2.7.2.3.4.4 民族差

薬物動態

対象とする民族のデータをハイライト表示した体重と薬物動態パラメータの関係を、日本人小児（N＝5）については図 2.7.2.3-26、中国人小児（N＝8）については図 2.7.2.3-27、日本及び中国以外のアジア人小児（N＝8）については図 2.7.2.3-28 に示した。

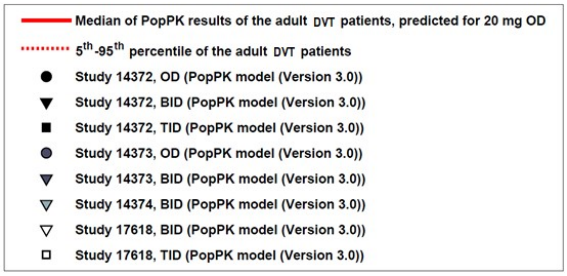
日本人小児のリバーロキサバンの薬物動態データとして、第Ⅲ相試験 14372 での 4 例及び第Ⅱ相試験 14374 での 1 例のデータが評価可能であった。この 5 例の日本人小児のうち、1 例が [redacted] 歳であり、4 例が 1 歳未満であった。1 歳未満の小児のベースライン時の体重は 3 例では約 6kg、他の 1 例では [redacted]kg であった。この 4 例の小児の $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の個別値は成人の参照集団の曝露量の範囲の下限に分布していたが、これは 1 日 3 回の用法でリバーロキサバンの投与を受けた小児、特に体重が 7kg 未満の小児の一般的な傾向と同様であり、1 日 3 回投与を受ける体重 12kg 未満の小児では成人の参照集団における下位約 30%の曝露量を有する部分集団の曝露量の中央値を目標としていたため、妥当な結果であると考えられた（図 2.7.2.3-2）。これらの小児の $C_{trough,ss}$ の個別値は成人の参照集団の中央値付近に分布しており、日本人小児と非日本人小児間で $C_{trough,ss}$ の分布に意味のある差は認められなかった。[redacted] 歳の日本人小児（ベースライン時の体重：[redacted]kg）のすべての薬物動態パラメータの個別値は同じ体重カテゴリーの非日本人小児の結果と同程度であった。なお、小児開発プログラムにおける投与量表における最も重い体重カテゴリー（50kg 以上）の小児では、15 歳以上の日本人小児と白人小児の体重の違い、及び成人 DVT／PE 患者では有効性、安全性及び曝露量を一致させるために非日本人では 20mg 1 日 1 回、日本人では 15mg 1 日 1 回投与を維持期として用いていることを考慮して、日本人小児では非日本人小児に対して用いている 20mg 1 日 1 回投与の代わりに 15mg 1 日 1 回投与を設定した（2.7.2.2.5.7）。

中国人小児のリバーロキサバンの薬物動態データとして、第Ⅲ相試験 14372 での 8 例のデータが評価可能であった。中国人小児の年齢層は 8 例全例が 6～12 歳未満であった。中国人小児の $AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ は成人の参照集団の範囲内に分布しており、各体重カテゴリーで中国人小児と中国人以外の小児間で $AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ の分布に意味のある差は認められなかった。

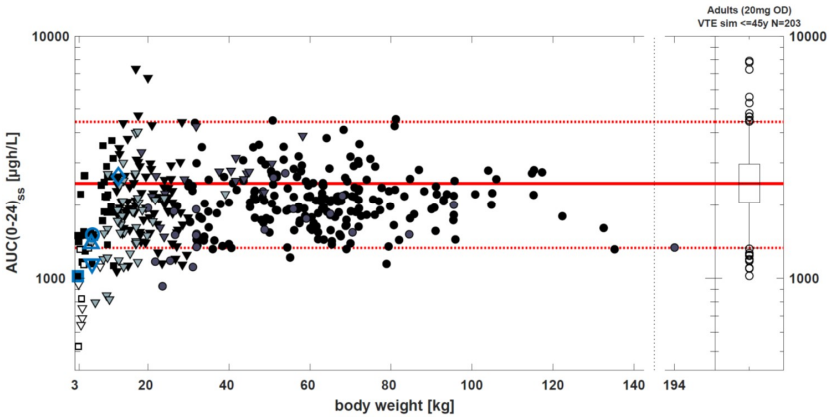
日本及び中国以外のアジア人小児のリバーロキサバンの薬物動態データとして、第Ⅱ相試験 14373 での 2 例及び第Ⅲ相試験 14372 での 6 例、計 8 例のデータが評価可能であった。これらの小児は体重カテゴリーに応じて 1 日 1 回、1 日 2 回又は 1 日 3 回の用法でリバーロキサバンの投与を受けた。各体重カテゴリーで日本及び中国以外のアジア人小児と他の小児間で $AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ の分布に意味のある差は認められなかった。

したがって、これらの探索的な比較に基づくと、日本人、中国人並びに日本及び中国以外のアジア人小児のいずれにおいても、体重で調整した用量でリバーロキサバンを投与したときの曝露量に意味のある民族差は認められなかった。

日本人小児 VTE 患者の例数は限定的であるものの、50kg 未満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ことから、日本人成人及び白人成人に同用量のリバーロキサバンを投与したときに認められた曝露量の差の兆候は認められなかった。2.7.2.3.1 の日本人小児の PBPK モデルに基づく用量設定の項で示した成人で認められた体重で説明できない曝露量の差の影響は、小児では相対的に小さい、又は無視できることが裏付けられたと考えられる。



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



$C_{max,ss}$

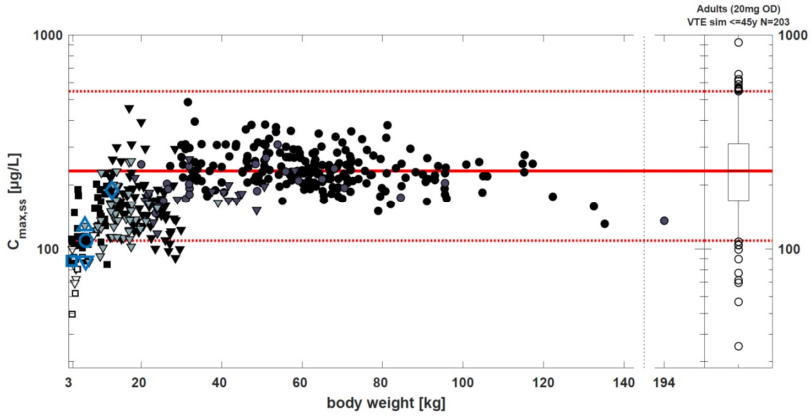
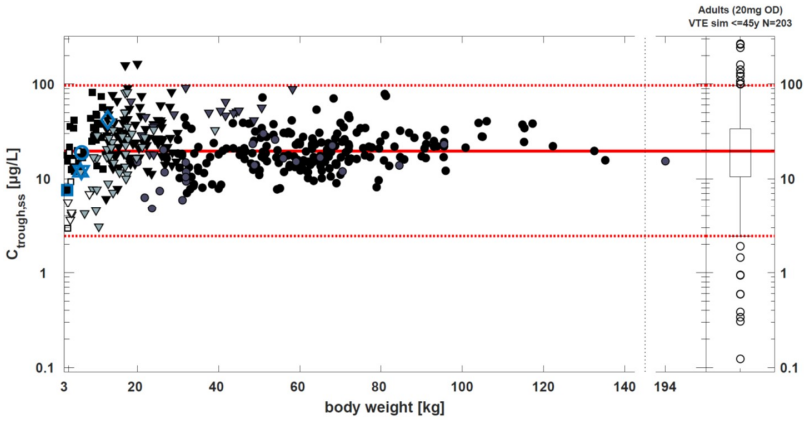


図 2.7.2.3-26 日本人小児のデータをハイライト表示した、年齢層 0 ヵ月～18 歳未満の小児に体重で調整した用法・用量でリバーロキサバンを反復経口投与したときの体重と母集団薬物動態に基づく $AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ の関係（片対数プロット）（解析 20763）

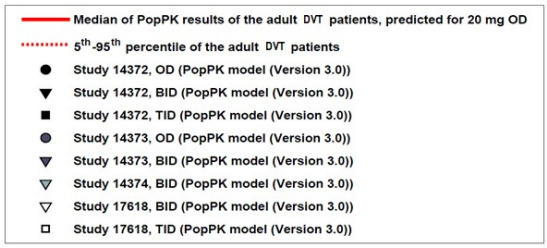
$C_{trough,ss}$



Highlighted are Japanese children. 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 446, 448, 450

図 2.7.2.3-26 日本人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）



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

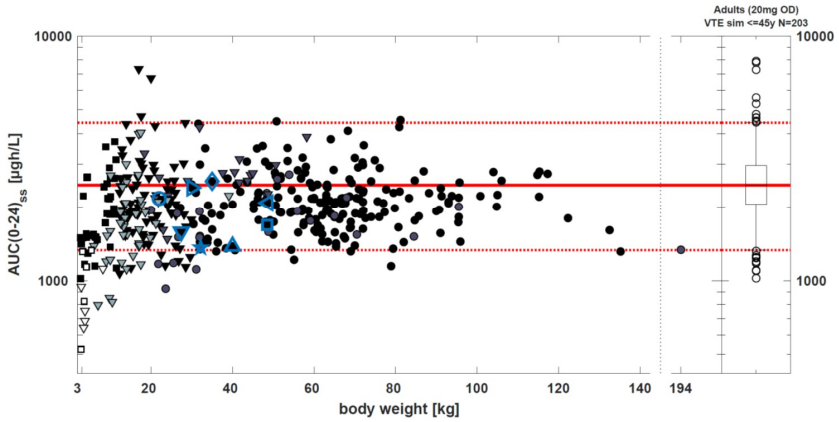
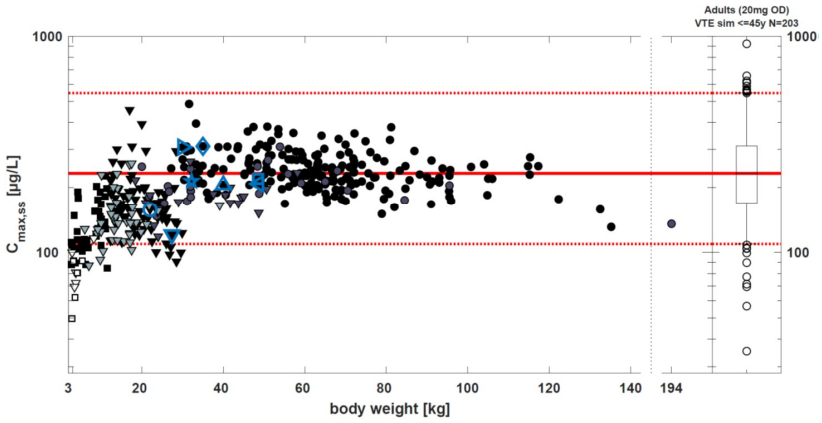
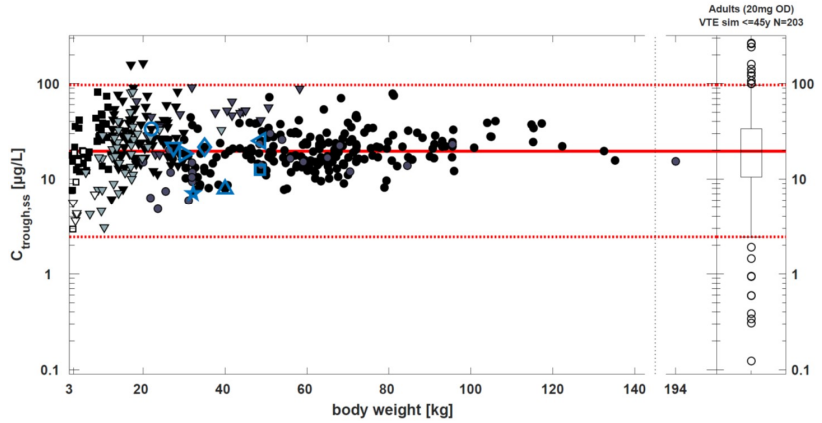


図 2.7.2.3-27 中国人小児のデータをハイライト表示した、年齢層 0 ヵ月～18 歳未満の小児に体重で調整した用法・用量でリバーロキサバンを反復経口投与したときの体重と母集団薬物動態に基づく $AUC(0-24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ の関係（片対数プロット）（解析 20763）

$C_{max,ss}$



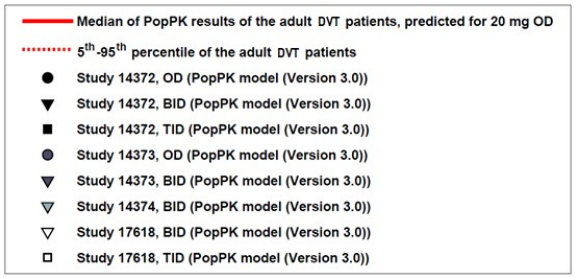
$C_{trough,ss}$



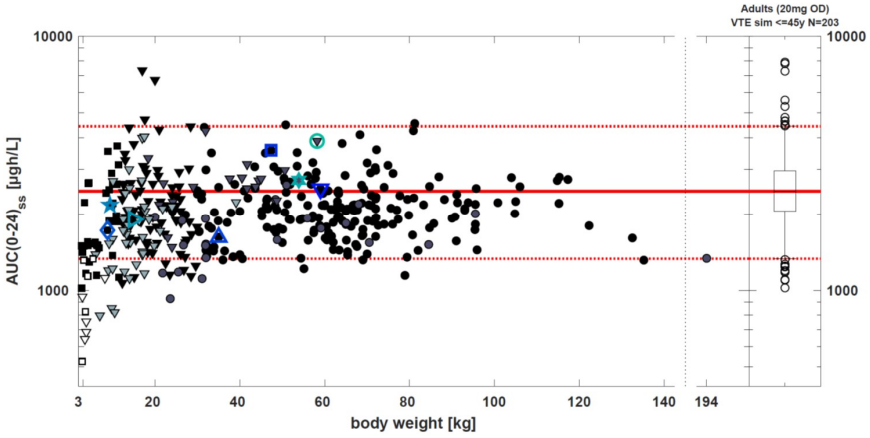
Highlighted are Chinese children. On the right-hand side popPK results for adult DVT patients (20 mg o.d.) are shown as box whisker plot ("VTE sim"), which indicates the percentiles 5, 25, 50, 75, and 95 and extremes as open circles.

Source: 5.3.3.5.13 PH-40947/Appendix 2/Figure 470, 472, 474

図 2.7.2.3-27 中国人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）



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



$C_{max,ss}$

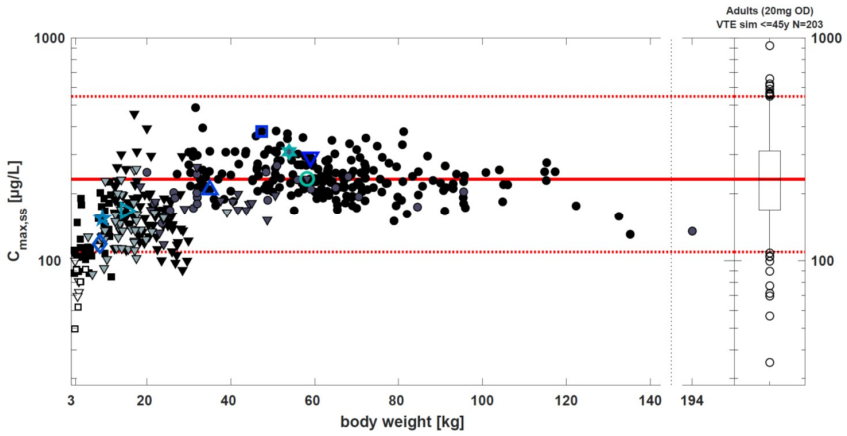
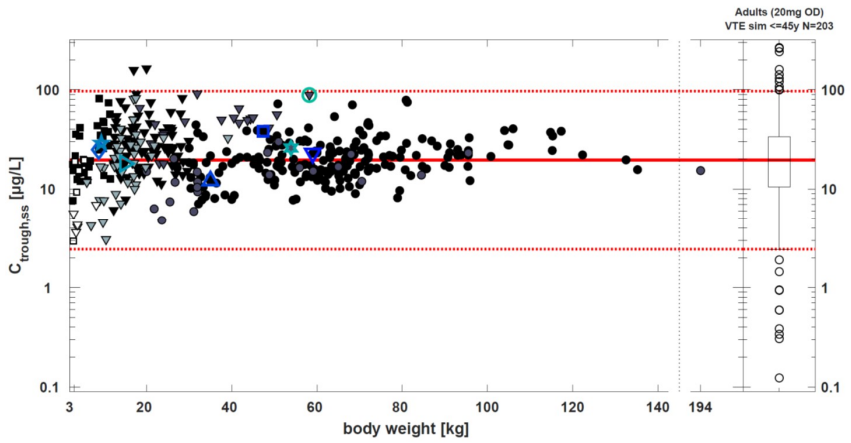


図 2.7.2.3-28　日本及び中国以外のアジア人小児のデータをハイライト表示した、年齢層 0 ヵ月～18 歳未満の小児に体重で調整した用法・用量でリバーロキサバンを反復経口投与したときの体重と母集団薬物動態に基づく $AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ の関係（片対数プロット）（解析 20763）

$C_{trough,ss}$



Highlighted are Asian children outside Japan and China. 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 482, 484, 486

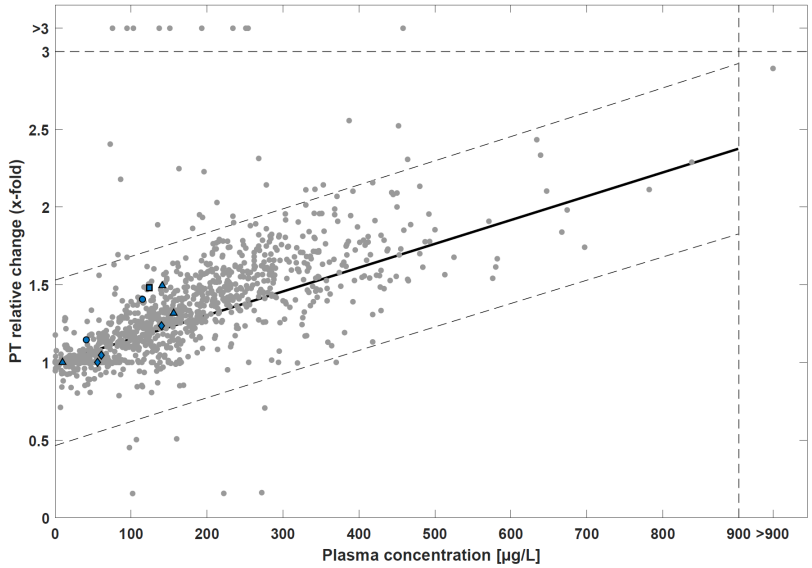
図 2.7.2.3-28　日本及び中国以外のアジア人小児のデータをハイライト表示した、年齢層 0 ヵ月～18 歳未満の小児に体重で調整した用法・用量でリバーロキサバンを反復経口投与したときの体重と母集団薬物動態に基づく $AUC(0-24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ の関係（片対数プロット）（解析 20763）（続き）

薬力学

PT

血漿中リバーロキサバン濃度と PT（ベースライン比）の関係は日本人、中国人、日本及び中国以外のアジア人、並びにそれ以外のすべての小児で同様であった（図 2.7.2.3-29）。日本人並びに、日本及び中国以外のアジア人の小児の PT データはすべて成人の参照集団の範囲内であった。中国人小児の 1 例で成人 DVT 患者からの 99%予測区間の上限をわずかに超える PT のベースライン比が認められたが、成人の参照集団の個別値の範囲内であった。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 1.1.14.2.1、1.1.14.2.2、 1.1.15.2.1、1.1.15.2.2、1.1.16.2.1、1.1.16.2.2）。

Japanese children



Chinese children

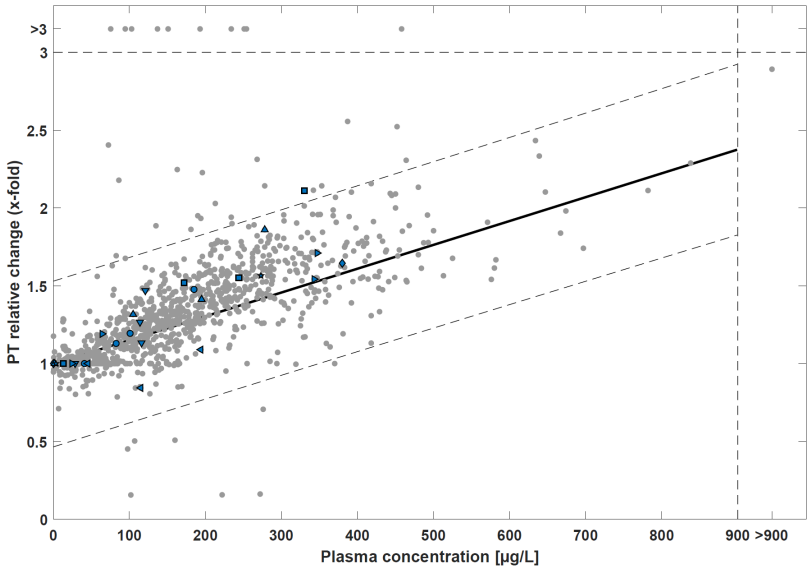
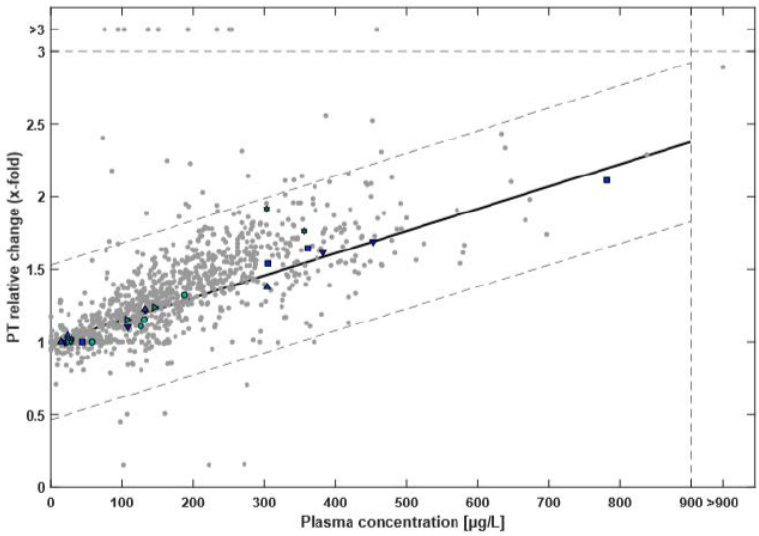


図 2.7.2.3-29　対象とする民族のデータをハイライト表示した、血漿中リバーロキサバン濃度と PT のベースライン比の関係（解析 20763）

Asian children outside Japan and China



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 Japanese children (top graph) and Chinese children (middle graph) or Asian children other than Japanese or Chinese (bottom graph) Grey dots indicate all other children. Lines indicate the 99% prediction interval from adult study 11528.

Source: 5.3.3.5.13 PH-40947/Appendix 6/Figure 561, 589, 613

図 2.7.2.3-29　対象とする民族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）（続き）

aPTT

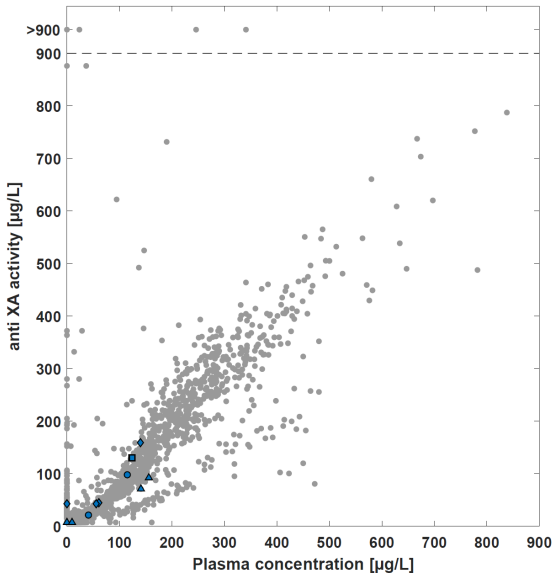
血漿中リバーロキサバン濃度と aPTT の関係は日本人、中国人、日本及び中国以外のアジア人、並びにそれ以外のすべての小児で同様であり、PT の評価結果からの新たな知見は得られなかった（5.3.3.5.13 PH-40947/Appendix 6/Section 1.1.13.4、1.1.15.4、1.1.16.4）。

抗第Xa 因子活性

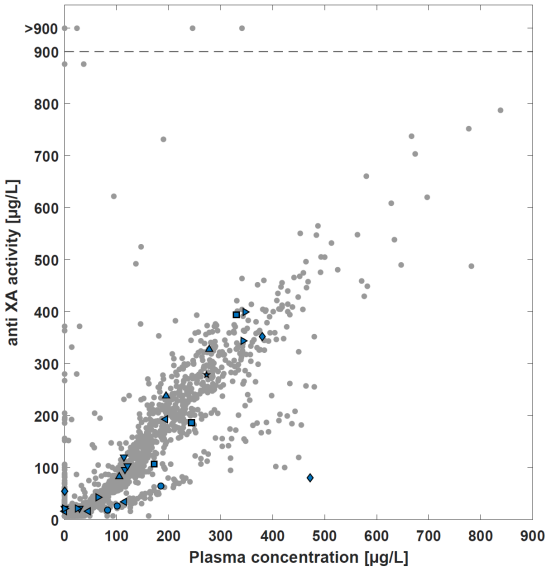
血漿中リバーロキサバン濃度と抗第Xa 因子活性の関係は、日本人、中国人、日本及び中国以外のアジア人、並びにそれ以外のすべての小児で同様であった（図 2.7.2.3-30）。更に年齢別又は用法別の評価も実施したが、新たな知見は得られなかった（5.3.3.5.13 PH-40947/Appendix 6/Section 1.1.14.5.1、1.1.14.5.2、1.1.15.5.1、1.1.15.5.2、1.1.16.5.1、1.1.15.6.2）。

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）との関係に民族差は認められなかった。

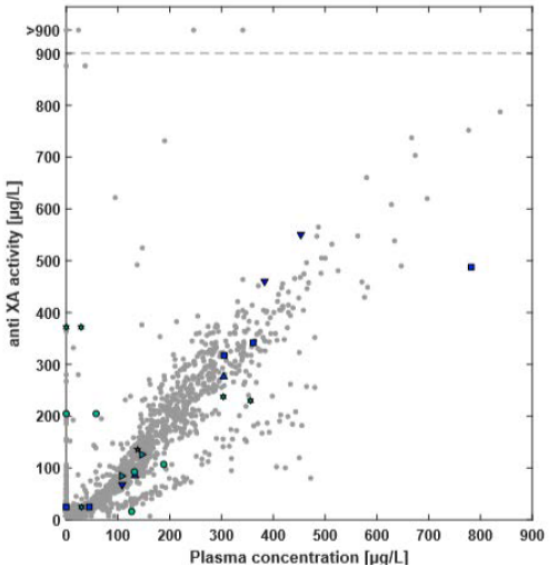
Japanese children



Chinese children



Asian children outside Japan and China



Anti-factor Xa Activity (rivaroxaban) absolute for children of study 14372, 14373, 14374, 17618 of all age groups. The figure contains 1386 pediatric measurements. Highlighted are Japanese children (left top graph), Chinese children (right top graph) and all other Asian children other than Japanese or Chinese (bottom graph). Grey dots indicate all other children.

Source: 5.3.3.5.13 PH-40947/Appendix 6/Figure 579, 601, 633

図 2.7.2.3-30　対象の民族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）

曝露－反応関係

薬物動態及び薬力学に対する内因的要因の民族差（2.7.2.3.4.4）の薬物動態の項に示したように、これらの探索的な比較に基づくと体重で調整した用法・用量でリバーロキサバンを投与したときの曝露量に意味のある民族差は認められなかった。日本人小児 VTE 患者の例数は 5 例であ

り限定的であるものの、再発性症候性 VTE は認められず、出血事象も口腔内出血（1 例）及び消化管出血（1 例）のみであった。この日本人小児のうち 4 例の $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の個別値は成人の参照集団の曝露量の範囲の下限に分布していたが、すべて 1 歳未満の小児であり、体重 12kg 未満（おおむね 2 歳未満に相当）の小児では成人の参照集団における下位約 30%の曝露量を有する部分集団の曝露量の中央値を目標としていたことを勘案すると、曝露―反応関係においても全体集団の結果（2.7.2.3.7）と同様の傾向であると考えられた〔解析 20763（5.3.3.5.13 PH-409471/Appendix 8/Section 1.2）〕。

同様に、限定的なデータに基づくと、中国人並びに日本及び中国以外のアジア人における曝露―反応関係においても全体集団の結果（2.7.2.3.7）と同様の傾向であると考えられた〔解析 20763（5.3.3.5.13 PH-409471/Appendix 8/Section 1.3、1.4）〕。

結論として、全体集団において曝露―反応関係は認められず、限定的なデータに基づくと日本人及び中国人並びに日本及び中国以外のアジア人における曝露―反応関係においても全体集団の結果と同様であることが示唆された。

2.7.2.3.4.5 腎障害

すべての年齢層に対して一様に適用可能な腎機能の定義はないため、以下のように分類し評価した。

1 歳を超える小児では、Schwartz の式 [28, 33] に従って eGFR を算出し、以下の腎機能の分類を適用した。この腎機能の分類は、成人での腎機能障害試験を実施した時点における有効な関連ガイドラインに基づいたものであり、小児における腎機能がリバーロキサバンの薬物動態に及ぼす影響について成人の結果と比較が可能であった[34]。

- 正常な腎機能： eGFR が 80mL/min/1.73m^2 以上
- 軽度腎機能障害： eGFR が 50～80mL/min/1.73m^2 未満
- 中等度腎機能障害：eGFR が 30～50mL/min/1.73m^2 未満
- 重度腎機能障害： eGFR が 30mL/min/1.73m^2 未満

すべての小児の臨床試験において eGFR が 30mL/min/1.73m^2 未満と定義される重度腎機能障害を除外基準としたことから、重度腎機能障害を有する小児のデータは得られていない。

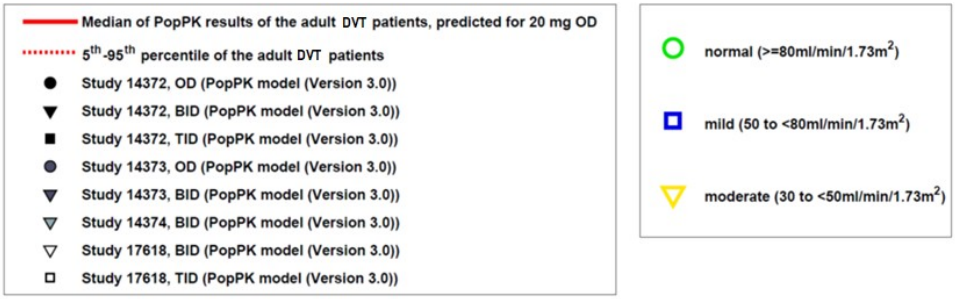
1 歳未満の小児では、血清クレアチニンにおける公表されている基準値[35]の 97.5 パーセンタイルを超える場合、試験から除外した。

薬物動態

小児の包括的な母集団薬物動態での共変量探索において、小児における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 e-GFR[28]、SCRE の 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 e-GFR[29]）で検討した。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。したがって、正常な腎機能、軽度腎機能障害、中等度腎機能障害の小児の間では、リバーロキサバンの薬物動態に意味のある差はないことが示唆された。しかしながら、この検討に含まれた小児の大部分は正常な腎機能の小児であったことに留意する必要がある（eGFR の最小値：43.8mL/min/1.73m^2 及び最高値：456mL/min/1.73m^2、eGFR の 5～95 パーセンタイル：96.2～245mL/min/1.73m^2）（2.7.2.2.6.6）。

探索的な評価として、体重と薬物動態パラメータの個別値の関係の図において、正常な腎機能の小児は緑色の丸、軽度腎機能障害の小児は青色の四角、中等度腎機能障害の小児は黄色の三角でハイライト表示した（図 2.7.2.3-31）。軽度腎機能障害の少数の小児では、$AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ について、正常な腎機能の小児と比較して薬物動態パラメータの個別値の分布に差は認められなかった。中等度腎機能障害の小児は 1 例であったが、薬物動態パラメータの値は小児の全体集団における個別値の分布の中央に位置していた。

小児の反復投与試験における大部分の小児は正常な腎機能の小児であった。軽度腎機能障害（eGFR が 50～80 mL/min/1.73m^2 未満）の小児と正常な腎機能の小児の曝露量に意味のある差が認められなかったことから、軽度腎機能障害の小児に対する更なる用量調節は必要ないことが示された。中等度腎機能障害の小児（eGFR が 30～50mL/min/1.73m^2 未満）は 1 例のみであったため、中等度腎機能障害の小児に関する信頼性の高い結論は導くことはできなかった。



AUC(0-24)ss

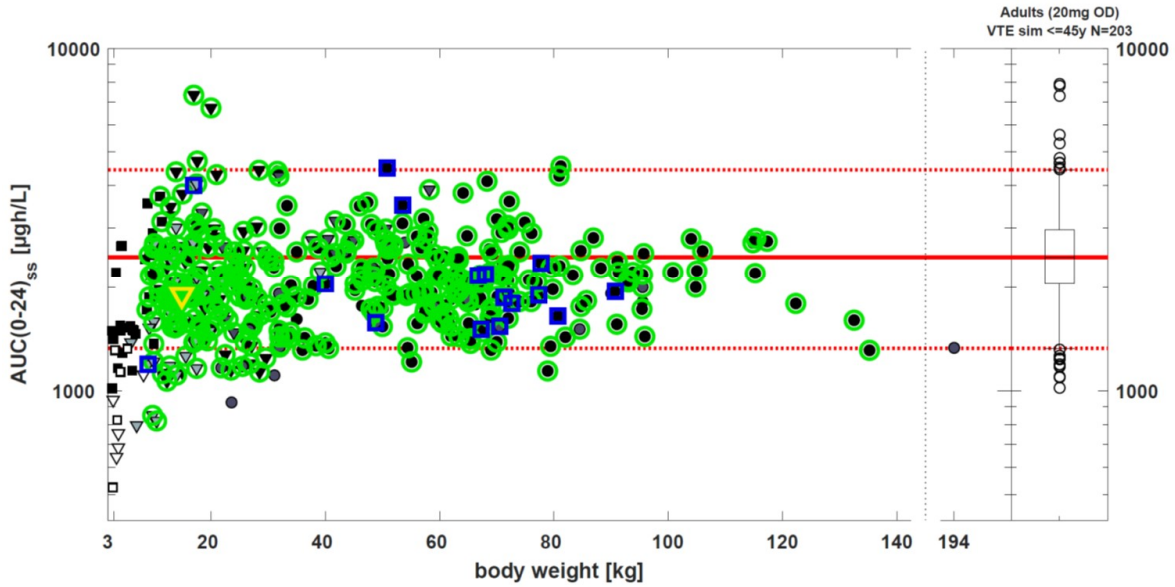
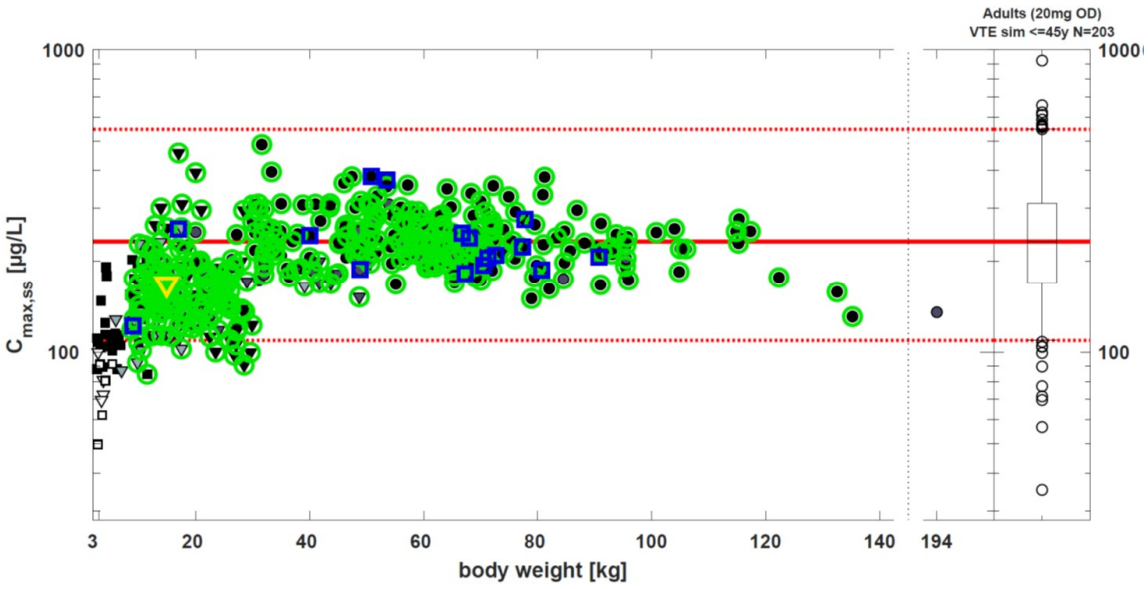
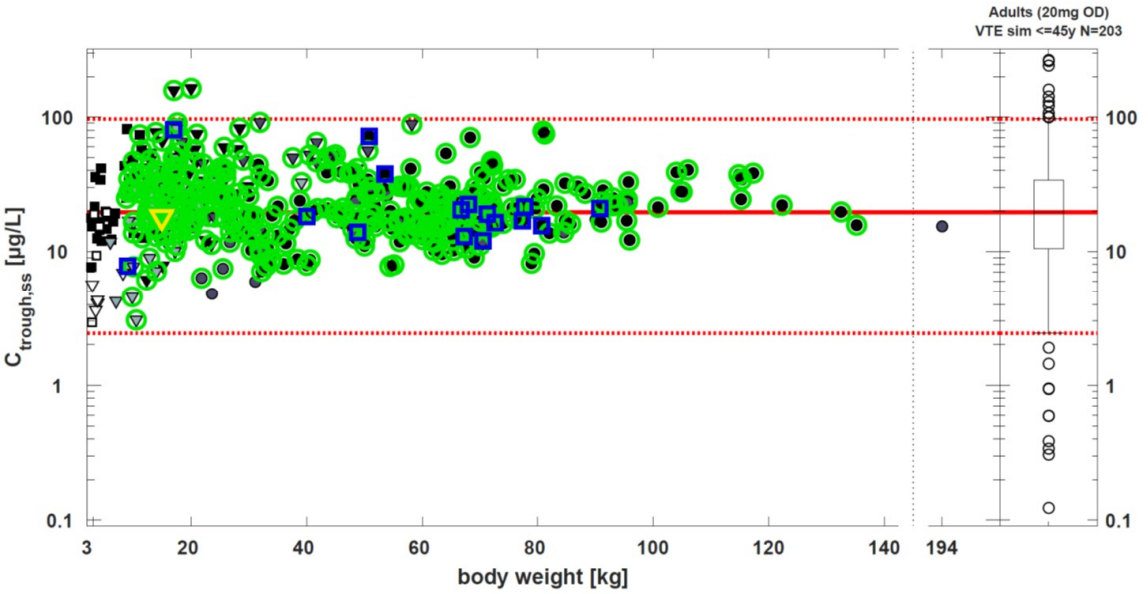


図 2.7.2.3-31　腎機能ごとにデータをハイライト表示した、年齢層 0 ヵ月～18 歳未満の小児に体重で調整した用法・用量でリバーロキサバンを反復経口投与したときの体重と母集団薬物動態に基づく $AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ の関係（片対数プロット）（解析 20763）

$C_{max,ss}$



$C_{trough,ss}$



Highlighted are children older than one year according to kidney function. Kidney function is separated in the following stages: normal kidney function ≥ 80 mL/min/1.73 m², mild kidney dysfunction 50 to <80 mL/min/1.73 m², moderate kidney dysfunction 30 to 50 mL/min/1.73 m², severe kidney dysfunction < 30 mL/min/1.73 m². On the right hand side, popPK results for adult DVT patients (20 mg o.d.) are shown as box whisker plot, which indicates the percentiles 5, 25, 50, 75 and 95 and extremes as open circles.

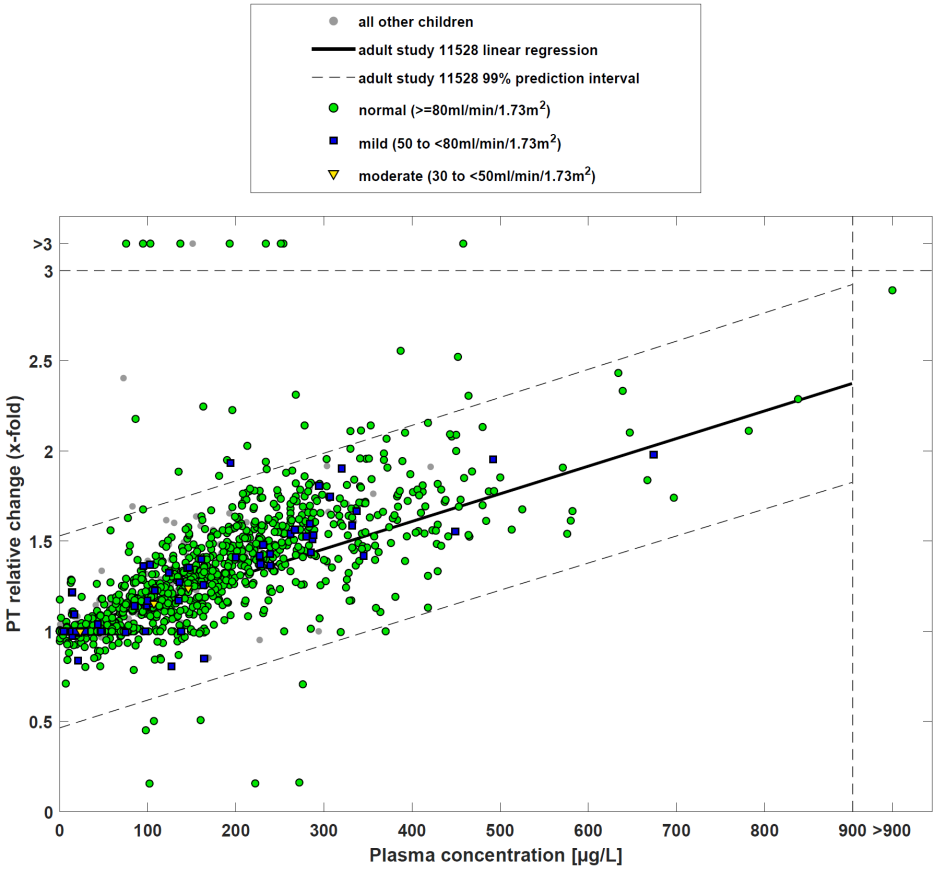
Source: 5.3.3.5.13 PH-40947/Appendix 2/Figure 434, 436, 438

図 2.7.2.3-31 腎機能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

腎機能ごとに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を示し、比較評価した（図 2.7.2.3-32）。軽度腎機能障害の小児のデータは、成人の参照集団及び正常な腎機能の小児の範囲内であった。中等度腎機能障害の小児は 1 例のみであったが（黄色の三角）、この小児の結果と正常な腎機能の小児の結果との間に差は認められなかった。したがって、血漿中リバーロキサバン濃度と PT の関係に対する腎機能の影響は示されなかった。更に年齢別（5.3.3.5.13 PH-40947/Appendix 6、Section 1.1.13.2.1）又は用法別（5.3.3.5.13 PH-40947/Appendix 6、Section 1.1.13.2.2）の評価も実施したが、新たな知見は得られなかった。



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 older than one year according to kidney function. Kidney function is separated in following stages: normal kidney function >= 80mL/min/1.73m^2, mild kidney dysfunction 50 to < 80mL/min/1.73m^2, moderate kidney dysfunction 30 to < 50mL/min/1.73m^2, severe kidney dysfunction < 30mL/min/1.73m^2. Lines indicate the 99% prediction interval from adult DVT patients receiving a 20mg once daily dose of rivaroxaban.

Source: 5.3.3.5.13 PH-40947/Appendix 6/Figure 523

図 2.7.2.3-32　腎機能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）

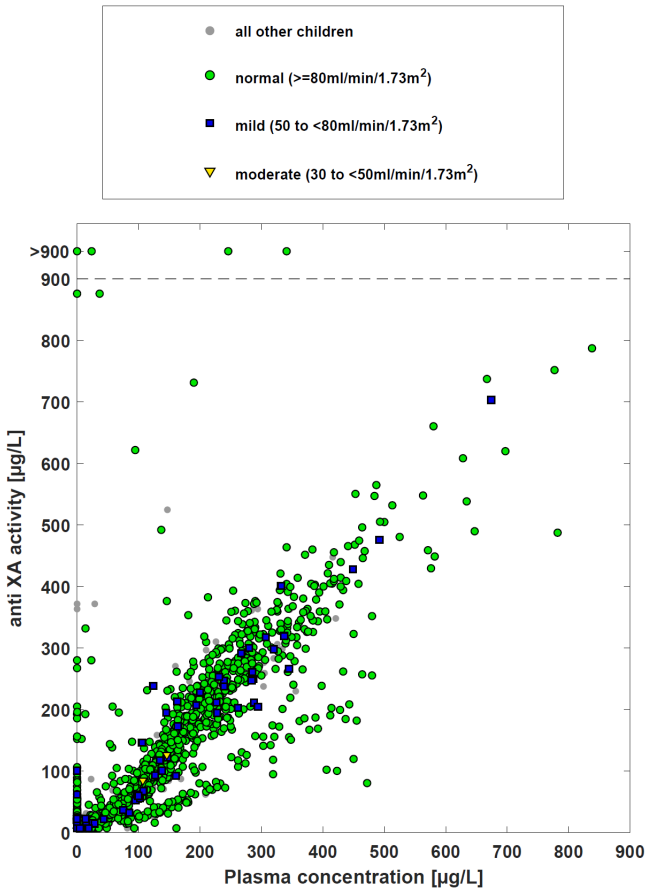
aPTT

軽度又は中等度腎機能障害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 PT における関係と同様であった。aPTT の解析による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/Figures 1.1.13.4、1.1.13.4.1、1.1.13.4.2 に示す。

抗第Ｘa 因子活性

軽度腎機能障害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、正常な腎機能の小児での関係と同様であった（図 2.7.2.3-33）。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 1.1.13.5.1、1.1.13.5.2）。

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、軽度腎機能障害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. Highlighted are children older than one year according to kidney function. Kidney function is separated in following stages: normal kidney function >= 80mL/min/1.73m^2, mild kidney dysfunction 50 to < 80mL/min/1.73m^2, moderate kidney dysfunction 30 to < 50mL/min/1.73m^2, severe kidney dysfunction < 30mL/min/1.73m^2.

Source: 5.3.3.5.13 PH-40947/Appendix 6/Figure 547

図 2.7.2.3-33　腎機能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）

2.7.2.3.4.6 肝障害

成人を対象とした臨床試験で用いた基準に従い、以下のいずれかの肝疾患を有する小児をすべての小児の臨床試験から除外した。

- 臨床的に問題となる出血リスクがある凝固障害を伴う肝疾患
- アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が ULN の 5 倍を超える、又は総ビリルビンが ULN の 2 倍を超えかつ直接ビリルビンが全体の 20%を超える

したがって、肝機能障害を有する小児のデータは得られていない。

2.7.2.3.4.7 疾患

2.7.2.3.4.7.1 機能性消化管障害

小児では、嘔吐、腹痛、下痢又は便秘などの機能性消化管障害がよくみられる。

小児におけるリバーロキサバンの吸収に対する消化管障害の影響を評価するために、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）によりコーディングした既往歴又は有害事象に基づき小児の反復投与試験における消化管障害を有する被験者を特定し、以下の 2 つの分類の消化管障害について検討した。

- 慢性消化管障害〔既往歴か合併症かにかかわらず、セリアック病や腸管の部分切除などの慢性疾患を含めた。一般的に外科手術により回復する既往歴（例：先天異常）は含めなかった（2.7.2.2.6.7）〕。
- 急性消化管障害（様々な形状の下痢などの急性消化管障害は、薬物動態及び薬力学評価用検体採取日の 2 日前以内に発現した場合のみを含めた。）

成人及び小児のいずれにおいてもリバーロキサバンは速やかに吸収されるため、小腸に影響を及ぼす疾患（胃内容排出速度の変化又は小腸への移行の加速をもたらす可能性のもの）に焦点を当てた。また、リバーロキサバンの溶解性は低いため、一般的に胆汁又は膵液分泌の低下をもたらす疾患も含めた。

薬物動態

急性及び慢性消化管障害を有する小児における薬物動態パラメータの個別値を、それぞれ赤色の丸及び青色の三角でハイライト表示して図 2.7.2.3-34 に示す。すべての薬物動態パラメータにおいて急性消化管障害の小児の分布と小児の全体集団の分布の間で差は認められなかった。一方で、慢性消化管障害を有する小児の大部分では、$AUC(0\text{-}24)_{ss}$ は成人の参照集団の範囲の中央値を下回っていた。しかしながら、$C_{trough,ss}$ の個別値は中央値付近に分布しており、$C_{max,ss}$ の個別値では、リバーロキサバンの 1 日 3 回投与を受けた小児の方が 1 日 2 回、更に 1 日 1 回投与を受けた小児よりも低いという一般的な傾向が認められ、小児の全体集団の分布と比較して大きな差はなかった。

したがって、小児におけるリバーロキサバンへの曝露量に対する急性及び慢性消化管障害の意味のある影響は認められなかった。

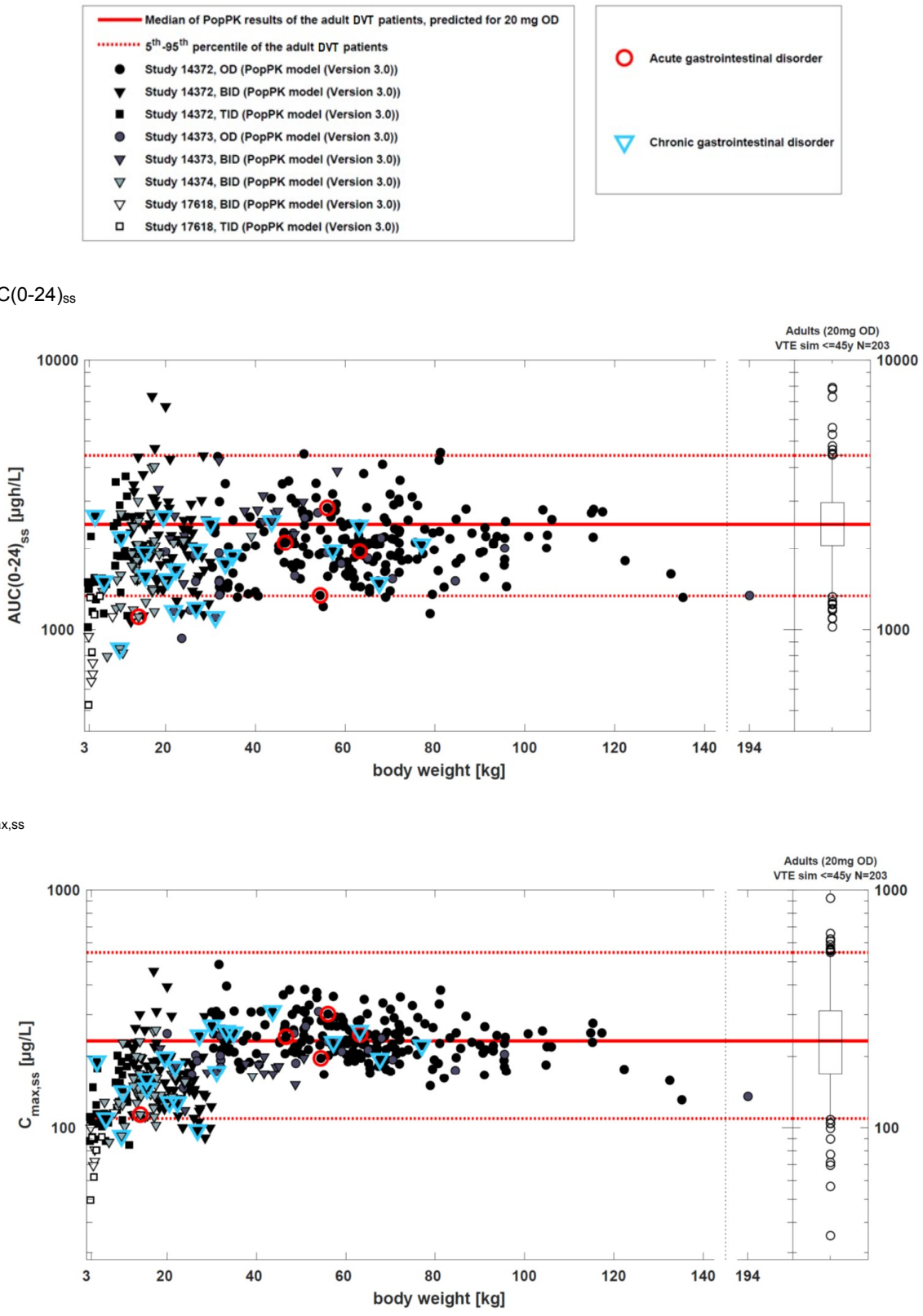
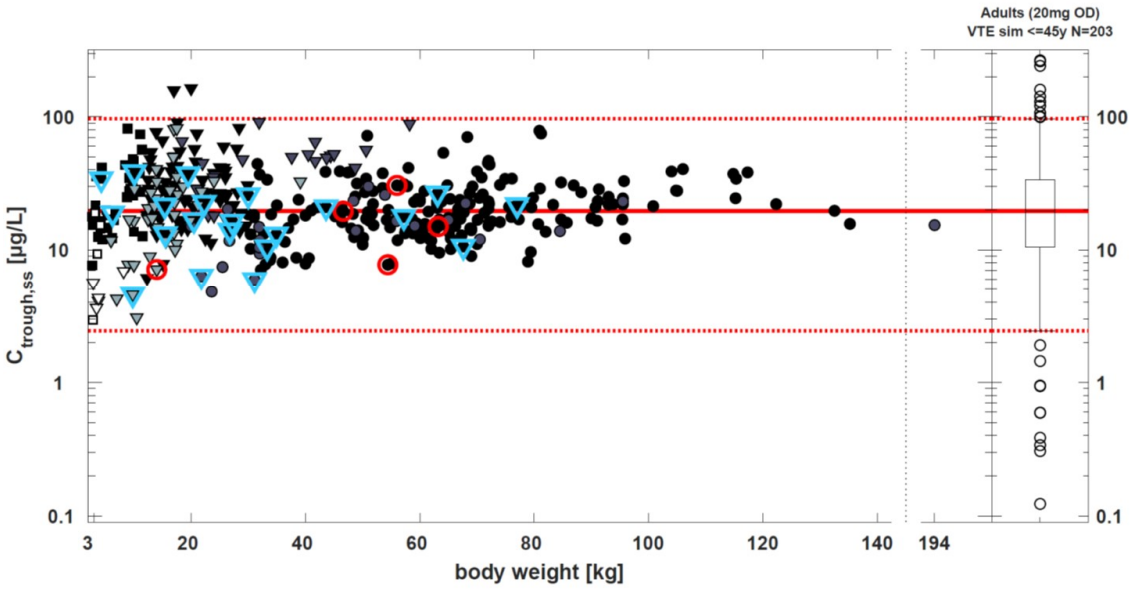


図 2.7.2.3-34　急性又は慢性消化管障害を有する小児のデータをハイライト表示した、年齢層 0 ヵ月～18 歳未満の小児に体重で調整した用法・用量でリバーロキサバンを反復経口投与したときの体重と母集団薬物動態に基づく $AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ の関係（片対数プロット）（解析 20763）

$C_{trough,ss}$



Highlighted are children with gastrointestinal disorders. 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.

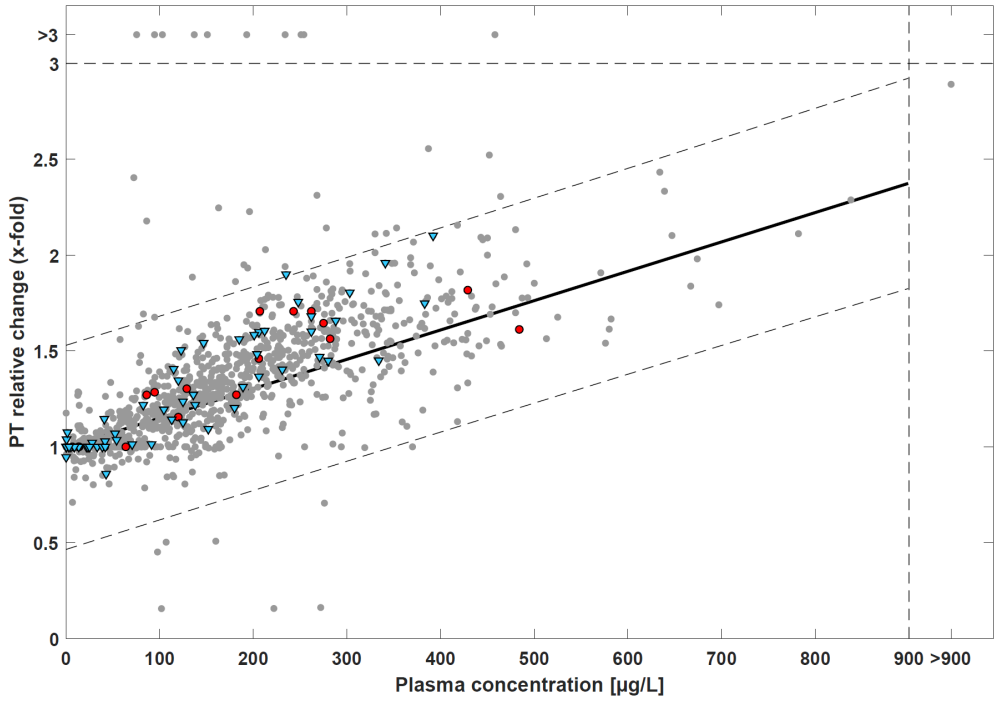
Source: 5.3.3.5.13 PH-40947/Appendix 2/Figure 350, 352, 354

図 2.7.2.3-34　急性又は慢性消化管障害を有する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

消化管障害を有する小児のすべてのデータは、成人の参照集団及び消化管障害を有していない小児のデータの範囲内に含まれており（図 2.7.2.3-35）、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急性又は慢性消化管障害の影響は認められなかった。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。詳細は 5.3.3.5.13 PH-40947/Appendix 6/Section 1.1.6.2.1、1.1.6.2.2 に示す。



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 with gastrointestinal disorder: red symbols display children with acute gastrointestinal disorders, blue symbols display children with chronic gastrointestinal disorders. Grey dots indicate all other children. Lines indicate the 99% prediction interval from adult DVT patients receiving a 20mg once daily dose of rivaroxaban.

Source: 5.3.3.5.13 PH-40947/Appendix 6/Section 286

図 2.7.2.3-35　急性又は慢性消化管障害を有する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）

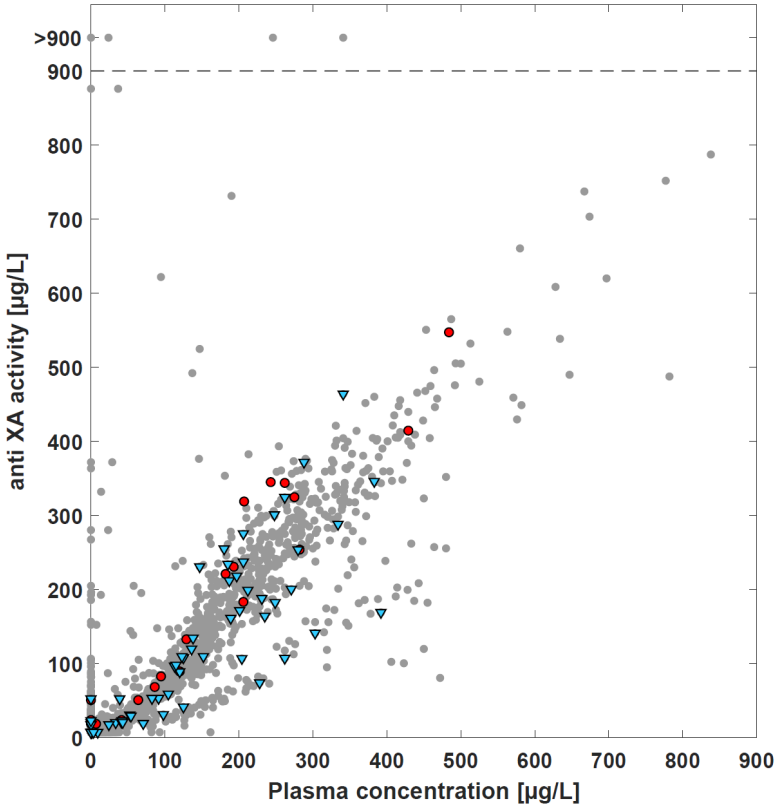
aPTT

急性又は慢性消化管障害を有する小児における血漿中リバーロキサバン濃度と aPTT の関係は、PT における関係と同様であった。aPTT の解析による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、Figure 1.1.6.4、1.1.6.4.1、1.1.6.4.2 に示す。

抗第Ⅹa 因子活性

急性又は慢性消化管障害を有する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、これらの消化管障害を有しない小児での関係と同様であった（図 2.7.2.3-36）。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 1.1.6.5.1、1.1.6.5.2）。

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、急性又は慢性消化管障害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. Highlighted are children with gastrointestinal disorder: red symbols display children with acute gastrointestinal disorders, blue symbols display children with chronic gastrointestinal disorders. Grey dots indicate all other children.

Source: 5.3.3.5.13 PH-40947/Appendix 6/Figure 310

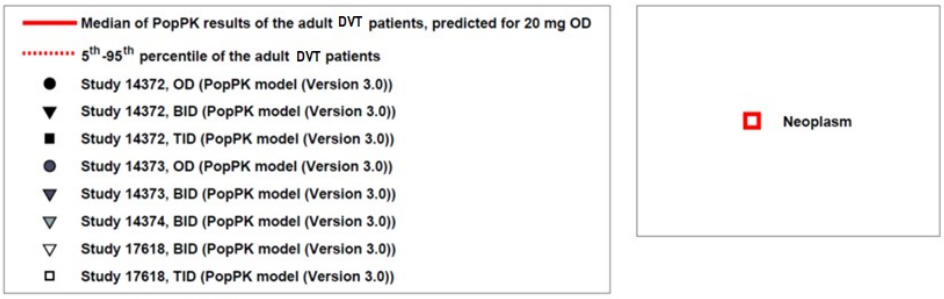
図 2.7.2.3-36　急性又は慢性消化管障害を有する小児をハイライト表示した、血漿中リバーロキサバン濃度と抗第Xa因子活性の関係（解析 20763）

2.7.2.3.4.7.2　悪性腫瘍

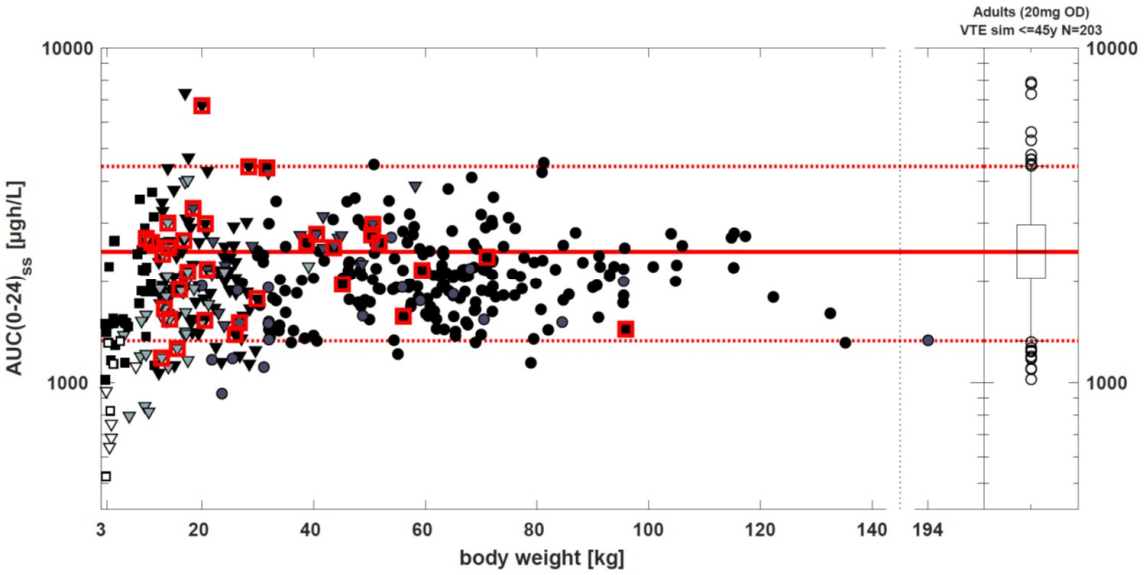
第Ⅲ相試験 14372 において、PBPK モデルに基づく予測範囲を超える血漿中リバーロキサバン濃度の外れ値が認められた。外れ値を示した小児のうち 2 例が白血病に罹患していることが判明したため、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病及びホジキンリンパ腫のような小児に有病率が高い悪性腫瘍に関連する既往歴又は有害事象（MedDRA によりコーディング）を有する小児におけるすべての反復投与試験を対象とした薬物動態及び薬力学の探索的評価を実施した（2.7.2.2.6.7）。

薬物動態

悪性腫瘍を有する小児の薬物動態パラメータの個別値を、赤色の四角でハイライト表示して図 2.7.2.3-37 に示す。悪性腫瘍を有する小児における数点の個別値は成人の参照集団の曝露量の範囲の上限にみられたが、$AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ のいずれにおいても、悪性腫瘍を有する小児で曝露量が高くなる傾向は示唆されていなかった。したがって、小児におけるリバーロキサバンへの曝露量に対する小児に有病率の高い悪性腫瘍の意味のある影響は認められなかった。



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



$C_{max,ss}$

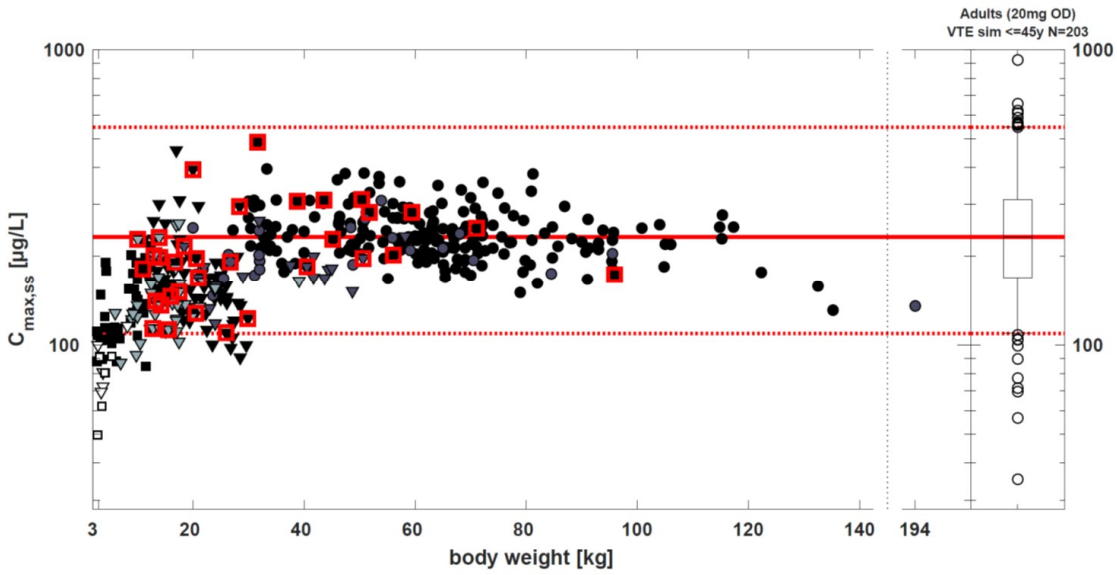
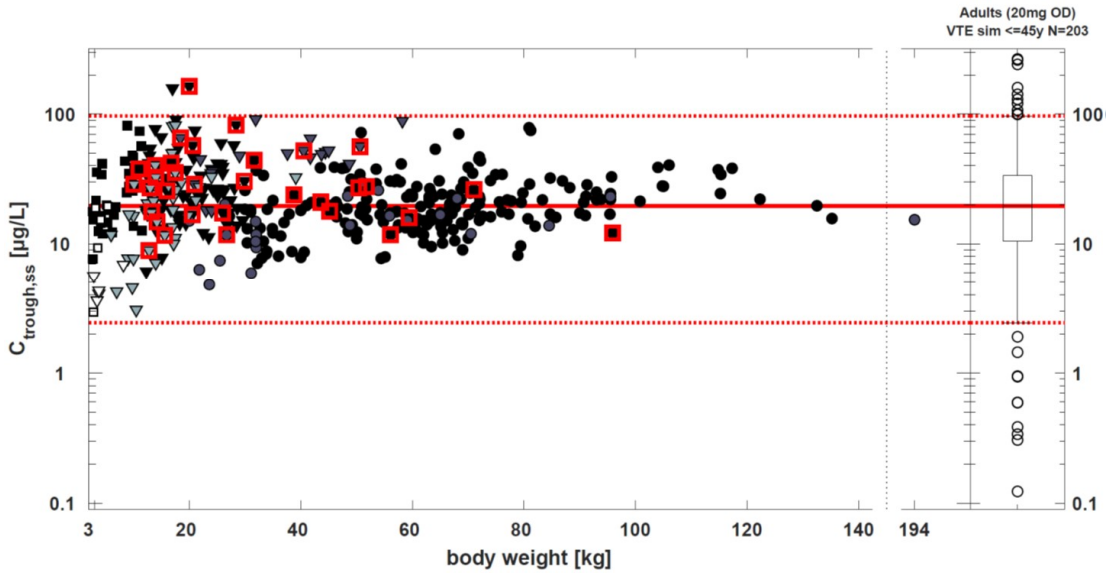


図 2.7.2.3-37 悪性腫瘍を有する小児のデータをハイライト表示した、年齢層 0 ヵ月～18 歳未満の小児に体重で調整した用法・用量でリバーロキサバンを反復経口投与したときの体重と母集団薬物動態に基づく $AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ の関係（片対数プロット）（解析 20763）

$C_{trough,ss}$



Highlighted are children with neoplasms. 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.

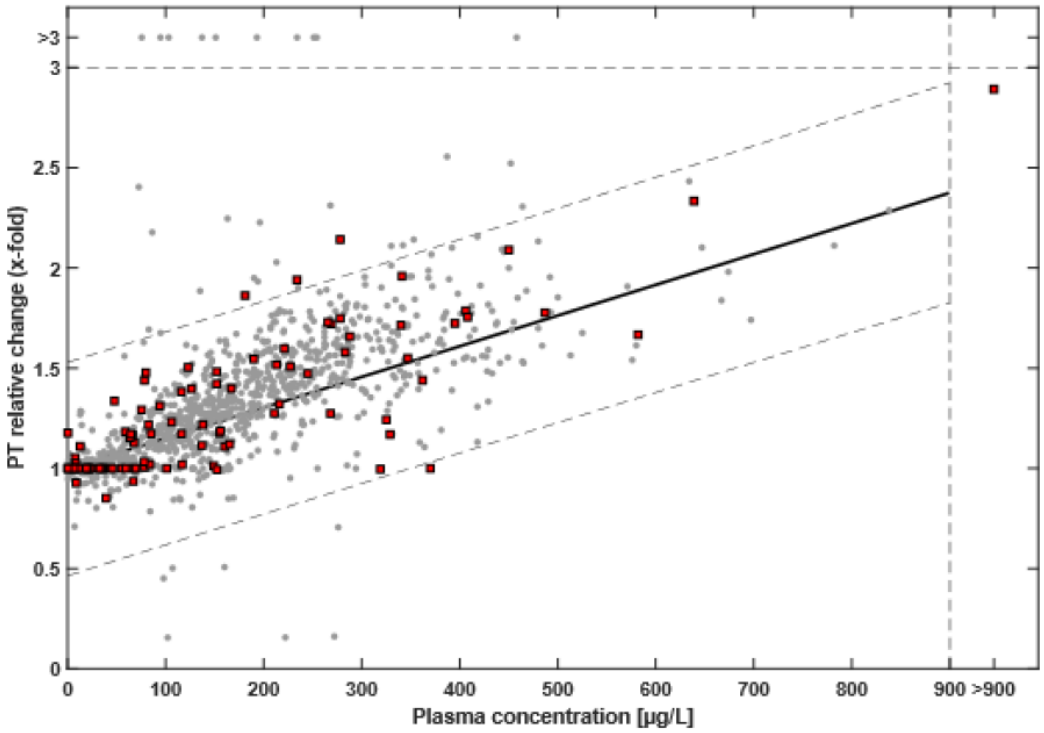
Source: 5.3.3.5.13 PH-40947/Appendix 2/Figure 362, 364, 366

図 2.7.2.3-37　悪性腫瘍を有する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

悪性腫瘍を有する小児の大部分のデータは、成人の参照集団及び悪性腫瘍を有していない小児のデータの範囲内に含まれていた。成人の参照集団の 99%予測区間を超えるデータは、リバーロキサバンの 1 日 1 回投与を受けた年齢層 12～18 歳未満の小児のみでみられた（図 2.7.2.3-38、5.3.3.5.13 PH-40947/Appendix 6/Section 1.1.7.5.1、1.1.7.2.2）。



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. Red symbols are children with neoplasm. Grey dots indicate all other children. Lines indicate the 99% prediction interval from adult DVT patients receiving a 20mg once daily dose of rivaroxaban.

Source: 5.3.3.5.13 PH-40947/Appendix 6/Figure 326

図 2.7.2.3-38　悪性腫瘍を有する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）

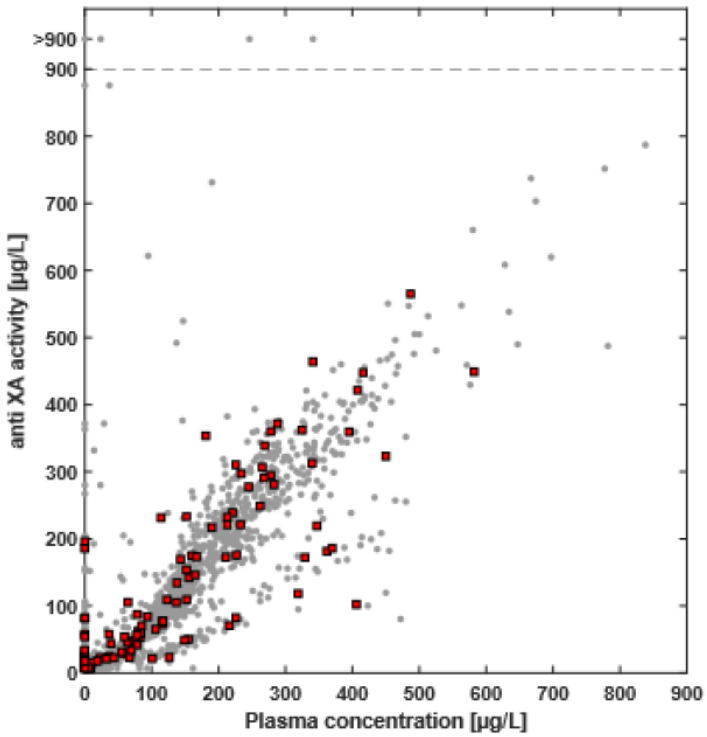
aPTT

悪性腫瘍を有する小児における血漿中リバーロキサバン濃度と aPTT の関係は、PT における関係と同様であった。aPTT の解析による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 1.1.7.4、1.1.7.4.1、1.1.7.4.2 に示す。

抗第Xa 因子活性

悪性腫瘍を有する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、悪性腫瘍を有しない小児での関係と同様であった（図 2.7.2.3-39）。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 1.1.7.5.1、1.1.7.5.2）。

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、悪性腫瘍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. Red symbols highlight children with neoplasm. Grey dots indicate all other children.

Source: 5.3.3.5.13 PH-40947/Appendix 6/Figure 348

図 2.7.2.3-39 悪性腫瘍を有する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）

2.7.2.3.5 薬物動態及び薬力学特性に及ぼす外因的要因の影響

2.7.2.3.5.1 薬物動態学的薬物相互作用

薬物動態における他の薬剤又は物質との相互作用の可能性については、成人を対象とした臨床薬理試験で広範に検討されており、過去の承認申請において報告されている。

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

成人の統合母集団薬物動態解析の結果（2.7.2.2.6.1）、軽度、中程度及び強力な CYP3A4 阻害薬、P-gp 阻害薬、並びに CYP3A4 誘導薬が共変量としてモデルに組み込まれた。このため、十分な全身曝露が得られると考えられる投与経路（定義については 5.3.3.5.12 R-12947、Section 11.4）でこれら 5 つのカテゴリーの薬剤をリバーロキサバンと併用投与したときの小児のリバーロキサバンのクリアランスに対する併用薬の影響を、小児の包括的な母集団薬物動態モデル（2.7.2.2.6.6）を用いて探索的に評価した。評価の際には、薬剤の開始日と終了日に基づき対象となるカテゴリーの薬剤が薬物動態評価日に併用されていたかどうか（時系列アプローチ）を確認した。

過去及び現行のガイドライン[36, 37, 38]で定義されている基準に基づき、阻害薬及び誘導薬の一覧を作成した。ガイドラインのバージョン間での阻害薬及び誘導薬の一覧における相違点、並びに WHO Drug Standardized Drug Groupings (SDGs)[39]との相違点を確認し、臨床的意味を評価し適宜変更を加え、CYP3A4 阻害薬、P-gp 阻害薬及び CYP3A4 誘導薬に対するバイエル社の医薬品分類〔product-specific Bayer Drug Groupings (PBDGs)〕を作成した。分類方法及び参考文献についての詳細は、5.3.3.5.12 R-12947/Section 11.5、11.6 及び 11.7 に一覧としたそれぞれの PBDGs に示す。

小児の臨床試験における併用薬のデータを調査したところ、小児に対し強力な CYP3A4 阻害薬又は P-gp 阻害薬を併用投与したときの薬物動態データは得られなかった（5.3.3.5.12 R-12947/Table 7.1:4）。一方、データ数は限定的ではあるものの、中程度及び強力な CYP3A4 誘導薬（狭義の CYP3A4 誘導薬とする）を併用したときの 12 例から 26 点、軽度の CYP3A4 阻害薬を併用したときでは 31 例から 81 点、中程度の CYP3A4 阻害薬を併用したときでは 11 例から 21 点の血漿中リバーロキサバン濃度が得られた（表 2.7.2.3-7）。

表 2.7.2.3-7 併用薬投与時の血漿中リバーロキサバン濃度データが得られた例数及びデータ数並びに割合（解析 18376）

Comedication	Subjects with valid PK measurements		Valid PK measurements	
	Number	Percentage (%)	Number	Percentage (%)
CYP3A4 inducers				
No use	512	97.7	1964	98.7
Any use	12	2.3	26	1.3
Weak CYP3A4 inhibitors				
No use	493	94.1	1909	95.9
Any use	31	5.9	81	4.1
Moderate CYP3A4 inhibitors				
No use	513	97.9	1969	98.9
Any use	11	2.1	21	1.1
Strong CYP3A4 inhibitors				
No use	524	100	1990	100
Any use	0	0	0	0
P-gp inhibitors				
No use	524	100	1990	100
Any use	0	0	0	0

Source: 5.3.3.5.12 R-12947/Table 7.1:4

探索的な母集団薬物動態解析では、中程度の CYP3A4 阻害薬を除き、併用薬投与によるクリアランスに対する統計的に有意な影響は認められなかった。しかしながら、併用薬として中程度の CYP3A4 阻害薬の投与を受けた小児の例数は限定的であった（11 例の血漿中リバーロキサバン濃度 21 点、表 2.7.2.3-7)ことから、中程度の CYP3A4 阻害薬でみられた影響は信頼性が高いものではなかった。更に、この中程度の CYP3A4 阻害薬の影響は、主に中程度の CYP3A4 阻害薬及び CYP3A4 誘導薬（狭義）の両方を併用投与していた 1 例の小児（リバーロキサバンのクリアランスが低かった）のデータによるものであり、この小児のデータを除外した場合、中程度の CYP3A4 阻害薬を併用したときの影響は統計学的に有意ではなかった（2.7.2.2.6.6）。

母集団薬物動態解析に基づく評価に加えて、薬剤の開始日と終了日を考慮しない、薬物動態の評価期間に対する対象となるカテゴリーの薬剤の使用の割合に基づく探索的な比較評価を実施した。この探索的評価では、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、

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（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。各カテゴリーの薬剤を慢性的に併用投与した小児〔リバーロキサバンの薬物動態の評価期間（リバーロキサバン投与開始時から最終の薬物動態評価用検体が採取されるまで）の 80%超で、各併用薬のカテゴリーに該当する薬剤を 1 つ以上併用投与されたものと定義した〕を赤色の丸で、時々併用投与した小児（薬物動態の評価期間の 20%～80%で、各併用薬のカテゴリーに該当する薬剤を 1 つ以上併用投与されたものと定義した）を青色の三角でハイライト表示した。異なるカテゴリーの複数の CYP3A4 阻害薬を併用投与された小児については、最も強いカテゴリー（強力な＞中程度＞軽度）で示した。阻害薬と誘導薬の両方の併用投与を受けた小児については、別の図に示した（図 2.7.2.3-44）。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。

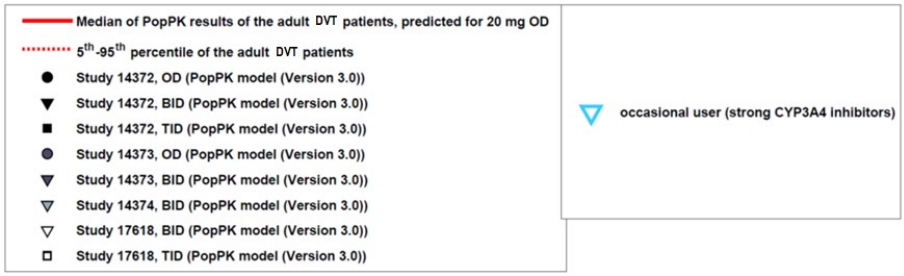
小児の反復投与試験では、リバーロキサバン群の小児のうち、強力な P-gp 阻害薬を時々又は慢性的に併用投与した小児はいなかった。強力な CYP3A4 阻害薬（図 2.7.2.3-40）、中程度の CYP3A4 阻害薬（図 2.7.2.3-41）又は軽度の CYP3A4 阻害薬（図 2.7.2.3-42）、CYP3A4 誘導薬（図 2.7.2.3-43）及び複数の薬剤の組合わせ（図 2.7.2.3-44）を併用したときの結果を以下に示す。

強力な CYP3A4 阻害薬を時々併用投与した 1 例では、ミコナゾールのバッカル剤による口腔内投与を受けていたが、いずれの薬物動態評価用検体採取日の前後にも併用投与されていなかった。$AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ の個別値はすべて成人の参照集団の範囲内に含まれていた。

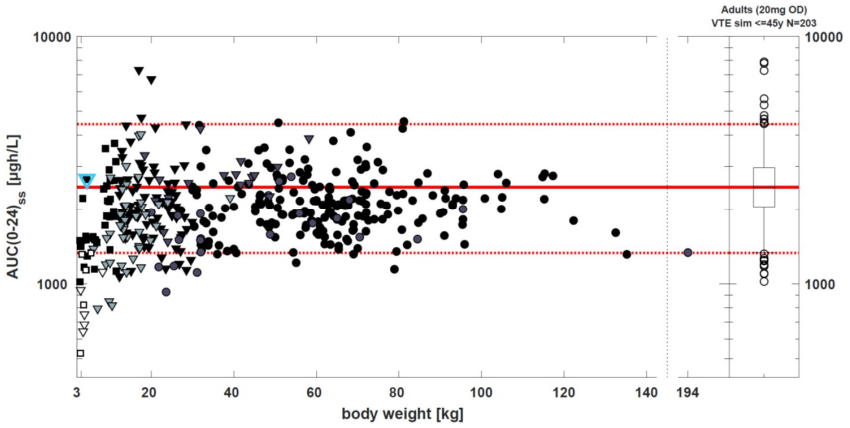
中程度の CYP3A4 阻害薬を併用した数例の小児では、曝露量の増加を示す全体的な傾向はみられなかった。第Ⅱ相試験の 1 例のみが、中程度の CYP3A4 阻害薬を慢性的に併用投与していた。この小児のリバーロキサバンの曝露量は成人の参照集団の範囲の中央値を下回っていたが、同じ体重カテゴリーにおける第Ⅱ相試験の薬物動態の結果と同様であった。同様に、軽度の CYP3A4 阻害薬の併用についても、小児のリバーロキサバンの曝露量に対する意味のある影響は認められなかった。

リバーロキサバンと CYP3A4 誘導薬（狭義）の併用投与を受けた小児では、薬物動態パラメータの個別値の分布の傾向は、小児の全体集団の各体重及び用法の傾向と同様であった（図 2.7.2.3-43）。CYP3A4 誘導薬（狭義）を慢性的に使用した 1 例の小児におけるリバーロキサバンの曝露量は成人の参照集団の中央値に近い値であった。治験実施計画書で禁止したにもかかわらず、2 例の小児がリバーロキサバンと強力な CYP3A4 誘導薬（フェノバルビタール、フェノバルビタール及びフェニトイン）の併用投与を受けた。いずれの小児においても、強力な CYP3A4 誘導薬を併用したとき及び併用しなかったときのそれぞれのピーク及びトラフにおける薬物動態データが利用可能であった。いずれの小児においても、強力な CYP3A4 誘導薬を併用したときでは血漿中リバーロキサバン濃度が低値であったことから、リバーロキサバンと強力な CYP3A4 誘導薬の併用により、リバーロキサバンの曝露量が明らかに低下することが示唆された（5.3.5.1.3 PH-40166）。

リバーロキサバンと併用して、CYP3A4 阻害薬及び CYP3A4 誘導薬の両方を投与された 4 例の小児の薬物動態パラメータの個別値をハイライト表示して図 2.7.2.3-44 に示す。これらの小児の薬物動態パラメータの個別値はすべて成人の参照集団の 5～95 パーセンタイルの間に分布しており、小児の全体集団と比較して意味のある差は認められなかった。



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



$C_{max,ss}$

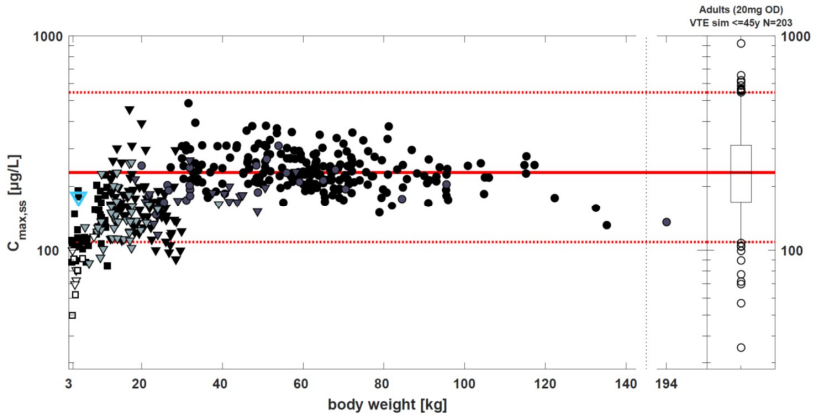
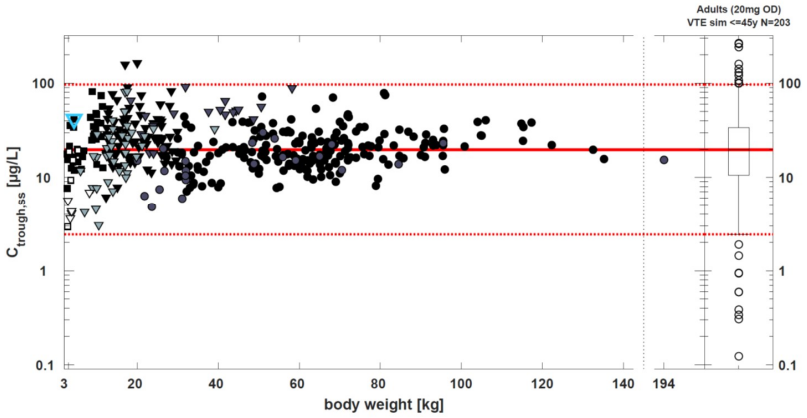


図 2.7.2.3-40 強力な CYP3A4 阻害薬を併用投与した小児のデータをハイライト表示した、年齢層 0 ヵ月～18 歳未満の小児に体重で調整した用法・用量でリバーロキサバンを反復経口投与したときの体重と母集団薬物動態に基づく $AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ の関係（片対数プロット）（解析 20763）

$C_{trough,ss}$

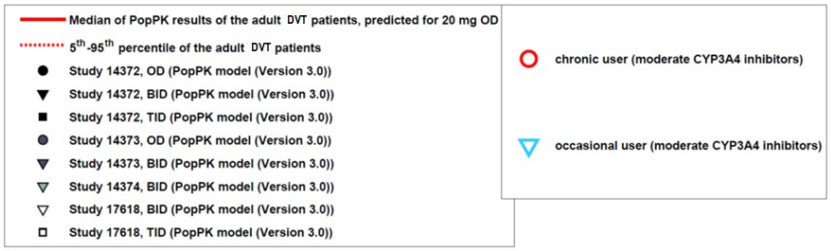


Highlighted are children receiving strong CYP3A4 inhibitors. Chronic user: intake > 80% of observation period, occasional user: intake 20% to 80% of observation period.

On the right hand side, popPK results for adult DVT patients (20 mg o.d.) are shown as box whisker plot, 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 386, 388, 390

図 2.7.2.3-40　強力な CYP3A4 阻害薬を併用投与した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）



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

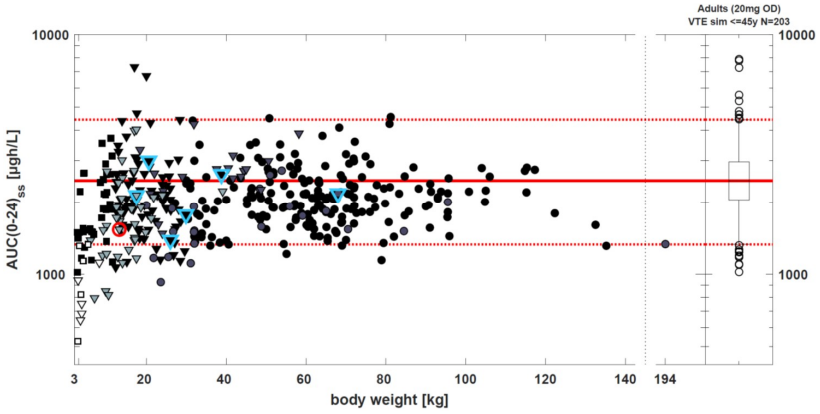
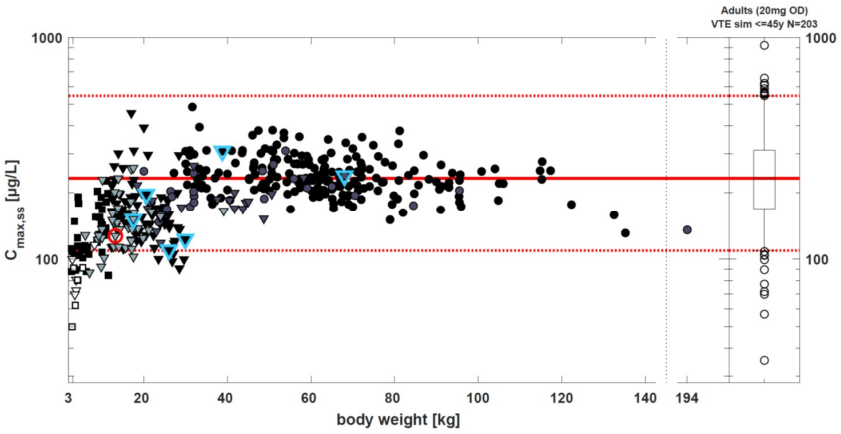
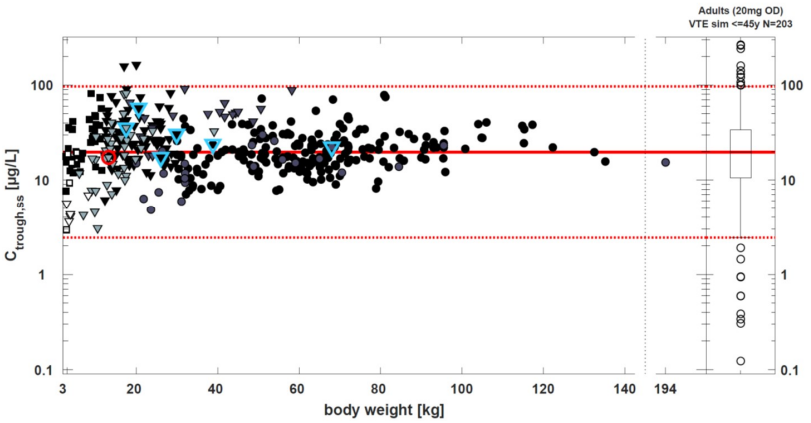


図 2.7.2.3-41　中程度の CYP3A4 阻害薬を併用投与した小児のデータをハイライト表示した、年齢層 0 ヵ月～18 歳未満の小児に体重で調整した用法・用量でリバーロキサバンを反復経口投与したときの体重と母集団薬物動態に基づく $AUC(0-24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ の関係（片対数プロット）（解析 20763）

$C_{max,ss}$



$C_{trough,ss}$



Highlighted are children receiving moderate CYP3A4 inhibitors. Chronic user: intake > 80% of observation period, occasional user: intake 20% to 80% of observation period.

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 398, 400, 402

図 2.7.2.3-41 中程度の CYP3A4 阻害薬を併用投与した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）

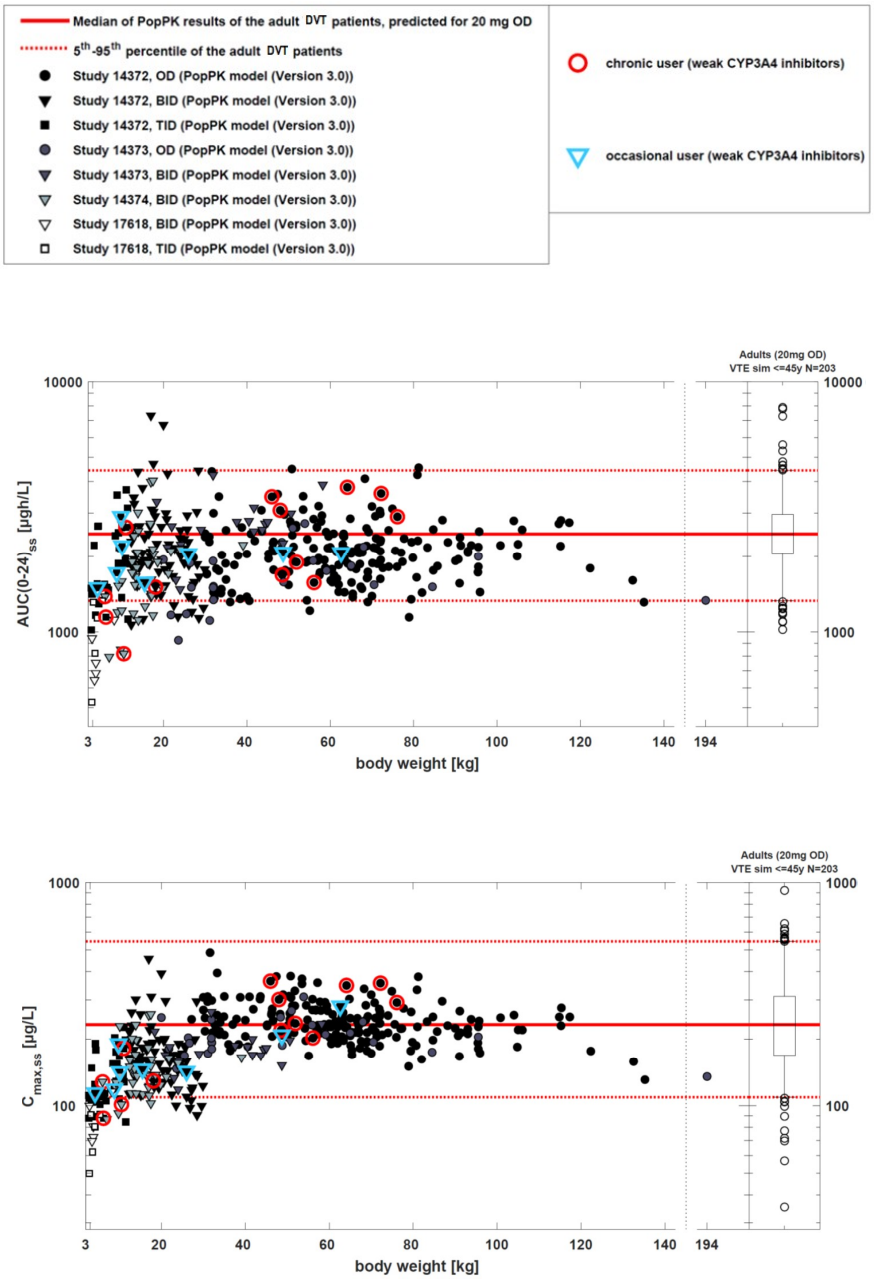
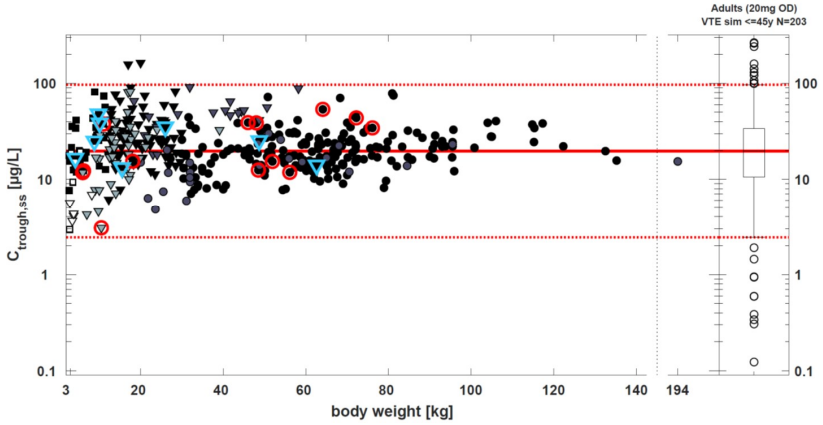


図 2.7.2.3-42 軽度の CYP3A4 阻害薬を併用投与した小児のデータをハイライト表示した、年齢層 0 ヵ月～18 歳未満の小児に体重で調整した用法・用量でリバーロキサバンを反復経口投与したときの体重と母集団薬物動態に基づく $AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ の関係（片対数プロット）（解析 20763）

$C_{trough,ss}$

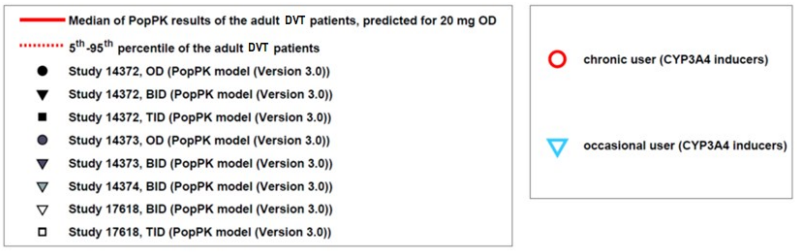


Highlighted are children receiving weak CYP3A4 inhibitors. Chronic user: intake > 80% of observation period, occasional user: intake 20% to 80% of observation period.

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 410, 412, 414

図 2.7.2.3-42 軽度の CYP3A4 阻害薬を併用投与した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）



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

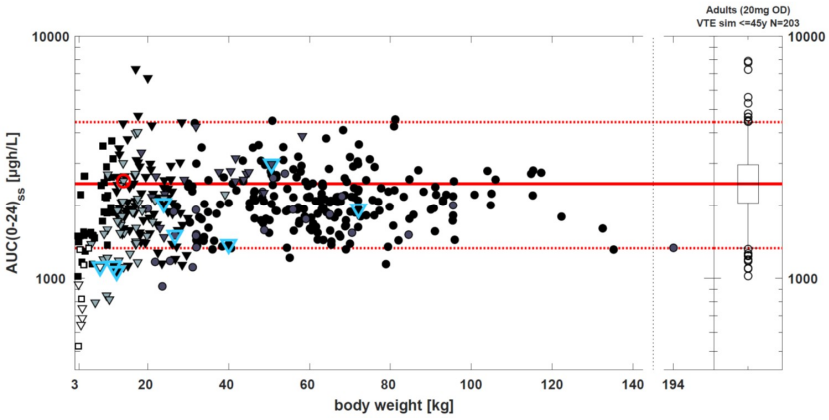
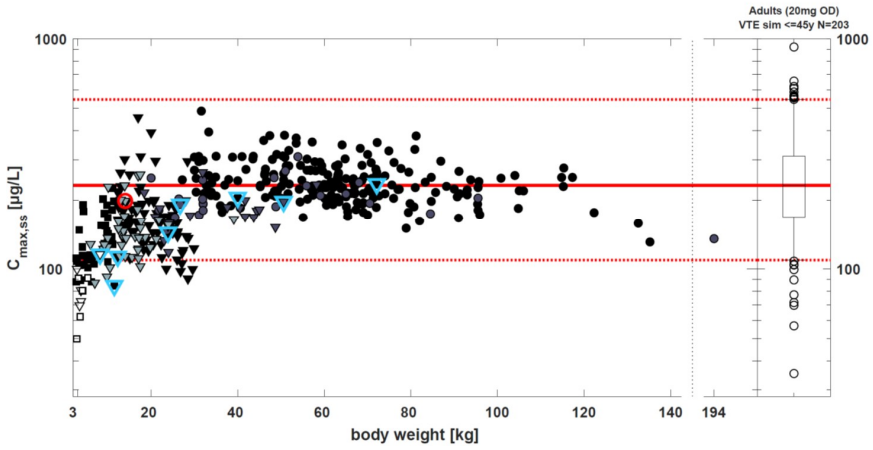
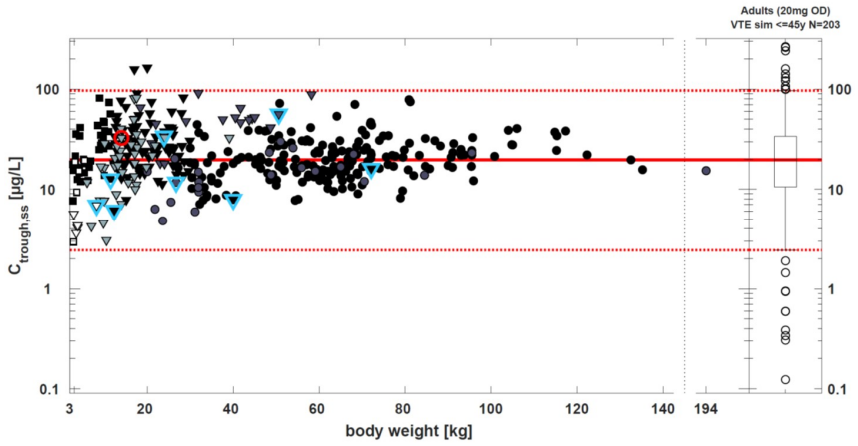


図 2.7.2.3-43 CYP3A4 誘導薬を併用投与した小児のデータをハイライト表示した、年齢層 0 ヵ月～18 歳未満の小児に体重で調整した用法・用量でリバーロキサバンを反復経口投与したときの体重と母集団薬物動態に基づく $AUC(0-24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ の関係（片対数プロット）（解析 20763）

$C_{max,ss}$



$C_{trough,ss}$

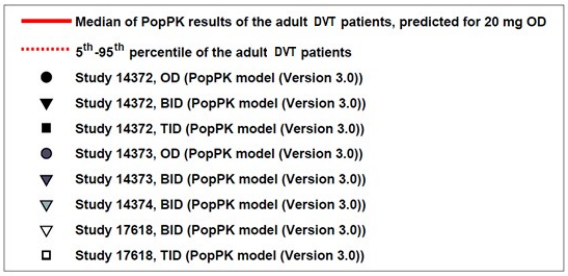


Highlighted are children receiving CYP3A4 inducers. Chronic user: intake > 80% of observation period, occasional user: intake 20% to 80% of observation period.

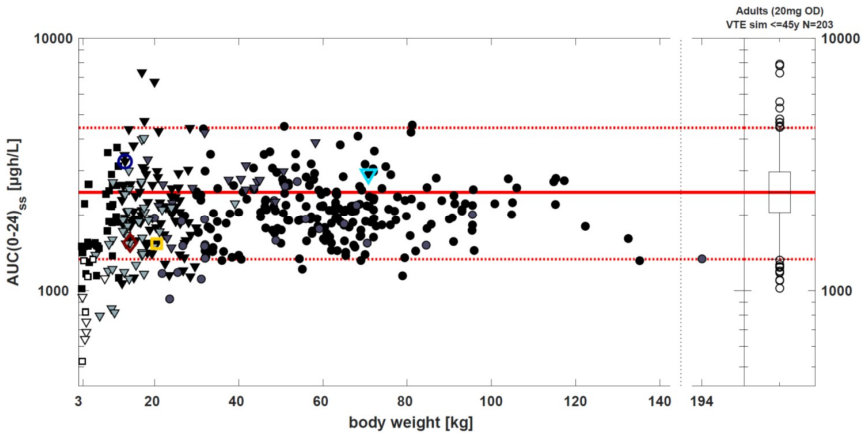
On the right hand side, popPK results for adult DVT patients (20 mg o.d.) are shown as box whisker plot, which indicates the percentiles 5, 25, 50, 75 and 95 and extremes as open circles.

Source: 5.3.3.5.13 PH-40947/Appendix 2/Figure 374, 376, 378

図 2.7.2.3-43 CYP3A4 誘導薬を併用投与した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）



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



$C_{max,ss}$

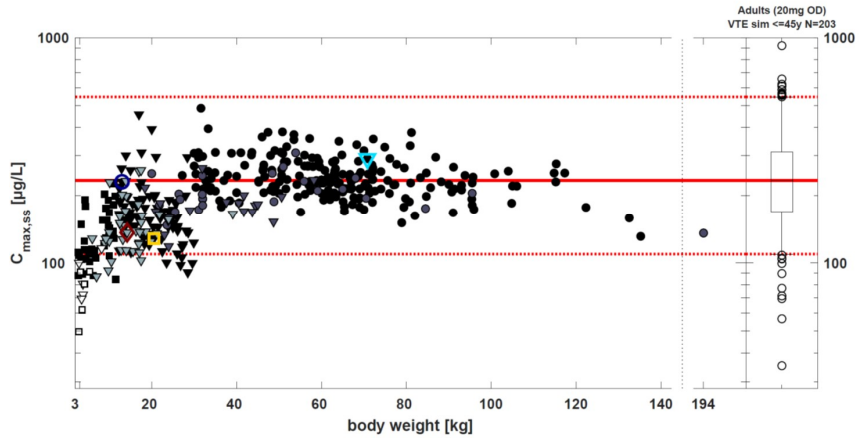
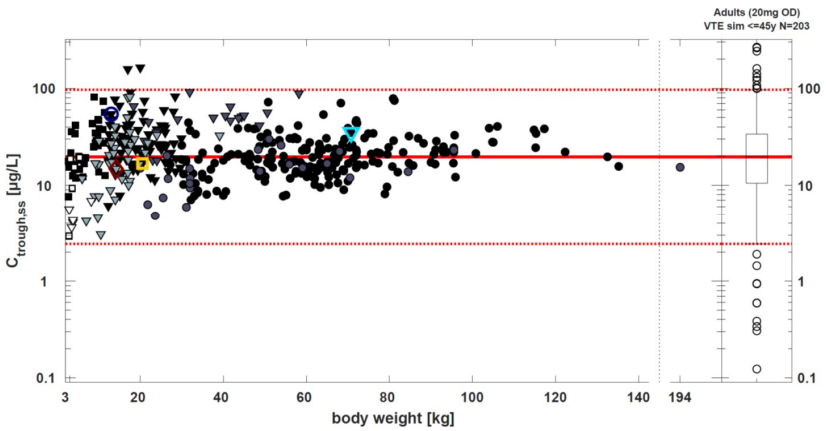


図 2.7.2.3-44 複数の薬剤を組み合わせて併用投与した小児のデータをハイライト表示した、年齢層 0 ヵ月～18 歳未満の小児に体重で調整した用法・用量でリバーロキサバンを反復経口投与したときの体重と母集団薬物動態に基づく AUC(0-24)$_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ の関係（片対数プロット）（解析 20763）

$C_{trough,ss}$



Highlighted are children receiving a combination of medications:

Blue circle: CYP3A4 inducers chronic user, weak CYP3A4 inhibitors chronic user.

Turquoise triangle: CYP3A4 inducers chronic user, moderate CYP3A4 inhibitors chronic user.

Yellow square: CYP3A4 inducers occasional user, weak CYP3A4 inhibitors occasional user.

Red diamond: CYP3A4 inducers chronic user, moderate CYP3A4 inhibitors occasional user.

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 422, 424, 426

図 2.7.2.3-44 複数の薬剤を組み合わせて併用投与した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）

まとめ

時系列アプローチに基づく評価では、リバーロキサバンと強力な CYP3A4 又は P-gp 阻害薬の併用投与を受けた小児の薬物動態データは含まれなかったが、成人での結果（CTD-SPAF 2.7.2.3.5.2.2.2）に基づくと、血漿中リバーロキサバン濃度が臨床的に問題となる程度まで上昇する可能性があることから、強力な CYP3A4 及び P-gp 阻害薬による全身治療を受けている患者に対するリバーロキサバンの併用は推奨されない。

リバーロキサバンと中程度の CYP3A4 阻害薬の併用投与を受けた小児における利用可能な薬物動態データは限定的であった。探索的な母集団薬物動態解析では、中程度の CYP3A4 阻害薬によるリバーロキサバンのクリアランスに対する統計的に有意な影響が示された。しかしながら、この中程度の CYP3A4 阻害薬の影響は、主に中程度の CYP3A4 阻害薬及び CYP3A4 誘導薬（狭義）の両方を併用投与していた 1 例の小児（リバーロキサバンのクリアランスが低かった）のデータによるものであり、中程度の CYP3A4 阻害薬でみられた影響は信頼性が高いものではなかった。薬物動態パラメータの個別値の視覚的評価に基づくと、小児において軽度の及び中程度の CYP3A4 阻害薬によるリバーロキサバンの曝露量に対する意味のある影響は認められなかった。

探索的な母集団薬物動態解析に基づくと、視覚的評価の結果と同様に、CYP3A4 誘導薬（狭義）によるリバーロキサバンのクリアランスに対する統計的に有意な影響は認められなかった。リバーロキサバンと強力な CYP3A4 誘導薬を併用投与したときの薬物動態データは 2 例の小児からのみで利用可能であった。この 2 例のデータから、成人（CTD-SPAF 2.7.2.3.5.2.2.3）と同様に、

リバーロキサバンと強力な CYP3A4 誘導薬の併用によりリバーロキサバンの曝露量は明らかに低下することが示唆された。

結論として、小児の臨床試験の結果に基づくと、成人の結果ではみられなかった薬物動態学的薬物相互作用に関する新たな知見は認められなかった。

2.7.2.3.5.2 薬力学的薬物相互作用

抗凝固薬であるリバーロキサバンは、凝固系に影響を及ぼす他の薬剤と相互作用する可能性が考えられる。薬力学的薬物相互作用（LMWH、抗血小板薬、NSAIDs 及び VKA）の可能性については、成人を対象とした試験で広範に検討されている。小児を対象とした薬力学的薬物相互作用試験は実施されていない。

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

全体として、リバーロキサバン投与期間中に「重大な出血事象」が認められた小児はいなかった。第Ⅲ相試験の主要投与期間におけるリバーロキサバンを少なくとも 1 回投与された小児 329 例のうちわずか 10 例に治験薬投与下で発現した「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」が認められ、このうち 9 例ではリバーロキサバン投与後において認められた。この 9 例のうち、出血事象の発現時点又はその前後に抗血小板薬、抗炎症薬又は抗凝固薬を投与された小児はいなかった。

更に別の 3 例の小児において第Ⅲ相試験の延長期間におけるリバーロキサバン投与中に「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」が認められた。このうちの 1 例では小児用アスピリン、別の 1 例ではイブプロフェンの投与を出血事象の発現時点又はその前後に受けていたが、出血事象の発現時点又はその前後に抗血小板薬、抗炎症薬又は抗凝固薬のいずれの投与も受けていなかった。

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

2.7.2.3.6 母集団薬物動態及び薬力学解析

小児を対象としたすべての試験において、リバーロキサバンを投与した小児から少数点採血法による薬物動態及び薬力学評価用検体を採取した。2.7.2.2.6 で詳述したように、小児開発プログラムを通して薬物動態及び薬力学評価の際には、その時点で利用可能な小児の薬物動態及び薬力学データすべてを用いて、母集団薬物動態及び薬力学解析を実施した。

母集団薬物動態解析の主な目的は以下であった。

- 曝露量パラメータである AUC、C_{max}、及び C_{trough} の被験者ごとの事後推定値を算出し、これらの値を成人の参照集団の結果と比較すること
- 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

- クリアランス及び分布容積と年齢及び体重との関係を明らかにすること

少数点採血による薬物動態評価を採用したため、小児の薬物動態パラメータを算出するために母集団薬物動態解析を用いた。母集団薬物動態解析に基づく薬物動態の結果は、小児における薬物動態特性の章（2.7.2.3.2）に詳細を示す。

更に、小児を対象としたすべての試験から得られた薬力学データを用いて、血漿中リバーロキサバン濃度と薬力学パラメータ（PT 及び aPTT）との関係を評価した。血漿中リバーロキサバン濃度と薬力学パラメータの関係は線形モデルを指数項により調整したモデルで記述した。詳細は 2.7.2.3.3 及び 2.7.2.2.6.6 に示す。

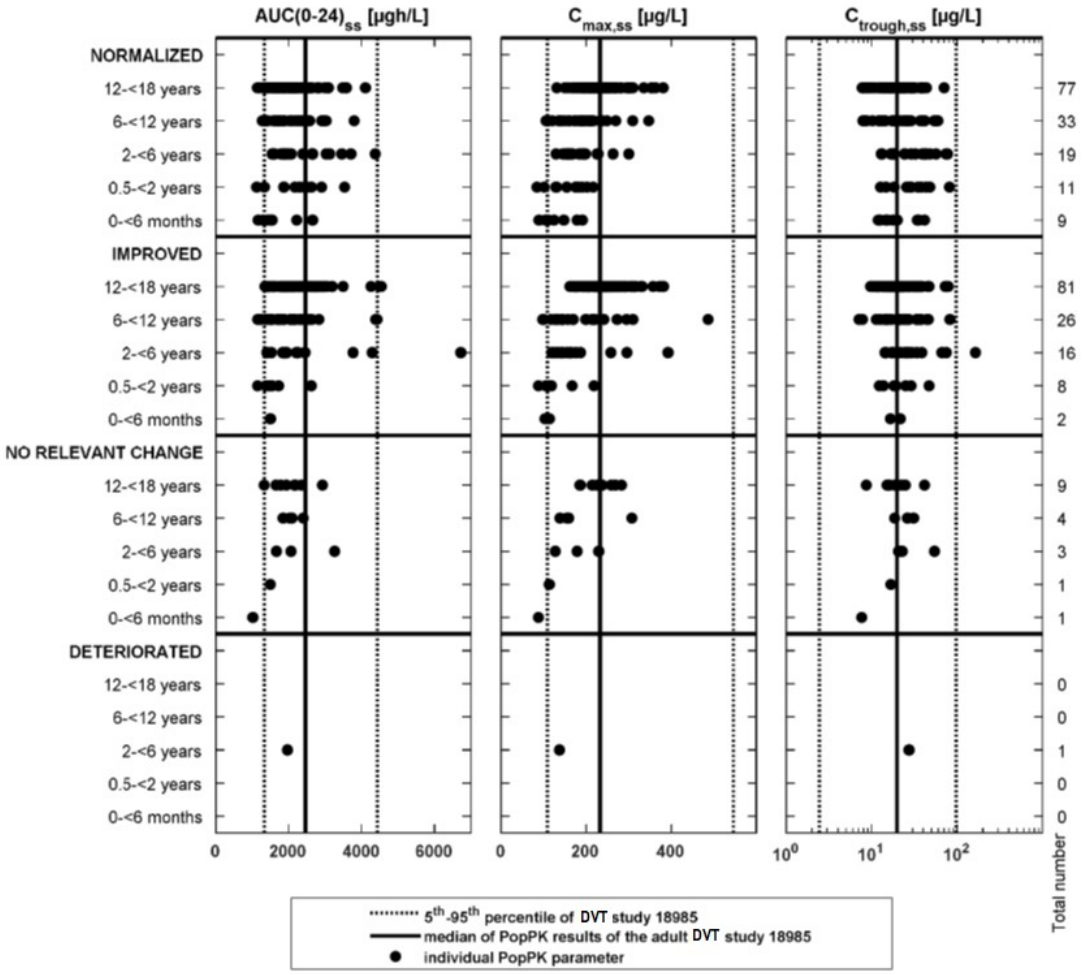
2.7.2.3.7　曝露－反応関係

小児を対象としたすべての臨床試験において、包括的な臨床薬理プログラムとして薬物動態及び薬力学データを評価した。前述したとおり、小児開発プログラム中で次の相へ移行する際には、用法・用量の適切性を確認するという慎重な投与アプローチを用いた。各相で用いられた用量・用量だけでなく、試験間で小児の VTE 治療全体におけるリバーロキサバン投与の開始時期も異なっていた。したがって、各試験間で安全性及び有効性データを統合することはできなかったことから、曝露－反応関係については第Ⅲ相試験 14372 のデータのみに焦点を当てた。以下に示す曝露－反応関係の図では、小児の薬物動態パラメータ〔$AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$〕の個別値を、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（成人の参照集団、VTE sim、N＝203）の範囲（解析 18985、5.3.3.5 PH-39250）と比較した。本項の図中における太い縦線は成人の参照集団の中央値を、破線は 5 及び 95 パーセンタイルを示す。黒点は小児の薬物動態パラメータの個別値を示す。

血栓像

第Ⅲ相試験 14372（2.7.2.2.4.1）では、主要投与期間終了時に得られた画像検査上の血栓像をベースライン時の血栓像と比較して評価した。血栓塞栓症の画像検査結果は、CIAC が盲検下で評価し、正常化、改善、不明、変化なし又は悪化のいずれかに分類し、再発 VTE の有無を調べた。画像検査上の血栓像による有効性の判定結果別の評価を図 2.7.2.3-45 に示す。また、再発性 VTE と判定された場合については発現部位別に図 2.7.2.3-46 に示す。

$AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ の個別値はすべての年齢層で成人の参照集団の範囲内であった。血栓像が正常化又は改善した小児の薬物動態パラメータの分布と悪化又は変化なしの小児の分布の間に大きな差は認められず、悪化又は変化なしの小児の分布が成人の参照集団の範囲の下限に集中しているような傾向も認められなかった。年齢層 12～18 歳未満の小児において 4 件の再発性 VTE が認められたが、これらの小児における $AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ はいずれも成人の参照集団の範囲内であった。VTE の悪化と $AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ との関連は示されておらず、この結果は成人での結果と一致していた。

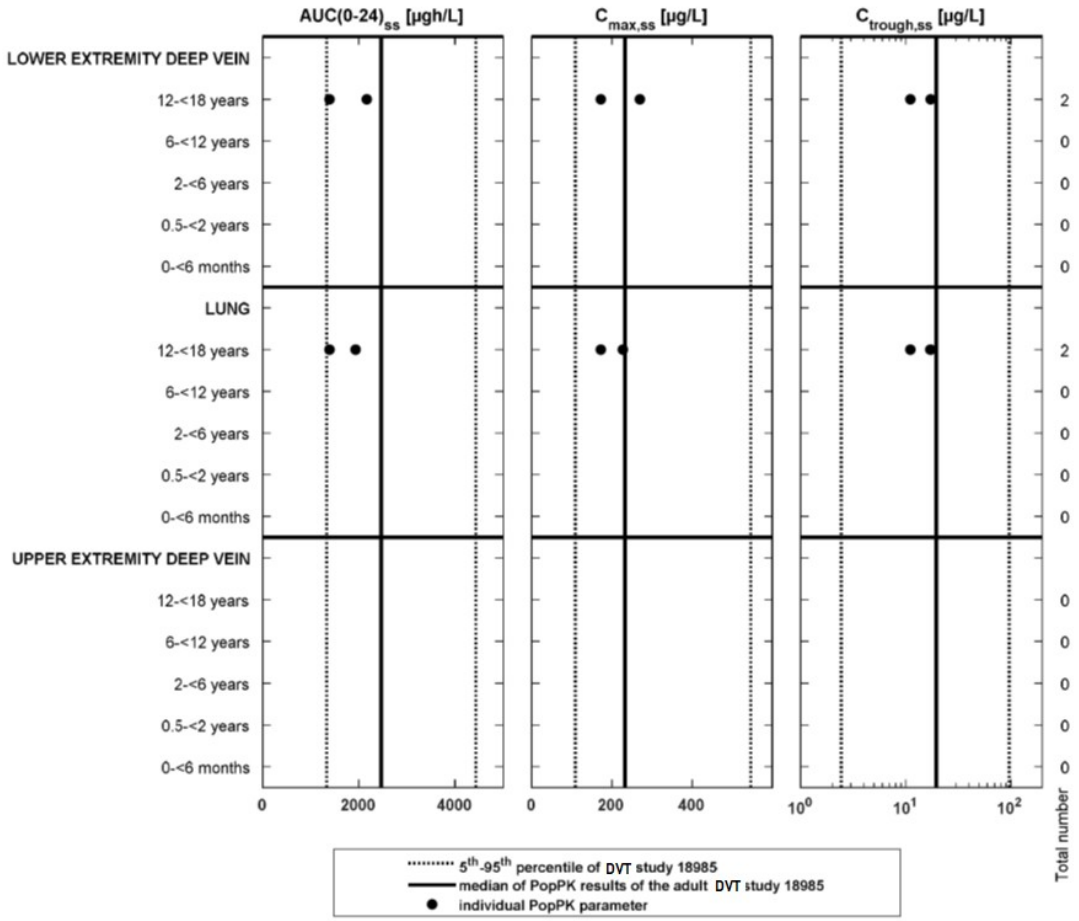


Black numbers on the right side indicate number of all events. No dots displayed means no individual. Events classified as non-evaluable are not displayed.

Reference: adult DVT patients (18-45 years) predicted for 20 mg o.d. (N=203)

Source: 5.3.3.5.13 PH-40947/Appendix 7/Figure 3

図 2.7.2.3-45 画像検査上の血栓像による有効性の判定結果別の小児と成人の参照集団の薬物動態パラメータの比較（解析 20763）



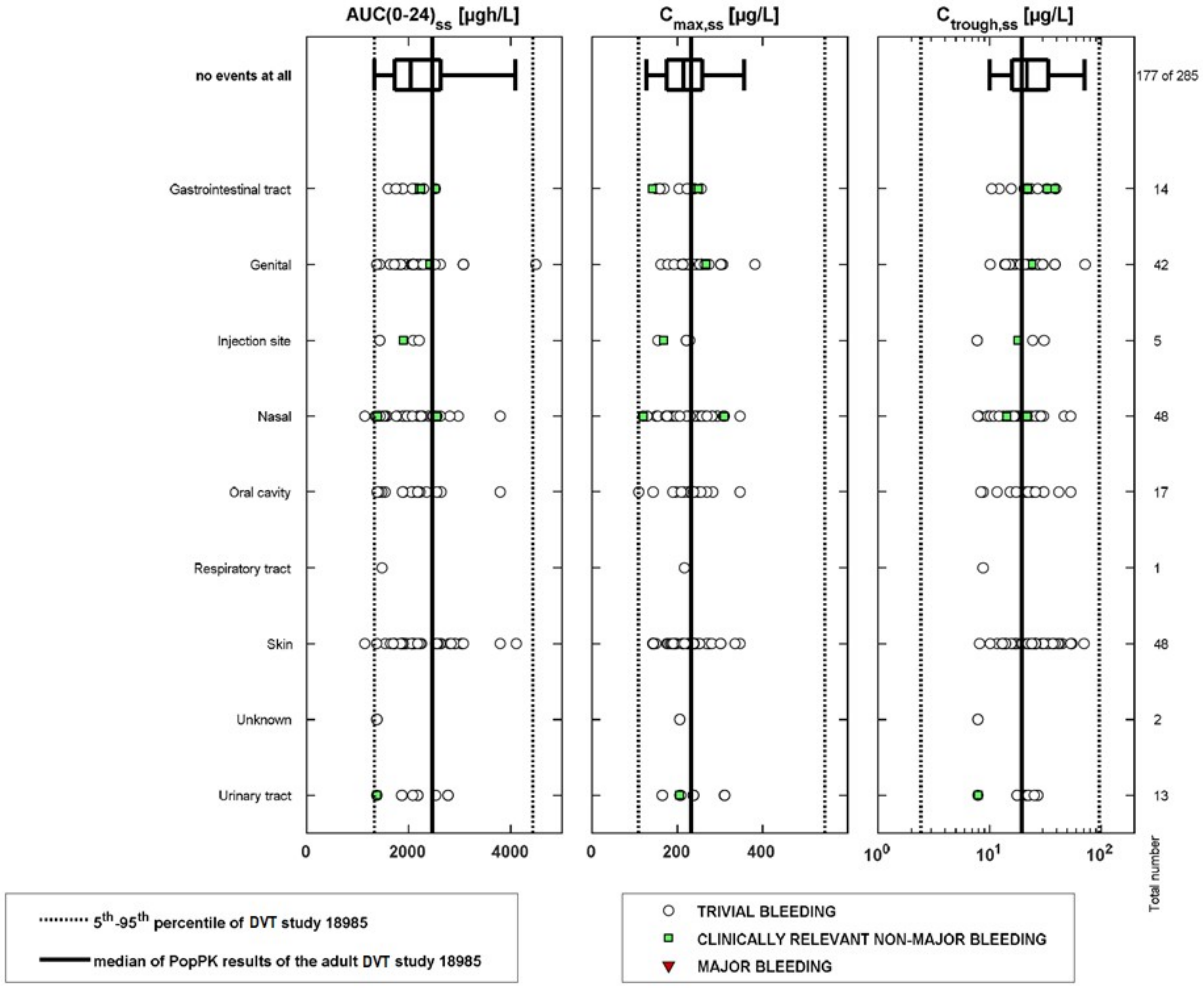
Black numbers on the right side indicate number of all events. No dots displayed means no individual.
Reference: adult DVT patients (18-45 years) predicted for 20 mg o.d. (N=203)
Source: 5.3.3.5.13 PH-40947/Appendix 7/Figure 4

図 2.7.2.3-46 再発性 VTE の発現部位別の小児と成人の参照集団の薬物動態パラメータの比較（解析 20763）

出血事象

第Ⅲ相試験 14372 における出血事象は、CIAC により「重大な出血事象」、「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」及び「軽微な出血事象」の 3 段階の重症度に分類して評価された。試験 14372（2.7.2.2.4.1）において、出血事象が発現した小児の $AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ の分布を出血部位別に、図 2.7.2.3-47（年齢 2 歳以上）及び図 2.7.2.3-48（年齢 2 歳未満）に示す。緑色の四角は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」、白色の丸は「軽微な出血事象」を示す。第Ⅲ相試験 14372 では「重大な出血」は認められなかった。図の上部にある箱ひげ図は出血事象が発現しなかった小児の薬物動態パラメータの分布を示す。

出血事象が発現した小児の $AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ の分布は、出血事象が発現しなかった小児と同様であり、それぞれの個別値は成人の参照集団の範囲内であった。出血事象が発現した小児の $AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ の分布が成人の参照集団の範囲の上限に集中しているような傾向も認められなかった。出血事象と $AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ との関連は示されておらず、この結果は成人での結果と一致していた。

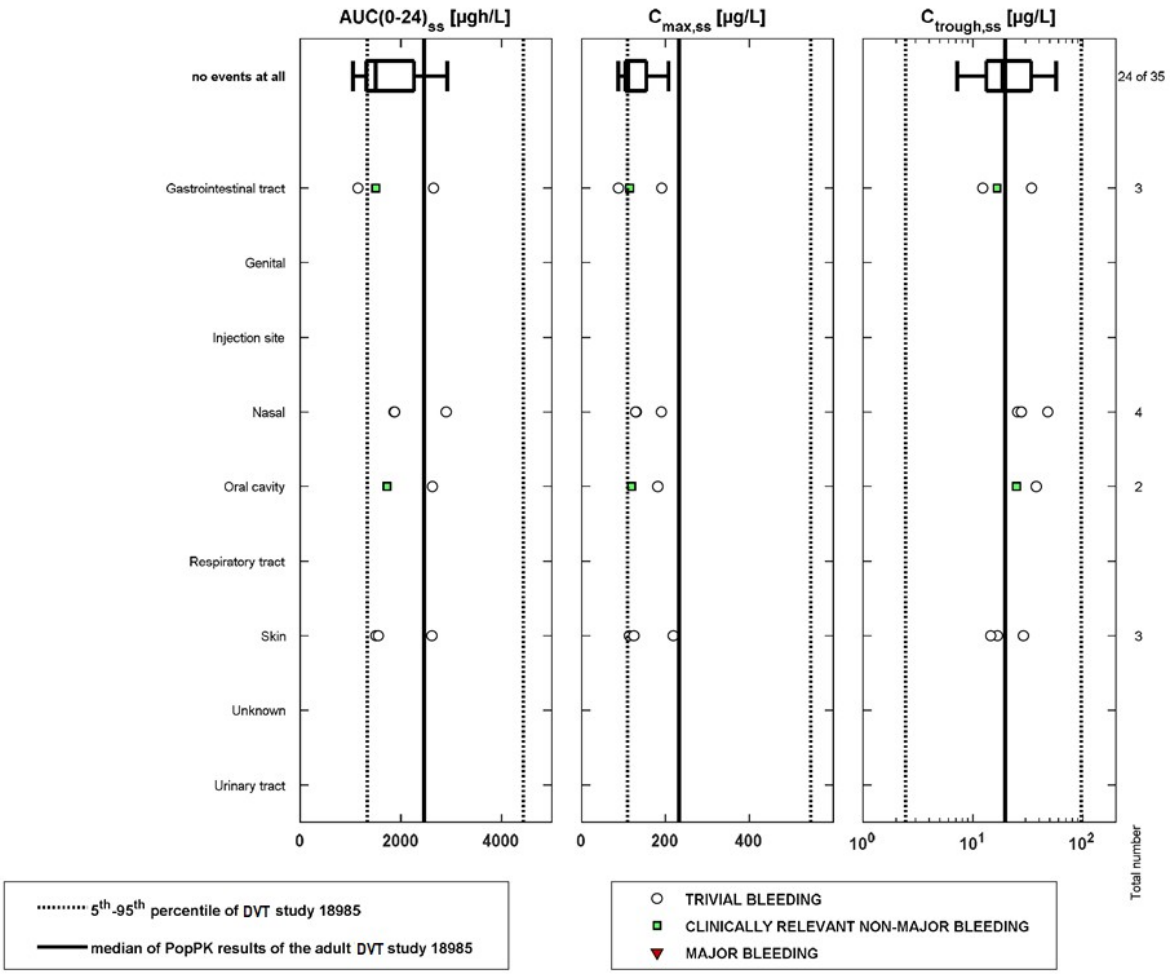


Black numbers on the right side indicate number of all events. On the top, the range of the popPK parameter values of children without events are displayed as boxwhisker ($5^{th}/25^{th}/50^{th}/75^{th}/95^{th}$ percentile).

Reference: adult DVT patients (18-45 years) predicted for 20 mg o.d. (N=203)

Source: 5.3.3.5.13 PH-40947/Appendix 7/Figure 16

図 2.7.2.3-47 出血事象が発現した年齢層 2 歳以上の小児と成人の参照集団の薬物動態パラメータの出血部位別の比較（解析 20763）



Black numbers on the right side indicate number of all events. On the top, the range of the popPK parameter values of children without events are displayed as boxwhisker ($5^{th}/25^{th}/50^{th}/75^{th}/95^{th}$ percentile).

Reference: adult DVT patients (18-45 years) predicted for 20mg o.d. (N=203)

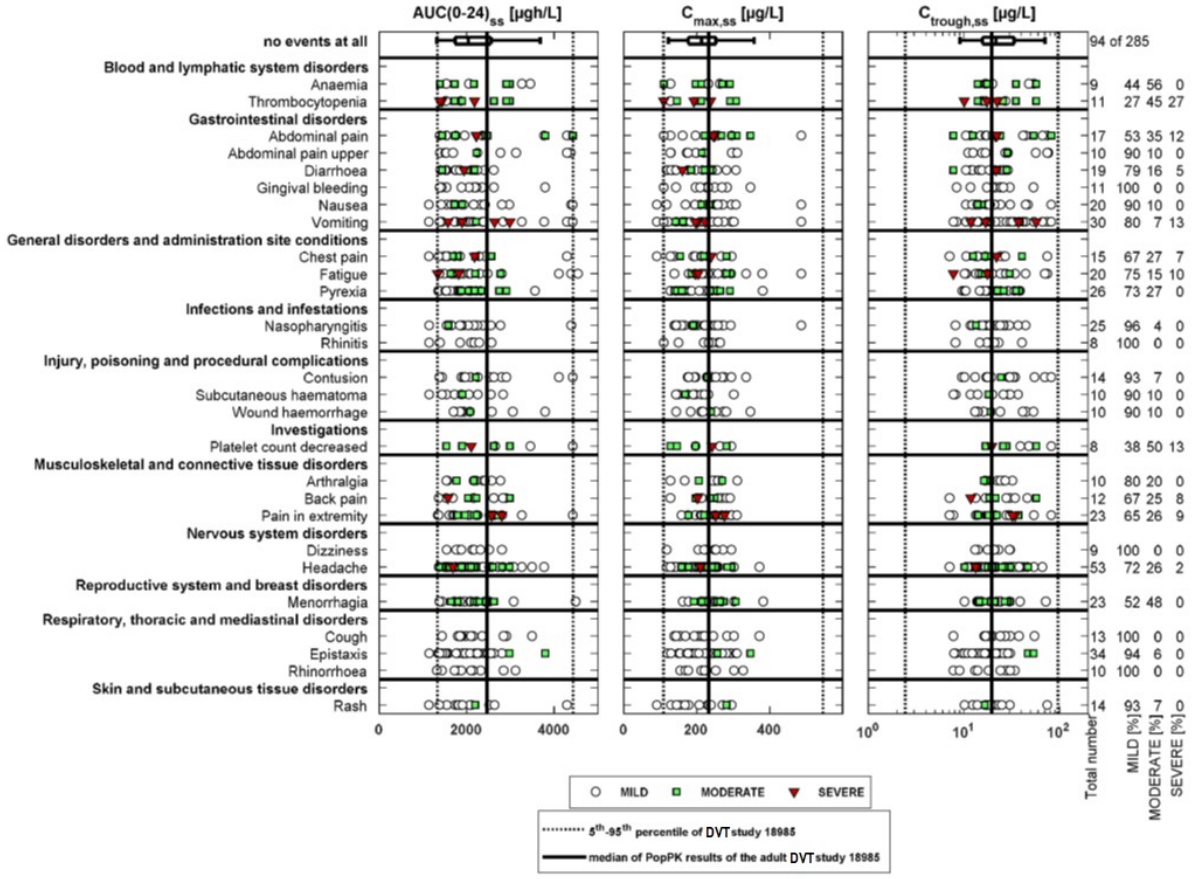
Source: 5.3.3.5.13 PH-40947/Appendix 7/Figure 18

図 2.7.2.3-48 出血事象が発現した年齢層 2 歳未満の小児と成人の参照集団の薬物動態パラメータの出血部位別の比較（解析 20763）

有害事象

試験 14372（2.7.2.2.4.1）において、発現割合が 2.5%を超える有害事象が発現した小児の $AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ の分布を図 2.7.2.3-49（年齢層 2 歳以上）及び図 2.7.2.3-50（年齢層 2 歳未満）に示す。CIAC による判定は実施されなかったため、この図における有害事象は治験担当医師が報告したものに基づいている。有害事象の重症度を軽度、中等度又は高度に分類した。また、すべての有害事象は MedDRA Version 21.1 でコーディングした。図中の白色の丸は軽度の有害事象、緑色の四角は中等度の有害事象、赤色の三角は高度の有害事象が発現した小児の薬物動態パラメータの個別値を示す。図の上部にある箱ひげ図は有害事象が発現しなかった小児の薬物動態パラメータの分布を示す。

有害事象が発現した小児の $AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ の分布は、有害事象が発現しなかった小児と同様であり、それぞれの個別値は成人の参照集団の範囲内であった。いずれの重症度においても、有害事象が発現した小児の $AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ の分布が成人の参照集団の範囲の上限に集中しているような傾向も認められなかった。また、年齢層 2 歳以上及び 2 歳未満の小児の間で、有害事象全体又は重症度別の分布に差は認められなかった。

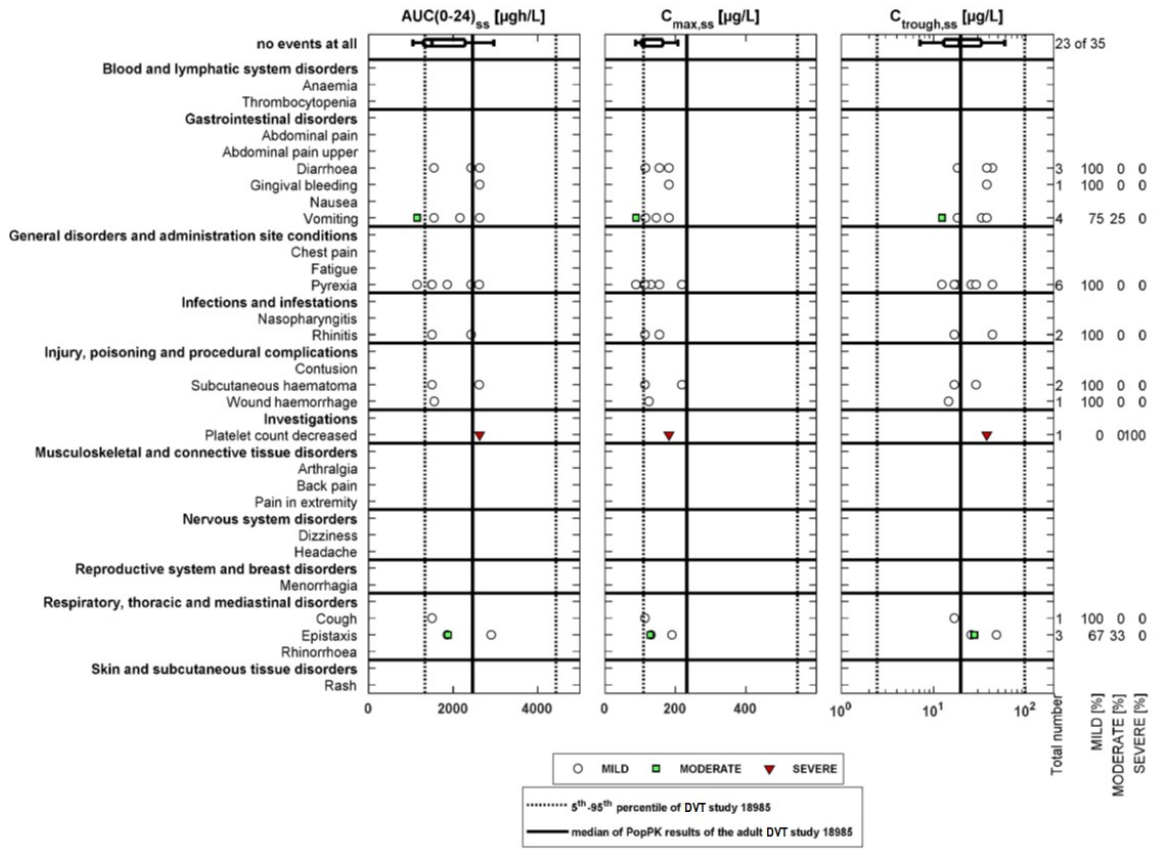


Black numbers on the right side indicate number of all adverse events, and percentage of events for each severity. On the top, the range of the popPK parameter values of children without events are displayed as boxwhisker ($5^{th}/25^{th}/50^{th}/75^{th}/95^{th}$ percentile). For one child (14372) severity was not defined. This child is not included.

Reference: adult DVT patients (18-45 years) predicted for 20 mg o.d. (N=203)

Source: 5.3.3.5.13 PH-40947/Appendix 7/Figure 15

図 2.7.2.3-49　発現割合が 2.5%を超える有害事象が発現した年齢層 2 歳以上の小児と成人の参照集団の薬物動態パラメータの有害事象別の比較（解析 20763）



Black numbers on the right side indicate number of all adverse events, and percentage of events for each severity. On the top, the range of the popPK parameter values of children without events are displayed as boxwhisker ($5^{th}/25^{th}/50^{th}/75^{th}/95^{th}$ percentile) For one child (14372) severity was not defined. This child is not included.

Reference: adult DVT patients (18-45 years) predicted for 20 mg o.d. (N=203)

Source: 5.3.3.5.13 PH-40947/Appenddix 7/Figure 17

図 2.7.2.3-50 発現割合が 2.5%を超える有害事象が発現した年齢層 2 歳未満の小児と成人の参照集団の薬物動態パラメータの有害事象別の比較（解析 20763）

まとめ

第Ⅲ相試験 14372 における有効性及び安全性成績と薬物動態パラメータ〔$AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$〕との関係では、有効性又は安全性の事象がみられた小児における薬物動態パラメータの分布が成人の参照集団の範囲の下方（血栓性事象）又は上方（出血事象）に集中する傾向は認められなかった。同様に、中等度又は高度の有害事象が発現した小児における薬物動態パラメータの分布が、成人の参照集団の範囲の上限又は下限に集中する傾向も認められなかった。有効性又は安全性成績と $AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ との関連は示されておらず、この結果は成人での結果と一致していた（2.7.2.2.4.1）。

2.7.2.4 特別な試験

特別な試験についての詳細は、2.7.2.3.1 に示す。

2.7.2.5 付録

該当なし。

参考文献一覧

1) Monagle P et al., Blood Rev 2010:24:63-68
2) Attard C et al., Thromb Res 2012:130:804-807
3) Attard C et al., Blood Coagul Fibrinolysis 2014:25:237-240
4) Willmann S et al., Clin Pharmacokinet 2014:53:89-102
5) Edginton AN et al., Clin Pharmacokinet 2006:45:1013-1034
6) Maharaj AR et al., CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol 2014:3:e148
7) Parrott N et al., Clin Pharmacokinet 2011:50:613-623
8) Leong R et al., Clin Pharmacol Ther 2012:91:926-931
9) Edginton AN et al., Clin Pharmacokinet 2006:45:683-704
10) Edginton AN, Paediatr Anaesth 2011:21:206-213
11) MacFarland RT et al., J Clin Pharmacol 1985:25(2):138-143
12) Yukawa E et al., J Clin Pharmacol 1997:37(2):92-100
13) Suematsu F et al., J Clin Pharm Ther 1999:24(3):203-208
14) Preechagoon Y et al., J Med Assoc Thai 2009:92(10):1324-1335
15) Wolfgang M et al., Clin Pharmacokinet 2014:53:1–16
16) Bayer AG, Investigator Brochure (BAY 59-7939) 2017
17) Kubitza D et al., Eur J Clin Pharmacol 2005:61:873-880
18) Ogiu N et al., Health Phys 1997:72(3):368-38
19) CDC, Clinical Growth Charts. 2000.
20) ICRP, Basic Anatomical and Physiological Data for Use in Radiological Protection Reference Values Ann ICRP 2002:32:3-4
21) The Open Systems Pharmacology platform <https://tinyurl.com/Japanese-Population-Report>(Accessed 2020 Jan 30)
22) de Wildt SN et al., Clin Pharmacokinet 1999:37(6):485-505
23) Treluyer JM et al., Drug Metab Dispos 2003:31(3):275-281
24) Stevens J et al., J Pharmacol Exp Ther 2003:307(2):573-582
25) Lacroix D et al., Eur J Biochem 1997:247(2):625-634
26) Johnson TN et al., Br J Clin Pharmacol 2001:51(5):451-460
27) Tietz AH, Clinical Guide to Laboratory Tests, 4th edition, 2006

28) Schwartz GJ et al., J Am Soc Nephrol 2009:20(3): 629–637

29) Rhodin MM et al., Pediatr Nephrol 2009:24:67–76

30) Cockcroft DW, G. M. Nephron 1976:31-41

31) WHO, Child growth standards <https://www.who.int/childgrowth/standards/bmi_for_age/en/>(Accessed 2020 Jan 17)

32) Barlow SE et al., Division of Pediatric Gastroenterology, Nutrition, and Hepatology, Department of Pediatrics, Baylor College of Medicine, Texas Children's Hospital, Houston, Texas

33) Schwartz GJ et al., Pediatrics 1976:58:259-263

34) USDHHS, FDA, CDER, Guidance for Industry: Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function - Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling 1998

35) Boer DP et al., Pediatr Nephrol 2010:25:2107-2113

36) FDA, Guidance for Industry: Drug Interaction Studies – Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendation Draft Guidance Feb 2012

37) EMA, Guideline on the investigation of drug interactions 2012 <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-drug-interactions_en.pdf>(Accessed 2020 Jan 17)

38) USDHHS, FDA, Clinical Drug Interraction studies-study Design, Date Analysis, and Clinical Implications Guidance of Industry 2017 <https://www.fda.gov/media/82734/download>(Accessed 2020 Jan 17)

39) Uppsala Monitoring Center, WHO Drug Standardised Drug Groupings (SDGs) <https://www.who-umc.org/whodrug/whodrug-portfolio/whodrug-standardised-drug-groupings-sdgs/>(Accessed 2020 Jan 17)

2.7.3 臨床的有効性の目次

略語一覧 3

用語の定義一覧 3

2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験の概要 4
2.7.3.1.2 試験 14372 における有効性評価項目 7
2.7.3.1.2.1 解析手法 7
2.7.3.1.2.2 CIAC 及び CIAC で事前に規定した評価項目に関する基準 7
2.7.3.1.2.3 延長投与期間 8

2.7.3.2 個々の試験結果の要約 8
2.7.3.2.1 試験 14373 (PH-38995) 8
2.7.3.2.2 試験 14374 (PH-39333) 9
2.7.3.2.3 試験 17618 (PH-39733) 10
2.7.3.2.4 試験 14372 (PH-40166) 11

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 12
2.7.3.3.1 試験対象集団 12
2.7.3.3.1.1 主な選択／除外基準 12
2.7.3.3.1.2 解析対象集団 13
2.7.3.3.1.3 服薬遵守率 14
2.7.3.3.1.4 試験の早期中止 15
2.7.3.3.1.4.1 治験薬の投与中止 15
2.7.3.3.1.4.2 治験薬投与終了又は中止後 30 日間のフォローアップ期の中止 17
2.7.3.3.1.5 病歴 18
2.7.3.3.1.6 人口統計学的及びベースライン特性 19
2.7.3.3.1.6.1 人口統計学的特性 19
2.7.3.3.1.6.2 インデックスイベント (VTE) 20
2.7.3.3.1.7 前治療及び併用療法 21
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 22
2.7.3.3.2.1 再発性症候性 VTE 22
2.7.3.3.2.2 画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」 28
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 29
2.7.3.3.3.1 試験 14372 の部分集団解析 29
2.7.3.3.3.2 日本人集団 31
2.7.3.3.3.2.1 試験 14374 (PH-39333) 31

2.7.3.3.3.2.2　試験 14372（PH-40166）..... 31
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析..... 33
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性..... 34

略語一覧

略語	英語名称	日本語名称
CI	Confidence interval	信頼区間
CIAC	Central independent adjudication committee	中央独立判定委員会
CT	computed tomography	コンピューター断層撮影
DVT	deep vein thrombosis	深部静脈血栓症
LMWH	low molecular weight heparin	低分子量ヘパリン
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
PE	pulmonary embolism	肺塞栓症
SOC	system organ class	器官別大分類
UFH	unfractionated heparin	未分画ヘパリン
VKA	vitamin K antagonist	ビタミンK拮抗薬
VTE	venous thromboembolism	静脈血栓塞栓症

用語の定義一覧

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

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　背景及び概観

2.7.3.1.1　有効性評価に用いた臨床試験の概要

リバーロキサバンは、経口投与が可能で、強力かつ選択的な直接作用型の活性型血液凝固第 X 因子（第 Xa 因子）阻害剤である。第 Xa 因子の阻害により、血液凝固カスケードの内因性及び外因性経路が遮断され、トロンビン産生及び血栓形成が阻害される。

小児静脈血栓塞栓症（VTE）の適応では、発育段階別の体格差を適切に反映するために細かく区分された用法・用量が必要となる。小児 VTE 患者におけるリバーロキサバンの用法・用量は、非日本人成人深部静脈血栓症（DVT）／肺塞栓症（PE）患者において既承認の用法・用量として有効性及び安全性が確立しているリバーロキサバン 1 日 1 回 20mg を投与したとき（維持期）と同程度の曝露量が得られるよう設定した。日本人成人 DVT／PE 患者にリバーロキサバン 15mg を 1 日 1 回投与したときの曝露量は、非日本人成人 DVT 患者にリバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回投与したときと同程度であることが母集団薬物動態解析により示されている〔既承認効能・効果「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」承認時（2015 年 9 月）申請資料 2.7.2.3.3.1 参照〕。非日本人及び日本人でそれぞれ構築した小児 VTE 患者の用法・用量の設定根拠については、2.7.2.3.1 を参照のこと。

以下、2.7.3 項における用量に関する記載で「非日本人成人 DVT 患者にリバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回投与したとき」の曝露量は「日本人成人 DVT／PE 患者にリバーロキサバン 15mg を 1 日 1 回投与したとき」の曝露量と読み替えることが可能である。

有効性評価に用いた第Ⅱ相及び第Ⅲ相の試験一覧を表 2.7.3.1-1 に示す。すべての試験は多施設共同、非盲検試験である。なお、第Ⅱ相試験（試験 14374）に 1 例、第Ⅲ相試験（試験 14372）に 6 例の日本人が参加した。

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた試験一覧

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

表 2.7.3.1-1 有効性評価に用いた試験一覧（続き）

相	試験番号 ／報告書番号 ／参照項目	資料区分	試験デザイン	対象	投与例数	用法・用量 ／投与期間
国外第Ⅰ／Ⅱ相	17618 ／PH-39733 ／5.3.5.2.1 ／2.7.6.13	評価資料	多施設共同、非盲検、非対照	症候性又は無症候性の動脈又は静脈血栓症の 6 ヵ月未満の小児	計 10 例 リバーロキサバン懸濁剤 1 日 2 回投与群：4 例 リバーロキサバンドライシロップ 1 日 2 回投与群：1 例 リバーロキサバンドライシロップ 1 日 3 回投与群：5 例	体重で調整した用量で 7 日間投与 リバーロキサバン懸濁剤[希釈]1 日 2 回投与 リバーロキサバンドライシロップ 1 日 2 回投与 リバーロキサバンドライシロップ 1 日 3 回投与
国際共同第Ⅲ相	14372 ／PH-40166 ／5.3.5.1.3 ／2.7.6.12 追加解析 ／PH-41189 ／5.3.5.1.3 ／PH-40166_add_J1 ／5.3.5.1.3	評価資料	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照	急性 VTE を有する生後 0 ヵ月から 18 歳未満の小児	計 491 例（日本人 6 例を含む） リバーロキサバン群：329 例 対照群：162 例	リバーロキサバン群： 体重で調整した用法・用量でリバーロキサバン錠又はリバーロキサバンドライシロップを 3、6、9 又は 12 ヵ月投与。ただし、2 歳未満のカテーテル関連 VTE を有する被験者は、1、2 又は 3 ヵ月投与。 <u>体重 30kg 以上</u> リバーロキサバン錠又はドライシロップを 1 日 1 回投与 <u>体重 20kg 以上 30kg 未満</u> リバーロキサバン錠又はドライシロップを約 12 時間の投与間隔で 1 日 2 回投与 <u>体重 12kg 以上 20kg 未満</u> リバーロキサバンドライシロップを約 12 時間の投与間隔で 1 日 2 回投与

表 2.7.3.1-1 有効性評価に用いた試験一覧（続き）

相	試験番号 ／報告書番号 ／参照項目	資料区分	試験デザイン	対象	投与例数	用法・用量 ／投与期間
						体重 12kg 未満 リバーロキサバンドライシロップを約 8 時間の投与間隔で 1 日 3 回投与 対照群： 標準治療〔未分画ヘパリン（UFH）、LMWH、フォンダパリヌクス又は VKA〕

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

2.7.3.1.2 試験 14372 における有効性評価項目

試験 14372 において、有効性主要評価項目は「再発性症候性 VTE」、有効性副次評価項目は、「再発性症候性 VTE」又は画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」の複合エンドポイントであった。「再発性症候性 VTE」及び画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」は中央独立判定委員会（CIAC）が評価した。詳細については、5.3.5.1.3 PH-40166/Section 16.1.4 CIAC charter を参照のこと。

2.7.3.1.2.1 解析手法

すべての有効性の解析は、最大の解析対象集団（FAS）に対して CIAC により確認された評価項目に基づき実施した。有効性主要評価項目及び有効性副次評価項目について主要投与期間完了時点の集積データにおける投与群ごとの発現割合及び累積発現率（初回の事象発現までの時間、Kaplan-Meier）を算出した。さらに、主要投与期間完了時の各年齢層での発現割合を算出した。主要評価項目について延長投与期間の各年齢層の投与群ごとの発現割合及び累積発現率を算出した。分母は各期間の開始時に危険因子を有する症例数とした。

なお、試験 14372 については、日本人の部分集団解析を探索的に行った。

2.7.3.1.2.2 CIAC 及び CIAC で事前に規定した評価項目に関する基準

インデックスイベントは、発現部位別に下肢、大静脈、門脈、腎静脈、右心房、肺、上肢、頸静脈、大脳静脈又は静脈洞、腸間膜の 10 グループに分類された。さらに、カテーテルとの関連性の有無を考慮し、大脳静脈又は静脈洞血栓症（CVST）、カテーテル関連 VTE 及び非カテーテル関連 VTE の 3 つのカテゴリーに分類した。

すべてのインデックスイベント並びに治験薬投与中及び治験薬投与終了後 30 日以内に発現した「再発性 VTE」（疑いを含む）、画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」、出血事象、その他の心血管事象並びに死亡を CIAC が評価した。すべてのインデックスイベント及び評価項目イベントについて、ワークシートを作成し、判定用資料をまとめて、無作為割付け又はイベント発

現から 2 週間以内に判定事務局に送付した。CIAC の手順の詳細は、5.3.5.1.3 PH-40166/Section 16.1.4 CIAC charter を参照のこと。

2.7.3.1.2.3 延長投与期間

2 歳以上の被験者及び 2 歳未満の非カテーテル関連 VTE の被験者の主要投与期間を 3 ヵ月とした。その後、3 ヵ月ごとの延長投与期間を設定し、投与を完了した被験者について、治験責任（分担）医師の判断で治験薬投与を終了するか、更に 3 ヵ月間継続するかを 3 ヵ月ごとに決定した（最大投与期間は 12 ヵ月間）。各延長投与期間を Extension 1（3～6 ヵ月）、Extension 2（6～9 ヵ月）及び Extension 3（9～12 ヵ月）と定義した。

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

下肢又は上肢に DVT を有する 12 歳以上の小児における血栓症後症候群の評価データを記述的に示した。主要投与期間（3 ヵ月まで）及び全投与期間の治験薬投与期間を投与群ごとに要約した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

小児 VTE 患者を対象とした試験デザイン、対象、投与例数、用法・用量及び投与期間の一覧は、表 2.7.3.1-1 に示す。個々の試験結果については、試験対象集団及び有効性の結果を示す。

2.7.3.2.1 試験 14373（PH-38995）

参照項目：2.7.6.10

試験 14373 は、多様な VTE を有する 6～18 歳未満の小児患者におけるリバーロキサバン投与の安全性、有効性並びに薬物動態及び薬力学を検討する非盲検、非対照、30 日間投与、第Ⅱ相試験である。

治験薬投与開始前に、被験者は UFH、LMWH、フォンダパリヌクス又は VKA などの標準的な抗凝固薬による治療を少なくとも 2 ヵ月間、カテーテル関連 VTE の場合は少なくとも 6 週間受ける必要があった。

主要目的は、「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の発現割合を評価することであった。副次目的は、「再発性症候性 VTE」の発現割合を評価、画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」の評価及びリバーロキサバンを 30 日間投与した場合の薬物動態及び薬力学特性を明らかにすることであった。

適格基準を満たした被験者をリバーロキサバン又は標準治療（UFH、LMWH、フォンダパリヌクス又は VKA）による対照群に無作為に割付けた。治験実施計画書改訂 6 以降、対照群への組入れを中止し、全被験者をリバーロキサバンに割付けた。対照群の結果は、2.7.6.10 を参照のこと。

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小児 VTE 患者で得られるように、リバーロキサバンの用量を年齢及び体重で調整した。リバーロキサバン錠（5、7.5、10、15 又は 20mg）は 1 日 1 回投与（朝食後 2 時間以内）、リバーロキサバン懸濁剤は 1 日 2 回投与（朝夕の食後 2 時間以内）した。12～18 歳未満の被験者にはリバー

ロキサバン錠 20mg 相当量 1 日 1 回投与、6～12 歳未満の被験者にはリバーロキサバン錠 20mg 相当量 1 日 1 回投与、又は希釈したリバーロキサバン懸濁剤として 10mg 相当量 1 日 2 回（1 日合計 20mg 相当量）を投与した。すべての被験者は、計 30 日間のリバーロキサバン投与を受けた。

10 ヵ国 30 施設で計 68 例が組入れられ、43 例がリバーロキサバンの投与を受けた。そのうち 11 例は 12～18 歳未満で、リバーロキサバン錠を 1 日 1 回投与された。6～12 歳未満の被験者のうち 13 例は、リバーロキサバン錠を 1 日 1 回投与、19 例は希釈したリバーロキサバン懸濁剤を 1 日 2 回投与された。

リバーロキサバンの投与を受けた被験者の平均年齢は 10.2 歳（中央値 10.0 歳）であった。平均体重は 44.0kg（37.6kg）、平均身長は 141.62cm（140.10cm）であった。1 例を除き、リバーロキサバン群の服薬遵守率は 80%以上であった。

リバーロキサバンを投与した被験者において、治験薬投与期間中又は治験薬投与終了後 30 日間に、「再発性症候性 VTE」の発現はみられなかった。30 日間の治験薬投与期間終了時の画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」の評価が可能であった被験者において、画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」は認められなかった。リバーロキサバンを投与され、かつ画像診断を受けた 33 例のうち、血栓像の正常化は 9 例（27.3%）、改善は 21 例（63.6%）、変化なしは 3 例（9.1%）でみられた。これらの結果は、年齢層又は剤形にかかわらず同様であった。

結論として、有効性データは、リバーロキサバンが「再発性症候性 VTE」の発症抑制に有効であり、年齢層又は剤形にかかわらず、血栓の退縮効果が示唆された。

2.7.3.2.2　試験 14374（PH-39333）

参照項目：2.7.6.11

試験 14374 は、多様な VTE を有する 6 ヵ月～6 歳未満の小児患者におけるリバーロキサバン経口投与の安全性、有効性、並びに薬物動態及び薬力学を検討する非盲検、非対照、30 日間投与、第Ⅱ相試験である。

治験薬投与開始前に、被験者は UFH、LMWH、フォンダパリヌクス又は VKA などの標準的な抗凝固薬による治療を少なくとも 2 ヵ月間、カテーテル関連 VTE の場合は少なくとも 6 週間受ける必要があった。

主要目的は、「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の発現割合を評価することであった。副次目的は、「再発性症候性 VTE」の発現割合を評価、画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」を評価及びリバーロキサバンを 30 日間経口投与した場合の薬物動態及び薬力学を明らかにすることであった。

適格基準を満たした被験者をリバーロキサバン又は標準治療（UFH、LMWH、フォンダパリヌクス又は VKA）による対照群に無作為に割付けた。治験実施計画書改訂 4 以降、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た。対照群の結果は、2.7.6.11 を参照のこと。

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小児 VTE 患者で得られるように、リバーロキサバン懸濁剤の用量を体重で調整した。

14 ヵ国の 27 施設で計 51 例が組入れられた。計 5 例（9.8%）がスクリーニング不適格となり、46 例が無作為割付けされた（リバーロキサバン群 40 例、対照群 6 例）。リバーロキサバン群の 40 例は、希釈したリバーロキサバン懸濁剤を 1 日 2 回投与（朝夕の食後 2 時間以内）された。そのうち、25 例は 2～6 歳未満、15 例は 6 ヵ月～2 歳未満であった。2～6 歳未満の 6 例に対照薬

が投与された。リバーロキサバンの投与を受けた被験者の平均年齢は 2.8 歳（中央値 3.0 歳）であった。ベースライン時の平均体重は 14.9kg（13.9kg）、平均身長は 94.0cm（93.4cm）であった。すべての年齢群及び投与群の大多数の被験者で、服薬遵守率は 80%以上であった。

治験薬を投与した被験者において、投与期間中又は投与終了後 30 日間に、「再発性症候性 VTE」の発現はみられなかった。30 日間の治験薬投与期間終了時の画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」の評価が可能であった被験者において、画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」は認められなかった。リバーロキサバンを投与され、かつ画像診断を受けた 33 例のうち、血栓像の正常化は 10 例（30.3%）、改善は 19 例（57.6%）、変化なしは 4 例（12.1%）でみられた。

結論として、有効性データは、リバーロキサバンが「再発性症候性 VTE」の発症抑制に有効であり、血栓の退縮効果が示唆された。

2.7.3.2.3　試験 17618（PH-39733）

参照項目：2.7.6.13

試験 17618 は、動脈又は静脈血栓症の 6 ヵ月未満の小児患者を対象としたリバーロキサバンの経口投与における安全性、有効性、並びに薬物動態及び薬力学を検討した 7 日間投与、第Ⅰ／Ⅱ相試験である。

標準治療（UFH、LMWH、フォンダパリヌクス又は VKA）による抗凝固療法を少なくとも 2 週間受けた患者を適格としたが、治験実施計画書の改訂 4 により、必要な標準治療期間を 5 日に短縮した。

主要目的は、リバーロキサバンを 7 日間経口投与した場合の薬物動態及び薬力学特性を明らかにすることであった。副次目的は、「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の発現頻度の評価、再発性症候性血栓塞栓症の発現割合の評価、画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」の評価であった。

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小児患者で得られるように、体重で調整した用量で投与した。最初の 4 例は希釈したリバーロキサバン懸濁剤を 1 日 2 回投与された。治験実施計画書改訂 4 以降、年齢が 6 ヵ月以上の被験者を対象に治験薬を第Ⅱ相試験で使用されたリバーロキサバン懸濁剤からリバーロキサバンドライシロップに切り替えた。これにより、1 例はリバーロキサバンドライシロップを 1 日 2 回（約 12 時間間隔）投与された。最初の 5 例の薬物動態の解析結果に基づき、治験実施計画書改訂 5 以降、用法を 1 日 3 回投与に変更した。その結果、次の 5 例はリバーロキサバンドライシロップを 1 日 3 回（約 8 時間間隔）投与された。この 5 例では、1 日 2 回投与から 1 日 3 回投与になったため、1 日あたりのリバーロキサバンの投与量が 50%増量した。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。

7 ヵ国 9 施設で計 11 例が組入れられ、そのうち 10 例が治験薬の投与を受けた。なお、インデックスイベントのカテゴリーは 10 例すべてが静脈血栓症であった。

平均年齢は 1.47 ヵ月（中央値 1.0 ヵ月）、平均体重は 4.0kg（3.5kg）であった。治験薬の投与を受けた 5／10 例は男性であった。大多数の被験者で、服薬遵守率は 80%以上であった。

10 例の被験者のうち、治験薬投与期間中又は治験薬投与期間後 30 日間に、再発性症候性血栓塞栓症を発現した被験者はいなかった。

画像検査を受けた被験者では、「無症候性の血栓像の悪化」は認められなかった。画像検査を受けた 9 例のうち、5 例（55.6%）で血栓像の正常化が認められ、3 例（33.3%）は改善し、1 例（11.1%）は変化が認められなかった。

結論として、リバーロキサバンが再発性症候性血栓塞栓症の発症抑制に有効であることが示唆された。

2.7.3.2.4　試験 14372（PH-40166）

参照項目：2.7.6.12

試験 14372 は、急性静脈血栓塞栓症の小児（生後 0 ヵ月～18 歳未満）における、年齢及び体重で調整した用法・用量によるリバーロキサバン投与の有効性及び安全性を検討する多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、第Ⅲ相試験である。

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

リバーロキサバンの用量は、非日本人成人 DVT 患者にリバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回投与したときと同程度の曝露量が小児患者で得られるように被験者の体重を基に調整した。体重 20kg 以上の被験者にはリバーロキサバン錠又はドライシロップを、体重 20kg 未満の被験者にはリバーロキサバンドライシロップを投与した。体重 30kg 以上の被験者には 1 日 1 回投与、体重 12kg 以上 30kg 未満の被験者には約 12 時間の投与間隔で 1 日 2 回投与、体重 12kg 未満の被験者には約 8 時間の投与間隔で 1 日 3 回投与した。

28 ヵ国 109 施設で計 520 例の被験者が組入れられ、500 例が無作為割付けされた（リバーロキサバン群 335 例、対照群 165 例）。このうち 491 例（リバーロキサバン群 329 例、対照群 162 例）が治験薬の投与を受けた。

年齢の平均値（中央値）は 11.12 歳（13.23 歳）、ベースラインの体重の平均値（中央値）は 46.35kg（48.30kg）、身長の平均値（中央値）は 140.93cm（156.00cm）であった。服薬遵守状況を確認した被験者において、主要投与期間に服薬遵守率が 80%以上であった被験者はリバーロキサバン群で 298／304 例（98.0%）、対照群で 85／90 例（94.4%）、全投与期間で 287／294 例（97.6%）及び 79／90 例（87.8%）であった。

主要目的は、「再発性症候性 VTE」の発現割合を評価することであった。有効性の副次目的は、「再発性症候性 VTE」又は画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」の発現頻度を評価することであった。

主要投与期間において、「再発性症候性 VTE」がリバーロキサバン群で 4／335 例（1.2%）に認められた。リバーロキサバン群では、「再発性症候性 VTE」はすべて非カテーテル関連 VTE の被験者に発現し（4／171 例、2.3%）、発現部位別は上肢（1／38 例、2.6%）、肺（1／49 例、2.0%）及び下肢（2／112 例、1.8%）であった。年齢層別では、リバーロキサバン群において「再発性症候性 VTE」を発現した被験者はすべて年齢層 12～18 歳未満であった〔4／184 例（2.2%、両側 95%CI：0.7～5.3%）〕。リバーロキサバンの剤形別では、リバーロキサバンドライシロップ投与群で 0.5%（1／204 例、両側 95%CI：0.0～2.5%）、リバーロキサバン錠投与群では 2.4%（3／125 例、両側 95%CI：0.7～6.6%）であった。リバーロキサバン群において「再発性症候性 VTE」を発現したすべての被験者は 50kg 以上であった〔4／162 例（2.5%、両側 95%CI：0.8～5.9%）〕。

試験早期中止による影響を検討した感度分析では、「再発性症候性 VTE」の発現に試験早期中止の影響はみられなかった。詳細は、2.7.6.12.2.2.2 を参照のこと。

延長投与期間において、「再発性症候性 VTE」の発現は、リバーロキサバン錠 1 日 1 回投与群の年齢層 12～18 歳未満の非カテーテル関連 VTE の被験者の 1／38 例（2.6%、両側 95%CI：0.1～13.4%）に、Extension 2 の期間中に認められた。フォローアップ期の「再発性症候性 VTE」の発現に関する追加解析の結果は、2.7.3.3.2.1 を参照のこと。

対照群の結果を含む「再発性症候性 VTE」の詳細については、2.7.3.3.2.1 を参照のこと。

「再発性症候性 VTE」又は画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」がリバーロキサバン群で 5／335 例（1.5%、両側 95%CI：0.6～3.4%）に認められた。「再発性症候性 VTE」又は画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」の発現に、年齢層別又は体重別による明らかな関連性はみられなかった。

対照群の結果を含む「再発性症候性 VTE」又は画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」の詳細については、2.7.3.3.2.2 を参照のこと。

総合有用性評価指標である「再発性症候性 VTE」又は「重大な出血事象」の複合エンドポイントについても、リバーロキサバンによる治療効果が認められた。詳細は、2.7.6.12.2.2.4 を参照のこと。

結論として、急性 VTE を有する小児患者に対し、体重で調整したリバーロキサバンによる治療は、標準的な抗凝固療法と比較して症候性 VTE の再発抑制に有効であり、血栓の退縮効果が示唆された。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

全体として、有効性を評価した 4 試験に組入れられた被験者集団は、目的とする対象集団を反映していた。

2.7.3.3.1.1 主な選択／除外基準

試験 14373、試験 14374、試験 17618 及び試験 14372 の主な選択／除外基準を表 2.7.3.3-1 に示す。

表 2.7.3.3-1 主な選択／除外基準

	Study 14373	Study 14374	Study 17618	Study 14372
Age	6 to <18 years	0.5 to <6 years	Birth to 0.5 year	Birth to <18 years
Diagnosis	Documented symptomatic or asymptomatic VTE		Documented symptomatic or asymptomatic venous or arterial thrombosis	Acute VTE confirmed by diagnostic imaging
Pre-treatment	UFH, LMWH, or fondaparinux with or without VKA for ≥2 months (≥6 weeks in case of catheter-related thrombosis)		Anticoagulant therapy for ≥2 weeks (reduced to ≥5 days per Amendment 4)	UFH, LMWH, or fondaparinux for at least 5 days

LMWH = low-molecular-weight heparin; UFH = unfractionated heparin; VKA = vitamin-A antagonist; VTE = venous thromboembolism

Source: 5.3.5.1.1 PH-38995/Section 7.2.1, 7.2.2, 5.3.5.1.2 PH 39333/Section 7.2.1, 7.2.2, 5.3.5.2.1 PH-39733/Section 7.2.1, 7.2.2, 5.3.5.1.3 PH-40166/Section 7.2.1, 7.2.2

2.7.3.3.1.2 解析対象集団

参照項目：2.7.6.10.2.1.2、2.7.6.11.2.1.2、2.7.6.12.2.1.2、2.7.6.13.2.1.2

有効性の解析に用いた解析対象集団を、表 2.7.3.3-2 に示す。

試験 14373、試験 14374、試験 17618 及び試験 14372 の主要な有効性解析は、すべて最大の解析対象集団（FAS）で実施した。試験 14373、試験 14374 及び試験 17618 では組入れられたすべての被験者を FAS とした。試験 14372 では無作為割付けされたすべての被験者を FAS とした。FAS の例数は、試験 14373 では 64 例、試験 14374 では 46 例、試験 17618 では 10 例、試験 14372 では 500 例であった。

試験 14372、試験 14373、試験 14374 及び試験 17618 については、服薬遵守率、人口統計学的及びベースライン特性、前治療及び併用薬の結果は、安全性解析対象集団（SAF）の結果を示す。試験 14373、試験 14374 及び試験 17618 では組入れられた被験者のうち、治験薬を少なくとも 1 回以上投与されたものを SAF とした。試験 14372 では無作為割付けされた被験者のうち、治験薬を少なくとも 1 回以上投与されたものを SAF とした。試験 14372 では、SAF を用いて有効性の追加解析を行った。SAF の例数は、試験 14373 では 63 例、試験 14374 では 46 例、試験 17618 では 10 例、試験 14372 では 491 例であった。

試験 14374、試験 17618 及び試験 14372 では、更に記述的な有効性解析を per protocol set（PPS）を用いて実施した。試験 14374 では、組入れられた被験者のうち 25 日以上の治験薬投与期間を完了した被験者を PPS とした。ただし、有効性イベント、出血事象、死亡、試験実施計画書で規定された処置、又は同意撤回により 25 日以内に治験薬投与を中止した被験者は PPS から除外しなかった。また、服薬遵守率が 50%未満の被験者は PPS から除外した。PPS では、他の治験実施計画書からの重大な逸脱があった被験者を除外した。試験 14374 では、46 例が PPS に含まれた。試験 17618 では、すべての組入れられた被験者のうち、7 日間の治験薬投与期間を完了した被験者又は治験薬投与期間の完了前に有効性又は出血事象のエンドポイントに到達した被験者を PPS とした。更に、治験実施計画書からの重大な逸脱があった被験者を除外することにしていたが、10 例全例が PPS に含まれた。試験 14372 では、治験実施計画書からの重大な逸脱があった 15 例を除き、485 例を PPS に含めた。

表 2.7.3.3-2 解析対象集団（組入れられた全被験者）

	FAS	PPS	SAF
14373	**64**	**63***	**63***
Rivaroxaban 12 to 18 years o.d. tablet	11	11*	11*
Rivaroxaban 6 to 12 years o.d. tablet	13	13*	13*
Rivaroxaban 6 to 12 years b.i.d. susp.	19	19*	19*
Comparator 12 to 18 years	13	13*	13*
Comparator 6-12 years	7	7*	7*
Treatment not received	1	0*	0*
14374	**46**	**46**	**46**
Rivaroxaban 2 to 6 years b.i.d. susp.	25	25	25
Rivaroxaban 0.5 to 2 years b.i.d. susp.	15	15	15
Comparator 2 to 6 years	6	6	6
17618	**10**	**10**	**10**
Rivaroxaban birth to <6 months b.i.d. susp.	5	5	5
Rivaroxaban birth to <6 months t.i.d. susp.	5	5	5
14372	**500**	**485**	**491**
Rivaroxaban	335	327	329
Comparator	165	158	162

b.i.d.= twice daily, FAS = full analysis set, PPS = per protocol set, o.d. = once daily, SAF = safety analysis set, Susp. = suspension, t.i.d. = three times daily (ter in die)
* Efficacy analyses were not conducted in PPS and SAF populations
Source: 5.3.5.1.1 PH-38995/Table 14.1/2, 5.3.5.1.2 PH-39333/Table 14.1.1/3, 5.3.5.2.1 PH-39733/Table 14.1.1/2, 5.3.5.1.3 PH-40166/14.1.1/3

2.7.3.3.1.3 服薬遵守率

参照項目：2.7.6.10.2.2.1、2.7.6.11.2.2.1、2.7.6.12.2.2.1、2.7.6.13.2.2.1

有効性評価に用いた 4 試験について、リバーロキサバンの全体の服薬遵守状況を表 2.7.3.3-3 に示す。

全試験を通じて、大半の被験者の服薬遵守率は 80%以上であった。50%以上 80%未満の服薬遵守率であった被験者を、以下に示す。

- 試験 14373：年齢層 6～12 歳未満のリバーロキサバン懸濁剤 1 日 2 回投与群の 1 例
- 試験 14374：年齢層 2～6 歳未満のリバーロキサバン懸濁剤 1 日 2 回投与群の 1 例、及び年齢層 6 ヵ月～2 歳未満のリバーロキサバン懸濁剤 1 日 2 回投与群の 1 例
- 試験 17618：年齢層 0～6 ヵ月未満のリバーロキサバン懸濁剤 1 日 2 回投与群の 1 例、年齢層 0～6 ヵ月未満のリバーロキサバンドライシロップ 1 日 3 回投与群の 1 例
- 試験 14372：主要治療期間中のリバーロキサバン群の 6 例及び全投与期間（主要及び延長投与期間）中のリバーロキサバン群の 7 例

服薬遵守率 50%未満又は服薬遵守率のデータが欠測した被験者はいなかった。

試験 14372、試験 14373 及び試験 14374 の対照群の服薬遵守については、2.7.6.12.2.2.1、2.7.6.10.2.2.1 及び 2.7.6.11.2.2.1 を参照のこと。

表 2.7.3.3-3 試験期間中の服薬遵守率（SAF）

	Subjects n (%)	Missing data n (%)	<50% n (%)	≥ 50% to <80% n (%)	≥80% n (%)
14373					
12 to 18 years o.d. tablet	11 (100.0%)	0	0	0	11 (100.0%)
6 to 12 years o.d. tablet	13 (100.0%)	0	0	0	13 (100.0%)
6 to 12 years b.i.d. susp.	19 (100.0%)	0	0	1 (5.3%)	18 (94.7%)
14374					
2 to 6 years b.i.d. susp.	25 (100.0%)	0	0	1 (4.0%)	24 (96.0%)
0.5 to 2 years b.i.d. susp.	15 (100.0%)	0	0	1 (6.7%)	14 (93.3%)
17618					
birth to <6 months b.i.d. susp.	5 (100.0%)	0	0	1 (20.0%)	4 (80.0%)
birth to <6 months t.i.d. susp.	5 (100.0%)	0	0	1 (20.0%)***	4 (80.0%)
14372					
Rivaroxaban birth to <18 years during main treatment period**	304 (100.0%)	0	0	6 (2.0%)	298 (98.0%)
Rivaroxaban birth to <18 years for the overall treatment period**	294 (100.0%)	0	0	7 (2.4%)	287 (97.6%)

b.i.d.= twice daily, o.d. = once daily, Susp. = suspension, t.i.d. = three times daily (ter in die)
Note: o.d., b.i.d. or t.i.d. regimen was administered based on body weight
** For study 14372, only overall compliance with all formulations and age groups combined was calculated.
*** One child received study medication for 2 days only (5.3.5.2.1 PH-39733/Listing 16.2.5/1)
Source: 5.3.5.1.1 PH-38995/Table 14.3/5, 5.3.5.1.2 PH-39333/Table 14.3.1/2, 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.1.2/1, 14.3.1.2/2, 5.3.5.2.1 PH-39733/Table 14.3.1/2

2.7.3.3.1.4 試験の早期中止

2.7.3.3.1.4.1 治験薬の投与中止

参照項目：2.7.6.10.2.2.1、2.7.6.11.2.1.1、2.7.6.12.2.1.1、2.7.6.13.2.1.1

リバーロキサバンを投与した被験者数及び治験薬投与の中止理由を試験別に表 2.7.3.3-4 に示す。

全体として、治験薬の投与を中止した被験者の割合は、4 試験とも 10%以下であった。

試験 14373 では、44 例がバーロキサバン群に割付けられ、そのうち 43 例（97.7%）はリバーロキサバンの投与を受けた。リバーロキサバン群に割付けられた被験者のうち 1 例は、治験薬の投与を受けなかった。試験期間中、年齢層 6～12 歳未満でリバーロキサバン錠を 1 日 1 回投与を受けた被験者のうち 1 例は、16 日間の投与期間後に治験薬の投与を中止した（5.3.5.1.1 PH-38995/Table 14.1/5）。

試験 14374 では、37／40 例（92.5%）がリバーロキサバン群に割付けられ、治験薬の投与を受けた。投与期間中、3 例は治験薬の投与を完了しなかった。内訳は、年齢層 2～6 歳未満のリバーロキサバン懸濁剤 1 日 2 回投与群 2 例（理由：医師判断、被験者による同意撤回）、及び年齢層 6 ヵ月～2 歳未満のリバーロキサバン懸濁剤 1 日 2 回投与群 1 例（理由：被験者による同意撤回）であった（5.3.5.1.2 PH-39333/Table 14.1.1/6）。

試験 17618 では、全被験者（10／10 例、100.0%）がリバーロキサバン群に割付けられ、治験薬の投与を受けた。投与期間中、年齢層 0～6 ヵ月未満のリバーロキサバンドライシロップ 1 日 3 回投与群の 1 例が、2 日後に治験薬の投与を中止した（5.3.5.2.1 PH-39733/Table 14.1.1/5、Listing 16.2.1.2/1）。

試験 14372 では、335／500 例がリバーロキサバン群に割付けられた。そのうち 6 例（1.8%）は、治験薬の投与を受けなかった。329／335 例は治験薬の投与を開始した。主要投与期間を完了した被験者は 328 例（97.9%）であった（表 2.7.3.3-4）。リバーロキサバン群に割付けられた 149／335 例は Extension 1 に移行し、123 例（82.6%）は Extension 1 を完了した。62 例は Extension 2 に移行し、57 例（91.9%）は Extension 2 を完了した。31 例が Extension 3 に移行し、その全例（100%）が Extension 3 を完了した。2 歳未満のカテーテル関連 VTE の被験者のうち数例は、治験実施計画書改訂 12 前に組入れられたが（この場合、主要投与期間は 1 ヵ月ではなく 3 ヵ月となる）、これらの被験者において主要投与期間は 1 ヵ月とした。当該被験者のうち実際の主要投与期間が 1 ヵ月を超えた場合は、投与期間延長として取り扱った（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.1.1/14～14.1.1/17）。

対照群の投与中止については、表 2.7.3.3-4 及び 5.3.5.1.3 PH-40166/Section 8.1、5.3.5.1.1 PH-38995/Section 8.1 及び 5.3.5.1.2 PH 39333/Section 8.1 を参照のこと。

表 2.7.3.3-4 被験者の内訳（FAS）

	14373 N = 64	14374 N = 46	17618 N = 10	14372 N = 500
Rivaroxaban				
Assigned to treatment	43 (100.0%)*	40 (100.0%)	10 (100.0%)	335 (100.0%)
Not treated	1 (2.3%)			6 (1.8%)**
Withdrawal by subject	1 (2.3%)			3 (0.9%)
Protocol violation				1 (0.3%)**
Physician decision				1 (0.3%)**
Adverse event				1 (0.3%)**
Started treatment				329 (98.2%)
Completed treatment period	42 (97.7%)	37 (92.5%)	9 (90.0%)	328 (97.9%)**
Not completed treatment period	1 (2.3%)	3 (7.5%)	1 (10.0%)	7 (2.1%)
Withdrawal by subject	1 (2.3%)	2 (5.0%)	1 (10.0%)	2 (0.6%)
Withdrawal by parent/ guardian				1 (0.3%)
Death	-	-	-	1 (0.3%)
Physician decision	-	1 (2.5%)	-	1 (0.3%)
Protocol violation	-	-	-	1 (0.3%)
Efficacy outcome reached	-	-	-	1 (0.3%)
Comparator				
Assigned to treatment	20 (100.0%)	6 (100.0%)	-	165 (100.0%)
Not treated				3 (1.8%)
Started treatment	20 (100.0%)	6 (100.0%)	-	162 (98.2%)
Completed treatment	20 (100.0%)	6 (100.0%)	-	159 (96.4%)
Not completed treatment	0	0	-	3 (1.8%)
Lost to follow-up				1 (0.2%)
Withdrawal by subject				2 (1.2%)

*: One subject who was assigned to rivaroxaban group but did not receive any study drug due to consent withdrawal was not included in this table. Actual treatment was used to display treatment group in 14373 study. Therefore, the data of this subject was analyzed separately as a 'Treatment not received' group.

**: manually calculated from Module 5.3.5.1.3 PH-40166/Listing16.2.1.2/1, 16.2.3/1, and Section 16.4.3 Note to file. Children listed as "efficacy outcome reached", "physician decision", and "protocol violation" also completed main treatment.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38995/Table 14.1/5, 5.3.5.1.2 PH-39333/Table 14.1.1/6, 5.3.5.2.1 PH-39733/Table 14.1.1/5, 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.1.1/3, 14.1.1/8, Listing16.2.1.2/1, 16.2.3/1, Section 16.4.3 Note to file

2.7.3.3.1.4.2 治験薬投与終了又は中止後 30 日間のフォローアップ期の中止

リバーロキサバン投与終了又は中止後 30 日間のフォローアップ期に入った被験者数及び完了した被験者数、並びにフォローアップ期に入らなかった被験者及び完了しなかった被験者の理由を、表 2.7.3.3-5 に示す。

試験 14373 では、1 例は同意撤回した後、治験薬投与中止後 30 日間のフォローアップ期を完了した。他の 1 例は「被験者が治験薬投与終了後 30 日間のフォローアップ期を完了したか」という質問に対する回答が欠測であったが、来院 5 に得られたデータから、被験者が許容期間内に治験薬投与終了後 30 日間のフォローアップ期を完了したデータが得られている。これらの 2 例が実際に治験薬投与終了後 30 日間のフォローアップ期を完了したことを考慮し、リバーロキサバンを投与された全被験者がフォローアップ期を完了したものとした（5.3.5.1.1 PH-38995/Table 14.1/6）。

試験 14374 では、38／40 例（95.0%）は治験薬投与終了後 30 日間のフォローアップ期に入り、フォローアップ期を完了した（5.3.5.1.2 PH-39333/Table 14.1.1/7）。

試験 17618 では、2 日後に治験薬投与を中止した被験者はフォローアップ期を完了した。リバーロキサバン投与群の全被験者（10／10 例、100%）は、治験薬投与後 30 日間のフォローアップ期を完了した（5.3.5.2.1 PH-39733/Table 14.1.1/6、Listing 16.2.1.2/1）。

試験 14372 では、318／335 例（94.9%）が治験薬投与後 30 日間のフォローアップ期に入り、フォローアップ期を完了した（5.3.5.1.3 PH-40166/Section 8.1）。

対照群のフォローアップ期中の中止については、5.3.5.1.3 PH-40166/Section 8.1、5.3.5.1.1 PH-38995/Section 8.1 及び 5.3.5.1.2 PH-39333/Section 8.1 を参照のこと。

表 2.7.3.3-5 リバーロキサバン投与群におけるフォローアップ期の被験者の内訳（FAS）

	14373 N = 43 (100%)*	14374 N = 40 (100%)	17618 N = 10 (100%)	14372 N = 335 (100%)
Did not enter follow-up	-	2 (5.0%)	0	2 (0.6%)
Missing	-	2 (5.0%)	-	2 (0.6%)
Completed follow-up	41 (95.3%)	38 (95.0%)	10 (100.0%)	318 (94.9%)
Not completed follow-up	2 (4.7%)	0	0	15 (4.5%)
Missing	2 (4.7%)	-	-	-
Death	-	-	-	1 (0.3%)
Lost to follow-up	-	-	-	4 (1.2%)
Other	-	-	-	3 (0.9%)
Physician decision	-	-	-	2 (0.6%)
Withdrawal by subject	-	-	-	5 (1.5%)

*: One subject who was assigned to rivaroxaban group but did not receive any study drug due to consent withdrawal was not included in this table. Actual treatment was used to display treatment group in 14373 study. Therefore, the data of this subject was analyzed separately as a 'Treatment not received' group.
FAS = full analysis set
Source: 5.3.5.1.1 PH-38995/Table 14.1/6, 5.3.5.1.2 PH-39333/Table 14.1.1/7, 5.3.5.2.1 PH-39733/Table 14.1.1/6, 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.1.1/18

2.7.3.3.1.5 病歴

参照項目：2.7.6.10.2.1.4、2.7.6.11.2.1.4、2.7.6.12.2.1.4、2.7.6.13.2.1.4

有効性評価に用いた試験でリバーロキサバンを投与された被験者において、最も多く報告された病歴（いずれかの試験で 25%以上）を表 2.7.3.3-6 に示す。

各試験に組入れられた大多数の被験者に病歴の報告があった。すべての試験において、報告された病歴の主な器官別大分類（SOC）は同様であった。最も多く報告された SOC は、「感染症および寄生虫症」、「外科的および内科的処置」、「呼吸器、胸郭および縦郭障害」及び「神経系障害」であった。

対照群の病歴については、5.3.5.1.1 PH-38995/Table 14.1/14、5.3.5.1.2 PH-39333/Table 14.1.3/1 及び 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.1.3/1 を参照のこと。

表 2.7.3.3-6 リバーロキサバン群の 25%以上にみられた病歴（試験の適応症を除く）（FAS）

Primary system organ class	14373 N=43 (100%)*	14374 N=40 (100%)	17618 N=10 (100%)	14372 N= 335 (100%)
Number (%) of subjects with at least one medical history finding	42 (97.7%)	39 (97.5%)	8 (80.0%)	328 (97.9%)
Blood and lymphatic system disorders	6 (14.0%)	10 (25.0%)	1 (10.0%)	68 (20.3%)
Cardiac disorders	1 (2.3%)	6 (15.0%)	3 (30.0%)	53 (15.8%)
Congenital, familial and genetic disorders	9 (20.9%)	13 (32.5%)	5 (50.0%)	98 (29.3%)
Gastrointestinal disorders	14 (32.6%)	8 (20.0%)	-	107 (31.9%)
General disorders and administration site conditions	6 (14.0%)	6 (15.0%)	3 (30.0%)	94 (28.1%)
Hepatobiliary disorders	1 (2.3%)	3 (7.5%)	3 (30.0%)	17 (5.1%)
Infections and infestations	25 (58.1%)	26 (65.0%)	3 (30.0%)	168 (50.1%)
Investigations	9 (20.9%)	7 (17.5%)	-	81 (24.2%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	8 (18.6%)	11 (27.5%)	-	49 (14.6%)
Nervous system disorders	17 (39.5%)	9 (22.5%)	2 (20.0%)	101 (30.1%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	14 (32.6%)	9 (22.5%)	5 (50.0%)	102 (30.4%)
Surgical and medical procedures	21 (48.8%)	19 (47.5%)	2 (20.0%)	146 (43.6%)
Vascular disorders	8 (18.6%)	6 (15.0%)	4 (40.0%)	49 (14.6%)

incl. = including; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAF = safety analysis set
Study 14372: MedDRA version 21.1; Study 14373: MedDRA version 19.0; Study 14374: MedDRA version 20.0; Study 17618: MedDRA version 20.1
*: One subject who was assigned to rivaroxaban group but did not receive any study drug due to consent withdrawal was not included in this table. Actual treatment was used to display treatment group in 14373 study. Therefore, the data of this subject was analyzed separately as a 'Treatment not received' group.
Source: 5.3.5.1.1 PH-38995/Table 14.1/14, 5.3.5.1.2 PH-39333/Table 14.1.3/1, 5.3.5.2.1 PH-39733/Table 14.1.3/1, 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.1.3/1

2.7.3.3.1.6 人口統計学的及びベースライン特性

2.7.3.3.1.6.1 人口統計学的特性

参照項目：2.7.6.10.2.1.3、2.7.6.11.2.1.3、2.7.6.12.2.1.3、2.7.6.13.2.1.3

有効性評価に用いた各試験でリバーロキサバンを投与した被験者の人口統計学的特性を表 2.7.3.3-7 に示す。

すべての試験において、リバーロキサバン群の男女の割合は均衡していた。被験者の大半（80%超）は、いずれの試験のリバーロキサバン群においても白人であった。続いて黒人、アジア人及び混合が多かった。年齢、体重、身長は、各試験の対象年齢集団を反映していた。

対照群の人口統計学的特性については、5.3.5.1.1 PH-38995/Table 14.1/9、5.3.5.1.2 PH-39333/Table 14.1.2/1 及び 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.1.2/6 を参照のこと。

表 2.7.3.3-7 リバーロキサバン群の人口統計学的特性（SAF）

	14373 N = 43 (100%)	14374 N = 40 (100%)	17618 N = 10 (100%)	14372 N = 329 (100%)
Sex				
Male	24 (55.8%)	19 (47.5%)	5 (50.0%)	170 (51.7%)
Female	19 (44.2%)	21 (52.5%)	5 (50.0%)	159 (48.3%)
Race				
White	37 (86.0%)	33 (82.5%)	8 (80.0%)	267 (81.2%)
Black *	2 (4.7%)	3 (7.5%)	1 (10.0%)	12 (3.6%)
Asian	2 (4.7%)	1 (2.5%)	-	20 (6.1%)
Native Hawaiian or other Pacific islander	-	-	-	1 (0.3%)
Multiple	0	1 (2.5%)	-	3 (0.9%)
Not reported	2 (4.7%)	2 (5.0%)	1 (10.0%)	26 (7.9%)
Age (yrs/mo)				
N	43	40	10	329
Mean ± SD	10.2 ± 3.6 yrs	2.83 ± 1.49 yrs	1.47 ± 1.59 mo	11.03 ± 5.82 yrs
Median	10.0 yrs	3.00 yrs	1.02 mo	13.30
Range	6 - 17 yrs	0.5 – 5.0 yrs	0.5 – 5.8 mo	0.0 - 18.0 yrs
Body weight (kg)				
N	43	40	10	329
Mean ± SD	44.00 ± 29.55	14.94 ± 5.58	4.02 ± 1.60	46.53 ± 29.07
Median	37.60	13.90	3.48	48.00
Range	18.4 - 194.2	5.8 – 39.6	2.8 – 8.2	2.7 - 135.2
Height (cm)				
N	42	40	-	320
Mean ± SD	141.62 ± 20.60	93.96 ± 15.78	-	140.57 ± 37.17
Median	140.10	93.40	-	155.00
Range	108.8 - 189.0	60.8 -127.0	-	46.0 – 200.7

mo = months, SAF = safety analysis set, FAS = full analysis set, yrs = years
* In Study 14374, terminology “Black/African American” was used. For display this was combined with the line “Black”.
Source: 5.3.5.1.1 PH-38995/Table 14.1/9, 5.3.5.1.2 PH-39333/Table 14.1.2/1, 5.3.5.2.1 PH-39733/Table 14.1.2/1, 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.1.2/6.

2.7.3.3.1.6.2 インデックスイベント（VTE）

参照項目：2.7.6.10.2.1.3、2.7.6.11.2.1.3、2.7.6.12.2.1.3、2.7.6.13.2.1.3

有効性を評価した 4 試験すべてにおいて、インデックスイベントは CIAC によって中央判定された。

試験 14373 では、リバーロキサバン群の 43 例全例にインデックスイベントが確認された。年齢層 12～18 歳未満のリバーロキサバン錠 1 日 1 回投与群では、大多数（60%超）の被験者に下肢 DVT、大静脈血栓症、又は肺塞栓症が確認された。年齢層 6～12 歳未満のリバーロキサバン錠 1 日 1 回投与群、又はリバーロキサバン懸濁剤 1 日 2 回投与群では、大多数（60%超）の被験者に CVST、又は頸静脈血栓症が確認された（5.3.5.1.1 PH-38995/Table 14.1/19）。インデックスイベントの血栓症診断の判定に考慮される検査については、5.3.5.1.1 PH-38995/Table 14.1/22 を参照のこと。

試験 14374 では、リバーロキサバン群の 40 例全例にインデックスイベントが確認された。年齢層 2～6 歳未満のリバーロキサバン懸濁剤 1 日 2 回投与群の被験者の大部分（15／25 例、60%）は、大脳静脈及び静脈洞血栓症、又は頸静脈血栓症が確認された。年齢層 6 ヵ月～2 歳未満のリバーロキサバン懸濁剤 1 日 2 回投与群の被験者の大部分（10／15 例、66.7%）は、下肢深部静脈血栓症、大静脈血栓症、又は肺塞栓症、又は右心房に血栓が確認された（5.3.5.1.2 PH-39333/Table 14.1.5/4）。

試験 17618 では、リバーロキサバンを投与した 10 例全例にインデックスイベントが確認された（5.3.5.2.1 PH-39733/Table 14.1.5/1～14.1.5/2）。年齢層 0～6 ヵ月未満のリバーロキサバン 1 日 2 回投与群では、腎静脈血栓症が 1 例報告された。年齢層 0～6 ヵ月未満のリバーロキサバン 1 日 3 回投与群では、大脳静脈及び静脈洞血栓症が 2 例、頸静脈血栓症及び右心房血栓症が各 1 例報告された（5.3.5.2.1 PH-39733/Table 14.1.5/2）。カテーテル関連血栓症は、年齢層 0～6 ヵ月未満のリバーロキサバン懸濁剤 1 日 2 回投与群、リバーロキサバンドライシロップ 1 日 2 回投与群、リバーロキサバンドライシロップ 1 日 3 回投与群のいずれの群においても最も多いインデックスイベントであった（5.3.5.2.1 PH-39733/Table 14.1.5/4）。インデックスイベントの血栓症診断上考慮された検査については、5.3.5.2.1 PH-39733/Table 14.1.5/3 を参照のこと。

試験 14372 では、インデックスイベントはリバーロキサバン群の 334／335 例（99.7%）で確認されたが、1 例では確認できなかった。リバーロキサバン群で最も多かったインデックスイベントは、下肢 DVT（112 例、33.4%）、大脳静脈及び静脈洞血栓症（74 例、22.1%）、肺塞栓症（49 例、14.6%）であった（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.1.6/13）。90／335 例（26.9%）にカテーテル関連のインデックスイベントが確認された（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.1.6/22）。詳細については、5.3.5.1.3 PH-40166/Section 8.5.1 を参照のこと。

対照群におけるインデックスイベントの VTE については、5.3.5.1.1 PH-38995/Section 8.5、5.3.5.1.2 PH-39333/Section 8.5 及び 5.3.5.1.3 PH-40166/Section 8.5.1 を参照のこと。

2.7.3.3.1.7　前治療及び併用療法

参照項目：2.7.6.10.2.1.5、2.7.6.11.2.1.5、2.7.6.12.2.1.5、2.7.6.13.2.1.5

有効性評価に用いた試験の前治療については、5.3.5.1.1 PH-38995/Table 14.1/17、5.3.5.1.2 PH-39333/Listing 16.2.4.1/8、5.3.5.2.1 PH-39733/Listing 16.2.4.1/8 及び 5.3.5.1.3 PH-40166/Listing 16.2.4.1/8 を参照のこと。

各試験でリバーロキサバンの投与を受けた被験者に用いられた併用薬を、ATC 分類別に表 2.7.3.3-8 に示す。

試験に組入れられた被験者の大半は、少なくとも 1 種類の併用薬が使用された（試験 14372：95.7%、試験 14373：81.4%、試験 14374：72.5%、試験 17618：90.0%）。使用された併用薬の ATC 分類は、試験間で同様であった。最も多く使用された併用薬の ATC 分類は、神経系、血液及び造血器官、消化管及び代謝であった。

対照群の併用薬については、5.3.5.1.1 PH-38995/Table 14.1/15、5.3.5.1.2 PH-39333/Table 14.1.4/3 及び 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.1.5/1 を参照のこと。

表 2.7.3.3-8 各試験で用いられた併用薬（SAF）

ATC Class	14373 N=43 (100%)	14374 N=40 (100%)	17618 N=10 (100%)	14372 N=329 (100%)
Any concomitant medication finding	35 (81.4%)	29 (72.5%)	9 (90.0%)	315 (95.7%)
Alimentary tract and metabolism	15 (34.9%)	17 (42.5%)	6 (60.0%)	240 (72.9%)
Antiinfectives for systemic use	15 (34.9%)	20 (50.0%)	3 (30.0%)	213 (64.7%)
Antineoplastic and immunomodulating agents	6 (14.0%)	10 (25.0%)	-	75 (22.8%)
Antiparasitic products, insecticides and repellents	-	2 (5.0%)	-	109 (33.1%)
Blood and blood forming organs	19 (44.2%)	10 (25.0%)	7 (70.0%)	195 (59.3%)
Cardiovascular system	15 (34.9%)	14 (35.0%)	6 (60.0%)	182 (55.3%)
Dermatologicals	16 (37.2%)	22 (55.0%)	3 (30.0%)	213 (64.7%)
Genito urinary system and sex hormones	15 (34.9%)	15 (37.5%)	3 (30.0%)	183 (55.6%)
Musculo-skeletal system	9 (20.9%)	0	1 (10.0%)	116 (35.3%)
Nervous system	26 (60.5%)	16 (40.0%)	5 (50.0%)	254 (77.2%)
Respiratory system	14 (32.6%)	15 (37.5%)	4 (40.0%)	214 (65.0%)
Sensory organs	14 (32.6%)	17 (42.5%)	5 (50.0%)	219 (66.6%)
Syst. Hormonal prep. , excl. sex horm. and insulin	10 (23.3%)	11 (27.5%)	-	98 (29.8%)
Unclassifiable	1 (2.3%)	1 (2.5%)	-	-
Various	8 (18.6%)	5 (12.5%)	3 (30.0%)	155 (47.1%)

ATC = Anatomical Therapeutic Chemical, excl. = excluding, horm. = hormone, SAF = safety analysis set
14372: WHO-DD Version 2018SEP; 14373, 14374 and 17618: WHO-DD Version 3q2005
Source: 5.3.5.1.1 PH-38995/Table 14.1/15, 5.3.5.1.2 PH-39333/Table 14.1.4/4, 5.3.5.2.1 PH-39733/Table 14.1.4/3, 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.1.5/1

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

有効性評価に用いた 4 試験すべてで評価された有効性評価項目は、「再発性症候性 VTE」及び画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」であった。

個々の試験のみで評価された有効性評価項目については、2.7.3.2 を参照のこと。

2.7.3.3.2.1 再発性症候性 VTE

参照項目：2.7.6.10.2.2.2、2.7.6.11.2.2.2、2.7.6.12.2.2.2、2.7.6.13.2.2.2

「再発性症候性 VTE」が疑われた場合は、適切な画像診断を実施し、盲検下で CIAC が確定診断を行った。

試験 14373、試験 14374、試験 17618 において、治験薬（リバーロキサバン又は対照薬）の投与を受けたいずれの被験者においても「再発性症候性 VTE」の発現はみられなかった（5.3.5.1.1 PH-38995/Table 14.2/1、5.3.5.1.2 PH-39333/Table 14.2/1 及び 5.3.5.2.1 PH-39733/Table 14.2/1）。

試験 14374 では、リバーロキサバン群で懸濁剤を投与された 1 例（年齢層 6 ヵ月～2 歳未満）が、治験責任（分担）医師の報告により再発性下肢 VTE が疑われたが、CIAC により否定された（5.3.5.1.2 PH-39333/Listing 16.2.6/2）。

試験 14372 では、「再発性症候性 VTE」は事前に定義された有効性の主要評価項目であった。主要投与期間（2 歳未満のカテーテル関連 VTE 以外の被験者：3 ヵ月、2 歳未満のカテーテル関

連 VTE の被験者：1 ヵ月）及び延長投与期間（2 歳未満のカテーテル関連 VTE 以外の被験者：Extension 1、Extension 2 及び Extension 3、2 歳未満のカテーテル関連 VTE の被験者：1～2 ヵ月及び 2～3 ヵ月）の投与期間別に評価した。

主要投与期間における、発現部位別及びインデックスイベントの部分集団別〔大脳静脈及び静脈洞血栓症、カテーテル関連 VTE、及びカテーテル関連 VTE 以外（大脳静脈及び静脈洞血栓症を除く）〕の「再発性症候性 VTE」の発現割合を表 2.7.3.3-9 に示す。

主要投与期間において、「再発性症候性 VTE」がリバーロキサバン群で 4／335 例（1.2%）、対照群で 5／165 例（3.0%）に認められた。リバーロキサバン群では、「再発性症候性 VTE」はすべてカテーテル関連 VTE 以外の被験者に発現し（4／171 例、2.3%）、対照群では非カテーテル関連 VTE で 4／85 例（4.7%）、大脳静脈及び静脈洞血栓症で 1／43 例（2.3%）であった。発現部位別は、リバーロキサバン群では上肢（1／38 例、2.6%）、肺（1／49 例、2.0%）及び下肢（2／112 例、1.8%）、対照群では下肢（3／53 例、5.7%）、肺（1／31 例、3.2%）及び CVST（1／43 例、2.3%）であった。主要投与期間中に「再発性症候性 VTE」を発現した被験者の一覧を表 2.7.3.3-10 に示す。

表 2.7.3.3-9　主要投与期間中の「再発性症候性 VTE」の発現割合（試験 14372、FAS）

Index event	Location	Rivaroxaban Incidence	95% CI	Comparator Incidence	95% CI
Any	Any	1.2% (4/ 335)	0.4 - 3.0%	3.0% (5/ 165)	1.2 - 6.6%
	lower extremity	1.8% (2/ 112)		5.7% (3/ 53)	
	lung	2.0% (1/ 49)		3.2% (1/ 31)	
	upper extremity*	2.6% (1/ 38)		0.0% (0/ 20)	
	CVST	0.0% (0/ 74)		2.3% (1/ 43)	
CVST	Any	0.0% (0/ 74)	0.0 - 4.8%	2.3% (1/ 43)	0.1 - 11.8%
CVC-VTE	Any	0.0% (0/ 90)	0.0 - 3.9%	0.0% (0/ 37)	0.0 - 8.3%
Non-CVC-VTE (excluding CVST)	Any	2.3% (4/ 171)	0.8 - 5.6%	4.7% (4/ 85)	1.6 - 11.2%
	lower extremity	2.2% (2/ 90)		7.9% (3/ 38)	
	lung	2.0% (1/ 49)		3.2% (1/ 31)	
	upper extremity	9.1% (1/ 11)		0.0% (0/ 12)	

CI = confidence interval, CVC = central venous catheter, CVST = cerebral vein and sinus thrombosis, FAS = full analysis set, VTE = =venous thromboembolism
Incidence = number of subjects having the event in the time window / number at risk
number at risk = number of subjects in reference population
*Upper extremity venous thrombosis includes axillary and subclavian vein thrombosis.
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.1/1

表 2.7.3.3-10 リバーロキサバン群における主要投与期間中に「再発性症候性 VTE」を発現した被験者一覧（試験 14372、FAS）

				Recurrent VTE		
Age/Sex/Weight*	Index Event	Index event location	Risk factors	Day	Presentation	Treatment at time of occurrence
[redacted] yr/[redacted] kg	non-CVC-VTE	Lower extremity	Persistent and transient risk factors	22	Lower extremity	Heparins
[redacted] yr/[redacted] kg	non-CVC-VTE	Upper extremity	Unprovoked	28	Upper extremity	Rivaroxaban tablet o.d. **
[redacted] yr/[redacted] kg	non-CVC-VTE	Lower extremity	Persistent risk factor	6	Lower extremity	Rivaroxaban suspension o.d. **
[redacted] yr/[redacted] kg	non-CVC-VTE	Lung	Persistent and transient risk factors	5	Lung	Heparins

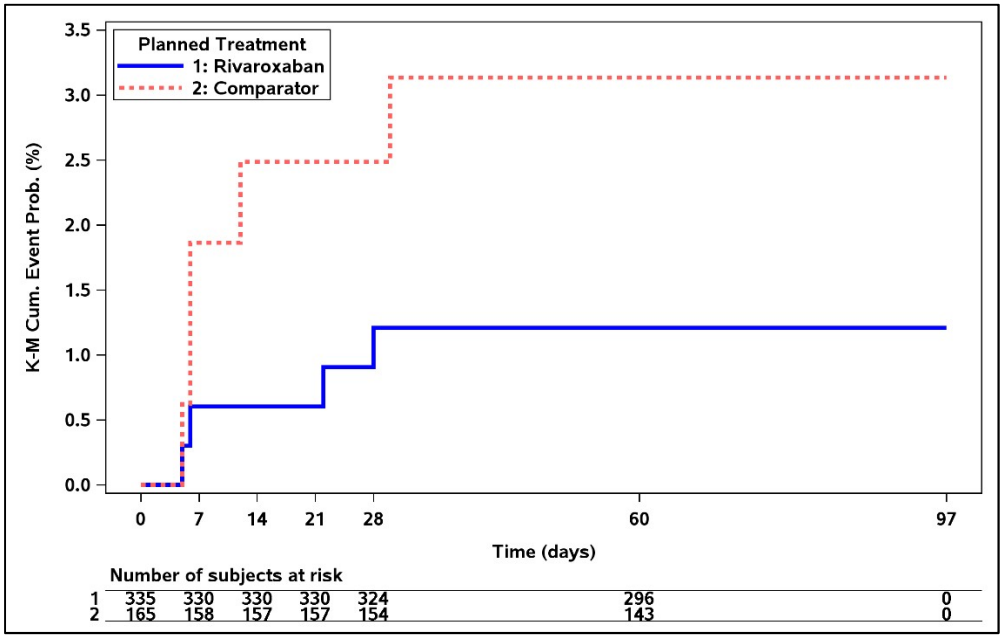
CVC = central venous catheter; F = female; yr = years; M = male; o.d. = once daily; VTE = venous thromboembolism;
*Body weight at the time of an event is presented. If not available, baseline weight is used.
** General term used in table; original term: QD
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.1/96, Listing 16.2.4.1/8

「再発性症候性 VTE」の累積発現率及び Kaplan-Meier 曲線を表 2.7.3.3-11 及び図 2.7.3.3-1 に示す。リバーロキサバン群及び対照群のいずれにおいても、主要投与期間中の「再発性症候性 VTE」の発現は、投与開始 1 ヵ月以内に発現した（図 2.7.3.3-1）。

表 2.7.3.3-11 主要投与期間中の「再発性症候性 VTE」の累積発現率（試験 14372、FAS）

	Rivaroxaban				Comparator			
Time Interval (days)	# of subjects at risk	Cum. # of Events	K-M Cum. Event Prob. (%)	K-M 95% CI	# of subjects at risk	Cum. # of Events	K-M Cum. Event Prob. (%)	K-M 95% CI
0	335	0			165	0		
1 – 7	330	2	0.6	0.2 - 2.4	158	3	1.9	0.6 - 5.7
8 – 14	330	2	0.6	0.2 - 2.4	157	4	2.5	0.9 - 6.5
15 – 21	330	2	0.6	0.2 - 2.4	157	4	2.5	0.9 - 6.5
22 – 28	324	4	1.2	0.5 - 3.2	154	4	2.5	0.9 - 6.5
29 – 60	296	4	1.2	0.5 - 3.2	143	5	3.1	1.3 - 7.4
61 – 97	0	4	1.2	0.5 - 3.2	0	5	3.1	1.3 - 7.4

CI = Confidence Interval; cum. = cumulative; K-M = Kaplan-Meier; FAS = full analysis set
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.1/55



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

図 2.7.3.3-1　主要投与期間中の「再発性症候性 VTE」の Kaplan-Meier 曲線（試験 14372、FAS）

主要投与期間中に発現した「再発性症候性 VTE」の発現割合を、年齢層別に表 2.7.3.3-12 に示す。

リバーロキサバン群において、主要投与期間中に発現した「再発性症候性 VTE」は、すべて年齢層 12～18 歳未満の被験者に発現した〔4／184 例（2.2%、両側 95%CI：0.7%～5.3%）〕。対照群では、年齢層 12～18 歳未満で 3／92 例（3.3%、両側 95%CI：0.9%～8.6%）、年齢層 6～12 歳未満で 1／34 例（2.9%、両側 95%CI：0.2%～15.1%）、年齢層 2～6 歳未満で 1／22 例（4.5%、両側 95%CI：0.2%～20.7%）に認められた（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.1/3）。

表 2.7.3.3-12 主要投与期間中に発現した「再発性症候性 VTE」のリバーロキサバン群の年齢層別発現割合（試験 14372、FAS）

	Index event group			
	Any	CVST	CVC-VTE	Non-CVC-VTE (excluding CVST)
12 - <18 years				
Incidence	2.2% (4/184)	0.0% (0/ 16)	0.0% (0/ 29)	2.9% (4/139)
95% CI	0.7 - 5.3%	0.0 - 19.8%	0.0 - 10.3%	1.0 - 6.8%
6 - <12 years				
Incidence	0.0% (0/ 67)	0.0% (0/ 31)	0.0% (0/ 16)	0.0% (0/ 20)
95% CI	0.0 - 5.3%	0.0 - 9.7%	0.0 - 19.8%	0.0 - 15.4%
2 - <6 years				
Incidence	0.0% (0/ 47)	0.0% (0/ 23)	0.0% (0/ 19)	0.0% (0/ 5)
95% CI	0.0 - 6.8%	0.0 - 13.2%	0.0 - 16.3%	0.0 - 50.0%
<2 years				
Incidence	0.0% (0/ 37)	0.0% (0/ 4)	0.0% (0/ 26)	0.0% (0/ 7)
95% CI	0.0 - 8.3%	0.0 - 52.7%	0.0 - 11.6%	0.0 - 37.7%

CI = confidence interval, CVC = central venous catheter, CVST = cerebral vein and sinus thrombosis, CVC-VTE = central venous catheter venous thromboembolism, FAS = full analysis set
Incidence = number of subjects having the event in the time window / number at risk
number at risk = number of subjects in reference population in the respective period.
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.1/3

リバーロキサバン群において、主要投与期間中に発現した 4 件の「再発性症候性 VTE」は、すべて体重 50kg 以上の被験者で 4／162 例（2.5%）に発現した（両側 95%CI：0.8%～5.9%）。対照群では、50kg 以上の被験者で 3／78 例（3.8%、両側 95%CI：1.1%～10.2%）、20～30kg 未満の被験者で 1／19 例（5.3%、両側 95%CI：0.3%～24.4%）、10～20kg 未満の被験者で 1／23 例（4.3%、両側 95%CI：0.2%～19.8%）に認められた。体重別の主要投与期間中に発現した「再発性症候性 VTE」の体重別の発現割合については、5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.1/4 を参照のこと。

主要投与期間中に発現した「再発性症候性 VTE」の発現割合をリバーロキサバンの剤形別に、表 2.7.3.3-13 に示す。

主要投与期間中に発現した「再発性症候性 VTE」の発現割合は、リバーロキサバンドライシロップ投与群で 0.5%（1／204 例、両側 95%CI：0.0%～2.5%）、リバーロキサバン錠投与群では 2.4%（3／125 例、両側 95%CI：0.7%～6.6%）であった。

表 2.7.3.3-13 主要投与期間中に発現した「再発性症候性 VTE」のリバーロキサバン剤形別発現割合（試験 14372、SAF）

	Rivaroxaban suspension		Rivaroxaban tablet	
Index event location	Incidence	95% CI	Incidence	95% CI
Any	0.5% (1/ 204)	0.0 - 2.5%	2.4% (3/ 125)	0.7 - 6.6%
lower extremity	1.6% (1/ 64)		2.2% (1/ 46)	
vena cava	0.0% (0/ 2)		0.0% (0/ 1)	
portal vein	0.0% (0/ 5)		(0/ 0)	
renal vein	0.0% (0/ 4)		(0/ 0)	
heart, right	0.0% (0/ 7)		0.0% (0/ 1)	
Lung	0.0% (0/ 19)		3.6% (1/ 28)	
upper extremity*	0.0% (0/ 13)		4.2% (1/ 24)	
jugular vein	0.0% (0/ 36)		0.0% (0/ 5)	
CVST	0.0% (0/ 54)		0.0% (0/ 20)	

CI = confidence interval, CVST = cerebral vein and sinus thrombosis, SAF = safety analysis set
Incidence = number of subjects having the event in the time window / number at risk
number at risk = number of subjects in reference population in the respective period.
*Upper extremity venous thrombosis includes axillary and subclavian vein thrombosis
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.1/19

延長投与期間において、「再発性症候性 VTE」はいずれの投与群においても年齢層 12～18 歳未満の非カテーテル関連 VTE の被験者に認められた。リバーロキサバン群では Extension 2（6～9 ヵ月）で 1／38 例（2.6%、両側 95%CI：0.1～13.4%）、対照群では Extension 1（3～6 ヵ月）で 1／46 例（2.2%、両側 95%CI：0.1～10.9%）、Extension 2（6～9 ヵ月）で 1／19 例（5.3%、両側 95%CI：0.3～24.4%）に認められた（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.1/46～14.2.1/48、14.2.1/96、Listing 16.2.3/1）。

治験薬投与終了後 3～30 日のフォローアップ期に、「再発性症候性 VTE」は対照群の 2 例に認められた（5.3.5.1.3 PH-40166/Section 9.2.1.1.3）。当該被験者はいずれも治験薬投与終了後に抗凝固療法を受けていなかった。リバーロキサバン群ではフォローアップ期に「再発性症候性 VTE」は認められなかった（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.1/96、14.2.1/97）。

治験薬投与終了後 3～30 日のフォローアップ期の「再発性症候性 VTE」に関する追加解析では、リバーロキサバンを投与した 265 例のうち、「再発性症候性 VTE」を発現した被験者はいなかった。対照群を投与した 121 例のうち、2 例（1.7%）に「再発性症候性 VTE」が見られた（95% CI：0.3%～5.6%）。「再発性症候性 VTE」がみられた 2 例は共に抗凝固療法の治療期間ではなかった（表 2.7.3.3-14）。

フォローアップ期の初発「再発性症候性 VTE」の 100 人月あたりの発現率は、抗凝固療法の治療期間でない対照群で 1.7 であった（表 2.7.3.3-15）。

表 2.7.3.3-14 フォローアップ期に発現した「再発性症候性 VTE」（試験 14372、SAF）

On continuing anti-coagulation	Rivaroxaban			Comparator			Absolute risk difference Rivaroxaban - Comparator (95% CI, exact)
	Incidence	95% CI		Incidence	95% CI		
No	0.0% (0/ 265)	0.0% -	1.3%	1.7% (2/ 121)	0.3% -	5.6%	-1.7% (-6.2% - -0.1%)
Yes	0.0% (0/ 60)	0.0% -	5.5%	0.0% (0/ 36)	0.0% -	8.5%	0.0% (-11.1% - 6.1%)

Notes: Incidences are calculated as number of subjects with event divided by number of subjects within a group. Events that occurred more than 2 days after stop of study medication up to 30 days are considered. Follow-up period starts at 3 days after end of the study treatment up to 30 days. Table includes subjects who had a visit after stop of study medication.
Source: 5.3.5.1.3 PH-41189/Table 1.1.1/1

表 2.7.3.3-15 フォローアップ期の初発「再発性症候性 VTE」の 100 人月あたりの発現率（試験 14372、SAF）

Planned Treatment	Event on continuing anticoagulation	Sum of days	Number of events	Event rates per 100 person-months
Rivaroxaban	No	7672	0	0
	Yes	1428	0	0
Comparator	No	3502	2	1.7
	Yes	845	0	0

Source: 5.3.5.1.3 PH-41189/Table 1.1.1/2

2.7.3.3.2.2　画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」

参照項目：2.7.6.10.2.2.2、2.7.6.11.2.2.2、2.7.6.12.2.2.3、2.7.6.13.2.2.2

被験者の大半は、超音波、磁気共鳴画像法（MRI）、コンピューター断層撮影（CT）スキャン、肺換気・血流シンチグラフィ（V／Q スキャン）による画像検査を受けていた（5.3.5.1.1 PH-38995/Table 14.2/3 、 5.3.5.1.2 PH-39333/Table 14.2/4 、 5.3.5.2.1 PH-39733/Listing 16.2.6/1、及び 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.1.1/64）。

有効性を評価した各試験における「無症候性の血栓像の悪化」の例数を表 2.7.3.3-16 に示す。

インデックスイベントの画像及びその後の検査画像は CIAC により判定された。インデックスイベント時の血栓像をその後の検査画像の血栓像と比較した。判定結果を「正常化」、「改善」、「変化なし」、「悪化」、「評価不能」又は「不明」に分類した。

全試験の総合的評価では、被験者の 70%超において、無症候性血栓像は「正常化」又は「改善」した。全被験者の約 10%では変化がみられなかった。

試験 14373 では、リバーロキサバン群による投与を受けた被験者のうち 33 例を対象に画像検査が実施された。残りの 10 例は、画像検査を実施しなかった。これは、治験実施計画書の改訂 2 以前は、無作為割付けされた被験者は、治験実施計画書に従い画像検査を再度実施する必要がなかったことによる。33 例のうち、画像検査で無症候性の血栓像の悪化を認められたものはいなかった。無症候性血栓像は 9／33 例（27.3%）で「正常化」、21 例（63.6%）で「改善」、3 例（9.1％）で「変化なし」と判定された（5.3.5.1.1 PH-38995/Listing 16.2.6/1、16.2.8.3/5）。判定結果の分布は、年齢層、製剤及び治療群間で同様であった。

試験 14374 では、年齢層 2～6 歳未満のリバーロキサバン懸濁剤 1 日 2 回投与群の 22／25 例（88.0%）及び年齢層 6 ヵ月～2 歳未満のリバーロキサバン群で 11／15 例（73.3%）に画像検査が実施された。年齢層 2～6 歳未満のリバーロキサバン懸濁剤 1 日 2 回投与群では、判定された血栓像は、6／22 例（27.3%）は「正常化」、15／22 例（68.2%）は「改善」、1／22 例（4.5%）は「変化なし」と報告された。年齢層 2～6 歳未満の被験者において「悪化」又は「評価不能」は報告されなかった。年齢層 2～6 歳未満のリバーロキサバン群の 3／25 例（12.0%）は、画像検査が実施されなかったため、無症候性血栓像の評価はできなかった。年齢層 6 ヵ月～2 歳未満のリバーロキサバン懸濁剤 1 日 2 回投与群の被験者において、評価された血栓像は、4／11 例（36.4%）は「正常化」、4／11 例（36.4%）は「改善」、3／11 例（27.3%）は「変化なし」と報告された。年齢層 6 ヵ月～2 歳未満では、「悪化」又は「評価不能」は報告されなかった（5.3.5.1.2 PH-39333/Table 14.2/2、Table 14.2/3）。

試験 17618 では、年齢層 6 ヵ月未満のリバーロキサバン懸濁剤 1 日 2 回投与群では 5／5 例（100%）、年齢層 6 ヵ月未満のリバーロキサバンドライシロップ 1 日 3 回投与群では 4／5 例（80%）が、画像検査が可能であった。生後 6 ヵ月未満のリバーロキサバン懸濁剤 1 日 2 回投与群では、被験者の 4／5 例（80%）が「正常化」、1／5 例（20%）が「改善」したと判定された。画像検査で「変化なし」又は「悪化」と判定された被験者はいなかった。年齢層 6 ヵ月未満のリバーロキサバン懸濁剤 1 日 3 回投与群では、「正常化」が 1／4 例（25%）、「改善」が 2／4 例（50%）、「変化なし」が 1／4 例（25%）であった。画像検査で「悪化」又は「評価不能」と判定された被験者はいなかった（5.3.5.2.1 PH-39733/Table 14.2/2、Table 14.2/3）。

試験 14372 では、リバーロキサバン群の 315／335 例において超音波検査、CT、MRI、心エコー検査、静脈造影、肺血流スキャンを含む客観的な画像診断の手法を用いて、繰り返しの画像検査が実施された。画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」の評価は、主要投与期間終了時にイン

デックスイベントの画像検査での反復画像を基に、「再発性症候性 VTE」を発現していない被験者でのみ実施された。

「再発性症候性 VTE」又は画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」がリバーロキサバン群で5／335 例（1.5%、両側 95%CI：0.6～3.4%）、対照群で 6／165 例（3.6%、両側 95%CI：1.6～7.6%）に認められた。「再発性症候性 VTE」又は画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」の発現に、年齢層又は体重との明らかな関連性はみられなかった。

全体として、対照群と比較してリバーロキサバン群で反復画像の血栓像の改善に関する高い効果が示唆された（p＝0.0120、van Elteren 検定）。血栓像の正常化は、リバーロキサバン群の128／335 例（38.2%）、対照群の 43／165 例（26.1%）に認められた（オッズ比：1.70、両側 95%CI：1.11～2.58）（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.1/74）。比例オッズモデルによる対照群に対するリバーロキサバン群のオッズ比は 1.57（両側 95%CI：1.12～2.22、p＝0.0096）であり、血栓像の正常化が認められた被験者の割合は対照群と比較してリバーロキサバン群で高かった（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.1.1/58）。

表 2.7.3.3-16 各試験における「無症候性の血栓像の悪化」の評価(FAS)

	14373 N=64	14374 N=46	17618 N=10	14372 N=500
Rivaroxaban**	43 (100.0%)	40 (100.0%)	10 (100.0%)	335 (100.0%)
Normalized	9 (20.9%)	10 (25.0%)*	5 (50.0%)*	128 (38.2%)
Improved	21 (48.8%)	19 (47.5%)*	3 (30.0%)*	129 (38.5%)
No relevant change	3 (7.0%)	4 (10.0%)*	1 (10.0%)*	16 (4.8%)
Deteriorated	0	-	-	1 (0.4%)
Not evaluable	0	-	-	-
Not available/missing	10 (23.3%)	7 (17.5%)	1 (10.0%)	-
Uncertain	-	-	-	57 (17.0%)
Comparator**	20 (100.0%)	6 (100.0%)	-	165 (100.0%)
Normalized	3 (15.0%)	1 (16.7%)	-	43 (26.1%)
Improved	4 (20.0%)	3 (50.0%)	-	75 (45.5%)
No relevant change	0	1 (16.7%)	-	13 (7.9%)
Deteriorated	0	-	-	1 (0.6%)
Not evaluable	3 (15.0%)	-	-	-
Not available/missing	10 (50.0%)	1 (16.7%)	-	-
Uncertain	-	-	-	28 (17.0%)

FAS = full analysis set
* Percentages were calculated manually
** Analyses restricted to FAS children with data for repeat imaging
Source: 5.3.5.1.1 PH-38995/Table 14.2/2, 5.3.5.1.2 PH-39333/Table 14.2/2, 5.3.5.2.1 PH-39733/Table 14.2/2, 5.3.5.1.3 PH-40166/14.2.1.1/1

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1 試験 14372 の部分集団解析

試験 14372 の主要投与期間における有効性評価の部分集団解析では、各部分集団に含まれる例数が少なく、結果の解釈には注意が必要であった。本項では、部分集団解析の結果の参照先を示す。

体重別

- 全年齢層の FAS は 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.2/1 及び Table 14.2.2/46、SAF は 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.2/16 及び Table 14.2.2/61、PPS は 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.2/31 及び Table 14.2.2/76。

- 年齢層 2 歳未満のカテーテル関連 VTE の FAS は 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.2/6 及び Table 14.2.2/51、SAF は 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.2/21 及び Table 14.2.2/66、PPS は 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.2/36 及び Table 14.2.2/81。

- 年齢層 2 歳以上の CVST、非カテーテル関連 VTE 又はカテーテル関連 VTE の FAS は 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.2/11 及び Table 14.2.2/56、SAF は 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.2/26 及び Table 14.2.2/71、PPS は 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.2/41 及び Table 14.2.2/86。

性別

- 全年齢層の FAS は 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.2/2 及び Table 14.2.2/47、SAF は 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.2/17 及び Table 14.2.2/62、PPS は 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.2/32 及び Table 14.2.2/77。

- 年齢層 2 歳未満のカテーテル関連 VTE の FAS は 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.2/7 及び Table 14.2.2/52、SAF は 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.2/22 及び Table 14.2.2/67、PPS は 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.2/37 及び Table 14.2.2/82。

- 年齢層 2 歳以上の CVST、非カテーテル関連 VTE 又はカテーテル関連 VTE の FAS は 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.2/12 及び Table 14.2.2/57、SAF は 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.2/27 及び Table 14.2.2/72、PPS は 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.2/42 及び Table 14.2.2/87。

インデックスイベント別

- 全年齢層の FAS は 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.2/3 及び Table 14.2.2/48、SAF は 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.2/18 及び Table 14.2.2/63、PPS は 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.2/33 及び Table 14.2.2/78。

- 年齢層 2 歳未満のカテーテル関連 VTE の FAS は 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.2/8 及び Table 14.2.2/53、SAF は 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.2/23 及び Table 14.2.2/68、PPS は 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.2/38 及び Table 14.2.2/83。

- 年齢層 2 歳以上の CVST、非カテーテル関連 VTE 又はカテーテル関連 VTE の FAS は 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.2/13 及び Table 14.2.2/58、SAF は 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.2/28 及び Table 14.2.2/73、PPS は 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.2/43 及び Table 14.2.2/88。

危険因子別

- 全年齢層の FAS は 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.2/4 及び Table 14.2.2/49、SAF は 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.2/19 及び Table 14.2.2/64、PPS は 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.2/34 及び Table 14.2.2/79。

- 年齢層 2 歳未満のカテーテル関連 VTE の FAS は 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.2/9 及び Table 14.2.2/54、SAF は 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.2/24 及び Table 14.2.2/69、PPS は 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.2/39 及び Table 14.2.2/84。

- 年齢層 2 歳以上の CVST、非カテーテル関連 VTE 又はカテーテル関連 VTE の FAS は 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.2/14 及び Table 14.2.2/59、SAF は 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.2/29 及び Table 14.2.2/74、PPS は 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.2/44 及び Table 14.2.2/89。

カテーテル使用別

- 全年齢層の FAS は 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.2/5 及び Table 14.2.2/50、SAF は 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.2/20 及び Table 14.2.2/65、PPS は 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.2/35 及び Table 14.2.2/80。

- 年齢層 2 歳未満のカテーテル関連 VTE の FAS は 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.2/10 及び Table 14.2.2/55、SAF は 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.2/25 及び Table 14.2.2/70、PPS は 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.2/40 及び Table 14.2.2/85。

- 年齢層 2 歳以上の CVST、非カテーテル関連 VTE 又はカテーテル関連 VTE の FAS は 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.2/15 及び Table 14.2.2/60、SAF は 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.2/30 及び Table 14.2.2/75、PPS は 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.2/45 及び Table 14.2.2/90。

2.7.3.3.3.2 日本人集団

2.7.3.3.3.2.1 試験 14374（PH-39333）

試験 14374 では 1 例の日本人が組入れられ、リバーロキサバン懸濁剤 1 日 2 回投与（非日本人成人 DVT 患者におけるリバーロキサバン 20mg 1 日 1 回投与に相当）を受けた。ベースライン時の年齢は [redacted] ヵ月、体重は [redacted]kg、身長は [redacted]cm であった（5.3.5.1.2 PH-39333/Listing 16.2.4.1/5）。当該被験者のインデックスイベントは、[redacted] であった（5.3.5.1.2 PH-39333/Listing 16.2.6/1）。服薬遵守率は 97.2％であった（5.3.5.1.2 PH-39333/Listing 16.2.5/5）。

「再発性症候性 VTE」及び画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」は認められなかった（5.3.5.1.2 PH-39333/Listing 16.2.6/2～16.2.6/3）。

2.7.3.3.3.2.2 試験 14372（PH-40166）

試験 14372 において、6 例の日本人が組入れられ、全例が無作為割付された（リバーロキサバン群 4 例、対照群 2 例）。全例が治験薬投与を受けた（5.3.5.1.3 PH-40166_add_J1/Table 14.1.1/3）。全例が主要投与期間を完了し（5.3.5.1.3 PH-40166_add_J1/Table 14.1.1/4）、そのうち 3 例（リバーロキサバン群 1 例、対照群 2 例）が Extension 1 に入り、3 例とも Extension 1 を完了した（5.3.5.1.3 PH-40166_add_J1/Table 14.1.1/7）。3 例中 2 例（いずれも対照群）は Extension 2 に入り、2 例とも Extension 2 を完了した（5.3.5.1.3 PH-40166_add_J1/Table 14.1.1/8）。Extension 3 に入った日本人はいなかった（5.3.5.1.3 PH-40166_add_J1/Table 14.1.1/9）。

日本人の年齢の平均値（中央値）は 1.20 歳（0.65 歳）であった。年齢層別では、年齢層 2～6 歳未満が 1 例（リバーロキサバン群 1 例、対照群 0 例）、年齢層 6 ヵ月～2 歳未満が 3 例（2 例、

1 例）、生後 0～6 ヵ月未満が 2 例（1 例、1 例）であった。ベースラインの体重の平均値（中央値）は 6.60kg（6.25kg）、身長の平均値（中央値）は 70.05cm（67.30cm）であった（PH-40166_add_J1/Table 14.1.2/1）。全例で服薬遵守状況が確認でき、主要投与期間の服薬遵守率は 80%以上であった。全投与期間でも同様に全例で服薬遵守率が 80%以上であった（5.3.5.1.3 PH-40166_add_J1/Table 14.3.1.2/1～14.3.1.2/2）。

全被験者のインデックスイベントは、いずれもカテーテル関連 VTE であった（5.3.5.1.3 PH-40166_add_J1/Table 14.1.6/4）。リバーロキサバン群のインデックスイベントは、いずれも頸静脈血栓症（4 例、100.0%）であった（5.3.5.1.3 PH-40166_add_J1/Table 14.1.6/3）。プラセボ群のインデックスイベントは下肢 DVT（1 例、50.0%）及び大静脈血栓症（1 例、50.0%）であった。

全例に危険因子が確認された（5.3.5.1.3 PH-40166_add_J1/Table 14.1.2/1）。一過性の危険因子のみを有する被験者は 1 例（16.7%）、永続的及び一過性の危険因子を有する被験者は 5 例（83.3%）、永続的危険因子のみを有する被験者はいなかった。

危険因子が 1 つのみの被験者はいなかった（5.3.5.1.3 PH-40166_add_J1/Table 14.1.6/5）。危険因子が 2 つの被験者及び 3 つの被験者は、各 3 例（50.0%）あった。最も多かった永続的危険因子は、重要な臓器疾患が 5 例（83.3%）であった。最も多かった一過性の危険因子は中心静脈カテーテル留置で、6 例全例に認められた。

主要投与期間及び延長投与期間のいずれにおいても「再発性症候性 VTE」を発現した日本人はいなかった（表 2.7.3.3-17、5.3.5.1.3 PH-40166_add_J1/Table 14.2.1/10～14.2.1/12）。

表 2.7.3.3-17　主要投与期間中の「再発性症候性 VTE」の発現割合（試験 14372、日本人、FAS）

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

CI = confidence interval
Incidence = number of subjects having the event in the time window / number at risk
number at risk = number of subjects in reference population
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166_add_J1/Table 14.2.1/1

「再発性症候性 VTE」又は画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」についても、日本人では認められなかった（表 2.7.3.3-18）。

表 2.7.3.3-18　「無症候性の血栓像の悪化」の評価（試験 14372、日本人、FAS）

	Rivaroxaban	Comparator
Outcomes	N = 4 (100.0%)	N = 2 (100.0%)
Normalized	1/ 4 (25.0%)	0/ 2 (0.0%)
Improved	2/ 4 (50.0%)	0/ 2 (0.0%)
Uncertain	0/ 4 (0.0%)	1/ 2 (50.0%)
No relevant change	1/ 4 (25.0%)	1/ 2 (50.0%)

FAS = full analysis set
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166_add_J1/Table 14.2.1.1/1

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

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

小児 VTE は発現頻度が低く、患者数も限られるため、大規模な症例数により統計学的検出力を有する非劣性試験の実施は不可能である。一方、VTE の発現頻度や発現部位に違いはみられるものの、病態生理のほとんどの側面は小児と成人で同様であるため、小児における曝露量が成人と比較して同程度であれば、小児での有効性及び安全性においても成人と一貫性があるという仮説を確認することが、本小児開発プログラムの主要な目的であった（2.5.1.3.2）。用量設定アプローチの項（2.7.2.3.1）に示した設定根拠に基づき、小児 VTE 患者へのリバーロキサバンの用法・用量は、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（日本人成人 DVT／PE 患者ではリバーロキサバン 15mg を 1 日 1 回投与）したときと同程度の曝露量が小児 VTE 患者でも得られるように体重で調整した用法・用量を設定した。

第Ⅲ相試験 14372 で最終的に用いた体重で調整したリバーロキサバンの用法・用量を表 2.7.3.4-1 に示す。

試験 14372 では、表 2.7.3.4-1 に示されたリバーロキサバンの用法・用量で小児 VTE 患者に投与することで、目標とする非日本人成人 DVT 患者での曝露量と同程度の曝露量が得られることが確認された（2.7.2.3.1）。また、リバーロキサバン群は対照群に比べて、主要評価期間における再発性症候性 VTE の発現割合は数値的に低く、ハザード比も良好であり、画像検査においても数値的に高い血栓像の改善が認められた。

成人 DVT／PE 患者には、リバーロキサバンは初期治療から投与を開始する用法・用量が設定されている。一方、小児 VTE 患者では高度な医療施設への搬送や試験参加への同意取得などに時間を要し、治験薬の投与までに初期治療としてヘパリン等の標準治療を開始する必要があった。よって、試験 14372 では、成人とは異なり小児を対象とした試験実施の可能性の観点から「VTE と確定診断され、標準的な初期治療を最低 5 日間受けた患者」を対象とした。しかしながら、リバーロキサバン群での再発性症候性 VTE の発現割合及び対照群（標準治療）との相対的な有効性に関し、成人と類似した良好な結果が得られ、成人と小児間で結果に一貫性が認められた（2.5.6.4.2）。

以上より、成人 DVT／PE 患者に対するリバーロキサバンの承認用法・用量で成人患者に投与したときと同程度の曝露量を小児患者で達成されるように体重で調整した用法・用量でのリバーロキサバン投与は、VTE の治療及び再発抑制に対して有効であり、年齢層 0 ヵ月～18 歳未満の小児 VTE 患者へ適応できることが示唆された。

表 2.7.3.4-1　年齢層 0 ヵ月～18 歳未満の小児に対する体重で調節したリバーロキサバンの用法・用量（試験 14372）

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

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

Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Section 7.3.4.

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

試験 14372 では、主要投与期間と同様に、限られた例数での延長投与期間及び投与終了後 3～30 日間のフォローアップ期間においても、年齢層に関係なく「再発性症候性 VTE」の発現はほとんどみられなかった（2.7.3.3.2.1）。効果の持続、耐薬性に問題はないことが示唆された。

2.7.3.6　付録

2.7.3.6 付録の目次

表 2.7.3.6-1　年齢層別の人口統計学的特性（試験 14372、日本人集団、FAS） 2

表 2.7.3.6-2　年齢層別のインデックスイベントの発現部位の内訳（試験 14372、日本人、FAS） 2

表 2.7.3.6-3　危険因子の概要（試験 14372、日本人集団、FAS） 3

表 2.7.3.6-4　危険因子の一覧（試験 14372、日本人集団、FAS） 3

表 2.7.3.6-5　延長投与終了までの治験薬投与期間 – 累積期間の発現頻度（試験 14372、日本人集団、SAF） 4

表 2.7.3.6-1　年齢層別の人口統計学的特性（試験 14372、日本人集団、FAS）

	2 to < 6 y		0.5 to < 2 y		Birth to < 0.5 y	
	Riva. N=1 (100.0%)	Comp. N=0	Riva. N=2 (100.0%)	Comp. N=1 (100.0%)	Riva. N=1 (100.0%)	Comp. N=1 (100.0%)
Sex						
Male	0	-	0	1 (100.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)
Female	1 (100.0%)	-	2 (100.0%)	0	0	0
Race						
Asian	1 (100.0%)	-	2 (100.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)
Age (Y or M)						
Mean (±SD)	[redacted]Y	-	7.86 (±0.09) M	[redacted]M	[redacted]M	[redacted]M
Weight (kg)						
Mean (±SD)	12.70	-	6.25 (±0.07)	8.70	2.70	3.00
Height (cm)						
Mean (±SD)	104.20	-	67.3 (±0.99)	80.50	51.0	50.0
BMI (kg/m^2)						
Mean (±SD)	11.70	-	13.8 (±0.25)	13.43	10.38	12.0

Comp. = comparator, FAS = full analysis set, BMI = body mass index, M = month, Riva. = rivaroxaban, SD = standard deviation, Y = years

Source: 5.3.5.1.3 PH-40166_add-J2/Table 14.1.2/1

表 2.7.3.6-2　年齢層別のインデックスイベントの発現部位の内訳（試験 14372、日本人、FAS）

		2 to < 6 years		0.5 to < 2 years		Birth to < 0.5 year	
Type	Location	Riva. N=1 (100.0%)	Comp. N=0	Riva. N=2 (100.0%)	Comp. N=1 (100.0%)	Riva. N=1 (100.0%)	Comp. N=1 (100.0%)
All	Any	1 (100.0%)	0	2 (100.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)
CVST*	Cerebral vein and sinus	0	0	0	0	0	0
Non-CVC-VTE	Any	0	0	0	0	0	0
CVC-VTE	Any	1 (100.0%)	0	2 (100.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)
	Lower extremity	0	0	0	1 (100.0%)	0	0
	Caval vein	0	0	0	0	0	1 (100.0%)
	Jugular vein	1 (100.0%)	0	2	0	1 (100.0%)	0

Comp. = comperater, CVC-VTE = catheter-related venous thromboembolism, CVST = cerebral vein and sinus thrombosis, Riva = Rivaroxaban

*All children with CVST had their clot not in relation to the use of catheters.

Source: 5.3.5.1.3 PH 40166/add-J2-Table 14.1.6/2

表 2.7.3.6-3 危険因子の概要（試験 14372、日本人集団、FAS）

		Rivaroxaban N=4 (100.0%)	Comparator N=2 (100.0%)
VTE	Unprovoked	0	0
Cause	Provoked		
	Transient risk factor only	0	1 (50.0%)
	Persistent risk factor only	0	0
	Persistent and transient risk factors	4 (100.0%)	1 (50.0%)
	Unconfirmed/unknown	0	0
Number of	1	0	0
risk factors	2	2 (50.0%)	1 (50.0%)
	3	2 (50.0%)	1 (50.0%)
	4	0	0

Source: 5.3.5.1.3 PH 40166/add-J1-Table 14.1.2/1, 14.1.6/5

表 2.7.3.6-4 危険因子の一覧（試験 14372、日本人集団、FAS）

		Rivaroxaban N=4 (100.0%)	Comparator N=2 (100.0%)
Persistent risk factor		4 (100.0%)	1 (50.0%)
	Acquired thrombophilia	0	0
	Active cancer	0	0
	Family history of venous thrombosis	0	0
	Known inherited thrombophilia	1 (25.0%)	0
	Major congenital venous anomaly	0	0
	Major organ disease	4 (100.0%)	1 (50.0%)
	Cardiac	3 (75.0%)	1 (50.0%)
	Renal	1 (25.0%)	0
	Morbid obesity	0	0
Transient risk factor		4 (100.0%)	2 (100.0%)
	Central venous catheter	4 (100.0%)	2 (100.0%)
	Major infectious disease	0	1 (50.0%)
	Local	0	0
	Systemic	0	1 (50.0%)
	Major surgery/major trauma	1 (25.0%)	1 (50.0%)
	Major surgery	1 (25.0%)	1 (50.0%)
	Major trauma	0	0
	Prolonged immobilization	0	0
	Use of estrogens or progestins	0	0

Source: 5.3.5.1.3 PH 40166/add-J1-Table 14.1.6/5

表 2.7.3.6-5　延長投与終了までの治験薬投与期間 – 累積期間の発現頻度（試験 14372、日本人集団、SAF）

			Rivaroxaban	Comparator
CVC-VTE ≥ 2 years, non-CVC-VTE or CVST	Start		1 (100.0%)	0
	Main treatment period	≥ 1 month	1 (100.0%)	0
		≥ 2 months	1 (100.0%)	
	Extension 1	≥ 3 months	0	0
	Extension 2	≥ 6 months	0	0
	Extension 3	≥ 9 months	0	0
CVC-VTE < 2 years	Start		3 (100.0%)	2 (100.0%)
		≥ 1 week	3 (100.0%)	2 (100.0%)
	Main treatment period	≥ 2 weeks	3 (100.0%)	2 (100.0%)
		≥ 3 weeks	3 (100.0%)	2 (100.0%)
	Extension 1	≥ 1 month	1 (33.3%)	2 (100.0%)
	Extension 2	≥ 2 months	1 (33.3%)	2 (100.0%)
	Extension 3	≥ 3 months	0	1 (50.0%)

CVC-VTE = catheter-related venous thromboembolism, CVST = cerebral vein and sinus thrombosis

Extension 1: 2 歳以上の被験者及び 2 歳未満の非カテーテル関連 VTE の被験者では 3～6 ヵ月、2 歳未満のカテーテル関連 VTE の被験者では 1～2 ヵ月

Extension 2: 2 歳以上の被験者及び 2 歳未満の非カテーテル関連 VTE の被験者では 6～9 ヵ月、2 歳未満のカテーテル関連 VTE の被験者では 2～3 ヵ月

Extension 3: 2 歳以上の被験者及び 2 歳未満の非カテーテル関連 VTE の被験者で 9～12 ヵ月

Source: 5.3.5.1.3 PH-40166_add-J1/Table 14.3.1.1/5, 14.3.1.1/6

2.7.4 臨床的安全性の目次

略語一覧 4
用語の定義一覧 5
2.7.4.1 医薬品への曝露 6
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 6
2.7.4.1.1.1 安全性評価計画 11
2.7.4.1.1.1.1 治験関連組織 11
2.7.4.1.1.1.2 安全性評価期間 12
2.7.4.1.1.1.3 安全性の評価項目及び統計解析手法 12
2.7.4.1.1.1.4 併合解析 14
2.7.4.1.1.2 試験の記述的説明 16
2.7.4.1.1.2.1 試験 12892 (PH-38444) 16
2.7.4.1.1.2.2 試験 17992 (PH-38996) 17
2.7.4.1.1.2.3 試験 14373 (PH-38995) 18
2.7.4.1.1.2.4 試験 14374 (PH-39333) 19
2.7.4.1.1.2.5 試験 17618 (PH-39733) 20
2.7.4.1.1.2.6 試験 14372 (PH-40166) 21
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 22
2.7.4.1.2.1 被験者の内訳 22
2.7.4.1.2.2 治験薬曝露期間 23
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的及びベースライン特性 26
2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性及びその他の特性 26
2.7.4.1.3.2 腎機能 30
2.7.4.1.3.3 インデックスイベント 30
2.7.4.1.3.4 危険因子 35
2.7.4.1.3.5 病歴 36
2.7.4.1.3.6 前治療薬及び併用薬 37
2.7.4.1.3.6.1 インデックスイベントに対する抗凝固療法の初期治療 37
2.7.4.1.3.6.2 前治療薬（インデックスイベントに対する抗凝固薬を除く） 38
2.7.4.1.3.6.3 併用薬 38
2.7.4.2 有害事象 41
2.7.4.2.1 有害事象の解析 41
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 42
2.7.4.2.1.1.1 よく見られた TEAE 42
2.7.4.2.1.1.2 TEAE の重症度及び転帰 43

2.7.4.2.1.1.3 治験薬と関連のある TEAE..... 44
2.7.4.2.1.1.4 全投与期間における発現時期別の TEAE..... 44
2.7.4.2.1.1.5 治験薬投与終了後 3～30 日（フォローアップ期）に発現した有害事象..... 45
2.7.4.2.1.2 死亡..... 45
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象..... 46
2.7.4.2.1.3.1 重篤な有害事象..... 46
2.7.4.2.1.3.2 治験薬と関連のある重篤な有害事象..... 48
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象..... 49
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析..... 50
2.7.4.2.1.6 特に注目すべき有害事象..... 50
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明..... 53
2.7.4.3 臨床検査値の評価..... 54
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目..... 55
2.7.4.4.1 出血事象..... 55
2.7.4.4.1.1 主要投与期間における安全性の主要評価項目..... 55
2.7.4.4.1.1.1 カテーテル関連 VTE の被験者での安全性の主要評価項目..... 58
2.7.4.4.1.1.2 腎機能別の安全性の主要評価項目..... 59
2.7.4.4.1.1.3 体重及び剤形別の安全性の主要評価項目..... 59
2.7.4.4.1.2 延長投与期間及び全投与期間における安全性の主要評価項目..... 61
2.7.4.4.1.3 フォローアップ期における安全性の主要評価項目..... 62
2.7.4.4.1.4 すべての出血事象..... 63
2.7.4.4.1.4.1 年齢層別の出血事象..... 65
2.7.4.4.1.4.2 インデックスイベント別の出血事象..... 66
2.7.4.4.1.4.3 2 歳未満のカテーテル関連 VTE の被験者における出血事象..... 68
2.7.4.4.1.4.4 腎機能、体重及び剤形別の出血事象..... 68
2.7.4.4.1.4.5 全投与期間におけるすべての出血事象..... 68
2.7.4.4.1.5 その他の心血管事象..... 68
2.7.4.4.2 バイタルサイン..... 68
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性..... 69
2.7.4.5.1 内因性要因..... 69
2.7.4.5.2 外因性要因..... 69
2.7.4.5.3 薬物相互作用..... 69
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用..... 70
2.7.4.5.5 過量投与..... 70

2.7.4.5.6　薬物乱用 70
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象 70
2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 71
2.7.4.5.9　健康成人を対象に薬物動態を検討した臨床試験での安全性 71
2.7.4.6　市販後データ 73
2.7.4.6.1　全世界における小児への使用経験 73
2.7.4.6.2　国内における小児への使用経験 76
参考文献一覧 78

略語一覧

略語	英語名称	日本語名称
AE	adverse event	有害事象
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical	解剖治療化学分類
AUC	area under the concentration vs. time curve from zero to infinity	投与0時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積
BMI	body mass index	体格指数
CI	confidence interval	信頼区間
CIAC	Central Independent Adjudication Committee	独立中央判定委員会
C_{max}	maximum drug concentration in plasma	最高血漿中濃度
C_{trough}	observed trough concentration at the end of the dosing interval	トラフ濃度
CVST	cerebral vein and sinus thrombosis	大脳静脈及び静脈洞血栓症
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DVT	deep vein thrombosis	深部静脈血栓症
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis	国際血栓止血学会
LMWH	low molecular weight heparin	低分子量ヘパリン
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH国際医薬用語集
PE	pulmonary embolism	肺塞栓症
P-gp	P-glycoprotein	P－糖たん白質
PT-INR	international normalized ratio	（プロトロンビン時間の）国際標準比
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SAF	safety analysis set	安全性解析対象集団
SD	standard deviation	標準偏差
SOC	system organ class	器官別大分類
SMQ	standardized MedDRA query	MedDRA標準検索式
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
UFH	unfractionated heparin	未分画ヘパリン
ULN	upper limit of normal	基準値上限
VKA	vitamin K antagonist	ビタミンK拮抗薬
VTE	venous thromboembolism	静脈血栓塞栓症

用語の定義一覧

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

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

リバーロキサバンは、経口投与が可能で、強力かつ選択的な直接作用型の活性型血液凝固第 X 因子（第 Xa 因子）阻害剤である。第 Xa 因子の阻害により、血液凝固カスケードの内因性及び外因性経路が遮断され、トロンビン産生及び血栓形成が阻害される。

小児静脈血栓塞栓症（VTE）の適応では、発育段階別の体格差を適切に反映するために細かく区分された用法・用量が必要となる。小児 VTE 患者におけるリバーロキサバンの用法・用量は、非日本人成人深部静脈血栓症（DVT）／肺塞栓症（PE）患者において既承認の用法・用量として有効性及び安全性が確立しているリバーロキサバン 1 日 1 回 20mg を投与したとき（維持期）と同程度の曝露量が得られるよう設定した。日本人成人 DVT／PE 患者にリバーロキサバン 15mg を 1 日 1 回投与したときの曝露量は、非日本人成人 DVT 患者にリバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回投与したときと同程度であることが母集団薬物動態解析により示されている〔既承認効能・効果「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」承認時（2015 年 9 月）申請資料 2.7.2.3.3.1 参照〕。非日本人及び日本人でそれぞれ構築した小児 VTE 患者の用法・用量の設定根拠については、2.7.2.3.1 を参照のこと。

以下、臨床的安全性の項における用量に関する記載で「非日本人成人 DVT 患者にリバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回投与したとき」の曝露量は「日本人成人 DVT／PE 患者にリバーロキサバン 15mg を 1 日 1 回投与したとき」の曝露量と読み替えることが可能である。

本申請のリバーロキサバンの臨床開発プログラムは、小児（生後 0 ヵ月～18 歳未満）の VTE 患者を対象とした 6 試験、及び健康成人男性を対象としてリバーロキサバンの薬物動態を検討した第Ⅰ相試験 7 試験を含む。健康成人男性を対象とした第Ⅰ相試験の安全性の概要を 2.7.4.5.9 及び 2.7.6.1～2.7.6.7 に示す。

小児 VTE 患者を対象としてリバーロキサバンの安全性を評価した第Ⅰ相試験（2 試験）、第Ⅱ相試験（2 試験）、第Ⅰ／Ⅱ相試験（1 試験）及び第Ⅲ相試験（1 試験）の一覧を表 2.7.4.1-1 に示す。すべての試験は多施設共同、非盲検試験である。なお、第Ⅱ相試験（試験 14374）に 1 例、第Ⅲ相試験（試験 14372）に 6 例の日本人が参加した。

本臨床的安全性の項では、主に、生後 0 ヵ月～18 歳未満の小児 VTE 患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験である試験 14372 の試験計画及び結果について示した。

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた試験一覧

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

表 2.7.4.1-1 安全性評価に用いた試験一覧（続き）

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

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた試験一覧（続き）

相	試験番号 ／報告書番号 ／参照項目	資料区分	試験デザイン	対象	投与例数	用法・用量 ／投与期間
国外第Ⅰ／Ⅱ相	17618 ／PH-39733 ／5.3.5.2.1 ／2.7.6.13	評価資料	多施設共同、非盲検、非対照	症候性又は無症候性の動脈又は静脈血栓症の6ヵ月未満の小児	計10例 リバーロキサバン懸濁剤1日2回投与群：4例 リバーロキサバンドライシロップ1日2回投与群：1例 リバーロキサバンドライシロップ1日3回投与群：5例	体重で調整した用量で7日間投与 リバーロキサバン懸濁剤[希釈]1日2回投与 リバーロキサバンドライシロップ1日2回投与 リバーロキサバンドライシロップ1日3回投与
国際共同第Ⅲ相	14372 ／PH-40166 ／5.3.5.1.3 ／2.7.6.12 追加解析 ／PH-41189 ／5.3.5.1.3 ／PH-40166_add_J1 ／5.3.5.1.3 ／PH-40166_add_J2 ／5.3.5.1.3	評価資料	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照	急性VTEを有する生後0ヵ月から18歳未満の小児	計491例（日本人 6 例を含む） リバーロキサバン群：329例 対照群：162例	リバーロキサバン群： 体重で調整した用法・用量でリバーロキサバン錠又はドライシロップを投与 リバーロキサバン錠又はドライシロップを3、6、9又は12ヵ月（2歳未満のカテーテル関連VTEを有する被験者は1、2又は3ヵ月）投与 <u>体重30kg以上</u> リバーロキサバン錠又はドライシロップを1日1回投与 <u>体重20kg以上30kg未満</u> リバーロキサバン錠又はドライシロップを約12時間間隔で1日2回投与

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた試験一覧（続き）

相	試験番号 ／報告書番号 ／参照項目	資料区分	試験デザイン	対象	投与例数	用法・用量 ／投与期間
						体重 12kg 以上 20kg 未満 リバーロキサバン ドライシロップを約 12 時間間隔で 1 日 2 回投与 体重 12kg 未満 リバーロキサバン ドライシロップを約 8 時間間隔で 1 日 3 回投与 対照群： 標準治療（UFH、LMWH、フォンダパリヌクス又は VKA）

VTE：静脈血栓塞栓症、LMWH：低分子量ヘパリン、VKA：ビタミン K 拮抗薬、UFH：未分画ヘパリン

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

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

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

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

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

2.7.4.1.1.1 安全性評価計画

2.7.4.1.1.1.1 治験関連組織

試験 14372 では、3 つの独立した委員会を設置した。それぞれの委員会の概要を以下に示す。

治験調整委員会：

- 治験全体の科学的側面について助言する。
- 薬物動態、薬力学、安全性及び有効性のすべての観点で試験について支援する。グローバルファーマコビジランス部門、治験責任（分担）医師及びデータモニタリング委員会から提供されるすべての関連情報を評価し、試験の運営に関わる決定を定められた期限内に確実に行う。

データモニタリング委員会：

- 独立した委員会として試験開始前に設置される。
- 試験の進捗をモニタリングし、被験者の安全性を担保する。
- 治験調整委員会及び治験依頼者に対して、被験者の組入れ中止や治験薬の投与中止など、被験者の安全確保に関する勧告を行う。
- 試験進行中に報告されるすべての重篤な有害事象、再発性 VTE イベント、出血事象、並びに薬物動態及び薬力学データを定期的に評価する。
- 被験者全体の評価に加え、個々の日本人被験者の有効性及び安全性を評価する。

中央独立判定委員会（CIAC）：

- 手順書に従って、有効性及び安全性イベントが疑われるすべての事象を盲検下で評価及び判定する。
- すべてのインデックス VTE、並びに治験薬投与中及び治験薬投与終了後 30 日間までに発現した再発性症候性 VTE、画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」、出血事象、心血管事象及び死亡を評価する（出血事象の評価については 2.7.4.1.1.1.3.1 を参照）。
- 本委員会の判定結果は治験責任（分担）医師に通知しない。
- 本委員会の判定結果をもとに最終解析を行う。

各委員会の詳細については、5.3.5.1.3 PH-40166/Section 16.1.4 を参照のこと。

2.7.4.1.1.1.2 安全性評価期間

試験 14372 では、2 歳以上の被験者及び 2 歳未満の非カテーテル関連 VTE の被験者における主要投与期間を 3 ヵ月とした。その後、3 ヵ月ごとの延長投与期間を設定し、投与を完了した被験者について、治験責任（分担）医師の判断で治験薬投与を終了するか、更に 3 ヵ月間継続するかを決定した。治験薬投与の延長は最大 3 回まで可能とした（最長 12 ヵ月間投与、3～6 ヵ月：Extension 1、6～9 ヵ月：Extension 2、9～12 ヵ月：Extension 3）。

2 歳未満のカテーテル関連 VTE の被験者では、主要投与期間を 1 ヵ月とした。その後、1 ヵ月ごとの延長投与期間を設定し、投与を完了した被験者について、治験責任（分担）医師の判断で治験薬投与を終了するか、更に 1 ヵ月間継続するかを決定した。治験薬投与の延長は最大 2 回まで可能とした（最長 3 ヵ月間投与、1～2 ヵ月：Extension 1、2～3 ヵ月：Extension 2）。

治験薬投与期間によらず、治験薬投与終了後に 1 ヵ月間のフォローアップ期を設けた。治験薬投与終了後は、治験責任（分担）医師の判断で抗凝固薬を継続した。

試験 14372 の評価スケジュールの詳細については 5.3.5.1.3 PH-40166/Section 16.1.1 を参照のこと。

2.7.4.1.1.1.3 安全性の評価項目及び統計解析手法

試験 14372 における安全性の評価項目として、出血事象、有害事象（死亡、重篤、治験薬の投与中止に至った有害事象を含む）、特に注目すべき有害事象及び臨床検査について評価した。

安全性の解析は、安全性解析対象集団（SAF）を対象に実施した。SAF は、すべての無作為割付けされた被験者のうち、治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者と定義した。安全性の評価項目は、実際に投与された薬剤群（リバーロキサバン群又は対照群）に従って解析した。統計解析の手法の詳細は 5.3.5.1.3 PH-40166/Section 16.1.9 を参照のこと。

本臨床的安全性の項では、リバーロキサバンと対照群との比較を考慮して、試験 14372 の主要投与期間について評価した結果を中心に示した。

2.7.4.1.1.1.3.1 出血事象

試験 14372 の安全性の主要評価項目を、「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイントとした。すべての出血事象について、CIAC は表 2.7.4.1-2 に示すとおりに分類して評価した。

「重大な出血事象」及び「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の定義は、国際血栓止血学会（ISTH）の定義に基づいて設定した。試験 14372 は小児を対象としたため、ISTH の「重大な出血事象」の定義である「2 単位以上の輸血（濃厚赤血球又は全血）を必要とする出血」については、試験 14372 では「成人で 2 単位以上に相当する輸血（濃厚赤血球又は全血）を必要とする出血」と定義した。

表 2.7.4.1-2 出血事象の定義（試験 14372）

重大な出血事象	明らかな出血及び以下のいずれかに該当する出血 • 2g/dL 以上のヘモグロビン量の低下を伴う出血 • 成人で 2 単位以上に相当する輸血（濃厚赤血球又は全血）を必要とする出血 • 重要な臓器出血（頭蓋内出血、髄腔内出血、眼内出血、心嚢内出血、関節内出血、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血、後腹膜出血） • 死因となった出血
重大ではないが臨床的に問題となる出血事象	「重大な出血事象」の定義を満たさない明らかな出血で、以下のいずれかを伴うもの • 医学的な介入 • 予定外の来院又は電話による問診 • 痛みなどの不快な症状 • 治験薬投与の中止（中断） • 日常生活への支障（学校の欠席や入院など）
軽微な出血事象	「臨床的に問題となる出血事象」の定義を満たさない、その他のすべての出血事象

Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Section 7.4.4

さらに出血事象の出血部位を、消化管、鼻、口腔／歯肉、皮膚、注射部位、生殖器、尿路、結膜、関節内部、気道、筋肉－コンパートメント症候群あり／なし、頭蓋内、不明のいずれかに分類して評価した。

また、CIAC はその他の心血管事象（心筋梗塞、脳卒中、非中枢神経系全身性塞栓症）や死亡についても評価した。

治験薬投与下で発現した出血事象を、無作為割付けから治験薬最終投与 2 日後までに発現した事象と定義した。安全性の主要評価項目（「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイント）について、主要投与期間の完了時の投与群ごとの発現割合（当該期間中に評価項目が発現した被験者数を当該期間の開始時にリスクを有していた被験者数で除したもの）及び累積発現頻度を算出した。さらに、年齢層、インデックスイベント、体重、腎機能及びリバーロキサバンの剤形別に出血事象の発現割合を算出した。出血事象の発現割合の両側 95%信頼区間（CI）は、Blyth-Still-Casella 法を用いて算出した。

2.7.4.1.1.1.3.2 有害事象

試験 14372 における有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 21.1 を用いてコード化し、器官別大分類（SOC）及び基本語ごとに分類した。有害事象の発現割合は投与群ごとに示し、治験薬との関連の有無、重症度及び転帰についても要約した。さらに、年齢層別に有害事象の発現割合を算出した。

本臨床的安全性の項では、主に主要投与期間における治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）について示した。主要投与期間における TEAE とは、無作為割付けから主要投与期間の最終投与（投与を中止した場合は治験薬最終投与 2 日後）までに発現した有害事象と定義した。

2.7.4.1.1.1.3.3 特に注目すべき有害事象

試験 14372 では、特に注目すべき有害事象として、以下のとおり肝障害、血小板数減少及びアレルギー反応とし、MedDRA 標準検索式（SMQ）及びメディカルレビューにより抽出した。これらの事象は、可能性のある MedDRA 基本語及び臨床検査値に基づき、メディカルレビューを通じて評価した。

- アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限（ULN）の 5 倍を超えると同時に総ビリルビンが ULN の 2 倍を超えた場合
- 血小板数が 50×10^9/L を下回った場合
- アレルギー性皮膚反応、アレルギー性全身反応

2.7.4.1.1.1.3.4 臨床検査値

試験 14372 では、クレアチニン、ヘモグロビン、血小板数、ALT、総ビリルビン及び直接ビリルビンを無作為割付け前 5 日以内に、クレアチニン以外のこれらの臨床検査項目を主要投与期間終了時（2 歳以上の被験者及び 2 歳未満の非カテーテル関連 VTE の被験者は治験薬投与 3 ヵ月後、2 歳未満のカテーテル関連 VTE の被験者は治験薬投与 1 ヵ月後）に測定した。その他の臨床検査は必要に応じて実施した。

ヘモグロビン、血小板数、ALT、総ビリルビン及び直接ビリルビンについて、測定値及びベースラインからの変化を投与群ごとに記述的に要約した。さらに、治験薬投与下で臨床検査の基準範囲を超える高値又は低値が認められた被験者数及びその割合を、測定項目及び投与群ごとに要約した。

2.7.4.1.1.1.4 併合解析

小児 VTE 患者を対象とした臨床試験の結果について、事前に規定した併合解析計画書に基づきデータの併合解析を行った。治験薬の投与方法や投与期間など各試験における試験デザインの差異を考慮し、本臨床的安全性の項では主に試験 14372 の結果について記述し、併合解析の結果については参照先を各項に示した。

併合解析には SAS バージョン 9.1（SAS Institute Inc.）を用いた。併合解析集団の各評価項目について探索的に解析し、記述的に要約した。検証的仮説検定は実施しなかった。

併合解析は表 2.7.4.1-3 に示すとおり 3 つの併合集団について実施した。併合解析計画の詳細については 5.3.5.3.1 PH-41010 を参照のこと。

表 2.7.4.1-3 併合解析集団の定義

			Pool 1 All multi-dose studies	Pool 2 All active-controlled studies	Pool 3 All Phase 1 studies in patients
Studies Included	Phase 1	17992			●
		12892			●
	Phase 1/2	17618	●		
	Phase 2	14373	●	●	
		14374	●	●	
	Phase 3	14372	●	●	
Treatment arms included			Rivaroxaban only	Rivaroxaban and comparator	Rivaroxaban
Analysis set			PK set	SAF	SAF
Parameters analyzed			Bleeding, AE	AE	AE

PK = pharmacokinetics; AE = adverse event; SAF = safety analysis set
Source: 5.3.5.3.1 PH-41010

併合 1 には反復投与試験（試験 17618、試験 14372、試験 14373 及び試験 14374）を含め、薬物動態解析対象集団を用いて解析した。併合 1 では、リバーロキサバン群を解析対象として、リバーロキサバンの曝露量（目標範囲内／未満／超）のカテゴリーごとに安全性評価項目（出血事象及び有害事象）の結果を示した。小児における母集団薬物動態解析に基づくリバーロキサバンの曝露量〔$AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$、及び C_{trough}〕は、成人の参照集団における曝露量に基づきカテゴリー分けした。本解析には、非日本人成人 DVT 患者（18～45 歳、203 例、母集団薬物動態モデル、試験 18985）におけるリバーロキサバンの曝露量の 5～95 パーセンタイルを目標範囲内として用いた。併合 1 を用いた日本人集団におけるリバーロキサバンの曝露量と出血事象の関連性については 2.7.2.3.4.4 に示す。

併合 2 には実薬対照試験（試験 14372、試験 14373 及び試験 14374）を含め、SAF を用いて解析した。本併合集団では、投与群ごとの解析を行い、リバーロキサバン併合群及び対照併合群の有害事象について示した。併合 2 を用いた小児集団と、成人集団とのリバーロキサバンの安全性プロファイルの比較については 2.5.5.6 に示す。

併合 3 には第 I 相試験（試験 12892 及び試験 17992）を含め、SAF を用いて解析した。本併合集団では、小児 VTE 患者を対象とした第 I 相試験のリバーロキサバン併合群の有害事象について示した。

2.7.4.1.1.2 試験の記述的説明

本項では、小児患者に対するリバーロキサバンの安全性を評価した個々の試験の安全性の結果の概要について述べる。これらの試験の試験デザイン、対象、投与例数、用法・用量及び投与期間の一覧を表 2.7.4.1-1 に示す。

リバーロキサバンドライシロップの嗜好性及び許容性の評価の結果については 2.7.1.3.3 及び 2.7.6.12.2.5 を参照のこと。

2.7.4.1.1.2.1 試験 12892（PH-38444）

参照項目：2.7.6.8

試験 12892 は、6 ヵ月～18 歳未満の VTE に対する抗凝固療法を完了したが再発リスクを有する患者を対象として、リバーロキサバン経口投与の薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性を検討する非盲検、非対照、単回投与、第 I 相試験である。

主要目的は、非日本人成人 DVT 患者におけるリバーロキサバン 10mg 又は 20mg を投与したときと同程度の曝露量が得られるように、体重で調整した用量のリバーロキサバンを小児に単回経口投与したときのリバーロキサバンの薬物動態及び薬力学を評価することであった。副次目的は、リバーロキサバンの安全性及び忍容性を評価することであった。

非日本人成人 DVT 患者にリバーロキサバン 10mg 又は 20mg を 1 日 1 回投与したときと同程度の曝露量が小児 VTE 患者で得られるように用量を体重で調整し、10mg 相当量群又は 20mg 相当量群の 2 つの用量群を設定した。さらに、被験者を 4 つの年齢層に分け、年齢層 12～18 歳未満から治験薬の投与を開始し、続いて 6～12 歳未満、2～6 歳未満及び 6 ヵ月～2 歳未満の順に段階的に検討を行った。年齢層 12 歳以上の被験者はリバーロキサバン錠、年齢層 6～12 歳未満の被験者はリバーロキサバン錠又は懸濁剤、6 歳未満の被験者はリバーロキサバン懸濁剤の投与を受けた。

7 ヵ国 18 施設で計 59 例が組入れられ、組入れられたすべての被験者がリバーロキサバンの単回投与を受けた。59 例のうち、17 例が錠剤、42 例が懸濁剤の投与を受けた。

59 例の被験者のうち、男性は 33 例（55.9%）であった。被験者の平均年齢は 6.8 歳（中央値：6.0 歳）であった。ベースラインの平均体重は 29.5kg（中央値：27.7kg）、平均身長は 117.7cm（中央値：118.0cm）であった。

死亡、「重大な出血事象」、「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」は認められなかった。「軽微な出血事象」は 3 例に認められた。

TEAE（治験薬投与から 30 日後までに発現した有害事象）は 16／59 例（27.1%）に認められた。ほとんどの TEAE は軽度（10 例、16.9%）又は中等度（5 例、8.5%）であった。

高度及び重篤な TEAE として、骨盤静脈血栓症が治験薬投与後 7 日目に ■ 歳の被験者 1 例に認められた。当該事象は治験薬との関連はないと判断された。当該事象は回復した。重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を表 2.7.4.7-3 に示した。

治験薬と関連のある TEAE は 4／59 例（6.8%）に認められ、このうち腹部不快感、消化不良及び蕁麻疹は軽度、アレルギー性皮膚炎は中等度であった。これらの事象はいずれも回復した。

臨床検査値（ヘモグロビン、血小板数、クレアチニン、ALT 及び総ビリルビン）、血圧及び心拍数について、臨床的に意味のある変動は認められなかった。

以上の結果より、非日本人成人 DVT 患者におけるリバーロキサバン 10mg 又は 20mg を 1 日 1 回投与したときと同程度の曝露量が得られるように体重で調整した用量でのリバーロキサバン錠又は懸濁剤の単回投与は、6 ヵ月～18 歳未満の小児 VTE 患者において安全であり、良好な忍容性が認められた。TEAE の発現に、投与量、剤形及び年齢層の違いによる明らかな差は認められなかった。

2.7.4.1.1.2.2　試験 17992（PH-38996）

参照項目：2.7.6.9

試験 17992 は、2 ヵ月～12 歳未満の血栓症の既往を有する抗凝固療法を完了した患者を対象として、リバーロキサバン経口投与の薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性を検討する非盲検、非対照、単回投与、第Ⅰ相試験である。

主要目的は、リバーロキサバンドライシロップを単回経口投与したときの薬物動態を評価することであった。副次目的は、リバーロキサバンドライシロップの安全性及び忍容性を評価することであった。

抗凝固療法を少なくとも治験薬投与 10 日前に終了した患者を適格とした。

リバーロキサバンの用量グループ別に、試験 12892 で錠剤若しくは懸濁剤（未希釈の懸濁剤又は希釈した懸濁剤）として投与された 10mg 相当量のリバーロキサバンをドライシロップとして単回投与するグループを A 群、試験 14373 及び試験 14374 で希釈した懸濁剤として投与された 10mg 相当量のリバーロキサバンをドライシロップとして単回投与するグループを B 群、体重 3～12kg 未満の被験者に対して用量 0.4mg/kg のリバーロキサバンをドライシロップとして単回投与するグループを C 群とした。

8 ヵ国 21 施設で計 47 例が組入れられ、組入れられたすべての被験者がリバーロキサバンの単回投与を受けた。47 例のうち、A 群は 22 例、B 群は 23 例、及び C 群は 2 例であった。

47 例の被験者のうち、男性は 29 例（61.7%）であった。被験者の平均年齢は 5.03 歳（中央値：4.75 歳）であった。ベースラインの平均体重は 20.30kg（中央値：16.55kg）、平均身長は 104.1cm（中央値：103.0cm）であった。

死亡、「重大な出血事象」、「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」及び重篤な有害事象は認められなかった。「軽微な出血事象」は 2／47 例（4.3%）に認められ、いずれも B 群の被験者であった。

TEAE（治験薬投与から 30 日後までに発現した有害事象）は 9／47 例（19.1%）に認められた（A 群 2 例、B 群 7 例）。TEAE はすべて軽度であった。

治験薬と関連のある TEAE は 3／47 例（6.4%）に認められた（活性化部分トロンボプラスチン時間延長、血管穿刺部位内出血、発疹）。これらの事象はいずれも回復した。

臨床検査値（ヘモグロビン、血小板数、クレアチニン、総ビリルビン及び直接ビリルビン）について、臨床的に意味のある検査値異常は認められなかった。ULN の 1.5 倍超の ALT 増加が 1 例に認められた。収縮期血圧又は拡張期血圧において 3 例にわずかな上昇が認められたが、高血圧と判断された被験者はいなかった。

以上の結果より、用量を体重で調整したリバーロキサバンドライシロップの単回投与は、2 ヵ月～12 歳未満の小児患者において安全であり、良好な忍容性が認められた。TEAE の発現に、投与量及び年齢層の違いによる明らかな差は認められなかった。

2.7.4.1.1.2.3　試験 14373（PH-38995）

参照項目：2.7.6.10

試験 14373 は、6～18 歳未満の多様な VTE 患者を対象として、リバーロキサバン経口投与の安全性、有効性、並びに薬物動態及び薬力学を検討する非盲検、非対照、30 日間投与、第Ⅱ相試験である。

低分子量ヘパリン（LMWH）、フォンダパリヌクス又はビタミン K 拮抗薬（VKA）による標準的な抗凝固薬による治療を少なくとも 2 ヵ月間、カテーテル関連 VTE の場合は少なくとも 6 週間受けた患者を適格とした。

主要目的は、「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイントの発現割合を評価することであった。副次目的は、「再発性症候性 VTE」の発現割合の評価、画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」の評価及びリバーロキサバンを 30 日間経口投与した場合の薬物動態及び薬力学特性を明らかにすることであった。

適格基準を満たした被験者をリバーロキサバン又は標準治療（LMWH、フォンダパリヌクス又は VKA）による対照群に無作為に割付けた。治験実施計画書改訂 6 以降、対照群への組入れを中止し、全被験者をリバーロキサバンに割付けた。

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小児 VTE 患者で得られるように、リバーロキサバンの用量を体重で調整した。リバーロキサバン錠（5、7.5、10、15 又は 20mg）は 1 日 1 回投与、リバーロキサバン懸濁剤は 1 日 2 回投与した。12～18 歳未満の被験者にはリバーロキサバン錠として 20mg 相当量 1 日 1 回投与、6～12 歳未満の被験者にはリバーロキサバン錠として 20mg 相当量 1 日 1 回投与、又は希釈したリバーロキサバン懸濁剤として 10mg 相当量 1 日 2 回（1 日投与量として 20mg 相当量）を投与した。

10 ヵ国 30 施設で計 68 例が組入れられ、43 例がリバーロキサバンの投与を受けた。そのうち 11 例は 12～18 歳未満で、リバーロキサバン錠を 1 日 1 回投与された。6～12 歳未満の被験者のうち 13 例は、リバーロキサバン錠を 1 日 1 回投与、19 例は希釈したリバーロキサバン懸濁剤を 1 日 2 回投与された。年齢層 12～18 歳未満の 13 例及び年齢層 6～12 歳未満の 7 例に対照薬が投与された。対照群の結果は、2.7.6.10 を参照のこと。

リバーロキサバンを投与された 43 例のうち、男性は 24 例（55.8%）であった。被験者の平均年齢は 10.2 歳（中央値：10.0 歳）であった。ベースラインの平均体重は 44.0kg（中央値：37.6kg）、平均身長は 141.6cm（中央値：140.1cm）であった。

リバーロキサバンを投与された 43 例のうち、死亡、「重大な出血事象」及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」は 4 例（月経過多 3 例、歯肉出血 1 例）に認められた。この 4 例は、いずれもリバーロキサバンの用量調節を行わずに回復又は軽快した。「軽微な出血事象」は 4 例に認められ、その内訳は年齢層 12～18 歳未満のリバーロキサバン錠を投与された 2 例、年齢層 6～12 歳未満のリバーロキサバン錠を投与された 2 例であった。

TEAE は 27／43 例（62.8%）に認められた。TEAE のほとんどは軽度（18 例、41.9%）又は中等度（8 例、18.6%）であった。22 例の TEAE は回復し、1 例は軽快、3 例は未回復であった。

重篤な TEAE は 2 例（4.7%）に認められた（B 型インフルエンザウイルス検査陽性、視床下部－下垂体障害）。重篤な TEAE はいずれの事象も治験薬との関連はないと判断され、回復した。重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を表 2.7.4.7-4 に示した。

治験薬と関連のある TEAE は 8／43 例（18.6%）に認められた。1 例は消化不良、頭痛及び回転性めまい、1 例は発疹、そう痒症及び脱毛症、1 例は下部消化管出血（報告事象名：鮮血の斑点をトイレットペーパー上で確認）及び鼻出血、1 例は内出血発生の増加傾向であった。その他の 4 例（中等度の月経過多 3 例、高度の歯肉出血 1 例）は、「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」に該当する TEAE であった。治験薬と関連のある TEAE は、下部消化管出血の 1 例を除き回復又は軽快した。

臨床検査値（ヘモグロビン、ALT 及び総ビリルビン）はほとんどが基準値下限から ULN の 1.5 倍の範囲内で推移し、収縮期血圧又は拡張期血圧において臨床的に意味のある変動は認められなかった。

以上の結果より、非日本人成人 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体重で調整した用量のリバーロキサバン錠又は懸濁剤の 30 日間投与は、6～18 歳未満の小児 VTE 患者において安全であり、良好な忍容性が認められた。TEAE の発現に、投与量、剤形及び年齢層の違いによる明らかな差は認められなかった。

2.7.4.1.1.2.4　試験 14374（PH-39333）

参照項目：2.7.6.11

試験 14374 は、6 ヵ月～6 歳未満の多様な VTE 患者を対象として、リバーロキサバン経口投与の安全性、有効性、並びに薬物動態及び薬力学を検討する非盲検、非対照、30 日間投与、第Ⅱ相試験である。

LMWH、フォンダパリヌクス又は VKA などの標準的な抗凝固薬による治療を少なくとも 2 ヵ月間、カテーテル関連 VTE の場合は少なくとも 6 週間受けた患者を適格とした。

主要目的は、「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイントの発現割合を評価することであった。副次目的は、「再発性症候性 VTE」の発現割合の評価、画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」の評価及びリバーロキサバンを 30 日間経口投与した場合の薬物動態及び薬力学を明らかにすることであった。

適格基準を満たした被験者をリバーロキサバン又は標準治療（LMWH、フォンダパリヌクス又は VKA）による対照群に無作為に割付けた。治験実施計画書改訂 4 以降、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た。

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小児 VTE 患者で得られるように、リバーロキサバンの用量を体重で調整した。

日本を含む 14 ヵ国で 27 施設の計 51 例が組入れられ、40 例がリバーロキサバン懸濁剤を 1 日 2 回投与された。そのうち、25 例は年齢層 2～6 歳未満、15 例は年齢層 6 ヵ月～2 歳未満であった。年齢層 2～6 歳未満の 6 例に対照薬が投与された。対照群の結果は、2.7.6.11 を参照のこと。

リバーロキサバンを投与された 40 例のうち、男性は 19 例（47.5%）であった。被験者の平均年齢は 2.8 歳（中央値：3.0 歳）であった。ベースラインの平均体重は 14.9kg（中央値：13.9kg）、平均身長は 94.0cm（中央値：93.4cm）であった。

リバーロキサバンを投与された 40 例のうち、死亡、「重大な出血事象」、「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。「軽微な出血事象」は 3 例に認められたが、いずれも軽度であった。

TEAE は 25／40 例（62.5%）に認められ、重症度は軽度が 13 例（32.5%）、中等度が 7 例（17.5%）、高度が 5 例（12.5%）であった。このうち 19 例（47.5%）が回復、2 例（5.0%）が軽快、4 例（10.0%）が未回復であった。

重篤な TEAE は 2 例（5.0%）に認められた（発熱、呼吸障害）。重篤な TEAE はいずれの事象も治験薬との関連はないと判断され、回復した。重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を表 2.7.4.7-5 に示した。

治験薬と関連のある TEAE は 2／40 例（5.0%）に認められた（下痢、便秘）。これらの事象はいずれも軽度であり、回復した。

臨床検査値（ヘモグロビン、血小板数、ALT、総ビリルビン及び直接ビリルビン）はほとんどが基準値下限から ULN の 1.5 倍の範囲内で推移し、収縮期血圧又は拡張期血圧において臨床的に意味のある変動は認められなかった。

本試験では 1 例の日本人が組入れられ、リバーロキサバン懸濁剤 1 日 2 回の投与を受けた。性別は[redacted]性、年齢は [redacted] ヵ月であり、ベースラインの体重は [redacted]kg、身長は [redacted]cm であった（5.3.5.1.2 PH-39333/Listing 16.2.4.1/5）。本被験者に出血事象は認められなかった。TEAE として上気道感染（軽度）及びうっ血性心不全（中等度）が認められ、いずれも治験薬との関連はないと判断された。うっ血性心不全は治験薬投与期間中に回復せず、治験薬投与終了後のフォローアップ期に重篤な有害事象（中等度）として報告された。当該事象は治験薬との関連はないと判断され、回復が確認された（表 2.7.4.7-5）。

以上の結果より、非日本人成人 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体重で調整した用量のリバーロキサバン懸濁剤の 30 日間投与は、6 ヵ月～6 歳未満の小児 VTE 患者において安全であり、良好な忍容性が認められた。TEAE の発現に、投与量及び年齢層の違いによる明らかな差は認められなかった。

2.7.4.1.1.2.5　試験 17618（PH-39733）

参照項目：2.7.6.13

試験 17618 は、6 ヵ月未満の動脈又は静脈血栓症患者を対象として、リバーロキサバンの経口投与における安全性、有効性、並びに薬物動態及び薬力学を検討した 7 日間投与、第Ⅰ／Ⅱ相試験である。

抗凝固療法を少なくとも 2 週間受けた患者を適格とした（治験実施計画書改訂 4 以降より標準治療による期間を 5 日間に短縮）。

主要目的は、リバーロキサバンを 7 日間経口投与した場合の薬物動態及び薬力学特性を明らかにすることであった。副次目的は、「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイントの発現割合の評価、再発性症候性血栓塞栓症の発現割合の評価、画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」の評価であった。

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小児患者で得られるように、体重で調整した用量で投与した。最初の 4 例は希釈したリバーロキサバン懸濁剤を 1 日 2 回投与された。治験実施計画書改訂 4 以降、年齢が 6 ヵ月以上の被験者を

対象に第Ⅱ相試験で使用されたリバーロキサバン懸濁剤から治験薬をリバーロキサバンドライシロップに切り替えた。これにより、1 例はリバーロキサバンドライシロップを 1 日 2 回（約 12 時間間隔）投与された。最初の 5 例の薬物動態の解析結果に基づき、治験実施計画書改訂 5 以降、用法を 1 日 3 回投与に変更した。その結果、次の 5 例はリバーロキサバンドライシロップを 1 日 3 回（約 8 時間間隔）投与された。この 5 例では、1 日 2 回投与から 1 日 3 回投与になったため、1 日あたりのリバーロキサバンの投与量が 50%増量した。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。

7 ヵ国 9 施設で計 11 例が組入れられ、そのうち 10 例が治験薬の投与を受けた（懸濁剤 1 日 2 回投与が 4 例、ドライシロップ 1 日 2 回投与が 1 例、ドライシロップ 1 日 3 回投与が 5 例）。

10 例の被験者のうち、男性は 5 例（50.0%）であった。被験者の平均年齢は 1.47 ヵ月（中央値：1.02 ヵ月）であった。ベースラインの平均体重は 4.02kg（中央値：3.48kg）であった。

死亡、「重大な出血事象」又はその他の出血事象が認められた被験者はいなかった。

TEAE は 2／10 例（20.0%）に認められ、1 例は嘔吐（軽度）、1 例は心房血栓症（高度）であった。心房血栓症は治験薬投与開始前のベースラインでの画像診断で認められていた事象であった。いずれの事象も治験薬との関連はないと判断され、投与量の変更又は治験薬の投与中止には至らなかった。

重篤な TEAE は 1／10 例（10.0%）に認められた（上述の心房血栓症）。重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を表 2.7.4.7-6 に示した。

臨床検査値（ALT、総ビリルビン及び直接ビリルビン）はすべての被験者において基準値下限から ULN の 1.5 倍の範囲内で推移し、収縮期血圧又は拡張期血圧において臨床的に意味のある変動は認められなかった。

以上の結果より、非日本人成人 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体重で調整した用量のリバーロキサバン懸濁剤又はドライシロップの 7 日間投与は、1 日 2 回投与群及び 1 日 3 回投与群ともに、6 ヵ月未満の小児患者において安全であり、良好な忍容性が認められた。

2.7.4.1.1.2.6　試験 14372（PH-40166）

参照項目：2.7.6.12

試験 14372 は、生後 0 ヵ月～18 歳未満の急性 VTE 患者を対象として、年齢及び体重で調整した用法・用量によるリバーロキサバン投与の有効性及び安全性を検討する多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、第Ⅲ相試験である。

適格基準を満たした被験者を、2：1 の割合でリバーロキサバン群又は標準治療〔未分画ヘパリン（UFH）、LMWH、フォンダパリヌクス、又は VKA〕による対照群に無作為割付けした。被験者は治験薬投与開始前少なくとも 5 日間、UFH、LMWH 又はフォンダパリヌクスによる初期治療を受けることとした。リバーロキサバンの剤形は錠剤又はドライシロップのいずれかを用いた。

有効性の主要目的は、「再発性症候性 VTE」の発現頻度を評価すること、副次目的は「再発性症候性 VTE」又は画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」の複合エンドポイントの発現頻度を評価することであった。安全性の主要目的は、「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイントの発現頻度を評価することであった。

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小児 VTE 患者で得られるように、リバーロキサバンの用法・用量を体重で調整した。体重 20kg 以上の被験者には錠剤又はドライシロップとして、体重 20kg 未満の被験者にはドライシロップとしてリバーロキサバンを投与した。体重 30kg 以上の被験者には 1 日 1 回投与、体重 12kg 以上 30kg 未満の被験者には約 12 時間間隔で 1 日 2 回投与、体重 12kg 未満の被験者には約 8 時間間隔で 1 日 3 回投与した。

日本を含む 28 ヵ国 109 施設で計 520 例の被験者が組入れられ、500 例が無作為割付けされた（リバーロキサバン群 335 例、対照群 165 例）。このうち 491 例（リバーロキサバン群 329 例、対照群 162 例）が治験薬の投与を受けた。

試験 14372 の結果の詳細は 2.7.4.1.2～2.7.4.4 に記述する。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

本項では試験 14372 における曝露状況について記述する。本試験の日本人集団の曝露状況については、全体集団の記載の後に示した。

第Ⅰ相～第Ⅱ相試験の曝露状況の要約は 2.7.4.1.1.2、併合解析集団の曝露状況については 5.3.5.3.1 PH-41010/Section 14.1 及び Section 14.3 を参照のこと。

2.7.4.1.2.1　被験者の内訳

試験 14372 における被験者の内訳を表 2.7.4.1-4 に示す。

全体で 520 例の被験者が組入れられ、20 例はスクリーニング不適格であった。500 例（96.2%）が無作為割付けされ、最大の解析対象集団（FAS）とされた（リバーロキサバン群 335 例、対照群 165 例）（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.1.1/13、14.1.1/14）。

491／500 例（リバーロキサバン群 329 例、対照群 162 例）が 3 ヵ月間（2 歳未満のカテーテル関連 VTE の被験者は 1 ヵ月間）の主要投与期間に少なくとも 1 回治験薬の投与を受け、SAF とされた。

487 例（リバーロキサバン群 328 例、対照群 159 例）が主要投与期間を完了した。主要投与期間を中止した被験者は、リバーロキサバン群 7 例、対照群 6 例であった。主な中止理由は、同意撤回（4／500 例、0.8%）であった（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.1.1/8、Section 16.4.3 Note to file）。延長投与期間に移行した被験者については 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.1.1/15～14.1.1/17 を参照のこと。

リバーロキサバン群で 318／335 例（94.9%）、対照群で 151／165 例（91.5%）が 1 ヵ月間のフォローアップ期を完了した。フォローアップ期を完了しなかった主な理由は、同意撤回及び追跡不能であった（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.1.1/18）。

全体として、治験薬投与期間を完了した被験者の割合は投与群間で同様であり、年齢層別においても同様の結果が認められた（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.1.1/19～14.1.1/23）。

本試験では 6 例（2 歳以上の被験者 1 例、2 歳未満のカテーテル関連 VTE の被験者 5 例）の日本人が組入れられ、4 例がリバーロキサバン群、2 例が対照群に無作為割付された。全例が治験薬の投与を受け（5.3.5.1.3 PH-40166_add_J1/Table 14.1.1/3）、主要投与期間を完了した（5.3.5.1.3 PH-40166_add_J1/Table 14.1.1/4）。延長投与期間に移行した被験者については 2.7.4.1.2.2 を参照のこと。

表 2.7.4.1-4 被験者の内訳（試験 14372）（FAS）

	12 - < 18 years		6 - < 12 years		2 - < 6 years		Birth - < 2 years		Total	
Enrolled	276		101		69		54		500	
	Riva.	Comp.	Riva.	Comp.	Riva.	Comp.	Riva.	Comp.	Riva.	Comp.
Randomized	184	92	67	34	47	22	37	17	335	165
Start of treatment	180	89	67	34	46	22	36	17	329	162
Compl. of main treatment	178*	87	67*	33	46 *	22	37	17	328*	159
Completed follow-up	172	82	64	32	45	20	36	17	318	151

Riva = rivaroxaban; Comp = comparator
*Manually corrected based on data in Section 16.4.3 Note to file, Section 16.4.2. Database Errata
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.1.1/2, 14.1.1/3, 14.1.1/4, 14.1.1/8, 14.1.1/9, 14.1.1/18, 14.1.1/37

2.7.4.1.2.2 治験薬曝露期間

試験 14372 では、2 歳以上の被験者及び 2 歳未満の非カテーテル関連 VTE の被験者における主要投与期間を 3 ヵ月とした。その後、3 ヵ月ごとの延長投与期間を設定し、最大 3 回まで治験薬投与の延長を可能とした（3～6 ヵ月：Extension 1、6～9 ヵ月：Extension 2、9～12 ヵ月：Extension 3）。2 歳未満のカテーテル関連 VTE の被験者では、主要投与期間を 1 ヵ月とした。その後、1 ヵ月ごとの延長投与期間を設定し、最大 2 回まで治験薬投与の延長を可能とした（1～2 ヵ月：Extension 1、2～3 ヵ月：Extension 2）。

2 歳以上の被験者及び 2 歳未満の非カテーテル関連 VTE の被験者の主要投与期間を表 2.7.4.1-5 に、2 歳未満のカテーテル関連 VTE の被験者の主要投与期間を表 2.7.4.1-6 に示す。

主要投与期間の平均値（中央値）は、2 歳以上の被験者及び 2 歳未満の非カテーテル関連 VTE の被験者においてリバーロキサバン群で 88.0 日（91.0 日）、対照群で 86.7 日（91.0 日）であり、2 歳未満のカテーテル関連 VTE の被験者で 29.8 日（32.0 日）及び 29.5 日（29.0 日）であった。

全投与期間（主要投与期間及び延長投与期間）の平均値（中央値）は、2 歳以上の被験者及び 2 歳未満の非カテーテル関連 VTE の被験者においてリバーロキサバン群で 149.0 日（97.0 日）、対照群で 146.3 日（98.0 日）であり、2 歳未満のカテーテル関連 VTE の被験者で 60.9 日（58.0 日）及び 62.7 日（63.0 日）であった（5.3.5.1.3 PH-40166/14.3.1.1/1、14.3.1.1/2）。

2 歳以上の被験者及び 2 歳未満の非カテーテル関連 VTE の被験者の累積投与期間を表 2.7.4.1-7 に、2 歳未満のカテーテル関連 VTE の被験者の累積投与期間を表 2.7.4.1-8 に示す。

主要投与期間の完了後に治験薬投与を継続した被験者の割合はいずれの投与群においても同様であった。2 歳以上の被験者及び 2 歳未満の非カテーテル関連 VTE の被験者において 6 ヵ月以上治験薬を投与した被験者はリバーロキサバン群で 80／304 例（26.3%）、対照群で 37／151 例（24.5%）、9 ヵ月以上治験薬を投与した被験者は 40／304 例（13.2%）及び 20／151 例（13.2%）、12 ヵ月以上治験薬を投与した被験者は 9／304 例（3.0%）及び 6／151 例（4.0%）であった。

2 歳未満のカテーテル関連 VTE の被験者において 2 ヵ月以上治験薬を投与した被験者はリバーロキサバン群で 12／25 例（48.0%）、対照群で 6／11 例（54.5%）、3 ヵ月以上治験薬を投与した被験者は 5／25 例（20.0%）及び 3／11 例（27.3%）であった。

日本人集団（2 歳以上の被験者 1 例、2 歳未満のカテーテル関連 VTE の被験者 5 例）における主要投与期間の平均値（中央値）は、2 歳以上の被験者のリバーロキサバン群の 1 例で 85.0 日、2 歳未満のカテーテル関連 VTE の被験者でリバーロキサバン群 27.7 日（29.0 日）、対照群 30.0 日（30.0 日）であった（5.3.5.1.3 PH-40166_add_J1/Table 14.3.1.1/9、14.3.1.1/10）。

6 例の日本人被験者のうち、2 歳以上の 1 例は 3 ヵ月間の主要投与期間終了後に延長投与期間に移行しなかったため、全投与期間は 85 日であった。2 歳未満のカテーテル関連 VTE の被験者の全投与期間の平均値（中央値）はリバーロキサバン群で 39.3 日（29.0 日）、対照群で 88.0 日（88.0 日）であった。2 歳未満のカテーテル関連 VTE の 5 例のうち、リバーロキサバン群の 2 例は 1 ヵ月間の主要投与期間終了後に延長投与期間に移行しなかった。3 例（リバーロキサバン群 1 例、対照群 2 例）は延長投与期間に移行し、全例が Extension 1 を完了した。3 例中 2 例（いずれも対照群）は Extension 2 に移行し、いずれも Extension 2 を完了した（5.3.5.1.3 PH-40166_add_J1/14.3.1.1/1～14.3.1.1/8）。

表 2.7.4.1-5　2 歳以上の被験者及び 2 歳未満の非カテーテル関連 VTE の被験者の主要投与期間（試験 14372、FAS）

Age Group		Rivaroxaban (N=309)	Comparator (N=154)
All	N	304	151
	Nmiss	5	3
	Mean (SD)	88.0 (15.3)	86.7 (17.7)
	Min - Max	6-97	1-97
	Median	91.0	91.0
12 - <18 years	n	180	89
	Nmiss	4	3
	Mean (SD)	88.1 (14.9)	86.2 (17.7)
	Min - Max	6 - 97	4 - 97
	Median	91.0	90.0
6 - <12 years	n	67	34
	Nmiss	0	0
	Mean (SD)	87.3 (16.4)	86.6 (20.1)
	Min - Max	12 - 97	1 - 97
	Median	91.0	91.5
2-<6 years	n	46	22
	Nmiss	1	0
	Mean (SD)	89.7 (13.1)	91.0 (5.1)
	Min - Max	11 - 97	78 - 97
	Median	92.0	91.5
< 2 years	n	11	6
	Nmiss	0	0
	Mean (SD)	84.5 (21.9)	77.5 (30.9)
	Min - Max	20 - 97	15 - 97
	Median	91.0	89.0
0.5 -< 2 years	n	6	5
	Nmiss	0	0
	Mean (SD)	77.7 (28.8)	73.6 (32.9)
	Min - Max	20 - 97	15 - 91
	Median	86.5	88.0

表 2.7.4.1-5 2歳以上の被験者及び2歳未満の非カテーテル関連VTEの被験者の主要投与期間（試験14372、FAS）（続き）

Age Group		Rivaroxaban (N=309)	Comparator (N=154)
Birth -< 0.5 years	n	5	1
	Nmiss	0	0
	Mean (SD)	92.8 (3.5)	97.0
	Min - Max	89 - 97	97 - 97
	Median	91.0	97.0

Note: Treatment duration is calculated as minimum of (final stop date of study drug minus randomization date + 1), main treatment visit day relative to randomization and upper limit of main treatment period which is 97 days for children with CVST, non-CVC-VTE or CVC-VTE ≥ 2 years.
CVC-VTE = central venous catheter venous thromboembolism, catheter-related venous thromboembolism; CVST = cerebral vein and sinus thrombosis; FAS = full analysis set; Nmiss = Number of missing values;
SD = standard deviation
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.1.1/10, 14.3.1.1/11

表 2.7.4.1-6 2歳未満のカテーテル関連VTEの被験者の主要投与期間（試験14372、FAS）

	Rivaroxaban (N=26)	Comparator (N=11)
N	25	11
Nmiss	1	0
Mean (SD)	29.8 (8.0)	29.5 (3.4)
Min - Max	3 - 37	24 - 35
Median	32.0	29.0

Note: Treatment duration is calculated as minimum of (final stop date of study drug minus randomization date + 1), main treatment visit day relative to randomization and upper limit of main treatment period which is 37 days for subjects <2 years with CVC-VTE.
CVC-VTE = central venous catheter venous thromboembolism, catheter-related venous thromboembolism; FAS = full analysis set; Nmiss = number of missing values, SD = standard deviation
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.1.1/9

表 2.7.4.1-7 2歳以上の被験者及び2歳未満の非カテーテル関連VTEの被験者の累積投与期間（試験14372、SAF）

Treatment duration	Rivaroxaban N=304 (100%)	Comparator N=151 (100%)
Cumulative interval		
At least 1 month	294 (96.7%)	144 (95.4%)
At least 2 months	290 (95.4%)	143 (94.7%)
At least 3 months	199 (65.5%)	92 (60.9%)
At least 6 months	80 (26.3%)	37 (24.5%)
At least 9 months	40 (13.2%)	20 (13.2%)
At least 12 months	9 (3.0%)	6 (4.0%)

SAF = safety analysis set
Treatment duration does not include gaps in study drug.
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.1.1/5

表 2.7.4.1-8　2 歳未満のカテーテル関連 VTE の被験者の累積投与期間（試験 14372、SAF）

Treatment duration	Rivaroxaban N=25 (100%)	Comparator N=11 (100%)
Cumulative interval		
At least 1 week	24 (96.0%)	11 (100.0%)
At least 2 weeks	23 (92.0%)	11 (100.0%)
At least 3 weeks	23 (92.0%)	11 (100.0%)
At least 1 month	19 (76.0%)	7 (63.6%)
At least 2 months	12 (48.0%)	6 (54.5%)
At least 3 months	5 (20.0%)	3 (27.3%)

SAF = safety analysis set
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.1.1/6

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的及びベースライン特性

本項では試験 14372 における人口統計学的及びベースライン特性について記述する。本試験の日本人集団の人口統計学的及びベースライン特性については、全体集団の記載の後に示した。

第Ⅰ相～第Ⅱ相試験の人口統計学的及びベースライン特性の要約は 2.7.4.1.1.2、併合解析集団の人口統計学的及びベースライン特性については 5.3.5.3.1 PH-41010/Section 14.1 を参照のこと。

2.7.4.1.3.1　人口統計学的特性及びその他の特性

試験 14372 の FAS における全被験者及び年齢層別の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-9 及び表 2.7.4.1-10 に示す。

全体的に被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性はリバーロキサバン群と対照群で同様であった。FAS の 500 例のうち、男性は 255 例（51.0%）であった。被験者の平均年齢は 11.12 歳（中央値：13.23 歳）であった。被験者の大多数（395 例、79.0%）が白人、28 例（5.6%）がアジア人、25 例（5.0%）が黒人であった。ベースラインの平均体重は 46.35kg（中央値：48.30kg）、平均身長は 140.93cm（中央値：156.00cm）であった。体格指数（BMI）の平均値（標準偏差）は 20.37kg/m^2（6.31kg/m^2）であり、範囲は 10.4～50.7kg/m^2 であった（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.1.2/1）。

日本人集団のうち、2 歳以上の被験者 1 例（リバーロキサバン群）の性別は[redacted]性、年齢は[redacted]歳であった。体重は[redacted]kg、身長は[redacted]cm、BMI は[redacted]kg/m^2 であった。2 歳未満の被験者では、男性は 3 例（リバーロキサバン群 1 例、対照群 2 例）、女性は 2 例（すべてリバーロキサバン群）であった。2 歳未満の被験者の平均年齢は 7.13 ヵ月（中央値：7.79 ヵ月、範囲：0.6～18.5 ヵ月）、体重の平均値は 5.38kg（中央値：6.20kg、範囲：2.7～8.7kg）、身長の平均値は 63.22cm（中央値：66.60cm、範囲：50.0～80.5cm）、BMI の平均値は 12.68kg/m^2（中央値：13.43kg/m^2、範囲：10.4～14.0kg/m^2）であった（5.3.5.1.3 PH-40166_add_J2/Table 14.1.2/1）。

日本人被験者全体の人口統計学的特性については 5.3.5.1.3 PH-40166_add_J1/Table 14.1.2/1 を参照のこと。

表 2.7.4.1-9 人口統計学的特性－すべての被験者及び 2～18 歳未満の被験者（試験 14372、FAS）

	Birth - <18 years		12-<18 years		6-<12 years		2-<6 years	
	Rivaroxaban N=335 (100%)	Comparator N=165 (100%)	Rivaroxaban N=184 (100%)	Comparator N=92 (100%)	Rivaroxaban N=67 (100%)	Comparator N=34 (100%)	Rivaroxaban N=47 (100%)	Comparator N=22 (100%)
Sex								
Male	175 (52.2%)	80 (48.5%)	87 (47.3%)	37 (40.2%)	43 (64.2%)	19 (55.9%)	23 (48.9%)	13 (59.1%)
Female	160 (47.8%)	85 (51.5%)	97 (52.7%)	55 (59.8%)	24 (35.8%)	15 (44.1%)	24 (51.1%)	9 (40.9%)
Race								
White	271 (80.9%)	124 (75.2%)	158 (85.9%)	73 (79.3%)	51 (76.1%)	23 (67.6%)	40 (85.1%)	17 (77.3%)
Black	13 (3.9%)	12 (7.3%)	7 (3.8%)	8 (8.7%)	2 (3.0%)	4 (11.8%)	1 (2.1%)	0
Asian	20 (6.0%)	8 (4.8%)	3 (1.6%)	2 (2.2%)	9 (13.4%)	1 (2.9%)	2 (4.3%)	2 (9.1%)
American Indian or Alaska native	0	2 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0	1 (2.9%)	0	0
Native Hawaiian or other pacific islander	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (2.1%)	0
Multiple	3 (0.9%)	1 (0.6%)	3 (1.6%)	0	0	0	0	0
Not reported	27 (8.1%)	18 (10.9%)	13 (7.1%)	8 (8.7%)	5 (7.5%)	5 (14.7%)	3 (6.4%)	3 (13.6%)
Age								
N	335	165	184	92	67	34	47	22
Mean (SD)	11.04 (5.84)	11.27 (5.74)	15.73 (1.48)	15.74 (1.62)	8.90 (1.75)	9.04 (1.71)	3.91 (1.18)	4.12 (1.24)
Median	13.51	13.15	16.02	16.10	8.88	8.94	3.68	3.73
Range	0.0 - 18.0	0.0 - 18.0	12.2-18.0	12.0-18.0	6.2 - 11.8	6.2 - 11.9	2.1-6.0	2.3-5.9
Weight (kg)								
N	335	165	184	92	67	34	47	22
Mean (SD)	46.70 (29.19)	45.66 (26.87)	68.38 (19.46)	64.45 (18.59)	30.67 (10.91)	33.11 (11.40)	15.88 (3.39)	16.32 (3.24)
Median	48.30	48.50	65.00	61.85	27.90	29.80	15.50	15.45
Range	2.7 - 135.2	3.0 - 159.7	27.2 - 135.2	31.7 - 159.7	17.0 - 71.0	19.0 - 72.0	10.1-25.0	8.6-22.0
Height (cm)								
N	326	160	181	89	65	33	45	22
Mean (SD)	140.71 (37.43)	141.37 (36.16)	168.04 (11.09)	167.92 (9.62)	133.17 (12.55)	132.07 (12.91)	101.18 (10.13)	102.73 (9.41)
Median	155.50	156.45	169.10	167.50	131.00	132.00	101.00	101.50
Range	46.0 - 200.7	42.5 - 198.0	125.0-200.7	145.5-198.0	112.0 - 166.0	98.0 - 163.0	81.5 -126.0	78.0-118.0

表 2.7.4.1-9　人口統計学的特性－すべての被験者及び 2～18 歳未満の被験者（試験 14372、FAS）（続き）

	Birth - <18 years		12-<18 years		6-<12 years		2-<6 years	
	Rivaroxaban N=335 (100%)	Comparator N=165 (100%)	Rivaroxaban N=184 (100%)	Comparator N=92 (100%)	Rivaroxaban N=67 (100%)	Comparator N=34 (100%)	Rivaroxaban N=47 (100%)	Comparator N=22 (100%)
BMI (kg/m^2)								
N	326	160	181	89	65	33	45	22
Mean (SD)	20.57 (6.58)	19.96 (5.72)	24.15 (6.51)	22.57 (5.81)	16.97 (3.33)	18.35 (4.07)	15.48 (1.97)	15.36 (1.59)
Median	19.55	18.93	22.13	21.33	16.00	16.74	15.06	14.88
Range	10.4 - 45.9	10.6 - 50.7	14.3 - 45.9	13.2 - 50.7	12.2 - 26.5	13.2 - 31.4	11.7 - 22.0	11.6 - 19.2

BMI = body mass index; FAS = full analysis set; SD = standard deviation
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.1.2/1, 14.1.2/2

表 2.7.4.1-10　人口統計学的特性－0ヵ月～2歳未満の被験者（試験 14372、FAS）

	Birth - <2 years		0.5 - <2 years		Birth - <0.5 year	
	Rivaroxaban N=37 (100%)	Comparator N=17 (100%)	Rivaroxaban N=21 (100%)	Comparator N=9 (100%)	Rivaroxaban N=16 (100%)	Comparator N=8 (100%)
Sex						
Male	22 (59.5%)	11 (64.7%)	11 (52.4%)	4 (44.4%)	11 (68.8%)	7 (87.5%)
Female	15 (40.5%)	6 (35.3%)	10 (47.6%)	5 (55.6%)	5 (31.3%)	1 (12.5%)
Race						
White	22 (59.5%)	11 (64.7%)	12 (57.1%)	7 (77.8%)	10 (62.5%)	4 (50.0%)
Black	3 (8.1%)	0	2 (9.5%)	0	1 (6.3%)	0
Asian	6 (16.2%)	3 (17.6%)	4 (19.0%)	1 (11.1%)	2 (12.5%)	2 (25.0%)
Multiple	0	1 (5.9%)	0	1 (11.1%)	0	0
Not reported	6 (16.2%)	2 (11.8%)	3 (14.3%)	0	3 (18.8%)	2 (25.0%)
Age (months)						
n	37	17	21	9	16	8
Mean (SD)	8.26 (6.96)	8.77 (8.60)	12.85 (5.77)	15.71 (5.68)	2.23 (1.88)	0.95 (0.56)
Median	6.38	6.28	12.16	15.61	1.61	0.82
Range	0.2 - 22.4	0.4 - 23.5	6.1 - 22.4	6.3 - 23.5	0.2 - 5.6	0.4 - 1.8
Weight (kg)						
n	37	17	21	9	16	8
Mean (SD)	7.04 (3.32)	6.98 (3.84)	9.40 (2.37)	9.99 (2.69)	3.94 (0.92)	3.60 (0.85)
Median	6.30	7.00	9.40	8.80	3.90	3.20
Range	2.7 - 15.1	3.0 - 14.0	5.4 - 15.1	7.0 - 14.0	2.7 - 6.0	3.0 - 5.5
Height (cm)						
n	35	16	19	9	16	7
Mean (SD)	64.22 (11.69)	65.98 (14.54)	72.99 (7.99)	77.41 (6.58)	53.81 (4.51)	51.29 (4.81)
Median	62.00	68.50	72.00	78.00	53.55	51.00
Range	46.0 - 87.0	42.5 - 86.0	59.0 - 87.0	66.0 - 86.0	46.0 - 62.0	42.5 - 58.5
BMI (kg/m^2)						
n	35	16	19	9	16	7
Mean (SD)	15.33 (2.78)	15.10 (2.78)	16.93 (2.62)	16.42 (2.39)	13.43 (1.46)	13.41 (2.41)
Median	14.69	14.82	16.25	16.07	13.18	12.30
Range	10.4 - 24.2	10.6 - 20.3	13.6 - 24.2	13.4 - 20.3	10.4 - 16.1	10.6 - 17.2

BMI = body mass index; FAS = full analysis set; SD = standard deviation
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.1.2/2

2.7.4.1.3.2 腎機能

試験 14372 では、1 歳以上の小児では、推算糸球体ろ過量（eGFR）が 30mL/min/1.73m^2 未満のもの、1 歳未満の小児では、治験実施計画書で規定した 97.5 パーセンタイル血清クレアチニン値を超えるもの（1 歳以上 2 歳未満の日本人小児は、治験実施計画書で規定した eGFR 30mL/min/1.73m^2 未満に相当する血清クレアチニン値 0.93mg/dL 以上のもの）[1, 2] を対象から除外した。

eGFR は成人 DVT／PE の被験者を対象とした臨床試験と同様に、80mL/min/1.73m^2 以上（正常）、50～80mL/min/1.73m^2 未満（軽度の腎機能障害）及び 30～50mL/min/1.73m^2 未満（中等度の腎機能障害）の 3 つのカテゴリーに分類した。

eGFR のカテゴリー別の被験者数を表 2.7.4.1-11 に示す。eGFR のカテゴリー別の割合に投与群間で不均衡はみられなかった。eGFR が 80mL/min/1.73m^2 以上であった被験者は 465／500 例（93.0%）、50～80mL/min/1.73m^2 未満は 23 例（4.6%）、30～50mL/min/1.73m^2 未満は 4 例（0.8%）であった（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.1.2/12）。

年齢、体重、インデックスイベント、剤形及び治験薬投与期間を完了した被験者別の eGFR については、5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.1.2/13～14.1.2/22 を参照のこと。

日本人集団では、eGFR が 80mL/min/1.73m^2 以上であった被験者は 5 例（リバーロキサバン群 4 例、対照群 1 例）、30～50mL/min/1.73m^2 未満は 1 例（対照群）であった（5.3.5.1.3 PH-40166_add_J1/Table 14.1.2/3）。

表 2.7.4.1-11 eGFR のカテゴリー（試験 14372、FAS）

	Rivaroxaban N=335 (100%)	Comparator N=165 (100%)
Baseline eGFR category		
Missing	6 (1.8%)	2 (1.2%)
Normal kidney function (≥80 mL/min/1.73m^2)	310 (92.5%)	155 (93.9%)
Mild kidney dysfunction (50 to <80 mL/min/1.73m^2)	17 (5.1%)	6 (3.6%)
Moderate kidney dysfunction (30 to <50 mL/min/1.73m^2)	2 (0.6%)	2 (1.2%)

eGFR = estimated glomerular filtration rate; FAS = full analysis set
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.1.2/12

2.7.4.1.3.3 インデックスイベント

試験 14372 において、本試験の対象としたインデックスイベントは、リバーロキサバン群の 1 例及び対照群の 4 例を除くすべての被験者で確認された（表 2.7.4.1-12）。年齢、体重、剤形及び治験薬投与期間を完了した被験者別のインデックスイベントについては、5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.1.6/2～14.1.6/6 を参照のこと。

表 2.7.4.1-12 インデックスイベントの要約（試験 14372、FAS）

	Rivaroxaban N=335 (100%)	Comparator N=165 (100%)
Did the test(s) confirm the venous thrombosis?		
NO	1 (0.3%)	3 (1.8%)
UNKNOWN	0	1 (0.6%)
YES	334 (99.7%)	161 (97.6%)

FAS = full analysis set
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.1.6/1

FAS における年齢層別、発現部位別及びカテゴリー別のインデックスイベントの内訳を表 2.7.4.1-13 に示す。

カテゴリー別のインデックスイベントは、大脳静脈及び静脈洞血栓症（CVST）が 117／500 例（23.4%、リバーロキサバン群 74 例、対照群 43 例）、カテーテル関連 VTE が 127 例（25.4%、リバーロキサバン群 90 例、対照群 37 例）、非カテーテル関連 VTE が 256 例（51.2%、リバーロキサバン群 171 例、対照群 85 例）であった。

インデックスイベントは、CIAC の判定により 9 ヵ所の発現部位が判定された。カテーテル関連 VTE を有する被験者のうち割合の高かった発現部位は、下肢（リバーロキサバン群 24.4%、対照群 40.5%）、頸静脈（35.6%、24.3%）及び上肢（30.0%、21.6%）であった。

非カテーテル関連 VTE の被験者のうち割合の高かった発現部位は、下肢（リバーロキサバン群 52.6%、対照群 44.7%）及び肺（28.7%、36.5%）であった。

生後 0 ヵ月から 2 歳未満の被験者におけるインデックスイベントを表 2.7.4.1-14 に示す。リバーロキサバン群の 37 例のうち、大多数（26 例、70.3%）はカテーテル関連 VTE であり、このうち 13 例（50.0%）の発現部位は下肢であった。対照群の 17 例のうち、11 例（64.7%）はカテーテル関連 VTE であり、このうち 9 例（81.8%）の発現部位は下肢であった。

日本人集団において、すべての被験者でインデックスイベントが確認された（5.3.5.1.3 PH-40166_add_J1/Table 14.1.6/1）。インデックスイベントのカテゴリーは、すべての被験者でカテーテル関連 VTE（1 例が 2 歳以上、5 例が 2 歳未満）であった（5.3.5.1.3 PH-40166_add_J1/Table 14.1.6/4）。インデックスイベントの発現部位は、頸静脈がリバーロキサバン群 4 例（2 歳以上の被験者 1 例を含む）、下肢が対照群 1 例、大静脈が対照群 1 例であった（5.3.5.1.3 PH-40166_add_J1/Table 14.1.6/3、5.3.5.1.3 PH-40166_add_J2/Table 14.1.6/2）。

表 2.7.4.1-13 血栓の部位別及びカテゴリー別のインデックスイベントー全被験者及び 2～18 歳未満の被験者（試験 14372、FAS）

Index venous thrombosis	Birth to <18 years		12-<18 years		6-<12 years		2-<6 years	
	Rivaroxaban	Comparator	Rivaroxaban	Comparator	Rivaroxaban	Comparator	Rivaroxaban	Comparator
Main clot location overall	N=335 (100%)	N=165 (100%)	N =184 (100%)	N = 92 (100%)	N = 67 (100%)	N = 34 (100%)	N = 47 (100%)	N = 22 (100%)
Lower extremity	112 (33.4%)	53 (32.1%)	77 (41.8%)	31 (33.7%)	11 (16.4%)	8 (23.5%)	9 (19.1%)	5 (22.7%)
Caval vein	3 (0.9%)	1 (0.6%)	2 (1.1%)	0	1 (1.5%)	0	0	0
Portal vein	5 (1.5%)	1 (0.6%)	1 (0.5%)	0	2 (3.0%)	1 (2.9%)	1 (2.1%)	0
Renal vein	4 (1.2%)	0	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
Right heart ***	9 (2.7%)	5 (3.0%)	3 (1.6%)	2 (2.2%)	3 (4.5%)	2 (5.9%)	2 (4.3%)	1 (4.5%)
Lung	49 (14.6%)	31 (18.8%)	46 (25.0%)	29 (31.5%)	3 (4.5%)	0	0	2 (9.1%)
Upper extremity	38 (11.3%)	20 (12.1%)	27 (14.7%)	15 (16.3%)	7 (10.4%)	4 (11.8%)	4 (8.5%)	0
Jugular vein	41 (12.2%)	11 (6.7%)	12 (6.5%)	6 (6.5%)	8 (11.9%)	2 (5.9%)	8 (17.0%)	2 (9.1%)
Cerebral vein and/or sinus	74 (22.1%)	43 (26.1%)	16 (8.7%)	9 (9.8%)	31 (46.3%)	17 (50.0%)	23 (48.9%)	12 (54.5%)
CVST*	N = 74	N = 43	N = 16	N = 9	N = 31	N = 17	N = 23	N = 12
Cerebral vein and/or sinus	74 (100%)	43 (100%)	16 (100%)	9 (100%)	31 (100%)	17 (100%)	23 (100%)	12 (100%)
CVC-VTE	N = 90	N = 37	N = 29	N = 11	N = 16	N = 8	N = 19	N = 7
Lower extremity	22 (24.4%)	15 (40.5%)	1 (3.4%)	0	2 (12.5%)	2 (25.0%)	6 (31.6%)	4 (57.1%)
Caval vein	1 (1.1%)	1 (2.7%)	1 (3.4%)	0	0	0	0	0
Portal vein	1 (1.1%)	0	0	0	1 (6.3%)	0	0	0
Renal vein	0	0	0	0	0	0	0	0
Right heart ***	7 (7.8%)	4 (10.8%)	2 (6.9%)	1 (9.1%)	2 (12.5%)	2 (25.0%)	2 (10.5%)	1 (14.3%)
Lung	0	0	0	0	0	0	0	0
Upper extremity	27 (30.0%)	8 (21.6%)	18 (62.1%)	6 (54.5%)	5 (31.3%)	2 (25.0%)	4 (21.1%)	0
Jugular vein	32 (35.6%)	9 (24.3%)	7 (24.1%)	4 (36.4%)	6 (37.5%)	2 (25.0%)	7 (36.8%)	2 (28.6%)

表 2.7.4.1-13 血栓の部位別及びカテゴリー別のインデックスイベントー全被験者及び 2～18 歳未満の被験者（試験 14372、FAS）（続き）

Index venous thrombosis	Birth to <18 years		12-<18 years		6-<12 years		2-<6 years	
	Rivaroxaban	Comparator	Rivaroxaban	Comparator	Rivaroxaban	Comparator	Rivaroxaban	Comparator
Non-CVC-VTE**	N = 171	N = 85	N = 139	N = 72	N = 20	N = 9	N = 5	N = 3
Lower extremity	90 (52.6%)	38 (44.7%)	76 (54.7%)	31 (43.1%)	9 (45.0%)	6 (66.7%)	3 (60.0%)	1 (33.3%)
Caval vein	2 (1.2%)	0	1 (0.7%)	0	1 (5.0%)	0	0	0
Portal vein	4 (2.3%)	1 (1.2%)	1 (0.7%)	0	1 (5.0%)	1 (11.1%)	1 (20.0%)	0
Renal vein	4 (2.3%)	0	0	0	1 (5.0%)	0	0	0
Right heart ***	2 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (0.7%)	1 (1.4%)	1 (5.0%)	0	0	0
Lung	49 (28.7%)	31 (36.5%)	46 (33.1%)	29 (40.3%)	3 (15.0%)	0	0	2 (66.7%)
Upper extremity	11 (6.4%)	12 (14.1%)	9 (6.5%)	9 (12.5%)	2 (10.0%)	2 (22.2%)	0	0
Jugular vein	9 (5.3%)	2 (2.4%)	5 (3.6%)	2 (2.8%)	2 (10.0%)	0	1 (20.0%)	0

In children with multiple index clot locations, the adjudication committee determined the main clot location.
The location 'Upper extremity' includes axillary and subclavian vein.
CVC-VTE = central venous catheter-related venous thromboembolism; CVST = cerebral vein and sinus thrombosis; FAS = full analysis set
*The clots in all children with CVST were not in relation to the use of catheters; ** Excluding CVST; *** "Right heart" refers to both atrium and ventricle
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.1.6/13, 14.1.6/14, 14.1.6/16, 14.1.6/17

表 2.7.4.1-14 血栓の部位別及びカテゴリー別のインデックスイベントー0ヵ月～2歳未満の被験者（試験 14372、FAS）

Index venous thrombosis	birth to <2 years		0.5 -<2 year		birth to <0.5 year	
	Rivaroxaban	Comparator	Rivaroxaban	Comparator	Rivaroxaban	Comparator
Main clot location overall	N = 37 (100%)	N =17 (100%)	N = 21 (100%)	N = 9 (100%)	N = 16 (100%)	N = 8 (100%)
Lower extremity	15 (40.5%)	9 (52.9%)	8 (38.1%)	4 (44.4%)	7 (43.8%)	5 (62.5%)
Caval vein	0	1 (5.9%)	0	0	0	1 (12.5%)
Portal vein	1 (2.7%)	0	0	0	1 (6.3%)	0
Renal vein	3 (8.1%)	0	0	0	3 (18.8%)	0
Right heart ***	1 (2.7%)	0	0	0	1 (6.3%)	0
Upper extremity	0	1 (5.9%)	0	1 (11.1%)	0	0
Jugular vein	13 (35.1%)	1 (5.9%)	9 (42.9%)	0	4 (25.0%)	1 (12.5%)
Cerebral vein and/or sinus	4 (10.8%)	5 (29.4%)	4 (19.0%)	4 (44.4%)	0	1 (12.5%)
CVST*	N = 4	N = 5	N = 4	N = 4	N = 0	N = 1
Cerebral vein and/or sinus	4 (100%)	5 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	0	1 (100%)
CVC-VTE	N = 26	N = 11	N = 15	N = 4	N = 11	N = 7
Lower extremity	13 (50.0%)	9 (81.8%)	7 (46.7%)	4 (100.0%)	6 (54.5%)	5 (71.4%)
Caval vein	0	1 (9.1%)	0	0	0	1 (14.3%)
Right heart ***	1 (3.8%)	0	0	0	1 (9.1%)	0
Jugular vein	12 (46.2%)	1 (9.1%)	8 (53.3%)	0	4 (36.4%)	1 (14.3%)
Non-CVC-VTE**	N = 7	N = 1	N = 2	N = 1	N = 5	N = 0
Lower extremity	2 (28.6%)	0	1 (50.0%)	0	1 (20.0%)	0
Portal vein	1 (14.3%)	0	0	0	1 (20.0%)	0
Renal vein	3 (42.9%)	0	0	0	3 (60.0%)	0
Upper extremity	0	1 (100.0%)	0	1 (100.0%)	0	0
Jugular vein	1 (14.3%)	0	1 (50.0%)	0	0	0

In children with multiple index clot locations, the adjudication committee determined the main clot location.
The location 'Upper extremity' includes axillary and subclavian vein.
CVC-VTE = central venous catheter-related venous thromboembolism; CVST = cerebral vein and sinus thrombosis; FAS = full analysis set
* The clots in all children with CVST were not in relation to the use of catheters; ** Excluding CVST; *** "Right heart" refers to both atrium and ventricle
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.1.6/14, 14.1.6/17

2.7.4.1.3.4 危険因子

試験 14372 の FAS における危険因子の概要を表 2.7.4.1-15 に示す。全体的に、危険因子の割合に投与群間で不均衡はみられなかった。危険因子が不明であった被験者はリバーロキサバン群で 31／335 例（9.3%）、対照群で 25／165 例（15.2%）であった。

236／500 例（47.2%）の被験者は一過性の危険因子のみを有していた。割合の高かった一過性の危険因子は、感染症（リバーロキサバン群 28.7%、対照群 27.9%）、中心静脈カテーテル留置（26.9%、21.8%）及び手術／外傷（23.3%、25.5%）であった。割合の高かった持続性の危険因子は、重要な臓器疾患（18.8%、12.1%）及び活動性がん（11.9%、9.7%）であった（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.1.6/29）。

240 例の被験者（リバーロキサバン群 47.2%、対照群 49.7%）は 1 つのみの危険因子を有していた。3 つ以上の危険因子を有する被験者は 52 例（リバーロキサバン群 10.7%、対照群 9.7%）であった。

年齢、体重、インデックスイベントの部位別、及び性別による危険因子の概要は、5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.1.6/30～14.1.6/35 を参照のこと。

日本人集団では、3／6 例（50.0%）が 3 つ以上の危険因子を有していた。すべての被験者が一過性の危険因子を有しており、内訳は、中心静脈カテーテル留置が 6 例（リバーロキサバン群 4 例、対照群 2 例）、手術／外傷が 2 例（リバーロキサバン群、対照群で各 1 例）、感染症が対照群 1 例であった。持続性の危険因子を有する被験者は 5 例（リバーロキサバン群 4 例、対照群 1 例）であり、内訳は、重要な臓器疾患が 5 例（リバーロキサバン群 4 例、対照群 1 例）、既知の遺伝性血栓症がリバーロキサバン群 1 例であった（5.3.5.1.3 PH-40166_add_J1/Table 14.1.6/5）。

表 2.7.4.1-15 危険因子の概要（試験 14372、FAS）

Risk factors	Rivaroxaban N=335 (100%)	Comparator N=165 (100%)
Unprovoked	31 (9.3%)	25 (15.2%)
Provoked	303 (90.4%)	135 (81.8%)
Transient risk factor only	151 (45.1%)	85 (51.5%)
Persistent risk factor only	62 (18.5%)	25 (15.2%)
Persistent and transient risk factors	90 (26.9%)	25 (15.2%)
Unconfirmed/unknown	1 (0.3%)	5 (3.0%)
Number of provoked risk factors		
1	158 (47.2%)	82 (49.7%)
2	109 (32.5%)	37 (22.4%)
3	34 (10.1%)	15 (9.1%)
4	2 (0.6%)	1 (0.6%)
>2 risk factors	36 (10.7%)	16 (9.7%)

FAS = full analysis set
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.1.2/1, 14.1.6/29

2.7.4.1.3.5 病歴

試験 14372 におけるいずれかの投与群で 4%以上に認められた病歴を表 2.7.4.1-16 に示す。FAS における病歴については 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.1.3/1 を参照のこと。

SAF において、ほとんどの被験者（477／491 例、97.1%）は、少なくとも 1 つの病歴があった。SOC 別で割合の高かった病歴は、「感染症および寄生虫症」（リバーロキサバン群 50.8%、対照群 48.8%）、「外科および内科処置」（44.1%、36.4%）、「胃腸障害」（32.2%、29.6%）であった。

日本人集団では、すべての被験者に少なくとも 1 つの病歴があった。SOC 別で最も多かった病歴は、「心臓障害」5 例（リバーロキサバン群 4 例、対照群 1 例）及び「先天性、家族性および遺伝性障害」5 例（リバーロキサバン群 4 例、対照群 1 例）で、次いで「胃腸障害」4 例（リバーロキサバン群 2 例、対照群 2 例）及び「感染症および寄生虫症」4 例（リバーロキサバン群 2 例、対照群 2 例）であった（5.3.5.1.3 PH-40166_add_J1/Table 14.1.3/1）。

表 2.7.4.1-16 いずれかの投与群で 4%以上の病歴（試験 14372、SAF）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 21.1)	器官別大分類 基本語	Rivaroxaban N=329 (100%)	Comparator N=162 (100%)
Number (%) of subjects with at least one medical history finding		322 (97.9%)	155 (95.7%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	66 (20.1%)	31 (19.1%)
Anaemia	貧血	31 (9.4%)	13 (8.0%)
Cardiac disorders	心臓障害	52 (15.8%)	20 (12.3%)
Cardiac failure	心不全	15 (4.6%)	4 (2.5%)
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	94 (28.6%)	47 (29.0%)
Eye disorders	眼障害	27 (8.2%)	14 (8.6%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	106 (32.2%)	48 (29.6%)
Abdominal pain	腹痛	17 (5.2%)	4 (2.5%)
Constipation	便秘	38 (11.6%)	26 (16.0%)
Nausea	悪心	27 (8.2%)	16 (9.9%)
Vomiting	嘔吐	25 (7.6%)	17 (10.5%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	91 (27.7%)	36 (22.2%)
Pyrexia	発熱	37 (11.2%)	15 (9.3%)
Chest pain	胸痛	13 (4.0%)	6 (3.7%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	16 (4.9%)	6 (3.7%)
Immune system disorders	免疫系障害	42 (12.8%)	14 (8.6%)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	20 (6.1%)	5 (3.1%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	167 (50.8%)	79 (48.8%)
Mastoiditis	乳様突起炎	35 (10.6%)	15 (9.3%)
Pneumonia	肺炎	19 (5.8%)	11 (6.8%)
Sinusitis	副鼻腔炎	11 (3.3%)	7 (4.3%)
Urinary tract infection	尿路感染	15 (4.6%)	5 (3.1%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	52 (15.8%)	26 (16.0%)
Investigations	臨床検査	78 (23.7%)	24 (14.8%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	63 (19.1%)	27 (16.7%)
Obesity	肥満	18 (5.5%)	6 (3.7%)

表 2.7.4.1-16 いずれかの投与群で 4%以上の病歴（試験 14372、SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 21.1)	器官別大分類 基本語	Rivaroxaban N=329 (100%)	Comparator N=162 (100%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	67 (20.4%)	36 (22.2%)
Pain in extremity	四肢痛	27 (8.2%)	12 (7.4%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	46 (14.0%)	19 (11.7%)
Nervous system disorders	神経系障害	98 (29.8%)	46 (28.4%)
Headache	頭痛	39 (11.9%)	20 (12.3%)
Psychiatric disorders	精神障害	48 (14.6%)	29 (17.9%)
Anxiety	不安	15 (4.6%)	12 (7.4%)
Attention deficit/hyperactivity disorder	注意欠陥多動性障害	19 (5.8%)	10 (6.2%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	28 (8.5%)	14 (8.6%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	26 (7.9%)	12 (7.4%)
Menorrhagia	月経過多	11 (3.3%)	7 (4.3%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	99 (30.1%)	38 (23.5%)
Asthma	喘息	24 (7.3%)	11 (6.8%)
Cough	咳嗽	20 (6.1%)	0
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	8 (2.4%)	8 (4.9%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	63 (19.1%)	18 (11.1%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	145 (44.1%)	59 (36.4%)
Mastoidectomy	乳突洞削開	14 (4.3%)	7 (4.3%)
Ear tube insertion	耳チューブ挿入	15 (4.6%)	10 (6.2%)
Central venous catheterization	中心静脈カテーテル留置	37 (11.2%)	15 (9.3%)
Vascular disorders	血管障害	48 (14.6%)	18 (11.1%)
Hypertension	高血圧	13 (4.0%)	3 (1.9%)

SAF = safety analysis set; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.1.3/2

2.7.4.1.3.6 前治療薬及び併用薬

2.7.4.1.3.6.1 インデックスイベントに対する抗凝固療法の初期治療

試験 14372 の SAF において、すべての被験者が治験薬投与開始前にインデックスイベントに対して抗凝固療法（UFH、LMWH 又はフォンダパリヌクス）による初期治療を受けていた（表 2.7.4.1-17）。

LMWH による初期治療を受けていた被験者は 448／491 例（91.2%）であり、UFH が 117 例（23.8%）、フォンダパリヌクスが 7 例（1.4%）であった。これらの治療に VKA を併用していた被験者は 11 例（2.2%）であった。抗凝固療法に加えて血栓溶解療法又は血栓除去術を受けていた被験者は 26 例（5.3%）であった（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.1.4/4、14.1.4/9）。

リバーロキサバン群におけるインデックスイベントに対する初期治療期間の中央値（範囲）は 7.0 日（3～14 日）であった（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.1.4/13）。

年齢層別の抗凝固療法の初期治療の要約は、5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.1.4/6 を参照のこと。

日本人集団では、初期治療としてすべての被験者が 5 日以上の UFH を受けており、さらに対照群の 1 例がワルファリンを併用していた。リバーロキサバン群におけるインデックスイベントに対する初期治療期間の中央値（範囲）は 8.5 日（7～9 日）であった（5.3.5.1.3 PH-40166_add_J1/Table 14.1.4/5、14.1.4/6）。

表 2.7.4.1-17　初期治療の要約（試験 14372、SAF）

Any pre-treatment	Rivaroxaban N=329 (100%)	Comparator N=162 (100%)
No initial treatment with UFH, LMWH or fondaparinux	0	0
Initial treatment with UFH, LMWH or fondaparinux	329 (100.0%)	162 (100.0%)
Less than 5 days overall duration	7 (2.1%)	6 (3.7%)
At least 5 days overall duration	322 (97.9%)	156 (96.3%)
Initial treatment with UFH, LMWH or fondaparinux plus thrombolysis and/or thrombectomy	20 (6.1%)	6 (3.7%)

LMWH = low molecular weight heparin; SAF = safety analysis set; UFH = unfractionated heparin
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.1.4/4

2.7.4.1.3.6.2　前治療薬（インデックスイベントに対する抗凝固薬を除く）

SAF において前治療薬（インデックスイベントに対する抗凝固薬を除く）の投与を受けていた被験者は 410／491 例（83.5%）であった（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.1.5/2）。全体的に、前治療薬に投与群間で不均衡は認められなかった。割合の高かった前治療薬〔解剖治療化学分類（ATC 分類）〕は、消化管及び代謝作用薬（リバーロキサバン群 66.6%、対照群 61.1%）、神経系薬（69.0%、52.5%）及び感覚器官用薬（62.6%、56.2%）であった。

日本人集団では、すべての被験者が前治療薬の投与を受けていた。すべての被験者が使用していた前治療薬（ATC 分類）は消化管及び代謝作用薬、全身用抗感染薬、血液及び造血器官薬、循環器系薬、皮膚科用薬、泌尿生殖器系薬及び性ホルモン、神経系薬、呼吸器系薬、感覚器官用薬であった（5.3.5.1.3 PH-40166_add_J1/Table 14.1.5/2）。

2.7.4.1.3.6.3　併用薬

SAF における併用薬（抗凝固薬を除く）を ATC 分類ごとに表 2.7.4.1-18 に示す。併用薬には、無作為割付け前から投与を継続しているもの、試験期間中に新たに投与を開始した合併症に対する治療、及び試験終了後に開始したものを含めた。

被験者の 467／491 例（95.1%）が併用薬の投与を受けた（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.1.5/1）。全体的に、併用薬に投与群間で不均衡は認められなかった。

割合の高かった併用薬（ATC 分類）は神経系薬（リバーロキサバン群 77.2%、対照群 78.4%）、消化管及び代謝作用薬（72.9%、71.6%）であった。これらの ATC 分類のうち、割合の高かった ATC サブクラスは鎮痛剤（69.6%、71.0%）、口腔科用製剤（53.8%、46.3%）であった。

日本人集団では、すべての被験者が併用薬を使用していた。すべての被験者が使用していた併用薬（ATC 分類）は消化管及び代謝作用薬、全身用抗感染薬、呼吸器系薬、感覚器官用薬であった（5.3.5.1.3 PH-40166_add_J1/Table 14.1.5/1）。

表 2.7.4.1-18 いずれかの投与群で 20%以上の併用薬（試験 14372、SAF）

ATC class Subclass	Rivaroxaban N=329 (100%)	Comparator N=162 (100%)
Number (%) of subjects with at least one concomitant medication	315 (95.7%)	152 (93.8%)
Alimentary tract and metabolism	240 (72.9%)	116 (71.6%)
Antidiarrheals, intestinal antiinflammatory/antiinfective agents	119 (36.2%)	51 (31.5%)
Antiemetics and antinauseants	91 (27.7%)	38 (23.5%)
Drugs for acid related disorders	104 (31.6%)	38 (23.5%)
Drugs for constipation	114 (34.7%)	62 (38.3%)
Mineral supplements	102 (31.0%)	42 (25.9%)
Stomatological preparations	177 (53.8%)	75 (46.3%)
Vitamins	74 (22.5%)	32 (19.8%)
Antiinfectives for systemic use	213 (64.7%)	91 (56.2%)
Antibacterials for systemic use	201 (61.1%)	86 (53.1%)
Antineoplastic and immunomodulating agents	75 (22.8%)	37 (22.8%)
Antiparasitic products, insecticides and repellents	109 (33.1%)	39 (24.1%)
Ectoparasiticides, incl. Scabicides, insecticides and repellents	78 (23.7%)	30 (18.5%)
Blood and blood forming organs	195 (59.3%)	97 (59.9%)
Antithrombotic agents	115 (35.0%)	75 (46.3%)
Blood substitutes and perfusion solutions	122 (37.1%)	48 (29.6%)
Cardiovascular system	182 (55.3%)	76 (46.9%)
Cardiac therapy	82 (24.9%)	39 (24.1%)
Diuretics	76 (23.1%)	25 (15.4%)
Vasoprotectives	108 (32.8%)	48 (29.6%)
Dermatologicals	213 (64.7%)	97 (59.9%)
Anti-acne preparations	92 (28.0%)	43 (26.5%)
Antibiotics and chemotherapeutics for dermatological use	81 (24.6%)	43 (26.5%)
Antipruritics, incl. Antihistamines, anesthetics, etc.	67 (20.4%)	38 (23.5%)
Corticosteroids, dermatological preparations	108 (32.8%)	39 (24.1%)
Medicated dressings	93 (28.3%)	34 (21.0%)
Other dermatological preparations	71 (21.6%)	26 (16.0%)
Preparations for treatment of wounds and ulcers	83 (25.2%)	31 (19.1%)
Genito urinary system and sex hormones	183 (55.6%)	85 (52.5%)
Gynecological antiinfectives and antiseptics	95 (28.9%)	43 (26.5%)
Other gynecologicals	92 (28.0%)	35 (21.6%)
Musculo-skeletal system	116 (35.3%)	50 (30.9%)
Antiinflammatory and antirheumatic products	77 (23.4%)	28 (17.3%)
Topical products for joint and muscular pain	88 (26.7%)	33 (20.4%)
Nervous system	254 (77.2%)	127 (78.4%)
Analgesics	229 (69.6%)	115 (71.0%)
Anesthetics	61 (18.5%)	35 (21.6%)
Antiepileptics	71 (21.6%)	47 (29.0%)
Psycholeptics	87 (26.4%)	57 (35.2%)
Respiratory system	214 (65.0%)	90 (55.6%)
Antihistamines for systemic use	87 (26.4%)	37 (22.8%)
Cough and cold preparations	107 (32.5%)	46 (28.4%)
Drugs for obstructive airway diseases	100 (30.4%)	41 (25.3%)
Nasal preparations	153 (46.5%)	60 (37.0%)
Throat preparations	84 (25.5%)	33 (20.4%)

表 2.7.4.1-18 いずれかの投与群で 20%以上の併用薬（試験 14372、SAF）（続き）

ATC class Subclass	Rivaroxaban N=329 (100%)	Comparator N=162 (100%)
Sensory organs	219 (66.6%)	107 (66.0%)
Ophthalmological and otological preparations	90 (27.4%)	41 (25.3%)
Ophthalmologicals	217 (66.0%)	104 (64.2%)
Otologicals	156 (47.4%)	68 (42.0%)
Systemic hormonal preparations, excl. sex hormones and insulins	98 (29.8%)	38 (23.5%)
Corticosteroids for systemic use	91 (27.7%)	34 (21.0%)
Various	155 (47.1%)	74 (45.7%)
All other non-therapeutic products	79 (24.0%)	30 (18.5%)
Homeopathic preparation	102 (31.0%)	38 (23.5%)

Multiple ATC codes per drug are possible. Therefore, the same drug may be counted in more than one category for the same subject (WHO-DD Version 2018SEP).
SAF = safety analysis set; ATC = Anatomical Therapeutic Chemical
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.1.5/1

2.7.4.2 有害事象

本項では試験 14372 における有害事象について記述する。本試験の日本人集団の結果については、全体集団の記載の後に示した。

安全性の主要評価を含む出血事象については、2.7.4.4.1 に後述する。

第Ⅰ相～第Ⅱ相試験の有害事象の要約は 2.7.4.1.1.2、併合解析集団の結果については 5.3.5.3.1 PH-41010/Section 14.3 を参照のこと。

2.7.4.2.1 有害事象の解析

試験 14372 の主要投与期間における TEAE の要約を表 2.7.4.2-1 に示す。

TEAE はリバーロキサバン群で 274／329 例（83.3%）、対照群で 122／162 例（75.3%）、重篤な TEAE は 71／329 例（21.6%）及び 32／162 例（19.8%）、治験薬の投与中止に至った TEAE は 11／329 例（3.3%）及び 3／162 例（1.9%）に認められた。主要投与期間において死亡に至った TEAE はリバーロキサバン群の 1 例に認められた。

日本人集団において、主要投与期間に TEAE はリバーロキサバン群で 3／4 例（75.0%）、対照群で 2／2 例（100.0%）に認められた。重篤な TEAE は対照群で 1 例、治験薬の投与中止に至った TEAE はリバーロキサバン群で 1 例に認められた。日本人被験者に死亡に至った TEAE は認められなかった（表 2.7.4.7-1）。

表 2.7.4.2-1 TEAE の要約（主要投与期間、試験 14372、SAF）

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

Note: Treatment-emergent is defined as event that occurred after randomization until last intake of study drug plus 2 days.
SAF = safety analysis set; AE = adverse event; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.2.1/7

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1 よく見られたTEAE

試験 14372 の主要投与期間におけるいずれかの投与群で 4%以上に認められた TEAE を表 2.7.4.2-2 に示す。

TEAE は、リバーロキサバン群で 274／329 例（83.3%）、対照群で 122／162 例（75.3%）に認められた。10%以上の被験者に認められた TEAE は、リバーロキサバン群で頭痛（56／329 例、17.0%）、鼻出血（37／329 例、11.2%）、嘔吐（35／329 例、10.6%）及び発熱（34／329 例、10.3%）、対照群で頭痛（24／162 例、14.8%）及び鼻出血（18／162 例、11.1%）であった。

対照群と比較してリバーロキサバン群で発現割合が 2%以上高かった主な TEAE は、頭痛（リバーロキサバン群 17.0%、対照群 14.8%）、嘔吐（10.6%、8.0%）及び発熱（10.3%、8.0%）であった。

リバーロキサバン群と比較して対照群で発現割合が高かった主な TEAE は、注射部位内出血（リバーロキサバン群 0%、対照群 4.3%）であった。

TEAE の発現において、年齢層による明らかな違いは認められなかった（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.2.1/18）。

日本人集団において、TEAE はリバーロキサバン群で 3／4 例（75.0%）、対照群で 2／2 例（100.0%）に認められた。そのうちいずれかの投与群で 2 例以上に認められた TEAE は、リバーロキサバン群の便秘（2／4 例、50.0%）のみであった（表 2.7.4.7-2）。

表 2.7.4.2-2 いずれかの投与群で 4%以上に認められた TEAE（主要投与期間、試験 14372、SAF）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 21.1)	器官別大分類 基本語	Rivaroxaban N=329 (100%)	Comparator N=162 (100%)
Number (%) of subjects with at least one TEAE		274 (83.3%)	122 (75.3%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害		
Abdominal pain	腹痛	18 (5.5%)	9 (5.6%)
Constipation	便秘	8 (2.4%)	11 (6.8%)
Diarrhoea	下痢	23 (7.0%)	9 (5.6%)
Nausea	悪心	21 (6.4%)	7 (4.3%)
Vomiting	嘔吐	35 (10.6%)	13 (8.0%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態		
Chest pain	胸痛	15 (4.6%)	6 (3.7%)
Fatigue	疲労	20 (6.1%)	6 (3.7%)
Injection site bruising	注射部位内出血	0	7 (4.3%)
Pyrexia	発熱	34 (10.3%)	13 (8.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症		
Nasopharyngitis	上咽頭炎	25 (7.6%)	8 (4.9%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症		
Contusion	挫傷	14 (4.3%)	9 (5.6%)
Investigations	臨床検査		
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (2.1%)	7 (4.3%)

表 2.7.4.2-2 いずれかの投与群で 4%以上に認められた TEAE（主要投与期間、試験 14372、SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 21.1)	器官別大分類 基本語	Rivaroxaban N=329 (100%)	Comparator N=162 (100%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害		
Pain in extremity	四肢痛	23 (7.0%)	7 (4.3%)
Nervous system disorders	神経系障害		
Headache	頭痛	56 (17.0%)	24 (14.8%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害		
Menorrhagia	月経過多	23 (7.0%)	5 (3.1%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害		
Cough	咳嗽	16 (4.9%)	10 (6.2%)
Epistaxis	鼻出血	37 (11.2%)	18 (11.1%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害		
Rash	発疹	14 (4.3%)	4 (2.5%)

Note: Treatment-emergent is defined as event that occurred after randomization until last intake of study drug plus 2 days.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary system organ class.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAF = safety analysis set; TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.2.1/17

2.7.4.2.1.1.2 TEAE の重症度及び転帰

試験 14372 の主要投与期間において、いずれの投与群においてもほとんどの TEAE の重症度は軽度又は中等度であった。高度の TEAE が認められた被験者は、リバーロキサバン群で 42／329 例（12.8%）、対照群で 23／162 例（14.2%）であった。発現割合が高かった SOC 別の高度の TEAE は、「臨床検査」がリバーロキサバン群で 9／329 例（2.7%）、対照群で 5／162 例（3.1%）、「血液およびリンパ系障害」が 8／329 例（2.4%）及び 4／162 例（2.5%）、「胃腸障害」が 8／329 例（2.4%）及び 1／162 例（0.6%）、「感染症および寄生虫症」が 5／329 例（1.5%）及び 5／162 例（3.1%）に認められた（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.2.1/80）。

TEAE の転帰については、ほとんどの TEAE が回復又は軽快した。転帰が未回復であった TEAE はリバーロキサバン群で 65／329 例（19.8%）、対照群で 37／162 例（22.8%）に認められ、そのうちリバーロキサバン群の 1 例は死亡に至った（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.2.1/110）。

TEAE の重症度及び転帰において、年齢層による明らかな違いは認められなかった（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.2.1/81、14.3.2.1/111）。

日本人集団において、重症度が軽度、中等度及び高度の TEAE は、SAF 全体でそれぞれ 3／6 例（50.0%）、1／6 例（16.7%）及び 1／6 例（16.7%）に認められた。高度の TEAE は対照群の 1 例に認められた心房頻脈のみであり、当該事象は重篤な TEAE として報告された。また、6 例の日本人被験者における TEAE の転帰は、リバーロキサバン群 1 例の節足動物咬傷及び対照群 1 例の湿疹を除き、いずれの事象も回復した。未回復であった当該事象の重症度はいずれも軽度であった（5.3.5.1.3 PH-40166_add_J1/Table 14.3.2.1/41、14.3.2.1/56）。

2.7.4.2.1.1.3 治験薬と関連のある TEAE

試験 14372 の主要投与期間におけるいずれかの投与群で 4%以上に認められた治験薬と関連のある TEAE を表 2.7.4.2-3 に示す。

治験薬と関連のある TEAE は、リバーロキサバン群で 90／329 例（27.4%）、対照群で 27／162 例（16.7%）に認められた。最も多く認められた治験薬と関連のある TEAE は、月経過多がリバーロキサバン群で 20／329 例（6.1%）、対照群で 4／162 例（2.5%）、鼻出血が 20／329 例（6.1%）及び 8／162 例（4.9%）に認められ、対照群と比較してリバーロキサバン群で 2%以上発現割合が高かった TEAE は月経過多であった。

日本人集団において、治験薬と関連のある TEAE として口腔内出血がリバーロキサバン群で 1／4 例（25.0%）に認められた（5.3.5.1.3 PH-40166_add_J1/Table 14.3.2.1/21）。本事象は軽度で回復した。

表 2.7.4.2-3 いずれかの投与群で 4%以上に認められた治験薬と関連のある TEAE（主要投与期間、試験 14372、SAF）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 21.1)	器官別大分類 基本語	Rivaroxaban N=329 (100%)	Comparator N=162 (100%)
Number (%) of subjects with at least one TEAE		90 (27.4%)	27 (16.7%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害		
Menorrhagia	月経過多	20 (6.1%)	4 (2.5%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害		
Epistaxis	鼻出血	20 (6.1%)	8 (4.9%)

Note: Treatment-emergent is defined as event that occurred after randomization until last intake of study drug plus 2 day.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary system organ class.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAF = safety analysis set; TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.2.1/41, 14.3.2.1/243

2.7.4.2.1.1.4 全投与期間における発現時期別の TEAE

試験 14372 の全投与期間（最長 12 ヵ月間）における発現時期別（治験薬投与開始後 1 ヵ月、1～2 ヵ月、2～3 ヵ月、3～6 ヵ月、6～9 ヵ月、9～12 ヵ月及び 12 ヵ月超）の TEAE を表 2.7.4.7-10 に示す。

治験薬投与開始後 1 ヵ月に、TEAE はリバーロキサバン群で 205／326 例（62.9%）、対照群で 96／159 例（60.4%）に認められ、以降の TEAE の発現は経時的に減少する傾向が示された。治験薬投与開始後 9～12 ヵ月の TEAE は、リバーロキサバン群で 11／50 例（22.0%）、対照群で 9／21 例（42.9%）に認められた。

重篤な TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE においても同様の傾向が認められた（表 2.7.4.7-10、表 2.7.4.7-12）。

SOC 別及び基本語別の各事象の発現時期においても、リバーロキサバン群及び対照群ともに、全体的にいずれの事象も投与開始から 1 ヵ月までの発現が多く、経時的な発現の増加や、遅発的に発現する傾向がみられた事象は認められなかった。

日本人集団における全投与期間（最長 3 ヵ月間）に認められた発現時期別の TEAE については、被験者数が少数であり投与期間が短いため結果は極めて限定的であるが、TEAE のほとんどが投与開始から 1 ヵ月までに発現し、TEAE の発現に経時的に増加する傾向は示されなかった（表 2.7.4.7-9、表 2.7.4.7-11）。

2.7.4.2.1.1.5 治験薬投与終了後 3～30 日（フォローアップ期）に発現した有害事象

試験 14372 の治験薬投与終了後 3～30 日（フォローアップ期）に、有害事象はリバーロキサバン群で 66／329 例（20.1%）、対照群で 25／162 例（15.4%）に認められた。対照群と比較してリバーロキサバン群で発現割合が高かった主な SOC は、「感染症および寄生虫症」がリバーロキサバン群で 27／329 例（8.2%）、対照群で 11／162 例（6.8%）、「胃腸障害」が 19／329 例（5.8%）及び 2／162 例（1.2%）、「臨床検査」が 10／329 例（3.0%）及び 1／162 例（0.6%）に認められた（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.2.1/76）。

フォローアップ期に発現した治験薬と関連のある有害事象は、リバーロキサバン群で 1 例（便潜血陽性）、対照群で 2 例（膣出血が 1 例、歯肉出血及び月経過多が 1 例）に認められた。これらの事象はいずれも軽度又は中等度であった（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.2.1/13、Listing 14.3.2.1/1～14.3.2.1/3）。

フォローアップ期に発現した有害事象において、年齢層による明らかな違いは認められなかった（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.2.1/77）。

日本人集団において、治験薬投与終了後 3～30 日（フォローアップ期）に、伝染性紅斑がリバーロキサバン群の 1 例、気管支炎が対照群の 1 例に認められた。これらの事象はいずれも軽度であり、治験薬との関連はないと判断された。リバーロキサバン群の 1 例に認められた伝染性紅斑は回復した（5.3.5.1.3 PH-40166_add_J1/Table 14.3.2.1/7、14.3.2.1/39、14.3.2.1/44、14.3.2.1/59）。

2.7.4.2.1.2 死亡

試験 14372 において、全死亡例の主な死因を CIAC が評価した。無作為割付けされた 500 例（リバーロキサバン投与 329 例）のうち、死亡はリバーロキサバン群の 2 例に認められた。

1 例は大腿部粘液線維肉腫の病歴を有する [redacted] 歳の[redacted]性で、治験薬投与開始から 34 日後（主要投与期間）に、粘液線維肉腫の再発により死亡した。1 例はホジキンリンパ腫の病歴を有する [redacted] 歳の[redacted]性で、治験薬投与開始から 168 日後（フォローアップ期）に、ホジキンリンパ腫の悪化を伴う呼吸窮迫により死亡した。いずれの被験者も治験薬投与中止後の死亡であった。

これらの事象は、いずれもがんの進行による死亡であり、治験責任（分担）医師により治験薬との関連はないと判断された（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.2.4/1、14.3.3/1、Listing 16.2.7/1）。

日本人集団において、死亡に至った TEAE は認められなかった（5.3.5.1.3 PH-40166_add_J1/Table 14.3.2.4/1～14.3.2.4/3）。

死亡例の一覧を表 2.7.4.7-8 に示した。死亡例の叙述は 5.3.5.1.3 PH-40166/Section 15 を参照のこと。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.3.1 重篤な有害事象

試験 14372 の主要投与期間におけるいずれかの投与群で 4%以上に認められた重篤な TEAE を年齢層別に表 2.7.4.2-4 に、重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を表 2.7.4.7-7 に示す。

重篤な TEAE は、リバーロキサバン群で 71／329 例（21.6%）、対照群で 32／162 例（19.8%）に認められた（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.2.1/29）。

対照群と比較してリバーロキサバン群で発現割合が高かった SOC は「血液およびリンパ系障害」及び「胃腸障害」であり、いずれもリバーロキサバン群で 10／329 例（3.0%）、対照群で 3／162 例（1.9%）に認められた。リバーロキサバン群と比較して対照群で発現割合が高かった SOC は、「感染症および寄生虫症」がリバーロキサバン群で 16／329 例（4.9%）、対照群で 10／162 例（6.2%）、「神経系障害」が 9／329 例（2.7%）及び 9／162 例（5.6%）に認められた。

重篤な TEAE の発現に、年齢層による明らかな違いは認められなかった。

治験薬投与終了後 3～30 日（フォローアップ期）に、重篤な有害事象は、リバーロキサバン群で 18／329 例（5.5%）、対照群で 6／162 例（3.7%）に認められた。これらの有害事象はすべて治験薬との関連はないと判断された（5.3.5.1 PH-40166/Table 14.3.2.1/13）。

日本人集団において、重篤な TEAE として心房頻脈が対照群で 1 例のみ（年齢層：6 ヵ月未満）に認められた。治験薬投与終了後 3～30 日（フォローアップ期）に重篤な有害事象は認められなかった（5.3.5.1.3 PH-40166_add_J1/Table 14.3.2.1/15）。

表 2.7.4.2-4 いずれかの投与群で 4%以上に認められた重篤な TEAE（主要投与期間、年齢層別、試験 14372、SAF）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 21.1)	器官別大分類 基本語	Rivaroxaban	Comparator
Age group: Birth -<0.5 years		N=15 (100%) [1]	N=8 (100%) [2]
Cardiac disorders	心臓障害		
Atrial tachycardia	心房頻脈	0	1 (12.5%)
Pericardial effusion	心嚢液貯留	1 (6.7%)	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症		
Bronchiolitis	細気管支炎	1 (6.7%)	0
Gastroenteritis rotavirus	ロタウイルス胃腸炎	1 (6.7%)	0
Meningitis bacterial	細菌性髄膜炎	1 (6.7%)	0
Peritonitis	腹膜炎	0	1 (12.5%)
Urinary tract infection	尿路感染	1 (6.7%)	0
Wound infection	創傷感染	1 (6.7%)	0
Investigations	臨床検査		
Oxygen saturation decreased	酸素飽和度低下	0	1 (12.5%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害		
Fluid overload	水分過負荷	1 (6.7%)	0
Metabolic acidosis	代謝性アシドーシス	1 (6.7%)	0
Nervous system disorders	神経系障害		
Cerebral infarction	脳梗塞	0	1 (12.5%)
Seizure	痙攣発作	0	1 (12.5%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置		
Colostomy	結腸瘻造設	0	1 (12.5%)

表 2.7.4.2-4 いずれかの投与群で 4%以上に認められた重篤な TEAE（主要投与期間、年齢層別、試験 14372、SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 21.1)	器官別大分類 基本語	Rivaroxaban	Comparator
Age group: 0.5 -<2 years		N=21 (100%) [1]	N=9 (100%) [2]
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害		
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	1 (4.8%)	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症		
Accidental overdose	偶発的過量投与	0	1 (11.1%)
Accidental underdose	偶発的過少量投与	1 (4.8%)	0
Procedural haemorrhage	処置による出血	1 (4.8%)	0
Subdural haemorrhage	硬膜下出血	0	1 (11.1%)
Nervous system disorders	神経系障害		
Epilepsy	てんかん	1 (4.8%)	0
Surgical and medical procedures	外科および内科処置		
Sclerotherapy	硬化療法	0	1 (11.1%)
Age group: <2 years		N=36 (100%) [1]	N=17 (100%) [2]
Cardiac disorders	心臓障害		
Atrial tachycardia	心房頻脈	0	1 (5.9%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症		
Peritonitis	腹膜炎	0	1 (5.9%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症		
Accidental overdose	偶発的過量投与	0	1 (5.9%)
Subdural haemorrhage	硬膜下出血	0	1 (5.9%)
Investigations	臨床検査		
Oxygen saturation decreased	酸素飽和度低下	0	1 (5.9%)
Nervous system disorders	神経系障害		
Cerebral infarction	脳梗塞	0	1 (5.9%)
Seizure	痙攣発作	0	1 (5.9%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置		
Colostomy	結腸瘻造設	0	1 (5.9%)
Sclerotherapy	硬化療法	0	1 (5.9%)
Age group: 2-<6 years		N=46 (100%) [1]	N=22 (100%) [2]
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害		
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	0	1 (4.5%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害		
Vomiting	嘔吐	3 (6.5%)	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症		
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (2.2%)	1 (4.5%)
Nervous system disorders	神経系障害		
Headache	頭痛	2 (4.3%)	2 (9.1%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害		
Rash	発疹	0	1 (4.5%)

表 2.7.4.2-4 いずれかの投与群で 4%以上に認められた重篤な TEAE（主要投与期間、年齢層別、試験 14372、SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 21.1)	器官別大分類 基本語	Rivaroxaban	Comparator
Age group: 6 - <12 years		N=67 (100%) [1]	N=34 (100%) [2]
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害		
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	4 (6.0%)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態		
Pyrexia	発熱	2 (3.0%)	2 (5.9%)

1, 2 : Numbers and incidences are separately given by age group.
Note: Treatment-emergent is defined as event that occurred after randomization until last intake of study drug plus 2 days.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAF = safety analysis set
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.2.1/232

2.7.4.2.1.3.2 治験薬と関連のある重篤な有害事象

試験 14372 の主要投与期間における治験薬と関連のある重篤な TEAE を表 2.7.4.2-5 に示す。

治験薬と関連のある重篤な TEAE は、リバーロキサバン群で 7／329 例（2.1%）、対照群で 2／162 例（1.2%）に認められた。いずれの投与群においても、基本語別の TEAE で 2 例以上に認められた事象はなかった。また、これらの重篤な TEAE はいずれも回復が確認された（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.2.1/265）。

年齢層別の治験薬と関連のある重篤な TEAE については、リバーロキサバン群では年齢層 6 ヵ月未満を除きすべての年齢層に認められ、TEAE の発現に年齢層による明らかな違いは認められなかった（5.3.5.1 PH-40166/Table 14.3.2.1/52）。

日本人集団において、治験薬と関連のある重篤な TEAE はいずれの投与群においても認められなかった。

表 2.7.4.2-5 治験薬と関連のある重篤な TEAE（主要投与期間、試験 14372、SAF）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 21.1)	器官別大分類 基本語	Rivaroxaban N=329 (100%)	Comparator N=162 (100%)
Number (%) of subjects with at least one TEAE		7 (2.1%)	2 (1.2%)
Eye disorders	眼障害		
Retinal haemorrhage	網膜出血	1 (0.3%)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害		
Enterocolitis haemorrhagic	出血性腸炎	1 (0.3%)	0
Gastric haemorrhage	胃出血	1 (0.3%)	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症		
Procedural haemorrhage	処置による出血	1 (0.3%)	0
Subdural haemorrhage	硬膜下出血	0	1 (0.6%)
Investigations	臨床検査		
Oxygen saturation decreased	酸素飽和度低下	0	1 (0.6%)

表 2.7.4.2-5 治験薬と関連のある重篤な TEAE（主要投与期間、試験 14372、SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 21.1)	器官別大分類 基本語	Rivaroxaban N=329 (100%)	Comparator N=162 (100%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害		
Urinary bladder haemorrhage	膀胱出血	1 (0.3%)	0
Urinary retention	尿閉	1 (0.3%)	0
Vascular disorders	血管障害		
Haemorrhage	出血	1 (0.3%)	0

Note: Treatment-emergent is defined as event that occurred after randomization until last intake of study drug plus 2 days.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary system organ class.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAF = safety analysis set; TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.2.1/51

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

試験 14372 の主要投与期間における治験薬の投与中止に至った TEAE を表 2.7.4.2-6 に示す。

治験薬の投与中止に至った TEAE は、リバーロキサバン群で 11／329 例（3.3%）、対照群で 3／162 例（1.9%）に認められた。最も多く認められた SOC は「胃腸障害」及び「腎および尿路障害」であり、リバーロキサバン群で各 3／329 例（0.9%）に認められ、対照群では認められなかった。

いずれの投与群においても、それぞれの基本語別の TEAE はリバーロキサバン群の 2 例に認められた嘔吐を除き各 1 例に認められた。

治験薬の投与中止に至った TEAE において、年齢層による明らかな違いは認められなかった（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.2.1/70）。

日本人集団において、治験薬の投与中止に至った TEAE として嘔吐（中等度）がリバーロキサバン群で 1 例（年齢層：2 歳未満）に認められた。本事象と治験薬との関連はないと判断された（5.3.5.1.3 PH-40166_add_J1/Table 14.3.2.1/35）。

表 2.7.4.2-6 治験薬の投与中止に至った TEAE（主要投与期間、試験 14372、SAF）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 21.1)	器官別大分類 基本語	Rivaroxaban N=329 (100%)	Comparator N=162 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such an AE		11 (3.3%)	3 (1.9%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害		
Thrombocytopenia	血小板減少症	1 (0.3%)	0
Cardiac disorders	心臓障害		
Low cardiac output syndrome	低心拍出量症候群	1 (0.3%)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害		
Large intestinal haemorrhage	大腸出血	1 (0.3%)	0
Vomiting	嘔吐	2 (0.6%)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態		
Injection site haematoma	注射部位血腫	0	1 (0.6%)

表 2.7.4.2-6 治験薬の投与中止に至った TEAE（主要投与期間、試験 14372、SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 21.1)	器官別大分類 基本語	Rivaroxaban N=329 (100%)	Comparator N=162 (100%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害		
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1 (0.3%)	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症		
Procedural haemorrhage	処置による出血	1 (0.3%)	0
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	0	1 (0.6%)
Subdural haemorrhage	硬膜下出血	0	1 (0.6%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害		
Pain in extremity	四肢痛	1 (0.3%)	0
Nervous system disorders	神経系障害		
Epilepsy	てんかん	1 (0.3%)	0
Headache	頭痛	1 (0.3%)	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害		
Haematuria	血尿	1 (0.3%)	0
Urinary bladder haemorrhage	膀胱出血	1 (0.3%)	0
Urinary retention	尿閉	1 (0.3%)	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害		
Menorrhagia	月経過多	0	1 (0.6%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害		
Pulmonary haemorrhage	肺出血	1 (0.3%)	0
Vascular disorders	血管障害		
Haemorrhage	出血	1 (0.3%)	0

Note: Treatment-emergent is defined as event that occurred after randomization until last intake of study drug plus 2 days.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary system organ class.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAF = safety analysis set; TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.2.1/69

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

試験 14372 の器官別又は症候群別の有害事象において、全体的に投与群間で明らかな違いが認められた事象はなかった（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.2.1/17）。

2.7.4.2.1.6 特に注目すべき有害事象

2.7.4.1.1.1.3.3 に示したとおり、試験 14372 における特に注目すべき有害事象として、ALT が ULN の 5 倍を超えると同時に総ビリルビンが ULN の 2 倍を超える事象、血小板数が 50×10^9/L を下回る事象、及びアレルギー性皮膚反応又はアレルギー性全身反応（疑いがあるものも含む）について評価した。

特に注目すべき有害事象を表 2.7.4.2-7 に示す。特に注目すべき有害事象の発現割合は、全体的にいずれの投与群においても同様であった。

治験薬投与期間に ALT が ULN の 5 倍を超えると同時に総ビリルビンが ULN の 2 倍を超えた事象はリバーロキサバン群の 1 例に認められた。本被験者は治験薬投与開始前から ALT 及び総ビリル

ビンが高値であった。また、リバーロキサバン群の別の 1 例で、治験薬投与中止 7 日後に心臓移植前の心原性ショックに関連した肝酵素上昇が認められた（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.5/29、Section 15.4）。

治験薬投与期間に血小板数が 50×10^9/L を下回った事象は、リバーロキサバン群で 12／329 例（3.6%）、対照群で 3／162 例（1.9%）に認められた（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.5/21、14.3.5/30）。このうち 2 例は治験薬投与前の治療（レベチラセタム、UFH）、その他の事象は化学療法に関連したものであった（5.3.5.1.3 PH-40166/Section 15.4）。TEAE として報告され、メディカルレビューにより血小板減少症と確定された事象はリバーロキサバン群及び対照群で各 1 例に認められた。

アレルギー性皮膚反応又はアレルギー性全身反応は、リバーロキサバン群で 24／329 例（7.3%）、対照群で 13／162 例（8.0%）に認められた。これらの事象は対照群の年齢層 6 ヵ月～2 歳未満を除きすべての年齢層で認められ、アレルギー性皮膚反応又はアレルギー性全身反応の発現に年齢層による明らかな違いは認められなかった（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.2.1/183）。

日本人集団において、特に注目すべき有害事象として評価した事象は、アレルギー性皮膚反応又はアレルギー性全身反応として湿疹が対照群の 1 例に認められ、その他の事象はいずれの投与群においても認められなかった（5.3.5.1.3 PH-40166_add_J1/Table 14.3.2.1/63 ～ 14.3.2.1/102）。

表 2.7.4.2-7 特に注目すべき有害事象（主要投与期間、試験 14372、SAF）

Events Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 21.1)	器官別大分類 基本語	Rivaroxaban N=329 (100%)		Comparator N=162 (100%)	
		Potential	Suspected/ confirmed	Potential	Suspected/ confirmed
Liver related AEs (concurrent elevations of ALT > 5x ULN and total bilirubin > 2x ULN)					
Number of subjects with at least one such event		18 (5.5%)	1 (0.3%)*	10 (6.2%)	
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	3 (0.9%)	1 (0.3%)*	1 (0.6%)	
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)*		
Hepatic function abnormal	肝機能異常	2 (0.6%)			
Hypertransaminasaemia	高トランスアミナーゼ血症			1 (0.6%)	
Immune system disorders	免疫系障害	1 (0.3%)			
Graft versus host disease in liver	肝移植片対宿主病	1 (0.3%)			
Investigations	臨床検査	15 (4.6%)	1 (0.3%)*	9 (5.6%)	
Alanine aminotransferase abnormal	アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	1 (0.3%)			
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (2.1%)	1 (0.3%)*	7 (4.3%)	
Aspartate aminotransferase abnormal	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	1 (0.3%)			
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (1.8%)		2 (1.2%)	
Bilirubin conjugated increased	抱合ビリルビン増加	3 (0.9%)			
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	5 (1.5%)	1 (0.3%)*	1 (0.6%)	

表 2.7.4.2-7 特に注目すべき有害事象（主要投与期間、試験 14372、SAF）（続き）

Events Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 21.1)	器官別大分類 基本語	Rivaroxaban N=329 (100%)		Comparator N=162 (100%)	
		Potential	Suspected/ confirmed	Potential	Suspected/ confirmed
Blood bilirubin unconjugated increased	血中非抱合ビリルビン増加	1 (0.3%)			
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (0.9%)			
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	3 (0.9%)			
Liver function test increased	肝機能検査値上昇			1 (0.6%)	
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	1 (0.3%)		1 (0.6%)	
Thrombocytopenia (Platelets < 50×10^9/L)					
Number of subjects with at least one such event		17 (5.2%)	1 (0.3%)	5 (3.1%)**	1 (0.6%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	11 (3.3%)	1 (0.3%)	3 (1.8%)**	1 (0.6%)
Thrombocytopenia	血小板減少症	11 (3.3%)	1 (0.3%)	3 (1.8%)**	1 (0.6%)
Investigations	臨床検査	9 (2.7%)		2 (1.2%)	
Platelet count decreased	血小板数減少	9 (2.7%)		2 (1.2%)	
Allergic skin/systemic reactions					
Number of subjects with at least one such event		30 (9.1%)	24 (7.3%)	17 (10.5%)	13 (8.0%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.3%)		1 (0.6%)	
Application site hypersensitivity	適用部位過敏反応	1 (0.3%)			
Catheter site rash	カテーテル留置部位発疹			1 (0.6%)	
Immune system disorders	免疫系障害			1 (0.6%)	1 (0.6%)
Anaphylactic reaction	アナフィラキシー反応			1 (0.6%)	
Serum sickness	血清病			1 (0.6%)	1 (0.6%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (0.3%)		2 (1.2%)	1 (0.6%)
Anaphylactic transfusion reaction	アナフィラキシー性輸血反応			1 (0.6%)	1 (0.6%)
Stoma site rash	ストーマ部発疹	1 (0.3%)		1 (0.6%)	
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害			1 (0.6%)	1 (0.6%)
Genital rash	性器発疹			1 (0.6%)	1 (0.6%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	28 (8.5%)	24 (7.3%)	13 (8.0%)	11 (6.8%)
Alopecia areata	円形脱毛症	1 (0.3%)	1 (0.3%)		
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)
Drug eruption	薬疹	3 (0.9%)			
Eczema	湿疹	2 (0.6%)	1 (0.3%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)
Erythema multiforme	多形紅斑	1 (0.3%)	1 (0.3%)		
Rash	発疹	14 (4.3%)	13 (4.0%)	4 (2.5%)	4 (2.5%)
Rash erythematous	紅斑性皮疹	2 (0.6%)	1 (0.3%)		
Rash follicular	毛孔性皮疹			1 (0.6%)	1 (0.6%)
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	1 (0.3%)	1 (0.3%)		
Rash generalised	全身性皮疹			1 (0.6%)	

表 2.7.4.2-7 特に注目すべき有害事象（主要投与期間、試験 14372、SAF）（続き）

Events Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 21.1)	器官別大分類 基本語	Rivaroxaban N=329 (100%)		Comparator N=162 (100%)	
		Potential	Suspected/ confirmed	Potential	Suspected/ confirmed
Rash pruritic	そう痒性皮疹			1 (0.6%)	1 (0.6%)
Swelling face	顔面腫脹	2 (0.6%)	2 (0.6%)		
Urticaria	蕁麻疹	2 (0.6%)	2 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)

* After completion of the manual review of AESIs and database lock, a change in the reference values for the chemistry labs for 1 child was noted. The respective events referring to hepatobiliary disorders and investigations were calculated manually within this table.

** Due to a change in reference values, several AEs met the criteria as an AESI in the liver category. The respective events for thrombocytopenia were calculated manually.

Note: Treatment-emergent is defined as event that occurred after randomization until last intake of study drug plus 2 days.

Note: A subject may have more than one adverse event.

Note: A subject is counted only once within each preferred term or any primary system organ class.

AESI(s) = adverse event(s) of special interest; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAF = safety analysis set

Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.2.1/124, 14.3.2.1/126, 14.3.2.1/152, 14.3.2.1/154, 14.3.2.1/180, 14.3.2.1/182, Section 16.4.2 Database Errata

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

試験 14372 において、以下のいずれかの基準を満たす被験者の叙述を示した。

- 死亡
- 重篤な有害事象
- 「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」
- 特に注目すべき有害事象
- 治験薬の投与中止に至った有害事象

被験者の叙述は 5.3.5.1.3 PH-40166/Section 15 を参照のこと。

第Ⅰ～第Ⅱ相試験における被験者の叙述は各試験の総括報告書の Section 15 を参照のこと。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

本項では試験 14372 における臨床検査値の評価について記述する。本試験の日本人集団の結果については、全体集団の記載の後に示した。

第Ⅰ相～第Ⅱ相試験の臨床検査の要約は 2.7.4.1.1.2、併合解析集団の結果については 5.3.5.3.1 PH-41010/Section 14.3 を参照のこと。

試験 14372 における臨床検査値の結果を 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.5 に示す。

ヘモグロビン、血小板数、ALT、総ビリルビン及び直接ビリルビンを、ベースライン及び主要投与期間終了時（2 歳以上の被験者及び 2 歳未満の非カテーテル関連 VTE の被験者は治験薬投与 3 ヵ月後、2 歳未満のカテーテル関連 VTE の被験者は治験薬投与 1 ヵ月後）に測定した。

治験薬投与期間に血小板数が 50×10^9/L を下回った事象は、リバーロキサバン群で 12／329 例（3.6％）、対照群で 3／162 例（1.9％）に認められた（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.5/21）。このうち 2 例は治験薬投与前の治療（レベチラセタム、UFH）、その他の事象は化学療法に関連したものであった。

治験薬投与後に ALT が ULN の 5 倍を超えると同時に総ビリルビンが ULN の 2 倍を超えた事象は、リバーロキサバン群で 2／329 例（0.6%）に認められた。1 例は治験薬の投与開始以前から ALT 及び総ビリルビンが高値であった。もう 1 例は、治験薬投与中止 7 日後に心臓移植前の心原性ショックに関連して肝酵素上昇が認められた（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.5/15）。

これらの測定値の異常が認められた被験者は全般的に少数であり、臨床検査値異常の発現に、年齢層による明らかな違いは認められなかった（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.5/16、14.3.5/18）。

日本人集団において、臨床的に問題となる臨床検査値の異常変動が認められた被験者はいなかった（5.3.5.1.3 PH-40166_add_J1/Table 14.3.5/1～14.3.5/21）。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

本項では試験 14372 における出血事象及びバイタルサインについて記述する。本試験の日本人集団の結果については、全体集団の記載の後に示した。

第Ⅰ相～第Ⅱ相試験の出血事象及びバイタルサインの要約は 2.7.4.1.1.2、併合解析集団の結果については 5.3.5.3.1 PH-41010/Section 14.3 を参照のこと。

2.7.4.4.1 出血事象

2.7.4.4.1.1 主要投与期間における安全性の主要評価項目

試験 14372 の安全性の主要評価項目を、「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイントとした。

試験 14372 の主要投与期間において、「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」が、リバーロキサバン群で 10／329 例（3.0%、すべて「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」）、対照群で 3／162 例（1.9%、「重大な出血事象」が 2 例、「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」が 1 例）に認められた（表 2.7.4.4-1）[a]。対照群に対するリバーロキサバン群のハザード比は 1.58（両側 95%CI：0.51～6.27）であった（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.2.3/90）。

主要評価項目の発現に、インデックスイベント及び年齢層による明らかな違いはみられなかった（表 2.7.4.4-1）。

日本人集団において、「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」はいずれの投与群においても認められなかった（5.3.5.1.3 PH-40166_add_J1/Table 14.3.2.3/15）。

表 2.7.4.4-1 安全性の主要評価項目（主要投与期間、インデックスイベント及び年齢層別、試験 14372、SAF）

Index event	Rivaroxaban		Comparator	
	Incidence	95% CI	Incidence	95% CI
All index events	3.0% (10/329)	1.6% - 5.5%	1.9% (3/162)	0.5% - 5.3%
CVST	6.8% (5/ 74)	2.7% - 14.6%	2.3% (1/ 43)	0.1% - 11.8%
CVC-VTE	3.4% (3/ 87)	0.9% - 9.1%	0.0% (0/ 37)	0.0% - 8.3%
non-CVC-VTE	1.2% (2/168)	0.2% - 4.2%	2.4% (2/ 82)	0.4% - 7.9%
Age: 12 - <18 years				
All index events	1.7% (3/180)	0.5% - 4.7%	2.2% (2/ 89)	0.4% - 7.3%
CVST	12.5% (2/ 16)	2.3% - 35.4%	0.0% (0/ 9)	0.0% - 29.9%
CVC-VTE	0.0% (0/ 28)	0.0% - 10.7%	0.0% (0/ 11)	0.0% - 25.0%
non-CVC-VTE	0.7% (1/136)	0.0% - 3.7%	2.9% (2/ 69)	0.5% - 9.3%

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

表 2.7.4.4-1 安全性の主要評価項目（主要投与期間、インデックスイベント及び年齢層別、試験 14372、SAF）（続き）

Index event	Rivaroxaban		Comparator	
	Incidence	95% CI	Incidence	95% CI
Age: 6 - <12 years				
All index events	3.0% (2/ 67)	0.5% - 9.6%	0.0% (0/ 34)	0.0% - 9.0%
CVST	6.5% (2/ 31)	1.2% - 20.0%	0.0% (0/ 17)	0.0% - 18.4%
CVC-VTE	0.0% (0/ 16)	0.0% - 19.8%	0.0% (0/ 8)	0.0% - 34.9%
non-CVC-VTE	0.0% (0/ 20)	0.0% - 15.4%	0.0% (0/ 9)	0.0% - 29.9%
Age: 2 - <6 years				
All index events	6.5% (3/ 46)	1.8% - 17.7%	0.0% (0/ 22)	0.0% - 13.9%
CVST	4.3% (1/ 23)	0.2% - 19.8%	0.0% (0/ 12)	0.0% - 23.6%
CVC-VTE	11.1% (2/ 18)	2.0% - 32.5%	0.0% (0/ 7)	0.0% - 37.7%
non-CVC-VTE	0.0% (0/ 5)	0.0% - 50.0%	0.0% (0/ 3)	0.0% - 63.2%
Age: Birth - <2 years				
All index events	5.6% (2/ 36)	1.0% - 18.6%	5.9% (1/ 17)	0.3% - 27.8%
CVST	0.0% (0/ 4)	0.0% - 52.7%	20.0% (1/ 5)	1.0% - 65.7%
CVC-VTE	4.0% (1/ 25)	0.2% - 18.5%	0.0% (0/ 11)	0.0% - 25.0%
non-CVC-VTE	14.3% (1/ 7)	0.7% - 55.4%	0.0% (0/ 1)	0.0% - 95.0%
Age: 0.5 - <2 years				
All index events	4.8% (1/ 21)	0.2% - 21.8%	11.1% (1/ 9)	0.6% - 44.3%
CVST	0.0% (0/ 4)	0.0% - 52.7%	25.0% (1/ 4)	1.3% - 75.1%
CVC-VTE	0.0% (0/ 15)	0.0% - 21.3%	0.0% (0/ 4)	0.0% - 52.7%
non-CVC-VTE	50.0% (1/ 2)	2.5% - 97.5%	0.0% (0/ 1)	0.0% - 95.0%
Age: Birth - <0.5 years				
All index events	6.7% (1/ 15)	0.3% - 30.2%	0.0% (0/ 8)	0.0% - 34.9%
CVST	(0/ 0)		0.0% (0/ 1)	0.0% - 95.0%
CVC-VTE	10.0% (1/ 10)	0.5% - 44.4%	0.0% (0/ 7)	0.0% - 37.7%
non-CVC-VTE	0.0% (0/ 5)	0.0% - 50.0%	(0/ 0)	

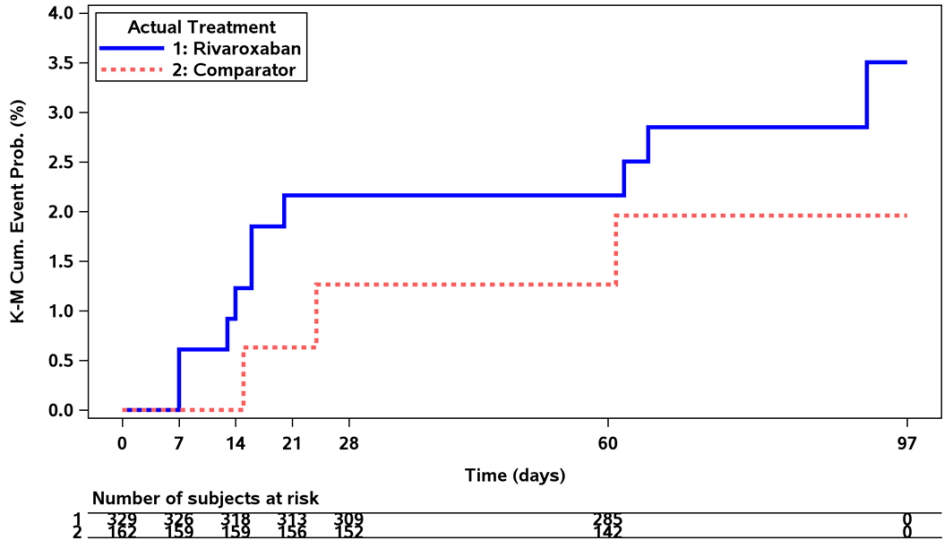
Note: Treatment-emergent is defined as event that occurred after randomization until last intake of study drug plus 2 days. Incidence = number of subjects having the event in the time window / number at risk. Number at risk = number of subjects in reference population
Confidence intervals calculated by applying the method of Blyth-Still-Casella.
CI = confidence interval; CVC-VTE = central venous catheter-related venous thromboembolism; CVST = cerebral vein and sinus thrombosis; SAF = safety analysis set
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.2.3/56, 14.3.2.3/58

試験 14372 の安全性の主要評価項目について、主要投与期間における累積発現頻度及び Kaplan-Meier 曲線を表 2.7.4.4-2 及び図 2.7.4.4-1 に示す。いずれの投与群においても、「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」のほとんどは治験薬投与開始後 1 ヵ月間に発現した。

表 2.7.4.4-2　安全性の主要評価項目の累積発現頻度（主要投与期間、試験 14372、SAF）

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

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



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

図 2.7.4.4-1　安全性の主要評価項目の Kaplan-Meier 曲線（主要投与期間、試験 14372、SAF）

2.7.4.4.1.1.1 カテーテル関連 VTE の被験者での安全性の主要評価項目

試験 14372 の主要投与期間におけるカテーテル関連 VTE の被験者の安全性の主要評価項目を表 2.7.4.4-3 に示す。

リバーロキサバン群において、ベースライン時にカテーテルを留置していたが主要投与期間に抜去した被験者の 2／54 例（3.7%）、カテーテル留置を継続した被験者の 1／16 例（6.3%）に「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」が認められた（いずれも 6 歳未満の被験者）。対照群のカテーテル関連 VTE の被験者において、「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」が認められた被験者はいなかった。

日本人集団はいずれもカテーテル関連 VTE を有する被験者であった。これらの被験者に、「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」はいずれの投与群においても認められなかった（5.3.5.1.3 PH-40166_add_J1/Table 14.3.2.3/15）。

表 2.7.4.4-3 カテーテル関連 VTE の被験者における安全性の主要評価項目（主要投与期間、インデックスイベント別、試験 14372、SAF）

	Rivaroxaban		Comparator	
	Incidence	95% Conf. Int	Incidence	95% Conf. Int
No catheter at baseline				
CVC-VTE	0.0% (0/16)	0.0% - 19.8%	0.0% (0/13)	0.0% - 22.5%
Catheter at baseline but not during the main treatment period				
CVC-VTE	3.7% (2/54)	0.7% - 12.0%	0.0% (0/19)	0.0% - 16.3%
Lower extremity deep vein	9.1% (1/11)		0.0% (0/ 7)	
Jugular vein	4.3% (1/23)		0.0% (0/ 7)	
Catheter at baseline and during the main treatment period				
CVC-VTE	6.3% (1/16)	0.3% - 29.9%	0.0% (0/ 4)	0.0% - 52.7%
Jugular vein	20.0% (1/ 5)		0.0% (0/ 1)	

Note: Incidence = number of subjects having the event in the time window / number at risk. Number at risk = number of subjects in reference population
Confidence intervals calculated by applying the method of Blyth-Still-Casella.
Treatment-emergent is defined as an event that occurred after randomization until last intake of study drug plus 2 days.
Conf. Int = confidence interval; CVC-VTE = central venous catheter-related venous thromboembolism; SAF = safety analysis set
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.2.5/10

2 歳未満のカテーテル関連 VTE の被験者での安全性の主要評価項目

試験 14372 の主要投与期間において、リバーロキサバン群の 2 歳未満のカテーテル関連 VTE の被験者のうち、「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」が 1／25 例（4.0%）に認められた。当該被験者のインデックスイベントは頸静脈血栓症であった（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.2.3/63）。

日本人集団のうち、5 例（リバーロキサバン群 3 例、対照群 2 例）が 2 歳未満のカテーテル関連 VTE の被験者であった。これらの被験者に、「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」はいずれの投与群においても認められなかった（5.3.5.1.3 PH-40166_add_J1/Table 14.3.2.3/16）。

2.7.4.4.1.1.2　腎機能別の安全性の主要評価項目

試験 14372 において腎機能が正常（eGFR が 80mL/min/1.73m^{2}以上）であった被験者のうち、主要投与期間に「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」がリバーロキサバン群で 8／304 例（2.6%）、対照群で 3／153 例（2.0%）に認められた。軽度の腎機能障害（eGFR が 50～80mL/min/1.73m^{2}未満）に分類される被験者では、いずれの投与群においても「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」は認められなかった。中等度の腎機能障害（eGFR が 30～50mL/min/1.73m^{2}未満）に分類される被験者では、「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」はリバーロキサバン群 2 例のうち 1 例に認められ、対照群 2 例には認められなかった（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.2.3/62）。

日本人集団では、腎機能が正常（eGFR が 80mL/min/1.73m^{2}以上）であった被験者は 5 例（リバーロキサバン群 4 例、対照群 1 例）、中等度の腎機能障害（30～50mL/min/1.73m^{2}未満）は 1 例（対照群）であった（2.7.4.1.3.2）。これらの被験者に、「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」はいずれの投与群においても認められなかった（5.3.5.1.3 PH-40166_add_J1/Table 14.3.2.3/15）。

2.7.4.4.1.1.3　体重及び剤形別の安全性の主要評価項目

試験 14372 の主要投与期間における体重別の「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」は、リバーロキサバン群では体重 20～30kg 未満の被験者を除くすべての体重カテゴリーに認められた。対照群では、体重 50kg 以上の 2／77 例（2.6%）、5～10kg 未満の 1／7 例（14.3%）に認められた（表 2.7.4.4-4）。

試験 14372 の主要投与期間におけるリバーロキサバンの剤形別の「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」は、錠剤での投与を受けた被験者で 5／125 例（4.0%）、ドライシロップでの投与を受けた被験者で 5／204 例（2.5%）に認められた（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.2.3/61）。

日本人集団において、体重又は剤形に関わらず、いずれの被験者においても「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」は認められなかった（5.3.5.1.3 PH-40166_add_J1/Table 14.3.2.3/15）。

表 2.7.4.4-4 安全性の主要評価項目（主要投与期間、体重別及びインデックスイベント別、試験 14372、SAF）

	Rivaroxaban		Comparator	
Weight group Index event	Incidence	95% CI	Incidence	95% CI
Weight ≥50kg				
All index events	1.9% (3/158)	0.5% - 5.4%	2.6% (2/ 77)	0.5% - 8.4%
CVST	14.3% (2/ 14)	2.6% - 41.9%	0.0% (0/ 8)	0.0% - 34.9%
CVC-VTE	0.0% (0/ 19)	0.0% - 16.3%	0.0% (0/ 7)	0.0% - 37.7%
non-CVC-VTE	0.8% (1/125)	0.0% - 4.0%	3.2% (2/ 62)	0.6% - 10.4%
Weight 40 - <50kg				
All index events	3.8% (1/ 26)	0.2% - 18.0%	0.0% (0/ 16)	0.0% - 19.8%
CVST	14.3% (1/ 7)	0.7% - 55.4%	0.0% (0/ 5)	0.0% - 50.0%
CVC-VTE	0.0% (0/ 6)	0.0% - 40.2%	0.0% (0/ 4)	0.0% - 52.7%
non-CVC-VTE	0.0% (0/ 13)	0.0% - 22.5%	0.0% (0/ 7)	0.0% - 37.7%
Weight 30 - <40kg				
All index events	4.5% (1/ 22)	0.2% - 20.7%	0.0% (0/ 13)	0.0% - 22.5%
CVST	20.0% (1/ 5)	1.0% - 65.7%	0.0% (0/ 5)	0.0% - 50.0%
CVC-VTE	0.0% (0/ 10)	0.0% - 26.7%	0.0% (0/ 4)	0.0% - 52.7%
non-CVC-VTE	0.0% (0/ 7)	0.0% - 37.7%	0.0% (0/ 4)	0.0% - 52.7%
Weight 20 - <30kg				
All index events	0.0% (0/ 42)	0.0 - 7.5%	0.0% (0/ 19)	0.0% - 16.3%
CVST	0.0% (0/ 22)	0.0 - 13.9%	0.0% (0/ 9)	0.0% - 29.9%
CVC-VTE	0.0% (0/ 9)	0.0 - 29.9%	0.0% (0/ 6)	0.0% - 40.2%
non-CVC-VTE	0.0% (0/ 11)	0.0 - 25.0%	0.0% (0/ 4)	0.0% - 52.7%
Weight 10 - <20kg				
All index events	5.7% (3/ 53)	1.6% - 15.3%	0.0% (0/ 23)	0.0% - 13.2%
CVST	4.0% (1/ 25)	0.2% - 18.5%	0.0% (0/ 13)	0.0% - 22.5%
CVC-VTE	8.7% (2/ 23)	1.6% - 26.8%	0.0% (0/ 5)	0.0% - 50.0%
non-CVC-VTE	0.0% (0/ 5)	0.0% - 50.0%	0.0% (0/ 5)	0.0% - 50.0%
Weight 5 - <10kg				
All index events	6.7% (1/ 15)	0.3% - 30.2%	14.3% (1/ 7)	0.7% - 55.4%
CVST	0.0% (0/ 1)	0.0% - 95.0%	50.0% (1/ 2)	2.5% - 97.5%
CVC-VTE	0.0% (0/ 12)	0.0% - 23.6%	0.0% (0/ 5)	0.0% - 50.0%
non-CVC-VTE	50.0% (1/ 2)	2.5% - 97.5%	(0/ 0)	
Weight <5kg				
All index events	7.7% (1/ 13)	0.4% - 32.7%	0.0% (0/ 7)	0.0% - 37.7%
CVST	(0/ 0)		0.0% (0/ 1)	0.0% - 95.0%
CVC-VTE	12.5% (1/ 8)	0.6% - 50.0%	0.0% (0/ 6)	0.0% - 40.2%
non-CVC-VTE	0.0% (0/ 5)	0.0% - 50.0%	(0/ 0)	

CVC-VTE = catheter-related venous thromboembolism; CVST = cerebral vein and sinus thrombosis; CI = confidence interval; SAF = safety analysis set
Incidence = number of subjects having the event in the time window / number at risk
Number at risk = number of subjects in reference population
Confidence Intervals calculated by applying the method of Blyth-Still-Casella.
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.2.3/59

2.7.4.4.1.2 延長投与期間及び全投与期間における安全性の主要評価項目

試験 14372 の延長投与期間における安全性の主要評価項目を表 2.7.4.4-5 に示す。延長投与期間において、「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」は、Extension 1 にリバーロキサバン群の 1 例、Extension 2 にリバーロキサバン群の 2 例及び対照群の 1 例に認められた。Extension 3 の投与期間において「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」はいずれの投与群においても認められなかった。延長投与期間に認められたこれらの事象はすべて「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」であり、「重大な出血事象」はいずれの投与群においても認められなかった。

試験 14372 の全投与期間（主要投与期間及び延長投与期間）における安全性の主要評価項目を表 2.7.4.4-6 に示す。「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」は、リバーロキサバン群で 13／329 例（4.0%、すべて「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」）、対照群で 4／162 例（2.5%、「重大な出血事象」が 2 例、「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」が 2 例）に認められた。

全投与期間における年齢層別の安全性の主要評価項目については 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.2.3/77～14.3.2.3/84 を参照のこと。

日本人集団において、延長投与期間に「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」はいずれの投与群においても認められず、全投与期間（主要投与期間及び延長投与期間）を通じて「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」を発現した被験者はいなかった（5.3.5.1.3 PH-40166_add_J1/Table 14.3.2.3/10～14.3.2.3/14）。

表 2.7.4.4-5 安全性の主要評価項目（延長投与期間、年齢層別、試験 14372、SAF）

Extension period Age group	Rivaroxaban		Comparator	
	Incidence	95% CI	Incidence	95% CI
Extended treatment period 1				
12-<18	1.1% (1/93)	0.1% - 5.3%	0.0% (0/46)	0.0% - 6.9%
Extended treatment period 2				
12-<18	2.6% (1/38)	0.1% - 13.4%	5.3% (1/19)	0.3% - 24.4%
<2	11.1% (1/ 9)	0.6% - 44.3%	0.0% (0/ 5)	0.0% - 50.0%

CI = confidence interval; SAF = safety analysis set
Incidence = number of subjects having the event in the time window / number at risk
Number at risk = number of subjects in reference population
Confidence Intervals calculated by applying the method of Blyth-Still-Casella.
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.2.3/77, 14.3.2.3/78, 14.3.2.3/79

表 2.7.4.4-6 安全性の主要評価項目（全投与期間、インデックスイベント別、試験 14372、SAF）

	Rivaroxaban		Comparator	
Index event	Incidence	95% CI	Incidence	95% CI
All index events	4.0% (13/329)	2.1% - 6.5%	2.5% (4/162)	0.8% - 5.9%
lower extremity deep vein	3.6% (4/110)		1.9% (1/ 52)	
lung	4.3% (2/ 47)		3.4% (1/ 29)	
upper extremity deep vein	0.0% (0/ 37)		5.0% (1/ 20)	
jugular vein	4.9% (2/ 41)		0.0% (0/ 11)	
cerebral vein and venous sinus	6.8% (5/ 74)		2.3% (1/ 43)	
CVST	6.8% (5/ 74)	2.7% - 14.6%	2.3% (1/ 43)	0.1% - 11.8%
cerebral vein and venous sinus	6.8% (5/ 74)		2.3% (1/ 43)	
CVC-VTE	4.6% (4/ 87)	1.6% - 10.9%	0.0% (0/ 37)	0.0% - 8.3%
lower extremity deep vein	9.5% (2/ 21)		0.0% (0/ 15)	
jugular vein	6.3% (2/ 32)		0.0% (0/ 9)	
non-CVC-VTE	2.4% (4/168)	0.8% - 5.7%	3.7% (3/ 82)	1.0% - 9.7%
lower extremity deep vein	2.2% (2/ 89)		2.7% (1/ 37)	
lung	4.3% (2/ 47)		3.4% (1/ 29)	
upper extremity deep vein	0.0% (0/ 11)		8.3% (1/ 12)	

CVC-VTE = catheter-related venous thromboembolism; CVST = cerebral vein and sinus thrombosis; CI = confidence interval; SAF = safety analysis set
Incidence = number of subjects having the event in the time window / number at risk
Number at risk = number of subjects in reference population
Confidence Intervals calculated by applying the method of Blyth-Still-Casella.
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.2.3/86

2.7.4.4.1.3 フォローアップ期における安全性の主要評価項目

試験 14372 の治験薬投与終了後 3～30 日（フォローアップ期）に、「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」がリバーロキサバン群の 2 例に認められた。1 例は出血事象発現時に抗凝固療法を受けており、1 例は抗凝固療法を受けていなかった（表 2.7.4.4-7）。100 人月あたりの発現件数は、抗凝固療法を受けていない被験者で 0.4 件、抗凝固療法を受けている被験者で 2.1 件であった（5.3.5.1.3 PH-41189/Table 1.1.2/1、1.1.2/2）。

日本人集団において、治験薬投与終了後 3～30 日（フォローアップ期）に、「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」はいずれの投与群においても認められなかった（5.3.5.1.3 PH-40166_add_J1/Table 14.3.2.3/6）。

表 2.7.4.4-7 安全性の主要評価項目（フォローアップ期、試験 14372、SAF）

	Rivaroxaban		Comparator	
Ongoing anticoagulation	Incidence	95% CI	Incidence	95% CI
Age: birth - <18 years				
NO	0.4% (1/265)	0.0% - 1.9%	0.0% (0/120)	0.0% - 2.9%
YES	1.7% (1/ 60)	0.1% - 8.3%	0.0% (0/ 37)	0.0% - 8.3%

Notes: Incidences are calculated as number of subjects with event divided by number of subjects within a group.
Events that occurred more than 2 days after stop of study medication up to 30 days are considered.
Follow-up period starts at 3 days after end of the study treatment up to 30 days.
Table includes subjects who had a visit after stop of study medication.
Incidence = number of subjects having the event in the time window / number at risk. Number at risk = number of subjects in reference population
Confidence intervals calculated by applying the method of Blyth-Still-Casella.
CI = confidence interval; SAF = safety analysis set
Source: 5.3.5.1.3 PH-41189/Table 1.1.2/1

2.7.4.4.1.4 すべての出血事象

試験 14372 において、主要投与期間における CIAC によって確認されたすべての出血事象（「重大な出血事象」、「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」又は「軽微な出血事象」）を表 2.7.4.4-8 に示す。

出血事象は、リバーロキサバン群で 119／329 例（36.2%）、対照群で 45／162 例（27.8%）に認められ、出血事象の発現割合は対照群と比較してリバーロキサバン群で高かった。この差は主に「軽微な出血事象」の発現割合の差によるものであった。

「重大な出血事象」はリバーロキサバン群では認められず、対照群で 2／162 例（1.2%）に認められた。1 例は年齢が [redacted] ヵ月の被験者で、高度の硬膜下出血が認められた。もう 1 例は [redacted] 歳の被験者で、高度の血気胸が認められた。当該出血事象は右肋骨切除の手術部位に認められ、器具の使用による外傷性血胸であった（5.3.5.1.3 PH-40166/Section 15）。

「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」は、リバーロキサバン群で 10／329 例（3.0%）、対照群で 1／162 例（0.6%）に認められた。このうち対照群と比較してリバーロキサバン群で発現割合が高かった事象の出血部位は消化管であり、リバーロキサバン群で 4／329 例（1.2%）に認められ、対照群では認められなかった。

「軽微な出血事象」は、リバーロキサバン群で 113／329 例（34.3%）、対照群で 44／162 例（27.2%）に認められた。このうち対照群と比較してリバーロキサバン群で発現割合が高かった事象の出血部位は、皮膚がリバーロキサバン群 38／329 例（11.6%）、対照群 14／162 例（8.6%）、鼻が 37／329 例（11.2%）及び 17／162 例（10.5%）に認められた。一方、注射部位は、リバーロキサバン群で 3／329 例（0.9%）、対照群で 17／162 例（10.5%）に認められ、リバーロキサバン群と比較して対照群で発現割合が高かった。

日本人集団において、出血事象はリバーロキサバン群で 2／4 例（50.0%）のみに認められ、これらはいずれも「軽微な出血事象」であった。1 例は [redacted] ヵ月の被験者で出血部位は消化管であり、もう 1 例は [redacted] 歳の被験者で出血部位は口腔内であった。当該被験者のインデックスイベントの発現部位はいずれも頸静脈であった（5.3.5.1.3 PH-40166_add_J1/Table 14.3.2.3/2、14.3.2.3/24）。

表 2.7.4.4-8 治験薬投与下で発現した出血事象（主要投与期間、試験 14372、SAF）

Bleeding category Bleeding site Bleeding event	Rivaroxaban N=329 (100%)	Comparator N=162 (100%)
Any confirmed bleeding	119 (36.2%)	45 (27.8%)
Major bleeding	0	2 (1.2%)
Intracranial	0	1 (0.6%)
Subdural hemorrhage	0	1 (0.6%)
Respiratory tract	0	1 (0.6%)
Hemopneumothorax	0	1 (0.6%)
Clinically relevant non-major bleeding	10 (3.0%)	1 (0.6%)
Gastrointestinal tract	4 (1.2%)	0
Blood in NG tube / query GI bleed	1 (0.3%)	0
Hematemesis	2 (0.6%)	0
Rectal blood loss	1 (0.3%)	0
Genital	1 (0.3%)	0
Worsening of menorrhagia	1 (0.3%)	0
Injection site	1 (0.3%)	0
Haematoma on right neck	1 (0.3%)	0
Nasal	2 (0.6%)	1 (0.6%)
Epistaxis	1 (0.3%)	0
Intermittent epistaxis	0	1 (0.6%)
Nose bleed	1 (0.3%)	0
Oral cavity	1 (0.3%)	0
Bleeding from mouth	1 (0.3%)	0
Urinary tract	1 (0.3%)	0
Hematuria	1 (0.3%)	0
Trivial bleeding	113 (34.3%)	44 (27.2%)
Gastrointestinal tract	13 (4.0%)	2 (1.2%)
Genital	24 (7.3%)	8 (4.9%)
Injection site	3 (0.9%)	17 (10.5%)
Nasal	37 (11.2%)	17 (10.5%)
Oral cavity	18 (5.5%)	1 (0.6%)
Respiratory tract	2 (0.6%)	1 (0.6%)
Skin	38 (11.6%)	14 (8.6%)
Urinary tract	7 (2.1%)	1 (0.6%)
Unknown	1 (0.3%)	0

Note: Although a subject may have had 2 or more events, the subject is counted only once in a category. The same subject may appear in different categories. Percentages calculated with the number of subjects in each group as denominator.
'Oral cavity' includes oral cavity and gingival only.
Treatment-emergent is defined as an event that occurred after randomization until last intake of study drug plus 2 days.
SAF = safety analysis set
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.2.3/6

2.7.4.4.1.4.1 年齢層別の出血事象

試験 14372 の主要投与期間における年齢層別のすべての出血事象（「重大な出血事象」、「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」又は「軽微な出血事象」）を表 2.7.4.4-9 に示す。

「重大な出血事象」は対照群の 2 例に認められ、当該被験者の年齢は、年齢層 12～18 歳未満が 1 例及び年齢層 6 ヵ月～2 歳未満が 1 例であった。

「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」は、リバーロキサバン群ではすべての年齢層に認められた。主な出血部位は消化管であった。いずれの出血部位も全体的に発現例数が少数であり、年齢層による明らかな差は認められなかった。

「軽微な出血事象」は、対照群の年齢層 0～6 ヵ月未満を除くすべての年齢層に認められた。年齢層別によるリバーロキサバン群で発現割合の高かった出血部位は、年齢層 2 歳以上では皮膚、年齢層 2 歳未満では鼻及び消化管であった。対照群では、年齢層 2 歳以上で発現割合が高かった出血部位は注射部位であった。

日本人集団において、「軽微な出血事象」がリバーロキサバン群の 2 歳未満（[redacted] ヵ月）の 1 例及び 2～6 歳未満（[redacted] 歳）の 1 例に認められ、出血部位はそれぞれ消化管及び口腔内であった（5.3.5.1.3 PH-40166_add_J1/Table 14.3.2.3/2、14.3.2.3/24）。

表 2.7.4.4-9 治験薬投与下で発現した出血事象（主要投与期間、年齢層別、試験 14372、SAF）

Age group Bleeding category Bleeding site	Rivaroxaban N=329	Comparator N=162
Age: 12 to <18 years	N=180 (100%)	N=89 (100%)
Any confirmed	76 (42.2%)	27 (30.3%)
Major bleeding	0	1 (1.1%)
Respiratory tract	0	1 (1.1%)
Clinically relevant non-major bleeding	3 (1.7%)	1 (1.1%)
Gastrointestinal tract	2 (1.1%)	0
Genital	1 (0.6%)	0
Nasal	0	1 (1.1%)
Trivial bleeding	74 (41.1%)	27 (30.3%)
Genital*	24 (13.3%)	7 (7.9%)
Injection site*	1 (0.6%)	10 (11.2%)
Nasal*	26 (14.4%)	12 (13.5%)
Skin*	25 (13.9%)	8 (9.0%)
Age: 6 - <12 years	N=67 (100%)	N=34 (100%)
Any confirmed	20 (29.9%)	9 (26.5%)
Clinically relevant non-major bleeding	2 (3.0%)	0
Nasal	1 (1.5%)	0
Urinary tract	1 (1.5%)	0
Trivial bleeding	20 (29.9%)	9 (26.5%)
Injection site*	2 (3.0%)	4 (11.8%)
Skin*	7 (10.4%)	3 (8.8%)

表 2.7.4.4-9 治験薬投与下で発現した出血事象（主要投与期間、年齢層別、試験 14372、SAF）（続き）

Age group Bleeding category Bleeding site	Rivaroxaban N=329	Comparator N=162
Age: 2 - <6 years	N=46 (100%)	N=22 (100%)
Any confirmed	10 (21.7%)	6 (27.3%)
Clinically relevant non-major bleeding	3 (6.5%)	0
Gastrointestinal tract	1 (2.2%)	0
Injection site	1 (2.2%)	0
Nasal	1 (2.2%)	0
Trivial bleeding	8 (17.4%)	6 (27.3%)
Skin*	3 (6.5%)	3 (13.6%)
Age: 0.5 - <2 years	N=21 (100%)	N=9 (100.0%)
Any confirmed	8 (38.1%)	3 (33.3%)
Major bleeding	0	1 (11.1%)
Intracranial	0	1 (11.1%)
Clinically relevant non-major bleeding	1 (4.8%)	0
Oral cavity	1 (4.8%)	0
Trivial bleeding	7 (33.3%)	2 (22.2%)
Injection site*	0	1 (11.1%)
Nasal*	3 (14.3%)	1 (11.1%)
Age: Birth to <0.5 years	N=15 (100%)	N=8 (100%)
Any confirmed	5 (33.3%)	0
Clinically relevant non-major bleeding	1 (6.7%)	0
Gastrointestinal tract	1 (6.7%)	0
Trivial bleeding	4 (26.7%)	0
Gastrointestinal tract*	2 (13.3%)	0

* Only events with at least ≥10% in any treatment group are reported.
Note: Although a subject may have had 2 or more events, the subject is counted only once in a category. The same subject may appear in different categories. Percentages calculated with the number of subjects in each group as denominator.
'Oral cavity' includes oral cavity and gingival only.
Treatment-emergent is defined as an event that occurred after randomization until last intake of study drug plus 2 days.
SAF = safety analysis set
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.2.3/9

2.7.4.4.1.4.2 インデックスイベント別の出血事象

試験 14372 の主要投与期間におけるインデックスイベントのカテゴリー（CVST、カテーテル関連 VTE、非カテーテル関連 VTE）別の出血事象を表 2.7.4.4-10 に示す。

インデックスイベントのカテゴリー別の出血事象は、CVST でリバーロキサバン群 26／74 例（35.1%）、対照群 13／43 例（30.2%）、カテーテル関連 VTE で 27／87 例（31.0%）及び 8／37 例（21.6%）、非カテーテル関連 VTE で 66／168 例（39.3%）及び 24／82 例（29.3%）であった。

「重大な出血事象」はリバーロキサバン群には認められず、対照群の CVST で 1 例、非カテーテル関連 VTE で 1 例に認められた。

「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」は、リバーロキサバン群のインデックスイベントのカテゴリー別でそれぞれ 2～5 例、対照群の非カテーテル関連 VTE で 1 例に認められ、インデックスイベントのカテゴリーによる明らかな違いは認められなかった。

「軽微な出血事象」は、リバーロキサバン群及び対照群ともに各インデックスイベントのカテゴリーでおおむね同程度に認められた。

日本人集団において、「軽微な出血事象」が認められたリバーロキサバン群の 2 例のインデックスイベントのカテゴリーはいずれもカテーテル関連 VTE であり、インデックスイベントの発現部位は頸静脈であった（5.3.5.1.3 PH-40166_add_J1/Table 14.3.2.3/7、14.3.2.3/24）。

表 2.7.4.4-10 治験薬投与下で発現した出血事象（主要投与期間、インデックスイベント別、試験 14372、SAF）

	CVST		CVC-VTE		non-CVC-VTE	
Bleeding category Bleeding site	Rivaroxaban N=74 (100%)	Comparator N=43 (100%)	Rivaroxaban N=87 (100%)	Comparator N=37 (100%)	Rivaroxaban N=168 (100%)	Comparator N=82 (100%)
Any confirmed bleeding	26 (35.1%)	13 (30.2%)	27 (31.0%)	8 (21.6%)	66 (39.3%)	24 (29.3%)
Major bleeding	0	1 (2.3%)			0	1 (1.2%)
Intracranial	0	1 (2.3%)				
Respiratory tract					0	1 (1.2%)
Clinically relevant non-major bleeding	5 (6.8%)	0	3 (3.4%)	0	2 (1.2%)	1 (1.2%)
Gastrointestinal tract	2 (2.7%)	0	2 (2.3%)	0		
Genital					1 (0.6%)	0
Injection site			1 (1.1%)	0		
Nasal	2 (2.7%)	0			0	1 (1.2%)
Oral cavity					1 (0.6%)	0
Urinary tract	1 (1.4%)	0				
Trivial bleeding	25 (33.8%)	12 (27.9%)	24 (27.6%)	8 (21.6%)	64 (38.1%)	24 (29.3%)
Gastrointestinal tract	4 (5.4%)	1 (2.3%)	2 (2.3%)	0	7 (4.2%)	1 (1.2%)
Genital	0	1 (2.3%)	2 (2.3%)	0	22 (13.1%)	7 (8.5%)
Injection site	1 (1.4%)	4 (9.3%)	1 (1.1%)	3 (8.1%)	1 (0.6%)	10 (12.2%)
Nasal	8 (10.8%)	5 (11.6%)	8 (9.2%)	2 (5.4%)	21 (12.5%)	10 (12.2%)
Oral cavity	4 (5.4%)	1 (2.3%)	5 (5.7%)	0	9 (5.4%)	0
Respiratory tract			2 (2.3%)	1 (2.7%)		
Skin	14 (18.9%)	3 (7.0%)	6 (6.9%)	2 (5.4%)	18 (10.7%)	9 (11.0%)
Urinary tract	2 (2.7%)	1 (2.3%)	2 (2.3%)	0	3 (1.8%)	0
Unknown	1 (1.4%)	0				

Note: Although a subject may have had 2 or more events, the subject is counted only once in a category. The same subject may appear in different categories.
Percentages calculated with the number of subjects in each group as denominator.
'Oral cavity' includes oral cavity and gingival only.
Treatment-emergent is defined as an event that occurred after randomization until last intake of study drug plus 2 days.
CVST = cerebral venous and sinus thrombosis; CVC-VTE = central venous catheter venous thromboembolism; SAF = safety analysis set
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.2.3/15

2.7.4.4.1.4.3 2歳未満のカテーテル関連VTEの被験者における出血事象

試験14372の主要投与期間において、2歳未満のカテーテル関連VTEの被験者のうち、「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」がリバーロキサバン群で1／25例（4.0%）に認められ、対照群では認められなかった。当該被験者の出血部位は消化管（経鼻胃チューブ内血液／消化管出血疑い）であった。「軽微な出血事象」は、リバーロキサバン群で8／25例（32.0%）、対照群で1／11例（9.1%）に認められた（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.2.3/8）。

日本人集団において、リバーロキサバン群の2歳未満のカテーテル関連VTEの被験者の1例（[redacted]ヵ月）に「軽微な出血事象」が認められ、出血部位は消化管であった（5.3.5.1.3 PH-40166_add_J1/Table 14.3.2.3/4、14.3.2.3/24）。

2.7.4.4.1.4.4 腎機能、体重及び剤形別の出血事象

試験14372における腎機能別の出血事象は5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.2.3/62、14.3.2.3/69及び14.3.2.3/76、体重別の出血事象は5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.2.3/12～14.3.2.3/14、剤形別の出血事象は5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.2.3/18～14.3.2.3/20を参照のこと。

日本人集団において、「軽微な出血事象」が認められたリバーロキサバン群の2例の腎機能はいずれも正常（eGFRが80mL/min/1.73m^{2}以上）であった。体重は6.2kg及び12.7kgであり、剤形はいずれもドライシロップであった（5.3.5.1.3 PH-40166_add_J1/Table 14.3.2.3/24）。

2.7.4.4.1.4.5 全投与期間におけるすべての出血事象

試験14372の全投与期間（主要投与期間及び延長投与期間）における出血事象は、リバーロキサバン群で130／329例（39.5%）、対照群で49／162例（30.2%）に認められた（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.2.3/1）。全投与期間における年齢層別の出血事象は5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.2.3/2を参照のこと。

日本人集団において、全投与期間（主要投与期間及び延長投与期間）における出血事象は、リバーロキサバン群で2／4例（50.0%）のみに認められた（5.3.5.1.3 PH-40166_add_J1/Table 14.3.2.3/1）。延長投与期間においていずれの日本人被験者においても出血事象は認められなかった（5.3.5.1.3 PH-40166_add_J1/Table 14.3.2.3/10～14.3.2.3/14）。

2.7.4.4.1.5 その他の心血管事象

試験14372において、CIACにより心血管事象（心筋梗塞、脳卒中、非中枢神経系全身性塞栓症）と判定された事象はいずれの投与群においても認められなかった（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.2.4/2）。

2.7.4.4.2 バイタルサイン

試験14372では、収縮期血圧及び拡張期血圧はスクリーニング時にのみ測定した。スクリーニング時の収縮期血圧及び拡張期血圧については5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.6/1、14.3.6/2及びListing 16.2.8.2/3を参照のこと。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

試験 14372 における年齢層別の有害事象及び出血事象をそれぞれ 2.7.4.2 及び 2.7.4.4.1 に示した。有害事象及び出血事象の発現に、全体的に年齢層による明らかな違いは認められなかった。年齢層別のリバーロキサバンの薬物動態及び薬力学については 2.7.2.3.4.1 を参照のこと。

リバーロキサバンの薬物動態に対する腎機能の影響は認められなかったが、小児を対象とした試験における被験者の大部分は腎機能が正常であったため、腎機能障害の小児のデータは限定的であったことに留意する必要がある（詳細は 2.7.2.3.4.5 を参照）。なお、臨床的に問題となる出血リスクのある凝固障害を伴う肝疾患、又は、ALT が ULN の 5 倍超又は総ビリルビンが ULN の 2 倍超かつ直接ビリルビンが全体の 20%超を示す患者は試験から除外したため、肝機能障害を有する小児のデータは得られていない。

極端な体重、性別、民族（日本人、中国人、日本人及び中国人以外のアジア人）における探索的解析では、これらの内因性要因が小児のリバーロキサバンの薬物動態に及ぼす明らかな影響は示されなかった（2.7.2.3.4）。さらに、小児でよくみられる機能性消化管障害（嘔吐、下痢又は便秘など）及び悪性腫瘍（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結果、これらの疾患が小児のリバーロキサバンの薬物動態及び薬力学に意味のある影響を及ぼさないことが示された。

小児と成人におけるリバーロキサバンの安全性プロファイルの比較については 2.5.5.6 を参照のこと。

2.7.4.5.2 外因性要因

小児における外因性要因（アルコール消費、食習慣）についての解析は実施しなかった。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

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解析結果に基づき、小児を対象としたすべての試験で、リバーロキサバンを、錠剤、懸濁剤又はドライシロップとして食事中又は食後に標準的な飲料と共に投与した。体重あたりの投与量（mg/kg）の増加に伴う相対的バイオアベイラビリティの低下が認められ、たとえ食後投与であっても高用量では吸収の飽和が示唆された（2.7.2.3.2.1）。

成人での成績に基づき、小児を対象としたすべての臨床試験において、チトクローム P450（CYP）3A4 及び P－糖タンパク質（P-gp）に対する強力な阻害薬並びに強力な CYP3A4 誘導薬とリバーロキサバンとの併用を禁止した。

成人を対象としたリバーロキサバンの母集団薬物動態解析において、軽度、中程度及び強力な CYP3A4 阻害薬、P-gp 阻害薬及び CYP3A4 誘導薬がクリアランスに影響を及ぼす共変量として特定されたため、十分な全身曝露が得られると考えられる投与経路でこれらの薬剤をリバーロキサバンと併用投与した場合における小児のリバーロキサバンのクリアランスに及ぼす影響について検討を行った。全体として、小児におけるリバーロキサバンの薬物動態学的薬物相互作用において新たな知見は示唆されなかった（2.7.2.3.5.1）。

リバーロキサバンの薬力学的作用により、血液凝固作用に影響を及ぼす他の薬剤との相互作用が認められる可能性がある。LMWH、抗血小板薬、非ステロイド性解熱鎮痛消炎薬又は VKA と、リ

バーロキサバンとの潜在的な薬力学的薬物相互作用については、成人において広範に検討されているため、小児を対象とした薬力学的薬物相互作用試験は実施しなかった。小児を対象とした臨床試験においてリバーロキサバン投与時に出血事象が認められた被験者は少数であったため、小児における薬力学的薬物相互作用の可能性を評価するための解析は実施していないが、成人で示された抗血小板薬、抗炎症薬又は抗凝固薬とリバーロキサバンとの潜在的な薬力学的薬物相互作用は、小児においても認められる可能性がある（2.7.2.3.5.2）。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

本申請における臨床開発プログラムにおいて、妊娠した被験者はいなかった。

2.7.4.5.5 過量投与

試験 14372 では、過量投与又は過少量投与についての包括的な情報を得るため、意図的又は偶発的な事象に関わらず、投与デバイスの使用に関連があると判断されなかった事象も含めたすべての過量投与又は過少量投与について記録し、臨床データベースに記録した。

試験 14372 において、他の有害事象の発現に関連した過量投与又は過少量投与は報告されなかった。

投与デバイスの使用に伴う過量投与又は過少量投与は 4 例に認められた。そのうち、1 例に計量用ピペットの用量設定間違いによる 0.5mL の過量投与が認められ（15mL 投与するところを 15.5mL 投与）、当該事象は規制当局へ報告された。当該過量投与による被験者の健康状態の悪化は認められなかった。当該事象の投与デバイスの動作について試験期間中にモニタリングを行い、過量投与との関連のある投与デバイスの不具合はなかったことを確認した（5.3.5.1.3 PH-40166/Listing 16.2.7/1、16.2.8.3/3）。

投与デバイスの使用と関連のない偶発的な過量投与は 7 例、偶発的な過少量投与が 10 例に認められたが、これらのほとんどの被験者が 1 件のみの発現であった。また、スクリーニング時の体重の誤入力（63kg を 41.9kg と入力）による偶発的な過少量投与が 1 例に認められ、当該被験者は 26 日間リバーロキサバンを 15mg 投与されたが、その後体重が修正され 20mg を 72 日間投与された（5.3.5.1.3 PH-40166/Listing 16.2.7/1、16.2.8.3/3）。

日本人集団において、治験薬の過量投与又は過少量投与はいずれの被験者においても認められなかった（5.3.5.1.3 PH-40166/Listing 16.2.7/1、16.2.8.3/3）。

全体として、試験 14372 における治験薬の過量投与又は過少量投与の報告は少数であり、リバーロキサバンの錠剤又はドライシロップのいずれにおいても、散発的又は継続的な過量投与につながる傾向は認められなかった。試験 14372 では、正確な治験薬投与を行うために、医薬品及び投与デバイスについて介護者に明確な手順を提示した結果、過量投与及び過少量投与はほとんど認められなかった。小児臨床開発プログラムで実施したその他の臨床試験についても総括的に評価した結果、錠剤又はドライシロップのいずれにおいても、小児に対し安全かつ有用なリバーロキサバンの投与が行われたことが示唆された。

2.7.4.5.6 薬物乱用

小児を対象とした臨床開発プログラムにおいて薬物乱用は報告されていない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

小児を対象とした臨床開発プログラムにおいて離脱症状及び反跳症状が認められた被験者はい

なかった。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害について、小児に対する安全性の情報は得られなかった。

2.7.4.5.9 健康成人を対象に薬物動態を検討した臨床試験での安全性

参照項目：5.3.5.3.3 PH-41149

本申請の臨床開発プログラムには、健康成人男性を対象としてリバーロキサバンの薬物動態を検討した第Ⅰ相試験 7 試験（国外：6 試験、国内：1 試験）が含まれた。これらの試験は、すべて単回投与、クロスオーバー試験であった。プラセボを対照とした試験は実施しなかった。これらの試験の詳細は 2.7.6.1～2.7.6.7 を参照のこと。

白人健康成人男性を対象にリバーロキサバンの薬物動態を検討した国外第Ⅰ相試験 6 試験の安全性の結果を以下に示す。125 例の被験者に、1 回投与量 10mg 又は 20mg に相当する用量のリバーロキサバン錠、懸濁剤又はドライシロップを投与した。すべての被験者の平均年齢は 38.2 歳（範囲：20～55 歳）、ベースラインの平均体重は 81.9kg（範囲：57.5～103.9kg）であった。

有害事象は MedDRA Version 20.0 を用いてコード化し、治験薬投与後 30 日までに発現した有害事を TEAE として評価した。TEAE は 35／125 例（28.0%）に認められた。TEAE の重症度は、軽度が 23.2%、中等度が 4.8%であり、高度又は重篤な TEAE は認められなかった（5.3.5.3.3 PH-41149/Table 14.4/7）。

4／125 例（3.2%）が試験を中止した。その内訳は、治験実施計画書からの逸脱が 1 例、被験者による同意撤回が 3 例であった（5.3.5.3.3 PH-41149/Table 14.6/1）。

いずれかの投与群で 2%以上に認められた TEAE を表 2.7.4.5-1 に示す。発現割合が最も高かった TEAE は頭痛であり、14／125 例（11.2%）に認められた。

治験薬に関連すると判断された軽度の出血事象〔少量の血便（基本語：血便排泄）〕が試験 14022 で認められた（5.3.1.2.1 PH-36262/Table 14.3.1/3、Listing 16.2.7/2）。その他の治験薬に関連すると判断された TEAE は、頭痛が 8 例、動悸、下痢、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、背部痛及び浮動性めまいが各 1 例に認められた（5.3.5.3.3 PH-41149/Table 14.4/5）。

TEAE として報告された臨床検査値異常として、クレアチンホスホキナーゼ増加が 2 例、リパーゼ増加が 1 例に認められた。その他の臨床検査値では、全体として ULN の 2 倍超の増加が認められた被験者は少数であった。クレアチンキナーゼ増加が 1 例に 2 件認められたが、試験中の運動によるものであると判断された。バイタルサイン及び心電図において、リバーロキサバン投与に関連した臨床的影響は認められなかった（表 2.7.4.5-2）。

また、日本人健康成人男性を対象にリバーロキサバン 15mg を錠剤又はドライシロップとして単回投与した国内第Ⅰ相試験 20152 では、TEAE は 1／44 例のみに認められ（錠剤投与後に発現）、国外第Ⅰ相試験 6 試験と同様に良好な忍容性が示された（2.7.6.7）。

全体として、小児開発プログラムをサポートするために実施された健康成人男性対象の第Ⅰ相試験で観察されたリバーロキサバンの安全性の結果は、これまでに集積された健康成人の第Ⅰ相試験の安全性プロファイルと一貫していた。

表 2.7.4.5-1 いずれかの投与群で 2%以上に認められた TEAE（健康成人対象第 I 相試験併合、SAF）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 20.0)	器官別大分類 基本語	Rivaroxaban all N=125 (100%)	Rivaroxaban 10 mg N=47 (100%)	Rivaroxaban 20 mg N=78 (100%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害			
Diarrhoea	下痢	2 (1.6%)	0	2 (2.6%)
Dysphagia	嚥下障害	2 (1.6%)	0	2 (2.6%)
Faeces soft	軟便	1 (0.8%)	1 (2.1%)	0
General disorders and administration site conditions	傷害、中毒および処置合併症			
Vessel puncture site erythema	血管穿刺部位紅斑	3 (2.4%)	0	3 (3.8%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症			
Rhinitis	鼻炎	3 (2.4%)	0	3 (3.8%)
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	4 (3.2%)	0	4 (5.1%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症			
Arthropod sting	節足動物刺傷	1 (0.8%)	1 (2.1%)	0
Contusion	挫傷	2 (1.6%)	2 (4.3%)	0
Investigations	臨床検査			
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1.6%)	1 (2.1%)	1 (1.3%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害			
Back pain	背部痛	2 (1.6%)	1 (2.1%)	1 (1.3%)
Bursitis	滑液包炎	1 (0.8%)	1 (2.1%)	0
Nervous system disorders	神経系障害			
Dizziness	浮動性めまい	2 (1.6%)	0	2 (2.6%)
Headache	頭痛	14 (11.2%)	4 (8.5%)	10 (12.8%)

Only TEAEs which occurred up to 30 days after the last dose of study drug are included.
Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
Each subject was assigned to the dose group with the longest treatment duration. In case of equal duration, the highest dose was assigned.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAF = safety analysis set; TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: 5.3.5.3.3 PH-41149/Table 14.4/4

表 2.7.4.5-2 基準値上限の 2 倍超の臨床検査値異常（健康成人対象第 I 相試験併合、SAF）

	Rivaroxaban all (N=125) Num/Den(%)			
Laboratory variable	> 2 times ULN	> 3 times ULN	> 4 times ULN	> 8 times ULN
C reactive protein	5/115 (4.3%)		2/115 (1.7%)	1/115 (0.9%)
Glutamate dehydrogenase	1/ 83 (1.2%)			
Triacylglycerol lipase	2/113 (1.8%)	4/113 (3.5%)		
Creatine kinase	3/104 (2.9%)			2/104 (1.9%)

The numerator (Num) represents the number of subjects with at least one high laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or lower than normal laboratory assessment at baseline.
The denominator (Den) represents the number of subjects at baseline with a normal or lower than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after the start of treatment. Subjects with missing or high abnormal values at baseline are not included in the denominator.
Den = denominator; Num = numerator; SAF = safety analysis set; TEAE = treatment-emergent adverse event; ULN = upper limit of normal
Source: 5.3.5.3.3 PH-41149/Table 14.11/1

2.7.4.6 市販後データ

2.7.4.6.1 全世界における小児への使用経験

治験依頼者の小児臨床開発プログラム以外で小児に対してリバーロキサバンに曝露した症例については、定期的ベネフィット・リスク評価報告（PSUR/PBRER）内で通常の評価として検討された。過去の使用例は、親を介した曝露、小児の偶発的な使用、投薬過誤、過量投与、医療目的に一時使用したものであった。治験依頼者の小児臨床開発プログラム以外での、18 歳未満の小児におけるリバーロキサバン曝露症例をもとにした検討からは、特定のリスクは認められなかった。

2008 年の販売開始から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（本解析のデータロックポイント）までに、治験依頼者のグローバル安全性データベースでは、18 歳未満の小児でのリバーロキサバン使用に関連する 292 例の市販後症例を集積した（表 2.7.4.6-1）。このうち、25 例の報告は文献から入手し、24 例は医師主導で実施された試験の発表論文から得られた。残る 243 例は、自発的な情報源から入手した（規制当局からの 35 例を含む）。入手した症例は、米国（56 例）、ドイツ（48 例）、フランス（32 例）、ブラジル（31 例）、英国（15 例）、オーストラリア（11 例）、スイス（11 例）、中国（9 例）、ベルギー（7 例）、南アフリカ（7 例）、カナダ（6 例）、日本（6 例）、オランダ（5 例）、オーストリア（4 例）、コスタリカ（4 例）、イスラエル（4 例）、トルコ（4 例）、ポーランド（3 例）、スウェーデン（3 例）及び 2 例以下（1%未満）のその他の国々からであった。

表 2.7.4.6-1 リバーロキサバンに関連した小児の市販後症例（20■年■月■日時点）

Total			**292**
Medically confirmed			**238**
Indication	**No information available**		**100**
	Missing information on indication		83
	Product used for an unknown indication		11
	Accidental exposure to product		5
	Indication of suicidal attempt		1
	Information available*		**192**
	VTE treatment	63%	121/192
	Embolism venous		56
	Thrombosis		21
	Venous thrombosis limb		3
	Venous thrombosis		1
	DVT		54
	Pulmonary, or DVT and Pulmonary		32
	VTE prevention	17.7%	34/192
	Other VTE-related indications	6.8%	3/192
	Jugular vein thrombosis		3
	Vena cava thrombosis		3
	Pelvic venous thrombosis		2
	Portal vein thrombosis		2
	Axillary vein thrombosis		1
	Thrombosis in device		1
	Lemierre syndrome		1
	Prevention of thrombosis in orthopaedic surgery	3.1%	6/192
	Stroke prevention in atrial fibrillation	2.6%	5/192
	Cerebral vein sinus thrombosis	1.6%	3/192
	Congenital hypercoagulable disorder (e.g. factor V deficiency) and unspecific indications	5.2%	ca. 10/192
Serious			**115**
	At least one bleeding event		32
	at least one thromboembolic event		48
	At least one bleeding event and one thromboembolic event		11
Overdose			**5**
Accidental exposure			**37**
Age distribution	Neonate (< 1 month)	5.5%	16/292
	Infant (≥ 1 month < 2 years)	6.5%	19/292
	Child (≥ 2 years, < 13 years)	20.2%	59/292
	Adolescent (≥ 13 years, < 18 years)	67.8%	198/292

DVT = deep vein thrombosis, VTE = venous thromboembolism
*Multiple specifications are possible

報告の 81.5%（238／292 例）は医学的に確認されており、192 例については適応症に関する情報があることから、これらの小児に対するリバーロキサバンの投与は意図的であると示唆された。100 例は関連する適応症の情報が得られなかった（83 例は適応症に関する情報が不足、11 例は適応症不明、5 例は製品への偶発的曝露、1 例は自殺企図で使用）。

MedDRA 基本語にコード化された、医学的に確認された適応症のうち、最も頻繁に認められたものは、静脈塞栓症（56 例）、DVT（54 例）、及び VTE の予防（34 例）であった（表 2.7.4.6-1）。

重篤とみなされたのは 115／292 例（39.4%）で、うち 32 例は少なくとも 1 件の出血事象〔SMQ 出血関連用語（臨床検査用語を除く）[狭域]〕、48 例は少なくとも 1 件の血栓塞栓事象（SMQ 塞栓および血栓[狭域]）があり、11 例が両方のカテゴリーで重複していた（表 2.7.4.6-1）。

過量投与が 5／292 例で報告され（2 例は企図的過量投与と明示して報告）、偶発的過量投与を伴う 1 例の非重篤症例と、2 事象の重篤な過量投与、1 事象の重篤な企図的過量投与及び 1 事象の非重篤な企図的過量投与を含む 4 例の重篤症例であった。

全体として、37／292 例（12.7%）で偶発的製品曝露が報告され、34 例は小児の偶発的製品曝露として報告しており、うち 1 例は偶発的過量投与の非重篤事象と重複していた。死亡例は報告されなかった。

過量投与と偶発的製品曝露を報告した 41 例のうち、12 例が重篤、29 例が非重篤と評価された。大半の症例は曝露状況（投薬過誤、過量投与など）のみの報告であり、患者の健康への影響については言及されていない。

報告事象のうち 31／41 例で転帰は不明、あるいは転帰に関する情報が得られなかった。米国からの報告で、リバーロキサバン 15mg フィルムコーティング錠を摂取した 22 ヵ月の小児の 1 例のみ、偶発的製品曝露の転帰は報告時点で未回復と報告された。報告時に症状は報告されなかった。1 例（DVT に対しリバーロキサバンフィルムコーティング錠を服用した 17 歳）で、過量投与の転帰は、回復したが後遺症ありとして報告された。なお、この症例の臨床経過では、出血性貧血の事象が軽快と報告された。

過量投与及び偶発的製品曝露が報告された 8／41 例では、事象の転帰は回復あるいは軽快として報告された。

年齢層別分布は、1 ヵ月未満が 16 例（5.5%）、1 ヵ月～2 歳未満が 19 例（6.5%）、2～13 歳未満が 59 例（20.2%）、13～18 歳未満が 198 例（67.8%）であった。

前述のように、治験依頼者の小児臨床開発プログラム以外でリバーロキサバンに曝露した小児の重篤症例のうち、32／115 例で出血が報告され、全体では 40／292 例で、胃腸出血事象（SMQ 消化管出血[狭域]）4 件（胃腸出血 2 件、腸出血及びメレナ各 1 件）、鼻出血 9 件、月経過多 8 件、腟出血 2 件、過長過多不規則月経、陰茎出血、眼窩周囲血腫及び網膜出血の各 1 件が含まれる。

累積として、リバーロキサバンの販売開始から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータロックポイントまでに、小児集団に関する文献で 25 症例を収集した（重篤 12 例、非重篤 13 例）。

文献由来の重篤症例で報告された事象は次のとおりである。

- リバーロキサバンを摂取した 21 ヵ月の小児において、凝固異常が発現した[3)]。
- ホルモン避妊薬として酢酸クロマジンとエチニルエストラジオールを投与した 15 歳の小児に、急性左側腸骨深部及び大腿静脈血栓症が発現し、リバーロキサバンによる治療を受けた[4)]。
- DVT に対しリバーロキサバンを投与された 17 歳が、遠位血栓の進行とリバーロキサバンの抗凝固効果に対する抵抗のために、膝窩静脈の残留静脈閉塞を発症した[5)]。

- 診断遅延の抗リン脂質抗体症候群に対しリバーロキサバンを投与した 17 歳で、爪下出血と皮膚領域の微小血栓の再発が認められた[6)]。

- リバーロキサバンに偶発的に曝露された 2 歳の小児において、国際標準比（PT-INR）6.1、プロトロンビン時間 54 秒、部分トロンボプラスチン時間 57 秒が認められた[7)]。

- リバーロキサバンに曝露した新生児（1 ヵ月未満）。児は妊娠第 1 期でリバーロキサバンに曝露し、妊娠 30 週で妊娠高血圧腎症のため帝王切開により体重 1175g で生まれた[8)]。

- リバーロキサバンに曝露した新生児（1 ヵ月未満）。妊娠第 1 期でのリバーロキサバンへの胎児曝露、腎盂拡張、及び顔面異形症が報告された[8)]。

- 誤ってリバーロキサバンを投与された 3 歳（投薬過誤）の小児において、プロトロンビン時間 47.6 秒、PT-INR4.4、部分トロンボプラスチン時間 87.4 秒が認められた[9)]。

- DVT のためリバーロキサバンを投与された 17 歳の小児が肺塞栓症を発症した[10)]。

- リバーロキサバンに曝露した 13 歳の小児において、複数の薬剤に対する毒性（薬物中毒）が発現し、イレウスを発症した[11)]。

- 血栓症の予防と抗リン脂質抗体症候群に対し、リバーロキサバンを投与された 4 歳の小児において、右心房に血栓が認められ、血栓は下大静脈からつながり三尖弁にまで及ぶものであった[12)]。

- 意図せずリバーロキサバンを 5、6 錠摂取した 18 ヵ月の小児において、PT-INR が 2.74 に上昇し、プロトロンビン時間延長（75.8 秒）、及び活性化部分トロンボプラスチン時間延長（75.8 秒）が認められた[13)]。

全体として、治験依頼者のグローバル安全性データベースには、リバーロキサバンの販売開始から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータロックポイントまでに、292 例の 18 歳未満の症例報告があった。概して、この集団では出血事象を含む有害事象はまれにしか報告されず、死亡例は報告されなかった。1 ヵ月未満及び 1 ヵ月～2 歳未満でのリバーロキサバン摂取は、母乳を介して、又は偶発的だった。2 歳から 12 歳では、大半の薬物摂取は偶発的であった。13 歳以上では、約 3 分の 2 で VTE と PE の治療に使用された。13 歳以上で 1 例、複数薬剤の過量投与がみられた。入手可能な情報からは、企図的な適応外使用はまれであることが示唆される。小児では主に、様々な静脈の適応症で投与されていた。臨床試験プログラム以外でリバーロキサバンを曝露した少数の症例に関する累積レビューからは、新たな重要なリスクは特定されなかった。

2.7.4.6.2　国内における小児への使用経験

国内においては、2012 年 1 月に「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」を効能・効果として承認され、2012 年 4 月より販売を開始した。2015 年 9 月には「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」の効能・効果が追加された。いずれも小児への使用は承認されていない。国内における市販後使用経験に関する報告書として、第 5 部 5.3.6 項に第 9 回安全性定期報告書（調査期間：2017 年 9 月 16 日～2018 年 9 月 15 日）を添付した。当該報告書にも示すとおり、成人における市販後データを包括的に確認した結果、現行の製品情報に記載されている安全性プロファイルに影響を及ぼすような新たな安全性上の懸念は認められなかった。

国内販売開始から 20■ 年 ■ 月 ■ 日時点までに、市販後使用実態下においてリバーロキサバンを小児が摂取した症例の報告は 6 例であった。なお、1 例は、成人（■ 歳）の症例であったことが判明したため、残りの 5 例について以下に示す。いずれも有害事象の報告はなかった。

- ■ 歳もしくは ■ ヵ月の小児がリバーロキサバン 15mg を 1 錠誤飲した可能性がある。
- ■ ヵ月の小児がリバーロキサバン 10mg を 1.5 錠誤飲した。
- ■ 歳の小児がリバーロキサバン 10mg を 1 錠誤飲した可能性がある。
- ■ 歳の小児で DVT 予防を目的にリバーロキサバンが投与された。
- 文献からの報告。■ 歳の小児で、肺血栓症及び DVT に対しリバーロキサバンを 1 日 30mg 投与した。

参考文献一覧

1) Boer DP et al., Pediatr Nephrol 2010:25:2107-2113

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

3) Mehta PD et al., Clinical Toxicology 2012:50:602-603

4) Beyer-Westendorf J et al., Hamostaseologie 2014:34:85-87

5) Wypasek E et al., Thromb Res 2014:134:199-201

6) Joalland F et al., Rev Med Interne 2014:35:752-756

7) Lynn A et al., Clinical Toxicology 2015:53:748-749

8) Beyer-Westendorf J, 57th ASH Annual Meeting and Exposition: Orlando. 2015

9) Kilp A et al., Clinical Toxicology 2016:54:763

10) Shah AY et al., Pediatrics. 2017:139(3).

11) Chan B et al., 34th Annual Scientific Meeting of ACEM. 2017

12) Ma JY et al., Int J Immunopathol Pharmacol 2018:32:1-4

13) Weirthein J et al., Pediatr Emerg Care 2019:35:e44-e46