2.7.6.9 【国外試験】血栓症の小児を対象とした第Ⅰ相単回投与試験：試験 17992（報告書番号 PH-38996）

参照項目：5.3.3.2.2 PH-38996
5.3.3.5.11 PH-40539

2.7.6.9.1 試験計画の概要

試験の標題：

血栓症の既往を有する 2 ヵ月～12 歳未満の小児を対象としたリバーロキサバンドライシロップの単回投与試験

実施医療機関：8 ヵ国 21 施設（ベルギー、カナダ、フィンランド、フランス、ハンガリー、イタリア、スペイン及び米国）

試験期間：	**開発のフェーズ**：第Ⅰ相
最初の被験者の組入れ日：2015 年 11 月 4 日 最後の被験者の完了日： 2018 年 5 月 22 日	

目的：

主要目的

- ドライシロップとしてリバーロキサバンを単回経口投与したときの薬物動態プロファイルの検討

副次目的

- ドライシロップとしてリバーロキサバンを単回経口投与したときの有害事象からみた安全性及び忍容性の検討

試験方法：

本試験は、血栓症の既往を有する抗凝固療法を完了した年齢層 2 ヵ月～12 歳未満の小児を対象として、体重で調整した用量のリバーロキサバンをドライシロップとして単回経口投与したときの薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性の評価並びに薬物動態及び薬力学を検討した多施設共同、非盲検、3 コホート試験であった。

以下の 3 つの異なる投与群で、体重で調整した用量をドライシロップとして単回投与した。

- A 群（治験実施計画書改訂 2 までのすべての被験者）：第Ⅰ相試験 12892 の 10mg 相当量群〔成人静脈血栓塞栓症（VTE）患者にリバーロキサバン 10mg を 1 日 1 回投与したときと同程度の曝露量が得られるよう体重で調整した用量〕で用いられた投与量表に基づき、10mg 相当量のリバーロキサバンを単回投与。すなわち、第Ⅰ相試験で錠剤又は懸濁剤（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
- B 群（治験実施計画書改訂 2 の承認後から改訂 3 の承認までのすべての被験者）：第Ⅱ相試験（試験 14373 及び 14374）で用いられた投与量表に基づき、10mg 相当量のリバーロキサバンを単回投与。すなわち、第Ⅱ相試験で希釈した懸濁剤として投与された 10mg 相当量のリバーロキサバンをドライシロップとして単回投与
- C 群（治験実施計画書改訂 3 の承認後のすべての被験者）：体重 3～12kg 未満の被験者に対して用量 0.4mg/kg のリバーロキサバンをドライシロップとして単回投与

本試験は、A 群から開始し、治験実施計画書改訂 2 の承認後では B 群、改訂 3 の承認後では C 群に被験者を組入れ、それぞれの用法・用量で治験薬を投与した。ドライシロップは食後（食事と共に、又は食後 2 時間以内）に投与した。

年齢又は体重ごとに、投与前及び以下に規定した時間に薬物動態及び薬力学評価用検体を採取した。なお、C 群では薬力学評価用検体の採取は行わなかった。

A 群及び B 群

年齢層 6～12 歳未満（計 4 時点）：投与 0.5～1.5 時間、2～5 時間、8～12 時間及び 20～24 時間後

年齢層 2～6 歳未満（計 3 時点）：投与 1.5～5 時間、8～12 時間及び 20～24 時間後

年齢層 6 ヵ月～2 歳未満（計 2 時点）：投与 1.5～5 時間及び 20～24 時間後

C 群（薬物動態評価用検体のみ）

体重 3～12kg 未満（計 4 時点）：投与 10～30 分、1～2 時間、3～5 時間及び 7～8 時間後

年齢層 4～12 歳未満の被験者では、味覚及び食感に関する視覚的アナログスケールを用いた質問票を使用し、懸濁したドライシロップの嗜好性と許容性を評価した。

試験スケジュールは 5.3.3.2.2 PH-38996/Appendix 16.1.1 Table 1 を参照。

定量方法は、5.3.3.2.2 PH-38996/Section 9.3.1.1 を参照。

被験薬：

リバーロキサバンドライシロップ

1mg/mL に調製して投与する。

用法・用量

3 種類の用法・用量に従い、体重で調整した用量を経口投与（表 2.7.6.9-1）

投与期間

単回投与

選択・除外基準：

主な選択基準

(1) A 群及び B 群：年齢が 6 ヵ月～12 歳未満で、治験薬投与予定日の少なくとも 10 日前に抗凝固療法を完了した小児
C 群：年齢が 2 ヵ月以上、体重が 3～12kg 未満で、治験薬投与予定日の少なくとも 10 日前に抗凝固療法を完了した、以下の要件を満たす小児

- 出生時の月齢が 37 週以上であるもの
- 経口、経鼻又は経胃による食物の摂取を 10 日以上行っているもの

(2) 治験薬投与予定日の 10 日以内のプロトロンビン時間（PT）及び活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）が正常であるもの

主な除外基準

A 群、B 群及び C 群：

(1) 抗凝固療法が禁忌となる活動性出血がある又は出血のリスクが高いもの

(2) 治験薬単回投与の前後 24 時間以内に、中心静脈カテーテルの抜去を含む侵襲的処置が予定されているもの

(3) 推算糸球体ろ過量が 30mL/min/1.73m^2 未満のもの

(4) 以下のいずれかに関連した肝疾患のあるもの

- 臨床的に意味のある出血リスクがある凝固障害のあるもの、又は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 倍を超えるもの
- 総ビリルビンが ULN の 2 倍を超え直接ビリルビンが総ビリルビンの 20%を超えるのもの

(5) 血小板数が 50×10^9/L 未満のもの

(6) 高血圧（収縮期又は拡張期血圧が年齢別 95 パーセンタイル値を超えると定義）を有するもの

(7) チトクローム P450（CYP）3A4 及び P-糖タンパク両者に対する強い阻害薬〔例えば、すべてのヒト免疫不全ウイルスプロテアーゼ阻害薬及び以下のアゾール系抗真菌薬（ケトコナゾール、イトラコナゾール、ボリコナゾール及び posaconazole）〕の全身投与を併用しているもの（フルコナゾールの併用は可能とする）

(8) 強い CYP3A4 誘導薬（例えば、リファンピシン、リファブチン、フェノバルビタール、フェニトイン及びカルバマゼピン）を併用しているもの

(9) リバーロキサバンへの過敏症があるもの

C 群のみ：

（10） 吸収障害を伴う消化器疾患又は手術の既往を有しているもの

薬物動態の評価項目：

母集団薬物動態モデルに基づき、以下の薬物動態パラメータを算出した。

主要パラメータ：AUC、C_{max}

副次パラメータ：AUC/D、AUC_{norm}、C_{max}/D、$C_{max,norm}$、C(24)、C(12)、C(8)、t_{max}、$t_{1/2}$

薬力学の評価項目：

PT〔単位（秒）、なお PT-INR（国際標準比）としても評価〕、aPTT 及び抗第Ｘa 因子活性

安全性の評価項目：

有害事象、臨床検査、血圧、心拍数

「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を安全性の主要評価項目とした。出血は独立中央判定委員会（CIAC）が分類した。その他の安全性評価項目には、死亡及びその他の血管系事象（心筋梗塞、脳血管発作、非中枢神経系全身性塞栓）を含めた。

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 倍を超えた場合、血小板数が 50×10^9/L を下回った場合、並びにアレルギー性皮膚反応及びアレルギー性全身反応について評価した。

その他の評価項目：

4 歳以上の被験者を対象とした、リバーロキサバン懸濁剤の味覚と食感に関する質問票

被験者数：

目標被験者数

15～58 例

A 群：6 例以上 24 例以下

B 群：6 例以上 24 例以下

C 群：3 例以上 10 例以下

設定根拠

成人及び小児を対象に、母集団薬物動態モデルを用いて複数のシミュレーションを実施した。第Ⅰ相試験での健康成人被験者のリバーロキサバンの薬物動態における個体間変動〔変動係数（CV%）〕は 30%～40%と中等度であった。肝臓及び消化管の成熟過程は一般的に 2 歳以上の小児では完了しているため、2 歳以上の小児での薬物動態のばらつきは成人と同程度であると予測された。2 歳未満の小児では、消化管が未成熟で吸収が変動しやすいため、より大きいばらつきが予測された。

6 ヵ月の小児では、生理学的薬物速度論（PBPK）モデルを用いたシミュレーションから算出された AUC の CV%は、43%であった。CV%を 43%と仮定したとき、1 群あたりの被験者数を 6 例とすると、AUC の両側 90%信頼区間は実測値に基づく幾何平均値の 72%～138%の範囲となると予測された。

解析方法：

解析対象集団

最大の解析対象集団（FAS）：すべての組入れられた被験者のうち、リバーロキサバンの単回投与を受けた被験者（安全性の解析は FAS で実施する）

薬物動態解析対象集団（PKS）：すべての組入れられた被験者のうち、規定どおりに薬物動態評価用検体が少なくとも 1 点得られた被験者

薬力学解析対象集団（PDS）：すべての組入れられた被験者のうち、規定どおりに薬力学評価用検体が少なくとも 1 点得られた被験者

薬物動態の解析

母集団薬物動態モデルを用いて薬物動態パラメータを推定した。

各群での薬物動態パラメータを、以下の参照集団における薬物動態パラメータと比較した。

A 群、B 群及び C 群共通：錠剤としてリバーロキサバン 10mg の単回投与を受けた仮想健康成人被験者（PBPK モデルに基づく予測値）、錠剤としてリバーロキサバン 10mg の単回投与を受けた 45 歳以下の成人の急性症候性深部静脈血栓症（DVT）患者〔母集団薬物動態モデルに基づく曝露量の予測値（VTE sim）〕

A 群のみ：試験 12892 で錠剤又は懸濁剤（未希釈の懸濁剤又は希釈した懸濁剤）として 10mg 相当量のリバーロキサバン投与を受けた小児（N＝32、6 ヵ月～12 歳未満）

B 群のみ：試験 14373 及び 14374 で希釈した懸濁剤として 10mg 相当量のリバーロキサバン 1 日 2 回投与を受けた小児（それぞれ N＝19、6～12 歳未満及び N＝39、6 ヵ月～6 歳未満）

C 群のみ：試験 11528 において錠剤としてリバーロキサバン 20mg の 1 日 1 回投与を受けた成人 VTE 患者（母集団薬物動態モデルに基づく事後推定値、N＝135、22～87 歳。成人での平均的な体重を 70kg とすると 0.286mg/kg に相当）

薬力学の解析

C_{max} 又は C(24)と薬力学パラメータの関係を評価した。更に、各群での各年齢層における薬物動態と薬力学の関係を以下の参照集団における薬物動態と薬力学の関係と比較した。

A 群：試験 12892 で錠剤又は懸濁剤（未希釈の懸濁剤又は希釈した懸濁剤）として 10mg 相当量のリバーロキサバン投与を受けた小児（N＝32、年齢 6 ヵ月～12 歳未満）及び成人の第 I 相試験で錠剤としてリバーロキサバン 10mg 投与を受けた健康成人被験者（N＝104、19～40 歳）

B 群：試験 14373 及び 14374 で希釈した懸濁剤として 10mg 相当量のリバーロキサバン 1 日 2 回投与を受けた小児（それぞれ N＝19、6～12 歳未満及び N＝39、6 ヵ月～6 歳未満）、試験 11528 で錠剤としてリバーロキサバン 20mg の 1 日 1 回投与を受けた成人 VTE 患者（実測値、N＝135、22～87 歳）

安全性の解析

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は、治験薬の投与開始後から最終投与 2 日後までに発現又は悪化したすべての事象と定義した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.21.0 の基本語及び器官別大分類を用いてコーディングした。有害事象の重症度は、高度、中等度及び軽度の 3 段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイントの発現割合を記述的に要約した。

その他のすべての安全性の評価項目についても記述的方法を用いて要約した。

その他の評価項目の解析

味覚と食感に関する質問票のデータは記述的方法を用いて要約した。

表 2.7.6.9-1 各群での被験者の体重に基づいたリバーロキサバンの用量

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

N/A: not applicable

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

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

2.7.6.9.2 成績

2.7.6.9.2.1 試験対象集団

2.7.6.9.2.1.1 被験者の内訳

スクリーニング検査を受けた 56 例のうち、47 例を各投与群に割付けた。全例が治験薬の投与を受け、試験を完了した（5.3.3.2.2 PH-38996/Table 14.1/4）。

2.7.6.9.2.1.2 解析対象集団

リバーロキサバンの投与を受けた 47 例全例を FAS とした（5.3.3.2.2 PH-38996/Table 14.1/3）。47 例中、22 例が A 群、23 例が B 群及び 2 例が C 群であった。年齢層別では、FAS の 47 例中、18 例が 2 ヵ月～2 歳未満（A 群：6 例、B 群：10 例及び C 群：2 例）、13 例が 2～6 歳未満（A 群：7 例及び B 群：6 例）、16 例が 6～12 歳未満（A 群：9 例及び B 群：7 例）であった（5.3.3.2.2 PH-38996/Table 14.1/10）。43 例を PDS とし（A 群：22 例及び B 群：21 例）、45 例を PKS とした（A 群：22 例、B 群：21 例及び C 群：2 例）。薬物動態及び薬力学評価用検体が測定できなかった被験者が 1 例、薬物動態及び薬力学データの測定結果の妥当性が疑わしかった被験者が 1 例、いずれも B 群で認められたため、薬物動態及び薬力学の解析対象集団からは B 群の 2 例が除外された（5.3.3.2.2 PH-38996/Table 14.1/3）。

2 例に治験実施計画書からの重大な逸脱があり、30 例に治験実施計画書からの軽微な逸脱があった（5.3.3.2.2 PH-38996/Table 14.1/8）。重大な逸脱は 2 例とも試験手順からの逸脱であった（5.3.3.2.2 PH-38996/Table 14.1/9）。

2.7.6.9.2.1.3 人口統計学的特性

本試験では、年齢層 2 ヵ月～12 歳未満の小児を対象とした。年齢の平均値（中央値）は 5.03 歳（4.75 歳）で、ベースラインの体重の平均値（中央値）は 20.30kg（16.55kg）であった。FAS における人口統計学的特性を表 2.7.6.9-2 に示す。

表 2.7.6.9-2 人口統計学的特性(FAS)

	Group A N=22 (100%)	Group B N=23 (100%)	Group C N=2 (100%)
Sex			
Male	13 (59.1%)	15 (65.2%)	1 (50.0%)
Female	9 (40.9%)	8 (34.8%)	1 (50.0%)
Race			
American Indian or Alaska native	1 (4.5%)	-	-
Black or African American	1 (4.5%)	1 (4.3%)	-
Multiple	-	3 (13.0%)	1 (50.0%)
White	19 (86.4%)	17 (73.9%)	1 (50.0%)
Not reported	1 (4.5%)	2 (8.7%)	-
Age (years)			
N	22	23	2
Mean (SD)	5.3 (3.7)	5.1 (4.2)	0.35 (0.04)
Median	4.8	5.1	0.35
Range	0.5-11	0.6-12	0.3-0.4
Baseline Weight (kg)			
N	20	22	2
Mean (SD)	21.34 (12.63)	20.53 (15.17)	7.30 (0.85)
Median	19.75	16.85	7.3
Range	6.2-53.6	6.2-63.4	6.7-7.9
Baseline Height (cm)			
N	20	22	2
Mean (SD)	107.74 (29.31)	104.57 (32.25)	63.00 (1.41)
Median	107.00	106.75	63.00
Range	60.5-159.2	65.0-161.9	62.0-64.0
Baseline BMI (kg/m^2)			
N	20	22	2
Mean (SD)	16.88 (2.35)	16.44 (2.69)	18.36 (1.31)
Median	17.21	16.05	18.36
Range	12.8-21.7	12.6-25.7	17.4-19.3

BMI: body mass index

Source: 5.3.3.2.2 PH-38996/Table 14.1/10

2.7.6.9.2.1.4 病歴、前治療薬及び併用薬

FAS において、すべての被験者に 1 つ以上の病歴があった。最もよくみられた病歴は、器官別大分類では「血管障害」で、23／47 例（48.9%）に認められた。基本語では大脳静脈血栓症で 11／47 例（23.4%）に認められた（5.3.3.2.2 PH-38996/Table 14.1/15）。

FAS において、半数以上の被験者〔35／47 例（74.5%）〕が治験薬投与前に他の薬剤による治療を受けていた。最もよく使用された前治療薬及び併用薬は、解剖治療化学分類で、消化器と代謝作用薬が 18 例（38.3%）、神経系薬が 16 例（34.0%）、血液と造血器官薬が 13 例（27.7%）及び循環器系薬が 13 例（27.7%）であった（5.3.3.2.2 PH-38996/Table 14.1/17）。使用された前治療薬及び併用薬は 5.3.3.2.2 PH-38996/Table 14.1/19 を参照。

2.7.6.9.2.2 薬物動態の結果

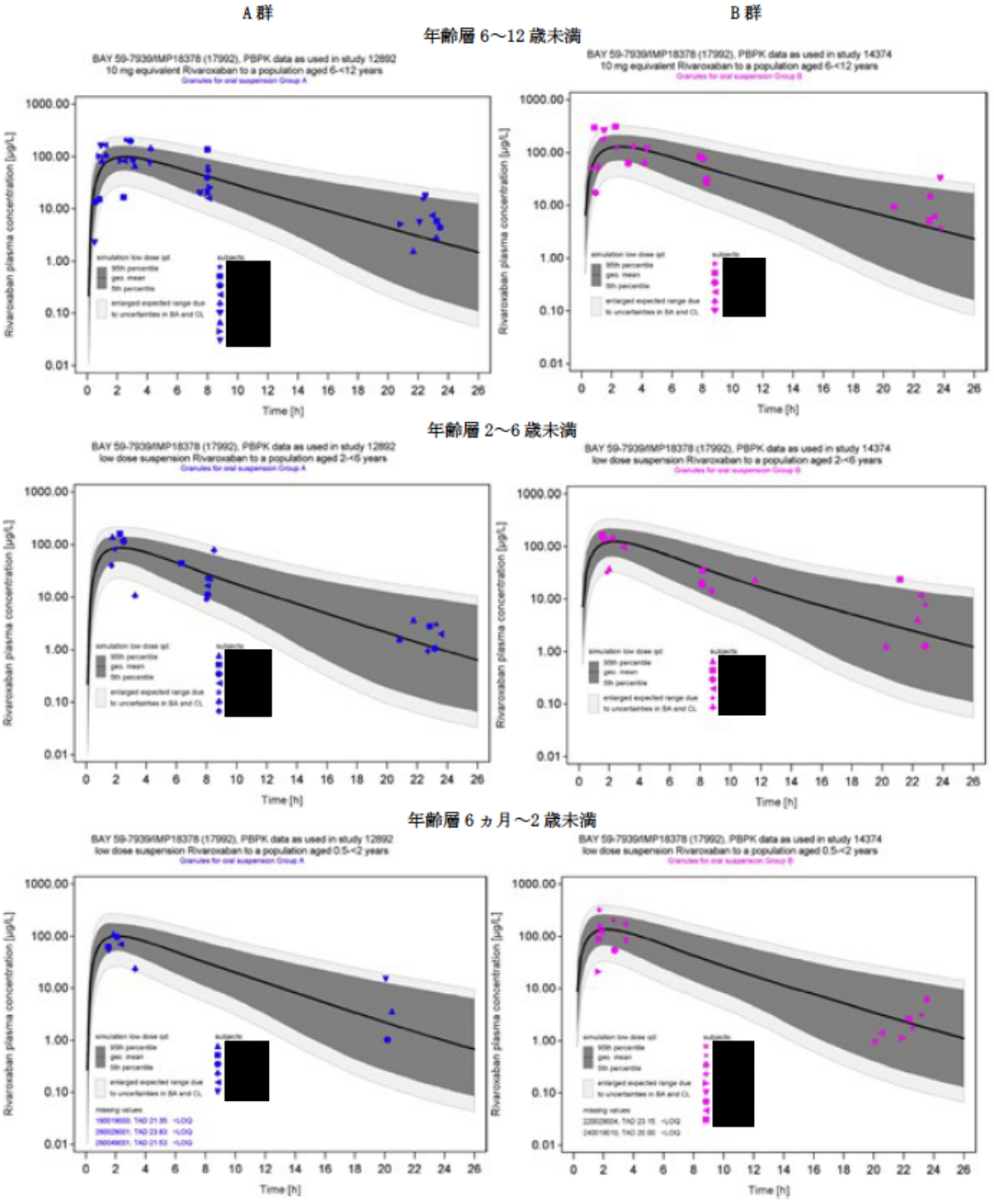
2.7.6.9.2.2.1 血漿中濃度

A 群及び B 群での血漿中リバーロキサバン濃度の実測値を、年齢層及び投与群別に PBPK モデルに基づく血漿中リバーロキサバン濃度の予測値と比較した。PBPK モデルからの予測では、各

年齢層及び投与群ごとに男性 500 例、女性 500 例、計 1,000 例の仮想小児患者を設定し、半数には空腹時投与、残りの半数には食後投与でのリバーロキサバンの血漿中濃度推移をシミュレーションした。実測値との比較の際には、性別、投与条件（空腹時又は食後投与）に関わらず、統合した結果を PBPK モデルからの予測値として用いた。予測値の 0.5×5 パーセンタイル～1.5×95 パーセンタイルを PBPK モデルからの拡大予測範囲とした。

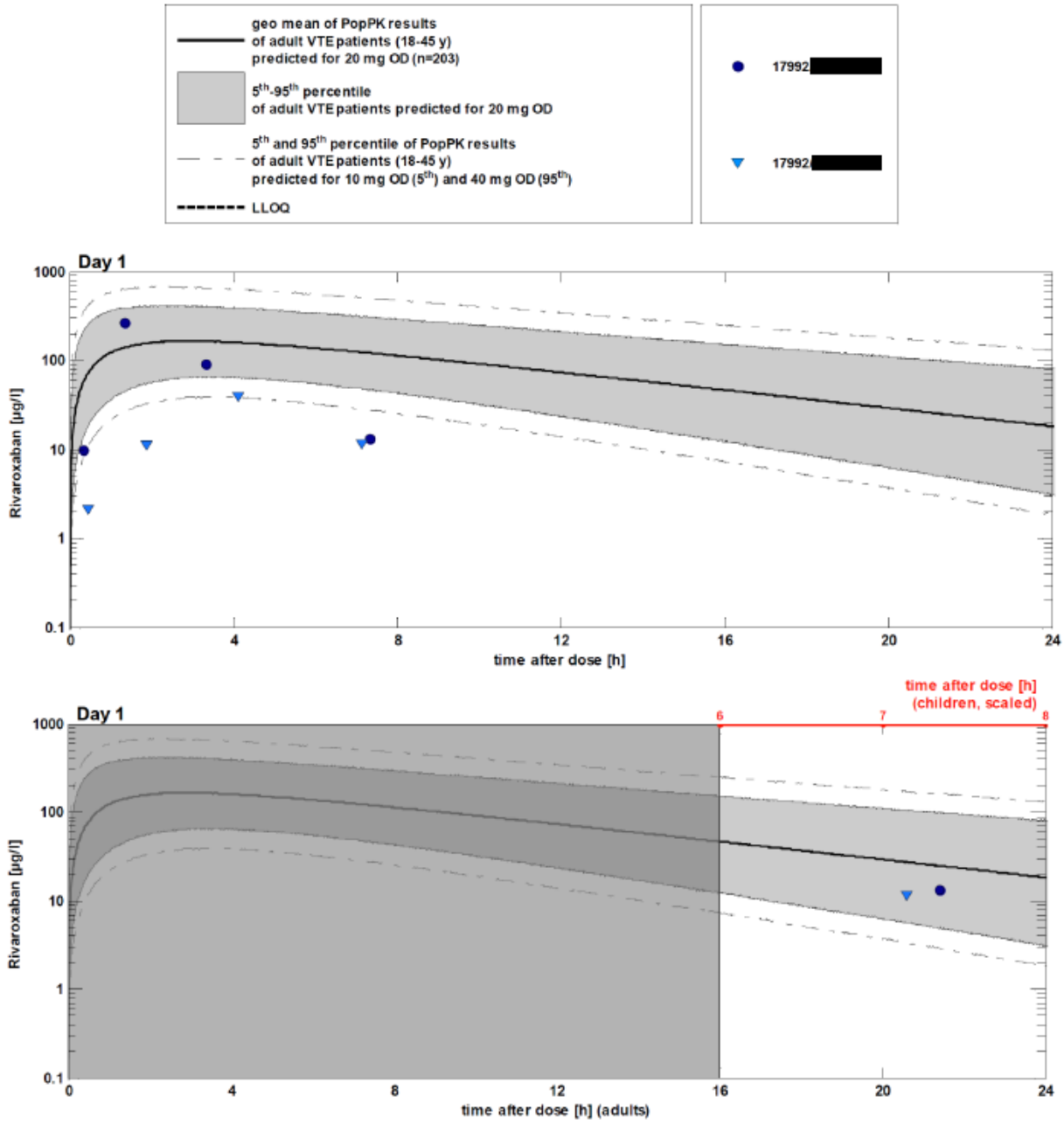
A 群及び B 群について、年齢層 6 ヵ月～2 歳未満、2～6 歳未満及び 6～12 歳未満に分けて PBPK モデルに基づく予測値と比較した結果を図 2.7.6.9-1 に示す。年齢層 2～12 歳未満の小児（A 群及び B 群）に 10mg 相当量のリバーロキサバン単回投与後の血漿中リバーロキサバン濃度の大部分は、A 群及び B 群のいずれにおいても、PBPK モデルで予測した各年齢層の拡大予測範囲内にあった。大部分の被験者でドライシロップとしてリバーロキサバンを投与したとき、速やかな吸収が認められた。しかしながら、A 群及び B 群の年齢層 2～12 歳未満の数例における血漿中リバーロキサバン濃度は、他の被験者と比較して投与後最初の薬物動態評価時点では非常に低く、投与 8～12 時間後では明らかに高かったことから、吸収の遅延がみられた。A 群及び B 群の年齢層 6 ヵ月～2 歳未満の小児の血漿中リバーロキサバン濃度は、PBPK モデルに基づく予測値とおおむねよく一致していた。しかしながら、年齢層 6 ヵ月～2 歳未満の 2 例（A 群及び B 群の各 1 例）では吸収の不良がみられた（5.3.3.2.2 PH-38996/Listing 16.2.5/1、16.2.5/2）。更に、懸濁剤としてリバーロキサバンを投与した試験 12892 で年齢層 6 ヵ月～2 歳未満の小児に既にみられたように、A 群の 6 例中 3 例及び B 群の 9 例中 2 例では、投与 20～24 時間後の血漿中リバーロキサバン濃度が定量下限（LLOQ）値を下回った。このため、これらの小児については、PBPK モデルに基づく予測値との比較評価ができなかった。したがって、年齢層 2 歳未満の小児を対象とした反復投与試験（試験 17618 及び 14374）と同様に、年齢層 2 歳未満の小児における血漿中リバーロキサバン濃度の実測値と PBPK モデルに基づく予測値との不一致についての最終的な結論は、本試験からは得られなかった。

C 群の小児（生後 2 ヵ月以上、体重 3～12kg 未満）の血漿中リバーロキサバン濃度推移について、リバーロキサバン 20mg 投与を受けた成人 VTE 患者の母集団薬物動態モデルに基づく推定値と比較した結果を図 2.7.6.9-2 に示す。なお、図中にはリバーロキサバン 10mg の投与を受けた成人 VTE 患者の 5 パーセンタイル及びリバーロキサバン 40mg の投与を受けた成人 VTE 患者の 95 パーセンタイルも点線で示した。また、図 2.7.6.9-2 では生後 2 ヵ月以上、体重が 3～12kg 未満の小児に対しては 1 日 3 回投与を実施することを想定し、投与 6～8 時間後の実測値と VTE sim におけるトラフ濃度の予測値を比較した。C 群の 2 例の血漿中濃度プロファイルにかなりの差があることが認められた。1 例では良好かつ速やかな吸収がみられ、その後血漿中リバーロキサバン濃度は速やかに低下したが、もう 1 例ではリバーロキサバンの吸収は緩徐であり、吸収が低下した可能性が示唆された。同様の所見が、懸濁剤としてリバーロキサバンを投与した同じ年齢層の小児で以前に実施した試験（試験 12892）でもみられていた。年齢がより高い小児とは異なり、投与時の調製の有無はリバーロキサバンを経口投与したときの吸収相におけるばらつきに明らかな影響は与えていなかったため、この年齢層では生理的変動がより大きいことが原因である可能性が考えられた。



BAY 59-7939: Rivaroxaban
BA: bioavailability; CL: total body clearance of drug; TAD: time after dosing; LOQ: low quality control
Source: 5.3.3.5.11 PH-40539/Figure 16.1-5, 16.1-7, 16.1-13, 16.1-15, 16.1-21, 16.1-23

図 2.7.6.9-1 本試験から得られた小児にドライシロップとして 10mg 相当量のリバーロキサバンを単回経口投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度の実測値と PBPK モデルに基づく予測値との比較（片対数プロット）（PKS）：A 群（左上：年齢層 6～12 歳未満、左中：年齢層 2～6 歳未満、左下：年齢層 6 ヵ月～2 歳未満）及び B 群（右上：年齢層 6～12 歳未満、右中：年齢層 2～6 歳未満、右下：年齢層 6 ヵ月～2 歳未満）

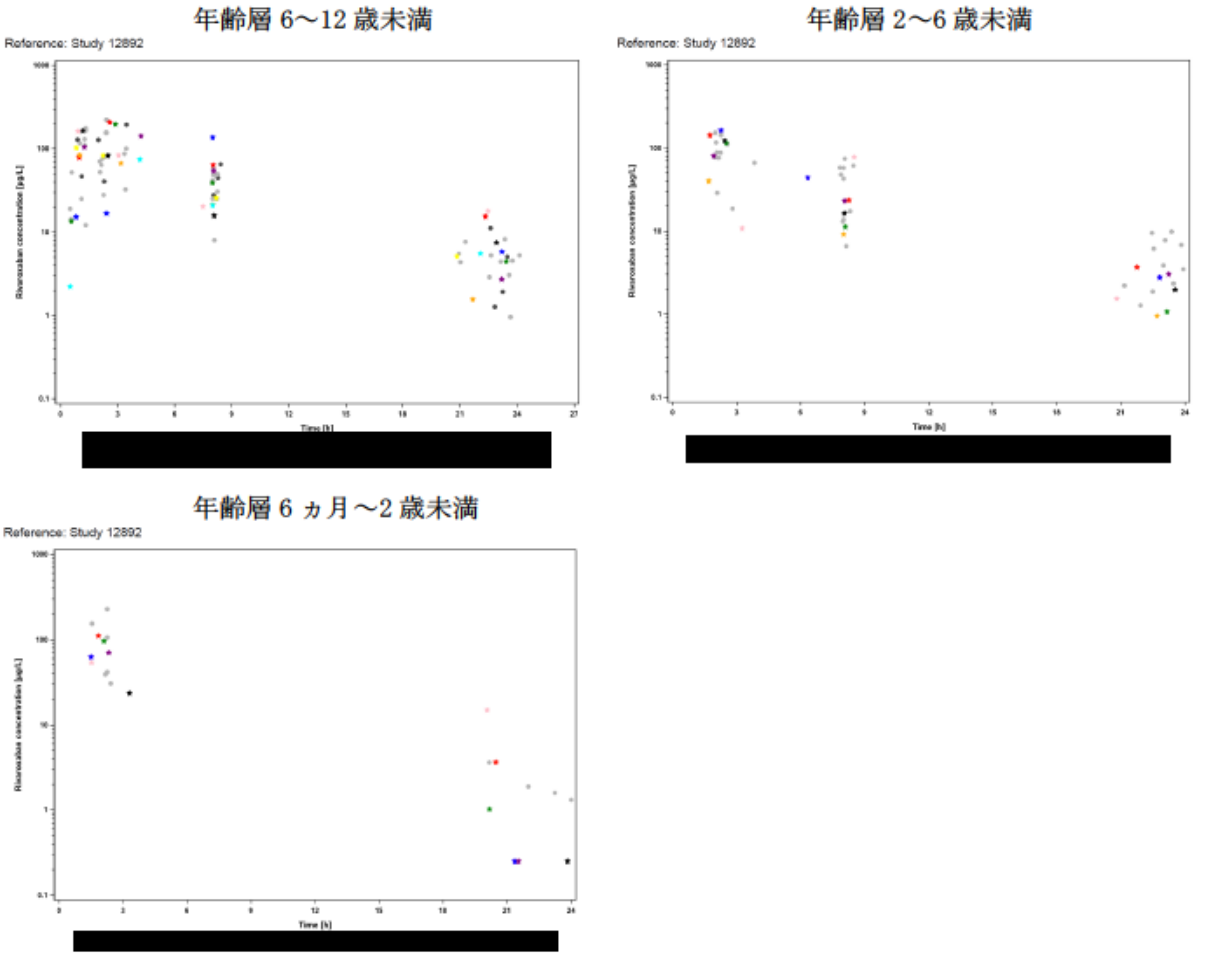


PopPK: population pharmacokinetic(s)
Source: 5.3.3.5.11 PH-40539/Figure 16.1-26, 16.1-28

図 2.7.6.9-2 本試験から得られた小児にドライシロップとしてリバーロキサバン 0.4mg/kg を単回経口投与したときの投与 6～8 時間後の血漿中リバーロキサバン濃度の実測値と VTE sim におけるトラフ濃度の予測値との比較（片対数プロット）（PKS）：C 群（年齢層 2 ヵ月以上、体重 3～12kg 未満）

PBPK モデルを用いた予測値との比較に加え、本試験から得られた血漿中リバーロキサバン濃度を、A 群では試験 12892 での小児の血漿中リバーロキサバン濃度、B 群では試験 14373 及び 14374 での小児の血漿中リバーロキサバン濃度、C 群では試験 11528 での成人 VTE 患者の血漿中リバーロキサバン濃度と比較した。

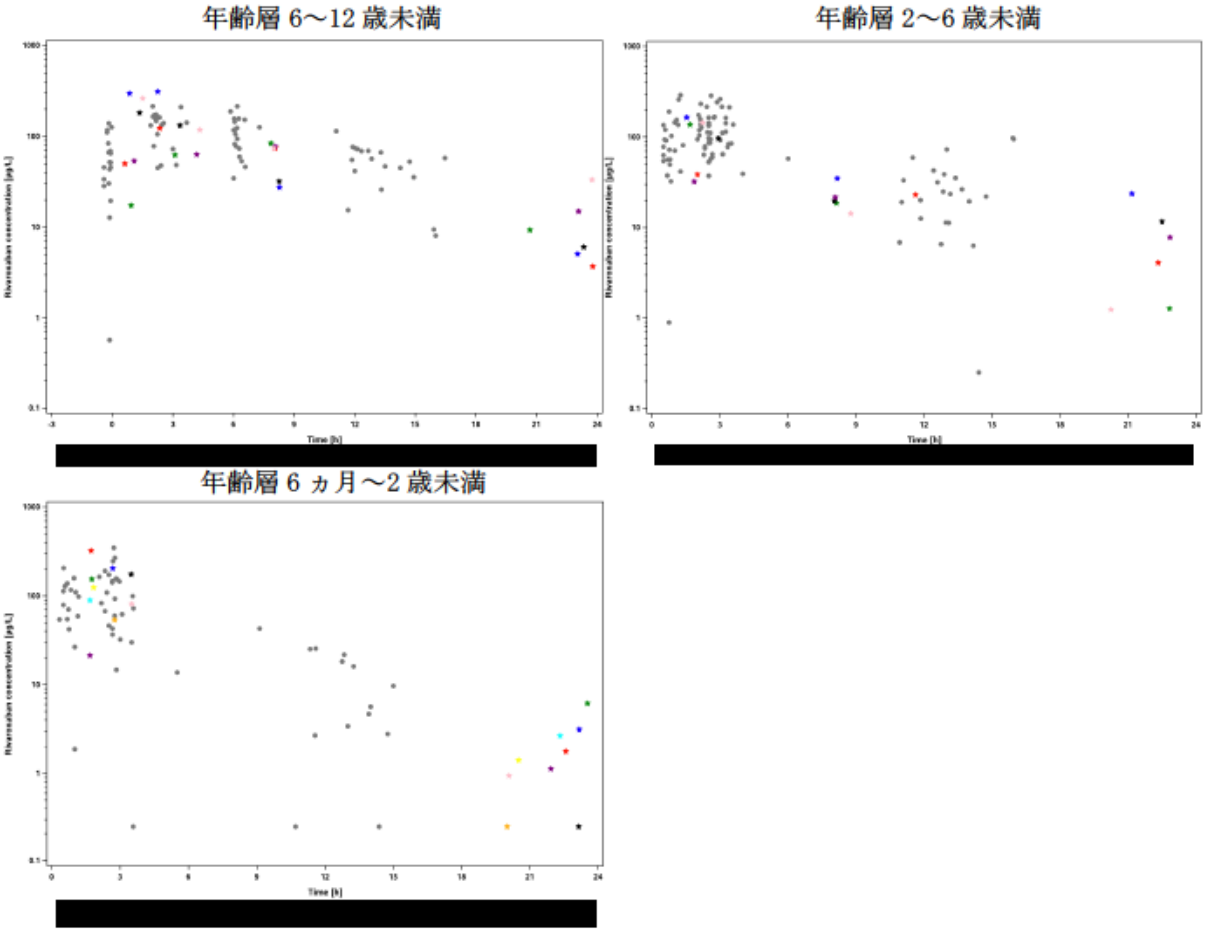
A 群においてドライシロップとして 10mg 相当量のリバーロキサバンを小児に単回経口投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度と試験 12892 から得られた小児に錠剤又は懸濁剤として 10mg 相当量のリバーロキサバンを単回経口投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度の比較を図 2.7.6.9-3 に示す。ドライシロップとしてリバーロキサバンを単回投与後の小児の血漿中濃度は、いずれの年齢層でも試験 12892 において錠剤又は懸濁剤としてリバーロキサバンを投与したときとおおむね同程度であった。リバーロキサバンの緩徐な吸収、又は吸収の遅延が認められたが、これらは試験 12892 で錠剤又は懸濁剤としてリバーロキサバンを投与された数例でも認められた。A 群の年齢層 6 ヵ月～2 歳未満の小児では 6 例中 3 例が投与 20～24 時間後の血漿中リバーロキサバン濃度が LLOQ 未満であった（5.3.3.2.2 PH-38996/Listing 16.2.5/2）が、これは試験 12892 で懸濁剤としてリバーロキサバンを投与された同じ年齢層の小児でも数例に認められた。



Values <LLOQ (<0.5μg/L) are plotted as 1/2 LLOQ
Source: 5.3.3.2.2 PH-38996/Figure 14.4.2/2, 14.4.2/6, 14.4.2/10

図 2.7.6.9-3 本試験から得られた小児にドライシロップとして 10mg 相当量のリバーロキサバンを単回経口投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度と試験 12892 から得られた小児に錠剤又は懸濁剤として 10mg 相当量のリバーロキサバンを単回経口投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度の比較（片対数プロット）（PKS）：A 群〔左上：年齢層 6～12 歳未満（N=9）、右上：年齢層 2～6 歳未満（N=7）、左下：年齢層 6 ヵ月～2 歳未満（N=6）〕

B 群において小児にドライシロップとして 10mg 相当量のリバーロキサバンを単回経口投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度と試験 14373 及び 14374 から得られた小児に希釈した懸濁剤として 10mg 相当量のリバーロキサバンを 1 日 2 回投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度の比較を図 2.7.6.9-4 に示す。ドライシロップとしてリバーロキサバンを単回投与後の小児の血漿中リバーロキサバン濃度は、第Ⅱ相試験 14373 及び 14374 で希釈した懸濁剤としてリバーロキサバンを 1 日 2 回反復投与後の小児での血漿中濃度とおおむね同程度であった。なお、本試験で得られた投与 20～24 時間後の血漿中濃度については、第Ⅱ相試験 14373 及び 14374 では 1 日 2 回投与であったため直接的な比較はできなかったが、第Ⅱ相試験から得られた血漿中濃度の推移の延長線上にあると考えられた。

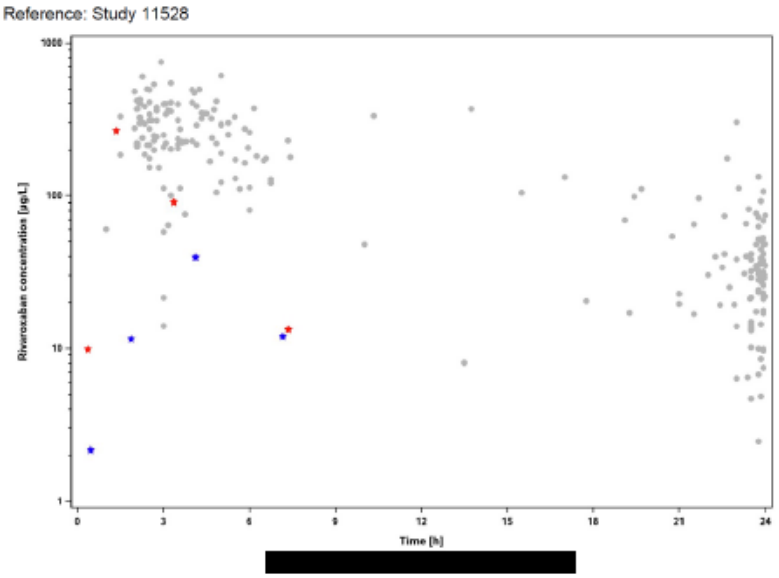


Values <LLOQ (<0.5μg/L) are plotted as 1/2 LLOQ
Source: 5.3.3.2.2 PH-38996/Figure 14.4.2/14, 14.4.2/18, 14.4.2/22

図 2.7.6.9-4 本試験から得られた小児にドライシロップとして 10mg 相当量のリバーロキサバンを単回経口投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度と試験 14373 及び 14374 から得られた小児に希釈した懸濁剤として 10mg 相当量のリバーロキサバンを 1 日 2 回反復経口投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度の比較（片対数プロット）（PKS）：B 群〔左上：年齢層 6～12 歳未満（N=6）、右上：年齢層 2～6 歳未満（N=6）、左下：年齢層 6 ヵ月～2 歳未満（N=9）〕

C 群において小児にドライシロップとしてリバーロキサバン 0.4mg/kg を単回経口投与したときの投与 6～8 時間後の血漿中リバーロキサバン濃度の実測値と試験 11528 において錠剤として

リバーロキサバン 20mg の 1 日 1 回反復投与を受けた成人 VTE 患者の母集団薬物動態モデルに基づくトラフ濃度の推定値値との比較を図 2.7.6.9-5 に示す。C 群の被験者については、同一用量（0.4mg/kg）での薬物動態成績が過去の小児を対象とした試験から利用できなかったため、第Ⅱ相試験 11528 において成人 VTE 患者を対象に錠剤としてリバーロキサバン 20mg（成人での平均的な体重を 70kg とすると 0.286mg/kg に相当）を 1 日 1 回投与後の血漿中濃度と比較した。体重あたりでは個々の用量が明らかに多いにもかかわらず、2 例の小児被験者で得られた血漿中濃度は成人 VTE 患者での濃度範囲の半分以下であった。



Values <LLOQ（<0.5μg/L）are plotted as 1/2 LLOQ
Source: 5.3.3.2.2 PH-38996/Figure 14.4.2/28

図 2.7.6.9-5 小児にドライシロップとしてリバーロキサバン 0.4mg/kg を単回経口投与したときの投与 6～8 時間後の血漿中リバーロキサバン濃度の実測値と試験 11528 において錠剤としてリバーロキサバン 20mg の 1 日 1 回反復経口投与を受けた成人 VTE 患者の母集団薬物動態モデルに基づくトラフ濃度の推定値との比較（片対数プロット）（PKS、N=2）：C 群（年齢層 2 ヵ月以上、体重 3～12kg 未満）

2.7.6.9.2.2.2 薬物動態パラメータ

本試験から得られた母集団薬物動態解析に基づく年齢層別の薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6.9-3（A 群）及び表 2.7.6.9-4（B 群及び C 群）に示す。

すべての投与群（A 群、B 群及び C 群）及び年齢層における薬物動態パラメータを比較するために、体重を横軸、AUC、C_{max}、C(24)及び t_{max} の母集団薬物動態解析モデルに基づく *post-hoc* 推定値を縦軸としてプロットした。また、本試験から得られた薬物動態パラメータを、PBPK モデルに基づく健康成人被験者にリバーロキサバン 10mg を投与したときの薬物動態パラメータの予測値及び VTE sim と比較した。

表 2.7.6.9-3 年齢層 6 ヵ月～12 歳未満の小児（A 群）にドライシロップとして 10mg 相当量のリバーロキサバンを単回経口投与したときのリバーロキサバンの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（母集団薬物動態解析、A 群）

Parameter (PopPK)	Unit	N	6-<12 years	N	2-<6 years	N	0.5-<2 years
AUC	μg·h/L	9	1050/38.0 (549-1740)	7	619/27.1 (385-910)	6	498/27.2 (399-771)
C(8)	μg/L	9	45.2/51.2 (18.8-91.1)	7	17.3/53.5 (8.65-42.3)	6	20.2/44.3 (14.5-38.2)
C(12)	μg/L	9	18.4/76.5 (5.39-47.0)	7	5.65/77.2 (2.41-19.9)	6	7.69/86.1 (4.25-25.1)
C(24)	μg/L	9	4.54/68.2 (1.45-9.75)	7	2.22/58.5 (1.02-5.12)	6	0.424/426 (0.103-7.14)
C_{max}	μg/L	9	117/21.7 (86.4-154)	7	93.9/15.3 (73.8-107)	6	77.1/10.3 (64.2-84.7)
$t_{1/2}$	h	9	2.91/29.6 (1.78-4.34)	7	1.67/31.9 (1.14-3.00)	6	3.06/44.2 (2.24-6.61)
CL	L/h	9	4.53/30.1 (2.95-7.04)	7	4.45/37.6 (2.80-6.96)	6	3.86/22.9 (3.11-5.61)
t_{max} [a]	h	9	2.47 (2.00-3.47)	7	1.80 (1.60-3.03)	6	1.53 (1.46-2.19)

a: median (range)

Source: 5.3.3.2.2 PH-38996/Table 14.4.2/8

表 2.7.6.9-4 年齢層 6 ヵ月～12 歳未満の小児にドライシロップとして 10mg 相当量のリバーロキサバン（B 群）又はリバーロキサバン 0.4mg/kg（C 群）を単回経口投与したときのリバーロキサバンの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（母集団薬物動態解析、B 群及び C 群）

Para-meter (PopPK)	Unit	N	6-<12 years	N	2-<6 years	N	Group B 0.5-<2 years	N	Group C 2 months-<2 years
AUC	μg·h/L	6	1360/31.2 (1040-2400)	6	1020/42.9 (670-1860)	9	770/26.4 (534-1140)	2	531/n.c. (457-618)
C(8)	μg/L	6	58.5/50.8 (26.9-106)	6	33.8/61.7 (16.8-66.3)	9	31.9/39.5 (16.0-50.3)	2	8.11/n.c. (7.11-9.25)
C(12)	μg/L	6	27.0/77.0 (9.91-65.1)	6	11.7/90.8 (4.49-29.4)	9	12.0/65.5 (4.05-27.5)	2	1.13/n.c. (0.995-1.28)
C(24)	μg/L	6	6.65/68.5 (4.28-20.2)	6	3.97/86.1 (1.73-11.3)	9	0.635/213 (0.0660-4.49)	2	0.00302/n.c. (0.00272-0.00336)
C_{max}	μg/L	6	141/24.8 (111-195)	6	133/19.8 (100-168)	9	124/23.7 (95.2-190)	2	145/n.c. (124-170)
$t_{1/2}$	h	6	3.08/42.1 (2.17-6.56)	6	2.11/36.5) (1.42-3.47)	9	2.91/26.4 (2.02-4.59)	2	1.40/n.c. (1.40-1.41)
CL	L/h	6	4.71/18.6 (3.86-5.99)	6	3.98/53.4 (1.86-6.86)	9	3.66/33.5 (2.26-6.37)	2	4.88/n.c. (4.53-5.25)
t_{max} [a]	h	6	2.70 (1.50-3.87)	6	2.18 (1.73-2.53)	9	1.58 (1.39-1.87)	2	1.20 (1.18-1.21)

n.c.: not calculated

a: median (range)

Source: 5.3.3.2.2 PH-38996/Table 14.4.2/8

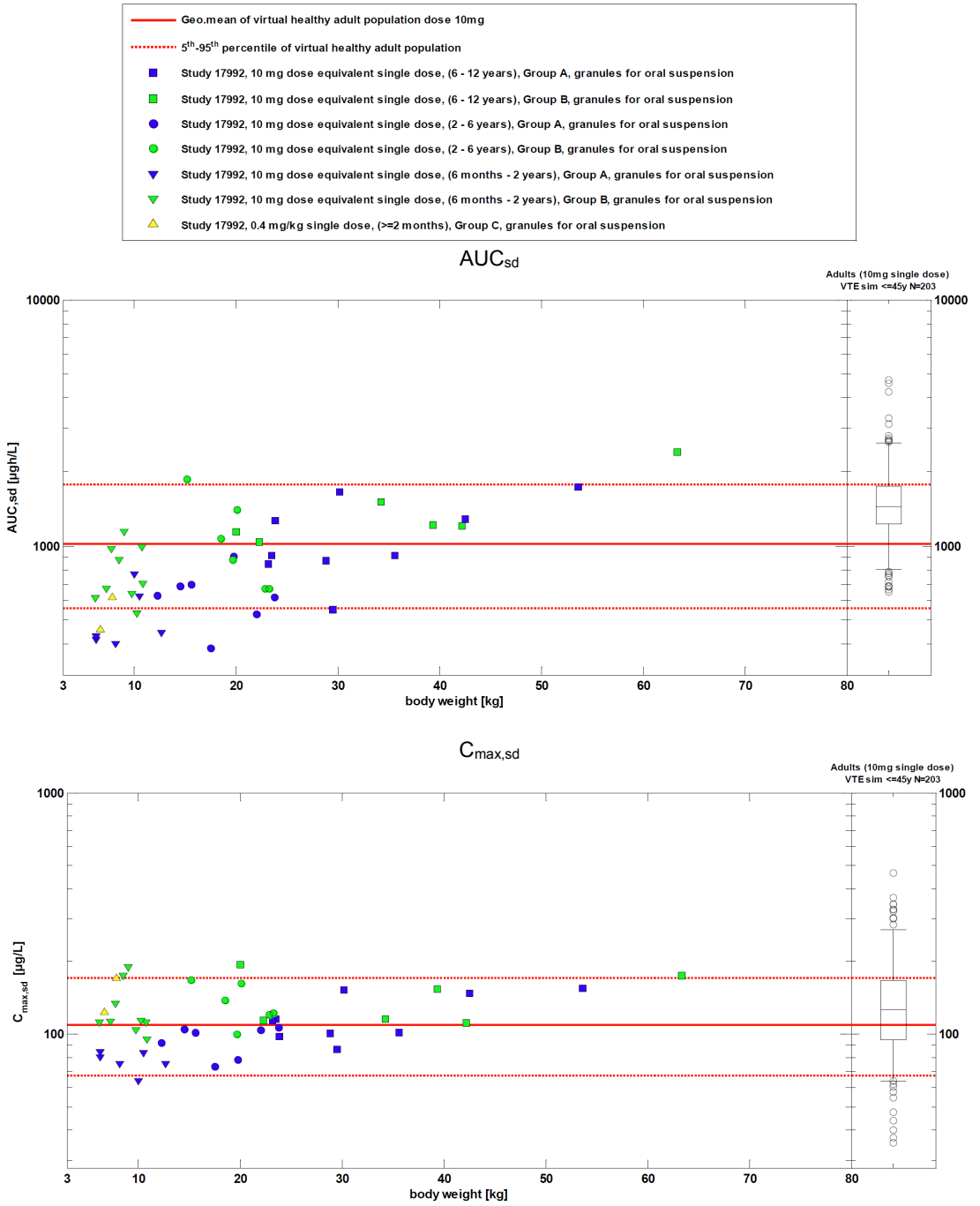
本試験から得られた年齢層 12 歳未満の小児にドライシロップとしてリバーロキサバンを単回経口投与したときの母集団薬物動態モデルに基づく薬物動態パラメータと、健康成人被験者に 10mg 投与したときの PBPK モデルに基づく予測値及び VTE sim との比較を図 2.7.6.9-6 及び図 2.7.6.9-7 に示す。

AUC（AUC_{sd}）に関しては、高年齢の小児と比較して、低年齢で体重がより軽い小児で低値となる明らかな傾向がみられた。特に、2 歳未満の小児ではこの傾向が顕著であった。2 歳以上の小児における AUC の個別値は、PBPK モデルに基づく健康成人の幾何平均値の周りに分布していた。A 群と比較して体重 1kg あたりの用量が B 群では概して高いことから予測されたとおり、B 群の被験者における AUC の個別値のほとんどは、同程度の体重及び年齢範囲の A 群の小児の AUC よりも高値であった。一方、C 群では他の群と比較して体重 1kg あたりの用量が高いにもかかわらず、C 群の 2 例の AUC は、いずれもすべての投与群及び年齢範囲の AUC の範囲における下端に分布していた（5.3.3.5.11 PH-40539/Figure 16.2-1、16.2-2）。

C_{max}（$C_{max,sd}$）の個別値のほとんどは、PBPK モデルに基づく健康成人の 5～95 パーセンタイルの範囲内であった。AUC と同様に、B 群の小児における C_{max} の個別値のほとんどは、A 群の小児の C_{max} よりも高値であった。一方で、AUC とは異なり、C 群の 2 例の C_{max} は、すべての投与群及び年齢範囲の C_{max} の範囲の上方に分布していた。また、C_{max} では、AUC でみられたような体重との相関は認められなかった（5.3.3.5.11 PH-40539/Figure 16.2-3、16.2-4）。

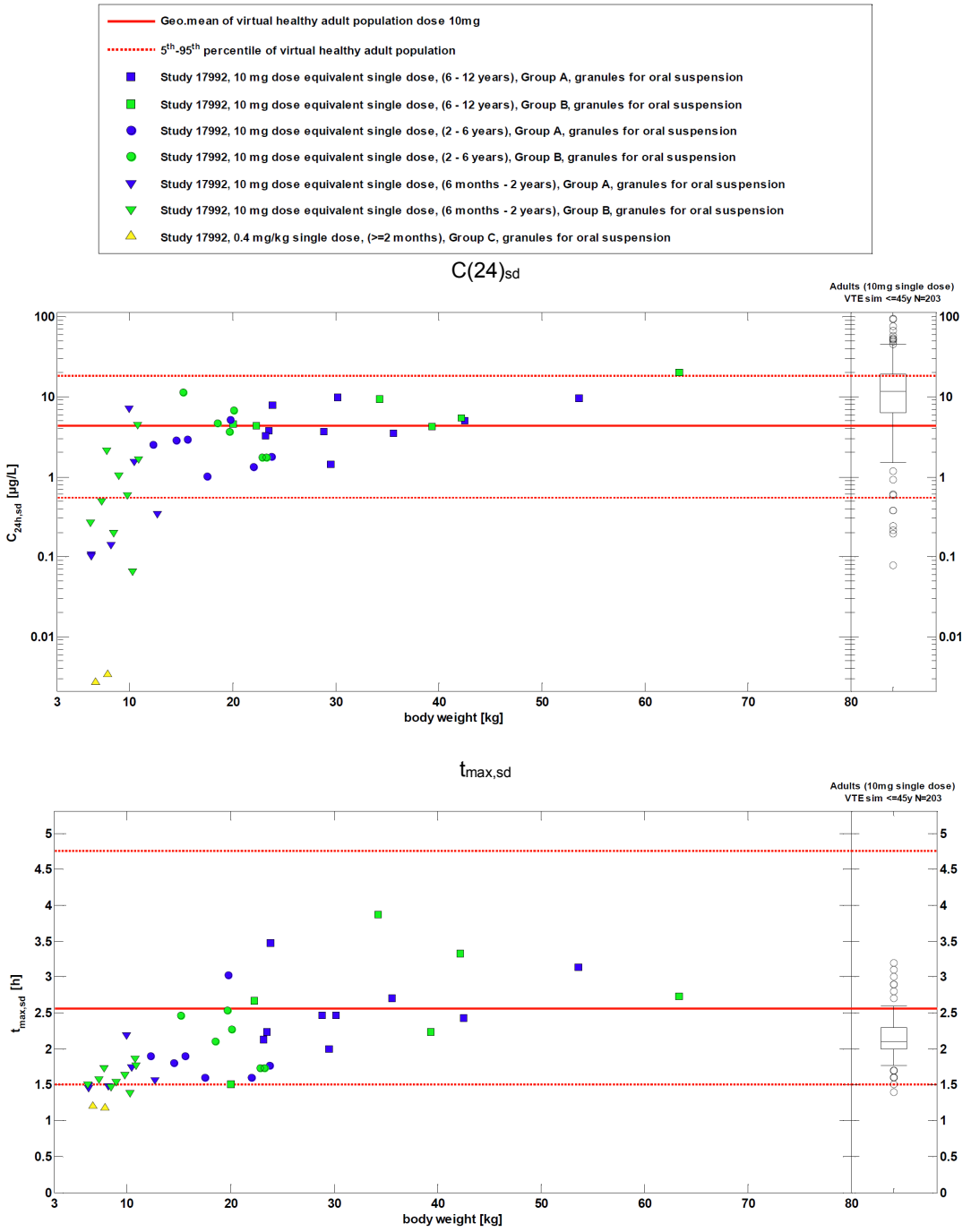
C(24)〔$C(24)_{sd}$〕に関しては、体重がより軽い小児で低値となる傾向がみられた。特に 2 歳未満の小児では顕著であった（5.3.3.5.11 PH-40539/Figure 16.2-5、16.2-6）。

同様に t_{max}（$t_{max,sd}$）においても、体重がより軽い小児で値が小さくなる傾向がみられたが、A 群と B 群間で傾向に差はみられなかった。t_{max} の最低値は、C 群の 2 例で認められたが、A 及び B 群と C 群間での薬物動態の評価時点の違い（A 及び B 群では投与 1.5～5 時間後に 1 時点、一方、C 群では投与 10 分～5 時間後に 3 時点）が影響している可能性がある（5.3.3.5.11 PH-40539/Figure 16.2-9、16.2-10）。



AUC_{sd}: area under the concentration time curve from time 0 to infinity after single dose;
$C_{max,sd}$: maximum drug concentration after single dose
Source: 5.3.3.5.11 PH-40539/Figure 16.2-2, 16.2-4

図 2.7.6.9-6 本試験から得られた 12 歳未満の小児の母集団薬物動態解析に基づく薬物動態パラメータ〔AUC_{sd}（上）及び $C_{max,sd}$（下）〕（ドライシロップとして各群での用量のリバーロキサバンを単回経口投与）と仮想健康成人被験者に錠剤としてリバーロキサバン 10mg を単回経口投与したときの PBPK モデルに基づく予測値（赤線）及び VTE sim〔成人 DVT 患者に錠剤としてリバーロキサバン 10mg を単回経口投与（右の箱ひげ図）〕の比較（片対数プロット）



$C(24)_{sd}$: post-hoc estimate for drug concentration 24h after single dose;
$t_{max,sd}$: time to reach C_{max} after single dose
Source: 5.3.3.5.11 PH-40539/Figure 16.2-6, 16.2-9

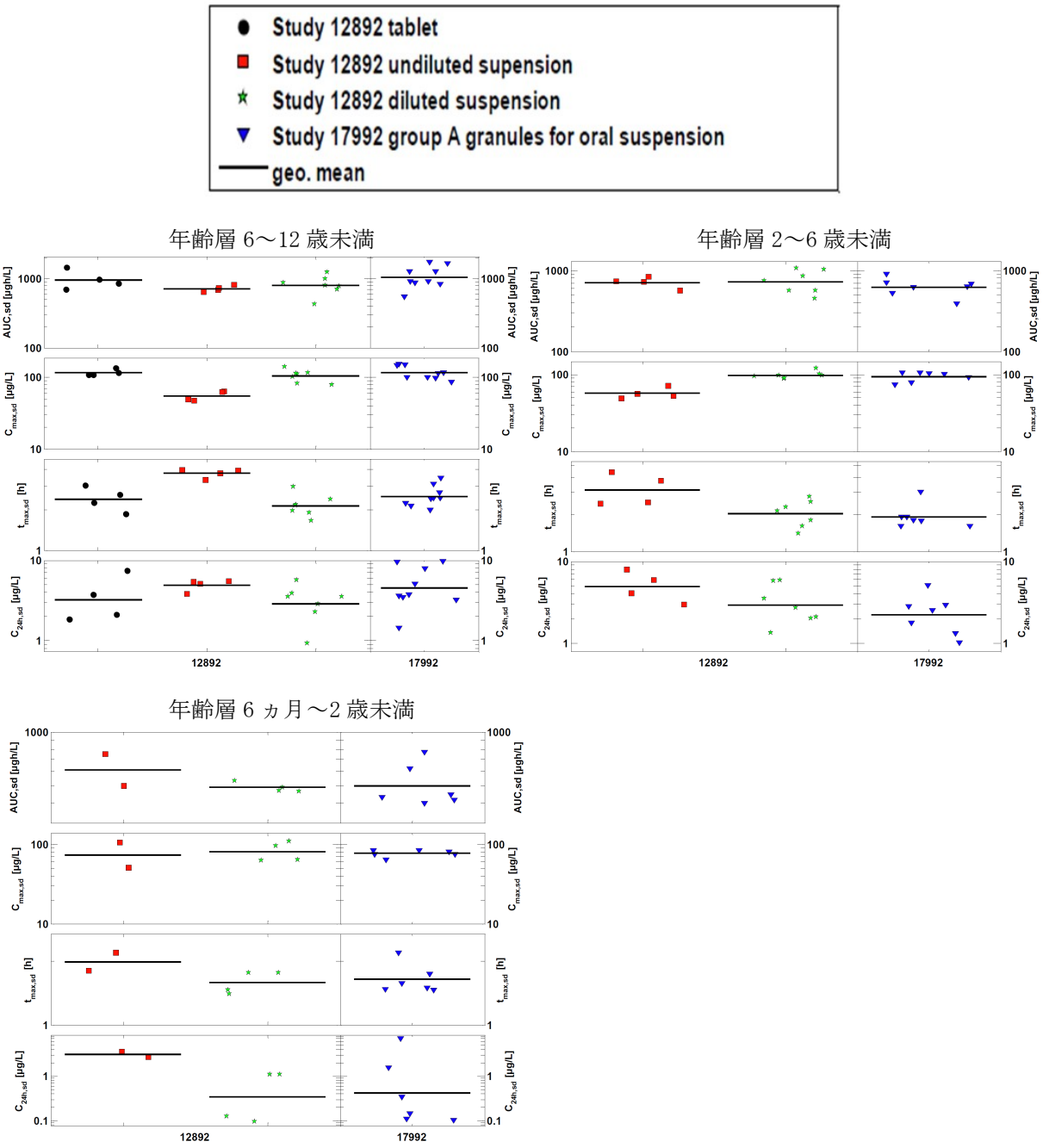
図 2.7.6.9-7 本試験から得られた 12 歳未満の小児の母集団薬物動態解析に基づく薬物動態パラメータ〔$C(24)_{sd}$（上）及び $t_{max,sd}$（下）〕（ドライシロップとして各群での用量のリバーロキサバンを単回経口投与）と仮想健康成人被験者に錠剤としてリバーロキサバン 10mg を単回経口投与したときの PBPK モデルに基づく予測値（赤線）及び VTE sim〔成人 DVT 患者に錠剤としてリバーロキサバン 10mg を単回経口投与（右の箱ひげ図）〕の比較（片対数プロット）

血漿中リバーロキサバン濃度と同様に、本試験から得られた薬物動態パラメータと小児を対象とした試験 12892、14373 及び 14374、並びに成人 VTE 患者を対象とした試験 11528 で得られた薬物動態パラメータを投与群及び年齢層ごとに比較した結果を図 2.7.6.9-8、図 2.7.6.9-9 及び図 2.7.6.9-10 に示す。

なお、B 群での試験 14373 及び 14374 との比較では単回投与と 1 日 2 回反復投与後、並びに C 群での試験 11528 との比較では単回投与と 1 日 1 回反復投与後の薬物動態パラメータを比較していることに留意すること。

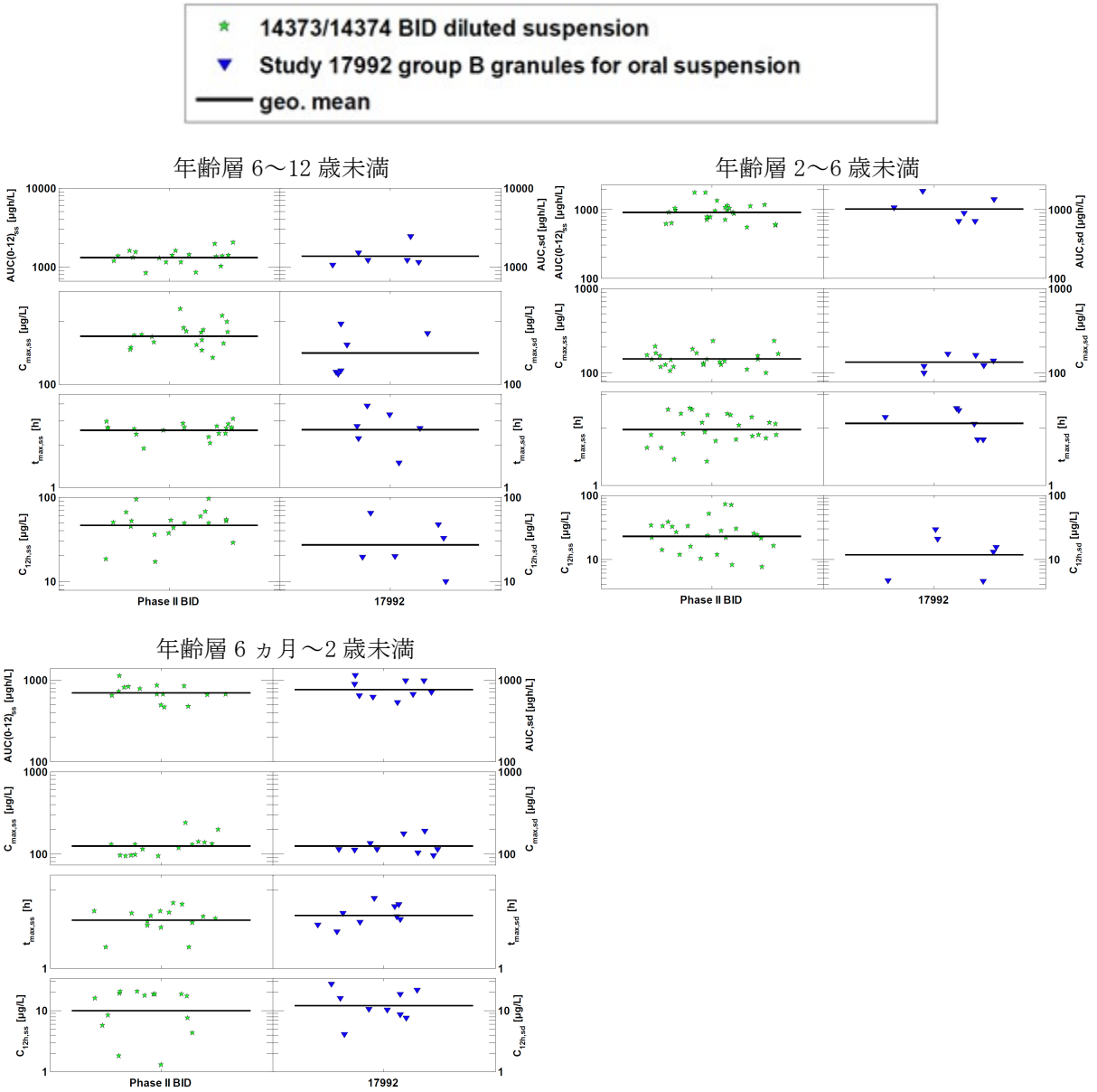
A 群の小児の薬物動態パラメータを試験 12892 の小児から得られた薬物動態パラメータと剤形間で比較した。年齢層 6～12 歳未満の小児における AUC はすべての剤形（錠剤、未希釈の懸濁剤、希釈した懸濁剤及びドライシロップ）で同程度であった。錠剤、希釈した懸濁剤及びドライシロップとして投与したときの C_{max} は同程度であったが、未希釈の懸濁剤として投与したときより高値であった。同様に、錠剤、希釈した懸濁剤及びドライシロップとして投与したときの t_{max} は同程度であったが、未希釈の懸濁剤として投与したときでは延長していた。C(24)の個別値の分布は、すべての剤形で重なっていた（5.3.3.5.11 PH-40539/Figure 16.2-71、16.2-72）。年齢層 2～6 歳未満の小児においても、AUC はすべての剤形（未希釈の懸濁剤、希釈した懸濁剤及びドライシロップ）で同程度であった。希釈した懸濁剤とドライシロップの C_{max} は同程度であったが、未希釈の懸濁剤を投与したときより全体的に高値であった。C(24)と t_{max} の個別値の分布は、すべての剤形である程度は重なっていたが、幾何平均値では希釈した懸濁剤及びドライシロップとして投与したときでは同程度であり、未希釈の懸濁剤として投与したときではより高値であった（5.3.3.5.11 PH-40539/Figure 16.2-73、16.2-74）。年齢層 6 ヵ月～2 歳未満の小児では、利用可能なデータ数に限りがあり、特に未希釈の懸濁剤として投与したときのデータはわずかであった（試験 12892、N＝2）が、ドライシロップとして投与したときのすべての薬物動態パラメータの幾何平均値は、希釈した懸濁剤として投与したときと同程度であることが示唆された（5.3.3.5.11 PH-40539/Figure 16.2-75、16.2-76）。

B 群の小児の薬物動態パラメータを、希釈した懸濁剤としてリバーロキサバンを 1 日 2 回投与した試験 14373（6～12 歳未満）及び 14374（6 ヵ月～6 歳未満）の小児から得られた薬物動態パラメータと比較した。リバーロキサバンの半減期及び健康成人被験者に対しリバーロキサバン反復投与後に意味のある程度の蓄積は認められないことを考慮すると、リバーロキサバン反復投与時における C_{max} 及び t_{max} への蓄積の影響はおそらく小さいと考えられる。一方で、1 日 2 回反復投与での C(12)では蓄積の影響がある可能性があるため、単回投与である本試験の結果との比較の際には留意する必要がある。年齢層 6～12 歳未満の小児における AUC 及び t_{max} は、ドライシロップ（単回投与）と希釈した懸濁剤（反復投与）で同程度であった。C_{max} 及び C(12)の個別値の分布は、全体的に重なっていたが、幾何平均値については希釈した懸濁剤（反復投与）と比べてドライシロップ（単回投与）の方がより低値であった（5.3.3.5.11 PH-40539/Figure 16.2-79、16.2-80）。年齢層 2～6 歳未満の小児における AUC、C_{max} 及び t_{max} はドライシロップ（単回投与）と希釈した懸濁剤（反復投与）で同程度であった。C(12)の個別値の分布は重なっていたが、幾何平均値については希釈した懸濁剤（反復投与）と比べてドライシロップ（単回投与）の方がより低値であった。年齢層 6～12 歳未満及び 2～6 歳未満の小児で認められた C_{max} 及び C(12)の幾何平均値の差は、試験間の用法の違いによるものである可能性がある（5.3.3.5.11 PH-40539/Figure 16.2-81、16.2-82）。年齢層 6 ヵ月～2 歳未満の小児における AUC、C_{max}、t_{max} 及び C(12)は、ドライシロップ（単回投与）と希釈した懸濁剤（反復投与）で同程度であった（5.3.3.5.11 PH-40539/Figure 16.2-83、16.2-84）。



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

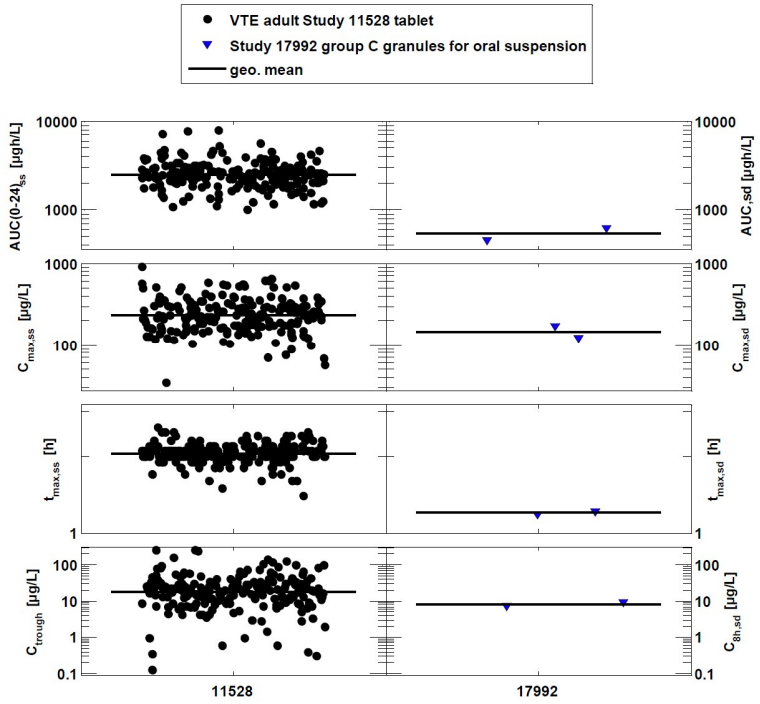
図 2.7.6.9-8 本試験から得られた小児の母集団薬物動態モデルに基づくパラメータ〔AUC_{sd}、$C_{max,sd}$、$t_{max,sd}$ 及び $C(24)_{sd}$〕（ドライシロップとして 10mg 相当量のリバーロキサバンを単回経口投与）と試験 12892 から得られた小児の母集団薬物動態モデルに基づくパラメータ〔AUC_{sd}、$C_{max,sd}$、$t_{max,sd}$ 及び $C(24)_{sd}$〕（錠剤、未希釈の懸濁剤又は希釈した懸濁剤として 10mg 相当量のリバーロキサバンを単回経口投与）の比較（片対数プロット）（PKS）：A 群（左上：年齢層 6～12 歳未満、右上：年齢層 2～6 歳未満、左下：年齢層 6 ヵ月～2 歳未満）



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

図 2.7.6.9-9 本試験から得られた小児の母集団薬物動態モデルに基づくパラメータ〔AUC_{sd}、$C_{max,sd}$、$t_{max,sd}$ 及び $C(12)_{sd}$〕（ドライシロップとして 10mg 相当量のリバーロキサバンを単回経口投与）と試験 14373 及び 14374 から得られた小児の母集団薬物動態モデルに基づくパラメータ〔$AUC(0\text{-}12)_{ss}$、$C_{max,ss}$、$t_{max,ss}$ 及び $C(12)_{ss}$〕（希釈した懸濁剤として 10mg 相当量のリバーロキサバンを 1 日 2 回反復経口投与）（片対数プロット）（PKS）：B 群（左上：年齢層 6～12 歳未満、右上：年齢層 2～6 歳未満、左下：年齢層 6 ヵ月～2 歳未満）

C 群については、過去の小児を対象とした試験から同一用量での薬物動態成績が利用できなかったため、成人 VTE 患者に錠剤としてリバーロキサバン 20mg（平均体重である体重 70kg の成人患者では 0.286mg/kg に相当）を 1 日 1 回投与したときの母集団薬物動態モデルに基づく定常状態の薬物動態パラメータ（成人の参照集団）と比較した。



Source: 5.3.3.5.11 PH-40539/Figure 16.2-86

図 2.7.6.9-10 本試験から得られた小児にドライシロップとしてリバーロキサバン 0.4mg/kg を単回経口投与したときの母集団薬物動態モデルに基づくパラメータ〔AUC_{sd}、$C_{max,sd}$、$t_{max,sd}$ 及び $C(8)_{sd}$〕と試験 11528 から得られた成人 VTE 患者に錠剤としてリバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ〔$AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$、$t_{max,ss}$ 及び C_{trough}〕との比較（PKS）：C 群（年齢層 2 ヵ月以上、体重 3～12kg 未満）

体重あたりの投与量（mg/kg）は、本試験の C 群の方が高かったにもかかわらず、C 群の被験者 2 例の AUC は成人 VTE 患者にリバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回投与したときの $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ の範囲を下回った。体重が 12kg 未満の小児に対しては、今後実施する予定の第Ⅲ相試験 14372 において 1 日 3 回投与の用法を予定していることを考慮し、本試験の小児における単回投与後の AUC の幾何平均値を 3 倍して成人 VTE 患者に 20mg を 1 日 1 回投与したときの $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ と比較した。その結果、小児の 1 日曝露量の幾何平均値は 20mg 投与時の成人 VTE 患者の範囲内に含まれたが、成人 VTE 患者の幾何平均値を下回ったままであった。C 群の 2 例の C_{max} は成人 VTE 患者の $C_{max,ss}$ の範囲内であった。C_{trough} については第Ⅲ相試験 14372 における 1 日 3 回投与の用法を想定し、投与 8 時間後〔C(8)〕の *post-hoc* 推定値を用いて比較した。C 群の 2 例の C(8)は、成人 VTE 患者に 20mg を 1 日 1 回投与したときの C_{trough}〔C(24)〕と同程度であり、C 群の 2 例で大きな違いはなかった。なお、C 群の 2 例の C(24)は成人 VTE 患者に 20mg を 1 日 1 回投与したときの C(24)と比べて非常に低く、グラフを用いた比較はほとんど不可能であった。C 群の 2 例の t_{max} は、成人 VTE 患者に 20mg を 1 日 1 回投与したときと比較して短縮していた（5.3.3.5.11 PH-40539/Figure 16.2-85、16.2-86）。

2.7.6.9.2.3 薬力学の結果

A 群及び B 群の PT の結果を図 2.7.6.9-11、aPTT の結果を図 2.7.6.9-12 及び抗第Ⅹa 因子活性の結果を図 2.7.6.9-13 に示す。なお、C 群では治験実施計画書に従い、薬力学評価を実施しなかった。

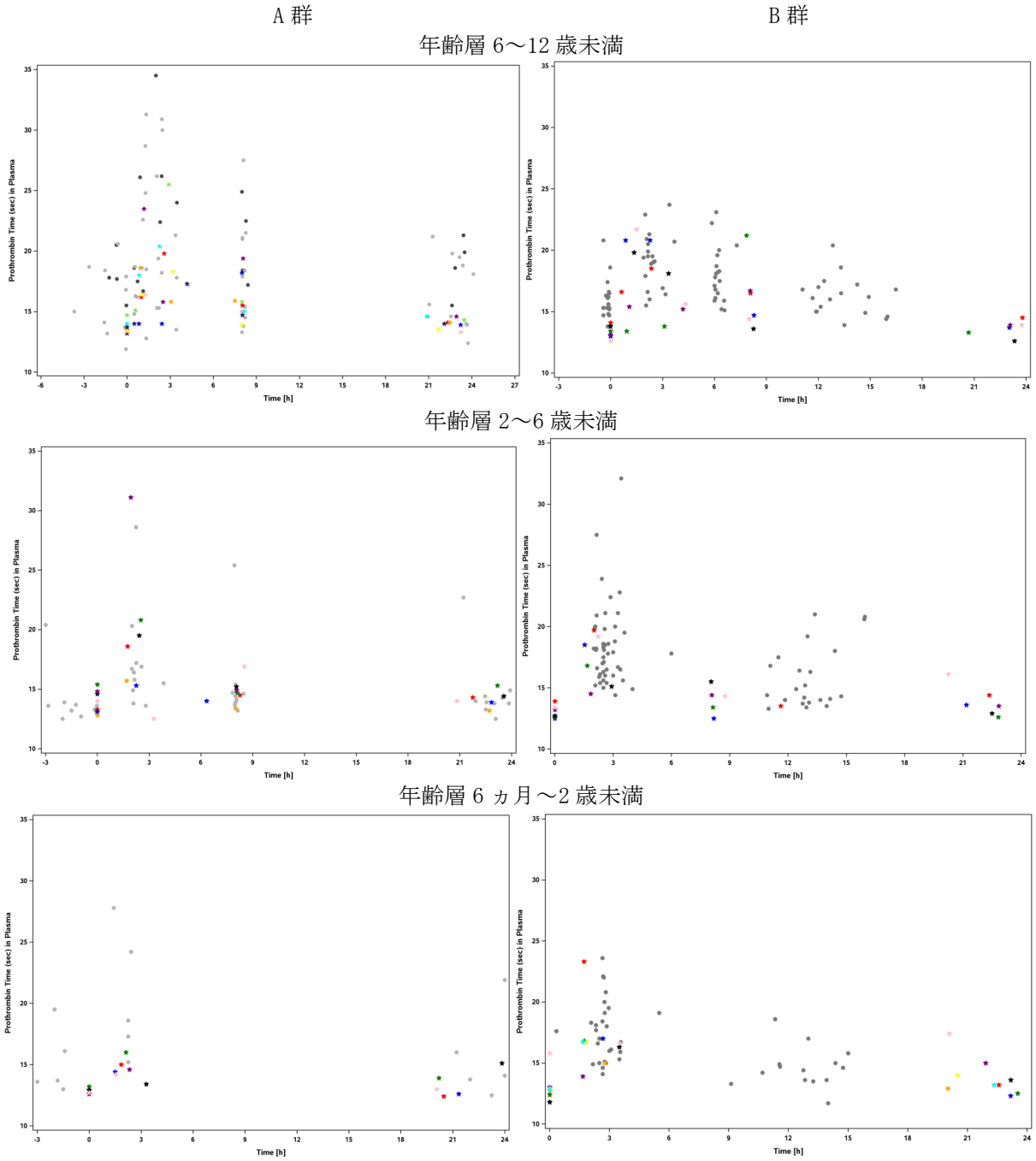
本試験に組入れられた被験者数は少なく、少数点採血による評価であったことから、各評価時点における薬力学パラメータの平均値から最大効果（E_{max}）を適切に評価することはできなかった。このため、各評価時点の平均値からは、各薬力学パラメータに対する確固たる結論を導くことはできなかった。これまでに得られたデータから、A 群の年齢層 2 歳未満の小児では、より年齢層の高い小児と比較して、C_{max} 付近と考えられる時点での PT 及び aPTT の延長の度合いが小さかった。A 群と比較して概して用量が高かった B 群の小児では、PT 及び aPTT について年齢層間に差はみられなかった。

ごくわずかな例外を除いて、比較的低い用量のリバーロキサバンの投与を受けた A 群の小児における PT 及び aPTT の個別値は、試験 12892 における小児を対象に 10mg 相当量のリバーロキサバンを投与後の PT 及び aPTT の個別値の範囲内であり、リバーロキサバンの健康成人被験者を対象とした第 I 相試験における錠剤として 10mg を投与後での範囲内でもあった。本試験の A 群と試験 12892 で得られた結果を年齢層ごとに比較したところ、A 群での年齢層 6 ヵ月～2 歳未満における PT は、試験 12892 での年齢層 6 ヵ月～2 歳未満における PT の範囲の下方に分布又は範囲を下回っており、特に投与 20～24 時間後では顕著であった。しかしながら、この年齢層 6 ヵ月～2 歳未満の PT は、健康成人被験者でみられた範囲内であった（5.3.3.2.2 PH-38996/Figure 14.4.1.1/5～16、14.4.1.2/5～16）。

ごくわずかな例外を除いて、比較的高い用量のリバーロキサバン投与を受けた B 群の小児における PT 及び aPTT の個別値は、試験 14373 及び 14374 における小児（希釈した懸濁剤として 10mg 相当量のリバーロキサバンを 1 日 2 回投与）並びに試験 11528 における成人 VTE 患者（錠剤としてリバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回投与）での PT 及び aPTT の個別値の範囲内であった（5.3.3.2.2 PH-38996/Figure 14.4.1.1/17～28、14.4.1.2/17～30）。年齢層 6 ヵ月～2 歳未満の小児の 9 例中 3 例では、投与 20～24 時間後の aPTT は低値であり、成人 VTE 患者での aPTT の範囲を下回っていた（5.3.3.2.2 PH-38996/Figure 14.4.1.2/30）。

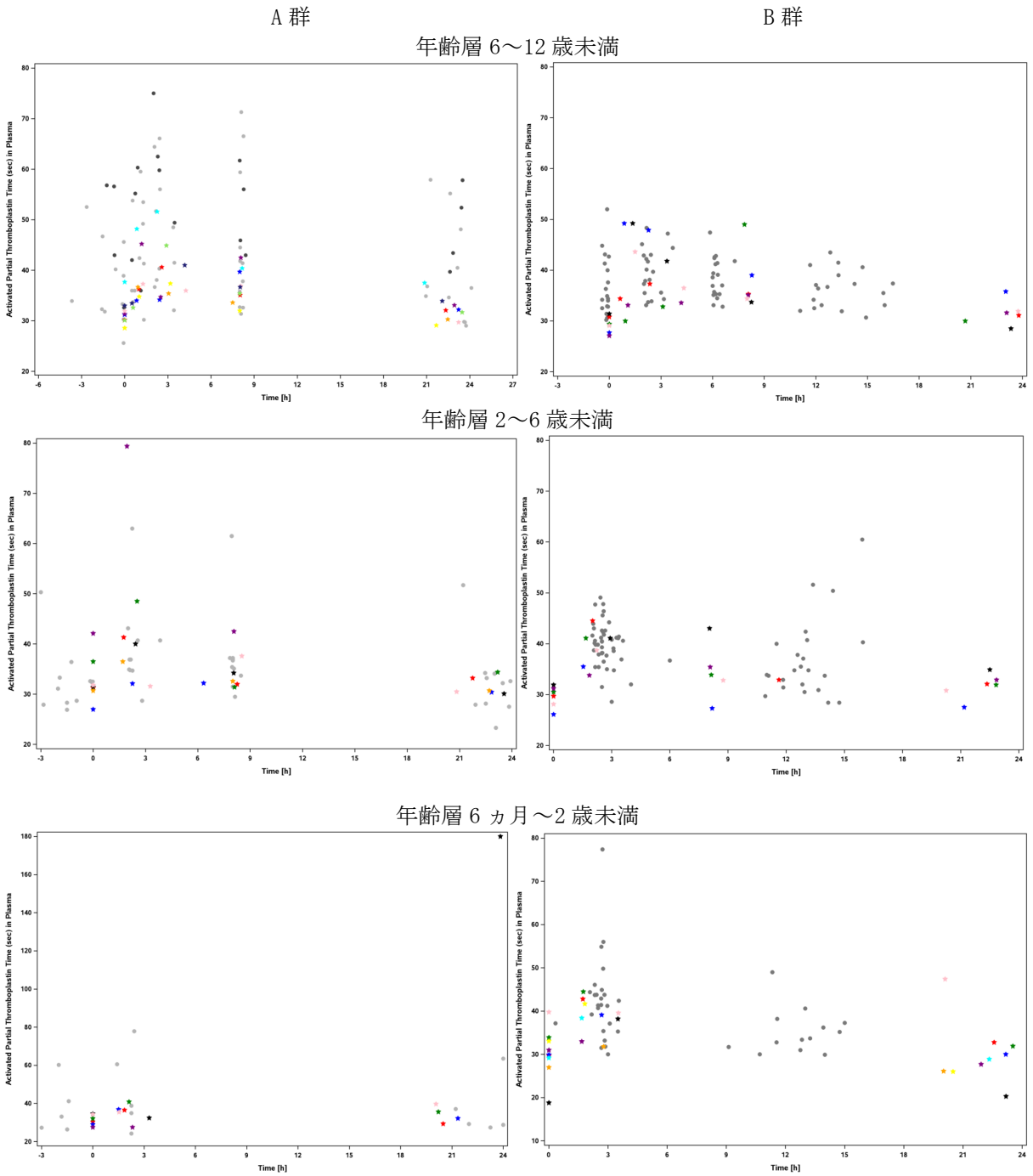
小児における血漿中リバーロキサバン濃度と PT 及び aPTT のベースライン比の関係は、過去に実施した試験での小児、健康成人被験者及び成人 VTE 患者での分布の範囲内であった。99%予測区間から外れた値はほとんどなく、外れた値においても、小児、健康成人被験者及び成人 VTE 患者の分布からの逸脱の程度は小さかった（5.3.3.2.2 PH-38996/Figure 14.4.1.1/29～34、14.4.1.2/31～36）。

抗第Ｘa 因子活性についても、PT 及び aPTT と同様の傾向を示した（5.3.3.2.2 PH-38996/Figure 14.4.1.3/1～4）。抗第Xa 因子活性の個別値の結果は、小児 VTE 患者を対象とした過去の試験の結果と同様であった。血漿中リバーロキサバン濃度と抗第Xa 因子活性の間には、予測されたとおり線形関係が認められた（5.3.3.2.2 PH-38996/Figure 14.4.1.3/17～22）が、抗第Xa 因子活性の個別値における外れ値は本試験でも認められた。小児における血漿中リバーロキサバン濃度を評価するために今回の解析結果を用いる際にはこの外れ値を考慮する必要がある。また、投与 20～24 時間後に評価した抗第Xa 因子活性の大部分が LLOQ 未満であったことにも留意すべきである（5.3.3.2.2 PH-38996/Table 14.4.1.3/2）。



Colored symbols represent individual data from children in study 17992.
Grey circles represent data of children who received a single dose in Study 12892 (N=32, left graph) or multiple doses in studies 14373/14374 (N=19/N=39 right graph)
Source: 5.3.3.2.2 PH-38996/Figure 14.4.1.1/5, 14.4.1.1/9, 14.4.1.1/13, 14.4.1.1/17, 14.4.1.1/21, 14.4.1.1/25

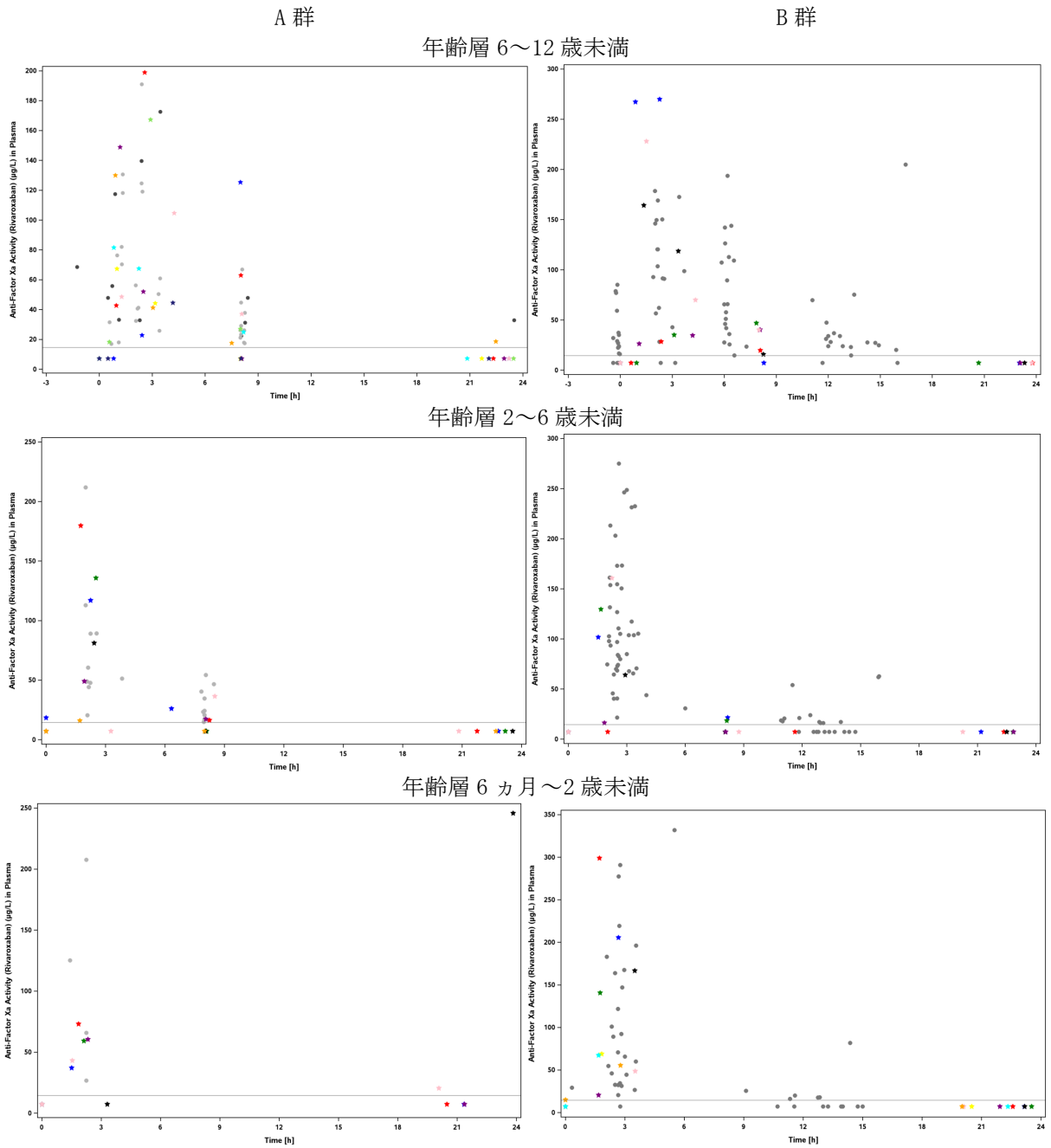
図 2.7.6.9-11 本試験から得られた小児の PT と試験 12892 の結果との比較（A 群）又は試験 14373 及び試験 14374 の結果との比較（B 群）（PDS）：A 群〔左上：年齢層 6～12 歳未満（N＝9）、左中：年齢層 2～6 歳未満（N＝7）、左下：年齢層 6 ヵ月～2 歳未満（N＝6）〕、B 群〔右上：年齢層 6～12 歳未満（N＝6）、右中：年齢層 2～6 歳未満（N＝6）、右下：年齢層 6 ヵ月～2 歳未満（N＝9）〕



Colored symbols represent individual data from children in study 17992
Grey circles represent data of children who received a single dose in Study 12892 (N=32, left graph) or multiple doses in studies 14373/14374 (N=19/N=39 right graph)

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

図 2.7.6.9-12 本試験から得られた小児の aPTT と試験 12892 の結果との比較（A 群）又は試験 14373 及び 14374 の結果との比較（B 群）（PDS）：A 群〔左上：年齢層 6～12 歳未満（N＝9）、左中：年齢層 2～6 歳未満（N＝7）、左下：年齢層 6 ヵ月～2 歳未満（N＝6）〕、B 群〔右上：年齢層 6～12 歳未満（N＝6）、右中：年齢層 2～6 歳未満（N＝6）、右下：年齢層 6 ヵ月～2 歳未満（N＝9）〕



LLOQ=14.5μg/L
Measurements<LLOQ are displayed at 1/2 LLOQ.
Colored symbols represent individual data from children.
Grey circles represent data of children who received a single dose in Study 12892 (N=32, left graph) or multiple doses in studies 14373/14374 (N=19/N=39 right graph)
Source: 5.3.3.2.2 PH-38996/Figure 14.4.1.3/5, 14.4.1.3/7, 14.4.1.3/9, 14.4.1.3/11, 14.4.1.3/13, 14.4.1.3/15

図 2.7.6.9-13 本試験から得られた抗第Xa因子活性と試験12892の結果との比較（A群）又は試験14373及び14374の結果との比較（B群）（PDS）：A群〔左上：年齢層6～12歳未満（N＝9）、左中：年齢層2～6歳未満（N＝7）、左下：年齢層6ヵ月～2歳未満（N＝6）〕、B群〔右上：年齢層6～12歳未満（N＝6）、右中：年齢層2～6歳未満（N＝6）、右下：年齢層6ヵ月～2歳未満（N＝9）〕

2.7.6.9.2.4 安全性の結果

2.7.6.9.2.4.1 治験薬の曝露状況

治験実施計画書に従い、各投与群に組入れた 47 例全例に、体重で調整した 10mg 相当量又は 0.4mg/kg のリバーロキサバンを単回経口投与した（5.3.3.2.2 PH-38996/Listing 16.2.5/1）。各被験者のリバーロキサバンの用量は、5.3.3.2.2 PH-38996/Listing 16.2.5/1 参照。

2.7.6.9.2.4.2 有害事象の要約

本試験で死亡、「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」又は重篤な有害事象はみられなかった。したがって、安全性の主要評価項目である「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイントの発現はなかった。2／47 例（4.3%）に、治験薬投与下で発現した「軽微な出血事象」がみられた（5.3.3.2.2 PH-38996/Table 14.3.4/1）。

9／47 例（19.1%）に 1 件以上の TEAE が認められた。投与群別では、TEAE の大部分は B 群〔7／23 例（30.4%）〕で認められ、A 群では 2／22 例（9.1%）、C 群では TEAE は認められなかった。すべての TEAE の重症度は軽度であった（5.3.3.2.2 PH-38996 Table 14.3.2/7）。

3／47 例（6.4%）に治験薬と関連のある TEAE が認められたが、いずれも重症度は軽度であった（5.3.3.2.2 PH-38996/Table 14.3.2/11）。

治験実施計画書で規定された試験手技と関連のある重篤な TEAE はみられなかった（5.3.3.2.2 PH-38996/Table 14.3.2/7）。

2.7.6.9.2.4.3 有害事象

TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.9-5 に示す。

治験薬と関連のある TEAE は 3／47 例（6.4%）に認められ、活性化部分トロンボプラスチン時間延長（A 群）が 1／22 例（4.5%）、発疹（A 群）が 1／22 例（4.5%）、及び血管穿刺部位内出血（B 群）が 1／23 例（4.3%）で認められた（5.3.3.2.2 PH-38996/Table 14.3.2/18）。

表 2.7.6.9-5 TEAE の発現例数及び発現割合（FAS）

MedDRA Ver.21.0 Primary system organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Group A N=22 (100%)	Group B N=23 (100%)	Group C N=2 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		2 (9.1%)	7 (30.4%)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	2 (8.7%)	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	1 (4.3%)	0
Vomiting	嘔吐	0	2 (8.7%)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	3 (13.0%)	0
Injection site bruising	注射部位内出血	0	1 (4.3%)	0
Pyrexia	発熱	0	1 (4.3%)	0
Vessel puncture site bruise	血管穿刺部位内出血	0	1 (4.3%)	0
Vessel puncture site pruritus	血管穿刺部位そう痒感	0	1 (4.3%)	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	1 (4.3%)	0
Nasopharyngitis	上咽頭炎	0	1 (4.3%)	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	2 (8.7%)	0
Fall	転倒	0	1 (4.3%)	0
Stoma site haemorrhage	ストーマ部出血	0	1 (4.3%)	0
Investigations	臨床検査	1 (4.5%)	0	0
Activated partial thromboplastin time prolonged	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (4.5%)	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	0	1 (4.3%)	0
Dizziness	浮動性めまい	0	1 (4.3%)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (4.5%)	0	0
Rash	発疹	1 (4.5%)	0	0

A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.

Source: 5.3.3.2.2 PH-38996/Table 14.3.2/12

2.7.6.9.2.4.4 死亡

死亡は認められなかった（5.3.3.2.2 PH-38996/Table 14.3.5/1）。

2.7.6.9.2.4.5 重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった（5.3.3.2.2 PH-38996/Table 14.3.5/2）。

2.7.6.9.2.4.6 その他の重要な有害事象

3／47 例（6.4%）に「軽微な出血事象」が認められた（ストーマ部出血、血管穿刺部位内出血及び鼻出血）。なお、鼻出血は治験薬投与後 5 日に発現しており、TEAE ではなかった。

ALT が ULN の 5 倍を超えると同時に総ビリルビンが ULN の 2 倍を超えた場合はみられず（5.3.3.2.2 PH-38996/Table 14.3.7/9）、血小板数が 50×10^9/L を下回った場合もみられなかった（5.3.3.2.2 PH-38996/Table 14.3.7/1）。A 群の 1 例（6～12 歳未満）に軽度の発疹が発現し、1 日後に消失した（5.3.3.2.2 PH-38996/Table 14.3.2/11、14.3.2/12、14.3.2/15）。

2.7.6.9.2.4.7 臨床検査

ヘモグロビン、総ビリルビン、直接ビリルビン、血小板数及びクレアチニンに臨床的に意味のある異常値はみられなかった。1／47 例（2.1%）に、ULN の 1.5 倍の ALT 上昇がみられた（5.3.3.2.2 PH-38996/Table 14.3.7/9）。

2.7.6.9.2.4.8 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

収縮期及び拡張期血圧の平均値は正常範囲内であった（5.3.3.2.2 PH-38996/Table 14.3.8.1～12）。3／47 例（6.4%）にわずかな上昇がみられたが、高血圧は確認されなかった（5.3.3.2.2 PH-38996/Listing 16.2.8.3/2、16.2.7/1）。

2.7.6.9.2.5 嗜好性及び許容性

リバーロキサバンドライシロップの投与を受けた 26 例に、味覚と食感に関する質問票への回答を依頼した。全例が質問 1～4 に回答し、質問 5～7 には質問 3 又は 4 で no と回答した 6 例が回答した。大部分の被験者〔22／26 例（84.6%）〕がリバーロキサバンドライシロップを「好む」と回答し、1 例〔1／26 例（3.8%）〕が「好まない」、3 例〔3／26 例（11.5%）〕が「わからない」と回答した（質問 3）。ドライシロップの外観及び匂いに関する回答（質問 1 及び 2）も、回答者の大多数が肯定的な回答をした。大部分の小児〔16／26 例（61.5%）〕は、リバーロキサバンドライシロップを「再び服用したい」と回答した（質問 4）（5.3.3.2.2 PH-38996/Table 14.3.8/13、Listing 16.2.8.2/1）。治験責任（分担）医師は、治験薬の外観、匂い及び味覚を評価する際に、被験者の多くは心地良い表情を示していたと報告した。

2.7.6.9.3 結論

薬物動態

- AUC に関しては、高年齢の小児と比較して、低年齢で体重がより軽い小児で低値となる明らかな傾向がみられた。特に、年齢層 2 歳未満の小児ではこの傾向が顕著であった。A 群と比較して体重 1kg あたりの用量が B 群では概して高いことから予測されたとおり、B 群の小児における AUC の個別値のほとんどは、同程度の体重及び年齢範囲の A 群の小児の AUC よりも高値であった。一方、C 群では他の群と比較して体重 1kg あたりの用量が高いにもかかわらず、C 群の 2 例の AUC は、いずれもすべての投与群及び年齢範囲の AUC の範囲における下端に分布していた。

- B 群の小児における C_{max} の個別値のほとんどは、A 群の小児の C_{max} よりも高値であった。一方で、AUC とは異なり、C 群の 2 例の C_{max} は、すべての投与群及び年齢範囲の C_{max} の範囲の上方に分布していた。また、C_{max} では、AUC でみられたような体重との相関は認められなかった。

- 年齢層 2～12 歳未満の小児（A 群及び B 群）に対しドライシロップとしてリバーロキサバンを単回経口投与したとき、過去の試験で錠剤及び希釈した懸濁剤（年齢層 6～12 歳未満の小児のみ）としてリバーロキサバンを経口投与したときの AUC 及び C_{max} の結果と同程度であった。一方、第 I 相試験 12892 で未希釈の懸濁剤としてリバーロキサバンを単回経口投与したときと比較すると C_{max} は高値であった。C 群での被験者 2 例の間でリバーロキサバンの薬物動態プロファイルにかなりの差があったことから、これらの 2 例に基づいてバイオアベイラビリティの用量依存性について最終的な結論を導きだすことはできなかった。

薬力学

- 全般的に、年齢層 6 ヵ月～12 歳未満の小児における PT 及び aPTT の個別値は、過去に実施した試験で対応する用量のリバーロキサバンの経口投与を受けた小児、健康成人被験者及び成人 VTE 患者での分布の範囲内であった。

- 小児における血漿中リバーロキサバン濃度と PT 又は aPTT のベースライン比との関係は、過去に実施した試験で対応する用量のリバーロキサバンの経口投与を受けた小児、健康成人被験者及び成人 VTE 患者での分布の範囲内であった。

- 全般的に、血漿中リバーロキサバン濃度と抗第Ｘa 因子活性の間に線形関係が認められた。この結果は、小児 VTE 患者を対象とした過去の試験の結果と同様であった。抗第Ｘa 因子活性の個別値における外れ値は本試験でも認められたことから、小児における血漿中リバーロキサバン濃度を評価するために今回の解析結果を用いる際にはこの外れ値を考慮する必要がある。また、投与 20～24 時間後に評価した抗第Ｘa 因子活性の大部分が LLOQ 未満であったことにも留意すべきである。

安全性

- すべての投与群で、ドライシロップとして体重で調整された用量のリバーロキサバンを単回経口投与したときの忍容性は良好であり、安全性に問題はないと考えられた。死亡、重大な出血事象、「治験薬投与下で発現した重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」は認められなかった。治験薬と関連のある TEAE はすべて軽度であり、いずれも消失した。

2.7.6.10 【国外試験】静脈血栓塞栓症の小児患者を対象とした第Ⅱ相試験：試験 14373（報告書番号 PH-38995）

参照項目：5.3.5.1.1 PH-38995

2.7.6.10.1 試験計画の概要

試験の標題：

多様な静脈血栓塞栓症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、薬物動態及び薬力学を検討する非盲検、非対照、30 日間投与試験

実施医療機関：30 施設（米国、イタリア、オーストリア、ドイツ、オランダ、スイス、フランス、オーストラリア、イスラエル、カナダ）

試験期間：	**開発のフェーズ**：第Ⅱ相
最初の被験者の組入れ日：2013 年 2 月 19 日 最後の被験者の完了日： 2016 年 9 月 1 日	

目的：

主要目的：

- 「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。

副次目的：

- 再発性症候性静脈血栓塞栓症（VTE）の発現頻度を評価する。
- 画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」を評価する。
- 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。

試験方法：

本試験は、6～18 歳未満の多様な VTE の小児を対象とした多施設共同、非盲検、非対照試験である。

年齢及び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（表 2.7.6.10-1、表 2.7.6.10-2）。

他剤から治験薬への切り替え、及び治験薬から他剤への切り替え方法については、表 2.7.6.10-3 を参照のこと。

<u>リバーロキサバン群</u>

年齢層 6～12 歳未満：

用量を体重で調整したリバーロキサバン錠剤（5、7.5、10、15 及び 20mg）を 1 日 1 回投与（朝食後 2 時間以内）、又は

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）

年齢層 12～18 歳：

用量を体重で調整したリバーロキサバン錠剤（5、7.5、10、15 及び 20mg）を 1 日 1 回投与（朝食後 2 時間以内）

<u>対照群</u>

比較対照として、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）〕を投与（治験実施計画書改訂 6 以降、対照群への組入れを中止した）

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

全評価項目（疑いを含む）、ベースライン時及び実施する画像検査の結果は、中央独立判定委員会（CIAC）が評価した。

データモニタリング委員会（DMC）は治験中の被験者の安全をモニタリングし、治験調整委員会に提

言を行った。

被験薬：

リバーロキサバン錠剤（5、7.5、10、15 及び 20mg）、又はリバーロキサバン懸濁剤

投与前に懸濁剤を希釈調製する。

用法・用量

成人 VTE 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、年齢及び体重で調整した用量のリバーロキサバンを錠剤として 1 日 1 回又は希釈した懸濁剤として 1 日 2 回投与。なお、いずれも食後 2 時間以内に投与。

投与期間

30 日間

対照薬：

治験実施計画書改訂 6 までは、以下の標準治療を対照薬として設定していた[a]。

LMWH、フォンダパリヌクス又は VKA

用法・用量

それぞれ標準治療に準ずる。

投与期間

30 日間

選択・除外基準：

治験対象として診断された VTE（インデックスイベント）の検査画像は、CIAC が評価した。

インデックスイベントの分類は以下の通り。

カテゴリー1: 下肢深部静脈血栓症、大静脈血栓症、又は肺塞栓症

カテゴリー2：上肢深部静脈血栓症、又は鎖骨下静脈血栓症

カテゴリー3：大脳静脈及び静脈洞血栓症、又は頸静脈血栓症

主な選択基準

- 症候性又は無症候性 VTE に対して少なくとも 2 ヵ月間、カテーテル関連 VTE の場合は少なくとも 6 週間、LMWH、フォンダパリヌクス、又は VKA による治療を受けている 6～18 歳未満の小児
- 来院 2 の前 10 日以内にヘモグロビン、血小板数、クレアチニン及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及び総ビリルビンが評価されているもの

主な除外基準

- 抗凝固療法が禁忌となる活動性出血あるいは高い出血リスクを有するもの
- 先行する抗凝固薬投与中に VTE の症候性の進行がみられたもの
- 治験薬投与中に腰椎穿刺及び非末梢留置型の中心静脈カテーテルの抜去を含む侵襲的処置が予定されているもの
- 推算糸球体ろ過率（eGFR）が 30mL/min/1.73m^2 未満のもの
- 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のあるもの、又は ALT が基準値上限（ULN）の 5 倍を超えるもの、又は総ビリルビンが ULN の 2 倍を超え直接ビリルビンが全体の 20%を超えるもの
- 血小板数が 50×10^9/L 未満のもの（治験実施計画書改訂 6 までは、100×10^9/L 未満）

[a] 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ことから、対照群の設定への割付けを試験途中で中止した。

- 年齢別 95 パーセンタイル値を超える高血圧を有するもの
- 生命予後が 3 ヵ月未満と考えられる重篤な合併症を有するもの
- CYP3A4 及び P-gp に対する強力な阻害薬、すなわちすべてのヒト免疫不全ウイルスプロテアーゼ阻害薬及びアゾール系抗真菌薬（ケトコナゾール、イトラコナゾール、ボリコナゾール、posaconazole）の全身投与が治験薬投与期間中に予定されているもの（フルコナゾールの併用は可能とする）
- 強力な CYP3A4 誘導薬であるリファンピシン、リファブチン、フェノバルビタール、フェニトイン及びカルバマゼピンの投与が治験薬投与期間中に予定されているもの
- 被験薬の国内添付文書に記載されている、過敏症又はその他の禁忌を有するもの

有効性の評価項目：

「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

疑われるすべての再発性 VTE、画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」を CIAC が評価した。判定結果を基に最終解析を行った。

薬物動態及び薬力学の評価項目：

薬物動態

血漿中リバーロキサバン濃度

薬力学

プロトロンビン時間〔PT（秒）、なお PT-INR（国際標準比）としても算出〕、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）及び抗第 Xa 因子活性

来院 3（投与前、投与 2～4 時間後及び 6～8 時間後）、来院 4（錠剤：投与 20～24 時間後、懸濁剤：投与 10～16 時間後）に評価用検体を採取した。

安全性の評価項目：

「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

その他、有害事象、バイタルサイン、理学的検査（身長、体重を含む）、臨床検査

すべての出血事象を CIAC が分類した。

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 倍を超えた場合、肝障害、血小板数が 50×10^9/L を下回った場合について評価した。

被験者数：

目標被験者数：

20 例（各投与群に 10 例ずつ）〔治験実施計画書改訂 6 までは、計 40 例（対照群の 20 例を含む）〕

設定根拠：

被験者数は統計学的に算出したものではなく、小児における VTE の発現頻度が極めて低いことによる実施可能性の評価と、リバーロキサバンの薬物動態の個体間変動が中程度であることに基づいている。本適応で親の同意を取得した過去の経験に基づき、適格な小児のうち、本治験に組入可能な小児は 10%未満と推定された。

解析方法：

解析対象集団

- 最大の解析対象集団（FAS）：すべての組入れられた被験者
- 安全性解析対象集団（SAF）：すべての組入れられた被験者のうち、治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者
- 治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）：すべての組入れられた被験者のうち、30 日間の治験薬投与期間を完了した被験者。ただし、同意撤回により 30 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。
- 薬物動態解析対象集団：すべての組入れられた被験者のうち、規定されたとおりに薬物動態評価用検体が少なくとも 1 点以上得られた被験者
- 薬力学解析対象集団：すべての組入れられた被験者のうち、規定されたとおりに抗凝固パラメータ評価用の血液検体が少なくとも 1 点以上得られた被験者

有効性の解析

有効性の解析は FAS について行った。「再発性症候性 VTE」又は画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」の複合エンドポイントの発現頻度を記述的に要約した。定量的データは要約統計量で記述し、年齢層ごとに示した。

安全性の解析

安全性の解析は SAF について行った。治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は治験薬投与開始から治験薬投与終了 2 日後までに発現した有害事象と定義した。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 19.0 の器官別大分類（SOC）及び基本語を用いてコード化した。有害事象の重症度は、軽度（通常、一過性であり、一般的に日常生活に支障を来さないもの）、中等度（日常生活に支障を来すような不快感を伴うもの）、高度（日常生活を阻害するもの）の 3 段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイントの発現割合を記述的に要約した。

その他のすべての安全性の評価項目についても記述的方法を用いて要約した。

薬物動態及び薬力学の解析

母集団解析法を用いて薬物動態及び薬力学の解析を行った。詳細は薬物動態及び薬力学の母集団解析計画書に別途定めた。

表 2.7.6.10-1 リバーロキサバン錠の投与量

年齢	体重（kg）		錠剤の 1 日投与量
	最小	最大	
6～18 歳未満	14	＜ 20	5.0 mg
	20	＜ 30	7.5 mg
	30	＜ 40	10 mg
	40	＜ 50	15 mg
成人と同程度の体重の被験者	50	≧100	20 mg

Source: 5.3.5.1.1 PH-38995/Section 16.1.1

表 2.7.6.10-2 リバーロキサバン懸濁剤（1mg/mL）の投与量

年齢	体重（kg）		懸濁剤の単回投与量	1 日投与量
	Min	Max		
6～12 歳未満	9	＜ 10	3.2 mg	6.4 mg
	10	＜ 12	3.4 mg	6.8 mg
	12	＜ 20	4.0 mg	8.0 mg
	20	＜ 30	5.0 mg	10.0 mg
	30	＜ 50	7.5 mg	15.0 mg
	50	＜100	10 mg	20.0 mg

Source: 5.3.5.1.1 PH-38995/Section 16.1.1

表 2.7.6.10-3 他剤から治験薬への切り替え、及び治験薬から他剤への切り替え方法

治験薬投与開始前	
VKA からリバーロキサバンへ切り替える場合	VKA を投与中の被験者で PT-INR が目標範囲を超える（3.0 を上回る）場合、リバーロキサバンの投与を遅らせた。INR が 2.5～3.0）の場合は、リバーロキサバンの初回投与を翌日に遅らせた。INR が 2.5 未満の場合は、リバーロキサバンの初回投与を来院 2 に行った。VKA の投与は、リバーロキサバンの投与開始前に中止した。
ヘパリン又はフォンダパリヌクスからリバーロキサバンへ切り替える場合	リバーロキサバンによる治験薬投与開始前にヘパリン投与を受けていた被験者は、UFH の場合には投与終了 4 時間後、1 日 2 回投与の LMWH の場合には投与終了 6～12 時間後、あるいはフォンダパリヌクス又は LMWH の 1 日 1 回投与の場合には投与終了 12～24 時間後にリバーロキサバンの投与開始を予定しなければならなかった。リバーロキサバンの投与開始後はヘパリン又はフォンダパリヌクスの投与を継続することはできなかった。
治験薬投与終了後	
リバーロキサバンからヘパリン又はフォンダパリヌクスへ切り替える場合	リバーロキサバンからヘパリン又はフォンダパリヌクスに切り替える被験者は、次回投与予定時から切り替えることができた。
リバーロキサバンから VKA へ切り替える場合	リバーロキサバンから VKA に切り替える被験者は、VKA の初回投与から 48 時間はリバーロキサバンの投与を継続する必要があった。2 日間併用した後に、リバーロキサバンの次回投与前に INR を測定し、INR が 2.0 以上になるまでリバーロキサバンと VKA の併用を継続することを推奨した。

Source: 5.3.5.1.1 PH-38995/Section 16.1.1

2.7.6.10.2 成績

2.7.6.10.2.1 試験対象集団

2.7.6.10.2.1.1 被験者の内訳

68 例の小児がスクリーニングを受け、64 例がいずれかの投与群に割付けられた。治験薬投与前に同意撤回のあった 1 例を除き、63 例が治験薬の投与を 1 回以上受けた。63 例中 24 例は 12～18 歳未満、39 例は 6～12 歳未満であった（5.3.5.1.1 PH-38995/Table 14.1/3)。

年齢層 12～18 歳未満の 11 例及び年齢層 6～12 歳未満の 13 例は、リバーロキサバン錠剤を 1 日 1 回投与され、年齢層 6～12 歳未満の 19 例は、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 例は、比較対照として、標準治療（LMWH、フォンダパリヌクス又は VKA）を投与された。

2.7.6.10.2.1.2 解析対象集団

64 例を FAS、63 例を SAF 及び PPS とした（5.3.5.1.1 PH-38995/Table 14.1/2）。

本試験に組入れられた被験者のうち 42 例を薬物動態及び薬力学の解析対象とした。

2.7.6.10.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

本試験では、6～18 歳未満の小児を対象とした。年齢の平均値（中央値）は 11 歳（11 歳）で、ベースラインの体重の平均値は 44.0kg（37.6kg）、身長の平均値は 146.53cm（148.35cm）であった。SAF における人口統計学的特性を表 2.7.6.10-4 に示す。

リバーロキサバン群の年齢層 12～18 歳未満では、7／11 例（63.6%）が、カテゴリー1 のインデックスイベントを有しており、年齢層 6～12 歳未満では、リバーロキサバン錠剤を投与された被験者の 8／13 例（61.5%）、リバーロキサバン懸濁剤を投与された被験者の 12／19 例（63.2%）が、カテゴリー3 のインデックスイベントを有していた（表 2.7.6.10-5）。

対照群の年齢層 12～18 歳未満では 7／13 例（53.8%）、年齢層 6～12 歳未満では 5／7 例（71.4％）がカテゴリー1 のインデックスイベントを有していた（5.3.5.1.1 PH-38995/Table14.1/19）。

表 2.7.6.10-4 人口統計学特性（SAF）

	12-18 years		6-12 years			Total N=63 (100%)
	Rivaroxaban o.d. tablet N=11 (100%)	Comparator N=13 (100%)	Rivaroxaban o.d. tablet N=13 (100%)	Rivaroxaban b.i.d. suspension N=19 (100%)	Comparator N=7 (100%)	
Sex						
Male	3 (27.3%)	6 (46.2%)	8 (61.5%)	13 (68.4%)	4 (57.1%)	34 (54.0%)
Female	8 (72.7%)	7 (53.8%)	5 (38.5%)	6 (31.6%)	3 (42.9%)	29 (46.0%)
Race						
White	10 (90.9%)	10 (76.9%)	11 (84.6%)	16 (84.2%)	6 (85.7%)	53 (84.1%)
Black	0	1 (7.7%)	1 (7.7%)	1 (5.3%)	0	3 (4.8%)
Asian	1 (9.1%)	0	0	1 (5.3%)	0	2 (3.2%)
White, Asian	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.6%)
Not reported	0	1 (7.7%)	1 (7.7%)	1 (5.3%)	1 (14.3%)	4 (6.3%)
Ethnicity						
Not hispanic or latino	11 (100.0%)	13 (100.0%)	12 (92.3%)	14 (73.7%)	6 (85.7%)	56 (88.9%)
Hispanic or latino	0	0	1 (7.7%)	3 (15.8%)	0	4 (6.3%)
Not reported	0	0	0	2 (10.5%)	1 (14.3%)	3 (4.8%)
Age						
N	11	13	13	19	7	63
Mean (SD)	15.5 (1.2)	14.8 (1.0)	8.5 (2.1)	8.3 (1.9)	9.0 (2.0)	11.0 (3.7)
Median	16.0	15.0	8.0	9.0	10.0	11.0
Range	14 - 17	13 – 16	6 - 11	6 – 11	6 - 11	6 - 17
Baseline Weight (kg)						
N	11	0	13	19	0	43
Mean (SD)	73.68 (44.56)	-	31.71 (9.85)	35.24 (11.90)	-	44.00 (29.55)
Median	65.00	-	31.10	37.60	-	37.60
Range	20.0 - 194.2	-	21.8 - 55.9	18.4 - 58.2	-	18.4 – 194.2
Baseline Height (cm)						
N	11	13	12*	19	7	62
Mean (SD)	165.66 (15.17)	167.41 (8.41)	132.28 (16.15)	133.59 (14.14)	137.26 (16.47)	146.53 (21.10)
Median	170.00	166.90	129.60	133.00	140.10	148.35
Range	126.0 - 189.0	155.0-182.9	108.8 - 161.5	110.0 - 153.0	116.8 - 155.4	108.8 – 189.0
Baseline Body Mass Index (kg/m^2)						
N	11	0	12	19	0	42
Mean (SD)	26.0 (14.5)	-	17.8 (2.2)	19.2 (4.1)	-	20.6 (8.4)
Median	20.4	-	18.2	18.7	-	18.8
Range	12.6 - 66.3	-	13.6 - 21.4	13.5 - 29.6	-	12.6 - 66.3

* For child 440010001 no baseline height was reported at Visit 1 (13 May 2015). In an unscheduled visit on 25 JUN 2015, the child's height was 133.5 cm

Source: 5.3.5.1.1 PH-38995/Table 14.1 / 9

表 2.7.6.10-5 治験対象として診断されたカテゴリー別の VTE（インデックスイベント）（FAS）

	12-18 years		6-12 years			
Location of Event Category	Rivaroxaban o.d. tablet N=11 (100%)	Comparator N=13 (100%)	Rivaroxaban o.d. tablet N=13 (100%)	Rivaroxaban b.i.d. suspension N=19 (100%)	Comparator N=7 (100%)	Not treated N=1 (100%)
Category 1: Lower extremity DVT, vena cava thrombosis, and/or PE	7 (63.6%)	7 (53.8%)	1 (7.7%)	4 (21.1%)	5 (71.4%)	1 (100%)
Category 2: Upper extremity DVT, and/or subclavian vein thrombosis *	1 (9.1%)	3 (23.1%)	4 (30.8%)	3 (15.8%)	1 (14.3%)	0
Category 3: Cerebral vein and sinus thrombosis, and/or jugular vein thrombosis	3 (27.3%)	3 (23.1%)	8 (61.5%)	12 (63.2%)	1 (14.3%)	0

* Subjects with involvement of upper extremity DVT or subclavian vein thrombosis were allocated to category 2, irrespective of additional involvement.
Note: A subject could have more than one index event location but is allocated to only one category.
Source: 5.3.5.1.1 PH-38995/Table 14.1 / 19

2.7.6.10.2.1.4 病歴

SAF において、ほとんどの被験者（61／63 例、96.8%）は、少なくとも 1 つ以上の病歴があった。最もよくみられた病歴は、SOC では「感染症および寄生虫症」が 36 例（57.1%）、「外科および内科処置」が 25 例（45.7%）、「神経系障害」が 24 例（38.1%）であった。最もよくみられた基本語は頭痛で 14 例（22.2%）あった（5.3.5.1.1 PH-38995/Table 14.1/14）。

2.7.6.10.2.1.5 前治療薬及び併用薬

SAF におけるすべての被験者は、治験薬投与開始前に何らかの治療を受けていた。最も多かった治療は、抗血栓薬によるもので 63／63 例（100.0%）、次いで血管保護薬が 12 例（19.0%）及び眼科用薬が 12 例（19.0%）であった（5.3.5.1.1 PH-38995/Table 14.1/16）。

併用薬は 5.3.5.1.1 PH-38995/Table 14.1/15 を参照のこと。

2.7.6.10.2.2 有効性の結果

2.7.6.10.2.2.1 治験薬の投与状況

リバーロキサバン錠を投与した被験者（年齢層 12～18 歳未満：11 例、年齢層 6～12 歳未満：13 例）では、服薬遵守率の幾何平均値（幾何標準偏差：geometoric SD）は 99.7%（1.01%）及び 100.5%（1.03%）であった(5.3.5.1.1 PH-38995/Table 14.3/5)。

リバーロキサバン懸濁剤を投与した被験者（年齢層 6～12 歳未満：19 例）では、服薬遵守率の幾何平均値（geometoric SD）は 97.5%（1.06%）であった。1 例（79.7%）を除き、すべての被験者は服薬遵守率が 80%以上であった（5.3.5.1.1 PH-38995/Listing 16.2.5/4）。

一方、対照群の LMWH を投与した 6 例（年齢層 12～18 歳未満、及び 6～12 歳未満）では、服薬遵守率の幾何平均値（geometoric SD）は 99.7%（1.0%）であり、VKA を投与した 14 例では、100%（1.0%）であった（5.3.5.1.1 PH-38995/Table 14.3/6、14.3/7）。

2.7.6.10.2.2.2 「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」

FAS の 64 例のうち治験薬の投与を受けた 63 例において、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(5.3.5.1.1 PH-38995/Table 14.2/1)。

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」の評価を表 2.7.6.10-6 に示す。

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 43 例（リバーロキサバン群：33 例、対照群：10 例）に画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」は認められなかった（5.3.5.1.1 PH-38995/Table 14.2/2）。

画像検査結果が得られたリバーロキサバン群 33 例において、9 例（27.3%）で血栓像の正常化が認められ、21 例（63.6%）で血栓像が改善し、3 例（9.1%）では血栓像の変化は認められなかった。対照群 10 例において、3 例（30.0%）で血栓像の正常化が認められ、4 例（40.0%）で血栓像が改善し、3 例（30.0%）では評価不能であった。

表 2.7.6.10-6 30 日間の治験薬投与期間終了時での画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」の評価（FAS）

	Rivaroxaban OD (tablet) (12-18 years group) N=11 (100%)	Anticoagulants, comparator (12-18 years group) N=13 (100%)	Rivaroxaban OD (tablet) (6-12 years group) N=13 (100%)	Rivaroxaban BID (suspension) (6-12 years group) N=19 (100%)	Rivaroxaban (pooled 6-12 years group) N=32 (100%)	Anticoagulants, comparator (6-12 years group) N=7 (100%)	Rivaroxaban (pooled 6-18 years group) N=43 (100%)
Thrombotic burden assessment							
missing	4 (36.4%)	9 (69.2%)	2 (15.4%)	4 (21.1%)	6 (18.8%)	1 (14.3%)	10 (23.3%)
DETERIORATED	0	0	0	0	0	0	0 (100%)
IMPROVED	4 (36.4%)	0	8 (61.5%)	9 (47.4%)	17 (53.1%)	4 (57.1%)	21 (48.8%)
NO RELEVANT CHANGE	0	0	1 (7.7%)	2 (10.5%)	3 (9.4%)	0	3 (7.0%)
NORMALIZED	3 (27.3%)	2 (15.4%)	2 (15.4%)	4 (21.1%)	6 (18.8%)	1 (14.3%)	9 (20.9%)
NOT EVALUABLE	0	2 (15.4%)	0	0	0	1 (14.3%)	0

下段に続く

	Anticoagulants, comparator (pooled 6-18 years group) N=20 (100%)	Treatment not received N=1 (100%)	Total N=64 (100%)
Thrombotic burden assessment			
missing	10 (50.0%)	1 (100.0%)	21 (32.8%)
DETERIORATED	0	0	0
IMPROVED	4 (20.0%)	0	25 (39.1%)
NO RELEVANT CHANGE	0	0	3 (4.7%)
NORMALIZED	3 (15.0%)	0	12 (18.8%)
NOT EVALUABLE	3 (15.0%)	0	3 (4.7%)

Source: 5.3.5.1.1 PH-38995/Table 14.2/2

2.7.6.10.2.3 薬物動態及び薬力学の結果

2.7.6.10.2.3.1 薬物動態

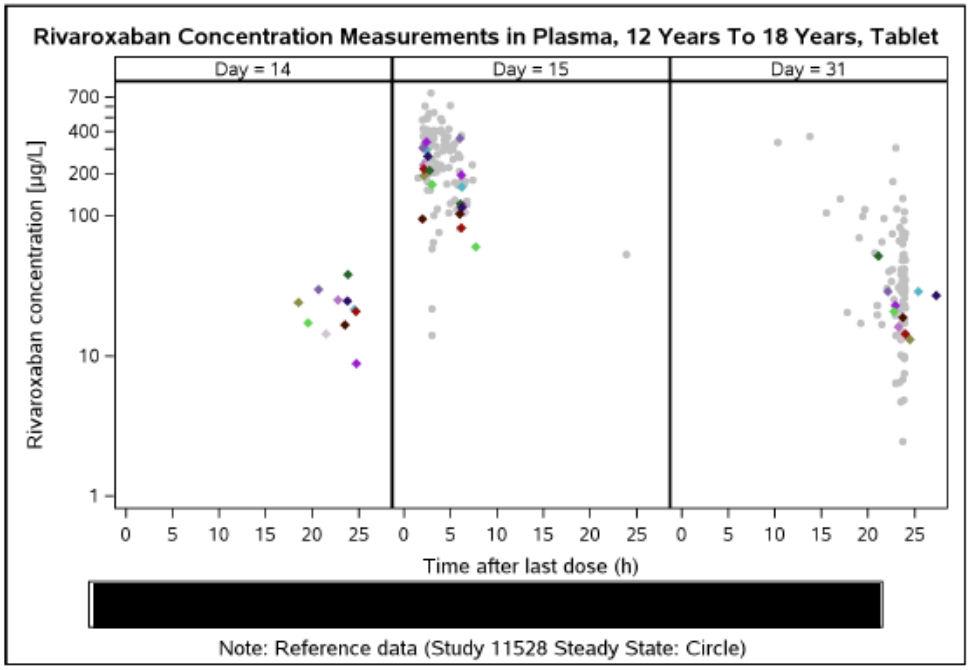
本試験に組入れられた被験者のうち 42 例を薬物動態解析対象集団とした。錠剤として 20mg 相当量（成人 VTE 患者におけるリバーロキサバン 20mg 1 日 1 回投与時と同程度の曝露量が得られるように体重で調整した用量）のリバーロキサバンを 1 日 1 回、又は希釈した懸濁剤として 10mg 相当量（成人 VTE 患者におけるリバーロキサバン 10mg 1 日 1 回投与時と同程度の曝露量が

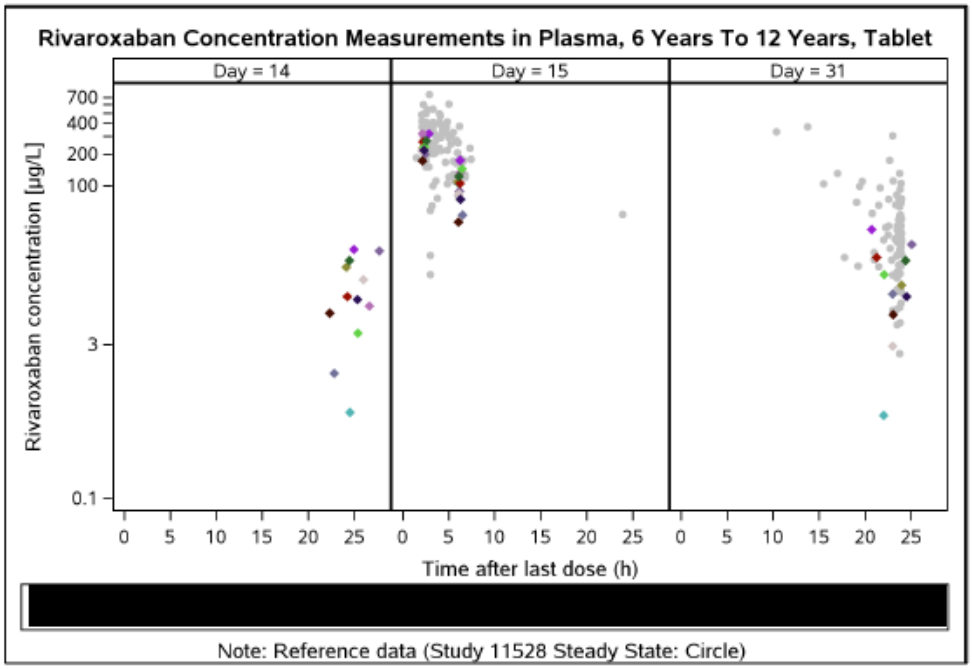
得られるように体重で調整した用量）のリバーロキサバンを 1 日 2 回投与したときのリバーロキサバンの薬物動態を評価した。薬物動態解析対象集団のうち 11 例が年齢層 12～18 歳未満（錠剤として投与）であり、31 例が年齢層 6～12 歳未満（錠剤又は懸濁剤として投与、それぞれ 12 例及び 19 例）であった。各被験者から、第 15 日の投与前、投与 2～4 後及び 6～8 時間後、並びに第 31 日の最終投与後 20～24 時間後（錠剤として 1 日 1 回投与の場合）又は 10～16 時間後（懸濁剤として 1 日 2 回投与の場合）に血液検体を採取した。

小児における血漿中リバーロキサバン濃度と成人 VTE 患者での実測値及び生理学的薬物速度論モデルに基づく予測値との比較

小児における血漿中リバーロキサバン濃度の実測値を、成人 VTE 患者に錠剤としてリバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回（試験 11528）又は 10mg を 1 日 2 回（試験 11223）投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度の実測値（図 2.7.6.10-1 及び図 2.7.6.10-2）、及び各年齢層の生理学的薬物速度論（PBPK）モデルからの血漿中リバーロキサバン濃度の予測値（対象：仮想小児患者集団）（図 2.7.6.10-3、図 2.7.6.10-4 及び図 2.7.6.10-5）と比較した。

年齢層 6～18 歳未満の小児の血漿中リバーロキサバン濃度は、トラフ濃度における何点かの例外を除けば、剤形及び用法にかかわらず成人 VTE 患者と同程度であった。しかしながら、錠剤として 20mg 相当量のリバーロキサバンを 1 日 1 回投与された年齢層 6～12 歳未満群のトラフ濃度は、成人の範囲の下方に分布していた。

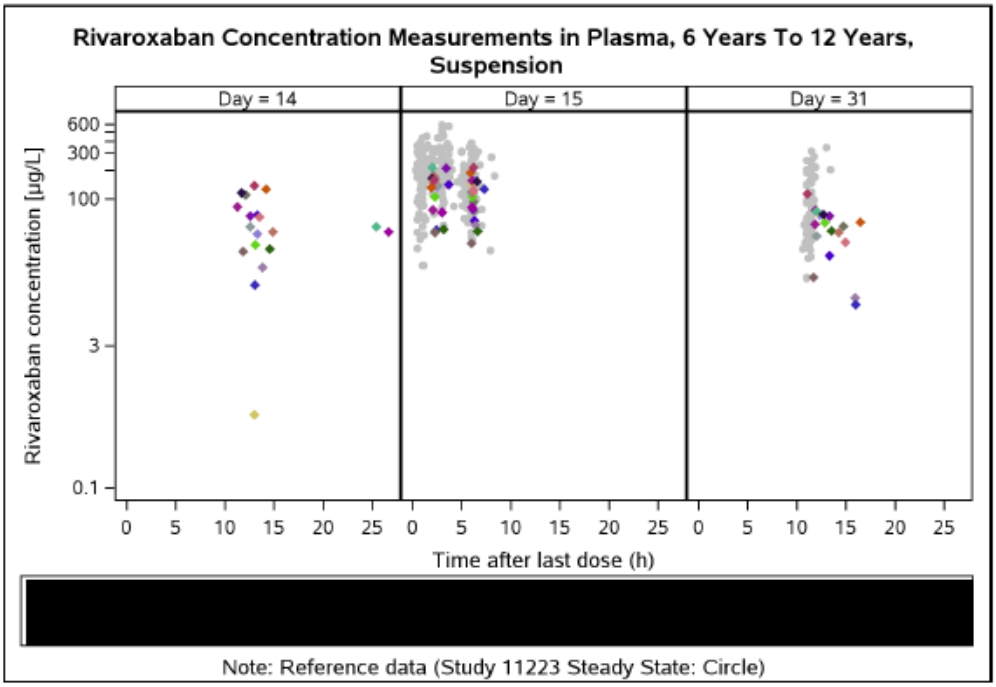




Reference population are adult patients aged 22 to 87 years (n=135 receiving 20 mg rivaroxaban o.d.)

Source: 5.3.5.1.1 PH-38995/Figure 14.4.2 / 1 and Figure 14.4.2 / 2

図 2.7.6.10-1 小児（上：年齢層 12～18 歳未満、及び下：年齢層 6～12 歳未満、それぞれ錠剤として 1 日 1 回投与）と成人（錠剤として 1 日 1 回投与）間の血漿中リバーロキサバン濃度推移の比較[灰色の丸：成人のデータ、菱形：小児のデータ、Day14 は第 15 日（Day15）の投与前を示す）]

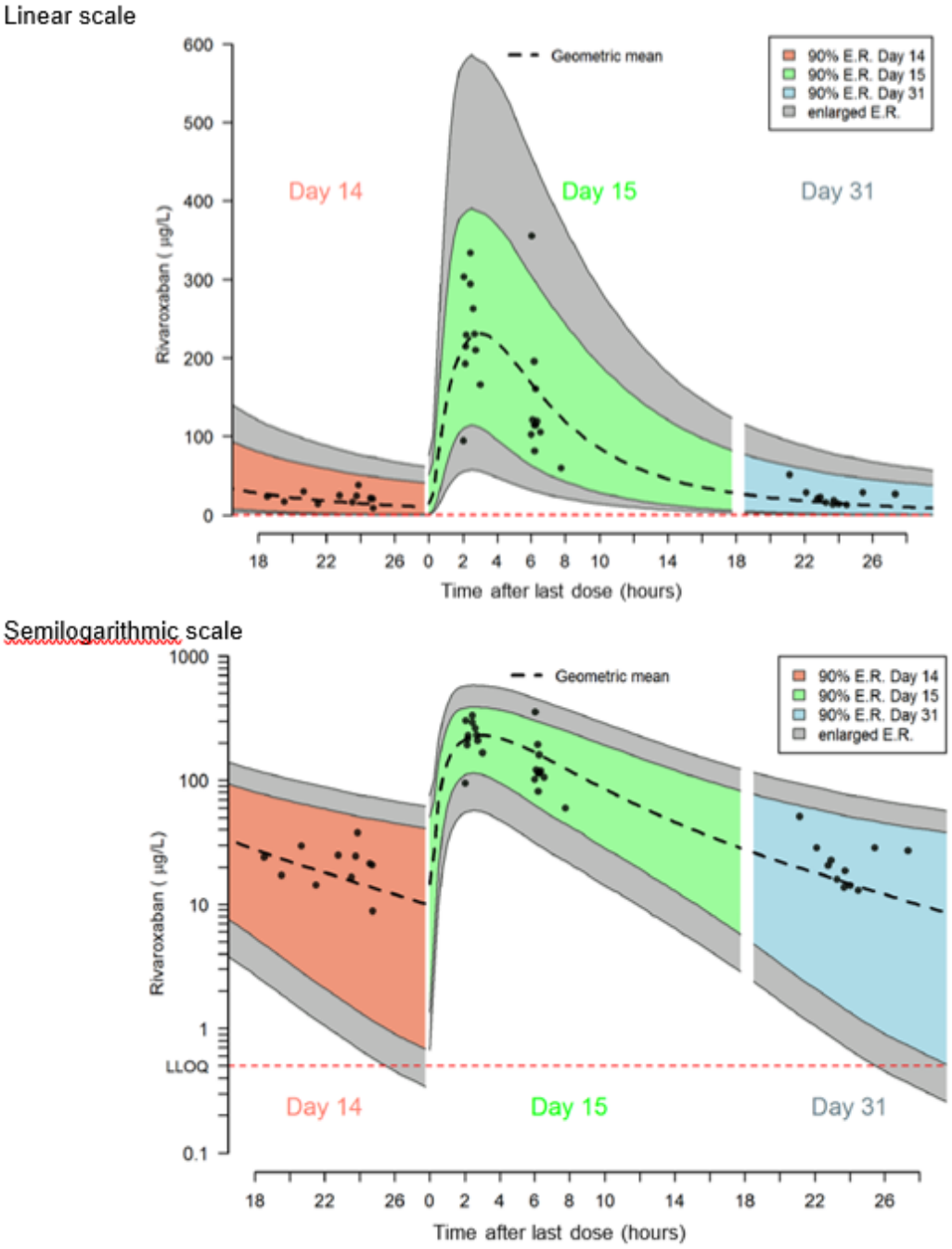


Reference population are adult patients aged 20 to 90 years (n=118 receiving 10 mg rivaroxaban b.i.d.)

Source: 5.3.5.1.1 PH-38995/Figure 14.4.2 / 4

図 2.7.6.10-2 小児（年齢層 6～12 歳未満、懸濁剤として 1 日 2 回投与）と成人（錠剤として 1 日 2 回投与）間の血漿中リバーロキサバン濃度推移の比較[灰色の丸：成人のデータ、菱形：小児のデータ、Day14 は第 15 日（Day15）の投与前を示す）]

年齢層 6～18 歳未満の小児における血漿中リバーロキサバン濃度の実測値と PBPK モデルに基づく予測値にも良好な一致が認められた。ほぼすべての血漿中濃度の個別値は、PBPK モデルに基づく拡大予測範囲(0.5×5 パーセンタイル － 1.5×95 パーセンタイル)内であった。

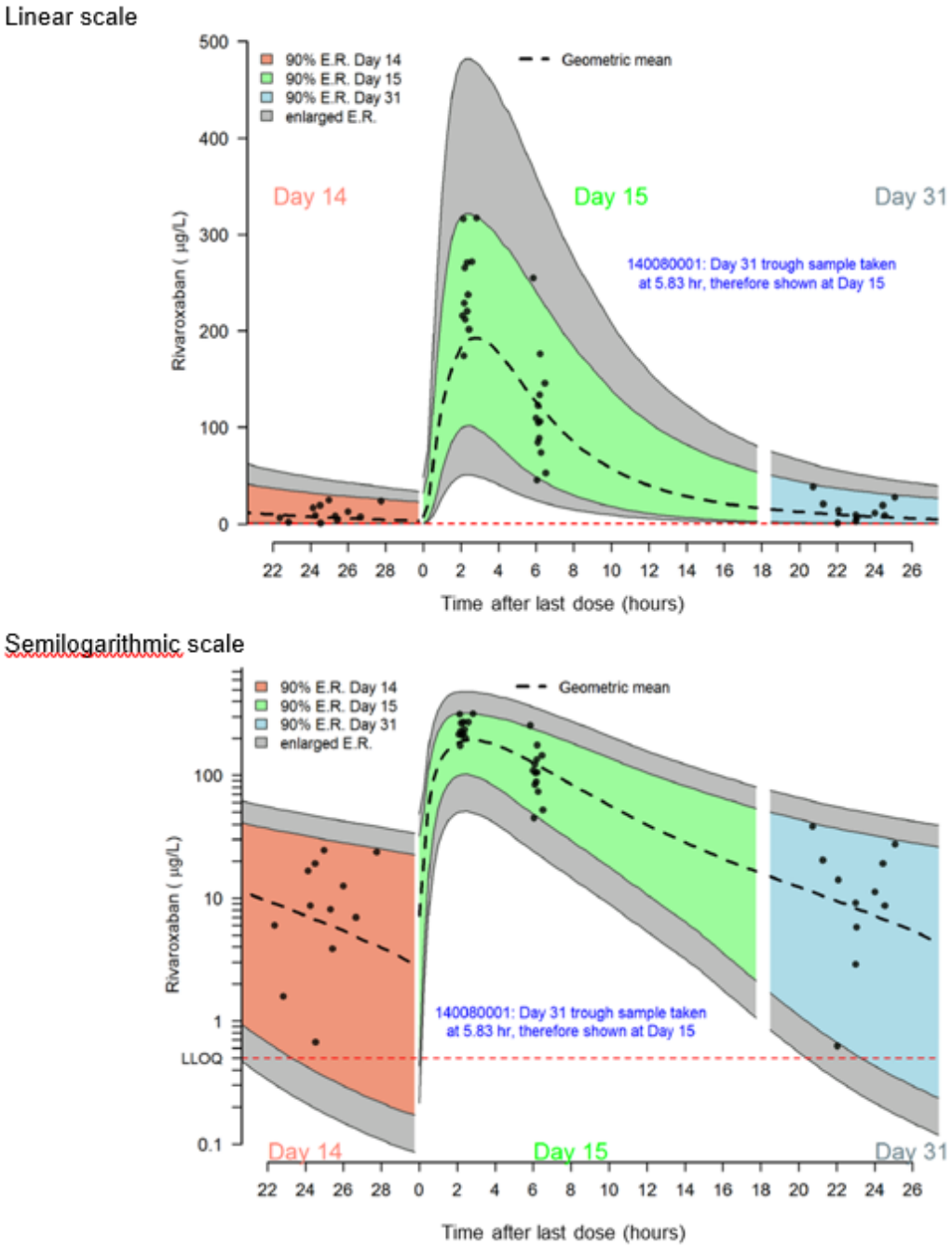


E.R. expected range (=predicted PBPK range)

The colored area represents the interval between the 5th and 95th percentiles of the PBPK prediction (90% prediction range). The light grey area represents the enlarged expected range, with the lower line representing 0.5 times the 5th percentile and the upper line representing 1.5 times the 95th percentile of the PBPK prediction

Source: 5.3.5.1.1 PH-38995/Figure 11-21

図 2.7.6.10-3 血漿中リバーロキサバン濃度の実測値（黒丸）と PBPK モデルに基づく予測値（年齢層 12～18 歳未満 、錠剤として 1 日 1 回投与）

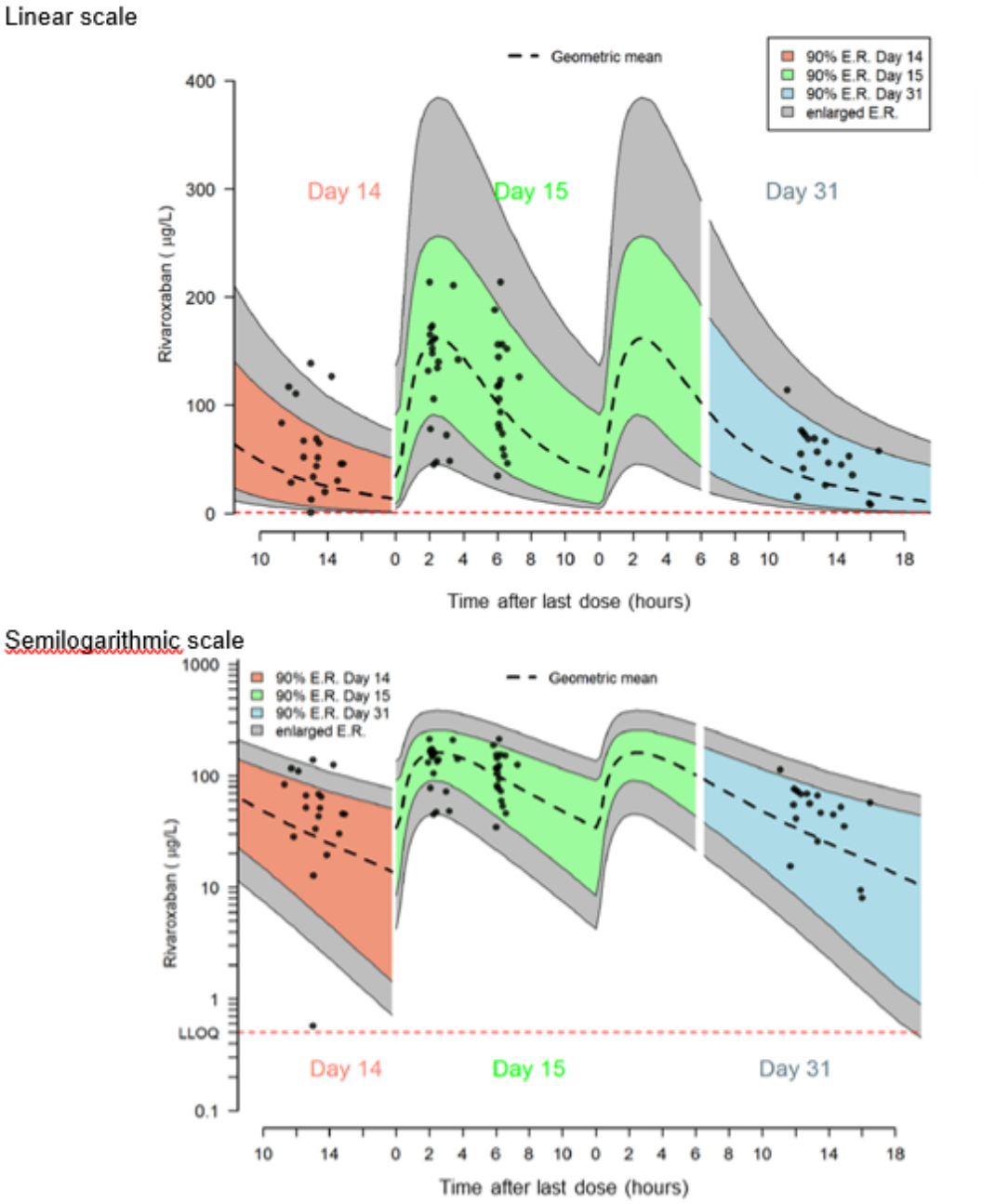


E.R. expected range (=predicted PBPK range)

The colored area represents the interval between the 5th and 95th percentiles of the PBPK prediction (90% prediction range). The light grey area represents the enlarged expected range, with the lower line representing 0.5 times the 5th percentile and the upper line representing 1.5 times the 95th percentile of the PBPK prediction.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38995/Figure 11-22

図 2.7.6.10-4 血漿中リバーロキサバン濃度の実測値（黒丸）と PBPK モデルに基づく予測値（年齢層 6～12 歳未満 、錠剤として 1 日 1 回投与）



E.R. expected range (=predicted PBPK range)

The colored area represents the interval between the 5th and 95th percentiles of the PBPK prediction (90% prediction range). The light grey area represents the enlarged expected range, with the lower line representing 0.5 times the 5th percentile and the upper line representing 1.5 times the 95th percentile of the PBPK prediction.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38995/Figure 11-23

図 2.7.6.10-5 血漿中リバーロキサバン濃度の実測値（黒丸）と PBPK モデルに基づく予測値（年齢層 6～12 歳未満 、希釈した懸濁剤として 1 日 2 回投与）

母集団薬物動態解析法を用いた薬物動態パラメータの評価

母集団薬物動態解析法を用いて、定常状態時の薬物動態パラメータである $AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$、$t_{max,ss}$ 及び CL（1 日 1 回及び 1 日 2 回投与）、$C(24)_{ss}$（1 日 1 回投与のみ）、$AUC(0\text{-}12)_{ss}$ 及び $C(12)_{ss}$（1 日 2 回投与のみ）を評価した（表 2.7.6.10-7）。トラフ濃度である $C(24)_{ss}$（1 日 1 回投与）及び $C(12)_{ss}$（1 日 2 回投与）の評価の際には、それぞれ第 31 日の投与 20～24 時間後及び投与 10～16 時間後の実測値を用いた。

表 2.7.6.10-7 年齢層及び剤形別の母集団薬物動態解析法に基づく定常状態時の薬物動態パラメータ

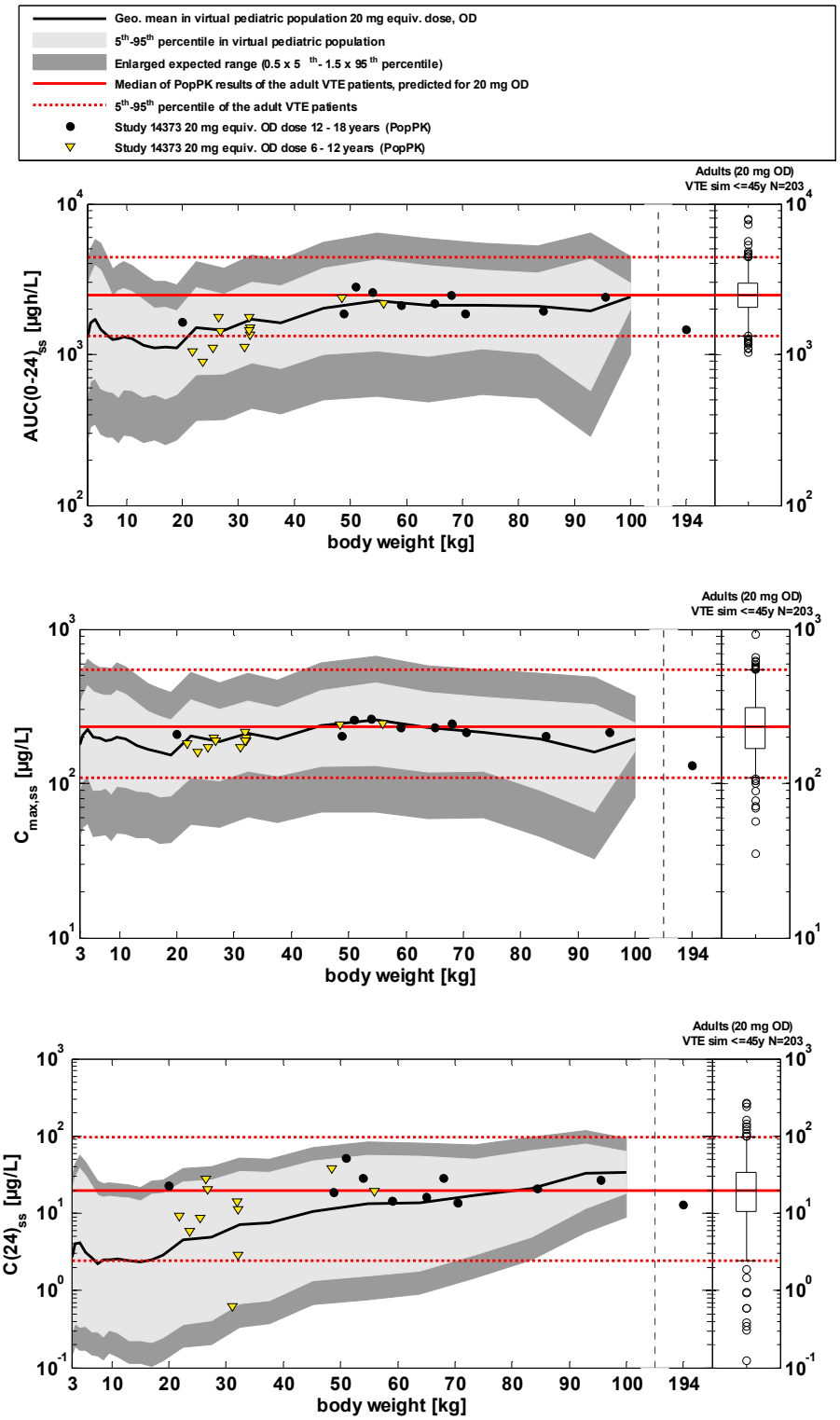
Parameter (PopPK)	Unit	N	12-18 years rivaroxaban o.d. tablet mean / SD (range)	N	6-12 years rivaroxaban o.d. tablet mean / SD (range)	N	6-12 years rivaroxaban b.i.d. suspension mean / SD (range)
$AUC(0\text{-}24)_{ss}$	µg*h/L	11	2088 / 20.3 (1463-2831)	12	1437 / 30.7 (891-2370)	19	2593 / 24.1 (1613-3971)
$AUC(0\text{-}12)_{ss}$	µg*h/L		n.a.		n.a.	19	1297 / 24.1 (807-1985)
$C_{max,ss}$	µg/L	11	215 / 19.2 (130-263)	12	194 / 13.1 (159-243)	19	168 / 14.0 (130-226)
$C(24)_{ss}$	µg/L	11	17.5 / 31.3 (11.1-29.7)	12	10.9 / 48.5 (5.20-22.6)		n.a.
$C(12)_{ss}$	µg/L		n.a.		n.a.	19	46.1 / 46.2 (17.1-94.2)
CL	L/h	11	6.98 / 38.7 (3.30-14.3)	12	5.40 / 20.2 (3.52-7.06)	19	4.66 / 23.4 (2.46-6.22)
$t_{max,ss}$ [a]	h	11	2.97 (2.27-3.33)	12	2.30 (1.77-2.90)	19	2.67 (1.90-3.13)

Note: Trough concentrations of Subject 140080001 obtained from a sample taken 5.83 h after the last rivaroxaban dose are included in the PopPK analysis for $C(24)_{ss}$
Note: Higher total daily dose for children <40 kg in the b.i.d. suspension group (see dosing schedule for tablets in Table 7-1 and dosing schedule for suspension in Table 7-2) of the CSR.
PK: pharmacokinetic(s) o.d.: once daily
b.i.d.: *bis in die* (twice daily) %CV: coefficient of variation (%)
PopPK: population pharmacokinetic(s) a: median (range)
n.a. : not applicable
Source: 5.3.5.1.1 PH-38995/Table 14.4.2 / 2, 14.4.2 / 3

本試験から得られた小児の薬物動態パラメータの個別値を、体重を考慮した PBPK モデルに基づく仮想小児患者集団に対する予測値と比較した。さらに、45 歳以下の成人の急性症候性深部静脈血栓症（DVT）患者を対象に錠剤としてリバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回反復投与したときの母集団薬物動態モデルに基づく曝露量の予測値（「VTE sim」）とも比較した（図 2.7.6.10-6 及び図 2.7.6.10-7）。

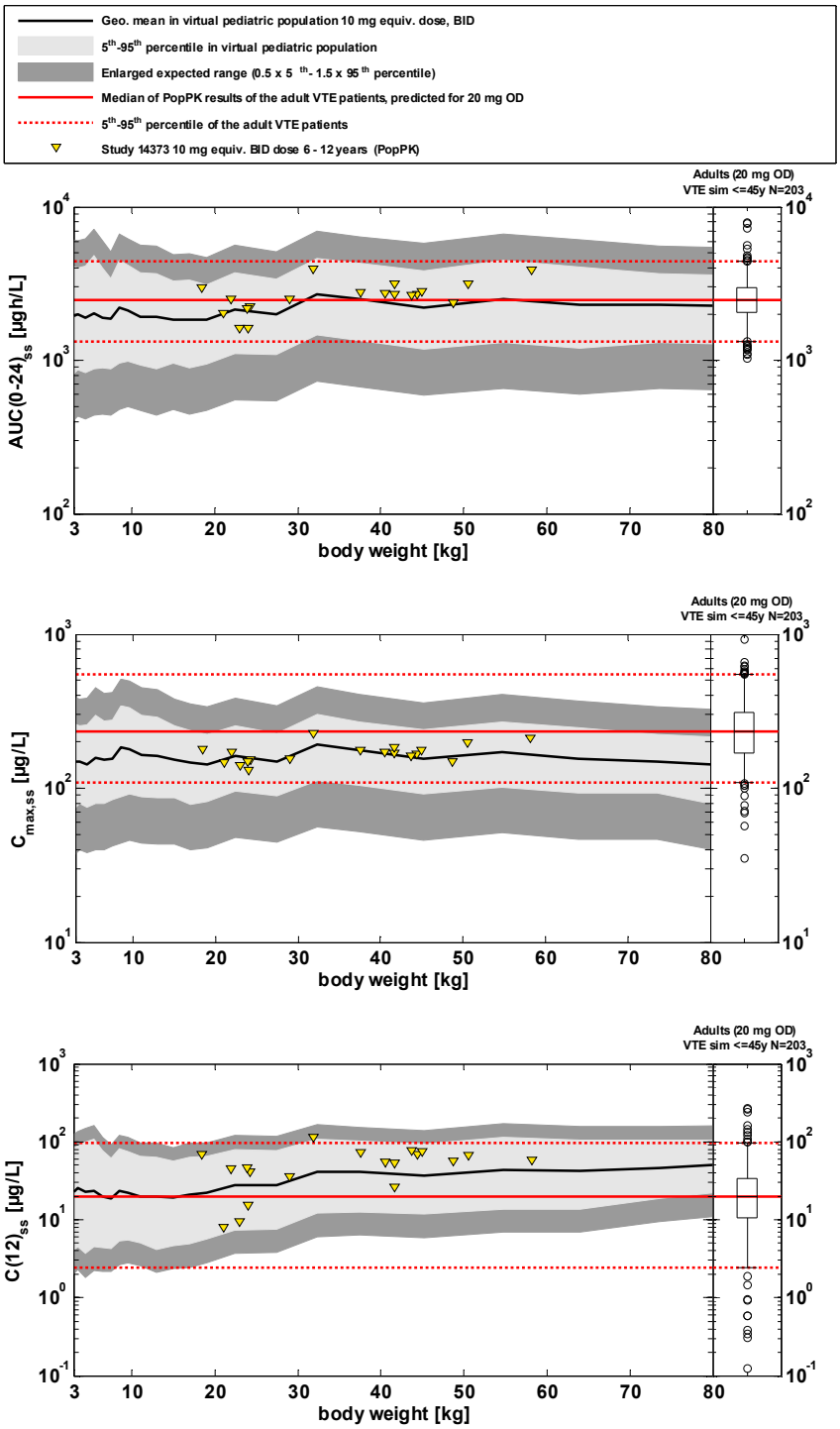
薬物動態パラメータの個別値は、PBPK モデルの予測と良く一致し、すべての薬物動態パラメータは PBPK モデルの予測範囲又は拡大予測範囲内であった。また本試験で得られた薬物動態パラメータの分布は VTE sim の分布とも一致していた。錠剤として 20mg 相当量のリバーロキサバンを 1 日 1 回投与された年齢層 6～12 歳未満の 4 例の小児では、$AUC(0\text{-}24)_{ss}$ が VTE sim の 5 パーセンタイルを下回っていた。この 4 例の体重は、約 30kg 以下であり、この年齢層の体重の中央値を下回っていた。トラフ濃度は VTE sim と比較して低値であったが、PBPK モデルの予測とは一致していた。懸濁剤として 10mg 相当量のリバーロキサバンを 1 日 2 回投与された年齢層 6～12 歳未満の被験者では、$AUC(0\text{-}24)_{ss}$ が低値を示すことはなかったが、この理由として錠剤として 20mg 相当量のリバーロキサバンを 1 日 1 回投与された年齢層 6～12 歳未満の小児と比較してリバーロキサバンの 1 日投与量が高いことが考えられる（表 2.7.6.10-7）。

血漿中リバーロキサバン濃度の実測値及び薬物動態パラメータのばらつきは、PBPK モデルに基づく予測と一致した。



Source: 5.3.5.1.1 PH-38995/Figure 11-24, 11-25, 11-26

図 2.7.6.10-6 本試験から得られた小児の薬物動態パラメータ[上:AUC(0-24)$_{ss}$、中央:$C_{max,ss}$、下： C(24)$_{ss}$]（錠剤として 20mg 相当量 のリバーロキサバンを 1 日 1 回投与）と PBPK モデルに基づく予測値（仮想小児に錠剤として 20mg 相当量のリバーロキサバンを 1 日 1 回投与）及び VTE sim〔成人 DVT 患者に錠剤としてリバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回投与（右の箱ひげ図及び赤線）〕との比較



Source: 5.3.5.1.1 PH-38995/Figure 11-27, 11-28, 11-29

図 2.7.6.10-7 本試験から得られた小児の薬物動態パラメータ[上:$AUC(0-24)_{ss}$、中央:$C_{max,ss}$、下： $C(12)_{ss}$]（希釈した懸濁剤として 10mg 相当量のリバーロキサバンを 1 日 2 回投与）と PBPK モデルに基づく予測値（仮想小児に希釈した懸濁剤として 10mg 相当量 のリバーロキサバンを 1 日 2 回投与）及び VTE sim〔成人 DVT 患者に錠剤としてリバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回投与（右の箱ひげ図及び赤線）〕との比較

本試験から得られた定常状態における血漿中リバーロキサバン濃度及び薬物動態パラメータに基づき、体重を考慮した各年齢層の投与量の予測に用いた小児の PBPK モデルの妥当性が示された。体重が 40kg を超える小児の $AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$[$C(24)_{ss}$ 又は $C(12)_{ss}$]は、PBPK に基づく予測範囲内及び VTE sim の曝露量の範囲内であった。体重 30～40kg の小児では、希釈した懸濁剤として 10mg 相当量のリバーロキサバンを 1 日 2 回投与したときの $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ は PBPK に基づく予測範囲内及び VTE sim の範囲内であったが、$C_{trough,ss}$ は PBPK に基づく予測範囲及び VTE sim の範囲の上方に分布していた。このことから、体重 30～40kg の小児に希釈した懸濁剤としてリバーロキサバンを 1 日 2 回投与したときの 1 日投与量（本試験での 1 日 1 回投与時の 1 日投与量よりも高い用量）で 1 日 1 回投与した場合には、$AUC(0\text{-}24)_{ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ のいずれもが VTE sim の範囲内となることが示唆された。体重 30kg 未満の小児では、錠剤としてリバーロキサバンを 1 日 1 回投与したときの $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ は VTE sim と比較して低値であり、$C_{trough,ss}$ は VTE sim の範囲内であったが、VTE sim の下方に分布していた。本試験において希釈した懸濁剤としてリバーロキサバンを 1 日 2 回投与された小児にみられたように、体重 30kg 未満の小児では、1 日投与量をわずかに増量し 1 日 2 回投与した場合、VTE sim と同程度の $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ を得ることが可能である。したがって、第Ⅲ相試験では、体重 30kg 以下の小児に対しては本試験での 1 日 1 回投与と比べて 1 日投与量をわずかに増量した 1 日 2 回投与が適切であると思われる。

2.7.6.10.2.3.2 薬力学

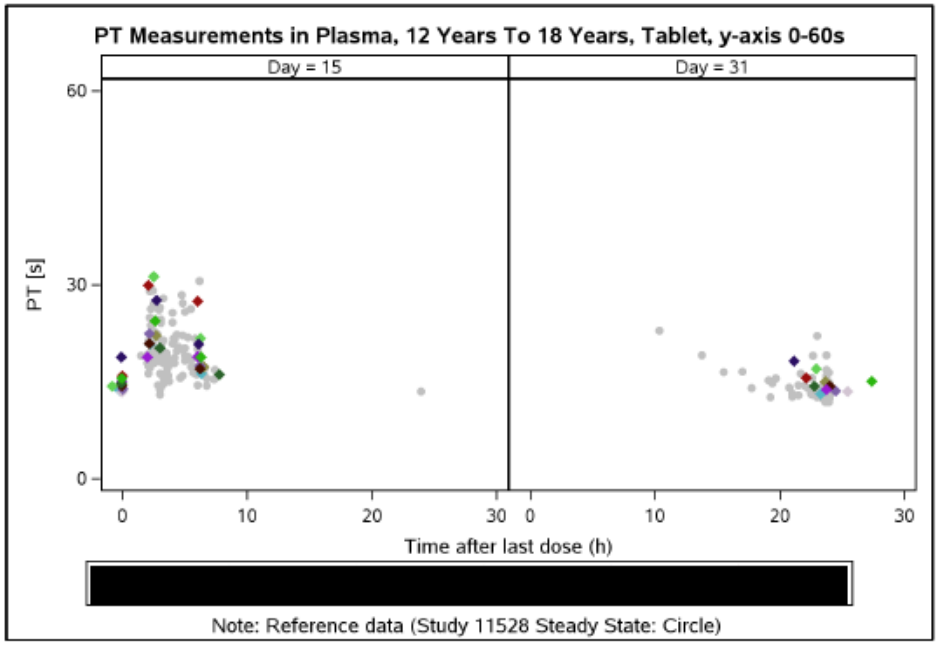
本試験に組入れられた被験者のうち 42 例を薬力学解析対象集団とした。薬力学解析対象集団のうち 11 例が年齢層 12～18 歳未満（錠剤として投与）であり、31 例が年齢層 6～12 歳未満（錠剤又は希釈した懸濁剤として投与、それぞれ 12 例及び 19 例）であった。

各被験者において、プロトロンビン時間〔PT（秒）、なお PT-INR（国際標準比）としても算出〕、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）及び抗第 Xa 因子活性を評価した。小児における許容可能な採血量には限界があるため、本試験では少数点採血法を用い、各小児において薬物動態評価用血液検体と同時点である 4 点〔第 15 日の投与前、投与 2～4 時間後及び 6～8 時間後、並びに第 31 日の最終投与 20～24 時間後（錠剤として 1 日 1 回投与）又は 10～16 時間後（懸濁剤として 1 日 2 回投与）〕の薬力学評価用血液検体を採取した。

年齢層 6～18 歳未満の小児と成人間の PT の時間的推移の比較を図 2.7.6.10-8、図 2.7.6.10-9 及び図 2.7.6.10-10 に、血漿中リバーロキサバン濃度と PT の定常状態におけるベースラインからの変化（ベースライン比）の関係の比較を図 2.7.6.10-11、図 2.7.6.10-12 及び図 2.7.6.10-13 に示す。また、年齢層 6～18 歳未満の小児と成人間の aPTT の時間的推移の比較を図 2.7.6.10-14、図 2.7.6.10-15 及び図 2.7.6.10-16 に、血漿中リバーロキサバン濃度と aPTT の定常状態におけるベースライン比の関係の比較を図 2.7.6.10-17、図 2.7.6.10-18 及び図 2.7.6.10-19 に示す。さらに、年齢層及び剤形別の PT 及び aPTT の要約統計量を表 2.7.6.10-8 及び表 2.7.6.10-9 に示す。

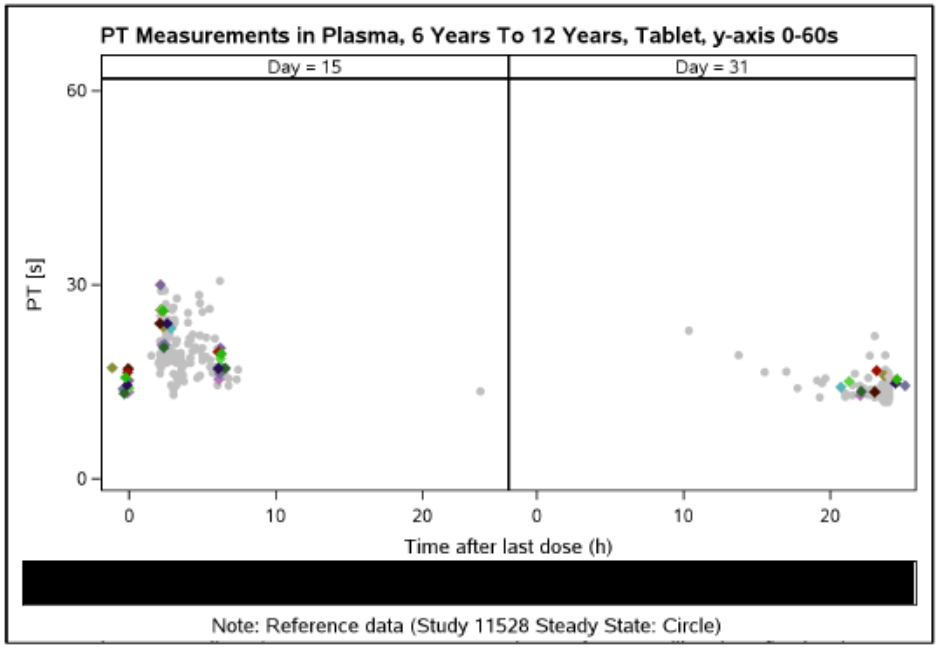
年齢層 6～18 歳未満の小児における PT 及び aPTT の個別値は、2 点の外れ値を除いて成人 VTE 患者に錠剤としてリバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回（試験 11528）又は 10mg を 1 日 2 回（試験 11223）投与したときの結果と同様であった。2 点の外れ値では投与前の aPTT が 1 点で高値、もう 1 点では低値であり、同時点における PT の結果及び血漿中リバーロキサバン濃度は外れ値ではなく整合性が取れなかったため、測定上のアーチファクトであると考えられた。懸濁剤として 10mg 相当量のリバーロキサバンを 1 日 2 回投与された年齢層 6～12 歳未満の小児における第 15 日目の PT は、錠剤として 20mg 相当量のリバーロキサバンを 1 日 1 回投与された小児の PT と比較して低値であった（表 2.7.6.10-8）。これらの PT の差は 1 日 1 回投与時と 1 日 2 回投与時の

血漿中リバーロキサバン濃度の差から予想されるものであった。年齢層 6～18 歳未満の小児における血漿中リバーロキサバン濃度と PT 又は aPTT の定常状態におけるベースライン比の関係は、用法及び剤形（錠剤及び懸濁剤）に関わらず、成人 VTE 患者でみられた関係と同様であった。成人 VTE 患者と比べたとき、年齢層 6～18 歳未満の小児における止血系の発達過程が PT 及び aPTT に及ぼす明らかな影響は認められなかった。



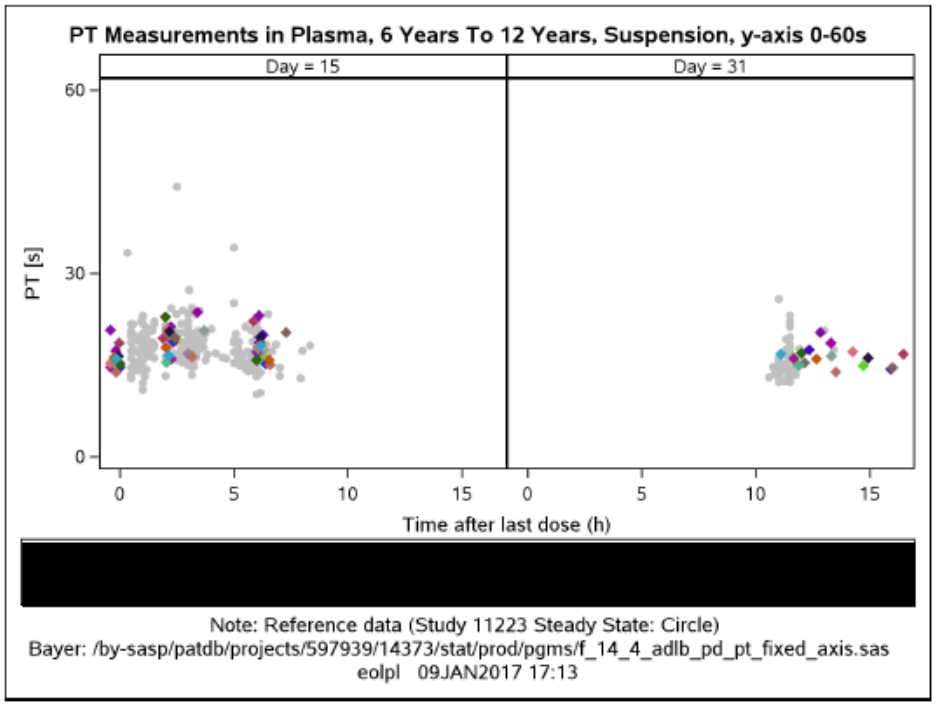
Reference population are adult patients aged 22 to 87 years (n=135 receiving 20 mg rivaroxaban o.d.)
Source: 5.3.5.1.1 PH-38995/Figure 14.4.1.1 / 3, 14.4.1.1 / 11

図 2.7.6.10-8　小児（年齢層 12～18 歳未満、錠剤として 1 日 1 回投与）と成人（錠剤として 1 日 1 回投与）間の PT の時間的推移の比較（灰色の丸：成人のデータ、菱形：小児のデータ）



Reference population are adult patients aged 22 to 87 years (n=135 receiving 20 mg rivaroxaban o.d.)
Source: 5.3.5.1.1 PH-38995/Figure 14.4.1.1 / 5, 14.4.1.1 / 12

図 2.7.6.10-9 小児（年齢層 6～12 歳未満、錠剤として 1 日 1 回投与）と成人（錠剤として 1 日 1 回投与）間の PT の時間的推移の比較（灰色の丸：成人のデータ、菱形：小児のデータ）



Reference population are adult patients aged 20 to 90 years (n=118 receiving 10 mg rivaroxaban b.i.d.)

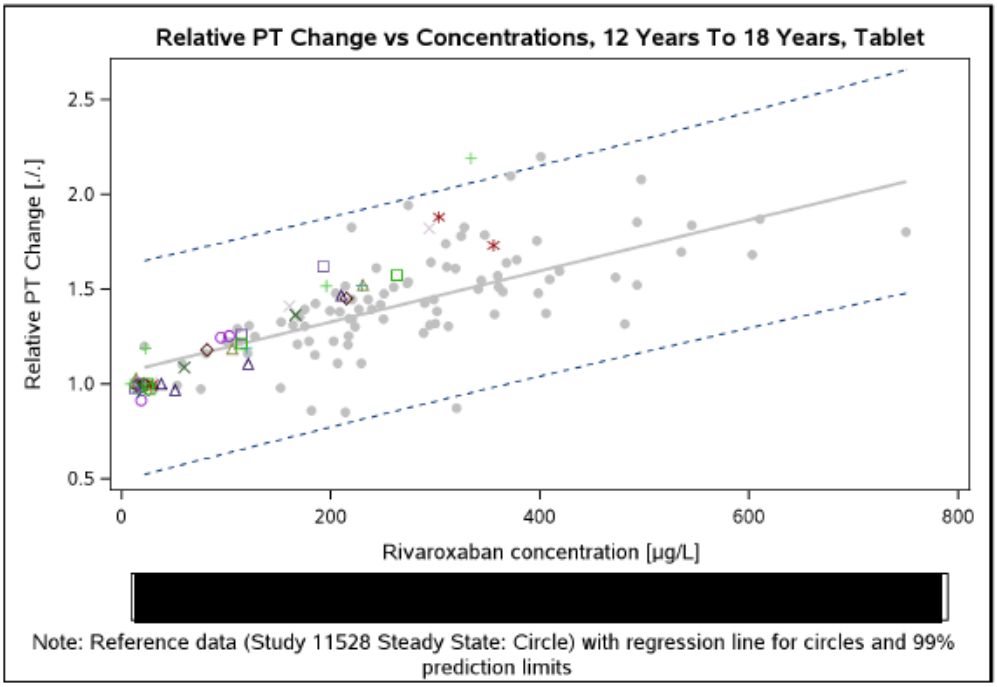
Source: 5.3.5.1.1 PH-38995/Figure 14.4.1.1 / 9, 14.4.1.1 / 14

図 2.7.6.10-10 小児（年齢層 6～12 歳未満、懸濁剤として 1 日 2 回投与）と成人（錠剤として 1 日 2 回投与）間の PT の時間的推移の比較（灰色の丸：成人のデータ、菱形：小児のデータ）

表 2.7.6.10-8 年齢層及び剤形別の PT の要約統計量

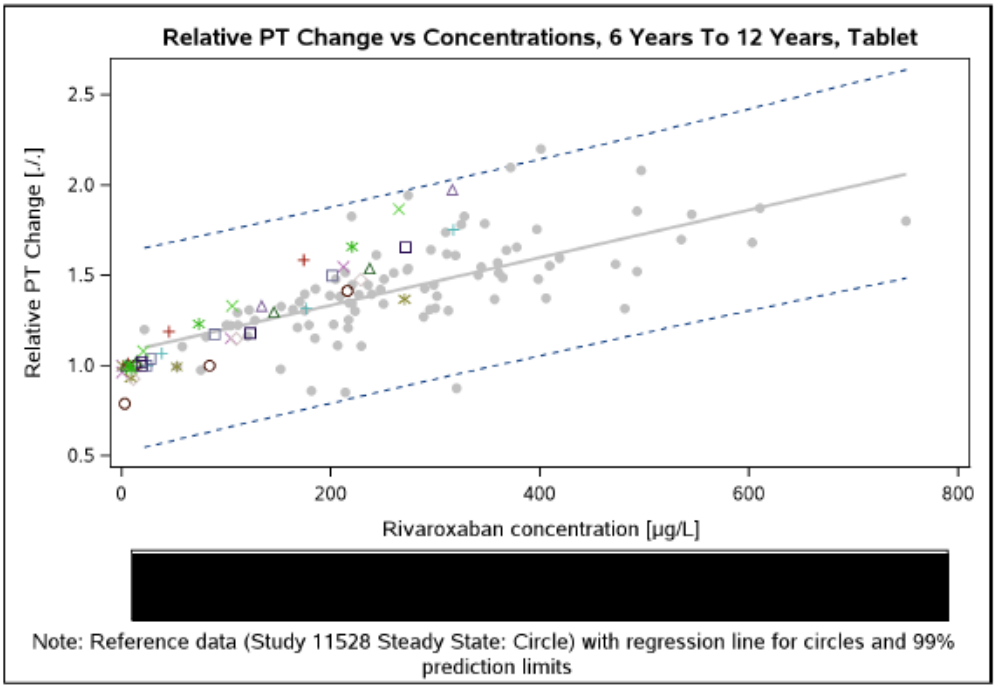
Day	Scheduled time interval	N	12-18 years rivaroxaban o.d. tablet Mean / SD (Min-Max)	N	6-12 years rivaroxaban o.d. tablet Mean / SD (Min-Max)	N	6-12 years rivaroxaban b.i.d. suspension Mean / SD (Min-Max)	N	6-18 years rivaroxaban o.d. tablet pooled Mean / SD (Min-Max)
Day 15	2-4 h post	11	8.96 / 3.82 (3.70-17.0)	12	9.08 / 2.51 (6.30-14.8)	19	3.15 / 2.10 (0.20-7.70)	23	9.03 / 3.13 (3.70-17.0)
	6-8 h post	11	4.22 / 2.98 (1.30-11.6)	12	2.82 / 1.63 (-0.10-5.00)	19	1.98 / 1.34 (-0.40-4.40)	23	3.49 / 2.42 (-0.10-11.6)
Day 31	20-24 h post	11	-0.082 / 1.02 (-1.30-2.70)	11	-0.327 / 1.33 (-3.60-1.10)		n.a	22	-0.205 / 1.16 (-3.60-2.70)
	10-16 h post		n.a.		n.a.	18	0.156 / 1.16 (-1.80-1.90)		n.a.

PT: prothrombin time; SD: standard deviation
o.d.: once daily b.i.d.:bis in die (twice daily) n.a.: not applicable
Source: 5.3.5.1.1 PH-38995/Table 14.4.1.1 / 1



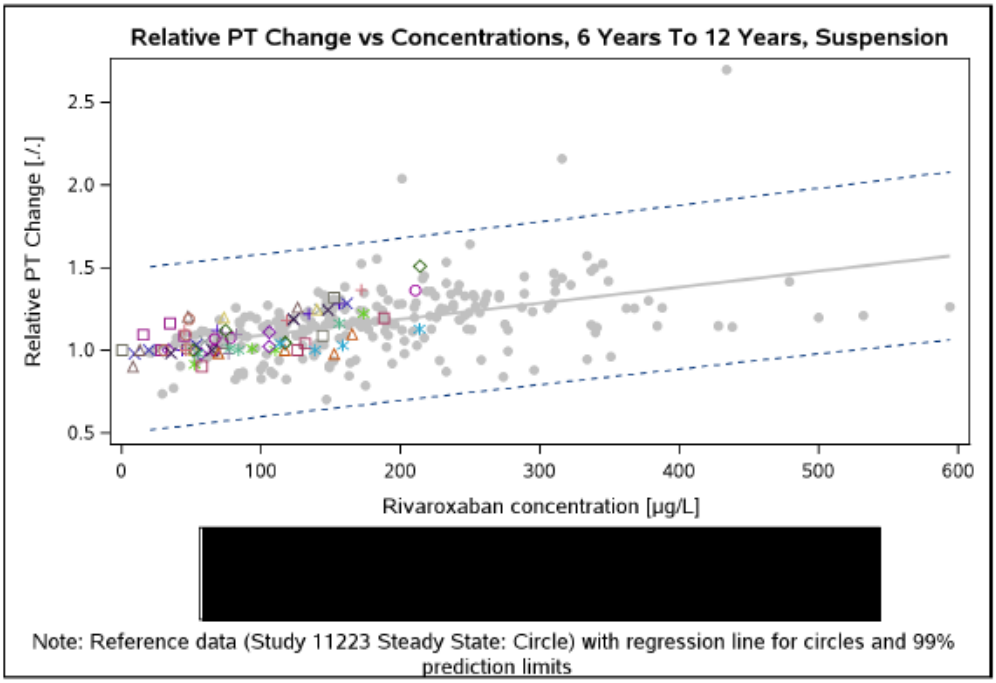
A linear relationship was assumed for the concentration-response curve of the adult reference population.
99% prediction intervals were used to depict the variability in the pool-data (dashed lines).
Reference population are adult patients aged 22 to 87 years (n=135 receiving 20 mg rivaroxaban o.d.)
PT change from baseline (x-fold) is individual PT divided by individual PT prior to drug administration on Day 15
Source: 5.3.5.1.1 PH-38995/Figure 14.4.1.1 / 4

図 2.7.6.10-11 小児（年齢層 12～18 歳未満、錠剤として 1 日 1 回投与）と成人（錠剤として 1 日 1 回投与）間の定常状態における血漿中リバーロキサバン濃度と PT のベースライン比の関係の比較（灰色の丸：成人のデータ、菱形：小児のデータ）



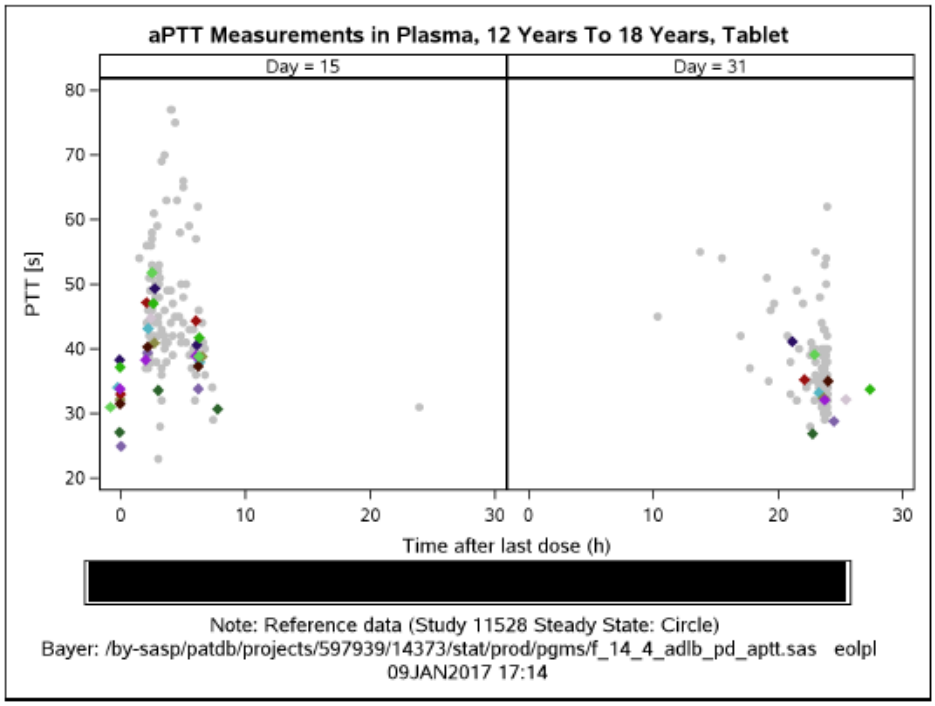
A linear relationship was assumed for the concentration-response curve of the adult reference population.
99% prediction intervals were used to depict the variability in the pool-data (dashed lines).
Reference population of adult patients 22 to 87 years (n=135 receiving 20 mg rivaroxaban o.d.)
PT change from baseline (x-fold) is individual PT divided by individual PT prior to drug administration on Day 15
Source: 5.3.5.1.1 PH-38995/Figure 14.4.1.1 / 6

図 2.7.6.10-12 小児（年齢層 6～12 歳未満、錠剤として 1 日 1 回投与）と成人（錠剤として 1 日 1 回投与）間の定常状態における血漿中リバーロキサバン濃度と PT のベースライン比の関係の比較（灰色の丸：成人のデータ、菱形：小児のデータ）



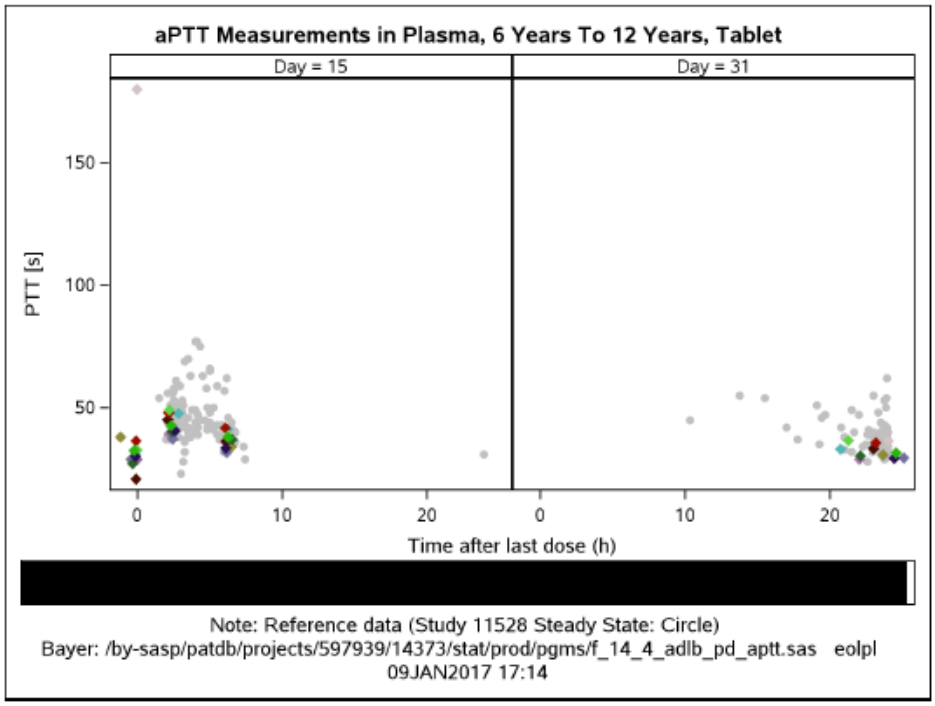
A linear relationship was assumed for the concentration-response curve of the adult reference population.
99% prediction intervals were used to depict the variability in the pool-data (dashed lines).
Reference population are adult patients aged 20 to 90 years (n=118, receiving 10 mg rivaroxaban b.i.d.)
PT change from baseline (x-fold) is individual PT divided by individual PT prior to drug administration on Day 15
Source: 5.3.5.1.1 PH-38995/Figure 14.4.1.1 / 10

図 2.7.6.10-13 小児（年齢層 6～12 歳未満、懸濁剤として 1 日 2 回投与）と成人（錠剤として 1 日 2 回投与）間の定常状態における血漿中リバーロキサバン濃度と PT のベースライン比の関係の比較（灰色の丸：成人のデータ、菱形：小児のデータ）



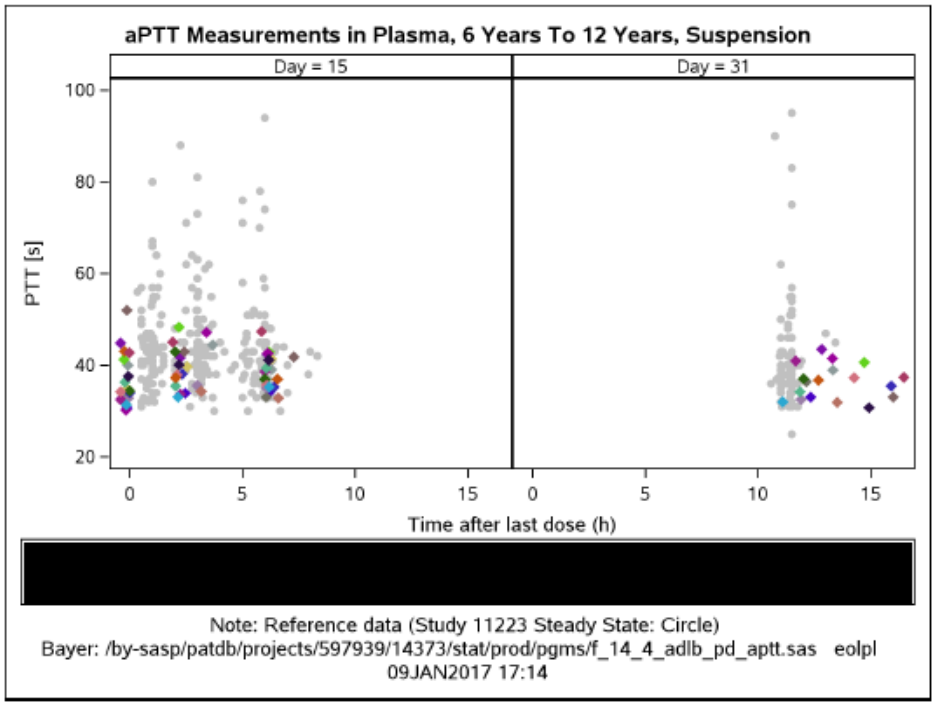
Reference population are adult patients aged 22 to 87 years (n=135 receiving 20 mg rivaroxaban o.d.)
Source: 5.3.5.1.1 PH-38995/Figure 14.4.1.2 / 11, 14.4.1.2 / 3

図 2.7.6.10-14 小児（年齢層 12～18 歳未満、錠剤として 1 日 1 回投与）と成人（錠剤として 1 日 1 回投与）間の aPTT の時間的推移の比較（灰色の丸：成人のデータ、菱形：小児のデータ）



Reference population are adult patients aged 22 to 87 years (n=135 receiving 20 mg rivaroxaban o.d.)
Source: 5.3.5.1.1 PH-38995/Figure 14.4.1.2 / 12, 14.4.1.2 / 5

図 2.7.6.10-15 小児（年齢層 6～12 歳未満、錠剤として 1 日 1 回投与）と成人（錠剤として 1 日 1 回投与）間の aPTT の時間的推移の比較（灰色の丸：成人のデータ、菱形：小児のデータ）



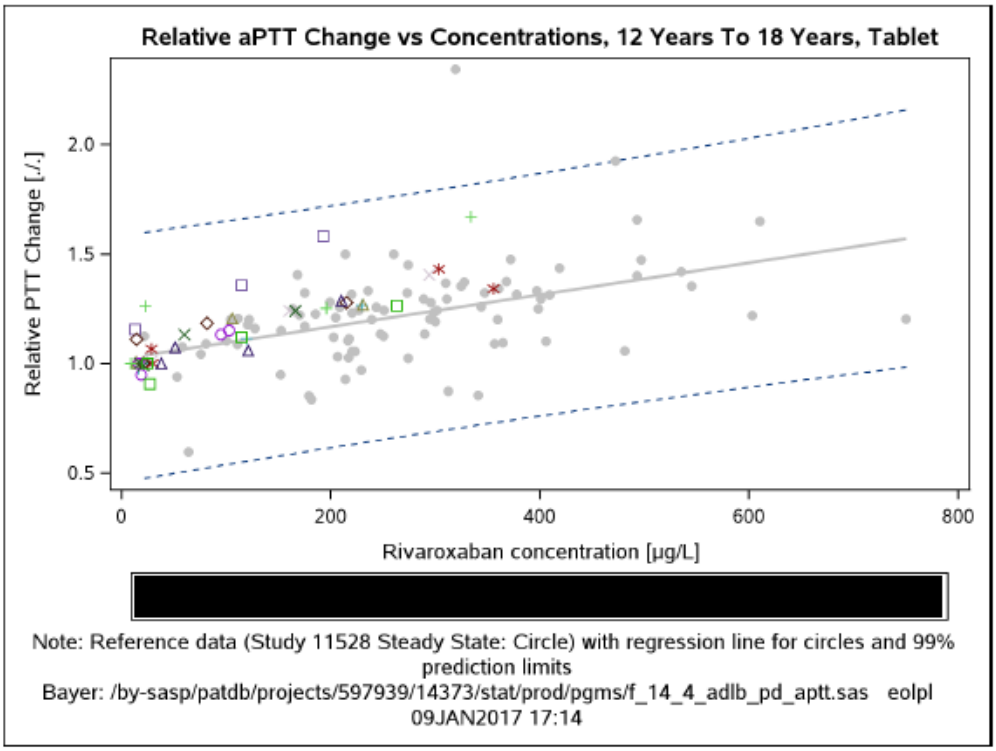
Reference population are adult patients aged 20 to 90 years (n=118 receiving 10 mg rivaroxaban b.i.d.)
Source: 5.3.5.1.1 PH-38995/Figure 14.4.1.2 / 14, 14.4.1.2 / 9

図 2.7.6.10-16 小児（年齢層 6～12 歳未満、懸濁剤として 1 日 2 回投与）と成人（錠剤として 1 日 2 回投与）間の aPTT の時間的推移の比較（灰色の丸：成人のデータ、菱形：小児のデータ）

表 2.7.6.10-9 年齢層及び剤形別の aPTT の要約統計量

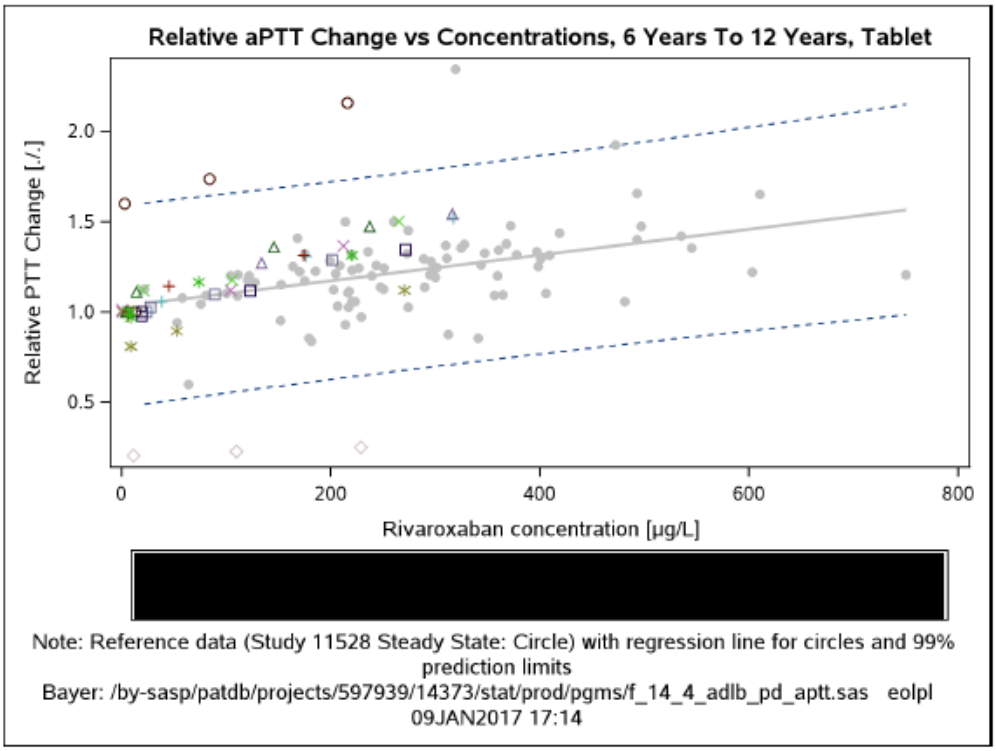
Day	Scheduled time interval	N	12-18 years rivaroxaban o.d. tablet mean / SD (range)	N	6-12 years rivaroxaban o.d. tablet mean / SD (range)	N	6-12 years rivaroxaban b.i.d. suspension mean / SD (range)	N	6-18 years rivaroxaban o.d. tablet pooled
Day 15	2-4 h post	11	11.0 / 4.47 (4.50-20.8)	11	12.8 / 5.21 (4.60-24.20)	19	3.00 / 5.62 (-9.00-17.0)	22	11.9 / 4.83 (4.50-24.2)
	6-8 h post	11	6.14 / 2.64 (2.30-11.3)	11	5.90 / 4.94 (-4.00-15.4)	19	1.86 / 4.77 (-10.2-12.4)	22	6.02 / 3.87 (-4.00-15.4)
Day 31	20-24 h post	11	1.35 / 3.19 (-3.50-8.10)	10	1.24 / 4.99 (-7.30-12.5)		n.a	21	1.30 / 4.04 (-7.30-12.5)
	10-16 h post		n.a.		n.a.	18	-0.483 / 6.49 (-18.9-11.3)		n.a.

aPTT: activated partial thromboplastin time
PD: pharmacodynamic(s)
o.d.: once daily
n.a.: not applicable
SD: standard deviation
ULOQ: upper limit of quantification
b.i.d.: bis in die (twice daily)
Source: 5.3.5.1.1 PH-38995/Table 14.4.1.2 / 2



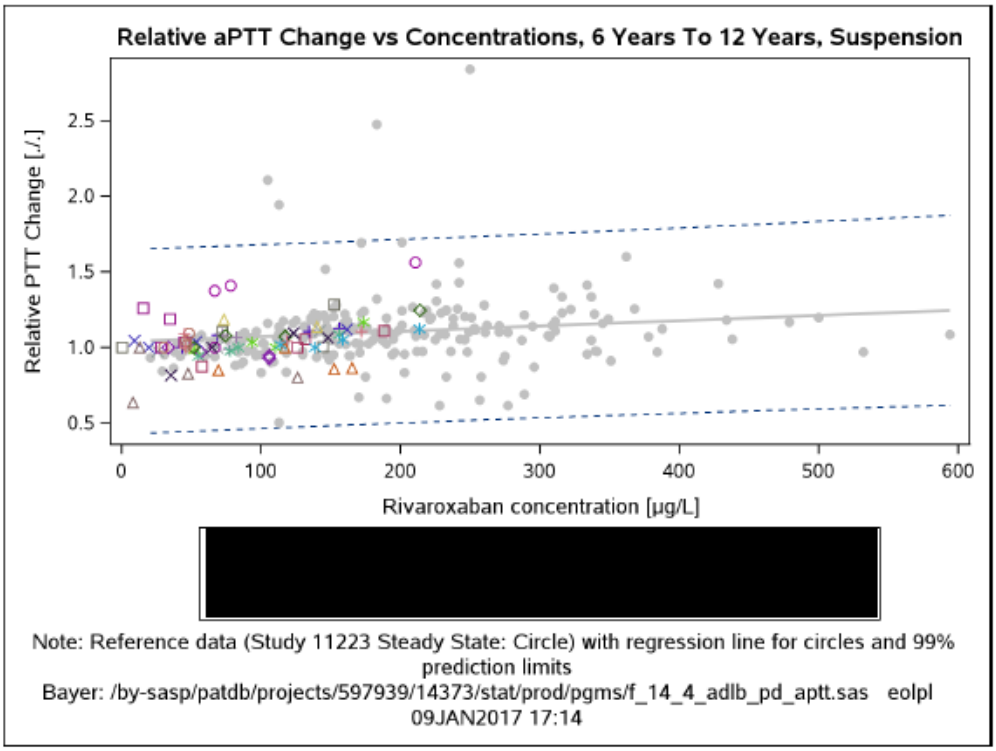
A linear relationship was assumed for the concentration-response curve of the adult reference population.
99% prediction intervals were used to depict the variability in the pool-data (dashed lines).
Reference population are adult patients 22 to 87 years (n=135 receiving 20 mg rivaroxaban o.d.)
aPTT change from baseline (x-fold) is individual PT divided by individual aPTT prior to drug administration on Day 15
Source: 5.3.5.1.1 PH-38995/Figure 14.4.1.2 / 4

図 2.7.6.10-17 小児（年齢層 12～18 歳未満、錠剤として 1 日 1 回投与）と成人（錠剤として 1 日 1 回投与）間の定常状態における血漿中リバーロキサバン濃度と aPTT のベースライン比の関係の比較（灰色の丸：成人のデータ、菱形：小児のデータ）



A linear relationship was assumed for the concentration-response curve of the adult reference population.
99% prediction intervals were used to depict the variability in the pool-data (dashed lines).
Reference population are adult patients aged 22 to 87 years (n=135 receiving 20 mg rivaroxaban o.d.)
aPTT change from baseline (x-fold) is individual PT divided by individual aPTT prior to drug administration on Day 15
Source: 5.3.5.1.1 PH-38995/Figure 14.4.1.2 / 6

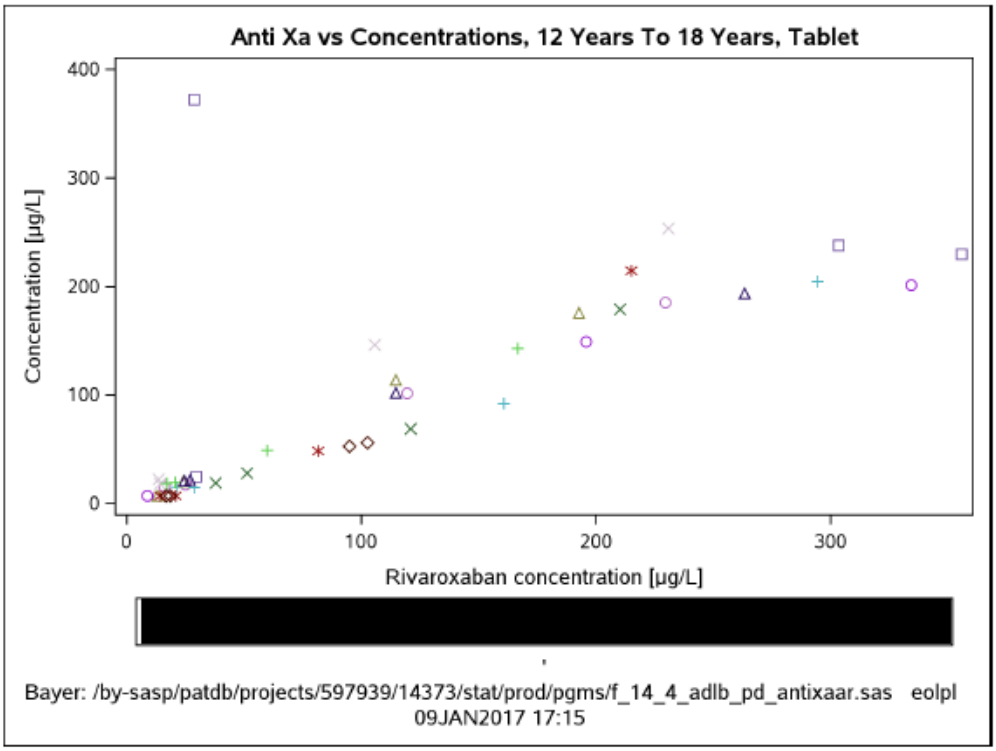
図 2.7.6.10-18 小児（年齢層 6～12 歳未満、錠剤として 1 日 1 回投与）と成人（錠剤として 1 日 1 回投与）間の定常状態における血漿中リバーロキサバン濃度と aPTT のベースライン比の関係の比較（灰色の丸：成人のデータ、菱形：小児のデータ）



A linear relationship was assumed for the concentration-response curve of the adult reference population.
99% prediction intervals were used to depict the variability in the pool-data (dashed lines).
Reference population are adult patients aged 20 to 90 years (n=118, receiving 10 mg rivaroxaban b.i.d.)
aPTT change from baseline (x-fold) is individual aPTT divided by individual aPTT prior to drug administration on Day 15
Source: 5.3.5.1.1 PH-38995/Figure 14.4.1.2 / 10

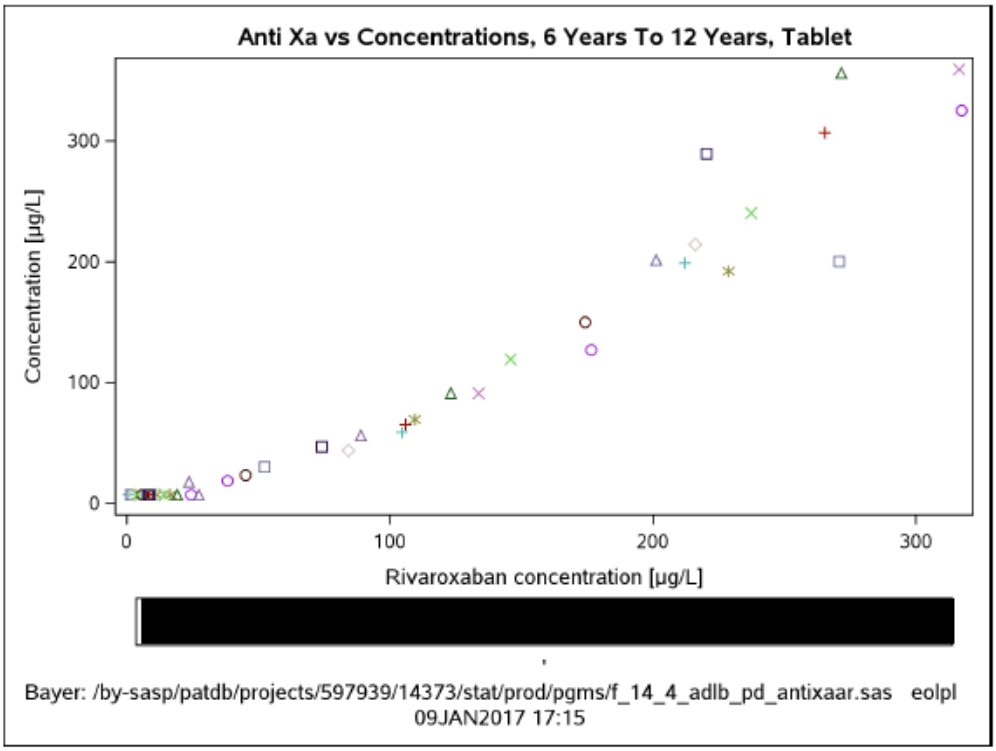
図 2.7.6.10-19 小児（年齢層 6～12 歳未満、懸濁剤として 1 日 2 回投与）と成人（錠剤として 1 日 2 回投与）間の定常状態における血漿中リバーロキサバン濃度と aPTT のベースライン比の関係の比較（灰色の丸：成人のデータ、菱形：小児のデータ）

本試験ではリバーロキサバン特異的な標準試料及びコントロール試料を用いて抗第 Xa 因子活性を評価した。血漿中リバーロキサバン濃度と抗第 Xa 因子活性の関係は線形であったが、外れ値も認められたことに留意する必要がある（図 2.7.6.10-20、図 2.7.6.10-21、図 2.7.6.10-22）。



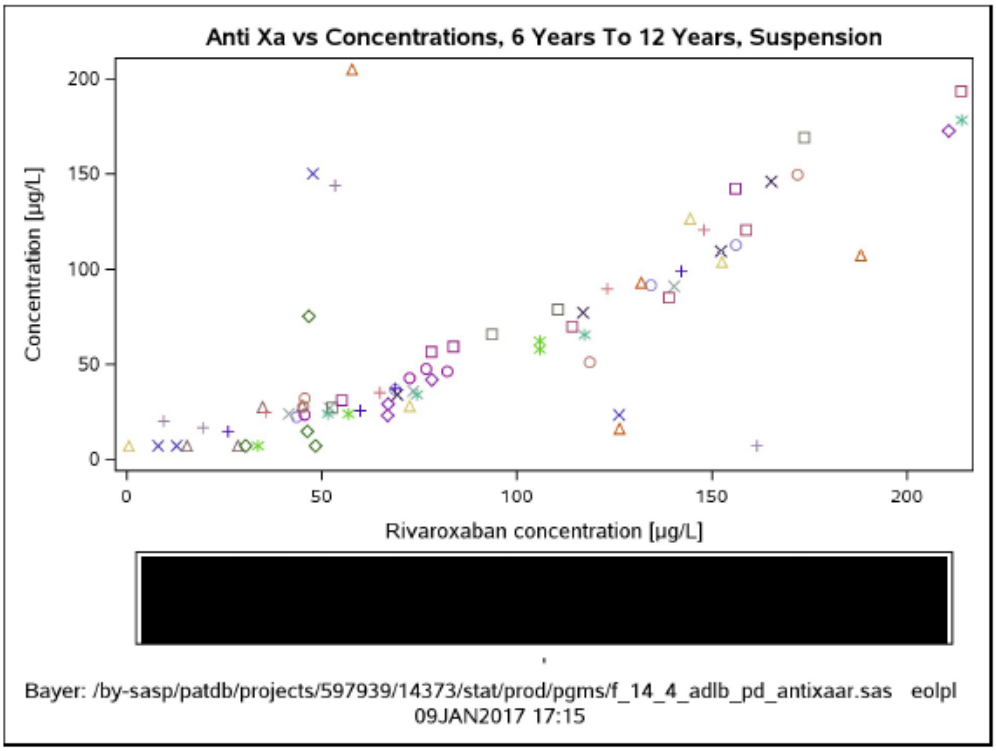
Source: 5.3.5.1.1 PH-38995/Figure 14.4.1.3 / 4

図 2.7.6.10-20 小児（年齢層 12～18 歳未満、錠剤として 1 日 1 回投与）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（単位はμg/L）の関係



Source: 5.3.5.1.1 PH-38995/Figure 14.4.1.3 / 6

図 2.7.6.10-21 小児（年齢層 6～12 歳未満、錠剤として 1 日 1 回投与）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（単位はμg/L）の関係



Source: 5.3.5.1.1 PH-38995/Figure 14.4.1.3 / 10

図 2.7.6.10-22 小児（年齢層 6～12 歳未満、懸濁剤として 1 日 2 回投与）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（単位はμg/L）の関係

2.7.6.10.2.4 安全性の結果

2.7.6.10.2.4.1 治験薬の曝露状況

SAF でのリバーロキサバン錠の平均投与期間（範囲）は、年齢層 12～18 歳未満で 28 日（27～31 日）、年齢層 6～12 歳未満で 28 日（16～31 日）であった（5.3.5.1.1 PH-38995/Table 14.3/1）。1 例は 16 日目に同意撤回により治験薬投与を中止した（5.3.5.1.1 PH-38995/Listing 16.2.1.2/1）。

リバーロキサバン懸濁剤の平均投与期間（範囲）は、年齢層 6～12 歳未満で 29 日（27～32 日）であった。

対照群（年齢層 6～18 歳未満）の平均投与期間は、30 日（27～37 日）であった。

治験薬投与を中断した被験者はいなかった。

2.7.6.10.2.4.2 有害事象の要約

TEAE の要約を表 2.7.6.10-10 に示す。

SAF において 37／63 例（58.7%）に、1 件以上の TEAE が認められた。リバーロキサバン群の 27／43 例（62.8%）において、1 件以上の TEAE が認められ、ほとんどの TEAE は軽度（18 例、41.9%）及び中等度（8 例、18.6%）であった。対照群では、10／20 例（50.0%）において、1

件以上の TEAE が認められ、ほとんどの TEAE は軽度（7 例、35.0%）及び中等度（2 例、10.0%）であった。

29／37 例は回復し、1 例は軽快したが、6 例（リバーロキサバン群及び対照群：各 3 例）は未回復であった（5.3.5.1.1 PH-38995/Table 14.3.1/23）。年齢層、投与群及び剤形に関わらず TEAE の発現分布はほぼ同様であった。しかしながら、月経過多については、対照群では認められなかったのに対し、リバーロキサバン錠を投与した年齢層 12～18 歳未満の 4 例において発現していた（5.3.5.1.1 PH-38995/Table 14.3.1/4, 14.3.1/9）。

SAF において 3／63 例（4.8%）に重篤な TEAE が認められ、1 例は対照群で、2 例はリバーロキサバン群の懸濁剤投与例であった。

治験責任（分担）医師によりリバーロキサバンと関連があると判断された TEAE は 8／63 例（12.7%）に認められた。これらのほとんどの TEAE は軽度（4 例、6.3%）及び中等度（3 例、4.8%）であった（5.3.5.1.1 PH-38995/Table 14.3.1/1）。

死亡及び有害事象による治験薬の投与中止、並びに用量変更は認められなかった（5.3.5.1.1 PH-38995/Table 14.3.1/1）。

治験薬投与下の「重大な出血事象」は認められなかった（5.3.5.1.1 PH-38995/Table 14.3.1/6）。治験薬投与下の「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」は、年齢層 12～18 歳未満でリバーロキサバン錠を投与された 3 例、年齢層 6～12 歳未満でリバーロキサバン懸濁剤を投与された 1 例に認められた（表 2.7.6.10-13）。

表 2.7.6.10-10 TEAE の要約（SAF）

	12-18 years group		6-12 years group		
	Rivaroxaban OD (tablet) N=11 (100%)	Anticoagulants, comparator N=13 (100%)	Rivaroxaban OD (tablet) N=13 (100%)	Rivaroxaban BID (suspension) N=19 (100%)	Rivaroxaban (pooled) N=32 (100%)
Number (%) of subjects with treatment-emergent adverse events					
Any AE	8 (72.7%)	8 (61.5%)	6 (46.2%)	13 (68.4%)	19 (59.4%)
Any study drug-related AE	5 (45.5%)	0	1 (7.7%)	2 (10.5%)	3 (9.4%)
Any AE related to procedures required by the protocol	0	0	0	0	0
Maximum intensity for any AE					
MILD	4 (36.4%)	6 (46.2%)	6 (46.2%)	8 (42.1%)	14 (43.8%)
MODERATE	4 (36.4%)	1 (7.7%)	0	4 (21.1%)	4 (12.5%)
SEVERE	0	1 (7.7%)	0	1 (5.3%)	1 (3.1%)
Maximum intensity for study drug-related AE					
MILD	2 (18.2%)	0	1 (7.7%)	1 (5.3%)	2 (6.3%)
MODERATE	3 (27.3%)	0	0	0	0
SEVERE	0	0	0	1 (5.3%)	1 (3.1%)
AE with outcome death	0	0	0	0	0
Any SAE	0	1 (7.7%)	0	2 (10.5%)	2 (6.3%)
Any study drug-related SAE	0	0	0	0	0
Any SAE related to procedures required by the protocol	0	0	0	0	0
Discontinuation of study drug due to AE	0	0	0	0	0
Discontinuation of study drug due to SAE	0	0	0	0	0

下段に続く

	6-12 years group	pooled 6-18 years group		
	Anticoagulants, comparator N=7 (100%)	Rivaroxaban N=43 (100%)	Anticoagulants, comparator N=20 (100%)	Total N=63 (100%)
Number (%) of subjects with treatment-emergent adverse events				
Any AE	2 (28.6%)	27 (62.8%)	10 (50.0%)	37 (58.7%)
Any study drug-related AE	0	8 (18.6%)	0	8 (12.7%)
Any AE related to procedures required by the protocol	0	0	0	0
Maximum intensity for any AE				
MILD	1 (14.3%)	18 (41.9%)	7 (35.0%)	25 (39.7%)
MODERATE	1 (14.3%)	8 (18.6%)	2 (10.0%)	10 (15.9%)
SEVERE	0	1 (2.3%)	1 (5.0%)	2 (3.2%)
Maximum intensity for study drug-related AE				
MILD	0	4 (9.3%)	0	4 (6.3%)
MODERATE	0	3 (7.0%)	0	3 (4.8%)
SEVERE	0	1 (2.3%)	0	1 (1.6%)
AE with outcome death	0	0	0	0
Any SAE	0	2 (4.7%)	1 (5.0%)	3 (4.8%)
Any study drug-related SAE	0	0	0	0
Any SAE related to procedures required by the protocol	0	0	0	0
Discontinuation of study drug due to AE	0	0	0	0
Discontinuation of study drug due to SAE	0	0	0	0

Source: 5.3.5.1.1 PH-38995/ Table 14.3.1 / 4

2.7.6.10.2.4.3 有害事象

TEAE の発現割合は、リバーロキサバン群で 62.8%（27／43 例）、対照群で 50.0%（10／20 例）であった（表 2.7.6.10-10）。

SAF でよくみられた TEAE の SOC は、「胃腸障害」が 13／63 例（20.6%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」が 11 例（17.5%）、「神経系障害」が 9 例（14.3%）、「筋骨格系および結合組織障害」が 8 例（12.7%）、「感染症および寄生虫症」が 7 例（11.1%）であった（表 2.7.6.10-11）。よくみられた基本語は、頭痛が 7 例（11.1%）、嘔吐が 5 例（7.9%）及び月経過多が 4 例（6.3%）であった。

治験責任（分担）医師によりリバーロキサバンと関連があると判断された 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及び鼻出血、1 例は内出血発生の増加傾向であった。4 例（3 例は中等度の月経過多、1 例は高度の歯肉出血）は、「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の TEAE であった。いずれもリバーロキサバンの用量変更はなかった。下部消化管出血の 1 例を除き、これらの事象は回復あるいは軽快していた（5.3.5.1.1 PH-38995/Table 14.3.1/5、Listing 16.2.7/1）。

TEAE によるリバーロキサバンの用量変更及び投与中止はなかった。

対照群において 2 例以上に認められた TEAE は、嘔吐と下痢で、いずれも 2／20 例（10.0%）であった（5.3.5.1.1 PH-38995/Table 14.3.1/9）。

すべての TEAE、及び治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、それぞれ付表 2.7.6.10.a.1-1 及び付表 2.7.6.10.a.1-2 に示す。

表 2.7.6.10-11 比較的よく見られた（いずれかの投与群で 2 例以上）TEAE（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0	器官別大分類 基本語	12-18 years Rivaroxaban o.d. tablet N=11 (100%)	12-18 years Comparator N=13 (100%)	6-12 years Rivaroxaban o.d. tablet N=13 (100%)	6-12 years Rivaroxaban b.i.d. suspension N=19 (100%)	6-12 years Comparator N=7 (100%)	6-18 years Total N=63 (100%)
Number (%) of subjects with at least one TEAE		8 (72.7%)	8 (61.5%)	6 (46.2%)	13 (68.4%)	2 (28.6%)	37 (58.7%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3 (27.3%)	3 (23.1%)	3 (23.1%)	3 (15.8%)	1 (14.3%)	13 (20.6%)
Vomiting	嘔吐	1 (9.1%)	1 (7.7%)	0	2 (10.5%)	1 (14.3%)	5 (7.9%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (18.2%)	4 (30.8%)	0	4 (21.1%)	1 (14.3%)	11 (17.5%)
Fatigue	疲労	1 (9.1%)	0	0	2 (10.5%)	0	3 (4.8%)
Pyrexia	発熱	0	1 (7.7%)	0	2 (10.5%)	0	3 (4.8%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	2 (18.2%)	0	1 (7.7%)	4 (21.1%)	0	7 (11.1%)
Investigations	臨床検査	0	0	0	2 (10.5%)	0	2 (3.2%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	3 (27.3%)	2 (15.4%)	1 (7.7%)	2 (10.5%)	0	8 (12.7%)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (18.2%)	1 (7.7%)	2 (15.4%)	3 (15.8%)	1 (14.3%)	9 (14.3%)
Headache	頭痛	2 (18.2%)	0	2 (15.4%)	3 (15.8%)	0	7 (11.1%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	4 (36.4%)	0	0	0	0	4 (6.3%)
Menorrhagia	月経過多	4 (36.4%)	0	0	0	0	4 (6.3%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (27.3%)	0	2 (15.4%)	1 (5.3%)	0	6 (9.5%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	2 (15.4%)	1 (7.7%)	2 (10.5%)	0	5 (7.9%)

b.i.d. = twice daily ; o.d. = once daily ; TEAE = treatment-emergent adverse event
Primary system organ class and preferred term according to MedDRA version 19.
Source: 5.3.5.1.1 PH-38995/Table 14.3.1 / 9

2.7.6.10.2.4.4 死亡

死亡は認められなかった（5.3.5.1.1 PH-38995/Table 14.3.2/1）。

2.7.6.10.2.4.5 重篤な有害事象

重篤な TEAE を発現した被験者を表 2.7.6.10-12 に示す。重篤な TEAE は年齢層 6～12 歳未満のリバーロキサバン群で 2／15 例（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）、年齢層 12～18 歳未満の対照群（VKA）で 1／20 例（多発性硬化症再発）に認められた（5.3.5.1.1 PH-38995/Table 14.3.1/1、14.3.2/2、Listing 16.2.5/5）。すべての被験者が有害事象による「入院又は入院期間の延長が必要となるもの」に該当し、重篤と判断された。すべての重篤な TEAE は回復又は軽快した。いずれも治験薬の用量変更及び投与中止はなく、治験薬と関連なしと判断された。

表 2.7.6.10-12 重篤な TEAE を発現した被験者（SAF）

Subject ID	Treatment group	Preferred term MedDRA version 19	基本語	Intensity	Serious/ Drug related	Duration (days)	Action taken	Outcome
440030002	Comparator 12-18 years	Multiple sclerosis relapse	多発性硬化症再発	severe	yes / no	3	Dose not changed	Recovering
400020002	Rivaroxaban suspension 6-12 years	Influenza B virus test positive	B型インフルエンザウイルス検査陽性	severe	yes / no	5	Dose not changed	Recovered
400020004	Rivaroxaban suspension 6-12 years	Hypothalamo-Pituitary Disorder	視床下部－下垂体障害	moderate	yes / no	6	Dose not changed	Recovered
		Hypothalamo-Pituitary Disorder	視床下部－下垂体障害	moderate	yes / no	4	Dose not changed	Recovered

Source: 5.3.5.1.1 PH-38995/Table 14.3.2/2, Listing 16.2.7/1

2.7.6.10.2.4.6 その他の重要な有害事象

リバーロキサバンの用量変更又は投与中止に至った TEAE は認められなかった。

特に注目すべき有害事象は、年齢層 6～12 歳未満のリバーロキサバン群で 1 例に認められ、血小板数が 10×10^9/L まで減少した（5.3.5.1.1 PH-38995/Listing 16.2.8.1/1）。本事象は高度であったが、治験薬との関連はないと判断され、血小板輸血を受けた後、回復した（5.3.5.1.1 PH-38995/Listing 16.2.7/1）。

2.7.6.10.2.4.7 臨床検査

治験薬投与終了時（来院 4）において、ヘモグロビン、総ビリルビン、直接ビリルビン及び ALT の 2 回目の測定を実施した。リバーロキサバン群 6 例、対照群 3 例では、ULN 及び基準値下限（LLN）の 1.5 倍を超える増減が認められたが、いずれも臨床的に問題となる変動ではなかった。これら以外はすべて基準値内あるいは ULN 及び基準値下限（LLN）の 1.5 倍の範囲内で増減していた（5.3.5.1.1 PH-38995/Section 16.2.8.1）。

2.7.6.10.2.4.8 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

2.7.6.10.2.4.8.1 出血事象

本試験の主要目的は、「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」の発現割合を評価することであった。

治験薬投与下の「重大な出血事象」は認められなかった（5.3.5.1.1 PH-38995/Table 14.3.1/6）。

年齢層 12～18 歳未満でリバーロキサバン錠を投与された 3 例、年齢層 6～12 歳未満でリバーロキサバン懸濁剤を投与された 1 例に「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」が認められた（表 2.7.6.10-13）。この 4 例は、いずれもリバーロキサバンの用量変更を行わず、回復又は軽快した（5.3.5.1.1 PH-38995/Table 14.3.1/7、Listing 16.2.7/1）。

対照群では「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。

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 例及び対照群の 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 例において、治験薬投与下で「軽微な出血事象」が認められた（5.3.5.1.1 PH-38995/Table 14.3.1/8）。

表 2.7.6.10-13 治験薬投与下の「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」を発現した被検者（SAF）

Subject ID	Treatment group	Preferred term MedDRA version 19.0	基本語	Intensity	Serious/ Drug related	Duration (days)	Action taken	Outcome
100020001	Rivaroxaban tablet 12-18 years	Menorrhagia	月経過多	Moderate	No/Yes	5	Dose not changed	Resolved
140020002	Rivaroxaban tablet 12-18 years	Menorrhagia	月経過多	Moderate	No/Yes	4	Dose not changed	Resolved
580030001	Rivaroxaban tablet 12-18 years	Menorrhagia	月経過多	Moderate	No/Yes	Not reported	Dose not changed	Resolving
400020002	Rivaroxaban suspension 6-12 years	Gingival bleeding	歯肉出血	Severe	No/Yes	1	Dose not changed	Resolved

Source: 5.3.5.1.1 PH-38995/Table 14.3.1 / 7; Listing 16.2.7 / 1

2.7.6.10.2.4.8.2 バイタルサイン

4 例において、収縮期血圧又は拡張期血圧は、スクリーニング時の年齢－身長ノモグラムの 95 パーセンタイルをわずかに上回っていた（5.3.5.1.1 PH-38995/Listing 16.2.8.3/2）。しかし、4 例には高血圧の病歴はなく、これらの血圧値は臨床的に問題とならないと考えられた。

2.7.6.10.2.5 嗜好性及び許容性

来院 3 において、年齢層 6～12 歳未満の 19 例を対象として、リバーロキサバン懸濁剤の嗜好性及び許容性について、味覚及び食感に関する質問票及び 3 点表情尺度により評価した。うち 1 例は、一部の質問にのみ回答した。大多数の被験者（15／18 例、83.3%）が、リバーロキサバン懸濁剤を「好む」と回答したが、1 例（5.6%）の 9 歳男児は、「好まない」と回答した（5.3.5.1.1 PH-38995/Table 14.3.5/1）。2 例（11.1%）は「分からない」と回答した。リバーロキサバン懸濁剤の外観及び匂いに関する質問に関する回答は大多数が肯定的で、ほとんどの被験者（14／18 例、77.8%）は、リバーロキサバン懸濁剤を「再び服用したい」と回答した。治験責任（分担）医師は、被験者の大多数が、外観、匂い及び味覚を評価する際に、心地良い表情を示したと報告した。

2.7.6.10.3 結論

本試験において、「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」からなる複合エンドポイントが認められた被験者はいなかった。

年齢層 6～18 歳の小児の血漿中リバーロキサバン濃度の個別値は、用法及び剤形に関わらず、成人 VTE 患者の結果（試験 11528 及び試験 11223）と同程度であった。

本試験から得られた小児の血漿中リバーロキサバン濃度の実測値と PBPK モデルに基づく予測値の間にも良好な一致が認められた。ほぼすべての血漿中濃度の個別値は PBPK モデルに基づく拡大予測範囲内であった。$AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$AUC(0\text{-}12)_{ss}$、$C_{max,ss}$、$C(24)_{ss}$ 及び $C(12)_{ss}$ の実測値は、

完全に小児の PBPK モデルの予測範囲内であった。これらの結果から、PBPK モデルは小児におけるリバーロキサバンの薬物動態を適切に予測可能であることが確認された。

また、薬物動態パラメータの個別値の分布は、成人 VTE 患者の分布と一致していた。錠剤として 20mg 相当量のリバーロキサバンを 1 日 1 回投与された、体重が約 30kg 以下の小児では、AUC $(0\text{-}24)_{ss}$ について曝露量の低下が認められた。懸濁剤として 10mg 相当量のリバーロキサバンを 1 日 2 回投与された小児では、高い 1 日投与量であったため、この傾向は認められなかった。

血漿中リバーロキサバン濃度の実測値及び薬物動態パラメータのばらつきは、PBPK モデルに基づく予測と一致していた。

小児における PT 及び aPTT の個別値、並びに血漿中リバーロキサバン濃度と PT 及び aPTT のベースラインからの変化（ベースライン比）の関係は、の成人 VTE 患者の結果（試験 11528 及び試験 11223）と同様であった。成人 VTE 患者の結果（試験 11528 及び試験 11223）と比較したとき、年齢層 6～18 歳の小児における止血系の発達過程が PT 及び aPTT に及ぼす影響は認められなかった。

血漿中リバーロキサバン濃度（HPLC-MS/MS で測定）と抗第 Xa 因子活性との関係は、外れ値が認められたものの、概して線形であった。

安全性に関しては、死亡、「重大な出血事象」、有害事象による投与量の変更及び治験薬投与の中止はみられなかった。

治験薬投与下で「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 4／43 例に認められ、対照群の 20 例には認められなかった。リバーロキサバン群において、月経過多を除き、年齢層及び剤形に関わらず TEAE の発現分布はほぼ同様であった。ほとんどの治験薬と関連があると判断された TEAE は、リバーロキサバン投与によりこれまで成人患者で認められている副作用と一致していた。

リバーロキサバン懸濁剤を、味覚及び食感の質問票を用いて評価したところ、年齢層 6～12 歳の被験者に良く受け入れられた。大多数の被験者（15/18 例、83.3%）が、リバーロキサバン懸濁剤を好むと回答した。治験責任（分担）医師は、被験者の大多数が、外観、匂い及び味覚を評価する際に、心地良い表情を示したと報告した。

2.7.6.10.a 付録

2.7.6.10.a.1 付表..... 2

付表 2.7.6.10.a.1-1 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF） 2

付表 2.7.6.10.a.1-2 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF） 7

2.7.6.10.a.1 付表

付表 2.7.6.10.a.1-1 TEAEの発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0	器官別大分類 基本語	Rivaroxaban OD (tablet) (12-18 years group) N=11 (100%)	Anticoagulants, comparator (12-18 years group) N=13 (100%)	Rivaroxaban OD (tablet) (6-12 years group) N=13 (100%)	Rivaroxaban BID (suspension) (6-12 years group) N=19 (100%)	Rivaroxaban (pooled 6-12 years group) N=32 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		8 (72.7%)	8 (61.5%)	6 (46.2%)	13 (68.4%)	19 (59.4%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	0	1 (7.7%)	1 (5.3%)	2 (6.3%)
Anaemia	貧血	0	0	0	1 (5.3%)	1 (3.1%)
Increased tendency to bruise	内出血発生の増加傾向	0	0	1 (7.7%)	0	1 (3.1%)
Neutropenia	好中球減少症	0	0	0	1 (5.3%)	1 (3.1%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (9.1%)	0	0	0	0
Vertigo	回転性めまい	1 (9.1%)	0	0	0	0
Endocrine disorders	内分泌障害	0	0	0	1 (5.3%)	1 (3.1%)
Hypothalamo-pituitary disorder	視床下部－下垂体障害	0	0	0	1 (5.3%)	1 (3.1%)
Eye disorders	眼障害	0	0	1 (7.7%)	0	1 (3.1%)
Eye pain	眼痛	0	0	1 (7.7%)	0	1 (3.1%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3 (27.3%)	3 (23.1%)	3 (23.1%)	3 (15.8%)	6 (18.8%)
Abdominal pain	腹痛	0	0	2 (15.4%)	1 (5.3%)	3 (9.4%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	0	0	1 (5.3%)	1 (3.1%)
Diarrhoea	下痢	1 (9.1%)	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	1 (3.1%)
Dyspepsia	消化不良	1 (9.1%)	0	0	0	0
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	0	1 (7.7%)	0	1 (3.1%)
Gingival bleeding	歯肉出血	0	1 (7.7%)	0	1 (5.3%)	1 (3.1%)
Lower gastrointestinal haemorrhage	下部消化管出血	1 (9.1%)	0	0	0	0
Nausea	悪心	0	0	0	1 (5.3%)	1 (3.1%)
Tooth loss	歯の脱落	0	0	0	1 (5.3%)	1 (3.1%)
Vomiting	嘔吐	1 (9.1%)	1 (7.7%)	0	2 (10.5%)	2 (6.3%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (18.2%)	4 (30.8%)	0	4 (21.1%)	4 (12.5%)
Chest discomfort	胸部不快感	0	1 (7.7%)	0	0	0
Chest pain	胸痛	1 (9.1%)	0	0	0	0
Fatigue	疲労	1 (9.1%)	0	0	2 (10.5%)	2 (6.3%)
Localised oedema	限局性浮腫	0	0	0	1 (5.3%)	1 (3.1%)
Pyrexia	発熱	0	1 (7.7%)	0	2 (10.5%)	2 (6.3%)
Vessel puncture site haematoma	血管穿刺部位血腫	0	1 (7.7%)	0	0	0
Vessel puncture site swelling	血管穿刺部位腫脹	0	1 (7.7%)	0	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0	器官別大分類 基本語	Rivaroxaban OD (tablet) (12-18 years group) N=11 (100%)	Anticoagulants, comparator (12-18 years group) N=13 (100%)	Rivaroxaban OD (tablet) (6-12 years group) N=13 (100%)	Rivaroxaban BID (suspension) (6-12 years group) N=19 (100%)	Rivaroxaban (pooled 6-12 years group) N=32 (100%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	2 (18.2%)	0	1 (7.7%)	4 (21.1%)	5 (15.6%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	1 (9.1%)	0	1 (7.7%)	1 (5.3%)	2 (6.3%)
Rhinitis	鼻炎	0	0	0	1 (5.3%)	1 (3.1%)
Tooth abscess	歯膿瘍	0	0	0	1 (5.3%)	1 (3.1%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (9.1%)	0	0	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	0	0	0	1 (5.3%)	1 (3.1%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (9.1%)	1 (7.7%)	0	1 (5.3%)	1 (3.1%)
Contusion	挫傷	1 (9.1%)	1 (7.7%)	0	0	0
Fall	転倒	0	0	0	0	0
Skin abrasion	皮膚擦過傷	0	0	0	1 (5.3%)	1 (3.1%)
Investigations	臨床検査	0	0	0	2 (10.5%)	2 (6.3%)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	0	0	0	1 (5.3%)	1 (3.1%)
Influenza B virus test positive	B型インフルエンザウイルス検査陽性	0	0	0	1 (5.3%)	1 (3.1%)
Platelet count decreased	血小板数減少	0	0	0	1 (5.3%)	1 (3.1%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	1 (7.7%)	0	0	0
Iron deficiency	鉄欠乏	0	1 (7.7%)	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	3 (27.3%)	2 (15.4%)	1 (7.7%)	2 (10.5%)	3 (9.4%)
Arthralgia	関節痛	0	0	0	1 (5.3%)	1 (3.1%)
Back pain	背部痛	1 (9.1%)	0	0	0	0
Flank pain	側腹部痛	1 (9.1%)	0	0	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (9.1%)	0	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	0	1 (7.7%)	1 (7.7%)	1 (5.3%)	2 (6.3%)
Pain in jaw	顎痛	0	1 (7.7%)	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	2 (18.2%)	1 (7.7%)	2 (15.4%)	3 (15.8%)	5 (15.6%)
Headache	頭痛	2 (18.2%)	0	2 (15.4%)	3 (15.8%)	5 (15.6%)
Multiple sclerosis relapse	多発性硬化症再発	0	1 (7.7%)	0	0	0
Vocal cord paralysis	声帯麻痺	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	1 (9.1%)	0	0	0	0
Suicidal ideation	自殺念慮	1 (9.1%)	0	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	4 (36.4%)	0	0	0	0
Menorrhagia	月経過多	4 (36.4%)	0	0	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0	器官別大分類 基本語	Rivaroxaban OD (tablet) (12-18 years group) N=11 (100%)	Anticoagulants, comparator (12-18 years group) N=13 (100%)	Rivaroxaban OD (tablet) (6-12 years group) N=13 (100%)	Rivaroxaban BID (suspension) (6-12 years group) N=19 (100%)	Rivaroxaban (pooled 6-12 years group) N=32 (100%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (27.3%)	0	2 (15.4%)	1 (5.3%)	3 (9.4%)
Cough	咳嗽	0	0	1 (7.7%)	1 (5.3%)	2 (6.3%)
Dyspnoea	呼吸困難	1 (9.1%)	0	0	0	0
Epistaxis	鼻出血	1 (9.1%)	0	1 (7.7%)	0	1 (3.1%)
Nasal congestion	鼻閉	1 (9.1%)	0	1 (7.7%)	0	1 (3.1%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (9.1%)	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	2 (15.4%)	1 (7.7%)	2 (10.5%)	3 (9.4%)
Alopecia	脱毛症	0	0	0	1 (5.3%)	1 (3.1%)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	0	1 (7.7%)	0	0	0
Erythema	紅斑	0	0	0	1 (5.3%)	1 (3.1%)
Hyperhidrosis	多汗症	0	1 (7.7%)	0	0	0
Pruritus	そう痒症	0	0	0	1 (5.3%)	1 (3.1%)
Rash	発疹	0	0	1 (7.7%)	1 (5.3%)	2 (6.3%)
Swelling face	顔面腫脹	0	1 (7.7%)	0	0	0
Vascular disorders	血管障害	0	0	0	1 (5.3%)	1 (3.1%)
Hot flush	ほてり	0	0	0	1 (5.3%)	1 (3.1%)
Post thrombotic syndrome	血栓後症候群	0	0	0	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0	器官別大分類 基本語	Anticoagulants, comparator (6-12 years group) N=7 (100%)	Rivaroxaban (pooled 6-18 years group) N=43 (100%)	Anticoagulants, comparator N=20 (100%)	Total N=63 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		2 (28.6%)	27 (62.8%)	10 (50.0%)	37 (58.7%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	2 (4.7%)	0	2 (3.2%)
Anaemia	貧血	0	1 (2.3%)	0	1 (1.6%)
Increased tendency to bruise	内出血発生の増加傾向	0	1 (2.3%)	0	1 (1.6%)
Neutropenia	好中球減少症	0	1 (2.3%)	0	1 (1.6%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	1 (2.3%)	0	1 (1.6%)
Vertigo	回転性めまい	0	1 (2.3%)	0	1 (1.6%)
Endocrine disorders	内分泌障害	0	1 (2.3%)	0	1 (1.6%)
Hypothalamo-pituitary disorder	視床下部－下垂体障害	0	1 (2.3%)	0	1 (1.6%)
Eye disorders	眼障害	0	1 (2.3%)	0	1 (1.6%)
Eye pain	眼痛	0	1 (2.3%)	0	1 (1.6%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (14.3%)	9 (20.9%)	4 (20.0%)	13 (20.6%)
Abdominal pain	腹痛	0	3 (7.0%)	0	3 (4.8%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (14.3%)	1 (2.3%)	1 (5.0%)	2 (3.2%)
Diarrhoea	下痢	1 (14.3%)	2 (4.7%)	2 (10.0%)	4 (6.3%)
Dyspepsia	消化不良	0	1 (2.3%)	0	1 (1.6%)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	1 (2.3%)	0	1 (1.6%)
Gingival bleeding	歯肉出血	0	1 (2.3%)	1 (5.0%)	2 (3.2%)
Lower gastrointestinal haemorrhage	下部消化管出血	0	1 (2.3%)	0	1 (1.6%)
Nausea	悪心	0	1 (2.3%)	0	1 (1.6%)
Tooth loss	歯の脱落	0	1 (2.3%)	0	1 (1.6%)
Vomiting	嘔吐	1 (14.3%)	3 (7.0%)	2 (10.0%)	5 (7.9%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (14.3%)	6 (14.0%)	5 (25.0%)	11 (17.5%)
Chest discomfort	胸部不快感	0	0	1 (5.0%)	1 (1.6%)
Chest pain	胸痛	1 (14.3%)	1 (2.3%)	1 (5.0%)	2 (3.2%)
Fatigue	疲労	0	3 (7.0%)	0	3 (4.8%)
Localised oedema	限局性浮腫	0	1 (2.3%)	0	1 (1.6%)
Pyrexia	発熱	0	2 (4.7%)	1 (5.0%)	3 (4.8%)
Vessel puncture site haematoma	血管穿刺部位血腫	0	0	1 (5.0%)	1 (1.6%)
Vessel puncture site swelling	血管穿刺部位腫脹	0	0	1 (5.0%)	1 (1.6%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	7 (16.3%)	0	7 (11.1%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	3 (7.0%)	0	3 (4.8%)
Rhinitis	鼻炎	0	1 (2.3%)	0	1 (1.6%)
Tooth abscess	歯膿瘍	0	1 (2.3%)	0	1 (1.6%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	1 (2.3%)	0	1 (1.6%)
Urinary tract infection	尿路感染	0	1 (2.3%)	0	1 (1.6%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (14.3%)	2 (4.7%)	2 (10.0%)	4 (6.3%)
Contusion	挫傷	0	1 (2.3%)	1 (5.0%)	2 (3.2%)
Fall	転倒	1 (14.3%)	0	1 (5.0%)	1 (1.6%)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	0	1 (2.3%)	0	1 (1.6%)
Investigations	臨床検査	0	2 (4.7%)	0	2 (3.2%)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	0	1 (2.3%)	0	1 (1.6%)
Influenza B virus test positive	Ｂ型インフルエンザウイルス検査陽性	0	1 (2.3%)	0	1 (1.6%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0	器官別大分類 基本語	Anticoagulants, comparator (6-12 years group) N=7 (100%)	Rivaroxaban (pooled 6-18 years group) N=43 (100%)	Anticoagulants, comparator N=20 (100%)	Total N=63 (100%)
Platelet count decreased	血小板数減少	0	1 (2.3%)	0	1 (1.6%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	0	1 (5.0%)	1 (1.6%)
Iron deficiency	鉄欠乏	0	0	1 (5.0%)	1 (1.6%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	6 (14.0%)	2 (10.0%)	8 (12.7%)
Arthralgia	関節痛	0	1 (2.3%)	0	1 (1.6%)
Back pain	背部痛	0	1 (2.3%)	0	1 (1.6%)
Flank pain	側腹部痛	0	1 (2.3%)	0	1 (1.6%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	1 (2.3%)	0	1 (1.6%)
Pain in extremity	四肢痛	0	2 (4.7%)	1 (5.0%)	3 (4.8%)
Pain in jaw	顎痛	0	0	1 (5.0%)	1 (1.6%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (14.3%)	7 (16.3%)	2 (10.0%)	9 (14.3%)
Headache	頭痛	0	7 (16.3%)	0	7 (11.1%)
Multiple sclerosis relapse	多発性硬化症再発	0	0	1 (5.0%)	1 (1.6%)
Vocal cord paralysis	声帯麻痺	1 (14.3%)	0	1 (5.0%)	1 (1.6%)
Psychiatric disorders	精神障害	0	1 (2.3%)	0	1 (1.6%)
Suicidal ideation	自殺念慮	0	1 (2.3%)	0	1 (1.6%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0	4 (9.3%)	0	4 (6.3%)
Menorrhagia	月経過多	0	4 (9.3%)	0	4 (6.3%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	6 (14.0%)	0	6 (9.5%)
Cough	咳嗽	0	2 (4.7%)	0	2 (3.2%)
Dyspnoea	呼吸困難	0	1 (2.3%)	0	1 (1.6%)
Epistaxis	鼻出血	0	2 (4.7%)	0	2 (3.2%)
Nasal congestion	鼻閉	0	2 (4.7%)	0	2 (3.2%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	1 (2.3%)	0	1 (1.6%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	3 (7.0%)	2 (10.0%)	5 (7.9%)
Alopecia	脱毛症	0	1 (2.3%)	0	1 (1.6%)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	0	0	1 (5.0%)	1 (1.6%)
Erythema	紅斑	0	1 (2.3%)	0	1 (1.6%)
Hyperhidrosis	多汗症	0	0	1 (5.0%)	1 (1.6%)
Pruritus	そう痒症	0	1 (2.3%)	0	1 (1.6%)
Rash	発疹	0	2 (4.7%)	0	2 (3.2%)
Swelling face	顔面腫脹	0	0	1 (5.0%)	1 (1.6%)
Vascular disorders	血管障害	1 (14.3%)	1 (2.3%)	1 (5.0%)	2 (3.2%)
Hot flush	ほてり	0	1 (2.3%)	0	1 (1.6%)
Post thrombotic syndrome	血栓後症候群	1 (14.3%)	0	1 (5.0%)	1 (1.6%)

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.
Source: 5.3.5.1.1 PH-38995/Table 14.3.1/9

付表 2.7.6.10.a.1-2 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0	器官別大分類 基本語	Rivaroxaban OD (tablet) (12-18 years group) N=11 (100%)	Anticoagulants, comparator (12-18 years group) N=13 (100%)	Rivaroxaban OD (tablet) (6-12 years group) N=13 (100%)	Rivaroxaban BID (suspension) (6-12 years group) N=19 (100%)	Rivaroxaban (pooled 6-12 years group) N=32 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		5 (45.5%)	0	1 (7.7%)	2 (10.5%)	3 (9.4%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	0	1 (7.7%)	0	1 (3.1%)
Increased tendency to bruise	内出血発生の増加傾向	0	0	1 (7.7%)	0	1 (3.1%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (9.1%)	0	0	0	0
Vertigo	回転性めまい	1 (9.1%)	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (18.2%)	0	0	1 (5.3%)	1 (3.1%)
Dyspepsia	消化不良	1 (9.1%)	0	0	0	0
Gingival bleeding	歯肉出血	0	0	0	1 (5.3%)	1 (3.1%)
Lower gastrointestinal haemorrhage	下部消化管出血	1 (9.1%)	0	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	1 (9.1%)	0	0	0	0
Headache	頭痛	1 (9.1%)	0	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	3 (27.3%)	0	0	0	0
Menorrhagia	月経過多	3 (27.3%)	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (9.1%)	0	0	0	0
Epistaxis	鼻出血	1 (9.1%)	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	0	0	1 (5.3%)	1 (3.1%)
Alopecia	脱毛症	0	0	0	1 (5.3%)	1 (3.1%)
Pruritus	そう痒症	0	0	0	1 (5.3%)	1 (3.1%)
Rash	発疹	0	0	0	1 (5.3%)	1 (3.1%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0	器官別大分類 基本語	Anticoagulants, comparator (6-12 years group) N=7 (100%)	Rivaroxaban (pooled 6-18 years group) N=43 (100%)	Anticoagulants, comparator N=20 (100%)	Total N=63 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		0	8 (18.6%)	0	8 (12.7%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	1 (2.3%)	0	1 (1.6%)
Increased tendency to bruise	内出血発生の増加傾向	0	1 (2.3%)	0	1 (1.6%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	1 (2.3%)	0	1 (1.6%)
Vertigo	回転性めまい	0	1 (2.3%)	0	1 (1.6%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	3 (7.0%)	0	3 (4.8%)
Dyspepsia	消化不良	0	1 (2.3%)	0	1 (1.6%)
Gingival bleeding	歯肉出血	0	1 (2.3%)	0	1 (1.6%)
Lower gastrointestinal haemorrhage	下部消化管出血	0	1 (2.3%)	0	1 (1.6%)
Nervous system disorders	神経系障害	0	1 (2.3%)	0	1 (1.6%)
Headache	頭痛	0	1 (2.3%)	0	1 (1.6%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0	3 (7.0%)	0	3 (4.8%)
Menorrhagia	月経過多	0	3 (7.0%)	0	3 (4.8%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (2.3%)	0	1 (1.6%)
Epistaxis	鼻出血	0	1 (2.3%)	0	1 (1.6%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	1 (2.3%)	0	1 (1.6%)
Alopecia	脱毛症	0	1 (2.3%)	0	1 (1.6%)
Pruritus	そう痒症	0	1 (2.3%)	0	1 (1.6%)
Rash	発疹	0	1 (2.3%)	0	1 (1.6%)

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.
Source: 5.3.5.1.1 PH-38995/Table 14.3.1/14