2.7.3 臨床的有効性の目次

略語一覧 3
2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験の概要 4
2.7.3.1.2 試験 18226 の試験デザインの概要 5
2.7.3.1.2.1 試験デザイン 5
2.7.3.1.2.2 治験薬 7
2.7.3.1.2.3 有効性の評価項目 8
2.7.3.1.2.4 設置した委員会 8
2.7.3.1.3 試験 18226 の解析手法 9
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 10
2.7.3.2.1 試験対象集団 10
2.7.3.2.1.1 被験者の内訳 10
2.7.3.2.1.2 人口統計学的及びベースライン特性 12
2.7.3.2.1.3 病歴 14
2.7.3.2.1.4 Fontan 手術歴 16
2.7.3.2.1.5 前治療薬及び併用薬 17
2.7.3.2.2 有効性の結果 19
2.7.3.2.2.1 治験薬の投与状況 19
2.7.3.2.2.2 有効性主要評価項目 19
2.7.3.2.3 日本人集団の結果 22
2.7.3.2.3.1 被験者の内訳、人口統計学的及びベースライン特性 22
2.7.3.2.3.2 病歴及び Fontan 手術歴 24
2.7.3.2.3.3 前治療薬、併用薬及び治験薬投与終了後の治療薬 26
2.7.3.2.3.4 有効性の結果 26
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 27
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 27
2.7.3.4.1 試験 18226 における用法・用量の設定根拠 27
2.7.3.4.1.1 成人での 10mg 1 日 1 回投与を検討した国外及び国際共同第Ⅲ相試験の結果 27
2.7.3.4.1.2 日本人成人での 10mg 1 日 1 回投与を検討した第Ⅲ相試験の結果 30
2.7.3.4.1.3 成人を対象とした第Ⅲ相試験の結果に基づく試験 18226 の用量の妥当性 31
2.7.3.4.1.4 生理学的薬物速度論（PBPK）モデルによる用法・用量の決定 32

2.7.3.4.2　試験 18226 の結果に基づく用法・用量の妥当性 33
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性..... 36
参考文献一覧 37

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）
$AUC(0\text{-}24)_{ss}$	area under the concentration vs. time curve from 0 to 24 hours at steady state	定常状態における投与0時間から24時間後までの濃度－時間曲線下面積
CI	confidence interval	信頼区間
CIAC	Central Independent Adjudication Committee	中央独立判定委員会
$C_{max,ss}$	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
DRC	(internal) Data Review Committee	（内部の）データ審査委員会
DVT	deep vein thrombosis	深部静脈血栓症
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
IDMC	Independent Data Monitoring Committee	独立データモニタリング委員会
mITT	modified intention-to-treat	－
PBPK	physiologically-based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
PE	pulmonary embolism	肺（血栓）塞栓症
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
SAF	safety analysis set	安全性解析対象集団
SD	standard deviation	標準偏差
THR	total hip replacement	股関節全置換術
TKR	total knee replacement	膝関節全置換術
VTE	venous thromboembolism	静脈血栓塞栓症

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験の概要

本承認申請におけるリバーロキサバンの有効性は、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国際共同第Ⅲ相試験〔試験 18226（UNIVERSE 試験）〕の結果に基づいて評価した。

試験 18226 におけるリバーロキサバンの用法・用量は、成人における静脈血栓塞栓症（VTE）の発症抑制として確立された用法・用量であるリバーロキサバン 10mg 1 日 1 回投与に基づいて設定した。このことから、VTE の発症抑制に関する最初の開発適応症である下肢整形外科領域の国外第Ⅲ相試験〔試験 11354、試験 11357、試験 11356（RECORD 1～3 試験）〕[a]及び国内第Ⅲ相試験（試験 14397、試験 14398）、並びに日本も参加した内科疾患領域の国際共同第Ⅲ相試験〔試験 12839（MAGELLAN 試験）〕の 6 試験のデータを本申請の参考資料とした。

本申請の有効性評価に用いた臨床試験を表 2.7.3.1-1 に示す。

表 2.7.3.1-1 有効性評価に用いた臨床試験

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

ASA：アセチルサリチル酸
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）。

本臨床的有効性の項では、試験 18226 の試験計画及び有効性の結果を中心に示した。

参考資料とした成人対象の第Ⅲ相試験 6 試験については、試験 18226 の用法・用量の設定根拠として結果の要約を 2.7.3.4.1 に示した。これらの 6 試験の試験計画及び試験結果の概要については 2.7.6.2～2.7.6.7 を参照のこと。

a 試験 11355（RECORD 4 試験）は、下肢整形外科大手術施行患者における VTE 発症抑制に関する米国及び欧州での承認の根拠とされていないため、本申請の参考資料としなかった。

2.7.3.1.2　試験 18226 の試験デザインの概要

2.7.3.1.2.1　試験デザイン

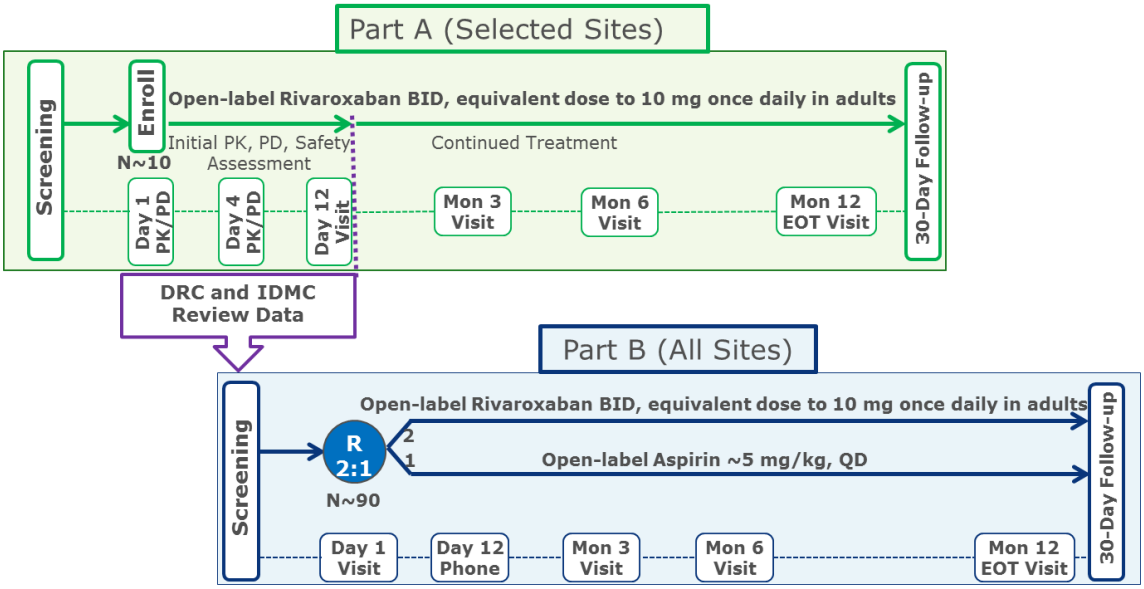
試験 18226 は、組入れ前 4 ヵ月以内に Fontan 手術を受けた 2～8 歳の機能的単心室症の小児患者を対象に、血栓予防を目的としてリバーロキサバンを投与したときの薬物動態、薬力学、安全性及び有効性を評価した第Ⅲ相試験であり、北米、ラテンアメリカ、西ヨーロッパ、並びに日本を含むアジア太平洋諸国において実施した。

本試験の主要目的は以下のとおりであった。

- パート A：
  Fontan 手術後の小児患者を対象に、リバーロキサバンを単回及び反復経口投与したときの薬物動態及び薬力学プロファイルを明らかにする。
- パート B：
  Fontan 手術後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 1 日 2 回（成人における 10mg 1 日 1 回投与時と同程度の曝露量）投与したときの安全性及び有効性を、アセチルサリチル酸（ASA）を 1 日 1 回（約 5mg/kg）投与したときと比較評価する。

試験 18226 の試験デザインを図 2.7.3.1-1 に示す。

図 2.7.3.1-1　試験デザイン（試験 18226）



BID=twice daily, DRC= Data Review Committee, EOT=end of treatment; IDMC=Independent Data Monitoring Committee, Mon=month; PD= pharmacodynamics, PK= pharmacokinetic(s); QD=once daily; R=randomization.
Note: An internal DRC assessed by Day 12 the PK, PD, and the safety data from each subject, prior to the continuing subject in the study to complete the planned 12 months of open-label rivaroxaban therapy.
Enrollment in Part A ended, and enrollment in Part B was started, once the cumulative data from all subjects in the Initial PK, PD, and Safety Assessment Period of Part A were deemed acceptable by the IDMC.
Subjects from Japan in Part B had treatment visits at approximately 12 days (+7 days, Visit 2a/Day 12) and 30 days (±7 days; Visit 2b/Day 30) after the first dose to obtain safety and efficacy information after the start of study drug.
Source: 5.3.5.1.1 R-13703/Figure 1, Appendix 1/Amendment INT-2/JPN-2/Section 9.1.3.2

本試験は 2 つのパート（パート A、B）で構成した。両パート共に、最長 21 日間のスクリーニング期、12 ヵ月間の治験薬投与期及び 30 日間のフォローアップ期を設定した。

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 A におけるリバーロキサバンの 12 ヵ月間の予定投与期間完了に向けて被験者が試験を継続するのに先立ち、第 12 日までに各被験者から得られたリバーロキサバンの単回及び反復投与時の薬物動態及び薬力学、並びに治験薬投与開始後初期の安全性及び忍容性のデータについて、内部のデータ審査委員会（DRC）が評価した。更にこれらのデータが独立データモニタリング委員会（IDMC）によって許容可能と判断された時点で、パート B の無作為割付けを開始した。薬物動態及び薬力学用の検体採血は第 1 日及び第 4 日に実施し、12 ヵ月間の投与を継続することが許可された被験者については、更に第 3 ヵ月及び第 12 ヵ月に実施した。パート A の被験者はパート B には組入れなかった。

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。リバーロキサバン群の被験者では、薬物動態及び薬力学を評価した（検体採血は第 1 日、第 3 ヵ月及び第 12 ヵ月に実施）。

治験薬投与期における試験実施医療機関への来院は、パート A は第 1 日、第 4 日、第 12 日、第 3 ヵ月、第 6 ヵ月及び第 12 ヵ月、パート B は第 1 日、第 3 ヵ月、第 6 ヵ月及び第 12 ヵ月に設定し、パート B の第 12 日の評価は電話連絡により行うこととした。なお、パート B の日本人被験者に対しては、治験薬投与開始後初期の安全性及び有効性に関する情報を得るために、第 12 日及び第 1 ヵ月の時点での来院を設定した。いずれの来院も、被験者の入院中での実施を可能とした（図 2.7.3.1-1）。

パート A 及びパート B 共に、何らかの理由により治験薬の早期投与中止となった被験者は、中止後速やかに、治験薬の早期投与中止来院を実施した。フォローアップ連絡（電話連絡）は、治験薬最終投与後（12 ヵ月間の投与期間完了後又は投与中止後）30 日の時点、並びに治験薬の投与を中止したが試験を継続する被験者については、予定投与期間終了時である第 12 ヵ月の時点で実施した。治験薬投与中止後にその他の抗血小板/抗凝固療法を継続するかについては、治験責任（分担）医師の判断に委ねることとした。被験者が追跡不能とならないように、あらゆる合理的な手段を講じて被験者と連絡を取り、治験薬の投与中止又は試験の中止理由を明らかにすることとした。

12 ヵ月間の投与期間を完了した被験者又は治験薬の投与を中止した被験者における最終投与後 30 日の時点でのフォローアップ連絡では、安全性及び有効性評価項目の確認を行い、併用薬又は治験薬投与終了後の治療薬があれば記録することとした。治験薬の投与を中止したが試験を継続する被験者における第 12 ヵ月時点でのフォローアップ連絡では、被験者の生存状況及び血栓性イベントの発現状況を確認することとした。

本試験デザイン及び試験スケジュールの更なる詳細については 5.3.5.1.1 R-13703/Section 3.9.1 を参照のこと。

2.7.3.1.2.2　治験薬

本試験で用いる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、定常状態で成人における 1 日用量 10mg と同程度の曝露量〔$AUC(0\text{-}24)_{ss}$〕が得られるように体重で調整した用量で、1 日 2 回、朝と晩（約 12 時間間隔）毎日ほぼ同じ時刻に経口投与した。本試験では推算糸球体ろ過量（eGFR）の値が 30mL/min/1.73m^2 未満の小児は除外されるため、腎機能障害による減量は不要とした。

体重で調整したリバーロキサバンの投与量の一覧を表 2.7.3.1-2 に示す。リバーロキサバンの用法・用量の設定根拠については 2.7.3.4.1 に示した。

表 2.7.3.1-2　体重で調整したリバーロキサバン投与量（試験 18226）

体重（kg）	1 回量/1 日 2 回投与 [a]（mg）	1 日用量 [b]（mg）
7 以上 8 未満	1.1	2.2
8 以上 10 未満	1.6	3.2
10 以上 12 未満	1.7	3.4
12 以上 20 未満	2.0	4.0
20 以上 30 未満	2.5	5.0

a）懸濁したドライシロップ（1mg/mL）
b）成人の 1 日 1 回 10mg と同程度の曝露量
Source: 5.3.5.1.1 R-13703/Table 1

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。米国胸部疾患学会のガイドライン[1)] では経験に基づく小児での ASA の推奨用量が 1～5mg/kg/日、国内では「川崎病（川崎病による心血管後遺症を含む）」の解熱後の回復期から慢性期における ASA の承認用量が 3～5mg/kg/日[2)] であることから示されるように、ASA 5mg/kg 1 日 1 回投与は、小児の予防的な抗血栓療法において十分な使用経験が得られている用法・用量である。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（例：体重 10kg 以下の小児の場合）。錠剤は半分より小さく分割しないことが推奨された。

リバーロキサバン及び ASA の体重増加による用量調整は、いずれも第 6 ヵ月時点で実施した。

2.7.3.1.2.3 有効性の評価項目

試験 18226 のパート 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、肺塞栓症（PE）など〕

治験責任（分担）医師は、血栓性イベントを有害事象又は重篤な有害事象としてではなく、有効性評価項目として報告し、症例報告書に記録した。

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。治験責任（分担）医師は、医学上の必要性、又は各試験実施医療機関の標準治療に基づく必要性に応じて、何度でも経胸壁心エコー図検査を行うことができることとした。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。

本試験期間中に症候性及び非症候性を問わず、血栓性イベントを発現した被験者は、治験薬の投与を中止した。治験薬投与中止後の他の抗血栓療法の継続の要否は治験責任（分担）医師の判断に委ねた。

2.7.3.1.2.4 設置した委員会

試験 18226 では、以下の 5 つの委員会を設定した。

- 執行委員会：
  本試験における学術的な総合的指導を行い、試験の実施及び結果の公表に対する監督責任を有する。
- 治験運営委員会：
  本試験の科学的観点及び運営的観点から、執行委員会へ助言し支援する。
- 独立データモニタリング委員会（IDMC）：
  試験期間全体にわたって被験者の安全性を確保するために、すべての薬物動態、薬力学、安全性及び有効性データを評価する。
- 中央独立判定委員会（CIAC）：
  試験期間に発現した出血事象、あらゆる血栓性イベント（静脈又は動脈）、その他の血管イベント及び死亡について、CIAC の業務手順書の定義に基づき、治験薬割付けの盲検性を維持した状態で判定及び分類を行う。
- 内部のデータ審査委員会（DRC）：
  治験依頼者の社内の職員のうち本試験の実施に直接関与しないメンバーで構成され、パート A の第 12 日の来院までに、各被験者から得られた薬物動態、薬力学及び安全性データを評価する。

2.7.3.1.3　試験 18226 の解析手法

試験 18226 の解析対象集団及び解析対象期間を表 2.7.3.1-3 に示す。

表 2.7.3.1-3　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。

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。

更に、有効性主要評価項目について、年齢、性別、人種、民族、地域、ベースラインの eGFR、体重、前治療（抗血小板/抗凝固療法）などの部分集団解析を実施した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

本項では試験 18226 の結果について記載する。なお、本試験の日本人集団の結果については 2.7.3.2.3 に示す。

試験 18226 のパート B は無作為化、実薬対照試験パートであるため、投与群間の比較が必要な場合は、まずパート B のリバーロキサバン群及び ASA 群のデータを提示し、次にパート A のリバーロキサバン群のデータを提示した。

2.7.3.2.1 試験対象集団

2.7.3.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.3.2-1 に、安全性解析対象集団（SAF）における治験薬投与期間を完了した被験者及び中止理由を表 2.7.3.2-1 に示す。

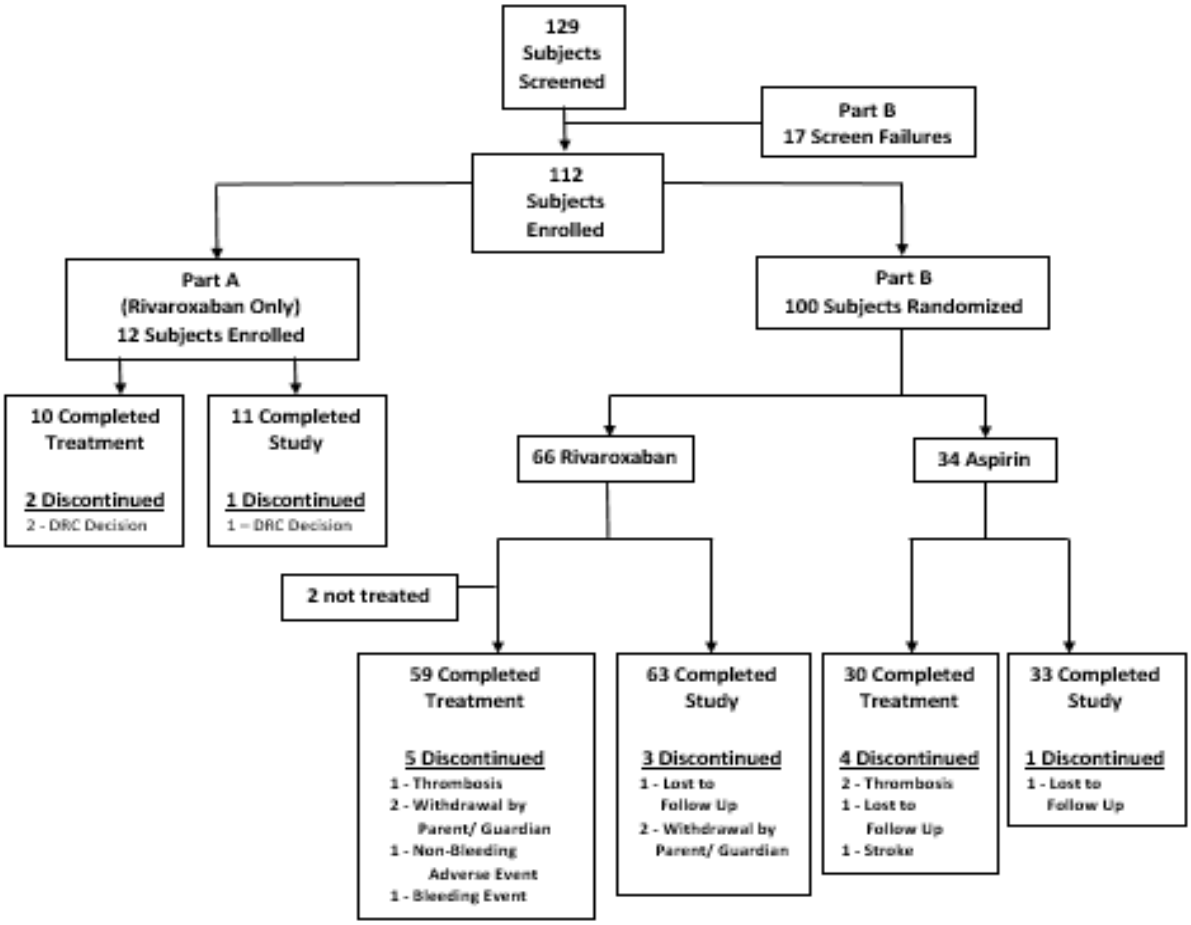
10 ヵ国 36 施設において、機能的単心室症を有する Fontan 手術後の患者 129 例がスクリーニングを受け、適格と判断された 112 例（86.8%）のうち、12 例がパート A に、100 例がパート B に組入れられた。パート B では、66 例がリバーロキサバン群、34 例が ASA 群に無作為割付けされた（図 2.7.3.2-1、2.7.6.1.1）。

組入れられた全 112 例のうち、107 例（95.5%）〔パート A：11 例（91.7%）、パート B：リバーロキサバン群 63 例（95.5%）、ASA 群 33 例（97.1%）〕が試験を完了し、5 例（4.5%）が試験を早期中止した。全体で 2 例以上に報告された試験を中止した理由は、追跡不能が 2 例（パート B のリバーロキサバン群 1 例、ASA 群 1 例）、親又は法定代理人による同意撤回が 2 例（パート B のリバーロキサバン群 2 例）であった（図 2.7.3.2-1、5.3.5.1.1 R-13703/Planned analysis/TSIDS02）。

組入れられた全 112 例のうち、治験薬の投与を受けなかった 2 例（いずれもパート B のリバーロキサバン群）を除く 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、パート B のリバーロキサバン群 2 例の PPS からの除外理由はいずれも併用禁止薬の使用（重大な治験実施計画書からの逸脱）であった（5.3.5.1.1 R-13703/Planned analysis/TSIDEM02、TSIDEV01）。

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。全体で 2 例以上に報告された治験薬の投与を中止した理由は、血栓症の発現が 3 例（パート B のリバーロキサバン群 1 例、ASA 群 2 例）、DRC の決定が 2 例（パート A のリバーロキサバン群 2 例）、親又は法定代理人による同意撤回が 2 例（パート B のリバーロキサバン群 2 例）であった（図 2.7.3.2-1、表 2.7.3.2-1）。

図 2.7.3.2-1 被験者の内訳（試験 18226、全体集団）



Completed study= Follow-up contact 30 days after the last dose of study drug taken for subjects who completed the 12 month treatment or early study medication discontinuation Month 12 follow-up for subjects who discontinued study drug prematurely.
Source: 5.3.5.1.1 R-13703/Planned analysis/TSIDS01, TSIDS02, TSIDS03

表 2.7.3.2-1 治験薬投与期間を完了した被験者及び中止理由（試験 18226、全体集団、SAF）

	Rivaroxaban			Aspirin	Total
	Part A	Part B	Total	Part B	
Analysis Set: Safety	12	64	76	34	110
Completed Study Treatment	10 (83.3%)	59 (92.2%)	69 (90.8%)	30 (88.2%)	99 (90.0%)
Discontinued Study Treatment	2 (16.7%)	5 (7.8%)	7 (9.2%)	4 (11.8%)	11 (10.0%)
Reason For Discontinuation					
Thrombosis Non Screening	0	1 (1.6%)	1 (1.3%)	2 (5.9%)	3 (2.7%)
DRC Decision	2 (16.7%)	0	2 (2.6%)	0	2 (1.8%)
Withdrawal By Parent/Guardian	0	2 (3.1%)	2 (2.6%)	0	2 (1.8%)
Adverse Event - Other Than Bleeding Event	0	1 (1.6%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Adverse Event-Bleeding Event	0	1 (1.6%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Lost To Follow-Up	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.9%)
Other	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.9%)

DRC=Data Review Committee
Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as denominator.
Note: A subject will be considered to have completed the treatment if the Month 12 Visit (Visit 5) is done.
Note: 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.
Note: The subject with the 'Other' reason prematurely discontinued the study treatment due to an ischemic stroke.
Note: Thrombosis Non Screening is any thrombosis that occurred during the study period.
Source: 5.3.5.1.1 R-13703/Planned analysis/TSIDS03

2.7.3.2.1.2 人口統計学的及びベースライン特性

組入れられた全被験者における人口統計学的及びベースライン特性を表 2.7.3.2-2 に示す。

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 54.5%であり、ASA 群の 67.6%と比較して低かった。なお、パート A の男性は 58.3%であった。

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 の年齢（平均 2.5 歳）がパート B の両群（リバーロキサバン群 4.1 歳、ASA 群 4.2 歳）と比較して低く、薬物動態及び薬力学評価のために第 1 日と第 4 日に頻回の採血を必要とするパート A の試験デザインによるものと考えられた。すなわち、穿刺回数を最小限にするために、Fontan 手術のため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と考えられた（5.3.5.1.1 R-13703/Section 4.2）。

表 2.7.3.2-2 人口統計学的及びベースライン特性（試験 18226、全体集団、組入れられた全被験者）

	Rivaroxaban			Aspirin	Total
	Part A	Part B	Total	Part B	
Analysis set: Enrolled	12	66	78	34	112
Age, years					
N	12	66	78	34	112
Mean (SD)	2.5 (0.67)	4.1 (1.74)	3.8 (1.72)	4.2 (1.80)	3.9 (1.74)
Median	2.0	4.0	3.5	4.0	4.0
Range	(2; 4)	(2; 8)	(2; 8)	(2; 8)	(2; 8)
Sex					
N	12	66	78	34	112
Female	5 (41.7%)	30 (45.5%)	35 (44.9%)	11 (32.4%)	46 (41.1%)
Male	7 (58.3%)	36 (54.5%)	43 (55.1%)	23 (67.6%)	66 (58.9%)
Race					
N	12	66	78	34	112
Asian	0	14 (21.2%)	14 (17.9%)	7 (20.6%)	21 (18.8%)
Black or African American	3 (25.0%)	8 (12.1%)	11 (14.1%)	1 (2.9%)	12 (10.7%)
White	8 (66.7%)	40 (60.6%)	48 (61.5%)	20 (58.8%)	68 (60.7%)
Other	1 (8.3%)	2 (3.0%)	3 (3.8%)	3 (8.8%)	6 (5.4%)
Not reported	0	2 (3.0%)	2 (2.6%)	3 (8.8%)	5 (4.5%)
Ethnicity					
N	12	66	78	34	112
Hispanic or Latino	1 (8.3%)	22 (33.3%)	23 (29.5%)	11 (32.4%)	34 (30.4%)
Not Hispanic or Latino	11 (91.7%)	42 (63.6%)	53 (67.9%)	19 (55.9%)	72 (64.3%)
Not reported	0	2 (3.0%)	2 (2.6%)	4 (11.8%)	6 (5.4%)
Weight, kg					
N	12	66	78	34	112
Mean (SD)	13.8 (2.37)	15.8 (3.66)	15.5 (3.55)	15.7 (3.14)	15.6 (3.42)
Median	13.3	15.5	14.9	15.4	15.2
Range	(10; 18)	(10; 25)	(10; 25)	(10; 23)	(10; 25)
Height, cm					
N	12	66	78	34	112
Mean (SD)	90.4 (7.12)	101.0 (12.53)	99.3 (12.43)	103.0 (11.98)	100.4 (12.36)
Median	89.3	100.0	98.2	100.8	100.0
Range	(82; 101)	(78; 133)	(78; 133)	(79; 127)	(78; 133)
Heart Rate (Beats/min)					
N	12	66	78	34	112
Mean (SD)	110.7 (13.38)	109.0 (16.40)	109.2 (15.91)	106.6 (15.47)	108.4 (15.75)
Median	108.0	108.5	108.5	108.5	108.5
Range	(93; 132)	(60; 145)	(60; 145)	(68; 157)	(60; 157)
Systolic Blood Pressure (mmHg)					
N	12	66	78	34	112
Mean (SD)	108.7 (8.76)	99.3 (12.76)	100.8 (12.65)	102.3 (10.56)	101.2 (12.03)
Median	107.0	97.5	100.0	102.0	100.5
Range	(95; 121)	(68; 129)	(68; 129)	(80; 130)	(68; 130)
Diastolic Blood Pressure (mmHg)					
N	12	65	77	34	111
Mean (SD)	62.8 (11.16)	59.2 (11.11)	59.7 (11.12)	62.9 (9.01)	60.7 (10.58)
Median	61.5	58.0	60.0	63.0	60.0
Range	(44; 82)	(39; 113)	(39; 113)	(44; 82)	(39; 113)

	Rivaroxaban			Aspirin	Total
	Part A	Part B	Total	Part B	
Duration between Fontan Procedure and First Dose of Study Agent, days[a]					
N	12	64	76	34	110
Mean (SD)	11.6 (16.77)	45.3 (41.21)	40.0 (40.26)	36.7 (34.52)	39.0 (38.45)
Median	4.0	34.0	18.5	24.0	21.0
Range	(2; 61)	(2; 124)	(2; 124)	(2; 117)	(2; 124)
<= 30 days	11 (91.7%)	31 (48.4%)	42 (55.3%)	19 (55.9%)	61 (55.5%)
> 30 days	1 (8.3%)	33 (51.6%)	34 (44.7%)	15 (44.1%)	49 (44.5%)

Note: Age is defined as a patient's age at screening.
Note: Enrolled: all subjects in Part A who receive at least 1 dose of study agent and all subjects in Part B who are randomized.
[a]: Duration between Fontan Procedure and First Dose of Study Agent is calculated as Date of first dose of Study Agent - Date of Fontan Procedure.
Source: 5.3.5.1.1 R-13703/Planned analysis/TSIDEM01A

2.7.3.2.1.3 病歴

組入れられた全被験者における、いずれかの群で 5%超の被験者に報告された病歴を表 2.7.3.2-3 に示す。

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〔99 例（88.4%）〕であり、次いで大静脈肺動脈吻合〔92 例（82.1%）〕及びノーウッド法〔69 例（61.6%）〕であった。

全体で最も多かった先天性疾患は先天性三尖弁閉鎖症〔42 例（37.5%）〕であり、次いで左心低形成症候群〔33 例（29.5%）〕であった。

表 2.7.3.2-3 いずれかの群で 5%超の被験者に認められた病歴（試験 18226、全体集団、組入れられた全被験者）

	Rivaroxaban			Aspirin	Total
	Part A	Part B	Total	Part B	
Analysis set: Enrolled	12	66	78	34	112
System Organ Class Dictionary-Derived Term					
Congenital, familial and genetic disorders	12 (100.0%)	66 (100.0%)	78 (100.0%)	34 (100.0%)	112 (100.0%)
Congenital tricuspid valve atresia	1 (8.3%)	28 (42.4%)	29 (37.2%)	13 (38.2%)	42 (37.5%)
Hypoplastic left heart syndrome	5 (41.7%)	20 (30.3%)	25 (32.1%)	8 (23.5%)	33 (29.5%)
Congenital pulmonary valve atresia	2 (16.7%)	12 (18.2%)	14 (17.9%)	8 (23.5%)	22 (19.6%)
Double outlet right ventricle	3 (25.0%)	13 (19.7%)	16 (20.5%)	4 (11.8%)	20 (17.9%)
Multiple cardiac defects	3 (25.0%)	9 (13.6%)	12 (15.4%)	2 (5.9%)	14 (12.5%)
Hypoplastic right heart syndrome	0	10 (15.2%)	10 (12.8%)	3 (8.8%)	13 (11.6%)
Mitral valve atresia	3 (25.0%)	7 (10.6%)	10 (12.8%)	3 (8.8%)	13 (11.6%)
Atrioventricular septal defect	3 (25.0%)	5 (7.6%)	8 (10.3%)	3 (8.8%)	11 (9.8%)
Double inlet left ventricle	0	5 (7.6%)	5 (6.4%)	4 (11.8%)	9 (8.0%)
Heterotaxia	3 (25.0%)	5 (7.6%)	8 (10.3%)	0	8 (7.1%)
Atrial septal defect	0	3 (4.5%)	3 (3.8%)	3 (8.8%)	6 (5.4%)
Surgical and medical procedures	12 (100.0%)	66 (100.0%)	78 (100.0%)	34 (100.0%)	112 (100.0%)
Cavopulmonary anastomosis	5 (41.7%)	57 (86.4%)	62 (79.5%)	30 (88.2%)	92 (82.1%)
Norwood procedure	5 (41.7%)	45 (68.2%)	50 (64.1%)	19 (55.9%)	69 (61.6%)
Systemic-pulmonary artery shunt	6 (50.0%)	16 (24.2%)	22 (28.2%)	9 (26.5%)	31 (27.7%)
Pulmonary artery banding	3 (25.0%)	7 (10.6%)	10 (12.8%)	5 (14.7%)	15 (13.4%)
Aorta coarctation repair	2 (16.7%)	7 (10.6%)	9 (11.5%)	5 (14.7%)	14 (12.5%)
Atrial septal defect repair	0	4 (6.1%)	4 (5.1%)	3 (8.8%)	7 (6.3%)
Investigations	11 (91.7%)	60 (90.9%)	71 (91.0%)	28 (82.4%)	99 (88.4%)
Catheterisation cardiac	11 (91.7%)	60 (90.9%)	71 (91.0%)	28 (82.4%)	99 (88.4%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (8.3%)	22 (33.3%)	23 (29.5%)	8 (23.5%)	31 (27.7%)
Pleural effusion	0	4 (6.1%)	4 (5.1%)	4 (11.8%)	8 (7.1%)
Gastrointestinal disorders	1 (8.3%)	14 (21.2%)	15 (19.2%)	7 (20.6%)	22 (19.6%)
Constipation	0	4 (6.1%)	4 (5.1%)	4 (11.8%)	8 (7.1%)
Gastrooesophageal reflux disease	0	5 (7.6%)	5 (6.4%)	2 (5.9%)	7 (6.3%)
Nervous system disorders	1 (8.3%)	16 (24.2%)	17 (21.8%)	3 (8.8%)	20 (17.9%)
Vocal cord paralysis	0	6 (9.1%)	6 (7.7%)	0	6 (5.4%)
Vascular disorders	1 (8.3%)	14 (21.2%)	15 (19.2%)	5 (14.7%)	20 (17.9%)
Hypertension	0	5 (7.6%)	5 (6.4%)	2 (5.9%)	7 (6.3%)
Arterial thrombosis	0	3 (4.5%)	3 (3.8%)	3 (8.8%)	6 (5.4%)
Immune system disorders	0	5 (7.6%)	5 (6.4%)	5 (14.7%)	10 (8.9%)
Drug hypersensitivity	0	4 (6.1%)	4 (5.1%)	4 (11.8%)	8 (7.1%)
General disorders and administration site conditions	0	7 (10.6%)	7 (9.0%)	2 (5.9%)	9 (8.0%)
Developmental delay	0	6 (9.1%)	6 (7.7%)	2 (5.9%)	8 (7.1%)

Note: Percentages calculated with the total number of subjects in each group as denominator.
Note: Sorted in descending order of number of subjects with abnormalities based on Total column.
Note: Enrolled: all subjects in Part A who receive at least 1 dose of study agent and all subjects in Part B who are randomized.
Source: 5.3.5.1.1 R-13703/Post-hoc analysis/TSIMHPH01

2.7.3.2.1.4 Fontan 手術歴

組入れられた全被験者における Fontan 手術の概要を表 2.7.3.2-4 に示す。

組入れられた全 112 例のうち、ほとんどの被験者〔101 例（90.2%）〕が心外導管法の Fontan 手術を受けており、内訳はパート B のリバーロキサバン群で 61 例（92.4%）、ASA 群で 29 例（85.3%）、パート A のリバーロキサバン群で 11 例（91.7%）であった。最も多く使用されたバッフル又は導管は GORE-TEX が 87 例（77.7%）であり、内訳はパート B のリバーロキサバン群で 53 例（80.3%）、ASA 群で 23 例（67.6%）、パート A のリバーロキサバン群で 11 例（91.7%）であった。開窓術を受けた被験者は 54 例（48.2%）であり、内訳はパート B のリバーロキサバン群で 30 例（45.5%）、ASA 群で 21 例（61.8%）、パート A のリバーロキサバン群で 3 例（25.0%）であった。

表 2.7.3.2-4 Fontan 手術の概要（試験 18226、全体集団、組入れられた全被験者）

	Rivaroxaban			Aspirin	Total
	Part A	Part B	Total	Part B	
Analysis set: Enrolled	12	66	78	34	112
Type of Fontan Procedure					
Atriopulmonary connection	0	0	0	0	0
Extracardiac conduit	11 (91.7%)	61 (92.4%)	72 (92.3%)	29 (85.3%)	101 (90.2%)
TCPC Lateral tunnel	0	0	0	0	0
Other	1 (8.3%)	5 (7.6%)	6 (7.7%)	5 (14.7%)	11 (9.8%)
Fenestrated Lateral Tunnel	0	1 (1.5%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Intra-Extracardiac Fontan	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.9%)
Intracardiac conduit	1 (8.3%)	0	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Intracardiac Fenestrated Fontan	0	1 (1.5%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Intracardiac Fontan	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.9%)
Intracardiac With Fenestration	0	0	0	2 (5.9%)	2 (1.8%)
Pulmonary Trunk To IVC Connection (Marceletti)	0	1 (1.5%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Redo Sternotomy, 18mm Extracardiac Fenestrated Fo	0	1 (1.5%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Supra Hepatic Vein Inclusion With Extracardiac Con	0	1 (1.5%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
TCPC Extracardiac Tunnel	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.9%)
Hepatic Vein To Azygous Vein Connection	0	0	0	0	0
Fenestration					
Yes	3 (25.0%)	30 (45.5%)	33 (42.3%)	21 (61.8%)	54 (48.2%)
No	9 (75.0%)	36 (54.5%)	45 (57.7%)	13 (38.2%)	58 (51.8%)
Type of baffle or conduit used					
GORE-TEX	11 (91.7%)	53 (80.3%)	64 (82.1%)	23 (67.6%)	87 (77.7%)
Homograft	0	1 (1.5%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)

	Rivaroxaban			Aspirin	Total
	Part A	Part B	Total	Part B	
Other	1 (8.3%)	12 (18.2%)	13 (16.7%)	11 (32.4%)	24 (21.4%)
60RE-FIX	1 (8.3%)	0	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Autologous	0	1 (1.5%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Dacron	0	4 (6.1%)	4 (5.1%)	3 (8.8%)	7 (6.3%)
Polytetrafluoroethylene	0	0	0	2 (5.9%)	2 (1.8%)
PTFE	0	5 (7.6%)	5 (6.4%)	6 (17.6%)	11 (9.8%)
PTFE Conduit	0	1 (1.5%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
PTFE Expand	0	1 (1.5%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)

IVC=inferior vena cava; PTFE=polytetraflouroethylene; TCPC=total cavulopulmonary connection.
Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as denominator.
Note: Enrolled: all subjects in Part A who receive at least 1 dose of study agent and all subjects in Part B who are randomized.
Source: 5.3.5.1.1 R-13703/Planned analysis/TSIDEM06

2.7.3.2.1.5 前治療薬及び併用薬

治験薬初回投与開始前に投与された薬剤を前治療薬、治験薬の初回投与から最終投与までの期間に投与された薬剤を併用薬、治験薬投与期間終了後に投与された薬剤を治験薬投与終了後の治療薬とした。

2.7.3.2.1.5.1 前治療薬

2.7.3.2.1.5.1.1 抗血栓薬

SAF の 110 例のうち、90 例（81.8%）が Fontan 手術後、治験薬初回投与前に抗凝固薬又は抗血小板薬の投与を受けた。最も多くの被験者に投与された抗凝固薬又は抗血小板薬は ASA 71 例（64.5%）〔パート B のリバーロキサバン群 43 例（67.2%）、ASA 群 23 例（67.6%）、パート A のリバーロキサバン群 5 例（41.7%）〕であり、次いでヘパリン 24 例（21.8%）〔12 例（18.8%）、6 例（17.6%）、6 例（50.0%）〕、ワルファリン 16 例（14.5%）〔11 例（17.2%）、5 例（14.7%）、0 例〕であった（5.3.5.1.1 R-13703/Planned analysis/TSICM04A）。

SAF の 110 例における Fontan 手術後、治験薬初回投与前の使用時期別（30 日未満、30 日以上）の抗凝固薬又は抗血小板薬については、Fontan 手術後 30 日未満の時期に抗凝固薬又は抗血小板薬の投与を受けた被験者は 87 例（79.1%）であり、Fontan 手術後 30 日以上経過した後に抗凝固薬又は抗血小板薬の投与を受けた被験者は 3 例（2.7%）であった（5.3.5.1.1 R-13703/Planned analysis/TSICM04B、TSICM04C）。

2.7.3.2.1.5.1.2 その他の前治療薬（抗血栓薬以外）

SAF の 110 例において、最も多くの被験者に投与されたその他の前治療薬（抗血栓薬以外）はフロセミド〔80 例（72.7%）〕であり、次いでスピロノラクトン〔55 例（50.0%）〕、アセトアミノフェン〔32 例（29.1%）〕並びにエナラプリル及びシルデナフィル〔各 26 例（23.6%）〕であった（5.3.5.1.1 R-13703/Planned analysis/TSICM03）。

2.7.3.2.1.5.2 併用薬

2.7.3.2.1.5.2.1 抗血栓薬

SAF の 110 例のうち、45 例（40.9%）に抗凝固薬又は抗血小板薬が併用投与された。最も多くの被験者に投与された抗凝固薬又は抗血小板薬は ASA 34 例（30.9%）〔パート B のリバーロキサバン群 23 例（35.9%）、ASA 群 5 例（14.7%）、パート A のリバーロキサバン群 6 例（50.0%）〕であり、次いでヘパリン 18 例（16.4%）〔6 例（9.4%）、5 例（14.7%）、7 例（58.3%）〕、ワルファリン 6 例（5.5%）〔5 例（7.8%）、1 例（2.9%）、0 例〕であった（5.3.5.1.1 R-13703/Planned analysis/TSICM02）。治験実施計画書に従い、治験薬投与開始日又は投与終了日に他剤から治験薬への切替え又は治験薬から他剤への切替えを行う際は、適切な抗血栓作用を維持するため、治験薬と他の抗血栓療法との併用を許容した（5.3.5.1.1 R-13703/Section 3.8、3.9.1.3）。

併用された抗凝固薬又は抗血小板薬について、治験薬初回投与日又は最終投与日にのみ併用された薬剤を除外した事後解析を行った。本事後解析は、本試験への組入れ前又は治験薬最終投与後に開始された抗血栓薬を除外し、治験薬と 1 日以上併用投与されている抗血栓薬を示すために実施した。本事後解析の結果、SAF の 110 例のうち、治験薬初回投与日又は最終投与日以外に抗凝固薬又は抗血小板薬が併用投与された被験者は 15 例（13.6%）であった。最も多く併用された抗凝固薬又は抗血小板薬はヘパリン〔14 例（12.7%）〕であり、その内訳はパート B のリバーロキサバン群で 6 例（9.4%）、ASA 群で 3 例（8.8%）、パート A のリバーロキサバン群で 5 例（41.7%）であった（5.3.5.1.1 R-13703/Post-hoc analysis/TSICMPH02、Erratum 01）。

治験薬の休薬期間中に投与された抗凝固薬又は抗血小板薬の一覧は、5.3.5.1.1 R-13703/Planned analysis/LSICM03 を参照のこと。

2.7.3.2.1.5.2.2 その他の併用薬（抗血栓薬以外）

SAF の 110 例において、全体で 20%を超える被験者に投与されたその他の併用薬（抗血栓薬以外）は、フロセミド〔91 例（82.7%）〕、アセトアミノフェン〔70 例（63.6%）〕、スピロノラクトン〔68 例（61.8%）〕、イブプロフェン〔35 例（31.8%）〕、エナラプリル〔33 例（30.0%）〕、シルデナフィル〔30 例（27.3%）〕、クロロチアジド〔29 例（26.4%）〕及びミダゾラム〔27 例（24.5%）〕であった（5.3.5.1.1 R-13703/Planned analysis/TSICM01）。

いずれかの群で 5％超の被験者に投与された併用薬は、5.3.5.1.1 R-13703/Planned analysis/TSICM08 を参照のこと。

2.7.3.2.1.5.3 治験薬投与終了後の治療薬

SAF の 110 例において、103 例（93.6%）が治験薬投与期間終了後に抗凝固薬又は抗血小板薬を 1 回以上投与された。最も多くの被験者に投与された抗凝固薬又は抗血小板薬は ASA 89 例（80.9%）〔パート B のリバーロキサバン群 52 例（81.3%）、ASA 群 26 例（76.5%）、パート A のリバーロキサバン群 11 例（91.7%）〕であり、次いでワルファリン 15 例（13.6%）〔7 例（10.9％）、7 例（20.6％）、1 例（8.3％）〕であった（5.3.5.1.1 R-13703/Planned analysis/TSICM05）。

2.7.3.2.2 有効性の結果

2.7.3.2.2.1 治験薬の投与状況

SAF の 110 例における服薬遵守率は、93 例（84.5%）が 100%であり、10 例（9.1%）が 90%～100%未満であった。服薬遵守率が 60%未満であった被験者は、パート B のリバーロキサバン群で 4 例（6.3%）、ASA 群で 1 例（2.9%）、パート A のリバーロキサバン群で 2 例（16.7%）であった（表 2.7.6.1-5）。

2.7.3.2.2.2 有効性主要評価項目

本試験の有効性主要評価項目は、あらゆる血栓性イベント（静脈性又は動脈性、症候性又は非症候性）とした。血栓性イベントは、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と、血栓との強い関連が明らかな臨床イベント（心原性脳塞栓症、PE など）の発現が含まれた。本試験期間中に、症候性及び非症候性を問わず血栓性イベントを発現した被験者は、治験薬の投与を中止した（2.7.3.1.2.3）。

有効性の主要解析として、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要約した（2.7.3.1.3）。FAS における CIAC 判定による血栓性イベントの発現割合を表 2.7.3.2-5 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（5.3.5.1.1 R-13703/Planned analysis/LEF01）。

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（5.3.5.1.1 R-13703/Planned analysis/LEF01）。

表 2.7.3.2-5 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

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）に経胸壁心エコー図検査を実施した。スクリーニング時では組入れられた全被験者、治験薬投与終了時では 12 ヵ月間の治験薬投与を完了した被験者の 98/99 例（99.0%）〔パート B のリバーロキサバン群59/59例（100.0%）、ASA群29/30例（96.7%）、パートAのリバーロキサバン群10/10例（100.0%）〕及び治験薬投与を中止した被験者の 10/11 例（90.9%）〔5/5 例（100.0%）、3/4例（75.0%）、2/2例（100.0%）〕で経胸壁心エコー図検査を実施した（表 2.7.6.1-7）。

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（5.3.5.1.1 R-13703/Planned analysis/LEF01）。

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（表 2.7.3.2-6）。

有効性主要評価項目の治験責任（分担）医師の評価については、血栓性イベントの分類にCIACによる判定とのわずかな相違があったものの、血栓性イベントを発現した被験者数は CIAC の判定と一致していた（5.3.5.1.1 R-13703/Planned analysis/TEF01A、TEF06）。

有効性主要評価項目の Log-rank 検定（事後解析）については 5.3.5.1.1 R-13703/Post-hoc analysis/TEFPH01 を参照のこと。

表 2.7.3.2-6 有効性主要評価項目の部分集団別の発現割合－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
Age group					
2 <= age < 5	1/12 (8.3%)	0/40	1/52 (1.9%)	1/22 (4.5%)	2/74 (2.7%)
5 <= age <= 8	0/0	1/24 (4.2%)	1/24 (4.2%)	2/12 (16.7%)	3/36 (8.3%)
Sex					
Female	1/5 (20.0%)	0/29	1/34 (2.9%)	1/11 (9.1%)	2/45 (4.4%)
Male	0/7	1/35 (2.9%)	1/42 (2.4%)	2/23 (8.7%)	3/65 (4.6%)
Race					
Asian	0/0	0/14	0/14	1/7 (14.3%)	1/21 (4.8%)
Black or African American	0/3	0/8	0/11	0/1	0/12
White	1/8 (12.5%)	0/39	1/47 (2.1%)	2/20 (10.0%)	3/67 (4.5%)
Other	0/1	1/2 (50.0%)	1/3 (33.3%)	0/3	1/6 (16.7%)
Not reported	0/0	0/1	0/1	0/3	0/4
Ethnicity					
Hispanic or Latino	0/1	1/22 (4.5%)	1/23 (4.3%)	0/11	1/34 (2.9%)
Not Hispanic or Latino	1/11 (9.1%)	0/41	1/52 (1.9%)	3/19 (15.8%)	4/71 (5.6%)
Not reported	0/0	0/1	0/1	0/4	0/5
Region					
Asia Pacific	0/0	0/13	0/13	1/6 (16.7%)	1/19 (5.3%)
Latin America	0/0	1/18 (5.6%)	1/18 (5.6%)	0/13	1/31 (3.2%)
North America	0/7	0/26	0/33	2/11 (18.2%)	2/44 (4.5%)
Western Europe	1/5 (20.0%)	0/7	1/12 (8.3%)	0/4	1/16 (6.3%)
Previous Thrombotic Event					
Yes	0/0	0/10	0/10	0/5	0/15
No	1/12 (8.3%)	1/54 (1.9%)	2/66 (3.0%)	3/29 (10.3%)	5/95 (5.3%)
Fontan Fenestration					
Yes	0/3	1/28 (3.6%)	1/31 (3.2%)	1/21 (4.8%)	2/52 (3.8%)
No	1/9 (11.1%)	0/36	1/45 (2.2%)	2/13 (15.4%)	3/58 (5.2%)
Time from Fontan to antiplatelet/anticoagulant use					
< 30 days	1/12 (8.3%)	1/60 (1.7%)	2/72 (2.8%)	3/32 (9.4%)	5/104 (4.8%)
>= 30 days	0/0	0/4	0/4	0/2	0/6
Baseline Creatinine Clearance (CrCl mL/min/1.73m^2)					
< 80	0/1	0/3	0/4	0/1	0/5
>= 80	1/11 (9.1%)	1/61 (1.6%)	2/72 (2.8%)	3/33 (9.1%)	5/105 (4.8%)
Type of antiplatelet/anticoagulant therapy prior to enrollment					
Heparin	1/6 (16.7%)	0/4	1/10 (10.0%)	0/6	1/16 (6.3%)
Vitamin K Antagonists	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
Acetylsalicylic Acid	0/2	0/25	0/27	0/15	0/42
Multiple*	0/4	1/20 (5.0%)	1/24 (4.2%)	1/8 (12.5%)	2/32 (6.3%)
None	0/0	0/15	0/15	2/5 (40.0%)	2/20 (10.0%)

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: Multiple* is defined as subjects with more than one type of antiplatelet/anticoagulant therapy prior to enrollment.
Note : CIAC = Central Independent Adjudication Committee.
Source: 5.3.5.1.1 R-13703/Planned analysis/TEF03

2.7.3.2.3　日本人集団の結果

参照項目：5.3.5.1.2 18226_J_analysis

2.7.3.2.3.1　被験者の内訳、人口統計学的及びベースライン特性

日本人被験者 9 例がスクリーニングを受け、全例が適格と判断されパート B に組入れられた。パート A に日本人被験者は組入れなかった。パート B において、8 例がリバーロキサバン群、1 例が ASA 群に無作為割付けされた。このうち、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（5.3.5.1.2 18226_J_analysis/TSIDSJP01、TSIDSJP02）。PPS は 8 例（7 例、1 例）であり、リバーロキサバン群 1 例の PPS からの除外理由は併用禁止薬の使用（重大な治験実施計画書からの逸脱）であった（5.3.5.1.2 18226_J_analysis/TSIDEVJP01）。

FAS 及び SAF の 9 例（リバーロキサバン群 8 例、ASA 群 1 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た。当該 1 例を除く 8 例（7 例、1 例）は 12 ヵ月の治験薬投与期間を完了した（5.3.5.1.2 18226_J_analysis/TSIDSJP03）。なお、中止例 1 例を含む 9 例全例がフォローアップの評価を完了し、試験を早期中止した被験者はいなかった（5.3.5.1.2 18226_J_analysis/TSIDSJP04、LSIDSJP02）。

組入れられた日本人被験者における人口統計学的及びベースライン特性を表 2.7.3.2-7 に示す。

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。Fontan 手術から治験薬初回投与までの期間（中央値）は 96.0 日（リバーロキサバン群 96.5 日、ASA 群 92.0 日）であった。

表 2.7.3.2-7 人口統計学的及びベースライン特性（試験 18226、日本人集団、組入れられた全被験者）

	Rivaroxaban Part B	Aspirin Part B	Total
Analysis set: Enrolled	8	1	9
Age, years			
N	8	1	9
Mean (SD)	3.1 (1.13)	[redacted].0 (-)	3.2 (1.09)
Median	3.0	[redacted].0	3.0
Range	(2; 5)	([redacted]; [redacted])	(2; 5)
Sex			
N	8	1	9
Female	4 (50.0%)	[redacted]	[redacted]
Male	4 (50.0%)	[redacted]	[redacted]
Race			
N	8	1	9
Asian	8 (100.0%)	1 (100.0%)	9 (100.0%)
Ethnicity			
N	8	1	9
Not Hispanic or Latino	8 (100.0%)	1 (100.0%)	9 (100.0%)
Weight, kg			
N	8	1	9
Mean (SD)	13.4 (3.11)	1[redacted].7 (-)	13.3 (2.92)
Median	13.1	1[redacted].7	12.9
Range	(10; 20)	(1[redacted]; 1[redacted])	(10; 20)
Height, cm			
N	8	1	9
Mean (SD)	93.6 (8.33)	9[redacted].4 (-)	93.3 (7.82)
Median	93.8	9[redacted].4	93.5
Range	(81; 109)	(9[redacted]; 9[redacted])	(81; 109)
Heart Rate (Beats/min)			
N	8	1	9
Mean (SD)	112.8 (11.36)	105.0 (-)	111.9 (10.94)
Median	113.5	105.0	112.0
Range	(96; 130)	(105; 105)	(96; 130)
Systolic Blood Pressure (mmHg)			
N	8	1	9
Mean (SD)	104.5 (17.43)	112.0 (-)	105.3 (16.49)
Median	98.5	112.0	100.0
Range	(81; 129)	(112; 112)	(81; 129)
Diastolic Blood Pressure (mmHg)			
N	8	1	9
Mean (SD)	67.0 (22.49)	70.0 (-)	67.3 (21.07)
Median	62.0	70.0	62.0
Range	(41; 113)	(70; 70)	(41; 113)
Duration between Fontan Procedure and First Dose of Study Agent, days[a]			
N	8	1	9
Mean (SD)	98.6 (11.66)	92.0 (-)	97.9 (11.13)
Median	96.5	92.0	96.0
Range	(82; 122)	(92; 92)	(82; 122)
<= 30 days	0	0	0
> 30 days	8 (100.0%)	1 (100.0%)	9 (100.0%)

Note: Age is defined as a patient's age at screening.
Note: Enrolled: all subjects in Part A who receive at least 1 dose of study agent and all subjects in Part B who are randomized.
[a]: Duration between Fontan Procedure and First Dose of Study Agent is calculated as Date of first dose of Study Agent - Date of Fontan Procedure.
Source: 5.3.5.1.2 18226_J_analysis/TSIDEMJP01A

2.7.3.2.3.2　病歴及びFontan手術歴

組入れられた日本人被験者における病歴を表 2.7.3.2-8、Fontan 手術の概要を表 2.7.3.2-9 に示す。

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。

すべての被験者が心外導管法の Fontan 手術を受けており、使用された導管は GORE-TEX であった。開窓術を受けた被験者はいなかった。

表 2.7.3.2-8　病歴（試験 18226、日本人集団、組入れられた全被験者）

	Rivaroxaban Part B	Aspirin Part B	Total
Analysis set: Enrolled	8	1	9
System Organ Class			
Dictionary-Derived Term			
Congenital, familial and genetic disorders	8 (100.0%)	[redacted]	
Congenital tricuspid valve atresia	4 (50.0%)		
Double outlet right ventricle	3 (37.5%)		
Atrial septal defect	2 (25.0%)		
Congenital pulmonary valve atresia	2 (25.0%)		
Hypoplastic right heart syndrome	2 (25.0%)		
Multiple cardiac defects	2 (25.0%)		
Asplenia	1 (12.5%)		
Hypoplastic left heart syndrome	1 (12.5%)		
Kidney duplex	1 (12.5%)		
Mitral valve atresia	1 (12.5%)		
Ventricular hypoplasia	1 (12.5%)		
Hypertrophic cardiomyopathy	0		
Surgical and medical procedures	8 (100.0%)		
Cavopulmonary anastomosis	7 (87.5%)		
Norwood procedure	4 (50.0%)		
Systemic-pulmonary artery shunt	4 (50.0%)		
Aorta coarctation repair	1 (12.5%)		
Balloon atrial septostomy	1 (12.5%)		
Congenital cardiovascular anomaly repair	1 (12.5%)		
Coronary angioplasty	1 (12.5%)		
Pulmonary artery banding	1 (12.5%)		
Cardiac disorders	7 (87.5%)		
Cardiac failure	3 (37.5%)		
Cardiac failure congestive	3 (37.5%)		
Cardiac failure chronic	1 (12.5%)		
Pericardial effusion	0		
Investigations	7 (87.5%)		
Catheterisation cardiac	7 (87.5%)		
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	5 (62.5%)		
Chronic respiratory failure	4 (50.0%)		
Pleural effusion	2 (25.0%)		
Atelectasis	1 (12.5%)		
Bronchitis chronic	1 (12.5%)		
Rhinitis allergic	1 (12.5%)		
Upper respiratory tract inflammation	1 (12.5%)		

	Rivaroxaban Part B	Aspirin Part B	Total
Gastrointestinal disorders	4 (50.0%)		
Constipation	2 (25.0%)		
Dental caries	1 (12.5%)		
Diarrhoea	1 (12.5%)		
Gastrooesophageal reflux disease	1 (12.5%)		
Lip haemorrhage	1 (12.5%)		
Infections and infestations	4 (50.0%)		
Conjunctivitis	1 (12.5%)		
Conjunctivitis bacterial	1 (12.5%)		
Dermatitis infected	1 (12.5%)		
Hand-foot-and-mouth disease	1 (12.5%)		
Pneumonia	1 (12.5%)		
Sepsis	1 (12.5%)		
Sinusitis	1 (12.5%)		
Skin and subcutaneous tissue disorders	3 (37.5%)		
Dry skin	2 (25.0%)		
Eczema	1 (12.5%)		
Vascular disorders	3 (37.5%)		
Hypertension	2 (25.0%)		
Deep vein thrombosis	1 (12.5%)		
Embolism venous	1 (12.5%)		
Blood and lymphatic system disorders	2 (25.0%)		
Iron deficiency anaemia	1 (12.5%)		
Polycythaemia	1 (12.5%)		
Eye disorders	1 (12.5%)		
Strabismus	1 (12.5%)		
General disorders and administration site conditions	1 (12.5%)		
Developmental delay	1 (12.5%)		
Hepatobiliary disorders	1 (12.5%)		
Hepatomegaly	1 (12.5%)		
Metabolism and nutrition disorders	1 (12.5%)		
Hypoglycaemia	1 (12.5%)		
Hypokalaemia	1 (12.5%)		
Nervous system disorders	1 (12.5%)		
Vocal cord paralysis	1 (12.5%)		
Renal and urinary disorders	1 (12.5%)		
Acute kidney injury	1 (12.5%)		

Note: Percentages calculated with the total number of subjects in each group as denominator.
Note: Sorted in descending order of number of subjects with abnormalities based on Rivaroxaban.
Note: Enrolled: all subjects in Part A who receive at least 1 dose of study agent and all subjects in Part B who are randomized.
Source: 5.3.5.1.2 18226_J_analysis/TSIMHJP02

表 2.7.3.2-9 Fontan 手術の概要（試験 18226、日本人集団、組入れられた全被験者）

	Rivaroxaban Part B	Aspirin Part B	Total
Analysis set: Enrolled	8	1	9
Type of Fontan Procedure			
Extracardiac conduit	8 (100.0%)	1 (100.0%)	9 (100.0%)
Fenestration			
Yes	0	0	0
No	8 (100.0%)	1 (100.0%)	9 (100.0%)
Type of baffle or conduit used			
GORE-TEX	8 (100.0%)	1 (100.0%)	9 (100.0%)

Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as denominator.
Note: Enrolled: all subjects in Part A who receive at least 1 dose of study agent and all subjects in Part B who are randomized.
Source: 5.3.5.1.2 18226_J_analysis/TSIDEMJP06

2.7.3.2.3.3 前治療薬、併用薬及び治験薬投与終了後の治療薬

SAF において、すべての被験者が Fontan 手術後、治験薬初回投与前に抗凝固薬又は抗血小板薬の投与を受けた。その内訳は、すべての被験者（9 例）にヘパリン及び ASA が投与され、次いでワルファリンが 8 例（リバーロキサバン群 7 例、ASA 群 1 例）に投与された（5.3.5.1.2 18226_J_analysis/TSICMJP04A）。多く使用されたその他の前治療薬は、スピロノラクトンが 7 例（6 例、1 例）及びフロセミドが 6 例（5 例、1 例）であった（5.3.5.1.2 18226_J_analysis/TSICMJP03）。

Fontan 手術後、治験薬初回投与前の使用時期別（30 日未満、30 日以上）の抗凝固薬又は抗血小板薬については、すべての被験者が Fontan 手術後 30 日未満の時期に抗凝固薬又は抗血小板薬の投与を受けていた（5.3.5.1.2 18226_J_analysis/TSICMJP04B、TSICMJP04C）。

SAF において、抗凝固薬又は抗血小板薬が併用投与された被験者は 7 例（すべてリバーロキサバン群）であった。その内訳は、ASA が 7 例、ワルファリンが 2 例及びヘパリンが 1 例であった（5.3.5.1.2 18226_J_analysis/TSICMJP02）。なお、ASA の 7 例及びワルファリンの 2 例（2 例は ASA とワルファリンを併用）は、いずれもこれらの薬剤を治験薬最終投与後に開始しており、治験薬投与期間に治験薬以外の抗凝固薬又は抗血小板薬を投与された被験者はヘパリンの 1 例のみ（「重大な出血事象」を発現した 1 例において治験薬の休薬時に投与）であった（5.3.5.1.2 18226_J_analysis/LSICMJP03、LSIDSJP04、TSICMJP05、5.3.5.1.4 18226_add2/Listing 1/4、2.7.4.2.1）。

SAF において多く使用されたその他の併用薬は、カルボシステイン、スピロノラクトン及びフロセミドが各 8 例（リバーロキサバン群 7 例、ASA 群 1 例）であり、次いでチペピジンヒベンズが 7 例（6 例、1 例）であった（5.3.5.1.2 18226_J_analysis/TSICMJP01）。

SAF において、8 例（リバーロキサバン群 7 例、ASA 群 1 例）が治験薬投与終了後に抗凝固薬又は抗血小板薬を 1 回以上投与された。その内訳は、ASA が 8 例（7 例、1 例）、ワルファリンが 2 例（2 例、0 例）及びヘパリンが 1 例（1 例、0 例）であった（5.3.5.1.2 18226_J_analysis/TSICMJP05）。

2.7.3.2.3.4 有効性の結果

SAF の 9 例における服薬遵守率は、リバーロキサバン群の 7 例が 100%であり、90%～100%未満が ASA 群で 1 例、60％未満がリバーロキサバン群で 1 例であった（5.3.5.1.2 18226_J_analysis/TSICOMPJP01）。

スクリーニング時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、組入れられたすべての日本人被験者で経胸壁心エコー図検査を実施した（5.3.5.1.2 18226_J_analysis/TEFJP08A）。日本人集団において、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、CIAC の判定による血栓性イベントの発現は両投与群共に認められなかった（5.3.5.1.2 18226_J_analysis/TEFJP01B、LEFJP01）。また、治験責任（分担）医師の有効性主要評価項目の評価においても、日本人集団に血栓性イベントの発現は報告されなかった（5.3.5.1.2 18226_J_analysis/TEFJP01A、TEFJP06）。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本承認申請における臨床的有効性の評価資料は、Fontan 手術後の機能的単心室症の小児患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験の試験 18226 のみである。試験 18226 の結果は 2.7.3.2 に示した。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 試験 18226 における用法・用量の設定根拠

Fontan 手術後の患者で発現する血栓症の多くは、主として VTE であることが無作為化試験などから示されている[3, 4, 5]。試験 18226 では既に血栓症を有する患者を対象から除外したため、対象集団の特性は、VTE の治療よりも予防を必要とする患者集団となると考えられた。試験 18226 の対象患者は 2～8 歳の小児であり、より安全性に配慮する必要があることから、VTE の治療及び再発抑制において好ましい出血リスクと有効性のバランスが得られることが示されているリバーロキサバン 20mg 1 日 1 回投与より低く、成人患者の VTE 発症抑制に関して安全性及び有効性が示されている 10mg 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・用量を設定することとした。

試験 18226 で使用したリバーロキサバンの用量の設定根拠として、成人での VTE 発症抑制におけるリバーロキサバン 10mg 1 日 1 回経口投与の有効性及び安全性をエノキサパリン 40mg 1 日 1 回（国内試験では国内の承認用法・用量に準じて 20 mg 1 日 2 回）皮下投与と比較検討した第Ⅲ相試験 6 試験〔下肢整形外科領域の国外第Ⅲ相試験（試験 11354、試験 11357、試験 11356）、内科疾患領域の国際共同第Ⅲ相試験（試験 12839）及び下肢整形外科領域の国内第Ⅲ相試験（試験 14397、試験 14398）〕の結果を、第Ⅲ相試験の用法・用量の設定根拠となった国外第Ⅱ相試験 4 試験の概要と共に以下に示す。第Ⅲ相試験 6 試験は、いずれも無作為化、ダブルダミー法による二重盲検、実薬対照、並行群間比較試験であった。

2.7.3.4.1.1 成人での 10mg 1 日 1 回投与を検討した国外及び国際共同第Ⅲ相試験の結果

2.7.3.4.1.1.1 下肢整形外科大手術施行患者を対象とした国外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（RECORD プログラム）

参照項目：2.7.6.2
2.7.6.3
2.7.6.4

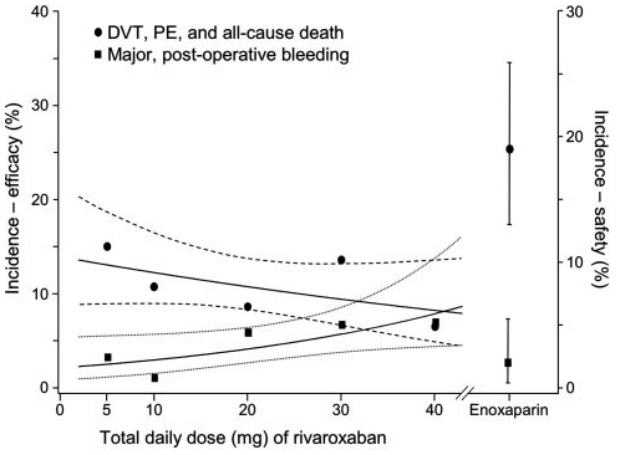
試験 18226 の用法・用量の設定根拠とした下肢整形外科領域の国外第Ⅲ相試験（RECORD プログラム）の用法・用量（10mg 1 日 1 回投与）は、股関節全置換術（THR）及び膝関節全置換術（TKR）施行患者を対象とした 4 つの国外第Ⅱ相試験の結果に基づき決定した。国外第Ⅱ相試験におけるリバーロキサバンの検討用法・用量は、試験 10942（ODIXa-HIP 試験）[6]、試験 10944（ODIXa-HIP2 試験）[7]及び試験 10945（ODIXa-KNEE 試験）[8]で 2.5、5、10、20 及び 30mg 1 日 2 回（試験 10942 では 30mg 1 日 1 回投与も検討）、試験 11527（ODIXa-OD-HIP 試験）[9]で 5、10、20、30 及び 40mg 1 日 1 回投与であり、エノキサパリン（試験 10945 で 30 mg 1 日 2 回、その他の試験で 40 mg 1 日 1 回投与）を参照上の対照群として設定した。

後期第Ⅱ相の試験 10944、試験 10945 及び試験 11527 では、いずれも有効性主要評価項目〔全深部静脈血栓症（全 DVT）、非致死的 PE、又は全死亡の複合エンドポイント〕の発現割合において、logistic regression 解析の結果、リバーロキサバンの投与量増加に伴う統計学的に有意な減少傾向は認められず、また、リバーロキサバンの各用量群とエノキサパリン群の比較において

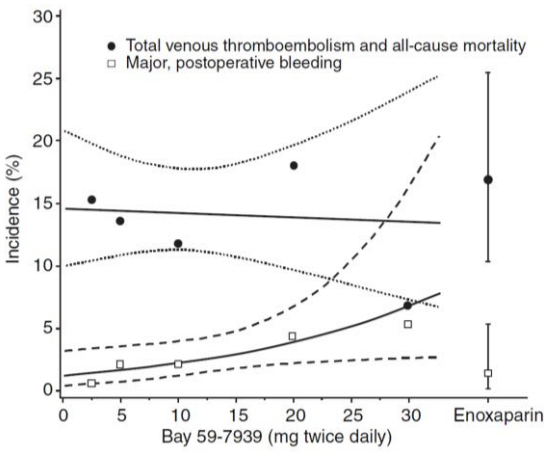
有意差は認められなかった。安全性主要評価項目（術後の「重大な出血事象」）の発現割合における logistic regression 解析の結果では、リバーロキサバンの投与量増加に伴う統計学的に有意な増加傾向が認められたが、リバーロキサバンの各用量群とエノキサパリン群に有意差は認められず、試験 10944 及び試験 10945 の 2.5～10mg 1 日 2 回投与群、試験 11527 の 5 及び 10mg 1 日 1 回投与群の「重大な出血事象」の発現割合はエノキサパリン群と同様であった（図 2.7.3.4-1）。これらに加え、試験 10944 の 5、10 及び 20mg 1 日 2 回投与群、並びに試験 11527 の 5mg を除くすべてのリバーロキサバン群において有効性副次評価項目の「重大な VTE」（近位 DVT、非致死的 PE、又は VTE 関連死亡の複合エンドポイント）の発現割合がエノキサパリン群と比較して数値上低かったこと、試験 10944 と試験 11527 の結果の比較から 1 日 2 回投与でなく 1 日 1 回投与にすることによる出血リスクの増加が示唆されなかったこと[9]などから、国外第Ⅲ相の RECORD プログラムで用いるリバーロキサバンの用法・用量として 10mg 1 日 1 回投与を選択した。

図 2.7.3.4-1　下肢整形外科領域の国外後期第Ⅱ相試験における用量反応関係[7, 8, 9]

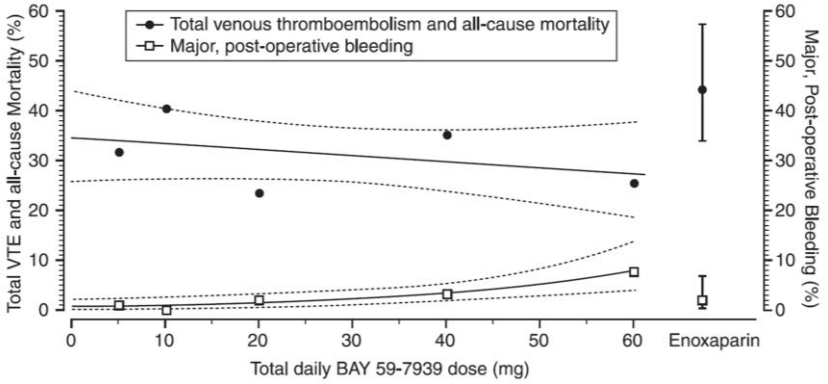
試験 11527：THR 施行患者にリバーロキサバンを 1 日 1 回投与（エノキサパリン 40 mg 1 日 1 回投与）



試験 10944：THR 施行患者にリバーロキサバンを 1 日 2 回投与（エノキサパリン 40 mg 1 日 1 回投与）



試験 10945：TKR 施行患者にリバーロキサバンを 1 日 2 回投与（エノキサパリン 30 mg 1 日 2 回投与）



THR：股関節全置換術、TKR：膝関節全置換術、VTE：静脈血栓塞栓症、DVT：深部静脈血栓症、PE：肺塞栓症
●：有効性主要評価項目（全 DVT、非致死的 PE、又は全死亡の複合エンドポイント）の発現割合
■試験 11527、□試験 10944、試験 10945：安全性主要評価項目（術後の「重大な出血事象」）の発現割合
実線：1 日用量を共変量として含む logistic regression 解析により評価した用量反応曲線
破線：観察された発現割合の 95%信頼区間（CI）の上限及び下限

国外第Ⅲ相の RECORD プログラムは、THR 施行患者を対象とした試験 11354 及び試験 11357（RECORD 1、2 試験）、並びに TKR 施行患者を対象とした試験 11356 及び試験 11355[10]（RECORD 3、4 試験）から構成され、リバーロキサバン 10mg 1 日 1 回投与をエノキサパリン（RECORD 1～3 試験で 40mg 1 日 1 回、RECORD 4 試験で 30mg 1 日 2 回投与）と比較した。RECORD プログラムのうち、欧米規制当局において、下肢整形外科領域での VTE 発症抑制の適応症に対するリバーロキサバン承認の根拠データ[a]とされた試験 11354、試験 11357 及び試験 11356 について結果の概略を記述する。第Ⅲ相試験におけるリバーロキサバン及びエノキサパリンの投与期間は、試験 11354 で 35 日間及び 36 日間、試験 11357 で 35 日間及び 13 日間[b]、試験 11356 で 12 日間及び 13 日間であった。

上記 3 試験の有効性主要評価項目（全 DVT、非致死的 PE、又は全死亡の複合エンドポイント）及び有効性副次評価項目の「重大な VTE」（近位 DVT、非致死的 PE、又は VTE 関連死亡の複合エンドポイント）において、すべての試験でリバーロキサバンのエノキサパリンに対する統計学的に有意な VTE の発症抑制効果が一貫して示された。また、症候性イベント（症候性 VTE 又は全死亡）の発症抑制効果の検証を目的とした 3 試験の併合解析[11]では、SAF における第 2 週の症候性イベントの発現割合はリバーロキサバン群で 0.4%（17/4,657 例）、エノキサパリン群で 0.8%（39/4,692 例）、オッズ比は 0.44〔95%信頼区間（CI）[c]：0.23～0.79〕、投与期間全体で 0.5%（23 例）及び 1.3%（61 例）、オッズ比は 0.38（95%CI：0.22～0.62）であり、エノキサパリン群と比較してリバーロキサバン群の症候性イベントの発現割合が一貫して低いことが確認された。

有害事象の発現は 3 試験共に全体的に両投与群で同様であった。出血事象については、3 試験の併合解析において、投与期間全体における治験薬投与下の「重大な出血事象」の発現割合はリバーロキサバン群で 0.3%（14/4,657 例）、エノキサパリン群で 0.2%（9/4,692 例）、「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイントの発現割合は 3.2%（151 例）及び 2.6%（124 例）であり、両群間で明らかな差はみられなかった。治験薬投与下（治験薬投与開始後）における致死的出血はいずれの投与群においても認められなかった（5.3.5.3.1　Record-IA/Table　14.3.1/11.1.2.1、5.3.5.4.1　MRR-00233/Table 14.3.1/11.1.7）。

2.7.3.4.1.1.2　急性内科疾患により入院した患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（試験 12839：MAGELLAN 試験）

参照項目：2.7.6.5

試験 12839 では、VTE の危険因子を有し、急性内科疾患により入院した患者を対象に、VTE 発症抑制におけるリバーロキサバンの有効性及び安全性を検討した。投与期間は、リバーロキサバンが 35 日間、エノキサパリンが 10 日間[b]であった。

有効性主要評価項目（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 VTE 関連死亡の複合エンドポイント）の発現割合は、modified intention-to-treat（mITT）において第 35 日でリバーロキサバン群 4.4%（131/2,967 例）、エノキサパリン群 5.7%（175/3,057 例）〔相対リスク：0.771（95%CI：0.618～0.962）〕、PPS において第 10 日で 2.7%（78/2,938 例）及び 2.7%（82/2,993 例）〔相対リスク：0.968（95%CI：0.713～1.314）〕であり、エノ

b　エノキサパリン群では、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。

c　下肢整形外科大手術施行患者を対象とした国外及び国内第Ⅲ相試験（試験 11354、試験 11357、試験 11356、試験 14397、試験 14398）、急性内科疾患患者を対象とした試験 12839、並びにこれらの試験結果をサポートするデータとして示した試験 16416、試験 17261 及び試験 18262 における 95%CI は、特段の断りのない限り両側 95%CI を意味する。

キサパリンに対するリバーロキサバンの第 35 日における優越性（両側 p＝0.0211）及び第 10 日における非劣性（非劣性マージン 1.5、片側 p＝0.0025）が示された。一方、主要な有効性副次評価項目とした、主要評価項目の VTE 関連死亡を全死亡に置き換えた複合エンドポイントの第 35 日における優越性〔リバーロキサバン群 8.6%（266/3,096 例）、エノキサパリン群 9.2%（293/3,169 例）、相対リスク：0.931（95%CI：0.795～1.091）、両側 p＝0.3758〕、並びに主要評価項目の複合エンドポイントの第 10 日における優越性〔3.0%（98/3,232 例）、3.1%（100/3,271 例）、相対リスク：0.991（95%CI：0.753～1.304）、両側 p＝0.9473〕の評価では、リバーロキサバンのエノキサパリンに対する統計学的な有意差は認められなかった。

有害事象の発現は両投与群で同様であった。安全性主要評価項目とした治験薬投与下の「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイントの発現割合は、第 10 日までの期間でリバーロキサバン群 2.8%（111/3,997 例）、エノキサパリン群 1.2%（49/4,001 例）、第 35 日までの期間で 4.1%（164 例）及び 1.7%（67 例）であり、エノキサパリン群と比較してリバーロキサバン群で高かった。第 35 日までの期間において、治験薬投与下の致死的出血はリバーロキサバン群で 7 例、エノキサパリン群で 1 例に認められた。

本試験の日本人集団の結果については 2.7.3.4.1.2.2 に示す。

2.7.3.4.1.2　日本人成人での 10mg 1 日 1 回投与を検討した第Ⅲ相試験の結果

2.7.3.4.1.2.1　日本人下肢整形外科大手術施行患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（試験 14397、試験 14398）

参照項目：2.7.6.6
2.7.6.7

試験 14397 及び試験 14398 は、日本人 THR 及び TKR 施行患者を対象に、VTE の発症抑制におけるリバーロキサバンの有効性及び安全性を検討する用量確認試験であった。リバーロキサバンの検討用法・用量は、5、7.5 及び 10mg 1 日 1 回とした。試験 14397 では THR 施行患者 402 例、試験 14398 では TKR 施行患者 302 例が無作為割付けされた。投与期間は、試験 14397 でリバーロキサバン 34 又は 35 日間及びエノキサパリン（国内の承認用法・用量に準じて 20mg 1 日 2 回）6 又は 7 日間[b]（主な有効性評価は第 9 日時点で実施）、試験 14398 でそれぞれ 11 又は 12 日間及び 10 又は 11 日間であった。

PPS における有効性主要評価項目（全 DVT、非致死的 PE、又は全死亡の複合エンドポイント）の発現割合は、リバーロキサバン 5、7.5、10mg 群及びエノキサパリン群で、それぞれ試験 14397 で 10.4%（8/77 例）、3.9%（3/77 例）、4.9%（4/81 例）及び 8.9%（7/79 例）、試験 14398 で 20.0%（11/55 例）、20.0%（10/50 例）、17.0%（9/53 例）及び 14.8%（8/54 例）であった。試験 14397 では、リバーロキサバン 7.5 mg群及び 10mg 群の発現割合が 5 mg群及びエノキサパリン群と比較して低かった。試験 14398 ではエノキサパリン群と比較してリバーロキサバン群の各用量群で発現割合が高かったが、10mg 群のエノキサパリン群に対する差は小さかった〔差の点推定値：2.17%（95%CI：－11.69%～16.02%）〕。また、PPS における有効性副次評価項目の「重大な VTE」（近位 DVT、非致死的 PE、又は VTE 関連死亡の複合エンドポイント）は、試験 14397 ではリバーロキサバン 5 mg群に 1 例のみ、試験 14398 ではリバーロキサバンの各用量群にそれぞれ 1 例のみに認められた。

有害事象の発現は各投与群で同様であった。安全性主要評価項目とした治験薬投与下の「重大な出血事象」は両試験共にいずれの投与群においても認められなかった。治験薬投与下の「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の発現割合は、リバーロキサバン 5、7.5、10mg 群及びエノキサパリン群で、それぞれ試験 14397 で 4.0%（4/99 例）、8.0%（8/100 例）、3.0%

（3/99 例）及び 0%（0/98 例）、試験 14398 で 4.1%（3/73 例）、14.7%（11/75 例）、10.5%（8/76 例）及び 4.1%（3/74 例）であり、エノキサパリン群と比較してリバーロキサバンの各用量群で高い傾向がみられた。

2.7.3.4.1.2.2 急性内科疾患患者を対象とした試験 12839（MAGELLAN 試験）の日本人集団の結果

試験 12839 には日本も参加し、日本人被験者 207 例がリバーロキサバン群（109 例）又はエノキサパリン群（98 例）に無作為割付けされた（5.3.5.4.4 A51599/Table 14.1/2）。

有効性主要評価項目（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 VTE 関連死亡の複合エンドポイント）の発現割合は、mITT において第 35 日でリバーロキサバン群 2.1%（2/97 例）、エノキサパリン群 6.8%（6/88 例）、PPS において第 10 日で 0%（0/91 例）及び 2.4%（2/83 例）であり、エノキサパリン群と比較してリバーロキサバン群で低かった（5.3.5.4.4 A51599/Table 14.2/123、14.2/126）。また主要な有効性副次評価項目の発現割合においても、エノキサパリン群と比較してリバーロキサバン群で低かった〔mITT における第 35 日での主要評価項目の VTE 関連死亡を全死亡に置き換えた複合エンドポイント：リバーロキサバン群 3.1%（3/98 例）、エノキサパリン群 6.8%（6/88 例）、mITT における第 10 日での主要評価項目の複合エンドポイント：2.0%（2/100 例）、2.2%（2/90 例）〕（5.3.5.4.4 A51599/Table 14.2/127、14.2/129）。

日本人集団では、治験薬投与下で「重大な出血事象」はいずれの投与群においても認められなかった。治験薬投与下の「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の発現割合は、第 10 日までの期間でリバーロキサバン群 0%（0/108 例）、エノキサパリン群 2.1%(2/96 例)、第 35 日までの期間で 0.9%（1 例）及び 2.1%（2 例）であり、エノキサパリン群と比較してリバーロキサバン群で低かった（5.3.5.4.4 A51599/Table 14.3.1/174、14.3.1/175、14.3.1/177）。

2.7.3.4.1.3 成人を対象とした第Ⅲ相試験の結果に基づく試験 18226 の用量の妥当性

下肢整形外科領域の国外第Ⅲ相試験（試験 11354、試験 11357、試験 11356）において、すべての試験でリバーロキサバンのエノキサパリンに対する統計学的に有意な VTE の発症抑制効果が一貫して示され、リバーロキサバンの安全性はエノキサパリンと同様であることが確認された。

内科疾患領域の国際共同第Ⅲ相試験（試験 12839）では、有効性主要評価項目におけるリバーロキサバンのエノキサパリンに対する第 35 日での優越性が示されたが、出血事象の発現割合は全体的にエノキサパリン群と比較してリバーロキサバン群で高かった。一方、本試験の日本人集団の結果では、有効性主要評価項目において全体集団と一貫した良好な結果が示され、治験薬投与下で「重大な出血事象」は認められず、「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の発現割合はエノキサパリン群と比較してリバーロキサバン群で低かった。

日本人下肢整形外科大手術施行患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（試験 14397、試験 14398）では、リバーロキサバン 5、7.5 及び 10mg 1 日 1 回の用量範囲において、試験 14397 では有効性主要評価項目の発現割合がエノキサパリン群と比較してリバーロキサバン 7.5mg 及び 10mg 群で低く、試験 14398 ではエノキサパリン群と比較してリバーロキサバン群の各用量群で高かった。一方、試験 14397 及び試験 14398 におけるリバーロキサバン 10mg 群の有効性主要評価項目の発現割合は、日本人患者を対象に実施された類薬（エノキサパリン、フォンダパリヌクス、エドキサバン）の無作為化試験[12, 13, 14] のプラセボ群における VTE の発現割合と比較して低く、エノキサパリン群の発現割合の範囲内であり、リバーロキサバン 10mg 1 日 1 回にはエノキサパリンと同様の有効性が期待できるものと考えられた。また、試験 14397 及び試験 14398 共に治験薬投与

下で「重大な出血事象」は認められず、ベネフィットとリスクのプロファイルは国外試験と大きく変わらないことが示唆された。

以上より、これらの臨床試験の結果から成人患者の 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が示されており、本用量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、Fontan 手術後の小児患者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安全性及び有効性を、国内においても国外と同じ用法・用量で検討することは可能と考えた。

また、試験 18226 の試験計画時に実施中であった VTE 再発予防効果を検討する国外第Ⅲ相試験〔試験 16416（EINSTEIN Choice 試験）〕[15] から、症候性 VTE 発症後 6～12 ヵ月間の抗凝固療法を受けた成人患者 3,365 例を対象に、リバーロキサバン 10mg 及び 20mg 1 日 1 回長期投与（投与期間の中央値：351 日）を ASA 100mg 1 日 1 回投与と比較検討した結果が得られた。有効性主要評価項目とした症候性 VTE（致死的事象含む）の発現割合は、リバーロキサバン 10mg 群、20mg 群及び ASA 群でそれぞれ 1.2%、1.5%及び 4.4%〔ASA 群に対するハザード比：10mg 群 0.26（95% CI：0.14～0.47）、20mg 群 0.34（95%CI：0.20～0.59）〕とリバーロキサバンの両投与群で低く、「重大な出血事象」の発現割合はそれぞれ 0.4%、0.5%及び 0.3%と同程度であり、VTE 二次予防におけるリバーロキサバン 10mg 1 日 1 回長期投与の用法・用量の妥当性を支持するエビデンスが示された。

更に、試験 18226 の実施中に試験が完了した 2 つの国外第Ⅲ相試験〔退院後の急性内科疾患患者 12,019 例を対象とした試験 17261（MARINER 試験）[16, 17] 及び全身的な癌治療を受けている患者 841 例を対象とした試験 18262（CASSINI 試験）[18]〕においても、有効性に関してプラセボ群に対する統計学的な有意差は示されなかったものの、それぞれ 45 日間及び 180 日間の投与期間において、リバーロキサバン 10mg 1 日 1 回投与の VTE 発症抑制効果を支持する結果が得られ、安全性は許容可能であったことが示されている〔有効性主要評価項目におけるプラセボ群に対するハザード比は、試験 17261 の全集団で 0.76（95%CI：0.52～1.09）及びクレアチニンクリアランス 50mL/min 以上の集団で 0.72（95%CI：0.52～1.00）[d]、試験 18262 で 0.66（95%CI：0.40～1.09）、「重大な出血事象」の発現割合は、試験 17261 の全集団及びクレアチニンクリアランス 50mL/min 以上の集団共にリバーロキサバン群 0.3%及びプラセボ群 0.2%、試験 18262 で 2.0%及び 1.0%〕。

2.7.3.4.1.4　生理学的薬物速度論（PBPK）モデルによる用法・用量の決定

参照項目：2.7.2.1.1.3
2.7.2.1.1.4
2.7.2.3

試験 18226 で用いるリバーロキサバンの用法・用量は、Fontan 手術後の小児において成人と同程度の曝露量〔$AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$、$C_{trough,ss}$〕が得られる投与方法を設定するため、リバーロキサバンの生理学的薬物速度論（PBPK）モデルを用いて設定した。このモデリングアプローチでは、成人へのリバーロキサバン投与で得られた薬物動態に関する情報を用いて、吸収、分布、代謝及び排泄における小児との生理学的な違い〔年齢ごとの臓器重量及び血流速度に関する知見、リバーロキサバンの代謝に関与する肝酵素チトクローム P450（CYP）3A4 及び CYP2J2 の個体発生的情報、並びに腎消失過程（糸球体ろ過及び尿細管分泌）の成熟に関する情報など〕をモデルに組込み[19]、更に、Fontan 手術後の小児患者の PBPK モデルを構築するため、既に妥当性が検証されている 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）に

d　試験 17261 では、クレアチニンクリアランスが 50mL/min 以上の被験者（9,822 例）にはリバーロキサバン 10mg 1 日 1 回、30～50mL/min 未満の被験者（2,197 例）には 7.5mg 1 日 1 回投与した。

おける非日本人及び日本人小児 VTE 患者を対象とした PBPK モデルに基づき、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（5.3.3.5.1 PH-38483）。このモデルを用いて、リバーロキサバン 10mg 1 日 1 回を成人に投与した場合と同程度の曝露量が Fontan 手術後の小児において得られると予想される投与量を体重ごとに設定した。

小児 VTE-T プログラムにおける PBPK モデルに基づくシミュレーションの結果から、体重 30kg 未満の小児において目標とする成人と同程度の曝露量（C_{trough}）を得るためには、1 日 1 回投与よりも 1 日 2 回投与の方が適切であることが示された〔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）2.7.2.2.5.6（解析 18807、PH-39027）〕。1 日 2 回投与によって、小児の C_{trough} は成人の参照値の下限を超え、C_{max} は成人の参照値の範囲内に収まると予想されたことから、試験 18226 では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。また、小児 VTE-T プログラムにおける日本人小児の PBPK モデルに基づく解析結果から、投与量と曝露量の関係は、体重 50kg 未満の日本人小児と非日本人小児で類似していることが示唆された〔CTD-小児 VTE 2.7.2.2.5.3（解析 19333、PH-39638）〕。

以上より、試験 18226 において、成人に対するリバーロキサバン 1 日用量 10mg と同程度の曝露量が得られるよう PBPK モデルに基づき体重で調節した用量で、Fontan 手術後の日本人小児も非日本人小児と同じ用法・用量によりリバーロキサバンを 1 日 2 回投与することとした。

2.7.3.4.2 試験 18226 の結果に基づく用法・用量の妥当性

参照項目：2.7.4.2
2.7.2.2.1.3

前述のとおり、試験 18226 におけるリバーロキサバンの用量は、成人患者の VTE 発症抑制に関し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節した用量とした。本用量は、小児 VTE-T プログラムで妥当性が検証され、更に Fontan 手術後の小児患者集団に特有の生理学的特性に適合させた PBPK モデリングアプローチによって決定した（2.7.3.4.1.4）。

試験 18226 で用いた体重で調整したリバーロキサバン投与量の一覧を表 2.7.3.1-2 に、試験デザイン及び治験薬の投与方法をそれぞれ 2.7.3.1.2.1 及び 2.7.3.1.2.2 に示した。

本用法・用量によるリバーロキサバンの有効性、安全性及び薬物動態の主な結果を以下に示す。

試験 18226 の有効性主要評価項目とした血栓性イベントの発現割合は、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%）であり、ASA 群と比較してリバーロキサバン群で低かった。なお、パート A のリバーロキサバン群において血栓性イベントは 1/12 例（8.3%）に認められた（2.7.3.2.2.2）。

試験 18226 の安全性の主要評価項目とした On-treatment 期間における「重大な出血事象」は、パート B のリバーロキサバン群の 1 例のみ（鼻出血）に認められた。また、On-treatment 期間における「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 ではリバーロキサバン群で 4/64 例（6.3%）、ASA 群で 3/34 例（8.8%）、パート A のリバーロキサバン群では 1/12 例（8.3%）に認められた。「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の発現割合及び発現部位において、リバーロキサバン群及び ASA 群に明らかな違いは認められなかった。

試験 18226 の日本人被験者（リバーロキサバン群 8 例、ASA 群 1 例）において、有効性主要評価項目とした血栓性イベントはいずれの投与群においても認められなかった（2.7.3.2.3.4）。安全性の主要評価項目とした On-treatment 期間における「重大な出血事象」はリバーロキサバ

ン群の 1 例（上述の鼻出血）、「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」はリバーロキサバン群の 1 例（皮膚出血）に認められた（2.7.4.2.4）。試験 18226 に参加した日本人は少数であり結果の解釈には注意が必要であるものの、日本人集団において、全体集団と比較して大きく異なる結果を示唆する有効性及び安全性データは示されなかった。

血漿中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 $C_{trough,ss}$〕について、試験 18226 の小児被験者と成人の THR 施行患者を対象にリバーロキサバン 10mg を 1 日 1 回投与した国外第Ⅱ相試験（試験 11527）の要約統計量との比較を表 2.7.3.4-1 に、試験 18226 の小児被験者の曝露量パラメータの個別値と、試験 11527 の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に基づく試験 18226 の用法・用量でのシミュレーションによる試験 14372（EINSTEIN-Jr 試験）の小児の曝露量範囲との比較を図 2.7.3.4-2 に示す。

試験 18226 では成人の 1 日 1 回 10mg の投与量が得られる用法・用量でリバーロキサバンを 1 日 2 回投与したことにより、小児全体の曝露量パラメータは、10mg を 1 日 1 回投与した成人の参照値と比較して、$C_{max,ss}$ がわずかに低く、$C_{trough,ss}$ がわずかに高かったが、$AUC(0\text{-}24)_{ss}$ は幾何平均値の 90%CI の大部分が重複し、小児と成人で同程度であった。日本人小児におけるリバーロキサバンの曝露量においては、成人の参照値と比較して高い曝露量〔$AUC(0\text{-}24)_{ss}$ で 35%、$C_{max,ss}$ で 26%高い〕が示されたものの、日本人小児と非日本人小児の曝露量の範囲は広く重複していた（表 2.7.3.4-1）。また、試験 18226 でリバーロキサバンを投与された日本人小児 8 例のうち 7 例は 5 歳未満であったことから、2～5 歳未満の小児における薬物動態の国内外差を更に検討した結果、見かけの全身クリアランス（CL/F）に日本人と非日本人で明らかな差はみられなかった。

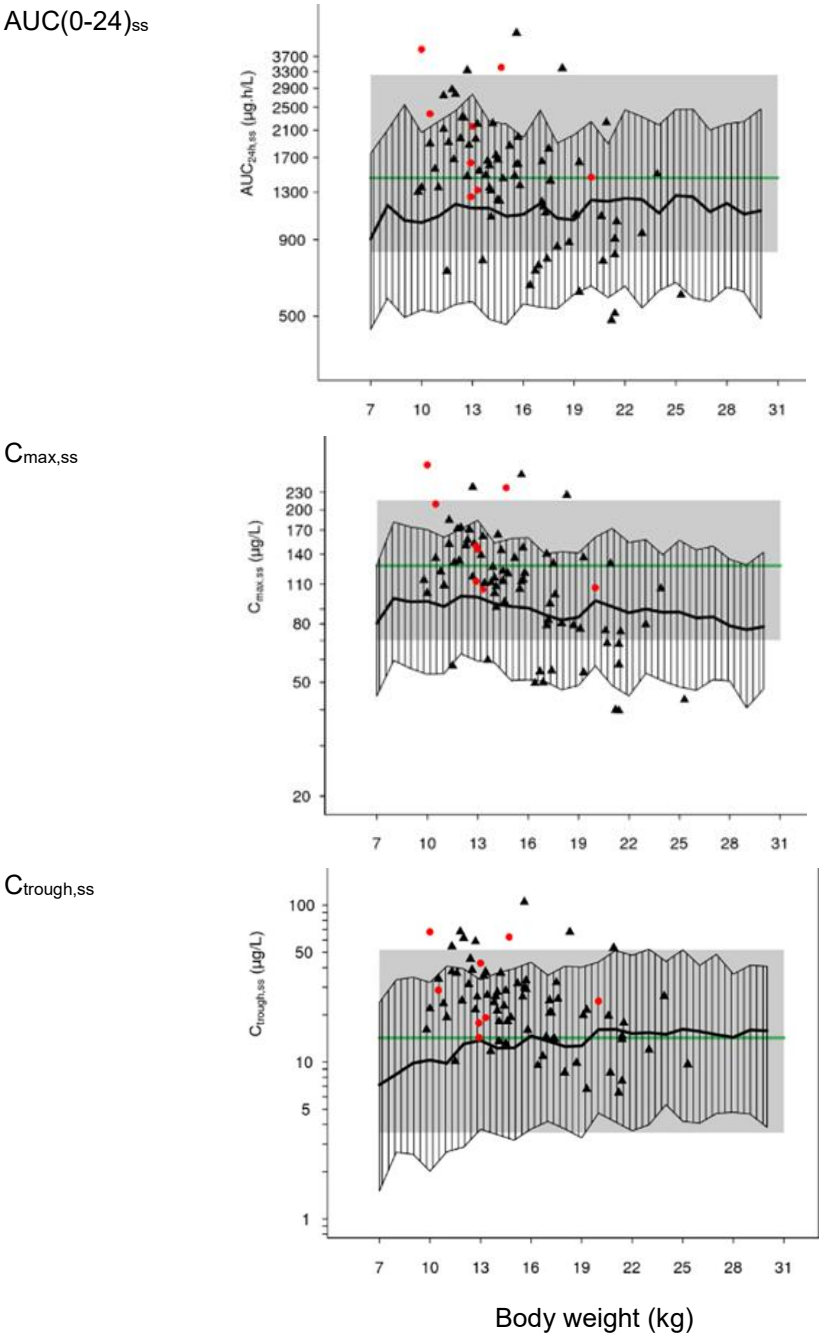
更に、試験 18226 の日本人及び非日本人の小児被験者における血漿中リバーロキサバンの曝露量パラメータの個別値は、おおむね試験 11527 の成人の参照集団の曝露量の 2.5～97.5 パーセンタイルの範囲内及び試験 14372 の小児被験者の母集団薬物動態モデルに基づくシミュレーションによる予測範囲内に分布していた（図 2.7.3.4-2）。

表 2.7.3.4-1 試験 18226 の小児被験者と成人の参照集団（試験 11527）における曝露量パラメータ〔$AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$〕の要約統計量の比較

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

$AUC_{24h,ss}$=area under the plasma concentration-time curve to 24 hours at steady state; CI=confidence interval; $C_{max,ss}$=post-dose maximum concentration at steady state; $C_{trough,ss}$=predose concentrations at steady state.
Source: 5.3.5.1.1 R-13703/Table 12

図 2.7.3.4-2 試験 18226 の小児被験者の曝露量パラメータの個別値と、試験 11527 の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

以上より、試験 18226 において PBPK モデルに基づき体重で調整した用法・用量でリバーロキサバンを 1 日 2 回投与した結果、Fontan 手術後の小児において、成人におけるリバーロキサバン 10mg 1 日 1 回と同程度の曝露量が得られたことが確認された。

更に、リバーロキサバンの曝露量－反応関係として、血栓性イベント及び出血事象とリバーロキサバンの曝露量パラメータとの関連性を検討した結果、リバーロキサバンの曝露量と血栓性イベント及び出血事象との間に明らかな関連は認められず、試験 18226 で観察された血漿中濃度の範囲内において、リバーロキサバンの曝露量が血栓性イベント及び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た。

年齢層 2～8 歳の Fontan 手術後の小児から年齢層 9～18 歳未満の Fontan 手術後の小児への用量－曝露関係の外挿については 2.7.2.1.1.4 及び 2.7.2.2.1.4 を参照のこと。

以上のことから、Fontan 手術後の小児患者は患者数が限られており結果は限定的であるものの、成人の VTE 発症抑制に関して安全性及び有効性が示された 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節した用法・用量でのリバーロキサバンの投与は、Fontan 手術後の小児患者の血栓予防に有効で安全性は許容可能であり、更に本用法・用量は日本人小児患者においても適用可能であると判断した。

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

試験 18226 では、Fontan 手術後の 110 例の小児に治験薬が投与され、そのうちリバーロキサバンを投与された被験者は 76 例（パート A：12 例、パート B：64 例）であった。リバーロキサバンを投与された 76 例における治験薬の平均投与期間は 331.8 日であり、ASA 群では 336.4 日であった。リバーロキサバンを投与された 76 例のうち、投与期間が 300 日以上であった被験者は 69 例（90.8%）であった（5.3.5.1.1 R-13703/Planned analysis/TSIEX01）。

FAS の治験薬投与終了までの期間における血栓性イベントの発現割合は、パート B の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、約 1 年間の投与期間において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かった。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認められなかった（2.7.3.2.2.2）。更に日本人被験者では、治験薬の投与を中止した 1 例を除く 8 例（リバーロキサバン群 7 例、ASA 群 1 例）が 12 ヵ月の治験薬投与期間を完了し、いずれの日本人被験者においても血栓性イベントは認められなかった（2.7.3.2.3.1、2.7.3.2.3.4）。

以上のことから、被験者数が少数で結果は限定的であるものの、約 1 年間のリバーロキサバンの投与期間における血栓性イベントの発現は ASA と比較して少数であり、Fontan 手術後の小児患者において約 1 年間のリバーロキサバン投与の効果の持続及び耐薬性に問題はないことが示唆された。

参考文献一覧

1)　Monagle P et al., Chest 2012:141:e737S-e801S (5.4.29)
2)　バイエル薬品株式会社、アスピリン腸溶錠 添付文書、2022年5月改訂 (5.4.60)
3)　Monagle P et al., J Am Coll Cardiol 2011:58:645-651 (5.4.23)
4)　Balling G et al., J Thorac Cardiovasc Surg 2000:119:745-752 (5.4.22)
5)　Fyfe DA et al., J Am Coll Cardiol 1991:18:1733-1737 (5.4.21)
6)　Eriksson BI et al., Thromb Res 2007:120:685-693 (5.4.45)
7)　Eriksson BI et al., J Thromb Haemost 2006:4:121-128 (5.4.46)
8)　Turpie AGG et al., J Thromb Haemost 2005:3:2479-2486 (5.4.47)
9)　Eriksson BI et al., Circulation 2006:114:2374-2381 (5.4.48)
10) Turpie AGG et al., Lancet 2009:373:1673-1680 (5.4.61)
11) Eriksson BI et al., J Bone Joint Surg Br 2009:91-B:636-644 (5.4.62)
12) Fuji T et al., J Orthop Sci 2008:13:442-451 (5.4.63)
13) Fuji T et al., Int Orthop 2008:32:443-451 (5.4.64)
14) Fuji T et al., J Thromb Haemost 2010:8:2458-2468 (5.4.65)
15) Weitz JI et al., N Engl J Med 2017:376:1211-1222 (5.4.49)
16) Spyropoulos AC et al., N Engl J Med 2018:379:1118-1127 (5.4.40)
17) Spyropoulos AC et al., J Am Coll Cardiol 2020:75:3140-3147 (5.4.41)
18) Khorana AA et al., N Engl J Med 2019:380:720-728 (5.4.66)
19) Edginton AN et al., Clin Pharmacokinet 2006:45:1013-1034 (5.4.67)

2.7.4　臨床的安全性の目次

略語一覧 3
用語の定義一覧 4
2.7.4.1　医薬品への曝露 5
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 5
2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験の概要 5
2.7.4.1.1.2　安全性評価に用いた臨床試験のデザインの概要 5
2.7.4.1.1.3　安全性評価計画 7
2.7.4.1.1.4　安全性評価における COVID-19 の影響 10
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 10
2.7.4.1.2.1　被験者の内訳 10
2.7.4.1.2.2　解析対象集団 12
2.7.4.1.2.3　治験薬の曝露状況 12
2.7.4.1.3　試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 13
2.7.4.1.3.1　人口統計学的特性及びベースライン特性 13
2.7.4.1.4　日本人集団の結果 15
2.7.4.1.4.1　全般的な曝露状況 15
2.7.4.1.4.2　試験対象集団の人口統計学的特性及びベースライン特性 15
2.7.4.2　出血事象 17
2.7.4.2.1　重大な出血事象 17
2.7.4.2.2　重大ではないが臨床的に問題となる出血事象 19
2.7.4.2.3　軽微な出血事象 22
2.7.4.2.4　日本人集団の結果 22
2.7.4.3　有害事象 23
2.7.4.3.1　有害事象の解析 23
2.7.4.3.1.1　比較的よく見られる有害事象 25
2.7.4.3.1.2　死亡 27
2.7.4.3.1.3　重篤な有害事象 27
2.7.4.3.1.4　その他の重要な有害事象 29
2.7.4.3.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析 29
2.7.4.3.2　個別有害事象の文章による説明 29
2.7.4.3.3　日本人集団の結果 29
2.7.4.4　臨床検査値の評価 31
2.7.4.5　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 31
2.7.4.6　特別な患者集団及び状況下における安全性 32

2.7.4.6.1　内因性要因 32
2.7.4.6.2　外因性要因 32
2.7.4.6.3　薬物相互作用 32
2.7.4.6.4　妊娠及び授乳時の使用 32
2.7.4.6.5　過量投与 32
2.7.4.6.6　薬物乱用 33
2.7.4.6.7　離脱症状及び反跳現象 33
2.7.4.6.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 33
2.7.4.7　市販後データ 33
2.7.4.7.1　小児用のリバーロキサバンの市販状況 33
2.7.4.7.2　小児への適応が承認されている国からの市販後症例報告 34
2.7.4.7.3　リバーロキサバンが小児用に市販されている国での偶発的曝露と製品使用の問題 36
2.7.4.7.4　リバーロキサバンが小児用に市販されていない、または市販前の時期に、各国から報告された小児への曝露 38
2.7.4.7.5　市販後情報からの結論 48
参考文献一覧 49

略語一覧

略語	英語名称	日本語名称
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
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）
$AUC(0\text{-}24)_{ss}$	area under the concentration vs. time curve from 0 to 24 hours at steady state	定常状態における投与0時間から24時間後までの濃度－時間曲線下面積
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
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
DRC	Data Review Committee	データ審査委員会
IDMC	Independent Data Monitoring Committee	独立データモニタリング委員会
ISTH	International Society on Thrombosis and Hemostasis	国際血栓止血学会
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH国際医薬用語集
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
PTT	partial thromboplastin time	部分トロンボプラスチン時間
SAF	safety analysis set	安全性解析対象集団
SD	standard deviation	標準偏差
SMQ	standardized MedDRA query	MedDRA標準検索式
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
ULN	upper limit of normal	基準値上限
VTE	venous thromboembolism	静脈血栓塞栓症

用語の定義一覧

用語	定義
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

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験の概要

Fontan 手術を施行された先天性心疾患（CHD）を有する 2 歳以上の小児を対象とし、血栓予防を目的としたリバーロキサバンの臨床的安全性について記載する。

安全性評価に用いた臨床試験を表 2.7.4.1-1 に示す。

安全性の評価は、Fontan 手術後の 2～8 歳の機能的単心室症の小児における血栓予防を目的とした、リバーロキサバン投与の薬物動態、薬力学的効果、安全性及び有効性を検討する非盲検、実薬対照試験〔試験 18226（UNIVERSE 試験）〕の結果に基づき行った。

小児におけるリバーロキサバンの市販後使用（適応症の承認の如何によらず）での安全性は、2.7.4.7 項に記載した。

表 2.7.4.1-1 安全性評価に用いた臨床試験

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 5.3.5.1.2 5.3.5.1.3 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	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） 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[a]を 1 日 2 回、経口投与 ASA 群：約 5mg/kg を 1 日 1 回、経口投与 投与期間：12 ヵ月間

ASA：アセチルサリチル酸
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（1mg/mL）。

2.7.4.1.1.2 安全性評価に用いた臨床試験のデザインの概要

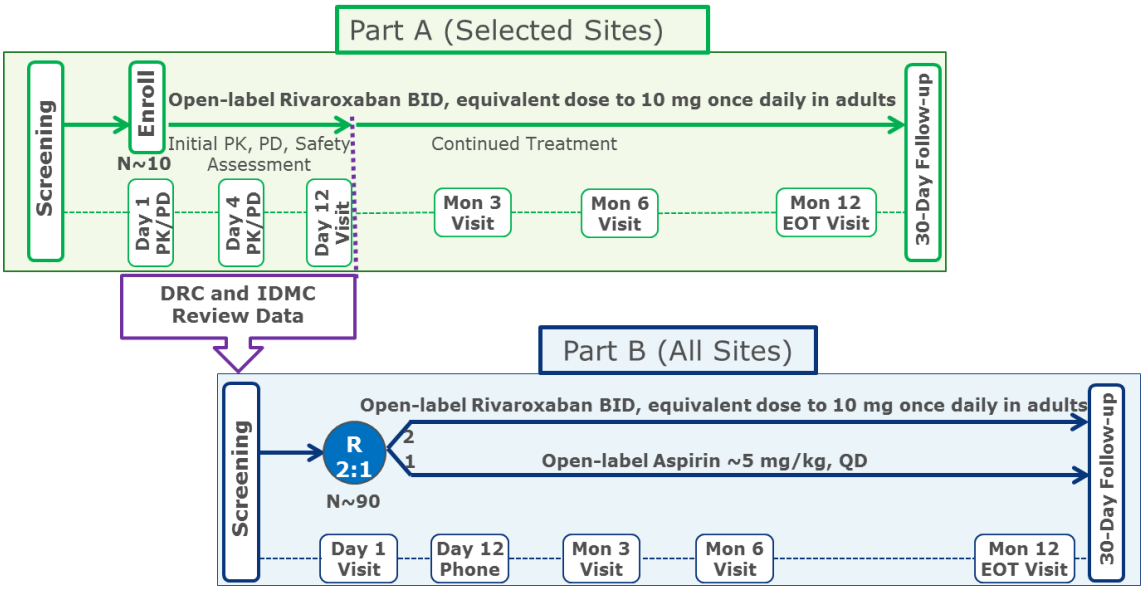
2.7.4.1.1.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（試験 18226）

試験 18226（UNIVERSE 試験）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場合の薬物動

態、薬力学、安全性及び有効性を評価する多施設共同試験であり、パート A では非盲検、非対照、パート B では無作為化、非盲検、実薬対照とした。

試験の概略を図 2.7.4.1-1 に示す。

図 2.7.4.1-1　試験デザインの概略（試験 18226）



BID=twice daily, DRC= Data Review Committee, EOT=end of treatment; IDMC=Independent Data Monitoring Committee, Mon=month; PD= pharmacodynamics, PK= pharmacokinetic(s); QD=once daily; R=randomization.
Note: An internal DRC assessed by Day 12 the PK, PD, and the safety data from each subject, prior to the continuing subject in the study to complete the planned 12 months of open-label rivaroxaban therapy.
Enrollment in Part A ended, and enrollment in Part B was started, once the cumulative data from all subjects in the Initial PK, PD, and Safety Assessment Period of Part A were deemed acceptable by the IDMC.
Subjects from Japan in Part B had treatment visits at approximately 12 days (+7 days, Visit 2a/Day 12) and 30 days (±7 days; Visit 2b/Day 30) after the first dose to obtain safety and efficacy information after the start of study drug.
Source: 5.3.5.1.1 R-13703/Figure 1, Appendix 16.1.1/Amendment INT-2/JPN-2/Section 9.1.3.2

リバーロキサバンは、定常状態で成人におけるリバーロキサバン 1 日用量 10mg と同程度の曝露量〔$AUC(0\text{-}24)_{ss}$〕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 ドライシロップを水で懸濁して調製し、1 日 2 回経口投与した（表 2.7.4.1-2）。パート B における対照薬としたアセチルサリチル酸（ASA[1]）は、地域の医療実態に応じて、81mg 又は 100mg の錠剤を使用し、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。リバーロキサバン及び ASA の体重増加による用量調整は、第 6 ヵ月時点で実施した。

1 本項では、アスピリン（アセチルサリチル酸、ASA）は表を除き ASA と記載した。

表 2.7.4.1-2 体重で調整したリバーロキサバン投与量（試験 18226）

体重［kg］	1 日 2 回投与[a]（mg 又は mL）	1 日用量[b]（mg）
7 以上 8 未満	1.1	2.2
8 以上 10 未満	1.6	3.2
10 以上 12 未満	1.7	3.4
12 以上 20 未満	2.0	4.0
20 以上 30 未満	2.5	5.0

a: 懸濁したドライシロップ（1mg/mL）
b: 成人の 1 日 1 回 10mg と同程度の曝露量
Source: 5.3.5.1.1 R-13703/Table 1

本試験は、2 つのパートから構成された。

パート A

パート A は、本試験の 12 ヵ月間にわたる非盲検、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。内部のデータ審査委員会（DRC）は、パート A における非盲検リバーロキサバン療法の予定投与期間（12 ヵ月間）完了に向けて被験者が試験を継続するのに先立ち、第 12 日までに、各被験者から得られたリバーロキサバンの単回及び反復投与時の薬物動態及び薬力学、並びに初期の安全性及び忍容性のデータを評価した。パート A の被験者はパート B には組入れなかった。本試験のパート B の無作為割付けは、パート A の初期薬物動態及び薬力学、並びに安全性評価期間中の蓄積データが、独立データモニタリング委員会（IDMC）によって許容可能と判断された時点で開始した。

パート B

パート B は、本試験の 12 ヵ月間の無作為化、非盲検、実薬対照試験パートであり、血栓予防としてのリバーロキサバン投与の安全性及び有効性を ASA 投与と比較評価した。リバーロキサバン群に無作為割付けされた被験者では、薬物動態及び薬力学プロファイルを評価した。

2.7.4.1.1.3 安全性評価計画

2.7.4.1.1.3.1 治験薬の投与の早期中止

パート A 及びパート B において、被験者が何らかの理由で早期に治験薬の投与を中止した場合、中止後できるだけ速やかに治験薬の早期投与中止来院を実施することとした。追跡調査のための連絡（電話連絡）は、治験薬の最終投与から 30 日後及び予定された投与期間の終了時（第 12 ヵ月）に実施することとした。治験薬の投与中止後、治験責任（分担）医師の判断で他の抗血小板/抗凝固療法を継続することとした。被験者が追跡不能とならないよう、あらゆる合理的な試みを行った。

2.7.4.1.1.3.2 安全性評価項目

2.7.4.1.1.3.2.1 出血事象

安全性主要評価項目は、以下に定義する「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。

出血事象は中央独立判定委員会（CIAC）が、以下の国際血栓止血学会（ISTH）の基準に基づいて判定した。すべての出血事象の最終解析は、CIAC による判定を用いた。

- 「重大な出血事象」：下記のいずれかに該当する顕性出血
  - ヘモグロビンの 2g/dL 以上の減少を伴う
  - 成人において濃厚赤血球又は全血 2 単位以上に相当する量の輸血に至る
  - 重要部位（頭蓋内、脊髄内、眼内、心膜、関節内、コンパートメント症候群を伴う筋肉内、後腹膜）での発現
  - 死亡に至る
- 「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」：「重大な出血事象」の基準は満たさないが、下記のいずれかが必要となる顕性出血
  - 医学的介入
  - 予定外の医師との連絡（来院又は電話）
  - 治験薬の（一時）中断
  - 疼痛など被験者にとっての不快感
  - 日常生活活動における支障（授業の欠席、入院など）
- 「軽微な出血事象」
  - 「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」の基準を満たさないその他の顕性出血

2.7.4.1.1.3.2.2 有害事象

有害事象は、治験薬最終投与後 30 日までの試験期間中、親又は代諾者から報告された。

有害事象の重症度は、軽度（不快感はわずかで、一般的に日常生活に支障を来さないもの）、中等度（日常生活に支障を来すような不快感を伴うもの）、高度（日常生活を阻害するもの）の 3 段階で評価した。

治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、Not Related（関係なし）、Doubtful（関係ないらしい）、Possible（関係あるかもしれない）、Probable（多分関係あり）、又は Very Likely（明らかに関係あり）に分類した。なお、治験薬との関連性の集計では、Possible、Probable 及び Very Likely を「治験薬と関連がある」とした。

なお、血栓性イベントは有害事象又は重篤な有害事象としてではなく、有効性評価項目のイベントとした。

2.7.4.1.1.3.2.3 特に注目すべき有害事象

重症度が高度の血小板減少症（血小板数 50×10^9/L 未満）、重症度が高度の好中球減少症(白血球数 500/μL 未満)、汎血球減少症、再生不良性貧血、重症度が高度の過敏症反応（アナフィラ

キシー、血管浮腫、重症度が高度の蕁麻疹、気管支痙攣など）の疑い、スティーヴンス・ジョンソン症候群などの皮膚反応、重症度が高度の肝損傷の疑い、及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限（ULN）の5倍超かつ総ビリルビンがULNの2倍超を特に注目すべき有害事象とした（5.3.5.1.1 R-13703/Section 3.9.4.4）。

2.7.4.1.1.3.2.4 臨床検査、バイタルサイン及び理学的検査

検査項目及び検査時期を以下に示す。

検査項目		検査時期
臨床検査	血液学的検査： ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、白血球数、白血球分画、血小板数	スクリーニング時、第12ヵ月、治験薬の早期投与中止来院時
	血液生化学検査： クレアチニン、 肝機能検査（ALT、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、総ビリルビン、直接ビリルビン、アルカリホスファターゼ）	スクリーニング時、第3ヵ月（パートAのみ）、第12ヵ月、治験薬の早期投与中止来院時
	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）	スクリーニング時（パートAのみ）
バイタルサイン、理学的検査等	血圧、心拍数	スクリーニング時
	体重、身長	スクリーニング時、第1日、第6ヵ月、第12ヵ月、治験薬の早期投与中止来院時
	理学的検査	スクリーニング時、第12日（パートAのみ）、第12ヵ月、治験薬の早期投与中止来院時

2.7.4.1.1.3.3 解析方法

安全性の主要評価項目は、「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。

安全性の解析は、安全性解析対象集団（SAF）を対象に行った。SAFは、パートAに組入れられた被験者及びパートBで割付けられた被験者のうち、治験薬を少なくとも1回投与された被験者とした。

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期間における治験責任（分担）医師により判定された出血事象、最終コンタクト日までの期間における CIAC 及び治験責任（分担）医師により判定された出血事象も集計した。On-treatment期間及び最終コンタクト日までの期間は、以下の通り定義した。

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
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 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日（予定、予定外を問わない）、若しくは試験関連事象（有効性評価項目、安全性評価項目、併用薬、試験の中止及び死亡を問わない）の最終確認日まで

「重大な出血事象」及び「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」について、群別に発現割合及び95%信頼区間（CI）を算出し累積発現率（最初の事象発現までの時間；Kaplan-Meier 法）についても算出した。

また、治験薬投与中止後 3 日以降に発現した事象を含め、全出血事象の一覧を作成した。

ベースラインにおける人口統計学的特性及び疾患特性と出血リスクとの関係を検討した。

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 23.0 の器官別大分類及び基本語を用いてコード化した。治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は治験薬初回投与日から治験薬最終投与 2 日後までに発現した有害事象と定義した。

その他のすべての安全性の評価項目について、要約統計量を示した。

2.7.4.1.1.4　安全性評価における COVID-19 の影響

2020 年 3 月から 2020 年 7 月 16 日（最後の被験者の最終来院日）にかけて、わずかではあるが COVID-19 が試験実施に影響（地方及び全国の移動制限を含む）を及ぼし、治験実施計画書からの軽微な逸脱が 5 件起こった（手順に関する逸脱 2 件、来院に関する逸脱 3 件）。これらの逸脱は、試験の完全性又は被験者の安全性に影響を及ぼさなかった（5.3.5.1.1 R-13703/Section 4.1.2）。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1　被験者の内訳

試験 18226 では、最初にパート A の被験者を組入れ、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 の無作為割付けは、パート A の初期の薬物動態及び薬力学、並びに安全性評価期間中の蓄積データが IDMC によって許容可能と判断された時点で開始した。

パート B は試験の無作為化、実薬対照試験のパートであるため、群間比較が必要な場合は、まずパート B のリバーロキサバン群及び ASA 群のデータを提示し、次にパート A のリバーロキサバン群のデータを提示する。

被験者の内訳を図 2.7.4.1-2 に示す。

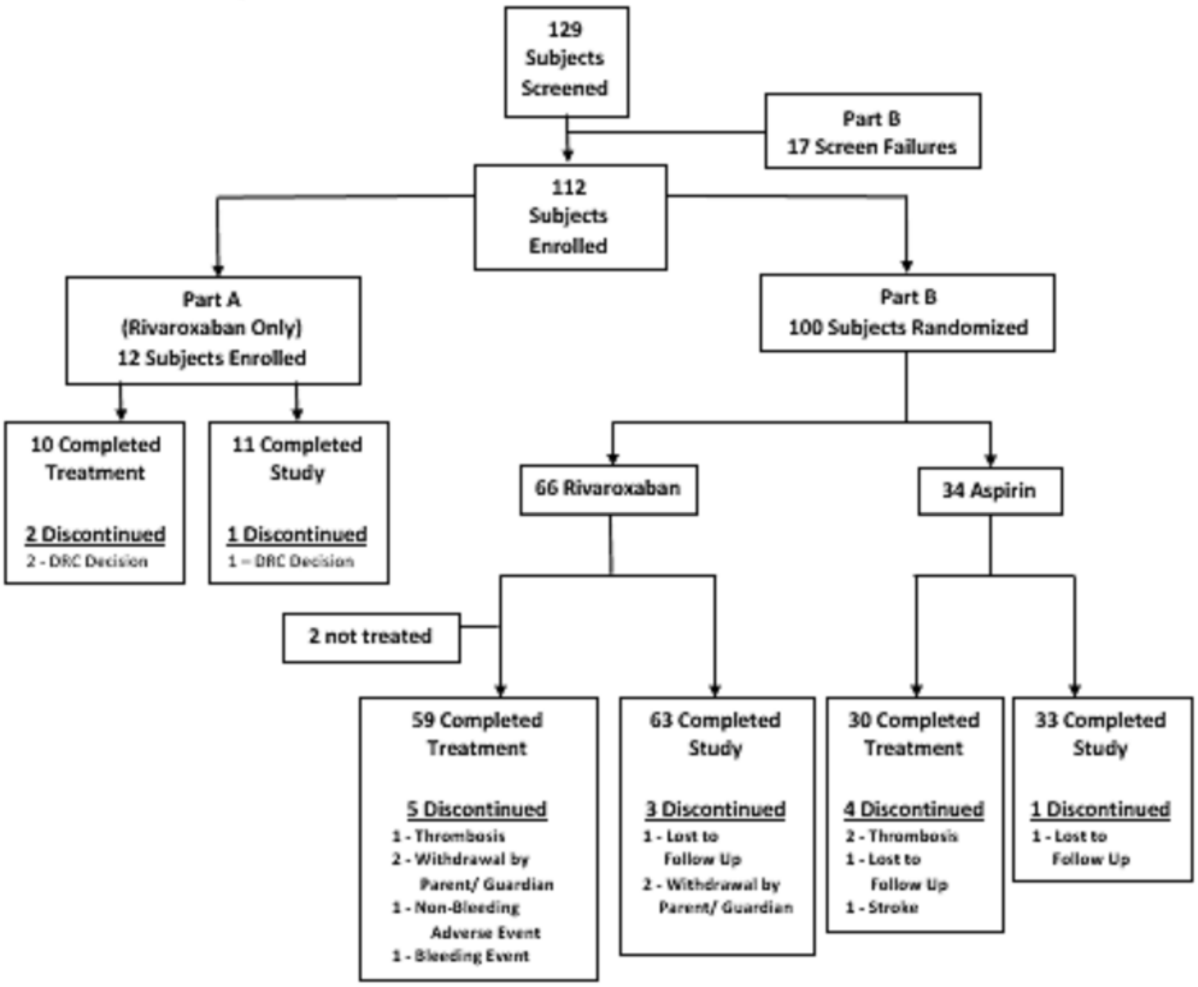
129 例がスクリーニングを受け、適格と判定された 112 例のうち 12 例がパート A（リバーロキサバン群）に、100 例がパート B に組入れられた。パート B では、66 例がリバーロキサバン群、34 例が ASA 群に無作為割付けされた（5.3.5.1.1 R-13703/Planned analysis TSIDS02）。再スク

リーニングを受けた被験者は 3 例であり、それぞれ再スクリーニング時に新しい被験者番号が付与された。

組入れられた 112 例のうち、107 例（95.5%）〔パート B のリバーロキサバン群 63 例（95.5%）、ASA 群 33 例（97.1%）、パート A のリバーロキサバン群 11 例（91.7%）〕が試験を完了し、5 例（4.5%）が早期に試験を中止した。中止理由は、パート A では、DRC の決定が 1 例（8.3%）、パート B では、追跡不能がリバーロキサバン群で 1 例（1.5%）及び ASA 群で 1 例（2.9%）、親又は法定代理人による同意撤回がリバーロキサバン群で 2 例（3.0%）であった。

組入れられた 112 例のうち、2 例（いずれもパート B のリバーロキサバン群）が治験薬投与前に中止した。治験薬が投与された 110 例（パート B のリバーロキサバン群 64 例、ASA 群 34 例、パート A のリバーロキサバン群 12 例）のうち、11 例（10.0%）〔5 例（7.8%）、4 例（11.8%）、2 例（16.7%）〕が治験薬の投与を中止し、99 例（90.0%）〔59 例（92.2%）、30 例（88.2%）、10 例（83.3%）〕が 12 ヵ月間の治験薬投与期間を完了した（5.3.5.1.1 R-13703/TSIDS03）。

図 2.7.4.1-2　被験者の内訳（試験 18226、全体集団）



Source: 5.3.5.1.1 R-13703/Planned analysis/TSIDS01, TSIDS02, TSIDS03

2.7.4.1.2.2 解析対象集団

組入れられた 112 例（パート B のリバーロキサバン群 66 例、ASA 群 34 例、パート A のリバーロキサバン群 12 例）のうち、治験薬が投与されなかった 2 例（いずれもパート B のリバーロキサバン群）を除く全 110 例（64 例、34 例、12 例）を SAF とした（5.3.5.1.1 R-13703/Planned analysis/TSIDS02、TSIDEM02）。

2.7.4.1.2.3 治験薬の曝露状況

SAF における治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1-3、治験薬の服薬遵守率を表 2.7.4.1-4 に示す。

全体で曝露期間の平均値は 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%）であった。

全体で服薬遵守率は 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。

表 2.7.4.1-3 治験薬の曝露状況（試験 18226、全体集団、SAF）

	Rivaroxaban			Aspirin	Total
	Part A	Part B	Total	Part B	
Analysis set: Safety	12	64	76	34	110
Total duration of exposure (days)					
Mean (SD)	301.7 (135.33)	337.4 (81.80)	331.8 (92.08)	336.4 (68.91)	333.2 (85.30)
Median	359.0	359.0	359.0	359.0	359.0
Range	(10; 365)	(7; 381)	(7; 381)	(91; 385)	(7; 385)
Total duration of exposure, n (%)					
<3 Months	2 (16.7%)	3 (4.7%)	5 (6.6%)	0	5 (4.5%)
3 to <6 Months	0	2 (3.1%)	2 (2.6%)	2 (5.9%)	4 (3.6%)
6 to <9 Months	0	0	0	2 (5.9%)	2 (1.8%)
9 Months to <353 Days	0	3 (4.7%)	3 (3.9%)	2 (5.9%)	5 (4.5%)
>=353 Days	10 (83.3%)	56 (87.5%)	66 (86.8%)	28 (82.4%)	94 (85.5%)
Total days of exposure ≥ 300 days					
Yes	10 (83.3%)	59 (92.2%)	69 (90.8%)	30 (88.2%)	99 (90.0%)
No	2 (16.7%)	5 (7.8%)	7 (9.2%)	4 (11.8%)	11 (10.0%)
Total exposure (subject years)	9.9	59.1	69.0	31.3	100.3

SD=standard deviation.
Note: Duration of treatment exposure is defined as: date of last dose of study agent - date of first dose of study agent +1.
Note: Duration of treatment exposure includes any study agent interruption.
Note: 1 month is defined as 30 days.
Note: 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.
Note: 12 months of treatment is considered 360±7 days.
Source: 5.3.5.1.1 R-13703/Planned analysis/TSIEX01

表 2.7.4.1-4 服薬遵守率（試験 18226、全体集団、SAF）

		Rivaroxaban			Aspirin	Total
	Analysis set:	Part A	Part B	Total	Part B	
Compliance[a]	Safety (N)	12	64	76	34	110
(%)	Mean (SD)	83.90 (37.602)	94.61 (20.666)	92.92 (24.116)	97.73 (12.716)	94.41 (21.310)
	Median	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
	Range	(2.8; 100.0)	(2.0; 100.0)	(2.0; 100.0)	(25.8; 100.0)	(2.0; 100.0)
(n[%])	< 60%	2 (16.7%)	4 (6.3%)	6 (7.9%)	1 (2.9%)	7 (6.4%)
	60 to < 90%	0	0	0	0	0
	90 to <100%	0	5 (7.8%)	5 (6.6%)	5 (14.7%)	10 (9.1%)
	≥ 100%	10 (83.3%)	55 (85.9%)	65 (85.5%)	28 (82.4%)	93 (84.5%)

SD=standard deviation.
a: Compliance is calculated as (%) = 100 * actual treatment duration/intended treatment duration.
Note: 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.
Source: 5.3.5.1.1 R-13703/Planned analysis/TSICOMP01

2.7.4.1.3 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性及びベースライン特性

SAF における人口統計学的及びベースライン特性を表 2.7.4.1-5 に示す。

SAF（110 例）のうち、男性は 65 例（59.1%）であった。人種では白人が最も多く 67 例（60.9%）であり、次いでアジア人 21 例（19.1%）であった。年齢の平均値（標準偏差；SD）は 4.0（1.75）歳、中央値は 4.0 歳（範囲：2～8 歳）であった。

人口統計学的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。しかし、パート B のリバーロキサバン群の男性の割合は 35 例（54.7%）とパート B の ASA 群の 23 例（67.6%）よりも低かった。また、Fontan 手術から治験薬初回投与までの期間は、パート B のリバーロキサバン群（中央値 34.0 日）の方がパート B の ASA 群（24.0 日）よりもわずかに長かった。パート A のリバーロキサバン群では、男性は 7 例（58.3%）で、Fontan 手術から治験薬初回投与までの期間は 4.0 日（中央値）であった。

パート A のリバーロキサバン群は、パート B の両群に比べて、平均年齢（SD）が 2.5 歳（0.67）と低く、平均体重が軽く、Fontan 手術から治験薬初回投与までの期間の中央値が短かった。Fontan 手術からパート A の治験薬初回投与までの期間が著しく短かった理由として、パート A の薬物動態及び薬力学検査のために第 1 日と第 4 日に頻回の採血を必要とする試験デザインによることが考えられた。すなわち、穿刺回数を最小限にするために、Fontan 手術のため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と考えられた（5.3.5.1.1 R-13703/Section 4.2）。

表 2.7.4.1-5 人口統計学的及びベースライン特性（試験 18226、全体集団、SAF）

Analysis set: Safety		Rivaroxaban			Aspirin	Total
		Part A	Part B	Total	Part B	
	N =	12	64	76	34	110
Age, years	N =	12	64	76	34	110
	Mean (SD)	2.5 (0.67)	4.1 (1.75)	3.9 (1.73)	4.2 (1.80)	4.0 (1.75)
	Median	2.0	4.0	4.0	4.0	4.0
	Range	(2; 4)	(2; 8)	(2; 8)	(2; 8)	(2; 8)
Sex	N =	12	64	76	34	110
	Female	5 (41.7%)	29 (45.3%)	34 (44.7%)	11 (32.4%)	45 (40.9%)
	Male	7 (58.3%)	35 (54.7%)	42 (55.3%)	23 (67.6%)	65 (59.1%)
Race	N =	12	64	76	34	110
	Asian	0	14 (21.9%)	14 (18.4%)	7 (20.6%)	21 (19.1%)
	Black or African American	3 (25.0%)	8 (12.5%)	11 (14.5%)	1 (2.9%)	12 (10.9%)
	White	8 (66.7%)	39 (60.9%)	47 (61.8%)	20 (58.8%)	67 (60.9%)
	Other	1 (8.3%)	2 (3.1%)	3 (3.9%)	3 (8.8%)	6 (5.5%)
	Not reported	0	1 (1.6%)	1 (1.3%)	3 (8.8%)	4 (3.6%)
Ethnicity	N =	12	64	76	34	110
	Hispanic or Latino	1 (8.3%)	22 (34.4%)	23 (30.3%)	11 (32.4%)	34 (30.9%)
	Not Hispanic or Latino	11 (91.7%)	41 (64.1%)	52 (68.4%)	19 (55.9%)	71 (64.5%)
	Not reported	0	1 (1.6%)	1 (1.3%)	4 (11.8%)	5 (4.5%)
Weight, kg	N =	12	64	76	34	110
	Mean (SD)	13.8 (2.37)	15.9 (3.68)	15.6 (3.58)	15.7 (3.14)	15.6 (3.43)
	Median	13.3	15.5	15.0	15.4	15.3
	Range	(10; 18)	(10; 25)	(10; 25)	(10; 23)	(10; 25)
Height, cm	N =	12	64	76	34	110
	Mean (SD)	90.4 (7.12)	101.3 (12.55)	99.5 (12.48)	103.0 (11.98)	100.6 (12.38)
	Median	89.3	100.1	98.7	100.8	100.0
	Range	(82; 101)	(78; 133)	(78; 133)	(79; 127)	(78; 133)
Heart rate (beats/min)	N =	12	64	76	34	110
	Mean (SD)	110.7 (13.38)	109.2 (16.48)	109.4 (15.96)	106.6 (15.47)	108.6 (15.80)
	Median	108.0	108.5	108.5	108.5	108.5
	Range	(93; 132)	(60; 145)	(60; 145)	(68; 157)	(60; 157)
Systolic blood pressure (mmHg)	N =	12	64	76	34	110
	Mean (SD)	108.7 (8.76)	99.5 (12.88)	101.0 (12.72)	102.3 (10.56)	101.4 (12.06)
	Median	107.0	98.5	100.0	102.0	101.0
	Range	(95; 121)	(68; 129)	(68; 129)	(80; 130)	(68; 130)
Diastolic blood pressure (mm Hg)	N =	12	63	75	34	109
	Mean (SD)	62.8 (11.16)	59.5 (11.09)	60.0 (11.09)	62.9 (9.01)	60.9 (10.53)
	Median	61.5	59.0	60.0	63.0	60.0
	Range	(44; 82)	(39; 113)	(39; 113)	(44; 82)	(39; 113)
Duration between Fontan procedure and first dose of study drug, days[a]	N =	12	64	76	34	110
	Mean (SD)	11.6 (16.77)	45.3 (41.21)	40.0 (40.26)	36.7 (34.52)	39.0 (38.45)
	Median	4.0	34.0	18.5	24.0	21.0
	Range	(2; 61)	(2; 124)	(2; 124)	(2; 117)	(2; 124)
	<= 30 days	11 (91.7%)	31 (48.4%)	42 (55.3%)	19 (55.9%)	61 (55.5%)
	> 30 days	1 (8.3%)	33 (51.6%)	34 (44.7%)	15 (44.1%)	49 (44.5%)

SD=standard deviation.
Note: Age is defined as a patient's age at screening.
Note: 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.
a: Duration between Fontan Procedure and First Dose of Study Agent is calculated as Date of first dose of Study Agent - Date of Fontan Procedure.
Source: 5.3.5.1.1 R-13703/Planned analysis/TSIDEM01B

2.7.4.1.4　日本人集団の結果

2.7.4.1.4.1　全般的な曝露状況

被験者の内訳

日本人被験者 9 例がスクリーニングを受け、全例が適格と判断されパート B に組入れられた。パート A に日本人被験者は組入れなかった。パート B では、8 例がリバーロキサバン群、1 例が ASA 群に無作為割付けされた。すべての被験者に治験薬が投与され、9 例全例を SAF とした。（5.3.5.1.2 18226_J_analysis/TSIDSJP01、TSIDSJP02、TSIDSJP04）。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たが、9 例全例が試験を完了した（5.3.5.1.2 18226_J_analysis/TSIDSJP02、TSIDSJP03）。

治験薬の曝露状況

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（5.3.5.1.2 18226_J_analysis/TSIEXJP01）、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（5.3.5.1.2 18226_J_analysis/TSICOMPJP01）。

2.7.4.1.4.2　試験対象集団の人口統計学的特性及びベースライン特性

人口統計学的特性及びベースライン特性

日本人集団の SAF における人口統計学的及びベースライン特性を表 2.7.4.1-6 に示す。

SAF（9 例）のうち、男性は[redacted]例、年齢の平均値（SD）は 3.2（1.09）歳、中央値は 3.0 歳（範囲：2～5 歳）であった。Fontan 手術から治験薬初回投与までの期間（中央値）は、パート B のリバーロキサバン群で 96.5 日、ASA 群で 92.0 日であった。

表 2.7.4.1-6 人口統計学的及びベースライン特性（試験 18226、日本人集団、SAF）

	Rivaroxaban Part B	Aspirin Part B	Total
Analysis set: Safety	8	1	9
Age, years			
N	8	1	9
Mean (SD)	3.1 (1.13)	[redacted].0 (-)	3.2 (1.09)
Median	3.0	[redacted].0	3.0
Range	(2; 5)	([redacted]; [redacted])	(2; 5)
Sex			
N	8	1	9
Female	4 (50.0%)	[redacted]	[redacted]
Male	4 (50.0%)	[redacted]	[redacted]
Race			
N	8	1	9
Asian	8 (100.0%)	1 (100.0%)	9 (100.0%)
Ethnicity			
N	8	1	9
Not Hispanic or Latino	8 (100.0%)	1 (100.0%)	9 (100.0%)
Weight, kg			
N	8	1	9
Mean (SD)	13.4 (3.11)	1[redacted].7 (-)	13.3 (2.92)
Median	13.1	1[redacted].7	12.9
Range	(10; 20)	(1[redacted]; 1[redacted])	(10; 20)
Height, cm			
N	8	1	9
Mean (SD)	93.6 (8.33)	9[redacted].4 (-)	93.3 (7.82)
Median	93.8	9[redacted].4	93.5
Range	(81; 109)	(9[redacted]; 9[redacted])	(81; 109)
Heart Rate (Beats/min)			
N	8	1	9
Mean (SD)	112.8 (11.36)	105.0 (-)	111.9 (10.94)
Median	113.5	105.0	112.0
Range	(96; 130)	(105; 105)	(96; 130)
Systolic Blood Pressure (mmHg)			
N	8	1	9
Mean (SD)	104.5 (17.43)	112.0 (-)	105.3 (16.49)
Median	98.5	112.0	100.0
Range	(81; 129)	(112; 112)	(81; 129)
Diastolic Blood Pressure (mmHg)			
N	8	1	9
Mean (SD)	67.0 (22.49)	70.0 (-)	67.3 (21.07)
Median	62.0	70.0	62.0
Range	(41; 113)	(70; 70)	(41; 113)
Duration between Fontan Procedure and First Dose of Study Agent, days[a]			
N	8	1	9
Mean (SD)	98.6 (11.66)	92.0 (-)	97.9 (11.13)
Median	96.5	92.0	96.0
Range	(82; 122)	(92; 92)	(82; 122)
<= 30 days	0	0	0
> 30 days	8 (100.0%)	1 (100.0%)	9 (100.0%)

Note: Age is defined as a patient's age at screening.
Note: 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.
[a]: Duration between Fontan Procedure and First Dose of Study Agent is calculated as Date of first dose of Study Agent - Date of Fontan Procedure.
Source: 5.3.5.1.2 18226_J_analysis/TSIDEMJP01B

2.7.4.2 出血事象

SAF での CIAC 判定による On-treatment 期間におけるすべての出血事象を表 2.7.4.2-1 に示す。

表 2.7.4.2-1 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

2.7.4.2.1 重大な出血事象

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（表 2.7.4.2-1、5.3.5.1.1 R-13703/Planned analysis/LSFBL03）。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（5.3.5.1.1 R-13703/Planned analysis/LSFBL01、Narratives）。

「重大な出血事象」を発現した被験者の概要を以下に示し、詳細を 5.3.5.1.1 R-13703/Narratives に示す。

被験者は[redacted]歳のアジア人（日本人）であり、本試験に登録される約 3 ヵ月前に Fontan 手術を受けた。本試験では、パート B のリバーロキサバン群に登録された。

関連する病歴は、[redacted]であった。スクリーニング時の総ビリルビンは 0.8mg/dL（基準値：0.2～1.1mg/dL）、アラニンアミノトランスフェラーゼは 24IU/L（9～34IU/L）、体表面積補正したクレアチニンクリアランスは 66.93mL/min/1.73m^2 であった。被験者は、試験参加前に血栓予防目的でヘパリンナトリウム、ASA 及びワルファリンの投与を受けていた。ベースラインで投与されていたその他の薬剤は、フロセミド、スピロノラクトン及びカルベジロールであった。

治験薬投与開始 2 日前（第－2 日）、耳介に軽度の皮下出血が認められたが、無治療で第 11 日に消失した。

第 52 日より、病歴の[redacted]に対してフルチカゾンプロピオン酸エステル（点鼻）による治療開始。

第 70 日に上咽頭炎（重症度：軽度、転帰：回復）、第 72 日に節足動物咬傷（軽度、回復）、第 87 日にインフルエンザ（中等度、回復）、第 100 日に気管支炎（軽度、未回復）を発現。治験責任（分担）医師は、いずれの事象も治験薬と関連なしと判定した。これらの事象による治験薬の投与中止はなかった。

第 106 日、鼻をほじった後に軽度の鼻出血が認められた。鼻出血は、圧迫止血により、10 分ほどで消失した。治験責任（分担）医師は、鼻出血は治験薬と関係あるかもしれない（Possible）と判定した。鼻出血による治験薬の投与中止はなかった。治験責任（分担）医師及び CIAC は鼻出血を「軽微な出血事象」と判定した。

第 108 日、左鼻をほじった後に、鼻出血が認められた。出血から 5.5 時間後、救急治療室を受診。出血は圧迫止血により、4.5 時間後に消失した。低血圧はないものの（血圧 89/46mmHg）、顔面蒼白で、心拍数は 136 回/分であった。治験責任（分担）医師は鼻出血を「重大な出血事象」と判定し、CIAC は非重要部位における「重大な出血事象」と判定した。出血性ショック（重篤な有害事象）発現のため、同日入院。治験薬の投与を中断した。同日のヘモグロビン〔8.5g/dL（基準値：10.7～15.7g/dL）〕、ヘマトクリット〔27.4%（基準値：33%～45%）〕及び PT〔19.6 秒（基準値：9～13 秒）〕は基準値範囲外であり、aPTT 及び血小板数は基準値内、赤血球数（3.23×10^6/mm^3）、D ダイマー（0.2μg/mL）及びプロトロンビン時間の国際標準比（1.73）については基準値が報告されていなかった。翌日（第 109 日）、濃厚赤血球 2 単位の輸血及び血栓予防目的でヘパリンナトリウムを投与。第 110 日、ヘモグロビン（12.5g/dL）、PT（12.1 秒）及びヘマトクリット（35.6%）は基準値内に改善した。治験薬の投与を再開した。出血性ショックは消失し、退院。第 116 日、上述の事象が治験実施計画書の治験薬の投与中止に関する基準（「重大な出血事象」の発現）に該当すると判断した治験依頼者の要請により、治験薬の投与を中止した（この日の投与が最終投与）。治験責任（分担）医師は、鼻出血及び出血性ショックの

重症度を高度、治験薬と関連あるかもしれない（Possible）と判定した。同日より、血栓症予防のためASAの投与を開始した。

発現日不明だが、皮膚（手術部位以外）に斑状出血（皮下血腫）が認められた。治験責任（分担）医師は、本事象を「軽微な出血事象」と判定し、CIACは「軽微な出血事象」と判定した。皮下血腫は、第260日に消失した。治験責任（分担）医師は、本事象の重症度は軽度、治験薬と関連なしと判定した。

2.7.4.2.2 重大ではないが臨床的に問題となる出血事象

On-treatment 期間における「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の発現割合は、パートBで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（表 2.7.4.2-1）。

CIAC判定によるOn-treatment期間における「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、ハザード比及び95%CIを表 2.7.4.2-2に示す。

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。

表 2.7.4.2-2 「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、ハザード比及び95%CI－CIAC判定（試験18226、全体集団、On-treatment期間、SAF）

	Rivaroxaban			Aspirin	Rivaroxaban Part B vs Aspirin Hazard Ratio (95% CI)	Rivaroxaban Total vs Aspirin Hazard Ratio (95% CI)
	Part A	Part B	Total	Part B		
Analysis set: Safety	12	64	76	34		
Major bleeding	0	1	1	0	NA (NA,NA)	NA (NA,NA)
Clinically relevant non-major bleeding	1	4 (6.3%, 0.0% - 13.0%)	5 (6.6%, 0.3% - 12.8%)	3 (8.8%, 0.0% - 19.8%)	0.71 (0.16, 3.17)	0.77 (0.18, 3.24)

CI=confidence interval; CIAC=Central Independent Adjudication Committee; NA=not applicable.
Note: 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.
Note: 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.
Note: Confidence intervals of incidence rate presented are based on the normal approximation. No CI is provided if the number of events is 0 or 1.
Note: Hazard ratio (95% CI) is from the Cox proportional hazards model, with treatment as the only covariate.
Note: NA means hazard ratio is not applicable due to 0 event count in either treatment group.
Source: 5.3.5.1.1 R-13703/Planned analysis/TSFBL03B

パートBにおけるCIAC判定によるOn-treatment期間での「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の累積発現率の推定値は、第180日ではリバーロキサバン群6.51%（95%CI：2.49%～16.42%）及びASA群5.88%（1.50%～21.53%）、第300日で6.51%（2.49%～16.42%）及び9.24%（3.07%～26.07%）、第360日で6.51%（2.49%～16.42%）及び9.24%（3.07%～26.07%）であった（5.3.5.1.1 R-13703/Planned analysis/TSFBL04C）。

「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の結果を表 2.7.4.2-3 に示す。

前治療薬として抗血栓薬を使用していなかった 20 例では、「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の発現は認められなかった。前治療薬として ASA のみを使用していた 42 例では 4 例（9.5%）、ヘパリンのみを使用していた 16 例では 1 例（6.3%）、抗血栓薬を 2 剤以上使用していた 32 例では 3 例（9.4%）で「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の発現が認められた。

各部分集団の被験者数は十分な数ではなかったものの、部分集団解析の結果からは、臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

表 2.7.4.2-3 「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の部分集団別の発現割合－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
Age group					
2 <= age < 5	1/12 (8.3%)	0/40	1/52 (1.9%)	2/22 (9.1%)	3/74 (4.1%)
5 <= age <= 8	0/0	4/24 (16.7%)	4/24 (16.7%)	1/12 (8.3%)	5/36 (13.9%)
Sex					
Female	0/5	2/29 (6.9%)	2/34 (5.9%)	0/11	2/45 (4.4%)
Male	1/7 (14.3%)	2/35 (5.7%)	3/42 (7.1%)	3/23 (13.0%)	6/65 (9.2%)
Race					
Asian	0/0	1/14 (7.1%)	1/14 (7.1%)	1/7 (14.3%)	2/21 (9.5%)
Black or African American	1/3 (33.3%)	0/8	1/11 (9.1%)	0/1	1/12 (8.3%)
White	0/8	2/39 (5.1%)	2/47 (4.3%)	1/20 (5.0%)	3/67 (4.5%)
Other	0/1	0/2	0/3	0/3	0/6
Not reported	0/0	1/1 (100.0%)	1/1 (100.0%)	1/3 (33.3%)	2/4 (50.0%)
Ethnicity					
Hispanic or Latino	0/1	1/22 (4.5%)	1/23 (4.3%)	0/11	1/34 (2.9%)
Not Hispanic or Latino	1/11 (9.1%)	2/41 (4.9%)	3/52 (5.8%)	2/19 (10.5%)	5/71 (7.0%)
Not reported	0/0	1/1 (100.0%)	1/1 (100.0%)	1/4 (25.0%)	2/5 (40.0%)
Region					
Asia Pacific	0/0	1/13 (7.7%)	1/13 (7.7%)	1/6 (16.7%)	2/19 (10.5%)
Latin America	0/0	0/18	0/18	0/13	0/31
North America	1/7 (14.3%)	3/26 (11.5%)	4/33 (12.1%)	2/11 (18.2%)	6/44 (13.6%)
Western Europe	0/5	0/7	0/12	0/4	0/16
Previous Thrombotic Event					
Yes	0/0	2/10 (20.0%)	2/10 (20.0%)	0/5	2/15 (13.3%)
No	1/12 (8.3%)	2/54 (3.7%)	3/66 (4.5%)	3/29 (10.3%)	6/95 (6.3%)
Fontan Fenestration					
Yes	0/3	1/28 (3.6%)	1/31 (3.2%)	2/21 (9.5%)	3/52 (5.8%)
No	1/9 (11.1%)	3/36 (8.3%)	4/45 (8.9%)	1/13 (7.7%)	5/58 (8.6%)
Time from Fontan to antiplatelet/anticoagulant use					
< 30 days	1/12 (8.3%)	4/60 (6.7%)	5/72 (6.9%)	3/32 (9.4%)	8/104 (7.7%)
>= 30 days	0/0	0/4	0/4	0/2	0/6
Baseline Creatinine Clearance (CrCl mL/min/1.73m^2)					
< 80	0/1	0/3	0/4	0/1	0/5
>= 80	1/11 (9.1%)	4/61 (6.6%)	5/72 (6.9%)	3/33 (9.1%)	8/105 (7.6%)
Type of antiplatelet/anticoagulant therapy prior to enrollment					
Heparin	0/6	0/4	0/10	1/6 (16.7%)	1/16 (6.3%)
Vitamin K Antagonists	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
Acetylsalicylic Acid	1/2 (50.0%)	2/25 (8.0%)	3/27 (11.1%)	1/15 (6.7%)	4/42 (9.5%)
Multiple*	0/4	2/20 (10.0%)	2/24 (8.3%)	1/8 (12.5%)	3/32 (9.4%)
None	0/0	0/15	0/15	0/5	0/20

Note: 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.

Note: 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.

Note: CIAC = Central Independent Adjudication Committee.

Note: Multiple* is defined as subjects with more than one type of antiplatelet/anticoagulant therapy prior to enrollment.

Source: 5.3.5.1.1 R-13703/Planned analysis/TSFBL05B

2.7.4.2.3 軽微な出血事象

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（表 2.7.4.2-1）。

2.7.4.2.4 日本人集団の結果

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 2.7.4.2-4 に示す。

On-treatment 期間においてパート 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（2.7.4.2.1）。「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 群では認められなかった。リバーロキサバン群における CIAC 判定による On-treatment 期間における「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の累積発現率の推定値は、第 180 日、第 300 日及び第 360 日のいずれにおいても 12.50%（95%CI：1.86%～61.30%）であった（5.3.5.1.2 18226_J_analysis/TSFBLJP04C）。

「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 7 例、ASA 群で 1 例中 1 例であった。

日本人集団の被験者数は少ないために、結果の解釈には注意が必要である。

表 2.7.4.2-4 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

全体集団との比較

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 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、リバーロキサバン群において、全体集団で 31.6%（24/76 例）、日本人集団では 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。

2.7.4.3 有害事象

2.7.4.3.1 有害事象の解析

有害事象の要約を表 2.7.4.3-1 に示す。

パート B において、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。

治験薬投与終了後（治験薬中止後 3 日から最終コンタクト日までの間）に、パート B のリバーロキサバン群で 11 例（17.2%）、ASA 群で 3 例（8.8%）、パート A のリバーロキサバン群で 1 例（8.3%）に有害事象が認められた。

表 2.7.4.3-1 有害事象の要約（試験 18226、全体集団、SAF）

Figures denote number (%) of subjects.		Rivaroxaban			Aspirin	Total
		Part A	Part B	Total	Part B	
	Analysis set: Safety	12 (100%)	64 (100%)	76 (100%)	34 (100%)	110 (100%)
All AEs	Any	11 (91.7%)	56 (87.5%)	67 (88.2%)	30 (88.2%)	97 (88.2%)
	Pre-treatment	0	8 (12.5%)	8 (10.5%)	2 (5.9%)	10 (9.1%)
	Treatment emergent	11 (91.7%)	55 (85.9%)	66 (86.8%)	29 (85.3%)	95 (86.4%)
	Off-treatment	1 (8.3%)	11 (17.2%)	12 (15.8%)	3 (8.8%)	15 (13.6%)
All non-bleeding AEs	Any	11 (91.7%)	54 (84.4%)	65 (85.5%)	29 (85.3%)	94 (85.5%)
	Pre-treatment	0	6 (9.4%)	6 (7.9%)	2 (5.9%)	8 (7.3%)
	Treatment emergent	11 (91.7%)	53 (82.8%)	64 (84.2%)	28 (82.4%)	92 (83.6%)
	Off-treatment	1 (8.3%)	11 (17.2%)	12 (15.8%)	3 (8.8%)	15 (13.6%)
All SAEs	Any	6 (50.0%)	19 (29.7%)	25 (32.9%)	8 (23.5%)	33 (30.0%)
	Pre-treatment	0	0	0	0	0
	Treatment emergent	6 (50.0%)	18 (28.1%)	24 (31.6%)	8 (23.5%)	32 (29.1%)
	Off-treatment	0	1 (1.6%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
All non-bleeding SAEs	Any	6 (50.0%)	18 (28.1%)	24 (31.6%)	8 (23.5%)	32 (29.1%)
	Pre-treatment	0	0	0	0	0
	Treatment emergent	6 (50.0%)	17 (26.6%)	23 (30.3%)	8 (23.5%)	31 (28.2%)
	Off-treatment	0	1 (1.6%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
TEAEs resulting in permanent discontinuation of study drug	Any	0	2 (3.1%)	2 (2.6%)	0	2 (1.8%)
	Serious	0	1 (1.6%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
	Non-serious	0	1 (1.6%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
AEs related to study drug Investigator's assessment	Any	3 (25.0%)	20 (31.3%)	23 (30.3%)	9 (26.5%)	32 (29.1%)
	Possibly	3 (25.0%)	17 (26.6%)	20 (26.3%)	9 (26.5%)	29 (26.4%)
	Probably	0	3 (4.7%)	3 (3.9%)	0	3 (2.7%)
	Very likely	1 (8.3%)	1 (1.6%)	2 (2.6%)	0	2 (1.8%)
SAEs related to study drug Investigator's assessment	Any	0	1 (1.6%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
	Possibly	0	1 (1.6%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
	Probably	0	0	0	0	0
	Very likely	0	0	0	0	0

AE=adverse event; SAE=serious AE; SMQ=standardized MedDRA query; TEAE=treatment-emergent AE
Treatment-emergent AE: AE that occurs after the first dose and up to 2 days after the last dose of study agent.
Off-treatment AE: AE that starts from 3 days after the last dose of study drug to last contact date inclusively.
Pre-treatment AE: AE that starts before the first dose of study agent.
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.
Bleeding AEs are selected by using the hemorrhages SMQ excluding lab terms. Those unselected are non-bleeding AEs.
Source: 5.3.5.1.1 R-13703/Planned analysis/TSFAE01

2.7.4.3.1.1 比較的よく見られる有害事象

2.7.4.3.1.1.1 TEAE

いずれかの群（パート A のリバーロキサバン群、パート B のリバーロキサバン群、パート B の ASA 群のうちいずれかの群、以下同様）で 10%超の被験者に認められた TEAE を器官別大分類及び基本語別に表 2.7.4.3-2 に、すべての TEAE を 5.3.5.1.3 18226_add1/Table 1/1 に示す。

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（5.3.5.1.1 R-13703/Post-hoc analysis/LSFAEPH01）、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（5.3.5.1.3 18226_add1/Table 1/1）。

表 2.7.4.3-2 いずれかの群で 10%超の被験者に認められた TEAE（試験 18226、全体集団、SAF）

System organ class Preferred term Analysis set: Safety	器官別大分類 基本語	Rivaroxaban Part A 12	 Part B 64	 Total 76	Aspirin Part B 34	Total 110
Subjects with 1 or more TEAEs		11 (91.7%)	55 (85.9%)	66 (86.8%)	29 (85.3%)	95 (86.4%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	8 (66.7%)	40 (62.5%)	48 (63.2%)	22 (64.7%)	70 (63.6%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	1 (8.3%)	14 (21.9%)	15 (19.7%)	6 (17.6%)	21 (19.1%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (16.7%)	9 (14.1%)	11 (14.5%)	5 (14.7%)	16 (14.5%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (41.7%)	29 (45.3%)	34 (44.7%)	9 (26.5%)	43 (39.1%)
Pleural effusion	胸水	3 (25.0%)	12 (18.8%)	15 (19.7%)	2 (5.9%)	17 (15.5%)
Cough	咳嗽	0	10 (15.6%)	10 (13.2%)	3 (8.8%)	13 (11.8%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	6 (50.0%)	19 (29.7%)	25 (32.9%)	9 (26.5%)	34 (30.9%)
Vomiting	嘔吐	3 (25.0%)	9 (14.1%)	12 (15.8%)	3 (8.8%)	15 (13.6%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	4 (33.3%)	18 (28.1%)	22 (28.9%)	10 (29.4%)	32 (29.1%)
Fall	転倒	0	2 (3.1%)	2 (2.6%)	5 (14.7%)	7 (6.4%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	3 (25.0%)	19 (29.7%)	22 (28.9%)	9 (26.5%)	31 (28.2%)
Ecchymosis	斑状出血	0	6 (9.4%)	6 (7.9%)	5 (14.7%)	11 (10.0%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (8.3%)	17 (26.6%)	18 (23.7%)	8 (23.5%)	26 (23.6%)
Pyrexia	発熱	1 (8.3%)	15 (23.4%)	16 (21.1%)	7 (20.6%)	23 (20.9%)

TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: Treatment-emergent adverse event is defined as an adverse event that occurs after the first dose and up to 2 days after the last dose of study agent.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event.
Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as denominator.
Note: Adverse events are coded using MedDRA Version 23.0
Note: The organ classes and preferred terms are sorted in descending order of incidence based on Rivaroxaban (total).
Note: 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.
Source: 5.3.5.1.1 R-13703/Planned analysis/TSFAE06

2.7.4.3.1.1.2 治験薬と関連のある TEAE

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（5.3.5.1.3 18226_add1/Table 1/1）。

2.7.4.3.1.1.3 重症度別の TEAE

重症度が高度の TEAE は、パート B のリバーロキサバン群でうっ血性心不全、網膜剥離、喉頭炎、肺炎、ワクチン接種部位膿瘍、痙攣発作、鼻出血、胸水及び出血性ショック〔各 64 例中 1 例（1.6%）〕、ASA 群でインフルエンザ、扁桃炎、上気道感染、痙攣発作、失神及び気管支痙攣〔各 34 例中 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症度が高度の TEAE は発現しなかった（5.3.5.1.3 18226_add1/Table 1/2）。パート B のリバーロキサバン群の鼻出血及び出血性ショックは、治験薬と関連ありと判断された（5.3.5.1.3 18226_add1/Table 1/3）。

2.7.4.3.1.1.4 発現時期別の TEAE

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（5.3.5.1.3 18226_add1/Table 1/4）。

2.7.4.3.1.2 死亡

試験期間中に死亡は認められなかった（5.3.5.1.1 R-13703/Planned analysis/LSFDTH01）。

2.7.4.3.1.3 重篤な有害事象

重篤な TEAE を表 2.7.4.3-3 に示す。

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（5.3.5.1.1 R-13703/Planned analysis/TSFAE04）。

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（5.3.5.1.1 R-13703/Planned analysis/LSFAE02）。

表 2.7.4.3-3 重篤な TEAE（試験 18226、全体集団、SAF）

System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Rivaroxaban Part A	 Part B	 Total	Aspirin Part B	Total
Analysis set: Safety		12	64	76	34	110
Subjects with 1 or more TESAEs		6 (50.0%)	18 (28.1%)	24 (31.6%)	8 (23.5%)	32 (29.1%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (16.7%)	9 (14.1%)	11 (14.5%)	3 (8.8%)	14 (12.7%)
Pleural effusion	胸水	2 (16.7%)	9 (14.1%)	11 (14.5%)	2 (5.9%)	13 (11.8%)
Chylothorax	乳び胸	0	1 (1.6%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Bronchospasm	気管支痙攣	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.9%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	3 (25.0%)	5 (7.8%)	8 (10.5%)	4 (11.8%)	12 (10.9%)
Laryngitis	喉頭炎	1 (8.3%)	1 (1.6%)	2 (2.6%)	0	2 (1.8%)
Pneumonia	肺炎	1 (8.3%)	1 (1.6%)	2 (2.6%)	1 (2.9%)	3 (2.7%)
Bronchitis	気管支炎	1 (8.3%)	0	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	0	1 (1.6%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Stoma site cellulitis	ストーマ部蜂巣炎	0	1 (1.6%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Vaccination site abscess	ワクチン接種部位膿瘍	0	1 (1.6%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Viral infection	ウイルス感染	1 (8.3%)	0	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Influenza	インフルエンザ	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.9%)
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.9%)
Wound abscess	創部膿瘍	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.9%)
Cardiac disorders	心臓障害	0	2 (3.1%)	2 (2.6%)	0	2 (1.8%)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	0	1 (1.6%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	0	1 (1.6%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Investigations	臨床検査	0	2 (3.1%)	2 (2.6%)	0	2 (1.8%)
Investigation	検査	0	1 (1.6%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Weight decreased	体重減少	0	1 (1.6%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Nervous system disorders	神経系障害	0	2 (3.1%)	2 (2.6%)	2 (5.9%)	4 (3.6%)
Partial seizures with secondary generalisation	二次性全般化を伴う部分発作	0	1 (1.6%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Seizure	痙攣発作	0	1 (1.6%)	1 (1.3%)	1 (2.9%)	2 (1.8%)
Syncope	失神	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.9%)
Eye disorders	眼障害	0	1 (1.6%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Periorbital oedema	眼窩周囲浮腫	0	1 (1.6%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (8.3%)	0	1 (1.3%)	1 (2.9%)	2 (1.8%)
Pyrexia	発熱	1 (8.3%)	0	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Swelling face	顔面腫脹	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.9%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	1 (1.6%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Stoma site pain	ストーマ部疼痛	0	1 (1.6%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Vascular disorders	血管障害	0	1 (1.6%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Shock haemorrhagic	出血性ショック	0	1 (1.6%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)

TESAE=treatment-emergent serious adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities
Note: Treatment-emergent adverse event is defined as an adverse event that occurs after the first dose and up to 2 days after the last dose of study agent.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event.
Note: Adverse events are coded using MedDRA Version 23.0
Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as denominator.
Note: The organ classes and preferred terms are sorted in descending order of incidence based on Rivaroxaban (total).
Note: 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.
Source: 5.3.5.1.1 R-13703/Planned analysis/TSFAE04

重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表を、5.3.5.1.3 18226_add1/Table 1/6 に示した。

2.7.4.3.1.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.3.1.4.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

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（表 2.7.4.3-1）。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（5.3.5.1.1 R-13703/LSFAE12）。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。

2.7.4.3.1.4.2 特に注目すべき有害事象

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（5.3.5.1.1 R-13703/Section 7.3.2.4）。

2.7.4.3.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

TEAE の器官別大分類では、「感染症および寄生虫症」63.6%（70/110 例）〔パート B のリバーロキサバン群 62.5%（40/64 例）、ASA 群 64.7%（22/34 例）、パート A のリバーロキサバン群 66.7%（8/12 例）〕の発現割合が最も高く、次いで「呼吸器、胸郭および縦隔障害」39.1%（43 例）〔45.3%（29 例）、26.5%（9 例）、41.7%（5 例）〕及び「胃腸障害」30.9%（34 例）〔29.7%（19 例）、26.5%（9 例）、50.0%（6 例）〕であった（5.3.5.1.1 R-13703/Planned analysis/TSFAE08）。

2.7.4.3.2 個別有害事象の文章による説明

「重大な出血事象」、重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した被験者の詳細は、5.3.5.1.1 R-13703/Narratives に記載した。

2.7.4.3.3 日本人集団の結果

日本人集団における有害事象の要約を表 2.7.4.3-4 に示す。

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。

表 2.7.4.3-4 有害事象の要約（試験 18226、日本人集団、SAF）

Figures denote number (%) of subjects.		Rivaroxaban Part B	Aspirin Part B	Total
	Analysis set: Safety	8	1	9
All AEs	Any	8 (100.0%)	1 (100.0%)	9 (100.0%)
	Pre-treatment	3 (37.5%)	0	3 (33.3%)
	Treatment emergent	8 (100.0%)	1 (100.0%)	9 (100.0%)
	Off-treatment	5 (62.5%)	1 (100.0%)	6 (66.7%)
All non-bleeding AEs	Any	8 (100.0%)	1 (100.0%)	9 (100.0%)
	Pre-treatment	1 (12.5%)	0	1 (11.1%)
	Treatment emergent	8 (100.0%)	1 (100.0%)	9 (100.0%)
	Off-treatment	5 (62.5%)	1 (100.0%)	6 (66.7%)
All SAEs	Any	2 (25.0%)	0	2 (22.2%)
	Pre-treatment	0	0	0
	Treatment emergent	1 (12.5%)	0	1 (11.1%)
	Off-treatment	1 (12.5%)	0	1 (11.1%)
All non-bleeding SAEs	Any	1 (12.5%)	0	1 (11.1%)
	Pre-treatment	0	0	0
	Treatment emergent	0	0	0
	Off-treatment	1 (12.5%)	0	1 (11.1%)
TEAEs resulting in permanent discontinuation of study drug	Any	1 (12.5%)	0	1 (11.1%)
	Serious	1 (12.5%)	0	1 (11.1%)
	Non-serious	0	0	0
AEs related to study drug Investigator's assessment	Any	4 (50.0%)	0	4 (44.4%)
	Possibly	4 (50.0%)	0	4 (44.4%)
	Probably	1 (12.5%)	0	1 (11.1%)
	Very likely	0	0	0
SAEs related to study drug Investigator's assessment	Any	1 (12.5%)	0	1 (11.1%)
	Possibly	1 (12.5%)	0	1 (11.1%)
	Probably	0	0	0
	Very likely	0	0	0

AE=adverse event; SAE=serious AE; SMQ=standardized MedDRA query; TEAE=treatment-emergent AE
Treatment-emergent AE: AE that occurs after the first dose and up to 2 days after the last dose of study agent.
Off-treatment AE: AE that starts from 3 days after the last dose of study drug to last contact date inclusively.
Pre-treatment AE: AE that starts before the first dose of study agent.
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.
Bleeding AEs are selected by using the hemorrhages SMQ excluding lab terms. Those unselected are non-bleeding AEs.
Source: 5.3.5.1.2 18226_J_analysis/TSFAEJP01

日本人集団における TEAE は、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。よくみられた TEAE は上咽頭炎〔リバーロキサバン群（7/8 例）、ASA 群（1/1 例）〕であった（5.3.5.1.2 18226_J_analysis/TSFAEJP03、5.3.5.1.3 18226_add1/Table 1/1）。

日本人集団における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で 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（5.3.5.1.3 18226_add1/Table 1/1）。

日本人集団における重症度が高度の TEAE は、パート B のリバーロキサバン群の鼻出血及び出血性ショック（各 1 例）であり、いずれの事象も治験薬と関連ありと判定された（5.3.5.1.3 18226_add1/Table 1/2、1/3）。

日本人集団における発現時期別の TEAE は、パート B のリバーロキサバン群では第 1 日～第 90 日で 7/8 例、第 91 日～第 180 日で 4/8 例、第 181 日～第 270 日で 6/7 例、第 271 日～第 360 日で 4/7 例及び第 361 日～第 450 日で 0/2 例であった。ASA 群ではそれぞれ 1/1 例、1/1 例、1/1 例、0/1 例であり、第 361 日～第 450 日に該当する被験者はいなかった（5.3.5.1.3 18226_add1/Table 1/4）。

日本人集団における重篤な 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った（5.3.5.1.2 18226_J_analysis/TSFAEJP04）。

日本人集団において、パート B のリバーロキサバン群の 1 例（12.5%）が出血性ショックで治験薬の投与を中止した（5.3.5.1.2 18226_J_analysis/LSFAEJP12）。

全体集団との比較

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。

2.7.4.4 臨床検査値の評価

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（5.3.5.1.1 R-13703/Planned analysis/TSFLAB01）。

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（5.3.5.1.1 R-13703/Planned analysis/TSFLAB02、TSFLAB02J）。

あらかじめ規定された ALT 及びビリルビンの組合せによる臨床検査値異常（ALT が 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（5.3.5.1.1 R-13703/Planned analysis/TSFLAB05）。

日本人集団においても、血液学的検査及び血液生化学的検査に特に問題は認められなかった（5.3.5.1.2 18226_J_analysis/TSFLABJP01、TSFLABJP02、TSFLABJP03、TSFLABJP04、TSFLABJP05）。

2.7.4.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

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（5.3.5.1.1 R-13703/Planned analysis/TSFVIT01）。

日本人集団においても、バイタルサイン（体重及び身長）の平均値の推移はリバーロキサバン群及び ASA 群で同様であった（5.3.5.1.2 18226_J_analysis/TSFVITJP01）。

2.7.4.6 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.6.1 内因性要因

試験 18226 において、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調整した用法・用量でリバーロキサバンを小児に投与したときの曝露量〔$AUC(0\text{-}24)_{ss}$〕の個別値は、大部分が成人の曝露量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。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、曝露量には広い範囲で重複が認められた。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、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。日本人は 8 例のみの結果であることから、解釈には注意を要する（2.7.2.2.1.3）。

他の内因性要因に関する追加解析は、被験者数が少なかったため実施しなかった。

2.7.4.6.2 外因性要因

成人における薬物動態の結果に基づき、試験 18226 での小児へのリバーロキサバン投与は食事の有無を考慮せずに行った。リバーロキサバンの経口投与での吸収及びバイオアベイラビリティに対する食事の影響は、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）の M2.7.1.1.2.5 に記載した。それ以外の食事の影響を検討した試験は行っていない。

2.7.4.6.3 薬物相互作用

成人で得られている結果に基づき、試験 18226 では P 糖タンパク阻害剤及び強力なチトクローム P450 3A4（CYP3A4）阻害薬又は誘導薬を定められた期間（試験組入れ前 4 日～2 週間）に受けた被験者は除外し、試験期間中の併用も禁止した。

抗血小板薬、抗炎症薬又は抗凝固薬の併用による影響は成人と同様と考えられるため（CTD-小児 VTE M2.7.2.1.2.5.2）、試験 18226 では薬物相互作用の検討を目的とした評価は行わなかった。

小児の静脈血栓塞栓症（VTE）患者を対象とした臨床試験の結果からは、成人で知られている以外の新たな薬物相互作用の可能性は認められなかった（CTD-小児 VTE M2.7.2.1.2.5.1）。

2.7.4.6.4 妊娠及び授乳時の使用

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、妊娠例は認められなかった。

2.7.4.6.5 過量投与

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。

2.7.4.6.6 薬物乱用

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、薬物乱用は認められなかった。

2.7.4.6.7 離脱症状及び反跳現象

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、離脱症状及び反跳現象は認められなかった。

2.7.4.6.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

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、自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害は認められなかった。

2.7.4.7 市販後データ

本項では以下の内容について記載する。

・リバーロキサバンが小児用に市販されている各国から報告された症例（13 例）

・リバーロキサバンが小児用に市販されていない、または市販前の時期に、各国から報告された症例（402 症例）

2.7.4.7.1 小児用のリバーロキサバンの市販状況

リバーロキサバンは、以下の国々で小児用に市販されている（市販後データ解析のためのデータロック日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。

- リバーロキサバン 15mg 及び/又は 20mg フィルムコート錠

  イギリス、EU、カナダ、日本、ベルギー、ノルウェー、パラグアイ、ウルグアイ、コスタリカ、キューバ、ドミニカ共和国、エルサルバドル、グアテマラ、ホンジュラス

- リバーロキサバン 1mg/mL 経口懸濁液剤用のドライシロップ

  イギリス、ドイツ、カナダ、アイルランド、日本、ベルギー、オランダ、ノルウェー、オーストリア、フィンランド、スウェーデン、エストニア

  更に、経口懸濁液用のドライシロップは、現在、フランスの早期アクセスプログラム「リバーロキサバンのためのコホート ATU」（プロトコル：21881）の枠組みで、小児への使用が可能である。本プログラムは、重度又は希少疾病で、承認された代替治療法の選択肢がなく、高いアンメットメディカルニーズのある患者に、早期の医薬品提供を可能にすることを目的としたもので、フランスで行われている Autorisation Temporaire d’Utilisation（ATU）プログラムである。

- リバーロキサバン 10mg フィルムコート錠、10mg 及び 15mg OD（口腔内崩壊）錠、10mg 及び 15mg 細粒分包は、日本のみで市販されている。

2.7.4.7.2　小児への適応が承認されている国からの市販後症例報告

リバーロキサバンが小児 VTE 治療及び再発抑制の適応症で市販されている国から、2021 年 1 月 12 日～2021 年 9 月 15 日の間に、13 例の症例が報告された（表 2.7.4.7-1）。

表 2.7.4.7-1　リバーロキサバンが小児 VTE 治療及び再発抑制の適応症で市販後に報告された症例数

ドイツ	5
オランダ	2
ベルギー	1
スウェーデン	1
イギリス	2
カナダ	2
合計	13

VTE = venous thromboembolism 静脈血栓塞栓症

適応症「小児 VTE 治療及び再発抑制」において、2021 年 1 月 12 日～2021 年 9 月 15 日の間にリバーロキサバンへの曝露が報告された小児の全該当症例を表 2.7.4.7-2 に示す。

リバーロキサバンが妊娠前もしくは妊娠中の母体へ曝露された 2 例（スウェーデン 1 症例：管理番号 [redacted]、ドイツ 1 症例：管理番号 [redacted]）については、小児における本適応症でのリバーロキサバンの使用とは関連しないため、表 2.7.4.7-2 には含めていない。

血栓性静脈炎が 1 件報告されている（管理番号 [redacted]）。血栓性静脈炎は、成人において未知の副作用（ADR）であり、小児開発の EINSTEIN-Jr プログラムにおいて ADR の特定に用いた小児データ（リバーロキサバン：412 例、実薬対照薬：188 例）でも報告されていない。

表 2.7.4.7-2　小児 VTE 治療及び再発抑制の適応症でリバーロキサバンが市販されている国から報告された小児症例

症例番号	発現国	報告されたイベント	年齢（歳）	報告された適応症
[redacted]	カナダ	血栓性静脈炎	1[redacted]	抗凝固療法
コメント	患者はリバーロキサバン 20mg 製剤を 1 日 20mg で投与開始した。投与期間は 1 日であった。 患者は血栓性静脈炎（重篤度判定基準は入院）を発現した（発現時期不明）。併用薬にクロバザム、ラコサミド及びメチルフェニデートが含まれていた。報告時、血栓性静脈炎の転帰は不明であった。 報告者は、リバーロキサバン 20mg と血栓性静脈炎との因果関係について評価を提供しなかった。			
[redacted]	カナダ	血尿	1[redacted]	不整脈予防
コメント	患者はリバーロキサバン 20mg 製剤を 1 日 20mg で投与開始した。 患者は血尿（重篤度判定基準は入院）を発現し（発現時期不明）3 日間続いた。報告時、血尿は回復していた。 併用薬にフロセミド、ヒドロクロロチアジド、スピロノラクトン、ナドロール及びフェノキシメチルペニシリン（ペニシリン V）が含まれていた。 報告者は、リバーロキサバン 20mg と血尿との因果関係について評価を提供しなかった。			
[redacted]	ドイツ	発疹	1[redacted]	心障害
コメント	患者はリバーロキサバンを投与された。投与量、投与頻度及び投与期間は不明であった。 投与終了 3 日前に患者は発疹を発現し、同日に回復した。 報告者は、リバーロキサバンと発疹との因果関係について評価を提供しなかった。			
[redacted]	オランダ	水疱 紅斑性皮疹 そう痒性皮疹 皮膚変色	－	心房血栓症
コメント	患者はリバーロキサバン 1 日 5mg の投与を開始した。 患者が本剤投与前に投与されていた薬剤は、適応症は報告されていないが、本剤投与前日まではトラマドール、本剤投与 2 日前まではイトラコナゾール、シプロフロキサシンであった。 併用薬は、本剤投与 44 日前より、コレカルシフェロール、エソメプラゾール、koelzalf、リドカイン、prilocaine、マクロゴール、メルカプトプリン、メトトレキサート、オンダンセトロン及びスルファメトキサゾール、トリメトプリムであった。			
[redacted]	オランダ	口の感覚鈍麻	1[redacted]	下肢血栓症
コメント	患者の体重は 50kg を超えていた。 患者はオキシコドン 5mg の投与を開始した（投与頻度不明）。 投与開始 2 日後、リバーロキサバン 15mg の投与を開始し（投与頻度不明）、同日に患者は口の感覚鈍麻を発現した。 報告者は、リバーロキサバン 15mg と口の感覚鈍麻との因果関係について評価を提供しなかった。			

2.7.4.7.3　リバーロキサバンが小児用に市販されている国での偶発的曝露と製品使用の問題

EU、イギリス及びその他のいくつかの国において、リバーロキサバンが小児の VTE 治療及び再発抑制を適応症として承認後に、低年齢の小児への偶発的曝露の症例報告がなされている（表 2.7.4.7-3）。

表 2.7.4.7-3　小児 VTE 治療及び再発抑制の適応症でリバーロキサバンが市販されている国から報告された偶発的曝露を受けた小児症例

症例番号	発現国	報告されたイベント	年齢（歳）	報告された適応症
[redacted]	ドイツ	患者の[redacted]歳の娘によるリバーロキサバン 20mg 錠 1 錠摂取の疑い	[redacted]	－
コメント		患者からの報告。 患者の[redacted]歳の娘は、リバーロキサバン 20mg のブリスター包装から錠剤を取り出し、それを飲み込んだ可能性がある（可能性は低い）。 患者が朝に錠剤を自分が服用したのか、それとも娘が飲み込んだのかは確かではない。娘には現在、訴えや異常所見はない。		
[redacted]	ベルギー	子供が 1 錠飲み込んだ	[redacted]	－
コメント		偶発的な製品曝露が[redacted]歳女児患者に起こった。 患者はリバーロキサバン 15mg 製剤（経口）1 錠を 1 回飲み込んだ。体調は良好である。		

他の事例では、リバーロキサバンの小児への製品使用の問題及び製品処方の問題のみとしての報告がなされている（表 2.7.4.7-4）。

Breen の文献[1] に由来する 1 例では、小児 VTE 治療及び再発抑制の適応症で市販される前に、腸骨大腿深部静脈血栓症と診断された 16 歳患者にリバーロキサバンを使用したことが報告されている。静脈ステントを下大静脈と腸骨大腿静脈に挿入した。術後の抗凝固療法はワルファリンで行い、後にリバーロキサバンに切り替えられた。患者の症状は 3～4 ヵ月で改善し、下腿潰瘍は治癒した（[redacted]）。

表 2.7.4.7-4　小児 VTE 治療及び再発抑制の適応症で、リバーロキサバンが市販されている国から報告された小児における製品使用の問題及び製品処方の問題

症例番号	発現国	報告されたイベント	年齢（歳）	報告された適応症
[redacted]	イギリス	1 日 15mg「半錠」の処方	1[redacted]	－
コメント		製品使用の問題及び製品使用過程における誤った技法（処方せんに「年齢 1[redacted] 歳半」と記載されていたが、「1 日 15mg の半錠」の処方がなされた）		
[redacted]	イギリス	小児における本適応での市販前に 16 歳患者に処方されたリバーロキサバン	16	深部静脈血栓症
コメント		文献症例：深部静脈血栓症のためにリバーロキサバンフィルムコーティング錠を投与された 16 歳男性患者における製品使用の問題と適応外使用。 参照文献： Breen 2020 [1)]		
[redacted]	ドイツ	リバーロキサバン 2.5mg（半錠にしたもの）を生後[redacted]週間の小児に処方	[redacted]	－
コメント		製品処方の問題及び適応外使用〔リバーロキサバン 2.5mg（半錠にしたもの）が生後[redacted]週間の小児に処方された〕		
[redacted]	ドイツ	リバーロキサバン 5mg を 1 日 2 回投与すべき[redacted]歳の小児患者に体重 4kg までの小児用リバーロキサバン懸濁剤と 1ml シリンジが処方された	[redacted]	－
コメント		薬剤師からの報告。 製品処方の問題（[redacted]歳の小児は 1 日 2 回 5mg を処方されるべきだったが、医師が記載を間違え、4kg までの小児用の懸濁剤と 1ml シリンジが処方されたことが判明した）		

フランスの早期アクセスプログラム

フランスの早期アクセスプログラム〔リバーロキサバンのコホート ATU（プロトコル：21881）〕から、経口懸濁液用のリバーロキサバン 1mg/mL ドライシロップ製剤について、2 例の小児患者から合計 3 件の市販後症例報告を受けた。2 例中 1 例からは 2 件報告され、いずれも非重篤と判断された（1 件は鼻出血で、1 件は体重増加であった）。これらの症例の概要を表 2.7.4.7-5 に示す。

表 2.7.4.7-5 フランスの早期アクセスプログラムにおける小児の市販後報告の概要

症例番号	発現国	報告されたイベント	年齢（歳） 性別	報告された適応症
[redacted]	フランス	開始からフォローアップまでに体重が増加（5%超え）	[redacted] 男性	静脈血栓塞栓症 （大脳静脈洞血栓症）
コメント	基礎疾患の血栓塞栓症は感染症に起因するものであった。患者はリバーロキサバン 103.4mg（250mL 容器にドライシロップ製剤 5.25g 入ったもの）を処方された。患者に異常な体重増加が認められたが、リバーロキサバンによる治療は変更されず、異常な体重増加は回復した。本事象は企業判断により非重篤であり、リバーロキサバンとの因果関係はなしと判定された。			
[redacted]	フランス	鼻出血	[redacted] 男性	静脈血栓塞栓症 （大脳静脈洞血栓症）
コメント	上記 [redacted] と同一症例である。基礎疾患の血栓塞栓症は感染症に起因するものであった。リバーロキサバン 10mg/日の内服開始 1 週間後、5mL/2 日に変更した。2 ヵ月と 11 日後に鼻出血が出現し、同日回復した。リバーロキサバンによる治療に変更はなかった。報告者は、鼻出血はリバーロキサバンと関連があるが、臨床的に症候性のもので非重篤であり重大ではない出血と判断した。鼻出血を改善するための処置は施されなかった。			
[redacted]	フランス	侵襲的心臓カテーテル検査	不明 不明	血栓症（NOS）
コメント	患者は、リバーロキサバンの経口懸濁液用 1mg/mL ドライシロップで 1 日 2.4 mg 投与を開始した。その後、患者が心臓カテーテル検査を受けていたことが判明し（重篤度判定基準は医学的に重要）、リバーロキサバンの投与は 2 日間中断された。リバーロキサバン投与再開 20 日後から、16 日間で 1 日 2.7mg まで漸増した。 報告者は、心臓カテーテル挿入はリバーロキサバンとは因果関係なしと考えた。 出血はなく併用薬の変更もなかった。血栓症が回復したため、医師の判断により、リバーロキサバンの治療は漸増 16 日後の時点で中止された。			

2.7.4.7.4 リバーロキサバンが小児用に市販されていない、または市販前の時期に、各国から報告された小児への曝露

小児開発プログラム以外でリバーロキサバンの曝露を受けた小児症例については、定期的評価としてリバーロキサバンの定期的安全性最新報告/定期的ベネフィット・リスク評価報告（PSURs/PBRERs）でレビューした。これらは、親を介した曝露、小児患者による偶発的な使用、投薬過誤、過量投与及び医療目的での臨時の意図的使用に関連していた。18 歳未満のこれらの症例のレビューでは、特にリスクは明らかにされなかった。

リバーロキサバンの市販が開始された 2008 年から本解析のデータロックポイントである 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに、治験依頼者のグローバル安全性データベースには、小児開発プログラム以外で 18 歳未満の小児患者における既承認の適応症に関する情報がないリバーロキサバン使用について 402 件の市販後症例が集積された（表 2.7.4.7-6）。そのうち、38 例は文献報告であり、39 例は医師による独立した臨床試験の公表された報告書であった。残りの 325 例はその他の自発報告から受け取った。各国の症例報告数は、米国（77）、ドイツ（54）、フランス（49）、ブラジル（39）、中国（20）、イギリス（16）、スイス（15）、オーストラリア（12）、南アフリカ（12）、トルコ（12）、カナダ（8）、オランダ（8）、オーストリア（7）、ベルギー（7）、日本（6）、コスタリカ（4）、イスラエル（4）、イタリア（4）、スウェーデン（4）、クロアチア（4）、メキシコ（3）、ポーランド（3）、ロシア（3）、シンガポール（3）、その他 2 例以下（＜0.5%）であった。

表 2.7.4.7-6 小児に対する適応のない国からの市販後報告症例（20■年■月■日まで）

Total	MedDRA Preferred Term		402
Medically confirmed 医学的に確認されたもの		80.6%	324
Indication 適応症	No information on indication available 適応症に関する情報なし		185
	Missing information on indication 適応症に関する情報なし		157
	Product used for an unknown indication 適応症不明の製品使用		28
	Accidental exposure and misuse 偶発的な曝露と誤用		7
	Indication: Accidental exposure to product 適応症：製品への偶発的な曝露		6
	Indication of suicidal attempt 自殺企図の適応症		1
	Information on indication available* 適応症の情報あり		263
	VTE treatment 静脈血栓塞栓症の治療	79.1%	208/263
	Venous embolism 静脈塞栓症		58
	Thrombosis 血栓症		30
	Venous thrombosis limb 四肢静脈血栓症		3
	Venous thrombosis 静脈血栓症		6
	DVT 深部静脈血栓症		66
	Pulmonary embolism or thrombosis 肺塞栓症若しくは血栓症		45
	VTE prevention 静脈血栓塞栓症の抑制	17.1%	45/263
	Other VTE-related indications その他の静脈血栓塞栓症に関連する適応症	8.7%	23/263
	Jugular vein thrombosis 頚静脈血栓症		3
	Vena cava thrombosis 大静脈血栓症		5
	Pelvic venous thrombosis 骨盤静脈血栓症		4
	Portal vein thrombosis 門脈血栓症		3
	Axillary vein thrombosis 腋窩静脈血栓症		2
	Thrombosis in device 医療機器内血栓		1
	May-Thurner Syndrome マイ・トゥルナー症候群		4
	Lemierre syndrome レミエール症候群		1
	Prevention of thrombosis in orthopaedic surgery 整形外科における血栓症の予防	3.0%	8/263
	Stroke prevention in atrial fibrillation 心房細動における脳卒中予防	2.3%	6/263
	Cerebral vein sinus thrombosis 脳静脈洞血栓症	2.6%	7/263
	Congenital hypercoagulable disorder (e.g. factor V deficiency) and unspecific indications 先天性凝固亢進性障害（例：第 V 因子欠乏症）及び非特異的適応症	3.8%	10/263

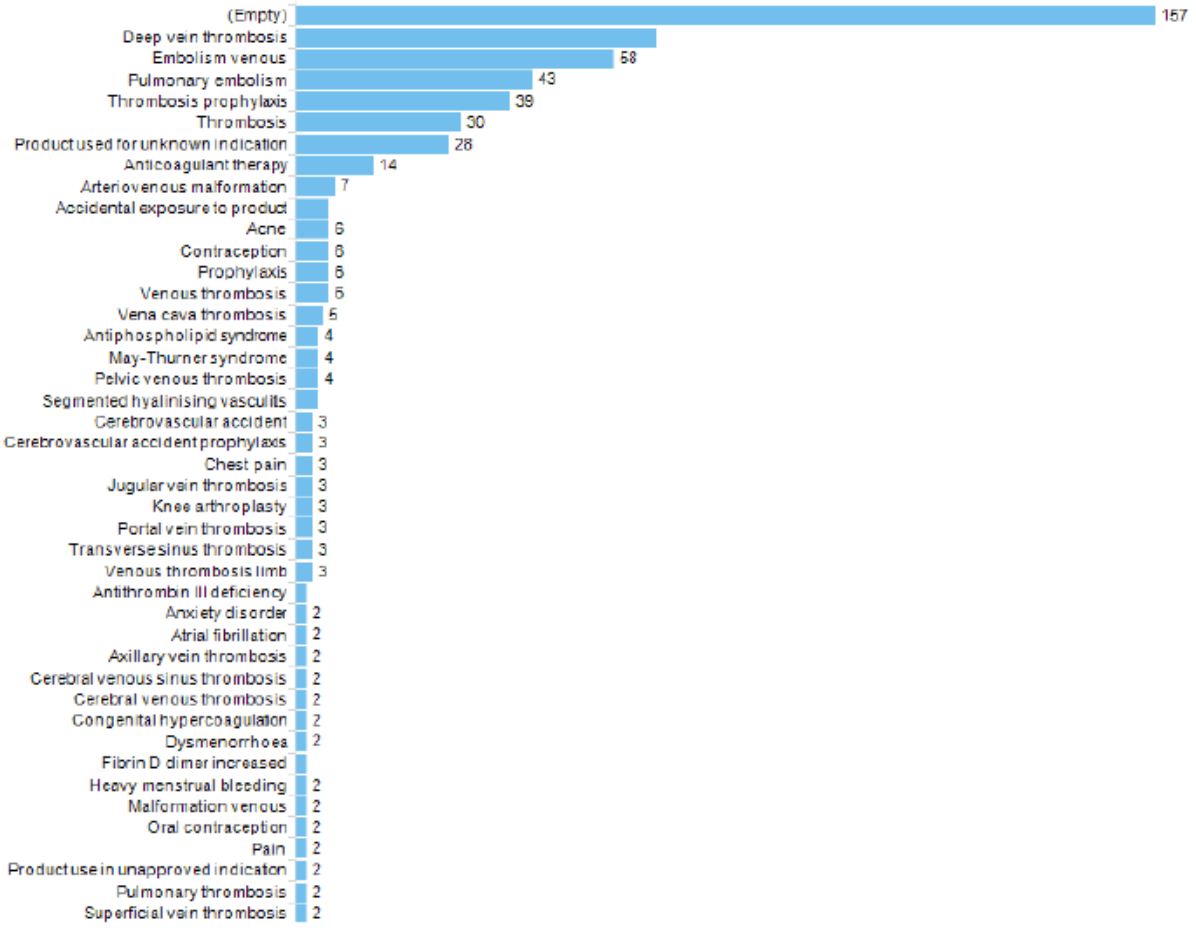
Case serious 重篤症例			141
At least one bleeding event 少なくとも 1 つの出血事象			46
At least one thromboembolic event 少なくとも 1 つの血栓塞栓性事象			51
At least one bleeding event and one thromboembolic event 少なくとも 1 つの出血イベントと 1 つの血栓塞栓性イベント			9
Overdose 過量投与			7
Accidental exposure 偶発的曝露			48
Age distribution 年齢分布	Neonate (<1 month) 新生児（<1 ヵ月）	5.5%	22/402
	Infant (≥1 month <2 years) 乳幼児（1 ヵ月以上 2 歳未満）	7.7%	31/402
	Child (≥2 years, <13 years) 小児（2 歳以上、13 歳未満）	23.4%	94/402
	Adolescent (≥13 years, <18 years) 青年期（13 歳以上、18 歳未満）	63.4%	255/402

DVT=deep vein thrombosis, VTE=venous thromboembolism.
*Multiple specifications are possible.
Product refers to rivaroxaban (Xarelto).

402 例の報告のうち、324 例（80.6%）が医学的に確認されており、263 例で適応に関する情報が提供されているため、これらの小児患者には意図的に治療されていたことが示唆された。139 例（適応症に関する情報がない 114 例、適応症不明としてリバーロキサバンが使用された 25 例）、リバーロキサバンの偶発的曝露 48 例、また、自殺企図の 1 例（表 2.7.4.7-7）については、適応症に関する情報は提供されていない。

18 歳未満の小児患者において 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータロックポイントまでに報告された症例で、最も頻度の高かった MedDRA 基本語にコード化された適応症は、深部静脈血栓症（66 例）、静脈塞栓症（58 例）、肺塞栓症（45 例）及び血栓症予防（45 例）であった（図 2.7.4.7-1）。

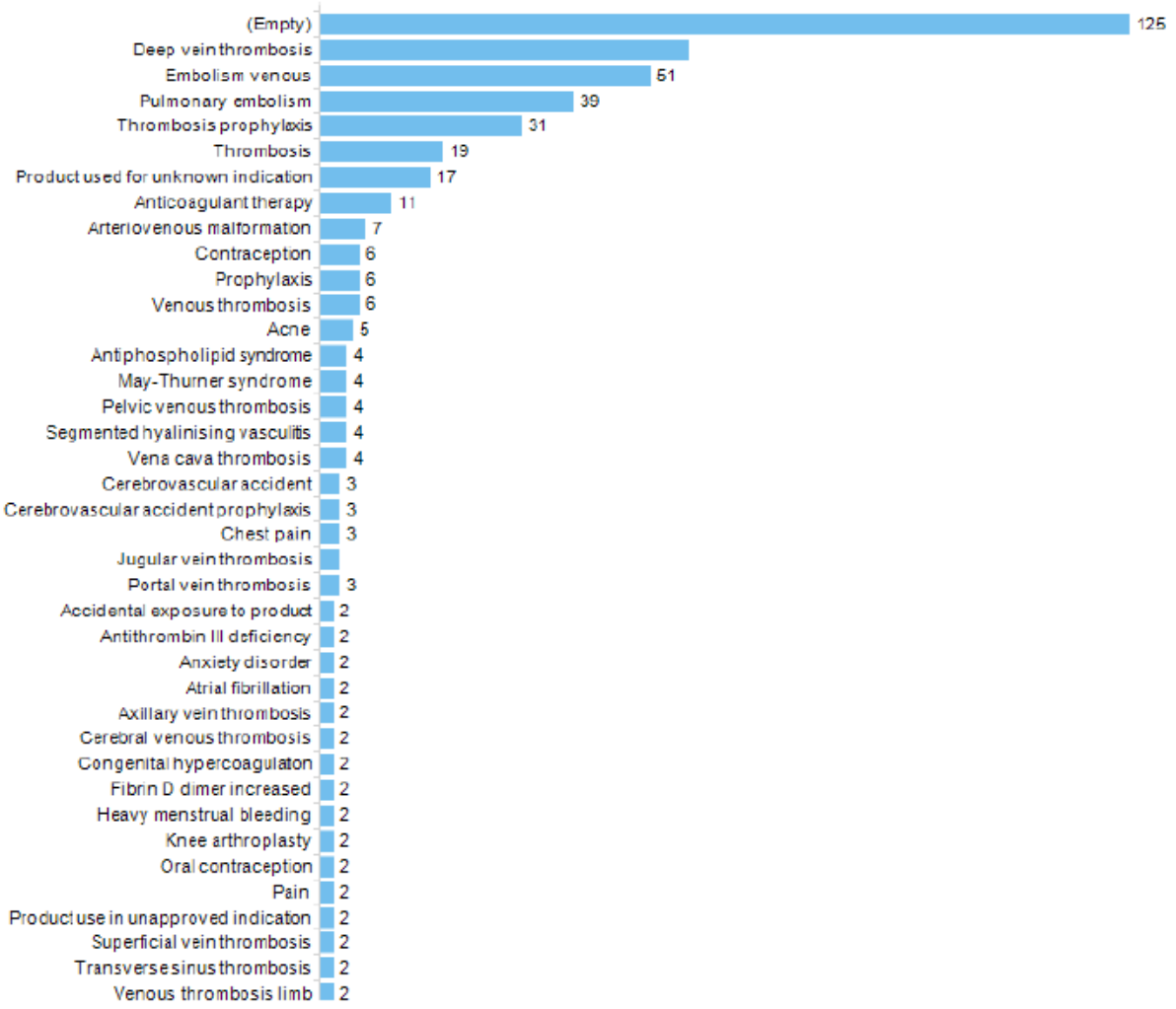
図 2.7.4.7-1　小児における適応症ごとの報告件数（402 例のうち 2 例以上報告された適応症のみ、MedDRA PT）〔20■ 年 ■ 月 ■ 日まで〕



DLP = data lock point
Note: (Empty) refers to missing indication.
only indications reported for ≥ 2 patient are shown. Based on 402 cases (■■■ 20■ data lock point)

医学的に確認され PT でコード化された小児症例における最も頻度の高い適応症は、深部静脈血栓症（57 例）、静脈塞栓症（51 例）、肺塞栓症（39 例）及び血栓症予防（31 例）であった（図 2.7.4.7-2）。

図 2.7.4.7-2　小児における医学的に確定診断された適応症ごとの報告件数（402 件のうち 2 例以上報告された適応症のみ、MedDRA PT）〔20■■ 年 ■ 月 ■■ 日まで〕



Note: (Empty) refers to missing indication. Based on 402 cases (■■■ 20■ data lock point).

402 例のうち 141 例（36. 1%）が重篤と判断された。その内訳は、1 件以上の出血事象〔SMQ 出血（広義）〕が 46 例、1 件以上の血栓塞栓症事象〔SMQ 塞栓及び血栓イベント、動脈、静脈、動脈と静脈の種類不明及び動脈と静脈の混合（狭義）〕が 51 例であり、このうち 9 例が両カテゴリーで重複していた（表 2.7.4.7-6）。

402 例中 7 例で過量投与（そのうち 3 例は企図的な過量投与）が報告され、その内訳は、偶発的過量投与の非重篤例 1 例、過量投与の重篤例 2 例、企図的過量投与の重篤例 3 例及び偶発的過量投与の重篤例 1 例を含む重篤例 6 例であった。過量投与が報告された症例の概要を症例経過からの関連コメントも含めて表 2.7.4.7-7 に示す。

表 2.7.4.7-7 過量投与が報告された症例（症例経過からの関連コメント）

症例番号 発現国	事象名(MedDRA PT)	症例の重篤度
[redacted] コスタリカ	企図的過量投与	重篤
コメント	リバーロキサバンを投与された1[redacted]歳の女性患者が、自殺企図で20錠を同時に服用した。腋窩静脈の血栓症の凝固検査においてわずかに変化が認められ、報告事象は適応外使用として報告された。 併存疾患に血栓性素因があった。 腋窩静脈の血栓症に対して、リバーロキサバン20mgの1日1回投与が開始された。患者には行動上の問題があり、その件について両親と話し合った後に、患者は20錠を同時に服用した。 報告者は、凝固検査が若干変化したが、患者の状態が良好であったため、入院は不要と判断した。本事象はおそらく自殺企図であったため、診察のため精神科医に転送された。	
[redacted] フランス	偶発的過量投与	非重篤
コメント	患者がリバーロキサバン20mg投与を開始した同日に、患者の子供による本製品への偶発的曝露が起こった。[redacted]歳男児がリバーロキサバン20mgを1錠又は2錠摂取した。	
[redacted] スイス	企図的過量投与	重篤
コメント	体重5[redacted]kgの1[redacted]歳女児が自殺企図で母親が所有する多数の医薬品を摂取した。嘔吐、思考散乱、右大腿部の疼痛、意識変動が認められたため、父親が女児を小児科救急外来（SAUP）に連れて行った。 身体症状がなくなったため、女児は精神科に転送され帰宅日まで入院した。	
[redacted] オーストラリア	過量投与	重篤
コメント	リバーロキサバンを投与された13歳女児が各種物質毒性（"薬物中毒"）とイレウスを発現した。 緊急内視鏡検査が実施され約100錠が回収された。 患者は生命を脅かす可能性のある大量の過量摂取をした。 薬物ベゾアに対して早期の内視鏡的除去と全腸管洗浄が行われ、毒性はほとんど発現しなかった。 内視鏡的除去は活性炭に結合しない薬剤やイレウスが発現した場合に有用である可能性がある。 参照文献：Chan Betty, 2017 [2)]	
[redacted] フランス	過量投与	重篤

症例番号 発現国	事象名(MedDRA PT)	症例の重篤度
コメント	深部静脈血栓症に対しリバーロキサバンフィルムコーティング錠を投与された1[redacted]歳女児が出血性貧血を発現した。 患者にリバーロキサバン（経口）1日30mgを15日投与後に出血性貧血が発現しリバーロキサバンの投与は中止された。報告時、出血性貧血は軽快していた。	
[redacted] オーストリア	偶発的過量投与	重篤
コメント	生後1[redacted]ヵ月の小児がリバーロキサバン20mg 2錠を誤って服用した。 凝固パラメータは繰り返し正常であった(Xa阻害活性を含む)。 臨床的にきわめて良好な全身状態で出血事象の徴候はなかった。 リバーロキサバンの摂取は確認されておらず、治療薬の薬物モニタリングは行われていなかった。おそらく本小児は錠剤を飲み込んでいなかったが、確かではない。観察のため1日入院した。	
[redacted] 米国	企図的過量投与	重篤
コメント	深部静脈血栓症および肺塞栓症のためにリバーロキサバン20mgフィルムコーティング錠を処方されていた16歳の女性患者が自殺企図でリバーロキサバン20mgを10～15錠を摂取した。 患者は活性炭投与で治療された。 リバーロキサバンの急性単回過量投与では、血液凝血障害が発現する可能性がある。腎機能が正常で健康な青年期患者では、活性炭のED投与と待機療法が良好な転帰と関連していた。 合併症のない青年期患者におけるリバーロキサバンの急性過量投与には、血液製剤又は反転剤の投与は必要ないかもしれない。 参照文献：Ha Catherine, 2020 [3)]	

報告された402例のうち、リバーロキサバンに対する偶発的曝露は48件（11.9%）報告されている。このうち、45例が具体的に小児患者によるリバーロキサバンへの偶発的曝露を報告しており、そのうち2例は過量投与の症例報告と重複しており、1例は偶発的過量投与の非重篤例、1例は偶発的過量投与の重篤例であった（表 2.7.4.7-7）。

報告された402例のうち、重篤基準に合致する死亡（事象の転帰が致死的）が3例に報告された。PTでは各種物質毒性が1例、肺低形成が1例、また、無酸素症及び早産の1例であった。1例目は、1[redacted]歳の女性患者において、リバーロキサバン、鉄、メトプロロール、アミオダロン、イブプロフェン、Rosuvastatinの摂取による致死的な自殺企図であった。2例目は、母親は避妊（銅コイル）していたにもかかわらず妊娠し、妊娠時にリバーロキサバンを服用していた。妊娠と診断された際に母親の薬は変更された。検視官は死因を重度の肺低形成及び臨床病理学的相関を伴う致命的な先天異常によるものと記録した。検視官と病理医は、入手可能なエビデンスに基づいてリバーロキサバンと乳児の死亡との因果関係については考察しなかった。 3例目は、[redacted]の母親がリバーロキサバンを投与された。約4ヵ月間、胎児はリバーロキサバンを経胎盤にて曝露された（用量及び頻度不明）。約3ヵ月後、早産及び無酸素症が発現し、死因は早産と無酸素症と報告された。報告者は、リバーロキサバンと無酸素症及び早産との因果関係の評価を提供しなかった。

リバーロキサバンの過量投与及び偶発的曝露が報告された 53 例のうち、14 例は重篤、39 例は非重篤と評価された。症例のほとんどは、患者の健康への危害に言及することなく曝露状況（例、投薬過誤及び過量投与）に関する情報のみを報告していた。

53 例中 41 例において、報告された事象の転帰は不明若しくは転帰に関する情報が提供されなかった。リバーロキサバンへの偶発的曝露事象の転帰が、未回復と報告された症例は 1 例のみで、リバーロキサバンフィルムコーティング錠 15mg を誤飲した米国の生後 2[redacted] ヵ月の小児患者であった。報告時に症状は報告されなかった。また、過量投与の転帰が回復だが後遺症ありと報告された 1 例は、深部静脈血栓症のためにリバーロキサバンフィルムコーティング錠を投与された 1[redacted]歳の青年であったが、本症例の経過情報では出血性貧血の事象は軽快したと報告された。

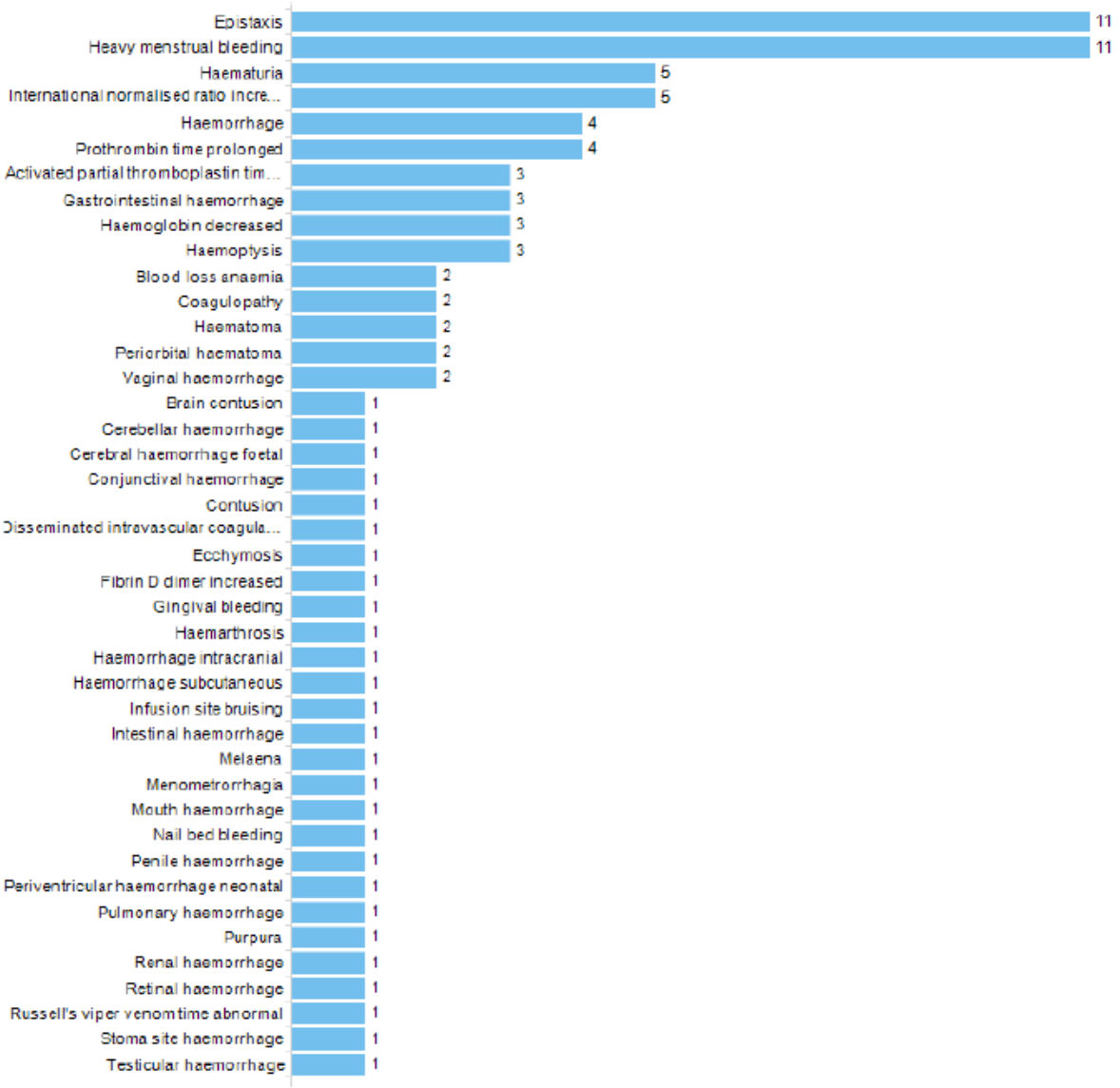
リバーロキサバンの過量投与及び偶発的曝露が報告された 53 例のうち 10 例は、転帰は回復した又は軽快として報告された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに、18 歳未満の患者について報告された全 415 症例（既承認適応症の症例及び既承認適応症に関する情報がない症例）の年齢分布は以下のとおりであった。

- 新生児（1 ヵ月未満）：24 例（5.8%）
- 乳幼児（1 ヵ月以上 2 歳未満）：31 例（7.5%）
- 小児（2 歳以上、13 歳未満）：100 例（24.1%）
- 青年期（13 歳以上、18 歳未満）：260 例（62.7%）

出血は、小児開発プログラム以外で、リバーロキサバンに曝露され承認適応症に関する情報がない小児患者の重篤症例 141 例中 46 例に、また、全症例 402 例中 58 例に報告され、胃腸出血事象 5 例〔SMQ 胃腸出血（狭義）；胃腸出血 3 件、腸出血 1 件、メレナ 1 件〕、鼻出血 11 例、重度月経出血 11 例、膣出血 2 例、過長過多不規則月経 1 例、眼窩周囲挫傷 2 例、網膜出血 1 例（図 2.7.4.7-3）であった。

図 2.7.4.7-3　20■ 年 ■ 月 ■ 日までに報告された市販後の小児における出血事象
（報告された 58 例において発現した 89 件の出血事象）



文献による小児症例の累積報告数は、リバーロキサバンの市販開始から 20■ 年 ■ 月 ■ 日までに、39 例（15 例が重篤、24 例が非重篤）であった。

文献症例の重篤な報告事象は、以下のとおりであった。

- リバーロキサバンを摂取した生後 21 ヵ月の患者において血液凝固障害が発現した[4]。
- ホルモン避妊薬として酢酸クロルマジノンとエチニルエストラジオールを投与された 15 歳の患者が急性左側腸骨深部及び大腿静脈血栓症を発現し、リバーロキサバンで治療された[5]。

- 深部静脈血栓症に対してリバーロキサバンを投与された 17 歳の患者において、遠位血栓の進行とリバーロキサバンの抗凝固作用に対する耐性により、膝窩静脈に残存静脈閉塞が発現した[6)]。
- 抗リン脂質抗体症候群の診断が遅れたために、リバーロキサバンで治療された 17 歳の患者において、爪下出血と皮膚微小血栓プラーク領域の再発が発現した[7)]。
- リバーロキサバンの偶発的曝露を受けた 2 歳の患者の国際標準比（INR）は 6.1、PT は 54 秒、部分トロンボプラスチン時間（PTT）は 57 秒であった[8)]。
- 新生児（1 ヵ月未満）がリバーロキサバンの曝露を受けた。患者は妊娠第 1 三半期にリバーロキサバン曝露を受け、30 週目に子癇前症のため帝王切開により 1175g の体重で出産した[5)]。
- リバーロキサバンに曝露した新生児（1 ヵ月未満）。妊娠第 1 三半期における腎盂拡張、顔異形。リバーロキサバンの胎児曝露が報告事象であった[5)]。
- 投薬過誤により、リバーロキサバンを投与された 3 歳の患者は、INR が 4.4、PT が 47.6 秒、PTT が 87.4 秒であった[9)]。
- 深部静脈血栓症に対してリバーロキサバンを投与された 17 歳の患者が肺塞栓症を発現した[10)]。
- リバーロキサバンに曝露された 13 歳の患者は、各種物質毒性（薬物中毒）を発現し、イレウスを患った[11)]。
- 血栓症予防と抗リン脂質抗体症候群のためリバーロキサバンを投与された 4 歳の患者は、下大静脈から三尖弁に浸潤した右房内血栓が発現した[12)]。
- リバーロキサバン 5 錠又は 6 錠を意図せずに摂取した生後 18 ヵ月の患者は、INR が 2.74 と増加し、PT が 75.8 秒と延長し、aPTT が 75.8 秒と延長した[13)]。
- 妊娠時に母親が肺塞栓症の治療でリバーロキサバンフィルムコーティング錠の投与を受けていた新生児（1 ヵ月未満）において、呼吸困難、低カルシウム血症、1980g の低出生体重の発現が報告された[14)]。
- 16 歳女性患者が、企図的自殺のためリバーロキサバン、鉄、メトプロロール、アミオダロン、イブプロフェン、ロバスタチンを内服し、死亡に至った[15)]。
- リバーロキサバン 20mg フィルムコート錠を、深部静脈血栓症、肺塞栓症のため処方されていた 16 歳女性患者が、自殺企図のため 10～15 錠を意図的に摂取し、活性炭[3)]で治療された。

全体として、リバーロキサバンの市販開始から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータロックポイントまでに、18 歳未満の小児におけるリバーロキサバン使用に関する症例報告は 415 例あった。2021 年 1 月 13 日にカナダで小児に対するリバーロキサバンの最初の市販承認が取得され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに治験依頼者のグローバル安全性データベースに、承認を取得し市販されている国から 13 例が報告されている。一般的に、出血事象を含む有害事象の報告頻度はまれであった。重篤基準である死亡を伴う事象（事象の転帰が致死的）が発現した症例が 3 例報告された。新生児（1 ヵ月未満）及び乳幼児（1 ヵ月以上 2 歳未満）によるリバーロキサバンの摂取は、母乳経由又は偶発的なものであった。2～12 歳の小児における薬物摂取はほとんどが偶発的であった。青年期（13 歳以上）では、使用理由の約 3 分の 2 が静脈血栓塞栓症及び肺塞栓症の治療のためであった。また、青年期において多剤過量投与が 2 例みられ、1 例は死亡に至った。入手可能な情報からは、意図的な適応外使用はまれであることが示唆される。小児患者は、主に様々な静脈血栓症の適応症で治療されていた。小児開発プログラム外の小児患者におけるリバーロキサバン曝露症例のレビューから、臨床的に重要な新たなリスクは確認されていない。

2.7.4.7.5　市販後情報からの結論

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に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。

参考文献一覧

1) Breen K. Role of venous stenting for venous thromboembolism, Hematology. 2020;20(1):606-611.

2) Chan Betty C, Chiew Angela. Endoscopic decontamination reduces risk of life threatening poisoning. 2017;34th Annual Scientific Meeting of the Australasian College Emergency Medicine.

3) Ha Catherine, Ann Howland Mary, Su Mark. Acute Rivaroxaban Overdose Confirmed with Heparin Anti-Xa Activity and Serum Concentrations in an Adolescent Patient. 2020;North American Congress of Clinical Toxicology (NACCT) Virtual,2020:Abstract 259.

4) Mehta PD, Christian MR, Janter MZ. 2012 Annual Meeting of the North American Congress of Clinical Toxicology (NACCT). Coagulopathy after accidental pediatric rivaroxaban ingestion [abstract 65]. Clin Toxicol. 2012;50(7):602-603.

5) Beyer-Westendorf J, Gehrisch S. Pharmacokinetics of rivaroxaban in adolescents. Hamostaseologie. 2014;34(1):85-87.

6) Wypasek E, Potaczek DP, Alhenc-Gelas M, Undas A. PROS1 mutations associated with protein S deficiency in Polish patients with residual vein obstruction on rivaroxaban therapy. Thromb Res. 2014;134(1):199-201.

7) Joalland F, de Boysson H, Darnige L, et al. [Seronegative antiphospholipid syndrome, catastrophic syndrome, new anticoagulants: learning from a difficult case report]. Rev Med Interne. 2014;35(11):752-756.

8) Lynn A, Valento M, Chen BC. 2015 Annual Meeting of the North American Congress of Clinical Toxicology (NACCT). Laboratory abnormalities following an unintentional pediatric rivaroxaban ingestion [abstract 238]. Clin Toxicol. 2015;53(7):748-749.

9) Kilp A, Shulman J, Abesamis M. NACCT Abstracts 2016. Exploratory Rivaroxaban Ingestion in a Child Associated with Elevated Coagulation Studies [abstract 255]. Clin Toxicol. 2016;54(8):763.

10) Shah AY, Jamison M, Otero HJ, et al. A 17-Year-Old with Chest Pain. Pediatrics. 2017;139(3):e20160794.

11) Chan B, Chiew A. 34th Annual scientific meeting of the Australasian College for Emergency Medicine (ACEM). Poster Abstracts. Emergency Medicine Australasia. 2017;29:45-69.

12) Ma JY, Zhang X, Li XF, et al. Thrombotic storm in a 4-year-old boy with a thrombus in the right atrium. Int J Immunopathol Pharmacol. 2018;32:2058738418778121.

13) Weirthein J, Scolnik D, Milshtein NY, Capua T, Glatstein M. Accidental rivaroxaban intoxication in a boy: Some lessons in managing new oral anticoagulants in children. Pediatr Emerg Care. 2019;35(3):e44-e46.

14) Sobhani Z, Karimi A, MoeinVaziri N, Zare A, Amini M. A pregnant lady undergoing bariatric surgery. Obes Surg. 2019;29(10):3401-3403

15) Gummin DD, Mowry JB, Spyker DA, et al. 2018 Annual Report of the American Association of Poison Control Cnters' National Poison Data Syatem (NPDS): 36th Annual Report. Clin Toxixol. 2019;57(12)1220-1413