2.5 臨床に関する概括評価の目次

略語一覧 4

用語の定義 5

国内第Ⅲ相試験における投与群の名称 5

2.5.1 製品開発の根拠 6
2.5.1.1 薬理学的分類 6
2.5.1.2 科学的背景 7
2.5.1.3 リバーロキサバンの開発状況 8
2.5.1.4 静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制に関する臨床開発計画 9
2.5.1.4.1 国外における臨床開発計画 9
2.5.1.4.2 国内における臨床開発計画 12
2.5.1.5 規制当局によるガイダンス及び助言 13
2.5.1.5.1 医薬品[redacted] 15
2.5.1.5.2 医薬品[redacted] 16
2.5.1.5.3 医薬品[redacted] 18

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 21

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 23
2.5.3.1 VTE 患者における PK 及び PD 23
2.5.3.1.1 PK 23
2.5.3.1.2 PD 24
2.5.3.2 リバーロキサバンからワルファリンへ切り替えたときの PD 特性 24
2.5.3.3 薬物相互作用 25
2.5.3.4 QT 延長リスクの評価 26

2.5.4 有効性の概括評価 27
2.5.4.1 試験デザイン 27
2.5.4.1.1 試験デザインの概要 27
2.5.4.1.2 有効性主要評価項目の選定 28
2.5.4.1.3 予定投与期間 29
2.5.4.1.4 標準治療の選択 29
2.5.4.1.5 リバーロキサバンの用量設定 30
2.5.4.1.6 試験 11702-PE の用量確認解析 32

2.5.4.2 統計手法の概要 33
2.5.4.3 試験対象集団 36
2.5.4.3.1 被験者の内訳及び被験者特性 36
2.5.4.3.2 目標 PT-INR の達成 39
2.5.4.4 有効性の比較 40
2.5.4.4.1 有効性主要評価項目 40
2.5.4.4.1.1 試験 11702-DVT 40
2.5.4.4.1.2 試験 11702-PE 41
2.5.4.4.1.3 試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析 43
2.5.4.4.1.4 試験 11899 48
2.5.4.4.1.5 試験 14568 49
2.5.4.4.1.6 試験 15960 49
2.5.4.4.1.7 試験 14568 及び試験 15960 の統合解析 50
2.5.4.4.1.8 フォローアップ期間 50
2.5.4.4.2 有効性副次的評価項目 51
2.5.4.4.2.1 試験 11702-DVT 51
2.5.4.4.2.2 試験 11702-PE 52
2.5.4.4.2.3 試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析 52
2.5.4.4.2.4 試験 11899 55
2.5.4.4.2.5 試験 14568 55
2.5.4.4.2.6 試験 15960 56
2.5.4.4.2.7 試験 14568 と試験 15960 の統合解析 56
2.5.4.4.3 感度分析 61
2.5.4.4.4 部分集団解析 62
2.5.4.5 有効性の結論 66

2.5.5 安全性の概括評価 68
2.5.5.1 安全性解析対象集団及び曝露状況 68
2.5.5.1.1 安全性解析対象集団 68
2.5.5.1.2 曝露状況 69
2.5.5.2 安全性評価の概要 69
2.5.5.3 有害事象全般 70
2.5.5.3.1 治験薬投与下で発現した有害事象 73
2.5.5.3.2 死亡 73
2.5.5.3.3 重篤な有害事象 74
2.5.5.3.4 有害事象による治験薬の投与中止 74
2.5.5.3.5 特に注目する有害事象 75
2.5.5.3.5.1 出血事象 75

2.5.5.3.5.2　心血管事象 96
2.5.5.3.5.3　肝臓安全性 99
2.5.5.4　長期投与における安全性：ロールオーバー被験者の統合解析 106
2.5.5.5　特別な患者集団における安全性 106
2.5.5.5.1　内因性要因 106
2.5.5.5.2　外因性要因 109
2.5.5.5.3　薬物相互作用 110
2.5.5.6　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 110
2.5.5.7　依存性、乱用、過量投与 110
2.5.5.8　市販後データ 111
2.5.5.8.1　国内におけるデータ 111
2.5.5.8.2　国内外におけるデータ 112
2.5.5.9　安全性の結論 113

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 115
2.5.6.1　ベネフィット 115
2.5.6.2　リスク 115
2.5.6.3　ベネフィット・リスク 117
2.5.6.4　臨床的位置付け 118
2.5.6.5　推奨用法・用量 119
2.5.6.6　添付文書に関する事項 122
2.5.6.7　全体的な結論 129

2.5.7　参考文献 130

略語一覧

略語	英語名称	日本語名称
ACCP	American College of Chest Physicians	米国胸部疾患学会
ALT	alanine aminotransferase	アラニン・アミノトランスフェラーゼ
ASA	acetylsalicylic acid	アセチルサリチル酸
AUC	area under the curve	曲線下面積
BHC	Bayer HealthCare	-
BMI	body mass index	体格指数
CCDS	Company Core Data Sheet	企業中核データシート
CIAC	Central Independent Adjudication Committee	独立中央判定委員会
C_{max}	maximum drug concentration in plasma after single dose administration	単回投与後の最高血漿中濃度
CL_{CR}	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DVT	deep vein thrombosis	深部静脈血栓症
HEAC	Hepatic Event Assessment Committee	肝臓関連事象評価委員会
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
ITT	intention-to-treat	-
LMW	low molecular weight	低分子量
LMWH	low molecular weight heparin	低分子量ヘパリン
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
NSAID	nonsteroidal antiinflammatory drug	非ステロイド系解熱鎮痛消炎薬
NVAF	non-valvular atrial fibrillation	非弁膜症性心房細動
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PE	pulmonary embolism	肺塞栓症
P-gp	P-glycoprotein	P－糖たん白質
PP	per protocol	治験実施計画書に適合した
PT-INR	prothrombin time-international normalized ratio	プロトロンビン時間の国際標準比
RMP	Risk Management Plan	安全性監視計画
SAP	statistical analysis plan	統計解析計画
SMQ	Standard MedDRA query	MedDRA 標準検索式
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
TTR	time in therapeutic range	PT-INR が目標範囲内であった期間割合
UFH	unfractionated heparin	未分画ヘパリン
VKA	vitamin K antagonist	ビタミン K 拮抗薬
VTE	venous thromboembolism	静脈血栓塞栓症

用語の定義

用語	定義
治験薬投与下	無作為割り付けから投与終了後 2 日目まで（試験 11702-DVT、試験 11702-PE 及び両試験の統合解析、並びに試験 14568、試験 15960 及び両試験の統合解析） 治験薬投与開始から投与終了後 2 日目まで（試験 11899）
「投与中」	心血管事象について、無作為割り付けから治験薬投与終了後 1 日目まで
「投与終了後」	心血管事象について、治験薬投与終了後 2 日目から 30 日目まで（試験 11702-DVT、試験 11702-PE 及び両試験の統合解析、並びに試験 14568、試験 15960 及び両試験の 統合解析） 心血管事象について、治験薬投与終了後 2 日目以降（試験 11899）
on treatment	治験薬投与開始から投与終了後 2 日目まで（ITT on treatment）

国内第Ⅲ相試験における投与群の名称

試験	投与群の名称	投与群の説明
試験 14568	リバーロキサバン 10／15 群	最初の 21 日間 10mg1 日 2 回、22 日目以降 15mg 1 日 1 回
	リバーロキサバン 15／15 群	最初の 21 日間 15mg 1 日 2 回、22 日目以降 15mg 1 日 1 回
	リバーロキサバン全用量群	上記の 2 用量群の併合群
	UFH／ワルファリン群	UFH／ワルファリンを投与した対照薬群
試験 15960	リバーロキサバン群	最初の 21 日間 15mg 1 日 2 回、22 日目以降 15mg 1 日 1 回
	UFH／ワルファリン群	UFH／ワルファリンを投与した対照薬群
統合解析	リバーロキサバン 10／15 併合群	試験 14568 のリバーロキサバン 10／15 群
	リバーロキサバン 15／15 併合群	試験 14568 と試験 15960 のリバーロキサバン 15／15 群の併合群
	リバーロキサバン全用量併合群	試験 14568 のリバーロキサバン 10／15 群及びリバーロキサバン 15／15 群と試験 15960 のリバーロキサバン 15／15 群の併合群
	UFH／ワルファリン併合群	試験 14568 と試験 15960 の UFH／ワルファリンの投与群の併合群

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

リバーロキサバン（治験成分記号：BAY 59-7939）は、血栓によって生じる多様な疾患の予防・治療薬であり、現在、Bayer HealthCare（BHC）社と Janssen Research & Development 社（Johnson & Johnson 社グループ）により国際的な共同開発が行われている。

リバーロキサバンは、「下肢整形外科大手術施行患者における静脈血栓塞栓症（VTE）の発症抑制」に関する適応が、2008 年 9 月 15 日にカナダで承認されて以来、「非弁膜症性心房細動患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」及び「深部静脈血栓症（DVT）及び肺塞栓症（PE）の治療及び再発抑制／再発リスクの低減」の適応が、欧州連合加盟国及び米国等で承認されている。国内においても、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た（国内商品名：イグザレルト® 錠 10 mg及び同錠 15 mg）。

今回の承認事項一部変更承認申請（一変申請）における申請効能・効果は、「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」である。

2.5.1.1　薬理学的分類

リバーロキサバン〔治験成分記号：BAY 59-7939、JAN：リバーロキサバン、INN：rivaroxaban、化学名：5-クロロ-N-({(5S)-2-オキソ-3-[4-(3-オキソモルホリン-4-イル)フェニル]-1,3-オキサゾリジン-5-イル}メチル) チオフェン-2-カルボキサミド〕（図 2.5.1-1）は、BHC 社で合成された経口投与が可能な新規の第Ⅹa 因子の選択的な阻害薬である。リバーロキサバンは第Ⅹa 因子を選択的に阻害し、トロンビン産生を抑制することによって抗血栓作用を発揮する。

リバーロキサバンの解剖治療化学分類法（ATC）コードは B01AF01 である。

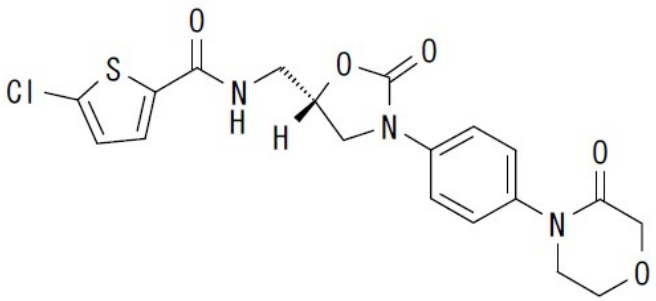


図 2.5.1-1　リバーロキサバンの化学構造式

2.5.1.2　科学的背景

VTE は、DVT 及び PE の総称であり、欧米と比べ国内では従来、稀な疾患として考えられてきたが、生活様式の欧米化、高齢者の増加、本疾患に対する認識及び各種診断法の向上に伴い、近年増加している[1)]。

VTE の国内患者数など、疫学データについては、1951～2000 年の 50 年間の統計データに基づく推計[2)]より、PE に起因する死亡数は欧米に比して多くはないが増加の一途を辿っていること、また厚生労働省の患者調査[3)]によると、PE の患者数は 1999 年にはおよそ 4,000 人/年であったが、2011 年の調査では 8,000 人/年に増加していることが示されている。（財）難病医学研究財団／難病情報センターの「肺血栓塞栓症／深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）の院内予防指針策定並びにその普及と評価に関する研究班」によると、PE の年間診断数は約 7,900 人、DVT は約 14,700 人と報告されている[4)]。

DVT 及び PE を発症した患者における再発性 VTE、血栓後症候群及び慢性血栓塞栓性肺高血圧症による高い死亡率及び病態の重篤性は、医療制度にとって負担となっている[5,6,7,8)]。日本麻酔科学会周術期肺血栓塞栓症ワーキンググループが毎年実施している周術期 PE に係る調査研究[9,10)]では、1 万手術例あたりの PE 発症件数は 2003 年の 4.76 件をピークに、2004 年は 3.62 件、2005～2007 年は平均 2.57 件と漸減の傾向が認められたが、2008 年は 2.75 件、2009 年は 3.00 件と逆に軽度の増加が認められている。周術期 PE 患者の死亡率は、2005～2007 年の 22.4%から、2008 年には 15.8%と有意に低下したが（p＝0.01）、2009 年も 15.0%と依然として低くはない。肺塞栓症研究会共同作業部会の予後調査[11)]では、急性 PE 患者 309 例における死亡率は 14%、心原性ショックを呈した患者の死亡率は 30%、心原性ショックを呈さなかった患者では 6%であった。国外のデータによれば、診断されず未治療の PE 患者では、死亡率は約 30%と高いが、十分に治療が行われれば 2～8%まで低下するとされ、早期診断、適切な治療が大きく死亡率を改善することが知られている[12,13)]。

PE に対する治療は、右心不全及び呼吸不全に対する急性期の治療と、血栓源である DVT からの PE の再発抑制のための維持療法に大別される。再発抑制のためには、塞栓子である血栓の溶解促進及び血栓の局所進展の抑制、並びに血栓による塞栓化の防止が必要である。一方、DVT の治療目的は、急性期における下肢腫脹症状の改善以外に、DVT 再発と PE の発症を防ぐこと、及び晩期における静脈血栓後症候群の発症抑制にある。そのため、これら DVT 及び PE の治療及び再発抑制においては薬物的抗血栓療法が治療の根幹をなし、DVT と PE は重症度が異なるものの症状を引きおこす病因は同じ疾患であると考えられており、両疾患に対して同様な治療が行われる。国外には、DVT 及び PE の治療及び再発抑制に対する抗凝固薬投与の有用性を支持するエビデンスが豊富に存在する[14)]。国内外のガイドライン[1,15)]では、DVT 及び PE の再発抑制を目的とする維持期だけでなく、初期治療期においても PE を含めて、患者の状態が、安定した循環動態を示しているなど許容される場合は、抗凝固療法がその治療の基本であるとされている。

急性 DVT 及び急性 PE の標準治療では、初期に低分子量ヘパリン〔LMWH（VTE の治療及び再発抑制については国内未承認）〕、未分画ヘパリン（UFH）、フォンダパリヌクスナトリウム（フォンダパリヌクス）などによる非経口抗凝固療法をビタミン K 拮抗薬（VKA）の経口投与と併用する必要があり、複雑である[15)]。治療初期では、プロトロンビン時間の国際標準比（PT-INR）が 2 以上（国内では 1.5 以上）に安定するまで（24 時間以上の間隔をあけ 2 回以上測定）、上記の非経口抗凝固薬を最低 5 日間併用する。VKA 療法では、その用量を頻繁に調節し PT-INR 値を治療域内に維持する必要がある。VKA 療法では、臨床検査による血液凝固のモニタリングが必要なことに加え、薬物や食物との間の相互作用の管理も治療を複雑にさせる要因となっている。DVT 及び PE 患者において、VKA 投与 1 年後の時点での重大な出血リスクの発生率は 1～2%であ

る[15]。このため、DVT 患者及び PE 患者の管理に上述した既存の治療法の問題点を克服する新たな治療法が求められている。

リバーロキサバンは経口投与可能な選択的直接作用型第Ｘa 因子阻害薬であり、UFH や VKA と異なり臨床検査によるモニタリングを必要としない。リバーロキサバンによる第Ｘa 因子の選択的阻害によりトロンビンの生成は抑制されるが、血中に既に存在するトロンビンの機能は抑制されず、止血を必要とする部位の止血作用は維持される。本薬は、経口内服後速やかに吸収され、服用 2～4 時間後に最高血中濃度に達し、血中濃度と並行し、抗凝固に関する薬力学的効果も発現する。本薬の薬効発現時期及び定常状態に至るまでの時間は、LMWH と同程度であり、VTE 急性期に重要な速やかな抗凝固状態を非経口抗凝固薬と同程度の時間に達成可能である。以上により、リバーロキサバンの経口投与による単剤療法は、DVT 及び PE の治療並びに再発抑制に対する新たな治療法となり得ると考えられる。

2.5.1.3　リバーロキサバンの開発状況

リバーロキサバンは、種々の血栓塞栓性疾患の治療及び予防を目的として開発が進められている。リバーロキサバンの開発適応症に関する国内外の状況を表 2.5.4-1に示す。

今回の一変申請における国内申請効能・効果は、「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」である。欧州連合加盟国 27 ヵ国では、2011 年 12 月 9 日に「急性 DVT 発症後の患者における治療及び再発性 DVT 及び PE の発症抑制」の効能・効果に対して承認され、更に急性 PE 発症後の患者も対象とした「DVT 及び PE の治療及び再発抑制」の効能・効果に対して 2012 年 11 月 15 日に承認を取得した。米国では、2012 年 11 月 2 日に「DVT 及び PE の治療及び再発リスクの低減」の効能・効果に対して承認された。20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日時点で、DVT 治療に対して 110 ヵ国以上、PE 治療に対しては 70 ヵ国以上で承認されている。

現在、国内において、リバーロキサバンはイグザレルト® 錠 10mg 及び同錠 15mg の商品名で、「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、「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。」の用法・用量のもと、承認されている。

表 2.5.1-1 国内外におけるリバーロキサバンの開発適応症

効能・効果
深部静脈血栓症及び肺塞栓症の治療及び再発抑制 [a]
非弁膜症性心房細動患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制 [b]
急性冠症候群[redacted]後の患者における[redacted]の抑制 [c]
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 [d]
[redacted]

a： 2011 年 12 月 9 日に、当時の欧州連合加盟国 27 ヵ国で「急性深部静脈血栓症（DVT）発症後の患者における治療及び再発性 DVT 及び肺塞栓症（PE）の発症抑制」の効能・効果に対して承認され、更に急性 PE 発症後の患者も対象とした「DVT 及び PE の治療及び再発抑制」の効能・効果に対して 2012 年 11 月 15 日に承認を取得した。米国では、2012 年 11 月 2 日に「DVT 及び PE の治療及び再発リスクの低減」の効能・効果に対して承認された。20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日時点で、DVT 治療に対して 110 ヵ国以上、PE 治療に対しては 70 ヵ国以上で承認されている。

b：20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日時点で、日本、欧州連合加盟国 28 ヵ国及び米国を含む 110 ヵ国以上で承認されている。

c：2012 年 11 月 8 日にウクライナで承認された。20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日時点で、欧州連合加盟国 28 ヵ国を含む 40 ヵ国以上で承認されている。

d：20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日時点で、欧州連合加盟国 28 ヵ国及び米国を含む 130 ヵ国で承認されている〔国際誕生日：2008 年 9 月 15 日（承認国：カナダ）〕。

[redacted]

2.5.1.4 静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制に関する臨床開発計画

すべての試験は、ヘルシンキ宣言の倫理的原則、ICH-GCP、適用される規制当局の要件を遵守し、各治験実施計画書に従って実施し報告された 。

2.5.1.4.1 国外における臨床開発計画

参照項目：2.7.3.1.1

DVT 及び PE 患者を対象とした国外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の概要を表 2.5.1-2に示す。

第Ⅲ相試験

リバーロキサバンの「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」に関する国外臨床開発計画は、約 9,500 例の被験者が参加した大規模な多施設共同臨床試験プログラムであり、症候性 PE を伴わない急性症候性 DVT 患者及び症候性 DVT の有無を問わない急性症候性 PE 患者を対象として、リバーロキサバンの有効性及び安全性を対照薬と比較検討した。

第Ⅲ相試験 3 試験が行われ、うち 2 試験〔試験 11702（試験 11702-DVT：EINSTEIN-DVT 試験）、試験 11702 EINSTEIN-PE（試験 11702-PE：EINSTEIN-PE 試験）〕では DVT／PE の治療及び再発抑

制を、1 試験〔試験 11899（EINSTEIN-Extension 試験）〕では DVT／PE の長期再発抑制を評価した。対照薬として、試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE ではエノキサパリンナトリウム（エノキサパリン）／VKA を、試験 11899 ではプラセボを使用した。試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE については、事前に規定した両試験の統合解析も行った。

試験 11702-DVT と試験 11702-PE の患者集団は相補的であり、同一の施設で組み入れを行い、試験デザインの基本的事項がすべて同じであったため、両試験を一本の治験実施計画書にまとめた。試験 11702-PE では、無作為割り付けされた最初の 400 例を対象に、用量確認解析を実施した。試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE は同時期に開始したが、試験 11702-DVT は試験 11702-PE より早期に完了した。試験 11702-DVT 終了後に試験 11702-PE では、治験実施計画書改訂 5 として用量確認解析の対象となる被験者も主要解析に含めることを明記したが、それ以外に試験手順や実施に関する変更は行わなかった。結果の頑健性と信頼性を担保するため、独立中央判定委員会（CIAC）による盲検下での主要評価項目の評価及び客観的評価項目（症候性 DVT、PE 及び VTE 関連死、「重大な出血事象」、心血管イベントの客観的診断）を採用した。

リバーロキサバンの長期投与に関するベネフィットとリスクを検討するため、試験 11899 を実施した。試験 11899 には、試験 11702-DVT 又は試験 11702-PE において 6 又は 12 ヵ月の治験薬（リバーロキサバン又はエノキサパリン／VKA）投与を終了し、臨床的に equipoise にある患者（抗凝固療法の継続に対し適応が有るわけではないが、禁忌とも判断されない患者）を組み入れた。更に、試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE の参加者以外で VKA の投与を 6～14 ヵ月間受けた患者も適格とした。

第Ⅱ相試験

第Ⅱ相 DVT 試験 2 試験〔試験 11223（ODIXa-DVT 試験）及び試験 11528（EINSTEIN-DVT 用量検討試験）〕を実施した。両試験は用量設定試験であり、症候性 PE を伴わない急性症候性 DVT 患者を対象に実施した。両試験の統合解析も実施した。

また、試験 13238 では、強力な CYP3A4 を誘導する薬剤（リファンピシン、フェニトインなど）を併用する DVT 又は PE 患者を対象に、薬物動態及び薬力学的効果を検討した（2.7.4.1.1.2 参照）。

表 2.5.1-2 DVT 及び PE 患者における国外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の概要

試験番号／参照項目／資料区分	試験デザイン	主な対象疾患	リバーロキサバンの投与方法／予定投与期間	対照薬の投与方法／予定投与期間	被験者数：リバーロキサバン/対照薬
第Ⅲ相試験					
11702-DVT（試験番号 11702）／5.3.5.1.1 MRR-00292／評価資料	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、盲検下評価、並行群間比較、イベント主導型、非劣性検証	症候性 PE を伴わない急性症候性 DVT 患者	最初の 3 週間は 15mg 1 日 2 回、以降 20mg 1 日 1 回／3、6 又は 12 ヵ月間[a]	最初の最低 5 日間はエノキサパリン 1mg/kg 1 日 2 回と VKA を併用、以降 VKA 単独（目標 PT-INR：2.0～3.0）／3、6 又は 12 ヵ月[a]	R 1731/1718 ITT 1731/1718 SAF 1718/1711 PP 1525/1571
11702-PE（試験番号 11702 EINSTEIN-PE）／5.3.5.1.2 A53042／評価資料	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、盲検下評価、並行群間比較、イベント主導型、非劣性検証	症候性 DVT の有無を問わない急性症候性 PE 患者	最初の 3 週間は 15mg 1 日 2 回、以降 20mg 1 日 1 回／3、6 又は 12 ヵ月間[a]	最初の最低 5 日間はエノキサパリン 1mg/kg 1 日 2 回と VKA を併用、以降 VKA 単独（目標 PT-INR：2.0～3.0）／3、6 又は 12 ヵ月[a]	R 2420/2413 ITT 2419/2413 SAF 2412/2405 PP 2224/2238
11899／5.3.5.1.3 MRR-00273／評価資料	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、盲検下評価、並行群間比較、イベント主導型、優越性検証	症候性 DVT 又 PE に対する抗凝固薬投与を 6～14 ヵ月[b]受けた患者	20mg 1 日 1 回／6 又は 12 ヵ月間[a]	プラセボ 1 日 1 回／6 又は 12 ヵ月間[a]	R 602/595 ITT 602/594 SAF 598/590 PP 550/554
第Ⅱ相試験					
13238／5.3.5.2.1 A50672／参考資料	多施設共同、非盲検、コホート	強力な CYP3A4 誘導薬を併用する急性症候性 DVT 又は PE 患者	30mg 1 日 2 回 3 週間、以降 20mg 1 日 2 回／3 ヵ月間	該当なし	SAF 25/- PK 19/-
11223／5.3.5.1.44 MRR-00150／参考資料	多施設共同、無作為化、非盲検（リバーロキサバンの用量群間は二重盲検）、実薬対照、盲検下評価、並行群間比較、用量設定	症候性 PE を伴わない急性症候性 DVT 患者	10、20、30mg 1 日 2 回、40mg 1 日 1 回／12 週間	最初の 5～7 日間はエノキサパリン 1mg/kg 1 日 2 回と VKA を併用、以降 VKA 単独（目標 PT-INR：2.0～3.0）／12 週間	R 487/126 ITT 431/112 SAF 478/126 PP 419/109
11528 5.3.5.1.45 MRR-00223／参考資料	多施設共同、無作為化、非盲検（リバーロキサバンの用量群間は二重盲検）、実薬対照、盲検下評価、並行群間比較、用量設定	症候性 PE を伴わない急性症候性 DVT 患者	20、30、40mg 1 日 1 回／12 週間	最初の最低 5 日間は（LMW）ヘパリン[c]と VKA を併用、以降 VKA 単独（目標 PT-INR：2.0～3.0）／12 週間	R 406/137 ITT 368/119 SAF 405/137 PP 348/101

DVT：深部静脈血栓症、VKA：ビタミン K 拮抗薬、PT-INR：プロトロンビン時間の国際標準比、LMW：低分子量、R：無作為割り付け、ITT：intention-to-treat 解析対象集団、SAF：安全性解析対象集団、PP：治験実施計画書に適合した解析対象集団、PK：薬物動態解析対象集団
a：個々の被験者のリスクプロファイルに応じて治験責任（分担）医師が無作為割り付け前に決定
b：試験 11702-DVT 又は試験 11702-PE で治験薬を 6 又 12 ヵ月、それ以外では VKA 投与を 6～14 ヵ月
c：LMWH を含むヘパリン〔未分画ヘパリン（UFH）、tinzaparin、エノキサパリンのいずれか〕

2.5.1.4.2 国内における臨床開発計画

症候性 PE を伴わない急性症候性 DVT 患者及び症候性 DVT の有無を問わない急性症候性 PE 患者を対象とした、国内第Ⅲ相試験を実施した〔試験 14568（J-EINSTEIN-DVT 試験）及び試験 15960（J-EINSTEIN-PE 試験）〕。国内第Ⅲ相試験は国内での実施可能な規模の臨床試験を実施し、有効性、安全性、薬物動態、薬力学的効果を国外試験成績と比較を行うこととした。試験の概要を表 2.5.1-3に示す。

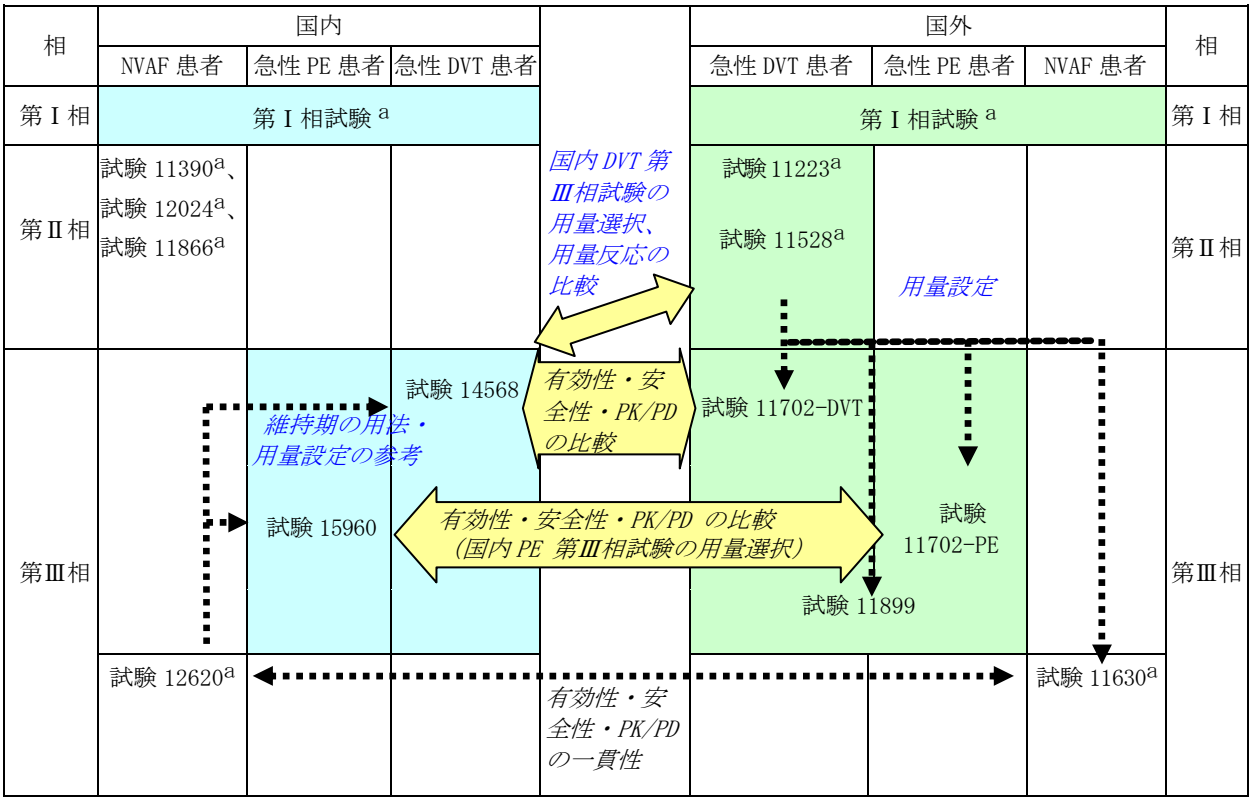
試験 14568 では DVT の治療並びに DVT 又は PE の発症及び再発の抑制におけるリバーロキサバンの有効性、安全性、薬物動態（PK）、薬力学的効果（PD）を、試験 15960 では PE の治療並びに DVT 又は PE の発症及び再発抑制におけるリバーロキサバンの有効性、安全性、薬物動態、薬力学的効果を評価した。対照薬として、両試験では UFH／ワルファリンを使用した。両試験については、事前に規定した両試験の統合解析も行った。

結果の頑健性と信頼性を担保するため、独立中央判定委員会（CIAC）による盲検下での主要評価項目の評価及び客観的評価項目（症候性 DVT 又は症候性 PE、出血、心血管イベント並びに全ての死亡）を採用した。

表 2.5.1-3 DVT 及び PE 患者における国内第Ⅲ相試験の概要

試験番号／参照項目	試験デザイン	主な対象疾患	リバーロキサバンの投与方法／予定投与期間	対照薬の投与方法／予定投与期間	無作為割り付け予定例数：リバーロキサバン[c]／対照薬
14568／2.7.6.4 評価資料	多施設共同、無作為化、非盲検（リバーロキサバンの用量群間は二重盲検）、実薬対照、盲検下評価、並行群間比較	症候性 PE を伴わない急性症候性 DVT 患者	最初の 3 週間は 15mg 又は 10mg 1 日 2 回、以降 15mg 1 日 1 回／3、6 又は 12 ヵ月間[a]	最初の最低 5 日間は UFH 1mg/kg 1 日 2 回と VKA[a] を併用、以降 VKA[a] 単独（目標 PT-INR：1.5～2.5）／3、6 又は 12 ヵ月[b]	48（23/25）/12
15960／2.7.6.5 評価資料	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、盲検下評価、並行群間比較	症候性 DVT の有無を問わない急性症候性 PE 患者	最初の 3 週間は 15mg 1 日 2 回、以降 15mg 1 日 1 回／3、6 又は 12 ヵ月間[a]	最初の最低 5 日間は UFH 1mg/kg 1 日 2 回と VKA[a] を併用、以降 VKA[a] 単独（目標 PT-INR：1.5～2.5）／3、6 又は 12 ヵ月[b]	33/7

DVT：深部静脈血栓症、VKA：ビタミン K 拮抗薬、UFH：未分画ヘパリン
a：ワルファリン
b：個々の被験者のリスクプロファイルに応じて治験責任（分担）医師が無作為割り付け時に決定
c：試験 14568 のリバーロキサバン群については、括弧内にリバーロキサバン 10／15 群、リバーロキサバン 15／15 群の例数を記載



NVAF：非弁膜症性心房細動、DVT：深部静脈血栓症、PE：肺塞栓症、PK：薬物動態、PD：薬力学的効果、
a：イグザレルト®錠 10mg 及び同錠 15mg 初回承認時（2012 年 1 月承認）評価済み資料

図 2.5.1-2　「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」の国内一変申請における臨床データパッケージ

2.5.1.5　規制当局によるガイダンス及び助言

国外では、2004 年～2005 年に症候性 PE を伴わない急性症候性近位 DVT 患者を対象とした第Ⅱ相試験（試験 11223 及び試験 11528）を実施し、これらの成績に基づき、症候性 PE を伴わない急性症候性近位 DVT 患者及び症候性 DVT の有無を問わない急性症候性 PE 患者を対象とした第Ⅲ相試験（試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE）及び PE 又は DVT に対する薬物治療を受けた患者を対象とした第Ⅲ相試験（試験 11899）を 2007 年 2 月より開始し、試験 11702-DVT は 2010 年 4 月、試験 11702-PE は 2011 年 12 月、試験 11899 は 2009 年 9 月にそれぞれ終了した。

一方、国内では、「非弁膜症性心房細動（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」に関する臨床開発が優先された。「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」に関する臨床開発については、2012 年 2 月より症候性 PE を伴わない急性症候性近位 DVT 患者及び症候性 DVT の有無を問わない急性症候性 PE 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（試験 14568 及び試験 15960）を開始し、それぞれ 2013 年 10 月及び 12 月に終了した。「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」に関して、今回の一変申請までに、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（総合機構）との対面助言を 2 回実施している（表 2.5.1-4）。内訳は、[redacted]についての助言を求めた医薬品[redacted]（受付番号：[redacted]）及び、[redacted]についての助言を求めた医薬品[redacted]（受付番号：[redacted]）である。

表 2.5.1-4　リバーロキサバンの「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」に対する臨床開発に関する対面助言

相談区分 (受付番号)	実施日	相談事項	相談結果の概略
医薬品 ( )	20 年 月 日		
医薬品 ( )	20 年 月 日		

更に、「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経口投与による単剤療法は、対象疾患の重篤性も鑑みた場合、国内においても医療ニーズの高い治療と考えられたため、[redacted]について、医薬品[redacted]（[redacted]、受付番号：[redacted]）を通じて、[redacted]に対する総合機構の評価を受けることとした。

2.5.1.5.1 医薬品[redacted]

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に行われた医薬品[redacted]（[redacted]）では、相談者は、[redacted]を提示した。各相談事項の要約を以下に示す。

1) [redacted]

相談者は、[redacted]を提示した。

[redacted]総合機構からは、[redacted]との見解が示された。

2) [redacted]

[redacted]について、相談者は、[redacted]を提案した。

[redacted]総合機構からは、[redacted]

[redacted]との見解が示された。また、[redacted]との助言が示された。一方、[redacted]については、[redacted]との見解も示された。

[redacted]については、相談者は、[redacted]を提案したが、総合機構からは[redacted]が助言された。

また、[redacted]については、相談者は、[redacted]を提案したが、総合機構からは、[redacted]が助言された。

このほか、[redacted]に関する総合機構の助言は、表2.5.1-4に示すとおりである。

2.5.1.5.2 医薬品[redacted]

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日に行われた医薬品[redacted]（[redacted]）では、相談者は、[redacted]を提示した。各相談事項の要約を以下に示す。

1) [redacted]

P1[redacted]相談者は、[redacted]を提案した。

[redacted]総合機構からは[redacted]

[redacted]との見解が示された。また、[redacted]との見解が示された。更に、[redacted]との見解が示された。

[redacted]について、相談者は、[redacted]を提案した。

[redacted]総合機構からは、[redacted]との見解が示された。

2) [redacted]

[redacted]について、相談者は、[redacted]を提案した。その結果、[redacted]

[redacted]について、相談者は、[redacted]を提案し、[redacted]との見解が総合機構から示された。

[redacted]について、相談者は、[redacted]を提案した。[redacted]総合機構からは、[redacted]との見解が示された。

このほか、[redacted]について、相談者は、[redacted]

2.5.1.5.3 [redacted]

20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日[redacted]実施された医薬品[redacted]では、[redacted]総合機構より[redacted]以下の見解が示された。

[redacted]

- [redacted]

[redacted]

- [redacted]

- [redacted]

[redacted]

- [redacted]

- [redacted]

[redacted]

- [redacted]

[redacted]

- [redacted]

- [redacted]

[redacted]

- [redacted]

- [redacted]

- [redacted]

- [redacted]

以上の見解に加え、医薬品[redacted]では、[redacted]について、[redacted]が示された。また[redacted]が示された。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

初回承認時（2012 年 1 月承認）以降、新たな製剤開発は行っていないが、今回の一変申請時までに、日本人を対象とした食事の影響試験〔試験 15921（5.3.1.1.1 A57650）〕、非日本人を対象として、低用量（2.5、5 及び 10mg）のリバーロキサバン錠を空腹時投与したときの用量比例性を検討した試験〔試験 12361（5.3.1.1.2 PH-36607）〕及びリバーロキサバン錠を粉砕投与したときの相対バイオアベイラビリティを検討した試験〔試験 16151（5.3.1.2.1 R-8736）〕の成績が得られている。

国内の既承認製剤はリバーロキサバン 10mg 錠及び 15mg 錠であるが、初回承認時において、リバーロキサバンの吸収に及ぼす食事の影響の検討は 10mg 錠及び 20mg 錠を用いて行った。15mg 錠を用いた検討はされていなかったことから、日本人健康成人男性被験者を対象に 15mg 錠の最終製剤（市販製剤）を投与したときの食事（日本食）の影響について検討する追加試験 15921 を実施した。また、リバーロキサバンについては「[redacted]」、「[redacted]」及び「[redacted]」（本効能については [redacted]の開発）を申請予定効能・効果とした開発が進められており、NVAF 患者に対する既承認用法・用量よりも[redacted]が検討されている。これらの開発の一環として、国外では、外国人健康成人男性被験者を対象に 2.5、5 及び 10mg を空腹時投与したときの用量比例性を検討する試験 12361 を実施した。更に、試験 16151 では、錠剤の嚥下が困難な患者に対して代替的な投与方法が用いられることを想定し、外国人健康成人男女被験者を対象にリバーロキサバン 20mg 錠をそのまま経口投与、粉砕後アップルソースと混合し経口投与又は粉砕後水性懸濁液として経鼻胃管投与したときの相対バイオアベイラビリティを検討した。

＜用量比例性＞

リバーロキサバンの錠剤を健康成人男性被験者に投与したときの吸収は速やかで、投与 2～4 時間後に最高血漿中濃度（C_{max}）に達し、5mg 錠投与時の絶対バイオアベイラビリティは 100%であった。少数の健康成人男性被験者を対象とした空腹時投与試験では、低用量（1.25～15mg）の錠剤で薬物動態は線形性を示した〔初回承認時申請資料（今回承認申請資料第 1 部 1.13.1、初回承認時 CTD）2.7.1.1.2.4 参照〕。外国人健康成人男性被験者にリバーロキサバン 2.5、5 及び 10mg 錠を空腹時投与したとき、用量で補正した C_{max}（C_{max}/D）は用量の増加に伴い減少した。しかし、用量で補正した AUC（AUC/D）は、各用量群とも 95%信頼区間は 0.80～1.25 の範囲内にあり、空腹時投与時の曝露量には 2.5～10mg の用量範囲で用量比例性があると考えられた（2.7.1.2.2 参照）。錠剤にてリバーロキサバンを空腹時単回投与したとき、1.25～15mg の用量でリバーロキサバンの薬物動態は用量比例性が示されていることから（初回承認時 CTD 2.7.1.1.6.2 参照）、新たに得られた成績はこれまでの成績を更に補完するものであった。

＜食事の影響＞

外国人健康成人男性被験者を対象とした食事の影響試験では、リバーロキサバン 10mg 錠を単回投与したとき、高カロリー高脂肪食の摂取はリバーロキサバンの AUC 及び C_{max} に影響を及ぼさないことが示されている。また、空腹時にリバーロキサバン 20mg 錠を投与したときの絶対バイオアベイラビリティは 66%であったが、リバーロキサバン 20mg 錠を高カロリー高脂肪食の摂取後に単回投与したとき、リバーロキサバンの AUC 及び C_{max} はそれぞれ 39%及び 76%増加し、ほぼ完全な吸収が得られた（初回承認時 CTD 2.7.1.3.2 参照）。

今回新たに実施した日本人健康成人男性被験者を対象とした食事の影響試験では、リバーロキサバン 15mg 錠を単回投与したとき、日本食の摂取はリバーロキサバンの AUC 及び C_{max} に影響を及ぼさないことが示された（2.7.1.2.1 参照）。

用量比例性の結果と考え合わせると、15 mgを超える用量での食事の影響を完全に排除することはできないが、リバーロキサバンの吸収はおおむね 15mg の用量まで良好であり、食事の影響を受けにくいものと考えられる。なお、リバーロキサバン 20mg を食後に投与した際の AUC は、空腹時投与時と比較し 39%増加し、ほぼ完全な吸収が得られたことから、高用量投与時におけるリバーロキサバンのバイオアベイラビリティは、食事の摂取により改善されるものと考えられる（初回承認時 CTD 2.7.1.3.2 参照）。

＜異なる製剤間のバイオアベイラビリティ＞

リバーロキサバン原薬 5 及び 10mg を[redacted]に溶解した経口液剤（原薬を[redacted]に溶解した 0.1%液）を用い、リバーロキサバン 5 及び 10mg 錠の空腹時投与時の相対バイオアベイラビリティを検討したとき、経口液剤（0.1%）に対するリバーロキサバン 5 及び 10mg 錠の相対バイオアベイラビリティはほぼ 100%であった（初回承認時 CTD 2.7.1.2.2 参照）。

外国人健康成人男女被験者にリバーロキサバン 20mg 錠をそのままアップルソースと水と共に経口投与、粉砕後アップルソースと混合し経口投与及び粉砕後水性懸濁液として経鼻胃管投与の 3 投与法で投与したときの曝露量を比較したところ、リバーロキサバン錠を粉砕投与したときの曝露量は、錠剤をそのまま投与したときの曝露量と同程度であった（2.7.1.2.3 参照）。

以上の成績より、リバーロキサバン錠の投与に際して、患者の状態に応じた投与方法を選択することは可能と考えられた。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

リバーロキサバンの PK 及び PD 評価に関する情報は、初回承認時 CTD として提出されている。本項では、初回承認申請以降に新たに得られた PK 及び PD 評価の結果として、初回承認時 CTD に含まれていない臨床薬理学的検討を行った国外第Ⅰ相試験、「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」の適応症に関する国外第Ⅱ相試験及び国内外の第Ⅲ相試験に伴って実施した PK 及び PD 評価の成績について記載する。

国外第Ⅰ相試験では、腎障害被験者におけるエリスロマイシン併用投与時（試験 15692）及びリバーロキサバンからワルファリンへ切り替えたとき（試験 15923）の PK 及び PD 評価を行った（2.7.2.2.1 参照）。国外第Ⅱ相試験（試験 11223 及び 11528）では、DVT 患者を対象に種々の用量のリバーロキサバンを投与したときの PK 及び PD を母集団 PK/PD 解析により評価した（2.7.2.3.1.1 参照）。また、試験 13238 では、強力な CYP3A4/P-gp 誘導薬を使用中の DVT/PE 患者を対象に、CYP3A4/P-gp 誘導薬がリバーロキサバンの曝露量に及ぼす影響を評価した（2.7.2.3.4.1 参照）。国外第Ⅲ相試験の推奨用法・用量として、国外第Ⅱ相試験の有効性及び安全性成績から、リバーロキサバン 15mg を 1 日 2 回 3 週間投与した後に、20mg を 1 日 1 回長期投与する方法を選択した（2.7.2.3.1.1 参照）。

一方、国内第Ⅲ相試験の用量については、国外第Ⅱ相試験の母集団 PK モデルにより推定した日本人患者の曝露量並びに安全性及び有効性の観点からの考察を踏まえ、急性 DVT 患者を対象とした試験 14568 ではリバーロキサバン 10mg 又は 15mg を 1 日 2 回 3 週間投与し、続いて 15mg を 1 日 1 回投与する用法・用量を、急性 PE 患者を対象とした試験 15960 では、リバーロキサバン 15mg を 1 日 2 回 3 週間投与し、続いて 15mg を 1 日 1 回投与する用法・用量を選択した。これらの試験における PK 及び PD を評価し（2.7.2.3.1.3 参照）、国外第Ⅱ相試験（試験 11223 及び 11528）で得られた成績と比較した（2.7.2.3.2.2 参照）。

また、本適応症の用法・用量を考慮した QT 延長リスクの評価を行った。シミュレーション及び臨床試験成績から得られた本申請で適用する用法・用量での曝露量は、QT 延長リスク評価の試験で観察された曝露量の範囲内であった。これらの結果から、リバーロキサバンによる QT 延長リスクは認められず、不整脈誘発の可能性はないと考えられた（2.7.2.4.1 参照）。

2.5.3.1 VTE 患者における PK 及び PD

国内第Ⅲ相試験 2 試験〔試験 14568（J-EINSTEIN-DVT）及び試験 15960（J-EINSTEIN-PE）〕から得られたデータを統合し、国外第Ⅱ相臨床試験で得られた非日本人 VTE 患者の最終 PK モデルを利用することで、日本人 VTE 患者に対してリバーロキサバンを投与したときの PK 及び PD を評価した（2.7.2.3.1.3 参照）。

2.5.3.1.1 PK

日本人 VTE 患者の PK については、国内第Ⅲ相試験から得られた母集団 PK モデル解析結果から、対象患者について PK パラメータ及び定常状態下における曝露量の事後推定値を算出した。一方、非日本人 VTE 患者の薬物動態については、急性症候性 DVT 患者を対象とした国外第Ⅱ相試験（試験 11223 及び試験 11528）から得られた成績に基づき解析した母集団 PK モデルを用いてシミュレーションした。

日本人 VTE 患者における血漿中リバーロキサバン濃度データから推定した個々の患者の PK パラメータ及び定常状態時の曝露量は、DVT と PE の患者間及び投与群間で同程度であった。また、中等度腎障害被験者（CL_{CR} 30～49mL/min）と軽度腎障害又は正常腎機能被験者（CL_{CR} 50mL/min 以上）で層別化して、腎機能の曝露量に対する影響を評価したところ、中等度腎障害患者の被験者数が少なかったものの、その曝露量は軽度腎障害又は正常腎機能被験者の曝露量と同程度であった（2.7.2.3.1.3 参照）。

日本人 VTE 患者に 10mg 1 日 2 回投与時及び 15mg 1 日 2 回投与時の曝露量〔$AUC(0\text{-}24)_{ss}$ 及び $C_{max,ss}$〕を、非日本人 VTE 患者における 15mg 1 日 2 回投与時の曝露量と比較した場合、日本人 VTE 患者における 10mg 1 日 2 回投与時の曝露量の幾何平均値はやや低く、一方 15mg 1 日 2 回投与時の曝露量の幾何平均値はやや高かった。しかしながら、日本人 VTE 患者における 10mg 及び 15mg 1 日 2 回投与時の曝露量の範囲と非日本人 15mg 1 日 2 回投与時の曝露量の範囲は、おおむね重複していた（2.7.2.3.3.1 参照）。また、日本人 VTE 患者に 15mg 1 日 1 回投与時の定常状態での曝露量を、非日本人 VTE 患者に 20mg 1 日 1 回投与時の定常状態での曝露量と比較した場合、リバーロキサバンの曝露量は日本人と非日本人でおおむね同程度であった（2.7.2.3.3.1 参照）。

また、本解析で得られた結果は、国内第Ⅲ相臨床試験の開始前に、日本人における推奨用法・用量を推定するために実施したシミュレーション結果とおおむね一致するものであった。

2.5.3.1.2 PD

国外第Ⅱ相試験（試験 11223）において、DVT 患者における第Ⅹa 因子活性及び PT に対するリバーロキサバンの影響を検討したところ、第Ⅹa 因子活性に対する阻害は用量に依存して大きくなり、PT は用量依存的に延長した（2.7.2.3.2.1 参照）。

国内第Ⅲ相試験 2 試験（試験 14568 及び試験 15960）から得られた VTE 患者における PT と血漿中リバーロキサバン濃度の関係を、国外第Ⅱ相試験 2 試験（試験 11223 及び 11528）から得られた結果と比較したところ、PT と血漿中リバーロキサバン濃度の関係に大きな差は認められなかった。この結果は NVAF 患者を対象とした PT の比較の結果と同様であり、日本人集団と非日本人集団で同様な PK/PD 関係を示すという現在までの知見との一貫性が確認された。

2.5.3.2 リバーロキサバンからワルファリンへ切り替えたときの PD 特性

健康成人男女被験者を対象としたリバーロキサバンからワルファリンへ切り替えたときの PD 特性に関する相互作用試験（2.7.2.2.1.2 及び 2.7.6.11 参照）では、リバーロキサバン 20mg 錠 1 日 1 回とワルファリン 10mg 1 日 1 回の併用期間の PT 及び PT-INR のピーク値は、リバーロキサバン単独期間又はワルファリン単独期間よりも高値となった。また、開始用量 10mg でワルファリン併用投与を行った被験者では、開始用量 5mg でワルファリン併用投与を行った被験者と比べてより早期に PT-INR のトラフ値が 2.0 以上に達した。高用量のワルファリン開始用量では、全体的な安全性に影響することなく、より速やかなリバーロキサバンからワルファリンへの切り替えが可能であった。

2.5.3.3 薬物相互作用

CYP3A4/P-gp 誘導薬

第Ⅱ相試験 13238（2.7.2.2.2.3 参照）において、強力な CYP3A4/P-gp 誘導薬を併用投与中の DVT/PE 患者にリバーロキサバンを経口投与したときの血漿中濃度及び PD データを用い、母集団 PK 及び PK/PD 解析を実施し、第Ⅱ相試験 11223 及び 11528 で得られた PK 成績（2.7.2.3.1.1 参照）と比較することにより、強力な CYP3A4/P-gp 誘導薬の併用投与がリバーロキサバンの曝露量に及ぼす影響を評価した。

リファンピシンは CYP3A4/P-gp 両方の強力な誘導薬であり、リバーロキサバンとの併用でリバーロキサバンの AUC を約 50%及び C_{max} を 22%低下させ、PD 作用も低下させた（初回承認時 CTD 2.7.2.2.4.2.11 参照）。

DVT 又は PE 患者を対象とした第Ⅱ相試験（解析 13812）で強力な CYP3A4/P-gp 誘導薬（リファンピシン又はフェニトイン）を併用投与した患者で更に検討を行った。有意な共変量である年齢、除脂肪体重及び血清クレアチニン濃度を考慮した場合、シミュレーション結果に基づいた増量が行われた患者では、強力な CYP3A4/P-gp 誘導薬の非併用下で通常用法・用量のリバーロキサバンが投与された（15mg 1 日 2 回 3 週間投与後に 20mg 1 日 1 回投与）DVT 患者と同程度の曝露量及び PD 効果となることが示された（2.7.2.2.2.3、2.7.2.3.4.1 参照）。

リバーロキサバンの曝露量の低下は効果の減弱に繋がるため、リバーロキサバンと強力な CYP3A4/P-gp 誘導薬の併用投与には注意が必要である。

エリスロマイシン（CYP3A4/P-gp 阻害剤）による PK 及び PD への影響

リバーロキサバンは CYP3A4 と CYP2J2 による酸化的代謝及び P-gp/BCRP による能動的尿細管分泌を受けるため、CYP3A4 及び P-gp/BCRP の阻害剤との併用投与ではリバーロキサバンの曝露量が増加することが示されている（初回承認時 CTD 2.7.2.3.5.2.2.2 参照）。外国人健康成人被験者を対象としたエリスロマイシンとの相互作用試験において、リバーロキサバンの AUC 及び C_{max} は単独投与と比較して併用投与時に 1.34 倍に増加した。また、第Ｘa 因子活性阻害率及び PT 延長の AUC$(0\text{-}t_{last})$及び E_{max} は、いずれもリバーロキサバン単独投与と比較して、併用投与でわずかに増加した。第Ｘa 因子活性阻害率及び PT 延長の AUC$(0\text{-}t_{last})$はいずれも 1.13 倍であり、第Ｘa 因子活性阻害率及び PT 延長の E_{max} はそれぞれ 1.17 倍及び 1.31 倍であった（初回承認時 CTD 2.7.2.2.4.2.8 参照）。また、リバーロキサバンの投与量の約 2/3 は腎臓を経由し、そのうち 30～40%が未変化体として排泄されるため、リバーロキサバンの曝露量は腎機能の低下に伴って増加することが示されている（初回承認時 CTD 2.7.2.3.3.3 参照）。

軽度又は中等度腎障害被験者に対して CYP3A4/P-gp 阻害剤であるエリスロマイシン投与時の定常状態下で、リバーロキサバンを併用投与した試験（試験 15692、2.7.2.2.1.1 参照）では、エリスロマイシンとの薬物相互作用及び腎機能低下の程度に応じたリバーロキサバンの曝露量の増加が認められた。また、軽度又は中等度腎障害被験者のエリスロマイシン投与時の定常状態下におけるリバーロキサバン 10mg 併用投与では、第Ｘa 因子活性阻害率及び PT 延長に関する PD パラメータ〔AUC(0-48)及び E_{max}〕においても、リバーロキサバンの曝露量の増加と関連する増加傾向が認められた。

2.5.3.4 QT 延長リスクの評価

健康成人男女被験者にリバーロキサバンを単回投与したときの QT 間隔への影響を検討した。陽性対照のモキシフロキサシン 400mg 投与時の QTcF 間隔の 95%信頼区間の下限は 5msec を超えたが、リバーロキサバン 45mg を投与したときのプラセボ群との QTcF 間隔の最小二乗平均値の差は－1.03msec（95%信頼区間：－3.47～1.42msec）であり、リバーロキサバンが QTcF に影響を及ぼさないことが示された。日本人健康高齢男女被験者にリバーロキサバンを単回投与したときの QT 延長リスクを評価したところ、QT/QTc 延長リスク評価及びカテゴリカル解析において有意な延長を示した被験者は認められなかった（初回承認時 CTD 2.7.2.2.5.2 参照）。

リバーロキサバン 15mg を 1 日 2 回 3 週間投与後、20mg を 1 日 1 回投与する用法・用量でのシミュレーションによるパラメータ推定値から、15mg 初回投与時の AUC 及び C_{max} 並びに 20mg 投与時の定常状態での AUC 及び C_{max} が上記 QT 延長リスク評価時の曝露量の範囲内であることが示された。また、日本人健康男性被験者にリバーロキサバン 20mg を 1 日 2 回反復投与したときの AUC(0-12)及び C_{max}（幾何平均値）がそれぞれ 2,480μg·h/L 及び 400.8μg/L（初回承認時 CTD 2.7.2.2.2.2 参照）並びに日本人 DVT 又は PE 患者を対象にリバーロキサバン 15mg を 1 日 2 回反復投与したときの定常状態における $C_{max,ss}$（幾何平均値）が 363μg/L（2.7.2.3.3.1 参照）であり、QT 延長リスクを評価する試験（試験 11275）において QT 延長が認められなかった曝露量（幾何平均値、AUC：3,953μg·h/L、C_{max}：479.7μg/L）を超える値ではなかった。

これらの結果から、本申請の用量・用法においてもリバーロキサバンが不整脈を誘発させる可能性はないと考えられた。

2.5.4 有効性の概括評価

リバーロキサバンの臨床開発プログラムにおいて、国外で有効性を検討した臨床試験として、DVT 及び PE の治療及び再発抑制に関する標準的な投与期間（3～12 ヵ月間）における標準治療に対する非劣性検証を目的とした試験 11702 - DVT 及び試験 11702 - PE、並びに標準的な投与期間を超えた継続治療の有用性を検討するためのプラセボ対照優越性検証試験である試験 11899 の 3 つの第Ⅲ相試験を実施した。また、これに先立ち、第Ⅱ相用量設定試験として、DVT 患者を対象に試験 11223 及び試験 11528 の 2 試験を実施した。国内では、症候性 PE を伴わない急性症候性 DVT 日本人患者を対象とした試験 14568、及び急性症候性 PE〔DVT の有無は問わない〕日本人患者を対象とした試験 15960 を実施した。本項では、国内第Ⅲ相試験、国外第Ⅲ相試験及びその統合解析を中心に述べる。

上記試験はいずれも現行の規制要件及びガイダンス並びに、各治験実施地域における主要規制当局の科学的助言を踏まえて行われた。

2.5.4.1 試験デザイン

2.5.4.1.1 試験デザインの概要

試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE

参照項目：2.7.3.1.4.1、2.7.3.1.4.2

両試験は共に多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、イベント主導型、非劣性検証試験であった。

両試験の目的は、それぞれ DVT 又は PE の治療及び再発抑制に対する効果について、リバーロキサバンの標準治療（エノキサパリン／VKA 併用投与に続き VKA のみを投与）に対する非劣性の検証であった。

被験者をリバーロキサバン群（リバーロキサバン 15mg を 1 日 2 回 3 週間投与した後、20mg を 1 日 1 回投与）又はエノキサパリン／VKA 群に無作為に割り付けた。予定投与期間は 3、6 又は 12 ヵ月とし、その判断は、治験責任（分担）医師による被験者のリスクプロファイル評価、各医療機関の診療及び各国のガイドラインを勘案し、無作為割り付け前に治験責任（分担）医師が行った。

試験 11702-PE では、無作為割り付けされた最初の 400 例の被験者を対象に、用量確認解析を実施した（2.5.4.1.6 参照）。

試験 11702-PE において、有効性主要評価項目の発現頻度は両投与群で 3.0%未満、すなわち、治験実施計画書に規定した推定総発現頻度を下回った。このため、試験 11702-PE では被験者を追加で組み入れた。

試験 11899

参照項目：2.7.3.1.4.4

試験 11899 は、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、イベント主導型、優越性検証試験であった。目的は、急性症候性 DVT 又は PE 患者を対象に、症候性 VTE の再発抑制に対する長期投与の効果について、リバーロキサバンのプラセボに対する優越性を検証することであった。

試験 11899 は、試験 11702-DVT 又は試験 11702-PE においてリバーロキサバン若しくはエノキサパリン／VKA が 6 又は 12 ヵ月投与された患者、あるいは、試験 11702-DVT 又は試験 11702-PE の参加者以外の場合は VKA が 6～14 ヵ月投与された患者で、臨床的に equipoise にある患者を対象とした。

被験者は、リバーロキサバン群（リバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回投与）とプラセボ群のいずれかに無作為割り付けされた。

試験 14568 及び試験 15960

参照項目：2.7.3.1.4.5、2.7.3.1.4.6

試験 14568 及び試験 15960 は共に、多施設共同、無作為化、非盲検（試験 14568 はリバーロキサバンの用量群間のみ二重盲検）、盲検下評価、実薬対照、並行群間比較試験であった。

両試験の目的は、それぞれ DVT 又は PE 患者における、リバーロキサバンの有効性及び安全性、薬物動態、薬力学的効果の検討であった。試験 14568 では、被験者をリバーロキサバン群 2 群（リバーロキサバン 15mg を 1 日 2 回 21 日間投与した後、15mg を 1 日 1 回投与又は 10mg を 1 日 2 回 3 週間投与した後、15mg を 1 日 1 回投与）と対照薬群 1 群(UFH／ワルファリン)の合計 3 群のいずれかに無作為に割り付けた。試験 15960 では、被験者をリバーロキサバン群（リバーロキサバン 15mg を 1 日 2 回 21 日間投与した後、15mg を 1 日 1 回投与）と対照薬群（UFH／ワルファリン)の合計 2 群のいずれかに無作為に割り付けた。予定投与期間は 3、6 又は 12 ヵ月とし、その判断は、治験責任（分担）医師による被験者のリスクプロファイル評価に応じ、無作為割り付け前に治験責任（分担）医師が行った。

2.5.4.1.2　有効性主要評価項目の選定

参照項目：2.7.3.1.4.1.4.1、2.7.3.1.4.2.4.1、2.7.3.1.4.4.4.1

国外第Ⅲ相試験（試験 11702-DVT、試験 11702-PE 及び試験 11899）及び国内第Ⅲ相試験（試験 14568 及び試験 15960）の全試験において、有効性主要評価項目は症候性 VTE〔「症候性 DVT」又は「症候性 PE（非致死的及び致死的）」の複合エンドポイント（ただし PE の可能性が否定できない原因不明の死亡を含む）〕と規定した。

有効性主要評価項目の各構成要素は、関連ガイドラインに基づいて選定された[16,17,18]。これらは再発性 VTE の評価に使用される標準的な評価項目である[19]。

疑わしいイベント発現が認められた場合、CIAC により盲検下で判定された。症候性 VTE の再発が疑われる被験者は客観的記録に基づき評価された。

なお、国内第Ⅲ相試験においては副次的評価項目を治験薬投与開始 21 日後の「血栓退縮効果」、治験薬予定投与終了時の「無症候性の血栓像の悪化」、治験薬予定投与期間中（3 ヵ月、6 ヵ月又は 12 ヵ月まで）の「症候性 VTE」又は「無症候性の血栓像の悪化」の複合エンドポイントと規定した。

2.5.4.1.3　予定投与期間

試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE

参照項目：2.7.6.1.1、2.7.6.2.1

予定投与期間は 3、6 又は 12 ヵ月であった。予定投与期間は、治験責任（分担）医師による被験者のリスクプロファイル評価、各医療機関の診療及び各国のガイドラインなどを勘案し、無作為割り付け前に治験責任（分担）医師が決定した。試験に組み入れられた被験者において、有効性主要評価項目の発現が少なくとも 88 イベントに達する見込みを得た時点で被験者の組み入れを終了するものとした。最後に組み入れられた被験者は最低 6 ヵ月間（予定投与期間 3 ヵ月の場合は最低 3 ヵ月間）の投与を受けることとした。

試験 11899

参照項目：2.7.6.3.1、2.7.6.3.2.2.1.1

予定投与期間は 6 又は 12 ヵ月であった。予定投与期間は、治験責任（分担）医師による被験者のリスクプロファイル評価に基づき、無作為割り付け前に治験責任（分担）医師が決定した。有効性主要評価項目の発現が少なくとも 30 イベント確認された時点で被験者の組み入れを終了するものとした。最後に組み入れられた被験者は、最低 3 ヵ月間の投与を受けることとした。有効性主要評価項目の 30 件目のイベント発現時期と治験依頼者による試験終了の決定（被験者の組み入れ終了）の時点に時間的なずれが生じたが、これは、通常の判定及び確認手続きに要する時間の都合からであった。したがって、有効性主要評価項目に関するイベントの発現例数は 30 例を上回った。

試験 14568 及び試験 15960

国外第Ⅲ相試験と同様に、予定投与期間は 3、6 又は 12 ヵ月であった。予定投与期間は、治験責任（分担）医師による被験者のリスクプロファイル評価を勘案し、無作為割り付け前に治験責任（分担）医師が決定した。

2.5.4.1.4　標準治療の選択

試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE で用いた標準治療は、米国胸部疾患学会（American College of Chest Physicians：ACCP）の現行ガイドラインを含む、関連ガイドラインに基づき選択した[20)]。これらのガイドラインに従い、対照群に割り付けられた被験者には、エノキサパリン（1mg/kg、1 日 2 回、皮下投与）と VKA を少なくとも 5 日間併用投与した後に、24 時間以上の間隔をおいて測定した PT-INR が 2 回連続で 2.0 以上となって以降は、VKA のみの投与を継続した。VKA は、最も頻用されている VKA である、ワルファリン又は acenocoumarol に限定した。VKA の用量は目標 PT-INR 値 2.5（目標範囲 2.0～3.0）になるよう調整された。

国内第Ⅲ相試験（試験 14568 及び試験 15960）においては、日本循環器学会のガイドライン（2009 年）[1,21]に基づき選択した。このガイドラインに従い、対照群に割り付けられた被験者には、血漿ヘパリン濃度が抗第 Xa 因子活性の 0.3～0.7IU/mL に相当する治療域、すなわち活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）が正常対照の 1.5～2.5 倍となるように UFH を用量調節し、少なくとも 5 日間ワルファリンと共に投与することとした（ワルファリンとの 4～5 日間の併用が勧められた）。UFH の投与は 24 時間以上の間隔で連続して測定したプロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）が 1.5 以上になるまで継続することとした。ワルファリンの投与量は、PT-INR が 1.5～2.5 を維持するように調節された。

2.5.4.1.5　リバーロキサバンの用量設定

参照項目：2.7.2.3.1.2、2.7.3.1.3

試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE

現在、急性症候性 DVT 及び急性症候性 PE に対しては、初期治療として VKA にヘパリンを併用する方法が標準治療となっている。ヘパリンを初期治療に用いる場合、血栓の治療と、続発する症候性 DVT、非致死的 PE 及び致死的 PE の再発を確実に抑制するためには、外科手術後患者の VTE 発症抑制に使用される用量の 3～4 倍の高用量が必要とされてきた。これらの知見に基づき、第Ⅱ相用量設定試験で検討するリバーロキサバンの最低用量は、下肢整形外科大手術施行患者における VTE 発症抑制に対する承認用法・用量である 10mg 1 日 1 回投与よりも高用量とする必要があると判断された。

急性症候性 DVT 患者を対象とした第Ⅱ相用量設定試験 2 試験のうち最初に実施した試験 11223 では、リバーロキサバン 10mg 1 日 2 回、20mg 1 日 2 回、30mg 1 日 2 回及び 40mg 1 日 1 回の 3 ヵ月間投与について検討した。試験 11223 では、有効性主要評価項目及び有効性副次的評価項目に関してリバーロキサバンの用量反応関係は認められなかったが、投与開始 3 週間後において、1 日 2 回投与群で高い血栓退縮効果が認められた。次に実施した試験 11528 では、リバーロキサバン 20、30 又は 40mg 1 日 1 回投与について検討した。試験 11528 では、有効性主要評価項目に関してリバーロキサバンの用量反応関係の傾向は認められなかったが、リバーロキサバンの全用量群で少なくとも（LMW）ヘパリン（LMWH を含むヘパリン）／VKA 療法と同程度の効果が認められた。

これらの第Ⅱ相用量設定試験では、検討したリバーロキサバンの全用量において用量反応関係は認められず、1 日 1 回投与に比べて 1 日 2 回投与で VTE 再発抑制効果が明らかに優れるという結果も得られなかった。また、出血事象の発現頻度を LMWH／VKA と比較した場合、1 日用量 40mg 以上を除き、1 日 2 回投与と 1 日 1 回投与の間に明確な差はみられなかった。しかしながら、1 日 2 回投与の場合、速やかな定常状態の達成、高いトラフ値、抗凝固作用の長時間の持続、及び統計学的に有意ではないもののより良好な血栓退縮効果などの利点が認められた。

初期治療における高用量のリバーロキサバン 15mg 1 日 2 回の 3 週間投与については第Ⅱ相試験で直接検討されていないが、この強化療法を支持するエビデンスがいくつか得られている[22,23,24]。

以上、急性の血栓性イベント発症後の 1 週間は VTE の再発率が高いことを考慮すると、より高いトラフ濃度を維持させることが重要と考えられる初期治療期（最初の 3 週間）には、リバーロキサバン 15mg 1 日 2 回投与を採用することが妥当と考えられた。継続する長期治療では、1 日 1 回投与が患者の利便性及び服薬遵守の観点から有益であると考えられた。よって、VTE の長期再

発抑制に対する継続投与の用法・用量として 20mg 1 日 1 回投与を選択した。腎障害患者に関しては、CL_{CR} の程度によって用法・用量を変更することなく、すべてのリバーロキサバン群の被験者に同一の用法・用量を用いることとした（2.7.3.1.3.1 参照）。

試験 11899

試験 11899 では、治験薬（リバーロキサバン又はエノキサパリン／VKA）投与を終了し、臨床的に equipoise にある患者に対して継続投与の適否を検討するため、試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE の維持期の用量と同様の 20 mg 1 日 1 回を選択した。

試験 14568 及び試験 15960

国内第Ⅲ相試験（試験 14568 及び試験 15960）における検討用法・用量は、上記の国外第Ⅲ相試験の用量設定根拠に加え、更に白人と日本人の曝露量の比較、初期治療期については DVT 及び PE 発症後の疾患の重篤性、維持期については、試験 14568 及び試験 15960 の試験開始時までに得られていたリバーロキサバンによる長期血栓予防療法を検討した国内外第Ⅲ相試験（試験 11702-DVT、試験 12620 及び試験 11630）の成績等を勘案し、選択した。

まず、DVT 又は PE 発症後の初期治療に関しては、有効性の観点からは、急性症候性 DVT 患者を対象とした国外第Ⅲ相試験（試験 11702-DVT）において、初期 21 日間は 15mg 1 日 2 回投与し、それ以降は 20mg 1 日 1 回を投与した場合の有効性が検証されたこと、国外第Ⅱ相試験（試験 11223）で検討された 10、20、30mg 1 日 2 回投与の第 21 日における有効性主要評価項目の結果はほぼ同程度であったことから、最低限の有効性を確保できる用量は 10mg 1 日 2 回投与と考えた。PE 発症後の初期治療については、急性症候性 PE 患者を対象とした国外第Ⅱ相試験は実施されておらず、国内第Ⅲ相試験（試験 15960）の開始時に得られていた有効性の情報は、試験 11702-PE の最初の 400 例で問題がないことを独立データモニタリング委員会が確認した用量確認解析の結果のみであったため、日本人においても、急性 PE 患者での有効性が確認されていない 10mg 1 日 2 回投与を使用すべきでなく、より高用量を選択すべきと考えた。

安全性の観点から、NVAF 患者を対象にした国内第Ⅱ相試験の成績から、日本人におけるリバーロキサバン 20mg 1 日 2 回投与の安全性を必ずしも否定するものではないが、臨床試験において十分に安全性を確保できる用量とも言えない成績が得られていた一方で、15mg 1 日 2 回投与を検討した試験 11702-DVT の部分集団解析で、アジア人、高齢者、低体重、中等度腎障害などの集団でも特に安全性に問題はなかったことから、リバーロキサバン 15mg 1 日 2 回投与は日本人 DVT 及び PE 患者においても検討可能な用量と考えられた。

曝露量の観点からは、国外第Ⅱ相試験である試験 11223 及び試験 11528 から得られた成績より解析した母集団薬物動態モデルから、白人患者に 15mg を 1 日 2 回投与した場合の曝露量と比較して、日本人患者に 10mg を 1 日 2 回投与した場合ではやや低く、15mg 1 日 2 回ではやや高くなると推測されたことからも、投与開始初期 3 週間において、最低限の有効性及び許容可能な安全性の確保を期待できる用量は、DVT 患者で 10mg 1 日 2 回投与、15mg 1 日 2 回投与の 2 用量、PE 患者では 15mg 1 日 2 回投与の 1 用量と判断した。

投与開始から 3 週間経過後以降の維持期に関しては、心房細動及び DVT における血栓形成には病態生理学上の類似性[25]や、VKA を用いる抗凝固療法に関するガイドライン[1,15,26,27]における目標 PT-INR に関する推奨事項の類似性から、「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」と「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の再発抑制」について類似したリバーロキサバンの用法・用量を検討することは妥当と考えた。国内の NVAF 患者を対象とした第Ⅲ相試験（J-ROCKET AF 試験：試験 12620）では、日本人と白人の曝露量の違い及び国内外ガイドラインでの

VKA の目標 INR の違いなどを勘案し、国外試験（ROCKET AF 試験：試験 11630）の 20mg より低い 15mg の 1 日 1 回投与が通常用法・用量と選択された。

試験 14568 及び試験 15960 の開始前に終了していた 3 試験（試験 12620、11630 及び 11702-DVT）における有効性及び安全性の成績を評価した結果、有効性主要評価項目（試験 12620 及び 11630：脳卒中又は非中枢神経系塞栓症の複合エンドポイント、試験 11702：「症候性 VTE」）について、標準治療に対するリバーロキサバンのハザード比の点推定値は 0.49～0.79 と類似し、その 95%信頼区間の上限は 1 付近であり、いずれの試験においてもほぼ一定してリバーロキサバンの標準治療に対する優れた位置関係が示された。また、安全性主要評価項目（いずれの試験も、「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）に関しても、ハザード比の点推定値は 0.97～1.11 といずれも 1 付近で、リバーロキサバンの標準治療に対する位置関係は 3 試験でほぼ一定しており、標準治療と同様の安全性が示された。

したがって、国外の NVAF 患者並びに DVT 患者（維持期）に対するリバーロキサバン 20mg 1 日 1 回投与と国内の NVAF 患者に対する 15mg 1 日 1 回投与のベネフィットとリスクのバランスは一致しており、国内の DVT 患者（維持期）に対する 15mg 1 日 1 回投与も同様であることが強く示唆された。すなわち、これら 3 試験の結果から、「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の再発抑制」においても国外に比べて国内では VKA の目標 INR が低く設定されている安全性をより配慮した国内医療実態も踏まえ、日本人の急性症候性 DVT 及び PE 患者に対する国内第Ⅲ相試験における維持期の用法・用量を NVAF 領域で用いた国内外の用量比を基に、15mg 1 日 1 回投与と設定することは可能と考え、改めて維持期における用法・用量の検討を行う必要はないものと判断した。

なお、国外第Ⅱ相試験（試験 11223 及び試験 11528）から得られた成績より解析した母集団薬物動態モデルを基に、フォンダパリヌクスの PE 患者及び DVT 患者を対象とした国内試験[28)]における被験者背景データを用い、白人患者に対してリバーロキサバン 20mg 1 日 1 回投与した場合と日本人患者に対してリバーロキサバン 15mg 1 日 1 回投与した場合のリバーロキサバンの推定曝露量を比較したところ、曝露量は日本人と白人でほぼ同程度であり、「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の再発抑制」に対して 15 mg 1 日 1 回を検討する用量設定は曝露量の観点からも支持された。

腎機能障害患者におけるリバーロキサバン群の被験者の用法・用量は、国外試験に準じて腎機能障害の程度による用量調節は行わずに同一とすることとした。

2.5.4.1.6 試験 11702-PE の用量確認解析

参照項目：2.7.3.1.4.2.1

試験 11702-PE では、無作為割り付けされた最初の 400 例の被験者を対象に、用量確認解析を実施した。解析は、治験薬投与開始後 3 週目における、「症候性 VTE の発症」又は「無症候性肺血栓像の悪化」の複合エンドポイントの評価に基づいた。治験薬投与開始後 3 週目に肺画像検査を受けた被験者及び計画された 3 週目の肺画像検査前に症候性 VTE を発症した被験者について、複合エンドポイントの発現頻度を、リバーロキサバン群と対照薬群の間で比較した。

以下のいずれかの項目に該当する被験者を用量確認解析の対象とした。

- 第 18 日～第 24 日の間で、肺血流スキャンのスコアの変化に関する判定が入手可能な被験者
- 規定した評価期間の許容範囲の最終時点までに症候性 VTE を発現した被験者

独立用量確認委員会は用量確認解析を実施し、事前に仮定したバイアス（臨床的所見ではなく、治験実施計画書に規定した肺血流スキャンの再検査結果によって、抗凝固薬が変更される）が認められるかについての評価を行った。治験薬投与開始後 3 週目の肺画像検査による治療続行に対する影響が認められなかったことに基づき、試験 11702-PE の継続を提言した。同委員会による解析結果及び試験執行委員会の提言を受け、用量確認解析の対象となった被験者の主要解析へ組み入れを明記する治験実施計画書の改訂が行われた。

2.5.4.2 統計手法の概要

参照項目：2.7.6.1.1、2.7.6.2.1、2.7.6.3.1

国外第Ⅲ相試験の有効性解析は intention-to-treat（ITT）解析対象集団を対象に実施した。また、治験実施計画書に適合した（PP）解析対象集団及び ITT on treatment 解析対象集団を対象に補助的解析を実施した。有効性主要評価項目は、実際の投与期間にかかわらず、予定投与期間（試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE では 3、6 又は 12 ヵ月、試験 11899 では 6 又は 12 ヵ月）終了までの解析とした。予定投与期間以降に生じた事象については記録に残したが、解析対象には含めなかった。また、治験薬投与終了後 30 日目までに生じた事象についても記載した。

なお、ITT 解析対象集団は無作為割り付けされた被験者集団（割り付けに基づく群分け）、ITT on treatment 解析対象集団は無作為割り付けされ、割り付けられた治験薬の投与を受けた被験者集団、PP 解析対象集団は無作為割り付けされ治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者集団とした。ITT 解析対象集団では有効性の解析の対象期間は予定投与期間終了時まで、ITT on treatment 解析対象集団及び PP 解析対象集団では治験薬投与終了後 2 日目までとした。

試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE

参照項目：2.7.3.1.4.1.5、2.7.3.1.4.2.4.3

試験結果の解析は事前に統計解析計画（SAP）に規定し、最初の被験者の組み入れ前に最終化した。計画した解析の詳細及び治験実施計画書と SAP（第 1.0 版）に詳細が記載されていない追加の解析計画については、各試験の SAP 補遺に記述した。SAP 補遺により、解析計画に実質的な変更を生じるものではなかった。

有効性の主要解析に関しては、有効性主要評価項目の複合エンドポイントの最初の事象発現までの時間を、予定投与期間（3、6 又は 12 ヵ月）で層別化し、ベースラインにおける悪性腫瘍の有無で調整した層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。このモデルに基づき、ハザード比（リバーロキサバン／対照薬）の両側 95%信頼区間の上限が事前に設定した非劣性マージンの 2.0 を下回った場合、リバーロキサバンはエノキサパリン／VKA に対して非劣性であると判断した。非劣性マージンの 2.0 は、急性 DVT／PE 患者を組み入れ、治療効果が 66%維持された過去の試験データを用い、間接的な比較による信頼区間に基づき設定された。

多重検定の影響を考慮するため、有効性主要評価項目に関する非劣性検定及びその後の優越性検定で構成される逐次的検定を SAP に規定した。すなわち、有効性主要評価項目に関する非劣性が検証された場合、安全性主要評価項目（「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）に関する優越性を検証し、続いて「重大な出血事象」に関する優越性を検定した。

投与群別の累積イベント発現率について Kaplan-Meier 曲線を作成した。

有効性主要評価項目の部分集団解析について、治療効果の調整ハザード比とその 95%信頼区間を算出し検討した。また、投与群と部分集団の交互作用の検定も行った。交互作用が両側α＜0.05 で有意であった場合、Gail-Simon 法により交互作用が質的であるかどうかを検定した。

有効性副次的評価項目についても、治療効果の調整ハザード比とその 95%信頼区間の算出を含め、有効性主要評価項目と同様に解析した。

ITT 解析対象集団において 3 区分した施設 TTR〔被験者の TTR（PT-INR が 2.0～3.0 の範囲内であった期間）の各施設における平均値〕別の有効性主要評価項目の感度分析を実施した。ほぼ同じ被験者数となるように施設を 3 区分に分類した。

試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析

参照項目：2.7.3.1.4.3

DVT と PE は重症度が異なるものの、基となる病態は同じであると考えられており、両疾患に対する治療戦略に大きな違いはない。試験 11702-DVT と試験 11702-PE では同様な有効性評価が行われ、同様な患者集団からなるため、両試験から得られた結果を統合するのは適切であると考えられた。

両試験の統合解析は統合解析の SAP に事前に規定し（第 1.0 版）、最初の被験者の組み入れ前に最終化した。統合解析の SAP 補遺（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日付、第 1.1 版）を追加し、試験 11702-PE のデータベース固定前に最終化した。この補遺には計画された解析の詳細、並びに治験実施計画書及び SAP に詳述されていない追加の解析を記載した。統合解析の SAP 補遺により解析計画に実質的な変更は生じなかった。

試験 11702-DVT と試験 11702-PE の事前に規定した統合解析は、個々の試験の項に記述した統計手法（同じ逐次的検定を含む）に従ったが、非劣性マージンはより保守的であった。特に、統合解析では、有効性主要評価項目の最初の事象発現までの時間を、index イベント（試験対象として診断されたイベント、すなわち、DVT 又は DVT の有無を問わない PE）及び予定投与期間で層別化し、ベースラインの悪性腫瘍の有無で調整した Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。このモデルに基づき、ハザード比（リバーロキサバン／対照薬）の両側 95%信頼区間の上限が事前に設定した非劣性マージンの 1.75 を下回った場合、リバーロキサバンはエノキサパリン／VKA に対して非劣性であると判断した。この非劣性マージンは、VTE 被験者全体における最小効果が 75%維持されることに相当する。

試験 11702-DVT と試験 11702-PE のデータの統合の適切性を検討するため、Cox 比例ハザードモデルを用い、投与群と index イベントの交互作用を検定した。両側α水準は 5%とした（正確なα水準は SAP 補遺に規定した）。

試験 11702-DVT と試験 11702-PE の有効性副次的評価項目に加え、統合解析では別の有効性評価項目を事前に規定した。統合解析の追加の有効性評価項目は、PE の可能性が否定できない原因不明の死亡を除く有効性主要評価項目とした。

試験 11899

参照項目：2.7.3.1.4.4.5

試験結果の解析は事前に SAP に規定し、データベース固定前に最終化した。また、実施方法を明確にするため、治験総括報告書に SAP 補遺を添付した。

有効性の主要解析は、有効性主要評価項目の複合エンドポイントの最初の事象発現までの時間を予定投与期間（6 又は 12 ヵ月）で層別化し、組み入れ前に投与された薬剤（リバーロキサバン又は VKA）で調整した層別 Cox 比例ハザードモデルを用いた解析とした。試験 11702 でリバーロキサバンの投与を受け、その後、試験 11702 以外で 30 日を超える VKA 投与を受けた被験者は、ITT 解析対象集団の主要解析では VKA 群に層別した。このモデルに基づき、リバーロキサバン群のプラセボ群に対するハザード比が有意水準 0.05（両側）で 1 を下回り統計学的に有意であった場合、リバーロキサバンのプラセボに対する優越性が示されたと判断した。有効性主要評価項目に対するベースラインの共変量の影響は、治療効果の調整ハザード比とその 95%信頼区間を算出し、検討した。

多重検定の影響を考慮するため、逐次的検定を SAP に規定した。有効性主要評価項目に対する優越性が検証された場合、有効性副次的評価項目 - 1（有効性主要評価項目の VTE 関連死を全死亡に置換した場合の複合エンドポイント）に対する優越性、有効性副次的評価項目 - 2（有効性主要評価項目の VTE 関連死を全死亡に置換し、脳卒中と心筋梗塞を追加した場合の複合エンドポイント）に対する優越性、有効性副次的評価項目 - 3（有効性主要評価項目と「重大な出血事象」の複合エンドポイント、総合有用性評価指標とする）に対する優越性の逐次的検定を実施した。

上述の試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE と同様に、Kaplan-Meier 曲線を作成し、有効性主要評価項目の部分集団解析を実施した。

特に記載しない限り、仮説検定及び信頼区間は名目上の有意水準又は信頼水準に基づき、多重性の調整は行わなかった。推測に適切な p 値（多重性を調整した p 値）はその旨を示した。

試験 14568 及び試験 15960

国内第Ⅲ相試験の有効性解析は ITT 解析対象集団を対象に実施した。有効性主要評価項目については、PP 解析対象集団及び ITT on treatment 解析対象集団を対象に補助的解析を実施した。有効性主要評価項目は、実際の投与期間にかかわらず、予定投与期間終了までの解析とした。

主解析として、有効性主要評価項目及び探索的評価項目に対して、イベント発現頻度の点推定値とその正確な両側 95%信頼区間を投与群ごとに算出した。リバーロキサバン群と対照薬群との発現頻度の差についても点推定値及び漸近的な 95%信頼区間を算出した。

有効性の副次的評価項目については、ITT 解析対象集団及び ITT for secondary 解析対象集団、PP for secondary 対象集団で評価を行った。ITT for secondary 解析対象集団では、ITT 解析対象集団のうち、スクリーニング時、治験薬投与開始 3 週間後、及び投与期間の終了時（3 ヵ月、6 ヵ月又は 12 ヵ月後）に画像検査〔超音波検査-圧迫法（CUS）、スパイラルコンピューター断層撮影（sCT）〕を許容期間内（±14 日）に実施した被験者について解析を行った。

国外試験との成績の比較については、国内試験は被験者数が少なくイベント発現数の見積もりが困難なことから、国外試験と統計学的な比較は行わず、イベント発現傾向の検討を行うこととした。

試験 14568 及び試験 15960 の統合解析を実施した。有効性評価項目の解析手法に関しては、各試験における解析手法に準じて行った。

2.5.4.3 試験対象集団

2.5.4.3.1 被験者の内訳及び被験者特性

第Ⅲ相試験に組み入れられた被験者集団は、対象となる患者集団を代表するようなものであった。

試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE

参照項目：2.7.3.2.1、2.7.6.1.1、2.7.6.1.2.1、2.7.6.2.1、2.7.6.2.2.1

試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE では、除外基準事項を最小限とし、ACCP ガイドラインに従い VTE の治療を受ける広範な DVT 及び PE 患者をそれぞれ組み入れた[29]。両試験共に以下の主な除外基準を設けた。すなわち、無作為割り付け前に 48 時間（治験実施計画書改訂 4 までは 36 時間）を超えて抗凝固薬投与を受けたもの、重度の腎機能障害を有するもの（CL_{CR}＜30mL/min）、臨床的に問題となる肝障害又はアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限の 3 倍超のもの、生命予後が短いもの（3 ヵ月未満）、エノキサパリン又は VKA 投与が禁忌となる活動性出血又は高い出血リスクを有するもの、コントロール不良な高血圧を合併しているもの（収縮期血圧＞180mmHg 又は拡張期血圧＞110mmHg）、強力な CYP3A4 阻害薬又は誘導薬の併用が必要なものを除外基準に含めた。また、ベースライン時の DVT（試験 11702-DVT）又は PE（試験 11702-PE）が CIAC により判定されなかった患者は、各試験の PP 解析対象集団から除外した。

両試験における人口統計学的特性及びベースライン特性は、それぞれ症候性 DVT 又は PE 患者を代表するものであり、投与群間で類似していた。両試験共に男性被験者が女性被験者よりわずかに多かった（男性被験者：試験 11702-DVT 56.8%、試験 11702-PE 52.9%）。被験者の平均年齢及びその範囲は両試験で同様であった（平均年齢：56.1 歳、57.7 歳）。体格指数（BMI）も両試験で同様であった（平均 BMI：27.8kg/m^2、28.3kg/m^2）。

試験 11702-DVT では、32 ヵ国の 253 施設で被験者 3,449 例をリバーロキサバン群（1,731 例）又はエノキサパリン／VKA 群（1,718 例）に無作為に割り付けた。ITT 解析対象集団の 89.8%（3,096/3,449 例）が PP 解析対象集団（リバーロキサバン群 1,525 例、エノキサパリン／VKA 群 1,571 例）であった。全被験者の 76.7%が白人、13.0%がアジア人であった。

試験 11702-PE では、38 ヵ国の 263 施設で被験者 4,833 例をリバーロキサバン群（2,420 例）又はエノキサパリン／VKA 群（2,413 例）に無作為に割り付けた。ITT 解析対象集団の 92.3%（4,462/4,832 例）が PP 解析対象集団（リバーロキサバン群 2,224 例、エノキサパリン／VKA 群 2,238 例）であった。無作為割り付けされた被験者の 1 例は同意書の不備により ITT 解析の対象から除外された。全被験者の 65.6%が白人、6.6%がアジア人であった。試験 11702-PE では試験 11702-DVT と比べて、予定投与期間が長い被験者の割合が高かった。

試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE のいずれにおいても、治験薬の服薬率は同程度であり、ITT 解析対象集団の 90%を超える被験者で全体の服薬率が 80%以上（計算値）であった。試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE で、大部分の被験者（80%超）が治験薬投与を予定どおり完了した。いずれの試験でも、最もよくみられた治験薬の投与未完了の理由は、イベント主導型の被験者組み入れであったことによる「治験依頼者による試験終了の決定」であり、全被験者の 5～6%であった。

試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE において、DVT／PE の危険因子の数は、両試験で同程度であった。ベースラインの DVT 又は PE が原発性とされた被験者は、試験 11702-DVT ではリバーロ

キサバン群 60.9%、エノキサパリン／VKA 群 63.0%、試験 11702-PE ではそれぞれ 64.7%、64.3%であった。二次性とされたのは試験 11702-DVT ではそれぞれ 39.1%、37.0%、試験 11702-PE では 35.3%、35.7%であった。最も多く報告された危険因子は特発性 DVT／PE で、試験 11702-DVT では全体の 48.4%、試験 11702-PE では 49.3%の被験者でみられた（5.3.5.1.1 MRR-00292/Table 14./37、5.3.5.1.2 A53042/Table 14.1/37）。

無作為割り付け前に（LMW）ヘパリン／フォンダパリヌクスを使用した被験者数は、試験 11702-DVT では、3,449 例のうち 2,477 例（71.8%）（リバーロキサバン群 1,264 例、エノキサパリン／VKA 群 1,213 例）であり、そのうち大半の被験者（全体で 67.6%：2331 例）の投与期間は 2 日未満であった。試験 11702-PE では、4,832 例のうち無作為割り付け前に（LMW）ヘパリン／フォンダパリヌクスを使用した被験者数は 4460 例（92.3%）（リバーロキサバン群 2,237 例、エノキサパリン／VKA 群 2,223 例）であり、そのうち大半の被験者（全体で 72.7%：3514 例）の投与期間は 2 日未満であった。

試験 11899

参照項目：2.7.3.2.1.3、2.7.6.3.1、2.7.6.3.2.1

試験 11899 には、症候性 DVT 又は PE と確定診断され、試験 11702-DVT 又は試験 11702-PE において VKA 又はリバーロキサバンを 6 又は 12 ヵ月投与された被験者、若しくは試験 11702-DVT 又は試験 11702-PE 参加者以外の場合は VKA を 6～14 ヵ月投与された患者を組み入れた。

試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE と同様の除外基準を適用した。

本試験では、28 ヵ国の 173 施設において組み入れられた被験者 1,197 例を無作為に割り付けた。無作為割り付けされた全被験者から同意書に不備があった 1 例（プラセボ群）を除く 1,196 例を ITT 解析対象集団とした。無作為割り付けした被験者のうち、以前に試験 11702-DVT 又は試験 11702-PE に参加した被験者は、リバーロキサバン群で 314 例（52.2%）、プラセボ群で 318 例（53.4%）であった。PP 解析対象集団（リバーロキサバン群 550 例、プラセボ群 554 例）は、ITT 解析対象集団の約 90%であった。

人口統計学的特性及びベースライン特性は投与群間で類似していた。被験者の 77.7%は白人、7.9%はアジア人であった（5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.1/38）。男性（57.9%）が女性より多かった。被験者の平均年齢及びその範囲並びに BMI は投与群間で類似しており、試験 1702-DVT 及び試験 11702-PE と同様であった。

予定投与期間が 6 ヵ月の被験者がリバーロキサバン群で 59.8%、プラセボ群で 60.0%、12 ヵ月の被験者がそれぞれ 40.2%、40.0%であった。ITT 解析対象集団において、平均服薬率はリバーロキサバン群 96.5%、プラセボ群 97.6%であり、服薬率が目標範囲内（80%～120%）であった被験者は、リバーロキサバン群 86.0%、プラセボ群 88.0%であった（5.3.5.1.3 MRR-00273/Table Table 14.2/18）。最もよくみられた治験薬の投与未完了の理由は、「治験依頼者による試験終了の決定」であり、リバーロキサバン群の 26.1%、プラセボ群の 25.1%であった。

index イベントとして、「症候性 PE を伴わない DVT」がリバーロキサバン群の 62.5%、プラセボ群の 58.6%、「症候性 DVT を伴わない PE」がリバーロキサバン群の 27.1%、プラセボ群の 30.5%であった。

前治療については、リバーロキサバン群及びプラセボ群共に 54.5%の被験者がワルファリンの投与を受けており、acenocoumarol の前治療はそれぞれ 17.9%及び 18.4%であり、リバーロキサバンの前治療は 28.7%及び 26.9%であった。

試験 14568 及び試験 15960

参照項目：2.7.3.2.1.4、2.7.3.2.1.5

試験 14568 及び試験 15960 の対象患者の主な選択基準は、（1）症候性 PE を伴わない急性症候性近位 DVT と確定診断されたもの（試験 14568）、DVT の併発の有無を問わない急性症候性 PE と確定診断されたもの（試験 15960）、及び（2）文書による同意を得たものであり、除外基準も国外第Ⅲ相試験と同様であった。

両試験における人口統計学的特性及びベースライン特性は、投与群間で類似していた。試験 14568 では男性の割合が若干高く、試験 15960 では女性の割合が高かった（男性：試験 14568 で 61.7%、試験 15960 で 37.8%）。被験者の平均年齢及びその範囲は両試験で同様であった（平均年齢：共に 66.9 歳）。体格指数（BMI）も両試験で同程度であった（平均 BMI：それぞれ 23.66kg/m^2、25.45kg/m^2）。

試験 14568 では、60 例をリバーロキサバン 10/15 群（23 例）、リバーロキサバン 15/15 群（25 例）、UFH／ワルファリン群（12 例）に無作為に割り付け、60 例全例を ITT 解析対象集団とした。ITT 解析対象集団のうち、PP 解析対象集団の対象となった被験者数はそれぞれ 22 例、24 例及び 12 例であった。

試験 15960 では、40 例が無作為割り付けを受け、37 例（リバーロキサバン群 30 例、UFH／ワルファリン群 7 例）が ITT 解析の対象となった。ITT 解析対象集団の全例が PP 解析対象集団の対象となった。

試験 14568 及び試験 15960 の統合解析において、ITT 解析対象集団で治験薬の服薬率が 80%以上であった被験者の割合は、リバーロキサバン 10／15 併合群 95.7%、リバーロキサバン 15／15 併合群 100.0%、及び UFH／ワルファリン併合群 78.9%であった（5.3.5.3.12 Integrated-J/ Table 14.2/24）。治験薬投与を予定どおり完了した被験者の割合は、リバーロキサバン 10／15 併合群 69.6%、リバーロキサバン 15／15 併合群 78.2%及び UFH／ワルファリン併合群 89.5%であった。いずれの試験でも、最もよくみられた治験薬の投与未完了の理由は「有害事象」であった（5.3.5.3.12 Integrated-J/ Table 14.1/3）。

試験 14568 及び試験 15960 において、DVT／PE の危険因子の保有割合のパターンは、両試験で類似していた。危険因子で最も多かったものは特発性 VTE であった。

無作為割り付け前にヘパリン／フォンダパリヌクスを使用した被験者数は、試験 14568 では全被験者 60 例のうち 35 例（58.3%）（リバーロキサバン 10／15 群 13 例、リバーロキサバン 15／15 群 15 例、UFH／ワルファリン群 7 例）であり、そのうち 28 例の被験者の投与期間が 2 日未満であった。試験 15960 では、全被験者 37 例のうち、34 例（91.9%）（リバーロキサバン群 28 例、UFH／ワルファリン群 6 例）が無作為割り付け前に非経口抗凝固薬を使用しており、そのうち 23 例の被験者の投与期間が 2 日未満であった。

2.5.4.3.2 目標 PT-INR の達成

参照項目：2.7.3.3.1.1.4

TTR の結果は、より適切であると判断される調整 TTR、すなわち特定の期間を除外した VKA 投与期間内に、対照薬群の被験者における PT-INR が目標範囲内にあった期間の割合（TTR）により示す。VKA 投与期間は、VKA 投与開始後の初期治療の LMWH 投与中止から VKA 最終投与までの期間と規定した。調整 TTR では、以下の期間（日数）を VKA 投与期間から除外した。

- VKA が治験責任（分担）医師により意図的に中断された期間（CIAC 判定による）及び VKA 投与再開後の 8 日間
- 他の抗凝固薬（ヘパリン、フォンダパリヌクス、その他の VKA を含む）を追加使用した期間
- 有効性主要評価項目又は「重大な出血事象」が報告された後の期間

調整 TTR は、心房細動患者における脳卒中の発症抑制を目的とし、偽の PT-INR 値を用いて検討した最近の二重盲検試験[30, 31]と同様の方法を用いた。

対照薬群における PT-INR の目標範囲は、国外第Ⅲ相試験では 2.0～3.0 であり、国内第Ⅲ相試験では 1.5～2.5 であった。

全 VKA 投与期間において、調整 TTR は試験 11702-PE で 63%、試験 11702-DVT で 60%であった。予定投与期間 3 ヵ月のコホートの調整 TTR（統合解析で 56%、n＝322）は、6 ヵ月のコホート（統合解析で 61%、n＝2449）及び 12 ヵ月のコホート（統合解析で 64%、n＝1327）より低く、投与期間が長くなるのに伴い TTR が上昇することが示された。

VKA 投与期間の大半の期間区分において、調整 TTR は試験 11702-PE で試験 11702-DVT よりも高い傾向がみられ、特に 11 ヵ月目（試験 11702-PE で 71%、試験 11702-DVT で 65%）及び 12 ヵ月目（試験 11702-PE で 69%、試験 11702-DVT で 59%）で顕著であった。なお、試験 11702-PE にてより高い TTR 値がみられた理由は、試験 11702-PE では試験 11702-DVT よりも予定投与期間 12 ヵ月のコホートの被験者の割合が高かったためと考えられる。

試験 14568 における調整 TTR は、ワルファリン投与期間全体では 69.020%であり、試験 15960 では 78.895%であった。

概して TTR は、ACCP ガイドライン[20]で示されている他の無作為化比較試験での範囲内（範囲：42%～83%、大半は約 60%）であった。VKA 治療期間が長期の試験では、短期の試験より TTR 値が高い傾向にあった。これは、短期の試験では PT-INR 値が安定しない最初の数ヵ月は計算値にばらつきが生じたためと考えられる。ワルファリンの調整 TTR は、類薬について実施された RE-COVER 試験で 60%[32]、THRIVE 試験で 61%[23]、MATISSE PE 試験で 52%[33]、van Gogh DVT／PE 試験でそれぞれ 54%及び 55%[24]、CASSIOPEA 試験で 56%[34]、HOKUSAI 試験で 63.5%[35]、AMPLIFY 試験で 61%であり[36]、試験 11702-DVT（60%）及び試験 11702-PE（63%）で得られた調整 TTR 値と同程度と考えられた。

2.5.4.4 有効性の比較

2.5.4.4.1 有効性主要評価項目

有効性主要評価項目は症候性 VTE〔「症候性 DVT」又は「症候性 PE（非致死的及び致死的）」の複合エンドポイント（ただし PE の可能性が否定できない原因不明の死亡を含む）〕と規定した。

2.5.4.4.1.1 試験 11702-DVT

参照項目：2.7.3.2.1.1

ITT 解析対象集団において、リバーロキサバンのエノキサパリン／VKA に対する非劣性が検証された。有効性主要評価項目の予定投与期間終了までの発現頻度は、リバーロキサバン群で 2.1%、エノキサパリン／VKA 群で 3.0%であった（表 2.5.4-1）。ITT on treatment 解析対象集団及び PP 解析対象集団でも同様の結果が示された。

Cox 比例ハザードモデルによる有効性主要評価項目のハザード比は 0.680（95%信頼区間：0.443～1.042）で信頼区間の上限は非劣性マージンの 2.0 を下回り、非劣性に関する片側 p 値は 0.0001 未満であった。また、優越性に関する p 値も検討したところ、リバーロキサバン群のエノキサパリン／VKA 群に対する優越性は統計学的に有意ではなかった（p＝0.0764）。

表 2.5.4-1 有効性主要評価項目に対する解析結果の要約（試験 11702-DVT）

解析対象集団	ITT	ITT on treatment	PP
有効性主要評価項目の発現頻度			
リバーロキサバン群	36/1731 (2.1%)	34/1718 (2.0%)	32/1525 (2.1%)
エノキサパリン／VKA 群	51/1718 (3.0%)	49/1705 (2.9%)	46/1571 (2.9%)
Cox 比例ハザードモデルによるリバーロキサバン群とエノキサパリン／VKA 群の比較			
ハザード比	0.680	0.671	0.698
信頼区間	0.443-1.042	0.433-1.039	0.444-1.097
非劣性に関する p 値	<0.0001	<0.0001	<0.0001
優越性に関する p 値	0.0764	0.0737	0.1191

ITT：intention-to-treat、PP：治験実施計画書に適合した、VKA：ビタミン K 拮抗薬
p 値とハザード比の推定値は予定投与期間で層別した層別比例ハザードモデルから算出した。非劣性に対する漸近的片側 p 値は、リバーロキサバンの対照薬に対する対数ハザード比の推定値、その標準誤差及び非劣性マージンの対数 2.0 に基づき算出した。
引用元：5.3.5.1.1 MRR-00292/Table 14.2/113、Table 14.2/125、Table 14.2/128、Table 14.2/243、Table 14.2/254、Table 14.2/258

有効性主要評価項目の Kaplan-Meier 曲線を投与群ごとに図 2.5.4-1に示す。ITT 解析対象集団における累積イベント発現率は、予定投与期間終了までの各時点において、曲線がほぼ重なっている第 14 日までの期間を除き、リバーロキサバン群でエノキサパリン／VKA 群に比べ数値的に低かった。また、PP 解析対象集団でも同様であった。

用法・用量の変更を行った最初の3週間（第21日）までの有効性主要評価項目のKaplan-Meier法による累積イベント発現率の推定値は、リバーロキサバン群では1.2%（95%信頼区間：0.7～1.7）、エノキサパリン／VKA 群では1.7%（95%信頼区間：1.1～2.4）であった（2.7.3.3.2.1参照）。一方、最初の3週間以降の3、6又は12ヵ月（それぞれ第98日、第185日、第359日）までの有効性主要評価項目のKaplan-Meier法による累積イベント発現率は、リバーロキサバン群で、それぞれ0.7%（95%信頼区間：0.3～1.1）、0.9%（95%信頼区間：0.4～1.3）、1.2%（95%信頼区間：0.4～1.9）で、エノキサパリン／VKA群では、1.0%（95%信頼区間：0.5～1.5）、1.4%（95%信頼区間：0.8～2.0）、1.6%（95%信頼区間：0.9～2.4）であった。更に、最初の3週間以降から予定投与終了までのイベント発現頻度の層別Cox比例ハザードモデルによるハザード比は0.641（95%信頼区間：0.3～1.2）であった。有効性主要評価項目の累積イベント発現率について、最初の 3 週間までの両群の 95%信頼区間は重なっていた。また、最初の3週間以降の2群間のハザード比は95%信頼区間が1.0を含む結果が示された。

2.5.4.4.1.2 試験11702-PE

参照項目：2.7.3.2.1.2、2.7.6.2

ITT 解析対象集団において、リバーロキサバンのエノキサパリン／VKA に対する非劣性が検証された。有効性主要評価項目の予定投与期間終了までの発現頻度は、リバーロキサバン群で2.1%、エノキサパリン／VKA 群で 1.8%であった（表 2.5.4-2）。ITT on treatment 及び PP 解析対象集団でも同様の結果が示された。

Cox 比例ハザードモデルによる有効性主要評価項目のハザード比は 1.123（95%信頼区間：0.749～1.684）で信頼区間の上限は非劣性マージンの 2.0 を下回り、非劣性に関する片側 p 値は 0.0026 であった。また、優越性に関する p 値も検討したところ、リバーロキサバン群のエノキサパリン／VKA群に対する優越性は統計学的に有意ではなかった（p＝0.5737）。

表 2.5.4-2 有効性主要評価項目に対する解析結果の要約（試験11702-PE）

解析対象集団	ITT	ITT on treatment	PP
有効性主要評価項目の発現頻度			
リバーロキサバン群	50/2419 (2.1%)	44/2412 (1.8%)	38/2224 (1.7%)
エノキサパリン／VKA群	44/2413 (1.8%)	39/2405 (1.6%)	36/2238 (1.6%)
Cox比例ハザードモデルによるリバーロキサバン群とエノキサパリン／VKA群の比較			
ハザード比	1.123	1.115	1.045
信頼区間	0.749-1.684	0.725-1.717	0.662-1.648
非劣性に関するp値	0.0026	0.0040	0.0026
優越性に関するp値	0.5737	0.6194	0.8504

ITT：intentionion-to-treat、PP：治験実施計画書に適合した、VKA：ビタミンK拮抗薬
p値とハザード比の推定値は予定投与期間で層別した層別比例ハザードモデルから算出した。非劣性に対する漸近的片側p値は、リバーロキサバンの対照薬に対する対数ハザード比の推定値、その標準誤差及び非劣性マージンの対数2.0に基づき算出した。
引用元： 5.3.5.1.2 A53042/Table 14.2/128、Table 14.2/143、Table 14.2/146、Table 14.2/361、Table 14.2/380、Table 14.2/388

有効性主要評価項目の Kaplan-Meier 曲線を投与群ごとに図 2.5.4-1に示す。ITT 解析対象集団における累積イベント発現率は、無作為割り付けから第 180 日前後までは投与群間で同様であり、それ以降はリバーロキサバン群がエノキサパリン／VKA 群に比べ数値的に高いことが示された。第 330 日以降は、リバーロキサバン群で更に 3 件のイベントが発現したのに対し、エノキサパリン／VKA 群での発現はなかった。

PP 解析対象集団の結果は、ITT 解析対象集団の結果と類似していた。

用法・用量の変更を行った最初の 3 週間まで（第 21 日）の有効性主要評価項目の Kaplan-Meier 法による累積イベント発現率の推定値は、リバーロキサバン群では 0.7%(95%信頼区間：0.4～1.1)、エノキサパリン／VKA 群では 0.9%(95%信頼区間：0.5～1.3)であった(2.7.3.3.2.1 参照）。一方、有効性主要評価項目の Kaplan-Meier 法による最初の 3 週間以降の 3、6 又は 12 ヵ月の累積イベント発現率は、リバーロキサバン群で、それぞれ 0.9%（95%信頼区間：0.5～1.2）、1.3%（95%信頼区間：0.8～1.8）、1.8%（95%信頼区間：1.1～2.6）で、エノキサパリン／VKA 群では、0.8%（95%信頼区間：0.5～1.2）、1.0%（95%信頼区間：0.6～1.4）、1.1%（95%信頼区間：0.6～1.6）であった。更に、最初の 3 週間以降から予定投与終了までのイベント発現頻度の層別 Cox 比例ハザードモデルによるハザード比は 1.374（95%信頼区間：0.8～2.3）であった。有効性主要評価項目の累積イベント発現率について、最初の 3 週間までの両群の 95%信頼区間は重なっていた。また、最初の 3 週間以降の 2 群間のハザード比は 95%信頼区間が 1.0 を含む結果が示された。

2.5.4.4.1.3　試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析

参照項目：2.7.3.3.2.1

統合解析において、有効性主要評価項目の再発リスク低減に関し、リバーロキサバンはエノキサパリン／VKA に対し非劣性であることが確認された。有効性主要評価項目の発現頻度は、リバーロキサバン群では試験 11702-PE、試験 11702-DVT 及び統合解析で同様であった（2.1%）（表 2.5.4-3）。一方、エノキサパリン／VKA 群では試験 11702-PE（1.8%）と試験 11702-DVT（3.0%）で異なり、統合解析（2.3%）でも異なる結果となった。統合解析におけるハザード比は 0.886（95%信頼区間：0.661～1.186）で、信頼区間の上限は事前に設定した非劣性マージンの 1.75 を下回り、非劣性に関する p 値は 0.0001 未満であった。また、個々の試験の結果と同様に、統合解析における優越性に関する p 値は統計学的に有意ではなかった（p＝0.4143）。

α水準 0.05 で検定すると、有効性主要評価項目の発現に関して、投与群と index イベントの間に統計学的に有意な交互作用は認められなかった（p＝0.097）。

ITT on treatment 解析対象集団と PP 解析対象集団の結果は ITT 解析対象集団の結果と同様であった。

表 2.5.4-3 有効性主要評価項目に対する解析結果の要約（試験 11702-PE、試験 11702-DVT 及び両試験の統合解析）

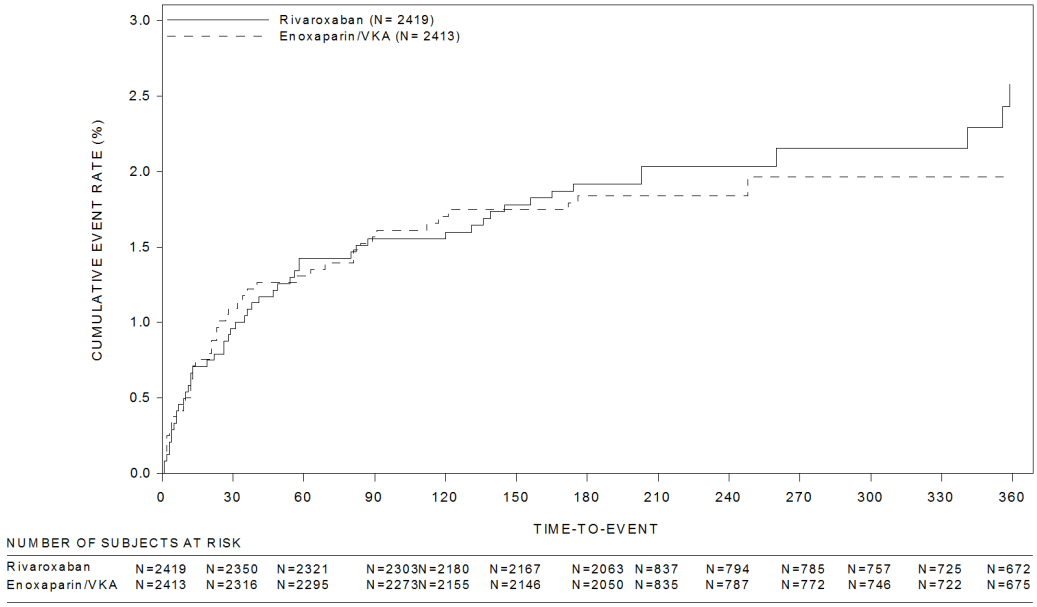
項目 試験	ITT	ITT on treatment	PP
有効性主要評価項目の発現頻度			
リバーロキサバン群			
試験 11702-PE	50/2419 (2.1%)	44/2412 (1.8%)	38/2224 (1.7%)
試験 11702-DVT	36/1731 (2.1%)	34/1718 (2.0%)	32/1525 (2.1%)
統合解析	86/4150 (2.1%)	78/4130 (1.9%)	70/3749 (1.9%)
エノキサパリン／VKA 群			
試験 11702-PE	44/2413 (1.8%)	39/2405 (1.6%)	36/2238 (1.6%)
試験 11702-DVT	51/1718 (3.0%)	49/1705 (2.9%)	46/1571 (2.9%)
統合解析	95/4131 (2.3%)	88/4110 (2.1%)	82/3809 (2.2%)
Cox 比例ハザードモデルによるリバーロキサバンとエノキサパリン／VKA の比較			
ハザード比			
試験 11702-PE	1.123	1.115	1.045
試験 11702-DVT	0.680	0.671	0.698
統合解析	0.886	0.867	0.851
信頼区間			
試験 11702-PE	0.749-1.684	0.725-1.717	0.662-1.648
試験 11702-DVT	0.443-1.042	0.433-1.039	0.444-1.097
統合解析	0.661-1.186	0.639-1.176	0.619-1.171
非劣性に関する p 値			
試験 11702-PE	0.0026	0.0040	0.0026
試験 11702-DVT	<0.0001	<0.0001	<0.0001
統合解析	<0.0001	<0.0001	<0.0001
優越性に関する p 値			
試験 11702-PE	0.5737	0.6194	0.8504
試験 11702-DVT	0.0764	0.0737	0.1191
統合解析	0.4143	0.3590	0.3222

ITT：intentionion-to-treat、PP：治験実施計画書に適合した、VKA：ビタミン K 拮抗薬
p 値とハザード比の推定値は予定投与期間で層別した層別比例ハザードモデルから算出した。統合解析では index イベント（DVT 又は PE）による層別も行った。非劣性に対する漸近的な片側 p 値は、リバーロキサバンの対照薬に対する対数ハザード比の推定値、その標準誤差及び非劣性マージンの対数 2.0（統合解析は 1.75）に基づき算出した。
引用元：5.3.5.1.1 MRR-00292/Table 14.2/113、Table 14.2/125、Table 14.2/128、Table 14.2/243、Table 14.2/254、Table 14.2/258、5.3.5.1.2 A53042/Table 14.2/128、Table 14.2/143、Table 14.2/146、Table 14.2/361、Table 14.2/380、Table 14.2/388、5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.2/90、Table 14.2/104、Table 14.2/106、Table 14.2/282、Table 14.2/314、Table 14.2/335

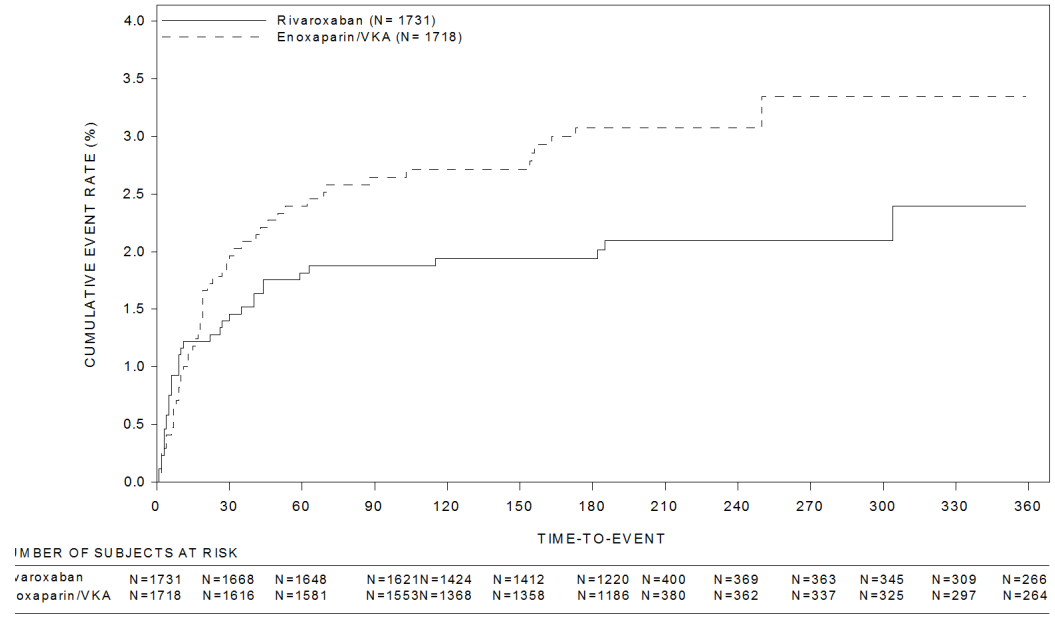
試験 11702-DVT と試験 11702-PE 及び両試験の統合解析における、有効性主要評価項目の発現頻度に関する Kaplan-Meier 曲線を投与群ごとに図 2.5.4-1に示す。Kaplan-Meier 法による累積イベント発現率は、リバーロキサバン群に関しては試験 11702-PE と試験 11702-DVT でほぼ同様であったが、エノキサパリン／VKA 群では両試験間で顕著に異なる結果であった。試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析では、リバーロキサバン群及びエノキサパリン／VKA 群の Kaplan-Meier 法による累積イベント発現率は、第 20 日前後までは同様に推移し、それ以降は乖離がみられたが、試験 11702-DVT に比べて乖離の程度は小さかった。

試験 11702-DVT と試験 11702-PE における累積イベント発現率の増加（増加速度）は、有効性主要評価項目の大半の発現が無作為割り付けから 1 ヵ月以内であった LMWH と UFH を比較した複数の試験[37]と同様であった。

試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE におけるイベント発現頻度は、先行する試験において別の抗凝固薬で 3～6 ヵ月検討されたときの症候性 VTE の発現頻度（1.6%～5.3%）[24,32,33,34,35,36,38,39]と同程度であった。

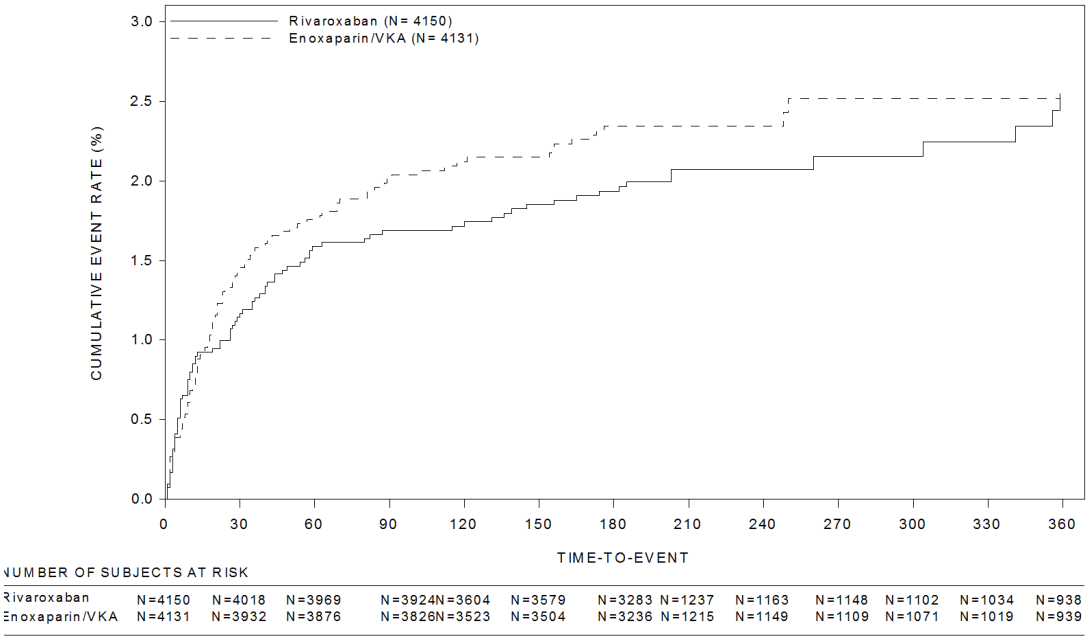


Study 11702 PE



Study 11702 DVT

図 2.5.4-1　Kaplan-Meier 法による有効性主要評価項目の累積イベント発現率（試験 11702-DVT、試験 11702-PE 及び両試験の統合解析、ITT 解析対象集団）



Pooled analysis studies 11702 PE and 11702 DVT

VKA：ビタミン K 拮抗薬
引用元：5.3.5.1.1　MRR-00292/Figure 14.2/1、5.3.5.1.2　A53042/Figure 14.2/1、5.3.5.3.7　PH-36746/Figure 14.2/1

図 2.5.4-1　Kaplan-Meier 法による有効性主要評価項目の累積イベント発現率（試験 11702-DVT、試験 11702-PE 及び両試験の統合解析、ITT 解析対象集団）（続き）

2.5.4.4.1.4 試験 11899

参照項目：2.7.3.2.1.3

試験 11899 では、DVT 又は PE の再発抑制を目的とする継続治療において、有効性主要評価項目に関するリバーロキサバンのプラセボに対する優越性が検証された。予定投与期間終了までの有効性主要評価項目の発現頻度は、リバーロキサバン群で 1.3%、プラセボ群で 7.1%であった（表 2.5.4-4）。有効性主要評価項目のハザード比から、リバーロキサバン群が統計学的に優れることが示された（p＜0.0001）。

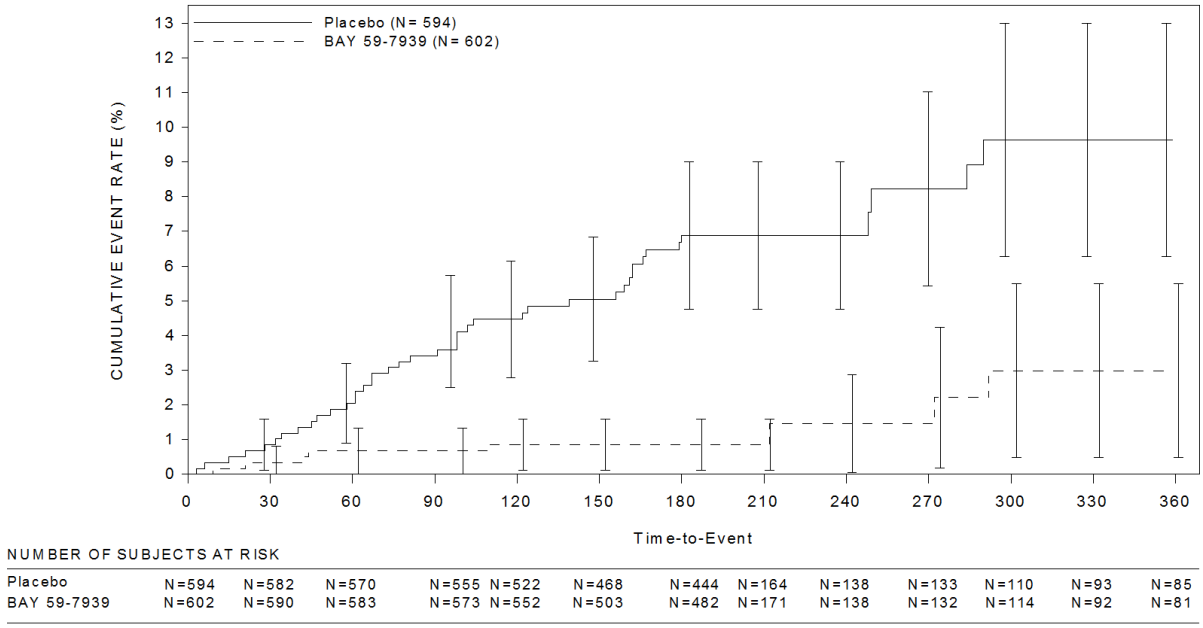
ITT on treatment 解析対象集団及び PP 解析対象集団における解析結果は、ITT 解析対象集団の結果と同様であった。

表 2.5.4-4 有効性主要評価項目に対する解析結果の要約（試験 11899）

解析対象集団	ITT	ITT on treatment	PP
有効性主要評価項目の発現頻度			
リバーロキサバン群	8/602 (1.3%)	4/598 (0.7%)	3/550 (0.5%)
プラセボ群	42/594 (7.1%)	40/590 (6.8%)	37/554 (6.7%)
Cox 比例ハザードモデルによるリバーロキサバン群とプラセボ群の比較			
ハザード比	0.185	0.098	0.081
p 値	＜ 0.0001	＜ 0.0001	＜ 0.0001
信頼区間	0.087-0.393	0.035-0.274	0.025-0.263

ITT：intentionion-to-treat、PP：治験実施計画書に適合した
引用元：5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.2/21、Table 14.2/25、Table 14.2/29、Table 14.2/137、Table 14.2/145、Table 14.2/149

ITT 解析対象集団における、有効性主要評価項目の Kaplan-Meier 曲線を投与群ごとに図 2.5.4-2に示す。ITT 解析対象集団における累積イベント発現率は、リバーロキサバン群でプラセボ群に比べて低かった。PP 解析対象集団の結果は ITT 解析対象集団の結果と同様であった。



BAY 59-7939：リバーロキサバン

引用元：5.3.5.1.3　MRR-00273/Table 14.2/1

図 2.5.4-2　Kaplan-Meier 法による有効性主要評価項目の累積イベント発現率（試験 11899、ITT 解析対象集団）

試験 11899 の結果は、既に報告されている他の試験成績[40,41,42,43]と整合すると考えられた。本試験におけるプラセボ群の試験終了時の VTE の発現頻度（7.1%）は、治験薬投与期間が本試験より短い（約 6 ヵ月間）RE-SONATE 試験（5.6%）[40]及び van Gogh 延長試験（3.7%）[42]より高く、本試験より長い AMPLIFY 延長試験（8.8%、約 12 ヵ月）[43]、THRIVE-Ⅲ試験（12.6%、約 18 ヵ月間）[41]より低かった。試験 11899 の相対リスク減少率は 82%であり、これは、既報でみられた相対リスク減少率と同程度であった。

2.5.4.4.1.5　試験 14568

ITT 解析対象集団において、予定投与期間終了までに有効性主要評価項目の発現は、リバーロキサバン 10/15 群及び UFH／ワルファリン群では認められず、リバーロキサバン 15/15 群で 1/25 例（4.0%）であった（表 2.5.4-5）。

2.5.4.4.1.6　試験 15960

ITT 解析対象集団において、予定投与期間終了までに有効性主要評価項目の発現は、リバーロキサバン群及び UFH／ワルファリン群のいずれの群でも認められなかった（表 2.5.4-5）。

2.5.4.4.1.7 試験 14568 及び試験 15960 の統合解析

ITT 解析対象集団において、予定投与期間終了までの有効性主要評価項目を発現した被験者数は、リバーロキサバン 15／15 併合群で 1/55 例（1.8%）、リバーロキサバン全用量併合群で 1/78 例（1.3%）であり、UFH／ワルファリン併合群では認められなかった（表 2.5.4-5）。

表 2.5.4-5 有効性主要評価項目の解析結果の要約（試験 14568、試験 15960 及び両試験の統合解析、ITT 解析対象集団）

	被験者数		発現頻度		UFH／ワルファリン群との差	
	全被験者	イベントを発現した被験者	点推定値	95%信頼区間	点推定値	95%信頼区間
試験 14568						
リバーロキサバン 10/15	23	0	0.0%	0.0% - 14.8%	0.0%	-14.6% - 7.8%
リバーロキサバン 15/15	25	1	4.0%	0.1% - 20.4%	4.0%	-23.8% -20.5%
UFH／ワルファリン	12	0	0.0%	0.0% - 26.5%	-	
試験 15960						
リバーロキサバン	30	0	0.0%	0.0% - 11.6%	0.0%	-25.0% - 6.2%
UFH／ワルファリン	7	0	0.0%	0.0% - 41.0%	-	
統合解析						
リバーロキサバン 15/15 併合	55	1	1.8%	0.0% - 9.7%	1.8%	-15.7% - 9.7%
リバーロキサバン全用量併合	78	1	1.3%	0.0% - 6.9%	1.3%	-15.9% - 7.1%
UFH／ワルファリン併合	19	0	0.0%	0.0% - 17.6%	-	

割合と割合の差の 95%信頼区間は正確な方法を用いて算出した。
検定の多重性のため、統計的に有意な結果の解釈には注意を要する。
引用元：5.3.5.1.20 PH-37602/ Table 14.2/89、5.3.5.1.21 PH-37586/ Table 14.2/89、5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.2/93

有効性主要評価項目の発現の傾向は試験 14568 と試験 15960 で同様であり、国内試験における発現の傾向は試験 11702-DVT 及び試験 1172-PE の結果と類似していた。

2.5.4.4.1.8 フォローアップ期間

参照項目：2.7.3.3.2.1.2

実投与期間にかかわらず、治験薬投与期間に引き続き 30 日間のフォローアップ期間を設けた。有効性主要評価項目について、治験薬投与終了後 2 日目から 30 日目までの解析を行った。国外試験では、治験薬投与終了後 2 日目から 30 日目におけるイベント発現頻度は、リバーロキサバン群がエノキサパリン／VKA 群に比べて高かった。

各試験における治験薬投与終了後 2 日目から 30 日目における有効性主要評価項目の発現頻度は、試験 11702-DVT のリバーロキサバン群で 0.8%（12/1,425 例）、エノキサパリン／VKA 群で 0.5%（7/1,408 例）、試験 11702-PE のリバーロキサバン群で 0.9%（20/2,211 例）、エノキサパリン／VKA 群で 0.7%（15/2,201 例）、試験 11899 のリバーロキサバン群で 1.2%（7/577 例）、プラセボ群で 0.9%（5/559 例）であった（2.7.6.1.2.2.1.2、2.7.6.2.2.2.1.2、2.7.6.3.2.2.1.2 参照）。

試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析では、治験薬投与終了後 2 日目から 30 日目における有効性主要評価項目の発現頻度は、リバーロキサバン群で 0.9%（32/3,636 例）、エノキサパリン／VKA 群で 0.6%（22/3,609 例）であった。

国内試験では、試験 14568 において、フォローアップ期間中の有効性主要評価項目の発現は概ね国外試験と同様に少なく、リバーロキサバン 15／15 群で 1 例（4.0%）に認められ、試験 15960 ではいずれの群においても認められなかった。

2.5.4.4.2　有効性副次的評価項目

参照項目：2.7.3.3.2.2

国外試験（試験 11702-DVT と試験 11702-PE）において、事前に規定した有効性副次的評価項目は、症候性 VTE〔「症候性 DVT」又は「症候性 PE（非致死的）」〕又は全死亡の複合エンドポイント、並びに総合有用性評価指標 - 1 として、有効性主要評価項目又は「重大な出血事象」の複合エンドポイントであった。更に、総合有用性評価指標 - 2 として、有効性主要評価項目、「重大な出血事象」、心血管死、心筋梗塞、脳卒中又は非中枢神経系塞栓症の複合エンドポイントを事後解析した。1 例の被験者に 2 件以上のイベントが発現した場合、複合エンドポイントの複数の構成要素でイベントが算定される可能性があるため、各構成要素の被験者数の合計と複合エンドポイントの被験者数が一致しないことがある。

有効性副次的評価項目については、試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE では正式な検定を規定しなかったため、投与群間の比較に関し名目上の p 値を記述目的のみで示す。試験 11899 では、事前に規定したとおり、SAP に記載した逐次的検定の一部として解析を実施した。

2.5.4.4.2.1　試験 11702-DVT

症候性 VTE〔「症候性 DVT」又は「症候性 PE（非致死的）」〕又は全死亡の複合エンドポイントについて、予定投与期間終了までの発現頻度はリバーロキサバン群 4.0%、エノキサパリン／VKA 群 5.1%であり、リバーロキサバン群が低かった。Cox 比例ハザードモデルによるリバーロキサバンとエノキサパリン／VKA 群の比較では、ハザード比は 0.722（95%信頼区間：0.526～0.991）であった（表 2.5.4-6）。

予定投与期間終了までの総合有用性評価指標 - 1 の発現頻度は、リバーロキサバン群で 2.9%、エノキサパリン／VKA 群で 4.2%であり、リバーロキサバン群の方が低かった。Cox 比例ハザードモデルによるリバーロキサバン群とエノキサパリン／VKA 群の比較では、ハザード比は 0.667（95%信頼区間：0.466～0.954）であった。

予定投与期間終了までの総合有用性評価指標 - 2 の発現頻度は、リバーロキサバン群で 3.6%、エノキサパリン／VKA 群で 4.7%であり、リバーロキサバン群が数値的に低かった。Cox 比例ハ

ザードモデルによるリバーロキサバン群とエノキサパリン／VKA 群の比較では、ハザード比は 0.727（95%信頼区間：0.522～1.013）であった。

PP 及び ITT on treatment 解析対象集団における有効性副次的評価項目の発現頻度は、ITT 解析対象集団の結果と同様であった（2.7.6.1.2.2.2 参照）。

2.5.4.4.2.2 試験 11702-PE

症候性 VTE〔「症候性 DVT」又は「症候性 PE（非致死的）」〕又は全死亡の複合エンドポイントについて、予定投与期間終了までの発現頻度はリバーロキサバン群で 4.0%、エノキサパリン／VKA 群で 3.4%であり、エノキサパリン／VKA 群が数値的に低かった。Cox 比例ハザードモデルによるリバーロキサバン群とエノキサパリン／VKA 群を比較したハザード比は 1.156（95%信頼区間：0.862～1.552）であった（表 2.5.4-6）。

予定投与期間終了までの総合有用性評価指標 - 1 の発現頻度は、リバーロキサバン群で 3.4%、エノキサパリン／VKA 群で 4.0%であり、リバーロキサバン群が数値的に低かった。Cox 比例ハザードモデルによるリバーロキサバン群とエノキサパリン／VKA 群の比較では、ハザード比は 0.849（95%信頼区間：0.633～1.139）であった。

予定投与期間終了までの総合有用性評価指標 - 2 の発現頻度は、リバーロキサバン群で 4.5%、エノキサパリン／VKA 群で 4.8%であり、リバーロキサバン群が数値的に低かった。Cox 比例ハザードモデルによるリバーロキサバン群とエノキサパリン／VKA 群の比較では、ハザード比は 0.940（信頼区間：0.724～1.221）であった。

PP 及び ITT on treatment 解析対象集団における有効性副次的評価項目の発現頻度は ITT 解析対象集団の結果と同様であった（2.7.6.2.2.2.2 参照）。

2.5.4.4.2.3 試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析

試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析において、いずれの有効性副次的評価項目でも、個々の試験結果とおおむね同様の結果が得られた（表 2.5.4-6）。

症候性 VTE〔「症候性 DVT」又は「症候性 PE（非致死的）」〕又は全死亡の複合エンドポイントに関し、リバーロキサバン群の発現頻度は、試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE、並びに両試験の統合解析で同値（4.0%）であった。一方、エノキサパリン／VKA 群では試験 11702-PE（3.4%）と試験 11702-DVT（5.1%）で異なり、よって統合解析でも異なる結果となった（4.1%）。Cox 比例ハザードモデルによるリバーロキサバン群とエノキサパリン／VKA 群の比較について、試験 11702-PE ではハザード比は 1 を超えていた（ハザード比：1.156、95%信頼区間：0.862～1.552）のに対し、試験 11702-DVT と統合解析ではハザード比は 1 を下回った〔試験 11702-DVT（ハザード比：0.722、95%信頼区間：0.526～0.991）、統合解析（ハザード比：0.930、95%信頼区間：0.751～1.153）〕。

総合有用性評価指標 - 1 のリバーロキサバン群の発現頻度は、試験 11702-PE（3.4%）が試験 11702-DVT（2.9%）より数値的に高く、統合解析では 3.2%であった。一方、エノキサパリン／VKA 群の発現頻度は、試験 11702-PE（4.0%）、試験 11702-DVT（4.2%）及び統合解析（4.1%）で同程度であった。Cox 比例ハザードモデルによるリバーロキサバン群とエノキサパリン／VKA 群の比較では、全試験においてハザード比は 1 を下回った〔試験 11702-PE（ハザード

比：0.849、95%信頼区間：0.633～1.139）、試験 11702-DVT（ハザード比：0.667、95%信頼区間：0.466～0.954）、統合解析（ハザード比：0.771、95%信頼区間：0.614～0.967）〕。

総合有用性評価指標－2 のリバーロキサバン群の発現頻度は、試験 11702-PE（4.5%）が試験 11702-DVT（3.6%）より数値的に高く、統合解析では 4.1%であった。一方、エノキサパリン／VKA 群の発現頻度は、試験 11702-PE（4.8%）、試験 11702-DVT（4.7%）及び統合解析（4.7%）で同程度であった。Cox 比例ハザードモデルによるリバーロキサバン群とエノキサパリン／VKA 群の比較では、全試験においてハザード比は 1 を下回った〔試験 11702-PE（ハザード比：0.940、95%信頼区間：0.724～1.221）、試験 11702-DVT（ハザード比：0.727、95%信頼区間：0.522～1.013）、統合解析（ハザード比：0.853、95%信頼区間：0.695～1.047）〕。

PP 解析対象集団と ITT on treatment 解析対象集団でも、同様の結果が得られた。

表 2.5.4-6 有効性副次的評価項目に対する解析結果の要約（試験 11702-PE、試験 11702-DVT 及び両試験の統合解析、ITT 解析対象集団）

項目 試験	無作為割り付け後予定投与期間終了までにイベント発現を報告した被験者数／ITT 解析対象集団の被験者数（発現頻度）		Cox 比例ハザードモデル[a]によるリバーロキサバンのエノキサパリン／VKA に対するハザード比（p 値）[b]	95%信頼区間
	リバーロキサバン	エノキサパリン／VKA		
症候性 VTE［「症候性 DVT」又は「症候性 PE(非致死的)」］又は全死亡の複合エンドポイント（事前に規定）				
試験 11702-PE	97/2419 (4.0%)	82/2413 (3.4%)	1.156 (p=0.3333)	0.862-1.552
試験 11702-DVT	69/1731 (4.0%)	87/1718 (5.1%)	0.722 (p=0.0436)	0.526-0.991
統合解析	166/4150 (4.0%)	169/4131 (4.1%)	0.930 (p=0.5086)	0.751-1.153
総合有用性評価指標 - 1（事前に規定）				
試験 11702-PE	83/2419 (3.4%)	96/2413 (4.0%)	0.849 (p=0.2752)	0.633-1.139
試験 11702-DVT	51/1731 (2.9%)	73/1718 (4.2%)	0.667 (p=0.0265)	0.466-0.954
統合解析	134/4150 (3.2%)	169/4131 (4.1%)	0.771 (p=0.0244)	0.614-0.967
総合有用性評価指標 - 2（事後解析）				
試験 11702-PE	110/2419 (4.5%)	115/2413 (4.8%)	0.940 (p=0.6430)	0.724-1.221
試験 11702-DVT	62/1731 (3.6%)	81/1718 (4.7%)	0.727 (p=0.059)	0.522-1.013
統合解析	172/4150 (4.1%)	196/4131 (4.7%)	0.853 (p=0.1275)	0.695-1.047

a：試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE において、p 値とハザード比の推定値は、予定投与期間で層別しベースラインの悪性腫瘍の有無で調整した層別 Cox 比例ハザードモデルから算出した。統合解析において、p 値とハザード比の推定値は、予定投与期間及び index イベントで層別しベースラインの悪性腫瘍で調整した層別 Cox 比例ハザードモデルから算出推定した。
b：名目 p 値、多重性の調整は行わなかった
引用元：5.3.5.1.1 MRR-00292/Table 14.2/113、Table 14.2/243、Table 14.2/245、Table 14.2/246、Table 14.2/247、5.3.5.1.2 A53042/Table 14.2/128、Table 14.2/361、Table 14.2/363、Table 14.2/364、Table14.2/365、Table 14.2/366、5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.2/90、Table 14.2/282、Table 14.2/283、Table 14.2/286、Table 14.2/287、Table14.2/288

有効性評価項目の各構成要素の発現頻度の傾向は、試験 11702-DVT と試験 11702-PE の間で概ね同様であった。

2.5.4.4.2.4 試験 11899

参照項目：2.7.3.2.1.3、2.7.6.3.2.2.4

事前に規定したとおり、SAP に記載した逐次的検定の一部として以下の解析を実施した。

有効性副次的評価項目－1 は、症候性 VTE〔「症候性 DVT」又は「症候性 PE（非致死的）」〕又は全死亡の複合エンドポイントであった。有効性副次的評価項目－1 の発現頻度は、リバーロキサバン群で 1.3%、プラセボ群で 7.2%であり、リバーロキサバン群のプラセボ群に対する優越性が示された。リバーロキサバン群とプラセボ群を比較したハザード比は 0.180、その 95%信頼区間は 0.085～0.383 であり、統計学的に有意なイベント発現抑制効果が認められた（p＜0.0001）。

有効性副次的評価項目－2 は、症候性 DVT、症候性 PE（非致死的）、全死亡、脳卒中又は心筋梗塞の複合エンドポイントであった。有効性副次的評価項目－2 の発現頻度は、リバーロキサバン群で 1.5%、プラセボ群で 7.4%であった。有効性副次的評価項目－1 におけるリバーロキサバンのプラセボに対する優越性が示されたため、事前に規定した逐次的検定に従いリバーロキサバンの優越性の検証的評価を行った。Cox 比例ハザードモデルによりリバーロキサバン群とプラセボ群を比較したハザード比は 0.198、その 95%信頼区間は 0.097～0.405 であり、リバーロキサバンの統計学的に有意なイベント発現抑制効果が示された（p＜0.0001）。

有効性副次的評価項目－3 は総合有用性評価指標であり、有効性主要評価項目又は「重大な出血事象」の複合エンドポイントとした。有効性副次的評価項目－3 の発現頻度は、リバーロキサバン群で 2.0%、プラセボ群で 7.1%であった。有効性副次的評価項目－2 においてリバーロキサバンのプラセボに対する優越性が示されたため、事前に規定した逐次的検定に従いリバーロキサバンの優越性の検証的評価を行った。Cox 比例ハザードモデルによるリバーロキサバン群とプラセボ群を比較したハザード比は 0.278、その 95%信頼区間は 0.146～0.528 であり、リバーロキサバン群が統計学的に有意に優れていた（p＜0.0001）。

PP 解析対象集団及び ITT on treatment 解析対象集団における結果は、いずれも ITT 解析対象集団の結果と同様であった。

以上より、計画されたすべての副次的評価項目について検証的評価が行われ、いずれの検定においてもリバーロキサバン群のほうが統計学的に有意に優れる結果が全解析対象集団をとおして得られた。

2.5.4.4.2.5 試験 14568

参照項目：2.7.3.3.2.2

国内第Ⅲ相試験における副次的評価項目は、治験薬投与開始 21 日後の「血栓退縮効果」、治験薬予定投与終了時の「無症候性の血栓像の悪化」、治験薬予定投与期間中の「症候性 VTE」又は「無症候性の血栓像の悪化」の複合エンドポイントであった。

ITT for secondary 解析対象集団において、治験薬投与開始 21 日後の「血栓退縮効果」が「改善」であった被験者の割合は、リバーロキサバン 10/15 群で 78.9%（15/19 例）、リバーロキサバン 15/15 群で 75.0%（15/20 例）、及び UFH／ワルファリン群 83.3%（10/12 例）であっ

た。そのうち「正常化」であった被験者の割合は、それぞれ 21.1%(4/19 例)、30.0% (6/20 例) 及び16.7% (2/12 例) であった。

治験薬予定投与終了時の「無症候性の血栓像の悪化」において、「悪化」であった被験者はいずれの群でも認められず、「改善」であった被験者は、リバーロキサバン 10/15 群で 100.0% (19/19 例) 、リバーロキサバン 15/15 群で 90.0%(18/20 例)及び UFH／ワルファリン群で 91.7% (11/12 例) であった。そのうち「正常化」であった被験者の割合は、それぞれ 52.6% (10/19 例)、50.0% (10/20 例) 及び33.3% (4/12 例) であった。

治験薬予定投与期間中の「症候性 VTE」又は「無症候性の血栓像の悪化」の複合エンドポイントの発現は、いずれの群でも認められなかった。

試験 14568 における血栓退縮効果は、国外第Ⅱ相試験 (試験 11223 及び試験 11528) 及び試験 11702-PE の用量確認期における血栓退縮効果と比較した場合、ほぼ同程度の改善効果が認められた。

2.5.4.4.2.6 試験 15960

参照項目：2.7.3.3.2.2

有効性の副次的評価項目の治験薬投与開始 21 日後の「血栓退縮効果」において、「改善」であった被験者は、リバーロキサバン群で 96.3% (26/27 例) 、及び UFH／ワルファリン群で 100.0% (7/7 例) であった。そのうち「正常化」であった被験者の割合は、リバーロキサバン群で 14.8%(4/27 例)で、UFH／ワルファリン群では認められなかった。

治験薬予定投与終了時の「無症候性の血栓像の悪化」において、「悪化」であった被験者は、UFH／ワルファリン群で 14.3% (1/7 例) に認められ、「改善」であった被験者は、リバーロキサバン群で 100.0% (27/27 例) 及び UFH／ワルファリン群で 85.7% (6/7 例) であった。そのうち「正常化」であった被験者の割合は、それぞれ 55.6%(15/27 例)及び 14.3% (1/7 例) であった。

治験薬予定投与期間中の「症候性 VTE」又は「無症候性の血栓像の悪化」の複合エンドポイントの発現頻度は、リバーロキサバン群では認められず、UFH／ワルファリン群で 14.3% (1/7 例) であった。

試験 15960 における血栓退縮効果は、国外第Ⅱ相試験 (試験 11223 及び試験 11528) 及び試験 11702-PE の用量確認期における血栓退縮効果と比較した場合、ほぼ同程度の改善効果が認められた。

2.5.4.4.2.7 試験 14568 と試験 15960 の統合解析

参照項目：2.7.3.3.2.2

統合解析の ITT for secondary efficacy 解析対象集団において、治験薬投与開始 21 日後の「血栓退縮効果」で「改善」を示した被験者の割合はいずれの群でも高く、リバーロキサバン 10／15 群で 78.9%、リバーロキサバン 15／15 併合群で 87.2%及び UFH／ワルファリン併合群で 89.5%であった (表 2.5.4-7) 。そのうち「正常化」であった被験者の割合は、それぞれ 21.1%、21.3%及び 10.5%であった。治験薬予定投与終了時の「無症候性の血栓像の悪化」に

おいて、「悪化」であった被験者は、試験 15960 の UFH／ワルファリン群に認められた 1 例のみであった。「改善」であった被験者は、リバーロキサバン 10／15 群で 100.0%であり、リバーロキサバン 15／15 併合群 95.7%及び UFH／ワルファリン併合群 89.5%であった。そのうち「正常化」であった被験者の割合は、それぞれ 52.6%、53.2%及び 26.3%であった。治験薬予定投与期間中の「症候性 VTE」又は「無症候性の血栓像の悪化」の複合エンドポイントが認められた被験者数は、UFH／ワルファリン併合群の 1 例のみであった。試験 14568 及び試験 15960 の各投与群において、大部分の被験者が、治験薬投与開始 21 日後の「血栓退縮効果」及び治験薬予定投与終了時の「無症候性の血栓像の悪化」で「改善」を示し、治験薬予定投与期間中の「症候性 VTE」又は「無症候性の血栓像の悪化」の複合エンドポイントも大部分の被験者で認められなかった。ITT 解析対象集団においても、同様の結果が得られた。

表 2.5.4-7 有効性の副次的評価項目の要約（試験 14568、試験 15960 及び両試験の統合解析）

	試験 14568			試験 15960		統合解析		
ITT for secondary efficacy 解析対象集団	リバーロキサバン 10/15	リバーロキサバン 15/15	UFH／ワルファリン	リバーロキサバン	UFH／ワルファリン	リバーロキサバン 15/15 併合	リバーロキサバン全用量併合	UFH／ワルファリン併合
治験薬投与開始 21 日後の「血栓退縮効果」								
全被験者数	19 (100.0%)	20 (100.0%)	12 (100.0%)	27 (100.0%)	7 (100.0%)	47 (100.0%)	66 (100.0%)	19 (100.0%)
スキャン未実施又は評価不能	0	0	0	0	0	0	0	0
評価可能な被験者数	19 (100.0%)	20 (100.0%)	12 (100.0%)	27 (100.0%)	7 (100.0%)	47 (100.0%)	66 (100.0%)	19 (100.0%)
改善（正常化を含む）	15 (78.9%)	15 (75.0%)	10 (83.3%)	26 (96.3%)	7 (100.0%)	41 (87.2%)	56 (84.8%)	17 (89.5%)
正常化	4 (21.1%)	6 (30.0%)	2 (16.7%)	4 (14.8%)	0	10 (21.3%)	14 (21.2%)	2 (10.5%)
変化なし	3 (15.8%)	5 (25.0%)	2 (16.7%)	0	0	5 (10.6%)	8 (12.1%)	2 (10.5%)
悪化	1 (5.3%)	0	0	1 (3.7%)	0	1 (2.1%)	2 (3.0%)	0
無症候性の血栓像の悪化	1 (5.3%)	0	0	1 (3.7%)	0	1 (2.1%)	2 (3.0%)	0
症候性 VTE	0	0	0	0	0	0	0	0
治験薬予定投与終了時の「無症候性の血栓像の悪化」								
3 週間後まで症候性 VTE の発現が認められなかった被験者数	19 (100.0%)	20 (100.0%)	12 (100.0%)	27 (100.0%)	7 (100.0%)	47 (100.0%)	66 (100.0%)	19 (100.0%)
スキャン未実施又は評価不能	0	0	0	0	0	0	0	0
評価可能な被験者数	19 (100.0%)	20 (100.0%)	12 (100.0%)	27 (100.0%)	7 (100.0%)	47 (100.0%)	66 (100.0%)	19 (100.0%)
改善（正常化を含む）	19 (100.0%)	18 (90.0%)	11 (91.7%)	27 (100.0%)	6 (85.7%)	45 (95.7%)	64 (97.0%)	17 (89.5%)
正常化	10 (52.6%)	10 (50.0%)	4 (33.3%)	15 (55.6%)	1 (14.3%)	25 (53.2%)	35 (53.0%)	5 (26.3%)
変化なし	0	2 (10.0%)	1 (8.3%)	0	0	2 (4.3%)	2 (3.0%)	1 (5.3%)
悪化	0	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	1 (5.3%)
無症候性の血栓像の悪化	0	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	1 (5.3%)
3 週目のスキャン以降の症候性 VTE	0	0	0	0	0	0	0	0
治験薬予定投与期間中の「症候性 VTE」又は「無症候性の血栓像の悪化」の複合エンドポイント								
全被験者数	19 (100.0%)	20 (100.0%)	12 (100.0%)	27 (100.0%)	7 (100.0%)	47 (100.0%)	66 (100.0%)	19 (100.0%)
症候性 VTE の発現なし／終了時のスキャン未実施の被験者	0	0	0	0	0	0	0	0
評価可能な被験者数	19 (100.0%)	20 (100.0%)	12 (100.0%)	27 (100.0%)	7 (100.0%)	47 (100.0%)	66 (100.0%)	19 (100.0%)
なし	19 (100.0%)	20 (100.0%)	12 (100.0%)	27 (100.0%)	6 (85.7%)	47 (100.0%)	66 (100.0%)	18 (94.7%)
あり	0	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	1 (5.3%)

表 2.5.4-7 有効性の副次的評価項目の要約（試験 14568、試験 15960 及び両試験の統合解析）（続き）

	試験 14568			試験 15960		統合解析		
ITT 解析対象集団	リバーロキサバン 10/15	リバーロキサバン 15/15	UFH／ワルファリン	リバーロキサバン	UFH／ワルファリン	リバーロキサバン 15/15 併合	リバーロキサバン全用量併合	UFH／ワルファリン併合
治験薬投与開始 21 日後の「血栓退縮効果」								
全被験者数	23 (100.0%)	25 (100.0%)	12 (100.0%)	30 (100.0%)	7 (100.0%)	55 (100.0%)	78 (100.0%)	19 (100.0%)
スキャンの未実施又は評価不能	1 (4.3%)	1 (4.0%)	0	2 (6.7%)	0	3 (5.5%)	4 (5.1%)	0
評価可能な被験者数	22 (100.0%)	24 (100.0%)	12 (100.0%)	28 (100.0%)	7 (100.0%)	52 (100.0%)	74 (100.0%)	19 (100.0%)
改善（正常化を含む）	17 (77.3%)	18 (75.0%)	10 (83.3%)	27 (96.4%)	7 (100.0%)	45 (86.5%)	62 (83.8%)	17 (89.5%)
正常化	4 (18.2%)	6 (25.0%)	2 (16.7%)	4 (14.3%)	0	10 (19.2%)	14 (18.9%)	2 (10.5%)
変化なし	4 (18.2%)	5 (20.8%)	2 (16.7%)	0	0	5 (9.6%)	9 (12.2%)	2 (10.5%)
悪化	1 (4.5%)	1 (4.2%)	0	1 (3.6%)	0	2 (3.8%)	3 (4.1%)	0
無症候性の血栓像の悪化	1 (4.5%)	0	0	1 (3.6%)	0	1 (1.9%)	2 (2.7%)	0
症候性 VTE	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (1.9%)	1 (1.4)	0
治験薬予定投与終了時の「無症候性の血栓像の悪化」								
3 週間後まで症候性 VTE の発現が認められなかった被験者数	23 (100.0%)	24 (100.0%)	12 (100.0%)	30 (100.0%)	7 (100.0%)	54 (100.0%)	77 (100.0%)	19 (100.0%)
スキャン未実施又は評価不能	3 (13.0%)	2 (8.3%)	0	2 (6.7%)	0	4 (7.4%)	7 (9.1%)	0
評価可能な被験者数	20 (100.0%)	22 (100.0%)	12 (100.0%)	28 (100.0%)	7 (100.0%)	50 (100.0%)	70 (100.0%)	19 (100.0%)
改善（正常化を含む）	20 (100.0%)	20 (90.9%)	11 (91.7%)	28 (100.0%)	6 (85.7%)	48 (96.0%)	68 (97.1%)	17 (89.5%)
正常化	10 (50.0%)	10 (45.5%)	4 (33.3%)	15 (53.6%)	1 (14.3%)	25 (50.0%)	35 (50.0%)	5 (26.3%)
変化なし	0	2 (9.1%)	1 (8.3%)	0	0	2 (4.0%)	2 (2.9%)	1 (5.3%)
悪化	0	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	1 (5.3%)
無症候性の血栓像の悪化	0	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	1 (5.3%)
3 週目のスキャン以降の症候性 VTE	0	0	0	0	0	0	0	0
治験薬予定投与期間中の「症候性 VTE」又は「無症候性の血栓像の悪化」の複合エンドポイント								
全被験者数	23 (100.0%)	25 (100.0%)	12 (100.0%)	30 (100.0%)	7 (100.0%)	55 (100.0%)	78 (100.0%)	19 (100.0%)
症候性 VTE の発現なし／終了時のスキャン未実施の被験者	3 (13.0%)	2 (8.0%)	0	2 (6.7%)	0	4 (7.3%)	7 (9.0%)	0
評価可能な被験者数	20 (100.0%)	23 (100.0%)	12 (100.0%)	28 (100.0%)	7 (100.0%)	51 (100.0%)	71 (100.0%)	19 (100.0%)
なし	20 (100.0%)	22 (95.7%)	12 (100.0%)	28 (100.0%)	6 (85.7%)	50 (98.0%)	70 (98.6%)	18 (94.7%)
あり	0	1 (4.3%)	0	0	1 (14.3%)	1 (2.0%)	1 (1.4%)	1 (5.3%)

表 2.5.4-7　有効性の副次的評価項目の要約（試験 14568、試験 15960 及び両試験の統合解析）（続き）

正常化の判定は、各評価時点において、下肢、肺共に「血栓が認められない」被験者とした。各評価時点において、下肢は CIAC 判定が「改善」かつ血栓がない被験者、肺は血栓がない被験者を「血栓が認められない」被験者として抽出した。そのため、下肢のベースラインに血栓がない被験者は、CIAC 判定が「不変」（すなわち血栓がない）であった場合、正常化例に含まれなかった。
治験薬投与開始 21 日後の「血栓退縮効果」のおける「改善」は、該当する評価時点で脚部と肺の両方で改善が認められた場合、若しくは脚部又は肺のいずれかに改善が認められ、かつ悪化が認められなかった場合とした。治験薬投与期間終了時の「無症候性の血栓像の悪化」は、該当する評価時点で脚部と肺のいずれかに悪化が認められた場合とした。発現頻度 = 該当する評価時点でイベントが発現した被験者数／各群の全被験者数
引用元：5.3.5.1.20 PH-37602/Table 14.2/139、Table 14.2/140、5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.2/139、Table 14.2/140、5.3.5.3.12 Integrated-J/ Table 14.2/142、Table 14.2/143

2.5.4.4.3　　感度分析

参照項目：2.7.3.3.2.3

施設 TTR の感度分析

施設 TTR の感度解析は国外第Ⅲ相試験のみで行った。TTR すなわち PT-INR が 2.0～3.0 の範囲内であった期間は、被験者間、施設内及び施設間、並びに実施国内及び実施国間で異なり、このことが試験結果に影響を及ぼした可能性が考えられる。各施設でエノキサパリン／VKA 群の調整 TTR の平均値を求め、施設 TTR を算出した。エノキサパリン／VKA 群の被験者がほぼ同数となるように施設 TTR をもとに施設を 3 つの部分集団に分類した。

有効性主要評価項目を施設 TTR の部分集団別（試験 11702-DVT では＜55.9%、55.9～65.3%、＞65.3%、試験 11702-PE では＜58.7%、58.7～67.7%、＞67.7%）に評価した。施設 TTR 値と効果の間には明らかな関係は認められなかった。

2.5.4.4.4 部分集団解析

参照項目：2.7.3.3.3

国外第Ⅲ相試験における有効性主要評価項目について、ベースライン特性に関する部分集団解析を実施した。試験 11702-DVT と試験 11702-PE において、部分集団解析の結果は全体集団における結果と類似していた。

試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析（ITT 解析対象集団）について、有効性主要評価項目のハザード比の forest プロットをベースライン特性別に図 2.5.4-3に示す。概して、部分集団の結果は全体集団の結果と同様であった。「DVT／PE の既往」の有無別の部分集団では交互作用の p 値は＜0.05 であったが、交互作用は質的ではなく量的なものであった（質的交互作用の検定による p 値＝0.40）。DVT／PE の既往のない被験者では両投与群の結果が同様であったのに対し、DVT／PE の既往のある被験者ではリバーロキサバン群がエノキサパリン／VKA 群に比べて好ましい傾向の結果がみられた。

有効性主要評価項目について、試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE で無作為割り付け前の LMWH／フォンダパリヌクスの使用の有無別で評価した場合、両試験共に有効性主要評価項目の結果には、各群間において無作為割り付け前の抗凝固薬の使用の有無による大きな違いは認められなかった（2.7.3.3.3 参照）。

試験 11899 では心疾患の病歴を有する被験者集団を除くすべての部分集団において、リバーロキサバン群でプラセボ群と比較して有効性イベントの低減が一貫して認められたが、一部の部分集団では被験者数が少なく結果の解釈には注意を要する（2.7.6.3.2.2.3 参照）。

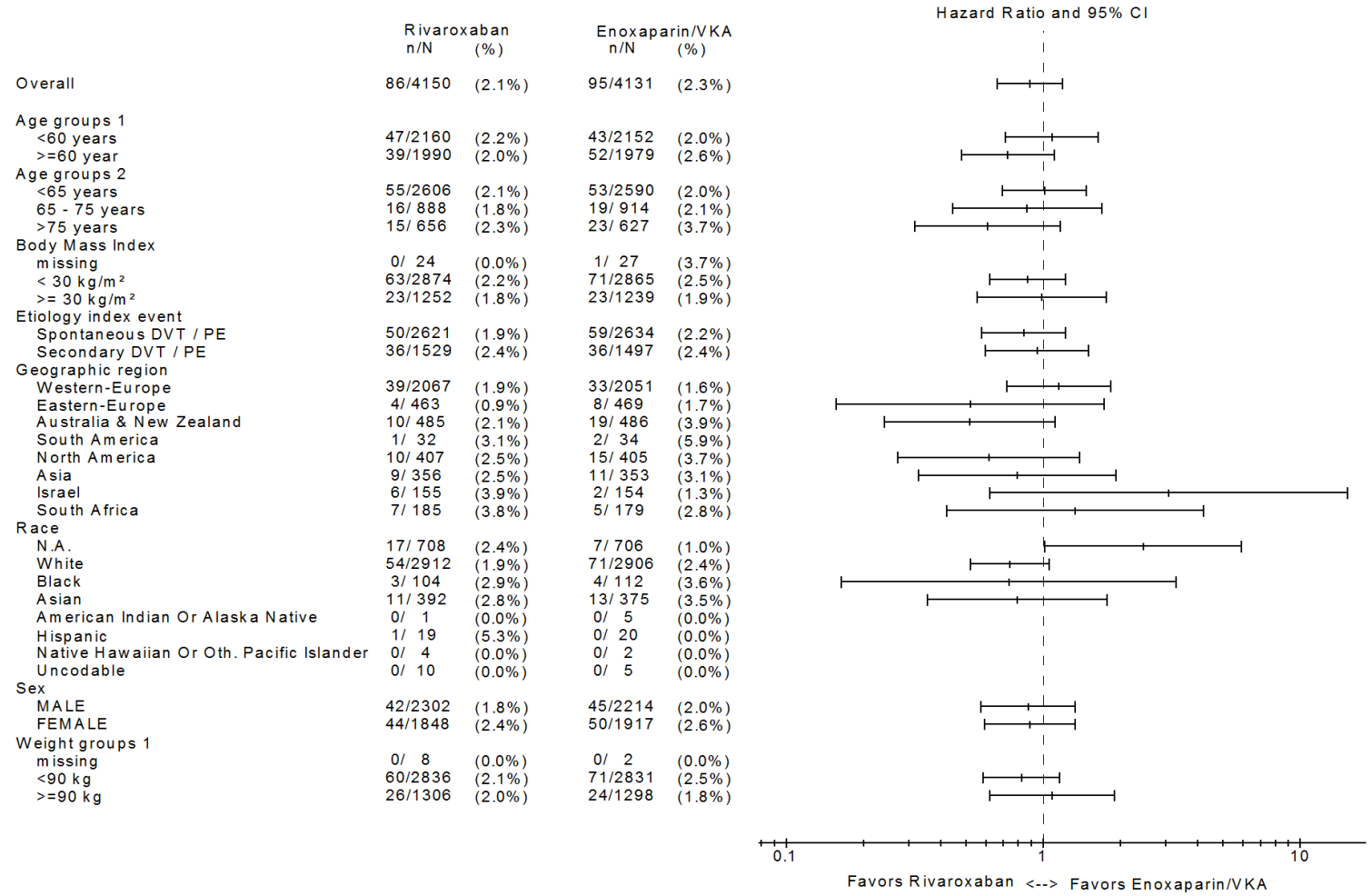


図 2.5.4-3 有効性主要評価項目のベースライン及び人口統計学的因子別解析（試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析、ITT 解析対象集団）

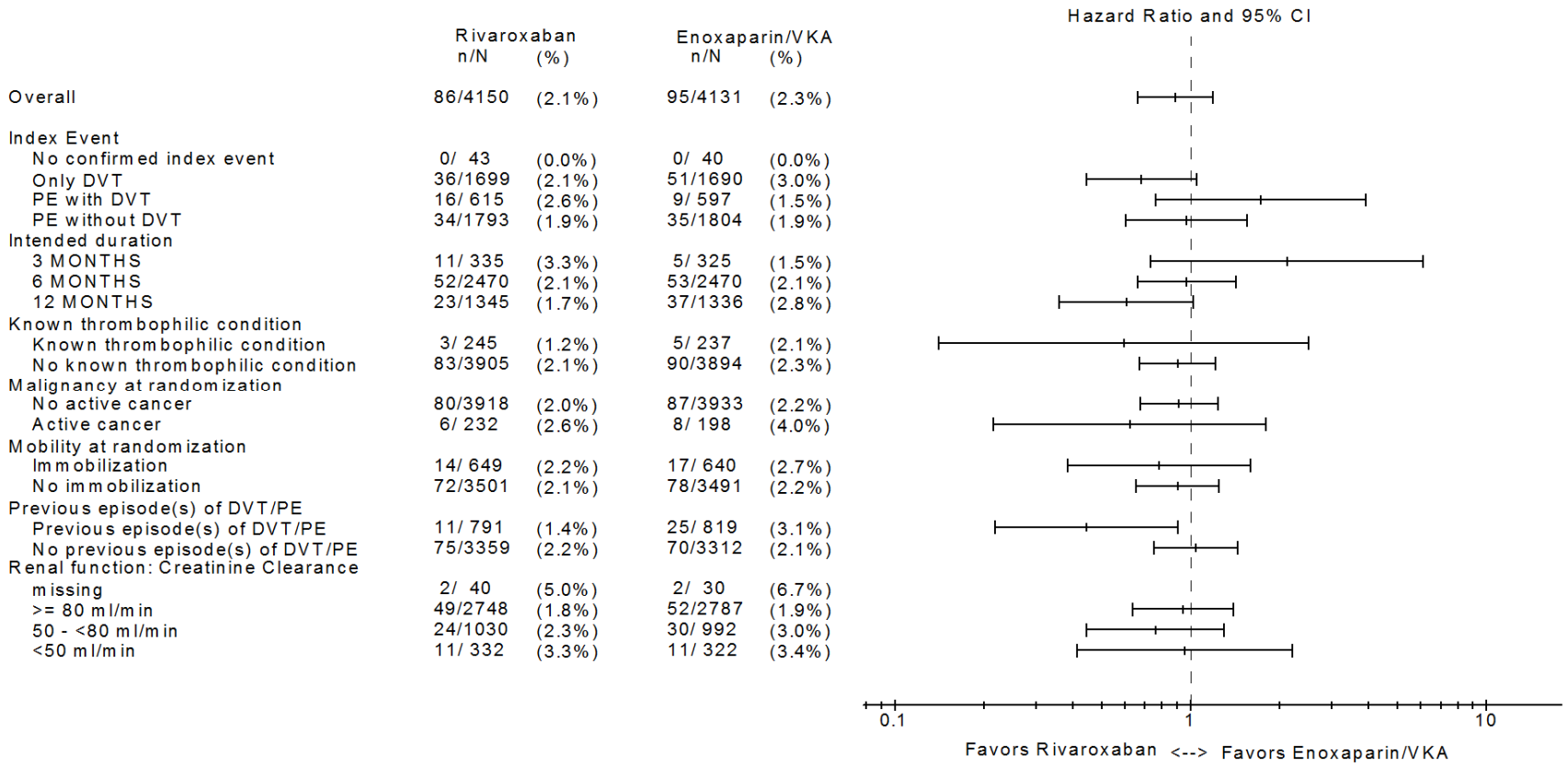
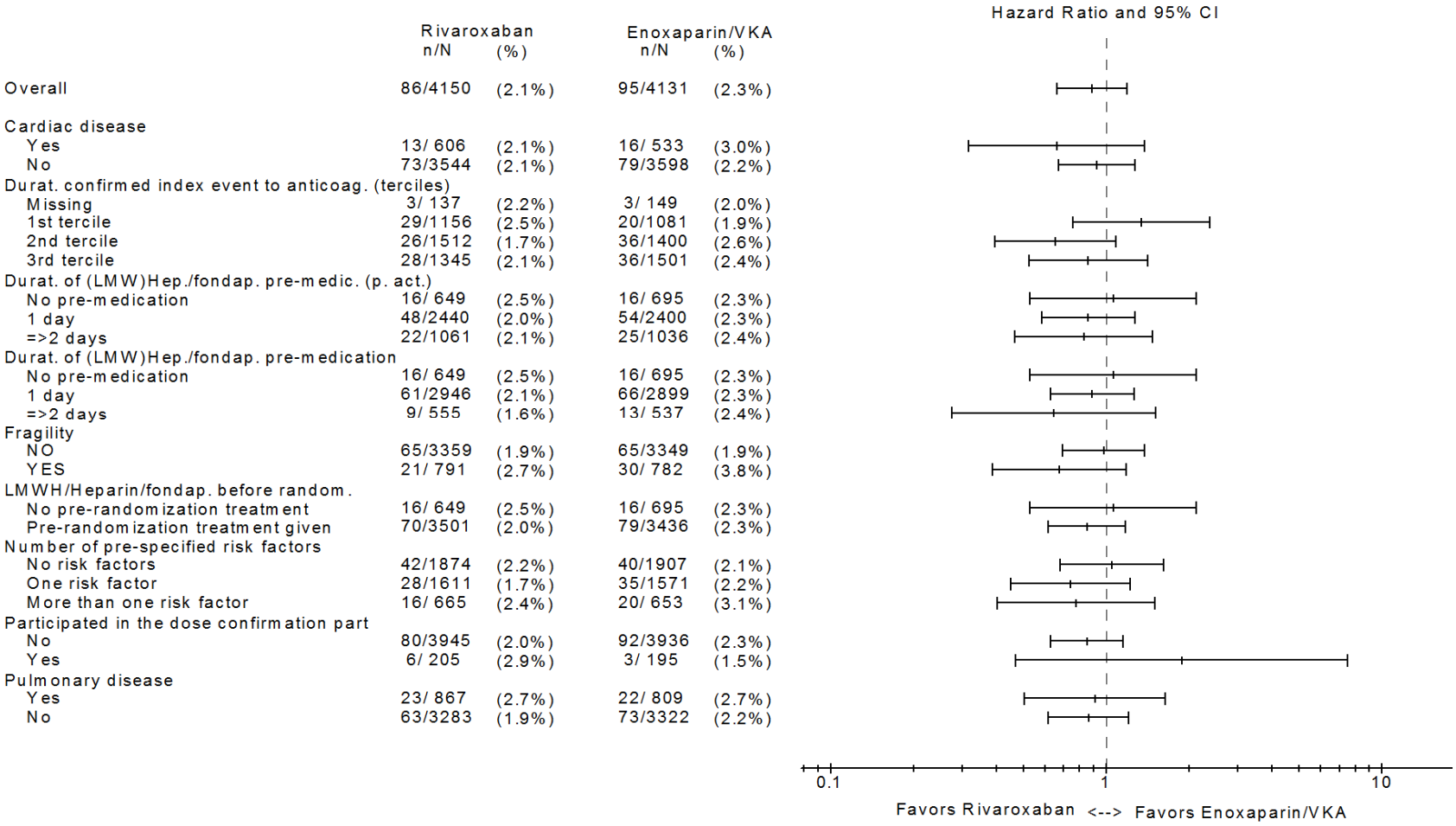


図 2.5.4-3 有効性主要評価項目のベースライン及び人口統計学的因子別解析（試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析、ITT 解析対象集団）（続き）



VKA：ビタミン K 拮抗薬、DVT：深部静脈血栓症、PE：肺塞栓症、N.A.：該当なし、CI：信頼区間、(LMW)Hep：ヘパリン（低分子量ヘパリンを含む）

引用元：5.3.5.3.7 PH-36746/Figure 14.2/310、Figure 14.2/311 及び Figure 14.2/312

図 2.5.4-3 有効性主要評価項目のベースライン及び人口統計学的因子別解析（試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析、ITT 解析対象集団）（続き）

国内第Ⅲ相試験については、発現したイベント数が少なかったために、有効性主要評価項目の部分集団解析に関して十分な評価はできなかった。なお、人口統計学的特性に基づく部分集団解析の中で、腎機能に関しては、試験 14568 と試験 15960 の統合解析で有効性主要評価項目を発現した被験者 1 例（リバーロキサバン 15／15 群）のベースラインにおける腎機能の区分は、CL_{CR} が 50～80mL/min であった（5.3.5.3.12 Integrated-J/ Table 14.2/83）。本被験者のベースライン特性は、性別は女性で、年齢区分は 65 歳未満、無作為割り付け前のフォンダパリヌクス又はワルファリンによる前治療はなく、リスクファクターはいずれも保有していなかった。

国内第Ⅲ相試験の統合解析の有効性副次的評価項目について、無作為割り付け前の非経口抗凝固薬による前治療の有無別の評価を行った。ITT for sedoncary efficacy 解析対象集団において、治験薬投与開始 21 日後の「血栓退縮効果」において、いずれの投与群においても大部分の被験者が「改善」であり、「改善」であった被験者の割合は、リバーロキサバン 10／15 群では前治療なしの集団で 71.4%（5/7 例）及び前治療ありの集団で 83.3%（10/12 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群ではそれぞれ 44.4%（4/9 例）及び 97.4%（37/38 例）、UFH／ワルファリン併合群ではそれぞれ 83.3%（5/6 例）及び 92.3%（12/13 例）であった（2.7.3.3.3 参照）。治験薬予定投与終了時の「無症候性の血栓像の悪化」において、「悪化」であった被験者は UFH／ワルファリン併合群の 1 例のみであり、本被験者は非経口抗凝固薬の前治療を受けていた。

2.5.4.5 有効性の結論

「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」におけるリバーロキサバンの有効性は、以下のように結論される。

- 国外第Ⅲ相試験の試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE において、有効性主要評価項目の症候性 VTE〔「症候性 DVT」又は「症候性 PE（非致死的及び致死的）」の複合エンドポイント（ただし PE の可能性が否定できない原因不明の死亡を含む）〕の評価で、リバーロキサバンの対照薬のエノキサパリン／VKA に対する非劣性が検証された。

- 長期投与試験の試験 11899 において、有効性の主要評価項目の症候性 VTE〔「症候性 DVT」又は「症候性 PE（非致死的及び致死的）」の複合エンドポイント（ただし PE の可能性が否定できない原因不明の死亡を含む）〕の評価で、リバーロキサバンの継続投与は、長期にわたってイベントの抑制効果を有することが示された。

- 国内第Ⅲ相試験の試験 14568 及び試験 15960 において、有効性の主要評価項目の症候性 VTE〔「症候性 DVT」又は「症候性 PE（非致死的及び致死的）」の複合エンドポイント〕の発現は、両試験合わせて 1 例のみに認められた。国内第Ⅲ相試験におけるリバーロキサバンと対照薬のイベント発現頻度は低く、両群間に差はみられず、統合解析のリバーロキサバン 15／15 併合群における発現頻度（1.8%）は、国外試験の発現頻度と大きく異ならなかった。

- 国内第Ⅲ相試験の副次的評価項目の血栓退縮効果において、「改善」であった被験者の割合はリバーロキサバン投与群と UFH／ワルファリン群で同程度であり、「正常化」に至った被験者の割合はリバーロキサバン投与群の方が高い傾向がみられた。

- 血栓退縮効果について、国内第Ⅲ相試験と、国外第Ⅱ相試験及び試験 11702-PE の用量確認解析を比較したところ、いずれの試験においてもリバーロキサバンは同程度の血栓退縮効果を示した。

以上より、国内及び国外試験においてリバーロキサバンは DVT 又は PE の治療並びに再発抑制及び血栓退縮作用において対照薬と同程度の効果を有することが示された。更に、国内試験にお

ける成績は、国外試験における成績と類似した傾向を示し、有効性評価において一貫した成績が得られた。

2.5.5 安全性の概括評価

第Ⅲ相試験（国外第Ⅲ相試験：試験 11702-DVT、試験 11702-PE 及び試験 11899、国内第Ⅲ相試験：試験 14568 及び試験 15960）の結果から、DVT 及び PE の治療並びに発症抑制に対するリバーロキサバンの使用を支持する主要な安全性情報が得られた。

DVT と PE は重症度が異なるものの症状を引きおこす疾患は同じであると考えられており、両疾患に対して同様な治療が行われる。試験 11702-DVT と試験 11702-PE では安全性評価項目、試験集団、安全性及び臨床検査評価スケジュール、出血の種類と死亡の定義、CIAC はすべて共通で、試験デザインが同様であることから、両試験の結果を統合することは臨床的に適切であると考えた。また、統合により集団のサイズが大きくなり、発症数の限られたイベントの評価や部分集団間の差の検討において精度が向上すると考えられることから、安全性の概括評価では統合解析を中心に記載する。

国内試験については、試験 14568 ではリバーロキサバンの投与開始後の最初の 3 週間における初期投与量を 10mg 又は 15mg 1 日 2 回に設定し、試験 15960 では 15mg 1 日 2 回に設定していたという違いはあるが、その他の試験デザインが同一であることから、両試験の結果を統合し、安全性評価に用いた。

2.5.5.1 安全性解析対象集団及び曝露状況

2.5.5.1.1 安全性解析対象集団

試験 11702-DVT の安全性解析対象集団は 3,429 例からなり、うちリバーロキサバン群が 1,718 例、エノキサパリン／VKA 群が 1,711 例であった（2.7.6.1.2.1.2 参照）。

試験 11702-PE の安全性解析対象集団は 4,817 例からなり、うちリバーロキサバン群が 2,412 例、エノキサパリン／VKA 群が 2,405 例であった（2.7.6.2.2.1.2 参照）。

両試験の統合解析について、安全性解析対象集団に含まれたのは 8,246 例（リバーロキサバン群 4,130 例、エノキサパリン／VKA 群 4,116 例）であった（2.7.4.1.2.1.1.1 参照）。全体の約 40％は試験 11702-DVT、約 60％は試験 11702-PE の被験者であった。

試験 11899 の安全性解析対象集団は 1,188 例からなり、うちリバーロキサバン群が 598 例、プラセボ群が 590 例であった（2.7.4.1.2.1.2.1 参照）。試験 11899 は、組み入れ前に、急性 VTE に対して VKA（ワルファリン又は acenocoumarol）又はリバーロキサバンのいずれかの投与を受けた被験者を適格とした。被験者の約半数は新規に試験 11899 に組み入れられた被験者であり、その他は試験 11702-DVT 又は試験 11702-PE の後に試験 11899 に組み入れられた被験者であった。全体の約 71～73％の被験者は VKA の投与を、約 27～28％はリバーロキサバンの投与を組み入れ前に受けていた。

試験 14568 の安全性解析対象集団は 59 例からなり、うちリバーロキサバン群 10／15 群が 22 例、リバーロキサバン 15／15 群が 25 例、UFH／ワルファリン群が 12 例であった（2.7.6.4.2.1.2 参照）。

試験 15960 の安全性解析対象集団は 37 例からなり、うちリバーロキサバン群が 30 例、UFH／ワルファリン群が 7 例であった（2.7.6.5.2.1.2 参照）。

両試験の統合解析について、安全性解析対象集団に含まれたのは 96 例（リバーロキサバン 10／15 併合群：22 例、リバーロキサバン 15／15 併合群：55 例、リバーロキサバン全用量併合群：77 例、UFH／ワルファリン併合群 19 例）であった（2.7.4.1.2.1.4 参照）。全体の約 61%は試験 14568、約 39%は試験 15960 の被験者であった。

2.5.5.1.2　曝露状況

参照項目：2.7.4.1.2.1.1.3、2.7.4.1.2.1.2.3、2.7.4.1.2.1.4.3

試験 11702-DVT、試験 11702-PE、試験 11899、試験 14568 及び試験 15960 において、被験者の無作為割り付けの時期に応じて、治験薬の曝露期間はさまざまであった。いずれの試験でも、平均投与期間は両投与群間で同様であった。

平均投与期間は、試験 11702-DVT ではリバーロキサバン群 194.4 日、エノキサパリン／VKA 群 188.2 日（2.7.6.1.2.1.8.1 参照）、試験 11702-PE ではリバーロキサバン群 216.9 日、エノキサパリン／VKA 群 214.9 日（2.7.6.2.2.1.8.1 参照）、両試験の統合解析ではリバーロキサバン群 207.6 日、エノキサパリン／VKA 群 203.8 日であった（2.7.4.1.2.1.1.3 参照）。

試験 11899 における平均投与期間は、両投与群間で共に 189.5 日であった（2.7.6.3.2.1.6 参照）。

試験 14568 における平均投与期間は、リバーロキサバン 10／15 群 188.2 日間、リバーロキサバン 15／15 群 183.2 日間、UFH／ワルファリン群 190.7 日間であり（2.7.6.4.2.1.8.1 参照）、試験 15960 ではリバーロキサバン群が 201.9 日間、UFH／ワルファリン群が 209.4 日間であった（2.7.6.5.2.1.8.1 参照）。両試験の統合解析では、リバーロキサバン 10／15 併合群 191.8 日、リバーロキサバン 15／15 併合群 196.6 日、リバーロキサバン全用量併合群 195.2 日、UFH／ワルファリン併合群 199.8 日であった（2.7.4.1.2.1.4.3 参照）。

2.5.5.2　安全性評価の概要

参照項目：2.7.4.1.1.1.1

有害事象、出血事象、死亡、心血管事象、及び肝臓関連臨床検査を含む臨床検査値を用い、安全性評価を行った。治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は、治験薬投与終了後 2 日目までに発現又は悪化した事象とした。

すべての疑わしいイベント（DVT／PE、出血事象、死亡及び心血管事象）は、治験責任（分担）医師により確認された後、International Clinical Trial Organization and Management B.V に報告され、特に記載のない限り、CIAC により盲検下で判定された。

特に記載のない限り、仮説検定及び信頼区間は名目上の（個々の）両側有意水準 0.05 又は信頼水準 95%に基づき、多重性の調整は行わなかった。

2.5.5.3 有害事象全般

参照項目：2.7.4.2.1.1.1

試験 11702-PE、試験 11702-DVT、及び両試験の統合解析における、有害事象の発現頻度のまとめを表 2.5.5-1に示す。統合解析において、TEAE の発現頻度はリバーロキサバン群が 73.0%、エノキサパリン／VKA 群が 72.4%であり、その他の事象の発現頻度も投与群間で同程度であった。TEAE の器官別大分類の発現頻度についても、いずれの試験でも投与群間で同程度であった。各試験では、試験 11702-PE（リバーロキサバン群 80.3%、エノキサパリン／VKA 群 79.0%）で試験 11702-DVT（62.7%、63.1%）に比べて、TEAE の発現頻度が高かった。

試験 11899 における、有害事象の発現頻度のまとめを表 2.5.5-2に示す。TEAE の発現頻度は、リバーロキサバン群 56.0%、プラセボ群 55.1%と同程度であった。その他の事象の発現頻度は、リバーロキサバン群でプラセボ群に比べて高い傾向がみられた。器官別大分類において、リバーロキサバン群がプラセボ群よりも 2%以上発現頻度が高かったものは、「胃腸障害」（リバーロキサバン群 14.7%、プラセボ 8.1%）及び「筋骨格系および結合組織障害」（18.4%、15.6%）であった（2.7.4.2.1.5.1.2 参照）。

表 2.5.5-1 有害事象の発現頻度のまとめ（試験 11702-PE、試験 11702-DVT 及び両試験の統合解析、安全性解析対象集団）

	試験 11702-PE		試験 11702-DVT		統合解析	
	リバーロキサバン (N=2412)	エノキサパリン／VKA (N=2405)	リバーロキサバン (N=1718)	エノキサパリン／VKA (N=1711)	リバーロキサバン (N=4130)	エノキサパリン／VKA (N=4116)
死亡 [a]	63 (2.6%)	51 (2.1%)	41 (2.4%)	52 (3.0%)	104 (2.5%)	103 (2.5%)
TEAE	1937 (80.3%)	1901 (79.0%)	1078 (62.7%)	1080 (63.1%)	3015 (73.0%)	2981 (72.4%)
治験薬との因果関係が否定できない TEAE	776 (32.2%)	784 (32.6%)	401 (23.3%)	394 (23.0%)	1177 (28.5%)	1178 (28.6%)
重篤な TEAE	471 (19.5%)	463 (19.3%)	207 (12.0%)	233 (13.6%)	678 (16.4%)	696 (16.9%)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE	112 (4.6%)	118 (4.9%)	42 (2.4%)	51 (3.0%)	154 (3.7%)	169 (4.1%)
治験薬投与中止に至った有害事象	123 (5.1%)	99 (4.1%)	85 (4.9%)	81 (4.7%)	208 (5.0%)	180 (4.4%)
入院（期間延長）に至った有害事象	425 (17.6%)	430 (17.9%)	193 (11.2%)	211 (12.3%)	618 (15.0%)	641 (15.6%)

TEAE：治験薬投与下で発現した有害事象、VKA：ビタミン K 拮抗薬
a：無作為割り付け後の全死亡
引用元：5.3.5.1.1 MRR-00292/Table 14.3.1/1、5.3.5.1.2 A53042/Table 14.3.1/1、5.3.5.3.7 PH-36746/14.3.1/1

表 2.5.5-2　有害事象の発現頻度のまとめ（試験 11899、安全性解析対象集団）

発現頻度	リバーロキサバン (N＝598)	プラセボ (N＝590)
死亡	1 (　0.2%)	2 (　0.3%)
TEAE	335 (56.0%)	325 (55.1%)
治験薬との因果関係が否定できない TEAE	98 (16.4%)	63 (10.7%)
重篤な TEAE	52 (　8.7%)	46 (　7.8%)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE	12 (　2.0%)	5 (　0.8%)
治験薬の投与中止に至った AE	39 (　6.5%)	20 (　3.4%)
入院（期間延長）に至った AE	50 (　8.4%)	48 (　8.1%)

TEAE：治験薬投与下で発現した AE
引用元：5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.3.1/1

試験 14568、試験 15960、及び両試験の統合解析における、有害事象の発現頻度のまとめを表 2.5.5-3に示す。統合解析において、TEAE の発現頻度は、リバーロキサバン 10／15 併合群 81.8%、リバーロキサバン 15／15 併合群 87.3%、リバーロキサバン全用量併合群 85.7%、UFH／ワルファリン群 89.5%であった。重篤な TEAE、治験薬の中止に至った有害事象の発現頻度はリバーロキサバン併合群の方が UFH／ワルファリン併合群よりも高かった。各試験における TEAE の発現頻度では、試験 15960（リバーロキサバン群：90.0%、UFH／ワルファリン群：100.0%）の方が、試験 14568（リバーロキサバン 10／15 群：81.8%、リバーロキサバン 15／15 群：84.0%、UFH／ワルファリン群：83.3%）に比べて高かった。

表 2.5.5-3　有害事象の概要（試験 14568 と試験 15960 の統合解析、安全性解析対象集団）

	リバーロキサバン 10／15 併合群 N＝22 (100%)	リバーロキサバン 15／15 併合群 N＝55 (100%)	リバーロキサバン 全用量併合群 N＝77 (100%)	UFH／ワルファリン 併合群 N＝19 (100%)
死亡[a]	0 (0.0%)	3 (5.5%)	3 (3.9%)	0 (0.0%)
TEAE	18 (81.8%)	48 (87.3%)	66 (85.7%)	17 (89.5%)
治験薬との因果関係が否定できない TEAE	8 (36.4%)	22 (40.0%)	30 (39.0%)	8 (42.1%)
TESAE	3 (13.6%)	6 (10.9%)	9 (11.7%)	1 (5.3%)
治験薬との因果関係が否定できない TESAE	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)
治験薬の中止に至った AE	5 (22.7%)	5 (9.1%)	10 (13.0%)	1 (5.3%)
入院（期間延長）に至った AE	4 (18.2%)	9 (16.4%)	13 (16.9%)	1 (5.3%)
治験薬投与終了後 3 日目以降に発現した AE	3 (13.6%)	11 (20.0%)	14 (18.2%)	3 (15.8%)
治験薬投与終了後 3 日目以降に発現した治験薬との因果関係が否定できない AE	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
治験薬投与終了後 3 日目以降に発現した SAE	1 (4.5%)	6 (10.9%)	7 (9.1%)	1 (5.3%)
治験薬投与終了後 3 日目以降に発現した治験薬との因果関係が否定できない SAE	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

AE：有害事象、TEAE：治験薬投与下で発現した AE、SAE：重篤な AE、TESAE：治験薬投与下で発現した SAE、UFH：未分画ヘパリン
a：無作為割り付け後の死亡
5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.3.1/1

2.5.5.3.1 治験薬投与下で発現した有害事象

参照項目：2.7.4.2.1.1.1

試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析において、TEAE の発現頻度は両投与群で 72～73%であった（表 2.5.5-1）。概して、投与群間に質的又は量的な差は認められなかった。各 TEAE の発現頻度も投与群間で類似していた。試験 11702-PE（約 80%）では試験 11702-DVT（約 63%）に比べて TEAE の発現頻度が高かった。この差は、試験 11702-PE のほうがもともとリスクの高い患者集団からなり、投与期間が長期であったことによると考えられる。いずれの試験においても、有害事象の発現頻度は投与群間で同程度であった。試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析において、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現頻度は、いずれの投与群でも約 29%であり、みられた事象とその発現頻度は投与群間で類似していた。

試験 11899 において、TEAE の発現頻度は投与群間でおおむね同程度であった（リバーロキサバン群 56.0%、プラセボ群 55.1%）。試験 11899 での TEAE の発現頻度は、試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE と比較して低く、各試験の患者集団の違いに関連していると考えられる。試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE では急性期治療の患者を対象としたのに対し、試験 11889 では組み入れ 6 ヵ月以上前に急性イベント（DVT 又は PE）を発症した患者を対象とした。治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現頻度は、リバーロキサバン群 16.4%、プラセボ群 10.7%であった。

試験 14568 と試験 15960 の統合解析において、TEAE の発現頻度は、リバーロキサバン 10／15 併合群で 81.8%、リバーロキサバン 15／15 併合群で 87.3%、UFH／ワルファリン併合群で 89.5%であった（表 2.5.5-3）。いずれの試験においても、TEAE の発現頻度は併合群間で大きな差はみられなかった。試験 14568 と試験 15960 の統合解析において、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現頻度は、いずれの併合群でも約 40%であった。

2.5.5.3.2 死亡

参照項目：2.7.4.2.1.2.1

試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析において、無作為割り付け後の死亡頻度は投与群間で同値であった（2.5%）。無作為割り付け後の死亡頻度は、試験 11702-PE ではリバーロキサバン群（2.6%）がエノキサパリン／VKA 群（2.1%）に比べて高かったのに対して、試験 11702-DVT ではリバーロキサバン群（2.4%）がエノキサパリン／VKA 群（3.0%）に比べて低かった。両試験間の違いの理由は不明であるが、死亡例が比較的少数であったことから、単にばらつきの可能性がある。

これらの試験でみられた死亡頻度及び主要な死因は、症候性 DVT 及び PE を発症しやすい患者集団でみられるものと同様であり、他の試験[23, 32]でみられた発現頻度とも同程度であった。

試験 11899 では 4 例（リバーロキサバン群 1 例、プラセボ群 3 例）が死亡した。これらの 4 例は、試験 11899 の組み入れ前に試験 11702-DVT 又は試験 11702-PE に参加した被験者であった。

試験 14568 と試験 15960 の統合解析において、CIAC の判定による無作為割り付け後の死亡は、リバーロキサバン 15／15 併合群でのみ 3 例〔5.5%（3/55 例）〕報告された。その内訳は、治験薬投与終了後 3 日目から 30 日目までの死亡が 2 例（出血性ショック及び心不全）、治験薬投与終了後 31 日目以降が 1 例（肺水腫）であり、治験薬投与下における死亡は認められなかった。

2.5.5.3.3 重篤な有害事象

参照項目：2.7.4.2.1.3.1

試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析において、重篤な有害事象の発現頻度に投与群間で明らかな差は認められなかった（リバーロキサバン群 16.4%、エノキサパリン／VKA 群 16.9%）。重篤な有害事象の各事象（基本語）の発現頻度について、両投与群間の差は 1%未満であった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現頻度は、リバーロキサバン群で 3.8%、エノキサパリン／VKA 群で 4.3%であった。

重篤な有害事象の発現頻度は、試験 11702-DVT（12～14%）に比べ試験 11702-PE（19～20%）で高かった。平均投与期間は試験 11702-DVT に比べ試験 11702-PE で長かった。

各試験の投与群間では、試験 11702-DVT における重篤な有害事象の発現頻度は、リバーロキサバン群 12.0%、エノキサパリン／VKA 群 13.6%であり、試験 11702-PE では、リバーロキサバン群 19.5%、エノキサパリン／VKA 群 19.3%と投与群間で同程度であった。

試験 11899 では、重篤な有害事象の発現頻度は、リバーロキサバン群で 8.7%、プラセボ群で 7.8%であった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現頻度は、リバーロキサバン群で 2.0%、プラセボ群で 0.8%であった（2.7.6.3.2.3.4 参照）。

試験 14568 と試験 15960 の統合解析において、いずれのリバーロキサバン併合群においても UFH／ワルファリン併合群と比較して、重篤な TEAE の発現が高かった〔リバーロキサバン 10／15 併合群：13.6%（3/22 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群：10.9%（6/55 例）、UFH／ワルファリン併合群：5.3%（1/19 例）〕。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現頻度は、リバーロキサバン 10／15 併合群で 1 例（4.5%、1/22 例）報告されたが、リバーロキサバン 15／15 併合群及び UFH／ワルファリン併合群では認められなかった。リバーロキサバン 10／15 併合群で報告された 1 例（試験 14568）の治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE の基本語は、間質性肺疾患であった。

重篤な TEAE の発現頻度は、試験 14568 では、リバーロキサバン 10／15 群で 13.6%（3/22 例）、リバーロキサバン 15／15 群で 8.0%（2/25 例）、UFH／ワルファリン群で 8.3%（1/12 例）、試験 15960 では、リバーロキサバン群で 13.3%（4/30 例）、UFH／ワルファリン群で 0.0%（0/7 例）であり、試験 14568 と試験 15960 の間で明らかな傾向は見い出せなかった。

2.5.5.3.4 有害事象による治験薬の投与中止

参照項目：2.7.4.2.1.4.1.1

試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析において、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は、リバーロキサバン群 5.0%、エノキサパリン／VKA 群 4.4%と、リバーロキサバン群で高かった。

統合解析と同様に、試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE において、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は、リバーロキサバン群（試験 11702-DVT 4.9%、試験 11702-PE 5.1%）でエノキサパリン／VKA 群（4.7%、4.1%）に比べて数値的に高かった（2.7.6.1.2.3.6、2.7.6.2.2.3.6 参照）。全体的に、治験薬の投与中止に至った有害事象の種類は、各試験の投与群間で同様であった。

試験 11899 では、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は、リバーロキサバン群で 6.5%、プラセボ群で 3.4%であった。

試験 14568 と試験 15960 の統合解析において、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度はいずれのリバーロキサバン併合群においても UFH／ワルファリン併合群よりも高かった〔リバーロキサバン 10／15 併合群：22.7%（5/22 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群：9.1%（5/55 例）、UFH／ワルファリン併合群：5.3%（1/19 例）〕。

試験 14568 で治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は、リバーロキサバン 10／15 群 22.7%（5/22 例）、リバーロキサバン 15／15 群 0.0%（0/25 例）、UFH／ワルファリン群 8.3%（1/12 例）であった。試験 15960 で治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は、リバーロキサバン群 16.7%（5/30 例）、UFH／ワルファリン群 0.0%（0/7 例）であり、試験 14568 と試験 15960 の間で明らかな傾向は見い出せなかった（2.7.6.4.2.3.6、2.7.6.5.2.3.6 参照）。

2.5.5.3.5　特に注目する有害事象

2.5.5.3.5.1　出血事象

参照項目：2.7.4.1.1.1.1.4.1

出血事象と疑われた事象は、有害事象又は重篤な有害事象として報告され、CIAC により「重大な出血事象」、「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」、「軽微な出血事象」又は「出血事象ではない」に分類された。特に記述しない限り、CIAC が判定した出血事象に基づき出血イベントを解析した。DVT／PE 患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験で使用した重大な出血事象の定義は、国際血栓止血学会（International Society on Thrombosis and Hemostasis）の定義と同じである。

以下に定義する明らかな出血を「重大な出血事象」とする。

- 2g/dL 以上のヘモグロビン量の低下を伴う出血
- 2 単位以上の輸血（濃厚赤血球又は全血）を必要とする出血
- 重要な臓器出血：出血部位が、頭蓋内、脊髄内、眼球内、心膜（心嚢）内、関節内、コンパートメント症候群を伴う筋肉内、又は後腹膜内である場合
- 死因となった出血

「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」とは、明らかな出血事象のうち、「重大な出血事象」の定義を満たさないが、医学的な介入、規定外の来院又は電話による問診や治験薬の投与中止（中断）を必要とする、痛みなどの不快な症状を伴う、あるいは日常生活に支障を来すものと定義した。

「重大な出血事象」及び「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の基準を満たさない、その他のすべての明らかな出血事象は、「軽微な出血事象」に分類した。

2.5.5.3.5.1.1　安全性主要評価項目

参照項目：2.7.4.2.1.4.2.1.1、2.7.4.2.1.4.2.2.1

試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE における安全性主要評価項目は、無作為割り付けから治験薬投与終了 2 日後までの期間の、「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイントであった。安全性主要評価項目の発現頻度は、両試験間及び両投与群間で同程度であった。

試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE、並びに両試験の統合解析に関して、安全性主要評価項目の結果の概要を表 2.5.5-4に示す。

統合解析における安全性主要評価項目の発現頻度は、リバーロキサバン群（9.4%）とエノキサパリン／VKA 群（10.0%）でおおむね同程度であった〔ハザード比：0.925、95%信頼区間：0.805～1.063）。リバーロキサバン群のエノキサパリン／VKA 群に対する優越性は示されなかった。

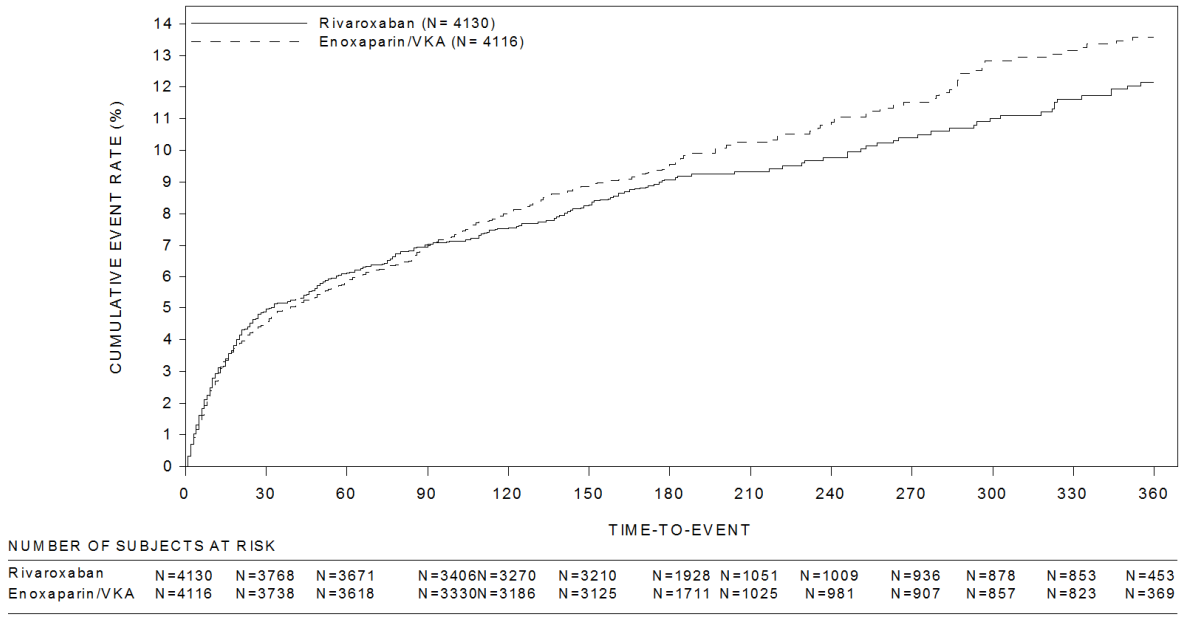
表 2.5.5-4 治験薬投与下で発現した出血事象の発現頻度及び Cox 比例ハザードモデルによる解析結果（試験 11702-DVT、試験 11702-PE 及び両試験の統合解析、安全性解析対象集団）

評価項目	リバーロキサバン	エノキサパリン／VKA	ハザード比	95%信頼区間	p 値[a]
試験 11702-DVT	**(N=1718)**	**(N=1711)**			
安全性主要評価項目（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）	139 (8.1%)	138 (8.1%)	0.966	0.763 - 1.222	0.7709
重大な出血事象	14 (0.8%)	20 (1.2%)	0.646	0.326 - 1.282	0.2117
全出血事象	412 (24.0%)	379 (22.2%)			
試験 11702-PE	**(N=2412)**	**(N=2405)**			
安全性主要評価項目（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）	249 (10.3%)	274 (11.4%)	0.900	0.758 - 1.069	0.2305
重大な出血事象	26 (1.1%)	52 (2.2%)	0.493	0.308 - 0.789	0.0032
全出血事象	757 (31.4%)	774 (32.2%)			
統合解析	**(N=4130)**	**(N=4116)**			
安全性主要評価項目（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）	388 (9.4%)	412 (10.0%)	0.925	0.805 - 1.063	0.2721
重大な出血事象	40 (1.0%)	72 (1.7%)	0.539	0.366 - 0.794	0.0018
全出血事象	1169 (28.3%)	1153 (28.0%)			

VKA：ビタミン K 拮抗薬
試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE におけるリバーロキサバンの投与：15mg 1 日 2 回 3 週間、以降 20mg 1 日 1 回
試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE において、予定投与期間で層別しベースラインの悪性腫瘍で調整した層別 Cox 比例ハザードモデルにより p 値とハザード比を推定した。統合解析において、予定投与期間及び index イベントで層別しベースラインの悪性腫瘍で調整した層別 Cox 比例ハザードモデルにより p 値とハザード比を推定した。
無作為割り付けから治験薬投与終了後 2 日目までに発現した事象を対象とした。
a：名目上の p 値、多重性の調節は行わず。
引用元：5.3.5.1.1 MRR-00292/Table 14.3.1/48、Table 14.3.1/84、Table 14.3.1/117、Table 14.3.1/120、5.3.5.1.2 A53042/Table 14.3.1/63、Table 14.3.1/99、Table 14.3.1/132、Table 14.3.1/135、5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.3.1/151、Table 14.3.1/175、Table 14.3.1/201、Table 14.3.1/207

Kaplan-Meier 法による、安全性主要評価項目の累積発現率を投与群ごとに図 2.5.5-1に示す。

全体的に、安全性主要評価項目について、統合解析の結果は各試験で得られた結果と同様で、投与群間に差は認められなかった。



VKA：ビタミン K 拮抗薬

引用元： 5.3.5.3.7 PH-36746/Figure 14.3.1/9

図 2.5.5-1　安全性主要評価項目（治験薬投与下で発現した「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 Kaplan-Meier 法による累積イベント発現率（試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析、安全性解析対象集団）

試験 11899 では、安全性主要評価項目は「重大な出血事象」であり、安全性副次的評価項目は「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であった。

試験 11899 において治験薬投与下で発現した「重大な出血事象」の発現頻度は低く、「重大な出血事象」はリバーロキサバン群で 4 例（0.7%）に発現したが、プラセボ群では発現は認められなかった。致死的な出血事象は認められなかった。「重大な出血事象」はすべて、臨床的に症状の管理が可能であり、いずれも回復した。

試験 14568 及び試験 15960 における安全性主要評価項目は、無作為割り付けから治験薬投与終了 2 日後までの期間における「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であった。

試験 14568 及び試験 15960、並びに両試験の統合解析に関して、安全性主要評価項目の結果の概要を表 2.5.5-5に示す。統合解析における安全性主要評価項目の発現頻度の点推定値は、リバーロキサバン 10／15 併合群 13.6%、リバーロキサバン 15／15 併合群 5.5%、UFH／ワルファリン併合群 5.3%であった。安全性主要評価項目の発現頻度は、リバーロキサバン 10／15 併合群で高い傾向がみられたが、全体として大きな差はないものと考えられた。治験薬投与初期（第 21 日まで）の「重大な出血事象」の発現は、いずれの投与群でも認められなかった。第 21 日までの「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の発現頻度は、リバーロキサバン 10／15 併合群で 9.1%（2/22 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 1.8%（1/55 例）、UFH／ワルファリン併合群で 0.0%（0/19 例）であった。第 21 日までの「軽微な出血」の発現頻度は、リ

バーロキサバン 10／15 併合群で 13.6%（3/22 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 12.7%（7/55 例）、UFH／ワルファリン併合群で 10.5%（2/19 例）であった。一方、第 22 日から治験薬投与終了後 2 日目までの「重大な出血事象」の発現は、いずれの投与群でも認められなかった。第 22 日から治験薬投与終了後 2 日目までの「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の発現頻度は、リバーロキサバン 10／15 併合群で 4.5%（1/22 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 5.5%（3/55 例）、UFH／ワルファリン併合群で 5.3%（1/19 例）であった。第 22 日から治験薬投与終了後 2 日目までの「軽微な出血」の発現頻度は、リバーロキサバン 10／15 併合群で 18.2%（4/22 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 23.6%（13/55 例）、UFH／ワルファリン併合群で 26.3%（5/19 例）であった。

表 2.5.5-5 治験薬投与下で発現した安全性主要評価項目の発現頻度（試験 14568、試験 15960 及び両試験の統合解析、安全性解析対象集団）

	被験者数		発現率		UFH／ワルファリン群からの差	
	全体	イベント	推定値	95%信頼区間	推定値	95%信頼区間
試験 14568						
安全性主要評価項目						
リバーロキサバン 10/15 群	22	3	13.6%	2.9% - 34.9%	5.3%	-24.8% - 29.8%
リバーロキサバン 15/15 群	25	2	8.0%	1.0% - 26.0%	-0.3%	-30.7% - 18.9%
リバーロキサバン全用量群	47	5	10.6%	3.5% - 23.1%	2.3%	-29.5% - 17.1%
UFH／ワルファリン群	12	1	8.3%	0.2% - 38.5%		
重大な出血事象						
リバーロキサバン 10/15 群	22	0	0.0%	0.0% - 15.4%	0.0%	-14.6% - 8.3%
リバーロキサバン 15/15 群	25	0	0.0%	0.0% - 13.7%	0.0%	-14.6% - 7.2%
リバーロキサバン全用量群	47	0	0.0%	0.0% - 7.5%	0.0%	-14.6% - 4.0%
UFH／ワルファリン群	12	0	0.0%	0.0% - 26.5%		
重大ではないが臨床的に問題となる出血事象						
リバーロキサバン 10/15 群	22	3	13.6%	2.9% - 34.9%	5.3%	-24.8% - 29.8%
リバーロキサバン 15/15 群	25	2	8.0%	1.0% - 26.0%	-0.3%	-30.7% - 18.9%
リバーロキサバン全用量群	47	5	10.6%	3.5% - 23.1%	2.3%	-29.5% - 17.1%
UFH／ワルファリン群	12	1	8.3%	0.2% - 38.5%		
試験 15960						
安全性主要評価項目						
リバーロキサバン群	30	1	3.3%	0.1% - 17.2%	3.3%	-34.6% - 17.2%
UFH／ワルファリン群	7	0	0.0%	0.0% - 41.0%		
重大な出血事象						
リバーロキサバン群	30	0	0.0%	0.0% - 11.6%	0.0%	-25.0% - 6.2%
UFH／ワルファリン群	7	0	0.0%	0.0% - 41.0%		
重大ではないが臨床的に問題となる出血事象						
リバーロキサバン群	30	1	3.3%	0.1% - 17.2%	3.3%	-34.6% - 17.2%
UFH／ワルファリン群	7	0	0.0%	0.0% - 41.0%		

表 2.5.5-5 治験薬投与下で発現した安全性主要評価項目の発現頻度（試験 14568、試験 15960 及び両試験の統合解析、安全性解析対象集団）（続き）

	被験者数		発現率			UFH／ワルファリン群からの差	
	全体	イベント	推定値	95%信頼区間		推定値	95%信頼区間
統合解析							
安全性主要評価項目							
リバーロキサバン 10/15 併合群	22	3	13.6%	2.9%	- 34.9%	8.4%	-14.2% - 30.7%
リバーロキサバン 15/15 併合群	55	3	5.5%	1.1%	- 15.1%	0.2%	-20.1% - 11.1%
リバーロキサバン全用量併合群	77	6	7.8%	2.9%	- 16.2%	2.5%	-18.6% - 12.4%
UFH／ワルファリン併合群	19	1	5.3%	0.1%	- 26.0%		
重大な出血事象							
リバーロキサバン 10/15 併合群	22	0	0.0%	0.0%	- 15.4%	0.0%	-10.5% - 8.3%
リバーロキサバン 15/15 併合群	55	0	0.0%	0.0%	- 6.5%	0.0%	-10.5% - 3.5%
リバーロキサバン全用量併合群	77	0	0.0%	0.0%	- 4.7%	0.0%	-10.5% - 2.5%
UFH／ワルファリン併合群	19	0	0.0%	0.0%	- 17.6%		
重大ではないが臨床的に問題となる出血事象							
リバーロキサバン 10/15 併合群	22	3	13.6%	2.9%	- 34.9%	8.4%	-14.2% - 30.7%
リバーロキサバン 15/15 併合群	55	3	5.5%	1.1%	- 15.1%	0.2%	-20.1% - 11.1%
リバーロキサバン全用量併合群	77	6	7.8%	2.9%	- 16.2%	2.5%	-18.6% - 12.4%
UFH／ワルファリン併合群	19	1	5.3%	0.1%	- 26.0%	.	

UFH：未分画ヘパリン
割合と割合の差の 95%信頼区間は正確な方法を用いて算出した。
検定の多重性のため、統計学的に有意な結果の解釈には注意を要する。
引用元：5.3.5.1.20 PH-37602/Table 14.3.1/180、5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.3.1/180、5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.3.1/205

2.5.5.3.5.1.2 重大な出血事象

参照項目：2.7.4.2.1.4.2.1.2、2.7.4.2.1.4.2.2.2

試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析において、「重大な出血事象」の発現頻度はリバーロキサバン群（1.0%）でエノキサパリン／VKA 群（1.7%）に比べ低く、ハザード比は 0.539（95%信頼区間：0.366～0.794）であった（表 2.5.5-6）。逐次的検定における上位解析においてリバーロキサバン群の優越性が示されなかったため、正式な検定ではないが、名目上有意な差がみられた。

各試験の結果は統合解析の結果と類似していた。「重大な出血事象」の発現頻度について、試験 11702-PE ではリバーロキサバン群でエノキサパリン／VKA 群に比べて臨床的に重要な減少が認められ〔リバーロキサバン群 1.1%、エノキサパリン／VKA 群 2.2%、ハザード比：0.493（95%信頼区間：0.308～0.789）〕、試験 11702-DVT では数値的な減少が認められた〔リバーロキサバン群 0.8%、エノキサパリン／VKA 群 1.2%、ハザード比：0.646（95%信頼区間：0.326～1.282）〕（表 2.5.5-6）。

試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE 並びに両試験の統合解析において、治験薬投与下でみられた致死的出血事象はリバーロキサバン群でより少なく、その差は試験 11702-DVT で最も大きかった（リバーロキサバン群 1 例、エノキサパリン／VKA 群 5 例）（表 2.5.5-6）。一方、治験薬投与終了後 3 日目から 30 日目においては、リバーロキサバン群で致死的出血事象の発現がより多く認められた（試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE の統合解析：リバーロキサバン群 3 例、エノキサパリン／VKA 群 0 例）（2.7.4.2.1.4.2.1.11 参照）。

試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE 並びに両試験の統合解析において、試験 11702-DVT の「重要な臓器の非致死的出血事象」の発現頻度が投与群間で同一（0.2%）であったことを除き、「重大な出血事象」の 3 つの項目について、リバーロキサバン群の発現頻度がエノキサパリン／VKA 群よりも低かった（表 2.5.5-6）。

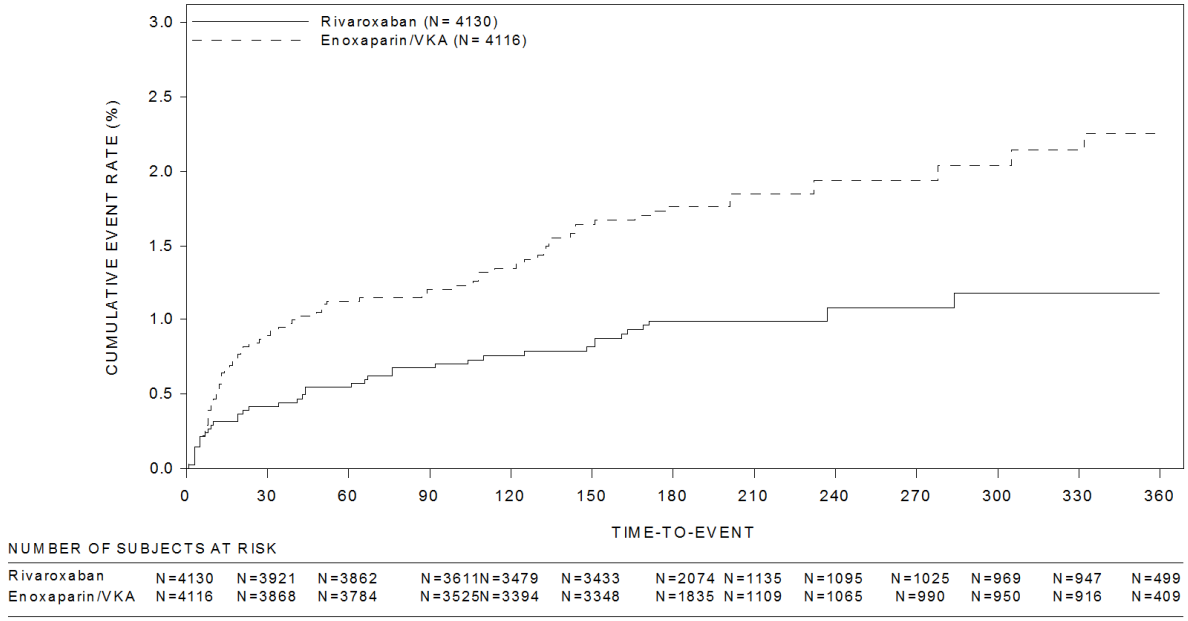
統合解析の「重要な臓器の非致死的出血事象」について、頭蓋内出血及び後腹膜出血の発現頻度は、エノキサパリン／VKA 群でリバーロキサバン群よりも数値的に高かった（頭蓋内出血：試験 11702-DVT ではリバーロキサバン群 0.1%、エノキサパリン／VKA 群 0.0%、試験 11702-PE ではそれぞれ 0.1%未満、0.4%、両試験の統合解析ではそれぞれ 0.1%未満、0.2%）。また、「重要な臓器以外の非致死的出血事象」において、消化管出血の発現頻度はエノキサパリン／VKA 群でリバーロキサバン群よりも数値的に高かったのに対し、子宮出血の発現頻度はリバーロキサバン群でエノキサパリン／VKA 群よりも数値的に高かった（リバーロキサバン群 8 例、エノキサパリン／VKA 群 0 例）。統合解析におけるこれらの結果は、試験 11702-PE 及び試験 11702-DVT の結果と同様であった。子宮出血は 55 歳未満の女性被験者に認められ、大半は投与開始後初期（最初の 30 日間）に発現した（2.7.4.2.1.4.2.1.7 参照）。子宮出血により治験薬の投与中止に至った例はなかった。

表 2.5.5-6 治験薬投与下で発現した「重大な出血事象」（統合解析のいずれかの投与群で少なくとも 3 例に発現がみられた事象）（試験 11702-PE、試験 11702-DVT 及び両試験の統合解析、安全性解析対象集団）

	試験 11702-PE		試験 11702-DVT		統合解析	
出血事象	リバーロキサバン N=2412 (100%)	エノキサパリン／VKA N=2405 (100%)	リバーロキサバン N=1718 (100%)	エノキサパリン／VKA N=1711 (100%)	リバーロキサバン N=4130 (100%)	エノキサパリン／VKA N=4116 (100%)
重大な出血事象	**26 (1.1%)**	**52 (2.2%)**	**14 (0.8%)**	**20 (1.2%)**	**40 (1.0%)**	**72 (1.7%)**
致死的出血	2 (<0.1%)	3 (0.1%)	1 (<0.1%)	5 (0.3%)	3 (<0.1%)	8 (0.2%)
重要な臓器の非致死的出血	7 (0.3%)	26 (1.1%)	3 (0.2%)	3 (0.2%)	10 (0.2%)	29 (0.7%)
重要な臓器以外の非致死的出血（Hb≧2g/dL の低下又は輸血≧2 単位）	17 (0.7%)	25 (1.0%)	10 (0.6%)	12 (0.7%)	27 (0.7%)	37 (0.9%)

VKA：ビタミン K 拮抗薬、Hb：ヘモグロビン
発現頻度は、発現件数ではなく発現例数に基づく。1 人の被験者が 2 件以上の事象を発現した場合、1 回と数える。同じ被験者が複数の区分に該当することもある。発現頻度は各投与群の全被験者を分母として算出した。治験薬投与下で発現した事象は無作為割り付けから治験薬投与終了後 2 日目までに発現した事象と定義した。
引用元： 5.3.5.1.1 MRR-00292/Table 14.3.1/84、5.3.5.1.2 A53042/Table 14.3.1/99、5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.3.1/175

Kaplan-Meier 法による、治験薬投与下で発現した「重大な出血事象」の累積イベント発現率を図 2.5.5-2に示す。統合解析において、リバーロキサバン群でエノキサパリン／VKA 群と比較して、「重大な出血事象」の累積イベント発現率の臨床的に重要な減少が示された。



VKA：ビタミン K 拮抗薬

引用元： 5.3.5.3.7 PH-36746/Figure 14.3.1/1

図 2.5.5-2　治験薬投与下で発現した「重大な出血事象」の Kaplan-Meier 法による累積イベント発現率（試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析、安全性解析対象集団）

試験 11899 において、安全性副次的評価項目である「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の発現頻度は、リバーロキサバン群で 6.0%、プラセボ群で 1.2%であった（ハザード比：5.185、95%信頼区間：2.307～11.652、両側 p 値＜0.0001）。プラセボ群で有意に優れることが示されたが、これは、抗凝固薬をプラセボと比較する際に予想される結果であった。Kaplan-Meier 曲線は投与開始から分離し、投与期間終了まで乖離したままであった。

試験 14568 と試験 15960 の統合解析において、治験薬投与下で発現した「重大な出血事象」は、リバーロキサバン全用量併合群（リバーロキサバン 10／15 併合群及びリバーロキサバン 15／15 併合群）及び UFH／ワルファリン併合群のいずれにおいても認められなかった（表 2.5.5-5）。

2.5.5.3.5.1.3　　すべての出血事象

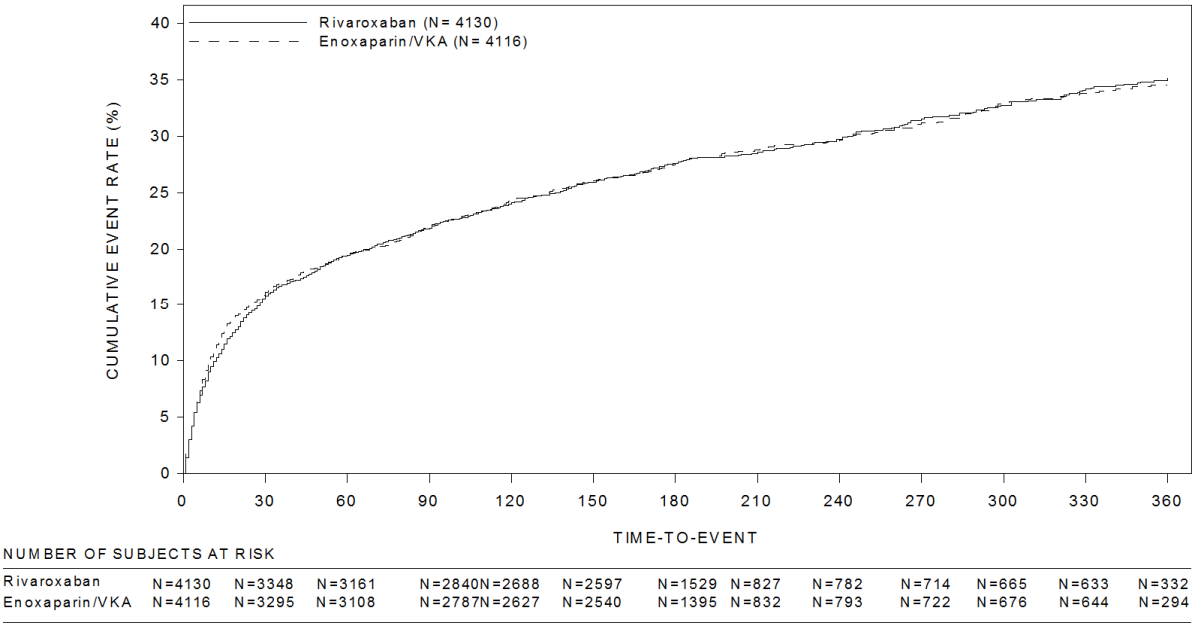
試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析において、すべての出血事象の発現頻度はリバーロキサバン群（28.3%）とエノキサパリン／VKA 群（28.0%）で同程度であった（表 2.5.4-4）。各試験でも同様の結果が得られた（試験 11702-DVT：リバーロキサバン群 24.0%、エノキサパリン／VKA 群 22.2%、試験 11702-PE：リバーロキサバン群 31.4%、エノキサパリン／VKA 群 32.2%）。

統合解析における、すべての出血事象の累積イベント発現率の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.5-3に示す。統合解析でも各試験と同様に、投与群間の差は示唆されなかった。

治験薬投与下で発現した「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の発現頻度は、両投与群で同程度であった（リバーロキサバン群 8.6%、エノキサパリン／VKA 群 8.7%）（2.7.4.2.1.4.2.1.3 参照）。各試験でも発現頻度は両投与群で同程度であった（試験 11702-DVT：リバーロキサバン群 7.5%、エノキサパリン／VKA 群 7.1%、試験 11702-PE：リバーロキサバン群 9.5%、エノキサパリン／VKA 群 9.8%）。

試験 11899 では、すべての出血事象の発現頻度は、リバーロキサバン群でプラセボ群よりも高かった（リバーロキサバン群 17.4%、プラセボ群 10.7%）（2.7.4.2.1.4.2.2.2 参照）。

試験 11899 では、治験薬投与下で発現した「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の発現頻度は、リバーロキサバン群（5.4%）でプラセボ群（1.2%）に比べて高かった（2.7.4.2.1.4.2.2.4 参照）。



VKA：ビタミン K 拮抗薬

引用元：5.3.5.3.7　PH-36746/Figure 14.3.1/17

図 2.5.5-3　治験薬投与下で発現した出血事象の Kaplan-Meier 法による累積イベント発現率（試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析、安全性解析対象集団）

試験 14568 と試験 15960 の統合解析において、すべての出血事象の発現頻度は、リバーロキサバン 10／15 併合群（36.4%）、リバーロキサバン 15／15 併合群（30.9%）、UFH／ワルファリン併合群（42.1%）でほぼ同程度であった（2.7.4 表 2.7.4.2-27）。各試験でも同様の結果が得られた（試験 14568：リバーロキサバン 10／15 群 36.4%、リバーロキサバン 15／15 群 24.0%、UFH／ワルファリン群 33.3%、試験 15960：リバーロキサバン群 36.7%、UFH／ワルファリン群 57.1%）。

統合解析において全出血事象の累積イベント発現率の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.5-4に示す。全出血事象の好発時期について検討した結果、リバーロキサバン 10／15 併合群では投与第 1 日

目から第 7 日目、リバーロキサバン 15／15 併合群では投与第 31 日目から第 60 日目、UFH／ワルファリン併合群では投与第 31 日目から第 60 日目の期間でイベント発現が最も多かった。

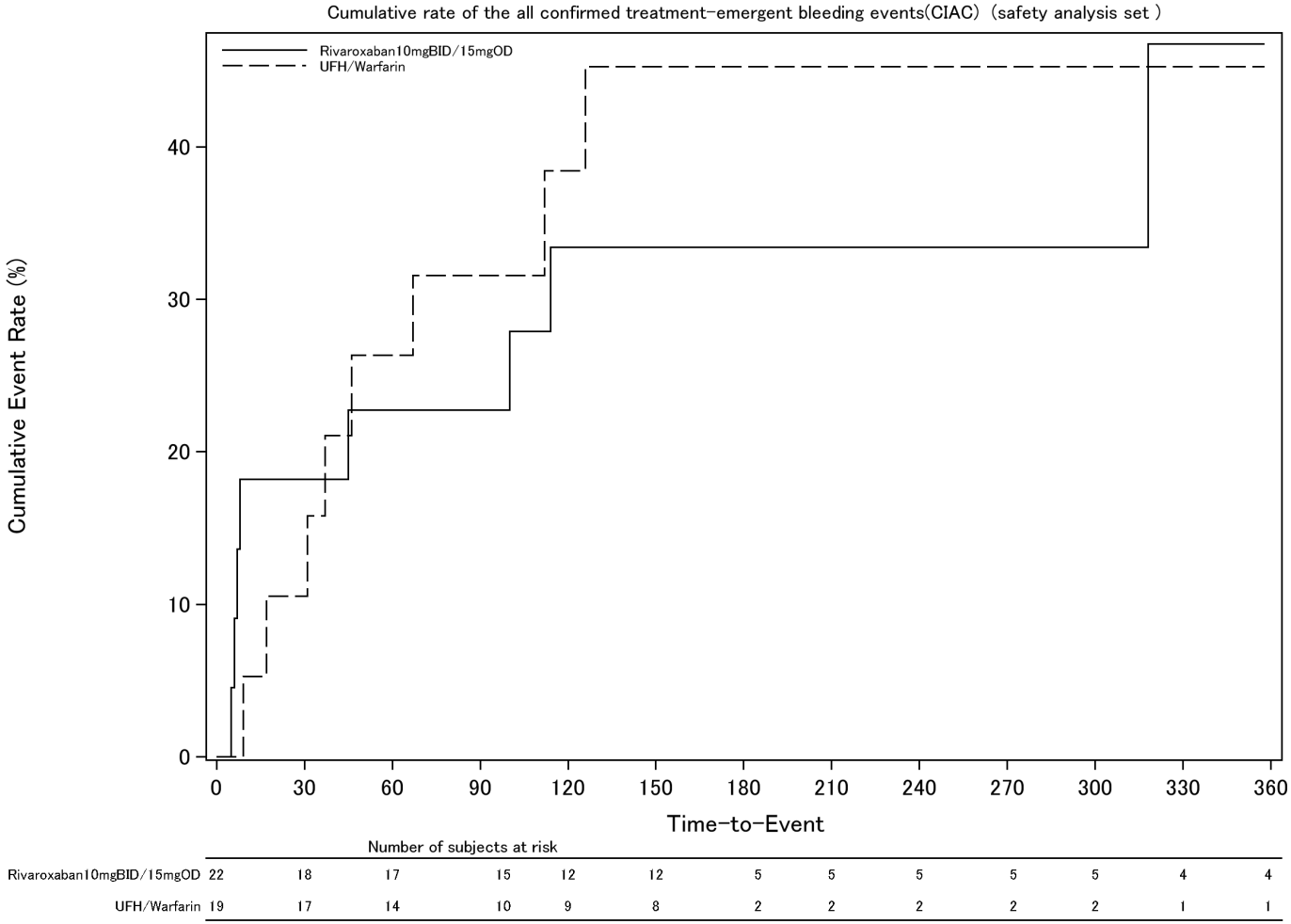


図 2.5.5-4 治験薬投与下で発現した全出血事象の Kaplan-Meier 法による累積イベント発現率（試験 14568 と試験 15960 の統合解析、安全性解析対象集団）

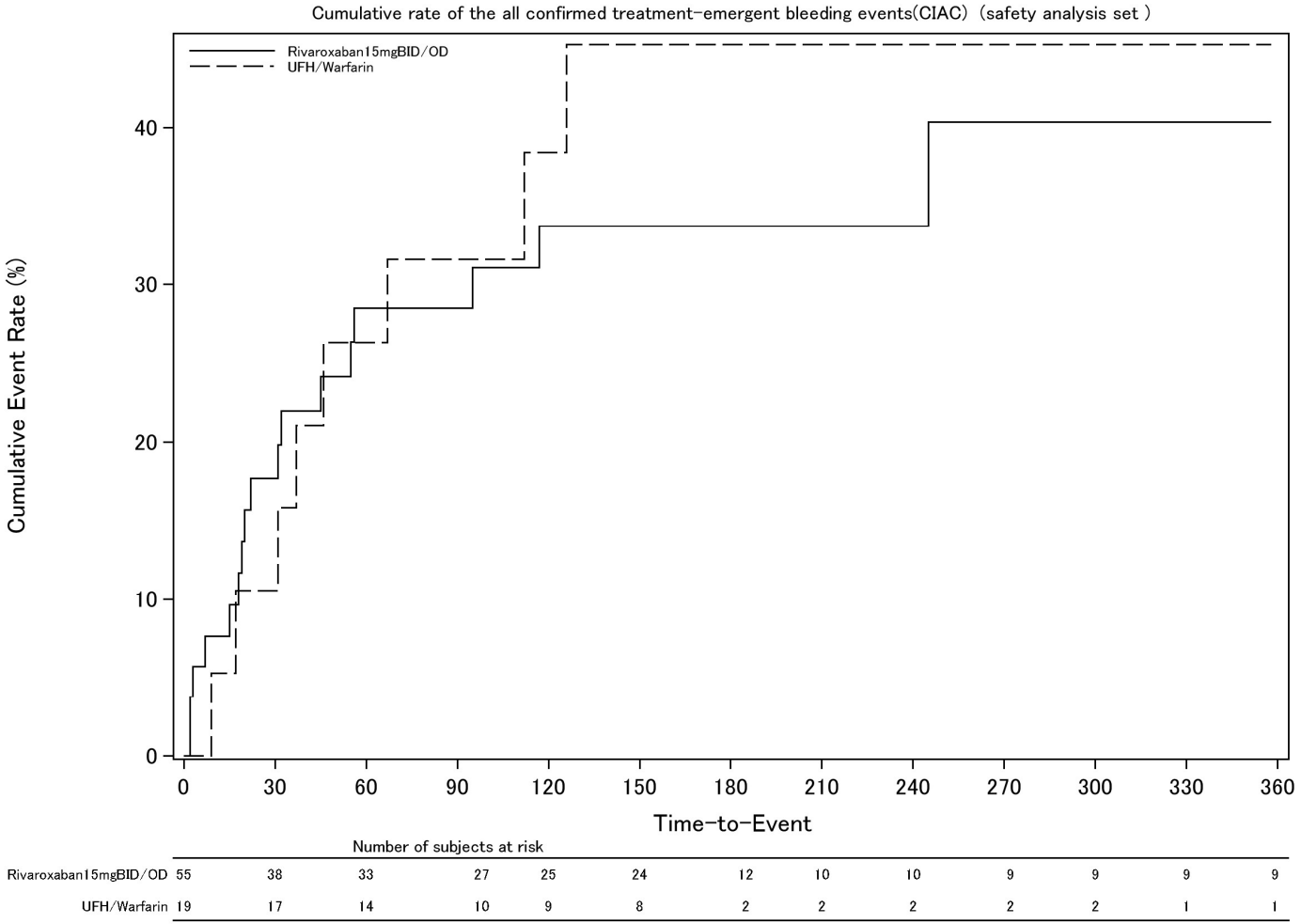
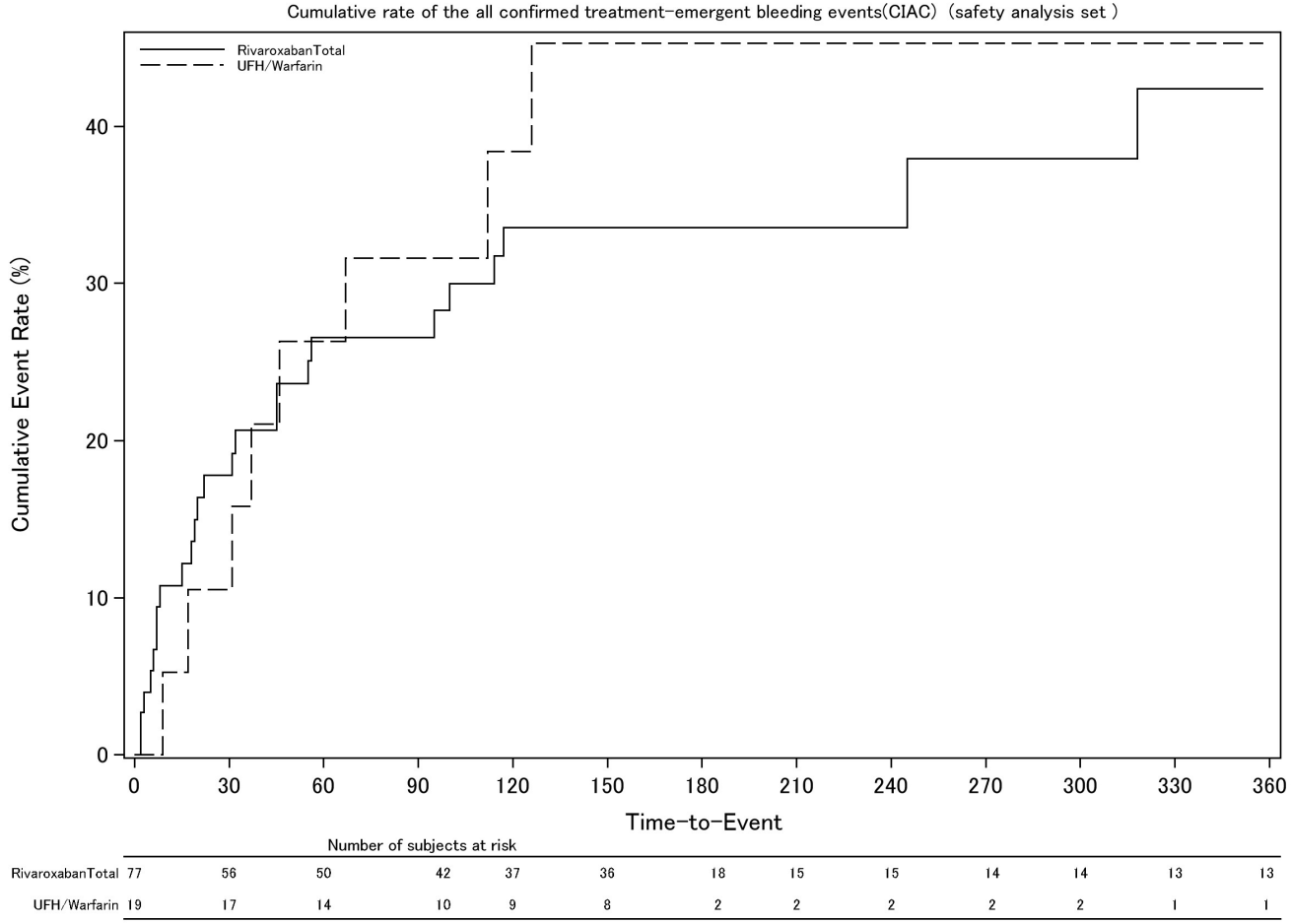


図 2.5.5-4 治験薬投与下で発現した全出血事象の Kaplan-Meier 法による累積イベント発現率（試験 14568 と試験 15960 の統合解析、安全性解析対象集団）（続き）



BID：1日2回、CIAC：独立中央判定委員会、OD：1日1回、UFH：未分画ヘパリン
引用元： 5.3.5.3.12 Integrated-J/Figure 14.3.1/29

図 2.5.5-4 治験薬投与下で発現した全出血事象の Kaplan-Meier 法による累積イベント発現率（試験 14568 と試験 15960 の統合解析、安全性解析対象集団）（続き）

治験薬投与下で発現した「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の発現頻度はいずれの併合群でも大きな違いが見られなかった〔リバーロキサバン 10／15 併合群：13.6%（3/22 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群：5.5%（3/55 例）、UFH／ワルファリン併合群：5.3%（1/19 例）〕。（2.7.4.2.1.4.2.4.3 参照）。各試験でも発現頻度はいずれの投与群でも同程度であった（試験 14568：リバーロキサバン 10／15 群 13.6%、リバーロキサバン 15／15 群 8.0%、UFH／ワルファリン群 8.3%、試験 15960：リバーロキサバン群 3.3%、UFH／ワルファリン群 0.0%）。

2.5.5.3.5.1.4　出血事象の部分集団解析

参照項目：2.7.4.2.1.4.2.1.8、2.7.4.2.1.4.2.4.8

安全性主要評価項目及び治験薬投与下で発現した「重大な出血事象」について、試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析における部分集団解析の結果は、各試験における結果と同様であり、いずれの部分集団でもリバーロキサバン群でエノキサパリン／VKA 群に比べ、出血事象の発現リスクの上昇はみられなかった（図 2.5.5-5、図 2.5.5-6）。

各部分集団と投与群の間に質的交互作用は示されなかった。解析された部分集団について、リバーロキサバン群でエノキサパリン／VKA 群に対する明らかな出血リスクの上昇は認められなかった。

概して、「重大な出血事象」に関するベースライン因子及び人口統計学的因子別の解析結果は、安全性主要評価項目の結果を裏づけるものであった。

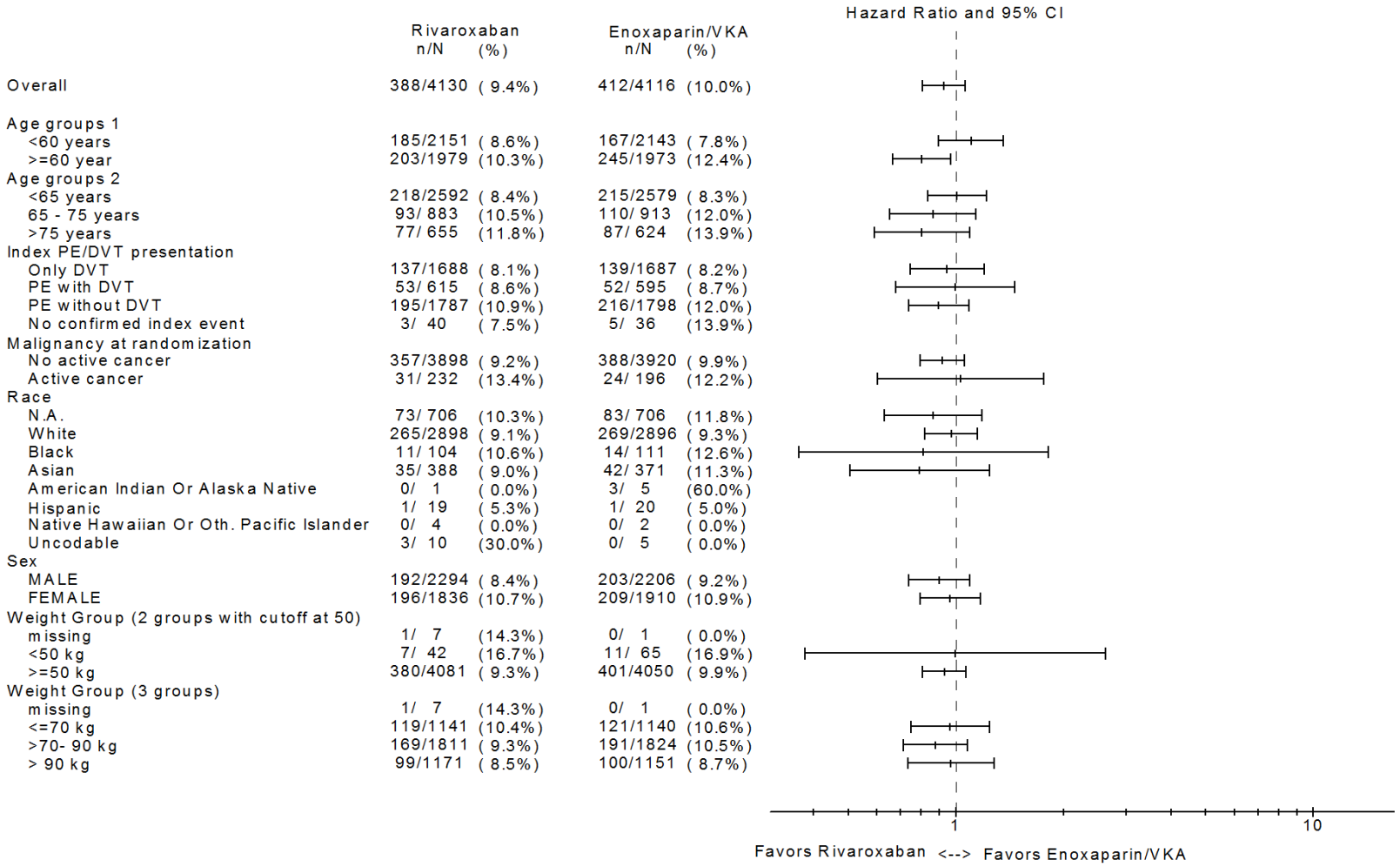
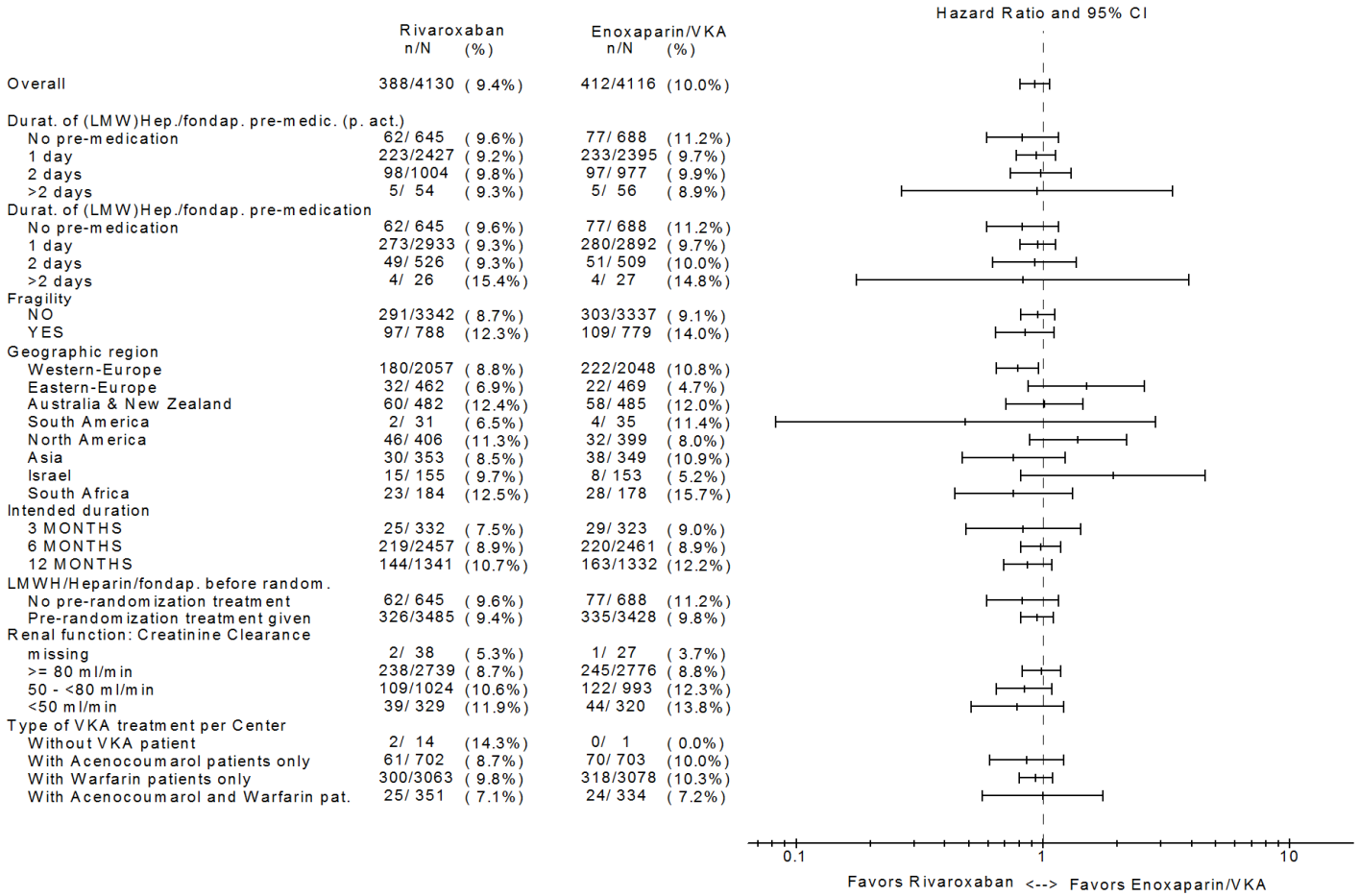


図 2.5.5-5 安全性主要評価項目（治験薬投与下で発現した「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」）のベースライン及び人口統計学的因子別解析（試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析、安全性解析対象集団）



CI：信頼区間、DVT：深部静脈血栓症、(LMW)Hep：ヘパリン（低分子量ヘパリンを含む）、N.A.：該当なし、PE：肺塞栓症、VKA：ビタミンK拮抗薬

引用元： 5.3.5.3.7 PH-36746/Figure 14.3.1/27、Figure 14.3.1/28

図 2.5.5-5 安全性主要評価項目（治験薬投与下で発現した「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」）のベースライン及び人口統計学的因子別解析（試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析、安全性解析対象集団）（続き）

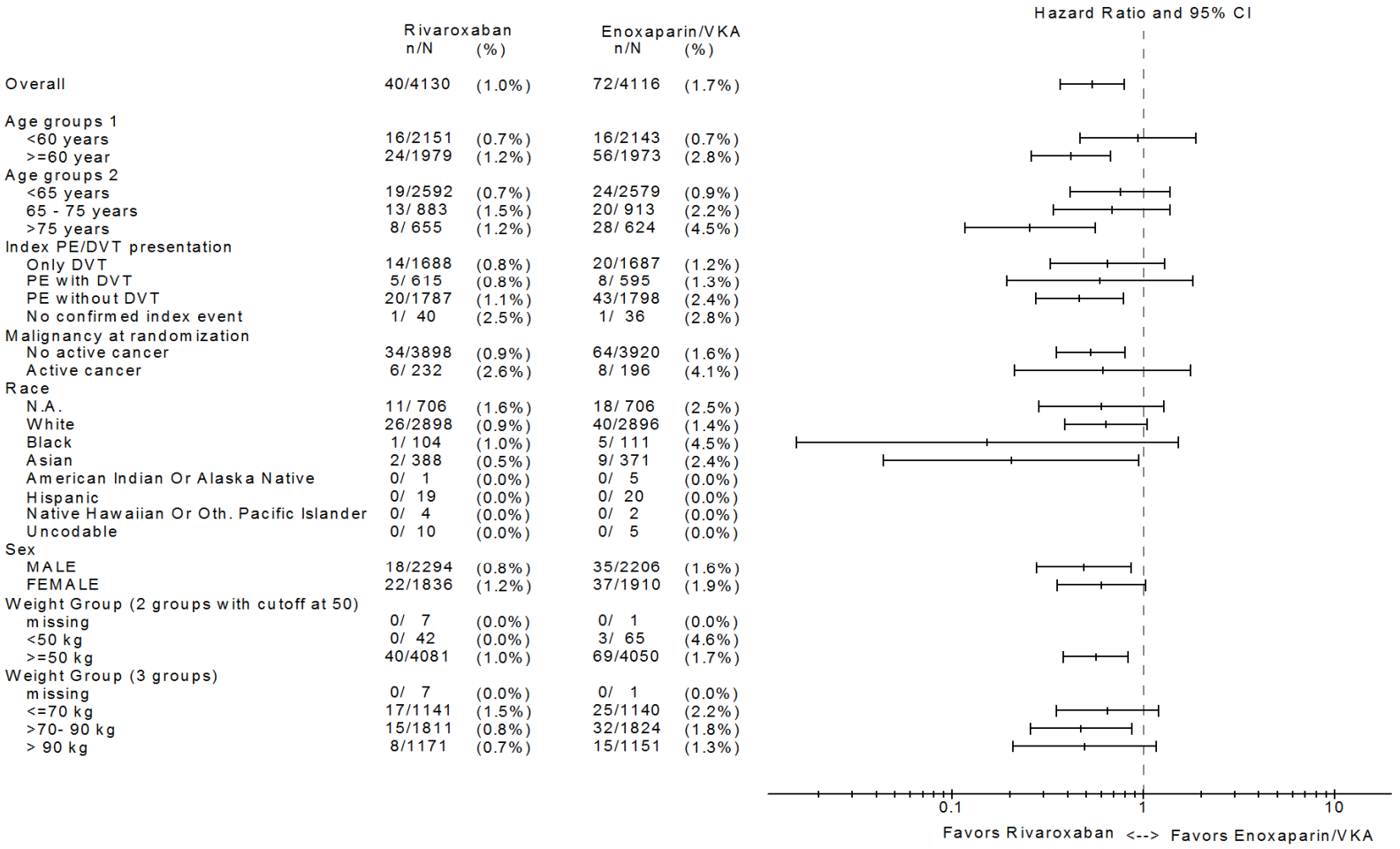
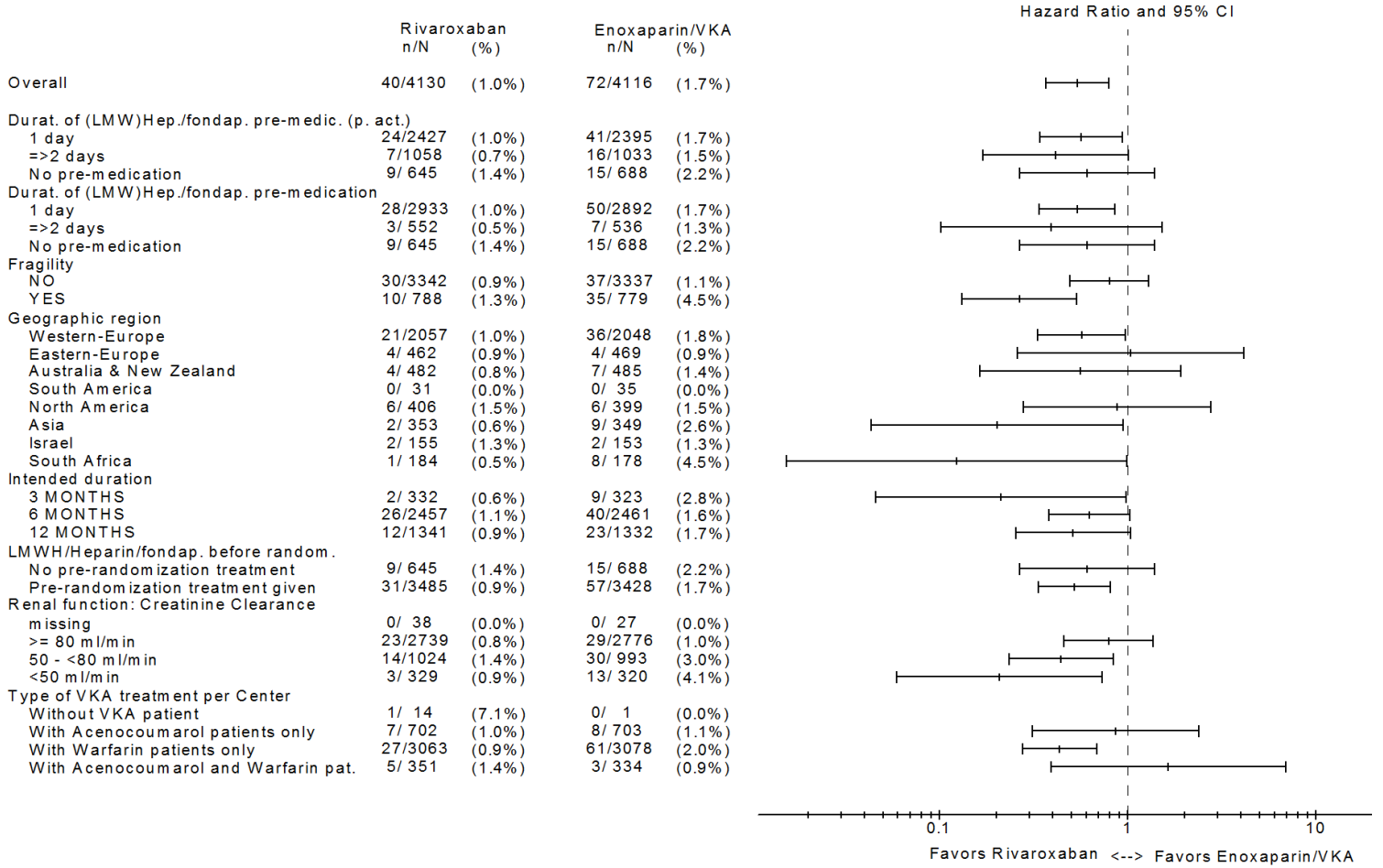


図 2.5.5-6 治験薬投与下で発現した「重大な出血事象」のベースライン及び人口統計学的因子別解析（試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析、安全性解析対象集団）



CI：信頼区間、DVT：深部静脈血栓症、(LMW)Hep：ヘパリン（低分子量ヘパリンを含む）、N.A.：該当なし、PE：肺塞栓症、VKA：ビタミンK拮抗薬

引用元： 5.3.5.3.7 PH-36746/Figure 14.3.1/25、Figure 14.3.1/26

図 2.5.5-6 治験薬投与下で発現した「重大な出血事象」のベースライン及び人口統計学的因子別解析（試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析、安全性解析対象集団）（続き）

試験 14568 及び試験 15960 の統合解析の部分集団解析において、安全性主要評価項目（5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.3.1/149）及び治験薬投与下で発現した「重大な出血事象」（5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.3.1/190）に関する統合データの部分集団解析の結果は個別試験の結果と一致し、UFH／ワルファリン併合群に比べ、リバーロキサバン併合群で出血事象のリスクの上昇はないことがすべての部分集団を通じて示された。

「侵襲的処置及び外科的治療」及び「出血事象」に対する治験薬の投与中断を被験者について検討したところ、抜歯を含む侵襲的処置が行われたのは、試験 14568 で 5 例、試験 15960 で 3 例であった。しかし、周術期中に侵襲的処置に伴う「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」は両試験共に認められなかった。

出血事象に及ぼす併用薬の影響

参照項目：2.7.4.2.1.4.2.1.9、2.7.4.2.1.4.2.4.9

試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析では、出血事象の発現頻度は概して、アセチルサリチル酸（ASA）、CYP3A4 阻害薬、非ステロイド系解熱鎮痛消炎薬（NSAID）、NSAID 及び ASA／抗血小板薬、P-gp 阻害薬、ステロイド薬、スタチン系薬物の投与を受けている被験者でこれらの薬剤の投与を受けていない被験者より高かった。これらの薬剤による影響は、リバーロキサバン群とエノキサパリン／VKA 群で同様であった。

試験 14568 と試験 15960 の統合解析では、注目する併用薬のベースライン時の使用の有無別に、安全性主要評価項目（CIAC の判定）の発現を検討したところ、いずれのリバーロキサバン併合群においても、スタチン及びステロイド薬の投与被験者では、非投与被験者に比べ出血の発現頻度が高かった（2.7.4 表 2.7.4.2-29）。また、UFH／ワルファリン併合群では、これらの併用薬投与時の出血事象の発現は認められなかった。

出血事象に及ぼす PT-INR の影響

参照項目：2.7.6.1.2.3.7.10.5、2.7.6.2.2.3.7.9

試験 11702-DVT のエノキサパリン／VKA 群において、治験薬投与下で発現した「重大な出血事象」のイベント発現時の PT-INR 値別の発現率は、PT-INR が 2.0～3.0 の目標範囲内であるときに最も低く（0.1%／3 ヵ月）、目標範囲を下回った場合（PT-INR＜2.0）により高く（0.8%／3 ヵ月）、目標範囲を上回った場合（PT-INR＞3.0）に最も高かった（2.1%／3 ヵ月）。

試験 11702-DVT のエノキサパリン／VKA 群において、施設 TTR 値と安全性主要評価項目の発現頻度に関連は認められなかった（施設 TTR＜55.9%で 8.57%、施設 TTR 55.9～65.3%で 6.62%、施設 TTR＞65.3%で 9.09%）。これら部分集団におけるハザード比（リバーロキサバン群対エノキサパリン／VKA 群）は全体のハザード比 0.966 と同様であった。

試験 11702-PE のエノキサパリン／VKA 群において、治験薬投与下で発現した「重大な出血事象」のイベント発現時の PT-INR 値別発現率は、PT-INR が 2.0～3.0 の目標範囲内であるときに最も低く（0.4%／3 ヵ月）、治療域を下回った場合（PT-INR＜2.0）により高く（0.7%／3 ヵ月）、治療域を上回った場合（PT-INR＞3.0）に最も高かった（1.0%／3 ヵ月）。

試験 11702-PE のエノキサパリン／VKA 群において、施設 TTR 値と安全性主要評価項目の発現頻度に関連は認められなかった（TTR＜58.7%で 10.50%、TTR 58.7%～67.7%で 11.15%、TTR＞67.7%で 12.56%）。これら部分集団におけるハザード比（リバーロキサバン群対エノキサパリン／VKA 群）は、全体のハザード比 0.900 と同様であった。

2.5.5.3.5.1.5 出血関連有害事象

参照項目：2.7.4.2.1.4.2.1.14、2.7.4.2.1.4.2.4.14

全体的に、試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE 並びに両試験の統合解析において、治験薬投与下で発現した出血関連有害事象の発現頻度は、リバーロキサバン群とエノキサパリン／VKA 群で同程度であった。治験責任（分担）医師の報告用語及び MedDRA 基本語による出血部位は、CIAC により判定された出血事象の解析結果に一致していた。

試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析において、治験責任（分担）医師判定による治験薬投与下で発現した出血関連有害事象の発現頻度は、リバーロキサバン群 29.9%、エノキサパリン／VKA 群 29.3%であった。治験薬投与下で発現した重篤な出血関連有害事象の発現頻度は、リバーロキサバン群 3.4%、エノキサパリン／VKA 群 3.8%であった。治験薬の投与中止に至った出血関連有害事象の発現頻度は、リバーロキサバン群 1.7%、エノキサパリン／VKA 群 1.5%であった。

試験 14568 及び試験 15960 の統合解析において、治験責任（分担）医師の評価による、治験薬投与下で発現した出血関連有害事象の発現頻度は、リバーロキサバン 10／15 併合群で 36.4%（8/22 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 30.9%（17/55 例）、UFH／ワルファリン併合群で 42.1%（8/19 例）であった（5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.3.1/41）。治験薬投与下で発現した出血関連有害事象で報告が最も多かったのは、皮下出血〔リバーロキサバン 10／15 併合群：13.6%（3/22 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群：14.5%（8/55 例）、UFH／ワルファリン併合群：26.3%（5/19 例）〕、鼻出血〔リバーロキサバン 10／15 併合群：13.6%（3/22 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群：7.3%（4/55 例）、UFH／ワルファリン併合群：5.3%（1/19 例）〕及び歯肉出血〔リバーロキサバン 10／15 併合群：9.1%（2/22 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群：3.6%（2/55 例）、UFH／ワルファリン併合群：5.3%（1/19 例）〕であった。その他、リバーロキサバン 10／15 併合群では、結膜出血、血便排泄、創傷出血、腫瘍出血及び皮膚出血が 1 例（4.5%、1/22 例）ずつ報告された。リバーロキサバン 15／15 併合群では、血便排泄（5.5%、3/55 例）、皮下血腫（3.6%、2/55 例）、創傷出血（3.6%、2/55 例）及び点状出血（3.6%、2/55 例）が 2 例以上報告された。UFH／ワルファリン併合群では創傷出血及び血尿が 1 例（5.3%、1/19 例）ずつ報告された。出血関連の重篤な TEAE の発現頻度は、いずれの投与群においても認められなかった（5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.3.1/45）。治験責任（分担）医師の報告による治験薬の投与中止に至った出血関連有害事象は年齢が 65～75 歳の被験者で 2 例報告され、その内訳は、リバーロキサバン 10／15 併合群で 22.2%（2/9 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 0.0%（0/22 例）、UFH／ワルファリン併合群で 0.0%（0/5 例）であった（5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.3.1/82）。リバーロキサバン 10／15 併合群で治験薬の投与中止に至った出血関連有害事象の基本語は、血便排泄及び腫瘍出血が各 1 例（各 11.1%、1/9 例）であった。

2.5.5.3.5.2 心血管事象

参照項目：2.7.4.2.1.4.3.1

第Ⅲ相試験では、事前に規定した心血管事象を「投与中」（治験薬投与終了後 1 日目まで）と「投与終了後」（試験 11702-DVT、試験 11702-PE、試験 14568 及び試験 15960 では治験薬投与終了後 2 日目以降 30 日目まで、試験 11899 では治験薬投与終了後 2 日目以降）の期間について解析した。

- 試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析及び各試験における心血管事象の発現頻度は、「投与中」と「投与終了後」の期間のいずれにおいても低く、当該患者集団において予想されるものと一致していた（表 2.5.5-7）。

- 心血管死に関して、試験 11702-DVT と試験 11702-PE では異なる結果が得られた。試験 11702-DVT では心血管死が、リバーロキサバン群では「投与中」に 1 例、「投与終了後」に 1 例、エノキサパリン／VKA 群では「投与中」に 0 例、「投与終了後」に 4 例みられた。一方、試験 11702-PE では心血管死は、リバーロキサバン群では「投与中」に 7 例、「投与終了後」に 4 例、エノキサパリン／VKA 群では「投与中」に 3 例、「投与終了後」に 0 例と、リバーロキサバン群でエノキサパリン／VKA 群よりも多かった。これらの被験者の医学的検討において、これらの心血管死は当該患者集団で予想されるものであることが示された。全体及び各イベントの発現例が少数であるため、特に投与群間の比較は難しい。投与群間の差の原因は不明である。統合解析では、「投与中」の心血管死はリバーロキサバン群 9 例、エノキサパリン／VKA 群 4 例、「投与終了後」ではリバーロキサバン群 4 例、エノキサパリン／VKA 群 3 例であった（CIAC の再判定を受け、試験 11702-DVT の 2 例は「投与終了後」から「投与中」に修正された）。

- 試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE の両試験において「投与中」及び「投与終了後」のいずれでも、リバーロキサバン群での急性冠症候群（ST 上昇心筋梗塞、非 ST 上昇心筋梗塞、不安定狭心症）、脳血管事象（虚血性脳卒中又は一過性脳虚血発作）、心血管死又は非中枢神経系塞栓症の発現頻度はエノキサパリン／VKA 群に比べて同程度又は低かった。

表 2.5.5-7 「投与中」及び「投与終了後」における心血管事象の発現頻度（試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析、安全性解析対象集団）

評価項目／構成要素	リバーロキサバン (N=4130) n (%)	エノキサパリン／VKA (N=4116) n (%)
「投与中」に発現した事象		
全心血管事象	47 (1.1%)	51 (1.2%)
- 全虚血性脳卒中（判定に基づく死亡原因又は血管系事象として）及び一過性脳虚血発作	16 (0.4%)	23 (0.6%)
- 全心筋梗塞（判定に基づく死亡原因又は STEMI、NSTEMI として）及び UA	21 (0.5%)	23 (0.6%)
- 心血管死	9 (0.2%)	4 (<0.1%)
心筋梗塞	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
虚血性脳卒中	3 (<0.1%)	2 (<0.1%)
心不全	2 (<0.1%)	0
その他の血管系事象	2 (<0.1%)	0
その他の心臓死	0	1 (<0.1%)
- STEMI [a]	5 (0.1%)	2 (<0.1%)
- NSTEMI	6 (0.1%)	11 (0.3%)
- UA	10 (0.2%)	10 (0.2%)
- 一過性脳虚血発作	3 (<0.1%)	11 (0.3%)
- 虚血性脳卒中 [b]	13 (0.3%)	11 (0.3%)
- 非中枢神経系塞栓症	7 (0.2%)	5 (0.1%)
「投与終了後」に発現した事象	(N=3628)	(N=3607)
全心血管事象	10 (0.3%)	7 (0.2%)
- 全虚血性脳卒中（判定に基づく死亡原因又は血管系事象として）及び一過性脳虚血発作	2 (<0.1%)	3 (<0.1%)
- 全心筋梗塞（判定に基づく死亡原因又は STEMI、NSTEMI として）及び UA	4 (0.1%)	2 (<0.1%)
- 心血管死	4 (0.1%)	3 (<0.1%)
虚血性脳卒中	0	2 (<0.1%)
心不全	2 (<0.1%)	0
その他の血管系事象	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
- STEMI	1 (<0.1%)	0
- NSTEMI	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
- UA	2 (<0.1%)	0
- 虚血性脳卒中	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)
- 非中枢神経系塞栓症	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)

(N) STEMI：（非）ST 部分上昇心筋梗塞、UA：不安定狭心症、VKA：ビタミン K 拮抗薬
血管系事象の定義：急性冠症候群、虚血性脳卒中、一過性脳虚血発作、非中枢神経系塞栓症及び心血管死
「投与中」に発現した事象とは治験薬投与終了後 1 日目までに発現した事象とした。「投与終了後」に発現した事象とは治験薬投与終了後 2 日目から 30 日目までに発現した事象とした。CIAC は血管系事象が疑われる全被験者についてその事象を事前に規定した選択肢に基づき分類した。CIAC 判定による致死的な事象については事象発現のみを集計した。
試験 11702-DVT の 2 例（リバーロキサバン群 1 例、エノキサパリン／VKA 群 1 例）は、後に CIAC の再判定を受け、「投与中」の心血管事象の発現と判定された（データベース固定及び治験総括報告書作成後）。両被験者の心血管事象（心血管死）は、試験 11702-DVT では「投与終了後」とされたが、統合解析では「投与中」の事象とされた。
a：STEMI について：リバーロキサバン 5 例中 2 例、エノキサパリン／VKA 2 例中 1 例が致死的で、これらは上記の「心血管死－心筋梗塞」にも集計されている。
b：虚血性脳卒中について：リバーロキサバン 13 例中 3 例、エノキサパリン／VKA 11 例中 1 例が致死的で、これらは上記の「心血管死－虚血性脳卒中」にも集計されている。
引用元： 5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.3.1/237 及び Table 14.3.1/238

試験 11899 では、「投与中」と「投与終了後」のいずれでも心血管事象の発現頻度は低かった。「投与中」では、リバーロキサバン群の 598 例中 3 例（0.5%）、プラセボ群の 590 例中 4 例（0.7%）に心血管事象が発現した。「投与終了後」ではリバーロキサバン群の 598 例中 2 例（0.3%）に心血管事象が発現し、プラセボ群での発現はなかった。いずれの投与群においても心血管死の発現はなかった。

試験 14568 と試験 15960 の統合解析及び各試験における心血管事象の発現頻度は、「投与中」と「投与終了後」の期間のいずれにおいても低く、当該患者集団において予想されるものと一致していた（表 2.5.5-8）。

いずれの投与群においても、「投与中」に心血管事象の発現は認められなかった。「投与終了後」における心血管事象の発現は、リバーロキサバン 15／15 併合群でのみ 2 例（4.4%、2/45 例）認められ、その内訳は、虚血性脳卒中及び心不全が各 1 例（2.2%、1/45 例）であった。

表 2.5.5-8 「投与中」及び「投与終了後」における心血管事象の発現頻度（試験 14568 と試験 15960 の統合解析、安全性解析対象集団）

評価項目／構成要素	リバーロキサバン 10／15 併合群 (N＝14) n(%)	リバーロキサバン 15／15 併合群(N＝45) n(%)	リバーロキサバン 全用量併合群 (N＝59) n (%)	UFH／ワルファリン 併合群 (N＝19) n (%)
「投与中」に発現した事象				
全心血管事象	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
「投与終了後」に発現した事象				
全心血管事象	0 (0.0%)	2 (4.4%)	2 (3.4%)	0 (0.0%)
- 全虚血性脳卒中（判定に基づく死亡原因又は血管系事象として）及び一過性脳虚血発作	0 (0.0%)	1 (2.2%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)
- 虚血性脳卒中	0 (0.0%)	1 (2.2%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)
- 心血管死	0 (0.0%)	1 (2.2%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)
心不全	0 (0.0%)	1 (2.2%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)

血管系事象の定義：急性冠症候群、虚血性脳卒中、一過性脳虚血発作、非中枢神経系塞栓症及び心血管死
「投与中」に発現した事象とは治験薬投与終了後 1 日目までに発現した事象とした。「投与終了後」に発現した事象とは治験薬投与終了後 2 日目から 30 日目までに発現した事象とした。CIAC は血管系事象が疑われる全被験者についてその事象を事前に規定した選択肢に基づき分類した。CIAC 判定による致死的な事象については事象発現のみを集計した。
引用元： 5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.3.1/198、Table 14.3.1/200

2.5.5.3.5.3 肝臓安全性

2.5.5.3.5.3.1 肝臓関連有害事象

2.5.5.3.5.3.1.1 試験 11702-DVT

参照項目：2.7.6.1.2.3.9.3

試験 11702-DVT における肝臓関連有害事象（肝障害 SMQ 事象）の全体の発現頻度は、リバーロキサバン群 4.8%、エノキサパリン／VKA 群 9.4%であった。サブ SMQ では「肝臓関連臨床検査、

徴候及び症状」の発現頻度が高く（リバーロキサバン群 3.7%、エノキサパリン／VKA 群 6.3%）、次いで「肝臓に関連する凝固および出血障害」（0.2%、2.6%）であった。比較的高頻度にみられた肝臓関連有害事象（基本語）は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、INR 増加、肝機能検査異常であった。VKA を投与した被験者では PT-INR 測定を定期的に行うため PT-INR 異常はエノキサパリン／VKA 群に特有の事象であり、リバーロキサバン群では定期的な測定は行わなかった。

重篤な肝臓関連有害事象の発現頻度は、リバーロキサバン群 0.8%、エノキサパリン／VKA 群 1.4%であった。サブ SMQ では「肝臓関連臨床検査、徴候及び症状」の発現頻度が高く（リバーロキサバン群 0.5%、エノキサパリン／VKA 群 0.9%）、次いで「肝臓に関連する凝固および出血障害」（0%、0.3%）であった。

治験薬の投与中止に至った肝臓関連有害事象の発現頻度は、両投与群共に 0.4%であった。投与群間で臨床的に意味のある差は認められず、リバーロキサバン群において肝臓関連の有害事象の発現頻度の上昇は特に認められなかった。

2.5.5.3.5.3.1.2 試験 11702-PE

参照項目：2.7.6.2.2.3.9.3

試験 11702-PE における肝臓関連有害事象（肝障害 SMQ 事象）の全体の発現頻度は、リバーロキサバン群 8.3%、エノキサパリン／VKA 群 12.4%であった。器官別大分類では「臨床検査」の発現頻度が高く（リバーロキサバン群 5.3%、エノキサパリン／VKA 群 9.2%）、次いで「肝胆道系障害」であった（2.9%、3.4%）。比較的高頻度にみられた肝臓関連有害事象（基本語）は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び INR 増加、肝機能検査異常及び脂肪肝であった。VKA を投与した被験者では PT-INR 測定を定期的に行うため、PT-INR 値異常はエノキサパリン／VKA 群に特有の事象であり、リバーロキサバン群では定期的な測定は行わなかった。

重篤な肝臓関連有害事象の発現頻度は、リバーロキサバン群 1.0%、エノキサパリン／VKA 群 1.5%であった。器官別大分類では「臨床検査」の発現頻度が高く（リバーロキサバン群 0.7%、エノキサパリン／VKA 群 1.1%）で、次いで「肝胆道系障害」（0.3%、0.2%）であった。

治験薬の投与中止に至った肝臓関連有害事象の発現頻度は、リバーロキサバン群 0.5%、エノキサパリン／VKA 群 0.3%であった。投与群間で臨床的に意味のある差は認められず、リバーロキサバン群において肝臓関連の有害事象の発現頻度の上昇は特に認められなかった。

2.5.5.3.5.3.1.3 試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析

参照項目：2.7.4.2.1.4.4.1.1

試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析における肝臓関連有害事象（肝障害 SMQ 事象）の全体の発現頻度は、リバーロキサバン群 6.8%、エノキサパリン／VKA 群 11.2%であった。器官別大分類では「臨床検査」の発現頻度が高く（リバーロキサバン群 4.4%、エノキサパリン／VKA 群 8.8%）、次いで「肝胆道系障害」であった（2.2%、2.5%）。比較的高頻度にみられた肝臓関連有害事象（基本語）は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、INR 増加、肝機能検査異常及び脂肪肝であった。

重篤な肝臓関連有害事象の発現頻度は、リバーロキサバン群 0.9%、エノキサパリン／VKA 群 1.5%であった。器官別大分類では「臨床検査」の発現頻度が高く（リバーロキサバン群 0.6%、エノキサパリン／VKA 群 1.1%）、次いで「肝胆道系障害」（いずれも 0.2%）であった。

治験薬の投与中止に至った肝臓関連有害事象の発現頻度は、リバーロキサバン群 0.4%、エノキサパリン／VKA 群 0.3%であった。投与群間で臨床的に意味のある差は認められず、リバーロキサバン群で肝臓関連有害事象の発現頻度が高い傾向は特に認められなかった。

2.5.5.3.5.3.1.4 試験 11899

参照項目：2.7.4.2.1.4.4.1.2

肝移植又は HEAC 判定により治験薬と関連する肝臓事象関連死とされたものはなかった。

肝臓関連有害事象、重篤な肝臓関連有害事象並びに治験薬の投与中止に至った肝臓関連臨床検査値増加の発現頻度は低く、リバーロキサバン群とプラセボ群の間に特に差は認められなかった。

2.5.5.3.5.3.1.5 試験 14568

参照項目：2.7.6.4.2.3.9.3

試験 14568 における肝臓関連有害事象（肝障害 SMQ 事象）の全体の発現頻度は、リバーロキサバン 10／15 群で 9.1%（2/22 例）、リバーロキサバン 15／15 群 12.0%（3/25 例）、UFH／ワルファリン群で 8.3%（1/12 例）であった。

肝臓関連の重篤な有害事象の発現はいずれの投与群でも認められなかった。

2.5.5.3.5.3.1.6 試験 15960

参照項目：2.7.6.5.2.3.9.3

試験 15960 における肝臓関連有害事象（肝障害 SMQ 事象）の全体の発現頻度は、リバーロキサバン群で 20.0%（6/30 例）、UFH／ワルファリン群で 42.9%（3/7 例）であった。

肝臓関連の重篤な有害事象の発現は両投与群共に認められなかった。

2.5.5.3.5.3.1.7 試験 14568 と試験 15960 の統合解析

参照項目：2.7.4.2.1.4.4.1.3

試験 14568 と試験 15960 の統合解析における肝臓関連有害事象（肝障害 SMQ 事象）の全体の発現頻度は、リバーロキサバン 10／15 併合群は 9.1%（2/22 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群は 16.4%（9/55 例）、UFH／ワルファリン併合群は 21.1%（4/19 例）であった（5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.3.1/65）。器官別大分類では「臨床検査」の発現頻度が高く〔リバーロキサバン 10／15 併合群：4.5%（1/22 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群：10.9%（6/55 例）、UFH／ワルファリン併合群：15.8%（3/19 例）〕、次いで「肝胆道系障害」であった〔リバーロキサバン 10／15 併合群：4.5%（1/22 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群：3.6%（2/55 例）、UFH／ワルファリン併合群：5.3%（1/19 例）〕。

比較的高頻度にみられた肝臓関連有害事象（基本語）は、肝機能検査異常、ALT 増加、AST 増加及び血中アルカリホスファターゼ増加であった。

重篤な肝臓関連有害事象は、試験 14568 及び試験 15960 において認められなかった（5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.3.2/2）。

治験薬の投与中止に至った肝臓関連有害事象の発現頻度は、リバーロキサバン 10／15 併合群では「肝機能検査異常」が 1 例（4.5%、1/22 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群では「肝機能異常」が 2 例（3.6%、2/55 例）、UFH／ワルファリン併合群で「活性化部分トロンボプラスチン時間延長」が 1 例（5.3%、1/19 例）であった（5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.3.1/69）。投与群間で臨床的に意味のある差は認められず、リバーロキサバン群において肝臓関連有害事象の発現頻度が高い傾向は特に認められなかった。

2.5.5.3.5.3.2 臨床検査値の評価（中央検査値）

2.5.5.3.5.3.2.1 試験 11702-DVT

参照項目：2.7.6.1.2.3.9.1

試験 11702-DVT では ALT 増加（治験薬投与開始後）に関して、事前に設定した閾値である基準値上限の 3 倍を超える増加が、リバーロキサバン群で 1.5%、エノキサパリン／VKA 群で 3.8%にみられた。エノキサパリン／VKA 群では、基準値上限の 3 倍を超える ALT 増加の約半数がエノキサパリン投与の影響が強く出る投与初期に発現し、第 22 日以降は投与群間に差は認められなかった。事前に規定した肝臓関連臨床検査値の異常（ALT の基準値上限の 3 倍を超える増加及び総ビリルビンの基準値上限の 2 倍を超える増加の同時発現など）に関するほかの解析では、投与群間の差は認められなかった。

2.5.5.3.5.3.2.2 試験 11702-PE

参照項目：2.7.6.2.2.3.9.1

試験 11702-PE では ALT 増加（治験薬投与開始後）に関して、事前に設定した閾値である基準値上限の 3 倍を超える増加が、リバーロキサバン群で 1.9%、エノキサパリン／VKA 群で 3.0%にみられた。その他の事前に設定した肝臓関連の臨床検査値異常（ALT の基準値上限の 3 倍を超える増加及び総ビリルビンの基準値上限の 2 倍を超える増加の同時発現）の解析では、投与群間の差はみられなかった。

2.5.5.3.5.3.2.3 試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析

参照項目：2.7.4.3.1.1

試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析では ALT 増加（治験薬投与開始後）に関して、事前に設定した閾値である基準値上限の 3 倍を超える増加が、リバーロキサバン群で 1.7%、エノキサパリン／VKA 群で 3.3%にみられた。その他の事前に設定した肝臓関連の臨床検査値異常（ALT の基準値上限の 3 倍を超える増加及び総ビリルビンの基準値上限の 2 倍を超える増加の同時発現）の解析では、投与群間の差はみられなかった。

2.5.5.3.5.3.2.4 試験 11899

参照項目：2.7.4.3.1.2

試験 11899 では、ALT の基準値上限の 3 倍を超える増加及び総ビリルビンの基準値上限の 2 倍を超える増加の同時発現は認められなかった。基準値上限の 3 倍を超える ALT の増加がリバーロキサバン群で 1.9%、プラセボ群で 0.5%にみられた。みられた ALT 増加は一過性で、治験薬投与継続中若しくは中止後に改善又は基準値内に回復した。その他の事前に規定した肝臓関連の臨床検査値異常の解析では、リバーロキサバン群とプラセボ群に差はみられなかった。

2.5.5.3.5.3.2.5 試験 14568

参照項目：2.7.6.4.2.3.9.1

試験 14568 では ALT 増加（治験薬投与開始後）に関して、事前に設定した閾値である基準値上限の 3 倍を超える増加が、いずれの投与群でも 1 例ずつ認められ、発現頻度は、リバーロキサバン 10／15 群 4.5%（1/22 例）、リバーロキサバン 15／15 群 4.0%（1/25 例）、UFH／ワルファリン群で 8.3%（1/12 例）であった。

2.5.5.3.5.3.2.6 試験 15960

参照項目：2.7.6.5.2.3.9.1

試験 15960 では ALT 増加（治験薬投与開始後）に関して、事前に設定した閾値である基準値上限の 3 倍を超える増加が、リバーロキサバン群 13.3%（4/30 例）、UFH／ワルファリン群 14.3%(1/7 例)に認められた。

2.5.5.3.5.3.2.7 試験 14568 と試験 15960 の統合解析

参照項目：2.7.4.3.1.3.1

「基準値上限の 3 倍を超える ALT 増加」のベースライン後の発現頻度は、リバーロキサバン 10／15 併合群で 4.5%（1/22 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 9.1%（5/55 例）、UFH／ワルファリン併合群で 10.5%（2/19 例）であった。リバーロキサバン 15／15 併合群では、ベースライン後に認められた「基準値上限の 5、8 及び 10 倍を超える ALT 増加」の発現は、1 例又は 2 例報告された。

「基準値上限の 3 倍を超える AST 増加」のベースライン後の発現頻度は、各リバーロキサバン併合群と UFH／ワルファリン併合群でおおむね同程度であった。

アルカリホスファターゼ、総ビリルビン値及び直接ビリルビンの「基準値上限の 1.5 倍超」の発現は、リバーロキサバン 15／15 併合群でのみ報告され〔6/55（10.9%）、2/55 例（3.6%）、2/55 例（3.6%）〕、リバーロキサバン 10／15 併合群及び UFH／ワルファリン併合群では報告されなかった。

2.5.5.3.5.3.3 HEAC 判定による特に注目する肝臓関連事象

肝臓関連事象評価委員会（HEAC）を設置し、リバーロキサバンによる肝障害の可能性に関して、リバーロキサバンの全臨床試験にわたって安全性データを独立に検討・評価した（2.7.4.1.1.1.1.2 参照）。

以下の事前に規定した基準に合致する被験者について、HEAC による安全性データのレビューを行った。

- 死亡前 30 日以内に基準値上限の 3 倍を超える ALT の増加を伴う全死亡
- ALT が基準値上限の 3 倍を超え、かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍を超える場合

- 同時発現（同一検体の臨床検査評価で検査値増加が認められた場合）
- 非同時発現（ALT 増加後 30 日以内に総ビリルビンが増加した場合）

- ALT が基準値上限の 8 倍を超える場合（症候性、無症候性を問わない）
- その他〔MedDRA 標準検索式（SMQ）「肝臓関連」を用いて検索した基本語に基づく〕

試験 11702-DVT の 20 例（2.7.6.1.2.3.9.3 参照）、試験 11702-PE の 36 例（2.7.6.2.2.3.9.3 参照）及び試験 11899 の 1 例（2.7.6.3.2.3.9.2 参照）が上記基準にあてはまった。試験 11702-DVT では、肝移植又は HEAC 判定により治験薬と関連する肝臓事象関連死とされたものはなかった。試験 11702-PE では、肝移植はなく、HEAC 委員 1 名が、肝臓事象関連死亡〔治験薬との関連評価は「あるかもしれない（possibly）」〕と判定した死亡例があったが、他の 2 名の委員は同被験者を肝臓事象関連死と判定しなかった。それ以外に治験薬と関連する肝臓事象関連死とされたものはなかった。以上、各被験者の検討から、肝臓に対する安全性上の問題は示唆されなかった。

試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析では上記解析は行わなかった。

以上、試験 11702-DVT、試験 11702-PE 及び試験 11899 の結果から、リバーロキサバンに起因する肝障害のエビデンスは示されなかった。

なお、国内試験においては、HEAC による判定は実施していない。

2.5.5.4 長期投与における安全性：ロールオーバー被験者の統合解析

試験 11702-DVT 又は試験 11702-PE から試験 11899 に参加し、2 試験でリバーロキサバンの投与を受けた被験者（ロールオーバー被験者、試験 11702-DVT 122 例、試験 11702-PE 50 例）を対象に、データを統合し探索的解析を実施した（2.7.4.1.2.1.3 参照）。本解析の目的は、最も長期間リバーロキサバンを投与された被験者集団における安全性を検討することであった。

リバーロキサバンの投与を受けた 172 例の平均投与期間は 377.4 日間（183～644 日）で、76.7%がリバーロキサバンを 12 ヵ月以上投与された（2.7.4.1.2.1.3.2 参照）。

出血事象がみられたのは 25 例（14.5%）であった（2.7.4.2.1.4.2.3.1 参照）。「重大な出血事象」が 2 例（1.2%）に発現し、その他の出血事象（23 例）は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」であった。大半の事象（25 例中 23 例）は投与開始後 12 ヵ月以内に発現し、12～15 ヵ月後に発現したのは 2 例のみであった。15 ヵ月を超えて報告された事象はなかった。

重篤な TEAE が 28 例（16.3%）に認められた（2.7.4.2.1.3.1.3 参照）。よくみられた器官別大分類（＞2%）は、「心臓障害」（2.9%、5 例）及び「感染症および寄生虫症」（2.3%、4 例）であった。大半（24 例）は投与開始後 12 ヵ月以内に発現し、12～15 ヵ月後に発現したのは 4 例のみであった。15 ヵ月を超えて報告された事象はなかった。

2.5.5.5 特別な患者集団における安全性

2.5.5.5.1 内因性要因

参照項目：2.7.4.5.1

小児への使用：小児におけるリバーロキサバンの安全性及び有効性は確立していない。治験実施計画書（試験 11702-DVT、試験 11702-PE、試験 11899、試験 14568 及び試験 15960）では 18 歳未満の患者を試験対象から除外した。

高齢者への使用：試験 11702-DVT、試験 11702-PE 及び試験 11899 では、65 歳以上の割合が約 37%、75 歳超が約 16%であった。

試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE の統合解析において、安全性主要評価項目（「重大な出血事象」及び「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」）の発現頻度は、65 歳未満の被験者では両投与群で同程度であった（リバーロキサバン群 8.4%、エノキサパリン／VKA 群 8.3%）が、65 歳以上の被験者では、リバーロキサバン群でエノキサパリン／VKA 群よりも数値的に低かった（65～75 歳：リバーロキサバン群 10.5%、エノキサパリン／VKA 群 12.0%、75 歳超：11.8%、13.9%）（図 2.5.5-5）。いずれの年齢区分でも安全性主要評価項目の発現頻度は全体集団における結果と同様であり、リバーロキサバン群でエノキサパリン／VKA 群と比べて、高齢被験者での出血リスクの増大は認められなかった。概して、「重大な出血事象」に関するベースライン因子及び人口統計学的因子別の解析結果（65 歳未満：リバーロキサバン群 0.7%、エノキサパリン／VKA 群 0.9%、65～75 歳：1.5%、2.2%、75 歳超：1.2%、4.5%）は、安全性主要評価項目の結果を裏付けるものであった（図 2.5.5-6）。

リバーロキサバン群の出血リスクをエノキサパリン／VKA 群と比較したとき、高齢者と若年者の間で差は認められなかった。

試験 14568 及び試験 15960 では、組み入れられた被験者のうち高齢者の割合は、65 歳超が 66.7%で、75 歳超が 27.1%であった。

試験 14568 及び試験 15960 の安全性主要評価項目の発現頻度は、65 歳未満の被験者ではいずれの併合群においても 0.0%（リバーロキサバン 10／15 併合群：0/10 例、リバーロキサバン 15／15 併合群：0/15 例、UFH／ワルファリン併合群：0/7 例）であった。一方、65～75 歳の被験者では、リバーロキサバン 10／15 併合群で 30.0%（3/10 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 9.1%（2/22 例）、UFH／ワルファリン併合群で 16.7%（1/6 例）、75 歳超の被験者では、リバーロキサバン 10／15 併合群で 0.0%（0/2 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 5.6%（1/18 例）、UFH／ワルファリン併合群で 0.0%（0/6 例）であった（5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.3.1/174）。全出血事象の発現頻度は、65 歳未満の被験者ではリバーロキサバン 10／15 併合群で 40.0%（4/10 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 20.0%（3/15 例）、UFH／ワルファリン併合群で 42.9%（3/7 例）であった。一方、65～75 歳の被験者では、リバーロキサバン 10／15 併合群で 40.0%（4/10 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 45.5%（10/22 例）、UFH／ワルファリン併合群で 66.7%（4/6 例）、75 歳超の被験者では、リバーロキサバン 10／15 併合群で 0.0%（0/2 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 22.2%（4/18 例）、UFH／ワルファリン併合群で 16.7%（1/6 例）であった（5.3.5.1.43 Additional_22/Table /85）。各年齢グループをとおした出血事象発現頻度は全体集団の結果と一貫しており、UFH／ワルファリン併合群と比較した場合、年齢の高いグループで出血リスクが上昇することはなかった。

UFH／ワルファリン併合群と比較した場合、高齢被験者と若年被験者とで出血リスクに関する安全性に差は認められなかった。

性別：試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE で、安全性主要評価項目の発現頻度から、リバーロキサバン群とエノキサパリン／VKA 群間及び男女間の出血リスクは同程度であることが示された。リバーロキサバンを投与された 55 歳未満の女性で子宮出血事象の発現頻度の上昇が認められた。子宮出血事象の大部分は投与開始期（最初の 30 日間）に発現し、治験薬投与の中止に至ることはなかった。

試験 14568 及び試験 15960 で、安全性主要評価項目の発現頻度は男女間で差が認められた〔男性ではリバーロキサバン 10／15 併合群：0.0%（0/15 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 4.0%（1/25 例）、UFH／ワルファリン併合群で 0.0%（0/10 例）、女性ではリバーロキサバン 10／15 併合群：42.9%（3/7 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 6.7%（2/30 例）、UFH／ワルファリン併合群で 11.1%（1/9 例）〕（5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.3.1/174）。全出血事象の発現頻度は、男女間で差が認められた〔男性ではリバーロキサバン 10／15 併合群：20.0%（3/15 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 24.0%（6/25 例）、UFH／ワルファリン併合群で 30.0%（3/10 例）、女性ではリバーロキサバン 10／15 併合群：71.4%（5/7 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 36.7%（11/30 例）、UFH／ワルファリン併合群で 55.6%（5/9 例）〕。女性の方が出血事象の発現頻度が高かった（5.3.5.1.43 Additional_22/Table /108）。

体重：安全性主要評価項目の発現頻度は、いずれの体重区分（70kg 以下、70kg 超～90kg、90kg 超）でも、リバーロキサバン群とエノキサパリン／VKA 群（又は UFH／ワルファリン群間）で同程度であった。また体重区分間の差は特に認められなかった。試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析において、50kg 未満の被験者では、リバーロキサバン群で 16.7%、エノキサパリン／VKA 群で 16.9%、50kg 以上の被験者では、リバーロキサバン群で 9.3%、エノキサパリン／VKA 群で 9.9%であった。

試験 14568 及び試験 15960 の統合解析における体重 50kg 以下の被験者での安全性主要評価項目の発現頻度は、リバーロキサバン 10／15 併合群で 33.3%（1/3 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 0.0%（0/10 例）、UFH／ワルファリン併合群で 0.0%（0/3 例）であり、50～70kg の被験者では、リバーロキサバン 10／15 併合群で 18.2%（2/11 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 9.7%（3/31 例）、UFH／ワルファリン併合群で 8.3%（1/12 例）であった（5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.3.1/174）。70～90kg の被験者では、いずれの併合群においても 0.0%（0/7 例、0/10 例、0/3 例）であった。90kg 超の被験者でも、いずれの併合群においても 0.0%（0/1 例、0/4 例、0/1 例）であった。体重 50kg 以下の被験者での全出血事象の発現頻度は、リバーロキサバン 10／15 併合群で 66.7%（2/3 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 0.0%（0/10 例）、UFH／ワルファリン併合群で 66.7%（2/3 例）であった。50～70kg の被験者では、リバーロキサバン 10／15 併合群で 36.4%（4/11 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 45.2%（14/31 例）、UFH／ワルファリン併合群で 33.3%（4/12 例）であった（5.3.5.1.43 Additional_22/Table /85）。70～90kg の被験者では、リバーロキサバン 10／15 併合群で 14.3%（1/7 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 20.0%（2/10 例）、UFH／ワルファリン併合群で 33.3%（1/3 例）であった。90kg 超の被験者では、リバーロキサバン 10／15 併合群で 100.0%（1/1 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 25.0%（1/4 例）、UFH／ワルファリン併合群で 100.0%（1/1 例）であった。

人種：国外第Ⅲ相試験（試験 11702-DVT、試験 11702-PE 及び試験 11899）において、安全性主要評価項目の人種別解析において、人種間（白人、黒人、アジア人、その他）の差は特に認められなかった。試験 11702-DVT では 7%、試験 11702-PE では 24%の被験者で人種に関する情報が入手できなかった。その他の人種の被験者数はきわめて少なかった。試験 14568 及び試験 15960 ではすべて日本人であった。

肝障害：試験試験 11702-DVT、試験 11702-PE、試験 11899、試験 14568 及び試験 15960 では、既知の臨床的に問題となる肝疾患（肝硬変、急性肝炎、慢性活動性肝炎など）又はベースライン時に ALT 値が基準値上限の 3 倍超を除外基準に含めた。

試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE の統合解析において、ベースライン時の ALT 値が基準値上限以下の被験者と基準値上限超の被験者で AE の発現頻度を比較したところ、基準値上限未満の被験者ではリバーロキサバン群で 73.7%（2717/3687 例）、エノキサパリン／VKA 群で 73.5%（2699/3673 例）、基準値上限超の被験者ではリバーロキサバン群で 77.5%（338/436 例）、エノキサパリン／VKA 群で 76.1%（325/427 例）であり、ALT 値に異常のある被験者で AE の発現頻度は同程度であった（5.3.5.1.43 Additional_22/Table /114）。一方、試験 14568 及び試験 15960 の統合解析では、基準値上限未満の被験者ではリバーロキサバン 10／15 併合群で 81.0%（17/21 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 88.4%（38/43 例）、UFH／ワルファリン併合群で 93.8%（15/16 例）、基準値上限超の被験者ではリバーロキサバン 10／15 併合群 100.0%（1/1 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群 83.3%（10/12 例）、UFH／ワルファリン併合群 100.0%（3/3 例）であった（5.3.5.1.43 Additional_22/Table /119）。

腎障害：VTE 患者を対象とした臨床開発プログラムでは、スクリーニング時の CL_{CR} が 30mL/min 未満の被験者は除外した。試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE で、CL_{CR} が 50mL/min 未満の被験者において、安全性主要評価項目はリバーロキサバン群とエノキサパリン／VKA 群で発現頻度は同程度であり、また、「重大な出血事象」については、エノキサパリン／VKA 群と比較してリバーロキサバン群で発現頻度が低かった。

試験 14568 及び試験 15960 の統合解析で、CL_{CR} が 80mL/min 以上の被験者での安全性主要評価項目の発現頻度は、リバーロキサバン 10／15 併合群で 14.3%（2/14 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 0.0%（0/19 例）、UFH／ワルファリン併合群で 0.0%（0/8 例）であった。一

方、50～80mL/min 未満の被験者での発現頻度は、リバーロキサバン 10／15 併合群で 12.5%（1/8 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 7.4%（2/27 例）、UFH／ワルファリン併合群で 9.1%（1/11 例）であった。30～50mL/min 未満の被験者での発現頻度は、リバーロキサバン 15／15 併合群で 11.1%（1/9 例）であった。一方、リバーロキサバン 10／15 併合群及び UFH／ワルファリン併合群では、CL_{CR} が 30～50mL/min 未満の被験者はいなかった。例数は限られているが、CL_{CR} が 30～50mL/min 未満で安全性主要評価項目の発現頻度が高くなる傾向は認められなかった（5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.3.1/174）。CL_{CR} が 80mL/min 以上の被験者での全出血事象の発現頻度は、リバーロキサバン 10／15 併合群で 28.6%（4/14 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 15.8%（3/19 例）、UFH／ワルファリン併合群で 37.5%（3/8 例）であった。一方、50～80mL/min 未満の被験者での発現頻度は、リバーロキサバン 10／15 併合群で 50.0%（4/8 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 40.7%（11/27 例）、UFH／ワルファリン併合群で 45.5%（5/11 例）であった。30～50mL/min 未満の被験者での発現頻度は、リバーロキサバン 15／15 併合群で 33.3%（3/9 例）であった。なお、リバーロキサバン 10／15 併合群及び UFH／ワルファリン併合群では、CL_{CR} が 30～50mL/min 未満の被験者はいなかった。例数は限られているが、CL_{CR} が 30～50mL/min 未満で全出血事象の発現頻度が高くなる傾向は認められなかった。

試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE の統合解析において、ベースライン時の CL_{CR} が 50mL/min 未満の被験者の AE 発現頻度はリバーロキサバン群で 79.0%（260/329 例）、エノキサパリン／VKA 群で 74.4%（238/320 例）、CL_{CR} が 50mL/min 以上の被験者ではリバーロキサバン群で 73.7%（2774/3763 例）、エノキサパリン／VKA 群で 73.7%（2779/3769 例）であり、CL_{CR} が 50mL/min 未満と CL_{CR} が 50mL/min 以上の被験者で AE の発現頻度は同程度であった（5.3.5.1.43 Additional_22/Table /111）。一方、試験 14568 及び試験 15960 の統合解析では、ベースライン時の CL_{CR} が 50mL/min 未満の被験者の AE 発現頻度は、リバーロキサバン 10／15 併合群で 0.0%（0/0 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 77.8%（7/9 例）、UFH／ワルファリン併合群で 0.0%（0/0 例）、CL_{CR} が 50mL/min 以上の被験者ではリバーロキサバン 10／15 併合群 81.8%（18/22 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群 89.1%（41/46 例）、UFH／ワルファリン併合群 94.7%（18/19 例）であり、CL_{CR} が 50mL/min 未満の被験者で AE の発現頻度が高くなる傾向は認められなかった（5.3.5.1.43 Additional_22/Table /119）。なお、無作為割り付け後に CL_{CR}30mL/min 未満が観察された被験者のうち、安全性主要評価項目を発現した被験者は、試験 11702-DVT のリバーロキサバン群で 33.3%（2/6 例）、エノキサパリン／VKA 群で 0.0%（0/7 例）、試験 11702-PE ではいずれの投与群でも 0.0%（0/3 例、0/2 例）であり、試験 11899 ではリバーロキサバン群では該当被験者（CL_{CR}30mL/min 未満）はなく、プラセボ群で 20.0%（1/5 例）であった（5.3.5.1.43 Additional_22/ Table /47、Table /48、Table /49）。

2.5.5.5.2　外因性要因

参照項目：2.7.4.5.2

リバーロキサバン 20mg 錠において食事の影響が認められた（リバーロキサバンの平均 AUC が 39%増加、平均 C_{max} が 76%増加）。空腹時にリバーロキサバン 20mg（20mg 錠）を投与した際の絶対バイオアベイラビリティは 66%であったことから、食後にリバーロキサバンを投与することにより、リバーロキサバンの吸収はほぼ完全になると考えられる。

リバーロキサバン 15mg 錠単回投与時の薬物動態に及ぼす日本食摂取の影響を検討した第 I 相試験（試験 15921）の結果から、リバーロキサバン 15mg 錠単回投与時の AUC 及び C_{max} は日本食摂取の影響を受けないことが示された。用量比例性の結果と考え合わせると、リバーロキサバンの吸収はおおむね 15mg の用量まで良好であり、食事の影響を受けにくいものと考えられる。一方で、非日本人の被験者にリバーロキサバン 20mg を食後に投与した際の AUC は、空腹時投与時と

比較し 39%増加し、ほぼ完全な吸収が得られたことから、高用量投与時におけるリバーロキサバンのバイオアベイラビリティは、食事の摂取により改善されるものと考えられる。15 mgを超える用量での食事の影響を完全に排除することはできない。

なお、リバーロキサバン 15mg 錠を空腹時又は食後に単回投与した際の忍容性は良好であった。

2.5.5.5.3 薬物相互作用

参照項目：2.7.4.5.3

リバーロキサバンは CYP3A4/5、CYP2J2、P-gp、ATP 結合カセット G2（ABCG2）トランスポータの基質である。これらの CYP450 又はトランスポータ（P-gp など）の阻害薬及び誘導薬の影響によりリバーロキサバンの曝露量が変化する可能性がある。

試験期間中、強力な CYP3A4 及び P-gp 阻害薬（HIV プロテアーゼ阻害薬、ケトコナゾールの全身投与など）又は強力な CYP3A4 誘導薬（リファンピシンなど）とリバーロキサバンとの併用は禁止した。ただし、CYP3A4 誘導薬については 2 日以内の併用は可とした。

注目する併用薬には、強力な CYP3A4 阻害薬、NSAID、アセチルサリチル酸とクロピドグレル／チクロピジンを含む抗血小板薬、P-gp 阻害薬、ステロイド薬、スタチン系薬物が含まれる。概して、これらの薬剤を投与された被験者ではこれらの薬剤を投与されていない被験者に比べて、出血事象の発現頻度が高かった（2.7.4.2.1.4.2.1.9 参照）。しかし、エノキサパリン／VKA 群に比べリバーロキサバン群でこれらの併用薬の作用が異なることを示す徴候は認められなかった。事前に規定した薬剤の投与グループと非投与グループの 2 つを比較した場合、「重大な出血事象」又は「重大ではない臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイントに関するハザード比の 95%信頼区間に重なりが認められた。

2.5.5.6 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車の運転や機械の操作能力に及ぼす影響に関する試験は実施されていない。国外第Ⅲ相試験（試験 11702-DVT、試験 11702-PE 及び試験 11899）で失神及び浮動性めまいが報告されているので、自動車の運転や機械の操作時には注意を要する。

2.5.5.7 依存性、乱用、過量投与

20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日までの安全性情報を集計した定期的ベネフィット・リスク評価報告（Periodic Benefit-Risk Evaluation Report:PBRER）において、リバーロキサバンの依存性又は乱用を示唆する報告は得られていない。リバーロキサバン過量投与がまれに報告されており、投与量は最大 600 mgであった。リバーロキサバンの治療量を上回る 50mg の用量ではリバーロキサバンの平均曝露量は飽和し、高用量投与時におけるバイオアベイラビリティの相対的な低下により、過量投与の影響は限定されると考えられる。リバーロキサバンの薬力学的効果を弱めるための中和剤はない。リバーロキサバン過量投与時には、リバーロキサバンの吸収を抑えるために活性炭の投与を考慮する。血漿中たん白結合率が高いので、リバーロキサバンは血液透析によって除去できない。

なお、出血の管理においては、国外では、上記の処置で出血を管理できない場合は、濃縮プロトロンビン複合体（PCC）、濃縮活性化プロトロンビン複合体（APCC）、組換え第Ⅶa 因子等の

凝血促進剤の投与を考慮するとされている。プロタミン硫酸塩及びビタミン K はリバーロキサバンの抗凝固作用に影響を及ぼさないと考えられる。リバーロキサバンが投与された患者に対する抗線溶剤投与の影響については、トラネキサム酸の使用経験は限られており、アミノカプロン酸及びアプロチニンの使用経験はない。デスモプレシンについては、有益性を示す科学的根拠及びその使用経験はない。

これらのことに加え、上記薬剤の国内承認内容を踏まえ、国内では、過量投与等に伴う出血の管理において、症例ごとの出血の重症度及び部位に応じた処置を講じることが重要であり、機械的圧迫（高度の鼻出血等）、出血管理のための外科的止血、補液及び血行動態の管理、血液製剤（合併する貧血又は凝固障害に応じて濃厚赤血球輸血、新鮮凍結血漿輸注を行う）又は血小板輸血等の適切な対症療法の開始を考慮すべきと考えられる。

2.5.5.8 市販後データ

参照項目：2.7.4.6

2.5.5.8.1 国内におけるデータ

リバーロキサバンは、国内においても 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た。本効能・効果に対し、リバーロキサバンを投与された患者を対象に、使用実態下における安全性及び有効性情報の収集を主目的とした特定使用成績調査（SPAF SDUI）を、また、ワルファリン投与時の治療満足度が、リバーロキサバンの投与により改善されるか確認すると共に使用実態下における安全性及び有効性情報の収集を主目的とした特定使用成績調査（SPAF-QOL SDUI）を実施中である。

両調査とも 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日より中央登録方式にて開始し、SPAF SDUI では、調査予定症例数として 10,000 例を目標に調査を開始し、調査開始から報告期限日（20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日）までに [redacted]施設から [redacted]例が登録された。本調査では重点調査項目として、①出血性の副作用（特に、体重 50kg 以下の症例及び 75 歳以上の症例での出血性副作用）、②肝酵素（ビリルビンを含む）上昇の副作用を設定した。また、SPAF-QOL SDUI では調査予定症例数として 725 例を目標とした。調査開始から 20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日までに [redacted]施設から [redacted]例が登録された。

SPAF SDUI では、調査票収集・データ固定症例 1,539 例のうち、初回処方以降来院しなかった 9 例を除いた 1,530 例を安全性解析対象症例とした。このうち調査終了症例（脱落・中止例）は 254 例、調査継続例は 1,276 例であった。調査終了症例 254 例の投与終了（中止・脱落）理由の主な内訳は、「途中より来院せず（転院等）」が 44.09%（112/254 例）、「有害事象の発現」が 24.02%（61/254 例）、「患者希望」が 8.66%（22/254 例）、「死亡」が 6.30%（16/254 例）であった。2 例以上で投与終了の原因となった有害事象は、鼻出血が 5 例、歯肉出血が 4 例、胃腸出血が 3 例、頭痛、痔出血、肝機能異常、血尿及び尿路出血が各 2 例であった。

安全性解析対象症例のうち、重篤な有害事象の発現症例率は 6.34%（97/1,530 例）であった。また、副作用等の発現症例率は 6.73%（103/1,530 例）であり、3 例以上に発現した副作用（発現症例率）は、鼻出血 17 例（1.11%）、肝機能異常 7 例（0.46%）、歯肉出血、皮下出血及び血尿が各 5 例（0.33%）、胃腸出血及び痔出血が各 4 例（0.26%）、貧血及び腎機能障害が各 3 例（0.20%）であった。

SPAF-QOL SDUI では医師記載の調査票（6 ヵ月）と患者記載のアンケート（本剤投与前、投与 3 ヵ月後及び投与 6 ヵ月後）を用いるが、医師記載の調査票（6 ヵ月）が固定できた 11 例をデータ固定症例とし、本調査票で集積したデータについて集計・解析を行った。これら 11 例のうち、観察期間終了時点の投与中止症例は 2 例（18.18%）であり、いずれも「有害事象の発現」による中止であった。投与中止の原因となった有害事象は、1 例が血尿及び貧血、もう 1 例が呼吸困難であり、いずれも非重篤であった。

重篤な有害事象は 1 例 1 件（心房細動）に、副作用は 3 例 4 件（貧血、出血性素因、呼吸困難及び血尿が各 1 件）に発現した。貧血、呼吸困難、血尿はそれぞれ上記の投与中止の原因となった有害事象と同一症例に発現したものである。

2.5.5.8.2　国内外におけるデータ

リバーロキサバンが、国外で最初の承認を「下肢整形外科大手術施行患者における VTE の発症抑制」の適応に対して取得して以来（国際誕生年：2008 年 9 月 15 日）、「深部静脈血栓症及び肺（血栓）塞栓症の治療及び再発抑制」、「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」及び「急性冠症候群後の患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制」に関する適応が承認されており、現時点でリバーロキサバンの日本を含めた全世界における累積使用患者数は、臨床試験及び非介入試験を除き、約 1,680 万人・月、又は約 140 万人・年を超えると推定されている。

安全性上の懸念として、PBRER No.[redacted]（調査単位期間 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）において、最新の欧州での安全性監視計画（EU RMP version 7.10）に基づく、「重要な潜在的リスク」として「致死的胚・胎児毒性」、「重要な特定されたリスク」として「出血」、また、「重要な不足情報」として「待機的股関節又は膝関節置換術以外の整形外科大手術を受けた患者」、「重症の腎機能障害のある患者（CL_{CR}30mL/min 未満）」、「アゾール系抗真菌剤及び HIV プロテアーゼ阻害薬以外の全身性の CYP3A4 又は P-gp 阻害薬を併用されている患者」、「過度の出血に対する治療的凝固促進療法」、「妊婦、産婦、授乳婦等」、「人工心臓弁の心房細動患者」、「深部静脈血栓症、肺塞栓症、非弁膜症性心房細動及び急性冠動脈症候群の患者に対する実臨床における長期投与」、「重大な肝障害の患者（重症の肝機能障害患者／Child Pugh C）」及び「18 歳未満の患者」を規定し、分析及び評価検討が行われている。

更に、PBRER No.[redacted] においては、現時点では安全性上の懸念と見なされていないものの、安全性の観点から、「重篤／未知かつ医学的に確認された有害事象」、「致死的転帰をとった有害事象」、「自発報告における有効性欠如症例」、「アナフィラキシー」、「骨髄抑制／無顆粒球症」、「血小板減少症」、「膵炎」、「肝臓関連の有害事象」、「重度皮膚反応」、「皮膚血管炎」、「過量投与」及び「投薬過誤」についての分析及び評価検討も行われている。

PBRER No.[redacted]で、当該調査期間中において完了又は継続中である市販後の安全性検討試験及び非介入試験の成績が評価された結果、リバーロキサバンの安全性及びベネフィット・リスク評価に影響を及ぼす可能性のある情報は得られなかった。また、自発報告に基づく「重要な潜在的リスク」、「重要な特定されたリスク」及び「重要な不足情報」についての包括的な評価からも、新たな安全性リスク又はリスクのある患者集団を示す情報は得られていない。

これらの国内外で収集した製造販売後の情報に基づき、リバーロキサバンの安全性について分析及び評価を行った結果、副作用発生傾向等の変化や、その他の安全性に関する問題等に関して、新たな安全性の懸念は示されておらず、リバーロキサバンの安全性プロファイルに対する評価が

変わることはなく、現行の企業中核データシート（CCDS）に記載されている注意喚起は適切であると判断した。

2.5.5.9 安全性の結論

- 国外第Ⅲ相試験の試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE の統合解析において、TEAE の発現頻度は、リバーロキサバン群が 73.0%、エノキサパリン／VKA 群が 72.4%であり、その他の事象の発現頻度も投与群間で同程度であった。各試験では、試験 11702-PE（リバーロキサバン群 80.3%、エノキサパリン／VKA 群 79.0%）で試験 11702-DVT（62.7%、63.1%）に比べて、TEAE の発現頻度が高かった。

- 国外第Ⅲ相試験の試験 11899 において、TEAE の発現頻度は、リバーロキサバン群 56.0%、プラセボ群 55.1%と同程度であった。TEAE 以外の有害事象の発現頻度は、リバーロキサバン群でプラセボ群に比べて高い傾向がみられた。

- 国内第Ⅲ相試験の試験 14568 及び試験 15960 の統合解析において、TEAE の発現頻度は、リバーロキサバン 10／15 併合群 81.8%、リバーロキサバン 15／15 併合群 87.3%、リバーロキサバン全用量併合群 85.7%、UFH／ワルファリン併合群 89.5%であった。重篤な TEAE、治験薬の中止に至った有害事象の発現頻度はリバーロキサバン併合群の方が UFH／ワルファリン併合群よりも高かった。各試験における TEAE の発現頻度では、試験 15960 の方が、試験 14568 に比べて高かった。

- 試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE において、安全性主要評価項目の「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイントの発現頻度は、リバーロキサバン群（9.4%）とエノキサパリン／VKA 群（10.0%）でおおむね同程度であり、両試験間でも同様であった。

- 試験 11899 において「重大な出血事象」の発現頻度は低く、致死的な出血事象は認められなかった。

- 試験 14568 及び試験 15960 の統合解析における安全性主要評価項目の発現頻度は、リバーロキサバン 10／15 併合群 13.6%、リバーロキサバン 15／15 併合群 5.5%、UFH／ワルファリン併合群 5.3%であり、リバーロキサバン 10／15 併合群で高い傾向がみられたが、全体として大きな差はないものと考えられた。

- 試験 14568 及び試験 15960 において、治験薬投与開始後初期（第 21 日まで）の「重大な出血事象」の発現はいずれの併合群でも認められなかった。第 21 日までの「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の発現頻度は、リバーロキサバン 10／15 併合群で 9.1%（2/22 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 1.8%（1/55 例）、UFH／ワルファリン併合群で 0.0%（0/19 例）であった。一方、第 22 日から治験薬投与終了後 2 日目までの「重大な出血事象」の発現は、いずれの併合群でも認められなかった。第 22 日から治験薬投与終了後 2 日目までの「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の発現頻度は、リバーロキサバン 10／15 併合群で 4.5%（1/22 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 5.5%（3/55 例）、UFH／ワルファリン併合群で 5.3%（1/19 例）であった。これらの発現頻度は、試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE における安全性主要評価項目の発現頻度と同様であった。

- 国外第Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相試験における心血管事象の発現頻度は、「投与中」と「投与終了後」の期間のいずれにおいても低く、当該患者集団において予想されるものと一致していた。

- 肝臓関連有害事象について、いずれの試験においても投与群間で臨床的に意味のある差は認められず、リバーロキサバン群での発現頻度が高い傾向は特に認められなかった。

- 国外第Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相試験において、安全性主要評価項目及び治験薬投与下で発現した「重大な出血事象」に関する統合データの部分集団解析の結果は個別試験の結果と一致し、国内外の標準治療に比べ、リバーロキサバン群で出血事象のリスクの増大は特に認められなかった。

以上より、国内及び国外試験において、リバーロキサバンの有害事象の発現状況は対照薬と同程度であることが示された。更に、国内試験における成績は、国外試験における成績と類似した傾向を示し、国内外でリバーロキサバンの安全性プロファイルに大きな違いは認められなかった。

なお、国内の「NVAF 患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症」の効能・効果に対するリバーロキサバン 10 mg錠及び 15 mg錠の使用も含め、国内外で収集した製造販売後の情報においても、副作用発生傾向等の変化や、その他の安全性に関する問題等に関して、新たな安全性の懸念は示されていない。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 ベネフィット

国外第Ⅲ相試験（試験 11702-DVT、試験 11702-PE 及び試験 11899）並びに国内第Ⅲ相試験（試験 14568 及び試験 15960）から以下の結果が示された。

- 急性症候性 DVT（試験 11702-DVT）及び急性症候性 PE（試験 11702-PE）の治療及び再発抑制に関して、有効性主要評価項目〔「症候性 DVT」又は「症候性 PE（非致死的及び致死的）の複合エンドポイント〕の発現頻度の評価において、リバーロキサバンを最初の 3 週間は 15mg 1 日 2 回投与し、以後 20mg を 1 日 1 回投与する投与した場合の、エノキサパリン／VKA 療法に対する非劣性が検証された。

- 試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE の有効性の部分集団解析の結果は、全体の結果と同様であった。

- 試験 11702-DVT と試験 11702-PE を統合した有効性の結果は、各試験の結果と同様であった。統合解析では、有効性主要評価項目のハザード比〔0.886（95%信頼区間：0.661～1.186）〕の 95%信頼区間の上限は、事前に設定した非劣性マージン 1.75 を下回った。

- DVT／PE の治療後、臨床的に equipoise にある患者を対象とした継続試験である試験 11899 において、リバーロキサバンのプラセボに対する優越性が検証された。事前に規定した部分集団解析の結果は、全体の有効性の結果と同様であった。VTE の発症リスクが継続する患者におけるリバーロキサバンの DVT 及び PE に対する再発抑制効果が示された。

- 試験 14568 及び試験 15960 の統合解析では、有効性主要評価項目である症候性 VTE の発現は、リバーロキサバン全用量併合群の 78 例中 1 例（1.3%）のみに認められた。リバーロキサバン群と対照薬群のイベント発現頻度はともに低く、両群間に差はみられず、試験 11702-DVT、試験 11702-PE 及びそれらの統合解析と同様の傾向を示した。リバーロキサバン全用量併合群の症候性 VTE の発現頻度（1.8%）は、国内標準治療を受けた症候性 DVT／PE 患者を対象とした国内疫学調査[44]で VTE の再発が 1,076 例中 29 例に認められたことと比較しても、特段高い値ではなかった。

- 試験 14568 及び試験 15960 の有効性の副次的評価項目の血栓退縮効果において、「改善」であった被験者の割合はリバーロキサバン投与群と UFH／ワルファリン群で同程度であり、「正常化」を加えた評価で「正常化」に至った被験者の割合は、リバーロキサバン群の方が高い傾向がみられた。この結果は、国外第Ⅱ相試験（試験 11223 及び試験 11528）で、急性 DVT 患者において示された血栓退縮効果と同様であった。

2.5.6.2 リスク

薬理作用から、抗凝固薬であるリバーロキサバンの使用に伴う主要なリスクは出血である。

- 国外第Ⅲ相の試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE 並びに両試験の統合解析において、安全性主要評価項目（「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイント）の発現頻度は、リバーロキサバン群とエノキサパリン群で同程度であった。試験 11702-DVT では安全性主要評価項目の発現頻度は両投与群で 8.1%で

あった。試験 11702-PE では、リバーロキサバン群で 10.3%、エノキサパリン／VKA 群で 11.4%であった。試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析でも同様の結果であった。

- 「重大な出血事象」に関し、試験 11702-PE、並びに試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE の統合解析では、リバーロキサバン群でエノキサパリン／VKA 群に比べて名目上有意に低く、試験 11702-DVT では数値的に低かった。

- 頭蓋内出血の発現頻度は、試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析において、リバーロキサバン群でエノキサパリン／VKA 群に比べて数値的に低かった。

- 致死的な出血事象の発現頻度は、試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析において、リバーロキサバン群でエノキサパリン／VKA 群に比べて数値的に低かった（リバーロキサバン群 0.1%未満、エノキサパリン／VKA 群 0.2%）。

- 安全性主要評価項目の事前に規定した部分集団（年齢、体重、CL_{CR} など）の解析について、試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析の結果は各試験における結果と類似していた。75 歳超及び CL_{CR}＜50mL/min の部分集団では、安全性主要評価項目の発現頻度はリバーロキサバン群でエノキサパリン／VKA 群に比べて数値的に低かった。

- 試験 11899 において、リバーロキサバン群の出血事象の発現頻度は、予想されたとおり、プラセボ群より高かった。安全性主要評価項目（重大な出血事象）の発現頻度は、リバーロキサバン群の 0.7%に対し、プラセボ群では 0%であった。安全性副次的評価項目（「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」）の発現頻度は、リバーロキサバン群の 6.0%に対し、プラセボ群では 1.2%であった。「重大な出血事象」及び全体的な出血事象は管理可能な事象であり、致死的な出血事象は認められなかった。

- 認められた非出血性有害事象は、国外第Ⅲ相試験 3 試験で、リバーロキサバン群、エノキサパリン／VKA 群及びプラセボ群間で類似していた。試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析では、無作為割り付け後の死亡頻度は投与群間で同値（2.5%）であった。

- 心血管事象の発現頻度は「投与中」、「投与終了後」の期間共に試験を通じて類似していた。

- 試験 14568、試験 15960 及び両試験の統合解析において、安全性主要評価項目（「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイント）の発現は全体に少なく、リバーロキサバン群と対照薬群との間に明らかな差はみられなった。試験 14568 ではリバーロキサバン 10／15 群で 13.6%（3/22 例）、リバーロキサバン 15／15 群で 8.0%（2/25 例）、UFH／ワルファリン群で 8.3%（1/12 例）であった。試験 15960 では、リバーロキサバン群で 3.3%（1/30 例）、UFH／ワルファリン群では認められなかった(0/7 例)。両試験の統合解析では、リバーロキサバン全用量併合群で 7.8%（6/77 例）、UFH／ワルファリン併合群で 5.3%（1/19 例）であった。治験薬投与下の「重大な出血事象」は両群で認められなかった。ちなみに、国内標準治療を受けた症候性 DVT／PE 患者を対象とした国内疫学調査[44]では、ほぼ同様の定義による「重大な出血事象」の発現が 1,076 例中 59 例〔8.2/100 患者年〕に認められている。

- 試験 14568 と試験 15960 の統合解析において、認められた治験薬投与下の有害事象の発現頻度は、リバーロキサバン全用量併合群で 85.7%、UFH／ワルファリン群で 89.5%で、両群に大きな差は認められず、試験 11702-DVT、試験 11702-PE 及びそれらの統合解析の結果と類似していると考えられた。

- 国内外第Ⅲ相試験（試験 11702-DVT､試験 11702-PE､試験 14568 及び試験 15960）において、リバーロキサバン 15 mg 1 日 2 回を投与した最初の 3 週間、並びに国外でリバーロキサバン 20 mg 1 日 1 回（試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE）、国内で 15 mg 1 日（試験 14598 及び試験 15960）を投与した治験薬投与開始から 3 週間経過後以降のいずれの治療期においても、安全性主要評価項目（「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）及び「重大な出血事象」に関して、対照薬群（国外：エノキサパリン／VKA、国内：UFH／ワルファリン）と比較して、リバーロキサバン群で高い出血リスクは認められず、DVT 及び PE に対する治療効果を重要視した用法・用量の出血リスクへの影響は、対照薬群と比較では特段認められなかった。

2.5.6.3 ベネフィット・リスク

DVT／PE の治療及び再発抑制において、現行の標準的抗凝固療法〔非経口抗凝固薬（国外：エノキサパリン、国内：UFH）及び用量調節 VKA（国内はワルファリンのみ）の併用による初期治療、並びにそれに続く用量調節 VKA による継続治療〕と比較して、リバーロキサバンによる治療のベネフィットはリスクを上回っていると判断された。

この結論は以下の知見に基づく。

- 急性症候性 DVT／PE 患者を対象とした国外第Ⅲ相試験（試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE）の主要成績から、リバーロキサバン 15mg を 1 日 2 回投与後、20mg を 1 日 1 回継続投与する用法・用量による単剤療法の有効性、及び全体的な出血事象の発現状況でみた安全性は、エノキサパリン／VKA 投与と同様であることが示された。また、エノキサパリン／VKA 群よりも「重大な出血事象」の発現頻度が低かったことは、臨床的に重要である。

- 事前に規定した総合有用性評価指標 - 1（有効性主要評価項目又は「重大な出血事象」の複合エンドポイント）では、患者における治療の価値を決定するため、治療のリスクに対するベネフィットを検討した。本複合エンドポイントは「症候性 DVT 又は症候性 PE（非致死的及び致死的）」（症候性 VTE）と「重大な出血事象」を同等の重みで評価する保守的な指標であるが、試験 11702-DVT 及び 11702-PE、並びに両試験の統合解析において、リバーロキサバン群の発現頻度はエノキサパリン／VKA 群に比べて数値的に低かった。事前に規定した総合有用性評価指標 - 1 の 3 つの解析のうちの 2 つ（試験 11702-DVT 及び統合解析）において、リバーロキサバン群で優れる結果が得られ、名目上統計学的に有意であった〔試験 11702-DVT のハザード比：0.667（95％信頼区間：0.466～0.954）、統合解析のハザード比：0.771（95％信頼区間：0.614～0.967）〕。

- DVT／PE 発症後遠隔期における長期継続試験である試験 11899 では、リバーロキサバン群で「重大な出血事象」及び全体的な出血事象の発現頻度がプラセボ群よりも高かったが、その出血リスクは、症候性 VTE 患者における DVT 及び PE に対する長期再発抑制のベネフィットに照らして許容可能と考えられた。

- 試験 11899 においても、有効性主要評価項目又は「重大な出血事象」の複合エンドポイント（総合有用性評価指標-3）による評価を、事前に設定した逐次的検定計画に従って行ったが、リバーロキサバンとプラセボを比較したハザード比は 0.278（95％信頼区間：0.146～0.528） であり、リバーロキサバンの優越性が示された（p＜0.0001）。

- 国内第Ⅲ相試験（試験 14568 及び試験 15960）においては、リバーロキサバン 15mg 1 日 2 回投与後（DVT 患者には 10m 又は 15mg を 1 日 2 回投与後）も 15mg が 1 日 1 回継続投与されたが、「重大な出血事象」は認められず、治験薬投与下の安全性主要評価項目により示

された出血リスクの大きさは、これらの試験で認められた症候性 VTE の再発抑制効果、血栓退縮効果及び血栓像の改善効果といったベネフィットに照らして、許容できるものと考えられた。

上記の国外第Ⅲ相試験（試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE）の成績より、症候性 DVT／PE 患者においてリバーロキサバンはエノキサパリン／VKA と同様の有効性を示すとともに、「重大な出血事象」の発現頻度が低く、「重要な臓器の非致死的出血事象」の発現頻度が数値的に低い傾向にあったことから、極めて良好なベネフィットとリスクのバランスを示すと結論付けられた。国外と国内の間で、治験薬投与開始から 3 週間経過後以降の維持期におけるリバーロキサバンの用法・用量及び対照薬(ヘパリン系薬剤の種類、VKA 療法の目標 PT-INR)の違いはあるものの、第Ⅲ相試験で得られた成績は一貫したものであると判断され、国外で検証されたベネフィットとリスクのバランスを、日本人症候性 DVT／PE 患者においても期待することは可能と考えられた。

また、DVT／PE 発症後遠隔期における長期継続試験の試験 11899 においても、DVT 及び PE の長期再発抑制のベネッフィットは出血リスクを上回ることが示されたことから、VTE の再発リスクが持続する限り、リバーロキサバン投与の効果が期待できると考えられた。

2.5.6.4 臨床的位置付け

PE と DVT は一連の病態であるため、PE 発症の有無にかかわらず DVT に対しては、急性期の症状改善に加え、PE 及び DVT の発症／再発抑制のために治療を行う。国内外のガイドライン[1,20]において、抗凝固療法は PE 及び DVT に対する治療法の根幹となすものとして位置付けられており、国内では、初期治療として非経口抗凝固薬（UFH 又はフォンダパリヌクス）とワルファリンの併用投与に続いて、3 ヵ月以上のワルファリン投与が標準治療とされている。

リバーロキサバンは、経口投与後速やかに吸収され、投与 2～4 時間後に最高血中濃度に達し、血中濃度と並行して抗凝固に関する薬力学的効果も発現する。リバーロキサバンの薬効発現時期及び定常状態に至るまでの時間は、LMWH と同程度であり、VTE 急性期に重要となる速やかな抗凝固状態を非経口抗凝固薬と同程度の時間で達成することが可能である。国外第Ⅲ相試験である試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE において、国外標準治療エノキパリン／VKA と比較した遜色ない有効性が示され、国内第Ⅲ相試験（試験 14568 及び試験 15960）においても、症候性 VTE の発現及び、血栓退縮効果について、リバーロキサバン投与により標準治療と同様の有効性が示されている。国外第Ⅲ相試験の部分集団解析において、非経口抗凝固薬による前治療の有無によらず、一貫した有効性が示されており、また、再発リスクの高いイベント発現後の初期治療についても、治験薬投与 21 日までの症候性 VTE の累積発現率についても国内外標準治療との間に明らかな差はみられなかった。一方で、非経口抗凝固療法を受け、リバーロキサバン群に割り付けられた集団において、安全性主要評価項目の発現が増大する傾向はなかった。したがって、リバーロキサバンは、UFH 等、事前の非経口抗凝固薬投与を必要とすることなく、単剤で急性 VTE の治療薬として使用でき、また、事前に他の抗凝固薬を使用した後にリバーロキサバンに切り替えた場合でも、安全に使用することが可能な薬剤として、DVT 及び PE の治療及び再発抑制において有用と考えられる。

DVT 及び PE 発症後遠隔期における長期 VTE 再発抑制を検討した国外第Ⅲ相試験（試験 11899）では、プラセボと比較してリバーロキサバンの良好なベネフィットとリスクのバランスが示された。国内では、試験 11899 に対応する臨床試験は実施していないが、国内疫学調査[44]において DVT 又は PE 発症後 300 日を超え、1 年近く経過した症例においても、VTE の再発が認められており、VTE 再発リスクが長期間遷延する日本人患者も存在すると考えられる。国内ガイドライン[1]では、VTE 発症の危険因子として各種手術、外傷、骨折、長期臥床、悪性腫瘍、肥満、血栓性素

因等を取り上げているが、これらの成因や危険因子は複合することがあるため、症例ごとに VTE リスクを総合的に判断する必要がある。また、各危険因子の持続期間は異なるため、抗凝固療法の継続期間は、症例ごとに評価して決定すべきであり、Index イベントの内容（特発性／再発性 VTE）、VTE 再発リスク及び出血リスクを評価した上で、DVT 及び PE 発症後遠隔期における長期 VTE 再発抑制を目的とする抗凝固療法が好ましいと考えられる患者には、日本人においても、リバーロキサバン投与が継続されるべきと考えられる。

PE 患者では、急性期の肺循環障害に対する治療として、患者の血行動態や症状に応じて、血栓溶解療法及び塞栓摘除術が実施される場合がある。これらは高い出血リスクを伴う治療法であるため、これらを緊急的に実施する可能性がある急性 PE 患者には、リバーロキサバンよりも消失半減期の短い非経口抗凝固薬である UFH が適用されるべきである。しかし、これら出血リスクを伴う治療を受けた患者や、抗凝固療法が禁忌の場合等に下大静脈フィルターの留置を受ける患者においても、出血リスクが低下したと判断される場合には、国内外臨床試験でリバーロキサバンが VKA 療法と比べて遜色のない有効性及び安全性が示されたことからも、ワルファリン等の VKA 療法と同様の位置付けでリバーロキサバンを投与することは可能と考えられる。試験 11899 で、リバーロキサバンの投与を受けた被験者のうち、リバーロキサバンの前治療を受けた被験者と VKA の前治療を受けた被験者で、有効性主要評価項目の発現頻度（0.6%、1.4%）及び出血事象の発現頻度（5.3%、6.1%）は同程度であり、一定期間 VKA 等の他の抗凝固薬の治療が行われた後、リバーロキサバンへの切り替えが行われた場合でも、出血事象のリスクを増すことなく、有効性を期待できると考えられる。

以上、VTE（PE 及び DVT）の治療において、リバーロキサバンは、事前の非経口抗凝固薬投与の有無によらず、発症後急性期から維持期まで単剤による抗凝固療法を可能とする薬剤であると臨床的に位置づけられるとともに、患者の VTE 再発リスク及び出血リスク等に応じて、更に遠隔期までの長期抗凝固療法を行う上での選択肢を提供する薬剤であると考えられる。

2.5.6.5 推奨用法・用量

国外第Ⅲ相試験（試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE）において、リバーロキサバンを最初の 3 週間は 15mg 1 日 2 回投与し、以後 20mg を 1 日 1 回投与する投与方法のエノキサパリン／VKA 療法に対する非劣性が検証された。更に、DVT 又は PE の初期治療後の DVT 又は PE の長期再発抑制（試験 11899）において、リバーロキサバン 20mg 1 日 1 回投与群のプラセボ群に対する優越性が検証された。

国外第Ⅲ相試験（試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE）の部分集団解析においては、異なる年齢及び体重区分、異なる腎機能障害の程度、男女別、異なる地域の被験者、凝固異常症の有無、活動性の悪性腫瘍の有無、肺疾患の有無、index イベント（PE／DVT）、原発性又は二次性 index DVT 等の項目について検討したが、各部分集団における有効性及び安全性の成績は全体集団のものと概ね一貫していた。

試験 11702-DVT と試験 11702-PE を統合して検討した有効性及び安全性の結果は、各試験の結果と同様であった。試験 11899 においても、リバーロキサバンのプラセボと比較して優れた VTE 再発抑制効果が認められた。試験 11899 におけるリバーロキサバン群の有害事象の発現状況は、全体的に試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE に比べて若干低い傾向がみられた。

国外第Ⅲ相試験（試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE）では、投与開始 3 週後にリバーロキサバンの用法・用量を変更する投与法を検討したが、有効性主要評価項目の累積イベント発現率、に関して、リバーロキサバンの用法・用量変更の前後でエノキサパリン／VKA 群との関係に特段

の違いは認められず、安全性主要評価項目の発現頻度についても、用法・用量の変更前後によらず、リバーロキサバン群とエノキサパリン／VKA 群で同程度であった（5.3.5.4.1）。したがって、最初の 3 週間投与終了時にリバーロキサバンの用法・用量を変更することに特段の問題はないと考えられる。

一方、国内第Ⅲ相試験（試験 14568 及び 15960）における検討用法・用量は、上記の国外第Ⅲ相試験の用量設定根拠に加え、更に白人と日本人の曝露量の比較、初期治療期については DVT 及び PE 発症後の疾患の重篤性、維持期については、試験 14568 及び 15960 の試験開始時までに得られていたリバーロキサバンによる長期血栓予防療法を検討した国内外第Ⅲ相試験（試験 11702-DVT、試験 12620 及び試験 11630）の成績等を勘案し、選択した。リバーロキサバンの投与開始後 21 日間の用法・用量は、急性 DVT 患者を対象とした試験 14568 では 10 mg又は 15 mg 1 日 2 回投与、急性 PE 患者を対象とした試験 15960 では 15 mg 1 日 2 回投与とし、リバーロキサバンの投与開始後 21 日間以降の用法・用量は両試験ともに 15 mg 1 日 1 回投与とした。両試験において、有効性主要評価項目及び副次的評価項目は、リバーロキサバンと対照薬で同程度の結果が得られた。更に、試験 14568 におけるリバーロキサバンの 2 用量における有効性の結果も同様であり、得られた成績は国外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の成績との比較においても同様のものであった。10 mg 1 日 2 回投与に比べて 15 mg 1 日 2 回投与により安全性上問題となる所見は特に認められなかった（2.7.6.4.2.3.1 参照）。

曝露量の観点からは、日本人 DVT 患者におけるリバーロキサバン 10mg 1 日 2 回投与時及び 15mg 1 日 2 回投与時の曝露量は、非日本人 VTE 患者に 15mg 1 日 2 回投与した際の推定曝露量と比較して、10mg 1 日 2 回投与では若干低く、15mg 1 日 2 回投与では若干高かったものの、曝露量の推定範囲は重複しており、同用量を日本人に投与することが問題となる程度ではなかった。また、日本人 VTE 患者に 15mg 1 日 1 回投与した際の定常状態時の AUC(0-24)及び Cmax は、非日本人 VTE 患者における 20mg 1 日 1 回投与した際の推定曝露量とおおむね同程度であった。

日本人急性症候性の DVT 又は PE 患者を登録した国内疫学研究[44)]や、類薬の臨床試験[22,23,24)]において、DVT 又は PE 発症後 2～3 週間に PE 患者を主として VTE の再発が多く認められたことからも、VTE 発症初期の再発リスクは高く、充分な抗凝固強度を維持することの臨床的意義は高い。試験 14568 において、10 mg 1 日 2 回投与と 15 mg 1 日 2 回投与の間に安全性の観点からも臨床的に問題となる差を認めなかったことから、初期 3 週間は DVT 及び PE に対する積極的な治療を行うため、国外と同じ 15 mg 1 日 2 回投与し、その後の維持期においては、国内第Ⅲ相試験で国外第Ⅲ相試験と類似した有効性及び安全性が示され、非日本人に 20 mg 1 日 1 回を投与した場合と同程度の曝露量が達成される 15 mg 1 日 1 回投与を選択することは妥当と考えられた。

腎障害は出血及び VTE の両方に対する危険因子[45)]であり、腎障害患者では VTE の再発リスクが増加することが報告されている[46)]。試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析では、両投与群とも、CL_{CR}＜50mL/min の被験者における VTE の発現頻度は、CL_{CR}≧80mL/min の被験者における発現頻度の約 1.8 倍であったことなど、国外第Ⅲ相の各試験（試験 11702-DVT、試験 11702-PE 及び試験 11899）におけるリバーロキサバン群、エノキサパリン／VKA 群及びプラセボ群でも認められた。一方、出血については、試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析において、リバーロキサバン群で CL_{CR} の低下に伴い、安全性主要評価項目及び「重大な出血事象」の発現頻度が増加したが、増加の程度はエノキサパリン／VKA 群でより大きく認められた。リバーロキサバン群における安全性主要評価項目の発現頻度の増加においては「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の寄与が大きく、「重大な出血事象」の更なる増加は認められず、リバーロキサバン群でエノキサパリン／VKA 群に対する相対リスクは減少しており、腎機能が低下した部分集団においても、リバーロキサバンの固定用量投与の安全性プロファイルが良好であることを示唆している。リバーロキサバンの減量により、主として「重大ではないが臨床的に問題となる出血事

象」の増加による出血リスクを低減出来る可能性はあるものの、臨床的に重要である VTE の再発リスク増加との引換えになることも危惧される。

これらのことから、CL_{CR}＜50mL/min の VTE 患者においてベネフィットとリスクのバランスが最適となる本薬の用法・用量は、国外では、CL_{CR}≧50mL/min の患者と同じ 20mg 1 日 1 回投与であると考えられ、国内においても得られている成績は限定的ではあるが、非日本人の 20mg 1 日 1 回投与に相当する 15 mg 1 日 1 回を投与することは妥当と考えられる。ちなみに、国内試験における CL_{CR}＜50mL/min の被験者数は両試験でリバーロキサバン 15／15 併合群の 9 例と限られていたが、安全性主要評価項目の発現は 1 例であり、「重大な出血事象」は認められていない。

なお、日本人被験者を対象にリバーロキサバン 15mg 錠を投与したときの日本食の影響を検討した国内第Ⅰ相試験（試験 15921）において、日本食の摂取はリバーロキサバンの AUC 及び C_{max} に影響を及ぼさないことが示された。用量比例性の結果と考え合わせると、リバーロキサバンの吸収はおおむね 15mg の用量まで良好であり、食事の影響を受けにくいものと考えられる。一方、リバーロキサバン 20mg を食後に投与した際の AUC は、空腹時投与時と比較し 39%増加し、食後投与時にほぼ完全な吸収が得られたことから、高用量投与時におけるリバーロキサバンのバイオアベイラビリティは、食事の摂取により改善されるものと考えられる。これらの結果を踏まえ、VTE の治療及び再発抑制に際しての投与方法は、曝露量の観点から、リバーロキサバンの薬効を確保するために、国内外第Ⅲ相試験（試験 11702-DVT、試験 11702-PE、試験 11899、試験 14568 及び試験 15960）における投与方法どおり、食後投与とする。

これらの国内外における臨床試験の成績を踏まえ、「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」を申請効能・効果とし、以下の申請用法・用量を設定することは妥当と判断した。

［用法・用量］

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。

また、腎障害については、国内外第Ⅲ相試験（試験 11702-DVT、試験 11702-PE 及び試験 11899、試験 14568 及び試験 15960）で CL_{CR}＜30mL/min の患者を除外したため、臨床試験における使用経験が得られておらず、このような患者に対するリバーロキサバン投与を積極的に推奨することはできないが、腎障害患者における高い血栓塞栓症の発症リスクを鑑みると、CL_{CR} 15～30mL/min の患者も含め、「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」を目的とする経口抗凝固療法の医療ニーズは極めて高いと考えられる。したがって、今回の一変申請に際して、腎機能に応じて、治療上の有益性と危険性（出血リスク）を評価した上で投与の適否を慎重に判断し、十分な観察を行うのであれば、これら患者に対する投与も可能とすべきと考えられた。しかしながら、CL_{CR}＜30mL/min の患者における使用経験が限られており、「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」の用法・用量のように、腎機能に応じた減量を行わないことから、「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」に関して、最終的に CL_{CR}＜30mL/min の患者を「禁忌」に設定するとともに、CL_{CR}30～49mL/min の患者を「慎重投与」に設定することとした。

更に、国内外第Ⅲ相試験（試験 11702-DVT、試験 11702-PE、試験 14568 及び試験 15960）では、被験者の VTE 再発リスク及び出血リスク等に基づき、治験薬の予定投与期間が治験担当医師の判断により決定された。また、DVT 又は PE 発症後 6～14 ヵ月間抗凝固療法を受けた患者を対象とした国外第Ⅲ相試験（試験 11899）において、リバーロキサバンの長期にわたる VTE 再発抑制の有用性が示されているが、日本人の DVT／PE 患者では 12 ヵ月を超える投与は検討されていない。これらのことから、リバーロキサバンの投与継続は、VTE の再発リスク及び出血リスクを考慮し

て判断することとした。また、初期 3 週間に 15mg 1 日 2 回の高用量投与を行う上での出血リスクに対する注意が必要と考えられることから、添付文書案の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項には、以下の注意喚起を設定した。

(1) 特に深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症発症後の初期 3 週間の 15mg 1 日 2 回投与中は、出血のリスクに十分注意すること。

(2) 本剤の投与期間については、症例ごとの深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の再発リスク並びに出血リスクを考慮して決定し、漫然と継続投与しないこと。

2.5.6.6 添付文書に関する事項

血行動態が不安定な PE 患者、血栓溶解療法又は肺塞栓摘除術が必要な PE 患者及び下大静脈フィルターの留置を受けた患者

PE 患者の中には、血行動態が不安定な患者、緊急的に血栓溶解療法又は肺塞栓摘除術といった出血リスクや侵襲性の高い治療を受ける必要がある患者も含まれる。このような患者の発症後急性期においては、緊急的に出血リスクや侵襲性の高い治療を速やかに施行することが可能となるよう、健康被験者を対象とした第 I 相試験において消失半減期が 5～13 時間であることが示されているリバーロキサバンよりも、消失半減期が短い UFH を使用すべきである。

また、下大静脈フィルターの留置を受けた患者は、国内外第Ⅲ相試験から除外されており、リバーロキサバンの安全性及び有効性の検討は行われていない。したがって、添付文書案の「効能・効果に関連する使用上の注意」の項に、「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」に関して、以下の注意喚起を設定した。

(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肺血栓塞栓症患者、もしくは血栓溶解療法又は肺塞栓摘除術が必要な肺血栓塞栓症患者に対する本剤の安全性及び有効性は検討されていないので、これらの患者に対してヘパリンの代替療法として本剤を投与しないこと。

(2) 下大静脈フィルターが留置された患者に対する本剤の安全性及び有効性は検討されていない。

出血リスク

出血リスクに関して、リバーロキサバンの使用に際して最も注意すべきリスクであるため（2.5.6.2 参照）、現行の添付文書（2014 年 2 月改訂の第 3 版）では既に「警告」の項に以下の注意喚起を設定している。

［警告］

本剤の投与により出血が発現し、重篤な出血の場合には、死亡に至るおそれがある。本剤の使用にあたっては、出血の危険性を考慮し、本剤投与の適否を慎重に判断すること。本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されておらず、本剤の抗凝固作用を中和する薬剤はないため、本剤投与中は、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。これらの徴候が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。

更に、「禁忌」の項に“(2) 出血している患者（頭蓋内出血、消化管出血等の臨床的に重大な出血）［出血を助長するおそれがある］”を設定し、「使用上の注意、1. 慎重投与」の項に

“(1) 出血リスクが高い患者：止血障害、凝固障害、先天性又は後天性の出血性疾患、コントロールできない重症の高血圧症、血管性網膜症、活動性の潰瘍性消化管障害の患者、消化管潰瘍発症後日の浅い患者、頭蓋内出血発症後日の浅い患者、脊髄内又は脳内に血管異常のある患者、脳脊髄や眼の手術後日の浅い患者、気管支拡張症又は肺出血の既往のある患者等［出血の危険性が増大する]を記載している。また、「使用上の注意、4. 副作用、 (1) 重大な副作用」の項に“1) 出血”を取り上げ、“本剤投与中は観察を十分に行い、重篤な出血等の異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと”といった対処方法も含めた注意喚起を行い、「使用上の注意、8. 過量投与」の項に過量投与時の処置方法を示している。今回の一変申請における添付文書案でも、従来通りの注意喚起を設定した。

また、国内外第Ⅲ相試験において、リバーロキサバン群及び対照薬群のいずれにおいても、ベースライン時に活動性悪性腫瘍を合併していた患者及び治験期間中に活動性悪性腫瘍ありと診断された患者では、VTE の発現頻度だけでなく、出血事象の発現頻度も高かった。悪性腫瘍は VTE の好発因子と知られており、活動性悪性腫瘍を有する患者にリバーロキサバンを投与した場合の良好なベネフィットとリスクのバランスを示す国外第Ⅲ相試験（試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE）の成績[47]もあることから、リバーロキサバン承認後には、その投与を受ける活動性悪性腫瘍の患者も少なくないと考えられる。一方、このため、出血リスクに配慮した上で、リバーロキサバン投与が慎重に行われるよう、「(1) 出血リスクが高い患者」に「活動性悪性腫瘍の患者」を追記した。

小児

国内外第Ⅲ相試験（試験 11702-DVT、試験 11702-PE 及び試験 11899、試験 14568 及び試験 15960）では 18 歳未満の患者を除外しており、「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」に関して、小児におけるリバーロキサバンの使用経験は、これらの臨床試験を通じて得られていない。小児への投与に関して、現行の添付文書（2014 年 2 月改訂の第 3 版）では、「使用上の注意、7.小児への投与」の項において、 “小児等に対する安全性は確立していない。[使用経験がない]”と記載している。今回の一変申請における添付文書案でも、従来通りの注意喚起を設定した。

高齢者

年齢に関して、国内及び国外第Ⅲ相試験の各統合解析では、特定の部分集団において、リバーロキサバン群で対照薬群（国外：エノキサパリン/VKA、国内：UFH/ワルファリン）と比較した場合の出血リスクの上昇は認められなかった。しかしながら、国外第Ⅲ相試験（試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE）の統合データに対する部分集団解析では、高齢の部分集団ではより若年の部分集団よりも、リバーロキサバン群における安全性主要評価項目（「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイント）の発現頻度は数値上高かった（2.5.5.3.5.1.4 及び 2.7.4.2.1.4.2.1.8 参照）。

現行の添付文書（2014 年 2 月改訂の第 3 版）では、「使用上の注意、1. 慎重投与」の項に“(3) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］” を設定し、「使用上の注意、5. 高齢者」の項に“一般に高齢者では腎機能などの生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること”として注意喚起を行っている。「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」に対する今回の一変申請における添付文書案でも、「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」と同様に高齢者に対する慎重な投与を注意喚起した。

低体重患者

体重に関して、国内及び国外第Ⅲ相試験の各統合解析では、特定の部分集団において、リバーロキサバン群で対照薬群（国外：エノキサパリン/VKA、国内：UFH/ワルファリン）と比較した場合の出血リスクの上昇は認められなかった。しかしながら、低体重の部分集団では高体重の部分集団よりもリバーロキサバン群における安全性主要評価項目（「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイント）の発現頻度は数値上高かった（2.5.5.3.5.1.4、2.7.4.2.1.4.2.1.8 及び 2.7.4.2.1.4.2.4.8 参照）。

現行の添付文書（2014 年 2 月改訂の第 3 版）では、「使用上の注意、1. 慎重投与」の項に「使用上の注意、1. 慎重投与」の項に “(4) 低体重の患者［低体重の患者では出血の危険性が増大することがある。］”を設定しており、「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」に対する今回の一変申請における添付文書案でも、「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」と同様に低体重の患者に対する慎重な投与を注意喚起した。

性差

国外第Ⅲ相試験（試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE）の統合解析では、リバーロキサバン群の 55 歳未満の女性で子宮出血事象の発現頻度が高かった（2.7.4.2.1.4.2.1.7 参照）。「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」においては、「NVAF 患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」と比較して若い患者にリバーロキサバンが使用されることが想定される。したがって、今回の一変申請における添付文書案では、「使用上の注意、4.副作用、(2)その他の副作用、生殖器」の項に“性器出血、月経過多（頻度 0.1～1%）”を示した上で、頻度表の脚注に、試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE の統合データにおける月経過多の発現頻度に関する情報として“DVT 又は PE 患者を対象とした国外第Ⅲ相試験の 55 歳未満の女性における頻度は 12.4%（100 例/804 例）であった。”を記載し、「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」の効能を追加する上で、女性に特異的な出血についての情報提供を行うこととした。

肝障害

国内外第Ⅲ相試験（試験 11702-DVT、試験 11702-PE 及び試験 11899、試験 14568 及び試験 15960）では、臨床的に問題となる肝疾患（肝硬変、急性肝炎又は慢性活動性肝炎など）に罹患していることが判明している被験者又はベースライン時の ALT 値が基準値の 3 倍を超えている被験者を除外した。中等度以上の肝障害を有する肝硬変患者（Child Pugh B に分類）では、血漿中リバーロキサバン濃度が有意に上昇し、出血リスクが増加する可能性があり、血液凝固障害及び臨床的に問題となる出血リスクを伴う肝疾患を有する患者には、リバーロキサバンを投与すべきでない。現行の添付文書（2014 年 2 月改訂の第 3 版）では、「禁忌」の項に“(3) 凝固障害を伴う肝疾患の患者”及び“(4) 中等度以上の肝障害（Child Pugh 分類 B 又は C に相当）のある患者”を設定している。今回の一変申請における添付文書案でも、「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」と同様の注意喚起を設定した。

腎障害

CL_{CR}15mL/min 未満の腎障害患者におけるリバーロキサバンの臨床データは、第Ⅰ相試験も含めて得られていないため、「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」に関する現行の添付文書（2014 年 2 月改訂の第 3 版）では「禁忌」の項に“(5) 腎不全（クレアチニンクリアランス 15mL/min 未満）の患者［使用経験がない。］”を設定している。「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」に関しては、CL_{CR}30mL/min 未満の患者において有効性及び安全性が検討されておらず、「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」のように減量の設定もしないことから、「禁忌」の項に“重度の腎障害（クレアチニンクリアランス 30mL/min 未満）のある患者［使用経験がない。］”を設定した。

一方、腎障害は出血リスクであるとともに、VTE を含む血栓塞栓症の発症リスクでもあるため、中等度の腎障害患者（CL_{CR} 30～49mL/min）については、「使用上の注意、1. 慎重投与」の項に以下の記載を行い、引き続き慎重な投与を注意喚起する。

腎障害のある患者（クレアチニンクリアランス 49mL/min 以下）［本剤の血中濃度が上昇することが示唆されており、出血の危険性が増大することがあるので、本剤投与の適否を慎重に検討すること。（「禁忌」、「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照）］

薬物相互作用

国内外第Ⅲ相試験（試験 11702-DVT、試験 11702-PE 及び試験 11899、試験 14568 及び試験 15960）では、強力な CYP3A4／P-gp 阻害薬（HIV プロテアーゼ阻害薬、全身性ケトコナゾールなど）又は強力な CYP3A4 誘導薬（リファンピシンなど）とリバーロキサバンとの併用投与を禁止した。

強力な CYP3A4／P-gp 阻害薬はリバーロキサバンのクリアランスを減少させ、血中濃度を上昇させることにより、出血の危険性を増大させるおそれがあるため、現行の添付文書（2014 年 2 月改訂の第 3 版）では、「使用上の注意、3. 相互作用」の項において、強力な CYP3A4／P-gp 阻害薬（HIV プロテアーゼ阻害薬、フルコナゾールを除く経口又は注射剤のアゾール系抗真菌薬）及び、強力な CYP3A4 阻害作用を有するコビスタット含有製剤は、リバーロキサバンと「併用禁忌」とした。

また、現行の添付文書（2014 年 2 月改訂の第 3 版）では、フルコナゾール、クラリスロマイシン及びエリスロマイシンといった CYP3A4 阻害作用によりリバーロキサバンのクリアランスを減少させる薬剤、並びに、血小板凝集抑制作用を有する薬剤（クロピドグレル、チクロピジン等）、サリチル酸誘導体（アスピリン等）及び NSAID（ナプロキセン、ジクロフェナック等）といったリバーロキサバンの抗凝固作用を増強する薬剤、及び血栓溶解剤（ウロキナーゼ、tPA 製剤）は、出血の危険性を増大させるおそれ薬剤として、「併用注意」としている。

これら薬剤のうち、アスピリン、クロピドグレル等の抗血小板薬、NSAID との併用については、国内外第Ⅲ相試験で。これら薬剤の併用を受けている患者で、非併用の患者よりも出血事象の発現頻度が、リバーロキサバン群及び対照薬群のいずれにおいても高く、これら薬剤と抗凝固薬の併用時における出血リスクについては注意が必要である。したがって、添付文書案における NSAID に関する「併用注意」の記載を、血小板凝集抑制作用を有する薬剤（クロピドグレル、チクロピジン等）及びサリチル酸誘導体（アスピリン等）と同じ記載にするとともに、「使用上の注意、2. 重要な基本的注意」の項にも以下の記載を行い、抗血小板薬 2 剤併用療法に本剤を上乗せ投与する際の注意も含め、慎重な投与判断を促すこととした。

アスピリン、クロピドグレル硫酸塩等の抗血小板剤、非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤との併用により、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。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。［「相互作用」の項参照］

軽度又は中等度腎障害被験者を対象とした試験 15692 では、エリスロマイシン（CYP3A4/P-gp 阻害薬）とリバーロキサバンを併用した場合の曝露量増加が認められている。今回の一変申請における添付文書案では、「使用上の注意、3. 相互作用、(2) 併用注意」の項ではフルコナゾール、クラリスロマイシン及びエリスロマイシンとリバーロキサバン併用時の「臨床症状・措置方法」として、初期 3 週間治療後の維持期においては、「NVAF 患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」と同様の注意喚起を設定した。一方、DVT 又は PE 患者に 15mg 1 日 2 回投与を行う初期 3 週間においては、抗凝固療法の有効性確保が重要であるため、曝露量増加に起因する出血リスクの増加が危惧される場合においても、リバーロキサバンの減量を選択すべきでないと考えられる。したがって、以下の注意喚起を設定した。

これら薬剤との併用により本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。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、治療上やむを得ないと判断された場合を除き、これらの薬剤との併用を避けること。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性塞栓症の発症抑制、並びに深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症患者における初期 3 週間治療後の再発抑制では、本剤 10mg 1 日 1 回投与を考慮する、あるいは治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用すること。［「薬物動態」の項参照］

また、リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、セイヨウオトギリソウといった CYP3A4 誘導作用によりリバーロキサバンのクリアランスを増加させる薬剤は、リバーロキサバンの治療効果を減弱させるおそれがあるため、今回の一変申請における添付文書案では、「併用注意」とした。

他の抗凝固薬との切り替え

ワルファリンからリバーロキサバンへの切り替え

国外第Ⅲ相試験（試験 11899）では、試験 11702-DVT 又は試験 11702-PE から試験 11899 に移行した被験者、及び試験 11899 の割り付け前 6～14 ヵ月間 VKA 療法を受けていた被験者における VKA から治験薬（リバーロキサバン又はプラセボ）への切り替え基準として、国外での PT-INR 目標範囲（2.0～3.0）の中間値である 2.5 が設定された。欧州製品概要においては、試験 11899 で VKA からリバーロキサバンに切り替えられた症例で特段の問題が認められなかったこともあり、当該のプロトコル規定を踏まえて、「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」で VKA からリバーロキサバンへの切り替えを行う場合には、PT-INR が 2.5 以下であることを確認することが推奨されている。

国内では、DVT 又は PE を発症しワルファリンによる経口抗凝固療法が事前に行われた後の患者を対象として、リバーロキサバンによる VTE の再発抑制効果を検討した臨床試験は実施しておらず、日本人 DVT 及び PE 患者でのワルファリンからリバーロキサバンへの切り替えに関する情報は得られていない。しかしながら、国内においても、「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」のためにワルファリン投与を受ける患者の中にも、食事及び他の薬剤との相互作用の問題や、PT-INR によるコントロールの難しさ、及びワルファリンの副作用により、リバーロキサバンへの切り替えが期待される患者も存在すると考えられる。

ワルファリンからリバーロキサバンへの切り替え時においては、残存するワルファリンの抗凝固作用にリバーロキサバンが上乗せされることによる出血リスクの増加も危惧される。「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」を目的としてリバーロキサバンを使用する上での添付文書では、NVAF 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（試験 12620）でワルファリンからの切り替えを経験した被験者の成績に基づき、ワルファリンからの切り替え基準を“治療域の下限以下”と設定した。この設定により、切り替え後初期の出血リスク増加からの回避が、あ

る程度可能になる。一方で、このような切り替えが行われた場合、ワルファリン中止後、PT-INR 値が治療域を下回った後、速やかに切り替えが行われなかった症例で、血栓塞栓症の発症リスクが高まる可能性は否定できない。したがって、「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」に対する添付文書では、血栓塞栓症の発症リスクを低減させるために、PT-INR 値をモニタリングし、その値が治療域の下限以下となった時点で“可及的速やかに”本薬の投与を開始することを推奨し、出血及び血栓塞栓症の両方に対するリスクの最小化を図ることとした。

DVT 又は PE を発症した患者では、残存血栓の進展及び VTE の再発を抑制するために、抗凝固作用が継続して維持され、抗凝固作用が不十分な状態とならないよう、切り替えの適否については慎重な判断が行われるべきであり、切り替えを行う場合においては、治療域下限にある時間帯を可能な限り短くすることは特に重要である。この点を踏まえ、今回の一変申請における添付文書案では、初期 3 週間治療後における国内 VTE 患者に対するワルファリンからリバーロキサバンの切り替えの基準を「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」の場合と同様に“治療域の下限”としたものの、手順は“ワルファリンから本剤への切り替え時に抗凝固作用が不十分となる可能性を考慮した上で切り替えの適否を慎重に判断し、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”と設定した。

また、DVT 又は PE 発症後の初期 3 週間は、血栓退縮に努めることが重要であり、国内疫学研究[44]で高い VTE 再発リスクが示されていることからも、本手順によりワルファリンを中止し抗凝固状態を低下させることは回避すべきである。したがって、今回の添付文書案では、DVT 又は PE 発症後の初期 3 週間は、ワルファリンからリバーロキサバンへの切り替えは控えることを注意喚起した。

リバーロキサバンからワルファリンへの切り替え

国内第Ⅲ相試験（試験 14568 及び試験 15960）では、リバーロキサバンからワルファリンに移行する被験者に対して、PT-INR が国内での目標範囲（1.5～2.5）の下限である 1.5 を超えるまで、リバーロキサバンをワルファリンと併用することを規定していた。試験を終了し、リバーロキサバンからワルファリンに移行した被験者において、安全性上、特段の問題は報告されていない。現行の添付文書（2014 年 2 月改訂の第 3 版）では、本剤からワルファリンへの切り替え時において抗凝固作用が不十分になる可能性が示唆されているので、抗凝固作用が維持されるよう注意し、PT-INR 等、血液凝固能検査の値が治療域の下限を超えるまでは、ワルファリンと本剤を併用すること。なお、本剤の投与終了後 24 時間経過するまでは、PT-INR はワルファリンの抗凝固作用を正確に反映しないとの注意喚起を設定しているが、リバーロキサバンからワルファリンへの切り替えを検討した国外第Ⅰ相試験（試験 15923）でもこの注意喚起を臨床薬理学的に支持する成績が得られたこともあり、今回の一変申請における添付文書案でも同様の注意喚起を設定することとした。

非経口抗凝固薬とリバーロキサバンの切り替え

国内第Ⅲ相試験（試験 14568 及び試験 15960）では、割り付け前に UFH が投与されている場合はその投与終了後 4 時間以降に、割り付け前にフォンダパリヌクスが投与されている場合はその投与終了後 12～24 時間の間に初回の治験薬投与を行うこととしていた。UFH の国内推奨用法・用量は、静脈内間歇注射法の場合では 1 回 5,000～10,000 単位を 4～8 時間ごとに静脈内注射、皮下注射・筋肉内注射法の場合では 1 回 5,000 単位を 4 時間ごとに皮下注射又は筋肉内注射であり、フォンダパリヌクスは 1 日 1 回投与の薬剤であり、これら非経口抗凝固薬の投与間隔に見合った設定である。

国内外第Ⅲ相試験の成績から、対照薬群と比較した場合の有効性及び安全性に関して、前治療薬の影響は特段認められなかったことから、非経口抗凝固薬からリバーロキサバンへの切り替えについては、今回の一変申請における添付文書案でも、現行の添付文書（2014 年 2 月改訂の第 3 版）の記載どおり、以下の注意喚起を設定する。

注射剤の抗凝固剤（ヘパリン等）から本剤に切り替える場合、次回の静脈内又は皮下投与が予定された時間の 0～2 時間前又は持続静注中止後より、本剤の投与を開始することの注意喚起を設定する。

なお、リバーロキサバンから非経口抗凝固薬への切り替えについても、現行の添付文書（2014 年 2 月改訂の第 3 版）どおり、“本剤から注射剤の抗凝固剤に切り替える場合、本剤の投与を中止し、次回の本剤投与が予定された時間に抗凝固剤の静脈内投与又は皮下投与を開始すること”の注意喚起を設定する。

手術及び侵襲的処置

手術及び侵襲的処置については、国内第Ⅲ相試験（試験 14568 及び試験 15960）では以下の規定を行っていた。

- 治療薬投与期間中に侵襲的処置を要する場合、可能であれば、医師の判断に基づき処置の少なくとも 24 時間前にリバーロキサバンの投与を中断し、ワルファリンは 4 日前に中断する。処置を遅らせることができない場合には、出血リスクが増大することを侵襲的処置介入の緊急性と対比して検討する。対照薬群では PT-INR が 1.5 以下になってから待機的手技を施行する。

- 侵襲的処置及び外科的治療の後、臨床的に問題なく、十分な止血が確認された際にはできるだけ早く、治験薬投与を再開する。

これらの規定は、現行の添付文書（2014 年 2 月改訂の第 3 版）では、以下の注意喚起を行っているが、上記臨床試験の規定と異なるものでないため、今回の一変申請における添付文書案でも同様の注意喚起を設定することとした。

本剤の投与中に手術や侵襲的処置を行う場合、臨床的に可能であれば本剤の投与後 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、可及的速やかに再開すること。

飲み忘れ

「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」の用法・用量は、初期 3 週間においてリバーロキサバン 15 mgを 1 日 2 回投与するが、飲み忘れが生じた場合には、当該治療期では血栓退縮等の治療効果を得ることが優先されるため、今回の一変申請における添付文書案では、以下の注意喚起を設定することとした。

深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の本剤 15 mg 1 日 2 回 3 週間投与時に服用を忘れた場合は、直ちに服用し、同日の 1 日用量が 30mg となるよう、患者に指導すること。この場合、1 度に 2 回分を服用させてもよい。翌日からは毎日 2 回の服用を行うよう患者に指導すること。

DVT 又は PE 発症後の初期 3 週間経過した後に、リバーロキサバン 15 mgを 1 日 1 回投与する維持期における飲み忘れについては、「NVAF 患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」の場合と同様の注意喚起を設定する。

2.5.6.7 全体的な結論

試験 11702 は、これまでに VTE、特に PE の急性治療を対象に実施された臨床試験として最大規模のものであった。有効性の結果から、DVT 及び PE の治療において、リバーロキサバンは標準治療（エノキサパリンの非経口投与と VKA の経口投与の併用による初期治療及びそれに続く VKA の継続治療）に代わる単剤経口療法となりうることが示唆された。また、リスクが持続する患者での DVT 又は PE の発症抑制に対し、リバーロキサバンの長期治療の有効性が示された。第Ⅲ相試験（試験 11702-DVT、試験 11702-PE 及び試験 11899）において、これまでの開発プログラムで既に示されているリバーロキサバンの安全性プロファイルが確認された。

国内第Ⅲ相試験（試験 14568 及び試験 15960）においても、リバーロキサバン 15mg を 1 日 2 回投与後(DVT においては 10m 又は 15mg を 1 日 2 回投与後）、15mg を 1 日 1 回継続投与する投与法において、標準治療(UFH／ワルファリン投与)と同様の有効性が示された。また、全体的な出血事象の発現頻度は標準治療と同様であることが示された。 これらの結果は、国外第Ⅲ相試験（試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE）と同様の傾向を示した。また、有効性の副次的評価においても、標準治療と同様の血栓退縮効果及び無症候性血栓像の改善が示された。これらは、国外第Ⅱ相試験（試験 11223 及び試験 11528 ）と同様の結果であった。

リバーロキサバンの長期投与に関するベネフィットとリスクが試験 11899 で検討され、VTE の発症リスクが継続する患者におけるリバーロキサバンの DVT 及び PE に対する再発抑制効果のベネフィットが出血リスクを上回ることが示された。

以上、現行の標準治療に対し、リバーロキサバンの優れたベネフィット・リスクバランスが示された。リバーロキサバンは、DVT 又は PE の治療及び再発抑制に関して臨床上の重要な進展をもたらす可能性がある。

臨床上の有用性

国内における、現行の標準治療である抗凝固療法（多くは UFH／ワルファリンによる抗凝固療法）は、患者の管理、治療アドヒアランスや良好な服薬率に影響を及ぼす制限を伴う。現行の VTE 治療では 2 剤療法、すなわち即効性の抗凝固薬の注射に続きワルファリンの長期投与を必要とする。この療法には、定期的な血液凝固モニタリングと PT-INR の測定値に基づく頻回の用量調節が必要である。リバーロキサバンは、血液凝固モニタリングを必要とせず、単剤で VTE に対する再発抑制作用を示す、現行の標準治療に代わり得る経口抗凝固薬である。

リバーロキサバンの有用性を以下にまとめる。

- 単剤経口投与で、広範な薬物相互作用がなく、注射による投与、食事に対する制限、定期的な血液凝固モニタリング、及び用量調整などを必要としない。
- 別の抗凝固薬へ切り替える必要のない簡便な投与法で、DVT 又は PE 患者における血栓症を治療し、再発を抑制する。
- したがって、DVT 又は PE を有する入院患者又は外来患者に対し、従来の抗血栓薬に代わる安全で効果的かつ簡便な治療法となりうる。

2.5.7 参考文献

1) 安藤太三ら、Circ J 2009；Suppl. IV:1-68

2) Sakuma M et al., Circ J 2002:66:1144-1149

3) 厚生労働省大臣官房統計情報部. 平成23年度　厚生労働省患者調査

4) 財団法人　難病医学研究財団/難病情報センター.　肺血栓塞栓症、深部静脈血栓症　平成21年度　研究奨励分野　研究班名簿・疾患概要

5) Lensing AW et al., Lancet 1999:353:479-485

6) Pengo V et al., N Engl J Med 2004:350:2257-2264

7) Prandoni P et al., Ann Intern Med 2004:141:249-256

8) White RH. Circulation 2003:107(S1):I4-I8

9) 黒岩政之ら、心臓 2012:44:908-910

10) 黒岩政之、Thrombosis Medicine 2012:2:116-120

11) Nakamura M et al, Clin Cardiol 2001:24:132-138

12) Goldhaber SZ et al., JAMA 1992:268:1727-1733

13) Barritt DW et al., Lancet 1961:277:729-732

14) Guyatt GH et al., Chest 2012:141:7S-47S

15) Kearon C et al., Chest 2008:133:454-545

16) Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) (now: Committee for Medicinal Products for Human Use [CHMP]). Committee for proprietary medicinal products (CPMP) Note for guidance on clinical investigation of medicinal products for the treatment of venous thromboembolic disease (CPMP/EWP/563/98): The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA) 1999

17) Kahn SR et al, Chest 2012:141:e195S-e226S

18) Qassem A et al., Ann Intern Med 2011:155:625-633

19) Hutten BA et al., Cochrane Database Syst Rev 2006:1:CD001367

20) Kearon C et al., Chest 2012:141:e419S-e494S

21) 堀正二ら、Circ J 2009：1-91

22) Breddin HK et al., N Engl J Med 2001:344:626-631

23) Fiessinger JN. et al., JAMA 2005:293: 681-689

24) The van Gogh Investigators. N Engl J Med 2007:357:1094-1104

25) Hart RG et al., Stroke 2001:32:803-808

26) Singer DE et al., Chest 2008:133:546-592

27) 小川聡ら、Circ J 2008:72 (Suppl. IV) 1639-1658

28) Nakamura M et al., Circ J 2011:75:1424-1432

29) Büller HR et al., CHEST 2004:126:401S-428S

30) Connolly SJ et al., Circulation 2008:118:2029-2037

31) Wallentin L et al., Lancet 2010:376:975-983

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

33) The Matisse Investigators. N Engl J Med 2003:349:1695-1702

34) Büller HR et al., Lancet 2012:379:123-129

35) The Hokusai-VTE Investigators. N Engl J Med 2013:369:1406-1415

36) Agnelli G et al., N Engl J Med 2013:369:799-808

37) Erkens PM et al. Cochrane Database Syst Rev 2010:9:CD001100

38) Büller HR et al., Ann Intern Med 2004:140:867-873

39) Simonneau G et al., N Engl J Med 1997:337:663-669

40) Schulman S et al., N Engl J Med 2013:21:368:709-718

41) Schulman S et al., N Engl J Med 2003:349:1713-1721

42) The van Gogh Investigators. N Engl J Med 2007:357:1105-1112

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

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

45) Pavord S et al., Blood Reviews 2011:25:271–278

46) Ocak G et al., J Thromb Haemost 2010:8:2428–2435

47) Prins MH et al., Lancet Haematol 2014:1:e37-e46