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）

参照項目：5.3.3.5.14 PH-39769

解析 19397 では、特に年齢層 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を構築した。このモデル構築の背景は、進行中の小児開発プログラム、特に試験 17618（2.7.2.2.3.1）の実施中に、年齢層 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が PBPK モデルから予測された範囲から逸脱したことにあった。トラフ濃度は予測よりはるかに低い傾向が認められたが、ピーク付近の濃度は予測範囲内であったため、この年齢層の小児では、小児の PBPK モデルに基づく予測よりも血漿中からの消失が速やかであることが示唆された。小児の母集団薬物動態モデルは、主に年齢層 6 歳以上の小児で得られたデータに基づいていたため、年齢層 2 歳未満の小児における用法・用量を高い信頼性をもって予測するには適切ではないと考えられた。本解析の目的は以下であった。

- 正期産の年齢層 0 ヵ月～2 歳未満の小児におけるリバーロキサバンの探索的な母集団薬物動態モデルを構築すること
- リバーロキサバンの薬物動態の主要パラメータの個別値、及び各体重での母集団推定値を算出すること
- 母集団薬物動態モデルに基づき、年齢層 2 歳未満の小児に対し、成人 DVT 患者にリバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回投与したときにみられた曝露量（45 歳以下の成人 DVT 患者における下位約 30%の曝露量を有する部分集団の曝露量の中央値以上を目標範囲とする）が得られるように 1 日 3 回投与の用法・用量を適切に設定すること

この母集団薬物動態モデルは、2016 年 9 月 8 日をデータカットオフ日として、試験 12892（2.7.2.2.1.1）、17992（2.7.2.2.1.2）、17618（2.7.2.2.3.1）及び 14374（2.7.2.2.2.2）の年齢層 2 歳未満の小児から得られたすべての利用可能な薬物動態データを用いて構築した。試験 12892（2.7.2.2.1.1）を除いて、他の試験は解析時点ですべて進行中であった。合計で 29 例、77 点の血漿中濃度の実測値が本解析で利用可能であった。そのうち年齢層 6 ヵ月未満の小児は試験 17618（2.7.2.2.3.1）の 5 例（19 点の血漿中濃度の実測値）のみであった。

少数点採血に基づき構築したため、この探索的モデルにはいくつかの限界があった。この解析では統計学的な基準を用いたモデル選択（1-コンパートメントと 2-コンパートメントモデルの選択）は不可能であったため、解析 13816（2.7.2.2.6.2）及び 15145（2.7.2.2.6.3）で構築された 2-コンパートメントモデルではなく、一次吸収及び一次消失を伴う、より単純な 1-コンパートメントモデルを選択した。十分な精度でのモデルパラメータの推定はできなかった。したがって、このモデルはバイエル社のモデルに対するベストプラクティスにおける正式な要件及び基準を満たしておらず、探索的モデルとみなす必要があることに留意する必要がある。

前述のような限界はあるものの、1-コンパートメントモデルによって年齢層 2 歳未満の小児から得られた薬物動態データを適切に記述することができた。アロメトリック式を用いて、体重が CL 及び V に及ぼす影響を記述した。CL 及び V のアロメトリック係数はそれぞれ 0.931 及び 1.41 であった。本解析では、解析 13816（2.7.2.2.6.2）及び 15145（2.7.2.2.6.3）で認められた F と DOSE/BW との関係は認められなかった。更なる共変量の検討は行わなかった。

1 日 3 回投与のための投与量表（体重あたりの 1 日投与量）を表 2.7.2.2-19 に、及び表 2.7.2.2-19 に示した投与量表に基づき投与したときの定常状態における AUC の予測を図 2.7.2.2-46 に示す。

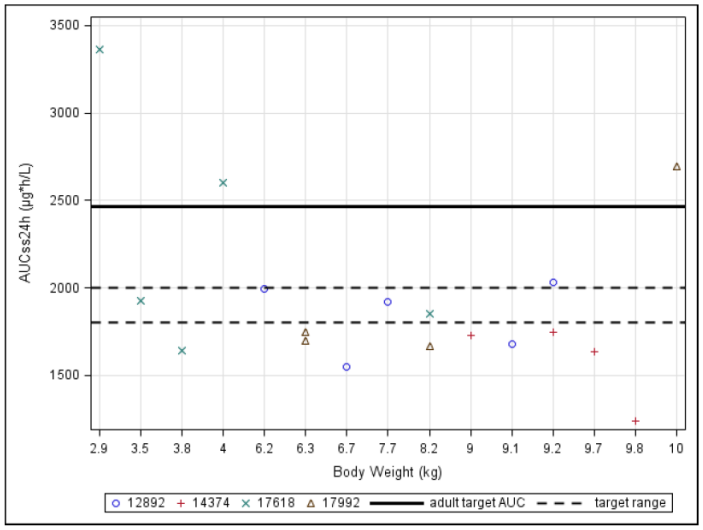
試験 17618 の実施中に、年齢層 2 歳未満の小児に対するこの探索的な薬物動態モデルを用いて 1 日 3 回投与の用法・用量のシミュレーションを実施し、当初の 1 日 2 回投与から 1 日 3 回投与への切替えを試みた。更にこのシミュレーション結果及び臨床的考察に基づき、試験 14372（2.7.2.2.4.1）における体重 12kg 未満の小児に対し、リバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回投与された 45 歳以下の成人 DVT 患者における下位約 30%の曝露量を有する部分集団の曝露量の中央値以上（おおよその目標範囲：1,800～2,000 μg·h/L）が得られるように 1 日 3 回投与の用量を設定した。

年齢層 2 歳未満の小児の探索的薬物動態モデルを用いて、試験 17618（2.7.2.2.3.1）及び試験 17992（2.7.2.2.1.2）のそれぞれのデータ固定後に、それぞれの試験における曝露量の個別値（事後推定値）を算出し、それぞれの治験総括報告書で報告した。

表 2.7.2.2-19　1 日 3 回投与のための投与量表（体重あたりの 1 日総投与量）

Body weight [kg]	Daily dose [mg]	Daily dose [mg/kg]
< 3	n.d.	n.d.
3 - 4	3.3	0.825 - 1.100
4 - 5	4.2	0.840 - 1.050
5 - 6	5.1	0.850 - 1.020
6 - 7	5.7	0.814 - 0.950
7 - 8	6.6	0.825 - 0.943
8 - 9	7.5	0.833 - 0.938
9 - 10	8.4	0.840 - 0.933

Source: 5.3.3.5.14 PH-39769/Table 11.4-1



Daily predicted AUC at steady-state following the proposed dosing regimen in Table 2-19 (表 2.7.2.2-19)

blue circles: subjects from Study 12892, red plus signs: subjects from Study 14374, green crosses: subjects from study 17618, brown triangles: subjects from Study 17992,

black solid line: target AUC value as derived from adult popPK model for young adults (<45 years), median value

grey dashed lines: target AUC range used herein, approx. lower third of AUC range predicted for young adults

Source: 5.3.3.5.14 PH-39769/Figure 11.4-3

図 2.7.2.2-46　表 2.7.2.2-19 に示した投与量表に基づき単回又は反復経口投与したときの定常状態における AUC の予測

まとめ

解析 19397 では、年齢層 2 歳未満の小児の探索的な母集団薬物動態解析を実施し、年齢層 2 歳未満の小児に対する 1 日 2 回投与から 1 日 3 回投与への切替えの一助とした。

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）

参照項目：5.3.3.5.11 PH-40539

解析 18378 では、第 I 相試験である試験 17992（2.7.2.2.1.2）におけるリバーロキサバンの母集団薬物動態解析の結果を報告した。試験 17992 では年齢層 2 歳以上の小児に加えて、2 歳未満の小児が組入れられていたため、それぞれの年齢層のための 2 つの異なる母集団薬物動態モデルを用いて曝露量の事後推定値を算出した。

年齢層 2 歳以上の小児については、解析 15145（2.7.2.2.6.3）で構築した母集団薬物動態モデル v2.1 を用いて、曝露量の事後推定値を算出した。年齢層 2 歳未満の小児については、解析 19397（2.7.2.2.6.4）で構築した探索的な薬物動態モデルを用いた。なお、試験 17992（5.3.3.2.2 PH-38996）の最終データセットを用いたパラメータの最適化は実施しなかった。

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）

参照項目：5.3.3.5.12 R-12947

解析 18376 では、小児の包括的な母集団薬物動態モデルである母集団薬物動態モデル v3.0 を構築した。本解析の目的は以下であった。

- 第Ⅲ相試験（試験 14372）（2.7.2.2.4.1）終了時に利用可能であった年齢層 0 ヵ月～18 歳未満の小児のすべての薬物動態及び薬力学データ（最終薬物動態及び薬力学データセット）を用いた小児の母集団薬物動態及び薬力学モデルを構築すること
- リバーロキサバンの薬物動態における共変量の影響を検討すること
- 小児における血漿中リバーロキサバン濃度と PT 及び aPTT の関係を検討すること

最終薬物動態データセットは、データ固定後の試験 12892（2.7.2.2.1.1）、14374（2.7.2.2.2.2）、14373（2.7.2.2.2.1）、17618（2.7.2.2.3.1）、17992（2.7.2.2.1.2）及び 14372（2.7.2.2.4.1）の薬物動態データと、[redacted]患者を対象とした[redacted]における年齢層 2～8 歳の 12 例の予備的な薬物動態データ（[redacted]）から成る。また、最終薬力学データセットは、試験 12892（2.7.2.2.1.1）、14374（2.7.2.2.2.2）、14373（2.7.2.2.2.1）、17618（2.7.2.2.3.1）、17992（2.7.2.2.1.2）及び 14372（2.7.2.2.4.1）から得られたデータ固定後の薬物動態及び薬力学データから成る。

解析 15145（2.7.2.2.6.3）で構築された母集団薬物動態モデル v2.1 を母集団薬物動態モデル v3.0 の基本モデルとした。

母集団薬物動態モデル v3.0 は、年齢層 0 ヵ月～18 歳未満の小児のすべてのリバーロキサバンの薬物動態データを適切に記述することができた。小児におけるリバーロキサバンの薬物動態の用量非線形性が示されており、F を DOSE/BW の関数として記述することができた。母集団薬物動

態モデル v2.1（2.7.2.2.6.3）では、F と DOSE/BW の関係を一次関数として記述したが、母集団薬物動態モデル v3.0 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（2.7.2.2.6.1）で用いたより生理学的な F の関数として表した。用量が 0.12mg/kg の F を100%と仮定すると、0.30mg/kg 投与時の F は 79.1%、0.50mg/kg 投与時で 68.1%まで低下した。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、他の剤形（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べて遅いと考えられた。

CL、Q、V_c 及び末梢の分布容積（V_p）は、体重に基づくアロメトリック式で表された。V_c 及び V_p のアロメトリック係数は１つのパラメータとして推定し、推定値は 0.821 であった。また、CL 及び Q のアロメトリック係数の推定値はそれぞれ 0.481 及び 0.761 であった。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。本解析では、CL に対する年齢による影響を表すために成熟に関連する関数を新たに組み込む必要はなかった。すべてのパラメータの推定値の標準誤差に関する CV%は 26%未満であったことから、母集団薬物動態モデル v3.0 のすべての固定効果及び変量効果を高い精度で推定できたと考えられる。

母集団薬物動態モデル v3.0 での共変量探索において、リバーロキサバンの薬物動態に及ぼす腎機能の影響を 4 つの異なる腎機能の指標〔Schwartz 式に基づく推算糸球体ろ過量（eGFR）[28]、血清クレアチニン（SCRE）の基準値の上限（ULN)と SCRE の比、SCRE が ULN を超えているかどうかを示すカテゴリー値、及び Rhodin 式に基づく eGFR[29]〕を用いて検討した結果、これらの腎機能の指標すべては小児におけるリバーロキサバンの薬物動態に統計学的に有意な影響を及ぼさなかった。

成人における統合母集団薬物動態解析（2.7.2.2.6.1）と同様に、軽度、中等度又は強力な CYP3A4 阻害薬（CYPINHW／CYPINHM／CYPINHS）、CYP3A4 誘導薬（CYPIND）、P-gp 阻害薬（PGPINH）の 5 つのカテゴリー併用薬の影響を評価したところ、CYPIND、CYPINHW 又は CYPINHM を併用投与された小児のうち、ごく一部（6%未満）でしか血漿中濃度は評価可能ではなかった。また、CYP3A4 阻害薬又は誘導薬を併用投与された小児の評価可能な血漿中濃度データは、本母集団薬物動態解析に用いた血漿中濃度データ全体の 4.2%未満であった。CYPINHS 及び PGPINH を併用投与された小児のうち、評価可能な血漿中濃度データを有する小児はいなかった。本母集団薬物動態解析では、CL に対して統計学的に有意な影響が認められた CYPINHM を除くと、CL 及び F のいずれについても併用薬の統計学的に有意な影響は認められなかった。しかしながら、CYPINHM の併用投与を受けた患者の血漿中濃度データは少数（1,969 点中 21 点、1.1%）であったことから、この結果は極めて不確実なものであると考えられた。更に、この結果は主に CYPINHM 及び CYPIND の両方の併用投与を受けている際の CL が低値であった 1 例の小児のデータによるものと考えられた。この小児のデータを除いた場合では、CYPINHM 併用投与の統計学的に有意な影響は認められなかった。

また、薬物動態及び薬力学（PT 及び aPTT）の関係についても検討した。

血漿中リバーロキサバン濃度と PT の関係は、解析 15145（2.7.2.2.6.3）でも使用した、線形モデルを指数項により調整したモデルによって最もよく記述できた。PT のモデルパラメータである SLOPE は、血漿中リバーロキサバン濃度が 0 のときでは 0.0384 秒／μg･L（CV%：3.28%）であり、血漿中リバーロキサバン濃度 300μg/L のときでは、血漿中リバーロキサバン濃度が 0 の SLOPE の 63.4%まで低下した。BASELINE は 13.9 秒（CV%：0.587%）であった。本解析で得られた PT のモデルパラメータの値は、解析 15145 の結果と同程度であった。年齢層別にモデルの適合度（Goodness of fit）を評価したところ、線形モデルを指数項により調整したモデルによりすべての年齢層の小児における PT とリバーロキサバン濃度の関係を適切に記述できていることが示された。

血漿中リバーロキサバン濃度と aPTT の関係は、指数モデル又は線形モデルを指数項により調整したモデルのいずれによっても十分に記述できたが、後者の方がわずかによりよくデータを記述できた。aPPT のモデルパラメータである SLOPE は、血漿中リバーロキサバン濃度が 0 のときでは 0.0685 秒／μg･L（CV%：4.30%）であり、血漿中リバーロキサバン濃度 300μg/L のときでは、血漿中リバーロキサバン濃度が 0 の SLOPE の 34.9%まで低下した。BASELINE は 32.3 秒（CV%：0.753%）であった。本解析で得られ aPTT のモデルパラメータの値は、解析 13816（2.7.2.2.6.2）及び 15145（2.7.2.2.6.3）の結果と同程度であった。

母集団薬物動態モデル v3.0 を用いて、試験 14372 の治験総括報告書（5.3.5.1.3 PH-40166）で報告された曝露量の事後推定値を算出した。すべての小児の臨床試験における母集団薬物動態モデル v3.0 を用いて算出した曝露量の事後推定値は、すべての小児のデータを用いた併合解析に関する報告書（5.3.5.3.1 PH-41010）に示した。

まとめ

解析 18376 では、本小児開発プログラムで実施した臨床試験の最終データを含む包括的な母集団薬物動態モデルを構築した。

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）

参照項目：5.3.3.5.13 PH-40947

解析 20763 では、本小児開発プログラムで実施した 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を示した。

本小児開発プログラム中に構築された各バージョンの PBPK モデル及び母集団薬物動態及び薬力学モデルの開発の経緯と各々の関係について要約した。また、成人の参照集団に関連するモデリング及びシミュレーションについても要約した。更に、母集団薬物動態モデル v3.0 に基づき得られた薬物動態パラメータの最終的な事後推定値を用いて薬物動態及び薬力学に関する主要な図を作成した。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 用量設定アプローチ

本小児開発プログラムの目的は、年齢層 0 ヵ月～18 歳未満の小児患者における VTE の治療及び再発抑制に対するリバーロキサバンの評価であった。本小児開発プログラムには、小児の年齢別の推奨用量を確立するための試験、並びに年齢層 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検討する試験が含まれた。小児における血漿中リバーロキサバン濃度が成人の範囲内であれば成人でみられた安全性及び有効性が小児でも得られるという仮定の下、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に用法・用量を設定した。この用法・用量は最終的に、年齢層 0 ヵ月～18 歳未満の小児 VTE 患者を対象とした第Ⅲ相試験で検証した。

リバーロキサバンの薬物動態及び薬力学については、成人を対象に広範に検討されている。成人でのリバーロキサバンの吸収、分布、代謝及び排泄に関する特性は十分理解されているため、小児の用法・用量は薬物動態に基づき設定した。まず、小児の PBPK モデルを用いて小児での投与量と曝露量の関係を予測し、最初の臨床試験の用法・用量を設定した。その後、臨床試験の結

果を用いてこの PBPK モデルに基づく予測を確認し、用法・用量を修正していくアプローチを用いた。同様に、成人でのリバーロキサバンの薬力学特性も十分理解されているため、小児及び成人の薬力学の類似性を確認することで、小児での薬力学を評価した。なお、成人を対象とした第Ⅲ相試験が実施された時点では、リバーロキサバンの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 因子活性の分析法が利用できなかったため、抗第Ｘa 因子活性については成人との比較は行わなかった。一方で、抗第Ｘa 因子活性の測定値の単位はμg/L であり、リバーロキサバン濃度と同じ単位であるため、HPLC-MS/MS による血漿中リバーロキサバン濃度と抗第Ｘa 因子活性との関係を評価した。

非日本人 PBPK モデルに基づく初回投与量の予測

最初のリバーロキサバンの PBPK モデルとして、解析 13148（2.7.2.2.5.1）において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な過程を反映した PBPK モデルを構築した。非日本人成人の PBPK モデルのパラメータには、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のクリアランス過程への寄与率などが含まれた。非日本人成人の PBPK モデルの適格性は、非日本人成人での複数の臨床試験における薬物動態の結果を用いて確認した。続いて、非日本人成人の PBPK モデルに基づき、身体計測値、解剖学的及び生理学的特性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。非日本人成人の PBPK モデルから非日本人小児の 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 [11, 12, 13, 14] 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。

最初の第Ⅰ相試験（単回投与試験 12892）の試験デザイン及び用法・用量の設定のための起点として、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）を単回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（2.7.2.2.5.1）。最初の第Ⅰ相試験開始前に非日本人 PBPK モデルに基づく予測を健康成人の結果と比較したところ、これらの用量を用いた場合、特に体重が 30kg 未満の非日本人小児では健康成人と同程度の曝露量（AUC、C_{max} 及び C_{trough}）を得ることできないと考えられた（図 2.7.2.2-36）。しかしながら、モデルに基づく予測の不確実性を考慮して、小児開発プログラムにおけるその後の相において用法・用量のさらなる最適化が必要となることを踏まえた上で、小児を対象とした最初の第Ⅰ相試験 12892（2.7.2.2.1.1）ではこのシミュレーションに基づく用法・用量を適用する慎重な投与アプローチを用いた。

日本人小児の用量設定

日本人成人 DVT／PE 患者における用量設定

日本人成人 DVT／PE 患者に対する国内第Ⅲ相試験（試験 14568 及び試験 15960）における用量設定では、国内外の抗凝固療法の医療実態の違い〔VKA 療法における目標プロトロンビン時間の国際標準比（PT-INR）など〕を踏まえて、日本人と非日本人成人における 1.3 倍程度のリバーロキサバンの曝露量の違い（CTD-成人 DVT／PE-T 2.7.2.3.3.1）に配慮するとともに、治療期ごとに期待されるベネフィットとリスクのバランス、当該試験開始時に得られた国内外での臨床試験データを考慮して、DVT 又は PE 発症後の初期 3 週間は 10 mg又は 15 mg 1 日 2 回投与、PE 発症後の初期 3 週間は 15 mg 1 日 2 回投与、その後は 20 mg 1 日 1 回投与が選択された。

日本人成人 DVT／PE 患者において、これら用法・用量のリバーロキサバンについて、国内標準治療（UFH／ワルファリン）と比較して良好なベネフィットとリスクのバランスが示されると共

に、リバーロキサバンと標準治療との間における有効性と安全性の関係における国外との一貫性が認められた。この結果、非日本人成人 DVT／PE 患者に対する用法・用量は治療期 15mg 1 日 2 回 3 週間投与、維持期（治療開始後 3 週間経過後以降）20mg 1 日 1 回投与であるのに対し、日本人成人 DVT／PE 患者では治療期 15mg 1 日 2 回 3 週間投与、維持期 15mg 1 日 1 回投与と、維持期においてベネフィットとリスクの観点から最適な用量が異なると考えられた。

薬物動態に対する体重の影響

日本人 SPAF 患者及び非日本人成人 DVT 患者（平均約 70 歳）を対象とした母集団薬物動態モデル解析の結果（CTD-SPAF 2.7.2.2.6.2、CTD-成人 DVT／PE-T 2.7.2.3.1.1）から、成人における CL に対する共変量として、CL_{CR} 及びヘマトクリット（日本人成人の母集団薬物動態モデル）、並びに年齢及び血清クレアチニン（非日本人成人の母集団薬物動態モデル）が、V に対する共変量として除脂肪体重（非日本人成人の母集団薬物動態モデル）がモデルに組み込まれた。また、解析 18985（2.7.2.2.6.1）において成人の統合母集団薬物動態モデルを構築したところ、CL/F に対する共変量として CL_{CR}、体重、併用薬の使用及び患者集団が、V/F に対する共変量として年齢、体重及び性別がモデルに組み込まれた。体重の影響としては CL に対する共変量として体重及び CL_{CR}（算出の際に用いた Cockcraft-Gault 式[30] の中に体重が含まれている）がモデルに組み込まれ、V に対する共変量として体重又は除脂肪体重がモデルに組み込まれたものの、得られた係数の大きさ及び Cockcraft-Gault 式に基づく CL_{CR} と体重の関係を考慮すると、成人の薬物動態に対する体重の影響は限定的であると考えられた。

これは成人 DVT／PE 患者及び SPAF 患者では体重の増加が認められたとしても、CL に関連する臓器の成長とは相関せず、”成長の飽和状態”にあるためと考えられた。日本人及び非日本人成人間で認められた 1.3 倍程度の曝露量の差のすべてを体重により説明することはできなかったが、本小児開発プログラムで対象としている年齢層 0 ヵ月～18 歳未満の小児では成長による体格及び臓器等の発達が薬物動態に及ぼす影響が著しく大きいため、日本人及び非日本人成人間でみられた体重で説明できなかった差の影響は相対的に小さいと考えられた。

成長に伴う体重と体重あたりの CL の関係の模式図を図 2.7.2.3-1 に示す。この模式図の左上図ではアロメトリックスケーリング理論に基づく体重あたりの CL に対する成長の影響を示しており、右上図では生後直後では極めて低く、その後、臓器中の酵素活性の成熟（低年齢の小児で成人と同じレベルに達する）が体重あたりの CL に及ぼす影響を示している。更に、この成長と成熟の 2 つの影響を組み合わせた体重と体重あたりの CL の関係を下図に示している。アロメトリックスケーリングに基づくと体重あたりの CL は体重の増加に伴い低下する。また体重 20kg までは成長に伴い臓器中の酵素活性が上昇していくが、それ以降は臓器中の酵素活性は上昇せず飽和する。したがって、この 2 つの要素を組み合わせた体重あたりの CL の変化を考えた場合、小児では CL に対する体重の影響は大きいものの、成人では小さくなると考えられる。よって、成人の母集団薬物動態モデルでは CL に対する直接的な体重の影響は認められなかったものの、小児の PBPK モデルにおいて体重が重要な因子となることは妥当であると考えられた。

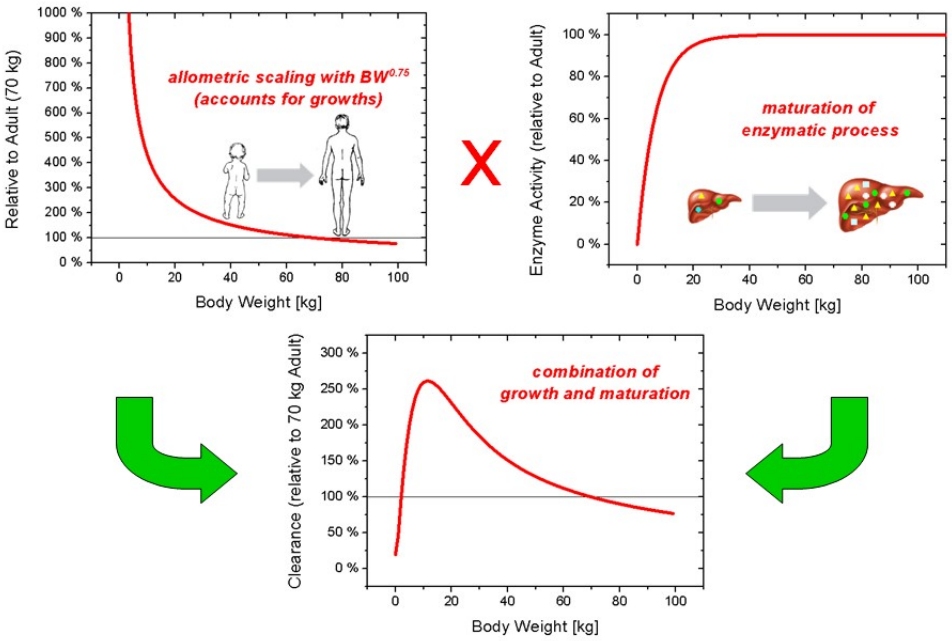


図 2.7.2.3-1　小児の体重と体重あたりの CL の関係（左上：体重とアロメトリックスケールに基づく体重あたりの CL との関係、右上：体重と臓器中の酵素活性の関係、及び下：体重とアロメトリックスケール及び臓器中の酵素活性の影響を組み合わせた体重あたりの CL の関係）

日本人小児の用量を、成人のように非日本人小児の用量の 3／4 量としない理由

日本人成人 DVT／PE の維持期の用量選択においては、曝露量のみならず、抗凝固療法（ワルファリン療法における PT-INR の目標範囲）に関するガイドラインの推奨内容を参考に、血栓症の治療及び予防に関するベネフィットとリスクの解釈についての国内外の差を考慮したが、日本人小児 VTE 患者に対する用量設定では、小児 VTE に対する抗凝固療法についての明確な指針を示す国内ガイドラインはないこと、及び小児では体重（体格）の影響が成人と比べ格段に大きいこと、更に発達段階にある小児に対して成人で認められた日本人と非日本人での曝露量の比を一律に適応することは適切ではないと考えられることを踏まえて、小児開発プログラム開始時点で成人の維持期での用量設定で実施したように一律に非日本人小児の 3／4 量を適応するのではなく、日本人における体格や臓器等の発達を考慮した日本人小児の PBPK モデルに基づく用量設定が適していると考えられた。

日本人小児の PBPK モデルに基づく用量設定

日本人小児の PBPK モデルの構築（解析 19333、2.7.2.2.5.7）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 [11, 12, 13、14] 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。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及び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された。

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、白人小児と日本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。また、年齢ごとの各臓器の発達についても日本人と白人の間で比較したところ、意味のある差は認められなかった。

日本人小児及び非日本人小児の PBPK モデルに基づく曝露量のシミュレーション結果から、体重 50kg までの日本人小児では非日本人小児と同じ体重で調整した用法・用量、”成長の飽和状態”となると考えられる体重 50kg 以上の小児では日本人成人 DVT／PE 患者に対する維持期の用法・用量である 1 日 1 回 15mg が適切であると示唆された。

止血系の発達におけるリバーロキサバンの影響に関する初期の検討

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、小児におけるリバーロキサバンの薬力学を検討することが重要である。文献[1)]によると、特に凝固因子の濃度は年齢と共に変化することが知られていることから、これがリバーロキサバンに対する凝固検査結果に影響を及ぼすかどうかを検討するために、複数のリバーロキサバン濃度を用いた *ex vivo* スパイク試験を行い、年齢層 0 ヵ月～16 歳の小児における血漿中リバーロキサバン濃度と PT、aPTT、抗第Ⅹa 因子活性及びトロンビン生成の関係を成人での関係と比較した。

各年齢層のプール血漿（生後 0～28 日未満、28 日～23 ヵ月、2～6 歳、7～11 歳、12～16 歳及び成人）に対しリバーロキサバンを添加し、市販されている PT、aPTT 及び抗第Ⅹa 因子活性測定法、並びにサブサンプリング法によるトロンビン生成試験を用いて、様々なリバーロキサバン濃度（0～500ng/mL）における評価を実施した[2, 3)]。生後 28 日以上の小児では、*in vitro* 凝固検査の結果に及ぼすリバーロキサバンの影響はすべての年齢層間で同程度であり、成人での結果と同程度であった。生後 28 日未満の小児では、検討したすべての血漿中濃度で成人よりも顕著な PT の延長及びトロンビン生成試験におけるラグタイムの延長が認められた。aPTT についても低い血漿中濃度では同様に成人よりも顕著な延長が認められたが、高い血漿中濃度では意味のある違いは認められなかった。また、抗第Ⅹa 因子活性では、年齢による違いは認められなかった。

臨床開発プログラムの概要

年齢層 0 ヵ月～18 歳未満の小児における VTE 治療及び再発抑制を目的としたリバーロキサバンの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。すべての試験は非盲検、多施設共同試験として実施した。

この小児開発プログラムでは、小児を対象とした安全性、薬物動態及び薬力学を評価する単回投与試験（試験 12892、2.7.2.2.1.1）を最初の試験とし 2010 年に開始された。年齢層 12～18 歳未満、6～12 歳未満、2～6 歳未満、6 ヵ月～2 歳未満の小児を、年齢の高い年齢層から段階的に組入れた。「10mg 相当量群」及び「20mg 相当量群」の 2 つの用量群（投与量表は表 2.7.2.2-2 示す）について、錠剤及び懸濁剤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ときの成績を検討した。本試験で用いた体重で調整した用量は、PBPK モデルからの曝露量の予測に基づき設定した〔解析 13148（2.7.2.2.5.1）及び解析 15802（2.7.2.2.5.2）〕。PBPK モデルからの予測から表 2.7.2.2-2 に示された投与量表では小児の曝露量が成人の参照集団の範囲を下回ることが示唆されたが、モデルに基づく予測の不確実性を考慮してこの投与量表に基づく用法・用量を適用する慎重な投与アプローチを用いた。本試験に組入れられた小児は抗凝固療法を必要としていなかったことから、この投与アプローチは受け入れ可能と考えられた。一方で、その後の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では用法・用量の更なる最適化が必要であると考えられた。

最初の第Ⅰ相試験 12892 では、錠剤としてリバーロキサバンの単回投与を受けた年齢層 6～18 歳未満の小児における薬物動態の結果は、PBPK モデルからの予測どおり成人の結果と同程度であった。この結果に基づき、その後の第Ⅱ相試験（試験 14373）では、この年齢層（体重 14kg 以上）の小児に対する推奨用量として、試験 12892 の「20mg 相当量群」と同じ用法・用量（錠剤としてリバーロキサバンを 1 日 1 回投与）を設定した。最初の単回投与試験 12892 では、懸濁剤についても年齢層 6～12 歳未満の小児を対象として検討された。同じ年齢層の小児で検討した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では t_{max} の遅延が認められ、吸収相の血漿中濃度は PBPK モデルに基づく予測範囲の下限に分布し、吸収の遅延が示唆された。PBPK モデルによるシミュレーションにより、この理由としてリバーロキサバン粒子の溶出速度の低下が示唆された。

また、*in vitro* 溶出試験においても、懸濁剤の pH 依存性溶出特性、すなわち懸濁剤の賦形剤による低 pH での溶解度低下、が明らかとなった。しかしながら、懸濁剤を希釈することにより、*in vitro* での低 pH における溶解度低下は改善された。その後、第Ⅰ相試験 12892 において、投与前に懸濁剤を希釈することで、小児におけるリバーロキサバンの吸収が改善され、同じ年齢層及び用量群に錠剤として投与したときの血漿中濃度推移と同程度の結果が得られた。小児とは対照的に、成人に懸濁剤としてリバーロキサバンを投与した試験〔試験 14022（2.7.1.2.1）及び 16886（2.7.1.2.2）〕では、市販されている錠剤と同程度の血漿中濃度推移プロファイルが示されたことに留意する必要がある。詳細については 2.7.1 に示す。

全体として、単回投与試験 12892（2.7.2.2.1.1）の結果において、錠剤又は希釈した懸濁剤として投与したときのリバーロキサバンの小児の薬物動態は PBPK モデルに基づく予測とよく一致していたことから、小児の PBPK モデルの妥当性が確認された。予想されたとおり、体重が 40kg 未満の小児では曝露量が低い傾向がみられた。しかしながら、年齢層 6 ヵ月～2 歳未満（体重 6～12kg）の小児の数例では、投与 20～24 時間後に測定された血漿中リバーロキサバン濃度が LLOQ を下回っていた。したがって、この年齢層の小児におけるトラフ濃度及び消失半減期は PBPK モデルで予測できない部分であると考えられた。

試験 12892 の結果及び更なるモデル評価〔解析 13148（2.7.2.2.5.1）及び 15802（2.7.2.2.5.2〕に基づき、第Ⅱ相試験〔試験 14373（2.7.2.2.2.1）〕、続いて試験 14374〔2.7.2.2.2.2（年齢層 6 ヵ月～6 歳未満の小児）〕の懸濁剤として投与する群の組入れを開始した。試験 12892 の結果に基づくと、年齢が低いほどトラフ値が予想よりも低くなる傾向があっ

たことから、第Ⅱ相試験（試験 14373 及び 14374）では、懸濁剤として投与する場合は 1 日 1 回から 1 日 2 回に用法の切替えを実施した。また、希釈した懸濁剤としてリバーロキサバンを投与される体重 40kg 未満の小児に対しては 1 回あたりの投与量を試験 12892 よりも増加させた。

同様に、試験 14374（2.7.2.2.2.2）開始直後に開始した試験 17618〔2.7.2.2.3.1（カテーテル関連の動脈又静脈血栓症を有する年齢層 0～6 ヵ月未満の小児を対象とした第Ⅰ／Ⅱ相試験）〕で希釈した懸濁剤としてリバーロキサバンの 1 日 2 回投与を開始した。年齢層 6 ヵ月未満の小児の組入れは試験 17618 が最初であったため、吸収速度及び吸収量に対する PBPK モデルに基づく予測における高い不確実性を考慮し、試験 17618 の用量として、試験 12892 及び 14374 において年齢層 6 ヵ月以上の小児（体重 6kg 以上）で既に検討した体重あたりの投与量（mg/kg）の中間量を設定する慎重な投与アプローチを用いた。更に、在胎週数 37 週以上かつ少なくとも 10 日間経口で食物を摂取した体重が 2,600g 以上の小児の方が胃腸の状態が安定していることが文献に基づき示されたため、この条件を満たす小児を試験 17618 に組入れた（5.3.3.5.8 PH-39607/Section 7.2）。

年齢層 6 ヵ月～18 歳未満の小児を対象とした第Ⅱ相試験（試験 14373 及び 14374）における薬物動態の結果から、体重が 30kg 以上の小児では $AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ のほぼすべての個別値が、成人の参照集団の曝露量の範囲内であることが示された〔図 2.7.2.2-14、図 2.7.2.2-15、図 2.7.2.2-19 並びに 2.7.2.2.6.3〕。体重が約 30kg 以下の小児に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、全体的に成人の参照集団における中央値よりも低かった。一方で、錠剤としてリバーロキサバンを 1 日 1 回投与したときよりも高い 1 日投与量で、希釈した懸濁剤として 1 日 2 回投与を受けた同じ体重カテゴリーの小児では成人の参照集団と同程度であった。体重 20kg 未満の小児、（特に体重 12kg 未満の小児）では、$AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$、及び $C_{trough,ss}$ の個別値の大部分は、成人の参照集団の範囲の下方に分布するか又は範囲を下回っていた（図 2.7.2.2-19）。

これらの結果に基づき、小児の第Ⅲ相試験では、体重 40kg 以上の小児に対する 1 日 1 回投与での 1 回あたりの投与量の調整は必要ないと考えた。また、体重 30～40kg 未満の小児では、成人の参照集団の曝露量とより一致させるために、10mg 1 日 1 回から 15mg 1 日 1 回へ増量した。体重 30kg 未満の小児では、第Ⅱ相試験における薬物動態の結果及び追加の PBPK モデルに基づく予測〔解析 18807（2.7.2.2.5.6）〕から、リバーロキサバンの 1 日 2 回投与により成人の参照集団の曝露量の範囲により一致することが示されたことから、第Ⅲ相試験では 1 日 1 回から 1 日 2 回に用法の切替えを実施した。体重 12～20kg 未満の小児については、1 日 2 回の用法で 1 回あたりの投与量を 4mg から 5mg へ増量した（1 日投与量は 10mg）。体重 12kg 未満の小児については、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 からの薬物動態データに基づき、第Ⅲ相試験〔試験 14372（2.7.2.2.4.1）の最終的な推奨用量を設定した。

投与前の希釈処理は疾患を有する小児の保護者の負担となり、投薬過誤の原因となりうるため、第Ⅱ相試験と並行して懸濁剤に代わる小児に適した経口液剤としてドライシロップが開発された。成人を対象とした相対的バイオアベイラビリティ試験 17769（2.7.1.2.4）においてドライシロップが錠剤と比較して AUC 及び C_{max} のいずれにおいても生物学的同等性基準を満たすことを示した後に、年齢層 12 歳未満の小児を対象とした 2 つ目の第Ⅰ相単回投与試験 17992（2.7.2.2.2.1）においてドライシロップについて検討した。小児の第Ⅱ相試験での安全性成績では使用した剤形による違いは認められなかったため、この試験での目的は、懸濁剤とドライシロップ間で小児における薬物動態を比較することであった。試験 17769 では、最初の第Ⅰ相試験〔試験 12892（2.7.2.2.1.1）での「10mg 相当量」と同じ 1 回あたりの投与量及び第Ⅱ相試験〔試験 14373（2.7.2.2.2.1）及び 14374（2.7.2.2.2.2）〕で懸濁剤として投与したときと同じ 1 回あたりの投与量について検討した。ドライシロップとしてリバーロキサバンを投与した年齢層 2～12 歳未満の小児（試験 17992 の A 及び B 群）から得られた薬物動態成績と、以前の試験

（試験 12892、14373 及び 14374、錠剤を投与したときのデータは年齢層 6～12 歳未満の小児のみ）において小児に対し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薬物動態成績を比較したところ、剤形に関わらず AUC 及び C_{max} は同程度であった（図 2.7.2.2-8 及び図 2.7.2.2-9）。

これらの結果が得られた時点で進行中であった第Ⅰ／Ⅱ相試験 17618 において、試験開始時に使用していた懸濁剤をドライシロップに切替えた。更に、リバーロキサバンを 1 日 2 回投与を受けた年齢層 0～6 ヵ月未満の小児の最初の 5 例における $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ が PBPK モデルの予測よりも低かった（2.7.2.2.3.1 及び 2.7.2.2.6.4）ことから、用法・用量は 1 日 2 回投与時（約 12 時間間隔）と 1 回あたりの投与量を同用量にして 1 日 3 回投与（約 8 時間間隔）に変更した。1 日投与量を 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。しかしながら、年齢層 6 ヵ月未満の小児におけるすべての $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ の個別値は用法に関わらず、すべて成人の参照集団の 5 パーセンタイルを下回るものであった。用法を 1 日 2 回から 1 日 3 回へ変更したことにより、C_{trough} が上昇し、成人の参照集団の $C_{trough,ss}$（幾何平均値）により近づいたものの、この第Ⅰ／Ⅱ相試験 17618 の薬物動態の結果から、第Ⅲ相試験（試験 14372）でのこの年齢コホートに対する更なる増量の必要性が示された。

試験 17618 の試験期間中、年齢層 2 歳未満の小児（体重は約 12kg 未満）における利用可能なすべての薬物動態データを用いて、2 歳未満の小児を対象とした探索的母集団薬物動態モデルを用いて包括的な解析を実施した〔解析 19397（2.7.2.2.6.4）〕。その解析結果及び臨床的考察に基づき、成人の参照集団における下位約 30%の曝露量を有する部分集団での曝露量の中央値以上（目標範囲：1,800～2,000 μg·h/L）が得られるように 1 日 3 回投与の投与量を設定した。特に体重が 5kg 以下の小児では、試験 17618 と比較して、第Ⅲ相試験 14372 では 1 回あたりの投与量を更に増量した。この結果に基づき、急性 VTE を有する年齢層 0 ヵ月～18 歳未満の小児を対象とした第Ⅲ相試験 14372 において、年齢層 0～6 ヵ月未満のコホートへの組入れを開始した。

第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験の包括的な試験成績に基づいて設定された、第Ⅲ相試験（試験 14372）での年齢層 0 ヵ月～18 歳未満の小児に対する体重で調整したリバーロキサバンの用法・用量を表 2.7.2.3-1 に示す。

表 2.7.2.3-1 年齢層 0 ヵ月～18 歳未満の小児に対する体重で調整したリバーロキサバンの用法・用量

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

a: In study 14372 children weighing 12-<30 kg received either tablets or oral suspension (5 mg b.i.d.)

b: 15 mg in Japan

Note: Dosing regimen, including dosing frequency, was adjusted if the child's body weight changed during the study.

Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 7-1

第Ⅲ相試験（試験 14372）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。

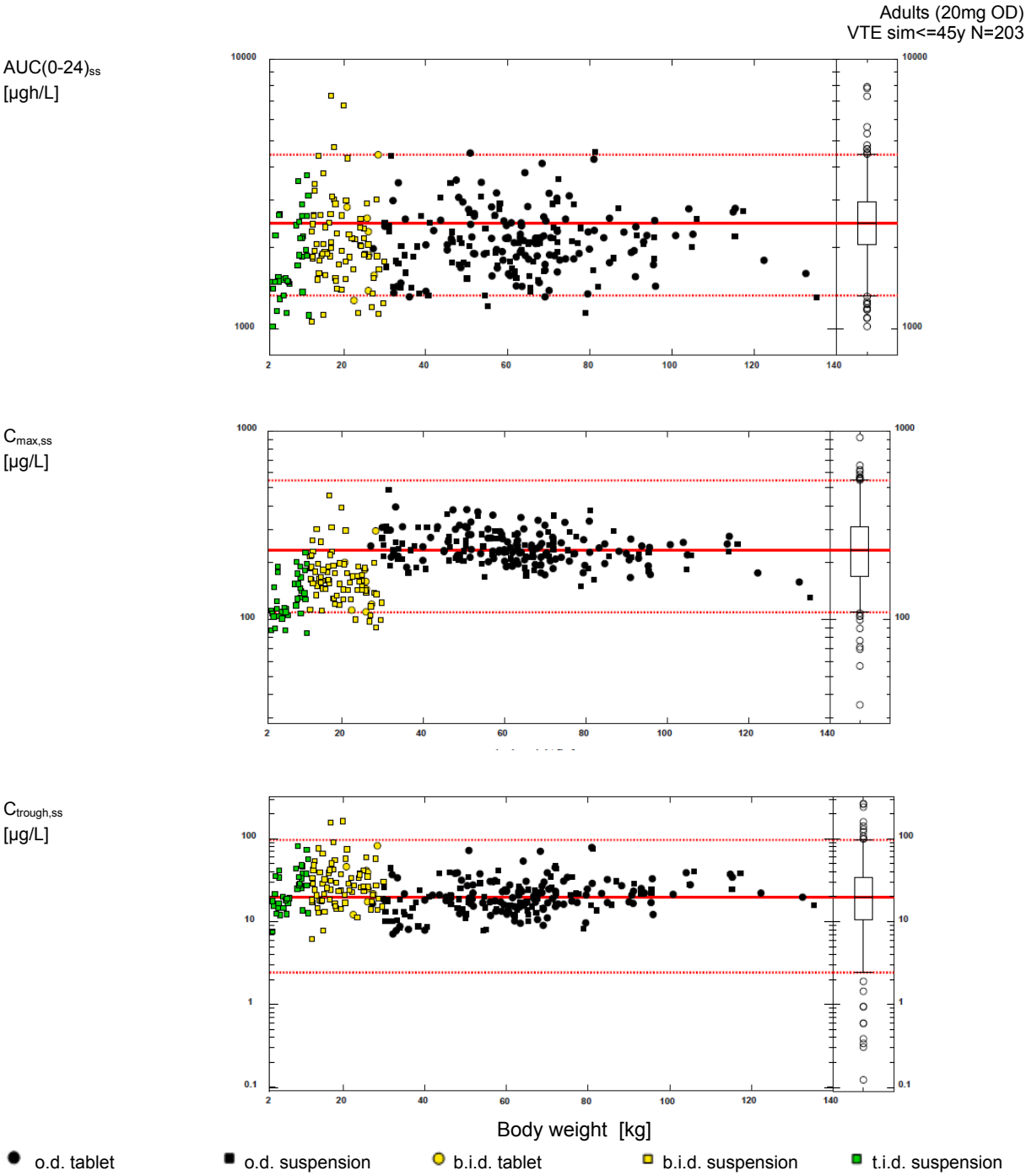
図 2.7.2.3-2 に、体重と試験 14372 から得られた小児の主要な薬物動態パラメータである $AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ の個別値との関係と共に、成人の参照集団の曝露量の予測値（45 歳以下の成人 DVT 患者に錠剤としてリバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回反復投与したときの母集団薬物動態モデルに基づく曝露量の予測値、VTE sim）を示す。試験 14372 の個別値は、丸（錠剤）又は四角（ドライシロップ）で示し、1 日 1 回で投与したときは黒色、1 日 2 回で投与したときは黄色及び 1 日 3 回で投与したときは緑色で示した。それぞれのパラメータについて、図の右側に成人の参照集団の薬物動態パラメータの範囲を箱ひげ図で示し、箱ひげ図には 5、25、50、75、95 パーセンタイルと、白色の丸で 5 パーセンタイルを下回る又は 95 パーセンタイルを上回る個別値を示した。年齢層 0 ヵ月～18 歳未満の小児の $AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ の個別値は、リバーロキサバンの剤形や用法、年齢（2.7.2.3.4.1）及び体重にかかわらず、成人の参照集団の範囲内であった。

$AUC(0\text{-}24)_{ss}$ のほとんどの値は、成人における曝露量の 5～95 パーセンタイルの範囲内に分布していた。体重 12kg 未満（年齢：おおよそ 2 歳未満）の小児の $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ については、成人の参照集団における下位約 30%の曝露量を有する部分集団の曝露量の中央値を目標としていたため、ほとんどの値が成人の参照集団の中央値を下回っており、成人の 5 パーセンタイルを下回る値もみられた。$C_{max,ss}$ では、用法の違いによる明らかな傾向がみられた。リバーロキサバンを 1 日 1 回投与したときの $C_{max,ss}$ は成人の参照集団の中央値付近に分布していたが、1 日 2 回及び 1 日 3 回投与したときの $C_{max,ss}$ は成人の範囲の下方に分布していた。特に体重が 7kg 未満の小児に 1 日 3 回投与したときの $C_{max,ss}$ の大部分は、成人の範囲の 5 パーセンタイル付近に分布する傾向がみられた。$C_{trough,ss}$ については、1 日 1 回投与と比較して、1 日 2 回及び 1 日 3 回投与したときではわずかに高い傾向がみられたが、個別値はおおむね成人の $C_{trough,ss}$ の中央値付近に分布していた。

以上より、小児の曝露量パラメータすべて〔$AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$、及び $C_{trough,ss}$〕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。

また、日本人小児 VTE 患者の例数は限定的であるものの、日本人小児に対して非日本人小児と同様の体重に基づく用量（体重 50kg 未満）を用いた場合においても、日本人小児の曝露量は同じ体重カテゴリーの非日本人小児の曝露量と同程度であった。小児の臨床試験に組入れられた日本人小児 5 例のベースライン時の年齢は 1 例が [redacted] 歳、3 例は生後 6 ヵ月以上 1 歳未満、残りの 1 例は生後 [redacted] 日であり、PBPK モデルからの予測において高い不確実性を含む年齢の集団である 2 歳未満（特に年齢層 6 ヵ月未満では不確実性が高い）の小児を含んでいた。この低年齢の小児集団においても第Ⅲ相試験で用いられた用法・用量の妥当性は示されたこと、日本人成人の PBPK モデルの妥当性は示されていること（2.7.2.2.5.3）、PBPK モデルに基づく曝露量の予測は特に体重 12kg 以上（おおむね 2 歳以上に相当）の小児において妥当性が確認されていることから、小児の臨床試験に組入れられなかった年齢層（5～17 歳）の日本人小児についても PBPK モデルによる「内挿」が可能であると考えられる。また、被験者数は限定的ではあるものの、日本人小児が組入れられなかった年齢層を含む中国人並びに日本及び中国以外のアジア人小児の曝露量においても全体集団との間に民族差は認められなかった（2.7.2.3.4.4）。

結論として、年齢層 0 ヵ月～18 歳未満の小児を対象とした試験 14372 の薬物動態の結果から、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、小児においても民族に関わらず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。



Based on popPK model Version 3.0.

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

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

図 2.7.2.3-2 年齢層 0 ヵ月～18 歳未満の小児に体重で調整した用法・用量でリバーロキサバンを反復経口投与したときの体重と母集団薬物動態に基づく AUC(0-24)ss、Cmax,ss 及び Ctrough,ss の関係（片対数プロット）（試験 14372）

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（2.7.2.3.4.1）及び体重にかかわらず、成人の参照集団の範囲内であった。

$AUC(0\text{-}24)_{ss}$ のほとんどの値は、成人における曝露量の 5～95 パーセンタイルの範囲内に分布していた。体重 12kg 未満（年齢：おおよそ 2 歳未満）の小児の $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ については、成人の参照集団のにおける下位約 30%の曝露量を有する部分集団の曝露量の中央値を目標としていたため、ほとんどの値が成人の参照集団の中央値を下回っており、成人の 5 パーセンタイル値を下回る値もみられた。

$C_{max,ss}$では、用法の違いによる明らかな傾向がみられた。リバーロキサバンを 1 日 1 回投与したときの $C_{max,ss}$ は成人の参照集団の中央値付近に分布していたが、1 日 2 回及び 1 日 3 回投与したときの $C_{max,ss}$ は成人の範囲の下方に分布していた。特に体重が 7kg 未満の小児に 1 日 3 回投与したときの $C_{max,ss}$ の大部分は、成人の範囲の 5 パーセンタイル値付近に分布する傾向がみられた。

$C_{trough,ss}$ については、1 日 1 回投与と比較して、1 日 2 回及び 1 日 3 回投与したときではわずかに高い傾向がみられたが、個別値はおおむね成人の $C_{trough,ss}$ の中央値付近に分布していた。

以上より、小児の曝露量パラメータすべて〔$AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$、及び $C_{trough,ss}$〕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。

また、日本人小児 VTE 患者の例数は限定的であるものの、日本人小児に対して非日本人小児と同様の体重に基づく用量（体重 50kg 未満）を用いた場合においても、日本人小児の曝露量は同じ体重カテゴリーの非日本人小児での曝露量と比べ同程度であった。

小児の臨床試験に組入れられた日本人小児 5 例のベースライン時の年齢は 1 例が [redacted] 歳、3 例は生後 6 ヵ月以上 1 歳未満、残りの 1 例は生後 [redacted] 日であり、PBPK モデルからの予測において高い不確実性を含む年齢の集団である 2 歳未満（特に年齢層 6 ヵ月未満では不確実性が高い）の小児を含んでいた。この低年齢の小児集団においても第Ⅲ相試験で用いられた用法・用量の妥当性は示されたこと、日本人成人の PBPK モデルの妥当性は示されていること（2.7.2.2.5.3）、PBPK モデルに基づく曝露量の予測は特に体重 12kg 以上（おおむね 2 歳以上に相当）の小児において妥当性が確認されていることから、小児の臨床試験に組み入れられなかった年齢層（5～17 歳）の日本人小児についても PBPK モデルによる「内挿」が可能であると考えられる。また、被験者数は限定的ではあるものの、日本人小児が組み入れられなかった年齢層を含む中国人並びに日本及び中国以外のアジア人小児の曝露量においても全体集団との間に民族差は認められなかった（2.7.2.3.4.4）。

結論として、年齢層 0 ヵ月～18 歳未満の小児を対象とした試験 14372 の薬物動態の結果から、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、小児においても民族にかかわらず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。

薬物動態の結果に加え、更に成人から小児への外挿を裏付けるため、小児のリバーロキサバンの薬力学特性を広範に検討した。小児を対象とした臨床試験において、すべての小児で PT、aPTT 及び抗第Ｘa 因子活性を評価した。薬力学評価用検体は、可能な限り薬物動態評価用検体採取の直後に採取した。小児では許容可能な採血量に限界があるため、薬力学の評価では少数点採血による評価を用いたことから、いずれの薬力学パラメータについても真の E_{max} を求めることはできなかった。

小児におけるリバーロキサバンの薬力学が成人と同様であることを確認するために、単回投与試験〔試験 12892（2.7.2.2.1.1）及び 17992（2.7.2.2.1.2）〕において抗凝固療法を完了した小児の PT 及び aPTT の絶対値を、リバーロキサバン 20mg の投与を受けた健康成人被験者の値と比較した。更に、小児の血漿中リバーロキサバン濃度と PT 及び aPTT のベースラインからの変化（ベースライン比）との関係を、健康成人被験者の値の 99%予測区間と比較した。小児の PT 及び aPTT の絶対値は、おおむね成人の 99%予測区間内又は成人での個別値の範囲内であった。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。抗第Ｘa 因子活性の分析法での測定結果は血漿中リバーロキサバン濃度と同じであるため、血漿中リバーロキサバン濃度と抗第Ｘa 因子活性の関係は予側されたとおり線形であった。

第Ⅰ相試験 12892 において、VTE に対する抗凝固療法を完了した小児のリバーロキサバンの薬力学が成人と同様であることを確認した後、第Ⅱ相試験 14373 及び 14374 において、小児 VTE 患者でも同様の反応がみられることを確認するため同様の評価を実施した。第Ⅱ相試験では、小児の薬力学データをリバーロキサバンの投与を受けた成人 DVT 患者の薬力学データと比較した。各試験及び各年齢層又は各体重カテゴリーにおいて、小児 VTE 患者と成人 DVT 患者のリバーロキサバンの薬力学は同様であることが確認された。最後に、第Ⅲ相試験 14372（2.7.2.2.4.1）においても、小児 VTE 患者に対しリバーロキサバンを 1 日 1 回、1 日 2 回及び 1 日 3 回投与したときの PT 及び aPTT の延長はすべての年齢層の小児において成人の参照集団と同程度であることが示された。剤形間で意味のある差は認められなかった。また、すべての年齢層において、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との関係は、剤形や用法に関わらず、リバーロキサバンの投与を受けた成人 DVT 患者と同様であった。

血漿中リバーロキサバン濃度と PT 及び aPTT との関係は、線形モデルを指数項により調整したモデルによって最もよく記述できた。また、この薬力学モデルにより、年齢に関係なくすべての小児について薬物動態と薬力学の関係を適切に記述できることが示された（2.7.2.3.3.2）。

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 因子活性との間には線形関係が認められた。

また、薬力学パラメータにおいても、意味のある民族差は認められなかった（2.7.2.3.4.4）。

結論として、小児の臨床試験から得られた薬力学の結果から、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・用量におけるリバーロキサバンの小児の薬力学は民族にかかわらず成人と同様であることが確認された。

したがって、本小児開発プログラムにおける用法・用量の妥当性が、民族にかかわらず薬物動態及び薬力学の観点から示された。

2.7.2.3.2 小児における薬物動態特性

年齢層 0 ヵ月～18 歳未満の小児から得られたすべての薬物動態データを用いて構築した、小児の包括的な母集団薬物動態モデル（2.7.2.2.6.6）に基づく薬物動態の評価結果について以下に述べる。

小児開発プログラムの第Ⅰ相及び第Ⅱ相では、次相のための用量設定に使用したデータの透明性を確保するため、各臨床試験の治験総括報告書に記載された薬物動態パラメータを、ある時点で利用可能なすべての薬物動態データに基づく包括的な母集団薬物動態モデルによって更新することはなかった。しかしながら、第Ⅲ相試験 14372 終了時に利用可能であった年齢層 0 ヵ月～18

歳未満の小児のすべての薬物動態データを用いた小児の包括的な母集団薬物動態モデルを構築し、このモデルに基づきすべての小児の臨床試験における小児の薬物動態パラメータを算出した。小児の包括的な母集団薬物動態モデルに基づく薬物動態パラメータの個別値の一覧は解析 18376（2.7.2.2.6.6）に示す。小児の包括的な母集団薬物動態モデルに基づく個別値の要約統計量は併合解析に関する報告書（5.3.5.3.1 PH-41010）に示す。また、小児の包括的な母集団薬物動態モデルに基づく薬物動態パラメータと以前に第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験で報告した薬物動態パラメータとの比較は解析 20763（2.7.2.2.6.7）に示す。また、用量設定アプローチの項（2.7.2.3.1）で述べたように、特定の年齢層の小児に対して適用された体重あたりの用量（mg/kg）及び用法は、小児を対象とした試験間で異なっていた。したがって、試験を通した薬物動態パラメータの要約統計量は算出しなかった。

小児の母集団薬物動態モデルにおいて CL 及び V（V_c 又は V_p）は体重に基づくアロメトリック式で示されている。また、成人における統合母集団薬物動態モデル（2.7.2.2.6.1）と同様に、小児の母集団薬物動態モデルにおいても経口投与時の F は投与量の関数として表現された。CL 及び F の個体間変動は小児の包括的な母集団薬物動態モデルに組み込まれたが、V_c 又は V_p の個体間変動は組み込まれなかった。小児を対象としたすべての試験のデータを用いた共変量探索は、小児の包括的な母集団薬物動態モデルに基づき解析 18376 で実施した。以下の 2.7.2.3.2.2 から 2.7.2.3.2.5 の評価では、小児を対象としたすべての試験のデータを用いて小児の包括的な母集団薬物動態モデルに基づき算出した主要なモデルパラメータ又は k_a、CL、及び V_{ss}（V_c+V_p）を用いた。2.7.2.3.5 及び 2.7.2.3.6 に記載した内因的及び外因的要因の探索的な評価は、小児を対象としたすべての反復投与試験（試験 14373、14374、17618 及び 14372）における小児の包括的な母集団薬物動態モデルに基づく薬物動態パラメータを用いて実施した。詳細は 2.7.2.2.6.7 に示す。

第Ⅲ相試験 14372 での小児における包括的な母集団薬物動態モデルに基づくリバーロキサバンの薬物動態パラメータの年齢層別の要約統計量を表 2.7.2.3-2 に、用法別の要約統計量を表 2.7.2.3-3 に、成人の参照集団の結果（45 歳以下の成人 DVT 患者に錠剤としてリバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回反復投与したときの母集団薬物動態モデルに基づく曝露量の予測値、VTE sim、N＝203）と共に示す。試験 14372 における体重と $AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ の個別値の関係を成人の参照集団の結果と共に図 2.7.2.3-2 に示す。また、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ に相当すると考えられる定常状態での検体採取時点における血漿中リバーロキサバン濃度の実測値の要約統計量（幾何平均値、5～95 パーセンタイル範囲)を、成人 DVT 患者を対象とした試験 11528 の実測値に基づく結果と共に表 2.7.2.3-4 に示す。

表 2.7.2.3-2 小児及び成人の参照集団における母集団薬物動態モデルに基づくリバーロキサバンの薬物動態パラメータの要約統計量（年齢層別）（試験 14372）

Parameter (popPK)	Unit	N	12-<18 years	N	6-<12 years	N	2-<6 years	N	birth-<2 years
$AUC(0\text{-}24)_{ss}$	μg･h/L	174	2120/26.4 (1140-4540)	67	1960/31.7 (1140-4420)	44	2380/40.7 (1400-7330)	35	1740/34.4 (1020-3540)
$C_{max,ss}$	μg/L	174	237/20.6 (123-383)	67	184/36.2 (90.7-487)	44	182/31.2 (120-456)	35	129/28.1 (84.6-218)
$t_{max,ss}$ [a]	h	174	2.23 (1.97-2.60)	67	2.00 (1.80-2.47)	44	1.90 (1.60-2.27)	35	1.57 (1.33-1.83)
$C_{trough,ss}$	μg/L	174	20.7/45.8 (7.74-78.5)	67	21.4/62.7 (7.08-82.3)	44	31.6/70.1 (12.9-163)	35	21.2/62.5 (6.12-81.4)
$t_{1/2}$	h	174	4.17/19.1 (2.70-7.89)	67	3.25/20.4 (2.24-5.83)	44	2.82/25.6 (1.87-6.05)	35	1.78/21.0 (1.15-3.37)
CL	L/h	174	7.29/22.7 (3.37-11.2)	67	4.97/24.6 (3.02-8.93)	44	3.37/25.4 (1.97-4.93)	35	2.65/38.1 (1.26-5.32)
V_{ss}	L	174	92.6/23.6 (45.2-169)	67	49.2/25.3 (33.1-104)	44	28.9/18.2 (20.0-43.5)	35	14.4/42.7 (6.78-29.1)

表 2.7.2.3-2 小児及び成人の参照集団における母集団薬物動態モデルに基づくリバーロキサバンの薬物動態パラメータの要約統計量（年齢層別）（試験 14372）（続き）

Parameter (popPK)	Unit	N	0.5-<2 years	N	birth-<0.5 years	N	Adults
$AUC(0\text{-}24)_{ss}$	μg･h/L	22	1840/36.4 (1070-3540)	13	1590/29.6 (1020-2660)	203	2484/38.8 (1022-7900)
$C_{max,ss}$	μg/L	22	136/29.4 (84.6-218)	13	119/24.1 (87.9-191)	203	232/50.1 (35.3-922)
$t_{max,ss}$ [a]	h	22	1.60 (1.47-1.83)	13	1.53 (1.33-1.67)	203	2.10 (1.40-2.60)
$C_{trough,ss}$	μg/L	22	22.9/68.6 (6.12-81.4)	13	18.5/50.4 (7.64-41.5)	203	17.4/126 (0.123-266)
$t_{1/2}$	h	22	1.89/20.5 (1.43-3.37)	13	1.61/17.8 (1.15-2.13)	203	6.16/46.6 (1.93-26.9)
CL	L/h	22	3.25/26.6 (1.76-5.32)	13	1.88/25.4 (1.26-2.66)	203	6.84/34.3 (2.12-15.4)
V_{ss}	L	22	18.7/22.5 (12.0-29.1)	13	9.23/21.8 (6.78-13.6)	203	60.9/22.2 (31.5-103)

Entries are geometric mean/CV% (range)

N: For the four children who switched dosing regimen during the PK/PD sampling period in study 14372, PK results are displayed according to their actual regimen. Two sets of PopPK parameters are provided for these children as PK data is available under different treatment regimens.

a: median (range)

Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.4.2/15, 5.3.3.5.13 PH-40947/Appendix 9/Table1-1

表 2.7.2.3-3 小児及び成人の参照集団における母集団薬物動態モデルに基づくリバーロキサバンの薬物動態パラメータの要約統計量（用法別）（試験 14372）

Para-meter (popPK)	Unit	Children						Adults	
		N	o.d.	N	b.i.d.	N	t.i.d.	N	o.d.
$AUC(0\text{-}24)_{ss}$	μg･h/L	202	2100/27.3 (1140-4540)	82	2120/39.1 (1070-7330)	36	1840/34.8 (1020-3710)	203	2484/38.8 (1022-7900)
$C_{max,ss}$	μg/L	202	239/20.5 (131-487)	82	164/31.1 (90.7-456)	36	131/27.2 (84.6-226)	203	232/50.1 (35.3-922)
$t_{max,ss}$ [a]	h	202	2.20 (1.87-2.60)	82	1.93 (1.57-2.27)	36	1.60 (1.33-1.83)	203	2.10 (1.40-2.60)
$C_{trough,ss}$	μg/L	202	19.8/48.6 (7.08-78.5)	82	27.9/65.8 (6.12-163)	36	24.6/60.0 (7.64-81.4)	203	17.4/126 (0.123-266)
$t_{1/2}$	h	202	4.06/20.6 (2.43-7.89)	82	2.95/24.1 (1.57-6.05)	36	1.82/22.1 (1.15-3.37)	203	6.16/46.6 (1.93-26.9)
CL	L/h	202	7.08/23.5 (3.37-11.2)	82	3.89/26.5 (1.97-6.08)	36	2.57/33.5 (1.26-4.87)	203	6.84/34.3 (2.12-15.4)
V_{ss}	L	202	87.5/27.5 (45.2-169)	82	34.9/22.4 (23.4-49.5)	36	14.3/40.0 (6.78-23.2)	203	60.9/22.2 (31.5-103)

Entries are geometric mean/CV% (range)

a: median (range)

Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.4.2/16, 5.3.3.5.13 PH-40947/Appendix 9/Table 1-1

表 2.7.2.3-4 小児における血漿中リバーロキサバン濃度の実測値（μg/L）の要約統計量〔年齢層及び用法別、上段に成人 DVT 患者にリバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回投与したとき（試験 11528）の結果を参照データとして示す〕（試験 14372）

Adults								
o.d.	N							
2-4h post	73	215 (22-535)						
24h post	121	32 (6-239)						
Children								
o.d.	N	12-<18 years	N	6-<12 years				
Day 30 / 2.5-4h post	171	241.5 (105-484)	24	229.7 (91.5-777)				
Day 90 / 20-24h post	151	20.6 (5.69-66.5)	24	15.9 (3.42-45.5)				
b.i.d.	N	6-<12 years	N	2-<6 years	N	0.5-<2 years		
Day 30 / 2.5-4h post	36	145.4 (46.0-343)	38	171.8 (70.7-438)	2	n.c. (n.c.-n.c.)		
Day 90 / 10-16h post	33	26.0 (7.99-94.9)	37	22.2 (0.25-127)	3	10.7 (n.c.-n.c.)		
t.i.d.	N	2-<6 years	N	birth-<2 years	N	0.5-<2 years	N	birth-<0.5 years
Day 30 / 0.5-3h post	5	164.7 (108-283)	25	111.2 (22.9-320)	13	114.3 (22.9-346)	12	108.0 (19.2-320)
Day 30 / 7-8h post	5	33.2 (18.7-99.7)	23	18.7 (10.1-36.5)	12	21.4 (10.5-65.6)	11	16.1 (1.03-33.6)

Entries are: N, geometric means (5^{th} - 95^{th} percentile)

Values below LLOQ were substituted by 1/2 LLOQ for the calculation of statistics (LLOQ = 0.5μg/L)

Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.4.2/3

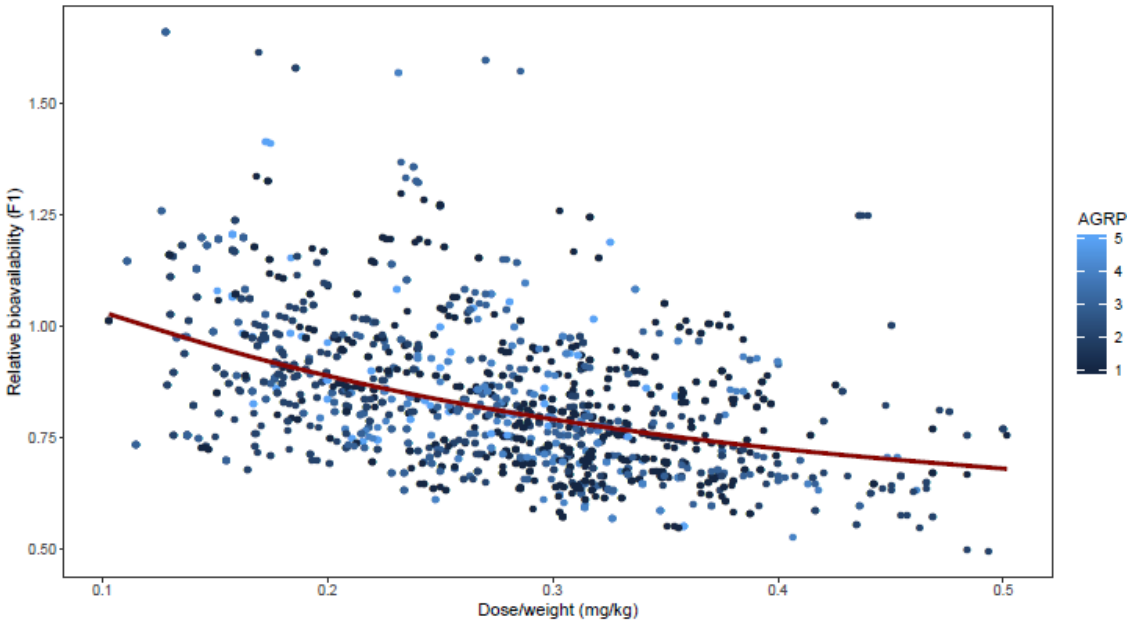
2.7.2.3.2.1 吸収、バイオアベイラビリティ

リバーロキサバンの物理化学的特性及び成人での薬物動態成績に基づくと、リバーロキサバン 20mg を投与したときにおいて完全な吸収が認められるのは食後投与したときのみであったため、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。更に、年齢層 6 ヵ月未満の小児については、文献に基づき、リバーロキサバン投与前に 10 日間以上の経口、経鼻又は胃管による摂食を行った体重 2,600g 以上かつ在胎週数 37 週以上（正期産）での小児のみを含めることとした〔試験 19332（5.3.3.5.8 PH-39607/Section 7.2）〕。

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（表 2.7.2.3-2）。

母集団薬物動態解析の結果に基づくと、錠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とき、吸収速度定数（k_a＝0.799h^{-1}、CV％＝9.21％）に差は認められず、成人の統合母集団薬物動態モデルに基づく成人での吸収速度定数（k_a＝0.821h^{-1}、CV％＝24％）と同程度であった（2.7.2.2.6.1）。また、両剤形間で吸収量にも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。F は成人で確立された体重あたりの用量（mg/kg）の関数を用いて適切に記述することができた。この関数に基づくと、用量が 0.12mg/kg（平均的な成人患者における 10mg 投与に相当）の F を 100%と仮定すると、0.30mg/kg 投与時の F は 79.1%、0.50mg/kg 投与時で 68.1%まで低下した〔図 2.7.2.3-3、解析 18376（2.7.2.2.6.6）〕。



AGRP: age group (AGRP=1: age 12-18years; AGRP=2: age 6-12years; AGRP=3: age 2-6years; AGRP=4: age 0.5-2years; AGRP=5: age 0-0.5years)

Source: 5.3.3.5.12 R-12947/Figure 7.1:1

図 2.7.2.3-3　体重あたりの用量（mg/kg）と小児の母集団薬物動態モデルに基づく相対的バイオアベイラビリティ F の関係（図中の丸は、小児を対象としたすべての試験における小児の F の個別値を示す）（解析 18376）

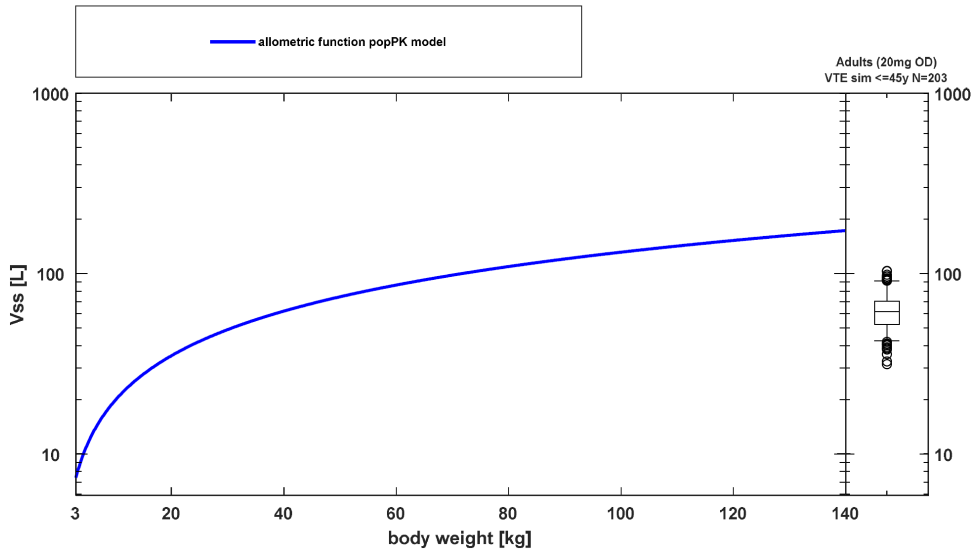
リバーロキサバンの物理化学的特性及び成人での薬物動態成績に基づき、小児では錠剤又はドライシロップとしてリバーロキサバンを投与するときには食事中又は食直後に投与することが適切であると考えられるが、成人での成績（CTD-SPAF 2.7.2.3.1.1）と同様に、小児においても体重あたりの投与量（mg/kg）の増加に伴う F の低下が認められ、たとえ食後投与であっても高用量では吸収の飽和が示唆された。

小児におけるリバーロキサバンの吸収に及ぼす食事の影響に関する更なる評価は実施していない（リバーロキサバンの吸収及びバイオアベイラビリティ並びに錠剤、懸濁剤及びドライシロップ間の比較については、2.7.1 に詳細を示す）。

2.7.2.3.2.2　分布、血漿タンパク結合

リバーロキサバンの血漿タンパク結合及び分布については、成人において広範に検討されている（CTD-SPAF 2.6.4.4.1 及び 2.7.2.3.1.2）。成人におけるリバーロキサバンの血漿タンパク結合率は *in vitro* で 92%～95%であり、血清アルブミンが主要結合タンパクである。3,100 μg/L の血漿中リバーロキサバン濃度（20mg 投与時の C_{max} の 10 倍以上）まで非結合型分率は濃度非依存性を示した。また、非結合型分率に性差は認められなかった。健康成人を対象とした *ex vivo* 試験の成績に基づくと、タンパク結合率の平均値は 90%～95%であった。

小児でのリバーロキサバンの血漿タンパク結合に関する成績は得られていない。また、小児にリバーロキサバンを静脈内投与したときの薬物動態成績は得られていない。V_{ss} は小児の包括的な母集団薬物動態モデルにおいて体重に基づくアロメトリック式で示されており、アロメトリック係数は 0.821（CV%＝3.75%）と推定された。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 V_{ss} は 113L（0.12mg/kg のリバーロキサバン経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティを 100%と仮定）と推定された。小児でみられた値は過去に成人 DVT 患者で報告された値よりも少し高かったが、この違いは、小児と成人の臨床試験における薬物動態評価用検体の採取時点及び母集団薬物動態モデルの違いによるものと考えられた（2.7.2.2.6.1 及び CTD-成人 DVT／PE-T 2.7.2.3.1.1）。V_c 又は V_p の個体間変動は、小児の包括的な母集団薬物動態モデルに組み込まれなかった。アロメトリック式に基づく小児における体重と V_{ss} の関係について、成人の参照集団（45 歳以下の成人 DVT 患者に錠剤としてリバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回反復投与したときの母集団薬物動態モデルに基づく曝露量の予測値、VTE sim）の範囲と比較して図 2.7.2.3-4 に示す。



Source: 5.3.3.5.13 PH-40947/Appendix 9/Figure 4 a)

図 2.7.2.3-4　アロメトリック式に基づく小児の体重と V_{ss} の関係及び成人の参照集団の範囲（右の箱ひげ図、箱ひげ図の線は下からそれぞれ 5、25、50、75 及び 95 パーセンタイルを示し、白色の丸は 5～95 パーセンタイルの範囲外の個別値を示す）（解析 20763）

小児の包括的な母集団薬物動態モデルに基づく V_{ss} の年齢層別の要約統計量は表 2.7.2.3-2 に示す。小児における年齢と体重との間には密接な相関関係があるため、年齢の低下に伴って V_{ss} の幾何平均値は減少し、第Ⅲ相試験 14372 における年齢層 12～18 歳未満では 92.6L であったが、年齢層 0～6 ヵ月未満では 9.23L であった。

2.7.2.3.2.3　　代謝

リバーロキサバンの代謝については、*in vitro*（CTD-SPAF 2.6.4.5）及び成人（CTD-SPAF 2.7.2.3.1.3 及び 2.7.2.3.1.4）において広範に検討されている。リバーロキサバンの主たる消失経路は酸化的代謝及び腎排泄経路である。リバーロキサバンの消失に対する CYP3A4 及び

CYP2J2 による代謝の寄与率はそれぞれ約 18%及び約 14%であることが示唆された。この酸化的代謝に加えて、全体の約 14%は CYP に依存しないアミド結合の加水分解によって消失する。

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

小児でのリバーロキサバンの代謝に関する成績は得られていない。

2.7.2.3.2.4 排泄

リバーロキサバンの排泄については、成人を対象に広範に検討されている（CTD-SPAF 2.7.2.3.1.4）。リバーロキサバンの投与量の約 1／3（36%）は活性のある未変化体として糸球体ろ過（約 6%）及び能動輸送による尿細管分泌（約 30%）を介して尿中に排泄される。*In vitro* 試験及び *in vivo* での薬物相互作用試験の結果から、リバーロキサバンは輸送タンパクである P-gp 及び BCRP の基質である。CYP3A4、CYP2J2 及び CYP 非依存的なアミド結合の加水分解による代謝物は腎臓及び胆管を介して排泄される。

小児でのリバーロキサバンの排泄に関する成績は得られていない。また、小児にリバーロキサバンを静脈内投与したときの薬物動態成績は得られていない。CL は小児の包括的な母集団薬物動態モデルにおいて体重に基づくアロメトリック式で示されており、アロメトリック係数は 0.481（CV%＝4.96%）と推定された。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 は 8.03L/h（CV%＝3.14%）（0.12mg/kg のリバーロキサバン経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティを 100%と仮定）と推定されたが、これは成人 DVT 患者でみられた範囲内であった（2.7.2.2.6.7）。

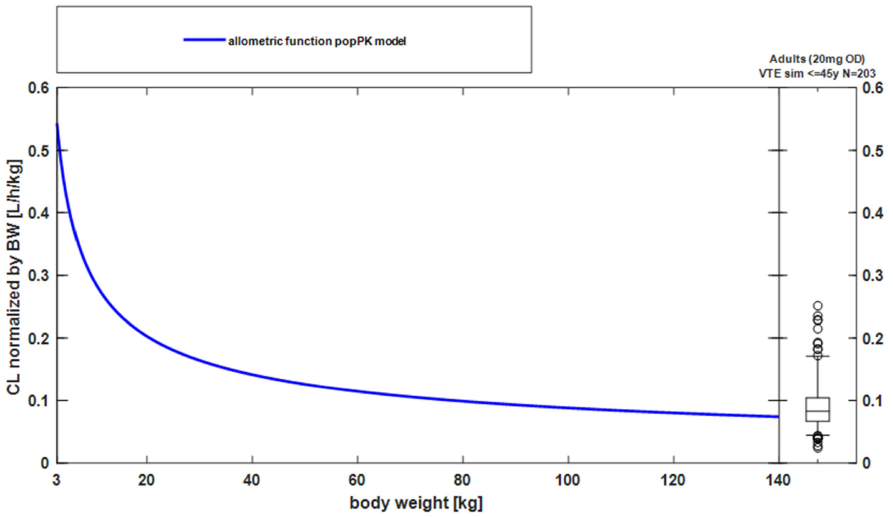
アロメトリック式に基づく小児の体重と体重で標準化した CL の関係について、成人の参照集団（45 歳以下の成人 DVT 患者に錠剤としてリバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回反復投与したときの母集団薬物動態モデルに基づく曝露量の予測値、VTE sim）の範囲と比較して図 2.7.2.3-5 に示す。

小児の包括的な母集団薬物動態モデルに基づく CL の年齢層別の要約統計量は表 2.7.2.3-2 に示す。小児における年齢と体重との間には密接な相関関係があるため、年齢の低下に伴って CL（幾何平均値）は減少し、第Ⅲ相試験 14372 における年齢層 12～18 歳未満では 7.29L/h であったが、0～6 ヵ月未満では 1.88L/h であった。

小児の包括的な母集団薬物動態モデルに基づく $t_{1/2}$ の要約統計量についても表 2.7.2.3-2 に示す。年齢の低下に伴って $t_{1/2}$（幾何平均値）も短縮し、年齢層 12～18 歳未満では 4.2 時間、2～12 歳未満では約 3 時間、6 ヵ月～2 歳未満では 1.9 時間及び 0～6 ヵ月未満では 1.6 時間であった。

小児の包括的な母集団薬物動態モデルに基づくリバーロキサバンを経口投与後の CL は、体重約 12kg 未満の小児（おおむね 2 歳未満に相当）におけるこれまでの個体発生学に関する情報に基づいた予測値よりも高かった（2.7.2.2.6.4）。

小児の包括的な母集団薬物動態モデルでは、CL に対する年齢による影響を表すために成熟に関連する関数を新たに組み込む必要はなかった（図 2.7.2.3-5）。成人と同程度の曝露量を得るために必要な体重あたりの 1 日投与量（mg/kg/日）は、年少の小児では年齢層 12～18 歳未満の小児及び成人と比べてかなり高いものとなった（図 2.7.2.3-5）。



Source: 5.3.3.5.13 PH-40947/Appendix 9/Figure 3

図 2.7.2.3-5　アロメトリック式に基づく小児の体重と体重で標準化した CL の関係及び成人の参照集団の範囲（右の箱ひげ図、箱ひげ図の線は下からそれぞれ 5、25、50、75 及び 95 パーセンタイルを示し、白色の丸は 5～95 パーセンタイルの範囲外の個別値を示す）（解析 20763）

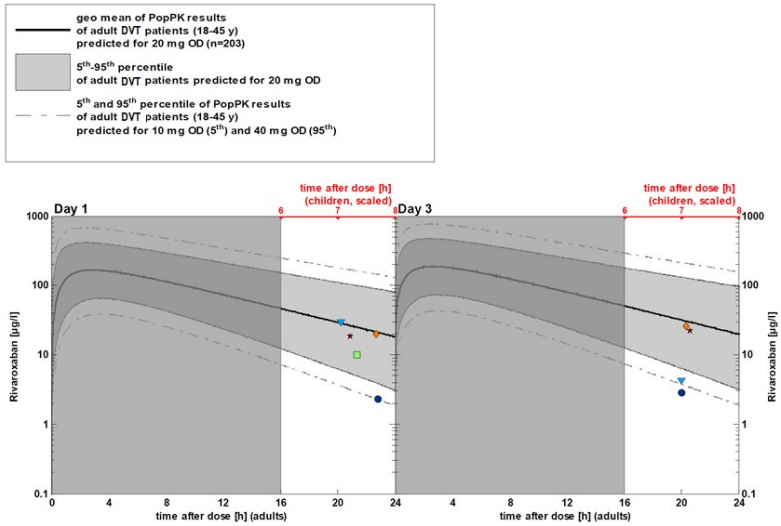
2.7.2.3.2.5　　用量依存性及び時間依存性

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 F の低下が小児で認められ、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 及び 2.7.1）。

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

小児を対象とした臨床試験では少数点採血による薬物動態評価を採用したため、リバーロキサバンを単回及び反復投与したときの小児における薬物動態特性の広範な評価及び比較はできなかった。しかしながら、1 日 3 回の用法で投与を受けた小児において、リバーロキサバン初回投与時とその後の投与期間中の来院時において同一の薬物動態評価用検体採取スケジュールを設定することで、両来院時に得られた血漿中濃度データを直接比較することができた（2.7.2.2.3.1 及び 2.7.2.2.4.1）。

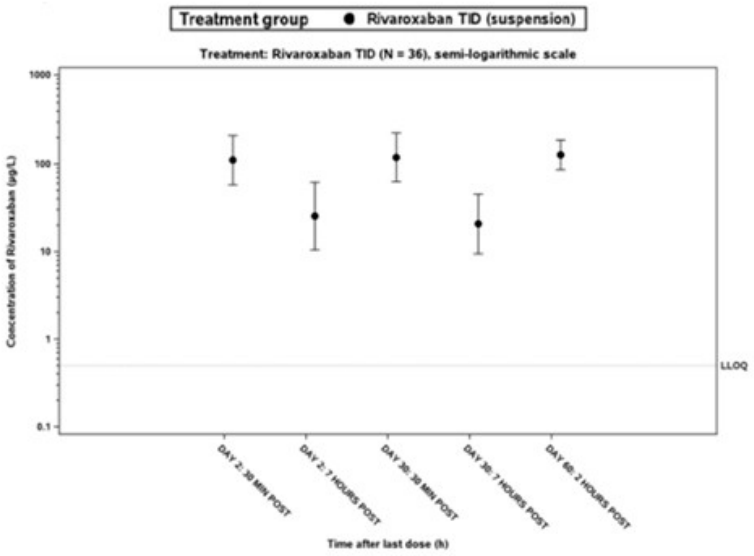
第Ⅰ／Ⅱ相試験 17618 における 1 日 3 回の用法でリバーロキサバンの投与を受けた 4 例の年齢層 6 ヵ月未満の小児において、リバーロキサバンの初回投与後及び投与 3 日目の血漿中リバーロキサバン濃度に明らかな差は認められなかった（図 2.7.2.3-6）。同様に、第Ⅲ相試験 14372 における 1 日 3 回の用法でリバーロキサバンの投与を受けた体重 12kg 未満の小児において、リバーロキサバンの初回投与後、投与約 30 日目及び投与約 60 日目の投与 0.5～3 時間後の血漿中リバーロキサバン濃度（C_{max} に相当）間で差は認められず、初回投与後及び投与約 30 日目の投与 7～8 時間後の血漿中リバーロキサバン濃度（C_{trough} に相当）間でも差は認められなかった（図 2.7.2.3-7）。



Individual subjects are shown as colored symbols. To allow for a better comparison of trough concentrations observed on Days 1 and 3 the time-axis for the t.i.d. regimen was scaled to the adult o.d. time axis in semilogarithmic scale.

Source: 5.3.5.2.1 PH-39733/Figure 9-16

図 2.7.2.3-6　年齢層 6 ヵ月未満の小児に希釈した懸濁剤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 回反復経口投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度の実測値と VTE sim の血漿中濃度推移との比較（片対数プロット）（試験 17618）



Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Figure 14.4.2/37

図 2.7.2.3-7　リバーロキサバンを 1 日 3 回反復経口投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度（幾何平均値／幾何 SD）（試験 14372）

したがって、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治療経過中に体重が増加することが予想されることから、治療効果のある用

量を患者に投与するために、小児用のリバーロキサバンの投与量表（表 2.7.2.3-1）に従い用量の調節又は用法・用量の変更が必要である。

2.7.2.3.2.6 成人及び小児における薬物動態の比較

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

第Ⅲ相試験 14372 における最終的な用法・用量に従ってリバーロキサバンの投与を受けた小児から得られた母集団薬物動態パラメータの要約統計量を、成人の参照集団の結果と比較して表 2.7.2.3-2 及び表 2.7.2.3-3 に示す。更に、小児におけるリバーロキサバンの吸収、分布、代謝及び排泄の特性に関する主要な知見を、2.7.2.3.2.1～2.7.2.3.2.4 に要約し、成人における結果と比較評価した。

表 2.7.2.3-2、表 2.7.2.3-3 及び図 2.7.2.3-2 に示されたとおり、第Ⅲ相試験 14372 で用いられた用法と用量の組合せは年少の小児においては用量の変更が必要ではあるものの、主要な薬物動態パラメータである $AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ のすべてにおいて成人と同程度の曝露量が達成できた。体重の低下に伴って小児における消失半減期の短縮が認められたため（2.7.2.3.2.4）、小児での最高血漿中濃度（$C_{max,ss}$）が成人の参照集団の範囲を超えることなく、1 日曝露量〔$AUC(0\text{-}24)_{ss}$〕及びトラフ濃度（$C_{trough,ss}$）が成人の参照集団の範囲内に入るためには、体重 30kg 以上の小児では成人と同様に 1 日 1 回であるが、体重 12～30kg 未満の小児では 1 日 2 回、及び体重 12kg 未満の小児では 1 日 3 回へと用法を変更する必要があった。小児を対象とした最初の第Ⅰ相試験 12892（2.7.2.2.1.1）の薬物動態成績においても認められていたリバーロキサバンの体重あたりの用量（mg/kg）の増加に伴う F の低下からも、この用法の設定は裏付けられている。

第Ⅲ相試験 14372 における薬物動態成績に基づくと、リバーロキサバンの 1 日 1 回及び 1 日 2 回投与を受けた年齢層 2～18 歳未満の小児の $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ は成人の参照集団の曝露量の範囲と良く一致していた。1 日 3 回投与を受けた体重 12kg 未満の小児（おおむね 2 歳未満に相当）については、成人の参照集団における下位約 30%の曝露量を有する部分集団の曝露量の中央値を目標としていたため（図 2.7.2.2-46）、ほとんどの $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ の個別値は成人の参照集団全体の中央値を下回っており、幾何平均値は成人の参照集団と比較してわずかに低値であった。

小児の $C_{max,ss}$ は成人の参照集団の範囲内であったが、用法の違いによる明らかな傾向がみられ（表 2.7.2.3-3）、$C_{max,ss}$ の幾何平均値は 1 日の投与回数が少ないほど高値であった（1 日 1 回投与＞1 日 2 回投与＞1 日 3 回投与）。また、用法は体重別に設定されていたものの、小児における年齢と体重との間には密接な相関関係があることから、年齢の違いによる明らかな傾向が認められ、$C_{max,ss}$ は年齢の低下に伴い低下した（表 2.7.2.3-2）。

小児の $C_{trough,ss}$ は成人の参照集団の曝露量の範囲と良く一致していた。リバーロキサバンの 1 日 2 回投与を受けた年齢層 2～6 歳未満の小児の $C_{trough,ss}$ の幾何平均値が最も高値であったが、年齢、体重及び用法による全体的な傾向はみられなかった。

小児の包括的な母集団薬物動態モデルに基づく 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。$AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ の個体間変動（CV%）は、すべて

の年齢層の小児で同程度であった。同様に、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ に相当すると考えられる検体採取時点における血漿中リバーロキサバン濃度のばらつきは、各年齢層の小児での検体採取時点の許容範囲の違いに留意する必要があるものの、年齢層間で同程度であった。成人 DVT 患者における C_{trough} のばらつきは小児と比較して見かけ上大きかったが、検体採取時点の差及び本小児開発プログラムにおいて小児への投与が特に綿密に管理されていたことが理由として挙げられる。

2.7.2.3.3　小児における薬力学特性

リバーロキサバンは、経口投与可能な競合的で選択性の高い直接作用型第Ｘa 因子阻害薬である。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。リバーロキサバンの第Ｘa 因子に対する選択的阻害により増幅された爆発的なトロンビン生成は阻害されるため、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。成人におけるリバーロキサバンの薬力学特性は包括的な検討の結果、十分に理解されている。したがって、小児では、リバーロキサバンの薬力学作用に感度が高く、血漿中リバーロキサバン濃度とよく相関することが認められている薬力学パラメータについて検討した。

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。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 [2, 3)] を行い、年齢層 0 ヵ月～16 歳の小児における血漿中リバーロキサバン濃度と PT、aPTT、抗第Ｘa 因子活性及びトロンビン生成との関係を成人での関係と比較した。

各年齢層のプール血漿（生後 0～28 日未満、28 日～23 ヵ月、2～6 歳、7～11 歳、12～16 歳及び成人）に対しリバーロキサバンを添加し、市販されている PT、aPTT 及び抗第Ｘa 因子活性測定法、並びにサブサンプリング法によるトロンビン生成試験（その後の小児の臨床試験で用いられてはいない）を用いて、様々なリバーロキサバン濃度（0～500ng/mL）における評価を実施した。スパイク試験において、リバーロキサバンの反応の程度は使用した定量法の感度によって影響を受けた可能性があるが、同じ測定法を用いて年齢層間の比較及び成人との比較を実施したため、リバーロキサバンの全般的な薬理作用を適切に評価できた。

生後 28 日以上の小児では、スパイク試験 [2, 3)] で用いた *in vitro* 凝固検査の結果に及ぼすリバーロキサバンの影響はすべての年齢層間で同程度であり、成人での結果と同程度であった。生後 28 日未満の小児では、検討したすべての血漿中濃度で成人よりも顕著な PT の延長及びトロンビン生成試験におけるラグタイムの延長が認められた。aPTT についても低い血漿中濃度では同様に成人よりも顕著な延長が認められたが、高い血漿中濃度では意味のある違いは認められなかった。また、抗第Ｘa 因子活性では、年齢による違いは認められなかった [2, 3)]。スパイク試験では異なる分析法を使用したため、分析法の結果については定量的ではなく定性的な比較のみが可能であったが、原則として PT、aPTT 及び抗第Ｘa 因子活性の評価は、小児におけるリバーロキサバンの薬理活性の検討に有用であることが示された。

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

2.7.2.3.3.1.1　プロトロンビン時間（PT）

PT は血液凝固カスケードにおける外因性経路を評価するために用いられる全体的な凝固検査であり、一般的に血液凝固因子（Ⅱ、Ⅴ、Ⅶ及びⅩ）の欠損に対して感度が高く、特に第Ⅴ、Ⅶ及びⅩ因子に対しては最も感度が高い。

現在では、3 種類の PT 試薬〔リコンビナントトロンボプラスチン、組織トロンボプラスチン（通常、ウサギ脳又はヒト胎盤に由来する）又は複合トロンボプラスチン（フィブリノーゲンで希釈された組織トロンボプラスチン）が用いられるが、試薬によって凝固因子への感度、ヘパリンへの反応性、ロット間の一貫性及び凝固時間の絶対値が異なる。PT 試薬キットには、PT 試薬の他に、カルシウム、リン脂質、緩衝液、安定剤及び製造業者間で異なるその他の成分が含まれている。分析法に関するあらゆる影響を回避するために、すべての小児の臨床試験における PT を 1 ヵ所の中央測定機関で測定した。PT の測定は、製造業者の取扱説明書に従って STA Compact Hemostasis Workstation（STA Compact coagulation analyzer）上で、1 種類の PT 試薬〔STA Neoplastine CI PLUS 10、Roche Diagnostics, Mannheim, Germany、約 1.3 の国際感受性指標（ISI）〕を用いて実施した。測定に用いた試薬及び機器に関わらず PT の比較が可能となる PT-INR は VKA に対してのみ較正及びバリデートされており、バリデーションなしには他の抗凝固薬には使用できないことから、PT の測定結果の単位は秒であった。PT の評価可能範囲は 10～120 秒であり、その範囲外の検体については「10 秒未満」又は「120 秒超」として報告し、希釈は行わなかった。したがって、120 秒を超える PT 値は解析に含めなかった。詳細は、試験 14372（5.3.5.1.3 PH-40166/Appendix 16.1.10）に示す。

2.7.2.3.3.1.2 活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）

aPTT は内因系経路のスクリーニング検査であり、血液凝固因子（Ⅰ、Ⅱ、Ⅴ、Ⅷ、Ⅸ、Ⅹ、Ⅺ及びⅫ）の欠損に対する感度が高い。接触因子である第Ⅺ及びⅫ因子の活性化後、塩化カルシウムを加えてからフィブリン血栓形成までの時間を測定する。aPTT 試薬は、PT 試薬に使用されるトロンボプラスチンよりも更に多様であり、標準化されていない。aPTT 試薬にはリン脂質、カルシウム、接触因子活性化剤のみを含み、組織因子は含まれていない。基準範囲は試薬及び機器に強く依存する。あらゆる凝固検査において、分析前のプロセスは重要な役割を果たす。結果の試験間比較の際のバイアスを最小限にするため、STA C.K. Prest 5 試薬と 0.025M の STA 塩化カルシウムを用いた STA Compact coagulation analyzer により、すべての小児の臨床試験における aPTT は 1 ヵ所の中央測定機関で測定した。aPTT の測定結果の単位は秒であった。aPTT の評価可能範囲は 5～180 秒であり、その範囲外の検体については「5 秒未満」又は「180 秒超」として報告し、希釈は行わなかった。したがって、180 秒を超える aPTT 値は解析に含めなかった。詳細は、試験 14372（5.3.5.1.3 PH-40166/Appendix 16.1.10）に示す。

2.7.2.3.3.1.3 抗第Ⅹa 因子活性

第Ⅹa 因子活性は、Technoclone Anti-Xa kit の製造元である Technoclone 社の推奨に従って、吸光度法を用いて *ex vivo* で測定した。測定原理は、血漿検体に添加された一定量かつ過剰量のウシ由来第Ⅹa 因子を阻害することにある。阻害されていない第Ⅹa 因子が第Ⅹa 因子特異的な発色性基質を加水分解することにより遊離される *p*-ニトロアニリン（pNA）の吸光度（色強度）を波長 405nm で測定した。pNA 量は試料中の第Ⅹa 因子活性と比例し、血漿検体中の第Ⅹa 因子阻害薬の濃度と発色は逆相関する。検量線作成には、リバーロキサバン特異的な標準試薬及びコントロール試薬（Technoclone GmbH）を使用した。定量法の較正範囲は 0.1～433.3ng/mL、LLOQ は 14.5ng/mL であった。詳細は、試験 14372（5.3.5.1.3 PH-40166/Appendix 16.1.10）に示す。

2.7.2.3.3.2 薬力学パラメータの結果

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

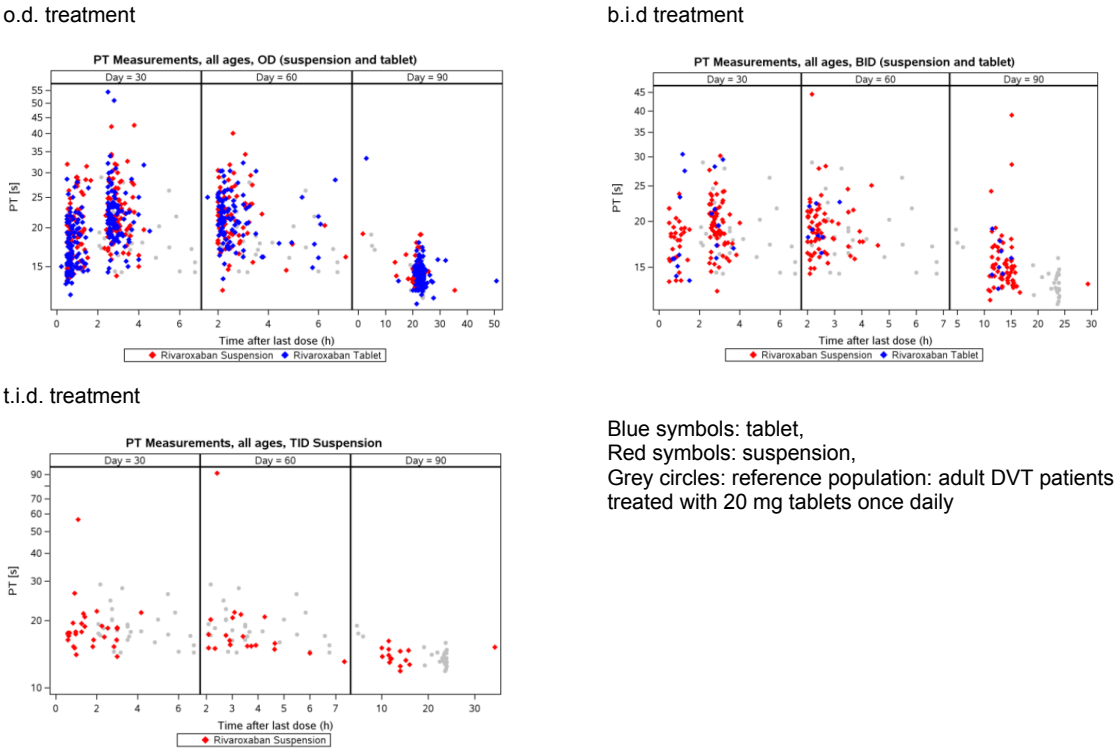
非臨床データに基づくと、リバーロキサバンの薬理作用の検討において全体的な凝固検査である PT 及び aPTT の感度が高いことが示されており（CTD-SPAF 2.4.2）、成人の臨床試験成績から、血漿中リバーロキサバン濃度と PT 又は aPTT の間に密接な関係が認められている（CTD-SPAF

2.7.2）。*Ex vivo* スパイク試験[2, 3]の結果に基づくと、血漿中リバーロキサバン濃度と PT 又は aPTT の関係は小児と成人で同様であることが確認されているが、生後 28 日未満の小児ではわずかに高い薬力学的反応が示される可能性があった。以上を考慮して、PT 及び aPTT を小児のすべての臨床試験で検討した。また、小児のすべての第Ⅰ相試験では、可能な限り血漿中リバーロキサバン濃度、PT、aPTT 及び抗第Ⅹa 因子活性を同時点で評価した。

小児を対象とした第Ⅲ相試験 14372（2.7.2.2.4.1）の PT 及び aPTT の絶対値と成人の参照集団（リバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回投与された成人 DVT 患者）での結果を比較した。更に、小児を対象としたすべての反復投与試験（試験 14373、14374、17618 及び 14372）の統合データにより、小児の HPLC-MS/MS で測定した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）の関係を成人の参照集団の 99%予測区間と比較した〔解析 20763（2.7.2.2.6.7）〕。

PT

第Ⅲ相試験 14372（2.7.2.2.4.1）において、小児における PT の個別値を、リバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回投与された成人 DVT 患者の結果と比較した。小児の PT の個別値は、用法（1 日 1 回、1 日 2 回及び 1 日 3 回）及び剤形（錠剤又はドライシロップ）に関わらず、成人の結果と同様であった（図 2.7.2.3-8）。



Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Figure 14.4.1.1/10, 14.4.1.1/16, 14.4.1.1/22

図 2.7.2.3-8　小児における PT の時間的推移（試験 14372）

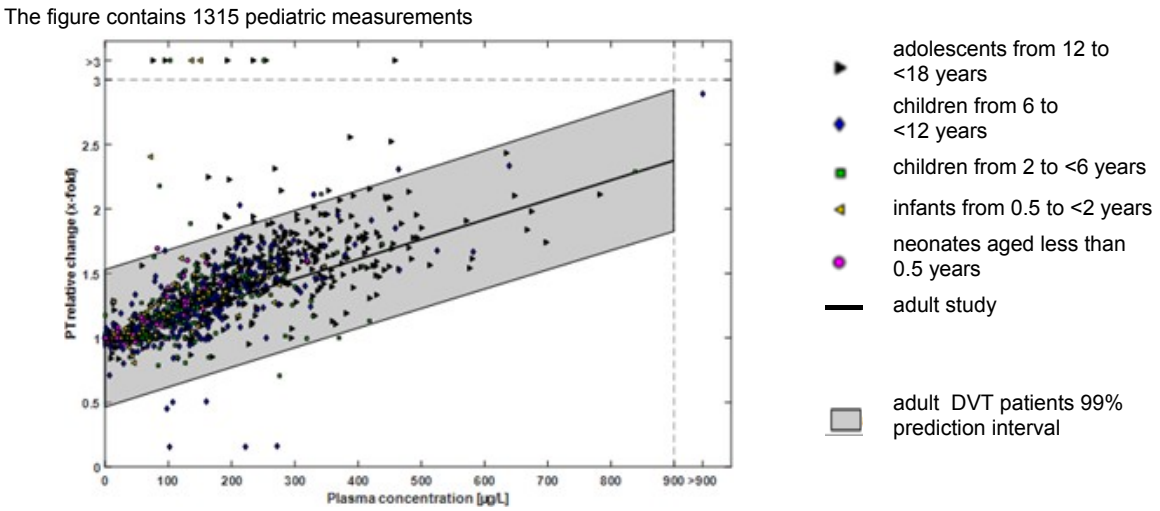
統合データ（試験 14373、14374、17618 及び 14372）での視覚的評価では、小児における血漿中リバーロキサバン濃度と PT のベースライン比の関係の大部分は、成人の参照集団の 99%予測区間内に含まれていた。少数の小児のデータは成人の参照集団の範囲外であった。年少の小児と比較して年長の小児から多くの検体が得られていたことから、成人の参照集団の範囲外のデータ

は年長の小児で多く認められた。しかしながら、成人と比較して凝固系に最も顕著な相違があることが知られている年齢層 6 ヵ月未満の小児では外れ値は認められなかった（図 2.7.2.3-9）。

認められた外れ値は、複数の理由に起因する可能性があり、必ずしも真の薬理作用を示すものではないと考えられる。凝固検査は一般に技術的な影響（例：検体採取、検体の取り扱い、保管条件、分析上の問題）に敏感であり、成人の参照集団の範囲からの逸脱の一因となった可能性がある。更に、ベースライン値が高値であったため、1 未満の PT のベースライン比が認められた可能性がある。対象とした小児の反復投与試験では、リバーロキサバン投与開始前に他の抗凝固薬による前治療を実施していたため、リバーロキサバン投与期間終了時における PT 値をベースラインとみなし、これを用いて個々のベースライン比を算出した。しかしながら、一部の小児においては、リバーロキサバン投与期間終了時の評価時点においても血漿中リバーロキサバン濃度は薬力学パラメータに影響を及ぼすレベルであったため、「ベースライン」値が上昇したと考えられる。また、外れ値として認められた高い PT のベースライン比については、一部の小児ではベースライン値が非常に低かったため、必ずしも過大な薬理作用を示すものではないと考えられる。一方で、数点の高い又低い PT のベースライン比については、同じ評価時点における aPTT のベースライン比が成人の参照集団の範囲内であり、このような場合に対する説明はできなかった。

全体として、視覚的評価に基づくと小児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はほぼ線形であり、成人との差は認められなかった。また、各年齢層間に意味のある差は認められず（図 2.7.2.3-9）、用法（1 日 1 回、1 日 2 回及び 1 日 3 回）による影響も認められなかった（図 2.7.2.3-10）。

視覚的評価に加えて、小児を対象としたすべての臨床試験からの PT データを用いて、PT の薬力学モデルを構築した。複数のモデルを検討したところ、血漿中リバーロキサバン濃度と PT の関係は、線形モデルを指数項により調整したモデルによって最もよく記述された。指数項は血漿中リバーロキサバン濃度の関数であり、血漿中リバーロキサバン濃度が低い場合は 1 に近づき（すなわち線形モデルに近づく）、血漿中リバーロキサバン濃度が高い場合は 1 よりも小さくなる。この指数項の導入により、高濃度における血漿中リバーロキサバン濃度と PT の関係の平坦化を表現することができ、PT の実測値をよく記述できた（図 2.7.2.3-11）。小児における PT の薬力学モデルのパラメータを成人の参照集団のパラメータと比較して表 2.7.2.3-5 に示す（2.7.2.2.6.7）。PT に対する年齢（又は体重、小児では年齢と体重との間には密接な相関関係がある）による影響を検討するために、血漿中リバーロキサバン濃度と PT の関係を年齢層別に図示して評価した。血漿中リバーロキサバン濃度と PT との関係における傾きに対する年齢による影響は認められなかった。また、PT の薬力学モデルにおける重み付け残差はすべての年齢層で 0 付近に等しく分布していた。したがって、PT の薬力学モデルは年齢に関わらず、すべての小児における血漿中リバーロキサバン濃度と PT との関係を適切に記述していることが示された〔解析 18376（2.7.2.2.6.6）〕。



PK/PD: Prothrombin time relative change to baseline (x-fold) for children of study 14372, 14373, 14374, 17618 of all age groups. Lines indicate the 99% prediction interval from adult DVT patients receiving a 20 mg once daily dose of rivaroxaban.

Source: 5.3.3.5.13 PH-40947/Appendix 6/Figure 46

図 2.7.2.3-9 年齢別の小児にリバーロキサバンを反復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（解析 20763）

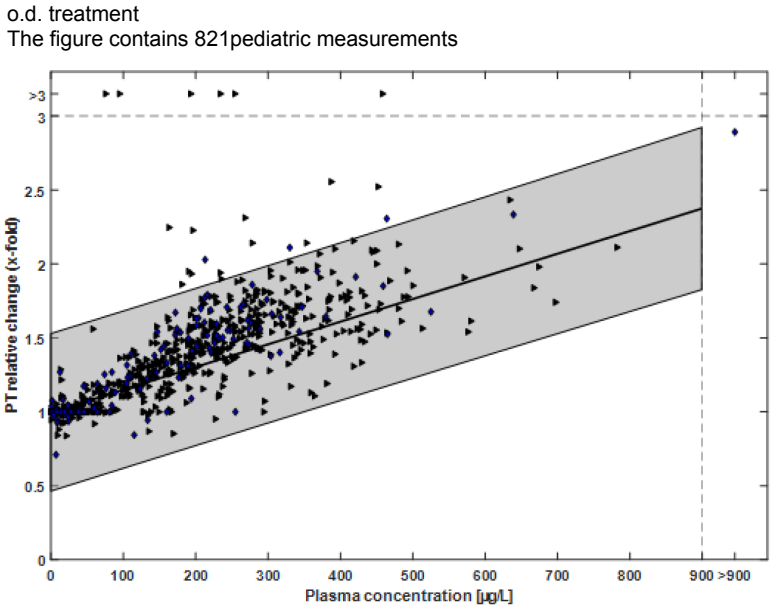
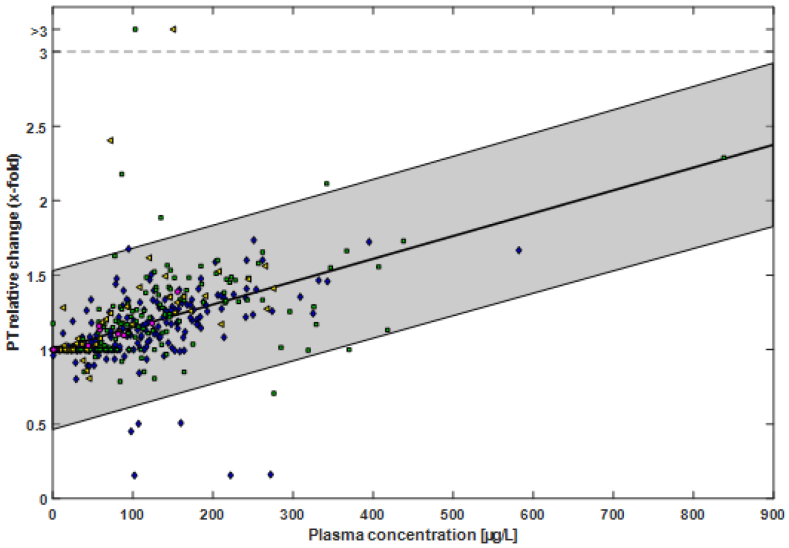
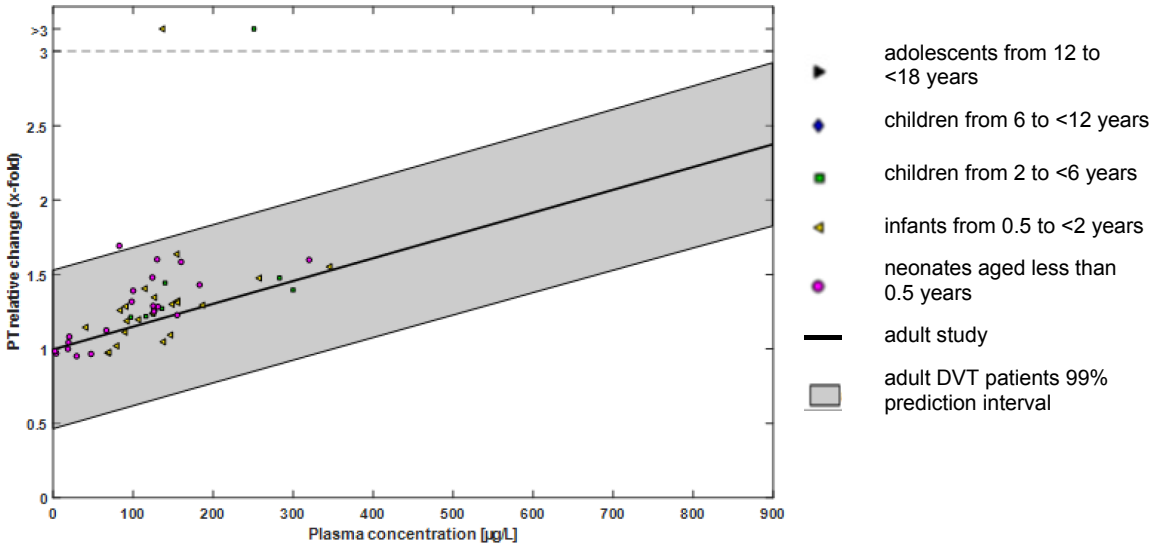


図 2.7.2.3-10 用法別の小児にリバーロキサバンを反復経口投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度と PT のベースライン比の関係（解析 20763）

b.i.d. treatment
The figure contains 443 pediatric measurements



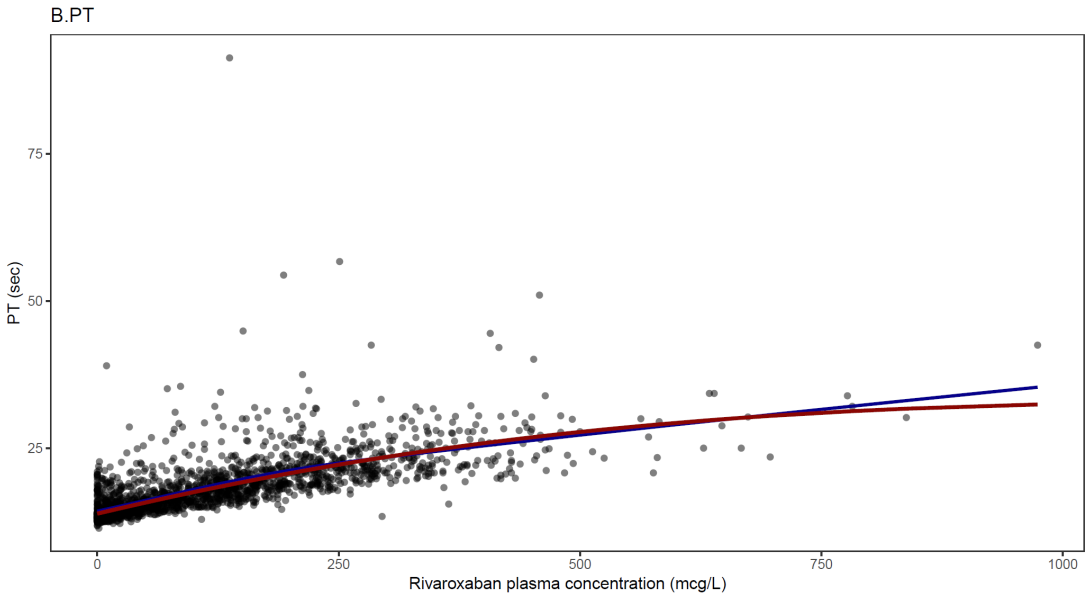
t.i.d. treatment
The figure contains 51 pediatric measurements



PK/PD Prothrombin time relative change to baseline (x-fold) for children of study 14372, 14373, 14374, 17618 receiving all regimens. Lines indicate the 99% prediction interval from adult DVT patients receiving a 20 mg once daily dose of rivaroxaban.

Source: 5.3.3.5.13 PH-40947/Appendix 6/Figure 52～54

図 2.7.2.3-10 用法別の小児にリバーロキサバンを反復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（解析 20763）（続き）



Scatter: observations

Red solid line: population predictions

Blue solid line: spline through data

Source: 5.3.3.5.12 R-12947/Figure 7.2:4

図 2.7.2.3-11 線形モデルを指数項により調整したモデルに基づく血漿中リバーロキサバン濃度と PT の関係（解析 18376）

表 2.7.2.3-5 小児及び成人の参照集団における PT の薬力学モデルのパラメータの比較（解析 20763）

Parameter (unit)	Children (18376) value (CV%)	Adult reference (20763) value (CV%)
BSL (sec)	13.9 (0.587%)	13.0 (0.597%)
SLP (sec/(μg· L))	0.0384 (3.28%)	0.0304 (4.42%)
FAC (1/(μg/L))	0.000105 (17.5%)	0.0000747 (26.1%)

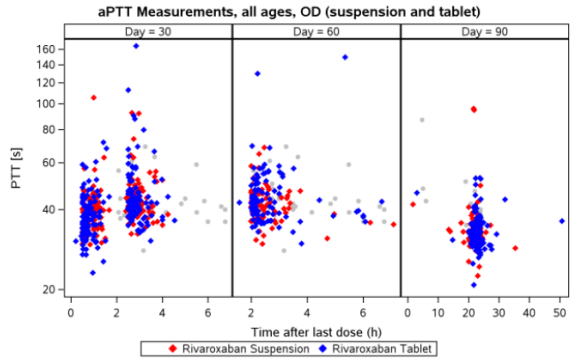
Modulated power model: $PD = BSL + SLP \cdot CP^{EXP}$ with $EXP = 1 - FAC \cdot CPPD$: prothrombin time,
CP: plasma concentration;BSL: baseline parameter, SLP: slope parameter,
EXP: exponential term that modulates the slope, FAC: factor in the exponential term describing its dependence on the plasma concentration

Source: 5.3.3.5.13 PH-40947/Appendix 9/Table 1-2, 5.3.3.5.12 R-12947/Table 7.2:6

aPTT

PT の評価と同様に、第Ⅲ相試験 14372（2.7.2.2.4.1）において、小児における aPTT の個別値を、リバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回投与された成人 DVT 患者の結果と比較した。小児の aPTT の個別値は、用法（1 日 1 回、1 日 2 回及び 1 日 3 回）及び剤形（錠剤又はドライシロップ）に関わらず、成人の結果と同様であった（図 2.7.2.3-12）。

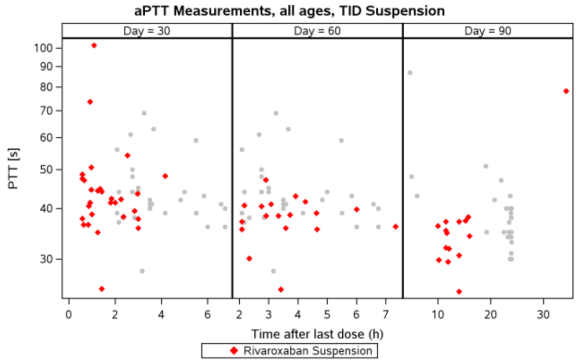
o.d. treatment



b.i.d. treatment



t.i.d. treatment



Grey circles: reference population 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, 14.4.1.2/16, 14.4.1.2/22

図 2.7.2.3-12　小児における aPTT の時間的推移（試験 14372）

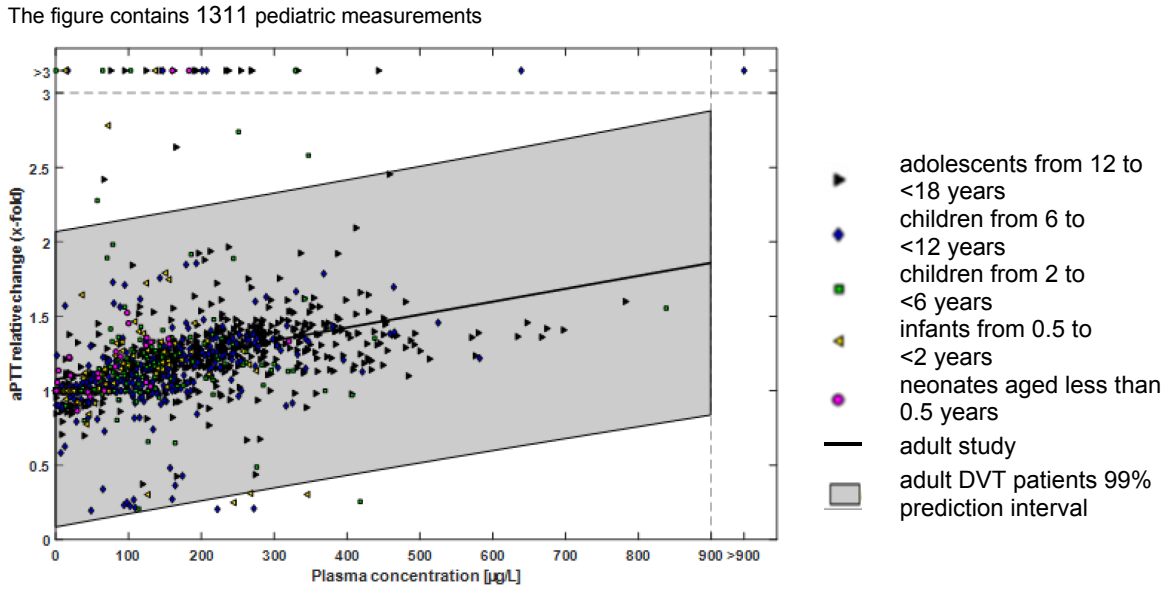
成人での結果に基づくと、血漿中リバーロキサバン濃度と aPTT のベースラインからの変化（ベースライン比）の関係の傾きは、PT と比較してより平坦である。

統合データ（試験 14373、14374、17618 及び 14372）での視覚的評価では、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の大部分は、成人の参照集団の 99%予測区間内に含まれていた。PT での結果と同様に、aPTT においても少数の小児のデータは成人の参照集団の範囲外であったが、成人と比較して凝固系に最も顕著な相違があることが知られている年齢層 6 ヵ月未満の小児では外れ値は認められなかった（図 2.7.2.3-13）。PT と同様に、PT の項で述べた複数の理由により、予測範囲を上回る又は下回る外れ値が生じた可能性があり、必ずしも真の薬理作用を示唆するものではないと考えられる。

全体として、視覚的評価に基づくと小児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は PT で認められたよりも傾きは緩やかであったがほぼ線形であり、成人との差は認められなかった。また、各年齢層間に意味のある差は認められず（図 2.7.2.3-13）、用法（1 日 1 回、1 日 2 回及び 1 日 3 回）による影響も認められなかった（図 2.7.2.3-14）。

視覚的評価に加えて、PT と同様に小児を対象としたすべての臨床試験からの aPTT データを用いて、aPTT の薬力学モデルを構築した。複数のモデルを検討したところ、血漿中リバーロキサバン濃度と aPTT の関係は、線形モデルを指数項により調整したモデルによって最もよく記述された。PT のモデルと同様に、指数項は血漿中リバーロキサバン濃度の関数であり、血漿中リバーロキサバン濃度が低い場合は 1 に近づき（すなわち線形モデルに近づく）、血漿中リバーロ

キサバン濃度が高い場合は 1 よりも小さくなる。この指数項の導入により、高濃度における血漿中リバーロキサバン濃度と aPTT の関係の平坦化を表現することができ、aPTT の実測値をよく記述できた（図 2.7.2.3-15）。小児における aPTT の薬力学モデルのパラメータを成人の参照集団のパラメータと比較して表 2.7.2.3-6 に示す（2.7.2.2.6.7）。aPTT に対する年齢（又は体重、小児では年齢と体重との間には密接な相関関係がある）による影響を検討するために、血漿中リバーロキサバン濃度と aPTT の関係を年齢層別に図示して評価した。血漿中リバーロキサバン濃度と aPTT との関係における傾きに対する年齢による影響は認められなかった。また、aPTT の薬力学モデルにおける重み付け残差はすべての年齢層で 0 付近に等しく分布していた。したがって、aPTT の薬力学モデルは年齢に関わらず、すべての小児における血漿中リバーロキサバン濃度と aPTT との関係を適切に記述していることが示された（2.7.2.2.6.6）。

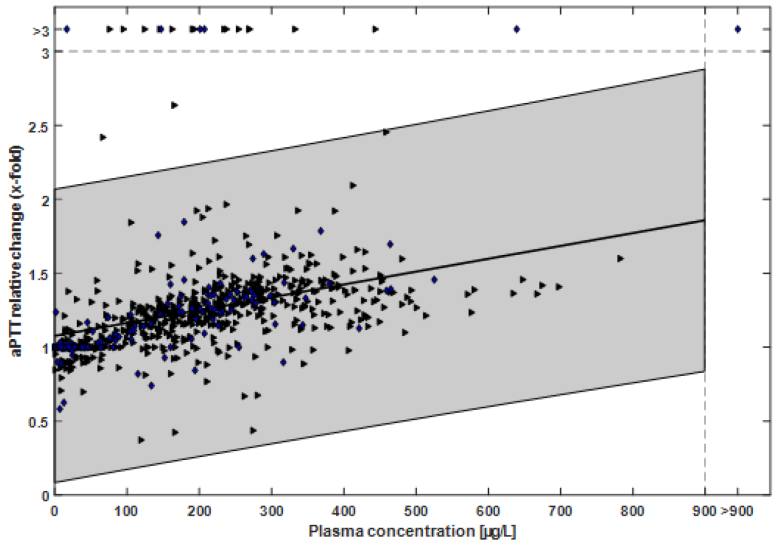


aPTT relative change to baseline (x-fold) for children of study 14372, 14373, 14374, 17618 of all age groups. Lines indicate the 99% prediction interval from adult DVT patients receiving a 20 mg once daily dose of rivaroxaban.

Source: 5.3.3.5.13 PH-40947/Appendix 6/Figure 100

図 2.7.2.3-13　年齢別の小児にリバーロキサバンを反復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（解析 20763）

o.d. treatment
The figure contains 820 pediatric measurements



b.i.d. treatment
The figure contains 441 pediatric measurements

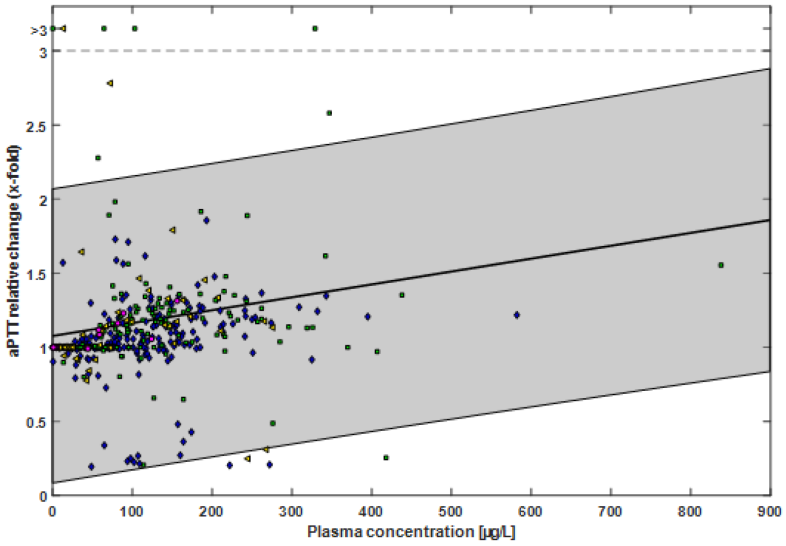
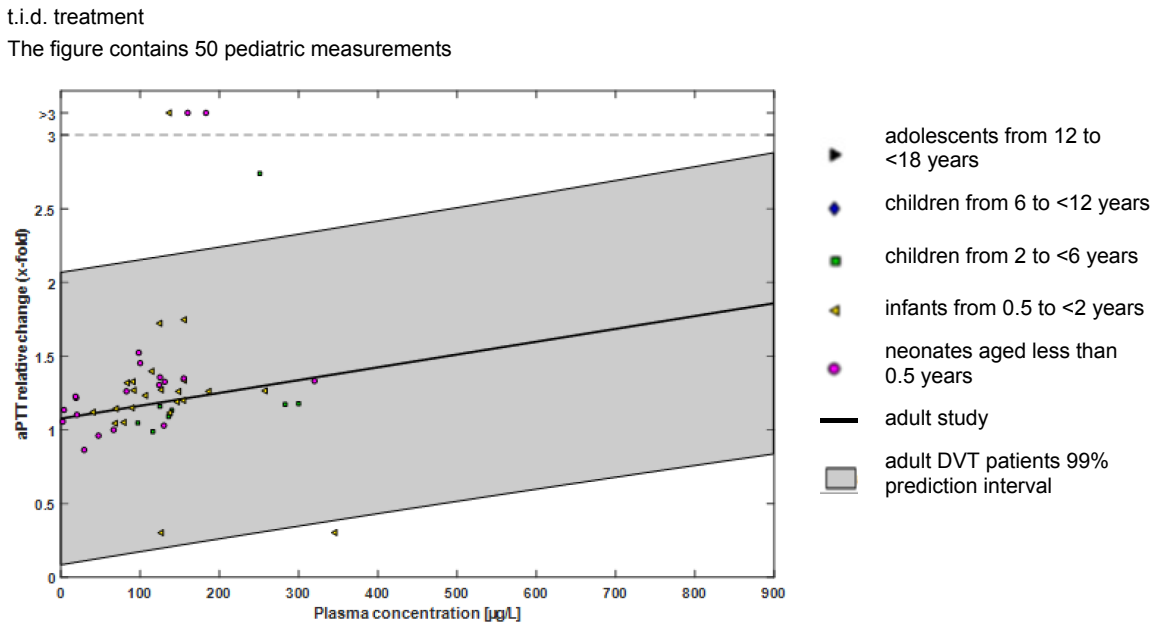


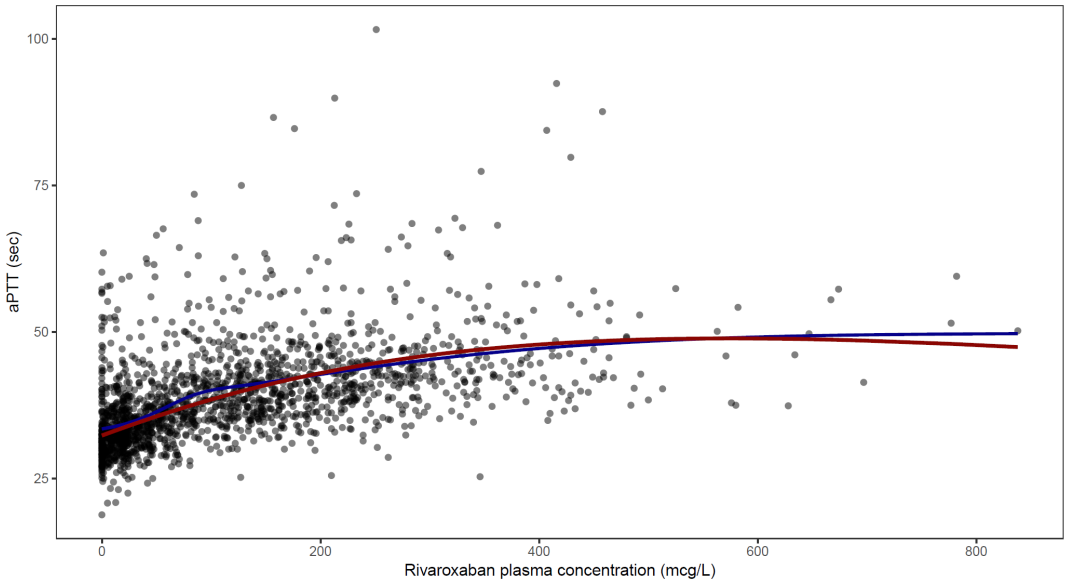
図 2.7.2.3-14　用法別の小児にリバーロキサバンを反復経口投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度と aPTT のベースライン比の関係（解析 20763）



aPTT relative change to baseline (x-fold) for children of study 14372, 14373, 14374, 17618 receiving a once daily regimen. Lines indicate the 99% prediction interval from adult DVT patients receiving a 20 mg once daily dose of rivaroxaban.

Source: 5.3.3.5.13 PH-40947/Appendix 6/Figure 106～108

図 2.7.2.3-14　用法別の小児にリバーロキサバンを反復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（解析 20763）（続き）



Scatter: observations

Red solid line: population predictions
Blue solid line: spline through data

Source: 5.3.3.5.12 R-12947/Figure 7.2:6

図 2.7.2.3-15　線形モデルを指数項により調整したモデルに基づく血漿中リバーロキサバン濃度と aPTT の関係（解析 18376）

表 2.7.2.3-6 小児及び成人の参照集団における aPTT の薬力学モデルのパラメータの比較（解析 20763）

Parameter (unit)	Children (18376) value (CV%)	Adult reference (20763) value (CV%)
BSL (sec)	32.3 (0.753%)	39.0 (1.52%)
SLP (sec/(µg· L)	0.0685 (4.30%)	0.0553 (12.0%)
FAC (1/(µg/L)	0.000237 (9.62%)	0.000117 (45.1%)

Modulated power model: PD = BSL + SLP · CP^{EXP} with EXP = 1 − FAC · CP

PD: prothrombin time, CP: plasma concentration, BSL: baseline parameter, SLP: slope parameter, EXP: exponential term that modulates the slope, FAC: factor in the exponential term describing its dependence on the plasma concentration

Source: 5.3.3.5.13 PH-40947/Appendix 9/Table 1-3, 5.3.3.5.12 R-12947/Table 7:2:8

2.7.2.3.3.2.2 抗第Xa 因子活性

Ex vivo スパイク試験 [2, 3] の結果に基づくと、すべての年齢層の小児において、血漿中リバーロキサバン濃度と抗第Xa 因子活性が十分に相関することが示された。生後 28 日未満の小児でも、同じ血漿中リバーロキサバン濃度での比較における抗第Xa 因子活性は成人と同程度であった。*Ex vivo* スパイク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が利用できなかったため、スパイク試験と小児を対象とした臨床試験では抗第Xa 因子活性の分析法は異なっている。したがって、*ex vivo* スパイク試験の結果を小児の臨床試験での結果と比較することには限界がある。

小児の臨床試験では、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た抗第Xa 因子活性の分析法を用いたが、こ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の臨床試験からの参照データは得られておらず、臨床試験からの結果に基づく小児と成人間の抗第Xa 因子活性の比較はできなかった。一方で、*ex vivo* スパイク試験では小児と成人間で同じ分析法を用いたため、検討した条件間の比較が可能であり、小児と成人との間で差がないという一般的な結論を導きだすことができた。

小児のすべての第Ⅰ相試験では、可能な限り抗第Xa 因子活性を血漿中リバーロキサバン濃度、PT 及び aPTT と同時点で評価した。成人では抗第Xa 因子活性は血漿中リバーロキサバン濃度と密接な相関関係があることが十分に知られていることから、小児でも同様にこの関係を検討した。リバーロキサバンの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 因子活性の分析法の測定原理（測定結果の単位はµg/L）から、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 因子活性の間に線形関係が予想されたが、この線形関係は小児を対象としたすべての反復投与試験の統合解析で確認された〔試験 14374（2.7.2.2.2.2）、14373（2.7.2.2.2.1）、17618（2.7.2.2.3.1）及び 14372（2.7.2.2.4.1）〕。

一方で、第Ⅲ相試験 14372 における視覚的評価では、血漿中リバーロキサバン濃度と抗第Xa 因子活性の関係について、他の試験では認められなかった異なる傾きを示すデータが示唆された。この試験における QC 検体はすべて基準範囲内であったため、測定された時点では得られたデータは薬力学の評価として適切な測定結果であると考えられた。更なる調査から、抗第Xa 因子活性が過小評価された測定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ることが判明した。これらのバッチの検体に対して不適切な保管、取り扱い又は処理により、抗第Xa 因子活性の測定値が外れ値となった可能性が高いと考えられるが、検体試料は測定のためにすべて消費したため、この外れ値の正確な原因（保管、処理又は分析）について最終的に検証することはできなかった。

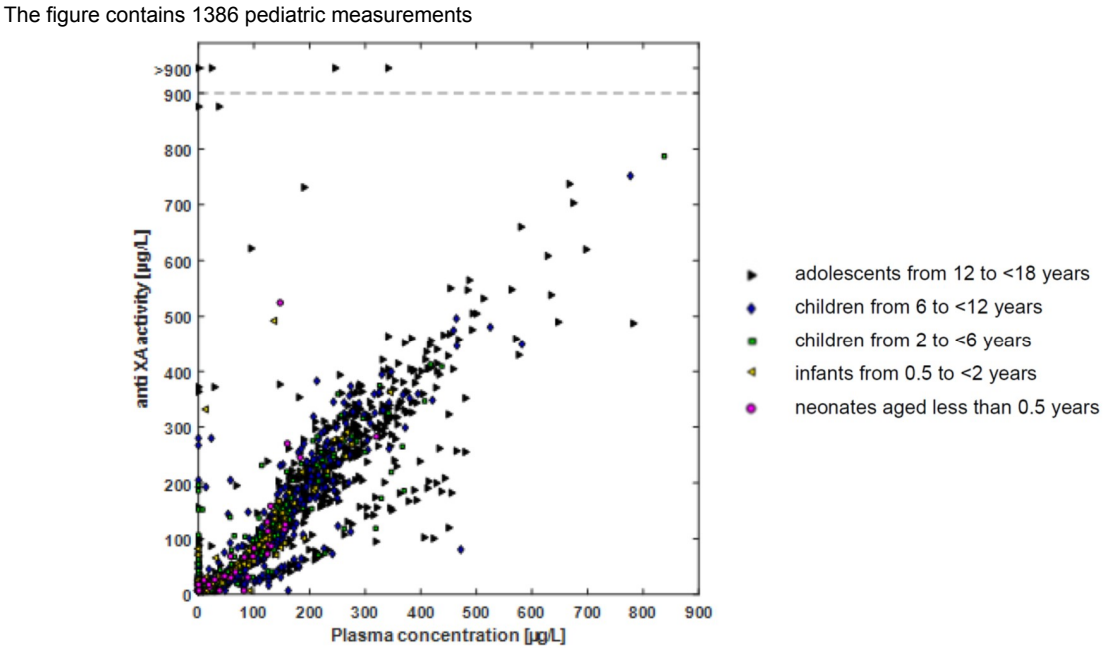
試験 14372 は小児を対象とした試験であるため検体採取量が限られており、血漿の dead volume を減らす（通常、臨床での測定機器では必要とされる）ため、測定機関において手作業による抗第Ｘa 因子の測定法をセットアップしたことから、検体の取り扱いの影響の可能性が考えられた。なお、臨床現場では、取り扱いミスのリスクを最小限に抑える自動分析装置が使用されると考えられる。

抗第Ｘa 因子活性の測定においてある集団のデータで技術的な問題が生じたという考察は、PT 及び aPTT の測定結果ではこのような現象はみられなかったことによっても裏付けられている（図 2.7.2.3-16）。したがって、血漿中リバーロキサバン濃度と抗第Ｘa 因子活性の関係の評価において、これら 3 つのバッチのデータを除外することは適切であると考えられた。血漿中リバーロキサバン濃度と抗第Ｘa 因子活性の関係の傾きは 0.961、切片は 0.655μg/L であった（図 2.7.2.3-17）。

また、HPLC-MS/MS で測定した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 因子活性の個別値が認められた。HPLC-MS/MS 法は、血漿中リバーロキサバン濃度の測定法におけるゴールドスタンダードであり、HPLC-MS/MS 法で測定していたリバーロキサバンの血漿検体については、通常の QC 手順の一環である incurred sample reanalysis（ISR）を実施していた。一方で、小児を対象とした臨床試験では利用可能な血液量が制限されているため、抗第Ｘa 因子活性の測定に用いた検体について ISR を実施することは不可能であった。外れ値が生じた理由が分析前の検体の取り扱いによるものかどうかは不明であるが、HPLC-MS/MS による測定は頑健な方法であるものの、抗第Ｘa 因子活性の測定法は凝固反応に基づく測定法であるため、外れ値が生じた可能性が考えられる。

更なる抗第Ｘa 因子活性の測定法の限界として、HPLC-MS/MS 法の LLOQ は 0.5μg/L であるが、抗第Ｘa 因子活性の測定法の LLOQ は 14.5μg/L であることが挙げられる。LLOQ は、高い血漿中リバーロキサバン濃度における E_{max} 付近のデータには影響を及ぼさないが、E_{trough} 付近のデータに影響を及ぼす。小児及び成人における HPLC-MS/MS で測定したトラフの血漿中リバーロキサバン濃度を表 2.7.2.3-4 に示す。小児のすべての年齢層及び用法において C_{trough} 付近の 90%区間の下限値が抗第Ｘa 因子活性の測定法の LLOQ（14.5μg/L）未満であったことに留意する必要がある。したがって、抗第Ｘa 因子活性の測定法を用いて E_{trough} を適切に評価することはできなかった。

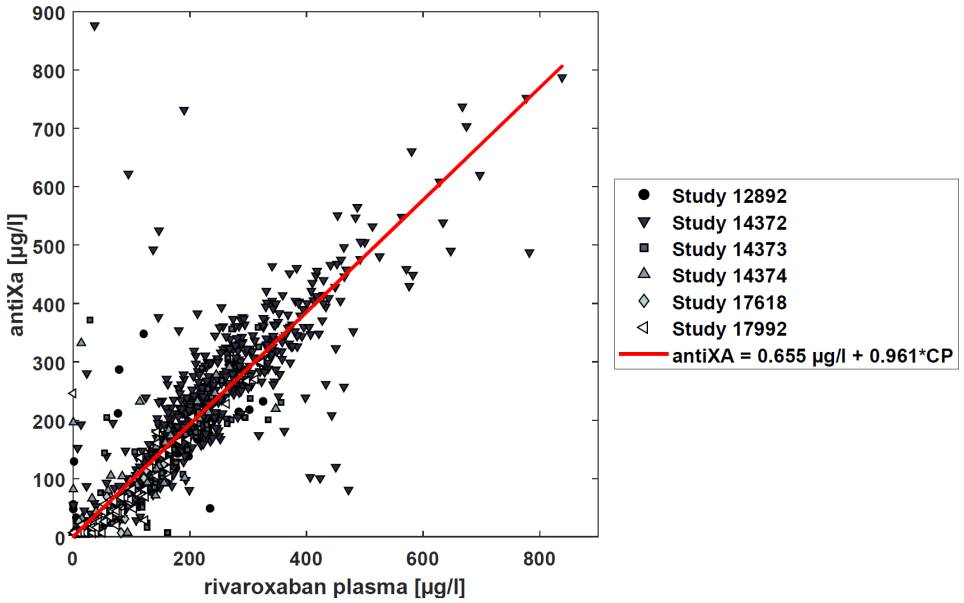
全体として、視覚的評価に基づくと小児の血漿中リバーロキサバン濃度と抗第Ｘa 因子活性の関係において、各年齢層間に意味のある差は認められず（図 2.7.2.3-16）、用法（1 日 1 回、1 日 2 回及び 1 日 3 回）による影響も認められなかった（図 2.7.2.3-18）。



Anti-factor Xa activity (rivaroxaban) absolute velues for children of study 14372, 14373, 14374, 17618 of all age groups.

Source: 5.3.3.5.13 PH-40947/Appendix 6/Figure 109

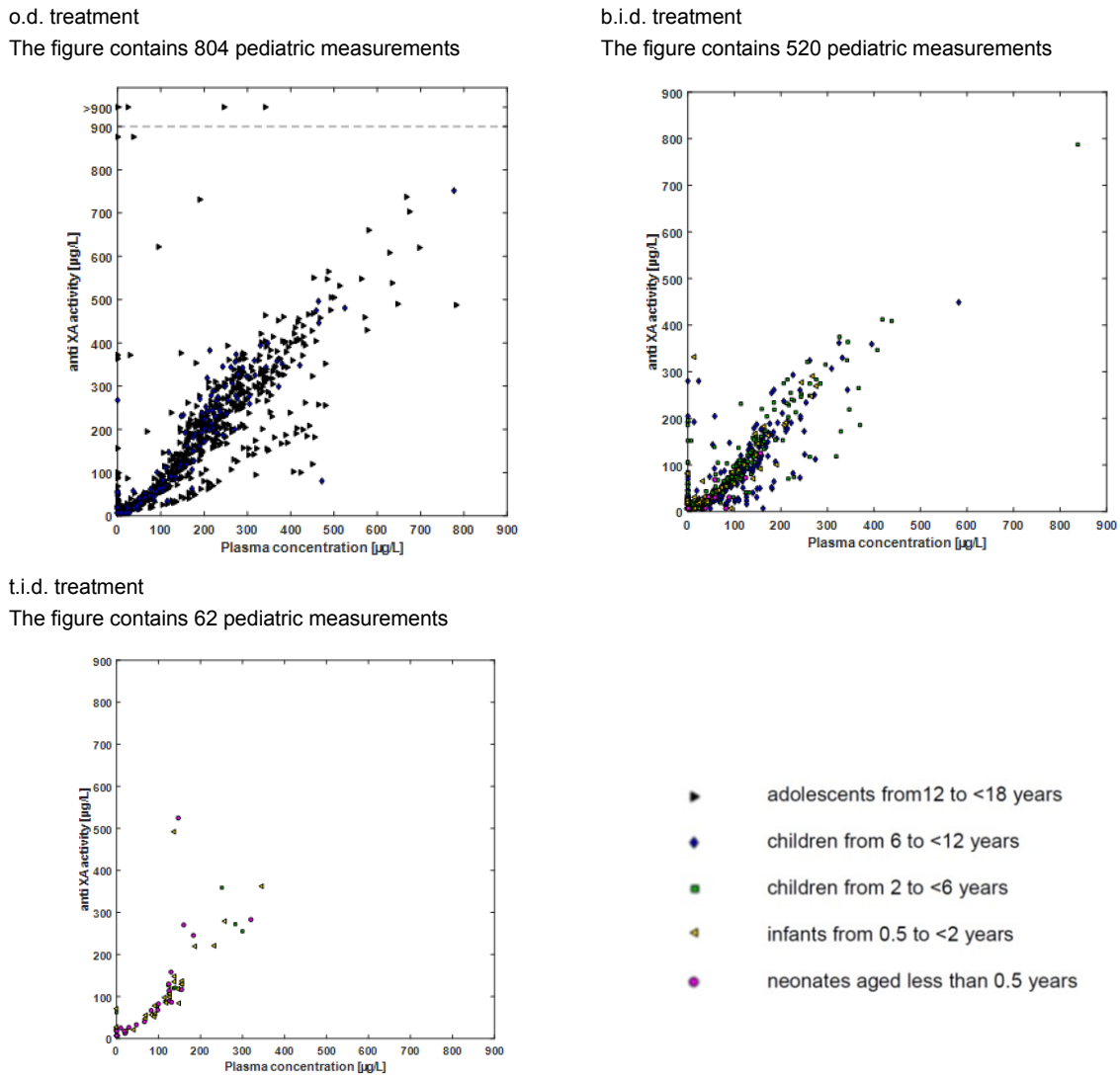
図 2.7.2.3-16 小児にリバーロキサバンを反復経口投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度と抗第Xa因子活性の関係（解析 20763）



Anti-factor Xa activity (rivaroxaban) absolute for children of Studies 12892, 14372, 14373, 14374, 17618 and 17992 of all age groups, excluding data from three batches of 14372 which were considered outliers due to technical problems.

Source: 5.3.3.5.13 PH-40947/Appendix 9/Figure 10

図 2.7.2.3-17 小児にリバーロキサバンを単回又は反復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因子活性の関係（回帰直線付）（解析 20763）



Anti-Factor Xa Activity (rivaroxaban) absolute velues for children of study 14372, 14373, 14374, 17618 receiving all daily regimens.

Source: 5.3.3.5.13 PH-40947/Appendix 6/Figure 115～117

図 2.7.2.3-18 用法別の小児にリバーロキサバンを反復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因子活性の関係（解析 20763）

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

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（CTD-SPAF 2.7.2.3.3）。

小児集団において年齢、極端な体重（低体重又は肥満）、性別、民族（日本人、中国人、並びに日本及び中国以外のアジア人）及び腎機能について探索的な比較評価を実施した。これらの比較評価に加えて、小児の包括的な母集団薬物動態モデルを用いてリバーロキサバンの薬物動態に及ぼす腎機能の影響について共変量解析を実施した。肝機能障害を有する小児のデータは得られなかった。更に、小児集団でよくみられる 2 種類の疾患、すなわちリバーロキサバンの吸収に影

響を及ぼす可能性のある機能性消化管障害（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。

第Ⅲ相試験 14372 で得られた年齢と薬物動態パラメータ〔$AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$〕の関係を図 2.7.2.3-19 に示す。年齢以外の比較評価（2.7.2.3.4.2～2.7.2.3.4.7）では、すべての反復投与試験（試験 14373、14374、17618 及び 14372）を統合したデータを用いて、体重又は年齢と薬物動態パラメータの関係を評価した。リバーロキサバンの薬物動態パラメータは小児の包括的な母集団薬物動態モデルを用いて算出した。比較評価の図では、錠剤としてリバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回反復投与された 45 歳以下の成人 DVT 患者を対象とした母集団薬物動態モデルに基づく予測値（成人の参照集団、VTE sim）を箱ひげ図として右側に示した。箱ひげ図の線は下からそれぞれ 5、25、50、75 及び 95 パーセンタイルを示し、白色の丸は 5～95 パーセンタイルの範囲外の個別値を示した。年齢以外の比較評価では検討した要因の部分集団の個別値をハイライト表示した。なお、これらの比較評価においては、第Ⅲ相試験 14372 と比較して第Ⅱ相試験 14373 及び 14374 では全般的に軽い体重カテゴリーにおける 1 日投与量が低かったことに留意する必要がある。

また、血漿中リバーロキサバン濃度と薬力学パラメータ（PT、aPTT 及び抗第Ｘa 因子活性）の関係を同じ要因について比較評価した。血漿中濃度と薬力学パラメータの関係は個々の試験で用いられた用量に依存しないことを踏まえ、より広範な対象集団に基づいた解析のために小児を対象とした反復投与試験（試験 14373、14374、17618 及び 14372）のすべてのデータを統合し、比較評価に用いた。小児の個別値を成人 DVT 患者の 99%予測範囲と比較した。PT 及び aPTT の結果はベースライン比として、抗第Ｘa 因子活性の結果は単位として μg/L を用いて示した。

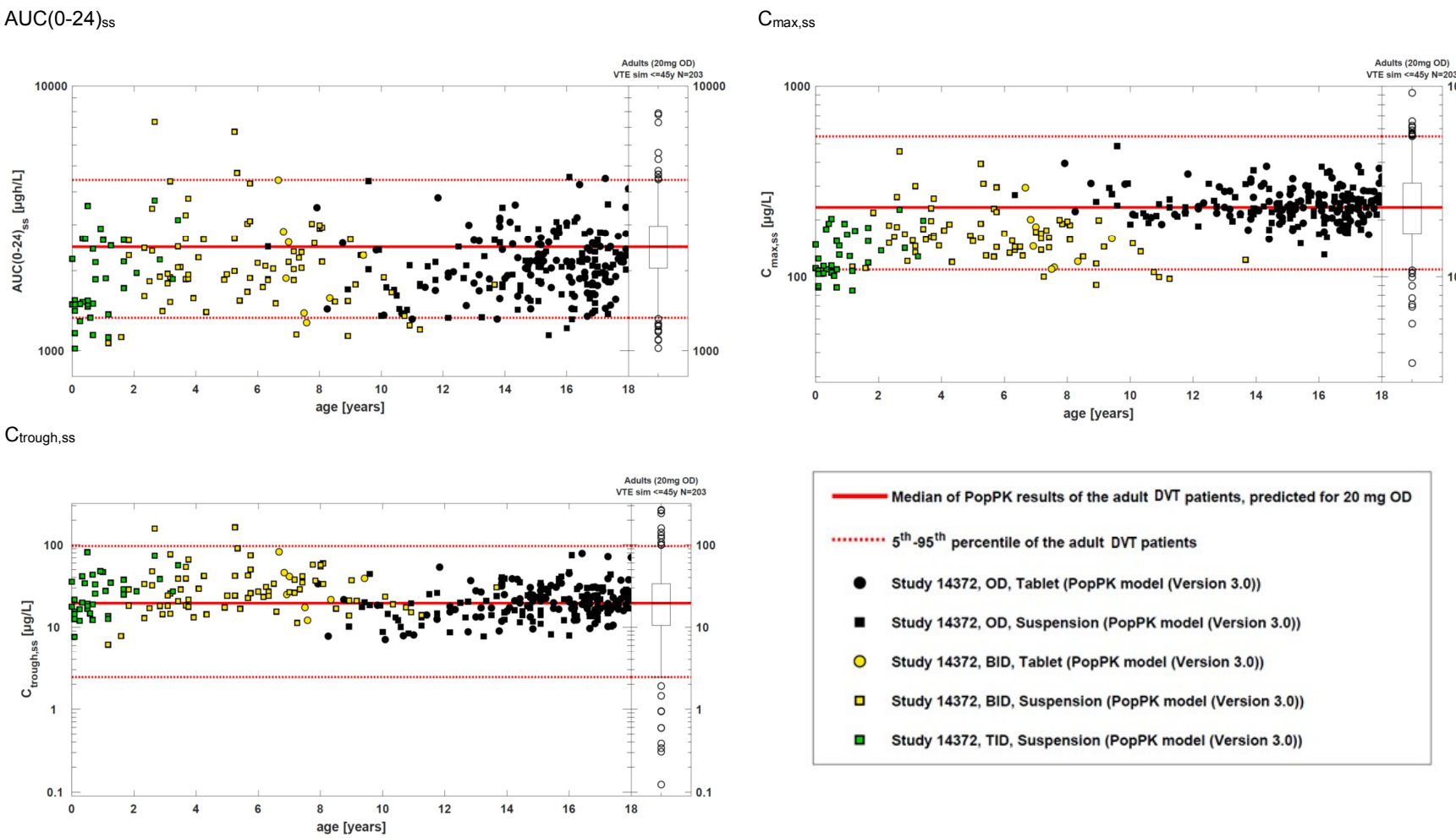
2.7.2.3.4.1　　年齢

薬物動態

小児のリバーロキサバンの用法・用量は体重で調整しているため、臨床薬理試験の概要における薬物動態の結果及び考察は主に体重との関係で示している。しかしながら、小児における年齢と体重との間には密接な相関関係があるため、年齢と薬物動態の関係の結果の解釈は体重との関係と同様の結論となる。年齢層 6 ヵ月未満の小児については、文献に基づき、リバーロキサバン投与前に 10 日間以上の経口、経鼻又は胃管による摂食を行った体重 2,600g 以上かつ在胎週数 37 週以上（正期産）での小児のみを含めることとした〔解析 19332（5.3.3.5.8 PH-39607/Section 7.2）〕。つまり、図 2.7.2.3-19 では、図 2.7.2.3-2 に示したものと全く同じデータを、体重（無作為割付け時のベースライン時の体重又は用法・用量切替え後の体重）ではなく、年齢（無作為割付け時のベースライン時の年齢）との関係で示している。試験 14372 からの個別値は、丸（錠剤）又は四角（ドライシロップ）で示し、1 日 1 回投与は黒色、1 日 2 回投与は黄色、1 日 3 回投与は緑色で示した。

小児の $AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ の個別値は、すべての年齢層で VTE sim の範囲内であった。$AUC(0\text{-}24)_{ss}$ のほとんどの値は、VTE sim の 5～95 パーセンタイルの範囲内に分布していた。年齢層 0～6 ヵ月未満の小児では、$AUC(0\text{-}24)_{ss}$ の大部分が VTE sim の 5 パーセンタイル付近に分布していたが、いずれも VTE sim の範囲内であった。また、VTE sim における下位約 30%の曝露量を有する部分集団の曝露量の中央値を目標としていた 1 日 3 回の用法での投与を受けた小児における $C_{max,ss}$ についても同様であった〔解析 19397（2.7.2.2.6.4）〕。

小児におけるリバーロキサバンの薬物動態特性に及ぼす年齢の影響に関する更なる評価については、2.7.2.3.2.2～2.7.2.3.2.6 に示す。ここでは小児の薬物動態の結果を成人 DVT 患者から得られた実測値と比較した。



Source: 5.3.3.5.13 PH-40947/Appendix 2/Figure 8, 10, 12

図 2.7.2.3-19 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年齢と母集団薬物動態に基づく AUC(0-24)$_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ の関係（片対数プロット）（解析 20763）

薬力学

薬力学における年齢の影響の評価の詳細は、2.7.2.3.3.2 に示す。小児における血漿中リバーロキサバン濃度と薬力学パラメータ（PT、aPTT 及び抗第Ｘa 因子活性）の関係は、成人 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 99%予測区間内に大部分が含まれていた。成人の 99%予測区間外であった小児のデータについても、その大部分は成人の個別値の範囲内であった。

結論として、血漿中リバーロキサバン濃度と薬力学パラメータ（PT、aPTT 及び抗第Ｘa 因子活性）の関係において、年齢の影響は認められなかった。

2.7.2.3.4.2　体重

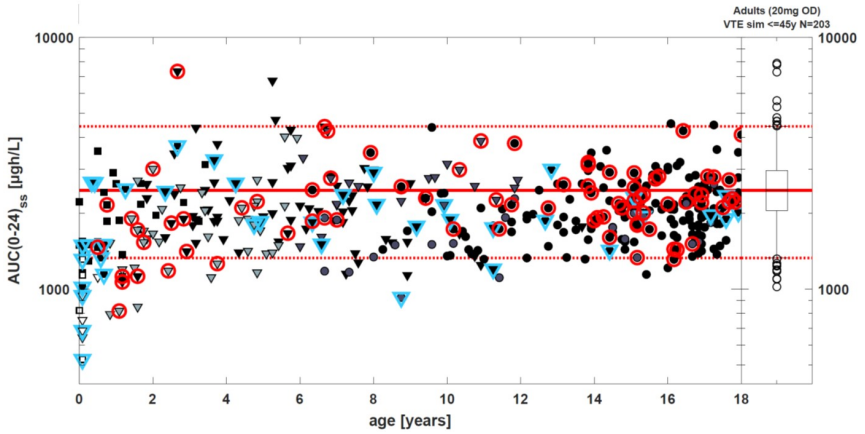
小児では、リバーロキサバンは体重で調整した用法・用量に基づいて投与されるため、体重に関連した影響は予想されない。しかしながら、小児におけるリバーロキサバンの薬物動態及び薬力学に対する極端な体重（「低体重」又は「肥満」）の影響について評価した。割付け時点で低体重又は肥満であった小児の薬物動態パラメータの個別値又は血漿中リバーロキサバン濃度と薬力学パラメータの関係をそれぞれ図 2.7.2.3-20～図 2.7.2.3-22 にハイライト表示した。「低体重」及び「肥満」の定義については、年齢層 2 歳未満及び 2 歳以上の小児に対し、それぞれ世界保健機関（WHO）[31]に基づく身長及び BMI のパーセンタイルを用いた。体重又は BMI が WHO child growth standard の 5 パーセンタイル未満の小児は「低体重」（図中の青色の三角）に分類し、95 パーセンタイルを超える小児は「肥満」（図中の赤色の丸）に分類した。更に、BMI が 30kg/m^2 以上の年齢層 12～18 歳未満の小児は、「小児の過体重及び肥満の抑制、評価及び治療に関する専門委員会勧告：概略報告[32]」で推奨されているように「肥満」に含めた。

薬物動態

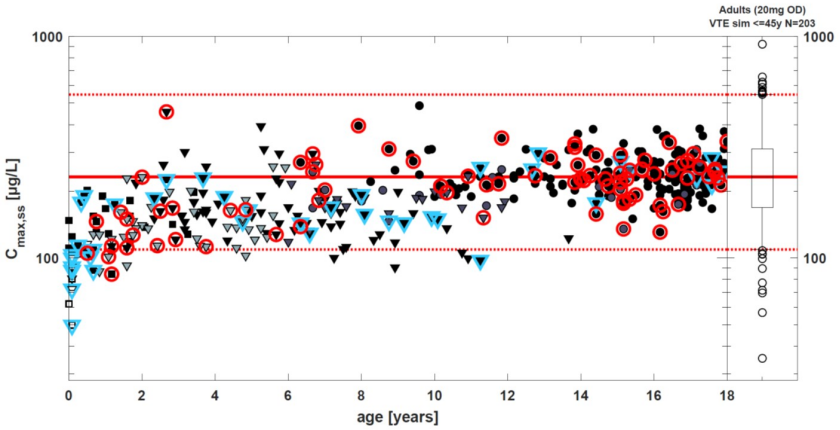
リバーロキサバンの小児の反復投与試験のデータに基づくと、各年齢層において極端な体重の小児の割合に明らかな傾向が認められた。新生児では低体重の小児が、年齢層 12～18 歳未満の小児では肥満の小児がより高頻度であった。しかしながら、低体重及び肥満の小児の曝露量の値が VTE sim の曝露量の範囲の上限又は下限のいずれかに偏るような兆候は認められなかった。年齢層 6 ヵ月未満の低体重の小児では薬物動態パラメータの個別値の大部分は VTE sim の曝露量の範囲の下限に分布していたが、これは試験 14372 及び 17618 における新生児の大部分が低体重に分類され、年齢層 6 ヵ月未満の小児における曝露量は全般的に低いという傾向を反映したものであると考えられた。

したがって、小児の反復投与試験のデータに基づくと小児のリバーロキサバンの曝露量に対する低体重又は肥満による意味のある影響は認められなかったことから、本小児開発プログラムで確立した体重で調整した用法・用量は、低体重及び肥満の小児にも適用することができる。

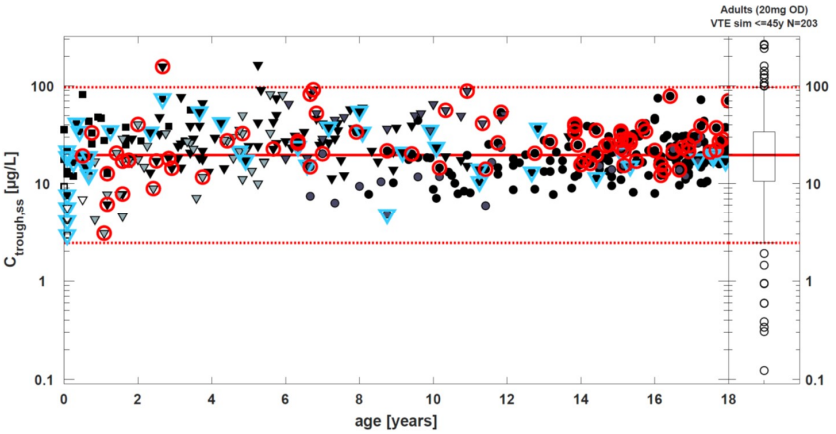
AUC(0-24)$_{ss}$

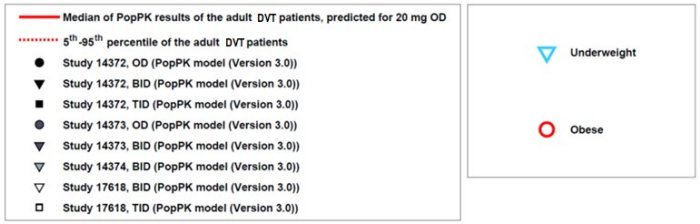


$C_{max,ss}$



$C_{trough,ss}$





Highlighted are children who are underweight (blue triangles) or obese (red circles). For children below 2 years, the weight over length was compared to percentiles published by WHO (underweight <5th percentile, obese >95th percentile). For children older and equal 2 years, BMI was compared to percentiles published by WHO (underweight <5th percentile, obese >95th percentile or > 30kg/m². 30kg/m² is the cut off value for adult obese definition). On the right hand side, popPK results for adult DVT patients (20 mg o.d.) are shown as box whisker plot ("VTE sim"), which indicates the percentiles 5, 25, 50, 75 and 95 and extremes as open circles.

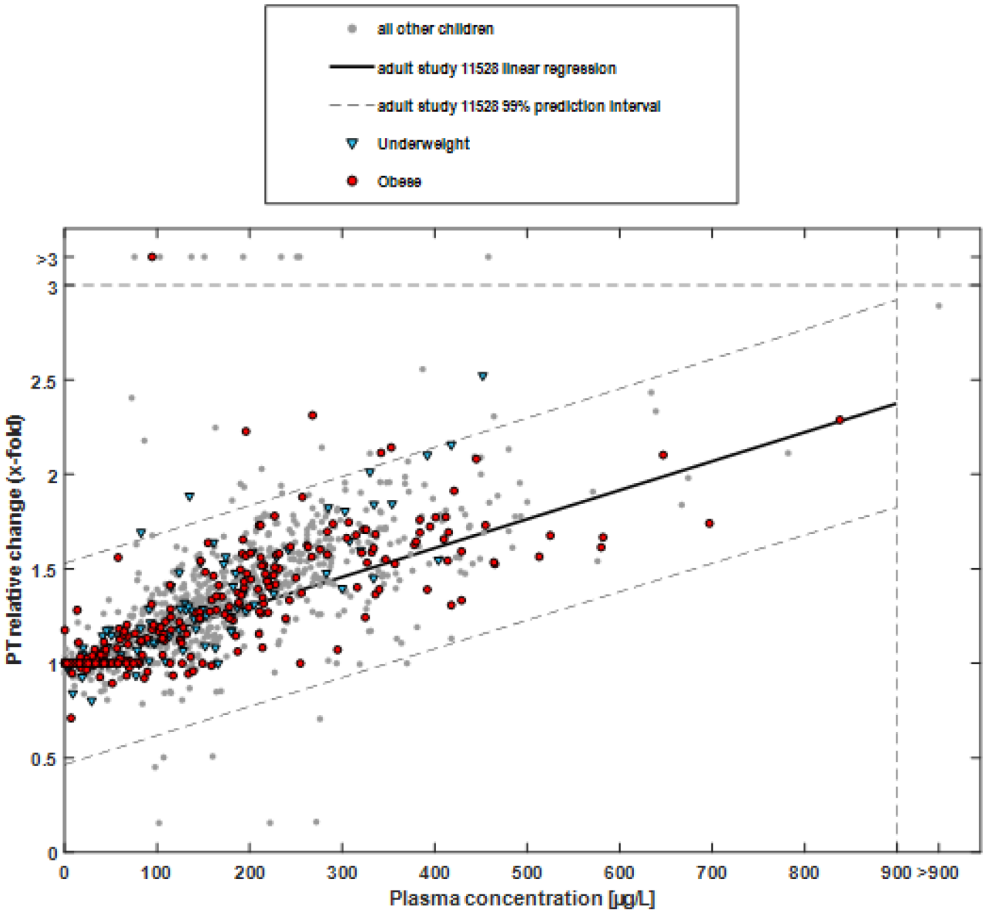
Source: 5.3.3.5.13 PH-40947/Appendix 2/Figure 332, 334, 336

図 2.7.2.3-20 低体重及び肥満の小児のデータをハイライト表示した、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年齢と母集団薬物動態に基づく AUC(0-24)$_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ の関係（片対数プロット）（解析 20763）

薬力学

PT

低体重及び肥満の小児の血漿中リバーロキサバン濃度と PT の関係はいずれも、大部分が成人 DVT 患者の 99%予測区間に含まれていた。成人の 99%予測区間外のデータは少数であり（図 2.7.2.3-21）、大部分は年齢層 12～18 歳未満の小児で認められた。低年齢の小児の 99%予測区間外のデータは成人の 99%予測区間の上限に近かった（5.3.3.5.13 PH-40947/Appendix 6/Section 1.1.4.2.1）。小児での 99%予測区間外のデータの頻度は各用法で同様であった（5.3.3.5.13 PH-40947/Appendix 6/Section 1.1.4.2.2）。



PK/PD Prothrombin time relative change to baseline (x-fold) for children of study 14372, 14373, 14374, 17618 of all age groups. The figure contains 1315 pediatric measurements. Highlighted are children which are underweight or obese. For children below 2 years the weight over length was compared to percentiles published by WHO (underweight <5th percentile, obese >95th percentile). For children older and equal 2 years BMI was compared to percentiles published by WHO (underweight <5th percentile, obese >95th percentile or > 30kg/m^2. 30kg/m^2 is the cutoff value for adult obese definition). Grey symbols indicate all children with normal weights, red symbols indicate overweight children, blue symbols indicate underweight children. Lines indicate the 99% prediction interval from adult DVT patients receiving a 20 mg once daily dose of rivaroxaban.

Source: 5.3.3.5.13 PH-40947/Appendix 6/Figure 197

図 2.7.2.3-21　低体重及び肥満の小児のデータをハイライト表示した、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（解析 20763）

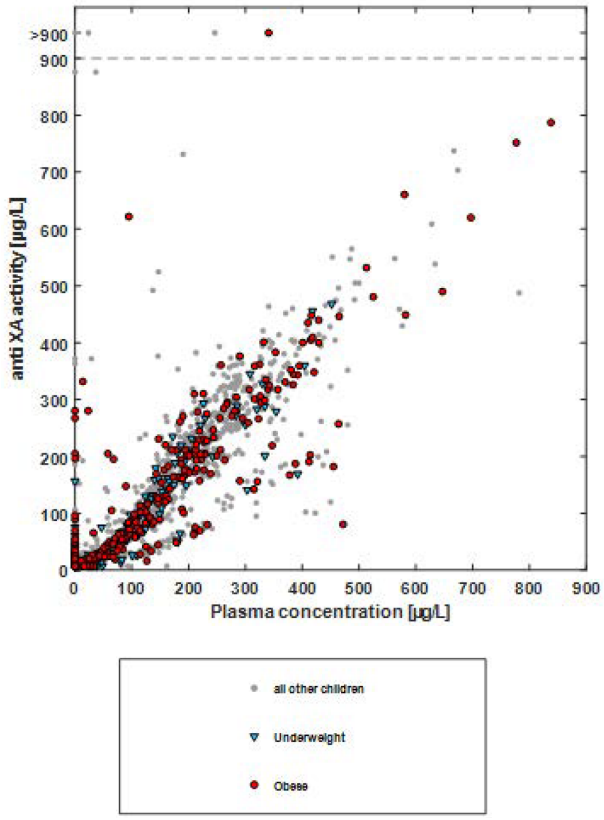
aPTT

低体重及び肥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正常体重の小児と同様であり、PT の評価結果からの新たな知見は得られなかった。詳細は 5.3.3.5.13 PH-40947/Appendix 6/section1.1.4.4、1.1.4.4.1、1.1.4.4.2 に示す。

抗第Ｘa 因子活性

低体重及び肥満の小児の血漿中リバーロキサバン濃度と抗第Ｘa 因子活性の関係は、正常体重の小児での関係と同様であった（図 2.7.2.3-22）。更に年齢別又は用法別の評価も実施したが、新たな知見は得られなかった（5.3.3.5.13 PH-40947/Appendix 6/Section 1.1.4.5.1、1.1.4.5.2）。

結論として、血漿中リバーロキサバン濃度と薬力学パラメータ（PT、aPTT 及び抗第Ｘa 因子活性）の関係において、低体重及び肥満の影響は認められなかった。



Anti-factor Xa activity (Rivaroxaban) in absolute values for children of Study 14372, 14373, 14374, 17618 of all age groups. The figure contains 1386 pediatric measurements. Highlighted are children who are underweight or obese. For children below two years the weight over length was compared to percentiles published by WHO (underweight <5th percentile, obese >95th percentile). For children older and equal 2 years BMI was compared to percentiles published by WHO (underweight <5th percentile, obese >95th percentile or > 30kg/m^2. 30kg/m^2 is the cutoff value for adult obese definition). Grey symbols indicate all children with normal weights, red symbols indicate overweight children, bluesymbols indicate underweight children.

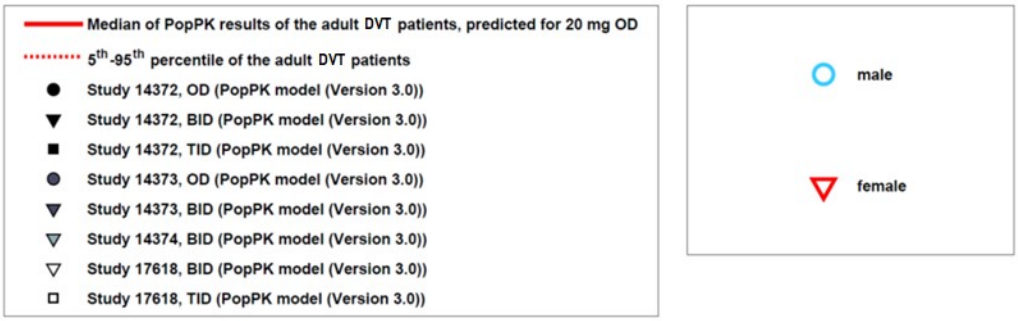
Source: 5.3.3.5.13 PH-40947/Appendix 6/Figure 224

図 2.7.2.3-22　低体重及び肥満の小児のデータをハイライト表示した、血漿中リバーロキサバン濃度と抗第Ｘa 因子活性の関係（解析 20763）

2.7.2.3.4.3　　性別

薬物動態

体重と薬物動態パラメータの関係において、男性の小児については青色の丸、女性の小児については赤色の三角でそれぞれハイライト表示して図 2.7.2.3-23 に示す。年齢層 12 歳未満の小児及び年齢層 12～18 歳未満の小児のいずれにおいても、性別の違いによる意味のある曝露量の差は認められなかった。なお、成人においても性別の違いによる意味のある曝露量の差は認められておらず、小児と成人の結果は一致していた（CTD-SPAF 2.7.2.3.3.2）。



AUC(0-24)ss

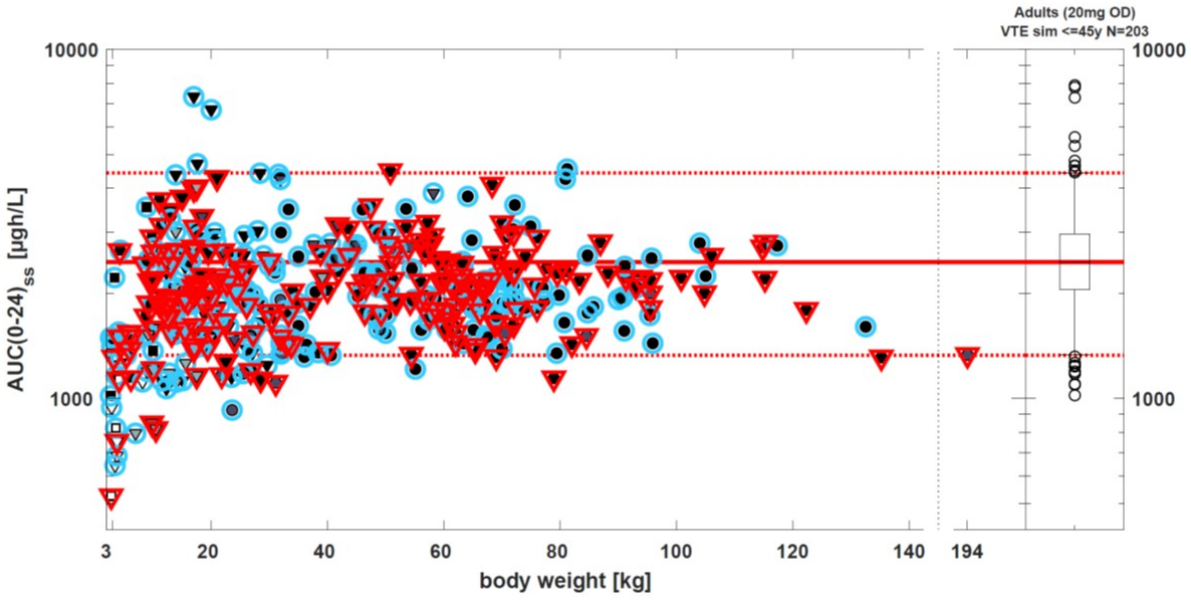
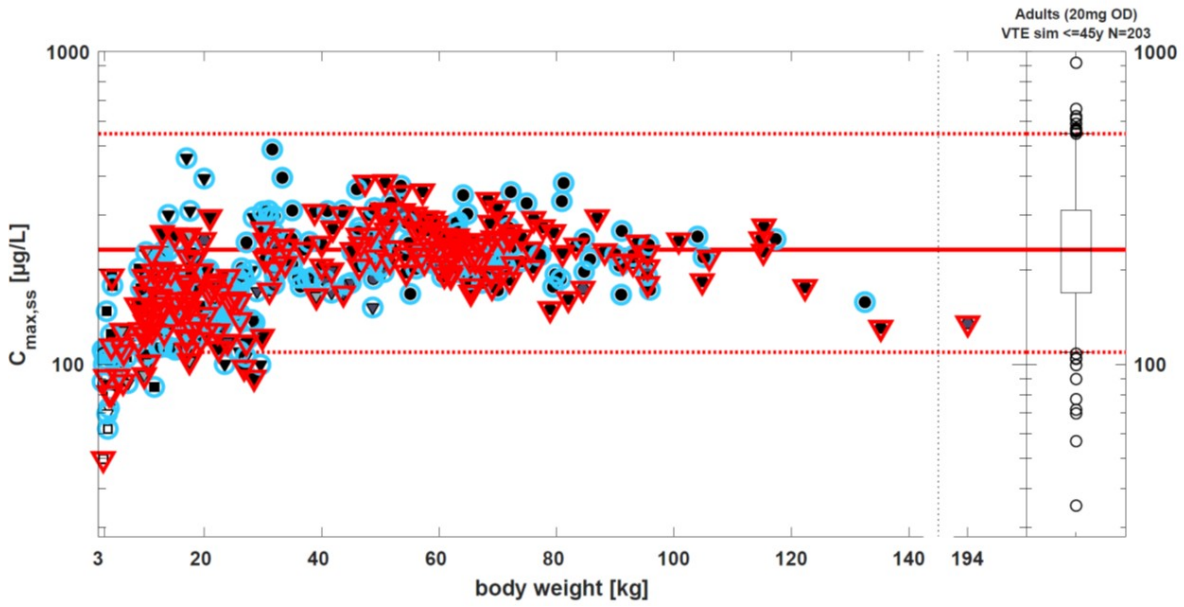
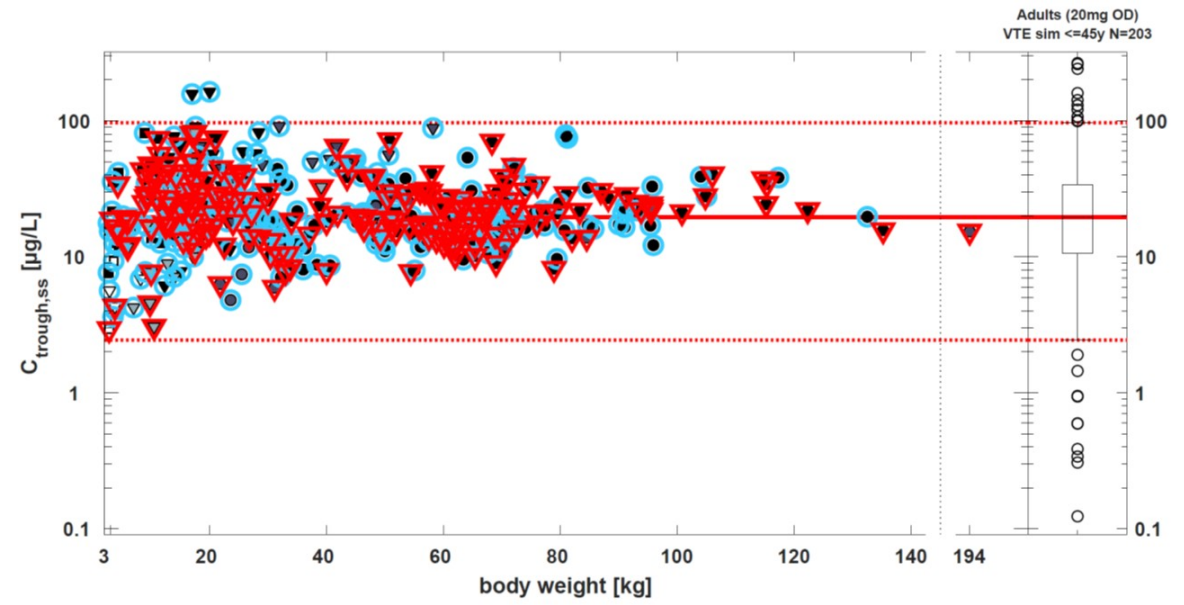


図 2.7.2.3-23　性別ごとにデータをハイライト表示した、年齢層 0 ヵ月～18 歳未満の小児に体重で調整した用法・用量でリバーロキサバンを反復経口投与したときの体重と母集団薬物動態に基づく $AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ の関係（片対数プロット）（解析 20763）

$C_{max,ss}$



$C_{trough,ss}$



Different colors indicate male (blue) and female (red) children, respectively. On the right-hand side popPK results for adult DVT patients (20 mg o.d.) are shown as box whisker plot ("VTE sim"), which indicates the percentiles 5, 25, 50, 75, and 95 and extremes as open circles.

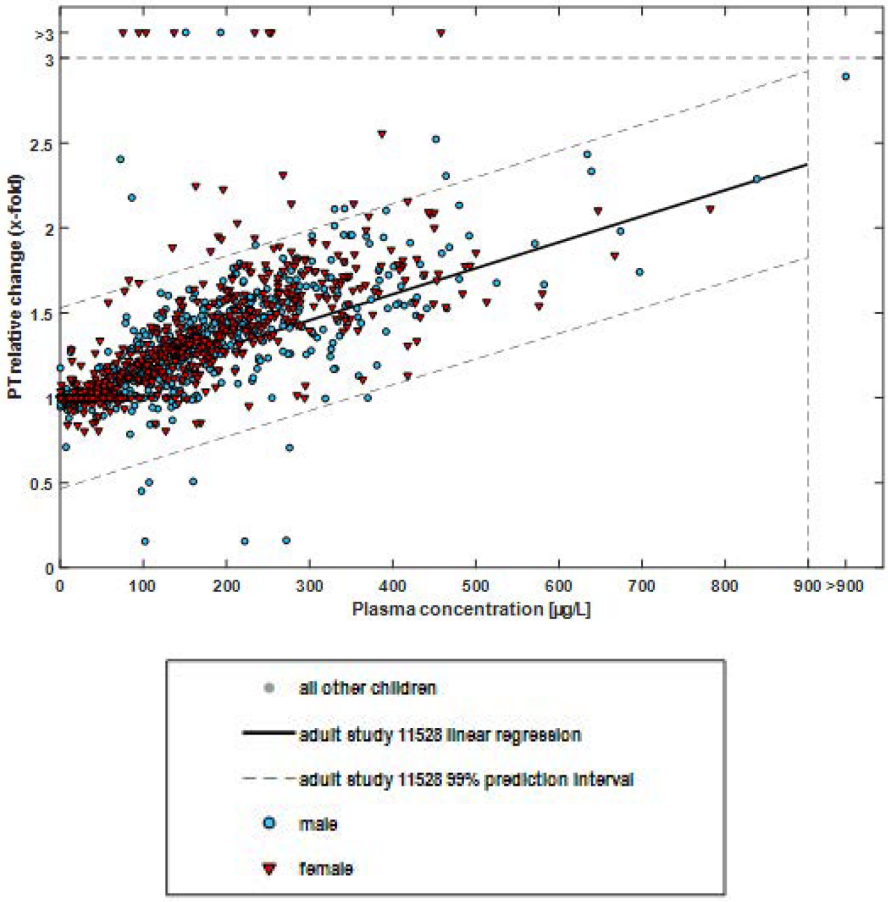
Source: 5.3.3.5.13 PH-40947/Appendix 2/Figure 338, 340, 342

図 2.7.2.3-23 性別ごとにデータをハイライト表示した、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体重と母集団薬物動態に基づく $AUC(0-24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ の関係（片対数プロット）（解析 20763）（続き）

薬力学

PT

各性別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同様であり（図 2.7.2.3-24）、いずれにおいても大部分が成人 DVT 患者の 99%予測区間に含まれていた。各年齢層及び各用法で更に分割し評価した場合でも、性別によ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に対する影響は認められなかった（5.3.3.5.13 PH-40947/Appendix 6/Section 1.1.5.2.1、1.1.5.2.2）。



PK/PD Prothrombin time relative change to baseline (x-fold) for children of study 14372, 14373, 14374, 17618 of all age groups. The figure contains 1315 pediatric measurements. Different colors indicate male (blue) and female (red) children, respectively. Lines indicate the 99% prediction interval from adult DVT patients receiving a 20 mg once daily dose of rivaroxaban.

Source: 5.3.3.5.13 PH-40947/Appendix 6/Figure 242

図 2.7.2.3-24 性別ごとにデータをハイライト表示した、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（解析 20763）

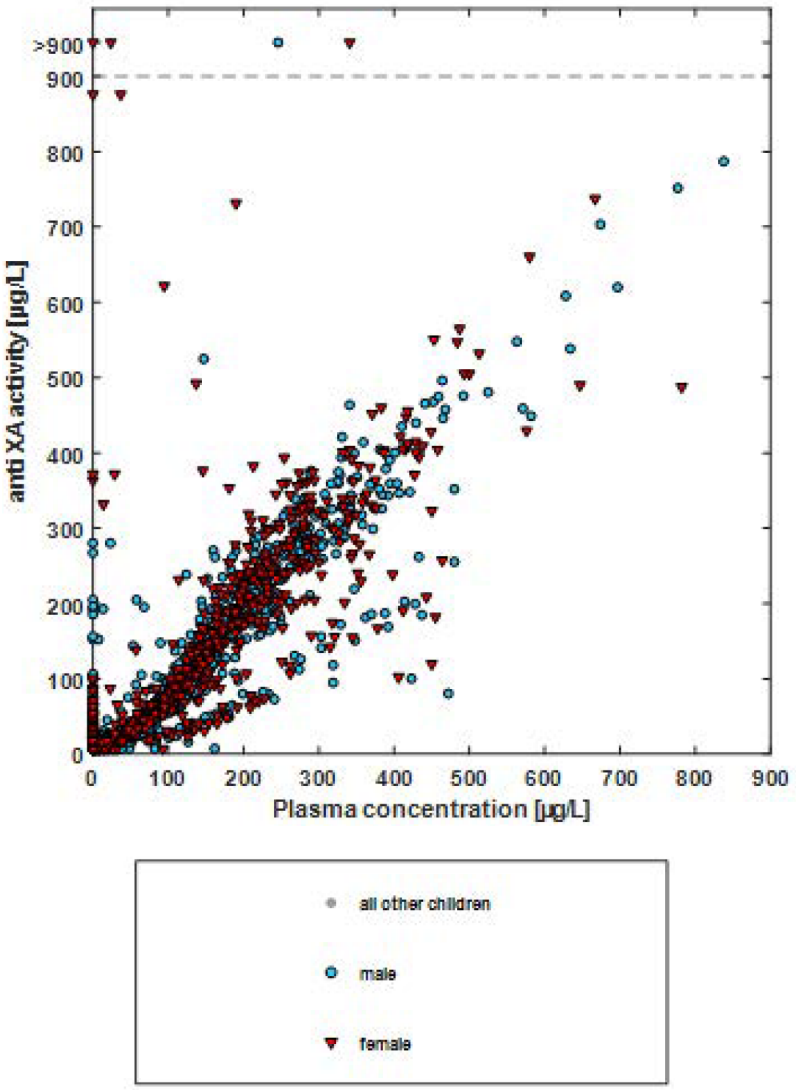
aPTT

各性別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同様であり、PT の評価結果からの新たな知見は得られなかった。詳細は 5.3.3.5.13 PH-40947/Appendix 6/Section 1.1.5.4、1.1.5.4.1、1.1.5.4.2 に示す。

抗第Xa 因子活性

各性別の小児における血漿中リバーロキサバン濃度と抗第Xa 因子活性の関係は同様であった（図 2.7.2.3-25）。更に年齢別又は用法別の評価も実施したが、新たな知見は得られなかった（5.3.3.5.13 PH-40947/Appendix 6/Section 1.1.5.5.1、1.1.5.5.2）。

結論として、血漿中リバーロキサバン濃度と薬力学パラメータ（PT、aPTT 及び抗第Xa 因子活性）の関係において、性別の影響は認められなかった。



Anti-factor Xa activity (rivaroxaban) absolute for children of study 14372, 14373, 14374, 17618 of all age groups. The figure contains 1386 pediatric measurements. Different colors indicate male (blue) and female (red) children, respectively.

Source: 5.3.3.5.13 PH-40947/Appendix 6/Figure 269

図 2.7.2.3-25　性別ごとにデータをハイライト表示した、血漿中リバーロキサバン濃度と抗第Xa 因子活性の関係（解析 20763）