2.7.6.11 【国際共同試験】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14374（報告書番号 PH-39333）

参照項目：5.3.5.1.2 PH-39333

2.7.6.11.1 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：27 施設（スペイン、ロシア、米国、イギリス、イタリア、ブラジル、日本、イスラエル、オーストラリア、オーストリア、カナダ、ハンガリー、オランダ、スイス）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：2015 年 1 月 15 日

最後の被験者の完了日： 2017 年 4 月 5 日

開発のフェーズ：第Ⅱ相

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を明らかにする。

試験方法：

本試験は、6 ヵ月～6 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。

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 2.7.6.11-1）。

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 2.7.6.11-2 を参照のこと。

年齢層 2～6 歳未満

リバーロキサバン群：用量を体重で調整した、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）

対照群：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 4 以降、対照群への割付けを中止した）

年齢層 6 ヵ月～2 歳未満

リバーロキサバン群：用量を体重で調整した、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）

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（疑いがあるものも含む）、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）が盲検下で評価した。

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：

リバーロキサバン懸濁剤

懸濁剤を最大 240mL の液体（水、飲物）で希釈し、投与する。

用法・用量

1 日投与量として成人 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[a]、体重で調整した用量のリバーロキサバンを希釈した懸濁剤として 1 日 2 回投与（朝夕の食後 2 時間以内）

投与期間

30 日間

対照薬：

治験実施計画書改訂 4 までは、以下の標準治療を対照薬として設定していた[b]。

LMWH、フォンダパリヌクス又は VKA[c]

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、肺塞栓症、又は右心房血栓症

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 ヵ月～6 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

[a] 日本人を対象とする場合は、日本人成人 VTE 患者におけるリバーロキサバン 15mg 1 日 1 回投与時と同程度の曝露量を目標とした。

[b] 被験者数が非常に少なく、リバーロキサバン群と対照群の有効性及び安全性について意味のある比較が難しいため、対照群への割付けを中止した。

[c] 日本人での国際標準比（PT-INR）の目標範囲は 2.0～2.5 とした。

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 4 までは、100×10^9/L 未満）
- 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 2（投与 0.5～1.5 時間後及び 2.5～4 時間後）、来院 3（投与 2～8 時間後）、来院 4（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（主要評価項目）

その他、有害事象、死亡やその他の血管イベント（心筋梗塞、脳卒中、非中枢神経系全身性塞栓）。

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（各年齢層に 10 例ずつ）〔治験実施計画書改訂 4 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、25 日以上の治験薬投与期間を完了した被験者。ただし、有効性イベント、出血事象、死亡、試験実施計画書で規定された処置、又は同意撤回により 25 日以内に治験薬投与を中止した被験者は PPS から除外しなかった。また、服薬遵守率が 50%未満の被験者は PPS から除外した。
- 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検体が少なくとも 1 点得られた被験者

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 20.0 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。リバーロキサバンの薬物動態及び薬力学に影響を及ぼす共変量の探索、及び血漿中リバーロキサバン濃度と抗凝固パラメータの関係を検討した。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 2.7.6.11-1 リバーロキサバン投与量

年齢	体重（kg）		懸濁剤	1日最大投与量
	最小	最大	1日2回投与	
6ヵ月以上6歳未満	3	＜4	0.7 mg	1.4 mg
	4	＜5	0.9 mg	1.8 mg
	5	＜6	1.4 mg	2.8 mg
	6	＜7	1.8 mg	3.6 mg
	7	＜8	2.2 mg	4.4 mg
	8	＜9	3.2 mg	6.4 mg
	9	＜10	3.2 mg	6.4 mg
	10	＜12	3.4 mg	6.8 mg
	12	＜14	4.0 mg	8.0 mg
	14	＜16	4.0 mg	8.0 mg
	16	＜20	4.0 mg	8.0 mg
	20	＜30	5.0 mg	10.0 mg
	30	＜40	7.5 mg	15.0 mg
	40	＜50	7.5 mg	15.0 mg

Source: 5.3.5.1.2 PH-39333/Section 16.1.1

表 2.7.6.11-2 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

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、日本においては2.5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（日本においては2.0～2.5）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（日本においては2.0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に移行する被験者は、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: 5.3.5.1.2 PH-39333/Section 16.1.1

2.7.6.11.2 成績

2.7.6.11.2.1 試験対象集団

2.7.6.11.2.1.1 被験者の内訳

51 例の小児がスクリーニングを受け、46 例がいずれかの投与群に割付けられ、治験薬の投与を 1 回以上受けた。46 例中 31 例は 2～6 歳未満、15 例は 6 ヵ月～2 歳未満であった（5.3.5.1.2 PH-39333/Table 14.1.1/2, 14.1.1/4）。

年齢層 2～6 歳未満のうち 25 例は、リバーロキサバン懸濁剤を 1 日 2 回投与された。他の 6 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。

年齢層 6 ヵ月～2 歳未満の 15 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 2～6 歳未満において、対照群に割付けられた 1 例に対して、リバーロキサバンが投与されたが、試験計画通りに試験を完了し、リバーロキサバン群に含めた（5.3.5.1.2 PH-39333/Table 14.1.1/10）。リバーロキサバン群において、2 例（年齢層 2～6 歳未満及び 6 ヵ月～2 歳未満、各 1 例）が同意を撤回し、更に別の 1 例が一連の腰椎穿刺が必要になり治験薬の投与を中止し、試験を完了した（5.3.5.1.2 PH-39333/Table 14.1.1/6）。

2.7.6.11.2.1.2 解析対象集団

46 例を FAS、SAF 及び PPS とした（5.3.5.1.2 PH-39333/Table 14.1.1/2, 14.1.1/3）。

本試験に組入れられた被験者のうち 40 例を薬物動態解析対象集団とし、39 例を薬力学解析対象集団とした。

2.7.6.11.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

本試験では、6 ヵ月～6 歳未満の小児を対象とした。年齢の平均値（中央値）は 2.9 歳（3.0 歳）で、ベースライン時の体重の平均値は 15.5kg（14.1kg）、身長の平均値は 94.7cm（96.0cm）であった。SAF における人口統計学的特性を表 2.7.6.11-3 に示す。

リバーロキサバン群（年齢層 2～6 歳未満）では、15／25 例（60%）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 2.7.6.11-4）。対照群（年齢層 2～6 歳未満）では、3／6 例（50%）がカテゴリー3 のインデックスイベントを有していた。リバーロキサバン群（年齢層 6 ヵ月～2 歳未満）では、10／15 例（66.7%）が、カテゴリー1 のインデックスイベントを有していた（5.3.5.1.2 PH-39333/Table14.1.5/4）。

表 2.7.6.11-3 人口統計学的特性（SAF）

	2-6 years group		6 months-2 years group	
	Rivaroxaban b.i.d (suspension) N=25 (100%)	Comparator N=6 (100%)	Rivaroxaban b.i.d (suspension) N=15 (100%)	Total N=46 (100%)
Sex				
Male	13 (52.0%)	3 (50.0%)	6 (40.0%)	22 (47.8%)
Female	12 (48.0%)	3 (50.0%)	9 (60.0%)	24 (52.2%)
Race				
White	23 (92.0%)	6 (100.0%)	10 (66.7%)	39 (84.8%)
Black/African American	1 (4.0%)	0	2 (13.3%)	3 (6.5%)
Asian	0	0	1 (6.7%)	1 (2.2%)
Multiple	0	0	1 (6.7%)	2 (4.3%)
Not reported	1 (4.0%)	0	1 (6.7%)	1 (2.2%)
Age (calculated, years)				
N	25	6	15	46
Mean (SD)	3.77 (1.03)	3.67 (0.82)	1.26 (0.45)	2.94 (1.45)
Median	4.00	3.50	1.33	3.00
Range	2.0 - 5.0	3.0 - 5.0	0.5 - 1.9	0.5 – 5.0
Baseline Weight (kg)				
N	25	6	15	46
Mean (SD)	17.48 (5.37)	18.90 (8.39)	10.69 (2.51)	15.45 (6.05)
Median	17.00	16.55	10.70	14.05
Range	12.5 - 39.6	11.5 - 34.9	5.8 - 14.1	5.8 – 39.6
Baseline Height (cm)				
N	25	5	15	45
Mean (SD)	103.96 (9.66)	100.50 (8.86)	77.31 (7.61)	94.69 (15.23)
Median	104.00	97.50	78.60	96.00
Range	83.4 - 127.0	90.0 - 112.0	60.8 - 87.0	60.8 – 127.0
Baseline Body Mass Index (kg/m^2)				
N	25	5	15	45
Mean (SD)	16.02 (3.13)	15.39 (1.18)	17.69 (2.65)	16.51 (2.91)
Median	15.72	14.76	17.02	16.15
Range	11.4 - 29.4	14.2 - 17.0	13.8 - 23.8	11.4 - 29.4

Source: 5.3.5.1.2 PH-39333/Table 14.1.2/1

表 2.7.6.11-4 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）

	2-6 years group		6 months-2 years group
Location of event category	Rivaroxaban b.i.d (suspension) N=25 (100%)	Comparator N=6 (100%)	Rivaroxaban b.i.d (suspension) N=15 (100%)
Category 1: Lower extremity deep vein thrombosis and/or vena cava thrombosis and/or pulmonary embolism and/or heart atrium	6 (24.0%)	1 (16.7%)	10 (66.7%)
Category 2: Upper extremity deep vein thrombosis and/or subclavian vein thrombosis	4 (16.0%)	2 (33.3%)	0
Category 3: Cerebral vein and sinus thrombosis and/or jugular vein thrombosis	15 (60.0%)	3 (50.0%)	5 (33.3%)

Note: A subject could have more than one index event location but is allocated to only one category. Only confirmed events are considered in the table and the location is taken from the assessment of the central independent adjudication.
Note: The single child who had thrombi belonging to category 1 (heart atrium) and category 3 (cerebral vein and sinus thrombosis) was assigned to category 3.
Source: 5.3.5.1.2 PH-39333/Table 14.1.5/4

2.7.6.11.2.1.4 病歴

SAF において、ほとんどの被験者（44／46 例、95.7%）は、少なくとも 1 つ以上の病歴があった。よくみられた病歴は、SOC では「感染症および寄生虫症」及び「外科および内科処置」であり、それぞれ 30 例（65.2%）及び 21 例（45.7%）であった。基本語では貧血と乳様突起炎でいずれも 10 例（21.7%）に認められた（5.3.5.1.2 PH-39333/Table 14.1.3/1）。

2.7.6.11.2.1.5 前治療薬及び併用薬

SAF におけるすべての被検者は、治験薬投与開始前にインデックスイベントに対して抗血栓薬による治療を受けていた（5.3.5.1.2 PH-39333/Table 14.1.4/1）。ほとんどの被験者（45／46 例、97.8%）が LMWH 又はヘパリンによる治療を受けており、VKA、フォンダパリヌクス及び酵素（血栓溶解療法）はそれぞれ、4 例（8.7%）、1 例（2.2%）及び 1 例（2.2%）であった。

割付け前のインデックスイベントに対する前治療期間の中央値（範囲）は 65.5 日（27～973 日）であった（5.3.5.1.2 PH-39333/Table 14.1.4/2）。

インデックスイベント以外に対する前治療については、5.3.5.1.2 PH-39333/Table 14.1.4/4 を参照。

併用薬は 5.3.5.1.2 PH-39333/Table 14.1.4/3 を参照。

2.7.6.11.2.2 有効性の結果

2.7.6.11.2.2.1 治験薬の投与状況

すべての年齢層及び投与群において、ほとんどの被験者の服薬遵守率は 80%以上（44／46 例、95.7%）であった（5.3.5.1.2 PH-39333/Table 14.3.1/2）。対照群では、すべての被験者は服

薬遵守率が 80%以上であった。リバーロキサバン群では、年齢層 2～6 歳未満の 1 例（4.0%）及び年齢層 6 ヵ月～2 歳の 1 例（6.7%）は、服薬遵守率が 50%以上 80%未満であった。

2.7.6.11.2.2.2 「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」

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」の発現はなかった（5.3.5.1.2 PH-39333/Table 14.2/1）。

30 日間の治験薬投与期間終了時における画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」の評価を表 2.7.6.11-5 に示す。

38／46 例（82.6%）において画像検査結果が得られた。30 日間の治験薬投与期間終了時に画像検査結果が得られなかった 8 例のうち、2 例は同意を撤回、1 例は画像検査の時期が遅延、5 例は画像検査を実施しなかった(5.3.5.1.2 PH-39333/Listing 16.1.6/1, 16.2.1.2/1, 16.2.1.2/2, 16.2.6/1, 16.2.6/4, 16.2.8.3/5)。

リバーロキサバン群で画像検査結果が得られた 33 例において、10 例（30.3%）で血栓像の正常化が認められ、19 例（57.6%）で血栓像が改善し、4 例（12.1%）では血栓像の変化は認められなかった。対照群の 5 例において、1 例（20.0%）で血栓像の正常化が認められ、3 例（60.0%）で血栓像が改善し、1 例（20.0%）では血栓像の変化は認められなかった。

リバーロキサバン群の 1 例（年齢層 6 ヵ月～2 歳未満）は、治験責任（分担）医師により、再発性下肢静脈血栓症の疑いが報告されたが、CIAC により否定された（5.3.5.1.2 PH-39333/Listing 16.2.6/2）。

表 2.7.6.11-5 30 日間の治験薬投与期間終了時における画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」の評価（FAS）

Assessment	2-6 years		6 months-2 years
	Rivaroxaban b.i.d (suspension) n=22 (100%)	Comparator n=5 (100%)	Rivaroxaban b.i.d. (suspension) n=11 (100%)
Assessment available	22 (100%)	5 (100%)	11 (100%)
Normalized	6 (27.3%)	1 (20.0%)	4 (36.4%)
Improved	15 (68.2%)	3 (60.0%)	4 (36.4%)
No relevant change	1 (4.5%)	1 (20.0%)	3 (27.3%)
Deteriorated	0	0	0

Source: 5.3.5.1.2 PH-39333/Table 14.2/2, Listing 16.2.6/3

2.7.6.11.2.3 薬物動態及び薬力学の結果

2.7.6.11.2.3.1 薬物動態

本試験に組入れられた被験者のうち 40 例を薬物動態解析対象集団とした。リバーロキサバンの薬物動態を、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 30 日間投与（成人 VTE 患者にリバーロキサバン 20mg 1 日 1 回投与したときと同程度の曝露量が目標）の第 1 日及び定常状態である第 15 日及び第 30 日に評価した。薬物動態解析対象集団のうち 25 例が年齢層 2～6 歳未満であり、15 例が年齢層 6 ヵ月～2 歳未満であった。各被験者から、第 1 日の投与 0.5～1.5 時間後及び 2.5～4 時間後、第 15 日の投与 2～8 時間後、第 30 日の投与 10～16 時間後に血液検体を採取した。第 30 日の投与 10～16 時間後の濃度を「C_{trough}」とし、母集団薬物動態モデルに基づく定常状態時におけるトラフ濃度の推定値を「$C(12)_{ss}$」とした。

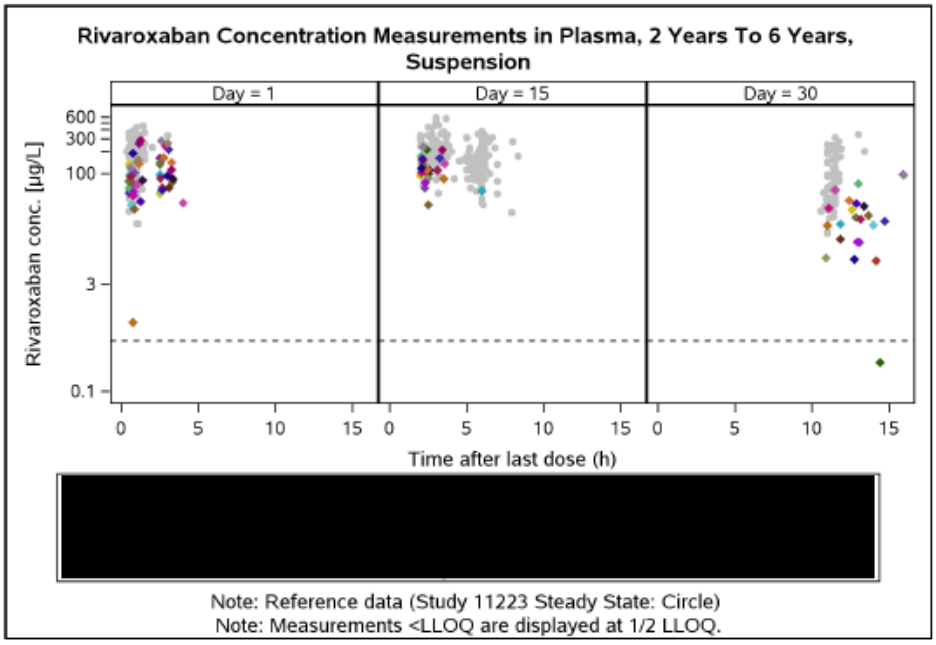
小児における血漿中リバーロキサバン濃度と成人 VTE 患者での実測値及び生理学的薬物速度論モデルに基づく予測値との比較

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 回小児に投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度の本試験から得られた実測値を、成人 VTE 患者に錠剤としてリバーロキサバン 10mg を 1 日 2 回（試験 11223）又は 20mg を 1 日 1 回（試験 11528）投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度の実測値（図 2.7.6.11-1 及び図 2.7.6.11-2）、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)と比較した（図 2.7.6.11-3、図 2.7.6.11-4）。

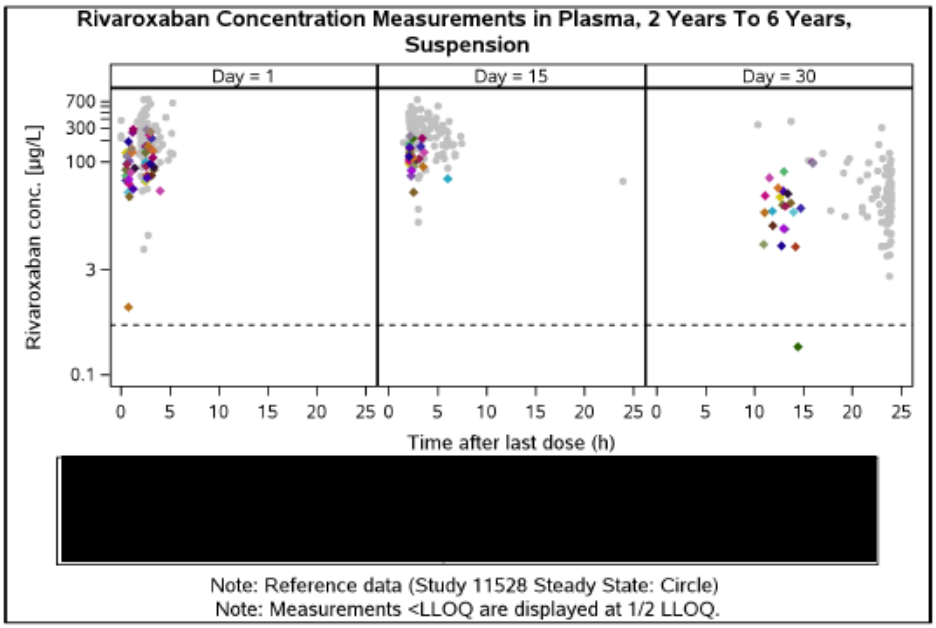
年齢層 6 ヵ月～6 歳未満の小児にリバーロキサバン 10mg 相当量を 1 日 2 回投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度は、リバーロキサバン 10mg を 1 日 2 回投与したときの成人の結果とおおむね同程度であったが、年齢層 2～6 歳未満の小児における C_{trough} は成人における血漿中濃度範囲の下方に分布しており、年齢層 6 ヵ月～2 歳未満の小児では成人での範囲を下回っていた。また、成人 VTE 患者に対しリバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回投与したときと比較した際でも、小児における血漿中リバーロキサバン濃度推移（10mg 相当量を 1 日 2 回投与）は、おおむね同程度であった。C_{max} 付近の血漿中濃度は成人での範囲の下方に分布していたが、この理由としては 20mg を 1 日 1 回投与したときと比較して 10mg を 1 日 2 回投与したときでは 1 回あたりの投与量が低いことが考えられ、予想された結果であった。年齢層 6 ヵ月～2 歳未満の小児における C_{trough} 値は成人の範囲の下方に分布していた。

第 1 日における血漿中リバーロキサバン濃度は成人と同程度であったが、2 例（1 例は年齢層 2～6 歳未満、1 例は年齢層 6 ヵ月～2 歳未満）では成人の範囲を下回っていた。両年齢層の小児における反復投与第 15 日の投与 2～8 時間後の血漿中リバーロキサバン濃度は、成人の範囲の下方に分布していた。年齢層 6 ヵ月～2 歳未満では、成人の範囲を下回るリバーロキサバン濃度が 2 点認められた。第 30 日の投与 10～16 時間後に評価した血漿中リバーロキサバンの C_{trough} は、成人におけるリバーロキサバン 10mg 1 日 2 回投与（試験 11223）時に認められた濃度よりも低かった。年齢層 2～6 歳未満では 23 検体中 7 検体が、年齢層 6 ヵ月～2 歳未満では 14 検体中 8 検体が成人の範囲を下回った。本試験において小児に対してリバーロキサバン 10mg 1 日 2 回相当量を投与したときの C_{trough} は、成人に対してリバーロキサバン 20mg 1 日 1 回投与したときと同程度であった。

Study 11223



Study 11528

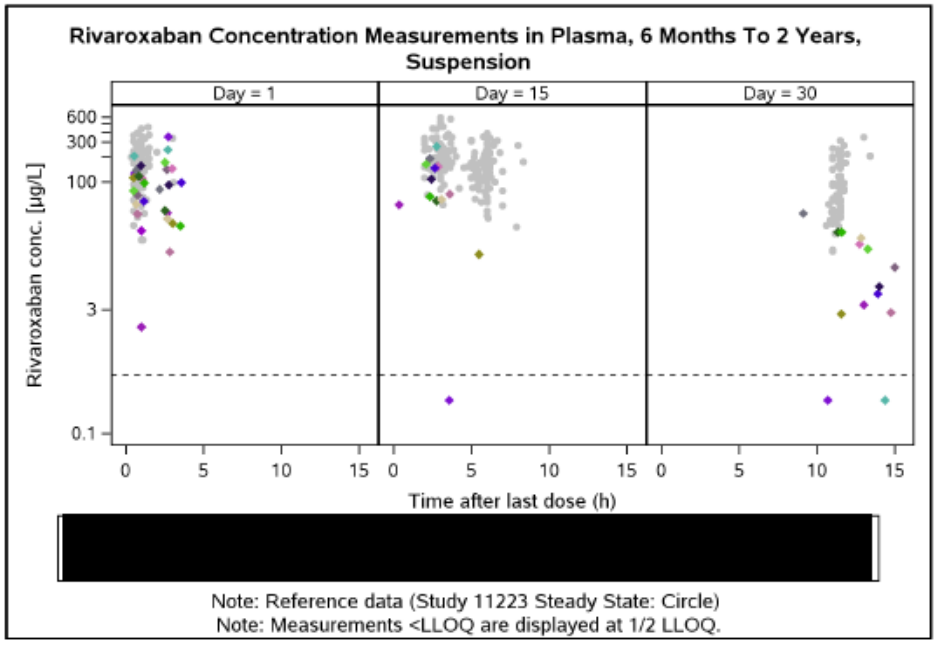


Reference populations are adult patients aged with VTE aged 20 to 90 years (n=118 receiving 10 mg rivaroxaban b.i.d., Study 11223) and aged 22 to 87 years (n=135 receiving 20 mg rivaroxaban o.d., Study 11528)

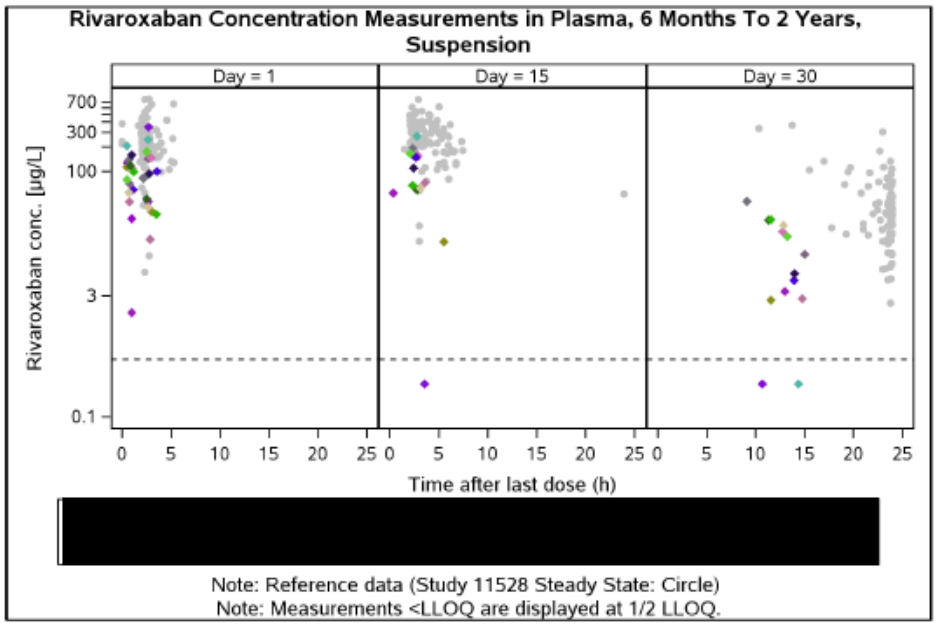
Source: 5.3.5.1.2 PH-39333/ Figure 14.4.2/1, 14.4.2/4

図 2.7.6.11-1 小児（年齢層 2～6 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 1 回又は 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）

Study 11223



Study 11528



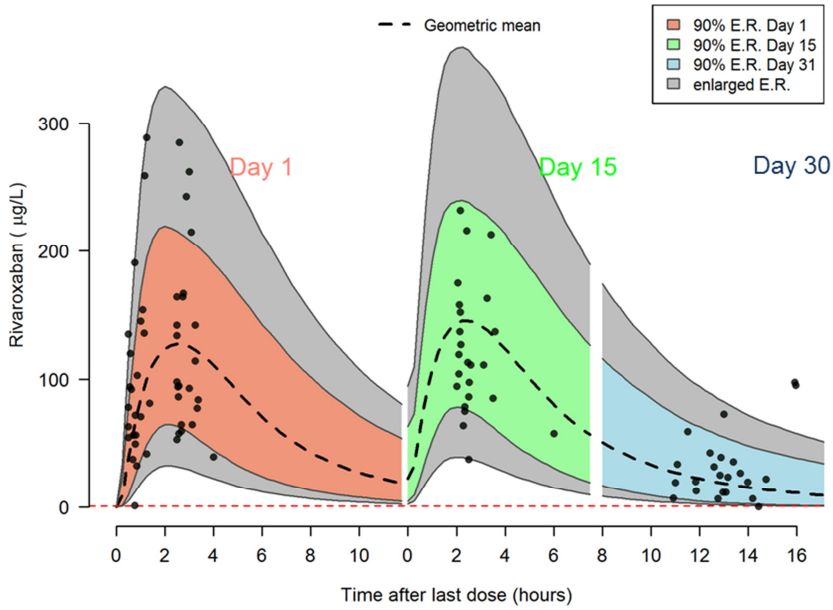
Reference populations are adult patients aged with VTE aged 20 to 90 years (n=118 receiving 10 mg rivaroxaban b.i.d., Study 11223) and aged 22 to 87 years (n=135 receiving 20 mg rivaroxaban o.d., Study 11528)
Source: 5.3.5.1.2 PH-39333/Figure 14.4.2/2, 14.4.2/5

図 2.7.6.11-2 小児（年齢層 6 ヵ月～2 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 1 回又は 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）

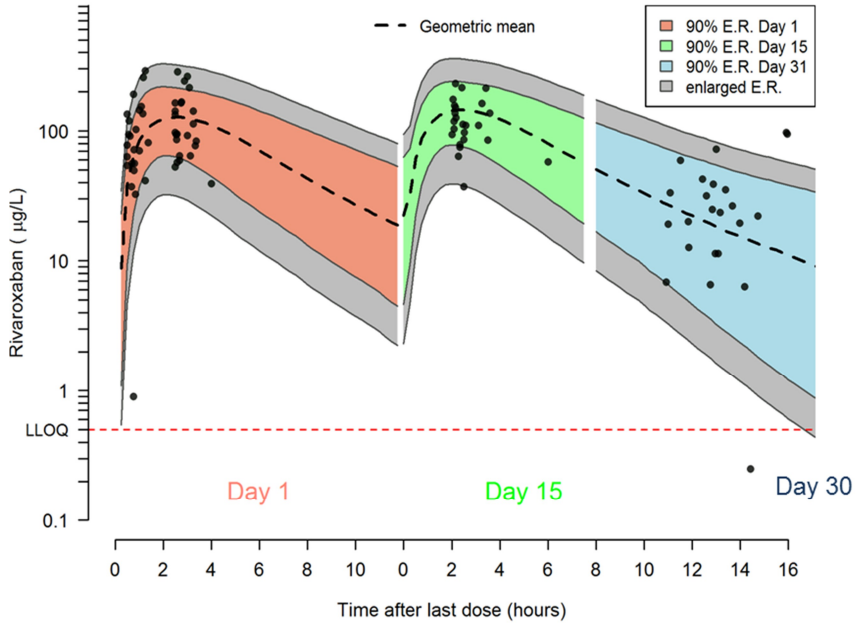
年齢層 2～6 歳未満及び 6 ヵ月～2 歳未満の小児における血漿中リバーロキサバン濃度の実測値と PBPK モデルに基づく予測値に良好な一致が認められたが、C_{trough} は予測範囲の下方に分布し

ていた。ほぼすべての血漿中濃度の個別値は、PBPK モデルに基づく拡大予測範囲（0.5×5 パーセンタイル － 1.5×95 パーセンタイル）内であった（図 2.7.6.11-3、図 2.7.6.11-4）。

Linear scale



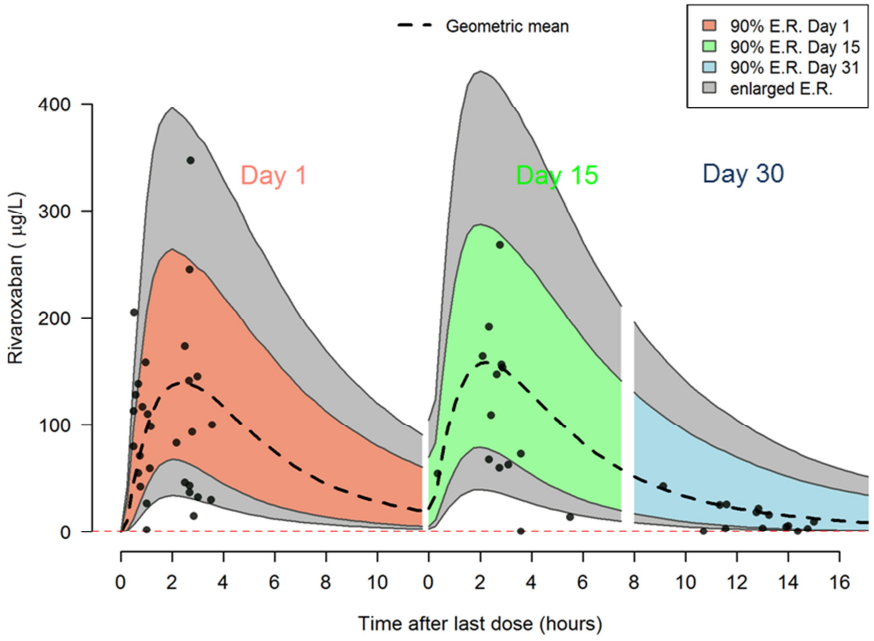
Semilogarithmic scale



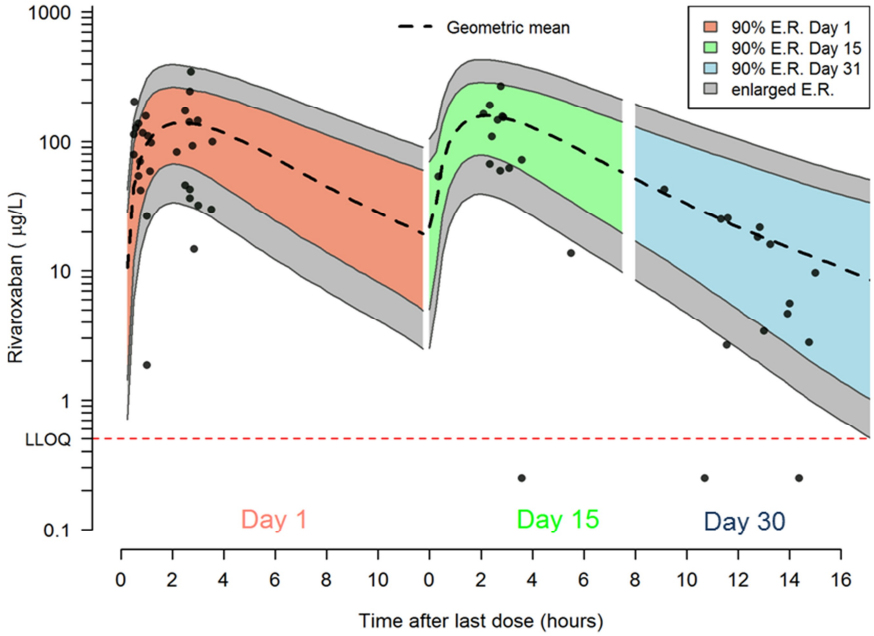
E.R. expected range (=predicted PBPK range)
The colored area represents the interval between the 5th and 95th percentiles of the PBPK prediction (90% prediction range). The light grey area represents the enlarged expected range, with the lower line representing 0.5 times the 5th percentile and the upper line representing 1.5 times the 95th percentile of the PBPK prediction
Source: 5.3.5.1.2 PH-39333/Figure 11-15

図 2.7.6.11-3 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 2～6 歳未満、懸濁剤として 1 日 2 回投与）

Linear scale



Semilogarithmic scale



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: 5.3.5.1.2 PH-39333/Figure 11-16

図 2.7.6.11-4 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 ヵ月～2 歳未満、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（0-12）$_{ss}$、AUC（0-24）$_{ss}$、$C_{max,ss}$、C（12）$_{ss}$、$t_{max,ss}$及び CL を評価した（表 2.7.6.11-6）。これらの薬物動態パラメータにおける体重別の要約統計量に基づくと、低体重の小児では定常状態において一貫して低いリバーロキサバンの曝露量が認められた（表 2.7.6.11-7）。

表 2.7.6.11-6 年齢層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	2-6 years rivaroxaban b.i.d. suspension mean / SD (range)	N	6 months-2 years rivaroxaban b.i.d. suspension mean / SD (range)	N	All 6 months-6 years rivaroxaban b.i.d. suspension mean / SD (range)
$AUC(0-12)_{ss}$	μg*h/L	25	904 / 32.5 (544-1790)	15	693 / 37.5 (381-1340)	40	818 / 36.6 (381-1790)
$AUC(0-24)_{ss}$	μg*h/L	25	1810 / 32.5 (1090-3570)	15	1390 / 37.5 (763-2670)	40	1640 / 36.6 (763-3570)
$C(12)_{ss}$	μg/L	25	23.0 / 65.2 (7.51-72.6)	15	15.4 / 66.5 (4.23-40.9)	40	19.8 / 68.8 (4.23-72.6)
$C_{max,ss}$	μg/L	25	146 / 23.6 (99.4-240)	15	133 / 27.2 (86.2-223)	40	141 / 25.1 (86.2-240)
CL	L/h	25	4.11 / 32.8 (2.02-6.22)	15	3.85 / 32.6 (2.29-7.11)	40	4.01 / 32.4 (2.02-7.11)
$t_{max,ss}$ [a]	h	25	1.90 (1.33-2.53)	15	1.67 (1.00-1.93)	40	1.80 (1.00-2.53)

PK: pharmacokinetic(s) b.i.d.: *bis in die* (twice daily)
%CV: coefficient of variation (%) PopPK: population pharmacokinetic(s)
a: median (range)
n.a.: not applicable
Source: 5.3.5.1.2 PH-39333/Table 14.4.2/7

表 2.7.6.11-7 体重別の母集団薬物動態解析に基づく定常状態時の薬物動態パラメータ

Parameter (PopPK)	Unit	N	0-<7.5 kg mean / SD (range)	N	7.5-<12 kg mean / SD (range)	N	12-<20 kg mean / SD (range)	N	20-<40 kg mean / SD (range)
$AUC(0\text{-}12)_{ss}$	µg*h/L	2	518 / 31.3 (418-644)	7	603 / 38.5 (381-1164)	27	883 / 31.7 (544-1786)	4	1046 / 10.2 (907-1140)
$AUC(0\text{-}24)_{ss}$	µg*h/L	2	1037 / 31.3 (835-1287)	7	1207 / 38.5 (763-2328)	27	1767 / 31.7 (1088-3572)	4	2092 / 10.2 (1814-2280)
$C(12)_{ss}$	µg/L	2	12.6 / 57.6 (8.65-18.4)	7	11.9 / 80.4 (4.23-33.8)	27	22.2 / 63.1 (7.51-72.6)	4	28.2 / 19.2 (21.8-33.2)
$C_{max,ss}$	µg/L	2	104 / 26.5 (86.2-125)	7	127 / 28.6 (94.4-223)	27	146 / 24.3 (99.4-240)	4	155 / 5.96 (142-162)
CL	L/h	2	3.13 / 45.5 (2.30-4.26)	7	4.29 / 38.7 (2.29-7.11)	27	3.91 / 31.5 (2.02-6.17)	4	4.85 / 18.2 (4.18-6.22)
$t_{max,ss}$ [a]	h	2	1.35 (1.30-1.40)	7	1.43 (1.00-1.80)	27	1.83 (1.33-2.53)	4	2.23 (2.10-2.33)

PK: pharmacokinetic(s) b.i.d.: *bis in die* (twice daily)
%CV: coefficient of variation (%) PopPK: population pharmacokinetic(s)
a:median (range)
n.a.: not applicable
Source: 5.3.5.1.2 PH-39333/Table 14.4.2/4, Table 14.4.2/6

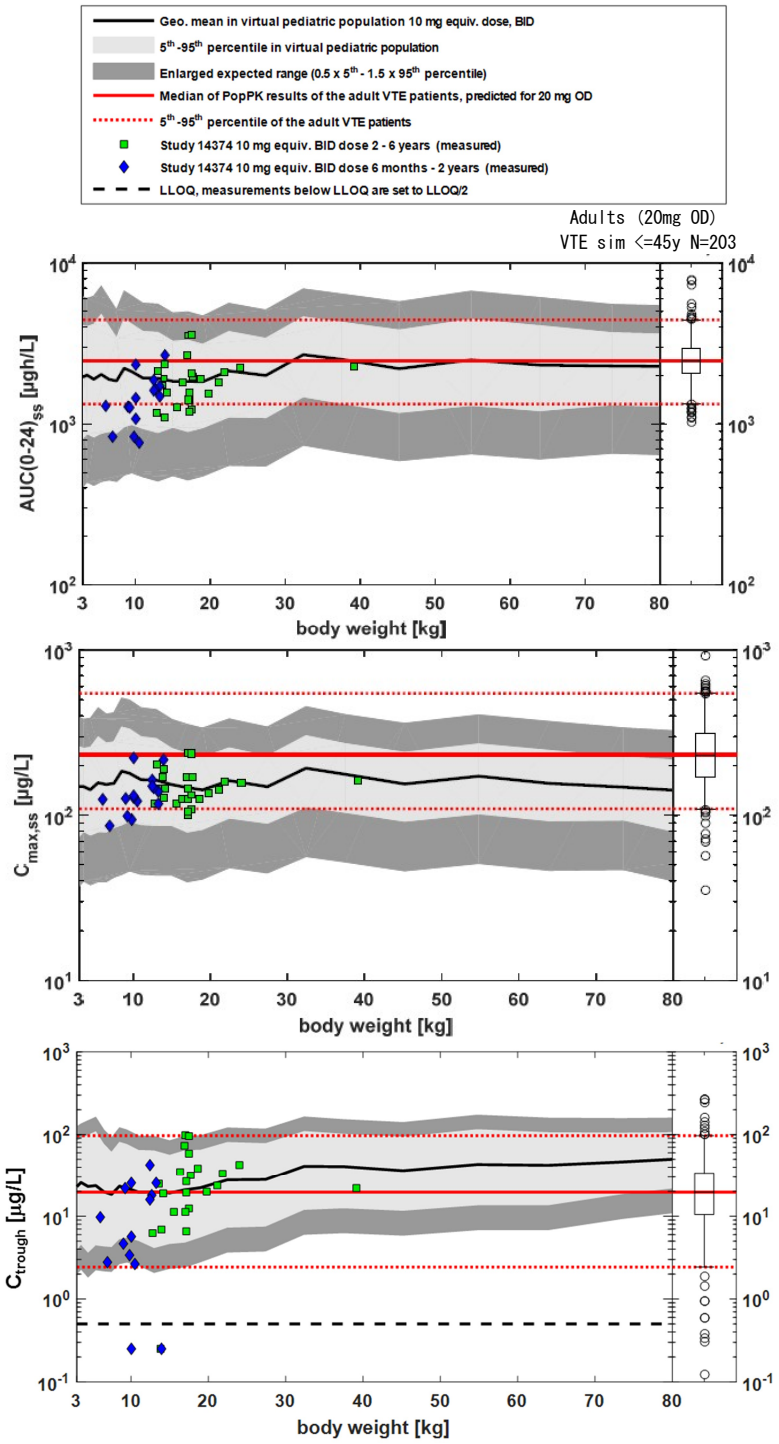
本試験から得られた小児の薬物動態パラメータの個別値を、PBPK モデルに基づく予測値と比較した。さらに、45 歳以下の成人の急性症候性深部静脈血栓症（DVT）患者を対象に錠剤としてリバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回反復投与したときの母集団薬物動態モデルに基づく曝露量の予測値（「VTE sim」）とも比較した（図 2.7.6.11-5）。

年齢層 2～6 歳未満の小児における薬物動態パラメータの個別値は、1 点を除いて PBPK に基づく拡大予測範囲内であり、懸濁剤として投与したときを想定した PBPK モデルの予測と良く一致した。また、本試験で得られた薬物動態パラメータの分布は VTE sim の分布とも一致していた。

年齢層 6 ヵ月～2 歳未満の小児における薬物動態パラメータの個別値は、C_{trough} の 2 点を除いて PBPK モデルに基づく拡大予測範囲内であった。しかしながら、個別値（実測値）の大部分は、PBPK モデルに基づく予測値の幾何平均値よりも低かった。特にベースライン（C_{trough}）における体重 12kg 未満の小児では低値であった。2 例の小児では、C_{trough} が定量下限値（LLOQ）未満であったが、これは PBPK モデルの予測範囲外であった。

VTE sim と比較して、小児の $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ の個別値は成人 VTE 患者の範囲の下方に分布しており、特に体重 12kg 未満の小児では顕著であった。小児の C_{max} は、成人の範囲の下方に分布していたが、これは本試験で投与された 1 回あたりの投与量（10mg 相当量）が VTE sim（20mg）と比較して低いためであると考えられた。最終投与（30 日目）の 10～16 時間後に評価された小児の C_{trough} の個別値は成人の範囲の下方に分布しており、特に 12kg 未満の体重の小児では顕著であった。

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。



Source: 5.3.5.1.2 PH-39333/Figure 11-17, 11-18, 11-19

図 2.7.6.11-5 本試験から得られた小児の薬物動態パラメータ[上:$AUC(0\text{-}24)_{ss}$、中央:$C_{max,ss}$、下：C_{trough}]（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体重 12kg 以上の小児の定常状態における血漿中リバーロキサバン濃度及び薬物動態パラメータから、体重を考慮した各年齢層の投与量の予測に用いたリバーロキサバンの小児の PBPK モデルの妥当性が示された。しかしながら、体重 12kg 未満の小児の C_{trough} は一貫して PBPK モデルに基づく予測範囲の下方に分布しており、一部の値は LLOQ を下回っていた。これは、体重 12kg 未満の小児においては、体重で標準化したリバーロキサバンのクリアランスが予想よりも高いことを示している。この知見に基づき、本 PBPK モデルは体重 12kg 以上の小児の用量についての予測については使用可能であるが、新生児及び乳児の薬物動態のシミュレーションには使用すべきではないと考えられた。

年齢層 2～6 歳未満の小児における AUC（0-24）$_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び C_{trough} は、PBPK モデルに基づく予測値と良く一致した。また、AUC（0-24）$_{ss}$ 及び C_{trough} は VTE sim と良く一致した。したがって、小児に対して 1 日 2 回投与することにより成人 VTE 患者と同程度の AUC（0-24）$_{ss}$ 及び C_{trough} が得られると考えられた。

年齢層 6 ヵ月～2 歳未満の小児では、AUC（0-24）$_{ss}$ による曝露量は、PBPK モデルに基づく予測値の幾何平均値よりも低く、VTE sim 範囲の下方に分布、または VTE sim の範囲を下回るものもあった。特に体重 12kg 未満の小児では、AUC（0-24）$_{ss}$ 及び C_{trough} は、PBPK モデルに基づく予測値及び VTE sim の予測値と比較して低値であった。

本試験から得られた小児におけるリバーロキサバン曝露量と体重の関係から、以下のことが示唆された。

体重が 20kg を超える小児では、薬物動態パラメータは PBPK モデルに基づく拡大予測範囲内であり、成人 VTE 患者に 20mg 1 日 1 回投与したときの定常状態時の薬物動態をシミュレーションした VTE sim の範囲内であった。

体重 12～20kg の小児では、AUC（0-24）$_{ss}$ は PBPK モデルに基づく予測範囲及び VTE sim の範囲の下方に分布していた。今後の臨床開発においては、体重 12～20kg の小児では用量を 10mg 相当量をわずかに増量して 1 日 2 回投与を実施することが適切であると考えられる。

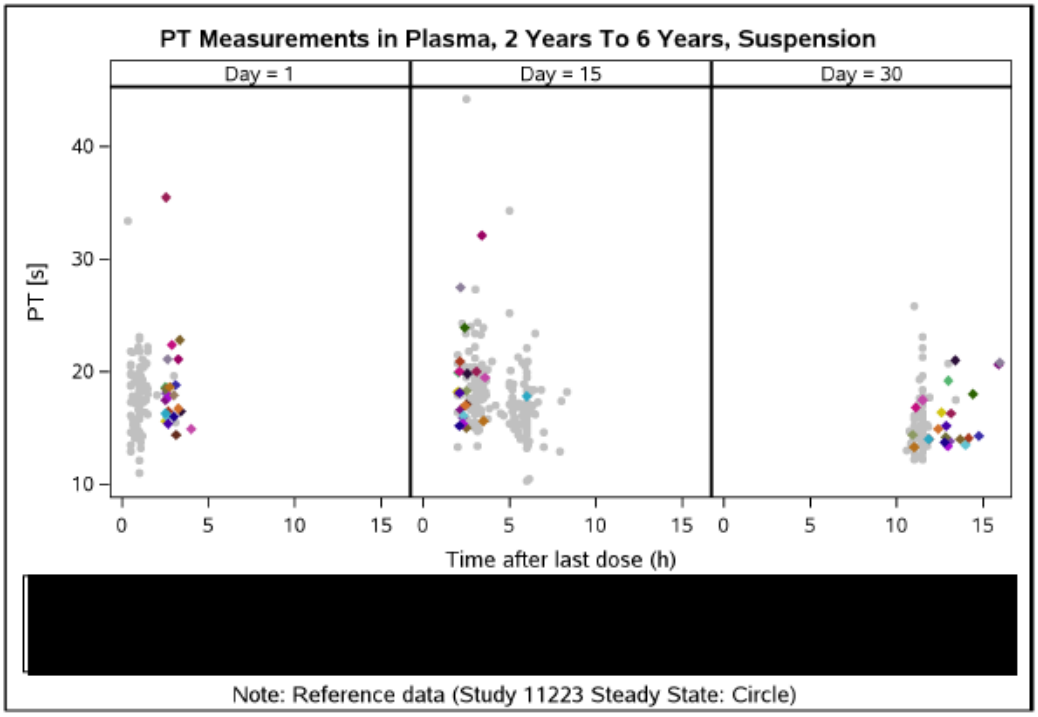
体重 12kg 未満の小児では、AUC（0-24）$_{ss}$ 及び C_{trough} は PBPK モデルに基づく予測範囲及び VTE sim の範囲の下方に分布していた。体重 12kg 未満の小児の投与量に対しては、信頼性の高い PBPK モデルに基づく予測はできないように思われた。特に体重 12kg 未満の小児に対して、データを十分に記述し第Ⅲ相試験の投与量を予測するためには、新たな薬物動態モデルが必要である可能性が考えられた。

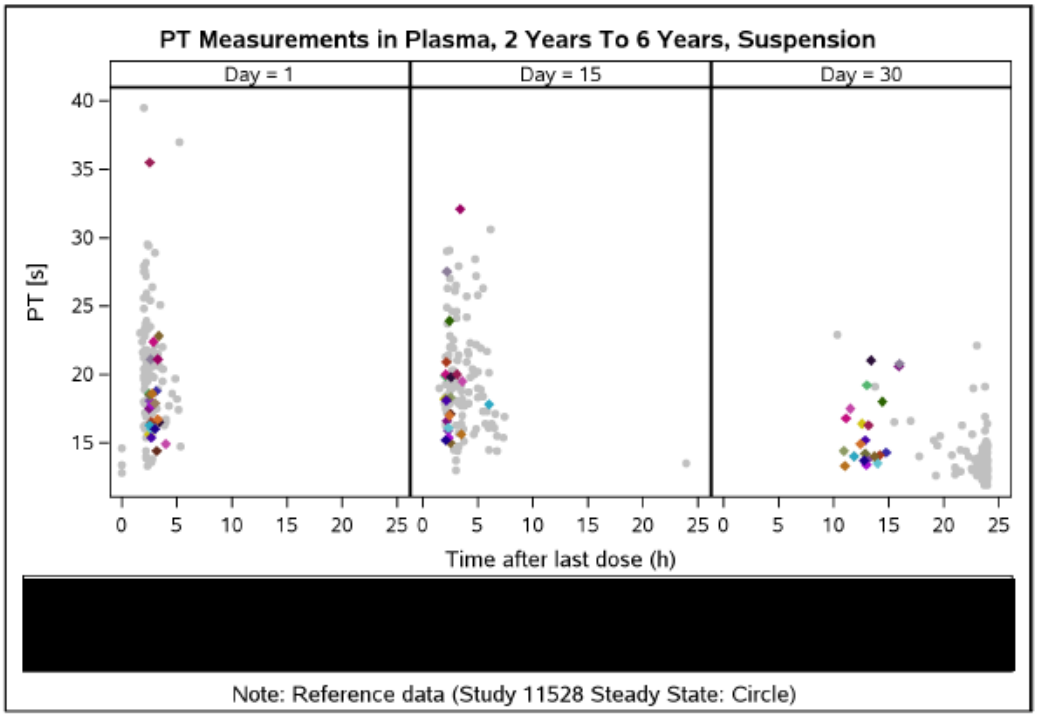
2.7.6.11.2.3.2 薬力学

本試験に組入れられた被験者のうち 39 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 25 例が年齢層 2～6 歳未満であり、14 例が年齢層 6 ヵ月～2 歳未満であった。

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 3 点（第 1 日の投与 2.5～4 時間後、第 15 日の投与 2～8 時間後、及び第 30 日の投与 10～16 時間後）の薬力学評価用血液検体を採取した。ベースラインからの薬力学パラメータの変化の評価の際には、前治療薬として投与された他の抗凝固薬がリバーロキサバン投与開始前のベースライン値に影響を及ぼす可能性が考えられたため、第 30 日の最終投与 10～16 時間後（薬物動態としては C_{trough}）に得られた薬力学パラメータの値をベースラインとして用いた。リバーロキサバンの最終投与 10～16 時間後における血漿中リバーロキサバン濃度は十分に低いことから、PT 及び aPTT はベースライン値又はベースライン値付近に戻っていると考えられた。

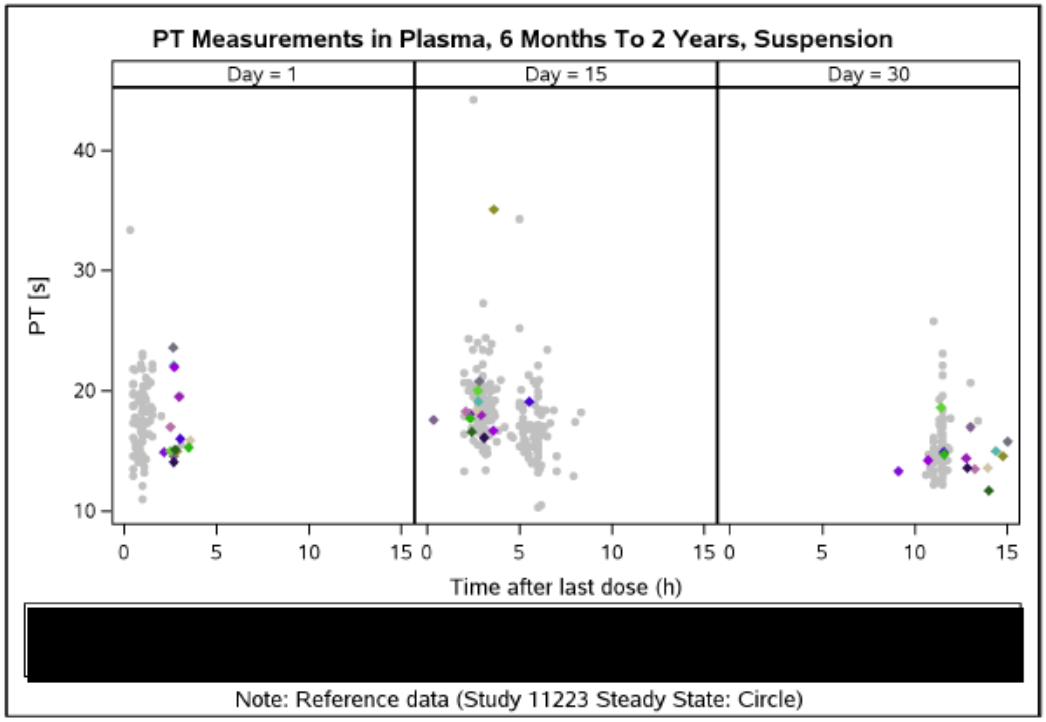
年齢層 2～6 歳未満及び 6 ヵ月～2 歳未満の小児における PT の個別値は、成人 VTE 患者において錠剤としてリバーロキサバン 10mg を 1 日 2 回又は 20mg を 1 日 1 回投与したときと同程度であった（それぞれ図 2.7.6.11-6 及び図 2.7.6.11-7）。年齢層 2～6 歳未満及び 6 ヵ月～2 歳未満の小児における 3 時点での PT の平均値は、両年齢層でおおむね同程度であった（表 2.7.6.11-8）。体重別の評価では、PT のベースラインからの変化（ベースライン比）に対する体重の明らかな影響はみられなかったが、4 つの体重群[＜7.5kg（N＝2）、7.5～＜12kg（N＝7）、12～＜20kg（N＝25）及び 20～＜40kg（N＝4）]間で被験者数に大きな違いがあり、個別の t_{max} に差が認められた影響による可能性がある（表 2.7.6.11-9）。年齢層 2～6 歳未満及び 6 ヵ月～2 歳未満の小児における血漿中リバーロキサバン濃度と PT のベースライン比の個別値の関係は、成人でみられた範囲内であった。年齢層 2～6 歳未満及び 6 ヵ月～2 歳未満の小児間の血漿中リバーロキサバン濃度と PT のベースライン比の関係も同様であった（それぞれ図 2.7.6.11-8 及び図 2.7.6.11-9）。年齢層 2～6 歳未満及び 6 ヵ月～2 歳未満の小児での 2 点の PT は、成人 VTE 患者の 99%予測区間を上回っていたが、成人 VTE においても 99%予測区間を超える値は認められていた。成人と比べたとき、6 ヵ月～6 歳未満の小児における止血系の発達過程が PT に及ぼす明らかな影響は認められなかった。

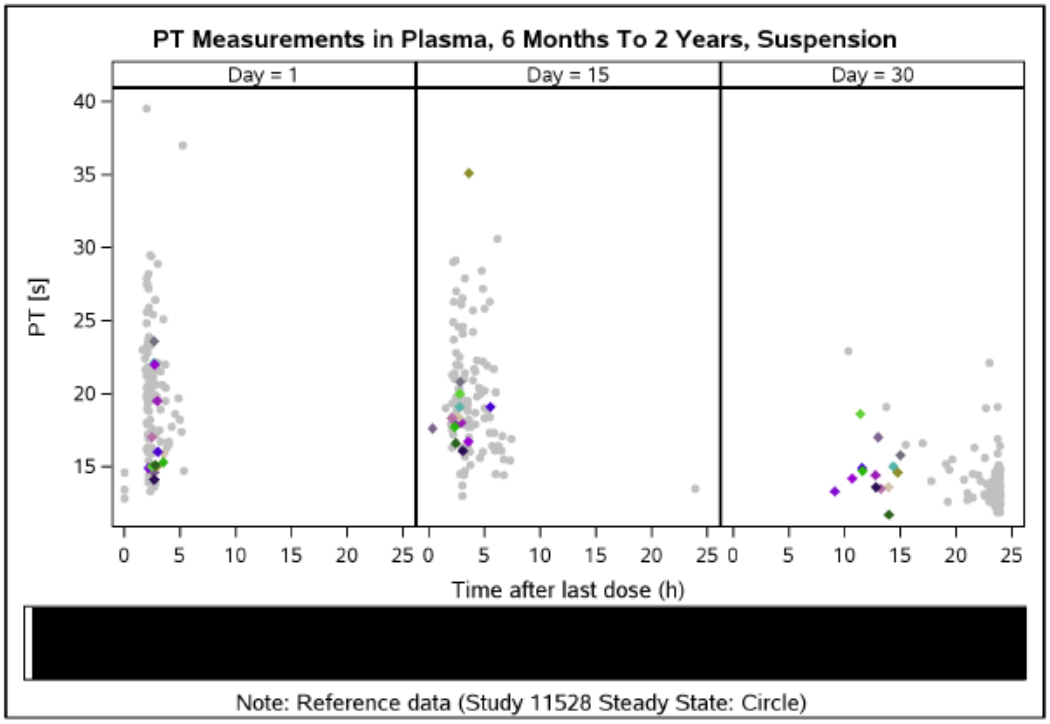




Source: 5.3.5.1.2 PH-39333/Figure 14.4.1.1/3, 14.4.1.1/9

図 2.7.6.11-6 小児（年齢層 2～6 歳未満、懸濁剤として 10mg 相当量を 1 日 2 回投与）と成人（錠剤として 10mg を 1 日 2 回又は 20mg を 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）





Source: 5.3.5.1.2 PH-39333/Figure 14.4.1.1/5, 14.4.1.1/11

図 2.7.6.11-7 小児（年齢層 6 ヵ月～2 歳未満、懸濁剤として 10mg 相当量を 1 日 2 回投与）と成人（錠剤として 10mg を 1 日 2 回又は 20mg を 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）

表 2.7.6.11-8 年齢層別の PT（秒）の要約統計量

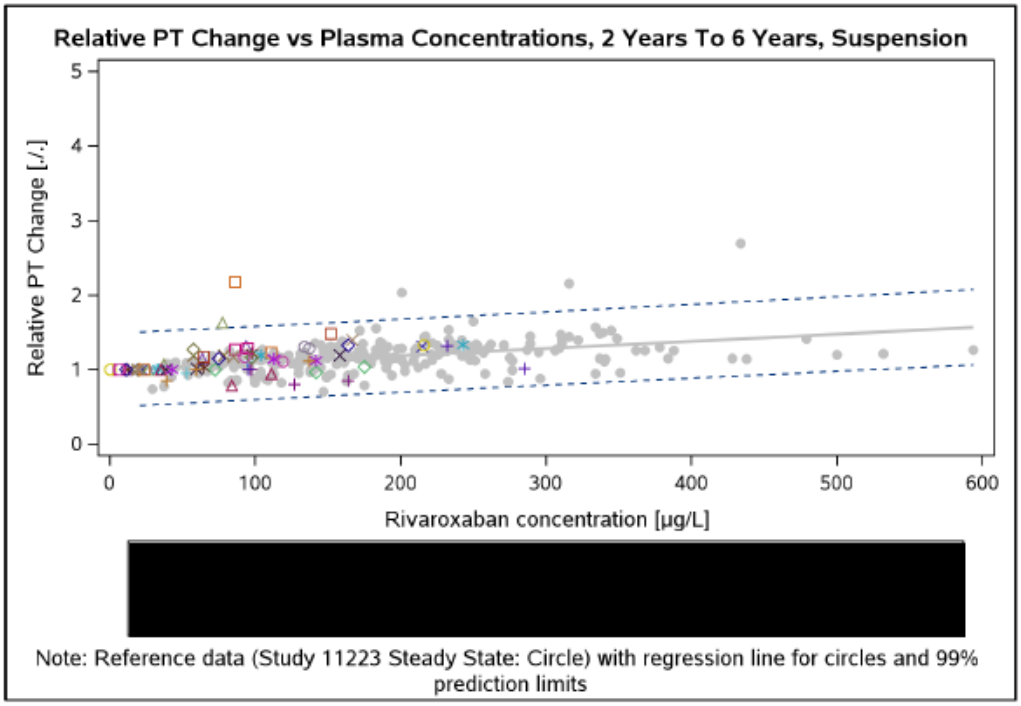
Day	Scheduled time interval	N	2-6 years rivaroxaban b.i.d. suspension Mean ± SD (range)	N	6 months-2 years rivaroxaban b.i.d. suspension Mean ± SD (range)	N	All 6 months-6 years rivaroxaban b.i.d. suspension Mean ± SD (range)
1	2.5-4 h post	24	18.6 ± 4.25 (14.4-35.5)	14	17.2 ± 3.23 (14.1-23.6)	38	18.0 ± 3.92 (14.1-35.5)
15	2-8 h post	23	19.0 ± 4.08 (15.0-32.1)	14	19.4 ± 4.70 (16.1-35.1)	37	19.2 ± 4.26 (15.0-35.1)
30	10-16 h post	23	15.8 ± 2.54 (13.3-21.0)	14	14.6 ± 1.69 (11.7-18.6)	37	15.4 ± 2.30 (11.7-21.0)
1	2.5-4 h post - baseline	22	2.78 ± 4.85 (-4.50-19.2)	14	2.51 ± 3.53 (-3.60-7.80)	36	2.68 ± 4.33 (-4.50-19.2)
15	2-8 h post - baseline	22	2.59 ± 2.39 (-4.00-6.80)	14	4.76 ± 4.74 (0.60-20.5)	36	3.43 ± 3.59 (-4.00-20.5)

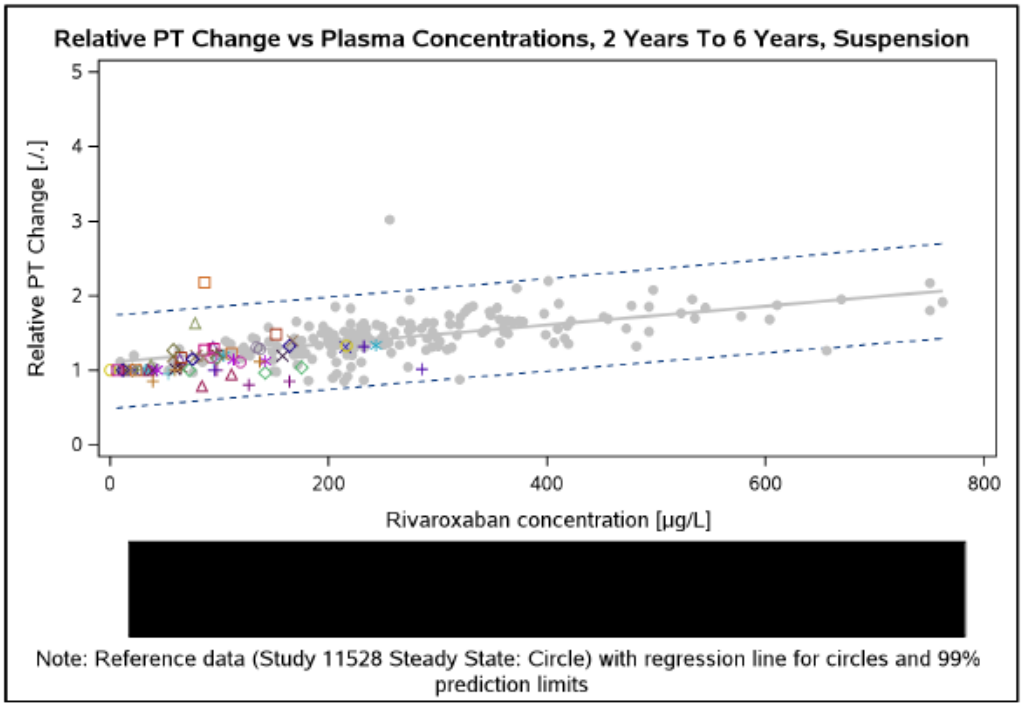
PT: prothrombin time; b.i.d.: *bis in die* (twice daily)
Baseline: Day 30 / 10-16 h post dose
Source: 5.3.5.1.2 PH-39333/Table 14.4.1.1/1

表 2.7.6.11-9 体重別の PT（秒）の要約統計量

Day	Scheduled time interval	N	0-<7.5 kg Mean ± SD (range)	N	7.5-<12 kg Mean ± SD (range)	N	12-<20 kg Mean ± SD (range)	N	20-<40 kg Mean ± SD (range)
1	2.5-4 h post	2	19.3 ± 6.08 (15.0-23.6)	7	16.1 ± 2.72 (14.1-22.1)	25	17.6 ± 2.30 (14.4-22.8)	4	23.4 ± 8.44 (16.7-35.5)
15	2-8 h post	2	28.0 ± 10.1 (20.8-35.1)	7	18.1 ± 1.426 (16.1-20.0)	25	18.8 ± 3.915 (15.0-32.1)	3	19.0 ± 1.732 (17.0-20.0)
30	10-16 h post	2	15.2 ± 0.849 (14.60-15.8)	7	14.9 ± 2.300 (11.7-18.6)	24	15.5 ± 2.575 (13.3-21.0)	4	15.6 ± 1.17 (14.3-16.8)
1	2.5-4 h post - baseline	2	4.10 ± 5.23 (0.40-7.80)	7	1.20 ± 3.59 (-3.60-7.10)	23	2.11 ± 3.29 (-4.50-8.80)	4	7.78 ± 7.78 (1.80-19.2)
15	2-8 h post - baseline	2	12.8 ± 11.0 (5.00-20.5)	7	3.21 ± 1.72 (0.60-4.90)	24	2.78 ± 2.36 (-4.00-6.80)	3	3.00 ± 0.819 (2.10- 3.70)

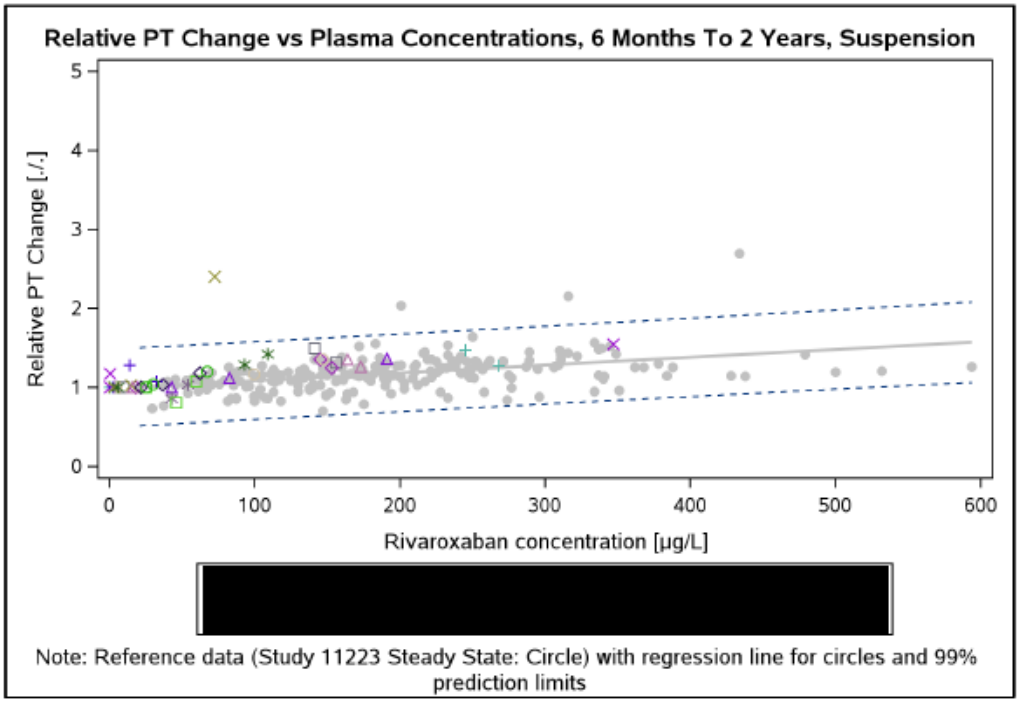
PT: prothrombin time
Baseline: Day 30 / 10-16 h post
Source: 5.3.5.1.2 PH-39333/Table 14.4.1.1/2

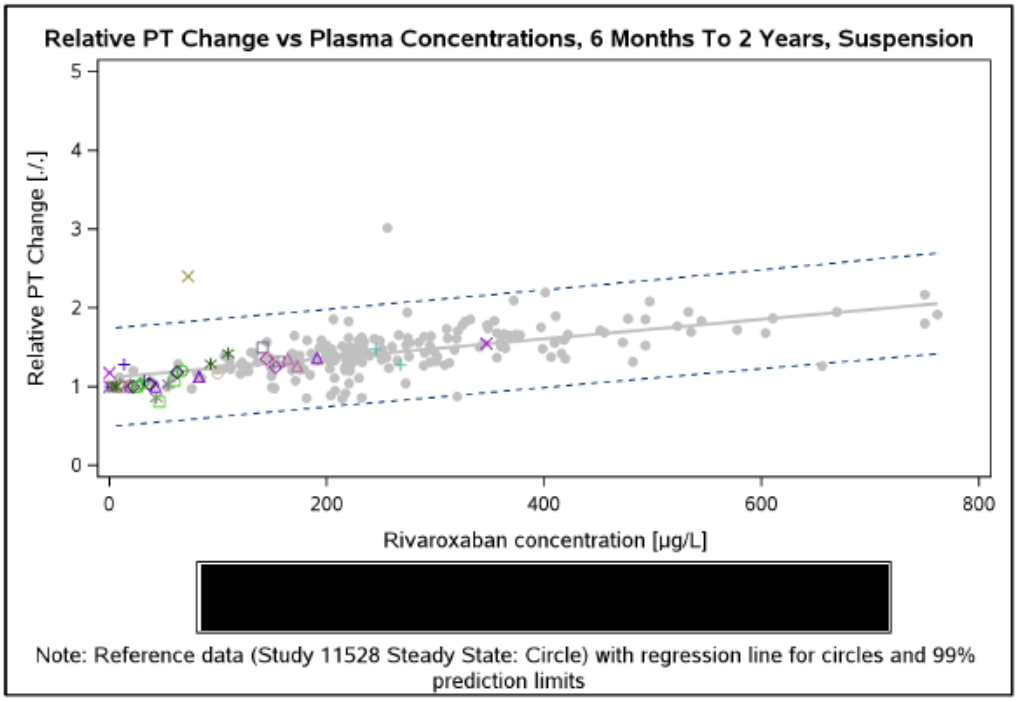




Source: 5.3.5.1.2 PH-39333/Figure 14.4.1.1/4, 14.4.1.1/10

図 2.7.6.11-8 小児（年齢層 2～6 歳未満、懸濁剤として 10mg 相当量を 1 日 2 回投与）と成人（錠剤として 10mg を 1 日 2 回又は 20mg を 1 日 1 回投与）間の血漿中リバーロキサバン濃度と PT のベースライン比の関係の比較（灰色の丸：成人のデータ、菱形：小児のデータ）



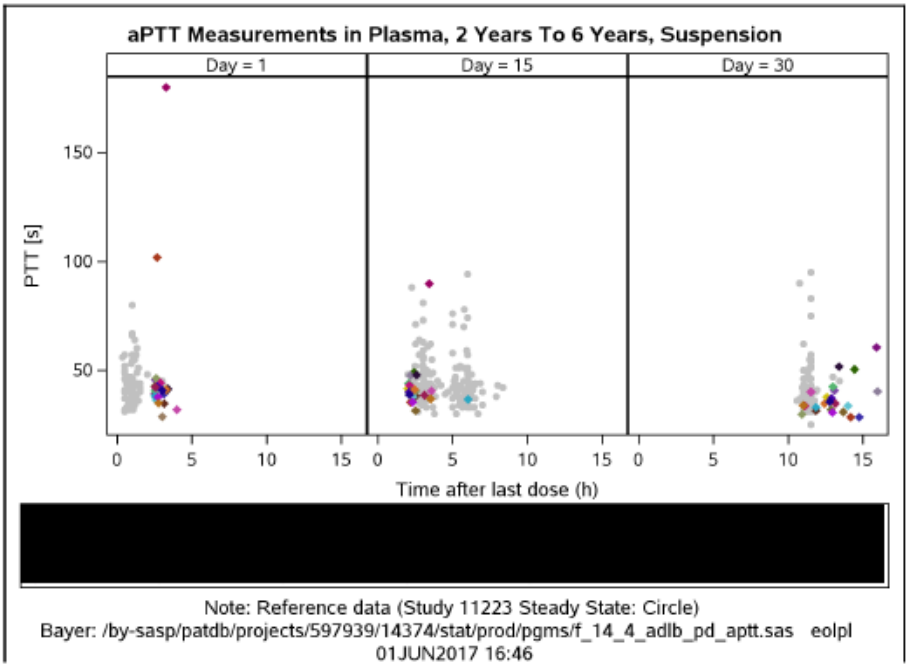


Source: 5.3.5.1.2 PH-39333/Figure 14.4.1.1/6, 14.4.1.1/12

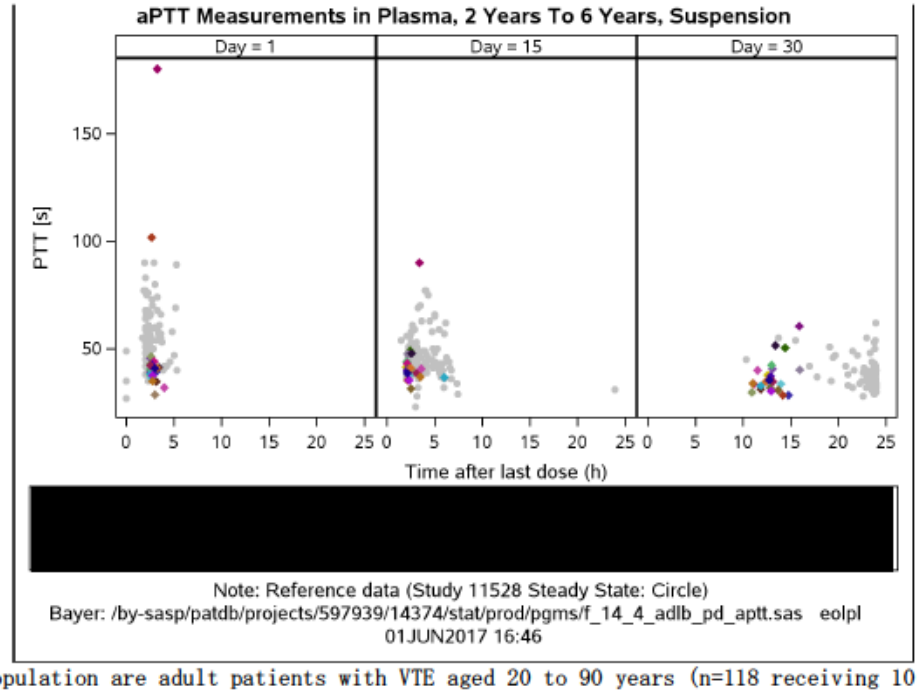
図 2.7.6.11-9 小児（年齢層 6 ヵ月～2 歳未満、懸濁剤として 10mg 相当量を 1 日 2 回投与）と成人（錠剤として 10mg を 1 日 2 回又は 20mg を 1 日 1 回投与）間の血漿中リバーロキサバン濃度と PT のベースライン比の関係の比較（灰色の丸：成人のデータ、菱形：小児のデータ）

年齢層 2～6 歳未満及び 6 ヵ月～2 歳未満の小児における aPTT の個別値は、おおむね成人 VTE 患者でみられた範囲内であった（図 2.7.6.11-10、図 2.7.6.11-11）。年齢層 2～6 歳未満の小児における aPTT の分布は、年齢層 6 ヵ月～2 歳未満の小児における分布と同様であった。年齢層 2～6 歳未満の 4 例の小児における aPTT は定量上限値である 180 秒を超えており、180 秒を超える aPTT は比較対象とした成人の患者集団では認められなかったものの、一般的には成人でも観察されるものであった。aPTT の外れ値について、血漿中リバーロキサバン濃度、PT、及び抗第 Xa 因子活性との関連を含めて評価した場合、その他の薬力学パラメータは外れ値ではなかったことから、aPTT で認められた外れ値に対しては測定上のアーチファクトであると考えられた。3 時点の aPTT の評価では、aPTT の中央値が外れ値に対して頑健であるため、評価には中央値を用いた。3 時点における aPTT のそれぞれの中央値は、年齢層 6 ヵ月～2 歳未満と 2～6 歳未満で同程度であった。aPTT の体重別の評価は、PT における評価と同様に、4 つの体重群のうちの 2 群の被験者数が少なかったことから不可能であった。血漿中リバーロキサバン濃度と aPTT のベースラインからの変化（ベースライン比）の関係は、被験者ごとでは外れ値による影響を受けたが、概して小児と成人間では良好な一致がみられた（図 2.7.6.11-12、図 2.7.6.11-13）。成人と比べたとき、年齢層 6 ヵ月～6 歳未満の小児における止血系の発達過程が aPTT に及ぼす明らかな影響は認められなかった。

Study 11223



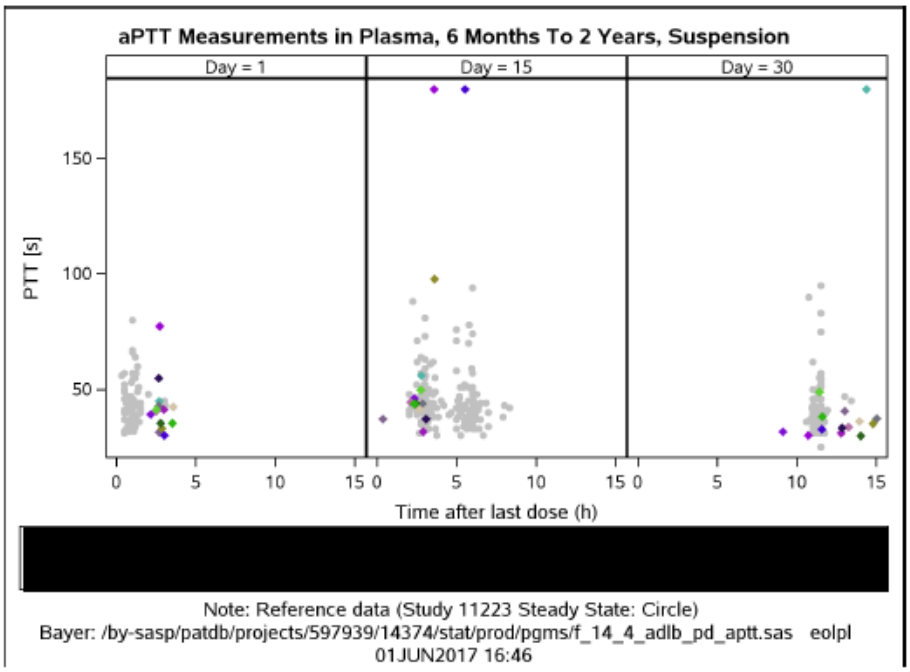
Study 11528



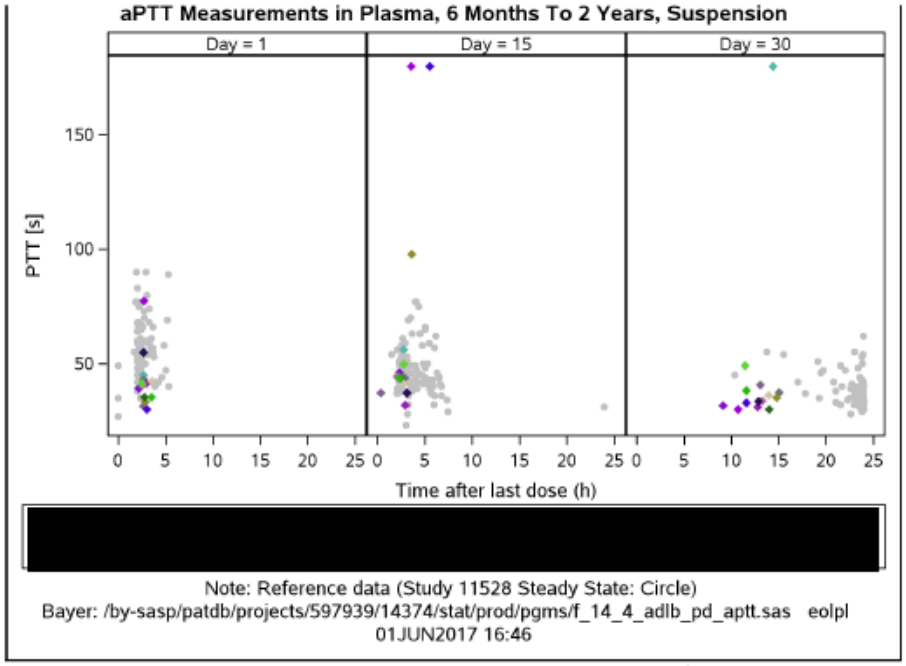
Reference population are adult patients with VTE aged 20 to 90 years (n=118 receiving 10 mg rivaroxaban b.i.d., Study 11223) and age range 22-87 years (n=135 receiving 20 mg rivaroxaban o.d., Study 11528).
Source: 5.3.5.1.2 PH-39333/Figure 14.4.1.2 / 3, 14.4.1.2 / 9

図 2.7.6.11-10 小児（年齢層 2～6 歳未満、懸濁剤として 10mg 相当量を 1 日 2 回投与）と成人（錠剤として 10mg を 1 日 2 回又は 20mg を 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）

Study 11223



Study 11528



Reference population are adult patients with VTE aged 20 to 90 years (n=118 receiving 10 mg rivaroxaban b.i.d., Study 11223) and age range 22-87 years (n=135 receiving 20 mg rivaroxaban o.d., Study 11528).
Source: F5.3.5.1.2 PH-39333/igure 14.4.1.2 / 5, 14.4.1.2 / 11

図 2.7.6.11-11 小児（年齢層 6 ヵ月～2 歳未満、懸濁剤として 10mg 相当量を 1 日 2 回投与）と成人（錠剤として 10mg を 1 日 2 回又は 20mg を 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）

表 2.7.6.11-10 年齢層別の aPTT（秒）の要約統計量

Day	Scheduled time interval	N	2-6 years rivaroxaban b.i.d. suspension Mean ± SD median (range)	N	6 months-2 years rivaroxaban b.i.d. suspension Mean ± SD median (range)	N	All 6 months-6 years rivaroxaban b.i.d. suspension Mean ± SD median (range)
1	2.5-4 h post	24	48.0 ± 31.1 41.0 (28.6-180)	14	42.2 ± 12.0 41.0 (30.0-77.4)	38	45.8 ± 25.7 41.0 (28.6-180)
15	2-8 h post	23	42.4 ± 11.2 40.1 (31.5-89.9)	14	66.6 ± 50.4 44.1 (31.8-180)	37	51.6 ± 33.8 41.2 (31.5-180)
30	10-16 h post	23	37.0 ± 7.99 34.8 (28.4-60.5)	14	45.6 ± 39.0 34.5 (29.9-180)	37	40.3 ± 24.6 34.8 (28.4-180)
1	2.5-4 h post - baseline	22	6.46 ± 17.0 5.30 (-21.2-73.4)	14	-3.48 ± 40.4 5.55 (-135-47.4)	36	2.59 ± 28.4 5.40 (-135-73.4)
15	2-8 h post – baseline	22	2.81 ± 6.38 3.80 (-20.7-10.7)	14	21.0 ± 66.8 6.00 (-124-150)	36	9.89 ± 42.0 4.00 (-124-150)

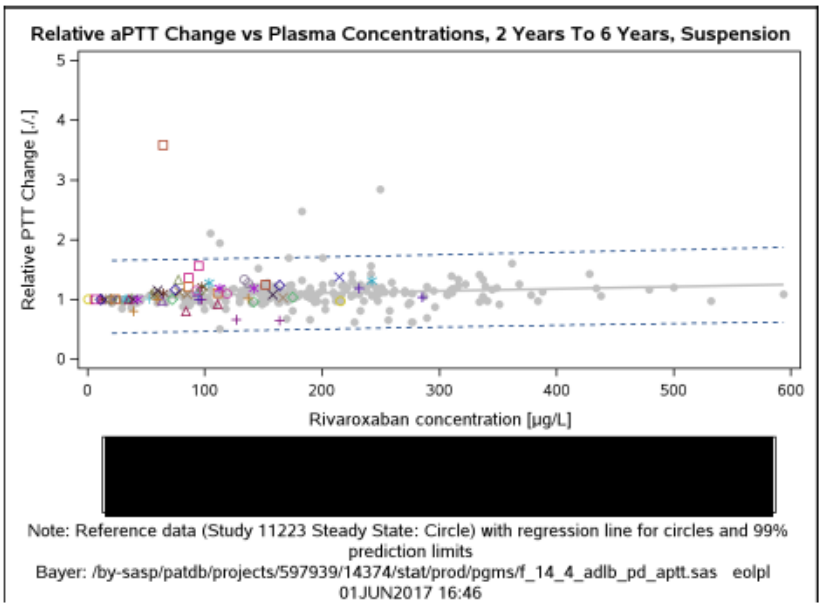
aPTT: activated partial thromboplastin time; SD: standard deviation sec: seconds
PD: pharmacodynamic(s) b.i.d.: bis in die (twice daily)
Baseline: Day 30 / 10-16 h post dose
Values >180 sec (ULOQ of the assay) were replaced by 180 sec
Source: 5.3.5.1.2 PH-39333/Table 14.4.1.2 / 1

表 2.7.6.11-11 体重別の aPTT（秒）の要約統計量

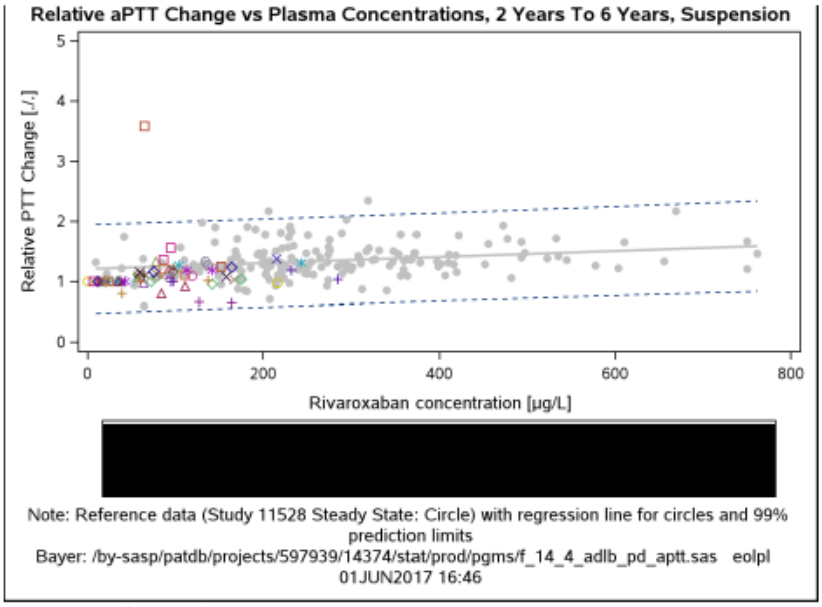
Day	Scheduled time interval	N	0-7.5 kg mean ± SD median (range)	N	7.5-12 kg mean ± SD median (range)	N	12-20 kg mean ± SD median (range)	N	20-40 kg mean ± SD median (range)
1	2.5-4 h post	2	38.1 ± 6.86 38.1 (33.2-42.9)	7	40.1 ± 8.63 41.3 (30.0-54.9)	25	48.7 ± 31.2 40.7 (28.6-180)	4	41.7 ± 2.13 41.8 (39.1-44.2)
15	2-8 h post	2	70.9 ± 38.3 70.9 (43.8-97.9)	7	63.6 ± 51.8 43.8 (37.1-180)	25	47.9 ± 29.6 40.4 (31.5-180)	3	40.9 ± 2.21 41.2 (38.6-43.0)
30	10-16 h post	2	36.3 ± 1.49 36.3 (35.2-37.3)	7	57.4 ± 54.4 36.2 (29.9-180)	24	36.8 ± 7.90 33.8 (28.4-60.5)	4	32.9 ± 3.06 34.3 (28.4-34.8)
1	2.5-4 h post - baseline	2	1.80 ± 5.37 1.80 (-2.00-5.60)	7	-17.4 ± 53.0 -2.80 (-135-21.5)	23	7.66 ± 18.8 5.30 (-21.2-73.4)	4	8.78 ± 2.16 9.00 (6.40-10.7)
15	2-8 h post - baseline	2	34.6 ± 39.7 34.6 (6.50-62.7)	7	6.20 ± 78.6 3.70 (-124-147)	24	9.33 ± 30.7 3.80 (-20.70-150)	3	6.50 ± 2.75 6.40 (3.80-9.30)

aPTT: activated partial thromboplastin time; SD: standard deviation sec: seconds
PD: pharmacodynamic(s)
Baseline: Day 30 / 10-16 h post
Values >180 sec (ULOQ of the assay) were replaced by 180 sec
Source: 5.3.5.1.2 PH-39333/Table 14.4.1.2 / 2

Study 11223



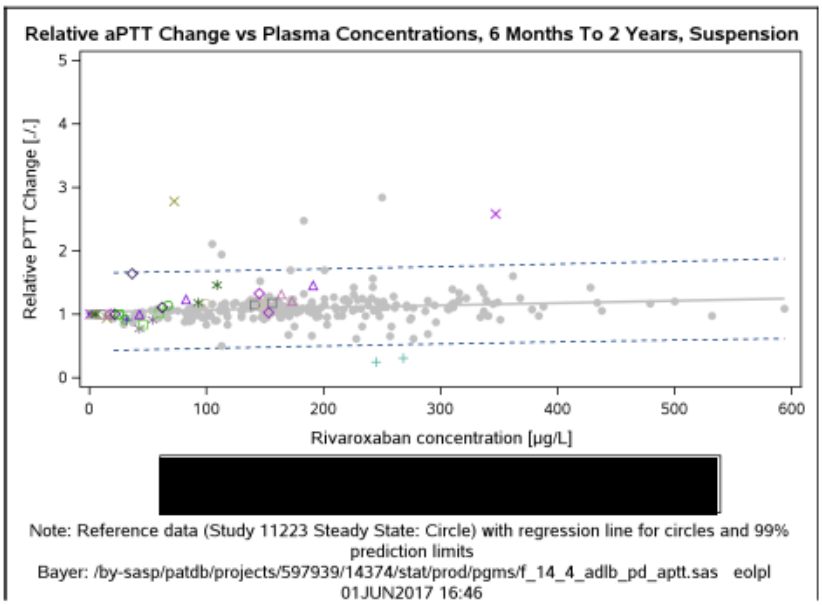
Study 11528



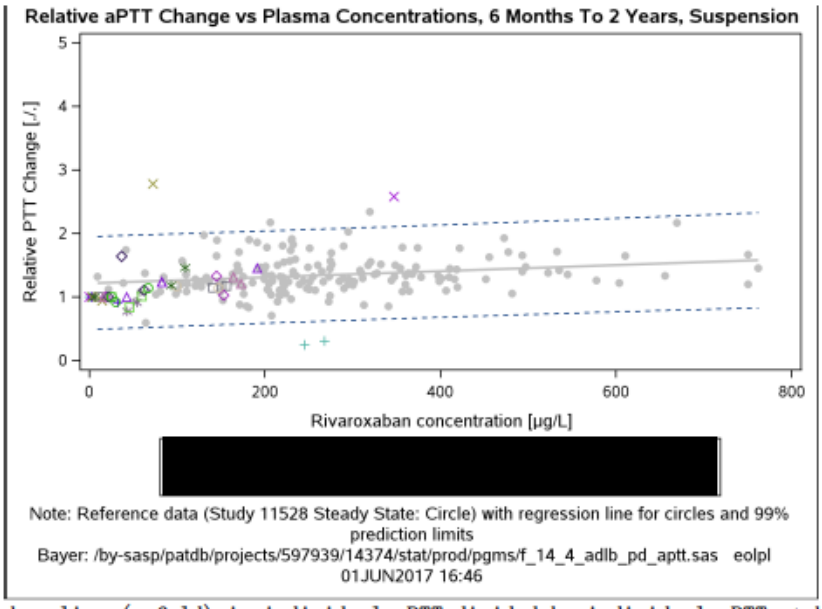
aPTT change from baseline (x-fold) is individual PT divided by individual PT at baseline (Day 30 / 10-16 h post dose)
Reference populations are adult patients aged with VTE aged 20 to 90 years (n=118 receiving 10 mg rivaroxaban b.i.d., Study 11223) and aged 22 to 87 years (n=135 receiving 20 mg rivaroxaban o.d., Study 11528)
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 adult reference population (dashed lines).
Source: F5.3.5.1.2 PH-39333/igure 14.4.1.2 / 4, 14.4.1.2 / 10

図 2.7.6.11-12 小児（年齢層 2～6 歳未満、懸濁剤として 10mg 相当量を 1 日 2 回投与）と成人（錠剤として 10mg を 1 日 2 回又は 20mg を 1 日 1 回投与）間の血漿中リバーロキサバン濃度と aPTT のベースライン比の関係の比較
（灰色の丸：成人のデータ、菱形：小児のデータ）

Study 11223



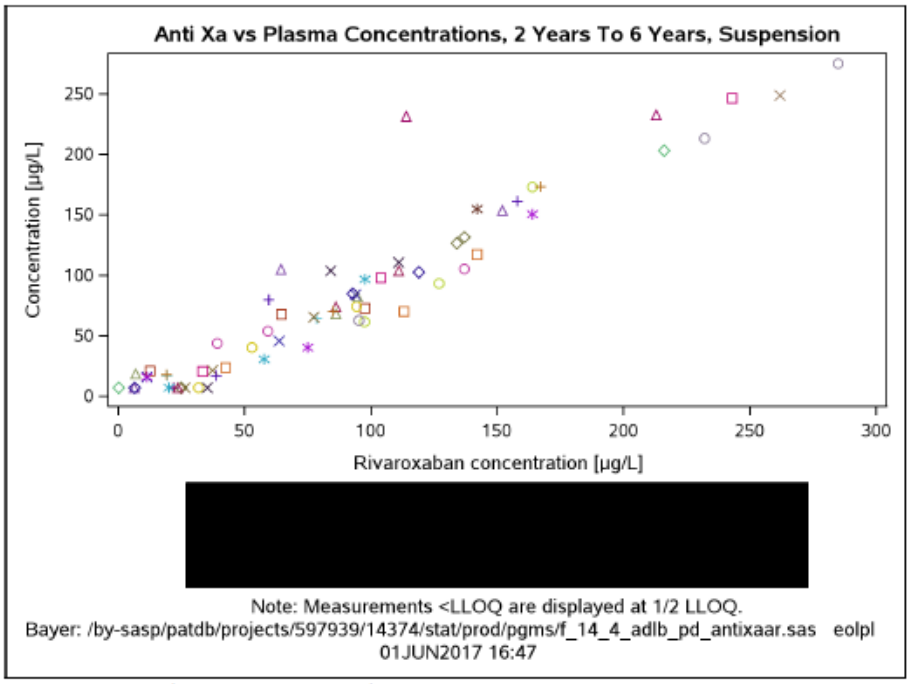
Study 11528



aPTT change from baseline (x-fold) is individual aPTT divided by individual aPTT at baseline (Day 30 / 10-16 h post dose)
Reference populations are adult patients aged with VTE aged 20 to 90 years (n=118 receiving 10 mg rivaroxaban b.i.d., Study 11223) and aged 22 to 87 years (n=135 receiving 20 mg rivaroxaban o.d., Study 11528)
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 adult reference population (dashed lines).
Source: 5.3.5.1.2 PH-39333/Figure 14.4.1.2 / 6, 14.4.1.2 / 12

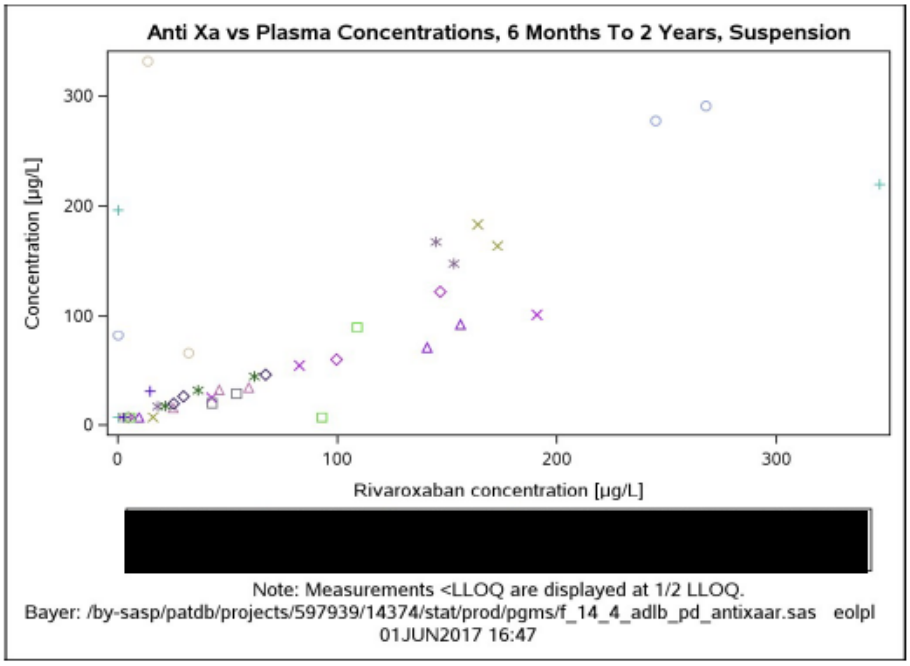
図 2.7.6.11-13 小児（年齢層 6 ヵ月～2 歳未満、懸濁剤として 10mg 相当量を 1 日 2 回投与）と成人（錠剤として 10mg を 1 日 2 回又は 20mg を 1 日 1 回投与）間の血漿中リバーロキサバン濃度と aPTT のベースライン比の関係の比較（灰色の丸：成人のデータ、菱形：小児のデータ）

年齢層別の抗第 Xa 因子活性の平均値は、PT 及び aPTT の評価でみられた結果と同様であった（表 2.7.6.11-10、表 2.7.6.11-11）。体重別の平均値は、体重群間の被験者数の違い及び被験者ごとの t_{max} の差によって影響を受けた。血漿中リバーロキサバン濃度と抗第 Xa 因子活性の関係は線形であった（図 2.7.6.11-14、図 2.7.6.11-15）が、抗第 Xa 因子活性の評価が臨床現場で行われる場合は、外れ値が認められたことを考慮する必要がある。



Source: 5.3.5.1.2 PH-39333/Figure 14.4.1.3 / 4

図 2.7.6.11-14 小児（年齢層 2～6 歳未満、懸濁剤として 10mg 相当量を 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



Source: 5.3.5.1.2 PH-39333/Figure 14.4.1.2 / 6

図 2.7.6.11-15 小児（年齢層 6 ヵ月～2 歳未満、懸濁剤として 10mg 相当量を 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

2.7.6.11.2.4 安全性の結果

2.7.6.11.2.4.1 治験薬の曝露状況

SAF での平均投与期間（範囲）は、年齢層 2～6 歳未満のリバーロキサバン群で 28.6 日（8～35 日）、対照群で 30.7 日（28～34 日）、年齢層 6 ヵ月～2 歳未満のリバーロキサバン群で 27.1 日（1～35 日）であった（5.3.5.1.2 PH-39333/Table 14.3.1/1）。すべての年齢層及び投与群において、投与期間はほぼ同じであった。

2.7.6.11.2.4.2 有害事象の要約

TEAE の要約を表 2.7.6.11-12 に示す。

SAF の 29／46 例（63.0%）に TEAE が認められ、リバーロキサバン群は 25／40 例（62.5%）、対照群が 4／6 例（66.7%）であった。16／46 例（34.8%）の TEAE が軽度であり、中等度は 7／46 例（15.2%）、高度は 6／46 例（13.0%）であった。

治験責任（分担）医師により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群の 2／40 例（5.0%）に認められた。

重篤な TEAE は、3／46 例（6.5%）に認められ、リバーロキサバン群で 2／40 例（5.0%）、対照群で 1／6 例（16.7%）であった。

死亡及び有害事象による治験薬の投与中止は認められなかった。

表 2.7.6.11-12 TEAE の要約（SAF）

	Rivaroxaban BID (suspension) (2 - 6 years group) N=25 (100%)	Rivaroxaban BID (suspension) (6 months - 2 years group) N=15 (100%)	Rivaroxaban BID (suspension) (pooled 6 months - 6 years group) N=40 (100%)	Anticoagulants, comparator (2 - 6 years group) N=6 (100%)	Total N=46 (100%)
Number (%) of subjects with treatment-emergent adverse events					
Any AE	14 (56.0%)	11 (73.3%)	25 (62.5%)	4 (66.7%)	29 (63.0%)
Any study drug-related AE	1 (4.0%)	1 (6.7%)	2 (5.0%)	0	2 (4.3%)
Any AE related to procedures required by the protocol	0	0	0	0	0
Maximum intensity for any AE					
MILD	7 (28.0%)	6 (40.0%)	13 (32.5%)	3 (50.0%)	16 (34.8%)
MODERATE	5 (20.0%)	2 (13.3%)	7 (17.5%)	0	7 (15.2%)
SEVERE	2 (8.0%)	3 (20.0%)	5 (12.5%)	1 (16.7%)	6 (13.0%)
Maximum intensity for study drug-related AE					
MILD	1 (4.0%)	1 (6.7%)	2 (5.0%)	0	2 (4.3%)
AE with outcome death	0	0	0	0	0
Any SAE	0	2 (13.3%)	2 (5.0%)	1 (16.7%)	3 (6.5%)
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

Soure: 5.3.5.1.2 PH-39333/Table 14.3.2/4

2.7.6.11.2.4.3 有害事象

TEAE の発現割合は、リバーロキサバン群は 62.5%（25／40 例）、対照群が 66.7%（4／6 例）であった（表 2.7.6.11-13）。

SAF で最もよくみられた TEAE の SOC は、「感染症および寄生虫症」であり、リバーロキサバン群は 14／40 例（35.0%）、対照群が 2／6 例（33.3%）であった。最もよくみられた基本語は、リバーロキサバン群では発熱が 5 例（12.5%）とウイルス性上気道感染が 3 例（7.5%）、対照群では 2 例以上発現した事象はなかった（5.3.5.1.2 PH-39333/Table 14.3.2/6）。

ほとんどの TEAE は軽度であり、リバーロキサバン群は 13／40 例（32.5%）、対照群は 3／6 例（50.0%）が軽度であった（5.3.5.1.2 PH-39333/Table 14.3.2/15）。

リバーロキサバン群で中等度の TEAE は 7／40 例（17.5%）、高度の TEAE は 5 例（12.5%）であった。対照群では高度の TEAE が 1／6 例（16.7%）に認められ、中等度の TEAE は認められなかった。

リバーロキサバン群の 19／40 例（47.5%）及び 2 例（5.0%）、対照群の 2／6 例（33.3%）及び 1 例（16.7%）の TEAE は回復及び軽快した（5.3.5.1.2 PH-39333/Table 14.3.2/17）。リバーロキサバン群の 4 例（10.0%）、対照群の 1 例（16.7%）の TEAE は未回復であった。

治験薬と関連のある TEAE は各年齢層のリバーロキサバン群で 1 例ずつ（下痢、便秘）に認められたが、いずれも重篤ではなく、重症度は軽度であり、回復した(5.3.5.1.2 PH-39333/Table 14.3.2/9、14.3.2/10, 14.3.2/15)。

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 2.7.6.11-13 比較的よく見られた（いずれかの年齢層又は投与群で 2 例以上）TEAE（SAF）

Primary system organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	2-6 years group		6 months-2 years group	Pooled 6 months - 6 years group
MedDRA version 20.0		Rivaroxaban b.i.d (suspension) N=25 (100%)	Comparator N=6 (100%)	Rivaroxaban b.i.d (suspension) N=15 (100%)	Rivaroxaban b.i.d (suspension) N=40 (100%)
Number (%) of subjects with at least one TEAE		14 (56.0%)	4 (66.7%)	11 (73.3%)	25(62.5%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	3 (12.0%)	1 (16.7%)	2 (13.3%)	5(12.5%)
Anaemia	貧血	2 (8.0%)	0	1 (6.7%)	3(7.5%)
Eye disorders	眼障害	1 (4.0%)	1 (16.7%)	0	1(2.5%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	4 (16.0%)	1 (16.7%)	2 (13.3%)	6(15.0%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	4 (16.0%)	0	2 (13.3%)	6(15.0%)
Pyrexia	発熱	3 (12.0%)	0	2 (13.3%)	5(12.5%)
Immune system disorders	免疫系障害	1 (4.0%)	0	1 (6.7%)	2(5.0%)
Hypersensitivity	過敏症	1 (4.0%)	0	1 (6.7%)	2(5.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	9 (36.0%)	2 (33.3%)	5 (33.3%)	14(35.0%)
Ear infection	耳感染	2 (8.0%)	0	0	2(5.0%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	2 (8.0%)	0	0	2(5.0%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (4.0%)	0	1 (6.7%)	2(5.0%)
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	3 (12.0%)	1 (16.7%)	0	3(7.5%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	3 (12.0%)	0	2 (13.3%)	5(12.5%)
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	1 (4.0%)	0	1 (6.7%)	2(5.0%)
Investigations	臨床検査	2 (8.0%)	1 (16.7%)	1 (6.7%)	3(7.5%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	4 (16.0%)	0	0	4(10.0%)
Neck pain	頚部痛	2 (8.0%)	0	0	2(5.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (8.0%)	1 (16.7%)	0	2(5.0%)
Headache	頭痛	1 (4.0%)	1 (16.7%)	0	1(2.5%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (4.0%)	0	3 (20.0%)	4(10.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	0	3 (20.0%)	3(7.5%)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	0	0	2 (13.3%)	2(5.0%)

Source: 5.3.5.1.2 PH-39333/Table 14.3.2/6

2.7.6.11.2.4.4 死亡

死亡は認められなかった（5.3.5.1.2 PH-39333/Table 14.3.5/1）。

2.7.6.11.2.4.5 重篤な有害事象

重篤な TEAE を発現した被験者を表 2.7.6.11-14 に示す。

重篤な TEAE は、対照群（年齢層 2～6 歳未満）で 1／6 例（頭痛及び視神経萎縮）、年齢層 6 ヵ月～2 歳未満のリバーロキサバン群で 2／15 例（発熱、呼吸障害）に認められた（5.3.5.1.2 PH-39333/Table 14.3.2/8）。すべての被験者が有害事象による入院により重篤と判断された（5.3.5.1.2 PH-39333/Table 14.3.5/2）。視神経萎縮を除きすべての重篤な TEAE は回復した。いずれも治験薬と関連なしと判断された。

表 2.7.6.11-14 重篤な TEAE を発現した被験者（SAF）

Subject ID	Treatment group	Preferred term MedDRA version 20.0	基本語	Intensity	Serious/ Drug related	Duration (days)	Action taken	Outcome
[redacted]	Comparator 2-6 years	Headache	頭痛	Severe	Yes/No	3	Dose not changed	Resolved
		Optic atrophy	視神経萎縮	Severe	Yes/No	-	Dose not changed	Not resolved
[redacted]	Rivaroxaban suspension 6 months-2 years	Pyrexia	発熱	Severe	Yes/No	3	Not applicable	Resolved
[redacted]	Rivaroxaban suspension 6 months-2 years	Respiratory disorder	呼吸障害	Moderate	Yes/No	5	Dose not changed	Resolved

Source: 5.3.5.1.2 PH-39333/Table 14.3.2/8, 14.3.5/2

2.7.6.11.2.4.6 その他の重要な有害事象

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

事前に定義した特に注目すべき有害事象（ALT が ULN の 5 倍を超えると同時に総ビリルビンが ULN の 2 倍を超える、肝障害、血小板数が 50×10^9/L を下回る）については、2／46 例（4.4%）に認められた（5.3.5.1.2 PH-39333/Table 14.3.6/29、Listing 16.2.8.1/1）。対照群（年齢層 2～6 歳未満）、及び年齢層 6 ヵ月～2 歳未満のリバーロキサバン群の各 1 例において血小板数が 50×10^9/L を下回った（それぞれ 32×10^9/L、11×10^9/L）（5.3.5.1.2 PH-39333/Listing 16.2.8.1/1）。

2.7.6.11.2.4.7 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。いくつかを除けば、これらの測定値はすべて基準値範囲内あるいは ULN 及び基準値下限（LLN）の 1.5 倍の範囲内で増減していたが、リバーロキサバン又は対照薬の投与を受けた被験者に臨床的に問題となる変化は認められなかった。（5.3.5.1.2 PH-39333/Section 16.2.8.1）。

2.7.6.11.2.4.8 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

2.7.6.11.2.4.8.1 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。

リバーロキサバン群において、治験薬投与下の「重大な出血事象」及び「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」は認められなかった（5.3.5.1.2 PH-39333/Table 14.3.4/2, 14.3.4/3）。対照群で LMWH 投与を受けた 1 例（直腸出血、軽度）において、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」が認められた。

リバーロキサバン群の 3 例（2 例：年齢層 2～6 歳未満、1 例：年齢層 6 ヵ月～2 歳未満）において、治験薬投与下で「軽微な出血事象」が認められたが、すべて軽度であった。うち 1 例で治験薬投与を 1 回中断したが、いずれの症例もリバーロキサバンの用量調節は行わず、回復した（5.3.5.1.2 PH-39333/Table 14.3.2/5）。

2.7.6.11.2.4.8.2 バイタルサイン

SAF の 14 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－性別－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（5.3.5.1.2 PH-39333/Listing 16.2.8.3/2）。しかし、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。このうち、2 例には高血圧の病歴が認められていた（いずれも急性リンパ芽球性白血病の病歴を有しており、化学療法を受けていた）（5.3.5.1.2 PH-39333/Listing 16.2.4.1/6）。

2.7.6.11.2.5 嗜好性及び許容性

来院 3 において、4 歳以上の被験者を対象として、リバーロキサバン懸濁剤の嗜好性及び許容性について、3 点表情尺度を用いた味覚及び食感に関する質問票により評価した（5.3.5.1.2 PH-39333/Table 14.3.7/1、Appendix 16.1.2）。リバーロキサバン懸濁剤の投与を受けた 16 例に対し、味覚及び食感に関する質問票への回答を依頼した。大多数の被験者（15 例、93.8%）は、リバーロキサバン懸濁剤を「好む」と回答したが、1 例（6.3%）の 5 歳男児は、「好まない」と回答した（5.3.5.1.2 PH-39333/Listing 16.2.8.2/1）。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（12 例、75%）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。

2.7.6.11.3 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。有効性の結果から、リバーロキサバンは、症候性 VTE の再発抑制に有効であり、重要な血栓消失が得られることが示唆された。

全体として、年齢層 2～6 歳未満の小児では、血漿中リバーロキサバン濃度の実測値と小児に関する PBPK モデルに基づく予測値には良好な一致が認められた。一方で、C_{trough} は PBPK に基づく予測範囲の下限に分布していた。母集団薬物動態モデルに基づく AUC（0-24）$_{ss}$、$C_{max,ss}$、及び C（12）$_{ss}$ の要約統計量では、低体重の集団における定常状態でのリバーロキサバンの曝露量の低下が一貫して認められた。年齢層 2～6 歳未満の小児における薬物動態パラメータの個別値と小児の PBPK モデルに基づく予測値の間には良好な一致が認められた。また、VTE sim の分布とも同様に良好な一致が認められた。年齢層 6 ヵ月～2 歳未満の小児では、AUC（0-24）$_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び 2 例を除く C_{trough} の個別値（実測値）は PBPK モデルに基づく拡大予測範囲内であった。しかしながら、個別値の大部分は、10mg 相当量のリバーロキサバンを小児に 1 日 2 回投与したときの PBPK モデルに基づく予測値（幾何平均値）より低値であり、特にベースラインの体重が 12kg 未満の小児では顕著であった。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。

年齢層 2～6 歳未満及び 6 ヵ月～2 歳未満の小児における PT 及び aPTT の個別値は、成人 VTE 患者に錠剤としてリバーロキサバン 10mg を 1 日 2 回又は 20mg を 1 日 1 回投与したときとおおむね同程度であった。年齢層 2～6 歳未満及び 6 ヵ月～2 歳未満の小児における血漿中リバーロキサバン濃度と PT のベースライン比の個別値の関係は、おおむね成人でみられた範囲内であった。また、成人と比べたとき、6 ヵ月～6 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。

血漿中リバーロキサバン濃度と抗第 Xa 因子活性の関係は線形であったが、抗第 Xa 因子活性の評価が臨床現場で行われる場合は、外れ値が認められたことを考慮する必要がある。

また、リバーロキサバン懸濁剤の小児への 1 日 2 回 30 日間投与は安全で、忍容性は良好であった。死亡、又は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。リバーロキサバン群において治験薬投与下で「重大な出血事象」及び「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」は認められなかった。

2.7.6.11.a 付録

2.7.6.11.a.1 付表..... 2

付表 2.7.6.11.a.1-1 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）..... 2

付表 2.7.6.11.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）..... 5

2.7.6.11.a.1 付表

付表 2.7.6.11.a.1-1 TEAEの発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 20.0	器官別大分類 基本語	Rivaroxaban BID (suspension) (2 - 6 years group) N=25 (100%)	Rivaroxaban BID (suspension) (6 months - 2 years group) N=15 (100%)	Rivaroxaban BID (suspension) (pooled 6 months - 6 years group) N=40 (100%)	Anticoagulants, comparator (2 - 6 years group) N=6 (100%)	Total N=46 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		14 (56.0%)	11 (73.3%)	25 (62.5%)	4 (66.7%)	29 (63.0%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	3 (12.0%)	2 (13.3%)	5 (12.5%)	1 (16.7%)	6 (13.0%)
Anaemia	貧血	2 (8.0%)	1 (6.7%)	3 (7.5%)	0	3 (6.5%)
Cytopenia	血球減少症	1 (4.0%)	0	1 (2.5%)	0	1 (2.2%)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	1 (4.0%)	1 (6.7%)	2 (5.0%)	1 (16.7%)	3 (6.5%)
Monocytosis	単球増加症	0	1 (6.7%)	1 (2.5%)	0	1 (2.2%)
Neutropenia	好中球減少症	0	1 (6.7%)	1 (2.5%)	1 (16.7%)	2 (4.3%)
Thrombocytopenia	血小板減少症	0	1 (6.7%)	1 (2.5%)	0	1 (2.2%)
Thrombocytosis	血小板増加症	0	1 (6.7%)	1 (2.5%)	0	1 (2.2%)
Cardiac disorders	心臓障害	0	1 (6.7%)	1 (2.5%)	0	1 (2.2%)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	0	1 (6.7%)	1 (2.5%)	0	1 (2.2%)
Eye disorders	眼障害	1 (4.0%)	0	1 (2.5%)	1 (16.7%)	2 (4.3%)
Eye pruritus	眼そう痒症	1 (4.0%)	0	1 (2.5%)	0	1 (2.2%)
Ocular hyperaemia	眼充血	1 (4.0%)	0	1 (2.5%)	0	1 (2.2%)
Optic atrophy	視神経萎縮	0	0	0	1 (16.7%)	1 (2.2%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	4 (16.0%)	2 (13.3%)	6 (15.0%)	1 (16.7%)	7 (15.2%)
Abdominal pain	腹痛	0	1 (6.7%)	1 (2.5%)	0	1 (2.2%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (4.0%)	0	1 (2.5%)	0	1 (2.2%)
Anal erosion	肛門びらん	1 (4.0%)	0	1 (2.5%)	0	1 (2.2%)
Constipation	便秘	0	1 (6.7%)	1 (2.5%)	0	1 (2.2%)
Diarrhoea	下痢	1 (4.0%)	0	1 (2.5%)	0	1 (2.2%)
Haematochezia	血便排泄	0	0	0	1 (16.7%)	1 (2.2%)
Rectal haemorrhage	直腸出血	0	0	0	1 (16.7%)	1 (2.2%)
Vomiting	嘔吐	1 (4.0%)	0	1 (2.5%)	0	1 (2.2%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	4 (16.0%)	2 (13.3%)	6 (15.0%)	0	6 (13.0%)
Feeling cold	冷感	1 (4.0%)	0	1 (2.5%)	0	1 (2.2%)
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	1 (4.0%)	0	1 (2.5%)	0	1 (2.2%)
Pyrexia	発熱	3 (12.0%)	2 (13.3%)	5 (12.5%)	0	5 (10.9%)
Immune system disorders	免疫系障害	1 (4.0%)	1 (6.7%)	2 (5.0%)	0	2 (4.3%)
Hypersensitivity	過敏症	1 (4.0%)	1 (6.7%)	2 (5.0%)	0	2 (4.3%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 20.0	器官別大分類 基本語	Rivaroxaban BID (suspension) (2 - 6 years group) N=25 (100%)	Rivaroxaban BID (suspension) (6 months - 2 years group) N=15 (100%)	Rivaroxaban BID (suspension) (pooled 6 months - 6 years group) N=40 (100%)	Anticoagulants, comparator (2 - 6 years group) N=6 (100%)	Total N=46 (100%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	9 (36.0%)	5 (33.3%)	14 (35.0%)	2 (33.3%)	16 (34.8%)
Ear infection	耳感染	2 (8.0%)	0	2 (5.0%)	0	2 (4.3%)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	0	0	1 (16.7%)	1 (2.2%)
Lower respiratory tract infection	下気道感染	1 (4.0%)	0	1 (2.5%)	0	1 (2.2%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	2 (8.0%)	0	2 (5.0%)	0	2 (4.3%)
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	1 (6.7%)	1 (2.5%)	0	1 (2.2%)
Pharyngitis	咽頭炎	1 (4.0%)	0	1 (2.5%)	0	1 (2.2%)
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	0	1 (6.7%)	1 (2.5%)	0	1 (2.2%)
Scarlet fever	猩紅熱	1 (4.0%)	0	1 (2.5%)	0	1 (2.2%)
Staphylococcal skin infection	ブドウ球菌皮膚感染	0	1 (6.7%)	1 (2.5%)	0	1 (2.2%)
Tonsillitis	扁桃炎	1 (4.0%)	0	1 (2.5%)	0	1 (2.2%)
Tooth abscess	歯膿瘍	1 (4.0%)	0	1 (2.5%)	0	1 (2.2%)
Tracheobronchitis	気管気管支炎	0	1 (6.7%)	1 (2.5%)	0	1 (2.2%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (4.0%)	1 (6.7%)	2 (5.0%)	0	2 (4.3%)
Viral rash	ウイルス性発疹	1 (4.0%)	0	1 (2.5%)	0	1 (2.2%)
Viral tonsillitis	ウイルス性扁桃炎	0	1 (6.7%)	1 (2.5%)	0	1 (2.2%)
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	3 (12.0%)	0	3 (7.5%)	1 (16.7%)	4 (8.7%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	3 (12.0%)	2 (13.3%)	5 (12.5%)	0	5 (10.9%)
Accident	事故	1 (4.0%)	0	1 (2.5%)	0	1 (2.2%)
Lip injury	口唇損傷	1 (4.0%)	0	1 (2.5%)	0	1 (2.2%)
Scratch	引っかき傷	0	1 (6.7%)	1 (2.5%)	0	1 (2.2%)
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	1 (4.0%)	1 (6.7%)	2 (5.0%)	0	2 (4.3%)
Wound haemorrhage	創傷出血	1 (4.0%)	0	1 (2.5%)	0	1 (2.2%)
Investigations	臨床検査	2 (8.0%)	1 (6.7%)	3 (7.5%)	1 (16.7%)	4 (8.7%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.0%)	0	1 (2.5%)	0	1 (2.2%)
Blood fibrinogen decreased	血中フィブリノゲン減少	0	0	0	1 (16.7%)	1 (2.2%)
Bronchoscopy	気管支鏡検査	0	1 (6.7%)	1 (2.5%)	0	1 (2.2%)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	1 (4.0%)	0	1 (2.5%)	0	1 (2.2%)
Platelet count decreased	血小板数減少	0	0	0	1 (16.7%)	1 (2.2%)
White blood cell count decreased	白血球数減少	1 (4.0%)	0	1 (2.5%)	0	1 (2.2%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	0	0	1 (16.7%)	1 (2.2%)
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	0	0	0	1 (16.7%)	1 (2.2%)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	0	0	0	1 (16.7%)	1 (2.2%)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	0	0	0	1 (16.7%)	1 (2.2%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 20.0	器官別大分類 基本語	Rivaroxaban BID (suspension) (2 - 6 years group) N=25 (100%)	Rivaroxaban BID (suspension) (6 months - 2 years group) N=15 (100%)	Rivaroxaban BID (suspension) (pooled 6 months - 6 years group) N=40 (100%)	Anticoagulants, comparator (2 - 6 years group) N=6 (100%)	Total N=46 (100%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	4 (16.0%)	0	4 (10.0%)	0	4 (8.7%)
Arthralgia	関節痛	1 (4.0%)	0	1 (2.5%)	0	1 (2.2%)
Myopathy	ミオパチー	1 (4.0%)	0	1 (2.5%)	0	1 (2.2%)
Neck pain	頚部痛	2 (8.0%)	0	2 (5.0%)	0	2 (4.3%)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (8.0%)	0	2 (5.0%)	1 (16.7%)	3 (6.5%)
Headache	頭痛	1 (4.0%)	0	1 (2.5%)	1 (16.7%)	2 (4.3%)
Polyneuropathy	多発ニューロパチー	1 (4.0%)	0	1 (2.5%)	0	1 (2.2%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (4.0%)	3 (20.0%)	4 (10.0%)	0	4 (8.7%)
Bronchomalacia	気管支軟化症	0	1 (6.7%)	1 (2.5%)	0	1 (2.2%)
Cough	咳嗽	1 (4.0%)	0	1 (2.5%)	0	1 (2.2%)
Productive cough	湿性咳嗽	0	1 (6.7%)	1 (2.5%)	0	1 (2.2%)
Pulmonary congestion	肺うっ血	1 (4.0%)	0	1 (2.5%)	0	1 (2.2%)
Pulmonary granuloma	肺肉芽腫	0	1 (6.7%)	1 (2.5%)	0	1 (2.2%)
Respiratory disorder	呼吸障害	0	1 (6.7%)	1 (2.5%)	0	1 (2.2%)
Rhinorrhoea	鼻漏	0	1 (6.7%)	1 (2.5%)	0	1 (2.2%)
Tracheomalacia	気管軟化症	0	1 (6.7%)	1 (2.5%)	0	1 (2.2%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	3 (20.0%)	3 (7.5%)	0	3 (6.5%)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	0	2 (13.3%)	2 (5.0%)	0	2 (4.3%)
Erythema	紅斑	0	1 (6.7%)	1 (2.5%)	0	1 (2.2%)
Rash	発疹	0	1 (6.7%)	1 (2.5%)	0	1 (2.2%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	0	1 (6.7%)	1 (2.5%)	0	1 (2.2%)
Catheter placement	カテーテル留置	0	1 (6.7%)	1 (2.5%)	0	1 (2.2%)
Vascular disorders	血管障害	0	0	0	1 (16.7%)	1 (2.2%)
Haematoma	血腫	0	0	0	1 (16.7%)	1 (2.2%)

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: 5.3.5.1.2 PH-39333/Table 14.3.2/6

付表 2.7.6.11.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 20.0	器官別大分類 基本語	Rivaroxaban BID (suspension) (2 - 6 years group) N=25 (100%)	Rivaroxaban BID (suspension) (6 months - 2 years group) N=15 (100%)	Rivaroxaban BID (suspension) (pooled 6 months - 6 years group) N=40 (100%)	Anticoagulants, comparator (2 - 6 years group) N=6 (100%)	Total N=46 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		1 (4.0%)	1 (6.7%)	2 (5.0%)	0	2 (4.3%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (4.0%)	1 (6.7%)	2 (5.0%)	0	2 (4.3%)
Constipation	便秘	0	1 (6.7%)	1 (2.5%)	0	1 (2.2%)
Diarrhoea	下痢	1 (4.0%)	0	1 (2.5%)	0	1 (2.2%)

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: 5.3.5.1.2 PH-39333/Table 14.3.2/9

2.7.6.12 【国際共同試験】急性静脈血栓塞栓症の小児患者を対象とした第Ⅲ相試験：試験 14372（報告書番号 PH-40166）

参照項目：5.3.5.1.3 PH-40166

2.7.6.12.1 試験計画の概要

試験の標題：

急性静脈血栓塞栓症の小児患者における、年齢及び体重で調整した用法・用量によるリバーロキサバン投与の有効性及び安全性を標準治療と比較検討する多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照試験

実施医療機関：109 施設（米国、イギリス、ロシア、オランダ、カナダ、フランス、ドイツ、イタリア、イスラエル、スペイン、オーストリア、オーストラリア、ベルギー、中国、日本、トルコ、ブラジル、ハンガリー、スイス、メキシコ、シンガポール、アルゼンチン、アイルランド、スロバキア、フィンランド、香港、ポルトガル、スウェーデン）

試験期間：	**開発のフェーズ**：第Ⅲ相
最初の被験者の組入れ日：2014 年 11 月 13 日 最後の被験者の完了日： 2019 年 1 月 30 日	

目的：

有効性の主要目的

- 「再発性症候性静脈血栓塞栓症（VTE）」の発現頻度を評価する。

有効性の副次目的

- 「再発性症候性 VTE」又は画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」の複合エンドポイントの発現頻度を評価する。

安全性の主要目的

- 「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」の複合エンドポイントの発現頻度を評価する。

探索的な目的

- リバーロキサバンの薬物動態及び薬力学を評価する。

試験方法：

本試験は、急性 VTE の小児患者を対象とした、非盲検、実薬対照、多施設共同試験である。被験者は治験薬投与開始前少なくとも 5 日間、未分画ヘパリン（UFH）、低分子量ヘパリン（LMWH）又はフォンダパリヌクスによる初期治療を受けることとした。適格基準を満たした被験者を初期治療開始から 9 日間以内に 2：1（リバーロキサバン：標準治療）の比で無作為割付けし、体重で調整した用法・用量のリバーロキサバン又は標準治療のいずれかを投与した（表 2.7.6.12-1、表 2.7.6.12-2）。他剤からリバーロキサバンへの切り替え、及びリバーロキサバンから他剤への切り替えについては表 2.7.6.12-3 を参照のこと。

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

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

すべての被験者に対して、治験薬投与終了後に 1 ヵ月間のフォローアップ期を設定した。

全評価項目（疑いがあるものも含む）、ベースライン時及び投与開始後における血栓塞栓症の画像検査結果は、中央独立判定委員会（CIAC）が盲検下で評価した。データモニタリング委員会は被験者の安全をモニタリングし、治験調整委員会及び治験依頼者に提言を行った。

被験薬：

リバーロキサバン錠又はリバーロキサバンドライシロップ
リバーロキサバンドライシロップは水で懸濁して調製した。

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[a]、体重で調整した用法・用量でリバーロキサバンを錠剤又はドライシロップとして経口投与した。用量の詳細は表 2.7.6.12-1 を参照のこと。

- 体重 30kg 以上：リバーロキサバン錠又はドライシロップを 1 日 1 回投与（朝食中又は朝食後 2 時間以内）
- 体重 20kg 以上 30kg 未満：リバーロキサバン錠又はドライシロップを約 12 時間間隔で 1 日 2 回投与（朝分、夜分をそれぞれ食事中又は食後 1 時間以内）
- 体重 12kg 以上 20kg 未満：リバーロキサバンドライシロップを約 12 時間間隔で 1 日 2 回投与（朝分、夜分をそれぞれ食事中又は食後 1 時間以内）
- 体重 12kg 未満：リバーロキサバンドライシロップを約 8 時間間隔で 1 日 3 回投与（朝分、昼分、夜分をそれぞれ食事中又は食後 30 分以内）

投与期間

主要投与期間：

- 2 歳以上の被験者及び 2 歳未満の非カテーテル関連 VTE の被験者：3 ヵ月
- 2 歳未満のカテーテル関連 VTE の被験者：1 ヵ月

延長投与期間：

- 2 歳以上の被験者及び 2 歳未満の非カテーテル関連 VTE の被験者：3～6 ヵ月（Extension 1）、6～9 ヵ月（Extension 2）、9～12 ヵ月（Extension 3）
- 2 歳未満のカテーテル関連 VTE の被験者：1～2 ヵ月（Extension 1）、2～3 ヵ月（Extension 2）

対照薬：

UFH、LMWH、フォンダパリヌクス又はビタミン K 拮抗薬（VKA）

用法・用量

それぞれ標準治療に準じ、各国の添付文書に従う（表 2.7.6.12-2）。

投与期間

被験薬と同様。

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。評価対象は、下肢深部静脈血栓症（DVT）、大静脈血栓症、右心房血栓症、肺塞栓症、上肢 DVT、鎖骨下静脈血栓症、頸静脈血栓症、大脳静脈及び静脈洞血栓症（CVST）、腸間膜静脈血栓症、門脈血栓症、腎静脈血栓症又はカテーテル関連 VTE とした。

主な選択基準

- VTE と確定診断され、治療量域の UFH、LMWH、又はフォンダパリヌクスによる初期治療を受け、少なくとも 90 日間の抗凝固療法を必要とする生後 0 ヵ月から 18 歳未満の小児。ただし、2 歳未満のカテーテル関連 VTE の小児は、少なくとも 30 日間の抗凝固療法を必要とするもの
- 6 ヵ月未満は以下に該当する小児
  - 出生時の月齢が 37 週間以上

[a] 日本人を対象とする場合は、日本人成人 VTE 患者におけるリバーロキサバン 15mg 1 日 1 回投与時と同程度の曝露量を目標とした。

- 経口／経鼻／胃管摂食の経験が 10 日間以上
- 体重が 2,600g 以上

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出血リスクを有するもの
- 推算糸球体ろ過量（eGFR）が 30mL/min/1.73m^{2}未満のもの。1 歳未満の小児は、治験実施計画書で規定した 97.5 パーセンタイル血清クレアチニン値を超えるもの（1 歳以上 2 歳未満の日本人小児は、治験実施計画書で規定した eGFR 30mL/min/1.73m^{2}未満に相当する血清クレアチニン値 0.93mg/dL 以上のもの）
- 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、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
- 年齢別 95 パーセンタイル値を超える持続したコントロール不良の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の全身投与が治験薬投与期間中に予定されているもの。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）が含まれるが、これらに限らない（フルコナゾールの投与は可能とする）
- 強力な CYP3A4 誘導薬の投与が治験薬投与期間中に予定されているもの。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が含まれるが、これらに限らない
- 対照薬あるいは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：

主要評価項目：「再発性症候性 VTE」

副次評価項目：「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。詳細については、5.3.5.1.3 PH-40166/Section 16.1.4 CIAC charter を参照のこと。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）、なお国際標準比（PT-INR）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

評価用検体採取時点

リバーロキサバン 1 日 1 回投与:

来院 2（投与 0.5～1.5 時間後及び 2.5～4 時間後）、来院 3（投与 2～8 時間後）、来院 4（前日の投与 20～24 時間後）

リバーロキサバン 1 日 2 回投与:

来院 2（投与 0.5～1.5 時間後及び 2.5～4 時間後）、来院 3（投与 2～8 時間後）、来院 4（前日の直前投与 10～16 時間後に採取し、その後次の投与を実施）

リバーロキサバン 1 日 3 回投与:

来院 1（投与 0.5～3 時間後及び 7～8 時間後）、来院 2（投与 0.5～3 時間後及び 7～8 時間後）、来院 3（投与 2～6 時間後）、来院 4（前日の直前投与 10～16 時間後に採取し、その後次の投与を実

施）

ただし、6 歳未満の被験者（2 歳未満のカテーテル関連 VTE を除く）では、0.5～1.5 時間の薬力学評価用検体は採取しない。

安全性の評価項目：

主要評価項目：「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイント

その他、有害事象、死亡やその他の心血管事象（心筋梗塞、脳卒中、非中枢神経系全身性塞栓症）。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 倍を超える事象、血小板数が 50×10^9/L を下回る事象、及びアレルギー性皮膚反応又はアレルギー性全身反応について評価した。

その他の評価項目：

リバーロキサバンドライシロップの投与を受けた 4 歳以上の被験者を対象に、ドライシロップの嗜好性及び許容性について、味覚や食感などに関する質問票及び 3 点表情尺度により評価した。

被験者数：

目標被験者数

少なくとも計 170 例

年齢層 12～18 歳未満：80 例

年齢層 6～12 歳未満：30 例

年齢層 2～6 歳未満：20 例

年齢層 0 ヵ月～2 歳未満：20 例（そのうち年齢層 0～6 ヵ月未満が 12 例）

設定根拠

被験者数は統計学的に算出したものではなく、実施可能性の評価に基づいている。

解析方法：

解析対象集団

- 最大の解析対象集団（FAS）：すべての割付けられた被験者
- 安全性解析対象集団（SAF）：すべての割付けられた被験者のうち、治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者
- 治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）：すべての割付けられた被験者のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱がある被験者を除外した被験者
- 薬物動態解析対象集団：すべての割付けられた被験者のうち、リバーロキサバンを投与され、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 点得られた被験者
- 薬力学解析対象集団：すべての割付けられた被験者のうち、リバーロキサバンを投与され、規定されたと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

有効性の解析

有効性の主要な解析は FAS について行った。有効性主要評価項目及び副次評価項目について、主要投与期間終了時の集積データにおける投与群ごとの発現頻度を、すべての被験者及びインデックスイベントのカテゴリー（CVST、カテーテル関連 VTE、非カテーテル関連 VTE）別に算出した。また、これらの評価項目について、年齢層、体重、リバーロキサバンの剤形別に算出した。さらに、主要評価項目の主要投与期間における投与群ごとの累積発現頻度を算出した。

リバーロキサバン群で試験を早期中止した被験者について、早期中止後の「再発性症候性 VTE」の発現リスクが高い（ハザードが 1.5 倍又は 2.0 倍高い）と仮定した場合の感度分析を探索的に行った。

主要評価項目について、延長投与期間の 2、3 ヵ月時点（2 歳未満のカテーテル関連 VTE の被験者）及び 6、9、12 ヵ月時点（それ以外の被験者）の投与群ごとの年齢層別の発現頻度を算出した。

安全性の解析

安全性の解析はSAFについて行った。無作為割付けから治験薬最終投与2日後までに発現したすべての出血事象を投与群ごとに要約した。また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について、発現割合及び累積発現頻度を算出した。

治験薬投与下で発現した有害事象（以下、TEAE）は無作為割付けから治験薬最終投与2日後までに発現した有害事象と定義した。有害事象はICH国際医薬用語集（MedDRA）Version 21.1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」に分類した。

その他のすべての安全性の評価項目について、記述的に要約した。

薬物動態及び薬力学の解析

母集団解析の手法を用いて薬物動態及び薬力学の評価を行った。リバーロキサバンの薬物動態及び薬力学に影響を及ぼす共変量の探索、及び血漿中リバーロキサバン濃度とリバーロキサバンにおける薬力学パラメータとの関係を検討した。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。

探索的な検定

本試験は仮説検定による投与群間の比較を行う検出力を有していなかったが、インデックスイベント（CVST、カテーテル関連VTE、非カテーテル関連VTE）を層としたCox比例ハザードモデルを適用し、有効性の主要評価項目である「再発性症候性VTE」、総合有用性評価指標とした「再発性症候性VTE」又は「重大な出血事象」の複合エンドポイント、及び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について探索的な解析を行った。

画像検査上の血栓像の変化について、比例オッズモデル及びvan Elterenのノンパラメトリック検定を用いて投与群間の比較を行った。

「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、及び「再発性症候性VTE」、画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」又は「血栓像の変化なし」の複合エンドポイントについては、ロジスティック回帰モデルを用いて投与群間の比較を行った。投与群及びインデックスイベントを共変量としたロジスティック回帰モデル及び比例オッズモデルを用いてCI及びp値を算出した。

有効性評価項目及び安全性の主要評価項目の発現割合の両側95%信頼区間（CI）は、Blyth-Still-Casella法を用いて算出した。

表 2.7.6.12-1 体重で調整したリバーロキサバン投与量

体重 (kg)		剤形	1日1回投与	1日2回投与	1日3回投与	1日投与量
最小	最大					
2.6	<3	ドライシロップ			0.8 mg	2.4 mg
3	<4	ドライシロップ			0.9 mg	2.7 mg
4	<5	ドライシロップ			1.4 mg	4.2 mg
5	<6	ドライシロップ			1.6 mg	4.8 mg
6	<7	ドライシロップ			1.6 mg	4.8 mg
7	<8	ドライシロップ			1.8 mg	5.4 mg
8	<9	ドライシロップ			2.4 mg	7.2 mg
9	<10	ドライシロップ			2.8 mg	8.4 mg
10	<12	ドライシロップ			3.0 mg	9.0 mg
12	<20	ドライシロップ		5 mg		10 mg
20	<30	錠剤又はドライシロップ		5 mg		10 mg
30	<50	錠剤又はドライシロップ	15 mg			15 mg
≥ 50		錠剤又はドライシロップ	20 mg *			20 mg *

* 日本人は 15 mg

注釈：治験中に被験者の体重が変動した場合は、用法・用量を調整する。

表 2.7.6.12-2 対照薬一覧

一般名	用量
ワルファリン	PT-INR 2.0～3.0（日本においては PT-INR 2.0～2.5）に維持する用量
Acenocoumarol	PT-INR 2.0～3.0 に維持する用量
Phenprocoumon	PT-INR 2.0～3.0 に維持する用量
エノキサパリン	1 mg/kg 1日2回
フォンダパリヌクス	0.1 mg/kg 1日1回
Tinzaparin	2～12ヵ月 250 u/kg 1日1回
	1～5歳 240 u/kg 1日1回
	5～10歳 200 u/kg 1日1回
	10～16歳 175 u/kg 1日1回
Dalteparin	129 ± 43 u/kg/dose 1日1回
UFH	aPTT 1.5～2.5倍に維持する用量

u：単位

この対照薬一覧はすべてを包括しているわけではない。各国の添付文書に従う。

表 2.7.6.12-3 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	PT-INR が 2.5 未満（日本においては 2.0 未満）の場合は、リバーロキサバンの初回投与を開始した。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 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 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、リバーロキサバンの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 に移行する被験者は、VKA の初回投与後 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 PT-INR を測定し、PT-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。

2.7.6.12.2 成績

2.7.6.12.2.1 試験対象集団

2.7.6.12.2.1.1 被験者の内訳

520 例の被験者がスクリーニングを受け、500 例が無作為割付けされた（リバーロキサバン群 335 例、対照群 165 例）。年齢層別の被験者数は以下のとおりであった（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.1.1/2、14.1.2/1）。

- 年齢層 12～18 歳未満：リバーロキサバン群 184 例、対照群 92 例
- 年齢層 6～12 歳未満：リバーロキサバン群 67 例、対照群 34 例
- 年齢層 2～6 歳未満：リバーロキサバン群 47 例、対照群 22 例
- 年齢層 6 ヵ月～2 歳未満：リバーロキサバン群 21 例、対照群 9 例
- 年齢層 0～6 ヵ月未満：リバーロキサバン群 16 例、対照群 8 例

無作為割付けされた 500 例のうち、491 例（98.2%）が治験薬を少なくとも 1 回投与された（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.1.1/3）。主要投与期間を完了した被験者は 487 例（97.4%）であった（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.1.1/8、Section 16.4.3 Note to File）[b]。3 ヵ月ごと（2 歳未満のカテーテル関連 VTE の被験者は 1 ヵ月ごと）の延長投与期間（全投与期間は最大 12 ヵ月、2 歳未満のカテーテル関連 VTE の被験者は最大 3 ヵ月）に移行した被験者及び各投与期間を完了した被験者については 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.1.1/15～14.1.1/17 を参照のこと。

2.7.6.12.2.1.2 解析対象集団

500 例（リバーロキサバン群 335 例、対照群 165 例）を FAS、491 例（リバーロキサバン群 329 例、対照群 162 例）を SAF、485 例（リバーロキサバン群 327 例、対照群 158 例）を PPS とした（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.1.1/3）。

本試験に組入れられた被験者のうち、リバーロキサバンを投与された 316 例を薬物動態解析対象集団、313 例を薬力学解析対象集団とした（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.1.1/51）。

2.7.6.12.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

FAS における年齢層別の人口統計学的特性を表 2.7.6.12-4 及び表 2.7.6.12-5 に示す。FAS のすべての被験者の人口統計学的特性については 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.1.2/1 を参照のこと。

FAS のすべての被験者における年齢の平均値（中央値）は 11.12 歳（13.23 歳）、ベースラインの体重の平均値（中央値）は 46.35kg（48.30kg）、身長の平均値（中央値）は 140.93cm（156.00cm）であった。

---

[b] 主要投与期間を完了した被験者を、予定された主要投与期間の最小許容範囲まで治験薬を投与された被験者、又は主要投与期間後に最終評価が実施された被験者と定義した（定義の詳細は 5.3.5.1.3 PH-40166/Section 16.1.9 統計解析計画書 version 3.0、4.5.3 項を参照のこと）。本定義に基づき、リバーロキサバン群の未投与例のうち 3 例は主要投与期間の完了例に含まれた。

表 2.7.6.12-4 人口統計学的特性（2～18 歳未満：FAS）

	12-<18 years		6-<12 years		2-<6 years	
	Rivaroxaban N=184 (100%)	Comparator N=92 (100%)	Rivaroxaban N=67 (100%)	Comparator N=34 (100%)	Rivaroxaban N=47 (100%)	Comparator N=22 (100%)
Sex						
Male	87 (47.3%)	37 (40.2%)	43 (64.2%)	19 (55.9%)	23 (48.9%)	13 (59.1%)
Female	97 (52.7%)	55 (59.8%)	24 (35.8%)	15 (44.1%)	24 (51.1%)	9 (40.9%)
Race						
White	158 (85.9%)	73 (79.3%)	51 (76.1%)	23 (67.6%)	40 (85.1%)	17 (77.3%)
Black	7 (3.8%)	8 (8.7%)	2 (3.0%)	4 (11.8%)	1 (2.1%)	0
Asian	3 (1.6%)	2 (2.2%)	9 (13.4%)	1 (2.9%)	2 (4.3%)	2 (9.1%)
American Indian or Alaska native	0	1 (1.1%)	0	1 (2.9%)	0	0
Native Hawaiian or other pacific islander	0	0	0	0	1 (2.1%)	0
Not reported	13 (7.1%)	8 (8.7%)	5 (7.5%)	5 (14.7%)	3 (6.4%)	3 (13.6%)
Multiple	3 (1.6%)	0	0	0	0	0
Age (years)						
n	184	92	67	34	47	22
Mean (SD)	15.73 (1.48)	15.74 (1.62)	8.90 (1.75)	9.04 (1.71)	3.91 (1.18)	4.12 (1.24)
Median	16.02	16.10	8.88	8.94	3.68	3.73
Range	12.2-18.0	12.0-18.0	6.2 - 11.8	6.2 - 11.9	2.1-6.0	2.3-5.9
Weight (kg)						
n	184	92	67	34	47	22
Mean (SD)	68.38 (19.46)	64.45 (18.59)	30.67 (10.91)	33.11 (11.40)	15.88 (3.39)	16.32 (3.24)
Median	65.00	61.85	27.90	29.80	15.50	15.45
Range	27.2 - 135.2	31.7 - 159.7	17.0 - 71.0	19.0 - 72.0	10.1-25.0	8.6-22.0
Height (cm)						
n	181	89	65	33	45	22
Mean (SD)	168.04 (11.09)	167.92 (9.62)	133.17 (12.55)	132.07 (12.91)	101.1 (10.13)	102.73 (9.41)
Median	169.10	167.50	131.00	132.00	101.00	101.50
Range	125.0-200.7	145.5-198.0	112.0 - 166.0	98.0 - 163.0	81.5 -126.0	78.0-118.0
BMI (kg/m^2)						
n	181	89	65	33	45	22
Mean (SD)	24.15 (6.51)	22.57 (5.81)	16.97 (3.33)	18.35 (4.07)	15.48 (1.97)	15.36 (1.59)
Median	22.13	21.33	16.00	16.74	15.06	14.88
Range	14.3 - 45.9	13.2 - 50.7	12.2 - 26.5	13.2 - 31.4	11.7 - 22.0	11.6 - 19.2

BMI = body mass index; SD = standard deviation

Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.1.2/2

表 2.7.6.12-5 人口統計学的特性（0ヵ月～2歳未満：FAS）

	0.5 - <2 years		Birth - <0.5 year	
	Rivaroxaban N=21 (100%)	Comparator N=9 (100%)	Rivaroxaban N=16 (100%)	Comparator N=8 (100%)
Sex				
Male	11 (52.4%)	4 (44.4%)	11 (68.8%)	7 (87.5%)
Female	10 (47.6%)	5 (55.6%)	5 (31.3%)	1 (12.5%)
Race				
White	12 (57.1%)	7 (77.8%)	10 (62.5%)	4 (50.0%)
Black	2 (9.5%)	0	1 (6.3%)	0
Asian	4 (19.0%)	1 (11.1%)	2 (12.5%)	2 (25.0%)
Not reported	3 (14.3%)	0	3 (18.8%)	2 (25.0%)
Multiple	0	1 (11.1%)	0	0
Age (months)				
n	21	9	16	8
Mean (SD)	12.85 (5.77)	15.71 (5.68)	2.23 (1.88)	0.95 (0.56)
Median	12.16	15.61	1.61	0.82
Range	6.1 - 22.4	6.3 - 23.5	0.2 - 5.6	0.4 - 1.8
Weight (kg)				
n	21	9	16	8
Mean (SD)	9.40 (2.37)	9.99 (2.69)	3.94 (0.92)	3.60 (0.85)
Median	9.40	8.80	3.90	3.20
Range	5.4 - 15.1	7.0 - 14.0	2.7 - 6.0	3.0 - 5.5
Height (cm)				
n	19	9	16	7
Mean (SD)	72.99 (7.99)	77.41 (6.58)	53.81 (4.51)	51.29 (4.81)
Median	72.00	78.00	53.55	51.00
Range	59.00 - 87.00	66.00 - 86.00	46.0 - 62.0	42.5 - 58.5
BMI (kg/m^2)				
n	19	9	16	7
Mean (SD)	16.93 (2.62)	16.42 (2.39)	13.43 (1.46)	13.41 (2.41)
Median	16.25	16.07	13.18	12.30
Range	13.6 - 24.2	13.4 - 20.3	10.4 - 16.1	10.6 - 17.2

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

2.7.6.12.2.1.3.1 インデックスイベント

FAS における年齢層別、発現部位別及びカテゴリー別のインデックスイベントの内訳を表 2.7.6.12-6 及び表 2.7.6.12-7 に示す。FAS における発現部位別及びカテゴリー別のインデックスイベントの内訳については 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.1.6/13 を参照のこと。

最も多かった発現部位別のインデックスイベントは、下肢 DVT がリバーロキサバン群で 112／335 例（33.4%）、対照群で 53／165 例（32.1%）、CVST が 74／335 例（22.1%）及び 43／165 例（26.1%）、肺塞栓症が 49／335 例（14.6%）及び 31／165 例（18.8%）であった。またカテゴリー別のインデックスイベントにおいて、カテーテル関連 VTE を有する被験者は 90／335 例（26.9%）及び 37／165 例（22.4%）であった（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.1.6/22）。

表 2.7.6.12-6 年齢層別のインデックスイベントの発現部位の内訳（0ヵ月～18歳未満：FAS）

Location of Event	12-<18 years		6-<12 years		2-<6 years		birth -<2 years	
	Rivaroxaban	Comparator	Rivaroxaban	Comparator	Rivaroxaban	Comparator	Rivaroxaban	Comparator
All	N =184	N = 92	N = 67	N = 34	N = 47	N = 22	N = 37	N =17
Lower extremity	77 (41.8%)	31 (33.7%)	11 (16.4%)	8 (23.5%)	9 (19.1%)	5 (22.7%)	15 (40.5%)	9 (52.9%)
Caval vein	2 (1.1%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (5.9%)
Portal vein	1 (0.5%)	0	2 (3.0%)	1 (2.9%)	1 (2.1%)	0	1 (2.7%)	0
Renal vein	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	3 (8.1%)	0
Right side of the heart	3 (1.6%)	2 (2.2%)	3 (4.5%)	2 (5.9%)	2 (4.3%)	1 (4.5%)	1 (2.7%)	0
Lung	46 (25.0%)	29 (31.5%)	3 (4.5%)	0	0	2 (9.1%)	0	0
Upper extremity	27 (14.7%)	15 (16.3%)	7 (10.4%)	4 (11.8%)	4 (8.5%)	0	0	1 (5.9%)
Jugular vein	12 (6.5%)	6 (6.5%)	8 (11.9%)	2 (5.9%)	8 (17.0%)	2 (9.1%)	13 (35.1%)	1 (5.9%)
Cerebral vein and sinus	16 (8.7%)	9 (9.8%)	31 (46.3%)	17 (50.0%)	23 (48.9%)	12 (54.5%)	4 (10.8%)	5 (29.4%)
All CVST*	N = 16	N = 9	N = 31	N = 17	N = 23	N = 12	N = 4	N = 5
CVST	16(100.0%)	9(100.0%)	31(100.0%)	17(100.0%)	23(100.0%)	12(100.0%)	4(100.0%)	5(100.0%)
All non-CVC-VTE**	N = 139	N = 72	N = 20	N = 9	N = 5	N = 3	N = 7	N = 1
Lower extremity	76 (54.7%)	31 (43.1%)	9 (45.0%)	6 (66.7%)	3 (60.0%)	1 (33.3%)	2 (28.6%)	0
Caval vein	1 (0.7%)	0	1 (5.0%)	0	0	0	0	0
Portal vein	1 (0.7%)	0	1 (5.0%)	1 (11.1%)	1 (20.0%)	0	1 (14.3%)	0
Renal vein	0	0	1 (5.0%)	0	0	0	3 (42.9%)	0
Right side of the heart	1 (0.7%)	1 (1.4%)	1 (5.0%)	0	0	0	0	0
Lung	46 (33.1%)	29 (40.3%)	3 (15.0%)	0	0	2 (66.7%)	0	0
Upper extremity	9 (6.5%)	9 (12.5%)	2 (10.0%)	2 (22.2%)	0	0	0	1(100.0%)
Jugular vein	5 (3.6%)	2 (2.8%)	2 (10.0%)	0	1 (20.0%)	0	1 (14.3%)	0
All CVC-VTE	N = 29	N = 11	N = 16	N = 8	N = 19	N = 7	N = 26	N = 11
Lower extremity	1 (3.4%)	0	2 (12.5%)	2 (25.0%)	6 (31.6%)	4 (57.1%)	13 (50.0%)	9 (81.8%)
Caval vein	1 (3.4%)	0	0	0	0	0	0	1 (9.1%)
Portal vein	0	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0
Renal vein	0	0	0	0	0	0	0	0
Right side of the heart	2 (6.9%)	1 (9.1%)	2 (12.5%)	2 (25.0%)	2 (10.5%)	1 (14.3%)	1 (3.8%)	0
Lung	0	0	0	0	0	0	0	0
Upper extremity	18 (62.1%)	6 (54.5%)	5 (31.3%)	2 (25.0%)	4 (21.1%)	0	0	0
Jugular vein	7 (24.1%)	4 (36.4%)	6 (37.5%)	2 (25.0%)	7 (36.8%)	2 (28.6%)	12 (46.2%)	1 (9.1%)

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

*All children with CVST had their clot not in relation to the use of catheters. ** Excluding CVST. Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.1.6/14, 14.1.6/17

表 2.7.6.12-7 年齢層別のインデックスイベントの発現部位の内訳（0ヵ月～2歳未満：FAS）

Location of event	0.5 -<2 year		birth to <0.5 year	
	Rivaroxaban N = 21	Comparator N = 9	Rivaroxaban N = 16	Comparator N = 8
All index events				
Lower extremity	8 (38.1%)	4 (44.4%)	7 (43.8%)	5 (62.5%)
Caval vein	0	0	0	1 (12.5%)
Portal vein	0	0	1 (6.3%)	0
Renal vein	0	0	3 (18.8%)	0
Right side of the heart	0	0	1 (6.3%)	0
Upper extremity	0	1 (11.1%)	0	0
Jugular vein	9 (42.9%)	0	4 (25.0%)	1 (12.5%)
CVST	4 (19.0%)	4 (44.4%)	0	1 (12.5%)
All non-CVC-VTE*	2 (9.5%)	1 (11.1%)	5 (31.3%)	0
All CVST	4 (19.0%)	4 (44.4%)	0	1 (12.5%)
All CVC-VTE*	15 (71.4%)	4 (44.4%)	11 (68.8%)	7 (87.5%)

CVC-VTE = catheter-related venous thromboembolism; CVST = cerebral vein and sinus thrombosis
*The all non-CVC-VTE group and the all CVC-VTE group are excluding CVST.
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.1.6/14, 14.1.6/24

2.7.6.12.2.1.3.2 危険因子

FAS における危険因子の概要を表 2.7.6.12-8 に示す。年齢、体重、インデックスイベントの部位別、及び性別による危険因子の概要は、5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.1.6/30～14.1.6/35 を参照のこと。

全体的に、危険因子の割合に投与群間で不均衡はみられなかった。危険因子が不明であった被験者は 56／500 例（11.2%）であった。また、持続性の危険因子のみを有する被験者は 87 例（17.4%）、一過性の危険因子のみを有する被験者は 236 例（47.2%）、持続性及び一過性の危険因子を有する被験者は 115 例（23.0%）であった。

240 例の被験者（48.0%）は 1 つのみの危険因子を有していた。3 つ以上の危険因子を有する被験者は 52 例（10.4%）であった。最も多かった持続性の危険因子は、重要な臓器疾患が 83 例（16.6%）、活動性がんが 56 例（11.2%）であった。最も多かった一過性の危険因子は、感染症が 142 例（28.4%）、中心静脈カテーテル留置が 126 例（25.2%）であった（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.1.6/29）。

表 2.7.6.12-8 危険因子の概要（FAS）

	Rivaroxaban N=335 (100%)	Comparator N=165 (100%)	Total N=500 (100%)
Unprovoked	31 (9.3%)	25 (15.2%)	56 (11.2%)
Provoked	303 (90.4%)	135 (81.8%)	438 (87.6%)
Transient risk factor only	151 (45.1%)	85 (51.5%)	236 (47.2%)
Persistent risk factor only	62 (18.5%)	25 (15.2%)	87 (17.4%)
Persistent and transient risk factors	90 (26.9%)	25 (15.2%)	115 (23.0%)
Unconfirmed/unknown	1 (0.3%)	5 (3.0%)	6 (1.2%)
Number of risk factors			
1	158 (47.2%)	82 (49.7%)	240 (48.0%)
2	109 (32.5%)	37 (22.4%)	146 (29.2%)
3	34 (10.1%)	15 (9.1%)	49 (9.8%)
4	2 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (0.6%)

Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.1.2/1, 14.1.6/29

2.7.6.12.2.1.4 病歴

SAF において、ほとんどの被験者（477／491 例、97.1%）は、少なくとも 1 つの病歴があった。最も多かった病歴は、SOC では「感染症および寄生虫症」（246 例、50.1%）及び「外科および内科処置」（204 例、41.5%）であった。基本語では、便秘（64 例、13.0%）及び頭痛（59 例、12.0%）であった（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.1.3/2）。

2.7.6.12.2.1.5 前治療薬及び併用薬

SAF において、すべての被験者が治験薬投与開始前にインデックスイベントに対して LMWH、UFH 又はフォンダパリヌクスによる初期治療を受けていた。LMWH による初期治療を受けていた被験者は 448／491 例（91.2%）であり、UFH が 117 例（23.8%）、フォンダパリヌクスが 7 例（1.4%）であった。これらの治療に VKA を併用していた被験者は 11 例（2.2%）であった。抗凝固療法に加えて血栓溶解療法又は血栓除去術を受けていた被験者は 26 例（5.3%）であった（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.1.4/4、14.1.4/9）。

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

インデックスイベント以外に対する前治療については 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.1.5/2、併用薬については 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.1.5/1 を参照のこと。

2.7.6.12.2.2 有効性の結果

2.7.6.12.2.2.1 治験薬の投与状況

服薬遵守状況が評価可能であった被験者において、服薬遵守率が 80%以上であった被験者は、主要投与期間でリバーロキサバン群では 298／304 例（98.0%）、対照群では 85／90 例（94.4%）、全投与期間でそれぞれ 287／294 例（97.6%）及び 79／90 例（87.8%）であった（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.1.2/1、14.3.1.2/2）。

2.7.6.12.2.2.2 主要評価項目

主要投与期間における「再発性症候性 VTE」の発現割合を発現部位別及びインデックスイベントのカテゴリー別に表 2.7.6.12-9 に示す。

主要投与期間において、「再発性症候性 VTE」がリバーロキサバン群で 4／335 例（1.2%）、対照群で 5／165 例（3.0%）に認められた。対照群に対するリバーロキサバン群のハザード比は 0.40（両側 95%CI：0.11～1.41）であった（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.1/61）。インデックスイベントのカテゴリー別の発現については、リバーロキサバン群ではすべて非カテーテル関連 VTE（CVST を除く）の被験者に発現し（4／171 例、2.3%）、対照群では非カテーテル関連 VTE で 4／85 例（4.7%）、CVST で 1／43 例（2.3%）であった。

表 2.7.6.12-9 「再発性症候性 VTE」の発現割合（主要投与期間）（FAS）

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

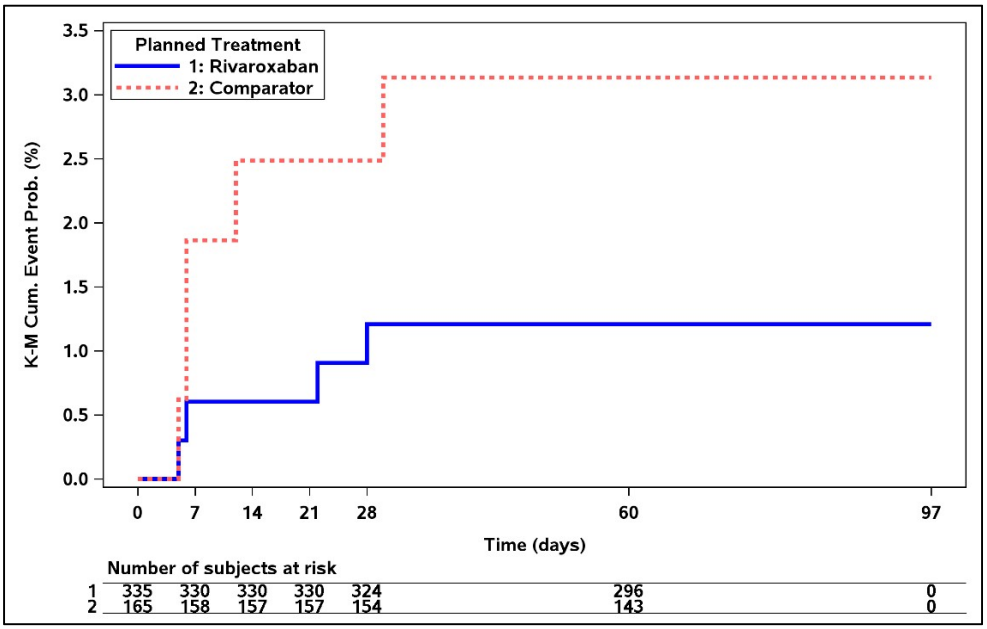
95% CI = two-sided 95% confidence interval; CVC = central venous catheter; CVST = cerebral vein and sinus thrombosis; VTE = venous thromboembolism
Incidence = number of subjects having the event in the time window / number at risk
Number at risk = number of subjects in reference population
*Upper extremity venous thrombosis includes axillary and subclavian vein thrombosis.
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.1/1

「再発性症候性 VTE」の累積発現頻度及び Kaplan-Meier 曲線を表 2.7.6.12-10 及び図 2.7.6.12-1 に示す。リバーロキサバン群及び対照群のいずれにおいても、主要投与期間での「再発性症候性 VTE」は、投与開始 1 ヵ月以内に発現した（図 2.7.6.12-1）。

表 2.7.6.12-10 「再発性症候性 VTE」の累積発現頻度（主要投与期間）（FAS）

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

= number; 95% CI = two-sided 95% confidence interval; cum. = cumulative; K-M = Kaplan-Meier
K-M Cum. Event Prob. (%) = Kaplan-Meier estimates of the cumulative probability for an event, calculated as 100 * (1 minus the Kaplan-Meier estimates of the survival function)
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.1/55



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

図 2.7.6.12-1 「再発性症候性 VTE」の Kaplan-Meier 曲線（主要投与期間）（FAS）

主要投与期間における年齢層別の「再発性症候性 VTE」の発現割合を、インデックスイベントのカテゴリー別に表 2.7.6.12-11 及び表 2.7.6.12-12 に示す。

リバーロキサバン群において「再発性症候性 VTE」が認められた被験者はすべて年齢層 12～18 歳未満であった〔4／184 例（2.2%、両側 95%CI：0.7%～5.3%）〕。対照群では、年齢層 12～18 歳未満で 3／92 例（3.3%、両側 95%CI：0.9%～8.6%）、年齢層 6～12 歳未満で 1／34 例（2.9%、両側 95%CI：0.2%～15.1%）、年齢層 2～6 歳未満で 1／22 例（4.5%、両側 95%CI：0.2%～20.7%）に認められた。

表 2.7.6.12-11 年齢層別の「再発性症候性 VTE」の発現割合（リバーロキサバン群：主要投与期間）（FAS）

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

95% CI = two-sided 95% confidence interval; CVC = central venous catheter; CVST = cerebral vein and sinus thrombosis; CVC-VTE = central venous catheter venous thromboembolism
Incidence = number of subjects having the event in the time window / number at risk
Number at risk = number of subjects in reference population in the respective period.
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.1/3

表 2.7.6.12-12 年齢層別の「再発性症候性 VTE」の発現割合（対照群：主要投与期間）（FAS）

Index event group	12 - <18 years Comparator		6 - <12 years Comparator		2-<6 years Comparator		<2 years Comparator	
	Incidence	95% CI	Incidence	95% CI	Incidence	95% CI	Incidence	95% CI
Any	3.3% (3/92)	0.9 - 8.6%	2.9% (1/34)	0.2 - 15.1%	4.5% (1/22)	0.2 - 20.7%	0.0% (0/17)	0.0 - 18.4%
CVST	0.0% (0/ 9)	0.0 - 29.9%	5.9% (1/17)	0.3 - 27.8%	0.0% (0/12)	0.0 - 23.6%	0.0% (0/ 5)	0.0 - 50.0%
CVC-VTE	0.0% (0/11)	0.0 - 25.0%	0.0% (0/ 8)	0.0 - 34.9%	0.0% (0/ 7)	0.0 - 37.7%	0.0% (0/11)	0.0 - 25.0%
Non-CVC-VTE (excluding CVST)	4.2% (3/72)	1.1 - 11.1%	0.0% (0/ 9)	0.0 - 29.9%	33.3% (1/ 3)	1.7 - 86.5%	0.0% (0/ 1)	0.0 - 95.0%

95% CI = two-sided 95% confidence interval; CVC = central venous catheter; CVST = cerebral vein and sinus thrombosis; CVC-VTE = central venous catheter venous thromboembolism
Incidence = number of subjects having the event in the time window / number at risk
Number at risk = number of subjects in reference population in the respective period.
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.1/3

主要投与期間における体重別の「再発性症候性 VTE」の発現割合を表 2.7.6.12-13 に示す。

リバーロキサバン群において「再発性症候性 VTE」が認められた被験者はすべて 50kg 以上であった〔4／162 例（2.5%、両側 95%CI：0.8%～5.9%）〕。対照群では、50kg 以上の被験者で 3／78 例（3.8%、両側 95%CI：1.1%～10.2%）、20～30kg 未満の被験者で 1／19 例（5.3%、両側 95%CI：0.3%～24.4%）、10～20kg 未満の被験者で 1／23 例（4.3%、両側 95%CI：0.2%～19.8%）に認められた。

表 2.7.6.12-13 体重別の「再発性症候性 VTE」の発現割合（主要投与期間）（FAS）

Treatment	≥ 50 kg	40 - <50 kg	30 - <40 kg	20 - <30 kg	10 - <20 kg	5 - <10 kg	<5 kg
Rivaroxaban	2.5% (4/162)	0.0% (0/ 26)	0.0% (0/ 22)	0.0% (0/ 42)	0.0% (0/ 54)	0.0% (0/ 15)	0.0% (0/ 14)
Comparator	3.8% (3/ 78)	0.0% (0/ 18)	0.0% (0/ 13)	5.3% (1/ 19)	4.3% (1/ 23)	0.0% (0/ 7)	0.0% (0/ 7)

Incidence = number of subjects having the event in the time window / number at risk
Number at risk = number of subjects in reference population in the respective period.
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.1/4

「再発性症候性 VTE」のリバーロキサバンの剤形別の評価では、ドライシロップ投与群で 1／204 例（0.5%、両側 95%CI：0.0%～2.5%）、錠剤投与群で 3／125 例（2.4%、両側 95%CI：0.7%～6.6%）に認められた。リバーロキサバンの剤形別及びインデックスイベント別の「再発性症候性 VTE」の発現割合については、5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.1/19 を参照のこと。

試験の早期中止による「再発性症候性 VTE」への影響を検討した感度分析において、リバーロキサバン群と対照群の比較における点推定値は同様であった（表 2.7.6.12-14）。したがって、「再発性症候性 VTE」の解析結果において、試験早期中止による影響はないものと推察された。

表 2.7.6.12-14 「再発性症候性 VTE」の感度分析（FAS）

Missing not at random assumption for the rivaroxaban groups	Comparison	Incidences (95% CrI)	Risk ratio (95% CrI)
IMHR=1.0	Rivaroxaban vs. Comparator	1.2% (0.3-2.7%) vs. 3.1% (1.1-6.4%)	0.38 (0.089-1.46)
IMHR=1.5	Rivaroxaban vs. Comparator	1.2% (0.3-2.7%) vs. 3.1% (1.0-6.3%)	0.38 (0.090-1.49)
IMHR=2.0	Rivaroxaban vs. Comparator	1.2% (0.3-2.7%) vs. 3.1% (1.0-6.3%)	0.38 (0.093-1.49)

CrI = credible interval; IMHR = informative missingness hazard ratio
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.3/1

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

治験薬投与終了後 3～30 日のフォローアップ期において、「再発性症候性 VTE」は対照群の 2 例に認められた。当該被験者はいずれも治験薬投与終了後に抗凝固療法を受けていなかった。リ

バーロキサバン群ではフォローアップ期に「再発性症候性 VTE」は認められなかった（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.1/96、14.2.1/97）。

2.7.6.12.2.2.3 副次評価項目

主要投与期間終了時に得られた画像検査上の血栓像をベースラインの血栓像と比較し、正常化、改善、変化なし又は悪化に分類して評価した。「再発性症候性 VTE」又は画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」の発現割合を表 2.7.6.12-15 に示す。

「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」は、リバーロキサバン群で 5／335 例（1.5%、両側 95%CI：0.6%～3.4%）、対照群で 6／165 例（3.6%、両側 95% CI：1.6%～7.6%）に認められた（オッズ比：0.41、両側 95%CI：0.12～1.36）（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.1/67）。「再発性症候性 VTE」又は画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」の発現に、年齢層、体重又はリバーロキサバンの剤形の違いによる明らかな関連性はみられなかった（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.1/3、14.2.1/4、14.2.1/19）。

表 2.7.6.12-15 「再発性症候性 VTE」又は画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」の発現割合（主要投与期間）（FAS）

	Rivaroxaban		Comparator	
Outcomes	Incidence	95% CI	Incidence	95% CI
Composite of recurrent VTE and asymptomatic deterioration	1.5% (5/ 335)	0.6 - 3.4%	3.6% (6/ 165)	1.6 - 7.6%
Recurrent VTE	1.2% (4/ 335)		3.0% (5/ 165)	
Asymptomatic deterioration	0.3% (1/ 335)		0.6% (1/ 165)	

95% CI = two-sided 95% confidence interval; VTE = venous thromboembolism
Note: Incidence = number of subjects having the event in the time window / number at risk
Number at risk = number of subjects in reference population
*Upper extremity venous thrombosis includes axillary and subclavian vein thrombosis.
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.1/1

2.7.6.12.2.2.4 その他の有効性の評価項目

主要投与期間におけるその他の有効性の評価項目の発現割合を表 2.7.6.12-16 に示す。

総合有用性評価指標として評価した「再発性症候性 VTE」又は「重大な出血事象」の複合エンドポイントは、リバーロキサバン群で 4／335 例（1.2%、両側 95%CI：0.4%～3.0%）、対照群で 7／165 例（4.2%、両側 95%CI：2.0%～8.4%）に認められた（ハザード比：0.30、両側 95%CI：0.08～0.93）（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.1/61）。これらの事象はいずれの投与群においても治験薬投与開始から 1 ヵ月以内に発現した（表 2.7.6.12-17、図 2.7.6.12-2、5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.1/96）。

「再発性症候性 VTE」、画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」又は「血栓像の変化なし」の複合エンドポイントは、リバーロキサバン群で 21／335 例（6.3%、両側 95%CI：4.0%～9.2%）、対照群で 19／165 例（11.5%、両側 95%CI：7.3%～17.4%）に認められた。

「再発性症候性 VTE」又は「その他の臨床的に問題となる血栓症」の複合エンドポイントは、リバーロキサバン群で 5／335 例（1.5%、両側 95%CI：0.6%～3.4%）、対照群で 6／165 例（3.6%、両側 95%CI：1.6%～7.6%）に認められた。

全般的に、対照群と比較してリバーロキサバン群で画像検査上の血栓像の改善に関する高い効果が示唆された（p＝0.0120、van Elteren 検定）（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.1.1/61）。「再発性症候性 VTE」を伴わない画像検査上の「血栓像の正常化」は、リバーロキサバン群で 128／335 例（38.2%）、対照群で 43／165 例（26.1%）に認められた（オッズ比：1.70、両側 95%CI：1.11～2.58）（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.1/74）。比例オッズモデルによる対照群に対するリバーロキサバン群のオッズ比は 1.57（両側 95%CI：1.12～2.22、p＝0.0096）であり、血栓像の正常化が認められた被験者の割合は対照群と比較してリバーロキサバン群で高かった（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.1.1/58）。

致死的又は非致死的な肺塞栓症は、リバーロキサバン群及び対照群で各 1 例に認められた。

表 2.7.6.12-16 その他の有効性の評価項目の発現割合（主要投与期間）（FAS）

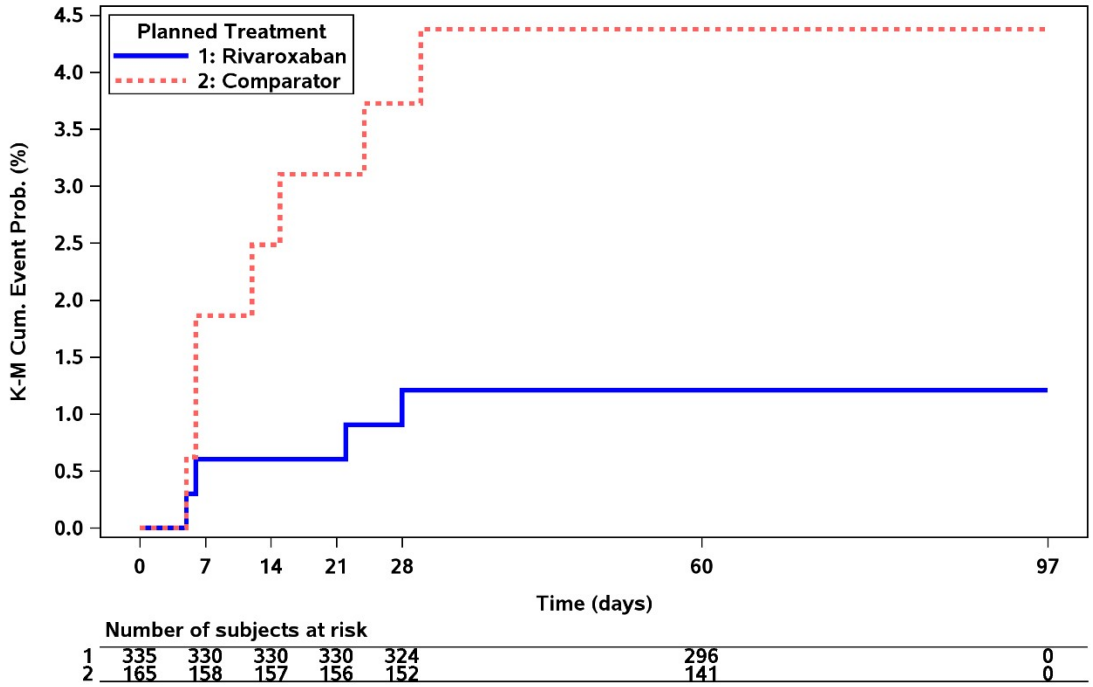
		Rivaroxaban N = 335		Comparator N = 165	
		Incidence	95% CI	Incidence	95% CI
Composites	Recurrent VTE + major bleeding	4 (1.2%)	0.4 - 3.0%	7 (4.2%)	2.0 - 8.4%
	Recurrent VTE + asymptomatic deterioration + no relevant change on repeat imaging	21 (6.3%)	4.0 - 9.2%	19 (11.5%)	7.3 - 17.4%
	Recurrent VTE + other clinically significant thrombosis	5 (1.5%)	0.6 - 3.4%	6 (3.6%)	1.6 - 7.6%
Individual outcomes	Major bleeding	0		2 (1.2%)	
	Recurrent VTE	4 (1.2%)		5 (3.0%)	
	Asymptomatic deterioration	1 (0.3%)		1 (0.6%)	
	No relevant change on repeat imaging	16 (4.8%)		13 (7.9%)	
	Normalization without recurrent VTE	128 (38.2%)	33.0 - 43.5%	43 (26.1%)	19.8 - 33.0%
	Fatal or non-fatal pulmonary embolism	1 (0.3%)	0.0 - 1.6%	1 (0.6%)	0.0 - 3.1%
	Other clinically significant thrombosis	1 (0.3%)		2 (1.2%)	

95% CI = two-sided 95% confidence interval; VTE = venous thromboembolism
Note: Incidence = number of subjects having the event in the time window / number at risk
number at risk = number of subjects in reference population
*Upper extremity venous thrombosis includes axillary and subclavian vein thrombosis.
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.1/1

表 2.7.6.12-17 「再発性症候性 VTE」又は「重大な出血事象」の累積発現頻度（主要投与期間）（FAS）

	Rivaroxaban				Comparator			
Time Interval	# of subjects at risk	Cum. # of Events	K-M Cum. Event Prob. (%)	K-M 95% CI	# of subjects at risk	Cum. # of Events	K-M Cum. Event Prob. (%)	K-M 95% CI
Day 0	335	0			165	0		
Day 1 - 7	330	2	0.6	0.2 - 2.4	158	3	1.9	0.6 - 5.7
Day 8 - 14	330	2	0.6	0.2 - 2.4	157	4	2.5	0.9 - 6.5
Day 15 - 21	330	2	0.6	0.2 - 2.4	156	5	3.1	1.3 - 7.3
Day 22 - 28	324	4	1.2	0.5 - 3.2	152	6	3.7	1.7 - 8.1
Day 29 - 60	296	4	1.2	0.5 - 3.2	141	7	4.4	2.1 - 9.0
Day 61 - 97	0	4	1.2	0.5 - 3.2	0	7	4.4	2.1 - 9.0

= number; 95% CI = two-sided Confidence Interval; cum. = cumulative; K-M = Kaplan-Meier
K-M Cum. Event Prob. (%), Kaplan-Meier estimates of the cumulative probability for an event, calculated as 100 * (1 minus the Kaplan-Meier estimates of the survival function)
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.1/58



K-M Cum. Event Prob. = Kaplan-Meier cumulative events probability
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Figure 14.2.1/4

図 2.7.6.12-2 「再発性症候性 VTE」又は「重大な出血事象」の Kaplan-Meier 曲線（主要投与期間）（FAS）

2.7.6.12.2.3 薬物動態及び薬力学の結果

2.7.6.12.2.3.1 薬物動態

本試験でリバーロキサバンを投与された 316 例を薬物動態解析対象集団とした。小児では許容可能な採血量に限界があるため、本試験では少数点採血による評価を実施した。母集団薬物動態解析法を用いて、小児における AUC（0-24）$_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ を評価し、45 歳以下の成人の急性症候性 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）と比較した。

小児における年齢層別の薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6.12-18 に、小児と成人の薬物動態パラメータの比較を図 2.7.6.12-3～図 2.7.6.12-5 にそれぞれ示す。

小児における AUC（0-24）$_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ の個別値は、リバーロキサバンの剤形や投与方法、年齢層及び体重にかかわらず、おおむね成人の曝露量の範囲内に分布していた。

小児の AUC（0-24）$_{ss}$ は、おおむね成人の 5～95 パーセンタイル内に分布していた。7kg 未満の小児の AUC（0-24）$_{ss}$ の個別値のほとんどは成人の中央値を下回っており、成人の 5 パーセンタイルを下回る小児もみられたが、いずれも成人の個別値の範囲内であった（図 2.7.6.12-3）。

小児の $C_{max,ss}$ については、投与方法の違いによる明らかな傾向がみられた。小児にリバーロキサバンを 1 日 1 回投与したときの $C_{max,ss}$ は成人の中央値付近に分布していたが、1 日 2 回投与したときの $C_{max,ss}$ の大部分及び 1 日 3 回投与したときの $C_{max,ss}$ は成人の範囲の下方に分布していた。特に 1 日 3 回投与における 7kg 未満の小児の $C_{max,ss}$ の大部分は成人の 5 パーセンタイル値付近に分布する傾向が示された。しかしながら、これらはいずれも成人の個別値の範囲内であった（図 2.7.6.12-4）。

小児の $C_{trough,ss}$ については、1 日 1 回投与と比較して 1 日 2 回又は 1 日 3 回投与したときではわずかに高い傾向がみられたが、個別値はおおむね成人の中央値付近に分布した（図 2.7.6.12-5）。

本試験で得られたリバーロキサバンの曝露量パラメータである AUC（0-24）$_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ に基づくと、本試験で用いた体重で調整した用法・用量で小児にリバーロキサバンを投与したとき、成人のリバーロキサバン 20mg 1 日 1 回投与時と同程度の曝露量が得られることが示された。

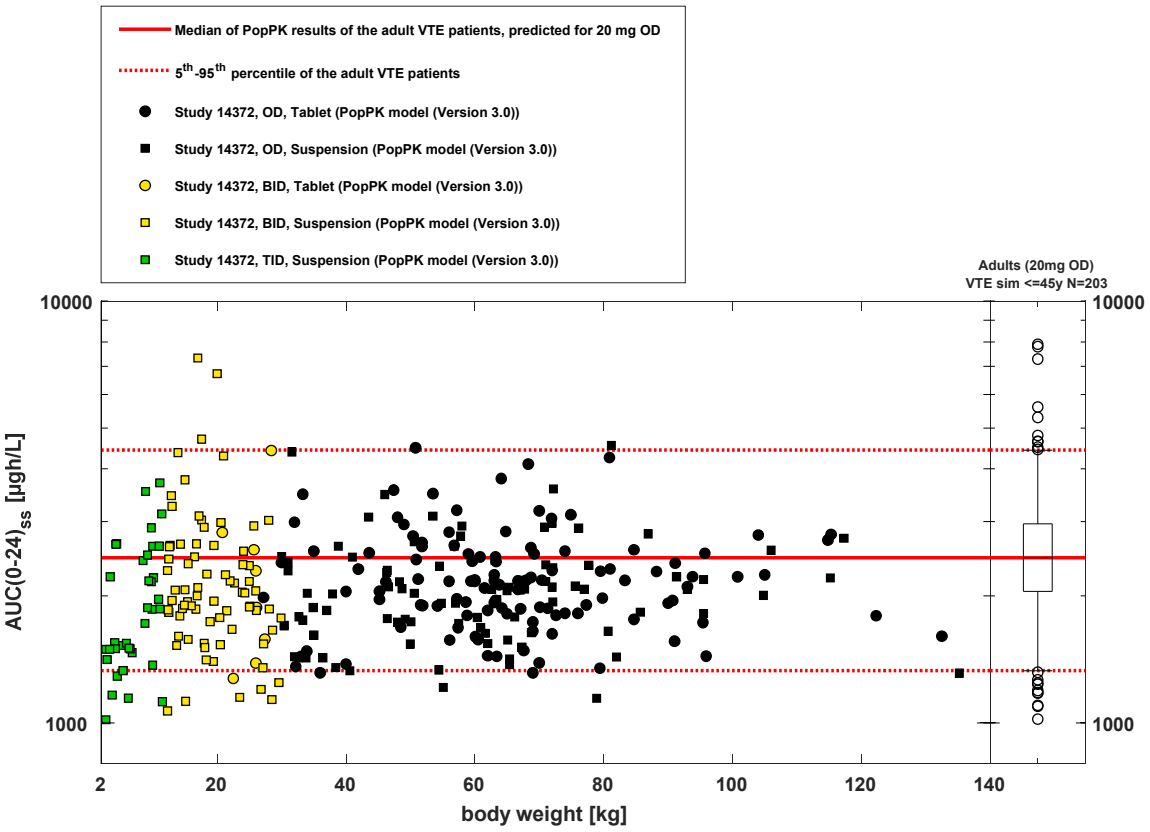
表 2.7.6.12-18 母集団薬物動態解析法に基づく年齢層別の薬物動態パラメータの要約（薬物動態解析対象集団）

Parameter (PopPK)	Unit	N	12-<18 years	N	6-<12 years	N	2-<6 years	N	birth-<2 years
$AUC(0-24)_{ss}$	μg*h/L	174	2120/26.4 (1140-4540)	67	1960/31.7 (1140-4420)	44	2380/40.7 (1400-7330)	35	1740/34.4 (1020-3540)
$C_{max,ss}$	μg/L	174	237/20.6 (123-383)	67	184/36.2 (90.7-487)	44	182/31.2 (120-456)	35	129/28.1 (84.6-218)
$C_{trough,ss}$	μg/L	174	20.7/45.8 (7.74-78.5)	67	21.4/62.7 (7.08-82.3)	44	31.6/70.1 (12.9-163)	35	21.2/62.5 (6.12-81.4)

Parameter (PopPK)	Unit	N	0.5-<2 years	N	birth-<0.5 years
$AUC(0-24)_{ss}$	μg*h/L	22	1840/36.4 (1070-3540)	13	1590/29.6 (1020-2660)
$C_{max,ss}$	μg/L	22	136/29.4 (84.6-218)	13	119/24.1 (87.9-191)
$C_{trough,ss}$	μg/L	22	22.9/68.6 (6.12-81.4)	13	18.5/50.4 (7.64-41.5)

PopPK = population pharmacokinetics; PK = pharmacokinetic(s); %CV = coefficient of variation (%); $AUC(0-24)_{ss}$ = Area under the curve from zero to 24h at steady state; $C_{max,ss}$ = maximum drug concentration at steady state; $C_{trough,ss}$ = trough concentration at steady state
Entries are geometric mean/%CV (range)
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.4.2/15

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

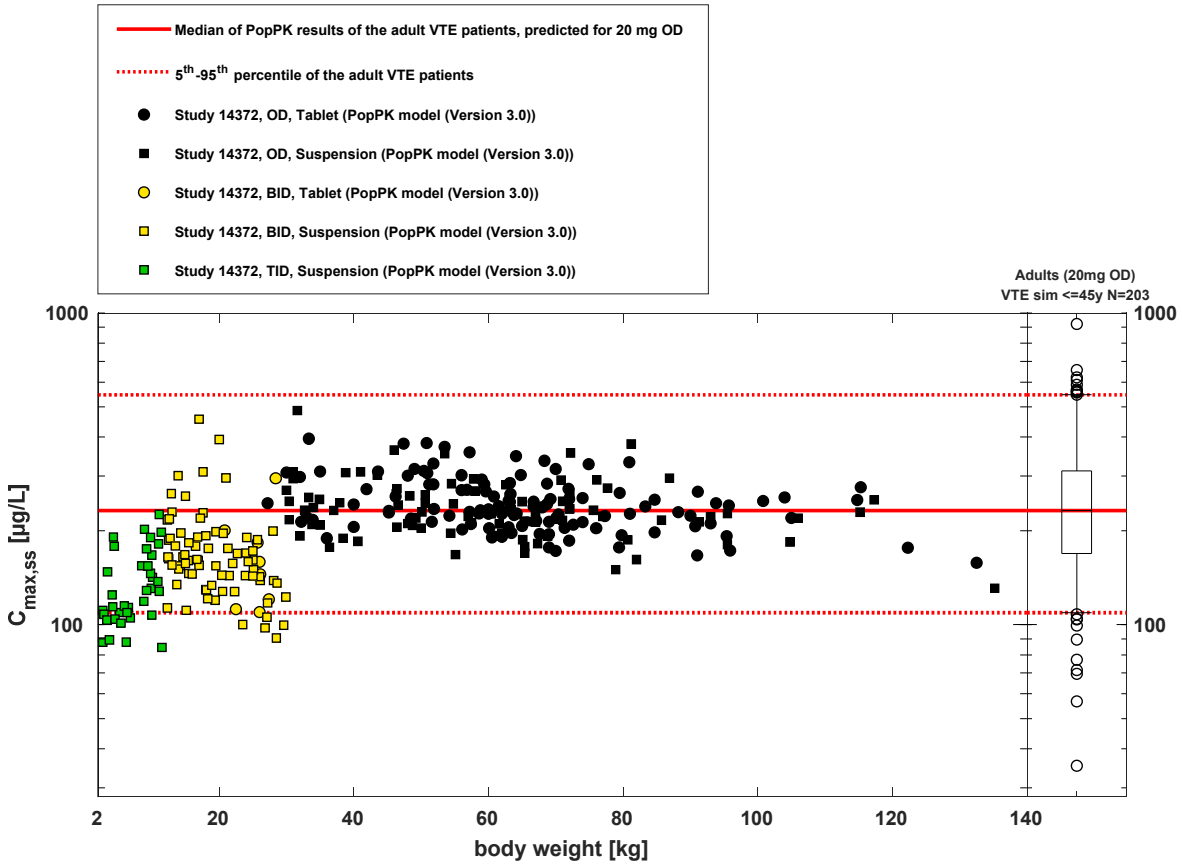


AUC(0-24)$_{ss}$ = Area under the curve from zero to 24h at steady state; PopPK = population pharmacokinetics; VTE = venous thromboembolism; OD = once daily; BID = twice daily; TID = three times daily

Source: Modeling and simulation report, 5.3.5.1.3 PH-40166/Figure 9-36

図 2.7.6.12-3 本試験から得られた年齢層 0 ヵ月～18 歳未満の小児（体重で調整した用法・用量でリバーロキサバンを投与）と VTE sim（成人 DVT 患者に錠剤としてリバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回投与）における AUC（0-24）$_{ss}$ の比較（薬物動態解析対象集団）

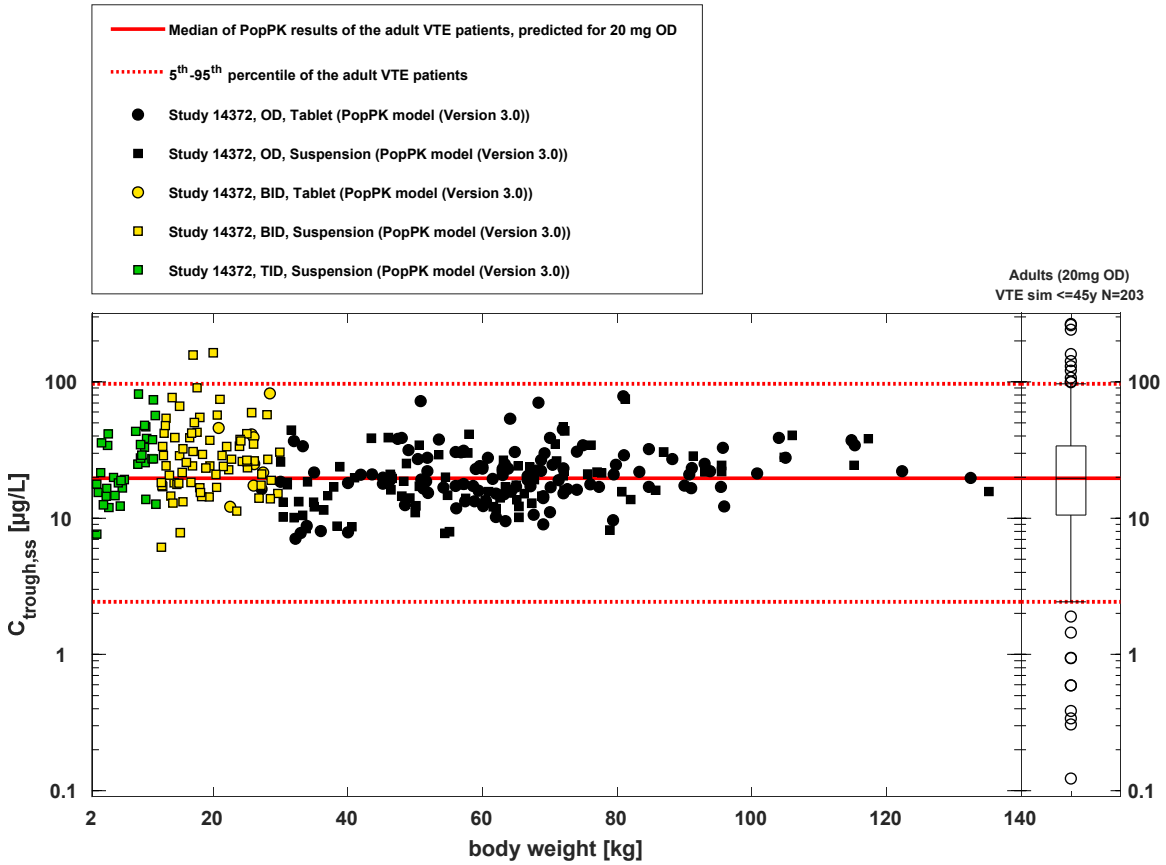
Cmax,ss



$C_{max,ss}$ = maximum drug concentration at steady state; PopPK = population pharmacokinetics; VTE = venous thromboembolism; OD = once daily; BID = twice daily; TID = three times daily
Source: Modeling and simulation report, 5.3.5.1.3 PH-40166/Figure 9-36

図 2.7.6.12-4 本試験から得られた年齢層 0 ヵ月～18 歳未満の小児（体重で調整した用法・用量でリバーロキサバンを投与）と VTE sim（成人 DVT 患者に錠剤としてリバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回投与）における $C_{max,ss}$ の比較（薬物動態解析対象集団）

$C_{trough,ss}$



$C_{trough,ss}$ = trough concentration at steady state; PopPK = population pharmacokinetics; VTE = venous thromboembolism; OD = once daily; BID = twice daily; TID = three times daily
Source: Modeling and simulation report, 5.3.5.1.3 PH-40166/Figure 9-36

図 2.7.6.12-5 本試験から得られた年齢層 0 ヵ月～18 歳未満の小児（体重で調整した用法・用量でリバーロキサバンを投与）と VTE sim（成人 DVT 患者に錠剤としてリバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回投与）における $C_{trough,ss}$ の比較（薬物動態解析対象集団）

2.7.6.12.2.3.2 薬力学

本試験でリバーロキサバンを投与された 313 例を薬力学解析対象集団とした（年齢層 12～18 歳未満：174 例、年齢層 6～12 歳未満：65 例、年齢層 2～6 歳未満：44 例、年齢層 6 ヵ月～2 歳未満：18 例、及び年齢層 0～6 ヵ月未満：12 例）（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.1.1/53）。

各被験者において、プロトロンビン時間（PT）、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）及び抗第 Xa 因子活性を評価した。小児では許容可能な採血量に限界があるため、本試験では少数点採血による評価を実施し、6 歳以上の被験者では 4 時点、6 歳未満の被験者では 3 時点の薬力学評価用血液検体を薬物動態評価用血液検体と同時点で採取した。薬力学パラメータのベースラインからの変化（ベースライン比）に対する評価の際には、前治療薬として投与された他の抗凝固薬がリバーロキサバン投与開始前のベースライン値に影響を及ぼす可能性が考えられたため、2 歳未満のカテーテル関連 VTE の被験者ではフォローアップ期、それ以外の被験者では 90 日目の治験薬投与前に得られた薬力学データをベースラインとして用いた。なお、少数点採血を用いたこと及び個々の被験者の採血時点が事前に規定した許容範囲内で均等に分布するとは考えられないことから、薬力学パラメータの真の E_{max} は評価できないことに注意する必要がある。

小児被験者における年齢層別、投与方法別及び剤形別の PT 及び aPTT の時間的推移、並びに血漿中リバーロキサバン濃度と PT 及び aPTT の定常状態におけるベースライン比の関係における小児と成人〔試験 11528 におけるリバーロキサバン 20mg 反復投与を受けた VTE 患者のデータ（N＝130、22～87 歳）〕の比較を図 2.7.6.12-6～図 2.7.6.12-11 にそれぞれ示す。抗第 Xa 因子活性については成人での評価を行っていないため、抗第 Xa 因子活性の時間的推移、及び血漿中リバーロキサバン濃度と抗第 Xa 因子活性の関係を図 2.7.6.12-12～図 2.7.6.12-14 に示す。

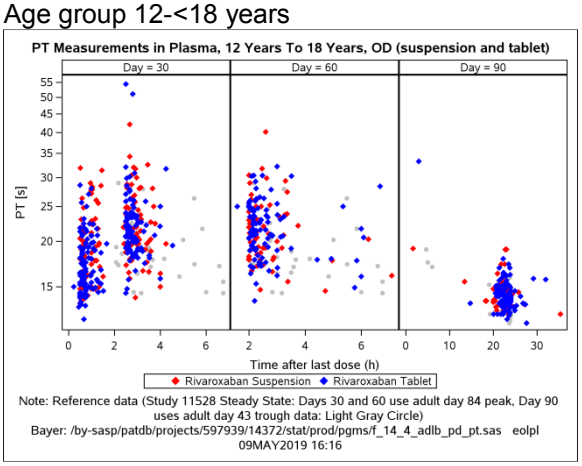
全体として、年齢層、リバーロキサバンの投与方法（1 日 1～3 回投与）及び剤形（錠剤又はドライシロップ）の違いによる PT 及び aPTT の差異は認められなかった。また、体重別の評価（12kg 超、6kg 超～12kg 以下、6kg 以下）においても、PT 及び aPTT に体重の違いによる影響は認められなかった（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.4.1.1/5、14.4.1.2/5）。小児における PT 及び aPTT の個別値は、すべての年齢層においてほとんどの値がリバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回投与したときの成人 VTE 患者でみられた範囲内であった。小児の血漿中リバーロキサバン濃度と PT 及び aPTT のベースライン比の関係は、成人 VTE 患者でみられた結果と同様であり、投与方法（1 日 1～3 回投与）及び剤形（錠剤又はドライシロップ）による差異は認められなかった（図 2.7.6.12-6～図 2.7.6.12-11）。

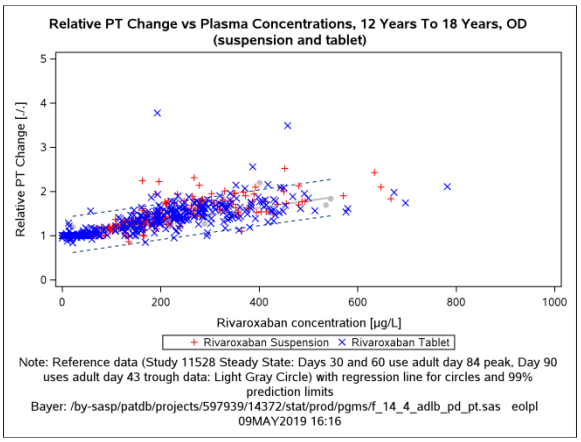
抗第 Xa 因子活性と、血漿中リバーロキサバン濃度の間には線形関係が認められた（図 2.7.6.12-12～図 2.7.6.12-14）。しかしながら、血漿中リバーロキサバン濃度から予測される値より高い又は低い抗第 Xa 因子活性の個別値も認められた。これらの外れ値の大部分は試験の後半でのドライシロップ投与群から得られた 3 つのバッチ単位の検体からのものであった。本試験では小児を対象としているため検体採取量が限られており、自動化された測定でみられる血漿の dead volume を減らすため、手作業による抗第 Xa 因子活性の分析法を測定機関ごとに立ち上げたことから、不適切な保管、取り扱い又は処理が疑われた。

結論として、年齢層 0 ヵ月～18 歳未満の小児における PT 及び aPTT の実測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の関係は、成人での結果と一致していた。血漿中リバーロキサバン濃度と抗第 Xa 因子活性の間に線形関係が認められたが、外れ値も認められたことに留意する必要がある。

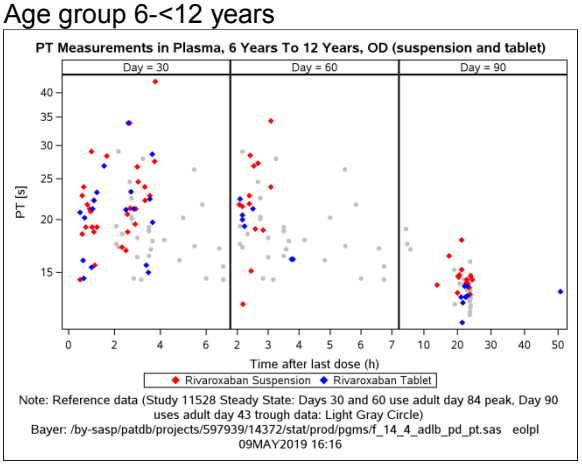
PT measurements
o.d. administration
Age group 12-<18 years

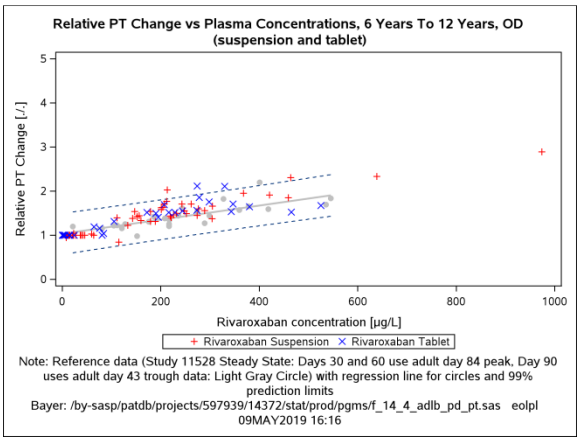
Rel. PT change vs. rivaroxaban concentrations





Age group 6-<12 years



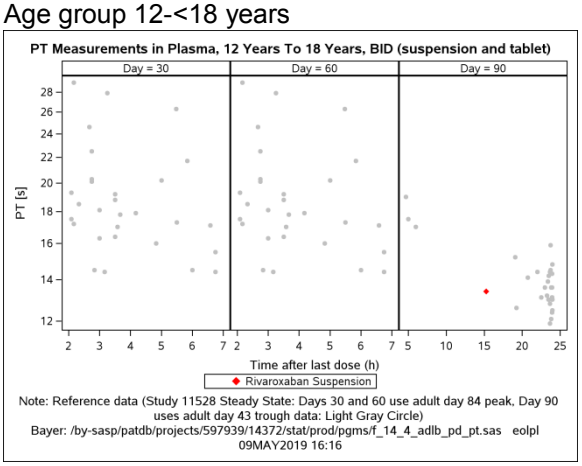


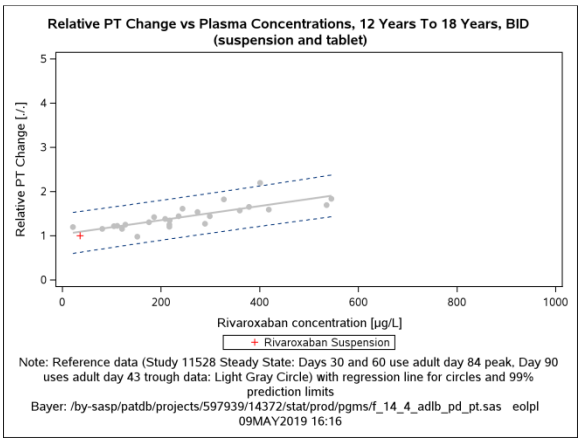
PT = prothrombin time; o.d. (OD) = once daily
Blue symbols: tablet, red symbols: suspension, grey circles: reference population
PT change to baseline (x-fold) is individual PT divided by individual PT at baseline (Day 90)
A linear relationship was assumed for the concentration-response curve of the reference populations. 99% prediction intervals were used to depict the variability in the reference population (dashed lines).
Reference population: adult VTE patients treated with 20 mg tablets once daily in study 11528
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Figure 14.4.1.1/24, Figure 14.4.1.1/25, Figure 14.4.1.1/34 and Figure 14.4.1.1/35

図 2.7.6.12-6 年齢層別の PT の時間的推移（秒）（左）と血漿中リバーロキサバン濃度と PT のベースライン比の関係における小児と成人の比較（右、成人のデータからの 99%予測区間は点線で示す）（1 日 1 回投与：薬力学解析対象集団）

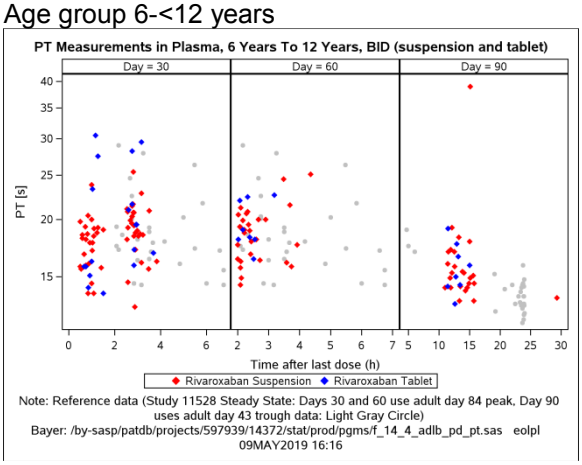
PT measurements
b.i.d. administration
Age group 12-<18 years

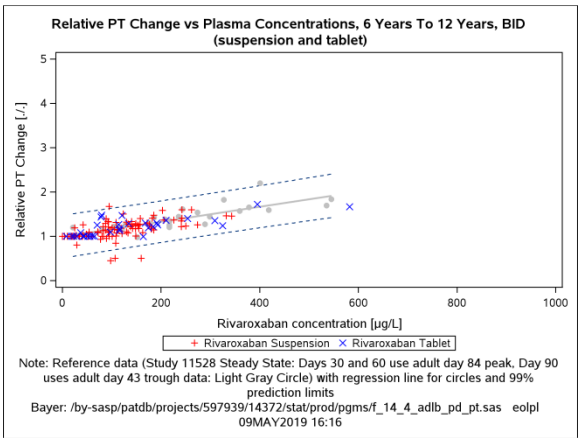
Rel. PT change vs rivaroxaban concentrations



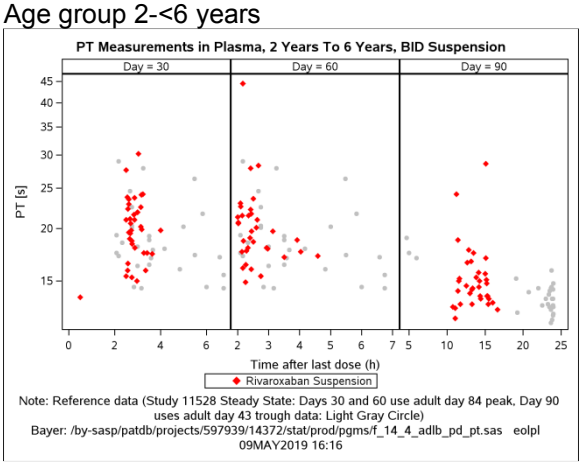


Age group 6-<12 years





Age group 2-<6 years



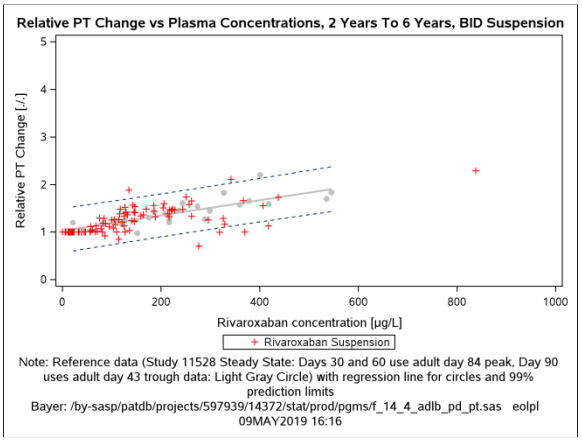
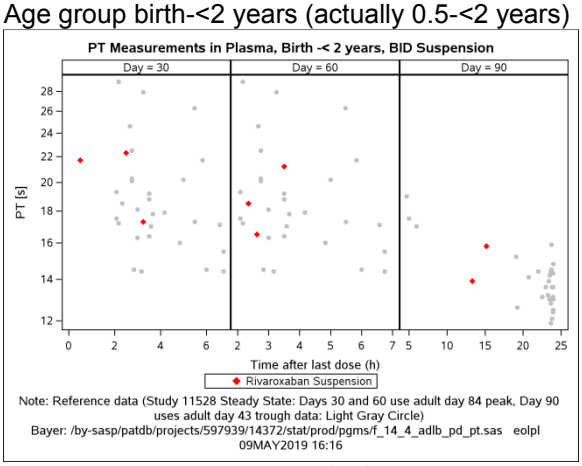


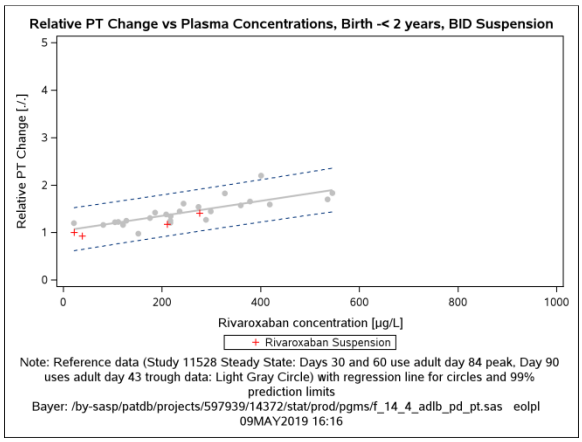
Figure continued

図 2.7.6.12-7 年齢層別の PT の時間的推移（秒）（左）と血漿中リバーロキサバン濃度と PT のベースライン比の関係における小児と成人の比較（右、成人のデータからの 99%予測区間は点線で示す）（1 日 2 回投与：薬力学解析対象集団）

PT measurements
b.i.d. administration
Age group birth-<2 years (actually 0.5-<2 years)

Rel. PT change vs rivaroxaban concentrations





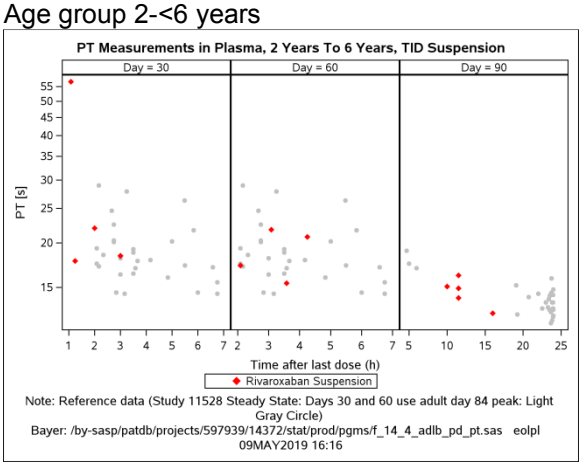
PT = prothrombin time; b.i.d. (BID) = twice daily
Blue symbols: tablet, red symbols: suspension, grey circles: reference population
PT change to baseline (x-fold) is individual PT divided by individual PT at baseline (Day 90)
A linear relationship was assumed for the concentration-response curve of the reference populations. 99% prediction intervals were used to depict the variability in the reference population (dashed lines).
Reference population: adult VTE patients treated with 20 mg tablets once daily in study 11528
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Figure 14.4.1.1/30, Figure 14.4.1.1/31, Figure 14.4.1.1/40, Figure 14.4.1.1/41, Figure 14.4.1.1/46, Figure 14.4.1.1/47, Figure 14.4.1.1/50 and Figure 14.4.1.1/51

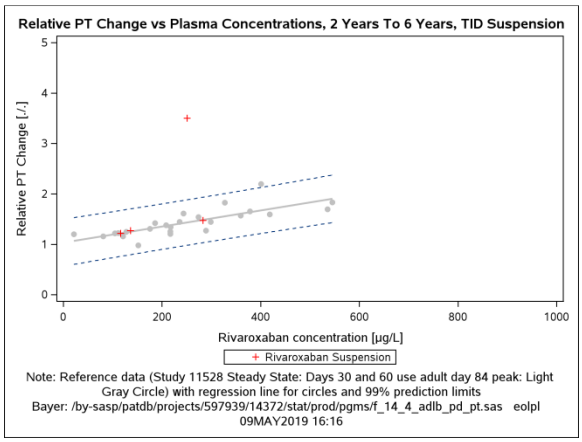
図 2.7.6.12-7 年齢層別の PT の時間的推移（秒）（左）と血漿中リバーロキサバン濃度と PT のベースライン比の関係における小児と成人の比較（右、成人のデータからの 99%予測区間は点線で示す）（1 日 2 回投与：薬力学解析対象集団）（続き）

PT measurements
t.i.d. administration

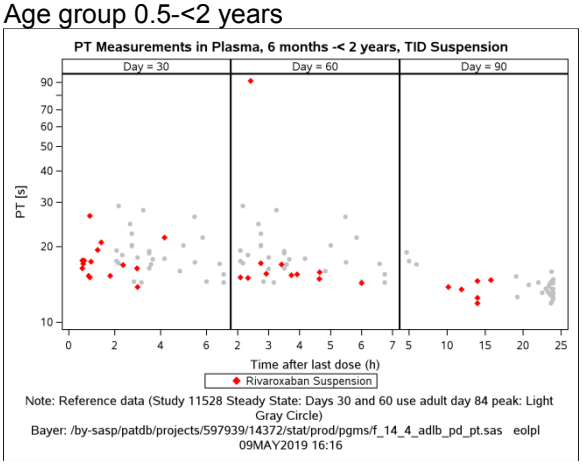
Rel. PT change vs rivaroxaban concentrations

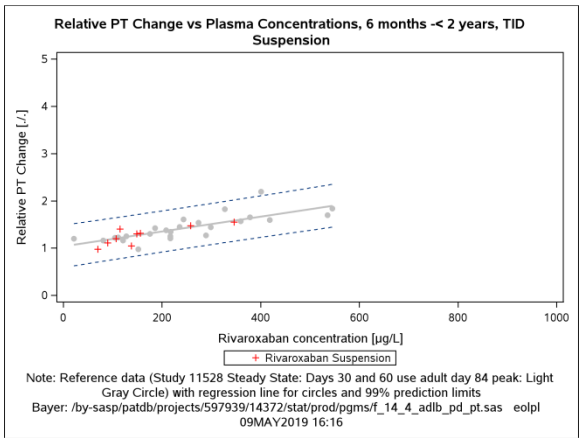
Age group 2-<6 years



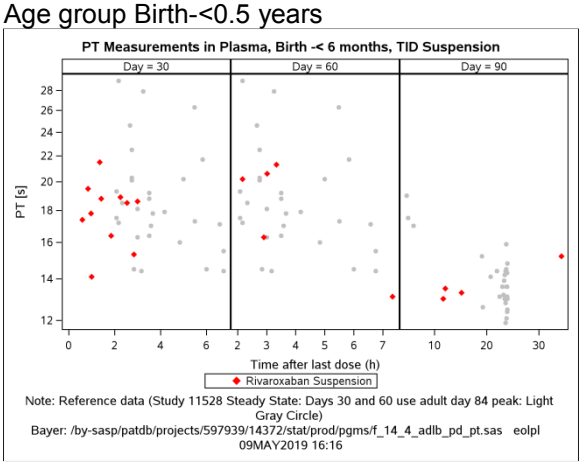


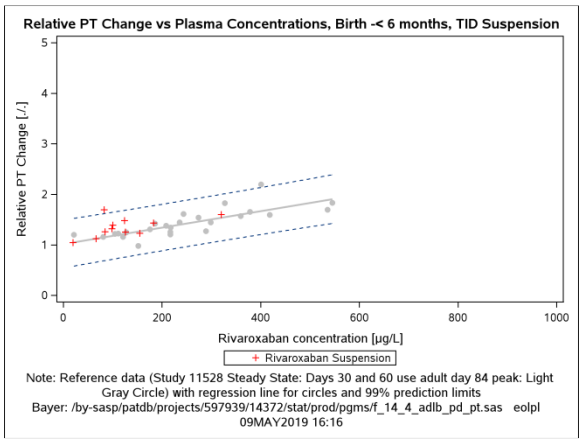
Age group 0.5-<2 years





Age group Birth-<0.5 years





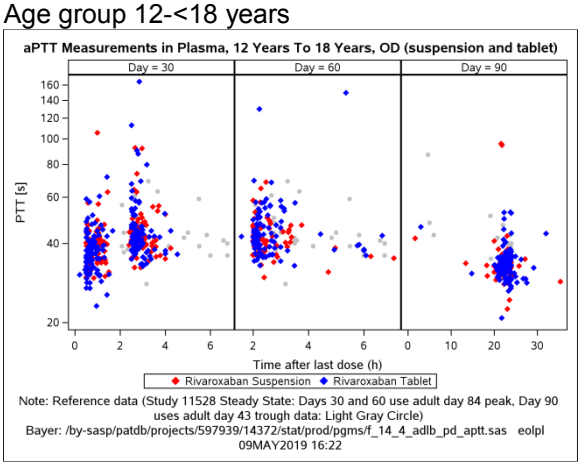
PT = prothrombin time; t.i.d.(TID) = three times daily
Blue symbols: tablet, red symbols: suspension, grey circles: reference population
PT change to baseline (x-fold) is individual PT divided by individual PT at baseline (Day 90)
A linear relationship was assumed for the concentration-response curve of the reference populations. 99% prediction intervals were used to depict the variability in the reference population (dashed lines).
Reference population: adult VTE patients treated with 20 mg tablets once daily in study 11528
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Figure 14.4.1.1/48, Figure 14.4.1.1/49, Figure 14.4.1.1/56, Figure 14.4.1.1/57, Figure 14.4.1.1/58 and Figure 14.4.1.1/59

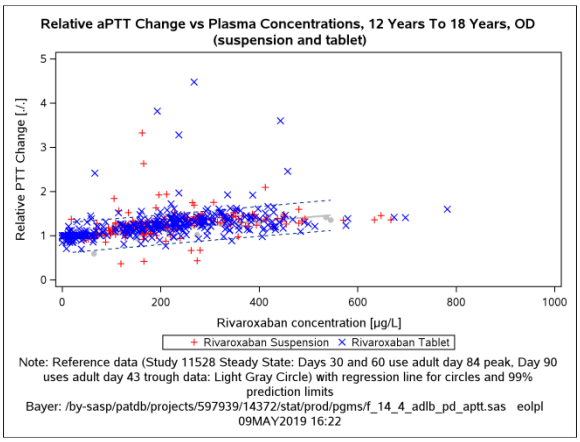
図 2.7.6.12-8 年齢層別の PT の時間的推移（秒）（左）と血漿中リバーロキサバン濃度と PT のベースライン比の関係における小児と成人の比較（右、成人のデータからの 99%予測区間は点線で示す）（1 日 3 回投与：薬力学解析対象集団）

aPTT measurements
o.d. administration

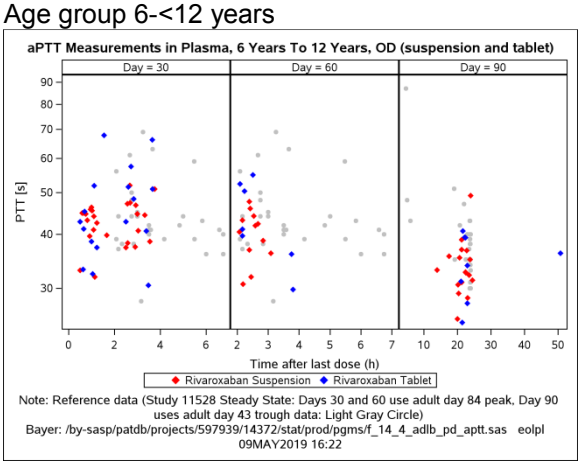
Rel. aPTT change vs. rivaroxaban concentrations

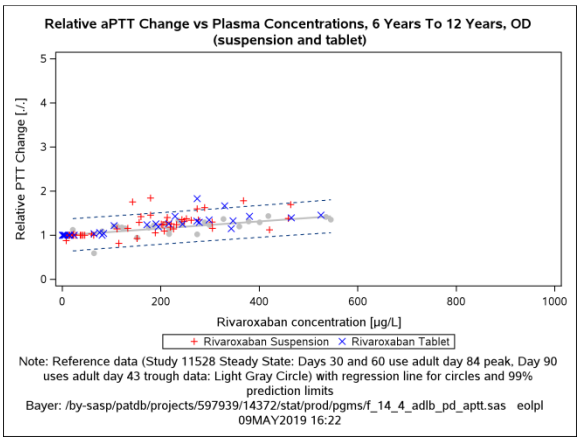
Age group 12-<18 years





Age group 6-<12 years





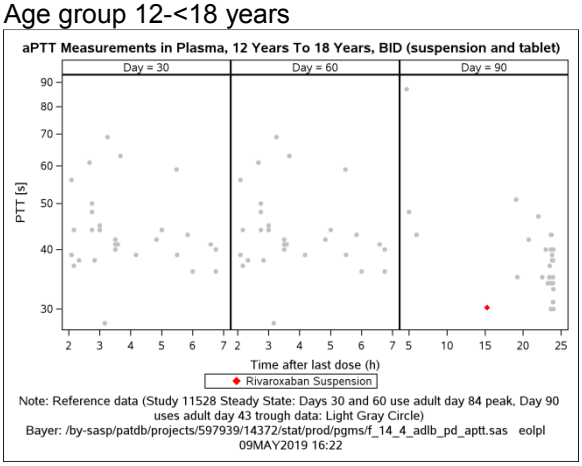
aPTT = activated thromboplastin time; o.d.(OD) = once daily
Blue symbols: tablet, red symbols: suspension, grey circles: reference population
aPTT change to baseline (x-fold) is individual aPTT divided by individual aPTT at baseline (Day 90)
A linear relationship was assumed for the concentration-response curve of the reference populations. 99% prediction intervals were used to depict the variability in the reference population (dashed lines).
Reference population: adult VTE patients treated with 20 mg tablets once daily in study 11528
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Figure 14.4.1.2/24, Figure 14.4.1.2/25, Figure 14.4.1.2/34 and Figure 14.4.1.2/35

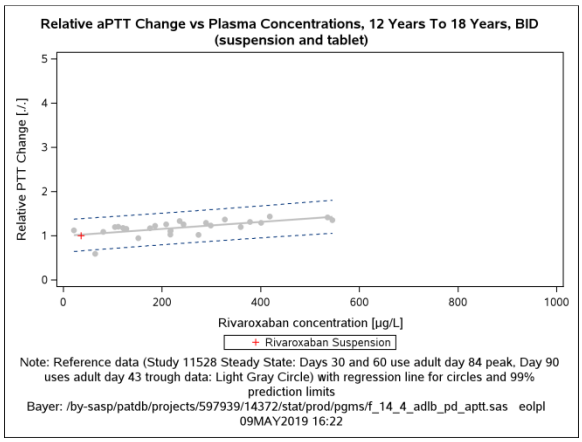
図 2.7.6.12-9 年齢層別の aPTT の時間的推移（秒）（左）と血漿中リバーロキサバン濃度と aPTT のベースライン比の関係における小児と成人の比較（右、成人のデータからの 99%予測区間は点線で示す）（1 日 1 回投与：薬力学解析対象集団）

aPTT measurements
b.i.d. administration

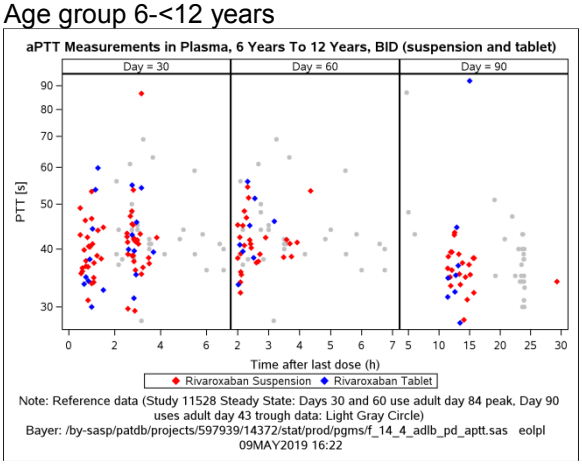
Rel. aPTT change vs rivaroxaban concentrations

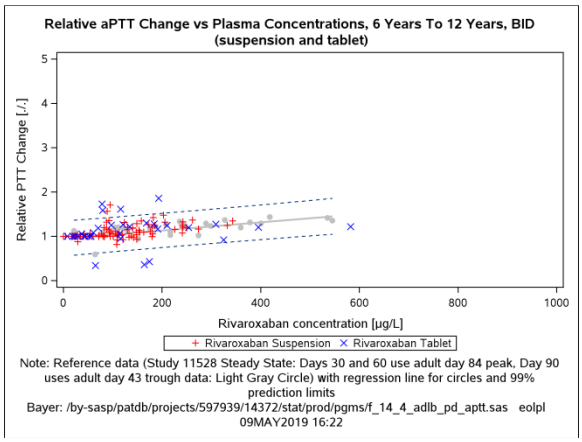
Age group 12-<18 years



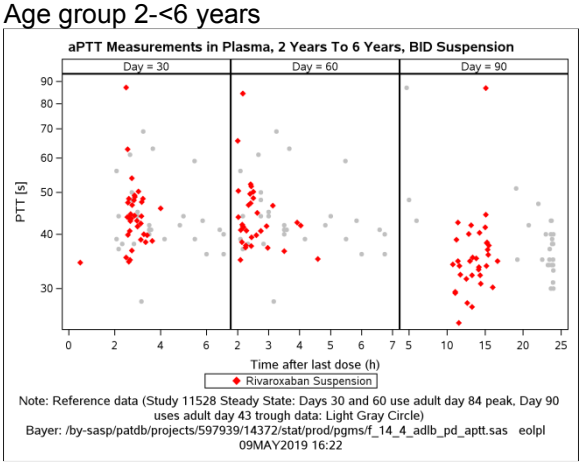


Age group 6-<12 years





Age group 2-<6 years



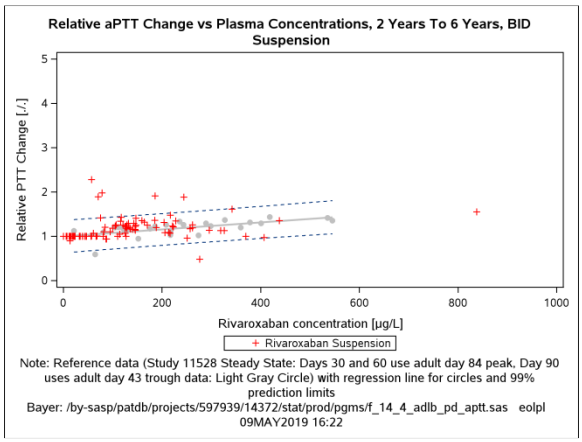
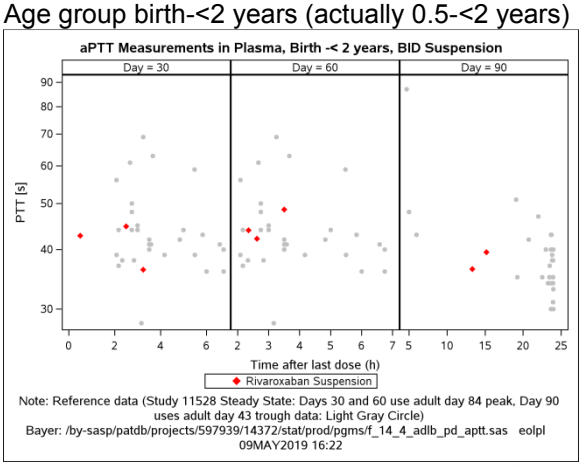


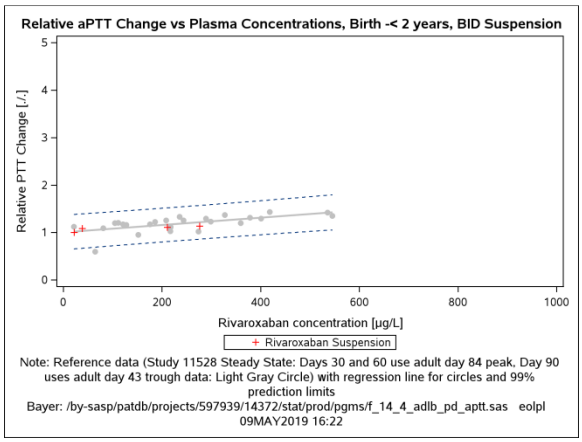
Figure continued

図 2.7.6.12-10 年齢層別の aPTT の時間的推移（秒）（左）と血漿中リバーロキサバン濃度と aPTT のベースライン比の関係における小児と成人の比較（右、成人のデータからの 99%予測区間は点線で示す）（1 日 2 回投与：薬力学解析対象集団）

aPTT measurements
b.i.d. administration
Age group birth-<2 years (actually 0.5-<2 years)

Rel. aPTT change vs rivaroxaban concentrations





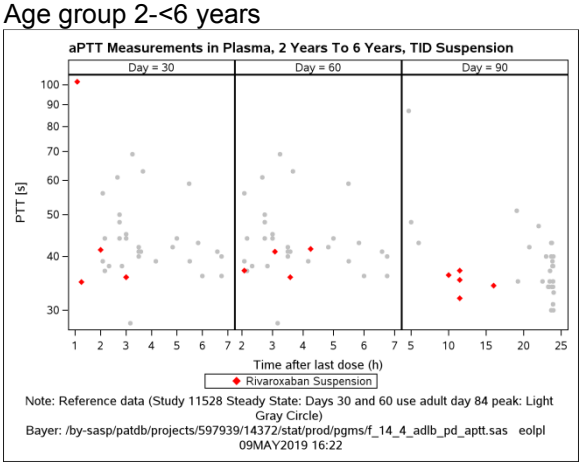
aPTT = activated thromboplastin time; b.i.d.(BID) = twice daily
Blue symbols: tablet, red symbols: suspension, grey circles: reference population
aPTT change to baseline (x-fold) is individual aPTT divided by individual aPTT at baseline (Day 90)
A linear relationship was assumed for the concentration-response curve of the reference populations. 99% prediction intervals were used to depict the variability in the reference population (dashed lines).
Reference population: adult VTE patients treated with 20 mg tablets once daily in study 11528
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Figure 14.4.1.2/30, Figure 14.4.1.2/31, Figure 14.4.1.2/40, Figure 14.4.1.2/41, Figure 14.4.1.2/46, Figure 14.4.1.2/47, Figure 14.4.1.2/50 and Figure 14.4.1.2/51

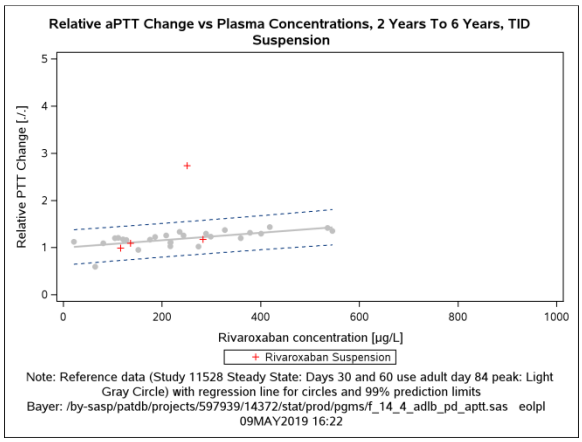
図 2.7.6.12-10 年齢層別の aPTT の時間的推移（秒）（左）と血漿中リバーロキサバン濃度と aPTT のベースライン比の関係における小児と成人の比較（右、成人のデータからの 99%予測区間は点線で示す）（1 日 2 回投与：薬力学解析対象集団）（続き）

aPTT measurements
t.i.d. administration

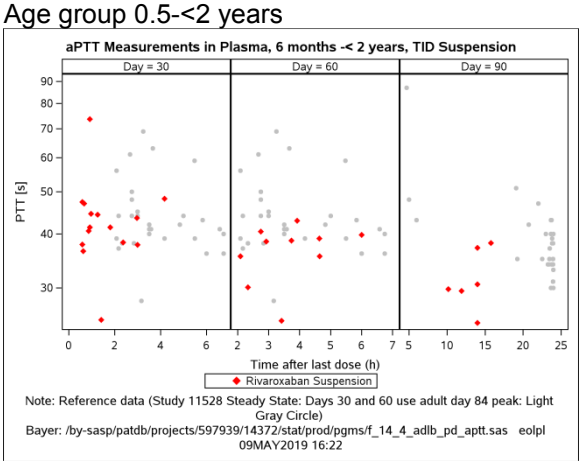
Rel. aPTT change vs rivaroxaban concentrations

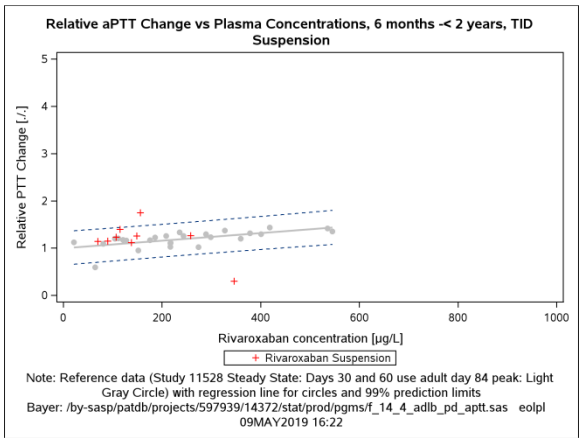
Age group 2-<6 years



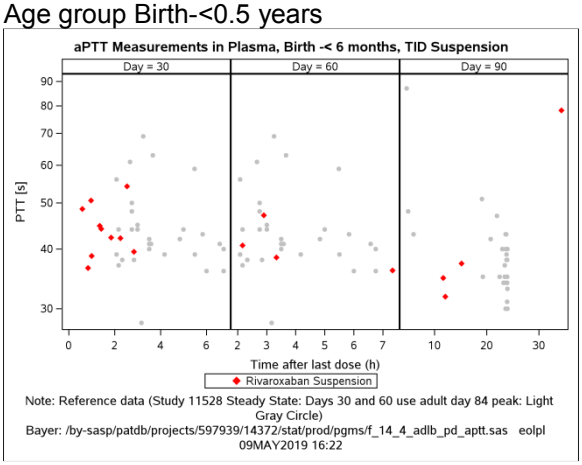


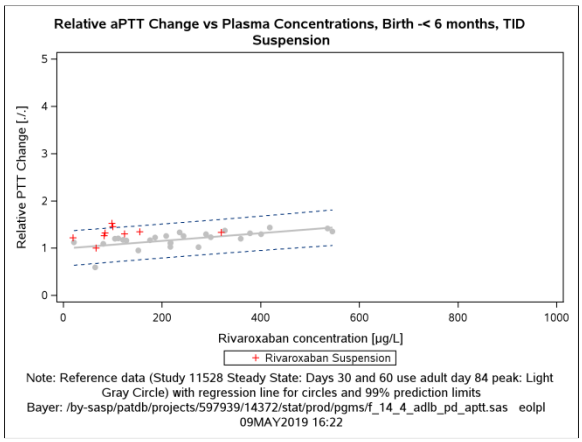
Age group 0.5-<2 years





Age group Birth-<0.5 years



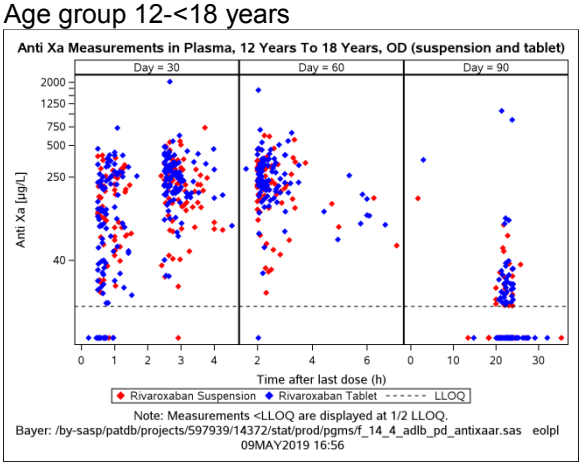


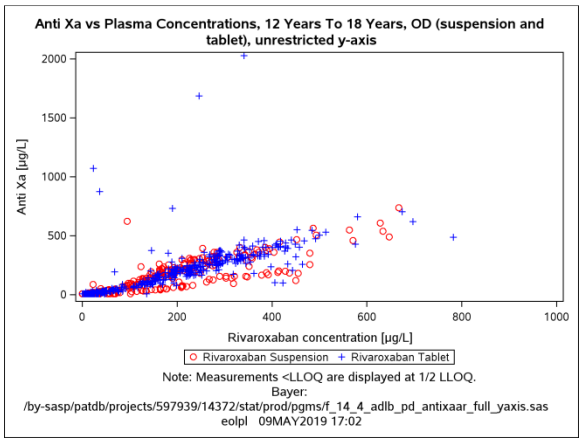
aPTT = activated thromboplastin time; t.i.d.(TID) = three times daily
Blue symbols: tablet, red symbols: suspension, grey circles: reference population
aPTT change to baseline (x-fold) is individual aPTT divided by individual aPTT at baseline (Day 90)
A linear relationship was assumed for the concentration-response curve of the reference populations. 99% prediction intervals were used to depict the variability in the reference population (dashed lines).
Reference population: adult VTE patients treated with 20 mg tablets once daily in study 11528
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Figure 14.4.1.2/48, Figure 14.4.1.2/49, Figure 14.4.1.2/56, Figure 14.4.1.2/57, Figure 14.4.1.2/58 and Figure 14.4.1.2/59

図 2.7.6.12-11 年齢層別の aPTT の時間的推移（秒）（左）と血漿中リバーロキサバン濃度と aPTT のベースライン比の関係における小児と成人の比較（右、成人のデータからの 99%予測区間は点線で示す）（1 日 3 回投与：薬力学解析対象集団）

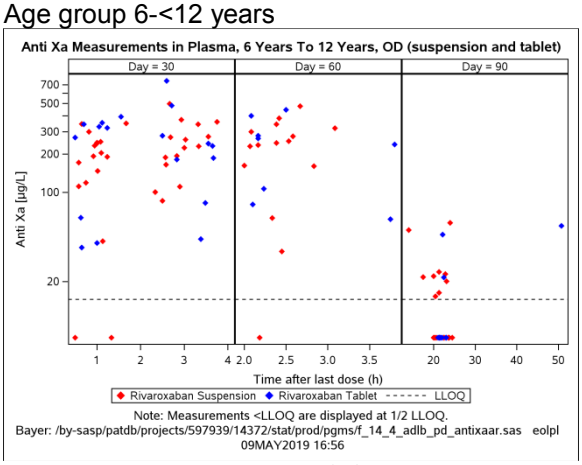
anti-Xa measurements
o.d. administration
Age group 12-<18 years

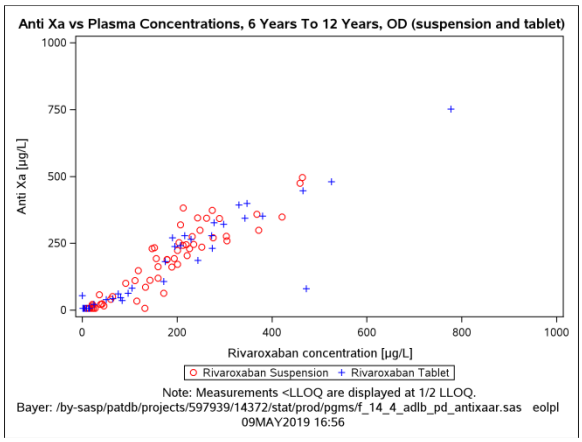
anti-Xa vs. rivaroxaban concentrations





Age group 6-<12 years

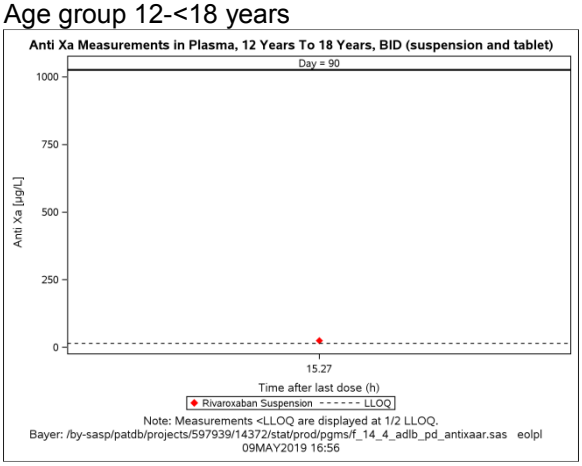


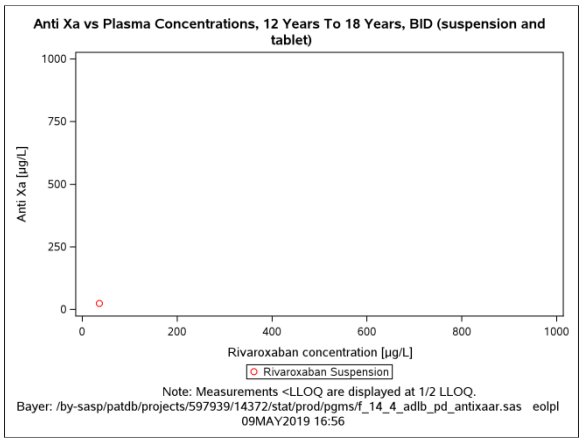


anti-Xa = anti-factor Xa; o.d.(OD) = once daily
Blue symbols: tablet, red symbols: suspension
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Figure 14.4.1.3/24, Figure 14.4.1.3/85, Figure 14.4.1.3/34 and Figure 14.4.1.3/35

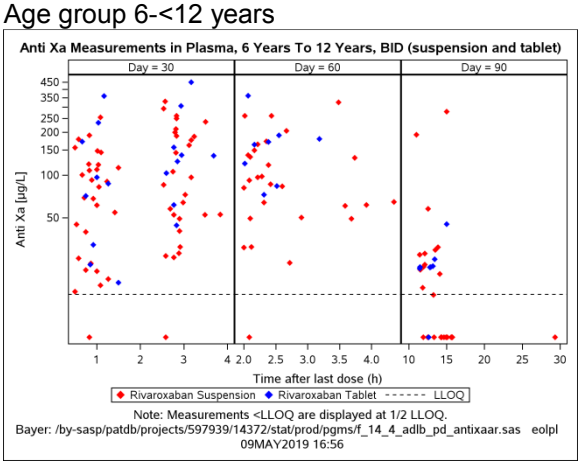
図 2.7.6.12-12 小児における年齢層別の抗第 Xa 因子活性の時間的推移（μg/L）（左）と血漿中リバーロキサバン濃度と抗第 Xa 因子活性の関係（右）（1 日 1 回投与：薬力学解析対象集団）

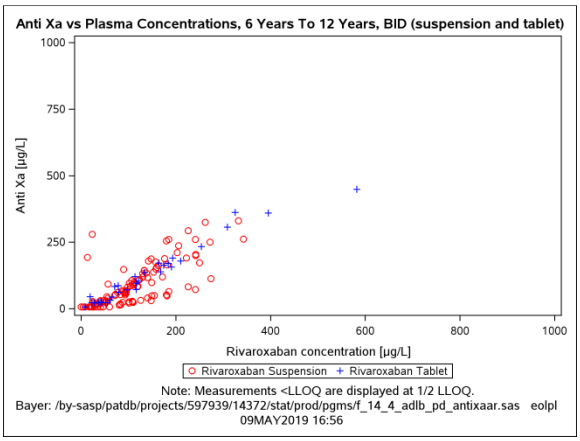
anti-Xa measurements anti-Xa vs. rivaroxaban concentrations
b.i.d. administration
Age group 12-<18 years



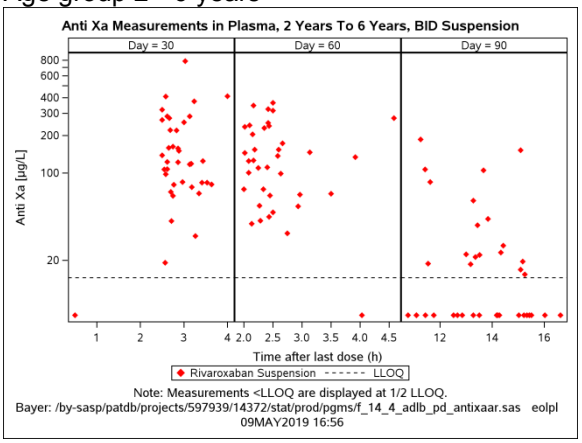


Age group 6-<12 years





Age group 2-<6 years



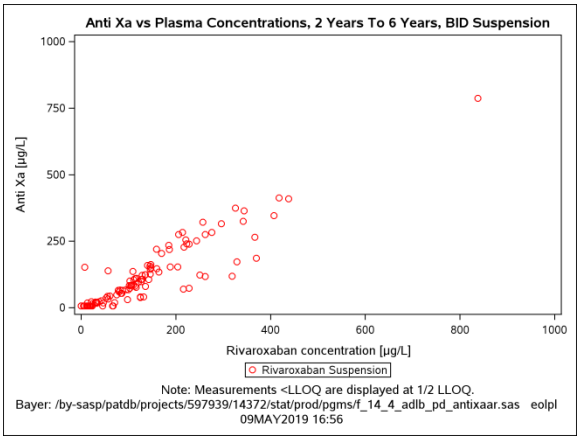
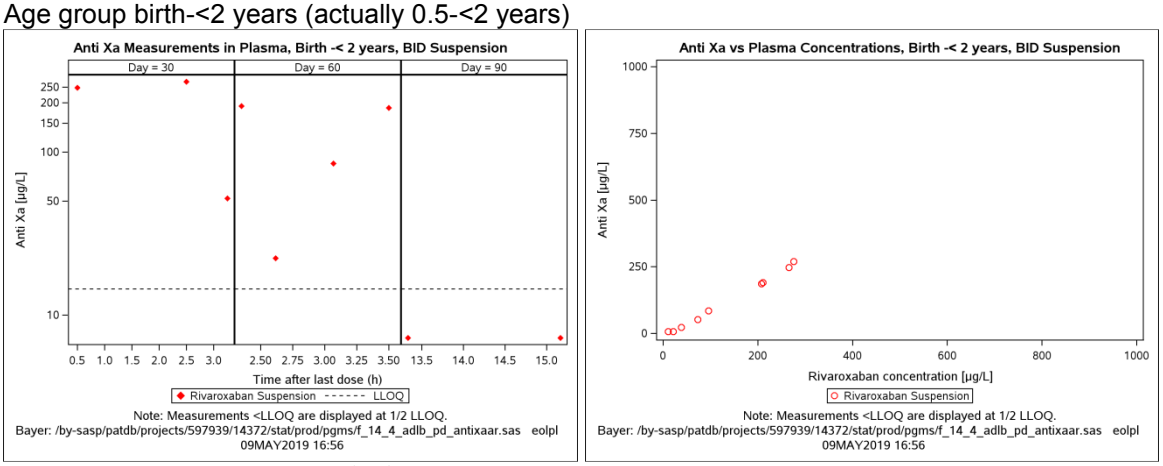


Figure continued

図 2.7.6.12-13 小児における年齢層別の抗第 Xa 因子活性の時間的推移（μg/L）（左）と血漿中リバーロキサバン濃度と抗第 Xa 因子活性の関係（右）（1 日 2 回投与：薬力学解析対象集団）

anti-Xa measurements
b.i.d. administration
Age group birth-<2 years (actually 0.5-<2 years)

anti-Xa vs. rivaroxaban concentrations



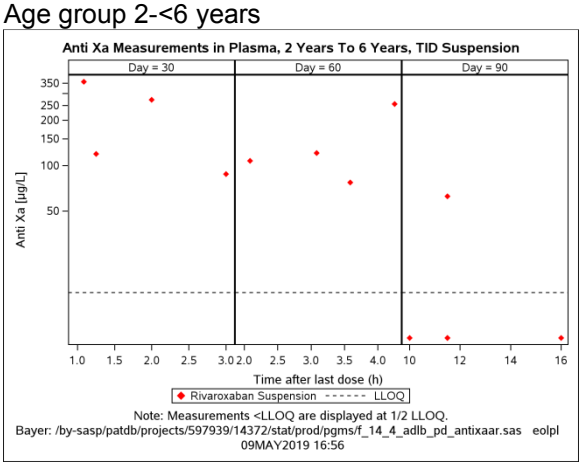
anti-Xa = anti-factor Xa; b.i.d.(BID) = twice daily
Blue symbols: tablet, red symbols: suspension
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Figure 14.4.1.3/30, Figure 14.4.1.3/31, Figure 14.4.1.3/40, Figure 14.4.1.3/41, Figure 14.4.1.3/46, Figure 14.4.1.3/47, Figure 14.4.1.3/50 and Figure 14.4.1.3/51

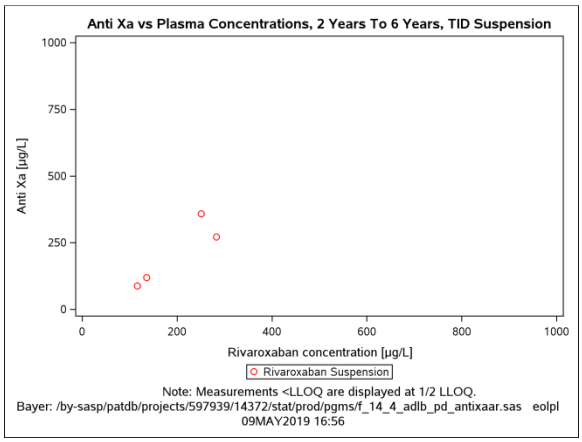
図 2.7.6.12-13 小児における年齢層別の抗第 Xa 因子活性の時間的推移（μg/L）（左）と血漿中リバーロキサバン濃度と抗第 Xa 因子活性の関係（右）（1 日 2 回投与：薬力学解析対象集団）（続き）

anti-Xa measurements t.i.d. administration

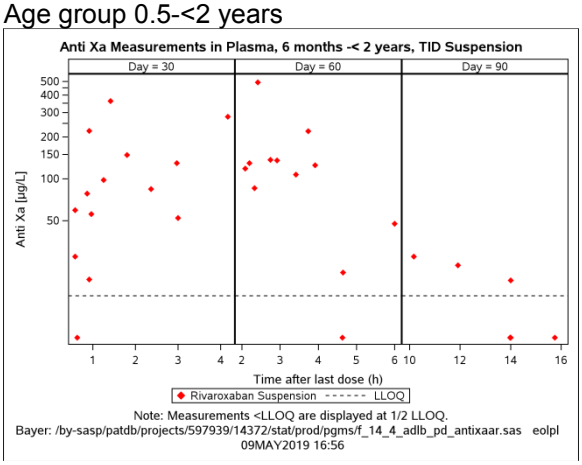
anti-Xa vs. rivaroxaban concentrations

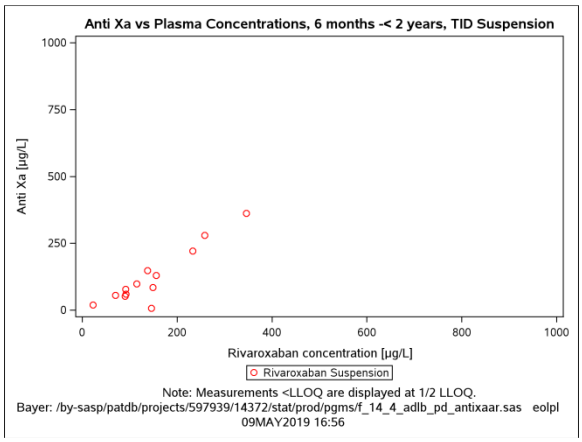
Age group 2-<6 years



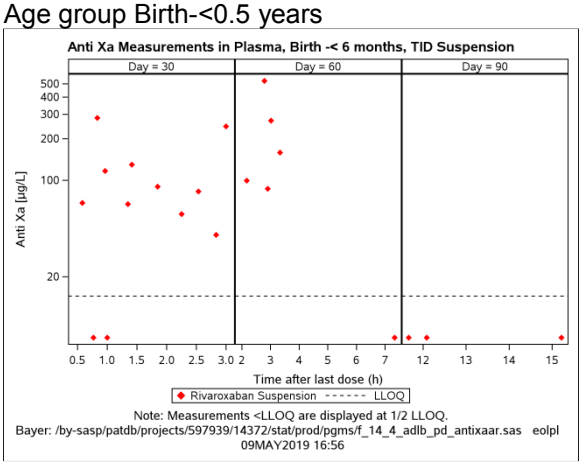


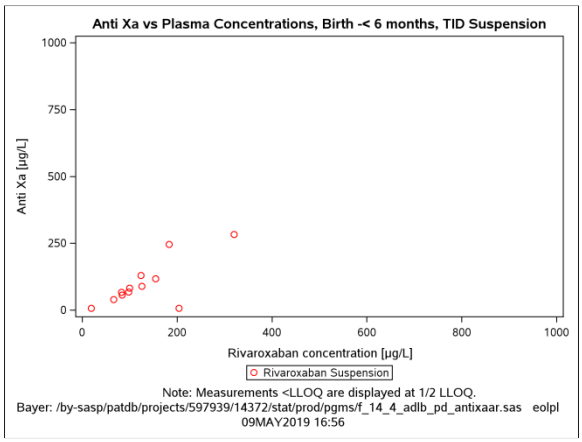
Age group 0.5-<2 years





Age group Birth-<0.5 years





anti-Xa = anti-factor Xa; t.i.d.(TID) = three times daily
Blue symbols: tablet, red symbols: suspension
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Figure 14.4.1.3/48, Figure 14.4.1.3/49, Figure 14.4.1.3/56, Figure 14.4.1.3/57, Figure 14.4.1.3/58 and Figure 14.4.1.3/59

図 2.7.6.12-14 小児における年齢層別の抗第 Xa 因子活性の時間的推移（μg/L）（左）と血漿中リバーロキサバン濃度と抗第 Xa 因子活性の関係（右）（1 日 3 回投与：薬力学解析対象集団）

2.7.6.12.2.3.3 薬物動態／薬力学と有効性／安全性の関連性

小児の血栓像の評価において、AUC（0-24）$_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ の分布と血栓像の正常化、改善、変化なし又は悪化との関連は認められず、血栓像の悪化が認められた被験者のリバーロキサバンの曝露量が成人での曝露量の範囲の下方に分布する傾向も認められなかった。リバーロキサバン群で「再発性症候性 VTE」を発現した 4 例の小児の AUC（0-24）$_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ は成人の曝露量の範囲内であった（5.3.5.1.3 PH-40166/Figure 9-42、Figure 9-43）。

出血事象を発現した小児の AUC（0-24）$_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ は、出血事象を発現しなかった小児の曝露量と同様であった。出血事象を発現した小児の薬物動態パラメータの個別値は成人の曝露量の範囲内であり、出血事象を発現した小児のリバーロキサバンの曝露量が成人での曝露量の範囲の上方に分布する傾向は認められなかった（5.3.5.1.3 PH-40166/Figure 9-44、Figure 9-45）。

有害事象を発現した小児の AUC（0-24）$_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ は、有害事象を発現しなかった小児の曝露量と同様であり、有害事象を発現した小児のリバーロキサバンの曝露量が成人での曝露量の範囲の上方に分布する傾向は認められなかった。有害事象の重症度とリバーロキサバンの曝露量の関連も認められなかった（5.3.5.1.3 PH-40166/Figure 9-46、Figure 9-47）。

結論として、小児における AUC（0-24）$_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ の分布と、有効性及び安全性の結果に関連は認められず、再発性症候性 VTE を発現した小児で曝露量が低い傾向、又は出血事象を発現した小児で曝露量が高い傾向は示されなかった。有害事象の重症度と曝露量との関連も認められず、これらの結果は成人 VTE 患者における結果と一致した。

2.7.6.12.2.4 安全性の結果

2.7.6.12.2.4.1 治験薬の曝露状況

主要投与期間における、2 歳以上の被験者及び 2 歳未満の非カテーテル関連 VTE の被験者での平均投与期間（範囲）は、リバーロキサバン群で 88.0 日（6～97 日）、対照群で 86.7 日（1～97 日）であった。2 歳未満のカテーテル関連 VTE の被験者での平均投与期間（範囲）は、リバーロキサバン群で 29.8 日（3～37 日）、対照群で 29.5 日（24～35 日）であった（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.1.1/9、14.3.1.1/10）。

全投与期間における、2 歳以上の被験者及び 2 歳未満の非カテーテル関連 VTE の被験者での平均投与期間（範囲）は、リバーロキサバン群で 149.0 日（6～385 日）、対照群で 146.3 日（1～378 日）であった。2 歳未満のカテーテル関連 VTE の被験者での平均投与期間（範囲）は、リバーロキサバン群で 60.9 日（3～182 日）、対照群で 62.7 日（24～126 日）であった（5.3.5.1.3 PH-40166/14.3.1.1/1～14.3.1.1/2）。

2.7.6.12.2.4.2 有害事象の要約

主要投与期間における TEAE の要約を表 2.7.6.12-19 に、全投与期間における TEAE の要約を表 2.7.6.12-20 に示す。

主要投与期間における TEAE の概要については 2.7.6.12.2.4.3～2.7.6.12.2.4.9 に示した。本項では全投与期間における TEAE の概要について示す。

全投与期間において、TEAE はリバーロキサバン群で 286／329 例（86.9%）、対照群で 128／162 例（79.0%）に認められた。重症度が軽度、中等度及び高度の TEAE は、SAF 全体でそれぞれ 36.3%、33.2%及び 14.9%に認められ、投与群間で同程度であった。TEAE の転帰については、回復、軽快及び未回復の事象の割合が、リバーロキサバン群で 53.8%、10.3%及び 21.6%、対照群でそれぞれ 42.0％、9.3％及び 25.9％であった（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.2.1/114）。死亡に至った TEAE はリバーロキサバン群の 2 例に認められた。

治験責任（分担）医師により治験薬と関連があると判断された TEAE は、リバーロキサバン群で 98／329 例（29.8%）、対照群で 30／162 例（18.5%）に認められた。これらの TEAE はいずれの投与群においてもほとんどが軽度であった。

重篤な TEAE は、リバーロキサバン群で 79／329 例（24.0%）、対照群で 35／162 例（21.6%）に認められた。そのうち治験薬と関連があると判断された重篤な TEAE はリバーロキサバン群で 7／329 例（2.1%）、対照群で 3／162 例（1.9%）に認められた。

治験薬の投与中止に至った TEAE は、リバーロキサバン群で 15／329 例（4.6%）、対照群で 3／162 例（1.9%）に認められた。そのうち重篤な TEAE による治験薬の投与中止は、リバーロキサバン群で 10／329 例（3.0%）、対照群で 1／162 例（0.6%）に認められた。

「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」は、リバーロキサバン群で 13／329 例（4.0%、すべて「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」）、対照群で 4／162 例（2.5%、「重大な出血事象」が 2 例、「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」が 2 例）に認められた。「軽微な出血事象」は、リバーロキサバン群で 123／329 例（37.4％）、対照群で 48／162 例（29.6％）に認められた（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.2.3/1、14.3.2.3/86）。

表 2.7.6.12-19 TEAE の要約（主要投与期間）（SAF）

	Rivaroxaban N=329 (100%)	Comparator N=162 (100%)	Total N=491 (100%)
Number (%) of subjects with treatment-emergent adverse events			
Any AE	274 (83.3%)	122 (75.3%)	396 (80.7%)
Maximum intensity for any AE			
Mild	130 (39.5%)	55 (34.0%)	185 (37.7%)
Moderate	102 (31.0%)	44 (27.2%)	146 (29.7%)
Severe	42 (12.8%)	23 (14.2%)	65 (13.2%)
Any study drug-related AE	90 (27.4%)	27 (16.7%)	117 (23.8%)
Maximum intensity for study drug-related AE			
Mild	64 (19.5%)	18 (11.1%)	82 (16.7%)
Moderate	22 (6.7%)	7 (4.3%)	29 (5.9%)
Severe	4 (1.2%)	2 (1.2%)	6 (1.2%)
Any AE related to procedure required by the protocol	12 (3.6%)	15 (9.3%)	27 (5.5%)
Any AE leading to discontinuation of study drug	11 (3.3%)	3 (1.9%)	14 (2.9%)
Any SAE	71 (21.6%)	32 (19.8%)	103 (21.0%)
Any study drug-related SAE	7 (2.1%)	2 (1.2%)	9 (1.8%)
Any SAE related to procedures required by the protocol	0	0	0
Any SAE leading to discontinuation of study drug	7 (2.1%)	1 (0.6%)	8 (1.6%)
AE with outcome death	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)

Treatment-emergent is defined as an event that occurred after randomization until last intake of study medication plus 2 days.
Bleeding events with onset on the day of randomization are considered only if the investigator stated that the event was related to study medication. Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.2.1/7

表 2.7.6.12-20 TEAE の要約（全投与期間）（SAF）

	Rivaroxaban N=329 (100%)	Comparator N=162 (100%)	Total N=491 (100%)
Number (%) of subjects with treatment-emergent adverse events			
Any AE	286 (86.9%)	128 (79.0%)	414 (84.3%)
Maximum intensity for any AE			
Mild	123 (37.4%)	55 (34.0%)	178 (36.3%)
Moderate	116 (35.3%)	47 (29.0%)	163 (33.2%)
Severe	47 (14.3%)	26 (16.0%)	73 (14.9%)
Any study drug-related AE	98 (29.8%)	30 (18.5%)	128 (26.1%)
Maximum intensity for study drug-related AE			
Mild	69 (21.0%)	19 (11.7%)	88 (17.9%)
Moderate	25 (7.6%)	8 (4.9%)	33 (6.7%)
Severe	4 (1.2%)	3 (1.9%)	7 (1.4%)
Any AE related to procedure required by the protocol	13 (4.0%)	15 (9.3%)	28 (5.7%)
Any AE leading to discontinuation of study drug	15 (4.6%)	3 (1.9%)	18 (3.7%)
Any SAE	79 (24.0%)	35 (21.6%)	114 (23.2%)
Any study drug-related SAE	7 (2.1%)	3 (1.9%)	10 (2.0%)
Any SAE related to procedures required by the protocol	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Any SAE leading to discontinuation of study drug	10 (3.0%)	1 (0.6%)	11 (2.2%)
AE with outcome death	2 (0.6%)	0	2 (0.4%)

Treatment-emergent is defined as an event that occurred after randomization until last intake of study medication plus 2 days.
Bleeding events with onset on the day of randomization are considered only if the investigator stated that the event was related to study medication. Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.2.1/9

2.7.6.12.2.4.3 有害事象

主要投与期間におけるいずれかの投与群で 4%以上に認められた TEAE を表 2.7.6.12-21 に示す。

主要投与期間において、TEAE はリバーロキサバン群で 274／329 例（83.3%）、対照群で 122／162 例（75.3%）に認められた。

発現割合が高かった SOC は、「感染症および寄生虫症」がリバーロキサバン群で 114／329 例（34.7%）、対照群で 47／162 例（29.0%）、「胃腸障害」が 106／329 例（32.2%）及び 43／162 例（26.5%）であった。基本語別で発現割合が高かった TEAE は、頭痛が 56／329 例（17.0%）及び 24／162 例（14.8%）、鼻出血が 37／329 例（11.2%）及び 18／162 例（11.1%）、嘔吐が 35／329 例（10.6%）及び 13／162 例（8.0%）であった。

重症度が軽度の TEAE は 185／491 例（37.7%）、中等度は 146／491 例（29.7%）、高度は 65／491 例（13.2%）に認められ、年齢層及び投与群間で同程度であった。いずれの投与群においてもほとんどの TEAE は軽度又は中等度であった（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.2.1/7、14.3.2.1/8）。

TEAE の転帰については、回復、軽快及び未回復の割合が、リバーロキサバン群で 53.5%、9.1%及び 19.8%、対照群でそれぞれ 42.0%、8.6%及び 22.8%であった（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.2.1/110）。

治験薬と関連があると判断された TEAE は、リバーロキサバン群で 90／329 例（27.4%）、対照群で 27／162 例（16.7%）に認められた。これらの TEAE はいずれの投与群においてもほとんどが軽度であった。基本語別で発現割合が高かった TEAE は、鼻出血が 20／329 例（6.1%）及び 8／162 例（4.9%）、月経過多が 20／329 例（6.1%）及び 4／162 例（2.5%）に認められ、いずれも重篤ではなかった（表 2.7.6.12-19、5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.2.1/41、14.3.2.1/51）。

延長投与期間において、TEAE はリバーロキサバン群で 91／329 例（27.7%）、対照群で 39／162 例（24.1%）に認められた。そのうち治験薬と関連があると判断された TEAE は、リバーロキサバン群で 14／329 例（4.3%）、対照群で 8／162 例（4.9%）に認められた。延長投与期間に認められた TEAE に投与群間で明らかな違いは認められず、全般的に安全性の懸念は認められなかった（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.2.1/11）。

すべての TEAE 及び治験薬と関連がある TEAE を付表 2.7.6.12.a.1-1 に示す。

表 2.7.6.12-21 いずれかの投与群で4%以上に認められたTEAE（主要投与期間）（SAF）

Primary system organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Rivaroxaban N=329 (100%)	Comparator N=162 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		274 (83.3%)	122 (75.3%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	35 (10.6%)	16 (9.9%)
Eye disorders	眼障害	17 (5.2%)	6 (3.7%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	106 (32.2%)	43 (26.5%)
Abdominal pain	腹痛	18 (5.5%)	9 (5.6%)
Constipation	便秘	8 (2.4%)	11 (6.8%)
Diarrhoea	下痢	23 (7.0%)	9 (5.6%)
Nausea	悪心	21 (6.4%)	7 (4.3%)
Vomiting	嘔吐	35 (10.6%)	13 (8.0%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	79 (24.0%)	51 (31.5%)
Chest pain	胸痛	15 (4.6%)	6 (3.7%)
Fatigue	疲労	20 (6.1%)	6 (3.7%)
Injection site bruising	注射部位内出血	0	7 (4.3%)
Pyrexia	発熱	34 (10.3%)	13 (8.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	114 (34.7%)	47 (29.0%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	25 (7.6%)	8 (4.9%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	77 (23.4%)	30 (18.5%)
Contusion	挫傷	14 (4.3%)	9 (5.6%)
Investigations	臨床検査	34 (10.3%)	22 (13.6%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (2.1%)	7 (4.3%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	25 (7.6%)	7 (4.3%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	55 (16.7%)	17 (10.5%)
Pain in extremity	四肢痛	23 (7.0%)	7 (4.3%)
Nervous system disorders	神経系障害	82 (24.9%)	36 (22.2%)
Headache	頭痛	56 (17.0%)	24 (14.8%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	17 (5.2%)	4 (2.5%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	29 (8.8%)	13 (8.0%)
Menorrhagia	月経過多	23 (7.0%)	5 (3.1%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	79 (24.0%)	34 (21.0%)
Cough	咳嗽	16 (4.9%)	10 (6.2%)
Epistaxis	鼻出血	37 (11.2%)	18 (11.1%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	60 (18.2%)	26 (16.0%)
Rash	発疹	14 (4.3%)	4 (2.5%)
Vascular disorders	血管障害	13 (4.0%)	4 (2.5%)

MedDRA version 21.1

TEAE = treatment emergent adverse event; SAF = safety analysis set; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities

Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.2.1/17

2.7.6.12.2.4.4 死亡

死亡はリバーロキサバン群の 2 例（主要投与期間に粘液線維肉腫が 1 例、フォローアップ期にホジキンリンパ腫の悪化を伴う呼吸窮迫が 1 例）に認められた。いずれもがんの進行による死亡であり、治験薬との関連はないと判断された（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.2.4/1、14.3.3/1、Section 15.4、Listing 16.2.7/1）。

2.7.6.12.2.4.5 重篤な有害事象

主要投与期間における治験薬と関連がある重篤な TEAE の要約を表 2.7.6.12-22 に示す。

重篤な TEAE は、リバーロキサバン群で 71／329 例（21.6%）、対照群で 32／162 例（19.8%）に認められた。そのうちリバーロキサバン群で最も多く認められた基本語別の TEAE は、発熱性好中球減少症がリバーロキサバン群で 7／329 例（2.1%）、対照群で 1／162 例（0.6%）、嘔吐が 6／329 例（1.8%）及び 0／162 例（0%）、発熱が 4／329 例（1.2%）及び 2／162 例（1.2%）であった（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.2.1/29）。重篤な TEAE はほとんどが回復又は軽快が確認された（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.2.1/206）。

治験薬と関連があると判断された重篤な TEAE はリバーロキサバン群で 7／329 例（2.1%）、対照群で 2／162 例（1.2%）に認められた。これらの重篤な TEAE はいずれも回復が確認された（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.2.1/51、14.3.2.1/265）。

表 2.7.6.12-22 治験薬と関連があると判断された重篤な TEAE（主要投与期間）（SAF）

age/sex/ race	Primary SOC/ Preferred term	器官別大分類 基本語	Intensity	Action taken	Duration (days)
Rivaroxaban					
[redacted]	Renal and urinary disorders Urinary retention	腎および尿路障害 尿閉	Severe	Drug withdrawn	3
[redacted]	Gastrointestinal disorders Gastric haemorrhage	胃腸障害 胃出血	Mild	Drug interrupted	2
[redacted]	Vascular disorders Haemorrhage	血管障害 出血	Severe	Drug withdrawn	2
[redacted]	Renal and urinary disorders Urinary bladder haemorrhage	腎および尿路障害 膀胱出血	Mild	Dose not changed	2
	Renal and urinary disorders Urinary bladder haemorrhage	腎および尿路障害 膀胱出血	Moderate	Drug interrupted	5
[redacted]	Eye disorders Retinal haemorrhage	眼障害 網膜出血	Moderate	Dose not changed	16
[redacted]	Gastrointestinal disorders Enterocolitis haemorrhagic	胃腸障害 出血性腸炎	Moderate	Dose not changed	5
[redacted]	Injury, poisoning and procedural complications Procedural haemorrhage	傷害、中毒および処置合併症 処置による出血	Mild	Drug withdrawn	2
Comparator					
[redacted]	Injury, poisoning and procedural complications Subdural haemorrhage	傷害、中毒および処置合併症 硬膜下出血	Severe	Drug withdrawn	9
[redacted]	Investigations Oxygen saturation decreased	臨床検査 酸素飽和度低下	Severe	Drug interrupted	7

a = Asian; f = female; m = male; mo = month; nr = not reported; w = white; SOC = system organ class
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.2.1/265

延長投与期間において、重篤な TEAE はリバーロキサバン群で 13／329 例（4.0%）、対照群で 6／162 例（3.7%）に認められた。そのうち治験薬と関連があると判断された重篤な TEAE は対照群で 1 例のみに認められ、リバーロキサバン群では認められなかった（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.2.1/11）。

2.7.6.12.2.4.6 その他の重要な有害事象

2.7.6.12.2.4.6.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

主要投与期間において、治験薬の投与中止に至った TEAE はリバーロキサバン群で 11／329 例（3.3%）、対照群で 3／162 例（1.9%）に認められた。最も多く認められた SOC は「胃腸障害」及び「腎および尿路障害」であり、リバーロキサバン群で各 3／329 例（0.9%）に認められ、対照群では認められなかった。基本語別で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った TEAE は、リバーロキサバン群の嘔吐（2 例）のみであった（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.2.1/69）。

延長投与期間において、治験薬の投与中止に至った TEAE はリバーロキサバン群で 4／329 例（1.2%）に認められ、対照群では認められなかった（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.2.1/11）。

2.7.6.12.2.4.6.2 特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象として、主要投与期間に、ALT が ULN の 5 倍を超えると同時に総ビリルビンが ULN の 2 倍を超える事象、血小板数が 50×10^9/L を下回る事象、及びアレルギー性皮膚反応又はアレルギー性全身反応について評価した（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 10-11）。ALT、総ビリルビン、直接ビリルビン及び血小板数の測定は、治験薬投与開始前及び主要投与期間終了時（2 歳以上の被験者及び 2 歳未満の非カテーテル関連 VTE の被験者は治験薬投与 3 ヵ月後、2 歳未満のカテーテル関連 VTE の被験者は治験薬投与 1 ヵ月後）に実施した。

治験薬投与期間に ALT が ULN の 5 倍を超えると同時に総ビリルビンが ULN の 2 倍を超えた事象はリバーロキサバン群の 1 例に認められた。本被験者は治験薬投与開始前から ALT 及び総ビリルビンが高値であった。また、リバーロキサバン群の別の 1 例で、治験薬投与中止 7 日後に心臓移植前の心原性ショックに関連した肝酵素上昇が認められた（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.5/29、Section 15.4）。

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

アレルギー性皮膚反応又はアレルギー性全身反応は、リバーロキサバン群で 24／329 例（7.3%）、対照群で 13／162 例（8.0%）に認められた。

2.7.6.12.2.4.7 臨床検査

治験薬投与開始前及び主要投与期間終了時（2 歳以上の被験者及び 2 歳未満の非カテーテル関連 VTE の被験者は治験薬投与 3 ヵ月後、2 歳未満のカテーテル関連 VTE の被験者は治験薬投与 1 ヵ月後）に、ヘモグロビン、血小板数、ALT、総ビリルビン及び直接ビリルビンの測定を実施した。全般的にこれらの測定値に異常が認められた患者は少数であり、投与群間による明らかな違いは認められなかった（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.5/1、14.3.5/2）。

2.7.6.12.2.4.8 バイタルサイン

スクリーニング時に測定した収縮期血圧及び拡張期血圧については 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.6/1、14.3.6/2 及びListing 16.2.8.2/3 を参照のこと。

2.7.6.12.2.4.9 出血事象

本試験の安全性の主要目的は、「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイントの発現頻度を評価することであった。

2.7.6.12.2.4.9.1 主要投与期間

主要投与期間において、「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」がリバーロキサバン群で 10／329 例（3.0%、すべて「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」）、対照群で 3／162 例（1.9%、「重大な出血事象」が 2 例、「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」が 1 例）に認められた（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.2.3/56）[c]。

「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」のインデックスイベントのカテゴリー別の評価では、リバーロキサバン群では CVST で 5／74 例（6.8%）、カテーテル関連 VTE で 3／87 例（3.4%）、非カテーテル関連 VTE で 2／168 例（1.2%）に認められた。対照群では、CVST で 1／43 例（2.3%）、非カテーテル関連 VTE で 2／82 例（2.4%）に認められた（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.2.3/56）。

年齢層別の「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」は、リバーロキサバン群の年齢層 12～18 歳未満で 3／180 例（1.7%）、年齢層 6～12 歳未満で 2／67 例（3.0%）、年齢層 2～6 歳未満で 3／46 例（6.5%）、年齢層 0～2 歳未満で 2／36 例（5.6%）に認められた。対照群では、年齢層 12～18 歳未満で 2／89 例（2.2%）、年齢層 0～2 歳未満で 1／17 例（5.9%）に認められた。いずれの投与群においても、「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の発現に年齢層による明らかな違いはみられなかった（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.2.3/58）。

出血事象の内訳は、「重大な出血事象」が対照群のみに 2／162 例（1.2%）（硬膜下出血、外傷性血胸）、「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」がリバーロキサバン群で 10／329 例（3.0%）、対照群で 1／162 例（0.6%）、「軽微な出血事象」がリバーロキサバン群で 113／329 例（34.3%）、対照群で 44／162 例（27.2%）に認められた。「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」のうち、2 例以上に認められた事象は吐血のみであり、リバーロキサバン群の 2 例に認められた（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.2.3/6）。

「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」の累積発現頻度については 5.3.5.1.3 PH-40166/Figure 14.3.2.3/1 及び Table 14.3.2.3/87、体重別、リバーロキサバンの剤形別及び腎機能障害別の発現についてはそれぞれ 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.2.3/59、14.3.2.3/61 及び 14.3.2.3/62 を参照のこと。

2.7.6.12.2.4.9.2 延長投与期間

延長投与期間において、「重大な出血事象」はいずれの投与群においても認められず、「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」がリバーロキサバン群で 3 例、対照群で 1 例に認められた（5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.2.3/77～14.3.2.3/79）。

---

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

2.7.6.12.2.5 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 4～18 歳未満の小児 130 例を対象に、ドライシロップ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（表 2.7.6.12-23）。大多数の被験者（108／130 例、83.1%）は、リバーロキサバンドライシロップを「好む」又は「わからない」と回答した（表 2.7.6.12-23）。また、被験者の大多数が、外観、匂い及び味覚を評価する際に、心地良い又は特に問題ないという表情を示したと報告された（表 2.7.6.12-24）。

表 2.7.6.12-23 味覚及び食感に関する質問票による評価（SAF）

Question	Yes N (%)	I do not know / unsure N (%)	No N (%)	Not understood N (%)	Total N (%)
1. Do you like the look of the drink?	78 (60.0%)	33 (25.4%)	19 (14.6%)		130 (100%)
2. Do you like the smell of the drink?	81 (62.3%)	38 (29.2%)	11 (8.5%)		130 (100%)
3. Did you like the drink?	94 (72.3%)	14 (10.8%)	22 (16.9%)		130 (100%)
4. Would you like to drink this again?	87 (66.9%)	16 (12.3%)	27 (20.8%)		130 (100%)
Note: questions Q.5. - Q.7. were only asked, if questions Q.3. or Q.4. were answered with "NO"					
5. Taste of the drink					
Bitter	11 (30.6%)	1 (2.8%)	23 (63.9%)	1 (2.8%)	36 (100%)
Disgusting	15 (41.7%)	3 (8.3%)	17 (47.2%)	1 (2.8%)	36 (100%)
Fruity	17 (47.2%)	2 (5.6%)	17 (47.2%)		36 (100%)
Salty	3 (8.3%)	2 (5.6%)	31 (86.1%)		36 (100%)
Sour	6 (16.7%)	1 (2.8%)	29 (80.6%)		36 (100%)
Sweet	18 (50.0%)	3 (8.3%)	15 (41.7%)		36 (100%)
6. Drink feels in mouth					
Creamy	14 (40.0%)	2 (5.7%)	19 (54.3%)		35 (100%)
Gooey	10 (27.8%)		26 (72.2%)		36 (100%)
Like Sand	4 (11.1%)	1 (2.8%)	31 (86.1%)		36 (100%)
Slimy	13 (36.1%)	1 (2.8%)	22 (61.1%)		36 (100%)
Sticky	3 (8.3%)	1 (2.8%)	32 (88.9%)		36 (100%)
Other feeling*					9 (100%)
7. Did you like the taste after swallowing?	9 (25.0%)	5 (13.9%)	22 (61.1%)		36 (100%)

*Other feeling: chalky, disgusted, feels as water, feels like liquid, it tastes slippery, liquid, scrunching nose in disgust, smooth texture like lemonade and while swallowing the drink was scratchy, all reported for 1 (11.1%) child.
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.6/3

表 2.7.6.12-24 外観、匂い及び味覚に関する 3 点表情尺度による評価（SAF）

	Comfortable N (%)	Indifferent N (%)	Displeased N (%)	Total N (%)
Expressions concerning the appearance	73 (56.2%)	49 (37.7%)	8 (6.2%)	130 (100%)
Expressions concerning the smell	78 (60.0%)	43 (33.1%)	9 (6.9%)	130 (100%)
Expressions concerning the taste	71 (55.0%)	41 (31.8%)	17 (13.2%)	129 (100%)

SAF = safety analysis set
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.3.6/3

2.7.6.12.3 結論

本試験の有効性の主要評価項目である「再発性症候性 VTE」が、リバーロキサバン群で 4／335 例（1.2%、両側 95%CI：0.4%～3.0%）、対照群で 5／165 例（3.0%、両側 95%CI：1.2%～6.6%）に認められた（ハザード比：0.40、両側 95%CI：0.11～1.41）。「再発性症候性 VTE」を発現したリバーロキサバン群の 4 例はいずれも年齢層 12～18 歳未満であり、体重は 50kg を超えていた。

有効性の副次評価項目である「再発性症候性 VTE」又は画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」が、リバーロキサバン群で 5／335 例（1.5%、両側 95%CI：0.6%～3.4%）、対照群で 6／165 例（3.6%、両側 95%CI：1.6%～7.6%）に認められた（オッズ比：0.41、両側 95%CI：0.12～1.36）。「血栓像の正常化」は、リバーロキサバン群で 128／335 例（38.2%、両側 95%CI：33.0%～43.5%）、対照群で 43／165 例（26.1%、両側 95%CI：19.8%～33.0%）に認められた。

総合有用性評価指標として、「再発性症候性 VTE」又は「重大な出血事象」の複合エンドポイントが、リバーロキサバン群で 4／335 例（1.2%、両側 95%CI：0.4%～3.0%）及び対照群で 7／165 例（4.2%、両側 95%CI：2.0%～8.4%）に認められた（ハザード比：0.30、両側 95%CI：0.08～0.93）。

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

薬物動態の結果により、第Ⅰ相～第Ⅱ相試験成績に基づく体重で調整した用法・用量により、小児においても成人と同程度のリバーロキサバンの曝露量が得られることが確認された。

PT 及び aPTT の実測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、成人で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 因子活性の間に線形関係が認められたが、外れ値が認められたことを考慮する必要がある。

小児における $AUC_{(0-24),ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ と有効性及び安全性の関係について、再発性症候性 VTE の発現や血栓像の悪化が認められた小児、又は血栓像の変化が示されなかった小児で曝露量が低い傾向は認められず、血栓像の正常化や改善又は出血事象が認められた小児で曝露量が高い傾向は認められなかった。有害事象の発現と曝露量との関連は認められなかった。

死亡はリバーロキサバン群の 2 例に認められたが、いずれもがんの進行によるものであった。全投与期間で「重大な出血事象」は対照群の 2 例のみに認められ、リバーロキサバン群では認められなかった。「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」はリバーロキサバン群で 13／329 例（4.0%）、対照群で 2／162 例（1.2%）、「軽微な出血事象」はリバーロキサバン群で 123／329 例（37.4%）、対照群で 48／162 例（29.6%）に認められた。治験薬と関連がある有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現に投与群間で明らかな差異は認められなかった。リバーロキサバン群の各年齢層における有害事象の発現はおおむね同様であった。小児被験者におけるリバーロキサバンの副作用プロファイルは、成人におけるリバーロキサバンの既知の副作用プロファイルと一致していた。