2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

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（UNIVERSE 試験）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 2.7.1-1 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〔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 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 の生物学的同等性は、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（令和 2 年 3 月 19 日付薬生薬審発 0319 第 1 号、別紙 1）、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」〔令和 2 年 3 月 19 日付薬生薬審発 0319 第 1 号、別紙 2（含量違いガイドライン）〕及び「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」（令和 2 年 3 月 19 日付薬生薬審発 0319 第 1 号、別紙 3）に従い、溶出試験により確認されている〔図 2.7.1-1「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 2.7.1-1　Fontan 手術後の小児先天性心疾患患者における血栓・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

図 2.7.1-1　リバーロキサバンの 2.5mg、5mg 及び 10mg 錠の同等性の関係



2.7.2　臨床薬理試験の目次

略語一覧 2

2.7.2.1　背景及び概観..... 4

2.7.2.1.1　臨床薬理試験の概要..... 5

2.7.2.1.1.1　背景..... 5

2.7.2.1.1.2　静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制 5

2.7.2.1.1.3　Fontan 手術後の年齢層 2～8 歳の小児における血栓・塞栓形成の抑制 5

2.7.2.1.1.4　Fontan 手術後の小児における用法・用量..... 6

2.7.2.1.1.5　薬力学パラメータ及びバイオマーカー 7

2.7.2.2　個々の試験結果の要約..... 7

2.7.2.2.1　試験 18226 7

2.7.2.2.1.1　試験方法及び対象集団 7

2.7.2.2.1.2　薬物動態及び薬力学の記述的解析（Fontan 手術後の年齢層 2～8 歳の小児） 9

2.7.2.2.1.3　母集団薬物動態及び薬力学解析（Fontan 手術後の年齢層 2～8 歳の小児）：解析 JNJ-39039039..... 16

2.7.2.2.1.4　薬物動態の外挿（Fontan 手術後の年齢層 9～18 歳未満の小児） 27

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析..... 35

2.7.2.4　特別な試験..... 37

2.7.2.5　付録..... 38

参考文献一覧 38

略語一覧

略語	英語名称	日本語名称
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)
aPTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
BSL	baseline parameter	ベースライン値
CI	confidence interval	信頼区間
CL	total body clearance of drug	全身クリアランス
CL/F	total body clearance of drug calculated after extravascular administration	見かけの全身クリアランス
C_{max}	maximum observed concentration	最高濃度
$C_{max,ss}$	C_{max} at steady state	定常状態における C_{max}
C_{trough}	observed trough concentration at the end of the dosing interval	トラフ濃度
$C_{trough,ss}$	C_{trough} at steady state	定常状態における C_{trough}
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
F1	relative bioavailability	相対的バイオアベイラビリティ
FAC	factor in the exponential term describing its dependence on the plasma concentration	－
KA	absorption rate constant	吸収速度定数
NONMEM	nonlinear mixed effects model	非線形混合効果モデル
PBPK	physiologically-based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
PT	prothrombin time	プロトロンビン時間
Q	intercompartmental clearance	コンパートメント内クリアランス
SD	standard deviation	標準偏差
SLOP	slope parameter	傾きパラメータ

略語	英語名称	日本語名称
THR	total hip replacement	股関節全置換術
TKR	total knee replacement	膝関節全置換術
Vc	central volume of distribution	中心分布容積
Vp	peripheral volume of distribution	末梢の分布容積
VTE	venous thromboembolism	静脈血栓塞栓症

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

リバーロキサバンは経口投与可能な選択性の高い直接作用型第Xa 因子阻害薬である。第Xa 因子の阻害により、血液凝固カスケードの内因性及び外因性経路が遮断され、トロンビン生成と血栓形成の両方が阻害される。リバーロキサバンの成人を対象とした臨床開発プログラムは広範囲であり、多くの血栓症を介する病態の治療及び予防を網羅している。リバーロキサバンは、成人における複数の効能・効果が世界中で承認されている。

リバーロキサバンの臨床開発には、小児における静脈血栓塞栓症（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）及び 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（UNIVERSE 試験）を主たる試験とした開発プログラムの 2 つの小児開発プログラムが含まれている。

小児開発に関連する臨床試験は以下のとおりである。

- 臨床開発で使用したリバーロキサバン経口懸濁剤の生物薬剤学的特性〔相対的バイオアベイラビリティ（F1）及び生物学的同等性を含む〕を特徴付ける健康成人を対象とした第 I 相試験（試験 14022、試験 16886、試験 17769、試験 17861、試験 19365 及び試験 19366）〔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）2.7.1〕。

- VTE に対する治療を完了したが再発のリスクを有すると考えられる小児を対象とした第 I 相試験（試験 12892 及び試験 17992）。被験者には体重で調整した用法・用量のリバーロキサバンを錠剤又は懸濁剤（ドライシロップを含む）として単回経口投与した（CTD-小児 VTE 2.7.2）。

- 症候性又は無症候性の動脈又は静脈血栓症と診断された小児を対象とした第 I / II 相、第II相及び第Ⅲ相試験〔試験 17618、試験 14373、試験 14374 及び試験 14372（EINSTEIN-Jr 試験）〕。これらの試験では、体重で調整した用法・用量のリバーロキサバンを錠剤又は懸濁剤（ドライシロップを含む）として反復経口投与した（CTD-小児 VTE 2.7.2）。

- Fontan 手術後の機能的単心室症の小児を対象に、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国際共同第Ⅲ相試験（試験 18226）。体重で調整した用法・用量のリバーロキサバンを懸濁したドライシロップとして 12 ヵ月間投与した（5.3.5.1.1 R-13703）。

小児開発プログラムを裏付ける臨床薬理試験において採取した血漿中リバーロキサバン濃度の分析法は、CTD-小児 VTE 2.7.1 に要約した。

小児 VTE-T プログラムに含まれた第 I / II 相、第II相及び第Ⅲ相試験に組入れられた小児（年齢層 0 ヵ月～18 歳未満）におけるリバーロキサバンの臨床薬理の概要は、CTD-小児 VTE 2.7.2 で報告している。CTD-小児 VTE 2.7.2 には、年齢層 28 日～16 歳の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 因子活性との関係を成人での関係と類似性を確認した試験結果が含まれている（CTD-小児 VTE 2.7.2.3.3）。また、小児の臨床試験で使用する初回投与量及びその後の投与量の設定に用いた生理学的薬物速度論（PBPK）モデル及び母集団薬物動態解析の結果は CTD-小児 VTE 2.7.2 に含まれている。

本邦においては、小児の「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」の効能・効果について、イグザレルト錠、同細粒分包及び OD 錠の承認事項一部変更承認、並びにドライシロップの承認を 2021 年 1 月 22 日に取得した。

本項（2.7.2）では、試験 18226 において血栓予防を目的としてリバーロキサバンが投与された Fontan 手術後の年齢層 2～8 歳の小児における臨床薬理成績を示す。更に、Fontan 手術後の年齢層 9～18 歳未満の小児に対して用量－曝露関係をモデルに基づき外挿し、その概要も示す。

試験 18226 では成人にリバーロキサバン 10mg 1 日 1 回を錠剤で投与したときと同程度の曝露量を達成するように小児に体重で調整した用法・用量でリバーロキサバンを懸濁したドライシロップとして 1 日 2 回投与した。成人では、リバーロキサバンの薬物動態は 10mg まで用量に比例的であり、食事の有無にかかわらず、経口投与したときのバイオアベイラビリティは高かった。したがって、10mg 以下の用量では食事の摂取にかかわりなく投与することができる。懸濁したドライシロップは体重で調整した用法・用量を空腹時又は食後にかかわりなく経口投与する方法を申請用法・用量とした。

2.7.2.1.1 臨床薬理試験の概要

2.7.2.1.1.1 背景

ヘパリン（低分子量ヘパリン）を皮下投与又は静脈内投与し、その後ビタミン K 拮抗薬を投与する従来の抗凝固療法と比較して、モニタリングを必要としない抗凝固薬の経口投与は臨床検査モニタリングのための定期的な採血を必要とせず、小児にとって意義が大きい。そのため、リバーロキサバンを小児が利用できるようにすることを目標に、リバーロキサバンの小児開発プログラムを実施した。リバーロキサバン 20mg 又は 10mg を 1 日 1 回投与された成人と比較して、小児の曝露量が同程度であれば、同様の安全性及び有効性プロファイルが得られると予想された。静脈血栓症の様々な症状を呈する年齢層 0 ヵ月～18 歳未満の小児を対象とした小児 VTE-T プログラムでは、リバーロキサバンの曝露量が非日本人の成人にリバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回投与（日本人の成人には 15mg を 1 日 1 回投与）したときと同程度の曝露量となるように、体重によって調整した用法・用量を設定した（CTD-小児 VTE 2.7.2.1.1 及び 2.7.2.3.1）。試験 18226 では、Fontan 手術後の血栓予防のため、年齢層 2～8 歳の小児におけるリバーロキサバンの曝露量が、成人のリバーロキサバン 10mg/日の曝露量と同程度になるように体重で調整した用法・用量を設定した。

2.7.2.1.1.2 静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制

小児の「VTE の治療及び再発抑制」の効能追加承認の根拠となった臨床試験は、第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の計 6 試験である。この 6 試験には、第Ⅰ相試験の試験 12892 及び試験 17992、第Ⅰ/Ⅱ相試験の試験 17618、第Ⅱ相試験の試験 14373 及び試験 14374、第Ⅲ相試験の試験 14372 が含まれる（小児 VTE-T プログラム）。年齢層 12～18 歳未満の小児で試験を開始し、その後より低年齢の小児を組入れることとし、年齢を層別した段階的アプローチに従って小児を組入れた。小児 VTE-T プログラムの裏付けとなったこれらの試験成績並びに PBPK モデル及び母集団薬物動態解析については CTD-小児 VTE 2.7.2 を参照のこと。

2.7.2.1.1.3 Fontan 手術後の年齢層 2～8 歳の小児における血栓・塞栓形成の抑制

「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」の効能・効果については、年齢層 2～8 歳の小児を組入れた試験 18226 によって検討された。試験 18226 におけるリバーロキサバンの用法・用量は、小児 VTE の効能・効果申請時に構築したモデルを基にした PBPK モデルを用いて設定した。このモデルは、リバーロキサバンの薬物動態に影響を及ぼす可

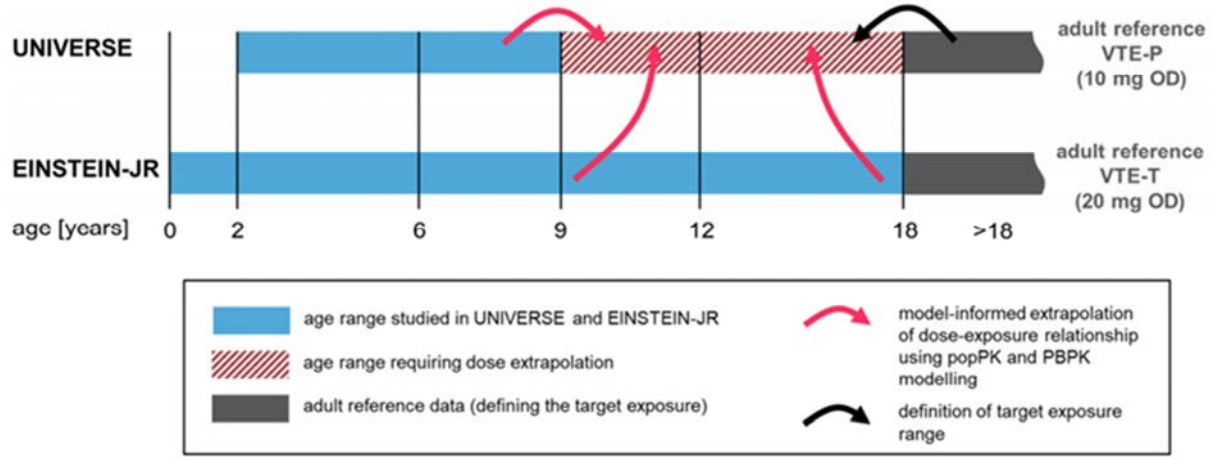
能性のある、Fontan 手術を受けた小児患者集団の病態生理（低体重、低身長及び心拍出量の低下）を反映するように最適化した。試験 18226 で用いたリバーロキサバンの体重で調整した用法・用量は、リバーロキサバン 10mg を 1 日 1 回投与した成人での曝露量と同程度の曝露量を達成することを目標とした。これは、成人において血栓症の一次予防で既に有効性が認められている曝露量を達成する用量である（5.3.5.1.1 R-13703/Appendix 1 Protocol and amendments/Section 3.2）。

2.7.2.1.1.4　Fontan 手術後の小児における用法・用量

年齢層 9～18 歳未満の小児における臨床データはないため、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。この外挿では、小児 VTE-T プログラムと試験 18226 で得られたデータを統合したリバーロキサバンの薬物動態データを用い、VTE 発症抑制を検討した試験（以下、「VTE 予防試験」と称する）に組入れられた成人におけるリバーロキサバンの用量－曝露関係を考慮した（図 2.7.2.1-1）（5.3.3.5.5 R-13646、5.3.3.5.2 PH-41912）。

試験 18226 では、Fontan 手術後の年齢層 2～8 歳の小児を対象に、リバーロキサバンの用量－曝露関係が確立された。また、小児 VTE-T プログラムでは、年齢層 0 ヵ月～18 歳未満の小児における用量－曝露関係を報告している。小児 VTE-T プログラムの薬物動態及び薬力学データベースの合計 524 例のうち、262 例（50.0%）が年齢範囲 9～18 歳未満であった。Fontan 手術後の年齢層 9～18 歳未満の小児に対するリバーロキサバンの曝露量の目標範囲は、Fontan 手術後の年齢層 2～8 歳の小児の場合と同じ（すなわち、VTE 予防試験で成人において 10mg 1 日 1 回投与したときの曝露量に相当）である。なお、小児 VTE-T プログラムに含まれた薬物動態及び薬力学を検討した単回投与による第 I 相試験は、成人〔VTE の治療及び再発抑制を検討した試験（以下、「VTE 治療試験」と称する）に組入れられた被験者〕に用量 10 又は 20mg を投与したときの曝露量と一致させることを目的として用量を検討したことに留意する必要がある。これらの試験では、体重 30～40kg 未満及び 40～50kg 未満の小児に、それぞれリバーロキサバン 5 及び 7.5mg を投与した〔試験 12892（CTD-小児 VTE 5.3.3.2.1 PH-38444）、試験 17992（CTD-小児 VTE 5.3.3.2.2 PH-38996）〕。

図 2.7.2.1-1　モデルに基づく外挿の概要



VTE-P: VTE prevention, VTE-T: VTE treatment

外挿性の検討は、以下の 2 つのモデリング手法に基づいて行った。

小児 VTE-T プログラムの最初の臨床試験の前に、小児に対する体重で調整したリバーロキサバンの用法・用量を決定するために PBPK モデルを構築した。PBPK モデルは、その後小児開発プログラムを通して用法・用量の決定に用いた。試験 18226 の開始前に、小児 VTE-T プログラムで用いた PBPK モデルを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 手術を受けた小児における病態生理を反映するように最適化した（5.3.3.5.1 PH-38483）。試験 18226 では、この PBPK モデルを用いた予測に基づいて、体重で調整した用量を設定した。試験 18226 で得られたリバーロキサバンの曝露量は、VTE 予防試験でリバーロキサバン 10mg を 1 日 1 回投与された成人の曝露量と同程度であった（2.7.2.2.1.2）。

開発の進行に伴い集積された臨床データが利用可能となった後、母集団薬物動態モデルを構築し、小児における血漿中リバーロキサバン濃度の実測値に基づいた血漿中濃度プロファイルの記述及びすべての小児の曝露パラメータの事後推定値の算出を行った。母集団薬物動態モデルは、リバーロキサバンの小児開発プログラムにおいて、試験 18226 の利用可能なデータに基づいたモデル及び小児 VTE-T プログラムと試験 18226 のパート A の併合データに基づいた包括的な母集団薬物動態モデルを含む複数のバージョンを構築した（5.3.3.5.3 R-12947）。小児におけるリバーロキサバンの利用可能な薬物動態データは、0～18 歳未満（小児 VTE-T プログラム）及び 2～8 歳（試験 18226）の年齢範囲をカバーする既存の母集団薬物動態モデルによって適切に記述された。

9～18 歳未満の小児の用量への外挿については、2.7.2.2.1.4 に示す。

2.7.2.1.1.5 薬力学パラメータ及びバイオマーカー

PT は、血液凝固カスケードの外因性経路を評価するために用いられる凝固検査である。一般に、第Ⅱ、Ⅴ、Ⅶ及びⅩ因子の欠損に対して感度が高く、特に第Ⅴ、Ⅶ及びⅩ因子に対しては最も感度が高い。aPTT は内因性経路の検査であり、第Ⅰ、Ⅱ、Ⅴ、Ⅷ、Ⅸ、Ⅹ、Ⅺ及びⅫ因子の欠損に対する感度が高い。PT 及び aPTT の測定法、並びに抗第Ⅹa 因子活性の測定法に関する更なる情報は、CTD-小児 VTE 2.7.2.3.3.1 及び 5.3.5.1.1 R-13703/Section 3.9.2 を参照のこと。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 試験 18226

参照項目： 2.7.6.1
5.3.5.1.1 R-13703

2.7.2.2.1.1 試験方法及び対象集団

試験 18226 は、Fontan 手術後の 2～8 歳の小児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リバーロキサバンの薬物動態及び薬力学特性を評価し、更に安全性及び有効性についてアセチルサリチル酸（ASA）を投与した場合と比較評価するために実施した。

<u>試験デザイン</u>

試験 18226 は、多施設共同、非盲検、実薬対照、前向き試験で、北米、西ヨーロッパ及びアジア太平洋地域の複数の医療機関で実施した。本試験は以下のパート A 及びパート B から構成された。パート A の被験者はパート B に組入れなかった。

パートA：

パート A は、単群で実施した非盲検、非対照試験パートであった。スクリーニング期、12 日間の初期薬物動態及び薬力学、並びに安全性評価期間、12 ヵ月間の非盲検投与期及び 30 日間のフォローアップ期が含まれた。パート B の割付け開始前に、第 12 日までに各被験者から得られた薬物動態、薬力学及び安全性のデータを内部データ審査委員会により評価し、更に独立データモニタリング委員会により許容可能であると判断した場合にのみにパート B を実施した。パート A には約 10 例の被験者を組入れた。

パートB：

パート B は、2 群で実施した無作為化、非盲検、実薬対照試験パートであり、血栓予防としてのリバーロキサバン投与の安全性及び有効性を 12 ヵ月間 ASA と比較評価した。スクリーニング期、12 ヵ月間の非盲検投与期及び 30 日間のフォローアップ期が含まれた。パート B には約 90 例の被験者をリバーロキサバンを懸濁したドライシロップ又は ASA の投与に 2：1 の割付け比で無作為割付けする予定であった。

対象集団

試験 18226 では、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を適格とした。112 例を組入れ、そのうち 107 例（95.5%）が試験を完了した〔パート A 11 例（91.7%）、パート B のリバーロキサバン群 63 例（95.5%）、ASA 群 33 例（97.1%）〕。5 例（4.5%）が早期に試験を中止した。組入れた被験者のうち、66 例（58.9%）が男性、68 例（60.7%）が白人であった。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。

投与方法

試験 18226 の用法・用量を表 2.7.2.2-1 に示す。リバーロキサバンは非盲検下で、水で懸濁して調製したドライシロップ（1mg/mL）を、体重で調整した用法・用量で 1 日 2 回経口投与した。リバーロキサバンは、空腹時又は食後にかかわらず、朝と晩（約 12 時間間隔）毎日ほぼ同じ時刻に投与した。体重増加による用量調整は、パート A、B 共に第 6 ヵ月時点で実施した。

表 2.7.2.2-1 試験 18226 でのリバーロキサバンの用法・用量

Bodyweight [kg]	Twice daily dose[a] [mg]	Total daily dose [mg]
7 to <8	1.1	2.2
8 to <10	1.6	3.2
10 to<12	1.7	3.4
12 to <20	2.0	4.0
20 to <30	2.5	5.0

a Granules for oral suspension 0.1% (1mg/mL), 1mg of rivaroxaban is equivalent to 1mL of suspension
Source: R-13703/Table 1

主な評価項目

パート A では、パート A におけるリバーロキサバン初回投与日（第 1 日）の投与 0.5～1.5 時間後及び投与 1.5～4.0 時間後に薬物動態（すなわち、血漿中リバーロキサバン濃度）及び薬力学のすべての評価項目（PT、aPTT 及び抗第Xa 因子活性）の評価用血液検体を採取した。更に、第 4 日のリバーロキサバンの投与直前、投与 0.5～1.5 時間後及び投与 1.5～4.0 時間後に薬物動態、PT 及び aPTT 評価用検体、投与 6.0～8.0 時間に薬物動態、PT、aPTT 及び抗第Xa 因子活性

の評価用血液検体を採取した。第 3 ヵ月に、リバーロキサバンの投与直前に薬物動態、PT、aPTT 及び抗第Xa 因子活性の評価用検体、投与 0.5～1.5 時間後及び投与 2.5～4.0 時間後に薬物動態、PT 及び aPTT の評価用検体を採取した。第 12 ヵ月は任意の時間に薬物動態、PT 及び aPTT の評価用検体を採取した。

パート B では、パート B におけるリバーロキサバン初回投与前に PT 及び aPTT 評価用検体、初回投与 0.5～1.5 時間後及び投与 1.5～4.0 時間後に薬物動態、PT、aPTT 及び抗第Xa 因子活性の評価用検体を採取した。第 3 ヵ月に、リバーロキサバンの投与直前、投与 0.5～1.5 時間後及び投与 2.5～4.0 時間後に薬物動態、PT、aPTT 及び抗第Xa 因子活性の評価用検体を採取した。第 12 ヵ月は任意の時間に薬物動態、PT 及び aPTT の評価用検体を採取した。

出血事象は、小児を対象として実施した小児 VTE-T プログラムの臨床試験と同様に、国際血栓止血学会の基準を用いて評価した。すべての出血事象は中央独立判定委員会によって判定された。

血栓予防を評価する有効性指標はすべての血栓性イベント（静脈又は動脈）とし、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、肺塞栓症など）と定義した。

2.7.2.2.1.2　薬物動態及び薬力学の記述的解析（Fontan 手術後の年齢層 2～8 歳の小児）

解析方法

試験 18226 のパート A 及びパート B から得られた血漿中リバーロキサバン濃度について要約統計量を算出した。更に、試験 18226 の被験者における血漿中リバーロキサバン濃度推移について、股関節全置換術（THR）施行後〔試験 10944（ODIXa-HIP2 試験）[1]及び試験 11527[2]〕及び膝関節全置換術（TKR）施行後〔試験 10945（ODIXa-KNEE 試験）[3]〕の VTE 発症抑制を評価した第Ⅱ相試験の成人被験者と視覚的に比較した。

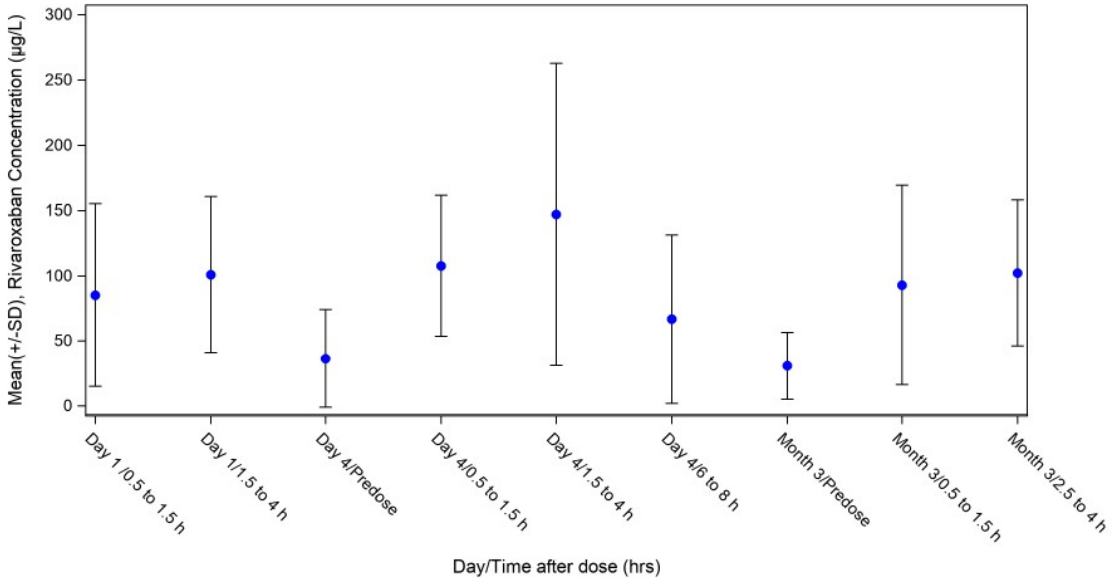
試験 18226 のパート A 及びパート B から得られた PT、aPTT 及び抗第Xa 因子活性についても要約統計量を算出した。更に、試験 18226 の被験者における PT、aPTT 及び抗第Xa 因子活性の時間的推移について、THR 施行後（試験 10944 及び試験 11527）及び TKR 施行後（試験 10945）の VTE 発症抑制を評価した第Ⅱ相試験の成人被験者とグラフを用いて比較した。また、薬力学パラメータ（PT、aPTT 及び抗第Xa 因子活性）と血漿中リバーロキサバン濃度との関係を視覚的に評価した。

薬物動態

各評価時間における血漿中リバーロキサバン濃度の平均値（SD）を図 2.7.2.2-1 に示す。血漿中リバーロキサバン濃度は、投与 0.5～1.5 時間後、投与 1.5～4 時間後及び投与 2.5～4 時間後に高く、これらの時間帯と比較して投与前（トラフ濃度）及び投与 6～8 時間後の血漿中リバーロキサバン濃度は低かった。各評価時間の血漿中リバーロキサバン濃度の平均値は、投与期間にかかわらず試験期間を通して一貫していた。

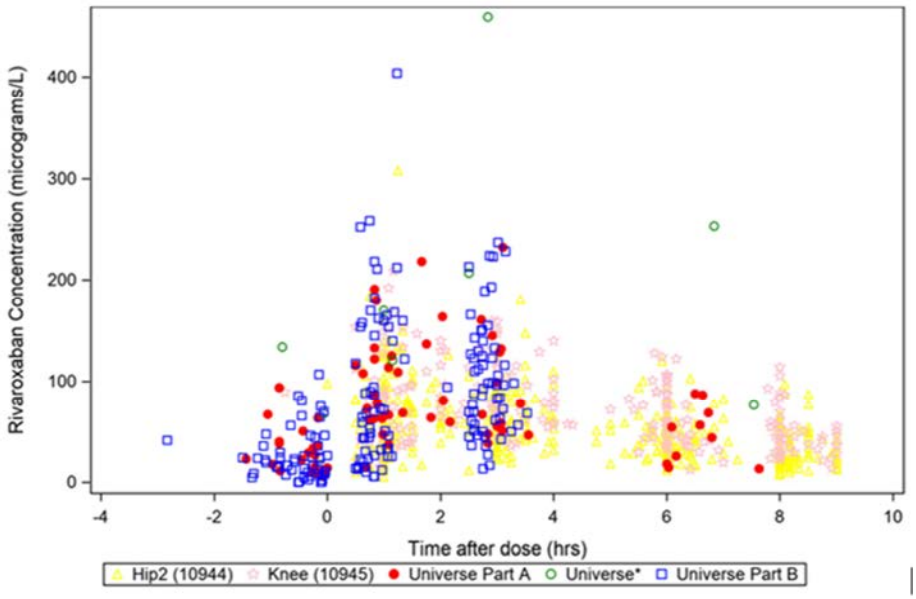
小児被験者の血漿中リバーロキサバン濃度推移と成人被験者にリバーロキサバン 5mg を 1 日 2 回投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度との比較を図 2.7.2.2-2 に、成人被験者にリバーロキサバン 10mg を 1 日 1 回投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度との比較を図 2.7.2.2-3 に示す。全般的に、小児被験者の血漿中リバーロキサバン濃度の個別値は、成人被験者にリバーロキサバン 5mg を 1 日 2 回投与したとき（試験 10944 及び試験 10945）又は 10mg を 1 日 1 回投与したとき（試験 11527）の血漿中リバーロキサバン濃度の範囲内であった。

図 2.7.2.2-1　試験 18226 における血漿中リバーロキサバン濃度推移



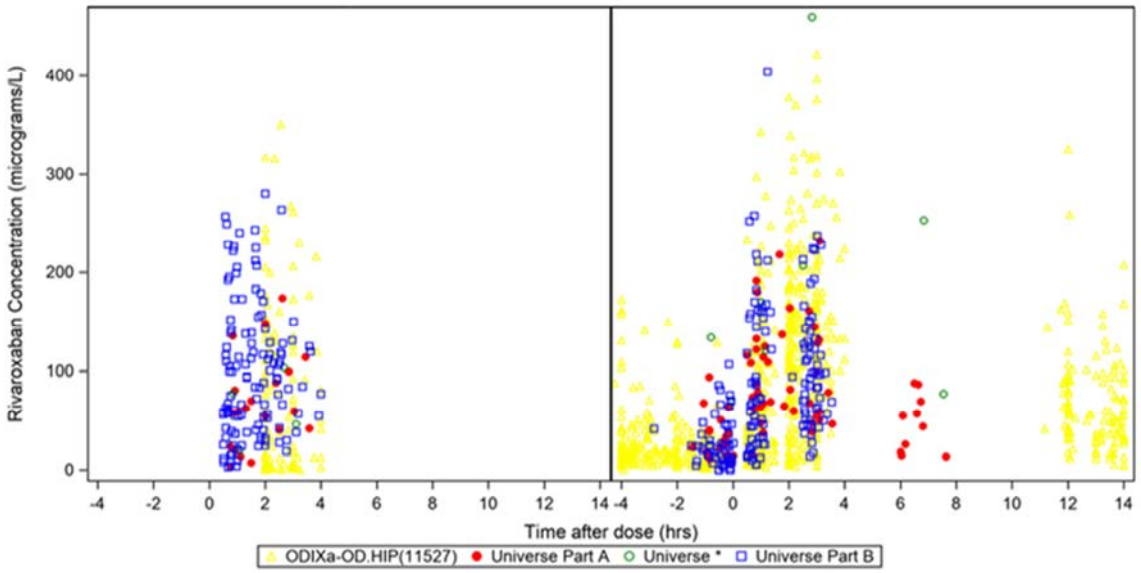
Source: R-13703/Figure 3

図 2.7.2.2-2　小児被験者に体重で調整した用量のリバーロキサバンを 1 日 2 回及び成人被験者にリバーロキサバン 5mg を 1 日 2 回の用法で投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度推移



Data from the rivaroxaban 5-mg twice daily dose from the adult ODIXa-HIP2 (10944) (Days 6 or 7) (open yellow triangles) and ODIXa-KNEE (10945) (Days 5 to 9) (open pink stars) studies and from Day 4 (Part A) and Month 3 (Parts A and B) of the UNIVERSE study 18226 (solid red circles and open blue squares). Open green circles represent the values from 2 subjects in Part A of the UNIVERSE study 18226 who prematurely discontinued the study drug.
Source: R-13703/Figure 4

図 2.7.2.2-3　小児被験者に体重で調整した用量のリバーロキサバンを 1 日 2 回及び成人被験者にリバーロキサバン 10mg を 1 日 1 回の用法で投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度推移



Data from the rivaroxaban 10-mg once daily dose from Study 11527 in adults (open yellow triangles) (left panel: Day 2; right panel: Days 3 or 4, 5 to 7, and 10) and from the UNIVERSE study 18226 (solid red circles and open blue squares) (left panel: Day 1 (Parts A and B); right panel: Day 4 (Part A) and Month 3 (Parts A and B)). Open green circles represent the values from 2 subjects in Part A of the UNIVERSE study 18226 who prematurely discontinued the study drug.
Source: R-13703/Figure 5

薬力学

第 1 日、第 4 日及び第 3 ヵ月における PT の測定値及びベースラインからの変化量をそれぞれ図 2.7.2.2-4 及び図 2.7.2.2-5 に示す。各評価時間における aPTT の測定値及びベースラインからの変化量をそれぞれ図 2.7.2.2-6 及び図 2.7.2.2-7 に示す。

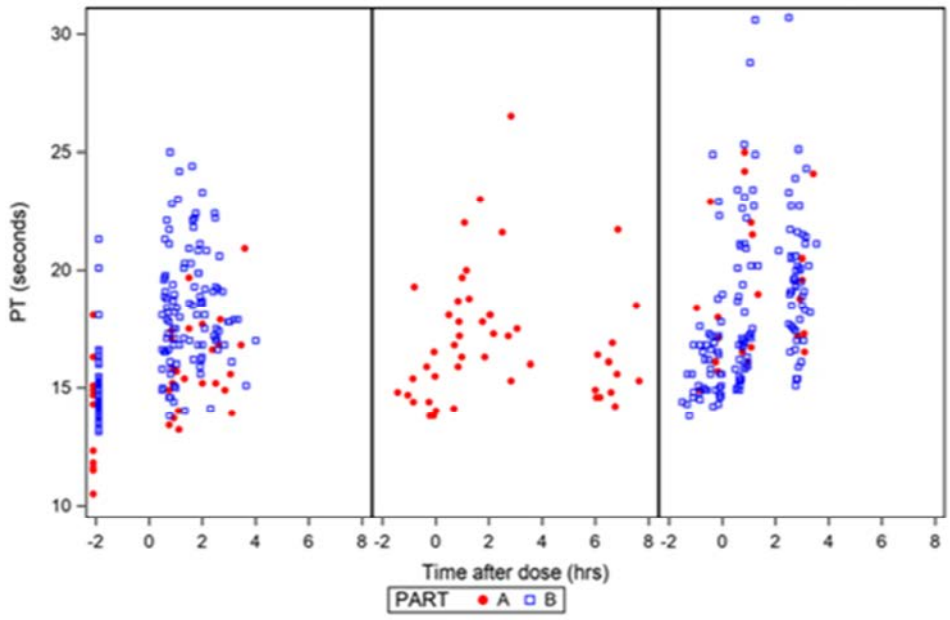
更に、小児被験者及び成人被験者の PT 測定値の時間的推移及び血漿中リバーロキサバン濃度との関係をそれぞれ図 2.7.2.2-8 の図 A 及び図 B に、aPTT 測定値と血漿中リバーロキサバン濃度との関係をそれぞれ図 2.7.2.2-9 の図 A 及び図 B に示す。

全般的に、小児被験者の PT の測定値は成人被験者で認められた値の範囲内であった（図 2.7.2.2-8 図 A）。小児被験者における aPTT の測定値の変動幅は成人被験者と比較して小さかった（図 2.7.2.2-9 図 A）。

PT 測定値を血漿中リバーロキサバン濃度に対してプロットしたとき、小児被験者及び成人被験者いずれも直線的な関係が認められた（図 2.7.2.2-8 図 B）。小児被験者の PT 測定値は成人被験者データに基づいた 99%予測区間内に含まれた。同様の結果が aPTT でも認められた（図 2.7.2.2-9 図 B）。しかしながら、血漿中リバーロキサバン濃度の変化に伴う aPTT の変化は、PT の変化と比較して小さかった。PT は血漿中リバーロキサバン濃度の上昇に伴って延長したが、aPTT の延長と血漿中リバーロキサバン濃度の上昇との関連性は PT ほど顕著ではなかった。

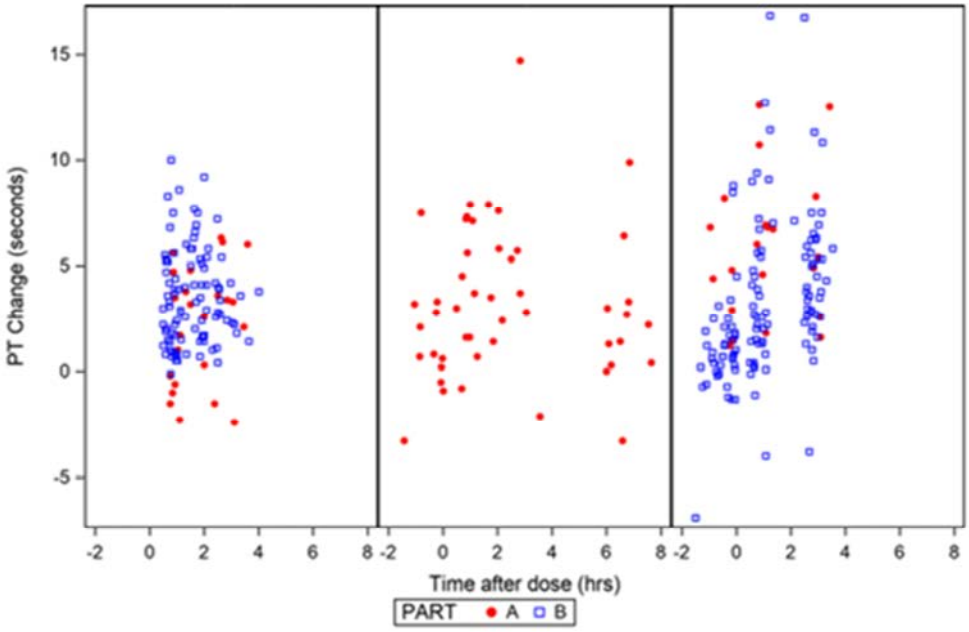
各評価時間での抗第Ｘa 因子活性を図 2.7.2.2-10 に示す。第 3 ヵ月の 400μg/L を超える外れ値を除けば、第 1 日及び第 3 ヵ月の測定値は同様の範囲内であった。抗第Ｘa 因子活性と血漿中リバーロキサバン濃度との間には直線的な関係が認められた（図 2.7.2.2-17）。

図 2.7.2.2-4　試験 18226 における PT 測定値の時間的推移



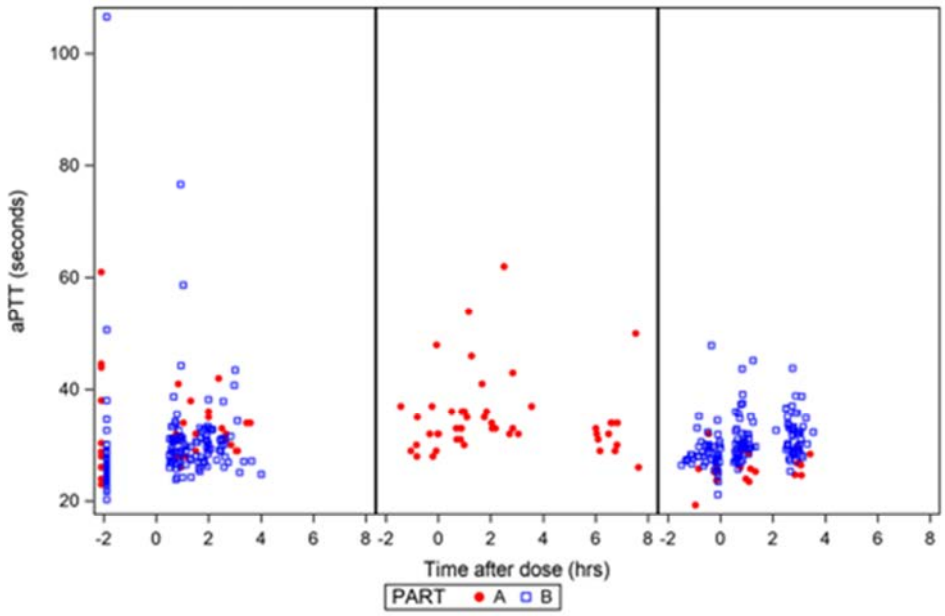
Observed data (solid red circles and open blue squares) are from Day 1 (left panel: Parts A and B), Day 4 (middle panel: Part A), and Month 3 (right panel: Parts A and B) of Study 18226
Source: R-13703/Figure 11

図 2.7.2.2-5　試験 18226 における PT のベースラインからの変化量の時間的推移



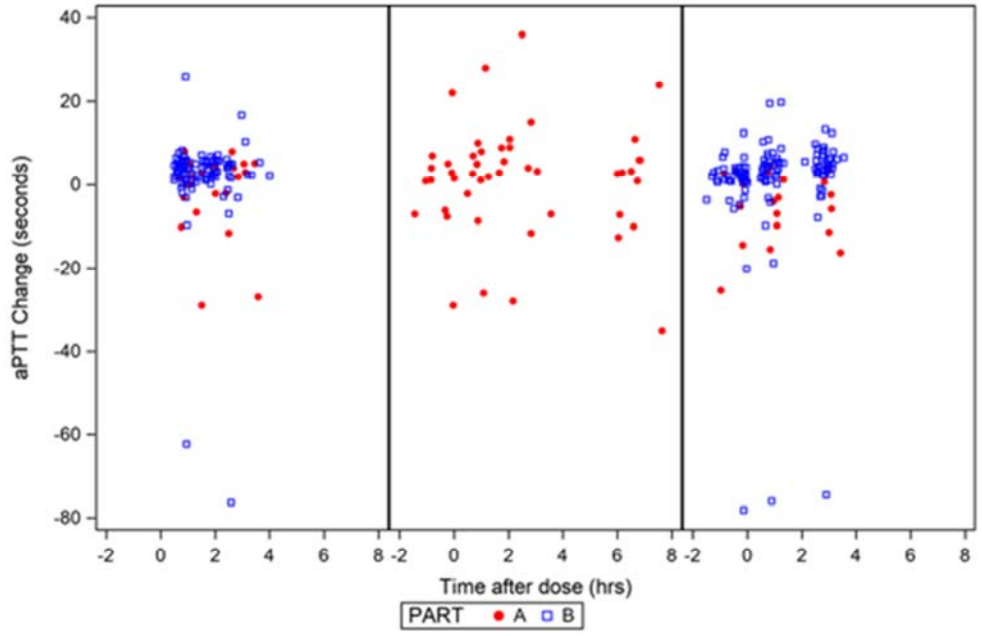
Observed data (solid red circles and open blue squares) are from Day 1 (left panel: Parts A and B), Day 4 (middle panel: Part A), and Month 3 (right panel: Parts A and B) of Study 18226.
Source: R-13703/Figure 12

図 2.7.2.2-6　試験 18226 における aPTT 測定値の時間的推移



Observed data (solid red circles and open blue squares) are from Day 1 (left panel: Parts A and B), Day 4 (middle panel: Part A), and Month 3 (right panel: Parts A and B) of Study 18226.
Source: R-13703/Figure 13

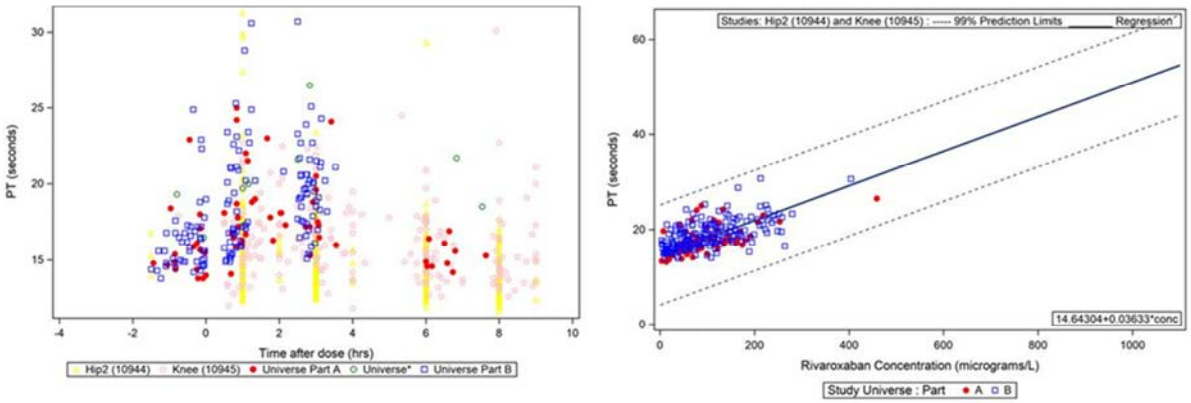
図 2.7.2.2-7　試験 18226 における aPTT のベースラインからの変化量の時間的推移



Observed data (solid red circles and open blue squares) are from Day 1 (left panel: Parts A and B), Day 4 (middle panel: Part A), and Month 3 (right panel: Parts A and B) of Study 18226.
Source: R-13703/Figure 14

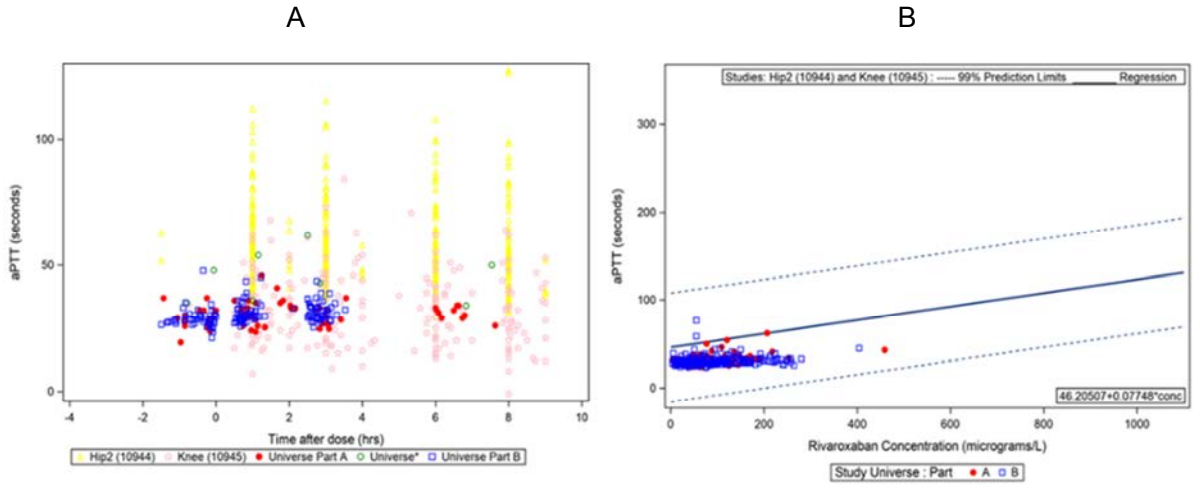
図 2.7.2.2-8　小児被験者及び成人被験者に 1 日 2 回の用法でリバーロキサバンを投与したときの PT 測定値（図 A）及び血漿中リバーロキサバン濃度との関係（図 B）

A　　B



A:　Data are from the 5mg rivaroxaban twice daily dose from the adult ODIXa-HIP2 (open yellow triangles) (Days 6 or 7) (10944) and ODIXa-KNEE (10945) (Days 4 to 9) (open pink stars) studies and from Day 4 (Part A) and Month 3 (Parts A and B) of the UNIVERSE study 18226 (solid red circles and open blue squares). Open green circles (left figure) represent the values from 2 subjects in Part A of the UNIVERSE study 18226 who prematurely discontinued.
B:　Includes line of regression and 99% prediction intervals of data from the 2.5 to 30mg rivaroxaban twice daily dose from the adult ODIXa-HIP2 (10944) (Days 3 and 6 or 7) and ODIXa-KNEE (10945) (Days 2 to 9) studies. Observed data (solid red circles and open blue squares) are from Day 1 (Parts A and B), Day 4 (Part A), and Month 3 (Parts A and B) of the UNIVERSE study 18226.
Source: R-13703/Figure 15

図 2.7.2.2-9　小児被験者及び成人被験者に 1 日 2 回の用法でリバーロキサバンを投与したときの aPTT 測定値（図 A）及び血漿中リバーロキサバン濃度との関係（図 B）

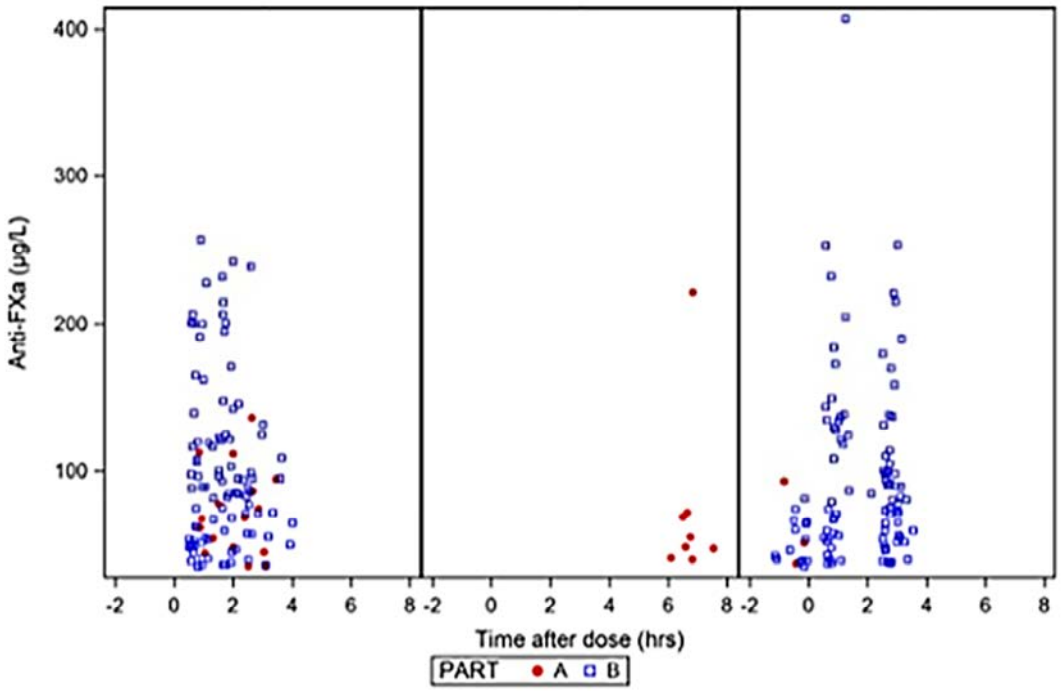


A:　Data are from the 5mg rivaroxaban twice daily dose from the adult ODIXa-HIP2 (10944) (Days 6 or 7) (open yellow triangles) and ODIXa-KNEE (10945) (Days 4 to 9) (open pink stars) studies and from Day 4 (Part A) and Month 3 (Parts A and B) of the UNIVERSE study 18226.　Open green circles represent the values from 2 subjects in Part A of the UNIVERSE study 18226 (solid red circles and open blue squares) who prematurely discontinued.

B:　Includes line of regression and 99% prediction intervals of data from the 2.5 to 30mg rivaroxaban twice daily dose from the adult ODIXa-HIP2 (10944) (Days 3 and 6 or 7) and ODIXa-KNEE (10945) (Days 2 to 9) studies. Observed data (solid red circles and open blue squares) are from Day 1 (Parts A and B), Day 4 (Part A), and Month 3 (Parts A and B) of the UNIVERSE study 18226.

Source: R-13703/Figure 16

図 2.7.2.2-10　試験 18226 における抗第Ⅹa 因子活性の時間的推移



Observed data (solid red circles and open blue squares) are from Day 1 (left panel: Parts A and B), Day 4 (middle panel: Part A), and Month 3 (right panel: Parts A and B) of Study 18226.

Source: R-13703/Figure 17

2.7.2.2.1.3 母集団薬物動態及び薬力学解析（Fontan 手術後の年齢層 2～8 歳の小児）：解析 JNJ-39039039

参照項目：5.3.3.5.4 R-13747

方法

試験 18226 に組入れられた被験者のデータに基づくリバーロキサバンの母集団薬物動態解析及び薬物動態/薬力学解析を以下に示す。

本解析の主要目的は以下のとおりである。

- 試験 18226 の Fontan 手術後の被験者におけるリバーロキサバンの母集団薬物動態の特徴を明らかにし、定常状態での曝露量パラメータの個別値を導出する。
- 試験 18226 の被験者におけるリバーロキサバンの曝露量パラメータを成人の参照集団の被験者と比較し、両集団でリバーロキサバン曝露量の個別値が類似していることを確認する。
- 試験 18226 の被験者におけるリバーロキサバンの曝露量パラメータを、試験 18226 の用法・用量を用い、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り予測した曝露量の範囲と比較する。

上記の目的に用いる曝露量パラメータは、$AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ とした。

母集団薬物動態解析には、試験 18226 パート A 及びパート B の被験者合計 76 例の血漿中リバーロキサバン濃度データを含めたが、このうち 12 例がパート A の被験者であった。リバーロキサバンを投与された各被験者について、試験 18226 の母集団薬物動態モデルを用いて、定常状態におけるリバーロキサバンの全身曝露量パラメータの個別値（事後推定値）を算出した。これらの曝露量パラメータを、第Ⅱ相 VTE 予防試験（試験 11527）に組入れ、THR 施行後にリバーロキサバン 10mg を 1 日 1 回投与された成人被験者の曝露量パラメータと比較した。

試験 18226 の被験者の曝露量パラメータは、小児 VTE-T プログラムで構築した母集団薬物動態モデルを用いて推定した。推定した曝露量は、試験 18826 の被験者と体重が類似している試験 14372 の被験者に試験 18226 の用法・用量を入力してシミュレーションした曝露量パラメータとも比較した。試験 14372 の被験者との比較には、実際の被験者の曝露量ではなく、シミュレーションした曝露量パラメータを用いた。これは、試験 14372 には、リバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回投与した成人と同程度のリバーロキサバンの曝露量を得ることを目的とした用法・用量が含まれており、曝露量を直接比較することができなかったためである。

リバーロキサバンの薬物動態及び薬力学の関係は以下について探索的に検討した。

- 主要な薬力学評価項目（PT、aPTT 及び抗第Ｘa 因子活性）と血漿中リバーロキサバン濃度の関係
- すべての血栓性イベントを発現した小児被験者と発現しなかった小児被験者との間で曝露量パラメータを比較することによる曝露－有効性（血栓性イベント）関係
- すべての出血事象又は「重大な出血事象」が認められた小児被験者と認められなかった小児被験者との間で曝露量パラメータを比較することによる曝露－安全性（「重大な出血事象」、「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」及び「軽微な出血事象」を含むすべての出血事象）関係

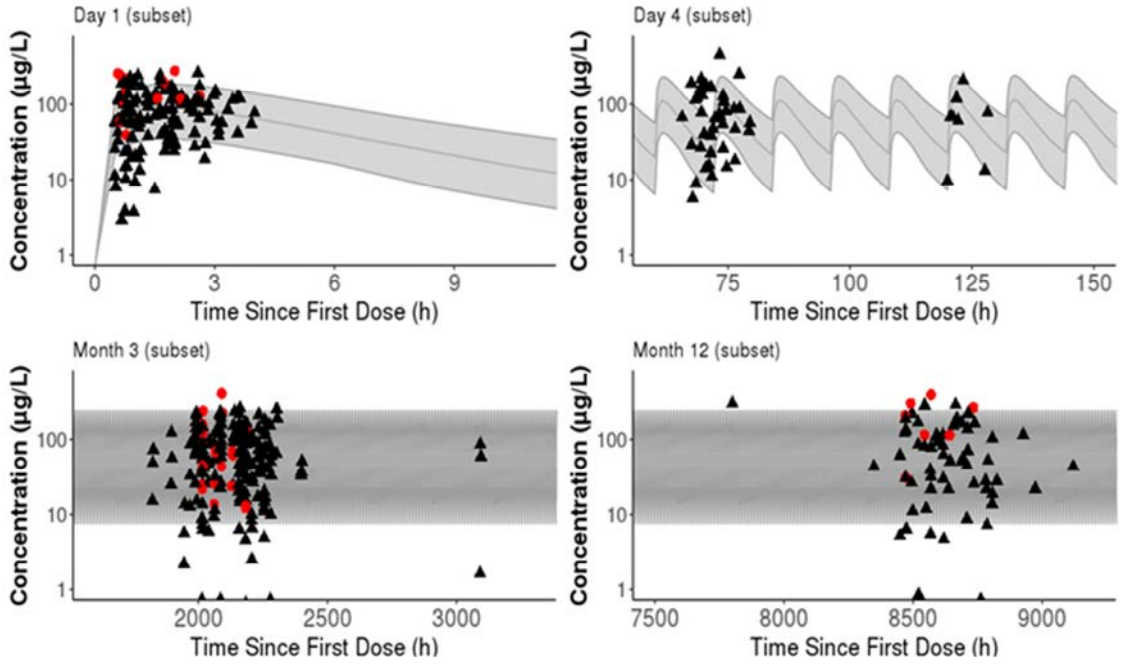
PT、aPTT 及び抗第Xa 因子活性については、76 例からそれぞれ 401、400 及び 227 件のデータが得られた。解析は、対応する血漿中リバーロキサバン濃度のあるデータのみを非線形混合効果モデル（NONMEM）データセットに含めて実施した。

薬物動態

試験 18226 における血漿中リバーロキサバン濃度の実測値は、母集団薬物動態線形モデルに基づいた 2-コンパートメントモデルによって適切に記述され、視覚的な評価により良好なモデル適合性と最小のバイアスが示された。このモデルにおいて、全身クリアランス（CL）は 3.30L/h、中心分布容積（Vc）は 17.6L、コンパートメント内クリアランス（Q）は 1.09L/h 及び末梢の分布容積（Vp）は 33.4L/h と推定された（体重の中央値を 15kg と仮定した推定値）。リバーロキサバンの CL 及び Vc は、体重（中央値）で補正後指数関数的にスケーリングし、指数はそれぞれ 1.01 と 1.20 と推定された。吸収速度定数（KA）は 1.12h^{-1}と推定された。F1 には、共変量として体重で補正した用量が含まれており、小児 VTE-T プログラムで構築した母集団薬物動態モデルと同様であった。この小児 VTE-T プログラムで構築した母集団薬物動態モデルは、体重で補正した用量を共変量とすることによって、F1 の用量依存性を適切に特徴付けるように構築された。

試験 18226 のリバーロキサバン濃度の実測値を、THR 施行後にリバーロキサバン 10mg を 1 日 1 回投与された成人被験者（試験 11527）でシミュレーションしたリバーロキサバン濃度範囲と比較したグラフを図 2.7.2.2-11 に示す。試験 18226 のリバーロキサバン濃度の実測値は成人被験者（試験 11527）でシミュレーションしたリバーロキサバン濃度範囲と重なっていた。

図 2.7.2.2-11　試験 18226 のリバーロキサバン濃度の実測値と成人の参照試験（試験 11527）でのリバーロキサバン濃度範囲の比較



Black triangles: Non-Japanese subjects; Red circles: Japanese subjects.
Shaded areas refer to 95% prediction interval of rivaroxaban concentration in adult reference (Study 11527).
Note: Y axis in log scale.
Source: R-13747/Figure 1

表 2.7.2.2-2 試験 18226 と成人の参照試験（試験 11527）におけるリバーロキサバンの曝露量の比較

Variables	Exposure metrics	Japanese N = 8	Non-Japanese N = 68	All Subjects N = 76	Adult reference 10 mg once daily (Study 11527) N = 140
$AUC(0\text{-}24)_{ss}$ (μg·h/L)	Geometric Mean (90% CI)	2013 (1568, 2586)	1385 (1261, 1521)	1440 (1317, 1576)	1494 (1425, 1565)
	Median (Range)	1896 (1254, 3915)	1472 (484.2, 4444)	1477 (484.2, 4444)	1452 (565.4, 4747)
$C_{max,ss}$ (μg/L)	Geometric Mean (90% CI)	158.4 (126.6, 198.3)	104.3 (95.8, 113.6)	109.0 (100.4, 118.5)	125.8 (120.6, 131.3)
	Median (Range)	147.6 (105.4, 287.1)	112.6 (39.7, 265.2)	113.3 (39.7, 287.1)	127.6 (54.0, 292.8)
$C_{trough,ss}$ (μg/L)	Geometric Mean (90% CI)	29.8 (21.2, 41.8)	22.1 (19.6, 24.9)	22.8 (20.4, 25.5)	13.9 (12.6, 15.4)
	Median (Range)	26.6 (14.3, 67.7)	22.3 (6.4, 104.7)	23.2 (6.4, 104.7)	14.3 (0.8, 99.3)

Source: R-13747/Table 6

試験 18226 の小児被験者でのリバーロキサバンの曝露量パラメータの要約統計量を表 2.7.2.2-2 に示す。主要な曝露量パラメータである $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ の幾何平均値は、試験 18226 の小児被験者と THR 施行後にリバーロキサバン 10mg を 1 日 1 回投与された成人被験者（試験 11527）と同程度であった。また、これら 2 試験の $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ の幾何平均値の 90%信頼区間（CI）は広く重複していた。試験 18226 の小児被験者は、成人被験者にリバーロキサバンを 10mg 1 日 1 回の用法・用量で投与したときの曝露量と一致させることを目的として、リバーロキサバンを 1 日 2 回の用法で投与されていたため、試験 18226 のリバーロキサバン濃度は、成人の参照試験である試験 11527 と比べて範囲が狭かった（すなわち、$C_{max,ss}$ がわずかに低く、$C_{trough,ss}$ がわずかに高かった）。

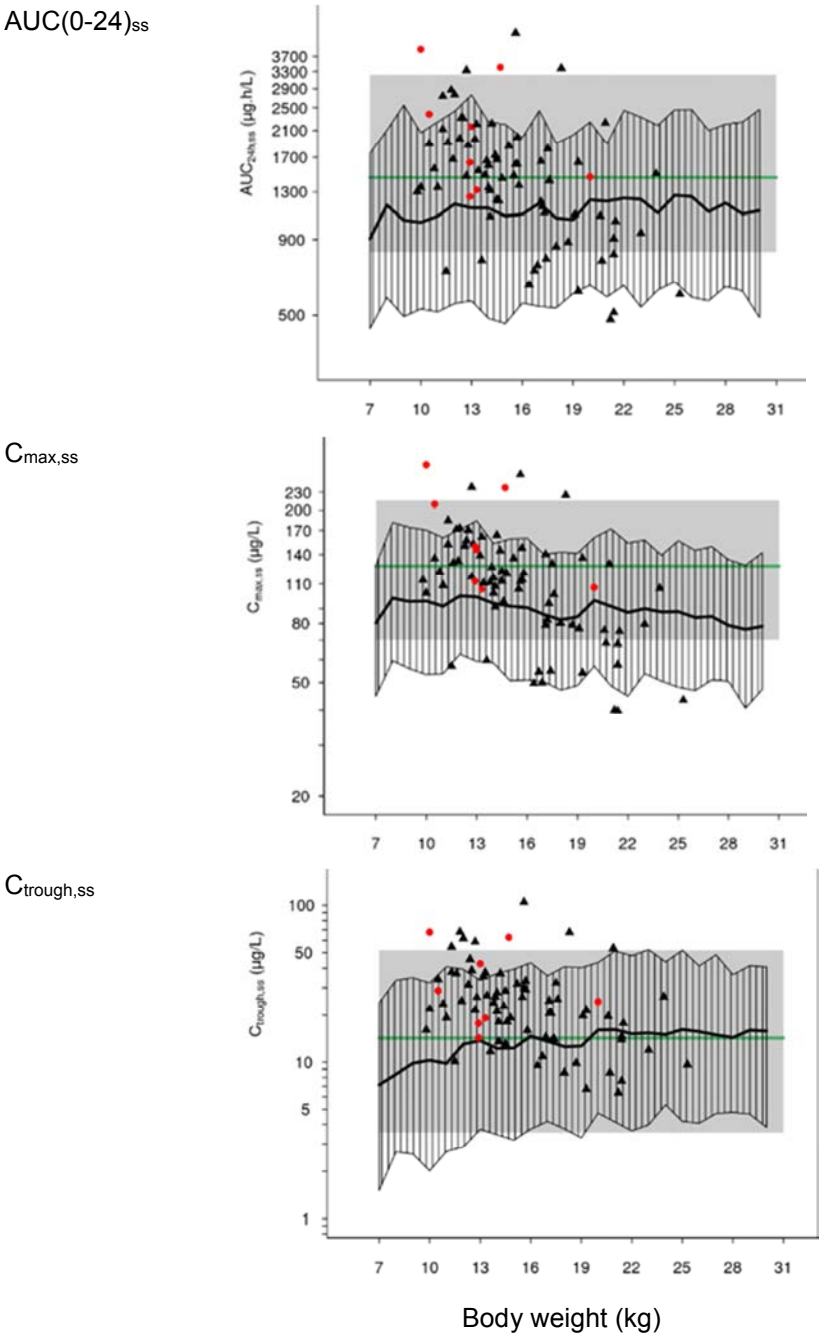
試験 18226 のリバーロキサバンの曝露量と THR 施行後にリバーロキサバン 10mg を 1 日 1 回投与された成人被験者のリバーロキサバンの曝露量を比較するために、体重に対するリバーロキサバンの曝露量の散布図を図 2.7.2.2-12 に示す。試験 18226 の $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ の個別値は、大部分が成人の参照集団での曝露量の 2.5～97.5 パーセンタイルの範囲内に含まれており、試験 18226 の全体的な曝露量は成人被験者と同程度であることが示された。

試験 18226 の日本人小児被験者の $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ は成人被験者と比較して 35%高く、$C_{max,ss}$ が 26%高かったが、日本人小児被験者の曝露量を体重が同程度の非日本人小児被験者と比較した場合、曝露量は広い範囲で重複が認められた（5.3.3.5.2 PH-41912、5.3.5.1.1 R-13703/Section 5.1）。試験 18226 の小児被験者において、リバーロキサバンの曝露量パラメータに年齢の低下及び体重の減少に伴い増加する傾向がみられており（5.3.3.5.5 R-13646/Section 7.2.1）、試験 18226 の日本人小児被験者 8 例のうち 7 例は 5 歳未満であったことから、薬物動態の国内外差を更に検討したところ、2～5 歳未満の小児被験者の見かけの全身クリアランス（CL/F）には日本人と非日本人で差はみられなかった（図 2.7.2.2-13、5.3.3.5.2 PH-41912/Section 5.2.1）。この部分集団の被験者数はわずか 8 例であったことから、日本人小児被験者の結果は慎重に解釈すべきである。

試験 18226 の小児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 14372 では、非日本人の成人被験者にリバーロキサバン 20mg を投与したときに

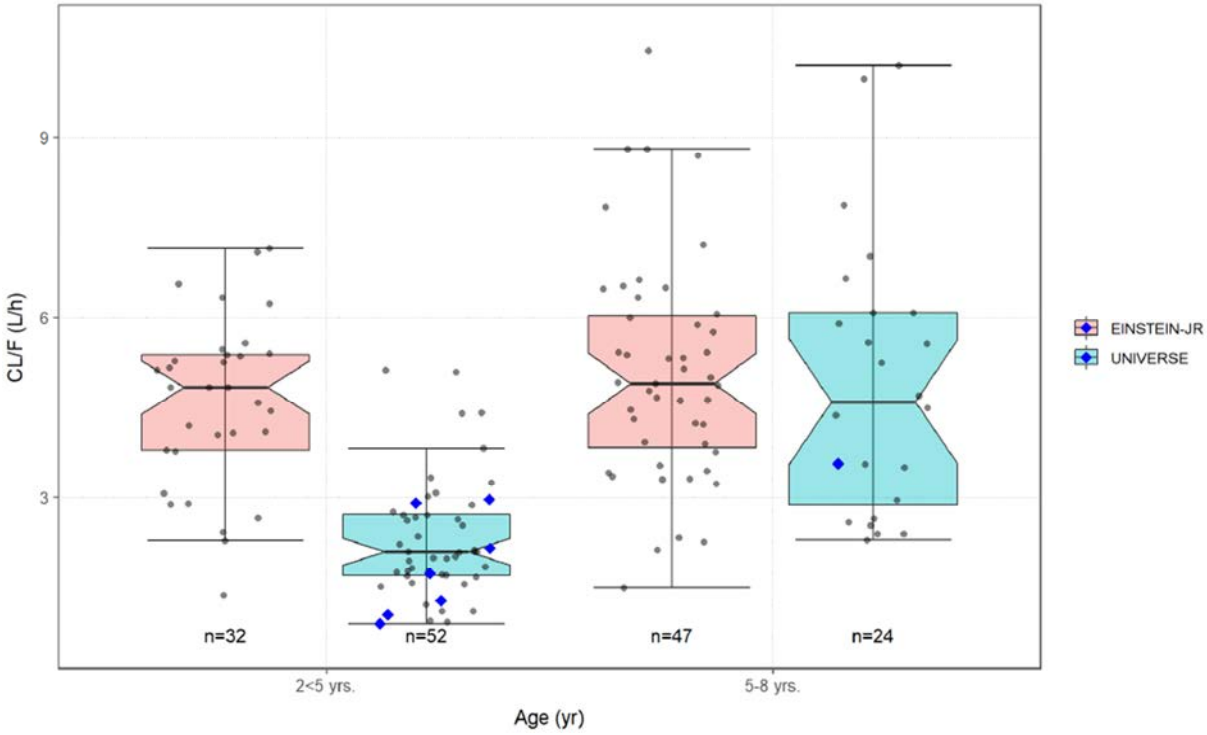
相当する量を 1 日 2 回の用法で小児被験者に投与したときの曝露量 $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ の平均値（範囲）は 2,120μg·h/L（1,070～7,330μg·h/L）であり、このような高い曝露量のリバーロキサバンが安全であることが示されている。したがって、体重が比較的軽い被験者における曝露量がわずかに高い傾向が安全性上の懸念とはならないと考える。

図 2.7.2.2-12　試験 18226 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被験者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: R-13747/Figure 4

図 2.7.2.2-13　試験 18226 の母集団薬物動態モデル及び小児 VTE-T プログラムで構築した母集団薬物動態モデルに基づいて推定された年齢層 2～5 歳未満及び年齢層 5～8 歳の小児被験者のリバーロキサバンの CL/F（個別値）（日本人：青色菱形、非日本人：灰色丸）

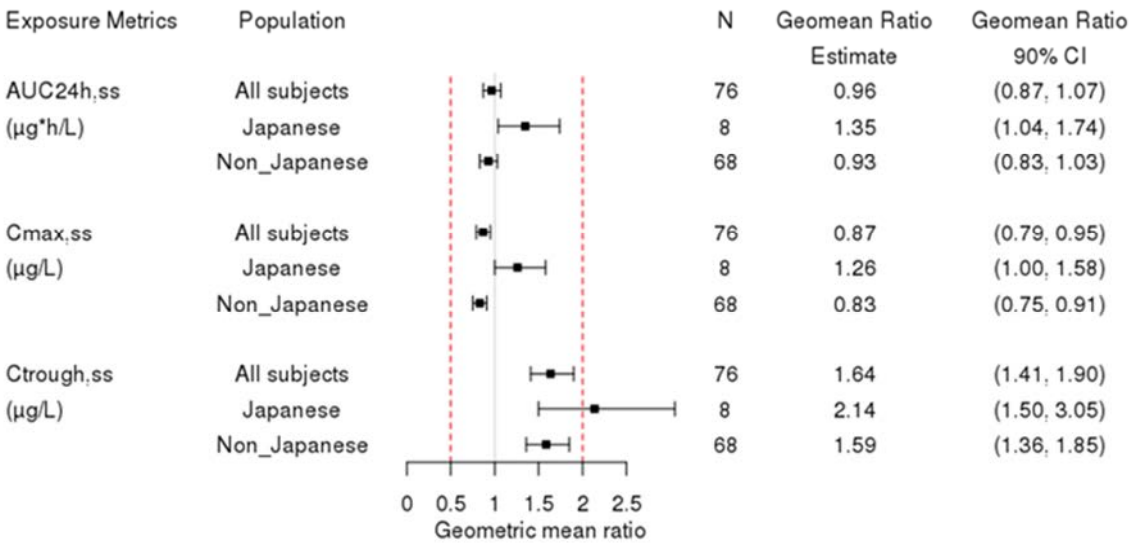


Whiskers (black bars): Range between the 5th and the 95th parameter value. Box: Range between lower and upper quartile. Black horizontal line. Median. Notches: 95% confidence interval of the median. Grey dots: individual parameter values. Blue diamonds: Japanese subjects Study 18226.
Empirical Bayesian estimates for subjects in Study 14372 according to the existing popPK model (M&S Study 15802, Report PH-37113). Empirical Bayesian estimates for post-Fontan patients in Study 18226 according to the adapted popPK model (M&S Study CPMX 50070, Report R-13646).
Source: PH-41912/Figure 5-8

試験 11527 で THR 施行後にリバーロキサバン 10mg を 1 日 1 回投与された成人被験者での曝露量に対する、試験 18226 の日本人及び非日本人小児被験者の曝露量〔$AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$〕の幾何平均値の比を図 2.7.2.2-14 に示す。すべての小児被験者及び非日本人小児被験者における $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ の幾何平均値の比は 1 に近かった。$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ の幾何平均値の比は、試験 18226 ではリバーロキサバンの用法が 1 日 2 回であったのに対し、成人被験者での用法は 1 日 1 回であったことから、$C_{max,ss}$ の幾何平均値の比は 1 よりわずかに小さく、$C_{trough,ss}$ の幾何平均値の比は 1 よりわずかに大きかった。試験 18226 の日本人小児被験者では、これらの 3 つの曝露量パラメータの幾何平均値の比は、非日本人小児被験者と比較していずれも大きかったが、日本人小児被験者の曝露量を体重が同程度の非日本人小児被験者と比較した場合、曝露量の範囲には広い重複が認められた。なお、日本人の小児被験者数はわずかであったことから、日本人小児被験者の結果は慎重に解釈すべきである。

全体として、この結果から、試験 18226 の小児被験者と試験 11527 の成人被験者との間で、リバーロキサバンの曝露量に類似性があることが示された。

図 2.7.2.2-14 成人の参照集団（試験 11527）に対する日本人及び非日本人小児被験者（試験 18226）の $AUC(0-24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ の幾何平均値の比の Forest プロット



Legend: Black squares: Geometric mean ratios; Horizontal bars: 90% confidence intervals.
Vertical red dashed lines: lower and upper boundaries of 0.5 and 2.0, respectively
Source: R-13747/Figure 5

薬物動態及び薬力学の関係

プロトロンビン時間

線形モデルを指数項により調整したモデルで記述した PT と血漿中リバーロキサバン濃度との関係を図 2.7.2.2-15 に示す。試験 18226 のデータに基づくモデルパラメータの推定値（BSL 15.1 秒、SLOP 0.0435 秒/μg·L 及び FAC 0.00022L/μg）は、試験 10944 及び試験 10945 に基づく成人の参照集団で推定されたパラメータ（BSL 13.0 秒、SLOP 0.0401 秒/μg·L 及び FAC 0.000153L/μg）と同様であった。また、試験 18226 のデータに基づくモデルパラメータの推定値は、おおむね小児 VTE-T プログラムで得られたパラメータ（BSL 13.9 秒、SLOP 0.0384 秒/μg·L 及び FAC 0.000105L/μg）の範囲内であった（5.3.3.5.3 R-12947）。

活性化トロンボプラスチン時間

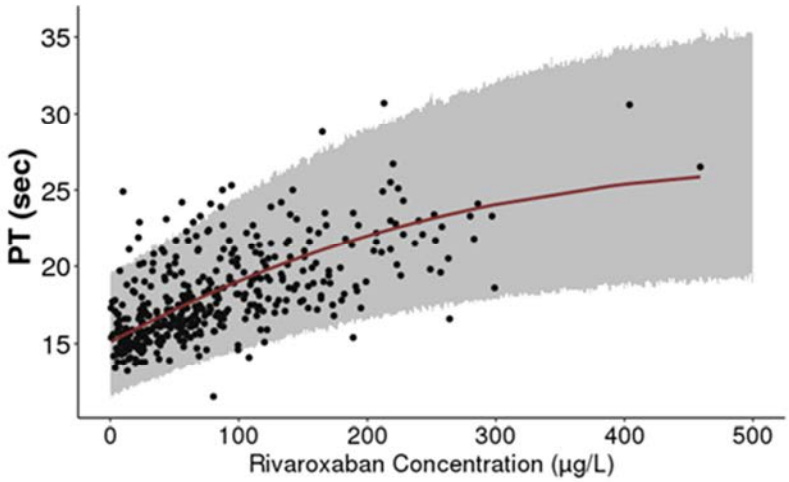
線形モデルを指数項により調整したモデルにより記述した aPTT と血漿中リバーロキサバン濃度との関係を図 2.7.2.2-16 に示す。試験 18226 のデータに基づくモデルパラメータの推定値（BSL 29.1 秒、SLOP 0.0190 秒/μg·L 及び FAC 0.000122L/μg）は、試験 10944 及び試験 10945 に基づく成人の参照集団（BSL 50.5 秒、SLOP 0.137 秒/μg·L 及び FAC 0.000276L/μg）又は小児 VTE-T プログラムで得られたパラメータの推定値（BSL 32.3 秒、SLOP 0.0685 秒/μg·L 及び FAC 0.000237L/μg）よりも aPTT とリバーロキサバン濃度との関連性が弱かった（5.3.3.5.3 R-12947）。

抗第Ｘa 因子活性

線形モデルにより記述した抗第Ｘa 因子活性と血漿中リバーロキサバン濃度との関係を図 2.7.2.2-17 に示す。この線形モデルは観察された薬物動態及び薬力学データを適切に記述した。このモデルは切片が－3.14（μg/L）、傾きが 0.885 であり、小児の「VTE の治療及び再発抑制」

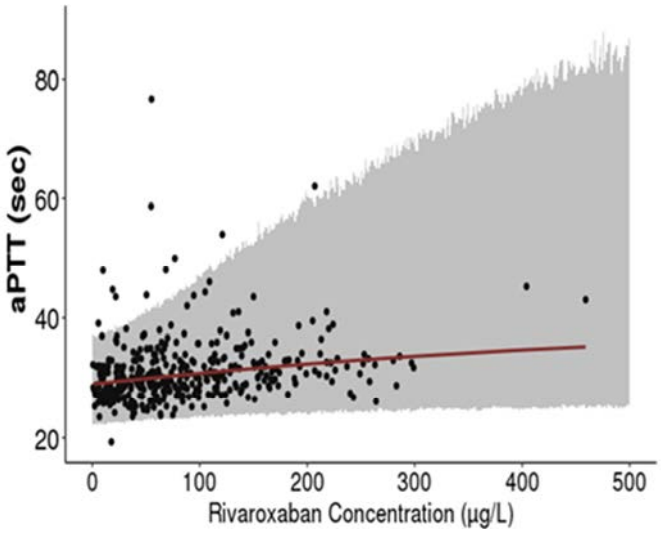
の効能・効果申請時の小児併合解析から得られた線形モデルパラメータと同様であった（CTD-小児 VTE 図 2.7.2.3-17）。

図 2.7.2.2-15　線形モデルを指数項により調整したモデルに基づく PT と血漿中リバーロキサバン濃度の関係



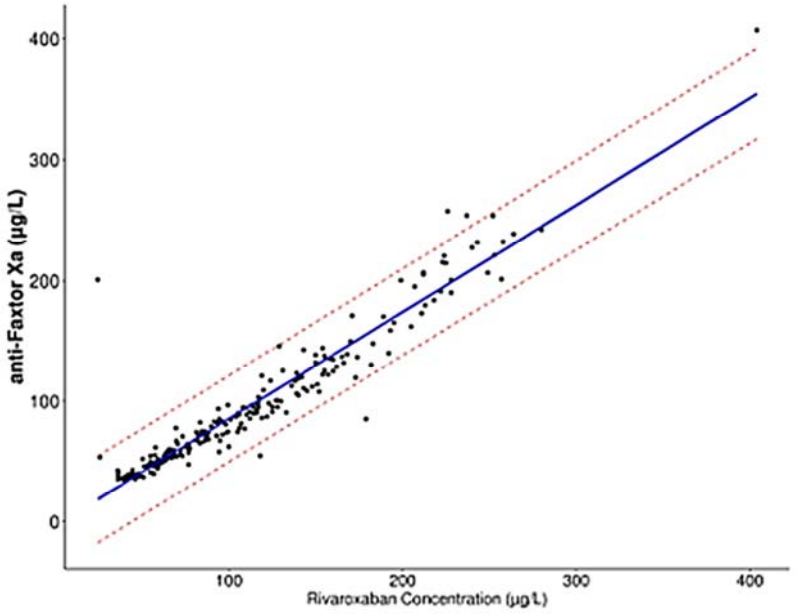
Legend: Black dots: observed data; Brown solid line: model predicted population median; Gray shaded area: model-predicted 90% confidence interval.
Baseline parameter (BSL): 15.1sec, slope parameter (SLOP): 0.0435sec/µg·L, factor in the exponential term describing its dependence on the plasma concentration (FAC): 0.00022L/µg
Source: R-13747/Figure 6

図 2.7.2.2-16　線形モデルを指数項により調整したモデルに基づく aPTT と血漿中リバーロキサバン濃度の関係



Legend: Black dots: observed data; Brown solid line: model predicted population median; Gray shaded area: model-predicted 90% confidence interval.
BSL: 29.1sec, SLOP: 0.0190sec/µg·L, FAC: 0.000122L/µg
Source: R-13747/Figure 7

図 2.7.2.2-17 線形モデルに基づく抗第Xa因子と血漿中リバーロキサバン濃度の関係



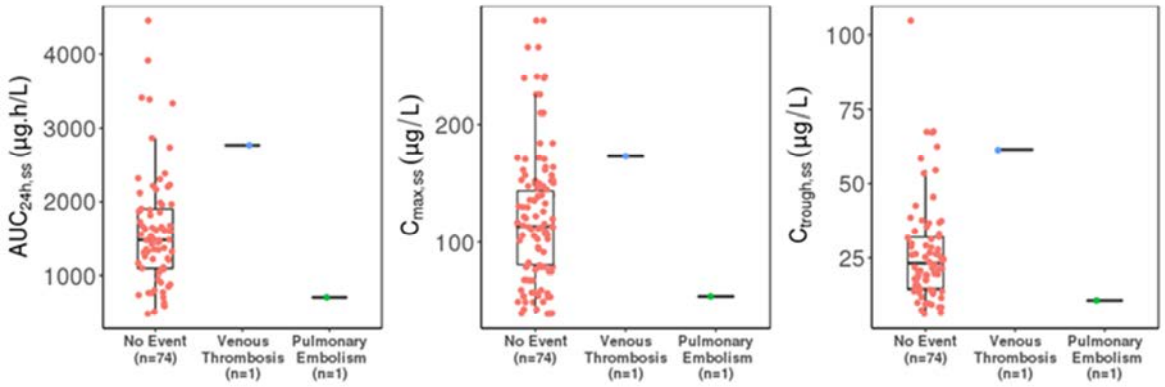
The solid blue line represents the median of model prediction; the red dashed lines represent the 95% prediction interval.
Regression line: y= -3.14+ 0.885*x
Data are from Day 1 (Parts A and B), Day 4 (Part A), and Month 3 (Parts A and B) of Study 18226.
Source: R-13747/Figure 8

曝露－反応関係

試験 18226 では、リバーロキサバン投与群で血栓性イベントが 2 件発現した。その内訳は、非対照のパート A の 1 例に静脈血栓性イベントが 1 件発現、実薬対照のパート B の 1 例に肺塞栓症が 1 件発現であった。出血事象は 27 例で発現した。3 例で複数の出血事象が発現し、24 例は各 1 件の発現であった。出血事象のうち、「重大な出血事象」は 1 件（非重要部位）、「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」は 5 件、「軽微な出血事象」は 24 件であった。

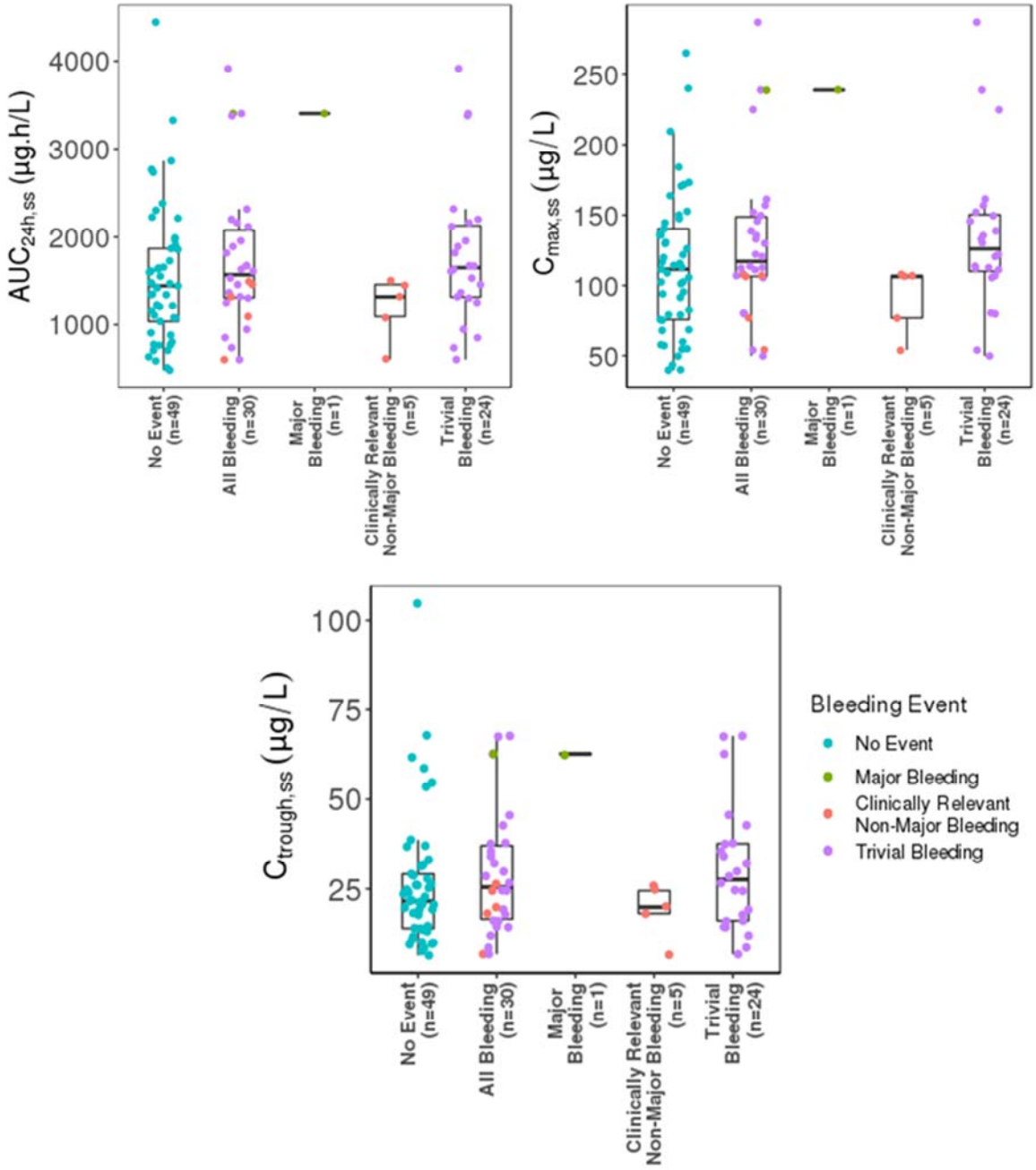
リバーロキサバンの曝露量パラメータ〔$AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$〕と血栓性イベントの有無の関係を図 2.7.2.2-18 に、出血事象の有無との関係を図 2.7.2.2-19 に示す。血栓性イベント又は出血事象の有無にかかわらず $AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ の範囲は広く重複していた。これらの結果から、検討した曝露量の範囲内では、リバーロキサバンの曝露量が血栓性イベント又は出血事象の発現に影響を及ぼす可能性は低いことが示唆される。

図 2.7.2.2-18　試験 18226 におけるリバーロキサバンの曝露量と血栓性イベントの関係



Legend: Red circles: Subjects who did not experience a thrombotic event; Blue circle: Patient who experienced a venous thrombotic event; Green circle: Patient who experienced a pulmonary embolism.
Note: The solid line in the box is the median. The boundaries of the box represent the 25th and 75th percentiles. The whiskers are the nearest values within 1.5-times the inter-quartile range below and above the 25th and 75th percentile respectively.
Note: Individual values are provided where n=1.
Note: 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
Source: R-13747/Figure 9

図 2.7.2.2-19　試験 18226 におけるリバーロキサバンの曝露量と出血事象との関係



Legend: Turquoise circles: Subjects who did not experience a bleeding event; Green circles: Subjects who experienced a major bleeding event; Red circles: Subjects who experienced a clinically relevant non-major bleeding event; Violet circles: Subjects who experienced a trivial bleeding event.

Notes: The solid line in the box is the median. The boundaries of the box represent the 25th and 75th percentiles. The whiskers are the nearest values within 1.5-times the inter-quartile range below and above the 25th and 75th percentile, respectively.
All bleeding includes the 3 bleeding categories: major, trivial, and clinically relevant non-major.
Individual values are provided where n=1.
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.

Source: R-13747/Figure 10

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

方法

外挿の主な目的は、Fontan 手術後の年齢層 9～18 歳未満の臨床データがないため、Fontan 手術後の年齢層 2～8 歳の小児から年齢層 9～18 歳未満の小児へ用量－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外挿することであった。

最初のモデル評価及び適格性評価の段階で、試験 18226 で得られたリバーロキサバンの薬物動態データを記述する 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の妥当性を評価した。次に、このモデルを用いて、表 2.7.2.2-3 に示す「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」に関する申請用法・用量のリバーロキサバンを投与したときの、体重 30kg 以上の Fontan 手術後の小児における $AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ の母集団推定値を算出した。これらの用法・用量は、小児 VTE-T プログラムにおいて、VTE 治療のために対応する体重範囲の小児に設定されたリバーロキサバンの用量の半分である（CTD-小児 VTE 5.3.5.1.3 PH-40166）。

表 2.7.2.2-3 小児 VTE-T プログラムで小児に対して設定されたリバーロキサバンの用法・用量及び「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」の申請用法・用量

Bodyweight	Pediatric doses for VTE-T (matching 20 mg once daily in adults)	Proposed pediatric doses for post-Fontan (targeting 10 mg once daily in adults)
30 kg to < 50 kg	15 mg once daily	7.5 mg once daily
≥ 50 kg	20 mg once daily [a]	10 mg once daily

a 15mg in Japan
Source: PH-41912/Table 2-1

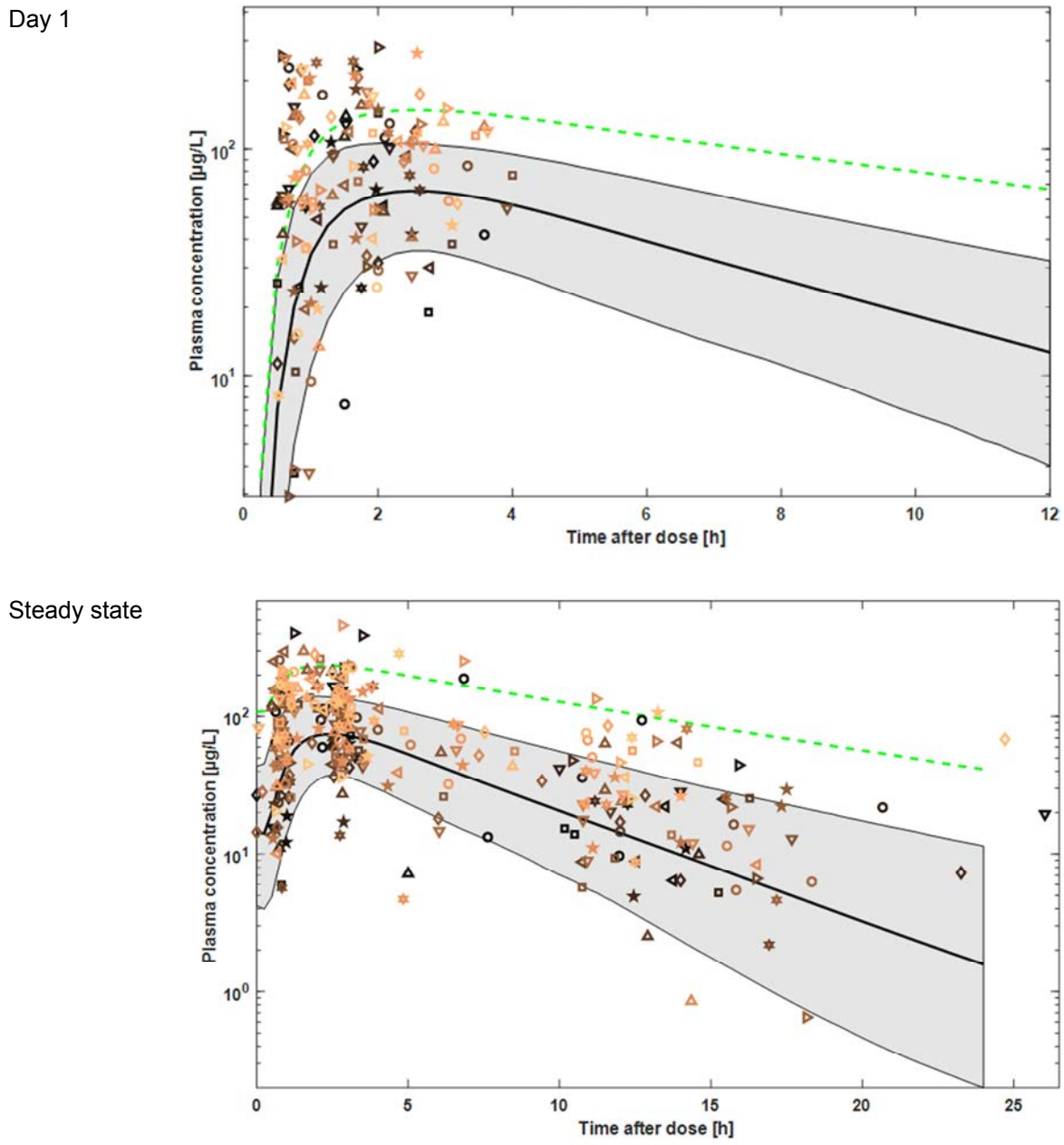
PBPK モデルの適格性の評価

Fontan 手術後の小児用に構築した初期の PBPK モデル（5.3.3.5.1 PH-38483）は、小児 VTE-T プログラムで構築された小児 PBPK モデルに基づいた。Fontan-PBPK モデルは、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 手術後の小児における既知の病態生理学的変化を考慮した。Fontan 手術後の年齢層 2～8 歳の肝機能が正常な小児の生理学的機能の変化は、健康（Fontan 手術を受けていない）な小児と比較してリバーロキサバンの用量－曝露関係に影響を及ぼさないと結論された。更に、小児 VTE-T プログラムでは、構築した PBPK モデルによって定常状態における血漿中濃度を予測したとき、体重が 12kg 超の小児について導出されたパラメータは非常に良く予測されることが示されたが、体重が 12kg 未満の小児については PBPK モデルが曝露量を過大に推定する傾向が示された〔体重が 12kg 未満の小児の C_{trough} 値は一貫して PBPK モデルの予測範囲の下限であった（CTD-小児 VTE 2.7.2）〕。

試験 18226 における血漿中リバーロキサバン濃度の実測値と、初期の PBPK モデルに基づいた Fontan 手術後の年齢層 2～9 歳未満の小児での予測値との比較を、第 1 日及び定常状態について図 2.7.2.2-20 に示す。試験 18226 の血漿中リバーロキサバン濃度の実測値は、ほとんどが Fontan-PBPK モデルによって予測される範囲にあった。しかしながら、PBPK モデルは Fontan 手術後の小児の一部において血漿中リバーロキサバン濃度を過小評価した。

図 2.7.2.2-20　試験 18226 における血漿中リバーロキサバン濃度の実測値と初期 PBPK モデルに基づいた Fontan 手術後の小児の予測値の比較

年齢層 2～9 歳未満の小児



Black line: simulated post-Fontan pediatric subjects geometric mean; grey area: simulated post-Fontan pediatric subjects 5th and 95th percentile; dashed line: post-Fontan pediatric subjects with severe hepatic impairment simulated 95th percentile; symbols: individual datapoints on pediatric subjects in Study 18226 (one symbol per subject)
Source: PH-41912/Figure 5-3

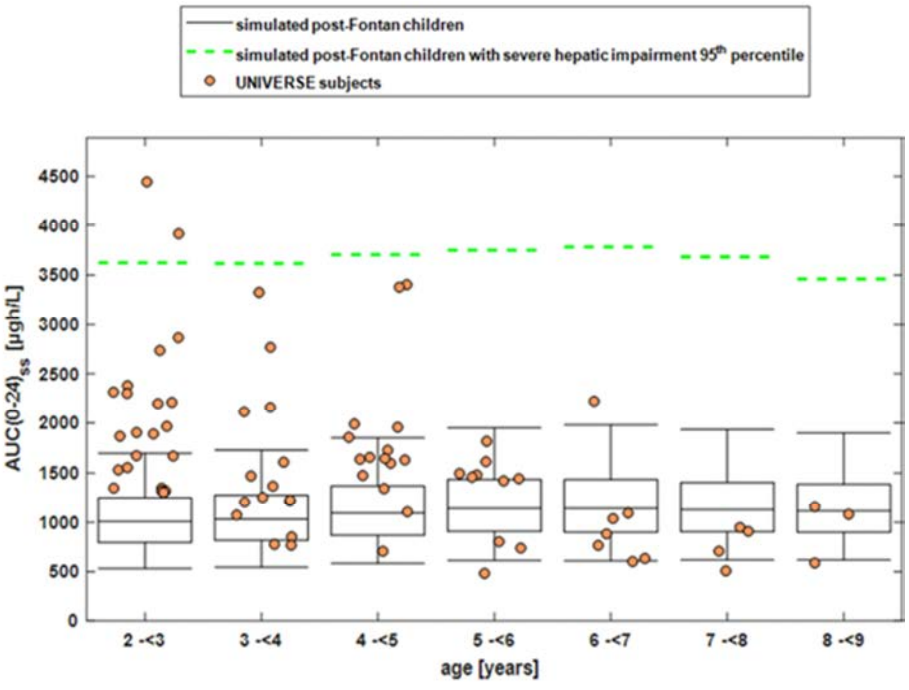
更に、リバーロキサバンの濃度－時間データ及び導出された曝露量の推定値を評価した結果、Fontan 手術後の 5 歳以上の小児被験者における曝露量は Fontan-PBPK モデルの予測値とよく一致しており、Fontan 手術後の 5 歳以上の小児被験者 19/24 例（79.2%）の $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ の実測値は、Fontan-PBPK モデルの 90％予測区間内（すなわち、5％～95％の間）であった（図

2.7.2.2-21）。しかしながら、年齢層 2～5 歳未満の小児被験者における曝露量は Fontan-PBPK モデルの予測値を上回っており、22/52 例（42.3%）の $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ の実測値が Fontan-PBPK モデルの 95%予測区間を上回り 50%～95%予測区間内であったのは 26 例（50%）であった（5.3.3.5.2 PH-41912）。

Fontan 手術後の年齢層 2～5 歳未満の小児被験者におけるリバーロキサバン曝露量の実測値と予測値の不一致は、初期の小児に対する Fontan-PBPK モデルではリバーロキサバンのクリアランスが過大評価されることに起因している可能性が考えられた。Fontan-PBPK モデルにおけるクリアランスが初期のモデルの値と比較して 35%～54%低下した場合、試験 18226 で得られた年齢層 2～5 歳未満の小児被験者の薬物動態データをより良く記述することができた（5.3.3.5.2 PH-41912）。Fontan 手術後の年齢層 2～5 歳未満の小児被験者でクリアランスが明らかに低かった理由は不明である。Fontan-PBPK モデルが Fontan 手術後の年齢層 2～5 歳未満の小児被験者の曝露量を過小推定する傾向は、小児 VTE-T プログラムでみられた傾向と対照的であり、小児 VTE-T プログラムでは体重 12kg 未満（年齢が約 2 歳未満に相当）の小児 VTE 被験者の曝露量が対応する PBPK モデルによって過大に予測されたことに留意する必要がある。

以上より、Fontan-PBPK モデルは、Fontan 手術後の 5 歳以上の小児被験者でのリバーロキサバンの曝露量を非常に良く記述していることから、体重が 30kg 以上の Fontan 手術後の小児の用量ー曝露関係を予測するのに適切と考えられた。モデルによる予測値と実測値間の不一致は、大部分が 5 歳未満の小児被験者で認められた。

図 2.7.2.2-21　PBPK モデルで予測されたリバーロキサバンの $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ と試験 18226 の母集団薬物動態モデルを用いて得られた個別値の推定値の比較



Whiskers (Black bars): Range between the 5th and 95th parameter value.　Box: Range between lower and upper quartile.
Black horizontal line: Median.
Source: PH-41912/Figure 5-4

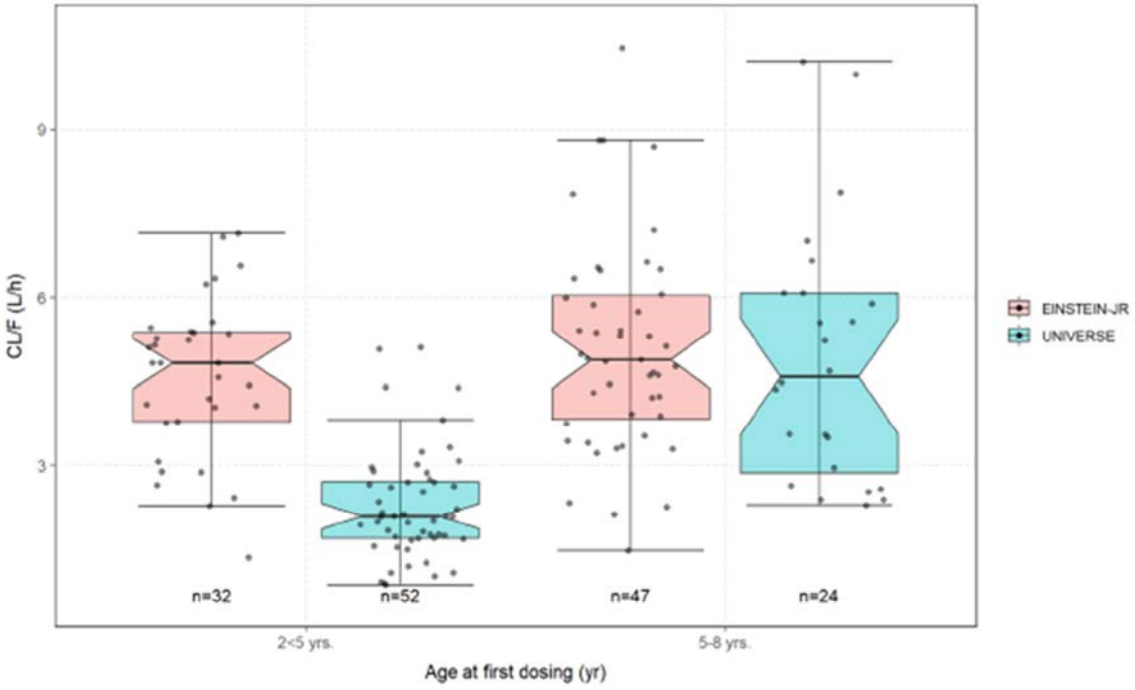
母集団薬物動態モデルの適格性の評価

試験 18226 の母集団薬物動態モデルは、Fontan 手術後の年齢範囲 2～8 歳及び体重範囲 9.8～25.3kg の小児被験者 76 例で構成されるデータセットに基づいて構築した（2.7.2.2.1.3）。このモデルは、Fontan 手術後の小児被験者における血漿中リバーロキサバン濃度の実測値を適切に記述し、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（試験 18226 の小児被験者と体重が同程度の小児被験者の場合）に試験 18226 で用いられたリバーロキサバンの用法・用量を適用したときの予測範囲と広く重なることが示された。しかし、試験 18226 の母集団薬物動態モデルの構築に用いたデータセットは年齢及び体重の範囲が狭いことから、Fontan 手術後の 18 歳未満の小児における用量－曝露関係への外挿が困難である。したがって、母集団薬物動態モデルで検討した Fontan 手術後の小児の薬物動態を記述するために、年齢範囲が生後 0～18 歳未満及び体重範囲が 2.7～194kg に及ぶ小児被験者の薬物動態データに基づいて構築した小児 VTE-T プログラムでの母集団薬物動態モデル（5.3.3.5.3 R-12947）を使用することの適切性を、更に探索的に検討した（5.3.3.5.5 R-13646）。

試験 18226 の母集団薬物動態モデル及び小児 VTE-T プログラムで構築した母集団薬物動態モデルに基づいて推定した年齢層 2～5 歳未満及び年齢層 5～8 歳の小児被験者のリバーロキサバンの CL/F の比較を図 2.7.2.2-22 に示す。試験 18226 の母集団薬物動態モデルと小児 VTE-T プログラムで構築した母集団薬物動態モデルを用いて得られた母集団薬物動態パラメータの比較評価によって、Fontan 手術後の 5 歳以上の小児被験者におけるリバーロキサバンの曝露量は、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よって良く記述できることが示された（5.3.3.5.5 R-13646）。CL/F は、年齢層 5～8 歳の試験 18226 の小児被験者と小児 VTE-T プログラムの小児被験者で同様であり、したがって $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ も同様であった。試験 18226 の年齢層 2～5 歳未満の小児被験者では、小児 VTE-T プログラムの小児被験者と比較して CL/F の中央値が 56.7%低かった（試験 18226：2.09L/h、小児 VTE-T プログラム：4.83L/h）。リバーロキサバンは生物薬剤学の分類法クラス 2 の薬剤であることから、用量（又は小児では体重あたりの用量）の増加に伴って相対的なバイオアベイラビリティが減少することが知られている（CTD-小児 VTE 5.3.3.5.7 PH-39250、5.3.3.5.3 R-12947）。そのため、この低下の一部は、小児 VTE-T プログラムと比較して試験 18226 では用量が平均して低く、そのためバイオアベイラビリティが高いことに起因すると考えられる。小児 VTE-T プログラムと比較して試験 18226 が低用量であるために生じるバイオアベイラビリティの差を因子に含めた場合、年齢層 2～5 歳の試験 18226 の小児被験者の CL の中央値は小児 VTE-T プログラムの小児被験者と比較して 28.4%低下となった（試験 18226：2.52L/h、小児 VTE-T プログラム：3.51L/h）（5.3.3.5.5 R-13646）。この知見は、上記に詳述した PBPK モデルの適格性の評価結果と一致する。

以上より、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、Fontan 手術後の 5 歳以上の小児被験者のリバーロキサバン曝露量を非常に良く記述し、モデル予測値と実測値の相違は Fontan 手術後の 5 歳未満の小児被験者でのみ認められたが、体重が 30kg 以上の Fontan 手術後の小児の用量－曝露関係を予測するのにも適切であると考えられた。

図 2.7.2.2-22 試験 18226 の母集団薬物動態モデル及び小児 VTE-T プログラムで構築した母集団薬物動態モデルに基づいて推定された年齢層 2～5 歳未満及び年齢層 5～8 歳の小児被験者のリバーロキサバンの CL/F の比較



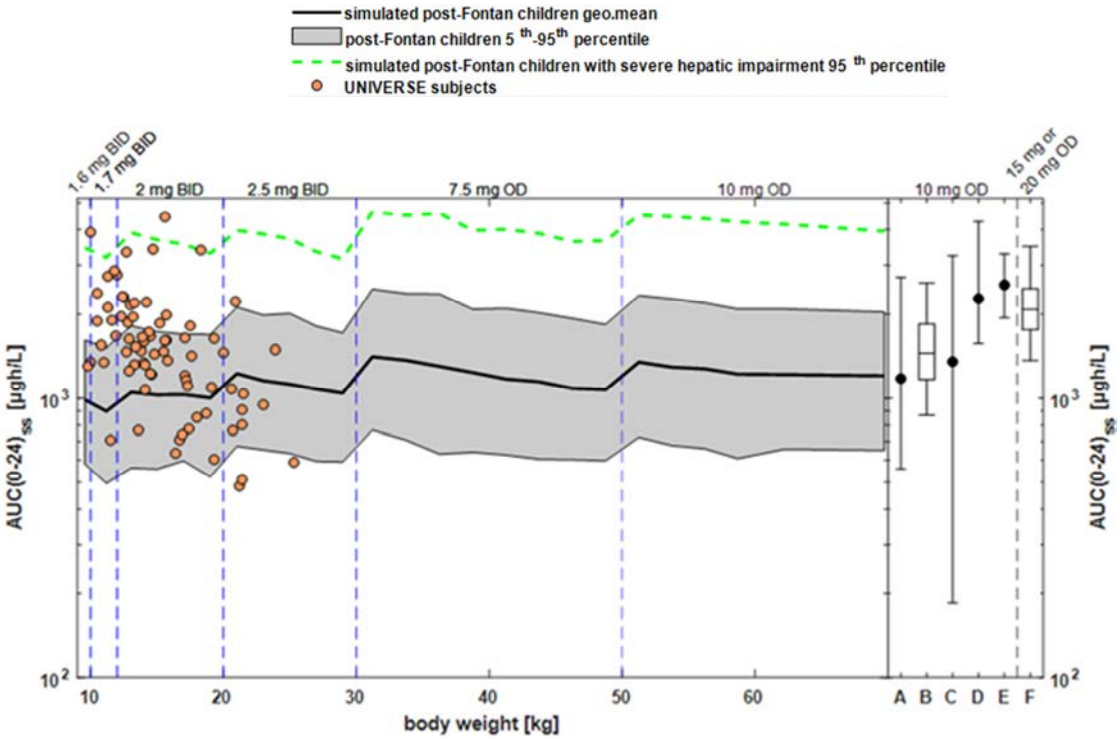
Whiskers (Black bars): Range between the 5th and 95th parameter value. Box: Range between lower and upper quartile. Black horizontal line: Median. Notches: 95% confidence interval of the median. Grey dots: individual parameter values. Empirical Bayesian estimates for subjects in Study 14372 according to the existing popPK model (M&S Study 15802, Report PH-37113) and empirical Bayesian estimates for post-Fontan subjects in Study 18226 according to the final popPK model (M&S Study CPMX 50070, Report R-13646).
Source: R-13646/Figure 2.5.2

Fontan 手術後の年齢層 9～18 歳未満の小児における曝露量の予測

Fontan 手術後の年齢層 9～18 歳未満の小児に Fontan-PBPK モデルを拡張し予測したリバーロキサバンの $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ を図 2.7.2.2-23 に示す（5.3.3.5.2 PH-41912）。Fontan 手術後の被験者は肝機能障害がないと仮定した場合、PBPK モデルに基づいたシミュレーションによって、リバーロキサバンを 7.5mg 1 日 1 回（体重が 30kg 以上 50kg 未満）及び 10mg 1 日 1 回（体重が 50kg 以上）の投与（表 2.7.2.2-3）は、VTE 予防試験の成人被験者にリバーロキサバンを 10mg 1 日 1 回投与したときに認められる曝露量と同程度の曝露量を得るために適した用量であることが示されている。

また、Fontan 手術後の小児のリバーロキサバンの $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ の実測値及び予測値と、成人及び小児 VTE 被験者の参照データとの比較を図 2.7.2.2-23 に示す。Fontan 手術後の年齢層 2～5 歳未満の被験者の $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ は高値を示したが、Fotan 手術後の年齢層 9～18 歳未満の小児は健康成人（A）、THR 施行後の成人患者（B）又は急性内科疾患患者（C）の曝露量を上回ることが知られている慢性安定期うっ血性心不全（D）[4]又は急性非代償性うっ血性心不全（E）[4]の成人被験者にリバーロキサバン 10mg を 1 日 1 回投与したときの曝露量の範囲内であった。

図 2.7.2.2-23 Fontan-PBPK モデルに基づいて予測されたリバーロキサバンの AUC(0-24)$_{ss}$ の体重による比較



Individual observed data from Study 18226 are shown as symbols.
Rivaroxaban AUC(0-24)$_{ss}$ predicted by the Fontan-PBPK Model: black line and gray shaded area
For comparison, the following reference data is also shown: (A) healthy adults, (B) adult VTE subjects (Study 11527), (C) medically ill subjects studied in MAGELLAN, (D) adult subjects with chronic stable or (E) acute decompensated CHF; all received 10 mg rivaroxaban OD. (F) pediatric VTE-T subjects with bodyweight ≥ 30kg from Study 14372 who received either 15mg (bodyweight 30 to < 50kg) or 20mg OD (bodyweight ≥ 50kg).
A, C, D, E: Whiskers (Black bars): Range between the minimum and maximum value. Black horizontal line: Median.
B, F: Whiskers (Black bars): Range between the 5th and 95th parameter value. Box: Range between lower and upper quartile. Black horizontal line: Median.
Source: PH-41912/Figure 8-21

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予測されるリバーロキサバンの AUC(0-24)$_{ss}$ を図 2.7.2.2-24 に示す（5.3.3.5.5 R-13646）。同じ体重の小児 VTE-T プログラムの被験者と比較して体重 30kg 以上の Fontan 手術後の小児では、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 手術後の小児に対するリバーロキサバンの申請用法・用量〔体重が 30kg 以上 50kg 未満の場合 7.5mg 1 日 1 回、体重が 50kg 以上の場合 10mg 1 日 1 回投与（表 2.7.2.2-3）〕で、リバーロキサバン 10mg を 1 日 1 回投与された VTE 予防試験の成人被験者と同程度の曝露量が得られることが、母集団薬物動態モデルによって予測された。

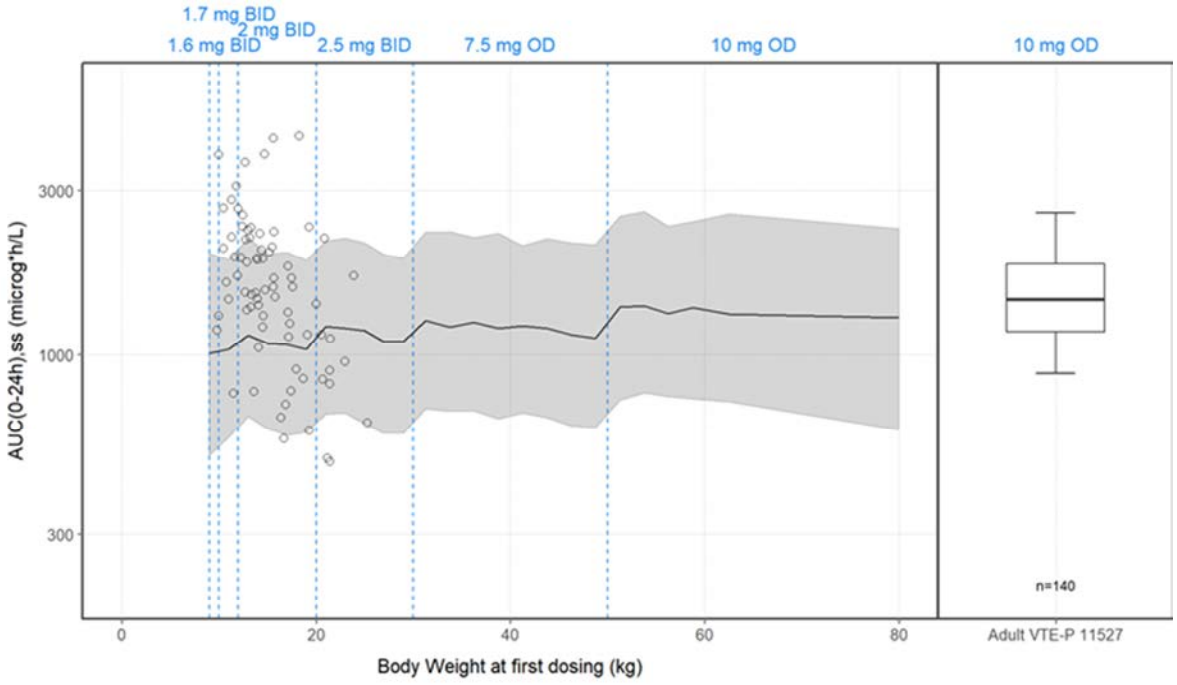
上述した PBPK 及び母集団薬物動態モデルに基づく体重が 30kg 以上の Fontan 手術後の小児でのリバーロキサバンの用量と曝露量の関係の予測を、成人及び小児 VTE-T プログラムの参照データと比較して図 2.7.2.2-25 に示す。2 つの異なるモデルによる予測は類似した結果となり、Fontan 手術後の小児が重度の肝機能障害を有していないという仮定の下で、申請用法・用量の適切性を一貫して裏付けるものと考える。

Fontan 手術後の患者は、経時的に、肝機能障害が生じる危険性が高い[5, 6]。したがって、Fontan 手術後の患者が肝機能障害を発症した場合、リバーロキサバン曝露量が増加する可能性がある。Fontan-PBPK モデルによると、重度の肝機能障害（図 2.7.2.2-23 で緑色の点線で示さ

れている）を有する患者では、$AUC(0\text{-}24)_{ss}$ が増加する可能性が予想される。この仮定の下で予測される曝露量は、リバーロキサバンを 10mg 1 日 1 回投与した試験 12980[4] でうっ血性心不全の成人被験者で観察された曝露量（図 2.7.2.2-23 の参照 D 及び E）と大幅に重複しており、15mg 1 日 1 回（体重が 30kg 以上 50kg 未満）又は 20mg 1 日 1 回（体重が 50kg 以上）を投与した体重が 30kg 以上の小児 VTE-T プログラムの小児被験者の曝露量（図 2.7.2.2-23 の参照 F）とも一部重複していた。

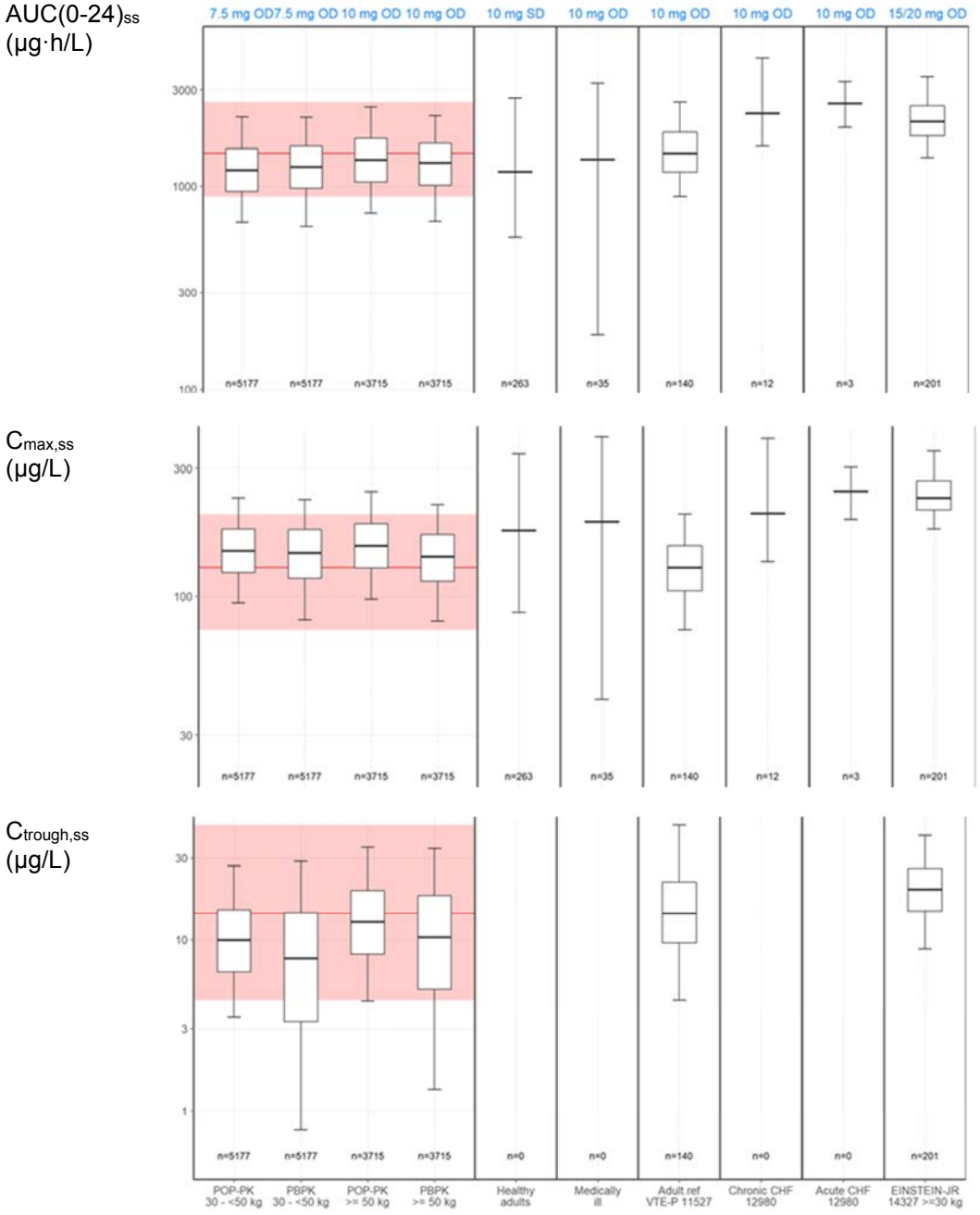
Fontan 手術後の小児における肝機能障害の発現によってリバーロキサバン曝露量が増加する可能性の影響は、母集団薬物動態モデルでは考慮しなかった。また、上述した外挿は、Fontan 手術後の小児における用量と曝露量との関係のみを考慮したものであることに注意が必要である。これらの小児で凝固障害が発現した結果として生じる可能性のある薬物動態及び薬力学の関係の変化は、申請用法・用量の適切性の評価では考慮していない。

図 2.7.2.2-24　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いて予測されるリバーロキサバンの $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ の体重による比較



Individual observed data from Study 18226 are shown as open circles.　Adult data for 10mg OD is shown for reference.
Simulated data using the PopPK model (M&S Study 15802, Report PH-37113): gray shaded area: Range between the 5th and 95th parameter value.　Black horizontal line: Median.
Adult reference data: Whiskers (Black bars): Range between the 5th and 95th parameter value.　Box: Range between lower and upper quartile.　Black horizontal line: Median.
Source: R-13646/Figure 10.1.25

図 2.7.2.2-25 Fontan 手術後の小児において、体重が 30kg 以上 50kg 未満の場合は 7.5mg 1 日 1 回及び体重が 50kg 以上の場合は 10mg 1 日 1 回投与したときの小児 VTE-T プログラムで構築した母集団薬物動態モデル並びに PBPK モデルに基づいて予測されるリバーロキサバンの $AUC(0-24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ の比較



For comparison, exposure data obtained after 10mg in healthy adults, medically ill subjects, orthopedic surgery subjects (Study 11527), and chronic and acute CHF subjects (Study 12980), as well as exposure data obtained in pediatric VTE subjects with bodyweight ≥ 30kg receiving 15mg (30 to <50kg) or 20mg OD (≥ 50kg) are also shown.
For simulated data and Studies 11527 and 14372: Whiskers (black bars): Range between the 5th and 95th parameter value. Box: Range between lower and upper quartile. Black horizontal line: Median.
For healthy adults, medically and chronic and acute CHF subjects: Whiskers (black bars): Range between the minimum and maximum value. Black horizontal line: Median.
Red range and line: Range between the 5th and 95th parameter value and median of adult VTE-P subjects (Study 11527).
Number of subjects (n) for popPK and PBPK are from the virtual population generated in the PBPK model.
C_{trough} values were not available for medically ill subjects and subjects with CHF,
Source: R-13646/Figure 10.1.31(AUC), 10.1.32 (C_{max}), 10.1.33 (C_{trough})

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

吸収、分布、代謝及び排泄を含むリバーロキサバンの薬物動態特性は、成人を対象に広範に特徴付けられている。この情報は PBPK モデルのモデリング及びシミュレーションによる解析に組込まれ、小児に対するリバーロキサバンの用法・用量の選択を含む小児開発プログラムの裏付けとなった。最初の PBPK モデルは、成人におけるリバーロキサバンの薬物動態に関連する生理学的な過程を反映するようパラメータを設定した。その後、身体計測値、解剖学的及び生理学的特性における年齢に関連する変化及びばらつき、並びにクリアランス過程の個体発生学に関する知見を考慮して、年齢層 0 ヵ月～18 歳未満の小児用の PBPK モデルを構築した。小児に対するリバーロキサバンの用法・用量の決定を裏付ける薬物動態のモデリング及びシミュレーションによる検討に重点を置いた、小児の「VTE の治療及び再発抑制」に関する臨床開発の概要は CTD-小児 VTE 2.7.2.3 を参照のこと。

静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制

当初のリバーロキサバン小児プログラムの目的は、「VTE の治療及び再発抑制」のために小児がリバーロキサバンを利用できるようにすることであった。投与に関する基本的な考え方は、成人に投与したときの安全性及び有効性が示されている用法・用量であることから、リバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回投与された成人の深部静脈血栓症患者と同程度の曝露量を小児で達成することとした。体重で調整した用法・用量を構築した PBPK モデルを用いて設定し、小児 VTE-T プログラムの VTE が確認された小児を組入れた第Ⅲ相試験で用いた。第Ⅲ相試験で用いた体重で調整した用法・用量で、リバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回投与された成人深部静脈血栓症患者と同様の曝露量が得られた（CTD-小児 VTE 5.3.5.1.3 PH-40166）。この情報は、欧州医薬品庁（EMA）におけるリバーロキサバンの小児への使用の承認を裏付けるものとして用いられた。本邦においても、小児の「VTE の治療及び再発抑制」の効能・効果について、2021 年 1 月 22 日に承認を取得している。

Fontan 手術後の小児における血栓予防

小児における 2 番目の適応症として「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」のための開発を進めている。効能・効果を裏付ける試験である試験 18226 では、血栓症の既往を有する小児を除外していることから、この患者集団は、病態生理学的に VTE の治療を目的とした患者集団よりも VTE の予防を目的とした集団に類似していると予想された。

血栓の予防に必要な薬物の曝露量は、血栓の治療に必要な曝露量よりも低いと考えられる。そのため、Fontan 手術後の小児における血栓予防のための用量は、小児 VTE-T プログラムで用いた用量よりも低用量とした。この用量で、下肢整形外科大手術施行後の成人患者における VTE の発症抑制に有効であることが既に示されている曝露量と同程度の曝露量が得られると考えられる。低用量で血栓を予防できることは、他の成人患者集団（うっ血性心不全、急性呼吸不全又は慢性閉塞性肺疾患の急性増悪、急性虚血性脳卒中、急性感染症及びリウマチ性疾患を含む炎症性疾患などの急性内科疾患患者）でも確認されている。

したがって、試験 18226 では、下肢整形外科大手術施行後の成人患者における VTE の発症抑制に安全かつ効果的であることが示されている用法・用量である（第Ⅲ相 RECORD 試験）[7]、成人にリバーロキサバンを 10mg 1 日 1 回投与したときの曝露量を目標とした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。試験 18226 で用いたリバーロキサバンの用量は、小児 VTE に対して構築された PBPK モデルを用いて決定し、Fontan 手術後の小児患者集団に特有の病態生理を反映するように適用された（すなわち、Fontan 手術後の小児のために規定した年齢における身長及び体重の低値及び心拍出量の低下を考慮した）（5.3.3.5.1 PH-38483）[8]。リバーロキサバンを 1 日 2 回投与した際の小児の C_{trough} は PBPK モデルにより予測した成人の血漿中濃度範

囲の下限を超え、C_{max} は成人で観察された実測値の範囲内であると予想されたことから、試験 18226 では小児被験者に対してリバーロキサバンの用法として 1 日 2 回投与を選択した。

試験 18226 で用いたリバーロキサバンの体重で調整した用法・用量では、成人の VTE 予防試験でリバーロキサバン 5mg を 1 日 2 回投与された THR 又は TKR の施行患者、及びリバーロキサバン 10mg を 1 日 1 回投与された THR 施行患者の曝露量と同程度の曝露量が得られた（2.7.2.2.1.2）。更に、試験 18226 の小児被験者におけるリバーロキサバンの曝露量パラメータは、試験 18226 の小児被験者の体重及び試験 18226 で用いられた用法・用量を考慮して、小児 VTE-T プログラムで構築した母集団薬物動態モデルを用いて導出した曝露量パラメータと同様であった（2.7.2.2.1.3）。

Fontan 手術後の年齢層 9～18 歳未満の小児への外挿

モデルに基づく外挿によって、Fontan 手術後の年齢層 9～18 歳未満の小児に対するリバーロキサバンの用量と曝露量の関係を外挿した（2.7.2.2.1.4）。Fontan 手術後の 5 歳以上の小児被験者で得られたリバーロキサバンの薬物動態の実測値は、Fontan-PBPK モデルの予測範囲内であり、同年齢層の小児 VTE-T プログラムの小児被験者で得られた薬物動態の実測値と同様であった。年齢層 2～5 歳未満では、Fontan 手術後の小児被験者のリバーロキサバンの曝露量は、肝機能が正常な Fontan 手術後の小児を仮定した PBPK モデルの予測値よりも高く、また、小児 VTE-T プログラムで構築した母集団薬物動態モデルに基づいた予測値よりも高かった。Fontan 手術後の年齢層 2～5 歳未満の小児被験者におけるリバーロキサバンのクリアランスは、同年齢の小児 VTE-T プログラムの小児被験者と比較して低かった（PBPK モデルに基づいた推定では約 35%～54%低く、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いた推定は約 28%低かった）。

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 歳の小児被験者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 歳未満の小児被験者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 歳以上の小児被験者の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。

Fontan 手術後の小児では、同じ体重の小児 VTE-T プログラムの小児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 の発症抑制のためにリバーロキサバン 10mg を 1 日 1 回投与した成人と同程度の曝露量が得られると予想される。Fontan 手術後の小児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。

薬力学

リバーロキサバンは経口投与可能な競合的で選択性の高い直接作用型第Ｘa 因子阻害薬である。第Ｘ因子から第Ｘa 因子への活性化は、血液凝固カスケードにおいて中心的役割を果たす。そのため、複数の特異的な凝固検査及び全般的な凝固検査結果がリバーロキサバンの影響を受ける。

小児の凝固系は成人と大きく異なり、年齢と共に成熟することがよく知られており、この現象は「止血系の発達」と呼ばれる[9]。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。*ex vivo* 試験[10, 11]において、リバーロキサバン濃度と PT、aPTT、抗第Xa 因子活性及びトロンビン生成との関係を年齢層 0 ヵ月～16 歳の小児と成人で検討した。これらの結果は CTD-小児 VTE 2.7.2.3.3.2 に要約したが、*ex vivo* スパイク試験の結果から PT、aPTT 及び抗第Xa 因子活性の評価は小児におけるリバーロキサバンの薬理活性の検討に有用であることが裏付けられた。

試験 18226 に組入れた小児被験者における PT の個別値を、リバーロキサバン 5mg を 1 日 2 回投与された成人 VTE 被験者の PT 値と比較した（2.7.2.2.1.2）。両集団で得られた PT 値の範囲は同様であった。PT と血漿中リバーロキサバン濃度の間には明らかな線形の関係が認められた。小児被験者における PT と血漿中リバーロキサバン濃度との相関は、リバーロキサバン 5mg を 1 日 2 回投与された成人 VTE 被験者の 99%予測区間内に含まれていた。試験 18226 における PT と血漿中リバーロキサバン濃度の関係は、線形モデルを指数項により調整したモデルによっても記述された（2.7.2.2.1.3）。このモデルから得られたパラメータは、成人及び小児 VTE-T プログラムの小児被験者のデータに同じモデルを適用した場合に得られたパラメータと同様であった。

試験 18226 に組入れた小児被験者における aPTT の個別値も、リバーロキサバン 5mg を 1 日 2 回投与された成人 VTE 被験者と比較した。成人被験者と比較して、小児被験者では得られた aPTT 値の範囲が狭かった。更に、小児被験者における aPTT 値と血漿中リバーロキサバン濃度との相関は弱かった（すなわち、より平坦であった）。この相関の弱さは、成人又は小児 VTE-T プログラムの小児被験者のデータに線形モデルを指数項により調整したモデルを適用した場合にも認められた。

PT はベースラインからの変化量も、血漿中リバーロキサバン濃度の上昇に伴い増加した。aPTT のベースラインからの変化量は、血漿中リバーロキサバン濃度の上昇に伴った増加はそれほど顕著ではなかった。

抗第Xa 因子活性と血漿中リバーロキサバン濃度との関係を評価した。抗第Xa 因子活性と血漿中リバーロキサバン濃度との関係は、切片－3.14μg/L、傾き 0.885 の単純な線形モデルにより記述された（2.7.2.2.1.3）。小児 VTE-T プログラムの統合データを用いて、同様の線形関係（切片 0.655μg/L、傾き 0.961）が認められた（CTD-小児 VTE 図 2.7.2.3-17）。成人を対象とした臨床試験が終了した後、リバーロキサバンに特異的な標準試料及びコントロール試料を用いた抗第Xa 因子活性の分析法が利用できるようになったため、抗第Xa 因子活性に関する成人の参照データは得られていない。

リバーロキサバンを投与された被験者における曝露－反応関係を、試験 18226 の小児被験者におけるリバーロキサバンの $AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ を、血栓性イベント発現の有無別並びに出血事象の発現の有無別に比較することによって視覚的に検討した（2.7.2.2.1.3）。血栓性イベント又は出血事象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。したがって、検討した曝露量範囲では、リバーロキサバンの曝露量がより高い又はより低いことが血栓性イベント若しくは出血事象の発現に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

2.7.2.4 特別な試験

該当なし。

2.7.2.5 付録

該当なし。

参考文献一覧

1) Eriksson BI et al., J Thromb Haemost 2006:4:121-128 (5.4.46)
2) Eriksson BI et al., Circulation 2006:114:2374-2381 (5.4.48)
3) Turpie AGG et al., J Thromb Haemost 2005:3:2479-2486 (5.4.47)
4) Gheorghiade M et al., J Heart Lung Transplant 2011:30:218-226 (5.4.52)
5) Emamaullee J et al., Circulation 2020:142:591-604 (5.4.53)
6) Gordon-Walker TT et al., J Cardiol 2019:74:223-232 (5.4.54)
7) Turpie AGG et al., Thromb Haemost 2011:105:444-453 (5.4.55)
8) Rychik J et al., Pediatr Cardiol 2012:33:1001-1012 (5.4.56)
9) Monagle P et al., Blood Rev 2010:24:63-68 (5.4.57)
10) Attard C et al., Blood Coagul Fibrinolysis 2014:25:237-240 (5.4.58)
11) Attard C et al., Thromb Res 2012:130:804-807 (5.4.59)