2.5　臨床に関する概括評価の目次

略語一覧 4
2.5.1　製品開発の根拠 7
2.5.1.1　科学的背景 7
2.5.1.1.1　疾患の背景 7
2.5.1.1.2　Fontan 手術後の予防的抗血栓療法 8
2.5.1.1.3　予防的抗血栓療法の現状 9
2.5.1.2　申請医薬品の薬理学的分類 10
2.5.1.3　申請効能・効果 10
2.5.1.4　リバーロキサバンの開発状況 10
2.5.1.4.1　成人における開発状況 10
2.5.1.4.2　小児における開発状況 11
2.5.1.5　臨床開発計画 12
2.5.1.5.1　開発を計画した経緯 12
2.5.1.5.2　Fontan 手術後の小児 CHD 患者を対象とした開発プログラム 12
2.5.1.5.3　用法・用量設定のアプローチ 16
2.5.1.6　規制当局との協議の概要 18
2.5.1.6.1　国外規制当局との協議 18
2.5.1.6.2　国内規制当局との協議 19
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 21
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 22
2.5.3.1　薬物動態 22
2.5.3.1.1　試験 18226 での薬物動態の結果 22
2.5.3.1.2　薬物動態の外挿（Fontan 手術後の年齢層 9～18 歳未満の小児） 25
2.5.3.1.3　薬物動態に及ぼす内因的要因の影響 26
2.5.3.1.4　薬物動態に及ぼす外因的要因の影響 26
2.5.3.1.5　薬物動態における用量依存性及び時間依存性 26
2.5.3.1.6　薬物動態学的薬物相互作用 26
2.5.3.2　薬力学 27
2.5.3.2.1　作用機序 27
2.5.3.2.2　一次及び二次薬理作用 27
2.5.3.2.3　作用の発現又は消失 27
2.5.3.2.4　薬物動態及び薬力学の関係 27
2.5.3.2.5　申請用量及び投与間隔に対する薬力学による裏付け 28
2.5.3.2.6　薬力学的薬物相互作用 28

2.5.4 有効性の概括評価 29
2.5.4.1 試験デザインの概要 29
2.5.4.1.1 選択・除外基準 29
2.5.4.1.2 有効性評価項目 30
2.5.4.2 試験デザインの設定根拠 31
2.5.4.2.1 対象患者 31
2.5.4.2.2 2パート試験 31
2.5.4.2.3 用法・用量及び投与期間 31
2.5.4.2.4 対照薬の選択 31
2.5.4.2.5 非盲検及び無作為割付け 32
2.5.4.3 解析手法 32
2.5.4.4 試験対象集団 33
2.5.4.4.1 被験者の内訳 33
2.5.4.4.2 人口統計学的及びベースライン特性 33
2.5.4.4.3 病歴及びFontan手術歴 34
2.5.4.5 有効性の結果 34
2.5.4.6 日本人集団の結果 35
2.5.4.7 全体集団と日本人集団との結果の比較 36
2.5.4.8 有効性の結果のまとめ 36
2.5.5 安全性の概括評価 37
2.5.5.1 治験薬の曝露状況 37
2.5.5.2 出血事象 37
2.5.5.2.1 重大な出血事象 38
2.5.5.2.2 重大ではないが臨床的に問題となる出血事象 39
2.5.5.2.3 軽微な出血事象 39
2.5.5.3 有害事象 39
2.5.5.3.1 有害事象の要約 39
2.5.5.3.2 比較的よく見られる有害事象 40
2.5.5.3.3 死亡、重篤なTEAE及びその他の重要な有害事象 40
2.5.5.4 臨床検査値、バイタルサイン及び理化学的検査 41
2.5.5.4.1 臨床検査値 41
2.5.5.4.2 バイタルサイン 41
2.5.5.5 日本人集団の結果 42
2.5.5.6 全体集団と日本人集団との結果の比較 43
2.5.5.7 長期投与時の安全性 43
2.5.5.8 依存性、乱用及び過量投与 43
2.5.5.9 市販後データ 43
2.5.5.10 安全性のまとめ 44

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 45
2.5.6.1 治療の背景 45
2.5.6.1.1 疾患又は症状 45
2.5.6.1.2 現行の治療 45
2.5.6.2 ベネフィット 45
2.5.6.3 リスク 46
2.5.6.3.1 好ましくない影響 46
2.5.6.3.2 ドライシロップでの投薬過誤の可能性 47
2.5.6.4 小児と成人のデータの比較による評価 47
2.5.6.4.1 有効性及び安全性のデータの比較 48
2.5.6.4.2 薬物動態データの比較 50
2.5.6.4.3 薬力学データの比較 51
2.5.6.5 ベネフィット・リスク評価 51
2.5.6.6 まとめ 53
2.5.7 参考文献 55

略語一覧

略語	英語名称	日本語名称
ACCP	American College of Chest Physicians	米国胸部疾患学会
AHA	American Heart Association	米国心臓協会
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AMED	Japan Agency for Medical Research and Development	国立研究開発法人日本医療研究開発機構
APC	atriopulmonary connection	右房–肺動脈の直接吻合
aPTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
ASA	acetylsalicylic acid	アセチルサリチル酸（アスピリン）
AUC(0-24)	area under the concentration vs. time curve from time 0 to 24 hours	投与 0 時間後から 24 時間後までの濃度－時間曲線下面積
$AUC(0-24)_{ss}$	AUC(0-24) at steady state	定常状態における AUC(0-24)
CHD	congenital heart disease	先天性心疾患
CI	confidence interval	信頼区間
CIAC	Central Independent Adjudication Committee	中央独立判定委員会
CL	total body clearance of drug	全身クリアランス
$C_{max,ss}$	maximum observed concentration at steady state	定常状態における最高濃度
$C_{trough,ss}$	observed trough concentration at the end of the dosing interval at steady state	定常状態におけるトラフ濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DVT	deep vein thrombosis	深部静脈血栓症
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EU	European Union	欧州連合
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
IDMC	Independent Data Monitoring Committee	独立データモニタリング委員会

略語	英語名称	日本語名称
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis	国際血栓止血学会
JRD	Janssen Research & Development	—
JROAD	Japanese Registry Of All cardiac and vascular Diseases	—
LMWH	low molecular weight heparin	低分子量ヘパリン
mITT	modified intention-to-treat	—
NHLBI	National Heart, Lung, and Blood Institute	米国国立心肺血液研究所
NNH	number needed to treat to harm	有害必要数
NNT	number needed to treat to benefit	治療必要数
NOAC	novel oral anticoagulant	非ビタミンK拮抗経口抗凝固薬
OD (tablet)	orally disintegration	口腔内崩壊（錠）
PBPK	physiologically-based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
PE	pulmonary embolism	肺（血栓）塞栓症
P-gp	P-glycoprotein	P糖タンパク
PIP	paediatric investigation plan	小児医薬品開発計画
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
[redacted]	[redacted]	[redacted]
PT	prothrombin time	プロトロンビン時間
PT-INR	prothrombin time-international normalized ratio	プロトロンビン時間の国際標準比
SAF	safety analysis set	安全性解析対象集団
SD	standard deviation	標準偏差
SmPC	Summary of Product Characteristics	欧州製品概要
SPAF	stroke prevention in atrial fibrillation	心房細動患者における脳卒中の発症抑制
TCPC	total cavopulmonary connection	大静脈肺動脈吻合
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
THR	total hip replacement	股関節全置換術
TKR	total knee replacement	膝関節全置換術

略語	英語名称	日本語名称
TTR	time in therapeutic range	目標範囲内であった期間
UFH	unfractionated heparin	未分画ヘパリン
ULN	upper limit of normal	基準値上限
VKA	vitamin K antagonist	ビタミンK拮抗薬
VTE	venous thromboembolism	静脈血栓塞栓症
VTE-T	treatment and secondary prevention of venous thromboembolism	静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　科学的背景

2.5.1.1.1　疾患の背景

先天性心疾患（CHD）は、米国では年間約4万人（出生の約1%）に発生し、乳児の疾患及び死亡に関連する先天異常では最も一般的なものである[1)]。国内でも、日本小児循環器学会によるデータベース調査（小児期発生心疾患実態調査 2020 集計結果報告書）によると、先天性心血管異常は年間約 1 万人に発生している[2)]。小児 CHD 患者の約 7.7%～10%で機能的単心室症となる様々な形態学的変化が認められ、このような病態では一つの心室のみが体循環を維持している[3,4,5)]。

Fontan 手術は、2 歳以降の CHD 患者に対して実施される最も一般的な手術であり、機能的単心室症の小児に対する最後の姑息的修復術である[6)]。手術法は、右房-肺動脈の直接吻合（APC：atriopulmonary connection）法と大静脈肺動脈吻合（TCPC：total cavopulmonary connection）法に大きく分類される。TCPC 法は、心房負荷が少ない利点がある。TCPC 法は、時代とともに改良が試みられ、心房壁の一部を利用した lateral tunnel 法（intra-atrial rerouting 法）、利用しない intra-atrial grafting 法、更に、最近では、心臓外で人工血管を用いて、下大静脈を肺動脈に直接吻合した心外導管法（extra-cardiac grafting 法）が主流である[7)]。

Fontan 手術により予後が改善し、手術後に成人期まで生存する患者数が増加している[4,8)]。APC 法による Fontan 手術の遠隔生存率は、1990 年の Fontan らによる報告では、1 年 88%、10 年 81%、15 年 73%であり[9)]、2007 年の d'Udekem らの報告では、15 年生存率は 81%である[7)]。一方、TCPC 法の成績は、Mitchell らは生存率を 5 年で 94.9%、8 年で 93.9%[10)]、Hirsch らは 10 年で 93%、14 年で 91%[11)]と報告している。遠隔生存率を決定する最も大きな要因は Fontan 手術の術式であり、APC 法に比べて TCPC 法の成績が良好である[12)]。国内の Fontan 手術の年間施行件数は、日本胸部外科学会の学術調査によると、2012～2017 年は 370～450 件[13,14,15,16,17,18)]であり、日本循環器学会による実態調査〔2021 年度循環器疾患診療実態調査報告書 JROAD（The Japanese Registry Of All cardiac and vascular Diseases）[19)]〕によると、2017～2021 年度実施報告分は 349～417 件であった。

小児 CHD 患者の医学的管理は改善し続けているものの、Fontan 手術後の患者にとって血栓性イベント発現のリスクは依然として重大な問題である[20)]。いくつかの試験では、Fontan 手術後の血栓像の発現割合は 17%～33%と推定されており[21,22)]、Fontan 手術後の血栓塞栓症による死亡率は 25%～38%と報告されている[8,20)]。血栓性合併症のリスクは Fontan 手術後 6 ヵ月以内で最も高く、その後最初の 2.5 年にわたってリスクは低下するものの持続する[23,24)]。また、血栓性イベント発現の第二のピークは Fontan 手術後 10 年以降との報告[25)]や、血栓塞栓症による死亡の危険性は術後 15 年から急増し、抗血小板療法又は抗凝固療法が行われていない場合にそのリスクが高まるとの報告[26)]もある。Fontan 手術後の血栓性イベントは一度発現すると重大な結果を招くため、長期にわたる血栓予防が重要になると考えられる。なお、Fontan 手術後の患者でみられるこれらの血栓症は主として静脈性〔静脈血栓塞栓症（VTE）〕である[21,22)]。

米国国立心肺血液研究所（NHLBI）は、小児 CHD 患者の血栓症に関連する問題を検討するため、2012 年に Working Group を招集した[27)]。Working Group の報告では、単心室症患者を優先すべき集団と特定し、また同患者集団における Fontan 手術前後の血栓予防を評価する試験が最優先課題であると強調した。

2.5.1.1.2　Fontan 手術後の予防的抗血栓療法

現在のところ、Fontan 手術後の予防的抗血栓療法における最適な種類又は投与期間に関してコンセンサスはなく、小児で推奨されている治療の多くは成人の血栓予防に通常用いられている抗血栓療法の小児への外挿に基づいている。

米国心臓協会（AHA）の scientific statement（2013 年）及び米国胸部疾患学会（ACCP）のガイドライン（2012 年）では、Fontan 手術後の小児患者における血栓予防として、アスピリン（ASA）又はワルファリンの投与が以下のとおり推奨されている[28,29]。

AHA の scientific statement（2013 年）[28]：

- Fontan 手術後の血栓予防のための長期にわたる抗血小板療法は妥当である（クラスⅡa、エビデンスレベル C）
- Fontan 手術後 3 ヵ月から 12 ヵ月では、乳幼児及び小児においてワルファリン又は低分子量ヘパリン（LMWH）による予防を考慮してもよい（クラスⅡb、エビデンスレベル C）
- 解剖学的又は血行力学的危険因子を有する患者では、Fontan 手術後の長期にわたるワルファリン治療を考慮してもよい（クラスⅡb、エビデンスレベル C）

ACCP のガイドライン（2012 年）[29]：

- Fontan 手術後の小児患者において、未治療より ASA 又は未分画ヘパリン（UFH）投与後のワルファリン投与を推奨する（グレード 1C）

AHA の scientific statement（2013 年）では、Fontan 手術後の小児患者を対象に ASA とワルファリンを比較した前向き国外無作為化試験が参照されている[23]。この試験では、ASA 又はワルファリン〔プロトロンビン時間の国際標準比（PT-INR）の目標範囲：2.0～3.0〕の投与群間で血栓性イベントの発現割合は同程度であり〔ワルファリン群 24%（13/54 例）、ASA 群 21%（12/57 例）〕、その累積リスクに統計学的に有意な差を認めなかった〔ASA 群に対するハザード比：1.35、95%信頼区間（CI）：0.62～3.00、p＝0.45〕。更に、副次解析の結果、ワルファリン群の PT-INR 値が目標範囲内であった患者はわずか 44%にとどまり、PT-INR コントロール不良例（目標範囲内にある PT-INR 値が全試験期間の 30%未満）の血栓性イベント発現のリスクは ASA 群に比べ高かった（ASA 群に対するハザード比：3.53、95%CI：1.35～9.20、p＝0.01）[24]。

AHA の scientific statement（2013 年）では、ワルファリンよりも抗血小板療法の方がより強く推奨されている。ただし、上述の推奨はガイドライン作成当時に入手可能であった文献及び専門家の意見という限られたエビデンスに基づいたものであり、同 statement でも、優れたデザインの更なる臨床試験が必要であると言及されている。

また、AHA からは 2019 年にも Fontan 循環を有する小児及び成人の評価と管理に関する scientific statement[30]が出されているが、血栓予防の key point としては「Fontan 循環の患者では、血栓塞栓性イベントの発症リスクが高まっている」、「血栓塞栓性イベントの発症抑制に最も有効な治療法は依然として明らかではないが、抗血小板薬又は抗凝固薬のいずれかによる血栓予防を行うことは妥当である」という 2 点のみが挙げられており、予防的抗血栓療法の推奨クラスの記載はない。なお、解説文には「現在のガイドライン〔AHA ガイドライン（2013 年）〕では、危険因子が想定される、血栓症の既往がある、あるいは年齢の高い患者で抗凝固療法を予備的な治療としたうえで、Fontan 循環を有するすべての患者が ASA 投与を受けることは妥当としている。」と 2013 年の statement に基づく記述がある。

米国では 2021 年 12 月にリバーロキサバンの「Fontan 手術後の先天性心疾患の小児患者（2 歳以上）における血栓予防」の効能・効果が追加承認されたが、AHA、ACCP いずれのガイドラインにも未掲載である。現在のところ、欧州連合（EU）で血栓塞栓症の一次予防のために小児への使用が承認されている抗凝固薬はなく、ビタミン K 拮抗薬（VKA）やヘパリンが小児に適応外使用されている。

国内では、日本循環器学会等の「先天性心疾患並びに小児期心疾患の診断検査と薬物療法ガイドライン（2018 年改訂版）」[31]で、国外のガイドラインと同様に、Fontan 手術後の小児 CHD 患者における血栓予防を目的とした ASA 又はワルファリンの投与が以下のとおり推奨されている。

- 血栓症の危険因子を有するフォンタン手術後に対するワルファリン投与（推奨クラスⅡa、エビデンスレベル B）
- フォンタン手術後全例に対するワルファリン投与（推奨クラスⅡb、エビデンスレベル B）
- フォンタン手術後全例に対する ASA 投与（推奨クラスⅡa、エビデンスレベル B）

国内のガイドラインでは、Fontan 手術後の全例に対する血栓予防に関してワルファリン（推奨クラスⅡb）よりも ASA（推奨クラスⅡa）の方がより強く推奨されてはいるものの、「フォンタン術後では、血栓症の予防のためにアスピリンまたはワルファリンの投与を行うべきであるが、両者の優劣については結論が出ていない」と記載されているように、予防的抗血栓療法の種類、用量、投与期間についてコンセンサスは得られていない。

2.5.1.1.3　予防的抗血栓療法の現状

Fontan 手術後の患者に対する予防的抗血栓療法の現状としては、上述のガイドラインの推奨に基づき、個々の患者の状態に応じて主治医が抗血小板療法又は抗凝固療法を選択していると考えられる。

国外の Fontan 手術後患者の血栓予防に関するシステマティックレビュー[32]によると、集計された 1,075 例のうち、約 80%で抗凝固療法（ワルファリン、目標 PT-INR：1.5～3.0）が、20%で抗血小板療法（ASA 1～10mg/kg/日）が行われていた。更に、対象となった 20 件の臨床研究のうち 8 件で両者が併用されていた。

国内では、小児の血栓予防に保険適用上使用可能な薬剤は、「血栓塞栓症の治療及び予防」の適応を有するワルファリンカリウムのみである。ただし、ワルファリンは、その治療域が狭く、薬物相互作用や食事の影響を受けることから頻回のモニタリングが必要とされ、有効性を得るための投与量にも個人差がある。特に小児では血液検査による PT-INR のモニタリングも容易でないため、服薬コンプライアンスの問題がある。また、実臨床では、ガイドラインの推奨に基づき、ワルファリンのみならず ASA も広く使用されていると考えられる。しかし、ASA の小児適応は「川崎病（川崎病による心血管後遺症を含む）」のみであり、更に、ASA を投与しても血小板凝集を十分に阻害できない ASA 抵抗性の患者の存在が指摘されている[33,34,35]。

国内の Fontan 手術後患者の血栓予防の実態に関する報告は限られているが、施設や報告時期によって治療方針は一様ではない。Fontan 手術後の患者 96 例を対象とした後ろ向き研究[36]では、Fontan 手術後 24±7 年の追跡期間中に 20 例に血栓性イベントが認められ、それらの患者における予防的抗血栓療法の内訳は、ワルファリン単剤投与が 16 例、ASA 単剤投与が 1 例、ワルファリンと ASA の併用投与が 3 例であった。また、2014 年に外来診療を受けた Fontan 手術後遠隔期の患者 106 例を対象とした後ろ向き研究[37]では、5 例が抗血小板療法のみ、19 例が抗凝固療法のみ、78 例が抗血小板療法と抗凝固療法の併用を受けていた。塞栓症は 2 例に認められた（いずれも併用群）。出血性イベントは抗血小板療法と抗凝固療法の併用群が 10 例（6.9/1000 人年）、抗凝

固療法単独群が1例（2.6/1000人年）であり、単独群に対する併用群のハザード比は2.51（95% CI：0.66～9.60、p＜0.18）と差は有意とはならなかったが、発現割合は併用群の方が数値的に高かった。

20[redacted]年[redacted]月にBayer社[redacted]が国内で実施したデータベース調査[38]では、[redacted]であり、[redacted]。また、本調査の[redacted]において、[redacted]した。[redacted]、本調査では、[redacted][39][redacted]。[redacted]であった。また、[redacted]であった。本調査は[redacted]では、[redacted]。

以上のように、Fontan手術後の小児CHD患者に対する予防的抗血栓療法について、既存の治療薬の問題点を克服した簡便で、かつ確かな有効性と許容できる安全性を有する治療薬に対する医療ニーズは未だに高い。

2.5.1.2　申請医薬品の薬理学的分類

リバーロキサバン（治験成分記号：BAY 59-7939）〔JAN：リバーロキサバン、INN：rivaroxaban、化学名：5-クロロ-N-({(5S)-2-オキソ-3-[4-(3-オキソモルホリン-4-イル)フェニル]-1,3-オキサゾリジン-5-イル}メチル)チオフェン-2-カルボキサミド〕は、Bayer社により合成された第Xa因子の選択的阻害薬である。Bayer社と米国Janssen Research & Development社（JRD社）との共同で、血栓塞栓症の予防及び治療を目的とする複数の効能・効果について国際的に臨床開発が行われている。リバーロキサバンは、経口投与が可能であり、トロンビン産生を抑制することにより抗血栓作用を発揮する。

2.5.1.3　申請効能・効果

今回の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、一変申請）における申請効能・効果は、「Fontan手術後の先天性心疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制」である。

本申請では、体重によらず小児のみに使用可能な剤形としてリバーロキサバンのドライシロップ（1瓶中51.7mg及び103.4mg）、体重20kg以上50kg未満の小児に対してフィルムコーティング錠2.5mg、並びに体重50kg以上の小児に対してフィルムコーティング錠10mg、細粒分包10mg及び口腔内崩壊錠（OD錠）10mgを申請品目とする。

2.5.1.4　リバーロキサバンの開発状況

2.5.1.4.1　成人における開発状況

国外では、リバーロキサバンは、2008年以降、非弁膜症性心房細動患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制、下肢整形外科大手術施行患者におけるVTEの発症抑制、深部静脈血栓症（DVT）及び肺塞栓症（PE）の治療及び再発抑制、急性冠症候群後の患者におけるアテローム血

栓性イベントの抑制、冠動脈疾患患者又は末梢動脈疾患患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制等に係る効能・効果で承認されている。2022 年 11 月時点で、欧米を含む 130 以上の国又は地域でこれら効能・効果のいずれかが承認されている。

国内では、リバーロキサバンのフィルムコーティング錠（販売名：イグザレルト錠 2.5mg、同 10mg 及び同 15mg）、内用細粒（販売名：イグザレルト細粒分包 10mg 及び同 15mg）及び口腔内崩壊錠（販売名：イグザレルト OD 錠 10mg 及び同 15mg）が、以下の効能・効果に対して承認、販売されている。

- 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制
（錠剤 10mg 及び 15mg：2012 年 1 月 18 日承認、細粒分包 10mg 及び 15mg：2015 年 9 月 28 日承認、OD 錠 10mg 及び 15mg：2020 年 8 月 6 日承認）
- 静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制
（錠剤 10mg 及び 15mg：2015 年 9 月 24 日承認、細粒分包 10mg 及び 15mg：2015 年 12 月 2 日承認、OD 錠 10mg 及び 15mg：2020 年 8 月 6 日承認）
- 下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制
（錠剤 2.5mg：2022 年 6 月 20 日承認）

2.5.1.4.2　小児における開発状況

小児については、リバーロキサバンは国外で VTE の治療及び再発抑制の効能・効果の承認を受けている。国内でも、リバーロキサバンの錠剤、細粒分包、OD 錠及びドライシロップが「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」（小児）の効能・効果で 2021 年 1 月 22 日に承認を取得している。

小児における VTE の治療及び再発抑制に関する小児開発プログラム（以下、小児 VTE-T プログラム）では、500 例超の小児が少なくとも 1 回のリバーロキサバンの投与を受けている。小児 VTE-T プログラムでは、成人 DVT/PE 患者の治療及び再発抑制で確立された有効性及び安全性を小児 VTE 患者に外挿するアプローチがとられた（2.5.1.5.3.1）。主たる試験である国際共同第Ⅲ相試験〔試験 14372（EINSTEIN-Jr 試験）〕において、成人の VTE の治療及び再発抑制に用いるリバーロキサバンの用法・用量（非日本人では 20mg 1 日 1 回投与、日本人では 15mg 1 日 1 回投与）と同程度の曝露量が得られるように体重で調節した用量のリバーロキサバンを、生後 0 ヵ月～18 歳未満の小児の急性 VTE 患者に投与した。その結果、小児でも目標とする成人での曝露量と同程度の曝露量が得られることが確認された。また、小児における血漿中リバーロキサバン濃度と薬力学パラメータの関係は成人の結果と同様であった。有効性及び安全性に関しては、リバーロキサバンは標準治療（UFH、LMWH、フォンダパリヌクス又は VKA）と比較して、出血事象を増加させることなしに（「重大な出血事象」は認められなかった）、「再発性症候性 VTE」（有効性主要評価項目）の発現割合が低く、血栓像の改善又は正常化のいずれかを示した被験者の割合は上回るという良好な結果が認められた。全体集団及び日本人集団共に良好な成績が得られており、日本人集団に全体集団と異なる体重による用量調整の必要性を示唆するものはなかった。また、内因的要因及び外因的要因、並びに曝露－反応関係の検討の結果、成人での成績に基づく知見以上の小児特有の知見は認められなかった〔小児の「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」の効能追加承認時（2021 年 1 月）申請資料（以下、CTD-小児 VTE）2.5.6〕。以上のように、急性 VTE の様々な症状を呈する小児において、体重で調整した用法・用量のリバーロキサバンのベネフィット・リスクプロファイルは、標準治療と比較して良好であると考えられた。

2.5.1.5 臨床開発計画

2.5.1.5.1 開発を計画した経緯

国外では、米国食品医薬品局（FDA）との小児開発の議論の中で出された要望に従い、Fontan手術後の2～8歳の小児CHD患者を対象にリバーロキサバンによる血栓予防効果を評価するため、国際共同第Ⅲ相試験である試験18226（UNIVERSE試験）を主たる試験とした開発プログラムが計画された（2.5.1.6.1）。

国内においても、当該適応症における高い医療ニーズは規制当局により認識されており、独立行政法人医薬品医療機器総合機構より開発に関する助言が得られている。そのため、試験18226への参加を前提とした国内臨床開発を計画した（2.5.1.6.2）。

2.5.1.5.2 Fontan手術後の小児CHD患者を対象とした開発プログラム

Fontan手術後の小児CHD患者では血栓予防のために使用可能な承認薬が限られており、簡便に投与可能で、かつ良好なベネフィット・リスクを有する治療薬が望まれている。リバーロキサバンは、投与にあたって血液凝固モニタリングが不要で、薬物や食物との相互作用も標準治療のひとつであるワルファリンより少ないという特徴を有している。小児の成長に必要な食事に制限が生じないということは重要と考えられる。これらの観点で、Fontan手術後の小児CHD患者に対し、長期の血栓予防のための抗血栓療法の新たな選択肢を提供できると考えた。

また、以下を目的として、Fontan手術後の小児CHD患者を対象としたリバーロキサバンの開発プログラムを設計した。

1. Fontan手術後の小児CHD患者でのリバーロキサバンの曝露量が、下肢整形外科大手術施行後の成人患者への10mg 1日1回投与時（VTE発症抑制におけるリバーロキサバンの確立された用法・用量）と同程度になるように、体重で調整した用法・用量を設定すること
2. 主たる試験である試験18226において、体重で調整した用量のリバーロキサバンを1日2回投与した場合（成人における10mg 1日1回投与時と同程度の曝露量）の安全性及び有効性を、ASA（約5mg/kg）単剤投与と比較評価すること

試験18226では、Fontan手術後の2～8歳の小児CHD患者に対して、下肢整形外科大手術施行後の成人患者での10mg 1日1回投与に相当する曝露量〔定常状態時のAUC(0-24)で推定〕が得られるよう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。成人でのVTE発症抑制を目的としたリバーロキサバン10mg 1日1回投与の安全性及び有効性は、下肢整形外科大手術施行後の成人患者〔国外第Ⅲ相試験の試験11354（RECORD 1試験）、試験11357（RECORD 2試験）及び試験11356（RECORD 3試験）〕で既に確立されている。また、リバーロキサバン10mg 1日1回投与によるVTE発症抑制効果は、急性内科疾患の成人患者においても確認されている〔国際共同第Ⅲ相試験の試験12839（MAGELLAN試験）の成績に加え、その後、試験18226実施中に終了した国外第Ⅲ相試験の試験17261（MARINER試験）[40,41]でも効果を支持する成績が得られている〕。なお、下肢整形外科大手術施行後の日本人成人患者（国内第Ⅲ相試験の試験14397及び試験14398）においても、リバーロキサバンの10mg 1日1回投与によるVTE発症抑制効果に関して国外と著しく異なる結果は得られていない。

試験18226で用いたリバーロキサバンの検討用法・用量は、小児VTE-Tプログラムでの用法・用量設定のアプローチを参考とし、生理学的薬物速度論（PBPK）モデリングアプローチにより設定した（2.5.1.5.3）。Fontan手術後の小児CHD患者に対するPBPKモデルは、既に構築され妥当性が検証されている小児VTE患者に対するPBPKモデルを基とし、Fontan手術後の小児集団の病態生理学的な因子を反映させたものである。

試験 18226 では、Fontan 手術を受けた 2～8 歳の機能的単心室症の小児患者を組入れた。試験 18226 はパート A 及び B から構成され、パート A では体重で調整した用量のリバーロキサバンの 1 日 2 回投与（成人での 10mg 1 日 1 回投与に相当する曝露量）による薬物動態、薬力学及び忍容性を検討し、パート B ではパート A と同一の用法・用量のリバーロキサバンの投与による有効性及び安全性を標準治療として一般的に用いられる ASA と比較した。上述のとおり、国内外のガイドラインでは、Fontan 手術後の小児患者における血栓予防を目的とした ASA 又はワルファリンの投与が推奨されている（2.5.1.1.2）。また、ワルファリンの効果は、薬物相互作用や食事の影響のため個人差が大きく、試験 18226 のような被験者数が限られる試験では必ずしも有用な情報は得られないと考えられた。試験 18226 のパート B では、このような国内外のガイドラインの推奨 [28,29,31]、過去の文献報告 [23,24]及び実臨床での予防的抗血栓療法の現状（2.5.1.1.3）を考慮し、ASA 単剤投与を対照薬とした（2.5.4.2.4）。

一方、血栓性イベント発現の第二のピークは Fontan 手術後 10 年以降との報告もあることから（2.5.1.1.1）、実臨床では長期にわたる血栓予防が必要とされる患者が存在すると考えられる。Fontan 手術後の年齢層 9～18 歳未満の患者における臨床データがないため、試験 18226 で得られた Fontan 手術後の年齢層 2～8 歳の小児 CHD 患者の用量－曝露関係を構築した PBPK 及び母集団薬物動態モデルに基づき年齢層 9～18 歳未満の Fontan 手術後の CHD 患者に外挿した（2.5.3.1.2）。

以上の開発プログラムをもとに構成した、国内のリバーロキサバンの一変申請に使用する臨床データパッケージを表 2.5.1-1 に示す。

Fontan 手術後の機能的単心室症の小児患者を対象に、血栓予防を目的としてリバーロキサバンの有効性及び安全性を評価した国際共同第Ⅲ相試験である試験 18226 を評価資料とした。

また、試験 18226 におけるリバーロキサバンの用法・用量は、上述のように、成人の VTE 発症抑制において確立された 10mg 1 日 1 回と同程度の曝露量が得られるように設定されたものである。VTE 発症抑制に対するリバーロキサバン 10 mg 1 日 1 回投与の用法・用量を確立した下肢整形外科大手術施行後の成人患者の VTE 発症抑制を目的とした国外第Ⅲ相試験（試験 11354、試験 11357 及び試験 11356）、及び急性内科疾患の成人患者における VTE 発症抑制について日本人被験者も含めて検討した国際共同第Ⅲ相試験（試験 12839）を参考資料とした。更に、下肢整形外科大手術施行後の日本人成人患者でリバーロキサバン 5、7.5 及び 10mg 1 日 1 回投与を検討した国内第Ⅲ相試験（試験 14397 及び試験 14398）を参考資料とした。

表 2.5.1-1 申請データパッケージに含まれる第Ⅲ相試験一覧

相	試験番号 報告書番号 参照項目	資料区分	試験目的	試験デザイン	対象	投与例数	用法・用量/ 投与期間
国際共同 第Ⅲ相	試験 18226 UNIVERSE/ R-13703 5.3.5.1.1 2.7.6.1	評価	薬物動態 薬力学 安全性 有効性	多施設共同 パート A： 非盲検、非対照 パート B： 無作為化、非盲検、実薬対照	Fontan 手術後の 2～8 歳の機能的単心室症の小児患者	パート A 全被験者：12 例 パート B 全被験者： リバーロキサバン群： 64 例 ASA 群：34 例 日本人： （パート B のみ）[a] リバーロキサバン群： 8 例 ASA 群：1 例	リバーロキサバン群： 成人における 1 日用量 10mg 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、リバーロキサバンドライシロップ[b]を 1 日 2 回、経口投与 ASA 群： ASA 約 5mg/kg を 1 日 1 回、経口投与 投与期間：12 ヵ月間
国外 第Ⅲ相	試験 11354 RECORD 1/ MRR-00233 5.3.5.4.1 2.7.6.2	参考	有効性 安全性	多施設共同、無作為化、ダブルダミー法による二重盲検、実薬対照、並行群間比較	成人の THR 施行患者	リバーロキサバン群： 2,209 例 エノキサパリン群： 2,224 例	リバーロキサバン群： リバーロキサバン 10mg 1 日 1 回、経口投与＋ エノキサパリンプラセボ 1 日 1 回、皮下投与 エノキサパリン群： エノキサパリン 40mg 1 日 1 回、皮下投与＋ リバーロキサバンプラセボ 1 日 1 回、経口投与 投与期間： リバーロキサバン： 35 日間 エノキサパリン： 36 日間
国外 第Ⅲ相	試験 11357 RECORD 2/ MRR-00234 5.3.5.4.2 2.7.6.3	参考	有効性 安全性	多施設共同、無作為化、ダブルダミー法による二重盲検、実薬対照、並行群間比較	成人の THR 施行患者	リバーロキサバン群： 1,228 例 エノキサパリン群： 1,229 例	リバーロキサバン群： リバーロキサバン 10mg 1 日 1 回、経口投与＋ エノキサパリンプラセボ 1 日 1 回、皮下投与 エノキサパリン群： エノキサパリン 40mg 1 日 1 回、皮下投与＋ リバーロキサバンプラセボ 1 日 1 回、経口投与 投与期間： リバーロキサバン： 35 日間 エノキサパリン： 13 日間[c]

相	試験番号 報告書番号 参照項目	資料区分	試験目的	試験デザイン	対象	投与例数	用法・用量/ 投与期間
国外 第Ⅲ相	試験 11356 RECORD 3/ MRR-00218 5.3.5.4.3 2.7.6.4	参考	有効性 安全性	多施設共同、無作為化、ダブルダミー法による二重盲検、実薬対照、並行群間比較	成人の TKR 施行患者	リバーロキサバン群： 1,220 例 エノキサパリン群： 1,239 例	リバーロキサバン群： リバーロキサバン 10mg 1 日 1 回、経口投与＋ エノキサパリンプラセボ 1 日 1 回、皮下投与 エノキサパリン群： エノキサパリン 40mg 1 日 1 回、皮下投与＋ リバーロキサバンプラセボ 1 日 1 回、経口投与 投与期間： リバーロキサバン： 12 日間 エノキサパリン： 13 日間
国際共同 第Ⅲ相	試験 12839 MAGELLAN/ A51599 5.3.5.4.4 2.7.6.5	参考	有効性 安全性	多施設共同、無作為化、ダブルダミー法による二重盲検、実薬対照、並行群間比較	成人の急性内科疾患により入院した患者	全被験者： リバーロキサバン群： 3,997 例 エノキサパリン群： 4,001 例 日本人： リバーロキサバン群： 108 例 エノキサパリン群： 96 例	リバーロキサバン群： リバーロキサバン 10mg 1 日 1 回、経口投与＋ エノキサパリンプラセボ 1 日 1 回、皮下投与 エノキサパリン群： エノキサパリン 40mg 1 日 1 回、皮下投与＋ リバーロキサバンプラセボ 1 日 1 回、経口投与 投与期間： リバーロキサバン： 35 日間 エノキサパリン： 10 日間[c]
国内 第Ⅲ相	試験 14397/ A57175 5.3.5.4.5 2.7.6.6	参考	有効性 安全性	多施設共同、無作為化、ダブルダミー法による二重盲検、実薬対照、並行群間比較、用量確認	日本人成人の THR 施行患者	リバーロキサバン 5mg 群：99 例 7.5mg 群：100 例 10mg 群：99 例 エノキサパリン群： 98 例	リバーロキサバン群： リバーロキサバン 5、7.5 又は 10mg 1 日 1 回、経口投与＋エノキサパリンプラセボ 1 日 2 回、皮下投与 エノキサパリン群： エノキサパリン 20mg 1 日 2 回、皮下投与＋ リバーロキサバンプラセボ 1 日 1 回、経口投与 投与期間： リバーロキサバン： 34 又は 35 日間 エノキサパリン： 6 又は 7 日間[c]

相	試験番号 報告書番号 参照項目	資料区分	試験目的	試験デザイン	対象	投与例数	用法・用量/ 投与期間
国内 第Ⅲ相	試験 14398/ A57174 5.3.5.4.6 2.7.6.7	参考	有効性 安全性	多施設共同、無作為化、ダブルダミー法による二重盲検、実薬対照、並行群間比較、用量確認	日本人成人の TKR 施行患者	リバーロキサバン 5mg 群：73 例 7.5mg 群：75 例 10mg 群：76 例 エノキサパリン群： 74 例	リバーロキサバン群： リバーロキサバン 5、7.5 又は 10mg 1 日 1 回、経口投与＋エノキサパリンプラセボ 1 日 2 回、皮下投与 エノキサパリン群： エノキサパリン 20mg 1 日 2 回、皮下投与＋ リバーロキサバンプラセボ 1 日 1 回、経口投与 投与期間： リバーロキサバン： 11 又は 12 日間 エノキサパリン： 10 又は 11 日間

ASA：アセチルサリチル酸、THR：股関節全置換術、TKR：膝関節全置換術
a 日本人被験者はパート B から参加した。
b 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（1mg/mL）。
c エノキサパリン投与後、リバーロキサバンのプラセボのみを第 35 日まで投与した。

2.5.1.5.3 用法・用量設定のアプローチ

試験 18226 で用いたリバーロキサバンの検討用法・用量は、小児 VTE-T プログラムでの用法・用量設定のアプローチを参考とし、PBPK モデリングアプローチにより設定した。本項では、まず小児 VTE-T プログラムでの用法・用量設定の概要を記述し、その次に試験 18226 での用法・用量設定について述べる。

2.5.1.5.3.1 小児の VTE の治療及び再発抑制における用法・用量設定

小児を対象とした開発で、有効性についての検出力を持った試験を成人対象の場合と同様に実施することは難しいと広く認識されている。また、「基礎疾患の病態生理が小児と成人で十分に類似している場合、成人と同様の曝露量によって、小児でも同様の有効性及び安全性プロファイルを得られる」との仮定を小児での開発コンセプトの基本とすることも広く受け入れられている。

成人の VTE は、止血、血栓及び炎症の経路の加齢による変化や併存疾患等の様々な要因からなる多因子性の病態であるものの、小児の VTE と成人の VTE で血栓の生成過程は共通している。いずれの年齢層でも、血栓は凝固系の活性化の結果生じる。

一方、小児の凝固系は年齢とともに成熟し、特に凝固因子の濃度は年齢と共に変化することが知られている（止血系の発達と称される現象）。小児では遺伝性又は後天性の出血の問題のリスクが成人よりも低く、様々な年齢層にわたって正常な病態生理学的止血能を有しているという報告[42)]があり、止血系の発達は新生児及び小児にとって保護的なメカニズムをもたらし、小児集団における血栓症又は出血のリスク低下の一因となっている可能性がある[43,44)]。そのため、小児での止血系の発達は、凝固系にバランスの取れた変化をもたらすといえる。また、一般的に小児と成人で抗血栓療法への反応を比較評価するにあたって、この変化による影響はないと考えられる。

このように、血栓形成の病態生理学的プロセスは成人と小児で類似しており、リバーロキサバンによる凝固系への作用も同様に期待できることから、リバーロキサバンの安全性及び有効性データの成人から小児への部分的な外挿は可能であると考えられた。そのため、VTE の治療及び再発抑制に関する小児 VTE-T プログラムでは、小児におけるリバーロキサバンの曝露量が成人と同程度であることに加えて、小児における薬力学が成人と同程度であることを示す必要があった。

リバーロキサバンの小児 VTE-T プログラムでは、成人 DVT/PE 患者の治療及び再発抑制で確立された有効性及び安全性を小児 VTE 患者に外挿するアプローチがとられた。小児 VTE 患者でのリバーロキサバンの曝露量が成人 DVT/PE 患者と比較して同程度であれば、小児での安全性及び有効性プロファイルも成人と同様となることが期待された。そのため、成人 DVT/PE 患者にリバーロキサバンを投与した場合（非日本人では 20mg 1 日 1 回投与、日本人では 15mg 1 日 1 回投与）と同程度の曝露量が得られるように体重で調整した用法・用量を設定するための PBPK モデルが構築された（CTD-小児 VTE 2.5.1.3.2）。非日本人小児 VTE 患者を対象とした PBPK モデルがまず作成され、それに基づき日本人小児 VTE 患者を対象とした PBPK モデルが作成された。PBPK モデルに基づくシミュレーションの結果、体重 50kg 未満の日本人小児及び非日本人小児の曝露量に意味のある差は認められなかった（CTD-小児 VTE 2.7.2.2.5.3）。これらの PBPK モデルにより、小児 VTE 患者を対象とした試験で用いるリバーロキサバンの用法・用量が設定された。

小児 VTE-T プログラムの開始時に、*ex vivo* スパイク試験により、凝固因子の濃度の違いがリバーロキサバンの作用に影響を及ぼすかを検討したところ、生後 28 日から 16 歳の小児では、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 因子活性と血漿中リバーロキサバン濃度について、成人と同様の曝露-反応関係が確認された（CTD-小児 VTE 2.7.2.3.3）。また、小児 VTE-T プログラムの主たる試験である試験 14372 の有効性の結果は、成人 DVT/PE 患者で確認されたリバーロキサバンの治療効果を良く反映していた。血栓の病態生理とリバーロキサバンに対する薬理学的反応に関する小児と成人の類似性は、成人からの外挿を想定する小児開発プログラムで重要な前提条件であったが、これを満たす結果であった（CTD-小児 VTE 2.5.6.2）。更に、小児 VTE-T プログラムで確立した体重で調整した用法・用量におけるリバーロキサバンの投与は、生後 0 ヵ月～18 歳未満の小児 VTE 患者において安全であり、忍容性は良好であることが示された（CTD-小児 VTE 2.5.5.9）。小児 VTE-T プログラムで得られた結果を基に、国外では VTE の治療及び再発抑制、国内でも「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」（小児）の効能・効果で承認を取得している。

2.5.1.5.3.2 試験 18226 における用法・用量設定

参照項目：2.7.3.4.1

試験 18226 では、以上のように検証された小児 VTE 患者における用法・用量設定のアプローチを参考とし、Fontan 手術後の小児 CHD 患者におけるリバーロキサバンの用法・用量を設定した。

Fontan 手術後の小児 CHD 患者でみられる血栓症は、主に VTE である（2.5.1.1）。試験 18226 はリバーロキサバンによる血栓予防の検討を目的としており、無症候性を含む血栓症を既に有する患者は除外した。そのため、試験対象集団の特性は、VTE の治療ではなく、予防を必要とする小児の患者集団となる。血栓形成の抑制に必要なリバーロキサバンの曝露量は、既に形成された血栓の治療に必要な曝露量よりも低いことが想定される。加えて、対象集団がより安全性に配慮する必要がある 2～8 歳の小児であったことから、VTE の治療に必要な用量（非日本人成人での 20mg 1 日 1 回投与、日本人成人での 15mg 1 日 1 回投与に相当）よりも低い用量（成人での 10mg 1 日 1 回投与に相当）を選択した。成人での 10mg 1 日 1 回投与は、下肢整形外科大手術施行後の成人患者における VTE 発症抑制に関する開発において、国外第Ⅱ相試験[45,46,47,48]の成績を踏まえて国外第Ⅲ相試験（試験 11354、試験 11357 及び試験 11356）の検討用法・用量として選択された。第Ⅲ相試験の有効性及び安全性の成績に基づき、VTE の発症抑制に対する用法・用量として

確立されている（2.7.3.4.1.1）。また、リバーロキサバン 10mg 1 日 1 回投与による VTE 発症抑制効果は、急性内科疾患の成人患者（日本人被験者を含む）を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（試験 12839）でも確認されている。これらに加えて、日本人におけるリバーロキサバン 10mg 1 日 1 回投与のデータが、日本人の股関節全置換術（THR）施行患者及び膝関節全置換術（TKR）施行患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（試験 14397 及び試験 14398）で得られている。試験 14397 及び試験 14398 では有効性及び安全性に関して国外と著しく異なる結果は得られておらず、日本人の小児患者が成人での 10mg 1 日 1 回投与に相当する用量を用いる試験 18226 に参加することは可能と考えた。なお、内科領域においては、急性内科疾患患者を対象とした別の国外第Ⅲ相試験（試験 17261）でも同効果を支持する結果が得られている[40,41]。更に、VTE 再発抑制効果を検討した国外第Ⅲ相試験〔試験 16416（EINSTEIN Choice 試験）〕でも、リバーロキサバン 10mg 及び 20mg 1 日 1 回長期投与で良好な安全性及び有効性が確認され、10mg 1 日 1 回投与の妥当性をサポートするエビデンスが示されている[49]。

試験 18226 におけるリバーロキサバンの検討用法・用量は、成人での 10mg 1 日 1 回投与に相当する曝露量が得られる用量を 2～8 歳の小児に対して 1 日 2 回投与した際の曝露量を PBPK モデルで体重ごとに予測することで設定した。Fontan 手術後の小児 CHD 患者を対象とした PBPK モデルは、上述の小児 VTE 患者を対象とした PBPK モデルに基づき、Fontan 手術後の小児 CHD 患者の病態生理学的な因子（体重、身長、心拍出量）を考慮して構築した。また、9～18 歳未満の CHD 患者における臨床データがないため、2～8 歳の小児 CHD 患者における用量－曝露関係を PBPK 及び母集団薬物動態モデルに基づき 9～18 歳未満の CHD 患者に外挿し、9～18 歳未満の CHD 患者における申請用法・用量を設定した。

2.5.1.6　規制当局との協議の概要

2.5.1.6.1　国外規制当局との協議

国外では米国において JRD 社が、リバーロキサバンの小児開発に関して、FDA からの[redacted]の発出を求めるため、20[redacted] 年 [redacted] 月に[redacted]を FDA に提出した（[redacted] の最終版は 20[redacted] 年 [redacted] 月に提出）。その際に、FDA より「[redacted]、若しくは[redacted]、[redacted]に対する開発を追加的に実施すること」という要望が示された。この FDA の要望を受けて、JRD 社は、Fontan 手術施行後の機能的単心室症の先天性心疾患患者に関して、FDA との協議に基づいた計画による開発に着手した。表 2.5.1-2 に示す FDA との協議内容や臨床試験の実施を経て、20[redacted] 年 [redacted] 月に FDA は[redacted] を発出している。FDA と合意された小児開発に基づき、米国では、2021 年 6 月に承認申請が行われ、同年 12 月に小児 VTE-T 適応及び Fontan 手術後の小児患者における血栓予防の両適応が承認されている。

表 2.5.1-2　FDA との協議内容

実施年月	相談区分	協議内容
20[redacted] 年 [redacted] 月	[redacted]	試験 18226 の試験計画 試験 18226 の[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]方法、[redacted]方法
20[redacted] 年 [redacted] 月	[redacted]	小児 VTE-T 及び小児 CHD の両適応症での[redacted] [redacted]について

欧州では、小児 CHD に係る開発は欧州医薬品庁（EMA）と合意した[redacted]に含まれなかったことから、EU の小児規制である Article 46 に従って、試験 18226 の治験総括報告書を EMA に提出し、2022 年 1 月に欧州製品概要（SmPC）に試験 18226 の有効性及び安全性の成績を追記するための変更申請（type II variation)を行い、同年 6 月に承認されている。小児 CHD の効能追加を意図するものではない。

2.5.1.6.2　国内規制当局との協議

国内においても、当該の適応症における高い医療ニーズは認識されている。例えば、小児 VTE-T 適応に関する対面助言〔[redacted]相談（オーファン以外）、受付番号：[redacted]、相談日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日〕において、機構より「[redacted]に関しても開発することを検討する必要があるものと考える」との助言を得ている。

試験 18226 への日本の参加（パート B からの参加、国内目標症例数：[redacted] 例）に際して、対面助言〔[redacted]相談（オーファン以外）、受付番号：[redacted]、相談日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日〕を実施し、機構より表 2.5.1-3 に示す助言を得ている。

表 2.5.1-3　試験 18226 の計画に関する総合機構との協議内容（[redacted]）

相談事項	総合機構の助言
[redacted]	• [redacted]については十分に説明できる必要がある。
[redacted]	• [redacted]されることから、より多くの症例数を確保するという観点から、[redacted]を検討してほしい。 • 一方で、[redacted]とは考えていない。
[redacted]	• [redacted]にするためには、基本的には、[redacted]が必要であり、[redacted]と考える。 • [redacted]を十分に説明できる必要がある。
[redacted]	• [redacted]は受け入れ可能である。
[redacted]	• [redacted]、並びに[redacted]と考えられることから、[redacted]を検討する必要があると考える。
[redacted]	• [redacted]必要がある。

これらの助言を踏まえ、パート B からの試験参加の準備を行った。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の独立データモニタリング委員会（IDMC）におけるパート B 開始への勧告を受け、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に試験 18226 の治験計画届を機構に提出し、国内でも実施した。

なお、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付けで、[redacted]に対して試験 18226 の計画書を提出した際には、[redacted]学会より「[redacted]

[redacted]。」と、迅速な国内開発が要望されている（[redacted]学会の評価結果発出日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。以上より、これら規制当局並びにアカデミアの見解も、Fontan 手術後患者の血栓症に対する予防的治療の医療上の必要性を支持するものと考える。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

参照項目：2.7.1

本承認申請に関して、生物薬剤学試験及び関連する分析法について新たな知見は得られていない。

Fontan 手術後の機能的単心室症の小児を対象とした国際共同第Ⅲ相試験である試験 18226 では、リバーロキサバンは水で懸濁して調製したドライシロップ（1mg/mL）を、表 2.5.2-1 に示した用法・用量となるように液量を調整して経口投与した。

なお、リバーロキサバンドライシロップの懸濁液 10mg とリバーロキサバン錠 10mg は、生物学的同等性試験（試験 19365）により、生物学的に同等であることが確認されている〔CTD-小児 VTE 2.7.1.2.5〕。更に、リバーロキサバン錠 10mg とリバーロキサバン錠 2.5mg の生物学的同等性についても溶出試験により確認されている〔「下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制」の効能追加承認時（2022 年 6 月）申請資料 2.3.P.2.2.2〕。これらのことから、リバーロキサバンの 1 回量が 2.5mg である体重 20kg 以上 30kg 未満、及び 7.5mg である体重 30kg 以上 50kg 未満の患者に対しては、リバーロキサバンドライシロップ又はリバーロキサバン錠 2.5mg を使用することが可能である。

表 2.5.2-1 Fontan 手術後の小児 CHD 患者における血栓・塞栓形成の抑制における用法・用量

体重	1 回量		1 日用量
	1 日 1 回	1 日 2 回	
7kg 以上 8kg 未満		1.1mg	2.2mg
8kg 以上 10kg 未満		1.6mg	3.2mg
10kg 以上 12kg 未満		1.7mg	3.4mg
12kg 以上 20kg 未満		2.0mg	4.0mg
20kg 以上 30kg 未満		2.5mg	5.0mg
30kg 以上 50kg 未満	7.5mg		7.5mg
50kg 以上	10mg		10mg

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 薬物動態

VTE を有する小児におけるリバーロキサバンの薬物動態プロファイル（吸収、分布、代謝及び排泄）の概要は、CTD-小児 VTE 2.5.3.1 及び 2.7.2 において報告している。

試験 18226 では、リバーロキサバンが投与されたすべての小児から薬物動態評価用検体を採取した。少数点採血による薬物動態評価を行うため、小児の薬物動態パラメータの算出には母集団薬物動態解析を選択した。

試験 18226 において、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年齢層 2～8 歳の小児から得られた薬物動態の結果の要約を 2.5.3.1.1 に示す。更に、Fontan 手術後の年齢層 9～18 歳未満の小児に対してリバーロキサバンの用量－曝露関係をモデルに基づき外挿した要約を 2.5.3.1.2 に示す。

2.5.3.1.1 試験 18226 での薬物動態の結果

参照項目：2.7.2.2.1.3

試験 18226 での投与に関する基本的な考え方は、下肢整形外科大手術施行後の成人にリバーロキサバン 10mg を 1 日 1 回投与したときと同程度の曝露量を小児で達成することであった。

第Ⅲ相試験の試験 18226 で用いたリバーロキサバンの用法・用量は PBPK モデルを用いて決定した（表 2.5.3-1）。試験 18226 での用法・用量の決定に用いた PBPK モデルは、小児 VTE の治療及び再発抑制の効能・効果申請時に構築した過去のモデルを基とし、リバーロキサバンの薬物動態に影響を及ぼす可能性のある、Fontan 手術を受けた小児患者集団の病態生理を反映するよう最適化した（2.5.1.5.3.2）。

表 2.5.3-1 年齢層 2～8 歳の小児での体重で調整したリバーロキサバンの用法・用量（試験 18226）

体重（kg）		1 回あたり投与量（mg）[a]	1 日用量（mg）
最小	最大	1 日 2 回投与	
7	＜8	1.1	2.2
8	＜10	1.6	3.2
10	＜12	1.7	3.4
12	＜20	2.0	4.0
20	＜30	2.5	5.0

a：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ため（1mg/mL）、リバーロキサバン 1mg は懸濁液 1mL に相当
Source: 5.3.5.1.1 R-13703/Table 1

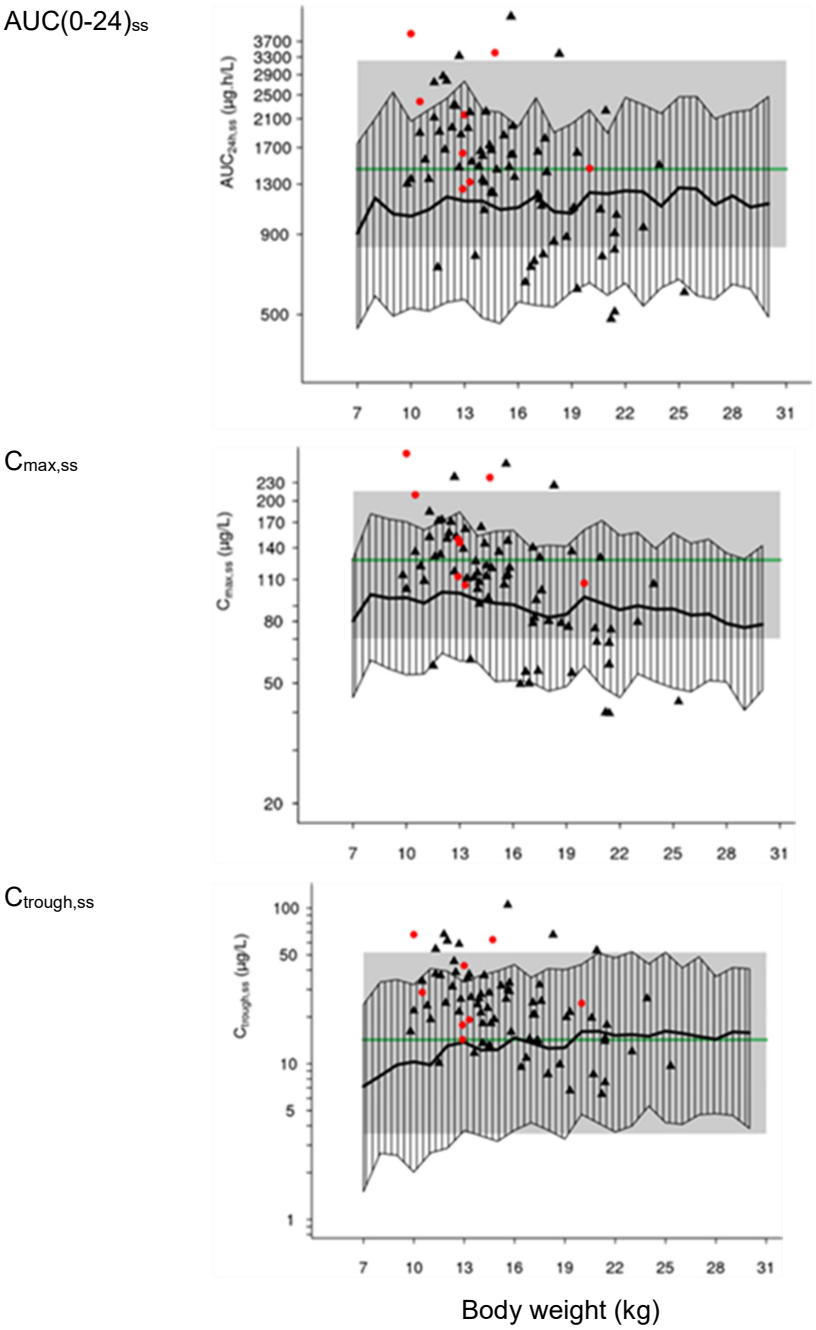
試験 18226 において既定の用法・用量に従ってリバーロキサバンが投与された小児から得られた母集団薬物動態モデルを用いた薬物動態パラメータの要約統計量を、対応する成人の参照集団でのデータと比較して 2.7.2.2.1.3 に示す。

試験 18226 の被験者のリバーロキサバンの曝露量と THR 施行後にリバーロキサバン 10mg を 1 日 1 回投与された成人及び小児 VTE-T プログラムで構築した母集団薬物動態モデルを用いて試験 18226 の用法・用量でシミュレーションした小児のリバーロキサバンの曝露量範囲を比較するために、体重に対するリバーロキサバンの曝露量の散布図を図 2.5.3-1 に示す。

試験 18226 の $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ の個別値は、大部分が成人の参照集団での曝露量の 2.5～97.5 パーセンタイルの範囲内に含まれており、試験 18226 の全体的な曝露量は成人と同程度であることが示された。試験 18226 の被験者で体重が比較的軽い被験者では、成人の参照集団及び小児 VTE-T プログラムで構築した母集団薬物動態モデルを用いた予測値（2.7.2.2.1.4）と比較して曝露量がわずかに高い傾向がみられたものの、試験 18226 の $AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ の個別値の範囲は、小児 VTE-T プログラムで構築した母集団薬物動態モデルに基づく予測範囲とおおむね重複していた（試験 18226 の被験者と同程度の体重の被験者及び試験 18226 と同じリバーロキサバンの用法・用量として予測した）。試験 14372 では、非日本人の成人にリバーロキサバン 20mg を投与したときに相当する量を 1 日 2 回の用法で小児に投与したときの曝露量 $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ の平均値（範囲）は 2,120μg·h/L（1,070～7,330μg·h/L）であり、このような高い曝露量のリバーロキサバンが安全であることが示されている。したがって、体重が比較的軽い被験者における曝露量がわずかに高い傾向が安全性上の懸念とはならないと考える。

年齢と体重の間に密接な相関があるため、全身クリアランス（CL）の絶対値は年齢の低下と共に低下する。試験 18226 に組入れられた被験者の CL は、体重の中央値 15kg において 3.30L/h と推定された。

図 2.5.3-1　試験 18226 でのリバーロキサバン曝露量と成人の参照集団（10mg を 1 日 1 回投与した試験 11527）及び小児 VTE-T プログラムで構築した母集団薬物動態モデルを用いて試験 18226 の用法・用量でシミュレーションした小児の曝露量範囲との比較



Legend: Green line:　Adult 10mg once daily reference median.
Black line:　Simulated pediatric median at 10 mg once daily equivalent.
Black triangles:　Non-Japanese subjects.
Red circles:　Japanese subjects.
Shaded area:　Adult 10mg once daily reference range: 2.5th to 97.5th percentile range.
Vertical hatch mark area:　Simulated pediatric prediction interval at 10mg once daily equivalent.
Notes:　2.5th to 97.5th percentile exposure ranges of the adult reference are $AUC(0\text{-}24)_{ss}$: 820 to 3216μg·h/L; $C_{max,ss}$: 70.2 to 215.8μg/L; $C_{trough,ss}$: 3.55 to 52.0μg/L.
Y axis in log scale.
Source: 5.3.3.5.4 R-13747/Figure 4

2.5.3.1.2 薬物動態の外挿（Fontan 手術後の年齢層 9～18 歳未満の小児）

参照項目：2.7.2.2.1.4

Fontan 手術後の年齢層 9～18 歳未満の小児における臨床データがないため、Fontan 手術後の年齢層 2～8 歳の小児における用量－曝露関係を構築した PBPK 及び母集団薬物動態モデルに基づき年齢層 9～18 歳未満の小児に外挿した。

この外挿は、小児 VTE-T プログラム及び試験 18226 で得られた薬物動態データを統合し、また、VTE 発症抑制を検討した試験に組入れられた成人におけるリバーロキサバンの用量－曝露関係を考慮して実施した。

Fontan 手術後の年齢層 9～18 歳未満の小児における定常状態でのリバーロキサバンの曝露量の母集団推定値を予測するために、Fontan 手術後の年齢層 2～8 歳の小児を対象として最初に開発された PBPK モデルを年齢層 9～18 歳未満に拡張し予測した。モデルによる予測値と実測値との不一致が Fontan 手術後の年齢層 2～5 歳未満の小児でのみ認められたものの、Fontan 手術後の小児に対する PBPK モデルと小児 VTE-T プログラムで構築した母集団薬物動態モデルはいずれも、Fontan 手術後の 5 歳以上の小児におけるリバーロキサバンの曝露量を適切に記述していた。このことから、小児 VTE-T プログラムで構築した母集団薬物動態モデル及び Fontan-PBPK モデルは、Fontan 手術後の年齢層 9～18 歳未満の小児の用量－曝露関係の予測に用いるのに適切と考えられた。

年齢が 2 歳以上、かつ、体重が 7kg 以上の CHD 小児患者における血栓予防を目的として推奨される用法・用量を表 2.5.3-2 に示す。

表 2.5.3-2 CHD 小児患者における血栓予防を目的として推奨される用法・用量

	体重（kg）	1 回あたり投与量（mg）		1 日用量（mg）[a]
		1 日 1 回投与[b]	1 日 2 回投与[b]	
ドライシロップ	7～8 未満[c]		1.1	2.2
	8～10 未満[c]		1.6	3.2
	10～12 未満[c]		1.7	3.4
	12～20 未満[c]		2.0	4.0
錠剤又は	20～30 未満[c]		2.5	5.0
ドライシロップ	30～50 未満[d]	7.5		7.5
	50 以上	10		10

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（1mg/mL）
a：成人にリバーロキサバン 10mg を 1 日 1 回投与したときと曝露量が同程度であることから、すべての用量は空腹時又は食後のいずれでも投与可能である。
b：1 日 1 回投与は約 24 時間おき、1 日 2 回投与は約 12 時間おきに投与する。
c：試験 18226 で用いた用法・用量
d：PBPK モデル及び母集団薬物動態モデルに基づき 2～8 歳の小児 CHD 患者における用量－曝露関係を 9～18 歳未満の CHD 患者に外挿し、設定した用法・用量

Fontan 手術後の 9～18 歳未満の小児では、同じ体重の小児 VTE-T プログラムの被験者と比較してリバーロキサバンのクリアランスに差がないと仮定した場合、Fontan 手術後の小児 CHD 患者に

対する申請用法・用量（体重 30～50kg 未満の場合は 7.5mg、体重 50kg 以上の場合は 10mg をそれぞれ 1 日 1 回投与）は、Fontan-PBPK モデル及び小児 VTE-T プログラムで構築した母集団薬物動態モデルによって、VTE 発症抑制のために成人患者にリバーロキサバン 10mg を 1 日 1 回投与した際と同程度の曝露量が得られると予想される。

2.5.3.1.3 薬物動態に及ぼす内因的要因の影響

年齢、体重、性別、民族並びに腎機能及び肝機能などの共変量については、成人で詳細に検討しており、「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」（SPAF）を承認効能・効果とする初回承認時申請資料（以下、CTD-SPAF）2.7.2.3.3 で報告している。小児における VTE の治療を目的として投与した際の探索的な解析結果は CTD-小児 VTE 2.7.2.3.4 で報告している。

試験 18226 に組入れられた日本人小児被験者の曝露量の幾何平均値は成人の参照集団と比較して高い傾向が認められたが、日本人小児被験者のリバーロキサバンの曝露量範囲は体重が同程度の非日本人小児被験者の曝露量と広く重複していた。日本人小児被験者の例数は 8 例であったことから、この部分集団の結果は慎重に解釈すべきである（2.7.2.2.1.3）。

その他の内因的要因についての更なる解析は、試験全体の被験者数が少ないため実施していない。なお、Fontan 手術後の小児患者が肝機能障害又は腎機能障害を発現した場合、成人で予測されるように、リバーロキサバンの曝露量が増加することが予測される。

2.5.3.1.4 薬物動態に及ぼす外因的要因の影響

成人にリバーロキサバン 10mg を 1 日 1 回投与したときの薬物動態成績に基づいて、試験 18226 ではリバーロキサバンを懸濁したドライシロップを空腹時又は食後にかかわりなく体重で調整した用量で 1 日 2 回投与した。

2.5.3.1.5 薬物動態における用量依存性及び時間依存性

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

小児 VTE-T プログラムでの小児における結果は CTD-小児 VTE 2.7.2.3.2.5 で報告している。小児では治療中に体重が増加することが予想されることから、効果のある用量を小児に投与するために、小児用のリバーロキサバンの投与量表（表 2.5.3-2）に従い用量の調節が必要である。

2.5.3.1.6 薬物動態学的薬物相互作用

リバーロキサバンの薬物動態における他の薬剤との相互作用の可能性については、成人を対象とした臨床薬理試験で広範に検討されている。小児を対象とした VTE の治療及び再発抑制を検討した臨床試験成績に基づくと、成人ではみられなかった新たな薬物相互作用の可能性は示されなかった（CTD-小児 VTE 2.7.2.3.5.1）。

成人での成績に基づいて、試験 18226 において事前に規定された期間（組入れ前 4 日以内又は 2 週間以内）でのチトクローム P450（CYP）3A4 及び P 糖タンパク（P-gp）に対する強力な阻害薬並びに CYP3A4 及び P-gp に対する強力な誘導薬の併用は治験実施計画書によって禁止されていた。更に、試験期間中のこれらの薬剤との併用は治験実施計画書によって禁止されていた。

2.5.3.2 薬力学

2.5.3.2.1 作用機序

リバーロキサバンの作用機序は成人を対象に広範に検討され、SPAF の承認申請において詳細に報告されている（CTD-SPAF 2.7.2.3.2）。

小児を対象としたすべての試験で、リバーロキサバンが抗第Ｘa 因子活性に及ぼす影響をリバーロキサバン特異的な標準試料及びコントロール試料を用いた分析法を用いて検討した。同様に、小児においてリバーロキサバンが凝固検査（PT 及び aPTT）に及ぼす影響を検討した（2.7.2.2.1.1、2.7.2.2.1.2、CTD-小児 VTE 2.7.2.3.3.2.1、2.7.2.3.3.2.2）。

2.5.3.2.2 一次及び二次薬理作用

リバーロキサバンの薬理作用は、成人において広範に検討されている。全用量範囲にわたってリバーロキサバンの用量依存的に第Ｘa 因子の阻害が認められ、リバーロキサバンの薬物動態プロファイルと密接に関連していた。その他の全般的な凝固検査である PT 及び aPTT においても用量依存的に延長が認められた（CTD-SPAF 2.7.2.3.2.2）。

小児の凝固因子の濃度は年齢と共に変化し、成熟する（止血系の発達と称される現象）（2.5.1.5.3.1）。小児開発プログラムを裏付けるために、複数のリバーロキサバン濃度を用いた *ex vivo* スパイク試験を行い、CTD-小児 VTE 2.7.2.3.3 において報告している。

2.5.3.2.3 作用の発現又は消失

非臨床試験（CTD-SPAF 2.6.2.2）及び成人のデータに基づき、リバーロキサバンの薬理活性は速やかに発現及び消失することが確認されている。PT 及び aPTT いずれの測定方法も低い血漿中濃度を検出するには感度が不十分であったことが成人で示されたため、PT 又は aPTT による作用の消失は評価できなかった（CTD-SPAF 2.5）。

小児においても成人での結果と同様に PT 又は aPTT の作用の消失は評価できなかった（CTD-小児 VTE 2.5.3.2.3）。

2.5.3.2.4 薬物動態及び薬力学の関係

参照項目：2.7.2.2.1.3

小児の臨床試験では、PT、aPTT 及び抗第Ｘa 因子活性を検討した。小児における薬物動態及び薬力学作用は、小児での血漿中リバーロキサバン濃度の目標とした成人、すなわち下肢整形外科大手術施行後の成人にリバーロキサバン 10mg を 1 日 1 回投与したときの薬物動態及び薬力学作用と比較した。小児では許容可能な採血量に制限があるため、小児を対象とした臨床試験では少数点採血による評価を行ったことから、薬力学作用の真の最大効果を求めることはできなかった。

小児の血漿中リバーロキサバン濃度と薬力学パラメータの関係を成人の結果と比較することで、成人と小児の薬理学的作用を間接的に比較した。成人で既に確認されているように（CTD-SPAF 2.7.2）、血漿中リバーロキサバン濃度と PT は密接に関係している。また、小児では抗第Ｘa 因子活性を測定するために合成基質法を用いた（CTD-小児 VTE 2.7.2.3.3.1.3）。このリバーロキサバン特異的な標準試料及びコントロール試料を用いた分析法は、成人 DVT/PE 患者を対象とした第Ⅲ相試験の完了時点では利用可能ではなかったことから、血漿中リバーロキサバン濃度と抗第Ｘa 因子活性の関係の比較のための成人の参照データは得られていない。しかしながら、すべ

ての年齢層を含む小児の全体集団における解析で、血漿中リバーロキサバン濃度と抗第Ｘa 因子活性との間に線形関係が認められた。

試験 18226 での解析において、PT 又は抗第Ｘa 因子活性と血漿中リバーロキサバン濃度との間に密接な関係が認められた。成人と比較して、試験 18226 で得られた小児被験者における aPTT 値は範囲が狭く、aPTT と血漿中リバーロキサバン濃度との相関は弱かった。

試験 18226 に組入れられた小児被験者数が少なかったため、部分集団での検討は実施しなかった。

試験 18226 において探索的に実施した定量的な解析では、試験 18226 での曝露量の範囲で血栓性イベント発現の有無別又は出血事象の発現の有無とリバーロキサバンの曝露量との関係は明らかではなかった。

2.5.3.2.5 申請用量及び投与間隔に対する薬力学による裏付け

参照項目：2.7.2.2.1.3

試験 18226 において投与に関する基本的な考え方は、下肢整形外科大手術施行後の成人にリバーロキサバン 10mg を 1 日 1 回投与したときと同程度の曝露量を小児で達成することであった。また、小児開発プログラムにおいては、1 日曝露量〔$AUC(0\text{-}24)_{ss}$〕のみではなく、成人で血栓塞栓症の発症を抑制するうえで重要であることが知られていることから $C_{trough,ss}$ についても成人と一致させることを目的とした。CHD 患者を対象とした血栓予防の検討をした試験に組入れられた小児には、用法として 1 日 2 回投与を用いた。

試験 18226 において、血漿中リバーロキサバン濃度と PT 及び抗第Ｘa 因子活性の関係は成人での結果と同様であった。成人と比較して、試験 18226 で得られた小児被験者における aPTT 値の変動幅は小さく、aPTT と血漿中リバーロキサバン濃度との相関は弱かった。これらの結果から、薬力学成績に基づく用法・用量の更なる調節は必要ないと考えられた。

2.5.3.2.6 薬力学的薬物相互作用

薬力学における薬物間相互作用（LMWH、抗血小板薬、非ステロイド性消炎鎮痛薬及び VKA）の可能性については、成人を対象とした試験で広範に検討されている（CTD-SPAF 2.7.2.3.5.3）。小児を対象とした薬力学における薬物間相互作用を検討する試験は実施していない。また、試験 18226 では、すべての抗血小板薬及び抗凝固薬（治験薬以外）を併用禁止とした。したがって、小児での薬力学における薬物間相互作用の可能性を評価するための意味のある部分集団解析は実施できなかった。しかしながら、小児における抗血小板薬、抗炎症薬又は抗凝固薬との併用は、成人で認められたのと同様の影響がもたらされると想定される。

2.5.4 有効性の概括評価

本項では、Fontan 手術後の機能的単心室症の小児患者を対象に、リバーロキサバンの有効性を検討した試験 18226 の試験計画及び有効性の結果について示す。

2.5.4.1 試験デザインの概要

参照項目：2.7.3.1.2.1
2.7.3.1.2.2

試験 18226 は、組入れ前 4 ヵ月以内に Fontan 手術を受けた 2～8 歳の機能的単心室症の小児患者を対象に、血栓予防を目的としてリバーロキサバンを投与したときの薬物動態、薬力学、安全性及び有効性を評価した第Ⅲ相試験であり、北米、ラテンアメリカ、西ヨーロッパ、並びに日本を含むアジア太平洋諸国において実施した。

本試験は 2 つのパート（パート A、B）で構成した。パート A は、12 ヵ月間の非盲検、非対照試験パートであり、治験薬投与開始から 12 日間の初期の薬物動態及び薬力学並びに安全性評価期間が含まれた。パート A に組入れられたすべての被験者にリバーロキサバンを投与した。

パート B は、12 ヵ月間の無作為化、非盲検、実薬対照試験パートであり、血栓予防を目的としたリバーロキサバン投与の安全性及び有効性を ASA と比較評価した。パート B に組入れられた被験者は、リバーロキサバン群又は ASA 群に 2：1 の比率で無作為割付けされた。

リバーロキサバンは、ドライシロップを水で懸濁して調製し、成人における 1 日用量 10mg 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 1 日 2 回経口投与した。体重で調整したリバーロキサバンの投与量の一覧を表 2.5.3-1 に示した。

ASA は、各地域の医療実態に応じて 81mg 又は 100mg の錠剤として提供し、約 5mg/kg を 1 日 1 回経口投与した。錠剤は最大 1 錠の服用とし、1 日用量に見合うよう、必要に応じて半錠に分割することを許容した。

2.5.4.1.1 選択・除外基準

参照項目：2.7.6.1.1

パート A とパート B は、一部の基準を除き同一の選択・除外基準を適用した。

主な選択基準

- 試験への組入れ前 4 ヵ月以内に最初の Fontan 手術を完了している 2～8 歳の機能的単心室症を有する男女。
- Fontan 手術後の初回経胸壁心エコースクリーニングで十分な結果（「Fontan 手術後の心エコー図検査計画書」で定義）が得られているもの。

主な除外基準

- 本試験のスクリーニング期間中に、血栓症を示す所見が確認されたもの（Fontan 手術後の経胸壁心エコー又は他の画像診断により確認された非症候性のものを含む）。
- 活動性の出血又は高い出血リスクがあり、抗血小板又は抗凝固療法が禁忌となるもの（頭蓋内出血の既往を含む）。

- 現行の試験以外で抗凝固又は抗血小板療法が適応となるもの。ただし、以下の基準を満たした場合は適格とする。
  - Fontan 手術後に VKA の投与を受けているものは、スクリーニング来院前に VKA を中止していた場合、適格としてよい。ベースラインの臨床検査用検体は、VKA の最終投与後 7 日目以降に採取しなくてはならない。
  - スクリーニング来院時点で ASA の投与を受けている患者は適格とし、ASA の投与を継続してよい。ただし、ASA の最終投与が治験薬の初回投与の 24 時間以上前に行われなければならない。
  - Fontan 手術後にヘパリン又は LMWH の投与を受けている患者は適格とし、スクリーニング期間中はこれらの抗凝固薬のいずれの投与も継続してよい。ただし、治験薬（リバーロキサバン又は ASA）の投与が、これらの抗凝固薬の次回投与予定時刻の 0～2 時間前に開始され、その後これらの抗凝固薬の投与が中止されなければならない。
- 非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤（消炎薬）を長期使用しているもの。
- 推算糸球体ろ過量（eGFR）が 30mL/min/1.73m^2 未満のもの。
- 試験組入れ前 4 日以内に、P-gp 阻害薬及び強力な CYP3A4 阻害薬（ケトコナゾール、テリスロマイシン、又はプロテアーゼ阻害薬など。ただしこれらに限定されない）の投与を受けたもの、又は本試験期間中に投与を受ける予定があるもの。あるいは、試験組入れ前 7 日以内にイトラコナゾールの投与を受けたもの、又は本試験期間中に投与を受ける予定があるもの。
- 試験組入れ前 2 週間以内に、P-gp 誘導薬及び強力な CYP3A4 誘導薬〔リファンピン/リファンピシン、rifabutin、rifapentine、フェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピン、セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort）など。ただし、これらに限定されない〕の投与を受けたもの、又は本試験期間中に投与を受ける予定があるもの。
- パート A に限って、初期の薬物動態及び薬力学並びに安全性評価期間中に、中程度の CYP3A4 阻害薬（エリスロマイシンなど）を使用する予定があるもの。

2.5.4.1.2 有効性評価項目

参照項目：2.7.3.1.2.3

パート A 及びパート B における有効性主要評価項目は、以下のように定義されるあらゆる血栓性イベント（静脈又は動脈）とした。

- 定期検査又は臨床画像検査で認められる心臓血管内の新たな血栓像の出現、又は
- 血栓との強い関連が明らかな臨床イベントの発現（心原性脳塞栓症、PE など）

スクリーニング時、第 6 ヵ月及び治験薬投与終了時（第 12 ヵ月又は治験薬投与中止時）に各試験実施医療機関で経胸壁心エコー図検査を実施し、血栓性イベントの評価を行った。経胸壁心エコー図は、試験実施医療機関間でのばらつきやバイアスを最小限に抑えるために、中央検査機関において盲検下で読影を行った。本経胸壁心エコー図検査結果及び入手可能なその他のすべての画像検査結果（経胸壁/経食道心エコー図又は磁気共鳴画像法など）を中央独立判定委員会（CIAC）に送付し、すべての血栓性イベント及び主な死因について CIAC が判定した。

2.5.4.2 試験デザインの設定根拠

2.5.4.2.1 対象患者

組入れ前 4 ヵ月以内に最初の Fontan 手術を完了している 2～8 歳の機能的単心室症の小児を本試験の対象患者に選定した。Fontan 手術は 2～4 歳で施行されることが多いことが報告されている[50]。また、Fontan 手術後の患者の血栓形成リスクは手術直後が最も顕著であり、術後 6 ヵ月以内で最も高く、術後 1 年以内が発症のピークとされている[51]。本試験の対象患者を Fontan 手術後 4 ヵ月以内の 2～8 歳の小児に限定することで、血栓症のリスクに関して均質な患者集団を組入れることが可能となり、被験者数が限られる小児の臨床試験において、リバーロキサバンの安全性及び有効性を評価する前向き、無作為化、実薬対照試験の適切な実施が可能となると考えた。

なお、小児の血栓予防に関する推奨療法の基となっているデータの多くは、成人のデータから外挿されたものである。Fontan 手術後における血栓症の抑制について、血栓性イベントの発現頻度の高さ、ワルファリンや ASA の投与によっても血栓症のリスクが依然として残ること、並びに確実な血栓症の予防法が確立されていないといった観点から検討されるべきであり、本試験でリバーロキサバンの投与により良好な結果が得られた場合はアンメットメディカルニーズを満たし得ると考えた。

2.5.4.2.2 2 パート試験

本試験は Fontan 手術後の小児患者を対象としたリバーロキサバンの最初の臨床試験であることから、まず、パート A で治験薬投与開始から 12 日間の投与後初期におけるリバーロキサバン単回及び反復投与の薬物動態、薬力学及び安全性を評価して本試験の用量計画の妥当性を確認し、次に、パート B で血栓予防を目的として 12 ヵ月間投与したときの安全性及び有効性プロファイルを ASA と比較して評価することとした。パート B への被験者の組入れは、パート A の第 12 日までのデータを内部のデータ審査委員会が評価し、更にこれらのデータが IDMC により許容可能と判断された時点で開始した。2 つのパートを 1 つの臨床試験計画に組合わせることで、より速く効率的な臨床試験の実施が可能になると考えた。

2.5.4.2.3 用法・用量及び投与期間

本試験のリバーロキサバンの用量は、成人患者の VTE 発症抑制において安全性及び有効性が確認されている成人 1 日用量 10mg 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とした。本試験における用法・用量の設定根拠を 2.7.3.4.1 に示した。

投与期間については、Fontan 手術後の患者の血栓形成リスクは手術直後が最も顕著であり、特に術後 1 年以内が発症のピークとされているため[51]、治験薬投与期間を 1 年間とした。

2.5.4.2.4 対照薬の選択

Fontan 手術を完了した機能的単心室症の小児患者を対象として、血栓予防を目的としたリバーロキサバン投与のベネフィット・リスク評価を可能とするため、パート B の対照薬として ASA を選択した。

現在の国内外のガイドライン[28,29,31]では、Fontan 手術後の小児患者における血栓予防として、ASA 又はワルファリンの投与を推奨している（2.5.1.1.2）。また、AHA[28]は 2013 年の scientific statement において、Fontan 手術後の血栓予防としては長期抗血小板療法が適切であり、解剖学的又は血行力学的な危険因子を有する患者にはワルファリン又は LMWH による予防が適切である可能性があると提言している。一方、これらのガイドラインは限られたエビデンスに基づくものであり、臨床現場で依然として最適な予防法について議論の余地があるとされている。

Fontan 手術後の小児患者を対象に ASA とワルファリンを比較した前向き国外無作為化試験[23)]では、ASA（5mg/kg/日）群とワルファリン群で血栓性イベントの発現割合は同程度であり、その累積リスクに統計学的な有意差は認められなかった。一方、副次解析[24)]では、PT-INR が治療域に達しない割合が高い（目標範囲内にある PT-INR 値が全試験期間の 30%未満）コントロール不良なワルファリン群と比較して、コントロールが良好なワルファリン群及び ASA 群で血栓性イベントの発現リスクの低減が観察された。コントロール不良なワルファリン群の被験者では、ASA 単剤投与を受けた被験者と比較して、血栓性イベントの発現リスクが著しく高かった（2.5.1.1.2）。これらの被験者におけるワルファリンのコントロール不良に関連する因子は特定されていないことから、Fontan 手術後の患者集団では ASA が現時点における最適な抗血栓療法になり得ると本報告の筆者らは結論付けている。

また、ワルファリンは、その治療域が狭く、薬物相互作用や食事の影響を受け、特に小児では血液検査による PT-INR のモニタリングも容易ではなく服薬コンプライアンスの懸念もあるため、試験 18226 のような被験者数が限られる試験では必ずしも有用な情報が得られない可能性があると考えられた。更に、国内外の実臨床における Fontan 手術後の予防的抗血栓療法の現状において、ワルファリンのみならず ASA も使用されていることが報告されている（2.5.1.1.3、2.5.1.5.2）。

以上より、国内外のガイドラインの推奨、文献報告及び実臨床での予防的抗血栓療法の現状を考慮し、試験 18226 で ASA を対照薬として用いることで、血栓性イベントの発現リスクが高いとされる期間（Fontan 手術後 1 年以内）における、抗血小板薬である ASA と抗凝固薬であるリバーロキサバンという 2 つの異なるクラスの薬物療法の結果について比較が可能になると考えた。

2.5.4.2.5 非盲検及び無作為割付け

本試験では、試験期間を通してリバーロキサバンの薬物動態及び薬力学プロファイルの詳細な評価を行うため、更に、小児患者での模擬の血液検査の実施には倫理的に問題があると判断したため、非盲検デザインを選択した。非盲検下での比較であっても、パート B において無作為割付けを行い、有効性及び安全性評価項目に対して標準化された手順による評価及び治験薬割付けの盲検性を維持した状態での CIAC による中央判定を行うことで、各投与群への被験者の割付けにおけるバイアスを最小限に抑え、群間の記述的な比較の信頼性が確保できると考えた。

2.5.4.3 解析手法

参照項目：2.7.3.1.3

本試験では試験対象とした小児患者数が限られていることから、正式な統計学的な仮説検証を行わなかった。有効性の主要解析として、最大の解析対象集団（FAS）における治験薬投与終了までの期間のデータを対象に、有効性主要評価項目とした血栓性イベントについて CIAC の判定結果に基づき解析した。有効性主要評価項目の結果は、投与群別に要約統計量で示した。

解析対象集団及び解析対象期間の定義を表 2.5.4-1 に示す。

FAS は、パート A に組入れられた被験者及びパート B に組入れられ無作為割付けを完了した被験者のうち、少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた被験者と定義した。安全性解析対象集団（SAF）は FAS と同一とした。

表 2.5.4-1 試験 18226 の解析対象集団及び解析対象期間

解析対象集団	最大の解析対象集団（FAS）	パート A に組入れられた被験者及びパート B に組入れられ無作為割付けを完了した被験者のうち、少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた被験者
	安全性解析対象集団（SAF）	FAS と同一
	治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）	FAS 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集団
解析対象期間	On-treatment 期間	治験薬の初回投与から治験薬最終投与 2 日後までの期間
	治験薬投与終了までの期間	治験薬の初回投与から投与終了時来院（第 12 ヵ月又は治験薬の早期投与中止来院）までの期間
	最終コンタクト日までの期間	治験薬の初回投与から最終コンタクト日までの期間 最終コンタクト日は、試験における最終来院日又は最終の電話連絡、若しくは試験関連事象（有効性評価項目、出血事象、有害事象、併用薬、試験の中止、死亡など）の最終確認日とした。

2.5.4.4 試験対象集団

2.5.4.4.1 被験者の内訳

参照項目：2.7.3.2.1.1

112 例が本試験に組入れられ、2 例が治験薬の投与を受ける前に試験を中止した。治験薬の投与を受けた 110 例〔パート A：12 例、パート B：98 例（リバーロキサバン群 64 例、ASA 群 34 例）〕を FAS 及び SAF とした。治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）は 108 例〔パート A：12 例、パート B：96 例（62 例、34 例）〕であり、PPS から除外された 2 例の除外理由はいずれも併用禁止薬の使用であった。FAS 及び SAF の 110 例のうち、99 例（90.0%）〔パート A：10 例（83.3%）、パート B：リバーロキサバン群 59 例（92.2%）、ASA 群 30 例（88.2%）〕が 12 ヵ月の治験薬投与期間を完了し、11 例（10.0%）〔パート A：2 例（16.7%）、パート B：5 例（7.8%）、4 例（11.8%）〕が治験薬の投与を中止した。

2.5.4.4.2 人口統計学的及びベースライン特性

参照項目：2.7.3.2.1.2

組入れられた全 112 例のうち、男性は 66 例（58.9%）であった。人種では白人が最も多く 68 例（60.7%）であり、次いでアジア人が 21 例（18.8%）であった。年齢の平均値±標準偏差（SD）は 3.9±1.74 歳、中央値は 4 歳（範囲：2～8 歳）であった。

人口統計学的特性及びベースライン特性は、リバーロキサバン群と ASA 群の間でおおむねバランスがとれていた。一方、パート B におけるリバーロキサバン群の男性の割合は、ASA 群と比較して低かった（パート B のリバーロキサバン群 54.5%、ASA 群 67.6%、パート A のリバーロキサバン群 58.3%）。また、Fontan 手術から治験薬初回投与までの期間の中央値は、パート B のリバーロキサバン群で 34.0 日、ASA 群で 24.0 日、パート A のリバーロキサバン群で 4.0 日であり、パート B のリバーロキサバン群で ASA 群と比較してわずかに長く、パート A のリバーロキサバン群で短かった。Fontan 手術から治験薬初回投与までの期間がパート A で著しく短かった理由とし

て、パートAは薬物動態及び薬力学評価のために頻回の採血を必要としたため、Fontan手術後に静脈内カテーテルを留置された被験者が入院している間に採血を実施したことによるものと考えられた。

2.5.4.4.3　病歴及びFontan手術歴

参照項目：2.7.3.2.1.3
2.7.3.2.1.4

病歴において、投与群間で臨床的に重要な差異は認められなかった。組入れられた全112例で最も多かった手技は心カテーテル検査（88.4%）であり、次いで大静脈肺動脈吻合（82.1%）及びノーウッド法（61.6%）であった。最も多かった先天性疾患は先天性三尖弁閉鎖症（37.5%）であり、次いで左心低形成症候群（29.5%）であった。

Fontan手術歴については、組入れられた全112例のうち、ほとんどの被験者（90.2%）が心外導管法を受けており、内訳はパートBのリバーロキサバン群で92.4%、ASA群で85.3%、パートAのリバーロキサバン群で91.7%であった。開窓術を受けた被験者は48.2%であり、内訳はパートBのリバーロキサバン群で45.5%、ASA群で61.8%、パートAのリバーロキサバン群で25.0%であった。

前治療薬、併用薬及び治験薬投与終了後の治療薬については2.7.3.2.1.5を参照のこと。

2.5.4.5　有効性の結果

参照項目：2.7.3.2.2.2

有効性主要評価項目〔あらゆる血栓性イベント（静脈又は動脈）〕の発現割合を表 2.5.4-2に示す。

パートBにおける血栓性イベントの発現割合は、リバーロキサバン群で1/64例（1.6%）、ASA群で3/34例（8.8%）であり、ASA群と比較してリバーロキサバン群で低かった。血栓性イベントの内訳は、リバーロキサバン群でPEが1例、ASA群で静脈血栓性のイベントが2例（発現部位：上大静脈1例、Fontan術心外導管1例）及び虚血性脳卒中が1例であった。

パートAのリバーロキサバン群では、静脈血栓性のイベント（発現部位：下大静脈との接合部である左肝上静脈）が1/12例（8.3%）に認められた。

表 2.5.4-2 有効性主要評価項目（血栓性イベント）の発現割合－CIAC 判定（試験 18226、全体集団、治験薬投与終了までの期間、FAS）

	Rivaroxaban			Aspirin	Total
	Part A	Part B	Total	Part B	
Analysis set: Full	12	64	76	34	110
Primary efficacy outcome	1 (8.3%)	1 (1.6%)	2 (2.6%)	3 (8.8%)	5 (4.5%)
Ischemic stroke	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.9%)
Pulmonary embolism	0	1 (1.6%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Venous thrombosis	1 (8.3%)	0	1 (1.3%)	2 (5.9%)	3 (2.7%)
Arterial/intracardiac thrombosis	0	0	0	0	0
Other thrombosis	0	0	0	0	0

CIAC=Central Independent Adjudication Committee.
Note: Full Analysis Set : all subjects in Part A who receive at least 1 dose of study agent and all subjects in Part B who are randomized and receive at least 1 dose of study agent.
Note: Up-to-End-of-Treatment is defined as the period starting from first dose of study agent to end of treatment visit.
Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as denominator.
Source: 5.3.5.1.1 R-13703/Planned analysis/TEF01B

また、12 ヵ月間の治験薬投与終了後又は治験薬投与中止後から最終コンタクト日までの期間に、いずれの投与群においても血栓性イベントは報告されなかった。

有効性主要評価項目の部分集団解析では、年齢、性別、人種、民族、地域、Fontan 手術の開窓術及び前治療（抗血小板/抗凝固療法）において、いずれの部分集団においても臨床的に意味のある傾向は認められなかった。なお、血栓性イベントを発現した 5 例にはいずれも血栓性合併症の既往はなかった。

2.5.4.6 日本人集団の結果

参照項目：2.7.3.2.3

9例の日本人がパートBに組入れられ、全例が無作為割付けされた（リバーロキサバン群8例、ASA 群 1 例）。すべての被験者に治験薬が投与され、9 例全例を FAS 及び SAF とした。PPS は 8 例（7 例、1 例）であり、PPS から除外された 1 例の除外理由は併用禁止薬の使用であった。FAS 及び SAF の 9 例のうち、リバーロキサバン群の 1 例が有害事象（出血事象）により治験薬の投与を中止し、残りの 8 例（7 例、1 例）は 12 ヵ月の治験薬投与期間を完了した。

男性は [redacted] 例（[redacted]）、女性は [redacted] 例（[redacted]）であった。年齢の平均値±SD は 3.2±1.09 歳、中央値は 3 歳（範囲：2～5 歳）であった。

病歴において、最も多かった手技は心カテーテル検査（リバーロキサバン群7例、ASA群[redacted]例）及び大静脈肺動脈吻合（7 例、[redacted] 例）であり、次いでノーウッド法（4 例、[redacted] 例）であった。最も多かった先天性疾患は先天性三尖弁閉鎖症（4 例、[redacted] 例）であり、その他の最も多かった病歴は慢性呼吸不全（4 例、[redacted] 例）であった。

Fontan 手術については、すべての被験者が心外導管法を受けていた。開窓術を受けた被験者はいなかった。

有効性主要評価項目とした血栓性イベントは、治験薬投与終了までの期間、並びに 12 ヵ月間の治験薬投与終了後又は治験薬投与中止後から最終コンタクト日までのいずれの期間においても、両投与群共に認められなかった。

2.5.4.7 全体集団と日本人集団との結果の比較

参照項目：2.7.3.2.1
2.7.3.2.2
2.7.3.2.3

人口統計学的特性は、年齢の中央値が全体集団で 4 歳（範囲：2～8 歳）、日本人集団で 3 歳（範囲：2～5 歳）と日本人集団でわずかに低く、それに伴い体重及び身長においても全体集団と比較して日本人集団でわずかに低かったが、全体として全体集団と日本人集団の人口統計学的特性に明らかな違いはみられなかった。Fontan 手術から治験薬初回投与までの期間の中央値は、全体集団（パート B のリバーロキサバン群 34.0 日、ASA 群 24.0 日、パート A のリバーロキサバン群 4.0 日）と比較して日本人集団（リバーロキサバン群 96.5 日、ASA 群 92.0 日）で長かった。

病歴は全体集団と日本人集団で同様であった。Fontan 手術歴についても全体集団と日本人集団でおおむね同様であったが、全体集団では被験者の約 50%が開窓術を受けており、日本人集団では開窓術を受けた被験者はいなかった。また、前治療薬、併用薬及び治験薬投与終了後の治療薬は全体集団と日本人集団でおおむね同様であったが、前治療薬としてヘパリン及びワルファリンを使用していた被験者の割合は、全体集団でそれぞれ 21.8%及び 14.5%に対し、日本人集団で 100%及び 88.9%と高かった。

有効性主要評価項目とした血栓性イベントの発現は、全体集団のパート B においてリバーロキサバン群で 1/64 例（1.6%）、ASA 群で 3/34 例（8.8%）、パート A のリバーロキサバン群で 1/12 例（8.3%）に認められた。このうち、日本人集団に血栓性イベントの発現は認められなかった。

2.5.4.8 有効性の結果のまとめ

試験 18226 において、Fontan 手術後の機能的単心室症の小児患者を対象に、血栓予防を目的とするリバーロキサバン投与の有効性を検討した結果、本試験では小児患者数が限られており統計学的な仮説を検証するための検出力は有していなかったものの、約 1 年間の投与期間においてパート B における血栓性イベントの発現割合は ASA 群と比較してリバーロキサバン群で低く、血栓性イベントの発症抑制において ASA と比較してリバーロキサバンで良好な結果が得られた。また、日本人集団では、いずれの投与群においても血栓性イベントの発現は認められなかった。

以上のことから、成人における 1 日用量 10mg と同程度の曝露量が得られるように体重で調整した用法・用量によるリバーロキサバンの投与により、Fontan 手術後の小児患者において血栓予防効果を支持する結果が得られた。日本人集団において、全体集団と異なる結果を示唆するデータは示されなかった。

2.5.5 安全性の概括評価

本項では、試験 18226 で得られた安全性の結果を要約する。

Fontan 手術を施行された CHD を有する小児に対する血栓予防を目的としたリバーロキサバンの安全性は、試験 18226 の成績に基づき評価した。

安全性評価項目は、出血事象、有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び理学的検査とした。安全性評価項目の詳細を 2.7.4.1.1.3.2 に、解析方法を 2.7.4.1.1.3.3 に示した。

2.5.5.1 治験薬の曝露状況

参照項目：2.7.4.1.2.3

SAF における曝露期間の平均値は全体で 333.2 日（中央値：359.0 日）〔パート B のリバーロキサバン群 337.4 日（359.0 日）、ASA 群 336.4 日（359.0 日）、パート A のリバーロキサバン群 301.7 日（359.0 日）〕であった。全体で 94 例（85.5%）の曝露期間が 353 日以上であった。また、曝露期間が 300 日以上であった被験者は、全体で 99 例（90.0%）であり、リバーロキサバンを投与された被験者では 76 例中 69 例（90.8%）であった。

服薬遵守率は 110 例中 93 例（84.5%）が 100%、10 例（9.1%）が 90%以上 100%未満であった。パート B のリバーロキサバン群 4 例（6.3%）及び ASA 群 1 例（2.9%）並びにパート A のリバーロキサバン群の 2 例（16.7%）の服薬遵守率は 60%未満であった。

2.5.5.2 出血事象

安全性主要評価項目は、「重大な出血事象」とした。「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」及び「軽微な出血事象」は副次評価項目とした。出血事象は CIAC が国際血栓止血学会（ISTH）の基準に基づいて判定した。出血事象の定義を 2.7.4.1.1.3.2.1 に示す。

出血事象の主たる解析は、On-treatment 期間における CIAC により判定された出血事象について行った。On-treatment 期間は、治験薬の初回投与から治験薬最終投与 2 日後までとした。

SAF における CIAC 判定による On-treatment 期間におけるすべての出血事象を表 2.5.5-1 に示す。

表 2.5.5-1 すべての出血事象－CIAC 判定（試験 18226、全体集団、On-treatment 期間、SAF）

		Rivaroxaban			Aspirin	Total
		Part A	Part B	Total	Part B	
	Analysis set: Safety	12	64	76	34	110
Any		4 (33.3%)	23 (35.9%)	27 (35.5%)	14 (41.2%)	41 (37.3%)
Major bleeding		0	1 (1.6%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Clinically relevant non-major bleeding	Any	1 (8.3%)	4 (6.3%)	5 (6.6%)	3 (8.8%)	8 (7.3%)
	Gastrointestinal	0	2 (3.1%)	2 (2.6%)	1 (2.9%)	3 (2.7%)
	GI-Lower	0	2 (3.1%)	2 (2.6%)	1 (2.9%)	3 (2.7%)
	Gingival	0	1 (1.6%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
	Hematoma	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.9%)
	Skin	1 (8.3%)	1 (1.6%)	2 (2.6%)	1 (2.9%)	3 (2.7%)
	Subconjunctival	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.9%)
Major and clinically relevant non-major bleeding		1 (8.3%)	5 (7.8%)	6 (7.9%)	3 (8.8%)	9 (8.2%)
Trivial bleeding	Any	3 (25.0%)	21 (32.8%)	24 (31.6%)	12 (35.3%)	36 (32.7%)
	Epistaxis	0	7 (10.9%)	7 (9.2%)	3 (8.8%)	10 (9.1%)
	Gastrointestinal	0	1 (1.6%)	1 (1.3%)	1 (2.9%)	2 (1.8%)
	GI-Lower	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.9%)
	GI-Upper	0	1 (1.6%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
	Gingival	1 (8.3%)	3 (4.7%)	4 (5.3%)	1 (2.9%)	5 (4.5%)
	Hematoma	2 (16.7%)	7 (10.9%)	9 (11.8%)	2 (5.9%)	11 (10.0%)
	Skin	0	14 (21.9%)	14 (18.4%)	8 (23.5%)	22 (20.0%)
	Vascular access site	0	2 (3.1%)	2 (2.6%)	0	2 (1.8%)

CIAC = Central Independent Adjudication Committee; GI = gastrointestinal; ISTH = International Society on Thrombosis and Hemostasis.
Percentages calculated with the number of subjects in each group as denominator.
Incidence is based on the number of subjects not the number of events. A subject may appear in different sites/categories.
On-treatment is defined as the period starting from the first dose of study agent to 2 days after the last dose of the study agent administration inclusively.
Safety Analysis Set: all subjects in Part A who receive at least 1 dose of study agent and all subjects in Part B who are randomized and receive at least 1 dose of study agent.
The primary safety outcome is major bleed that meets the ISTH definition.
The only major bleeding occurred in non-critical site - Epistaxis.
Major bleeding is defined as overt bleeding and: 1) Associated with a fall in hemoglobin of 2 g/dL or more; or 2) Leading to a transfusion of the equivalent of 2 or more units of packed red blood cells or whole blood in adults; or 3) Occurring in a critical site: intracranial, intraspinal, intraocular, pericardial, intraarticular, intramuscular with compartment syndrome, retroperitoneal; or 4) Contributing to death.
Source: 5.3.5.1.1 R-13703/Planned analysis/TSFBL01B

2.5.5.2.1 重大な出血事象

参照項目：2.7.4.2.1

On-treatment 期間において、「重大な出血事象」は、パート B のリバーロキサバン群の 1 例（1.6%）で非重要部位（鼻出血）に治験薬初回投与後 108 日に認められた。被験者は [redacted] 歳のアジア人（日本人）であり、鼻出血は救急治療室での圧迫止血により消失したものの、出血性ショック（重篤な有害事象）発現のため入院となった。鼻出血及び出血性ショックの重症度は高度、治験薬と関連性は「関連あるかもしれない（Possible）」と判定された。この出血事象により 2g/dL 以上のヘモグロビンの低下が認められたため、輸血が行われ、治験実施計画書に従って治験薬の投与を中止した。パート B の ASA 群及びパート A のリバーロキサバン群では、「重大な出血事象」は認められなかった。「重大な出血事象」を発現した被験者の概要を、2.7.4.2.1 に示した。

2.5.5.2.2 重大ではないが臨床的に問題となる出血事象

参照項目：2.7.4.2.2

On-treatment 期間におけるパート B での「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の発現割合は、リバーロキサバン群で 4 例（6.3%）、ASA 群で 3 例（8.8%）と両群で同程度であった。パート B のリバーロキサバン群では、下部消化管出血〔2 例（3.1%）〕、歯肉出血及び皮膚出血〔各 1 例（1.6%）〕であり、ASA 群では下部消化管出血、皮膚出血、血腫及び結膜下出血〔各 1 例（2.9%）〕であった。パート A のリバーロキサバン群では、「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」は皮膚出血〔1 例（8.3%）〕であった。

パート B における「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の発現割合の ASA 群に対するリバーロキサバン群のハザード比（95%CI）は、0.71（0.16～3.17）であった。

「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の発現割合について、年齢、性別、人種、民族、地域、血栓性イベントの既往の有無、Fontan 手術の開窓術の有無、Fontan 手術から抗血小板薬/抗凝固薬使用までの時間、ベースラインのクレアチニンクリアランス、及び前治療として使用した抗血小板薬/抗凝固薬の種類別の部分集団解析を行った。各部分集団の被験者数は十分な数ではなかったものの、臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

2.5.5.2.3 軽微な出血事象

参照項目：2.7.4.2.3

On-treatment 期間における「軽微な出血事象」の発現割合は、パート B のリバーロキサバン群で 21 例（32.8%）、ASA 群で 12 例（35.3%）と同程度であった。「軽微な出血事象」の好発部位は両群とも皮膚であった〔リバーロキサバン群 14 例（21.9%）、ASA 群 8 例（23.5%）〕。パート A のリバーロキサバン群では、3 例（25.0%）で「軽微な出血事象」が報告され、最も多かった事象は血腫で 2 例（16.7%）であった。

2.5.5.3 有害事象

2.5.5.3.1 有害事象の要約

参照項目：2.7.4.3.1

パート B において、治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現割合はリバーロキサバン群 85.9%（55/64 例）及び ASA 群 85.3%（29/34 例）、治験薬と関連のある有害事象の発現割合は 31.3%（20 例）及び 26.5%（9 例）であり、リバーロキサバン群と ASA 群との間でほぼ同様であった。パート A のリバーロキサバン群では、TEAE は 91.7%（11/12 例）、治験薬と関連のある有害事象は 25.0%（3 例）に認められた。

パート B において、重篤な TEAE の発現割合はリバーロキサバン群 28.1%（18 例）及び ASA 群 23.5%（8 例）であり、リバーロキサバン群と ASA 群との間でほぼ同様であった。治験薬と関連のある重篤な TEAE は、パート B のリバーロキサバン群の 1 例（1.6%）のみに認められた。パート A のリバーロキサバン群では、重篤な TEAE は 50.0%（6 例）に発現した。

2.5.5.3.2 比較的よく見られる有害事象

2.5.5.3.2.1 TEAE

参照項目：2.7.4.3.1.1.1

器官別大分類では、いずれの群でも「感染症および寄生虫症」の発現割合が高かった〔パートBのリバーロキサバン群 62.5%（40 例）、ASA 群 64.7%（22 例）、パート A のリバーロキサバン群 66.7%（8 例）〕。

パートBで発現割合が最も高かったTEAEは発熱（リバーロキサバン群23.4%、ASA群20.6%）であり、次いで上咽頭炎（リバーロキサバン群 21.9%、ASA 群 17.6%）であった。パート B では、リバーロキサバン群の方が ASA 群よりも多くみられた胸水〔18.8%（12 例）及び 5.9%（2 例）〕を除いて、TEAE の発現は総じてリバーロキサバン群と ASA 群の間で同様であった。胸水は Fontan 手術後に予測される事象であり、手術に近い時期に多く報告されている。本試験で両群に報告された胸水のほとんどは、Fontan 手術後 2～3 週間で発現し、すべての胸水が治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。

2.5.5.3.2.2 治験薬と関連のある TEAE

参照項目：2.7.4.3.1.1.2

治験薬と関連のある TEAE は、パート B のリバーロキサバン群及び ASA 群でそれぞれ 31.3%（20/64 例）及び 26.5%（9/34 例）に、パート A のリバーロキサバン群で 25.0%（3/12 例）に認められた。パートBにおいて、いずれかの群で2例以上に認められた治験薬と関連のあるTEAEは、斑状出血〔リバーロキサバン群 6 例（9.4%）、ASA 群 4 例（11.8%）〕、鼻出血〔3 例（4.7%）、1 例（2.9%）〕、皮下血腫及び点状出血〔各 2 例（3.1%）、0 例〕であった。

2.5.5.3.2.3 発現時期別の TEAE

参照項目：2.7.4.3.1.1.4

発現時期別の TEAE の発現割合は、パート B のリバーロキサバン群では第 1 日～第 90 日で 62.5%（40/64 例）、第 91 日～第 180 日で 50.8%（31/61 例）、第 181 日～第 270 日で 39.0%（23/59 例）、第271日～第360日で28.8%（17/59例）及び第361日～第450日で10.7%（3/28例）、ASA 群ではそれぞれ 64.7%（22/34 例）、41.2%（14/34 例）、38.7%（12/31 例）、43.3%（13/30例）及び13.3%（2/15例）、パートAのリバーロキサバン群ではそれぞれ91.7%（11/12 例）、40.0%（4/10 例）、50.0%（5/10 例）、30.0%（3/10 例）及び 0%（0/4 例）であった。

2.5.5.3.3 死亡、重篤な TEAE 及びその他の重要な有害事象

2.5.5.3.3.1 死亡

参照項目：2.7.4.3.1.2

試験期間中に死亡は認められなかった。

2.5.5.3.3.2 重篤な TEAE

参照項目：2.7.4.3.1.3

パート B のリバーロキサバン群、ASA 群、パート A のリバーロキサバン群で重篤な TEAE を発現した被験者は、それぞれ 18 例（28.1%）、8 例（23.5%）、6 例（50.0%）であった。全体で最も発現割合が高かった器官別大分類は「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であり、パート B のリバーロキサバン群で 9 例（14.1%）、ASA 群で 3 例（8.8%）、パート A のリバーロキサバン群で 2 例（16.7%）であった。胸水は最も発現割合が高かった重篤な TEAE であり、パート B のリバーロキサバン群で 9 例（14.1%）、ASA 群で 2 例（5.9%）及びパート A のリバーロキサバン群で 2 例（16.7%）に認められた。出血性と報告された胸水はなく、いずれも治験薬との因果関係はなしと判断された。

重篤な TEAE のうち、パート B のリバーロキサバン群の 1 例（1.6%）に発現した出血性ショックのみが治験薬と関連ありと判定された。

2.5.5.3.3.3 その他の重要な有害事象

2.5.5.3.3.3.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

参照項目：2.7.4.3.1.4.1

パート B のリバーロキサバン群で 2 例（3.1%）が TEAE により治験薬の投与を中止した。内訳は、出血性ショック及び気分変化〔各 1 例（1.6%）〕であり、出血性ショックは治験薬と関連あり、気分変化は関連なしと判断された。出血性ショックで治験薬の投与を中止した 1 例は、安全性主要評価項目である「重大な出血事象」が発現したため、治験実施計画書に従って治験薬の投与を中止した。別の 1 例は有害事象（気分変化）のため、親の判断により治験薬の投与を中止した。

2.5.5.3.3.3.2 特に注目すべき有害事象

参照項目：2.7.4.3.1.4.2

特に注目すべき有害事象（2.7.4.1.1.3.2.3）は認められなかった。

2.5.5.4 臨床検査値、バイタルサイン及び理化学的検査

2.5.5.4.1 臨床検査値

参照項目：2.7.4.4

総じて、ほとんどの血液学的検査項目において、ベースラインから第 12 ヵ月までの変化はごくわずかであった。すべての血液生化学検査項目の平均値は、いずれの群でもベースラインから投与 12 ヵ月後まで大きな変化は認められなかった。あらかじめ規定されたアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びビリルビンの組合せによる臨床検査値異常〔ALT が基準値上限（ULN）の 5 倍超かつビリルビンが ULN の 2 倍超〕は認められなかった。

2.5.5.4.2 バイタルサイン

参照項目：2.7.4.5

バイタルサイン（体重及び身長）の平均値の推移は、各群で同様であった。

2.5.5.5 日本人集団の結果

参照項目：2.7.4.1.4.1
2.7.4.2.4
2.7.4.3.3
2.7.4.4
2.7.4.5

日本人集団の SAF における治験薬の曝露期間の平均値（中央値）は、パート B のリバーロキサバン群で 328.0 日（357.0 日）及び ASA 群で 354.0 日（354.0 日）であり、服薬遵守率は、パート B のリバーロキサバン群の 1 例が 60%未満であったが、パート B のリバーロキサバン群の 7 例は 100%、ASA 群の 1 例は 90%以上 100%未満であった。

日本人集団の SAF での On-treatment 期間におけるすべての出血事象を表 2.5.5-2 に示す。

On-treatment 期間において、日本人集団ではパート B のリバーロキサバン群の 8 例中 1 例に「重大な出血事象」が認められた（2.5.5.2.1）。「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」は、パート B のリバーロキサバン群で 1 例に皮膚出血が認められ、ASA 群の 1 例中には認められなかった。「軽微な出血事象」の発現は、パート B のリバーロキサバン群で 7 例、ASA 群で 1 例に認められた。リバーロキサバン群では血腫（5 例）が最も多く、次いで皮膚出血（4 例）であり、ASA 群では血腫及び皮膚出血が各 1 例に認められた。

表 2.5.5-2 すべての出血事象－CIAC 判定（試験 18226、日本人集団、On-treatment 期間、SAF）

		Rivaroxaban Part B	Aspirin Part B	Total
	Analysis set: Safety	8	1	9
Any		7 (87.5%)	1 (100.0%)	8 (88.9%)
Major bleeding		1 (12.5%)	0	1/ (11.1%)
Clinically relevant non-major bleeding	Any	1 (12.5%)	0	1 (11.1%)
	Skin	1 (12.5%)	0	1 (11.1%)
Major and clinically relevant non-major bleeding		2 (25.0%)	0	2 (22.2%)
Trivial bleeding	Any	7 (87.5%)	1 (100.0%)	8 (88.9%)
	Epistaxis	3 (37.5%)	0	3 (33.3%)
	Gingival	1 (12.5%)	0	1 (11.1%)
	Hematoma	5 (62.5%)	1 (100.0%)	6 (66.7%)
	Skin	4 (50.0%)	1 (100.0%)	5 (55.6%)
	Vascular access site	1 (12.5%)	0	1 (11.1%)

CIAC = Central Independent Adjudication Committee; ISTH = International Society on Thrombosis and Hemostasis.
Percentages calculated with the number of subjects in each group as denominator.
Incidence is based on the number of subjects not the number of events. A subject may appear in different sites/categories.
On-treatment is defined as the period starting from the first dose of study agent to 2 days after the last dose of the study agent administration inclusively.
Safety Analysis Set: all subjects in Part A who receive at least 1 dose of study agent and all subjects in Part B who are randomized and receive at least 1 dose of study agent.
The primary safety outcome is major bleed that meets the ISTH definition.
The only major bleeding occurred in non-critical site - Epistaxis.
Major bleeding is defined as overt bleeding and: 1) Associated with a fall in hemoglobin of 2 g/dL or more; or 2) Leading to a transfusion of the equivalent of 2 or more units of packed red blood cells or whole blood in adults; or 3) Occurring in a critical site: intracranial, intraspinal, intraocular, pericardial, intraarticular, intramuscular with compartment syndrome, retroperitoneal; or 4) Contributing to death.
Source: 5.3.5.1.2 18226_J_analysis/TSFBLJP01B

日本人集団のパート B では、TEAE はリバーロキサバン群（8 例）及び ASA 群（1 例）の全例に認められた。重篤な TEAE は、リバーロキサバン群の 1 例に認められた。器官別大分類では「感染症および寄生虫症」の発現割合が高く、パート B のリバーロキサバン群（8 例）及び ASA 群（1 例）の全例に認められた。発現例数が最も多かった TEAE は上咽頭炎〔リバーロキサバン群（7 例）、ASA 群（1 例）〕であった。治験薬と関連のある TEAE は、パート B のリバーロキサバン群の 4 例に認められた。2 例以上に認められた治験薬と関連のある TEAE は、皮下血腫（2 例）であった。重篤な TEAE は、パート B のリバーロキサバン群の 1 例に認められた出血性ショックであり、この被験者は本事象により治験薬の投与を中止した。

日本人集団においても、血液学的検査、血液生化学的検査及びバイタルサイン（体重及び身長）に特に問題は認められなかった。

2.5.5.6 全体集団と日本人集団との結果の比較

リバーロキサバンを投与された被験者において、「重大な出血事象」は日本人集団の 8 例中 1 例に認められ、「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」は全体集団で 6.6%（5/76 例）及び日本人集団で 1/8 例に認められた。「重大な出血事象」及び「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の発現割合が全体集団と比較して日本人集団で明らかに高いという傾向は認められなかった。「軽微な出血事象」は、全体集団で 31.6%（24 例）及び日本人集団で 7/8 例に認められた。

日本人集団の被験者数は 9 例と少ないために、全体集団との比較における結果の解釈には注意が必要である。

リバーロキサバンを投与された被験者において、TEAE の発現は全体集団で 86.8%（66/76 例）及び日本人集団で 8/8 例、重篤な TEAE の発現はそれぞれ 31.6%（24 例）及び 1/8 例に認められ、全体集団と日本人集団で大きな差はなかった。全体集団及び日本人集団共に器官別大分類で「感染症および寄生虫症」に分類される TEAE が多く、発現した TEAE に集団間で大きな差はなかった。

2.5.5.7 長期投与時の安全性

リバーロキサバンの投与を 1 年間継続することで TEAE の発現割合が高くなることはなく、遅延的に生じる新たな TEAE は確認されなかった（2.5.5.3.2.3）。

2.5.5.8 依存性、乱用及び過量投与

小児における VTE の治療及び再発抑制の試験、並びに CHD 患者における血栓予防の試験のいずれにおいても、薬物乱用、離脱症状及び反跳現象は認められなかった。

試験 18226 では、リバーロキサバン群の 1 例で誤って過量投与があったが（予定された投与量の 10 倍量）、この被験者では出血事象及び有害事象は認められなかった。

2.5.5.9 市販後データ

入手可能な市販後情報に基づくと、小児におけるリバーロキサバンの使用に関する新たな安全性の懸念は認められなかった。これは、リバーロキサバンが小児用として市販されている国のみでなく市販されていない国にも該当する（2.7.4.7.5）。

2.5.5.10　安全性のまとめ

- On-treatment 期間において、「重大な出血事象」は、パート B のリバーロキサバン群の 1 例（1.6%）で非重要部位（鼻出血）に認められた。パート B の ASA 群及びパート A のリバーロキサバン群では、「重大な出血事象」は認められなかった。
- TEAE は、器官別大分類ではいずれの群でも「感染症および寄生虫症」の発現割合が高かった。パート B で発現割合が最も高かった TEAE は、発熱（リバーロキサバン群 23.4%、ASA 群 20.6%）であり、次いで上咽頭炎（リバーロキサバン群 21.9%、ASA 群 17.6%）であった。パート B では、リバーロキサバン群の方が ASA 群よりも多くみられた胸水〔18.8%（12 例）及び 5.9%（2 例）〕を除いて、TEAE の発現は総じてリバーロキサバン群と ASA 群の間で同様であった。
- 試験期間中に死亡は認められなかった。
- パート B において、重篤な TEAE の発現割合はリバーロキサバン群 28.1%（18 例）及び ASA 群 23.5%（8 例）であり、リバーロキサバン群と ASA 群との間でほぼ同様であった。治験薬と関連のある重篤な有害事象は、パート B のリバーロキサバン群の 1 例（1.6%）に発現した出血性ショックのみであった。パート A のリバーロキサバン群では、重篤な TEAE は 50.0%（6 例）に発現した。
- 日本人集団では、「重大な出血事象」及び「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の発現割合が全体集団と比較して明らかに高いという傾向は認められなかった。TEAE 及び重篤な TEAE の発現割合は全体集団と同様であり、発現した TEAE にも大きな差はなかった。日本人集団において、全体集団と異なる結果を示唆する安全性データは示されなかった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

Fontan 手術は、機能的単心室症の小児 CHD 患者に対して実施される姑息的修復術である。Fontan 手術による予後の改善によって成人期まで生存する患者数が増加している一方、手術後の患者にとって血栓性イベント発現のリスクは依然として重大な問題である（2.5.1.1.1）。

2.5.6.1.2 現行の治療

国内外のガイドラインでは、Fontan 手術後の小児 CHD 患者における血栓予防のため、ASA 又はワルファリンの投与が推奨されている（2.5.1.1.2）。しかし、Fontan 手術後の抗血栓療法における最適な種類又は投与期間に関してコンセンサスは得られていない。また、小児で推奨されている抗血栓療法の多くは成人データの外挿に基づいており、必ずしも小児に最適ではないと考えられる。

国内で小児の血栓塞栓症の治療及び予防として保険適用上使用可能な薬剤はワルファリンカリウムに限られる。しかし、ワルファリンはその治療域が狭く、薬物相互作用や食事の影響を受け、特に小児では血液検査による PT-INR のモニタリングも容易でないため、服薬コンプライアンスの問題がある。実臨床では、ASA も広く使用されているが、ASA の小児適応は「川崎病（川崎病による心血管後遺症を含む）」のみであり、近年 ASA 抵抗性患者の存在も指摘されている（2.5.1.1.3）。

以上のように、Fontan 手術後の小児 CHD 患者では血栓塞栓症が重大な合併症であるにもかかわらず、その予防に最適な抗血栓療法については未だコンセンサスが得られておらず、アンメットメディカルニーズとなっている。

2.5.6.2 ベネフィット

Fontan 手術後の小児 CHD 患者におけるリバーロキサバンの有益な効果に関する関連データを 2.5.4 に要約し、詳細は 2.7.3 に記載した。

試験 18226 では、Fontan 手術後の小児 CHD 患者に対し、成人での 10mg 1 日 1 回投与に相当する曝露量を得られるよう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。また、試験 18226 のパート B での対照薬を ASA とし、約 5mg/kg を 1 日 1 回投与した。

試験 18226 のパート B では、治験薬投与終了までの期間の血栓性イベントの発現割合は、ASA 群〔3 例（8.8%）〕と比較して、リバーロキサバン群〔1 例（1.6%）〕で数値的に低かった。更に、第 12 ヵ月以降又は治験薬の早期中止後から最終コンタクト日までに報告された血栓性イベントの発現はなかった。また、試験 18226 のパート B の日本人集団では、治験薬投与終了までの期間、並びに第 12 ヵ月以降又は治験薬の早期中止後の期間のいずれにおいても、両投与群共に血栓性イベントは認められなかった。

ベネフィットに関する不確定要素の評価

試験 18226 の限界は、非盲検デザインであること及び被験者数が少ないことである。

非盲検デザイン

試験期間を通してリバーロキサバンの薬物動態及び薬力学プロファイルの詳細な評価を行うため、更に、小児患者での模擬の臨床検査の実施には倫理的に問題があると判断し、試験 18226 では非盲検デザインを選択した。非盲検によるバイアス・コントロールに及ぼす影響を最小限とするため、有効性又は安全性評価項目のイベント（血栓性イベント又は出血事象）が疑われるものが発現した場合は、標準化された手順での評価及び CIAC による中央判定を行った。

被験者数

被験者数の少なさは、多くの小児を対象とした試験又は小児開発プログラムで既知の課題及び限界である。被験者数が少ない場合、検証的解析を行うために十分な検出力を得ることができない。

対象患者の年齢層

Fontan 手術は 2～4 歳で施行されることが多いと報告されており、更に、Fontan 手術後の患者の血栓形成リスクは手術直後が最も顕著であり、術後 1 年以内が発症のピークとされている。試験 18226 では、対象患者を Fontan 手術後 4 ヵ月以内の 2～8 歳の小児に限定することで、血栓症のリスクに関して均質な患者集団を組入れることが可能となると考えた（2.5.4.2.1）。そのため、年齢層 9～18 歳未満の Fontan 手術後の CHD 患者における臨床データは得られていない。年齢層 9～18 歳未満におけるリバーロキサバンの申請用法・用量については、年齢層 2～8 歳の小児 CHD 患者における用量－曝露関係を PBPK 及び母集団薬物動態モデルに基づき年齢層 9～18 歳未満の CHD 患者に外挿することで設定した。

2.5.6.3 リスク

2.5.6.3.1 好ましくない影響

Fontan 手術後の小児 CHD 患者におけるリバーロキサバンの好ましくない影響に関する関連データを 2.5.5 に要約し、詳細は 2.7.4 に記載した。

試験 18226 の On-treatment 期間において、「重大な出血事象」はパート B のリバーロキサバン群の 1 例〔非重要部位（鼻出血）、日本人被験者〕にのみ認められた。当該出血事象及びそれに伴う出血性ショック（重篤な TEAE）は輸血後に回復し、一時は治験責任（分担）医師によりリバーロキサバンの投与再開の判断がなされていた（2.7.4.2.1）。「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の発現割合は、リバーロキサバン群で 6.3%、ASA 群で 8.8%、「軽微な出血事象」の発現割合は、それぞれ 32.8%、35.3%と両群で同程度であった。なお、日本人集団では、「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」はパート B のリバーロキサバン群の 8 例中 1 例、「軽微な出血事象」はパート B のリバーロキサバン群の 8 例中 7 例及び ASA 群の 1 例中 1 例に認められた。

また、試験 18226 でみられた出血事象以外の有害事象については、パート B のリバーロキサバン群で多くみられた胸水を除き、TEAE（リバーロキサバン群 85.9%、ASA 群 85.3%）及び重篤な TEAE（28.1%、23.5%）の発現割合は総じてリバーロキサバン群と ASA 群で同程度であった。胸水は Fontan 手術後に予測される事象であり、手術に近い時期に多く報告されている。試験 18226

で両群に報告された胸水のほとんどは、Fontan 手術後 2～3 週間で発現し、すべての胸水について治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。

リバーロキサバンの薬理学的特性及び作用機序を踏まえると、出血が最も重要なリスクであり、その特徴は成人を対象とした開発プログラムの初期段階から注視されている。小児 VTE 患者を対象とした試験 14372 及び成人 DVT/PE 患者を対象とした国外第Ⅲ相試験〔試験 11702（EINSTEIN-DVT/PE 試験）〕では、VTE の治療及び再発抑制のためにリバーロキサバン（非日本人成人での 1 日用量 20mg、日本人での 1 日用量 15mg）を投与した際に認められた「重大な出血事象」及び「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイント及び各構成要素の発現割合は、成人よりも小児で低いことが確認されている。また、成人の活動性がん患者は出血のリスクが高いとされるが、試験 14372 でリバーロキサバンの投与を受けた活動性がんを有する小児被験者では「重大な出血事象」は認められず、このことからも、小児では成人に比べて出血事象の発現割合が低いことが示唆されている（CTD-小児 VTE 2.5.6.3.1）。

試験 18226 では、Fontan 手術後の小児 CHD 患者の血栓予防のためにリバーロキサバンを投与したため、用いた用量は VTE の治療及び再発抑制を目的とした場合よりも低かったものの、ほとんどの被験者が 12 ヵ月間という長期にわたって投与されたことを考慮すると、出血のパターン（出血事象の発現割合や種類）はおおむね試験 14372 と同様であったといえる。

以上より、Fontan 手術後の小児 CHD 患者で認められた出血プロファイルは、成人あるいは小児 VTE 患者へのリバーロキサバン投与で確立された既知の出血リスクプロファイルの変更を要するものではなく、出血以外の事象についても既知のリバーロキサバンの安全性プロファイルに追加すべきリスクは確認されなかった。

リスクに関する不確定要素の評価

試験 18226 では、Fontan 手術後の小児 CHD 患者へのリバーロキサバン投与という当初未知であった治療法を標準治療（ASA）と比較した。この比較は非盲検下で実施されたため、リバーロキサバン群での安全性に関わる事象が報告される割合が高くなるというバイアスが生じた可能性はあり、両投与群の結果を比較する際にはこの点を考慮すべきである。

また、試験 18226 では、小児の脊椎への麻酔又は脊椎穿刺に関連する出血リスクについては検討していない。リバーロキサバン投与中の小児における硬膜外カテーテルの留置又は抜去のタイミングに関するデータは得られていない。そのような場合、リバーロキサバンの投与を中止し、代替治療として短時間作用性の非経口抗凝固薬を考慮すべきである。

2.5.6.3.2 ドライシロップでの投薬過誤の可能性

試験 18226 では、リバーロキサバンは経口懸濁液として投与された。ドライシロップの懸濁操作及びその後の投与は、液剤の開発中に注意深く評価されてきた過量投与又は過少量投与の一定のリスクと関連している。

試験 18226 では、誤って過量投与された被験者は 1 例のみであり、過少量投与された被験者の報告はなかった（2.5.5.8）。また、過量投与は、当該被験者で報告された他の有害事象と直接関連するものではないと判断された。以上より、試験 18226 で治験薬として用いられたリバーロキサバンの過量投与又は過少量投与に繋がるパターン又は傾向は認められなかった。

2.5.6.4 小児と成人のデータの比較による評価

試験 18226 におけるリバーロキサバンの用量は、成人での 10mg 1 日 1 回投与に相当する曝露量が得られるよう体重で調整した用量である。用法については、小児 VTE-T プログラムでのシ

ミュレーション結果より、1日2回投与としている（2.7.3.4.1.4）。この検討用法・用量はまず試験18226のパートAで用いられ、パートBで成人での10mg 1日1回投与と同様の曝露量が得られるかを確認した。

本項では、成人での10mg 1日1回投与の有効性及び安全性プロファイル、並びに薬物動態及び薬力学データと、試験18226より得られたデータを比較した。ただし、成人を対象とした試験はいずれも試験18226と同様に血栓予防を目的としてリバーロキサバンを投与した試験ではあるものの、リバーロキサバンの投与期間は試験18226よりも短く、更にFontan手術後の小児CHD患者と病態が同一の成人患者は存在しないことから、これらの小児と成人のデータの比較には限界が存在する。

2.5.6.4.1 有効性及び安全性のデータの比較

試験18226では、ASAと比較してリバーロキサバンでより良好なベネフィット・リスクプロファイルが示されている。試験18226のパートBでは、ASA群よりもリバーロキサバン群で血栓性イベントの発現割合は低く、安全性は両投与群で同様であった。

Fontan手術後の小児CHD患者及びTHR施行後の非日本人成人患者での血栓塞栓症及び出血のリスクを表 2.5.6-1に示す。なお、血栓塞栓症については、試験18226では血栓性イベント（有効性主要評価項目）、試験11354及び試験11357では非致死的PE及びDVT（近位、遠位を問わない）と定義した。

試験18226では、リバーロキサバンの体重で調整した用量の1日2回投与（成人での10mg 1日1回投与に相当）とASA 1日1回投与を12ヵ月間にわたって比較検討した。試験11354及び試験11357では、リバーロキサバン10mg 1日1回投与とエノキサパリン40mg 1日1回皮下投与を比較検討した。

対照薬に対するリバーロキサバンの有効性及び安全性プロファイルに、小児に特有の傾向は認められなかった。

表 2.5.6-1 Fontan手術後の小児CHD患者及びTHR施行後の非日本人成人患者での血栓塞栓症及び出血のリスク（試験18226、試験11354、試験11357）

Index event		Study	**Rivaroxaban** Incidence	**Comparator** Incidence
Thromboembolism	**Adults** (MITT)	11354	14/1595 (0.9%)	54/1558 (3.5%)
		11357	15/864 (1.7%)	75/869 (8.6%)
	Children (FAS)	18226	2/76 (2.6%)	3/34 (8.8%)
Major Bleeding	**Adults** (MITT)	11354	6/2209 (0.3%)	2/2224 (0.1%)
		11357	1/1228 (0.1%)	1/1229 (0.1%)
	Children (SAF)	18226	1/76 (1.3%)	0/34

CHD：先天性心疾患、FAS：最大の解析対象集団、mITT：modified intention-to-treatに適合した集団、SAF：安全性解析対象集団、THR：股関節全置換術

Source: 試験11354 - 5.3.5.4.7 11354_subjectlisting/11354_patinfo, 11354_stateval,
5.3.5.4.1 MRR-00233/Table 14.3.1/11.1.1
試験11357 - 5.3.5.4.8 11357_subjectlisting/11357_patinfo, 11357_stateval,
5.3.5.4.2 MRR-00234/Table 14.3.1/11.1.1
試験18226 - 5.3.5.1.1 R-13703/Planned analysis/TEF01B, TSFBL01B

また、Fontan手術後の日本人小児CHD患者及びTHR又はTKR施行後の日本人成人患者での血栓塞栓症及び出血のリスクを表 2.5.6-2に示す。なお、血栓塞栓症については、試験18226では血

栓性イベント（有効性主要評価項目）、試験 14397 及び試験 14398 では非致死的 PE 及び DVT（近位、遠位を問わない）と定義した。

試験 14397 及び試験 14398 では、リバーロキサバン 5、7.5 又は 10mg 1 日 1 回投与とエノキサパリン 20mg 1 日 2 回皮下投与を比較検討した。表 2.5.6-2 では、10mg 1 日 1 回投与された投与群の成績を示した。

いずれの試験でも被験者数が少なく、結果の解釈には注意が必要であるものの、試験 18226 の日本人集団においても対照薬に対するリバーロキサバンの有効性及び安全性プロファイルに、小児に特有の傾向はみられなかった。

表 2.5.6-2　Fontan 手術後の日本人小児 CHD 患者及び THR 又は TKR 施行後の日本人成人患者での血栓塞栓症及び出血のリスク（試験 18226、試験 14397、試験 14398）

Index event		Study	Rivaroxaban Incidence	Comparator Incidence
Thromboembolism	**Adults** (MITT)	14397	4/81 (4.9%)	7/79 (8.9%)
		14398	9/53 (17.0%)	8/55 (14.5%)
	Children (FAS)	18226	0/8	0/1
Major Bleeding	**Adults** (SAF)	14397	0/99	0/98
		14398	0/76	0/74
	Children (SAF)	18226	1/8 (12.5%)	0/1

CHD：先天性心疾患、FAS：最大の解析対象集団、mITT：modified intention-to-treat に適合した集団、SAF：安全性解析対象集団、THR：股関節全置換術、TKR：膝関節全置換術
Source: 試験 14397 - 5.3.5.4.5 A57175/Table 14.2/17, Table 14.3.1/60
試験 14398 - 5.3.5.4.6 A57174/Table 14.2/17, Table 14.3.1/40
試験 18226 - 5.3.5.1.2 18226_J_analysis/TEFJP01B, TSFBLJP01B

Fontan 手術後の小児 CHD 患者及び急性内科疾患により入院した成人患者での血栓塞栓症又は全死亡及び出血のリスクを表 2.5.6-3 に示す。なお、血栓塞栓症又は全死亡については、試験 18226 では血栓性イベント（有効性主要評価項目）と全死亡の合計、試験 12839 では無症候性近位下肢 DVT、症候性下肢 DVT、症候性の非致死的 PE 又は全死亡の複合エンドポイント（有効性副次評価項目）と定義した。

試験 12839 では、リバーロキサバン 10mg 1 日 1 回投与（35 日間）とエノキサパリン 40mg 1 日 1 回皮下投与（10 日間）を比較検討した。表 2.5.6-3 では、第 35 日での結果を示した。

全体集団及び日本人集団共に、対照薬に対するリバーロキサバンの有効性及び安全性プロファイルに、小児に特有の傾向は認められなかった。

表 2.5.6-3 Fontan 手術後の小児 CHD 患者及び急性内科疾患により入院した成人患者での血栓塞栓症又は全死亡及び出血のリスク（試験 18226、試験 12839）

全体集団

Index event		Study	Rivaroxaban Incidence	Comparator Incidence
Thromboembolism	**Adults** (MITT)	12839	266/3096 (8.6%)	293/3169 (9.2%)
	Children (FAS)	18226	2/76 (2.6%)	3/34 (8.8%)
Major Bleeding	**Adults** (SAF)	12839	43/3997 (1.1%)	15/4001 (0.4%)
	Children (SAF)	18226	1/76 (1.3%)	0/34

日本人集団

Index event		Study	Rivaroxaban Incidence	Comparator Incidence
Thromboembolism	**Adults** (MITT)	12839	3/98 (3.1%)	6/88 (6.8%)
	Children (FAS)	18226	0/8	0/1
Major Bleeding	**Adults** (SAF)	12839	0/108	0/96
	Children (SAF)	18226	1/8 (12.5%)	0/1

CHD：先天性心疾患、FAS：最大の解析対象集団、mITT：modified intention-to-treat に適合した集団、SAF：安全性解析対象集団
Note: 試験 12839 の血栓塞栓症又は全死亡（有効性副次評価項目）及び出血の発現割合は第 35 日での結果を示した。
Source: 試験 12839 - 5.3.5.4.4 A51599/Table 14.2/53, 14.3.1/120, 14.2/127, 14.3.1/175
試験 18226 - 5.3.5.1.1 R-13703/Planned analysis/TEF01B, TSFBL01B,
5.3.5.1.2 18226_J_analysis/TEFJP01B, TSFBLJP01B

2.5.6.4.2 薬物動態データの比較

2～8 歳の小児 CHD 患者

試験 18226 で得られた Fontan 手術後の小児 CHD 患者におけるリバーロキサバンの曝露量は、下肢整形外科大手術施行後の成人患者にリバーロキサバン 10mg を 1 日 1 回投与した際の曝露量と同程度であった（2.7.2.2.1.3）。

9～18 歳未満の小児 CHD 患者

試験 18226 で得られた Fontan 手術後の 2～8 歳の小児 CHD 患者の用量－曝露関係を 9～18 歳未満の Fontan 手術後の CHD 患者に外挿した。小児 VTE-T プログラムで構築した母集団薬物動態モデル及び Fontan-PBPK モデルより予測された曝露量を、試験 18226 の母集団薬物動態モデルにより得られた曝露量及び下肢整形外科大手術施行後の成人患者での 10mg 1 日 1 回投与した際の曝露量と比較した。5 歳以上の Fontan 手術後の患者について、小児 VTE-T プログラムで構築した母集団薬物動態モデル及び Fontan-PBPK モデルで予測されたリバーロキサバンの曝露量は、試験 18226 の母集団薬物動態モデルでの所見を支持するものであった。Fontan 手術後の小児に対する申請用法・用量（体重 30～50kg 未満の場合は 7.5mg、体重 50kg 以上の場合は 10mg をそれぞれ 1 日 1 回投与）は Fontan-PBPK モデル及び小児 VTE-T プログラムで構築した母集団薬物動態モデルによって、VTE 予防のために成人にリバーロキサバン 10mg を 1 日 1 回投与した際と同程度の曝露量が得られると予想される（2.7.2.2.1.4）。

2.5.6.4.3 薬力学データの比較

小児では血漿中濃度が薬力学的反応との相関に用いられる。小児と成人で異なる薬理学的反応を間接的に比較するため、この相関を成人と比較した。成人では既知のとおり、PT 及び aPTT はリバーロキサバンの血漿中濃度と強く相関していた。試験 18226 での解析において、小児 CHD 患者では、PT と血漿中リバーロキサバン濃度との間に密接な関係が認められた。一方、成人と比較して aPTT の測定値の変動幅が小さく、aPTT と血漿中リバーロキサバン濃度との相関は弱かった（2.7.2.2.1.3）。

2.5.6.5 ベネフィット・リスク評価

試験 18226 におけるリバーロキサバンの検討用法・用量は、小児 VTE-T プログラムでの用法・用量設定のアプローチを参考とし、PBPK モデリングアプローチにより設定した（2.5.1.5.3）。小児 VTE-T プログラムでは、PBPK モデルに基づき、成人での VTE の治療及び再発抑制に用いる用量（以下、VTE 治療用量）（非日本人では 20mg 1 日 1 回投与、日本人では 15mg 1 日 1 回投与）と同程度の曝露量が小児で得られるように体重で調整した用法・用量を設定した（2.5.1.5.3.1）。当該用法・用量により、日本人を含む小児 VTE 患者で目標とする成人での曝露量と同程度の曝露量が得られることが確認され、成人と同様の良好なベネフィット・リスクバランスが示されたことから、国内では 2021 年 1 月 22 日に承認を取得している（2.5.1.4.2）。

試験 18226 では、血栓予防を目的にリバーロキサバンを投与すること及び対象集団がより安全性に配慮する必要のある小児であったことから、VTE 治療用量よりも低い、VTE 発症抑制に用いる用量（以下、VTE 予防用量）を選択した。すなわち、試験 18226 におけるリバーロキサバンの検討用法・用量は、成人での 10mg 1 日 1 回投与に相当する曝露量が得られる用量を Fontan 手術後の 2～8 歳の小児 CHD 患者に対して 1 日 2 回投与した際の曝露量を PBPK モデルで体重ごとに予測することで設定した（2.5.1.5.3.2）。

試験 18226 で設定した用法・用量のリバーロキサバンを投与した結果、Fontan 手術後の 2～8 歳の小児 CHD 患者でも目標とする成人での曝露量と同程度の曝露量が得られることが示された（2.5.6.4.2）。

試験 18226 では、パート A、パート B 共に、ほとんどの被験者で VTE 予防用量が約 12 ヵ月間にわたって投与された。「重大な出血事象」は、パート B でリバーロキサバン群の日本人被験者 1 例のみに認められた。当該事象は非重要部位に発現し、輸血後に回復し一時は治験責任（分担）医師によりリバーロキサバンの投与再開の判断がなされていたが、治験実施計画書の規定に従い投与中止に至った。そのため、当該事象がリバーロキサバンの新たな又は日本人に特有の安全性上のリスクであるとは考えられなかった。また、全体集団での「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」及び「軽微な出血事象」の発現割合は、ASA 群とリバーロキサバン群で同程度であった。リバーロキサバンの用量や投与期間は異なるものの、試験 18226 で認められた出血のパターンは概して小児 VTE-T プログラムの試験 14372 でみられたものと同様であったといえる。なお、小児の急性 VTE 患者を対象とした試験 14372 では、上述のとおり、試験 18226 で用いた VTE 予防用量よりも高い VTE 治療用量が投与されたが、リバーロキサバンを投与された被験者で「重大な出血事象」は認められていない。また、試験 18226 の出血事象以外の有害事象についても、その発現割合は、Fontan 手術後に予測される事象である胸水を除き、ASA 群とリバーロキサバン群で総じて同様であり、新たな安全性の懸念は認められなかった。

一方、有効性に関しては、試験 18226 のパート B で、リバーロキサバン群で ASA 群よりも血栓性イベントの発現割合が数値的に低かった。なお、日本人集団では両投与群共に血栓性イベントの発現は認められなかった。

以上のように、小児 VTE-T プログラムでの用法・用量設定のアプローチを参考に設定した検討用法・用量によって、試験 18226 の全体集団及び日本人集団共に良好な成績が得られた。成人の 10mg 1 日 1 回投与に相当するよう体重で調整した用法・用量のリバーロキサバンは、良好なベネフィット・リスクプロファイルを示したといえる。

また、試験 18226 のパート B の結果を基に、1,000 例あたりの値に換算した際のリバーロキサバン群と ASA 群の間の血栓性イベント（有効性主要評価項目）及び出血事象の発現数の絶対差として定義したイベント数、並びに治療必要数（NNT）及び有害必要数（NNH）を用いて、リバーロキサバンのベネフィット・リスクのバランスを評価した。ただし、被験者数が少なく、発現したイベント数も限られていることを考慮すると、以下の結果は慎重に解釈する必要がある。

- 有効性：本試験のパート B における血栓性イベント（主要評価項目）の発現割合に基づいて Fontan 手術後の小児における血栓性イベントの発現リスクを評価したとき、1,000 例あたりの血栓性イベントの発現は ASA 群と比較してリバーロキサバン群で約 73 例少ないと推定された。NNT の値から、14 例の症例に対して、ASA を投与する代わりにリバーロキサバンを投与することで 1 例、血栓性イベントの発現を防ぐことが示された。

- 安全性：1,000 例あたりの「重大な出血事象」の発現は ASA 群と比較してリバーロキサバン群で約 16 例多いと推定されたが、「重大ではないが臨床的に重要な出血事象」の発現は ASA 群と比較してリバーロキサバン群で約 26 例少ないと推定された。「重大な出血事象」の NNH の値から、64 例の症例に対して、リバーロキサバンを投与する代わりに ASA を投与することで 1 例、当該出血事象の発現を防ぐことが示された。一方、「重大ではないが臨床的に重要な出血事象」の NNH の値から、39 例の症例に対して、ASA を投与する代わりにリバーロキサバンを投与することで 1 例、当該出血事象の発現を防ぐことが示された。

表 2.5.6-4 「On-treatment 期間」における有効性のイベント及び安全性の事象の過剰数（試験 18226、FAS）

	Full analysis set	**Rivaroxaban** N = 64	**Aspirin** N = 34	**Rivaroxaban - Aspirin** Excess number of events per 1,000 subjects [95% CI]	NNT or NNH
		No.(%) of subjects with event [95% CI]			
Efficacy	Any thrombotic event (primary efficacy outcome)	1 / 64 (1.6%) [NA,NA]	3 / 34 (8.8%) [0.0% - 19.8%]	-72.6 [NA,NA]	-14
Safety	Major bleeding (primary safety outcome)	1 / 64 (1.6%) [NA,NA]	0 [NA,NA]	15.6 [NA,NA]	64
	Clinically relevant non-major (CRNM) bleeding	4 / 64 (6.3%) [0.0% - 13.0%]	3 / 34 (8.8%) [0.0% - 19.8%]	-25.7 [-160.5, 109.1]	-39
	Major and clinically relevant non-major bleeding	5 / 64 (7.8%) [0.5% - 15.2%]	3 / 34 (8.8%) [0.0% - 19.8%]	-10.1 [-148.4, 128.2]	-99

CIAC = Central Independent Adjudication Committee; CI = confidence interval; NA = not available; NNT = number needed to treat to benefit; NNH = number needed to treat to harm.

Notes: Venous thromboembolism, arterial/intracardiac thrombosis, ischemic stroke, death, major bleeding (not including its subcategories), CRNM bleeding, and trivial bleeding summaries are based on CIAC adjudication. SAEs and major bleeding subcategories, are based on investigator report.

Full Analysis Set : all subjects in Part A who receive at least 1 dose of study agent and all subjects in Part B who are randomized and receive at least 1 dose of study agent.

Up-to-End-of Treatment is defined as the period starting from first dose of study agent to end of treatment visit.

Percentages calculated with the number of subjects in each group as denominator.

Confidence intervals presented are based on the normal approximation.
No CI is provided if the number of events is 0 or 1 in either group.

NNT/NNH calculated as the reciprocal of the corresponding risk difference. Values for efficacy endpoints are NNTs. Values for safety endpoints are NNHs. For both NNT and NNH, positive values favor Aspirin and negative values favor Rivaroxaban.

Source: 5.3.5.1.1 R-13703/TBR01

試験 18226 では、年齢層 9～18 歳未満の CHD 患者は対象とはしなかったが、血栓性イベント発現の第二のピークは Fontan 手術後 10 年以降との報告もあることから（2.5.1.1.1）、実臨床では長期にわたる血栓予防が必要とされる患者が存在すると考えられる。年齢層 2～8 歳の小児 CHD 患者における用量－曝露関係を PBPK 及び母集団薬物動態モデルに基づき年齢層 9～18 歳未満の CHD 患者に外挿し、年齢層 9～18 歳未満におけるリバーロキサバンの申請用法・用量を設定した（2.5.3.1.2）。年齢層 9～18 歳未満における申請用法・用量は、小児 VTE 患者の治療及び再発抑制の国外承認用量の半量にあたる「体重 30～50kg 未満の場合は 7.5mg、体重 50kg 以上の場合は 10mg のリバーロキサバンをそれぞれ 1 日 1 回投与」とした。小児 VTE-T プログラム（対象は 18 歳未満の小児 VTE 患者）及び試験 18226 で得られた薬物動態データを統合したモデルを用いたシミュレーションにより、年齢層 9～18 歳未満の小児では本申請用法・用量によって成人での 10mg 1 日 1 回投与時の曝露量と同程度の曝露量が得られることが予測されている（2.5.6.4.2）。

試験 18226 の対象集団ではなかったことから、年齢層 9～18 歳未満の CHD 患者での臨床データは得られていない。しかし、上述のとおり、年齢層 2～8 歳の小児患者では、成人での 10mg 1 日 1 回投与時の曝露量と同程度の曝露量が得られるよう体重で調整した用法・用量のリバーロキサバンにより良好な有効性及び安全性が認められており、年齢層 9～18 歳未満の CHD 患者でも同様の曝露量が得られる本申請用法・用量のリバーロキサバンによって類似した結果が認められることが期待される。また、小児 VTE-T プログラムでは、1.5～2 倍量に相当する用量での安全性が確認されており、更に年齢層による違いも認められていない（CTD-小児 VTE 2.7.4.5.1）。以上を踏まえ、年齢層 9～18 歳未満の小児 CHD 患者に対して本申請用法・用量のリバーロキサバンを投与した場合であっても同様の有効性及び安全性が認められるものと考えた。

2.5.6.6　まとめ

Fontan 手術後の小児 CHD 患者においてリバーロキサバン投与による血栓予防の検討を目的とした開発プログラムにより、以下が示された。

1. 試験 18226 で用いた体重で調整した用法・用量のリバーロキサバンの投与により、Fontan 手術後の小児 CHD 患者において、下肢整形外科大手術施行後の成人患者への 10mg 1 日 1 回投与時（VTE 発症抑制におけるリバーロキサバンの確立された用法・用量）と同程度の曝露量を達成できた
2. 試験 18226 のパート B において、リバーロキサバンを 1 日 2 回投与（成人における 10mg 1 日 1 回投与時と同程度の曝露量）された被験者での血栓性イベントの発現割合は、ASA（約 5mg/kg）を投与された被験者よりも数値的に低かった

試験 18226 のパート B では、ASA の単剤投与を受けた患者よりもリバーロキサバンの投与を受けた患者で数値的に良好な有効性を示した。また、試験 18226 より得られたリバーロキサバンの安全性に関するデータは、成人での既知の安全性プロファイルと一貫したものであり、小児と成人の潜在的な差異を示す所見は認められなかった。そのため、Fontan 手術後の小児 CHD 患者に対して、体重で調整した用法・用量のリバーロキサバンを投与する際の安全性に懸念はないと考えられる。薬物動態及び薬力学データの解析結果に加え、これらの有効性及び安全性のデータより、成人患者で VTE 発症抑制を目的とした場合のリバーロキサバンの 10mg 1 日 1 回に相当する曝露量が得られるよう体重で調整した小児での用法・用量が支持された。

試験 18226 に参加した日本人被験者は少数（パート B の 9 例、そのうちリバーロキサバン投与は 8 例）であり結果の解釈には注意が必要であるものの、全体集団と同様、リバーロキサバンの既知の有効性及び安全性プロファイルの変更を要するようなデータは認められていない。そのため、Fontan 手術後の日本人小児 CHD 患者でも、体重で調整した用法・用量のリバーロキサバンの投与により良好なベネフィットとリスクのバランスが期待できると考える。

Fontan 手術後の予防的抗血栓療法について、国内外のガイドラインでは、ASA とワルファリンが同レベル、あるいは ASA がワルファリンより強いレベルで推奨されている（2.5.1.1.2）。しかし、予防的抗血栓療法の最適な種類又は投与期間に関してコンセンサスは得られていない。実臨床では個々の患者の状態に応じて主治医が薬剤を選択していると考えられ、ASA 又はワルファリンの単剤投与、あるいはそれらの併用投与が行われている（2.5.1.1.3）。試験 18226 の結果から、リバーロキサバンのベネフィット・リスクプロファイルは、血栓予防に広く使われている ASA よりも良好であると考えられた。一方、リバーロキサバンとワルファリンの血栓予防効果を Fontan 手術後の小児 CHD 患者を対象に直接比較した臨床成績は得られていない。ワルファリンと試験 18226 で対照薬とした ASA を Fontan 手術後の小児 CHD 患者で直接比較した前向き国外無作為化試験[23)]では、投与群間で血栓性イベントの発現割合が同程度であったこと〔ワルファリン群 24%（13/54 例）、ASA 群 21%（12/57 例）〕、更に、その副次解析[24)]の結果、ワルファリン群の PT-INR コントロール不良例の血栓性イベント発現のリスクは ASA 群に比べ高かった（ASA 群に対するハザード比：3.53、95%CI：1.35～9.20、p＝0.01）ことが示されている。また、同試験でみられた出血事象については、重大な出血事象の発現割合は各群 1 例と差がなかったが、重大でない出血事象の発現割合はワルファリン群で 33%（18/54 例）、ASA 群で 14%（8/57 例）とワルファリン群で明らかに高かった。間接的な比較からの推察とはなるものの、これらの結果と試験 18226 の成績から、Fontan 手術後の小児 CHD 患者において ASA よりも良好であったリバーロキサバンのベネフィット・リスクプロファイルは、同様にワルファリンよりも良好であることが期待される。なお、ワルファリンはその治療域が狭く、薬物相互作用や食事の影響を受け、特に小児では血液検査による PT-INR のモニタリングも容易ではないという問題を有している。また、ワルファリン使用例の多くで PT-INR コントロールが十分にできていない可能性もある。対して、リバーロキサバンは投与にあたって血液凝固モニタリングが不要であり、薬物や食物との相互作用もワルファリンより少ない。よって、リバーロキサバンは Fontan 手術後の小児 CHD 患者の血栓予防に関してより良い治療選択肢になりうると考える。

以上、Fontan 手術後の小児 CHD 患者の血栓・塞栓形成の抑制に関して、ASA と比較した結果、リバーロキサバンは良好なベネフィット・リスクプロファイルを示した。また、リバーロキサバンは、血液凝固モニタリングが不要で、薬物や食物との相互作用もワルファリンより少ないという小児の薬物療法で考慮されるべき重要な特徴を有している。簡便で、かつ確かな有効性と許容できる安全性を有する治療薬に対する医療ニーズの高い Fontan 手術後の小児 CHD 患者に対し、新たな予防的抗血栓療法の選択肢を提供できると考える。

2.5.7 参考文献

1) CDC.gov (www.cdc.gov), Congenital Heart Defects (CHDs), Data and Statistics <https://www.cdc.gov/ncbddd/heartdefects/data.html> (Accessed 2022 Jul 01) (5.4.1)

2) 日本小児循環器学会、小児期発生心疾患実態調査 2020 集計結果報告書 <https://jspccs.jp/wp-content/uploads/rare_disease_surveillance_2020.pdf> (Accessed 2022 Jun 06) (5.4.2)

3) Frescura C et al., Front Pediatr 2014:2:62 (5.4.3)

4) Khairy P et al., Circulation 2007:115:800-812 (5.4.4)

5) O'Leary PW., Progress in Pediatric Cardiology 2002:16:31-38 (5.4.5)

6) Gersony WM., Circulation 2008:117:13-15 (5.4.6)

7) d'Udekem Y et al., Circulation 2007:116 (11 Suppl):I157-164 (5.4.7)

8) Firdouse M et al., Clin Appl Thromb Hemost 2014:20:484-492 (5.4.8)

9) Fontan F et al., Circulation 1990:81:1520-1536 (5.4.9)

10) Mitchell ME et al., J Thorac Cardiovasc Surg 2006:131:172-180 (5.4.10)

11) Hirsch JC et al., Ann Surg 2008:248:402-410 (5.4.11)

12) 岸本英文、Fontan 手術の長期予後と予測因子. Annual Review 循環器 2010:255-260 (5.4.12)

13) Masuda M et al., Gen Thorac Cardiovasc Surg 2014:62:734-764 (5.4.13)

14) Masuda M et al., Gen Thorac Cardiovasc Surg 2015:63:670-701 (5.4.14)

15) Masuda M et al., Gen Thorac Cardiovasc Surg 2016:64:665-697 (5.4.15)

16) Masuda M et al., Gen Thorac Cardiovasc Surg 2018:66:581-615 (5.4.16)

17) Shimizu H et al., Gen Thorac Cardiovasc Surg 2019:67:377-411 (5.4.17)

18) Shimizu H et al., Gen Thorac Cardiovasc Surg 2020:68:414-449 (5.4.18)

19) 日本循環器学会、2021 年度循環器疾患診療実態調査報告書 JROAD (The Japanese Registry Of All cardiac and vascular Diseases) (5.4.19)

20) Monagle P et al., J Thorac Cardiovasc Surg 1998:115:493-498 (5.4.20)

21) Fyfe DA et al., J Am Coll Cardiol 1991:18:1733-1737 (5.4.21)

22) Balling G et al., J Thorac Cardiovasc Surg 2000:119:745-752 (5.4.22)

23) Monagle P et al., J Am Coll Cardiol 2011:58:645-651 (5.4.23)

24) McCrindle BW et al., J Am Coll Cardiol 2013:61:346-353 (5.4.24)

25) Seipelt RG et al., Ann Thorac Surg 2002:74:556-562 (5.4.25)

26) Khairy P et al., Circulation 2008:117:85-92 (5.4.26)

27) McCrindle BW et al., Circulation 2014:130:1192-1203 (5.4.27)

28) Giglia TM et al., Circulation 2013:128:2622-2703 (5.4.28)

29) Monagle P et al., Chest 2012:141:e737S-e801S (5.4.29)

30) Rychik J et al., Circulation 2019:140:e234-e284 (5.4.30)

31) 安河内聰ら、先天性心疾患並びに小児期心疾患の診断検査と薬物療法ガイドライン（2018年改訂版） (5.4.31)

32) Marrone C et al., Pediatr Cardiol 2011:32:32-39 (5.4.32)

33) Krasopoulos G et al., BMJ 2008:336:195-198 (5.4.33)

34) Ikeda T et al., Circ J 2010:74:1227-1235 (5.4.34)

35) Tomkiewicz-Pajak L et al., Int J Cardiol 2015:181:19-26 (5.4.35)

36) 小暮智仁ら、Fontan 術後,血栓症に関する長期遠隔期成績 日本小児循環器学会雑誌 2015:31:s1-217 (5.4.36)

37) 坂本一郎ら、Fontan 術後遠隔期の塞栓性合併症と出血性合併症に関する検討. 日本小児循環器学会雑誌 2015:31:s1-125 (5.4.37)

38) 社内資料：Fontan 手術後患者に関する国内データベース調査 (5.4.38)

39) [redacted]、[redacted] (5.4.39)

40) Spyropoulos AC et al., N Engl J Med 2018:379:1118-1127 (5.4.40)

41) Spyropoulos AC et al., J Am Coll Cardiol 2020:75:3140-3147 (5.4.41)

42) Andrew M et al., Blood 1992:80:1998-2005 (5.4.42)

43) Nacoti M et al., World Journal of Gastroenterology 2016:22:2005-2023 (5.4.43)

44) Massicotte PM et al., Progress in Pediatric Cardiology 2017:47:14-20 (5.4.44)

45) Eriksson BI et al., Thromb Res 2007:120:685-693 (5.4.45)

46) Eriksson BI et al., J Thromb Haemost 2006:4:121-128 (5.4.46)

47) Turpie AGG et al., J Thromb Haemost 2005:3:2479-2486 (5.4.47)

48) Eriksson BI et al., Circulation 2006:114:2374-2381 (5.4.48)

49) Weitz JI et al., N Engl J Med 2017:376:1211-1222 (5.4.49)

50) Wallace MC et al., Ann Thorac Surg 2011:91:1445-1452 (5.4.50)

51) Manlhiot C et al., J Pediatr 2012:161:513-519 (5.4.51)