

目次

1.	製品開発の根拠	12
1.1	臨床的・病態生理学的側面	12
1.1.1	心房細動に伴う血栓塞栓症の臨床的・病態生理学的側面	12
1.1.1.1	心房細動の病態と疫学	12
1.1.1.2	心房細動に伴う血栓塞栓症（心原性脳塞栓症、全身性塞栓症）の病態と疫学	12
1.1.1.3	心房細動患者での血栓塞栓症の予防的治療法	13
1.1.2	静脈血栓塞栓症の臨床的・病態生理学的側面	16
1.1.2.1	静脈血栓塞栓症の病態と疫学	16
1.1.2.2	静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制の現状	17
1.2	エドキサバンの特性	18
1.3	エドキサバンの開発計画	18
1.3.1	臨床開発計画	18
1.3.1.1	申請適応症	18
1.3.1.2	臨床データパッケージ	18
1.3.2	臨床試験のデザイン、実施方法、解析方法	22
1.3.2.1	国際共同 AF P3 試験の計画	22
1.3.2.2	国際共同 VTE P3 試験の計画	23
1.3.2.3	第 II 相試験の計画	24
1.3.2.4	高度腎機能障害を有する患者を対象とした第 III 相試験の計画	24
2.	生物薬剤学に関する概括評価	29
2.1	製剤開発過程、並びに臨床試験に使用した製剤と市販予定製剤の生物学的同等性	29
2.2	絶対的バイオアベイラビリティ	29
3.	臨床薬理に関する概括評価	30
3.1	薬物動態	30
3.1.1	薬物動態特性	30
3.1.1.1	吸収	30
3.1.1.2	分布	30
3.1.1.3	代謝	30
3.1.1.4	排泄	30
3.1.1.5	トランスポーターを介した相互作用	31
3.1.1.6	代謝物 D21-2393	31
3.1.2	心房細動患者における薬物動態	32
3.1.3	急性症候性静脈血栓塞栓症患者における薬物動態	33
3.1.4	特別な患者集団における薬物動態	33

2.5 臨床に関する概括評価

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

3.1.4.1	高齢者	33
3.1.4.2	腎機能障害者	34
3.1.4.3	体重	35
3.1.4.4	人種	35
3.2	薬力学的作用	35
3.2.1	心房細動患者における薬力学的作用	35
3.2.2	急性症候性静脈血栓塞栓症患者における薬力学的作用	36
3.2.3	高度腎機能障害を有する心房細動患者における薬力学的作用	36
3.3	薬物相互作用	36
3.3.1	トランスポーターが関与する薬物相互作用	36
3.3.1.1	P-gp 阻害作用を有する薬剤との相互作用	37
3.3.1.2	P-gp 阻害作用及び OATP1B1 阻害作用を有する薬剤との相互作用	38
3.3.1.3	P-gp 誘導作用及び OATP1B1 阻害作用を有する薬剤との相互作用	38
3.3.2	抗血小板作用を有する薬剤との併用による出血時間への影響	39
3.4	国際共同 AF P3 試験及び国際共同 VTE P3 試験の用量調整因子が重複する患者での薬物動態	39
3.5	他の抗凝固薬からの切り替え	40
3.6	エドキサバンの抗凝固活性に対する抑制剤	42
4.	有効性の概括評価	43
4.1	有効性評価の概観	43
4.2	心房細動患者での脳卒中又は全身性塞栓症の発症抑制効果の概括評価	45
4.2.1	国際共同 AF P3 試験の概観	45
4.2.1.1	対象被験者集団の選択（国際共同 AF P3）	45
4.2.1.2	有効性評価項目（国際共同 AF P3）	47
4.2.1.3	試験デザイン（国際共同 AF P3）	47
4.2.1.4	統計解析手法（国際共同 AF P3）	49
4.2.2	対象被験者集団の特性（国際共同 AF P3）	50
4.2.2.1	有効性解析対象集団の内訳（国際共同 AF P3）	50
4.2.2.2	曝露状況及び観察期間（国際共同 AF P3）	51
4.2.2.3	有効性解析対象集団の被験者背景（国際共同 AF P3）	52
4.2.3	主要評価項目：脳卒中又は全身性塞栓症の発症抑制効果（国際共同 AF P3）	55
4.2.3.1	エドキサバンの脳卒中又は全身性塞栓症の発症抑制効果のワルファリンに対する非劣性の検証（国際共同 AF P3）	55
4.2.3.2	エドキサバンの脳卒中又は全身性塞栓症の発症抑制効果のワルファリンに対する優越性の検証（国際共同 AF P3）	56
4.2.3.3	主要評価項目を構成する各イベントの発症抑制効果（国際共同 AF P3）	58

2.5 臨床に関する概括評価

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

4.2.3.4	脳卒中又は全身性塞栓症の発症抑制効果に関するサブグループ解析（国際共同 AF P3）	60
4.2.3.5	脳卒中又は全身性塞栓症の発症抑制効果に関するまとめ（国際共同 AF P3） ..	61
4.2.4	副次評価項目（国際共同 AF P3）	77
4.2.4.1	脳卒中又は全身性塞栓症の発症もしくは心血管系疾患による死亡の抑制効果（国際共同 AF P3）	77
4.2.4.2	重大な心血管系イベントの発症抑制効果（国際共同 AF P3）	77
4.2.4.3	脳卒中又は全身性塞栓症の発症もしくはすべての死亡の抑制効果（国際共同 AF P3）	77
4.2.5	他の有効性評価項目（国際共同 AF P3）	78
4.2.5.1	脳卒中、全身性塞栓症、大出血、及びすべての死亡の複合エンドポイントの発現率（国際共同 AF P3）	78
4.2.5.2	死亡又は障害に至った脳卒中、全身性塞栓症、生命を脅かす出血、致死的な出血、及びすべての死亡の複合エンドポイントの発現率（国際共同 AF P3） ..	78
4.2.6	有効性の観点からの推奨用法・用量（AF 患者）	79
4.2.6.1	通常推奨用法・用量（AF 患者）	79
4.2.6.2	特殊集団での用法・用量（AF 患者）	80
4.3	急性症候性静脈血栓塞栓症患者での症候性静脈血栓塞栓症の再発抑制効果の概括評価 ..	84
4.3.1	国際共同 VTE P3 試験の概観	84
4.3.1.1	対象被験者集団の選択（国際共同 VTE P3）	84
4.3.1.2	有効性評価項目（国際共同 VTE P3）	85
4.3.1.3	試験デザイン（国際共同 VTE P3）	86
4.3.1.4	統計解析手法（国際共同 VTE P3）	87
4.3.2	対象被験者集団の特性（国際共同 VTE P3）	88
4.3.2.1	有効性解析対象集団の内訳（国際共同 VTE P3）	88
4.3.2.2	曝露状況及び観察期間（国際共同 VTE P3）	90
4.3.2.3	有効性解析対象集団の被験者背景（国際共同 VTE P3）	91
4.3.3	主要評価項目：症候性 VTE 再発抑制効果（国際共同 VTE P3）	96
4.3.3.1	エドキサバンの症候性 VTE 再発抑制効果のワルファリンに対する非劣性の検証（国際共同 VTE P3）	96
4.3.3.2	無作為割付時の診断名（急性症候性 DVT 又は急性症候性 PE）ごとの症候性 VTE 再発抑制効果（国際共同 VTE P3）	98
4.3.3.3	主要評価項目を構成する各イベントの再発抑制効果（国際共同 VTE P3） ...	99
4.3.3.4	症候性 VTE 再発抑制効果に関するサブグループ解析（国際共同 VTE P3）	100

4.3.3.5	症候性 VTE 再発抑制効果に関するまとめ（国際共同 VTE P3）	105
4.3.4	副次評価項目：症候性 DVT の再発、症候性非致死性 PE の再発、及びすべての死亡の抑制効果（国際共同 VTE P3）	105
4.3.5	他の有効性評価項目：症候性 DVT の再発、症候性非致死性 PE の再発、大出血、及びすべての死亡の複合エンドポイントの発現率（国際共同 VTE P3）	106
4.3.6	有効性の観点からの推奨用法・用量（急性症候性 VTE 患者）	107
4.3.6.1	通常の推奨用法・用量（急性症候性 VTE 患者）	107
4.3.6.2	特殊集団での用法・用量（急性症候性 VTE 患者）	107
5.	安全性の概括評価	110
5.1	安全性評価の概観	111
5.1.1	安全性評価対象試験	111
5.1.1.1	心房細動又は非弁膜症性心房細動患者を対象とした臨床試験	111
5.1.1.2	急性症候性静脈血栓塞栓症患者を対象とした臨床試験	112
5.1.1.3	高度腎機能障害患者を対象とした臨床試験	112
5.1.1.4	臨床薬理試験	112
5.1.2	安全性の主要な評価方法	112
5.1.2.1	出血性イベント	112
5.1.2.2	肝関連イベント	115
5.2	非臨床の毒性学的情報	116
5.3	被験者集団の特徴及び曝露の程度	116
5.3.1	心房細動又は非弁膜症性心房細動患者を対象とした臨床試験での被験者集団の特徴及び曝露の程度	116
5.3.1.1	国際共同 AF P3 試験での被験者集団の特徴及び曝露の程度	116
5.3.1.2	NVAF 患者を対象とした第 II 相試験での被験者集団の特徴及び曝露の程度	119
5.3.2	急性症候性静脈血栓塞栓症患者を対象とした第 III 相試験での被験者集団の特徴及び曝露の程度	121
5.3.3	高度腎機能障害患者を対象とした第 III 相試験での被験者集団の特徴及び曝露の程度	124
5.4	比較的良好とみられる有害事象の評価	126
5.4.1	出血性イベント	126
5.4.1.1	心房細動又は非弁膜症性心房細動患者を対象とした臨床試験での出血性イベント	126
5.4.1.2	急性症候性静脈血栓塞栓症患者を対象とした第 III 相試験での出血性イベント	134
5.4.1.3	高度腎機能障害患者を対象とした第 III 相試験での出血性イベント	138
5.4.2	肝関連イベント	139
5.4.3	出血性イベントを除くその他の有害事象	141

2.5 臨床に関する概括評価

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

5.4.3.1	心房細動又は非弁膜症性心房細動患者を対象とした臨床試験でのその他の有害事象	141
5.4.3.2	急性症候性静脈血栓塞栓症患者を対象とした第 III 相試験でのその他の有害事象	143
5.4.3.3	高度腎機能障害患者を対象とした第 III 相試験でのその他の有害事象	145
5.5	死亡、他の重篤な有害事象、及び中止に至った有害事象	146
5.5.1	死亡	146
5.5.1.1	心房細動又は非弁膜症性心房細動患者を対象とした臨床試験での死亡	146
5.5.1.2	急性症候性静脈血栓塞栓症患者を対象とした第 III 相試験での死亡	150
5.5.1.3	高度腎機能障害患者を対象とした第 III 相試験での死亡	151
5.5.1.4	臨床薬理試験での死亡	151
5.5.2	その他の重篤な有害事象	151
5.5.2.1	心房細動又は非弁膜症性心房細動患者を対象とした臨床試験での重篤な有害事象	151
5.5.2.2	急性症候性静脈血栓塞栓症患者を対象とした第 III 相試験での重篤な有害事象	152
5.5.2.3	高度腎機能障害患者を対象とした第 III 相試験での重篤な有害事象	154
5.5.2.4	臨床薬理試験での重篤な有害事象	154
5.5.3	投与中断を要した又は中止に至った有害事象	154
5.5.3.1	心房細動又は非弁膜症性心房細動患者を対象とした臨床試験での投与中断又は中止に至った有害事象	154
5.5.3.2	急性症候性静脈血栓塞栓症患者を対象とした投与中断を要した又は中止に至った有害事象	156
5.5.3.3	高度腎機能障害患者を対象とした第 III 相試験での投与中止に至った有害事象	158
5.6	特定の患者集団での安全性評価	158
5.6.1	高齢者	158
5.6.2	性別	162
5.6.3	低体重者	163
5.6.3.1	体重 60 kg 以下の患者での安全性	163
5.6.3.2	体重 40 kg 以下の患者での安全性	167
5.6.4	腎機能障害を有する患者	169
5.6.4.1	CL _{CR} 50 mL/min 以下の患者での安全性	169
5.6.4.2	CL _{CR} 30 mL/min 未満の患者での安全性	174
5.6.5	P-gp 阻害薬を併用している患者	178
5.6.6	複数の用量調整因子を有する患者	183
5.6.7	抗血小板薬を併用している患者	190

5.6.8	ワルファリンを含むビタミン K 拮抗薬による治療歴を有する患者	191
5.6.9	低分子量ヘパリン又は未分画ヘパリンによる初期治療を行った患者	191
5.6.10	非ステロイド性消炎鎮痛薬を併用している患者	192
5.6.11	妊婦、産婦、及び授乳婦	193
5.6.12	小児	193
5.7	安全性の観点からの推奨用法・用量	193
5.7.1	通常推奨用法・用量	193
5.7.1.1	心房細動又は非弁膜症性心房細動患者での通常推奨用法・用量	193
5.7.1.2	急性症候性静脈血栓塞栓症患者での通常推奨用法・用量	195
5.7.2	特殊集団での用量調整の必要性	197
5.7.2.1	心房細動又は非弁膜症性心房細動患者での用量調整の必要性	197
5.7.2.2	急性症候性静脈血栓塞栓症患者での用量調整の必要性	200
5.8	その他の安全性に関する情報	201
5.8.1	過量投与	201
5.8.2	エドキサバンから他の経口抗凝固薬に切り替える際に抗凝固活性が不十分になる可能性	202
5.8.3	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	203
5.9	市販後に得られた情報	203
6.	ベネフィットとリスクに関する結論	205
6.1	心房細動患者にエドキサバンを投与するベネフィットとリスク	205
6.1.1	心房細動患者にエドキサバンを投与する際のベネフィット	205
6.1.2	心房細動患者にエドキサバンを投与する際のリスク	206
6.1.2.1	心房細動患者での出血リスク	206
6.1.2.2	出血リスク以外の心房細動患者でのリスク	208
6.1.3	心房細動患者にエドキサバンを投与する際のベネフィットとリスクのバランス	208
6.2	急性症候性静脈血栓塞栓症患者にエドキサバンを投与するベネフィットとリスク	209
6.2.1	急性症候性静脈血栓塞栓症患者にエドキサバンを投与する際のベネフィット	210
6.2.2	急性症候性静脈血栓塞栓症患者にエドキサバンを投与する際のリスク	210
6.2.2.1	急性症候性静脈血栓塞栓症患者での出血リスク	210
6.2.2.2	出血リスク以外の急性症候性静脈血栓塞栓症患者でのリスク	211
6.2.3	急性症候性静脈血栓塞栓症患者にエドキサバンを投与する際のベネフィットとリスクのバランス	212
6.3	推奨される効能・効果（案）及び用法・用量（案）	213
6.3.1	効能・効果（案）	213
6.3.1.1	非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制について	213

6.3.1.2	静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制について	214
6.3.2	用法・用量（案）	215
6.3.2.1	通常用法・用量について	215
6.3.2.2	減量が必要な患者集団と減量時の用量について	217
6.4	心房細動患者での虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制を目的としたエドキサバン投与の臨床的位置づけ	222
6.5	急性症候性静脈血栓塞栓症の治療と再発抑制を目的としたエドキサバン投与の臨床的位置づけ	223
7.	参考文献	225

2.5 臨床に関する概括評価

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

略語一覧 (1/2)

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
ACCP	American College of Chest Physicians	米国胸部疾患学会
AF	atrial fibrillation	心房細動
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	L-alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
aPCC	activated prothrombin complex concentrate	活性型プロトロンビン複合体製剤
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	L-aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AT	antithrombin III	アンチトロンビン III
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-24h,ss}	area under the plasma concentration-time curve up to 24 h at steady state	定常状態における投与後 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-inf}	area under the plasma concentration-time curve from the time of dosing extrapolated to infinity	無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{ss}	area under the plasma concentration-time curve at steady state	定常状態における血漿中濃度-時間曲線下面積
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
CHADS ₂	scoring system used to identify subjects in need of anticoagulation (congestive heart failure, hypertension, age, diabetes, previous stroke)	抗凝固療法が必要な患者の発見・診断に使用するスコア化システム
CI	confidential interval	信頼区間
CL	total body clearance	全身クリアランス
CL _{CR}	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL _R	renal clearance	腎クリアランス
C _{av,ss}	average plasma concentration at steady state	定常状態における平均血漿中濃度
C _{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C _{max,ss}	maximum plasma concentration at steady state	定常状態における最高血漿中濃度
C _{min,ss}	minimum plasma concentration at steady state	定常状態における最低血漿中濃度
C _{24h}	plasma concentration at 24-hour time point	投与 24 時間後における血漿中濃度
CSED	common study end date	試験全体の終了日
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
DVT	deep vein thrombosis	深部静脈血栓症
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
ESC	European Society of Cardiology	欧州心臓病学会
F1+2	prothrombin fragment 1+2	プロトロンビンフラグメント F1+2
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FPX	fondaparinux	フォンダパリヌクス
FXa	activated coagulation factor X	活性化血液凝固第 X 因子
γ-GTP	γ-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
INR	international normalized ratio	国際標準化比

2.5 臨床に関する概括評価

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

略語一覧 (2/2)

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis	国際血栓止血学会
ITT	intent to treat population	割り付けられたすべての集団
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MACE	major adverse cardiovascular event	重大な心血管系イベント
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities terminology	ICH 国際医薬用語集
MiRI	mild renal impairment	軽度腎機能障害
mITT	modified intent to treat population	一部修飾した割り付けられたすべての集団
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
NVAF	non-valvular atrial fibrillation	非弁膜症性心房細動
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会心機能分類
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
α_2 -PI	α_2 -plasmin inhibitor	α_2 -プラスミンインヒビター
PCC	prothrombin complex concentrate	濃縮プロトロンビン複合体製剤
PE	pulmonary embolism	肺塞栓症
PIC	plasmin- α_2 -plasmin inhibitor complex	プラスミン・ α_2 -プラスミンインヒビター複合体
PK	pharmacokinetics	薬物動態
P-gp	P-glycoprotein	P 糖蛋白
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PT	prothrombin time	プロトロンビン時間
SD	standard deviation	標準偏差
SRI	severe renal impairment	高度腎機能障害
TAT	thrombin-antithrombin III complex	トロンビン・アンチトロンビン III 複合体
TIA	transient cerebral ischemic attack	一過性脳虚血発作
TTR	time in therapeutic range	至適範囲内時間
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
ULN	upper limit of normal	基準値上限
VKA	vitamin K antagonist	ビタミン K 拮抗薬
VTE	venous thromboembolism	静脈血栓塞栓症

2.5 臨床に関する概括評価

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

化合物一覧 (1/2)

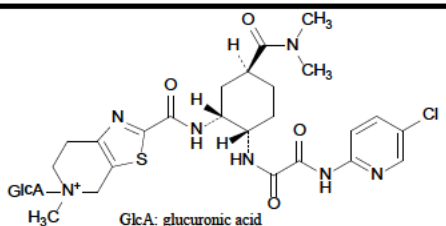
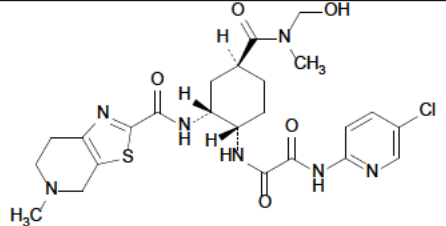
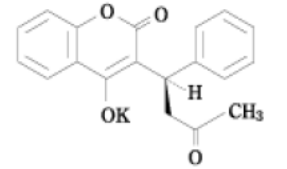
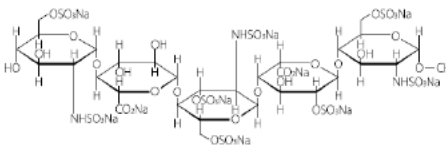
一般名	化学名	構造式
エドキサバン トシル酸塩水和物 (DU-176b)	<i>N</i> -(5-Chloropyridin-2-yl)- <i>N'</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-(dimethylcarbamoyl)-2-(5-methyl-4,5,6,7-tetrahydro[1,3]thiazolo[5,4- <i>c</i>]pyridine-2-carboxamido)cyclohexyl]oxamide mono(4-methylbenzenesulfonate) monohydrate	
エドキサバン (DU-176)	<i>N</i> -(5-Chloropyridin-2-yl)- <i>N'</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-(<i>N,N</i> -dimethylcarbamoyl)-2-(5-methyl-4,5,6,7-tetrahydro[1,3]thiazolo[5,4- <i>c</i>]pyridine-2-carboxamido)cyclohexyl]oxamide	
エドキサバン ¹⁴ C 標識体	<i>N</i> -(5-Chloropyridin-2-yl)- <i>N'</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-(<i>N,N</i> -dimethylcarbamoyl)-2-(5-methyl-4,5,6,7-tetrahydro[1,3]thiazolo[5,4- <i>c</i>]pyridine-2-carboxamido)cyclohexyl]oxamide	
D21-2393 (代謝物)	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-({[(5-Chloropyridin-2-yl)amino](oxo)acetyl}amino)-3-{{[(5-methyl-4,5,6,7-tetrahydro[1,3]thiazolo[5,4- <i>c</i>]pyridine-2-yl)carbonyl]amino}cyclohexanecarboxylic acid	
D21-1402 (代謝物)	<i>N</i> -(5-Chloropyridin-2-yl)- <i>N'</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-(<i>N,N</i> -dimethylcarbamoyl)-2-(4,5,6,7-tetrahydro[1,3]thiazolo[5,4- <i>c</i>]pyridine-2-carboxamido)cyclohexyl]oxamide	
D103-2684 (代謝物)	<i>N</i> -(5-Chloropyridin-2-yl)- <i>N'</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-(<i>N,N</i> -dimethylcarbamoyl)-2-(5-methyl-5-oxido-4,5,6,7-tetrahydro[1,3]thiazolo[5,4- <i>c</i>]pyridine-2-carboxamido)cyclohexyl]oxamide	
D21-3231 (代謝物)	<i>N</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-(<i>N,N</i> -Dimethylcarbamoyl)-2-(5-methyl-4,5,6,7-tetrahydro[1,3]thiazolo[5,4- <i>c</i>]pyridine-2-carboxamido)cyclohexyl]oxamic acid	
D21-2135 (代謝物)	<i>N</i> -(5-Chloropyridin-2-yl)- <i>N'</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-(<i>N</i> -methylcarbamoyl)-2-(5-methyl-4,5,6,7-tetrahydro[1,3]thiazolo[5,4- <i>c</i>]pyridine-2-carboxamido)cyclohexyl]oxamide	

2.5 臨床に関する概括評価

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

化合物一覧 (2/2)

一般名	化学名	構造式
エドキサバン グルクロン酸抱合体 (推定代謝物)	—	 GlcA: glucuronic acid
エドキサバン ヒドロキシメチル体 (推定代謝物)	—	
ワルファリン ^a カリウム	Monopotassium(<i>IRS</i>)-2-oxo-3-(3-oxo-1-phenylbutyl)chromen-4-olate	 及び鏡像異性体
フォンダパリヌク スナトリウム	Decasodium methyl <i>O</i> -(2-deoxy-6- <i>O</i> -sulfo-2-sulfoamino- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)- <i>O</i> -(β -D-glucopyranosyluronic acid)-(1 $\rightarrow$ 4)- <i>O</i> -(2-deoxy-3,6-di- <i>O</i> -sulfo-2-sulfoamino- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)- <i>O</i> -(2- <i>O</i> -sulfo- α -L-idopyranosyluronic acid)-(1 $\rightarrow$ 4)-2-deoxy-6- <i>O</i> -sulfo-2-sulfoamino- α -D-glucopyranoside	

a: 心房細動患者を対象とした第 III 相国際共同試験、急性症候性静脈血栓塞栓症患者を対象とした第 III 相国際共同試験、及び外国で実施した非弁膜性心房細動患者を対象とした試験では、ナトリウム塩製剤を使用した。

1. 製品開発の根拠

本申請では2つの効能・効果を併せて申請する。一方の効能・効果は非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制であり、他方は静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制である。これら2つの効能・効果に対してエドキサバン[†]シル酸塩水和物（JAN、[以下、エドキサバン[†]と表記]）を開発した根拠を以下に記載する。

1.1 臨床的・病態生理学的側面

1.1.1 心房細動に伴う血栓塞栓症の臨床的・病態生理学的側面

1.1.1.1 心房細動の病態と疫学

心房細動（atrial fibrillation: AF）は、異常な自動能により無秩序に生じる電氣的興奮と、その興奮が心房内の様々な部位で旋回（リエントリー）することによって生じる不整脈である。心臓本来のペースメーカーである洞結節が発する電氣的興奮のリズム（洞調律）に統率された心房収縮が失われるため、心臓のポンプとしての有効な収縮機能が損なわれる。AFを発症しても全身循環は維持されるため、AF自体は直ちに致死的な疾患とはならない。

AFは成人に最も多く認められる不整脈であり、米国での罹病率は0.95%、日本国内での罹病率は0.56%と報告されている¹⁾²⁾。AFの罹病率は加齢に伴って高まる傾向があり、80歳以上の日本人では男性の4.4%、女性の2.2%にAFが認められる²⁾。日本国内のAF患者数は、高齢化が進むにつれて増加することが予想され、2030年にはAF患者は100万人を超えると推定されている²⁾。さらに、多くの場合48時間以内に自然消失し心電図上は必ずしも確認できないことがある発作性AFも考慮すると、AF患者数はさらに多くなると考えられる。

AFの治療には、主にQOLの改善を目的とした不整脈自体の治療と、血栓塞栓症の発症抑制を目的とした抗血栓療法がある。不整脈治療としては、電氣的又は薬理的除細動、カテーテルアブレーション、あるいは薬剤による洞調律維持や心拍数調節が行われる。一方、AFに起因する心原性脳塞栓症は予後不良となることが多いため、血栓塞栓症の発症抑制が重要である。

1.1.1.2 心房細動に伴う血栓塞栓症（心原性脳塞栓症、全身性塞栓症）の病態と疫学

AFでは、心房収縮の消失によって心房内に血流うっ滞が生じ、血栓塊を形成しやすい状況にある。心房内に形成された血栓塊が心臓から遊離し、脳主幹動脈を閉塞させた場合は心原性脳塞栓症、脳以外の他臓器の動脈を閉塞させた場合は全身性塞栓症を発症する。特に、心原性脳塞栓症による脳梗塞は、中大脳動脈などの主要脳動脈の急性閉塞による発症が多いため、重症度が高く、しばしば致命的となる。また、他の脳梗塞タイプ（アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞）に比して梗塞範囲が広く予後が悪い。

[†] エドキサバンはエドキサバン[†]シル酸塩水和物の無水塩基を示し、特に断りのない限りエドキサバン[†]シル酸塩水和物の投与量及び濃度はエドキサバン相当量として表示した。

日本国内の疫学調査の結果では、脳梗塞を発症した 15831 例中、AF は 3335 例に認められ、このうち心原性脳塞栓症と診断された症例は 78.4% (2614 例) であった³⁴⁾。AF が心原性脳塞栓症発症例の 72.3% に認められたとの報告もあり⁵⁾、AF は心原性脳塞栓症のリスク因子として確立している。また、日本国内の脳梗塞患者全体に占める心原性脳塞栓症患者の割合は 27.0% と大きい⁶⁾。このため、AF 患者での心原性脳塞栓症の発症抑制は、臨床的に非常に重要である。

一方、AF に伴う全身性塞栓症は、心原性脳塞栓症よりも発症率が低いものの⁷⁾、他の臓器（心臓、腎臓、消化管、眼など）又は四肢の機能不全や壊死を引き起こす可能性がある。このため、心原性脳塞栓症と同様、その発症抑制も臨床的に重要である。

1.1.1.3 心房細動患者での血栓塞栓症の予防的治療法

1.1.1.3.1 血栓塞栓症の発症リスクと血栓塞栓症の予防

AF 患者の血栓塞栓症発症には、年齢、性別、塞栓症の既往、高血圧、糖尿病、心不全、冠動脈疾患、甲状腺機能亢進症など、様々な因子が関与する⁸⁾。その中でも、うっ血性心不全、高血圧、年齢（75 歳以上）、糖尿病、脳卒中又は一過性脳虚血発作（transient cerebral ischemic attack: TIA）の既往の有無を点数化する CHADS₂ スコアは、AF 患者での血栓塞栓症発症に対する予測性が高い指標とされている（表 2.5.1-1 参照）⁹⁾。

表 2.5.1-1 CHADS₂ スコア^a と脳梗塞年間発症率⁹⁾

CHADS ₂ スコア	患者数 (n = 1733)	脳梗塞 発症例	補正発症率 (%/年)	95%信頼区間
0	120	2	1.9	1.2~3.0
1	463	17	2.8	2.0~3.8
2	523	23	4.0	3.1~5.1
3	337	25	5.9	4.6~7.3
4	220	19	8.5	6.3~11.1
5	65	6	12.5	8.2~17.5
6	5	2	18.2	10.5~27.4

a: うっ血性心不全、高血圧症、年齢（75 歳以上）、糖尿病を各 1 点、脳卒中もしくは TIA の既往を 2 点とし、0~6 点で点数化

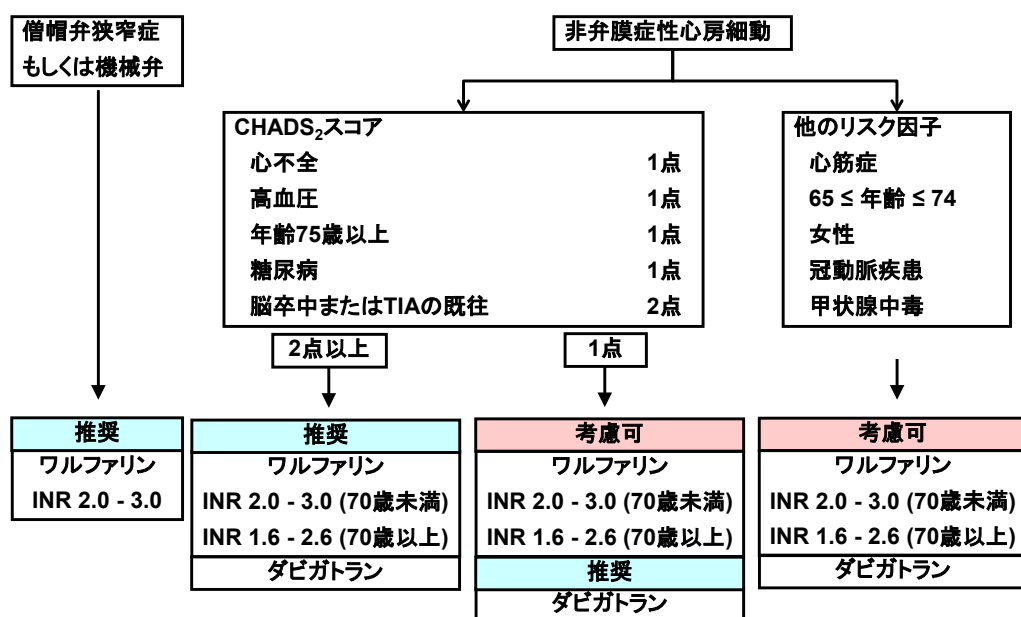
日米欧のガイドラインでは、AF 患者での血栓塞栓症予防が重要と位置づけられており、血栓塞栓症の発症リスクに応じた抗血栓療法が推奨されている⁷⁾⁸⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾。

米国胸部疾患学会（American College of Chest Physicians: ACCP）のガイドラインでは、CHADS₂ スコア 1 点以上の AF 患者に対して経口抗凝固療法が推奨されている⁷⁾。また、欧州心臓病学会（European Society of Cardiology: ESC）のガイドラインでは、CHADS₂ スコアを拡張

したCHA₂DS₂-VAScスコア[‡]によってAF患者の血栓塞栓症発症リスクを評価し、2点以上であれば抗凝固療法を推奨、1点であれば抗凝固療法を考慮すべきであるとしている¹⁰⁾。

日本国内の「心房細動治療（薬物）ガイドライン（2008年改訂版）」では、僧帽弁狭窄症もしくは機械弁を有するAF患者に対しては、血栓塞栓症のリスクが高いため、他の血栓塞栓症のリスク因子の有無に関わらずワルファリン療法が推奨されている。また、リウマチ性僧帽弁疾患、人工弁又は僧帽弁修復術の既往を有さない非弁膜症性心房細動（non-valvular atrial fibrillation: NVAF）の患者には、脳梗塞のリスク評価を行った上で、そのリスクに応じて適切な抗血栓療法を選択することが推奨されている¹²⁾。これらの記載は、欧米のガイドラインにも同様にみられる。さらに、2011年に日本循環器学会から発表された「心房細動における抗血栓療法に関する緊急ステートメント」では、CHADS₂スコアによって抗凝固薬の推奨レベルが規定されており、CHADS₂スコア1点以上のNVAF患者に対して抗凝固療法が推奨されている（図2.5.1-1参照）¹⁴⁾。

図 2.5.1-1 心房細動における抗血栓療法¹⁴⁾

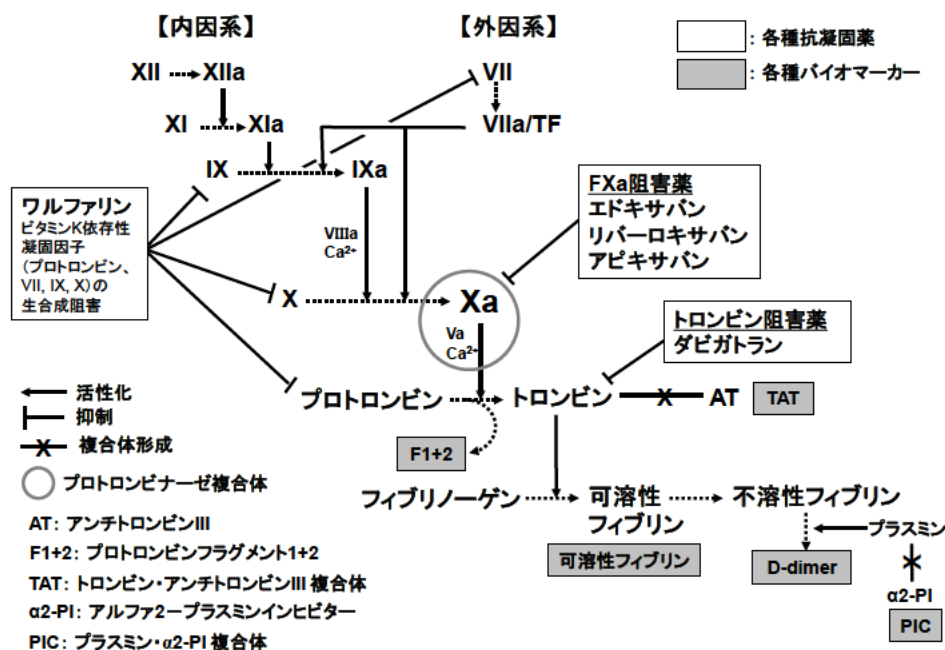


1.1.1.3.2 心房細動患者に対する抗血栓療法

現在、AF患者での血栓塞栓症の予防的治療には、経口抗凝固薬が推奨されている。主な抗凝固薬としては、血液凝固カスケード中のビタミンK依存性凝固因子（プロトロンビン、血液凝固第VII、IX、X因子）の生合成を阻害するワルファリン、トロンビンを阻害するダビガトラン、活性化血液凝固第X因子（FXa）を阻害するリバーロキサバン、アピキサバンがある（図2.5.1-2参照）。

‡ CHA₂DS₂-VAScスコア：うっ血性心不全／左室機能不全、高血圧、糖尿病、動脈疾患、年齢65歳以上74歳以下、女性を各1点、年齢75歳以上、脳梗塞又はTIAもしくは血栓塞栓症の既往を各2点とし、0～9点で点数化

図 2.5.1-2 血液凝固カスケードと主な抗凝固薬の作用点



日米欧のガイドラインに記載のあるとおり、AF 患者での血栓塞栓症の予防は、これまでワルファリンを中心に行われてきた。AF 患者を対象に脳卒中予防に対するワルファリンの効果を検討した6試験のメタ解析によると、ワルファリンはプラセボもしくは無治療に比して脳卒中中のリスクを64%減少させることが報告されており¹⁵⁾、心原性脳塞栓症の予防に対して有効な治療法である。しかし、ワルファリンは安全域が狭く、用量調整が不適切な場合には、虚血イベントあるいは出血イベントが増加することが報告されている¹⁶⁾。安全かつ適切にワルファリンの効果を発揮させるには、薬効の指標であるプロトロンビン時間 (prothrombin time: PT) のINRを2.0～3.0にコントロールするように用量調整する必要がある。しかし、ワルファリンは投与開始から効果発現までに時間を要すること、投与中止後も一定期間作用が持続すること、多くの食物や薬物との相互作用があること、患者によって抗凝固効果が異なることなど、用量調整が難しい薬物である。INRを適切な治療域にコントロールするためには、定期的で頻回な薬効モニタリングによる用量調整が必要であり、ワルファリンによる抗凝固療法は多くの問題を抱えている。

一方、日本国内でも近年臨床使用が開始されたトロンビン阻害薬のダビガトラン、FXa阻害薬のリバーロキサバン及びアピキサバンについては、脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制効果のワルファリンに対する非劣性が検証されている¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾。これらの新規経口抗凝固薬は、抗凝固作用の発現が速やかであること、投与中止後は比較的速やかに効果が消失すること、食物や薬物との相互作用が少ないこと、定期的で頻回な薬効モニタリングによる用量調整が不要であることなどの特徴を有し、ワルファリンに代わり得る新たなオプションとして使用されつつあ

る。しかし、ダビガトランはワルファリンに比べて消化管出血を含む消化器系の副作用の発現が多く¹⁷⁾、用法が1日2回であるため服薬アドヒアランスへの懸念が残る。また、リバーロキサバンは標準治療に比べて消化管出血の発現が多く²⁰⁾、他の抗凝固薬への切替時、及び他の抗凝固薬からの切替時に血栓塞栓症や出血の発現に留意する必要がある²¹⁾²²⁾。さらに、アピキサバンは用法が1日2回であること、リバーロキサバンと同様に他の抗凝固薬への切替時に血栓塞栓症や出血の発現に留意する必要があること等²³⁾、新規経口抗凝固薬にも改善すべき点が残されている。

また、経口抗凝固薬による血栓塞栓症の予防的治療を受けているAF患者では、腎機能の低下に伴い血栓塞栓症の発症率及び大出血の発症率ともに高くなるとの報告²⁴⁾があり、腎機能障害を有するAF患者も血栓塞栓症の予防的治療が必要ではあるが、特に高度腎機能障害を有するAF患者に対する経口抗凝固薬の有効性及び安全性データは非常に少ない。

以上、AF患者での血栓塞栓症の予防的治療に使用されている経口抗凝固薬には、解決できていない問題が残っている。したがって、医学的に管理しやすく、個々の患者のニーズに合わせて適切に使用可能な、ベネフィットとリスクのバランスに優れた経口抗凝固薬が必要であると考えられる。

1.1.2 静脈血栓塞栓症の臨床的・病態生理学的側面

1.1.2.1 静脈血栓塞栓症の病態と疫学

静脈血栓塞栓症（venous thromboembolism: VTE）は深部静脈血栓症（deep vein thrombosis: DVT）と肺塞栓症（pulmonary embolism: PE）の総称である。

DVTは主に下肢や骨盤内の深部静脈に形成される血栓であり、PEは主に下肢や骨盤内の深部静脈に形成された血栓（DVT）が塞栓源となり、肺動脈を閉塞することによって突然発症する疾患である。DVTとPEとは発現部位は違うものの、深部静脈に形成された血栓を起点とする一連の疾患と考えることができる。

VTE発症には、手術、外傷、臥床などの可逆的な危険因子と、癌、VTEの既往、高齢などの持続的な危険因子が関与している（表2.5.1-2参照）。

表 2.5.1-2 VTE の危険因子²⁵⁾より改変

可逆的な危険因子	その他の（持続的な）危険因子
手術	癌（活動性又は潜在性）
外傷（重度外傷又は下肢外傷）	VTE の既往
臥床	高齢
妊娠および分娩後	肥満
エストロゲン含有経口避妊薬又はホルモン補充療法	炎症性腸疾患
中心静脈カテーテル など	ネフローゼ症候群
	遺伝性又は後天性血栓素因 など

VTEは、欧米では虚血性心疾患、脳血管障害と並んで三大循環器疾患に数えられる頻度の高い疾患²⁶⁾であり、特に手術後、骨折後、出産後や急性内科疾患などの入院中に多く発症す

る。米国では年間約 60 万人が PE を発症し、このうち約 15 万人が死亡していると推測されている²⁷⁾。日本国内では、これまで VTE は比較的まれな疾患であるとされていたが、全国医療機関への前向きアンケート結果では、1996 年から 2006 年にかけて 10 年で PE 患者が 2.25 倍に増加している²⁸⁾こと、また、開腹手術後の VTE 発症率は 24.3%であり、欧米での発症率とほぼ同程度であること²⁹⁾からも、報告されている以上の潜在的な患者の存在が推測され、実際に疾患の認識が高まるとともに、近年急速に VTE 患者が増加し続けている。

VTE は未治療で放置すると合併症（慢性肺塞栓症後の肺高血圧症、血栓後症候群など）の罹患率が高く、特に肺塞栓症では致命的な転帰をとることが多い。このため、VTE はその発症抑制に加え、発症時の急性期治療及び再発予防の治療が重要である。

1.1.2.2 静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制の現状

VTE の薬物治療は、急性期の初期治療と再発予防のための長期治療に分類される。ACCP ガイドライン³⁰⁾では、初期治療として非経口の抗凝固薬（低分子量ヘパリン、未分画ヘパリン、フォンダパリヌクス）を投与しつつ、治療初日から INR が 2.0 に至るまでワルファリンを併用することが推奨されている。また、その後の長期治療として、INR 2.0～3.0 を目標治療域としたワルファリンによる抗凝固療法が推奨されている。日本国内の「肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン（JCS 2009）」³¹⁾でも、初期治療として、活性化部分トロンボプラスチン時間（activated partial thromboplastin time: APTT）を指標に、未分画ヘパリンを調節投与しつつ、ワルファリンの効果が安定するまで併用することが推奨されている。また、その後の長期治療として、ワルファリンによる抗凝固療法が推奨されており、日本国内のガイドラインでは、出血への危惧から長期治療での INR 目標治療域は 1.5～2.5 となっている。

長期治療の抗凝固療法の継続期間については、患者ごとの VTE 危険因子に応じて 3 ヶ月間又はそれ以上の長期にわたる経口投与の抗凝固療法が、国内外の診療ガイドラインで推奨されている³⁰⁾³¹⁾。日本国内のガイドラインでは、危険因子が可逆的である場合は「3 ヶ月」、突発性 VTE の場合は出血等のリスクとベネフィットを勘案しつつ「少なくとも 3 ヶ月」、VTE が再発した場合又は癌患者等危険因子が持続する場合は、「（無期限の治療を含む）より長期間」の抗凝固療法が推奨されている³¹⁾。

国内外のガイドラインに記載のあるとおり、VTE の治療及び再発抑制に対する経口の抗凝固療法としては、これまでワルファリンが用いられてきた。しかし、ワルファリンは、安全域の狭さ、用量調整の必要性、INR コントロールの煩雑さ等、AF 患者に対する抗凝固療法と同様多くの問題を抱えている。

日本国内では、VTE の治療及び再発抑制に対する経口抗凝固療法として、ワルファリン以外に使用可能な薬剤はないことから、ワルファリンの問題点を解決しつつ、VTE 患者で有効性と安全性のバランスに優れた、より安全で管理しやすい経口抗凝固薬が必要である。

1.2 エドキサバンの特性

エドキサバンは、第一三共株式会社に創製された経口抗凝固薬であり、血液凝固第 X 因子の活性化体である FXa を特異的かつ可逆的に阻害する。非臨床試験の結果、及び日本人データを含む臨床試験の結果から、エドキサバンは以下の特長を有することが示されている。

- 1) AF 患者及び急性症候性 VTE 患者において、1 日 1 回投与により、INR が高度にコントロールされたワルファリンに対して、有効性の非劣性が検証されている。
- 2) 頭蓋内出血や致死的な出血などの臨床問題となる出血の発現率は、ワルファリンと比較して低い。
- 3) ワルファリンのベネフィットが得にくい患者層（高齢者、腎機能障害患者等）にも安定した有効性及び安全性を示す。
- 4) 本剤以外の新規経口抗凝固薬で問題となっている他の抗凝固薬への切り替え時の血栓塞栓症及び出血のリスクが低い。
- 5) 患者のリスクに合わせた用量選択（60 mg、30 mg）が可能である。

したがって、エドキサバンは従来の標準的治療薬であるワルファリンの問題点を解決しつつ、より幅広い患者層に安全に使用可能な新規経口抗凝固薬として、AF 患者での血栓塞栓症の発症抑制に有用な薬剤の新たな選択肢の 1 つになると期待される。また、急性症候性 VTE 患者の治療及び再発抑制については、日本国内ではワルファリンに代わる唯一の新規経口抗凝固薬になるものと期待される。

なお、エドキサバンはリクシアナ[®]錠として、「下肢整形外科手術施行患者（膝関節全置換術、股関節全置換術、股関節骨折手術）における静脈血栓塞栓症の発症抑制」の効能・効果で 2011 年 4 月に製造販売承認され、2011 年 7 月から販売されており、2013 年 9 月時点で推定 [redacted] 人に使用されている。

1.3 エドキサバンの開発計画

1.3.1 臨床開発計画

1.3.1.1 申請適応症

本申請の効能・効果は以下のとおりである。

- ・非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制
- ・静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制

1.3.1.2 臨床データパッケージ

本申請における臨床データパッケージの概略を表 2.5.1-3 に、臨床試験一覧を表 2.5.1-4 に示す。

2.5 臨床に関する概括評価

エドキサバンナシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

表 2.5.1-3 臨床データパッケージの概略

試験区分	資料区分	試験略名（治験実施計画書番号）	対象患者
臨床薬理試験	参考	米国絶対的 BA（キニジン DDI）（DU176b-A-U139） 米国エソメプラゾール 40 mg DDI（DU176b-A-U156） 米国シクロスポリン DDI（DU176b-A-U138） 米国ドロネダロン DDI（DU176b-A-U141） 米国リファンピシン DDI（DU176b-A-U137） 米国エノキサパリン切替・DDI（DU176b-A-U136） 米国抗凝固活性抑制（DU176b-A-U150） 米国ダビガトラン・リバーロキサバン切替（DU176b-A-U151） 欧州アピキサバン切替（DU176b-A-E152）	健康成人
		米国透析患者 PK（DU176b-A-U146）	透析患者
前期第 II 相試験	評価	日本 NVAf P2a（DU176b-03） 日本 NVAf P2a 低用量（DU176b-05）	NVAf 患者
後期第 II 相試験	評価	日本 NVAf P2b（DU176b-C-J225）	NVAf 患者
	参考	欧米 NVAf P2b（DU176b-PRT018）	
	参考	アジア NVAf P2b（DU176b-C-J226）	
第 III 相試験	評価	国際共同 AF P3（DU176b-C-U301）	AF 患者
		日本 SRI NVAf P3（DU176b-C-J307）	高度腎機能障害を有する NVAf 患者
		日本 SRI DVT P3（DU176b-B-J306）	高度腎機能障害を有する下肢整形外科手術施行患者
第 III 相試験	評価	国際共同 VTE P3（DU176b-D-U305）	急性症候性 VTE 患者

1.3.1.2.1 生物薬剤学及び臨床薬理に関するデータパッケージ

本申請の生物薬剤学及び臨床薬理に関するデータパッケージは、日本国内で実施した 5 試験、海外で実施した 11 試験、国際共同治験として実施した 2 試験で構成した。このうち、日本国内で実施した 5 試験を含む 7 試験を「評価資料」とし、その他の 11 試験を「参考資料」とした。

本申請では、健康成人での絶対的バイオアベイラビリティ及び静脈内投与時の薬物動態、AF 患者での薬物動態及び薬力学、VTE 患者での薬物動態及び薬力学、高度腎機能障害を有する患者での薬物動態及び薬力学、薬物相互作用、他の抗凝固薬からエドキサバンに切り替えた際の薬物動態及び薬力学、エドキサバンの抗凝固活性に対する血液凝固因子製剤の影響を評価した。また、母集団薬物動態解析により、エドキサバンの薬物動態に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響を評価した。なお、健康成人での薬物動態と薬力学、及び薬物相互作用の一部については、初回承認時に評価済みである。

健康成人でのエドキサバンの絶対的バイオアベイラビリティ及び静脈内投与時の薬物動態は、米国で実施した絶対的バイオアベイラビリティ試験（米国絶対的 BA [キニジン DDI] 試験）で評価した。なお、エドキサバンのバイオアベイラビリティに対する胃内 pH の影響は、米国で実施したエソメプラゾール 20 mg との併用試験によって初回申請時に評価済みである。

2.5 臨床に関する概括評価

エドキサバン・シル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

が、本申請前に米国でエソメプラゾール 40 mg との併用試験（米国エソメプラゾール 40 mg DDI 試験）を追加で実施したため、本申請に含めた。

AF 患者あるいは NVAF 患者での薬物動態と薬力学は、日本国内で実施した前期第 II 相試験 2 試験（日本 NVAF P2a 試験、日本 NVAF P2a 低用量試験）と後期第 II 相試験（日本 NVAF P2b 試験）、欧米で実施した後期第 II 相試験（欧米 NVAF P2b 試験）、及び国際共同治験として実施した第 III 相試験（国際共同 AF P3 試験）で評価した。

VTE 患者での薬物動態と薬力学は、国際共同治験として実施した第 III 相試験（国際共同 VTE P3 試験）で評価した。

透析未導入の高度腎機能障害を有する患者での薬物動態と薬力学は、日本国内で高度腎機能障害を有する NVAF 患者を対象として実施した第 III 相試験（日本 SRI NVAF P3 試験）、及び既承認適応である下肢整形外科手術施行患者のうち、添付文書上投与が禁忌とされている、高度腎機能障害を有する患者を対象として日本国内で実施した第 III 相試験（日本 SRI DVT P3 試験）で評価した。さらに、血液透析を受けている末期腎不全患者での薬物動態を、米国で実施した臨床薬理試験（米国透析患者 PK 試験）で評価した。

外因性要因の薬物動態及び薬力学への影響として、P 糖蛋白（P-glycoprotein: P-gp）阻害作用を有する薬剤との相互作用を、米国で健康成人を対象として実施した臨床薬理試験 3 試験（米国絶対的 BA [キニジン DDI] 試験、米国シクロスポリン DDI 試験、米国ドロネダロン DDI 試験）で評価した。また、チトクローム P450（cytochrome P450: CYP）及び P-gp の誘導薬との相互作用を、米国で健康成人を対象として実施した臨床薬理試験（米国リファンピシン DDI 試験）で評価した。

他の抗凝固薬からエドキサバンに切り替えたときの薬物動態及び薬力学への影響は、米国又は欧州で健康成人を対象として実施した臨床薬理試験 3 試験（米国エノキサパリン切替・DDI 試験、米国ダビガトラン・リバーロキサバン切替試験、欧州アピキサバン切替試験）で評価した。

エドキサバンの抗凝固活性に対する血液凝固因子製剤の影響は、米国で健康成人を対象として実施した臨床薬理試験（米国抗凝固活性抑制試験）で評価した。

1.3.1.2.2 有効性評価に関するデータパッケージ

AF 患者での有効性に関するデータパッケージは、国際共同 AF P3 試験 1 試験とした（評価資料）。AF 患者に対する抗凝固療法の有効性のエンドポイントは心原性脳塞栓症や全身性塞栓症であり、その発症抑制効果を指標として有効性を検討するためには大規模かつ長期間投与する臨床試験を実施する必要がある。このため、第 II 相試験では、抗凝固薬の主たる薬理作用に基づく副作用である出血性イベントの発現と凝固線溶系バイオマーカーの変動を指標として第 III 相試験の用量を選択し、国際共同治験として実施した第 III 相試験で有効性を確認することとした。

国際共同 AF P3 試験は、日本を含む 46 カ国で AF 患者（21105 名、うち日本人 1010 名）を対象として実施した。標準治療薬であるワルファリンを対照として、脳卒中及び全身性塞栓症

の発症抑制効果について、エドキサバンの2つの治療レジメン（低用量及び高用量）のワルファリンに対する非劣性を検証した。さらに、非劣性が検証できた場合には高用量レジメンのワルファリンに対する優越性を検証した。

急性症候性 VTE 患者での有効性に関するデータパッケージは、国際共同 VTE P3 試験 1 試験とした（評価資料）。急性症候性 VTE 患者に対する抗凝固療法の目的は、急性症候性 VTE の治療と再発抑制であり、一般的に有効性のエンドポイントには症候性 VTE の再発が用いられる。しかし、抗凝固療法を実施している急性症候性 VTE 患者での症候性 VTE の再発率は低く、その再発抑制効果を指標として有効性を検討するためには、大規模な臨床試験を実施する必要がある。このため、急性症候性 VTE 患者を対象とした第 II 相試験は実施せず、心房細動患者を対象とした第 II 相試験の出血性イベントの発現と凝固線溶系バイオマーカーを指標に第 III 相試験での用量を選択し、第 III 相試験（国際共同 VTE P3 試験）で急性症候性 VTE 患者での有効性を確認することとした。

国際共同 VTE P3 試験は、日本を含む 38 カ国で急性症候性 VTE 患者（8292 名、うち日本人 209 名）を対象として実施した。無作為割付後 12 ヶ月間の症候性 VTE の再発抑制効果について、エドキサバンのワルファリンに対する非劣性を検証することを目的とした。

1.3.1.2.3 安全性評価に関するデータパッケージ

本申請の安全性評価に関するデータパッケージは、AF 患者を対象とした国際共同 AF P3 試験、NVAf 患者を対象として日本国内で実施した前期第 II 相試験 2 試験（日本 NVAf P2a 試験、日本 NVAf P2a 低用量試験）と国内外で実施した後期第 II 相試験 3 試験（日本 NVAf P2b 試験、欧米 NVAf P2b 試験、アジア NVAf P2b 試験）、急性症候性 VTE 患者を対象とした国際共同 VTE P3 試験、及び高度腎機能障害を有する NVAf 患者又は下肢整形外科手術施行患者を対象として日本国内で実施した第 III 相試験 2 試験（日本 SRI NVAf P3 試験、日本 SRI DVT P3 試験）の計 9 試験から構成した。これらの試験のうち、国際共同 AF P3 試験及び国際共同 VTE P3 試験を含む日本国内で実施した 7 試験を「評価資料」とし、欧米及びアジアで実施した後期第 II 相試験 2 試験を「参考資料」とした。さらに、本申請ではこれらの試験の他に、初回承認時の審査に含まれなかった臨床薬理試験 9 試験を「参考資料」とし、これらの臨床薬理試験では死亡及び他の重篤な有害事象を中心に評価した。

AF 患者での血栓塞栓症の予防的治療法の現状を考慮すると、高度腎機能障害を有する AF 患者にも使用可能な抗凝固薬の選択肢を増やすことは重要と考えられることから、高度腎機能障害（CL_{CR} 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満）を有する NVAf 患者での安全性を評価するために日本 SRI NVAf P3 試験を実施した。さらに、添付文書上投与が禁忌とされている高度腎機能障害を有する下肢整形外科手術施行患者を対象とした日本 SRI DVT P3 試験を実施し、安全性を評価した。

1.3.2 臨床試験のデザイン、実施方法、解析方法

1.3.2.1 国際共同AF P3 試験の計画

国際共同 AF P3 試験の開始に際して、20 年 月に との Meeting を実施し、また、20 年 月に の Advice を受け、 及び から 助言に基づいて試験計画を立案した。また、 について、20 年 月に独立行政法人医薬品医療機器総合機構と 相談（薬機審長発第 号 [平成 年 月 日]、添付資料番号 1.13.2-1）を実施した。

国際共同 AF P3 試験は、主要評価項目のイベントが必要数に到達し、その後来院するまで治験薬の投与を継続する event-driven 試験であり、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較試験として実施した。対象患者は CHADS₂ スコア 2 点以上の AF 患者とし、心房内血栓形成リスクが著しく高い患者や出血リスクが高い患者、高度腎機能障害（CL_{CR} 30 mL/min 未満）を有する患者などを除外した。僧帽弁逸脱症、僧帽弁逆流、及び大動脈弁疾患などの弁疾患を合併する AF 患者、並びに生体弁及び弁修復の既往を有する AF 患者は組み入れ可能とした。対照薬には、各国のガイドラインで推奨され、標準的に使用されているワルファリンを設定した。エドキサバンのレジメンは低用量レジメン（1 日 1 回 30 mg 経口投与 [30 mg 群]）及び高用量レジメン（1 日 1 回 60 mg 経口投与 [60 mg 群]）の 2 つとした。ただし、体重 60 kg 以下、CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下、あるいはベラパミル、キニジン、又はドロネダロンの併用を用量調整因子とし、いずれかの因子を有する被験者にはエドキサバンの投与量を半量（30 mg 群では 1 回 15 mg、60 mg 群では 1 回 30 mg）に減量した。ワルファリンは、目標 INR 2.0～3.0 として 1 日 1 回経口投与した。なお、日本国内の高齢者（70 歳以上）に対しては、「心房細動治療（薬物）ガイドライン（2008 年改訂版）」¹²⁾の推奨を勘案し、ワルファリンの目標 INR を 2.0～2.6 と設定した。

有効性の主要評価項目は、脳卒中及び全身性塞栓症とした。主要評価項目を含め、有効性の重要な評価項目となるイベントは、治験依頼者及び治験責任医師等から独立して組織されたイベント評価委員会が盲検下で評価し、その結果を有効性の解析に用いた。安全性の評価は、抗凝固薬で最も懸念される出血性の有害事象を「出血性イベント」として収集し、「大出血」、「（大出血以外の）臨床的に重要な出血」、又は「小出血」に分類した。「大出血」の定義は国際血栓止血学会（International Society on Thrombosis and Haemostasis: ISTH）の基準³²⁾を一部改変したものを用いた。出血性イベントのうち「大出血」及び「臨床的に重要な出血」は、治験責任医師又は治験分担医師の評価とは独立に、イベント評価委員会が盲検下でさらに詳細に評価した。

有効性の解析には階層的な統計解析手順を用い、主要評価項目について各エドキサバン群のワルファリン群に対する非劣性を検証し、エドキサバン 60 mg 群での非劣性が検証できた場合にのみ、エドキサバン 60 mg 群のワルファリン群に対する優越性を検証することとした。主要評価項目の非劣性の主解析では、エドキサバン 60 mg 群とエドキサバン 30 mg 群を、それぞれワルファリン群と比較するため、試験全体での第 1 種の過誤 α が 0.05 となるように有意水準を 0.025 とした。投与群、CHADS₂ スコア（2～3 点／4 点以上）、及び用量調整因子の有無を共変

量としたCox比例ハザードモデルを用いて、脳卒中又は全身性塞栓症の初回発症までの期間を解析し、ワルファリン群に対する各エドキサバン群のハザード比とその両側 97.5%信頼上限が非劣性限界値 1.38[§]を下回った場合に非劣性が検証されたとみなすこととした。優越性の解析では、本試験がエドキサバンの有効性のワルファリンに対する優越性を検証する唯一の試験であることから、有意水準を 0.01 とした。Kaplan-Meier法を用いて脳卒中又は全身性塞栓症の初回発症までの期間を推定し、log-rank検定を用いて比較した。安全性の解析では、出血性イベントの年間発現率を算出するとともに、有効性の主解析と同じCox比例ハザードモデルを用いて、出血性イベントの初回発現又は死亡までの期間を解析し、ワルファリン群に対する各エドキサバン群のハザード比^{**}とその 95%信頼区間を算出した。

1.3.2.2 国際共同VTE P3 試験の計画

国際共同 VTE P3 試験の開始に際して、20 年 月 に との Meeting を実施し、また、20 年 月 に の Advice を受け、及び から の助言に基づいて試験計画を立案した。また、 について、20 年 月 に独立行政法人医薬品医療機器総合機構と 相談（薬機審長発第 号 [平成 年 月 日]、添付資料番号 1.13.2-2）を実施した。

国際共同 VTE P3 試験は、主要評価項目としたイベントが必要数に到達することが予測されるまで被験者組み入れを継続する event-driven 試験であり、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較試験として実施した。対象患者は急性症候性 DVT 患者及び急性症候性 PE 患者とし、出血リスクが高い患者や高度腎機能障害（CL_{CR} 30 mL/min 未満）を有する患者などを除外した。対照薬には、各国のガイドラインで推奨され、標準的に使用されているワルファリンを設定した。初期治療として、低分子量ヘパリン又は未分画ヘパリンとワルファリン（もしくはワルファリンのプラセボ）を併用投与した。INR 値が目標に到達した時点で低分子量ヘパリン又は未分画ヘパリンの投与を終了し、エドキサバン又はワルファリンの単独投与に切り替えた。エドキサバンの投与量は 1 日 1 回 60 mg 経口投与とした。ただし、体重 60 kg 以下、CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下、あるいはベラパミル又はキニジンの併用を用量調整因子とし、いずれかの因子を有する被験者にはエドキサバンの投与量を半量の 1 回 30 mg に減量した。ワルファリンは、目標 INR 2.0～3.0 として 1 日 1 回経口投与した。

有効性の主要評価項目は、症候性 VTE の再発（症候性 DVT、症候性の非致死性 PE 及び致死性 PE の複合エンドポイント）とした。主要評価項目を含め、有効性の重要な評価項目となるイベントは、治験依頼者及び治験責任医師等から独立して組織されたイベント評価委員会が盲検下で評価し、その結果を有効性の解析に使用した。安全性の評価は、抗凝固薬で最も懸念される出血性の有害事象を「出血性イベント」として収集し、「大出血」、「（大出血以外の）臨床的に重要な出血」、又は「小出血」に分類した。大出血及び臨床的に重要な出血の定義は、

§ 心房細動患者を対象として実施されたワルファリンのプラセボ対照試験の結果に基づき、プラセボに対するワルファリンの有効性の 50%が確保されるハザード比として設定した。

** 1 群の発現件数が 5 件未満の場合、ハザード比は算出しなかった。有効性の解析についても同様に扱った。

Büller らの定義³³⁾を採用したものであり、概ね国際共同 AF P3 試験と同様であった。出血性イベントの評価については、治験責任医師又は治験分担医師の評価とは独立に、イベント評価委員会が盲検下でその妥当性を再評価した。

有効性の解析には階層的な統計解析手順を用い、主要評価項目についてエドキサバン群のワルファリン群に対する非劣性を検証し、非劣性が検証できた場合には、副次評価項目についてエドキサバン群のワルファリン群に対する優越性を検証することとした。主要評価項目の非劣性の主解析では、非劣性の有意水準は両側 0.05 とし、優越性の有意水準は、国際共同 VTE P3 試験がエドキサバンの有効性のワルファリンに対する優越性を検証する唯一の試験であることから、両側 0.01 とした。有効性の解析は、投与群、診断名 (PE、DVT)、ベースラインで被験者が有する VTE の危険因子、及び用量調整因子の有無を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて、イベントの初回発現までの期間を解析した。主要評価項目の非劣性の許容限界値はハザード比 1.50^{††}とした。ワルファリン群に対するエドキサバン群のハザード比とその両側 95%信頼区間を推定し、信頼上限が非劣性限界値 1.50 を下回った場合に非劣性が検証されたとみなすこととした。安全性の解析では、出血性イベントの発現率を算出するとともに、有効性の解析と同じ Cox 比例ハザードモデルを用いて、出血性イベントの初回発現までの期間を解析し、ワルファリン群に対するエドキサバン群のハザード比^{‡‡}とその 95%信頼区間を算出した。

1.3.2.3 第II相試験の計画

NVAF 患者を対象とした後期第 II 相試験 3 試験は、無作為化、二重盲検 (エドキサバン投与群のみ)、並行群間比較試験として実施し、対照群にはオープンラベルのワルファリンを設定した。NVAF 患者を対象とした前期第 II 相試験 2 試験では、無作為化は行わず、エドキサバン 3 用量による漸増法で実施し、対照群は設定しなかった。

後期第 II 相試験 3 試験及び前期第 II 相試験 2 試験では、出血性イベントを国際共同 AF P3 試験と概ね同様の基準で「大出血」、「(大出血以外の) 臨床的に重要な出血」、及び「小出血」に分類した。後期第 II 相試験 3 試験では、治験責任医師又は治験分担医師の評価とは独立に、イベント評価委員会が盲検下で出血性イベントの妥当性を再評価した。

1.3.2.4 高度腎機能障害を有する患者を対象とした第III相試験の計画

高度腎機能障害 (CL_{CR} 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満) を有する NVAF 患者を対象とした日本 SRI NVAF P3 試験では、対照群を腎機能正常又は軽度腎機能障害を有する NVAF 患者とし、オープンラベルの並行群間比較試験として実施した。高度腎機能障害を有する患者にはエドキサバン 15 mg を 1 日 1 回、対照群の患者には国際共同 AF P3 試験と同一のレジメンを用いて 30 mg 又は 60 mg (用量調整因子を有する被験者には各半量) を 1 日 1 回 12 週間経口投

†† 急性症候性 VTE 患者を対象として、ビタミン K 拮抗薬とプラセボ、無治療、又はより有効性の劣る治療を比較した試験の結果に基づき、ビタミン K 拮抗薬の有効性の 50%が確保されるハザード比として設定した。

‡‡ 1 群の発現件数が 5 件未満の場合、ハザード比は算出しなかった。有効性の解析についても同様に取り扱った。

2.5 臨床に関する概括評価

エドキサバン[®]シル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

与した。本試験では、国際共同 AF P3 試験と同じ基準で出血性イベントを分類し、治験責任医師又は治験分担医師とは独立に、イベント評価委員会が盲検下で再評価した。

高度腎機能障害 (CL_{CR} 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満) を有する下肢整形外科手術施行患者を対象とした日本 SRI DVT P3 試験では、対照群を軽度腎機能障害を有する下肢整形外科手術施行患者とし、オープンラベルの並行群間比較試験として実施した。高度腎機能障害を有する患者にはエドキサバン 15 mg を 1 日 1 回 11~14 日間、対照群の患者には 30 mg を 1 日 1 回 11~14 日間経口投与した。なお、参照群としてフォンダパリヌクス 1.5 mg 1 日 1 回 11~14 日間皮下投与群を設定し、 CL_{CR} 20 mL/min 以上 30 mL/min 未満の患者を、エドキサバン又はフォンダパリヌクスに無作為に割り付けた。本試験では、国際共同 AF P3 試験と基準は異なるが、出血性イベントを「大出血」、「(大出血以外の) 臨床的に重要な出血」、又は「小出血」に分類し、治験責任医師又は治験分担医師とは独立に、イベント評価委員会が盲検下で再評価した。

2.5 臨床に関する概括評価

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

表 2.5.1-4 臨床試験一覧 (1/3)

治験実施計画書番号 添付資料番号	試験課題名 (試験略名)	目的	対象被験者	実施国	資料区分
DU176b-A-U139 5.3.1.1-1	An open-label, randomized, three-period, three-treatment, crossover study to determine the absolute bioavailability of edoxaban and assess the effect of quinidine on the pharmacokinetics of edoxaban in healthy subjects (米国絶対的 BA [キニジン DDI])	臨床薬理	健康成人男女	米国	参考
DU176b-A-U156 5.3.1.2-1	A randomized, open-label, 2-way crossover study to investigate the effect of esomeprazole on the pharmacokinetics of edoxaban in healthy subjects (米国エソメプラゾール 40 mg DDI)	臨床薬理	健康成人男女	米国	参考
DU176b-A-U146 5.3.3.3-1	An open-label, Phase 1, randomized, two-way crossover study to evaluate the effect of hemodialysis on the pharmacokinetics of edoxaban in subjects with end-stage renal disease on chronic hemodialysis (米国透析患者 PK)	臨床薬理	透析患者	米国	参考
DU176b-A-U138 5.3.3.4-1	An open-label, randomized, two-period, two-treatment, crossover pharmacokinetic drug interaction study between edoxaban (free base of DU-176b) and cyclosporine in healthy subjects (米国シクロスポリン DDI)	臨床薬理	健康成人男女	米国	参考
DU176b-A-U141 5.3.3.4-2	An open-label, randomized, two-period, two-treatment, crossover study to assess the effect of dronedarone on the pharmacokinetics of edoxaban in healthy subjects (米国ドロネダロン DDI)	臨床薬理	健康成人男女	米国	参考
DU176b-A-U137 5.3.3.4-3	An open-label, one-sequence study to assess the effect of rifampin on the pharmacokinetics of edoxaban (free base of DU-176b) in healthy subjects (米国リファンピシン DDI)	臨床薬理	健康成人男女	米国	参考
DU176b-A-U136 5.3.3.4-4	An open-label, randomized, four-period, four-treatment, crossover pharmacokinetic drug interaction study between edoxaban (free base of DU-176b) and enoxaparin in healthy subjects (米国エノキサパリン切替・DDI)	臨床薬理	健康成人男女	米国	参考
DU176b-A-U150 5.3.4.1-1	An open-label, randomized, two-period, three-treatment, three-way crossover study to assess the reversal effect of prothrombin on complex concentrate on edoxaban in healthy subjects (米国抗凝固活性抑制)	臨床薬理	健康成人男女	米国	参考

2.5 臨床に関する概括評価

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

表 2.5.1-4 臨床試験一覧 (2/3)

試験実施計画書番号 添付資料番号	試験課題名 (試験略名)	目的	対象被験者	実施国	資料区分
DU176b-A-U151 5.3.4.1-2	An open-label, randomized, crossover study to assess the pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of edoxaban in healthy subjects after switching from dabigatran or rivaroxaban (米国ダビガトラン・リバーロキサバン切替)	臨床薬理	健康成人男女	米国	参考
DU176b-A-E152 5.3.4.1-3	Edoxaban switching study for apixaban (欧州アピキサバン切替)	臨床薬理	健康成人男女	オランダ	参考
DU176b-C-U301 5.3.5.1-1	A phase 3, randomized, double-blind, double-dummy, parallel group, multicenter, multi-national study for evaluation of efficacy and safety of DU-176b versus Warfarin in subjects with atrial fibrillation – Effective aNticoagulation with factor xA next GEneration in Atrial Fibrillation (国際共同 AF P3)	有効性 臨床薬理 安全性	AF 患者	日本 他 45 カ国	評価
DU176b-C-J225 5.3.5.1-2	DU-176b 後期第 II 相臨床試験 (非弁膜性心房細動) – 非弁膜性心房細動患者におけるワルファリンカリウムを対照とした無作為化用量比較試験 – (日本 NVAf P2b)	臨床薬理 安全性	NVAf 患者	日本	評価
DU176b-PRT018 5.3.5.1-3	A Phase 2, randomized, parallel group, multi-center, multi-national study for the evaluation of safety of four fixed dose regimens of DU-176b in subjects with non-valvular atrial fibrillation (欧米 NVAf P2b)	臨床薬理 安全性	NVAf 患者	欧米	参考
DU176b-C-J226 5.3.5.1-4	A phase 2, randomized, parallel group, multi-center, multi-national study for the evaluation of safety and efficacy of two fixed dosages of DU-176b in subjects with non-valvular atrial fibrillation (アジア NVAf P2b)	安全性	NVAf 患者	アジア 4 カ国	参考
DU176b-C-J307 5.3.5.1-5	DU-176b 第 III 相臨床試験 (非弁膜症性心房細動) – 高度腎機能障害を有する非弁膜症性心房細動患者を対象とした多施設共同非盲検試験 – (日本 SRI NVAf P3)	臨床薬理 安全性	高度腎機能障害 を有する NVAf 患者	日本	評価
DU176b-D-U305 5.3.5.1-6	A phase 3, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group, multi-center, multi-national study for the evaluation of efficacy and safety of (LMW) heparin/edoxaban versus (LMW) heparin/warfarin in subjects with symptomatic deep-vein thrombosis and/or pulmonary embolism (国際共同 VTE P3)	有効性 臨床薬理 安全性	急性症候性 VTE 患者	日本 他 37 カ国	評価

2.5 臨床に関する概括評価

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

表 2.5.1-4 臨床試験一覧 (3/3)

治験実施計画書番号 添付資料番号	試験課題名 (試験略名)	目的	対象被験者	実施国	資料区分
DU176b-03 5.3.5.2-1	DU-176b 探索的試験 (第 II 相試験) - 非弁膜性心房細動患者を対象としたオープンラベルによる多施設共同用量漸増試験 - (日本 NVAf P2a)	臨床薬理 安全性	NVAf 患者	日本	評価
DU176b-05 5.3.5.2-2	DU-176b 探索的試験 (第 II 相試験) - 非弁膜性心房細動患者を対象としたオープンラベルによる多施設共同用量漸増試験 (低用量) - (日本 NVAf P2a 低用量)	臨床薬理 安全性	NVAf 患者	日本	評価
DU176b-B-J306 5.3.5.4-1	DU-176b 第 III 相臨床試験 (静脈血栓塞栓症) - 高度腎機能障害を有する下肢整形外科手術施行患者を対象とした多施設共同非盲検試験 - (日本 SRI DVT P3)	臨床薬理 安全性	高度腎機能障害 を有する下肢整 形外科手術施行 患者	日本	評価

3. 臨床薬理に関する概括評価

3.1 薬物動態

3.1.1 薬物動態特性

3.1.1.1 吸収

健康成人に経口投与されたエドキサバンは速やかに吸収され、投与後 1～1.5 時間（中央値）で $C_{\max}$ に到達した（1.13.1.3-14 参照）。経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 61.8% であった（2.7.1.2.2.2 参照）。

3.1.1.2 分布

静脈内投与時のエドキサバンの定常状態下の分布容積は 107 L であった（2.7.2.2.2.1 参照）。エドキサバンの血漿蛋白結合率は曝露濃度に依存せず、*in vitro* では約 55%、健康成人では約 40%～60% であった（1.13.1.3-14 参照）。血漿蛋白結合率は末期腎不全患者でも健康成人と同程度であった（2.7.2.2.5.3 参照）。

3.1.1.3 代謝

健康成人に ^{14}C -エドキサバンを経口投与したとき、血漿中、尿中、及び糞中にはエドキサバン（未変化体）が最も多く存在した（1.13.1.3-14 参照）。血漿中の主代謝物 D21-2393 は AUC 比でエドキサバンの約 10% 存在した（1.13.1.3-14 参照）。尿糞中にはエドキサバン以外に、D21-3231、エドキサバングルクロン酸抱合体、D21-2393、D103-2684、D21-1402、及び D21-2135 が認められたが、代謝物の総排泄量は投与量の 10% 以下であった（1.13.1.3-14 参照）。*In vitro* 試験から、D21-2393 は肝臓でカルボキシルエステラーゼ 1 により生成されることが明らかとなった（2.7.2.2.1.2 参照）。その他の代謝物 D103-2684、D21-1402、ヒドロキシメチル体（D21-2135 の推定前駆代謝物）は CYP3A4 によって、D21-3231 は CYP 系以外で生成された（1.13.1.3-14 参照）。*In vitro* 試験及びマスバランス試験の結果、エドキサバンが CYP3A4 により代謝を受ける割合は小さく（投与量の 6% 未満）、CYP 阻害作用を有する薬剤との相互作用の可能性は低いと考えられた（1.13.1.3-14 参照）。

3.1.1.4 排泄

エドキサバン 30 mg を 30 分間で静脈内投与したとき、投与 72 時間後までに投与量の 48.6% が尿中へ排泄された（2.7.2.2.2.1 参照）。エドキサバンの全身クリアランス（CL）は 21.8 L/h であり、腎クリアランス（ CL_R ）は 10.7 L/h であったことから、CL に対する CL_R と腎外クリアランスの寄与はほぼ 1 : 1 であり、エドキサバンは消失経路のバランスが良い薬剤であると考えられた（2.7.2.2.2.1 参照）。 CL_R が一般健康成人の糸球体ろ過速度³⁵⁾に比べて高かったことから、エドキサバンの腎からの排泄には、糸球体ろ過に加えて尿細管での能動的分泌が関与することが示唆された（1.13.1.3-14 参照）。

3.1.1.5 トランスポーターを介した相互作用

エドキサバンは P-gp の基質であり、消化管吸収、胆汁中排泄、及び尿中排泄過程で P-gp による輸送が関与すると考えられ、P-gp 阻害あるいは誘導作用を有する薬物との相互作用の可能性がある (2.7.2.2.2.1、1.13.1.3-14 参照)。ケトコナゾール、キニジン、ベラパミル、ドロネダロン、エリスロマイシン、及びシクロスポリンといった P-gp 阻害薬はエドキサバンの曝露量 (AUC 及び C_{max}) を 1.5 倍以上に上昇させた (2.5.3.3.1.1 参照)。

エドキサバンの腎からの排泄には、P-gp による尿細管での能動的分泌の関与が示唆された。一方、腎への取り込みに関しては、腎の代表的なトランスポーターである有機アニオントランスポーター (organic anion transporter: OAT) 1、OAT3、及び有機カチオントランスポーター (organic cation transporter: OCT) 2 による輸送を *in vitro* 試験で検討した結果、エドキサバンはこれらのトランスポーターの基質ではないことが示唆された (2.7.2.2.1.4 参照)。また、シクロスポリンとリファンピシンの DDI 試験の結果、D21-2393 の曝露量に P-gp の影響のみでは説明し得ない増加が認められたため、両薬剤が阻害作用を有する有機アニオン輸送ポリペプチド (organic anion transporting polypeptide: OATP) 1B1 を介したエドキサバンと D21-2393 の取り込み輸送を *in vitro* 試験で検討した。その結果、エドキサバンは OATP1B1 の基質ではないが、D21-2393 は OATP1B1 の基質であることが示された (2.7.2.2.1.3 参照)。このことから、エドキサバンとシクロスポリン又はリファンピシン併用投与により、D21-2393 の薬物動態は OATP1B1 阻害作用を介して影響を受けたと考えられた。

一方、トランスポーターの輸送活性に及ぼすエドキサバンの影響を検討した結果、エドキサバンは OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、及び OATP1B3 に対して臨床上問題となるような阻害作用を有さないことが示された (2.7.2.2.1.5 参照)。

3.1.1.6 代謝物 D21-2393

日本人健康成人男性にエドキサバン 30 mg を経口投与した際の血漿中の主代謝物 D21-2393 の C_{max} 及び AUC_{0-inf} は、それぞれエドキサバンの約 10%であった (1.13.1.3-14 参照)。AF 患者及び急性症候性 VTE 患者での D21-2393 の曝露量のエドキサバンに対する比は、健康成人と同程度であった (2.7.2.2.3.5.1、2.7.2.2.4.1.1 参照)。D21-2393 の健康成人血漿での *in vitro* 血漿蛋白結合率は添加濃度に依存せず約 80%であり、エドキサバンより高かった (2.7.2.2.1.1 参照)。D21-2393 の *in vitro* での抗 FXa 活性及び抗凝固活性はエドキサバンと同程度であるが、エドキサバンに対する相対的な曝露量が低いことから、D21-2393 の臨床での有効性及び安全性に対する寄与はエドキサバンに比べ限定的と考えられた (1.13.1.3-14 参照)。蛋白結合率を考慮した場合でも、D21-2393 の寄与は同様に小さいと考えられた。高度腎機能障害を有する AF 患者又は下肢整形外科手術施行患者でのエドキサバンに対する D21-2393 の濃度比も健康成人と同程度であり、高度腎機能障害を有する患者でも、有効性及び安全性に対する D21-2393 の寄与は限定的と考えられた (2.7.2.2.5.1、2.7.2.2.5.2 参照)。

In vitro 試験により、D21-2393 は OATP1B1 の基質であることが示された (2.7.2.2.1.3 参照)。このことから、OATP1B1 阻害作用を有する薬剤であるシクロスポリン及びリファンピシンと

の薬物相互作用試験では、併用投与により D21-2393 の薬物動態が OATP1B1 阻害作用を介して影響を受けたと考えられた (2.7.2.3.5.1 参照)。D21-2393 の相対的な曝露量は通常はエドキサバンの 10%程度であるが、OATP1B1 阻害作用を有する薬剤との併用時のような限られた状況においては、その曝露量はシクロスポリン併用時でエドキサバンの約 36% (AUC) 及び約 46% (C_{max})、リファンピシン併用時でエドキサバンの約 36% (AUC) 及び約 41% (C_{max}) に達し、エドキサバン投与時の薬理作用や安全性への D21-2393 の寄与が増大すると考えられた。

3.1.2 心房細動患者における薬物動態

日本国内又は欧米で NVAf 患者を対象として実施した第 II 相試験で、血漿中エドキサバン濃度は概ね用量に比例して上昇した (2.7.2.2.3.1～2.7.2.2.3.4 参照)。

また、日本を含む 46 カ国で AF 患者 21105 名 (日本人 1010 名) を対象として実施した第 III 相試験 (治験実施計画書番号 DU176b-C-U301、試験略名「国際共同 AF P3」、以下同順) の母集団薬物動態 (population pharmacokinetics: PPK) 解析の結果、30 又は 60 mg $\times$ 1/日 (用量調整因子のある被験者では 15 又は 30 mg $\times$ 1/日) 投与時の定常状態の曝露量 ($AUC_{0-24h,ss}$ 、 $C_{max,ss}$ 、 $C_{min,ss}$ 、 $C_{av,ss}$) の推定値は用量の増加に伴い増加した。国際共同 AF P3 試験の全体集団での曝露量と日本人集団での曝露量は同程度であった (表 2.7.2.2-5 参照)。同試験での用量調整因子の有無の影響を検討した結果、全体集団での 60 mg 群の 60 mg (用量調整なし) と 30 mg (用量調整あり) 投与時の定常状態での曝露量を比べると、 AUC_{ss} 、 $C_{max,ss}$ 、 $C_{min,ss}$ 、 $C_{av,ss}$ いずれも用量調整を行った 30 mg 投与時は 60 mg (用量調整なし) 投与時より低かったが、30 mg 群の 30 mg (用量調整なし) 投与時より高かった。30 mg 群の 30 mg (用量調整なし) と 15 mg (用量調整あり) の比較でも同様であった。30 mg 群 30 mg (用量調整なし) と 60 mg 群 60 mg (用量調整なし) の曝露量の比較では、ほぼ用量に応じた曝露量の増加が確認された。

さらに、同試験において用量調整因子としたクレアチニンクリアランス (CL_{CR})、体重、及び P-gp 阻害薬併用がエドキサバンの薬物動態に及ぼす影響の程度を PPK 解析により評価した (表 2.5.3-1)。その結果、60 mg 群のうち用量調整因子として「体重 $\leq$ 60 kg」、「 $CL_{CR} \leq$ 50 mL/min」、又は「P-gp 阻害薬 (キニジン、ベラパミル又はドロネダロン) 併用」のいずれかひとつを持ち、半量の 30 mg を投与された被験者での曝露量は、30 mg 群のうち用量調整因子を持たず 30 mg を投与された被験者での曝露量と比べ、それぞれ、約 1.1～1.4 倍、約 1.3～1.7 倍、又は、約 1.1～1.2 倍であった。上記の用量調整因子以外に年齢、性別、人種について評価した結果、人種 (アジア人 vs 非アジア人) は国際共同 AF P3 試験及び国際共同 VTE P3 試験の PPK 解析では共変量として選択された。しかし、同じ CL_{CR} と体重の患者では人種間で血漿中薬物濃度推移にほとんど差は認められず、各試験の定常状態での曝露量は日本人集団と全体集団との間で類似していた。

2.5 臨床に関する概括評価

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

表 2.5.3-1 AF 患者におけるエドキサバンの定常状態での曝露量に対する用量調整因子の影響：国際共同 AF P3

パラメータ	用量調整因子	30 mg 群		60 mg 群		比 ^{c)} 60 mg 群用量調整有 ／30 mg 群用量調整無
		mean (SD) (N)	比 ^{a)} 用量調整因子 有／無	mean (SD) (N)	比 ^{b)} 用量調整因子 有／無	
AUC (ng·h/mL)	なし	1040 (199) (N = 5000)	—	2060 (393) (N = 4945)	—	—
	体重≤60 kg	677 (70.0) (N = 275)	0.651	1350 (147) (N = 259)	0.655	1.30
	CL _{CR} 30~50 mL/min	736 (69.0) (N = 622)	0.708	1470 (139) (N = 667)	0.714	1.41
	P-gp 阻害薬併用	607 (117) (N = 63)	0.584	1200 (216) (N = 74)	0.583	1.15
C _{max} (ng/mL)	なし	110 (19.9) (N = 5000)	—	219 (39.5) (N = 4945)	—	—
	体重≤60 kg	76.6 (8.24) (N = 275)	0.696	154 (17.8) (N = 259)	0.703	1.40
	CL _{CR} 30~50 mL/min	68.9 (7.73) (N = 622)	0.626	138 (16.4) (N = 667)	0.630	1.25
	P-gp 阻害薬併用	64.4 (12.8) (N = 63)	0.585	128 (20.5) (N = 74)	0.584	1.16
C _{min} (ng/mL)	なし	13.9 (4.10) (N = 5000)	—	27.6 (8.18) (N = 4945)	—	—
	体重≤60 kg	7.49 (1.89) (N = 275)	0.539	14.7 (3.60) (N = 259)	0.533	1.06
	CL _{CR} 30~50 mL/min	12.0 (1.74) (N = 622)	0.863	24.1 (3.56) (N = 667)	0.873	1.73
	P-gp 阻害薬併用	8.07 (2.10) (N = 63)	0.581	15.9 (4.09) (N = 74)	0.576	1.14

a: 30 mg 群の用量調整の有無での平均曝露量の比（各用量調整因子あり [15 mg 投与] ／用量調整因子なし [30 mg 投与]）

b: 60 mg 群の用量調整の有無での平均曝露量の比（各用量調整因子あり [30 mg 投与] ／用量調整因子なし [60 mg 投与]）

c: 60 mg 群と 30 mg 群の投与量 30 mg 同士の平均曝露量の比（60 mg 群各用量調整因子あり [30 mg 投与] ／30 mg 群用量調整因子なし [30 mg 投与]）

3.1.3 急性症候性静脈血栓塞栓症患者における薬物動態

日本を含む 38 カ国で VTE 患者 8292 名（日本人 209 名）を対象として実施した第 III 相試験（DU176b-D-U305、「国際共同 VTE P3」）の PPK 解析の結果、60 mg × 1/日（用量調整因子のある被験者では 30 mg × 1/日）投与時の定常状態での曝露量（AUC_{0-24h,ss}、C_{max,ss}、C_{min,ss}、C_{av,ss}）推定値は、AF 患者を対象とした国際共同 AF P3 試験の 60 mg 群（60 mg × 1/日、用量調整因子のある被験者では 30 mg × 1/日）と比べ、AUC_{0-24h,ss} は約 82%、C_{max,ss} は約 101%、C_{min,ss} は約 60%であったが、被験者背景（人種、体重、腎機能の程度、P-gp 阻害薬併用割合など）を考慮すると、VTE か AF かによる顕著な違いは認められないと考えられた。全体集団での曝露量と日本人集団での曝露量は同程度であった（表 2.7.2.2-7 参照）。

3.1.4 特別な患者集団における薬物動態

3.1.4.1 高齢者

PPK 解析により年齢の影響を評価した結果、CL_{CR} や体重の影響を考慮すると、エドキサバ

ンの薬物動態に対する年齢の影響は認められなかった。

3.1.4.2 腎機能障害者

エドキサバンの薬物動態は腎機能の影響を受け、中等度以上の腎機能障害 ($CL_{CR} < 50 \text{ mL/min}$) を有する患者では、正常腎機能又は軽度腎機能障害 ($CL_{CR} \geq 50 \text{ mL/min}$) を有する患者と比較してエドキサバンの曝露量 (AUC 又は投与 24 時間後の血漿中濃度 $[C_{24h}]$) が 1.5 倍を超えて上昇することが確認されている (DU176b-A-U120、「欧州腎機能障害 PK」、表 2.7.2.3-1 参照)。

中等度腎機能障害 ($30 \text{ mL/min} \leq CL_{CR} < 50 \text{ mL/min}$) を有する患者では、国際共同 AF P3 試験及び国際共同 VTE P3 試験での PPK 解析によるエドキサバンの定常状態での曝露量の算出結果から、エドキサバンの用量を半量に減量することにより、正常腎機能又は軽度腎機能障害を有する患者に全量を投与した場合と同程度以下の曝露量に調整可能と考えられる (2.7.2.3.4.2.1 参照)。

高度腎機能障害 ($15 \text{ mL/min} \leq CL_{CR} < 30 \text{ mL/min}$ 、透析未導入) を有する AF 患者では、日本 SRI NVAF P3 試験でのエドキサバンの血漿中濃度及び PPK 解析の結果から、エドキサバン $15 \text{ mg} \times 1/\text{日}$ を投与したときの C_{max} 及び AUC は正常腎機能又は軽度腎機能障害を有する患者に $30 \text{ mg} \times 1/\text{日}$ を投与したときと同程度であり、 C_{min} は正常腎機能又は軽度腎機能障害を有する患者に $60 \text{ mg} \times 1/\text{日}$ を投与したときと同程度以下になると考えられる (DU176b-C-J307、「日本 SRI NVAF P3」、2.7.2.2.5.1 参照)。上記の結果に加えて、AF 患者と VTE 患者での曝露量は類似していたことを考慮すると、両患者でのエドキサバンの通常用量を 60 mg とすると、高度腎機能障害を有する患者に対しエドキサバンの用量を半量の 30 mg に調整した場合、 C_{min} は正常腎機能又は軽度腎機能障害を有する患者で 60 mg 投与したときを上回る可能性がある。

また、VTE 患者に $60 \text{ mg} \times 1/\text{日}$ (用量調整因子のある被験者では $30 \text{ mg} \times 1/\text{日}$) 投与時の定常状態での曝露量は、各用量調整因子に基づく用量調整時の影響も含めて AF 患者に同用量投与した場合と概ね同程度と推定されたことから、腎機能障害を有する VTE 患者でも、腎機能障害を有する AF 患者と同様の用量調整が可能と考えられた (2.7.2.2.4.1、表 2.7.2.3-2 参照)。

なお、高度腎機能障害 ($15 \text{ mL/min} \leq CL_{CR} < 30 \text{ mL/min}$ 、透析未導入) を有する下肢整形外科手術施行患者では、エドキサバンの用量を $15 \text{ mg} \times 1/\text{日}$ とすることで、エドキサバンの血漿中濃度は軽度腎機能障害を有する患者に $30 \text{ mg} \times 1/\text{日}$ を投与したときと同程度であった (DU176b-B-J306、「日本 DVT SRI P3」、2.7.2.2.5.2 参照)。

末期腎不全患者 (透析導入後) でのエドキサバンの曝露量についてはエドキサバン 15 mg 単回投与の成績しかないものの、初回承認時の欧州腎機能障害 PK 試験の結果、末期腎不全患者 (腹膜透析) での曝露量は高度腎機能障害を有する患者での曝露量を著しく上回るものではなかった (表 2.7.2.3-1 参照)。米国透析 PK 試験での末期腎不全患者 (血液透析) の曝露量も、欧州腎機能障害 PK 試験での高度腎機能障害を有する患者での曝露量を上回るものではなかった (DU176b-A-U146、「米国透析患者 PK」、表 2.7.2.2-12)。

なお、血液透析を受けている末期腎不全患者にエドキサバン 15 mg を単回投与したとき、

AUC_{0-inf}に対する透析の影響は軽微であった。また、緊急時のエドキサバン除去のための対処法として透析は臨床的に有効ではないと考えられた (2.7.2.2.5.3、2.7.2.3.4.2.2 参照)。

3.1.4.3 体重

日本 NVAf P2b 試験の結果から、体重のエドキサバンの曝露量に対する影響は大きくはないものの、体重 60 kg 以下は出血性イベント発現率の上昇要因と考えられた。このため、国際共同 AF P3 試験と国際共同 VTE P3 試験では体重を用量調整因子とし、60 kg 以下の低体重者に対して、有効性が期待される用量範囲の中で、より出血リスクの低い用量を選択した。国際共同 AF P3 試験及び国際共同 VTE P3 試験での PPK 解析により、AUC 及び C_{max} は体重が軽くなるに従い増加する傾向を示したが、C_{min} には明確な傾向は認められなかった。また、AF 患者又は VTE 患者いずれであっても、出血性イベントのリスクを考慮して「体重 ≤ 60 kg」を用量調整因子に設定し用量調整を行った場合、エドキサバンの曝露量 (AUC、C_{max}、C_{min}) は用量調整なしで全量投与したときに比べ約 0.5～0.7 倍になると考えられる。エドキサバンの通常用量を 60 mg とした場合、体重による用量調整によって半量の 30 mg を投与したときの曝露量は、用量調整因子を有さず 30 mg が投与されたとき以上の曝露量に達すると考えられる。

3.1.4.4 人種

国際共同 AF P3 試験及び国際共同 VTE P3 試験での PPK 解析により、「人種 (アジア人 vs 非アジア人)」は共変量として選択されたが、同じ CL_{CR} と体重の患者では人種間で血漿中薬物濃度推移にほとんど差は認められなかった。また、国際共同 AF P3 試験及び国際共同 VTE P3 試験でのエドキサバン投与時の定常状態での曝露量は、いずれの試験でも日本人集団と全体集団との間で類似していた (表 2.7.2.2-5、表 2.7.2.2-7 参照)。さらに、国際共同 AF P3 試験及び国際共同 VTE P3 試験での CL_{CR} と曝露量、体重と曝露量の関係を検討した結果から、日本人集団のデータ分布は全体集団の分布から逸脱するものではなく、全体集団のデータ分布に含まれることが確認された (2.7.2.3.4.2.1、2.7.2.3.4.3 参照)。

3.2 薬力学的作用

3.2.1 心房細動患者における薬力学的作用

日本国内で NVAf 患者を対象として実施した第 II 相試験で、薬力学的指標として PT、INR、及び APTT を測定した。これら血液凝固時間の指標に対するエドキサバンの影響は、用量依存的・濃度依存的であった (2.7.2.2.3.1～2.7.2.2.3.3 参照)。凝固線溶系バイオマーカーに関しては、エドキサバン 5～30 mg × 1/日の用量範囲内で D-dimer、プロトロンビンフラグメント F1+2、及びトロンビン・アンチトロンビン III 複合体の用量増加に伴う低下が認められた。しかし、1 日用量が 60 mg を超えると用量増加に伴うさらなる低下は認められなかった (2.7.2.2.3.1、2.7.2.2.3.2 参照)。

国際共同 AF P3 試験では、PT 及び INR はエドキサバンの用量 (曝露量) に応じて延長する傾

向が認められた。D-dimerは、エドキサバン 30 mgではワルファリン^{*}群よりも高めであったが、60 mgではワルファリン群と概ね同程度の低下が認められた。抗FXa活性は、用量（曝露量）の増加に伴い増強される傾向が認められた。日本人患者での薬力学的指標及びバイオマーカーの変化は全体集団と同様の傾向を示した（2.7.2.2.3.5 参照）。

3.2.2 急性症候性静脈血栓塞栓症患者における薬力学的作用

国際共同 VTE P3 試験では、PT 及び INR はエドキサバンの曝露量に応じて延長する傾向が認められた。急性症候性 VTE 患者での D-dimer のベースライン値は、国際共同 AF P3 試験での AF 患者に比べ高かったが、投与 3 ヶ月後で投与開始前に比べ明らかな低下（ワルファリンと同程度）が確認され、12 ヶ月時でも低下は持続していた（2.7.2.2.4.1.1 参照）。抗 FXa 活性は、曝露量に応じて上昇する傾向が認められた。いずれの薬力学的指標及びバイオマーカーも国際共同 AF P3 試験の 60 mg 群と概ね同程度の反応性を示した。

3.2.3 高度腎機能障害を有する心房細動患者における薬力学的作用

高度腎機能障害を有する NVAf 患者にエドキサバンを 15 mg × 1/日で投与したとき、トラフ時、服薬後 1～3 時間及び 4～8 時間での PT、INR、及び APTT は、正常腎機能又は軽度腎機能障害を有する NVAf 患者にエドキサバン 60 mg × 1/日、又は 30 mg × 1/日を投与したときと同程度であり、血漿中エドキサバン濃度の増加に応じた延長が認められた（2.7.2.2.5.1 参照）。

なお、高度腎機能障害を有する NVAf 患者にエドキサバンを 15 mg × 1/日で投与したときの D-dimer は、正常腎機能又は軽度腎機能障害を有する NVAf 患者に 30 mg × 1/日又は 60 mg × 1/日を投与した場合と比べて、投与前から後観察期まで一貫して高かったが、いずれの群でも投与前値からの大きな変化は認められなかった（2.7.2.2.5.1 参照）。

3.3 薬物相互作用

3.3.1 トランスポーターが関与する薬物相互作用

P-gp 阻害薬又は誘導薬によるエドキサバン及び D21-2393 の曝露量への影響を表 2.5.3-2 に示す。

* ワルファリンナトリウム製剤を用いた。米国ワルファリン DDI、欧米 NVAf P2b、及び国際共同試験ではワルファリンナトリウム製剤を、日本 NVAf P2b 試験ではワルファリンカリウム製剤を用いたが、以下、区別せずワルファリンと表記した。

2.5 臨床に関する概括評価

エドキサバン・シル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

表 2.5.3-2 P-gp 阻害薬又は誘導薬によるエドキサバン及び D21-2393 の曝露量への影響^{a)}

薬剤	P-gp ^{b)}	OATP 1B1 ^{b)}	エドキサバン			D21-2393		
			C _{max} ratio ^{c)}	AUC ratio ^{c)}	Δt _{1/2} (h) ^{d)}	C _{max} ratio ^{c)}	AUC ratio ^{c)}	Δt _{1/2} (h) ^{d)}
ケトコナゾール	阻害	—	1.89 1.68, 2.12	1.87 1.76, 1.98	0.639 -0.815, 2.32	1.56 1.37, 1.77	1.46 1.36, 1.57	0.089 -1.21, 1.23
キニジン (E 経口) ^{e)}	阻害	—	1.85 1.65, 2.08	1.77 1.65, 1.89	-1.34 -1.94, -0.757	1.82 1.56, 2.14	1.72 1.57, 1.89	-1.02 -1.59, -0.381
キニジン (E 静注) ^{f)}			1.07 0.963, 1.20	1.35 1.28, 1.43	3.43 1.75, 6.58	1.40 1.27, 1.55	1.49 1.40, 1.59	0.413 0.021, 1.06
ベラパミル	阻害 誘導 ^{g)}	—	1.53 1.34, 1.76	1.53 1.41, 1.65	-0.473 -1.05, -0.102	1.28 1.11, 1.48	1.31 1.19, 1.45	-0.490 -1.04, 0.164
アミオダロン	阻害	—	1.66 1.46, 1.88	1.40 1.34, 1.46	-1.52 -3.82, 0.899	1.35 1.19, 1.54	1.22 1.16, 1.29	-2.62 -4.88, -0.165
ドロネダロン	阻害	—	1.46 1.36, 1.56	1.85 1.78, 1.91	3.20 1.70, 4.50	1.08 1.01, 1.15	1.30 1.23, 1.37	1.36 0.588, 2.40
エリスロマイシン	阻害	—	1.68 1.50, 1.89	1.85 1.75, 1.96	-2.58 -3.43, -1.72	1.75 1.56, 1.97	1.78 1.65, 1.91	-3.52 -6.33, -2.24
アトルバスタチン	— 阻害 ^{h)}	基質	0.858 0.768, 0.958	1.02 0.957, 1.08	NC	0.813 0.727, 0.910	0.896 0.837, 0.960	NC
シクロスポリン	阻害	阻害	1.74 1.56, 1.93	1.73 1.63, 1.83	-1.21 -2.54, 0.228	8.71 7.82, 9.70	6.87 6.37, 7.41	-1.25 -2.40, 0.082
リファンピシン	誘導 阻害 ⁱ⁾	阻害	1.10 0.988, 1.23	0.657 0.625, 0.691	-6.98 -8.82, -5.30	5.06 4.46, 5.74	2.86 2.65, 3.08	-9.62 -11.3, -8.00

—: 相互作用なし、又は不明

NC: not calculated.

a: 米国ケトコナゾール DDI、米国キニジン DDI、米国絶対的 BA (キニジン DDI)、米国ベラパミル DDI、米国アミオダロン DDI、米国ドロネダロン DDI、英国エリスロマイシン DDI、英国アトルバスタチン DDI、米国シクロスポリン DDI、及び米国リファンピシン DDI

b: 引用文献³⁶⁾の Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitors and Inducers に基づき分類

c: 上段 併用/エドキサバン単独の比、下段 90% CI

d: 上段 併用 - エドキサバン単独の差、下段 90% CI

e: エドキサバン経口投与

f: エドキサバン静脈内投与

g: 引用文献³⁷⁾

h: 引用文献³⁸⁾

i: 引用文献³⁹⁾

3.3.1.1 P-gp阻害作用を有する薬剤との相互作用

P-gp 阻害薬との薬物相互作用試験の結果、ケトコナゾール、キニジン、ベラパミル、ドロネダロン、エリスロマイシン、及びシクロスポリンとの併用により、エドキサバンの曝露量 (AUC 及び C_{max}) は 1.5 倍以上に上昇した。一方、アミオダロンは C_{max} を約 1.7 倍に上昇させたが、AUC の上昇は 1.4 倍であった。アトルバスタチンとの併用では、エドキサバンの曝露量に影響は認められなかった (表 2.5.3-2)。

P-gp 阻害薬であるキニジン (300 mg×3/日 4 日間経口投与) とエドキサバン経口投与 (3 日目に 60 mg 単回投与) 又はエドキサバン静脈内投与 (2 日目に 30 mg を 30 分間点滴投与) を併用したときのエドキサバンの薬物動態に及ぼす影響を検討した。エドキサバン経口投与にキニジンを併用した場合、エドキサバン及び代謝物 D21-2393 の C_{max} と AUC の上昇 (ともに約 1.8 倍) 及び t_{1/2} の短縮が認められた。一方、エドキサバン静脈内投与にキニジンを併用した場合、エドキサバンの C_{max} への影響は認められず、D21-2393 の C_{max} 及びエドキサバンと D21-2393 の AUC の上昇 (いずれも約 1.4 倍)、エドキサバンの CL 及び CL_R の低下 (約 25% 減) と t_{1/2} の延長が認められた (2.7.2.2.2.1 参照)。

エドキサバン経口投与にキニジンを併用したときのエドキサバンの AUC 上昇には、吸収過

程での影響（小腸での P-gp 阻害作用による吸収量増大）と、静脈内投与時に確認された消失過程での影響（肝及び腎での P-gp 阻害作用によるクリアランス低下）の両方が寄与していると考えられた。

また、P-gp 阻害作用を有するドロネダロンとエドキサバンの併用により、エドキサバン及び D21-2393 の曝露量増加と $t_{1/2}$ の延長が認められ、併せて PT、INR、及び APTT の延長が認められた（2.7.2.2.6.2 参照）。

国際共同 AF P3 試験及び国際共同 VTE P3 試験での PPK 解析の結果から、P-gp 阻害薬[†]を併用している AF 患者又は VTE 患者では、エドキサバンを半量に用量調整することにより、用量調整なしで全量投与される場合の曝露量と比べ、曝露量は約 0.5～0.7 倍に抑えられると推定された。

以上より、P-gp 阻害作用を有する薬剤とエドキサバンを併用する必要がある場合には、現行の添付文書の相互作用項（併用注意）に記載のとおり、P-gp 阻害薬は血漿中エドキサバン濃度を上昇させ、出血の危険性を増大させるおそれがあることに留意し、減量投与を規定するなどの対策が必要と考える。

3.3.1.2 P-gp 阻害作用及び OATP1B1 阻害作用を有する薬剤との相互作用

P-gp 阻害作用と OATP1B1 阻害作用を有するシクロスポリン（500 mg 単回経口投与）とエドキサバン（60 mg 単回経口投与）を併用したとき、エドキサバンの C_{max} と AUC の増加（それぞれ 1.7 倍）とともに代謝物 D21-2393 の C_{max} と AUC の増加（それぞれ約 9 倍、約 7 倍）が認められた。エドキサバンと D21-2393 の $t_{1/2}$ に明らかな影響は認められなかった。シクロスポリン併用によるエドキサバン及び D21-2393 の曝露量増加に伴い、エドキサバン単独投与時よりも強い内因性 FXa 活性阻害と、PT、INR、及び APTT の延長作用が認められた（2.7.2.2.6.1 参照）。シクロスポリンとの併用によりエドキサバンの血漿中濃度が上昇し、薬力学的作用も増大することから、エドキサバンとシクロスポリンを併用する場合には、エドキサバンの減量が必要と考える。

3.3.1.3 P-gp 誘導作用及び OATP1B1 阻害作用を有する薬剤との相互作用

P-gp 誘導作用と OATP1B1 阻害作用を有するリファンピシン（600 mg × 1/日 7 日間反復経口投与）とエドキサバン（7 日目に 60 mg 単回経口投与）を併用したとき、エドキサバンの AUC 低下（約 34% 減）と $t_{1/2}$ の短縮（約 60% 減）が認められ、代謝物 D21-2393 の C_{max} と AUC の増加（それぞれ約 5 倍、約 3 倍）と $t_{1/2}$ の短縮（約 79% 減）が認められた。しかし、PT、INR、及び APTT に対する影響は認められず、エドキサバンの曝露低下による薬力学作用の減弱と D21-2393 の曝露上昇による増強が相殺していると考えられた（2.7.2.2.6.3 参照）。

したがって、リファンピシンとの併用によってエドキサバンと D21-2393 の薬物動態に影響はあるものの、薬力学的な影響はほとんどないものと考えられ、特段の注意喚起を要するもの

[†] 国際共同 AF P3 試験では、ベラパミル、キニジン、又はドロネダロン。国際共同 VTE P3 試験では、ベラパミル、キニジン、ドロネダロン、エリスロマイシン、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、ケトコナゾール又はイトラコナゾール。

ではないと考える。

3.3.2 抗血小板作用を有する薬剤との併用による出血時間への影響

エドキサバンと抗血小板作用を有する薬剤の併用は、出血の危険性を高めることが懸念されることから、アスピリン又はナプロキセンとエドキサバンを併用したときの出血時間に及ぼす影響を評価したところ、出血時間の延長を増長させる可能性があることが示唆されている

(DU176b-A-U127、「米国低用量アスピリンDDI」、DU176b-PRT017、「米国アスピリンDDI」、DU176b-A-U128、「米国ナプロキセンDDI」、1.13.1.3-14参照)。このため、アスピリンを含む抗血小板作用を有する薬剤とエドキサバンを併用する場合には、出血の危険性を増大させる可能性があり、患者の状態を十分に観察するなど注意が必要であると考えられる。

3.4 国際共同AF P3 試験及び国際共同VTE P3 試験の用量調整因子が重複する患者での薬物動態

国際共同 AF P3 試験及び国際共同 VTE P3 試験での用量調整因子は、体重 $\leq$ 60 kg、 $CL_{CR} \leq 50$ mL/min、及び強力な P-gp 阻害薬（キニジン、ベラパミル、ドロネダロンなど）との併用とし、これらの因子を1つ以上有する被験者ではエドキサバンの用量を半量に減量した。これら用量調整因子のうち、 CL_{CR} 及び強力な P-gp 阻害薬との併用はエドキサバンの曝露量上昇に基づく減量規定であり、体重は出血性イベント発現率の上昇に基づく減量規定である (2.7.6.11、2.7.6.16 参照)。

これらの用量調整因子のうち2つ以上を有する AF 患者にエドキサバンを 15 mg $\times$ 1/日 (又は 30 mg $\times$ 1/日) で投与した場合の定常状態の曝露量 (AUC 、 C_{max} 、 C_{min}) への影響を、用量調整因子がない患者にエドキサバンを 30 mg $\times$ 1/日 (又は 60 mg $\times$ 1/日) で投与したときと比較した (2.7.2.3.6 参照)。その結果、30 mg 群又は 60 mg 群で用量調整因子として「低体重」と「腎機能低下」が重複し半量の 15 mg 又は 30 mg が投与された場合と、用量調整因子を有さず 30 mg 又は 60 mg が投与された場合を比較すると、 AUC_{ss} 、 $C_{max,ss}$ 、 $C_{min,ss}$ はいずれも約 0.8 倍になると推定された。同様に、「腎機能低下」と「P-gp 阻害薬併用」が重複し半量の 15 mg 又は 30 mg が投与された場合と、用量調整因子を有さず 30 mg 又は 60 mg が投与された場合を比較すると、 AUC_{ss} は約 0.8~0.9 倍、 $C_{max,ss}$ は約 0.7 倍、 $C_{min,ss}$ は約 1.0~1.1 倍になると推定された。さらに、「P-gp 阻害薬併用」と「低体重」が重複し半量の 15 mg 又は 30 mg が投与された場合と、用量調整因子を有さず 30 mg 又は 60 mg が投与された場合を比較すると、 AUC_{ss} は約 0.7 倍、 $C_{max,ss}$ は約 0.8 倍、 $C_{min,ss}$ は約 0.5~0.6 倍と推定された。「低体重」、「腎機能低下」、「P-gp 阻害薬併用」のすべてが重複した場合、 AUC_{ss} は約 1.0 倍、 $C_{max,ss}$ は約 0.9~1.0 倍、 $C_{min,ss}$ は約 0.9~1.0 倍と推定された (表 2.5.3-3)。

2.5 臨床に関する概括評価

エドキサバンナシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

表 2.5.3-3 用量調整因子が重複した場合の曝露量に及ぼす影響: 国際共同 AF P3

パラメータ	用量調整因子	30 mg 群			60 mg 群			比 ^{b)} 30 mg /30 mg
		15 mg 用量調整あり	30 mg 用量調整なし	比 ^{a)} 15 mg/30 mg	30 mg 用量調整あり	60 mg 用量調整なし	比 ^{a)} 30 mg/60 mg	
AUC (ng·h/mL)	なし	—	1040 (199) (N = 5000)	—	—	2060 (393) (N = 4945)	—	—
	体重≤60 kg + CL _{CR} ≤50 mL/min	845 (83.3) (N = 338)	—	0.813	1690 (166) (N = 339)	—	0.820	1.63
	体重≤60 kg + P-gp 阻害薬	778 (88.6) (N = 13)	—	0.748	1500 (151) (N = 3)	—	0.728	1.44
	CL _{CR} ≤50 mL/min + P-gp 阻害薬	863 (110) (N = 17)	—	0.830	1770 (165) (N = 11)	—	0.859	1.70
	3 因子すべて	989 (81.7) (N = 13)	—	0.951	2020 (265) (N = 11)	—	0.981	1.94
C _{max} (ng/mL)	なし	—	110 (19.9) (N = 5000)	—	—	219 (39.5) (N = 4945)	—	—
	体重≤60 kg + CL _{CR} ≤50 mL/min	85.5 (9.58) (N = 338)	—	0.777	172 (19.8) (N = 339)	—	0.785	1.56
	体重≤60 kg + P-gp 阻害薬	85.0 (7.14) (N = 13)	—	0.773	177 (14.2) (N = 3)	—	0.808	1.61
	CL _{CR} ≤50 mL/min + P-gp 阻害薬	80.4 (9.44) (N = 17)	—	0.731	164 (15.0) (N = 11)	—	0.749	1.49
	3 因子すべて	99.8 (14.6) (N = 13)	—	0.907	216 (15.2) (N = 11)	—	0.986	1.96
C _{min} (ng/mL)	なし	—	13.9 (4.10) (N = 5000)	—	—	27.6 (8.18) (N = 4945)	—	—
	体重≤60 kg + CL _{CR} ≤50 mL/min	11.6 (2.36) (N = 338)	—	0.835	23.3 (4.37) (N = 339)	—	0.844	1.68
	体重≤60 kg + P-gp 阻害薬	8.82 (1.96) (N = 13)	—	0.635	14.8 (3.30) (N = 3)	—	0.536	1.06
	CL _{CR} ≤50 mL/min + P-gp 阻害薬	14.4 (2.67) (N = 17)	—	1.04	29.1 (4.04) (N = 11)	—	1.05	2.09
	3 因子すべて	13.7 (1.48) (N = 13)	—	0.986	24.6 (7.41) (N = 11)	—	0.891	1.77

a: 各群の用量ごとの平均曝露量の比 (用量調整あり/用量調整因子なし)

b: 60 mg 群と 30 mg 群での投与量 30 mg 同士の平均曝露量の比 (60 mg 群 30 mg [用量調整あり] / 30 mg 群 30 mg [用量調整なし])

用量調整因子は、3 つすべてが重複するか、腎機能低下と P-gp 阻害薬併用が重複した場合が最もエドキサバンの曝露量に対する影響が大きいと、通常用量を 60 mg とした場合、用量を 30 mg に半減することにより、60 mg 群の用量調整なしの曝露量と同程度かそれ以下になると推定された。

以上より、AF 患者又は VTE 患者で用量調整因子が重複した場合であっても、曝露量の観点からは、さらなる用量調整は必要ないと考えられる。

3.5 他の抗凝固薬からの切り替え

健康成人被験者に INR が治療域 (2.0~3.0) となるようにワルファリンを投与し、ワルファリンの最終投与から 24 時間後にエドキサバン 60 mg × 1/日又はプラセボ投与に切り替えた

き、エドキサバンの薬物動態パラメータに特に影響は認められなかった。INR はエドキサバン投与開始前の約 2.3（算術平均）から、投与 1～2 時間後に約 3.8 となって延長のピークが認められ、投与 24 時間後には 2.0 を下回りプラセボと同程度の値となった。投与 24 時間後以降、トラフ時の INR は漸減した（DU176b-C-U122、「米国ワルファリン DDI」、2.7.2.3.7 参照）。ワルファリンからの切り替え後のエドキサバン 60 mg 投与開始 2 時間後の抗 FXa 活性は、国際共同 AF P3 試験でのエドキサバン 60 mg 群 60 mg の投与 1～3 時間後での抗 FXa 活性より低かったものの、30 mg 群 30 mg 投与時の抗 FXa 活性よりは高く、国際共同 VTE P3 試験での 60 mg 投与時の抗 FXa 活性と同程度であり、臨床的に適切な抗凝固活性が発揮されるレベルであると考えられる。このことから、ワルファリンからエドキサバンに切り替える際は、ワルファリン投与終了後 24 時間を経過してからエドキサバンの投与を開始することにより、抗凝固活性を適切に維持することが可能であると考ええる。

また、リバーロキサバン（20 mg × 1/日）、又はアピキサバン（5 mg × 2/日）3 日間投与ののち、エドキサバン 60 mg 単回経口投与に切り替えたとき、エドキサバンの薬物動態及び薬力学的作用は、エドキサバンを単独で投与したときと同様であった。一方、ダビガトラン[‡]

（150 mg × 2/日）3 日間投与ののち、エドキサバン 60 mg 単回経口投与に切り替えたときは、エドキサバンの薬物動態パラメータに特に影響は認められなかったものの、APTT に持ち越し効果が認められた。ただし、APTT に認められた持ち越し効果は、ダビガトラン単独投与時 3 日目の延長作用と同程度であった（DU176b-A-U151、米国ダビガトラン・リバーロキサバン切替、DU176b-A-E152、欧州アピキサバン切替、2.7.2.2.8.1 及び 2.7.2.2.8.2 参照）。このことから、ダビガトラン、リバーロキサバン、又はアピキサバンからエドキサバンへの切り替えは、各薬剤の次の投与予定時にエドキサバンの投与を開始すれば良く、薬力学的作用のモニタリングなど特段の措置を設ける必要はないものと考ええる。

エノキサパリン[§] 1 mg/kg 皮下投与の 12 時間後にエドキサバン 60 mg 単回経口投与に切り替えたとき、エドキサバンの薬物動態への影響は認められなかった。エノキサパリンからエドキサバンに切り替えたときの内因性トロンビン産生能は、エノキサパリンの投与なしにエドキサバンを単独で投与した場合と比較して、投与 1～3 時間後に強く抑制されたが、投与 12 時間後には同程度になった。エノキサパリンから切り替えたときの抗 FXa 活性も、エドキサバン単独と比べて投与 1～3 時間後に若干高かったものの、投与 6 時間後には同程度になった

（DU176b-A-U136、「米国エノキサパリン DDI・切替」、2.7.2.2.8.3 参照）。これらの結果から、日本国内でエノキサパリンは症候性 VTE 治療の効能・効果及び用法・用量は承認されていないものの、エノキサパリン 1 mg/kg 皮下投与終了後 12 時間を経過してからエドキサバンの投与を開始することにより、抗凝固活性を維持したまま切り替えることが可能であると考ええる。

[‡] ダビガトランエテキシラートメシル酸塩製剤を用い、投与量はダビガトランエテキシラート相当量として表示した。以下、ダビガトランと表記した。

[§] エノキサパリンナトリウム注射液を用い、投与量はエノキサパリンナトリウム相当量として表示した。以下、エノキサパリンと表記した。

3.6 エドキサバンの抗凝固活性に対する抑制剤

In vitro 試験により、遺伝子組換え活性化血液凝固第 VII 因子 (██████)、活性型プロトロンビン複合体製剤 (activated prothrombin complex concentrate: aPCC) である血液凝固因子抗体迂回活性複合体 (██████)、濃縮プロトロンビン複合体製剤 (prothrombin complex concentrate: PCC) である血液凝固第 IX 因子複合体 (PCC1*、高力価の血液凝固第 IX 因子以外に、他のビタミン K 依存性の血液凝固第 II、第 VII、及び第 X 因子の 4 因子を含有する PCC) は、エドキサバンの抗凝固活性に対して抑制作用を示すことが確認されている (1.13.1.3-14 参照)。一方、健康成人にエドキサバンを単回経口投与し、PCC (PCC2*、PCC のうち血液凝固第 VII 因子含有量が少ない 3 因子製剤) を単回静脈内点滴投与したとき、内因性トロンビン産生能阻害に対しては抑制したが、PT 延長に対する抑制は認められなかった (2.7.2.2.7 参照)。

遺伝子組換え活性化血液凝固第 VII 因子、血液凝固因子抗体迂回活性複合体、血液凝固第 IX 因子複合体がエドキサバンの抗凝固活性に対する抑制剤として有効である可能性があるものの、臨床使用を推奨するためには、さらなる検討が必要である。

4. 有効性の概括評価

4.1 有効性評価の概観

エドキサバンの有効性を評価した試験は、AF 患者を対象とした第 III 相試験の 1 試験（治験実施計画書番号 DU176b-C-U301、試験略名「国際共同 AF P3」）、及び VTE 患者を対象とした第 III 相試験の 1 試験（治験実施計画書番号 DU176b-D-U305、試験略名「国際共同 VTE P3」）である。

AF 患者に対する抗凝固療法の目的は、脳卒中や全身性塞栓症の発症抑制であり、一般的に有効性のエンドポイントには脳卒中及び全身性塞栓症の発現が用いられる。しかし、抗凝固療法を実施している AF 患者での脳卒中と全身性塞栓症の発現率は低く、その発症抑制効果を指標として有効性を検討するためには、大規模かつ長期にわたる臨床試験を実施する必要がある。このため、NVAf 患者を対象とした第 II 相試験では、抗凝固薬の主たる薬理作用に基づく副作用である出血性イベントの発現と凝固線溶系バイオマーカーの変動を評価した。その結果に基づいて第 III 相試験の用量を選択し、AF 患者での有効性は第 III 相試験（国際共同 AF P3 試験）で確認することとした。

国際共同 AF P3 試験では、AF 患者を対象とし、脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制効果についてエドキサバンの 2 つの治療レジメン（低用量及び高用量）のワルファリンに対する非劣性を検証すること、非劣性が検証できた場合には高用量レジメンのワルファリンに対する優越性を検証することを目的とした。

国際共同 AF P3 試験は、日本を含む計 46 カ国の医療機関で実施した。AF 患者での脳卒中又は全身性塞栓症の発症抑制効果を指標として、ワルファリンに対する非劣性を検証するために必要な被験者数を単一の国・地域で収集することは困難である。このため、AF 患者でのエドキサバンの有効性を検証するための第 III 相試験を国際共同試験として実施した。日本が国際共同 AF P3 試験に参加するにあたって、エドキサバンの薬物動態学的及び薬力学的な特徴、エドキサバン投与時の出血性イベント発現率の地域差（日本、欧米、アジア）、AF の診断基準と治療方針など、内因性要因及び外因性要因を検討した。その結果、AF 患者を対象としたエドキサバンの第 III 相試験を国際共同試験とし、これに日本からも参加することは妥当であると判断した。

一方、急性症候性 VTE 患者に対する抗凝固療法の目的は、急性症候性 VTE の治療と再発抑制であり、一般的に有効性のエンドポイントには症候性 VTE の再発が用いられる。しかし、抗凝固療法を実施している急性症候性 VTE 患者での症候性 VTE の再発率は低く、その再発抑制効果を指標として有効性を検討するためには、大規模な臨床試験を実施する必要がある。このため、急性症候性 VTE 患者を対象とした第 II 相試験は実施せず、NVAf 患者を対象とした第 II 相試験の出血性イベントの発現と凝固線溶系バイオマーカーを指標に第 III 相試験での用量を選択し、第 III 相試験（国際共同 VTE P3 試験）で急性症候性 VTE 患者での有効性を確認することとした。

国際共同 VTE P3 試験では、急性症候性 VTE 患者を対象とし、無作為割付後 12 ヶ月間の症候性 VTE の再発抑制効果について、エドキサバンのワルファリンに対する非劣性を検証することを目的とした。

国際共同 VTE P3 試験は、日本を含む計 38 カ国の医療機関で実施した。急性症候性 VTE 患者での症候性 VTE 再発抑制効果を指標として、ワルファリンに対する非劣性を検証するために必要な被験者数を単一の国・地域で収集することは困難である。このため、急性症候性 VTE 患者でのエドキサバンの有効性を検証するための第 III 相試験を国際共同試験として実施した。日本が国際共同 VTE P3 試験に参加するにあたって、急性症候性 DVT 及び急性症候性 PE の診断と治療を含む内因性要因及び外因性要因を検討した。その結果、急性症候性 VTE 患者を対象としたエドキサバンの第 III 相試験を国際共同試験とし、これに日本からも参加することは妥当であると判断した。

国際共同 AF P3 試験と国際共同 VTE P3 試験は、対象とした患者集団が異なり、試験デザインも異なることから、[2.5.4](#) 有効性の概括評価では、まず AF 患者での脳卒中又は全身性塞栓症の発症抑制効果についてまとめ、次に急性症候性 VTE 患者での再発抑制効果について記載する。

4.2 心房細動患者での脳卒中又は全身性塞栓症の発症抑制効果の概括評価

要旨

AF患者でのエドキサバンの有効性は、AF患者を対象とした国際共同AF P3 試験で評価した。主要評価項目である、modified intent to treat population (mITT) のon-treatment期間での脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率は、エドキサバン 30 mg群 (30 mg 1 日 1 回、用量調整因子^{*}を有する被験者では 15 mg 1 日 1 回投与) 1.61% (ハザード比 1.07 [97.5% CI = 0.874~1.314])、エドキサバン 60 mg群 (60 mg 1 日 1 回、用量調整因子を有する被験者では 30 mg 1 日 1 回投与) 1.18% (ハザード比 0.79 [97.5% CI = 0.632~0.985])、ワルファリン群 1.50%であり、いずれのエドキサバン群でもワルファリン群に対する非劣性が検証された (非劣性限界値 1.38)。日本人集団に限定した場合にも、全体集団と整合した結果が得られた。また、用量調整をした被験者での脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率のワルファリン群に対するハザード比は、いずれのエドキサバン群でも、各エドキサバン群全体でのハザード比、又は用量調整因子を有さない被験者でのハザード比と明らかな違いは認められなかった。

脳卒中又は全身性塞栓症の内訳をみると、エドキサバン 60 mg 群では、虚血性脳卒中及び全身性塞栓症のいずれでもワルファリンに劣らない発症抑制が認められ、出血性脳卒中の発現はワルファリン群よりも明らかに低かった。エドキサバン 30 mg 群では、全身性塞栓症ではワルファリンに劣らない発症抑制が認められ、出血性脳卒中の発現はワルファリン群よりも明らかに少なかったものの、エドキサバン 30 mg 群での虚血性脳卒中の発症は、ワルファリン群よりも多かった。

これらの結果を総合し、有効性の観点からは、AF 患者での脳卒中又は全身性塞栓症の発症抑制を目的としたエドキサバンの通常用法・用量としては、虚血性脳卒中の発症について、ワルファリンに劣らない有効性が期待できる 1 日 1 回 60 mg とすることが妥当であり、用量調整因子を有する患者ではエドキサバン 1 日 1 回 30 mg に減量して投与することが可能であると判断した。

4.2.1 国際共同AF P3 試験の概観

4.2.1.1 対象被験者集団の選択 (国際共同AF P3)

AFは血栓塞栓性疾患のリスク因子であり、長期的な抗凝固療法が必要とされている⁸⁾¹⁵⁾⁴⁰⁾⁴¹⁾⁴²⁾⁴³⁾。2011 年にthe American College of Cardiology Foundation、the American Heart Association, Inc.、及びthe Heart Rhythm Societyから発行された心房細動診療ガイドライン⁸⁾では、AF患者 (孤立性心房細動を除く) には抗血栓療法による血栓塞栓性疾患の予防が推奨されている。特に、血栓塞栓性疾患の高度のリスク因子である脳卒中、TIA、又は全身性塞栓症の既往を有する患者、中等度のリスク因子である年齢 75 歳以上、高血圧、心不全、左室収縮機能障害、糖尿病のいずれかを 1 つ以上有するAF患者には、ワルファリンを代表とするビタミンK拮抗薬 (vitamin K antagonist: VKA) による抗凝固療法が推奨されている。また、日本循環器学

^{*} 体重 60 kg 以下、CL_{CR} 50 mL/min 以下、もしくはベラパミルやキニジンといった強力な P-gp 阻害作用を有する薬剤の併用

会から発行されている心房細動治療（薬物）ガイドライン¹²⁾でも同様に、AF患者には抗血栓療法が推奨されており、CHADS₂スコア[†]2点以上の場合はワルファリンによる抗凝固療法が推奨され、1点の場合は抗凝固療法を考慮して良いとされている。

国際共同 AF P3 試験では、CHADS₂スコア 2 点以上の AF 患者を対象とした。この被験者集団は、上述のガイドラインに規定されている抗凝固療法が必要な患者集団である。

一方、国際共同 AF P3 試験では、主要な除外基準[‡]を以下のとおりとした。

- ・ 長期的な抗凝固療法を必要としない患者（他の可逆的な疾患に付随する一過性の心房細動）
- ・ 血栓塞栓症発症リスクが著しく高い患者（中等度から高度の僧帽弁狭窄症や未切除の心房粘液腫の合併、機械弁留置、心内腫瘍又は左室血栓の存在、過去 30 日以内の急性心筋梗塞・脳卒中・急性冠症候群の発症、過去 30 日以内の経皮的冠動脈形成術施行、など）
- ・ 出血リスクが高い患者（頭蓋内出血や他の重要な臓器からの出血の既往、過去 1 年以内の消化管出血の既往、活動性消化性潰瘍の合併、最近の重度外傷や大手術、過去 10 日以内の深部臓器生検、活動性感染性心内膜炎の合併、コントロール不良の高血圧、遺伝性又は後天的な出血性疾患、出血を伴う処置や手術を予定している、など）
- ・ 2 剤以上の抗血小板薬の継続投与を要する患者
- ・ 併用禁止薬（血栓溶解薬、治験薬以外の抗凝固薬、1 週間に 4 日以上のアスピリン以外の非ステロイド性抗炎症薬 [non-steroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs]、強力な P-gp 阻害薬[§]）を投与されている患者
- ・ 高度の腎機能障害を有する患者（CL_{CR} が 30 mL/min 未満）
- ・ 肝障害を有する患者（活動性の肝障害の合併、ALT 又は AST が施設基準値上限の 2 倍以上、総ビリルビンが施設基準値上限の 1.5 倍以上）
- ・ ヘモグロビン 10 g/dL 未満、血小板数 $10 \times 10^4/\mu\text{L}$ 未満、又は白血球数 3000/ μL 未満
- ・ 長期間の観察に不相当と考えられる患者（活動性の悪性腫瘍の合併、過去 5 年以内の癌治療、重要な活動性疾患又は感染症の合併、など）

治験薬と 2 剤以上の抗血小板薬との併用は、出血リスクが高まる可能性があるため、2 剤以上の抗血小板薬投与を要する患者は除外とした。強力な P-gp 阻害作用を有する薬剤は、エドキサバンのバイオアベイラビリティを上昇させ、出血リスクが高まる可能性があるため、強力な P-gp 阻害薬[§]を投与されている患者は除外とした。高度の腎機能障害を有する患者では、エドキサバンの血漿中濃度が上昇し、出血リスクが高まる可能性があるため除外した。また、肝障害を有する患者は、エドキサバンの長期投与時の肝機能に及ぼす影響の評価が確定していなかったことから、対象から除外した。

† CHADS₂スコア： うっ血性心不全、高血圧、75 歳以上、糖尿病をそれぞれ 1 点、脳卒中又は一過性脳虚血発作の既往を 2 点とする。

‡ 無作為割付前 60 日以内に確認した。

§ 強力な P-gp 阻害薬： 用量調整因子としたベラパミル、キニジン、及びドロネダロンを除く

4.2.1.2 有効性評価項目（国際共同AF P3）

有効性の主要評価項目は、脳卒中及び全身性塞栓症とした。

脳卒中は、数分から数時間のうちに突然発症し、原則として単一の脳動脈（眼動脈を含む）に支配される局所神経脱落症状を有し、非血管性（脳腫瘍、外傷など）であることが否定されたものと定義した。神経脱落症状は 24 時間以上持続する、もしくは発症から 24 時間以内に死亡するものとした。

全身性塞栓症は、突発的に発症し、臨床的又は核医学的に動脈閉塞所見を伴う動脈異常であり、他の要因（動脈硬化、医療器具の使用上の問題によるものなど）がないものと定義した。

有効性の副次評価項目は、(1) 脳卒中、全身性塞栓症、及び心血管系疾患による死亡からなる複合エンドポイント、(2) 重大な心血管系イベント、及び (3) 脳卒中、全身性塞栓症、及びすべての死亡からなる複合エンドポイントとした。重大な心血管系イベントとは、非致死性の心筋梗塞、非致死性の脳卒中、非致死性の全身性塞栓症、心血管系疾患又は出血による死亡からなる複合エンドポイントと定義した。

上記の他、安全性を含むネットベネフィットの評価として、脳卒中、全身性塞栓症、大出血^{**}、及びすべての死亡からなる複合エンドポイント、障害に至る脳卒中、全身性塞栓症、生命を脅かす出血、頭蓋内出血、及びすべての死亡からなる複合エンドポイントなどを評価した。

有効性の重要な評価項目となるイベントは、治験依頼者及び治験責任医師等から独立して組織されたイベント評価委員会が盲検下で評価した。イベント評価委員会による評価結果を有効性の解析に使用した。

4.2.1.3 試験デザイン（国際共同AF P3）

国際共同 AF P3 試験は、主要評価項目としたイベントが必要数に到達するまで治験薬の投与を継続する event-driven 試験であり、国際共同、多施設、無作為化、二重盲検、並行群間比較デザインで実施した。エドキサバン投与群は、低用量レジメンと高用量レジメンの 2 群とし、対照群はワルファリンとした。盲検化にはダブルダミー法を用いた。

4.2.1.3.1 投与方法（国際共同AF P3）

エドキサバン低用量レジメン（以下、エドキサバン 30 mg 群）では、エドキサバン 30 mg を 1 日 1 回経口投与した。エドキサバン高用量レジメン（以下、エドキサバン 60 mg 群）では、エドキサバン 60 mg を 1 日 1 回経口投与した。

ただし、エドキサバン投与開始時の用量調整因子として $CL_{CR} \leq 50$ mL/min、体重 ≤ 60 kg、及びベラパミル又はキニジンの併用を設定した。臨床薬理試験及び後期第 II 相試験の成績から、これらの因子を有する患者ではエドキサバンの曝露量又は出血リスクが上昇する可能性が示唆されたことから、用量調整因子とした。用量調整因子が 1 つ以上ある被験者には、用量調整因子の数にかかわらず、割り付けられた投与量の半量（エドキサバン 30 mg 群では 15 mg、

^{**} 大出血: 定義は 2.5.5 を参照

60 mg 群では 30 mg) を開始投与量として、エドキサバンを 1 日 1 回経口投与した。

エドキサバンの開始投与量を半量とした被験者では、投与開始後に CL_{CR} が改善又は体重が増加した場合でも投与量は半量のままとし、ベラパミル又はキニジンの併用を終了した場合には、割り付けられた投与量（エドキサバン 30 mg 群では 30 mg、60 mg 群では 60 mg）に変更した。

エドキサバンの投与開始時に減量投与を必要としなかった被験者で、投与開始後に CL_{CR} が継続して 50 mL/min 以下に低下し、かつ低下の割合が投与前の値から 20%を超えていた場合、又は、体重が継続して 60 kg 以下に減少し、かつ減少の割合が投与前の値から 10%を超えていた場合は、割り付けられた投与量の半量に減量して投与を継続し、その後、 CL_{CR} が改善又は体重が増加した場合でも投与量は半量のままとした。また、投与開始後にベラパミル、キニジン、又はドロネダロンの併用を必要とした被験者では、併用期間中のエドキサバンの投与量を、割り付けられた投与量の半量に変更し、併用終了時には割り付けられた投与量に再度変更した。

ワルファリンは 1 日 1 回経口投与とし、INR が 2.0～3.0 に維持されるように投与量を調整した。ただし、70 歳以上の日本人被験者では、日本国内の心房細動治療（薬物）ガイドライン¹²⁾を参考に、目標 INR を 2.0～2.6 とした。

INR 測定は、原則として point-of-care 装置を用いて測定し、表示されたコード番号を音声／ウェブ自動応答システムに報告し、音声／ウェブ自動応答システムから得られた INR に基づいて個々の被験者での用量調整を行った。

4.2.1.3.2 無作為化（国際共同AF P3）

無作為割付は層別割付とした。割付調整因子は、AF 患者での血栓塞栓性疾患のリスク評価スコアである CHADS₂ スコア（2～3 点／4 点以上）、及び用量調整因子（ $CL_{CR} \leq 50$ mL/min、体重 ≤ 60 kg、ベラパミル又はキニジンの併用）の有無とした。CHADS₂ スコアで層別化した後、用量調整因子の有無でさらに層別化し、割付比 1:1:1 でエドキサバン 30 mg 群、エドキサバン 60 mg 群、又はワルファリン群に無作為に割り付けた。

無作為割付は同意取得後 60 日以内に、被験者の INR が 2.5 以下であることを確認してから実施し、無作為割付日から治験薬の投与を開始した。

4.2.1.3.3 投与期間及び評価スケジュール（国際共同AF P3）

本試験は event-driven 試験であることから、主要評価項目のイベントが必要数に到達すると予測された日を試験全体の終了日（common study end date: CSED）とし、その後 90 日以内の来院日（CSED visit）まで治験薬の投与を継続した。投与期間中の服薬中断は許容されており、CSED 以前であれば中断の回数及び期間にかかわらず、服薬再開を可とした。CSED visit の 30～37 日後に電話連絡による追跡調査を行い、被験者の生存確認とともに、治験薬投与終了後の有効性及び安全性のデータを収集した。

4.2.1.3.4 目標イベント数及び目標被験者数（国際共同AF P3）

国際共同 AF P3 試験は event-driven 試験であることから、試験全体の目標イベント数を、非劣性の主解析で解析対象となるイベント数として 672 イベントと設定した。有効性の主要評価項目である脳卒中又は全身性塞栓症の発現率を 1.7%/人・年、観察期間の中央値を 2 年と見積もり、目標被験者数は約 20500 名と設定した。

4.2.1.4 統計解析手法（国際共同AF P3）

国際共同 AF P3 試験は、主要評価項目について各エドキサバン群のワルファリン群に対する非劣性を検証し、エドキサバン高用量群での非劣性が検証できた場合には、エドキサバン高用量群のワルファリン群に対する優越性を検証することを目的とした。

非劣性の解析の主たる解析対象集団は mITT とし、優越性の解析対象集団は intent to treat population (ITT) とした。この他、治験実施計画書に合致した対象集団 (per protocol set: PPS) も設定した。ITT は、治験薬を服薬したか否かにかかわらず、無作為割付されたすべての被験者を対象とし、エンドポイントの基点を無作為割付日とした。mITT は、治験薬を 1 回以上服薬したすべての被験者を対象とし、エンドポイントの基点を初回投与日とした。PPS は、治験薬を 1 回以上服薬し、治験実施計画書からの重要な逸脱がない被験者を対象とし、エンドポイントの基点を初回投与日とした。いずれの解析対象集団も、割付と異なる投与や投与期間中の用量調整は考慮しなかった。

また、投与期間中の服薬中断を許容したため、イベントの解析対象期間を on-treatment と全期間の 2 種類とした。on-treatment 期間は、被験者が継続して服薬した期間ごとに、最後の服薬から 3 日間を各服薬期間に加えた期間であり、最終の服薬が CSED visit であった場合には CSED visit までとした。全期間は、エンドポイントの基点となる日から CSED visit までの期間とした。

主要評価項目のワルファリンに対する非劣性の主解析では、解析対象集団を mITT、解析対象期間を on-treatment 期間とした。優越性の解析では、解析対象集団を ITT、解析対象期間を全期間とした。

仮説検定の多重性を調整するため、階層的な統計解析手順を用いた。主要評価項目の非劣性の主解析を、エドキサバン 30 mg 群及びエドキサバン 60 mg 群のそれぞれについて実施し、エドキサバン 60 mg 群の非劣性が検証できた場合のみ、エドキサバン 60 mg 群のワルファリン群に対する優越性の検証を行った。エドキサバン 60 mg 群での主要評価項目についての優越性が検証できた場合には、副次評価項目についての優越性の検定を順次実施することとした。

主要評価項目の非劣性の有意水準は、エドキサバン 30 mg 群及びエドキサバン 60 mg 群のそれぞれについてワルファリン群との比較を行うことから、両側 0.025 とした。優越性の有意水準は、国際共同 AF P3 試験がエドキサバンの有効性のワルファリンに対する優越性を検証する唯一の試験であることから、両側 0.01 とした。

非劣性の解析は、投与群、CHADS₂ スコア (3 点以下/4 点以上)、及び用量調整因子の有無を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて、イベントの初回発症までの期間を解析し

た。ワルファリン群に対する各エドキサバン群のハザード比とその両側 97.5%信頼区間をそれぞれ推定し、信頼上限が非劣性限界値 1.38 を下回った場合に非劣性が検証されたとみなすこととした。非劣性限界値とした 1.38 は、AF 患者を対象として実施されたワルファリンのプラセボ対照試験 6 試験の結果⁴⁴⁾⁴⁵⁾⁴⁶⁾⁴⁷⁾⁴⁸⁾⁴⁹⁾に基づき、95-95 法を用いて設定した。非劣性限界値 1.38 は、上記 6 試験でのプラセボに対するワルファリンの有効性の 50%を確保している。

優越性の解析は、Kaplan-Meier 法を用いてイベントの初回発症までの期間を推定し、群間比較には log-rank 検定を用いた。

なお、国際共同 AF P3 試験では、独立データモニタリング委員会により、非盲検下での中間評価が行われた。ただし、中間評価は、安全性の監視又はエドキサバンが無効であることが明らかである場合に中止を勧告することを目的として行われたものであり、エドキサバンの有効性がワルファリンと比較して優れることをもって試験の中止を勧告するものではないため、試験全体の有意水準には影響しなかった。

4.2.2 対象被験者集団の特性（国際共同AF P3）

4.2.2.1 有効性解析対象集団の内訳（国際共同AF P3）

国際共同 AF P3 試験全体では 21105 名の被験者を無作為割付し、エドキサバン 30 mg 群は 7034 名、エドキサバン 60 mg 群は 7035 名、ワルファリン群は 7036 名であった。治験薬を 1 回以上服薬した被験者は、エドキサバン 30 mg 群 7002 名、エドキサバン 60 mg 群 7012 名、ワルファリン群 7012 名であった。

CSED visit 以前に試験中止となった被験者は、エドキサバン 30 mg 群 784 名、エドキサバン 60 mg 群 807 名、ワルファリン群 879 名であった。試験中止理由で最も多かったのは CSED 前の死亡であり、試験中止理由の内訳に投与群間の差は認められなかった。

治験薬の投与が CSED visit 以前に中止された被験者は、エドキサバン 30 mg 群 2309 名、エドキサバン 60 mg 群 2415 名、ワルファリン群 2417 名であった。投与中止の理由で最も多かったのは有害事象発現もしくは有効性又は安全性評価イベント発現であり、その中でも有効性評価イベント以外の有害事象又は重篤な有害事象発現による中止が多かった。

日本人被験者としては 1010 名を無作為割付し、エドキサバン 30 mg 群は 337 名、エドキサバン 60 mg 群は 336 名、ワルファリン群は 337 名であり、すべての被験者が治験薬を 1 回以上服薬した。

CSED visit 以前に試験中止となった日本人被験者は、エドキサバン 30 mg 群 16 名、エドキサバン 60 mg 群 16 名、ワルファリン群 16 名であった。試験中止理由の内訳は全体集団と同様に CSED 前の死亡であり、投与群間の差は認められなかった。

治験薬の投与が CSED visit 以前に中止された日本人被験者は、エドキサバン 30 mg 群 80 名、エドキサバン 60 mg 群 86 名、ワルファリン群 88 名であった。投与中止理由の内訳は全体集団と同様に有害事象発現もしくは有効性又は安全性評価イベント発現であり、その中でも有効性評価イベント以外の有害事象又は重篤な有害事象発現による中止が多かった。中止理由の内訳

2.5 臨床に関する概括評価

エドキサバン トシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

に投与群間の差は認められなかった。

解析対象集団の内訳を表 2.5.4-1 に示す。

表 2.5.4-1 解析対象集団の内訳: 国際共同 AF P3

解析対象 集団	全体集団			日本人集団		
	エドキサバン 30 mg 群 N = 7034	エドキサバン 60 mg 群 N = 7035	ワルファリン群 N = 7036	エドキサバン 30 mg 群 N = 337	エドキサバン 60 mg 群 N = 336	ワルファリン群 N = 337
ITT	7034 (100.0)	7035 (100.0)	7036 (100.0)	337 (100.0)	336 (100.0)	337 (100.0)
mITT	7002 (99.5)	7012 (99.7)	7012 (99.7)	337 (100.0)	336 (100.0)	337 (100.0)
PPS	6982 (99.3)	6995 (99.4)	6993 (99.4)	335 (99.4)	335 (99.7)	336 (99.7)

4.2.2.2 曝露状況及び観察期間（国際共同AF P3）

国際共同 AF P3 試験全体の mITT での曝露状況を表 2.5.4-2 に示す。

mITT での試験期間（投与開始日から CSED visit まで）の中央値は約 3 年であり、エドキサバン 30 mg 群で 1023 日、エドキサバン 60 mg 群で 1023 日、ワルファリン群で 1021 日であった。

mITT 日本人集団での試験期間の中央値は約 3 年であり、エドキサバン 30 mg 群で 1078 日、エドキサバン 60 mg 群で 1077 日、ワルファリン群で 1078 日であった。

表 2.5.4-2 曝露状況: 国際共同 AF P3 (mITT、全体集団)

		エドキサバン 30 mg 群 N = 7002	エドキサバン 60 mg 群 N = 7012	ワルファリン群 N = 7012
試験期間 ^{a)} (日)	n	7002	7012	7012
	平均値 (SD)	1002.4 (243.66)	999.6 (249.94)	993.9 (254.15)
	中央値	1023.0	1023.0	1021.0
服薬期間 ^{b)} (日)	n	7002	7012	7012
	平均値 (SD)	826.3 (374.24)	805.9 (390.82)	811.0 (383.14)
	中央値	916.0	904.0	904.0

a: 試験期間とは、投与開始日から CSED visit まで（CSED visit のない被験者では最終観察日まで）の期間である。

b: 服薬日数とは、被験者が実際に治験薬を服薬した日数であり、服薬を中断していた期間は含まない。

全体集団で無作為割付時に用量調整（減量）した被験者の割合は、エドキサバン 30 mg 群 25.3% (1774/7002)、エドキサバン 60 mg 群 25.3% (1776/7012) であり、用量調整の理由としては CL_{CR} 50 mL/min 以下が最も多かった。投与開始後に用量調整が行われた被験者の割合は、エドキサバン 30 mg 群 7.8% (546/7002)、エドキサバン 60 mg 群 7.6% (534/7012) であり、ほとんどは 1 回のみの減量であった。

日本人集団で無作為割付時に用量調整（減量）した被験者の割合は、エドキサバン 30 mg 群 51.0% (172/337)、エドキサバン 60 mg 群 50.9% (171/336) であり、全体集団よりも多かつ

た。用量調整の理由の主なものは体重 60 kg 以下及び CL_{CR} 50 mL/min 以下であった。投与開始後に用量調整が行われた日本人被験者の割合は、エドキサバン 30 mg 群 5.3% (18/337)、エドキサバン 60 mg 群 3.9% (13/323) であり、ほとんどは 1 回のみの減量であった。

ワルファリン群の INR が目標治療域 2.0～3.0 にあった期間 (time in therapeutic range: TTR) の割合の平均値は 64.90%、中央値は 68.40%であった。AF 患者を対象として実施された、他の経口抗凝固薬の最近の臨床試験でのワルファリン群の TTR の平均割合 (55%～64%)¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾と比較して、本試験でのワルファリン群の INR コントロール状況は最も良好であった。このことから、国際共同 AF P3 試験のワルファリンは適切に有効性を発現し得ており、非劣性試験の分析感度は適切に確保されたものと考ええる。

ワルファリン群の日本人被験者での TTR の割合の平均値は 70.30%、中央値は 72.30%であり、全体集団よりも割合が高かった。

4.2.2.3 有効性解析対象集団の被験者背景 (国際共同AF P3)

国際共同 AF P3 試験の mITT 全体集団での被験者背景を表 2.5.4-3 に示す。

mITT 全体集団での被験者背景には、有効性評価に影響するような投与群間の不均衡は認められなかった。

平均年齢は 71 歳であり、男性が約 60%と多かった。日本の被験者は全体の 4.8%であった。平均体重は 84 kg で、60 kg 以下の被験者は 10%、40 kg 以下の被験者は 0.2%であった。 CL_{CR} の平均値は 76 mL/min で、50 mL/min 以下の被験者は約 20%であり、30 mL/min 未満の被験者が 1%未満であった。無作為割付時点でベラパミル又はキニジンを併用していた被験者は 4%未満であった。

VKA による治療歴がある被験者は 59%であった。CHADS₂ スコアの平均値は 2.8 点、2～3 点の被験者は 77%、4 点以上の被験者は 23%であった。脳卒中又は TIA の既往を有する被験者は 28%、高血圧を合併した被験者は 94%、糖尿病を合併した被験者は 36%であった。うつ血性心不全を合併した被験者は約 58%であり、NYHA 分類は II 度が 33%と最も多く、次いで III 度が 12%であった。左室駆出率の中等度又は高度低下 (左室駆出率 39%以下) が認められた被験者は約 10%であった。

mITT 日本人集団での被験者背景は、平均年齢が 71 歳であった。男性が 78%であり、全体集団より多かった。平均体重は約 65 kg で、60 kg 以下の被験者は 33%、40 kg 以下の被験者は 0.6%であり、全体集団と比較して軽量の被験者が多かった。 CL_{CR} の平均値は約 60 mL/min で、50 mL/min 以下の被験者は約 30%、30 mL/min 未満の被験者が約 1%であり、全体集団と比較して CL_{CR} が低い被験者が多かった。無作為割付時点でベラパミル又はキニジンを併用していた被験者は約 10%と、全体集団よりやや多かった。

VKA による治療歴がある被験者は約 80%と、全体集団よりも多かった。CHADS₂ スコアの平均値は 2.8 点、2～3 点の被験者は 77%、4 点以上の被験者は 23%であった。脳卒中又は TIA の既往を有する被験者は約 40%と、全体集団よりも多かった。高血圧を合併した被験者は 83%、

2.5 臨床に関する概括評価

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

糖尿病を合併した被験者は36%であった。うっ血性心不全を合併した被験者は約45%であり、全体集団よりもやや少なかった。うっ血性心不全を合併した被験者でのNYHA分類はII度が27%と最も多く、次いでI度が16%であった。左室駆出率の中等度又は高度低下（左室駆出率39%以下）が認められた被験者は4%であった。

表 2.5.4-3 被験者背景: 国際共同 AF P3 (mITT、全体集団) (1/2)

		エドキサバン 30 mg 群 N = 7002	エドキサバン 60 mg 群 N = 7012	ワルファリン群 N = 7012
年齢 (歳)	M	7002	7012	7012
	平均値 (SD)	70.6 (9.31)	70.6 (9.51)	70.5 (9.44)
	<75 歳	4213 (60.2)	4174 (59.5)	4207 (60.0)
	≥75 歳	2789 (39.8)	2838 (40.5)	2805 (40.0)
性別	男	4284 (61.2)	4353 (62.1)	4383 (62.5)
	女	2718 (38.8)	2659 (37.9)	2629 (37.5)
地域	北米	1550 (22.1)	1559 (22.2)	1556 (22.2)
	中南米	882 (12.6)	884 (12.6)	885 (12.6)
	西欧	1075 (15.4)	1075 (15.3)	1070 (15.3)
	東欧	2369 (33.8)	2374 (33.9)	2378 (33.9)
	アジア／太平洋地域 (日本以外)、アフリカ	789 (11.3)	784 (11.2)	786 (11.2)
	日本	337 (4.8)	336 (4.8)	337 (4.8)
体重 (kg)	M	6996	7007	7007
	平均値 (SD)	83.9 (20.11)	84.2 (20.40)	83.7 (20.09)
	≤60 kg	692 (9.9)	681 (9.7)	697 (9.9)
	>60 kg	6304 (90.0)	6326 (90.2)	6310 (90.0)
CL _{CR} (mL/min)	M	6961	6954	6973
	平均値 (SD)	76.3 (31.32)	76.5 (31.42)	76.1 (31.18)
	≤50 mL/min	1316 (18.8)	1357 (19.4)	1348 (19.2)
	>50 mL/min	5645 (80.6)	5597 (79.8)	5625 (80.2)
無作為割付時のベラパミ ル又はキニジンの併用	無	6743 (96.3)	6755 (96.3)	6771 (96.6)
	有	259 (3.7)	257 (3.7)	241 (3.4)
無作為割付時の用量調整	無	5228 (74.7)	5236 (74.7)	5232 (74.6)
	有	1774 (25.3)	1776 (25.3)	1780 (25.4)

n (%), M: データがある被験者数

2.5 臨床に関する概括評価

エドキサバンナトリウム水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

表 2.5.4-3 被験者背景: 国際共同 AF P3 (mITT、全体集団) (2/2)

		エドキサバン 30 mg 群 N = 7002	エドキサバン 60 mg 群 N = 7012	ワルファリン群 N = 7012
AF の病型 ^{a)}	発作性	1827 (26.1)	1747 (24.9)	1774 (25.3)
	持続性	1581 (22.6)	1645 (23.5)	1624 (23.2)
	永続性	3593 (51.3)	3620 (51.6)	3612 (51.5)
VKA 治療歴 ^{b)}	無	2857 (40.8)	2879 (41.1)	2888 (41.2)
	有	4144 (59.2)	4133 (58.9)	4124 (58.8)
CHADS ₂ スコア	M	7002	7012	7012
	平均値 (SD)	2.8 (0.97)	2.8 (0.97)	2.8 (0.98)
	2~3	5437 (77.6)	5401 (77.0)	5422 (77.3)
	4~6	1559 (22.3)	1606 (22.9)	1585 (22.6)
脳卒中/TIA の既往	有	1999 (28.5)	1968 (28.1)	1983 (28.3)
高血圧の合併	有	6545 (93.5)	6568 (93.7)	6566 (93.6)
糖尿病の合併	有	2533 (36.2)	2550 (36.4)	2516 (35.9)
うっ血性心不全の合併	有	3962 (56.6)	4086 (58.3)	4038 (57.6)
	NYHA I	638 (9.1)	636 (9.1)	610 (8.7)
	NYHA II	2285 (32.6)	2350 (33.5)	2333 (33.3)
	NYHA III	774 (11.1)	831 (11.9)	833 (11.9)
	NYHA IV	57 (0.8)	64 (0.9)	69 (1.0)
	不明	169 (2.4)	157 (2.2)	145 (2.1)
左室駆出率	正常 (≥50%)	3514 (50.2)	3438 (49.0)	3407 (48.6)
	軽度低下 (40%~49%)	924 (13.2)	956 (13.6)	982 (14.0)
	中等度低下 (30%~39%)	487 (7.0)	502 (7.2)	521 (7.4)
	高度低下 (<30%)	243 (3.5)	252 (3.6)	285 (4.1)
	不明	1834 (26.2)	1864 (26.6)	1817 (25.9)

n (%), M: データがある被験者数

a: エドキサバン 30 mg 群は M = 7001、ワルファリン群は M = 7010

b: エドキサバン 30 mg 群は M = 7001

AF 患者を対象として実施された、他の経口抗凝固薬の最近の臨床試験¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾でのワルファリン群の主要な被験者背景を表 2.5.4-4 に示す。

いずれの試験の被験者も、平均年齢は約 70 歳であり、男性被験者が多く、平均体重は 80 kg をやや上回っており、AF の病型は、持続性あるいは永続性の被験者が大部分を占めていた。これらの傾向は、エドキサバンの国際共同 AF P3 試験でも同様であった。

VKA による治療歴がある被験者の割合は、ダビガトランの RE-LY 試験は 48.6%と半数未満であったものの、他の 2 試験は約 60%であり、エドキサバンの国際共同 AF P3 試験も約 60%であった。

CHADS₂ スコアの平均値は、選択基準の違いを反映し、試験間に差が認められた。しかし、エドキサバンの国際共同 AF P3 試験での CHADS₂ スコア平均値は、他の経口抗凝固薬の 3 試験での CHADS₂ スコアの範囲内にあった。

以上より、エドキサバンの国際共同 AF P3 試験のワルファリン群の被験者背景は、他の経口

2.5 臨床に関する概括評価

エドキサバンナシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

抗凝固薬の有効性が検証された臨床試験と比較して大きく異なるものではなく、国際共同 AF P3 試験でワルファリンは適切に有効性を発現し得たものとする。

表 2.5.4-4 最近の心房細動患者を対象とした他の経口抗凝固薬の臨床試験でのワルファリン群の主要な被験者背景

	エドキサバン 国際共同 AF P3 N = 7012	ダビガトラン RE-LY ¹⁷⁾ N = 6022	リバーロキサバン ROCKET AF ¹⁸⁾ N = 7133	アピキサバン ARISTOTLE ¹⁹⁾ N = 9081
年齢（中央値、歳）	72	71.6 ^{a)}	73	70
性別（男性、%）	62.5	63.3	60.3	65.0
体重（中央値、kg）	81.8	82.7 ^{a)}	—	82
AF の病型				
発作性（%）	25.3	32.0	17.8	15.5
持続性（%）	23.2	33.8	80.8	84.4 ^{b)}
永続性（%）	51.5	34.1	—	—
VKA 治療歴有（%）	58.8	48.6	62.5	57.2
CHADS ₂ スコア （平均値 [SD]）	2.8 (0.98)	2.1 (1.1)	3.46 (0.95)	2.1 (1.1)

a: 平均値

b: 持続性又は永続性

4.2.3 主要評価項目：脳卒中又は全身性塞栓症の発症抑制効果（国際共同AF P3）

4.2.3.1 エドキサバンの脳卒中又は全身性塞栓症の発症抑制効果のワルファリンに対する非劣性の検証（国際共同AF P3）

国際共同 AF P3 試験の mITT 全体集団での脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率とワルファリン群に対する各エドキサバン群のハザード比を、on-treatment 期間について表 2.5.4-5 に示す。

mITT の on-treatment 期間での脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率は、エドキサバン 30 mg 群 1.61%、エドキサバン 60 mg 群 1.18%、ワルファリン群 1.50%であった。ワルファリン群に対するハザード比の 97.5%信頼上限は、エドキサバン 30 mg 群で 1.314、エドキサバン 60 mg 群では 0.985 であり、いずれも非劣性限界値 1.38 を下回り、ワルファリン群に対する非劣性が検証された。

表 2.5.4-5 脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率及びハザード比: 国際共同 AF P3 (mITT on-treatment 期間、全体集団)

	エドキサバン 30 mg 群 N = 7002	エドキサバン 60 mg 群 N = 7012	ワルファリン群 N = 7012
イベント数	253	182	232
患者年	15755.57	15438.26	15512.32
年間発現率 (%/年)	1.61	1.18	1.50
ハザード比 (97.5% CI)	1.07 (0.874, 1.314)	0.79 (0.632, 0.985)	—
P 値 (非劣性)	0.0055	<0.0001	—

非劣性限界値 1.38

感度分析の結果、PPS の on-treatment 期間、及び mITT の全期間のいずれも、ワルファリン群に対する各エドキサバン群のハザード比の 97.5%信頼上限は 1.38 を下回っており、有効性の主要評価項目の主解析の頑健性が確認された。

mITT 日本人集団の on-treatment 期間での脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率は、エドキサバン 30 mg 群 2.24%、エドキサバン 60 mg 群 1.47%、ワルファリン群 1.56%であった。ワルファリン群に対するハザード比は、エドキサバン 30 mg 群で 1.46 と 1.0 を上回り、エドキサバン 60 mg 群では 0.95 と 1.0 を下回り、全体集団と整合した結果であった。

4.2.3.2 エドキサバンの脳卒中又は全身性塞栓症の発症抑制効果のワルファリンに対する優越性の検証 (国際共同AF P3)

mITT の on-treatment 期間でのワルファリン群に対するエドキサバン高用量群の非劣性が検証できたため、引き続き優越性の検証を行った。ITT 全体集団での脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率とワルファリン群に対する各エドキサバン群のハザード比を、全期間について表 2.5.4-6 に示す。また、Kaplan-Meier プロットを図 2.5.4-1 に示す。

ITT の全期間での脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率は、エドキサバン 30 mg 群 2.04%、エドキサバン 60 mg 群 1.57%、ワルファリン群 1.80%であった。ワルファリン群に対するハザード比は、エドキサバン 30 mg 群 1.13 (99%CI: 0.933~1.371)、エドキサバン 60 mg 群 0.87 (99%CI: 0.709~1.068) であり、優越性は認められなかったものの、エドキサバン 60 mg 群でのハザード比は 1.0 を下回った (log-rank 検定、 $P=0.0807$)。

ITT 全期間でのエドキサバン 60 mg 群の脳卒中又は全身性塞栓症の発現率は、投与 120 日目にはワルファリン群を下回り、その後も試験期間を通じてワルファリン群よりも低かった。なお、投与期間の延長に伴って脳卒中又は全身性塞栓症の発現率が高まっていくような、効果の減弱を示唆する傾向は認められなかった。

ITT 日本人集団の全期間での脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率は、エドキサバン 30 mg 群 2.61%、エドキサバン 60 mg 群 2.04%、ワルファリン群 1.81%であった。ワルファリン群に

2.5 臨床に関する概括評価

エドキサバンナシル酸塩水和物

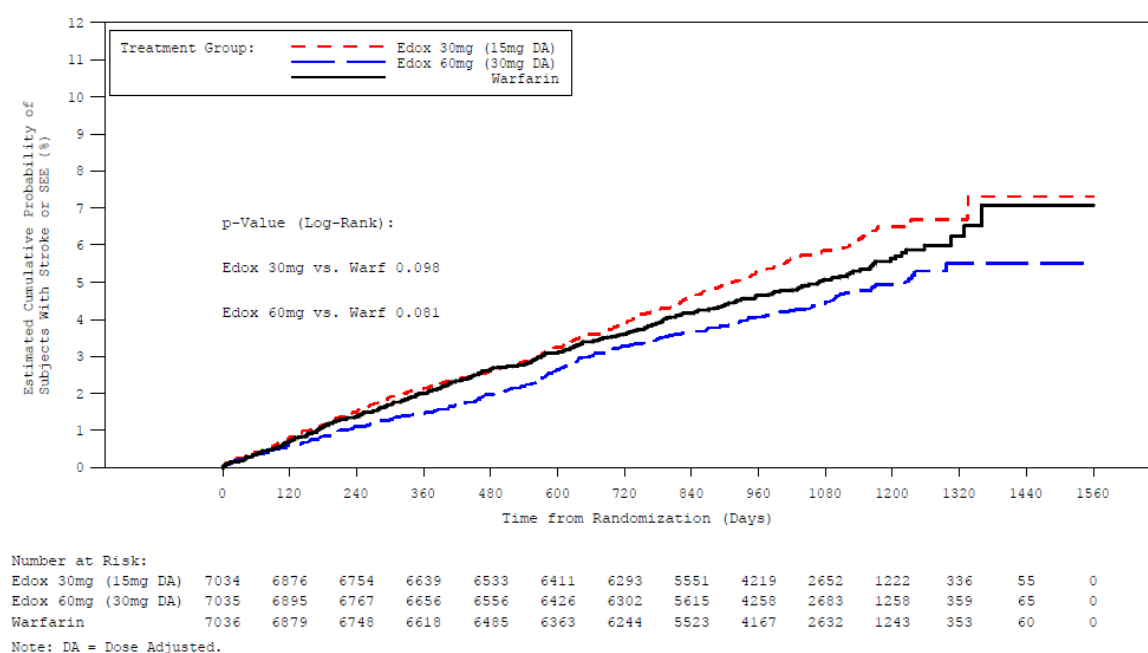
リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

対するハザード比は、エドキサバン 30 mg 群 1.44 (99%CI: 0.638~3.247)、エドキサバン 60 mg 群 1.13 (99% CI: 0.478~2.649) であり、いずれの群でも全体集団のハザード比より高かった。

表 2.5.4-6 脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率及びハザード比: 国際共同 AF P3 (ITT 全期間、全体集団)

	エドキサバン 30 mg 群 N = 7034	エドキサバン 60 mg 群 N = 7035	ワルファリン群 N = 7036
イベント数	383	296	337
患者年	18779.79	18874.84	18690.95
年間発現率 (%/年)	2.04	1.57	1.80
ハザード比 (99% CI)	1.13 (0.933, 1.371)	0.87 (0.709, 1.068)	—
P 値 (log-rank 検定)	0.0980	0.0807	—

図 2.5.4-1 脳卒中又は全身性塞栓症の初回発現までの期間の Kaplan-Meier プロット: 国際共同 AF P3 (ITT 全期間、全体集団)



4.2.3.3 主要評価項目を構成する各イベントの発症抑制効果（国際共同AF P3）

mITT 全体集団の on-treatment 期間での脳卒中及び全身性塞栓症の内訳を表 2.5.4-7 に示す。

mITT の on-treatment 期間での脳卒中のハザード比は、エドキサバン群 60 mg 群では 1.0 を下回り、ワルファリン群と比較して高い発症抑制効果が認められた。エドキサバン 30 mg 群では、ハザード比は 1.0 を上回ったものの、ハザード比の 95%信頼上限は非劣性限界値 1.38 を下回り、ワルファリン群に劣らない脳卒中の発症抑制効果が示唆された。また、イベント数は少なかったものの、全身性塞栓症のハザード比は、エドキサバン 30 mg 群、エドキサバン 60 mg 群ともに 1.0 を下回り、ワルファリン群に劣らない全身性塞栓症の発症抑制効果が認められた。

脳卒中の内訳では、虚血性脳卒中のハザード比は、エドキサバン 30 mg 群 1.54、エドキサバン 60 mg 群 0.94 であり、エドキサバン 30 mg 群ではワルファリン群と比較して虚血性脳卒中の年間発現率は高かったものの、エドキサバン 60 mg 群ではワルファリン群と同程度の虚血性脳卒中の発症抑制効果が認められた。出血性脳卒中のハザード比は、エドキサバン 30 mg 群 0.23、エドキサバン 60 mg 群 0.53 であり、いずれのエドキサバン群もワルファリン群と比較して出血性脳卒中の年間発現率は明らかに低かった。また、虚血性脳卒中又は全身性塞栓症のハザード比は、エドキサバン 30 mg 群 1.47、エドキサバン 60 mg 群 0.92 であり、虚血性脳卒中と同様に、エドキサバン 60 mg 群ではワルファリンと同程度の発症抑制効果が認められた。死亡に至った脳卒中の年間発現率は、いずれのエドキサバン群もワルファリン群と同程度であった。障害に至った脳卒中の年間発現率は、ワルファリン群と比較してエドキサバン 30 mg 群では高かったものの、エドキサバン 60 mg 群ではやや低かった。

mITT 日本人集団の on-treatment 期間での脳卒中の年間発現率は、エドキサバン 30 mg 群 2.24%、エドキサバン 60 mg 群 1.22%、ワルファリン群 1.44%であった。ワルファリン群に対するハザード比は、エドキサバン 30 mg 群で 1.59 と 1.0 を上回り、エドキサバン 60 mg 群では 0.86 と 1.0 を下回り、全体集団と整合した結果であった。全身性塞栓症は、エドキサバン 60 mg 群で 2 名、ワルファリン群で 1 名に認められ、エドキサバン 30 mg 群では認められなかった。

脳卒中の内訳では、虚血性脳卒中の年間発現率は、エドキサバン 30 mg 群 1.99%、エドキサバン 60 mg 群 0.85%、ワルファリン群 0.60%であった。ワルファリン群に対するハザード比は、エドキサバン 30 mg 群 3.42、エドキサバン 60 mg 群では 1.45 と、いずれのエドキサバン群でも 1.0 を上回った。出血性脳卒中の年間発現率は、エドキサバン 30 mg 群 0.24%、エドキサバン 60 mg 群 0.36%、ワルファリン群 0.83%であり、全体集団と同様に、いずれのエドキサバン群もワルファリン群より低かった。

2.5 臨床に関する概括評価

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

表 2.5.4-7 脳卒中又は全身性塞栓症の内訳: 国際共同 AF P3(mITT on-treatment 期間、全体集団)

		エドキサバン 30 mg 群 N = 7002	エドキサバン 60 mg 群 N = 7012	ワルファリン群 N = 7012
脳卒中	イベント数	244	174	219
	患者年	15757.63	15445.85	15521.51
	年間発現率 (%/年)	1.55	1.13	1.41
	ハザード比 (95% CI)	1.10 (0.913, 1.315)	0.80 (0.655, 0.975)	—
全身性塞栓症	イベント数	11	8	13
	患者年	15882.83	15507.44	15608.83
	年間発現率 (%/年)	0.07	0.05	0.08
	ハザード比 (95% CI)	0.83 (0.370, 1.850)	0.62 (0.257, 1.497)	—
虚血性脳卒中	イベント数	226	135	144
	患者年	15758.96	15445.72	15525.79
	年間発現率 (%/年)	1.43	0.87	0.93
	ハザード比 (95% CI)	1.54 (1.253, 1.903)	0.94 (0.746, 1.193)	—
出血性脳卒中	イベント数	18	40	76
	患者年	15883.58	15515.23	15613.71
	年間発現率 (%/年)	0.11	0.26	0.49
	ハザード比 (95% CI)	0.23 (0.139, 0.389)	0.53 (0.362, 0.778)	—
虚血性脳卒中又は全身性塞栓症	イベント数	235	143	157
	患者年	15756.90	15438.14	15516.61
	年間発現率 (%/年)	1.49	0.93	1.01
	ハザード比 (95% CI)	1.47 (1.202, 1.801)	0.92 (0.730, 1.149)	—
死亡に至った脳卒中	イベント数	40	45	43
	患者年	15885.43	15516.32	15618.82
	年間発現率 (%/年)	0.25	0.29	0.28
	ハザード比 (95% CI)	0.91 (0.592, 1.400)	1.05 (0.694, 1.602)	—
障害に至った脳卒中	イベント数	57	35	41
	患者年	15866.43	15504.66	15602.38
	年間発現率 (%/年)	0.36	0.23	0.26
	ハザード比 (95% CI)	1.36 (0.912, 2.034)	0.86 (0.548, 1.349)	—

4.2.3.4 脳卒中又は全身性塞栓症の発症抑制効果に関するサブグループ解析（国際共同AF P3）

脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率とワルファリン群に対する各エドキサバン群のハザード比のサブグループ解析結果を、mITT 全体集団の on-treatment 期間について、[図 2.5.4-2](#) 及び [図 2.5.4-3](#) に示す。

エドキサバン 30 mg 群では、サブグループごとのハザード比は概ね 1.38 を下回った。また、エドキサバン 60 mg 群では、サブグループごとのハザード比は多くのサブグループで 1.0 を下回った。また、ほとんどのサブグループで、エドキサバン 30 mg 群よりもエドキサバン 60 mg 群でのハザード比が小さかった。

エドキサバン 30 mg 群と 60 mg 群のいずれでも、用量調整因子の有無によるハザード比の明らかな差は認められなかった。また、用量調整因子のうち、体重については、体重 60 kg 超と 60 kg 以下のサブグループの間に、ハザード比の差は認められなかった。

CL_{CR} が 80 mL/min 以上のサブグループでは、ワルファリン群の年間発現率が他のサブグループよりも低かったため、いずれのエドキサバン群でもハザード比が 1.0 を上回った。一方、50 mL/min 超 80 mL/min 未満のサブグループでは、いずれのエドキサバン群でもハザード比は 1.0 を下回り、30 mL/min 以上 50 mL/min 以下のサブグループでも、年間発現率にワルファリン群との大きな違いは認められなかった。なお、CL_{CR} が 30 mL/min 未満の被験者は、エドキサバン 30 mg 群 42 名、エドキサバン 60 mg 群 70 名、ワルファリン群 51 名と少なかった。また、脳卒中又は全身性塞栓症発現被験者数はそれぞれ 2 名（いずれも虚血性脳卒中）、2 名（虚血性脳卒中と出血性脳卒中が各 1 名）、1 名（虚血性脳卒中）と少なく、投与群間の明確な差は認められなかった。

無作為割付時のベラパミル又はキニジンの併用の有無では、併用ありのサブグループでは、エドキサバン 30 mg 群と 60 mg 群での年間発現率がワルファリン群を上回ったものの、併用ありのワルファリン群での年間発現率は 0.58% と特に低かった（ワルファリン群全体では 1.50%）。併用ありのエドキサバン 60 mg 群での年間発現率は 1.83% であり、ワルファリン群全体での年間発現率 1.50% を著しく上回るものではなかった。

VKA 治療歴の有無による年間発現率とハザード比の明らかな差は、エドキサバン 30 mg 群と 60 mg 群のいずれにも認められなかった。

CHADS₂ スコアが高いサブグループ、脳卒中又は TIA の既往があるサブグループ、及びアスピリン又は他の抗血小板薬の併用がありのサブグループでは、エドキサバン 30 mg 群と 60 mg 群のいずれでも年間発現率は高い傾向が認められたものの、サブグループ間にハザード比の明らかな差は認められなかった。

実施医療機関ごとの TTR の割合が高いサブグループでは、TTR の割合が低いサブグループと比較して、エドキサバン 30 mg 群ではハザード比が大きい傾向が認められた。また、エドキサバン 60 mg 群では、TTR の割合が 75% 点より大きいサブグループではハザード比が 1.0 を若干上回ったものの、その他のサブグループではハザード比の明らかな差は認められず、いずれ

も 1.0 を下回った。

日本人集団でのサブグループ解析の結果でも、全体集団での結果と同様に、概ねエドキサバン 30 mg 群よりもエドキサバン 60 mg 群でのハザード比が小さかった。なお、無作為割付時の用量調整因子の有無別の脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率は、エドキサバン 30 mg 群用量調整因子なし 1.71%、用量調整因子あり 2.79%、エドキサバン 60 mg 群用量調整因子なし 1.43%、用量調整因子あり 1.51%、ワルファリン群用量調整因子なし 1.91%、用量調整因子あり 1.20% であった。ワルファリン群で無作為割付時の用量調整なしのサブグループと比較して、無作為割付時の用量調整ありのサブグループの年間発現率が低く、このためエドキサバン 30 mg 群と 60 mg 群のいずれでも、無作為割付時の用量調整ありのサブグループの方がハザード比が高い傾向が認められた。この他に、日本人集団に特異的な傾向は認められなかった。

4.2.3.5 脳卒中又は全身性塞栓症の発症抑制効果に関するまとめ（国際共同AF P3）

エドキサバン 30 mg 群、エドキサバン 60 mg 群のいずれについても、ワルファリン群に対する脳卒中又は全身性塞栓症の発症抑制効果の非劣性が検証された。また、エドキサバン 60 mg 群での脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率は、ワルファリン群を下回った。さらに、脳卒中、全身性塞栓症のそれぞれについて、各エドキサバン群でワルファリン群に劣らない発症抑制効果を示すと考えられた。

脳卒中の内訳をみると、エドキサバン 60 mg 群では、ワルファリン群に劣らない虚血性脳卒中の発症抑制が認められ、出血性脳卒中の年間発現率は明らかに低かった。一方、エドキサバン 30 mg 群では、ワルファリン群と比較して、虚血性脳卒中の年間発現率は高かったものの、出血性脳卒中の年間発現率は明らかに低かった。心房細動患者での抗凝固療法の目的である血栓塞栓症の予防を考慮すると、出血性脳卒中の発現率が低いことは重要であるものの、虚血性脳卒中の発症を抑制することが最も重要であり、エドキサバン 60 mg 群では治療目的に適った有効性が示されたものとする。なお、脳卒中のうち、障害に至った脳卒中及び死亡に至った脳卒中のいずれについても、エドキサバン 60 mg 群では、ワルファリン群に劣らない発症の抑制が認められた。したがって、臨床的に重大な転帰に至る脳卒中を抑制するという点でも、エドキサバン 60 mg 群は有効性を示したと考える。

脳卒中又は全身性塞栓症の発症抑制効果に関するサブグループ解析の結果、各エドキサバン群のワルファリン群に対するハザード比はほとんどのサブグループで全体集団と同様の結果を示し、被験者背景にかかわらず一貫した効果が認められた。なお、サブグループ間で違いが認められた主な項目は、CL_{CR}、無作為割付時のベラパミル又はキニジンの併用の有無、並びに実施医療機関ごとの TTR の割合であった。これらについては、2.5.4.2.6.2 で議論する。

日本人集団での脳卒中又は全身性塞栓症の発症抑制効果の成績は、概ね全体集団での成績と整合しており、日本人の AF 患者でもエドキサバン 30 mg 群及びエドキサバン 60 mg 群での脳卒中又は全身性塞栓症の発症抑制効果は、ワルファリンに劣るものではないと考える。なお、主要評価項目を構成する各イベントのうち虚血性脳卒中に関しては、ワルファリン群に対する

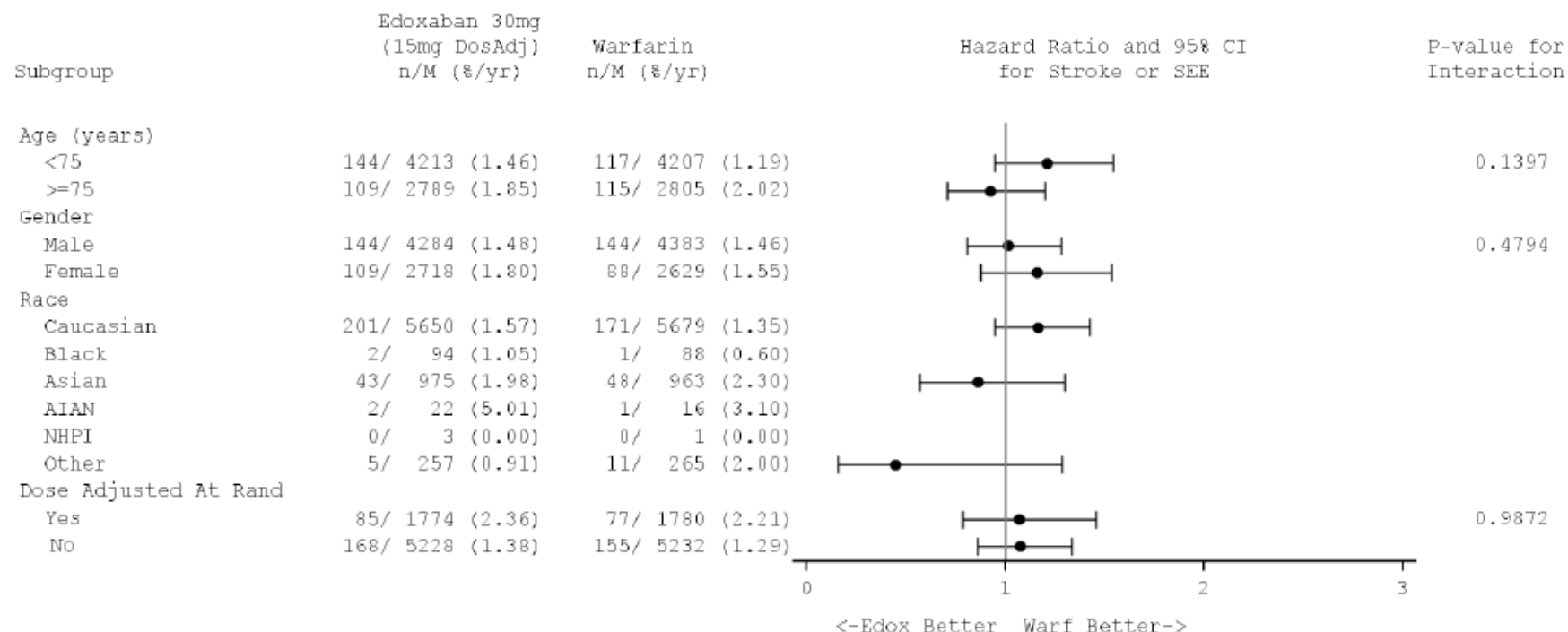
2.5 臨床に関する概括評価

エドキサバンナシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

各エドキサバン群のハザード比が、全体集団よりも日本人集団で高い傾向が認められた。国際共同 AF P3 試験のワルファリン群の TTR の割合の平均値は、全体集団 (64.90%) と比較して、日本人集団 (70.30%) で高く、ワルファリン群の INR コントロールは日本人集団の方がより良好であったと考えられる。このため、日本人集団のワルファリン群では虚血性脳卒中が発症しにくかったと考えられ (全体集団 0.93%、日本人集団 0.60%)、この点が虚血性脳卒中のハザード比の違いの一因と考えられる。

図 2.5.4-2 エドキサバン 30 mg 群での脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率及びハザード比のサブグループ解析: 国際共同 AF P3 (mITT on-treatment 期間、全体集団) (1/7)



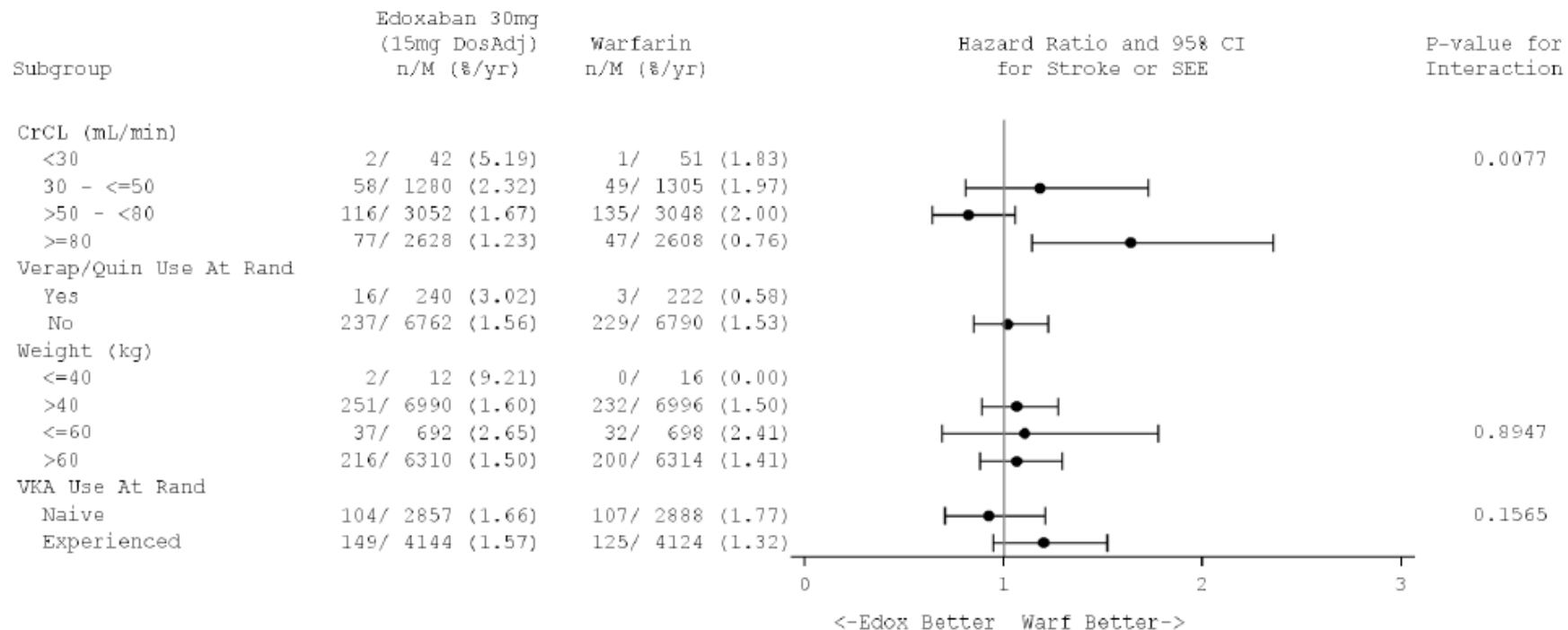
Source data: Table 14.2.5.1.1 (TSUB100)

Note: DosAdj = Dose Adjusted, AIAN = American Indian/Alaskan Native, NHPI = Native Hawaiian/Pacific Islander, Rand = Randomization, Verap = Verapamil, Quin = Quinidine, TIA = Transient Ischemic Attack, CHF = Congestive Heart Failure, AF = Atrial Fibrillation, Asia/Pac and SA = Asia/Pacific and South Africa (Excluding Japan).

Note: M is based on the number of subjects with data; n is the number of subjects with events.

Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

図 2.5.4-2 エドキサバン 30 mg 群での脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率及びハザード比のサブグループ解析: 国際共同 AF P3 (mITT on-treatment 期間、全体集団) (2/7)



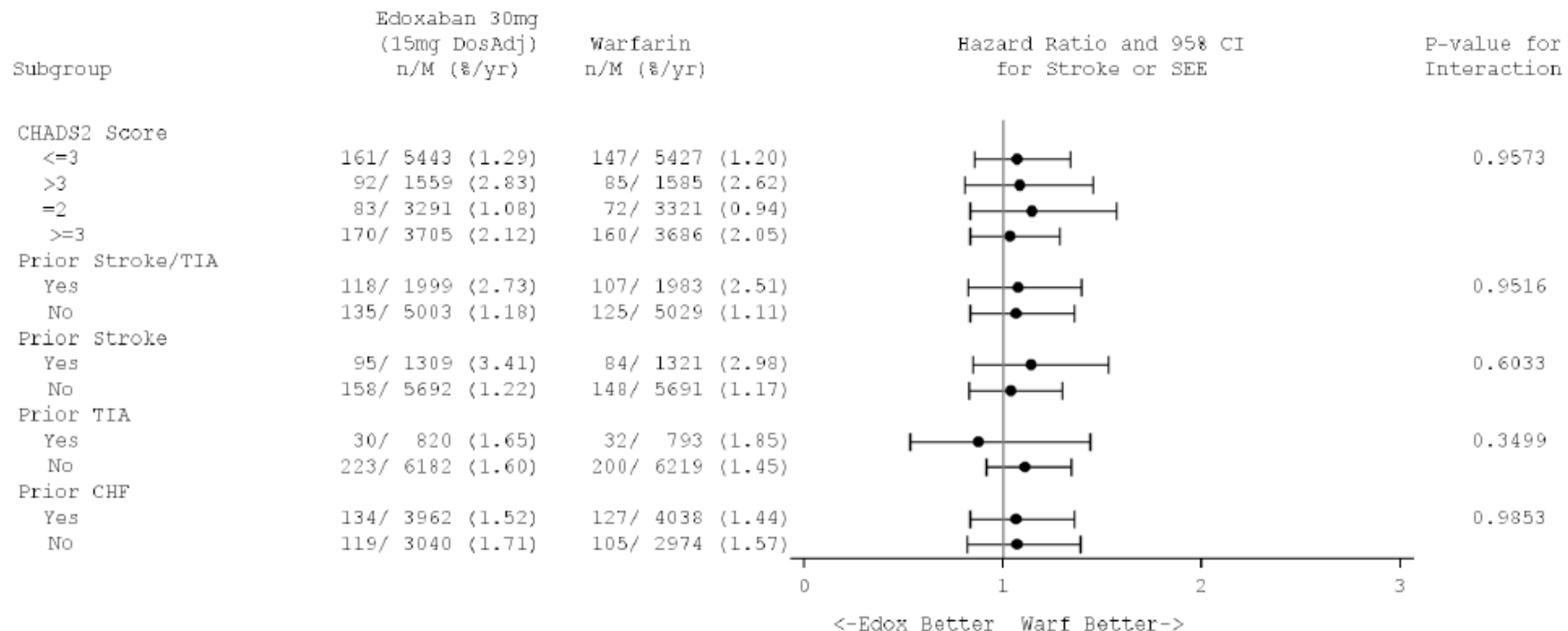
Source data: Table 14.2.5.1.1 (TSUB100)

Note: DosAdj = Dose Adjusted, AIAN = American Indian/Alaskan Native, NHPI = Native Hawaiian/Pacific Islander, Rand = Randomization, Verap = Verapamil, Quin = Quinidine, TIA = Transient Ischemic Attack, CHF = Congestive Heart Failure, AF = Atrial Fibrillation, Asia/Pac and SA = Asia/Pacific and South Africa (Excluding Japan).

Note: M is based on the number of subjects with data; n is the number of subjects with events.

Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

図 2.5.4-2 エドキサバン 30 mg 群での脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率及びハザード比のサブグループ解析: 国際共同 AF P3 (mITT on-treatment 期間、全体集団) (3/7)



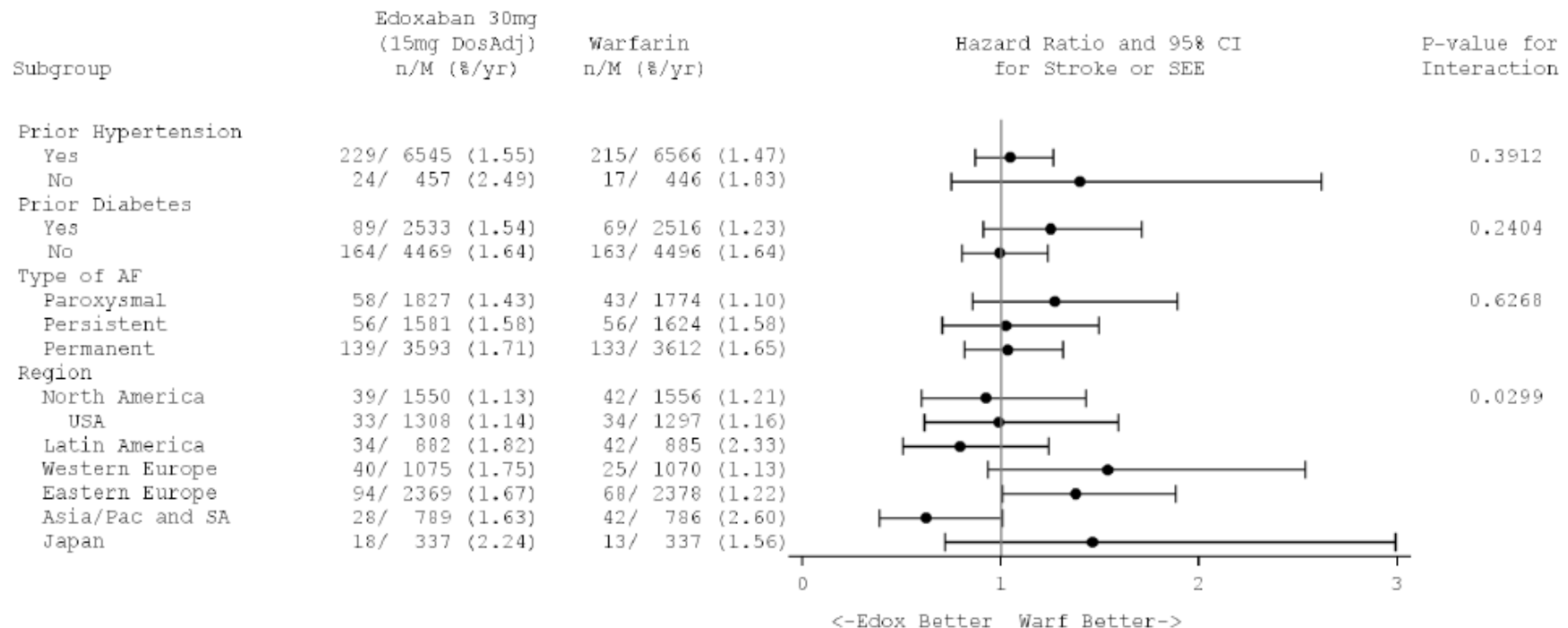
Source data: Table 14.2.5.1.1 (TSUB100)

Note: DosAdj = Dose Adjusted, AIAN = American Indian/Alaskan Native, NHPI = Native Hawaiian/Pacific Islander, Rand = Randomization, Verap = Verapamil, Quin = Quinidine, TIA = Transient Ischemic Attack, CHF = Congestive Heart Failure, AF = Atrial Fibrillation, Asia/Pac and SA = Asia/Pacific and South Africa (Excluding Japan).

Note: M is based on the number of subjects with data; n is the number of subjects with events.

Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

図 2.5.4-2 エドキサバン 30 mg 群での脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率及びハザード比のサブグループ解析: 国際共同 AF P3 (mITT on-treatment 期間、全体集団) (4/7)



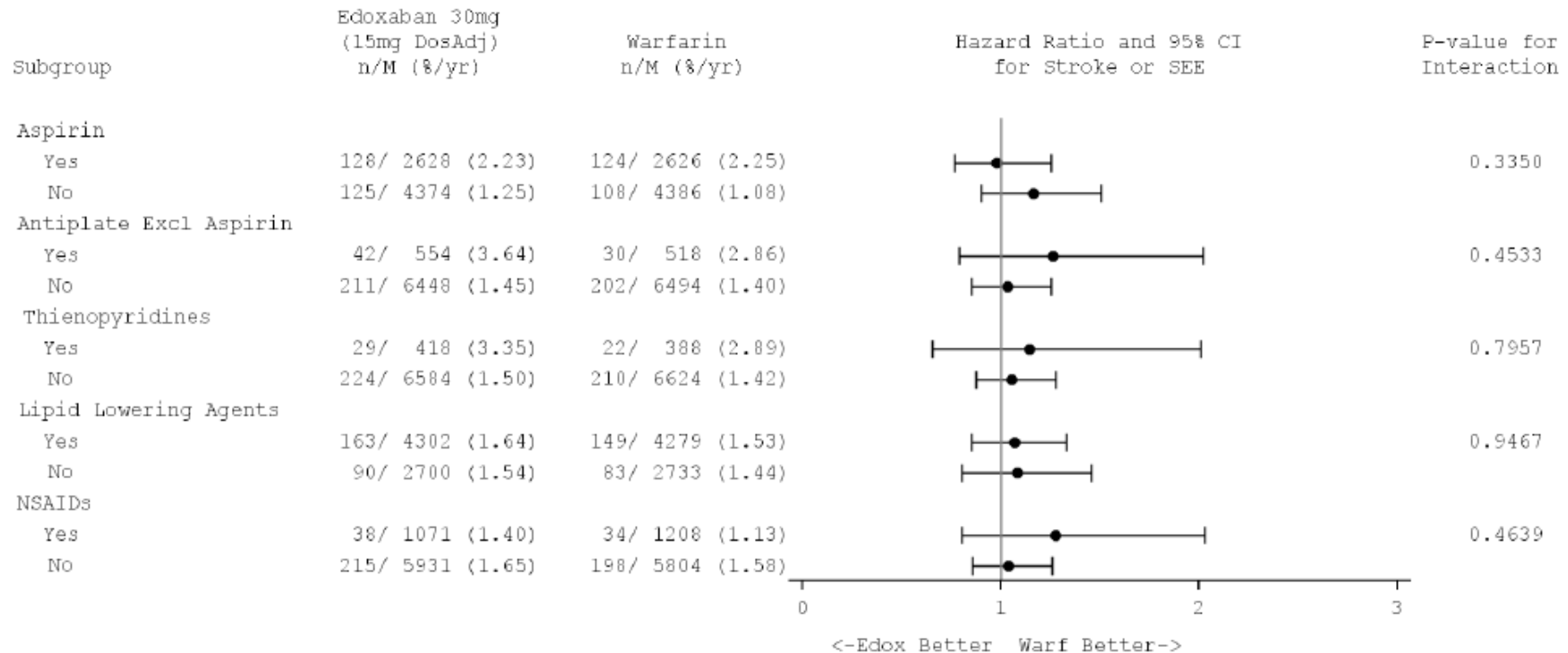
Source data: Table 14.2.5.1.1 (TSUB100)

Note: DosAdj = Dose Adjusted, AIAN = American Indian/Alaskan Native, NHPI = Native Hawaiian/Pacific Islander, Rand = Randomization, Verap = Verapamil, Quin = Quinidine, TIA = Transient Ischemic Attack, CHF = Congestive Heart Failure, AF = Atrial Fibrillation, Asia/Pac and SA = Asia/Pacific and South Africa (Excluding Japan).

Note: M is based on the number of subjects with data; n is the number of subjects with events.

Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

図 2.5.4-2 エドキサバン 30 mg 群での脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率及びハザード比のサブグループ解析: 国際共同 AF P3 (mITT on-treatment 期間、全体集団) (5/7)



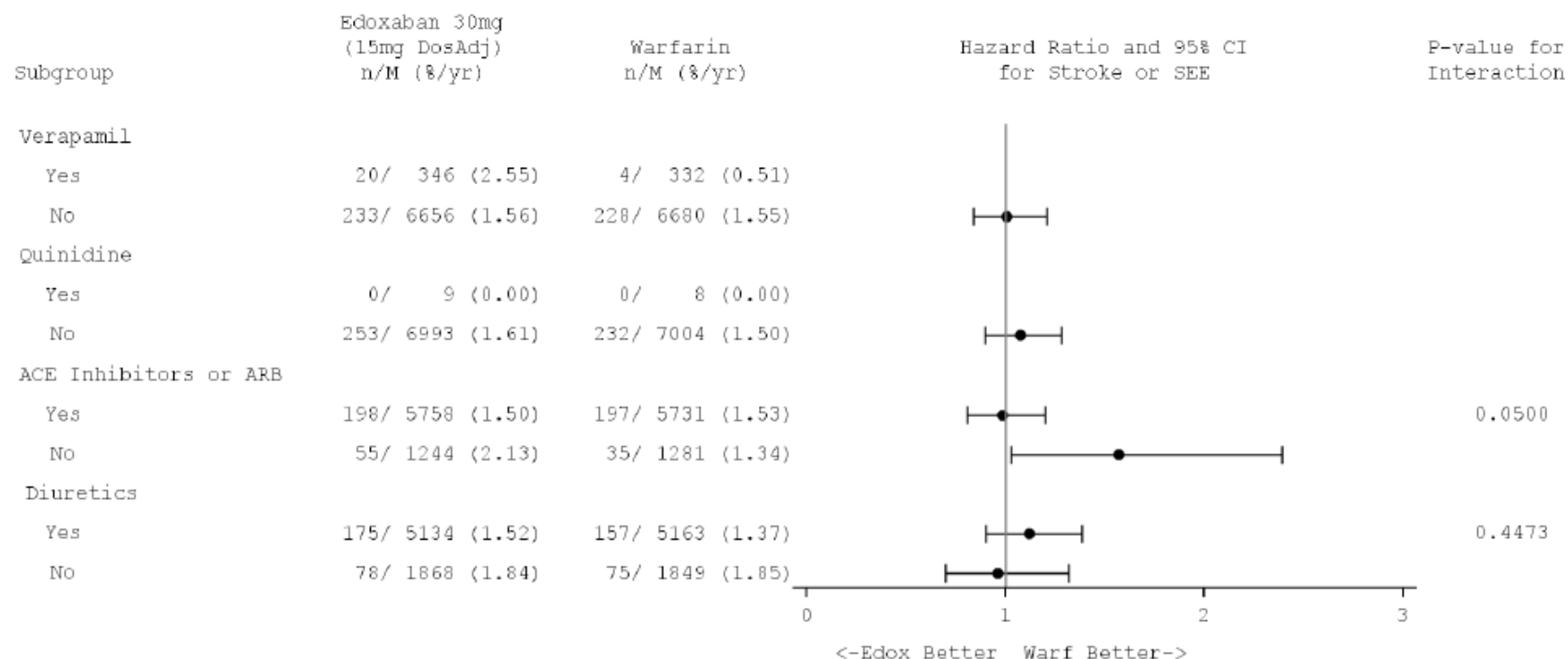
Source data: Table 14.2.5.2.1 (TSUB101)

Note: DosAdj = Dose Adjusted, Antiplate Excl Aspirin = Anti-platelet Drug Excluding Aspirin, Lipid Lowering Agents = Lipid Lowering Agents (Statins, Others).

Note: M is based on the number of subjects with data; n is the number of subjects with events.

Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

図 2.5.4-2 エドキサバン 30 mg 群での脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率及びハザード比のサブグループ解析: 国際共同 AF P3 (mITT on-treatment 期間、全体集団) (6/7)



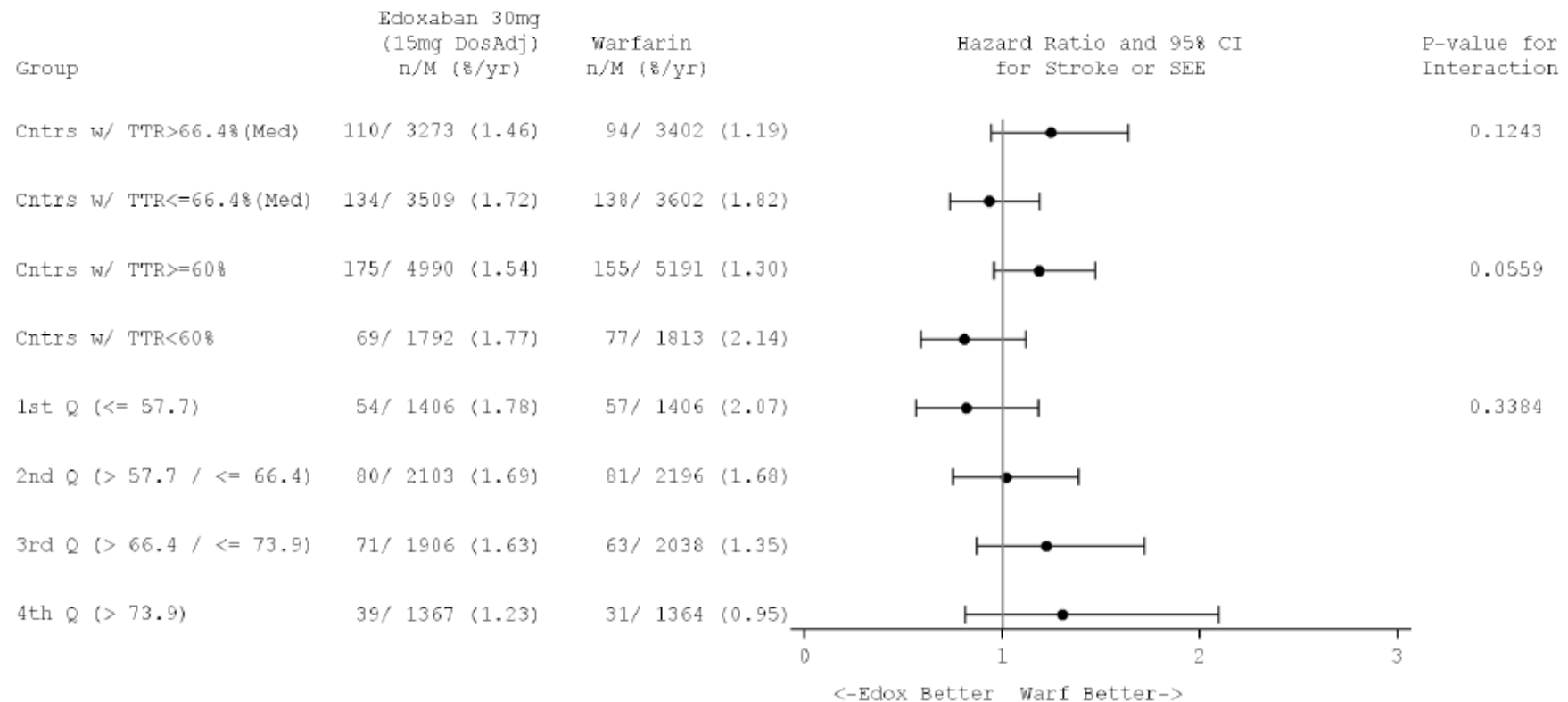
Source data: Table 14.2.5.2.1 (TSUB101)

Note: DosAdj = Dose Adjusted, Antiplatelet Excl Aspirin = Anti-platelet Drug Excluding Aspirin, Lipid Lowering Agents = Lipid Lowering Agents (Statins, Others).

Note: M is based on the number of subjects with data; n is the number of subjects with events.

Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

図 2.5.4-2 エドキサバン 30 mg 群での脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率及びハザード比のサブグループ解析: 国際共同 AF P3 (mITT on-treatment 期間、全体集団) (7/7)



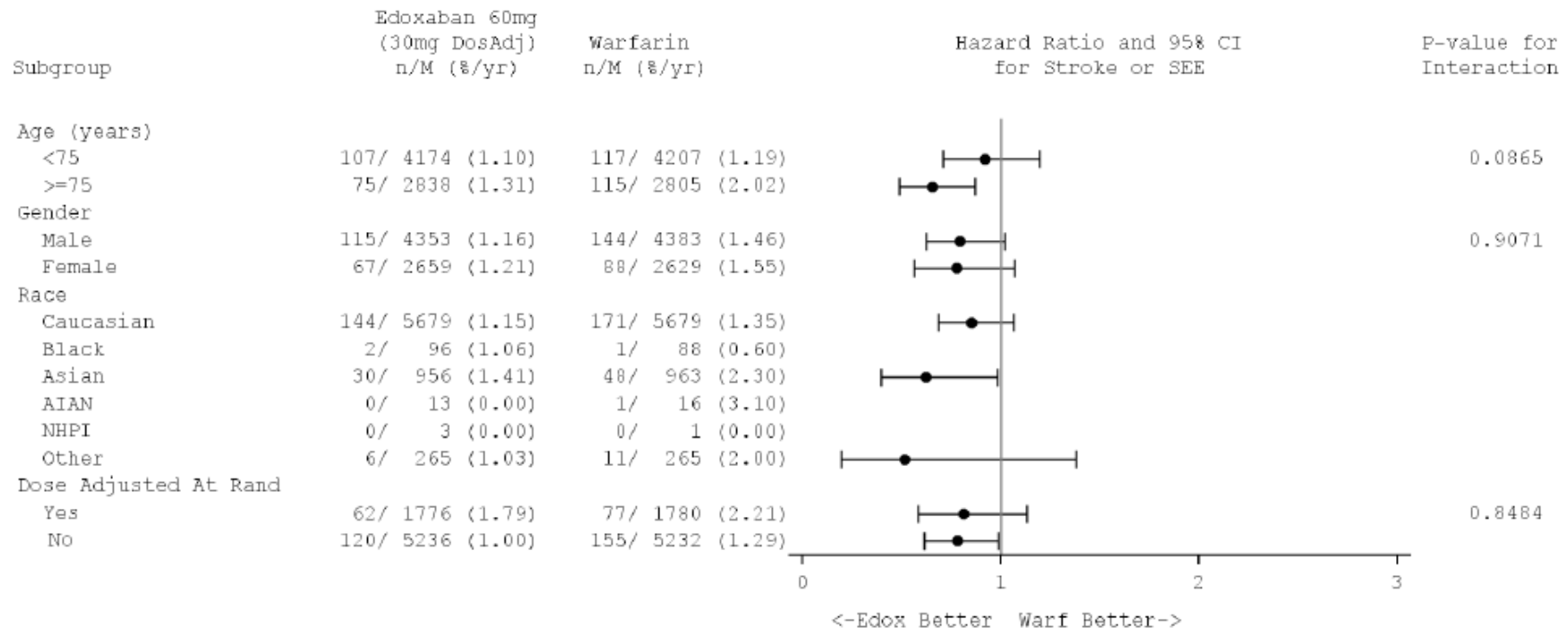
Source data: Table 14.2.5.3.1 (TSUB102)

Note: DosAdj = Dose Adjusted, Q = Quartile.

Note: M is based on the number of subjects with data; n is the number of subjects with events.

Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

図 2.5.4-3 エドキサバン 60 mg 群での脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率及びハザード比のサブグループ解析: 国際共同 AF P3 (mITT on-treatment 期間、全体集団) (1/7)



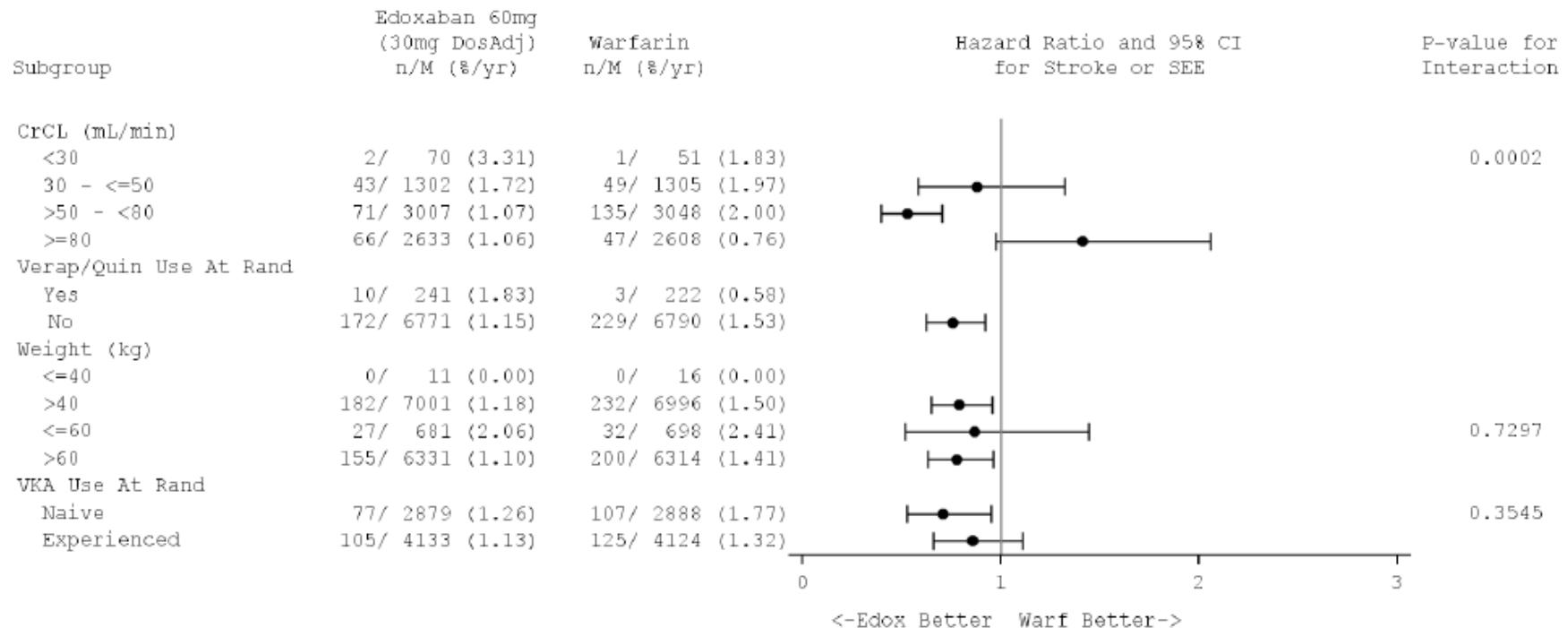
Source data: Table 14.2.5.1.1 (TSUB100)

Note: DosAdj = Dose Adjusted, AIAN = American Indian/Alaskan Native, NHPI = Native Hawaiian/Pacific Islander, Rand = Randomization, Verap = Verapamil, Quin = Quinidine, TIA = Transient Ischemic Attack, CHF = Congestive Heart Failure, AF = Atrial Fibrillation, Asia/Pac and SA = Asia/Pacific and South Africa (Excluding Japan).

Note: M is based on the number of subjects with data; n is the number of subjects with events.

Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

図 2.5.4-3 エドキサバン 60 mg 群での脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率及びハザード比のサブグループ解析: 国際共同 AF P3 (mITT on-treatment 期間、全体集団) (2/7)



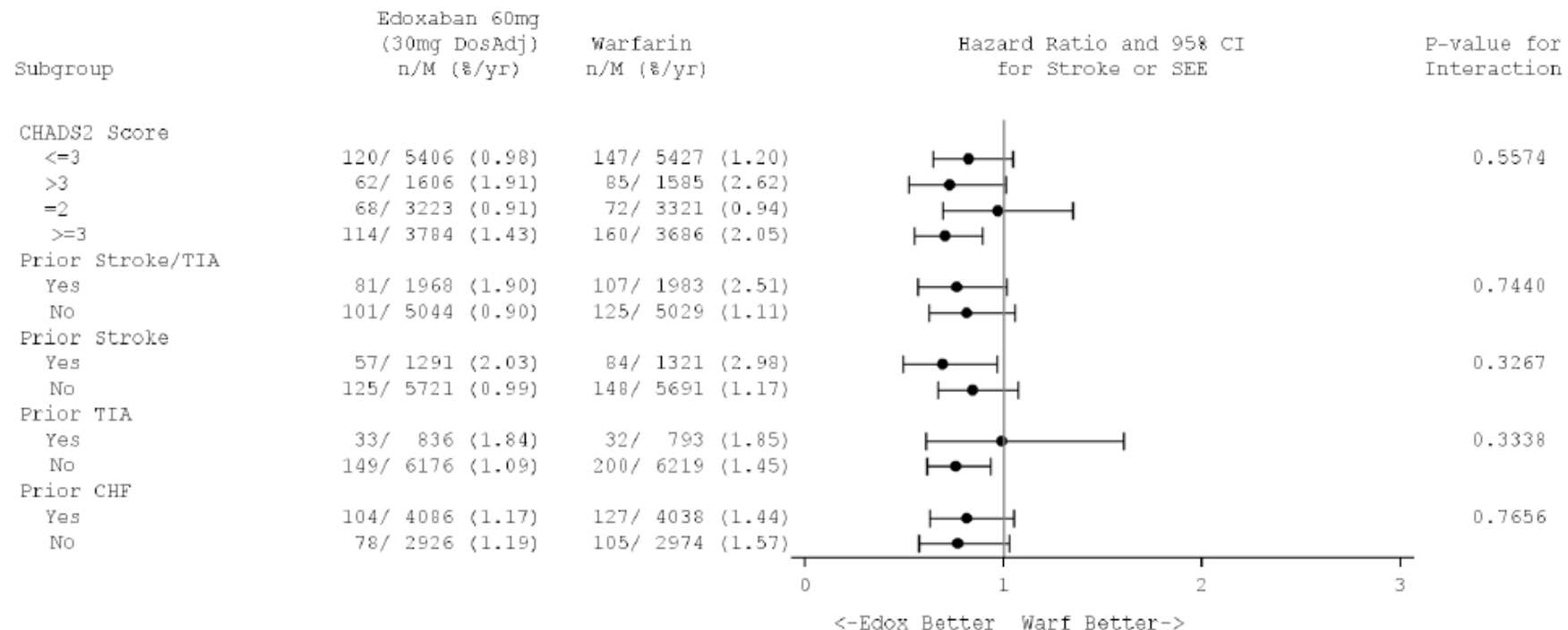
Source data: Table 14.2.5.1.1 (TSUB100)

Note: DosAdj = Dose Adjusted, AIAN = American Indian/Alaskan Native, NHPI = Native Hawaiian/Pacific Islander, Rand = Randomization, Verap = Verapamil, Quin = Quinidine, TIA = Transient Ischemic Attack, CHF = Congestive Heart Failure, AF = Atrial Fibrillation, Asia/Pac and SA = Asia/Pacific and South Africa (Excluding Japan).

Note: M is based on the number of subjects with data; n is the number of subjects with events.

Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

図 2.5.4-3 エドキサバン 60 mg 群での脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率及びハザード比のサブグループ解析: 国際共同 AF P3 (mITT on-treatment 期間、全体集団) (3/7)



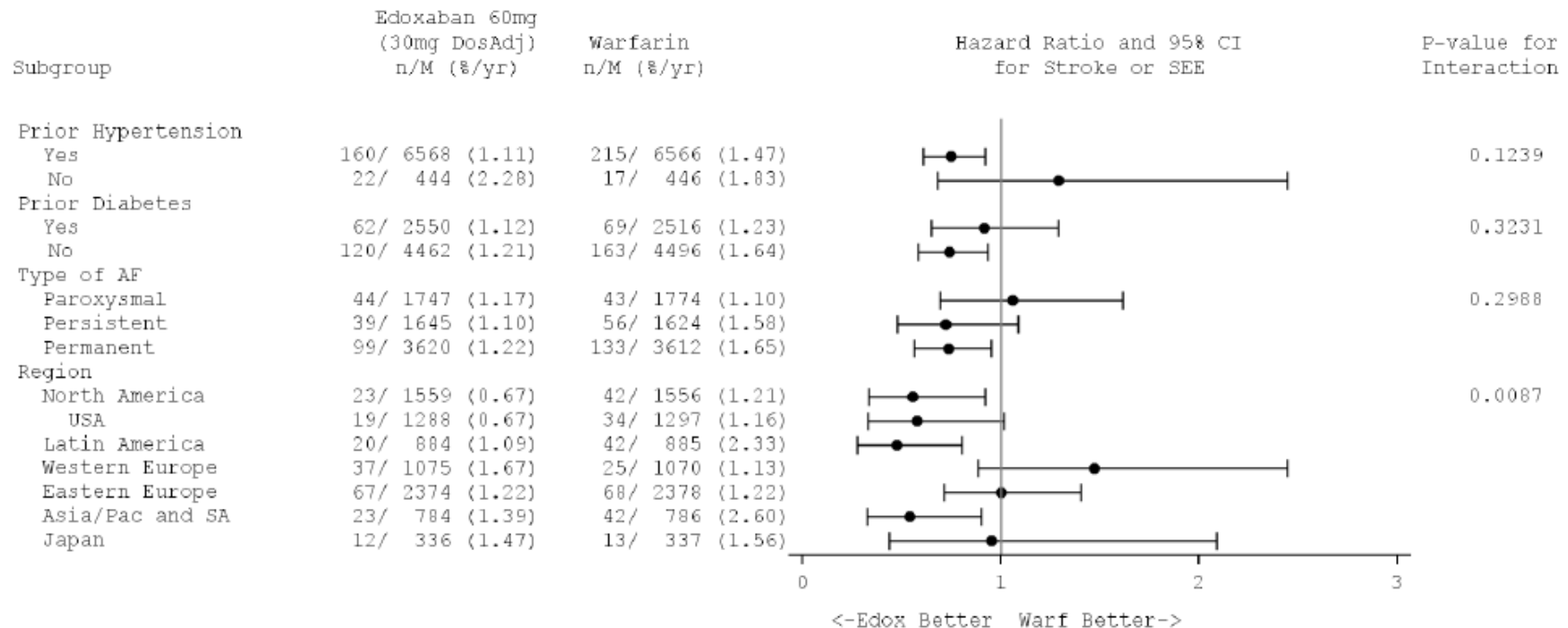
Source data: Table 14.2.5.1.1 (TSUB100)

Note: DosAdj = Dose Adjusted, AIAN = American Indian/Alaskan Native, NHPI = Native Hawaiian/Pacific Islander, Rand = Randomization, Verap = Verapamil, Quin = Quinidine, TIA = Transient Ischemic Attack, CHF = Congestive Heart Failure, AF = Atrial Fibrillation, Asia/Pac and SA = Asia/Pacific and South Africa (Excluding Japan).

Note: M is based on the number of subjects with data; n is the number of subjects with events.

Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

図 2.5.4-3 エドキサバン 60 mg 群での脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率及びハザード比のサブグループ解析: 国際共同 AF P3 (mITT on-treatment 期間、全体集団) (4/7)



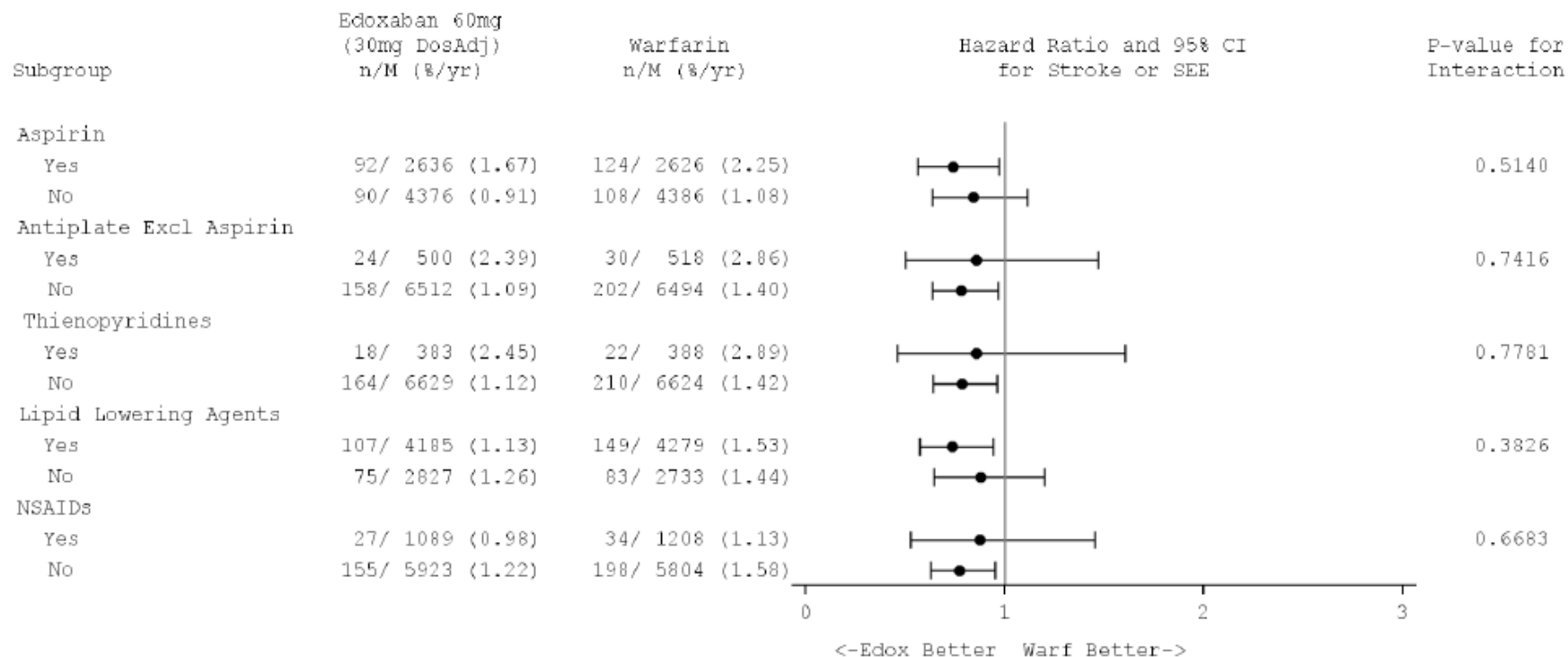
Source data: Table 14.2.5.1.1 (TSUB100)

Note: DosAdj = Dose Adjusted, AIAN = American Indian/Alaskan Native, NHPI = Native Hawaiian/Pacific Islander, Rand = Randomization, Verap = Verapamil, Quin = Quinidine, TIA = Transient Ischemic Attack, CHF = Congestive Heart Failure, AF = Atrial Fibrillation, Asia/Pac and SA = Asia/Pacific and South Africa (Excluding Japan).

Note: M is based on the number of subjects with data; n is the number of subjects with events.

Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

図 2.5.4-3 エドキサバン 60 mg 群での脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率及びハザード比のサブグループ解析: 国際共同 AF P3 (mITT on-treatment 期間、全体集団) (5/7)



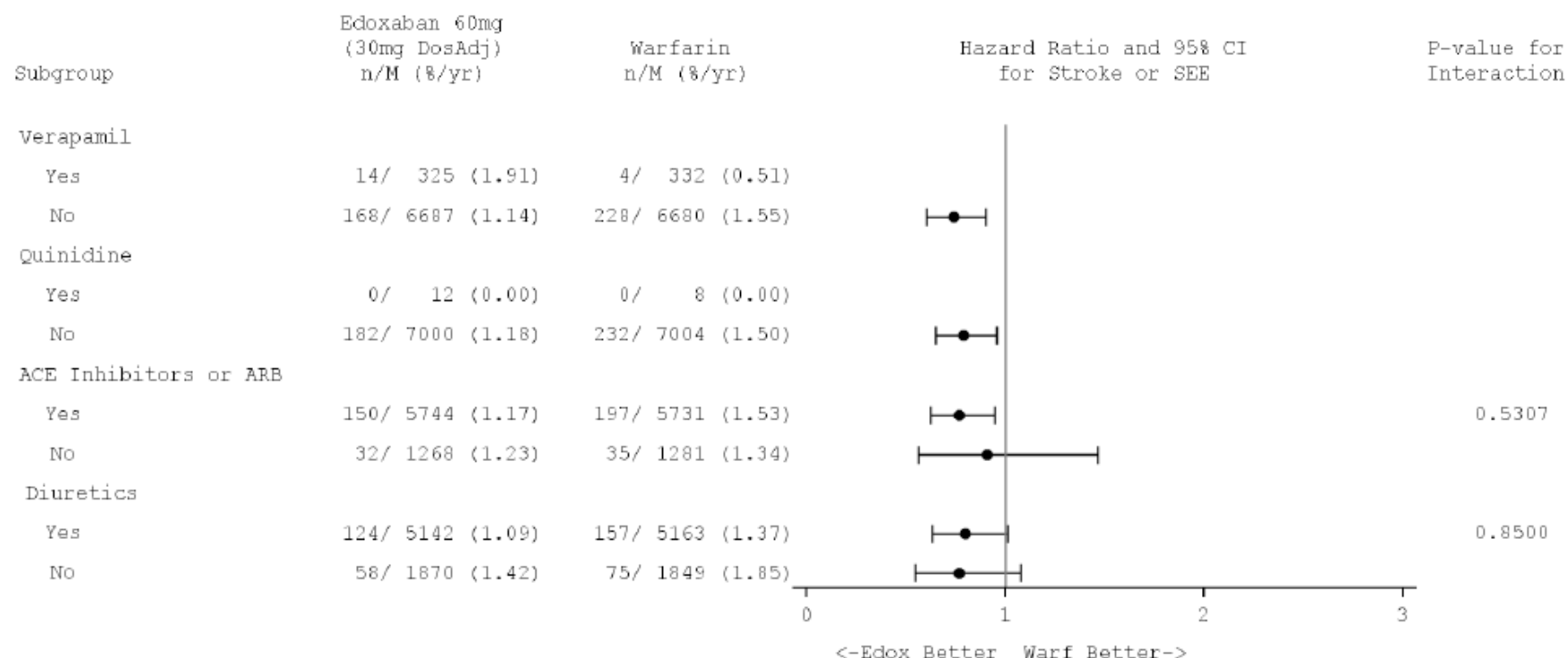
Source data: Table 14.2.5.2.1 (TSUB101)

Note: DosAdj = Dose Adjusted, Antiplatelet Excl Aspirin = Anti-platelet Drug Excluding Aspirin, Lipid Lowering Agents = Lipid Lowering Agents (Statins, Others).

Note: M is based on the number of subjects with data; n is the number of subjects with events.

Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

図 2.5.4-3 エドキサバン 60 mg 群での脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率及びハザード比のサブグループ解析: 国際共同 AF P3 (mITT on-treatment 期間、全体集団) (6/7)



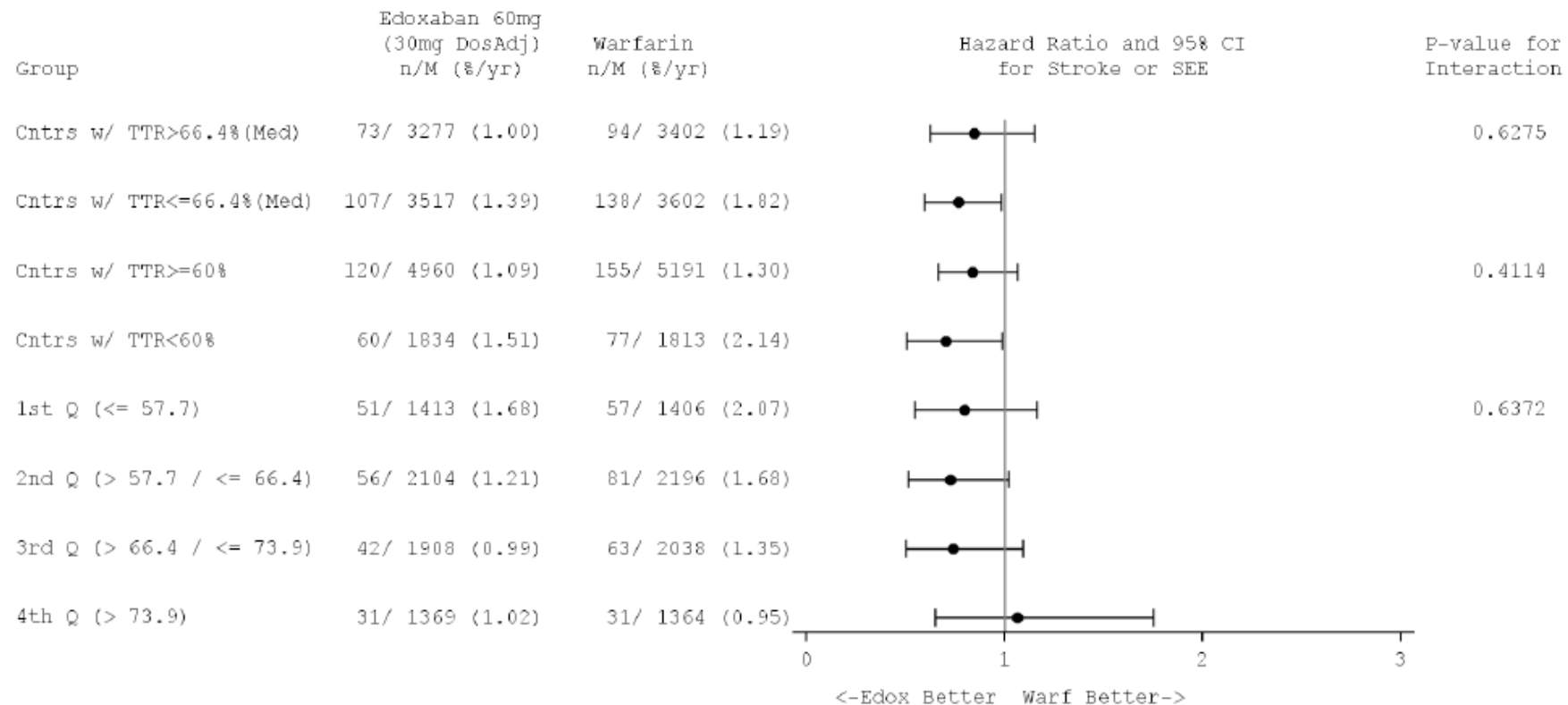
Source data: Table 14.2.5.2.1 (TSUB101)

Note: DosAdj = Dose Adjusted, Antiplatelet Excl Aspirin = Anti-platelet Drug Excluding Aspirin, Lipid Lowering Agents = Lipid Lowering Agents (Statins, Others).

Note: M is based on the number of subjects with data; n is the number of subjects with events.

Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

図 2.5.4-3 エドキサバン 60 mg 群での脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率及びハザード比のサブグループ解析: 国際共同 AF P3 (mITT on-treatment 期間、全体集団) (7/7)



Source data: Table 14.2.5.3.1 (TSUB102)

Note: DosAdj = Dose Adjusted, Q = Quartile.

Note: M is based on the number of subjects with data; n is the number of subjects with events.

Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

4.2.4 副次評価項目（国際共同AF P3）

4.2.4.1 脳卒中又は全身性塞栓症の発症もしくは心血管系疾患による死亡の抑制効果（国際共同AF P3）

ITT の全期間での脳卒中又は全身性塞栓症もしくは心血管系疾患による死亡の年間発現率は、エドキサバン 30 mg 群 4.23%、エドキサバン 60 mg 群 3.85%、ワルファリン群 4.43%であった。ワルファリン群に対するハザード比は、エドキサバン 30 mg 群 0.95 (99%CI = 0.840～1.084)、エドキサバン 60 mg 群 0.87 (99%CI = 0.762～0.989) であり、エドキサバン 60 mg 群での発現率はワルファリン群と比較して低かった。

ITT の全期間での心血管系疾患による死亡の年間発現率は、エドキサバン 30 mg 群 2.71%、エドキサバン 60 mg 群 2.74%、ワルファリン群 3.17%であった。ワルファリン群に対するハザード比は、エドキサバン 30 mg 群 0.85、エドキサバン 60 mg 群 0.86 であり、ワルファリン群と比較して各エドキサバン群での心血管系疾患の発症による死亡リスクは低かった。

4.2.4.2 重大な心血管系イベントの発症抑制効果（国際共同AF P3）

ITT の全期間での重大な心血管系イベント（major adverse cardiovascular event: MACE [非致死性の心筋梗塞、非致死性の脳卒中、非致死性の全身性塞栓症、心血管系疾患又は出血による死亡の複合エンドポイント]）の年間発現率は、エドキサバン 30 mg 群 4.90%、エドキサバン 60 mg 群 4.41%、ワルファリン群 4.98%であった。ワルファリン群に対するハザード比は、エドキサバン 30 mg 群 0.98 (99%CI = 0.872～1.109)、エドキサバン 60 mg 群 0.89 (99%CI = 0.783～1.002) であり、エドキサバン 60 mg 群のハザード比は 1.0 を下回った。

4.2.4.3 脳卒中又は全身性塞栓症の発症もしくはすべての死亡の抑制効果（国際共同AF P3）

ITT の全期間での脳卒中又は全身性塞栓症もしくはすべての死亡の年間発現率は、エドキサバン 30 mg 群 5.23%、エドキサバン 60 mg 群 5.01%、ワルファリン群 5.57%であった。ワルファリン群に対するハザード比は、エドキサバン 30 mg 群 0.94 (99%CI = 0.837～1.052)、エドキサバン 60 mg 群 0.90 (99%CI = 0.801～1.008) であり、エドキサバン 60 mg 群のハザード比は 1.0 を下回った。

ITT の全期間での年間総死亡率は、エドキサバン 30 mg 群 3.80%、エドキサバン 60 mg 群 3.99%、ワルファリン群 4.35%であった。ワルファリン群に対するハザード比は、エドキサバン 30 mg 群 0.87、エドキサバン 60 mg 群 0.92 であり、ワルファリン群と比較して各エドキサバン群での死亡リスクは低い傾向が認められた。

4.2.5 他の有効性評価項目（国際共同AF P3）

4.2.5.1 脳卒中、全身性塞栓症、大出血、及びすべての死亡の複合エンドポイントの発現率（国際共同AF P3）

有効性の主要評価項目とした脳卒中及び全身性塞栓症に加え、すべての死亡、及び安全性の主要評価項目とした大出血を含めた複合エンドポイントは、AF 患者に対する抗凝固療法のネットベネフィットを評価する指標の 1 つと考えられる。

mITT 全体集団の on-treatment 期間での脳卒中、全身性塞栓症、大出血、及びすべての死亡の複合エンドポイントの年間発現率は、エドキサバン 30 mg 群 4.31%、エドキサバン 60 mg 群 4.95%、ワルファリン群 5.75%であった。ワルファリン群に対するハザード比は、エドキサバン 30 mg 群 0.75 (95%CI = 0.678~0.829)、エドキサバン 60 mg 群 0.86 (95%CI = 0.781~0.950) であり、有効性と安全性の双方を加味した指標でも、ワルファリン群と比較して各エドキサバン群では発現を抑制する傾向が認められた。

4.2.5.2 死亡又は障害に至った脳卒中、全身性塞栓症、生命を脅かす出血、致死的な出血、及びすべての死亡の複合エンドポイントの発現率（国際共同AF P3）

有効性の評価項目である脳卒中の中でも死亡又は障害に至った脳卒中、また、安全性の評価項目である出血性イベントの中でも生命を脅かす出血又は致死的な出血は、特に臨床的に重要な事象である。これらと全身性塞栓症及びすべての死亡を含む複合エンドポイントは、臨床的に重大な転帰に至った事象を評価する指標の 1 つと考えられる。

mITT 全体集団の on-treatment 期間での死亡又は障害に至った脳卒中、全身性塞栓症、生命を脅かす出血、致死的な出血、及びすべての死亡の複合エンドポイントの年間発現率は、エドキサバン 30 mg 群 2.21%、エドキサバン 60 mg 群 2.33%、ワルファリン群 2.86%であった。ワルファリン群に対するハザード比は、エドキサバン 30 mg 群 0.77 (95%CI = 0.669~0.885)、エドキサバン 60 mg 群 0.82 (95%CI = 0.710~0.938) であった。したがって、各エドキサバン群での臨床的に重大な転帰に至った事象の発現は、ワルファリン群と比較して少ない傾向が認められた。

4.2.6 有効性の観点からの推奨用法・用量（AF患者）

AF患者での脳卒中又は全身性塞栓症の発症抑制を目的としたエドキサバンの通常用法・用量としては、有効性の観点からは1日1回30 mgも選択可能ではあるが、虚血性脳卒中の発症について、ワルファリンに劣らない有効性が期待できる1日1回60 mgを通常用法・用量とすることが妥当と考える。また、体重60 kg以下の患者、CL_{CR} 50 mL/min以下の患者、ベラパミル又はキニジンもしくはこれらと同程度にエドキサバンの曝露量を上昇させることが明らかなP-gp阻害薬の併用を必要とする患者では、エドキサバンの用量を半量の30 mgに減量して投与することが可能であると考えられる。

4.2.6.1 通常の推奨用法・用量（AF患者）

国際共同AF P3試験の全体集団では、エドキサバン30 mg群（1日1回30 mg投与、用量調整因子がある被験者では1日1回15 mg投与）、エドキサバン60 mg群（1日1回60 mg投与、用量調整因子がある被験者では1日1回30 mg投与）ともに、脳卒中又は全身性塞栓症の発症抑制効果について、ワルファリン群に対して非劣性が検証された。さらに、エドキサバン60 mg群での脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率は、ワルファリン群を下回った。

また、無作為割付時に用量調整を行わなかったエドキサバン30 mg群30 mgとエドキサバン60 mg群60 mgのワルファリン群用量調整因子なしに対するハザード比は、それぞれ1.07、0.78であり、用量調整を行った被験者を含む全体集団と整合した結果であった。

脳卒中又は全身性塞栓症の内訳をみると、エドキサバン60 mg群では、虚血性脳卒中及び全身性塞栓症のいずれでもワルファリンに劣らない発症抑制が認められ、出血性脳卒中の発現はワルファリン群よりも明らかに低かった。エドキサバン30 mg群では、全身性塞栓症ではワルファリンに劣らない発症抑制が認められ、出血性脳卒中の発現はワルファリン群よりも明らかに少なかった。一方、エドキサバン30 mg群での虚血性脳卒中の発症は、ワルファリン群よりも多かった。

日本人集団での脳卒中又は全身性塞栓症の発症抑制効果についても、概ね全体集団での結果と整合した結果であった。なお、虚血性脳卒中については、各エドキサバン群のハザード比はワルファリン群に対する各エドキサバン群のハザード比が、全体集団よりも日本人集団で高い傾向が認められたものの、これは、日本人集団でワルファリン群のINRコントロールが特に良好（TTR 平均値は70.30%）であったことが一因と考えられる。エドキサバン60 mg群での年間発現率は0.85%と、ワルファリン群での年間発現率（0.60%）と大きく異なるものではなく、日本人集団でもエドキサバン60 mgでは虚血性脳卒中の発症抑制効果は示されているものと考えられる。

以上の国際共同AF P3試験の成績から、AF患者での出血性脳卒中を含めた脳卒中又は全身性塞栓症の発症抑制を目的としたエドキサバンの通常用法・用量は、1日1回30 mgも選択可能であると考えられる。しかし、AF患者での抗凝固療法の目的が血栓塞栓性疾患の発症抑制であることから、虚血性脳卒中の発症抑制効果を重視する必要があるとあり、虚血性脳卒中の発現率を考慮すると、ワルファリンに劣らない有効性が期待できる1日1回60 mgを通常用法・用量とす

ることが妥当と考える。

なお、有効性に加えて安全性の指標である大出血の発現率を考慮した複合エンドポイントや、臨床的に重大な転帰に至った事象（死亡又は障害に至る脳卒中、全身性塞栓症、生命を脅かす出血、致死的な出血、及びすべての死亡）を評価した複合エンドポイントでも、エドキサバン 60 mg 群でのイベント発現率はワルファリン群よりも低かった。これらの結果からも、エドキサバンの通常用法・用量を 1 日 1 回 60 mg とすることが妥当と考える。

4.2.6.2 特殊集団での用法・用量（AF患者）

国際共同 AF P3 試験では、体重 60 kg 以下、 CL_{CR} 50 mL/min 以下、ベラパミル又はキニジンの併用を投与開始時の用量調整因子として規定しており、いずれかの用量調整因子を有する被験者ではエドキサバンの用量を半量に減量して投与を開始した。また、治験薬投与開始時には減量因子がなかった被験者であっても、投与開始後に体重が 60 kg 以下に減少した被験者、 CL_{CR} が 50 mL/min 以下に低下した被験者、もしくはベラパミル、キニジン、又はドロネダロンの併用を必要とした被験者には、エドキサバンの用量を半量に減量して投与を継続した。

mITT 全体集団の on-treatment 期間での脳卒中又は全身性塞栓症発現のハザード比は、無作為割付時に用量調整が行われたエドキサバン 30 mg 群 15 mg で 1.07、無作為割付時に用量調整が行われたエドキサバン 60 mg 群 30 mg では 0.81 であり、それぞれエドキサバン 30 mg 群全体でのハザード比 1.07、又はエドキサバン 60 mg 群全体での 0.79 との著しい違いはなく、整合性が認められた。

また、エドキサバン 30 mg 群で無作為割付時に減量されて 15 mg で投与が開始された群と、用量調整の必要なく 30 mg で投与が開始された群でのハザード比は、いずれも 1.07 であり、明らかな違いはなかった。同様に、エドキサバン 60 mg 群で無作為割付時に減量されて 30 mg で投与が開始された群と、用量調整の必要なく 60 mg で投与が開始された群でのハザード比は、それぞれ 0.81、0.78 であり、明らかな違いはなかった。

これらの結果から、体重 60 kg 以下、 CL_{CR} 50 mL/min 以下、ベラパミル又はキニジンの併用を用量調整因子としたエドキサバンの減量投与は有効性の観点から妥当であることが示され、これら用量調整因子のいずれかを有する患者では、エドキサバンの用量を 30 mg として投与を開始した場合であっても、ワルファリンに劣らない脳卒中又は全身性塞栓症の発症抑制効果が得られるものとする。

mITT 全体集団の on-treatment 期間での脳卒中又は全身性塞栓症発現のハザード比のサブグループ解析の結果（図 2.5.4-2 及び図 2.5.4-3 参照）、用量調整因子としたもののうち、体重では、各エドキサバン群で、体重 60 kg 以下のサブグループと体重 60 kg を超えるサブグループとの間にハザード比の差は認められなかった。特に、体重 60 kg 以下のサブグループでの、エドキサバン 60 mg 群のワルファリン群に対するハザード比は 0.87 であり、30 mg に減量した場合であっても脳卒中又は全身性塞栓症の発症抑制効果が期待できるものとする。

CL_{CR} では、80 mL/min 以上のサブグループで、各エドキサバン群のハザード比が 1.0 を上回

った。しかし、これは、ワルファリン群の年間発現率（0.76%）が低かったことによるものであり、このサブグループでのエドキサバン 30 mg 群及び 60 mg 群の年間発現率が、それぞれ 1.23%、1.06%と、エドキサバン 30 mg 群全体及びエドキサバン 60 mg 群全体での年間発現率（1.61%、1.18%）を下回っていることから、このサブグループでも有効性は示されていると考える。また、30 mL/min 以上 50 mL/min 以下のサブグループでは、50 mL/min 超 80 mL/min 未満のサブグループと比較して、エドキサバン 30 mg 群と 60 mg 群で年間発現率が高かった。しかし、エドキサバン 60 mg 群でのワルファリン群に対するハザード比は 0.88 であり、30 mg に減量した場合であっても脳卒中又は全身性塞栓症の発症抑制効果は期待できるものと考ええる。

一方、CL_{CR} が 30 mL/min 未満のサブグループでは、各群の被験者数が少なく（エドキサバン 30 mg 群 42 名、エドキサバン 60 mg 群 70 名、ワルファリン群 51 名）、脳卒中又は全身性塞栓症の発現被験者数もそれぞれ 2 名、2 名、1 名と少なかったため、年間発現率の適切な評価は困難であったものの、発現被験者数に投与群間の明らかな違いは認められなかった。また、日本 SRI NVA F P3 試験では、エドキサバン 15 mg を投与した CL_{CR} が 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の被験者の血漿中エドキサバン濃度の分布は、CL_{CR} が 50 mL/min 以上の被験者にエドキサバン 30 mg 又は 60 mg（用量調整因子を有する被験者では半量）を投与した際の分布とほぼ重なっていた（2.7.2.2.5.1.1 参照）。さらに、国際共同 AF P3 試験と日本 SRI NVA F P3 試験のデータを併合して PPK 解析を行い、経験ベイズ推定値に基づいて日本 SRI NVA F P3 試験の被験者の定常状態での曝露量を算出したところ、CL_{CR} が 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の被験者にエドキサバン 15 mg を投与した際の AUC_{0-24h,ss} 平均値（1240 ng・h/mL）は、CL_{CR} が 50 mL/min 以上で腎機能以外の用量調整因子を有する被験者に減量して 30 mg を投与した際の平均値（1610 ng・h/mL）よりも 23%低かった。一方、CL_{CR} が 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の被験者にエドキサバン 15 mg を投与した際の C_{min,ss} 平均値（18.4 ng/mL）は、CL_{CR} が 50 mL/min 以上で腎機能以外の用量調整因子を有する被験者に減量して 30 mg を投与した際の平均値（14.9 ng・h/mL）よりも 23%高かった。したがって、CL_{CR} が 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の AF 患者であっても、エドキサバン 30 mg を投与した場合の脳卒中又は全身性塞栓症の発症抑制効果は期待できるものと考ええる。

ベラパミル又はキニジンの併用では、併用ありのサブグループの被験者数が少なく、適切な評価は困難であった。得られた範囲のデータでは、併用ありのサブグループではワルファリン群の年間発現率（0.58%）が、併用なしのサブグループ（1.53%）よりも低かったため、エドキサバン 30 mg 群と 60 mg 群での年間発現率がワルファリン群を上回った。しかし、エドキサバン 60 mg 群の併用ありのサブグループでの年間発現率（1.83%）は、ワルファリン群の併用ありのサブグループよりも高いものの、ワルファリン群全体での年間発現率（1.50%）も考慮すると著しく高いものではなく、30 mg に減量した場合であっても脳卒中又は全身性塞栓症の発症抑制効果は期待できるものと考ええる。

用量調整因子としたものの以外に、実施医療機関ごとの TTR の割合に関して、TTR の割合が

高いサブグループでは、TTR の割合が低いサブグループと比較して、ハザード比が高い傾向が認められ、エドキサバン 60 mg 群では、TTR の割合が 75%点より大きいサブグループではハザード比が 1.0 を若干上回った。TTR の割合は、ワルファリン治療のコントロール状況の指標であり、TTR の割合が高くなるとワルファリン群での脳卒中又は全身性塞栓症の発症が低く抑えられ、結果として、各エドキサバン群のハザード比が高くなったと考えられる。エドキサバン 60 mg 群のハザード比が 1.0 を上回ったものの、国際共同 AF P3 試験でのワルファリン群での TTR の割合は、他の抗経口凝固薬の最近の臨床試験よりも高く、このワルファリン群での INR コントロール状況が影響したものと考えられる。なお、TTR の割合は、ワルファリン治療時の INR コントロール状況の指標であることから、エドキサバンの用量調整因子として追加する必要はないと考える。

この他、サブグループ間で脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率が異なる因子は認められたものの、ワルファリン群とのハザード比にサブグループ間の著しい差は認められなかった。

また、用量調整因子を複数有する被験者での脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率とワルファリン群に対するハザード比を表 2.5.4-8 に示す。

多くの組み合わせで、被験者数が少なかったため、ハザード比について一定の傾向を見出すことはできなかった。しかし、体重 60 kg 以下で CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下の被験者でのハザード比は、各エドキサバン群で用量調整因子なしのサブグループよりも低く、1.0 を下回った。

したがって、用量調整因子のうち、少なくとも体重 60 kg 以下及び CL_{CR} 50 mL/min 以下については、用量調整因子の数にかかわらず、用量調整因子を有する患者では、エドキサバンの用量を半量として投与することで、脳卒中又は全身性塞栓症の発症抑制効果が得られるものと考ええる。一方、被験者数が少なかった用量調整因子の組み合わせであっても、エドキサバン 60 mg 群とワルファリン群での脳卒中又は全身性塞栓症のイベント数に著しい差は認められていない。したがって、体重 60 kg 以下及び CL_{CR} 50 mL/min 以下以外の組み合わせで、エドキサバン 30 mg 1 日 1 回投与の有効性がワルファリン投与よりも著しく劣るとは考えにくい。

2.5 臨床に関する概括評価

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

表 2.5.4-8 用量調整因子を複数有する被験者での脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率及びハザード比: 国際共同 AF P3 (mITT on-treatment 期間、全体集団)

		エドキサバン 30 mg 群 N = 7002	エドキサバン 60 mg 群 N = 7012	ワルファリン群 N = 7012
用量調整因子なし	M	5228	5236	5232
	イベント数	168	120	155
	患者年	12152.50	11965.80	12033.85
	年間発現率 (%/年)	1.38	1.00	1.29
	ハザード比 (95% CI)	1.07 (0.863, 1.335)	0.78 (0.613, 0.988)	—
体重 60 kg 以下 + CL _{CR} 30~50 mL/min	M	381	364	414
	イベント数	18	9	22
	患者年	713.94	666.18	730.66
	年間発現率 (%/年)	2.52	1.35	3.01
	ハザード比 (95% CI)	0.85 (0.455, 1.577)	0.46 (0.211, 0.986)	—
体重 60 kg 以下 + ベラパミル又はキニジン併用 あり	M	15	12	13
	イベント数	4	1	0
	患者年	36.58	21.21	30.75
	年間発現率 (%/年)	10.93	4.71	0.00
	ハザード比 (95% CI)	— (—, —)	— (—, —)	—
CL _{CR} 30~50 mL/min + ベラパミル又はキニジン併用 あり	M	28	31	31
	イベント数	1	1	0
	患者年	48.77	63.12	60.34
	年間発現率 (%/年)	2.05	1.58	0.00
	ハザード比 (95% CI)	— (—, —)	— (—, —)	—
体重 60 kg 以下 + CL _{CR} 30~50 mL/min + ベラパミル又はキニジン併用 あり	M	16	17	15
	イベント数	1	3	1
	患者年	23.77	33.46	34.21
	年間発現率 (%/年)	4.21	8.97	2.92
	ハザード比 (95% CI)	— (—, —)	— (—, —)	—

M: 各サブグループの被験者数

以上より、国際共同 AF P3 試験で、体重 60 kg 以下、CL_{CR} 50 mL/min 以下、ベラパミル又はキニジンもしくはこれらと同程度にエドキサバンの曝露量を上昇させることが明らかな P-gp 阻害薬の併用を用量調整因子として設定することに、有効性の面からは特段の懸念はなく、これらの他に、有効性の観点から用量調整因子として追加すべきものも特定されていない。したがって、これらの用量調整因子のいずれかを有する AF 患者にエドキサバンの用量を通常用量の半量の 30 mg として投与することにより、ワルファリンに劣らない脳卒中又は全身性塞栓症の発症抑制効果が得られると考えられる。なお、本申請時点で日本国内ではドロネダロンは臨床使用されていないため、用量調整因子として考慮する必要はないものとする。

用量調整因子を複数有する患者については、十分なデータが得られていない組み合わせはあるものの、エドキサバン 30 mg 投与時の有効性がワルファリン投与よりも劣ることを示す結果は得られていない。したがって、用量調整因子を複数有する患者であっても、30 mg よりもさらに減量する必要はないと考える。

4.3 急性症候性静脈血栓塞栓症患者での症候性静脈血栓塞栓症の再発抑制効果の概括評価

要旨

急性症候性VTE患者でのエドキサバンの有効性は、急性症候性VTE患者を対象とした国際共同VTE P3 試験で評価した。主要評価項目である、mITTの全期間での症候性VTE再発率は、エドキサバン群（60 mg 1 日 1 回、用量調整因子^{††}を有する被験者では 30 mg 1 日 1 回投与）で 3.2%、ワルファリン群で 3.5%、ワルファリン群に対するエドキサバン群のハザード比は 0.89（95% CI = 0.703～1.128）であり、ワルファリン群に対する非劣性が検証された（非劣性限界値 1.50）。日本人集団に限定した場合にも、全体集団と整合した結果が得られた。また、用量調整をした被験者での急性症候性VTE再発率は、エドキサバン群全体での再発率、又は用量調整因子を有さない被験者での再発率と明らかな違いは認められなかった。

これらの結果を総合し、有効性の観点からは、急性症候性 VTE 患者での症候性 VTE 再発抑制を目的としたエドキサバンの通常用法・用量としては、1 日 1 回 60 mg とすることが妥当であり、用量調整因子を有する患者ではエドキサバン 1 日 1 回 30 mg に減量して投与することが可能であると判断した。

4.3.1 国際共同VTE P3 試験の概観

4.3.1.1 対象被験者集団の選択（国際共同VTE P3）

急性 DVT 患者と急性 PE 患者のいずれに対しても、発症早期から経口投与の抗凝固療法を開始するとともに、将来の VTE 再発を予防するため、患者ごとの VTE 危険因子に応じて 3 ヶ月間又はそれ以上の長期にわたる経口投与の抗凝固療法が、国内外の診療ガイドラインで推奨されている³⁰⁾³¹⁾。

国際共同 VTE P3 試験では、急性症候性近位（膝窩静脈、大腿静脈、又は腸骨静脈）DVT 又は急性症候性 PE を発症した成人患者を対象とした。症候性 DVT は、紅斑、温感、疼痛、腫脹、圧痛、足の背屈時の疼痛といった症状を伴い、超音波検査、静脈造影、下肢スパイラル CT 又は造影 CT で確定されたものとした。症候性 PE は、突然の呼吸困難、頻呼吸、頻脈、失神、低血圧、低酸素血症などの症状・所見を伴い、胸部スパイラル CT、肺血管造影、又は肺換気血流シンチグラフィで確定されたもの、もしくは肺スキャンで特定できないものの DVT が確認できたものと定義した。

一方、国際共同 VTE P3 試験では、主要な除外基準を以下のとおりとした。

- ・ 抗凝固療法による VTE 治療・再発予防効果の評価に影響する可能性のある患者（今回発症の VTE 治療として血栓除去、大静脈フィルター挿入、血栓溶解薬投与が行われた者、他にワルファリンの適応がある疾患を合併する者、無作為割付前に規定量を超える抗凝固療法が行われた者など）
- ・ 出血リスクが高い患者（活動性の出血がみられる者、出血リスクが高く抗凝固療法の

^{††} 体重 60 kg 以下、CL_{CR} 50 mL/min 以下、もしくはベラパミルやキニジンといった強力な P-gp 阻害作用を有する薬剤の併用

適応とならない者、コントロール不良の高血圧、など)

- アスピリン以外の NSAIDs、100 mg/日を超えるアスピリン、又は抗血小板薬 2 剤の継続投与を要する患者
- 強力な P-gp 阻害薬である抗 HIV 薬の継続投与を要する患者
- 無作為割付時に他の強力な P-gp 阻害薬^{††}が全身投与されている患者
- 高度の腎機能障害を有する患者 (CL_{CR} が 30 mL/min 未満)
- 肝障害を有する患者 (重大な肝疾患の合併、ALT が ULN の 2 倍以上、総ビリルビンが ULN の 1.5 倍以上)
- 余命 3 ヶ月未満と推定される患者

治験薬とアスピリン以外の NSAIDs の併用、100 mg/日を超えるアスピリン、又は抗血小板薬 2 剤との併用は、出血リスクが高まる可能性があるため、これらの薬剤の継続投与を要する患者を除外した。強力な P-gp 阻害作用を有する薬剤は、エドキサバンのバイオアベイラビリティを上昇させることが臨床薬理試験で示されており、出血リスクが高まる可能性があるため、強力な P-gp 阻害薬^{††}が投与されている患者は除外とした。高度の腎機能障害を有する患者では、エドキサバンの血漿中濃度が上昇し、出血リスクが高まる可能性があるため除外した。また、肝障害を有する患者は、エドキサバンの長期投与時の肝機能に及ぼす影響の評価が確定していなかったことから、対象から除外した。

4.3.1.2 有効性評価項目 (国際共同 VTE P3)

有効性の主要評価項目は、無作為割付後 12 ヶ月間での症候性 VTE の再発 (症候性 DVT、症候性の非致死性 PE、及び致死性 PE の複合エンドポイント) とした。

症候性 DVT と症候性非致死性 PE は、被験者組み入れ時と同様に画像診断 (症候性 DVT では超音波検査、静脈造影、下肢スパイラル CT 又は造影 CT、症候性 PE では胸部スパイラル CT、肺血管造影、肺換気血流シンチグラフィ) で確認できるものとした。致死性 PE は客観的な診断検査や剖検で PE が確認できるか、原因不明であるものの PE 又は DVT が否定できない死亡とした。

有効性の副次評価項目は、無作為割付後 12 ヶ月間での症候性 DVT の再発、症候性非致死性 PE の再発、及びすべての死亡の複合エンドポイントとした。

上記の他、安全性を含むネットベネフィットの評価として、症候性 DVT の再発、症候性非致死性 PE の再発、大出血、及びすべての死亡の複合エンドポイントを評価した。

有効性の重要な評価項目となるイベントは、治験依頼者及び治験責任医師等から独立して組織されたイベント評価委員会が盲検下で評価した。イベント評価委員会による評価結果を有効性の解析に使用した。

††: 強力な P-gp 阻害薬: 用量調整因子としたベラパミル及びキニジンを除く

4.3.1.3 試験デザイン（国際共同VTE P3）

国際共同 VTE P3 試験は、主要評価項目としたイベントが必要数に到達することが予測されるまで被験者組み入れを継続する event-driven 試験であり、国際共同、多施設、無作為化、二重盲検、並行群間比較デザインで実施した。対照群はワルファリンとし、盲検化にはダブルダミー法を用いた。

4.3.1.3.1 投与方法（国際共同VTE P3）

すべての被験者に対して、無作為割付後 5～12 日間、INR（エドキサバン群では sham INR）が規定の値に到達（異なる日に測定した 2 回の INR が連続して 2.0 以上に到達、又は 3.0 に 1 回到達）するまで低分子量ヘパリン又は未分画ヘパリンと、ワルファリン又はワルファリンブラスセボを投与し、その後エドキサバン単独又はワルファリン単独投与に切り替えた。投与期間は 3 ヶ月以上、最長 12 ヶ月とし、American College of Chest Physicians から発行されている VTE に対する抗血栓療法ガイドラインの第 8 版⁵⁰⁾に基づき、個々の被験者の VTE 危険因子に応じて担当医師が決定した。投与期間中の服薬中断は許容されており、服薬を中断している間はオープンラベルの抗凝固療法を実施可能とした。

エドキサバン群では、エドキサバン 60 mg を 1 日 1 回経口投与した。

ただし、エドキサバン投与開始時の用量調整因子として $CL_{CR} \leq 50$ mL/min、体重 ≤ 60 kg、及びベラパミル又はキニジンの併用を設定した。臨床薬理試験及び NVAf 患者を対象とした後期第 II 相試験の成績から、これらの因子を有する患者ではエドキサバンの曝露量又は出血リスクが上昇する可能性が示唆されたことから、用量調整因子とした。用量調整因子が 1 つ以上ある被験者には、用量調整因子の数にかかわらず、半量の 30 mg を開始投与量として、エドキサバンを 1 日 1 回経口投与した。

エドキサバンの開始投与量を 30 mg とした被験者では、投与開始後に CL_{CR} が上昇又は体重が増加した場合でも投与量は 30 mg のままとし、ベラパミル又はキニジンの併用を終了した場合には、60 mg に変更した。

エドキサバンの投与開始時に減量投与を必要としなかった被験者で、投与開始後に CL_{CR} が継続して 50 mL/min 以下に低下し、かつ低下の割合が投与前の値から 20% を超えていた場合、又は、体重が継続して 60 kg 以下に減少し、かつ減少の割合が投与前の値から 10% を超えていた場合は、30 mg に減量して投与を継続し、その後、 CL_{CR} が上昇又は体重が増加した場合でも投与量は 30 mg のままとした。また、投与開始後に強力な P-gp 阻害薬^{§§}の併用を必要とした被験者では、併用期間中のエドキサバンの投与量を 30 mg に変更し、併用終了時には 60 mg に再度変更した。

なお、投与開始時の用量調整因子には設定しなかったものの、国際共同 VTE P3 試験実施中にドロネダロンの併用によりエドキサバンの曝露量が上昇する可能性が臨床薬理試験で示唆

§§ ベラパミル、キニジン、エリスロマイシン、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、ケトコナゾール、イトラコナゾール

されたことから、以降はドロネダロンの併用を禁止した。また、既にドロネダロンが併用されていた被験者では、エドキサバンの投与量を 30 mg に減量して投与を継続し、併用終了時には 60 mg に再度変更した。

ワルファリンは経口投与とし、INR が 2.0～3.0 に維持されるように投与量を調整した。

INR 測定は、原則として point-of-care 装置を用いて測定し、表示されたコード番号を音声自動応答システムに報告し、音声自動応答システムから得られた INR に基づいて個々の被験者での用量調整を行った。

4.3.1.3.2 無作為化（国際共同VTE P3）

無作為割付は層別割付とした。割付調整因子は、診断名（PE、DVT）、ベースラインで被験者が有する VTE の危険因子（一時的な危険因子 [外傷、手術、固定、エストロゲン療法など]、その他）、及び用量調整因子（ $CL_{CR} \leq 50$ mL/min、体重 ≤ 60 kg、ベラパミル又はキニジンの併用）の有無とした。診断名で層別化し、VTE の危険因子で層別化した後、さらに用量調整因子の有無で層別化し、割付比 1:1 でエドキサバン群又はワルファリン群に無作為に割り付けた。

無作為割付は同意取得後速やかに実施し、無作為割付後から低分子量ヘパリン又は未分画ヘパリン、及びワルファリンの投与を開始した（無作為割付前の抗凝固療法は 48 時間前まで許容した）。

4.3.1.3.3 評価スケジュール（国際共同VTE P3）

被験者ごとの投与期間にかかわらず、原則としてすべての被験者から、無作為割付後 12 ヶ月時点で有効性及び安全性データを収集・評価した。また、すべての被験者に対して、エドキサバン又はワルファリンの投与終了 1 ヶ月後に追跡調査を行い、安全性を評価して試験を終了した。

ただし、有効性の主要評価項目としたイベントが必要数に達すると予測された段階で被験者組み入れを終了し、最後に無作為割付された被験者の投与期間が 6 ヶ月以上となる日を試験全体の投与終了日とした。また、試験全体の投与終了日から 1 ヶ月後を、試験全体の最終来院日とした。すべての被験者は試験全体の投与終了日までに治験薬の投与を終了し、試験全体の最終来院日までに追跡調査を完了した。

4.3.1.3.4 目標イベント数及び目標被験者数（国際共同VTE P3）

国際共同 VTE P3 試験は event-driven 試験であることから、試験全体の目標イベント数を、非劣性の主解析で解析対象となるイベント数として 220 イベントと設定した。有効性の主要評価項目である症候性 VTE の再発率は 3.0%と想定され、目標被験者数は約 7500 名と設定した。

4.3.1.4 統計解析手法（国際共同VTE P3）

国際共同 VTE P3 試験では、主要評価項目についてエドキサバン群のワルファリン群に対す

る非劣性を検証し、非劣性が検証できた場合には、副次評価項目についてエドキサバン群のワルファリン群に対する優越性を検証することとした。

主たる解析対象集団は mITT とし、感度分析には PPS を用いた。mITT は、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者を対象とした。PPS は、治験薬を 1 回以上投与され、割付ミスがなく、ベースラインで DVT 又は PE が確認された被験者を対象とした。いずれの解析対象集団も、割付と異なる投与や投与期間中の用量調整は考慮しなかった。また、投与期間中の服薬中断を許容したため、イベントの解析対象期間として全期間と on-treatment の 2 種類を設定した。全期間は、無作為割付日から最終観察日までの期間とし、on-treatment 期間は、被験者が継続して服薬した期間ごとに、最後の服薬から 3 日間を各服薬期間に加えた期間とした。さらに、無作為割付から治験薬最終投与日の 30 日後までの期間での解析も行った。主要評価項目の非劣性及び優越性を検証するための主解析では、解析対象集団を mITT、解析対象期間を全期間とした。

主要評価項目の非劣性の有意水準は両側 0.05 とした。優越性の有意水準は、国際共同 VTE P3 試験がエドキサバンの有効性のワルファリンに対する優越性を検証する唯一の試験であることから、両側 0.01 とした。仮説検定の多重性の調整には階層的な統計解析手順を用い、主要評価項目の非劣性が検証できた場合にのみ、副次評価項目の優越性の検証を行った。

有効性の解析は、投与群、診断名 (PE、DVT)、ベースラインで被験者が有する VTE の危険因子 (一時的な危険因子、その他)、及び用量調整因子の有無を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて、イベントの初回発現までの期間を解析した。

主要評価項目の非劣性の許容限界値はハザード比 1.50 とした。ワルファリン群に対するエドキサバン群のハザード比とその両側 95%信頼区間を推定し、信頼上限が非劣性限界値 1.50 を下回った場合に非劣性が検証されたとみなすこととした。非劣性限界値とした 1.50 は、急性症候性 VTE 患者を対象として、低分子量ヘパリン又は未分画ヘパリンによる初期治療に続けて、VKA を 3 ヶ月以上投与した際の有効性を、プラセボ、無治療、又はより有効性の劣る治療と比較した 14 試験の結果⁵¹⁾⁵²⁾⁵³⁾⁵⁴⁾⁵⁵⁾⁵⁶⁾⁵⁷⁾⁵⁸⁾⁵⁹⁾⁶⁰⁾⁶¹⁾⁶²⁾⁶³⁾⁶⁴⁾に基づき、indirect confidence interval comparison 法を用いて設定した。これら 14 試験で有効性が示された治療群での効果の 50%が保持されることを指標に非劣性限界値を算出すると 2.0 となる。しかし、イベント発現率が 2 倍となることが臨床的に許容されとは考えにくいため、より厳格な非劣性限界値としてハザード比 1.50 と設定した。

4.3.2 対象被験者集団の特性 (国際共同VTE P3)

4.3.2.1 有効性解析対象集団の内訳 (国際共同VTE P3)

国際共同 VTE P3 試験全体では 8292 名の被験者を無作為割付し、エドキサバン群は 4143 名、ワルファリン群は 4149 名であった。治験薬を 1 回以上投与された被験者は、エドキサバン群 4118 名、ワルファリン群 4122 名であった。

規定の最終観察を行う前に試験中止となった被験者は、エドキサバン群 181 名、ワルファリン群 167 名であった。試験中止理由で最も多かったのは死亡であり、その他の理由も含めて試

2.5 臨床に関する概括評価

エドキサバン・シル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

試験中止理由の内訳に投与群間の差は認められなかった。エドキサバン群の開始時投与量別の試験中止理由の内訳では、エドキサバン 30 mg 群の方が、エドキサバン 60 mg 群よりも死亡による試験中止の割合が高かった。

無作為割付前に決定した投与予定期間を完了することなく治験薬の投与が中止された被験者は、エドキサバン群 695 名、ワルファリン群 718 名であった。投与中止の理由で最も多かったのは有害事象発現もしくは有効性又は安全性評価イベント発現であり、次いで治験実施計画書からの逸脱、同意撤回による中止が多く、投与中止理由の内訳に投与群間の差は認められなかった。開始時投与量別で見ると、エドキサバン 30 mg 群の方が、エドキサバン 60 mg 群よりも治験薬の投与が中止された被験者の割合が高かった。投与中止の理由で最も多かったのはいずれの群も有害事象発現もしくは有効性又は安全性評価イベント発現であった。

日本人被験者としては 209 名（試験全体の 2.5%）を無作為割付し、エドキサバン群は 106 名、ワルファリン群は 103 名であった。すべての無作為化された日本人被験者に、治験薬が 1 回以上投与された。

規定の最終観察を行う前に試験中止となった日本人被験者は、エドキサバン群 3 名、ワルファリン群 8 名であった。試験中止理由の内訳のうち同意撤回は全体集団よりやや多かったものの、他の理由は全体集団と同様であった。死亡による試験中止はワルファリン群のみで認められ、それ以外の理由に投与群間の差は認められなかった。治験薬の投与が中止された日本人被験者は、エドキサバン群 28 名、ワルファリン群 30 名であった。投与中止理由の内訳のうち有害事象発現もしくは有効性又は安全性評価イベント発現の割合は全体集団よりやや高かったものの、他の理由は全体集団と同様であった。

解析対象集団の内訳を表 2.5.4-9 に示す。

表 2.5.4-9 解析対象集団の内訳: 国際共同 VTE P3

解析対象集団	全体集団		日本人集団	
	エドキサバン群 N = 4143	ワルファリン群 N = 4149	エドキサバン群 N = 106	ワルファリン群 N = 103
mITT	4118 (99.4%)	4122 (99.3%)	106 (100%)	103 (100%)
PPS	4057 (97.9%)	4078 (98.3%)	106 (100%)	103 (100%)

4.3.2.2 曝露状況及び観察期間（国際共同VTE P3）

国際共同 VTE P3 試験全体の mITT での曝露状況を表 2.5.4-10 に示す。

mITT 全体集団での試験期間の中央値は 373 日であり、エドキサバン群では 374 日、ワルファリン群では 373 日であった。無作為割付時に投与期間を 3 ヶ月と予定された被験者は、エドキサバン群で 5.4%、ワルファリン群では 5.9%、6 ヶ月と予定された被験者はそれぞれ 37.8%、36.4%、12 ヶ月と予定された被験者はそれぞれ 56.8%、57.5%であり、投与群間の差は認められなかった。

mITT 日本人集団での試験期間の中央値は、エドキサバン群及びワルファリン群のいずれも 385 日であった。

表 2.5.4-10 曝露状況: 国際共同 VTE P3 (mITT、全体集団)

		エドキサバン群 N = 4118	ワルファリン群 N = 4122
試験期間 ^{a)} (日)	平均値 (SD)	354.0 (73.10)	354.2 (72.45)
	中央値	374.0	373.0
服薬日数 ^{b)} (日)	平均値 (SD)	250.3 (111.75)	248.4 (112.61)
	中央値	265.0	261.0
投与期間 ^{c)} (日)	平均値 (SD)	251.9 (112.04)	250.3 (113.01)
	中央値	267.0	266.0

a: 試験期間とは、無作為割付日から最終観察日（無作為割付後 12 ヶ月時点、又は試験全体の投与終了日）までの期間である。

b: 服薬日数とは、被験者が実際に治験薬を服薬した日数であり、服薬を中断していた期間は含まない。初期治療としてのヘパリン投与日数を含む。

c: 投与期間とは、投与開始日から投与終了日までの期間であり、服薬を中断していた期間を含む。

全体集団のエドキサバン群で無作為割付時に用量調整（減量）した被験者の割合は 17.8%（733/4118）であり、用量調整の理由としては体重 60 kg 以下が 10.7%で最も多かった。無作為割付時に用量調整されなかった被験者のうち、投与開始後に用量調整が行われた被験者の割合は 2.0%（68/3385）であった。日本人集団では、無作為割付時の用量調整（減量）が 48.1%（51/106）であり、用量調整の理由としては体重 60 kg 以下が 36.8%で最も多かった。無作為割付時に用量調整されなかった日本人被験者のうち、投与開始後に用量調整が行われた日本人被験者の割合は 9.1%（5/55）であった。

ワルファリン群の INR が目標治療域 2.0～3.0 にあった期間 (TTR) の割合の平均値は 63.5%、中央値は 65.6%であった。急性症候性 VTE 患者を対象として実施された、他の経口抗凝固薬の最近の臨床試験でのワルファリン群の TTR の割合 (57.7%～62.7%)⁶⁵⁾⁶⁶⁾⁶⁷⁾⁶⁸⁾と比較すると、本試験での TTR の割合は高く、INR コントロール状況は良好であった。国際共同 VTE P3 試験のワルファリンは適切に有効性を発現し得ており、非劣性試験の分析感度は適切に確保されたものと考ええる。

ワルファリン群の日本人被験者での TTR の割合の平均値は 60.3%、中央値は 62.1%であり、全体集団よりもやや低かった。また、INR 2.0 未満のカテゴリーに該当する日本人被験者の割

合は、全体集団よりも高かった。日本国内では、エビデンスはないものの出血への危惧から INR を 1.5~2.5 と今回の試験で目標とした値よりも低い範囲でコントロールすることが推奨されており³¹⁾、このことが日本人被験者で TTR の割合がやや低かったことの一因と考えられる。したがって、本試験での日本人被験者での INR コントロール状況は日本での治療実態を反映したものと考えられる。また、日本人被験者での TTR の割合は、他の経口抗凝固薬の最近の臨床試験でのワルファリン群の TTR の割合と同様であり、この点からもワルファリンは日本人被験者に対して適切に有効性を発現し得たと考える。

4.3.2.3 有効性解析対象集団の被験者背景（国際共同VTE P3）

国際共同 VTE P3 試験の mITT 全体集団での被験者背景を表 2.5.4-11 に示す。

mITT 全体集団での被験者背景には、有効性評価に影響するような投与群間の不均衡は認められなかった。

平均年齢は 56 歳であり、男性が 57%であった。平均体重は 82 kg で、60 kg 以下の被験者は 12%、40 kg 以下の被験者は 0.2%であった。CL_{CR} の平均値は約 105 mL/min で、30 mL/min 以上 50 mL/min 以下の被験者が全体の 6%と少なく、15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の被験者は 0.3%とわずかであった。無作為割付時点でベラパミル又はキニジンを併用していた被験者は 0.6%とわずかであった。エドキサバン群で無作為割付時に用量調整を行った被験者は 18%であり、ワルファリン群でエドキサバンプラセボの用量調整を行った被験者の割合も同様であった。

無作為割付時の診断名は、DVT が 59%、PE が 41%であった。VTE の危険因子が一時的なもの（外傷、手術、固定、エストロゲン療法など）であった被験者は 28%であった。治療中の癌を有する被験者は 2.5%であった。

無作為割付前 48 時間以内にワルファリンを使用した被験者は、エドキサバン群で 8%、ワルファリン群で 9%であり、低分子量ヘパリン又は未分画ヘパリンを使用した被験者は約 80%であった。無作為割付後の初期治療としての低分子量ヘパリン又は未分画ヘパリンの平均投与期間は、エドキサバン群 7.5 日、ワルファリン群 8.5 日であった。

2.5 臨床に関する概括評価

エドキサバンナシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

表 2.5.4-11 被験者背景: 国際共同 VTE P3 (mITT、全体集団) (1/2)

		エドキサバン群 N = 4118	ワルファリン群 N = 4122
年齢 (歳)	M	4118	4122
	平均値 (SD)	55.7 (16.28)	55.9 (16.17)
	<65 歳	2784 (67.6)	2752 (66.8)
	≥65 歳	1334 (32.4)	1370 (33.2)
性別	男	2360 (57.3)	2356 (57.2)
	女	1758 (42.7)	1766 (42.8)
地域	西欧	680 (16.5)	679 (16.5)
	中欧	468 (11.4)	464 (11.3)
	南欧	586 (14.2)	590 (14.3)
	東欧	483 (11.7)	485 (11.8)
	北欧	174 (4.2)	180 (4.4)
	中国／日本	349 (8.5)	344 (8.3)
	他のアジア	501 (12.2)	503 (12.2)
	オセアニア	145 (3.5)	145 (3.5)
	南アフリカ／南米	316 (7.7)	312 (7.6)
	北米	416 (10.1)	420 (10.2)
体重 (kg)	M	4106	4109
	平均値 (SD)	81.8 (19.48)	82.2 (20.05)
	≤60 kg	506 (12.3)	503 (12.2)
	>60 kg	3600 (87.7)	3606 (87.8)
CL _{CR} (mL/min)	M	3906	3898
	平均値 (SD)	105.2 (40.42)	104.9 (40.21)
	15～<30 mL/min	10 (0.3)	10 (0.3)
	≥30～≤50 mL/min	219 (5.6)	218 (5.6)
	>50 mL/min	3677 (94.1)	3670 (94.2)
無作為割付時のベラパミル又は キニジンの併用	無	4092 (99.4)	4097 (99.4)
	有	26 (0.6)	25 (0.6)
無作為割付時の用量調整	無	3385 (82.2)	3403 (82.6)
	有	733 (17.8)	719 (17.4)
無作為割付時の診断名	DVT	2447 (59.4)	2443 (59.3)
	PE	1671 (40.6)	1679 (40.7)
	DVT を伴う PE	611 (14.8)	560 (13.6)
	DVT を伴わない PE	1060 (25.7)	1119 (27.1)
VTE の危険因子	一時的な危険因子	1132 (27.5)	1140 (27.7)
	その他	2986 (72.5)	2982 (72.3)

n (%), M: データがある被験者数

表 2.5.4-11 被験者背景: 国際共同 VTE P3 (mITT、全体集団) (2/2)

		エドキサバン群 N = 4118	ワルファリン群 N = 4122
癌の既往 ^{a)}	無	3736 (90.8)	3726 (90.5)
	有	378 (9.2)	393 (9.5)
	非治療中	269 (6.5)	294 (7.1)
	治療中	109 (2.6)	99 (2.4)
無作為割付前 48 時間以内の抗凝固療法	ワルファリン		
	投与せず	3794 (92.1)	3745 (90.9)
	1 回	279 (6.8)	319 (7.7)
	2 回以上	45 (1.1)	58 (1.4)
	低分子量 ／未分画ヘパリン		
	投与せず	755 (18.3)	756 (18.3)
	2 日以内	3260 (79.2)	3262 (79.1)
	2 日を超える	103 (2.5)	104 (2.5)
低分子量ヘパリン又は 未分画ヘパリンの投与期間 (日)	M 平均値 (SD)	4118 7.5 (2.85)	4122 8.5 (3.99)

n (%), M: データがある被験者数

a: エドキサバン群は M = 4114、ワルファリン群は M = 4119。

mITT での日本人被験者は 209 名であり、全体の 2.5%であった。日本人被験者の平均年齢は約 65 歳であり、全体集団と比較して高齢であった。男性と女性はほぼ同数であった(約 50%)。平均体重は約 65 kg で、60 kg 以下の被験者は約 40%、全体集団と比較して軽量の被験者が多かった。なお、40 kg 以下の被験者はワルファリン群で 3.9%であり、エドキサバン群には 40 kg 以下の被験者はいなかった。CL_{CR} の平均値はエドキサバン群 82 mL/min、ワルファリン群 76 mL/min であり、エドキサバン群でやや高く、両群とも全体集団と比較して低かった。CL_{CR} が 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下の被験者は 16%と全体集団より多かった。15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の日本人被験者はワルファリン群に 1 名組み入れられたのみであった。また、エドキサバン群で無作為割付時に用量調整を行った日本人被験者は 48%であり、ワルファリン群でエドキサバンプラセボの用量調整を行った被験者の割合と同様、全体集団よりも多かった。他の被験者背景は、全体集団とほぼ類似していた。

急性症候性 VTE 患者を対象として実施された、他の経口抗凝固薬の最近の臨床試験 ⁽⁶⁵⁾⁽⁶⁶⁾⁽⁶⁷⁾⁽⁶⁸⁾ での VKA 群の主要な被験者背景を表 2.5.4-12 に示す。

いずれの試験も被験者の平均年齢は 50 歳台であり、男性被験者がやや多かった。平均体重は 80 kg 台であり、大部分の被験者で CL_{CR} は 50 mL/min を上回っていた。これらの傾向は、エドキサバンの国際共同 VTE P3 試験でも同様であった。

無作為割付時の診断名の割合は、ダビガトランの RE-COVER 試験及びアピキサバンの AMPLIFY 試験とエドキサバンの国際共同 VTE P3 試験では類似しており、急性症候性 DVT 患者が約 60%~70%であった。無作為割付後の低分子量ヘパリン又は未分画ヘパリンの投与期間

も、ダビガトランの RE-COVER 試験とエドキサバンの国際共同 VTE P3 試験では類似していた。なお、リバーロキサバンの 2 試験及びアピキサバンの AMPLIFY 試験でも VKA 群では 5 日間以上の低分子量ヘパリン投与が行われた。

以上より、エドキサバンの国際共同 VTE P3 試験のワルファリン群の被験者背景は、他の経口抗凝固薬の有効性が検証された臨床試験での VKA 群と比較して大きく異なるものではなく、国際共同 VTE P3 試験でワルファリンは適切に有効性を発現し得たものとする。また、エドキサバンの国際共同 VTE P3 試験での TTR の割合の平均値は 63.5%、中央値は 65.6%であり、他の経口抗凝固薬の最近の臨床試験よりも高かった。TTR はワルファリンの有効性を評価する上で重要な指標であり、TTR の割合が高かったことも、国際共同 VTE P3 試験でワルファリン群の有効性が適切に発現したことを示唆するものとする。

2.5 臨床に関する概括評価

エドキサバンナシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

表 2.5.4-12 最近の急性症候性 VTE 患者を対象とした他の経口抗凝固薬の臨床試験での VKA 群の主要な被験者背景

	エドキサバン 国際共同 VTE P3 N = 4122	ダビガトラン RE-COVER ⁶⁵⁾ N = 1266	リバーロキサバン EINSTEIN-DVT ⁶⁶⁾ N = 1718	リバーロキサバン EINSTEIN-PE ⁶⁷⁾ N = 2413	アピキサバン AMPLIFY ⁶⁸⁾ N = 2704
年齢（平均値、歳）	55.9	54.4	56.4	57.5	56.7
性別（男性、%）	57.2	58.9	56.3	51.7	59.1
体重（中央値、kg）	80	82	—	—	84.6
≤50 kg（%）	3.3	—	2.9	1.8	—
>50～100 kg（%）	—	—	82.8	83.3	—
>100 kg（%）	15.9	—	14.3	14.9	19.2
CL _{CR} （平均値、mL/min）	104.9	104.4	—	—	—
<30 mL/min（%）	0.3	—	0.5	<0.1	0.6
30～<50 mL/min（%）	5.6	—	7.0	7.9	5.5
50～<80 mL/min（%）	—	—	23.2	24.6	20.1
≥80 mL/min（%）	94.2	—	68.1	67.0	65.0
無作為割付時の診断名					
DVT のみ（%）	59.3	68.6	99	—	65.9
PE のみ（%）	27.1	21.4	1	75.5	25.2
DVT を伴う PE（%）	13.6	9.8	—	24.5	8.3
無作為割付後の非経口抗凝固薬投与期間（中央値、日）	8	6	—	—	—
投与期間（平均値、日）	250.3	163.9	—	214	—
3 ヶ月予定（中央値、日）	93	—	93	92	—
6 ヶ月予定（中央値、日）	182	—	181	181	—
12 ヶ月予定（中央値、日）	357	—	353	354	—

4.3.3 主要評価項目：症候性VTE再発抑制効果（国際共同VTE P3）

4.3.3.1 エドキサバンの症候性VTE再発抑制効果のワルファリンに対する非劣性の検証（国際共同VTE P3）

国際共同 VTE P3 試験の mITT 全体集団及び日本人集団の全期間での症候性 VTE 再発率、及びワルファリン群に対するエドキサバン群のハザード比を表 2.5.4-13 に示す。また、全体集団での症候性 VTE 初回再発までの Kaplan-Meier プロットを図 2.5.4-4 に示す。

mITT の全期間での症候性 VTE 再発率は、エドキサバン群 3.2%、ワルファリン群 3.5%（ハザード比 0.89）であった。ワルファリン群に対するエドキサバン群のハザード比の 95%信頼上限は 1.128 であり、非劣性限界値 1.50 を下回り、エドキサバン群のワルファリン群に対する非劣性が検証された。

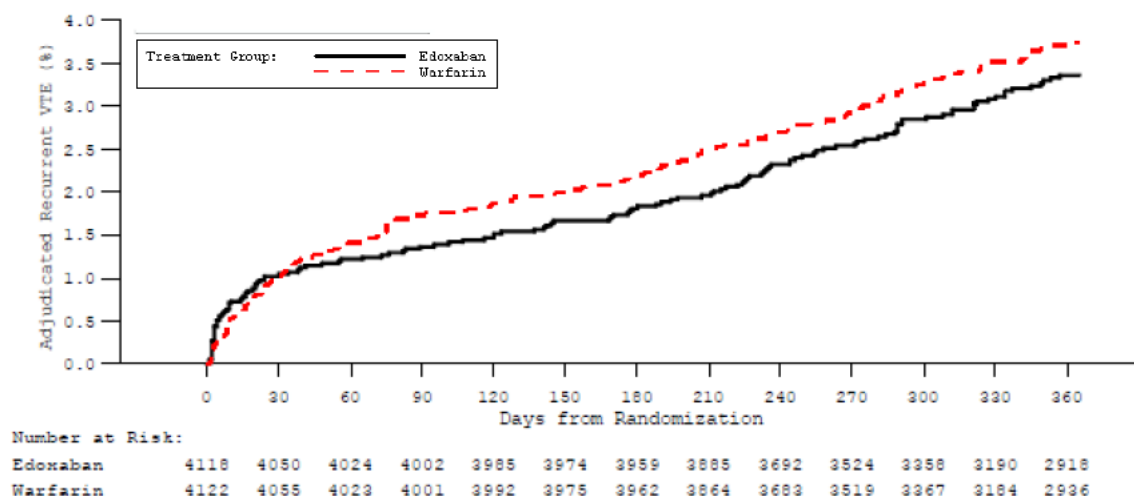
mITT 日本人集団の全期間での症候性 VTE 再発率は、エドキサバン群 4.7%、ワルファリン群 4.9%であった。ワルファリン群に対するエドキサバン群のハザード比は 1.00 であり、全体集団と整合した結果であった。

表 2.5.4-13 症候性 VTE の再発率及びハザード比：国際共同 VTE P3(mITT 全期間、全体集団)

		エドキサバン群	ワルファリン群
全体集団	N	4118	4122
	発現被験者数 (%)	130 (3.2)	146 (3.5)
	ハザード比 (95% CI)	0.89 (0.703, 1.128)	
	P 値 (非劣性)	<0.0001	
日本人集団	N	106	103
	発現被験者数 (%)	5 (4.7)	5 (4.9)
	ハザード比 (95% CI)	1.00 (0.275, 3.658)	

非劣性限界値 1.50

図 2.5.4-4 症候性 VTE の初回再発までの期間の Kaplan-Meier プロット：国際共同 VTE P3 (mITT 全期間、全体集団)



全体集団での感度分析の結果、PPS の on-treatment 期間では、ワルファリン群に対するエドキサバン群のハザード比の 95%信頼上限 (1.113) は 1.50 を下回っており、有効性の主要評価項目の主解析の頑健性が確認された。

PPS の投与終了後 30 日間でも、ワルファリン群に対するエドキサバン群のハザード比の 95%信頼上限 (1.137) は 1.50 を下回っており、有効性の主要評価項目の主解析の頑健性が確認された。

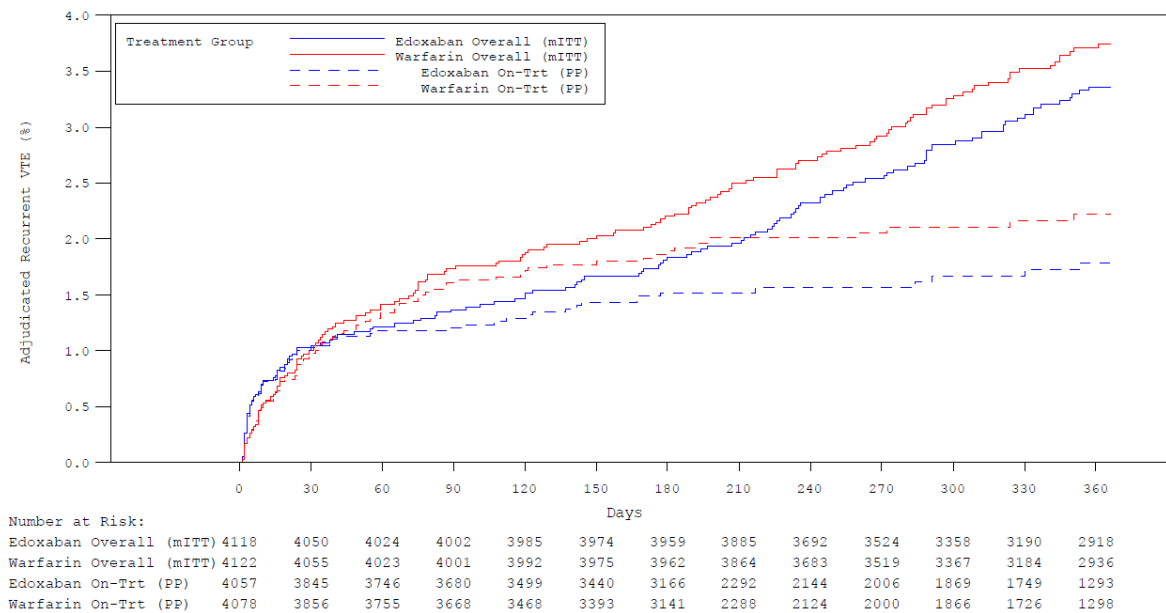
また、PPS の無作為割付後 90 日間での症候性 VTE 再発率は、エドキサバン群 1.3%、ワルファリン群 1.7% (ハザード比 0.76) であり、治療開始早期からエドキサバンの症候性 VTE 再発抑制効果が認められた。

mITT の全期間及び PPS の on-treatment 期間について、全体集団での症候性 VTE 初回再発までの Kaplan-Meier プロットを [図 2.5.4-5](#) に示す。

mITT 全期間及び PPS の on-treatment 期間のいずれでも、症候性 VTE の再発率は、無作為割付後約 30 日間はエドキサバン群の再発率がワルファリン群を上回ったものの、その後は 12 ヶ月までエドキサバン群の再発率はワルファリン群を下回った。無作為割付後約 30 日間の中で、より早い段階で両群の差が大きかった。無作為割付後 10 日間の症候性 VTE の再発状況は、症候性 DVT 患者ではエドキサバン群 21 名、ワルファリン群 15 名、症候性 PE 患者ではエドキサバン群 9 名、ワルファリン群 7 名であり、症候性 DVT 患者での無作為割付後 10 日間の違いが全体集団での両群の差に影響していると考えられた。無作為割付後 10 日間には、治療開始時の低分子量ヘパリン又は未分画ヘパリン投与期間が含まれている。低分子量ヘパリン又は未分画ヘパリン投与期間には、エドキサバン群ではエドキサバンは投与されていなかったものの、ワルファリン群ではワルファリンの投与が開始されており、この違いが、ワルファリン群での再発が少なかったことの一因と考えられる。

mITT の全期間と PPS の on-treatment 期間を比較すると、無作為割付後約 30 日以降は、いずれの群でも、mITT 全期間と比較して PPS on-treatment での再発率が下回った。本試験では、全期間を無作為割付日から最終観察日までの期間、on-treatment 期間を被験者が継続して服薬した期間ごとに、最後の服薬から 3 日間を各服薬期間に加えた期間とした。このため mITT 全期間には試験治療を中断した期間を含むのに対し、PPS on-treatment 期間は、試験治療を受けていた期間と考えられる。本試験では PPS on-treatment 期間が 12 ヶ月と長期間にわたる被験者が多かったことも考慮すると、エドキサバンによる治療を長期間継続した場合でも、有効性が認められると考えられた。

図 2.5.4-5 症候性 VTE の初回再発までの期間の Kaplan-Meier プロット: 国際共同 VTE P3 (mITT 全期間及び PPS on-treatment 期間、全体集団)



実線: mITT 全期間、点線: PPS on-treatment 期間

4.3.3.2 無作為割付時の診断名（急性症候性DVT又は急性症候性PE）ごとの症候性VTE再発抑制効果（国際共同VTE P3）

国際共同 VTE P3 試験全体での無作為割付時の診断名ごとの症候性 VTE 再発率とワルファリン群に対するエドキサバン群のハザード比を、mITT の全期間について表 2.5.4-14 に示す。

症候性 DVT 患者での症候性 VTE 再発率は、エドキサバン群 3.4%、ワルファリン群 3.3%であり、ワルファリン群に対するエドキサバン群のハザード比は 1.02 であった。また、症候性 PE 患者での症候性 VTE 再発率は、エドキサバン群 2.8%、ワルファリン群 3.9%であった。ハザード比は 0.73 であり、症候性 DVT 患者よりも低かった。これらの結果から、症候性 DVT 患者だけでなく、症状や状態がより悪い症候性 PE 患者に対しても、エドキサバンはワルファリンに劣らない症候性 VTE 再発抑制効果を有することが示唆された。

日本人症候性 DVT 患者での症候性 VTE 再発率は、エドキサバン群 4.9%、ワルファリン群 5.7%であった。また、日本人症候性 PE 患者では、エドキサバン群 4.0%、ワルファリン群 3.0%であった。日本人集団では症候性 VTE イベント数が少なく、特に症候性 PE 患者で症候性 VTE が再発した被験者は、エドキサバン群、ワルファリン群ともに 1 名であったため、エドキサバンの症候性 VTE 再発抑制効果に無作為割付時の診断名による一定の傾向を見出すことはできなかった。

表 2.5.4-14 無作為割付時の診断名ごとの症候性 VTE の再発率及びハザード比: 国際共同 VTE P3 (mITT 全期間、全体集団)

無作為割付時の 診断名		エドキサバン群 N = 4118	ワルファリン群 N = 4122
症候性 DVT	M	2468	2453
	発現被験者数 (%)	83 (3.4)	81 (3.3)
	ハザード比 (95% CI)	1.02 (0.750, 1.384)	
症候性 PE	M	1650	1669
	発現被験者数 (%)	47 (2.8)	65 (3.9)
	ハザード比 (95% CI)	0.73 (0.502, 1.062)	

M: 各サブグループの被験者数

4.3.3.3 主要評価項目を構成する各イベントの再発抑制効果 (国際共同VTE P3)

mITT 全体集団の全期間での症候性 VTE 再発の内訳を表 2.5.4-15 に示す。

致死性 PE の再発率はエドキサバン群とワルファリン群で同一であり、非致死性 PE 及び症候性 DVT のみの再発率は、いずれもエドキサバン群の方が低く、致死性 PE、非致死性 PE、及び症候性 DVT のすべてについてエドキサバンによる再発抑制効果が認められた。

表 2.5.4-15 症候性 VTE 再発の内訳: 国際共同 VTE P3 (mITT 全期間、全体集団)

	エドキサバン群 N = 4118	ワルファリン群 N = 4122
致死性 PE	24 (0.6)	24 (0.6)
非致死性症候性 PE	49 (1.2)	59 (1.4)
症候性 DVT のみ	57 (1.4)	63 (1.5)
発現被験者数 (%)		

mITT 日本人集団の全期間での症候性 VTE 再発の内訳を見ると、致死性 PE はいずれの群にも認められなかった。非致死性 PE はエドキサバン群のみで 2 名 (1.9%) に認められたが、これらの非致死性 PE はいずれもエドキサバン投与開始前の末分画ヘパリン投与時に認められたものであった。症候性 DVT の再発は、エドキサバン群で 3 名 (2.8%)、ワルファリン群で 5 名 (4.9%) に認められ、エドキサバン群の再発率はワルファリン群よりも少なかった。症候性 DVT の再発が認められた 3 名の開始投与量は、いずれも 60 mg であった。これらは、全体集団と整合した結果であった。

4.3.3.4 症候性VTE再発抑制効果に関するサブグループ解析（国際共同VTE P3）

症候性 VTE 再発率とワルファリン群に対するエドキサバン群のハザード比のサブグループ解析結果を、mITT の全期間について図 2.5.4-6 に示す。

サブグループごとのハザード比は、多くのサブグループで 1.0 を下回り、ハザード比が 1.50 を上回るサブグループは認められなかった。

無作為割付時の用量調整の有無によるハザード比の明らかな差は認められなかった。また、用量調整因子である体重 60 kg 以下のサブグループと 60 kg 超のサブグループでハザード比は同程度であった。CL_{CR} が 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下のサブグループでのハザード比も、CL_{CR} が 50 mL/min を超えるサブグループと明らかな違いは認められなかった。無作為割付時のベラパミル又はキニジンの併用では、ハザード比について一定の傾向を見出すことはできなかったものの、エドキサバン投与時の症候性 VTE 再発率に、併用の有無による明らかな違いは認められなかった。

また、年齢 75 歳以上のサブグループ及び癌の既往を有するサブグループでは、ワルファリン群に対するエドキサバン群のハザード比は約 0.5 であり、これらの患者集団でもエドキサバン群の再発率はワルファリン群より低かった。

この他に検討した因子では、総じてハザード比の明らかな違いはなく、サブグループ間でワルファリンとエドキサバンの有効性の関係が著しく異なる因子は認められなかった。

図 2.5.4-6 症候性 VTE 再発のハザード比のサブグループ解析: 国際共同 VTE P3 (mITT 全期間、全体集団) (1/4)

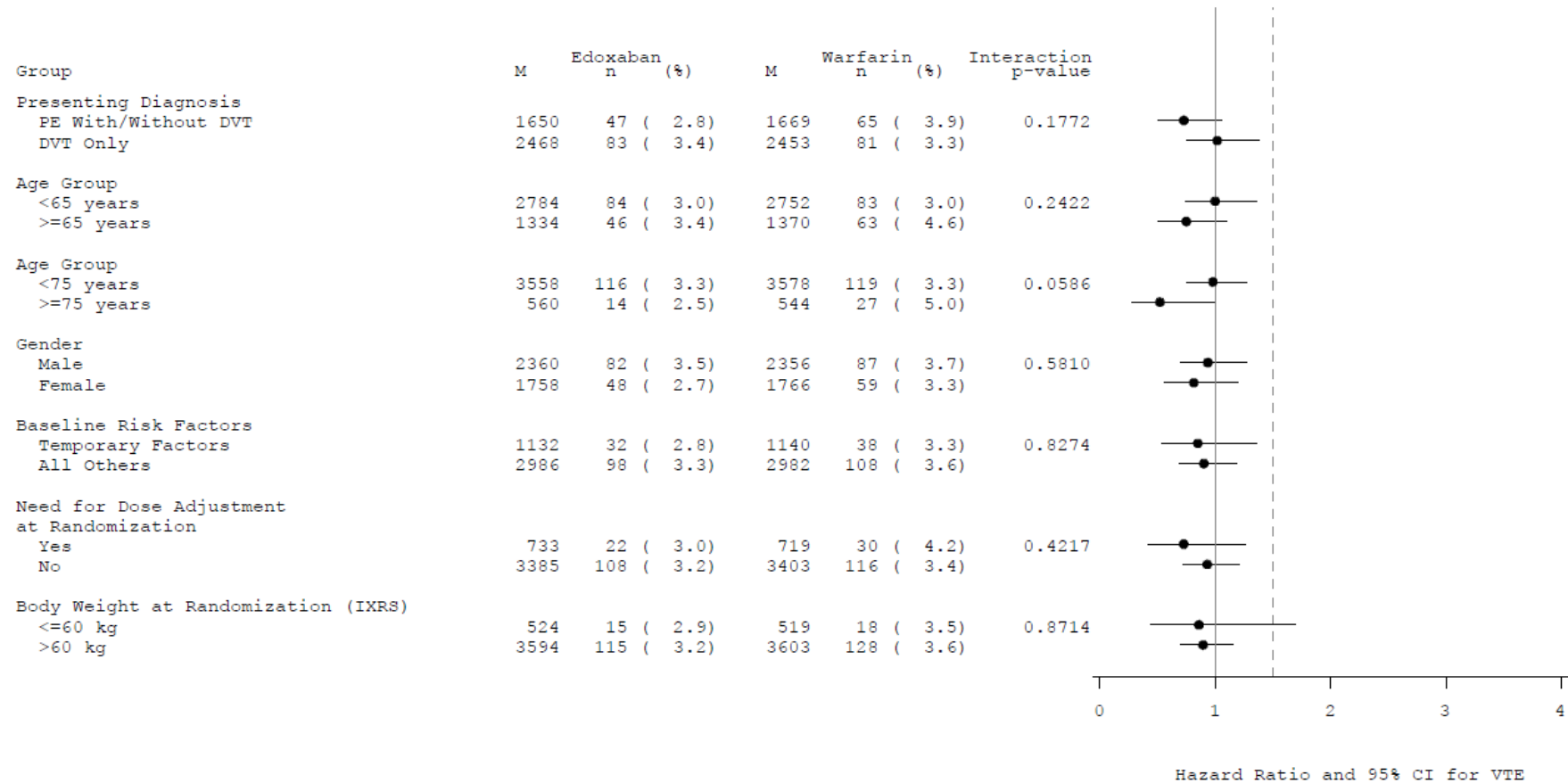


図 2.5.4-6 症候性 VTE 再発のハザード比のサブグループ解析: 国際共同 VTE P3 (mITT 全期間、全体集団) (2/4)

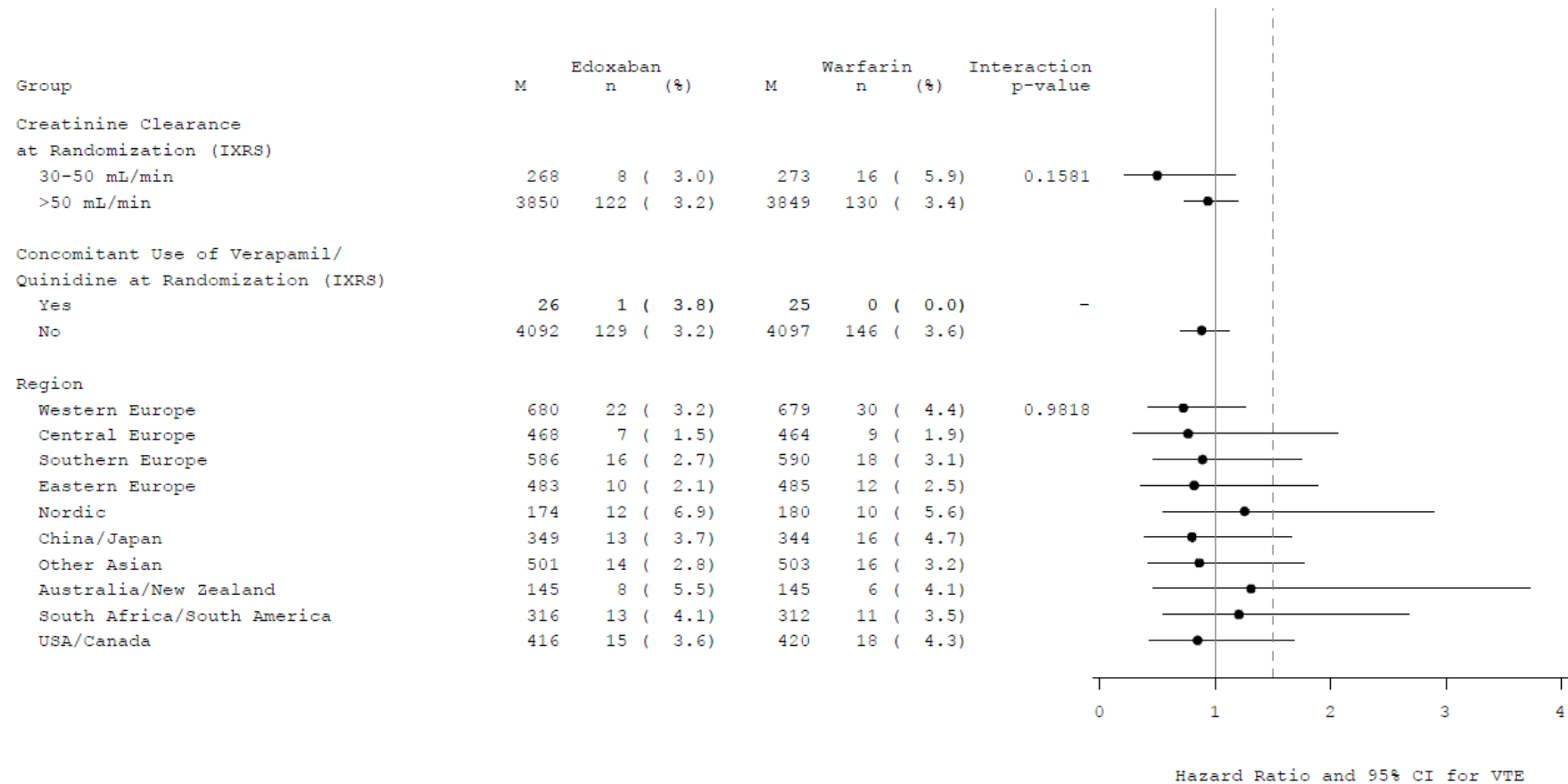


図 2.5.4-6 症候性 VTE 再発のハザード比のサブグループ解析: 国際共同 VTE P3 (mITT 全期間、全体集団) (3/4)

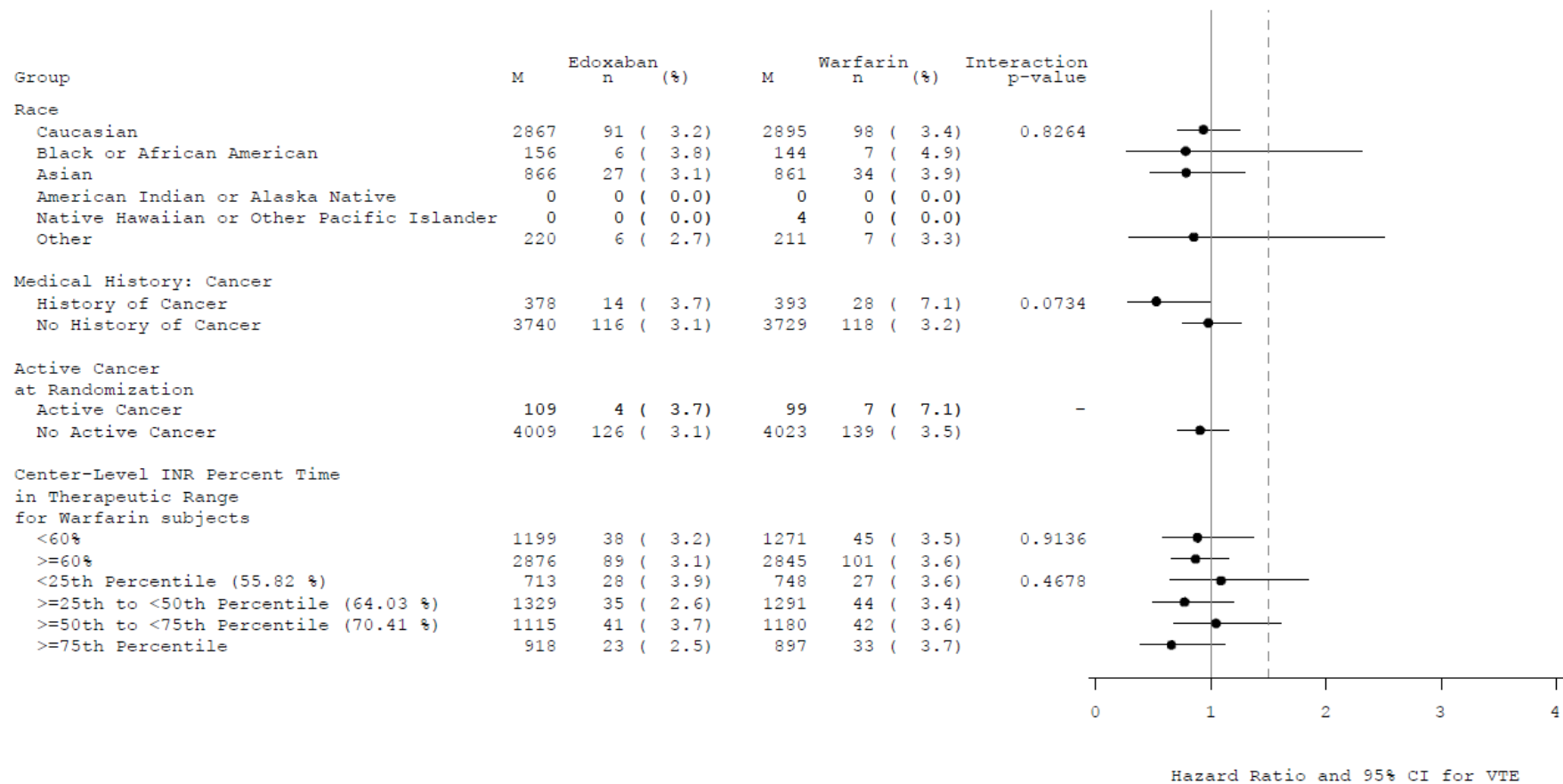
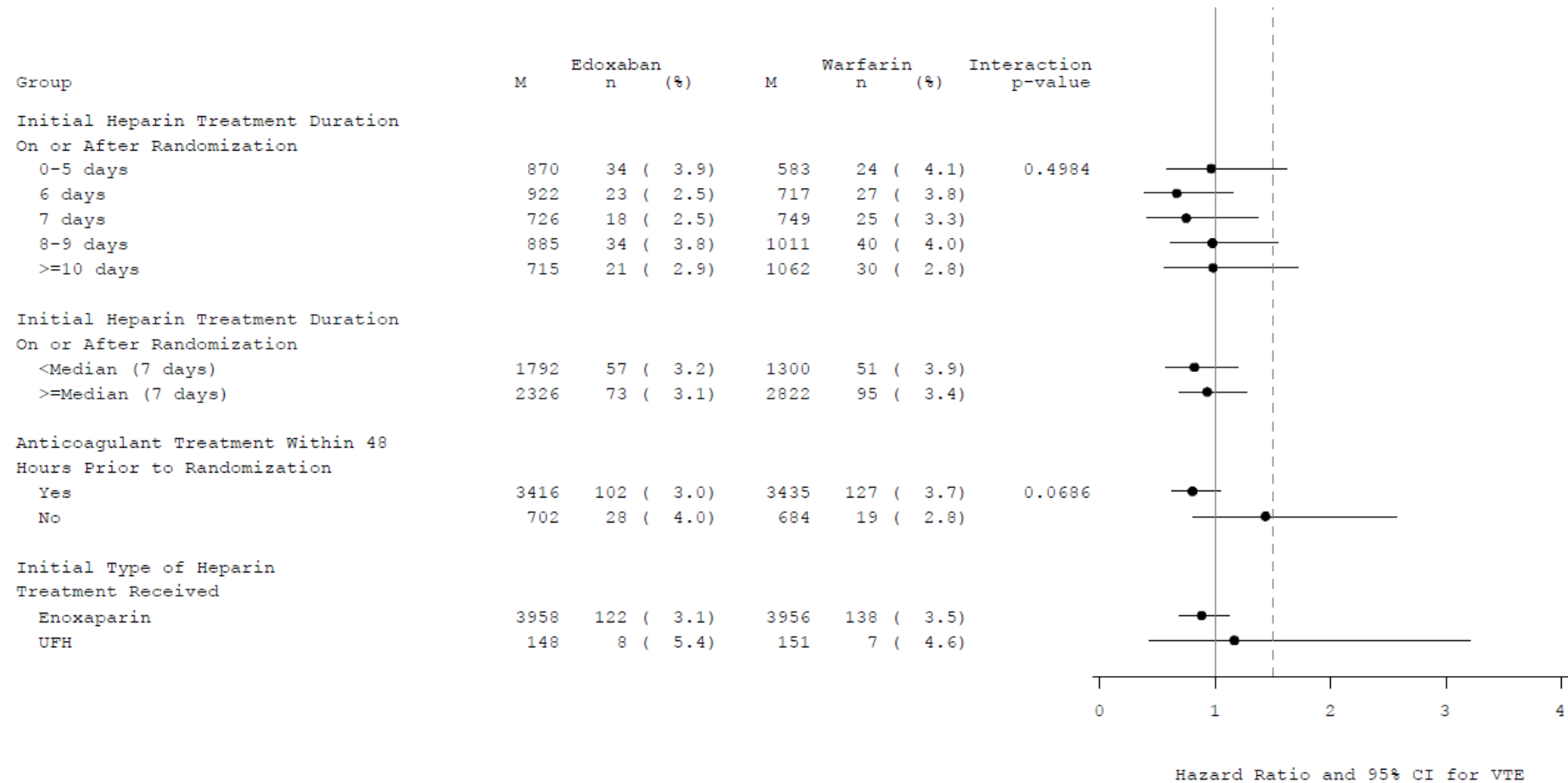


図 2.5.4-6 症候性 VTE 再発のハザード比のサブグループ解析: 国際共同 VTE P3 (mITT 全期間、全体集団) (4/4)



4.3.3.5 症候性VTE再発抑制効果に関するまとめ（国際共同VTE P3）

エドキサバン群のワルファリン群に対する症候性 VTE 再発抑制効果の非劣性が検証された。エドキサバン群での症候性 VTE 再発抑制効果は、治療開始早期を含む 12 ヶ月間の治療期間を通して認められ、急性症候性 DVT 患者と急性症候性 PE 患者の両方で一貫した効果が認められた。また、致死性 PE、非致死性症候性 PE、及び症候性 DVT のいずれについても、エドキサバン群でワルファリン群に劣らない再発抑制効果が認められた。症候性 VTE 再発抑制効果に関するサブグループ解析の結果、エドキサバン群のワルファリン群に対するハザード比はほとんどのサブグループで 1.0 を下回り、被験者背景にかかわらず一貫した効果が認められた。したがって、急性症候性 VTE 患者に対するエドキサバン投与により、ワルファリンに劣らない症候性 VTE 再発抑制効果が期待できるものとする。

日本人集団は全体の 2.5%と少なかったものの、症候性 VTE 再発率とエドキサバン群のワルファリン群に対するハザード比は全体集団での成績と整合しており、日本人の急性症候性 VTE 患者でもエドキサバンの症候性 VTE 再発抑制効果は、ワルファリンに劣るものではないと考える。

4.3.4 副次評価項目：症候性DVTの再発、症候性非致死性PEの再発、及びすべての死亡の抑制効果（国際共同VTE P3）

国際共同 VTE P3 試験全体での症候性 VTE（症候性 DVT 及び症候性非致死性 PE）再発とすべての死亡の複合エンドポイントの発現率、及びワルファリン群に対するエドキサバン群のハザード比を、mITT の全期間について表 2.5.4-16 に示す。

mITT の全期間での症候性 VTE 再発とすべての死亡の発現率は、エドキサバン群 5.5%、ワルファリン群 5.5%であった（ハザード比 1.00 [95%信頼区間 0.832～1.200]）。優越性は検証できなかったものの、エドキサバン群での発現率はワルファリン群と同様であった（Cox 比例ハザードモデル、 $P = 0.9933$ ）。

副次評価項目のうち、すべての死亡の発現率はエドキサバン群 3.0%、ワルファリン群 2.6%であり、エドキサバン群でやや高かった。死亡の多くは致死性 PE 以外のその他の死亡であり、その他の死亡の発現率は、エドキサバン群の方がワルファリン群よりもやや高かった。その他の死亡のうち、出血性イベント及び MACE 以外の死亡では、感染症および寄生虫症、心臓障害、及び呼吸器、胸郭および縦隔障害に分類される事象などでワルファリン群よりもエドキサバン群で発現が多かったことから、これらの事象の違いが、すべての死亡の発現率の違いに影響した可能性が考えられる。

副次評価項目の感度分析の結果、mITT の投与終了後 30 日間でも、エドキサバン群での症候性 VTE 再発とすべての死亡の発現率は 3.6%、ワルファリン群では 3.7%と同程度であった（Cox 比例ハザードモデル、 $P = 0.8470$ ）。

表 2.5.4-16 症候性 VTE 再発及びすべての死亡の発現率及びハザード比: 国際共同 VTE P3 (mITT 全期間、全体集団)

	エドキサバン群 N = 4118	ワルファリン群 N = 4122
発現被験者数 (%)	228 (5.5)	228 (5.5)
ハザード比 (95% CI)	1.00 (0.832, 1.200)	
P 値	0.9933	

4.3.5 他の有効性評価項目: 症候性 DVT の再発、症候性非致死性 PE の再発、大出血、及びすべての死亡の複合エンドポイントの発現率 (国際共同 VTE P3)

有効性の主要評価項目とした症候性 VTE (症候性 DVT 及び症候性非致死性 PE) の再発に加え、すべての死亡、及び安全性評価項目である大出血を含めた複合エンドポイントは、急性症候性 VTE 患者に対する長期抗凝固療法のネットベネフィットを評価する指標の 1 つと考えられる。国際共同 VTE P3 試験全体での症候性 VTE 再発、大出血、及びすべての死亡の複合エンドポイントの発現率、及びワルファリン群に対するエドキサバン群のハザード比を、mITT の全期間について表 2.5.4-17 に示す。

mITT 全体集団の on-treatment 期間での症候性 VTE 再発、大出血、及びすべての死亡の複合エンドポイントの発現率は、エドキサバン群 3.4%、ワルファリン群 3.8%であった。ワルファリン群に対するハザード比は 0.88 であり、有効性と安全性の双方を加味した指標でも、ワルファリンに劣らないイベント抑制効果が認められた。

表 2.5.4-17 症候性 VTE 再発、大出血、及びすべての死亡の発現率及びハザード比: 国際共同 VTE P3 (mITT on-treatment 期間、全体集団)

	エドキサバン群 N = 4118	ワルファリン群 N = 4122
発現被験者数 (%)	140 (3.4)	158 (3.8)
ハザード比 (95% CI)	0.88 (0.705, 1.111)	

4.3.6 有効性の観点からの推奨用法・用量（急性症候性VTE患者）

急性症候性 VTE 患者での症候性 VTE 再発抑制を目的としたエドキサバンの通常用法・用量は、有効性の観点からは 1 日 1 回 60 mg と設定することが適切であると考ええる。また、体重 60 kg 以下の患者、CL_{CR} 50 mL/min 以下の患者、ベラパミル又はキニジンもしくはこれらと同程度にエドキサバンの曝露量を上昇させることが明らかな P-gp 阻害薬の併用を必要とする患者では、エドキサバンの用量を半量の 30 mg に減量して投与することが可能であると考ええる。

4.3.6.1 通常の推奨用法・用量（急性症候性VTE患者）

国際共同 VTE P3 試験の全体集団で、症候性 VTE 再発抑制効果について、エドキサバン群（1 日 1 回 60 mg 投与、用量調整因子がある被験者では 1 日 1 回 30 mg 投与）のワルファリン群に対する非劣性が検証された。

また、無作為割付時に用量調整を行わなかったエドキサバン群 60 mg での症候性 VTE 再発率は 3.2%であり、ワルファリン群で用量調整因子なしのサブグループでの再発率 3.4%と比較して低く、全体集団と整合した結果であった（表 2.7.3.4-VTE-1 参照）。

日本人集団での症候性 VTE 再発抑制効果についても、全体集団での結果と整合した結果であった。

これらの結果から、急性症候性 VTE 患者での症候性 VTE 再発抑制を目的としたエドキサバンの通常用法・用量は、1 日 1 回 60 mg とすることで、ワルファリンに劣らない有効性が得られるものと考ええる。

なお、症候性 VTE 再発とすべての死亡の複合エンドポイントである副次評価項目や、有効性に加えて安全性の指標である大出血の発現率を考慮した複合エンドポイントでも、エドキサバン群でのイベント発現率はワルファリン群と同様であった。これらの結果も、エドキサバンの通常用法・用量を 1 日 1 回 60 mg とすることを支持するものと考ええる。

4.3.6.2 特殊集団での用法・用量（急性症候性VTE患者）

国際共同 VTE P3 試験では、体重 60 kg 以下、CL_{CR} 50 mL/min 以下、ベラパミル又はキニジンの併用を投与開始時の用量調整因子として規定しており、いずれかの用量調整因子を有する被験者ではエドキサバンの用量を半量の 30 mg に減量して投与を開始した。また、治験薬投与開始時には減量因子がなかった被験者であっても、投与開始後に体重が 60 kg 以下に減少した被験者、CL_{CR} が 50 mL/min 以下に低下した被験者、もしくはベラパミル又はキニジンの併用を必要とした被験者には、エドキサバンの用量を 30 mg に減量して投与を継続した。

mITT 全体集団の全期間での症候性 VTE 再発率は、無作為割付時に用量調整が行われたエドキサバン群 30 mg で 3.0%であり、エドキサバン群全体での再発率 3.2%との著しい違いはなく、整合性が認められた。

また、エドキサバン群で無作為割付時に減量されて 30 mg で投与が開始された群と、用量調整の必要なく 60 mg で投与が開始された群での症候性 VTE 再発率は、それぞれ 3.0%、3.2%であり、明らかな違いはなかった。

これらの結果から、用量調整因子として体重 60 kg 以下、 CL_{CR} 50 mL/min 以下、ベラパミル又はキニジンの併用のいずれかを有する患者では、エドキサバンの用量を半量の 30 mg として投与を開始した場合であっても、ワルファリンに劣らない症候性 VTE 再発抑制効果が得られるものとする。

mITT 全体集団の全期間での症候性 VTE 再発のハザード比のサブグループ解析の結果（[図 2.5.4-6](#) 参照）、体重 60 kg 以下のサブグループでのハザード比は、体重 60 kg を超えるサブグループと同程度であった。 CL_{CR} が 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下のサブグループでのハザード比も、 CL_{CR} が 50 mL/min を超えるサブグループと明らかな差はなく、無作為割付時のベラパミル又はキニジンの併用の有無によってもハザード比に明らかな差は認められなかった。

この他、サブグループ間で症候性 VTE 再発率がやや異なる因子は認められたものの、ワルファリン群とのハザード比にサブグループ間の著しい差は認められなかった。

したがって、国際共同 VTE P3 試験で用量調整因子とした体重 60 kg 以下、 CL_{CR} 50 mL/min 以下、及びベラパミル又はキニジンもしくはこれらと同程度にエドキサバンの曝露量を上昇させることが明らかな P-gp 阻害薬の併用以外に、有効性の観点から用量調整因子として追加すべき因子はないものとする。

また、用量調整因子を複数有する被験者での症候性 VTE 再発率を[表 2.5.4-18](#)に示す。

用量調整因子の数が 2 種類又は 3 種類あったエドキサバン群の被験者での症候性 VTE 再発状況に、用量調整因子なしのサブグループとの明らかな違いは認められなかった。

したがって、用量調整因子を体重 60 kg 以下、 CL_{CR} 50 mL/min 以下、ベラパミル又はキニジンもしくはこれらと同程度にエドキサバンの曝露量を上昇させることが明らかな P-gp 阻害薬の併用とした場合、用量調整因子の数にかかわらず、用量調整因子を有する患者では、エドキサバンの用量を半量の 30 mg として投与することで、症候性 VTE 再発抑制効果が得られるものとする。

表 2.5.4-18 用量調整因子を複数有する被験者での症候性 VTE 再発被験者数: 国際共同
VTE P3 (mITT 全期間、全体集団)

		エドキサバン群 N = 4118	ワルファリン群 N = 4122
用量調整因子なし	M	3385	3403
	n (%)	108 (3.2)	116 (3.4)
用量調整因子あり	M	733	719
	n (%)	22 (3.0)	30 (4.2)
体重 60 kg 以下 + CL _{CR} 30~50 mL/min	M	81	90
	n (%)	2 (2.5)	4 (4.4)
体重 60 kg 以下 + ベラパミル又はキニジン併用あり	M	1	3
	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
CL _{CR} 30~50 mL/min + ベラパミル又はキニジン併用あり	M	3	3
	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重 60 kg 以下 + CL _{CR} 30~50 mL/min + ベラパミル又はキニジン併用あり	M	0	1
	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)

発現被験者数 (%), M: 各サブグループの被験者数

以上より、急性症候性 VTE 患者に症候性 VTE 再発抑制を目的としてエドキサバンを投与する際、体重 60 kg 以下の患者、CL_{CR} 50 mL/min 以下の患者、ベラパミル又はキニジンもしくはこれらと同程度にエドキサバンの曝露量を上昇させることが明らかな P-gp 阻害薬の併用を必要とする患者では、エドキサバンの用量を半量の 30 mg として投与することにより、ワルファリンに劣らない有効性が得られるものと考ええる。

5. 安全性の概括評価

要旨

エドキサバンの安全性を、AF もしくは NVAf 患者、急性症候性 VTE 患者を対象とした試験で評価した。

エドキサバン投与時の出血性イベント発現率は、用量及び血漿中エドキサバン濃度に依存的事であることが NVAf 患者を対象とした第 II 相試験で示された。国際共同 AF P3 試験での出血性イベントの年間発現率は、対照群であるワルファリン群と比較してエドキサバン 30 mg 群（30 mg 1 日 1 回、用量調整因子を有する被験者では 15 mg 1 日 1 回投与）、エドキサバン 60 mg 群（60 mg 1 日 1 回、用量調整因子を有する被験者では 30 mg 1 日 1 回投与）のいずれも統計学的に有意に低く、特に頭蓋内出血や致死的な出血といった臨床的に問題となる出血はエドキサバン 30 mg 群とエドキサバン 60 mg 群で少なかった。国際共同 VTE P3 試験での出血性イベント発現率も、対照群であるワルファリン群と比較してエドキサバン群（60 mg 1 日 1 回、用量調整因子を有する被験者では 30 mg 1 日 1 回投与）で低かった。これらの傾向は、それぞれの国際共同第 III 相試験の日本人集団に限定した場合にも同様に認められており、エドキサバン投与による出血リスクは、標準的治療薬であるワルファリンよりも低いものと考えられる。

国際共同 AF P3 試験と国際共同 VTE P3 試験では共通の用量調整因子を設定し、体重 60 kg 以下、CL_{CR} 50 mL/min 以下、もしくはベラパミルやキニジンといった強力な P-gp 阻害作用を有する薬剤と併用する場合には、用量調整因子の数にかかわらずエドキサバンの用量を半量に減量した。これらの用量調整因子を有する被験者での出血性イベント発現率は、同じ因子を有する被験者にワルファリンを投与したときよりも低く、エドキサバンを減量することでワルファリン投与に対する相対的な出血リスクを低下させ得ることが示された。

エドキサバン投与時の肝機能障害、重大な心血管系イベント、死亡、重篤な有害事象、その他の比較的よくみられる有害事象の発現リスクは、国際共同 AF P3 試験と国際共同 VTE P3 試験の結果から、ワルファリン投与時と比較して特に高いものではないと考える。

これらの結果を総合し、安全性の観点からは、AF 患者と急性症候性 VTE 患者のいずれについても、通常の用法・用量としてエドキサバン 60 mg 1 日 1 回投与を推奨可能であり、減量が必要な患者ではエドキサバン 30 mg 1 日 1 回投与を推奨できると判断した。

また、高度腎機能障害（CL_{CR} 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満）を有する NVAf 患者、及び高度腎機能障害を有する下肢整形外科手術施行患者での安全性を、それぞれ国内第 III 相試験で検討した。これらの試験での出血性イベント及び他の有害事象の発現状況、さらに国際共同 AF P3 試験の安全性の結果も併せて考慮したとき、高度腎機能障害を有する NVAf 患者にもエドキサバンを投与可能と判断した。

5.1 安全性評価の概観

5.1.1 安全性評価対象試験

本申請では2つの効能・効果を併せて申請する。一方の効能・効果はNVAF患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制であり、他方はVTEの治療及び再発抑制である。これら効能・効果ごとに患者集団が異なるため、NVAF患者とVTEを発症した患者のそれぞれでエドキサバンの安全性を評価した。さらに、高度腎機能障害を有するNVAF患者、及び既承認適応である下肢整形外科手術施行患者のうち、添付文書上は投与が禁忌とされている高度腎機能障害を有する患者での安全性についても、別途臨床試験を実施して評価した。また、主として健康成人を対象とした臨床薬理試験での安全性データを別途評価した。

本申請で安全性を評価した臨床試験を以下に記載する。

5.1.1.1 心房細動又は非弁膜症性心房細動患者を対象とした臨床試験

AF患者及びNVAF患者でのエドキサバンの安全性を評価するため、以下の6試験を実施した。これらの試験のうち、日本で実施した、もしくは日本を含む国際共同試験として実施した4試験を「評価資料」とし、欧米及びアジアで実施した後期第II相試験2試験を「参考資料」とした。

対象集団	試験の相	試験実施計画書番号	試験略名	資料区分
AF	第III相	DU176b-C-U301	国際共同 AF P3	評価資料
NVAF	後期第II相	DU176b-C-J225	日本 NVAF P2b	評価資料
NVAF	後期第II相	DU176b-PRT018	欧米 NVAF P2b	参考資料
NVAF	後期第II相	DU176b-C-J226	アジア NVAF P2b	参考資料
NVAF	前期第II相	DU176b-03	日本 NVAF P2a	評価資料
NVAF	前期第II相	DU176b-05	日本 NVAF P2a 低用量	評価資料

AF患者での安全性は、投与期間が長く、組み込まれた被験者数も多い国際共同AF P3試験のデータを主に評価した。また、有害事象発現率などの推定精度を高めるために、試験デザインが類似しているNVAF患者を対象とした後期第II相試験3試験のデータを併合した。NVAF患者を対象とした前期第II相試験2試験は異なる用量範囲での漸増デザインで実施しており、後期第II相試験とは試験デザインが異なることからデータは併合せずに個別に評価した。

エドキサバンが投与された安全性評価対象被験者数は、国際共同AF P3試験で14014名、NVAF患者を対象とした後期第II相試験で1446名、及びNVAF患者を対象とした前期第II相試験で56名であった。対照薬としてワルファリンが投与された安全性評価対象被験者数は、国際共同AF P3試験で7012名、NVAF患者を対象とした後期第II相試験で450名であった。

5.1.1.2 急性症候性静脈血栓塞栓症患者を対象とした臨床試験

急性症候性 VTE 患者でのエドキサバンの安全性を評価するため、急性症候性 VTE 患者を対象とした第 III 相試験（治験実施計画書番号 DU176b-D-U305、試験略名「国際共同 VTE P3」）を実施した。本試験は日本を含む国際共同治験であり、本申請では「評価資料」とした。

国際共同 VTE P3 試験で、エドキサバンが投与された安全性評価対象被験者数は 4118 名、対照薬としてワルファリンが投与された安全性評価対象被験者数は 4122 名であった。

5.1.1.3 高度腎機能障害患者を対象とした臨床試験

CL_{CR}が 30 mL/min未満の高度腎機能障害を有する患者でのエドキサバンの安全性を評価するため、高度腎機能障害を有するNVAF患者を対象とした第III相試験（DU176b-C-J307「日本 SRI* NVAF P3」）、及び高度腎機能障害を有する下肢整形外科手術施行患者を対象とした第III相試験（DU176b-B-J306「日本 SRI DVT† P3」）をそれぞれ 1 試験実施した。これらの試験はいずれも日本で実施し、本申請では「評価資料」とした。

エドキサバンが投与された安全性評価対象被験者のうち、高度腎機能障害（CL_{CR} 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満）を有する被験者は、日本 SRI NVAF P3 試験で 50 名、日本 SRI DVT P3 試験で 29 名であった。また、高度腎機能障害を有する被験者での安全性評価の対照群としたエドキサバンが投与された腎機能正常又は軽度腎機能障害（CL_{CR} 50 mL/min 以上）を有する被験者は、日本 SRI NVAF P3 試験で 43 名、日本 SRI DVT P3 試験で 30 名であった。日本 SRI DVT P3 試験では、参照薬としてフォンダパリスクスを設定し、高度腎機能障害（CL_{CR} 20 mL/min 以上 30 mL/min 未満）を有する被験者 20 名を参照群での安全性評価対象とした。

5.1.1.4 臨床薬理試験

本申請では、上記の試験の他に、初回承認後に得られた臨床薬理試験 9 試験（いずれも海外で実施した試験）の結果を「参考資料」とした。臨床薬理試験では、死亡及び他の重篤な有害事象を中心に評価した。臨床薬理試験で、エドキサバンが投与された安全性評価対象被験者数は 254 名であった。

5.1.2 安全性の主要な評価方法

5.1.2.1 出血性イベント

抗凝固薬に特徴的な副作用は、その主薬理作用に基づく出血である。AF 患者、NVAF 患者、急性症候性 VTE 患者、及び下肢整形外科手術施行患者を対象とした試験では、出血性の有害事象を「出血性イベント」として収集した。

*: SRI = severe renal impairment

†: DVT = deep vein thrombosis

2.5 臨床に関する概括評価

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

国際共同 AF P3 試験では、出血性イベントの臨床的な重要性を評価し、表 2.5.5-1 に示す定義に従って「大出血」、「(大出血以外の) 臨床的に重要な出血」、及び「小出血」に分類した。この大出血の定義は、国際血栓止血学会が推奨する大出血の定義³²⁾を一部変更したものである。

この定義とは異なるものの、NVAF 患者を対象とした前期第 II 相試験及び後期第 II 相試験でも、同様に出血性イベントを「大出血」、「(大出血以外の) 臨床的に重要な出血」、及び「小出血」に分類した。

国際共同 AF P3 試験、NVAF 患者を対象とした後期第 II 相試験では、出血性イベントの評価は、治験責任医師又は治験分担医師による評価とは独立に、イベント評価委員会が盲検下で出血性イベントの妥当性を再評価した。出血性イベントの解析では、イベント評価委員会による再評価結果を主に使用した。なお、国際共同 AF P3 試験での安全性の主要評価項目は、大出血発現率とした。

表 2.5.5-1 出血性イベントの定義: 国際共同 AF P3、日本 SRI NVAF P3

分類	定義
大出血	以下の少なくとも 1 つを満たす臨床的に明らかな出血 - 致死的な出血 - 後腹膜、頭蓋内、眼内、髄腔内、関節内、心膜、コンパートメント症候群を伴う筋肉内での症候性出血 2.0 g/dL を超えるヘモグロビン低下、かつ輸血を必要とした臨床的に明らかな出血。(濃縮赤血球又は全血 1 単位を輸血した場合は、1.0 g/dL のヘモグロビン減少と換算する。外科的処置に関連する出血は、通常の手術・処置で認められる出血量を上回る出血とする。ヘモグロビンのデータがない場合は、ヘマトクリット値が 6.0%以上低下し、輸血を必要としたものとする。)
臨床的に重要な出血	治療を必要とする臨床的に明らかな出血を臨床的に重要な出血とする。例えば以下の診断のための検査や治療に至ったものとする。なお、以下又はそれに類する医学的処置（診断のための検査や治療）を伴わない外来受診は「治療を要する」に該当しない。臨床的に重要な出血は、検査又は放射線画像診断によって視覚的に確認されるものでなければならない。 - 入院又は入院期間の延長 - 臨床検査 - 画像検査 - 内視鏡検査、結腸鏡検査、膀胱鏡検査、気管支鏡検査 - 鼻腔パッキング - 圧迫止血 - 超音波ガイド下での動脈瘤閉鎖 - コイル塞栓術 - 強心治療 - 手術 - 医師の指示による治験薬投与の中断又は中止 - 医師の指示による併用治療の変更（アスピリンの減量や中止など）
小出血	他の明らかな出血性イベントで、大出血又は臨床的に重要な出血の基準に該当しないもの

国際共同 VTE P3 試験では、出血性イベントの臨床的な重要性を評価し、表 2.5.5-2 に示す定義に従って「大出血」、「(大出血以外の) 臨床的に重要な出血」、及び「小

出血」に分類した。この大出血及び臨床的に重要な出血の定義は、DVT 患者及び肺塞栓症 PE 患者での抗凝固薬の臨床試験で用いられた Büller らの定義³³⁾を採用したものであり、概ね国際共同 AF P3 試験と同様であった。国際共同 VTE P3 試験では、出血性イベントの評価は、治験責任医師又は治験分担医師による評価とは独立に、イベント評価委員会が盲検下で出血性イベントの妥当性を再評価した。出血性イベントの解析では、イベント評価委員会による再評価結果を主に使用した。なお、国際共同 VTE P3 試験での安全性の主要評価項目は、大出血又は臨床的に重要な出血（大出血と臨床的に重要な出血の複合エンドポイント）の発現率とした。

表 2.5.5-2 出血性イベントの定義: 国際共同 VTE P3

分類	定義
大出血	以下の少なくとも 1 つを満たす臨床的に明らかな出血 • 2 g/dL を超えるヘモグロビン低下 • 濃縮赤血球又は全血 2 単位以上の輸血 • 重要な部位の出血（頭蓋内、脊髄内、眼内、心膜内、関節内、コンパートメント症候群を伴う筋肉内、後腹膜） • 致死的な出血
臨床的に重要な出血	大出血の基準には該当しないが、医学的なインターベンション、担当医との予定外の接触（来院又は電話）、（一時的な）治験薬の中止を必要とする、又は疼痛や日常生活の障害といった他の不具合に関連した明らかな出血。臨床的に重要な出血の例は以下のとおり。 • 血行動態を損なう出血 • 入院を要する出血 • 25 cm² を超える皮下血腫又は 100 cm² を超える誘発性の皮下血腫 • 筋肉内血腫 • 5 分以上持続する鼻出血、反復性の鼻出血（24 時間以内に 2 回以上明らかな出血スポットが認められる場合。ハンカチに血斑が認められる程度のものは含まない。）、又はパッキング、電気凝固などの処置を要する鼻出血 • （歯磨き又は食事に関係なく）自然に発生した、又は 5 分以上持続する歯肉出血 • 自発性、又は泌尿生殖路へのカテーテル留置や手術など処置後 24 時間以上持続する肉眼的血尿、もしくは泌尿生殖器の出血 • 下血又は吐血を伴う臨床的に明らかな肉眼的胃腸出血 • トイレットペーパーに多くの血斑を認める直腸出血 • PE によるものではなく、痰に多くの血斑を認める咯血 • その他臨床的に重要と考えられる出血
小出血	他の出血性イベントで、大出血又は臨床的に重要な出血の基準に該当しないもの

日本 SRI NVAF P3 では、出血性イベントの臨床的な重要性を評価し、国際共同 AF P3 試験と同じ表 2.5.5-1 に示す定義に従って「大出血」、「（大出血以外の）臨床的に重要な出血」、及び「小出血」に分類した。日本 SRI DVT P3 試験では、国際共同 AF P3 試験及び国際共同 VTE P3 試験の定義とは異なるものの、同様に出血性イベントを「大出血」、「（大出血以外の）臨床的に重要な出血」、及び「小出血」に分類した。いずれの試験でも、出血性イベントの評価は、治験責任医師又は治験分担医師による評価とは独立に、イベント評価委員会が盲検下で出血性イベントの妥当性を再評価した。

出血性イベントはエドキサバンの主薬理作用によるものと考えられるため、国際共同AF P3試験、NVAF患者を対象とした第II相試験、及び国際共同VTE P3試験では、最後の服薬から3日間[‡]の期間（on-treatment期間）に発現したものを主に評価した。ただし、国際共同AF P3試験では、CSEDの後90日以内に設定された来院日（CSED visit）を最終投与日としており、CSED visitに来院して最後の服薬を行った被験者については、CSED visitまでをon-treatment期間と定義した。また、NVAF患者を対象とした前期第II相試験では、有害事象の収集期間を最後の服薬までとしたため、実際には最初の服薬から最後の服薬までをon-treatment期間としたことになる。日本SRI NVAF P3試験及び日本SRI DVT P3試験では、治験薬投与開始後から治験薬投与終了翌日までの期間を対象に解析を実施した。

5.1.2.2 肝関連イベント

近年、薬剤誘発性の肝障害に対して、より厳密な評価が求められるようになってきていることから、エドキサバンの肝臓への安全性を詳細に評価した。国際共同AF P3試験及び国際共同VTE P3試験では、肝障害又はその可能性があるとして報告された有害事象（表2.5.5-3）を肝関連イベントとして、その性質、重症度、及び治験薬との因果関係を、肝臓専門医を含むイベント評価委員会にて盲検下で評価した。また、FDAの薬剤誘発性肝障害の臨床評価ガイダンスに示された基準⁶⁹⁾を参考に、国際共同AF P3試験、NVAF患者を対象とした第II相試験、国際共同VTE P3試験、及び高度腎機能障害患者を対象とした第III相試験で収集された肝機能に関連する血液生化学的検査値を評価した。薬剤誘発性の肝障害を評価するため、投与期間が長い国際共同AF P3試験及び国際共同VTE P3試験では、主としてon-treatment期間を対象に解析を実施した。

表 2.5.5-3 肝臓専門医による判定を要する肝機能異常の定義：国際共同AF P3・国際共同VTE P3

肝臓専門医による判定を要する基準
• AST又はALTが施設基準値の8倍以上上昇した • AST又はALTが施設基準値の3倍以上上昇し、かつ総ビリルビンが施設基準値の2倍以上上昇した • AST又はALTが施設基準値の2倍以上上昇し、上記基準に到達しないものの、肝炎を示唆する症状・徴候を示した（国際共同AF P3試験のみ） • AST又はALTが施設基準値の3倍以上上昇し、上記基準に到達しないものの、肝炎を示唆する症状・徴候を示した（国際共同VTE P3試験のみ） • 黄疸 • 重篤な有害事象として報告された肝機能異常 • 治験薬の投与中止を要する肝機能異常

[‡] 服薬中断があった場合は、中断ごとに最後の服薬から3日間を加えた期間の合計をon-treatment期間とした。

5.2 非臨床の毒性学的情報

ラットとサルを用いた反復経口投与毒性試験、QT/QTc 間隔に対する影響、光毒性、及び眼機能への影響は、初回承認時に評価済みである。本申請では、マウス及びラット長期がん原性試験及びヒト主要代謝物 D21-2393 のラット 13 週間反復経口投与毒性試験を実施した。

長期がん原性試験では、マウス（50～500 mg/kg/日投与）及びラット（雄 60～600 mg/kg/日投与、雌 50～200 mg/kg/日投与）のいずれでも最大耐用量を超える用量を含めて、がん原性を示唆する腫瘍性病変の増加は認められなかった（2.6.6.5 参照）。

D21-2393 のラット反復投与毒性試験（60～600 mg/kg/日投与）では、ヒトにエドキサバン 60 mg を投与したときの約 8.8～27.8 倍の AUC を示す 600 mg/kg/日群でも、毒性は認められなかった（2.6.6.8.1.1 参照）。

以上の結果から、今回実施した毒性試験では、エドキサバンの安全性への新たな懸念を示す成績は得られなかった。

5.3 被験者集団の特徴及び曝露の程度

5.3.1 心房細動又は非弁膜症性心房細動患者を対象とした臨床試験での被験者集団の特徴及び曝露の程度

5.3.1.1 国際共同AF P3 試験での被験者集団の特徴及び曝露の程度

国際共同 AF P3 試験での安全性評価対象被験者数（エドキサバン投与被験者）は、エドキサバン 30 mg 群（30 mg × 1/日、用量調整因子 [体重 60 kg 以下、CL_{CR} 50 mL/min 以下、ベラパミル、キニジン、又はドロネダロンの併用]を有する被験者では 15 mg × 1/日）が 7002 名（30 mg × 1/日 5228 名、15 mg × 1/日 1774 名）、エドキサバン 60 mg 群（60 mg × 1/日、用量調整因子を有する被験者では 30 mg × 1/日）が 7012 名（60 mg × 1/日 5236 名、30 mg × 1/日 1776 名）であった。試験期間（投与開始日から CSED visit まで）の中央値はエドキサバン 30 mg 群、エドキサバン 60 mg 群ともに 1023 日であった。

試験全体の安全性評価対象集団での主な被験者背景を表 2.5.5-4 に示す。主要な背景因子に投与群間の明らかな不均衡は認められなかった。

被験者の平均年齢は 71 歳であり、75 歳以上の高齢者が約 40%を占めていた。性別は男性が 62%と多かった。日本の被験者は試験全体の 4.8%を占めた。

体重の平均値は 84 kg で、60 kg 以下の被験者は 10%を占め、40 kg 以下の被験者は少なく、0.2%であった。CL_{CR} の平均値は 76 mL/min で、50 mL/min 以下の被験者は 19%であった。無作為割付時点でベラパミル又はキニジンを使用していた被験者は少なく、4%未満であった。無作為割付時点で用量調整を行った被験者は 25%であった。

AF の病型は、発作性が 25%、持続性が 23%、永続性が 52%であった。VKA による治療歴がある被験者は 59%であった。CHADS₂ スコアの平均値は 2.8 点であり、2～3 点の被験者が 77%を占めた。脳卒中又は TIA の既往を有する被験者は 28%、うっ血性心不全を合併した被験者は 58%、高血圧を合併した被験者は 94%、糖尿病を合併した被験者は 36%であった。心筋梗塞の既往、冠動脈疾患の既往、又は冠動脈バイパス術施行歴のある被験者は 33%であった。

2.5 臨床に関する概括評価

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

試験期間中の併用薬では、アスピリンが併用されていた被験者は 37.5%、アスピリン以外の抗血小板薬が併用されていた被験者は 8%以下であった。アミオダロンが併用されていた被験者は 17%、ドロネダロンが併用されていた被験者は 2%未満であった。NSAIDs が併用されていた被験者は約 15%であった。

表 2.5.5-4 国際共同 AF P3 試験での主な被験者背景（安全性解析対象集団、全体集団）（1/2）

		エドキサバン 30 mg 群 N = 7002	エドキサバン 60 mg 群 N = 7012	ワルファリン 群 N = 7012
年齢（歳）	M	7002	7012	7012
	平均値	70.6	70.6	70.5
	SD	9.31	9.51	9.44
	<75 歳	4213 (60.2)	4174 (59.5)	4207 (60.0)
	≥75 歳	2789 (39.8)	2838 (40.5)	2805 (40.0)
性別	男性	4284 (61.2)	4353 (62.1)	4383 (62.5)
	女性	2718 (38.8)	2659 (37.9)	2629 (37.5)
地域	北米	1550 (22.1)	1559 (22.2)	1556 (22.2)
	中南米	882 (12.6)	884 (12.6)	885 (12.6)
	西欧	1075 (15.4)	1075 (15.3)	1070 (15.3)
	東欧	2369 (33.8)	2374 (33.9)	2378 (33.9)
	アジア／太平洋地域（日本以外）、アフリカ	789 (11.3)	784 (11.2)	786 (11.2)
	日本	337 (4.8)	336 (4.8)	337 (4.8)
体重（kg）	M	6996	7007	7007
	平均値	83.9	84.2	83.7
	SD	20.11	20.40	20.09
	≤ 40 kg	12 (0.2)	11 (0.2)	16 (0.2)
	> 40 kg	6984 (99.7)	6996 (99.8)	6991 (99.7)
	≤ 60 kg	692 (9.9)	681 (9.7)	697 (9.9)
	> 60 kg	6304 (90.0)	6326 (90.2)	6310 (90.0)
CL _{CR} (mL/min)	M	6961	6954	6973
	平均値	76.3	76.5	76.1
	SD	31.32	31.42	31.18
	<15 mL/min	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
	≥15～<30 mL/min	42 (0.6)	69 (1.0)	50 (0.7)
	≥30～≤50 mL/min	1274 (18.2)	1287 (18.4)	1297 (18.5)
	>50～<80 mL/min	3034 (43.3)	2985 (42.6)	3030 (43.2)
	≥80 mL/min	2611 (37.3)	2612 (37.3)	2595 (37.0)
無作為割付時のベラパミル又はキニジンの併用あり		259 (3.7)	257 (3.7)	241 (3.4)
無作為割付時の用量調節あり		1774 (25.3)	1776 (25.3)	1780 (25.4)

n（%）、M: データがある被験者数

2.5 臨床に関する概括評価

エドキサバン トシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

表 2.5.5-4 国際共同 AF P3 試験での主な被験者背景（安全性解析対象集団、全体集団）（2/2）

		エドキサバン 30 mg 群 N = 7002	エドキサバン 60 mg 群 N = 7012	ワルファリン 群 N = 7012
心房細動の病型	発作性	1827 (26.1)	1747 (24.9)	1774 (25.3)
	持続性	1581 (22.6)	1645 (23.5)	1624 (23.2)
	永続性	3593 (51.3)	3620 (51.6)	3612 (51.5)
VKA 治療歴	有	4144 (59.2)	4133 (58.9)	4124 (58.8)
CHADS ₂ スコア	M	7002	7012	7012
	平均値	2.8	2.8	2.8
	SD	0.97	0.97	0.98
	2～3	5437 (77.6)	5401 (77.0)	5422 (77.3)
	4～6	1559 (22.3)	1606 (22.9)	1585 (22.6)
脳卒中又は TIA の既往		1999 (28.5)	1968 (28.1)	1983 (28.3)
うっ血性心不全の合併		3962 (56.6)	4086 (58.3)	4038 (57.6)
高血圧の合併		6545 (93.5)	6568 (93.7)	6566 (93.6)
糖尿病の合併		2533 (36.2)	2550 (36.4)	2516 (35.9)
心筋梗塞、冠動脈疾患、又は冠動脈バイパス術の既往		2358 (33.7)	2327 (33.2)	2310 (32.9)
アスピリンの併用あり ^a		2628 (37.5)	2636 (37.6)	2626 (37.5)
アスピリン以外の抗血小板薬の併用あり ^a		554 (7.9)	500 (7.1)	518 (7.4)
アミオダロンの併用あり ^a		1213 (17.3)	1202 (17.1)	1220 (17.4)
ドロネダロンの併用あり ^a		119 (1.7)	136 (1.9)	126 (1.8)
NSAIDs の併用あり ^a		1071 (15.3)	1089 (15.5)	1208 (17.2)

n (%), M: データがある被験者数

a: mITT 集団での集計

国際共同 AF P3 試験の日本人被験者数は、エドキサバン 30 mg 群が 337 名（30 mg × 1/日 165 名、15 mg × 1/日 172 名）、エドキサバン 60 mg 群が 336 名（60 mg × 1/日 165 名、30 mg × 1/日 171 名）であり、試験期間の中央値はエドキサバン 30 mg 群で 1078 日、エドキサバン 60 mg 群で 1077 日であった。

日本人集団での平均年齢は約 71 歳で、全体集団と同様であった。日本人男性被験者の割合は 78%であり、全体集団（62%）よりも男性の割合が高かった。日本人集団での平均体重は 66 kg で、60 kg 以下の被験者は約 33%を占め、全体集団よりも軽量の被験者が多かった。CL_{CR} の平均値は 61 mL/min で、50 mL/min 以下の日本人被験者は 32%と、全体集団と比較して CL_{CR} の低い被験者が多かった。無作為割付時点でベラパミル又はキニジンを使用していた日本人被験者は 11%であった。無作為割付時点で用量調整を行った日本人被験者は 51%と、半数以上の被験者でエドキサバンを半量に減量して投与が開始されており、全体集団での 25%と比較して多かった。エドキサバン 30 mg 群とエドキサバン 60 mg 群で VKA による治療歴があった日本人被験者は 80%を占め、全体集団（59%）と比較して多かった。日本人集団での CHADS₂ スコア平均値は 2.8 点と全体集団と同様であったものの、日本人被験者では脳卒中又は TIA の既往を有する被験者が約 40%を占め、全体集団（28%）と比較して多かった。

2.5 臨床に関する概括評価

エドキサバン・シル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

5.3.1.2 NVAF患者を対象とした第II相試験での被験者集団の特徴及び曝露の程度

NVAF患者を対象とした後期第II相試験（併合解析）での安全性評価対象被験者数（エドキサバン投与被験者）は1446名であった。投与された用法・用量は、30 mg × 1/日、45 mg × 1/日、60 mg × 1/日、30 mg × 2/日、及び60 mg × 2/日であり、このうち、30 mg × 1/日（444名）及び60 mg × 1/日（444名）を投与された被験者が多かった。投与期間の中央値は、60 mg × 2/日群を除き84日であった。60 mg × 2/日群は欧米NVAF P2b試験でのみ検討された用量群である。欧米NVAF P2b試験の60 mg × 2/日群は、試験途中で効果安全性評価委員会から中止が勧告され、その勧告に従って60 mg × 2/日群を中止した。このため、60 mg × 2/日群の投与期間の中央値は52日であった。

NVAF患者を対象とした後期第II相試験（併合解析）での主な被験者背景を表2.5.5-5に示す。平均年齢は約65歳であり、75歳以上の高齢者が約20%であった。性別は男性が約65%と多かった。日本NVAF P2b試験でのみ設定された45 mg × 1/日群を除き、平均体重は約80 kgで、60 kgより重い被験者は80%以上であった。CL_{CR}の平均値は約85 mL/minで、30 mL/min以上50 mL/min以下の被験者は約10%、30 mL/min未満の被験者はほとんどいなかった。

VKAによる治療歴がある被験者は45 mg × 1/日群では約85%であり、その他の群では約40%～50%であった。CHADS₂スコアは1～3点の被験者が多く、4点以上の被験者は約10%～15%であった。

表 2.5.5-5 NVAF患者を対象とした後期第II相試験（併合解析）での主な被験者背景
（安全性解析対象集団）（1/2）

		エドキサバン					ワルファリン N = 450
		30 mg × 1 N = 444	45 mg × 1 N = 134	60 mg × 1 N = 444	30 mg × 2 N = 244	60 mg × 2 N = 180	
年齢（歳）	平均値	66.4	69.5	66.1	64.8	64.7	66.5
	SD	8.45	8.83	8.58	8.83	8.96	8.71
	<75 歳	362 (81.5)	96 (71.6)	359 (80.9)	205 (84.0)	152 (84.4)	364 (80.9)
	≥75 歳	82 (18.5)	38 (28.4)	85 (19.1)	39 (16.0)	28 (15.6)	86 (19.1)
性別	男性	301 (67.8)	109 (81.3)	316 (71.2)	150 (61.5)	114 (63.3)	301 (66.9)
	女性	143 (32.2)	25 (18.7)	128 (28.8)	94 (38.5)	66 (36.7)	149 (33.1)
地域	北米	12 (2.7)	0 (0.0)	11 (2.5)	16 (6.6)	7 (3.9)	11 (2.4)
	ラテンアメリカ	8 (1.8)	0 (0.0)	9 (2.0)	7 (2.9)	5 (2.8)	9 (2.0)
	西欧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	東欧	215 (48.4)	0 (0.0)	214 (48.2)	221 (90.6)	168 (93.3)	230 (51.1)
	日本	130 (29.3)	134 (100.0)	130 (29.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	125 (27.8)
	その他	79 (17.8)	0 (0.0)	80 (18.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	75 (16.7)
体重（kg）	平均値	78.9	63.8	78.5	87.7	88.6	78.3
	SD	18.30	10.60	18.36	18.00	18.23	19.07
	≤ 50	11 (2.5)	11 (8.2)	13 (2.9)	2 (0.8)	1 (0.6)	16 (3.6)
	> 50～≤ 60	52 (11.7)	37 (27.6)	52 (11.7)	7 (2.9)	6 (3.3)	57 (12.7)
	>60	381 (85.8)	86 (64.2)	379 (85.4)	235 (96.3)	173 (96.1)	377 (83.8)

n (%)

2.5 臨床に関する概括評価

エドキサバン トシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

表 2.5.5-5 NVAF 患者を対象とした後期第 II 相試験（併合解析）での主な被験者背景
（安全性解析対象集団）（2/2）

		エドキサバン					ワルファリン N = 450
		30 mg × 1 N = 444	45 mg × 1 N = 134	60 mg × 1 N = 444	30 mg × 2 N = 244	60 mg × 2 N = 180	
CL _{CR} (mL/min)	平均値	80.9	70.5	80.0	86.6	91.8	79.6
	SD	27.36	19.58	27.08	30.13	31.63	28.93
	< 30	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.9)
	≥ 30 ~ ≤ 50	39 (8.8)	21 (15.7)	38 (8.6)	21 (8.6)	11 (6.1)	52 (11.6)
	> 50 ~ ≤ 80	201 (45.3)	72 (53.7)	214 (48.2)	97 (39.8)	65 (36.1)	203 (45.1)
	> 80	202 (45.5)	41 (30.6)	190 (42.8)	126 (51.6)	104 (57.8)	191 (42.4)
ワルファリン治療歴あり		226 (50.9)	112 (83.6)	229 (51.6)	104 (42.6)	60 (33.3)	239 (53.1)
CHADS ₂ スコア	1	99 (22.3)	50 (37.3)	89 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	82 (18.2)
	2	202 (45.5)	44 (32.8)	207 (46.6)	156 (63.9)	113 (62.8)	220 (48.9)
	3	84 (18.9)	27 (20.1)	90 (20.3)	50 (20.5)	44 (24.4)	93 (20.7)
	4	43 (9.7)	10 (7.5)	40 (9.0)	21 (8.6)	19 (10.6)	41 (9.1)
	5	12 (2.7)	2 (1.5)	14 (3.2)	16 (6.6)	4 (2.2)	12 (2.7)
	6	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)

n (%)

NVAF 患者を対象とした後期第 II 相試験のうち、日本で実施された日本 NVAF P2b 試験では、396 名にエドキサバンが投与され、投与期間の中央値は 83 日であった。

主な被験者背景因子に投与群間の不均衡は認められなかった。被験者の平均年齢は約 70 歳であり、男性が約 80%~85%と多かった。平均体重は約 65 kg で、60 kg より重い被験者は約 65%~70%と、他の後期第 II 相試験と比較して体重が軽い被験者が多かった。CL_{CR} が 50 mL/min 未満の被験者は約 10~15%であった。

VKA による治療歴がある被験者は約 85%であった。CHADS₂ スコアは 1~3 点の被験者が多く、4 点以上の被験者は約 10%~15%であった。

NVAF 患者を対象として日本国内で実施された前期第 II 相試験のうち、エドキサバン 5 mg × 1/日（2 週間）、15 mg × 1/日（2 週間）、30 mg × 1/日（2 週間）を漸増法で投与した日本 NVAF P2a 低用量試験には 24 名が組み入れられた。投与期間の中央値は 42 日であった。平均年齢は約 67 歳で、男性が 75%と多かった。平均体重は約 60 kg、CL_{CR} の平均値は約 70 mL/min であった。すべての被験者で VKA による治療歴はなく、CHADS₂ スコアは 2 点以下の被験者のみであった。

エドキサバン 30 mg × 2/日（2 週間）、45 mg × 2/日（4 週間）、60 mg × 2/日（4 週間）を漸増法で投与した日本 NVAF P2a 試験には 32 名が組み入れられた。投与期間の中央値は 70 日であった。平均年齢は約 65 歳で、男性が約 85%と多かった。平均体重は約 65 kg、CL_{CR} の平均値は約 80 mL/min であった。すべての被験者で VKA による治療歴はなく、CHADS₂ スコアは 1 点以下の被験者のみであった。

5.3.2 急性症候性静脈血栓塞栓症患者を対象とした第III相試験での被験者集団の特徴及び曝露の程度

国際共同 VTE P3 試験での安全性評価対象被験者数（エドキサバン投与被験者）は、エドキサバン群（60 mg × 1/日、用量調整因子 [体重 60 kg 以下、CL_{CR} 50 mL/min 以下、ベラパミル又はキニジンの併用] を有する被験者では 30 mg × 1/日）が 4118 名（60 mg × 1/日 3385 名、30 mg × 1/日 733 名）であった。エドキサバン群での投与期間の中央値は 267 日であった。

国際共同 VTE P3 試験全体の安全性評価対象集団での主な被験者背景を表 2.5.5-6 に示す。主要な背景因子に投与群間の明らかな不均衡は認められなかった。

平均年齢は 56 歳であり、75 歳以上の高齢者は 13% を占めていた。性別は男性が約 57% とやや多かった。

体重の平均値は 82 kg で、60 kg 以下の被験者は 12% を占めた。体重 40 kg 以下の被験者は少なく、エドキサバン群 5 名（0.1%）、ワルファリン群 13 名（0.3%）であった。CL_{CR} の平均値は 105 mL/min で、30 mL/min 以上 50 mL/min 以下の被験者は 6% を占めるのみであった。無作為割付時点でベラパミル又はキニジンを使用していた被験者は少なく、0.6% のみであった。無作為割付時点で用量調整を行った被験者は 18% であった。

無作為割付時の診断名は、PE が 41%、DVT が 59% であった。VTE の危険因子として、一時的な危険因子（外傷、手術、固定、エストロゲン療法）のみを有する被験者は 28%、その他が 72% であった。低分子量ヘパリン又は未分画ヘパリンによる初期治療の平均期間は、エドキサバン群 7.5 日、ワルファリン群 8.5 日であった。出血の既往を有する被験者は約 0.8% と少なかった。

表 2.5.5-6 国際共同 VTE P3 試験での主な被験者背景（安全性解析対象集団、全体集団）（1/3）

		エドキサバン群 N = 4118	ワルファリン群 N = 4122
年齢（歳）	M	4118	4122
	平均値	55.7	55.9
	SD	16.28	16.17
	<75	3558 (86.4)	3578 (86.8)
	≥75	560 (13.6)	544 (13.2)
性別	男性	2360 (57.3)	2356 (57.2)
	女性	1758 (42.7)	1766 (42.8)

n (%）、M: データがある被験者数

2.5 臨床に関する概括評価

エドキサバンナトリウム水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

表 2.5.5-6 国際共同 VTE P3 試験での主な被験者背景（安全性解析対象集団、全体集団）（2/3）

		エドキサバン群 N = 4118	ワルファリン群 N = 4122
地域	西欧	680 (16.5)	679 (16.5)
	中欧	468 (11.4)	464 (11.3)
	南欧	586 (14.2)	590 (14.3)
	東欧	483 (11.7)	485 (11.8)
	北欧	174 (4.2)	180 (4.4)
	アジア（中国と日本を除く）	501 (12.2)	503 (12.2)
	日本	106 (2.6)	103 (2.5)
	中国	243 (5.9)	241 (5.8)
	オーストラリア、ニュージーランド	145 (3.5)	145 (3.5)
	南アフリカ、南米	316 (7.7)	312 (7.6)
	北米	416 (10.1)	420 (10.2)
体重 (kg)	M	4106	4109
	平均値	81.8	82.2
	SD	19.48	20.05
	≤ 40 kg	5 (0.1)	13 (0.3)
	> 40 kg	4101 (99.9)	4096 (99.7)
	≤ 60 kg	506 (12.3)	503 (12.2)
CL _{CR} ^a (mL/min)	> 60 kg	3600 (87.7)	3606 (87.8)
	M	3906	3898
	平均値	105.2	104.9
	SD	40.42	40.21
	中央値	100.5	100.9
	最小値	27	25
	最大値	381	310
	15~<30 mL/min	10 (0.3)	10 (0.3)
	≥30~≤50 mL/min	219 (5.6)	218 (5.6)
	>50 mL/min	3677 (94.1)	3670 (94.2)
無作為割付時のベラパミル又はキニジンの併用あり		26 (0.6)	25 (0.6)
無作為割付時の用量調節あり		733 (17.8)	719 (17.4)
診断名	肺塞栓症	1671 (40.6)	1679 (40.7)
	深部静脈血栓症のみ	2447 (59.4)	2443 (59.3)
治験薬投与前の静脈血栓塞栓症の危険因子	一時的な危険因子 ^b のみ	1132 (27.5)	1140 (27.7)
	その他	2986 (72.5)	2982 (72.3)

n (%), M: データがある被験者数

a: eCRF に入力されたデータであり、無作為割付時に音声／ウェブ自動応答システムに登録されたデータとは異なる。

b: 外傷、手術、固定、エストロゲン療法など

2.5 臨床に関する概括評価

エドキサバンナシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

表 2.5.5-6 国際共同 VTE P3 試験での主な被験者背景（安全性解析対象集団、全体集団）（3/3）

		エドキサバン群 N = 4118	ワルファリン群 N = 4122
無作為割付前 48 時間以内の 抗凝固療法	ワルファリン		
	投与せず	3794 (92.1)	3745 (90.9)
	1 回	279 (6.8)	319 (7.7)
	2 回以上	45 (1.1)	58 (1.4)
	低分子量又は未分画ヘパリン		
	投与せず	755 (18.3)	756 (18.3)
低分子量ヘパリン又は未分画 ヘパリンによる初期治療(日)	2 日以内	3260 (79.2)	3262 (79.1)
	2 日を超える	103 (2.5)	104 (2.5)
	M	4118	4122
	平均値	7.5	8.5
	SD	2.85	3.99
	中央値	7.0	8.0
出血の既往		25 (0.6)	37 (0.9)
高血圧の合併		1590 (38.6)	1672 (40.6)
糖尿病の合併		422 (10.3)	442 (10.7)
脂質異常症の合併		908 (22.1)	909 (22.1)
心血管系疾患の合併		546 (13.3)	576 (14.0)
弁膜疾患の合併		133 (3.2)	147 (3.6)
心臓調律異常の合併		284 (6.9)	255 (6.2)
脳血管系疾患の合併		178 (4.3)	146 (3.5)

n (%), M: データがある被験者数

国際共同 VTE P3 試験での日本の被験者は 209 名（エドキサバン群 106 名、ワルファリン群 103 名）であり、試験全体の 2.5%を占めた。

日本人集団での平均年齢は約 65 歳であり、全体集団（56 歳）と比較して高齢であった。平均体重は約 65 kg と全体集団（82 kg）よりも軽量であり、60 kg 以下の被験者は約 40%を占め、全体集団（12%）よりも多かった。CL_{CR} 平均値はエドキサバン群 82 mL/min、ワルファリン群 76 mL/min であり、エドキサバン群でやや高く、全体集団での平均値（105 mL/min）と比較して両群ともに低かった。CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下の日本人被験者の割合はエドキサバン群 17%、ワルファリン群 15%と、投与群間に差はなく、全体集団での割合（6%）よりも多かった。ベラパミル又はキニジンを使用していた日本人被験者は各群 1 名のみであった。無作為割付時点で用量調整を行ったエドキサバン群の日本人被験者は 48%と半数近くを占め、全体集団（18%）と比較して多かった。

これら以外の国際共同 VTE P3 試験の日本人集団での主要な背景因子は、全体集団と同様の傾向であった。

5.3.3 高度腎機能障害患者を対象とした第III相試験での被験者集団の特徴及び曝露の程度

日本 SRI NVAF P3 試験では、高度腎機能障害患者 (CL_{CR} 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満 [血液透析患者を除く]) 15 mg $\times$ 1/日群 (以下 SRI 15 mg 群) に 50 名、腎機能正常又は軽度腎機能障害患者 (CL_{CR} 50 mL/min 以上) 30 mg 群 (30 mg $\times$ 1/日、用量調整因子 [体重 60 kg 以下、ベラパミル又はキニジンの併用] を有する被験者では 15 mg $\times$ 1/日、以下 Normal/MiRI 30 mg 群) に 22 名 (30 mg $\times$ 1/日 14 名、15 mg $\times$ 1/日 8 名)、及び腎機能正常又は軽度腎機能障害患者 60 mg 群 (60 mg $\times$ 1/日、用量調整因子を有する被験者では 30 mg $\times$ 1/日、以下 Normal/MiRI 60 mg 群) に 21 名 (60 mg $\times$ 1/日 13 名、30 mg $\times$ 1/日 8 名) が組み入れられた。投与期間の中央値は 83 日であった。

日本 SRI NVAF P3 試験での主な被験者背景を表 2.5.5-7 に示す。平均年齢は SRI 15 mg 群で 81 歳、Normal/MiRI 30 mg 群及び 60 mg 群では約 70 歳であり、高度腎機能障害患者にはより高齢な患者が多かった。性別は腎機能障害の程度にかかわらず男性が多かった。 CL_{CR} の平均値 (最小値～最大値) は SRI 15 mg 群で 26 (17.2～29.9) mL/min、Normal/MiRI 30 mg 群で 74 (50.3～141.1) mL/min、Normal/MiRI 60 mg 群で 68 (52.0～92.3) mL/min であった。平均体重は SRI 15 mg 群で約 55 kg、Normal/MiRI 30 mg 群及び 60 mg 群では約 65 kg であり、高度腎機能障害患者にはより軽量の患者が多かった。60 kg 以下の被験者は SRI 15 mg 群で 76%、Normal/MiRI 30 mg 群及び 60 mg 群ではその約半分の割合であり、40 kg 未満の被験者は SRI 15 mg 群に 1 名 (2%) 組み入れられた。ベラパミル又はキニジンを使用していた被験者は少なく、SRI 15 mg 群で 8%、Normal/MiRI 60 mg 群で 9.5% であり、Normal/MiRI 30 mg 群にはいなかった。

ワルファリンによる治療歴がある被験者は高度腎機能障害患者で 96%、腎機能正常又は軽度腎機能障害患者で 80% 以上であった。CHADS₂ スコアが 4 点以上の被験者は高度腎機能障害患者で 44%、腎機能正常又は軽度腎機能障害患者では 10% 未満であり、高度腎機能障害患者では CHADS₂ スコアがより高かった。

表 2.5.5-7 日本 SRI NVAF 試験での主な被験者背景 (安全性解析対象集団) (1/2)

		高度腎機能障害	腎機能正常又は軽度腎機能障害	
		15 mg 群 N = 50	30 mg 群 N = 22	60 mg 群 N = 21
年齢 (歳)	平均値 (SD)	80.9 (6.04)	68.0 (8.91)	72.2 (4.58)
性別	男性	28 (56.0)	18 (81.8)	14 (66.7)
	女性	22 (44.0)	4 (18.2)	7 (33.3)
体重 (kg)	平均値 (SD)	54.4 (9.53)	65.0 (12.33)	67.0 (11.53)
	< 40 kg	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	$\geq$ 40 kg	49 (98.0)	22 (100.0)	21 (100.0)
	$\leq$ 60 kg	38 (76.0)	8 (36.4)	8 (38.1)
	> 60 kg	12 (24.0)	14 (63.6)	13 (61.9)

n (%)

2.5 臨床に関する概括評価

エドキサバン・シル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

表 2.5.5-7 日本 SRI NVAF 試験での主な被験者背景（安全性解析対象集団）（2/2）

		高度腎機能障害	腎機能正常又は軽度腎機能障害	
		15 mg 群 N = 50	30 mg 群 N = 22	60 mg 群 N = 21
CL _{CR} (mL/min)	平均値 (SD)	25.5 (3.63)	74.0 (24.43)	68.3 (12.84)
	>15~<30 mL/min	50 (100.0)	—	—
	≥50~≤80 mL/min	—	15 (68.2)	15 (71.4)
	>80 mL/min	—	7 (31.8)	6 (28.6)
ベースライン時のベラパミル又はキニジンの併用あり		4 (8.0)	0 (0.0)	2 (9.5)
ベースライン時の用量調節あり		—	8 (36.4)	8 (38.1)
ベースライン時のワルファリン使用あり		48 (96.0)	20 (90.9)	17 (81.0)
CHADS ₂ スコア	平均値 (SD)	3.5 (1.15)	1.7 (0.94)	2.0 (1.10)

n (%)

日本 SRI DVT P3 試験では、高度腎機能障害患者 (CL_{CR} 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満) 15 mg × 1/日群 (以下 SRI 15 mg 群) に 29 名、軽度腎機能障害患者 (CL_{CR} 30 mL/min 以上 80 mL/min 未満) 30 mg × 1/日群 (以下 MiRI 30 mg 群) に 30 名、及び高度腎機能障害患者 (CL_{CR} 20 mL/min 以上 30 mL/min 未満) フォンダパリヌクス群 (1.5 mg × 1/日、以下 SRI FPX 群) に 21 名が組み入れられた。投与期間の中央値は SRI 15 mg 群で 13 日、MiRI 30 mg 群で 12 日、及び SRI FPX 群で 13 日であった。

日本 SRI DVT P3 試験での主な被験者背景を表 2.5.5-8 に示す。被験者の平均年齢は SRI 15 mg 群で 88 歳、MiRI 30 mg 群で 78 歳、SRI FPX 群では 86 歳であり、高度腎機能障害患者にはより高齢な患者が多かった。性別は、いずれの投与群もほとんどが女性であった。CL_{CR} の平均値 (最小値～最大値) は SRI 15 mg 群で 25 (15.3～30.0) mL/min、MiRI 30 mg 群で 64 (50.7～79.8) mL/min、SRI FPX 群では 26 (22.8～30.0) mL/min であった。平均体重は SRI 15 mg 群で 43 kg、MiRI 30 mg 群で 55 kg、SRI FPX 群では 46 kg であり、高度腎機能障害患者にはより軽量の患者が多かった。高度腎機能障害患者のほとんどは体重 60 kg 以下であり、40 kg 未満の被験者は SRI 15 mg 群の約半数、SRI FPX 群の 4 分の 1 を占めた。手術の種類は、股関節骨折手術が最も多く、SRI 15 mg 群では 79% を占めた。

表 2.5.5-8 日本 SRI DVT P3 試験での主な被験者背景（安全性解析対象集団）（1/2）

		軽度腎機能障害	高度腎機能障害	
		エドキサバン 30 mg × 1 N = 30	エドキサバン 15 mg × 1 N = 29	フォンダパリ ヌクス N = 20
年齢 (歳)	平均値 (SD)	78.1 (6.46)	87.8 (5.46)	85.7 (8.91)
	75 歳未満	8 (26.7)	0 (0.0)	2 (10.0)
	75 歳以上	22 (73.3)	29 (100.0)	18 (90.0)

n (%)

表 2.5.5-8 日本 SRI DVT P3 試験での主な被験者背景（安全性解析対象集団）（2/2）

		軽度腎機能障害	高度腎機能障害	
		エドキサバン 30 mg × 1 N = 30	エドキサバン 15 mg × 1 N = 29	フォンダパリ ヌクス N = 20
性別	男性	3 (10.0)	4 (13.8)	0 (0.0)
	女性	27 (90.0)	25 (86.2)	20 (100.0)
体重 (kg)	平均値 (SD)	54.5 (11.09)	43.1 (8.22)	46.1 (7.96)
	< 40 kg	1 (3.3)	13 (44.8)	5 (25.0)
	≥ 40 kg	29 (96.7)	16 (55.2)	15 (75.0)
	≤ 60 kg	22 (73.3)	28 (96.6)	18 (90.0)
	> 60 kg	8 (26.7)	1 (3.4)	2 (10.0)
CL _{CR} (mL/min)	平均値 (SD)	63.9 (8.51)	24.8 (4.85)	26.4 (2.03)
術式	人工膝関節全置換術	9 (30.0)	5 (17.2)	6 (30.0)
	人工股関節全置換術	8 (26.7)	1 (3.4)	4 (20.0)
	股関節骨折手術	13 (43.3)	23 (79.3)	10 (50.0)

n (%)

5.4 比較的良好にみられる有害事象の評価

5.4.1 出血性イベント

5.4.1.1 心房細動又は非弁膜症性心房細動患者を対象とした臨床試験での出血性イベント

5.4.1.1.1 国際共同AF P3 試験での出血性イベント

5.4.1.1.1.1 国際共同AF P3 試験の全体集団での出血性イベント

国際共同 AF P3 試験の全体集団での、大出血、大出血又は臨床的に重要な出血、及びすべての出血性イベントの年間発現率とワルファリン群に対するハザード比を表 2.5.5-9 に示す。

国際共同 AF P3 試験で安全性の主要評価項目とした大出血の年間発現率は、全体集団のエドキサバン 30 mg 群で 1.61%、エドキサバン 60 mg 群 2.75%、ワルファリン群 3.43%であった。ワルファリン群に対するハザード比は、エドキサバン 30 mg 群 0.47 (95% CI = 0.406~0.548)、エドキサバン 60 mg 群 0.80 (95% CI = 0.707~0.914) であり、エドキサバン 30 mg 群、エドキサバン 60 mg 群のいずれでも、大出血の年間発現率はワルファリン群よりも統計学的に有意に低かった (Cox ハザードモデル、それぞれ $P < 0.0001$ 、 $P = 0.0009$)。

国際共同 AF P3 試験で認められた大出血のうち、頭蓋内出血の年間発現率は、エドキサバン 30 mg 群 0.26%、エドキサバン 60 mg 群 0.39%、ワルファリン群 0.85%であり、エドキサバン 30 mg 群、エドキサバン 60 mg 群ともにワルファリン群よりも統計学的に有意に低かった (Cox ハザードモデル、いずれも $P < 0.0001$)。また、致死的な出血の年間発現率は、エドキサバン 30 mg 群 0.13%、エドキサバン 60 mg 群 0.21%、ワルファリン群 0.38%であり、エドキサバン 30 mg 群、エドキサバン 60 mg 群ともにワルファリン群よりも統計学的に有意に低かった (Cox ハザードモデル、それぞれ $P < 0.0001$ 、 $P = 0.0059$)。致死的な出血のうち頭蓋内で発現したものの年間発現率は、エドキサバン 30 mg 群 0.08%、エドキサバン 60 mg 群 0.15%、ワルファリ

2.5 臨床に関する概括評価

エドキサバン トシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

ン群 0.27%であった。この他の大出血の主な発現部位は、消化管、眼内、肉眼的血尿／尿道が多かった。エドキサバン 60 mg 群での年間発現率がワルファリン群よりもやや高かった大出血の発現部位は、消化管であり (1.51% vs. 1.23%)、エドキサバン 30 mg 群で年間発現率がワルファリン群よりも高い大出血発現部位はなかった。

全体集団での大出血又は臨床的に重要な出血の年間発現率は、エドキサバン 30 mg 群 7.97%、エドキサバン 60 mg 群 11.10%、ワルファリン群 13.02%であった。ワルファリン群に対するハザード比は、エドキサバン 30 mg 群 0.62 (95% CI = 0.575～0.666)、エドキサバン 60 mg 群 0.86 (95% CI = 0.800～0.918) であり、エドキサバン 30 mg 群、エドキサバン 60 mg 群のいずれでも、大出血又は臨床的に重要な出血の年間発現率はワルファリン群よりも統計学的に有意に低かった (Cox ハザードモデル、いずれも $P < 0.0001$)。大出血又は臨床的に重要な出血の主な発現部位は、いずれの投与群でも消化管、皮膚軟部組織、肉眼的血尿／尿道、鼻出血であり、エドキサバン 30 mg 群での年間発現率がワルファリン群よりもやや高かった出血部位は膣 (0.61% vs. 0.47%)、エドキサバン 60 mg 群での年間発現率がワルファリン群よりもやや高かった出血部位は消化管 (3.54% vs. 2.42%)、肉眼的血尿／尿道 (1.87% vs. 1.56%)、鼻出血 (1.67% vs. 1.66%)、膣 (0.63% vs. 0.47%) であった。

全体集団でのすべての出血性イベントの年間発現率は、エドキサバン 30 mg 群 10.68%、エドキサバン 60 mg 群 14.15%、ワルファリン群 16.40%であった。ワルファリン群に対するハザード比は、エドキサバン 30 mg 群 0.66 (95% CI = 0.619～0.706)、エドキサバン 60 mg 群 0.87 (95% CI = 0.816～0.924) であり、エドキサバン 30 mg 群、エドキサバン 60 mg 群のいずれでも、すべての出血性イベントの年間発現率はワルファリン群よりも統計学的に有意に低かった (Cox ハザードモデル、いずれも $P < 0.0001$)。すべての出血性イベントの主な発現部位は、いずれの投与群でも皮膚軟部組織、消化管、鼻出血、肉眼的血尿／尿道であり、エドキサバン 30 mg 群での年間発現率がワルファリン群よりもやや高かった出血部位は膣 (0.68% vs. 0.53%)、エドキサバン 60 mg 群での年間発現率がワルファリン群よりもやや高かった出血部位は消化管 (3.89% vs. 2.62%)、鼻出血 (2.61% vs. 2.38%)、肉眼的血尿／尿道 (1.93% vs. 1.67%)、膣 (0.67% vs. 0.53%) であった。

表 2.5.5-9 出血性イベントの年間発現率: 国際共同 AF P3 (安全性解析対象集団、全体集団) (1/2)

		エドキサバン 30 mg 群 N = 7002	エドキサバン 60 mg 群 N = 7012	ワルファリン群 N = 7012
大出血	イベント数	254	418	524
	患者年	15733.17	15201.44	15278.10
	年間発現率 (%/年)	1.61	2.75	3.43
	ハザード比 (95% CI)	0.47 (0.406, 0.548)	0.80 (0.707, 0.914)	—
	P 値	<0.0001	0.0009	—

2.5 臨床に関する概括評価

エドキサバンナシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

表 2.5.5-9 出血性イベントの年間発現率: 国際共同 AF P3 (安全性解析対象集団、全体集団) (2/2)

		エドキサバン 30 mg 群 N = 7002	エドキサバン 60 mg 群 N = 7012	ワルファリン群 N = 7012
頭蓋内出血	イベント数	41	61	132
	患者年	15879.52	15507.25	15604.53
	年間発現率 (%/年)	0.26	0.39	0.85
	ハザード比 (95% CI)	0.30 (0.215, 0.433)	0.47 (0.344, 0.631)	—
	P 値	<0.0001	<0.0001	—
致死的な出血	イベント数	21	32	59
	患者年	15885.49	15516.15	15619.47
	年間発現率 (%/年)	0.13	0.21	0.38
	ハザード比 (95% CI)	0.35 (0.212, 0.574)	0.55 (0.355, 0.840)	—
	P 値	<0.0001	0.0059	—
致死的な頭蓋内出血	イベント数	12	24	42
	患者年	15885.26	15516.01	15619.10
	年間発現率 (%/年)	0.08	0.15	0.27
	ハザード比 (95% CI)	0.28 (0.147, 0.532)	0.58 (0.349, 0.951)	—
	P 値	0.0001	0.0312	—
大出血又は 臨床的に重要な出血	イベント数	1161	1528	1761
	患者年	14562.52	13759.94	13526.75
	年間発現率 (%/年)	7.97	11.10	13.02
	ハザード比 (95% CI)	0.62 (0.575, 0.666)	0.86 (0.800, 0.918)	—
	P 値	<0.0001	<0.0001	—
すべての出血性イベント	イベント数	1499	1865	2114
	患者年	14032.48	13176.66	12891.56
	年間発現率 (%/年)	10.68	14.15	16.40
	ハザード比 (95% CI)	0.66 (0.619, 0.706)	0.87 (0.816, 0.924)	—
	P 値	<0.0001	<0.0001	—

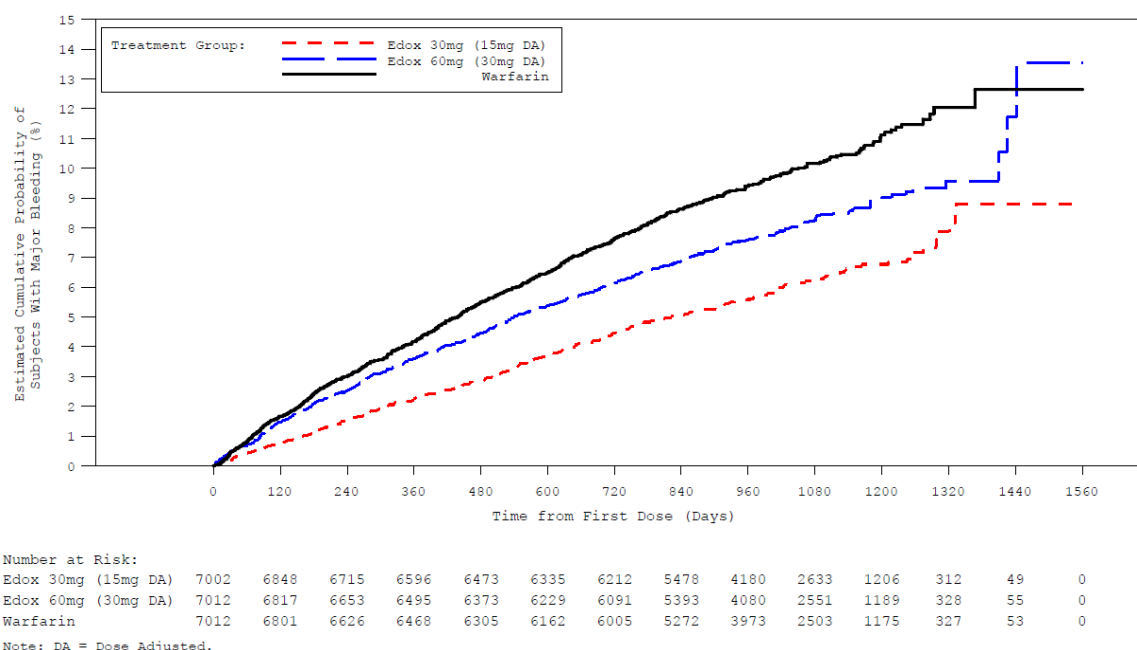
国際共同 AF P3 試験の全体集団での大出血の初回発現までの期間の Kaplan-Meier プロットを [図 2.5.5-1](#) に示す。

全体集団での大出血発現率は、無作為割付直後から試験終了までエドキサバン 30 mg 群が最も低く、エドキサバン 60 mg 群では試験期間を通してワルファリン群よりも低い値で推移した。また、いずれの投与群でも、特定の時期に大出血の発現が集中することはなかった。

頭蓋内出血の発現率と致死的な出血の発現率についても、エドキサバン 30 mg 群及びエドキサバン 60 mg 群では、試験期間を通してワルファリン群よりも低い値で推移した。また、エドキサバン 60 mg 群よりもエドキサバン 30 mg 群での発現率はさらに低い傾向が認められた。

大出血又は臨床的に重要な出血の発現率、及びすべての出血性イベントの発現率も、エドキサバン 30 mg 群、エドキサバン 60 mg 群、及びワルファリン群の関係は大出血の発現率と同様であり、また、特定の時期に発現が集中することはなかった。

図 2.5.5-1 大出血の初回発現までの期間の Kaplan-Meier プロット：国際共同 AF P3（安全性対象集団、全期間、全体集団）



国際共同 AF P3 試験の全体集団でのサブグループ解析の結果、75 歳以上、CHADS₂ スコア 3 点超、アスピリンの併用、アスピリン以外の抗血小板薬の併用、NSAIDs の併用によってエドキサバン 30 mg 群及びエドキサバン 60 mg 群での出血性イベント発現率が高まる可能性が示唆された。また、無作為割付後の CL_{CR} 最小値が低いほど、エドキサバン 30 mg 群及びエドキサバン 60 mg 群での出血性イベント発現率は高まる傾向が認められた。ただし、これらのサブグループでの出血性イベント発現率はワルファリン群よりも低かった。これらの国際共同 AF P3 試験での主要な背景因子、用量調整因子が出血性イベントに及ぼす影響は、「[2.5.5.6 特定の患者集団での安全性評価](#)」に記載する。

5.4.1.1.2 国際共同 AF P3 試験の日本人集団での出血性イベント

国際共同 AF P3 試験の日本人集団での、大出血、大出血又は臨床的に重要な出血、及びすべての出血性イベントの年間発現率とワルファリン群に対するハザード比を表 2.5.5-10 に示す。

国際共同 AF P3 試験で安全性の主要評価項目とした大出血の日本人集団での年間発現率は、いずれの投与群でも全体集団よりもやや高い傾向が認められ、エドキサバン 30 mg 群 1.74%、エドキサバン 60 mg 群 3.38%、ワルファリン群 4.03%であった。ワルファリン群に対するハザード比は、エドキサバン 30 mg 群 0.44 (95% CI = 0.236~0.821)、エドキサバン 60 mg 群 0.84

2.5 臨床に関する概括評価

エドキサバン トシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

(95% CI = 0.509～1.402) であり、エドキサバン 30 mg 群での年間発現率はワルファリン群よりも統計学的に有意に低かった (Cox ハザードモデル、 $P = 0.0099$)。

日本人集団での頭蓋内出血の年間発現率は、いずれの用量のエドキサバン群でもワルファリン群よりも低く、エドキサバン 30 mg 群 0.24%、エドキサバン 60 mg 群 0.61%、ワルファリン群 1.55%であり、全体集団と同様の傾向であった。また、日本人集団での致死的な出血は、エドキサバン 30 mg 群及びエドキサバン 60 mg 群には認められず、ワルファリン群にのみ 1 件発現した (致死的な頭蓋内出血)。日本人集団での大出血の発現部位で最も多かったのは、消化管であり、全体集団と同様であった。

日本人集団での大出血又は臨床的に重要な出血、及びすべての出血性イベントの年間発現率も、概ね大出血の年間発現率と同様の傾向であったものの、エドキサバン 60 mg 群での大出血又は臨床的に重要な出血発現のワルファリン群に対するハザード比は 1.01 であり、エドキサバン 60 mg 群での大出血又は臨床的に重要な出血の年間発現率は、ワルファリン群と同程度であった (19.83% vs. 19.67%)。

表 2.5.5-10 出血性イベントの年間発現率: 国際共同 AF P3 (安全性解析対象集団、日本人集団) (1/2)

		エドキサバン 30 mg 群 N = 337	エドキサバン 60 mg 群 N = 336	ワルファリン群 N = 337
大出血	イベント数	14	27	33
	患者年	805.61	798.92	818.35
	年間発現率 (%/年)	1.74	3.38	4.03
	ハザード比 (95% CI)	0.44 (0.236, 0.821)	0.84 (0.509, 1.402)	—
	P 値	0.0099	0.5144	—
頭蓋内出血	イベント数	2	5	13
	患者年	820.20	823.45	837.12
	年間発現率 (%/年)	0.24	0.61	1.55
致死的な出血	イベント数	0	0	1
	患者年	820.22	823.49	838.37
	年間発現率 (%/年)	0.00	0.00	0.12
致死的な頭蓋内出血	イベント数	0	0	1
	患者年	820.22	823.49	838.37
	年間発現率 (%/年)	0.00	0.00	0.12
大出血又は 臨床的に重要な出血	イベント数	97	129	131
	患者年	697.03	650.46	666.00
	年間発現率 (%/年)	13.92	19.83	19.67
	ハザード比 (95% CI)	0.72 (0.556, 0.935)	1.01 (0.793, 1.296)	—
	P 値	0.0135	0.9118	—

表 2.5.5-10 出血性イベントの年間発現率: 国際共同 AF P3 (安全性解析対象集団、日本人集団) (2/2)

		エドキサバン 30 mg 群 N = 337	エドキサバン 60 mg 群 N = 336	ワルファリン群 N = 337
すべての出血性イベント	イベント数	117	145	155
	患者年	666.20	622.66	629.34
	年間発現率 (%/年)	17.56	23.29	24.63
	ハザード比 (95% CI)	0.72 (0.571, 0.918)	0.95 (0.755, 1.193)	—
	P 値	0.0076	0.6550	—

国際共同 AF P3 試験の日本人集団での大出血発現率の推移は、全体集団での結果と概ね一貫しており、無作為割付直後から試験終了までエドキサバン 30 mg 群が最も低かった。また、エドキサバン 60 mg 群では、150 日目付近から 480 日目付近ではワルファリン群よりもやや高い値で推移したものの、全体的にはワルファリン群と同程度又はやや低い値で推移する傾向が認められた。日本人集団でも全体集団と同様に、大出血の好発時期は認められなかった。日本人集団での頭蓋内出血の発現率と致死的な出血の発現率の推移についても、全体集団での結果と同様の傾向であった。日本人集団での大出血又は臨床的に重要な出血の発現率の推移は、無作為割付直後から試験終了までエドキサバン 30 mg 群が最も低かったものの、エドキサバン 60 mg 群ではワルファリン群よりもやや高い値で推移する傾向が認められた。日本人集団でのすべての出血性イベントの発現率の推移は、無作為割付直後から試験終了までエドキサバン 30 mg が最も低く、エドキサバン 60 mg 群での発現率は、ワルファリン群と同様に推移した。

国際共同 AF P3 試験の日本人集団でのサブグループ解析の結果、75 歳以上、体重 60 kg 超、CHADS₂ スコア 3 点超、アスピリンの併用、アスピリン以外の抗血小板薬の併用によってエドキサバン 30 mg 群及びエドキサバン 60 mg 群での出血性イベント発現率が高まる可能性が示唆された。ただし、これらのサブグループでのエドキサバン群の出血性イベント発現率は、ワルファリン群と同程度もしくはワルファリン群よりも低かった (2.5.5.6 参照)。

5.4.1.1.2 非弁膜症性心房細動患者を対象とした第II相試験での出血性イベント

NVAF 患者を対象とした後期第 II 相試験での大出血又は臨床的に重要な出血の発現率は 30 mg × 1/日群 2.0% (9/444)、45 mg × 1/日群 5.2% (7/134)、60 mg × 1/日群 5.0% (22/444)、30 mg × 2/日群 7.8% (19/244)、60 mg × 2/日群 11.1% (20/180)、及びワルファリン群 4.0% (18/450) であった。1 日 1 回投与では、明らかな用量反応関係は認められず、いずれの投与群でもワルファリン群と同様の発現率であった。1 日 2 回投与では、30 mg × 2/日群と 60 mg × 2/日群の発現率はワルファリン群の発現率よりも高かった。

すべての出血性イベントの発現率は 30 mg × 1/日群 11.9% (53/444)、45 mg × 1/日群 22.4% (30/134)、60 mg × 1/日群 16.2% (72/444)、30 mg × 2/日群 12.7% (31/244)、60 mg × 2/日

群 18.9% (34/180)、及びワルファリン群 14.9% (67/450) であった。1 日 1 回投与では、明らかな用量反応関係は認められなかったものの、45 mg × 1/日群及び 60 mg × 1/日群の発現率はワルファリン群の発現率よりも高かった。1 日 2 回投与では、60 mg × 2/日群の発現率はワルファリン群の発現率よりも高かった。

NVAF 患者を対象とした後期第 II 相試験のうち、日本国内で実施した日本 NVAF P2b 試験での大出血又は臨床的に重要な出血の発現率は 30 mg × 1/日群で 1.5% (2/130)、45 mg × 1/日群で 5.2% (7/134)、60 mg × 1/日群で 5.4% (7/130)、及びワルファリン群で 3.2% (4/125) であった。また、すべての出血性イベントの発現率は 30 mg × 1/日群で 18.5% (24/130)、45 mg × 1/日群で 22.4% (30/134)、60 mg × 1/日群で 27.7% (36/130)、及びワルファリン群で 20.0% (25/125) であった。大出血又は臨床的に重要な出血の発現率、すべての出血性イベントの発現率のいずれについても、ワルファリン群と各エドキサバン群の間に明らかな発現率の差は認められなかった。また、エドキサバン群では用量増加に伴って発現率が上昇する傾向が認められたものの、統計学的に有意な用量反応関係ではなかった。一方、エドキサバンの薬物動態パラメータ ($AUC_{0-24h,ss}$ 、 $C_{max,ss}$ 、 $C_{min,ss}$) と出血性イベント発現の相関をロジスティック回帰分析によって検討したところ、出血性イベント発現と $AUC_{0-24h,ss}$ 、 $C_{max,ss}$ 、又は $C_{min,ss}$ の関係はいずれも統計学的に有意であり ($P < 0.001$)、これら曝露指標の増加に伴ってイベント発現率は上昇した。

NVAF 患者を対象とした後期第 II 相試験のうち、1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与を比較した欧米 NVAF P2b 試験では、大出血は、30 mg × 2/日群の 5 名 (2.0%)、60 mg × 1/日群の 1 名 (0.4%)、60 mg × 2/日群の 6 名 (3.3%)、ワルファリン群の 1 名 (0.4%) に認められ、30 mg × 1/日群で大出血は発現しなかった。エドキサバン群での大出血発現被験者 12 名中 11 名は 1 日 2 回投与群であった。

大出血又は臨床的に重要な出血の発現率は、30 mg × 1/日群 3.0% (7/235)、30 mg × 2/日群 7.8% (19/244)、60 mg × 1/日群 3.8% (9/234)、60 mg × 2/日群 10.6% (19/180)、ワルファリン群 3.2% (8/250) であった。1 日 1 回投与では、いずれの投与群でもワルファリン群と同様の発現率であった。1 日 2 回投与では、30 mg × 2/日群と 60 mg × 2/日群の発現率はワルファリン群の発現率よりも高かった。

すべての出血性イベントの発現率は、30 mg × 1/日群 5.5% (13/235)、30 mg × 2/日群 12.7% (31/244)、60 mg × 1/日群 7.3% (17/234)、60 mg × 2/日群 18.3% (33/180)、ワルファリン群 8.0% (20/250) であった。1 日 1 回投与では、30 mg × 1/日群ではワルファリン群の発現率よりも低く、60 mg × 1/日群ではワルファリン群と同様の発現率であった。1 日 2 回投与では、30 mg × 2/日群と 60 mg × 2/日群の発現率はワルファリン群の発現率よりも高かった。

NVAF 患者を対象とした前期第 II 相試験では、大出血は認められず、臨床的に重要な出血は 30～60 mg × 2/日を投与した日本 NVAF P2a 試験で 32 名中 3 名 (9.4%) に認められた。また、

出血性イベントの発現率は、エドキサバン 5～30 mg × 1/日を投与した日本 NVAf P2a 低用量試験で 12.5% (3/24)、エドキサバン 30～60 mg × 2/日を投与した日本 NVAf P2a 試験で 46.9% (15/32) であった。

5.4.1.1.3 心房細動又は非弁膜症性心房細動患者での出血性イベントの結論

国際共同 AF P3 試験の全体集団での大出血の年間発現率は、エドキサバン 30 mg 群で 1.61% (ワルファリン群に対するハザード比 0.47)、エドキサバン 60 mg 群で 2.75% (ワルファリン群に対するハザード比 0.80) であり、ワルファリン群での発現率 3.43% よりも統計学的に有意に低く (Cox ハザードモデル、それぞれ $P < 0.0001$ 、 $P = 0.0009$)、AF 患者にエドキサバン 30 mg (用量調整因子のある患者には 15 mg) 又は 60 mg (用量調整因子のある患者には 30 mg) を 1 日 1 回投与したときの大出血発現リスクは、標準的治療薬であるワルファリンよりも低いことが確認された。大出血発現率は無作為割付直後からエドキサバン 30 mg 群で最も低く推移し、エドキサバン 60 mg 群でも試験期間を通してワルファリン群よりも低い値で推移した。したがって、エドキサバンは、臨床上問題となる大出血の発現リスクがワルファリン投与よりも低い状態が維持されたまま、AF 患者に長期にわたって投与可能であると考ええる。

さらに、大出血のうち、頭蓋内出血発現のワルファリン群に対する相対リスクは、エドキサバン 30 mg 群で 70%、エドキサバン 60 mg 群で 53% 低く、エドキサバン投与による AF 患者での頭蓋内出血発現リスクはワルファリンよりも低いものと考ええる。また、致死的な出血の年間発現率についても、エドキサバン 30 mg 群、エドキサバン 60 mg 群のいずれもワルファリン群より低く (それぞれ 0.13%、0.21%、0.38%)、エドキサバン投与による AF 患者での致死的な出血の発現リスクはワルファリンよりも低いと考える。

また、大出血又は臨床的に重要な出血の年間発現率、及び小出血も加えたすべての出血性イベントの年間発現率についても、エドキサバン 30 mg 群、エドキサバン 60 mg 群のいずれでもワルファリン群より統計学的に有意に低く (Cox ハザードモデル、いずれも $P < 0.0001$)、臨床的に重要な出血と小出血を含めても、AF 患者でのエドキサバン 30 mg 又はエドキサバン 60 mg 投与による出血リスクはワルファリンよりも低いことが確認された。ただし、エドキサバン 30 mg 群では膣、エドキサバン 60 mg 群では消化管、鼻出血、肉眼的血尿/尿道、膣での出血性イベントの年間発現率がワルファリン群よりもやや高く、これらの出血に注意が必要であると考ええる。

一方、国際共同 AF P3 試験の日本人集団での出血性イベントの年間発現率は、すべての投与群で全体集団よりも高い傾向が認められた。しかし、エドキサバン 30 mg 群では、大出血、大出血又は臨床的に重要な出血、及びすべての出血性イベントの年間発現率のいずれについても、ワルファリン群より低い傾向が認められ、日本人集団と全体集団との一貫性が認められた。また、エドキサバン 60 mg 群では、大出血又は臨床的に重要な出血の年間発現率がワルファリン群と同程度であったものの、大出血、及びすべての出血性イベントの年間発現率はワルファリン群よりも低い傾向が認められ、日本人集団と全体集団で概ね一貫していた。したがって、日本人 AF 患者でのエドキサバン投与による出血リスクは、ワルファリン投与時よりも低いもの

と考える。

AF 患者又は NVAf 患者でのエドキサバン投与時の出血性イベント発現は、エドキサバンの用量及び血漿中濃度に依存的であった。国際共同 AF P3 試験の全体集団のエドキサバン 60 mg 群での大出血、大出血又は臨床的に重要な出血、及びすべての出血性イベントの年間発現率は、いずれもエドキサバン 30 mg 群よりも高かった。また、日本人 NVAf 患者を対象とした日本 NVAf P2b 試験では、統計学的に有意な用量反応関係は認められなかったものの、エドキサバンを約 3 ヶ月投与した際の大出血又は臨床的に重要な出血の発現率、及びすべての出血性イベントの発現率は用量の増加に伴って上昇した。さらに、エドキサバンの曝露 ($AUC_{0-24h,ss}$ 、 $C_{max,ss}$ 、 $C_{min,ss}$) 上昇に伴ってすべての出血性イベントの発現率は上昇することが推定された。したがって、エドキサバンの用量の増加及び血漿中濃度の上昇に伴って、AF 患者又は NVAf 患者での出血性イベントの発現率は上昇するものとする。

NVAf 患者でエドキサバンの 1 日投与回数を検討した欧米 NVAf P2b 試験では、大出血のほとんどが 1 日 2 回投与群で認められた。また、エドキサバンを約 3 ヶ月投与した際の大出血又は臨床的に重要な出血の発現率、及び出血性イベントの発現率は、エドキサバン 1 日 1 回投与ではいずれの投与群でもワルファリン群と同様の発現率であったのに対し、エドキサバン 1 日 2 回投与では、ワルファリン群の発現率よりも高かった。したがって、出血リスクの観点から、エドキサバンの 1 日投与回数は 1 回とすることが適当と考える。

以上、AF 患者又は NVAf 患者での脳卒中又は全身性塞栓症の発症抑制を目的としてエドキサバンを長期間投与する場合、エドキサバン 30 mg (用量調整因子を有する患者では 15 mg) 1 日 1 回投与及びエドキサバン 60 mg (用量調整因子を有する患者では 30 mg) 1 日 1 回投与のいずれでも、ワルファリン投与より出血リスクは低いと判断した。特に、頭蓋内出血や致死的な出血といった臨床的に重大な転帰に至る出血の発現リスクは、ワルファリンよりもエドキサバンで低いと考える。また、エドキサバン投与時の出血リスクは用量及び濃度依存的であるため、出血リスクが高まる可能性がある因子 (体重 60 kg 以下、 CL_{CR} 50 mL/min 以下、ベラパミル又はキニジンもしくはこれらと同程度にエドキサバンの曝露量を上昇させることが明らかな P-gp 阻害薬との併用) を有する患者では、国際共同 AF P3 試験で設定した用量調整規定と同様に、エドキサバンを半量に減量することで出血リスクを適切にコントロール可能であるとする。ただし、出血はエドキサバンの抗凝固作用に基づく副作用であるため、他の抗凝固薬と同様に、エドキサバン投与中は、頭蓋内、後腹膜、髄腔内、及び眼内などの重大な転帰に至る可能性がある部位の出血に注意し、慎重な観察が必要である。また、消化管や膣などからの出血はワルファリン投与よりも発現率が高い可能性があるため、留意する必要がある。

5.4.1.2 急性症候性静脈血栓塞栓症患者を対象とした第Ⅲ相試験での出血性イベント

5.4.1.2.1 国際共同 VTE P3 試験の全体集団での出血性イベント

国際共同 VTE P3 試験の全体集団での、大出血、大出血又は臨床的に重要な出血、及びすべての出血性イベントの発現率とワルファリン群に対するハザード比を表 2.5.5-11 に示す。

国際共同 VTE P3 試験で安全性の主要評価項目とした大出血又は臨床的に重要な出血の発現

2.5 臨床に関する概括評価

エドキサバン・シル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

率は、エドキサバン群 8.5%、ワルファリン群 10.3% (ハザード比 0.81 [95% CI = 0.705~0.936]) であり、エドキサバン群での発現率はワルファリン群よりも統計学的に有意に低かった (Cox 比例ハザードモデル、 $P = 0.004$)。大出血又は臨床的に重要な出血の主な発現部位は、膣、消化管、肉眼的血尿／尿道、鼻出血であり、エドキサバン群での発現率がワルファリン群よりも高かった出血部位は膣 (4.6% vs. 3.2%)、消化管 (2.4% vs. 2.3%)、鼻出血 (1.1% vs. 0.9%) であった。

国際共同 VTE P3 試験の全体集団での大出血の発現率は、エドキサバン群 1.4%、ワルファリン群 1.6% (ハザード比 0.84 [95% CI = 0.592~1.205]) とエドキサバン群でやや低かった。大出血のうち、頭蓋内出血の発現率はエドキサバン群で低く (0.1% vs. 0.4%)、致死的な出血の発現率もエドキサバン群で低かった (0.1%未満 vs. 0.2%)。さらに、致死的な頭蓋内出血はエドキサバン群では認められず、ワルファリン群のみで 6 名 (0.1%) に認められた。大出血の発現部位でエドキサバン群でワルファリン群よりも多かったのは、消化管 (0.7% vs. 0.4%) と膣 (0.5% vs. 0.2%) であった。

国際共同 VTE P3 試験の全体集団でのすべての出血性イベントの発現率は、エドキサバン群 21.7%、ワルファリン群 25.6% (ハザード比 0.82 [95% CI = 0.750~0.896]) であり、エドキサバン群での発現率はワルファリン群よりも統計学的に有意に低かった (Cox 比例ハザードモデル、 $P < 0.0001$)。すべての出血性イベントの主な発現部位は、膣、皮膚軟部組織、鼻出血、消化管、口腔／咽頭、肉眼的血尿／尿道、穿刺部位であり、エドキサバン群での発現率がワルファリン群よりも高かった出血部位は膣 (9.0% vs. 7.1%) と消化管 (4.2% vs. 3.6%) であった。

表 2.5.5-11 出血性イベント発現率: 国際共同 VTE P3 (安全性解析対象集団、全体集団)

		エドキサバン群 N = 4118	ワルファリン群 N = 4122
大出血	発現被験者数 (%)	56 (1.4)	66 (1.6)
	ハザード比 (95% CI)	0.84 (0.592, 1.205)	
	P 値	0.3521	
頭蓋内出血	発現被験者数 (%)	5 (0.1)	18 (0.4)
致死的な出血	発現被験者数 (%)	2 (<0.1)	10 (0.2)
致死的な頭蓋内出血	発現被験者数 (%)	0 (0.0)	6 (0.1)
大出血又は臨床的に重要な出血	発現被験者数 (%)	349 (8.5)	423 (10.3)
	ハザード比 (95% CI)	0.81 (0.705, 0.936)	
	P 値	0.0040	
すべての出血性イベント	発現被験者数 (%)	895 (21.7)	1056 (25.6)
	ハザード比 (95% CI)	0.82 (0.750, 0.896)	
	P 値	<0.0001	

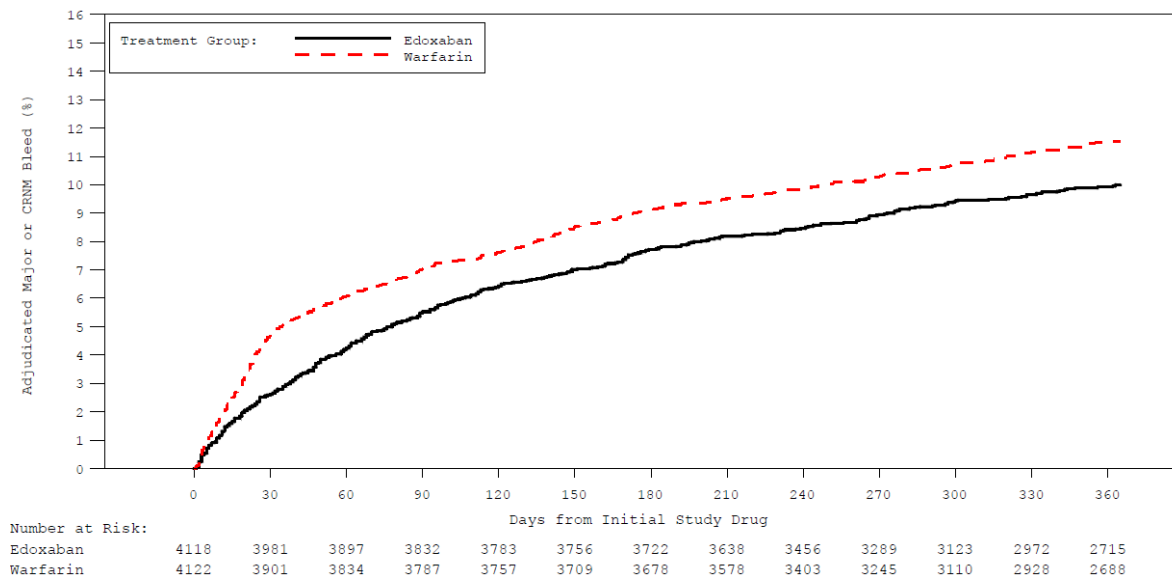
n (%)

国際共同 VTE P3 試験の全体集団での、大出血又は臨床的に重要な出血の初回発現までの期間の Kaplan-Meier プロットを図 2.5.5-2 に示す。

エドキサバン群での大出血又は臨床的に重要な出血の発現率は、無作為割付直後からワルフ

アリン群よりも低い傾向を示し、この傾向は無作為割付後1年の時点まで持続した。

図 2.5.5-2 大出血又は臨床的に重要な出血の初回発現までの期間の Kaplan-Meier プロット：
国際共同 VTE P3（安全性対象集団、全期間、全体集団）



国際共同 VTE P3 試験の全体集団でのサブグループ解析の結果、75 歳以上、女性、 CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下、アスピリンの併用、アスピリン以外の抗血小板薬の併用、強力な P-gp 阻害薬（ケトコナゾール、イトラコナゾール、エリスロマイシン、アジスロマイシン、クラリスロマイシン）の併用、NSAIDs の併用によってエドキサバン群での出血性イベントの発現率が高まる可能性が示唆された。ただし、これらのサブグループでの出血性イベント発現率は、概ねワルファリン群よりも低かった。これら国際共同 VTE P3 試験での主要な背景因子、用量調整因子、及びヘパリンによる初期治療期間が出血性イベントに及ぼす影響は、「2.5.5.6 特定の患者集団での安全性評価」で記載する。

5.4.1.2.2 国際共同VTE P3 試験の日本人集団での出血性イベント

国際共同 VTE P3 試験の日本人集団での、大出血、大出血又は臨床的に重要な出血、及びすべての出血性イベントの発現率とワルファリン群に対するハザード比を表 2.5.5-12 に示す。

国際共同 VTE P3 試験で安全性の主要評価項目とした大出血又は臨床的に重要な出血の発現率は、日本人集団のエドキサバン群で 10.4%、ワルファリン群で 15.5%（ハザード比 0.67 [95% CI = 0.307~1.471]）とエドキサバン群で低く、全体集団と整合した結果であった。

国際共同 VTE P3 試験の日本人集団での大出血の発現率も、エドキサバン群 0.9%、ワルファリン群 3.9%とエドキサバン群で低く、全体集団と整合していた。大出血のうち、頭蓋内出血、及び致死的な出血は日本人集団のエドキサバン群には認められず、ワルファリン群に致死的な頭蓋内出血が 1 名に認められた。エドキサバン群の 1 名で認められた大出血は出血性関節症であり、手術に関連した出血であった。

国際共同 VTE P3 試験の日本人集団でのすべての出血性イベントの発現率は、エドキサバン群 34.0%、ワルファリン群 44.7%（ハザード比 0.71 [95% CI = 0.461~1.099]）と、全体集団での発現率（それぞれ 21.7%、25.6%）よりも高い傾向が認められたものの、エドキサバン群での発現率が低く、全体集団と整合した結果であった。

表 2.5.5-12 出血性イベントの発現率: 国際共同 VTE P3（安全性解析対象集団、日本人集団）

		エドキサバン群 N = 106	ワルファリン群 N = 103
大出血	発現被験者数 (%)	1 (0.9)	4 (3.9)
	ハザード比 (95% CI)	— (—, —)	
頭蓋内出血	発現被験者数 (%)	0 (0.0)	1 (1.0)
致死的な出血	発現被験者数 (%)	0 (0.0)	1 (1.0)
致死的な頭蓋内出血	発現被験者数 (%)	0 (0.0)	1 (1.0)
大出血又は臨床的に重要な出血	発現被験者数 (%)	11 (10.4)	16 (15.5)
	ハザード比 (95% CI)	0.67 (0.307, 1.471)	
すべての出血性イベント	発現被験者数 (%)	36 (34.0)	46 (44.7)
	ハザード比 (95% CI)	0.71 (0.461, 1.099)	

n (%)

国際共同 VTE P3 試験の日本人集団での大出血又は臨床的に重要な出血の発現率の推移には、全体集団ほどの明確な投与群間の差は認められなかったものの、日本人集団の被験者数が少ない（全体集団の 2.5%）ことを勘案すると、全体集団と大きな違いはないと考えられた。

国際共同 VTE P3 試験の日本人集団でのサブグループ解析の結果、女性、体重 60 kg 以下の被験者ではエドキサバン群での出血性イベントの発現率が高い傾向が認められた。しかし、これらのサブグループでのエドキサバン群の出血性イベント発現率は、概ねワルファリン群よりも低かった（2.5.5.6 参照）。

5.4.1.2.3 急性症候性静脈血栓塞栓症患者での出血性イベントの結論

国際共同 VTE P3 試験の全体集団での結果では、臨床現場で特に重要と考えられる大出血又は臨床的に重要な出血のエドキサバン群での発現率は 8.5%（ハザード比 0.81）であり、ワルファリン群での発現率 10.3%よりも統計学的に有意に低く（Cox 比例ハザードモデル、 $P = 0.004$ ）、急性症候性 VTE 患者にエドキサバン 60 mg（用量調整因子のある患者には 30 mg）を投与したときのこれら出血の発現リスクは、標準的治療薬であるワルファリンよりも低いことが確認された。大出血又は臨床的に重要な出血の発現率に見られたエドキサバン群とワルファリン群の差は、無作為割付直後から認められ、エドキサバン群でのワルファリン群に対する相対リスク低下は 1 年後にも持続して認められた。したがって、エドキサバンは、大出血及び臨床的に重要な出血といった医学的に問題となる出血の発現リスクがワルファリン投与よりも低い状態を長期にわたって維持しつつ、急性症候性 VTE 患者の治療及び再発抑制を目的として投与可能であると考えられる。

さらに、大出血のうち、頭蓋内出血のワルファリン群に対する相対リスクは約 75% 低く、エドキサバン投与による急性症候性 VTE 患者での頭蓋内出血の発現リスクはワルファリンよりも低いものとする。また、致死的な出血についても、ワルファリン群では 4122 名中 10 名に発現したのに対し、エドキサバン群では 4118 名中 2 名のみの発現であり、急性症候性 VTE 患者での致死的な出血の発現リスクはワルファリンよりもエドキサバンの方が低いと考える。さらに、致死的な頭蓋内出血はエドキサバン群では認められず、ワルファリン群では 6 名に発現していることから、エドキサバン投与による致死的な頭蓋内出血の発現リスクはワルファリンよりも低いと考える。

また、大出血又は臨床的に重要な出血に小出血も加えたすべての出血性イベントの発現率についても、エドキサバン群ではワルファリン群よりも統計学的に有意に低く (21.7% vs. 25.6%、ハザード比 0.82、 $P < 0.0001$)、小出血を含めても急性症候性 VTE 患者でのエドキサバン投与による出血リスクはワルファリンよりも低いことが確認された。

一方、国際共同 VTE P3 試験の日本人集団での結果は、大出血又は臨床的に重要な出血、及びすべての出血性イベントの発現率がエドキサバン群、ワルファリン群ともに全体集団よりも高い傾向が認められたものの、大出血、大出血又は臨床的に重要な出血、すべての出血性イベントの発現率のいずれでも、エドキサバン群ではワルファリン群よりも低い傾向が認められ、日本人集団と全体集団との一貫性が確認された。日本人集団のエドキサバン群では頭蓋内出血又は致死的な出血は認められておらず、大出血発現率、及び大出血の中でも特に重大な出血の発現状況も全体集団での結果と整合していた。したがって、日本人急性症候性 VTE 患者であっても、VTE 治療及び再発抑制を目的としたエドキサバン投与の出血リスクは、ワルファリンよりも低いものとする。

以上、VTE 治療及び再発抑制を目的としたエドキサバン投与は、長期にわたる場合であってもワルファリン投与より出血リスクが低いと判断した。ただし、出血はエドキサバンの抗凝固作用に基づく副作用であるため、他の抗凝固薬と同様に、エドキサバン投与中は、頭蓋内、後腹膜、髄腔内、及び眼内などの重大な転帰に至る可能性がある部位の出血に注意し、慎重な観察が必要である。また、消化管や膣などからの出血は、ワルファリン投与よりも発現率が高い可能性があるため、留意する必要がある。

5.4.1.3 高度腎機能障害患者を対象とした第Ⅲ相試験での出血性イベント

日本 SRI NVAf P3 試験で大出血は認められなかった。臨床的に重要な出血は、Normal/MiRI 60 mg 群の 1 名 (4.8%) のみに認められ、腎機能の違いによる明らかな発現率の差は認められなかった。すべての出血性イベントの発現率は、SRI 15 mg 群 20.0% (10/50)、Normal/MiRI 30 mg 群 22.7% (5/22)、及び Normal/MiRI 60 mg 群 23.8% (5/21) であり、腎機能の違いによる明らかな発現率の差は認められなかった。

日本 SRI DVT P3 試験で大出血は認められなかった。臨床的に重要な出血は SRI 15 mg 群の 1 名 (3.4%)、MiRI 30 mg 群の 2 名 (6.7%) に認められ、腎機能障害の程度の違いによる明ら

かな発現率の差は認められなかった。また、すべての出血性イベントの発現率は、SRI 15 mg 群 20.7% (6/29)、MiRI 30 mg 群 33.3% (10/30) であり、腎機能障害の程度の違いによる明らかな発現率の差は認められなかった。

日本 SRI DVT P3 試験での CL_{CR} が 20 mL/min 以上 30 mL/min 未満の患者では、臨床的に重要な出血は SRI 15 mg 群の 1 名 (4.5%) と SRI FPX 群の 1 名 (5.0%) に認められ、薬剤群間に明らかな発現率の差は認められなかった。また、すべての出血性イベントの発現率は、SRI 15 mg 群 22.7% (5/22)、SRI FPX 群 40.0% (8/20) であり、SRI 15 mg 群での発現率が SRI FPX 群よりもやや低かった。

以上のように、高度腎機能障害を有する NVAf 患者にエドキサバン 15 mg × 1/日を投与した際の出血性イベントの発現は、腎機能正常又は軽度腎機能障害を有する NVAf 患者にエドキサバン 60 mg × 1/日を投与した際と同様であった。

また、高度腎機能障害を有する下肢整形外科手術施行患者にエドキサバン 15 mg × 1/日を投与した際の出血性イベントの発現は、軽度腎機能障害を有する下肢整形外科手術施行患者にエドキサバン 30 mg × 1/日を投与した際と同様であった。さらに、 CL_{CR} が 20 mL/min 以上 30 mL/min 未満の高度腎機能障害を有する下肢整形外科手術施行患者にエドキサバン 15 mg × 1/日を投与した際のすべての出血性イベントの発現率は、フォンダパリヌクス 1.5 mg × 1/日を投与した際の発現率よりもやや低かった。

5.4.2 肝関連イベント

国際共同 AF P3 試験で ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上を示した被験者の割合には、投与群間の明らかな違いは認められなかった (エドキサバン 30 mg 群 2.3% [161/6915]、エドキサバン 60 mg 群 2.5% [170/6886]、ワルファリン群 2.4% [163/6920])。総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上を示した被験者の割合にも、投与群間の明らかな違いは認められなかった (それぞれ 2.3% [158/6915]、2.4% [168/6886]、2.3% [161/6920])。

また、国際共同 VTE P3 試験でも、ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上を示した被験者の割合には、エドキサバン群とワルファリン群の明らかな違いは認められなかった (2.7% [106/3901] vs. 2.6% [100/3903])。総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上を示した被験者の割合は、エドキサバン群 1.1% [41/3901]、ワルファリン群 0.6% [24/3905] と、エドキサバン群でわずかに高かったものの、著しくワルファリン群を上回るものではなかった。

国際共同 AF P3 試験での肝関連イベント (イベント評価委員会の肝臓専門医による判定で肝障害が確認された有害事象) の発現率は、エドキサバン 30 mg 群 2.1% (146/7002)、エドキサバン 60 mg 群 2.1% (145/7012)、ワルファリン群 2.1% (144/7012) であり、投与群間に差は認められなかった。このうち、肝臓専門医によって重度と判定された肝関連イベントの発現率はエドキサバン 30 mg 群 0.4% (30/7002)、エドキサバン 60 mg 群 0.4% (28/7012)、ワルファリン群 0.3% (21/7012) であり、投与群間に明らかな違いは認められなかった。また、肝臓専門

2.5 臨床に関する概括評価

エドキサバン・シル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

医による判定では、いずれの投与群でも肝細胞障害に分類されるものが多かった。日本人集団での肝関連イベントの発現率には、ワルファリン群と比較してエドキサバン 30 mg 群又はエドキサバン 60 mg 群で高い傾向は認められなかった（エドキサバン 30 mg 群 1.5% [5/337]、エドキサバン 60 mg 群 3.0% [10/336]、ワルファリン群 3.6% [12/337]）。

国際共同 VTE P3 試験での肝関連イベントの発現率には、投与群間の明らかな違いは認められなかった（エドキサバン群 1.4% [59/4118]、ワルファリン群 1.2% [48/4122]）。肝臓専門医によって判定された肝障害の性質は、いずれの投与群も肝細胞障害に分類されるイベントが多く、また、重度と判定された肝関連イベント発現頻度にも投与群間の明らかな違いはなかった。日本人集団のエドキサバン群では、肝臓専門医による判定を要する肝関連イベントは発現しなかった。

イベント評価委員会の肝臓専門医によって重大な薬剤性肝障害が将来発現する可能性が示唆される Hy's rule（ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍を超え、総ビリルビンが基準値上限の 2 倍を超え、かつ ALP の上昇は基準値上限の 2 倍未満であって、他にトランスアミナーゼと総ビリルビンの上昇を説明する要因がない）に該当すると判定された被験者は、国際共同 AF P3 試験で 3 名（エドキサバン 30 mg 群 1 名、エドキサバン 60 mg 群 2 名、ワルファリン群 0 名）、国際共同 VTE P3 試験で 2 名（エドキサバン群 0 名、ワルファリン群 2 名）であった。

国際共同 AF P3 試験のエドキサバン群で Hy's rule に該当した被験者 3 名のうち、エドキサバン 30 mg 群の 1 名はうつ血性心不全を合併しており、心筋症の悪化による入院時に肝機能検査値の異常が認められたもので、エドキサバン投与中止後に検査値の正常化が確認されている。エドキサバン 60 mg 群の 1 名は、Hy's rule に該当するとされた肝機能検査値異常が発現した後に、以前からの長期にわたる肝硬変の存在が明らかになっており、当初の Hy's rule に該当すると判定された肝機能検査値異常は、エドキサバンの休薬によって改善が認められた。エドキサバン 60 mg 群のもう 1 名は、1 日に 1～2 杯の飲酒歴があり、治験開始前から無症候性の肝機能検査値異常が認められていた。この被験者ではエドキサバン投与中止後に、特段の治療を要することなく検査値の正常化が確認されている。

国際共同 VTE P3 試験のワルファリン群で Hy's rule に該当した被験者 2 名のうち 1 名は、無作為割付時にジクロフェナクを併用しており、無作為割付後 6 ヶ月時点で肝機能検査値異常が認められ、その 3 ヶ月半後に劇症肝炎により死亡した。ワルファリン群でのもう 1 名は無作為割付後 11 ヶ月時点で胆管閉塞を発症したもので、1 ヶ月以内に消失が確認されている。

以上のように、AF 患者にエドキサバン 30 mg（用量調整因子を有する患者では 15 mg）を 1 日 1 回、又はエドキサバン 60 mg（用量調整因子を有する患者では 30 mg）を 1 日 1 回、約 2.5 年間投与したときの肝機能検査値の上昇の程度と肝関連イベントの発現率は、ワルファリン群と同程度であり、肝関連イベントの性質と重症度は同様と考えられる。また、急性症候性 VTE 患者にエドキサバン 60 mg（用量調整因子を有する患者では 30 mg）を 1 日 1 回、3～12 ヶ月投与したときの肝機能検査値の上昇の程度と肝関連イベントの発現率は、ワルファリン群と同

程度であり、肝関連イベントの性質と重症度にも大きな差はないと考えられる。したがって、エドキサバンの重大な薬剤性肝障害の発現リスクは、ワルファリンを明らかに上回るとは考えられないものの、肝機能障害は臨床試験でも認められているため、現在の添付文書にあるとおり、副作用として肝機能障害が発現する可能性があることを注意喚起することが適切であると考ええる。また、エドキサバン投与に伴う肝障害の発現は、日常診療で通常実施される頻度でAST、ALT、及び総ビリルビンなどの肝機能検査値を測定することでモニター可能であると考ええる。

5.4.3 出血性イベントを除くその他の有害事象

5.4.3.1 心房細動又は非弁膜症性心房細動患者を対象とした臨床試験でのその他の有害事象

5.4.3.1.1 国際共同AF P3 試験でのその他の有害事象

国際共同 AF P3 試験で報告された出血性イベントを除く有害事象の発現率は、エドキサバン 30 mg 群 83.8% (5868/7002)、エドキサバン 60 mg 群 83.7% (5866/7012)、ワルファリン群 83.7% (5867/7012) であり、投与群間に差は認められなかった。出血性イベントを除く比較的よくみられる有害事象（いずれかのエドキサバン群で発現率 8%以上）は、尿路感染、鼻咽頭炎、末梢性浮腫、気管支炎であり、これらの事象のエドキサバン 30 mg 群又はエドキサバン 60 mg 群での発現率は、ワルファリン群と同程度又はより低かった。

出血性イベントを除く重度の有害事象の発現率は、エドキサバン 30 mg 群 18.1% (1270/7002)、エドキサバン 60 mg 群 17.1% (1201/7012)、及びワルファリン群 18.3% (1280/7012) であり、投与群間に明らかな差は認められなかった。出血性イベントを除く比較的よくみられる重度の有害事象（いずれかのエドキサバン群で発現率 0.5%以上）は、心不全、うっ血性心不全、肺炎、心房細動、転倒、慢性閉塞性肺疾患であり、ワルファリン群と比較して特に発現率が高く、エドキサバンの用量に依存的な重度の有害事象は認められなかった。

日本人集団での出血性イベントを除く有害事象の発現率は、エドキサバン 30 mg 群 94.4% (318/337)、エドキサバン 60 mg 群 94.9% (319/336)、ワルファリン群 96.4% (325/337) であり、全体集団と同様に投与群間に差は認められなかった。出血性イベント以外の比較的よくみられる有害事象（いずれかのエドキサバン群で発現率 10%以上）は、鼻咽頭炎、背部痛、糖尿病、下痢であった。日本人集団での出血性イベントを除く重度の有害事象の発現率は、エドキサバン 30 mg 群 6.8% (23/337)、エドキサバン 60 mg 群 8.9% (30/336)、ワルファリン群 8.6% (29/337) であり、エドキサバン 30 mg 群で最も低く、エドキサバン 60 mg 群とワルファリン群の間に明らかな差は認められなかった。

5.4.3.1.2 非弁膜症性心房細動患者を対象とした第II相試験でのその他の有害事象

NVAF 患者を対象とした後期第 II 相試験での有害事象（出血性イベントを含む）発現率は、エドキサバン 30 mg × 1/日群 52.9% (235/444)、45 mg × 1/日群 76.9% (103/134)、60 mg × 1/日群 57.7% (256/444)、30 mg × 2/日群 38.9% (95/244)、60 mg × 2/日群 43.3% (78/180)、及びワルファリン群 56.2% (253/450) であり、明確な用量との関連性は認められなかった。

エドキサバン 30 mg × 1/日群、60 mg × 1/日群、及びワルファリン群の発現率は同様であった。エドキサバン群での出血性イベント以外の比較的良好とみられる有害事象（発現率 5%以上）は、鼻咽頭炎、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ（ γ -GTP）増加、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加であった。

日本で実施した日本 NVAf P2b 試験での有害事象発現率は、45 mg × 1/日群及び 60 mg × 1/日群ではワルファリン群よりもやや高かった（それぞれ 76.9%、79.2%、70.4%）ものの、30 mg × 1/日群の発現率（65.4%）はワルファリン群よりもやや低かった。エドキサバン群での出血性イベント以外の比較的良好とみられる有害事象（発現率 5%以上）は、鼻咽頭炎、 γ -GTP 増加、及び AST 増加であった。

NVAf 患者を対象とした前期第 II 相試験で出血性イベント以外に比較的良好とみられた有害事象（発現率 5%以上）は、鼻咽頭炎、上気道の炎症、血中トリグリセリド増加、血中尿素増加、関節痛、背部痛、咳嗽、下痢、肝機能異常、尿中蛋白陽性、好酸球数増加、血小板数減少、白血球数増加であり、臨床検査値異常が多かった。

5.4.3.1.3 心房細動又は非弁膜症性心房細動患者での出血性イベントを除くその他の有害事象の結論

AF 患者にエドキサバンを約 2.5 年間投与したときの出血性イベントを除く有害事象発現率は、エドキサバン 30 mg 群、エドキサバン 60 mg 群ともにワルファリン群と同程度であった。出血性イベントを除く主な有害事象に、ワルファリン群よりもエドキサバン 30 mg 群又はエドキサバン 60 mg 群で特に発現率が高いものはなかった。また、NVAf 患者にエドキサバンを約 3 ヶ月間投与したときの有害事象発現率については、30 mg × 1/日群と 60 mg × 1/日群ではワルファリン群との明らかな差は認められなかった。したがって、AF 患者又は NVAf 患者での出血性イベントを除くその他の有害事象の発現リスクは、エドキサバン 30 mg（用量調整因子を有する患者では 15 mg）1 日 1 回投与、又はエドキサバン 60 mg（用量調整因子を有する患者では 30 mg）1 日 1 回投与とワルファリン投与で同程度であると考ええる。

なお、国際共同 AF P3 試験の全体集団と日本人集団で、出血性イベントを除くその他の有害事象の発現率に相違が認められたものの、日本人集団の中で各投与群間に発現率の差は認められなかった。このため、日本人 AF 患者での出血性イベントを除くその他の有害事象の発現リスクについても、エドキサバン 30 mg（用量調整因子を有する患者では 15 mg）1 日 1 回投与、又はエドキサバン 60 mg（用量調整因子を有する患者では 30 mg）1 日 1 回投与とワルファリン投与で同程度であると考ええる。

5.4.3.2 急性症候性静脈血栓塞栓症患者を対象とした第III相試験でのその他の有害事象

国際共同VTE P3 試験では、出血性イベントを除くその他の有害事象を、重大な心血管系イベントMACE[§]と、出血性イベント及びMACEを除くその他の有害事象に分けて評価した。

5.4.3.2.1 急性症候性静脈血栓塞栓症患者での重大な心血管系イベント

国際共同 VTE P3 試験の全体集団での、イベント評価委員会により判定された MACE の発現率は、エドキサバン群 1.2% (49/4118)、ワルファリン群 1.0% (40/4122) であり、投与群間に明らかな差は認められなかった。エドキサバン群で発現頻度がワルファリン群を上回っていた MACE は、心筋梗塞 (エドキサバン群 20 名 [0.5%]、ワルファリン群 13 名 [0.3%]、以下同順)、全身性塞栓性イベント (4 名 [0.1%未満]、0 名 [0.0%])、及び心血管死 (6 名 [0.1%]、3 名 [0.1%未満]) であった。

国際共同 VTE P3 試験の日本人集団での、イベント評価委員会により判定された MACE の発現率は、エドキサバン群 0.9% (1/106)、ワルファリン群 1.9% (2/103) であり、投与群間の明らかな差は認められず、日本人集団の被験者数は少ないものの全体集団の結果と整合していた。日本人集団での MACE の内訳は、イベント評価委員会ではすべて脳卒中に分類され、担当医師報告での有害事象名は、エドキサバン群では脳梗塞が 1 名、ワルファリン群では脳出血と一過性脳虚血発作が各 1 名であった。

以上のように、急性症候性 VTE 患者にエドキサバンを 3～12 ヶ月投与したとき、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、非致死性全身性塞栓性イベント、及び心血管死の複合エンドポイントである MACE の発現率は、ワルファリンと同程度であり、国際共同 VTE P3 試験の全体集団と日本人集団での発現率にも大きな乖離はなかった。したがって、急性症候性 VTE 患者でのこれら重大な心血管系イベントの発現リスクは、エドキサバンとワルファリンで大きく異なるものではないと考える。

一方、国際共同 VTE P3 試験の全体集団のエドキサバン群では、心筋梗塞、全身性塞栓性イベント、及び心血管死の発現頻度がワルファリン群を上回っていた。AF 患者を対象とした国際共同 AF P3 試験では、脳卒中又は全身性塞栓症の発症を有効性の主要評価項目、MACE の発現を有効性の副次評価項目としており、国際共同 VTE P3 試験と同一レジメンであるエドキサバン 60 mg 群では、ワルファリン群よりも非致死性心筋梗塞、全身性塞栓症、及び心血管系疾患による死亡の発現率は低かった。国際共同 VTE P3 試験と国際共同 AF P3 試験では、対象患者集団ごとの重大な心血管系イベントの発現リスクが異なるものの、よりハイリスクな集団である AF 患者でエドキサバン 60 mg (用量調整因子を有する患者では 30 mg) 1 日 1 回投与の有効性が示されていることから、急性症候性 VTE 患者にエドキサバン 60 mg (用量調整因子を有する患者では 30 mg) を 1 日 1 回投与することによって重大な心血管系イベント発現リスクを上昇させたとは考えにくい。

§ MACE: 非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、非致死性全身性塞栓性イベント、及び心血管死の複合エンドポイント

5.4.3.2.2 急性症候性静脈血栓塞栓症患者での出血性イベント及び重大な心血管系イベントを除くその他の有害事象

国際共同 VTE P3 試験の全体集団での、出血性イベント及び MACE を除くその他の有害事象の発現率は、エドキサバン群 68.5% (2821/4118)、ワルファリン群 71.0% (2928/4122) であり、投与群間に明らかな差は認められなかった。エドキサバン群で比較的良好にみられた（発現率 3%以上）有害事象は、頭痛、鼻咽頭炎、四肢痛、尿路感染、下痢、末梢性浮腫、背部痛、及び咳嗽であり、これらの発現率はワルファリン群でもエドキサバン群と同程度であった。

国際共同 VTE P3 試験の全体集団での、出血性イベント及び MACE を除く重度の有害事象の発現率は、エドキサバン群 7.0% (289/4118)、ワルファリン群 7.2% (295/4122) であり、投与群間の明らかな違いは認められなかった。エドキサバン群での発現率が 0.1%以上であった重度の有害事象は、肺炎、胸痛、敗血症、頭痛、疼痛、肝転移、呼吸困難、背部痛であり、エドキサバン群でのこれら事象の発現率はワルファリン群を大きく上回るものではなかった。

国際共同 VTE P3 試験の日本人集団での、出血性イベント及び MACE を除くその他の有害事象の発現率は、エドキサバン群 93.4% (99/106)、ワルファリン群 90.3% (93/103) であり、投与群間に明らかな差は認められなかった。また、エドキサバン群、ワルファリン群ともに日本人集団での出血性イベント及び MACE を除くその他の有害事象の発現率は、全体集団での発現率よりも高い傾向が認められた。日本人集団のエドキサバン群で比較的良好にみられた（発現率 5%以上）有害事象は、鼻咽頭炎、便秘、肝機能検査異常、肝酵素上昇、下痢、背部痛、頭痛、不眠症、発熱、貧血、及び肝酵素異常であった。これらのうち、肝酵素異常の発現率はエドキサバン群で高く（5.7% vs. 0.0%）、肝機能検査異常の発現率はワルファリン群で高かった（7.5% vs. 19.4%）ものの、他の有害事象の発現率はワルファリン群とエドキサバン群で同程度であった。

国際共同 VTE P3 試験の日本人集団での、出血性イベント及び MACE を除く重度の有害事象の発現率は、エドキサバン群 2.8% (3/106)、ワルファリン群 6.8% (7/103) であり、エドキサバン群での発現率はワルファリン群よりもやや低かった。日本人集団のエドキサバン群での重度の有害事象発現率は、全体集団よりもやや低く、特に日本人集団で重度の有害事象発現リスクが高いことを示唆するものではなかった。

以上のように、急性症候性 VTE 患者にエドキサバンを 3～12 ヶ月投与したとき、出血性イベント及び MACE を除くその他の有害事象の発現率は、ワルファリンと同程度であり、比較的良好にみられる有害事象の内容にも投与群間で大きな違いは認められなかった。また、重度の有害事象の発現率にも投与群間の明らかな違いはなく、発現頻度の比較的高い重度の有害事象の内容にもワルファリン群との大きな違いは認められなかった。したがって、急性症候性 VTE 患者での出血性イベント及び MACE を除くその他の有害事象の発現リスクは、エドキサバンとワルファリンで大きく異なるものではないと考える。

なお、国際共同 VTE P3 試験の全体集団と日本人集団で、出血性イベント及び MACE を除くその他の有害事象の発現率に相違が認められたものの、日本人集団でもエドキサバン群とワ

ルファリン群の発現率に明らかな差は認められなかった。このため、日本人急性症候性 VTE 患者での出血性イベント及び MACE を除くその他の有害事象の発現リスクについても、エドキサバンとワルファリンで大きく異なるものではないと考える。

5.4.3.3 高度腎機能障害患者を対象とした第Ⅲ相試験でのその他の有害事象

5.4.3.3.1 高度腎機能障害を有する非弁膜症性心房細動患者でのその他の有害事象

日本 SRI NVAf P3 試験での有害事象（出血性イベントを含む）発現率は、SRI 15 mg 群 66.0%（33/50）、Normal/MiRI 30 mg 群 63.6%（14/22）、及び Normal/MiRI 60 mg 群 47.6%（10/21）であり、投与群間に明らかな発現率の差は認められなかった。SRI 15 mg 群での出血性イベント以外の比較的良好とみられる有害事象（発現率 5%以上）は、鼻咽頭炎、血中クレアチニン増加、及び肺炎であり、多くは感染症に関連した事象であった。Normal/MiRI 30 mg 群又は Normal/MiRI 60 mg 群で比較的良好とみられた出血性イベント以外の有害事象は鼻咽頭炎であり、被験者の腎機能の違いによる有害事象の質的な差は認められなかった。

重度の有害事象は SRI 15 mg 群の 2 名（4.0%）に 3 件認められ、その内訳は、1 名で肺炎と心不全が各 1 件、もう 1 名で心室性頻脈が 1 件であった。いずれも治験薬との因果関係は担当医師によって否定された。Normal/MiRI 30 mg 群及び 60 mg 群では、重度の有害事象は認められなかった。

以上のように、高度腎機能障害を有する NVAf 患者にエドキサバン 15 mg × 1/日を投与したときの有害事象発現率には、腎機能正常又は軽度腎機能障害を有する NVAf 患者にエドキサバン 30 mg × 1/日又は 60 mg × 1/日を投与したときと明らかな差は認められなかった。また、高度腎機能障害を有する NVAf 患者でみられた主な有害事象は、腎機能障害を有する患者で変動しやすい血中クレアチニン増加と、感染症に関連した事象であった。腎機能正常又は軽度腎機能障害を有する NVAf 患者でも感染症に関連した有害事象が主に認められており、高度腎機能障害を有する NVAf 患者での主な有害事象は、腎機能正常又は軽度腎機能障害患者と質的に異なるものはなかった。ただし、高度腎機能障害を有する NVAf 患者は腎機能正常又は軽度腎機能障害を有する NVAf 患者と比較して高齢で、体重も軽量である傾向があり（2.5.5.3.3 参照）、全身状態の悪い患者が多いことから、重篤な有害事象が多く認められる傾向があり（2.5.5.5.2.3 参照）、十分に観察を行い、慎重に投与する必要がある。

5.4.3.3.2 高度腎機能障害を有する下肢整形外科手術施行患者でのその他の有害事象

日本 SRI DVT P3 試験での有害事象（出血性イベントを含む）発現率は、SRI 15 mg 群 62.1% (18/29)、MiRI 30 mg 群 73.3% (22/30) であり、投与群間に発現率の明らかな差は認められなかった。SRI 15 mg 群での出血性イベント以外の比較的良好とみられる有害事象（2 名以上に発現）は、膀胱炎、鼻咽頭炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加、AST 増加、血中乳酸脱水素酵素（LDH）増加、 γ -GTP 増加、及び血中アルカリフォスファターゼ（ALP）増加であり、多くは感染症もしくは肝機能検査値の異常であった。MiRI 30 mg 群で比較的良好とみられた有害事象も感染症又は肝機能検査値の異常であり、被験者の腎機能の違いによる有害事象の質的な差は認められなかった。

また、日本 SRI DVT P3 試験の CL_{CR} が 20 mL/min 以上 30 mL/min 未満の患者での有害事象（出血性イベントを含む）発現率は、SRI 15 mg 群 54.5% (12/22)、SRI FPX 群 60.0% (12/20) であり、薬剤群間に発現率の明らかな差は認められなかった。出血性イベント以外の比較的良好とみられる有害事象は、SRI 15 mg 群では感染症又は肝機能検査値の異常であり、SRI FPX 群では尿路感染であった。したがって、 CL_{CR} が 20 mL/min 以上 30 mL/min 未満の患者で、薬剤間に有害事象の質的な差は認められなかった。

重度の有害事象は SRI 15 mg 群の 2 名（6.9%）に 2 件、SRI FPX 群の 2 名（10.0%）に 2 件認められ、MiRI 30 mg 群では認められなかった。SRI 15 mg 群での重度の有害事象の内訳は、急性心不全と心不全がそれぞれ 1 名 1 件であり、いずれも転帰は死亡となったものの、担当医師は治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。SRI FPX 群での重度の有害事象の内訳は、脳梗塞と敗血症がそれぞれ 1 名 1 件であり、いずれも治験薬との因果関係は担当医師によって否定された。

以上のように、高度腎機能障害を有する下肢整形外科手術施行患者にエドキサバン 15 mg $\times$ 1/日を投与したときの有害事象発現率は、軽度腎機能障害患者にエドキサバン 30 mg $\times$ 1/日を投与したときと同様であった。また、 CL_{CR} が 20 mL/min 以上 30 mL/min 未満の高度腎機能障害患者にエドキサバン 15 mg $\times$ 1/日を投与したときの有害事象発現率は、フォンダパリヌクス 1.5 mg $\times$ 1/日を投与したときと同程度であった。高度腎機能障害を有する下肢整形外科手術施行患者でみられた主な有害事象は感染症又は肝機能検査値の異常であり、軽度腎機能障害患者でみられたものと同様であった。

5.5 死亡、他の重篤な有害事象、及び中止に至った有害事象

5.5.1 死亡

5.5.1.1 心房細動又は非弁膜症性心房細動患者を対象とした臨床試験での死亡

5.5.1.1.1 国際共同 AF P3 試験での死亡

国際共同 AF P3 試験の全体集団で、イベント評価委員会で判定された死亡被験者の割合は、エドキサバン 30 mg 群 3.2% (221/7002)、エドキサバン 60 mg 群 3.3% (234/7012)、ワルファリン群 3.7% (258/7012) であり、エドキサバン 30 mg 群とエドキサバン 60 mg 群の間に明ら

2.5 臨床に関する概括評価

エドキサバン トシル酸塩水和物

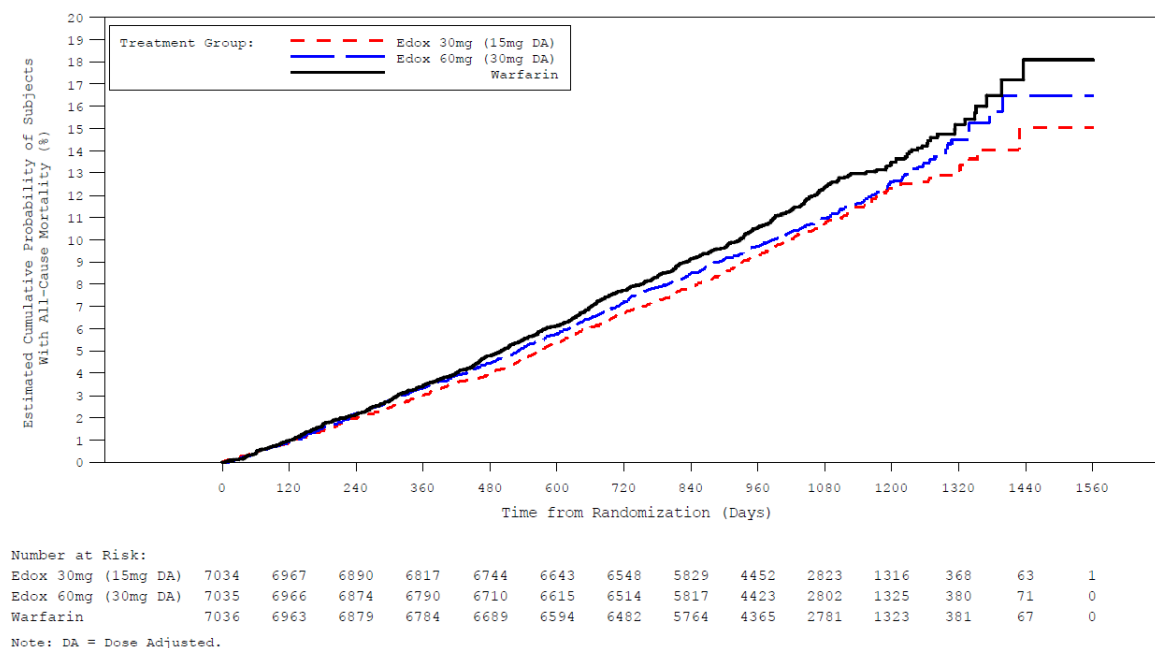
リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

かな差は認められず、ワルファリン群でやや高かった。イベント評価委員会による死因の分類で多かったのは心血管系疾患による死亡で、エドキサバン 30 mg 群 2.8% (195/7002)、エドキサバン 60 mg 群 3.0% (208/7012)、ワルファリン群 3.4% (236/7012) であり、ワルファリン群で最も高かった。悪性腫瘍による死亡はいずれの投与群も 0.1%未満と少なく、その他の死亡が各投与群 0.3%であった。日本人集団でのイベント評価委員会で判定された死亡被験者の割合は、エドキサバン 30 mg 群 0.3% (1/337)、エドキサバン 60 mg 群 0.6% (2/336)、ワルファリン群 1.5% (5/337) であり、ワルファリン群で最も高かった。

国際共同 AF P3 試験での死亡までの期間の Kaplan-Meier プロットを図 2.5.5-3 に示す。

すべての死亡の発現率は、エドキサバン 30 mg 群で最も低く推移し、エドキサバン 60 mg 群でもワルファリン群よりも低く推移した。また、いずれの投与群でも、特定の時期に死亡が集中することはなかった。

図 2.5.5-3 死亡までの期間の Kaplan-Meier プロット: 国際共同 AF P3(安全性解析対象集団、全期間、全体集団)



また、国際共同 AF P3 試験の全体集団で、担当医師報告による出血性イベントを除く死亡に至った有害事象を発現した被験者の割合は、エドキサバン 30 mg 群 3.9% (274/7002)、エドキサバン 60 mg 群 4.1% (284/7012)、ワルファリン群 4.5% (316/7012) であり、エドキサバン 30 mg 群で最も低かった。出血性イベントを除く死亡に至った有害事象のうち、エドキサバン 30 mg 群又はエドキサバン 60 mg 群で発現率が 0.2%以上であった事象は、死亡、心不全、突然死、心突然死、うっ血性心不全、肺炎、心停止であり、エドキサバン 30 mg 群又はエドキサバン 60 mg 群での発現率がワルファリン群よりも明らかに高い事象はなかった。日本人集団での担当医師報告による出血性イベントを除く死亡に至った有害事象を発現した被験者の割合は、エドキサバン 30 mg 群 1.5% (5/337)、エドキサバン 60 mg 群 1.5% (5/336)、ワルファリン群 1.5% (5/337) であり、投与群間に差は認められなかった。

5.5.1.1.2 非弁膜症性心房細動患者を対象とした第II相試験での死亡

NVAF 患者を対象とした第 II 相試験での死亡の一覧を表 2.5.5-13 に示す。

NVAF 患者を対象とした後期第 II 相試験のうち、日本 NVAF P2b 試験では、60 mg × 1/日群の 1 名とワルファリン群の 1 名が死亡した。死亡に至った有害事象は 60 mg × 1/日群の 1 名は脳出血、ワルファリン群の 1 名は突然死であった。いずれも投与中の死亡であり、担当医師は治験薬との因果関係を「関連あるかもしれない」と判定した。

欧米 NVAF P2b 試験では、30 mg × 1/日群で 6 名、30 mg × 2/日群で 4 名、60 mg × 1/日群で 1 名、ワルファリン群で 3 名が死亡した。死亡に至った有害事象の内訳は、エドキサバン群では急性心筋梗塞が 3 名、肺炎と虚血性脳卒中が 1 名、急性心不全、肺塞栓症、心筋線維症、左室不全、頭蓋内出血、冠動脈不全、出血性卒中等が各 1 名であり、ワルファリン群では脳出血と大脳動脈血栓症が 1 名、脳出血、心血管障害が各 1 名であった。これらはいずれも、担当医師によって因果関係が否定された。

アジア NVAF P2b 試験では、60 mg × 1/日群の 2 名とワルファリン群の 1 名が死亡した。死亡に至った有害事象の内訳は、エドキサバン 60 mg × 1/日群では心不全が 1 名、胃癌と転移性肝癌が同一の被験者 1 名、ワルファリン群では上部消化管出血が 1 名であった。エドキサバン群の心不全は投与中止後の死亡であり、胃癌と転移性肝癌は投与中に発見され、投与中止後に死亡したものであり、いずれも担当医師によって因果関係は否定された。ワルファリン群の上部消化管出血は、投与中の死亡であり、担当医師は治験薬との因果関係を「関連あるかもしれない」と判定した。

NVAF 患者を対象とした前期第 II 相試験では、死亡した被験者は認められなかった。

2.5 臨床に関する概括評価

エドキサバン トシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

表 2.5.5-13 死亡一覧: NVAF 患者を対象とした第 II 相試験

薬剤群 用量	被験者番号 実施国	性別 年齢	有害事象名 (MedDRA 基本語)	因果関係
日本 NVAF P2b				
エドキサバン 60 mg × 1	012* 日本	男性 69	脳出血	関連あるかもしれない
ワルファリン	013* 日本	男性 68	突然死	関連あるかもしれない
欧米 NVAF P2b				
エドキサバン 30 mg × 1	045* ロシア	男性 54	急性心不全	関連なし
	046* ロシア	女性 72	肺塞栓症	関連なし
	047* ロシア	男性 73	肺炎	関連なし
			虚血性脳卒中	関連なし
	048* ロシア	男性 72	急性心筋梗塞	関連なし
	049* ウクライナ	女性 70	急性心筋梗塞	ほとんど関連なし
	050* ウクライナ	男性 45	心筋線維症	関連なし
エドキサバン 30 mg × 2	051* ベラルーシ	男性 64	左室不全	ほとんど関連なし
	052* ウクライナ	男性 64	頭蓋内出血	関連なし
	053* ウクライナ	男性 62	冠動脈不全	関連なし
	054* ウクライナ	男性 58	出血性卒中	関連なし
エドキサバン 60 mg × 1	055* ウクライナ	男性 79	急性心筋梗塞	関連なし
ワルファリン	056* ロシア	男性 68	心血管障害	関連なし
	057* ロシア	女性 70	脳出血	関連なし
			大脳動脈血栓症	関連なし
	058* ウクライナ	女性 72	脳出血	関連なし
アジア NVAF P2b				
エドキサバン 60 mg × 1	150* 台湾	男性 76	心不全	関連なし
	151* 韓国	男性 68	胃癌	関連なし
			転移性肝癌	関連なし
ワルファリン	152* 台湾	女性 78	上部消化管出血	関連あるかもしれない

5.5.1.1.3 心房細動又は非弁膜症性心房細動患者での死亡の結論

AF 患者にエドキサバン 30 mg（用量調整因子を有する患者では 15 mg）を 1 日 1 回、又はエドキサバン 60 mg（用量調整因子を有する患者では 30 mg）を 1 日 1 回を約 2.5 年間投与したとき、死亡に至る有害事象が発現するリスクはワルファリン投与よりもやや低かった。特に心血管系疾患による死亡は、ワルファリン群と比較してエドキサバン 30 mg 群及びエドキサバン 60 mg 群で少なかった。また、出血性イベントを除く死亡に至る有害事象の発現率は、ワルファリン群と比較して特にエドキサバン 30 mg 群で低かった。NVAf 患者にエドキサバンを約 3 ヶ月投与した際に、死亡に至る有害事象が発現するリスクはワルファリンと同程度であった。これらの結果から、AF 患者又は NVAf 患者では、エドキサバン 30 mg（用量調整因子を有する患者では 15 mg）1 日 1 回投与、又はエドキサバン 60 mg（用量調整因子を有する患者では 30 mg）1 日 1 回投与によって、許容できないほどに死亡のリスクが高まることはないものと考えられる。

5.5.1.2 急性症候性静脈血栓塞栓症患者を対象とした第Ⅲ相試験での死亡

国際共同 VTE P3 試験の全体集団で、イベント評価委員会で判定された on-treatment 期間の死亡被験者の割合は、エドキサバン群 0.8% (35/4118)、ワルファリン群 0.8% (33/4122) であり、投与群間に差は認められなかった。また、担当医師報告による出血性イベント及び MACE を除く死亡に至った有害事象を発現した被験者の割合は、エドキサバン群 1.7% (68/4118)、ワルファリン群 1.5% (61/4122) であり、イベント評価委員会判定と同様に、投与群間の明らかな違いは認められなかった。出血性イベント及び MACE を除く死亡に至った有害事象のうち、ワルファリン群よりもエドキサバン群での発現頻度が高かった事象は、感染症および寄生虫症（エドキサバン群 17 名 [0.4%]、ワルファリン群 8 名 [0.2%]、以下同順）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（7 名 [0.2%]、2 名 [0.1%未満]）、及び心臓障害（6 名 [0.1%]、2 名 [0.1%未満]）に分類される事象であった。

国際共同 VTE P3 試験の日本人集団では、イベント評価委員会で判定された on-treatment 期間の死亡はなかった。担当医師報告による出血性イベント及び MACE を除く死亡に至った有害事象を発現した被験者は、ワルファリン群に 3 名 (2.9%) 認められ、エドキサバン群には認められなかった。

以上のように、急性症候性 VTE 患者にエドキサバンを約 3～12 ヶ月投与した際に、死亡に至る有害事象が発現するリスクはワルファリンと同程度であった。したがって、エドキサバン 60 mg（用量調整因子を有する患者では 30 mg）1 日 1 回投与によって許容できないほどに急性症候性 VTE 患者での死亡リスクが高まることはないものと考えられる。なお、国際共同 VTE P3 試験で認められた死亡に至った有害事象のうち、感染症および寄生虫症、呼吸器、胸郭および縦隔障害、又は心臓障害に分類される事象の発現頻度は、ワルファリン群よりもエドキサバン群で高かったものの、AF 患者を対象とした国際共同 AF P3 試験では特にこのような傾向は認められていない。このため、急性症候性 VTE 患者でこれら死亡に至った有害事象の発現リス

クがエドキサバン投与により高まったとは考えにくい。

5.5.1.3 高度腎機能障害患者を対象とした第Ⅲ相試験での死亡

日本 SRI NVA F P3 試験では、死亡に至った有害事象は認められなかった。

日本 SRI DVT P3 試験では、SRI 15 mg 群の 2 名 (6.9%) が死亡した。死亡に至った有害事象の内訳は、急性心不全と心不全がそれぞれ 1 名 1 件であった。いずれの事象も、治験薬との因果関係は担当医師によって否定されており、VTE に関連した死亡でもないことがイベント評価委員会により確認された。高度腎機能障害を有する下肢整形外科手術施行患者には全身状態の悪い高齢者が多いことを考慮すると、これら 2 名の死亡がエドキサバン投与によって死亡リスクが高まった結果とは考えられない。

5.5.1.4 臨床薬理試験での死亡

今回提出する臨床薬理試験では、死亡した被験者は認められなかった。

5.5.2 その他の重篤な有害事象

5.5.2.1 心房細動又は非弁膜症性心房細動患者を対象とした臨床試験での重篤な有害事象

5.5.2.1.1 国際共同 AF P3 試験での重篤な有害事象

国際共同 AF P3 試験の全体集団で重篤の基準に該当すると報告された出血性イベント (担当医師報告) の発現率は、エドキサバン 30 mg 群 4.7% (330/7002)、エドキサバン 60 mg 群 6.8% (479/7012)、ワルファリン群 8.5% (598/7012) であり、エドキサバン 30 mg 群よりもエドキサバン 60 mg 群ではやや発現率が高かったものの、ワルファリン群での発現率が最も高かった。また、日本人集団での重篤の基準に該当すると報告された出血性イベント (担当医師報告) の発現率は、エドキサバン 30 mg 群 3.0% (10/337)、エドキサバン 60 mg 群 5.1% (17/336)、ワルファリン群 9.5% (32/337) であり、全体集団と同様の傾向であった。

国際共同 AF P3 試験の全体集団での出血性イベントを除く重篤な有害事象の発現率は、エドキサバン 30 mg 群 34.5% (2418/7002)、エドキサバン 60 mg 群 33.0% (2315/7012)、ワルファリン群 35.9% (2516/7012) であり、投与群間の差は認められなかった。エドキサバン 30 mg 群又はエドキサバン 60 mg 群での出血性イベントを除く比較的よくみられる重篤な有害事象 (発現率 1.0%以上) は、心房細動、心不全、うっ血性心不全、肺炎、慢性閉塞性肺疾患であり、これら事象の発現率に投与群間の明らかな差は認められなかった。なお、エドキサバン 30 mg 群とエドキサバン 60 mg 群での貧血の発現率はワルファリン群よりやや高かった (それぞれ 0.6%、0.7%、0.3%)。日本人集団での出血性イベントを除く重篤な有害事象の発現率は、エドキサバン 30 mg 群 24.9% (84/337)、エドキサバン 60 mg 群 28.6% (96/336)、ワルファリン群 26.4% (89/337) であり、投与群間に明らかな差は認められなかった。

5.5.2.1.2 非弁膜症性心房細動患者を対象とした第II相試験での重篤な有害事象

NVAF 患者を対象とした後期第 II 相試験の重篤な有害事象（死亡を含む）発現率は、エドキサバン 30 mg × 1/日群 3.2% (14/444)、45 mg × 1/日群 1.5% (2/134)、60 mg × 1/日群 4.3% (19/444)、30 mg × 2/日群 6.1% (15/244)、60 mg × 2/日群 6.1% (11/180)、及びワルファリン群 4.4% (20/450) であった。1 日 1 回投与では、エドキサバン群の発現率はワルファリン群の発現率と同程度もしくは低かった。1 日 2 回投与では、30 mg × 2/日群と 60 mg × 2/日群の発現率はワルファリン群よりもやや高かった。事象ごとにみると、胃腸出血の発現率が、30 mg × 2/日群 (1.2%) 及び 60 mg × 2/日群 (1.1%) では他の投与群（いずれも 0%）と比較してやや高かった。これ以外の重篤な有害事象では投与群間で明らかに発現率が異なるものは認められなかった。

NVAF 患者を対象とした前期第 II 相試験のうち、日本 NVAF P2a 低用量試験では重篤な有害事象は認められなかった。日本 NVAF P2a 試験では、死亡以外の重篤な有害事象は 45 mg × 1/日投与時に 32 名中 1 名 (3.1%) に失神が認められたものの、担当医師によって治験薬との因果関係は否定された。

5.5.2.1.3 心房細動又は非弁膜症性心房細動患者での重篤な有害事象の結論

AF 患者にエドキサバン 30 mg（用量調整因子を有する患者では 15 mg）を 1 日 1 回、又はエドキサバン 60 mg（用量調整因子を有する患者では 30 mg）を 1 日 1 回を約 2.5 年間投与したとき、重篤の基準に該当すると報告された出血性イベントの発現率は、エドキサバン 30 mg 1 日 1 回投与で最も低く、エドキサバン 60 mg 1 日 1 回投与でもワルファリン投与より低かった。一方、出血性イベントを除く重篤な有害事象の発現率については、エドキサバン 30 mg 1 日 1 回投与、エドキサバン 60 mg 1 日 1 回投与、及びワルファリン投与の間で差は認められなかった。ワルファリン投与時と比較して、エドキサバン投与時に重篤の基準に該当する貧血の発現率がやや高かったものの、その他の重篤な有害事象では投与群間で明らかに発現率が異なるものはなかった。また、NVAF 患者にエドキサバン 30 mg を 1 日 1 回、又はエドキサバン 60 mg を 1 日 1 回、約 3 ヶ月投与した際の重篤な有害事象の発現率もワルファリン投与と同程度であった。これらより、AF 患者又は NVAF 患者では、エドキサバン 30 mg（用量調整因子を有する患者では 15 mg）1 日 1 回投与、又はエドキサバン 60 mg（用量調整因子を有する患者では 30 mg）1 日 1 回投与によって、重篤な有害事象の発現リスクがワルファリンと比較して著しく高まることはないものと考ええる。

5.5.2.2 急性症候性静脈血栓塞栓症患者を対象とした第III相試験での重篤な有害事象

国際共同 VTE P3 試験の全体集団で重篤の基準に該当すると報告された出血性イベント（担当医師報告）の発現率は、エドキサバン群 2.7% (111/4118)、ワルファリン群 3.2% (132/4122) であり、エドキサバン群での発現率はワルファリン群よりもやや低かった。また、日本人集団での重篤の基準に該当すると報告された出血性イベント（担当医師報告）の発現率は、エドキサバン群 2.8% (3/106)、ワルファリン群 1.0% (1/103) であり、エドキサバン群でわずかに高

かった。エドキサバン群での重篤な出血性イベントの発現率に、日本人集団と全体集団での差は認められなかった。

国際共同 VTE P3 試験の全体集団で重篤の基準に該当すると報告された MACE（担当医師報告）の発現率は、0.9%（37/4118）、ワルファリン群 0.5%（21/4122）であり、エドキサバン群での発現率がワルファリン群よりもやや高かった。エドキサバン群での発現率がワルファリン群よりも高く、発現率の差が最も大きかった重篤な MACE は、入院又は入院期間の延長に分類される事象であった。また、日本人集団での重篤の基準に該当すると報告された MACE（担当医師報告）は、エドキサバン群 1 名（0.9%）、ワルファリン群 1 名（1.0%）に認められ、投与群間に発現頻度の差はなかった。

国際共同 VTE P3 試験での出血性イベント及び MACE を除くその他の重篤な有害事象の発現率は、エドキサバン群 12.2%（503/4118）、ワルファリン群 13.2%（544/4122）であり、投与群間の明らかな違いは認められなかった。エドキサバン群での発現率がワルファリン群よりも高い傾向にあった事象は、肺炎（エドキサバン群 0.7%、ワルファリン群 0.4%、以下同順）、呼吸困難（0.3%、0.1%）、気管支炎（0.2%、0.1%未満）、敗血症（0.2%、0.1%未満）、失神（0.2%、0.1%未満）であった。また、ワルファリン群での発現率がエドキサバン群よりも高い傾向にあった事象は、国際標準比増加（0.1%未満、1.9%）、蜂巣炎（0.1%、0.3%）、貧血（0.1%未満、0.2%）、結腸癌（0.1%未満、0.2%）、うっ血性心不全（0.1%未満、0.2%）であった。これら以外のその他の重篤な有害事象では投与群間で明らかに発現率が異なるものは認められなかった。日本人集団での出血性イベント及び MACE を除くその他の重篤な有害事象の発現率は、エドキサバン群 16.0%（17/106）、ワルファリン群 17.5%（18/103）であり、投与群間に明らかな差は認められなかった。

以上のように、急性症候性 VTE 患者にエドキサバンを約 3～12 ヶ月投与した際に、重篤な出血性イベントの発現率はワルファリンよりもやや低かった。エドキサバン群での重篤な MACE の発現率はワルファリン群よりもやや高かったものの、発現率の差の多くは入院又は入院期間の延長を要する MACE がエドキサバン群に多かったことに起因していた。また、出血性イベント及び MACE を除くその他の重篤な有害事象の発現率に投与群間の差は認められなかった。その他の重篤な有害事象のうち、肺炎、呼吸困難、気管支炎、敗血症、及び失神の発現率はエドキサバン群でやや高かったものの、その他の重篤な有害事象にはワルファリン群での発現率を明らかに上回るものはなかった。国際共同 VTE P3 試験の日本人集団では、重篤な出血性イベントのエドキサバン群での発現頻度がワルファリン群よりもわずかに高かったものの、重篤な MACE とその他の重篤な有害事象の発現率に投与群間の差は認められず、概ね全体集団と整合した結果であった。これらより、急性症候性 VTE 患者ではエドキサバン 60 mg（用量調整因子を有する患者では 30 mg）1 日 1 回投与による重篤な有害事象の発現リスクが、ワルファリンと比較して著しく高まることはないものと考ええる。

5.5.2.3 高度腎機能障害患者を対象とした第III相試験での重篤な有害事象

日本 SRI NVAF P3 試験での死亡を除く重篤な有害事象は、SRI 15 mg 群で 5 名（10.0%）に認められ、Normal/MiRI 30 mg 群及び Normal/MiRI 60 mg 群では重篤な有害事象は認められなかった。重篤な有害事象の内訳は、肺炎が 3 名 3 件、心不全、うっ血性心不全、心室性頻脈、及び胸膜炎がそれぞれ 1 名 1 件であり、いずれの事象でも回復又は軽快が確認され、担当医師により治験薬との因果関係は否定された。

日本 SRI DVT P3 試験での死亡を除く重篤な有害事象の発現率は、SRI 15 mg 群 10.3% (3/29)、MiRI 30 mg 群 3.3% (1/30)、及び SRI FPX 群 15.0% (3/20) であり、高度腎機能障害患者での発現率が高かった。死亡を除く重篤な有害事象の内訳は、SRI 15 mg 群では認知症と脳梗塞の各 1 件が同一の被験者 1 名で認められ、この他、腎盂腎炎と大腿骨骨折がそれぞれ 1 名 1 件であった。MiRI 30 mg 群では関節脱臼が 1 名 1 件、SRI FPX 群では敗血症、脳梗塞、人工関節周囲骨折が各 1 名 1 件であった。このうち転帰が未回復であったのは SRI 15 mg 群の 1 名に認められた認知症と脳梗塞であったが、症状は安定したことが確認されている。他の事象ではいずれも回復又は軽快が確認された。いずれの重篤な有害事象も、担当医師によって治験薬との因果関係が否定された。

以上のように、日本 SRI NVAF P3 試験と日本 SRI DVT P3 試験では、腎機能正常又は軽度腎機能障害患者と比較して、高度腎機能障害患者に死亡を除く重篤な有害事象が多く認められた。しかし、高度腎機能障害患者には全身状態の悪い高齢者が多く、担当医師がエドキサバンとの因果関係をすべて否定していることも考慮すると、高度腎機能障害患者での重篤な有害事象の発現リスクが許容できないほどに高まることはないと考ええる。

5.5.2.4 臨床薬理試験での重篤な有害事象

今回提出する臨床薬理試験では、重篤な有害事象は認められなかった。

5.5.3 投与中断を要した又は中止に至った有害事象

5.5.3.1 心房細動又は非弁膜症性心房細動患者を対象とした臨床試験での投与中断又は中止に至った有害事象

5.5.3.1.1 国際共同 AF P3 試験での投与中断を要した又は中止に至った有害事象

国際共同 AF P3 試験の全体集団での投与中断（投与中止を含む）を要したすべての出血性イベントの年間発現率は、エドキサバン 30 mg 群 8.7%、エドキサバン 60 mg 群 12.4%、ワルファリン群 14.6%であり、エドキサバン 30 mg 群の年間発現率が最も低く、エドキサバン 60 mg 群での年間発現率はワルファリン群よりもやや低かった。日本人集団での投与中断（投与中止を含む）を要したすべての出血性イベントの年間発現率は、エドキサバン 30 mg 群 8.3%、エドキサバン 60 mg 群 13.1%、ワルファリン群 14.8%であり、全体集団と同様の傾向であった。

国際共同 AF P3 試験の全体集団での投与中止に至ったすべての出血性イベントの年間発現率は、エドキサバン 30 mg 群 2.3%、エドキサバン 60 mg 群 3.4%、ワルファリン群 4.0%であり、エドキサバン 30 mg 群で最も低く、エドキサバン 60 mg 群ではワルファリン群よりもやや低か

った。日本人集団での投与中止に至ったすべての出血性イベントの年間発現率は、エドキサバン 30 mg 群 2.7%、エドキサバン 60 mg 群 3.9%、ワルファリン群 5.3%であり、全体集団と同様の傾向であった。

国際共同 AF P3 試験の全体集団での出血性イベントを除く投与中断（投与中止を含む）を要した有害事象の発現率は、エドキサバン 30 mg 群 32.4% (2271/7002)、エドキサバン 60 mg 群 31.9% (2235/7012)、ワルファリン群 35.4% (2480/7012) であり、投与群間に明らかな差は認められなかった。エドキサバン 30 mg 群又はエドキサバン 60 mg 群での比較的良好とみられる投与中断を要した有害事象（発現率 1%以上）は、心房細動、うっ血性心不全、心不全、肺炎、腎クレアチニン・クリアランス減少、貧血であり、これらの事象の発現率に投与群間の明らかな差は認められなかった。日本人集団での投与中断（投与中止を含む）を要した有害事象の発現率は、エドキサバン 30 mg 群 25.8% (87/337)、エドキサバン 60 mg 群 26.8% (90/336)、ワルファリン群 27.3% (92/337) であり、投与群間に明らかな差は認められなかった。

国際共同 AF P3 試験の全体集団での出血性イベントを除く投与中止に至った有害事象の発現率は、エドキサバン 30 mg 群 10.1% (709/7002)、エドキサバン 60 mg 群 11.2% (784/7012)、ワルファリン群 11.0% (768/7012) であり、投与群間の明らかな差は認められなかった。エドキサバン 30 mg 群又はエドキサバン 60 mg 群での出血性イベントを除く比較的良好とみられる投与中止に至った有害事象（発現率 0.5%以上）は腎クレアチニン・クリアランス減少であり、各投与群の発現率に明らかな差は認められなかった。日本人集団での出血性イベントを除く投与中止に至った有害事象の発現率は、エドキサバン 30 mg 群 9.2% (31/337)、エドキサバン 60 mg 群 11.6% (39/336)、ワルファリン群 9.2% (31/337) であり、投与群間の明らかな差は認められなかった。

5.5.3.1.2 非弁膜症性心房細動患者を対象とした第II相試験での投与中止に至った有害事象

NVAF 患者を対象とした第 II 相試験の投与中止に至った有害事象の発現率は、エドキサバン 30 mg × 1/日群 5.0% (22/444)、45 mg × 1/日群 6.7% (9/134)、60 mg × 1/日群 6.5% (29/444)、30 mg × 2/日群 4.5% (11/244)、60 mg × 2/日群 8.3% (15/180)、及びワルファリン群 2.4% (11/450) であり、用量にかかわらずエドキサバン群での発現率はワルファリン群よりもやや高かった。事象ごとにみると、AST 増加と γ -GTP 増加の発現率がエドキサバン 45 mg × 1/日群で、血尿の発現率が 60 mg × 2/日群で、他のエドキサバン群又はワルファリン群よりもやや高かった。これら以外の投与中止に至った有害事象の発現率に、投与群間での明らかな差は認められなかった。

NVAF 患者を対象とした前期第 II 相試験のうち、日本 NVAF P2a 低用量試験では投与中止に至った有害事象は、5 mg × 1/日投与時に 24 名中 1 名 (4.2%) 認められた。日本 NVAF P2a 試験では、投与中止に至った有害事象は 32 名中 7 名 (21.9%) に認められた。

5.5.3.1.3 心房細動又は非弁膜症性心房細動患者での投与中断又は中止に至った有害事象の結論

AF 患者にエドキサバン 30 mg（用量調整因子を有する患者では 15 mg）を 1 日 1 回、又はエドキサバン 60 mg（用量調整因子を有する患者では 30 mg）を 1 日 1 回を約 2.5 年間投与したとき、投与中断を要した又は中止に至った出血性イベントの年間発現率は、エドキサバン 30 mg 1 日 1 回投与で最も低く、エドキサバン 60 mg 1 日 1 回投与でもワルファリン投与よりやや低かった。一方、出血性イベントを除く投与中断を要した又は中止に至った有害事象の発現率については、エドキサバン 30 mg 1 日 1 回投与、エドキサバン 60 mg 1 日 1 回投与、及びワルファリン投与の間で明らかな差は認められなかった。出血性イベントを除く投与中断を要した又は中止に至った個々の有害事象で、ワルファリン投与と比較してエドキサバン投与での発現率が特に高い事象は認められなかった。

NVAF 患者にエドキサバンを約 3 ヶ月投与した際に、投与中止に至った有害事象が発現するリスクはワルファリンよりもやや高かった。事象ごとにみると、エドキサバン投与時には AST 増加、 γ -GTP 増加、血尿の発現率がワルファリン投与時よりもやや高かったものの、その他の事象では投与群間で明らかに発現率が異なるものは認められなかった。

これらより、AF 患者又は NVAF 患者では、エドキサバン 30 mg（用量調整因子を有する患者では 15 mg）1 日 1 回投与、又はエドキサバン 60 mg（用量調整因子を有する患者では 30 mg）1 日 1 回投与によって、許容できないほどに投与中断又は中止を要する有害事象のリスクが高まることはないものと考ええる。

5.5.3.2 急性症候性静脈血栓塞栓症患者を対象とした投与中断を要した又は中止に至った有害事象

国際共同 VTE P3 試験の全体集団での投与中断を要したすべての出血性イベント（担当医師報告）の発現率は、エドキサバン群 2.9%（121/4118）、ワルファリン群 5.2%（213/4122）であり、エドキサバン群でやや低かった。日本人集団での投与中断を要したすべての出血性イベント（担当医師報告）の発現率は、エドキサバン群 0.9%（1/106）、ワルファリン群 8.7%（9/103）であり、エドキサバン群で低く、全体集団と整合していた。

一方、国際共同 VTE P3 試験の全体集団での投与中止に至ったすべての出血性イベント（担当医師報告）の発現率は、1.4%（58/4118）、ワルファリン群 1.4%（57/4122）で投与群間に差は認められなかった。日本人集団での投与中止に至ったすべての出血性イベント（担当医師報告）の発現率は、エドキサバン群 3.8%（4/106）、ワルファリン群 5.8%（6/103）であり、全体集団と同様、投与群間に明らかな差は認められなかった。

国際共同 VTE P3 試験の全体集団での投与中断を要した MACE の発現率は、エドキサバン群 0.2%（8/4118）、ワルファリン群 0.1%未満（4/4122）であり、エドキサバン群での発現率はワルファリン群よりもやや高かった。エドキサバン群での発現頻度がワルファリン群よりも高かった MACE は、心筋梗塞（エドキサバン群 5 名 [0.1%]、ワルファリン群 0 名 [0%]）であ

った。日本人集団では、投与中断を要する MACE は報告されなかった。

一方、国際共同 VTE P3 試験の全体集団での投与中止に至った MACE の発現率は、エドキサバン群 0.5% (19/4118)、ワルファリン群 0.3% (14/4122) であり、エドキサバン群での発現率はワルファリン群よりもやや高かった。エドキサバン群での発現頻度がワルファリン群よりもやや高かった MACE は、心筋梗塞 (エドキサバン群 6 名 [0.1%]、ワルファリン群 3 名 [0.1% 未満]) であった。日本人集団で投与中止に至った MACE は、ワルファリン群の 1 名に認められた脳出血 (死亡) のみであり、エドキサバン群には認められなかった。

国際共同 VTE P3 試験の全体集団での出血性イベント及び MACE を除く投与中断を要した有害事象の発現率は、エドキサバン群 7.2% (295/4118)、ワルファリン群 11.3% (467/4122) であり、エドキサバン群で低かった。日本人集団での出血性イベント及び MACE を除く投与中断を要した有害事象の発現率は、エドキサバン群 0.9% (1/106)、ワルファリン群 13.6% (14/103) であり、全体集団と同様、エドキサバン群で低かった。

一方、国際共同 VTE P3 試験の全体集団での出血性イベント及び MACE を除く投与中止に至った有害事象の発現率は、エドキサバン群 4.7% (195/4118)、ワルファリン群 4.5% (185/4122) であり、投与群間の明らかな違いは認められなかった。日本人集団での出血性イベント及び MACE を除く投与中止に至った有害事象の発現率は、エドキサバン群 11.3% (12/106)、ワルファリン群 12.6% (13/106) であり、全体集団と同様、投与群間の明らかな違いは認められなかった。

以上のように、急性症候性 VTE 患者にエドキサバンを約 3～12 ヶ月投与した際に、投与中断を要した出血性イベント、及び出血性イベントと MACE を除くその他の有害事象の発現率は、ワルファリン群よりも低い傾向にあり、投与中止に至った出血性イベント、及び出血性イベントと MACE を除くその他の有害事象の発現率は、エドキサバン群とワルファリン群と同程度であった。日本人集団でのこれらの有害事象の結果にも全体集団との不整合は認められなかった。したがって、MACE を除き、出血性イベントとその他の有害事象で投与中断又は投与中止を要する事象がエドキサバン投与により急性症候性 VTE 患者で発現するリスクは、ワルファリンを上回るものではないと考える。

一方、国際共同 VTE P3 試験の全体集団での投与中断を要した MACE と投与中止に至った MACE の発現率は、ワルファリン群よりもエドキサバン群でやや高い傾向にあり、MACE の内訳でエドキサバン群での発現頻度が高かった事象は心筋梗塞であった。AF 患者を対象とした国際共同 AF P3 試験では MACE の発現を有効性の副次評価項目としており、国際共同 VTE P3 試験と同一レジメンであるエドキサバン 60 mg 群では、ワルファリン群よりも MACE 及びその内訳の 1 つである心筋梗塞の発現率は低かった。国際共同 VTE P3 試験と国際共同 AF P3 試験では、対象患者集団ごとの心筋梗塞発症リスクが異なるものの、よりハイリスクな集団である AF 患者でエドキサバンの有効性が示されていることから、急性症候性 VTE 患者にエドキサバン 60 mg (用量調整因子を有する患者では 30 mg) を 1 日 1 回投与することによって心

筋梗塞発症リスクを上昇させたとは考えにくい。

5.5.3.3 高度腎機能障害患者を対象とした第III相試験での投与中止に至った有害事象

日本 SRI NVAF P3 試験での投与中止に至った有害事象は、SRI 15 mg 群の 5 名 (10.0%) と Normal/MiRI 60 mg 群の 2 名 (9.5%) に認められ、Normal/MiRI 30 mg 群では認められなかった。投与中止に至った有害事象の内訳は、SRI 15 mg 群では、血中クレアチニン増加が 2 名 2 件、貧血、不安定高血圧、プロトロンビン時間延長がそれぞれ 1 名 1 件であった。Normal/MiRI 60 mg 群での内訳は、紅斑と血尿が各 1 名 1 件であった。このように、日本 SRI NVAF P3 試験での投与中止に至った有害事象の発現は多いものではなく、高度腎機能障害患者での投与中止に至る有害事象の発現リスクは、許容できないほど高いものではないと考える。

日本 SRI DVT P3 試験での投与中止に至った有害事象は、SRI 15 mg 群の 2 名 (6.9%) と SRI FPX 群の 1 名 (5.0%) に認められ、MiRI 30 mg 群では認められなかった。投与中止に至った有害事象の内訳は、SRI 15 mg 群では、急性心不全と皮下血腫が各 1 名 1 件であり、急性心不全の転帰は死亡であった (2.5.5.5.1.3 参照)。SRI FPX 群の 1 名に認められた投与中止に至った有害事象は、脳梗塞であり、重篤な有害事象として報告されたものであった (2.5.5.5.2.3 参照)。このように、日本 SRI DVT P3 試験でも投与中止に至った有害事象の発現は多くはなかった。

5.6 特定の患者集団での安全性評価

5.6.1 高齢者

国際共同 AF P3 試験での日本人 AF 患者の平均年齢は 71 歳、日本 NVAF P2b での NVAF 患者の平均年齢は約 70 歳であった。AF の有病率が年齢とともに上昇することを考慮すると²⁾⁴⁰⁾、エドキサバンによる虚血性脳卒中及び全身性塞栓症予防の対象となる患者集団の多くは 65 歳以上の高齢者であると考えられる。このため、さらに高齢である 75 歳以上の患者での安全性を中心に評価した。

国際共同 AF P3 試験の全体集団での年齢別の大出血、大出血又は臨床的に重要な出血、及びすべての出血性イベントの年間発現率を表 2.5.5-14 に示す。

国際共同 AF P3 試験の全体集団での大出血、大出血又は臨床的に重要な出血、及びすべての出血性イベントの年間発現率は、エドキサバン 30 mg 群とエドキサバン 60 mg 群のいずれでも、75 歳未満のサブグループよりも 75 歳以上のサブグループの方が高かった。しかし、ワルファリン群に対するハザード比には、75 歳未満と 75 歳以上との間に明らかな違いは認められず、一貫して 1.0 を下回った。出血性イベントの年間発現率が 75 歳以上のサブグループで高い傾向は、日本人集団でも同様であり、エドキサバン 30 mg 群とエドキサバン 60 mg 群のいずれでも、年間発現率はワルファリン群と同程度もしくは低かった。

2.5 臨床に関する概括評価

エドキサバン トシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

表 2.5.5-14 年齢別の出血性イベントの年間発現率: 国際共同 AF P3 (安全性解析対象集団)
(1/2)

		エドキサバン 30 mg 群		エドキサバン 60 mg 群		ワルファリン群	
		75 歳未満	75 歳以上	75 歳未満	75 歳以上	75 歳未満	75 歳以上
全体集団							
大出血	M	4213	2789	4174	2838	4207	2805
	イベント数	121	133	194	224	254	270
	患者年	9850.86	5882.31	9609.81	5591.63	9688.85	5589.25
	年間発現率 (%/年)	1.23	2.26	2.02	4.01	2.62	4.83
	ハザード比 ^{a)} (95% CI)	0.47 (0.377, 0.581)	0.47 (0.384, 0.581)	0.77 (0.640, 0.930)	0.83 (0.696, 0.993)	—	—
大出血又は 臨床的に 重要な出血	M	4213	2789	4174	2838	4207	2805
	イベント数	590	571	806	722	914	847
	患者年	9243.78	5318.74	8784.22	4975.71	8718.09	4808.66
	年間発現率 (%/年)	6.38	10.74	9.18	14.51	10.48	17.61
	ハザード比 ^{a)} (95% CI)	0.61 (0.553, 0.680)	0.62 (0.558, 0.690)	0.88 (0.799, 0.966)	0.83 (0.751, 0.917)	—	—
すべての 出血性 イベント	M	4213	2789	4174	2838	4207	2805
	イベント数	763	736	983	882	1107	1007
	患者年	8967.88	5064.60	8482.62	4694.04	8362.84	4528.72
	年間発現率 (%/年)	8.51	14.53	11.59	18.79	13.24	22.24
	ハザード比 ^{a)} (95% CI)	0.65 (0.593, 0.712)	0.67 (0.607, 0.734)	0.88 (0.808, 0.960)	0.85 (0.778, 0.933)	—	—
日本人集団							
大出血	M	203	134	196	140	212	125
	イベント数	9	5	14	13	19	14
	患者年	508.66	296.95	484.72	314.20	535.66	282.68
	年間発現率 (%/年)	1.77	1.68	2.89	4.14	3.55	4.95
	ハザード比 ^{a)} (95% CI)	0.50 (0.227, 1.121)	0.36 (0.131, 0.974)	0.83 (0.417, 1.657)	0.83 (0.390, 1.758)	—	—
大出血又は 臨床的に 重要な出血	M	203	134	196	140	212	125
	イベント数	60	37	71	58	79	52
	患者年	440.57	256.47	397.75	252.72	438.11	227.89
	年間発現率 (%/年)	13.62	14.43	17.85	22.95	18.03	22.82
	ハザード比 ^{a)} (95% CI)	0.76 (0.547, 1.062)	0.66 (0.436, 0.999)	1.00 (0.725, 1.386)	1.03 (0.702, 1.501)	—	—

M: 各サブグループの被験者数

a: エドキサバン 30 mg 群 75 歳未満及びエドキサバン 60 mg 群 75 歳未満は、ワルファリン群 75 歳未満に対するハザード比
エドキサバン 30 mg 群 75 歳以上及びエドキサバン 60 mg 群 75 歳以上は、ワルファリン群 75 歳以上に対するハザード比

2.5 臨床に関する概括評価

エドキサバン トシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

表 2.5.5-14 年齢別の出血性イベントの年間発現率: 国際共同 AF P3 (安全性解析対象集団)
(2/2)

		エドキサバン 30 mg 群		エドキサバン 60 mg 群		ワルファリン群	
		75 歳未満	75 歳以上	75 歳未満	75 歳以上	75 歳未満	75 歳以上
日本人集団 (つづき)							
すべての出血性イベント	M	203	134	196	140	212	125
	イベント数	71	46	80	65	93	62
	患者年	423.26	242.94	384.54	238.12	416.11	213.23
	年間発現率 (%/年)	16.77	18.93	20.80	27.30	22.35	29.08
	ハザード比 ^{a)} (95% CI)	0.75 (0.555, 1.025)	0.67 (0.464, 0.981)	0.94 (0.698, 1.273)	0.95 (0.669, 1.359)	—	—

M: 各サブグループの被験者数

a: エドキサバン 30 mg 群 75 歳未満及びエドキサバン 60 mg 群 75 歳未満は、ワルファリン群 75 歳未満に対するハザード比
エドキサバン 30 mg 群 75 歳以上及びエドキサバン 60 mg 群 75 歳以上は、ワルファリン群 75 歳以上に対するハザード比

国際共同 VTE P3 試験での日本人 VTE 被験者の平均年齢は約 65 歳であり、国際共同 AF P3 試験での日本人 AF 被験者よりも若かった。しかし、日本人 VTE 被験者の 60%以上が 65 歳以上であったことを考慮すると、エドキサバンによる静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制の対象となる患者集団でも 65 歳以上の高齢者が少なくないと予想される。このため、国際共同 AF P3 試験と同様に、国際共同 VTE P3 試験でも、さらに高齢である 75 歳以上の患者での安全性を中心に評価した。

国際共同 VTE P3 試験の全体集団での年齢別の大出血、大出血又は臨床的に重要な出血、及びすべての出血性イベントの発現率を表 2.5.5-15 に示す。

全体集団での大出血、大出血又は臨床的に重要な出血、及びすべての出血性イベントの発現率は、エドキサバン群、ワルファリン群ともに、75 歳未満のサブグループよりも 75 歳以上のサブグループの方が高かった。一方、エドキサバン群でのワルファリン群に対するハザード比は一貫して 1.0 を下回り、75 歳未満と 75 歳以上との間に明らかな違いは認められなかった。

日本人集団でも 75 歳未満と 75 歳以上のいずれのサブグループでも、エドキサバン群での大出血、大出血又は臨床的に重要な出血、及びすべての出血性イベント発現率はワルファリン群よりも低い傾向があり、全体集団と同様の一貫性が認められた。

2.5 臨床に関する概括評価

エドキサバンシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

表 2.5.5-15 年齢別の出血性イベント発現率: 国際共同 VTE P3 (安全性解析対象集団)

		エドキサバン群 N = 4118		ワルファリン群 N = 4122	
		75 歳未満	75 歳以上	75 歳未満	75 歳以上
全体集団					
大出血	M	3558	560	3578	544
	発現被験者数 (%)	39 (1.1)	17 (3.0)	47 (1.3)	19 (3.5)
	ハザード比 ^a (95% CI)	0.82 (0.539, 1.260)	0.88 (0.456, 1.690)	—	—
大出血又は臨床的に重要な出血	M	3558	560	3578	544
	発現被験者数 (%)	279 (7.8)	70 (12.5)	341 (9.5)	82 (15.1)
	ハザード比 ^a (95% CI)	0.81 (0.690, 0.946)	0.82 (0.596, 1.128)	—	—
すべての出血性イベント	M	3558	560	3578	544
	発現被験者数 (%)	754 (21.2)	141 (25.2)	874 (24.4)	182 (33.5)
	ハザード比 ^a (95% CI)	0.84 (0.763, 0.927)	0.72 (0.576, 0.894)	—	—
日本人集団					
大出血	M	80	26	65	38
	発現被験者数 (%)	1 (1.3)	0 (0.0)	3 (4.6)	1 (2.6)
大出血又は臨床的に重要な出血	M	80	26	65	38
	発現被験者数 (%)	9 (11.3)	2 (7.7)	12 (18.5)	4 (10.5)
	ハザード比 ^a (95% CI)	0.61 (0.254, 1.484)	— (—, —)	—	—
すべての出血性イベント	M	80	26	65	38
	発現被験者数 (%)	27 (33.8)	9 (34.6)	30 (46.2)	16 (42.1)
	ハザード比 ^a (95% CI)	0.65 (0.385, 1.093)	0.85 (0.377, 1.902)	—	—

M: 各サブグループの被験者数

a: エドキサバン群 75 歳未満は、ワルファリン群 75 歳未満に対するハザード比
エドキサバン群 75 歳以上は、ワルファリン群 75 歳以上に対するハザード比

なお、日本 SRI DVT P3 試験の SRI 15 mg 群の被験者 29 名は、全員が 75 歳以上の高齢患者であった。SRI 15 mg 群でのすべての出血性イベント発現率は 20.7% (6/29) であり、75 歳未満の被験者を含む MiRI 30 mg 群での発現率 (33.3% [10/30]) を上回るものではなかった。

以上のように、AF 患者又は急性症候性 VTE 患者でのエドキサバン投与時の出血性イベント年間発現率 (発現率) は、75 歳以上の高齢者で上昇したものの、ワルファリン群でも同様に上昇しており、ワルファリン群に対するハザード比には 75 歳未満と 75 歳以上との間に明らかな違いは認められなかった。このことから、75 歳以上の高齢者では出血リスクが高い可能性はあるものの、エドキサバン投与に特有のものではないと考える。また、腎機能を考慮した場合、加齢そのものがエドキサバンの薬物動態に影響することはないため (2.7.2.3.4.1 参照)、高齢者であっても腎機能の指標である CL_{CR} によって用量調整されていれば、75 歳以上の高齢者の出血リスクが、曝露量の上昇を原因として著しく上昇する可能性は低いと考えられる。しかし、一般的に、高齢者では腎機能などの生理機能が低下している患者が多く、出血リスクは高いとされていることを考慮すると、現在の添付文書にあるとおり、AF 患者及び急性症候性 VTE

患者に対しても、投与中は出血の有無を十分に観察するよう慎重投与として注意喚起を行う必要があると考える。

5.6.2 性別

国際共同 AF P3 試験では全体集団の 62%、日本人集団の 78%が男性であり、国際共同 VTE P3 では全体集団の 57%、日本人集団の約半数が男性であった。

国際共同 AF P3 試験の全体集団での大出血、大出血又は臨床的に重要な出血、及びすべての出血性イベントの年間発現率は、エドキサバン 30 mg 群とエドキサバン 60 mg 群のいずれでも、性別による明らかな差は認められなかった。また、ワルファリン群に対するハザード比にも、性別による明らかな違いは認められなかった。日本人集団では男性での出血性イベントの年間発現率が、女性よりもやや高い傾向が認められた。日本人集団のエドキサバン 30 mg 群では男女ともに、出血性イベントの年間発現率はワルファリン群よりも低く、エドキサバン 60 mg 群では男性での年間発現率がワルファリン群をやや上回り、女性ではワルファリン群よりも低かった。

国際共同 VTE P3 試験の全体集団での大出血の発現率、大出血又は臨床的に重要な出血の発現率、及びすべての出血性イベントの発現率は、エドキサバン群、ワルファリン群ともに男性よりも女性の方が高かった。エドキサバン群での出血性イベント発現のワルファリン群に対するハザード比は、男性、女性ともに概ね 1.0 を下回った。女性の大出血のみでハザードは 1.10 となり、1.0 を上回ったものの、大出血発現率の投与群間の差はわずかであった（エドキサバン群 1.9%、ワルファリン群 1.8%）。日本人集団でも同様に、女性での出血性イベント発現率は男性よりも高い傾向がみられ、男性、女性ともにワルファリン群よりもエドキサバン群で概ね低かった。女性での大出血又は臨床的に重要な出血の発現のハザード比は 1.20 となり、1.0 を上回ったものの、発現被験者数の差は 1 名のみ（エドキサバン群 8/52、ワルファリン群 7/53）であり、大きな差ではなかった。

このように、エドキサバンによる出血性イベント発現率には、AF 患者の全体集団では性別による明らかな差は認められず、日本人集団では男性でやや高い傾向が認められた。一方、急性症候性 VTE 患者では全体集団、日本人集団ともに、女性での発現率がやや高い傾向が認められ、出血性イベント発現率に対する性別の影響に一定の傾向は認められなかった。しかし、男性、女性ともに標準的治療薬であるワルファリンと比較して、エドキサバンによる出血性イベント発現率は概ね同程度又は低い傾向であり、AF 患者と急性症候性 VTE 患者でのエドキサバン投与による出血リスクは、性別にかかわらずワルファリンと同程度もしくはより低いものとする。

5.6.3 低体重者

体重はエドキサバンの薬物動態に影響を与える因子である。AF 患者を対象とした PPK 解析、及び急性症候性 VTE 患者を対象とした PPK 解析の結果、体重が低いほどエドキサバンの曝露量 (C_{max} 、AUC) は上昇することが推定されている (2.7.2.3.4.3 参照)。

日本 NVAF P2b 試験で出血性イベントの予後因子を探索した結果、体重 60 kg よりも重い被験者と比較して、体重 60 kg 以下の被験者で出血性イベントの発現率が高くなった。この結果に基づき、国際共同 AF P3 試験では体重を用量調整因子の 1 つとした。体重 60 kg 以下の被験者ではエドキサバンの用量を半量にすることとし、エドキサバン 30 mg 群に割り付けられた被験者には 15 mg $\times$ 1/日を、エドキサバン 60 mg 群に割り付けられた被験者には 30 mg $\times$ 1/日を投与した。同様に、国際共同 VTE P3 試験でも体重を用量調整因子の 1 つとし、体重 60 kg 以下の被験者では、エドキサバン群の用量を半量の 30 mg $\times$ 1/日に減量して投与した。

また、現在の添付文書では、体重 40 kg 未満の下肢整形外科手術施行患者への投与を慎重投与としている。

以上のような背景から、体重 60 kg 及び体重 40 kg をカットオフとして安全性をそれぞれ評価した。

5.6.3.1 体重 60 kg 以下の患者での安全性

国際共同 AF P3 試験での体重別 (60 kg 超、60 kg 以下) の大出血、大出血又は臨床的に重要な出血、及び出血性イベントの年間発現率を表 2.5.5-16 に示す。

国際共同 AF P3 試験の全体集団での大出血の年間発現率は、エドキサバン 30 mg 群で無作為割付時の体重が 60 kg 以下のサブグループ (15 mg に減量) では、体重 60 kg 超のサブグループよりも低かった。一方、エドキサバン 60 mg 群では体重 60 kg 以下のサブグループ (30 mg に減量) では、体重 60 kg 超のサブグループよりも高かった。ワルファリン群に対する大出血発現のハザード比は、エドキサバン 30 mg 群、エドキサバン 60 mg 群ともに、体重 60 kg 以下と体重 60 kg 超のいずれのサブグループでも 1.0 を下回った。全体集団での大出血又は臨床的に重要な出血の年間発現率、及びすべての出血性イベントの年間発現率は、エドキサバン 30 mg 群及びエドキサバン 60 mg 群のいずれでも、体重 60 kg 以下のサブグループ (エドキサバンを半量に減量) と体重 60 kg 超のサブグループの間に明らかな違いは認められなかった。また、ワルファリン群に対するハザード比は、エドキサバン 30 mg 群、エドキサバン 60 mg 群ともに、体重 60 kg 以下と体重 60 kg 超のいずれのサブグループでも 1.0 を下回り、一貫性が認められた。

国際共同 AF P3 試験の日本人集団での、大出血、大出血又は臨床的に重要な出血、及びすべての出血性イベントの年間発現率は、エドキサバン 30 mg 群及びエドキサバン 60 mg 群のいずれでも、体重 60 kg 以下のサブグループ (エドキサバンを半量に減量) の方が体重 60 kg 超のサブグループよりも低い傾向にあった。ワルファリン群での年間発現率と比較して、エドキサバン 60 mg 群の体重 60 kg 超のサブグループではわずかに高い傾向があったものの著しい差ではなく、エドキサバン 30 mg 群、エドキサバン 60 mg 群ともに体重 60 kg 以下のサブグループ

2.5 臨床に関する概括評価

エドキサバン シル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

(エドキサバンを半量に減量) での年間発現率はワルファリン群よりも低い傾向にあった。

表 2.5.5-16 体重別 (60 kg 超、60 kg 以下) の出血性イベントの年間発現率: 国際共同 AF P3 (安全性解析対象集団) (1/2)

		エドキサバン 30 mg 群 N = 7002		エドキサバン 60 mg 群 N = 7012		ワルファリン群 N = 7012	
		体重 60 kg 以下	体重 60 kg 超	体重 60 kg 以下	体重 60 kg 超	体重 60 kg 以下	体重 60 kg 超
全体集団							
大出血	M	692	6310	681	6331	698	6314
	イベント数	13	241	41	377	59	465
	患者年	1408.31	14324.86	1287.58	13913.86	1308.46	13969.64
	年間発現率 (%/年)	0.92	1.68	3.18	2.71	4.51	3.33
	ハザード比 ^{a)} (95% CI)	0.21 (0.114, 0.378)	0.51 (0.434, 0.592)	0.71 (0.478, 1.062)	0.82 (0.712, 0.934)	—	—
大出血又は 臨床的に 重要な出血	M	692	6310	681	6331	698	6314
	イベント数	99	1062	136	1392	197	1564
	患者年	1298.51	13264.01	1175.10	12584.84	1145.56	12381.19
	年間発現率 (%/年)	7.62	8.01	11.57	11.06	17.20	12.63
	ハザード比 ^{a)} (95% CI)	0.45 (0.357, 0.578)	0.64 (0.592, 0.692)	0.69 (0.550, 0.854)	0.88 (0.818, 0.945)	—	—
すべての 出血性 イベント	M	692	6310	681	6331	698	6314
	イベント数	129	1370	166	1699	234	1880
	患者年	1262.33	12770.15	1132.15	12044.51	1098.37	11793.19
	年間発現率 (%/年)	10.22	10.73	14.66	14.11	21.30	15.94
	ハザード比 ^{a)} (95% CI)	0.49 (0.398, 0.611)	0.68 (0.636, 0.731)	0.70 (0.572, 0.853)	0.89 (0.832, 0.949)	—	—
日本人集団							
大出血	M	113	224	113	223	111	226
	イベント数	2	12	6	21	13	20
	患者年	261.70	543.91	260.61	538.30	249.55	568.80
	年間発現率 (%/年)	0.76	2.21	2.30	3.90	5.21	3.52
	ハザード比 ^{a)} (95% CI)	— (—, —)	0.64 (0.314, 1.320)	0.46 (0.176, 1.208)	1.11 (0.605, 2.047)	—	—

M: 各サブグループの被験者数

a: エドキサバン 30 mg 群 体重 60 kg 以下及びエドキサバン 60 mg 群 体重 60 kg 以下は、ワルファリン群 体重 60 kg 以下に対するハザード比

エドキサバン 30 mg 群 体重 60 kg 超及びエドキサバン 60 mg 群 体重 60 kg 超は、ワルファリン群 体重 60 kg 超に対するハザード比

2.5 臨床に関する概括評価

エドキサバン トシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

表 2.5.5-16 体重別（60 kg 超、60 kg 以下）の出血性イベントの年間発現率：国際共同 AF P3
（安全性解析対象集団）（2/2）

		エドキサバン 30 mg 群 N = 7002		エドキサバン 60 mg 群 N = 7012		ワルファリン群 N = 7012	
		体重 60 kg 以下	体重 60 kg 超	体重 60 kg 以下	体重 60 kg 超	体重 60 kg 以下	体重 60 kg 超
日本人集団（つづき）							
大出血又は 臨床的に 重要な出血	M	113	224	113	223	111	226
	イベント数	24	73	36	93	42	89
	患者年	226.61	470.42	220.18	430.29	203.34	462.66
	年間発現率（%/年）	10.59	15.52	16.35	21.61	20.66	19.24
	ハザード比 ^{a)} (95% CI)	0.53 (0.325, 0.874)	0.82 (0.602, 1.110)	0.81 (0.517, 1.259)	1.13 (0.842, 1.513)	—	—
すべての 出血性 イベント	M	113	224	113	223	111	226
	イベント数	32	85	39	106	51	104
	患者年	216.14	450.06	215.58	407.08	190.94	438.40
	年間発現率（%/年）	14.81	18.89	18.09	26.04	26.71	23.72
	ハザード比 ^{a)} (95% CI)	0.57 (0.372, 0.888)	0.80 (0.606, 1.067)	0.70 (0.458, 1.060)	1.10 (0.836, 1.442)	—	—

M: 各サブグループの被験者数

a: エドキサバン 30 mg 群 体重 60 kg 以下及びエドキサバン 60 mg 群 体重 60 kg 以下は、ワルファリン群 体重 60 kg 以下に対するハザード比
エドキサバン 30 mg 群 体重 60 kg 超及びエドキサバン 60 mg 群 体重 60 kg 超は、ワルファリン群 体重 60 kg 超に対するハザード比

国際共同 VTE P3 試験での体重別（60 kg 超、60 kg 以下）の大出血、大出血又は臨床的に重要な出血、及びすべての出血性イベントの発現率を表 2.5.5-17 に示す。

全体集団での大出血、大出血又は臨床的に重要な出血、及びすべての出血性イベントの発現率は、エドキサバン群では体重 60 kg 以下のサブグループ（30 mg に減量投与）と体重 60 kg 超のサブグループの間に明らかな違いは認められなかった。また、エドキサバン群での出血性イベント発現のワルファリン群に対するハザード比は、体重 60 kg 以下のサブグループと体重 60 kg 超のサブグループで一貫して 1.0 を下回り、いずれのサブグループでもエドキサバン群での発現率はワルファリン群よりも低かった。この傾向は、日本人集団でも同様であった。

2.5 臨床に関する概括評価

エドキサバンシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

表 2.5.5-17 体重別（60 kg 超、60 kg 以下）の出血性イベント発現率：国際共同 VTE P3（安全性解析対象集団）

		エドキサバン群 N = 4118		ワルファリン群 N = 4122	
		体重 60 kg 以下	体重 60 kg 超	体重 60 kg 以下	体重 60 kg 超
全体集団					
大出血	M	524	3594	519	3603
	発現被験者数 (%)	8 (1.5)	48 (1.3)	15 (2.9)	51 (1.4)
	ハザード比 ^a (95% CI)	0.55 (0.233, 1.290)	0.94 (0.632, 1.387)	—	—
大出血又は臨床的に重要な出血	M	524	3594	519	3603
	発現被験者数 (%)	39 (7.4)	310 (8.6)	64 (12.3)	359 (10.0)
	ハザード比 ^a (95% CI)	0.61 (0.407, 0.901)	0.85 (0.730, 0.990)	—	—
すべての出血性イベント	M	524	3594	519	3603
	発現被験者数 (%)	111 (21.2)	784 (21.8)	147 (28.3)	909 (25.2)
	ハザード比 ^a (95% CI)	0.72 (0.567, 0.925)	0.84 (0.760, 0.919)	—	—
日本人集団					
大出血	M	48	58	42	61
	発現被験者数 (%)	0 (0.0)	1 (1.7)	3 (7.1)	1 (1.6)
大出血又は臨床的に重要な出血	M	48	58	42	61
	発現被験者数 (%)	6 (12.5)	5 (8.6)	6 (14.3)	10 (16.4)
	ハザード比 ^a (95% CI)	0.80 (0.258, 2.491)	0.52 (0.180, 1.507)	—	—
すべての出血性イベント	M	48	58	42	61
	発現被験者数 (%)	18 (37.5)	18 (31.0)	20 (47.6)	26 (42.6)
	ハザード比 ^a (95% CI)	0.75 (0.393, 1.414)	0.66 (0.359, 1.198)	—	—

M: 各サブグループの被験者数

a: エドキサバン群 体重 60 kg 以下は、ワルファリン群 体重 60 kg 以下に対するハザード比

エドキサバン群 体重 60 kg 超は、ワルファリン群 体重 60 kg 超に対するハザード比

以上のように、国際共同 AF P3 試験の全体集団では、エドキサバン 60 mg 群で体重 60 kg 以下のサブグループ（30 mg に減量）での大出血の年間発現率が、体重 60 kg 超のサブグループを若干上回ったものの、大出血又は臨床的に重要な出血、及びすべての出血性イベントの年間発現率については、エドキサバン 30 mg 群とエドキサバン 60 mg 群のいずれでも、体重 60 kg 以下のサブグループ（エドキサバンを半量に減量投与）と体重 60 kg 超のサブグループの間に明らかな違いは認められなかった。さらに、大出血、大出血又は臨床的に重要な出血、及びすべての出血性イベント発現のワルファリン群に対するハザード比は、体重 60 kg 以下のサブグループ（エドキサバンを半量に減量投与）と体重 60 kg 超のサブグループのいずれでも、一貫して 1.0 を下回った。

また、国際共同 VTE P3 試験のエドキサバン群では、体重 60 kg 以下のサブグループ（エドキサバン 30 mg に減量投与）と体重 60 kg 超のサブグループの間で、大出血、大出血又は臨床的に重要な出血、及びすべての出血性イベントの発現率に明らかな違いは認められず、いずれのサブグループでもワルファリン群に対するハザード比は一貫して 1.0 を下回った。

2.5 臨床に関する概括評価

エドキサバン トシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

したがって、AF 患者及び急性症候性 VTE 患者では、国際共同 AF P3 試験及び国際共同 VTE P3 試験で規定したように、体重 60 kg 以下の患者でエドキサバンの用量を半量とすることで、出血リスクを体重 60 kg 超の患者と同程度に調整できるとともに、体重 60 kg 以下の患者での出血リスクをワルファリンと同程度又はより低く抑制できるものとする。

5.6.3.2 体重 40 kg 以下の患者での安全性

国際共同 AF P3 試験に組み入れられた体重が 40 kg 以下の被験者は少なく、エドキサバン 30 mg 群 12 名、エドキサバン 60 mg 群 11 名、ワルファリン群 16 名であった。国際共同 AF P3 試験の全体集団での体重別 (40 kg 超、40 kg 以下) の大出血、大出血又は臨床的に重要な出血、及びすべての出血性イベントの年間発現率を表 2.5.5-18 に示す。

国際共同 AF P3 試験の全体集団で、無作為割付時の体重が 40 kg 以下の被験者での大出血は、エドキサバン 30 mg 群 (15 mg に減量) には認められず、エドキサバン 60 mg 群 (30 mg に減量) で 11 名中 1 名、ワルファリン群で 16 名中 1 名に発現した。体重 40 kg 以下の被験者での大出血又は臨床的に重要な出血は、エドキサバン 30 mg 群 (15 mg に減量) で 12 名中 1 名、エドキサバン 60 mg 群 (30 mg に減量) で 11 名中 5 名、ワルファリン群で 16 名中 7 名に、すべての出血性イベントは、エドキサバン 30 mg 群 (15 mg に減量) で 12 名中 1 名、エドキサバン 60 mg 群 (30 mg に減量) で 11 名中 5 名、ワルファリン群で 16 名中 8 名に発現した。エドキサバン 60 mg 群の体重 40 kg 以下のサブグループ (30 mg に減量) での大出血、大出血又は臨床的に重要な出血、及びすべての出血性イベントの年間発現率は、ワルファリン群よりも高かったものの、ワルファリン群での発現頻度を著しく上回るものではなかった。

表 2.5.5-18 体重別 (40 kg 超、40 kg 以下) の出血性イベントの年間発現率: 国際共同 AF P3 (安全性解析対象集団) (1/2)

		エドキサバン 30 mg 群 N = 7002		エドキサバン 60 mg 群 N = 7012		ワルファリン群 N = 7012	
		体重 40 kg 以下	体重 40 kg 超	体重 40 kg 以下	体重 40 kg 超	体重 40 kg 以下	体重 40 kg 超
大出血	M	12	6990	11	7001	16	6996
	イベント数	0	254	1	417	1	523
	患者年	21.74	15711.43	16.97	15184.47	28.30	15249.80
	年間発現率 (%/年)	0.00	1.62	5.89	2.75	3.53	3.43
	ハザード比 ^{a)} (95% CI)	— (—, —)	0.47 (0.407, 0.549)	— (—, —)	0.80 (0.706, 0.913)	—	—
大出血又は 臨床的に 重要な出血	M	12	6990	11	7001	16	6996
	イベント数	1	1160	5	1523	7	1754
	患者年	19.46	14543.06	9.02	13750.91	23.81	13502.95
	年間発現率 (%/年)	5.14	7.98	55.41	11.08	29.40	12.99
	ハザード比 ^{a)} (95% CI)	— (—, —)	0.62 (0.576, 0.668)	1.51 (0.464, 4.933)	0.86 (0.800, 0.918)	—	—

M: 各サブグループの被験者数

a: エドキサバン群 体重 40 kg 以下は、ワルファリン群 体重 40 kg 以下に対するハザード比
エドキサバン群 体重 40 kg 超は、ワルファリン群 体重 40 kg 超に対するハザード比

2.5 臨床に関する概括評価

エドキサバン トシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

表 2.5.5-18 体重別（40 kg 超、40 kg 以下）の出血性イベントの年間発現率：国際共同
AF P3（安全性解析対象集団）（2/2）

		エドキサバン 30 mg 群 N = 7002		エドキサバン 60 mg 群 N = 7012		ワルファリン群 N = 7012	
		体重 40 kg 以下	体重 40 kg 超	体重 40 kg 以下	体重 40 kg 超	体重 40 kg 以下	体重 40 kg 超
すべての 出血性 イベント	M	12	6990	11	7001	16	6996
	イベント数	1	1498	5	1860	8	2106
	患者年	19.46	14013.02	9.02	13167.64	21.60	12869.96
	年間発現率（%/年）	5.14	10.69	55.41	14.13	37.03	16.36
	ハザード比 ^{a)} (95% CI)	— (—, —)	0.66 (0.620, 0.708)	1.26 (0.408, 3.915)	0.87 (0.816, 0.925)	—	—

M: 各サブグループの被験者数

a: エドキサバン群 体重 40 kg 以下は、ワルファリン群 体重 40 kg 以下に対するハザード比
エドキサバン群 体重 40 kg 超は、ワルファリン群 体重 40 kg 超に対するハザード比

国際共同 VTE P3 試験に組み入れられた体重が 40 kg 以下の被験者はエドキサバン群 5 名（うち日本人 0 名）、ワルファリン群 13 名（うち日本人 4 名）と少なく、安全性の主要評価項目とした大出血又は臨床的に重要な出血は、体重 40 kg 以下の被験者には発現しなかった。

日本 SRI NVAF P3 試験では、体重 40 kg 未満の被験者は SRI 15 mg 群に 1 名のみ組み入れられたものの、この 1 名に出血性イベントは発現しなかった。

日本 SRI DVT P3 試験では、体重 40 kg 未満の被験者が SRI 15 mg 群に 13 名組み入れられた。SRI 15 mg 群の体重 40 kg 未満の被験者に大出血又は臨床的に重要な出血は認められなかった。SRI 15 mg 群の体重 40 kg 未満の被験者での出血性イベントの発現率は 15.4%(2/13)、体重 40 kg 以上では 25.0% (4/16) であり、40 kg 未満の低体重者での発現率の明らかな上昇は認められなかった。

以上のように、国際共同 AF P3 試験での体重 40 kg 以下の被験者は、エドキサバン 30 mg 群（15 mg に減量）12 名、エドキサバン 60 mg 群（30 mg に減量）11 名と少なかったものの、エドキサバン 30 mg 群（15 mg に減量）での出血性イベントの年間発現率は、ワルファリン群での体重 40 kg 以下のサブグループよりも低かった。また、エドキサバン 60 mg 群（30 mg に減量）での出血性イベントの年間発現率は、ワルファリン群よりも高い傾向が認められたものの、発現頻度としてはワルファリン群を著しく上回るものではなかった。国際共同 VTE P3 試験では、エドキサバン群の体重 40 kg 以下の被験者が 5 名のみと少なかったものの、大出血又は臨床的に重要な出血は認められなかった。したがって、AF 患者及び急性症候性 VTE 患者では、国際共同 AF P3 試験及び国際共同 VTE P3 試験で規定したように体重 60 kg 以下の患者で用量を半量とすることで、体重 40 kg 以下の低体重患者も含めて、エドキサバンによる出血リスクを許容範囲内に抑制できるものとする。ただし、体重 40 kg 未満の低体重患者に対するエドキサバンの投与経験は少ないため、現在の添付文書にあるとおり、体重 40 kg 未満の AF 患者及び急性症候性 VTE 患者に対しても、投与中は出血の有無を十分に観察するよう慎重投与と

して注意喚起を行う必要があると考える。

また、体重 40 kg 未満の下肢整形外科手術施行患者は、現在の添付文書では慎重投与として注意喚起している。これは、下肢整形外科手術施行患者では体重が軽いと C_{max} が増加し、出血の危険性が増大する可能性があること、及び下肢整形外科手術施行患者では体重 40 kg 未満の患者での使用経験がなく、安全性に関する情報が得られていないことから設定されたものである。日本 SRI DVT P3 試験では、体重 40 kg 未満の下肢整形外科手術施行患者でも大出血及び臨床的に重要な出血は認められなかった。また、SRI 15 mg 群の体重 40 kg 未満の低体重者であっても出血性イベント発現率の上昇は認められなかった。これらの結果から、体重 40 kg 未満の患者であっても、 CL_{CR} に基づいて投与量を適切に調節することで、出血リスクを著しく高めることなくエドキサバンを投与可能であることが支持されるものとする。

5.6.4 腎機能障害を有する患者

エドキサバンの薬物動態は腎機能の影響を受ける。AF 患者を対象とした PPK 解析、及び急性症候性 VTE 患者を対象とした PPK 解析の結果、腎機能 (CL_{CR}) が低下するとエドキサバンの曝露量 (C_{max} 、AUC、 C_{min}) は上昇すると推定されている (2.7.2.3.4.2.1 参照)。

国際共同 AF P3 試験及び国際共同 VTE P3 試験では腎機能の指標である CL_{CR} を用量調整因子の 1 つとした。国際共同 AF P3 試験では、 CL_{CR} が 50 mL/min 以下の被験者ではエドキサバンの用量を半量にすることとし、エドキサバン 30 mg 群に割り付けられた被験者には 15 mg × 1/日を、エドキサバン 60 mg 群に割り付けられた被験者には 30 mg × 1/日を投与した。同様に、国際共同 VTE P3 試験でも、 CL_{CR} が 50 mL/min 以下の被験者では、エドキサバン群の用量を半量の 30 mg × 1/日に減量して投与した。さらに、国際共同 AF P3 試験及び国際共同 VTE P3 試験では CL_{CR} が 30 mL/min 未満の被験者は除外した。

また、現在の添付文書では、 CL_{CR} が 30 mL/min 未満の高度腎機能障害を有する下肢整形外科手術施行患者への投与は禁忌とされている。

以上のような背景から、 CL_{CR} 50 mL/min 以下及び CL_{CR} 30 mL/min 未満の患者での安全性をそれぞれ評価した。

5.6.4.1 CL_{CR} 50 mL/min以下の患者での安全性

国際共同 AF P3 試験での無作為割付時の CL_{CR} 別の出血、大出血又は臨床的に重要な出血、及び出血性イベントの年間発現率を、全体集団について表 2.5.5-19 に、日本人集団について表 2.5.5-20 に示す。

国際共同 AF P3 試験の全体集団での大出血は、いずれの投与群でも無作為割付時の CL_{CR} が高いほど年間発現率が低い傾向が認められた。ただし、エドキサバン 30 mg 群とエドキサバン 60 mg 群では、無作為割付時の CL_{CR} が 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下のサブグループ (エドキサバンを半量に減量) と 50 mL/min 超 80 mL/min 未満のサブグループでの年間発現率の差は、ワルファリン群での CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下と 50 mL/min 超 80 mL/min 未満のサブグループ間での差と比較して小さかった。大出血発現のワルファリン群に対するハザード比

は、エドキサバン 30 mg 群、エドキサバン 60 mg 群のいずれでも、すべてのサブグループで一貫して 1.0 を下回っており、 CL_{CR} が 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下のサブグループでエドキサバンを半量（30 mg 又は 15 mg）に減量して投与したときの大出血年間発現率は、ワルファリン群よりも低かった。全体集団での大出血又は臨床的に重要な出血、及びすべての出血性イベントについても大出血と同様の傾向が認められ、 CL_{CR} が 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下のサブグループでエドキサバンを半量に減量して投与したときの大出血又は臨床的に重要な出血の年間発現率、及びすべての出血性イベントの年間発現率は、いずれもワルファリン群よりも低かった。

国際共同 AF P3 試験の日本人集団で無作為割付時の CL_{CR} が 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下のサブグループでの大出血の年間発現率は、エドキサバン 30 mg 群（15 mg に減量）、エドキサバン 60 mg 群（30 mg に減量）ともに、 CL_{CR} 50 mL/min 超 80 mL/min 未満のサブグループと比較して同程度又はやや低く、ワルファリン群の CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下のサブグループでの年間発現率を下回った。また、大出血又は臨床的に重要な出血とすべての出血性イベントの年間発現率は、エドキサバン 30 mg 群及びエドキサバン 60 mg 群のいずれでも、エドキサバンを減量した CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下のサブグループでは、 CL_{CR} 50 mL/min 超 80 mL/min 未満のサブグループをやや下回るか同程度であり、ワルファリン群での年間発現率よりも低かった。

2.5 臨床に関する概括評価

エドキサバンシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

表 2.5.5-19 無作為割付時の CL_{CR} 別の出血性イベントの年間発現率: 国際共同 AF P3 (安全性解析対象集団、全体集団)

		エドキサバン 30 mg 群 N = 7002				エドキサバン 60 mg 群 N = 7012				ワルファリン群 N = 7012			
		CL _{CR} < 30 mL/min	30 mL/min ≤ CL _{CR} ≤ 50 mL/min	50 mL/min < CL _{CR} < 80 mL/min	80 mL/min ≤ CL _{CR}	CL _{CR} < 30 mL/min	30 mL/min ≤ CL _{CR} ≤ 50 mL/min	50 mL/min < CL _{CR} < 80 mL/min	80 mL/min ≤ CL _{CR}	CL _{CR} < 30 mL/min	30 mL/min ≤ CL _{CR} ≤ 50 mL/min	50 mL/min < CL _{CR} < 80 mL/min	80 mL/min ≤ CL _{CR}
大出血	M	42	1280	3052	2628	70	1302	3007	2633	51	1305	3048	2608
	イベント数	0	50	135	69	4	96	209	109	5	128	237	154
	患者年	39.63	2491.21	6932.22	6270.11	59.16	2457.43	6538.11	6146.74	53.83	2448.96	6674.28	6101.03
	年間発現率 (%/年)	0.00	2.01	1.95	1.10	6.76	3.91	3.20	1.77	9.29	5.23	3.55	2.52
	ハザード比 ^{a)} (95% CI)	— (—, —)	0.38 (0.276, 0.530)	0.55 (0.447, 0.682)	0.44 (0.330, 0.583)	— (—, —)	0.75 (0.575, 0.975)	0.90 (0.747, 1.084)	0.71 (0.552, 0.903)	—	—	—	—
大出血 又は臨 床的に 重要な 出血	M	42	1280	3052	2628	70	1302	3007	2633	51	1305	3048	2608
	イベント数	5	225	578	353	9	304	725	490	8	404	802	547
	患者年	36.88	2295.40	6332.45	5897.79	52.90	2211.84	5847.48	5647.72	50.84	2106.48	5849.39	5520.04
	年間発現率 (%/年)	13.56	9.80	9.13	5.99	17.01	13.74	12.40	8.68	15.74	19.18	13.71	9.91
	ハザード比 ^{a)} (95% CI)	0.87 (0.295, 2.562)	0.52 (0.441, 0.611)	0.67 (0.605, 0.749)	0.61 (0.534, 0.698)	1.00 (0.388, 2.557)	0.72 (0.625, 0.841)	0.91 (0.820, 1.004)	0.88 (0.779, 0.995)	—	—	—	—
すべての 出血 性イ ベン ト	M	42	1280	3052	2628	70	1302	3007	2633	51	1305	3048	2608
	イベント数	6	291	742	460	9	373	873	610	13	465	955	681
	患者年	34.14	2204.06	6073.44	5720.84	51.68	2106.41	5574.79	5443.79	47.38	2006.37	5565.68	5272.13
	年間発現率 (%/年)	17.57	13.20	12.22	8.04	17.42	17.71	15.66	11.21	27.44	23.18	17.16	12.92
	ハザード比 ^{a)} (95% CI)	0.62 (0.243, 1.594)	0.58 (0.501, 0.672)	0.72 (0.656, 0.794)	0.63 (0.561, 0.710)	0.61 (0.259, 1.421)	0.77 (0.674, 0.886)	0.92 (0.836, 1.005)	0.87 (0.783, 0.974)	—	—	—	—

M: 各サブグループの被験者数

a: ワルファリン群の同じ CL_{CR} カテゴリーのサブグループに対するハザード比

2.5 臨床に関する概括評価

エドキサバンシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

表 2.5.5-20 無作為割付時の CL_{CR} 別の出血性イベントの年間発現率: 国際共同 AF P3 (安全性解析対象集団、日本人集団)

		エドキサバン 30 mg 群 N = 337				エドキサバン 60 mg 群 N = 336				ワルファリン群 N = 337			
		CL _{CR} < 30 mL/min	30 mL/min ≤ CL _{CR} ≤ 50 mL/min	50 mL/min < CL _{CR} < 80 mL/min	80 mL/min ≤ CL _{CR}	CL _{CR} < 30 mL/min	30 mL/min ≤ CL _{CR} ≤ 50 mL/min	50 mL/min < CL _{CR} < 80 mL/min	80 mL/min ≤ CL _{CR}	CL _{CR} < 30 mL/min	30 mL/min ≤ CL _{CR} ≤ 50 mL/min	50 mL/min < CL _{CR} < 80 mL/min	80 mL/min ≤ CL _{CR}
大出血	M	1	111	180	45	5	106	178	47	2	102	184	49
	イベント数	0	6	6	2	0	7	19	1	0	14	16	3
	患者年	1.37	249.09	445.85	109.30	7.95	238.74	426.75	125.48	2.39	230.61	459.00	126.34
	年間発現率 (%/年)	0.00	2.41	1.35	1.83	0.00	2.93	4.45	0.80	0.00	6.07	3.49	2.37
	ハザード比 ^{a)} (95% CI)	— (—, —)	0.45 (0.172, 1.163)	0.37 (0.147, 0.947)	— (—, —)	— (—, —)	0.49 (0.197, 1.204)	1.27 (0.653, 2.453)	— (—, —)	—	—	—	—
大出血 又は臨 床的に 重要な 出血	M	1	111	180	45	5	106	178	47	2	102	184	49
	イベント数	1	30	55	11	1	42	76	10	0	46	65	20
	患者年	0.14	220.51	378.34	98.05	6.47	195.25	333.74	115.00	2.39	175.96	390.06	97.59
	年間発現率 (%/年)	716.18	13.60	14.54	11.22	15.46	21.51	22.77	8.70	0.00	26.14	16.66	20.49
	ハザード比 ^{a)} (95% CI)	— (—, —)	0.54 (0.345, 0.855)	0.87 (0.612, 1.237)	0.55 (0.259, 1.155)	— (—, —)	0.81 (0.529, 1.239)	1.35 (0.971, 1.890)	0.43 (0.197, 0.938)	—	—	—	—
すべての 出血 性イ ベン ト	M	1	111	180	45	5	106	178	47	2	102	184	49
	イベント数	1	35	67	14	1	49	83	12	0	53	80	22
	患者年	0.14	215.04	357.18	93.83	6.47	180.34	322.85	113.00	2.39	164.42	369.45	93.08
	年間発現率 (%/年)	716.18	16.28	18.76	14.92	15.46	27.17	25.71	10.62	0.00	32.24	21.65	23.64
	ハザード比 ^{a)} (95% CI)	— (—, —)	0.53 (0.344, 0.802)	0.86 (0.623, 1.181)	0.61 (0.309, 1.213)	— (—, —)	0.84 (0.565, 1.250)	1.17 (0.863, 1.597)	0.44 (0.214, 0.902)	—	—	—	—

M: 各サブグループの被験者数

a: ワルファリン群の同じ CL_{CR} カテゴリーのサブグループに対するハザード比

2.5 臨床に関する概括評価

エドキサバンナシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

国際共同 VTE P3 試験での無作為割付時の CL_{CR} 別の大出血、大出血又は臨床的に重要な出血、及びすべての出血性イベントの発現率を表 2.5.5-21 に示す。

全体集団での大出血、大出血又は臨床的に重要な出血、及びすべての出血性イベントの発現率は、エドキサバン群、ワルファリン群ともに無作為割付時の CL_{CR} が 50 mL/min 超のサブグループよりも 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下のサブグループで高い傾向が認められた。ただし、エドキサバン群の CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下のサブグループ (30 mg に減量) と 50 mL/min 超のサブグループでの発現率の差は、ワルファリン群での CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下と 50 mL/min 超のサブグループ間での差と比較して小さかった。エドキサバン群での出血性イベント発現のワルファリン群に対するハザード比は、 CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下と 50 mL/min 超のサブグループで一貫して 1.0 を下回り、いずれのサブグループでもエドキサバン群での発現率はワルファリン群よりも低かった。日本人集団では CL_{CR} が 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下の被験者が各群 11 名と少なかったものの、いずれのサブグループでも、エドキサバン群での出血性イベント発現率はワルファリン群よりも低かった。

表 2.5.5-21 無作為割付時の CL_{CR} 別の出血性イベント発現率: 国際共同 VTE P3 (安全性解析対象集団)

		エドキサバン群 N = 4118		ワルファリン群 N = 4122	
		30 mL/min $\leq$ CL_{CR} $\leq$ 50 mL/min	CL_{CR} > 50 mL/min	30 mL/min $\leq$ CL_{CR} $\leq$ 50 mL/min	CL_{CR} > 50 mL/min
全体集団					
大出血	M	268	3850	273	3849
	発現被験者数 (%)	5 (1.9)	51 (1.3)	11 (4.0)	55 (1.4)
	ハザード比 ^{a)} (95% CI)	0.46 (0.160, 1.345)	0.92 (0.629, 1.345)	—	—
大出血又は臨床的に重要な出血	M	268	3850	273	3849
	発現被験者数 (%)	28 (10.4)	321 (8.3)	39 (14.3)	384 (10.0)
	ハザード比 ^{a)} (95% CI)	0.70 (0.434, 1.143)	0.82 (0.709, 0.953)	—	—
すべての出血性イベント	M	268	3850	273	3849
	発現被験者数 (%)	61 (22.8)	834 (21.7)	91 (33.3)	965 (25.1)
	ハザード比 ^{a)} (95% CI)	0.65 (0.468, 0.897)	0.84 (0.762, 0.917)	—	—
日本人集団					
大出血	M	11	95	11	92
	発現被験者数 (%)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (9.1)	3 (3.3)
大出血又は臨床的に重要な出血	M	11	95	11	92
	発現被験者数 (%)	0 (0.0)	11 (11.6)	1 (9.1)	15 (16.3)
	ハザード比 ^{a)} (95% CI)	— (—, —)	0.73 (0.326, 1.630)	—	—
すべての出血性イベント	M	11	95	11	92
	発現被験者数 (%)	3 (27.3)	33 (34.7)	4 (36.4)	42 (45.7)
	ハザード比 ^{a)} (95% CI)	— (—, —)	0.73 (0.463, 1.145)	—	—

M: 各サブグループの被験者数

a: ワルファリン群の同じ CL_{CR} カテゴリーのサブグループに対するハザード比

以上のように、国際共同 AF P3 試験のエドキサバン 30 mg 群及びエドキサバン 60 mg 群のいずれでも、無作為割付時の CL_{CR} が 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下のサブグループ（エドキサバンを半量に減量）と 50 mL/min 超 80 mL/min 未満のサブグループでの出血性イベントの年間発現率の差は小さかった。また、ワルファリン群に対するハザード比は、 CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下、50 mL/min 超 80 mL/min 未満、80 mL/min 以上のサブグループで一貫して 1.0 を下回った。さらに、国際共同 VTE P3 試験のエドキサバン群でも、無作為割付時の CL_{CR} が 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下と 50 mL/min 超のサブグループ間で、出血性イベント発現率の差は小さく、ワルファリン群に対するハザード比は一貫して 1.0 を下回った。これらの結果は、国際共同 AF P3 試験、国際共同 VTE P3 試験のいずれも、 CL_{CR} 50 mL/min を基準として用量を半量に減量したことによりエドキサバンの曝露量が調整され、 CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下の患者での出血性イベント発現リスクが CL_{CR} 50 mL/min 超の被験者と同程度に調整されたことを示唆している。したがって、国際共同 AF P3 試験及び国際共同 VTE P3 試験で規定したように、 CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下の患者ではエドキサバンの用量を半量とすることで、エドキサバンによる出血リスクを CL_{CR} 50 mL/min 超の患者と同程度に調整できるとともに、ワルファリンよりも出血リスクをさらに低く抑制できるものとする。

5.6.4.2 CL_{CR} 30 mL/min未満の患者での安全性

5.6.4.2.1 CL_{CR} 30 mL/min未満の心房細動又は非弁膜症性心房細動患者での安全性

国際共同 AF P3 試験と日本 SRI NAVF P3 試験のデータを併合して PPK 解析を行い、経験ベイズ推定値から日本 NVAF P3 試験の被験者の薬物動態パラメータを推定した。その結果、高度腎機能障害患者（ CL_{CR} 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満 [血液透析患者を除く]）にエドキサバン 15 mg $\times$ 1/日を投与した SRI 15 mg 群での $AUC_{0-24h,ss}$ と $C_{max,ss}$ は、腎機能正常又は軽度腎機能障害患者（ CL_{CR} 50 mL/min 以上）にエドキサバンを 30 mg $\times$ 1/日で投与した場合

（Normal/MiRI 30 mg 群の用量調整なし）と同程度であり、腎機能以外の用量調整因子によって 30 mg $\times$ 1/日に減量した場合（Normal/MiRI 60 mg 群での減量）よりもやや低かった。また、SRI 15 mg 群での $C_{min,ss}$ は、腎機能正常又は軽度腎機能障害患者（ CL_{CR} 50 mL/min 以上）にエドキサバンを 60 mg $\times$ 1/日で投与した場合（Normal/MiRI 60 mg 群の用量調整なし）よりもやや低く、腎機能以外の用量調整因子によって 30 mg $\times$ 1/日に減量した場合（Normal/MiRI 60 mg 群での減量）よりもやや高かった（2.7.2.2.5.1 参照）。

国際共同 AF P3 試験では、 CL_{CR} が 30 mL/min 未満の被験者を除外基準の 1 つに設定していたため、表 2.5.5-19 に示す無作為割付時の CL_{CR} 別のサブグループ解析では、 CL_{CR} が 30 mL/min 未満の被験者は少なかった。しかし、国際共同 AF P3 試験では、治験薬投与開始後に腎機能の変動によって CL_{CR} が 30 mL/min 未満に低下した被験者が含まれた（ CL_{CR} が 30 mL/min 未満に低下したことが複数回の検査で確認されるまでは投与が継続されたため）。このため、無作為割付後に CL_{CR} が 30 mL/min 未満に低下した被験者（エドキサバン 30 mg 群 430 名、エドキサバン 60 mg 群 436 名、ワルファリン群 448 名）での出血性イベントの発現状況を検討した。国

際共同 AF P3 試験の全体集団での無作為割付後の CL_{CR} 最小値別の大出血、大出血又は臨床的に重要な出血、及び出血性イベントの年間発現率を表 2.5.5-22 に示す。

国際共同 AF P3 試験の全体集団での大出血、大出血又は臨床的に重要な出血、及び出血性イベントは、いずれの投与群でも無作為割付後の CL_{CR} (試験期間中の最小値) が低いほど年間発現率が高い傾向が認められた。出血性イベント発現のワルファリン群に対するハザード比は、エドキサバン 30 mg 群、エドキサバン 60 mg 群ともに、すべてのサブグループで一貫して 1.0 を下回り、無作為割付後の CL_{CR} 最小値が 30 mL/min 未満のサブグループ (エドキサバンを半量に減量) での出血性イベントの年間発現率は、ワルファリン群と比較してエドキサバン 30 mg 群及びエドキサバン 60 mg 群で低かった。また、エドキサバン 30 mg 群の CL_{CR} 最小値が 30 mL/min 未満のサブグループ (15 mg に減量) での大出血、大出血又は臨床的に重要な出血、及び出血性イベントの年間発現率は、エドキサバン 60 mg 群の CL_{CR} 最小値が 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下のサブグループ (30 mg に減量) でのそれぞれの年間発現率と同程度であり (大出血 3.32% vs. 3.52%、大出血又は臨床的に重要な出血 12.04% vs. 12.63%、すべての出血性イベント 15.01% vs. 16.34%)、エドキサバン 60 mg 群の CL_{CR} 最小値が 50 mL/min 超 80 mL/min 未満のサブグループでのそれぞれの年間発現率と比較しても大きく上回るものではなかった (大出血 3.32% vs. 2.41%、大出血又は臨床的に重要な出血 12.04% vs. 11.16%、すべての出血性イベント 15.01% vs. 14.24%)。

日本 SRI NVAF P3 では、高度腎機能障害患者 (CL_{CR} 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満 [血液透析患者を除く]) にエドキサバン 15 mg $\times$ 1/日を投与した SRI 15 mg 群で大出血及び臨床的に重要な出血は認められず、腎機能正常又は軽度腎機能障害患者 (CL_{CR} 50 mL/min 以上) にエドキサバンを 30 mg $\times$ 1/日 (用量調整した場合は 15 mg $\times$ 1/日) で投与した Normal/MiRI 30 mg 群 (0%)、又は 60 mg $\times$ 1/日 (用量調整した場合は 30 mg $\times$ 1/日) で投与した Normal/MiRI 60 mg 群 (4.8%) と比較して、大出血又は臨床的に重要な出血の発現率に明らかな違いは認められなかった。すべての出血性イベントの発現率についても、投与群間に明らかな発現率の違いは認められなかった (SRI 15 mg 群 20.0%、Normal/MiRI 30 mg 群 22.7%、Normal/MiRI 60 mg 群 23.8%)。

2.5 臨床に関する概括評価

エドキサバンシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

表 2.5.5-22 無作為割付後の CL_{CR} 最小値別の出血性イベントの年間発現率: 国際共同 AF P3 (安全性解析対象集団)

		エドキサバン 30 mg 群 N = 7002				エドキサバン 60 mg 群 N = 7012				ワルファリン群 N = 7012			
		CL _{CR} < 30 mL/min	30 mL/min ≤ CL _{CR} ≤ 50 mL/min	50 mL/min < CL _{CR} ≤ 80 mL/min	80 mL/min < CL _{CR}	CL _{CR} < 30 mL/min	30 mL/min ≤ CL _{CR} ≤ 50 mL/min	50 mL/min < CL _{CR} ≤ 80 mL/min	80 mL/min < CL _{CR}	CL _{CR} < 30 mL/min	30 mL/min ≤ CL _{CR} ≤ 50 mL/min	50 mL/min < CL _{CR} ≤ 80 mL/min	80 mL/min < CL _{CR}
大出血	M	430	2125	2879	1423	436	2112	2839	1443	448	1980	2931	1500
	イベント数	26	110	81	32	39	165	156	46	44	187	186	93
	患者年	782.91	4837.32	6816.77	3279.98	723.04	4681.43	6478.74	3300.54	776.12	4357.91	6712.10	3415.73
	年間発現率 (%/年)	3.32	2.27	1.19	0.98	5.39	3.52	2.41	1.39	5.67	4.29	2.77	2.72
	ハザード比 ^{a)} (95% CI)	0.58 (0.360, 0.948)	0.53 (0.418, 0.669)	0.43 (0.331, 0.558)	0.37 (0.245, 0.550)	0.94 (0.609, 1.444)	0.82 (0.665, 1.010)	0.87 (0.703, 1.077)	0.52 (0.367, 0.744)	—	—	—	—
大出血 又は臨 床的に 重要な 出血	M	430	2125	2879	1423	436	2112	2839	1443	448	1980	2931	1500
	イベント数	87	433	457	171	101	529	649	221	142	589	698	311
	患者年	722.32	4421.19	6289.45	3113.49	653.36	4189.41	5816.86	3083.18	666.49	3784.92	5967.50	3091.75
	年間発現率 (%/年)	12.04	9.79	7.27	5.49	15.46	12.63	11.16	7.17	21.31	15.56	11.70	10.06
	ハザード比 ^{a)} (95% CI)	0.57 (0.438, 0.746)	0.64 (0.562, 0.719)	0.63 (0.557, 0.705)	0.55 (0.461, 0.669)	0.72 (0.558, 0.933)	0.82 (0.726, 0.918)	0.96 (0.860, 1.065)	0.72 (0.607, 0.858)	—	—	—	—
すべての 出血 性イ ベン ト	M	430	2125	2879	1423	436	2112	2839	1443	448	1980	2931	1500
	イベント数	105	552	586	240	118	649	793	275	169	693	851	376
	患者年	699.33	4231.09	6078.77	3007.42	629.03	3971.66	5569.95	2988.92	625.44	3594.06	5688.28	2967.82
	年間発現率 (%/年)	15.01	13.05	9.64	7.98	18.76	16.34	14.24	9.20	27.02	19.28	14.96	12.67
	ハザード比 ^{a)} (95% CI)	0.56 (0.443, 0.720)	0.69 (0.614, 0.767)	0.65 (0.588, 0.726)	0.64 (0.544, 0.752)	0.70 (0.548, 0.882)	0.85 (0.767, 0.951)	0.96 (0.867, 1.053)	0.74 (0.629, 0.859)	—	—	—	—

M: 各サブグループの被験者数

a: ワルファリン群の同じ CL_{CR} カテゴリーのサブグループに対するハザード比

以上のように、国際共同 AF P3 試験では無作為割付時に CL_{CR} が 30 mL/min 未満であった被験者は少なかったものの、無作為割付後に CL_{CR} が 30 mL/min 未満に低下した被験者での出血性イベント発現率は、エドキサバン 30 mg 群で 15 mg に減量して投与した場合、エドキサバン 60 mg 群で無作為割付後の CL_{CR} 最小値が 50 mL/min 超 80 mL/min 以下であった被験者 (60 mg 投与、ただし腎機能以外の用量調整因子を有する場合は 30 mg に減量) と比較して大きく上回るものではなかった。また、無作為割付後に CL_{CR} が 30 mL/min 未満に低下した被験者での出血性イベント発現のワルファリン群に対するハザード比は、エドキサバン 30 mg 群 (15 mg に減量)、エドキサバン 60 mg 群 (30 mg に減量) とともに 1.0 を下回っており、エドキサバン 15 mg 1 日 1 回又は 30 mg 1 日 1 回での出血リスクは標準的治療薬であるワルファリンよりも低いものと考えられる。

さらに、日本 SRI NVAF P3 試験の SRI 15 mg 群での出血性イベント発現率と、Normal/MiRI 30 mg 群及び Normal/MiRI 60 mg 群での発現率との間に明らかな違いは認められなかった。また、 CL_{CR} 30 mL/min 未満の NVAF 患者にエドキサバン 15 mg を 1 日 1 回投与したときの $AUC_{0-24h,ss}$ と $C_{max,ss}$ は、 CL_{CR} 50 mL/min 以上の NVAF 患者にエドキサバン 30 mg を 1 日 1 回投与したときと同程度であり、 $C_{min,ss}$ は 60 mg を 1 日 1 回投与したときよりやや低く、腎機能以外の用量調整因子によって 30 mg 1 日 1 回に減量したときよりもやや高いことが、日本 SRI NVAF P3 試験での PPK 解析の結果から明らかになっている。このため、国際共同 AF P3 試験の無作為割付後の CL_{CR} 最小値による出血性イベントのサブグループ解析の結果は、エドキサバンを減量したことによって曝露量が調整され、これに伴って出血性イベント発現リスクも調整されたことを示唆していると考えられる。

したがって、 CL_{CR} 30 mL/min 未満の AF 患者又は NVAF 患者での投与経験は限定的であるものの、エドキサバンの 1 回用量を 30 mg 以下に減量することで、出血リスクをワルファリンと同程度以下に抑えて投与可能であると考えられる。

5.6.4.2.2 CL_{CR} 30 mL/min未満の急性症候性静脈血栓塞栓症患者での安全性

国際共同 VTE P3 試験で対象とした急性症候性 VTE 患者は、AF 患者よりも年齢層が低く、全体集団での無作為割付時の CL_{CR} が 30 mL/min 未満であった被験者はいなかった。しかし、急性症候性 VTE 患者と AF 患者では病態が異なるものの、急性症候性 VTE 患者での投与期間は AF 患者よりも一般的に短く限定されること、通常用量は急性症候性 VTE 患者と AF 患者で共通して 60 mg 1 日 1 回が設定可能であると考えられること、より高齢で生理機能が低下していると考えられる CL_{CR} 30 mL/min 未満の AF 患者ではエドキサバンの 1 回用量を 30 mg 以下とすることで出血リスクをワルファリンと同程度以下に抑えて投与可能と考えられることを考慮すると、 CL_{CR} 30 mL/min 未満の急性症候性 VTE 患者でも同様に、1 回用量が 30 mg 以下であれば出血リスクをワルファリンと同程度以下に抑制して投与可能であると考えられる。

5.6.5 P-gp阻害薬を併用している患者

エドキサバンの薬物動態はP-gp阻害薬の影響を受け、強力なP-gp阻害薬を併用するとエドキサバンの曝露量が増加することが臨床薬理試験の成績から示されている(2.7.2.3.5.1 参照)。このため、国際共同AF P3 試験では、AF患者で比較的良好に使用される強力なP-gp阻害薬であるベラパミル、キニジン、及びドロネダロン(日本では未承認)を用量調整因子の1つとした。ベラパミル、キニジン、又はドロネダロンを併用している被験者では、併用期間中のエドキサバンの用量を半量にすることとし、エドキサバン 30 mg群に割り付けられた被験者には 15 mg × 1/日を、エドキサバン 60 mg群に割り付けられた被験者には 30 mg × 1/日を投与した。国際共同VTE P3 試験でも同様に、ベラパミルとキニジンを用量調整因子の1つとし、エドキサバン群に割り付けられた被験者には、半量の 30 mg × 1/日を投与した。さらに、国際共同VTE P3 試験では、無作為割付後に強力なP-gp阻害薬であるケトコナゾール、イトラコナゾール、エリスロマイシン、アジスロマイシン、又はクラリスロマイシンをエドキサバンと併用する際には、エドキサバンの投与量を半量(30 mg)に減量した^{**}。このため、強力なP-gp阻害薬を併用している患者での安全性を評価した。

国際共同 AF P3 試験での PPK 解析の結果、強力な P-gp 阻害薬(ベラパミル、キニジン、又はドロネダロン)の併用によるエドキサバンの曝露量に対する影響は認められなかった(2.7.2.2.3.5.2 参照)。

国際共同 AF P3 試験でのベラパミル又はキニジンの併用別の大出血、大出血又は臨床的に重要な出血、及びすべての出血性イベントの年間発現率を表 2.5.5-23 に示す。

国際共同 AF P3 試験の全体集団での大出血、大出血又は臨床的に重要な出血、及びすべての出血性イベントの年間発現率は、エドキサバン 30 mg 群とエドキサバン 60 mg 群のいずれでも、無作為化時点でベラパミル又はキニジンの併用ありのサブグループ(エドキサバンを半量に減量)と併用なしのサブグループで同程度、もしくは併用ありのサブグループでやや低い傾向であった。また、ワルファリン群に対するハザード比は、エドキサバン 30 mg 群とエドキサバン 60 mg 群のいずれでも、無作為割付時のベラパミル又はキニジンの併用の有無にかかわらず 1.0 を一貫して下回り、併用ありのサブグループでのハザード比が併用なしよりも低い傾向が認められた。この傾向は、国際共同 AF P3 試験の日本人集団でも同様であった。

^{**} 国際共同 AF P3 試験では、これらの強力な P-gp 阻害薬(ケトコナゾール、イトラコナゾール、エリスロマイシン、アジスロマイシン、クラリスロマイシン)を併用する必要がある場合には、治験薬の投与を中断した。

2.5 臨床に関する概括評価

エドキサバン トシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

表 2.5.5-23 無作為割付時のベラパミル又はキニジンの併用別の出血性イベントの年間発現率: 国際共同 AF P3 (安全性解析対象集団) (1/2)

		エドキサバン 30 mg 群 N = 7002		エドキサバン 60 mg 群 N = 7012		ワルファリン群 N = 7012	
		ベラパミ ル又はキ ニジンの 併用なし	ベラパミ ル又はキ ニジンの 併用あり	ベラパミ ル又はキ ニジンの 併用なし	ベラパミ ル又はキ ニジンの 併用あり	ベラパミ ル又はキ ニジンの 併用なし	ベラパミ ル又はキ ニジンの 併用あり
全体集団							
大出血	M	6762	240	6771	241	6790	222
	イベント数	250	4	403	15	508	16
	患者年	15202.66	530.51	14672.97	528.47	14779.85	498.25
	年間発現率 (%/年)	1.64	0.75	2.75	2.84	3.44	3.21
	ハザード比 ^{a)} (95% CI)	0.48 (0.412, 0.558)	— (—, —)	0.80 (0.703, 0.913)	0.87 (0.426, 1.765)	—	—
大出血又は 臨床的に重 要な出血	M	6762	240	6771	241	6790	222
	イベント数	1125	36	1477	51	1688	73
	患者年	14064.66	497.86	13299.34	460.59	13109.62	417.13
	年間発現率 (%/年)	8.00	7.23	11.11	11.07	12.88	17.50
	ハザード比 ^{a)} (95% CI)	0.63 (0.582, 0.677)	0.42 (0.283, 0.626)	0.87 (0.808, 0.930)	0.64 (0.449, 0.924)	—	—
すべての出 血性イベン ト	M	6762	240	6771	241	6790	222
	イベント数	1449	50	1808	57	2031	83
	患者年	13558.69	473.79	12727.23	449.43	12499.44	392.12
	年間発現率 (%/年)	10.69	10.55	14.21	12.68	16.25	21.17
	ハザード比 ^{a)} (95% CI)	0.67 (0.624, 0.714)	0.51 (0.358, 0.720)	0.88 (0.825, 0.937)	0.61 (0.430, 0.855)	—	—
日本人集団							
大出血	M	303	34	298	38	298	39
	イベント数	13	1	24	3	28	5
	患者年	731.30	74.31	722.15	76.76	721.44	96.91
	年間発現率 (%/年)	1.78	1.35	3.32	3.91	3.88	5.16
	ハザード比 ^{a)} (95% CI)	0.47 (0.244, 0.908)	— (—, —)	0.86 (0.498, 1.480)	— (—, —)	—	—
大出血又は 臨床的に重 要な出血	M	303	34	298	38	298	39
	イベント数	87	10	118	11	111	20
	患者年	632.54	64.49	588.48	61.98	597.51	68.49
	年間発現率 (%/年)	13.75	15.51	20.05	17.75	18.58	29.20
	ハザード比 ^{a)} (95% CI)	0.75 (0.572, 0.996)	0.54 (0.261, 1.135)	1.08 (0.832, 1.403)	0.61 (0.287, 1.281)	—	—

M: 各サブグループの被験者数

a: エドキサバン 30 mg 群でのベラパミル又はキニジンの併用なし、及びエドキサバン 60 mg 群でのベラパミル又はキニジンの併用なしは、ワルファリン群でのベラパミル又はキニジンの併用なしに対するハザード比
エドキサバン 30 mg 群でのベラパミル又はキニジンの併用あり、及びエドキサバン 60 mg 群でのベラパミル又はキニジンの併用ありは、ワルファリン群でのベラパミル又はキニジンの併用ありに対するハザード比

2.5 臨床に関する概括評価

エドキサバン トシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

表 2.5.5-23 無作為割付時のベラパミル又はキニジンの併用別の出血性イベントの年間発現率: 国際共同 AF P3 (安全性解析対象集団) (2/2)

		エドキサバン 30 mg 群 N = 337		エドキサバン 60 mg 群 N = 336		ワルファリン群 N = 337	
		ベラパミル又はキニジンの併用なし	ベラパミル又はキニジンの併用あり	ベラパミル又はキニジンの併用なし	ベラパミル又はキニジンの併用あり	ベラパミル又はキニジンの併用なし	ベラパミル又はキニジンの併用あり
日本人集団 (つづき)							
すべての出血性イベント	M	303	34	298	38	298	39
	イベント数	106	11	134	11	132	23
	患者年	603.78	62.42	560.75	61.91	564.54	64.80
	年間発現率 (%/年)	17.56	17.62	23.90	17.77	23.38	35.49
	ハザード比 ^{a)} (95% CI)	0.76 (0.592, 0.982)	0.51 (0.257, 1.026)	1.02 (0.801, 1.300)	0.51 (0.243, 1.060)	—	—

M: 各サブグループの被験者数

a: エドキサバン 30 mg 群でのベラパミル又はキニジンの併用なし、及びエドキサバン 60 mg 群でのベラパミル又はキニジンの併用なしは、ワルファリン群でのベラパミル又はキニジンの併用なしに対するハザード比
エドキサバン 30 mg 群でのベラパミル又はキニジンの併用あり、及びエドキサバン 60 mg 群でのベラパミル又はキニジンの併用ありは、ワルファリン群でのベラパミル又はキニジンの併用ありに対するハザード比

なお、国際共同 AF P3 試験の全体集団での大出血、大出血又は臨床的に重要な出血、及びすべての出血性イベントの年間発現率を、エドキサバン 30 mg 群のベラパミル又はキニジン併用なしのサブグループとエドキサバン 60 mg 群の併用ありのサブグループ (30 mg に減量) で比較したとき、エドキサバン 60 mg 群の併用ありのサブグループ (30 mg に減量) で一貫して高かった (大出血 1.64% vs. 2.84%、大出血又は臨床的に重要な出血 8.00% vs. 11.07%、すべての出血性イベント 10.69% vs. 12.68%)。また、全体集団のエドキサバン 30 mg 群で用量調整因子のない被験者での年間発現率 (大出血 1.65%、大出血又は臨床的に重要な出血 7.75%、すべての出血性イベント 10.31% [表 2.5.5-25 参照]) と比較しても一貫して高かった。これらの結果は、ベラパミル又はキニジンが併用されている AF 患者にエドキサバンを 30 mg 1 日 1 回で投与したとき、併用されていない AF 患者に同じ用量で投与したときよりも出血リスクは上昇することを示唆していると考えられる。

また、国際共同 VTE P3 試験での PPK 解析の結果、強力な P-gp 阻害薬 (ベラパミル、キニジン、ドロネダロン、ケトコナゾール、イトラコナゾール、エリスロマイシン、アジスロマイシン、又はクラリスロマイシン) の併用によるエドキサバンの曝露量に対する影響は認められなかった (2.7.2.2.4.1.2 参照)。

国際共同 VTE P3 試験の全体集団で、無作為割付時にベラパミル又はキニジンが併用されていた被験者は少なく、エドキサバン群 26 名 (30 mg に減量投与)、ワルファリン群 25 名のみであった。安全性の主要評価項目とした大出血又は臨床的に重要な出血の発現率は、エドキサバン群の無作為割付時にベラパミル又はキニジン併用ありのサブグループで 7.7%、併用なしのサブグループで 8.5%であり、サブグループ間に明らかな違いは認められなかった。エドキサバン群のベラパミル又はキニジン併用ありのサブグループでの大出血又は臨床的に重要な

出血の発現率は、ワルファリン群の同じサブグループ（12.0%）よりも低かった。ベラパミル又はキニジン併用ありの被験者では、エドキサバン群、ワルファリン群ともに大出血は1名に認められたのみであった。エドキサバン群のベラパミル又はキニジン併用ありのサブグループでのすべての出血性イベント発現率は、併用なしよりも低く（15.4% vs. 21.8%）、また、ワルファリン群の併用ありでの発現率（32.0%）よりも低かった。

国際共同 VTE P3 試験の日本人集団では、無作為割付時にベラパミル又はキニジンの併用ありの被験者は各群1名ずつと少なく、エドキサバン群では出血性イベントは認められず、ワルファリン群の1名に小出血が認められた。

国際共同 VTE P3 試験の全体集団での、試験期間中の強力な P-gp 阻害薬（ケトコナゾール、イトラコナゾール、エリスロマイシン、アジスロマイシン、又はクラリスロマイシン）の併用別の大出血、大出血又は臨床的に重要な出血、及びすべての出血性イベントの発現率を表 2.5.5-24 に示す。

全体集団の無作為割付後に強力な P-gp 阻害薬が併用されたサブグループでの大出血の発現被験者数は、エドキサバン群2名、ワルファリン群1名のみであり、強力な P-gp 阻害薬併用の大出血発現に対する影響の適切な評価はできなかった。一方、エドキサバン群の無作為割付後に強力な P-gp 阻害薬が併用されたサブグループでの大出血又は臨床的に重要な出血の発現率、及びすべての出血性イベントの発現率は、併用なしのサブグループより高い傾向が認められた。この傾向はワルファリン群でも同様であった。強力な P-gp 阻害薬併用ありのサブグループでの大出血又は臨床的に重要な出血の発現率、及びすべての出血性イベントの発現率は、ワルファリン群よりもエドキサバン群で低い傾向が一貫して認められた。

日本人集団で強力な P-gp 阻害薬が併用された被験者は、エドキサバン群4名、ワルファリン群1名と少なく、大出血又は臨床的に重要な出血は発現せず、小出血がエドキサバン群の2名に認められたのみであった。

2.5 臨床に関する概括評価

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

表 2.5.5-24 試験期間中の強力な P-gp 阻害薬^aの併用別の出血性イベント発現率: 国際共同 VTE P3 (全体集団、安全性解析対象集団)

		エドキサバン群 N = 4118		ワルファリン群 N = 4122	
		強力な P-gp 阻 害薬併用なし	強力な P-gp 阻 害薬併用あり	強力な P-gp 阻 害薬併用なし	強力な P-gp 阻 害薬併用あり
大出血	M	4000	118	4011	111
	発現被験者数 (%)	54 (1.4)	2 (1.7)	65 (1.6)	1 (0.9)
	ハザード比 ^b (95% CI)	0.83 (0.577, 1.189)	— (—, —)	—	—
大出血又は臨床的に 重要な出血	M	4000	118	4011	111
	発現被験者数 (%)	335 (8.4)	14 (11.9)	408 (10.2)	15 (13.5)
	ハザード比 ^b (95% CI)	0.81 (0.702, 0.934)	0.86 (0.408, 1.796)	—	—
すべての出血性イベ ント	M	4000	118	4011	111
	発現被験者数 (%)	855 (21.4)	40 (33.9)	1014 (25.3)	42 (37.8)
	ハザード比 ^b (95% CI)	0.81 (0.743, 0.891)	0.85 (0.552, 1.318)	—	—

M: 各サブグループの被験者数

a: ケトコナゾール、イトラコナゾール、エリスロマイシン、アジスロマイシン、クラリスロマイシン

b: エドキサバン群での強力な P-gp 阻害薬併用なしは、ワルファリン群での強力な P-gp 阻害薬併用なしに対するハザード比
エドキサバン群での強力な P-gp 阻害薬併用ありは、ワルファリン群での強力な P-gp 阻害薬併用ありに対するハザード比

一方、臨床薬理試験 (DU176b-A-U131、「米国アミオダロン DDI」、[1.13.1.3-14](#) 参照) の結果、ベラパミル及びキニジンよりも曝露量増加の程度は少なかったものの、アミオダロンもエドキサバンの曝露量を増加させた。そこで、国際共同 AF P3 試験ではアミオダロンの併用別のサブグループ解析も行った。その結果、エドキサバン 30 mg 群及びエドキサバン 60 mg 群での大出血、大出血又は臨床的に重要な出血、及びすべての出血性イベントの年間発現率には、アミオダロンの併用の有無による明らかな違いは認められなかった。また、大出血、大出血又は臨床的に重要な出血、及びすべての出血性イベント発現のワルファリン群に対するハザード比は、概ね 1.0 を下回った。

以上のように、P-gp 阻害薬併用による AF 患者及び急性症候性 VTE 患者でのエドキサバンの曝露量増加は限定的であった。ただし、国際共同 AF P3 試験と国際共同 VTE P3 試験のエドキサバン群での出血性イベント発現率は、用量調整因子としたベラパミル又はキニジンを併用したサブグループ (エドキサバンを半量に減量) で、併用しなかったサブグループと同程度又はやや低い傾向が認められた。さらに、エドキサバン 30 mg 1 日 1 回投与時の出血リスクは、ベラパミル又はキニジンの併用によって上昇していることが示された。したがって、ベラパミル又はキニジンを併用する AF 患者及び急性症候性 VTE 患者ではエドキサバンの用量を半量に減量することで、出血リスクを許容範囲内に抑制できるものと考えられる。

また、国際共同 VTE P3 試験で、ケトコナゾール、イトラコナゾール、エリスロマイシン、アジスロマイシン、又はクラリスロマイシンとの併用の出血性イベント発現率への影響を検討したところ、これら強力な P-gp 阻害薬の併用によって出血性イベント発現率は高い傾向が認められたものの、強力な P-gp 阻害薬併用ありのワルファリン群よりもエドキサバン群での発

現率は低かった。したがって、これらの薬剤を併用する必要がある患者では、併用中のエドキサバンの用量を半量に減量又は減量を考慮と注意喚起することで、出血リスクをワルファリンと同程度以下に抑制できるものと考ええる。

一方、国際共同 AF P3 試験で用量調整因子としなかったアミオダロンを併用したサブグループと併用しなかったサブグループとで、出血性イベントの年間発現率は同様であった。しかし、現在の添付文書ではアミオダロンの併用にあってエドキサバンの減量を考慮するよう注意喚起している。また、米国アミオダロン DDI 試験では、アミオダロンの併用によってエドキサバンの曝露が程度は少ないながらも増加したことから、アミオダロン併用時にエドキサバンの減量を考慮することが適切と考える。

なお、P-gp 誘導作用を有するリファンピシンを併用すると、エドキサバンの AUC_{0-inf} が約 34% 減少し、活性代謝物である D21-2393 及び D21-1402 はともに AUC_{0-inf} が約 3 倍、 C_{max} が約 5 倍に上昇した。一方、エドキサバンによる PT、INR、及び APTT の延長は、リファンピシンとの併用投与により、投与 2～4 時間後で延長する傾向が認められたが、その程度は軽微であった (2.7.2.2.6.3 参照)。これらの結果から、リファンピシンの併用によりエドキサバン及び活性代謝物の薬物動態は影響を受けるものの、血液凝固時間の指標への影響は軽微であったことから、出血リスクが上昇する可能性は低いと考える。

5.6.6 複数の用量調整因子を有する患者

国際共同 AF P3 試験と国際共同 VTE P3 試験では、体重 60 kg 以下、 CL_{CR} 50 mL/min 以下、ベラパミル又はキニジンの併用を用量調整因子とし、これらのうちいずれかに該当する場合には、エドキサバンの用量を半量にすることとした。国際共同 AF P3 試験では、エドキサバン 30 mg 群に割り付けられた被験者には 15 mg $\times$ 1/日を、エドキサバン 60 mg 群に割り付けられた被験者には 30 mg $\times$ 1/日を投与した。国際共同 VTE P3 試験では、エドキサバン群に割り付けられた被験者には 30 mg $\times$ 1/日を投与した。一方、いずれの試験でも、これらの用量調整因子を 2 つ以上有する場合であってもエドキサバンの用量をさらに減量しなかった。

国際共同 AF P3 試験の全体集団での用量調整因子の組み合わせ別の大出血、大出血又は臨床的に重要な出血、及びすべての出血性イベントの年間発現率を表 2.5.5-25 に示す。

エドキサバン 30 mg 群とエドキサバン 60 mg 群のいずれでも、大出血、大出血又は臨床的に重要な出血、及びすべての出血性イベントの年間発現率は、無作為割付時の用量調節ありと用量調節なしのサブグループ間に著しい違いは認められなかった。また、エドキサバン 30 mg 群とエドキサバン 60 mg 群のいずれでも、無作為割付時の用量調整の有無にかかわらず、大出血、大出血又は臨床的に重要な出血、及びすべての出血性イベント発現のワルファリン群に対するハザード比は 1.0 を一貫して下回った。したがって、国際共同 AF P3 試験で設定した用量調整因子によるエドキサバンの減量は、出血リスクをワルファリン投与よりも抑制するという点で適切であったと考える。

また、エドキサバン 30 mg 群とエドキサバン 60 mg 群のいずれでも、体重 60 kg 以下、 CL_{CR}

50 mL/min 以下、もしくはベラパミル又はキニジンの併用のいずれかのみで減量した場合と比較して、体重 60 kg 以下と CL_{CR} 50 mL/min 以下の組み合わせで減量した場合の大出血、大出血又は臨床的に重要な出血、及びすべての出血性イベントの年間発現率が明らかに上昇する傾向は認められず、用量調整なしのサブグループと比較しても大きな差は認められなかった。体重 60 kg 以下と CL_{CR} 50 mL/min 以下の組み合わせで減量したサブグループでのワルファリン群に対するハザード比は、エドキサバン 30 mg 群とエドキサバン 60 mg 群のいずれでも 1.0 を下回った。一方、体重 60 kg 以下とベラパミル又はキニジンの併用、 CL_{CR} 50 mL/min 以下とベラパミル又はキニジンの併用の組み合わせで減量した被験者は少なかったものの、これらの被験者での大出血、大出血又は臨床的に重要な出血、及びすべての出血性イベントの年間発現率に著しく高い傾向は認められなかった。また、体重 60 kg 以下とベラパミル又はキニジンの併用、 CL_{CR} 50 mL/min 以下とベラパミル又はキニジンの併用の組み合わせで減量したサブグループでの出血性イベントの年間発現率はワルファリン群よりも低かった。したがって、体重 60 kg 以下、 CL_{CR} 50 mL/min 以下、ベラパミル又はキニジンの併用のいずれかが 2 種類重複した場合であっても、エドキサバンの用量を半量に減量することで、出血リスクの明らかな上昇を招くことなく、ワルファリン投与よりも出血リスクを低く抑制して投与可能であると考ええる。

体重 60 kg 以下、 CL_{CR} 50 mL/min 以下、ベラパミル又はキニジンの併用の 3 種類の用量調整因子がすべてが重複した被験者はエドキサバン 30 mg 群 16 名、エドキサバン 60 mg 群 17 名、ワルファリン群 15 名と少なかった。このうち、エドキサバン 30 mg 群の被験者での大出血又は臨床的に重要な出血、及びすべての出血性イベントの年間発現率は、用量調整因子が 2 種類以下のサブグループと比較して高い傾向にあった。また、すべての用量調整因子が重複したエドキサバン 60 mg 群の被験者での大出血の年間発現率は、用量調整因子が 2 種類以下のサブグループと比較して高い傾向にあった。ただし、エドキサバン 30 mg 群、エドキサバン 60 mg 群ともに、大出血、大出血又は臨床的に重要な出血、及びすべての出血性イベントの年間発現率はワルファリン群よりも低かった。したがって、すべての用量調整因子が重複した場合には、用量調整因子が 2 種類以下の場合と比べてエドキサバン投与時の出血リスクが高い可能性があるものの、エドキサバンの用量を半量に減量することで、ワルファリン投与よりも出血リスクを抑制可能であると考ええる。

2.5 臨床に関する概括評価

エドキサバン シル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

表 2.5.5-25 用量調整因子の組み合わせ別の出血性イベントの年間発現率: 国際共同 AF P3 (安全性解析対象集団、全体集団) (1/3)

		用量調整 因子なし	用量調整 因子あり	体重 のみ	CL _{CR} のみ	ベラパミル 又はキニジ ンの併用 のみ	体重及び CL _{CR}	体重及び ベラパミル 又はキニジ ンの併用	CL _{CR} 及び ベラパミル 又はキニジ ンの併用	すべての用 量調整因子 あり
エドキサバン 30 mg 群 (N = 7002)										
大出血	M	5228	1774	294	871	169	381	15	28	16
	イベント数	200	54	5	36	5	8	0	0	0
	患者年	12132.09	3601.08	653.73	1733.34	383.21	719.79	36.87	50.35	23.78
	年間発現率 (%/年)	1.65	1.50	0.76	2.08	1.30	1.11	0.00	0.00	0.00
	ハザード比 ^{a)} (95% CI)	0.55 (0.460, 0.651)	0.31 (0.229, 0.423)	0.18 (0.067, 0.469)	0.37 (0.250, 0.537)	0.37 (0.131, 1.070)	0.27 (0.126, 0.593)	— (—, —)	— (—, —)	— (—, —)
大出血又は 臨床的に 重要な出血	M	5228	1774	294	871	169	381	15	28	16
	イベント数	872	289	37	163	22	58	2	3	4
	患者年	11248.45	3314.07	613.13	1577.68	364.22	657.04	33.48	49.69	18.83
	年間発現率 (%/年)	7.75	8.72	6.03	10.33	6.04	8.83	5.97	6.04	21.24
	ハザード比 ^{a)} (95% CI)	0.68 (0.619, 0.737)	0.49 (0.426, 0.567)	0.36 (0.242, 0.530)	0.54 (0.445, 0.655)	0.40 (0.240, 0.656)	0.56 (0.407, 0.768)	— (—, —)	— (—, —)	— (—, —)
すべての 出血性 イベント	M	5228	1774	294	871	169	381	15	28	16
	イベント数	1118	381	48	213	30	77	3	6	4
	患者年	10846.96	3185.52	591.78	1505.11	350.72	640.80	32.92	45.37	18.83
	年間発現率 (%/年)	10.31	11.96	8.11	14.15	8.55	12.02	9.11	13.23	21.24
	ハザード比 ^{a)} (95% CI)	0.71 (0.654, 0.763)	0.55 (0.487, 0.628)	0.42 (0.294, 0.596)	0.61 (0.509, 0.719)	0.47 (0.301, 0.727)	0.58 (0.438, 0.766)	— (—, —)	0.71 (0.259, 1.930)	— (—, —)

M: 各サブグループの被験者数

a: ワルファリン群の対応する用量調整因子の組合せカテゴリーに対するハザード比

2.5 臨床に関する概括評価

エドキサバンナシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

表 2.5.5-25 用量調整因子の組み合わせ別の出血性イベントの年間発現率: 国際共同 AF P3 (安全性解析対象集団、全体集団) (2/3)

		用量調整 因子なし	用量調整 因子あり	体重 のみ	CL _{CR} のみ	ベラパミル 又はキニジ ンの併用 のみ	体重及び CL _{CR}	体重及び ベラパミル 又はキニジ ンの併用	CL _{CR} 及び ベラパミル 又はキニジ ンの併用	すべての用 量調整因子 あり
エドキサバン 60 mg 群 (N = 7012)										
大出血	M	5236	1776	291	894	167	364	12	31	17
	イベント数	314	104	17	55	7	20	1	1	3
	患者年	11786.06	3415.38	588.78	1676.19	381.94	653.92	20.27	60.80	33.49
	年間発現率 (%/年)	2.66	3.05	2.89	3.28	1.83	3.06	4.93	1.64	8.96
	ハザード比 ^{a)} (95% CI)	0.88 (0.759, 1.028)	0.63 (0.495, 0.809)	0.66 (0.355, 1.222)	0.58 (0.414, 0.805)	0.56 (0.222, 1.417)	0.75 (0.427, 1.319)	— (—, —)	— (—, —)	— (—, —)
大出血又は 臨床的に 重要な出血	M	5236	1776	291	894	167	364	12	31	17
	イベント数	1150	378	60	197	37	71	3	5	5
	患者年	10680.00	3079.93	532.39	1517.25	326.88	596.68	18.90	57.31	30.51
	年間発現率 (%/年)	10.77	12.27	11.27	12.98	11.32	11.90	15.87	8.72	16.39
	ハザード比 ^{a)} (95% CI)	0.93 (0.860, 1.011)	0.69 (0.602, 0.783)	0.66 (0.474, 0.922)	0.67 (0.562, 0.809)	0.75 (0.487, 1.148)	0.75 (0.553, 1.015)	— (—, —)	0.48 (0.164, 1.422)	0.32 (0.090, 1.111)
すべての 出血性 イベント	M	5236	1776	291	894	167	364	12	31	17
	イベント数	1406	459	67	245	40	93	3	6	5
	患者年	10223.28	2953.38	518.61	1441.43	319.55	567.68	18.90	56.70	30.51
	年間発現率 (%/年)	13.75	15.54	12.92	17.00	12.52	16.38	15.87	10.58	16.39
	ハザード比 ^{a)} (95% CI)	0.93 (0.868, 1.005)	0.71 (0.631, 0.804)	0.65 (0.478, 0.894)	0.72 (0.611, 0.851)	0.69 (0.457, 1.037)	0.79 (0.603, 1.030)	— (—, —)	0.59 (0.210, 1.645)	0.32 (0.090, 1.111)

M: 各サブグループの被験者数

a: ワルファリン群の対応する用量調整因子の組合せカテゴリーに対するハザード比

2.5 臨床に関する概括評価

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

表 2.5.5-25 用量調整因子の組み合わせ別の出血性イベントの年間発現率: 国際共同 AF P3 (安全性解析対象集団、全体集団) (3/3)

		用量調整 因子なし	用量調整 因子あり	体重 のみ	CL _{CR} のみ	ベラパミル 又はキニジ ンの併用 のみ	体重及び CL _{CR}	体重及び ベラパミル 又はキニジ ンの併用	CL _{CR} 及び ベラパミル 又はキニジ ンの併用	すべての用 量調整因子 あり
ワルファリン群 (N = 7012)										
大出血	M	5232	1780	259	892	156	414	13	31	15
	イベント数	358	166	24	96	12	30	1	0	3
	患者年	11855.36	3422.74	530.92	1682.02	360.56	725.73	30.25	60.34	32.92
	年間発現率 (%/年)	3.02	4.85	4.52	5.71	3.33	4.13	3.31	0.00	9.11
大出血又は 臨床的に 重要な出血	M	5232	1780	259	892	156	414	13	31	15
	イベント数	1224	537	80	282	48	105	5	9	8
	患者年	10565.51	2961.24	462.38	1446.90	311.32	643.53	26.86	47.84	22.41
	年間発現率 (%/年)	11.58	18.13	17.30	19.49	15.42	16.32	18.61	18.81	35.70
すべての 出血性 イベント	M	5232	1780	259	892	156	414	13	31	15
	イベント数	1489	625	90	327	55	130	6	9	8
	患者年	10069.77	2821.79	450.15	1370.47	294.11	610.38	26.42	47.84	22.41
	年間発現率 (%/年)	14.79	22.15	19.99	23.86	18.70	21.30	22.71	18.81	35.70

M: 各サブグループの被験者数

a: ワルファリン群の対応する用量調整因子の組合せカテゴリーに対するハザード比

国際共同 VTE P3 試験の全体集団での用量調整因子の組み合わせ別の大出血、大出血又は臨床的に重要な出血、及びすべての出血性イベントの発現率を表 2.5.5-26 に示す。

全体集団で用量調整因子が 2 つ以上重複する組み合わせのうち、体重 60 kg 以下とベラパミル又はキニジンの併用の組み合わせ、CL_{CR} 50 mL/min 以下及びベラパミル又はキニジンの併用の組み合わせ、及び用量調整因子 3 つをすべて有する被験者は少なく、出血性イベントの発現を適切に評価することはできなかった。

全体集団のエドキサバン群で、用量調整因子が 1 つのみのサブグループでの大出血、大出血又は臨床的に重要な出血、及びすべての出血性イベントの発現率は、用量調整因子なしのサブグループと同程度もしくは大きく上回るものではなかった。一方、体重 60 kg 以下と CL_{CR} 50 mL/min 以下の組み合わせのサブグループでの大出血、大出血又は臨床的に重要な出血、及びすべての出血性イベントの発現率は、用量調整因子なしのサブグループよりも高い傾向が認められた。ただし、用量調整因子が 1 つのみ、又は体重 60 kg 以下と CL_{CR} 50 mL/min 以下の組み合わせのサブグループのいずれでも、エドキサバン群での発現率はワルファリン群より低い傾向が認められた。

以上のとおり、AF 患者及び急性症候性 VTE 患者では、用量調整因子が 2 種類又は 3 種類重複する場合には、エドキサバン投与による出血リスクは用量調整因子が 1 種類だけの場合と同程度、もしくはやや高い可能性があるものの、同じ患者集団にワルファリンを投与したときの出血リスクよりも低いと考えられる。したがって、国際共同 AF P3 試験及び国際共同 VTE P3 試験で規定したように体重 60 kg 以下、CL_{CR} 50 mL/min 以下、ベラパミル又はキニジンもしくはこれらと同程度にエドキサバンの曝露量を上昇させることが明らかな P-gp 阻害薬との併用のいずれかを 2 つ以上有する患者であっても、エドキサバンの用量を半量に減量することで、出血リスクをワルファリンよりも抑制可能であると考ええる。

2.5 臨床に関する概括評価

エドキサバンシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

表 2.5.5-26 用量調整因子の組み合わせ別の出血性イベント発現率: 国際共同 VTE P3 (安全性解析対象集団、全体集団)

		用量調整 因子なし	体重のみ	CL _{CR} のみ	ベラパミル又 はキニジンの 併用のみ	体重及び CL _{CR}	体重及び ベラパミル又 はキニジンの 併用	CL _{CR} 及び ベラパミル又 はキニジンの 併用	すべての用量 調整因子あり
エドキサバン群 (N=4118)									
大出血	M	3385	442	184	22	81	1	3	0
	発現被験者数 (%)	45 (1.3)	5 (1.1)	2 (1.1)	1 (4.5)	3 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	—
	ハザード比 ^{a)}	1.01	0.46	—	—	—	—	—	—
	(95% CI)	(0.669, 1.535)	(0.162, 1.318)	(—, —)	(—, —)	(—, —)	(—, —)	(—, —)	—
大出血又は臨床 的に重要な出血	M	3385	442	184	22	81	1	3	0
	発現被験者数 (%)	291 (8.6)	29 (6.6)	17 (9.2)	1 (4.5)	10 (12.3)	0 (0.0)	1 (33.3)	—
	ハザード比 ^{a)}	0.87	0.56	0.67	—	0.78	—	—	—
	(95% CI)	(0.740, 1.014)	(0.355, 0.882)	(0.364, 1.235)	(—, —)	(0.340, 1.779)	(—, —)	(—, —)	—
すべての出血性 イベント	M	3385	442	184	22	81	1	3	0
	発現被験者数 (%)	741 (21.9)	90 (20.4)	39 (21.2)	3 (13.6)	21 (25.9)	0 (0.0)	1 (33.3)	—
	ハザード比 ^{a)}	0.86	0.71	0.60	—	0.79	—	—	—
	(95% CI)	(0.777, 0.947)	(0.544, 0.938)	(0.402, 0.896)	(—, —)	(0.442, 1.401)	(,)	(—, —)	—
ワルファリン群 (N=4122)									
大出血	M	3403	425	179	18	90	3	3	1
	発現被験者数 (%)	44 (1.3)	11 (2.6)	6 (3.4)	0 (0.0)	4 (4.4)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
大出血又は臨床 的に重要な出血	M	3403	425	179	18	90	3	3	1
	発現被験者数 (%)	331 (9.7)	51 (12.0)	25 (14.0)	2 (11.1)	13 (14.4)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
すべての出血性 イベント	M	3403	425	179	18	90	3	3	1
	発現被験者数 (%)	841 (24.7)	118 (27.8)	61 (34.1)	6 (33.3)	28 (31.1)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (100.0)

M: 各サブグループの被験者数

a: ワルファリン群の対応する用量調整因子の組合せカテゴリーに対するハザード比

5.6.7 抗血小板薬を併用している患者

健康成人を対象としたアスピリン又はナプロキセンとの薬物相互作用試験では、併用による出血時間の延長が認められた（2.7.2.3.5.2 参照）。

国際共同 AF P3 試験でアスピリン又は他の抗血小板薬が併用されていた被験者の割合は、全体集団で約 45%、日本人集団で約 35%であった。国際共同 AF P3 試験の全体集団での大出血、大出血又は臨床的に重要な出血、及びすべての出血性イベントの年間発現率は、エドキサバン 30 mg 群とエドキサバン 60 mg 群のいずれでも、アスピリン併用ありのサブグループで併用なしのサブグループよりも高かった。この傾向はワルファリン群でも同様であった。ただし、ワルファリン群に対するハザード比は、アスピリン併用の有無にかかわらず、エドキサバン 30 mg 群、エドキサバン 60 mg 群ともに一貫して 1.0 を下回った。この傾向は、日本人集団でも概ね同じであった。また、アスピリン以外の抗血小板薬の併用による出血性イベント発現への影響も、アスピリン併用と同様であった。

国際共同 VTE P3 試験では、全体集団では約 10%の被験者で、日本人集団では約 15%の被験者でアスピリン又は他の抗血小板薬が併用されていた。全体集団のエドキサバン群での大出血発現率、大出血又は臨床的に重要な出血の発現率、及びすべての出血性イベントの発現率は、アスピリン併用なしのサブグループよりもアスピリン併用ありのサブグループの方が高かった。ワルファリン群での大出血又は臨床的に重要な出血の発現率、及びすべての出血性イベントの発現率も、アスピリン併用なしよりもアスピリン併用ありで高かったものの、ワルファリン群での大出血発現率にはアスピリン併用による明らかな影響は認められなかった。エドキサバン群での大出血又は臨床的に重要な出血の発現、及びすべての出血性イベント発現のワルファリン群に対するハザード比は、アスピリン併用の有無にかかわらず 1.0 を下回った。アスピリン併用ありのサブグループでの大出血発現率はワルファリン群よりも高かった（3.8% vs. 1.7%）ものの、ワルファリン群での大出血発現率に対するアスピリン併用の影響が見られなかったことによるものと考えられた。日本人集団では、アスピリン併用による出血性イベント発現率の上昇傾向は認められなかった。また、国際共同 VTE P3 試験でのアスピリン以外の抗血小板薬の併用による出血性イベント発現への影響は、アスピリンの併用と同様であった。

以上のように、エドキサバン投与時の出血性イベント発現率は、AF 患者及び急性症候性 VTE 患者のいずれでもアスピリンの併用ありの場合に上昇する傾向が認められた。ワルファリン群でもアスピリン併用ありでは概ね同様に出血性イベント発現率は上昇しており、アスピリン併用ありでのエドキサバン群の出血性イベント発現率は、概ねワルファリン群を下回った。このことから、エドキサバンとアスピリンの併用によって、エドキサバン単独で投与する場合よりも出血リスクが高くなるものの、アスピリン併用による出血リスク上昇はエドキサバンに特有の現象ではなく、ワルファリンとアスピリンを併用したときの出血リスクと同程度もしくはより低いと考える。ただし、エドキサバンと抗血小板薬との併用によって出血の危険性が増大することは明らかであり、日本人 AF 被験者の約 35%、日本人急性症候性 VTE 被験者の約 15%

で抗血小板薬が併用されていたことを考慮すると、AF 患者及び急性症候性 VTE 患者に対しても、現在の添付文書にあるとおり抗血小板薬を併用注意の薬剤として注意喚起を行う必要があると考える。

5.6.8 ワルファリンを含むビタミンK拮抗薬による治療歴を有する患者

国際共同 AF P3 試験では、無作為割付前にワルファリン又は他の VKA を服薬していた被験者では、必要に応じてワルファリン又は他の VKA の用量を調整し、INR が 2.5 以下となつてから治験薬の投与を開始した。VKA による治療歴がある被験者の割合は、全体集団で 59%、日本人集団では 80%以上であった。全体集団での大出血、及び大出血又は臨床的に重要な出血の年間発現率は、いずれの投与群でも VKA 治療歴の有無による明らかな差は認められず、エドキサバン 30 mg 群、エドキサバン 60 mg 群ともに、ワルファリン群に対するハザード比は一貫して 1.0 を下回った。また、全体集団でのすべての出血性イベントの年間発現率は、エドキサバン 30 mg 群とエドキサバン 60 mg 群のいずれでも VKA 治療歴ありのサブグループでやや高い傾向があったものの、ワルファリン群に対するハザード比は一貫して 1.0 を下回った。日本人集団では、エドキサバン 30 mg 群とエドキサバン 60 mg 群のいずれでも、大出血の年間発現率が VKA 治療歴なしのサブグループでやや高い傾向が認められ、大出血又は臨床的に重要な出血、及びすべての出血性イベントの年間発現率には VKA 治療歴の有無による差は認められなかった。日本人集団のエドキサバン 60 mg 群での大出血、大出血又は臨床的に重要な出血、及びすべての出血性イベント発現のワルファリン群に対するハザード比は、VKA 治療歴の有無にかかわらず概ね 1.0 前後であり、エドキサバン 60 mg 群での年間発現率はワルファリン群を大きく上回るものではなかった。日本人集団のエドキサバン 30 mg 群でのハザード比は、VKA 治療歴の有無にかかわらず一貫して 1.0 を下回った。

さらに、健康成人を対象とした米国ワルファリン DDI 試験では、ワルファリンからエドキサバンへ切り替えたときの有害事象発現率は、ワルファリン投与時と比較して低かった。

これらの結果から、エドキサバンによる出血リスクに対する VKA による治療歴の影響は限定的であり、VKA 治療歴の有無にかかわらずワルファリン投与時と同程度もしくはより低いと考えられる。

5.6.9 低分子量ヘパリン又は未分画ヘパリンによる初期治療を行った患者

国際共同 VTE P3 試験では、エドキサバンの投与を開始する前に、初期治療として INR が 2 回 2.0 以上に到達する又は 1 回 3.0 に到達するまで、低分子量ヘパリン又は未分画ヘパリンを 5 日間以上投与した。

国際共同 VTE P3 試験のエドキサバン群での、大出血、大出血又は臨床的に重要な出血、もしくはすべての出血性イベントの発現率に、初期治療としてのヘパリン投与期間の長さに伴う明らかな違いは認められなかった。また、大出血、大出血又は臨床的に重要な出血、もしくはすべての出血性イベントのワルファリン群に対するハザード比は概ね 1.0 を下回り、初期治療期間による明らかな傾向は認められなかった。日本人集団では、出血性イベント発現に対する

初期治療としてのヘパリン投与期間の影響を適切に評価するには被験者数が少なかったものの、全体集団と同様の傾向が認められた。これらの結果から、エドキサバンによる出血リスクは、低分子量ヘパリン又は未分画ヘパリンによる初期治療期間の影響を受けないと考えられる。また、急性症候性 VTE 患者での低分子量ヘパリンによる初期治療終了後、次の低分子量ヘパリン投与予定時刻から、もしくは未分画ヘパリンによる初期治療終了後速やかにエドキサバンの投与を開始しても、出血リスクはワルファリンを上回るものではないと考える。

一方、健康成人を対象とした臨床薬理試験では、低分子量ヘパリンであるエノキサパリンからエドキサバンに切り替えた際に、エドキサバン単独投与時よりも強く内因性トロンビン産生能が阻害され、抗 FXa 活性はエノキサパリン又はエドキサバンの単独投与時よりも高かった (2.7.2.2.8.3 参照)。したがって、低分子量ヘパリン又は未分画ヘパリンによる初期治療が行われる急性症候性 VTE 患者に対しても、現在の添付文書に記載しているように低分子量ヘパリン又は未分画ヘパリンを併用注意の薬剤として注意喚起を行う必要があると考える。

5.6.10 非ステロイド性消炎鎮痛薬を併用している患者

NSAIDs はシクロオキシゲナーゼを阻害してトロンボキサン A₂ 産生を抑制することで、血小板凝集抑制作用を示すことが知られている。

国際共同 AF P3 試験でエドキサバンと NSAIDs が併用された被験者の割合は、全体集団で約 15%、日本人集団で約 45%であった。国際共同 AF P3 試験の全体集団での大出血、大出血又は臨床的に重要な出血、及びすべての出血性イベントの年間発現率は、エドキサバン 30 mg 群とエドキサバン 60 mg 群のいずれでも、NSAIDs 併用ありのサブグループで併用なしのサブグループよりも高かった。この傾向はワルファリン群でも同様であった。ただし、ワルファリン群に対するハザード比は、NSAIDs 併用の有無にかかわらず、エドキサバン 30 mg 群、エドキサバン 60 mg 群ともに一貫して 1.0 を下回った。この傾向は、日本人集団でも概ね同じであった。

国際共同 VTE P3 試験でエドキサバンと NSAIDs が併用された被験者の割合は、全体集団で 14%、日本人集団では 43%であった。全体集団のエドキサバン群での大出血、大出血又は臨床的に重要な出血、及びすべての出血性イベントの発現率は、NSAIDs 併用なしのサブグループよりも併用ありのサブグループで高い傾向が認められた。ワルファリン群に対するハザード比は、NSAIDs 併用の有無にかかわらず一貫して 1.0 を下回った。この傾向は、日本人集団でも概ね同様であった。

以上のことから、エドキサバンと NSAIDs の併用によって、出血リスクはエドキサバン単独で投与するときよりも高くなるものの、ワルファリンと NSAIDs を併用するときの出血リスクより低いと考える。しかし、エドキサバンと NSAIDs の併用によって出血の危険性が増大することは明らかであり、AF 患者及び急性症候性 VTE 患者に対しても、現在の添付文書に記載しているように NSAIDs を併用注意の薬剤として注意喚起を行う必要があると考える。

5.6.11 妊婦、産婦、及び授乳婦

妊娠中又は授乳中の女性を対象とした臨床試験は実施していない。ただし、国際共同 VTE P3 試験では、妊娠中又は授乳中の女性を除外し、治験期間中の避妊を規定していたものの、21 名の女性被験者（日本人被験者 2 名を含む）で妊娠が判明し、このうち胎児への治験薬曝露があったのは 18 名（エドキサバン群 10 名 [日本人 1 名]、ワルファリン群 8 名 [日本人 0 名]）であった。これらの被験者では、妊娠が判明した時点で治験薬投与中であつた場合は、投与が中止された。エドキサバン群での妊娠の転帰は、正常出産と早産を合わせて出産した被験者は 3 名であり、自然流産が 1 名、選択的中絶が 3 名であり、データベース固定時点で 3 名は妊娠継続中であつた。出生児に先天異常は認められなかった。

なお、日本国内での製造販売承認後に、妊娠及び授乳時に使用された事例は報告されていない。

以上のとおり、現時点では妊娠中の女性への投与経験はわずかであるものの、早産や自然流産に至った事例が確認されている。また、授乳中の女性での投与経験はない。したがって、現在の添付文書で注意喚起しているとおり、妊娠又は妊娠している可能性のある女性患者には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること、授乳中の女性患者には授乳を避けさせることを使用上の注意に記載することが適切であると考ええる。

5.6.12 小児

小児を対象とした臨床試験は実施していないため、小児患者での安全性に関する情報は得られていない。

5.7 安全性の観点からの推奨用法・用量

5.7.1 通常の推奨用法・用量

5.7.1.1 心房細動又は非弁膜症性心房細動患者での通常の推奨用法・用量

安全性の観点からは、通常 AF 患者ではエドキサバン 30 mg 1 日 1 回、又は 60 mg 1 日 1 回経口投与が推奨可能であると判断した。これは、主に国際共同 AF P3 試験での出血性イベントの発現状況に加えて、他の NVAf 患者を対象とした臨床試験での出血性イベント発現状況、有害事象、死亡、及び重篤な有害事象などの発現状況も考慮したものである。

抗凝固薬の主薬理作用に基づく有害事象である出血性イベントの発現は、エドキサバンの曝露量増加に伴って増加し、概ね用量依存的であつた。国際共同 AF P3 試験で安全性の主要評価項目とした大出血の年間発現率は、エドキサバン 30 mg 群（30 mg 1 日 1 回投与、用量調整因子がある被験者では 15 mg 1 日 1 回投与）1.61%、エドキサバン 60 mg 群（60 mg 1 日 1 回投与、用量調整因子がある被験者では 30 mg 1 日 1 回投与）2.75%、ワルファリン群 3.43%であり、エドキサバン 30 mg 群よりもエドキサバン 60 mg 群で高かつた。また、エドキサバン 30 mg 群、エドキサバン 60 mg 群のいずれでも、大出血の年間発現率はワルファリン群よりも統計学的に有意に低かつた（Cox ハザードモデル、ハザード比はそれぞれ 0.47[95% CI = 0.406～0.548]、

0.80 [95% CI = 0.707~0.914]、それぞれ $P < 0.0001$ 、 $P = 0.0009$)。エドキサバン 30 mg 群とエドキサバン 60 mg 群での大出血の年間発現率で認められた用量反応関係は、大出血又は臨床的に重要な出血、及びすべての出血性イベントでも同様に認められた。日本人集団での出血性イベント発現状況も、全体集団での結果と概ね整合していた。

国際共同 AF P3 試験で、無作為割付時に用量調整を必要としなかったサブグループでの大出血の年間発現率は、エドキサバン 30 mg 群 1.65%、エドキサバン 60 mg 群 2.66%、ワルファリン群 3.02%であり、エドキサバン 30 mg 群の年間発現率はエドキサバン 60 mg 群よりも低かった。また、エドキサバン 60 mg 群の年間発現率はワルファリン群の用量調整因子なしのサブグループよりも低かった。同様に、無作為割付時に用量調整を必要としなかったサブグループでの大出血又は臨床的に重要な出血、及びすべての出血性イベントの年間発現率も、エドキサバン 30 mg と比較してエドキサバン 60 mg 群で高く、用量依存的であった。これらの結果は、用量調整を必要とした被験者を含む試験全体での結果と整合していた。この用量調整を必要としなかったサブグループでの用量反応関係は、日本人集団でも同様に認められた。

国際共同 AF P3 試験での肝関連イベントの発現率に、投与群間の明らかな違いは認められなかった (いずれの投与群も 2.1%)。また、肝機能検査値異常 (ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上、総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上) が発現した被験者の割合にも、投与群間の明らかな違いは認められなかった。イベント評価委員会の肝臓専門医によって、重大な薬剤性肝障害が将来発現する可能性が示唆される Hy's rule に該当すると判定された肝関連イベントは、エドキサバン 30 mg 群に 1 件、エドキサバン 60 mg 群に 2 件認められ、ワルファリン群には認められなかった。エドキサバン 30 mg 群での 1 件は、うつ血性心不全を合併した被験者に発現しており、エドキサバン投与中止後に消失が確認されている。エドキサバン 60 mg 群での 1 件は、肝臓専門医により Hy's rule に該当すると判定された後、当該被験者で以前からの長期にわたる肝硬変の存在が明らかになった。エドキサバン 60 mg 群での残り 1 件は、治験開始前から無症候性の肝機能検査値異常が認められていた被験者に発現しており、エドキサバン投与中止後に消失が確認されている。急性症候性 VTE 患者を対象とした国際共同 VTE P3 試験では、エドキサバン群に Hy's rule に該当すると判定された肝関連イベントは認められず、ワルファリン群で 2 件認められたことも考慮すると、エドキサバン 30 mg 又は 60 mg 1 日 1 回投与による肝障害発現リスクは、ワルファリンと大きく異なるものではないと考える。

国際共同 AF P3 試験での出血性イベントを除く有害事象の発現率に、投与群間の差は認められなかった (エドキサバン 30 mg 群 83.8%、エドキサバン 60 mg 群 83.7%、ワルファリン群 83.7%)。エドキサバン 30 mg 群又はエドキサバン 60 mg 群での出血性イベントを除く比較的良好とみられる有害事象 (発現率 8%以上) は、尿路感染、鼻咽頭炎、末梢性浮腫、気管支炎であり、個々の有害事象でワルファリン群よりも発現率が明らかに高いものはなかった。

また、国際共同 AF P3 試験でイベント評価委員会により判定された死亡被験者の割合には、エドキサバン 30 mg 群とエドキサバン 60 mg 群で明らかな差は認められず (3.2% vs. 3.3%)、ワルファリン群でやや高かった (3.7%)。いずれの投与群でも心血管系疾患による死亡が多く、心血管系疾患による死亡の割合はエドキサバン 30 mg 群で最も低く (2.8%)、エドキサバン

60 mg 群でもワルファリン群より低かった (3.0% vs. 3.4%)。また、すべての死亡の発現率は、エドキサバン 30 mg 群で最も低く推移し、エドキサバン 60 mg 群でもワルファリン群より低い値で推移した。出血性イベントを除いた重篤な有害事象の発現率には、投与群間の明らかな違いは認められなかった (エドキサバン 30 mg 群 34.5%、エドキサバン 60 mg 群 33.0%、ワルファリン群 35.9%)。

以上のとおり、国際共同 AF P3 試験の全体集団で認められた出血性イベントの年間発現率は、エドキサバン 30 mg 群で最も低く、エドキサバン 60 mg 群でもワルファリン群より有意に低かった。日本人集団での出血性イベントの年間発現率についても、全体集団と概ね同じ傾向が認められた。また、肝関連イベント及びその他の有害事象の発現率は、エドキサバン 30 mg 群、エドキサバン 60 mg 群、及びワルファリン群の間で同様であった。さらに、すべての死亡の発現率はエドキサバン 30 mg 群で最も低く、エドキサバン 60 mg 群でもワルファリン群よりも低かった。したがって、AF 患者でのエドキサバン 60 mg 1 日 1 回投与の安全性プロファイルはワルファリンよりも優れていると考えられ、通常用法・用量として 60 mg 1 日 1 回経口投与を推奨可能であると考ええる。また、より投与量が少ない 30 mg 1 日 1 回経口投与も推奨可能であると考ええる。

なお、エドキサバンの 1 日投与回数については、同一の 1 日用量で 1 日 1 回投与時と 1 日 2 回投与時の出血性イベント発現率を欧米 NVAf P2b 試験で比較した結果、1 日 2 回投与では 1 日 1 回投与よりも出血性イベント発現率が高かった。さらに 30 mg × 2/日群と 60 mg × 2/日群での出血性イベント発現率はワルファリン群を上回った。したがって、出血リスクの観点から、エドキサバンの投与回数は 1 日 1 回が適切であると判断した。

また、エドキサバンの投与開始にあたって、ワルファリンからエドキサバンに切り替える場合には、INR が治療域下限以下であることを確認する必要があると考える。国際共同 AF P3 試験では 48 時間以内に測定された INR が 2.5 以下であることを被験者の無作為割付の条件としていたものの (2.7.3-AF-1.3 参照)、試験開始時に VKA からエドキサバンに切り替えた被験者の多くでは、INR が 2.0 未満に低下してからエドキサバンの投与が開始されていた。なお、VKA から切り替えて治験薬投与が開始された直後の出血性イベント発現率には、ワルファリン群と比べてエドキサバン 30 mg 群又はエドキサバン 60 mg 群で過度に上昇する傾向は認められていない (2.7.4.2.1.1.1.1.2 参照)。ワルファリン以外の経口抗凝固薬からエドキサバンに切り替える場合は、臨床薬理試験の結果 (2.7.2.2.8.1、2.7.2.2.8.2 参照) から、切り替える薬剤の次の投与予定時刻にエドキサバンの投与を開始することで良く、薬力学的作用のモニタリングなど特段の措置を設ける必要はないものと考ええる。

5.7.1.2 急性症候性静脈血栓塞栓症患者での通常の推奨用法・用量

安全性の観点からは、通常、急性症候性 VTE 患者ではエドキサバン 60 mg 1 日 1 回経口投与が推奨できると判断した。これは、主に国際共同 VTE P3 試験での出血性イベントの発現状況に加えて、有害事象、死亡、及び重篤な有害事象などの発現状況も考慮したものである。

国際共同 VTE P3 試験で安全性の主要評価項目とした大出血又は臨床的に重要な出血の発現率は、エドキサバン群（60 mg 1 日 1 回投与、用量調整因子がある被験者では 30 mg 1 日 1 回投与）8.5%、ワルファリン群 10.3%（ハザード比 0.81 [95% CI = 0.705～0.936]）であり、エドキサバン群での発現率はワルファリン群よりも統計学的に有意に低かった（Cox ハザードモデル、 $P=0.004$ ）。大出血発現率には統計学的な有意差は認められなかったものの、エドキサバン群でワルファリン群よりも低く（ハザード比 0.84 [95% CI = 0.592～1.205]）、すべての出血性イベント（大出血、臨床的に重要な出血、及び小出血の合計）の発現率はエドキサバン群でワルファリン群よりも有意に低かった（ハザード比 0.82 [95% CI = 0.750～0.896]、 $P<0.0001$ ）。また、日本人集団での出血性イベント発現状況も、全体集団での結果との一貫性が認められた。

無作為割付時に用量調整を必要としなかったサブグループでの大出血又は臨床的に重要な出血の発現率は、エドキサバン群 8.6%、ワルファリン群 9.7%であり、試験全体と整合した結果であった。無作為割付時に用量調整を必要としなかったサブグループでの大出血発現率には、エドキサバン群とワルファリン群の差を認めなかった（1.3% vs. 1.3%）ものの、すべての出血性イベントでは、エドキサバン群の発現率はワルファリン群より低く（21.9% vs. 24.7%）、大出血又は臨床的に重要な出血と同様の傾向であった。また、日本人集団の用量調整を必要としなかったサブグループでの出血性イベント発現状況についても、全体集団での結果との一貫性が認められた。

国際共同 VTE P3 試験での肝関連イベントの発現率に、エドキサバン群とワルファリン群の明らかな違いは認められず（1.4% vs. 1.2%）、エドキサバン群には Hy's rule に該当する肝関連イベントは認められなかった。肝機能検査値上昇の程度もエドキサバン群とワルファリン群で明らかな違いは認められなかった。

また、国際共同 VTE P3 試験での MACE（非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、非致死性全身性塞栓性イベント、及び心血管死の複合エンドポイント）の発現率にも、エドキサバン群とワルファリン群で明らかな違いは認められなかった（1.2% vs. 1.0%）。

国際共同 VTE P3 試験での出血性イベント及び MACE を除く有害事象の発現率は、エドキサバン群とワルファリン群で同程度であった（68.5% vs. 71.0%）。出血性イベント及び MACE を除く比較的良好とみられる有害事象のうち、ワルファリン群よりも明らかに発現率が高い有害事象はなく、個々の有害事象の発現率に投与群間の著しい差は認められなかった。また、国際共同 VTE P3 試験での死亡の発現率、及び出血性イベントと MACE を除いた重篤な有害事象の発現率に、投与群間の明らかな違いは認められなかった。

以上のとおり、国際共同 VTE P3 試験で認められた出血性イベントの発現率は、エドキサバン群でワルファリン群よりも低く、試験の全体集団と日本人集団で同じ傾向を示した。また、肝関連イベント、MACE、及びその他有害事象の発現率には、エドキサバン群とワルファリン群の明らかな違いは認められなかった。したがって、急性症候性 VTE 患者での通常用法・用量として 60 mg 1 日 1 回経口投与は推奨可能であると考ええる。

なお、エドキサバンの投与開始時期は、未分画ヘパリンなどによる適切な初期治療が行われた後とし、未分画ヘパリンからエドキサバンに切り替える場合は、国際共同 VTE P3 試験での規定と同様に、未分画ヘパリン投与終了から 4 ± 1 時間後にエドキサバンの投与を開始

(2.7.3-VTE-1.4.2.1 参照) することが適切であると考え。国際共同 VTE P3 試験では、投与開始直後の出血性イベント発現率がワルファリン群と比べてエドキサバン群で過度に上昇する傾向は認められていない (2.7.4.2.1.1.2.2 参照)。

5.7.2 特殊集団での用量調整の必要性

安全性の観点からは、AF 患者及び急性症候性 VTE 患者では、(1) 体重 60 kg 以下、(2) CL_{CR} 50 mL/min 以下、(3) ベラパミル又はキニジンもしくはこれらと同程度にエドキサバンの曝露量を上昇させることが明らかな P-gp 阻害薬との併用を必要とする場合には、これらの用量調整因子の数に関わらず、エドキサバンの 1 回用量を 30 mg にする必要があると判断した。これは、国際共同 AF P3 試験及び国際共同 VTE P3 試験で設定した用量調整因子及びその他の被験者背景別による出血性イベントのサブグループ解析の結果などを考慮したものである。

また、 CL_{CR} が 30 mL/min 未満の患者には、エドキサバンの 1 回用量を 30 mg とすることが可能であると判断した。これは、国際共同 AF P3 試験での出血性イベントのサブグループ解析の結果に基づくものである。

5.7.2.1 心房細動又は非弁膜症性心房細動患者での用量調整の必要性

国際共同 AF P3 試験では、体重 60 kg 以下、 CL_{CR} 50 mL/min 以下、ベラパミル、キニジン、又はドロネダロンの併用を投与開始時の用量調整因子として規定し、いずれかの用量調整因子を有する被験者ではエドキサバンの用量を半量に減量して投与を開始した。また、治験薬投与開始時には減量因子がなかった被験者であっても、投与開始後に (1) 体重が継続して 60 kg 以下に減少し、かつ減少の割合が投与前の値から 10%を超えていた場合、(2) CL_{CR} が継続して 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下に低下し、かつ低下の割合が投与前の値から 20%を超えていた場合、もしくは (3) ベラパミル、キニジン、又はドロネダロンの併用を必要とした場合には、エドキサバンの用量を半量に減量して投与を継続した。

国際共同 AF P3 試験のエドキサバン 30 mg 群では、無作為割付時に用量調整を必要としたサブグループ (15 mg に減量) と用量調整が不要であったサブグループで大出血の年間発現率に明らかな差は認められなかった (1.50% vs. 1.65%) もの、エドキサバン 60 mg 群では用量調整ありのサブグループ (30 mg に減量) の方が年間発現率はやや高かった (3.05% vs. 2.66%)。大出血又は臨床的に重要な出血、及びすべての出血性イベントの年間発現率は、エドキサバン 30 mg 群とエドキサバン 60 mg 群のいずれでも、用量調節ありのサブグループの方が用量調節なしのサブグループよりもやや高かった。このように、エドキサバン 30 mg 群での大出血を除き、無作為割付時に用量調整を必要としたサブグループではエドキサバンを半量に減量したものの、出血性イベントの年間発現率はエドキサバンの減量を必要とせずに投与したサブグループを若干上回った。しかし、大出血、大出血又は臨床的に重要な出血、及びすべての出血性イ

ベント発現のワルファリン群に対するハザード比は、エドキサバン 30 mg 群とエドキサバン 60 mg 群のいずれでも一貫して 1.0 を下回っており、さらに用量調整ありのサブグループの方が用量調整なしのサブグループよりもハザード比が低かった。これらの結果は、国際共同 AF P3 試験で規定したエドキサバンの用量調整因子を有する AF 患者では、ワルファリンを投与した場合にも、これら因子をもたない患者より出血性イベント発現リスクは高いこと、さらに、用量調整因子を有する AF 患者にはエドキサバンを減量して投与することによって、ワルファリン投与よりも相対的に出血リスクを低下させ得ることを示していると考ええる。

また、国際共同 AF P3 試験の各用量調整因子による大出血、大出血又は臨床的に重要な出血、及び出血性イベントの年間発現率のサブグループ解析の結果、用量調整因子として体重 60 kg 以下、 CL_{CR} 50 mL/min 以下、ベラパミル又はキニジンの併用のいずれかを有する AF 患者での出血リスクを、用量調整因子を有さない患者と同程度に抑制するには、エドキサバンの用量を半量にする必要があることが示された。体重 60 kg 以下のサブグループ（エドキサバンを半量に減量）と体重 60 kg 超のサブグループでの大出血の年間発現率は、エドキサバン 30 mg 群とエドキサバン 60 mg 群で傾向が異なったものの、大出血又は臨床的に重要な出血、及び出血性イベントの年間発現率には、サブグループ間で明らかな差は認められなかった。 CL_{CR} が 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下（エドキサバンを半量に減量）、50 mL/min 超 80 mL/min 未満、80 mL/min 以上のサブグループでの大出血、大出血又は臨床的に重要な出血、及び臨床的に重要な出血の年間発現率は、エドキサバン 30 mg 群とエドキサバン 60 mg 群のいずれでも、 CL_{CR} が低いほど高い傾向が認められた。しかし、 CL_{CR} が 50 mL/min 超 80 mL/min 未満のサブグループと、エドキサバンを減量した 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下のサブグループの間の年間発現率の差は小さかった。さらに、無作為割付時のベラパミル又はキニジン併用ありのサブグループ（エドキサバンを半量に減量）での大出血、大出血又は臨床的に重要な出血、及びすべての出血性イベントの年間発現率は、エドキサバン 30 mg 群とエドキサバン 60 mg 群のいずれでも、併用なしのサブグループと比較して同程度、もしくはやや低い傾向が認められた。したがって、国際共同 AF P3 試験で規定した用量調整因子を有する AF 患者で、エドキサバンの用量を半量に減量することは、出血リスク抑制の観点で妥当と考える。

さらに、用量調整因子が 2 種類重複したサブグループでの大出血、大出血又は臨床的に重要な出血、及びすべての出血性イベントの年間発現率は、用量調整なしのサブグループでの年間発現率、又は用量調整因子が 1 種類のみのサブグループでの年間発現率を大きく上回るものではなく、ワルファリン群での年間発現率よりも低かった。用量調整因子 3 種類すべてを重複して有する被験者での大出血、大出血又は臨床的に重要な出血、及びすべての出血性イベントの年間発現率は、用量調整因子が 2 種類以下のサブグループと比較して高い傾向が認められたものの、ワルファリン群の同じサブグループでの年間発現率と比較して低かった。これらの結果から、エドキサバンを半量に減量することで、用量調整因子が 2 種類重複する AF 患者では、用量調整因子を 1 種類のみ有する AF 患者と出血リスクを同程度に抑制可能であり、用量調整因子が 3 種類すべて重複している AF 患者であっても、ワルファリンよりも出血リスクを抑制することが可能であると考えられる。したがって、用量調整因子を複数有する場合であっても、

さらなる減量は必要はないものとする。

この他の被験者背景因子によるサブグループ解析では、サブグループ間で出血性イベントの年間発現率が異なる因子は認められたものの、ワルファリン群とのハザード比にサブグループ間の著しい差は認められなかった。したがって、国際共同 AF P3 試験で用量調整因子とした体重 60 kg 以下、 CL_{CR} 50 mL/min 以下、及びベラパミル又はキニジンもしくはこれらと同程度にエドキサバンの曝露量を上昇させることが明らかな P-gp 阻害薬の併用以外に、安全性の観点から用量調整因子として追加すべき因子はないものとする。

一方、国際共同 AF P3 試験では、これらの用量調整因子のうち CL_{CR} が 30 mL/min 未満の被験者を除外した。このため、国際共同 AF P3 試験で無作為割付後（治験薬投与中）に CL_{CR} が 30 mL/min 未満に低下したサブグループでの出血性イベントの年間発現率を評価したところ、エドキサバン 30 mg 群（15 mg に減量）、エドキサバン 60 mg 群（30 mg に減量）ともに、ワルファリン群に対するハザード比は 1.0 を下回っていた。このことから、 CL_{CR} が 30 mL/min 未満の AF 患者では、エドキサバンの 1 回用量を 30 mg 以下とすることで、出血リスクをワルファリンと同程度以下に抑制可能であるとする。

さらに、 CL_{CR} が 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の高度腎機能障害を有する日本人 NVAf 患者でのエドキサバンの安全性を、日本 SRI NVAf P3 試験で評価した。 CL_{CR} 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の高度腎機能障害を有する NVAf 患者にエドキサバン 15 mg $\times$ 1/日を投与したときの出血性イベントの発現率は、 CL_{CR} 50 mL/min 以上の患者にエドキサバンを 60 mg $\times$ 1/日（用量調整した場合は 30 mg $\times$ 1/日）で投与したときの発現率と同様であった。さらに、 CL_{CR} 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の高度腎機能障害を有する NVAf 患者にエドキサバン 15 mg $\times$ 1/日を投与したときの $AUC_{0-24h,ss}$ は、 CL_{CR} 50 mL/min 以上の患者にエドキサバンを 30 mg $\times$ 1/日で投与したときと同程度であり、 $C_{min,ss}$ は CL_{CR} 50 mL/min 以上の患者にエドキサバンを 60 mg $\times$ 1/日で投与したときよりもやや低く、腎機能以外の用量調整因子によって 30 mg $\times$ 1/日に減量したときよりもやや高かった。これは、エドキサバン投与時の出血性イベント発現率が用量及び血漿中エドキサバン濃度に依存的であることと整合する結果であった。

なお、日本 SRI DVT P3 試験では、 CL_{CR} 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の高度腎機能障害を有する下肢整形外科手術施行患者にエドキサバン 15 mg $\times$ 1/日を投与したときの出血性イベント発現率と、 CL_{CR} 50 mL/min 以上 80 mL/min 以下の軽度腎機能障害を有する下肢整形外科手術施行患者にエドキサバン 30 mg $\times$ 1/日を投与したときの出血性イベント発現率とは同様であった。また、 CL_{CR} が 20 mL/min 以上 30 mL/min 未満の下肢整形外科手術施行患者では、エドキサバン 15 mg $\times$ 1/日を投与したときの出血性イベント発現率と、フォンダパリヌクス 1.5 mg $\times$ 1/日を投与したときの発現率に明らかな違いは認められなかった。

以上より、 CL_{CR} 30 mL/min 未満の AF 患者又は NVAf 患者では、エドキサバンの 1 回用量を 30 mg 以下とすることにより、ワルファリンと同程度以下に出血リスクを抑制可能であるとする。

5.7.2.2 急性症候性静脈血栓塞栓症患者での用量調整の必要性

国際共同VTE P3 試験では、体重 60 kg以下、CL_{CR} 50 mL/min以下、ベラパミル又はキニジンの併用を投与開始時の用量調整因子として規定し、いずれかの用量調整因子を有する被験者ではエドキサバンの用量を半量（30 mg 1 日 1 回）に減量して投与を開始した。また、治験薬投与開始時には用量調整因子がなかった被験者であっても、投与開始後に（1）体重が継続して 60 kg以下に減少し、かつ減少の割合が投与前の値から 10%を超えていた場合、（2）CL_{CR}が継続して 30 mL/min以上 50 mL/min以下の範囲に低下し、かつ低下の割合が投与前の値から 20%を超えていた場合、もしくは（3）強力なP-gp阻害薬であるベラパミル、キニジン、ドロネダロン^{††}、ケトコナゾール、イトラコナゾール、エリスロマイシン、アジスロマイシン、又はクラリスロマイシンの併用を必要とした場合には、エドキサバンの用量を半量に減量して投与を継続した。

国際共同 VTE P3 試験で安全性の主要評価項目とした大出血又は臨床的に重要な出血の発現率は、エドキサバン群で無作為割付時に 30 mg に減量したサブグループと用量調節を必要としなかったサブグループの間に明らかな違いは認められなかった（7.9% vs. 8.6%）。この結果は、大出血又は臨床的に重要な出血、及びすべての出血性イベントの発現でも同様であった。また、大出血、大出血又は臨床的に重要な出血、及びすべての出血性イベント発現のワルファリン群に対するハザード比はいずれも、30 mg に減量投与したサブグループの方が用量調整なしのサブグループよりも低かった。これらの結果は、国際共同 VTE P3 試験で規定したエドキサバンの用量調整因子を有する急性症候性 VTE 患者では、ワルファリンを投与した場合にも、これら因子をもたない患者より出血性イベント発現リスクが高いこと、さらに、用量調整因子を有する急性症候性 VTE 患者にはエドキサバンを減量して投与することによって、ワルファリン投与よりも相対的に出血リスクを低下させ得ることを示していると考ええる。

各用量調整因子による出血性イベント発現率のサブグループ解析の結果、エドキサバン群では、体重 60 kg 以下のサブグループ（30 mg に減量投与）と体重 60 kg 超のサブグループの間に明らかな違いは認められなかった。また、エドキサバン群の体重 60 kg 以下のサブグループでの出血性イベント発現率は、一貫してワルファリン群を下回った。エドキサバン群の CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下（30 mg に減量投与）と 50 mL/min 超のサブグループの間の比較では、大出血又は臨床的に重要な出血の発現率は CL_{CR} が 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下のサブグループでやや高かった（10.4% vs. 8.3%）ものの、ワルファリン群の同じサブグループでの発現率（14.3%）よりも低かった。また、大出血発現率とすべての出血性イベント発現率には、CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下と 50 mL/min 超のサブグループの間の明らかな差は認められなかった。エドキサバン群でベラパミル又はキニジンが併用されたサブグループ

（30 mg に減量投与）での出血性イベント発現率には、併用なしのサブグループを上回る傾向は認められなかった。また、エドキサバン群で無作為割付後に強力な P-gp 阻害薬が併用され

†† 国際共同 VTE P3 試験では試験中に治験実施計画書を改訂し、ドロネダロンの併用を禁止した。なお、治験実施計画書改訂前に無作為割付された被験者で、ドロネダロンを併用していた場合はエドキサバンの用量を半量の 30 mg × 1/日とし、併用を終了した後は使用を禁止した。

たサブグループでの出血性イベント発現率は、併用なしのサブグループより高い傾向が認められた。しかし、無作為割付後の強力な P-gp 阻害薬併用ありのサブグループでの出血性イベント発現率は、ワルファリン群よりもエドキサバン群で低い傾向が認められた。

さらに、エドキサバン群で体重 60 kg 以下と CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下と 2 種類の用量調整因子が重複した被験者での出血性イベントの発現率は、用量調整因子なしのサブグループよりも高い傾向が認められたものの、ワルファリン群の同じサブグループでの発現率よりも低かった。

これらの結果から、体重 60 kg 以下、 CL_{CR} 50 mL/min 以下、ベラパミル又はキニジンもしくはこれらと同程度にエドキサバンの曝露量を上昇させることが明らかな P-gp 阻害薬との併用のいずれかを有する患者では、エドキサバンの用量を半量の 30 mg にすることで、出血リスクはワルファリン投与よりも低く抑制することが可能であり、30 mg への減量投与は妥当であると考ええる。また、体重 60 kg 以下と CL_{CR} 50 mL/min 以下を併せもつ患者であっても、ワルファリンとの出血性イベント発現率の比較の観点からは、さらにエドキサバンを減量する必要はないものと考ええる。

この他、国際共同 VTE P3 試験で用量調整因子には設定しなかった背景因子によるサブグループ解析では、サブグループ間で出血性イベントの発現率が異なる因子は認められたものの、ワルファリン群とのハザード比は概ね一貫して 1.0 を下回った。したがって、国際共同 VTE P3 試験で用量調整因子とした体重 60 kg 以下、 CL_{CR} 50 mL/min 以下、ベラパミル又はキニジンもしくはこれらと同程度にエドキサバンの曝露量を上昇させることが明らかな P-gp 阻害薬との併用以外に、安全性の観点から用量調整因子として追加すべき因子はないものと考ええる。

なお、国際共同 VTE P3 試験では、これらの用量調整因子のうち CL_{CR} が 30 mL/min 未満の被験者を除外したため、無作為割付時の CL_{CR} が 30 mL/min 未満であった急性症候性 VTE 患者はいなかった。しかし、急性症候性 VTE 患者での投与期間は AF 患者よりも一般的に短く限定されること、急性症候性 VTE 患者でも AF 患者と同じ通常用量 60 mg を推奨可能と考えられ、用量調整因子も AF 患者と同じであること、より高齢で生理機能が低下していると考えられる CL_{CR} 30 mL/min 未満の AF 患者ではエドキサバンの 1 回用量を 30 mg 以下とすることで出血リスクをワルファリンと同程度以下に抑えて投与可能と考えられることを考慮すると、 CL_{CR} 30 mL/min 未満の急性症候性 VTE 患者でも 1 回用量が 30 mg 以下であれば、出血リスクをワルファリンと同程度に抑制して投与可能であると考ええる。

5.8 その他の安全性に関する情報

5.8.1 過量投与

これまでの臨床試験成績から、出血性イベントの発現率は用量依存的に上昇することが示されている。したがって、誤ってエドキサバンを過量投与した場合には、出血性の有害事象を誘発する危険性がある。

国際共同 AF P3 試験では、エドキサバン 30 mg 群の 3 名、エドキサバン 60 mg 群の 4 名で

過量投与（MedDRA 基本語）が報告された。これら 7 名のうち、エドキサバン 60 mg 群の 1 名での過量投与は重篤な有害事象（生命を脅かす）として報告されたものの、大出血もしくは臨床的に重要な出血に関連した報告はなかった。

また、国際共同 VTE P3 試験では、エドキサバン群の 17 名で過量投与（MedDRA 基本語）が報告された。国際共同 VTE P3 試験で報告された過量投与に重篤な有害事象に該当するものはなく、いずれも単独の事象として報告されており、出血性イベントを含む他の有害事象と関連した報告はなかった。

なお、遺伝子組み換え活性化血液凝固第 VII 因子（XXXXXXXXXX）、活性型プロトロンビン複合体製剤（aPCC）である血液凝固因子抗体迂回活性複合体（XXXXXXXXXX）、もしくは濃縮プロトロンビン複合体製剤（PCC）である血液凝固第 IX 因子複合体（PCC1* XXXXXXXXXX [高力価の血液凝固第 IX 因子以外に、他のビタミン K 依存性の血液凝固第 II、第 VII、及び第 X 因子を含有する PCC]）は、エドキサバン投与によって誘発された PT 延長を減弱することが示されている

（1.13.1.3-7 参照）。ただし、健康成人にエドキサバンを単回投与した後に、活性化血液凝固第 VII 因子がほとんど含まれない PCC 製剤である PCC2* XXXXXXXXXX を単回静脈内点滴投与したところ、エドキサバンによる内因性トロンビン産生能阻害に対する抑制は認められたものの、プロトロンビン時間延長に対する抑制は認められなかった（2.7.2.2.7 参照）。このため、現時点ではエドキサバンの過量投与による過剰な抗凝固状態を減弱・正常化するための有効な手段は確立していない。

5.8.2 エドキサバンから他の経口抗凝固薬に切り替える際に抗凝固活性が不十分になる可能性

エドキサバン投与による血液凝固時間の延長は、投与 24 時間後には消失し、ベースラインと同程度に低下することが明らかになっている（1.13.1.3-14 参照）。エドキサバンは投与を中止することによってその抗凝固作用が低下し、不十分な抗凝固状態となり、血栓塞栓症のリスクが高まる。このため、国際共同 AF P3 試験では、エドキサバンの投与終了時に VKA に切り替える被験者では、INR が 2.0 以上になるまでエドキサバン 30 mg（用量調整により減量していた被験者では 15 mg）を併用した。他の経口抗凝固薬に切り替える被験者では、INR が 2.0 未満であることを確認してから、治験薬の最終投与 24 時間以降に他の経口抗凝固薬の投与を開始した。

国際共同 AF P3 試験で CSED visit（治験薬の最終投与日）の少なくとも 3 日前まで治験薬を服薬していた被験者は、エドキサバン 30 mg の 4616 名、エドキサバン 60 mg 群の 4529 名、ワルファリン群の 4506 名であり、このうち CSED visit 後に VKA 又は他の抗凝固薬への切り替えが行われた被験者は、それぞれ 4603 名、4506 名、4487 名であった。CSED visit から 30 日間での脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率は、エドキサバン 30 mg 群 1.85%、エドキサバン 60 mg 群 1.89%、ワルファリン群 1.90%であり、いずれの投与群でも CSED visit 前（全期間）の年間発現率（それぞれ 2.04%、1.55%、1.80%）を大きく上回るものではなかった。また、投与群間に年間発現率の明らかな差は認められなかった。さらに、これらの被験者での CSED

visit から 30 日間での大出血の年間発現率は、エドキサバン 30 mg 群 4.76%、エドキサバン 60 mg 群 2.69%、ワルファリン群 2.98%であり、エドキサバン 30 mg 群でやや高かったものの、エドキサバン 60 mg 群とワルファリン群では CSED visit 前（on-treatment 期間）の年間発現率（それぞれ 2.75%、3.43%）を上回るものではなかった。したがって、エドキサバンから VKA に切り替える場合には、INR が 2.0 以上になるまでエドキサバンを併用し、他の経口抗凝固薬に切り替える場合には、予定していた次のエドキサバン投与時刻に他の経口抗凝固薬の投与を開始することで、不十分な抗凝固状態に基づく血栓塞栓症リスクの上昇は避けられ、薬剤切り替えに伴う大出血発現リスクの著しい上昇も避けられるものと考ええる。

5.8.3 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

安全性薬理試験の結果、中枢神経系への影響を示唆する所見は認められていない(1.13.1.13-7 参照)。

国際共同 AF P3 試験及び国際共同 VTE P3 試験のエドキサバン群で、器官別大分類が「精神障害」、「神経系障害」、又は「耳および迷路障害」に分類された有害事象の発現率は、ワルファリン群と同程度であった。また、これらの器官別大分類の個々の有害事象（基本語）のうち、発現率が 1%以上であった有害事象とその発現率にも、投与群間に明らかな差は認められなかった。

したがって、エドキサバン投与によって自動車運転又は機械操作に影響を及ぼす有害事象、又は精神機能の障害が発現する頻度は低いものと考えられる。

5.9 市販後に得られた情報

下肢整形外科手術施行患者での VTE 発症抑制を目的とした使用実態下でのエドキサバンの安全性と有効性を検討する使用成績調査を実施し、2012 年 2 月から 2013 年 1 月にかけて 2419 名の患者が登録された。また、2011 年 7 月の発売から 2013 年 9 月までに、国内でエドキサバンが投与された下肢整形外科手術施行患者数は約 [] 名と推定された。使用成績調査と自発報告を併せた 2013 年 9 月末時点での有害事象発現状況は以下のとおりであった。

有害事象は 724 名の患者で 931 件報告された。最も報告頻度の高かった有害事象は皮下出血（109 件）であり、次いで深部静脈血栓症（90 件）、肝機能異常（72 件）、出血（61 件）、ヘモグロビン減少（52 件）の順に報告が多かった。

重篤な有害事象は 70 名の患者で 88 件報告された。最も報告頻度の高かった重篤な有害事象は出血（8 件）であり、次いで皮下出血（6 件）、肺塞栓症（6 件）、創傷出血（6 件）、貧血（5 件）、処置後出血（5 件）の順に報告が多かった。

過量投与は 9 名の患者で報告され、このうち 8 名では単独の事象として報告され、他の有害事象との関連はなかった。1 名（45 mg/日投与）で皮下出血が発現したものの、ヘパリンとロキソプロフェンが併用投与されており、エドキサバン投与中止後に消失が確認されている。

死亡は使用成績調査で 3 件報告され（誤嚥性肺炎 2 件、急性心筋梗塞 1 件）、いずれも報告医師によりエドキサバン投与との因果関係は否定された。

2.5 臨床に関する概括評価

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

以上の市販後安全性データは、承認時までのエドキサバンの安全性プロファイルと整合しており、新たな安全性上の懸念は特定されていない。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

AF 患者又は NVAf 患者を対象とした臨床試験、及び急性症候性 VTE 患者を対象とした臨床試験の結果から、エドキサバンのベネフィットとリスクのバランスは、標準的治療薬とされているワルファリンよりも優れているものとする。

6.1 心房細動患者にエドキサバンを投与するベネフィットとリスク

AF 患者での抗凝固療法の主要な目的は、虚血性脳卒中や全身性塞栓症といった血栓塞栓症の発症抑制である。一方、抗凝固療法の主なリスクは、抗凝固薬の薬理作用に基づく副作用である出血である。したがって、AF 患者にエドキサバンを投与する際のベネフィットとリスクのバランスは、虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制効果と出血性イベントの発現状況を中心に、その他のリスクも加味して評価することが妥当であるとする。そこで、21000 名以上の AF 患者を対象として、脳卒中又は全身性塞栓症の発症抑制効果と出血性イベントの両方を評価した国際共同 AF P3 試験で得られたデータに基づいて、エドキサバンを投与するベネフィットとリスクのバランスを検討した。

6.1.1 心房細動患者にエドキサバンを投与する際のベネフィット

国際共同 AF P3 試験での有効性の主要評価項目とした脳卒中（虚血性と出血性を含む）又は全身性塞栓症の年間発現率（mITT、on-treatment 期間）は、エドキサバン 30 mg（用量調整因子[†]を有する被験者では 15 mg に減量）群 1.61%、エドキサバン 60 mg（用量調整因子を有する被験者では 30 mg に減量）群 1.18%、ワルファリン群 1.50% であった。ワルファリン群に対するハザード比は、エドキサバン 30 mg 群で 1.07（97.5% CI = 0.874～1.314）、エドキサバン 60 mg 群では 0.79（97.5% CI = 0.632～0.985）であり、いずれも 97.5% 信頼上限は事前に設定した非劣性限界値 1.38 を下回り、ワルファリン群に対する非劣性が検証された。国際共同 AF P3 試験のワルファリン群での TTR 平均値は 64.90%（中央値 68.40%）であり、AF 患者を対象として最近実施された他の経口抗凝固薬の臨床試験¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾の中では、最も INR コントロールが良好であった。エドキサバン 30 mg 群、エドキサバン 60 mg 群のいずれでも、高品質に INR がコントロールされたワルファリン群に対して非劣性が検証されていることから、エドキサバン 30 mg（用量調整因子を有する場合は 15 mg に減量）1 日 1 回投与、及びエドキサバン 60 mg（用量調整因子を有する場合は 30 mg に減量）1 日 1 回投与のいずれでも、AF 患者での脳卒中又は全身性塞栓症の発症抑制効果は少なくともワルファリンに劣らないものとする。

また、国際共同 AF P3 試験の主要評価項目のサブグループ解析の結果、エドキサバン 30 mg 群ではほとんどのサブグループでハザード比が非劣性限界値 1.38 を下回り、エドキサバン 60 mg 群ではほとんどのサブグループでハザード比が 1.0 を下回った。したがって、ワルファリンと比較したときの相対的な脳卒中又は全身性塞栓症の発症抑制効果は、エドキサバン

[†] 用量調整因子：体重 60 kg 以下、CL_{CR} 50 mL/min 以下、ベラパミル、キニジン、又はドロネダロンの併用
実際に用量調整が行われた被験者の割合は、国際共同 AF P3 試験全体の 25%、日本人集団の 51% であった。

30 mg（用量調整因子を有する場合は 15 mg に減量）1 日 1 回投与、及びエドキサバン 60 mg（用量調整因子を有する場合は 30 mg に減量）1 日 1 回投与のいずれでも安定しており、特にエドキサバン 60 mg（用量調整因子を有する場合は 30 mg に減量）1 日 1 回投与では、さまざまな患者層でワルファリンと同程度以上の有効性が安定して得られるものと期待できる。なお、CL_{CR} 80 mL/min 以上のサブグループ、TTR 73.9%以上のサブグループ、及び無作為割付時のベラパミル又はキニジン併用ありのサブグループでは、エドキサバン 60 mg 群の年間発現率がワルファリン群を上回った。しかし、これらのサブグループではワルファリン群の脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率が特に低く（CL_{CR} 80 mL/min 以上で 0.76%、TTR 73.9%以上で 0.95%、ベラパミル又はキニジン併用ありで 0.58%）、エドキサバン 60 mg 群での有効性が特に減弱したことを示唆するものではないと考える。

さらに、虚血性脳卒中又は全身性塞栓症に絞った場合の年間発現率は、エドキサバン 30 mg 群 1.49%、エドキサバン 60 mg 群 0.93%、ワルファリン群 1.01%であり、ワルファリン群に対するハザード比は、エドキサバン 30 mg 群で 1.47 (95% CI = 1.202~1.801)、エドキサバン 60 mg 群では 0.92 (95% CI = 0.730~1.149) であった。したがって、AF 患者での抗凝固療法の主たる目的である虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制の観点から、エドキサバン 60 mg（用量調整因子を有する場合は 30 mg に減量）1 日 1 回投与のベネフィットは、ワルファリンと同程度に期待できるものと考ええる。

国際共同 AF P3 試験の日本人集団に限定した場合でも、試験の全体集団と概ね整合した結果が得られており、日本人 AF 患者に対してもエドキサバン 60 mg（用量調整因子を有する場合は 30 mg に減量）1 日 1 回投与によって、ワルファリンと同程度のベネフィット（虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制）が期待できるものと考ええる。

なお、探索的な位置づけにはなるものの、国際共同 AF P3 試験では MACE[‡]、心血管系疾患による死亡、及びすべての死亡の年間発現率は、エドキサバン 30 mg 群、エドキサバン 60 mg 群ともにワルファリン群と比較して低かった。したがって、AF 患者に対するエドキサバン投与によるベネフィットは、脳卒中又は全身性塞栓症の発症抑制のみならず、心血管系イベントや生命予後についても、ワルファリンと比較して望ましい可能性が示唆されているものと考ええる。

6.1.2 心房細動患者にエドキサバンを投与する際のリスク

6.1.2.1 心房細動患者での出血リスク

国際共同 AF P3 試験で安全性の主要評価項目とした大出血の年間発現率は、エドキサバン 30 mg 群 1.61%、エドキサバン 60 mg 群 2.75%、ワルファリン群 3.43%であった。ワルファリン群に対するハザード比は、エドキサバン 30 mg 群 0.47 (95% CI = 0.406~0.548)、エドキサバン 60 mg 群 0.80 (95% CI = 0.707~0.914) であり、エドキサバン 30 mg 群、エドキサバン 60 mg 群のいずれでも、大出血の年間発現率はワルファリン群よりも統計学的に有意に低かった。

‡ MACE: 非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、非致死性全身性塞栓症、心血管系疾患又は出血による死亡の複合エンドポイント

(Cox 比例ハザードモデル、それぞれ $P < 0.0001$ 、 $P = 0.0009$)。特に、大出血の中でも発現時の対処が困難であり、臨床的な重要性が高いと考えられる頭蓋内出血の年間発現率は、エドキサバン 30 mg 群 0.26%、エドキサバン 60 mg 群 0.39%、ワルファリン群 0.85%であり、エドキサバン 30 mg 群、エドキサバン 60 mg 群ともにワルファリン群よりも統計学的に有意に低かった (Cox 比例ハザードモデル、いずれも $P < 0.0001$)。また、致死的な出血の年間発現率は、エドキサバン 30 mg 群 0.13%、エドキサバン 60 mg 群 0.21%、ワルファリン群 0.38%であり、エドキサバン 30 mg 群、エドキサバン 60 mg 群ともにワルファリン群よりも統計学的に有意に低かった (Cox 比例ハザードモデル、それぞれ $P < 0.0001$ 、 $P = 0.0059$)。したがって、エドキサバン 30 mg (用量調整因子を有する場合は 15 mg に減量) 1 日 1 回投与、及びエドキサバン 60 mg (用量調整因子を有する場合は 30 mg に減量) 1 日 1 回投与のいずれも、AF 患者で臨床的に問題となる大出血が発現するリスクはワルファリンと比較して低いことが確認された。また、大出血の年間発現率と同様に、大出血又は臨床的に重要な出血、及びすべての出血性イベントの年間発現率についても、エドキサバン 30 mg 群とエドキサバン 60 mg 群ではワルファリン群と比較して統計学的に有意に低かった (Cox 比例ハザードモデル、すべて $P < 0.0001$)。したがって、エドキサバン 30 mg (用量調整因子を有する場合は 15 mg に減量) 1 日 1 回投与、及びエドキサバン 60 mg (用量調整因子を有する場合は 30 mg に減量) 1 日 1 回投与のいずれも、AF 患者での全般的な出血リスクはワルファリンよりも低いことが確認された。ただし、エドキサバン群では消化管、鼻出血、肉眼的血尿／尿道、膣での出血性イベントの年間発現率がワルファリン群よりもやや高く、これらの出血に注意が必要である。

また、国際共同 AF P3 試験での出血性イベントの年間発現率に関するサブグループ解析の結果、75 歳以上、CHADS₂ スコア 3 点超、アスピリンの併用、アスピリン以外の抗血小板薬の併用、NSAIDs の併用によってエドキサバン投与時の出血性イベント発現率は、これらの因子がない場合よりも高まる可能性が示唆された。また、無作為割付後 (治験薬投与中) の CL_{CR} 最小値が低いほど、エドキサバン投与時の出血性イベント発現率は高まる傾向が認められた。しかし、これらの出血リスクが高まる可能性があるサブグループを含め、ほとんどのサブグループでエドキサバン 30 mg 群及びエドキサバン 60 mg 群のワルファリン群に対するハザード比は 1.0 を下回った。したがって、エドキサバン 30 mg (用量調整因子を有する場合は 15 mg に減量) 1 日 1 回投与、及びエドキサバン 60 mg (用量調整因子を有する場合は 30 mg に減量) 1 日 1 回投与による AF 患者での出血リスクは、多様な患者層でワルファリン投与よりも安定して低いものとする。なお、エドキサバン投与による出血性イベント発現率は用量依存的であることが日本 NVAf P2b 試験で示唆されており、国際共同 AF P3 試験でもエドキサバン 30 mg 群と比較してエドキサバン 60 mg 群での出血性イベント発現率が高いことが確認された。このため、出血リスクが特に高いと考えられる患者では、エドキサバンの用量を調節することで出血リスクを適切にコントロール可能であるとする。

国際共同 AF P3 試験の日本人集団に限定した場合でも、出血性イベントの年間発現率については試験の全体集団と概ね整合した結果が得られており、日本人 AF 患者にエドキサバン 30 mg (用量調整因子を有する場合は 15 mg に減量) を 1 日 1 回投与、又はエドキサバン 60 mg

（用量調整因子を有する場合は 30 mg に減量）を 1 日 1 回投与したときの出血リスクは、ワルファリンよりも低いものとする。

6.1.2.2 出血リスク以外の心房細動患者でのリスク

国際共同 AF P3 試験での出血性イベント以外の比較的良好とみられる有害事象の発現状況から、エドキサバンに特有のリスクは特定されていない。また、肝機能検査値の上昇の程度と肝関連イベントの発現率から、エドキサバン投与による重大な肝障害の発現リスクが、ワルファリン投与と比較して特に高いことを示唆する成績は得られていない。

国際共同 AF P3 試験でのすべての死亡、心血管系疾患による死亡、又は致死的な出血性イベントの年間発現率、もしくは出血性イベントを除く死亡に至った有害事象の発現率は、ワルファリン群よりもエドキサバン 30 mg 群及びエドキサバン 60 mg 群で低かった。したがって、AF 患者にエドキサバン 30 mg（用量調整因子を有する場合は 15 mg に減量）を 1 日 1 回投与、又はエドキサバン 60 mg（用量調整因子を有する場合は 30 mg に減量）を 1 日 1 回投与したときの死亡リスクは、ワルファリンと比較して許容できないものではないと考える。

国際共同 AF P3 試験での重篤な有害事象の基準に該当する出血性イベントの発現率は、ワルファリン群よりもエドキサバン 30 mg 群とエドキサバン 60 mg 群で低く、出血性イベントを除く重篤な有害事象の発現率に投与群間の差は認められていない。このため、AF 患者にエドキサバン 30 mg（用量調整因子を有する場合は 15 mg に減量）を 1 日 1 回投与、又はエドキサバン 60 mg（用量調整因子を有する場合は 30 mg に減量）を 1 日 1 回投与したときの重篤な有害事象の発現リスクは、ワルファリンと比較して特に高いものではないと考える。

6.1.3 心房細動患者にエドキサバンを投与する際のベネフィットとリスクのバランス

上述のとおり、エドキサバン 30 mg（用量調整因子を有する場合は 15 mg に減量）1 日 1 回投与、及びエドキサバン 60 mg（用量調整因子を有する場合は 30 mg に減量）1 日 1 回投与による AF 患者での脳卒中又は全身性塞栓症の発症抑制効果はいずれも、少なくともワルファリンに劣るものではないものとする。さらに、エドキサバン 60 mg（用量調整因子を有する場合は 30 mg に減量）1 日 1 回投与の虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制効果は、ワルファリンと同程度と考えられる。これに対してエドキサバン投与時の出血リスクは、ワルファリン投与時と比較してエドキサバン 30 mg（用量調整因子を有する場合は 15 mg に減量）1 日 1 回投与で最も低く、エドキサバン 60 mg（用量調整因子を有する場合は 30 mg に減量）1 日 1 回投与であってもワルファリンより低かった。したがって、AF 患者での虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制と許容可能な出血リスクのバランスの観点から、エドキサバン 60 mg（用量調整因子を有する場合は 30 mg に減量）1 日 1 回投与は、ワルファリンよりも優れているものとする。また、出血以外のリスクである死亡、重篤な有害事象、肝機能障害を含む他の有害事象の発現リスクも、ワルファリンと同程度もしくはより低いと考えられ、エドキサバン 60 mg（用量調整因子を有する場合は 30 mg に減量）1 日 1 回投与の全体的なベネフィット

とリスクのバランスはワルファリンを上回るものとする。

なお、国際共同 AF P3 試験では有効性のみならず安全性の指標も考慮した複合エンドポイントを探索的に評価した。有効性の主要評価項目とした脳卒中及び全身性塞栓症に加え、すべての死亡、及び安全性の主要評価項目とした大出血を含めた複合エンドポイントは、AF 患者に対する抗凝固療法のネットベネフィットを評価する指標の 1 つと考えられる。この複合エンドポイントの年間発現率は、ワルファリン群では 5.75%であったのに対してエドキサバン 30 mg 群では 4.31% (ハザード比 0.75 [95% CI = 0.678~0.829])、エドキサバン 60 mg 群でも 4.95% (ハザード比 0.86 [95% CI = 0.781~0.950]) と低く、AF 患者にエドキサバン 30 mg (用量調整因子を有する場合は 15 mg に減量) 又はエドキサバン 60 mg (用量調整因子を有する場合は 30 mg に減量) を 1 日 1 回投与したときのネットベネフィットはワルファリンよりも優れることを支持する結果となっている。

また、有効性の評価項目である脳卒中の中でも死亡又は障害に至った脳卒中、また、安全性の評価項目である出血性イベントの中でも生命を脅かす出血又は致死的な出血は、特に臨床的に重要な事象である。これらと全身性塞栓症及びすべての死亡を含む複合エンドポイントは、臨床的に重大な転帰に至った事象 (ネットアウトカム) を評価する指標の 1 つと考えられる。この複合エンドポイントの年間発現率は、ワルファリン群では 2.86%であったのに対してエドキサバン 30 mg 群では 2.21% (ハザード比 0.77 [95% CI = 0.669~0.885])、エドキサバン 60 mg 群でも 2.33% (ハザード比 0.82 [95% CI = 0.710~0.938]) と低く、AF 患者にエドキサバン 30 mg (用量調整因子を有する場合は 15 mg に減量) 又は 60 mg (用量調整因子を有する場合は 30 mg に減量) を 1 日 1 回投与したときのネットアウトカムの発現は、ワルファリン投与時よりも少ないことが示された。

以上を総合し、虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制を目的として AF 患者にエドキサバン 60 mg (用量調整因子を有する場合は 30 mg に減量) を 1 日 1 回投与する際のベネフィットとリスクのバランスは、標準的治療薬であるワルファリンよりも優れているものとする。

6.2 急性症候性静脈血栓塞栓症患者にエドキサバンを投与するベネフィットとリスク

急性症候性 VTE 患者での抗凝固療法の主要な目的は、急性症候性 VTE の治療と再発抑制であり、急性症候性 VTE 患者を対象とした臨床試験での有効性のエンドポイントには、一般的に症候性 VTE の再発が用いられる。これに対して、抗凝固療法の主なリスクは、抗凝固薬の薬理作用に基づく副作用である出血である。したがって、急性症候性 VTE 患者にエドキサバンを投与する際のベネフィットとリスクのバランスは、症候性 VTE の再発抑制効果と出血性イベントの発現状況を中心に、その他のリスクも加味して評価することが妥当であるとする。そこで、8000 名以上の急性症候性 VTE 患者を対象として、症候性 VTE の再発抑制効果と出血性イベントの両方を評価した国際共同 VTE P3 試験で得られたデータに基づいて、エドキサバンを投与する際のベネフィットとリスクのバランスを検討した。

6.2.1 急性症候性静脈血栓塞栓症患者にエドキサバンを投与する際のベネフィット

国際共同VTE P3 試験で有効性の主要評価項目とした症候性VTEの再発率（mITT、全期間）は、エドキサバン群（60 mg 1 日 1 回投与、用量調整因子[§]を有する被験者では 30 mgに減量）3.2%、ワルファリン群 3.5%であった。ワルファリン群に対するエドキサバン群のハザード比は 0.89（95% CI = 0.703～1.128）であり、95%信頼上限は事前に設定した非劣性限界値 1.50 を下回り、ワルファリン群に対する非劣性が検証された。国際共同VTE P3 試験のワルファリン群でのTTR平均値は 63.5%（中央値 65.6%）であり、急性症候性VTE患者を対象として最近実施された他の経口抗凝固薬の臨床試験⁽⁶⁵⁾⁽⁶⁶⁾⁽⁶⁷⁾⁽⁶⁸⁾の中では、最もINRコントロールが良好であった。高品質にINRがコントロールされたワルファリン群に対してエドキサバン群の非劣性が検証されていることから、エドキサバン 60 mg（用量調整因子を有する場合は 30 mgに減量）1 日 1 回投与による症候性VTEの再発抑制効果は、少なくともワルファリンに劣らないものと考ええる。

また、国際共同 VTE P3 試験の主要評価項目のサブグループ解析の結果、ほとんどのサブグループでハザード比は 1.0 以下であった。したがって、ワルファリンと比較したときの相対的な症候性 VTE 再発抑制効果は、多様な患者層で安定して期待できるものと考ええる。

国際共同 VTE P3 試験の日本人集団は試験の全体集団の 2.5%と少なかったものの、症候性 VTE 再発率とエドキサバン群のワルファリン群に対するハザード比は全体集団での結果と整合しており、日本人の症候性 VTE 患者に対してもエドキサバン 60 mg（用量調整因子を有する場合は 30 mg）1 日 1 回投与によって、ワルファリンと同程度のベネフィット（症候性 VTE 再発抑制効果）が期待できるものと考ええる。

なお、国際共同 VTE P3 試験では、エドキサバン投与開始前のヘパリン治療中に、エドキサバン群での症候性 VTE 再発がワルファリン群よりも多かった。このため、急性症候性 VTE 患者では、未分画ヘパリンなどによる適切な初期治療が必要であることに留意する必要がある。

6.2.2 急性症候性静脈血栓塞栓症患者にエドキサバンを投与する際のリスク

6.2.2.1 急性症候性静脈血栓塞栓症患者での出血リスク

国際共同 VTE P3 試験で安全性の主要評価項目とした大出血又は臨床的に重要な出血の発現率は、エドキサバン群 8.5%、ワルファリン群 10.3%であった。ワルファリン群に対するエドキサバン群のハザード比は 0.81（95% CI = 0.705～0.936）であり、エドキサバン群での大出血又は臨床的に重要な出血の発現率はワルファリン群よりも統計学的に有意に低かった（Cox 比例ハザードモデル、 $P=0.004$ ）。また、大出血の発現率は、エドキサバン群 1.4%、ワルファリン群 1.6%（ハザード比 0.84 [95% CI = 0.592～1.205]）とエドキサバン群でやや低かった。特に、大出血の中でも臨床的な重要性が高いと考えられる頭蓋内出血の発現率はエドキサバン群

§ 用量調整因子: 体重 60 kg 以下、CL_{CR} 50 mL/min 以下、ベラパミル又はキニジンなどの強力な P-gp 阻害薬の併用
実際に用量調整が行われた被験者の割合は、国際共同 VTE P3 試験全体の 18%、日本人集団の 48%であった。

で低く (0.1% vs. 0.4%)、致死的な出血の発現率もエドキサバン群で低かった (0.1%未満 vs. 0.2%)。さらに、致死的な頭蓋内出血はエドキサバン群では認められず、ワルファリン群のみで 6 名 (0.1%) に認められた。したがって、急性症候性 VTE 患者にエドキサバン 60 mg (用量調整因子を有する場合は 30 mg に減量) を 1 日 1 回投与したときに、大出血又は臨床的に重要な出血が発現するリスクはワルファリンと比較して低いことが確認され、特に臨床的に問題となる大出血が発現するリスクもワルファリンと比較して低いものとする。また、すべての出血性イベントの発現率についても、エドキサバン群ではワルファリン群と比較して統計学的に有意に低かった (Cox 比例ハザードモデル、 $P < 0.0001$)。したがって、エドキサバン 60 mg (用量調整因子を有する場合は 30 mg に減量) 1 日 1 回投与時の急性症候性 VTE 患者での全般的な出血リスクは、ワルファリンよりも低いことが確認された。ただし、エドキサバン群では膣や消化管といった部位での出血性イベントの発現率がワルファリン群よりもやや高い傾向が認められており、これらの出血に注意が必要である。

また、国際共同 VTE P3 試験での出血性イベント発現率に関するサブグループ解析の結果、75 歳以上、女性、アスピリンの併用、アスピリン以外の抗血小板薬の併用、強力な P-gp 阻害薬の併用、NSAIDs の併用によってエドキサバン投与時の出血性イベント発現率は、これらの因子がない場合よりも高まる可能性が示唆された。しかし、これらの出血リスクが高まる可能性があるサブグループを含め、ほとんどのサブグループでエドキサバン群のワルファリン群に対するハザード比は 1.0 を下回った。したがって、エドキサバン 60 mg (用量調整因子を有する場合は 30 mg に減量) 1 日 1 回投与による急性症候性 VTE 患者での出血リスクは、多様な患者層でワルファリンよりも安定して低いものとする。

国際共同 VTE P3 試験の日本人集団に限定した場合の出血性イベント発現率についても、試験の全体集団と整合した結果が得られており、日本人の急性症候性 VTE 患者にエドキサバン 60 mg (用量調整因子を有する場合は 30 mg に減量) を 1 日 1 回投与したときの出血リスクは、ワルファリンよりも低いものとする。

6.2.2.2 出血リスク以外の急性症候性静脈血栓塞栓症患者でのリスク

国際共同 VTE P3 試験での MACE^{**} の発現率は、エドキサバン群とワルファリン群で同程度であり (1.2% vs. 1.0%)、MACE の発現リスクは、エドキサバンとワルファリンで大きく異なるものではないと考える。

国際共同 VTE P3 試験での出血性イベント及び MACE を除く比較的良好にみられる有害事象の発現状況から、エドキサバン投与に特有のリスクは特定されていない。また、エドキサバン投与による重大な肝障害の発現リスクが、ワルファリン投与と比較して特に高いことを示唆する成績も得られていない。

国際共同 VTE P3 試験でのすべての死亡の発現率は、試験の全期間で評価した場合に、エドキサバン群でワルファリン群よりもやや高かった (3.0% vs. 2.6%)。試験の全期間での死亡の

^{**} MACE: 非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、非致死性全身性塞栓性イベント、心血管系死の複合エンドポイント

うち、エドキサバン群で発現率が高かったのは致死性 PE 以外のその他の死亡であり、特に感染症および寄生虫症、心臓障害、呼吸器、胸郭および縦隔障害などに分類される事象であった。より高齢の被験者が多かった国際共同 AF P3 試験では、これらの事象による死亡の発現率がエドキサバン群でワルファリン群より高いという傾向は認められておらず、急性症候性 VTE 患者でこれら死亡に至った有害事象の発現リスクがエドキサバン投与によって高まったとは考えにくい。また、国際共同 VTE P3 試験の on-treatment 期間での死亡の発現率には、エドキサバン群とワルファリン群で差は認められなかった（イベント評価委員会判定で 0.8% vs. 0.8%、担当医師報告で 1.7% vs. 1.5%）。したがって、急性症候性 VTE 患者にエドキサバン 60 mg（用量調整因子を有する場合は 30 mg に減量）を 1 日 1 回投与したときの死亡リスクは、ワルファリンと比較して許容できないものではないと考える。

国際共同 VTE P3 試験での重篤な有害事象の基準に該当する出血性イベントの発現率は、ワルファリン群よりもエドキサバン群でやや低かったものの、重篤な MACE の発現率は、エドキサバン群がワルファリン群をやや上回った（0.9% vs. 0.5%）。重篤な MACE の発現率の差は、入院又は入院期間の延長を要する MACE がエドキサバン群に多かったことに起因していた。出血性イベント及び MACE を除く重篤な有害事象の発現率に投与群間の差は認められなかった。これらより、急性症候性 VTE 患者にエドキサバン 60 mg（用量調整因子を有する場合は 30 mg）を 1 日 1 回投与したときの重篤な有害事象の発現リスクは、ワルファリンと比較して著しく高いものではないと考える。

6.2.3 急性症候性静脈血栓塞栓症患者にエドキサバンを投与する際のベネフィットとリスクのバランス

上述のとおり、エドキサバン 60 mg（用量調整因子を有する場合は 30 mg に減量）1 日 1 回投与による症候性 VTE 再発抑制効果は、少なくともワルファリンに劣るものではないものとする。これに対して、急性症候性 VTE 患者でのエドキサバン 60 mg（用量調整因子を有する場合は 30 mg に減量）1 日 1 回投与時の出血リスクは、ワルファリン投与時よりも低かった。したがって、症候性 VTE 再発抑制効果と許容可能な出血リスクのバランスの観点から、エドキサバン 60 mg（用量調整因子を有する場合は 30 mg に減量）1 日 1 回投与は、ワルファリンよりも優れているものとする。また、出血以外のリスクである死亡、重篤な有害事象、肝機能障害を含む他の有害事象の発現リスクも、ワルファリンと同程度と考えられ、これらを考慮した場合であってもエドキサバン 60 mg（用量調整因子を有する場合は 30 mg に減量）1 日 1 回投与の全体的なベネフィットとリスクのバランスは、ワルファリンを上回るものとする。

なお、国際共同 VTE P3 試験では有効性の主要評価項目とした症候性 VTE の再発に加え、すべての死亡、及び安全性評価項目である大出血を含めた複合エンドポイントを探索的に評価した。この複合エンドポイントは、急性症候性 VTE 患者に対する長期抗凝固療法のネットベネフィットを評価する指標の 1 つと考えられる。症候性 VTE 再発、大出血、及びすべての死亡の複合エンドポイントの発現率は、ワルファリン群では 3.8%であったのに対してエドキサバン群では 3.4%（ハザード比 0.88 [95% CI = 0.705～1.111]）であり、急性症候性 VTE 患者に

エドキサバン 60 mg（用量調整因子を有する場合は 30 mg に減量）を 1 日 1 回投与したときのネットベネフィットは、ワルファリンに劣らないことを示唆する結果となっている。

以上を総合し、急性症候性 VTE の治療及び再発抑制を目的としてエドキサバン 60 mg（用量調整因子を有する場合は 30 mg に減量）を 1 日 1 回投与する際のベネフィットとリスクのバランスは、標準的治療薬であるワルファリンよりも優れているものと考ええる。

6.3 推奨される効能・効果（案）及び用法・用量（案）

6.3.1 効能・効果（案）

効能・効果（案）として以下のとおり設定することが適切であると判断した（下線部が本申請の追加事項）。

- 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制
- 静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制
- 下記の下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制
 膝関節全置換術、股関節全置換術、股関節骨折手術

6.3.1.1 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制について

国際共同 AF P3 試験で、AF 患者を対象にエドキサバン 30 mg（用量調整因子を有する被験者では 15 mg に減量）又はエドキサバン 60 mg（用量調整因子を有する被験者では 30 mg に減量）もしくはワルファリンを 1 日 1 回投与（被験者ごとの試験期間中央値は約 3 年）した結果、エドキサバン 30 mg 群、エドキサバン 60 mg 群ともにワルファリン群に対する有効性主要評価項目（脳卒中又は全身性塞栓症の発症抑制）の非劣性が検証され、安全性ではエドキサバン 30 mg 群、エドキサバン 60 mg 群ともにワルファリン群と比較して出血性イベント発現率が低かった。出血以外のリスクとして死亡や他の重篤な有害事象、肝機能障害などを考慮しても、エドキサバンのベネフィット・リスクのバランスは標準的治療薬であるワルファリンを上回るものと考えられる。また、国際共同 AF P3 試験で認められたエドキサバンの有効性と安全性は、日本人集団に限定した場合でも試験全体と整合した結果が得られており、日本人 AF 患者での抗凝固療法にエドキサバンは適用可能と考えられる。

一方、国際共同 AF P3 試験では対象被験者を NVAf 患者に限定せず、リウマチ性であるか否かにかかわらず僧帽弁逸脱症及び僧帽弁逆流、並びに生体弁を有する AF 患者は組み入れ可能とした。しかし、中等度から高度の僧帽弁狭窄症、あるいは機械弁を有する患者は除外した。また、国際共同 AF P3 試験に組み入れられた被験者のうち、リウマチ性心臓弁膜症を有する被験者は、全体の 1%未満とわずかであった。国際共同 AF P3 試験の被験者の多くは NVAf 患者であり、エドキサバンの効能・効果としては「非弁膜症性心房細動患者」に限定することが適切であると考ええる。

また、AF 患者での抗凝固療法の目的は、血栓塞栓症の発症リスクを抑制することにある。

国際共同 AF P3 試験では有効性の主要評価項目を脳卒中（虚血性と出血性の両方を含む）又は全身性塞栓症の発現としたものの、抗凝固療法の本来の目的を考慮すると、効能・効果としては「虚血性脳卒中又は全身性塞栓症の発症抑制」とすることが妥当であると考えられる。

なお、国際共同 AF P3 試験では、長期間の抗凝固療法を必要とする患者集団として、CHADS₂ スコア 2 点以上の患者を対象とした。一方、国内外の心房細動診療ガイドラインでは、CHADS₂ スコアが 1 点の患者であっても抗凝固療法が推奨されている、もしくは抗凝固療法を考慮すべきとされている⁸⁾¹²⁾¹⁴⁾。国際共同 AF P3 試験のサブグループ解析では、エドキサバン群での脳卒中又は全身性塞栓症発現のワルファリン群に対するハザード比、及び出血性イベント発現のワルファリン群に対するハザード比は、CHADS₂ スコアの影響を受けず概ね安定しており、CHADS₂ スコア 1 点の患者であっても、同様の有効性と安全性が期待できると推定される。また、AF 患者での抗凝固療法の適用は、CHADS₂ スコアには含まれていない他の血栓塞栓症のリスク要因（左室収縮機能障害の程度、冠動脈疾患や甲状腺中毒の有無など）と出血を含む有害事象の発現リスクを考慮して、患者ごとに総合的に判断すべきである。このため、CHADS₂ スコアが 1 点であることのみをもって、エドキサバン投与の対象から除外することは適切ではなく、効能・効果に CHADS₂ スコアに関する規定を設ける必要はないものと考えられる。

以上より、本申請で追加する効能・効果としては「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」とすることが妥当であると判断した。

6.3.1.2 静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制について

VTE は DVT と PE の総称であり、DVT と PE は発現部位が異なるものの、深部静脈に形成された血栓を起点とする一連の疾患と考えられている。国際共同 VTE P3 試験で対象とした急性症候性 VTE 患者のうち、約 60%は症候性 DVT 患者であり、約 40%は症候性 PE 患者であった。エドキサバン 60 mg（用量調整因子を有する被験者では 30 mg に減量）もしくはワルファリンを 1 日 1 回、3～12 ヶ月間投与した結果、有効性主要評価項目（症候性 VTE 再発抑制）についてエドキサバン群のワルファリン群に対する非劣性が検証された。また、症候性 DVT 患者と症候性 PE 患者に分けたサブグループ解析の結果、症候性 DVT 患者のみならず、症状や全身状態がより悪い症候性 PE 患者でもエドキサバン投与による症候性 VTE 再発抑制効果はワルファリンに劣らないことが示唆された。また、ワルファリン群と比較してエドキサバン群での出血性イベント発現率は低かった。出血以外のリスクとして死亡や他の重篤な有害事象、肝機能障害などを考慮しても、エドキサバンのベネフィット・リスクのバランスは標準的治療薬であるワルファリンを上回るものと考えられる。さらに、国際共同 VTE P3 試験で認められたエドキサバンの有効性と安全性は、日本人集団に限定した場合でも、試験全体と整合した結果が得られた。このため、日本人急性症候性 VTE 患者での症候性 VTE の治療及び再発抑制を目的とした長期抗凝固療法に、エドキサバンは適用可能と考えられる。また、症候性 DVT 患者のみならず、症候性 PE 患者でも有効性が認められていることから、本申請で追加する効能・効果としては「静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制」と

することが妥当であると判断した。

6.3.2 用法・用量（案）

用法・用量（案）として以下のとおり設定することが適切であると判断した（下線部が本申請の追加事項）。

- 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制、静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制

通常、成人には、エドキサバンとして以下の用量を1日1回経口投与する。

体重 60 kg 以下: 30 mg

体重 60 kg 超: 60 mg なお、腎機能、併用薬に応じて1日1回30 mgに減量する。

6.3.2.1 通常の用法・用量について

6.3.2.1.1 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制での通常の用法・用量

国際共同 AF P3 試験では、エドキサバン 30 mg 群（用量調整因子を有する被験者では 15 mg に減量）及びエドキサバン 60 mg 群（用量調整因子を有する被験者では 30 mg に減量）のいずれでも、脳卒中又は全身性塞栓症の発症抑制効果はワルファリン群に対して非劣性が検証された。また、無作為割付時に用量調整を行わなかったエドキサバン 30 mg 群（30 mg 投与）と、用量調整を行わなかったエドキサバン 60 mg 群（60 mg 投与）での脳卒中又は全身性塞栓症発現のワルファリン群に対するハザード比はそれぞれ 1.07 と 0.78 であり、用量調整を行った被験者を含む試験全体での成績（それぞれ 1.07 と 0.79）と整合するものであった。しかし、本申請で追加する効能・効果である虚血性脳卒中又は全身性塞栓症に限定した場合、エドキサバン 30 mg 群での年間発現率はワルファリン群より高く（1.49% vs. 1.01%）、エドキサバン 60 mg 群ではワルファリン群に劣らない発症抑制効果が認められた（0.93% vs. 1.01%）。国際共同 AF P3 試験の日本人集団に限定した場合の有効性についても、試験の全体集団と整合した結果が得られた。このため、有効性の観点からは 60 mg 1 日 1 回投与を通常の用法・用量として推奨することが適切であると考ええる。

一方、国際共同 AF P3 試験で安全性の主要評価項目とした大出血の年間発現率は、エドキサバン 30 mg 群及びエドキサバン 60 mg 群のいずれでもワルファリン群より有意に低かった。大出血又は臨床的に重要な出血、及びすべての出血性イベントについても大出血と同様に、エドキサバン 30 mg 群及びエドキサバン 60 mg 群での年間発現率はワルファリン群より有意に低かった。無作為割付時に用量調整を行わなかったエドキサバン 30 mg 群（30 mg 投与）と、用量調整を行わなかったエドキサバン 60 mg 群（60 mg 投与）での出血性イベント発現のワルファリン群に対するハザード比は、用量調整を行った被験者を含む試験全体での成績と整合するものであった。また、日本人集団に限定した場合の出血性イベントについても、試験の全体集団

と概ね整合した結果が得られた。さらに、出血以外に肝関連イベント、死亡、重篤な有害事象などの発現状況を考慮した場合であっても、エドキサバン 30 mg 群とエドキサバン 60 mg 群での安全性プロファイルは、ワルファリン群よりも優れていると考えられた。このため、安全性の観点からは 60 mg 1 日 1 回投与を通常の用法・用量として推奨可能であると考ええる。

以上を総合し、非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制での通常の用法・用量は、60 mg 1 日 1 回投与とすることが妥当であると考ええる。ただし、後述のとおり、国際共同 AF P3 試験で用量調整因子とした体重 60 kg 以下の患者では、30 mg 1 日 1 回投与が妥当と判断している (2.5.6.3.2.2.1 参照)。国際共同 AF P3 試験に組み入れられた日本人 AF 患者での体重中央値が約 65 kg であったことを考慮すると、投与対象となる日本人患者の半数近くは 30 mg 1 日 1 回投与が適切であると考えられる。このため、NVAf 患者に対する通常の用法・用量には、60 mg 1 日 1 回投与と 30 mg 1 日 1 回投与の両方を含めることが妥当と考える。

6.3.2.1.2 静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制での通常の用法・用量

国際共同 VTE P3 試験では、エドキサバン群（60 mg 1 日 1 回、用量調整因子がある被験者では 30 mg に減量）の症候性 VTE 再発抑制効果について、ワルファリン群に対する非劣性が検証された。また、無作為割付時に用量調整を行わなかったエドキサバン群（60 mg 投与）での症候性 VTE 再発率（3.2%）は、用量調整を行った被験者を含む試験全体での成績（3.2%）と整合するものであった。国際共同 VTE P3 試験の日本人集団に限定したときの症候性 VTE 再発抑制効果についても、試験の全体集団での結果と整合していた。このため、有効性の観点からは 60 mg 1 日 1 回投与を通常の用法・用量として推奨可能であると考ええる。

一方、国際共同 VTE P3 試験で安全性の主要評価項目とした大出血又は臨床的に重要な出血の発現率は、ワルファリン群と比較してエドキサバン群で有意に低かった。大出血、及びすべての出血性イベントの発現率についても、ワルファリン群よりエドキサバン群で低かった。無作為割付時に用量調整を行わなかったエドキサバン群（60 mg 投与）での出血性イベント発現のワルファリン群に対するハザード比は、用量調整を行った被験者を含む試験全体での成績と概ね整合するものであった。また、日本人集団に限定した場合の出血性イベントについても、試験の全体集団と概ね整合した結果が得られた。さらに、肝関連イベント、MACE、死亡、重篤な有害事象の発現状況には、エドキサバン群とワルファリン群で明らかな違いはないと考えられた。このため、安全性の観点からも 60 mg 1 日 1 回投与を通常の用法・用量として推奨可能であると考ええる。

以上を総合し、静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制での通常の用法・用量は、60 mg 1 日 1 回投与とすることが妥当であると考ええる。ただし、後述のとおり、国際共同 VTE P3 試験で用量調整因子とした体重 60 kg 以下の患者では 30 mg 1 日 1 回投与が妥当と判断している (2.5.6.3.2.2.2 参照)。国際共同 VTE P3 試験に組み入れられた日本人急性症候性 VTE 患者での体重中央値が 63 kg であったことを考慮すると、投与対象とな

る日本人患者の半数近くは 30 mg 1 日 1 回投与が適切であると考えられる。このため、VTE 患者に対する通常の用法・用量には、60 mg 1 日 1 回投与と 30 mg 1 日 1 回投与の両方を含めることが妥当と考える。

6.3.2.2 減量が必要な患者集団と減量時の用量について

国際共同 AF P3 試験と国際共同 VTE P3 試験では、体重 60 kg 以下、 CL_{CR} 50 mL/min 以下、ベラパミルやキニジンといった強力な P-gp 阻害薬の併用を用量調整因子として規定し、いずれかの用量調整因子を有する被験者ではエドキサバンを半量に減量して投与した。

6.3.2.2.1 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制での減量が必要な患者集団と減量時の用量

国際共同 AF P3 試験では、無作為割付時に用量調整が行われたエドキサバン 60 mg 群 (30 mg に減量) での脳卒中又は全身性塞栓症発現のワルファリン群に対するハザード比 (0.81) は、用量調整を行わなかった被験者を含むエドキサバン 60 mg 群全体でのハザード比 (0.79) と同程度であり、整合性が認められた。また、無作為割付時に用量調整が行われたエドキサバン 60 mg 群 (30 mg に減量) と、用量調整が行われなかったエドキサバン 60 mg 群 (60 mg 投与) での脳卒中又は全身性塞栓症発現のワルファリン群に対するハザード比も同程度 (0.81 vs. 0.78) であり、用量調整因子を有する被験者でエドキサバンを 30 mg に減量したときの有効性は、用量調整が不要な被験者と同程度であった。個々の用量調整因子の有無によるサブグループ解析の結果、体重 60 kg 以下、 CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下、ベラパミル又はキニジンの併用ありのサブグループでエドキサバンを 30 mg に減量した場合であっても、脳卒中又は全身性塞栓症の発症抑制効果は期待できるものと考えられた。したがって、非弁膜症性心房細動患者での有効性の観点からは、体重 60 kg 以下、 CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下、ベラパミル又はキニジンもしくはこれらと同程度にエドキサバンの曝露量を上昇させることが明らかな P-gp 阻害薬の併用のいずれかを有する患者に、エドキサバンを 30 mg に減量して投与することは可能であると考ええる。

一方、国際共同 AF P3 試験で安全性の主要評価項目とした大出血の年間発現率は、無作為割付時に用量調整が行われたエドキサバン 60 mg 群 (30 mg に減量) の方が用量調整が行われなかったエドキサバン 60 mg 群 (60 mg 投与) よりもやや高かった (3.05% vs. 2.66%)。同様に、大出血又は臨床的に重要な出血、及びすべての出血性イベントの年間発現率についても、用量調整が行われたエドキサバン 60 mg 群 (30 mg に減量) の方が、用量調整が行われなかったエドキサバン 60 mg 群 (60 mg 投与) と比較してやや高かった。この傾向はワルファリン群でも同様であり、無作為割付時に用量調整が行われたサブグループ (ワルファリン群ではエドキサバンプラセボを減量) での出血性イベントの年間発現率は、用量調整が行われなかったサブグループと比較して高い傾向が認められた。しかし、用量調整の有無にかかわらず、エドキサバン 60 mg 群での出血性イベント発現のワルファリン群に対するハザード比は一貫して 1.0 を下回っており、用量調整が行われたエドキサバン 60 mg 群 (30 mg に減量) でのハザード比の方

が用量調整が行われなかったエドキサバン 60 mg 群（60 mg 投与）よりも低かった。この結果は、国際共同 AF P3 試験で規定したエドキサバンの用量調整因子を有する患者では、これら因子をもたない患者と比較して、ワルファリンを投与した場合であっても出血性イベント発現リスクが高いこと、さらに、用量調整因子を有する患者にはエドキサバンを減量して投与することによって、ワルファリンよりも相対的に出血リスクを低下させ得ることを示していると考ええる。また、個々の用量調整因子の有無によるサブグループ解析の結果、体重 60 kg 以下、CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下、ベラパミル又はキニジン併用のいずれかを有する患者でエドキサバンの用量を半量に減量したときの出血性イベントの年間発現率は、用量調整因子を有さない患者と同程度以下であった。したがって、体重 60 kg 以下、CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下、ベラパミル又はキニジンもしくはこれらと同程度にエドキサバンの曝露量を上昇させることが明らかな P-gp 阻害薬の併用のいずれかを有する患者で、エドキサバンの用量を通常用量 60 mg から半量の 30 mg に減量することは、出血リスク抑制の観点で妥当と考える。

さらに、体重 60 kg 以下、CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下、ベラパミル又はキニジン併用のいずれか 2 種類以上が重複する被験者でのサブグループ解析の結果、用量調整因子が 2 種類であった被験者では、エドキサバンの用量を半量に減量することで、ワルファリン投与よりも出血リスクを低く抑制可能であると考えられた。また、用量調整因子 3 種類すべてが重複した被験者では、エドキサバンの用量を半量に減量したとしても、用量調整因子が 2 種類以下の場合と比較して出血リスクが高い可能性はあるものの、ワルファリン投与よりも出血リスクを低く抑制可能であると考えられた。したがって、用量調整因子を複数有する場合であっても、エドキサバンの用量を通常用量 60 mg から半量の 30 mg に減量することで投与可能であり、さらなる減量は必要ないものと考ええる。

なお、出血性イベントのサブグループ解析の結果から、体重 60 kg 以下、CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下、ベラパミルやキニジンといった P-gp 阻害薬の併用以外には、安全性の観点から用量調整因子として追加すべき因子は特定されていない。また、国際共同 AF P3 試験ではアミオダロンの併用を用量調整因子とはしなかったものの、現在の添付文書の中で、P-gp 阻害作用を有する薬剤の 1 つとしてアミオダロンが記載されており、併用時にはエドキサバンの減量を考慮するとの注意喚起を行っている。このため、NVAf 患者及び VTE 患者についても、アミオダロン併用時にエドキサバンの減量を考慮するよう注意喚起することが適切と考える。

以上を総合し、非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制を目的としてエドキサバンを投与するとき、体重 60 kg 以下の患者、CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下の患者、ベラパミル又はキニジンもしくはこれらと同程度にエドキサバンの曝露量を上昇させることが明らかな P-gp 阻害薬を併用している患者では、30 mg 1 日 1 回投与とすることが妥当であると考ええる。

6.3.2.2.2 静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制での減量が必要な患者集団と減量時の用量

国際共同 VTE P3 試験では、無作為割付時に用量調整が行われたエドキサバン群（30 mg に減量）での症候性 VTE 再発率（3.0%）と、用量調整を行わなかった被験者を含むエドキサバン群全体（3.2%）との間に大きな違いはなく、整合性が認められた。また、無作為割付時に用量調整が行われたエドキサバン群（30 mg に減量）と、用量調整が行われなかったエドキサバン群（60 mg 投与）での症候性 VTE 再発率にも大きな違いはなく（3.0% vs. 3.2%）、用量調整因子を有する被験者でエドキサバンを 30 mg に減量したときの有効性は、用量調整が不要な被験者と同程度であった。個々の用量調整因子の有無によるサブグループ解析の結果、体重 60 kg 以下、 CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下、ベラパミル又はキニジン併用ありのサブグループでエドキサバンを 30 mg に減量した場合であっても、ワルファリンに劣らない症候性 VTE 再発抑制効果が期待できるものと考えられた。したがって、急性症候性 VTE 患者での有効性の観点からは、体重 60 kg 以下、 CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下、ベラパミル又はキニジンもしくはこれらと同程度にエドキサバンの曝露量を上昇させることが明らかな P-gp 阻害薬の併用のいずれかを有する患者では、エドキサバンを 30 mg に減量して投与することは可能であると考えられる。

一方、国際共同 VTE P3 試験で安全性の主要評価項目とした大出血又は臨床的に重要な出血の発現率には、無作為割付時に用量調整が行われたサブグループ（30 mg に減量）と用量調整が行われなかったサブグループ（60 mg 投与）で明らかな違いは認められなかった（7.9% vs. 8.6%）。同様に、大出血発現率、及びすべての出血性イベントの発現率についても、用量調整の有無による明らかな違いは認められなかった。また、エドキサバン群での出血性イベント発現のワルファリン群に対するハザード比は、用量調整が行われたサブグループ（30 mg に減量）の方が、用量調整が行われなかったサブグループ（60 mg 投与）と比較して低かった。この結果は、国際共同 VTE P3 試験で規定したエドキサバンの用量調整因子を有する患者では、これら因子をもたない患者と比較して、ワルファリンを投与した場合であっても出血性イベント発現リスクは高く、用量調整因子を有する患者にはエドキサバンを減量して投与することによって、ワルファリンよりも相対的に出血リスクを低下させ得ることを示していると考えられる。

個々の用量調整因子の有無による出血性イベント発現率のサブグループ解析の結果、体重 60 kg 以下のサブグループ（30 mg に減量）では体重 60 kg 超と同程度であり、 CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下のサブグループ（30 mg に減量）でも CL_{CR} 50 mL/min 超を大きく上回る傾向は認められなかった。ベラパミル又はキニジンが併用されたサブグループ（30 mg に減量）での出血性イベント発現率にも、併用なしのサブグループを上回る傾向は認められなかった。また、無作為割付後に強力な P-gp 併用薬が併用されたサブグループ（30 mg に減量）での出血性イベント発現率は、併用なしのサブグループよりも高い傾向が認められたものの、ワルファリン群での発現率よりも一貫して低かった。さらに、用量調整因子のうち体重 60 kg 以下と CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下の 2 種類が重複した被験者での出血性イベント発現率は、用量調整因子なしのサブグループよりも高い傾向が認められたものの、ワルファリン群での発

現率よりも低かった。したがって、体重 60 kg 以下、 CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下、ベラパミル又はキニジンもしくはこれらと同程度にエドキサバンの曝露量を上昇させることが明らかな P-gp 阻害薬の併用のいずれかを有する患者で、エドキサバンの用量を通常用量 60 mg から半量の 30 mg に減量することは、出血リスク抑制の観点で妥当と考える。また、体重 60 kg 以下と CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下を併せもつ患者であっても、ワルファリンに対する相対的な出血リスク低下の観点からは、さらなる減量は必要ないものとする。

なお、出血性イベントのサブグループ解析の結果、体重 60 kg 以下、 CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下、ベラパミル又はキニジンもしくはこれらと同程度にエドキサバンの曝露量を上昇させることが明らかな P-gp 阻害薬の併用以外には、安全性の観点から用量調整因子として追加すべき因子は特定されていない。

以上を総合し、静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制を目的としてエドキサバンを投与するとき、体重 60 kg 以下の患者、 CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下の患者、ベラパミル又はキニジンもしくはこれらと同程度にエドキサバンの曝露量を上昇させることが明らかな P-gp 阻害薬を併用している患者では、30 mg 1 日 1 回投与とすることが妥当であるとする。

6.3.2.2.3 高度腎機能障害（ CL_{CR} 30 mL/min未満）を有する非弁膜症性心房細動患者又は急性症候性静脈血栓塞栓症患者に対するエドキサバン投与について

国際共同 AF P3 試験及び国際共同 VTE P3 試験では、スクリーニング時に CL_{CR} が 30 mL/min 未満であった患者を除外した。このため、国際共同 AF P3 試験に組み入れられた CL_{CR} 30 mL/min 未満の被験者は、エドキサバン 30 mg 群（15 mg に減量）42 名、エドキサバン 60 mg 群（30 mg に減量）70 名、ワルファリン群 51 名と少なく、国際共同 VTE P3 試験ではスクリーニング時の CL_{CR} が 30 mL/min 未満であった被験者はいなかった。

国際共同 AF P3 試験の CL_{CR} 30 mL/min 未満の被験者での脳卒中又は全身性塞栓症の発現被験者数は、エドキサバン 30 mg 群（15 mg に減量）42 名中 2 名（いずれも虚血性脳卒中）、エドキサバン 60 mg 群（30 mg に減量）70 名中 2 名（虚血性脳卒中と出血性脳卒中が各 1 名）、ワルファリン群 51 名中 1 名（虚血性脳卒中）であり、エドキサバン 30 mg 群（15 mg に減量）又はエドキサバン 60 mg 群（30 mg に減量）での有効性がワルファリン群に対して明らかに劣ることを示唆するものではなかった。

一方、安全性に関しては、国際共同 AF P3 試験でスクリーニング時に CL_{CR} が 30 mL/min 未満であった被験者での出血性イベント発現被験者数は、大出血がエドキサバン 30 mg 群（15 mg に減量）0 名、エドキサバン 60 mg 群（30 mg に減量）4 名、ワルファリン群 5 名、大出血又は臨床的に重要な出血がそれぞれ 5 名、9 名、8 名、すべての出血性イベントがそれぞれ 6 名、9 名、13 名であり、 CL_{CR} 30 mL/min 未満の患者での出血リスクは、エドキサバン 15 mg 1 日 1 回投与であればワルファリン投与よりも低く、エドキサバン 30 mg 1 日 1 回投与ではワルファリンと同程度であることが示唆されているものとする。

また、国際共同 AF P3 試験で無作為割付後（治験薬投与中）の CL_{CR} 最小値が 30 mL/min 未

満であった被験者での出血性イベントの発現状況を検討したところ、エドキサバン 30 mg 群、エドキサバン 60 mg 群ともに、出血性イベント発現のワルファリン群に対するハザード比は 1.0 を下回った。この結果から、エドキサバン投与中に患者の腎機能が変動し、高度腎機能障害に分類される CL_{CR} 30 mL/min 未満に低下した場合であっても、エドキサバンの 1 回用量が 30 mg 以下であればワルファリン投与よりも出血リスクを低く抑制可能であるものとする。

さらに、 CL_{CR} が 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の高度腎機能障害を有する日本人 NVAF 患者 50 名を対象に、エドキサバン 15 mg 1 日 1 回 3 ヶ月間投与の安全性を日本 SRI NVAF P3 試験で評価した。高度腎機能障害を有する NVAF 患者（15 mg 投与）での出血性イベントの発現率は、対照群とした正常腎機能又は軽度腎機能障害を有する NVAF 患者にエドキサバン 30 mg（用量調整因子を有する被験者では 15 mg）又は 60 mg（用量調整因子を有する被験者では 30 mg）を 1 日 1 回投与したときと比較して明らかな違いは認められなかった。

また、日本 SRI NVAF P3 試験と国際共同 AF P3 試験のデータを併合して PPK 解析を行い、経験ベイズ推定値から日本 NVAF P3 試験の被験者の薬物動態パラメータを推定した。 CL_{CR} が 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の高度腎機能障害を有する日本人 NVAF 患者にエドキサバン 15 mg を 1 日 1 回投与したときの $AUC_{0-24h,ss}$ 平均値（1240 ng・h/mL）は、腎機能以外の用量調整因子によってエドキサバン 30 mg 1 日 1 回に減量した正常腎機能又は軽度腎機能障害を有する日本人 NVAF 患者（1610 ng・h/mL）よりも 23%低かった。これに対して高度腎機能障害を有する日本人 NVAF 患者での 15 mg 1 日 1 回投与時の $C_{min,ss}$ 平均値（18.4 ng/mL）は、用量調整の必要ない正常腎機能又は軽度腎機能障害を有する日本人 NVAF 患者にエドキサバン 60 mg を 1 日 1 回投与したとき（23.7 ng/mL）より 22%低く、腎機能以外の用量調整因子によってエドキサバン 30 mg 1 日 1 回に減量した正常腎機能又は軽度腎機能障害を有する日本人 NVAF 患者（14.9 ng/mL）よりも 23%高かった。

以上を総合し、 CL_{CR} 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の高度腎機能障害を有する NVAF 患者では、30 mg 1 日 1 回投与とすることで、出血リスクはワルファリン投与と同程度以下に抑制可能と考えられる。また、 CL_{CR} 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の高度腎機能障害を有する急性症候性 VTE 患者への投与経験はないものの、VTE 患者でも AF 患者と同じ通常用量 60 mg を推奨可能と考えられ、用量調整因子も AF 患者と同じであること、より高齢で生理機能が低下していると考えられる NVAF 患者ではエドキサバンの 1 回用量を 30 mg 以下とすることで出血リスクをワルファリンと同程度以下に抑えて投与可能と考えられることを考慮すると、 CL_{CR} 30 mL/min 未満の急性症候性 VTE 患者でもエドキサバンの用量を 30 mg 1 日 1 回とすることは可能であると考えられる。

慢性腎不全患者での血液透析導入の目安の 1 つは CL_{CR} 10 mL/min であり、特に糖尿病を合併している場合には CL_{CR} 15 mL/min とされている⁷⁰⁾。日本 SRI NVAF P3 試験では糖尿病を合併した患者を除外しておらず、除外基準は CL_{CR} 15 mL/min 未満の患者とした。このため、エドキサバン投与開始時点で CL_{CR} が 15 mL/min 未満であった患者への投与経験はない。したがって、 CL_{CR} 15 mL/min 未満の腎機能障害を有する患者にエドキサバンを投与したときの有効性と安全性は確立しておらず、エドキサバン投与を推奨することはできないものとする。

らに、血液透析導入後の患者への投与経験は、臨床薬理試験（米国透析患者 PK 試験）のみである。透析患者ではワルファリン投与時の血栓塞栓症発症リスクと出血リスクが特に高く⁷¹⁾、透析日にはヘパリンが使用されることから、他の患者と同様の用法・用量を設定することは困難である。したがって、現時点では透析を必要とする腎不全のある患者へのエドキサバン投与を推奨することはできず、禁忌とすることが適切であると考ええる。

6.4 心房細動患者での虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制を目的としたエドキサバン投与の臨床的位置づけ

現在、日本国内で AF 患者での虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制を目的として臨床使用が可能な経口抗凝固薬は、ワルファリン、ダビガトラン、リバーロキサバン、及びアピキサバンである。

国際共同 AF P3 試験の結果、AF 患者での抗凝固療法に標準的に使用されているワルファリンと比較して、エドキサバン 60 mg（用量調整因子を有する場合は 30 mg）1 日 1 回投与では有効性の非劣性が検証され、出血性イベントの発現リスクは低いことが示された。特に発現時の対処が困難であり、臨床的な重要性が高いと考えられる頭蓋内出血の年間発現率と致死的な出血性イベントの年間発現率は、ワルファリン投与と比較してエドキサバン 60 mg（用量調整因子を有する場合は 30 mg に減量）1 日 1 回投与で低いことが示された。また、エドキサバン 60 mg（用量調整因子を有する場合は 30 mg に減量）1 日 1 回投与時の有効性、安全性ともに、多様な患者層でワルファリン投与よりも優れる傾向が認められている。これらの結果から、ワルファリンではベネフィットが得られにくい、又は出血リスクが高いと考えられる患者層も含め、幅広い患者層でエドキサバン 60 mg（用量調整因子を有する場合は 30 mg に減量）1 日 1 回投与による抗凝固療法は適用可能であると考ええる。

また、エドキサバンは抗凝固作用の発現が速やかであり、定期的で頻回な薬効モニタリングを行いつながりの用量調整は不要である。また、ワルファリンと比較して食物や薬物との相互作用も少ない。このため、エドキサバンは、ワルファリンで指摘されてきた課題を解決している点で臨床使用上のメリットがあるものと考ええる。しかし、現時点ではエドキサバンの安全性（特に出血性イベント発現リスク）をモニターする適切な指標は確立されておらず、エドキサバン投与による抗凝固活性を特異的に中和する薬剤もない。したがって、エドキサバンの適用は、メリット・デメリットをワルファリンと比較した上で決定されるものと考ええる。

一方、近年日本国内で臨床使用が可能となった新規経口抗凝固薬であるダビガトラン、リバーロキサバン、及びアピキサバンも、それぞれ有効性はワルファリンに劣らないことが臨床試験で示されている¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾。これらの新規経口抗凝固薬とエドキサバンを直接比較する臨床試験は実施していないため、これら薬剤との臨床的位置づけを十分に判断することは現時点では困難である。

ただし、リバーロキサバンとアピキサバンでは、他の抗凝固薬に切り替える際に血栓塞栓症や出血の発現に留意する必要があるとされている²¹⁾²²⁾²³⁾。これに対して、エドキサバンの国際共同 AF P3 試験では、VKA に切り替える被験者では INR が 2.0 以上になるまでエドキサバン

30 mg（用量調整因子を有する被験者では 15 mg）を併用し、他の経口抗凝固薬に切り替える被験者では予定していた次のエドキサバンの投与時刻に他の経口抗凝固薬の投与を開始したことで、血栓塞栓症や大出血の発現率上昇は認められなかった。したがって、長期投与中の患者で他の経口抗凝固薬に切り替える必要が生じた場合に、血栓塞栓リスクと出血リスクを適切に管理するための手段が確立している点で、エドキサバンは適切に臨床現場への情報提供が可能な薬剤である。

なお、エドキサバンと同様に、ダビガトラン、リバーロキサバン、及びアピキサバンにも安全性をモニターする指標がなく、抗凝固活性を特異的に中和する薬剤もない。ワルファリンと比較しながら投与の是非や用量を設定するという点では共通しており、この点ではエドキサバンとこれら薬剤は同様の臨床的位置づけにあると考えられる。

以上より、AF 患者に対するエドキサバン投与によるベネフィットとリスク、メリットとデメリットを適切に情報提供し、適切なリスク管理計画を策定・実行することによって、エドキサバンを AF 患者での抗凝固療法の新たな選択肢の 1 つとして医療現場に提供することには意義があると考ええる。

6.5 急性症候性静脈血栓塞栓症の治療と再発抑制を目的としたエドキサバン投与の臨床的位置づけ

現在、日本国内で急性症候性 VTE の治療及び再発抑制を目的とした長期抗凝固療法に使用可能な経口抗凝固薬はワルファリンのみである。

国際共同 VTE P3 試験の結果、急性症候性 VTE の治療及び再発抑制に標準的に使用されているワルファリンと比較して、エドキサバン 60 mg（用量調整因子を有する場合は 30 mg）1 日 1 回投与では有効性の非劣性が検証され、出血性イベントの発現リスクは低いことが示された。特に頭蓋内出血と致死的な出血性イベントの発現率は、ワルファリンと比較してエドキサバン 60 mg（用量調整因子を有する場合は 30 mg）1 日 1 回投与で低いことが示唆された。また、エドキサバン 60 mg（用量調整因子を有する場合は 30 mg）1 日 1 回投与によって、多様な患者層で安定した有効性と安全性が示された。これらの結果から、ワルファリンではベネフィットが得られにくい、又は出血リスクが高いと考えられる患者層も含め、幅広い患者層でエドキサバン 60 mg（用量調整因子を有する場合は 30 mg）1 日 1 回投与による長期抗凝固療法は適用可能であると考ええる。また、AF 患者での投与と同様に、エドキサバンは抗凝固作用の発現が速やかであり、定期的で頻回な薬効モニタリングを行いながらの用量調整は不要である。また、ワルファリンと比較して食物や薬物との相互作用も少ない。エドキサバンは、これらワルファリンで指摘されてきた問題点を解決しており、急性症候性 VTE の治療及び再発抑制を目的とした長期抗凝固療法に使用可能な、ワルファリンに代わる唯一の新規経口抗凝固薬になるものと考ええる。

ただし、現時点ではエドキサバン投与時の安全性（特に出血性イベント発現リスク）をモニターする適切な指標は確立されておらず、エドキサバン投与による抗凝固活性を特異的に中和する薬剤もない。したがって、エドキサバンの適用は、メリット・デメリットをワルファリン

と比較した上で決定されるものとする。

以上より、急性症候性 VTE 患者に対するエドキサバン投与によるベネフィットとリスク、メリットとデメリットを確実に情報提供し、適切なリスク管理計画を策定・実行することによって、エドキサバンを急性症候性 VTE の治療及び再発抑制を目的とした長期抗凝固療法の新たな選択肢の 1 つとして医療現場に提供することには意義があるとする。

7. 参考文献

- 1) Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285(18):2370-5.
- 2) Inoue H, Fujiki A, Origasa H, et al. Prevalence of atrial fibrillation in the general population of Japan: an analysis based on periodic health examination. *Int J Cardiol*. 2009;137(2):102-7.
- 3) Kimura K, Kazui S, Minematsu K, et al. Hospital-based prospective registration of acute ischemic stroke and transient ischemic attack in Japan. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2004;13(1):1-11.
- 4) Kimura K, Minematsu K, Yamaguchi T. Atrial fibrillation as a predictive factor for severe stroke and early death in 15,831 patients with acute ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(5):679-83.
- 5) 福田準, 大櫛陽一, 小林祥泰. 心房細動の年代別・性別頻度および発症前抗血栓薬服用頻度. 小林祥泰編. 脳卒中データバンク 2009. 中山書店; 2009. p.64-65.
- 6) 荒木信夫, 大櫛陽一, 小林祥泰. 病型別・年代別頻度—欧米・アジアとの比較. 小林祥泰編. 脳卒中データバンク 2009. 中山書店; 2009. p.22-23.
- 7) You JJ, Singer DE, Howard PA, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e531S-75S.
- 8) Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2011;123(10):e269-367.
- 9) Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001;285(22):2864-70.
- 10) Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012;33(21):2719-47.
- 11) 日本循環器学会, 他編. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2008 年度合同研究班報告). 不整脈薬物治療に関するガイドライン (2009 年改訂版); 2009.
- 12) 日本循環器学会, 他編. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2006-2007 年度合同研究班報告). 心房細動治療 (薬物) ガイドライン (2008 年改訂版); 2008.
- 13) 日本循環器学会, 他編. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2008 年度合同研究班報告). 循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン (2009 年改訂版); 2009.

- 14) Ogawa S, Hori M. Urgent statement on antithrombotic therapy of atrial fibrillation. *Circ J*. 2011;75(12):2719-21.
- 15) Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):857-67.
- 16) Fuster V, Rydén LE, Asinger RW, et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): Developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 2001;104(17):2118-50.
- 17) Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51.
- 18) Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91.
- 19) Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92.
- 20) Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, et al. New Oral Anticoagulants Increase Risk for Gastrointestinal Bleeding: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2013;145(1):105-12.
- 21) Patel MR, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, et al. Outcomes of discontinuing rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: analysis from the ROCKET AF trial (Rivaroxaban Once-Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(6):651-8.
- 22) Mahaffey KW, Wojdyla D, Hankey GJ, et al. Clinical outcomes with rivaroxaban in patients transitioned from vitamin k antagonist therapy: a subgroup analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013;158(12):861-8.
- 23) Granger CB, Alexander JH, Hanna M, et al. Events after discontinuation of randomized treatment at the end of the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2012;33(Suppl 1):685-6.
- 24) Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2012;33(22):2821-30.
- 25) Geerts WH, Bergqvist D, Lassen MR, et al. Prevention of Venous Thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guideline (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):381S-453S.

- 26) Giuntini C, Di Ricco G, Marini C, et al. Pulmonary embolism: epidemiology. *Chest*. 1995;107(1 Suppl):3S-9S.
- 27) Moser KM, Auger WR, Fedullo PF. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 1990;81(6):1735-43.
- 28) 小林隆夫. 深部静脈血栓症・肺塞栓症: 婦人科疾患の診断・治療・管理. 日本産婦人科学会. 2009;61(11):N591-8.
- 29) Sakon M, Maehara Y, Yoshikawa H, et al. Incidence of venous thromboembolism following major abdominal surgery: a multi-center, prospective epidemiological study in Japan. *J Thromb Haemost*. 2006;4(3):581-6.
- 30) Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e419S-94S.
- 31) 日本循環器学会, 他編. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2008 年度合同研究班報告). 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン (2009 年改訂版) ; 2009.
- 32) Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005;3(4):692-4.
- 33) Buller HR, Cohen AT, Davidson B, et al. Idaraparinux versus standard therapy for venous thromboembolic disease. *N Engl J Med*. 2007;357(11):1094-104.
- 34) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について, 薬食審査発 0229 第 10 号(平成 24 年 2 月 29 日).
- 35) Rowland M, Tozer TN. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics: Concepts and applications. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins 2011; p.129-38.
- 36) <http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/developmentresources/druginteractionslabeling/ucm093664.htm>
- 37) Lemma GL, Wang Z, Hamman MA, Zaheer NA, Gorski JC, and Hall SD. The effect of short- and long-term administration of verapamil on the disposition of cytochrome P450 3A and P-glycoprotein substrates. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;79:218-30.
- 38) Wang E, Casciano CN, Clement RP, and Johnson WW. HMG-CoA reductase inhibitors (Statins) characterized as direct inhibitors of P-glycoprotein. *Pharm Res*. 2001;18(6):800-6.
- 39) Reitman ML, Chu X, Cai X, Yabut J, Venkatasubramanian R, Zajic S, et al. Rifampin's acute inhibitory and chronic inductive drug interactions: experimental and model-based approaches to drug-drug interaction trial design. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89:234-42.
- 40) Snow V, Weiss KB, LeFevre M, et al. Management of newly detected atrial fibrillation: a clinical practice guideline from the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2003;139(12):1009-17.
- 41) Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the

- Framingham Study. *Stroke* 1991;22(8):983-8.
- 42) Gurewich V. Ximelagatran –promises and concerns. *JAMA* 2005;293(6):736–9.
 - 43) Hart RG, Benavente O, McBride R, et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131(7):492-501.
 - 44) Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, et al. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet*. 1989;1(8631):175-9.
 - 45) The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 1990;323(22):1505-11.
 - 46) Stroke prevention in atrial fibrillation study. Final results. *Circulation*. 1991;84(2):527-39.
 - 47) Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, et al. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18(2):349-55.
 - 48) Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, et al.: Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 1992;327(20):1406-12.
 - 49) EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet*. 1993;342(8882):1255-62.
 - 50) Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(Suppl 6):454S-545S.
 - 51) Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism: a controlled trial. *Lancet*. 1960;1(7138):1309-12.
 - 52) Hull R, Delmore T, Genton E, et al. Warfarin sodium versus low-dose heparin in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med*. 1979;301(16):855-8.
 - 53) Holmgren K, Andersson G, Fagrell B, et al. One-month versus six-month therapy with oral anticoagulants after symptomatic deep vein thrombosis. *Acta Med Scand*. 1985;218(3):279-84.
 - 54) Lagerstedt CI, Olsson CG, Fagher BO, et al. Need for long-term anticoagulant treatment in symptomatic calf-vein thrombosis. *Lancet*. 1985;2(8454):515-8.
 - 55) Hull RD, Raskob GE, Hirsh J, et al. Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 1986;315(18):1109-14.
 - 56) Brandjes DP, Heijboer H, Büller HR, et al. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 1992;327(21):1485-9.
 - 57) Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, et al. The weight-based heparin dosing nomogram

- compared with a "standard care" nomogram: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 1993;119(9):874-81.
- 58) Levine MN, Hirsh J, Gent M, et al. Optimal duration of oral anticoagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. *Thromb Haemost*. 1995;74(2):606-11.
 - 59) Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, et al.; Duration of Anticoagulation Trial Study Group. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 1995;332(25):1661-5.
 - 60) Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. *N Engl J Med*. 2001;345(3):165-9.
 - 61) Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 2003;139(1):19-25.
 - 62) Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. A Comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 1999;340(12):901-7.
 - 63) Pinede L, Ninet J, Duhaut P, et al. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. *Circulation*. 2001;103(20):2453-60.
 - 64) Schulman S, Granqvist S, Holmström M, et al.; The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 1997;336(6):393-8.
 - 65) Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361(24):2342-52.
 - 66) Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al.; The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363(26):2499-510.
 - 67) Büller HR, Prins MH, Lensin AW, et al.; The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012;366(14):1287-97.
 - 68) Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369(9):799-808.
 - 69) Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry —Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation. (July, 2009).
 - 70) Porter RS, Kaplan JL, editors. The Merck Manuals Online [Internet]. Merck Sharp & Dohme Corp; 2010 [cited 2011 Jun 17]. Available from: <http://www.merckmanuals.com/professional/index.html>.
 - 71) Limdi NA, Beasley TM, Baird MF, et al. Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(4):912-21.