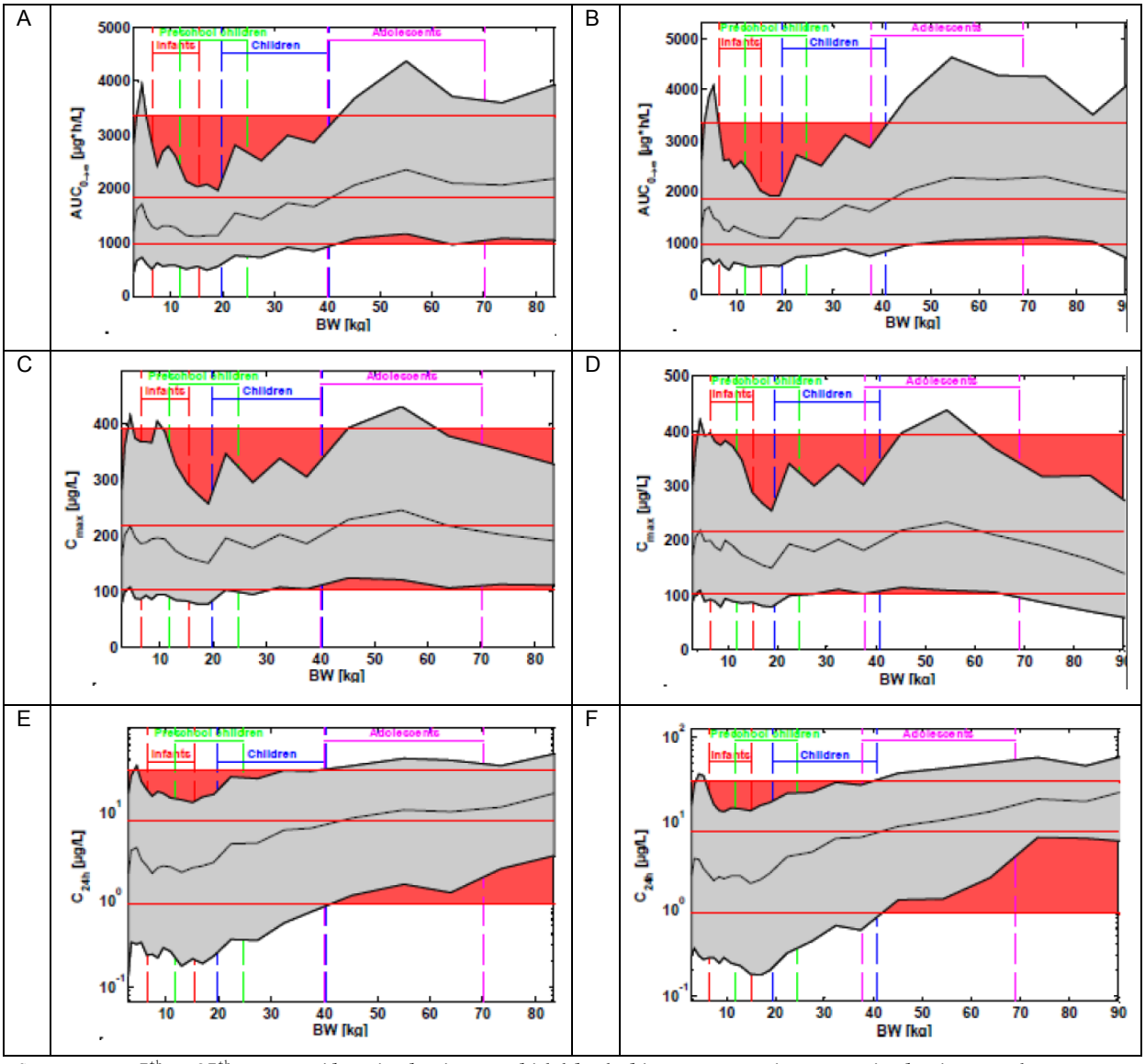
- 錠剤として年齢層 6 ヵ月～18 歳未満の小児に 10mg 相当量及び 20mg 相当量のリバーロキサバンを経口投与したときのリバーロキサバンの薬物動態をシミュレーションすること

モデルの改良に伴う主な変更点は、消化管の生理学的モデルに関連したものであり、経口投与された薬物が消化管を通過する際のモデルを、薬物の流入に伴う拡散を考慮した単一のチューブモデルから、特に空腹時や摂食時における、固体及び溶解した薬物の粒子の流体力学及び輸送動態をより詳細に記述することができるマルチコンパートメントモデルに変更した。

健康成人において 10 又は 20mg のリバーロキサバンを投与したときの曝露量を目標として、解析 13148 の結果に基づき設定した体重で調整した 10mg 相当量又は 20mg 相当量のリバーロキサバンを非日本人小児に投与したときのシミュレーションを実施した。モデルの変更が適切かどうか、非日本人成人を対象にシミュレーションした血漿中リバーロキサバン濃度推移を、非日本人成人でのリバーロキサバン静脈内及び経口投与後の血漿中濃度の実測値と比較することによって評価した。PBPK モデルの変更により、成人におけるリバーロキサバンの薬物動態はより良く記述することができたが、解析 13148 の結果に基づく試験 12892（2.7.2.2.1.1）の用法・用量についての変更は必要ではなかった。

第 I 相試験 12892（2.7.2.2.1.1）の用法・用量の設定のために、改良した小児の PBPK モデルに基づき予測した AUC、C_{max} 及び C_{trough} と体重の関係を図 2.7.2.2-38 に示す。灰色の部分は、小児におけるモデル予測の 5～95 パーセンタイルを示し、黒の実線は幾何平均値を示す。また、赤色の部分及び線は、健康成人被験者を対象にリバーロキサバン 20mg を単回投与したときのシミュレーション結果の範囲及び幾何平均値を示す。

なお、本解析における PBPK モデルは PK-Sim（バージョン 4.2）で構築した後、MoBi（バージョン 2.3）にエクスポートし、新しい消化管通過及び吸収モデルを追加した。



Grey area: 5th - 95th percentile simulation, solid black line: geometric mean simulation, red area: 90th percentile confidence interval of simulated first-in-man (FIM) population dose (10 mg), solid red line: geometric mean of simulated FIM population dose (10 mg), red dashed line: infants, green dashed line: preschool children, blue dashed line: children, purple dashed line: adolescents.

Source: 5.3.3.5.2 PH-37113/Figure 12-21～23

図 2.7.2.2-38　改良した非日本人の PBPK モデルで予測した、仮想小児に 20mg 相当量のリバーロキサバン（空腹時 50%及び食後 50%）を単回経口投与したときの AUC（A 及び B）、C_{max}（C 及び D）及び C_{trough}（E 及び F）と体重の関係〔左（A、C 及び E）：男性、右（B、D 及び F）：女性〕

まとめ

解析 15802 では、非日本人小児におけるリバーロキサバンの PBPK モデルを改良し、非日本人小児に 10mg 相当量及び 20mg 相当量のリバーロキサバンを経口投与したときの投与量と曝露量の関係の予測を実施した。

2.7.2.2.5.3 日本人小児の PBPK モデル（解析 19333）

参照項目：5.3.3.5.10 PH-39638

解析 19333 では、年齢層 6 ヵ月～18 歳未満の日本人小児における PBPK モデルを構築した。本解析の目的は以下であった。

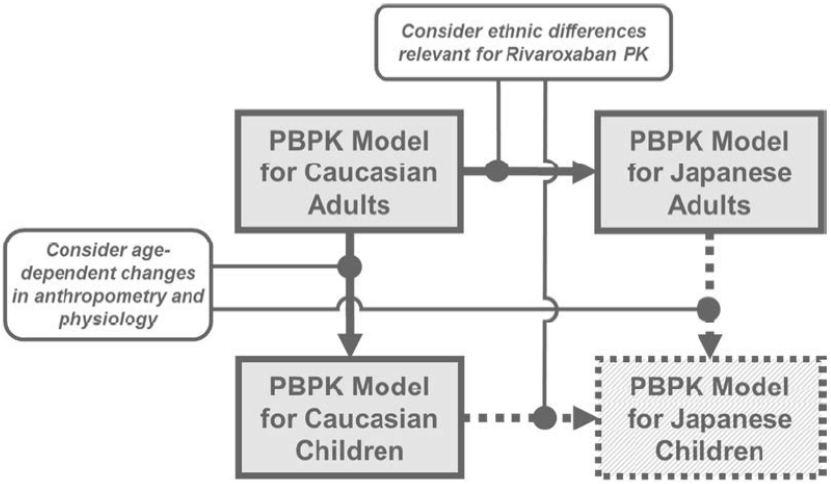
- 解析 15802（2.7.2.2.5.2）で改良したリバーロキサバンの非日本人小児の PBPK モデル（白人被験者の身体計測値及び生理学的データに基づくモデル）に基づく日本人小児の PBPK モデルを構築すること
- PBPK モデルからの予測に基づき、日本人小児と非日本人小児の薬物動態を比較すること

日本人小児の PBPK モデル構築のワークフローを図 2.7.2.2-39 及び日本人及び CDC データに基づいた白人の体重の成長曲線の比較を図 2.7.2.2-41 に示す。

日本人小児の PBPK モデルの構築については、まず既存の非日本人成人（白人）の PBPK モデルに基づき、日本人成人の PBPK モデルを構築することから開始した。身体計測値（体重と身長の関係）及び生理学的知見（消化管、肝臓及び腎臓の消失過程などに関係する）における民族間差に関して、文献に基づく調査を実施した。文献情報に基づくと、CYP3A4 及び CYP2J2 の発現、並びに体表面積で標準化した糸球体ろ過量において日本人と非日本人健康被験者間に臨床的に意味のある差は認められなかったが、日本人では非日本人と比較して尿細管分泌が約 20%低いことが示唆された [11, 12, 13, 14]。また、日本人成人における臨床試験の結果に基づくと、一貫して日本人では白人に比べてわずかに速い吸収速度及び t_{max} が認められていた。この差に対する生理学的な理由は不明であるが、リバーロキサバンの吸収については溶出速度が律速段階となるため、日本人の PBPK モデルではリバーロキサバンの溶出速度を上昇させることでこの差を考慮した。この尿細管分泌及び吸収速度の違い並びに日本人の身長と体重の関係を考慮して、日本人成人被験者の PBPK モデルを構築した。

日本人成人の PBPK モデルの適格性は、日本人健康成人を対象とした臨床試験での血漿中リバーロキサバン濃度の実測値を PBPK モデルに基づくシミュレーションと比較することで確認した（図 2.7.2.2-40）。日本人成人の PBPK モデルにより、日本人健康成人における血漿中リバーロキサバン濃度推移をよく記述することができた。

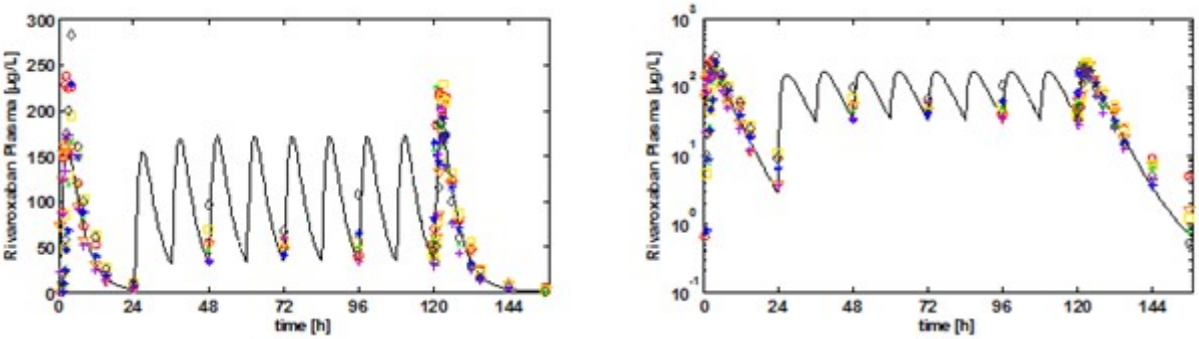
次の段階では、非日本人に対しても適用した一般的アプローチ〔解析 13148（2.7.2.2.5.1）及び解析 15802（2.7.2.2.5.2）〕に従い、日本人成人の PBPK モデルに基づき、日本人小児の PBPK モデルを構築した。成人では、日本人の体格は白人よりわずかに小さく、日本人の体重の平均値は白人と比較して約 15%～20%小さい。しかしながら、日本人小児と白人小児の体重の成長曲線を比較したところ、体重の差は 14～15 歳以降では認められるが、この 14～15 歳より下の年齢では、白人と日本人の小児の身体計測値の差はほとんどなく、臨床的に意味のある差はないと考えられた[18, 19, 20]（図 2.7.2.2-41）。また、日本人と白人の年齢ごとの各臓器の発達についても、臨床的に意味のある差はないと考えられた [18, 20, 21]（図 2.7.2.2-42）。



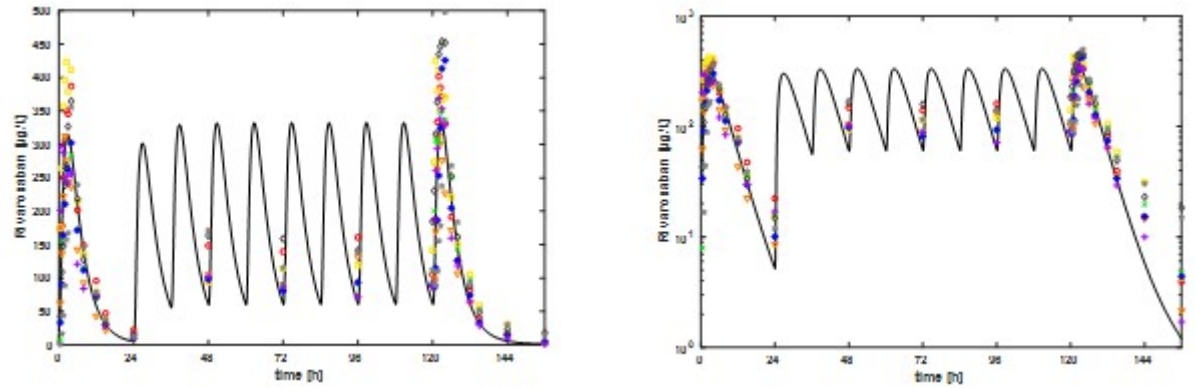
Source: 5.3.3.5.10 PH-39638/Figure 5-1

図 2.7.2.2-39 日本人小児の PBPK モデル構築のワークフロー

A

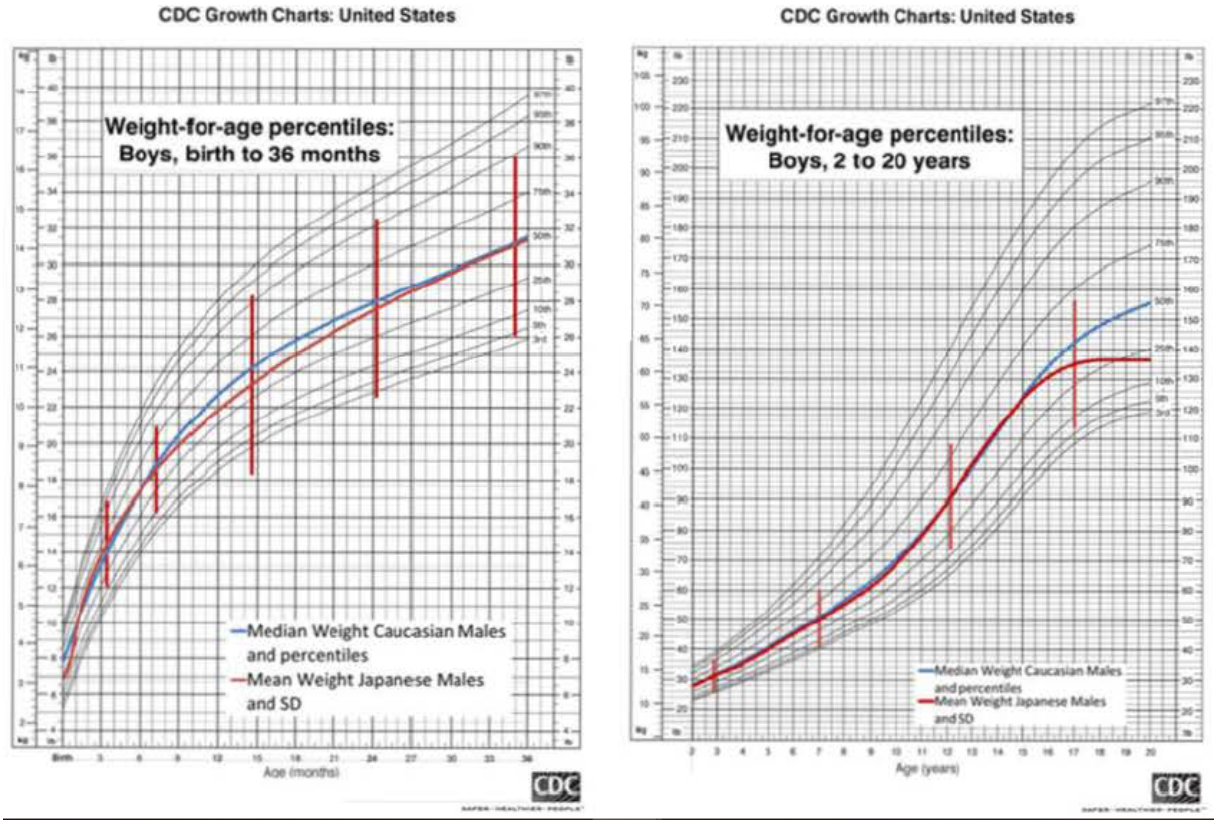


B



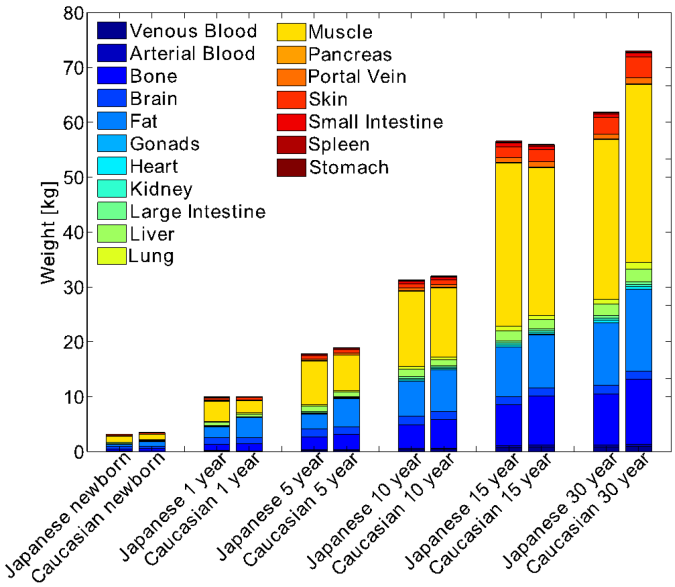
Source: 5.3.3.5.10 PH-39638/Figure 5-4

図 2.7.2.2-40 日本人成人に対しリバーロキサバン 10mg（A）及び 20mg（B）を反復経口投与したときの日本人成人の PBPK モデルに基づくシミュレーションによる予測値（実線：平均値）及び反復投与試験 11127 から得られた実測値の比較（左：線形プロット、右：片対数プロット）



Source: 5.3.3.5.10 PH-39638/Figure 5-6

図 2.7.2.2-41　日本人及び CDC データに基づいた白人の体重の成長曲線の比較（男性：左：生後 36 ヵ月まで、右：2 歳から 20 歳）



Source: Reference 21/Figure 5-2

図 2.7.2.2-42　日本人と白人の年齢ごとの各臓器の発達の比較（男性）

日本人小児の PBPK モデルに基づく曝露量のシミュレーション結果から、体重 50kg までの日本人小児では白人小児と同じ体重で調整した用法・用量、体重 50kg 以上の小児では日本人成人 DVT/PE 患者の用法・用量である 1 日 1 回 15mg が適切であると示唆された。

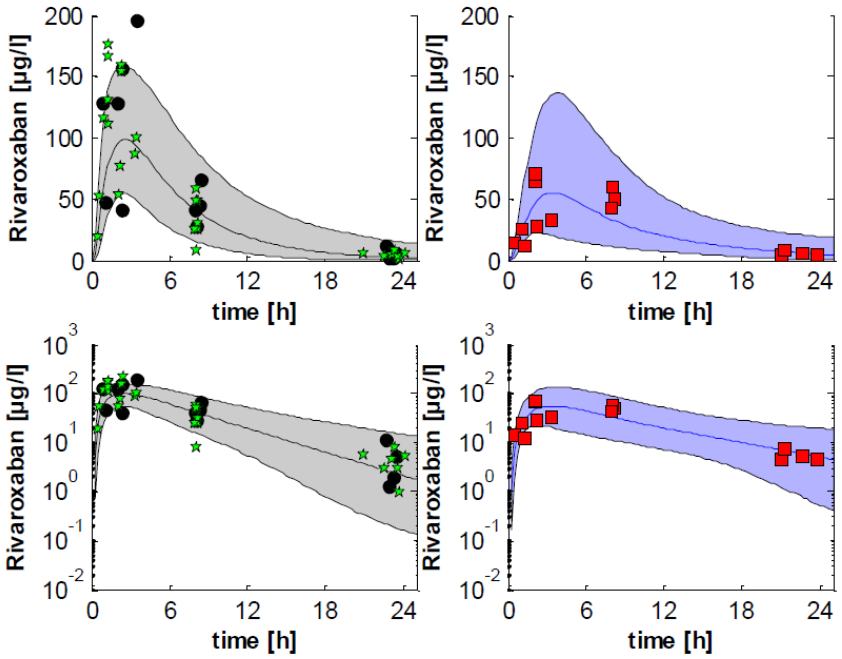
2.7.2.2.5.4　第 I 相試験 12892 の薬物動態成績を用いた改良した非日本人小児の PBPK モデルの評価（解析 18585）

参照項目：5.3.3.5.3　PH-38803

解析 18585 では、第 I 相試験（試験 12892）（5.3.3.2.1 PH-38444）から最初に投与した小児のデータが利用可能となった後に、解析 15802 で改良した非日本人小児の PBPK モデルによる予測（2.7.2.2.5.2）を探索的に評価した。本解析の目的は以下であった。

- 年齢層 6 ヵ月～18 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結果に基づき、小児の PBPK モデルを評価すること

年齢層 6～12 歳の小児に 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濃度の実測値とデフォルト値の溶出速度を用いた予測範囲及び粒子の溶出速度を低下させた予測範囲との比較を図 2.7.2.2-43 に示す。



Grey area: 5th-95th percentile in virtual pediatric population (default dissolution rate), solid black line: geometric mean in virtual pediatric population (default dissolution rate), purple area: 5th - 95th percentile in virtual pediatric population (reduced dissolution rate), solid purple line: geometric mean in virtual pediatric population (reduced dissolution rate).

Black dots: study 12892 10 mg equivalent dose tablet, red squares: Study 12892 10 mg equivalent undiluted suspension, green stars: study 12892 10 mg equivalent diluted suspension.

Source: 5.3.3.5.3 PH-38803/Figure 8-16

図 2.7.2.2-43　年齢層 6～12 歳の非日本人小児に 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の実測値と非日本人小児の PBPK モデルに基づくデフォルト値の溶出速度を用いた予測範囲（左側）及び粒子の溶出速度を低下させた予測範囲（右側）との比較

試験 12892（2.7.2.2.1.1）で小児に 10 又は 20mg 相当量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の実測値、及びノンコンパートメント法又は母集団薬物動態モデル〔解析 13816（2.7.2.2.6.2）〕を用いて算出した薬物動態パラメータを、解析 15802（2.7.2.2.5.2）において改良した小児の PBPK モデルからの予測と年齢層ごとに比較した。

PBPK モデルに基づくシミュレーションと、試験 12892 での血漿中リバーロキサバン濃度の実測値及び薬物動態パラメータの個別値を視覚的に比較評価したところ、PBPK モデルにより年齢層 6 ヵ月～18 歳未満の小児におけるリバーロキサバンの薬物動態をよく記述していることが示された（図 2.7.2.2-1 及び図 2.7.2.2-2）。

また、PBPK モデルを用いて、試験 12892（2.7.2.2.1.1）でみられた未希釈の懸濁剤の投与を受けた年齢層 6～12 歳未満の小児におけるリバーロキサバンの吸収遅延の傾向についても評価した。この吸収遅延は、錠剤又は希釈した懸濁剤を投与したときと比較して、未希釈の懸濁剤を投与したときでは溶出速度が遅い（吸収速度の遅延をもたらす）ことに起因すると考えられた。また、この PBPK モデルに基づく結果はその後の母集団薬物動態解析に基づく結果（2.7.2.2.6.1、2.7.2.2.6.3、2.7.2.2.6.6）と一致していた。

まとめ

解析 18585 では、PBPK モデルにより小児における最初の臨床試験である第 I 相試験 12892（2.7.2.2.1.1）の結果をよく記述できることが示された。

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）

参照項目：5.3.3.5.4 PH-39023

解析 18806 では、解析 15802（2.7.2.2.5.2）で改良した非日本人小児の PBPK モデルを以下の目的に適用した。

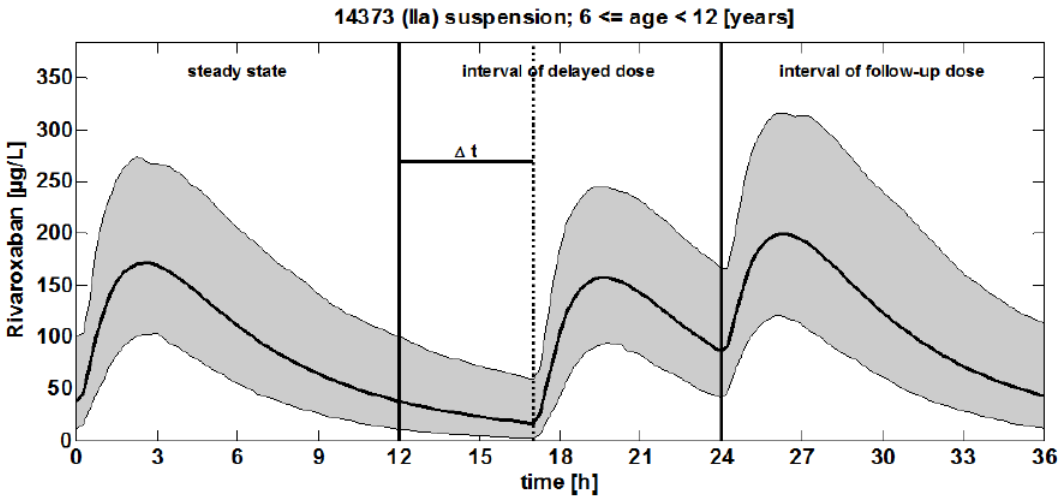
- 年齢層 6 ヵ月～18 歳未満の小児における定常状態でのリバーロキサバンの曝露量に対する投与遅延の影響を推定すること

リバーロキサバンを 1 日 2 回投与したときの定常状態及び投与遅延後（Δt＝5 時間）の血漿中リバーロキサバン濃度推移のシミュレーションを図 2.7.2.2-44 に示す。

予定していた投与時刻に投与できず、投与が遅延することを想定し、治験実施計画書で規定した投与間隔よりも短い間隔でリバーロキサバンを投与したときの C_{max} の上昇について検討した。

遅延した投与の次の投与の C_{max} の中央値の上昇が予定どおり投与されたときの定常状態における C_{max} の中央値の 30%以内の場合（この基準は一般的なリバーロキサバンの薬物動態の個体間変動 30%に基づく）、投与の遅延は許容可能とみなした。

C_{max} は遅延した投与での投与間隔では低下し、その次の投与での投与間隔で上昇する。PBPK モデルのシミュレーションに基づくと、投与時間の許容可能な遅延は、1 日 2 回投与の場合は 7 時間、1 日 1 回投与の場合は 17 時間であると考えられた。



Grey area: 5th - 95th percentile, solid black line: geometric mean

Source: 5.3.3.5.4 PH-39023/Figure 4-2

図 2.7.2.2-44 リバーロキサバンを 1 日 2 回投与したときの定常状態及び投与遅延後（Δt=5 時間）の血漿中リバーロキサバン濃度推移のシミュレーション

まとめ

解析 18806 では、PBPK モデルに基づくシミュレーションを用いて、血漿中リバーロキサバン濃度に対する投与の遅延の影響を検討した。本解析の結果は、小児を対象とした反復投与試験におけるリバーロキサバンの飲み忘れに関する推奨事項を裏付けるために用いられた。

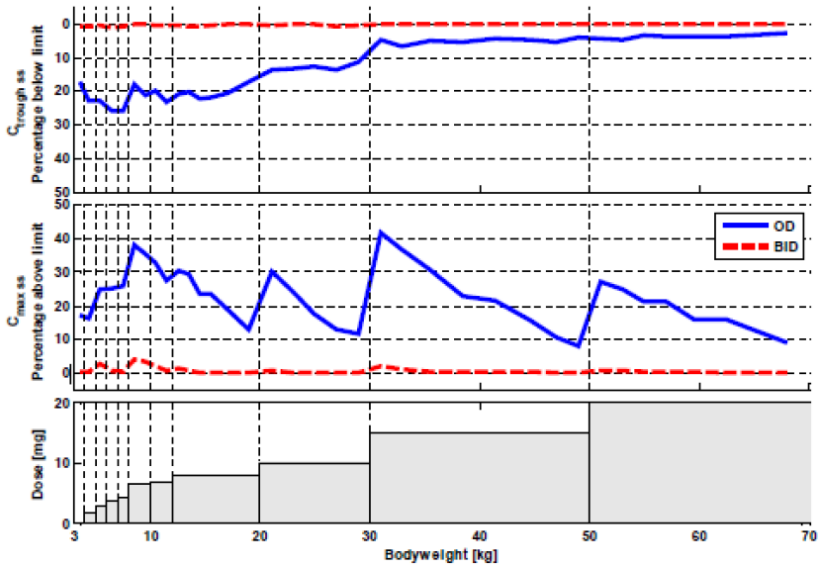
2.7.2.2.5.6 投与間隔を 1 日 1 回から 1 日 2 回投与へ切替える体重の基準の検討（解析 18807）

参照項目：5.3.3.5.5 PH-39027

解析 18807 では、解析 15802（2.7.2.2.5.2）で改良した非日本人小児の PBPK モデルを用いて、リバーロキサバンの投与間隔を 1 日 1 回から 1 日 2 回投与へ切替える体重の基準を検討した。

体重 70kg までの仮想小児を対象にリバーロキサバン 20mg 相当量を 1 日 1 回及び 10mg 相当量を 1 日 2 回投与したときに成人でのシミュレーション結果に基づく基準外となる小児の割合を図 2.7.2.2-45 に示す。

PBPK モデルを用いて、年齢層 6 ヵ月～18 歳未満の仮想小児を対象にリバーロキサバンの 1 日用量を 1 日 1 回、又は 1 日 2 回に分けて投与したとき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をした。仮想小児集団を更に体重 16kg 未満では 1kg ごと、体重 16～34kg 未満では 2kg ごと、体重 34kg 以上では 2 又は 3kg ごとの区切りでビン分割した。それぞれのビンについて、仮想成人の参照集団に 1 日 1 回 20mg 投与したときの定常状態における C_{max} の 95 パーセンタイルを上回る小児の割合及び定常状態における C_{trough} の 5 パーセンタイルを下回る小児の割合を評価した。



Upper panel: percentage of individuals with $C_{trough,ss}$ below the 5th percentile of $C_{trough,ss}$ in a simulated adult population receiving 20 mg rivaroxaban.

Lower panel: percentage of individuals with $C_{max,ss}$ above the 95th percentile of $C_{max,ss}$ in a simulated adult population receiving 20 mg rivaroxaban.

PK parameters are simulated at steady-state, e.g. on day 10 of the dosing scheme. Percentages are calculated based on numbers in Table 4-1 of 5.3.3.5.5 PH-39027.

Source: 5.3.3.5.5 PH-39027/Figure 5-1 and Table 4-1

図 2.7.2.2-45　体重 70kg までの仮想小児を対象にリバーロキサバン 20mg 相当量を 1 日 1 回（実線：青）及び 10mg 相当量を 1 日 2 回（破線：赤）投与したときに成人でのシミュレーション結果に基づく基準外となる小児の割合

まとめ

PBPK モデルに基づいたシミュレーション結果から、体重 30kg 未満の小児に 1 日 1 回ではなく 1 日 2 回で同じ 1 日用量のリバーロキサバンを投与した場合、成人の参照集団の 5 パーセンタイルを下回る C_{trough} 値を有する小児の割合を減少できることが示された。本解析での PBPK モデルでの予測に基づき、体重 30kg 未満の小児には 1 日 1 回から 1 日 2 回投与への切替えが推奨され、その後の第Ⅲ相試験（試験 14372）で適用された。

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）

参照項目：5.3.3.5.8　PH-39607

解析 19332 では、早産で生まれた新生児及び乳児に特異的な探索的 PBPK モデルを構築した。解析 15802（2.7.2.2.5.2）で改良された小児の非日本人 PBPK モデルに基づき、新生児及び乳児に特異的な PBPK モデルの構築を開始した。早産で生まれた新生児及び乳児は、出生後約 2 年までの成長及び消化管を初めとした臓器の成熟化に関して、正期産で生まれた新生児及び小児とはかなり異なることが知られているため、早産で生まれた新生児及び乳児に対しても PBPK モデルの適用を拡大するために実施した。本解析の主要目的は以下であった。

- リバーロキサバンを経口投与したときの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を評価すること

早産児の PBPK モデルでは、モデルパラメータの年齢を在胎週数及び出生後年齢によって区別した。これは、一部のクリアランス過程（CYP3A4 や尿細管分泌など）の成熟化は受胎時に開始され、胎児の発育中に発達する（在胎週数に依存）一方で、他の過程（例えば、薬剤の消化管通過や吸収に関連する過程）の成熟化は分娩（出生後年齢に依存）時に開始されると文献[22, 23, 24, 25, 26]に基づき報告されているためである。

PBPK モデルに基づくと、早産児（在胎週数 24～34 週及び体重 8kg 未満）では、同じ体重の正期産の小児（在胎週数 36～40 週）と同程度の曝露量を達成するためには、より高用量のリバーロキサバンが必要であることが示唆された。更に、同じ出生後年齢の正期産の小児と比較して、早産で生まれた新生児及び乳児では薬物動態の個体間変動が大きいと予測された。早産が消化管の成熟化に及ぼす影響について詳細に記述するための十分な生理学的知見が不足しているため、この早産児の PBPK モデルを用いた経口投与時の吸収速度及び吸収量の推定には高い不確実性を伴っていることに留意する必要がある。

最終的には、早産児の消化管の解剖学的及び生理学的特性に関する文献に基づき、第Ⅰ相試験 17992（C 群）、第Ⅰ／Ⅱ相試験 17618、及び第Ⅲ相試験 14372 における年齢層 6 ヵ月未満の群では、体重 2,600g 以上かつ在胎週数 37 週以上の小児のみを含めることとし、更に 10 日間以上の経口、経鼻又は胃管による摂食を実施後にリバーロキサバン投与を開始した（5.3.3.5.8 PH-39607/Section 7.2）。

2.7.2.2.6 母集団薬物動態

リバーロキサバンを投与したすべての小児に対し、少数点採血に基づく薬物動態評価を実施した。小児開発プログラムを通して薬物動態評価の際には、その時点で利用可能な小児の薬物動態データすべてを用いて母集団薬物動態モデルを構築し、その母集団薬物動態モデルを用いて薬物動態を評価した。小児の母集団薬物動態モデルと並行して、4 つの適応症における成人の国際共同治験 7 試験を含む薬物動態のデータセットに基づいたリバーロキサバンの成人の包括的な統合母集団薬物動態モデルを構築した。必要に応じて、この成人の統合母集団薬物動態モデルから得られた知見を小児の母集団薬物動態モデルにも適用した。例として、成人で確立した投与量と相対的バイオアベイラビリティの関係を小児に適用した（0.12mg/kg のリバーロキサバンを経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティを 100％と仮定し、体重で補正した用量も換算した後に適用した）。

2.7.2.2.6.1 成人の統合母集団薬物動態モデル（解析 18985）

参照項目：5.3.3.5.7 PH-39250

解析 18985 のパート 1 では、成人におけるリバーロキサバンの統合母集団薬物動態モデルを構築した。この統合母集団薬物動態モデルは成人の股関節全置換術（THR）施行患者、膝関節全置換術（TKR）施行患者、急性症候性 VTE 患者、SPAF 患者及び急性冠症候群患者における曝露量の個別値の推定、及び安全性及び有効性の曝露－反応解析のために構築された。本解析のパート 2 では、これらの曝露－反応解析の方法及び結果を示す。

統合母集団薬物動態モデルの構築の以前には、各適応症に対する複数の母集団薬物動態モデルが構築されていた。本解析の目的は以下であった。

- 成人の異なる患者集団からの統合された薬物動態データに基づき、リバーロキサバンの統合母集団薬物動態モデルを構築すること

4 つの適応症を対象とした国際共同治験 7 試験の患者計 4,918 例からの 22,843 点の薬物動態データを統合薬物動態解析に用いた。リバーロキサバンの用量は 2.5～40mg であった。データセット内の人口統計学的データの分布は幅広く、高い精度と確度で潜在的な共変量の関係を検出し及び定量化することができた。統合母集団薬物動態解析に含まれた患者の年齢の範囲は 18～94 歳、体重の範囲は 36～209kg、クレアチニンクリアランス（CL_{CR}）（Tietz ら[27]の修正 Cockcroft-Gault 式を使用）の範囲は 18.77～232.25mL/min であった。

成人の統合母集団薬物動態モデルの最終モデル（ipopPK-M2）は、一次吸収及び一次消失を伴った 1-コンパートメントモデルであり、CL/F 及び V/F がモデルパラメータであった。過去の知見に基づき、CL/F に対する共変量として、性別、年齢、体重及び CL_{CR} 並びに V/F に対する共変量として、性別、年齢及び体重及びバイオアベイラビリティに対する共変量として投与量を検討した。また、5 つのカテゴリーの併用薬（軽度、中程度及び強力な CYP3A4 阻害薬、並びに CYP3A4 誘導薬及び P-gp 阻害薬）についても CL/F に対する共変量解析に含め検討した。更に、試験及び患者集団を CL/F に対するカテゴリカルな共変量として含め、4 つの適応症における曝露量のわずかな傾向についても検討した。THR 及び TKR 施行患者における術後早期（72 時間以内）での CL/F のわずかな変化を記述するために、CL/F に対して時間効果を含めた。

CL/F については CL_{CR}、体重、併用薬の使用及び患者集団が、V/F については年齢、体重及び性別が共変量として組み込まれた。また、F の用量依存性を、用量の増加に伴い、指数関数的に上限（F_{max}）から下限（F_{min}）へ減少する関数を用いてモデル化した。

解析 18985 で構築した 4 つの異なる適応症を含めた成人の統合母集団薬物動態モデルに基づく解析結果の一部を以下に示す小児の母集団薬物動態解析での事前情報として用いた。

- 解析 13816（2.7.2.2.6.2）、解析 15145（2.7.2.2.6.3）及び解析 18376（2.7.2.2.6.6）において、腎機能をクリアランスに対する潜在的な共変量として評価した。

- 成人の統合母集団薬物動態モデルに共変量として組み込まれた 5 つのカテゴリーの併用薬を小児の母集団薬物動態モデル v3.0（2.7.2.2.6.6）において検討した。

- 成人の統合母集団薬物動態モデルにおいて、共変量として組み込まれた相対的バイオアベイラビリティの用量依存性を、小児の母集団薬物動態モデル v3.0 に適用した〔用量（mg）は体重で標準化した用量（mg/kg）として使用（2.7.2.2.6.6）〕。

2.7.2.2.6.2 小児の母集団薬物動態モデル v1.0（解析 13816）

参照項目：5.3.3.5.6 PH-38851

解析 13816 では、小児におけるリバーロキサバンの最初の探索的な母集団薬物動態及び薬力学モデルを構築した。本解析の目的は以下であった。

- 第 I 相試験（試験 12892）（2.7.2.2.1.1）で得られた薬物動態及び薬力学データに基づいて、リバーロキサバンの小児の薬物動態モデル及び薬力学モデルを構築すること

- 母集団薬物動態及び薬力学モデルにおける薬物動態及び薬力学パラメータの個体間変動を評価すること

- 小児におけるリバーロキサバンの薬物動態又は薬力学に影響を及ぼす可能性のある共変量を評価すること

試験 12892（2.7.2.2.1.1）から得られた薬物動態データは、10mg 又は 20mg 相当量のリバーロキサバンの単回経口投与を受けた年齢層 6 ヵ月～18 歳未満の小児 59 例から得た血漿中濃度 206 点であった。年齢層 12 歳以上の小児には錠剤としてリバーロキサバンを単回投与した。年齢層 6～12 歳未満の小児には、治験責任（分担）医師の判断により、錠剤又は懸濁剤としてリバーロキサバンを単回投与した。年齢層 6 歳未満の小児には懸濁剤としてリバーロキサバンを投与した。数例の小児においては、希釈した懸濁剤としてリバーロキサバンを投与した。

試験 12892（2.7.2.2.1.1）から得られた薬物動態データに対しては、1-コンパートメントモデルよりも 2-コンパートメントモデルの方がよりよく記述できた。したがって、最終薬物動態モデルとして、一次吸収及び中心コンパートメントからの一次消失を伴う 2-コンパートメントモデルを選択した。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の吸収速度は、錠剤及び希釈した懸濁剤として投与したときと比較して約 3.4 倍低かった。10mg 相当量と比較して、20mg 相当量のリバーロキサバン投与時の F は 64.8%であった。中心コンパートメントの分布容積（V_c）と CL は体重に基づくアロメトリック式を用いて表した。V_c及び CL のアロメトリック係数はそれぞれ 1（固定値）及び 0.323（モデルに基づく推定値）であった。推定された CL の個体間変動は 26.2%であった。

共変量として体重のみがモデルに組み込まれた。共変量探索として血清クレアチニンを検討したところ、統計的に有意な影響は認められなかったが、ほとんどの小児の血清クレアチニン値が基準範囲内であったことによる可能性がある。

薬力学パラメータである PT 及び aPTT について薬力学モデルを構築した。

PT については、血漿中リバーロキサバン濃度（CP）と PT 値を直接関連付ける、ベースライン値（BASELINE）及び傾き（SLOPE）のモデルパラメータからなる線形モデル（数式 1）によって、データを適切に記述できた。PT の BASELINE は、成人と比較して小児ではわずかに高かった（15.2 秒、CV：16.8%）。SLOPE は小児では 0.0427 秒／μg･L（CV%＝43.4%）であり、健康成人で過去に報告された値に非常に近い値であったが、成人の患者で過去に報告された値よりも約 20%高かった。PT モデルでは共変量はモデルに組み込まれなかった。

数式 1: $PT = BASELINE + SLOPE \cdot CP$

aPTT については、高濃度での線形関係の見かけ上の平坦化を説明するために線形モデルを指数項により調整したモデル（数式 2）により、データを適切に記述できた。小児での BASELINE は 35.3 秒（CV%＝23.6%）であった。小児での SLOPE は、血漿中リバーロキサバン濃度が 0 のとき 0.102 秒／μg･L（CV%：31.8%）であり、血漿中リバーロキサバン濃度が 300μg/L では濃度が 0 のときの値の 22.5%まで低下した。aPTT に関しては、共変量探索は行わなかった。

数式 2: $aPTT = BASELINE + SLOPE \cdot [CP^{(1-FAC \cdot CP)}]$

where FAC means the factor in the exponential term describing its dependence on CP

<u>まとめ</u>

解析 13816 では、小児におけるリバーロキサバンの最初の母集団薬物動態及び薬力学モデルを構築した。以下の項ではこの最初の母集団薬物動態モデルを「母集団薬物動態モデル v1.0」と

する。このモデルを用いて、試験 12892（2.7.2.2.1.1）の治験総括報告書で報告されている薬物動態の主要モデルパラメータ及びモデルに基づく曝露量の事後推定値の個別値を算出した。

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）

参照項目：5.3.3.5.9 R-11836

解析 15145 では、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験実施中の予備的データを用いて母集団薬物動態モデル解析を実施した。本解析の目的は以下であった。

- 第Ⅰ相試験（試験 12892）（2.7.2.2.1.1）からの薬物動態及び薬力学データに基づいて構築された最初の母集団薬物動態及び薬力学モデル（2.7.2.2.6.2）をその後の小児を対象とした試験のデータを用いて更新すること
- リバーロキサバンの薬物動態に対する共変量の影響を検討すること
- 母集団薬物動態解析法を用いて主要及び副次的薬物動態パラメータの事後推定値を算出し、その後の小児の臨床試験における用法・用量の設定に用いること
- 血漿中リバーロキサバン濃度と薬力学パラメータである PT 及び aPTT の関係を検討すること

最初に、試験 12892（2.7.2.2.1.1）のデータ固定後の薬物動態及び薬力学データと、試験 14372（2.7.2.2.4.1）、14373（2.7.2.2.2.1）、14374（2.7.2.2.2.2）及び 17992（2.7.2.2.1.2）の利用可能な予備的薬物動態及び薬力学データから成るデータセットに対し、母集団薬物動態モデル v1.0 を適用した。この統合したデータセットは 2016 年 6 月の DMC ミーティングに際して作成され、「NONMEM PK データセット v1.0」とした。その後、このデータセットを用いてモデルパラメータを最適化した。モデル構造は母集団薬物動態モデル v1.0 と同じであり、以前にモデルに組入れたアロメトリック式を用いた CL 及び V_c と体重の関係も同様であった（ただし CL のアロメトリック係数は再度、最適化した）。

NONMEM PK データセット v1.0 を用いて最適化したモデルを母集団薬物動態モデル v2.0 とした。母集団薬物動態モデル v2.0 を用いて、薬物動態に対する用量及び剤形の影響などの潜在的な共変量の影響を再評価した。このモデルでは、F と体重あたりの用量（DOSE/BW）との関係を一次関数で表し、DOSE/BW の増加に伴う F の低下を表現した。錠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と比較して未希釈の懸濁剤として投与したときでは吸収速度が低下することが母集団薬物動態モデル v1.0 で認められたが、母集団薬物動態モデル v2.0 でも同様に認められた。また、試験 17992（2.7.2.2.1.2）及び 14372（2.7.2.2.4.1）においてドライシロップとして投与したときと、試験 14373（2.7.2.2.2.1）及び 14374（2.7.2.2.2.2）において未希釈の懸濁剤として投与したときを比較した場合でも、未希釈の懸濁剤として投与したときでは吸収速度の低下が認められた。母集団薬物動態モデル v2.0 においても V_c のアロメトリック係数は 1 に固定していたが、再度、最適化した CL のアロメトリック係数は母集団薬物動態モデル v1.0（0.323、CV%：26.2%）と比較してモデル v2.0（0.367、CV%：17.9%）ではわずかに大きかった。

母集団薬物動態モデル v2.0 でリバーロキサバンの薬物動態に対する体重、年齢及び血清クレアチニン値の影響を評価したところ、母集団薬物動態モデル v1.0 と同様に、CL 及び V_c に対する体重のみが共変量としてモデルに組み込まれた。

第Ⅱ相試験（試験 14373）の終了後、この試験の最終データを用いてデータセットを更新した（NONMEM PK データセット v1.1、2016 年 10 月作成）。モデルパラメータの再度の最適化による

推定を行わず、母集団薬物動態モデル v2.0 を用いて、試験 14373 の治験総括報告書で報告した薬物動態の主要モデルパラメータ及びモデルに基づいた曝露量の個別値（事後推定値）を算出した。

次の薬物動態及び薬力学データセットの更新は、2016 年 12 月のデータカットオフ日に開催された DMC ミーティングに際して実施した。試験 12892 及び 14373 からのデータ固定後の薬物動態及び薬力学データと、試験 14372、14374 及び 17992 からの利用可能な予備的薬物動態及び薬力学データから成るデータセットを NONMEM PK データセット v1.2 とした。母集団薬物動態モデル v2.0 のパラメータを NONMEM PK データセット v1.2 に基づいて更新し、得られたモデルを母集団薬物動態モデル v2.1 とした。

第Ⅱ相試験（試験 14374）の終了時でのデータ固定後、母集団薬物動態モデル v2.1 を用いて、薬物動態の主要モデルパラメータ及びモデルに基づいた曝露量の個別値（事後推定値）を算出した。

本解析では PT 及び aPTT の薬力学モデルの更新も行った。解析 13816（2.7.2.2.6.2）の結果では血漿中リバーロキサバン濃度と PT の関係は線形であったが、本解析で用いた統合したデータセットでは解析 13816 と比べて、より広い範囲の血漿中リバーロキサバン濃度が利用可能であったため、実測値のプロットによる探索的な視覚的評価から血漿中リバーロキサバン濃度と PT の関係においても傾きの平坦化が認められた。したがって、高濃度におけるリバーロキサバン濃度と PT の関係における傾きの平坦化を説明するために、解析 13816（2.7.2.2.6.2）において aPTT のモデルとしても使用した線形モデルを指数項により調整したモデル（数式 3）を PT について適用したところ、BASELINE と SLOPE の 2 つのパラメータから成る線形モデルよりも統計的に有意かつデータを良く記述できることが示された。本解析に基づく BASELINE（14.0 秒、CV％：0.743％）及び、血漿中リバーロキサバン濃度が 0 のときの SLOPE（0.0395 秒／μg･L、CV％：4.91％）は、解析 13816 における PT の線形モデルでの BASELINE（15.2 秒）及び SLOPE（0.0427 秒／μg･L）と同程度であった。血漿中リバーロキサバン濃度が 300μg/L のときの SLOPE は濃度が 0 のときの値の 65.9％に低下した。

数式 3: $PD\ (PT \text{ or } aPTT) = BASELINE + SLOPE \cdot [CP^{(1-FAC \cdot CP)}]$

where FAC means the factor in the exponential term describing its dependence on CP

aPTT については、解析 13816（2.7.2.2.6.2）と同様に、線形モデルを指数項により調整したモデル（数式 3）により本解析で用いたデータをよく記述できた。本解析に基づく BASELINE（32.3 秒、CV％＝1.06％）及び血漿中リバーロキサバン濃度が 0 のときの SLOPE（0.0752 秒／μg･L、CV％＝5.92％）は、解析 13816 における aPTT のモデルでの BASELINE（35.3 秒）及び血漿中リバーロキサバン濃度が 0 のときの SLOPE（0.102 秒／μg･L）と同程度であった。血漿中リバーロキサバン濃度が 300μg/L のときの SLOPE は濃度が 0 のときの値の 24.7％に低下したが、これは解析 13816（2.7.2.2.6.2）の aPTT モデルに基づく結果と一致する。

まとめ

第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験 5 試験からの予備的データを含むデータセットに基づき構築された母集団薬物動態モデル v2.0 及び v2.1 を用いて、試験 14373、14374 及び 17992 の曝露量の個別値を算出した。母集団薬物動態モデル v2.1 は、第Ⅲ相試験（試験 14372）終了時のデータ固定後のデータを用いて構築され、解析 18376（2.7.2.2.6.6）にて構築した母集団薬物動態モデル v3.0 の基本モデルとした。