2.7.6.12.a 付録

2.7.6.12.a.1 付表 2
付表 2.7.6.12.a.1-1 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF） 2
2.7.6.12.a.2 死亡した被験者の詳細 19
2.7.6.12.a.2.1 被験者 [redacted] 19
2.7.6.12.a.2.2 被験者 [redacted] 19
2.7.6.12.a.3 死亡以外の重篤な有害事象を発現した被験者の詳細 19

2.7.6.12.a.1 付表

付表 2.7.6.12.a.1-1 TEAE 及び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 21.1	器官別大分類 基本語 MedDRA version 21.1	Treatment-emergent Rivaroxaban (20 mg or equivalent) N=329 (100%)	Treatment-emergent Anticoagulants, comparator N=162 (100%)	Study drug-related Rivaroxaban (20 mg or equivalent) N=329 (100%)	Study drug-related Anticoagulants, comparator N=162 (100%)
Number of subjects (%) with at least one adverse event	Number of subjects (%) with at least one adverse event	286 (86.9%)	128 (79.0%)	98 (29.8%)	30 (18.5%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	38 (11.6%)	18 (11.1%)	2 (0.6%)	3 (1.9%)
Anaemia	貧血	12 (3.6%)	5 (3.1%)	0	0
Autoimmune neutropenia	自己免疫性好中球減少症	0	1 (0.6%)	0	0
Bone marrow failure	骨髄機能不全	3 (0.9%)	0	0	0
Coagulopathy	凝血異常	2 (0.6%)	0	0	0
Cytopenia	血球減少症	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	9 (2.7%)	1 (0.6%)	0	0
Haemolysis	溶血	1 (0.3%)	0	0	0
Haemorrhagic diathesis	出血性素因	2 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0
Increased tendency to bruise	内出血発生の増加傾向	1 (0.3%)	3 (1.9%)	1 (0.3%)	2 (1.2%)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	2 (0.6%)	0	0	0
Leukocytosis	白血球増加症	2 (0.6%)	0	0	0
Leukopenia	白血球減少症	5 (1.5%)	1 (0.6%)	0	0
Lymphadenitis	リンパ節炎	2 (0.6%)	0	0	0
Lymphadenopathy	リンパ節症	2 (0.6%)	2 (1.2%)	0	0
Lymphopenia	リンパ球減少症	1 (0.3%)	0	0	0
Neutropenia	好中球減少症	6 (1.8%)	4 (2.5%)	0	0
Pancytopenia	汎血球減少症	1 (0.3%)	3 (1.9%)	0	0
Sickle cell anaemia with crisis	鎌状赤血球貧血クリーゼ	0	1 (0.6%)	0	0
Thrombocytopenia	血小板減少症	12 (3.6%)	2 (1.2%)	0	0
Thrombocytosis	血小板増加症	2 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	11 (3.3%)	5 (3.1%)	0	0
Atrial tachycardia	心房頻脈	1 (0.3%)	1 (0.6%)	0	0
Bradycardia	徐脈	0	1 (0.6%)	0	0
Cardiac failure	心不全	1 (0.3%)	0	0	0
Low cardiac output syndrome	低心拍出量症候群	1 (0.3%)	0	0	0
Palpitations	動悸	1 (0.3%)	1 (0.6%)	0	0
Pericardial effusion	心嚢液貯留	1 (0.3%)	0	0	0
Postural orthostatic tachycardia syndrome	起立性頻脈症候群	1 (0.3%)	0	0	0
Sinus tachycardia	洞性頻脈	0	1 (0.6%)	0	0
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	0	1 (0.6%)	0	0
Tachycardia	頻脈	6 (1.8%)	0	0	0
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	2 (0.6%)	2 (1.2%)	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 21.1	器官別大分類 基本語 MedDRA version 21.1	Treatment-emergent Rivaroxaban (20 mg or equivalent) N=329 (100%)	Treatment-emergent Anticoagulants, comparator N=162 (100%)	Study drug-related Rivaroxaban (20 mg or equivalent) N=329 (100%)	Study drug-related Anticoagulants, comparator N=162 (100%)
Hydrocele	陰嚢水瘤	1 (0.3%)	0	0	0
Immunodeficiency congenital	先天性免疫不全症	0	1 (0.6%)	0	0
Muscular dystrophy	筋ジストロフィー	0	1 (0.6%)	0	0
Protein S deficiency	プロテインＳ欠乏症	1 (0.3%)	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	12 (3.6%)	4 (2.5%)	0	0
Conductive deafness	伝音難聴	1 (0.3%)	0	0	0
Deafness	難聴	1 (0.3%)	0	0	0
Deafness unilateral	片耳難聴	1 (0.3%)	0	0	0
Ear discomfort	耳不快感	1 (0.3%)	1 (0.6%)	0	0
Ear haemorrhage	耳出血	1 (0.3%)	1 (0.6%)	0	0
Ear pain	耳痛	6 (1.8%)	1 (0.6%)	0	0
Ear pruritus	耳そう痒症	1 (0.3%)	0	0	0
Vertigo	回転性めまい	0	1 (0.6%)	0	0
Endocrine disorders	内分泌障害	0	1 (0.6%)	0	0
Cushingoid	クッシング様症状	0	1 (0.6%)	0	0
Eye disorders	眼障害	24 (7.3%)	7 (4.3%)	1 (0.3%)	0
Amblyopia	弱視	1 (0.3%)	0	0	0
Astigmatism	乱視	1 (0.3%)	0	0	0
Cataract	白内障	1 (0.3%)	0	0	0
Conjunctival hyperaemia	結膜充血	1 (0.3%)	0	0	0
Diplopia	複視	2 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
Erythema of eyelid	眼瞼紅斑	1 (0.3%)	0	0	0
Eye inflammation	眼の炎症	1 (0.3%)	0	0	0
Eye irritation	眼刺激	1 (0.3%)	0	0	0
Eye pain	眼痛	0	1 (0.6%)	0	0
Eye pruritus	眼そう痒症	1 (0.3%)	1 (0.6%)	0	0
Eye swelling	眼部腫脹	1 (0.3%)	0	0	0
Eyelid ptosis	眼瞼下垂	2 (0.6%)	0	0	0
Glaucoma	緑内障	0	1 (0.6%)	0	0
Heterophoria	眼球斜位	0	1 (0.6%)	0	0
Myopia	近視	2 (0.6%)	0	0	0
Ocular hyperaemia	眼充血	2 (0.6%)	0	0	0
Ocular hypertension	高眼圧症	1 (0.3%)	0	0	0
Optic disc haemorrhage	視神経乳頭出血	1 (0.3%)	0	0	0
Papilloedema	視神経乳頭浮腫	4 (1.2%)	3 (1.9%)	0	0
Photophobia	羞明	1 (0.3%)	0	0	0
Retinal haemorrhage	網膜出血	1 (0.3%)	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0
Strabismus	斜視	1 (0.3%)	1 (0.6%)	0	0
Vision blurred	霧視	0	1 (0.6%)	0	0
Visual impairment	視力障害	2 (0.6%)	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	118 (35.9%)	48 (29.6%)	23 (7.0%)	1 (0.6%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (0.3%)	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0
Abdominal distension	腹部膨満	0	1 (0.6%)	0	0
Abdominal hernia	腹部ヘルニア	0	1 (0.6%)	0	0
Abdominal pain	腹痛	20 (6.1%)	10 (6.2%)	1 (0.3%)	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 21.1	器官別大分類 基本語 MedDRA version 21.1	Treatment-emergent Rivaroxaban (20 mg or equivalent) N=329 (100%)	Treatment-emergent Anticoagulants, comparator N=162 (100%)	Study drug-related Rivaroxaban (20 mg or equivalent) N=329 (100%)	Study drug-related Anticoagulants, comparator N=162 (100%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	11 (3.3%)	4 (2.5%)	1 (0.3%)	0
Anal fissure	裂肛	1 (0.3%)	0	0	0
Anal fistula	痔瘻	1 (0.3%)	0	0	0
Anal haemorrhage	肛門出血	3 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0
Anal incontinence	肛門失禁	1 (0.3%)	0	0	0
Anal inflammation	肛門の炎症	1 (0.3%)	0	0	0
Anorectal discomfort	肛門直腸不快感	1 (0.3%)	0	0	0
Aphthous ulcer	アフタ性潰瘍	3 (0.9%)	0	0	0
Appendix disorder	虫垂障害	1 (0.3%)	0	0	0
Breath odour	呼気臭	1 (0.3%)	0	0	0
Constipation	便秘	8 (2.4%)	11 (6.8%)	0	0
Dental caries	齲歯	1 (0.3%)	1 (0.6%)	0	0
Diarrhoea	下痢	27 (8.2%)	11 (6.8%)	3 (0.9%)	0
Diarrhoea haemorrhagic	血性下痢	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0
Dry mouth	口内乾燥	1 (0.3%)	0	0	0
Dyspepsia	消化不良	1 (0.3%)	0	0	0
Enterocolitis haemorrhagic	出血性腸炎	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0
Faecaloma	糞塊	1 (0.3%)	1 (0.6%)	0	0
Faeces discoloured	変色便	1 (0.3%)	0	0	0
Flatulence	鼓腸	0	2 (1.2%)	0	0
Food poisoning	食中毒	1 (0.3%)	0	0	0
Gastric haemorrhage	胃出血	3 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0
Gastritis	胃炎	1 (0.3%)	0	0	0
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	2 (0.6%)	0	0	0
Gastrointestinal inflammation	胃腸の炎症	2 (0.6%)	0	0	0
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	3 (0.9%)	1 (0.6%)	0	0
Gingival bleeding	歯肉出血	13 (4.0%)	1 (0.6%)	11 (3.3%)	0
Gingival pain	歯肉痛	2 (0.6%)	0	0	0
Glossitis	舌炎	1 (0.3%)	0	0	0
Haematemesis	吐血	1 (0.3%)	0	0	0
Haematochezia	血便排泄	0	1 (0.6%)	0	0
Haemorrhoidal haemorrhage	痔出血	1 (0.3%)	0	0	0
Intestinal dilatation	腸管拡張症	1 (0.3%)	0	0	0
Large intestinal haemorrhage	大腸出血	1 (0.3%)	0	0	0
Mouth haemorrhage	口腔内出血	6 (1.8%)	0	2 (0.6%)	0
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	2 (0.6%)	0	0	0
Nausea	悪心	24 (7.3%)	8 (4.9%)	3 (0.9%)	0
Odynophagia	嚥下痛	1 (0.3%)	0	0	0
Oral pain	口腔内痛	0	2 (1.2%)	0	0
Pancreatitis	膵炎	0	1 (0.6%)	0	0
Paraesthesia oral	口の錯感覚	1 (0.3%)	0	0	0
Perianal erythema	肛門周囲紅斑	1 (0.3%)	0	0	0
Rectal haemorrhage	直腸出血	7 (2.1%)	3 (1.9%)	0	1 (0.6%)
Small intestinal obstruction	小腸閉塞	1 (0.3%)	1 (0.6%)	0	0
Stomatitis	口内炎	4 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0
Tongue blistering	舌水疱形成	0	1 (0.6%)	0	0
Tongue coated	舌苔	0	1 (0.6%)	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 21.1	器官別大分類 基本語 MedDRA version 21.1	Treatment-emergent Rivaroxaban (20 mg or equivalent) N=329 (100%)	Treatment-emergent Anticoagulants, comparator N=162 (100%)	Study drug-related Rivaroxaban (20 mg or equivalent) N=329 (100%)	Study drug-related Anticoagulants, comparator N=162 (100%)
Tongue geographic	地図状舌	0	1 (0.6%)	0	0
Tongue ulceration	舌潰瘍	1 (0.3%)	0	0	0
Tooth socket haemorrhage	歯槽出血	1 (0.3%)	0	0	0
Toothache	歯痛	3 (0.9%)	2 (1.2%)	0	0
Vomiting	嘔吐	40 (12.2%)	15 (9.3%)	2 (0.6%)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	93 (28.3%)	57 (35.2%)	6 (1.8%)	12 (7.4%)
Application site hypersensitivity	適用部位過敏反応	1 (0.3%)	0	0	0
Application site vesicles	適用部位小水疱	1 (0.3%)	0	0	0
Asthenia	無力症	3 (0.9%)	1 (0.6%)	0	0
Catheter site haemorrhage	カテーテル留置部位出血	1 (0.3%)	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0
Catheter site pain	カテーテル留置部位疼痛	1 (0.3%)	0	0	0
Catheter site rash	カテーテル留置部位発疹	0	1 (0.6%)	0	0
Chest discomfort	胸部不快感	1 (0.3%)	1 (0.6%)	0	0
Chest pain	胸痛	18 (5.5%)	6 (3.7%)	0	0
Cyst	嚢胞	1 (0.3%)	0	0	0
Discomfort	不快感	1 (0.3%)	0	0	0
Fatigue	疲労	21 (6.4%)	6 (3.7%)	3 (0.9%)	0
Feeling abnormal	異常感	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0
Feeling cold	冷感	2 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0
Gait disturbance	歩行障害	1 (0.3%)	0	0	0
Granuloma	肉芽腫	0	1 (0.6%)	0	0
Hyperthermia	高熱	1 (0.3%)	0	0	0
Hypothermia	低体温	0	2 (1.2%)	0	0
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	2 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
Infusion site extravasation	注入部位血管外漏出	1 (0.3%)	0	0	0
Injection site bruising	注射部位内出血	0	8 (4.9%)	0	3 (1.9%)
Injection site extravasation	注射部位漏出	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)
Injection site haematoma	注射部位血腫	0	4 (2.5%)	0	1 (0.6%)
Injection site haemorrhage	注射部位出血	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)
Injection site induration	注射部位硬結	0	1 (0.6%)	0	0
Injection site mass	注射部位腫瘤	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)
Injection site pruritus	注射部位そう痒感	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)
Malaise	倦怠感	1 (0.3%)	2 (1.2%)	0	0
Medical device site haemorrhage	医療機器使用部位出血	0	1 (0.6%)	0	0
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	4 (1.2%)	0	0	0
Nodule	小結節	0	1 (0.6%)	0	0
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	0	2 (1.2%)	0	0
Oedema	浮腫	3 (0.9%)	0	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 21.1	器官別大分類 基本語 MedDRA version 21.1	Treatment-emergent Rivaroxaban (20 mg or equivalent) N=329 (100%)	Treatment-emergent Anticoagulants, comparator N=162 (100%)	Study drug-related Rivaroxaban (20 mg or equivalent) N=329 (100%)	Study drug-related Anticoagulants, comparator N=162 (100%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	4 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0
Pain	疼痛	7 (2.1%)	0	0	0
Peripheral swelling	末梢腫脹	6 (1.8%)	4 (2.5%)	0	0
Puncture site haemorrhage	穿刺部位出血	1 (0.3%)	5 (3.1%)	0	4 (2.5%)
Pyrexia	発熱	41 (12.5%)	16 (9.9%)	0	0
Vaccination site pain	ワクチン接種部位疼痛	0	1 (0.6%)	0	0
Vessel puncture site haemorrhage	血管穿刺部位出血	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	6 (1.8%)	4 (2.5%)	3 (0.9%)	0
Cholangitis	胆管炎	0	1 (0.6%)	0	0
Cholelithiasis	胆石症	2 (0.6%)	2 (1.2%)	0	0
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	1 (0.3%)	0	0	0
Gallbladder disorder	胆嚢障害	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	2 (0.6%)	0	2 (0.6%)	0
Hypertransaminasaemia	高トランスアミナーゼ血症	0	1 (0.6%)	0	0
Immune system disorders	免疫系障害	8 (2.4%)	1 (0.6%)	0	0
Acute graft versus host disease in skin	急性皮膚移植片対宿主病	1 (0.3%)	0	0	0
Allergy to animal	動物アレルギー	1 (0.3%)	0	0	0
Allergy to arthropod sting	節足動物刺傷アレルギー	1 (0.3%)	0	0	0
Anaphylactic reaction	アナフィラキシー反応	0	1 (0.6%)	0	0
Autoimmune disorder	自己免疫障害	1 (0.3%)	0	0	0
Graft versus host disease in liver	肝移植片対宿主病	1 (0.3%)	0	0	0
Graft versus host disease in skin	皮膚移植片対宿主病	1 (0.3%)	0	0	0
Hypogammaglobulinaemia	低ッグロブリン血症	1 (0.3%)	0	0	0
Seasonal allergy	季節性アレルギー	1 (0.3%)	0	0	0
Secondary immunodeficiency	続発性免疫不全症	1 (0.3%)	0	0	0
Serum sickness	血清病	0	1 (0.6%)	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	129 (39.2%)	56 (34.6%)	1 (0.3%)	0
Abscess limb	四肢膿瘍	1 (0.3%)	0	0	0
Acarodermatitis	ダニ皮膚炎	1 (0.3%)	0	0	0
Adenovirus infection	アデノウイルス感染	1 (0.3%)	0	0	0
Angular cheilitis	口角口唇炎	0	1 (0.6%)	0	0
Asymptomatic bacteriuria	無症候性細菌尿	0	1 (0.6%)	0	0
Bacteraemia	菌血症	1 (0.3%)	0	0	0
Bacterial infection	細菌感染	1 (0.3%)	0	0	0
Bacterial sepsis	細菌性敗血症	0	1 (0.6%)	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 21.1	器官別大分類 基本語 MedDRA version 21.1	Treatment-emergent Rivaroxaban (20 mg or equivalent) N=329 (100%)	Treatment-emergent Anticoagulants, comparator N=162 (100%)	Study drug-related Rivaroxaban (20 mg or equivalent) N=329 (100%)	Study drug-related Anticoagulants, comparator N=162 (100%)
Bacteriuria	細菌尿	1 (0.3%)	0	0	0
Bronchiolitis	細気管支炎	3 (0.9%)	0	0	0
Bronchitis	気管支炎	4 (1.2%)	0	0	0
Candida infection	カンジダ感染	2 (0.6%)	0	0	0
Cardiac infection	心感染	0	1 (0.6%)	0	0
Catheter site infection	カテーテル留置部位感染	2 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
Cellulitis	蜂巣炎	1 (0.3%)	2 (1.2%)	0	0
Conjunctivitis	結膜炎	3 (0.9%)	2 (1.2%)	0	0
Device related infection	医療機器関連感染	3 (0.9%)	0	0	0
Ear infection	耳感染	3 (0.9%)	1 (0.6%)	0	0
Ear infection viral	ウイルス性耳感染	0	1 (0.6%)	0	0
Eczema herpeticum	ヘルペス性状湿疹	1 (0.3%)	0	0	0
Enteritis infectious	感染性腸炎	1 (0.3%)	0	0	0
Epstein-Barr virus infection	エプスタイン・バーウイルス感染	1 (0.3%)	0	0	0
Escherichia urinary tract infection	大腸菌性尿路感染	0	1 (0.6%)	0	0
Eye infection	眼感染	1 (0.3%)	0	0	0
Eyelid infection	眼瞼感染	0	1 (0.6%)	0	0
Folliculitis	毛包炎	2 (0.6%)	2 (1.2%)	0	0
Gastritis viral	ウイルス性胃炎	1 (0.3%)	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	8 (2.4%)	1 (0.6%)	0	0
Gastroenteritis norovirus	ノロウイルス性胃腸炎	0	1 (0.6%)	0	0
Gastroenteritis rotavirus	ロタウイルス胃腸炎	1 (0.3%)	0	0	0
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	4 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0
Gastrointestinal infection	消化管感染	1 (0.3%)	0	0	0
Gastrointestinal viral infection	ウイルス性消化管感染	0	1 (0.6%)	0	0
Giardiasis	ジアルジア症	0	1 (0.6%)	0	0
Hand-foot-and-mouth disease	手足口病	1 (0.3%)	0	0	0
Herpes virus infection	ヘルペスウイルス感染	2 (0.6%)	0	0	0
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (0.3%)	1 (0.6%)	0	0
Hordeolum	麦粒腫	0	1 (0.6%)	0	0
Impetigo	膿痂疹	0	1 (0.6%)	0	0
Implant site infection	埋込み部位感染	0	1 (0.6%)	0	0
Infected dermal cyst	感染性皮膚嚢腫	0	1 (0.6%)	0	0
Infection	感染	1 (0.3%)	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	7 (2.1%)	3 (1.9%)	0	0
Injection site infection	注射部位感染	0	1 (0.6%)	0	0
Localised infection	限局性感染	3 (0.9%)	0	0	0
Mastoid abscess	乳様突起膿瘍	0	1 (0.6%)	0	0
Mastoiditis	乳様突起炎	2 (0.6%)	0	0	0
Meningitis	髄膜炎	0	1 (0.6%)	0	0
Meningitis bacterial	細菌性髄膜炎	1 (0.3%)	0	0	0
Nasopharyngitis	上咽頭炎	29 (8.8%)	11 (6.8%)	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 21.1	器官別大分類 基本語 MedDRA version 21.1	Treatment-emergent Rivaroxaban (20 mg or equivalent) N=329 (100%)	Treatment-emergent Anticoagulants, comparator N=162 (100%)	Study drug-related Rivaroxaban (20 mg or equivalent) N=329 (100%)	Study drug-related Anticoagulants, comparator N=162 (100%)
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	6 (1.8%)	1 (0.6%)	0	0
Oral herpes	口腔ヘルペス	4 (1.2%)	0	1 (0.3%)	0
Oral infection	口腔感染	1 (0.3%)	0	0	0
Osteomyelitis	骨髄炎	3 (0.9%)	0	0	0
Otitis media	中耳炎	3 (0.9%)	1 (0.6%)	0	0
Otitis media acute	急性中耳炎	0	1 (0.6%)	0	0
Otitis media chronic	慢性中耳炎	1 (0.3%)	0	0	0
Parainfluenzae virus infection	パラインフルエンザウイルス感染	2 (0.6%)	0	0	0
Paronychia	爪囲炎	3 (0.9%)	1 (0.6%)	0	0
Periodontitis	歯周炎	0	1 (0.6%)	0	0
Peritonitis	腹膜炎	0	1 (0.6%)	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	2 (0.6%)	4 (2.5%)	0	0
Pharyngitis streptococcal	レンサ球菌性咽頭炎	2 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
Pneumonia	肺炎	0	1 (0.6%)	0	0
Pneumonia mycoplasmal	マイコプラズマ性肺炎	1 (0.3%)	1 (0.6%)	0	0
Pneumonia viral	ウイルス性肺炎	0	1 (0.6%)	0	0
Postoperative wound infection	術後創感染	0	1 (0.6%)	0	0
Pyoderma streptococcal	レンサ球菌性膿皮症	1 (0.3%)	0	0	0
Respiratory syncytial virus infection	ＲＳウイルス感染	1 (0.3%)	0	0	0
Respiratory tract infection	気道感染	3 (0.9%)	0	0	0
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	1 (0.3%)	0	0	0
Rhinitis	鼻炎	12 (3.6%)	4 (2.5%)	0	0
Scarlet fever	猩紅熱	1 (0.3%)	0	0	0
Sinusitis	副鼻腔炎	6 (1.8%)	1 (0.6%)	0	0
Sinusitis bacterial	細菌性副鼻腔炎	1 (0.3%)	0	0	0
Skin infection	皮膚感染	3 (0.9%)	0	0	0
Staphylococcal bacteraemia	ブドウ球菌性菌血症	1 (0.3%)	0	0	0
Subcutaneous abscess	皮下組織膿瘍	0	1 (0.6%)	0	0
Tinea versicolour	癜風	0	1 (0.6%)	0	0
Tonsillitis	扁桃炎	5 (1.5%)	4 (2.5%)	0	0
Tonsillitis streptococcal	レンサ球菌性扁桃炎	0	1 (0.6%)	0	0
Tooth abscess	歯膿瘍	1 (0.3%)	0	0	0
Tooth infection	歯感染	1 (0.3%)	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	10 (3.0%)	8 (4.9%)	0	0
Urethritis	尿道炎	1 (0.3%)	0	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	4 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0
Varicella	水痘	0	2 (1.2%)	0	0
Viral infection	ウイルス感染	5 (1.5%)	1 (0.6%)	0	0
Viral pharyngitis	ウイルス性咽頭炎	1 (0.3%)	0	0	0
Viral rash	ウイルス性発疹	1 (0.3%)	0	0	0
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	1 (0.3%)	1 (0.6%)	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 21.1	器官別大分類 基本語 MedDRA version 21.1	Treatment-emergent Rivaroxaban (20 mg or equivalent) N=329 (100%)	Treatment-emergent Anticoagulants, comparator N=162 (100%)	Study drug-related Rivaroxaban (20 mg or equivalent) N=329 (100%)	Study drug-related Anticoagulants, comparator N=162 (100%)
Vulvitis	外陰部炎	0	1 (0.6%)	0	0
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	1 (0.3%)	0	0	0
Vulvovaginal mycotic infection	外陰腟真菌感染	1 (0.3%)	0	0	0
Wound infection	創傷感染	3 (0.9%)	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	86 (26.1%)	38 (23.5%)	22 (6.7%)	6 (3.7%)
Accidental overdose	偶発的過量投与	7 (2.1%)	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0
Accidental underdose	偶発的過少量投与	8 (2.4%)	0	1 (0.3%)	0
Alcohol poisoning	アルコール中毒	0	1 (0.6%)	0	0
Anaphylactic transfusion reaction	アナフィラキシー性輸血反応	0	1 (0.6%)	0	0
Arthropod bite	節足動物咬傷	2 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
Cerebral radiation injury	放射線脳損傷	0	1 (0.6%)	0	0
Concussion	脳振盪	1 (0.3%)	1 (0.6%)	0	0
Contusion	挫傷	15 (4.6%)	10 (6.2%)	10 (3.0%)	2 (1.2%)
Exposure to communicable disease	伝染病曝露	0	1 (0.6%)	0	0
Eye contusion	眼挫傷	1 (0.3%)	0	0	0
Fall	転倒	5 (1.5%)	2 (1.2%)	0	0
Foot fracture	足骨折	1 (0.3%)	0	0	0
Greenstick fracture	若木骨折	1 (0.3%)	0	0	0
Hand fracture	手骨折	2 (0.6%)	0	0	0
Head injury	頭部損傷	2 (0.6%)	3 (1.9%)	0	0
Incision site haematoma	切開部位血腫	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)
Incision site haemorrhage	切開部位出血	4 (1.2%)	0	2 (0.6%)	0
Incorrect dose administered	誤用量投与	1 (0.3%)	0	0	0
Incorrect route of product administration	誤った製品適用経路	0	1 (0.6%)	0	0
Joint dislocation	関節脱臼	1 (0.3%)	0	0	0
Joint injury	関節損傷	0	1 (0.6%)	0	0
Ligament sprain	靭帯捻挫	1 (0.3%)	3 (1.9%)	0	0
Limb injury	四肢損傷	1 (0.3%)	0	0	0
Mouth injury	口腔内損傷	1 (0.3%)	0	0	0
Muscle strain	肉離れ	1 (0.3%)	0	0	0
Nasal injury	鼻部損傷	1 (0.3%)	0	0	0
Overdose	過量投与	2 (0.6%)	0	0	0
Post lumbar puncture syndrome	腰椎穿刺後症候群	1 (0.3%)	0	0	0
Post procedural complication	処置後合併症	1 (0.3%)	0	0	0
Postoperative thoracic procedure complication	術後胸部処置合併症	0	1 (0.6%)	0	0
Procedural haemorrhage	処置による出血	2 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0
Procedural pain	処置による疼痛	6 (1.8%)	2 (1.2%)	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 21.1	器官別大分類 基本語 MedDRA version 21.1	Treatment-emergent Rivaroxaban (20 mg or equivalent) N=329 (100%)	Treatment-emergent Anticoagulants, comparator N=162 (100%)	Study drug-related Rivaroxaban (20 mg or equivalent) N=329 (100%)	Study drug-related Anticoagulants, comparator N=162 (100%)
Product prescribing error	製品処方過誤	1 (0.3%)	0	0	0
Road traffic accident	交通事故	0	1 (0.6%)	0	0
Skin abrasion	皮膚擦過傷	4 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0
Stoma site erythema	ストーマ部紅斑	1 (0.3%)	0	0	0
Stoma site haemorrhage	ストーマ部出血	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0
Stoma site rash	ストーマ部発疹	1 (0.3%)	1 (0.6%)	0	0
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	15 (4.6%)	5 (3.1%)	7 (2.1%)	0
Subdural haemorrhage	硬膜下出血	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)
Thermal burn	熱傷	1 (0.3%)	0	0	0
Tibia fracture	脛骨骨折	0	1 (0.6%)	0	0
Toxicity to various agents	各種物質毒性	1 (0.3%)	0	0	0
Transfusion reaction	輸血反応	2 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
Traumatic fracture	外傷性骨折	1 (0.3%)	0	0	0
Traumatic haemothorax	外傷性血胸	0	1 (0.6%)	0	0
Underdose	過少量投与	3 (0.9%)	0	0	0
Vascular access site haemorrhage	血管確保部位出血	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)
Wound haemorrhage	創傷出血	13 (4.0%)	2 (1.2%)	2 (0.6%)	1 (0.6%)
Wound secretion	創部分泌	1 (0.3%)	0	0	0
Investigations	臨床検査	37 (11.2%)	23 (14.2%)	6 (1.8%)	2 (1.2%)
Activated partial thromboplastin time prolonged	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0
Alanine aminotransferase abnormal	アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	1 (0.3%)	0	0	0
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (2.4%)	7 (4.3%)	1 (0.3%)	0
Angiogram	血管造影	1 (0.3%)	0	0	0
Anticoagulation drug level above therapeutic	抗凝固薬濃度治療量以上	0	1 (0.6%)	0	0
Anticoagulation drug level below therapeutic	抗凝固薬濃度治療量以下	0	1 (0.6%)	0	0
Aspartate aminotransferase abnormal	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	1 (0.3%)	0	0	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (2.1%)	2 (1.2%)	1 (0.3%)	0
Aspiration bone marrow	骨髄穿刺	1 (0.3%)	0	0	0
Bacterial test positive	細菌検査陽性	1 (0.3%)	0	0	0
Bilirubin conjugated increased	抱合ビリルビン増加	3 (0.9%)	0	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 21.1	器官別大分類 基本語 MedDRA version 21.1	Treatment-emergent Rivaroxaban (20 mg or equivalent) N=329 (100%)	Treatment-emergent Anticoagulants, comparator N=162 (100%)	Study drug-related Rivaroxaban (20 mg or equivalent) N=329 (100%)	Study drug-related Anticoagulants, comparator N=162 (100%)
Biopsy liver	肝生検	1 (0.3%)	0	0	0
Blood alkaline phosphatase decreased	血中アルカリホスファターゼ減少	1 (0.3%)	0	0	0
Blood bicarbonate decreased	血中重炭酸塩減少	1 (0.3%)	0	0	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	5 (1.5%)	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0
Blood bilirubin unconjugated increased	血中非抱合ビリルビン増加	1 (0.3%)	0	0	0
Blood glucose decreased	血中ブドウ糖減少	0	1 (0.6%)	0	0
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.3%)	0	0	0
Blood phosphorus decreased	血中リン減少	1 (0.3%)	0	0	0
Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	1 (0.6%)	0	0
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	2 (0.6%)	0	0	0
CSF pressure	ＣＳＦ圧	1 (0.3%)	0	0	0
Cardiac murmur	心雑音	1 (0.3%)	0	0	0
Chlamydia test positive	クラミジア検査陽性	1 (0.3%)	0	0	0
Clostridium test positive	クロストリジウム検査陽性	1 (0.3%)	0	0	0
Coagulation factor VIII level increased	凝固第ＶＩＩＩ因子量増加	0	2 (1.2%)	0	0
Coronavirus test positive	コロナウイルス検査陽性	0	1 (0.6%)	0	0
Drug clearance decreased	薬物クリアランス減少	0	1 (0.6%)	0	0
Epstein-Barr virus test positive	エプスタイン・バーウイルス検査陽性	1 (0.3%)	0	0	0
Fibrin D dimer increased	フィブリンＤダイマー増加	2 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0
Full blood count abnormal	全血球数異常	0	1 (0.6%)	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0
Gastrointestinal stoma output decreased	消化管ストーマ排液減少	1 (0.3%)	0	0	0
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	3 (0.9%)	0	0	0
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	3 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0
Human rhinovirus test positive	ヒトライノウイルス検査陽性	1 (0.3%)	1 (0.6%)	0	0
Influenza A virus test positive	Ａ型インフルエンザウイルス検査陽性	0	1 (0.6%)	0	0
Influenza B virus test positive	Ｂ型インフルエンザウイルス検査陽性	1 (0.3%)	0	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 21.1	器官別大分類 基本語 MedDRA version 21.1	Treatment-emergent Rivaroxaban (20 mg or equivalent) N=329 (100%)	Treatment-emergent Anticoagulants, comparator N=162 (100%)	Study drug-related Rivaroxaban (20 mg or equivalent) N=329 (100%)	Study drug-related Anticoagulants, comparator N=162 (100%)
International normalised ratio abnormal	国際標準比異常	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)
Lipoprotein (a) increased	リポ蛋白（a）増加	0	1 (0.6%)	0	0
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	0	1 (0.6%)	0	0
Lumbar puncture	腰椎穿刺	2 (0.6%)	0	0	0
Lymphocyte count increased	リンパ球数増加	1 (0.3%)	0	0	0
Lymphocyte percentage decreased	リンパ球百分率減少	1 (0.3%)	0	0	0
Neutrophil count decreased	好中球数減少	2 (0.6%)	0	0	0
Neutrophil count increased	好中球数増加	1 (0.3%)	0	0	0
Nuclear magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像	1 (0.3%)	0	0	0
Oxygen saturation decreased	酸素飽和度低下	0	2 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Platelet count decreased	血小板数減少	9 (2.7%)	2 (1.2%)	0	0
Platelet count increased	血小板数増加	1 (0.3%)	0	0	0
Prothrombin time prolonged	プロトロンビン時間延長	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0
Staphylococcus test positive	ブドウ球菌検査陽性	1 (0.3%)	0	0	0
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	1 (0.3%)	1 (0.6%)	0	0
Vitamin D decreased	ビタミンD減少	0	1 (0.6%)	0	0
Weight increased	体重増加	3 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0
White blood cell count decreased	白血球数減少	1 (0.3%)	1 (0.6%)	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	27 (8.2%)	8 (4.9%)	1 (0.3%)	0
Acidosis	アシドーシス	1 (0.3%)	0	0	0
Decreased appetite	食欲減退	6 (1.8%)	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0
Dehydration	脱水	1 (0.3%)	0	0	0
Fluid overload	水分過負荷	2 (0.6%)	0	0	0
Folate deficiency	葉酸欠乏	0	1 (0.6%)	0	0
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	1 (0.3%)	0	0	0
Hyperchloraemia	高クロール血症	1 (0.3%)	0	0	0
Hyperglycaemia	高血糖	0	1 (0.6%)	0	0
Hyperhomocysteinaemia	高ホモシステイン血症	2 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1 (0.3%)	0	0	0
Hypernatraemia	高ナトリウム血症	1 (0.3%)	0	0	0
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	0	1 (0.6%)	0	0
Hyperuricaemia	高尿酸血症	1 (0.3%)	0	0	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	8 (2.4%)	0	0	0
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	2 (0.6%)	0	0	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	3 (0.9%)	1 (0.6%)	0	0
Hypophosphataemia	低リン酸血症	2 (0.6%)	0	0	0
Iron deficiency	鉄欠乏	1 (0.3%)	1 (0.6%)	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 21.1	器官別大分類 基本語 MedDRA version 21.1	Treatment-emergent Rivaroxaban (20 mg or equivalent) N=329 (100%)	Treatment-emergent Anticoagulants, comparator N=162 (100%)	Study drug-related Rivaroxaban (20 mg or equivalent) N=329 (100%)	Study drug-related Anticoagulants, comparator N=162 (100%)
Metabolic acidosis	代謝性アシドーシス	3 (0.9%)	0	0	0
Selenium deficiency	セレニウム欠乏	0	1 (0.6%)	0	0
Vitamin B12 deficiency	ビタミンＢ１２欠乏	0	1 (0.6%)	0	0
Vitamin D deficiency	ビタミンＤ欠乏	1 (0.3%)	2 (1.2%)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	63 (19.1%)	23 (14.2%)	1 (0.3%)	0
Arthralgia	関節痛	12 (3.6%)	4 (2.5%)	1 (0.3%)	0
Back pain	背部痛	13 (4.0%)	3 (1.9%)	0	0
Bone pain	骨痛	2 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
Costochondritis	肋軟骨炎	1 (0.3%)	2 (1.2%)	0	0
Flank pain	側腹部痛	0	1 (0.6%)	0	0
Groin pain	鼠径部痛	5 (1.5%)	0	0	0
Joint range of motion decreased	関節可動域低下	1 (0.3%)	0	0	0
Joint swelling	関節腫脹	1 (0.3%)	0	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	1 (0.3%)	0	0	0
Muscle tightness	筋緊張	2 (0.6%)	0	0	0
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	3 (0.9%)	0	0	0
Musculoskeletal discomfort	筋骨格不快感	1 (0.3%)	0	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	2 (1.2%)	0	0
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	1 (0.3%)	0	0	0
Myalgia	筋肉痛	4 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0
Neck pain	頚部痛	6 (1.8%)	2 (1.2%)	0	0
Pain in extremity	四肢痛	28 (8.5%)	9 (5.6%)	0	0
Pain in jaw	顎痛	2 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
Tendonitis	腱炎	1 (0.3%)	0	0	0
Torticollis	斜頚	1 (0.3%)	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (0.9%)	3 (1.9%)	0	0
Craniopharyngioma	頭蓋咽頭腫	0	1 (0.6%)	0	0
Ewing's sarcoma	ユーイング肉腫	1 (0.3%)	0	0	0
Lymphangioma	リンパ管腫	0	1 (0.6%)	0	0
Myxofibrosarcoma	粘液線維肉腫	1 (0.3%)	0	0	0
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	1 (0.3%)	1 (0.6%)	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	90 (27.4%)	40 (24.7%)	7 (2.1%)	0
Balance disorder	平衡障害	1 (0.3%)	0	0	0
Cerebral infarction	脳梗塞	0	1 (0.6%)	0	0
Choroid fissure cyst	眼杯裂嚢胞	0	1 (0.6%)	0	0
Clumsiness	不器用	1 (0.3%)	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	12 (3.6%)	5 (3.1%)	1 (0.3%)	0
Dizziness exertional	労作性めまい	1 (0.3%)	0	0	0
Dysaesthesia	異常感覚	1 (0.3%)	0	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 21.1	器官別大分類 基本語 MedDRA version 21.1	Treatment-emergent Rivaroxaban (20 mg or equivalent) N=329 (100%)	Treatment-emergent Anticoagulants, comparator N=162 (100%)	Study drug-related Rivaroxaban (20 mg or equivalent) N=329 (100%)	Study drug-related Anticoagulants, comparator N=162 (100%)
Encephalitis autoimmune	自己免疫性脳炎	0	1 (0.6%)	0	0
Epilepsy	てんかん	1 (0.3%)	0	0	0
Head discomfort	頭部不快感	1 (0.3%)	0	0	0
Headache	頭痛	60 (18.2%)	28 (17.3%)	4 (1.2%)	0
Hemianaesthesia	片側感覚消失	0	1 (0.6%)	0	0
Hemiparaesthesia	片側錯感覚	1 (0.3%)	0	0	0
Hemiparesis	不全片麻痺	1 (0.3%)	0	0	0
Hyperaesthesia	知覚過敏	1 (0.3%)	0	0	0
Hypersomnia	過眠症	1 (0.3%)	0	0	0
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	1 (0.6%)	0	0
Hypotonia	筋緊張低下	1 (0.3%)	0	0	0
Intracranial pressure increased	頭蓋内圧上昇	2 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
Memory impairment	記憶障害	1 (0.3%)	0	0	0
Migraine	片頭痛	2 (0.6%)	0	0	0
Muscle contractions involuntary	不随意性筋収縮	1 (0.3%)	0	0	0
Neuralgia	神経痛	1 (0.3%)	0	0	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	0	1 (0.6%)	0	0
Paraesthesia	錯感覚	7 (2.1%)	2 (1.2%)	1 (0.3%)	0
Presyncope	失神寸前の状態	2 (0.6%)	0	0	0
Psychomotor hyperactivity	精神運動亢進	1 (0.3%)	0	0	0
Sciatic nerve neuropathy	坐骨神経ニューロパチー	1 (0.3%)	0	0	0
Seizure	痙攣発作	3 (0.9%)	4 (2.5%)	1 (0.3%)	0
Syncope	失神	3 (0.9%)	2 (1.2%)	0	0
Tension headache	緊張性頭痛	0	1 (0.6%)	0	0
Toxic neuropathy	中毒性ニューロパチー	1 (0.3%)	0	0	0
Tremor	振戦	0	1 (0.6%)	0	0
VIth nerve disorder	第６脳神経障害	1 (0.3%)	0	0	0
Product issues	製品の問題	3 (0.9%)	2 (1.2%)	0	0
Device leakage	医療機器リーク	0	1 (0.6%)	0	0
Device malfunction	医療機器機能不良	1 (0.3%)	0	0	0
Device occlusion	医療機器閉塞	2 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	11 (3.3%)	7 (4.3%)	0	0
Agitation	激越	1 (0.3%)	0	0	0
Anxiety	不安	4 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0
Attention deficit/hyperactivity disorder	注意欠陥多動性障害	0	1 (0.6%)	0	0
Confusional state	錯乱状態	1 (0.3%)	0	0	0
Depressed mood	抑うつ気分	1 (0.3%)	0	0	0
Depression	うつ病	3 (0.9%)	1 (0.6%)	0	0
Disorientation	失見当識	0	1 (0.6%)	0	0
Drug abuse	薬物乱用	1 (0.3%)	0	0	0
Emotional disorder	情動障害	1 (0.3%)	0	0	0
Insomnia	不眠症	2 (0.6%)	0	0	0
Mood altered	気分変化	0	2 (1.2%)	0	0
Nervousness	神経過敏	0	1 (0.6%)	0	0
Panic attack	パニック発作	1 (0.3%)	0	0	0
Phonophobia	音恐怖症	1 (0.3%)	0	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 21.1	器官別大分類 基本語 MedDRA version 21.1	Treatment-emergent Rivaroxaban (20 mg or equivalent) N=329 (100%)	Treatment-emergent Anticoagulants, comparator N=162 (100%)	Study drug-related Rivaroxaban (20 mg or equivalent) N=329 (100%)	Study drug-related Anticoagulants, comparator N=162 (100%)
Post stroke depression	脳卒中後うつ病	0	1 (0.6%)	0	0
Somnambulism	夢遊症	1 (0.3%)	0	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	19 (5.8%)	4 (2.5%)	4 (1.2%)	0
Acute kidney injury	急性腎障害	3 (0.9%)	1 (0.6%)	0	0
Dysuria	排尿困難	0	1 (0.6%)	0	0
Haematuria	血尿	5 (1.5%)	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0
Hypercalciuria	高カルシウム尿症	1 (0.3%)	0	0	0
IgA nephropathy	ＩｇＡ腎症	1 (0.3%)	0	0	0
Nephrolithiasis	腎結石症	4 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0
Nephropathy	腎症	1 (0.3%)	0	0	0
Nephrotic syndrome	ネフローゼ症候群	1 (0.3%)	0	0	0
Pollakiuria	頻尿	0	1 (0.6%)	0	0
Renal atrophy	腎萎縮	1 (0.3%)	0	0	0
Renal impairment	腎機能障害	1 (0.3%)	0	0	0
Urethral haemorrhage	尿道出血	2 (0.6%)	0	0	0
Urinary bladder haemorrhage	膀胱出血	4 (1.2%)	0	2 (0.6%)	0
Urinary retention	尿閉	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0
Urine odour abnormal	尿臭異常	0	1 (0.6%)	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	31 (9.4%)	14 (8.6%)	24 (7.3%)	7 (4.3%)
Breast mass	乳房腫瘤	0	1 (0.6%)	0	0
Dysmenorrhoea	月経困難症	4 (1.2%)	2 (1.2%)	1 (0.3%)	0
Genital rash	性器発疹	0	2 (1.2%)	0	0
Genital tract inflammation	生殖器の炎症	1 (0.3%)	0	0	0
Haemorrhagic ovarian cyst	出血性卵巣嚢胞	1 (0.3%)	0	0	0
Menometrorrhagia	過長過多不規則月経	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0
Menorrhagia	月経過多	23 (7.0%)	6 (3.7%)	20 (6.1%)	5 (3.1%)
Menstruation irregular	不規則月経	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)
Metrorrhagia	不正子宮出血	1 (0.3%)	2 (1.2%)	1 (0.3%)	1 (0.6%)
Ovarian cyst	卵巣嚢胞	1 (0.3%)	0	0	0
Pelvic pain	骨盤痛	1 (0.3%)	0	0	0
Perineal erythema	会陰紅斑	0	1 (0.6%)	0	0
Polycystic ovaries	多嚢胞性卵巣	1 (0.3%)	0	0	0
Priapism	持続勃起症	1 (0.3%)	0	0	0
Uterine haemorrhage	子宮出血	1 (0.3%)	0	0	0
Vaginal discharge	膣分泌物	0	1 (0.6%)	0	0
Vaginal haemorrhage	膣出血	4 (1.2%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)	1 (0.6%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	92 (28.0%)	40 (24.7%)	24 (7.3%)	9 (5.6%)
Asthma	喘息	1 (0.3%)	0	0	0
Bronchopneumopathy	気管支肺症	1 (0.3%)	0	0	0
Cough	咳嗽	19 (5.8%)	11 (6.8%)	0	0
Diaphragmatic paralysis	横隔膜麻痺	0	1 (0.6%)	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	7 (2.1%)	1 (0.6%)	0	0
Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	2 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 21.1	器官別大分類 基本語 MedDRA version 21.1	Treatment-emergent Rivaroxaban (20 mg or equivalent) N=329 (100%)	Treatment-emergent Anticoagulants, comparator N=162 (100%)	Study drug-related Rivaroxaban (20 mg or equivalent) N=329 (100%)	Study drug-related Anticoagulants, comparator N=162 (100%)
Epistaxis	鼻出血	42 (12.8%)	20 (12.3%)	23 (7.0%)	9 (5.6%)
Haemoptysis	喀血	0	2 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Hiccups	しゃっくり	1 (0.3%)	0	0	0
Hypoxia	低酸素症	1 (0.3%)	0	0	0
Laryngeal haemorrhage	喉頭出血	1 (0.3%)	0	0	0
Lower respiratory tract congestion	下気道うっ血	1 (0.3%)	0	0	0
Mediastinal cyst	縦隔嚢胞	0	1 (0.6%)	0	0
Nasal congestion	鼻閉	7 (2.1%)	3 (1.9%)	0	0
Nasal obstruction	鼻閉塞	1 (0.3%)	1 (0.6%)	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	8 (2.4%)	4 (2.5%)	0	0
Oropharyngeal plaque	口腔咽頭プラーク	1 (0.3%)	0	0	0
Painful respiration	呼吸時疼痛	1 (0.3%)	0	0	0
Pleural adhesion	胸膜癒着	1 (0.3%)	0	0	0
Pleural effusion	胸水	3 (0.9%)	1 (0.6%)	0	0
Pleurisy	胸膜炎	1 (0.3%)	0	0	0
Pneumonitis	肺臓炎	0	1 (0.6%)	0	0
Productive cough	湿性咳嗽	1 (0.3%)	0	0	0
Pulmonary haemorrhage	肺出血	2 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0
Pulmonary infarction	肺梗塞	1 (0.3%)	0	0	0
Pulmonary oedema	肺水腫	1 (0.3%)	0	0	0
Pulmonary pain	肺痛	1 (0.3%)	1 (0.6%)	0	0
Pulmonary vein stenosis	肺静脈狭窄	0	1 (0.6%)	0	0
Respiratory distress	呼吸窮迫	1 (0.3%)	0	0	0
Respiratory failure	呼吸不全	2 (0.6%)	0	0	0
Respiratory symptom	呼吸器症状	0	1 (0.6%)	0	0
Respiratory tract congestion	気道うっ血	0	1 (0.6%)	0	0
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1 (0.3%)	1 (0.6%)	0	0
Rhinorrhoea	鼻漏	14 (4.3%)	2 (1.2%)	0	0
Sinus congestion	副鼻腔うっ血	1 (0.3%)	0	0	0
Sinus disorder	副鼻腔障害	0	1 (0.6%)	0	0
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	1 (0.3%)	0	0	0
Sneezing	くしゃみ	2 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
Tonsillar hypertrophy	扁桃肥大	0	1 (0.6%)	0	0
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	1 (0.3%)	0	0	0
Wheezing	喘鳴	1 (0.3%)	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	67 (20.4%)	29 (17.9%)	12 (3.6%)	1 (0.6%)
Acne	ざ瘡	3 (0.9%)	1 (0.6%)	0	0
Alopecia	脱毛症	8 (2.4%)	5 (3.1%)	4 (1.2%)	1 (0.6%)
Alopecia areata	円形脱毛症	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0
Blister	水疱	1 (0.3%)	0	0	0
Blood blister	血性水疱	1 (0.3%)	0	0	0
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	1 (0.3%)	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	1 (0.3%)	0	0	0
Dermatitis contact	接触皮膚炎	1 (0.3%)	2 (1.2%)	0	0
Dermatitis diaper	おむつ皮膚炎	1 (0.3%)	1 (0.6%)	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 21.1	器官別大分類 基本語 MedDRA version 21.1	Treatment-emergent Rivaroxaban (20 mg or equivalent) N=329 (100%)	Treatment-emergent Anticoagulants, comparator N=162 (100%)	Study drug-related Rivaroxaban (20 mg or equivalent) N=329 (100%)	Study drug-related Anticoagulants, comparator N=162 (100%)
Drug eruption	薬疹	3 (0.9%)	0	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	4 (1.2%)	0	0	0
Ecchymosis	斑状出血	0	2 (1.2%)	0	0
Eczema	湿疹	2 (0.6%)	2 (1.2%)	0	0
Erythema	紅斑	6 (1.8%)	1 (0.6%)	0	0
Erythema multiforme	多形紅斑	1 (0.3%)	0	0	0
Hirsutism	男性型多毛症	0	1 (0.6%)	0	0
Livedo reticularis	網状皮斑	1 (0.3%)	0	0	0
Night sweats	寝汗	1 (0.3%)	2 (1.2%)	0	0
Petechiae	点状出血	2 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0
Pruritus	そう痒症	8 (2.4%)	2 (1.2%)	0	0
Rash	発疹	18 (5.5%)	4 (2.5%)	3 (0.9%)	0
Rash erythematous	紅斑性皮疹	2 (0.6%)	0	0	0
Rash follicular	毛孔性皮疹	0	1 (0.6%)	0	0
Rash generalised	全身性皮疹	0	1 (0.6%)	0	0
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	1 (0.3%)	1 (0.6%)	0	0
Rash papular	丘疹性皮疹	1 (0.3%)	1 (0.6%)	0	0
Rash pruritic	そう痒性皮疹	0	1 (0.6%)	0	0
Skin discolouration	皮膚変色	2 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
Skin exfoliation	皮膚剥脱	3 (0.9%)	0	0	0
Skin haemorrhage	皮膚出血	4 (1.2%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)	0
Skin lesion	皮膚病変	1 (0.3%)	0	0	0
Skin striae	皮膚線条	1 (0.3%)	0	0	0
Skin swelling	皮膚腫脹	1 (0.3%)	0	0	0
Skin ulcer	皮膚潰瘍	1 (0.3%)	0	0	0
Stasis dermatitis	うっ滞性皮膚炎	1 (0.3%)	0	0	0
Swelling face	顔面腫脹	2 (0.6%)	0	0	0
Umbilical haemorrhage	臍出血	0	1 (0.6%)	0	0
Urticaria	蕁麻疹	3 (0.9%)	1 (0.6%)	0	0
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	14 (4.3%)	5 (3.1%)	0	0
Bladder catheterisation	膀胱カテーテル留置	1 (0.3%)	0	0	0
Central venous catheter removal	中心静脈カテーテル除去	1 (0.3%)	0	0	0
Central venous catheterisation	中心静脈カテーテル留置	3 (0.9%)	0	0	0
Colostomy	結腸瘻造設	1 (0.3%)	1 (0.6%)	0	0
Endotracheal intubation	気管内挿管	1 (0.3%)	0	0	0
Faecal disimpaction	摘便	1 (0.3%)	0	0	0
Gastrointestinal tube insertion	胃腸管挿入	0	1 (0.6%)	0	0
Hepatitis B immunisation	Ｂ型肝炎免疫	1 (0.3%)	0	0	0
Intra-uterine contraceptive device insertion	子宮内避妊具挿入	1 (0.3%)	0	0	0
Laryngeal mask airway insertion	喉頭マスク気道挿入	1 (0.3%)	0	0	0
Lumboperitoneal shunt	腰部くも膜下腔腹腔シャント	1 (0.3%)	0	0	0
Mastoid operation	乳突洞手術	0	1 (0.6%)	0	0
Mastoidectomy	乳突洞削開	1 (0.3%)	0	0	0
Oophorectomy	卵巣摘除	1 (0.3%)	0	0	0
Sclerotherapy	硬化療法	0	1 (0.6%)	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 21.1	器官別大分類 基本語 MedDRA version 21.1	Treatment-emergent Rivaroxaban (20 mg or equivalent) N=329 (100%)	Treatment-emergent Anticoagulants, comparator N=162 (100%)	Study drug-related Rivaroxaban (20 mg or equivalent) N=329 (100%)	Study drug-related Anticoagulants, comparator N=162 (100%)
Stem cell transplant	幹細胞移植	1 (0.3%)	0	0	0
Tooth extraction	抜歯	4 (1.2%)	0	0	0
Ventricular drainage	脳室ドレナージ	0	1 (0.6%)	0	0
Ventriculo-cardiac shunt	脳室心臓短絡	1 (0.3%)	0	0	0
Vascular disorders	血管障害	15 (4.6%)	7 (4.3%)	1 (0.3%)	1 (0.6%)
Arterial thrombosis	動脈血栓症	0	1 (0.6%)	0	0
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	1 (0.3%)	0	0	0
Extremity necrosis	四肢壊死	0	1 (0.6%)	0	0
Flushing	潮紅	2 (0.6%)	0	0	0
Haematoma	血腫	2 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)
Haemorrhage	出血	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0
Hot flush	ほてり	1 (0.3%)	0	0	0
Hypertension	高血圧	3 (0.9%)	2 (1.2%)	0	0
Hypotension	低血圧	2 (0.6%)	0	0	0
May-Thurner syndrome	マイ・トゥルナー症候群	0	1 (0.6%)	0	0
Pallor	蒼白	2 (0.6%)	0	0	0
Phlebitis	静脈炎	0	1 (0.6%)	0	0
Post thrombotic syndrome	血栓後症候群	3 (0.9%)	0	0	0
Superficial vein prominence	表在静脈隆起	0	1 (0.6%)	0	0
Varicose vein	静脈瘤	1 (0.3%)	0	0	0

Source: 5.3.5.3.2 J-add1/Table 14372/1

2.7.6.12.a.2 死亡した被験者の詳細

2.7.6.12.a.2.1 被験者 [redacted]

5.3.5.1.3 PH-40166/Section 15 参照。

2.7.6.12.a.2.2 被験者 [redacted]

5.3.5.1.3 PH-40166/Section 15 参照。

2.7.6.12.a.3 死亡以外の重篤な有害事象を発現した被験者の詳細

5.3.5.1.3 PH-40166/Section 15 参照。

2.7.6.13 【国外試験】動脈又は静脈血栓症の小児患者を対象とした第Ⅰ／Ⅱ相試験：試験 17618（報告書番号 PH-39733）

参照項目：5.3.5.2.1 PH-39733

2.7.6.13.1 試験計画の概要

試験の標題：

動脈又は静脈血栓症の 6 ヵ月未満の小児患者を対象としたリバーロキサバンの経口投与における安全性、有効性、薬物動態及び薬力学を検討する 7 日間投与試験

実施医療機関：9 施設（オーストリア、ドイツ、スペイン、フランス、イスラエル、イタリア、トルコ）

試験期間：	**開発のフェーズ**：第Ⅰ／Ⅱ相
最初の被験者の組入れ日：2015 年 11 月 19 日 最後の被験者の完了日： 2017 年 12 月 18 日	

目的：

主要目的

- リバーロキサバンを 7 日間経口投与した場合の薬物動態及び薬力学を評価する。

副次目的

- 「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。
- 再発性症候性血栓塞栓症（VTE）の発現割合を評価する。
- 画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」を評価する。

試験方法：

本試験は、症候性又は無症候性の動脈又は静脈血栓症を発症した 6 ヵ月未満の小児に体重で用量を調整したリバーロキサバンを 7 日間経口投与した場合の安全性、有効性、薬物動態及び薬力学を評価した、多施設共同、非無作為化、非盲検試験である。

体重で調整した用量でリバーロキサバンを投与した（表 2.7.6.13-1、表 2.7.6.13-2）。他剤から治験薬への切り替え、及び治験薬から他剤への切り替え方法については表 2.7.6.13-3 を参照。

治験薬投与期間は計 7 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）が評価した。

独立データモニタリング委員会（DMC）は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（治験実施計画書改訂 4 適用前）及びリバーロキサバンドライシロップ（治験実施計画書改訂 4 適用後）

投与前に上記製剤をそれぞれ希釈又は溶解して調製した。以下、調製後の懸濁液も、それぞれリバーロキサバン懸濁剤及びリバーロキサバンドライシロップと記載する。

用法・用量

成人 VTE 患者におけるリバーロキサバン 20mg 1 日 1 回投与時と同程度の曝露量が得られるように、体重で調整した用量でリバーロキサバンを 1 日 2 回（治験実施計画書改訂 5 適用前）又は 1 日 3 回（治験実施計画書改訂 5 適用後）、食事直前又は食事開始後（早期）に経口投与した。体重区分ごとの 1 回あたりの投与量はいずれの投与方法も同じであり、1 日あたりの投与量は、1 日 3 回投与群は 1 日 2 回投与群より 50%高くなった。

投与期間

7 日間

対照薬：

該当しない。

選択・除外基準：

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

主な選択基準

- 症候性又は無症候性のカテーテル関連の動脈又は静脈血栓症と診断され、少なくとも 2 週間、抗凝固療法を受けている 6 ヵ月未満の小児（治験実施計画書改訂 4 適用前）
- 症候性又は無症候性の動脈又は静脈血栓症と診断され、少なくとも 5 日間、抗凝固療法を受けている 6 ヵ月未満の小児（治験実施計画書改訂 4 適用後）
- 出生時の妊娠期間が 37 週以上のもの
- ヘモグロビン、血小板、クレアチニン、ALT 及び総ビリルビン／直接ビリルビンを組入れ前 10 日以内に測定したもの
- 経口／経鼻／経胃栄養を少なくとも 10 日行っているもの
- 体重が 2600g 超のもの（治験実施計画書改訂 1 で追加）

主な除外基準

- 心室内出血の既往を含む抗凝固療法が禁忌となる活動性出血又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血栓症の症候性の進行がみられたもの
- 治験薬投与期間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
- 次のいずれかに関連する肝疾患のあるもの：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（TB）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
- クレアチニンが基準値の 1.5 倍を超えるもの
- 95 パーセンタイル値を超えるコントロール不良の高血圧を有するもの（治験実施計画書改訂 4 で修正）
- 消化器疾患の病歴又は吸収障害に対する手術をしたもの
- 血小板数が 100×10^9/L 未満のもの
- チトクローム P450 3A4（CYP3A4）及び P-糖タンパク質（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）。併用薬の例は治験実施計画書改訂 1 で追加された。
- 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。併用薬の例は治験実施計画書改訂 1 で追加された。
- 対象となる血栓症以外に対する抗凝固療法の適応を有するもの
- 抗血小板薬又は非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）の継続使用を要するもの。偶発的使用は可能とした（治験実施計画書改訂 4 で追加）。

有効性の評価項目：

- すべての「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

「再発性症候性 VTE」又は「無症候性の血栓像の悪化」は適切な画像検査で記録し、投与群が分からない状態で CIAC が評価した。

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

1 日 2 回投与群では来院 2〔第 1 日：投与 0.5～1.5 時間後（薬物動態評価用検体のみ）及び 2～4 時間後〕、来院 3（第 3 日：投与 2～8 時間後）及び来院 4（第 8 日：投与 10～16 時間後）、並びに 1 日 3 回投与群では来院 2〔第 1 日：投与 0.5～3 時間後（薬物動態評価用検体のみ）及び 7～8 時間後〕、来院 3〔第 3 日：投与 0.5～3 時間後及び 7～8 時間後（薬物動態評価用検体のみ）〕及び来院 4〔第 8 日：投与 10～16 時間後（薬力学評価用検体のみ）〕に評価用血液検体を採取した。

安全性の評価項目：

主要評価項目は「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とした。その他の安全性評価項目は全死亡及び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症）とした。特に注目すべき有害事象は、ALT が ULN の 5 倍超かつ TB が ULN の 2 倍超で直接ビリルビンの割合が全体の 20%超となった場合、血小板数が 100×10^9/L 未満となった場合、並びにアレルギー性皮膚反応又はアレルギー性全身反応とした。

被験者数：

目標被験者数：

8 例

設定根拠：

少なくとも 8 例の小児を組入れることとした。成人における AUC の幾何変動係数（CV）は約 40%であり、VTE に対する抗凝固療法を完了した 6 ヵ月以上 18 歳未満の小児を対象としたリバーロキサバンの単回投与試験（12892）における年齢層 12 歳以上 18 歳未満の小児（9 例）でも同様であった。年齢層 6 歳以上 12 歳未満では、幾何 CV がより小さかった。6 ヵ月未満の小児では生理学的薬物速度論モデルにより個体間変動が大きくなることが予測されたが、正確な値は不明であった。被験者数を 8 例とすると、幾何 CV が 138%（年齢層 12 歳以上 18 歳未満の小児でみられた個体間変動の 3 倍超）を超えなかった場合、AUC（幾何平均値）の両側 90%信頼区間（CI）は 50%～200%以内となると予想された。幾何 CV が 80%ならば、AUC の両側 90%CI は 62%～161%となると予想された。

解析方法：

解析対象集団

- 最大の解析対象集団（FAS）：すべての組入れられた被験者のうち、データが得られた被験者
- 安全性解析対象集団（SAF）：すべての組入れられた被験者のうち、治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者
- 治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）：すべての組入れられた被験者のうち、7 日間の治験薬投与期間を完了した被験者又は治験薬投与期間の完了前に有効性又は出血事象のエンドポイントに到達した被験者
- 一覧表のみに使われる集団：本集団には、すべてのスクリーニング時の不適格例を含めた。
- 薬物動態解析対象集団：薬物動態評価用検体が少なくとも 1 点以上得られた被験者

- 薬力学的解析対象集団：抗凝固パラメータ評価用の血液検体が少なくとも1点以上得られた被験者

人口統計学的及びベースライン特性については、定量的データは投与群毎に要約統計量〔算術平均、標準偏差（SD）、中央値、最小値及び最大値〕を示し、頻度別の集計表を示した。病歴はICH国際医薬用語集（MedDRA）を用いて要約した。

薬物動態及び薬力学の解析

薬物動態の解析には、薬物動態解析対象集団を用いた。定量的データは投与群毎に要約統計量〔算術平均、SD、中央値、最小値及び最大値〕を示し、実測値及びベースラインとの差及び比をそれぞれ記述的に示した。薬物動態／薬力学のモデリング（母集団解析法を用いた）では、リバーロキサバンの薬物動態（薬物動態に影響を及ぼしうる共変量を含む）を示し、血漿中リバーロキサバン濃度とリバーロキサバンと関連のある抗凝固パラメータの関係を検討した。

有効性の解析

有効性の解析にはFASを用いた。再発性症候性VTE及び無症候性の血栓像の悪化の発現頻度を要約した。

安全性の解析

安全性の解析にはSAFを用いた。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。すべての有害事象はICH国際医薬用語集（MedDRA）Version 20.1の基本語及び器官別大分類を用いてコード化した。安全性の解析では、主に治験薬投与期間又は投与中止後2日間までの出血事象を評価した。3日後以降に認められた出血事象は別途要約した。「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」の一覧表を作成した。出血事象の発現割合を要約した。十分な回数の出血事象が観察された場合、出血事象の発現に影響を与えうる因子は適切な統計学的手法を用いて評価した。定量的データは要約統計量で記述し、測定値及びベースラインからの変化量を示した。頻度別の表は定性的データとして示した。

表 2.7.6.13-1 リバーロキサバンの投与量（1日2回投与）

体重（kg）		1回投与量（1日2回投与）	1日投与量
最小	最大	(mg)	(mg)
2.6	<3	0.5	1.0
3	<4	0.6	1.2
4	<5	0.9	1.8
5	<6	1.2	2.4
6	<7	1.6	3.2
7	<8	1.9	3.8
8	<9	2.5	5.0
9	<10	2.7	5.4
10	<12	2.9	5.8
12	<20	3.2	6.4

Source: 5.3.5.2.1 PH-39733/Section 16.1.01

表 2.7.6.13-2 リバーロキサバンの投与量（1 日 3 回投与）

体重（kg）		1 回投与量（1 日 3 回投与）*	1 日投与量
最小	最大	(mg)	(mg)
2.6	<3	0.5	1.5
3	<4	0.6	1.8
4	<5	0.9	2.7
5	<6	1.2	3.6
6	<7	1.6	4.8
7	<8	1.9	5.7
8	<9	2.5	7.5
9	<10	2.7	8.1
10	<12	2.9	8.7

*8 時間おきに投与した。

Source: 5.3.5.2.1 PH-39733/Section 16.1.01

表 2.7.6.13-3 治験薬投与前後の他剤との切り替え方法

治験薬投与開始前	
ヘパリンからリバーロキサバンへ切り替える場合	組入れ前にヘパリン投与を受けていた被験者では、組入れは未分画ヘパリン（UFH）の投与終了後 4 時間、低分子量ヘパリン（LMWH）1 日 2 回投与レジメンの最終投与後 6～12 時間又は LMWH 1 日 1 回投与レジメンの最終投与後 12～24 時間に設定することとした。リバーロキサバンの投与開始後はヘパリンの投与を継続することはできなかった。
ビタミン K 拮抗薬（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 INR が治療目標範囲を超える（3.0 超）場合、組入れを遅らせた。INR が 2.5～3.0 の場合は、リバーロキサバンの初回投与を翌日に遅らせた。INR が 2.5 未満の場合は、組入れ可能でリバーロキサバンの初回投与は組入れ当日とした。組入れ後は VKA の投与を継続することはできなかった。 VKA からリバーロキサバンに切り替える被験者は VKA とリバーロキサバンを治療用量での併用投与を禁止した。INR が 2.5 未満の場合のみリバーロキサバンの投与を開始した。
治験薬投与終了後	
リバーロキサバンからヘパリンへ切り替える場合	リバーロキサバンからヘパリンに切り替える被験者は、次回のリバーロキサバンの投与予定時から切り替えることができた。
リバーロキサバンから VKA へ切り替える場合	リバーロキサバンから VKA に切り替える被験者は、次回のリバーロキサバンの投与予定時にヘパリンと VKA の併用投与に切り替える必要があった。INR が 2.0 以上になるまでヘパリンと VKA の併用を継続した。

Source: 5.3.5.2.1 PH-39733/Section 16.1.01

2.7.6.13.2 成績

2.7.6.13.2.1 試験対象集団

2.7.6.13.2.1.1 被験者の内訳

11 例がスクリーニングを受け、10 例が投与群に割付けられ、全例が治験薬の投与を受けた。

治験実施計画書改訂 4 適用前に組入れられた 4 例は、リバーロキサバン懸濁剤を 1 日 2 回投与された。治験実施計画書改訂 4 適用後に組入れられた 1 例はリバーロキサバンドライシロップを 1 日 2 回投与された。治験実施計画書改訂 5 適用後に組入れられた 5 例はリバーロキサバンドライシロップを 1 日 3 回投与された（5.3.5.2.1 PH-39733/Listing 16.2.5/1）。

9 例が治験薬投与を完了し、1 例（1 日 3 回投与群）が第 2 日に同意を撤回し、治験薬投与を中止した（5.3.5.2.1 PH-39733/Table 14.1.1/3、Listing 16.2.1.2/1）。10 例全例が治験薬投与終了後 30 日間のフォローアップ期を完了した（5.3.5.2.1 PH-39733/Table 14.1.1/6）。

2.7.6.13.2.1.2 解析対象集団

合計 10 例を FAS とした。10 例のうち、5 例は 1 日 2 回投与群、5 例は 1 日 3 回投与群であった。10 例を PPS とした。このうち 1 例は第 2 日に治験薬投与を中止した。

少なくとも 1 回治験薬投与を受けた 10 例を SAF とした。10 例のうち、5 例は 1 日 2 回投与群、5 例は 1 日 3 回投与群であった。

合計 10 例を薬物動態解析対象集団及び薬力学解析対象集団とした。10 例のうち、5 例は 1 日 2 回投与群、5 例は 1 日 3 回投与群であった（5.3.5.2.1 PH-39733/Table 14.1.1/2）。

2.7.6.13.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

SAF における人口統計学的特性を表 2.7.6.13-4 に示す。

治験薬投与を受けた 10 例のうち、5 例（50.0%）は男性、5 例（50.0%）は女性であった。大多数の被験者は白人（8 例、80.0%）であった。その他、黒人は 1 例（10.0%）、及びフランスで組入れられた 1 例（10.0％）は人種の報告はなかった（5.3.5.2.1 PH-39733/Listing 16.2.4.1/5、Listing 16.2.4.1/4）。

本試験では、新生児から 6 ヵ月未満の小児が組入れられた。年齢の平均値は 1.47 ヵ月（中央値 1.02 ヵ月）であった。ベースラインの体重の平均値は 4.02kg（中央値 3.48kg）であった。SAF における体重別の群ごとの人口統計学的及びベースライン特性の詳細は、5.3.5.2.1 PH-39733/Table 14.1.2/2 を参照。

表 2.7.6.13-4 人口統計学的特性（SAF）

	Rivaroxaban suspension b.i.d. N=5 (100%)	Rivaroxaban suspension t.i.d. N=5 (100%)
Sex		
Male	4 (80%)	1 (20%)
Female	1 (20%)	4 (80%)
Race		
White	3 (60%)	5 (100%)
Black	1 (20%)	0
Not reported	1 (20%)	0
Age (calculated, months)		
N	5	5
Mean (SD)	1.81 (2.24)	1.12 (0.60)
Median	1.02	1.02
Range	0.5-5.8	0.5-2.1
Baseline Weight (kg)		
N	5	5
Mean (SD)	4.33 (2.19)	3.70 (0.85)
Median	3.48	3.48
Range	2.8-8.2	2.8-4.9
Systolic blood pressure (mmHg)		
N	5	4
Mean (SD)	75.6 (15.5)	85.0 (7.3)
Median	80.0	83.0
Range	55-90	79-95
Diastolic blood pressure (mmHg)		
N	5	4
Mean (SD)	40.8 (11.8)	47.0 (1.8)
Median	45.0	47.0
Range	26-54	45-49

SAF= safety analysis set; b.i.d. = twice daily; t.i.d. = three times daily; SD = standard deviation
Source: 5.3.5.2.1 PH-39733/Table 14.1.2/1

FAS の 10 例において、治験薬投与の開始前に CIAC によりインデックスイベントが確認された（5.3.5.2.1 PH-39733/Table 14.1.5/1、Table 14.1.5/2）。

最も多く認められたインデックスイベントはカテーテル関連の血栓症であり、1 日 2 回投与群の 4 例及び 1 日 3 回投与群の 2 例に認められた。1 日 2 回投与群の 1 例に腎静脈血栓症が認められた。1 日 3 回投与群の 2 例に大脳静脈及び静脈洞血栓症が認められ、1 例に頸静脈血栓症及び右心房血栓症が認められた（5.3.5.2.1 PH-39733/Table 14.1.5/4）。

2.7.6.13.2.1.4 病歴

SAF の大部分の被験者（8／10 例、80.0%）は、少なくとも 1 つ以上の病歴を有していた。最もよくみられた病歴（器官別大分類）は、「先天性、家族性および遺伝性障害」及び「呼吸器、胸郭および縦郭障害」であり、それぞれ 5 例（50%）であった。基本語では、新生児薬物離脱症候群が 3 例（30%）に認められた（5.3.5.2.1 PH-39733/Table 14.1.3/1）。

2.7.6.13.2.1.5 前治療薬及び併用薬

SAF の 10 例全例がインデックスイベントに対する抗血栓症薬の投与を受けていた。10 例全例（100%）が LMWH 又はヘパリンによる治療を受けており、1 例は VKA（ワーファリン）を継続していた。割付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、1 日 2 回投与

群では 20 日（13～54 日）、1 日 3 回投与群では 11 日（8～51 日）であった（5.3.5.2.1 PH-39733/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、5.3.5.2.1 PH-39733/Table 14.1.4/4 を参照。

SAF の 10 例のうち 9 例は併用薬を使用していた。60%以上の被験者に用いられた併用薬（ATC 分類）は、「血液及び造血器官」が 7 例（70%）、「消化器及び代謝作用」及び「循環器系」が各 6 例（60%）であった（5.3.5.2.1 PH-39733/Table 14.1.4/3）。

2.7.6.13.2.2 有効性の結果

2.7.6.13.2.2.1 治験薬の投与状況

大部分の被験者（8／10 例、80%、1 日 2 回投与群 4 例及び 1 日 3 回投与群 4 例）において、服薬遵守率は 80%以上であった。残りの 2 例（20.0%、1 日 2 回投与群 1 例及び 1 日 3 回投与群 1 例）では、服薬遵守率は 50%以上 80%未満であった（5.3.5.2.1 PH-39733/Table 14.3.1/2）。

2.7.6.13.2.2.2 主要評価項目

FAS の 10 例のうち、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」を発現した被験者はいなかった（5.3.5.2.1 PH-39733/Table 14.2/1）。

FAS における来院 4 までの画像検査上の血栓像の評価を表 2.7.6.13-5 に示す。9 例〔90%、1 日 2 回投与群 5 例（100%）、1 日 3 回投与群 4 例（80%）〕について画像検査結果が得られた（5.3.5.2.1 PH-39733/Table 14.2/3）。9 例のうち、5 例（55.6%）では血栓像の正常化が認められ、3 例（33.3%）では改善し、1 例（11.1%）では変化が認められなかった。「無症候性の血栓像の悪化」が認められた被験者はいなかった。

PPS の 10 例における画像検査上の血栓像の評価結果は、いずれの投与群においても FAS と同一であった（5.3.5.2.1 PH-39733/Table 14.2/2、Table 14.2/3）。

画像検査の欠測のため、1 日 3 回投与群の 1 例について血栓像を評価できなかった。

以上より、画像検査上で「再発性症候性 VTE」及び「無症候性の血栓像の悪化」の複合エンドポイントが認められた被験者はいなかった。

表 2.7.6.13-5 来院 4 までの画像検査上の血栓像の評価（FAS）

Assessment	Rivaroxaban suspension b.i.d. N=5 (100%)	Rivaroxaban suspension t.i.d. N=5 (100%)
Assessment available	5 (100.0%)	4 (80.0%)
Normalized	4 (80.0%)	1 (25.0%)
Improved	1 (20.0%)	2 (50.0%)
No relevant change	0 (0%)	1 (25.0%)

FAS= full analysis set; b.i.d. = twice daily; t.i.d. = three times daily
Source: 5.3.5.2.1 PH-39733/Table 14.2/2

2.7.6.13.2.3 薬物動態及び薬力学の結果

2.7.6.13.2.3.1 薬物動態

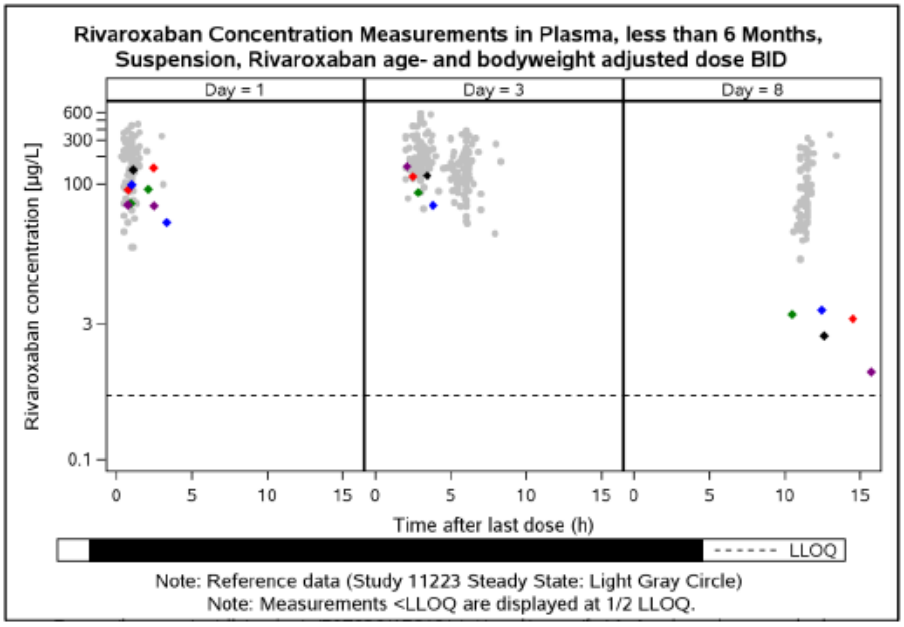
本試験に組入れられた 10 例すべてを薬物動態解析対象集団とした。成人 VTE 患者におけるリバーロキサバン 20mg 1 日 1 回投与時と同程度の曝露量が得られるように体重で調整した用量のリバーロキサバンを希釈した懸濁剤又はドライシロップとして 1 日 2 回又は 1 日 3 回反復経口投与した。薬物動態解析対象集団のうち 1 日 2 回投与群は 5 例であり、うち 4 例が懸濁剤として、1 例がドライシロップとして投与を受けた。また、1 日 3 回投与群は 5 例であり、全例がドライシロップとして投与を受けた。同じ体重の小児では 1 回あたりの投与量は用法に関わらず同じであり、1 日あたりの投与量は、1 日 3 回投与群では 1 日 2 回投与群より 50%高かった。小児における許容可能な採血量には限界があるため、少数点採血法により各被験者において 4 時点〔1 日 2 回投与群では第 1 日の投与 0.5～1.5 時間後及び 2～4 時間後、第 3 日の投与 2～8 時間後、並びに第 8 日の最終投与（第 7 日目の夜に投与）10～16 時間後に、1 日 3 回投与群では第 1 日及び第 3 日の投与 0.5～3 時間後及び投与 7～8 時間後〕で薬物動態評価用検体を採取した。

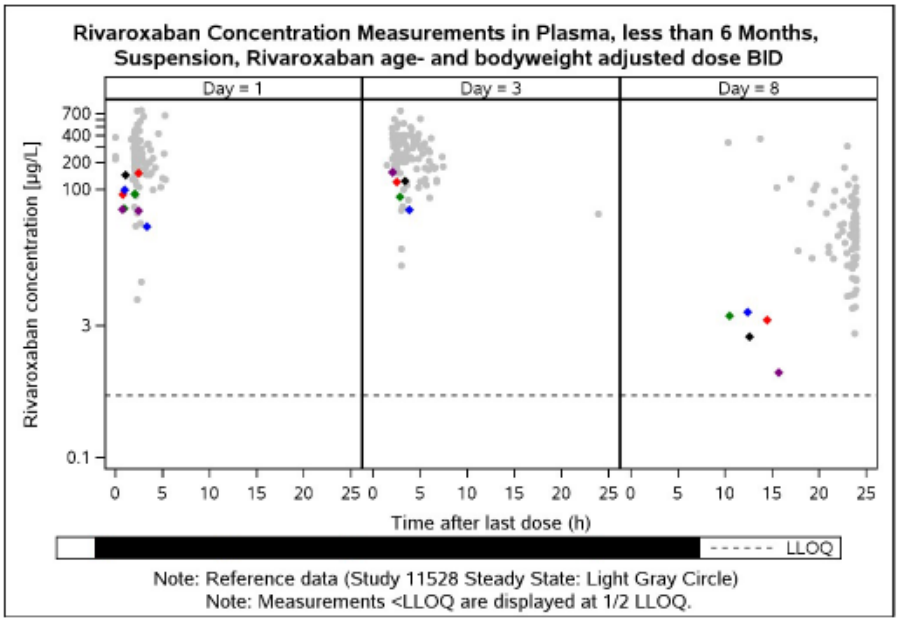
年齢層 6 ヵ月未満の小児における血漿中リバーロキサバン濃度と成人 VTE 患者での実測値及び母集団薬物動態モデルに基づく予測値（VTE sim）との比較

本試験から得られた年齢層 6 ヵ月未満の小児における血漿中リバーロキサバン濃度の実測値を、成人 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 2.7.6.13-1 及び図 2.7.6.13-2）、及び 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」）（図 2.7.6.13-3、及び図 2.7.6.13-4）と比較した。なお、VTE sim との比較の際には 10mg 1 日 1 回反復経口投与時の 5 パーセンタイル及び 40mg 1 日 1 回反復経口投与時の 95 パーセンタイルも考慮した。

1 日 2 回投与群では、成人 VTE 患者に錠剤としてリバーロキサバン 10mg を 1 日 2 回投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度と比較した場合、第 1 日の投与 0.5～4 時間後及び第 3 日の投与 2～8 時間後の小児血漿中リバーロキサバン濃度（吸収相及び分布相に当たる）はすべて成人の範囲の下方に分布していたが、範囲内であった。また、トラフ濃度（第 8 日の最終投与 10～16 時間後）はすべて成人の範囲を下回っていた。成人 VTE 患者に錠剤としてリバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度と比較した場合、第 1 日の投与 0.5～4 時間後及び第 3 日の投与 2～8 時間後の小児の血漿中リバーロキサバン濃度はすべて成人の範囲の下方に分布していたが、範囲内であった。また、ほとんどのトラフ濃度は成人の範囲を下限に分布していた。1 例の小児では成人の範囲を明らかに下回っていた。

1 日 3 回投与群では、成人 VTE 患者に錠剤としてリバーロキサバン 20m を 1 日 1 回投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度と比較した場合、第 1 日の投与 0.5～3 時間後の小児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が、範囲内であった。第 3 日の投与 0.5～3 時間後の血漿中リバーロキサバン濃度は成人の範囲を下回っていた。また、1 例の小児を除いたすべての第 1 日及び第 3 日の投与 7～8 時間後の小児の血漿中リバーロキサバン濃度は成人のトラフ濃度（投与 20～24 時間後）の範囲内であった。したがって、投与間隔の違いによる血漿中濃度推移の変化を考慮すると、年齢層 6 ヵ月未満の小児にリバーロキサバンを 1 日 3 回投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度は成人 VTE 患者に錠剤としてリバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回投与したときの範囲内であると考えられた。



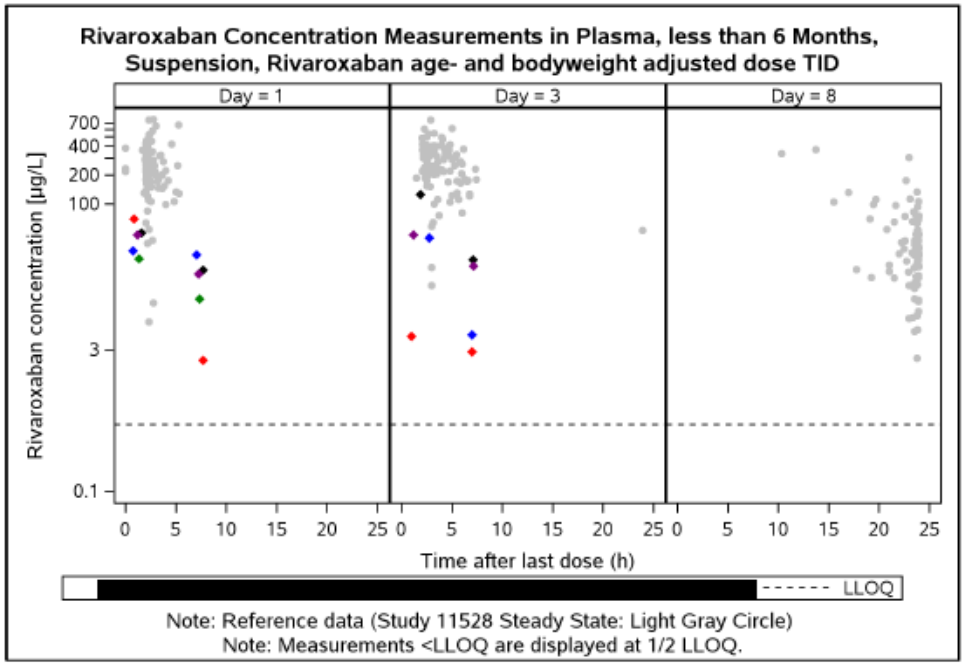


Reference populations are adult patients with VTE aged 20 to 90 years (n=119 receiving 10 mg rivaroxaban b.i.d., Study 11223) and aged 22 to 87 years (n=135 receiving 20 mg rivaroxaban o.d., Study 11528)

b.i.d. = twice daily, VTE = venous thromboembolism; PK = pharmacokinetic; LLOQ = lower limit of quantification

Source: 5.3.5.2.1 PH-39733/Figure 14.4.2/1

図 2.7.6.13-1 年齢層 6 ヵ月未満の小児（懸濁剤又はドライシロップとして体重で調整した用量を 1 日 2 回投与）と成人〔上：錠剤として 10mg を 1 日 2 回（試験 11223）投与、下：錠剤として 20mg を 1 日 1 回（試験 11528）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）



Reference populations are adult patients with VTE aged 22 to 87 years (n=135 receiving 20 mg rivaroxaban o.d., Study 11528)

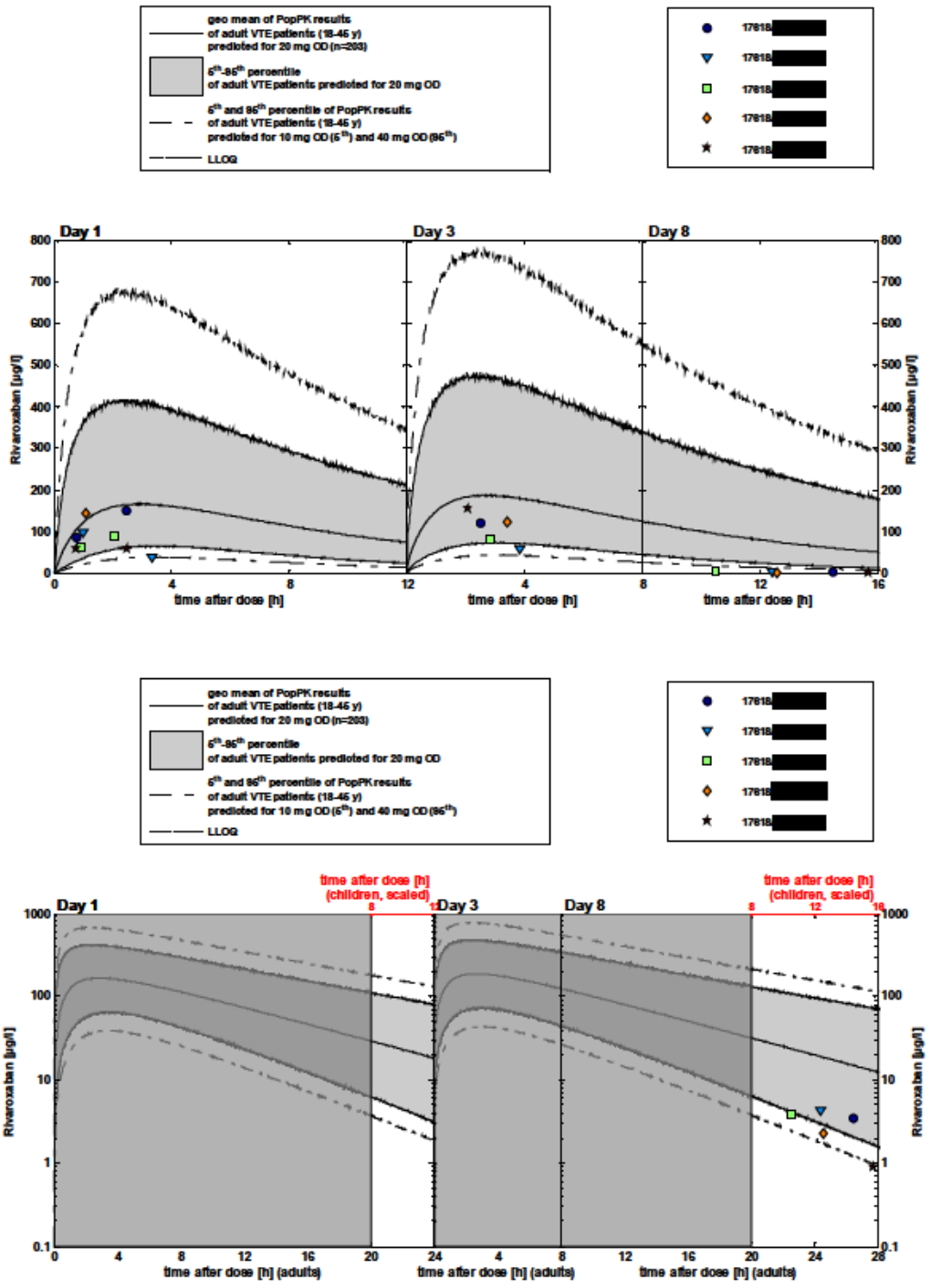
t.i.d. = three times daily; VTE = venous thromboembolism; PK = pharmacokinetic; LLOQ = lower limit of quantification

Source: 5.3.5.2.1 PH-39733/Figure 14.4.2/2

図 2.7.6.13-2 年齢層 6 ヵ月未満の小児（ドライシロップとして体重で調整した用量を 1 日 3 回投与）と成人〔錠剤として 20mg を 1 日 1 回（試験 11528）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）

VTE sim との比較において、1 日 2 回投与群では第 1 日及び第 3 日のほとんどの小児の血漿中リバーロキサバン濃度は VTE sim の範囲の下方に分布していたが、範囲内であった。また、5 例すべてのトラフ濃度は VTE sim の範囲の下限に分布、又は VTE sim の範囲を下回っていた。1 例の小児におけるトラフ濃度は 10mg 1 日 1 回投与時の VTE sim の 5 パーセンタイルをわずかに下回っていた。

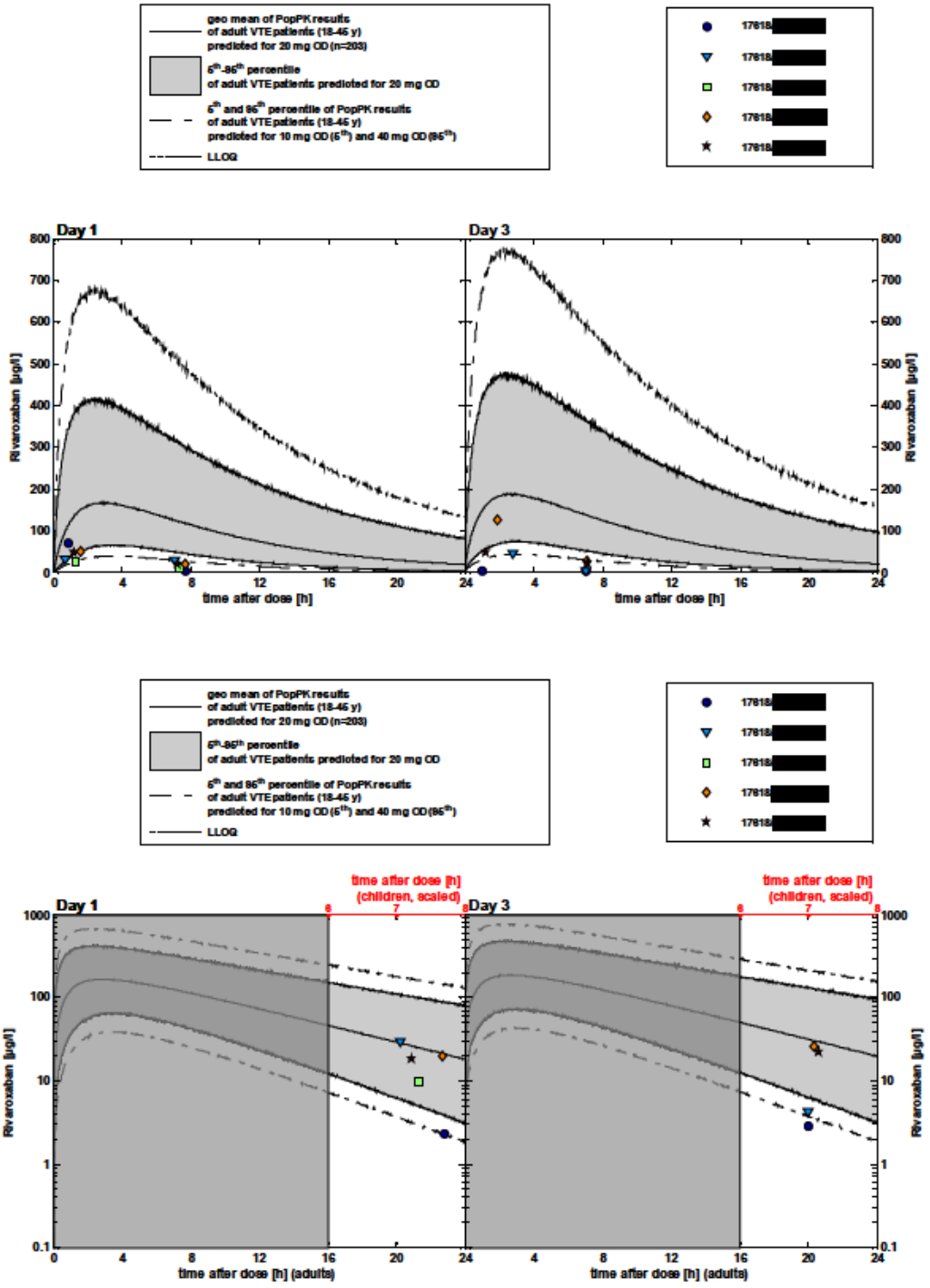
1 日 3 回投与群では第 1 日及び第 3 日の投与 0.5～3 時間後の小児の血漿中リバーロキサバン濃度は VTE sim の範囲の下方に分布、又は範囲を下回っていた。1 例の小児を除き、吸収相におけるすべての小児の血漿中リバーロキサバン濃度は、10mg 1 日 1 回投与時の VTE sim の 5 パーセンタイルを上回っていた。投与間隔の違いによる血漿中濃度推移の変化を考慮すると、ほとんどのトラフ濃度（投与 7～8 時間後）は VTE sim での 1 日 1 回投与時のトラフ濃度（投与 20～24 時間後）の範囲内であった。1 例の小児では第 1 日及び第 3 日のいずれにおいてもトラフ濃度は 20mg 1 日 1 回投与時の VTE sim の範囲を下回っていた。



b.i.d. = twice daily; o.d. = once daily; VTE = venous thromboembolism; PopPK =population pharmacokinetic(s)

Source: 5.3.5.2.1 PH-39733/Figure 9-15

図 2.7.6.13-3 年齢層 6 ヵ月未満の小児における血漿中リバーロキサバン濃度の実測値（懸濁剤又はドライシロップとして体重で調整した用量を 1 日 2 回投与）と VTE sim（成人 DVT 患者に錠剤として 10、20 及び 40mg を 1 日 1 回投与）の比較（上：線形プロット、下：片対数プロット）



t.i.d. = three times daily; o.d. = once daily; VTE = venous thromboembolism; PopPK = population pharmacokinetic(s)

Source: 5.3.5.2.1 PH-39733/Figure 9-16

図 2.7.6.13-4 年齢層 6 ヵ月未満の小児における血漿中リバーロキサバン濃度の実測値（ドライシロップとして体重で調整した用量を 1 日 3 回投与）と VTE sim（成人 DVT 患者に錠剤として 10、20 及び 40mg を 1 日 1 回投与）の比較
（上：線形プロット、下：片対数プロット）

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を評価した（表2.7.6.13-6）。トラフ濃度である$C(12)_{ss}$（1日2回投与）及び$C(8)_{ss}$（1日3回投与）の評価の際には、それぞれ第8日の投与10-16時間後及び第3日の投与7-8時間後の実測値を用いた。

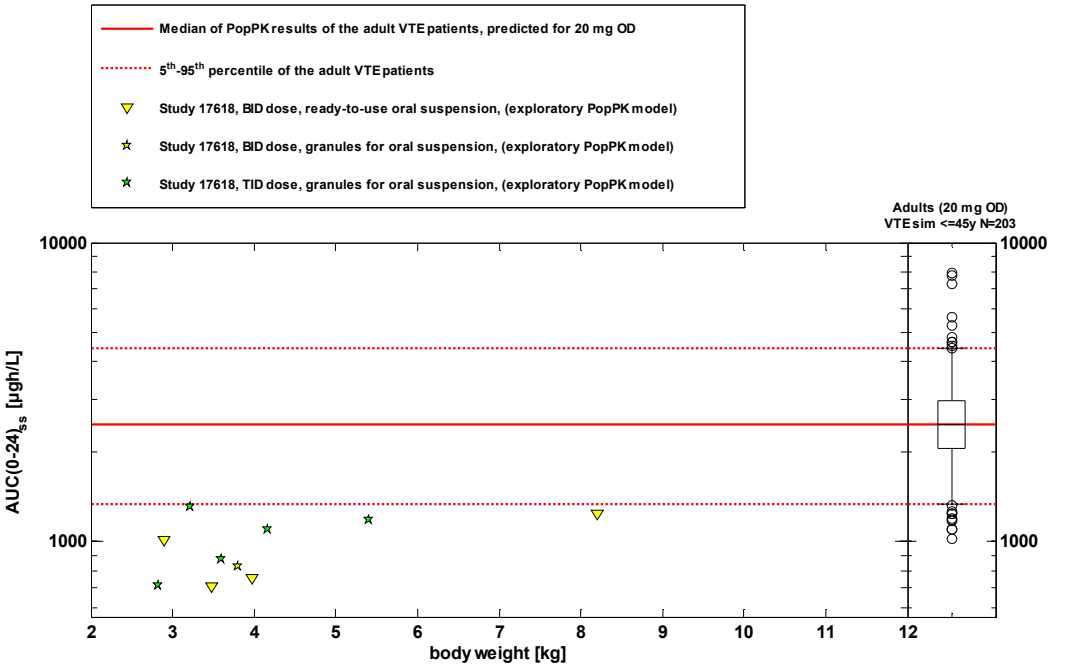
表 2.7.6.13-6 年齢層6ヵ月未満の小児における母集団薬物動態解析法に基づく定常状態時の薬物動態パラメータ

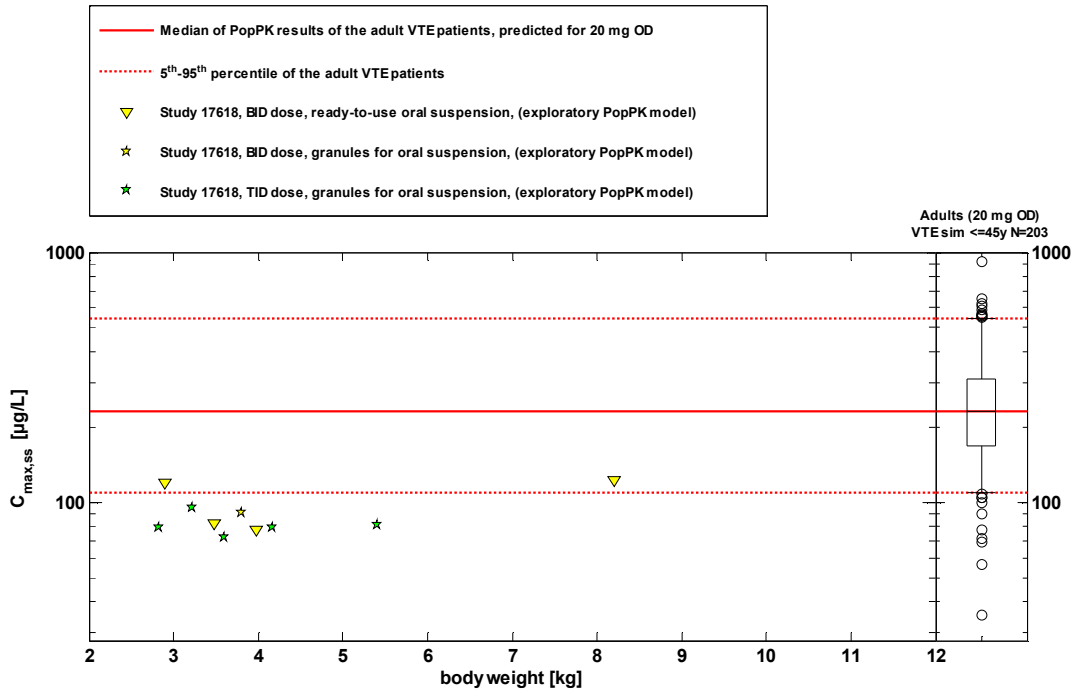
Parameter (PopPK)	Unit	N	Rivaroxaban suspension b.i.d. mean / SD (range)	N	Rivaroxaban suspension t.i.d. mean / SD (range)
$AUC(0-12)_{ss}$	μg*h/L	5	441 / 24.0 (353-617)		
$AUC(0-8)_{ss}$	μg*h/L			5	337 / 25.1 (237-436)
$AUC(0-24)_{ss}$	μg*h/L	5	881 / 24.0 (707-1234)	5	1011 / 25.1 (712-1308)
$C(12)_{ss}$	μg/L	5	3.23 / 50.3 (1.86-6.55)		
$C(8)_{ss}$	μg/L			5	8.51 / 140 (1.48-17.4)
$C_{max,ss}$	μg/L	5	95.7 / 23.1 (73.7-123)	5	81.1 / 10.0 (72.3-95.2)
CL	L/h	5	1.75 / 55.5 (0.98-4.05)	5	2.14 / 29.7 (1.38-3.04)
$t_{1/2}$	H	5	1.99 / 13.2 (1.74-2.30)	5	1.86 / 38.0 (1.01-2.49)
$t_{max,ss}$ [a]	H	5	1.39 (1.35-1.48)	5	1.40 (1.06-1.49)

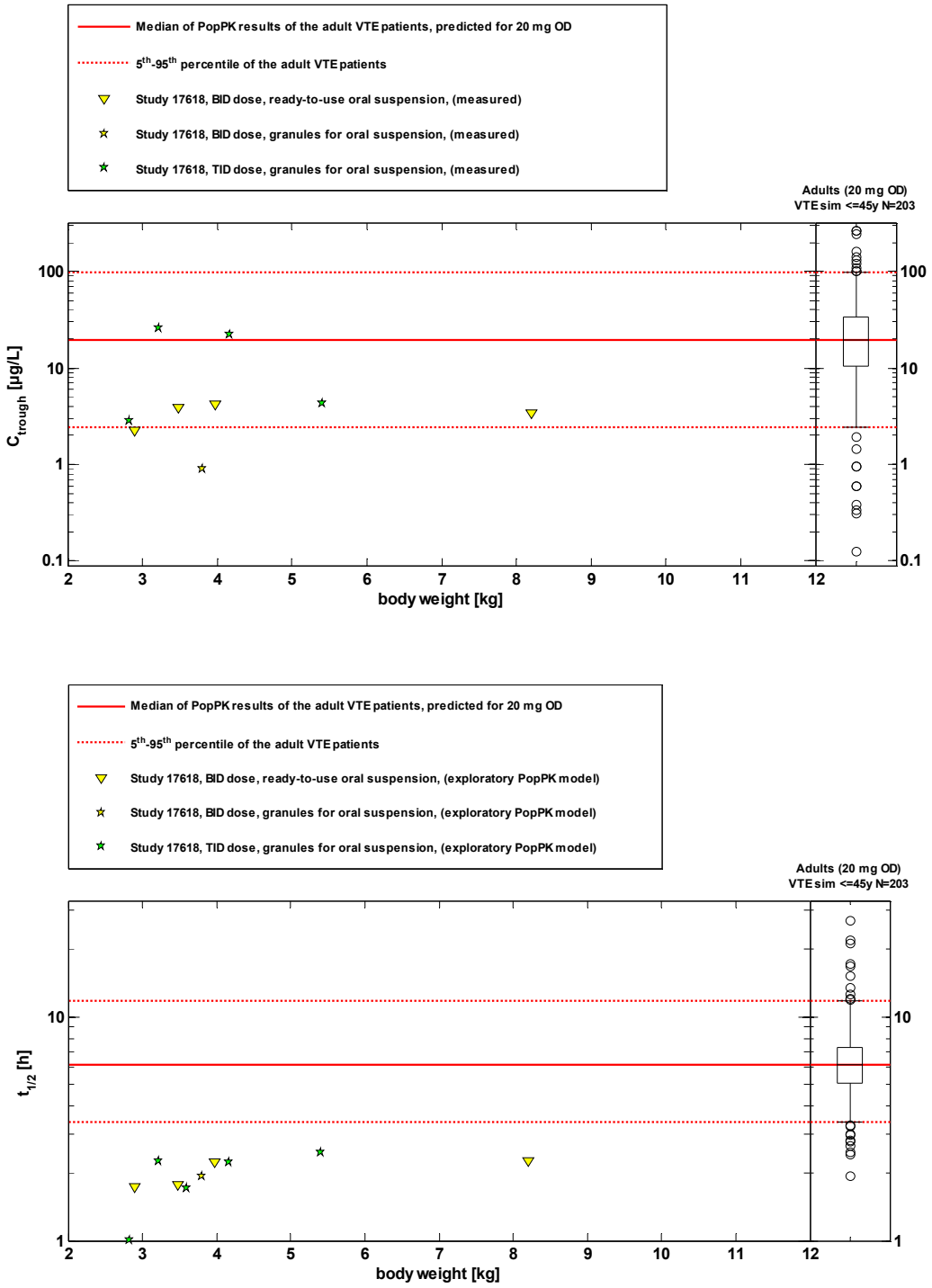
b.i.d. = twice daily; t.i.d. = three times daily; %CV = coefficient of variation (%); PopPK = population pharmacokinetic(s)
a: median (range)
Source: 5.3.5.2.1 PH-39733/Table 14.4.2/2, Table 14.4.2/3
For details see PopPK report (14).

母集団薬物動態解析法に基づき推定した年齢層6ヵ月未満の小児の$AUC(0-24)_{ss}$、$C_{max,ss}$、C_{trough}〔$C(12)_{ss}$（1日2回投与時）及び$C(8)_{ss}$（1日3回投与時）〕、及び$t_{1/2}$の個別値をVTE simと比較した。

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


Median of PopPK results of the adult VTE patients, predicted for 20 mg OD
5th-95th percentile of the adult VTE patients
Study 17618, BID dose, ready-to-use oral suspension, (exploratory PopPK model)
Study 17618, BID dose, granules for oral suspension, (exploratory PopPK model)
Study 17618, TID dose, granules for oral suspension, (exploratory PopPK model)
Adults (20 mg OD)
VTE sim <=45y N=203
AUC(0-24)ss [µgh/L]
10000
1000
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
body weight [kg]


Median of PopPK results of the adult VTE patients, predicted for 20 mg OD
5th-95th percentile of the adult VTE patients
Study 17618, BID dose, ready-to-use oral suspension, (exploratory PopPK model)
Study 17618, BID dose, granules for oral suspension, (exploratory PopPK model)
Study 17618, TID dose, granules for oral suspension, (exploratory PopPK model)
Adults (20 mg OD)
VTE sim <=45y N=203
Cmax,ss [µg/L]
1000
100
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
body weight [kg]



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

図 2.7.6.13-5 本試験から得られた年齢層 6 ヵ月未満の小児の薬物動態パラメータ〔上から $AUC(0-24)_{ss}$、$C_{max,ss}$、C_{trough}、及び $t_{1/2}$（希釈した懸濁剤又はドライシロップとして体重で調整した用量を 1 日 2 回又は 1 日 3 回投与）〕と VTE sim〔成人 DVT 患者に錠剤として 20mg を 1 日 1 回投与（右の箱ひげ図及び赤線）〕との比較

2.7.6.13.2.3.2 薬力学

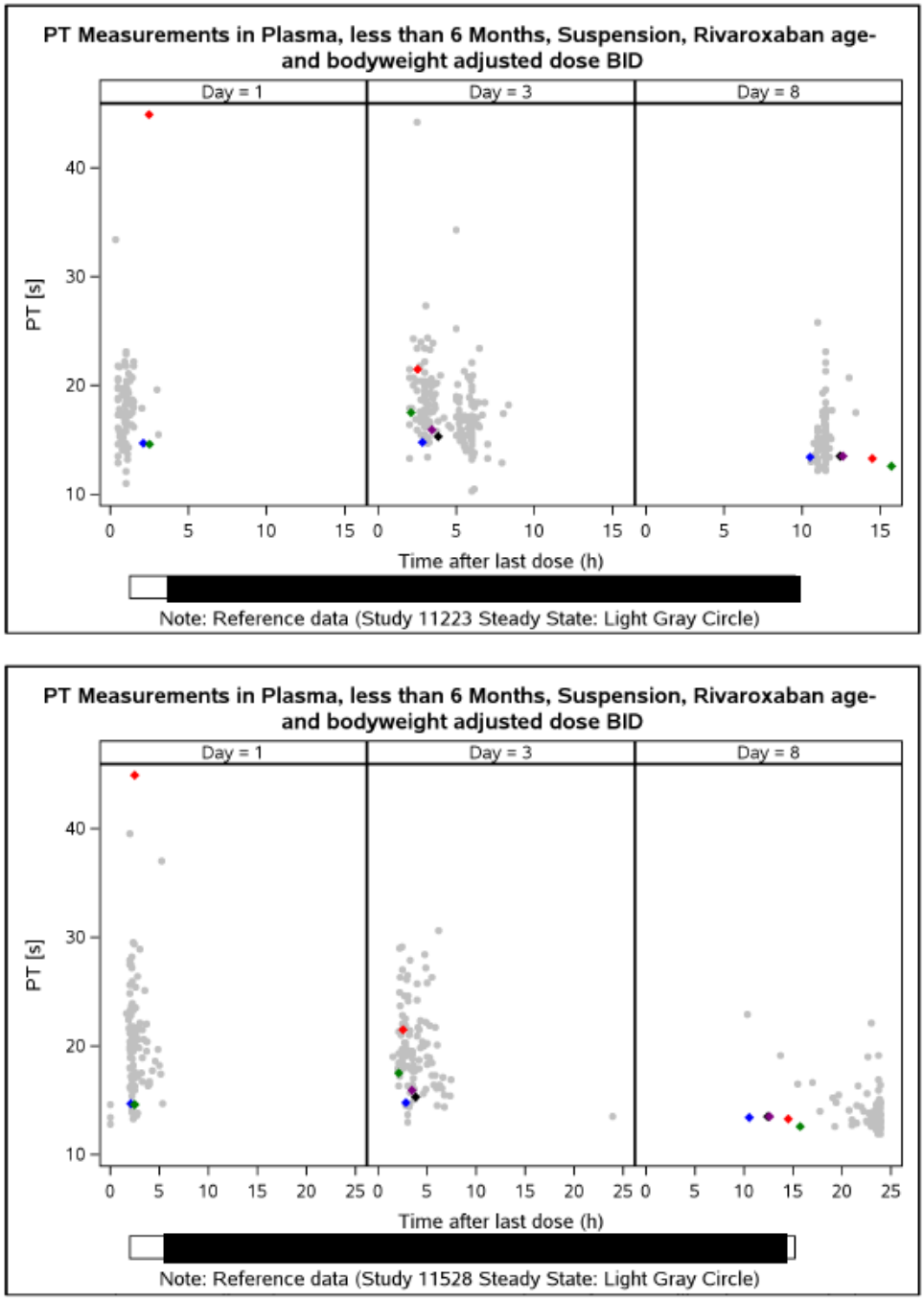
本試験に組入れられた 10 例すべてを薬力学解析対象集団とした。薬力学解析対象集団のうち 1 日 2 回投与群及び 1 日 3 回投与群はそれぞれ 5 例であった。同じ体重の小児では 1 回あたりの投与量は用法に関わらず同じであり、1 日あたりの投与量は、1 日 3 回投与群では 1 日 2 回投与群より 50%高かった。

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、少数点採血法により各被験者において 3 時点〔1 日 2 回投与群では第 1 日の投与 2～4 時間後、第 3 日の投与 2～8 時間後、並びに第 8 日の最終投与（第 7 日目の夜に投与）10～16 時間後に、1 日 3 回投与群では第 1 日の投与 7～8 時間後、第 3 日の投与 0.5～3 時間後、及び第 8 日の最終投与 10～16 時間後〕で薬力学評価用検体を採取した。PT 及び aPTT のベースラインからの変化（ベースライン比）の評価の際には、前治療薬として投与された他の抗凝固薬がリバーロキサバン投与開始前のベースライン値に影響を及ぼす可能性が考えられたため、第 8 日の最終投与 10～16 時間後に得られた PT 及び aPTT の値をベースラインとして用いた。リバーロキサバンの最終投与 10～16 時間後における血漿中リバーロキサバン濃度は十分に低いことから、PT 及び aPTT はベースライン値又はベースライン値付近に戻っていると考えられた。抗第 Xa 因子活性については測定時に単位：ng/mL、すなわち血漿中抗第 Xa 因子濃度として評価されるため、絶対値のみで評価した。

本試験から得られた年齢層 6 ヵ月未満の小児と成人間の PT の時間的推移の比較を図 2.7.6.13-6 及び図 2.7.6.13-7 に、血漿中リバーロキサバン濃度と PT の定常状態におけるベースライン比の関係の比較を図 2.7.6.13-8 及び図 2.7.6.13-9 に示す。また、年齢層 6 ヵ月未満の小児と成人間の aPTT の時間的推移の比較を図 2.7.6.13-10 及び図 2.7.6.13-11 に、血漿中リバーロキサバン濃度と aPTT の定常状態におけるベースライン比の関係の比較を図 2.7.6.13-12 及び図 2.7.6.13-13 に示す。さらに 1 日 2 回投与群及び 1 日 3 回投与群の PT 及び aPTT の要約統計量を表 2.7.6.13-7 及び表 2.7.6.13-8 に示す。

年齢層 6 ヵ月未満の小児における PT の個別値の分布は 1 日 2 回投与及び 1 日 3 回投与にかかわらず成人 VTE 患者での結果と一致していた。一方、年齢層 6 ヵ月未満の小児における aPPT の個別値の分布は成人 VTE 患者での分布の下方に分布していたが、範囲内であった。本試験では少数例の被験者に対し、少数点採血法を用いた評価を実施したため、真の C_{max} を評価することはできなかった。したがって、本試験から得られた薬力学パラメータの平均値を用いて頑健な結論を導くことはできないと考えられる。また、6kg 以上の体重カテゴリーに属する被験者は前治療のワルファリンの持ち越し効果が疑われた 1 例のみであったため、PT 及び aPTT の変化に対する体重の影響を明らかにすることはできなかった。

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

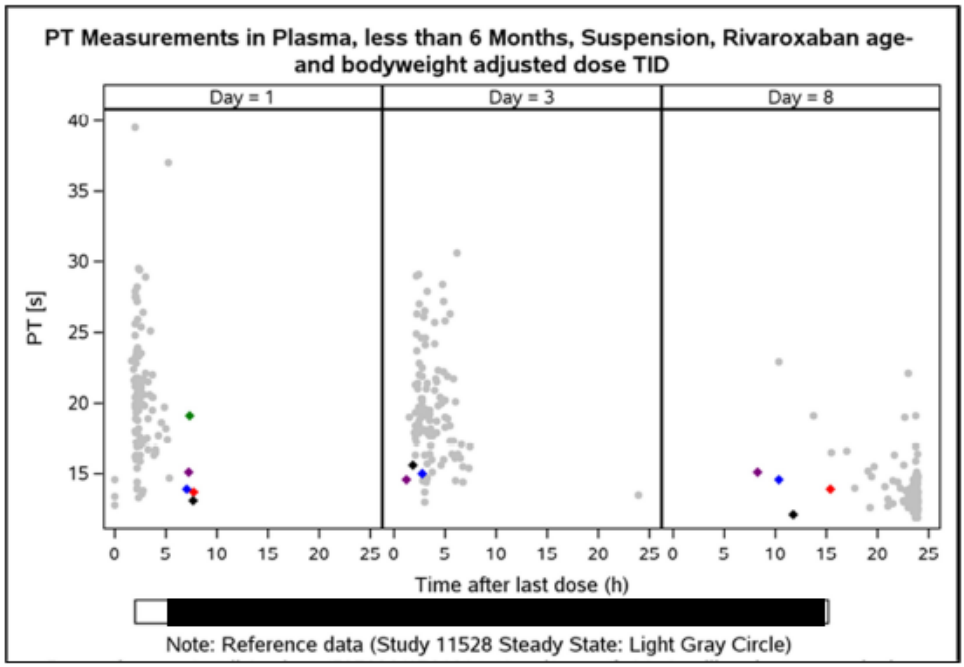


Reference populations: adult patients with VTE aged 20 to 90 years (n=119 receiving 10 mg rivaroxaban b.i.d., Study 11223) and age range 22-87 years (n=135 receiving 20 mg rivaroxaban o.d., Study 11528).

PT = prothrombin time; b.i.d. = twice daily; VTE = venous thromboembolism; PD = pharmacodynamic

Source: 5.3.5.2.1 PH-39733/Figure 14.4.1.1/5, Figure 14.4.1.1/7

図 2.7.6.13-6 年齢層 6 ヵ月未満の小児（懸濁剤又はドライシロップとして体重で調整した用量を 1 日 2 回投与）と成人〔上：錠剤として 10mg を 1 日 2 回（試験 11223）投与、下：錠剤として 20mg を 1 日 1 回（試験 11528）投与〕間の PT の時間的推移の比較（灰色の丸：成人のデータ、菱形：小児のデータ）



Reference population: adult patients with VTE aged 22-87 years (n=135 receiving 20 mg rivaroxaban o.d., Study 11528)

PT= prothrombin time; t.i.d. = three times daily; VTE = venous thromboembolism; PD = pharmacodynamic

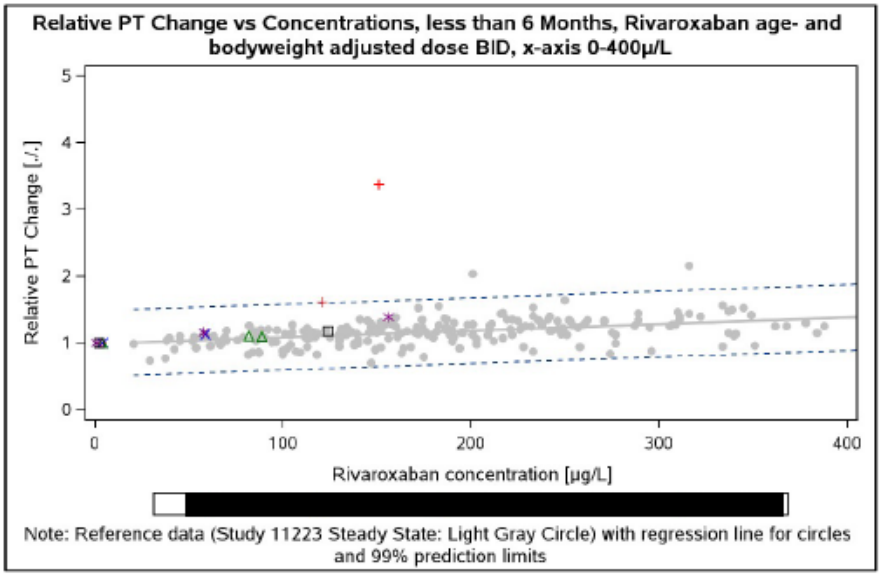
Source: 5.3.5.2.1 PH-39733/Figure 14.4.1.1/9

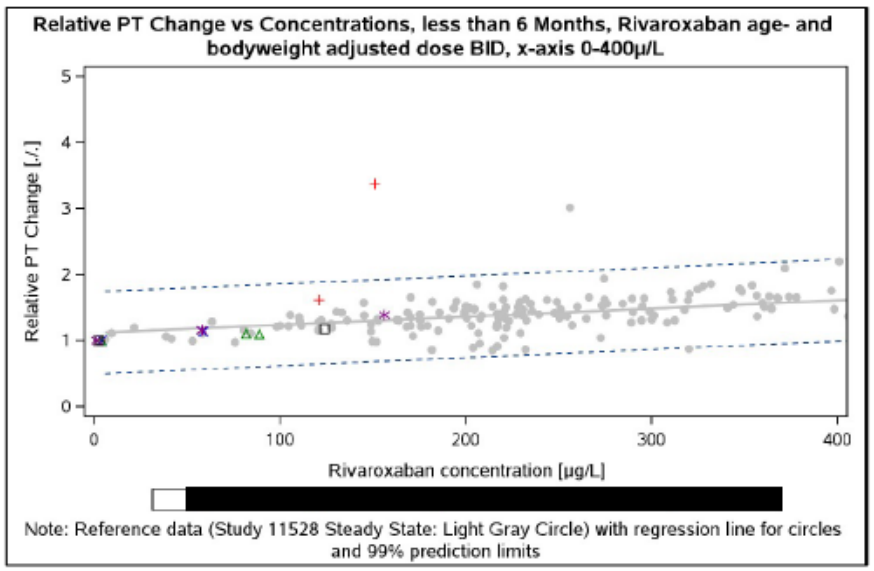
図 2.7.6.13-7 年齢層 6ヵ月未満の小児（ドライシロップとして体重で調整した用量を 1 日 3 回投与）と成人〔錠剤として 20mg を 1 日 1 回（試験 11528）投与〕間の PT の時間的推移の比較（灰色の丸：成人のデータ、菱形：小児のデータ）

表 2.7.6.13-7 1 日 2 回投与群及び 1 日 3 回投与群の PT の要約統計量

Day	Scheduled time interval	N	Rivaroxaban suspension b.i.d. Mean±SD (renge)	Scheduled time interval	N	Rivaroxaban suspension t.i.d. Mean±SD (renge)
1	2-4 h post	3	24.7±17.5 (14.6-44.9)	7-8 h post	5	15.0±2.42 (13.1-19.1)
3	2-8 h post	5	17.0±2.71 (14.8-21.5)	0.5-3 h post	3	15.1±0.503 (14.6-15.6)
8	10-16 h post	5	13.3± 0.378 (12.6-13.5)	10-16 h post	4	13.9±1.31 (12.1-15.1)
Change to baseline						
1	2-4 h post	3	11.6±17.3 (1.30-31.6)	7-8 h post	4	0.025±0.714 (-0.70-1.00)
3	2-8 h post	5	3.74±2.84 (1.40-8.20)	0.5-3 h post	3	1.13±2.10 (-0.50-3.50)

PT = prothrombin time; SD = standard deviation; sec = seconds; PD = pharmacodynamic(s);
b.i.d. = twice daily; t.i.d. = three times daily
Baseline: Day 8 / 10-16 h post dose
Source: 5.3.5.2.1 PH-39733/Table 14.4.1.1/1





PT change to baseline (x-fold) is individual PT divided by individual PT at baseline (Day 8 / 10-16 h post dose)

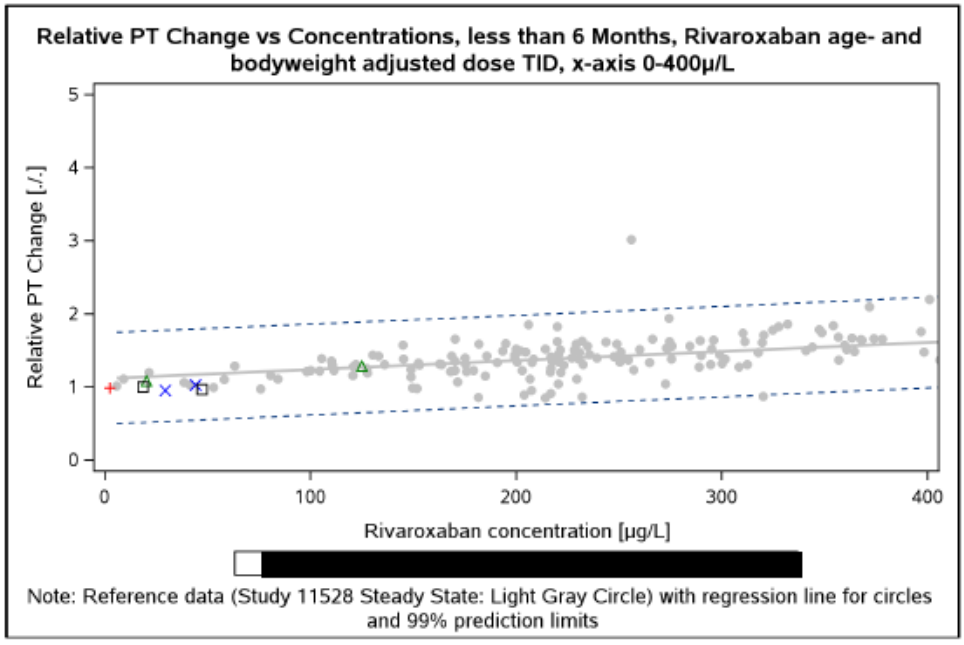
Reference populations are adult patients with VTE aged 20 to 90 years (n=119 receiving 10 mg rivaroxaban b.i.d., Study 11223) and aged 22 to 87 years (n=135 receiving 20 mg rivaroxaban o.d., Study 11528)

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).

PT = prothrombin time; b.i.d. = twice daily; VTE = venous thromboembolism; PD = pharmacodynamic

Source: 5.3.5.2.1 PH-39733/Figure 14.4.1.1/21

図 2.7.6.13-8 年齢層 6 ヵ月未満の小児（懸濁剤又はドライシロップとして体重で調整した用量を 1 日 2 回投与）と成人〔上：10mg を錠剤として 1 日 2 回（試験 11223）投与、下：錠剤として 20mg を 1 日 1 回（試験 11528）投与〕間の血漿中リバーロキサバン濃度と PT の定常状態におけるベースライン比の関係の比較（灰色の丸：成人のデータ、菱形：小児のデータ）



PT change to baseline (x-fold) is individual PT divided by individual PT at baseline (Day 8 / 10-16 h post dose)

Reference population is adult patients with VTE aged 22 to 87 years (n=135 receiving 20 mg rivaroxaban o.d., Study 11528)

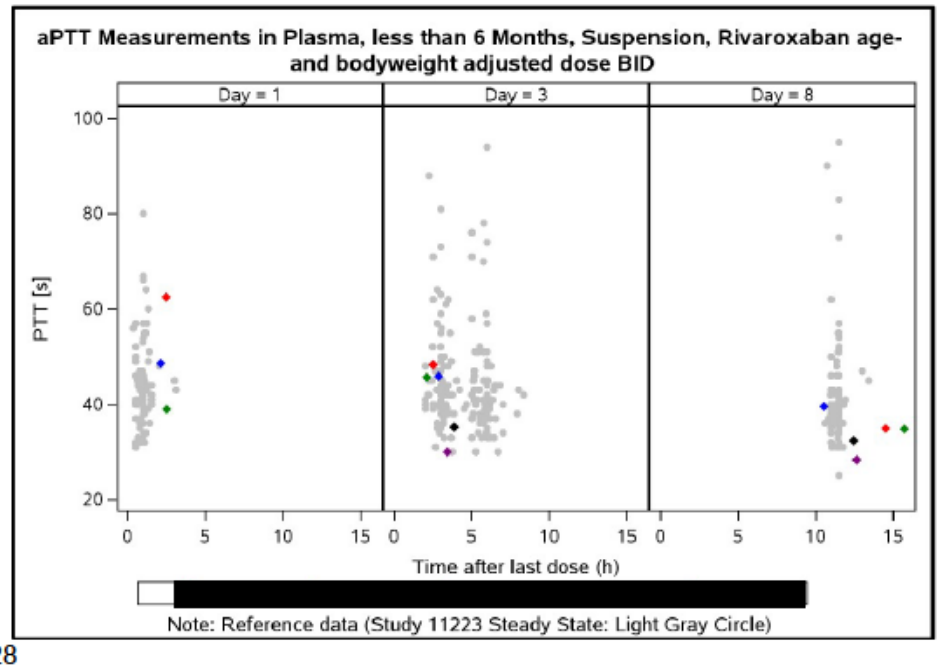
A linear relationship was assumed for the concentration-response curve of the adult reference population. 99% prediction intervals were used to depict the variability in the adult reference population (dashed lines).

PT = prothrombin time; t.i.d. = three times daily; VTE = venous thromboembolism, PD = pharmacodynamic

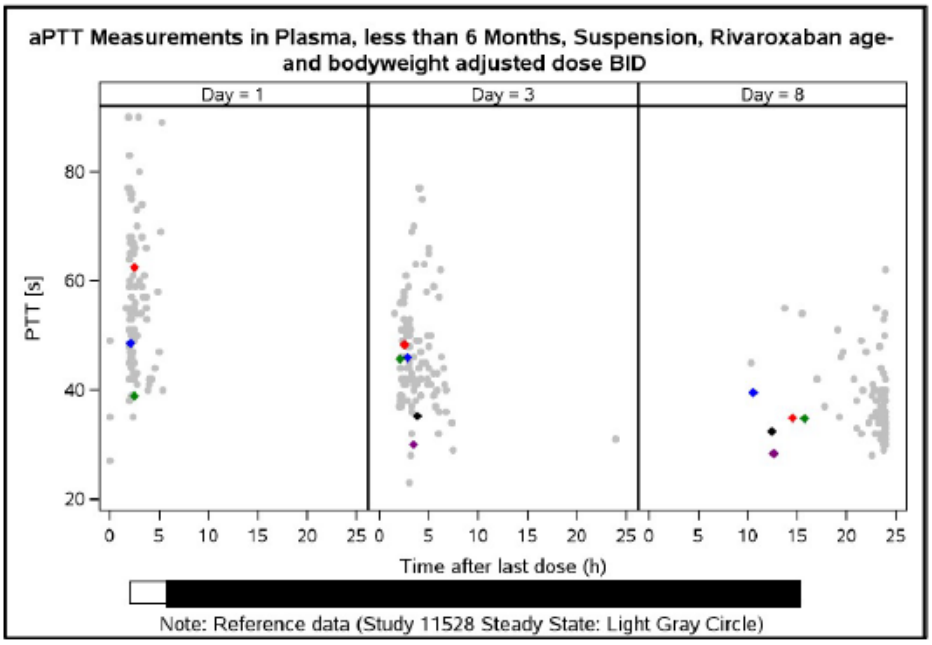
Source: 5.3.5.2.1 PH-39733/Figure 14.4.1.1/22

図 2.7.6.13-9 年齢層 6 ヵ月未満の小児（ドライシロップとして体重で調整した用量を 1 日 3 回投与）と成人〔錠剤として 10mg を 1 日 1 回（試験 11528）投与〕間の血漿中リバーロキサバン濃度と PT の定常状態におけるベースライン比の関係の比較（灰色の丸：成人のデータ、菱形：小児のデータ）

Study 11223



Study 11528

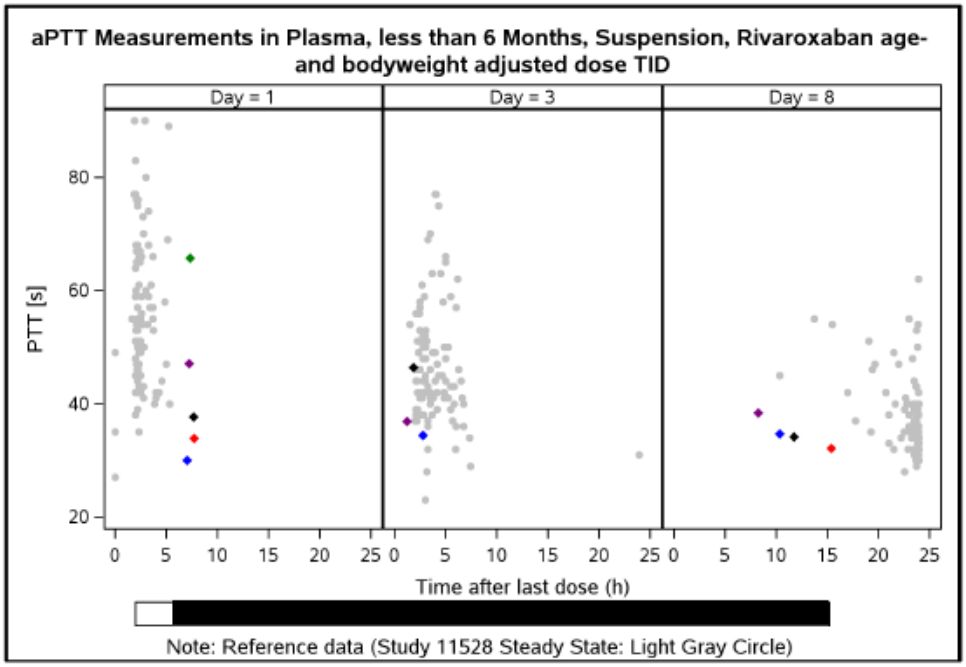


Reference populations: adult patients with VTE aged 20 to 90 years (n=119 receiving 10 mg rivaroxaban b.i.d., Study 11223) and age range 22-87 years (n=135 receiving 20 mg rivaroxaban o.d., Study 11528).

aPTT = activated partial thromboplastin time; b.i.d. = twice daily; VTE = venous thromboembolism; PD = pharmacodynamic

Source: 5.3.5.2.1 PH-39733/Figure 14.4.1.2 / 5, 14.4.1.2 / 7

図 2.7.6.13-10 年齢層 6 ヵ月未満の小児（懸濁剤又はドライシロップとして体重で調整した用量を 1 日 2 回投与）と成人〔上：錠剤として 10mg を 1 日 2 回（試験 11223）投与、下：錠剤として 20mg を 1 日 1 回（試験 11528）投与〕間の aPTT の時間的推移の比較（灰色の丸：成人のデータ、菱形：小児のデータ）



Reference population: adult patients with VTE aged 22-87 years (n=135 receiving 20 mg rivaroxaban o.d., Study 11528)

aPTT = activated partial thromboplastin time; t.i.d. = three times daily; VTE = venous thromboembolism; PD = pharmacodynamic

Source: 5.3.5.2.1 PH-39733/Figure 14.4.1.2 / 9

図 2.7.6.13-11　年齢層 6 ヵ月未満の小児（ドライシロップとして体重で調整した用量を 1 日 3 回投与）と成人〔錠剤として 20mg を 1 日 1 回（試験 11528）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 2.7.6.13-8 1日2回投与群及び1日3回投与群の aPPT の要約統計量

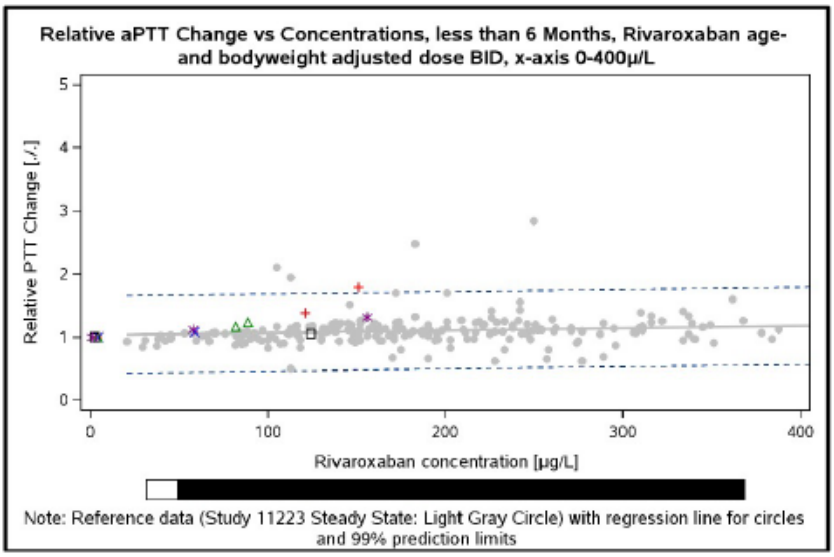
Day	Scheduled time interval	N	Rivaroxaban suspension b.i.d. mean ± SD (range)	Scheduled time interval	N	Rivaroxaban suspension t.i.d. mean ± SD (range)
1	2-4 h post	3	50.0±11.9 (38.9-62.5)	7-8 h post	5	42.9±14.2 (30.0-65.7)
3	2-8 h post	5	41.0± 7.97 (30.0-48.3)	0.5-3 h post	3	39.2± 6.33 (34.4-46.4)
8	10-16 h post	5	34.0± 4.05 (28.4-39.5)	10-16 h post	4	34.9± 2.62 (32.1-38.4)
Change to baseline						
1	2-4 h post to baseline	3	13.6±12.4 (4.10-27.6)	7-8 h post to baseline	4	2.33± 5.53 (-4.70-8.70)
3	2-8 h post to baseline	5	7.02± 5.08 (1.60-13.4)	0.5-3 h post to baseline	3	3.47± 7.59 (-1.50-12.2)

aPTT = activated partial thromboplastin; SD = standard deviation; sec = seconds, PD = pharmacodynamic(s); b.i.d. = twice daily; t.i.d. = three times daily

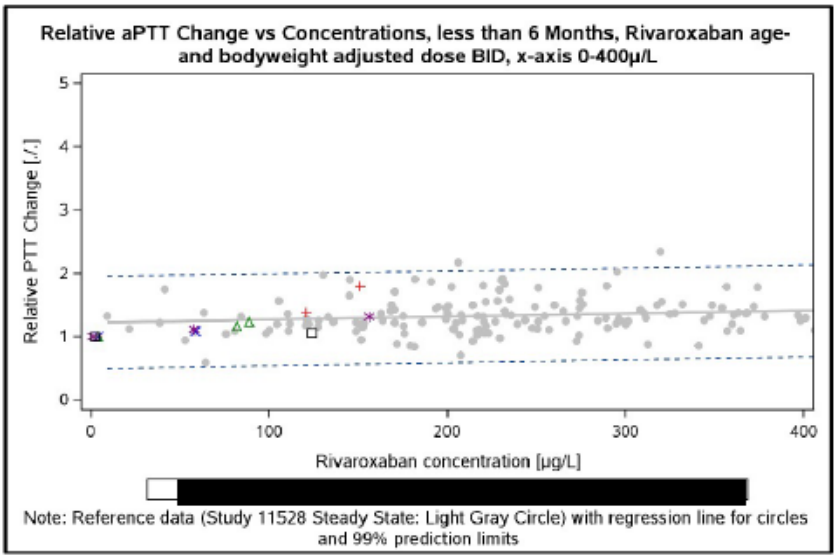
Baseline: Day 8 / 10-16 h post dose

Source: 5.3.5.2.1 PH-39733/Table 14.4.1.2 / 1

Study 11223



Study 11528



aPTT change to baseline (x-fold) is individual aPTT divided by individual aPTT at baseline (Day 8 / 10-16 h post dose)

Reference populations are adult patients with VTE aged 20 to 90 years (n=119 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)

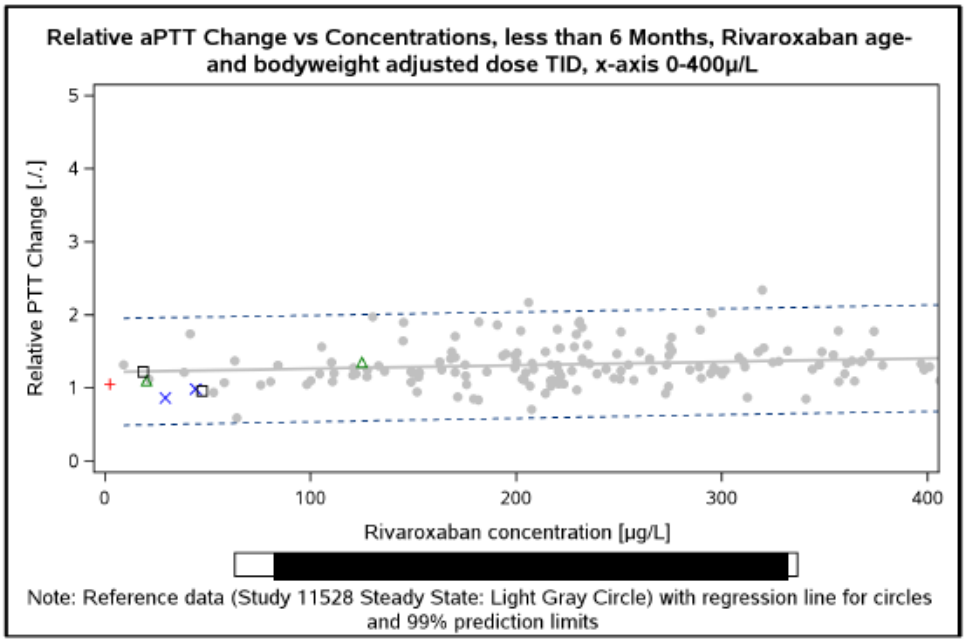
A linear relationship was assumed for the concentration-response curve of the adult reference population. 99% prediction intervals were used to depict the variability in the adult reference population (dashed lines).

aPTT = activated partial thromboplastin time; b.i.d. = twice daily; VTE = venous thromboembolism ; PD = pharmacodynamic

Source: 5.3.5.2.1 PH-39733/Figure 14.4.1.2 / 21

図 2.7.6.13-12 年齢層 6 ヵ月未満の小児（懸濁剤又はドライシロップとして体重で調整した用量を 1 日 2 回投与）と成人〔上：錠剤として 10mg を 1 日 2 回（試験 11223）投与、下：錠剤として 20mg を 1 日 1 回（試験 11528）投与〕間の血漿中リバーロキサバン濃度と aPTT の定常状態におけるベースライン比の関係の比較（灰色の丸：成人のデータ、菱形：小児のデータ）

Study 11528



aPTT change to baseline (x-fold) is individual aPTT divided by individual aPTT at baseline (Day 8 / 10-16 h post dose)

Reference population is adult patients with VTE aged 22 to 87 years (n=135 receiving 20 mg rivaroxaban o.d., Study 11528)

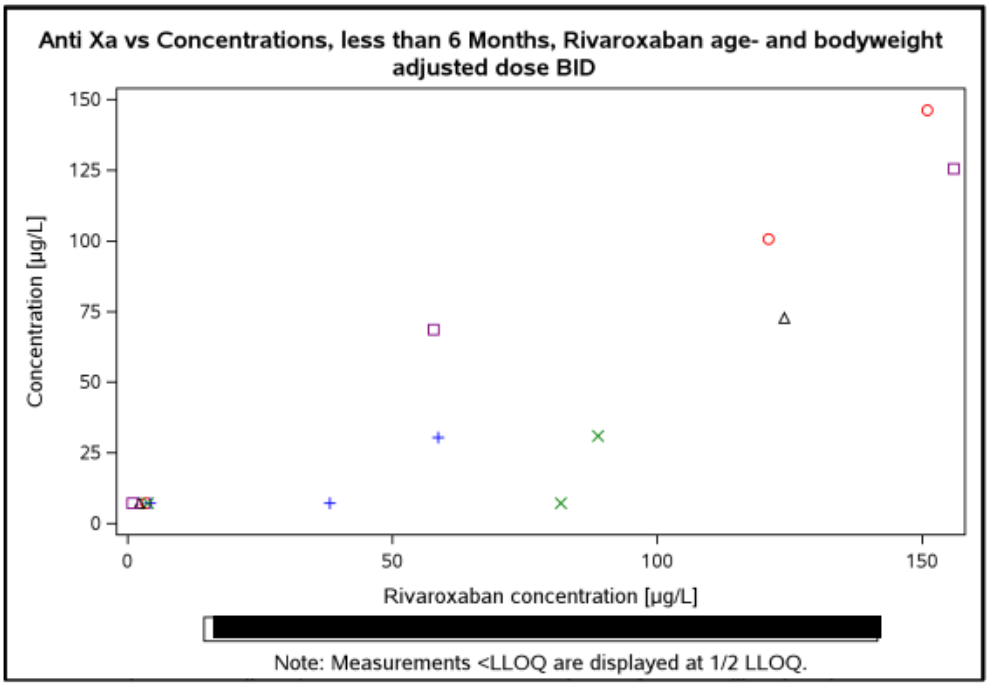
A linear relationship was assumed for the concentration-response curve of the adult reference population. 99% prediction intervals were used to depict the variability in the adult reference population (dashed lines).

aPTT = activated partial thromboplastin time; t.i.d. = three times daily; VTE = venous thromboembolism; PD = pharmacodynamic

Source: 5.3.5.2.1 PH-39733/Figure 14.4.1.2 / 22

図 2.7.6.13-13 年齢層 6 ヵ月未満の小児（ドライシロップとして体重で調整した用量を 1 日 3 回投与）と成人〔錠剤として 20mg を 1 日 1 回（試験 11528）投与〕間の血漿中リバーロキサバン濃度と aPTT の定常状態におけるベースライン比の関係の比較（灰色の丸：成人のデータ、菱形：小児のデータ）

抗第 Xa 因子活性の平均値及び個別値は PT 及び aPTT の結果と同様の傾向を示した。血漿中リバーロキサバン濃度と抗第 Xa 因子活性の関係は線形であった（図 2.7.6.13-14、図 2.7.6.13-15）。



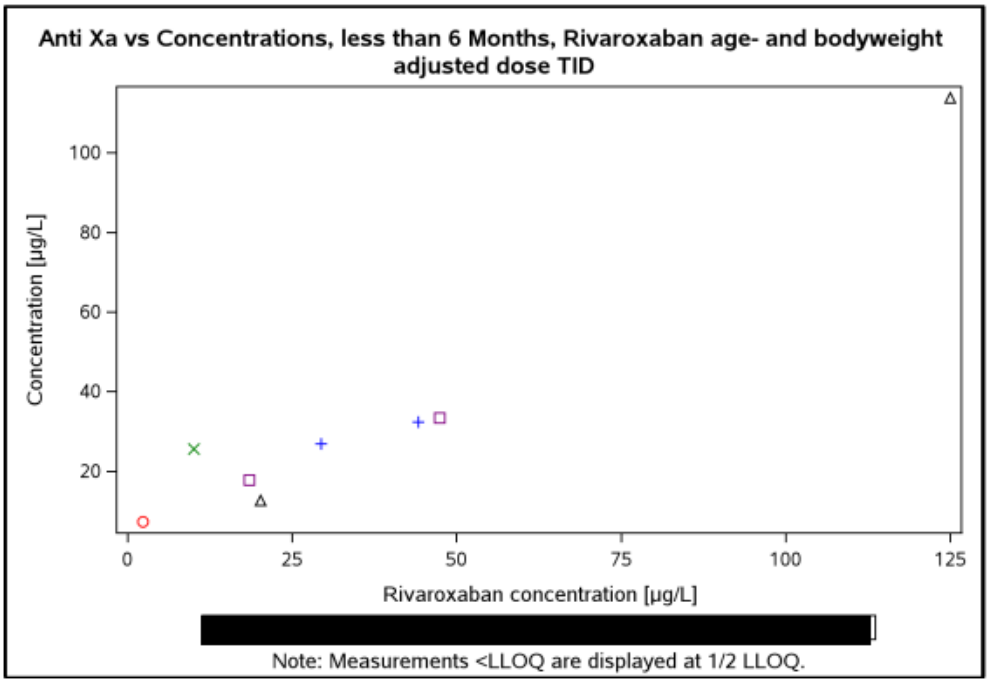
Anti-Xa change to baseline (x-fold) is individual anti-Xa divided by individual anti-Xa at baseline (Day 8 / 10-16 h post dose)

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).

anti-Xa = anti-factor Xa activity; b.i.d. = twice daily; PD = pharmacodynamics; LLOQ = lower limit of quantification

Source: 5.3.5.2.1 PH-39733/Figure 14.4.1.3 / 6

図 2.7.6.13-14 年齢層 6 ヵ月未満の小児（懸濁剤又はドライシロップとして体重で調整した用量を 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



Anti-Xa change to baseline (x-fold) is individual anti-Xa divided by individual anti-Xa at baseline (Day 8 / 10-16 h post dose)

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).

anti-Xa = anti-factor Xa activity; t.i.d. = three times daily; PD = pharmacodynamics; LLOQ = lower limit of quantification

Source: 5.3.5.2.1 PH-39733/Figure 14.4.1.3 / 10

図 2.7.6.13-15 年齢層 6 ヵ月未満の小児（ドライシロップとして体重で調整した用量を 1 日 3 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

2.7.6.13.2.4 安全性の結果

2.7.6.13.2.4.1 治験薬の曝露状況

治験薬投与期間の範囲は、1 日 2 回投与群では 7～8 日（平均値 7.2 日）、1 日 3 回投与群では 2～8 日（平均値 6.2 日）であった（5.3.5.2.1 PH-39733/Table 14.3.1/1）。1 日 3 回投与群の 1 例は投与開始後 2 日間で中止した（5.3.5.2.1 PH-39733/Listing 16.2.1.2/1、16.2.5/1）。

治験薬投与期間及び治験薬の曝露期間の中央値は 1 日 2 回投与群及び 1 日 3 回投与群で同様であった。治験薬投与を中断した被験者はいなかった（5.3.5.2.1 PH-39733/Table 14.3.1/1）。

2.7.6.13.2.4.2 有害事象の要約

TEAE の要約を表 2.7.6.13-9 に示す。

SAF において、TEAE は 2／10 例（20%）に認められ、重症度は軽度及び高度が各 1 例であった。重篤な TEAE は 1／10 例（10%）に認められた。当該事象は治験薬の関連はないと判断され、転帰は未回復であった。治験薬と関連のある TEAE、用量調節又は治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。

死亡、「重大な出血事象」、その他の出血事象及び治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。

治験薬投与下での「重大な出血事象」、「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」又は「軽微な出血事象」は認められなかった。

表 2.7.6.13-9 TEAE の要約（SAF）

	Rivaroxaban suspension b.i.d. N=5 (100%)	Rivaroxaban suspension t.i.d. N=5 (100%)
Any TEAE	1 (20.0%)	1 (20.0%)
Any study drug-related TEAE	0 (0 %)	0 (0 %)
Any TEAE related to procedures required by the protocol	0 (0 %)	0 (0 %)
Maximum intensity for any TEAE		
Mild	1 (20.0%)	0 (0 %)
Severe	0 (0 %)	1 (20.0%)
Any TESAE	0 (0 %)	1 (20.0%)
Discontinuation of study drug due to TEAE	0 (0 %)	0 (0 %)
Discontinuation of study drug due to TESAE	0 (0 %)	0 (0 %)

SAF = safety analysis set; TEAE = treatment emergent adverse effect; TESAE = treatment emergent serious adverse event; b.i.d = twice daily; t.i.d. = three times daily
Source: 5.3.5.2.1 PH-39733/Table 14.3.2/4

2.7.6.13.2.4.3 有害事象

SAF における TEAE を表 2.7.6.13-10 に、重篤な TEAE を表 2.7.6.13-11 に示す。

TEAE は 2 例に認められ、いずれの事象も治験薬との関連はないと判断された（5.3.5.2.1 PH-39733/Table 14.3.2/9、Table 14.3.2/10）。1 日 2 回投与群の 1 例に認められた TEAE（基本語）は軽度の嘔吐であり、転帰は未回復であった。1 日 3 回投与群の 1 例に認められた重篤な TEAE は高度の心房血栓症であり、転帰は未回復であった（5.3.5.2.1 PH-39733/Table 14.3.2/4、

Table 14.3.2/5、Table 14.3.2/6、Table 14.3.2/7）。治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった（5.3.5.2.1 PH-39733/Table 14.3.2/12）。

表 2.7.6.13-10 TEAE（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 20.1	器官別大分類 基本語	Rivaroxaban suspension b.i.d. N=5 (100%)	Rivaroxaban suspension t.i.d. N=5 (100%)	Total N=10 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		1 (20.0%)	1 (20.0%)	2 (20.0%)
Cardiac disorders	心臓障害	0	1 (20.0%)	1 (10.0%)
Atrial thrombosis	心房血栓症	0	1 (20.0%)	1 (10.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (20.0%)	0	1 (10.0%)
Vomiting	嘔吐	1 (20.0%)	0	1 (10.0%)

Source: 5.3.5.2.1 PH-39733/Table 14.3.2/6

表 2.7.6.13-11 重篤な TEAE（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 20.1	器官別大分類 基本語	Rivaroxaban suspension b.i.d. N=5 (100%)	Rivaroxaban suspension t.i.d. N=5 (100%)	Total N=10 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		0	1 (20.0%)	1 (10.0%)
Cardiac disorders	心臓障害	0	1 (20.0%)	1 (10.0%)
Atrial thrombosis	心房血栓症	0	1 (20.0%)	1 (10.0%)

Source: 5.3.5.2.1 PH-39733/Table 14.3.2/8

2.7.6.13.2.4.4 死亡

死亡は認められなかった（5.3.5.2.1 PH-39733/Table 14.3.5/1）。

2.7.6.13.2.4.5 重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.13-12 に示す。重篤な有害事象は 3／10 例に認められ（5.3.5.2.1 PH-39733/Table 14.3.5/2）、重篤な TEAE は 1 例に認められた（5.3.5.2.1 PH-39733/Table 14.3.2/8）。治験薬と関連のある重篤な有害事象は認められなかった（5.3.5.2.1 PH-39733/Table 14.3.2/13）。

表 2.7.6.13-12 重篤な有害事象の一覧（SAF）

Treatment group	Treatment emergent (yes/no)	Reported term	基本語	Intensity	Serious/ Drug related	Action taken	Outcome
t.i.d.	yes	Right atrial thrombus	心房血栓症	Severe	Yes/No	Not applicable	Not resolved
b.i.d.	no	Cardiac dysfunction and cardiac arrest	心停止	Severe	Yes/No	Not applicable	Resolved
t.i.d.	no	CRP increase to 42 mg/L	Ｃ－反応性蛋白増加	Mild	Yes/No	Not applicable	Resolved

b.i.d. = twice daily; t.i.d. = three times daily; CRP = c-reactive protein
Source: 5.3.5.2.1 PH-39733/Table 14.3.2/5, Table 14.3.5/2

2.7.6.13.2.4.6 その他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった（5.3.5.2.1 PH-39733/Table 14.3.2/14）。

特に注目すべき有害事象及び出血事象は認められなかった（5.3.5.2.1 PH-39733/Table 14.3.4/1～Table 14.3.4/3）。

2.7.6.13.2.4.7 臨床検査

臨床検査値（ヘモグロビン、血小板、クレアチニン、総ビリルビン、直接ビリルビン及び ALT）は治験薬の投与開始前 10 日以内に測定した。総ビリルビン、直接ビリルビン及び ALT の 2 回目の測定は治験薬の投与終了時（来院 4）に行った。すべての臨床検査値は標準範囲内あるいは ULN 及び基準値下限の 1.5 倍の範囲内で増減していた（5.3.5.2.1 PH-39733/Table 14.3.6/1～Table 14.3.6/15）。

2.7.6.13.2.4.8 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

収縮期血圧又は拡張期血圧について、臨床的に問題となる異常値は認められなかった（5.3.5.2.1 PH-39733/Listing 16.2.8.3/2）。

2.7.6.13.3 結論

有効性：画像検査上で「再発性症候性 VTE」又は「無症候性の血栓像の悪化」の複合エンドポイントは認められなかった。

薬物動態：年齢層 6 ヵ月未満の小児に体重で調整した用量のリバーロキサバンを 1 日 2 回投与したときの投与数時間後の血漿中リバーロキサバン濃度は、成人 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 回投与したときの範囲の下方に分布していた。また、トラフ濃度（第 8 日の最終投与 10～16 時間後）は成人 VTE 患者の範囲の下限に分布している、又は範囲を下回っていた。

投与間隔の違いによる血漿中濃度推移の変化を考慮すると、年齢層 6 ヵ月未満の小児に体重で調整した用量のリバーロキサバンを 1 日 3 回投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度は成人 VTE 患者に錠剤としてリバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回投与したときの範囲内であると考えられた。

同様に、体重で調整した用量のリバーロキサバンを 1 日 2 回又は 1 日 3 回投与したときの投与数時間後のほとんどの血漿中リバーロキサバン濃度は、錠剤として 20mg を 1 日 1 回投与時の

VTE sim の範囲の下方に分布している、又は範囲を下回っていた。1 日 2 回投与群では、5 例すべてのトラフ濃度は VTE sim の範囲の下限に分布、又は VTE sim の範囲を下回っていた。一方、1 日 3 回投与群では、投与間隔の違いによる血漿中濃度推移の変化を考慮すると、ほとんどの被験者のトラフ濃度は VTE sim の範囲内であった。

1 日 2 回投与群と 1 日 3 回投与群のいずれにおいても、すべての $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ は錠剤として 20mg を 1 日 1 回投与時の VTE sim の 5 パーセンタイルを下回っていた。また、$C_{max,ss}$ は VTE sim の分布の下限に分布していた。いずれの投与群でもすべての C_{trough} は VTE sim の範囲内であり、1 日 3 回投与群では VTE sim の 5～95 パーセンタイルの範囲内であった。したがって、これらのトラフ濃度の結果に基づき、投与間隔を 1 日 2 回から 1 日 3 回に変更することで、年齢層 6 ヵ月未満の小児におけるトラフ濃度は上昇し、成人 VTE 患者の C_{trough} に近づけることができると考えられた。

薬力学：年齢層 6 ヵ月未満の小児における PT 及び aPTT の個別値の分布はリバーロキサバン 20mg1 日 1 回投与を受けた成人 VTE 患者（試験 11528）の範囲内であった。また、血漿中リバーロキサバン濃度と PT 又は aPTT のベースライン比との関係は、成人 VTE 患者での分布の範囲内であった。抗第 Xa 因子活性の平均値及び個別値は PT 及び aPTT の結果と同様の傾向を示した。血漿中リバーロキサバン濃度と抗第 Xa 因子活性の関係は線形であった。成人 VTE 患者と比べたとき、年齢層 6 ヵ月未満の小児における止血系の発達過程が薬力学パラメータに及ぼす明らかな影響は認められなかった。

安全性：死亡、「重大な出血事象」、その他の出血事象及び治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。治験薬と関連のある TEAE は認められなかった。