審議結果報告書

平成 26 年 9 月 11 日
医薬食品局審査管理課

［販　売　名］　リクシアナ錠15mg、同錠30mg、同錠60mg
［一　般　名］　エドキサバントシル酸塩水和物
［申 請 者 名］　第一三共株式会社
［申請年月日］　平成 25 年 12 月 19 日

［審 議 結 果］
平成 26 年 9 月 4 日に開催された医薬品第一部会において、リクシアナ錠 15mg、同錠 30mg の一部変更承認申請並びにリクシアナ錠 60mg の承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は既承認効能・効果等の残余期間（平成 31 年 4 月 21 日まで）とすることとされた。また、リクシアナ錠 60mg について、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。
この訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	訂正前	訂正後
149	12	4 月 23 日まで	4 月 21 日まで

（下線部修正）

審査報告書

平成 26 年 8 月 19 日
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

［販　売　名］　①リクシアナ錠 15 mg、同錠 30 mg、②リクシアナ錠 60 mg
［一　般　名］　エドキサバントシル酸塩水和物
［申　請　者］　第一三共株式会社
［申請年月日］　平成 25 年 12 月 19 日
［剤形・含量］　1 錠中、エドキサバントシル酸塩水和物をエドキサバンとして 15、30 又は 60 mg 含有するフィルムコーティング錠
［申 請 区 分］　①医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品、（10）その他の医薬品
②医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品、（8）剤型追加に係る医薬品
［特 記 事 項］　なし
［審査担当部］　新薬審査第二部

審査結果

平成 26 年 8 月 19 日

［販　売　名］　①リクシアナ錠 15 mg、同錠 30 mg、②リクシアナ錠 60 mg
［一　般　名］　エドキサバントシル酸塩水和物
［申　請　者］　第一三共株式会社
［申請年月日］　平成 25 年 12 月 19 日
［審 査 結 果］

提出された資料から、リクシアナ錠 15 mg、同錠 30 mg、同錠 60 mg の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、並びに静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制について、有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると、安全性は許容可能と判断する。なお、低用量投与患者の背景因子、安全性及び有効性に関する情報、腎機能障害患者、低体重患者、高齢患者、抗血小板薬・非ステロイド性消炎鎮痛剤併用患者における安全性に関する情報、他の抗凝固薬との切替え時の安全性及び有効性に関する情報等については、製造販売後調査においてさらなる検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、リクシアナ錠15 mg、同錠30 mg、同錠60 mg について、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

［効能・効果］　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
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

（下線部追加）

②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

（下線部今回申請）

［用法・用量］　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
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。
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
通常、成人には、エドキサバンとして 30 mg を 1 日 1 回経口投与する。

（下線部追加）

②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。

（下線部今回申請）

審査報告（1）

平成 26 年 6 月 27 日

Ⅰ．申請品目

［販　売　名］　①リクシアナ錠 15 mg、同錠 30 mg、②リクシアナ錠 60 mg

［一　般　名］　エドキサバントシル酸塩水和物

［申 請 者 名］　第一三共株式会社

［申請年月日］　平成 25 年 12 月 19 日

［剤形・含量］　①②1 錠中にエドキサバントシル酸塩水和物をエドキサバンとして 15、30 又は 60 mg 含有するフィルムコーティング錠

［申請時効能・効果］　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
静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺塞栓症）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
（下線部追加）

②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塞栓症）の治療及び再発抑制
（下線部今回申請）

［申請時用法・用量］　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、静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺塞栓症）の治療及び再発抑制
通常、成人には、エドキサバンとして 60 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、必要に応じて減量する。
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
通常、成人には、エドキサバンとして 30 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、必要に応じて減量する。
（下線部追加）

②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 60 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、必要に応じて減量する。
（下線部今回申請）

Ⅱ．提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における

審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

エドキサバントシル酸塩水和物（以下、「本薬」）は、第一三共株式会社が創製した、既承認の経口投与可能な活性型血液凝固第Ｘ因子（以下、「Ｘa」）の阻害薬である。本薬は、Ｘa を選択的かつ可逆的に阻害することにより、血液凝固系を阻害し、血栓形成を抑制する。

本邦では、2011 年 4 月にリクシアナ錠（以下、「本剤」）15 及び 30 mg が「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」の効能・効果で承認された。

今般、心房細動の患者を対象とし、日本も参加した国際共同治験、並びに急性症候性深部静脈血栓症及び急性肺塞栓症の患者を対象とし、日本も参加した国際共同治験の成績を主要な根拠として、「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」及び「静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺塞栓症）の治療及び再発抑制」の効能・効果及びその用法・用量を本剤 15 及び 30 mg に追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請、並びに両効能・効果及びその用法・用量に関する本剤 60 mg の医薬品製造販売承認申請がなされた。また、国内臨床試験の成績を根拠として、本剤 15 及び 30 mg の既承認効能・効果である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に係る用法・用量を変更する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請がなされた。なお、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に係る用法・用量を変更する申請については、審査の過程で取り下げられた（「4.（iii）【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】」の項参照）。

海外では、2014 年 5 月現在、本剤が承認・販売されている国又は地域はないが、2014 年 1 月に米国及び欧州において、上記の国際共同治験の成績を主要な根拠として、非弁膜症性心房細動、並びに深部静脈血栓症及び肺塞栓症に関する適応症で承認申請がなされている。

2. 品質に関する資料

＜提出された資料の概略＞

（1）原薬

60 mg 錠の原薬は、既承認の 15 及び 30 mg 錠（以下、「既承認製剤」）で用いている原薬と同じである。

（2）製剤

1）製剤及び処方並びに製剤設計

60 mg 錠は 1 錠中に原薬を 80.8 mg（エドキサバンとして 60 mg）含有する黄色の楕円形のフィルムコーティング錠であり、割線を有する。60 mg 錠には D-マンニトール、部分アルファー化デンプン、クロスポビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、マクロゴール 6000、黄色三二酸化鉄及びカルナウバロウが添加剤として含まれる。

2）製造方法

60 mg 錠の製造方法は既承認製剤と同じであり、クオリティ・バイ・デザインの手法により以下の検討を実施した。

- 目標製品品質プロファイル及び重要品質特性（以下、「CQA」）の設定
- 品質リスクアセスメント及び実験計画法に基づく製剤 CQA に影響を及ぼす工程パラメータ及び物質特性の特定
- 管理戦略としてのデザインスペース（以下、「DS」）の検討及び構築

3）製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、既承認時と同様に含量、性状（外観）、確認試験（液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」）-紫外可視吸光度測定法（以下、「UV」））、製剤均一性（含量均一性試験（HPLC））、溶出性（パドル法、UV）を設定し、[redacted]に対し、[redacted]試験として実施されるリアルタイムリリース試験（以下、「RTRT」）又は代替試験を本剤の出荷判定として設定する。

RTRT 又は代替試験が出荷判定に適用できない場合、予め定められた適合性基準及び実施手順に基づいて、規格試験により出荷判定を実施する。

4）製剤の安定性

60 mg 錠の主な安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 1： 60 mg 錠の安定性試験

試験	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール 3 ロット	25℃	60%RH	PTP 包装[a] プラスチックボトル包装[b]	24 ヵ月
加速試験		40℃	75%RH		6 ヵ月

a　PTP：Press Through Package（材質：ポリプロピレンフィルム/アルミニウム箔）
b　材質：高密度ポリエチレンプラスチックボトル/ポリプロピレンキャップ

60 mg 錠の有効期間は、「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日付　医薬審発第 0603004 号）に基づき、PTP 又はプラスチックボトルに包装した製剤を室温保存するとき、36 ヵ月と設定した。なお、長期保存試験は 36 ヵ月まで継続予定である。

＜審査の概略＞

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

（1）既承認製剤の溶出性の試験液及び溶出性を確保するためのデザインスペースの変更について

申請者は、剤形追加した 60 mg 錠では溶出試験液として既承認製剤の溶出試験液とは異なる[redacted]の試験液を選定したことに伴い、[redacted]試験液により溶出性を管理することとし、既承認製剤の溶出試験液も、既承認時の[redacted]の試験液から[redacted]の試験液へと変更した。

機構は、申請者が溶出性に影響を及ぼすリスクが高いと判断した物質特性である[redacted]を変動させた既承認製剤の [redacted] の試験液と [redacted] の試験液での溶出プロファイルから、既承認製剤の溶出試験液も [redacted] の試験液から [redacted] の試験液に変更することの妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。[redacted]を変動させた既承認製剤の [redacted] の試験液及び [redacted] の試験液での規格設定した溶出時間（[redacted]：[redacted] 分間、[redacted]：[redacted] 分間）における[redacted]は表 2 のとおりであった。

表 2：[redacted]を変動させた既承認製剤の[redacted]（提出資料一部改変）

	15 mg 錠
物質特性 既承認製剤の DS 試料の物性 [redacted]	[redacted]
	30 mg 錠
物質特性 既承認製剤の DS 試料の物性 [redacted]	[redacted]

既承認製剤について、物質特性の異なる製剤間の[redacted]を比較した結果 [redacted] 及び [redacted] のいずれの試験液においても、規格設定した溶出時間における[redacted]は[redacted]いた。製造工程のリスク評価のうち、溶出性に影響を及ぼす可能性のある物質特性及び工程パラメータの評価においては、規格設定した溶出時間における[redacted]が[redacted]の場合は溶出性に影響を及ぼさず、[redacted]の場合は溶出性に影響を及ぼすと規定していたことから、上記の結果を踏まえると、両試験液ともに[redacted]に問題はないと判断した。さらに、既承認製剤の溶出試験液を [redacted] の試験液に変更した場合も、[redacted] の試験液で管理する場合と同等の品質を確保するために、以下の品質管理を行う。

既承認製剤について、新しい溶出試験条件で DS を再構築し、RTRT を実施する。その際、重要な物質特性で構成される溶出性に関する DS は、既承認の DS と[redacted]管理することで、既承認製剤の品質を維持する。さらに [redacted] の試験液で[redacted]となる製剤が [redacted] の試験液を用いても[redacted]となるよう、溶出性の規格値を「[redacted] 分間における Q 値は [redacted]%」から「[redacted] 分間における Q 値は [redacted]%（[redacted]）」へと変更した。

以上より、溶出試験液の変更により既承認の品質管理基準が[redacted]なることはないため、既承認製剤の溶出試験液を [redacted] の試験液に変更することは、妥当であると考える。

機構は、本剤の溶出率計算式について、各剤形の溶出率計算式を用いて算出した予測値と実測値を比較し、本来であれば規格に適合しない製剤を適合と判定して出荷してしまうことはなく、適切な出荷判定が可能な予測精度があると言えるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。実生産スケールを含む[redacted]の製剤並びに[redacted]が実験計画における実験範囲のエッジ近傍の値である製剤を用

い、導出した溶出率計算式のバリデーションを行った結果、予測値と実測値との予測誤差の絶対値は最大で [redacted]%であった。しかしながら、当該予測誤差を示したサンプルは[redacted]が DS のエッジ近傍の値であり、溶出率の実測値は新たに設定した規格値「[redacted] 分間における Q 値は[redacted]%」を[redacted]%以上上回る[redacted]%～[redacted]%であったことから、予測誤差の最大値（[redacted]%）を考慮した場合でも溶出規格に適合することが確認された。さらに、本剤の管理戦略では、[redacted]として設定し、溶出性の[redacted]から逸脱した場合は、仮に[redacted]に適合した場合のみ出荷するよう規定している。すなわち、[redacted]で製造管理ができた場合にのみ、溶出率計算式を用いて出荷判定を行う。以上より、本剤の溶出率計算式は適切な出荷判定が可能な予測精度を有しており、規格に適合しない製剤を適合と判定して出荷することはないと判断している。

機構は、申請者の回答を了承した。

3. 非臨床に関する資料

（ⅰ）薬理試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

（1）効力を裏付ける試験

1）ラット静脈血栓モデルでの静脈血栓治療効果（4.2.1.1-2）

雄 Wistar ラット（10 週齢）の下大静脈を部分的に狭窄した後、10%塩化第二鉄溶液を含む濾紙を 5 分間接触させて血栓形成を誘導し、60 分後に本薬 1.0、3.0 及び 10 mg/kg 又は媒体を単回経口投与した（n=8）。本薬は、血栓形成誘導 240 分後の血栓湿重量を用量依存的に低下させ、10 mg/kg ではプロトロンビン時間を有意に延長した。

＜審査の概略＞

機構は、以下のように考える。既承認時に提出された非臨床薬理試験及び今回新たに提出された非臨床薬理試験の成績から本薬の血栓抑制作用が示されており、ヒトにおいても抗血栓作用が期待できる。しかしながら、非弁膜症性心房細動（以下、「NVAF」）患者及び静脈血栓塞栓症（VTE）患者で想定される、抗血小板薬、その他の抗凝固薬等との併用に関する情報は得られていないことも踏まえると、本薬のリスクとベネフィットのバランスについては臨床試験成績から判断することが重要と考える。

（ⅱ）薬物動態試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

（1）吸収

本申請にあたり、新たな試験は提出されていない。

（2）分布

1）血漿蛋白結合（4.2.2.3-1）

ラットの血漿にエドキサバンの活性代謝物である D21-2393 の ^{14}C-標識体を 0.02、0.2 及び 2 μg/mL（最終濃度）で添加したとき、血漿蛋白結合率は 71.2～74.9%であった。

（3）代謝

本申請にあたり、新たな試験は提出されていない。

（4）排泄

本申請にあたり、新たな試験は提出されていない。

（5）その他の薬物動態試験

1）有機アニオン輸送ポリペプチド 1B1 による輸送（5.3.2.2-2）

有機アニオン輸送ポリペプチド（以下、「OATP」）1B1 を発現させたアフリカツメガエル卵母細胞（以下、「oocyte」）及び OATP1B1 非発現 oocyte にエドキサバンの ^{14}C-標識体及び D21-2393 の ^{14}C-標識体をそれぞれ 10 及び 50 μmol/L（最終濃度）で添加した。エドキサバンの ^{14}C-標識体の oocyte 細胞内への取り込みクリアランスは、OATP1B1 発現 oocyte では 3.73 及び 3.38 nL/min/cell、OATP1B1 非発現 oocyte では 3.53 及び 4.40 nL/min/cell であり、OATP1B1 阻害剤であるエストロン 3-硫酸（以下、「ES」）30 μmol/L を添加しても oocyte 細胞内への取り込みクリアランスの低下は認められなかった。一方、D21-2393 の ^{14}C-標識体の oocyte 細胞内への取り込みクリアランスは、OATP1B1 発現 oocyte では 0.906 及び 0.729 nL/min/cell、OATP1B1 非発現 oocyte では 0.0931 及び 0.0959 nL/min/cell であり、ES 30 μmol/L の同時添加により、oocyte 細胞内への取り込みクリアランスは、OATP1B1 発現 oocyte では 0.245 及び 0.246 nL/min/cell に低下し、OATP1B1 非発現 oocyte では 0.0479 及び 0.0788 nL/min/cell であった。

2) 有機アニオントランスポーター及び有機カチオントランスポーターによる輸送（5.3.2.2-3）

有機アニオントランスポーター（以下、「OAT」）1、OAT3 又は有機カチオントランスポーター（OCT）2 を発現させたマウス由来近位尿細管細胞（以下、「S_2 細胞」）及び非発現 S_2 細胞にエドキサバンの ^{14}C-標識体を 10 μmol/L（最終濃度）で添加したとき、エドキサバンの ^{14}C-標識体の S_2 細胞内への取り込みクリアランスは、いずれのトランスポーター発現細胞においても非発現細胞と同程度であった。

3）OAT に対する阻害作用の検討（5.3.2.2-4）

OAT1 又は OAT3 を発現させた S_2 細胞にエドキサバン 1～100 μmol/L 及び各トランスポーターの基質（OAT1：^{3}H-パラアミノ馬尿酸、OAT3：^{3}H-ES）を添加したとき、エドキサバンの OAT1 及び OAT3 に対する 50%阻害濃度（IC_{50}）はいずれも 100 μmol/L 超であった。

＜審査の概略＞

機構は、*in vitro* 試験において D21-2393 は OATP1B1 の基質となることが示されており、薬物相互作用試験において、本薬と OATP1B1 阻害薬であるシクロスポリンとの併用により、D21-2393

の血漿中濃度の無限大時間までの血漿中濃度-曲線下面積（以下、「$AUC_{0\text{-}inf}$」）及び最高血漿中濃度（以下、「C_{max}」）が約 8.7 倍及び約 6.9 倍に増加したこと（「4.（ⅱ）臨床薬理試験成績の概要」の項参照）から、OATP1B1 阻害薬との併用について、添付文書の「併用注意」の項において注意喚起する必要がないか検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。健康成人における D21-2393 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は、エドキサバンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ のそれぞれ約 10%、高度腎機能障害を有する NVAF 患者（本薬投与 2 及び 8 週目のトラフ時点、投与 1～3 時間後、4～8 時間後）及び下肢整形外科手術施行患者（本薬投与 7 日目及び本薬投与終了日のトラフ時点、投与 1～3 時間後、4～8 時間後）における D21-2393 の血漿中濃度は、エドキサバンの血漿中濃度の 10～17%及び 7～12%であった。シクロスポリンとの薬物相互作用試験において、本薬とシクロスポリンとの併用により、エドキサバンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はともに約 1.7 倍に、D21-2393 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は約 8.7 倍及び約 6.9 倍に増加することが示されたが、シクロスポリンの P 糖たん白（P-gp）阻害作用によりエドキサバンの曝露量が増加し、それに伴い D21-2393 の曝露量も増加することを考慮すると、OATP1B1 阻害作用による D21-2393 の曝露量の増加は約 4～5 倍と推定される。D21-2393 の抗Ｘa 活性及び抗凝固活性がエドキサバンと同程度であることを考慮すると、シクロスポリンの OATP1B1 阻害作用による D21-2393 の増加は、エドキサバンの曝露量が約 1.26 倍に増加することに相当すると考えられた。さらに、ヒト血漿での D21-2393 の蛋白結合率は約 80%であり、エドキサバンより高値であることから、D21-2393 の有効性及び安全性への寄与は、エドキサバンと比較して限定的であると考える。また、OATP1B1 阻害作用を有するリファンピシンとの薬物相互作用試験において、本薬とリファンピシンとの併用により、エドキサバンの C_{max} は約 1.1 倍に増加、$AUC_{0\text{-}inf}$ は約 0.66 倍に減少し、D21-2393 の C_{max} は約 5 倍に増加、$AUC_{0\text{-}inf}$ は約 3 倍に増加し、薬力学的作用（プロトロンビン時間（PT）、国際標準化比（INR）及び活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT））にはほとんど影響は認められなかった。他の OATP1B1 阻害薬として、gemfibrozil、エルトロンボパグオラミン、アタザナビル、ロピナビル、リトナビル、サキナビル及び tipranavir が知られているが、OATP1B1 の典型的な基質であるロスバスタチン、プラバスタチン及びピタバスタチンの薬物動態に及ぼす影響は、いずれの阻害薬でもシクロスポリンより強くないと報告されている（The Metabolism and Transport Drug Interaction Database（http://www.druginteractioninfo.org/）、Kalliokoski A et al. *Br J Pharmacol.* 2009, 158:693-705、Hu M et al. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2014, 10:51-65）ことから、本薬と併用した時の D21-2393 の曝露量は、上記の OATP1B1 阻害薬併用時よりシクロスポリン併用時の方が高くなると考えた。以上より、添付文書で OATP1B1 阻害薬を併用注意として注意喚起する必要はないと考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

（ⅲ）毒性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

本薬の毒性試験として、がん原性試験、その他の毒性試験（代謝物の毒性試験）が実施された。

（1）がん原性試験

1）マウスがん原性試験（4.2.3.4.1-1）

雌雄 CD-1 マウスに本薬 0（媒体、0.5%メチルセルロース溶液、以下同様）、50、150 及び 500 mg/kg/日を 104 週間反復経口投与したとき（雌雄各 n=65）、本薬投与量の増加に伴う腫瘍性病変の発生頻度の増加は認められず、申請者は、本薬はマウスにおいてがん原性を示さないと判断した。

2）ラットがん原性試験（4.2.3.4.1-2）

雄 Sprague Dawley（以下、「SD」）ラットに本薬 0、60、200 及び 600 mg/kg/日を、雌 SD ラットに本薬 0、50、100 及び 200 mg/kg/日をそれぞれ 104 週間反復経口投与した（雌雄各 n=65）。600 mg/kg/日群では死亡が高頻度にみられたため、投与第 44 週以降 400 mg/kg/日に減量された。本薬投与量の増加に伴う腫瘍性病変の発生頻度の増加は認められず、申請者は、本薬はラットにおいてがん原性を示さないと判断した。

（2）その他の毒性試験

1） 代謝物 D21-2393 のラット 13 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.7.5-1）

雌雄 SD ラットに D21-2393 0、60、200 及び 600 mg/kg/日を 13 週間反復経口投与したとき（雌雄各 n=10）、D21-2393 に起因する変化は認められず、申請者は、無毒性量は雌雄とも 600 mg/kg/日と判断した。600 mg/kg/日群における血漿中 D21-2393 の C_{max} 及び投与 0 時間後から 24 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、「$AUC_{0\text{-}24h}$」）は、雄で 1640 ng/mL 及び 4090 ng·h/mL、雌で 177 ng/mL 及び 1300 ng·h/mL であり、本薬の臨床推奨投与量（エドキサバンとして 60 mg）をヒトに単回経口投与したときの曝露量（DU176b-PRT019 試験、C_{max}：22 ng/mL、$AUC_{0\text{-}inf}$：147 ng·h/mL）と比較して、C_{max} で 8.0～74.5 倍、AUC で 8.8～27.8 倍であった。

＜審査の概略＞

機構は、提出された資料から本薬の毒性評価に関して特段の問題は認められないと判断した。

4. 臨床に関する資料

（ｉ）生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

＜提出された資料の概略＞

血漿中のエドキサバン及びエドキサバンの活性代謝物である D21-2393 濃度は、液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析（LC-MS/MS）法により測定された。血漿中エドキサバン濃度の定量下限は、0.764～1 ng/mL であり、血漿中 D21-2393 濃度の定量下限は 0.05～0.0792 ng/mL であった。

本申請にあたり実施された ENGAGE AF-TIMI 48 試験及び Hokusai VTE 試験では、治験用製剤 15 及び 30 mg 錠が使用された。ENGAGE AF-TIMI 48 試験及び Hokusai VTE 試験で使用した治験用製剤 30 mg 錠は既承認時の第Ⅲ相試験（日台 TKR P3 試験、日本 HFS P3 試験及び日本 THR P3 試験）で使用した治験用製剤 30 mg 錠と[redacted]処方である。市販製剤 30 mg 錠と既承認時の第Ⅲ相

試験で使用した治験用製剤 30 mg 錠との生物学的同等性（以下、「BE」）は、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 12 年 2 月 14 日付　医薬審第 67 号、平成 24 年 2 月 29 日付　薬食審査発 0229 第 10 号により一部改正）（以下、「処方変更 BE ガイドライン」）に則り溶出試験により確認されている。また、ENGAGE AF-TIMI 48 試験で使用された治験用製剤 15 mg 錠は市販製剤 15 mg 錠と[redacted]処方である。

なお、本薬の用量は遊離塩基換算値を記し、特に記載のない限り薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で記す。

（1）生物学的同等性

1）市販製剤 30 mg 錠と市販予定製剤 60 mg 錠との BE（3.2.P.2-1）

市販製剤 30 mg 錠と市販予定製剤 60 mg 錠の処方変更水準は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 12 年 2 月 14 日付　医薬審第 64 号、平成 24 年 2 月 29 日付　薬食審査発 0229 第 10 号により一部改正）（以下、「含量違い BE ガイドライン」）の[redacted]水準に該当し、溶出試験により両製剤の BE が示された。

（2）絶対的バイオアベイラビリティ（DU176b-A-U139 試験、5.3.1.1-1）

外国人健康成人 36 例を対象に、本薬 60 mg を絶食下で単回経口投与する期間、30 mg を単回静脈内投与する期間、及びキニジン 300 mg を 1 日 3 回 4 日間反復経口投与し、キニジン投与 2 日目に本薬 30 mg を単回静脈内投与する期間を設けた 6 群 3 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：6 日間以上）。本薬 60 mg 単回経口投与及び 30 mg 単回静脈内投与したとき、エドキサバンの最高血漿中濃度（以下、「C_{max}」）は 256±87.7 及び 424±114.8 ng/mL、血漿中濃度の無限大時間までの血漿中濃度-曲線下面積（以下、「$AUC_{0\text{-}inf}$」）は 1766±435.3 及び 1317±189.4 ng･h/mL、消失半減期（以下、「$t_{1/2}$」）は 11.5±5.63 及び 6.70±2.547 時間であり、エドキサバンの絶対的バイオアベイラビリティは 61.8%と算出された。本薬 30 mg を静脈内単回投与したとき、エドキサバンの全身クリアランス（CL）は 21.8±3.03 L/h、終末相における分布容積（V_z）は 205±64.8 L、投与 72 時間後までの尿中排泄率は 48.6±9.66%であった。

＜審査の概略＞

機構は、ENGAGE AF-TIMI 48 試験及び Hokusai VTE 試験で使用された治験用製剤 30 mg 錠と市販予定製剤 60 mg 錠との BE を直接確認した試験成績は示されていないが、治験用製剤 30 mg 錠と市販製剤 30 mg 錠との BE 及び市販製剤 30 mg 錠と市販予定製剤 60 mg 錠との BE は、処方変更 BE ガイドライン及び含量違い BE ガイドラインに則った溶出試験により確認されていることから、治験用製剤 30 mg 錠を 1 日 1 回 2 錠投与したときの有効性及び安全性が市販予定製剤 60 mg 錠を 1 日 1 回 1 錠投与したときでも同様に期待できると判断した。

（ⅱ）臨床薬理試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

（1）ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

1）取り込みトランスポーターに対する阻害作用の検討（5.3.2.2-4）

有機カチオントランスポーター（以下、「OCT」）1、OCT2、有機アニオン輸送ポリペプチド（以下、「OATP」）1B1 又は OATP1B3 を発現させたヒト胎児腎臓 293（HEK293）細胞にエドキサバン 1～100 μmol/L（最終濃度）及び各トランスポーターの基質の標識体（OCT1：^{14}C-テトラエチルアンモニウム、OCT2：^{14}C-メトホルミン、OATP1B1 及び OATP1B3：^{3}H-エストラジオール 17β-D-グルクロニド）を添加したとき、各トランスポーターの基質輸送に対するエドキサバンの 50%阻害濃度（IC_{50}）は、OCT1 及び OCT2 では 100 μmol/L 超であり、OATP1B1 及び OATP1B3 では 62.7 及び 50.8 μmol/L であった。

2）D21-2393 の蛋白結合（5.3.2.1-1）

ヒトの血漿に D21-2393 の ^{14}C-標識体を 0.02、0.2 及び 2 μg/mL（最終濃度）で添加したとき、血漿蛋白結合率は 80.0～81.9%であった。

3）D21-2393 生成に関与する酵素（5.3.2.2-1）

ヒト肝ミクロソーム、ヒト肝サイトゾール及び精製ヒトカルボキシエステラーゼ（以下、「CES」）1 にエドキサバンを添加し 37℃で 2 時間インキュベートしたとき、D21-2393 への代謝活性は 1.18、0.313 及び 329 pmol/min/mg protein であった。

ヒト肝ミクロソームに、エドキサバンとセリンプロテアーゼ阻害剤であるフルオロリン酸ジイソプロピル、CES 阻害剤であるリン酸ビス（4-ニトロフェニル）、チオール基修飾試薬である 5, 5'-ジチオビス（2-ニトロ安息香酸）又はコリンエステラーゼ阻害剤であるエゼリンをそれぞれ 1000 μmol/L（最終濃度）で添加したとき、フルオロリン酸ジイソプロピル及びリン酸ビス（4-ニトロフェニル）では D21-2393 の生成は完全に阻害された。溶媒であるジメチルスルホキシドのみを添加したときの D21-2393 への代謝活性を 100%としたときの D21-2393 への代謝活性は、5, 5'-ジチオビス（2-ニトロ安息香酸）及びエゼリンでは 76.8 及び 78.1%であった。

ヒト肝サイトゾールに、エドキサバン及びリン酸ビス（4-ニトロフェニル）1000 μmol/L（最終濃度）を添加し、37℃で 2 時間インキュベートしたとき、D21-2393 の生成は完全に阻害された。

4）透析の血漿中エドキサバン濃度への影響（5.3.2.3-1）

エドキサバン 0.25 又は 1 μg/mL を含むヒト血漿をポリスルホン、セルロース三酢酸、ポリエーテルスルホン、ポリエステルポリマーアロイ及びポリメタクリル酸メチルの 5 種類の市販透析膜を用いて 90 分間透析したとき、血漿中におけるエドキサバンの残存率は 35.2～57.1%であった。なお、エドキサバン 0.25 μg/mL を含むヒト血漿を透析装置を用いずに 90 分間透析回

路を循環させたときの血漿中におけるエドキサバンの残存率は 95.0%であった。

(2) 患者における薬物動態及び薬力学

1) 心房細動患者を対象とした試験

① 日本 NVAF P2b 試験（DU176b-C-J225 試験、5.3.5.1-2）

日本人の非弁膜症性心房細動（以下、「NVAF」）患者 536 例を対象に、本薬 30、45 又は 60 mg 若しくは PT-INR が 2.0 以上 3.0 以下（70 歳以上の被験者では 1.6 以上 2.6 以下）となるようにワルファリンカリウムを 1 日 1 回 12 週間経口投与した並行群間比較試験で、エドキサバンの薬物動態及び薬力学が検討された。

薬物動態については、投与 4 週目のトラフ時、投与 1～3 時間後及び 4～8 時間後（一部の被験者では、トラフ時、投与 1、2、4 及び 8 時間後）、並びに投与 8 週目のトラフ時の血漿中エドキサバン濃度が測定された。本薬が投与された 376 例から得られた 1285 点の血漿中エドキサバン濃度を用いて母集団薬物動態（以下、「PPK」）解析が実施され、構築された PPK モデルと本試験で得られた血漿中エドキサバン濃度のデータを用いた経験ベイズ推定により推定したエドキサバンの薬物動態パラメータは表 3 のとおりであった。

表 3：経験ベイズ推定により推定したエドキサバンの薬物動態パラメータ（提出資料一部改変）

	30 mg 群 (n=124)	**45 mg 群 (n=129)**	**60 mg 群 (n=123)**
$C_{max,ss}$（ng/mL）	147±26.5	225±43.8	297±59.3
$C_{min,ss}$（ng/mL）	13.9±5.68	21.7±10.4	28.4±12.9
$AUC_{0\text{-}24h,ss}$（ng･h/mL）	1430±264	2200±492	2900±574

$C_{max,ss}$：定常状態における最高血漿中濃度、$C_{min,ss}$：定常状態における最低血漿中濃度、$AUC_{0\text{-}24h,ss}$：定常状態における投与 0 時間後から投与 24 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積

薬力学については、投与開始前、投与 4 週目のトラフ時及び投与 1～3 時間後、投与 8 週目のトラフ時、並びに投与 12、16 及び 20 週目のいずれかの時点でプロトロンビン時間（以下、「PT」）、国際標準化比（以下、「INR」）、及び活性化部分トロンボプラスチン時間（以下、「APTT」）が測定された。本薬群の INR は、投与 4 週目の投与 1～3 時間後及び投与 12 週目では、用量増加に伴って上昇する傾向が認められたが、投与 4 週目及び 8 週目のトラフ時では、用量増加に伴って上昇する傾向は認められなかった。ワルファリン群の INR は、投与開始前と比較して投与 4 週目に上昇が認められ、その後維持された。PT 及び APTT の推移は、本薬群及びワルファリン群ともに各群の INR と同様であった。

② 欧米 NVAF P2b 試験（DU176b-PRT018 試験、5.3.5.1-3）

外国人の NVAF 患者 1146 例を対象に、本薬 30 mg を 1 日 1 回、60 mg を 1 日 1 回、30 mg を 1 日 2 回又は 60 mg を 1 日 2 回、若しくは PT-INR が 2.0 以上 3.0 以下となるようにワルファリンを 1 日 1 回 3 ヵ月間経口投与した並行群間比較試験で、エドキサバンの薬物動態、薬力学及びバイオマーカーが検討された。

薬物動態については、本試験では、投与 28 日目のトラフ時及び投与 1～3 時間後の血漿中

エドキサバン濃度が測定され、本試験、臨床薬理試験 12 試験及び他の第Ⅱ相試験 2 試験に組み入れられた計 1281 例から得られた計 13520 点の血漿中エドキサバン濃度を用いて PPK 解析が実施された。構築された PPK モデルと本試験で得られた血漿中エドキサバン濃度のデータを用いた経験ベイズ推定により推定したエドキサバンの薬物動態パラメータは表 4 のとおりであった。

表 4：経験ベイズ推定により推定したエドキサバンの薬物動態パラメータ（提出資料一部改変）

	30 mg 1 日 1 回群	**30 mg 1 日 2 回群**	**60 mg 1 日 1 回群**	**60 mg 1 日 2 回群**
$C_{max,ss}$（ng/mL）	84.9（48.9、179）	115（72.9、240）	173（107、339）	221（163、400）
$C_{min,ss}$（ng/mL）	10.3（3.3、33.8）	39.6（15.4、71.6）	21.2（5.8、53.1）	75.7（40.7、145）
$AUC_{0\text{-}24h,ss}$（ng·h/mL）	825（600、1860）	1730（1100、3130）	1730（1180、3100）	3300（2490、5860）

中央値（最小値、最大値）

薬力学については、投与開始前、投与 28 日目のトラフ時及び投与 1～3 時間後の PT 及び INR が測定された。本薬群の PT 及び INR のベースラインからの変化量は、投与 28 日目のトラフ時及び投与 1～3 時間後では用量増加に伴って上昇する傾向は認められなかった。

バイオマーカーについては、投与開始前、投与 7、14、21、28、42、56、70 及び 84 日目の D-dimer が測定された。本薬群の D-dimer は、いずれの時点でも用量増加に伴って低下する傾向は認められなかった。

③ ENGAGE AF-TIMI 48 試験（DU176b-C-U301 試験、5.3.3.5-2、5.3.5.1-1）

ⅰ）血漿中薬物濃度及び薬力学

日本人を含む AF 患者 21105 例（日本人 1010 例）を対象に、本薬 30 又は 60 mg（用量調整因子を有する場合は 15 又は 30 mg に減量）若しくは PT-INR が 2.0 以上 3.0 以下（70 歳以上の日本人被験者では 2.0 以上 2.6 以下）となるようにワルファリンを 1 日 1 回経口投与した並行群間比較試験で、エドキサバンの薬物動態及び薬力学が検討された。用量調整因子は、クレアチニンクリアランス（以下、「CL_{CR}」）50 mL/min 以下、体重 60 kg 以下及び P 糖たん白（以下、「P-gp」）阻害薬（ベラパミル、キニジン又は dronedarone）の併用とされた。

薬物動態については、投与 29 日目のトラフ時及び投与 1～3 時間後、並びに投与 3 又は 12 ヵ月目のいずれかの時点でエドキサバン及び D21-2393 の血漿中濃度が測定された。本薬 30 及び 60 mg 群の血漿中エドキサバン濃度の平均値は、投与 29 日目のトラフ時で 24.4 及び 49.8 ng/mL、投与 29 日目の投与 1～3 時間後で 118 及び 226 ng/mL、投与 3 ヵ月目で 38.9 及び 80.1 ng/mL、並びに投与 12 ヵ月目で 41.0 及び 80.1 ng/mL であった。血漿中 D21-2393 濃度は、いずれの測定時点でも血漿中エドキサバン濃度の約 1/10 であった。

薬力学については、投与 29 日目の PT 及び INR が測定された。PT 及び INR は、本薬 30 及び 60 mg 群のいずれにおいても曝露量に応じた上昇が認められた。

ⅱ）PPK 解析

AF 患者を対象として実施された ENGAGE AF-TIMI 48 試験の対象患者 10432 例から得

られた 27040 点、及び臨床薬理試験 13 試験（DU176b-A-U120、DU176b-PRT016、DU176b-A-U127、DU176b-A-U128、DU176b-A-U131、DU176b-A-E132、DU176b-A-E133、DU176b-A-U136、DU176b-A-U137、DU176b-A-U138、DU176b-A-U129、DU176b-A-U130 及び DU176b-A-U141 試験）の対象患者 443 例から得られた 8652 点の血漿中エドキサバン濃度を用いて PPK 解析が実施された。

PPK モデルは 2 段階で構築された。第 1 段階では、臨床薬理試験 13 試験のデータを用いて共変量を検討した PPK モデルが構築された。第 2 段階では第 1 段階で用いられたデータセットに ENGAGE AF-TIMI 48 試験のデータを加えたデータを用いて、第 1 段階で構築された PPK モデルに対し、改めて共変量を検討し、最終 PPK モデルが構築された。

臨床薬理試験 13 試験の解析対象の患者背景は、年齢 30.0［18.0～67.0］歳（中央値［最小値～最大値］、以下同様）、体重 79.3［50.2～110.9］kg、CL_{CR} 131.3［14.1～246.9］mL/min、性別の比率は男性 80.4%及び女性 19.6%、人種の比率は白人 43.6%、黒人 51.7%、アメリカインディアン又はアラスカ原住民 0.7%、ハワイ原住民又はその他太平洋諸島住民 0.5%、アジア人 2.0%及びその他 1.6%、P-gp 阻害薬であるキニジンの併用あり 37 例、なし 440 例、ベラパミルの併用あり 32 例、なし 443 例、dronedarone の併用あり 34 例、なし 440 例、ケトコナゾールの併用あり 38 例、なし 442 例、及びエリスロマイシンの併用あり 33 例、なし 443 例であり、CL_{CR}、体重及び P-gp 阻害薬併用の有無が第 1 段階での共変量の候補とされた。

第 1 段階での検討において、エドキサバンの薬物動態は、1 次吸収を伴う 2-コンパートメントモデルで記述された。共変量モデル選択の結果、CL_{CR} の影響を見かけの腎クリアランス（以下、「CL_R/F」）に、体重の影響を見かけの腎外クリアランス（以下、「CL_{NR}/F」）、見かけのコンパートメント間クリアランス（以下、「Q/F」）、Vc/F 及び末梢コンパートメントの見かけの分布容積（以下、「Vp/F」）に、P-gp 阻害薬併用の影響を CL/F 及び F1 に、組み込んだ PPK モデルが構築された。

第 2 段階では、ENGAGE AF-TIMI 48 試験のデータ（患者背景：年齢 71［27～95］歳、体重 83［32～227］kg、CL_{CR} 73［22～432］mL/min、性別の比率は男性 62%及び女性 38%、人種の比率は白人又はその他 81.038%、黒人 1.2%、アジア人 14%及びその他 3.92%、P-gp 阻害薬（キニジン、ベラパミル又は dronedarone）の併用あり 3.4%、なし又は不明 96.6%）のデータを加えた上で、年齢、体重、CL_{CR}、性別、人種、P-gp 阻害薬（キニジン、ベラパミル、ケトコナゾール、エリスロマイシン又は dronedarone）併用の有無、及び健康状態（第Ⅰ相試験の被験者、第Ⅲ相試験の被験者）が共変量の候補とされ、PPK モデルが検討された。

第 2 段階での共変量の検討の結果、CL/F、Vc/F 及び F1 に対し人種（アジア人又は非アジア人）が、Q/F に対し健康状態が影響を及ぼす共変量として選択された。P-gp 阻害薬の併用は CL/F 及び F に対する統計学的に有意な共変量となったが、影響の程度が小さく臨床的な意義は認められないと判断され、最終 PPK モデルには含まれなかった。

最終 PPK モデルに含まれる共変量に加え、F1 に「P-gp 阻害薬併用」を共変量として組み込んだモデルがフルモデルとされた。当該モデルと ENGAGE AF-TIMI 48 試験で得られた血漿中エドキサバン濃度を用いて、経験ベイズ推定により求めた AF 患者におけるエド

キサバンの定常状態での曝露量（AUC_{ss}、$C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$及び定常状態における平均血漿中濃度（以下、「$C_{av,ss}$」））は、ENGAGE AF-TIMI 48 試験の全体集団の 60 mg 群で、いずれも 30 mg 群の約 2 倍であり、日本人部分集団でも同様の傾向が認められた。また、全体集団と日本人部分集団のエドキサバンの曝露量は、30 及び 60 mg 群でともに同程度であった。

2）急性症候性静脈血栓塞栓症患者を対象とした試験

① Hokusai VTE 試験（DU176b-D-U305 試験、5.3.3.5-3、5.3.5.1-6）

ⅰ）血漿中薬物濃度及び薬力学

日本人を含む急性症候性静脈血栓塞栓症（以下、「VTE」）患者 8292 例（日本人 209 例）を対象に、本薬 60 mg（用量調整因子を有する場合は 30 mg に減量）若しくは PT-INR が 2.0 以上 3.0 以下となるようにワルファリンを 1 日 1 回経口投与した並行群間比較試験で、エドキサバンの薬物動態及び薬力学が検討された。用量調整因子は、CL_{CR} 50 mL/min 以下、体重 60 kg 以下及び P-gp 阻害薬（ベラパミル、キニジン、dronedarone、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）の併用とされた。

薬物動態については、投与 3 ヵ月目のトラフ時及び投与 1～3 時間後、並びに投与 12 ヵ月目のいずれかの時点でエドキサバン及び D21-2393 の血漿中濃度が測定された。血漿中エドキサバン濃度の平均値は、投与 3 ヵ月目のトラフ時で 35.1 ng/mL、投与 3 ヵ月目の投与 1～3 時間後で 225 ng/mL、投与 12 ヵ月目で 83.6 ng/mL であった。血漿中 D21-2393 濃度は、いずれの測定時点でも血漿中エドキサバン濃度の約 1/10 であった。

薬力学については、投与開始前、投与 3 ヵ月目のトラフ時及び投与 1～3 時間後の PT 及び INR が測定された。PT 及び INR は、曝露量に応じた上昇が認められた。

ⅱ）PPK 解析

VTE 患者を対象として実施された Hokusai VTE 試験の対象患者 3687 例から得られた 9387 点、及び臨床薬理試験 13 試験（DU176b-A-U120、DU176b-PRT016、DU176b-A-U127、DU176b-A-U128、DU176b-A-U131、DU176b-A-E132、DU176b-A-E133、DU176b-A-U136、DU176b-A-U137、DU176b-A-U138、DU176b-A-U129、DU176b-A-U130 及び DU176b-A-U141 試験）の対象患者 443 例から得られた 8652 点の血漿中エドキサバン濃度を用いて PPK 解析が実施された。

PPK モデルは 2 段階で構築された。第 1 段階では、臨床薬理試験 13 試験のデータを用いて共変量を検討した PPK モデルが構築された（「1）心房細動患者を対象とした試験」の項参照）。第 2 段階では第 1 段階で用いられたデータセットに Hokusai VTE 試験のデータを加えたデータを用いて、第 1 段階で構築された PPK モデルに対し、改めて共変量を検討し、最終 PPK モデルが構築された。

第 2 段階では、Hokusai VTE 試験のデータ（患者背景：年齢 57［18～106］歳（中央値［最小値～最大値］、以下同様）、体重 80.5［34.8～192］kg、CL_{CR} 99.0［13.3～361］mL/min、性別の比率は男性 58.3%及び女性 41.7%、人種の比率は白人 71.0%、黒人 3.23%、アジア

人 20.1%及びその他 5.48%、P-gp 阻害薬（キニジン、ベラパミル、dronedarone、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）の併用あり 1.06%、用量調整因子に規定されていない P-gp 阻害薬の併用あり 3.72%及びなし又は不明 95.27%）を加えた上で、年齢、体重、CL_{CR}、性別、人種、P-gp 阻害薬併用の有無、及び健康状態（第 I 相試験の被験者、第Ⅲ相試験の被験者）が共変量の候補とされ、PPK モデルが検討された。

第 2 段階での共変量の検討の結果、V_c/F に対し人種（アジア人又は非アジア人）が、Q/F 及び CL_R/F に対し健康状態が影響を及ぼす共変量として選択された。P-gp 阻害薬の併用は統計学的に有意な共変量となったが、影響の程度が小さく臨床的な意義は認められないと判断され、最終 PPK モデルには含まれなかった。

最終 PPK モデルに含まれる共変量に加え、CL/F に「P-gp 阻害薬併用」を共変量として組み込んだモデルがフルモデルとされた。当該モデルと Hokusai VTE 試験で得られた血漿中エドキサバン濃度を用いて、経験ベイズ推定により求めた VTE 患者におけるエドキサバンの定常状態での曝露量（AUC_{ss}、$C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$ 及び $C_{av,ss}$）は、Hokusai VTE 試験の全体集団において、いずれも 30 mg（用量調整あり）投与時は 60 mg（用量調整なし）投与時より低く、ENGAGE AF-TIMI 48 試験での 60 mg 群と同様であった。日本人部分集団での曝露量は、全体集団と同様であった。

3）腎機能障害患者を対象とした試験

① 日本 SRI NVAF P3 試験（DU176b-C-J307 試験、5.3.3.5-4、5.3.5.1-5）

ｉ）血漿中薬物濃度及び薬力学

高度腎機能障害（CL_{CR} 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満）を有する日本人 NVAF 患者 50 例（以下、「SRI 群」）を対象に本薬 15 mg、若しくは正常腎機能（CL_{CR} 80 mL/min 以上）又は軽度腎機能障害（CL_{CR} 50 mL/min 以上 80 mL/min 未満）を有する NVAF 患者 43 例（以下、「Normal+MiRI」）を対象に本薬 30 又は 60 mg（用量調整因子を有する場合は 15 又は 30 mg に減量）を 1 日 1 回 12 週間経口投与した並行群間比較試験で、エドキサバンの薬物動態及び薬力学が検討された。用量調整因子は、体重 60 kg 以下及び P-gp 阻害薬（ベラパミル又はキニジン）の併用とされた。

薬物動態については、投与 2 及び 8 週目のトラフ時、投与 1～3 時間後及び投与 4～8 時間後にエドキサバン及び D21-2393 の血漿中濃度が測定された。SRI 群、Normal+MiRI 30 mg 群及び 60 mg 群の血漿中エドキサバン濃度の平均値は、投与 2 週目のトラフ時で 22.2、9.30 及び 17.3 ng/mL、投与 1～3 時間後で 84.9、89.0 及び 219 ng/mL、投与 4～8 時間後で 96.2、98.3 及び 195 ng/mL、並びに投与 8 週目のトラフ時で 18.4、8.79 及び 17.5 ng/mL、投与 1～3 時間後で 96.8、102 及び 229 ng/mL、投与 4～8 時間後で 92.0、93.6 及び 160 ng/mL であった。血漿中 D21-2393 濃度は、いずれの投与群のいずれの測定時点においても血漿中エドキサバン濃度の約 10～17%（平均値）の範囲に含まれていた。

薬力学については、投与前、投与 2 及び 8 週目のトラフ時、投与 1～3 時間後及び投与 4～8 時間後、投与 12 週目、並びに投与 14 週目に PT、INR 及び APTT が測定された。PT、INR 及び APTT は、SRI 群、Normal+MiRI 30 mg 群及び 60 mg 群のいずれも血漿中エドキサ

バン濃度に応じた上昇が認められた。

ⅱ）PPK 解析

ENGAGE AF-TIMI 48 試験及び臨床薬理試験 13 試験のデータから構築された PPK モデル（「1）心房細動患者を対象とした試験」の項参照）が、日本 SRI NVAF P3 試験のデータを用いて更新され、更新されたモデルと日本 SRI NVAF P3 試験の血漿中エドキサバン濃度のデータを用いた経験ベイズ推定により推定した定常状態でのエドキサバンの曝露量（$AUC_{0\text{-}24h,ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$）は、表 5 のとおりであった。

表 5：経験ベイズ推定により推定したエドキサバンの薬物動態パラメータ（提出資料一部改変）

	SRI 群	Normal+MiRI 30 mg 群		Normal+MiRI 60 mg 群	
	15 mg	15 mg	30 mg	30 mg	60 mg
$C_{max,ss}$（ng/mL）	111±28.5	82.3±15.7	141±38.4	177±25.7	277±73.9
$C_{min,ss}$（ng/mL）	18.4±8.02	8.78±3.32	10.9±5.06	14.9±3.97	23.7±7.98
$AUC_{0\text{-}24h,ss}$（ng·h/mL）	1240±251	807±175	1240±262	1610±186	2530±583

4）透析患者における薬物動態（DU176b-A-U146 試験、5.3.3.3-1）

外国人の血液透析を受けている末期腎不全患者 10 例を対象に、本薬 15 mg を単回経口投与し、投与 2～6 時間後から血液透析を 4 時間実施する期間、透析を行わない日に本薬 15 mg を単回経口投与する期間を設けた 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：7 日間以上）。非透析下の本薬投与時に対する透析下の本薬投与時の C_{max} 及び AUC_{∞}の幾何平均値の比（95%信頼区間）は、エドキサバンで 0.968（0.760～1.23）及び 0.913（0.779～1.07）、D21-2393 で 0.838（0.600～1.17）及び 0.808（0.619～1.05）であった。

(3) 薬物相互作用試験

1）キニジン（DU176b-A-U139 試験、5.3.1.1-1）

外国人健康成人 36 例を対象に、本薬 30 mg を単回静脈内投与する期間、キニジン 300 mg を 1 日 3 回 4 日間経口投与し、キニジン投与 2 日目に本薬 30 mg を単回静脈内投与する期間、及び本薬 60 mg を単回経口投与する期間を設けた 6 群 3 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：6 日間以上）。本薬単独静脈内投与時に対するキニジン併用投与時の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、エドキサバンで 1.0704（0.9625～1.1903）及び 1.3429（1.2722～1.4176）、D21-2393 で 1.3988（1.2663～1.5452）及び 1.4926（1.3987～1.5929）であった。

2）エソメプラゾール（DU176b-A-U156 試験、5.3.1.2-1）

外国人健康成人 34 例を対象に、エソメプラゾール 40 mg を 1 日 1 回 5 日間経口投与し、エソメプラゾール投与 5 日目の投与 2 時間後に本薬 60 mg を単回経口投与する期間、本薬 60 mg を単回経口投与する期間を設けた 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：2 又は 5 日間以上）。本薬単独投与時に対するエソメプラゾール併用投与時の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、エドキサバンで 0.6728（0.5798～0.7807）及び 0.8790（0.8394

～0.9206）、D21-2393 で 0.7978（0.6846～0.9297）及び 0.9189（0.8764～0.9635）であった。

3）シクロスポリン（DU176b-A-U138 試験、5.3.3.4-1）

外国人健康成人 34 例を対象に、シクロスポリン 500 mg と本薬 60 mg を単回経口投与する期間、及び本薬 60 mg を単回経口投与する期間を設けた 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：14 日間以上）。本薬単独投与時に対するシクロスポリン併用投与時の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、エドキサバンで 1.7360（1.5587～1.9336）及び 1.7257（1.6265～1.8311）、D21-2393 で 8.7093（7.8194～9.7006）及び 6.8700（6.3671～7.4127）であった。また、内因性Xa 活性のベースラインからの最大変化率は、本薬単独投与時で−64.3%、シクロスポリン併用投与時で−81.8%であった。

4）Dronedarone（DU176b-A-U141 試験、5.3.3.4-2）

外国人健康成人 34 例を対象に、dronedarone 400 mg を 1 日 2 回 7 日間経口投与し、dronedarone 投与 5 日目に本薬 60 mg を単回経口投与する期間、及び本薬 60 mg を単回経口投与する期間を設けた 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：7 日間以上）。本薬単独投与時に対する dronedarone 併用投与時の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、エドキサバンで 1.4575（1.3602～1.5616）及び 1.8452（1.7785～1.9143）、D21-2393 で 1.0790（1.0115～1.1510）及び 1.3004（1.2315～1.3732）であった。また、PT、INR 及び APTT のベースラインからの最大変化率は、本薬単独投与時でそれぞれ 22.97、24.9 及び 31.9%、dronedarone 併用投与時で 33.58、36.1 及び 43.0%であった。

5）リファンピシン（DU176b-A-U137 試験、5.3.3.4-3）

外国人健康成人 34 例を対象に、リファンピシン 600 mg を 1 日 1 回 7 日間経口投与し、リファンピシン投与 7 日目に本薬 60 mg を単回経口投与する期間、及び本薬 60 mg を単回経口投与する期間を設けた 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：6 日間以上）。本薬単独投与時に対するリファンピシン併用投与時の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、エドキサバンで 1.1007（0.9884～1.2257）及び 0.6572（0.6246～0.6914）、D21-2393 で 5.0639（4.4647～5.7436）及び 2.8550（2.6454～3.0811）、D21-1402 で 5.5189（4.8560～6.2722）及び 2.9112（2.7396～3.0935）であった。また、PT、INR 及び APTT のベースラインからの最大変化率は、本薬単独投与時でそれぞれ 20.3、22.1 及び 30.7%、リファンピシン併用投与時で 29.0、32.4 及び 36.8%であった。

＜審査の概略＞

（1）薬物動態及び薬力学の国内外差について

申請者は、エドキサバンの薬物動態及び薬力学に関する国内外差について、以下のように説明した。日本人及び白人健康成人を対象とした単回投与試験では、本薬 60、90 及び 120 mg 投与時の日本人での C_{max} は 257.38±95.68、394.26±92.45 及び 519.33±107.28 ng/mL、$AUC_{0\text{-}48h}$ は 1599.18±411.84、2271.63±381.69 及び 2914.38±469.39 ng·h/mL であり、白人（C_{max}：245.77±78.71、304.40±91.48 及び 429.36±172.10 ng/mL、$AUC_{0\text{-}48h}$：1580.40±295.62、1943.69±379.73 及び 2778.10±860.02 ng·h/mL）よ

り高い傾向を示したが、単位体重あたりの投与量で補正した C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}48h}$ は日本人と白人で同様の値であった。ENGAGE AF-TIMI 48 試験のデータを用いた PPK 解析及び Hokusai VTE 試験のデータを用いた PPK 解析により、エドキサバンの薬物動態に対する人種による影響を検討したところ、いずれの PPK 解析でも「アジア人及び非アジア人」が CL/F、V_c/F 及び F1 に対する共変量として選択された。しかし、両試験のデータを用いて構築した各 PPK モデルから推定した、両試験の対象患者におけるエドキサバンの定常状態での曝露量（$AUC_{0\text{-}24h,ss}$、$C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$、$C_{av,ss}$）の経験ベイズ推定値は、いずれも日本人部分集団と全体集団とで類似していた。また、エドキサバンの曝露量の推定値と CL_{CR} 又は体重との関係を両試験それぞれについて検討した結果、いずれも日本人部分集団の曝露量の分布は全体集団の分布に包含されることが確認された。

日本人及び白人健康成人を対象とした単回投与試験において、PT、INR、APTT 及び抗 Xa 活性はいずれも用量増加に伴い最大値（I_{max}）が増加し、日本人と白人との間で大きな差は認められなかった。また、PT 及び APTT のベースラインからの差、INR、並びに抗 Xa 活性は、いずれも血漿中エドキサバン濃度の上昇に伴い直線的に上昇し、その傾きに日本人と白人との間で大きな差は認められなかった。

機構は、エドキサバンの薬物動態及び薬力学の国内外差について、以下のように考える。日本人及び白人健康成人を対象とした単回投与試験において、本薬 60、90 及び 120 mg 投与時の曝露量は白人より日本人の方が高い傾向を示したが、ENGAGE AF-TIMI 48 試験のデータを用いた PPK 解析及び Hokusai VTE 試験のデータを用いた PPK 解析により推定したエドキサバンの曝露量の経験ベイズ推定値は日本人部分集団と全体集団の間で類似していたこと、並びに本薬投与時の PT、INR、APTT 等の薬力学的指標の変動に日本人と白人との間で大きな差は認められなかったことを踏まえるとに大きな国内外差はないと判断できる。

（2）P-gp 阻害薬の併用について

機構は、P-gp阻害薬のうち、ENGAGE AF-TIMI 48試験ではベラパミル、キニジン及びdronedaroneとの併用が、Hokusai VTE試験ではベラパミル及びキニジンとの併用が無作為割付時の用量調整因子として規定されていたのに対し、申請者が提示した用法・用量に関する規定では、アミオダロン塩酸塩（以下、「アミオダロン」）を除くすべてのP-gp阻害薬との併用時には本薬を減量することとされていたことから、P-gp阻害薬併用時の用法・用量に関する規定の妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。エドキサバンの曝露反応関係の解析結果から、エドキサバンの曝露量の増加に伴い、出血リスクが高まることが示されている。そのため、ENGAGE AF-TIMI 48 試験及び Hokusai VTE 試験では、試験開始時点で利用可能であったデータに基づき、用量調整因子とする P-gp 阻害薬及び試験期間中の P-gp 阻害薬併用時の既定（本薬の投与量を半量に減量、本薬の投与を一時中止又は投与量の変更無し）を設定した。

ENGAGE AF-TIMI 48 試験においては、薬物相互作用試験の成績よりエドキサバンの曝露量を増加させることが示されていたベラパミル、キニジン及び dronedarone を用量調整因子として規定した。エリスロマイシン及びケトコナゾールは、薬物相互作用試験の成績よりエドキサバンの曝露量を増加させることが示されており、当該試験の対象被験者において長期投与が必要となる可能性が

低かったことから、併用時には本薬の投与を一時中断する規定とした。また、同じ系統の薬剤で P-gp 阻害作用を有することが報告されていたクラリスロマイシン、イトラコナゾール及びアジスロマイシンについても（Zhang L et al. *Xenobiotica*. 2008, 38:709-24、Dorani H et al. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007, 63:571-81）、エリスロマイシン及びケトコナゾールと同様に長期投与が必要となる可能性が低かったことから、併用時には本薬の投与を一時中断する規定とした。リトナビル、ネルフィナビル、インジナビル、サキナビルは P-gp 阻害作用を示す抗 HIV 薬であり、投与対象である AIDS 患者は、他に多くの併用薬が使用される可能性があること、生命予後が十分予測できない可能性があることから、試験期間中の使用を禁止した。シクロスポリンは、臓器移植、関節リウマチ及び乾癬に対して使用される P-gp 阻害作用を示す薬であり、投与対象となる患者では他に多くの併用薬が使用される可能性があること、特に臓器移植を受ける患者では生命予後が十分予測できない可能性があることから、試験期間中の使用を禁止した。その他の P-gp 阻害薬は、エドキサバンの薬物動態への影響を検討しておらず、併用による出血リスクの上昇の程度、本薬の減量及び投与中断による脳卒中又は全身性塞栓症発現リスクの上昇の程度が予測できなかったことから、併用に関する規定を設けなかった。

Hokusai VTE 試験では、ベラパミル及びキニジンを用量調整因子として規定した。dronedarone、エリスロマイシン、ケトコナゾール、クラリスロマイシン、イトラコナゾール及びアジスロマイシンは、当該試験の対象被験者では抗凝固療法の中断は望ましくないと考えたことから、併用時には本薬の投与量を半量にして投与を継続する規定とした。リトナビル、ネルフィナビル、インジナビル、サキナビル及びシクロスポリンについては、ENGAGE AF-TIMI 48 試験と同様に試験期間中の使用を禁止した。その他の P-gp 阻害薬については、ENGAGE AF-TIMI 48 試験と同様に併用に関する規定を設けなかった。

ENGAGE AF-TIMI 48 試験、Hokusai VTE 試験のそれぞれのデータを用いて実施された PPK 解析の結果から推定された P-gp 阻害薬併用時の血漿中エドキサバン濃度の増加の程度は、薬物相互作用試験の成績ほどではなかった。

以上を踏まえ、本薬の用量調整因子とする P-gp 阻害薬について再度検討した結果、申請時にはアミオダロンを除くすべての P-gp 阻害薬としていたが、併用時に減量を必須とすべき P-gp 阻害薬として、ENGAGE AF-TIMI 48 試験又は Hokusai VTE 試験で併用時に本薬を減量すると規定した薬剤（ベラパミル、キニジン、dronedarone、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、ケトコナゾール及びイトラコナゾール）及び併用禁止と規定した薬剤（リトナビル、ネルフィナビル、インジナビル、サキナビル及びシクロスポリン）に限定することが妥当と考えた。なお、アミオダロンについては、アミオダロンと本薬との併用によりエドキサバンの曝露量は上昇するものの AUC が 1.5 倍に満たないこと、並びアミオダロンの併用を本薬の用量調整因子に設定していない ENGAGE AF-TIMI 48 試験におけるアミオダロン併用の有無別の部分集団解析の結果、併用ありの部分集団で有効性イベント及び出血性イベントの年間発現率が高まる傾向は認められなかったことから、安全性の観点からアミオダロン併用時の本薬の減量は不要と考える。薬物動態への影響を検討していないその他の P-gp 阻害薬については、PPK 解析の結果も踏まえると、ENGAGE AF-TIMI 48 試験及び Hokusai VTE 試験の成績から、減量の必要性を説明することは困難と考えた。

機構は、以下のように考える。本邦で未承認の dronedarone を除くと、ENGAGE AF-TIMI 48 試験及び Hokusai VTE 試験では、ベラパミル及びキニジンの併用が無作為割付時の用量調整因子とされ、本薬の用量が半量に減量された。ENGAGE AF-TIMI 48 試験では、有効性の主要評価項目とした脳卒中又は全身性塞栓症の複合エンドポイントの年間発現率について、本薬 60 mg 群のワルファリン群に対する非劣性が検証され、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年間発現率はいずれもワルファリン群に比べて本薬 60 mg 群が下回る成績が得られており、ベラパミル又はキニジンの併用ありの部分集団においても、有効性及び安全性ともに試験全体の成績と大きく矛盾しない成績が得られている。Hokusai VTE 試験では、有効性の主要評価項目とした症候性 VTE の再発について、本薬群のワルファリン群に対する非劣性が検証され、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割合はいずれもワルファリン群に比べて、本薬群が下回る成績が得られており、ベラパミル又はキニジンの併用ありの部分集団においても、有効性及び安全性ともに試験全体の成績と大きく矛盾しない成績が得られている。以上の ENGAGE AF-TIMI 48 試験及び Hokusai VTE 試験の成績を踏まえると、NVAF 及び VTE 患者で本薬をベラパミル又はキニジンと併用する場合には、これらの試験の規定どおりに本薬を半量に減量することを規定することは妥当と考える。

ベラパミル及びキニジン以外の P-gp 阻害薬の併用については、以下のように考える。薬物相互作用試験で、エリスロマイシンの併用投与（エドキサバンの C_{max} が 68%増加、$AUC_{0\text{-}inf}$ が 85%増加）及びシクロスポリンの併用投与（エドキサバンの C_{max} が 74%増加、$AUC_{0\text{-}inf}$ が 73%増加）によるエドキサバンの曝露量の増加の程度は、ベラパミルの併用投与（エドキサバンの C_{max} が 53%増加、$AUC_{0\text{-}inf}$ が 53%増加）よりも大きく、キニジンの併用投与（エドキサバンの C_{max} が 85%増加、$AUC_{0\text{-}inf}$ が 77%増加）と同程度であるという結果が示されている。ベラパミル及びキニジンを用量調整因子として設定した根拠、並びにこれらの ENGAGE AF-TIMI 48 試験及び Hokusai VTE 試験におけるベラパミル又はキニジンの併用ありの部分集団の成績を踏まえると、曝露量の観点からは、エリスロマイシン及びシクロスポリンについては、ベラパミルやキニジンと同様に本薬と併用する際には本薬を半量に減量する規定とすることが妥当と考える。アミオダロンについては、薬物相互作用試験におけるエドキサバンの曝露量の増加の程度（エドキサバンの C_{max} が 66%増加、$AUC_{0\text{-}inf}$ が 40%増加）はベラパミル及びキニジンより大きくなく、アミオダロン併用時に本薬を半量に減量した場合、ENGAGE AF-TIMI 48 試験及び Hokusai VTE 試験の本薬 60 mg 群と同様の有効性が期待できる根拠がないため、本薬の減量を規定することはできないと考える。しかしながら、薬物相互作用試験でアミオダロン併用によりエドキサバンの曝露量が増加するという成績が得られていることから、治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、患者の状態や背景によっては、本薬を併用しないことや本薬を減量することも考慮すべきであることを注意喚起する必要があると考える。ENGAGE AF-TIMI 48 試験及び Hokusai VTE 試験において減量又は併用禁止を規定した薬剤を含む上記以外の P-gp 阻害薬については、薬物相互作用試験を実施しておらず、併用によりエドキサバンの曝露量がどの程度増加するか不明であるため、減量した際に本薬 60 mg と同等の有効性が得られない可能性があることを考慮すると、ベラパミルやキニジンと同じく本薬を半量に減量するよう規定することが適切とは判断できない。しかしながら、薬物相互作用試験において、複数の P-gp 阻害薬がエドキサバンの曝露量を増加させる結果が得られており、上記以外の P-gp 阻害薬との併用によりエドキサバンの曝露量が増加することが想定されることから、アミオダロンと同様、治療

上の有益性と危険性を十分に考慮し、患者の状態や背景によっては、本薬を併用しないことや本薬を減量することも考慮すべきであることを注意喚起する必要があると考える。

(3) P-gp 阻害薬の併用と他の用量調整因子が重複していた場合のエドキサバンの曝露量増加について

機構は、本薬と P-gp 阻害薬との薬物相互作用試験の結果に比べ、ENGAGE AF-TIMI 48 試験又は Hokusai VTE 試験の成績に基づいた推定結果では、P-gp 阻害薬の併用がエドキサバンの曝露量に与える影響が小さかった理由を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬と P-gp 阻害薬との相互作用は主に消化管で起こり、投与のタイミングが数時間ずれた場合でも影響の程度が変化する可能性があると考えられる。薬物相互作用試験では、治験薬の服薬等が厳密に管理され併用薬は本薬と同時に投与されている一方、ENGAGE AF-TIMI 48 試験及び Hokusai VTE 試験では、併用薬が処方されている期間内に薬物濃度測定用採血を実施した場合に併用ありとみなしており、必ずしも本薬と同時に投与されているわけではなかったため、P-gp 阻害薬の投与タイミングの違い等がエドキサバンの曝露量に与える影響が小さかった理由として考えられる。

機構は、ENGAGE AF-TIMI 48 試験又は Hokusai VTE 試験の成績に基づいた PPK 解析による P-gp 阻害薬を併用したときのエドキサバンの曝露量の推定結果は、P-gp 阻害薬の投与タイミングの違いにより P-gp 阻害薬の影響を過小評価したものである可能性があるため、実際の臨床で P-gp 阻害薬を併用した際には、ENGAGE AF-TIMI 48 試験又は Hokusai VTE 試験の成績に基づいた PPK 解析による推定結果よりもエドキサバンの曝露量が増加する可能性があると考える。そのため、用量調整因子が重複した場合に、P-gp 阻害薬併用時のエドキサバンの曝露量の増加が薬物相互作用試験で得られた結果と同程度であっても更なる注意喚起は必要ないのか、エドキサバンの曝露量の観点から説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。P-gp 阻害薬のうち、薬物相互作用試験においてエドキサバンの AUC 増加の程度が最小であったベラパミル又は増加の程度が最大であったケトコナゾールで認められたエドキサバンの曝露量の増加が、ENGAGE AF-TIMI 48 試験及び Hokusai VTE 試験の対象患者で認められた場合を仮定し、すべての用量調整因子が重複した場合のエドキサバンの AUC を評価した。用量調整因子がない患者に本薬 60 mg を投与したときに対する用量調整因子をすべて有する患者に本薬 30 mg を投与したときの AUC の比は、ENGAGE AF-TIMI 48 試験で 1.29～1.57、Hokusai VTE 試験で 1.41～1.73 と推定された。ただし、AUC が最大であった ENGAGE AF-TIMI 48 試験の 60 mg 群の用量調整因子がない部分集団を基準とした場合の、Hokusai VTE 試験の用量調整因子をすべて有する部分集団に 30 mg を投与したときの AUC の比は、1.14～1.39 であった。以上より、用量調整因子が重複した患者に 30 mg を投与した際の曝露量は、用量調整因子がない患者に 60 mg を投与した際よりも大きくなったものの、ENGAGE AF-TIMI 48 試験の本薬 60 mg 群の用量調整因子がない患者と比較した場合は、AUC の比は 1.14～1.57 であり、その影響は限定的と考えた。添付文書では、既に「併用注意」の項に P-gp 阻害薬併用時のエドキサバンの血漿中濃度上昇とそれに伴う出血リスクの増大の可能性について記載し、「薬物相互作用」の項に P-gp 阻害薬併用時のエドキサバンの曝露量の上昇について記載している。したがって、現在の添付文書の注意喚起は十分であり、用量調整因子が重なった場合のさらなる注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。P-gp 阻害薬併用時のエドキサバンの曝露量の増加が薬物相互作用試験で得られた結果と同程度であると仮定すると、用量調整因子のない患者に 60 mg を投与したときに対する用量調整因子をすべて有する患者に 30 mg を投与したときの AUC の比は、ENGAGE AF-TIMI 48 試験では最大で 1.57、Hokusai VTE 試験では最大で 1.73 と申請者が推定していることから、用量調整因子をすべて有する患者に本薬を投与する場合は、NVAF 患者及び VTE 患者ともに 30 mg に減量した場合でも、60 mg を投与したときの曝露量より大きくなる可能性があることに留意する必要がある。用量調整因子をすべて有する患者に対する注意喚起の必要性については、本薬の安全性の観点からの検討も踏まえた上で判断する（「4.（iii）【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】＜審査の概略＞（2）本薬の有効性及び用法・用量について」及び「4. （iii）【静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺塞栓症）の治療及び再発抑制】＜審査の概略＞（2）本薬の有効性及び用法・用量について」の項参照）。

（4）高度腎機能障害（CL_{CR} 15 mL/min 以上 30mL/min 未満）を有する患者に対する投与及び減量用量の妥当性について

申請者は、高度腎機能障害（CL_{CR} 15 mL/min 以上 30mL/min 未満）を有する患者に対する本薬の投与の妥当性について、以下のように説明した。日本 SRI NVAF P3 試験の結果、CL_{CR} 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の被験者に本薬 15 mg を投与したときの血漿中エドキサバン濃度の分布は、CL_{CR} 50 mL/min 以上の被験者に本薬 30 及び 60 mg（用量調整因子を有する場合は 15 及び 30 mg）を投与したときの分布とほぼ重なっていた。また、ENGAGE AF-TIMI 48 試験と日本 SRI NVAF P3 試験のデータを併合した PPK 解析を行い、経験ベイズ推定に基づいて日本 SRI NVAF P3 試験の被験者の定常状態でのエドキサバンの曝露量の推定値を算出したところ、CL_{CR} が 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の日本人 NVAF 患者に本薬 15 mg を投与したときの $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ の推定値は 1240±251 ng·h/mL であり、正常腎機能又は軽度腎機能障害を有する日本人 NVAF 患者に対して腎機能以外の用量調整因子により 30 mg に減量して投与したときの $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ の推定値（1610±186 ng･h/mL）より 23%低かったが、大きく異なるものではないと考えた。以上の検討結果及び ENGAGE AF-TIMI 48 試験では 60 mg 群で 30 mg に減量した場合でも有効性は認められていることから、CL_{CR} が 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の日本人 NVAF 患者に本薬 15 mg を投与したときにも有効性は期待できると考えた。

Hokusai VTE 試験のデータを用いて構築した PPK モデルを用い、VTE 患者（CL_{CR} が 15 mL/min 以上 30 mL/min 以下及び体重が 40 kg 以上 70 kg 以下）に本薬 15 mg を 1 日 1 回投与したときの AUC_{ss} をシミュレーションしたところ、Hokusai VTE 試験のデータを用いた PPK 解析により推定した VTE 患者（CL_{CR} が 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下）に本薬 30 mg を投与したときの AUC_{ss} の経験ベイズ推定値（1300 ng·h/mL）の 54.3～88.6%であった。この推定結果から、CL_{CR} が 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の VTE 患者に対し本薬 15 mg を 1 日 1 回投与とすることで、一定の有効性は期待できるものと考えた。

機構は、以下のように考える。高度腎機能障害（CL_{CR} 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満）を有する日本人 NVAF 患者に本薬 15 mg を投与したとき、及び正常腎機能又は軽度腎機能障害を有する日本人 NVAF 患者に腎機能以外の用量調整因子により本薬 30 mg を投与したときの AUC の推定結果

を踏まえると、高度腎機能障害を有する日本人 NVAF 患者に本薬 15 mg を投与したときの曝露量は、正常腎機能又は軽度腎機能障害を有する NVAF 患者に腎機能以外の用量調整因子により本薬 30 mg を投与したときの曝露量を下回る可能性があることから、曝露量の観点からは、ENGAGE AF-TIMI 48 試験において用量調整因子を有する患者に本薬 30 mg を投与したときと同等の有効性が得られない可能性があると考える。VTE 患者でも、高度腎機能障害を有する患者に本薬 15 mg を投与したときの曝露量は、CL_{CR} が 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下の患者に本薬 30 mg を投与したときの曝露量を下回る可能性があることから、曝露量の観点からは、Hokusai VTE 試験において用量調整因子を有する患者に本薬 30 mg を投与したときと同等の有効性が得られない可能性があると考える。高度腎機能障害を有する NVAF 患者及び VTE 患者は、腎機能が正常な NVAF 患者及び VTE 患者よりも出血リスク及び血栓塞栓リスクが高いことから、高度腎機能障害患者に対する本薬の投与の可否及び当該患者に対する用法・用量の妥当性については、当該患者における本薬の有効性及び安全性の観点からの検討も踏まえた上で判断する（「4.（iii）【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】＜審査の概略＞（2）5）③CL_{CR} 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の患者への投与及び減量用量について」及び「4. （iii）【静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺塞栓症）の治療及び再発抑制】＜審査の概略＞（2）6）③CL_{CR} 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の患者への投与について」の項参照））。

（iii）有効性及び安全性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

本申請においては、表 6 の臨床試験成績が有効性及び安全性に関する資料として提出された。

表 6：有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

試験区分	資料区分	試験名（治験実施計画書番号）	対象患者
前期第Ⅱ相試験	評価	日本 NVAF P2a（DU176b-03） 日本 NVAF P2a 低用量（DU176b-05）	日本人 NVAF 患者
後期第Ⅱ相試験	評価	日本NVAF P2b（DU176b-C-J225）	日本人 NVAF 患者
	参考	欧米NVAF P2b（DU176b-PRT018）	外国人 NVAF 患者
	参考	アジアNVAF P2b（DU176b-C-J226）	外国人 NVAF 患者
第Ⅲ相試験	評価	ENGAGE AF-TIMI 48（DU176b-C-U301）	日本人を含む AF 患者
		日本SRI NVAF P3（DU176b-C-J307）	日本人 NVAF 患者
		日本SRI DVT P3（DU176b-B-J306）	日本人下肢整形外科手術施行患者
	評価	Hokusai VTE（DU176b-D-U305）	日本人を含む急性症候性 VTE 患者

【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】

＜提出された資料の概略＞

AF 又は NVAF 患者を対象に実施された主な臨床試験の成績を以下に示す（薬物動態及び薬力学については、「（ii）臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

（1）第Ⅱ相試験

1）国内前期第Ⅱ相試験（日本 NVAF P2a 試験、5.3.5.2-1、実施期間 20[redacted] 年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月）

日本人の NVAF 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を探索的に検討する目的で、非盲検非対照用量漸増試験が国内 9 施設で実施された（目標被験者数：30 例）。本薬は 30 mg 1 日 2 回 2 週間経口投与から開始され、忍容性に問題が認められない場合に、45 mg 1 日 2 回 4 週間経口投与、60 mg 1 日 2 回 4 週間経口投与の順に増量することとされた。

主な組入れ基準は、過去 1 年以内に 1 週間以上の間隔をおいた 2 回以上の心房細動が確認された NVAF 患者で、脳卒中の危険因子（高血圧、糖尿病、冠動脈疾患、うっ血性心不全）を、20 歳以上 60 歳未満であれば 1 つ有する患者、60 歳以上 75 歳未満であれば 1 つ有するか 1 つも有さない患者とされた。除外基準として、脳卒中又は一過性脳虚血発作（以下、「TIA」）の既往のある患者、リウマチ性弁膜疾患を合併した患者、心臓弁手術の施行歴のある患者、血清クレアチニン 1.5 mg/dL 超の患者等が設けられた。抗血小板薬、抗凝固薬、血栓溶解薬、静脈内投与の抗不整脈薬の併用は禁止された。

本試験に登録された 32 例に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。29 例で本薬 45 mg 1 日 2 回に増量され、26 例で 60 mg 1 日 2 回に増量された。

安全性について、出血性イベントの発現割合は、30 mg 投与時 18.8%（6/32 例）、45 mg 投与時 20.7%（6/29 例）、60 mg 投与時 26.9%（7/26 例）であった。大出血[1]は認められず、臨床的に重要な出血[2]は、30 mg 投与時で 1 例（鼻出血）、45 mg 投与時で 1 例（鼻出血）、60 mg 投与時で 1 例（血尿）に認められた。

有害事象の発現割合は、30 mg 投与時 40.6%（13/32 例）、45 mg 投与時 48.3%（14/29 例）、60 mg 投与時 34.6%（9/26 例）であった。いずれかの用量で 5%以上発現した有害事象は、尿中血陽性（30 mg 投与時 9.4%、45 mg 投与時 10.3%、60 mg 投与時 11.5%、以下同順）、鼻出血（9.4%、13.8%、3.8%）、歯肉出血（9.4%、3.4%、0%）、鼻咽頭炎（3.1%、6.9%、0%）、上気道の炎症（6.3%、3.4%、0%）、白血球数増加（0%、6.9%、0%）であった。

重篤な有害事象は、45 mg 投与時で 1 例（失神）に認められた。死亡は認められなかった。

有害事象の発現による投与中止は、30 mg 投与時で 3 例（歯肉出血・鼻出血、肝機能異常、鼻出血・肝機能検査異常各 1 例）、45 mg 投与時で 4 例（頭痛・知覚過敏、鼻出血、血尿、失神各 1 例）に認められた。

有効性について、血栓塞栓性イベント（無症候性のものも含む）は認められなかった。

2）国内前期第Ⅱ相試験（低用量）（日本 NVAF P2a 低用量試験、5.3.5.2-2、実施期間 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月）

日本人の NVAF 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を探索的に検討する目的で、非盲検非対照用量漸増試験が国内 9 施設で実施された（目標被験者数：20 例）。本薬は 5 mg 1 日

[1] 「致死的な出血」、「ヘモグロビン量が 2 g/dL 以上低下する出血」、「4 単位（約 800mL）以上の全血輸血又は赤血球の成分輸血を必要とする出血」、及び「頭蓋内、脊髄内、眼内（球結膜下出血を除く）、後腹膜、関節内、心膜等の懸念される部位の出血」

[2] 大出血に該当しない、「長径が 5 cm 以上の血腫」、「外的な要因がなく発現し、5 分以上継続する鼻出血あるいは歯肉の出血」、「消化管出血」、「24 時間以降も消失しない肉眼的血尿」及び「その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験薬の投与を中止する必要があると判断した出血」

1 回 2 週間経口投与から開始され、忍容性に問題が認められない場合に、15 mg 1 日 1 回 2 週間経口投与、30 mg 1 日 1 回 2 週間経口投与の順に増量することとされた。

主な組入れ基準は、過去 1 年以内に 1 週間以上の間隔をおいた 2 回以上の心房細動が確認された NVAF 患者で、20 歳以上 60 歳未満で脳卒中の危険因子（高血圧、糖尿病、冠動脈疾患、うっ血性心不全）を 1 つ以上有する患者、又は 60 歳以上 80 歳未満の患者とされた。除外基準として、脳卒中又は TIA の既往のある患者、リウマチ性弁膜疾患を合併した患者、心臓弁手術の施行歴のある患者、血清クレアチニン 1.5 mg/dL 超の患者等が設けられた。抗血小板薬、抗凝固薬、血栓溶解薬、その他の血栓形成に影響を及ぼす薬剤、静脈内投与の抗不整脈薬の併用は禁止された。

本試験に登録された 24 例に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。23 例で本薬 15 mg 1 日 1 回に増量され、23 例で 30 mg 1 日 1 回に増量された。

安全性について、出血性イベントの発現割合は、5 mg 投与時 0%（0/24 例）、15 mg 投与時 0%（0/23 例）、30 mg 投与時 13.0%（3/23 例）であった。大出血[1]及び臨床的に重要な出血[2]は認められなかった。

有害事象の発現割合は、5 mg 投与時 16.7%（4/24 例）、15 mg 投与時 21.7%（5/23 例）、30 mg 投与時 34.8%（8/23 例）であった。2 例以上発現した有害事象は、消化不良（5 mg 投与時 1 例、15 mg 投与時 1 例、30 mg 投与時 0 例、以下同順）、血中トリグリセリド増加（1 例、1 例、0 例）、血中尿素増加（0 例、1 例、1 例）であった。

重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。

有害事象の発現による投与中止は、5 mg 投与時で 1 例（齲歯）に認められた。

有効性について、血栓塞栓性イベント（無症候性のものも含む）は認められなかった。

3）国内後期第Ⅱ相試験（日本 NVAF P2b 試験、5.3.5.1-2、実施期間 2007 年 4 月～2008 年 7 月）

日本人の NVAF 患者を対象に、本薬とワルファリンカリウムの安全性を比較する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験（ワルファリン群に割付けられた被験者は非盲検）が国内 61 施設で実施された（目標被験者数：各群 125 例、計 500 例）。無作為化においては、登録時のワルファリンの予防的治療の有無を割付調整因子とした最小化法が用いられた。

本薬群では、本薬 30、45 又は 60 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与することとされた。ワルファリン群では、PT-INR が 2.0 以上 3.0 以下（70 歳以上の被験者では 1.6 以上 2.6 以下）となるようにワルファリンカリウムを 1 日 1 回 12 週間経口投与することとされた。なお、ワルファリンの予防的治療を受けておらず、本薬群に割付けられた患者以外は、割付後、調整期を設けて PT-INR を確認し、その後、治験薬を 12 週間投与する治療期を開始した。調整期は、以下の方法で実施された。登録時にワルファリンの予防的治療を受けていなかった患者は、ワルファリン群に割付けられた場合に調整期に入り、PT-INR が 2.0 以上 3.0 以下（70 歳以上の被験者では 1.6 以上 2.6 以下）となるようにワルファリンを最大 6 週間投与された。登録時にワルファリンの予防的治療を受けていた患者は、PT-INR が 2.0 以上で本薬群に割付けられた場合、又は PT-INR が 2.0 以上 3.0 以下（70 歳以上の患者は 1.6 以上 2.6 以下）の範囲になくワルファリン群に割付けられた場合に、調整期に入った。前者は、PT-INR が 2.0 未満となるまで

ワルファリン投与を中止又は減量投与され、後者は、PT-INR が 2.0 以上 3.0 以下（70 歳以上の被験者では 1.6 以上 2.6 以下）となるようにワルファリンを最大 6 週間投与された。

主な組入れ基準は、過去 1 年以内に 1 週間以上の間隔をおいた 2 回以上の心房細動が確認された NVAF 患者で、塞栓症の危険因子（高血圧、糖尿病、うっ血性心不全、脳梗塞又は TIA の既往（同意取得前 30 日以内の発症例は除く）、75 歳以上）を 1 つ以上有する患者とされた。除外基準として、リウマチ性弁膜疾患を合併した患者、心臓弁手術の施行歴のある患者、血清クレアチニン 1.5 mg/dL 超の患者、同意取得前 30 日以内に脳梗塞又は TIA を発症した患者等が設けられた。抗血小板薬（100 mg/日以下のアスピリンを除く）、抗凝固薬、ビタミン K 製剤、血栓溶解薬、その他の血栓形成に影響を及ぼす薬剤、静脈内投与の抗不整脈薬の併用は禁止された。

出血性イベント及び血栓塞栓性イベントは、独立したイベント評価委員会が盲検下で評価した。

無作為化された 536 例（本薬 30 mg 群 135 例、本薬 45 mg 群 135 例、本薬 60 mg 群 132 例、ワルファリン群 134 例、以下同順）のうち、治験薬未投与例等を除いた 525 例（131 例、134 例、131 例、129 例）が Full Analysis Set（以下、「FAS」）とされ、そのうち治療期に移行した 519 例（130 例、134 例、130 例、125 例）が FAS 治療期移行例とされた。FAS 治療期移行例における安全性及び有効性の結果を以下に示す。

安全性について、出血性イベントの発現割合は、本薬 30 mg 群 18.5%（24/130 例）、本薬 45 mg 群 22.4%（30/134 例）、本薬 60 mg 群 27.7%（36/130 例）、ワルファリン群 20.0%（25/125 例）であった。大出血[3]は、本薬 45 mg 群で 3 例（胃腸出血 2 例、痔出血 1 例）、本薬 60 mg 群で 2 例（便潜血、脳出血各 1 例）に認められた。臨床的に重要な出血[4]は、本薬 30 mg 群で 2 例（皮下出血、胃腸出血各 1 例）、本薬 45 mg 群で 4 例（皮下出血 2 例、鼻出血、歯肉出血各 1 例）、本薬 60 mg 群で 5 例（鼻出血 2 例、歯肉出血、血尿、皮下血腫各 1 例）、ワルファリン群で 4 例（鼻出血 2 例、皮下血腫、皮下出血各 1 例）に認められた。

有害事象の発現割合は、本薬 30 mg 群 65.4%（85/130 例）、本薬 45 mg 群 76.9%（103/134 例）、本薬 60 mg 群 79.2%（103/130 例）、ワルファリン群 70.4%（88/125 例）であった。いずれかの群で 5%以上発現した有害事象は、尿中血陽性（本薬 30 mg 群 13.1%、本薬 45 mg 群 17.9%、本薬 60 mg 群 23.1%、ワルファリン群 14.4%、以下同順）、鼻咽頭炎（14.6%、18.7%、11.5%、14.4%）、鼻出血（5.4%、10.4%、12.3%、4.8%）、尿中ブドウ糖陽性（3.8%、6.7%、4.6%、5.6%）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（以下、「γ-GTP」）増加（5.4%、6.7%、5.4%、3.2%）、皮下出血（5.4%、4.5%、6.2%、4.8%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）増加（4.6%、6.7%、3.1%、1.6%）、血中トリグリセリド増加（0.8%、3.7%、3.8%、7.2%）、尿中蛋白陽性（2.3%、4.5%、2.3%、6.4%）であった。

死亡は、本薬 60 mg 群で 1 例（脳出血）、ワルファリン群で 1 例（突然死）に認められた。死亡以外の重篤な有害事象は、本薬 30 mg 群で 4 例（歯牙破折、間質性肺疾患、心房細動、一

[3] 「致死的な出血」、「ヘモグロビン量が 2 g/dL 以上低下する臨床的に明らかな出血」、「4 単位（約 800mL）以上の全血輸血又は赤血球の成分輸血を必要とする出血」、及び「頭蓋内、脊髄髄腔内、眼内（球結膜下出血を除く）、後腹膜、関節内、心膜等の懸念される部位の出血」

[4] 大出血に該当しない、「長径が 5 cm 以上の血腫」、「外的な要因がなく発現し、5 分以上継続する鼻出血あるいは歯肉の出血」、「消化管出血」、「24 時間以降も消失しない肉眼的血尿」、「無症候性脳出血」及び「その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験薬の投与を中止する必要があると判断した出血」

過性脳虚血発作各 1 例）、本薬 45 mg 群で 2 例（結腸癌、脳梗塞各 1 例）、本薬 60 mg 群で 1 例（血尿）、ワルファリン群で 6 例（うっ血性心不全、脊椎転移、心不全、ネフローゼ症候群、良性前立腺肥大症、上気道の炎症各 1 例）に認められた。

有害事象の発現による投与中止は、本薬 30 mg 群で 4 例（皮膚炎・貨幣状湿疹、変形性脊椎炎、糖尿病性網膜症、胃腸出血各 1 例）、本薬 45 mg 群で 8 例（腎機能障害、痔出血、鼻出血、振戦、AST 増加・γ-GTP 増加・血中乳酸脱水素酵素増加、胃腸出血、γ-GTP 増加・アラニン・アミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）増加・AST 増加、骨膜炎各 1 例）、本薬 60 mg 群で 4 例（歯肉出血、胃腸障害、頭痛、眼痛各 1 例）、ワルファリン群で 2 例（歯の障害、意識消失各 1 例）に認められた。

有効性について、血栓塞栓性イベントは、本薬 45 mg 群で 1 例（脳梗塞症）に認められた。

4）欧米第Ⅱ相試験（欧米 NVAF P2b 試験、5.3.5.1-3、実施期間 2007 年 7 月～2008 年 6 月）

外国人の NVAF 患者を対象に、本薬とワルファリンの安全性を比較する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験（ワルファリン群に割付けられた被験者は非盲検）が海外 107 施設で実施された（目標被験者数 : 試験計画時は各群[redacted]例、計[redacted]例とされたが、20[redacted]年[redacted]月に各群 200 例、計 1000 例へ変更）。本薬群では、本薬 30 mg を 1 日 1 回、60 mg を 1 日 1 回、30 mg を 1 日 2 回又は 60 mg を 1 日 2 回 3 ヵ月間経口投与することとされた。ワルファリン群は、5 mg/日以下から開始し、PT-INR が 2.0 以上 3.0 以下となるようにワルファリンを 1 日 1 回 3 ヵ月間経口投与することとされた。

主な組入れ基準は、スクリーニング時及びベースライン時に心房細動が認められる持続性の NVAF 患者で、$CHADS_2$ スコア（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の既往の有無を点数化する AF 患者の血栓塞栓症発症リスクの評価スコア）が 2 点以上の患者とされた。除外基準として、僧帽弁疾患を有する患者、心臓弁手術の既往を有する患者、機械弁又は生体弁を使用している患者、CL_{CR} 30 mL/min 未満の患者等が設けられた。抗凝固薬、血栓溶解薬、抗血小板薬（100 mg/日以下のアスピリンを除く）の併用は禁止された。

出血性イベントは、独立したイベント評価委員会が盲検下で評価した。

無作為化された 1146 例（本薬 30 mg 1 日 1 回群 235 例、本薬 30 mg 1 日 2 回群 245 例、本薬 60 mg 1 日 1 回群 235 例、本薬 60 mg 1 日 2 回群 180 例[5]、ワルファリン群 251 例、以下同順）のうち、治験薬が少なくとも 1 回は投与された 1143 例（235 例、244 例、234 例、180 例、250 例）が安全性解析対象集団とされ、安全性及び有効性の解析対象とされた。なお、治験中止例は 254 例（35 例、37 例、30 例、128 例、24 例）であり、主な中止理由は、有害事象（11 例、11 例、14 例、13 例、5 例）、独立データモニタリング委員会の勧告（0 例、0 例、0 例、100 例、0 例）であった。

安全性について、出血性イベントの発現割合は、本薬 30 mg 1 日 1 回群 5.5%（13/235 例）、本薬 30 mg 1 日 2 回群 12.7%（31/244 例）、本薬 60 mg 1 日 1 回群 7.3%（17/234 例）、本薬 60

[5] 20[redacted]年[redacted]月の独立データモニタリング委員会の勧告に基づき、本薬 60 mg 1 日 2 回群への新規症例の割付及び投与継続が試験実施中に中止された。

mg 1 日 2 回群 18.3%（33/180 例）、ワルファリン群 8.0%（20/250 例）であった。大出血[6]は、本薬 30 mg 1 日 2 回群で 5 例（胃腸出血 3 例、頭蓋内出血、出血性卒中各 1 例）、本薬 60 mg 1 日 1 回群で 1 例（脳出血）、本薬 60 mg 1 日 2 回群で 6 例（胃腸出血 2 例、鼻出血・貧血 1 例、くも膜下出血、出血性胃潰瘍、不正子宮出血各 1 例）、ワルファリン群で 1 例（鼻出血）に認められた。

有害事象の発現割合は、本薬 30 mg 1 日 1 回群 40.4%（95/235 例）、本薬 30 mg 1 日 2 回群 39.8%（97/244 例）、本薬 60 mg 1 日 1 回群 42.3%（99/234 例）、本薬 60 mg 1 日 2 回群 45.6%（82/180 例）、ワルファリン群 46.0%（115/250 例）であった。いずれかの群で 2%以上発現した有害事象は、歯肉出血（本薬 30 mg 1 日 1 回群 0.4%、本薬 30 mg 1 日 2 回群 2.0%、本薬 60 mg 1 日 1 回群 0.9%、本薬 60 mg 1 日 2 回群 2.2%、ワルファリン群 0%、以下同順）、無力症（0.4%、0.8%、0%、2.2%、0.4%）、末梢性浮腫（1.3%、2.9%、0.4%、0%、0.8%）、高ビリルビン血症（0%、0.4%、0%、3.3%、0%）、気管支炎（0%、0%、2.1%、0.6%、0%）、尿路感染（2.6%、2.5%、0.9%、1.1%、0.8%）、挫傷（1.3%、0.4%、0%、2.2%、1.2%）、血中尿素増加（0.9%、0.4%、2.1%、1.1%、2.0%）、γ-GTP 増加（2.1%、1.2%、2.1%、2.2%、1.2%）、高血糖（1.3%、2.9%、0.9%、0.6%、0.8%）、背部痛（0.9%、1.2%、2.1%、0.6%、0.4%）、浮動性めまい（0.4%、2.0%、0.9%、1.1%、0.4%）、頭痛（1.7%、1.6%、2.6%、2.2%、1.6%）、血尿（1.3%、2.9%、1.3%、6.1%、1.6%）、鼻出血（2.6%、2.0%、1.7%、3.9%、2.4%）、高血圧（1.3%、0.4%、2.1%、0.6%、0.8%）、ウイルス性気道感染（1.3%、1.2%、1.3%、0%、2.0%）、血中クレアチニン増加（0.9%、0.4%、1.3%、0.6%、2.4%）、血圧上昇（0.9%、0.8%、0.9%、1.7%、2.4%）、INR 増加（0%、0.4%、0.9%、0%、7.2%）、プロトロンビン時間延長（0%、0%、0%、0%、3.6%）、糖尿病（1.7%、1.2%、0.9%、0.6%、2.0%）であった。

死亡は、本薬 30 mg 1 日 1 回群で 5 例（急性心筋梗塞 2 例、急性心不全、肺塞栓症、心筋線維症各 1 例）、本薬 30 mg 1 日 2 回群で 4 例（左室不全、頭蓋内出血、冠動脈不全、出血性卒中各 1 例）、本薬 60 mg 1 日 1 回群で 1 例（急性心筋梗塞）、ワルファリン群で 3 例（心血管障害、脳出血・大脳脈血栓症、脳出血各 1 例）に認められた。

死亡以外の重篤な有害事象は、本薬 30 mg 1 日 1 回群で 5 例（尿路感染・過量投与、虚血性脳卒中、心原性ショック・心室細動・肺水腫、不安定狭心症・高血圧・腸管アンギナ、慢性閉塞性肺疾患各 1 例）、本薬 30 mg 1 日 2 回群で 13 例（胃腸出血、うっ血性心不全・心筋症、呼吸困難・肺塞栓症、鎖骨骨折、不安定狭心症、胃新生物、血腫、糖尿病性ニューロパシー・糖尿病性血管障害、血腫感染、胃腸出血、慢性胆嚢炎、一過性脳虚血発作、胃腸出血各 1 例）、本薬 60 mg 1 日 1 回群で 15 例（不安定狭心症、心筋梗塞各 3 例、脳出血、浮動性めまい、心不全、血尿、ヘモグロビン減少、高血圧、腸閉塞、大動脈瘤、急性肺水腫各 1 例）、本薬 60 mg 1 日 2 回群で 14 例（虚血性脳卒中 2 例、心房細動、貧血、くも膜下出血、胃腸出血・十二指腸潰瘍、喀血、胃潰瘍・出血性胃潰瘍、うっ血性心不全、不正子宮出血、不安定狭心症、血尿、コントロール不良の糖尿病、胃腸出血・胃癌各 1 例）、ワルファリン群で 8 例（虚血性脳卒中 3 例、鼻出血、感音性難聴、一過性脳虚血発作、糖尿病、上肢骨折各 1 例）に認められた。

[6] 「致死的な出血」、「ヘモグロビン量が 2 g/dL 以上低下する出血」、「2 単位（約 800mL）以上の全血輸血又は濃厚赤血球輸血を必要とする出血」、「ヘモグロビン量が 1 g/dL 以上低下し、1 単位（約 400mL）以上の全血輸血又は濃厚赤血球輸血を必要とする出血」及び「頭蓋内、髄腔内、眼内、後腹膜、関節内、心膜の出血、及びコンパートメント症候群を伴う筋肉内の出血」

有害事象の発現による投与中止は、本薬 30 mg 1 日 1 回群で 12 例（異常感、医薬品副作用、肝酵素上昇、慢性膵炎、AST 増加、乾癬、びらん性胃炎、慢性リンパ性白血病、肝障害、急性心不全、虚血性脳卒中、高血圧各 1 例）、本薬 30 mg 1 日 2 回群で 11 例（胃腸出血 3 例、アレルギー性皮膚炎、慢性胆嚢炎、うっ血性心不全、呼吸困難、胃新生物、血腫、糖尿病性血管障害、出血性卒中各 1 例）、本薬 60 mg 1 日 1 回群で 14 例（貧血、AST 増加、血尿、腎新生物、γ-GTP 増加、腹痛、上腹部痛、甲状腺機能亢進症、脳出血、浮動性めまい、ヘモグロビン減少、心筋梗塞、大動脈瘤、急性肺水腫各 1 例）、本薬 60 mg 1 日 2 回群で 15 例（血尿、胃腸出血各 2 例、血腫、気道感染、ALT 増加、靭帯捻挫、アレルギー性皮膚炎、好中球減少症、不正子宮出血、くも膜下出血、喀血、出血性胃潰瘍、虚血性脳卒中各 1 例）、ワルファリン群で 6 例（喀血、着色尿、血尿、血中クレアチニン増加、心血管障害、虚血性脳卒中各 1 例）に認められた。

有効性について、重大な心血管系イベント（虚血性又は出血性脳卒中、全身性塞栓症、心筋梗塞、心血管死、すべての心疾患による入院）の発現割合は、本薬 30 mg 1 日 1 回群 1.7%（4/235 例）、本薬 30 mg 1 日 2 回群 2.5%（6/244 例）、本薬 60 mg 1 日 1 回群 4.3%（10/234 例）、本薬 60 mg 1 日 2 回群 1.1%（2/180 例）、ワルファリン群 2.4%（6/250 例）であった。

5）アジア第Ⅱ相試験（アジア NVAF P2b 試験、5.3.5.1-4、実施期間 2007 年 10 月～2008 年 10 月）

外国人の NVAF 患者を対象に、本薬とワルファリンナトリウムの安全性を比較する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験（ワルファリン群に割付けられた被験者は非盲検）が台湾、韓国、香港及びシンガポールの計 25 施設で実施された（目標被験者数：各群 100 例、計 300 例）。本薬群では、本薬 30 又は 60 mg を 1 日 1 回 3 ヵ月間経口投与することとされた。ワルファリン群では、PT-INR が 2.0 以上 3.0 以下となるようにワルファリンナトリウムを 1 日 1 回 3 ヵ月間経口投与することとされた。

主な組入れ基準は、無作為化前 6 ヵ月以内に 1 週間超の間隔をおいた 2 回の心房細動が記録された NVAF 患者で、$CHADS_2$ スコアが 1 点以上の患者とされた。除外基準として、僧帽弁疾患を有する患者、心臓弁手術の既往を有する患者、機械弁又は生体弁を使用している患者、血清クレアチニン 1.5 mg/dL 以上の患者等が設けられた。抗凝固薬、血栓溶解薬、抗血小板薬（100 mg/日以下のアスピリンは除く）、静脈内投与の抗不整脈薬の併用は禁止された。

出血性イベント及び血栓塞栓性イベントは、独立したイベント評価委員会が盲検下で評価した。

無作為化された 235 例（本薬 30 mg 群 79 例、本薬 60 mg 群 80 例、ワルファリン群 76 例、以下同順）のうち、治験薬が少なくとも 1 回は投与された 234 例（79 例、80 例、75 例）が安全性解析対象集団及び FAS とされ、安全性及び有効性の解析対象とされた。

安全性について、出血性イベント（大出血 [7]、臨床的に重要な出血 [8]、小出血）の発現割合は、本薬 30 mg 群 20.3%（16/79 例）、本薬 60 mg 群 23.8%（19/80 例）、ワルファリン群 29.3%（22/75 例）であった。大出血[7]は、ワルファリン群で 2 例（上部消化管出血、網膜出血各 1 例）

[7] 「致死的な出血」、「ヘモグロビン量が 2 g/dL 以上低下する出血」、「800 mL 以上の全血輸血又は濃厚赤血球輸血を必要とする出血」、及び「頭蓋内、髄腔内、眼内、後腹膜、関節内、心膜の出血、及びコンパートメント症候群を

に認められた。臨床的に重要な出血[8]は、本薬 60 mg 群で 6 例（歯肉出血 4 例、血尿 2 例、変色便 1 例（重複あり））、ワルファリン群で 3 例（直腸出血、痔出血、結膜出血、血尿各 1 例（重複あり））に認められた。

有害事象の発現割合は、本薬 30 mg 群 78.5%（62/79 例）、本薬 60 mg 群 81.3%（65/80 例）、ワルファリン群 78.7%（59/75 例）であった。いずれかの群で 5%以上発現した有害事象は、尿中血陽性（本薬 30 mg 群 11.4%、本薬 60 mg 群 15.0%、ワルファリン群 9.3%、以下同順）、血尿（11.4%、12.5%、18.7%）、浮動性めまい（8.9%、10.0%、1.3%）、頭痛（6.3%、7.5%、2.7%）、歯肉出血（5.1%、7.5%、0%）、高脂血症（7.6%、5.0%、1.3%）、ALT 増加（7.6%、1.3%、1.3%）、上気道感染（1.3%、7.5%、6.7%）、AST 増加（6.3%、1.3%、0%）、糖尿病（6.3%、2.5%、0%）、咳嗽（6.3%、3.8%、6.7%）、胸部不快感（5.1%、2.5%、4.0%）、労作性呼吸困難（5.1%、0%、0%）、末梢性浮腫（1.3%、5.0%、2.7%）、鼻咽頭炎（1.3%、5.0%、1.3%）、背部痛（1.3%、5.0%、1.3%）、下痢（0%、1.3%、6.7%）であった。

死亡は、本薬 60 mg 群で 2 例（心不全、胃癌・転移性肝癌）、ワルファリン群で 1 例（上部消化管出血）に認められた。死亡以外の重篤な有害事象は、本薬 30 mg 群で 3 例（うっ血性心不全、冠動脈疾患、陰嚢水腫各 1 例）、本薬 60 mg 群で 8 例（心不全、肝の悪性新生物、狭心症、骨折、脳振盪・背部損傷・頚部損傷、歯肉出血、コントロール不良の糖尿病、自殺企図各 1 例）、ワルファリン群で 4 例（高血圧性クリーゼ、結腸ポリープ、うっ血性心不全、肺炎各 1 例）に認められた。

有害事象の発現による投与中止は、本薬 30 mg 群で 3 例（頭痛、筋攣縮・舌苔、悪心・動悸各 1 例）、本薬 60 mg 群で 7 例（歯肉出血 2 例、血尿・変色便、頭痛・浮動性めまい、顔面浮腫・潮紅・腹部不快感、悪心・胸部不快感・心窩部不快感・錯感覚・頭痛・消化不良、関節痛・嘔吐・悪心・浮動性めまい各 1 例）、ワルファリン群で 2 例（無力症、貧血各 1 例）に認められた。

有効性について、重大な心血管系イベント（虚血性又は出血性脳卒中、全身性塞栓症、心筋梗塞、心血管死、心疾患による入院）は、本薬 30 mg 群で 2 例（心疾患による入院 2 例）、本薬 60 mg 群で 3 例（心疾患による入院 2 例、心血管死 1 例）、ワルファリン群で 1 例（心疾患による入院 1 例）に認められた。

（2）第Ⅲ相試験

1）国際共同第Ⅲ相試験（ENGAGE AF-TIMI 48 試験、5.3.5.1-1、実施期間 2008 年 11 月～2013 年 5 月）

日本人を含む AF 患者を対象に、本薬の有効性に関してワルファリンに対する非劣性を検証する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内外 46 ヵ国の計 1420 施設で実施され

伴う筋肉内の出血」

[8] 大出血に該当しない、「外的な要因がなく発現した 25 cm^2 以上の皮下出血」、「外的な要因がなく発現し、5 分以上継続する耳鼻咽喉出血」、「5 分以上継続する歯肉の出血」、「外的な要因がなく発現した胃腸出血又は直腸出血」、「経過観察を要する肉眼的血尿又は尿道出血」、「重篤な有害事象として報告された大出血以外の出血性イベント」、「治験薬の投与中止に至った出血」及び「その他、治験責任医師又は治験分担医師、若しくはイベント評価委員会が臨床的に重要な出血と判断した出血」

た（目標被験者数 : 試験計画時は計[redacted] 例とされたが、20[redacted] 年[redacted]月に計 20500 例へ変更[9]）。本試験では、$CHADS_2$ スコア（2～3 点又は 4 点以上）及び用量調整因子（CL_{CR} 50 mL/min 以下、体重 60 kg 以下、ベラパミル又はキニジン[10]の併用）の有無を因子とした層別割付（各群 1:1:1 の比で割付）が実施された。

本薬群では、本薬 30 又は 60 mg（用量調整因子を有する場合は 15 又は 30 mg に減量）を 1 日 1 回経口投与することとされた。ワルファリン群では、PT-INR が 2.0～3.0（70 歳以上の日本人被験者では 2.0～2.6）となるようにワルファリンを 1 日 1 回経口投与することとされた。

主な組入れ基準は、過去 12 ヵ月以内に電気的記録により心房細動が確認された発作性、持続性又は永続性心房細動の患者で、$CHADS_2$ スコアが 2 点以上の患者とされた。除外基準として、中等度から高度の僧帽弁狭窄症の患者、未切除の心房粘液腫を合併する患者、機械弁を有する患者（生体弁又は修復弁は組入れ可能）、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 日以上の頻度で投与されるアスピリン以外の経口若しくは非経口の非ステロイド性抗炎症薬（以下、「NSAIDs」）、強力な P-gp 阻害薬）を投与している患者、無作為割付前に抗血小板薬 2 剤を服用している、又は無作為割付後に抗血小板薬 2 剤の服用が予測され、無作為割付前及び治験薬服用中に抗血小板薬いずれか 1 剤を安全に中止できない患者、CL_{CR} 30 mL/min 未満の患者等が設定された。

有効性の重要な評価項目となるイベント（すべての死亡、脳卒中又は TIA と考えられるイベント、全身性塞栓症と考えられるイベント、心筋梗塞と考えられるイベント等）、出血性イベントは、独立したイベント評価委員会が盲検下で評価、分類した。

① 全体集団の成績

無作為化された 21105 例（本薬 30 mg 群 7034 例、本薬 60 mg 群 7035 例、ワルファリン群 7036 例、以下同順）が intent to treat population（以下、「ITT」）とされ、このうち治験薬が少なくとも 1 回は投与された 21026 例（7002 例、7012 例、7012 例）が安全性解析対象集団及び modified intent to treat population（以下、「mITT」）とされ、mITT が有効性の主要評価項目の非劣性の解析対象とされた。なお、試験全体の終了日（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）の後 90 日以内の来院日までに試験を中止した被験者は 2470 例（784 例、807 例、879 例）であり、主な中止理由は、死亡（706 例、730 例、789 例）、同意撤回（77 例、77 例、90 例）であった。

無作為割付時の用量調節状況は表 7 のとおりであった。

---

[9] 試験計画時の主要評価項目（脳卒中及び全身性塞栓症）の年間イベント発現割合の見込み（[redacted]%/人年）より、実際のイベント発現割合（[redacted]%/人年）が低かったため変更された。なお、本試験は on-treatment 期間に発現した主要評価項目のイベントとして 672 イベント（本薬の各用量群とワルファリン群との比較が各 448 イベント）集積するまで実施する event-driven 試験として実施された。

[10] 20[redacted] 年[redacted]月に dronedarone の併用が用量調整因子として追加された。

表 7：無作為割付時の本薬又は本薬プラセボの用量調節状況

：安全性解析対象集団（提出資料一部改変）

	本薬 30 mg 群 (N=7002)	本薬 60 mg 群 (N=7012)	ワルファリン群 (N=7012)
無作為割付時に用量調整した被験者	1774（25.3）	1776（25.3）	1780（25.4）
無作為割付時の用量調整の理由内訳			
体重	294（4.2）	291（4.2）	259（3.7）
CL_{CR}	871（12.4）	894（12.7）	892（12.7）
ベラパミル又はキニジンの併用	169（2.4）	167（2.4）	156（2.2）
CL_{CR} 及びベラパミル又はキニジンの併用	28（0.4）	31（0.4）	31（0.4）
体重及び CL_{CR}	381（5.4）	364（5.2）	414（5.9）
体重及びベラパミル又はキニジンの併用	15（0.2）	12（0.2）	13（0.2）
体重、CL_{CR} 及びベラパミル又はキニジンの併用	16（0.2）	17（0.2）	15（0.2）

n（%）

治験薬の投与期間（中央値）は、本薬 30 mg 群 916 日、本薬 60 mg 群 904 日、ワルファリン群 904 日であった。また、ワルファリン群の PT-INR が目標治療域にあった期間（以下、「TTR」）の割合（中央値）は 68.40%であった。

有効性の主要評価項目は、脳卒中又は全身性塞栓症の複合エンドポイントとされた。mITT における on-treatment 期間の脳卒中又は全身性塞栓症の発現状況とその内訳は、表 8 のとおりであった。本薬 30 mg 群、本薬 60 mg 群ともに、ハザード比の両側 97.5%信頼区間の上限[11]は事前に設定された非劣性限界値 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。

[11] 本薬 30 mg 群とワルファリン群の比較及び本薬 60 mg 群とワルファリン群の比較を実施することから、第一種の過誤確率を制御するために、両側 97.5%信頼区間を求めることとされた。

表 8：脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率及びハザード比：mITT on-treatment 期間（提出資料一部改変）

	本薬 30 mg 群 （N=7002）	本薬 60 mg 群 （N=7012）	ワルファリン群 （N=7012）
脳卒中及び全身性塞栓症			
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
ワルファリン群に対するハザード比*（両側 97.5%信頼区間）	1.07（0.874～1.314）	0.79（0.632～0.985）	－
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
ワルファリン群に対するハザード比*（両側 95%信頼区間）	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
ワルファリン群に対するハザード比*（両側 95%信頼区間）	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
ワルファリン群に対するハザード比*（両側 95%信頼区間）	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
ワルファリン群に対するハザード比*（両側 95%信頼区間）	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
ワルファリン群に対するハザード比*（両側 95%信頼区間）	1.47（1.202～1.801）	0.92（0.730～1.149）	－

非劣性限界値 1.38

*投与群、$CHADS_2$ スコア（2～3 点又は 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算出

ITT における全期間での脳卒中又は全身性塞栓症の初回発現までの期間を Kaplan-Meier 曲線で示す（図 1）。

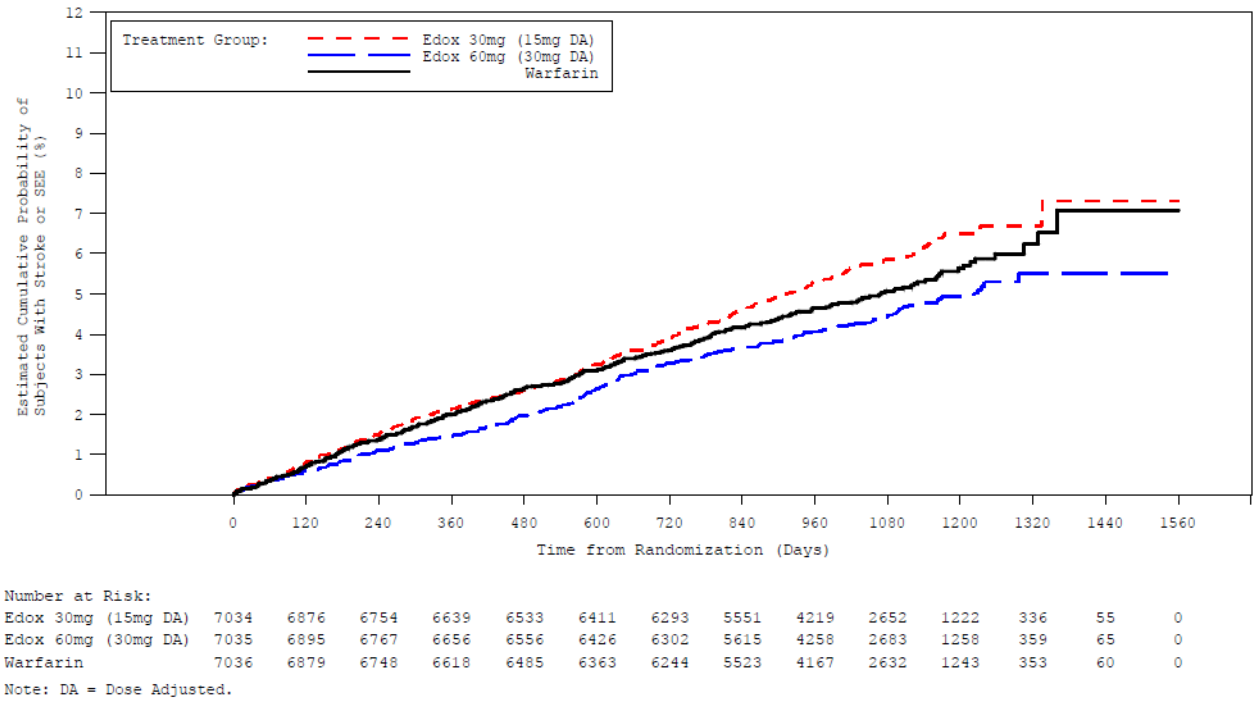

図 1：脳卒中又は全身性塞栓症の初回発現までの期間：ITT 全期間（提出資料一部改変）

有効性の副次評価項目とされた、「脳卒中、全身性塞栓症、心血管系疾患による死亡の複合エンドポイント」、「重大な心血管系イベント（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）」、「脳卒中、全身性塞栓症、すべての死亡の複合エンドポイント」の発現状況は表 9 のとおりであった。

表 9：有効性副次評価項目の年間発現率及びハザード比：ITT 全期間（提出資料一部改変）

	本薬 30 mg 群 (N=7034)	本薬 60 mg 群 (N=7035)	ワルファリン群 (N=7036)
脳卒中、全身性塞栓症、心血管系疾患による死亡			
イベント数	796	728	831
患者年	18817.89	18917.43	18747.72
年間発現率（%/年）	4.23	3.85	4.43
ワルファリン群に対するハザード比*（両側 99%信頼区間）	0.95（0.840～1.084）	0.87（0.762～0.989）	－
重大な心血管系イベント			
イベント数	913	827	926
患者年	18643.33	18753.06	18593.84
年間発現率（%/年）	4.90	4.41	4.98
ワルファリン群に対するハザード比*（両側 99%信頼区間）	0.98（0.872～1.109）	0.89（0.783～1.002）	－
脳卒中、全身性塞栓症、すべての死亡			
イベント数	985	949	1046
患者年	18833.55	18937.46	18762.98
年間発現率（%/年）	5.23	5.01	5.57
ワルファリン群に対するハザード比*（両側 99%信頼区間）	0.94（0.837～1.052）	0.90（0.801～1.008）	－

*投与群、$CHADS_2$ スコア（2～3 点又は 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算出

安全性について、有害事象、出血性イベント等の年間発現率の解析は on-treatment 期間を対象に実施された。出血性イベントの発現状況は、表 10 のとおりであった。

表 10：出血性イベントの年間発現率及びその内訳：安全性解析対象集団 on-treatment 期間（提出資料一部改変）

		本薬 30 mg 群（N=7002）	本薬 60 mg 群（N=7012）	ワルファリン群（N=7012）
大出血[a]				
全体	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
	ワルファリン群に対するハザード比*（両側 95%信頼区間）	0.47（0.406～0.548）	0.80（0.707～0.914）	－
頭蓋内	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
	ワルファリン群に対するハザード比*（両側 95%信頼区間）	0.30（0.215～0.433）	0.47（0.344～0.631）	－
致死的な出血				
全体	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
	ワルファリン群に対するハザード比（両側 95%信頼区間）	0.35（0.212～0.574）	0.55（0.355～0.840）	－
頭蓋内	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
	ワルファリン群に対するハザード比*（両側 95%信頼区間）	0.28（0.147～0.532）	0.58（0.349～0.951）	－
生命を脅かす出血[b]				
	イベント数	40	62	122
	患者年	15875.73	15495.48	15582.93
	年間発現率（%/年）	0.25	0.40	0.78
	ワルファリン群に対するハザード比*（両側 95%信頼区間）	0.32（0.225～0.460）	0.51（0.377～0.695）	－
すべての出血				
	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
	ワルファリン群に対するハザード比*（両側 95%信頼区間）	0.66（0.619～0.706）	0.87（0.816～0.924）	－

a：「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 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（濃厚赤血球又は全血 1 単位（約 400 mL）を輸血した場合は、1 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%以上低下し、輸血を必要としたものとする。）」のうち少なくとも 1 つを満たす臨床的に明らかな出血
b：インターベンションを要する血行動態不全を伴う非致死性の出血
*：投与群、$CHADS_2$ スコア（2～3 点又は 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算出

出血性イベントを除く有害事象の発現割合は、本薬 30 mg 群 83.8%（5868/7002 例）、本薬 60 mg 群 83.7%（5866/7012 例）、ワルファリン群 83.7%（5867/7012 例）であった。いずれかの群で 8%以上発現した有害事象は尿路感染（本薬 30 mg 群 10.0%、本薬 60 mg 群 9.8%、ワルファリン群 10.0%、以下同順）、鼻咽頭炎（9.2%、8.8%、8.8%）、末梢性浮腫（8.3%、8.2%、

9.6%）、気管支炎（8.3%、8.1%、8.2%）、浮動性めまい（7.7%、7.3%、8.4%）、転倒（6.5%、6.5%、8.1%）であった。

死亡被験者[12]の割合は、本薬 30 mg 群 3.2%（221/7002 例）、本薬 60 mg 群 3.3%（234/7012 例）、ワルファリン群 3.7%（258/7012 例）であった。このうち心血管系疾患による死亡は、本薬 30 mg 群 2.8%（195/7002 例）、本薬 60 mg 群 3.0%（208/7012 例）、ワルファリン群 3.4%（236/7012 例）であり、主な内訳は、突然死又は目撃者のいない死亡（本薬 30 mg 群 2.0%、本薬 60 mg 群 2.0%、ワルファリン群 2.2%、以下同順）、うっ血性心不全又は心原性ショック（0.4%、0.4%、0.5%）、頭蓋内出血（0.1%未満、0.2%、0.3%）、虚血性脳卒中（0.1%、0.1%未満、0.1%未満）、律動異常（0.1%未満、0.1%、0.1%未満）であった。突然死又は目撃者のいない死亡（3 例、7 例、3 例）、うっ血性心不全又は心原性ショック（0 例、2 例、0 例）、頭蓋内出血（2 例、12 例、15 例）、虚血性脳卒中（2 例、1 例、2 例）は治験薬との因果関係が否定されなかった。

重篤な出血性イベントの発現割合は、本薬 30 mg 群 4.7%（330/7002 例）、本薬 60 mg 群 6.8%（479/7012 例）、ワルファリン群 8.5%（598/7012 例）であった。

出血性イベントを除く重篤な有害事象の発現割合は、本薬 30 mg 群 34.5%（2418/7002 例）、本薬 60 mg 群 33.0%（2315/7012 例）、ワルファリン群 35.9%（2516/7012 例）であった。いずれかの群で 1%以上発現した重篤な有害事象は、心房細動（本薬 30 mg 群 4.1%、本薬 60 mg 群 3.5%、ワルファリン群 4.0%、以下同順）、心不全（3.2%、3.4%、4.0%）、うっ血性心不全（2.8%、2.7%、2.9%）、肺炎（2.2%、2.3%、2.5%）、慢性閉塞性肺疾患（1.2%、1.0%、0.9%）であり、このうち、心不全（1 例、1 例、2 例）、うっ血性心不全（2 例、2 例、3 例）、肺炎（0 例、0 例、2 例）、慢性閉塞性肺疾患（1 例、0 例、0 例）は治験薬との因果関係が否定されなかった。

投与中止に至った出血性イベントの発現割合は、本薬 30 mg 群 2.3%（161/7002 例）、本薬 60 mg 群 3.4%（239/7012 例）、ワルファリン群 4.0%（281/7012 例）であった。

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割合は、本薬 30 mg 群 10.1%（709/7002 例）、本薬 60 mg 群 11.2%（784/7012 例）、ワルファリン群 11.0%（768/7012 例）であった。

②日本人部分集団の成績

本試験は、国内では 20■ 年■ 月～20■ 年■ 月に 99 施設で実施された。

無作為化された 1010 例（本薬 30 mg 群 337 例、本薬 60 mg 群 336 例、ワルファリン群 337 例、以下同順）が ITT とされ、全例が安全性解析対象集団及び mITT とされた。なお、試験全体の終了日の後 90 日以内の来院日までに試験を中止した被験者は 48 例（16 例、16 例、16 例）であり、主な中止理由は、死亡（10 例、14 例、15 例）であった。

無作為割付時の用量調節状況は表 11 のとおりであった。

[12]すべての死亡が有効性評価項目の一部であったため、ENGAGE AF-TIMI 48 試験での死亡に関してはイベント評価委員会で有効性の解析対象である mITT での評価がなされた。

表 11：無作為割付時の本薬又は本薬プラセボの用量調節状況

：安全性解析対象集団の日本人部分集団（提出資料一部改変）

	本薬 30 mg 群 (N=337)	本薬 60 mg 群 (N=336)	ワルファリン群 (N=337)
無作為割付時に用量調整した被験者	172（51.0）	171（50.9）	172（51.0）
無作為割付時の用量調整の理由内訳			
体重	37（11.0）	39（11.6）	35（10.4）
CL_{CR}	41（12.2）	37（11.0）	35（10.4）
ベラパミル又はキニジンの併用	11（3.3）	17（5.1）	21（6.2）
CL_{CR} 及びベラパミル又はキニジンの併用	7（2.1）	4（1.2）	6（1.8）
体重及び CL_{CR}	64（19.0）	60（17.9）	66（19.6）
体重及びベラパミル又はキニジンの併用	5（1.5）	3（0.9）	5（1.5）
体重、CL_{CR} 及びベラパミル又はキニジンの併用	7（2.1）	11（3.3）	4（1.2）

n（%）

治験薬の投与期間（中央値）は、本薬 30 mg 群 979 日、本薬 60 mg 群 953 日、ワルファリン群 980 日であった。また、ワルファリン群の TTR の割合（中央値）は 72.30%であった。

有効性について、脳卒中又は全身性塞栓症の発現状況は、表 12 のとおりであった。

表 12：脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率及びハザード比：

mITT の日本人部分集団 on-treatment 期間（提出資料一部改変）

	本薬 30 mg 群 (N=337)	本薬 60 mg 群 (N=336)	ワルファリン群 (N=337)
脳卒中及び全身性塞栓症			
イベント数	18	12	13
患者年	803.71	815.62	834.57
年間発現率（%/年）	2.24	1.47	1.56
ワルファリン群に対するハザード比*（両側 97.5%信頼区間）	1.46（0.647～3.313）	0.95（0.389～2.336）	－
脳卒中			
イベント数	18	10	12
患者年	803.71	820.21	834.58
年間発現率（%/年）	2.24	1.22	1.44
ワルファリン群に対するハザード比*（両側 95%信頼区間）	1.59（0.765～3.298）	0.86（0.371～1.975）	－
全身性塞栓症			
イベント数	0	2	1
患者年	820.22	818.90	838.31
年間発現率（%/年）	0.00	0.24	0.12
ワルファリン群に対するハザード比*（両側 95%信頼区間）	—[a]	—[a]	—
虚血性脳卒中			
イベント数	16	7	5
患者年	803.72	820.24	834.58
年間発現率（%/年）	1.99	0.85	0.60
ワルファリン群に対するハザード比*（両側 95%信頼区間）	3.42（1.263～9.277）	1.45（0.465～4.548）	－
出血性脳卒中			
イベント数	2	3	7
患者年	820.20	823.46	838.32
年間発現率（%/年）	0.24	0.36	0.83
ワルファリン群に対するハザード比*（両側 95%信頼区間）	—[a]	—[a]	—
虚血性脳卒中又は全身性塞栓症			
イベント数	16	9	6
患者年	803.72	815.66	834.57
年間発現率（%/年）	1.99	1.10	0.72
ワルファリン群に対するハザード比*（両側 95%信頼区間）	2.84（1.116～7.239）	1.57（0.562～4.387）	－

a：1 群の発現件数が 5 件未満のため、ハザード比は算出されていない。

* 投与群、$CHADS_2$ スコア（2～3 点又は 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算出

ITT における全期間の脳卒中又は全身性塞栓症の初回発現までの期間を Kaplan-Meier 曲線で示す（図 2）。

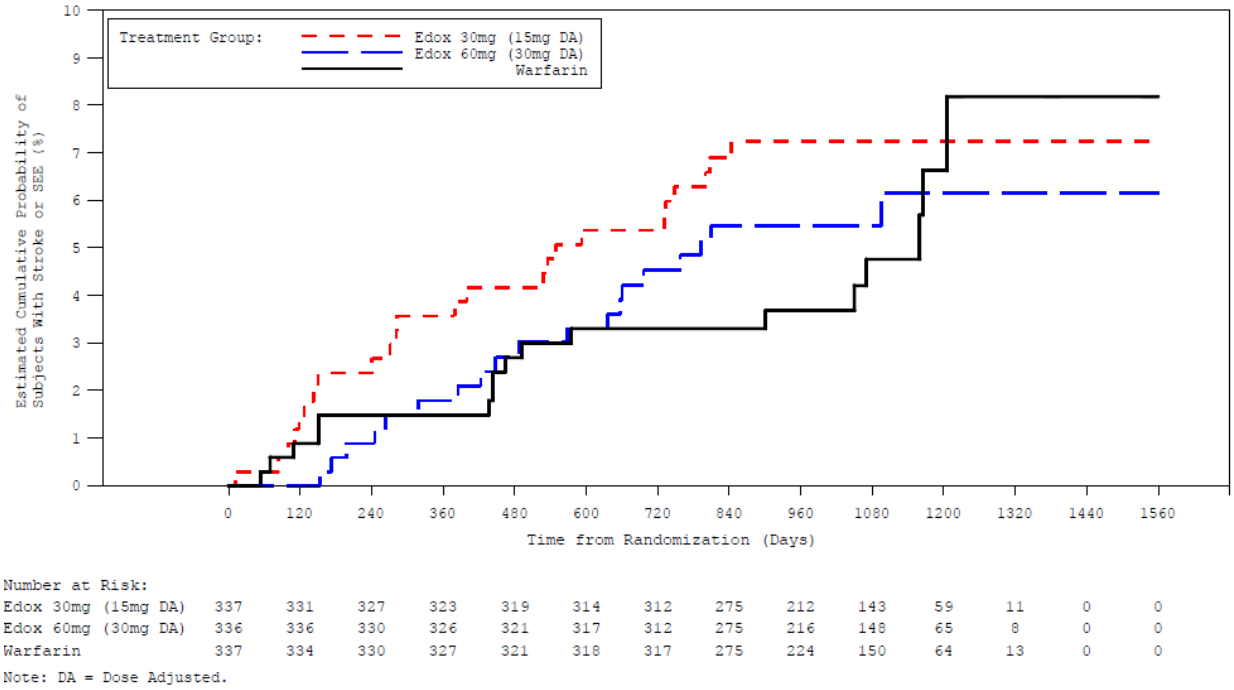

図 2：脳卒中又は全身性塞栓症の初回発現までの期間：ITT の日本人部分集団 全期間（提出資料一部改変）

「脳卒中、全身性塞栓症、心血管系疾患による死亡の複合エンドポイント」、「重大な心血管系イベント（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）」、「脳卒中、全身性塞栓症、すべての死亡の複合エンドポイント」の発現状況は表 13 のとおりであった。

表 13：有効性副次評価項目の年間発現率及びハザード比：ITT の日本人部分集団 全期間（提出資料一部改変）

	本薬 30 mg 群 (N=337)	本薬 60 mg 群 (N=336)	ワルファリン群 (N=337)
脳卒中、全身性塞栓症、心血管系疾患による死亡			
イベント数	25	22	22
患者年	918.77	930.03	938.74
年間発現率（%/年）	2.72	2.37	2.34
ワルファリン群に対するハザード比*（両側 95%信頼区間）	1.16（0.655～2.056）	1.01（0.559～1.815）	－
重大な心血管系イベント			
イベント数	26	24	24
患者年	915.88	927.13	934.57
年間発現率（%/年）	2.84	2.59	2.57
ワルファリン群に対するハザード比*（両側 95%信頼区間）	1.11（0.635～1.923）	1.01（0.573～1.768）	－
脳卒中、全身性塞栓症、すべての死亡			
イベント数	30	29	30
患者年	918.92	930.20	938.89
年間発現率（%/年）	3.26	3.12	3.20
ワルファリン群に対するハザード比*（両側 95%信頼区間）	1.02（0.617～1.693）	0.97（0.586～1.620）	－

*投与群、$CHADS_2$ スコア（2～3 点又は 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算出

安全性について、有害事象、出血性イベント等の年間発現率の解析は on-treatment 期間を対象に実施された。出血性イベントの発現状況は、表 14 のとおりであった。

表 14：出血性イベントの年間発現率及びその内訳

：安全性解析対象集団の日本人部分集団 on-treatment 期間（提出資料一部改変）

		本薬 30 mg 群（N=337）	本薬 60 mg 群（N=336）	ワルファリン群（N=337）
大出血 [a]				
全体	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
	ワルファリン群に対するハザード比*（両側 95%信頼区間）	0.44（0.236～0.821）	0.84（0.509～1.402）	－
頭蓋内	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
	ワルファリン群に対するハザード比*（両側 95%信頼区間）	－[c]	0.39（0.140～1.090）	－
致死的な出血				
全体	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
	ワルファリン群に対するハザード比*（両側 95%信頼区間）	－[c]	－[c]	－
頭蓋内	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
	ワルファリン群に対するハザード比*（両側 95%信頼区間）	－[c]	－[c]	－
生命を脅かす出血 [b]				
	イベント数	2	6	12
	患者年	820.20	823.25	837.07
	年間発現率（%/年）	0.24	0.73	1.43
	ワルファリン群に対するハザード比*（両側 95%信頼区間）	－[c]	0.51（0.191～1.341）	－
すべての出血				
	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
	ワルファリン群に対するハザード比*（両側 95%信頼区間）	0.72（0.571～0.918）	0.95（0.755～1.193）	－

a：「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 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（濃厚赤血球又は全血 1 単位（約 400 mL）を輸血した場合は、1 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%以上低下し、輸血を必要としたものとする。）」のうち少なくとも 1 つを満たす臨床的に明らかな出血

b：インターベンションを要する血行動態不全を伴う非致死性の出血

c：1 群の発現件数が 5 件未満のため、ハザード比は算出されていない。

*：投与群、$CHADS_2$ スコア（2～3 点又は 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算出

出血性イベントを除く有害事象の発現割合は、本薬 30 mg 群 94.4%（318/337 例）、本薬 60 mg 群 94.9%（319/336 例）、ワルファリン群 96.4%（325/337 例）であった。いずれかの群で

5%以上発現した有害事象は表 15 のとおりであった。

表 15：出血性イベントを除く有害事象の発現状況

：安全性解析対象集団の日本人部分集団　on-treatment 期間（提出資料一部改変）

MedDRA 器官別大分類 基本語（PT） （MedDRA ver14.1）	本薬 30 mg 群 （N=337）	本薬 60 mg 群 （N=336）	ワルファリン群 （N=337）
感染症および寄生虫症			
鼻咽頭炎	181（53.7）	172（51.2）	187（55.5）
気管支炎	18（5.3）	28（8.3）	20（5.9）
インフルエンザ	9（2.7）	20（6.0）	5（1.5）
胃腸炎	11（3.3）	17（5.1）	13（3.9）
代謝および栄養障害			
糖尿病	35（10.4）	28（8.3）	24（7.1）
神経系障害			
頭痛	24（7.1）	18（5.4）	18（5.3）
浮動性めまい	21（6.2）	15（4.5）	21（6.2）
眼障害			
白内障	22（6.5）	22（6.5）	28（8.3）
耳および迷路障害			
回転性めまい	14（4.2）	19（5.7）	16（4.7）
心臓障害			
心房細動	20（5.9）	7（2.1）	7（2.1）
血管障害			
高血圧	27（8.0）	32（9.5）	24（7.1）
胃腸障害			
齲歯	18（5.3）	29（8.6）	17（5.0）
便秘	22（6.5）	27（8.0）	27（8.0）
下痢	34（10.1）	25（7.4）	43（12.8）
歯周炎	17（5.0）	20（6.0）	27（8.0）
皮膚および皮下組織障害			
湿疹	19（5.6）	21（6.3）	10（3.0）
筋骨格系および結合組織障害			
背部痛	54（16.0）	40（11.9）	38（11.3）
関節痛	26（7.7）	18（5.4）	17（5.0）
一般・全身障害および投与部位の状態			
末梢性浮腫	33（9.8）	24（7.1）	34（10.1）
傷害、中毒および処置合併症			
転倒	25（7.4）	28（8.3）	26（7.7）
挫傷	25（7.4）	20（6.0）	24（7.1）

n（%）

死亡被験者[13]の割合は、本薬 30 mg 群 0.3%（1/337 例）、本薬 60 mg 群 0.6%（2/336 例）、ワルファリン群 1.5%（5/337 例）であった。本薬 60 mg 群の心血管系疾患による死亡 2 例（突然死又は目撃者のいない死亡、その他各 1 例）、ワルファリン群の心血管系疾患による死亡 2 例（頭蓋内出血、突然死又は目撃者のいない死亡各 1 例）は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

重篤な出血性イベントの発現割合は、本薬 30 mg 群 3.0%（10/337 例）、本薬 60 mg 群 5.1%

[13]すべての死亡が有効性評価項目の一部であったため、ENGAGE AF-TIMI 48 試験での死亡に関してはイベント評価委員会で有効性の解析対象である mITT での評価がなされた。

（17/336 例）、ワルファリン群 9.5%（32/337 例）であった。

出血性イベントを除く重篤な有害事象の発現割合は、本薬 30 mg 群 24.9%（84/337 例）、本薬 60 mg 群 28.6%（96/336 例）、ワルファリン群 26.4%（89/337 例）であり、貧血（1 例、1 例、0 例）、INR 増加（0 例、1 例、4 例）は治験薬との因果関係が否定されなかった。

投与中止に至った出血性イベントの発現割合は、本薬 30 mg 群 2.7%（9/337 例）、本薬 60 mg 群 3.9%（13/336 例）、ワルファリン群 5.3%（18/337 例）であった。

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割合は、本薬 30 mg 群 9.2%（31/337 例）、本薬 60 mg 群 11.6%（39/336 例）、ワルファリン群 9.2%（31/337 例）であった。

2）高度腎機能障害患者　国内第Ⅲ相試験（NVAF）（日本 SRI NVAF P3 試験、5.3.5.1-5、実施期間 2011 年 12 月～2013 年 1 月）

日本人の正常腎機能、軽度腎機能障害（CL_{CR} 50 mL/min 以上）又は高度腎機能障害（CL_{CR} 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満［血液透析患者を除く］）を有する NVAF 患者を対象に、本薬の安全性を検討する目的で、無作為化非盲検並行群間比較試験が国内 13 施設で実施された（目標被験者数 : 高度腎機能障害患者 50 例、腎機能正常又は軽度腎機能障害患者各群 20 例、計 90 例）。

正常腎機能又は軽度腎機能障害を有する患者には、本薬 30 又は 60 mg 群に 1:1 の比で無作為割付（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）の有無と登録時の CL_{CR} が 80 mL/min 以下であるか否かを因子とした層別割付）され、それぞれ対応する本薬の用量（用量調整因子を有する場合はそれぞれ 15 及び 30 mg に減量）を 1 日 1 回 12 週間経口投与することとされた。高度腎機能障害を有する患者には、本薬 15 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与することとされた。

主な組入れ基準は、過去 12 ヵ月以内に心房細動が確認された患者で、$CHADS_2$ スコアが 1 点以上の患者とされた。除外基準として、リウマチ性弁膜疾患を合併した患者、心臓弁手術の施行歴のある患者等が設定された。

本試験に組み入れられた 93 例（15 mg 群（高度腎機能障害患者）50 例、30 mg 群（腎機能正常又は軽度腎機能障害患者）22 例、60 mg 群（腎機能正常又は軽度腎機能障害患者）21 例、以下同順）に治験薬が少なくとも 1 回は投与されたため、全例が安全性及び有効性の解析対象とされた。試験を中止した被験者は 14 例（11 例、1 例、2 例）であり、主な中止理由は、有害事象の発現（3 例、0 例、2 例）であった。

安全性について、出血性イベントの発現割合は、15 mg 群 20.0%（10/50 例）、30 mg 群 22.7%（5/22 例）、60 mg 群 23.8%（5/21 例）であった。大出血[14]は認められず、臨床的に重要な出血[15]は、60 mg 群で 1 例（血尿）に認められた。

---

[14]「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 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（約 200 mL）を輸血した場合は、1 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%以上低下し、輸血を必要としたものとする。）」のうち少なくとも 1 つを満たす臨床的に明らかな出血

[15] 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。例えば次の診断のための検査や治療に至ったものとする（これに限定されるものではない）。「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

有害事象の発現割合は、15 mg 群 66.0%（33/50 例）、30 mg 群 63.6%（14/22 例）、60 mg 群 47.6%（10/21 例）であった。いずれかの群で 5%以上発現した有害事象は、鼻咽頭炎（15 mg 群 10.0%、30 mg 群 18.2%、60 mg 群 23.8%、以下同順）、皮下出血（8.0%、4.5%、0%）、血中クレアチニン増加（8.0%、0%、0%）、肺炎（6.0%、0%、0%）、鼻出血（6.0%、0%、0%）、血尿（6.0%、0%、19.0%）、便潜血（6.0%、0%、0%）、歯肉出血（2.0%、9.1%、4.8%）、尿中血陽性（4.0%、9.1%、0%）であった。

重篤な有害事象は、15 mg 群で 5 例（肺炎、うっ血性心不全、心室性頻脈、心不全・肺炎、肺炎・胸膜炎各 1 例）に認められた。

死亡は認められなかった。

投与中止に至った有害事象の発現割合は、15 mg 群 10.0%（5/50 例、血中クレアチニン増加 2 例、貧血、不安定高血圧、プロトロンビン時間延長、血中クレアチニン増加各 1 例）、60 mg 群 9.5%（2/21 例、血尿、紅斑各 1 例）であった。

有効性について、血栓塞栓性イベントは認められなかった。

＜審査の概略＞

（1）本薬の臨床的位置付けについて

機構は、NVAF 患者に対する抗凝固療法における本薬の臨床的位置付けについて、既存薬と比較した臨床的なメリット及びデメリット並びに予想される使い分け法を含めて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。心房細動患者に対する抗凝固療法に使用する経口抗凝固薬として長年にわたり各種ガイドラインで推奨されてきたワルファリンには、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等の特徴があり、用量調整が難しい。また、適切な用量は、PT-INR を適切な治療域にコントロールすることにより選択されるため、定期的で頻回な薬効モニタリングが必要となる。一方、ENGAGE AF-TIMI 48 試験において、本薬 60 mg（用量調整因子を有する場合は 30 mg に減量）1 日 1 回投与のワルファリンに対する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ワルファリンよりも低いことも示された。特に発現時の対処が困難であり臨床的にも重要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、ワルファリン群と比較して本薬 60 mg（用量調整因子を有する場合は 30 mg に減量）を投与された群（以下、「本薬 60 mg 群」）で低いことが示され、本薬 60 mg の有効性及び安全性ともに、多様な患者層でワルファリンよりも優れる傾向が認められた。さらに、本薬は抗凝固作用の発現が速やかで、定期的で頻回な薬効モニタリングによる用量調整は不要であり、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。しかし、現時点では本薬の安全性（特に出血性イベント発現のリスク）をモニターする適切な指標は確立されておらず、本薬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、本薬の適用は、そのメリットと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る。

NVAF 患者に対する新規経口抗凝固薬として、本邦では、ダビガトランエテキシラートメタン

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等）」

スルホン酸塩（以下、「ダビガトラン」）、リバーロキサバン、アピキサバンが承認されており、いずれも、有効性がワルファリンに劣らないことがそれぞれの第Ⅲ相試験で示されている。投与方法について、ダビガトランとアピキサバンは1日2回投与であり、1日1回投与の本薬の方が患者の服薬アドヒアランスの向上が期待できるものと考えられる。現時点では、他の新規経口抗凝固薬のいずれ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上に、これらの薬剤と本薬を直接比較した臨床試験は実施されていないことから、臨床的位置付けの違いを判断することは困難であるが、メリットとデメリットをワルファリンと比較した上で選択する薬剤であるという点では同様の位置付けにある。以上より、患者ごとに血栓塞栓リスクと出血リスクを考慮し、各薬剤のワルファリンとの比較試験の成績や投与方法、医学的な管理のしやすさ等も勘案した上で、患者のニーズに合わせて、ワルファリン及び新規経口抗凝固薬と本薬の使い分けがなされると考える。

機構は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように考える。これまで NVAF 患者に標準的に使用されてきた抗凝固薬であるワルファリンと本薬の比較検討が行われた ENGAGE AF-TIMI 48 試験の成績を踏まえると、日本人において、ワルファリンに劣らない本薬の有効性及び安全性が期待できると考えられることから、本薬を本邦で NVAF 患者における抗凝固療法に用いることは可能と考える（「（2）本薬の有効性及び用法・用量について」及び「（4）安全性について」の項参照）。

本薬には、ビタミンKを含む食事の制限が不要であり、PT-INRをモニターして用量調節する薬剤ではないといったワルファリンとは異なる特徴があるが、必ずしも本薬の安全性がワルファリンより優れていることを意味するわけではなく、本薬がワルファリンと比較して安全な薬剤であると医療現場に受け止められ、本薬によるリスクが過小に評価されることがないよう配慮した安全対策が必要である。本薬の薬効をモニターする適切な指標がないこと、本薬の抗凝固作用を中和する薬剤がないことにも留意して、特に出血等の副作用リスクが高いと考えられる患者への適用の可否を慎重に判断する必要がある。また、ENGAGE AF-TIMI 48 試験に組み入れられた日本人患者は少数であることから、承認後に収集される情報に応じて適宜注意喚起を見直す等の安全管理を行う必要がある。

ダビガトラン、リバーロキサバン及びアピキサバンと本薬の臨床的位置付けについては、有効性及び安全性を同一試験内で直接比較した臨床試験が実施されていないことから、現時点では十分に検討できていない。しかしながら、NVAF 患者に対する抗凝固療法を行う際に、ワルファリンと比較した上述のメリット、デメリットを考慮した上で選択する薬剤であるという点では同様と考える。

以上より、本薬のデメリットや日本人患者に対する安全性情報が限られている点にも配慮して、後述する適切な安全対策を講じた上であれば、本薬を既承認薬と並ぶ NVAF 患者に対する抗凝固療法の一つの選択肢として医療現場に提供することは可能と考える。

（2）本薬の有効性及び用法・用量について

申請者は、ENGAGE AF-TIMI 48 試験で検討された用法・用量に基づいて、申請時用法・用量は以下のとおりとし、添付文書（案）における減量に関する「用法・用量に関連する使用上の注

意」は以下のとおりとした。

【用法・用量】

通常、成人には、エドキサバンとして 60 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、必要に応じて減量する。

［用法・用量に関連する使用上の注意］

(1) 次のいずれかに該当する患者に投与する場合には、1 日 1 回 30 mg に減量すること。

1）体重 60 kg 未満

2）P 糖蛋白阻害作用を有する下記薬剤（アミオダロン塩酸塩を除く経口剤）の併用

キニジン硫酸塩水和物、ベラパミル塩酸塩、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、イトラコナゾール、シクロスポリン、HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビル等）等、強力な P 糖蛋白阻害作用を有する薬剤

3）クレアチニンクリアランス 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満

4）クレアチニンクリアランスが 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の患者に投与する場合には、1 日 1 回 15 mg への更なる減量を考慮すること［使用経験が少ない。］

1）ENGAGE AF-TIMI 48 試験における通常用法・用量の設定根拠について

申請者は、ENGAGE AF-TIMI 48 試験における本薬の通常用法・用量の設定の経緯について、以下のように説明した。欧米 NVAF P2b 試験における本薬の 4 つの投与群（本薬 30 mg 1 日 1 回群、本薬 30 mg 1 日 2 回群、本薬 60 mg 1 日 1 回群、本薬 60 mg 1 日 2 回群）のうち、本薬 30 mg 1 日 2 回及び 60 mg 1 日 2 回群では、すべての出血性イベントの発現割合がワルファリン群と比較して高かった。本薬 30 mg 1 日 1 回及び 60 mg 1 日 1 回群では、すべての出血性イベントの発現割合がワルファリン群と比較して同程度又は低く、D-dimer の変化量はワルファリン群と同程度であった。出血性イベントの発現割合とエドキサバンの血漿中濃度との反応関係を検討するために構築した PK/PD モデルをもとに、薬物動態と出血性イベントに関連するファーマコメトリクス解析を実施した結果も踏まえ、ENGAGE AF-TIMI 48 試験における本薬の通常用法・用量として 30 mg 1 日 1 回及び 60 mg 1 日 1 回を選択した。

日本 NVAF P2b 試験と欧米 NVAF P2b 試験の本薬 30 mg 1 日 1 回又は 60 mg 1 日 1 回群での大出血、及び大出血又は臨床的に重要な出血の発現割合は、両試験で同程度であり、ワルファリン群での発現割合も試験間に違いはなかった。本薬群での小出血を含めた出血性イベントの発現割合は、欧米 NVAF P2b 試験に比べて日本 NVAF P2b 試験で高い傾向が認められたものの、小出血の定義が試験間で異なっていた[16]ことが影響したものと考えられ、ワルファリン群でも同様の傾向が認められたことから、ENGAGE AF-TIMI 48 試験の日本人患者における通常用法・用量も 30 mg 1 日 1 回及び 60 mg 1 日 1 回とすることは妥当であると判断した。

機構は、以下のように考える。ENGAGE AF-TIMI 48 試験における本薬の通常用法・用量（30 mg 1 日 1 回及び 60 mg 1 日 1 回）は、日本 NVAF P2b 試験及び欧米 NVAF P2b 試験において有効性イベントの発現に明らかな用量反応関係が認められていない状況で設定されているが、

[16] 日本 NVAF P2b 試験では「大出血にも臨床的に重要な出血にも該当しない次の出血：肉眼的血尿、尿潜血 2＋以上、尿潜血＋かつ尿沈渣（赤血球）が 10 個/HPF 以上、外科的な要因がなく発現した皮下出血、鼻出血、歯肉出血」、欧米 NVAF P2b 試験では「大出血にも臨床的に重要な出血にも該当しないすべての出血事象」と定義された。

NVAF 患者における脳卒中又は全身性塞栓症の発現率が低く、脳卒中又は全身性塞栓症の発症抑制効果に関する適切なサロゲートマーカーが確立していないことも考慮すると、本薬の至適用量も検証試験において検討せざるを得ないと考える。したがって、出血性イベントの発現割合等を根拠に、ENGAGE AF-TIMI 48 試験における通常用法・用量として 30 mg 1 日 1 回及び 60 mg 1 日 1 回の 2 用量を設定したことは妥当と考える。

また、ENGAGE AF-TIMI 48 試験における日本人の通常用法・用量を海外と同じ設定としたことの適切性については、以下のように考える。日本 NVAF P2b 試験は、ENGAGE AF-TIMI 48 試験における検討用法・用量を決定するために、日本人患者に本薬を投与したときの安全性を確認することが主目的であり、本薬群とワルファリン群の有効性イベントの発現割合を比較検討できる規模の試験ではなかった。そのため、日本 NVAF P2b 試験の成績を基に有効性の観点から日本人における本薬の通常用法・用量の設定の適切性を判断することはできない。日本 NVAF P2b 試験と欧米 NVAF P2b 試験の本薬 30 mg 1 日 1 回群又は 60 mg 1 日 1 回群の出血性イベントの発現割合は、欧米 NVAF P2b 試験よりも日本 NVAF P2b 試験で高い傾向が認められたことについて、小出血の定義が試験間で異なっていたことが影響したとする申請者の主張が妥当とは判断できないが、本薬群での大出血、及び大出血又は臨床的に重要な出血の発現割合は、両試験で同程度であり、ワルファリン群での発現割合にも試験間差はなかったことから、ENGAGE AF-TIMI 48 試験で検討する通常用法・用量を日本人にも適用したことは、安全性の観点からは許容できると考える。ENGAGE AF-TIMI 48 試験における本薬の通常用法・用量が日本人においても適切であると判断できるか否かは、ENGAGE AF-TIMI 48 試験の成績と日本人患者におけるリスクベネフィットを踏まえて改めて判断する必要がある。

2）本薬の有効性及び適切な通常用法・用量について

申請者は、ENGAGE AF-TIMI 48 試験における主要評価項目の非劣性の許容限界値の設定根拠及び本薬の有効性並びに当該試験成績に基づき本薬の通常用法・用量を 60 mg 1 日 1 回とすることの妥当性について、以下のように説明した。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 6 試験の結果から推定されたリスク比（0.361）の 95%信頼区間の上限（0.527）に基づき、プラセボに対するワルファリンの有効率の 50%が確保されるように、非劣性限界値を 1.38 とした。

ENGAGE AF-TIMI 48 試験の有効性の主要評価項目とした脳卒中又は全身性塞栓症の複合エンドポイントの年間発現率について、本薬 30 mg（用量調整因子を有する場合は 15 mg に減量）を投与された群（以下、「本薬 30 mg 群」）及び本薬 60 mg 群のワルファリン群に対するハザード比の両側 97.5%信頼区間の上限は、いずれも非劣性の許容限界値とされた 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。また、無作為割付時に用量調整が行われず本薬 30 mg 群のうち 30 mg が投与された部分集団（以下、「本薬 30 mg 群減量なし集団」）及び本薬 60 mg 群のうち 60 mg が投与された部分集団（以下、「本薬 60 mg 群減量なし集団」）の、ワルファリン群で用量調整因子なしの部分集団に対するハザード比は、それぞれ 1.07 及び 0.78 であり、本薬 60 mg 群で脳卒中又は全身性塞栓症の発症をより抑制する傾向が認められた。この傾向は、無作為割付時に用量調整が行われ本薬 30 mg 群のうち 15 mg が投与された部分集団（以下、「本薬 30 mg 群減量あり集団」）及び本薬 60 mg 群のうち 30 mg が投与され

た部分集団（以下、「本薬 60 mg 群減量あり集団」）でも同様に認められた。以上のように、本薬の脳卒中又は全身性塞栓症の発症抑制効果には、用量調整因子を有さない患者に対する 30 mg 投与と 60 mg 投与の間、あるいは用量調整因子を有する患者に対する 15 mg 投与と 30 mg 投与の間に用量依存的な関係が認められた。

脳卒中又は全身性塞栓症の内訳をみると、本薬 60 mg 群では、虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の年間発現率はいずれもワルファリン群と同程度であり、出血性脳卒中の年間発現率はワルファリン群よりも低かった。本薬 30 mg 群では、全身性塞栓症の年間発現率はワルファリン群と同程度であり、出血性脳卒中の年間発現率はワルファリン群よりも低かったが、虚血性脳卒中の年間発現率はワルファリン群よりも高かった。以上の結果から、NVAF 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本薬の通常用法・用量は、30 mg 1 日 1 回も選択可能であると考えるが、NVAF 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り、虚血性脳卒中の発現についてワルファリンに劣らない有効性が期待できる 60 mg 1 日 1 回を通常用法・用量とすることが妥当と考える。

機構は、以下のように考える。NVAF 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 試験の結果を基に設定された ENGAGE AF-TIMI 48 試験の非劣性の許容限界値は、本薬の薬効を確認する上では妥当な値と考える。ENGAGE AF-TIMI 48 試験の結果、脳卒中又は全身性塞栓症の発症抑制に関してワルファリンに対する本薬 60 mg 1 日 1 回（用量調整因子を有する場合は 30 mg 1 日 1 回に減量）の非劣性が検証されたこと、有効性主要評価項目の構成要素である各イベント（虚血性脳卒中、出血性脳卒中及び全身性塞栓症）の年間発現率から、本薬 60 mg の有効性がワルファリンに比べて劣らないことが推定できることから、本薬 60 mg が臨床的意義のある有効性を示すことは ENGAGE AF-TIMI 48 試験の成績により示されていると判断できる。また、安全性についても、後述する種々の注意喚起が必要ではあるが、ENGAGE AF-TIMI 48 試験では、本薬 60 mg 群でワルファリン群を明らかに上回る出血リスクは認められていない。さらに、NVAF 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して本薬 60 mg を通常用量とする申請者の方針は理解できる。したがって、ENGAGE AF-TIMI 48 試験全体の成績からは、本薬の通常用法・用量は 60 mg 1 日 1 回とすることが妥当と考える。

3）ENGAGE AF-TIMI 48 試験における減量規定及び減量用量の設定根拠について

機構は、ENGAGE AF-TIMI 48 試験における、各用量調整因子のカットオフ値（体重 : 60 kg、CL_{CR} : 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下）の設定根拠及び用量調整因子となる P-gp 阻害薬をベラパミル、キニジン又は dronedarone のみとした根拠、並びに減量する用量として通常用量の半量を選択した根拠と妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ENGAGE AF-TIMI 48 試験では、欧米 NVAF P2b 試験及び日本 NVAF P2b 試験並びに臨床薬理試験の結果に基づき、被験者の安全確保の観点から用量調整因子及びそのカットオフ値を設定した。欧米 NVAF P2b 試験及び日本 NVAF P2b 試験のデータに基づき、エドキサバンの定常状態での曝露量と出血性イベントとの関係を検討した

結果、$C_{min,ss}$が最も出血性イベントとの相関が高いと考えられた。欧米 NVAF P2b 試験及び臨床薬理試験のデータから構築された PPK モデルを用いて算出された欧米 NVAF P2b 試験での$C_{min,ss}$の予測値に対するモデルに含まれる各共変量の影響の大きさを検討した結果、ケトコナゾール、ベラパミル等の P-gp 阻害薬の併用及びCL_{CR}が$C_{min,ss}$に大きく影響することが明らかとなったことから、P-gp 阻害薬の併用及びCL_{CR}を用量調整因子とした。体重、食事、性別及びアミオダロンの併用は、$C_{min,ss}$への影響が小さかったため、$C_{min,ss}$への影響の観点からは用量調整因子に設定しなかった。一方、日本 NVAF P2b 試験において、体重 60 kg 以下の被験者で出血性イベントの発現割合が高かったことから、ENGAGE AF-TIMI 48 試験では体重も用量調整因子とした。

用量調整因子とする P-gp 阻害薬について、ENGAGE AF-TIMI 48 試験開始時点で、薬物相互作用試験の結果から併用によりエドキサバンの曝露量が上昇することが明らかとなっていた P-gp 阻害薬（ケトコナゾール、ベラパミル、キニジン、エリスロマイシン）のうち、キニジン及びベラパミルは循環器疾患に対して使用されるものであり、ENGAGE AF-TIMI 48 試験の対象である NVAF 患者で長期に併用される可能性があることから、これらを用量調整因子に設定し、併用する場合には本薬の用量を半量にすることとした。一方、ケトコナゾール及びエリスロマイシンは、NVAF 患者で長期に併用される可能性は低かったため、用量調整因子とはせず、併用の必要が生じた場合には治験薬の投与を一時中断することとした。また、同程度の P-gp 阻害作用を示すと考えられるマクロライド系抗生物質及びアゾール系抗真菌薬も、ケトコナゾール及びエリスロマイシンと同様の規定とした。ENGAGE AF-TIMI 48 試験実施中に、dronedarone を併用した場合に、エドキサバンのC_{min}が 2 倍以上になることが明らかとなり、NVAF 患者で長期に併用される可能性があったことから、試験の途中から新たに用量調整因子とした。強力な P-gp 阻害作用を示す薬剤である抗 HIV 薬のプロテアーゼ阻害薬、並びに臓器移植時又は抗リウマチ薬として使用されるシクロスポリンは、多くの併用薬が使用されること等の理由から試験期間中の使用を禁止した。エドキサバンの薬物動態への影響が大きくないことが確認された P-gp 阻害薬及びエドキサバンの薬物動態への影響を検討していない P-gp 阻害薬は、用量調整因子としなかった。以上のように、ENGAGE AF-TIMI 48 試験では、用量調整因子とする P-gp 阻害薬をベラパミル、キニジン及び dronedarone のみとした。

用量調整を要する腎機能について、腎機能障害者を対象とした臨床薬理試験（欧州腎機能障害 PK 試験）では、腎機能障害の重症化に伴いCL_Rの低下が認められ、$AUC_{0\text{-}24h}$の上昇、$t_{1/2}$の延長傾向、投与 24 時間後の血漿中エドキサバン濃度（以下、「C_{24h}」）の上昇が認められた。中等度腎機能障害者のC_{24h}は健康成人の 2.52 倍であったが、軽度腎機能障害者のC_{24h}は健康成人の 1.47 倍であった。また、欧米 NVAF P2b 試験のデータを用いて構築した PPK モデルを用いて検討した結果、CL_{CR}が 80 mL/min の患者に比べて 40 mL/min の患者では$C_{min,ss}$が 1.6 倍になると予測された。これらの検討から、中等度の腎機能障害（CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下）を有する被験者では、本薬の用量を通常用量の半量である 30 mg 1 日 1 回とした。

用量調整を要する体重について、欧米 NVAF P2b 試験では、低体重の被験者が少なかったため、体重による減量規定のカットオフ値は、日本 NVAF P2b 試験の結果に基づいて設定した。日本 NVAF P2b 試験の大出血又は臨床的に重要な出血を目的変数、本薬の投与量及び体重を説明変数としたロジスティック回帰分析では、体重のカットオフ値を 60 kg とした場合に、高

体重層を基準としたときの低体重層のオッズ比の点推定値は 1 を上回った。また、日本 NVAF P2b 試験において、体重別の出血性イベントの発現割合は、体重 60 kg 超の部分集団よりも体重 60 kg 以下の部分集団で高い傾向が認められ、体重 60 kg 以下の部分集団では、60 mg 1 日 1 回投与時の出血性イベントの発現リスクが特に高いことが示唆された。しかし、体重 60 kg 以下の部分集団であっても、30 mg 1 日 1 回投与であれば、出血性イベントの発現リスクはワルファリンと大きく異ならなかったことから、体重 60 kg 以下の患者では、本薬の用量を通常用量の半量である 30 mg 1 日 1 回とした。

機構は、以下のように考える。減量規定は、本来であれば有効性への影響を踏まえた上で設定する必要があるが、NVAF 患者における脳卒中又は全身性塞栓症の発症抑制に関する適切なサロゲートマーカーがないことから、今回、申請者が曝露量の増加又は出血リスクの増加に対する懸念から本薬の用量調整因子を検討したことはやむを得ないと考える。体重 60 kg 以下の患者で出血性イベントの発現割合が高かったこと、腎機能低下及びベラパミル等の P-gp 阻害薬併用患者でエドキサバンの曝露量が増加したことから、これらを用量調整因子として選択したこと自体は妥当である。第Ⅱ相試験及び臨床薬理試験の結果を踏まえると、NVAF 患者における本薬の減量を判断するための各因子のカットオフ値及び減量用量の設定根拠には一定の妥当性があると考えるものの、ベラパミル、キニジン、dronedarone 以外の P-gp 阻害薬の併用を用量調整因子としなかったことや、用量調整因子の数にかかわらず半量に減量することの根拠及び妥当性は明らかではない。減量規定及び減量用量の妥当性については、ENGAGE AF-TIMI 48 試験の結果を踏まえて次項で検討する。

4）減量規定及び減量用量の妥当性について

①各用量調整因子の減量規定及び減量用量の妥当性について

申請者は、各用量調整因子を有する患者に対する本薬の減量規定及び減量用量の妥当性について、以下のように説明した。ENGAGE AF-TIMI 48 試験では、体重 60 kg 以下、CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下、ベラパミル、キニジン又は dronedarone 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本薬の用量を通常用量の半量として投与を開始した。

有効性の観点では、本薬 60 mg 群における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、本薬 60 mg 群減量あり集団では 0.81 であり、本薬 60 mg 群減量なし集団での 0.78、本薬 60 mg 群全体での 0.79 と著しい違いはなく整合性が認められた。また、各用量調整因子の有無による部分集団解析の結果、体重については、本薬 30 及び 60 mg 群ともに、体重 60 kg 以下の部分集団と体重 60 kg 超の部分集団との間でハザード比に違いは認められなかった。CL_{CR} については、本薬 30 及び 60 mg 群ともに、CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下の部分集団では、50 mL/min 超 80 mL/min 未満の部分集団と比較して脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率が高かった。しかし、CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下の部分集団における本薬 60 mg 群のワルファリン群に対するハザード比は 0.88 であったことから、本薬を 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る。ベラパミル又はキニジンの併用については、併用ありの部分集団の被験者数が少なく、

適切な評価は困難であったが、得られた成績では、併用ありの部分集団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（0.58%/年）が、併用なしの部分集団での年間発現率（1.53%/年）よりも低かった。本薬 60 mg 群の併用ありの部分集団での年間発現率（1.83%/年）は、ワルファリン群の併用ありの部分集団での年間発現率（0.58%/年）より高いものの、ワルファリン群全体での年間発現率（1.50%/年）と比べると著しく高いものではないことから、本薬を 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る。なお、ベラパミル又はキニジン併用ありの部分集団において、本薬 30 及び 60 mg 群ともにワルファリン群に比し脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率が高い傾向が示された理由について、患者背景の偏りを検討したが、有効性評価に影響するような明らかな投与群間での不均衡は認められず、ワルファリン群の併用ありの部分集団で特に年間発現率が低かったことが影響していると考える。

ENGAGE AF-TIMI 48 試験では、治験薬投与開始時に用量調整因子がなかった被験者であっても、投与開始後に体重が 60 kg 以下に継続して減少した[17]被験者、CL_{CR} が 50 mL/min 以下に継続して低下した[17]被験者、又はベラパミル、キニジン若しくは dronedarone の併用を必要とした被験者には、本薬の用量を半量に減量して投与を継続した。治験薬投与期間中に本薬を 1 回以上減量した部分集団での脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率は、本薬 60 mg 群 0.94%/年、ワルファリン群 1.30%/年、ワルファリン群に対する本薬 60 mg 群のハザード比は 0.70 であり、全体集団との結果は概ね整合していた。

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については、多くの組み合わせで被験者数が少なかったため、十分な検討ができなかった。被験者数が多かった組み合わせである体重 60 kg 以下かつ CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下の部分集団について、ワルファリン群に対する各本薬群のハザード比は、用量調整因子なしの部分集団でのハザード比よりも低く、いずれも 1.0 を下回った。したがって、少なくとも体重 60 kg 以下及び CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下の用量調整因子の組み合わせの部分集団については、用量調整因子の数にかかわらず、本薬の用量を半量としても、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考える。一方、被験者数が少なかったその他の用量調整因子の組み合わせの部分集団についても、本薬 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発現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} 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下以外の用量調整因子の組み合わせであっても、本薬の半量投与時の有効性がワルファリン投与時よりも著しく劣るとは考えにくく、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る。

以上より、ENGAGE AF-TIMI 48 試験で、体重 60 kg 以下、CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下、ベラパミル、キニジン又は dronedarone の併用を用量調整因子として設定したことについて、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患者に本薬の通常用量の半量である 30 mg を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、dronedrone は、

[17] 少なくとも 1 週間の間隔をあけた繰り返し測定によって確認した場合。

本申請時点で本邦においては医薬品製造販売の承認を取得していないため、用量調整因子として考慮する必要はないものと考える。

安全性の観点では、ENGAGE AF-TIMI 48 試験における大出血の年間発現率は、本薬 60 mg 群減量なし集団（2.66%/年）に比べ、本薬 60 mg 群減量あり集団（3.05%/年）でやや高かった。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の年間発現率についても、本薬 60 mg 群減量なし集団に比べ、本薬 60 mg 群減量あり集団でやや高かった。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のワルファリン群に対する本薬 60 mg 群のハザード比は、いずれも 1.0 を下回っており、さらに本薬 60 mg 群減量あり集団の方が本薬 60 mg 群減量なし集団よりもハザード比が小さかった。以上の結果は、用量調整因子を有する患者では、ワルファリンを投与した場合にも、用量調整因子がない患者より出血性イベントの発現リスクは高いこと、用量調整因子を有する患者に本薬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る。また、ENGAGE AF-TIMI 48 試験の各用量調整因子の有無による大出血、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部分集団解析の結果、用量調整因子をいずれか 1 つ有する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、本薬の用量を半量にする必要があることが示された。用量調整因子を 2 つ有する部分集団での大出血、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、用量調整因子なしの部分集団での年間発現率、又は用量調整因子を 1 つ有する部分集団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。用量調整因子を 3 つすべて有する部分集団での大出血、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、用量調整因子が 2 つ以下の部分集団と比較して高い傾向が認められたものの、ワルファリン群の用量調整因子を 3 つすべて有する部分集団での年間発現率と比べると低かった。これらの結果から、本薬の用量を半量にすることで、用量調整因子を 2 つ有する患者では、用量調整因子を 1 つ有する患者と出血リスクを同程度に抑制可能であり、用量調整因子を 3 つすべて有する患者であっても、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ないものと考える。

用量調整因子以外の被験者背景による部分集団解析では、部分集団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、ワルファリン群に対するハザード比には部分集団間に著しい差は認められなかった。したがって、ENGAGE AF-TIMI 48 試験で用量調整因子とした体重 60 kg 以下、CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下、及びベラパミル、キニジン又は dronedarone 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る。

機構は、以下のように考える。ENGAGE AF-TIMI 48 試験において、用量調整因子を有する部分集団の被験者数は有効性及び安全性を十分検討できる規模とは言い難いが、当該部分集団では、有効性及び安全性のいずれについても試験全体の成績と大きく矛盾しない成績が得られていると判断できる。また、本薬の有効性と出血リスクはともに本薬の抗凝固作用に由来し、その過剰も不足も本薬の有用性を損なうおそれがある上に、適切な有効性のサロゲートマー

カーがないため、検証的な臨床試験で血栓塞栓症の抑制効果が出血リスクを上回ると評価されていない本薬の用法・用量を安易に推奨することは適切とは考えられない。ENGAGE AF-TIMI 48 試験全体の成績を日本人の成績と位置付けることができ、ENGAGE AF-TIMI 48 試験の用法・用量を日本人にあてはめることが妥当と判断できることから（「（2）5）日本人における本薬の有効性及び用法・用量について」の項参照）、現時点では、本薬を臨床現場に提供する際には、それぞれイベントの発現で有効性及び安全性を評価した ENGAGE AF-TIMI 48 試験の用法・用量と同様の減量規定を設けることが適切と考える。

② P-gp 阻害薬に関する規定の妥当性について

申請者は、添付文書（案）の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項で、「キニジン硫酸塩水和物、ベラパミル塩酸塩、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、イトラコナゾール、シクロスポリン、HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビル等）等、強力な P 糖蛋白阻害作用を有する薬剤」との併用時には本薬を減量するよう規定している。

機構は、以下のように考える。「4.（ⅱ）＜審査の概略＞（2）P-gp 阻害薬の併用について」の項における検討のとおり、ベラパミル、キニジン、エリスロマイシン及びシクロスポリン以外の P-gp 阻害薬の併用時に本薬を 30 mg に減量することの妥当性は説明できないと考える。ベラパミル、キニジン、エリスロマイシン及びシクロスポリン以外の P-gp 阻害薬については、併用時にエドキサバンの曝露量が増加する可能性が否定できないことも考慮し、併用注意とし、治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、併用する P-gp 阻害薬の特徴や患者の背景によっては、本薬と併用しないことや本薬を減量することも考慮するべきであることを注意喚起することが適切であると考える。P-gp 阻害薬併用時の有効性及び安全性は、製造販売後調査において情報を収集する必要がある。

5）日本人における本薬の有効性及び用法・用量について

①ENGAGE AF-TIMI 48 試験における日本人部分集団と日本人以外の集団を一纏めに評価することの妥当性について

機構は、国内外の内因性民族的要因及び外因性民族的要因の異同を説明した上で、ENGAGE AF-TIMI 48 試験の日本人部分集団と日本人以外の集団の成績を一纏めに評価することの妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。エドキサバンの薬物動態には、日本人及び白人ともに用量比例性が認められ、本薬の主たる薬理作用である抗Ｘa 活性は、用量及び血漿中エドキサバン濃度に依存的であり、PT、PT-INR 及び APTT は、日本人、中国人、白人のいずれでも血漿中エドキサバン濃度の上昇に伴って直線的に上昇したことから、本薬は民族的要因の影響を受けにくい薬剤であると考える。ENGAGE AF-TIMI 48 試験では、全体集団と日本人部分集団において、エドキサバンの定常状態の曝露量は同様であった。また、CL_{CR} と曝露量、体重と曝露量の関係をそれぞれ検討した結果、日本人部分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かった。

ENGAGE AF-TIMI 48 試験の計画時に心房細動の診断と治療に関する欧米と日本の状況を

比較したところ、心房細動の診断方法、治療方法は国内外で同様であり、抗凝固療法で使用される薬剤も国内外で共通であった。ワルファリン投与による PT-INR の目標治療域は、欧米のガイドラインではいずれの患者に対しても 2.0～3.0 とされているが、日本のガイドラインでは、70 歳未満の患者は 2.0～3.0、70 歳以上の患者は 1.6～2.6 とされているため、ENGAGE AF-TIMI 48 試験での PT-INR の目標治療域は、試験全体として 2.0～3.0 と設定し、70 歳以上の日本人被験者では 2.0～2.6 とした。ENGAGE AF-TIMI 48 試験における TTR 平均値は、全体集団では 64.9%、日本人部分集団では 70.3%であり、このため日本人部分集団では全体集団に比べてワルファリン群における虚血性脳卒中の年間発現率が低かった（全体集団のワルファリン群 0.93%/年、日本人部分集団のワルファリン群 0.60%/年）と考えられる。しかしながら、有効性の主要評価項目とした脳卒中又は全身性塞栓症のワルファリン群に対するハザード比は、全体集団、日本人部分集団ともに本薬 60 mg 群では 1.0 を下回り、本薬 30 mg 群では 1.0 を上回っており、全体集団と日本人部分集団で概ね一貫した成績が得られた。また、有効性の副次評価項目及び他の有効性評価項目のワルファリン群に対する本薬 30 mg 群と本薬 60 mg 群のハザード比の位置関係についても、全体集団と日本人部分集団で一貫した成績が得られた。さらに、出血性イベントのワルファリン群に対する本薬 30 mg 群と本薬 60 mg 群のハザード比の位置関係についても、全体集団と日本人部分集団で整合していた。これらの結果から、本薬 30 mg 群又は本薬 60 mg 群とワルファリン群との比較において、国内外で推奨されている PT-INR の目標治療域の違いが及ぼした影響は限定的であり、全体集団と日本人部分集団の比較に及ぼす影響はほとんどないと考える。

ENGAGE AF-TIMI 48 試験における日本人部分集団の被験者背景は、性別、体重、CL_{CR}、用量調整を必要とした被験者の割合、PT-INR が 2.0～3.0 にあった期間以外は、全体集団と類似していた。全体集団と差異が認められた日本人部分集団の被験者背景の詳細は以下のとおりである。男性の割合は約 78%であり、全体集団（約 60%）を上回った。平均体重は約 65 kg で、体重 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（平均体重は約 84 kg で、体重 60 kg 以下の被験者は 10%、40 kg 以下の被験者は 0.2%）と比較して軽量の被験者が多かった。無作為割付時の 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 未満の被験者は約 1%であり、全体集団（平均約 76 mL/min で、CL_{CR} 50 mL/min 以下の被験者は約 20%、30 mL/min 未満の被験者は 1%未満）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の割合は約 10%と、全体集団（約 4%）を上回った。日本人部分集団では体重が軽い被験者、CL_{CR} が低い被験者、ベラパミル又はキニジンを併用していた被験者が多かったことから、無作為割付時点で用量調整を必要とした被験者の割合（51%）は全体集団（25%）を上回った。また、ビタミン K 拮抗薬（以下、「VKA」）による治療歴がある被験者の割合は約 80%、脳卒中又は一過性脳虚血発作の既往を有する被験者の割合は約 40%であり、それぞれ全体集団の結果（59%、28%）を上回った。うっ血性心不全を合併した被験者の割合は約 45%であり、全体集団の結果（58%）を下回った。以上のとおり、ENGAGE AF-TIMI 48 試験の全体集団と日本人部分集団では、一部の被験者背景に相違が認められた。しかしながら、ENGAGE AF-TIMI 48 試験の日本人部分集団と全体集団との間に相違が認められた被験者背景別に、主要評価項目及び副次評価項目の部分集団解析を実施したところ、日本人

部分集団での被験者背景別の各部分集団の被験者数及び発現イベント数が少ないため厳密な比較はできないが、ほとんどの部分集団でワルファリン群に対する本薬 60 mg 群のハザード比は本薬 30 mg 群を下回っており、日本人部分集団と全体集団で、本薬 30 mg 群と 60 mg 群の有効性の位置関係に不整合は認められなかった。したがって、被験者背景の違いが、全体集団と日本人部分集団との比較に及ぼす影響はほとんどないと考える。

以上の検討結果から、ENGAGE AF-TIMI 48 試験で得られた試験全体の成績を日本人の成績と位置付けることは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。内因性民族的要因に関する申請者の主張のうち、エドキサバンの薬物動態及び薬力学に大きな国内外差はないとの主張ついては、「4.（ii）＜審査の概略＞(1) 薬物動態及び薬力学の国内外差について」の項で検討したとおり妥当と考える。また、外因性民族的要因のうち、心房細動の疾患概念には国内外差はないと考える。本薬の有効性及び安全性に影響を及ぼし得る外因性民族的要因のうち、NVAF における抗凝固療法に関して、治療の方針や治療選択に大きな国内外差はない。一方、本邦では、70 歳以上の NVAF 患者の目標 PT-INR 値が、海外よりも低めの 1.6～2.6 とされているが、ENGAGE AF-TIMI 48 試験では、試験に参加した各地域における標準的な治療法を実施するための方策がとられており、ENGAGE AF-TIMI 48 試験の結果の評価において大きな問題とはならないものと考える。また、日本 NVAF P2b 試験及び欧米 NVAF P2b 試験の安全性に関する同様の判断により ENGAGE AF-TIMI 48 試験の検討用量として同じ用法・用量が選択可能と判断できることから、ENGAGE AF-TIMI 48 試験を日本人を含めた国際共同治験として実施したことは妥当と考える。

ENGAGE AF-TIMI 48 試験に組み入れられた日本人被験者は 1010 例（本薬 30 mg 群 337 例、本薬 60 mg 群 336 例、ワルファリン群 337 例）であり、試験全体の 4.8%程度であった。ENGAGE AF-TIMI 48 試験の主要評価項目とされた脳卒中又は全身性塞栓症の発現率は高くないため、主要評価項目の成績からは、試験全体の成績と日本人部分集団の成績が一貫しているのかを判断することは難しい。しかしながら、ENGAGE AF-TIMI 48 試験から得られた成績では、有効性の主要評価項目や各構成要素、出血性イベントについて、本薬群とワルファリン群の関係という視点からは、試験全体の成績と日本人部分集団の成績に齟齬は認められておらず、これらの成績から総合的に判断すると、試験全体で認められた成績と矛盾しない本薬の有効性及び安全性が、日本人患者においても期待できるものと考える。さらに、当該試験成績を踏まえると、日本人患者における本薬の通常用法・用量を 60 mg 1 日 1 回とすることは妥当と考える。

②日本人における減量規定及び減量用量の妥当性について

申請者は、日本人における減量規定及び減量用量の妥当性について、以下のように説明した。日本人部分集団では、本薬 60 mg 群減量あり集団の脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率は 1.52%/年であり、ワルファリン群のうち用量調整因子ありの部分集団での年間発現率 1.20%/年を大きく上回るものではなく、概ね全体集団の結果（減量あり集団の年間発現率：本薬 60 mg 群 1.79%/年、ワルファリン群 2.21%/年）と整合した結果が得られた。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のいずれの年間発現率についても、日本人部分集団では、本薬 60 mg 群減量あり集団が、一貫してワルファリン群の用量調整因子ありの部分集団を下回った。さらに、日本人部分集団について、用量調整因子の数による部分集団解析を行った結果、特に用量調整因子を 3 つ有する患者は少なく、適切な評価は困難であったものの、全体集団と同様に、いずれの部分集団でも出血性イベントの年間発現率はワルファリン群を下回った。したがって、用量調整因子を有する日本人 NVAF 患者にも、本薬の通常用量の半量である 30 mg を投与することが適切である。

機構は、以下のように考える。ENGAGE AF-TIMI 48 試験において用量調整因子を有する日本人被験者は少なく、特に用量調整因子を複数有していた日本人被験者は極めて少なかったものの、日本人部分集団おける用量調整因子の有無や数による部分集団解析の結果を踏まえると、通常用量が適用される部分集団と減量用量が適用される部分集団の関係においても、概ね全体集団の結果と日本人部分集団の結果は整合していると判断でき、本薬の有効性及び安全性が検証された ENGAGE AF-TIMI 48 試験全体と同様の減量規定及び減量用量を日本人でも設定することは妥当と考える。日本人の患者背景を踏まえると、本邦の医療現場では用量調整因子を有する患者の割合が多いと想定されること、減量投与された日本人患者における有効性及び安全性の情報は限られていることから、製造販売後調査において当該患者における有効性及び安全性に関する情報を収集することが必要と考える。

③CL_{CR} 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の患者への投与及び減量用量について

機構は、添付文書（案）の「用法・用量に関連する使用上の注意」における CL_{CR} 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の患者は「1 日 1 回 15 mg への減量を考慮すること。」との規定について、腎機能のカットオフ値を CL_{CR} 15 mL/min とした根拠及び当該規定の根拠とした具体的な試験成績を示すよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ENGAGE AF-TIMI 48 試験及び日本 SRI NVAF P3 試験では、投与開始時に CL_{CR} が 15 mL/min 未満であった患者への投与経験がなく、投与開始後に CL_{CR} が 15 mL/min 未満に低下した患者への投与経験も限られていること、申請時に禁忌とした透析を必要とする腎不全の患者への投与を確実に避ける必要があることから、腎機能のカットオフ値を CL_{CR} 15 mL/min とすることが適切と考えた。

CL_{CR} 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の患者での本薬の用法・用量は、ENGAGE AF-TIMI 48 試験及び日本 SRI NVAF P3 試験の成績に基づいて設定した。ENGAGE AF-TIMI 48 試験において、無作為割付時の CL_{CR} が 30 mL/min 未満であった被験者は、本薬 30 mg 群 42 例、本薬 60 mg 群 70 例、ワルファリン群 51 例と少なく、このうち脳卒中又は全身性塞栓症が発現した被験者数は、2 例（いずれも虚血性脳卒中）、2 例（虚血性脳卒中と出血性脳卒中が各 1 例）、1 例（虚血性脳卒中）であった。無作為割付時の CL_{CR} が 30 mL/min 未満であった被験者数は少なく、当該患者における本薬の有効性について、年間発現率での適切な評価は困難であったが、投与群間で脳卒中又は全身性塞栓症の発現被験者数に明らかな違いは認められず、少なくとも無作為割付時の CL_{CR} が 30 mL/min 未満であった患者に本薬を 15 又は 30 mg に減量して投与したときの有効性がワルファリンに対して明らかに劣ることを示

唆する結果ではなかった。血漿中エドキサバン濃度について、CL_{CR} 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の日本人 NVAF 患者に本薬 15 mg を投与したときの曝露量（AUC 及び C_{min}）は、腎機能正常又は軽度腎機能障害で腎機能以外の用量調整因子を有する日本人 NVAF 患者に本薬を 30 mg に減量して投与したときと大きく異なるものではないこと、ENGAGE AF-TIMI 48 試験では、本薬 60 mg 群減量あり集団でも有効性は認められていることから、CL_{CR} 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 患者に対しては、本薬 15 mg 1 日 1 回で十分な有効性が期待できると考える。

ENGAGE AF-TIMI 48 試験での出血性イベントの年間発現率について、CL_{CR} 30 mL/min 未満、 30 mL/min 超 50 mL/min 以下、50 mL/min 超 80 mL/min 以下、80 mL/min 超の部分集団毎に検討したところ、無作為割付時の CL_{CR} 又は無作為割付後の CL_{CR} によらず、本薬 30 mg 群、本薬 60 mg 群ともにワルファリン群に対するハザード比は 1.0 以下であったことから、本薬投与中に CL_{CR} が 30 mL/min 未満に低下した場合であっても、本薬の 1 回用量が 30 mg 以下であれば、出血リスクはワルファリンと同程度以下であると考える。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は本薬 30 mg 群に 430 例いた。当該部分集団の出血性イベントの年間発現率は、本薬 60 mg 群で無作為割付後に CL_{CR} が 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下に低下した部分集団と同程度であり、本薬 60 mg 群で無作為割付後に CL_{CR} が 50 mL/min 超 80 mL/min 未満に低下した部分集団を大きく上回ることもなかったことから、本薬投与中に CL_{CR} が 30 mL/min 未満に低下した場合、15 mg 1 日 1 回投与であれば、腎機能による用量調整は不要な CL_{CR} 50 mL/min 超 80 mL/min 未満の患者に本薬 60 mg を 1 日 1 回投与した場合と同程度に出血リスクを抑制可能であると考える。

日本 SRI NVAF P3 試験において、CL_{CR} が 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の日本人 NVAF 患者に本薬 15 mg を 1 日 1 回投与したときの出血性イベントの発現割合は、CL_{CR} 50 mL/min 以上の患者に本薬 60 mg を 1 日 1 回（CL_{CR} 以外の用量調整因子を有する場合は 30 mg 1 日 1 回に減量）投与したときと同様であったことから、CL_{CR} が 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の日本人 NVAF 患者であっても、本薬の用量が 15 mg 1 日 1 回であれば、著しく出血リスクが高まることはないと考える。

ENGAGE AF-TIMI 48 試験の全体集団における脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率は、本薬 30 mg 群減量あり集団で 2.36%/年、ワルファリン群のうち用量調整因子ありの部分集団で 2.21%/年であり、本薬 30 mg 群減量あり集団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（ハザード比 1.07（95%信頼区間（0.785~1.457））。しかし、全体集団における虚血性脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率は、本薬 30 mg 群減量あり集団で 2.36%/年、ワルファリン群のうち用量調整因子ありの部分集団で 1.47%/年であり、本薬 30 mg 群減量あり集団の年間発現率はワルファリン群よりも高かった（ハザード比 1.62（95%信頼区間（1.142~2.289））。日本人部分集団における脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率は、本薬 30 mg 群減量あり集団で 2.79%/年、ワルファリン群のうち用量調整因子ありの部分集団で 1.20%/年であり、本薬 30 mg 群減量あり集団の年間発現率はワルファリン群を上回った（ハザード比 2.35（95%信頼区間（0.815~6.752））。また、日本人部分集団における虚血性脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率は、本薬 30 mg 群減量あり集団で 2.79%/年、ワルファリン群のうち用量調整因子ありの部分集団で 0.72%/年であり、本薬 30 mg 群減量

あり集団の年間発現率はワルファリン群を上回った（発現件数が 5 件未満のためハザード比は算出していない）。上記の結果から、ENGAGE AF-TIMI 48 試験の全体集団、日本人部分集団ともに、本薬 30 mg 群減量あり集団での虚血性脳卒中発症抑制効果は、ワルファリン群と比較して十分ではなかったと考える。

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く、年間発現率の適切な評価は困難であることから、無作為割付後（治験薬投与中）の CL_{CR} 最小値別に脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率を検討した（表 16）。全体集団では、CL_{CR} 最小値が 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の部分集団における虚血性脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率は、本薬 30 mg 群で 2.21%/年、ワルファリン群で 1.20%/年であり、ワルファリン群よりも高い傾向が認められた（ハザード比 1.78（95%信頼区間（0.800～3.955））。

表 16：無作為化後の CL_{CR} 最小値別の脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率
：mITT on-treatment 期間、全体集団（提出資料一部改変）

CL_{CR}（mL/min）	15 未満	15 以上 30 未満	30 以上 50 以下	50 超 80 以下	80 超
	本薬 30 mg 群（N=7002）				
	M=12	M=418	M=2125	M=2879	M=1423
脳卒中又は全身性塞栓症					
イベント数	0	17	94	98	37
患者年	24.48	767.75	4861.76	6802.29	3282.92
年間発現率	0.00	2.21	1.93	1.44	1.13
ハザード比*（95%信頼区間）	-	1.15（0.575～2.319）	1.02（0.757～1.363）	0.95（0.716～1.249）	1.51（0.917～2.475）
虚血性脳卒中又は全身性塞栓症					
イベント数	0	17	90	85	36
患者年	24.48	767.75	4863.29	6802.08	3282.92
年間発現率	0.00	2.21	1.85	1.25	1.10
ハザード比*（95%信頼区間）	-	1.78（0.800～3.955）	1.31（0.951～1.814）	1.27（0.917～1.747）	2.32（1.305～4.142）
虚血性脳卒中					
イベント数	0	17	85	81	36
患者年	24.48	767.75	4865.41	6802.02	3282.92
年間発現率	0.00	2.21	1.75	1.19	1.10
ハザード比*（95%信頼区間）	-	1.78（0.800～3.955）	1.48（1.047～2.083）	1.25（0.898～1.732）	2.47（1.370～4.450）
	本薬 60 mg 群（N=7012）				
	M=18	M=418	M=2112	M=2839	M=1443
脳卒中又は全身性塞栓症					
イベント数	0	11	58	72	35
患者年	27.07	713.31	4778.78	6573.28	3327.98
年間発現率	0.00	1.54	1.21	1.10	1.05
ハザード比*（95%信頼区間）	-	0.80（0.359～1.788）	0.64（0.458～0.892）	0.73（0.537～0.980）	1.40（0.847～2.315）
虚血性脳卒中又は全身性塞栓症					
イベント数	0	9	42	60	29
患者年	27.07	713.28	4779.21	6573.01	3327.81
年間発現率	0.00	1.26	0.88	0.91	0.87
ハザード比*（95%信頼区間）	-	1.01（0.396～2.589）	0.63（0.423～0.924）	0.93（0.658～1.323）	1.84（1.012～3.353）
虚血性脳卒中					
イベント数	0	9	39	56	28
患者年	27.07	713.28	4781.88	6578.08	3327.66
年間発現率	0.00	1.26	0.82	0.85	0.84
ハザード比*（95%信頼区間）	-	1.01（0.396～2.589）	0.69（0.458～1.045）	0.90（0.628～1.285）	1.89（1.023～3.491）
	ワルファリン群（N=7012）				
	M=27	M=421	M=1980	M=2931	M=1500
脳卒中又は全身性塞栓症					
イベント数	0	14	85	102	27
患者年	45.17	747.04	4432.44	6793.33	3478.03
年間発現率	0.00	1.87	1.92	1.50	0.78
ハザード比*（95%信頼区間）	-	-	-	-	-
虚血性脳卒中又は全身性塞栓症					
イベント数	0	9	63	66	17
患者年	45.17	747.07	4434.82	6795.39	3477.97
年間発現率	0.00	1.20	1.42	0.97	0.94
ハザード比*（95%信頼区間）	-	-	-	-	-
虚血性脳卒中					
イベント数	0	9	53	64	16
患者年	45.17	747.07	4438.22	6798.50	3480.64
年間発現率	0.00	1.20	1.19	0.94	0.64
ハザード比*（95%信頼区間）	-	-	-	-	-

* 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であり、投与群、$CHADS_2$ スコア（2～3 点又は 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算出した。
M:各サブグループの被験者数

日本人部分集団では、CL_{CR} 最小値が 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の被験者は、本薬 30 mg 群 15 例、本薬 60 mg 群 22 例及びワルファリン群 18 例おり、そのうち虚血性脳卒中又は全身性塞栓症が発現した被験者はそれぞれ 0、1 及び 1 例であった。

以上の検討の結果、本薬 15 mg 1 日 1 回投与での虚血性脳卒中の発症抑制効果は、ワルファリンと比較してやや低く、特に ENGAGE AF-TIMI 48 試験の全体集団での結果からは、治験薬投与中に CL_{CR} が 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満に低下した被験者に本薬 15 mg を 1 日 1 回投与したときの虚血性脳卒中の発症抑制効果は、ワルファリンと比較してやや低いと考えた。一方、日本人部分集団では治験薬投与中に CL_{CR} が 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満に低下した被験者は少なかったものの、本薬 15 mg 1 日 1 回投与の有効性を明らかに否定する結果ではなかった。

ENGAGE AF-TIMI 48 試験の有効性及び安全性の成績、並びに日本 SRI NVAF P3 試験の薬物動態及び安全性の成績を総合すると、CL_{CR} 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 患者では、本薬の 1 回用量を 30 mg とした場合、有効性が確保できるとともに出血リスクはワルファリンと同程度以下であり、投与は可能であると考える。しかし、本薬 15 mg 1 日 1 回投与であっても有効性が期待できる曝露量が得られると考えられ、より適切に出血リスクを管理するという観点からは、本薬の 1 回用量は 15 mg が望ましいと考えることから、「1 日 1 回 15 mg への更なる減量を考慮すること」という注意喚起は適切であると考える。

機構は、欧州及び米国での申請時用法・用量では、CL_{CR} 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の患者における本薬の用量を 30 mg 1 日 1 回とした根拠及び理由を説明するとともに、本邦ではさらに 15 mg 1 日 1 回を考慮することとした妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。エドキサバンの全身クリアランスに対する腎クリアランスと腎外クリアランスの寄与はほぼ 1:1 であり、CL_{CR} の低下に伴って腎クリアランスが低下した場合であっても、腎外クリアランスの寄与によって代償される。臨床薬理試験での血漿中エドキサバン濃度データを用いて構築した PPK 解析の結果から、CL_{CR} 30 mL/min 未満の患者では CL_{CR} の低下によるエドキサバンの AUC に対する影響は小さいと推定される。腎機能正常又は軽度腎機能障害を有する患者では、CL_{CR} の低下は全身クリアランスへの影響が大きいものの、中等度腎機能障害又は高度腎機能障害を有する患者では影響が小さく、AUC の観点からは高度腎機能障害を有する患者に対してさらなる減量は不要と考えられる。ENGAGE AF-TIMI 48 試験の全体集団のうち、無作為割付後に CL_{CR} 最小値が 30 mL/min 未満に低下した被験者では、本薬 15 mg 1 日 1 回投与では脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率はワルファリンを上回った一方で、本薬 30 mg 1 日 1 回投与であれば脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率がワルファリンを下回り、有効性の観点からは本薬 30 mg 1 日 1 回投与が望ましいと考えられた。また、出血性イベントの年間発現率は、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いずれも、本薬 60 mg 群ではワルファリン群を下回ったことから、本薬 30 mg 1 日 1 回投与による出血リスクはワルファリンと同程度以下であり、投与可能と考えた。以上を総合し、CL_{CR} が 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の NVAF 患者には本薬を 30 mg 1 日 1 回で投与可能と判断し、欧米では当該患者に対する申請時用

法・用量を本薬 30 mg 1 日 1 回投与とした。

日本人部分集団で無作為割付後（治験薬投与中）に CL_{CR} が 30 mL/min を下回った被験者は、本薬 30 mg 群 15 例、本薬 60 mg 群 22 例、ワルファリン群 19 例と少なかったものの、本薬 30 mg 群で大出血が発現した被験者は 15 例中 1 例であり、ワルファリン群（19 例中 1 例）と同程度であった。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の発現被験者数はいずれも、本薬 30 mg 群で 15 例中 4 例、ワルファリン群で 19 例中 7 例であり、本薬 30 mg 群でやや少ない傾向にあった。日本 SRI NVAF P3 試験と ENGAGE AF-TIMI 48 試験のデータを併合した PPK 解析の結果、CL_{CR} が 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の被験者に本薬 15 mg を投与したときの $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ の平均値（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本薬 30 mg を投与したときの平均値（1610 ng·h/mL）よりも 23%低いと推定されたものの、大きく異なるものではないことが示された。

ENGAGE AF-TIMI 48 試験における脳卒中、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、本薬 30 mg 群減量あり集団で 5.88%/年、ワルファリン群で用量調整因子ありの部分集団で 8.22%/年であり、本薬 30 mg 群減量あり集団で低い傾向が認められ、日本人部分集団でも同様の結果であった（それぞれ 4.39 及び 5.45%/年）。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も同様の傾向であり、全体集団、日本人部分集団のいずれでも、本薬 30 mg 群減量あり集団の方がワルファリン群で用量調整因子ありの部分集団よりも低い傾向を示した（全体集団：3.33 及び 4.24%/年、日本人部分集団：0.50 及び 1.69%/年）。また、無作為割付後の CL_{CR} 最小値が 30 mL/min 未満に低下した被験者に限定した場合も、全体集団、日本人部分集団ともに、一貫して本薬 30 mg 群での複合エンドポイントの年間発現率がワルファリン群を下回った。以上の結果から、NVAF 患者での本薬 15 mg 1 日 1 回投与時の治療上のベネフィットはワルファリンを上回っており、CL_{CR} が 30 mL/min 未満の高度腎機能障害を有する日本人 NVAF 患者での本薬 15 mg 1 日 1 回投与によるベネフィットを示唆するものと考える。

以上より、CL_{CR} が 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の日本人 NVAF 患者では、本薬 30 mg 1 日 1 回投与も可能とは考えられるものの、ワルファリンよりも出血リスクがやや高い可能性があり、抗凝固療法の安全性を重視する日本国内の医療環境を勘案し、出血リスクを適切に管理するという観点から、15 mg 1 日 1 回への更なる減量を考慮するよう注意喚起することが適切であると考える。

機構は、以下のように考える。リスクベネフィットのバランスを考慮し出血リスクを低くすることの重要性は理解できるが、CL_{CR} 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の患者に対する本薬の用量として 15 mg を推奨するためには、期待される有効性が得られる用量であることが臨床試験で示されていることを前提とすべきと考える。出血リスクを考慮して、通常用量の 1/4 量であり、当該患者に対する欧米での申請時用量の 1/2 量である 15 mg まで減量する場合、有効性の欠如が最も懸念される。CL_{CR} 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の患者に対する本薬の用量については、情報量は少ないものの、本薬を当該患者に投与可能な薬剤と位置

付けるのであれば、ENGAGE AF-TIMI 48 試験の有効性の結果を基に投与可能な用量が判断できることが必要と考える。ENGAGE AF-TIMI 48 試験において、本薬 30 mg 群の有効性が通常用量とされた本薬 60 mg 群より劣っていること、日本人部分集団での脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率は、本薬 30 mg 群減量あり集団で 2.79%/年、ワルファリン群の用量調整因子ありの部分集団で 1.20%/年であること、用量調整因子を有する患者では、本薬の脳卒中又は全身性塞栓症の発症抑制効果に 15 mg 投与時と 30 mg 投与時で用量依存的な関係が認められていることは軽視すべきではない。申請者は、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、並びに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について、年間発現率が本薬 30 mg 群減量あり集団でワルファリン群の用量調整因子ありの部分集団よりも低くなったことに基づき、本薬 15 mg 投与の妥当性を説明しているが、それぞれの有効性と、そもそも用量を通常用量の 1/4 量として低く抑えた出血に係るエンドポイントをまとめて評価することは、少なくとも本議論では妥当とは判断できない。さらに、治験薬投与中に偶発的に CL_{CR} が 30 mL/min 未満に低下した患者の有効性及び安全性から、投与経験が限られている CL_{CR} 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の患者の有効性及び安全性を推定することは困難と考えることから、無作為割付後の CL_{CR} 最小値が 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の部分集団の結果は、本薬 15 mg への減量を推奨する根拠とはならないと考える。また、日本 SRI NVAF P3 試験と ENGAGE AF-TIMI 48 試験のデータを併合した PPK 解析の結果では、CL_{CR} 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の被験者に本薬 15 mg を投与したときの AUC 平均値は、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 を投与したときの平均値よりも 23%低く推定されるとしており、曝露量の観点からは有効性の不足が懸念される。したがって、有効性の観点、曝露量の観点のいずれからも CL_{CR} 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の患者に本薬 15 mg を投与したときに臨床的に意義のある有効性が得られるとは想定できず、患者に出血のリスクだけを負わせる可能性があるものと考える。

以上より、CL_{CR} 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の患者に対して、本薬を 15 mg に減量して投与することは妥当とは言えないと考える。

機構は、CL_{CR} 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の患者に対して、本薬 30 mg 1 日 1 回投与は推奨できる用法・用量であるのか、有効性及び安全性の観点から検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ENGAGE AF-TIMI 48 試験の無作為割付後の CL_{CR} 最小値が 30 mL/min 未満の集団における脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率は、本薬 60 mg 群で 1.49%/年であり、ワルファリン群の 1.77%/年より低い傾向が認められた。また、虚血性脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率は、本薬 60 mg 群 1.22%/年、ワルファリン群 1.14%/年であり、投与群間で明らかな差は認められなかった。日本人部分集団では、脳卒中又は全身性塞栓症が発現した被験者は、本薬 60 mg 群で 22 例中 1 例（2.72%/年）、ワルファリン群で 19 例中 1 例（3.30%/年）であり、投与群間で明らかな差は認められず、虚血性脳卒中又は全身性塞栓症も同様の結果が得られた。以上の結果から、CL_{CR} 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の NVAF 患者に本薬を 30 mg 1 日 1 回投与することによって、ワルファリンと同程度

の有効性が期待できるものと考える。

上述のとおり、ENGAGE AF-TIMI 48 試験の全体集団では、無作為割付時又は無作為割付後の CL_{CR} によらず、本薬 30 mg 群、60 mg 群ともにワルファリン群に対する出血性イベントの年間発現率のハザード比は 1.0 以下であったことから、本薬投与中に CL_{CR} が 30 mL/min 未満に低下した場合でも、本薬の 1 回用量が 30 mg 以下であれば、出血リスクはワルファリン投与と同程度以下であると考える。一方、日本人部分集団では、無作為割付時に CL_{CR} が 30 mL/min 未満であった被験者が少なく、出血性イベントの年間発現率を評価することは困難であった。また、日本人部分集団で無作為割付後の CL_{CR} 最小値が 30 mL/min 未満の部分集団では、本薬 60 mg 群で 22 例中 4 例、ワルファリン群で 19 例中 1 例に大出血が認められ、本薬 60 mg 群で発現数が多い傾向が認められた。大出血が発現した本薬 60 mg 群の被験者のうち 2 例では CL_{CR} が 30 mL/min 未満に低下した時期に大出血が発現していた。また、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、ワルファリン群よりも本薬 60 mg 群で発現数が多い傾向が認められた。上述の日本人部分集団での解析結果では、無作為割付後の CL_{CR} 最小値が 30 mL/min 未満の本薬 60 mg 群の被験者が 22 例と少なかった。以上のとおり、ENGAGE AF-TIMI 48 試験の全体集団での検討結果からは、CL_{CR} 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の NVAF 患者に本薬を 30 mg 1 日 1 回投与したときの出血リスクはワルファリンと同程度以下と考えられる。一方、日本人部分集団ではワルファリンよりも出血リスクがやや高い可能性は否定できないと考える。

以上より、CL_{CR} 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の日本人 NVAF 患者に本薬を 30 mg 1 日 1 回で投与することは可能と考えられるものの、現時点では CL_{CR} 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の日本人 NVAF 患者での本薬の使用経験は限られていることから、当該患者では出血の有無を十分に観察しながら 30 mg 1 日 1 回で本薬を慎重に投与する必要があると考える。

機構は、以下のように考える。非弁膜症性心房細動患者に対する抗凝固療法は本邦の医療現場で長年にわたり行われてきており、抗凝固療法施行時の出血リスク及び出血の評価に精通した医師が本薬を使用することを想定すれば、現時点では、ENGAGE AF-TIMI 48 試験の対象ではなかったとの理由のみで、CL_{CR} 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の患者を本薬の投与対象に含めない規定とする必要はないと考える。当該患者について、ENGAGE AF-TIMI 48 試験における日本人部分集団の成績は十分とは言い難いが、CL_{CR} 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の日本人患者に本薬 30 mg を投与したときの有効性はワルファリンよりも劣らないことが示唆され、出血リスクはワルファリンよりもやや高くなる可能性は否定できない結果であった。以上より、CL_{CR} 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の患者では、個々の患者の背景も踏まえて本薬投与の適否を慎重に判断する必要があり、投与可能と判断された場合は、腎機能、出血の有無等を注意深く観察しながら本薬 30 mg を慎重に投与することが妥当と判断した。CL_{CR} 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の患者に本薬を投与可能とすること、及び当該患者に対する用量を 30 mg 1 日 1 回とすることの妥当性は、専門協議での議論も踏まえて検討したい。

機構は、上記 1）～5）の判断を踏まえ、用法・用量及び添付文書における「用法・用量に関連

する使用上の注意」の項の記載については、以下のとおりとすべきと考える。

【用法・用量】

通常、成人には、エドキサバンとして 60 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、体重、腎機能、併用薬に応じて、エドキサバンとして 30 mg 1 日 1 回に減量する。

［用法・用量に関連する使用上の注意］

(1) 次のいずれかに該当する患者には、30 mg を 1 日 1 回経口投与すること。

1) 体重 60 kg 以下

2) クレアチニンクリアランス 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下

3) ベラパミル、キニジン、エリスロマイシン、シクロスポリンの併用

(2) クレアチニンクリアランスが 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の患者では、本剤の血中濃度が上昇することが示唆されており、これらの患者における有効性及び安全性は確立していないので、本剤投与の可否を慎重に判断する。投与する場合は、30 mg を 1 日 1 回投与する。

用法・用量、減量に関する「用法・用量に関する使用上の注意」の項等の具体的な記載内容については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

(3) 本薬の効能・効果及び投与対象について

申請者は、本薬の投与対象について、以下のように説明した。「心房細動治療（薬物）ガイドライン（2013 年改訂版）」（2012 年度合同研究班報告）（以下、「国内 AF ガイドライン」）では、$CHADS_2$ スコアが 2 点以上の心房細動患者に対する、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の使用が推奨されている。ダビガトランとアピキサバンは、第Ⅲ相試験の対象患者に基づき、$CHADS_2$ スコア 1 点の NVAF 患者への投与も推奨されている。ENGAGE AF-TIMI 48 試験では $CHADS_2$ スコア 2 点未満の患者を対象患者としていなかったため、$CHADS_2$ スコア 2 点未満の患者における本薬の有効性及び安全性に関するエビデンスは十分とは言えない。しかしながら、ENGAGE AF-TIMI 48 試験の部分集団解析で、脳卒中又は全身性塞栓症発現及び出血性イベントのワルファリン群に対する本薬群のハザード比は、$CHADS_2$ スコアの影響を受けず概ね同様であり、$CHADS_2$ スコア 1 点の患者であっても $CHADS_2$ スコア 2 点以上の患者と同様の有効性と安全性が期待できると推定している。また、NVAF 患者に対する抗凝固療法の適用は、$CHADS_2$ スコアには含まれない他の血栓塞栓症のリスク要因（心筋症、年齢（65～74 歳）、心筋梗塞の既往、大動脈プラーク、末梢動脈疾患等）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されるため、ENGAGE AF-TIMI 48 試験において $CHADS_2$ スコアが 2 点未満の患者を対象患者としていなかったことをもって、ダビガトラン及びアピキサバンと本薬で投与対象が大きく変わるものではないと考える。

機構は、ENGAGE AF-TIMI 48 試験の結果から、CHA_2DS_2-VASc スコアによらず本薬の有効性及び安全性が期待できるといえるのか説明するよう求めた。また、ENGAGE AF-TIMI 48 試験の対象患者としていなかった $CHADS_2$ スコア 2 点未満の患者のうち、国内外のガイドラインで抗凝固療法が推奨されている NVAF 患者での有効性及び安全性を推定できるのか検討し、当該患者も本薬の投与対象に含めることが妥当なのか考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ENGAGE AF-TIMI 48 試験の本薬 60 mg 群における被験者の CHA_2DS_2-VASc スコアは 2～9 点であり、CHA_2DS_2-VASc スコア別の部分集団解析の結果、CHA_2DS_2-VASc スコアによらず、本薬 60 mg 群の脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率、並びに大出血の年間発現率は、概ねワルファリン群を下回っていた。本薬 60 mg 群における被験者の $CHADS_2$ スコアは 2～6 点であり、$CHADS_2$ スコア別の部分集団解析を行ったところ、CHA_2DS_2-VASc スコア別の結果と同様の結果が得られた。日本 NVAF P2b 試験では、$CHADS_2$ スコア 1 点の患者も対象患者として含まれており、被験者数は限られていたものの、これらの部分集団では血栓塞栓性イベント及び大出血の発現が認められず、大出血又は臨床的に重要な出血の発現割合、及びすべての出血性イベントの発現割合は、ワルファリン群と比較して、本薬群では同程度又はやや上回ったが、$CHADS_2$ スコア 1 点の部分集団での出血性イベントの発現割合が、$CHADS_2$ スコア 2 点及び 3 点以上の部分集団と比べて大きく上回ることはなかった。さらに、日本 NVAF P2b 試験において、ENGAGE AF-TIMI 48 試験の本薬 60 mg 群と同様の規定で本薬を投与された部分集団（用量調整因子がなく本薬 60 mg を投与された被験者及び用量調整因子を有し 30 mg を投与された被験者）のうち、$CHADS_2$ スコア 1 点の部分集団でのすべての出血性イベントの発現割合は 20.0%（10/50 例）であり、ワルファリン群の $CHADS_2$ スコア 1 点の部分集団での発現割合（18.6%（8/43 例））と明らかに異なることはなかった。

以上より、本薬は、ENGAGE AF-TIMI 48 試験の結果から、CHA_2DS_2-VASc スコアによらず有効性及び安全性が期待できると推定され、日本 NVAF P2b 試験の結果から、$CHADS_2$ スコア 1 点の患者でもワルファリンと同程度の安全性が期待できると推定された。したがって、ENGAGE AF-TIMI 48 試験の対象ではなかった $CHADS_2$ スコア 2 点未満の患者のうち、国内外のガイドラインで抗凝固療法が推奨されている NVAF 患者も、本薬の投与対象に含めることは妥当であると考える。

機構は、以下のように考える。ENGAGE AF-TIMI 48 試験の $CHADS_2$ 及び CHA_2DS_2-VASc スコア別の部分集団における有効性及び安全性の検討では、限られた例数での比較ではあるものの、本薬の有効性がワルファリンと比較して劣る傾向は認められず、安全性についても、各スコア間で明らかに異なる傾向は示されていない。一方で、$CHADS_2$ スコア 2 点未満の患者における有効性及び安全性については、対照薬であるワルファリンと比較して本薬が劣らないことが期待できるか否かは、ENGAGE AF-TIMI 48 試験の成績からは直接的には評価できない。しかしながら、申請者が説明するように、NVAF 患者に対する抗凝固療法は、$CHADS_2$ スコアのみならず、$CHADS_2$ 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や出血等の有害事象の発現リスクも考慮して、総合的に判断すべきであることに加え、$CHADS_2$ スコア 2 点未満の患者は同 2 点以上の患者に比べて本薬投与時の安全性に懸念が大きい患者ではないことや、本薬の作用機序並びに ENGAGE AF-TIMI 48 試験をはじめとする臨床試験におけるワルファリン群と比較した本薬群の有効性及び安全性の成績を踏まえると、本薬の投与対象について、本邦においてワルファリンによる抗凝固療法が推奨あるいは考慮可能とされている NVAF 患者であれば、ENGAGE AF-TIMI 48 試験の対象ではなかったとの理由のみで、$CHADS_2$ スコア 2 点未満の患者を本薬の投与対象に含めない規定とする必要はないと考える。

以上の検討、及び NVAF 患者における本薬の「脳卒中」及び「非中枢神経系塞栓症」の発症抑

制効果について、ENGAGE AF-TIMI 48 試験でワルファリンに対する非劣性が検証されており、安全性も許容可能と判断できたことを踏まえ（「（2）本薬の有効性及び用法・用量について」及び「（4）安全性について」の項参照）、本薬の効能・効果を既承認類薬と同様、「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」とすることが妥当と考える。本薬の効能・効果及び投与対象については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

（4）安全性について

1）出血について

申請者は、本薬による出血リスクについて、以下のように説明した。ENGAGE AF-TIMI 48 試験における大出血の年間発現率は、本薬 30 mg 群 1.61%/年、本薬 60 mg 群 2.75%/年、ワルファリン群 3.43%/年であり、本薬 30 mg 群、本薬 60 mg 群でともにワルファリン群よりも低かった。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、本薬 30 mg 群 0.26%/年、本薬 60 mg 群 0.39%/年、ワルファリン群 0.85%/年であった。また、致死的な出血の年間発現率は、本薬 30 mg 群 0.13%/年、本薬 60 mg 群 0.21%/年、ワルファリン群 0.38%/年であった。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の年間発現率についても、大出血と同様に、本薬 30 mg 群と本薬 60 mg 群ではワルファリン群と比較して低かった。以上のように、本薬 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、及び本薬 60 mg（用量調整因子を有する場合は 30 mg に減量）の 1 日 1 回投与では、いずれも NVAF 患者で臨床的に問題となる大出血の発現リスク及び全般的な出血リスクがワルファリン投与時よりも低いことが確認された。ENGAGE AF-TIMI 48 試験の日本人部分集団における出血性イベントの年間発現率についても、全体集団と整合した結果が得られた。

ENGAGE AF-TIMI 48 試験におけるすべての出血性イベントの主な発現部位は、いずれの投与群も皮膚軟部組織（本薬 30 mg 群 3.59%/年、本薬 60 mg 群 3.76%/年、ワルファリン群 6.60%/年、以下同順）、消化管（0.83%/年、1.22%/年、0.93%/年）、鼻（1.73%/年、2.61%/年、2.38%/年）、肉眼的血尿・尿道（1.30%/年、1.93%/年、1.67%/年）であった。本薬 30 mg 群では、腟でのすべて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高かった（本薬 30 mg 群 0.68%/年、ワルファリン群 0.53%/年）。他の部位での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本薬 30 mg 群で低かった。本薬 60 mg 群ですべて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高かった部位は、消化管（本薬 60 mg 群 3.89%/年、ワルファリン群 2.62%/年、以下同順）、鼻（2.61%/年、2.38%/年）、肉眼的血尿・尿道（1.93%/年、1.67%/年）、腟（0.67%/年、0.53%/年）、心膜（0.03%/年、0.01% /年）であり、他の部位での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本薬 60 mg 群で低かった。本薬 60 mg 群では消化管、鼻、肉眼的血尿・尿道、腟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高かったことから、本薬投与時にはこれらの部位の出血に特に注意が必要である。

ENGAGE AF-TIMI 48 試験における出血性イベントの年間発現率に関する部分集団解析の結果、75 歳以上、$CHADS_2$ スコア 3 点超、アスピリンの併用あり、アスピリン以外の抗血小板薬の併用あり、NSAIDs の併用ありの部分集団では、それぞれの因子がない部分集団に比べ、本

薬群の出血性イベントの年間発現率が高くな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、本薬投与時の出血性イベントの年間発現率が高くな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部分集団を含め、ほとんどの部分集団で本薬 30 mg 群及び本薬 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、本薬 30 mg（用量調整因子を有する場合は 15 mg に減量）1 日 1 回投与及び本薬 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 NVAF 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低いものと考える。なお、本薬投与による出血性イベントの年間発現率は用量依存的であることが日本 NVAF P2b 試験の結果から示唆されており、ENGAGE AF-TIMI 48 試験でも本薬 30 mg 群と比較して本薬 60 mg 群の出血性イベントの年間発現率が高かった。このため、出血リスクが特に高いと考えられる患者では、本薬の用量を調整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考える。

機構は、以下のように考える。ENGAGE AF-TIMI 48 試験における出血事象の年間発現率は、本薬群でワルファリン群より低いことから、ENGAGE AF-TIMI 48 試験に組み入れられた患者の背景の範囲内では、本薬による出血リスクは臨床的に許容されるものと考えられる。一方で、本薬投与時に注意すべき出血事象について、ワルファリンと共通した事象も含めて、臨床的に重要と思われる出血が十分に注意喚起されているのか判断するため、以下の検討を行った。

① 頭蓋内出血について

機構は、以下のように考える。頭蓋内出血は、臨床的に重大な事象であり、本薬投与中は十分な注意が必要である。ENGAGE AF-TIMI 48 試験の本薬 60 mg 群における頭蓋内出血の年間発現率は、ワルファリン群を上回るものではないことから、本薬投与による頭蓋内出血のリスクは NVAF 患者における抗凝固療法でのリスクとして臨床的に許容可能であり、添付文書（案）の「警告」、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項における注意喚起は妥当と考える。ENGAGE AF-TIMI 48 試験には頭蓋内出血の発現リスクを十分に評価できるほどの日本人被験者が組み入れられていないことや、実臨床では、臨床試験では対象とされなかった多様な背景を有する患者にも本薬が投与されることを考慮して、承認後も発現状況について情報収集する必要があると考える。

②消化管出血について

申請者は、本薬投与下の消化管出血について、以下のように説明した。ENGAGE AF-TIMI 48 試験における消化管出血の年間発現率は、全体集団では、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いずれの基準に該当する事象も、本薬 60 mg 群でワルファリン群を上回った。一方、本薬 30 mg 群ではいずれの基準に該当する消化管出血も、その年間発現率はワルファリン群を下回った。日本人部分集団では、いずれの基準に該当する消化管出血の年間発現率も、本薬 60 mg 群、本薬 30 mg 群でともに、ワルファリン群を上回った。また、日本人部分集団のすべての出血性イベントに該当する消化管出血の年間発現率は、本薬 60 mg 群 7.34%/年、本薬 30 mg 群 5.99%/年、ワルファリン群 4.59%/年と、全体集団の結果より高くなったが、ほとんどの事象は大出血ではなかった。

ENGAGE AF-TIMI 48 試験の全体集団及び日本人部分集団の本薬 60 mg 群における消化管出血の年間発現率は、すべての出血性イベントに該当する事象では、上部消化管出血が 1.22 及び 1.49%/年、下部消化管出血が 2.73 及び 5.74%/年であり、大出血に該当する事象では、上部消化管出血が 0.91 及び 0.73%/年、下部消化管出血が 0.62 及び 0.37%/年であった。

全体集団及び日本人部分集団ともに、消化管出血に特定の好発時期は認められず、治験期間全体を通じて発現していた。

消化管出血は、本薬 60 mg 群で最も多く発現した出血性イベントであったものの、消化管出血の中で大出血の基準に該当した事象は半数未満であり、特に日本人部分集団では、大出血と判定された消化管出血の割合が全体集団よりも小さかった。また、担当医師報告による消化管出血について、重篤な消化管出血の発現割合は、本薬 60 mg 群 3.1%（220/7012 例）、ワルファリン群 2.7%（187/7012 例）で、治験薬投与中止に至った消化管出血の発現割合は、本薬 60 mg 群 1.4%（101/7012 例）、ワルファリン群 1.1%（77/7012 例）であり、これら臨床的に問題となるような消化管出血の発現割合の群間差はわずかであった。本薬 60 mg 群での重篤な消化管出血及び治験薬投与中止に至った消化管出血の発現割合は低く、消化管出血を複数回発現した被験者も少数であった。

消化管出血を発現した被験者のうち、消化管出血のリスク因子である上部消化管潰瘍又は消化管出血の既往歴を有する被験者の割合は、全体集団では、本薬 60 mg 群 16.7%（97/580 例）、ワルファリン群 15.5%（62/399 例）で、投与群間に差は認められず、日本人部分集団では、本薬 60 mg 群 29.1%（16/55 例）、ワルファリン群 13.9%（5/36 例）で、本薬 60 mg 群で多かった。人口統計学的変数、既往歴及び併用薬の分析からは、ワルファリン群と比較して本薬 60 mg 群での消化管出血リスクを高める明確なリスク因子は特定されなかった。

以上の検討結果から、本薬 60 mg 群で消化管出血リスクが高く、出血性イベント発現部位として消化管が最も多かったことに基づき、添付文書（案）の「重大な副作用」の項に消化管出血を記載している。また、活動性の出血を有する患者を「禁忌」としており、「警告」の項に、本薬投与にあたって出血リスクを評価して適否を慎重に判断すること、出血と貧血等の徴候を十分に観察し、徴候が認められた場合には直ちに適切な処置を行うべきことを記載し、注意喚起している。上述のとおり、本薬投与時の重篤な消化管出血や治験薬投与中止に至った消化管出血の発現割合は低かったため、上記の注意喚起で十分と考える。

機構は、ENGAGE AF-TIMI 48 試験の全体集団及び日本人部分集団における消化管潰瘍の既往の有無別及び消化管出血の既往の有無別の消化管出血の年間発現率をそれぞれ示した上で、消化管潰瘍の既往又は消化管出血の既往のある患者に対する注意喚起の必要性について検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。全体集団の本薬 60 mg 群における消化管潰瘍の既往あり及び既往なしの部分集団での消化管出血の年間発現率は、大出血に該当する事象では 3.17 及び 1.41%/年、大出血又は臨床的に重要な出血に該当する事象では 5.60 及び 3.41%/年、すべての出血性イベントに該当する事象では 6.10 及び 3.76%/年であった。また、日本人部分集団の本薬 60 mg 群における消化管潰瘍の既往あり及び既往なしの部分集団での消化管出血の年間発現率は、大出血に該当する事象では 2.85 及び 0.85%/年、大出血又は臨床的に重要な出血に該当する事象では 10.17 及び 6.07%/年、すべての出血性イベントに該当する事象

では 11.52 及び 6.73%/年であった。全体集団の本薬 60 mg 群における消化管出血の既往あり及び既往なしの部分集団での消化管出血の年間発現率は、大出血に該当する事象では 3.29 及び 1.46%/年、大出血又は臨床的に重要な出血に該当する事象では 10.97 及び 3.33%/年、すべての出血性イベントに該当する事象では 12.12 及び 3.66%/年であった。また、日本人部分集団の本薬 60 mg 群における消化管出血の既往あり及び既往なしの部分集団での消化管出血の年間発現率は、大出血に該当する事象では 1.95 及び 1.05%/年、大出血又は臨床的に重要な出血に該当する事象では 14.42 及び 6.15%/年、すべての出血性イベントに該当する事象では 21.07 及び 6.61%/年であった。

以上の結果から、消化管潰瘍の既往又は消化管出血の既往のある患者では、これらの既往のない患者より出血の可能性が高いと考えられる。このため、申請時に提示した添付文書（案）では、「慎重投与」の項において、活動性の消化管潰瘍がある患者を出血する可能性が高い患者として注意喚起していたが、消化管潰瘍又はその既往、消化管出血の既往のある患者に変更し、注意喚起を行う。

機構は、本薬投与中の消化管出血リスクについて、以下のように考える。ENGAGE AF-TIMI 48 試験の全体集団では、消化管出血の年間発現率がワルファリン群に比べて本薬群で高かったが、重篤な消化管出血や治験薬投与中止に至った消化管出血が認められた被験者は少数であり、これら臨床的に問題となるような消化管出血の年間発現率の群間差はわずかであった。また、日本人部分集団でも同様の傾向が認められたことから、本薬のベネフィットを踏まえると、消化管出血のリスクは許容可能と考える。しかしながら、消化管出血は上部及び下部消化管のいずれの発現部位でもワルファリン群より本薬群で年間発現率が高い傾向が認められたこと、日本人部分集団における本薬 30 mg 群、60 mg 群及びワルファリン群の消化管での大出血の年間発現率は、0.98%/年（8/337 例）、1.11%/年（9/336 例）及び 0.72%/年（6/337 例）であり、ワルファリンと比較して本薬群で高い傾向が認められたことから、消化管出血は本薬投与時に注意を要する事象であり、添付文書の「警告」及び「重大な副作用」の項において注意喚起することは妥当と考える。さらに、消化管出血を発症すると一定期間抗凝固薬を中止する必要性が生じる場合があり、それにより塞栓症の危険性が高まると考えられることから、本薬を投与する対象は適切に判断する必要があると考える。消化管出血の年間発現率がワルファリン群に比べて本薬群で高く、特に、消化管出血を発現した日本人部分集団において、上部消化管潰瘍又は消化管出血の既往歴を有する被験者がワルファリン群（13.9%）より本薬 60 mg 群（29.1%）に多く認められたこと、部分集団解析の結果から、消化管潰瘍の既往又は消化管出血の既往のある患者では、既往のない患者より出血の可能性が高いことが示唆されていることから、添付文書の「慎重投与」の対象を、消化管潰瘍又はその既往、消化管出血の既往のある患者に変更するとした申請者の対応は妥当と考える。ENGAGE AF-TIMI 48 試験には消化管出血の発現リスクを十分に評価できるほどの日本人被験者が組み入れられていないことや、実臨床では、臨床試験では対象とされなかった多様な背景を有する患者にも本薬が投与されることを考慮して、製造販売後調査において消化管出血の発現状況について情報収集する必要があると考える。

2）CL_{CR} 15 mL/min 未満の患者への投与について

機構は、添付文書（案）の「重要な基本的注意」の項において、「本剤はクレアチニンクリアランス 15 mL/min 未満の腎機能障害のある患者には投与しないことが望ましい。本剤投与中にクレアチニンクリアランスが 15 mL/min 未満に低下した場合は、投与の一時中止を考慮すること。」と注意喚起されているが、CL_{CR} 15 mL/min 未満の患者に本薬を投与した場合の有効性及び安全性に関する成績がないことに加え、当該患者では、腎機能が正常な患者に比べ脳卒中等の発現リスクと出血リスクがともに高い可能性も十分あることを踏まえ、CL_{CR} 15 mL/min 未満の患者を禁忌とすることを検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ENGAGE AF-TIMI 48 試験では CL_{CR} 30 mL/min 未満の患者を、日本 SRI NVAF P3 試験では CL_{CR} 15 mL/min 未満の患者をそれぞれ除外基準に設定していたことから、本薬投与開始時に CL_{CR} が 15 mL/min 未満であった NVAF 患者での有効性及び安全性に関する成績はない。したがって、治療開始時に CL_{CR} が 15 mL/min 未満の NVAF 患者に対して本薬を投与すべきではなく、当該患者への投与を禁忌とすることは、現時点ではやむを得ないと考える。一方で、ENGAGE AF-TIMI 48 試験には、無作為化後の CL_{CR} 最小値が 15 mL/min を下回った被験者が、本薬 30 mg 群に 12 例、本薬 60 mg 群に 18 例、ワルファリン群に 27 例いた。これら被験者での有効性と安全性を検討した結果、本薬投与開始後に CL_{CR} が 15 mL/min 未満に低下した NVAF 患者への投与継続を否定する成績ではないと考える。また、NVAF 患者での抗凝固療法は長期に及ぶため、本薬による治療を継続している間に、血栓塞栓性イベントや、出血性イベント等の特に問題となる副作用を発現することなく、CL_{CR} が 15 mL/min 未満に低下することも想定される。このような患者では本薬投与によるベネフィットがリスクを上回っていると考えられ、ワルファリンに切り替えることも困難であることから、抗凝固療法によるメリットとデメリットを勘案し、本薬投与の一時中止を含めてその後の治療方針を判断すべきであると考える。以上を踏まえ、CL_{CR}15 mL/min 未満の患者について、添付文書（案）の「禁忌」の項において「投与開始時に腎不全（クレアチニンクリアランス 15 mL/min 未満）のある患者［使用経験がない。］」、「重大な基本的注意」の項において「本剤投与中にクレアチニンクリアランスが 15 mL/min 未満に低下した場合は、投与の一時中止を考慮すること。」と注意喚起することとする。

機構は、以下のように考える。CL_{CR} が 15 mL/min 未満の NVAF 患者における有効性及び安全性の情報は得られておらず、禁忌とすべき患者の CL_{CR} のカットオフ値を 15 mL/min 未満と設定したことは妥当と考える。一方、本薬投与中に CL_{CR} が 15 mL/min 未満に低下した場合については、ENGAGE AF-TIMI 48 試験において予期せぬ投与経験があったとしても、当該患者での有効性及び安全性が検討されているとは言い難く、投与の一時中止を考慮することや投与再開の妥当性や判断材料は示されていないことから、CL_{CR} が 15 mL/min 未満に低下した場合、それまでの腎機能の観察等から一時的な低下であることが明らかな患者以外では、本薬の投与を継続することが適切な対応とは判断できない。CL_{CR} が 15 mL/min 未満の患者では、腎機能が正常な患者に比べ脳卒中等の発現リスクと出血リスクがともに高い可能性があることも踏まえると、CL_{CR} 15 mL/min 未満の患者において本薬のベネフィットがリスクを上回るとは判断できないことから、基本的に、本薬投与中に CL_{CR} が 15 mL/min 未満に低下した患者も本薬

の投与対象とすべきではないと考える。以上より、CL_{CR}15 mL/min 未満の患者については、投与開始時に限定せずに禁忌とすることが妥当と考える。

3）低体重患者への投与について

機構は、ENGAGE AF-TIMI 48 試験の本薬 60 mg 群では、大出血の年間発現率が体重 60 kg 超の部分集団に比し 60 kg 以下の部分集団で高い傾向であったことも踏まえて、添付文書（案）の「慎重投与」の項において注意喚起する低体重の患者の体重のカットオフ値を 40 kg とすることの妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。体重が低いほどエドキサバンの曝露量が上昇すると考えられること、日本 NVAF P2b 試験において体重 60 kg 以下の被験者では出血性イベントの発現割合が高かったことに基づき、ENGAGE AF-TIMI 48 試験では体重 60 kg 以下を用量調整因子としたこと、及び現在の添付文書では、国内臨床試験で使用経験がなく、低体重の患者では出血の危険性が増大するおそれがあるとして、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ことを踏まえて、安全確保の観点から、低体重の NVAF 患者に対する注意喚起を検討した。用量調整因子のカットオフである体重 60 kg、及び一般的に低体重と考えられている体重 40 kg の 2 つをカットオフとして、ENGAGE AF-TIMI 48 試験の出血性イベントの部分集団解析を実施した結果、体重 60 kg 以下の患者では、本薬の用量を 30 mg に減量すれば、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と考えられたため、追加の注意喚起は不要と判断した。一方、体重 40 kg 以下の患者では、出血性イベントの年間発現率がワルファリン群を上回ったことから、体重 40 kg 未満の NVAF 患者への投与経験は少ないことも考慮し、NVAF 患者においても、下肢整形外科手術施行患者と同様に、投与中は出血の有無を十分に観察するよう体重 40 kg 未満の患者を慎重投与として注意喚起することとした。したがって、NVAF 患者に対して体重 40 kg をカットオフとして低体重患者への慎重投与を注意喚起することは適切と考える。

機構は、以下のように考える。本薬の用量を 30 mg に減量した体重 60 kg 以下の患者における出血リスクは、ワルファリンと同程度又はより低く抑制できると考えられたこと、体重 40 kg 以下の患者での出血性イベントの年間発現率は、著しくではないがワルファリンを上回ったこと、体重 40 kg 未満の NVAF 患者への投与経験は少ないことから、体重 40 kg 未満の患者を慎重投与として注意喚起することは妥当と考える。低体重患者への投与時の有効性及び安全性の情報は極めて限られていることから、製造販売後調査において、低体重患者の情報を収集する必要があると考える。

4）高齢者への投与について

申請者は、高齢者への投与について、以下のように説明した。ENGAGE AF-TIMI 48 試験の日本人部分集団の平均年齢は約 71 歳、日本 NVAF P2b 試験の被験者の平均年齢は約 70 歳であったことから、75 歳以上の患者での安全性を評価したところ、ENGAGE AF-TIMI 48 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、本薬 30 mg 群と本薬 60 mg 群のいずれでも、75 歳未満の部分集団よりも 75 歳以上の

部分集団の方が高かった。しかし、75 歳未満又は 75 歳以上のそれぞれの部分集団におけるワルファリン群に対する本薬 30 mg 群及び本薬 60 mg 群のハザード比は、部分集団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。日本人部分集団においても、出血性イベントの年間発現率が 75 歳未満の部分集団よりも 75 歳以上の部分集団で高い傾向にあり、本薬 30 mg 群と本薬 60 mg 群のいずれでも、75 歳以上の部分集団での年間発現率はワルファリン群と同程度若しくは低かった。

以上の結果から、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、本薬投与に特有のものではないと考える。また、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、エドキサバンの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る。しかし、一般的に、高齢者では腎機能等の生理機能が低下していることが多く、出血リスクが高いことを考慮すると、現在の添付文書にあるとおり、NVAF 患者についても、高齢者を慎重投与とし、投与中は出血の有無を十分に観察する必要があると考える。

機構は、以下のように考える。ENGAGE AF-TIMI 48 試験では、高齢者においても、本薬群でワルファリン群を上回る出血リスクは示唆されていないことから、加齢による一般的な生理機能の低下等に関する患者背景も考慮して十分な安全性上の注意を払った上であれば、高齢者に対しても本薬を投与することは可能と考える。また、申請者の説明も踏まえ、高齢者を慎重投与として注意喚起することは妥当と判断した。臨床現場においては、臨床試験よりも様々な投与状況及び合併症を併発した高齢者が投与対象となることが想定されることから、製造販売後調査において十分な情報収集を行う必要があると考える。

5）抗血小板薬の併用について

機構は、ワルファリンでは、抗血小板薬 1 剤との併用に比べ、抗血小板薬 2 剤との併用で出血リスクが上昇することが懸念されるとの報告があること（Lamberts M et al. *Circulation*. 2014, 129:1577-85、Dewilde WJ et al. *Lancet*. 2013, 381:1107-15）、本薬と同じXa 阻害薬であるアピキサバンでは、急性冠症候群の患者を対象とした臨床試験が、大出血の増加という安全性上の問題から中止に至っていること（Alexander JH et al. *N Engl J Med*. 2011, 365:699-708）、同じくXa 阻害薬であるリバーロキサバンでは、急性冠症候群の患者を対象とした臨床試験において、抗血小板薬 2 剤との併用による出血リスクの上昇が懸念される結果が示されていることから（Mega JL et al. *N Engl J Med*. 2012, 366:9-19）、抗血小板薬を 2 剤併用している患者で抗凝固療法を実施する際には特に出血リスクに注意が必要であると考える。そこで、ENGAGE AF-TIMI 48 試験では本薬と抗血小板薬との併用により出血性イベントの年間発現率が高まる傾向が認められていることを踏まえ、抗血小板薬との併用により出血リスクが増大することについて、添付文書において、「併用注意」の項のみでなく、「重要な基本的注意」の項等でも注意喚起することを検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ENGAGE AF-TIMI 48 試験では、大出血、臨床的に重要な出血、すべての出血性イベントのいずれについても、年間発現率が本薬と抗血小板薬との併用によって非併用時の約 2 倍に上昇することが示された。以上の結果を踏まえ、抗血小板薬と

の併用による出血リスクの増大について、「重要な基本的注意」の項に、「アスピリン、クロピドグレル硫酸塩等の抗血小板剤との併用により、出血の危険性が増大するおそれがあるので、注意すること。これらの薬剤と本剤の併用については、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断すること」と追記する。

機構は、ENGAGE AF-TIMI 48 試験における抗血小板薬 2 剤併用時の有効性及び安全性について検討し、抗血小板薬 2 剤併用に関する適切な注意喚起の内容を検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ENGAGE AF-TIMI 48 試験では、出血リスクの増大に配慮し、抗血小板薬 2 剤併用に関する除外基準として「無作為割付前に抗血小板薬 2 剤（例えばアスピリンとチエノピリジン系抗血小板薬）を服用している、又は無作為割付後に 2 剤の服用が予測され、無作為割付前及び治験薬服用中に抗血小板薬いずれか 1 剤を安全に中止できない者」を設定した。その結果、本薬と抗血小板薬 2 剤を併用した被験者数は、本薬 30 mg 群で 299 例、本薬 60 mg 群で 257 例に留まり、抗血小板薬 1 剤が併用された被験者数の約 10 分の 1 と少なかったため、抗血小板薬 2 剤との併用時の有効性と安全性については十分な情報が得られておらず、現時点では積極的に併用投与を推奨することはできない。しかしながら、抗血小板薬 2 剤との併用時の出血性イベントの年間発現率は、抗血小板薬 1 剤との併用時を若干上回る程度であり、抗血小板薬 2 剤を併用することによって抗血小板薬 1 剤との併用時よりも出血リスクが著しく高まるとは考えない。

また、本薬 60 mg 群のうち抗血小板薬 2 剤が併用された部分集団での脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率及び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を下回ったことから、当該部分集団での有効性と安全性は、ワルファリンと比較して劣るものではないと考える。このため、経皮的冠動脈インターベンション（以下、「PCI」）施行後の NVAF 患者のように、ワルファリンと抗血小板薬 2 剤の併用が推奨されている患者では、医師がワルファリンと本薬のメリットとデメリットを十分に考慮し、本薬投与がより有益だと判断した場合に、抗血小板薬 2 剤との併用投与が行われるものと考える。

以上を踏まえ、添付文書（案）には、本薬と抗血小板薬の併用について、「併用注意」の項だけではなく、「重要な基本的注意」の項にも注意喚起を追加することから、現時点では、本薬と抗血小板薬 2 剤との併用に関する特段の注意喚起をさらに追加する必要はないと考える。なお、医療現場では本薬と抗血小板薬 2 剤が併用されることも想定されるため、抗血小板薬 2 剤との併用については、製造販売後調査における情報収集及び適切な安全性監視活動を行う予定である。

機構は、以下のように考える。PCI を施行する NVAF 患者等では本薬と抗血小板薬 2 剤との併用も想定される。ENGAGE AF-TIMI 48 試験では、出血リスクの増大に配慮し、抗血小板薬を 2 剤服用している患者が除外されており、本薬と抗血小板薬 2 剤を併用していた被験者数は少なかったものの、本薬 60 mg 群のうち抗血小板薬 2 剤を併用した部分集団における大出血、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（4.02%/年（20/257 例）、16.16%/年（72/257 例）及び 23.04%/年（95/257 例））は、抗血小板薬 1 剤を併用した部分集団における年間発現率（3.88%/年（204/2546 例）、14.74%/年（681/2546 例）及び 18.26%/年（804/2546 例））を上回っていたことから、本薬と抗血小板薬 2 剤を併用した場合

の出血リスクについては、十分な注意が必要であると考える。抗血小板薬2剤を併用した際の本薬群の有効性及び安全性がワルファリン群より劣る結果は示されていないことから、本薬と抗血小板薬2剤との併用は可能と考えるが、安易に併用されるべきではなく、本薬と抗血小板薬2剤を併用することの可否については、個々の患者の出血リスクを考慮した上で、本薬と抗血小板薬1剤の併用時より慎重に判断する必要がある。したがって、添付文書の「重要な基本的注意」の項に「抗血小板薬2剤との併用時には、出血リスクが特に増大するおそれがあるため、本剤との併用についてはさらに慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、これらの薬剤と併用すること。」との注意喚起を追加する必要がある。また、臨床試験において抗血小板薬と本薬を併用した症例は限られていたことから、承認後の情報収集も重要であり、特に抗血小板薬 2 剤との併用例が認められた場合にはもれなく情報収集を行う必要があると考える。本薬を抗血小板薬 2 剤と併用することの可否や添付文書における抗血小板薬との併用に関する注意喚起の詳細については、専門協議の議論も踏まえ、最終的に判断したい。

6）ワルファリンから本薬への切替えについて

機構は、添付文書（案）の「重要な基本的注意」の項における「ワルファリンから本剤に切り替える場合は、ワルファリンの投与を中止した後、血液凝固検査を実施し、PT-INR が 2.5 以下になったことを確認した後、可及的速やかに本剤の投与を開始すること。」との注意喚起の妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ENGAGE AF-TIMI 48 試験では、ワルファリンを含む VKA による治療が行われていた被験者の無作為割付の条件を無作為割付前の 48 時間以内に測定した PT-INR が 2.5 以下であることと設定したにもかかわらず、ワルファリンを含む VKA から本薬に切り替えた被験者のうち、60%以上の被験者では、切替え時の PT-INR が 2.0 未満であった。投与開始時にワルファリンを含む VKA から治験薬に切り替えた部分集団での切替え後 30 日間の出血性イベントの年間発現率は、切替え時の PT-INR が 2.0 以上であった部分集団で 2.0 未満であった部分集団よりも高く、PT-INR の目標治療域の範囲内である 2.0 以上 2.5 以下で切り替えた場合には出血リスクが高い可能性は否定できない。一方、ENGAGE AF-TIMI 48 試験終了時に治験薬から他の新規経口抗凝固薬に切り替える場合は、PT-INR が 2.0 未満となったことを確認してから切り替えることとしており、ワルファリンから他の新規経口抗凝固薬に切り替えた後 30 日間での脳卒中又は全身性塞栓症発症リスクと大出血発現リスクを適切に管理することができた。このため、ワルファリンから本薬に切り替える場合も、PT-INR 2.0 未満を目安とすることが妥当である可能性があると考える。ENGAGE AF-TIMI 48 試験の開始時に VKA から治験薬に切り替えられた被験者における切替え後 30 日間での脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率を、切替え時の PT-INR 別に検討したところ、PT-INR 2.0 未満で切り替えた被験者であっても切替え直後の血栓塞栓リスクの上昇は認められなかった。一方、国内 AF ガイドラインでは、70 歳以上の患者に対するワルファリンの目標治療域は、PT-INR 1.6 以上 2.6 以下が推奨されている。ENGAGE AF-TIMI 48 試験における 70 歳以上の日本人部分集団のうち、ワルファリンを含む VKA から本薬に切り替えたときの PT-INR が 2.0 未満であった被験者は 60%以上、1.6 未満であった被験者は約 25%であったことも考慮すると、PT-INR 2.0 では

なく、「治療域の下限以下」に到達したことを目安とすることが適切と考えられる。以上を総合的に勘案し、添付文書（案）の「重要な基本的注意」の項における注意喚起を、「（7）本剤と他の抗凝固剤との切り替えの際は、次の事項に留意すること。1）ワルファリンから本剤に切り替える場合は、ワルファリンの投与を中止した後、PT-INR 等、血液凝固能検査を実施し、治療域の下限以下になったことを確認した後、可及的速やかに本剤の投与を開始すること。」と変更することが適切であると考える。

機構は、以下のように考える。ワルファリンから本薬への切替え時には、過剰な抗凝固作用に伴う出血リスクと、抗凝固作用の不足に伴う血栓塞栓症の発現リスクの両方への留意が必要であり、添付文書において具体的な切替え方法を情報提供することは重要である。ENGAGE AF-TIMI 48 試験では、多くの被験者で PT-INR が 2.0 未満に低下した後でワルファリンを含む VKA から本薬に切り替えられており、有効性及び安全性に大きな懸念は認められていない。また、ENGAGE AF-TIMI 48 試験終了時に、治験薬から他の新規経口抗凝固薬に切り替える場合は、PT-INR が 2.0 未満となったことを確認してから切り替えられており、有効性及び安全性に大きな懸念は認められていない。PT-INR が 2.0 以上 2.5 以下で切り替えられた患者では出血リスクが高まることが示唆されたことも加味すると、70 歳以上の日本人患者に対するワルファリンの目標治療域も踏まえて変更された「ワルファリンから本剤に切り替える場合は、ワルファリンの投与を中止した後、PT-INR 等、血液凝固能検査を実施し、治療域の下限以下になったことを確認した後、可及的速やかに本剤の投与を開始すること」との規定はある程度合理性はあると考える。一方で、当該規定に基づき、ワルファリンから本薬へ切り替えた際の有効性及び安全性については情報が十分とは言い難いため、製造販売後調査において、前治療について情報収集し、ワルファリンから本薬へ切り替えた患者では、切替えタイミングや切替え後の有効性及び安全性の情報を収集する必要があると考える。ワルファリンから本薬への切替え方法及び製造販売調査における情報収集の詳細については、専門協議の議論を踏まえ、最終的に判断したい。

7）本薬からワルファリンへの切替えについて

申請者は、以下のように説明した。本薬投与による血液凝固時間の延長作用は、投与 24 時間後には消失することが明らかになっている。また、本薬の投与を中止することによって抗凝固作用が低下し、血栓塞栓症のリスクが高まる。このため、ENGAGE AF-TIMI 48 試験では、本薬の投与終了時に VKA に切り替える被験者では、切替え後 PT-INR が 2.0 以上になるまで本薬 30 mg（用量調整因子ありの被験者は 15 mg）を併用した。ENGAGE AF-TIMI 48 試験で CSED visit（試験全体の終了日（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）の後 90 日以内の来院日）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、本薬 30 mg 群 4616 例、本薬 60 mg 群 4529 例及びワルファリン群 4506 例であり、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、4603 例、4506 例及び 4487 例であった。CSED visit 後に切替えが行われた被験者における 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、本薬 30 mg 群 1.85%/年、本薬 60 mg 群 1.89%/年、ワルファリン群 1.90%/年であり、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%/年、1.55%/年、1.80%/年）を大きく上回るものではなく、投与群間に明らかな差は認められなかった。さらに、これらの被験者における CSED visit から 30 日間での大出血の年間発現率は、本薬 30 mg 群 4.76%/年、本薬 60 mg 群 2.69%/年、ワルファリン群 2.98%/年であり、本薬 30 mg 群でやや高かったものの、本薬 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%/年、3.43%/年）を上回るものではなかった。したがって、本薬から VKA に切り替える場合には、PT-INR が 2.0 以上になるまで本薬 30 mg（用量調整因子を有する場合は 15 mg）を併用することで、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る。以上を踏まえ、添付文書（案）の「重要な基本的注意」の項において、「（7）3）本剤からワルファリンに切り替える場合は、抗凝固作用が維持されるよう注意し、PT-INR が 2.0 以上で安定するまでは、ワルファリンと本剤 30 mg（本剤を減量している患者では 15 mg）1 日 1 回投与を併用すること。なお、本剤の投与終了後 24 時間を経過するまでは、PT-INR はワルファリンの抗凝固作用を正確に反映しないため、PT-INR は本剤の次回投与直前に測定する必要がある。」と注意喚起することとした。

機構は、以下のように考える。本薬からワルファリンへの切替えの際は、ワルファリンの抗凝固作用が治療域に達するまでは本薬の継続が必要である一方で、本薬とワルファリンの併用期間では、必要以上に抗凝固作用が高まり、出血のリスクが上昇する可能性は否定できない。このため、ワルファリンの抗凝固作用が治療域に達するまで本薬を減量して投与するとした申請者の方針は理解できる。また、ENGAGE AF-TIMI 48 試験において、切替え時の本薬の用量を 30 mg（用量調整因子を有する場合は 15 mg）と規定した結果、概ね安全性及び有効性に問題を生じることなく切替えが行われたことから、切替え時の本薬の用量を 30 mg（用量調整因子を有する場合は 15 mg）とすることは妥当と考える。添付文書における注意喚起については、国内 AF ガイドラインでの 70 歳以上の高齢患者に対するワルファリンの目標治療域が異なること、併用投与継続により出血リスクが高まる可能性は否定できないことから、一旦 PT-INR が目標値を超えたのちに必ずしも安定するまで併用する必要はないと考えられ、「PT-INR が 2.0 以上で安定するまで」ではなく、「PT-INR が治療域の下限を超えるまで」とすることがより適切と考える。また、製造販売後調査において、本薬からワルファリンへ切り替えた患者については一定期間の追跡を行い、切替えタイミングや切替え後の有効性及び安全性の情報を収集する必要があると考える。切替え方法や製造販売後調査における情報収集の詳細については、専門協議の議論を踏まえ、最終的に判断したい。

8）ワルファリン及び未分画ヘパリン以外の、他の抗凝固薬から本薬への切替えについて

申請者は、以下のように説明した。ワルファリン以外で NVAF 患者に対する抗凝固療法に用いる薬剤として日本で現在承認されているダビガトラン、リバーロキサバン及びアピキサバンについて、各薬剤から本薬へ切り替える際の本薬の投与開始時期は、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の結果から設定された。これらの臨床薬理試験では、各薬剤を 3 日間投与した後、次回の投与が予定された時間に本薬を単回投与したときのエドキサバンの薬物動態及び薬力学的指標に及ぼす影響を、本薬のみを 4 日間投与し

たときと比較して評価した。リバーロキサバン及びアピキサバンから本薬への切替え時には、エドキサバンの薬物動態及び薬力学的指標への影響は認められなかった。一方、ダビガトランから本薬への切替え時には、APTT に持ち越し効果が認められたが、その効果はダビガトラン単独投与 3 日目の APTT 延長作用と同程度であり、エドキサバンの薬物動態への影響は認められなかった。これらの結果から、各薬剤から本薬へ切り替える際には、各薬剤の次回投与予定時から本薬の投与を開始することが適当であり、薬力学的指標のモニタリング等の特段の措置を設ける必要はないと考えた。したがって、添付文書（案）の「重要な基本的注意」の項において、「ワルファリン及び未分画ヘパリン以外の他の抗凝固薬から本剤へ切り替える場合は、次回の投与が予定される時間から本剤の投与を開始すること。」と注意喚起することとした。

機構は、以下のように考える。ダビガトラン、リバーロキサバン及びアピキサバンから本薬へ切替えは、実臨床上あり得るため、切替え時の指標に関する情報提供の必要性は高い。しかしながら、ENGAGE AF-TIMI 48 試験では、ワルファリン及び未分画ヘパリン以外の他の抗凝固薬から本薬へ切り替えた被験者がいなかったことから、適切な切替え方法について、有効性及び安全性の確保の観点から設定することはできず、臨床薬理試験の成績を基に設定したことはやむを得ないと考える。臨床薬理試験の成績からは、次回の投与が予定される時間から本剤の投与を開始することにより、エドキサバンの薬物動態及び薬力学的指標に大きな影響を与えないことが確認できており、現時点では添付文書（案）の「重要な基本的注意」の項において注意喚起されている方法以外に情報提供できる方法はないと考える。ただし、当該切替え方法により本薬へ切り替えた際の有効性及び安全性についての情報は得られていないため、製造販売後調査において、前治療について情報収集し、切替えタイミングや切替え後の有効性及び安全性の情報を可能な限り収集する必要があると考える。本薬への切替えに関する注意喚起及び製造販売後調査における情報収集の詳細については、専門協議の議論を踏まえ、最終的に判断したい。

9）手術や侵襲的処置を行う場合の本薬の中止について

申請者は、以下のように説明した。ENGAGE AF-TIMI 48 試験では、手術又は侵襲的処置を実施する場合、手術日の 7 日前から少なくとも 1 日前までに治験薬投与を中断し、中断期間中は他の経口抗凝固薬を投与しないことを規定していた。なお、治験薬を中断する必要がある場合（侵襲的処置又は手術の直前又は直後等）には、適切な抗凝固療法を維持するために、非経口（静脈内又は皮下）抗凝固薬の使用が限定的に許可された。ENGAGE AF-TIMI 48 試験で手術又は侵襲的処置が報告された被験者数及び件数は、本薬 30 mg 群で 430 例 555 件、本薬 60 mg 群で 429 例 521 件、ワルファリン群で 425 例 517 件であり、これらの被験者での治験薬投与中断から手術までの休薬期間の中央値は、いずれの投与群でも 6.0 日であった。本薬 30 mg 群、本薬 60 mg 群及びワルファリン群における、治験薬投与中断から手術までの脳卒中又は全身性塞栓症の発現件数は、1、0 及び 0 件、大出血の発現件数は 3、4 及び 6 件、臨床的に重要な出血の発現件数は 7、8 及び 4 件であり、手術後から治験薬投与再開までの脳卒中又は全身性塞栓症の発現件数は、2、0 及び 0 件、大出血の発現件数は 1、2 及び 1 件、臨床的に重要な出血の発現件数は 1、2 及び 0 件であり、脳卒中又は全身性塞栓症、出血性イベントともに、

治験薬投与中断から手術まで、手術後から治験薬投与再開までのいずれの期間でも発現件数は非常に少なく、投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。以上の結果から、ENGAGE AF-TIMI 48 試験における手術又は侵襲的処置を実施する場合の抗凝固療法の管理に関する規定は、この患者集団での虚血性又は出血性イベントのリスク上昇を抑制するのに有効であったと考える。

米国ダビガトラン・リバーロキサバン切替試験において、本薬 60 mg 投与 1 日目から抗凝固作用は認められたが、反復投与による抗凝固活性の増強は認められなかった。また、本薬の抗凝固活性は投与 30 分後から認められ、投与 1～2 時間後に最大値を示した後、投与 12 時間後までに大部分は消失し、投与 24 時間後には投与前値付近まで低下した。以上のデータから、抗凝固活性の残存による過剰な出血のリスクを避けるために、手術又は侵襲的処置の少なくとも 24 時間前に本薬の投与を中止する必要があると考えた。

以上を踏まえ、添付文書（案）の「重要な基本的注意」の項において、「本剤の投与中に手術や侵襲的処置を行う場合、本剤の投与後 24 時間以上経過した後に行うことが望ましい。手術や侵襲的処置の開始を遅らせることができない場合は、緊急性と出血リスクを評価すること。本剤の投与再開は、手術や侵襲的処置後、患者の臨床状態に問題がなく出血がないことを確認してから、可及的速やかに行うこと。」と注意喚起することとした。

機構は、以下のように考える。米国ダビガトラン・リバーロキサバン切替試験における薬力学的指標のデータに関する申請者の説明等を踏まえると、手術や侵襲的処置を行う場合の本薬の中止に関する添付文書（案）での注意喚起は妥当と考えるが、手術や侵襲的処置の内容及び患者の状態に応じて、本薬の投与中止後は代替療法（ヘパリン等）の使用を考慮する旨の注意喚起も併せて行う必要があると考える。手術や侵襲的処置を行う場合の本薬を中止した際の有効性及び安全性についての情報は非常に限られているため、製造販売後調査において、侵襲的処置の際の本薬の中止のタイミングや中止後の有効性及び安全性の情報を収集することが望ましいと考える。周術期における本薬の中止時期に関する注意喚起及び製造販売後調査における情報収集の詳細については、専門協議の議論を踏まえ、最終的に判断したい。

10）凝血異常を伴う肝疾患患者について

機構は、凝血異常を伴う肝疾患患者について、欧州の添付文書（案）では禁忌、米国の添付文書（案）では投与は推奨されないとされているが、国内外における当該患者に対する注意喚起の設定根拠とその異同を説明した上で、本邦における当該患者に対する投与の可否及び追加の注意喚起の必要性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の臨床試験では凝血異常を伴う肝疾患を有する患者を除外しており、当該患者での使用経験がないことから、米国の添付文書（案）では、企業中核データシートの記載に従い、「特別な集団への投与」の項に「内因系凝固異常を伴う肝疾患を有する患者への本剤の投与は推奨されない。」と記載している。また、欧州の添付文書（案）では、A guideline on summary of product characteristics (SmPC)（European Union, Sep. 2009）を考慮し、安全性上の理由で臨床試験から除外された患者層を禁忌にすることとし、「禁忌」の項に「凝血異常を伴う肝疾患を有する患者」を記載している。一方、本邦では、高度の肝機能障

害のある患者について、下肢整形外科手術施行患者が対象である現行の添付文書の「慎重投与」の項において、「高度の肝機能障害のある患者［凝固因子の産生が低下していることがあるので、出血の危険性が増大するおそれがある。］」と注意喚起している。

下肢整形外科手術施行患者に対する本薬の使用は原則として入院中に限定されており、2011年7月の販売開始以降、現在までに凝血異常を伴う肝疾患の患者に関して、本剤の安全性上の問題を明確に示唆する情報は得られていない。このため、高度肝機能障害を持つ NVAF 患者については、下肢整形外科手術施行患者と同様に、慎重投与として注意喚起する予定である。また、明らかな凝血異常を伴う肝疾患を有する患者への本剤の投与は想定しておらず、現時点では当該患者に特化した注意喚起を設定する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。申請者は、凝血異常を伴う肝疾患患者に関して、本剤の販売開始以降、現在までに本剤の安全性上の問題を明確に示唆する情報は得られていないと説明しているが、十分な安全性情報が得られていない状況でもあると考える。凝血異常のない肝機能障害患者を本剤の投与対象外とする必要はないものの、NVAF 患者における用量は既承認用量よりも高いこと、NVAF 患者への本薬の投与期間は既承認の下肢整形外科手術施行患者よりも長いこと、既承認効能・効果とは異なり外来での投与となることから、肝疾患が進行性の患者に対する既承認時の注意喚起等が、本申請の対象患者でも十分であるとは言い難い。本薬は、出血に関連する安全性の懸念がある薬剤であること、ENGAGE AF-TIMI 48 試験では凝血異常を伴う肝疾患を有する患者を除外しており、安全性に関する情報は得られていないこと、凝血異常を伴う肝疾患患者では肝障害の進行により出血リスクがさらに増大する可能性があることを踏まえると、凝血異常を伴う肝疾患患者は、本薬の投与を禁忌とすることが適切と判断した。凝血異常を伴う肝疾患患者への投与の可否については、専門協議の議論を踏まえ、最終的に判断したい。

11）肝胆道系障害について

機構は、ENGAGE AF-TIMI 48 試験の本薬群で認められた Hy's rule 該当症例の患者背景及び転帰等を踏まえて、本薬の重大な肝機能障害の発現リスクについてワルファリンと比較して説明した上で、添付文書において重大な肝機能障害の発現リスクに関する注意喚起を行う必要はないのか検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ENGAGE AF-TIMI 48 試験の本薬群で Hy's rule に該当すると判定された3例は、いずれもうっ血性心不全、肝硬変、飲酒習慣等、肝機能障害又は肝酵素の上昇の原因となることが知られている因子を有していたことから、FDA の Guidance for Industry Drug-Induced Liver Injury（2009）で示されている Hy's rule の基準には厳密には該当しないと考える。これまでに実施された本薬の臨床試験で肝関連有害事象を発現した被験者（AST 又は ALT 及び総ビリルビンが上昇した被験者、AST 又は ALT が施設基準値の8倍以上に上昇した被験者、重篤な肝関連イベント又は治験薬の投与中止に至った肝関連のイベントを発現した被験者）について、外部の肝臓専門医による盲検下での評価を実施した結果、ENGAGE AF-TIMI 48 試験と Hokusai VTE 試験[18]で薬剤誘発性と考えられるイベント（劇症肝

[18]日本人を含む DVT 及び PE 患者を対象として行われた国際共同第Ⅲ相試験

不全）を発現した被験者は、Hokusai VTE 試験におけるワルファリン群の 1 例のみだった。また、Hokusai VTE 試験で Hy’s rule に該当すると判定された被験者はワルファリン群の 2 例のみで、本薬群ではいなかった。したがって、ENGAGE AF-TIMI 48 試験と Hokusai VTE 試験で Hy’s rule に該当すると判定された被験者は、本薬群で 3 例、ワルファリン群で 2 例であった。本薬群の 3 例はいずれも無症候性であり、いずれも肝酵素上昇の原因となることが知られている因子を有していた。ワルファリン群の 2 例のうち、1 例は劇症肝不全を発現した。

ENGAGE AF-TIMI 48 試験及び Hokusai VTE 試験のいずれにおいても、本薬群で認められた肝酵素上昇（ALT 又は AST、若しくは ALT 又は AST と総ビリルビンの上昇）の頻度と程度は、ワルファリン群と同程度だった。ALT 又は AST が施設基準値の 3 倍以上に上昇した被験者の割合は、ENGAGE AF-TIMI 48 試験では本薬 60 mg 群で 2.5%、ワルファリン群で 2.4%であり、Hokusai VTE 試験では本薬群で 2.7%、ワルファリン群で 2.6%であった。また、ALT 又は AST が施設基準値の 20 倍以上に上昇した被験者は、ENGAGE AF-TIMI 48 試験では本薬 60 mg 群で 6 例（0.1%未満）、ワルファリン群で 1 例（0.1%未満）に認められ、Hokusai VTE 試験では本薬群で 1 例に認められ、ワルファリン群では認められなかった。ALT 又は AST の平均値は、本薬群及びワルファリン群のいずれも、治験期間を通してほぼ一定だった。

ENGAGE AF-TIMI 48 試験及び Hokusai VTE 試験のいずれにおいてもベースラインで肝酵素異常値を有していた被験者は限られていたものの、治験への参加時点で ALT 又は AST が高値（施設基準値と同等かそれ以上）を示した本薬群の被験者では、治験期間中に肝酵素値が正常範囲に低下する傾向が認められた。

本邦での市販後の使用経験において、下肢整形外科手術後に本薬が投与された約 155000 例の患者では、重篤な肝炎又は Guidance for Industry Drug-Induced Liver Injury に示された基準に該当する重度の肝損傷の報告はなかった。

以上より、これまでに本薬を投与された経験のある被験者及び患者を対象とした検討の結果、本薬投与に伴う重大な薬剤性肝障害に対する臨床的に問題となるシグナルは検出されなかった。また、本薬投与時の肝酵素値上昇の頻度とその程度はワルファリンと同様であった。

これらの評価に基づき、本薬投与による肝障害のリスクは非常に低いと判断している。肝機能異常は臨床試験でも認められているため、添付文書（案）では副作用として肝機能異常が発現する場合があることを注意喚起している。したがって、肝機能障害の発現リスクに関して、これ以上の注意喚起は必要ないと考える。

機構は、本薬による肝機能障害について、以下のように考える。ENGAGE AF-TIMI 48 試験及び Hokusai VTE 試験を含む本薬の臨床試験成績、並びに市販後の使用経験から、本薬投与時の肝機能異常について、添付文書（案）の「副作用」の項において注意喚起されており、肝機能障害の発現状況に関する申請者の説明も踏まえると、現時点では、本薬投与時の重大な肝機能障害のリスクに対するさらなる対応は不要と考えるが、引き続き、製造販売後調査において肝機能障害の発現状況を情報収集することは必要であると考える。

12）凝固マーカーについて

機構は、ENGAGE AF-TIMI 48 試験における出血事象の発現状況と各凝固パラメータの推移

を踏まえ、本薬の投与中止を考慮する目安としての有用性が示唆される（過度の抗凝固作用を示唆する）凝固パラメータはないか検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ENGAGE AF-TIMI 48 試験の一部の被験者を対象に実施したバイオマーカーサブスタディーでは、PT、PT-INR 及びXa 活性を測定した。出血性イベント（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）の有無別に、投与 29 日目の凝固パラメータの要約統計量を算出し、分布を検討したが、出血性イベントの発現と明確に関連する凝固パラメータを見出すことはできなかった。

機構は、以下のように考える。現時点では、凝固パラメータを指標とした本薬投与時の出血リスクの管理が困難であることに十分留意する必要があり、本薬投与時に凝固パラメータのモニタリングが規定されていない理由は、本薬がワルファリンより安全であることではないことと共に臨床現場に周知すべきであると考える。添付文書（案）において、「プロトロンビン時間-国際標準比（PT-INR）や活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）等の通常の凝固能検査は、本剤の薬効をモニタリングする指標とはならないので、臨床症状を十分に観察すること。」と情報提供していることは妥当と考える。

（5）製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査について、以下のように説明した。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本剤を新規に使用した NVAF 患者（調査予定症例数 10000 例）を対象に、長期使用実態下での安全性、有効性等に関する情報の検出又は確認を行うことを目的とした特定使用成績調査を 1000 施設で実施する予定である。なお、調査を迅速かつ効率的に進める目的で、全観察集団（whole コホート）から無作為に抽出したサブコホート（約 1000 例）を設定することとした。登録期間は 2.5 年間、標準的な観察期間は 2 年間とし、重点調査項目として出血性有害事象の発現状況並びに虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発現状況を評価する予定である。また、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本剤を新規に使用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 NVAF 患者（調査予定症例数 300 例）を対象に、使用実態下での安全性、有効性等に関する情報の検出又は確認を行うことを目的とした特定使用成績調査を実施する予定である。登録期間は 1 年間、観察期間は 1 年間とする予定である。

機構は、目標症例数 10000 例及びサブコホート約 1000 例の設定根拠について、重点的に情報収集すべき項目の発現割合や想定している安全性の検討方法に基づいて説明するよう求めた。また、投与量別（通常用量及び減量用量）の症例数、及び観察期間を 2 年とすることの妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本調査では、出血、肝機能障害、高度肝機能障害を有する患者、高度腎機能障害を有する患者、及び抗血小板薬 2 剤併用患者に関して包括的に検討する予定である。また、可能な限り早期に症例を収集し、評価・検討した結果を速やかに医療現場へ提供することが重要と考え、調査を迅速かつ効率的に進める目的で、whole コホートと、whole コホートから無作為に抽出した 1000 例からなるサブコホートを設置する。上記の検討事項については、whole コホート内のデータで十分検討可能となるよう、whole コホートの調査項目を設定

した。whole コホートでは、ベースラインデータのほか、全追跡期間中の本剤及び抗血栓薬の投与状況、出血、肝機能及び腎機能に関連する臨床検査値、追跡期間中に発生した出血等を含むすべての有害事象並びに血栓性イベントについて情報収集し、イベントや有害事象に影響を与える要因を検討する。また、追跡期間中の抗血栓薬の投与状況を収集することにより、追跡期間中に抗血小板薬 2 剤を併用した患者についても、安全性の検討を行う。一方、サブコホートでは、whole コホートで収集しない臨床経過及び検査値（出血及び肝機能、腎機能に関連する項目以外）の変動、適正使用状況、抗血栓薬以外の併用薬の情報を収集する。

高度腎機能障害患者（CL_{CR} 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満）は、安全性に関連して詳細な情報収集が必要な対象集団であり、本調査への登録割合は少ないと想定されることから、先行する新規経口抗凝固薬の製造販売後調査の中間報告から推定した高度腎機能障害患者数を基に目標症例数を算出した。本調査における高度腎機能障害患者が登録される割合を、上記中間報告から約 2%、本調査における高度腎機能障害のない集団での大出血の発現率を ENGAGE AF-TIMI 48 試験の結果を基に年間約 2.5%とそれぞれ推定した場合、高度腎機能障害を有する集団における大出血発現のリスクが 2 倍以上であることを統計的に検出するためには、調査全体で 8500 例の集積が必要となる（観察期間 2 年、有意水準 5%（両側）、検出力 80%）。観察期間 2 年時点における脱落を 15%程度と見積もり、予定症例数を 10000 例と設定した。ENGAGE AF-TIMI 48 試験の全体集団では、脳卒中又は全身性塞栓症及びすべての出血性イベントの発現は特定の時期に集中することはなく、この傾向は日本人部分集団でも同様であったことから、2 年間の観察期間を設けることで、有効性及び安全性関連イベントの発現状況を十分把握可能であり、要因分析も可能であると考えた。また、サブコホートのデータから母集団を推測することで、本剤の使用実態下における臨床経過や検査値変動について、承認時までのデータとの大きな乖離や新たなリスクの有無を把握可能と判断した。

投与量別の症例数は、ENGAGE AF-TIMI 48 試験の日本人部分集団での用量調整を行った被験者の割合等を踏まえて検討した。ENGAGE AF-TIMI 48 試験の日本人部分集団で、用量調整を行った被験者の割合は本薬 60 mg 群で 51.0%、30 mg 群で 50.9%であった。先行する新規経口抗凝固薬の使用状況を考慮すると、臨床現場では、治験で除外基準に該当した患者（併用薬、合併症等）にも使用されることから、減量規定に合致する患者がより多くなる傾向にあると考え、本剤の使用実態下では、通常用量（60 mg）が約 40%（4000 例）、減量用量（30 mg 以下）が約 60%（6000 例）になると見込んでいる。

機構は、以下のように考える。本薬の製造販売後調査では、使用実態下における出血関連有害事象全体について、発現率や、事象の内訳、重症度、投与量及びリスクとなる背景因子との関係を検討できるよう、情報を十分収集するとともに、適宜、安全対策を適切に行っていく必要があると考える。有効性及び安全性に影響する背景因子を検討するために、腎機能障害患者、高齢患者、低体重患者、抗血小板薬併用患者についての情報収集は必須である。また、本邦の臨床現場においては、低体重の患者の割合は ENGAGE AF-TIMI 48 試験での全体集団より大きいと考えられることから、減量用量（30 mg 1 日 1 回）投与時の有効性及び安全性の情報は、減量用量選択の理由とされた患者の背景因子とともに収集する必要がある。

併用時に本薬の減量が必要となる P-gp 阻害薬について、ベラパミル及びキニジンは、ENGAGE

AF-TIMI 48 試験では併用した被験者が少なく、併用時の情報が限られていたこと、エリスロマイシン及びシクロスポリンは、ENGAGE AF-TIMI 48 試験において併用禁止とされており、併用時の情報は得られていないことから、併用時の安全性及び有効性に関する情報を収集することが必要である。また、ベラパミル、キニジン、エリスロマイシン、シクロスポリン以外の P-gp 阻害作用を有する薬剤を併用した際の有効性及び安全性に関する情報も限られていることから、併用時の本薬の投与量とともに、併用時の安全性及び有効性に関する情報を収集することが必要である。

臨床試験における検討が非常に限られていた、他の抗凝固薬から本薬への切替え、本薬から他の抗凝固薬への切替えのタイミングや切替え時及び切替え後の有効性及び安全性、手術又は侵襲的処置等が行われる場合の、手術や侵襲的処置の際の本薬の中止時期と有効性及び安全性の関係ができる情報の収集が必要と考える。さらに、凝固パラメータに関しては、採血前の最終服薬から採血までの時間とともに情報収集することが望ましいと考える。なお、本薬の安全性又は有効性に関連する凝固パラメータについての有用な情報が得られた場合には、速やかに臨床現場へ情報提供する必要があると考える。

製造販売後調査等の詳細については、専門協議の議論も踏まえ、最終的に判断したい。

【静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺塞栓症）の治療及び再発抑制】

＜提出された資料の概略＞

静脈血栓塞栓症（以下、「VTE」）患者を対象に実施された臨床試験の成績を以下に示す（薬物動態及び薬力学については、「（ⅱ）臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

（1）第Ⅲ相試験

1）国際共同第Ⅲ相試験（Hokusai VTE 試験、5.3.5.1-6、実施期間 2010 年 1 月～2013 年 6 月）

日本人を含む急性症候性深部静脈血栓症（以下、「DVT」）及び急性肺塞栓症（以下、「PE」）患者を対象に、5～12 日間の低分子量ヘパリン又は未分画ヘパリンの投与に引き続き本薬を 3～12 ヵ月間投与したときの有効性に関して、低分子量ヘパリン又は未分画ヘパリン投与開始時からワルファリン投与を開始し、5～12 日後にワルファリン単独で 3～12 ヵ月間投与したときの有効性に対する非劣性を検証する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内外 38 ヵ国の計 532 施設で実施された（目標被験者数：計 7500 例[19]）。

本試験では、診断名（PE（DVT の有無は問わない）、DVT のみ）、ベースライン時の VTE の危険因子（一時的な危険因子（外傷、手術、固定、エストロゲン療法等））の有無及び用量調整因子（CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下、体重 60 kg 以下、ベラパミル又はキニジンの併用）の有無を因子とした層別割付が実施された。

無作為割付後、可能な限り早期に低分子量ヘパリン又は未分画ヘパリンの投与を開始し、5 日間以上、最長 12 日間投与した。低分子量ヘパリン及び未分画ヘパリンは、「エノキサパリン 1 mg/kg を 1 日 2 回皮下投与」、「エノキサパリン 1.5 mg/kg を 1 日 1 回皮下投与」、「未分画ヘパリンを 5000 IU ボーラス投与し、引き続き 1300 IU/h で持続静注を開始し、APTT を指標として治療範囲を維持するように調節」のいずれかで投与された。投与開始後は少なくとも 2～3 日ごとに PT-INR を測定し、異なる日に測定した 2 回の値がいずれも 2.0 以上に到達するか、1 回の値が 3.0 に到達するまで投与を継続した。

本薬群では、「低分子量ヘパリン又は未分画ヘパリンを 5 日間以上投与したこと」及び「2～3 日ごとに sham PT-INR を測定し、異なる日に測定した 2 回の値がいずれも 2.0 以上に到達、又は 1 回の値が 3.0 に到達したこと」の 2 つの条件を満たしたことを確認してから、エノキサパリン 1 mg/kg を 1 日 2 回皮下投与した被験者ではエノキサパリン最終投与から 12±3 時間後に、1.5 mg/kg を 1 日 1 回皮下投与した被験者ではエノキサパリン最終投与から 24±3 時間後に、未分画ヘパリンを持続静注した被験者では未分画ヘパリン投与終了から 4±1 時間後に、それぞれ本薬の投与を開始した。本薬は、60 mg（用量調整因子を有する被験者では 30 mg に減量）を 1 日 1 回経口投与することとされた。

ワルファリン群では、低分子量ヘパリン又は未分画ヘパリン投与開始時からワルファリンを投与開始し、PT-INR が 2.0～3.0 となるように 1 日 1 回経口投与することとされた。

治験薬の予定投与期間は 3、6、12 ヵ月のいずれかとされ、American College of Chest Physicians（以下、「ACCP」）ガイドライン第 8 版（Kearon C et al. *Chest.* 2008, 133:454S-545S）に基づ

[19] 本試験は mITT における主要評価項目のイベントとして 220 イベント集積するまで実施する event-driven 試験として実施された（試験計画時は on-treatment のイベントとして[redacted]イベント必要とされたが、20[redacted] 年[redacted] 月に必要イベント数が overall のイベントとして 220 へ変更）。

いて VTE リスクを考慮して担当医師により決定された。

主な組入れ基準は、実施医療機関において適切な画像診断によって急性症候性近位 DVT 又は症候性 PE の発症が確認された患者とされた。除外基準として、今回発症した DVT 又は PE を治療するために、血栓除去、大静脈フィルターの挿入又は血栓溶解薬投与が行われた患者、DVT 又は PE 以外にワルファリンの適応がある疾患を合併する患者、今回発症した DVT 又は PE を治療するために、無作為割付前に 48 時間を超える抗凝固薬（低分子量ヘパリン、未分画ヘパリン又はフォンダパリヌクス）の投与が行われた患者又は VKA を 2 回以上投与された患者、アスピリン以外の NSAIDs を試験期間中に週 4 日以上の頻度で継続して投与することが予測される患者、100 mg/日を超えるアスピリン又は抗血小板薬 2 剤（アスピリン又は他の抗血小板薬 2 剤の組み合わせ）を試験期間中に継続して投与することが予測される患者、無作為割付時に強力な P-gp 阻害薬が全身投与されている患者、CL_{CR} 30 mL/min 未満の患者等が設定された。

有効性に関するイベントは、Clinical Event Committee により盲検下で評価された。また、出血に関連する有害事象、重大な心血管系イベント（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）及び死亡は、イベント評価委員会により盲検下で分類・評価された。

① 全体集団の成績

無作為化された 8292 例（本薬 60 mg 群 4143 例、ワルファリン群 4149 例、以下同順）が ITT とされ、このうち治験薬を少なくとも 1 回服用した 8240 例（4118 例、4122 例）が mITT とされた。mITT が安全性解析対象集団とされた。無作為割付後 12 ヵ月又は試験全体の終了日以前に試験を中止した被験者は 348 例（181 例、167 例）であり、主な中止理由は、死亡（136 例、127 例）、同意撤回（32 例、33 例）であった。

無作為割付時の診断名の内訳（「DVT のみ」及び「PE（DVT の有無は問わない）」）は、本薬群が 2447 及び 1671 例、ワルファリン群が 2443 及び 1679 例であった。

無作為割付時の用量調節状況は表 17 のとおりであった。

表 17：無作為割付時の本薬又は本薬プラセボの用量調節状況

：安全性解析対象集団（提出資料一部改変）

	本薬群 (N=4118)	ワルファリン群 (N=4122)
無作為割付時に用量調整した被験者	733（17.8）	719（17.4）
用量調整の理由の内訳		
体重	422（10.7）	425（10.3）
CL_{CR}	184（4.5）	179（4.3）
ベラパミル又はキニジンの併用	22（0.5）	18（0.4）
CL_{CR} 及びベラパミル又はキニジンの併用	3（0.1 未満）	3（0.1 未満）
体重及び CL_{CR}	81（2.0）	90（2.2）
体重及びベラパミル又はキニジンの併用	1（0.1 未満）	3（0.1 未満）
体重、CL_{CR} 及びベラパミル又はキニジンの併用	0（0.0）	1（0.1 未満）

n（%）

無作為割付時に決定した予定投与期間別の被験者の割合は、3 ヵ月が本薬群 5.4%（221/4118 例）、ワルファリン群 5.9%（245/4122 例）、6 ヵ月が本薬群 37.8%（1555/4118 例）、ワルファリン群 36.4%（1502/4122 例）、12 ヵ月が本薬群 56.8%（2339/4118 例）、ワルファリン群 57.5%（2371/4122 例）であった。実際の投与期間（中央値）は、予定投与期間が 3 ヵ月とされた集団で本薬群、ワルファリン群ともに 93 日、予定投与期間が 6 ヵ月とされた集団で本薬群、ワルファリン群ともに 182 日、予定投与期間が 12 ヵ月とされた集団で本薬群、ワルファリン群ともに 357 日であった。

治験薬の投与期間（中央値）は、本薬群 267 日、ワルファリン群 266 日であった。また、ワルファリン群における TTR の割合（中央値）は 65.6%であった。低分子量ヘパリン又は未分画ヘパリンの投与期間（中央値及び範囲）は本薬群 7.0 日（0～54 日）、ワルファリン群 8.0 日（0～64 日）であった。

有効性の主要評価項目は、症候性 VTE の再発とされた。mITT における全期間での症候性 VTE 再発割合は、本薬群 3.2%（130/4118 例）、ワルファリン群 3.5%（146/4122 例）であり、本薬群のワルファリン群に対するハザード比[20]（両側 95%信頼区間）は 0.89（0.703～1.128）であった。本薬群のワルファリン群に対するハザード比の両側 95%信頼区間の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。なお、症候性 VTE 再発の内訳は表 18 のとおりであった。

表 18：症候性 VTE の再発状況：mITT　全期間（提出資料一部改変）

	本薬群 (N=4118)	ワルファリン群 (N=4122)
致死性 PE	24（0.6）	24（0.6）
致死性 PE（客観的診断検査又は剖検で確認されたもの）	4（0.1 未満）	3（0.1 未満）
原因不明で PE 又は DVT が否定できない死亡	20（0.5）	21（0.5）
非致死性 PE	49（1.2）	59（1.4）
DVT を伴う症候性 PE	2（0.1 未満）	2（0.1 未満）
DVT を伴わない症候性 PE	47（1.1）	57（1.4）
症候性 DVT のみ	57（1.4）	63（1.5）

n（%）

mITT における全期間での症候性 VTE の初回再発までの期間を Kaplan-Meier 曲線で示す（図 3）。

[20] 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算出

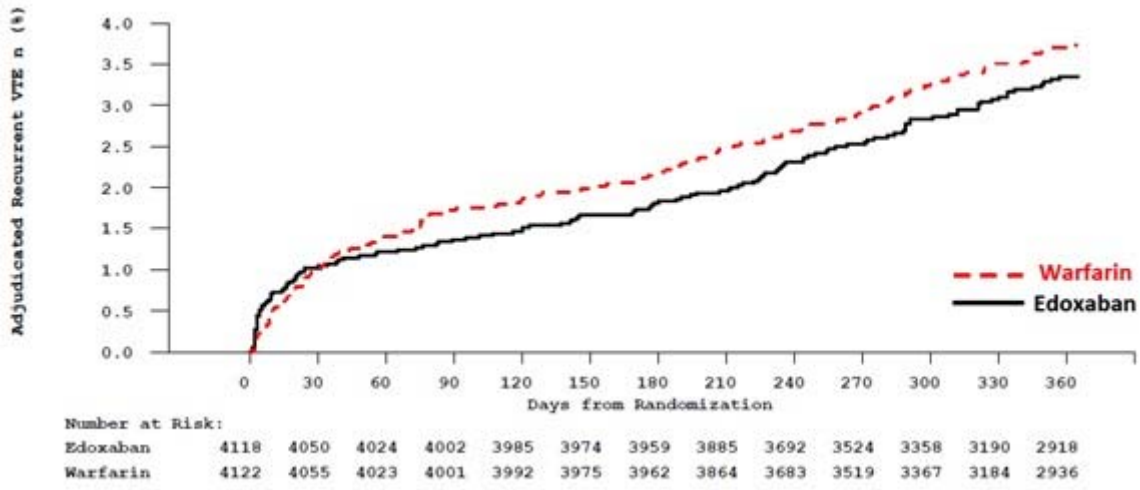

図 3：症候性 VTE の初回再発までの期間：mITT 全期間（提出資料一部改変）

有効性の副次評価項目とされた、mITT における全期間での 「症候性 VTE の再発及びすべての死亡の複合エンドポイント」の発現割合は、本薬群 5.5%（228/4118 例）、ワルファリン群 5.5%（228/4122 例）であり、本薬群のワルファリン群に対するハザード比[21]（両側 95%信頼区間）は 1.00（0.832～1.200）であった。

安全性について、有害事象、出血性イベント等の発現割合の解析は、on-treatment 期間を対象に実施された。

「大出血[22]又は臨床的に重要な出血[23]」の発現割合は、本薬群 8.5%（349/4118 例）、ワルファリン群 10.3%（423/4122 例）であり、本薬群のワルファリン群に対するハザード比[24]（両側 95%信頼区間）は、0.81（0.705～0.936）であった。

「大出血又は臨床的に重要な出血」の発現割合の部位別の内訳は、表 19 のとおりであった。

[21] 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算出

[22] 「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（約 1000 mL）以上の輸血」、「重要な部位（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）の出血」、「致死的な出血」のうち少なくとも 1 つを満たす臨床的に明らかな出血

[23] 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。

[24] 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算出

表 19：大出血又は臨床的に重要な出血の発現割合の部位別の内訳

：安全性解析対象集団 on-treatment 期間（提出資料一部改変）

	本薬群 (N=4118)	ワルファリン群 (N=4122)
大出血又は臨床的に重要な出血	349（8.5）	423（10.3）
部位別		
重要な部位		
頭蓋内	5（0.1）	18（0.4）
後腹膜	0（0.0）	4（0.1 未満）
心膜	1（0.1 未満）	1（0.1 未満）
眼内	1（0.1 未満）	4（0.1 未満）
関節内	4（0.1 未満）	4（0.1 未満）
コンパートメント症候群を伴う筋肉内	0（0.0）	0（0.0）
髄腔内	0（0.0）	1（0.1 未満）
その他	2（0.1 未満）	0（0.0）
重要な部位以外		
皮膚軟部組織	32（0.8）	77（1.9）
上部消化管	32（0.8）	25（0.6）
下部消化管	68（1.7）	70（1.7）
喀血	1（0.1 未満）	0（0.0）
肉眼的血尿･尿道	76（1.8）	109（2.6）
穿刺部位	2（0.1 未満）	8（0.2）
膣[a]	81（4.6）	56（3.2）
鼻出血	45（1.1）	37（0.9）
コンパートメント症候群を伴わない筋肉内	4（0.1 未満）	10（0.2）
口腔/咽頭	11（0.3）	20（0.5）
手術部位	0（0.0）	0（0.0）
結膜/強膜	1（0.1 未満）	8（0.2）
その他	5（0.1）	8（0.2）

n（%）

a：分母は女性被験者数（本薬群 N=1785、ワルファリン群 N=1766）

大出血、臨床的に重要な出血、すべての出血の発現状況は、表 20 のとおりであった。

表 20：出血性イベントの発現割合：安全性解析対象集団　on-treatment 期間（提出資料一部改変）

		本薬群 (N=4118)	ワルファリン群 (N=4122)
大出血	発現数（%）	56（1.4）	66（1.6）
	ワルファリン群に対するハザード比*（両側 95%信頼区間）	0.84（0.592～1.205）	－
臨床的に重要な出血	発現数（%）	298（7.2）	368（8.9）
	ワルファリン群に対するハザード比*（両側 95%信頼区間）	0.80（0.648～0.928）	－
すべての出血	発現数（%）	895（21.7）	1056（25.6）
	ワルファリン群に対するハザード比*（両側 95%信頼区間）	0.82（0.750～0.896）	－

*：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算出

重大な心血管系イベント（心血管死以外）（Major Adverse Cardiovascular Event（以下、「MACE」））の発現割合は、本薬群 1.2%（49/4118 例）、ワルファリン群 1.0%（40/4122 例）であった。

出血性イベント及び MACE 以外の有害事象の発現割合は、本薬群 68.5%（2821/4118 例）、ワルファリン群 71.0%（2928/4122 例）であった。いずれかの群で 3%以上発現した事象は、頭痛（本薬群 5.8%、ワルファリン群 4.9%、以下同順）、鼻咽頭炎（5.6%、5.6%）、四肢痛（4.9%、4.6%）、尿路感染（4.0%、3.6%）、下痢（3.9%、4.1%）、末梢性浮腫（3.4%、4.1%）、背部痛（3.3%、3.7%）、咳嗽（3.1%、2.6%）、浮動性めまい（2.7%、3.0%）、INR 増加（0.5%、8.2%）であった。

死亡被験者[25]の割合は、本薬群 0.8%（35/4118 例）、ワルファリン群 0.8%（33/4122 例）であった。死因の主な内訳は、VTE による可能性を否定できない死亡（本薬群 11 例、ワルファリン群 10 例、以下同順）、感染症（7 例、4 例）、癌（4 例、7 例）、出血（出血性脳卒中を含む）（2 例、5 例）、その他の心血管系疾患（3 例、1 例）、肺塞栓症（2 例、0 例）、虚血性脳卒中（2 例、0 例）、心筋梗塞（1 例、2 例）であった。このうち、VTE による可能性を否定できない死亡（1 例、0 例）、出血（出血性脳卒中を含む）（1 例、5 例）は治験薬との因果関係が否定されなかった。

重篤な出血性イベントの発現割合は、本薬群 2.7%（111/4118 例）、ワルファリン群 3.2%（132/4122 例）であった。

重篤な MACE の発現割合は、本薬群 0.9%（37/4118 例）、ワルファリン群 0.5%（21/4122 例）であった。

出血性イベント及び MACE 以外の重篤な有害事象の発現割合は、本薬群 12.2%（503/4118 例）、ワルファリン群 13.2%（544/4122 例）であった。いずれかの群で 0.5%以上に発現した事象は、肺炎（0.7%、0.4%）、INR 増加（0.1%未満、1.9%）であった。いずれかの群で 2 例以上に認められた治験薬との因果関係が否定されない事象は、発疹（2 例、0 例）、血尿（1 例、4 例）、肝酵素上昇（2 例、1 例）、INR 増加（2 例、69 例）、過量投与（0 例、2 例）であった。

投与中止に至った出血性イベントの発現割合は、本薬群 1.4%（58/4118 例）、ワルファリン群 1.4%（57/4122 例）であった。

投与中止に至った MACE の発現割合は、本薬群 0.5%（19/4118 例）、ワルファリン群 0.3%（14/4122 例）であった。

出血性イベント及び MACE 以外の投与中止に至った有害事象の発現割合は、本薬群 4.7%（195/4118 例）、ワルファリン群 4.5%（185/4122 例）であった。いずれかの群で 3 例以上に発現した事象は、敗血症（本薬群 4 例、ワルファリン群 0 例、以下同順）、肝転移（4 例、1 例）、肺の悪性新生物（3 例、1 例）、骨転移（1 例、3 例）、貧血（2 例、3 例）、認知症（0 例、3 例）、消化不良（3 例、0 例）、悪心（3 例、0 例）、発疹（4 例、3 例）、そう痒症（1 例、3 例）、急性腎不全（3 例、0 例）、腎機能障害（2 例、4 例）、血尿（0 例、4 例）、疼痛（3 例、1 例）、肝酵素上昇（10 例、8 例）、腎クレアチニン・クリアランス減少（5 例、3 例）、血中クレアチニン増加（3 例、0 例）、INR 増加（0 例、13 例）であった。

② 日本人部分集団の成績

本試験は、国内では 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月に 31 施設で実施された。

[25]すべての死亡が有効性評価項目の一部であったため、国際共同 VTE P3 試験での死亡に関してはイベント評価委員会で有効性の解析対象である mITT での評価がなされた。

無作為化された 209 例（本薬群 106 例、ワルファリン群 103 例、以下同順）全例が治験薬を少なくとも 1 回服用し、mITT とされた。mITT は安全性解析対象集団とされた。無作為割付後 12 ヵ月又は試験全体の終了日以前に試験を中止した被験者は 11 例（3 例、8 例）であり、中止理由は、死亡（0 例、5 例）、同意撤回（3 例、3 例）であった。

無作為割付時の診断名の内訳（「DVT のみ」及び「PE（DVT の有無は問わない）」）は、本薬群が 70 及び 36 例、ワルファリン群が 64 及び 39 例であった。

無作為割付時の用量調節状況は表 21 のとおりであった。

表 21：無作為割付時の本薬又は本薬プラセボの用量調節状況

：安全性解析対象集団の日本人部分集団（提出資料一部改変）

	本薬群 (N=106)	ワルファリン群 (N=103)
本薬又は本薬プラセボの用量		
60 mg 1 日 1 回	55（51.9）	58（56.3）
30 mg 1 日 1 回	51（48.1）	45（43.7）
用量調整の理由の内訳		
体重	39（36.8）	34（33.0）
CL_{CR}	2（1.9）	3（2.9）
ベラパミル又はキニジンの併用	1（0.9）	0（0.0）
CL_{CR} 及びベラパミル又はキニジンの併用	0（0.0）	0（0.0）
体重及び CL_{CR}	9（8.5）	7（6.8）
体重及びベラパミル又はキニジンの併用	0（0.0）	0（0.0）
体重、CL_{CR} 及びベラパミル又はキニジンの併用	0（0.0）	1（1.0）

n（%）

無作為割付時に決定した予定投与期間別の被験者の割合は､3 ヵ月が本薬群 5.7%（6/106 例）、ワルファリン群 4.9%（5/103 例）、6 ヵ月が本薬群 23.6%（25/106 例）、ワルファリン群 24.3%（25/103 例）、12 ヵ月が本薬群 70.8%（75/106 例）、ワルファリン群 70.9%（73/103 例）であった。実際の投与期間（中央値）は、予定投与期間が 3 ヵ月とされた集団で本薬群 359.5 日、ワルファリン群 122 日、予定投与期間が 6 ヵ月とされた集団で本薬群 178 日、ワルファリン群 211 日、予定投与期間が 12 ヵ月とされた集団で本薬群、ワルファリン群ともに 356 日であった。

治験薬の投与期間（中央値）は、本薬群、ワルファリン群いずれも 355 日であった。また、ワルファリン群における TTR の割合（中央値）は 62.1%であった。低分子量ヘパリン又は未分画ヘパリンの投与期間（中央値（範囲））は本薬群 9.0 日（2～16 日）、ワルファリン群 8.0 日（1～18 日）であった。

有効性の主要評価項目である症候性 VTE の再発割合は、mITT における全期間で、本薬群 4.7%（5/106 例）、ワルファリン群 4.9%（5/103 例）であり、本薬群のワルファリン群に対するハザード比[26]（両側 95%信頼区間）は 1.00（0.275~3.658）であった。なお、症候性 VTE 再発の内訳は、DVT を伴わない症候性 PE が本薬群 1.9%（2/106 例）、ワルファリン群 0%（0/103

[26] 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算出

例）、症候性 DVT のみが本薬群 2.8%（3/106 例）、ワルファリン群 4.9%（5/103 例）であった。致死性 PE はいずれの群でも認められなかった。mITT における全期間での症候性 VTE の初回再発までの期間を Kaplan-Meier 曲線で示す（図 4）。

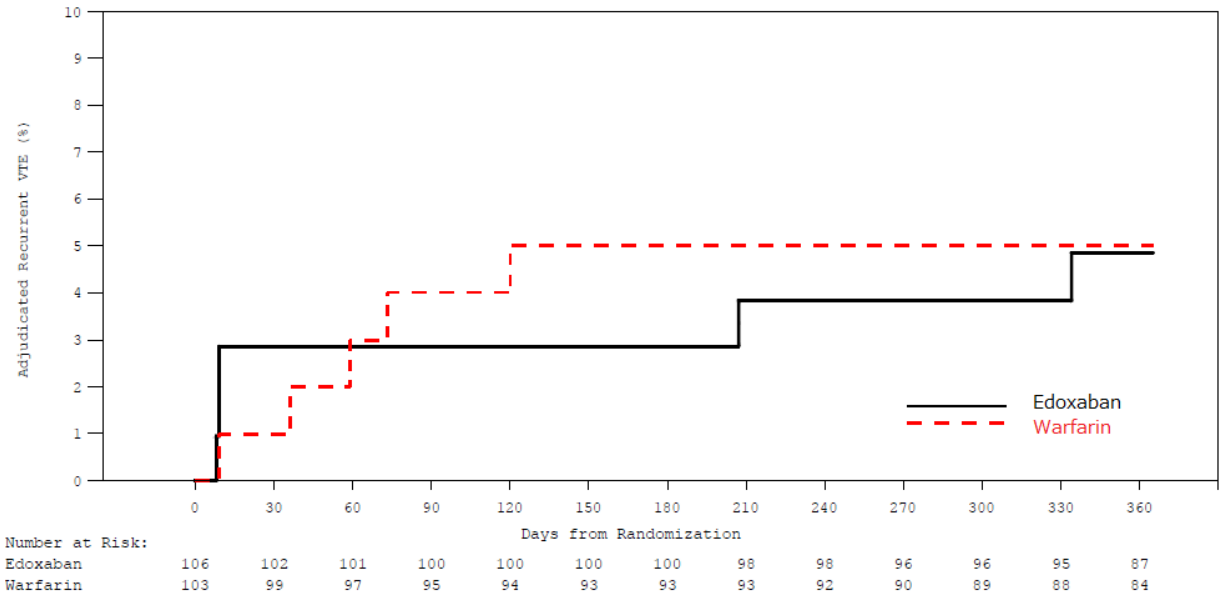

図 4：症候性 VTE の初回再発までの期間：mITT の日本人部分集団　全期間（提出資料一部改変）

有効性の副次評価項目とされた、mITT の全期間での「症候性 VTE の再発及びすべての死亡の複合エンドポイント」の発現割合は、本薬群 4.7%（5/106 例）、ワルファリン群 8.7%（9/103 例）であり、本薬群のワルファリン群に対するハザード比[27]（両側 95%信頼区間）は 0.55（0.179～1.716）であった。

安全性について、有害事象、出血性イベント等の発現割合の解析は、on-treatment 期間を対象に実施された。「大出血[28]又は臨床的に重要な出血[29]」の発現割合は、本薬群 10.4%（11/106 例）、ワルファリン群 15.5%（16/103 例）であり、本薬群のワルファリン群に対するハザード比[30]（両側 95%信頼区間）は、0.67（0.307～1.471）であった。

「大出血又は臨床的に重要な出血」の発現割合の部位別の内訳は、表 22 のとおりであった。

[27] 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算出

[28] 「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（約 1000 mL）以上の輸血」、「重要な部位（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）の出血」、「致死的な出血」のうち少なくとも 1 つを満たす臨床的に明らかな出血

[29] 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。

[30] 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算出

表 22：大出血又は臨床的に重要な出血の発現割合の部位別の内訳

：安全性解析対象集団の日本人部分集団　on-treatment 期間（提出資料一部改変）

	本薬群 （N=106）	ワルファリン群 （N=103）
大出血又は臨床的に重要な出血	11（10.4）	16（15.5）
部位別		
重要な部位		
頭蓋内	0（0.0）	1（1.0）
後腹膜	0（0.0）	0（0.0）
心膜	0（0.0）	0（0.0）
眼内	0（0.0）	1（1.0）
関節内	1（0.9）	0（0.0）
コンパートメント症候群を伴う筋肉内	0（0.0）	0（0.0）
髄腔内	0（0.0）	0（0.0）
その他	0（0.0）	0（0.0）
重要な部位以外		
皮膚軟部組織	1（0.9）	7（6.8）
上部消化管	0（0.0）	1（1.0）
下部消化管	2（1.9）	1（1.0）
喀血	0（0.0）	0（0.0）
肉眼的血尿・尿道	2（1.9）	4（3.9）
穿刺部位	0（0.0）	0（0.0）
膣[a]	3（5.8）	1（1.9）
鼻出血	3（2.8）	0（0.0）
コンパートメント症候群を伴わない筋肉内	0（0.0）	0（0.0）
口腔/咽頭	0（0.0）	1（1.0）
手術部位	0（0.0）	0（0.0）
結膜/強膜	0（0.0）	0（0.0）
その他	0（0.0）	0（0.0）

n（%）

a：分母は女性被験者数（本薬群 N=52、ワルファリン群 N=53）

大出血、臨床的に重要な出血、すべての出血の発現状況は、表 23 のとおりであった。

表 23：出血性イベントの発現割合

：安全性解析対象集団の日本人部分集団　on-treatment 期間（提出資料一部改変）

		本薬群 （N=106）	ワルファリン群 （N=103）
大出血	発現数（%）	1（0.9）	4（3.9）
	ワルファリン群に対するハザード比*（両側 95%信頼区間）	—[a]	—
臨床的に重要な出血	発現数（%）	10（9.4）	12（11.7）
	ワルファリン群に対するハザード比*（両側 95%信頼区間）	0.84（0.361～1.940）	—
すべての出血	発現数（%）	36（34.0）	46（44.7）
	ワルファリン群に対するハザード比*（両側 95%信頼区間）	0.71（0.461～1.099）	—

a：1 群の発現件数が 5 件未満のため、ハザード比は算出されていない。

*：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算出

MACE の発現割合は、本薬群 0.9%（1/106 例）、ワルファリン群 1.9%（2/103 例）であった。

出血性イベント及び MACE を除く有害事象の発現割合は、本薬群 93.4%（99/106 例）、ワ

ルファリン群 90.3%（93/103 例）であった。いずれかの群で 3%以上に発現した有害事象は、表 24 のとおりであった。

表 24：出血性イベント及び MACE を除く有害事象の発現状況

：安全性解析対象集団の日本人部分集団　on-treatment 期間（提出資料一部改変）

MedDRA 器官別大分類 基本語（PT） （MedDRA ver14.1）	本薬群 （N=106）	ワルファリン群 （N=103）
感染症および寄生虫症		
鼻咽頭炎	27（25.5）	27（26.2）
膀胱炎	5（4.7）	3（2.9）
足部白癬	4（3.8）	0（0.0）
尿路感染	4（3.8）	5（4.9）
血液およびリンパ系障害		
貧血	6（5.7）	4（3.9）
鉄欠乏性貧血	1（0.9）	4（3.9）
代謝および栄養障害		
高尿酸血症	4（3.8）	1（1.0）
精神障害		
不眠症	6（5.7）	7（6.8）
神経系障害		
頭痛	7（6.6）	5（4.9）
浮動性めまい	1（0.9）	6（5.8）
耳および迷路障害		
回転性めまい	1（0.9）	4（3.9）
血管障害		
高血圧	4（3.8）	7（6.8）
胃腸障害		
便秘	16（15.1）	12（11.7）
下痢	8（7.5）	8（7.8）
胃炎	5（4.7）	1（1.0）
悪心	3（2.8）	4（3.9）
嘔吐	0（0.0）	4（3.9）
肝胆道系障害		
肝機能異常	3（2.8）	4（3.9）
皮膚および皮下組織障害		
接触性皮膚炎	5（4.7）	5（4.9）
発疹	5（4.7）	3（2.9）
湿疹	4（3.8）	5（4.9）
そう痒症	3（2.8）	5（4.9）
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	7（6.6）	7（6.8）
四肢痛	5（4.7）	4（3.9）
筋肉痛	1（0.9）	5（4.9）
一般・全身障害および投与部位の状態		
発熱	6（5.7）	6（5.8）
末梢性浮腫	3（2.8）	7（6.8）
臨床検査		
肝酵素上昇	8（7.5）	8（7.8）
肝機能検査異常	8（7.5）	20（19.4）
肝酵素異常	6（5.7）	0（0.0）
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4（3.8）	0（0.0）
INR 増加	0（0.0）	9（8.7）

n（%）

死亡被験者[31]は、認められなかった。

重篤な出血性イベントの発現割合は、本薬群 2.8%（3/106 例）、ワルファリン群 1.0%（1/103 例）であった。

重篤な MACE の発現割合は、本薬群 0.9%（1/109 例）、ワルファリン群 1.0%（1/103 例）であった。

出血性イベント及び MACE 以外の重篤な有害事象の発現割合は、本薬群 16.0%（17/106 例）、ワルファリン群 17.5%（18/103 例）であった。いずれかの群で 2 例以上に発現した事象はなく、本薬群で発現した事象は、眼窩周囲膿腫、乳がん、肺の悪性新生物、前立腺癌、甲状腺癌、ベーチェット症候群、脱水、高カリウム血症、高血圧性心疾患、動悸、間質性肺疾患、胃炎、消化管穿孔、発疹、腰部脊柱管狭窄症、急性腎不全、脊椎圧迫骨折、脊椎骨折であった。このうち、肺の悪性新生物、高カリウム血症、間質性肺疾患、発疹、急性腎不全は治験薬との因果関係が否定されなかった。

投与中止に至った出血性イベントの発現割合は、本薬群 3.8%（4/106 例）、ワルファリン群 5.8%（6/103 例）であった。

投与中止に至った MACE の発現割合は、本薬群 0.0%（0/106 例）、ワルファリン群 1.0%（1/103 例）であった。

出血性イベント及び MACE 以外の投与中止に至った有害事象の発現割合は、本薬群 11.3%（12/106 例）、ワルファリン群 12.6%（13/103 例）であった。いずれかの群で 2 例以上に発現した事象はなく、本薬群で発現した事象は、眼窩周囲膿腫、肺の悪性新生物、ヘパリン起因性血小板減少症、間質性肺疾患、消化不良、消化管穿孔、悪心、薬疹、発疹、背部痛、急性腎不全、倦怠感であった。

＜審査の概略＞

（1）本薬の臨床的位置付けについて

機構は、PE 及び DVT の治療における本薬の臨床的位置付けについて、既存治療薬（静注抗凝固薬による初期治療、他の抗血栓薬（血栓溶解薬等））との関係も含めて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。「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）」（2008 年度合同研究班報告）（以下、「国内 VTE ガイドライン」）によると、PE の成因や病態は十分に解明されていないものの、DVT が大きく関与していることから、PE は DVT の合併症ともいえ、VTE として連続した病態と捉えられている。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。国内 VTE ガイドラインでは、初期治療として APTT を指標とした未分画ヘパリン（以下、「UFH」）の調節投与とワルファリンの経口投与を行い、ワルファリンの効果が安定するまで UFH を併用することが推奨されている。また、ショックを有する患者や右心負荷が認められる患者等の血行動態が不安定な急性 PE 患者に対しては、初期治療として血栓溶解薬の使用が推奨されている。なお、国内 VTE ガイドライン公表時には未承認であったが、現時点では UFH に代わる抗凝固薬として

[31]すべての死亡が有効性評価項目の一部であったため、Hokusai VTE 試験での死亡に関してはイベント評価委員会で有効性の解析対象である mITT での評価がなされた。

フォンダパリヌクスが承認されている。

長期治療としてはワルファリンによる抗凝固療法が推奨されており、患者ごとの VTE の危険因子に応じて 3 ヵ月間又はより長期間の継続投与が推奨されている。現時点では、ワルファリンのみが本邦で症候性 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であるが、ワルファリンには安全域の狭さ、用量調整の必要性、PT-INR コントロールの煩雑さ等、心房細動患者に対する投与と同様に多くの問題がある。

症候性 PE 及び DVT 患者を対象とした Hokusai VTE 試験において、UFH 又はエノキサパリンによる初期治療後に本薬 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、ワルファリンに対する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ワルファリンよりも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割合は、ワルファリンと比較して本薬で低いことが示唆された。また、本薬 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及び安全性が示された。なお、本薬では、抗凝固作用の発現が速やかであること、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こと、ワルファリンと比較して食物や薬物との相互作用が少ないことがわかっている。

このように、本薬は、ワルファリンで指摘されてきた問題点を解決しており、適切な初期治療に続く症候性 VTE 治療及び再発抑制に使用可能な、ワルファリンに代わる新規経口抗凝固薬であると考える。ただし、現時点では本薬投与時の安全性（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、本薬投与による抗凝固活性を特異的に中和する薬剤はない。したがって、本薬の適用は、このようなメリット・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る。

機構は、以下のように考える。Hokusai VTE 試験の対象集団や、国内外のガイドライン（国内 VTE ガイドライン、Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2008, 29:2276–2315（以下、「ESC ガイドライン」）、Management of Massive and Submassive Pulmonary Embolism, Iliofemoral Deep Vein Thrombosis, and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circulation* 2011, 123:1788-1830、ACCP ガイドライン第 9 版）等における VTE 患者に対する既存治療に関する記載を踏まえ、また、Hokusai VTE 試験において適切な初期治療を実施した後に本薬を投与したとき、ワルファリンに劣らない有効性が示され、安全性も許容できる成績が得られたことから（「（2）本薬の有効性及び用法・用量について」及び「（4）安全性について」の項参照）、本薬をワルファリンと同様、VTE の治療及び再発抑制を目的に初期治療後に投与する薬剤として、臨床現場に提供することは妥当と判断した。現時点では、VTE 患者に対し、初期治療後に使用可能な抗凝固薬はワルファリンのみであり、相互作用の少なさ等、ワルファリンとは特徴の異なる治療の選択肢を増やす本薬を臨床現場に提供することには意義があると考える。ただし、本薬には薬効をモニタリングできる適切な指標がないこと及び中和剤がないこと、並びに Hokusai VTE 試験に組み入れられた日本人患者は少数であったため、日本人における本薬の有効性及び安全性についての検討は限られていることも踏まえ、患者ごとに出血リスク等を考慮し、適用の可否を慎重に判断するとともに、後述する適切な安全対策を講じる必要があると考える。

（2）本薬の有効性及び用法・用量について

1）Hokusai VTE 試験における通常用法・用量の設定根拠について

機構は、Hokusai VTE 試験における検討用量の設定について、PE 及び DVT 患者における用量探索をせずに本薬 60 mg のみとした根拠を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。Hokusai VTE 試験を計画した時点では、VTE 患者を対象とした本薬の臨床試験は実施していなかった。欧米 NVAF P2b 試験において、出血性イベントの発現割合は本薬 30 mg 1 日 1 回群及び 60 mg 1 日 1 回群でワルファリン群と比較して同程度又は低く、二次線溶マーカーである D-dimer とトロンビン生成マーカーである F1+2 は、いずれの時点でもバラツキが大きく、明確な用量反応関係は認められなかったものの、30 mg 及び 60 mg 1 日 1 回群ではワルファリン群と同程度の減少が認められた。また、欧米の人工股関節全置換術（以下、「THR」）施行患者を対象に実施した欧米 THR P2b 試験では、低分子量ヘパリンであるダルテパリンを対照として本薬の VTE 発症抑制効果を検討したところ、VTE 発現割合は、本薬 15 mg 1 日 1 回群 29.0%（47/162 例）、30 mg 1 日 1 回群 20.3%（29/143 例）、60 mg 1 日 1 回群 15.7%（24/153 例）、90 mg 1 日 1 回群 11.5%（16/139 例）、ダルテパリン群 46.0%（63/137 例）であり、いずれの本薬群もダルテパリン群と比較して統計学的に有意に低かった。上記の試験結果や欧米 NVAF P2b 試験での出血性イベント発現割合とその血漿中エドキサバン濃度との関係等も参考に、Hokusai VTE 試験の用量を設定可能であると判断した。Hokusai VTE 試験より先に開始していた ENGAGE AF-TIMI 48 試験では、上記の検討結果に基づいて 30 mg 1 日 1 回と 60 mg 1 日 1 回の 2 つの用法・用量を選択した。しかし、Hokusai VTE 試験の対象である急性症候性 VTE 患者は、NVAF 患者や THR 施行患者よりもイベントリスクが高いことから、確実な抗血栓効果が期待できる 60 mg 1 日 1 回のみを選択した。なお、Hokusai VTE 試験を計画していた当時、日本の医療環境で Hokusai VTE 試験に組入れ可能な被験者数は非常に少ないと予想されたため、日本人での十分な用量設定根拠を示すことは、臨床試験の実施可能性の観点から困難であると判断し、国内で VTE 患者を対象とした用量設定試験は実施しなかった。

機構は、以下のように考える。Hokusai VTE 試験における本薬の通常用法・用量である 60 mg の 1 日 1 回投与は、VTE とはリスクベネフィットの判断が必ずしも同様とはならない他疾患の試験である NVAF 患者及び THR 施行患者を対象とした第Ⅱ相試験、並びに臨床薬理試験の成績を設定根拠として利用し、有効性イベントについて用量反応関係が確認されていない状況で設定されていることから、設定根拠が頑健であるとは言い難い。しかしながら、欧米 NVAF P2b 試験における本薬 60 mg 1 日 1 回群の出血性イベントの発現割合はワルファリン群を上回っていないこと、VTE の再発抑制に対する有効性を評価するための適切なサロゲートマーカーが確立していないことも考慮すると、通常用法・用量として 60 mg の 1 日 1 回投与は Hokusai VTE 試験で設定し得る用法・用量の一つであると考える。また、日本人 VTE 患者を対象とした用量設定試験を実施することは実施可能性の観点から困難と考えられ、用量設定試験を実施せずに、Hokusai VTE 試験への日本人の参加可能性について検討したことはやむを得ないと考える。国内外の内因性及び外因性民族的要因の異同を踏まえると（「（2）6）①Hokusai VTE 試験における日本人部分集団と日本人以外の集団を一纏めに評価することの妥当性につ

いて」の項参照)、日本人が通常用法・用量を 60 mg の 1 日 1 回投与と設定した Hokusai VTE 試験へ参加したことは妥当と考える。しかしながら、Hokusai VTE 試験における通常用法・用量が、日本人においても適切であると判断できるか否かは、Hokusai VTE 試験の全体集団の成績と日本人部分集団の成績及び日本人患者におけるリスクベネフィットを踏まえて改めて判断する必要があると考える。

2）本薬の有効性及び通常用法・用量について

申請者は、Hokusai VTE 試験の主要評価項目に関する非劣性の許容限界値の設定根拠、本薬の有効性及び通常用法・用量を 60 mg 1 日 1 回とすることの妥当性について、以下のように説明した。低分子量ヘパリン又は UFH による初期治療に続けて、VKA を 3 ヵ月以上投与したときの有効性を、プラセボ、無治療又はヘパリン皮下注、短期間ワルファリン治療等のより有効性の劣る治療と比較した計 14 試験の結果より得られたオッズ比（0.18）の 95%信頼区間の上限（0.25）を有効性の優れる治療の最少効果とみなし、有効性の 50%を保持する非劣性限界値を算出すると 2.0 となる。しかし、上記 14 試験は概して実施時期が古いことや、VKA の臨床的有効性は明確であり、イベント発現率が 2 倍になることが臨床的に許容されるとは考えにくいこと等を考慮し、さらに厳格に設定する必要があると考え、非劣性限界値を 1.5 とした。

Hokusai VTE 試験において有効性の主要評価項目とされた症候性 VTE の再発割合は、本薬群 3.2%（130/4118 例）、ワルファリン群 3.5%（146/4122 例）であり、Cox 比例ハザードモデルに基づき求めた本薬群のワルファリン群に対するハザード比（両側 95%信頼区間）は 0.89（0.703～1.128）と、ハザード比の両側 95%信頼区間の上限は、非劣性の許容限界値とした 1.5 を下回り、本薬群のワルファリン群に対する非劣性が検証された。

無作為割付時の診断名が症候性 DVT であった部分集団での症候性 VTE 再発割合は、本薬群 3.4%（83/2468 例）、ワルファリン群 3.3%（81/2453 例）であり、ワルファリン群に対する本薬群のハザード比は 1.02 であった。また、無作為割付時の診断名が症候性 PE であった部分集団での症候性 VTE 再発割合は、本薬群 2.8%（47/1650 例）、ワルファリン群 3.9%（65/1669 例）であり、ワルファリン群に対する本薬群のハザード比は 0.73 であった。以上より、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、本薬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。治験薬の予定投与期間（3、6、12 ヵ月）別の症候性 VTE 再発割合には、いずれの部分集団でも、本薬群とワルファリン群の間で明らかな違いは認められなかった。初期治療がエノキサパリンであった部分集団での症候性 VTE 再発割合は、本薬群 3.1%（122/3958 例）、ワルファリン群 3.5%（138/3956 例）であり、初期治療が UFH であった部分集団での症候性 VTE 再発割合は、本薬群 5.4%（8/148 例）、ワルファリン群 4.6%（7/151 例）であった。診断名、年齢、性別、無作為割付時の用量調整因子の有無、ベースライン時の VTE の危険因子の有無、無作為割付時の体重、無作為割付時の腎機能、無作為割付時のベラパミル又はキニジンの併用の有無、地域、民族、癌の既往の有無、活動性の癌の合併の有無、実施施設ごとの TTR、無作為割付前 48 時間以内の抗凝固薬の使用の有無、無作為割付時又は無作為割付後の初期治療の投与期間、及び初期治療の内容について部分集団解析を行った結果、部分集団ごとのワルファリン群に対する本薬群のハザード比は、多くの部分集団で 1.0 を下回り、1.5 を上回る部分集団は認められなかった。

再発した症候性 VTE の内訳をみると、致死性 PE の再発割合は本薬群とワルファリン群で同程度であり、非致死性症候性 PE の再発割合及び症候性 DVT のみの再発割合はいずれもワルファリン群よりも本薬群の方が低く、致死性 PE、非致死性症候性 PE 及び症候性 DVT のすべてについて本薬による再発抑制効果が認められた。

無作為割付後約 30 日間は本薬群の症候性 VTE の再発割合がワルファリン群を上回ったものの、その後は無作為割付 12 ヵ月後まで本薬群の再発割合はワルファリン群を下回った。無作為割付後約 30 日間のうち、無作為割付後の早い時期において両群の差がより大きく、無作為割付後 10 日間の症候性 VTE の再発状況は、診断名が症候性 DVT の部分集団では本薬群 21 例、ワルファリン群 15 例、症候性 PE の部分集団では本薬群 9 例、ワルファリン群 7 例であり、症候性 DVT 患者での無作為割付後 10 日間の再発割合の違いが全体集団での両群の差に影響したと考えられた。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 UFH 投与期間が含まれており、当該期間中、本薬群では本薬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が投与されていたことが、ワルファリン群での VTE 再発割合が低かったことの一因と考える。

機構は、Hokusai VTE 試験について、PE 患者と DVT 患者を 1 つの試験で評価することが可能と判断した根拠を説明し、PE 患者と DVT 患者を一纏めに評価したことが妥当であったのか、有効性及び安全性の成績を踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。DVT は主に下肢や骨盤内の深部静脈に血栓が形成され、その血栓が塞栓源となり、肺動脈を閉塞することによって PE が発症することから、DVT と PE とは発現部位は異なるものの、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ることができる。Hokusai VTE 試験に先立ち、DVT 及び PE の診断方法及び治療方法、並びに VTE 再発率を DVT と PE で比較した結果、両疾患の診断方法、血栓溶解療法、及び血栓に対する非薬物療法は異なっており、VTE 再発率も両疾患で異なる可能性があった。しかし、血栓に対する薬物療法の中心である抗凝固療法は、DVT 及び PE で共通していたことから、疾患に応じた診断基準を設定し、血栓溶解療法又は血栓に対する非薬物療法が施行された患者を除外することで抗凝固薬の有効性及び安全性を 1 つの試験で評価していくことは可能であると判断した。また、無作為割付時に診断名（症候性 DVT 及び症候性 PE）、VTE の危険因子、及び用量調整因子の有無を割付因子とした層別割付を行い、試験終了後に無作為割付時の診断名による部分集団解析から、疾患の違いによる影響を検討することとした。Hokusai VTE 試験での無作為割付時の診断名による症候性 VTE 再発割合の部分集団解析の結果、日本人部分集団では症候性 VTE 再発が認められた被験者が少なく、一定の傾向は見出せなかったものの、全体集団では症候性 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、本薬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。また、出血性イベントについては、全体集団及び日本人部分集団ともに、いずれの部分集団でも概ね本薬群の発現割合はワルファリン群の発現割合を下回った。これらの結果から、PE 患者と DVT 患者を一纏めに評価したことは妥当であったと考える。

機構は、以下のように考える。Hokusai VTE 試験で設定された非劣性の許容限界値 1.5 は、既存の臨床試験成績を基にある程度保守的に設定されており、本薬の薬効を確認する上で概ね

妥当な値であると考える。Hokusai VTE 試験の結果、症候性 VTE の再発症抑制に関してワルファリンに対する本薬 60 mg 1 日 1 回（用量調整因子を有する場合は 30 mg 1 日 1 回）の非劣性が検証されたことに加え、Hokusai VTE 試験における各群の症候性 VTE の再発割合そのものの成績も考慮して評価した結果、当該試験で得られた本薬群の有効性は、ワルファリン群で得られた有効性との比較から臨床的に意義のあるものと考えられる。

Hokusai VTE 試験において PE 患者及び DVT 患者を一纏めに評価するにあたっては、急性 PE と急性 DVT では、病態、治療アプローチ、予後等が必ずしも同一であるとはいえないことに留意すべきと考える。一方で、Hokusai VTE 試験では、選択基準で DVT 患者を急性症候性の近位部に血栓を有する患者に限定したこと、静注薬による急性期治療後の患者が組み入れられているため、経口抗凝固薬（本薬又はワルファリン）に求められる効果は急性 PE 患者及び急性 DVT 患者に共通しているとも考えられる。Hokusai VTE 試験における部分集団解析で、有効性イベントの年間発現率は、診断名が急性 PE の部分集団で、本薬群 2.8%/年、ワルファリン群 3.9%/年、急性 DVT の部分集団で本薬群 3.4%/年、ワルファリン群 3.3%/年と大きな齟齬が認められなかったこと、出血性イベントの主な結果についてもワルファリン群との関係という観点からは、急性 PE と急性 DVT の部分集団で大きな乖離は認められなかったことから、Hokusai VTE 試験においては、急性 PE 及び DVT 患者の有効性及び安全性を一纏めに評価することは可能と考えられ、当該試験結果を踏まえると、いずれの患者も本薬の投与対象とすることができると判断した。

また、部分集団解析において、初期治療が UFH であった部分集団では本薬群の症候性 VTE の再発率がワルファリン群より高かったが、その他の部分集団解析等の結果から、本薬の有効性がワルファリンに比べて劣ることを示唆する結果とは考えにくい。有効性主要評価項目の構成要素である各イベントの結果をみても、本薬の有効性がワルファリンに比べて劣らないことが示唆されていると考える。安全性についても、後述する種々の注意喚起が必要と考えるが、Hokusai VTE 試験では、本薬群でワルファリン群を明らかに上回る出血リスクは認められていない。したがって、Hokusai VTE 試験全体の結果からは、本薬の通常用法・用量を 60 mg の 1 日 1 回投与とすることは妥当と考える。

なお、無作為割付後の早い時期に本薬群の症候性 VTE の再発率がワルファリン群を上回ったことに懸念はないかは、次項「3）初期治療、及び初期治療から本剤への切替えについて」において検討する。

3）初期治療、及び初期治療から本薬への切替えについて

機構は、本薬投与開始前の、適切な初期治療の治療内容及び適切な初期治療期間、並びに適切な切替え方法の詳細について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ACCP ガイドライン第 9 版では、VTE の初期治療として、治療初日から非経口抗凝固薬である低分子量ヘパリン、UFH 又はフォンダパリヌクスとともにワルファリンを投与し、PT-INR が 2.0 に達するまでは、非経口抗凝固薬を併用することが推奨されている。国内 VTE ガイドラインでも、急性 PE の初期治療として APTT を指標に UFH 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。日本で VTE の初期治療に用いられる抗凝固薬は主に UFH であるが、近年フォンダパリヌ

クスが承認され、選択肢が広がった。以上より、VTE に対して初期治療を行う際、日本で使用される薬剤としては、既承認薬である UFH 又はフォンダパリヌクスが想定される。

Hokusai VTE 試験では、治験実施国の試験開始時の標準治療に従い、フォンダパリヌクスは初期治療薬とされなかったが、UFH に加えて、低分子量ヘパリンであるエノキサパリン（1 mg/kg 1 日 2 回皮下投与、若しくは 1.5 mg/kg 1 日 1 回皮下投与）も初期治療薬とされた。日本以外の多くの試験実施国ではエノキサパリンの在宅自己注射の使用が認められているため、全体集団では 96.2%（7923/8240 例）の被験者でエノキサパリンが使用された。一方、日本人部分集団では、すべての被験者で UFH が使用された。

初期治療期間に関して、国内 VTE ガイドラインには、5〜7 日間 UFH を投与した場合の有効性は、10〜14 日間 UFH を投与した場合と同等であると記載されている。また、UFH とワルファリンを 5 日間以上投与した後、PT-INR が目標値に達してから 24 時間以上経過した時点で UFH を中止する方法も推奨されている。ACCP ガイドライン第 9 版では、VTE の初期治療として低分子量ヘパリン、UFH 又はフォンダパリヌクスを 0〜7 日間投与することが推奨されている。初期治療期間は、患者の重症度、VTE の性状、VTE リスク因子の有無、既往歴等、患者の状態に合わせて設定されるため、一律に初期治療期間を定めることは困難と考える。Hokusai VTE 試験の日本人部分集団でも、初期治療の平均期間は約 9 日（標準偏差約 3 日）であり、最小値が 1 日、最大値が 18 日と、患者により初期治療期間は様々であった。初期治療期間別の症候性 VTE 再発割合は、日本人部分集団の本薬群のうち、初期治療期間が 7 日未満の部分集団では 5.6%（1/18 例）、7 日以上の部分集団では 4.5%（4/88 例）であり、初期治療期間の違いによる差は認められなかった。

本邦で VTE 患者への投与が想定される初期治療薬のうち、Hokusai VTE 試験で本薬への切替えに関するデータがあるのは UFH のみである。UFH が持続静注された被験者では、UFH 投与終了から 4±1 時間後に本薬の投与を開始した。Hokusai VTE 試験では、初期治療（UFH 及びエノキサパリン）中止後の本薬投与開始までの時間と症候性 VTE 再発率との間に明らかな傾向は認められなかったことも踏まえると、初期治療薬としての UFH と本薬の抗凝固活性が重複することにより出血リスクが過度に高まることを避けながら、切替え時に抗凝固能が不十分になる可能性も回避するためには、Hokusai VTE 試験で規定した上記の切替え方法が妥当な目安と考える。したがって、添付文書（案）で示したとおり、UFH から本薬へ切り替える場合には、持続静注中止 4 時間後に本薬の投与を開始することが、適切な切替え方法と考える。

一方、フォンダパリヌクスについては、Hokusai VTE 試験で初期治療薬とされなかったため、本薬への切替えに関するデータはない。しかし、フォンダパリヌクスの添付文書には、2 回目以降の投与は、1 日 1 回ほぼ一定の時刻に投与することが望ましいが、投与時刻を変更する場合には、前回の投与から少なくとも 12 時間以上の間隔をあけて投与することと記載されていることから、フォンダパリヌクスが初期治療薬として使用された場合の切替え方法としては、Hokusai VTE 試験での低分子量ヘパリンの切替え方法の規定と同様に、次回の投与が予定されている時間から本薬の投与を開始することが適切な切替え方法と考える。

機構は、Hokusai VTE 試験では、無作為割付後 10 日間の症候性 VTE の再発割合が、ワルファリン群に比し本薬群で高い傾向にあったことを踏まえて、本薬の投与開始時期を UFH 投与終了 4 時間後と設定した根拠を説明した上で、切替え時の抗凝固能が不十分となった可能

性はないのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。Hokusai VTE 試験を計画した時点では、UFH から本薬に切り替えたときのデータはなかったため、UFH と本薬の抗凝固活性の特徴から、出血リスクが過度に高まることを避けるような切替え方法を考えた。本薬の抗凝固活性が投与 1～3 時間後でピークに達することから、UFH が終末期消失相にある持続静注中止 4±1 時間後に本薬の投与を開始することで、過度の出血リスクを回避しつつ適切な抗凝固活性が得られると考えた。なお、米国での UFH の添付文書には、持続注入ではないものの、静脈内間歇投与の場合は 4～6 時間ごとの投与が規定されており、凝固時間の確認は、静脈内間歇投与の場合は各投与の前に、持続静注の場合は 4 時間ごとに実施すべきとされている。静脈内投与時の UFH の半減期は約 1 時間であり、持続静注中止の 5 時間後には抗凝固活性はほぼ消失することから、それ以前に本薬の投与を開始することが望ましいと考えられる。これらの情報も併せて考慮すると、UFH 持続静注中止 4±1 時間後に本薬の投与を開始するとした Hokusai VTE 試験の規定は適切であると考える。

Hokusai VTE 試験における無作為割付後 10 日間での症候性 VTE 再発割合は、全体集団では本薬群 0.7%（30/4418 例）、ワルファリン群 0.5%（22/4122 例）、日本人部分集団では本薬群 2.8%（3/106 例）、ワルファリン群 1.0%（1/103 例）であり、本薬群ではワルファリン群よりも再発割合が高かったが、本薬群で無作為割付後 10 日以内に症候性 VTE が再発した 30 例中 27 例では、エノキサパリン又は UFH による初期治療中に再発していた。本薬単剤による治療への切替え後に症候性 VTE が再発したのは 3 例であり、そのうち UFH からの切替えは 1 例（本薬投与開始 4 日目に再発）であった。

無作為割付後 10 日間での本薬群の、本薬投与開始時期別（規定時間前、規定時間内及び規定時間後）の症候性 VTE 再発割合は、規定時間前 0.7%（2/303 例）、規定時間内 0.5%（12/2591 例）、規定時間後 0.3%（1/395 例）であり、本薬投与開始時期が遅くなるほど症候性 VTE 再発割合が上昇する傾向は認められなかった。初期治療薬別に検討した場合も同様の傾向であったことから、無作為割付後 10 日間で本薬群に症候性 VTE の再発が多く認められた原因が、初期治療から本薬に切り替えたときの抗凝固作用が不十分であったことである可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。Hokusai VTE 試験においては、初期治療として、日本人部分集団では全例で UFH が投与されたものの、全体集団では UFH を投与された患者はわずかであったため、UFH を初期治療として使用した場合の有効性及び安全性について十分な検討がなされたとは言い難い。しかし、初期治療が UFH の部分集団の有効性及び安全性の結果は全体集団と大きな齟齬はなかったことから、初期治療が UFH で行われることが中心の本邦においても Hokusai VTE 試験で示された有効性及び安全性は得られるものと推察される。また、無作為割付後 10 日間の症候性 VTE の再発割合は、ワルファリン群に比し本薬群で高い傾向にあったことについて、本薬群の初期治療からの切替え後の再発状況から、初期治療から本薬へ切り替えた時に抗凝固作用が不十分となる可能性は低いとの申請者の考察、及び限られた検討ではあるものの、Hokusai VTE 試験では、UFH から治験薬への切り替えた被験者の多くが規定どおりの持続静注中止 4±1 時間後に切替えを実施しており、その結果、主要評価項目である

12 ヵ月後における本薬の有効性が検証され、安全性も許容可能と判断されていることも踏まえると、現時点では、UFH から本薬への切替え方法として、Hokusai VTE 試験での規定である「持続静注中止 4±1 時間後に本剤の投与を開始する」ことを推奨する以外に妥当な方策はないものと考える。

一方、フォンダパリヌクスから本薬への切替えについては、Hokusai VTE 試験においてまったく検討されていない。しかし、VTE 患者に対する初期治療薬として、フォンダパリヌクスは有効性及び安全性が UFH に劣らないことが検証され、本邦で承認されており、UFH、低分子量ヘパリン、フォンダパリヌクスの抗凝固活性のプロファイルを考慮すると、本薬使用時の初期治療として、Hokusai VTE 試験での低分子量ヘパリンの切替え方法と同様に次回投与時を切替えタイミングとすれば、初期治療として UFH を使用した場合と同様の効果がフォンダパリヌクスでも期待できるものと考える。

以上より、本邦における初期治療としては、UFH 又はフォンダパリヌクスによる抗凝固療法を実施することが妥当と考えられる。本薬投与前に初期治療を実施する必要があることから、添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」の項において、「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対し本剤を用いる場合、急性期への適切な初期治療（ヘパリン投与等）が施行された後に使用すること。」等と注意喚起することが適切と考える。

初期治療に関する規定、UFH 持続静注中止後の本薬への切替え時期に関する具体的な記載、フォンダパリヌクスからの切替えの妥当性については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

Hokusai VTE 試験において、UFH から本薬へ切り替えた被験者は少数であること、フォンダパリヌクスから切り替えた際の情報は得られていないことから、初期治療から本薬への切替えの時期、切替え時の安全性及び有効性の情報については、製造販売後調査において収集する必要があると考える。

4）Hokusai VTE 試験における減量規定及び減量用量の設定根拠について

機構は、Hokusai VTE 試験において、各用量調整因子のカットオフ値（体重: 60 kg、CL_{CR}: 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満）の設定根拠及び用量調整因子とする P-gp 阻害薬をベラパミル、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、dronedarone とした根拠、並びに減量する用量を通常用量の 1/2 量とした根拠及び妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。Hokusai VTE 試験では、ENGAGE AF-TIMI 48 試験の計画時と同様の考えに基づき、用量調整因子及び減量用量を設定した。すなわち、欧米 NVAF P2b 試験及び日本 NVAF P2b 試験並びに臨床薬理試験の結果に基づき、薬物動態パラメータの中で出血性イベントとの相関が最も高いと考えられる $C_{min,ss}$ に対して大きな影響を及ぼすことが示された P-gp 阻害薬の併用及び CL_{CR} を用量調整因子とし、具体的な P-gp 阻害薬の種類及び CL_{CR} のカットオフ値と減量用量は、臨床薬理試験や日本 NVAF P2b 試験等のデータも踏まえて設定した。また、日本 NVAF P2b 試験において出血性イベントの発現割合が高かった体重 60 kg 以下を用量調整因子とし、体重 60 kg 以下の被験者であっても、出血イベントの発現リ

スクがワルファリンと大きく異ならなかった 30 mg 1 日 1 回を減量用量とした。

機構は、Hokusai VTE 試験における用量調整因子の P-gp 阻害薬について、ENGAGE AF-TIMI 48 試験と異なる規定とした理由を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ENGAGE AF-TIMI 48 試験及び Hokusai VTE 試験のいずれも、P-gp 阻害薬併用による用量調整はエドキサバンの曝露量に及ぼす影響、対象となる被験者への投与の可能性等から設定した。P-gp 阻害薬の併用有無による用量調整の規定のうち、dronedarone、エリスロマイシン等のマクロライド系抗生物質、ケトコナゾール等のアゾール系抗真菌薬に関して、両試験で相違があった。dronedarone の併用に関する規定は、いずれの試験でも試験実施中に追加された。米国 dronedarone 薬物相互作用試験の成績が利用可能になった時点で ENGAGE AF-TIMI 48 試験では被験者の組入れが終了していたため、dronedarone を試験参加中の被験者のみの用量調整因子とした。Hokusai VTE 試験では、被験者の組入れが完了していなかったため、割付時以降の dronedarone 併用を禁止し、既に組み入れられ dronedarone を併用していた被験者では本薬の用量を半量にすることとした。エリスロマイシン等のマクロライド系抗生物質及びケトコナゾール等のアゾール系抗真菌薬は、ベラパミル、キニジン、dronedarone のように循環器疾患に対して使用される薬剤とは異なり、長期に併用される可能性は低いと考えられた。このため、NVAF 患者では、併用中の治験薬投与中断が許容されると考え、ENGAGE AF-TIMI 48 試験では無作為割付時に上記薬剤の併用を禁止し、治験薬投与中に併用をする場合は、治験薬の投与を一時中断することとした。一方、急性症候性 DVT 患者及び急性症候性 PE 患者では、血栓塞栓症再発のリスクが高いことを考慮し、抗凝固療法を可能な限り継続するため、Hokusai VTE 試験では、治験薬投与中に上記薬剤の併用が必要になった場合には、本薬の用量を半量にして継続することとした。

機構は、以下のように考える。本薬の減量規定及び減量用量は、本来であれば有効性への影響を十分に考慮した上で設定する必要があるが、VTE 再発抑制に関する適切なサロゲートマーカーがないことから、申請者が、NVAF 患者における検討と同様に、臨床薬理試験や AF 患者を対象とした試験の結果等からの検討内容（「（iii）【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】＜審査の概略＞（2）3）ENGAGE AF-TIMI 48 試験における減量規定及び減量用量の設定根拠について」の項参照）に基づき、Hokusai VTE 試験における本薬の減量規定及び減量用量を設定したことはやむを得ないと考える。曝露量の増加と出血リスクの増加に対する懸念から、本薬の減量を考慮すべき要因として、低体重、腎機能低下及び P-gp 阻害薬併用を選択したことは理解でき、VTE 患者における本薬の減量を判断するための各因子のカットオフ値及び減量用量の設定根拠には一定の妥当性はあると考える。しかしながら、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、dronedarone 以外の P-gp 阻害薬の併用を用量調整因子としなかったことや、用量調整因子が 1 つの場合でも複数の場合でも同じく半量に減量することの根拠及び妥当性は明らかではない。減量規定及び減量用量の妥当性については、Hokusai VTE 試験の結果から判断する必要がある。

5）減量規定及び減量用量の妥当性について

①各用量調整因子及び減量用量の妥当性について

申請者は、各用量調整因子を有する患者に関する本薬の減量規定及び減量用量の妥当性について、以下のように説明した。Hokusai VTE 試験では、体重 60 kg 以下、CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下、並びに P-gp 阻害薬である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本薬の用量を半量の 30 mg に減量して投与を開始した。症候性 VTE 再発割合は、無作為割付時に用量調整が行われ本薬 30 mg が投与された部分集団（以下、「本薬群減量あり集団」）で 3.0%であり、本薬群全体集団での 3.2%と著しい違いはなかった。また、無作為割付時に用量調整せずに本薬 60 mg で投与が開始された部分集団（以下、「本薬群減量なし集団」）での症候性 VTE 再発割合は 3.2%であり、本薬群減量あり集団と明らかな違いはなかった。これらの結果から、用量調整因子のいずれかを有する患者では、本薬の用量を半量の 30 mg として投与を開始した場合に、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考える。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、若しくは強力な P-gp 阻害薬であるベラパミル、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、イトラコナゾール又は dronedarone の併用を必要とした被験者には、本薬の用量を 30 mg に減量して投与を継続した。治験薬投与期間中に治験薬を 1 回以上減量した集団での症候性 VTE 再発割合は、本薬群 4.8%、ワルファリン群 2.9%であり、本薬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。

部分集団解析の結果、体重 60 kg 以下の部分集団での症候性 VTE 再発割合のハザード比は、体重 60 kg 超の部分集団と同程度であった。また、CL_{CR} が 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下の部分集団と CL_{CR} が 50 mL/min 超の部分集団、ベラパミル又はキニジンの併用ありの部分集団と併用なしの部分集団との比較でも、症候性 VTE 再発割合のハザード比に、部分集団間で明らかな差は認められなかった。さらに、本薬群減量あり集団のうち用量調整因子の数が 2 つ又は 3 つであった部分集団での症候性 VTE 再発割合に、本薬群減量なし集団との明らかな違いは認められなかった。この他、部分集団間で症候性 VTE 再発割合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は部分集団間で著しい差は認められなかった。したがって、Hokusai VTE 試験で用量調整因子とした体重 60 kg 以下、CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下及びベラパミル又はキニジンの併用以外に、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考える。

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本薬を投与する際、体重 60 kg 以下の患者、CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下の患者、ベラパミルやキニジンを併用する患者では、用量調整因子の数にかかわらず、本薬の用量を半量の 30 mg とすることにより、ワルファリンに劣らない有効性が得られるものと考える。

Hokusai VTE 試験における大出血又は臨床的に重要な出血の発現割合は、本薬群減量あり集団と本薬群減量なし集団の間に明らかな違いは認められなかった（7.9%及び 8.6%）。この結果は、大出血、及びすべての出血性イベントの発現割合でも同様であった。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の発現割合のワルファリン群に対する本薬群のハザード比は、いずれも本薬群減量あり集団の方が本薬群減量なし集団よりも低

かった。これらの結果は、Hokusai VTE 試験で規定した用量調整因子を有する患者では、ワルファリンを投与した場合も用量調整因子のない患者より出血性イベントの発現リスクが高いこと、用量調整因子を有する患者には本薬を 30 mg に減量することによって、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る。

各用量調整因子の有無による部分集団解析の結果、本薬群では、体重 60 kg 以下の部分集団[32]と体重 60 kg 超の部分集団[33]の間で、出血性イベント発現割合に明らかな違いは認められなかった。本薬群の体重 60 kg 以下の部分集団での出血性イベント発現割合は、ワルファリン群の体重 60 kg 以下の部分集団での発現割合を下回った。本薬群の CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下の部分集団[32]と 50 mL/min 超の部分集団[34]の比較では、大出血又は臨床的に重要な出血の発現割合は CL_{CR} が 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下の部分集団でやや高かったものの、ワルファリン群の CL_{CR} が 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下の部分集団での発現割合よりも低かった。大出血及びすべての出血性イベントの発現割合は、本薬群の CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下の部分集団と 50 mL/min 超の部分集団の間に明らかな差は認められなかった。本薬群のベラパミル又はキニジンの併用ありの部分集団[32]での出血性イベント発現割合は、併用なしの部分集団[35]を上回る傾向は認められなかった。本薬群で無作為割付後にベラパミル及びキニジン以外の強力な 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）の併用ありの部分集団[36]での出血性イベント発現割合は、併用なしの部分集団より高い傾向が認められた。しかし、無作為割付後にこれらの P-gp 阻害薬の併用ありの部分集団での出血性イベント発現割合は、ワルファリン群よりも本薬群で低い傾向が認められた。本薬群の体重 60 kg 以下と CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下の用量調整因子が重複した部分集団[32]での出血性イベントの発現割合は、本薬群減量なし集団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部分集団よりも低かった。これらの結果から、体重 60 kg 以下、CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下、ベラパミル又はキニジンとの併用のいずれかの用量調整因子を有する患者では、本薬の用量を半量の 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と考える。また、体重 60 kg 以下かつ CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下である患者であっても、ワルファリンとの出血性イベント発現割合の比較の観点からは、さらに本薬を減量する必要はないものと考える。

Hokusai VTE 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部分集団解析の結果、部分集団間で出血性イベントの発現割合が異なる因子は認められたものの、ワルファリン群に対する本薬群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、Hokusai VTE 試験で用量調整因子とした体重 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等の強力な 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る。

機構は、以下のように考える。Hokusai VTE 試験において、用量調整因子を有する部分集団

[32] 30 mg に減量投与
[33] 体重以外の用量調整因子を有していた場合は 30 mg に減量投与
[34] 腎機能以外の用量調整因子を有していた場合は 30 mg に減量投与
[35] P-gp 阻害薬以外の用量調整因子を有していた場合は 30 mg に減量投与
[36] 併用時 30 mg に減量投与

の被験者数は限られているものの、当該部分集団において、有効性及び安全性のいずれについても試験全体の成績と大きく矛盾しない成績が得られていると判断できる。また、本薬の有効性と出血リスクはともに本薬の抗凝固作用に由来し、その過剰も不足も本薬の有用性を損なうおそれがある上に、適切な有効性のサロゲートマーカーがないため、検証的な臨床試験で出血リスクを血栓塞栓症の抑制効果を上回ると評価されていない本薬の用法・用量を安易に推奨することは適切とは判断できない。Hokusai VTE 試験の成績は日本人の成績と位置付けることができ、Hokusai VTE 試験の用法・用量を日本人にあてはめることが妥当と判断できることから（「（2）6）日本人における本薬の有効性について」の項参照）、現時点では、本薬を臨床現場に提供する際には、それぞれイベントの発現割合から本薬の有効性及び安全性を評価した Hokusai VTE 試験の用法・用量と同様の減量規定を設けること以外に適切な方法はないものと考える。

② P-gp 阻害薬に関する規定の妥当性について

申請者は、添付文書（案）では、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項で「P 糖蛋白阻害作用を有する下記薬剤（アミオダロン塩酸塩を除く経口剤）の併用」時には本薬を減量するよう規定し、薬剤名として、「キニジン硫酸塩水和物、ベラパミル塩酸塩、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、イトラコナゾール、シクロスポリン、HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビル等）等、強力な P 糖蛋白阻害作用を有する薬剤」と規定しているが、機構は、「4.（ⅱ）＜審査の概略＞（2）P-gp 阻害薬の併用について」の項における検討のとおり、ベラパミル、キニジン、エリスロマイシン及びシクロスポリン以外の P-gp 阻害薬の併用時に一律に本薬を 30 mg に減量するよう規定することの妥当性は説明できないと考える。ベラパミル、キニジン、エリスロマイシン及びシクロスポリン以外の P-gp 阻害薬については、併用時にエドキサバンの曝露量の増加する可能性が否定できないことも考慮し、併用注意とし、治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、併用する P-gp 阻害薬の特徴や患者の背景によっては本薬と併用しないことや、本薬を減量することも考慮するべきであることを注意喚起することが適切であると考える。P-gp 阻害薬併用時の有効性及び安全性は、製造販売後調査において情報を収集する必要がある。

6）日本人における本薬の有効性について

① Hokusai VTE 試験における日本人部分集団と日本人以外の集団を一纏めに評価することの妥当性について

機構は、国内外の内因性民族的要因及び外因性民族的要因の異同を説明した上で、Hokusai VTE 試験の日本人部分集団と日本人以外の集団の成績を一纏めに評価し、試験全体の成績を日本人の成績と位置付けることの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。エドキサバンの薬物動態は、日本人、白人ともに用量比例性が認められ、本薬の主たる薬理作用である Xa 阻害活性は、用量及び血漿中エドキサバン濃度に依存的であり、PT-INR、APTT は、日本人、中国人、白人のいずれでも血漿中エドキサバン濃度の上昇に伴って直線的に上昇したことから、本薬は民族的要因の影響を受けにくい薬剤であると考える。

Hokusai VTE 試験計画時に急性症候性 DVT 及び急性症候性 PE の診断と治療について欧米と日本の状況を比較した。DVT の診断について、「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」（2002-2003 年度合同研究班報告）（*Circ J.* 2004, 68 Suppl:1079-134）（以下、「国内 VTE ガイドライン（2004 年度版）」）には、問診や診察からの疑診患者に対して、定量検査による客観診断で選別し、画像検査により確定診断するよう記載されており、ESC ガイドラインには、静脈エコー、静脈造影等の画像検査で診断するよう記載されていた。PE の診断について、国内 VTE ガイドライン（2004 年度版）には、問診や診察からの疑診患者に対して、スクリーニング検査による客観診断で選別し、画像検査により確定診断するように記載されており、ESC ガイドラインには、肺動脈造影、造影コンピュータ断層撮影法、肺血流シンチグラフィー等で診断するように記載されていた。以上のように、ガイドライン上の DVT と PE の診断方法は国内外でほぼ同様であり、Hokusai VTE 試験で設定した急性症候性 DVT 及び急性症候性 PE の診断基準は国内外のガイドラインに準拠していたことから、全体集団と日本人部分集団の成績の比較に影響を及ぼすような診断方法の国内外差はないと考える。

DVT の初期治療について、国内 VTE ガイドライン（2004 年度版）では抗凝固療法、血栓溶解療法、外科的血栓除去術、弾性ストッキングが、ACCP ガイドライン第 8 版では抗凝固療法、カテーテル的血栓破砕・除去術、血栓溶解療法、外科的血栓除去術、下大静脈フィルター、弾性ストッキングがそれぞれ推奨されていた。また、PE の初期治療については、国内 VTE ガイドライン（2004 年度版）では抗凝固療法、血栓溶解療法、カテーテル的血栓溶解療法、カテーテル的血栓破砕・除去術、外科的血栓除去術、下大静脈フィルターが推奨され、ショック、心肺停止、右心機能不全の有無により治療方法を選択するとされていた。ACCP ガイドラインでは抗凝固療法、血栓溶解療法、カテーテル的血栓破砕・除去術、外科的血栓除去術等による治療が推奨されていた。DVT と PE の初期治療は、治療方法の選択肢や優先順位が国内外で異なるものの、Hokusai VTE 試験では初期治療を抗凝固療法に限定したことから、治療方法の選択肢や優先順位の国内外差が、全体集団と日本人部分集団の成績の比較に影響を及ぼすことはほとんどないと考える。

急性 PE 及び下肢 DVT 急性期の患者に対する治療方法について、ACCP ガイドライン第 8 版では、低分子量ヘパリン、UFH 又はフォンダパリヌクスの短期間投与（できれば 5 日以上）と並行して VKA（PT-INR を 2.0～3.0 に維持）を少なくとも 3 ヵ月以上投与を継続することが推奨されていた。国内 VTE ガイドライン（2004 年度版）では、ACCP ガイドライン第 8 版とほぼ同様の治療方法が推奨されていたが、急性 PE 発症直後には、APTT が 1.5～2.5 倍となるように UFH を投与し、ワルファリンの効果が安定するまで投与を継続した後、PT-INR が 1.5～2.5 となるようにワルファリンを少なくとも 3 ヵ月以上投与を継続することが推奨されていた。DVT に対する治療方法は急性 PE とほぼ同様だが、UFH 投与時の APTT による調節幅が 1.5～2.0 倍であること、ワルファリン投与時の目標 PT-INR は 2.0～3.0 であり、D-dimer が低値で安定している場合には 1.5～2.0 であることが異なっていた。以上のように抗凝固療法の主な薬剤や投与期間は国内外でほぼ共通であったものの、国内では VTE 患者に対する適応を取得していなかった低分子量ヘパリン及びフォンダパリヌクスが、海外では推奨されていた。また、国内 VTE ガイドライン（2004 年度版）では、出血への配慮か

ら急性 PE 患者での PT-INR の目標治療域が海外よりも低めに設定されていた。Hokusai VTE 試験での PT-INR の目標治療域（2.0～3.0）は国内 VTE ガイドライン（2004 年度版）での推奨とは異なっていため、Hokusai VTE 試験の日本人部分集団では、PT-INR が 2.0 未満にコントロールされた期間の割合が全体集団よりも多く、TTR も日本人部分集団では全体集団をやや下回ったが、その差は著しいものではなかった。

以上より、急性 PE 及び急性 DVT の診断方法、治療方法、抗凝固療法は概ね国内外で同様であり、国内外で相違が認められた治療方法の選択肢及び優先順位については、Hokusai VTE 試験の規定に従えば、全体集団と日本人部分集団との比較に影響を及ぼすことはほとんどないと考える。

Hokusai VTE 試験におけるの日本人部分集団の被験者背景は、年齢、体重、CL_{CR}、用量調整を必要とした被験者の割合、PT-INR が 2.0～3.0 にあった期間を除いて全体集団と類似していた。全体集団と差異が認められた日本人部分集団の被験者背景の詳細は以下のとおりである。平均年齢は約 65 歳であり、全体集団（約 56 歳）と比較して高齢だった。平均体重は約 65 kg で、体重 60 kg 以下の被験者は約 40%であり、全体集団（平均体重は約 82 kg で、体重 60 kg 以下の被験者は約 12%）と比較して軽量の被験者が多かった。無作為割付時の CL_{CR} 平均値は本薬群 82 mL/min、ワルファリン群 76 mL/min であり、両群とも全体集団（本薬群、ワルファリン群ともに 105 mL/min）を下回り、CL_{CR} が 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下の被験者の割合は約 16%と全体集団（約 6%）を上回った。日本人部分集団では体重が軽量の被験者、CL_{CR} の低い被験者が多かったことから、無作為割付時点で本薬の用量調整を必要とした被験者の割合が約 48%と、全体集団（約 18%）を上回った。日本人部分集団のワルファリン群での TTR の平均値は 60.3%であり、全体集団（63.5%）をやや下回った。以上の相違が認められたものの、Hokusai VTE 試験では体重と無作為割付時の CL_{CR} に応じて本薬の用量を調整しており、その他の全体集団と日本人部分集団との差は著しいものではないと考えることから、これら因子の国内外差が全体集団と日本人部分集団との成績の比較に影響を及ぼすことはほとんどないと考える。

また、申請者は、Hokusai VTE 試験における日本人の目標症例数の設定根拠並びに日本人部分集団の有効性及び安全性に関する検討方法について、以下のように説明した。Hokusai VTE 試験計画時に利用可能であった情報から、症候性 PE 患者については、国内の新規患者数は年間約 4000 人と見積もり、当該試験の対象となる抗凝固療法のみで治療される患者は PE 患者全体の 35%であったことから、抗凝固療法のみで治療される症候性 PE の新規患者数は年間約 1400 人と計算された。また、症候性 DVT 患者については、国内の新規患者数を年間約 10000 人と見積もり、当該試験の対象となる、抗凝固療法のみで治療される患者が DVT 患者全体の 65%であったこと、近位型 DVT が DVT 患者全体の 35%であったことから、近位型の症候性 DVT の新規患者数は年間約 2275 人と計算された。Hokusai VTE 試験の実施医療機関を調査した結果、選択・除外基準に合致した被験者を組み入れることができる医療機関は少なく、組入れ可能な日本人被験者数は極めて限られることが判明したため、25 施設で 1 施設当たり 4 例を組入れ可能と想定し、100 例を日本人の目標被験者数とした。ただし、有効性について、100 例という限られた日本人被験者の結果から日本人部分集団と全体集団の一貫性を評価するのは難しいと判断した。また、安全性について、有効性イベントと

比較すると出血性イベントの発現率は高いものの、有効性と同様に、100 例という限られた日本人被験者では、一貫性の評価に限界があると判断した。

以上の検討の結果を踏まえ、Hokusai VTE 試験ではできるだけ多くの日本人被験者を組み入れられるよう努力することとした。有効性では、主要評価項目である症候性 VTE の再発に加えて、より発現率が高い副次評価項目（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複合エンドポイント）、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）についても全体集団と日本人部分集団の結果を比較し、一貫性を確認した。安全性では、主要評価項目である大出血又は重要な出血に加えて、大出血、すべての出血性イベント、並びに他の安全性評価項目についても全体集団と日本人部分集団の結果を比較し、一貫性を確認した。

Hokusai VTE 試験の全体集団と日本人部分集団の一貫性に関する主な検討結果は、以下のとおりであった。有効性について、症候性 VTE の再発の発現割合、症候性 DVT 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の発現割合、症候性 VTE 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割合を検討したところ、いずれも全体集団の結果と日本人部分集団の結果に著しい乖離は認められなかった。また、無作為割付時の用量調整の有無別の部分集団解析からも、症候性 VTE 再発の発現割合に、全体集団と日本人部分集団で明らかな違いはなかった。以上のように、有効性の観点からは、全体集団の結果と日本人部分集団の結果は概ね整合しており、Hokusai VTE 試験の結果を日本人の成績と位置付けることができると考える。

安全性について、大出血又は臨床的に重要な出血の発現割合、大出血の発現割合、すべての出血性イベントの発現割合を検討したところ、いずれも全体集団と日本人部分集団で整合した結果が得られた。また、無作為割付時の用量調整の有無別の部分集団解析から、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割合について、日本人部分集団では、用量調整因子を有さない患者より用量調整因子を有する患者で出血性イベント発現リスクが高く、本薬を半量に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す結果が得られている。出血イベント以外の、肝関連イベント、死亡、他の有害事象等の発現割合についても、全体集団と日本人部分集団ともに、本薬群ではワルファリン群と同程度又は低い傾向が認められた。

なお、Hokusai VTE 試験の全体集団と日本人部分集団で相違が認められた被験者背景（年齢、体重、CL_{CR}、用量調整を必要とした被験者の割合、PT-INR が 2.0～3.0 にあった期間）について、背景別の部分集団解析を実施したが、いずれの部分集団でも本薬群とワルファリン群との関係に全体集団と日本人部分集団との間で明らかな違いは認められなかった。

以上のとおり、有効性及び安全性の成績を総合的に勘案し、Hokusai VTE 試験の全体集団の結果と日本人部分集団の結果は整合しており、Hokusai VTE 試験で得られた試験全体の成績を日本人の成績と位置付けることは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。内因性民族的要因に関する申請者の、エドキサバンの曝露量及び薬力学に大きな国内外差はないとの主張については、「（ⅱ）＜審査の概略＞（1）薬物動態及び薬力学の国内外差について」の項で検討したとおり妥当と考える。また、外因

性民族的要因のうち、VTE の疾患概念や抗凝固療法に関する基本的な治療方針に、本薬の有効性及び安全性の評価に影響を及ぼすような大きな国内外差はないと考える。一方で、VTE の初期治療時の抗凝固療法には国内外差があり、Hokusai VTE 試験での初期治療として、海外では主に低分子量ヘパリンが使用され、国内では UFH が使用されていたが、初期治療による部分集団解析の結果から、初期治療の国内外差が当該試験の評価に大きな影響を及ぼしていないものと判断できる。また、PE 患者に対する抗凝固療法の目標 PT-INR 値について、海外のガイドラインで推奨されている 2.0～3.0 と比較し、国内 VTE ガイドライン（2004 年度版）では 1.5～2.5 と低い値が推奨されているが、Hokusai VTE 試験では国内外ともに、2.0～3.0 と規定されていたことから、本邦の実臨床と比較し Hokusai VTE 試験のワルファリン群における PT-INR は高めにコントロールされていた可能性は否定できない。しかし、Hokusai VTE 試験の日本人部分集団では、PT-INR が 2.0 未満にコントロールされた期間の割合が全体集団よりも多く、TTR も日本人部分集団では全体集団をやや下回っていたことからは、日本人部分集団では、本邦の実臨床に近い抗凝固療法が実施されていた可能性が示唆される。

Hokusai VTE 試験に組み入れられた日本人被験者は 209 例（本薬群 106 例、ワルファリン群 103 例）であり、試験全体の 2.5%程度と極めて少数であったため、Hokusai VTE 試験の全体集団の成績と日本人部分集団の成績の一貫性を主要評価項目の成績から判断することは非常に困難である。しかし、Hokusai VTE 試験では、有効性の各評価項目や出血性イベントのいずれについても、本薬群とワルファリン群の関係という観点からは、全体集団と日本人部分集団の成績に大きな齟齬は認められていない成績が得られていることから、Hokusai VTE 試験を日本人を含めた国際共同治験として実施したことは概ね妥当であり、Hokusai VTE 試験の成績からは、日本人においても試験全体で認められた成績と同様の本薬の有効性及び安全性が期待できるものと考える。Hokusai VTE 試験には主要評価項目の成績から一貫性を評価できる日本人症例数は組み入れられておらず、限られた症例数であったことを考慮し、製造販売後調査では、使用実態下の日本人患者における本薬の有効性及び安全性に関する情報を収集し、適切に臨床現場に情報提供することが重要であると考える。

② 日本人における減量規定及び減量用量の妥当性について

申請者は、Hokusai VTE 試験の日本人部分集団における減量用量適用集団について、以下のように説明した。無作為割付時の用量調整因子の有無別の部分集団解析の結果、症候性 VTE 再発率は、日本人部分集団の用量調整因子有りの部分集団では、本薬群 2.0%（1/51 例）、ワルファリン群 4.4%（2/45 例）であり、日本人部分集団の用量調整因子なしの部分集団では、本薬群 7.3%（4/55 例）、ワルファリン群 5.2%（3/58 例）であった。用量調整因子なしの部分集団では、本薬群の症候性 VTE 再発率がワルファリン群をやや上回ったものの、両群の発現被験者数の差は 1 例であり、明らかな違いはなかった。有効性の観点からは、日本人部分集団と全体集団とで概ね整合しており、全体集団の結果を日本人の成績と位置付けることができると考える。したがって、日本人 VTE 患者でも、用量調整因子を有する場合には本薬を 30 mg に減量することで、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考える。

安全性について、日本人部分集団の本薬群における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割合は、用量調整因子なしの部分集団に比べ用量調整因子ありの部分集団で高かった。しかし、日本人部分集団でのワルファリン群に対する本薬群のハザード比は、用量調整因子の有無によらず、いずれの部分集団でも 1 を下回った。この結果は、全体集団と整合するものであり、Hokusai VTE 試験で規定した本薬の用量調整因子を有する日本人 VTE 患者では、用量調整因子を有さない患者より出血性イベント発現リスクが高く、本薬を 30 mg に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る。したがって、用量調整因子を有する日本人 VTE 患者には、本薬を 30 mg に減量することが適切であると考える。

機構は、以下のように考える。Hokusai VTE 試験において本薬が減量投与された日本人被験者は少なく、特に用量調整因子を複数有していた日本人被験者は極めて少なかったが、用量調整因子の有無別の日本人部分集団に関する申請者の説明を踏まえると、Hokusai VTE 試験における日本人部分集団の主な結果は、通常用量が適用される部分集団と減量用量が適用される部分集団の関係においても、概ね全体集団の結果と整合しており、本薬の有効性及び安全性が検証された Hokusai VTE 試験と同様の減量規定を日本人でも設定することは妥当と考える。日本人の患者背景を踏まえると、本邦の医療現場では用量調整因子を有する患者の割合が多いと想定されること、減量投与が選択された日本人患者における有効性及び安全性の情報は限られていることから、製造販売後調査では当該患者における有効性及び安全性に関する情報を収集することが必要と考える。

③CL_{CR} 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の患者への投与について

機構は、CL_{CR} 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の患者における申請時用法・用量を「1 日 1 回 15 mg への更なる減量を考慮すること。」とした根拠となる具体的な試験成績を示した上で、当該規定の妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。Hokusai VTE 試験ではスクリーニング時に CL_{CR} が 30 mL/min 未満の患者を除外していたため、本薬投与開始時に CL_{CR} が 30 mL/min 未満であった VTE 患者での有効性と安全性の検討はできなかった。したがって、CL_{CR} が 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の VTE 患者での用法・用量は、ENGAGE AF-TIMI 48 試験及び日本 SRI NVAF P3 試験の成績に基づいて設定した。NVAF 患者は VTE 患者よりも高齢で生理機能も低下した集団であるため、NVAF 患者に推奨可能な用法・用量であれば、VTE 患者にも安全性の観点からは投与可能と推定した。また、NVAF 患者と VTE 患者では、海外でのワルファリンによる抗凝固療法の目標 PT-INR が 2.0～3.0 と同じであり、必要とされる抗凝固作用の強度という点でも、両患者では同じ推奨用量が選択可能であると考えた。正常腎機能、軽度腎機能障害又は中等度腎機能障害を有する VTE 患者では、正常腎機能、軽度腎機能障害又は中等度腎機能障害を有する NVAF 患者と同じ用法・用量を推奨していることも踏まえ、CL_{CR} 30 mL/min 未満の高度腎機能障害を有する VTE 患者についても、高度腎機能障害を有する NVAF 患者と同じ用法・用量を設定することが適当と考えた。

Hokusai VTE 試験における無作為割付後の CL_{CR} 最小値別の有効性及び安全性の結果は表

25のとおりであった。この結果は、無作為割付後のCL_{CR}最小値による検討ではあるものの、CL_{CR}が30 mL/min未満のVTE患者では本薬の1回用量を30 mg以下とすることにより、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ことを示唆するものと考える。

表25：無作為割付後のCL_{CR}最小値別の症候性VTE再発割合（mITT全期間）及び出血性イベント発現割合（/安全性解析対象集団　on-treatment期間）（提出資料一部改変）

	本薬群 (N=4118)			ワルファリン群 (N=4122)		
CL_{CR}（mL/min）	30未満 (M=38)	30以上50以下 (M=347)	50超 (M=3606)	30未満 (M=46)	30以上50以下 (M=338)	50超 (M=3614)
症候性VTE再発	0（0.0）	10（2.9）	104（2.9）	5（10.9）	15（4.4）	109（3.0）
PE再発	0（0.0）	5（1.4）	54（1.5）	4（8.7）	8（2.4）	55（1.5）
致死性PE再発	0（0.0）	2（0.6）	12（0.3）	2（4.3）	5（1.5）	8（0.2）
非致死性PE再発	0（0.0）	3（0.9）	42（1.2）	2（4.3）	3（0.9）	47（1.3）
症候性DVT再発	0（0.0）	5（1.4）	50（1.4）	1（2.2）	7（2.1）	54（1.5）
大出血	1（2.6）	11（3.2）	35（1.0）	0（0.0）	9（2.7）	51（1.4）
大出血又は臨床的に重要な出血	4（10.5）	44（12.7）	280（7.8）	8（17.4）	47（13.9）	350（9.7）
すべての出血性イベント	11（28.9）	92（26.5）	768（21.3）	13（28.3）	120（35.5）	900（24.9）

n（%）、M：各部分集団の被験者数

安全性について、本薬群減量あり集団のうちCL_{CR}最小値が30 mL/min未満の部分集団での出血性イベント発現割合（大出血2.6%、大出血又は臨床的に重要な出血10.5%、すべての出血性イベント28.9%）は、本薬群のCL_{CR} 50 mL/min超の部分集団での発現割合（大出血1.0%、大出血又は臨床的に重要な出血7.8%、すべての出血性イベント21.3%）を上回った。この結果は、VTE患者でもNVAF患者と同様に、出血リスクを管理する観点から、CL_{CR} 30 mL/min未満の患者では、15 mg 1日1回への減量を考慮することが適切であることを示唆するものと考える。

また、Hokusai VTE試験のデータに基づき構築したPPKモデルを用いて、VTE患者でのエドキサバンの曝露量をシミュレーションしたところ（「4.（ⅱ）＜審査の概略＞（4）高度の腎機能障害（CL_{CR} 15 mL/min以上30mL/min未満）を有する患者に対する投与及び減量用量の妥当性について」の項参照）、CL_{CR}が30 mL/min未満のVTE患者では、15 mg 1日1回投与により一定の有効性が期待でき、出血リスクもより適切に管理可能と考えられたことから、当該患者に対する用法・用量を「1日1回15 mgへの減量を考慮すること」とすることは適切であると考えた。

なお、ENGAGE AF-TIMI 48試験、Hokusai VTE試験、日本SRI NVAF P3試験及び日本SRI DVT P3試験において、投与開始時にCL_{CR} 15 mL/min未満であった患者への投与経験がなく、投与開始後にCL_{CR}が15 mL/min未満に低下した患者への投与経験も少ないことを踏まえ、また、本申請で禁忌とした「透析を必要とする腎不全の患者」への投与を避けるため、CL_{CR} 15 mL/minを腎機能のカットオフ値とした。

機構は、以下のように考える。Hokusai VTE試験では本薬投与開始時にCL_{CR}が30 mL/min未満であったVTE患者への投与経験がないことから、CL_{CR}が30 mL/min未満のVTE患者に対する本薬投与時の有効性及び安全性について検討できる十分な情報は得られていない。

VTE 患者と同様に、ワルファリンによる抗凝固療法が通常治療として確立している NVAF 患者では、CL_{CR} 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の患者に対する本薬の用量として 30 mg が適切と考えられることや、出血リスクが急性期を過ぎた VTE 患者と NVAF 患者で大きく異なるとも判断できないことを踏まえると、CL_{CR} 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の VTE 患者に対する本薬の投与を全面的に否定するべきとまでは考えない。現時点では、患者ごとに本薬の投与の可否を慎重に判断した上で、CL_{CR} 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満であっても本薬の投与が可能と医師が判断した患者には本薬 30 mg を投与するよう注意喚起した上で、臨床現場に提供し、承認後に情報収集を行うことが適切と考える。一方で、申請者が主張する「1 日 1 回 15 mg への減量を考慮すること」については、VTE 患者における 15 mg 投与時の有効性及び安全性を示す成績はないことから、推奨できる用法・用量とは言い難いものと考える。当該患者への投与の是非及び投与可能とする場合の注意喚起の妥当性については、専門協議での議論も踏まえてさらに検討したい。

機構は、上記 1）～6）の判断を踏まえ、用法・用量及び添付文書における「用法・用量に関連する使用上の注意」の項の記載については、以下のとおりとすべきと考える。

【用法・用量】

通常、成人には、エドキサバンとして 60 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、体重、腎機能、併用薬に応じて、エドキサバンとして 30 mg 1 日 1 回に減量する。

［用法・用量に関連する使用上の注意］

(1) 次のいずれかに該当する患者には、30 mg を 1 日 1 回経口投与する。

1) 体重 60 kg 以下

2) クレアチニンクリアランス 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下

3) ベラパミル、キニジン、エリスロマイシン、シクロスポリンの併用

(2) クレアチニンクリアランスが 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の患者では、本剤の血中濃度が上昇することが示唆されており、これらの患者における有効性及び安全性は確立していないので、本剤投与の可否を慎重に判断する。投与する場合は、30 mg を 1 日 1 回投与する。

用法・用量及び減量に関する「用法・用量に関連する使用上の注意」の項等の具体的な記載内容については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

(3) 本薬の対象患者及び効能・効果について

機構は、本薬の投与対象について、以下のように考える。Hokusai VTE 試験の試験デザイン及び結果を踏まえると、本薬の投与対象は、初期治療として UFH 等の抗凝固療法が実施された急性 PE 患者及び急性 DVT 患者と考える。

初期治療としての抗凝固薬の投与期間について、Hokusai VTE 試験では 5～12 日間と規定されていたが、添付文書（案）では規定は設けられていない。VTE では血栓の大きさや位置等により血行動態を含めた病態が多様となり、患者により抗凝固薬から本薬への適切な切替え時期が異な

ることが想定される。したがって、患者毎に妥当と判断される時期に抗凝固薬から本薬へ切り替えるのであれば、抗凝固薬の投与期間が臨床試験で規定された 5～12 日間の患者のみを本薬の投与対象とする必要はなく、添付文書において、初期治療としての抗凝固薬の投与期間を規定しないことは妥当と考える。

機構は、Hokusai VTE 試験では、血栓除去、下大静脈フィルターの挿入、血栓溶解薬投与が行われた患者が除外されていたことから、当該患者に本薬を投与することの適切性について、Hokusai VTE 試験での除外理由も踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。血栓除去の術式には、血栓吸引術、血栓破砕術又は流体力学的血栓除去術のカテーテル的治療、外科的血栓摘除術が含まれる。VTE では、血栓溶解療法や抗凝固療法のような内科的治療によって塞栓血栓の溶解や縮小等の有効性が認められることが多いため、血栓除去術のような外科的治療が必要となることはそれほど多くないものの、急性広範型 PE 等で血行動態が不安定な患者では、外科的治療によって劇的な効果が得られることも報告されている（国内 VTE ガイドライン（2009 年改訂版）、Gray HH et al. *Br Heart J.* 1988, 60:196-200）。しかし、血栓除去術については、血管壁損傷、肺動脈損傷による肺出血等の術後合併症のリスクも知られていることから、Hokusai VTE 試験では、本薬の有効性及び安全性を評価する上で血栓除去による影響を排除するため、血栓除去が行われた患者を除外した。一方、血栓除去を行った患者が初期治療を完了した後、長期治療に移行する際には、抗凝固療法として本薬が投与されると考える。急性 PE 発症時に不安定な循環動態を呈する患者では、まず、血栓除去術等の急性期初期治療により循環動態の安定化を図り、循環動態が安定した後に抗凝固療法を開始することが推奨されている（国内 VTE ガイドライン（2009 年改訂版）、Yamada N et al. *Circ J* 2011, 75(12):2731-8）。血栓除去を行った患者に本薬を投与した場合の有効性に関するデータは得られていないものの、Hokusai VTE 試験において除外した血栓除去術を行った患者は、急性期初期治療により循環動態が安定していれば、Hokusai VTE 試験に組み入れた患者層と患者背景が同様と考えられる。したがって、Hokusai VTE 試験では急性症候性 PE 患者でも有効性が認められており、血栓除去を行った患者でも有効性は期待できると考えることから、血栓除去を行った患者への本薬の投与は適切であると考える。

下大静脈フィルターは、急性 PE の一次又は二次予防法に臨床上必要な医療器具として位置付けられており、抗凝固療法が禁忌又は無効の患者等でも使用されている。一方、下大静脈フィルターの合併症について、短期合併症としては、血腫、穿刺部血栓、フィルターの心臓内や肺動脈への移動、不完全開大等が、長期合併症としては、DVT 再発、下大静脈血栓形成が知られている。したがって、Hokusai VTE 試験では、本薬の有効性及び安全性を評価する上で下大静脈フィルターによる影響を排除するため、下大静脈フィルターが挿入された患者を除外した。しかし、永久留置型フィルターを留置していた患者には、フィルター部位での血栓形成や閉塞、同部位から進展した血栓による PE 再発を予防する目的で、可能な範囲で抗凝固療法の継続が勧められている（Decousus H et al. *N Engl J Med.* 1998, 338:409-15; PREPIC Study Group. *Circulation.* 2005, 112:416-22; Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2000, 21:1301-36; 山田典一ら. *脈管学.* 2009, 49:247-53）。国内 VTE ガイドラインでは急性 PE 予防の原則は抗凝固療法とされており、下大静脈フィルターはそれを補完する医療用具として、PE 再発

予防法の一つと位置付けられている。下大静脈フィルターの急性 PE への一般的な適応は、抗凝固療法が禁忌又は適切な抗凝固療法を行っても再発した患者とされており、通常の治療では望ましい結果が得られない患者、緊急治療を要する患者等でも使用されている。また、抗凝固療法が禁忌で下大静脈フィルターを挿入した患者であっても、一定期間が過ぎれば抗凝固療法が可能となる病態も少なくないことが報告されている（Streiff MB. Blood 2000, 95(12):3669-77）。したがって、下大静脈フィルターを挿入した患者でも、抗凝固療法は有効な治療法と考えられる。実際に、下大静脈フィルター挿入後は、挿入部血栓若しくは静脈血栓症予防、フィルター部血栓予防のために抗凝固療法を使用したほうが望ましく、抗凝固療法が禁忌でなければフィルター挿入後早期に、抗凝固療法を開始することが推奨されている（Eur Heart J. 2000, 21(16):1301-36、Dovrish Z et al. Postgrad Med J 2006, 82(964):150-3）。また、ACCP ガイドライン第 8 版では、下大静脈フィルターを使用していても、抗凝固療法が可能になった時点で速やかに抗凝固療法を開始すべきであるとされている。このように、下大静脈フィルターを挿入された患者でも抗凝固療法は可能であり、循環動態が安定していれば、Hokusai VTE 試験の患者層と同様に抗凝固療法が有効な集団と考える。したがって、下大静脈フィルターを挿入した患者に本薬を投与した場合の有効性に関するデータは得られていないものの、Hokusai VTE 試験では急性症候性 PE 患者でも有効性が認められており、下大静脈フィルターを挿入した患者でも有効性は期待できると考えることから、下大静脈フィルターを挿入した患者への本薬の投与は適切であると考える。

血栓溶解療法は、血栓塞栓の溶解による速やかな肺循環の改善を目的としており、血行動態的に不安定、若しくは心臓超音波法にて右心系の拡大を認める急性 PE 患者に対する初期治療として多く実施されている。メタ解析の結果（Agnelli G et al. *Arch Intern Med.* 2002, 162:2537-41 等）から、血栓溶解療法は死亡率を改善し PE 再発を予防することが示唆されているが、出血性合併症も多くなる傾向が示されている。したがって、Hokusai VTE 試験では、本薬の有効性及び安全性を評価する上で血栓溶解療法による影響を排除するため、血栓溶解薬が投与された患者は除外した。一方、これらの患者に対しては、初期治療としての血栓溶解療法を行った後、長期治療に移行する際に、抗凝固療法として本薬が投与されることが考えられる。急性 PE 発症時に不安定な循環動態を呈する患者では、まず、血栓溶解療法等の急性期初期治療により循環動態の安定化を図り、循環動態が安定した後に抗凝固療法を開始することが推奨されている（国内 VTE ガイドライン（2009 年改訂版）、Yamada N et al. *Circ J* 2011, 75(12):2731-8）。血栓溶解療法を行った患者に本薬を投与した場合の有効性に関するデータは得られていないものの、Hokusai VTE 試験において除外した血栓溶解薬の投与を行った患者は、急性期初期治療により循環動態が安定していれば、Hokusai VTE 試験に組み入れた患者層と患者背景が同様と考えられる。したがって、Hokusai VTE 試験では急性症候性 PE 患者でも有効性が認められており、血栓溶解療法を行った患者でも有効性は期待できると考えることから、血栓溶解療法を行った患者への本薬の投与は適切であると考える。現在、国内で急性 PE の治療に保険適応がある薬剤としては遺伝子組換え組織プラスミノゲンアクチベータ（t-PA）であるモンテプラーゼ（遺伝子組換え）、DVT 治療に保険適応がある薬剤としてはウロキナーゼ（u-PA）がある。これらの薬剤については、本薬の添付文書（案）の「併用注意」の項において「これら薬剤との併用により出血の危険性を増大させるおそれがある。併用する場合には患者の状態を十分に観察するなど注意すること」と記載し、併用時の出血リスクへの注意喚起を行っている。

機構は、以下のように考える。Hokusai VTE 試験のデザイン及び結果を踏まえ、本薬の効能・効果は、「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」とすることが妥当と考える。Hokusai VTE 試験の対象とされた DVT 患者は、急性症候性の近位部に血栓を有する中枢型 DVT 患者に限定されたため、末梢型 DVT 患者は除外されたが、末梢型 DVT 患者よりも重篤な病態である中枢型 DVT 患者において本薬の有効性が検証されたことから、末梢型 DVT 患者も本薬の投与対象に含めることは妥当と考える。Hokusai VTE 試験から除外された、血栓除去、下大静脈フィルター挿入及び血栓溶解薬投与を必要とする患者集団は、肺動脈の血栓により血流が阻害され血行動態が不安定な患者等であり、Hokusai VTE 試験に組み入れられた集団と比較すると、より重篤な病態の患者集団が含まれると考えられる。また、血栓溶解薬を投与した患者、侵襲的処置を受けた患者といった、より出血リスクが高い患者も含まれると考えられる。そのため、Hokusai VTE 試験から除外された患者集団においても、Hokusai VTE 試験の集団と同様に、ワルファリンに劣らない本薬の有効性及び安全性が示されるか否かについては、臨床試験で検討されていないことから、現時点では不明と言わざるを得ない。しかしながら、現在、本邦ではこれらの重篤な患者に対して、病態が安定するまでは UFH を投与し、治療により血栓が減少又は消失し血行動態が安定した後に、軽症な患者に対する治療と同様にワルファリンが投与されているという医療実態があることを考慮すると、これらの重篤な患者について、血行動態が安定した後であれば、本薬の投与は可能であると考える。以上より、添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」の項において、「ショックや低血圧が遷延するような血行動態が不安定な患者又は血栓溶解剤の使用や肺塞栓摘出術が必要な患者では、血行動態が安定後に投与すること。（有効性及び安全性は確認されていない。）」等と注意喚起することが適切と考える。

本薬の効能・効果、及び「効能・効果に関連する使用上の注意」の項における注意喚起の具体的な記載については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

（4）安全性について

1）出血について

申請者は、本薬による出血リスクについて、以下のように説明した。Hokusai VTE 試験で安全性の主要評価項目とされた大出血又は臨床的に重要な出血の発現割合は、本薬群 8.5%（349/4118 例）、ワルファリン群 10.3%（423/4122 例）であった。また、大出血の発現割合は、本薬群 1.4%（56/4118 例）、ワルファリン群 1.6%（66/4122 例）であった。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割合は本薬群 0.1%、ワルファリン群 0.4%、致死的な出血の発現割合は本薬群 0.1%未満、ワルファリン群 0.2%であった。致死的な頭蓋内出血は本薬群では認められず、ワルファリン群のみで 0.1%に認められた。無作為割付時の用量調整因子の有無別の大出血発現割合は、用量調整因子ありの部分集団では、本薬群 1.5%（11/733 例）、ワルファリン群 3.1%（22/719 例）であり、用量調整因子なしの部分集団では、本薬群 1.3%（45/3385 例）、ワルファリン群 1.3%（44/3403 例）であった。以上のように、急性症候性 VTE 患者に本薬 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、大出血又は臨床的に重要な出血や特に臨床的に問題となる大出血が発現するリスクは、ワルファリン投与時と比較して低く、すべての出血性イベントの発現割合も、本薬群ではワルファリン群と比較して低かった。Hokusai VTE 試験の日本人部分集団における出血性イベント

の発現割合も、全体集団と整合した結果が得られた。

すべての出血性イベントの発現が多かった部位は、腟（本薬群 9.0%、ワルファリン群 7.1%、以下同順）、皮膚軟部組織（5.9%、10.0%）、鼻（4.7%、5.7%）、消化管（4.2%、3.6%）、口腔・咽頭（3.4%、3.9%）、肉眼的血尿・尿道（2.2%、2.8%）、穿刺部位（1.4%、2.4%）であった。本薬群では、腟や消化管での出血性イベントの発現割合がワルファリン群よりもやや高い傾向が認められた。

Hokusai VTE 試験の部分集団解析の結果、75 歳以上、女性、アスピリンの併用あり、アスピリン以外の抗血小板薬の併用あり、強力な P-gp 阻害薬の併用あり、NSAIDs の併用ありの部分集団では、それぞれの因子がない部分集団に比べ、本薬投与時の出血性イベントの発現割合が高くなる可能性が示唆された。しかし、出血リスクが高まる可能性がある部分集団を含めたほとんどの部分集団において、本薬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、本薬 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投与時よりも低いものと考える。

また、出血の好発時期については、以下のように説明した。Hokusai VTE 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、すべての出血性イベントの発現数は、本薬群、ワルファリン群ともに無作為割付直後が多く、その後は徐々に減少した。本薬群の大出血又は臨床的に重要な出血の発現割合は、無作為割付直後から無作為割付後 1 年の時点までワルファリン群よりも低い傾向を示した。本薬群のすべての出血性イベントの発現割合は、無作為割付後少なくとも 10 日以降から無作為割付後 1 年までワルファリン群よりも低い傾向を示した。日本人部分集団では、大出血の発現割合が低く、推移について全体集団との比較ができなかったが、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割合は、全体集団と同様の推移を示した。

機構は、以下のように考える。全体集団においては、ワルファリン群に比べて、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割合はいずれも本薬群で低く、日本人部分集団でも同様な傾向が認められた。Hokusai VTE 試験で示されたワルファリンとの比較からは、出血事象の発現頻度とその内容に、大きな問題は認められず、本薬の有効性を踏まえると、本薬による出血リスクは臨床的に許容されるものと考える。Hokusai VTE 試験において、日本人症例数は少なかったこと、実臨床では、臨床試験において対象とされなかった多様な背景の患者にも投与されることから、製造販売後調査では、使用実態下における本薬の出血リスクについて情報収集する必要がある。本薬投与時に注意すべき出血事象について、以下の検討を行った。

①頭蓋内出血について

機構は、以下のように考える。頭蓋内出血は、臨床的に重大な事象であり、本薬投与中は十分な注意が必要である。Hokusai VTE 試験の本薬群における頭蓋内出血の発現割合は、ワルファリン群を上回るものではないことから、本薬投与による頭蓋内出血の発現リスクは VTE 患者における抗凝固療法でのリスクとして臨床的に許容可能であり、また、添付文書（案）の「警告」、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項における注意喚起は妥当と考え

る。本薬を臨床現場に提供する場合には、Hokusai VTE 試験には頭蓋内出血の発現リスクを十分に評価できるほどの日本人被験者が組み入れられていないことや、実臨床では、臨床試験で対象とされなかった多様な背景を有する患者にも本薬が投与されることを考慮して、承認後も発現状況について情報収集する必要があると考える。

②消化管出血について

機構は、Hokusai VTE 試験ではワルファリン群（3.6%（150/4122 例））に比べ本薬群（4.2%（171/4118 例））で消化管出血が多く発現した原因及び消化管出血のリスク因子を説明した上で、消化管出血に対する注意喚起の妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。VTE 患者を対象とした新規経口抗凝固薬の臨床試験において、新規経口抗凝固薬群の消化管出血の発現割合が標準治療群に比べて高いことが示されているが（Capodanno D et al. *Int J Cardiol.* 2013, 167:1237-41）、その原因はまだ解明されていない。Hokusai VTE 試験で認められた本薬群での消化管出血の発現リスク上昇は、これまでに文献等で公表されている新規経口抗凝固薬による消化管出血の発現リスク上昇と共通していた。

Hokusai VTE 試験では、消化管出血の発現割合は本薬群で高かったが、事象の程度別の発現割合は、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いずれについても、本薬群とワルファリン群の差は著しいものではなかった。人口統計学的変数、既往歴及び併用薬の分析からは、ワルファリン群と比較して本薬群の消化管出血リスクを高めると予想される明確なリスク因子は特定されなかった。また、胃腸障害（MedDRA 器官別大分類）に分類される有害事象の発現割合は、本薬群 18.5%、ワルファリン群 18.1%と、投与群間で差は認められず、胃腸障害に分類される有害事象は本薬群での消化管出血の発現リスク上昇に寄与していないと考える。

以上のように、本薬群での消化管出血の発現割合が高かったこと、出血性イベントの発現部位として消化管が多かったことに基づき、添付文書（案）の「重大な副作用」の項に消化管出血を記載している。また、活動性の出血を有する患者を「禁忌」とするとともに、「警告」の項に、本薬投与にあたって出血リスクを評価して適否を慎重に判断すること、出血と貧血等の徴候を十分に観察し、徴候が認められた場合には直ちに適切な処置を行うべきことを記載していることから、消化管出血に対する適切な注意喚起を行っていると考える。

機構は、Hokusai VTE 試験の全体集団及び日本人部分集団における消化管潰瘍の既往の有無別及び消化管出血の既往の有無別の消化管出血の発現割合をそれぞれ示した上で、消化管潰瘍の既往又は消化管出血の既往のある患者に対する注意喚起の必要性について検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。Hokusai VTE 試験の全体集団では、消化管潰瘍の既往の有無で消化管出血の発現割合に明らかな差は認められなかった。一方、本薬群の消化管出血の既往ありの部分集団での大出血、臨床的に重要な出血及びすべての出血性イベントに該当する消化管出血の発現割合（2.4%、9.8%及び 24.4%）は、いずれも既往なしの部分集団の発現割合（0.6%、2.3%及び 3.9%）を上回った。なお、Hokusai VTE 試験の日本人部分集団では、本薬群の消化管潰瘍の既往ありの被験者は 5 例、消化管出血の既往ありの被験者は 0

例と少なかったため、十分な評価は行えなかった。ENGAGE AF-TIMI 48 試験の本薬 60 mg 群では、全体集団及び日本人部分集団のいずれでも、消化管潰瘍又は消化管出血の既往ありの部分集団での消化管出血の年間発現率がそれぞれの既往なしの部分集団を上回ったことも踏まえ、消化管潰瘍又は消化管出血の既往のある患者では、これらの既往のない患者より出血の可能性が高いと考えられるため、NVAF 患者と同様に、添付文書（案）の「慎重投与」の項に、消化管潰瘍の既往、消化管出血の既往のある患者を追記し、注意喚起を行う。

機構は、以下のように考える。Hokusai VTE 試験ではワルファリン群と比較して本薬群で消化管出血が多く発現したが、本薬群の発現割合はワルファリン群に比べて著しく大きくはない。「4. （iii）【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】＜審査の概略＞（4）1）②消化管出血について」の項において既に NVAF 患者に対する本薬の消化管出血リスクについて検討しており、Hokusai VTE 試験の成績及び当該試験成績に関する申請者の説明からは、新たな懸念点は認められなかったことから、VTE 患者に対する本薬の消化管出血リスクについても、NVAF 患者と同様に、添付文書の「警告」、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項で注意喚起するとの申請者の方針は妥当と考える。Hokusai VTE 試験には消化管出血の発現リスクを十分に評価できるほどの日本人被験者が組み入れられていないことや、実臨床では、臨床試験では対象とされなかった多様な背景を有する患者にも本薬が投与されることを考慮して、製造販売後調査において、消化管出血の発現状況について情報収集する必要があると考える。

③ 腟出血について

機構は、Hokusai VTE 試験ではワルファリン群（7.1%（126/1766 例））に比べ本薬群（9.0%（158/1758 例））で腟出血が多く発現する傾向が認められた原因や腟出血が発現しやすい患者背景も踏まえ、腟出血に対する注意喚起の必要性を検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。Hokusai VTE 試験でワルファリン群と比べて本薬群で腟出血が多く認められた原因は、新規経口抗凝固薬の出血の傾向がワルファリンと異なることが一因である可能性があるとは考えるものの、現時点では不明である。

本薬の投与により腟出血が発現しやすい患者背景を明らかにするため、Hokusai VTE 試験の全体集団で腟出血を発現した女性被験者について、腟出血の内容と被験者背景を検討した。腟出血の発現割合は本薬群で高かったものの、大出血の発現割合は 0.5%（9/1758 例）と少なく、発現した腟出血の多くは小出血と判定されて処置を必要としないものであり、治験薬投与中止に至った事象は多くなかった。被験者背景因子（人口統計学的特性、既往歴、併用薬）別の部分集団解析の結果、本薬群、ワルファリン群ともに、腟出血を発現した被験者の多くは比較的若く（中央値 44 歳）、50 歳未満の部分集団で腟出血発現割合が高いことが示された。また、発現した腟出血の多くは被験者個々の月経周期に関連する事象であり、腟出血が比較的若い被験者で認められた結果と一致していた。年齢以外（出血の既往、癌の既往、ホルモン避妊薬の併用等）に腟出血に関連する要因は認められなかった。腟出血と月経との関連性や、最も多く報告された事象名が「月経過多」であったことを考慮し、添付文書（案）では「その他の副作用」の項に「月経過多」を記載し、注意喚起している。これらの検討結

果から、腟出血（月経過多）は本薬投与による出血リスクの一部としての副作用であり、臨床的に重大な出血ではないため、追加の注意喚起やリスク評価は必要ないと考える。

機構は、以下のように考える。Hokusai VTE 試験では、ワルファリン群に比べて本薬群の出血リスクが低い傾向が認められているにもかかわらず、生理的な現象である月経で、出血が過多となった腟出血が本薬群で多く認められた原因は不明である。しかしながら、Hokusai VTE 試験における本薬群の腟出血の発現割合はワルファリン群に比べて著しく多くはないこと、大出血と判定された腟出血は少数であること、また、腟出血のうち最も多く報告された事象名が「月経過多」であったことを踏まえると、現時点では、添付文書の「その他の副作用」の項において「月経過多」と注意喚起するという申請者の方針は妥当と判断した。

2）CL_{CR} 15 mL/min 未満の患者への投与について

機構は、添付文書（案）の「重要な基本的注意」の項において、「本剤はクレアチニンクリアランス 15 mL/min 未満の腎機能障害のある患者には投与しないことが望ましい。本剤投与中にクレアチニンクリアランスが 15 mL/min 未満に低下した場合は、投与の一時中止を考慮すること。」と注意喚起されていることに関し、CL_{CR} 15 mL/min 未満の患者に本薬を投与したときの有効性及び安全性に関する成績がないことや当該患者での出血リスクや血栓リスク等を踏まえ、CL_{CR} 15 mL/min 未満の患者を禁忌とすることを検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。Hokusai VTE 試験では CL_{CR} 30 mL/min 未満の患者を除外基準に設定しており、本薬投与開始時に CL_{CR} が 15 mL/min 未満であった VTE 患者での有効性及び安全性に関する成績はない。したがって、治療開始時に CL_{CR} が 15 mL/min 未満の VTE 患者に対して本薬を投与すべきではなく、当該患者への投与を禁忌とすることは、現時点ではやむを得ないと考える。一方で、Hokusai VTE 試験には、無作為割付後の CL_{CR} 最小値が 15 mL/min を下回った被験者が、本薬群減量あり集団に 3 例、ワルファリン群に 4 例いた。Hokusai VTE 試験で CL_{CR} 最小値が 15 mL/min 未満に低下した本薬群減量あり集団の被験者で症候性 VTE の再発は認められず、出血リスクはワルファリンと同程度であり、本薬投与開始後に CL_{CR} が 15 mL/min 未満に低下した VTE 患者への投与継続を否定する成績ではないと考える。また、VTE 患者での抗凝固療法は長期に及ぶことがあるため、治療を継続している間に、血栓塞栓性イベントを発症せず、出血性イベント等の特に問題となる副作用を認めずに CL_{CR} が 15 mL/min 未満に低下することも想定される。このような患者では本薬投与によるベネフィットがリスクを上回っていると考えられ、ワルファリンや UFH に切り替えることも困難であることから、抗凝固療法によるメリットとデメリットを勘案し、本薬投与の一時中止を含めてその後の治療方針を判断すべきであると考える。このため、添付文書（案）の「禁忌」の項において「投与開始時に腎不全（クレアチニンクリアランス 15 mL/min 未満）のある患者［使用経験がない。］」、「重大な基本的注意」の項において「本剤投与中にクレアチニンクリアランスが 15 mL/min 未満に低下した場合は、投与の一時中止を考慮すること。」と注意喚起することとする。

機構は、以下のように考える。本薬投与中に CL_{CR} が 15 mL/min 未満に低下した場合につい

て、Hokusai VTE 試験において予期せぬ投与経験があったとしても、当該患者での有効性及び安全性が検討されているとは言い難く、投与の一時中止を考慮することが適切な対応とは判断できないことから、腎機能が CL_{CR} 15 mL/min 未満に低下した場合、それまでの腎機能の観察等から一時的な低下であることが明らかな患者以外では、本薬の投与を継続することが適切な対応とは判断できない。CL_{CR} 15 mL/min 未満の患者において本薬によるベネフィットがリスクを上回ると判断できないことから、基本的に、本薬投与中に CL_{CR} 15 mL/min 未満に低下した患者も本薬の投与対象とすべきではないと考える。以上より CL_{CR} 15 mL/min 未満の患者を禁忌とすることが妥当と考える。添付文書上の注意喚起の詳細については、専門協議の議論も踏まえて、さらに検討したい。

3）低体重患者への投与について

機構は、本薬の添付文書（案）において、慎重投与として注意喚起すべき体重のカットオフ値を 40 kg とした理由を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。体重が低いほどエドキサバンの曝露量が上昇すると考えられること、日本 NVAF P2b 試験において体重 60 kg 以下の被験者で出血性イベントの発現割合が高かったことから、Hokusai VTE 試験では体重 60 kg 以下を用量調整因子とした。また、現在の添付文書では、低体重の患者では出血の危険性が増大するおそれがあることから、国内臨床試験で本薬の使用経験がない体重 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。以上を踏まえて、安全確保の観点から、低体重の VTE 患者に対する注意喚起を設定した。用量調整因子のカットオフとした体重 60 kg、及び一般的に低体重と考えられている体重 40 kg の 2 つをカットオフとして、Hokusai VTE 試験の出血性イベントの部分集団解析を実施した結果、体重 60 kg 以下の患者では、本薬の用量を 30 mg に減量することにより、出血リスクをワルファリンより低く抑制できると考えられたため、追加の注意喚起は不要と判断した。一方、Hokusai VTE 試験に組み入れられた体重が 40 kg 以下の被験者は、本薬群 5 例（うち日本人 0 例）、ワルファリン群 13 例（うち日本人 4 例）と少なく、下肢整形外科手術施行患者及び NVAF 患者では低体重の患者として 40 kg をカットオフとして注意喚起をする予定であることからも、投与経験が少ない体重 40 kg 未満の VTE 患者に対しても、同様に注意喚起することは適切と考えた。

機構は、以下のように考える。Hokusai VTE 試験においては、低体重患者における明らかな出血リスクの上昇は認められていないが、体重 40 kg 未満の VTE 患者への投与経験は少ないことや、体重が軽いほど分布容積が少なくエドキサバンの血中濃度が上昇し、出血リスクが高まる懸念があることから、体重 40 kg 未満の低体重患者を慎重投与としたことは妥当と考える。製造販売後調査では、低体重患者の情報収集が必要と考える。

4）高齢者への投与について

申請者は、高齢者への投与について、以下のように説明した。Hokusai VTE 試験での日本人被験者の平均年齢は約 65 歳であり、ENGAGE AF-TIMI 48 試験での日本人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、本薬によ

る VTE 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、Hokusai VTE 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。

Hokusai VTE 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、すべての出血性イベントの発現割合は、本薬群、ワルファリン群ともに、75 歳未満の部分集団よりも 75 歳以上の部分集団の方が高かった。一方、本薬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。日本人部分集団でも、75 歳未満と 75 歳以上のいずれの部分集団においても、本薬群での大出血、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割合はワルファリン群よりも低い傾向があり、全体集団と同様の結果であった。

以上の結果から、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、本薬に特有のものではないと考える。また、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る。しかし、一般的に、高齢者では腎機能等の生理機能が低下していることが多く、出血リスクが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、VTE 患者についても、高齢者を慎重投与とし、投与中は出血の有無を十分に観察するよう注意喚起することが妥当と考える。

機構は、以下のように考える。Hokusai VTE 試験では、高齢者において、本薬群でワルファリン群を上回る出血リスクは示唆されておらず、十分な安全性上の注意を払った上であれば、本薬を投与することは可能と考える。しかしながら、若年患者と比較して高齢患者で本薬の出血リスクが高いことは当該試験でも示されており、加齢による一般的な生理機能の低下も考慮すると、高齢者を慎重投与とするとした申請者の方針は妥当と判断した。製造販売後調査で、高齢者の情報収集が必要と考える。

5）抗血小板薬の併用について

機構は、Hokusai VTE 試験では本薬と抗血小板薬との併用により出血性イベントの発現割合が高まる傾向が認められていることを踏まえ、抗血小板薬との併用により出血リスクが増大することについて、「併用注意」の項のみでなく、「重要な基本的注意」の項等においても注意喚起するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。Hokusai VTE 試験では、大出血、臨床的に重要な出血、すべての出血性イベントのいずれについても、抗血小板薬との併用によって本薬投与時の発現割合が約 2 倍に上昇することが示された。以上の結果を踏まえ、抗血小板薬との併用による出血リスクの増大について、「併用注意」の項だけではなく、「重要な基本的注意」の項に、「アスピリン、クロピドグレル硫酸塩等の抗血小板剤との併用により、出血の危険性が増大するおそれがあるので、注意すること。これらの薬剤と本剤の併用については、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断すること。」との注意喚起を追加する。

機構は、Hokusai VTE 試験での抗血小板薬 2 剤併用時の有効性及び安全性について検討し、抗血小板薬 2 剤併用に関する適切な注意喚起の内容について検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。Hokusai VTE 試験では、試験に参加する被験者の出血リスクの増大に配慮し、抗血小板薬 2 剤併用に関する除外基準として「100 mg/日を超えるアスピリン、又は抗血小板薬 2 剤（アスピリン又は他の抗血小板薬 2 剤の組み合わせ）が、試験期間中に継続して投与されることが予測される患者」を設定したため、Hokusai VTE 試験で抗血小板薬 2 剤が併用された被験者数は、本薬群 21 例、ワルファリン群 10 例と少なかった。抗血小板薬 2 剤を併用した被験者は少数例であったことから、抗血小板薬 1 剤併用時の成績との比較には注意を要するものの、2 剤併用時の出血性イベントの発現割合は 1 剤併用時を上回っており、2 剤併用により出血リスクが増大する可能性が考えられる。抗血小板薬 2 剤併用時の有効性と安全性については十分な情報が得られておらず、現時点では積極的に併用投与を推奨することはできない。しかしながら、ENGAGE AF-TIMI 48 試験での抗血小板薬 2 剤併用時の成績も考慮すると（「（iii）【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】＜審査の概略＞（4）5）抗血小板薬の併用について」の項参照）、抗血小板薬 2 剤を併用することによって 1 剤併用よりも出血のリスクが著しく高まるとは考えられず、また、本薬 60 mg 1 日 1 回に抗血小板薬 2 剤を併用したときの有効性と安全性はワルファリンと比較して劣るものではないと考える。

以上を踏まえ、添付文書（案）には、本薬と抗血小板薬の併用について「併用注意」の項だけではなく、「重要な基本的注意」の項にも注意喚起を追加することから、現時点では、本薬と抗血小板薬 2 剤との併用について、さらに注意喚起を追加する必要はないと考える。なお、医療現場では本薬と抗血小板薬 2 剤が併用されることも想定されるため、抗血小板薬 2 剤併用療法については、製造販売後調査において、情報収集及び適切な安全性監視活動を行う予定である。

機構は、以下のように考える。「（iii）【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】＜審査の概略＞（4）5）抗血小板薬の併用について」の項において検討したとおり、抗凝固療法を実施する際に、抗血小板薬を 2 剤併用している患者は特に出血リスクに注意が必要な集団と考える。Hokusai VTE 試験において、本薬群の抗血小板薬 2 剤を併用した部分集団における大出血、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割合（4.8%（1/21 例）、23.8%（5/21 例）、42.9%（9/21 例））は、いずれも抗血小板薬 1 剤を併用した部分集団の発現割合（3.4%（13/383 例）、14.4%（55/383 例）、28.2%（108/383 例））を上回っており、症例数が少なかったとはいえ、抗血小板薬 2 剤を併用した場合の出血リスクについては、十分な注意喚起が必要であると考える。

本薬の投与対象において PCI が施行される場合等では本薬と抗血小板薬 2 剤とを併用する場合も想定されるが、本薬と抗血小板薬 2 剤を併用した際の有効性及び安全性がワルファリンより劣る結果は示されていないことから、本薬と抗血小板薬 2 剤の併用は可能と考える。ただし、本薬と抗血小板薬 2 剤以上を併用したときの出血リスクの上昇が示唆されていることから、安全性については本薬と抗血小板薬 1 剤の併用時と比較し、より慎重に判断するべきである。そのため、NVAF 患者と同様に、添付文書の「重要な基本的注意」の項に「抗血小板薬 2 剤との併用時には、出血リスクが特に増大するおそれがあるため、本剤との 併用についてはさらに慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、これらの薬

剤と併用すること。」との注意喚起を追加する必要がある。また、承認後の情報収集も重要と考える。添付文書における抗血小板薬の併用に関する注意喚起の詳細については、専門協議の議論も踏まえ、最終的に判断したい。

6）NSAIDs の併用について

機構は、本薬と同じXa 阻害薬であるリバーロキサバンでは、PE 及び DVT 患者を対象とした臨床試験において、NSAIDs 併用時の出血リスクを懸念する結果が示されていることを踏まえ（Davidson BL et al. *JAMA Intern Med.* 2014, 174(6):947-53）、Xa 阻害薬と NSAIDs を併用する際は出血リスクの上昇に注意を払う必要があると考える。

申請者は、NSAIDs の併用について、以下のように説明した。Hokusai VTE 試験での大出血又は臨床的に重要な出血の発現割合について、NSAIDs の併用の有無別の部分集団解析を実施した結果、本薬群、ワルファリン群ともに、NSAIDs 併用ありの部分集団でなしの部分集団よりも発現割合が高かったが（本薬群：併用あり 12.9%、併用なし 7.8%、ワルファリン群：併用あり 13.7%、併用なし 9.7%）、本薬群のワルファリン群に対するハザード比は、NSAIDs 併用の有無によらず、いずれも 1.0 を下回った。大出血及びすべての出血性イベント発現割合についても、NSAIDs 併用ありの部分集団で併用なしの部分集団よりも高い傾向が認められたが、本薬群のワルファリン群に対するハザード比は、NSAIDs 併用の有無によらず、いずれも 1.0 を下回った。日本人部分集団では、本薬群での大出血又は臨床的に重要な出血の発現割合は、NSAIDs の併用ありと併用なしの部分集団で同程度（11.1%及び 9.8%）であり、本薬群の NSAIDs 併用ありの部分集団での発現割合は、ワルファリン群の NSAIDs 併用ありの部分集団の発現割合（15.2%）よりもやや低かった。一方、日本人部分集団の本薬群でのすべての出血性イベント発現割合は、NSAIDs 併用ありの部分集団で併用なしの部分集団よりも高い傾向が認められ（42.2%及び 27.9%）、本薬群の NSAIDs 併用ありの部分集団での発現割合は、ワルファリン群の NSAIDs 併用ありの部分集団での発現割合（41.3%）と同程度であった。

本薬と NSAIDs の併用について、対象患者は異なるものの、ENGAGE AF-TIMI 48 試験の成績からも検討を行った。ENGAGE AF-TIMI 48 試験で本薬と NSAIDs が併用された被験者の割合は、全体集団で約 15%、日本人部分集団で約 45%であった。ENGAGE AF-TIMI 48 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、すべての出血性イベントの年間発現率は、本薬 30 mg 群と本薬 60 mg 群のいずれも、NSAIDs 併用ありの部分集団で併用なしの部分集団よりも高く、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、本薬 30 mg 群、本薬 60 mg 群ともに 1.0 を下回った。この傾向は、日本人部分集団でも概ね同じであった。

以上のことから、本薬と NSAIDs の併用によって出血リスクは高くなるものの、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、本薬と 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、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する必要があると考える。

機構は、以下のように考える。Hokusai VTE 試験及び ENGAGE AF-TIMI 48 試験において、

本薬と NSAIDs の併用によって出血リスクが高くなる結果が認められている。両試験では、1 週間に 4 日以上の頻度で NSAIDs を投与することが予測される患者を除外していたことから、これらの試験で認められた NSAIDs 併用時の出血リスクは実臨床より過小評価されている可能性が否定できない。以上を踏まえ、添付文書の「重要な基本的注意」の項において、本薬と NSAIDs との併用療法を必要とする患者では、出血リスクが増大すること、本薬との併用を開始する前にリスクとベネフィットを考慮して併用の可否を慎重に判断することの必要性を注意喚起する必要があると考える。また、製造販売後調査において、NSAIDs を併用時の安全性について情報収集する必要があると考える。添付文書における NSAIDs の併用に関する注意喚起の詳細については、専門協議の議論も踏まえ、最終的に判断したい。

7）本薬とワルファリンの切替えについて

機構は、添付文書（案）の「重要な基本的注意」の項における「本剤からワルファリンに切り替える場合は、抗凝固作用が維持されるよう注意し、PT-INR が 2.0 以上で安定するまでは、ワルファリンと本剤 30 mg（本剤を減量している患者では 15 mg）1 日 1 回投与すること。なお、本剤の投与終了後 24 時間を経過するまでは、PT-INR はワルファリンの抗凝固作用を正確に反映しないため、PT-INR は本剤の次回投与直前に測定する必要がある。」との注意喚起について、Hokusai VTE 試験での治験薬からワルファリンへの切替えの規定、並びに治験薬最終投与から 30 日間の有効性及び安全性の成績も踏まえて、上記の切替え方法の妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。VTE 患者でも何らかの理由により本薬からワルファリンに切り替えることはあり得ると考えるため、推奨する切替え方法として NVAF 患者と同じ切替え方法を添付文書（案）に記載した。当該方法は Hokusai VTE 試験で規定した方法ではなく、ENGAGE AF-TIMI 48 試験で規定した方法である。ENGAGE AF-TIMI 48 試験において当該方法に従って本薬からワルファリンに切り替えたところ、抗凝固作用を適切に維持し血栓塞栓リスクの上昇を避けるとともに、薬剤の切替えに伴う大出血発現リスクの著しい上昇も避けることが可能であることを示唆する結果が得られた（「（iii）【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】＜審査の概略＞（4）7）本薬からワルファリンへの切替えについて」の項参照）ことから、NVAF 患者では当該切替え方法を添付文書（案）で推奨している。

Hokusai VTE 試験では、試験全体の投与終了日決定以前に 12 ヵ月間の投与を終了し、さらに抗凝固療法の延長が必要と判断された被験者に限って、盲検性を維持しながらオープンラベルのワルファリンに切り替えた。また、試験全体の投与終了日が決定した後で、治験薬投与終了後に試験全体の投与終了日を超えて抗凝固療法の継続が必要と判断された被験者では、オープンラベルの VKA 又は他の経口抗凝固薬に切り替えた。本薬からオープンラベルのワルファリンに切り替える際に、ワルファリンと本薬の併用を規定しておらず、オープンラベルの VKA に切り替える際には、PT-INR が目標治療域に到達するまで適切に抗凝固作用を維持するため、PT-INR が 2.0 未満の場合は、PT-INR が 2.0～3.0 に到達するまで低分子量ヘパリン（日本では UFH）又はフォンダパリヌクスを併用することとしていた。これらの方法で本薬から切り替えたときの有効性及び安全性は、ワルファリン群の被験者がオープンラベルのワルファリン又は

VKA に移行した場合と明らかな違いはなく、安全に切り替えることができたものと考える。ただし、前者の方法については、盲検性を維持するため、治験薬投与終了時から 3 日間は PT-INR を測定していないことから、医療現場に推奨する方法としては適切ではないと判断した。また、後者の方法については、抗凝固作用を維持することは本薬でも可能であり、注射剤の抗凝固薬を用いることによる患者及び医療従事者の負担を考慮すると、経口薬のみによる切替え方法が望ましく、適応症ごとに異なる切替え方法を推奨することは医療現場の混乱を招くおそれがあると考えた。以上より、ENGAGE AF-TIMI 48 試験での切替え方法を VTE 患者に適用することが望ましいと考えた。

NVAF 患者と VTE 患者では病態が異なり、本邦におけるワルファリン投与時の PT-INR の目標治療域も、NVAF 患者では 2.0～3.0（70 歳以上は 1.6～2.6）、VTE 患者のうち DVT 患者では 2.0～3.0、PE 患者では 1.5～2.5 と異なっている。しかし、本薬からワルファリンに切り替える場合に、PT-INR が目標治療域にコントロールされるまで抗凝固作用を適切に維持する必要があるという点では同じである。添付文書（案）では、PT-INR が 2.0 以上で安定するまでワルファリンと本薬を併用することとしており、VTE 患者と NVAF 患者での PT-INR 目標治療域に共通した PT-INR 値（2.0）を記載していることから、VTE 患者でも NVAF 患者と同じ切替え方法を適用することが可能と考える。

以上より、VTE 患者でも NVAF 患者と同じ切替え方法を推奨することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。本薬からワルファリンへの切替えの際に、ワルファリンの抗凝固作用が治療域に達するまでは本薬の継続が必要である一方で、本薬とワルファリンの併用期間は、抗凝固作用が高まり、出血のリスクが上昇する可能性は否定できないことに関しては、VTE 患者と NVAF 患者で大きな違いはない。また、NVAF 患者でも VTE 患者でも本薬からワルファリンに切り替える場合に、PT-INR が目標治療域にコントロールされるまで抗凝固作用を適切に維持する必要があるという点では同じであるとの申請者の説明も踏まえると、ワルファリンが治療域に達するまで本薬の投与を継続するが、出血のリスクも考慮し本薬の用量を通常用量の半量とすることとした NVAF 患者に対する切替え方法を、VTE 患者にも適用することも可能であると考える。NVAF 患者と同様に「PT-INR が 2.0 以上で安定するまでは」との記載については、「PT-INR が治療域の下限を超えるまでは」とすることがより適切と考える。一方、Hokusai VTE 試験における本薬からワルファリンへの切替えに関する規定のうち、盲検を維持しながらの切替えという制限を伴った規定については、通常の臨床実態で想定される切替え方法とは大きく異なっており、申請者の主張のとおり推奨することは適切ではないものの、PT-INR が 2.0～3.0 に到達するまで低分子量ヘパリン（国内では UFH）又はフォンダパリヌクスを併用する規定については、当該方法で切り替えたときに有効性及び安全性に大きな問題は認められていないことを踏まえると、PT-INR が 2.0 に到達するまで UFH を併用する切替え方法を、本薬からワルファリンへの切替え方法の一つとして推奨することは可能と考える。したがって、患者の状況に応じて選択できるよう、当該切替え方法についても、添付文書において ENGAGE AF-TIMI 48 試験での規定に基づく切替え方法と同列に記載することが適切と考える。なお、上述のとおり、VTE 患者において NVAF 患者と同じ切替え方法を適用することは可能と考えることから、Hokusai VTE 試験での切替え方法も同様に NVAF 患者でも適用可

能であると考える。

ワルファリンから本薬への切替え方法については、Hokusai VTE 試験では情報が得られていない。しかしながら、VTE 患者でも NVAF 患者でもワルファリンから本薬に切り替える場合に、抗凝固作用が過剰ならないよう、PT-INR が目標治療域の下限以下になった時点で本薬の投与を開始する必要があるという点では同じであると考えられ、NVAF 患者における検討結果（「（iii）【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】＜審査の概略＞（4）6）ワルファリンから本薬への切替えについて」の項参照）を踏まえると、VTE 患者においても NVAF 患者で問題のなかった切替え方法を用いることは可能であると考える。VTE 患者におけるワルファリンから本薬への切替え方法としては、NVAF 患者と同じ「ワルファリンから本剤に切り替える場合は、ワルファリンの投与を中止した後、PT-INR 等、血液凝固能検査を実施し、治療域の下限以下になったことを確認した後、可及的速やかに本剤の投与を開始すること。」以外に現時点で注意喚起できる方法はないが、VTE 患者において、当該方法によりワルファリンから本薬へ切り替えた時の安全性及び有効性の情報は得られていないため、承認後には切替えに関する情報収集が必要と考える。

本薬とワルファリンの切替え方法の詳細については、専門協議の議論を踏まえ、最終的に判断したい。

8）凝血異常を伴う肝疾患患者について

機構は、以下のように考える。「（iii）【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】＜審査の概略＞（4）10）凝血異常を伴う肝疾患患者について」の項で検討したとおり、申請者は、凝血異常を伴う肝疾患患者に関して、本剤の販売開始以降、現在までに本剤の安全性上の問題を明確に示唆する情報は得られていないと説明しているが、十分な安全性情報が得られていない状況でもあると考える。凝血異常のない肝機能障害患者を本剤の投与対象外とする必要はないものの、VTE 患者における用量は既承認用量よりも高いこと、VTE 患者への本薬の投与期間は既承認の下肢整形外科手術施行患者よりも長いこと、既承認効能・効果とは異なり外来での投与となることから、肝疾患が進行性の患者に対する既承認時の注意喚起等が、本申請の対象患者でも十分であるとは言い難い。本薬は、出血に関連する安全性の懸念がある薬剤であること、Hokusai VTE 試験では凝血異常を伴う肝疾患を有する患者を除外しており、安全性に関する情報は得られていないこと、凝血異常を伴う肝疾患患者では肝障害の進行により出血リスクがさらに増大する可能性があることを踏まえると、凝血異常を伴う肝疾患患者は、本薬の投与を禁忌とすることが適切と判断した。凝血異常を伴う肝疾患患者への投与の可否については、専門協議の議論を踏まえ、最終的に判断したい。

9）間質性肺炎について

機構は、Hokusai VTE 試験での間質性肺疾患の発現割合が、本薬群 0.4%（17/4118 例）、ワルファリン群 0.2%（7/4122 例）であったことについて、本薬の肺障害リスクを示唆するものではないのか、本剤の市販後の副作用の報告状況等も踏まえて説明し、添付文書における注意喚起の必要性を検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。Hokusai VTE 試験の on-treatment 期間中に発現した

MedDRA 標準検索式（以下、「SMQ」）で間質性肺疾患に該当する有害事象の発現割合は、ワルファリン群と比較し、本薬群でやや高い傾向が認められた。しかし、重篤な有害事象に該当する事象の発現被験者数は、本薬群 4 例、ワルファリン群 3 例であり、投与群間に差は認められなかった。本薬群の 4 例のうち、本薬が投与されていなかった 1 例[37]を除く 3 例の概略を以下に示す。

1 例目は、7[redacted]歳の日本人男性で、慢性閉塞性肺疾患と間質性肺疾患を合併していた。無作為割付後 25 日目に間質性肺炎の急性増悪と脱水が発現した（有害事象名：間質性肺疾患）。本薬の投与は中止され、酸素吸入とステロイド投与により被験者は回復した。外部専門家は、「間質性肺疾患を合併しており、間質性肺疾患であることが強く疑われる。」と評価している。間質性肺疾患の急性増悪は、臨床的に明らかな感染や心不全、肺塞栓症といった明確な原因がない場合にも起こり得ることが知られている。2 例目は、6[redacted]歳の米国人男性で、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺癌、口唇扁平上皮癌を合併していた。無作為割付後 229 日目に、口唇扁平上皮癌に対する放射線治療後に急性呼吸窮迫症候群を発症した（有害事象名：急性呼吸窮迫症候群）。放射線治療に伴う腫脹により挿管不可能であり、被験者は死亡した。外部専門家は、「放射線誘発性上気道閉塞であり、間質性肺疾患である可能性は低い。」と評価している。3 例目は、6[redacted]歳の米国人男性で、非小細胞肺癌を合併していた。無作為割付後 121 日目に進行性肺癌、声帯麻痺、骨転移と診断され、その 3 日後に進行性肺癌、呼吸窮迫、及び肺炎により死亡した（有害事象名：肺浸潤）。外部専門家は、「癌の亜急性イベントであり、間質性肺疾患の急性増悪とは一致しないため、間質性肺疾患である可能性は低く、肺癌の進行に続発したものである可能性が高い。」と評価している。

また、本薬のすべての臨床試験で発現した間質性肺疾患が疑われる有害事象について、盲検下で外部専門家による評価を受けた結果、most likely ILD（間質性肺炎が強く疑われる）と判定された事象が on-treatment 期間中に発現した被験者は 34 例であった。現時点で報告書は完成していないものの、20[redacted]年[redacted]月時点で、「34 例中 20 例で治験組入れ前に間質性肺疾患の既往があった。評価した 34 例には薬剤誘発性間質性肺疾患の明確なパターンは認められなかった。間質性肺疾患の原因又は増悪因子として知られるアミオダロンが併用された被験者は 34 例中 5 例であり、アミオダロンと本薬の併用によって薬剤誘発性間質性肺疾患のリスクが増大したことを示唆する所見は認められなかった。」との意見を得ている。

ENGAGE AF-TIMI 48 試験では、間質性肺疾患（SMQ）の発現割合に明らかな投与群間差は認められていない（本薬 30 mg 群 0.5%、本薬 60 mg 群 0.6%、ワルファリン群 0.6%）。ENGAGE AF-TIMI 48 試験は Hokusai VTE 試験よりも規模が大きく、投与期間も長かったことから、ENGAGE AF-TIMI 48 試験の結果を考慮すると、Hokusai VTE 試験で間質性肺疾患（SMQ）の発現割合がワルファリン群よりも本薬群に多く認められたのは偶発的なものであったと考える。本剤は、販売開始（2011 年 7 月）以降、約 155000 人の下肢整形外科手術施行患者に投与されたものの、間質性肺炎又は間質性肺疾患の副作用報告はない。

以上より、外部専門家の意見も含めて総合的に判断すると、Hokusai VTE 試験では本薬群に間質性肺疾患（SMQ）がやや多く発現したものの、肺障害リスクのシグナルであるとは考えにくく、添付文書において間質性肺疾患の発現に対する特段の注意喚起は不要と考える。

[37] 低分子量ヘパリン投与中に有害事象が発現し、死亡に至ったため、本薬は投与されていない。

機構は、以下のように考える。申請者の説明を踏まえると、本薬の肺障害リスクを明らかに示す結果は得られてないと判断できるため、現時点で間質性肺疾患の発現に関連する注意喚起を追加する必要はないと考えるが、製造販売後調査において、間質性肺疾患の副作用の発現状況に注意して情報収集する必要があると考える。

(5) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査について、以下のように説明した。VTE の治療及び再発抑制を目的として本剤を新規に使用した VTE（DVT 及び PE）患者（調査予定症例数 1000 例）を対象に、長期使用実態下での安全性及び有効性等に関する情報の検出又は確認を行うことを目的とした特定使用成績調査を 200 施設で実施する予定である。登録期間は 1 年間、標準的な観察期間は 1 年間とし、重点調査項目として出血性有害事象の発現状況を評価する予定である。

機構は、特定使用成績調査の目標症例数 1000 例の設定根拠について、重点的に情報収集すべき項目の発現割合等に基づいて説明し、投与量別（通常用量及び減量用量）の症例数、及び観察期間を 1 年と設定した妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。Hokusai VTE 試験において本薬を投与した日本人被験者数は 106 例と少ないことから、医薬品リスク管理計画（案）に規定している安全性検討事項（出血、肝機能障害、高度肝機能障害を有する患者、高度腎機能障害を有する患者、抗血小板薬 2 剤併用患者）について、市場への導入から短期間でできるだけ多くの患者で評価・検討し、その結果を速やかに医療現場へ提供することが重要と考える。2006 年に本邦で実施された肺塞栓症研究会の疫学調査から、DVT 及び PE 患者の年間発症数は、14674 例及び 7864 例と推計されている（Sakuma M et al. *Circ J*. 2009, 73:305-9）。PE 患者の約 6 割は、DVT を併発していることを考慮すると、VTE 患者数は年間 18000 例程度と推察されることから、登録期間 1 年間で収集可能な VTE 患者を 1000 例と設定した。なお、Hokusai VTE 試験より、「大出血又は臨床的に重要な出血」の発現割合を 8.5%と仮定した場合、1000 例の集積により±1.7%の精度（95%信頼区間）で推定が可能であり、VTE の再発割合を 3.2%と仮定した場合、1000 例の集積により±1.1%の精度（95%信頼区間）で推定が可能である。Hokusai VTE 試験の日本人部分集団において、用量を調整した症例の割合は、本薬群で 48.1%であった。使用実態下では、治験では除外基準に該当するような患者（併用薬、合併症等）にも使用されることから、添付文書（案）に記載の減量規定に合致する患者がより多くなる傾向にあると考え、本調査では、少なくとも半数以上（500 例以上）の患者が減量用量を投与されると見込んでいる。Hokusai VTE 試験の全体集団での症候性 VTE 再発の多くは無作為割付後 30 日以内に発現し、その後は、再発割合の上昇は緩やかとなった。すべての出血性イベントの発現数は、VTE 治療開始 1～2 週間後が多く、その後は徐々に減少した。これらの傾向は日本人部分集団でも同様であった。したがって、1 年間の観察期間を設けることで、有効性及び安全性関連イベントの発現状況を把握可能であると考えた。

機構は、以下のように考える。製造販売後調査において、使用実態下での出血関連有害事象全体の発現状況に加えて、事象の内訳や重症度、投与量及びリスクとなる背景因子との関係を検討できる情報を収集するとともに、適宜、安全対策を適切に行っていく必要があると考える。腎機

能障害患者、高齢患者、低体重患者、抗血小板薬併用患者といった背景因子を収集し、有効性及び安全性への影響について検討することは必須である。また、本邦の臨床現場においては、低体重の患者の割合は Hokusai VTE 試験での全体集団より高いと考えられることから、減量用量（30 mg 1 日 1 回）投与時の有効性及び安全性の情報は、減量用量選択の理由とされた患者の背景因子とともに収集することが重要である。用量調整が必要となる P-gp 阻害薬について、ベラパミル、キニジン及びエリスロマイシンは、Hokusai VTE 試験では併用した被験者が少なく、併用時の情報が限られていたこと、シクロスポリンは、Hokusai VTE 試験において併用禁止とされており、併用時の情報は得られていないことから、併用時の安全性及び有効性に関する情報を収集する必要がある。また、上記以外の P-gp 阻害作用を有する薬剤については、併用した際の有効性及び安全性に関する情報も限られていることから、併用時の本薬の投与量とともに情報収集する必要がある。

NSAIDs 併用患者に関する出血リスクも増加する懸念があることから、安全性の情報を収集する必要がある。また、初期治療（UFH 及びフォンダパリヌクス）から本剤への切替えに関し、初期治療の抗凝固薬の種類、投与量、投与期間、APTT の推移等の詳細、切替えのタイミング（初期治療投与中止時期と本剤投与開始時期）、切替え時及び切替え後の有効性及び安全性についての情報収集が重要と考える。ワルファリンから本薬への切替えに関する情報は得られていないことから、すでに VTE の治療及び再発予防としてワルファリンを投与されている患者等におけるワルファリンから本薬への切替えのタイミング、切替え時の PT-INR の推移、切替え時及び切替え後の有効性及び安全性についての情報収集が重要と考える。また、血栓除去、下大静脈フィルターの挿入、血栓溶解薬投与が行われた患者に対して、本剤を投与した患者がいた場合には、その患者における安全性に関する情報をもれなく収集することが重要と考える。

製造販売後調査等の詳細については、専門協議の議論も踏まえ、最終的に判断したい。

【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】

＜審査の概略＞

本剤の下肢整形外科手術患者に係る既承認用法・用量を変更する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請の根拠として、軽度腎機能障害（CL_{CR} 50 mL/min 以上 80 mL/min 以下）あるいは高度腎機能障害（CL_{CR} 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満）を有する人工膝関節全置換術、人工股関節全置換術又は股関節骨折手術施行患者を対象に国内で実施された無作為化非盲検並行群間比較試験 1 試験（日本 SRI DVT P3（DU176b-B-J306）試験）の成績が提出された。当該試験では、高度腎機能障害を有する患者 29 例に本薬 15 mg を 1 日 1 回経口投与、あるいは軽度腎機能障害を有する患者 30 例に本薬 30 mg を 1 日 1 回経口投与したときの安全性が検討された。また、高度腎機能障害を有する患者のうち CL_{CR} 20 mL/min 以上 30 mL/min 未満の患者 20 例は、参照群としてフォンダパリヌクス 1.5 mg を 1 日 1 回皮下投与され、安全性が検討された。

機構は、以下のように考える。下肢整形外科手術施行患者における VTE の発症抑制では、本薬は一次予防的に使用されるため、得られるベネフィットが出血等のリスクを上回ることが検証されている範囲で本薬を使用することが基本である。したがって、有効性が検証されていない用量の投与を広く一般に推奨するような、「必要に応じて減量する」といった用法・用量を規定することが適切とは判断できない。また、DU176b-B-J306 試験では有効性は検討されておらず、既承認時から現在に至るまで高度腎機能障害を有する患者で本薬を 15 mg 投与する用法・用量での有効性を検証した臨床試験成績は追加されていないことから、現時点では、当該試験成績が、既承認効能・効果における減量用量（15 mg 1 日 1 回）の位置付けを変更する根拠として十分とは判断できない。以上を踏まえて、下肢整形外科手術施行患者に係る既承認用法・用量を変更する申請の根拠が不足していると判断した。

Ⅲ．機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

現在調査中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

Ⅳ．総合評価

提出された資料から、本剤の 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、並びに VTE（DVT 及び PE）の治療及び再発抑制に関する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると、NVAF 及び VTE いずれの患者でも安全性は許容可能と考える。これまで NVAF 患者及び VTE 患者における抗凝固療法に標準的に用いられてきたワルファリンに比べ、薬効の発現が早く、他の薬剤や食物との相互作用が少ないこと等の特徴も考慮すると、本剤による出血リスクに対しては十分注意する必要はあるものの、既承認薬に加え、NVAF 患者及び VTE 患者に対する抗凝固療法の選択肢を増やす本剤が臨床現場に提供されることに意義があると考える。本剤は、個々の患者において患者背景を踏まえて適用の是非を十分に検討した上で、適切なリスク管理下で投与を行う必要があるため、本剤投与中の安全性を高めるための具体的な注意喚起の内容及び情報提供については、専門協議の議論も踏まえ、引き続き検討したい。また、減量対象及び減量投与時の有効性と安全性、本剤投与時の出血リスク、腎機能障害患者、高齢患者、低体重患者における安全性等については、承認後の適切な情報収集が必要であると考える。専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告（2）

平成 26 年 8 月 19 日

Ⅰ．申請品目

［販　売　名］　①リクシアナ錠 15 mg、同錠 30 mg、②リクシアナ錠 60 mg
［一　般　名］　エドキサバントシル酸塩水和物
［申　請　者］　第一三共株式会社
［申請年月日］　平成 25 年 12 月 19 日

Ⅱ．審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により指名した。

【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】

1. 本薬の臨床的位置付けについて

機構は、ワルファリンに劣らないエドキサバントシル酸塩水和物（以下、「本薬」）の有効性及び安全性が示された ENGAGE AF-TIMI 48 試験、及びその日本人部分集団の成績を踏まえると、本薬を日本人の非弁膜症性心房細動（以下、「NVAF」）患者に用いることは可能であり、近年承認された新規経口抗凝固薬と同様の位置付けで、NVAF 患者における抗凝固療法の 1 つの選択肢として医療現場に提供することは妥当と判断した。専門委員より、機構の判断は妥当との意見、本薬の薬効をモニターする適切な指標がないことについての注意喚起は重要であるとの意見等が出され、機構の判断は、専門委員により支持された。

2. 用法・用量について

（1）通常用法・用量について

機構は、ENGAGE AF-TIMI 48 試験の結果、脳卒中又は全身性塞栓症の発症抑制に関してワルファリンに対する本薬 60 mg 1 日 1 回（用量調整因子のいずれかを有する場合は 30 mg 1 日 1 回に減量）の非劣性が検証されたこと、本薬 60 mg 群でワルファリン群を明らかに上回る出血リスクは認められていないこと、ENGAGE AF-TIMI 48 試験全体とその日本人部分集団の成績の一貫性が認められると判断できたことから、本薬は、通常 60 mg を 1 日 1 回投与することが妥当と判断した。専門委員より、機構の判断は妥当との意見、本薬の血漿中濃度の消失半減期が約 8 時間であることを踏まえると、1 日 1 回投与という用法の妥当性に疑問があり、また、服薬を忘れたときに抗凝固能の低下も懸念されるとの意見が出された。機構は、本剤の用法は、消失半減期のみから説明されるものではなく、下肢整形外科手術施行患者を対象とした海外臨床試験において、1 日用量が同一の場合、本薬 1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与で静脈血栓塞栓症（以下、「VTE」）発症抑制効果と出血性イベント発現率に明確な差がなかったこと、NVAF 患者を対象とした海外

臨床試験において、すべての出血性イベントの発現割合が 1 日 2 回投与群はワルファリン群より高く、1 日 1 回投与群ではワルファリン群より低かったこと等を踏まえて、検証試験である ENGAGE AF-TIMI 48 試験の用法として 1 日 1 回が選択され、当該試験において、本薬 60 mg 1 日 1 回によりワルファリンに劣らない有効性が示されていることから、1 日 1 回であっても有効性は期待できる旨説明した。また、飲み忘れ時の対処は、添付文書の「重要な基本的注意」の項で注意喚起が設定されており、医療従事者向け資材、患者向け資材も利用して周知する旨説明し、機構の判断は、最終的に専門委員により支持された。

(2) 減量用量について

ENGAGE AF-TIMI 48 試験における用量調整因子を有する部分集団の被験者数は有効性及び安全性を十分検討できる規模ではないものの、それぞれの部分集団での有効性及び安全性は、いずれも試験全体の成績と大きく矛盾しないとした機構の判断、本薬を臨床現場に提供する際には、有効性及び安全性を検証した ENGAGE AF-TIMI 48 試験と同様の減量規定を設けることが適切とした機構の判断等は、専門委員により支持された。

(3) P 糖たん白阻害剤の規定について

機構は、ENGAGE AF-TIMI 48 試験の成績を踏まえ、NVAF 患者で本薬をベラパミル又はキニジンと併用する場合には、当該試験の規定どおりに本薬を 30 mg に減量することが妥当と判断した。エリスロマイシン及びシクロスポリンについては、併用時の本薬の曝露量の増加が、ベラパミル又はキニジンとの併用投与と同程度若しくは大きいことが薬物相互作用試験で示されていることから、ベラパミルやキニジンと同様に本薬と併用する際には本薬を 30 mg に減量することが妥当と判断した。また、アミオダロンについては、薬物相互作用試験における本薬の曝露量の増加の程度から、本薬の減量を規定することはできないが、患者の状態や背景によっては、本薬と併用しないことや併用時には本薬を減量することも考慮すべきと判断した。さらに、これら以外の P 糖たん白（以下、「P-gp」）阻害剤については、本薬との併用時の本薬の曝露量に関するデータが得られておらず、本薬を 30 mg に減量することが適切とは判断できないものの、併用により本薬の曝露量が増加することは想定されることから、アミオダロンと同様の注意喚起をすることが適切と判断した。

専門委員より、機構の判断は妥当との意見、心房細動患者で頻用されるジルチアゼムとの併用についても慎重な対応を求めたいとの意見等が出された。機構は、ジルチアゼムについて、患者の背景によっては、本薬と併用しないことや併用時には本薬を減量することを考慮する P-gp 阻害剤の 1 つとして薬剤名を「併用注意」の項に明記する旨説明し、機構の判断は、専門委員により支持された。

機構は、添付文書の「併用注意」の項において、キニジン、ベラパミル、エリスロマイシン又はシクロスポリンを併用する場合には、30 mg を 1 日 1 回経口投与すること、及びこれら以外の P-gp 阻害剤については、薬剤名にジルチアゼムを明記した上で、患者の状態や背景によっては、本薬と併用しないこと、併用する場合には、30 mg 1 日 1 回投与にすることも考慮することを注意喚起するよう求め、申請者は適切に対応した。

（4）CL_{CR} 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の患者への投与及び減量用量について

機構は、ENGAGE AF-TIMI 48 試験では、無作為割付時に CL_{CR} 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満であった日本人患者に本薬 30 mg を投与したときの有効性はワルファリンに劣らないことが示唆され、出血リスクはワルファリンよりもやや高くなる可能性は否定できない結果であったこと、NVAF 患者に対する抗凝固療法は本邦の医療現場で長年にわたり行われてきており、抗凝固療法施行時の出血リスク及び出血の評価に精通した医師が本薬を使用することが想定されることから、当該患者では個々の患者の背景も踏まえて本薬投与の適否を慎重に判断する必要があり、投与可能と判断された場合は、本薬 30 mg を慎重に投与することが妥当と判断した。また、CL_{CR} 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の被験者に本薬 15 mg を投与したときに臨床的に意義のある有効性が得られることが想定できず、患者に出血のリスクだけを負わせる可能性があることから、当該患者に本薬を 15 mg に減量して投与することは妥当ではないと判断した。以上の機構の判断に対し、専門委員より、機構の判断は妥当との意見、ENGAGE AF-TIMI 48 試験での対象は CL_{CR} 30 mL/min 以上の患者に限られていたこと、30 mg 投与では出血のリスクの増加、15 mg 投与では効果の不足が想定されることから、CL_{CR} 30 mL/min 未満の患者は禁忌とすべきであるとの意見、当該患者集団における有用性が確立するまでは重症腎不全例では本薬ではなくワルファリンの使用が好ましいとの意見、既承認効能を含め、効能ごとに禁忌の範囲が異なることやその理由をわかりやすく説明すべきとの意見等が出された。機構は、ENGAGE AF-TIMI 48 試験に組み入れられた無作為割付時の CL_{CR} が 30 mL/min 未満の患者における有効性及び安全性の成績をみる限り、CL_{CR} 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の患者においても、30 mg であれば臨床的に意義のある有効性が期待でき、出血リスクもワルファリンとの比較では許容できる程度であることが推定可能と判断した旨説明した。また、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項において、当該患者における有効性及び安全性は確立していないこと、本薬の投与が必要かつ適切であると考える患者にのみ慎重に投与するべきであることについて注意喚起している旨説明した上で、専門協議での議論を踏まえて、既承認効能と禁忌の範囲が異なることや理由について、添付文書や医療従事者向け資材等により医療現場に周知することを説明し、機構の判断は、最終的に専門委員により支持された。なお、専門委員より、添付文書（案）の「薬物動態」及び「臨床成績」の項には高度腎機能障害を有する NVAF 患者に 15 mg を投与した際の試験成績が記載されており、CL_{CR} 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の患者に 15 mg が投与可能であるとの誤解を招きかねないとの意見も出された。

機構は、CL_{CR} 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の患者に 15 mg が投与可能であるとの誤解を招かないよう、添付文書（案）の「薬物動態」及び「臨床成績」の項の高度腎機能障害を有する NVAF 患者を対象とした試験及び透析患者を対象とした試験の成績の記載を修正するよう求めた。申請者は、「薬物動態」及び「臨床成績」の項における高度腎機能障害を有する NVAF 患者を対象とした試験及び透析患者を対象とした試験の成績の記載は、15 mg が投与可能であるとの誤解を招かないよう修正すると回答し、機構は了承した。

以上の（1）～（4）の議論に加え、機構は、日本人の平均体重、既承認類薬の使用状況等から、「体重 60 kg 以下」という因子により減量用量である 30 mg が投与される患者は少数の特殊な集団ではなく、少なくとも日本の実臨床では主たる集団となると予測されることを踏まえると、安全性担保の観点からは、用法・用量を体重に応じた用量が明確になる表記とすることが妥当であると判

断した。

専門委員より、機構の判断は妥当との意見、体重 60 kg 以下の患者が体重以外の用量調整因子（腎機能低下や併用薬）を有していた場合の対応がわかりにくいとの意見が出された。機構は、体重 60 kg 以下の患者が体重以外の用量調整因子を有していた場合にも用量は 30 mg であることは用法・用量以外でも注意喚起した上で、用量調整に関する具体的な場合分けについて、わかりやすい図表等を作成し、医療従事者向け資材を用いて周知する旨説明し、機構の判断は、最終的に専門委員により支持された。

機構は、以上の議論を踏まえ、用法・用量及び「用法・用量に関連する使用上の注意」を以下のとおりとすることが妥当と判断した。

【用法・用量】

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。

［用法・用量に関連する使用上の注意］

（1）体重 60 kg を超える患者のうち、次のいずれかに該当する患者には、30 mg を 1 日 1 回経口投与すること。

1）キニジン硫酸塩水和物、ベラパミル塩酸塩、エリスロマイシン、シクロスポリンの併用

2）クレアチニンクリアランス 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下

（2）クレアチニンクリアランスが 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の患者では、本剤の血中濃度が上昇することが示唆されており、これらの患者における有効性及び安全性は確立していないので、本剤投与の適否を慎重に判断すること。投与する場合は、30 mg を 1 日 1 回経口投与すること。

3. 効能・効果について

本薬の有効性が検証された ENGAGE AF-TIMI 48 試験では、$CHADS_2$ スコアが 2 点以上の心房細動患者が対象とされていたものの、本邦においてワルファリンによる抗凝固療法が推奨あるいは考慮可能とされている NVAF 患者であれば、$CHADS_2$ スコア 2 点未満の患者も含め本薬の投与対象とすることが妥当とした機構の判断は、専門委員により支持された。

機構は、以上の議論も踏まえ、効能・効果は以下のとおりとすることが妥当と判断した。

【効能・効果】

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

4. 安全性について

（1）出血リスクについて

機構は、ENGAGE AF-TIMI 48 試験の成績を踏まえ、当該試験に組み入れられた患者の背景の範囲内では、本薬による出血リスクは臨床的に許容されるものと判断した。また、出血リスクについて添付文書（案）において適切に注意喚起されているが、実臨床では、臨床試験で対象とされなかっ

た多様な背景を有する患者にも本薬が投与されることを考慮し、製造販売後調査において出血事象の発現状況を情報収集する必要があると判断した。以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

(2) CL_{CR} 15 mL/min 未満の患者への投与について

機構は、ENGAGE AF-TIMI 48 試験の成績から、CL_{CR} が 15 mL/min 未満の患者でのベネフィットがリスクを上回っているとはいえないことから、CL_{CR} が 15 mL/min 未満である場合は、それまでの腎機能の観察等から一時的な低下であることが明らかな場合以外では本薬を投与するべきではなく、基本的に、「CL_{CR} 15 mL/min 未満の患者」を禁忌とすることが妥当と判断した。以上の機構の判断は、専門委員により支持された。また、当該患者を禁忌とするべきとの判断に至った理由について、使用経験がないことのみでなく、既承認効能と同様に、具体的に記載するべきとの意見も出された。

以上の議論を踏まえ、機構は、既承認効能での禁忌の理由の記載も考慮し、「腎不全（クレアチニンクリアランス 15 mL/min 未満）のある患者［使用経験がない。また、ベネフィットを上回る出血のリスクを生じるおそれがある。］」を禁忌とするよう求め、申請者は適切に対応した。

(3) 抗血小板薬との併用について

機構は、ENGAGE AF-TIMI 48 試験では、本薬 60 mg 群のうち抗血小板薬 2 剤を併用した部分集団における有効性及び安全性がワルファリンより劣る結果は示されていないが、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年間発現率は、少数例の結果ではあるものの、いずれも抗血小板薬 1 剤を併用した部分集団における年間発現率を上回っていたことから、添付文書の「重要な基本的注意」の項で「抗血小板薬 2 剤との併用時には、出血リスクが特に増大するおそれがあるため、本剤との併用についてはさらに慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、これらの薬剤と併用すること。」と追加で注意喚起する必要があると判断した。以上の機構の判断に対し、専門委員より、機構の判断は妥当との意見、抗血小板薬 2 剤併用時の情報は十分ではないものの、抗血小板薬 2 剤併用により出血リスクが増加することが想定されるため、抗血小板薬 2 剤との併用が必要な場合は、プロトロンビン時間国際標準比（以下、「PT-INR」）でモニターでき、中和薬があるワルファリンの使用を勧告するべきであるとの意見等が出された。機構は、実臨床では、本薬投与中に経皮的冠動脈インターベンション（PCI）が適用される等、抗血小板薬 2 剤と併用せざるを得ない場合も想定されるが、その場合に本薬の投与を中止すべきか、抗血小板薬 1 剤のみを併用すべきか等を判断できるようなデータもないことから、本薬と抗血小板薬 2 剤との併用を禁止することが妥当とは判断できないことを説明した。その上で、本薬と抗血小板薬 2 剤が安易に併用されることがないよう周知するとともに、製造販売後調査において、抗血小板薬 2 剤併用時の出血リスクを適宜評価し、注意喚起を見直す方策をとる旨説明し、機構の判断は、最終的に専門委員により支持された。

機構は、添付文書の「重要な基本的注意」の項に「抗血小板剤 2 剤との併用時には、出血リスクが特に増大するおそれがあるため、本剤との併用についてはさらに慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、これらの薬剤と併用すること。」と追記するよう求め、申請者は適切に対応した。

(4) ワルファリンから本薬への切替えについて

ENGAGE AF-TIMI 48 試験の成績等から、申請者が設定したワルファリンから本薬への切替え方法「ワルファリンの投与を中止した後、PT-INR 等、血液凝固能検査を実施し、治療域の下限以下になったことを確認した後、可及的速やかに本剤の投与を開始すること。」を添付文書において注意喚起することは妥当であるとした機構の判断は、専門委員により支持された。

(5) 本薬からワルファリンへの切替えについて

ENGAGE AF-TIMI 48 試験の規定に基づき、添付文書において、「本剤からワルファリンに切り替える場合は、抗凝固作用が維持されるよう注意し、PT-INR が治療域の下限を超えるまでは、本剤 30 mg を投与している患者では 15 mg 1 日 1 回とワルファリン、60 mg を投与している患者では 30 mg 1 日 1 回とワルファリンを併用投与すること。なお、本剤の投与終了後 24 時間を経過するまでは、PT-INR はワルファリンの抗凝固作用を正確に反映しないため、PT-INR は本剤の次回投与直前に測定する必要がある。」と注意喚起することが適切とした機構の判断は、専門委員により支持された。

機構は、添付文書の「重要な基本的注意」の項において上記のとおり注意喚起するよう求め、申請者は適切に対応した。

(6) 他の抗凝固薬から本薬への切替えについて

ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩、リバーロキサバン、アピキサバン等から本薬への切替え方法について、現時点では添付文書の「重要な基本的注意」の項において、申請者が提案したように「他の抗凝固薬（ワルファリン及び未分画ヘパリン以外）から本剤へ切り替える場合は、次回の投与が予定される時間から本剤の投与を開始すること。」と規定することが妥当とした機構の判断は、専門委員により支持された。

(7) 手術や侵襲的処置を行う場合の本薬の中止について

手術や侵襲的処置を行う場合の本薬の中止に関して、添付文書の「重要な基本的注意」の項において「本剤の投与中に手術や侵襲的処置を行う場合、本剤の投与後 24 時間以上経過した後に行うことが望ましい。手術や侵襲的処置の開始を遅らせることができない場合は、緊急性と出血リスクを評価すること。本剤の投与再開は、手術や侵襲的処置後、患者の臨床状態に問題がなく出血がないことを確認してから、可及的速やかに行うこと。」と注意喚起することは妥当であり、手術や侵襲的処置の内容及び患者の状態に応じて、本薬の投与中止後は代替療法（ヘパリン等）の使用を考慮する旨の注意喚起も併せて行う必要があるとした機構の判断は、専門委員により支持された。

機構は、添付文書の「重要な基本的注意」の項における上記の記載に「なお、必要に応じて代替療法（ヘパリン等）の使用を考慮すること。」と追記するよう求め、申請者は適切に対応した。

(8) 凝血異常を伴う肝疾患患者への投与について

NVAF 患者への本薬の投与については既承認の下肢整形外科手術施行患者よりも投与期間が長く投与量も多いこと、既承認効能とは異なり外来での投与となること等を踏まえると、凝血異常を伴う肝疾患を合併した NVAF 患者を禁忌とすることが適切とした機構の判断に対し、専門委員よ

り、機構の判断は妥当との意見、類薬と同様に肝疾患患者に関する禁忌の範囲を肝硬変の重症度分類（Child-Pugh 分類等）で具体的に示すことが望ましいとの意見が出された。機構は、本薬の場合は、Child-Pugh 分類の悪化により曝露量の上昇が認められるといったことではなく、凝血異常を伴う肝疾患を合併した患者では出血のリスクが増大するおそれがあることから禁忌とすることが適切と判断したため、肝硬変の重症度分類（Child-Pugh 分類等）により禁忌の範囲を設定することは難しい旨説明し、機構の判断は、最終的に専門委員により支持された。

機構は、「凝血異常を伴う肝疾患の患者」を禁忌とするよう求め、申請者は適切に対応した。

5. 医薬品リスク管理計画について

機構は、審査報告（1）の「4.（iii）【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】＜審査の概略＞（5）製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、製造販売後調査においては、臨床試験において十分に情報が収集できなかった以下の点を追加で検討すべきと考える。また、本薬の薬効あるいは出血リスクの推定に参考になり得る指標について、製造販売後も情報収集するとともに、有用な情報が得られれば適切に医療現場に提供する体制を整える必要があると考える。

- 出血関連有害事象の発現率、事象の内訳、重症度、発現時の本薬の投与量、出血事象が発現した患者の背景因子
- 腎機能障害患者、高齢患者、低体重患者、抗血小板薬併用患者での有効性及び安全性
- 減量投与された理由、患者背景、減量投与時の有効性及び安全性
- 用量調整が必要となるベラパミル、キニジン、エリスロマイシン、シクロスポリンとの併用時の有効性及び安全性
- その他の P-gp 阻害剤（特に心房細動患者で頻用されるジルチアゼム、アミオダロン）との併用時の本薬の投与量、併用時の有効性及び安全性
- 非ステロイド性消炎鎮痛剤（以下、「NSAIDs」）との併用時の安全性
- 他の抗凝固薬からの切替え又は他の抗凝固薬への切替えの切替えタイミング、切替え時から切替え後の有効性及び安全性
- 手術又は侵襲的処置の際の本薬の中止時期、投与中止後又は再開後の有効性及び安全性
- 本剤投与中の凝固パラメータの変動（最終服薬から採血までの時間と併せて）

機構は、以上の点について製造販売後調査で検討するよう申請者に求め、申請者より適切な製造販売後調査の計画（案）（表 26 参照）が提出された。また、申請者は、本薬の薬効又は出血リスクの推定に参考になり得る指標について、製造販売後も情報収集し、有用な情報がある場合は適切に医療現場に提供すると回答した。

なお、上記の議論を踏まえた、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画については、「【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】5．医薬品リスク管理計画について」の項に示す。

表 26：特定使用成績調査（長期使用に関する調査）計画の骨子（案）

目的	使用実態下での安全性及び有効性等の適正使用情報の検出又は確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	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本薬を新規に使用した非弁膜症性心房細動患者
観察期間	2 年間
予定症例数	10000 例
重点調査項目	出血性有害事象、虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発現状況
主な調査項目	・患者背景 ・本剤の投与状況 ・抗凝固薬・抗血小板薬、その他の使用薬剤の投与状況 ・ワルファリンの切替え前後の PT-INR ・心房細動に対する非薬物療法、侵襲的手技（小手術を含む）の実施状況 ・イベント（脳卒中・全身性塞栓症等）及び有害事象（出血性有害事象を含む）の発現状況

【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. 本薬の臨床的位置付けについて

VTE の初期治療実施後に本薬を投与したとき、ワルファリンに劣らない本薬の有効性及び安全性が示された Hokusai VTE 試験の成績を踏まえ、本薬をワルファリンと同様、VTE の治療及び再発抑制を目的に初期治療後に投与する抗凝固薬と位置付けることは妥当とした機構の判断は、専門委員により支持された。

2. 用法・用量について

（1）通常用法・用量について

Hokusai VTE 試験の結果、症候性 VTE の再発抑制に関してワルファリン群に対する本薬 60 mg 1 日 1 回（用量調整因子を有する場合は 30 mg 1 日 1 回）群の非劣性が検証されたこと、安全性についても、本薬群でワルファリン群を明らかに上回る出血リスクは認められていないこと、Hokusai VTE 試験全体とその日本人部分集団の成績の一貫性が認められると判断できたことから、本薬は、通常 60 mg を 1 日 1 回投与することが妥当とした機構の判断は、専門委員により支持された。

（2）初期治療、及び初期治療から本薬への切替えについて

機構は、Hokusai VTE 試験において、日本人部分集団と全体集団では初期治療に用いた主な薬剤に違いがあったが、初期治療に用いた主な薬剤毎の有効性及び安全性の結果に大きな違いはなかったこと、限られた検討ではあるものの、日本人で初期治療に用いられた未分画ヘパリン（以下、「UFH」）から治験薬へ切り替えた被験者の多くが、規定どおり持続静注中止 4±1 時間後に本薬の投与を開始し、本薬の有効性及び安全性が示されたこと等を踏まえると、現時点では、初期治療の UFH から本薬への切替え方法として、Hokusai VTE 試験での規定と同様、持続静注中止 4±1 時間後に本薬の投与を開始することが妥当と判断した。また、UFH、低分子量ヘパリン、フォンダパリヌクスの抗凝固活性のプロファイルを考慮すると、初期治療として Hokusai VTE 試験では使用されなかったフォンダパリヌクスについて、Hokusai VTE 試験での低分子量ヘパリンの切替え方法と同様に次回投与時を切替えタイミングとすれば、使用可能と判断した。以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

機構は、添付文書の「重要な基本的注意」の項に「未分画ヘパリンから本剤へ切り替える場合は、持続静注中止 4±1 時間後に本剤の投与を開始すること。」と記載するよう求め、申請者は適切に対応した。

（3）減量用法・用量について

Hokusai VTE 試験における用量調整因子を有する部分集団の被験者数は限られているものの、当該部分集団における有効性及び安全性はいずれも試験全体の成績と大きく矛盾しないとした機構の判断、本薬を臨床現場に提供する際には、イベントの発現で有効性及び安全性を検証した Hokusai VTE 試験と同様の減量規定を設けることが適切とした機構の判断等は、専門委員により支持された。

（4）P-gp 阻害剤に関する規定について

機構は、Hokusai VTE 試験の成績を踏まえ、VTE 患者で本薬をベラパミル又はキニジンと併用する場合には、当該試験の規定どおりに本薬を 30 mg に減量することが妥当と判断した。エリスロマイシン及びシクロスポリンについては、併用時の本薬の曝露量の増加が、ベラパミル又はキニジンの併用投与と同程度若しくは大きいことが薬物相互作用試験で示されていることから、ベラパミルやキニジンと同様に本薬と併用する際には本薬を 30 mg に減量することが妥当と判断した。また、アミオダロンについては、薬物相互作用試験における本薬の曝露量の増加の程度から、本薬の減量を規定することはできないが、患者の状態や背景によっては、本薬と併用しないことや併用する場合には本薬を減量することも考慮すべきと判断した。さらに、これら以外の P-gp 阻害剤については、本薬との併用時の本薬の曝露量に関するデータが得られておらず、本薬を 30 mg に減量することが適切とは判断できないものの、併用により本薬の曝露量が増加することは想定されることから、アミオダロンと同様の注意喚起をすることが適切と判断した。以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

機構は、添付文書の「併用注意」の項に、キニジン、ベラパミル、エリスロマイシン又はシクロスポリンを併用する場合には、30 mg を 1 日 1 回経口投与すること、及びこれら以外の P-gp 阻害剤については、患者の状態や背景によっては、本薬と併用しないことや併用する場合には、30 mg 1 日 1 回経口投与にすることも考慮することを注意喚起するよう求め、申請者は適切に対応した。

（5）CL_{CR} 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の患者への投与及び減量用量について

機構は、Hokusai VTE 試験では本薬投与開始時に CL_{CR} が 30 mL/min 未満であった VTE 患者は除外されており、腎機能障害のある患者では、腎機能障害のない患者より出血リスクが高まる可能性を考慮する必要があると考えるが、VTE 患者と同様に、ワルファリンによる抗凝固療法が通常治療として確立している NVAF 患者では、CL_{CR} 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の患者に対する本薬の用量として 30 mg が適切と考えられることや、本薬に求められる有効性及び安全性が急性期を過ぎた VTE 患者と NVAF 患者で大きく異ならないと考えられること等を踏まえ、現時点では、患者ごとに本薬の投与の可否を慎重に判断した上で、CL_{CR} 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満であっても本薬の投与が可能と医師が判断した患者には本薬 30 mg を投与するよう注意喚起し、承認後に情報収集を行うことが適切と判断した。専門協議では、「【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】2.（4）CL_{CR} 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の患者への投与及び減量用量について」の項での議論と同様の議論があり、機構の判断は、最終的に専門委員により支持された。

以上の（1）～（5）に加え、「【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】2. 用法・用量について」の項での議論も踏まえ、VTE 患者の用法・用量は NVAF 患者と同一の用法・用量にすることが妥当とした機構の判断は、最終的に専門委員により支持された。

以上の議論を踏まえ、機構は、用法・用量及び添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」を以下のとおりとすることが妥当であると判断した。

【用法・用量】

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。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

（1）体重 60 kg を超える患者のうち、次のいずれかに該当する患者には、30 mg を 1 日 1 回経口投与すること。

1）キニジン硫酸塩水和物、ベラパミル塩酸塩、エリスロマイシン、シクロスポリンの併用

2）クレアチニンクリアランス 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下

（2）クレアチニンクリアランスが 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の患者では、本剤の血中濃度が上昇することが示唆されており、これらの患者における有効性及び安全性は確立していないので、本剤投与の適否を慎重に判断すること。投与する場合は、30 mg を 1 日 1 回経口投与すること。

3. 効能・効果について

機構は、Hokusai VTE 試験では、肺塞栓症（以下、「PE」）患者と急性症候性の近位部に血栓を有する中枢型深部静脈血栓症（以下、「DVT」）患者が対象とされ、末梢型 DVT 患者よりも重篤な病態である中枢型 DVT 患者において本薬の有効性が検証されたことから、末梢型 DVT 患者も本薬の投与対象に含めることは妥当であり、本薬の投与対象は、初期治療として UFH 等の抗凝固療法が実施された急性 PE 患者及び急性 DVT 患者であると判断した。また、ワルファリンと同様、血行動態が安定した後であれば、Hokusai VTE 試験で除外された、血栓除去、下大静脈フィルターの挿入、血栓溶解薬投与を必要とする患者でも、本薬の投与は可能であると判断し、「2.（2）初期治療、及び初期治療から本薬への切替えについて」の項での議論も踏まえ、本薬の効能・効果及び添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」は以下のとおりとすることが妥当と判断した。以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

【効能・効果】

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

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

1. ショックや低血圧が遷延するような血行動態が不安定な患者又は血栓溶解剤の使用や血栓摘除術が必要な患者では、本剤は血行動態安定後に投与すること。［有効性及び安全性は確立していない。］
2. 本剤は急性期への適切な初期治療（ヘパリン投与等）がなされた後に投与すること。

4. 安全性について

（1）出血リスクについて

Hokusai VTE 試験の成績を踏まえ、本薬による出血リスクは臨床的に許容されるとした機構の判断、本薬投与時に注意すべき出血事象については、添付文書（案）において、適切に注意喚起され

ているとした機構の判断は、専門委員により支持された。

(2) CL_{CR} 15 mL/min 未満の患者への投与について

機構は、Hokusai VTE 試験の成績から、CL_{CR} が 15 mL/min 未満の患者でのベネフィットがリスクを上回っているとはいえないことから、CL_{CR} が 15 mL/min 未満である場合は、それまでの腎機能の観察等から一時的な低下であることが明らかな場合以外では本薬を投与するべきではなく、基本的に、「CL_{CR} 15 mL/min 未満の患者」を禁忌とすることが妥当と判断した。専門協議では、「【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】4. (2) CL_{CR} 15 mL/min 未満の患者への投与について」の項での議論と同様の議論があり、機構の判断は、最終的に専門委員により支持された。

以上の議論を踏まえ、機構は、「腎不全（クレアチニンクリアランス 15 mL/min 未満）のある患者［使用経験がない。また、ベネフィットを上回る出血のリスクが生じるおそれがある。］」を禁忌とするよう求め、申請者は適切に対応した。

(3) 抗血小板薬との併用について

機構は、Hokusai VTE 試験では、抗血小板薬 2 剤を併用した部分集団における有効性及び安全性がワルファリンより劣る結果は示されていないが、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割合は、少数例の結果ではあるものの、いずれも抗血小板薬 1 剤を併用した部分集団における発現割合を上回っていたことから、添付文書の「重要な基本的注意」の項で「抗血小板薬 2 剤との併用時には、出血リスクが特に増大するおそれがあるため、本剤との併用についてはさらに慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、これらの薬剤と併用すること。」と追加で注意喚起する必要があると判断した。以上の機構の判断について、専門協議では、「【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】4. (3) 抗血小板薬との併用について」の項での議論と同じ議論があり、機構の判断は、最終的に専門委員により支持された。

機構は、添付文書の「重要な基本的注意」の項に「抗血小板剤 2 剤との併用時には、出血リスクが特に増大するおそれがあるため、本剤との併用についてはさらに慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、これらの薬剤と併用すること。」と追記するよう求め、申請者は適切に対応した。

(4) NSAIDs との併用について

Hokusai VTE 試験及び ENGAGE AF-TIMI 48 試験において、本薬と NSAIDs の併用によって出血リスクが高くなる結果が認められたこと等を踏まえ、添付文書の「重要な基本的注意」の項において、本薬と NSAIDs との併用療法を必要とする患者では、併用により出血リスクが増大することを踏まえて、本薬との併用を開始する前にリスクとベネフィットを考慮して併用の可否を慎重に判断することの必要性を注意喚起する必要があるとした機構の判断は、専門委員により支持された。

以上を踏まえ、機構は、添付文書の「重要な基本的注意」の項に本薬と NSAIDs との併用に関する注意喚起を追記するよう求めた。申請者は、添付文書の「重要な基本的注意」の項に「非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用により、出血リスクが増大するおそれがあるので、注意すること。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塞栓症の発症抑制及び静脈血栓塞栓症（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対し本剤を用いる場合は、これらの薬剤と本剤の併用については、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断すること。」と追記する旨回答し、機構は了承した。

(5) 本薬とワルファリンの切替えについて

機構は、本薬からワルファリンへの切替えの際に、適切に抗凝固作用を維持しつつ、必要以上に出血のリスクが上昇しないようにする必要があるという点では、VTE 患者と NVAF 患者は同じであるとの申請者の説明も踏まえ、VTE 患者にも NVAF 患者における切替え方法を適用することは可能と判断した。また、Hokusai VTE 試験の成績等に基づき、本薬からワルファリンへの切替え方法の一つとして、PT-INR 2.0 に到達するまで UFH を併用するという切り替え方法を添付文書に記載することが適切と判断した。一方、VTE 患者におけるワルファリンから本薬への切替え方法としては、NVAF 患者と同様の「ワルファリンから本剤に切り替える場合は、ワルファリンの投与を中止した後、PT-INR 等、血液凝固能検査を実施し、治療域の下限以下になったことを確認した後、可及的速やかに本剤の投与を開始すること。」という方法以外に推奨できる方法はないが、VTE 患者において、当該方法によりワルファリンから本薬へ切り替えた時の安全性及び有効性の情報は得られていないため、承認後の情報収集が必要と判断した。以上の機構の判断は、専門委員により支持された。機構は、添付文書の「重要な基本的注意」の項における本薬からワルファリンへの切替えに関する記載に「もしくは、本剤の投与終了後、PT-INR が治療域の下限を超えるまでは、ワルファリンと非経口抗凝固剤（ヘパリン等）を併用投与すること。」と追記するよう求め、申請者は適切に対応した。

(6) 凝血異常を伴う肝疾患患者への投与について

機構は、VTE 患者への本薬の投与については、既承認の下肢整形外科手術施行患者よりも投与期間が長く投与量も多いこと、既承認効能とは異なり外来での投与となること等を踏まえると、凝血異常を伴う肝疾患を合併した VTE 患者は禁忌とすることが適切と判断した。専門協議では「【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】4. (8) 凝血異常を伴う肝疾患患者への投与について」の項での議論と同様の議論があり、機構の判断は、最終的に専門委員により支持された。

機構は、「凝血異常を伴う肝疾患の患者」を禁忌とするよう求め、申請者は適切に対応した。

5. 医薬品リスク管理計画について

機構は、審査報告（1）の「4.（iii）【静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺塞栓症）の治療及び再発抑制】＜審査の概略＞（5）製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、製造販売後調査においては、臨床試験において十分に情報収集できなかった以下の点を追加で検討すべきと考える。また、本薬の薬効あるいは出血リスクの推定に、参考になり得る指標について、製造販売後も情報収集するとともに、有用な情報が得られれば適切に医療現場に提供する体制を整える必要があると考える。

・ 出血関連有害事象の発現率、事象の内訳、重症度、発現時の本薬の投与量、出血事象が発現し

た患者の背景因子

- 腎機能障害患者、高齢患者、低体重患者、抗血小板薬併用患者での有効性及び安全性
- 減量投与された理由、患者背景、減量投与時の有効性及び安全性
- 用量調整が必要となるベラパミル、キニジン、エリスロマイシン、シクロスポリンとの併用時の有効性及び安全性
- その他の P-gp 阻害剤との併用時の本薬の投与量、併用時の有効性及び安全性
- NSAIDs との併用時の安全性
- 初期治療としての抗凝固薬の種類、投与量や投与期間等の詳細、APTT の推移、切替えのタイミング（初期治療投与中止時期と本剤投与開始時期）、切替え時及び切替え後の有効性及び安全性
- ワルファリンからの切替えタイミング、PT-INR の推移、切替え時及び切替え後の有効性及び安全性
- 他の抗凝固薬からの切替え又は他の抗凝固薬への切替えの切替えタイミング、切替え時から切替え後の有効性及び安全性
- 手術又は侵襲的処置の際の本薬の中止時期、投与中止後又は再開後の有効性及び安全性
- 本剤投与中の凝固パラメータの変動（最終服薬から採血までの時間と併せて）
- 血栓除去、下大静脈フィルターの挿入、血栓溶解薬投与が行われた患者での有効性及び安全性

機構は、以上の点について製造販売後調査で検討するよう申請者に求め、申請者より適切な製造販売後調査の計画（案）（表 27）が提出された。また、申請者は、本薬の薬効又は出血リスクの推定に参考になり得る指標について、製造販売後も情報収集し、有用な情報がある場合は適切に医療現場に提供すると回答した。

表 27：特定使用成績調査（長期使用に関する調査）計画の骨子（案）

目的	使用実態下における安全性及び有効性等に関する情報の検出又は確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	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本薬を新規に使用した患者
観察期間	1 年間
予定症例数	1500 例以上（登録期間中に 1500 例に到達した場合も、期間終了まで登録を継続する）
重点調査項目	出血性有害事象の発現状況
主な調査項目	・患者背景 ・本剤以外の VTE 治療薬剤 ・ワルファリン切替え前後の PT-INR ・本剤の投与状況 ・使用薬剤の投与状況（VTE 治療薬剤を除く） ・VTE に対する非薬物療法・侵襲的手技（小手術を含む）の実施状況 ・VTE の再発及び有害事象（出血性有害事象を含む）の発現状況

機構は、「【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】5. 医薬品リスク管理計画について」の項における議論、及び上記の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画について、表 28 のとおり、安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること並びに表 29 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施する

ことが適切と判断し、申請者より、表 28 及び表 29 を踏まえた医薬品リスク管理計画（案）が提出された。

表 28：医薬品リスク管理計画における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・出血 ・抗血小板剤・非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用	・肝機能障害 ・間質性肺炎 ・P-gp 阻害剤との併用 ・脊椎・硬膜外麻酔又は腰椎穿刺等との併用	・抗血小板剤 2 剤併用療法施行患者での安全性 ・肝機能障害患者での安全性 ・腎機能障害患者での安全性 ・低体重患者での安全性 ・他の抗凝固薬との切替え時の安全性
有効性に関する検討事項		
・使用実態下における有効性		

表 29：医薬品リスク管理計画における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・長期使用に関する特定使用成績調査	・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材、患者向け資材の作成及び配布

Ⅲ．審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。（下線部変更）

頁	行	訂正前	訂正後
67	39	「非中枢神経系塞栓症」	「全身性塞栓症」
71	16	ワルファリン群に比べて本薬群で	ワルファリン群に比べて本薬 60 mg 群で
71	21	ワルファリン群より本薬群で	ワルファリン群より本薬 60 mg 群で
71	29	ワルファリン群に比べて本薬群で	ワルファリン群に比べて本薬 60 mg 群で
101	9～10	静注薬による急性期治療後の患者が組み入れられているため、	静注薬による急性期治療後の患者に本薬又はワルファリンが投与されているため、

Ⅳ．機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1．適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2．GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-1、5.3.5.1-5、5.3.5.1-6）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

・治験実施計画書からの逸脱（治験薬の投与量に係る規定の不遵守、有害事象の報告に係る規定の不遵守及び併用禁止薬に係る規定の不遵守）
・治験参加の継続について被験者の意思に影響を与える情報を被験者に提供し治験継続の意思を確認したことが、一部の被験者において文書に記録されていなかった
・再検査の実施にあたり被験者に情報を提供し治験継続の意思を確認したことが、一部の被験者において文書で記録されていなかった

Ⅴ．総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、①リクシアナ錠 15 mg、同錠 30 mg、及び②リクシアナ錠 60 mg における効能・効果及び用法・用量を以下のとおり整備した上で、承認して差し支えないと判断する。なお、今回追加する効能・効果及び用法・用量に対する再審査期間は既承認効能・効果等の残余期間（平成 31 年 4 月 21 日まで*）と設定することが適切と判断する。

［効能・効果］　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
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

（下線部追加）

②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

（下線部今回申請）

［用法・用量］　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
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。
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
通常、成人には、エドキサバンとして 30 mg を 1 日 1 回経口投与する。

（下線部追加）

②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。

（下線部今回申請）

*薬事分科会上程時に訂正（訂正前：4 月 23 日まで）