## 2.2 緒言

深部静脈血栓症（DVT）は、頸部・上下肢静脈、上下大静脈、骨盤内静脈等の深部静脈に血栓が生じた状態をいう。このうち、下肢及び骨盤内深部静脈は、深部静脈血栓症の好発部位であり、同部に生じた血栓が遊離して静脈によって肺に運ばれ、肺動脈を閉塞することにより呼吸循環障害を生じると肺塞栓症（PE）となる。DVT と PE は連続した一つの病態であり、両者をあわせて「静脈血栓塞栓症」（VTE）と称する。VTE の発現頻度は、欧米と比較して国内では低いと考えられてきたが、生活様式の欧米化及び高齢者の増加による発生リスクの増大、並びに医療従事者側における認識の向上、診断技術の進歩に伴い、その患者数は増加している[1)]。更にエコノミークラス症候群と称される旅行者血栓症の日本人患者[2)]や、国内での自然災害発生時における PE 発症数の増加[3,4)]も報告され、このような事象がマスメディアに取り上げられたこともあり、VTE に対する社会的関心も高まっている。

静脈血栓の形成には、Virchow の 3 成因にあたる静脈壁障害、血液凝固能亢進及び血液停滞が関与すると考えられており、これら 3 つの因子が 種々の程度に重なって、DVT を生ずる。先天性凝固異常、手術、出産、外傷、癌、長期臥床などが誘因となることが多い。PE の多くは、下肢及び骨盤の DVT に伴って形成した血栓が遊離し、DVT の二次性合併症として発症する。

急性 PE については、国内で心筋梗塞よりも高い死亡率が報告されている[1)]。最近の国内疫学研究[5)]では、PE 又は DVT 発症後の死亡率は 16.6/100 患者年〔PE 患者（DVT の有無を問わない）：24.4/100 患者年、DVT のみの患者：13.6/100 患者年〕と高かった。また、この研究に登録された患者に対して、未分画ヘパリン又は低分子量ヘパリンの投与、血栓溶解療法、下大静脈フィルターの留置といった PE 又は DVT 発症後急性期の治療が積極的に行われ、さらに約 90%の患者がワルファリンを用いる抗凝固療法を受けていたにもかかわらず、VTE の再発率も 4.0/100 患者年と、国外疫学研究[6)]の成績と比較しても低くなかった。

このような疾患の重篤性から、PE 及びその原因となる DVT の治療及び再発抑制は、医療上重要である。抗凝固療法は、国内外のガイドライン[1,7)]の推奨内容のとおり、VTE（DVT 及び PE）の治療及び再発抑制の基本となるが、初期治療に用いる未分画ヘパリン及びフォンダパリヌクスナトリウム製剤以外では、日局ワルファリンカリウム錠しか承認されていない。ワルファリンは治療域が狭い上に薬物動態の個体間差の問題、並びに食事及び他の薬剤との相互作用の問題から適切な量を投与するためには、プロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）又はトロンボテストによるモニタリングが必要である。VTE の治療及び再発抑制において長期間抗凝固療法を行う上で、その煩雑さは問題であり、現在、幾つかの新規経口抗凝固薬が開発中である[8,9,10,11)]。

リバーロキサバンは経口投与が可能な新規の第Ｘa 因子阻害薬であり、非臨床薬物動態試験及び臨床薬理試験において経口投与時の高いバイオアベイラビリティ及び速やかな作用発現が示されている。チトクローム P450 に対する阻害及び誘導作用はなく、ワルファリンのような臨床的に問題となる薬物相互作用の可能性が低い。リバーロキサバンは、これまでに種々の血栓塞栓症の治療及び予防に関する臨床試験において、その有効性及び安全性が示されており、国内においては、2012 年 1 月 18 日に「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」の効能・効果に対して承認されている。

VTE の領域においては、リバーロキサバンは、国外では「下肢整形外科大手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制」に関する効能・効果に対して、20■ 年 ■月 ■ 日現在、欧州連合加盟の 28 ヵ国を含め、130 ヵ国で承認されている。VTE の治療及び再発抑制については、急性症候性 DVT 患者及び急性症候性 PE 患者を対象とした国外第Ⅲ相試験 2 試験で、急性症候性 DVT 患者を対象とした国外第Ⅱ相試験 2 試験の成績に基づいて設定された用法・用量のリバーロキサ

バン（DVT 又は PE 発症後の初期 3 週間は 15mg 1 日 2 回、その後は 20mg 1 日 1 回）の有効性及び安全性が、国外標準治療（目標 PT-INR を 2.0～3.0 とするワルファリン等のビタミン K 拮抗薬投与、及び初期治療期に最低 5 日間のエノキサパリン 1mg/kg 1 日 2 回皮下投与）を比較対照薬として検討された。国外第Ⅲ相試験 2 試験において、有効性主要評価項目である症候性 VTE の再発抑制効果に関して、リバーロキサバンの国外標準治療に対する非劣性が検証され、安全性についても遜色のない成績が得られた。また、DVT 又は PE 発症後 6～14 ヵ月間にわたり抗凝固療法を受けた患者を対象とした国外第Ⅲ相試験においても、症候性 VTE の再発抑制に関するプラセボに対する優越性が検証され、そのベネフィットに照らして許容できる安全性が確認された。国外では、これらの臨床試験成績に基づき、20■ 年 ■月 ■ 日現在、DVT 治療に関して 110 ヵ国以上、PE 治療に関して 70 ヵ国以上で承認されている。

国内においても、VTE の治療及び再発抑制に関して、リバーロキサバンによる抗凝固療法の医療上の意義は極めて高いと考えられたことから、外国臨床データの活用を前提とする臨床開発を行うこととした。急性症候性 DVT 患者及び急性症候性 PE 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験では、当該適応症における既承認薬及びワルファリン投与時の目標 PT-INR 等の国内標準治療の内容、初期治療期及びその後の VTE 再発抑制を主目的とする維持期において抗凝固療法に期待されるべきベネフィットとリスクのバランス、並びに日本人患者と白人患者の間におけるリバーロキサバン投与時の推定曝露量の違い等を考慮して、リバーロキサバンの用法・用量及び対照薬を選択した。有効性に関しては主要評価項目である VTE の再発だけでなく、画像診断に基づき血栓退縮効果及び血栓像悪化に対する抑制効果を有効性の副次的評価項目として評価し、安全性についても主要評価項目である「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイントも含め、多角的な評価を行った。

日本人の急性症候性 DVT 患者にリバーロキサバンを DVT 発症後の初期 3 週間は 10mg 又は 15mg 1 日 2 回、その後は 15mg 1 日 1 回を投与した場合、日本人の急性症候性 PE 患者にリバーロキサバンを PE 発症後の初期 3 週間は 15mg 1 日 2 回、その後は 15mg 1 日 1 回を投与した場合のいずれにおいても、国内標準治療〔目標 PT-INR を 1.5～2.5 とするワルファリン投与、及び初期治療期に最低 5 日間の未分画ヘパリン投与（活性化部分トロンボプラスチン時間：正常対照の 1.5～2.5 倍）〕と比較して同様の有効性と安全性を有することが示され、有効性及び安全性に関して、国内第Ⅲ相試験で認められたリバーロキサバンと標準治療の関係は、国外第Ⅲ相試験で認められたものと同様と判断された。

このように、国外臨床試験成績を含む臨床データパッケージから、「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」に対するリバーロキサバンの有用性が確認されたことから、以下に示す申請区分、効能・効果及び用法・用量にて、リバーロキサバンの承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

**表 2.2- 1 申請効能・効果及び用法・用量**

| | |
|---|---|
| 申請区分 | 医療用医薬品、新効能医薬品、新用量医薬品 |
| 販売名 | イグザレルト錠 10mg、イグザレルト錠 15mg |
| 一般名 | リバーロキサバン（JAN） |
| 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<br>● 深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制 |
| 用法・用量 | ● 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<br>通常、成人にはリバーロキサバンとして 15mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。なお、腎障害のある患者に対しては、腎機能の程度に応じて 10mg 1 日 1 回に減量する。<br>● 深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制<br>通常、成人には深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期 3 週間はリバーロキサバンとして 15mg を 1 日 2 回食後に経口投与し、その後は 15mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。 |

下線部：今回の承認事項一部変更承認申請における追加部分

## 2.2.1 参考文献

1) 安藤太三ら、Circ J 2009:Suppl. IV:1-68

2) Morio H et al., Circ J 2005:69:1297-1301

3) Watanabe H et al., Int J Cardiol 2008:129:152–154

4) Aoki T et al., Circ J 2013:77:490–493

5) Nakamura M et al., Circ J 2014:78:708-717

6) Verso M et al., Thromb Res 2012:130:369-373

7) Kearon C et al., CHEST 2012:141:e419S–e494S

8) Schulman S et al., N Engl J Med 2009:361:2342-2352

9) Büller HR et al., N Engl J Med 2013:369:1406-1415

10) Agnelli G et al., N Engl J Med 2013:368:699-708

11) ClinicalTrials.gov:A Study To Evaluate Safety And Efficacy Of Apixaban In Japanese Acute Deep Vein Thrombosis (DVT) And Pulmonary Embolism (PE) Patients