TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 4
LIST OF FIGURES 5
略号および用語の定義一覧 8
1. 製品開発の根拠 10
1.1. 疾患の背景 10
1.2. 現在の標準治療，利用可能な治療法，および静脈血栓塞栓症の治療についてのアンメットメディカルニーズ 11
1.3. アピキサバンの適応 15
1.4. 生物薬剤学試験および臨床薬理試験 15
1.5. 第 2 相および第 3 相試験 16
1.5.1. 本申請の適応症以外の第 2 相および第 3 相試験の概要 16
1.5.2. 本申請における適応症を申請する根拠となった第 2 相および第 3 相試験の概要 16
1.5.2.1. CV185017，CV185056，CV185057 および CV185160 試験の重要なデザインの特徴 17
1.5.2.2. アピキサバンによる VTE 治療の臨床開発プログラムでの重要な検討事項 18
1.5.2.3. CV185017，CV185056，CV185057 および CV185160 試験に関する実施上の留意事項 20
1.5.2.4. 臨床試験の実施 21
1.5.2.5. 試験対象集団 22
1.5.2.6. VTE 治療および再発抑制の試験における用量設定 24
1.5.2.7. 国際標準比率（INR）のコントロール 26
1.6. 国内における臨床開発の概要 27
1.6.1. 治験相談の概要 27
1.6.2. 本邦の承認申請に用いる臨床データパッケージ 28
2. 生物薬剤学に関する概括評価 29
3. 臨床薬理に関する概括評価 29
3.1. 薬物動態 29
3.2. 薬物相互作用 29
3.3. 特別な患者集団 30
3.4. 母集団薬物動態解析および探索的な曝露－応答解析 30

3.5. 薬力学 31
4. 有効性の概括評価 31
4.1. 第 3 相試験の有効性評価方法 32
4.1.1. DVT および PE の画像検査および診断 32
4.1.2. 有効性に関する主要な統計的事項 32
4.1.3. 有効性評価項目 35
4.1.4. 試験対象集団 37
4.2. VTE 治療に関する有効性の結果（CV185056 試験） 37
4.2.1. 有効性の主要評価項目 37
4.2.2. 有効性の副次評価項目 42
4.2.3. アピキサバンの有効性に関するその他の重要な検討事項 44
4.3. VTE の再発抑制に関する有効性の結果（CV185057 試験） 51
4.3.1. 有効性の主要評価項目 51
4.3.2. 有効性の副次評価項目 52
4.3.3. アピキサバンの有効性に関するその他の重要な検討事項 53
4.4. 国内第 3 相試験の有効性の結果（CV185160 試験） 56
4.4.1. 有効性の評価項目 56
4.4.2. アピキサバンの有効性に関するその他の重要な検討事項 58
4.5. 有効性の結論 59
5. 安全性の概括評価 60
5.1. 非臨床試験に基づくアピキサバンの安全性 60
5.2. 臨床薬理試験における安全性 61
5.3. 第 2 相試験および第 3 相試験での安全性評価方法 61
5.3.1. 安全性モニタリング 61
5.3.2. 安全性解析 62
5.3.3. 安全性評価項目 64
5.4. 安全性の結果 65
5.4.1. VTE 治療を目的とした第 2 相および第 3 相試験での曝露 65
5.4.2. VTE 治療を目的とした第 2 相および第 3 相試験における有害事象，死亡，重篤な有害事象および中止に至った有害事象 66
5.4.3. 第 2 相および第 3 相 VTE 治療試験における判定された出血イベント 69
5.4.3.1. 判定された出血（CV185056 試験） 69

5.4.3.2. 判定された出血（CV185057 試験） 75
5.4.3.3. 判定された出血（CV185017 試験） 79
5.4.3.4. 判定された出血（国内第 3 相試験 CV185160 試験） 80
5.4.4. Treatment Period において判定されたその他の注目すべき評価項目（CV185056，CV185057 および国内第 3 相試験 CV185160 試験） 82
5.4.5. 治験薬投与終了後に発現した判定された注目すべき評価項目 83
5.4.6. その他の注目すべき安全性に関する事項 87
5.4.7. 市販後データ 88
5.5. 投与開始から 9 日目までの安全性および有効性（CV185056 試験および国内第 3 相試験 CV185160 試験） 88
5.6. 安全性の結論 90
5.6.1. 結論：出血関連の評価項目 90
5.6.2. 結論：その他の安全性 92
6. ベネフィットおよびリスクに関する結論 92
6.1. VTE の治療および再発抑制におけるアピキサバンのベネフィットおよびリスクの概要 92
6.2. VTE の治療および再発抑制に対するアピキサバンの推奨用量 92
6.3. ベネフィット 94
6.3.1. 出血リスクを大幅に軽減しながら，標準療法と同等の治療効果が得られる 94
6.3.2. 本剤単剤の経口投与で標準初期治療と同様の効果が期待できる 94
6.3.3. 他の抗凝固療法による初期治療からアピキサバンへの切り替えが可能 95
6.3.4. DVT および PE に対して同じ用法・用量で治療が可能 95
6.4. リスク 96
6.4.1. 出血性イベントの発現リスク 96
6.4.2. 積極的な投与が推奨されない対象患者 96
6.4.3. 併用治療 97
6.4.3.1. 血小板凝集抑制作用を有する薬剤 97
6.4.3.2. CYP3A4 と P-gp の両方を強力に阻害する薬剤 98
6.4.3.3. CYP3A4 と P-gp の両方を強力に誘導する薬剤 98
6.4.4. 低体重 99
6.4.5. 高齢 99
6.4.6. 腎機能低下 100
6.4.7. 複数の因子（低体重，高齢，腎機能低下）の重複 101

6.5. 日本人 VTE 患者に対する治療および再発抑制におけるアピキサバンの臨床的位置づけ 101
6.6. VTE の治療および再発抑制におけるアピキサバンのリスクとベネフィットのバランス 102
6.7. （参考）VTE の治療および再発抑制に対するアピキサバンおよびリバーロキサバンのリスク／ベネフィットの評価 102
7. 参考文献 105

LIST OF TABLES

Table 1. CV185017，CV185056，CV185057 および CV185160 試験の重要なデザインの特徴 17
Table 2. VTE 患者集団での定常状態におけるアピキサバン抗 Xa 因子活性の予測値 31
Table 3. 有効性評価項目の定義（CV185017，CV185056，CV185057 および CV185160 試験） 36
Table 4. 有効性の主要評価項目および副次評価項目（CV185056，CV185057，CV185160 および CV185017 試験） 37
Table 5. 有効性の主要評価項目である VTE／VTE 関連死の結果：主要有効性評価可能集団（CV185056 試験） 38
Table 6. 投与開始後 90 日間に判定された VTE／VTE 関連死の結果 : 主要有効性評価可能集団（CV185056 試験） 39
Table 7. 判定された対象イベント別の VTE／VTE 関連死の結果：主要有効性評価可能集団（CV185056 試験） 41
Table 8. Intended Treatment Period に発現した判定された VTE／VTE 関連死の結果：Per Protocol 集団（CV185056 試験） 45
Table 9. 判定された VTE／全死亡の結果：ランダム化集団（CV185057 試験） 51
Table 10. 治験薬投与中止後に発現した臨床的に重要なイベントの解析対象集団（CV185056 試験および CV185057 試験） 64
Table 11. 曝露日数 : 治験薬投与集団（CV185017, CV185056, CV185057 および CV185160 試験） 66
Table 12. Treatment Period において，いずれかの投与群で 5%を超える被験者に認められた有害事象：治験薬投与集団（CV185056 試験および CV185057 試験） 67
Table 13. Treatment Period においていずれかの投与群で 10%（4 例）以上の被験者に発現した発現した因果関係を問わない有害事象 : 治験薬投与集団（CV185160 試験） 68
Table 14. Treatment Period において発現した判定された出血に関する評価項目の要約：治験薬投与集団（CV185056 試験） 71

Table 15. Treatment Period における判定された出血に関する評価項目：治験薬投与集団（CV185057 試験） 77
Table 16. Treatment Period において発現し判定された出血評価項目：治験薬投与集団（CV185160 試験） 80
Table 17. Treatment Period において判定された心筋梗塞，脳卒中または血小板減少症が発現した被験者数：治験薬投与集団（CV185056 試験） 82
Table 18. Treatment Period において判定された心筋梗塞，脳卒中または血小板減少症が発現した被験者数：治験薬投与集団（CV185057 試験） 83
Table 19. 治験薬投与中止から 30 日以内において判定された重要な評価項目のイベント発現例数：治験薬投与集団（CV185056 試験） 84
Table 20. 治験薬投与中止から 30 日以内において判定された重要な評価項目のイベント発現例数：治験薬投与集団（CV185057 試験） 85
Table 21. 治験薬投与中止後に抗凝固療法を受けなかった被験者において発現した判定された臨床的に重要なイベント発現数[a]：治験薬投与集団（CV185056 試験） 86
Table 22. 治験薬投与中止後に抗凝固療法を受けなかった被験者において発現した判定された臨床的に重要なイベント発現数：ランダム化集団（CV185057 試験） 86
Table 23. 無作為化後 9 日間に発現した VTE／VTE 関連死の要約:9 日間の評価項目データに欠測のない被験者（CV185056 試験） 89
Table 24. 無作為化後 9 日間に判定された出血に関する評価項目の要約: 治験薬投与集団（CV185056 試験） 89
Table 25. 「投与開始 9 日間」および「投与開始 10 日目以降」における大出血／CRNM の発現割合：治験薬投与集団（CV185160 試験） 90
Table 26. VTE の再発抑制におけるアピキサバン（AMPLIFY-EXT）およびリバーロキサバン（EINSTEIN-EXT）の治療必要数および有害必要数 105

LIST OF FIGURES

Figure 1. 本邦における PE による死亡者数の推移 11
Figure 2. CV185056 試験から CV185057 試験に移行した被験者の分布 24
Figure 3. 第 2 週目から投与終了までの INR の平均値の要約: ランダム化集団（CV185056 試験） 27
Figure 4. 臨床データパッケージ 28
Figure 5. 階層的仮説検定の手順（CV185056 試験） 34
Figure 6. VTE／VTE 関連死の Kaplan-Meier 曲線：ランダム化集団（CV185056 試験） 38
Figure 7. DVT および PE 層の VTE／VTE 関連死に関してエノキサパリン／ワルファリンと比較したアピキサバンの相対リスク（CV185056 試験） 40

Figure 8. エノキサパリン／ワルファリンと比較したアピキサバンの VTE／VTE 関連死の相対リスク（INR TTR 四分位点で分類した施設別）：主要有効性評価可能集団（CV185056 試験） 42

Figure 9. Intended Treatment Period に発現した判定された有効性評価項目の要約（CV185056 試験） 43

Figure 10. VTE／全死亡の Kaplan-Meier 曲線：ランダム化集団（CV185056 試験） 44

Figure 11. 主要有効性評価対象集団および Per Protocol 集団における VTE／VTE 関連死に関してエノキサパリン／ワルファリンと比較したアピキサバンの相対リスク（CV185056 試験） 45

Figure 12. 誘発性 VTE および非誘発性 VTE 別の判定された VTE／VTE 関連死：主要有効性評価可能集団（CV185056 試験） 46

Figure 13. 無作為化時の PE または DVT の解剖学的範囲別の VTE／VTE 関連死：主要有効性評価可能集団（CV185056 試験） 48

Figure 14. 治験薬投与以前の LMWH／UFH の使用時間別の VTE／VTE 関連死：主要有効性評価可能集団（CV185056 試験） 49

Figure 15. 判定された VTE／VTE 関連死に対する層別解析：主要有効性評価可能集団（CV185056 試験） 50

Figure 16. 欠測データを補完していない Intended Treatment Period における VTE／全死亡の Kaplan-Meier 曲線：ランダム化集団（CV185057 試験） 52

Figure 17. 判定された有効性評価項目の要約（欠測データを補完していない場合）：ランダム化集団（CV185057 試験） 53

Figure 18. 欠測データを補完していない判定された VTE／全死亡の要約（対象となるイベントに対して行われた抗凝固療法別）：ランダム化集団（CV185057 試験） 54

Figure 19. 欠測データを補完した Intended Treatment Period に判定された VTE／全死亡に対する層別解析：ランダム化集団（CV185057 試験） 55

Figure 20. 血栓評価の結果：ランダム化集団（DVT 層）（CV185160 試験） 57

Figure 21. 血栓評価の結果：ランダム化集団（PE 層）（CV185160 試験） 58

Figure 22. Treatment Period において判定された大出血の Kaplan-Meier 曲線：治験薬投与集団（CV185056 試験） 69

Figure 23. 判定された出血に関する評価項目の要約：治験薬投与集団（CV185056 試験） 70

Figure 24. 施設別 TTR の四分位に基づく解析によるアピキサバンのエノキサパリン／ワルファリンに対する大出血の相対リスク：治験薬投与集団（CV185056 試験） 72

Figure 25. Treatment Period における抗血小板薬併用投与有無別の判定された大出血イベント発現割合：治験薬投与集団（CV185056 試験） 73

Figure 26. Treatment Period において判定された大出血に対する層別解析：治験薬投与集団（CV185056 試験） 74
Figure 27. 判定された出血関連の安全性評価項目の要約：治験薬投与集団（CV185057 試験） 75
Figure 28. Treatment Period における判定された大出血および CRNM の複合評価項目に関する Kaplan-Meier 曲線：治験薬投与集団（CV185057 試験） 76
Figure 29. Treatment Period における抗血小板薬併用投与有無別の判定された大出血および CRNM の複合評価項目の発現割合：治験薬投与集団（CV185057 試験） 78
Figure 30. Treatment Period における判定された大出血／CRNM に対する層別解析：治験薬投与集団（CV185057 試験） 79
Figure 31. VTE 治療についてエノキサパリン／ワルファリンと比較したアピキサバン（パネル上）およびリバーロキサバン（パネル下）の VTE／VTE 関連死，大出血，および大出血／CRNM 103
Figure 32. VTE の再発抑制についてプラセボと比較したアピキサバン（AMPLIFY-EXT，パネル上）およびリバーロキサバン（EINSTEIN-EXT，パネル下）の VTE／VTE 関連死，大出血，および大出血／CRNM 104

略号および用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
ACCP	American College of Chest Physicians：米国胸部疾患学会
AF	atrial fibrillation：心房細動
ALS	amyotrophic lateral sclerosis：筋萎縮性側索硬化症
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	activated partial thromboplastin time：活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	area under the concentration-time curve：血漿中濃度－時間曲線下面積
AXA	anti-Xa activity：抗 Xa 因子活性
BID	twice daily：1 日 2 回
BMI	body mass index
BMS	Bristol-Myers Squibb：ブリストル・マイヤーズ スクイブ社
CEC	clinical event committee：イベント判定委員会
CI	confidence interval：信頼区間
C_{max}	maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
CL_{cr}	creatinine clearance：クレアチニンクリアランス
CRNM または CRNMB	cinically relevant non-major bleeding：臨床的に重要な非大出血
CSR	clinical study report：総括報告書
CT	computerized tomography：コンピュータ断層撮影
CTPA	CT pulmonary angiogram：CT 肺動脈造影
CTV	CT venography：CT 静脈造影
CUS	compression ultrasound：超音波（圧迫法）検査
CV	cardiovascular：心血管
CYP	cytochrome P450：チトクロム P450
DMC	Data Monitoring Committee：独立データモニタリング委員会
DSMB	Data Safety Monitoring Board：データ安全性モニタリング委員会
DVT	deep vein thrombosis：深部静脈血栓症
ESC	European Society of Cardiology：欧州心臓病学会
ESRD	end stage renal disease：末期腎疾患
EU	European Union：欧州連合
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
FXa	factor Xa：血液凝固活性化第 Xa 因子
GBS	Guillain-Barre syndrome：ギラン・バレー症候群
HR	hazard ratio：ハザード比
ICAC	Independent Central Adjudication Committee：独立中央イベント評価委員会
ICH	International Conference on Harmonization：医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議
ICTOM	International Conference of Technology and Operations Management： オランダ・アムステルダムに設置されている組織
INR	international normalized ratio：国際標準比率
ISTH	International Society on Thrombosis and Hemostasis： 国際血栓止血学会会議による出血基準
IU	international unit：国際単位
IV	intravenous：静脈内
IVRS	interactive voice response system：双方向電話自動応答システム

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
JCS	Japan Circulation Society：日本循環器学会
LFT	liver function test：肝機能検査値
LMWH	low molecular weight heparin：低分子ヘパリン
MB	major bleeding：大出血
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
MI	myocardial infarction：心筋梗塞
NGT	nasogastric tube：経鼻胃管
NICE	National Institute for Clinical Excellence：英国国立医療技術評価機構
PE	pulmonary embolism：肺塞栓症
P-gp	P-glycoprotein：P 糖タンパク
PLS	perfusion lung scan：肺血流スキャン
PP	per protocol
QD	once daily：1 日 1 回
RD	risk difference：リスク差
RR	relative risk：相対リスク
SC	subcutaneous：皮下
SCE	Summary of Clinical Efficacy：臨床的有効性
SCS	Summary of Clinical Safety：臨床的安全性
TTR	time in therapeutic range：INR が治療目標範囲に入っている期間の割合
UFH	unfractionated heparin：未分画ヘパリン
ULN	upper limit of normal：正常値上限
VKA	vitamin K antagonist：ビタミン K 拮抗薬
VPLS	ventilation/perfusion lung scintigraphy：換気／肺血流シンチグラフィ
VTE	venous thromboembolism：静脈血栓塞栓症

1. 製品開発の根拠

アピキサバン（エリキュース®; PF-04652577，BMS-562247）は，血液凝固活性化第 Xa 因子（FXa）に対して高い選択性をもつ経口阻害薬である。アピキサバンは，FXa の活性部位に直接的かつ可逆的に結合し，プロトロンビンからトロンビンへの変換を抑制することにより抗凝固作用および抗血栓作用を示す。アピキサバンは，ブリストル・マイヤーズ スクイブ（BMS）社とファイザー社が共同開発している。

アピキサバンは，米国，欧州連合（EU），カナダ，およびその他の諸国においては待機的股関節または膝関節全置換術を受けた成人患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制（VTEp），および米国，EU，カナダ，日本およびその他諸国においては非弁膜症性心房細動患者における脳卒中および全身性塞栓症の発症抑制（AF）について製造販売承認を受けている。

アピキサバンは，既存の抗凝固薬であるワルファリンなどに代わり得る新規抗凝固薬として開発されている。各適応に対するアピキサバンの臨床開発プログラムは，最適な有効性および安全性のリスク／ベネフィットプロファイルを検討することを目的にしている。今回，成人患者における「静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制」の適応取得を目的として承認申請を行った。なお，当該適応症について，米国および EU では 2013 年 10 月に承認申請を行い, EU では 2014 年 7 月に, 米国では 2014 年 8 月にそれぞれ製造販売承認を受けた。

1.1. 疾患の背景

血栓症とは，血栓が動脈，静脈，または心臓内腔で形成されることによって生じる病態である。このうち VTE（静脈血栓塞栓症）には深部静脈血栓症（DVT）および肺塞栓症（PE）が含まれる。DVT は静脈循環における，下肢，骨盤，または上肢の大静脈の血栓症である。DVT が最も多く発症する解剖学的部位は，下肢の静脈系である。DVT では，下肢に疼痛および腫脹が見られることがあるが，無症状であることも多い。DVT の発症は，症状の有無にかかわらず，さらなる VTE のリスクを著しく増加させ, PE，または静脈性潰瘍，消耗性の痛み，難治性浮腫などの血栓後症候群を引き起こすこともある[1]。

PE の多くは近位の下肢静脈に発症した DVT の塞栓形成に起因する肺血管系内の血栓症である。PE は DVT と同時に発症，または無症状の DVT 患者に発症することもある[2,14]。症候性 DVT 患者では，無症候性 PE も認められることが多い[3]。DVT 治療に関する試験では，症候性近位 DVT であるが PE の症状がない患者の多くに胸部スキャンで還流障害が認められることが報告されている[4,5,6]。

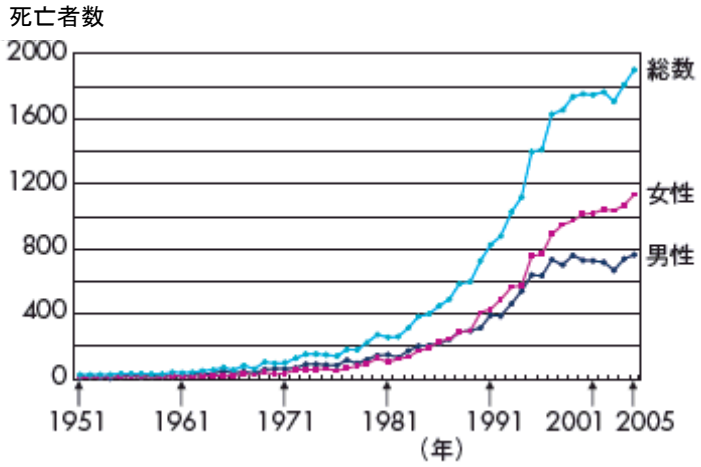
PE は，最も重篤な DVT の合併症であり，塞栓子が肺血管系に詰まり肺血流を閉塞させる。PE は，血液の酸素供給を減少させ，心臓の機械的負荷を増加させることで，死亡リスクの高い心肺障害に陥る。大きな血栓が急に肺血管系を閉塞すると，突然死の転帰をたどることが多く，米国で毎年約 300,000 件の死亡が報告されており，これは心筋梗塞（MI）（170,000 件／年）および脳卒中（158,000 件／年）による死亡件数を上回っている[39,40]。

VTE は比較的よく見られる疾患で，文献報告によると米国では毎年 900,000 件を超える VTE が発症し，フランス，ドイツ，イタリア，スペイン，スウェーデンおよび英国を合わせると毎年 100 万件を超えると報告されている[39,41]。したがって，VTE は世界的に重大な健康障害であり，高齢

化に伴い PE および DVT の死亡率および罹病率は重大な医療上の問題となることが予測される[7,8]。このように，DVT および PE は，重篤かつ致死的な転帰を伴う可能性のある一連の疾患の徴候である。

本邦では，VTE は従来患者数があまり多くはない疾患とされており，日本人における DVT の発症の正確な頻度は不明であるが，2006 年度時点の PE および DVT の発生頻度は，それぞれ米国の約 1/8 および約 1/4 との報告がある[48]。PE については昨今死亡者数が急速に増加し，2005 年時点で約 1900 人と推定されている（Figure 1）。高齢化や生活習慣の欧米化，診断率の向上，手術や処置に伴うリスクの増加などの変化に伴い，本邦においても DVT，PE の発現割合が高くなっている傾向がみられる。新潟県中越地震において車中泊の避難者に PE を原因とする死亡，遠位部 DVT が多く認められたことで認知度があがった[48]。

Figure 1.　本邦における PE による死亡者数の推移



本邦の治療ガイドライン（文献 48）より抜粋

VTE のうち，手術，外傷，または長期臥床による不動状態などの識別可能かつ可逆的なリスク因子と関連する場合は誘発性（provoked）VTE に分類され，通常これらリスク因子が生じた 3 ヵ月以内に VTE が発症する。このようなリスク因子が特定できない場合は，非誘発性（unprovoked）VTE に分類される。非誘発性 VTE 患者の多くは，診断後に活動性の癌または栓友病（先天的血栓性素因により静脈血栓塞栓症を繰り返す病態）のような再発リスクが高い疾患を有していることが判明する。非誘発性 VTE では再発率が高く 1 年後に 10%であるのに対し，誘発性 VTE では 1 年後には，わずか 1%であり，そのため非誘発性 VTE の患者では，長期に血栓塞栓症発症抑制を目的として抗凝固療法を継続したほうが良いとの考えもあるが，現状では抗凝固療法の継続による出血のリスクが増加することから，明確な答えは出てない[13]。

1.2. 現在の標準治療，利用可能な治療法，および静脈血栓塞栓症の治療についてのアンメットメディカルニーズ

VTE 患者の管理における治療目標は次の 2 点である。

- 急性発症では血栓を安定させ内因性線溶系による分解を促進する。
- 再発を予防する。

ビタミン K 拮抗薬は，半世紀以上にわたり主要な経口抗凝固薬であり，ワルファリンが最も多く用いられている。ビタミン K 拮抗薬は，ビタミン K 依存性タンパク質合成を阻害することにより作用し，抗凝固作用の治療域への到達は投与開始から数日間遅延する。したがって，VTE の現在の標準治療は，未分画ヘパリン，低分子ヘパリン，またはフォンダパリヌクスなどの非経口抗凝固薬とビタミン K 拮抗薬の経口投与の併用，もしくは非経口抗凝固薬投与後にビタミン K 拮抗薬の経口投与を開始することである[13,17,18]。非経口抗凝固薬の初回投与は，少なくとも 5 日間とし，ビタミン K 拮抗薬による抗凝固作用が国際標準比率（INR）2.0～3.0，本邦では INR 1.5～2.5 で示される治療域に達するまで継続投与する。その後，非経口抗凝固薬の投与を中止し，残りの投与期間はビタミン K 拮抗薬の経口投与を継続する。投与期間は，VTE 再発のリスク因子と個々の患者の出血リスクのバランスで決定される[13,17,18]。

ビタミン K 拮抗薬の広範な使用および高い有効性にもかかわらず，ビタミン K 拮抗薬には大きな問題が伴う。急性 VTE の初期に非経口抗凝固薬を使用するには，入院，注射のための医療従事者による処置，または自己注射のための患者の教育（なお，本邦では非経口薬の自己注射は承認されていない）のいずれかが必要となることが多い。しかし，患者および医療従事者には予測不可能な抗凝固作用が生じるリスクおよび重大な出血リスクという問題がつきまとう。

ビタミン K 拮抗薬は治療域（INR 2.0～3.0，本邦では 1.5～2.5）が狭いため，投与量を個別に調節しなくてはならず，INR の頻繁なモニタリングが必要となる。さらに，ビタミン K 拮抗薬には重大な薬物相互作用および食物との相互作用が生じるため，INR 値が至適治療域を下回ったり超えたりすることがある。結果として，ビタミン K 拮抗薬による治療では，有効かつ出血リスクが許容できる抗凝固薬の濃度に到達し，それを維持するために，コンプライアンス，INR のモニタリング，併用薬の使用，および食事について継続的な注意を要する。例えば，ワルファリン投与の複雑性は，米国の小児科を除く 58 病院で実施された調査によると，65 歳以上の患者の薬物関連有害事象のための緊急入院において，ワルファリンが最も多く関連する薬剤であり，これら入院のおよそ 3 分の 1 を占めていることからもわかる。米国におけるワルファリン関連出血のための入院は毎年 20,000 件を超えると推定されている[19]。

VTE の初期治療として外国で承認された抗凝固療法には，未分画ヘパリン（UFH）等の静脈内投与の薬剤や，エノキサパリン，フォンダパリヌクス等の皮下投与の薬剤を含むさまざまな選択肢がある。そのうち UFH は分子量が不均一であり，直接的な抗凝固作用に加え血小板機能抑制や血管透過性亢進にも作用するため，その効果発現は個人差が大きく，血中濃度だけでなく凝固能（活性化部分トロンボプラスチン時間，APTT）のモニタリングが必要である[48]。実際，ヘパリンの血中濃度は静脈内投与後速やかに上昇するものの，投与開始 6 時間後であっても APTT レベルが至適治療域に達した割合は 29%であったとの報告もある[50]。そのため，米国胸部疾患学会 [American College of Chest Physician ：ACCP] 2012 VTE 治療ガイドラインでは，LMWH もしくはフォンダパリヌクスの使用が推奨されている[51]。

最近欧州で発表された「静脈血栓塞栓症の治療薬の臨床試験に関するガイドラインの改定の必要性に関するコンセプトペーパー（concept paper on the need for revision of the guideline on clinical

investigation of medicinal products for the treatment of venous thromboembolic disease）」（CPMP/EWP/563/98）は，現在の標準治療ガイドラインが VTE の急性期治療（通常最初の 7 日間），長期治療（7 日目から 3 ヵ月まで）および延長治療（3 ヵ月から無期限）を区別している[45]。VTE イベント（DVT または PE）は，非誘発性または誘発性のどちらかに分類される[42]。また，2014 年 8 月に発表された欧州心臓病学会[European Society of Cardiology：ESC]の急性肺塞栓症の診断と治療のガイドライン（2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism）[52]においてもこれらの定義は採用されている。

公表されているエビデンスから，誘発性 VTE では 3～6 ヵ月間の抗凝固療法後の VTE 再発リスクが非誘発性 VTE を有する患者と比較して約 50%低いことが示されている[42]。誘発性 VTE の方が再発リスクが低いことから，現在のすべての治療ガイドライン（ACCP[13]，英国国立医療技術評価機構[National Institute for Clinical Excellence ：NICE][17]，ESC[18, 52]，日本循環器学会[Japan Circulation Society：JCS][48]）は，誘発性 VTE で，再発の継続的なリスク因子を有さない患者では 3 ヵ月間で抗凝固薬を中止することを推奨している。しかし，非誘発性 VTE を有し出血リスクが低いかまたは中等度の患者では，個々の患者の出血リスクにより 3 ヵ月以上の治療が推奨されており，その場合の抗凝固薬の投与量は，VTE のイベントが誘発性または非誘発性にかかわらず，同じである。この推奨は，VTE の累計再発率が抗凝固療法中止後 1 年以内で 11%，5 年以内で 29%，および 10 年以内で 40%であるというエビデンスに基づくものである[20]。

非誘発性 VTE 患者に有効な治療は，誘発性イベントを発現した患者でも同様に有効であると予測される。これは，最初の 3 ヵ月間の VTE に対する投与レジメンは，VTE イベントが誘発性または非誘発性にかかわらず，すべての急性 VTE 患者で同じであるという事実に示されている。個々の患者のプロファイル，出血リスクに対するベネフィット，イベント発現の要因，または VTE のタイプ（誘発性または非誘発性）に関係なく，前述の各ガイドラインで推奨されている治療法は，欧米では初期の非経口抗凝固薬（未分画ヘパリン，低分子ヘパリン，フォンダパリヌクス）と INR（2.0～3.0）を調整したビタミン K 拮抗薬の併用，またはリバーロキサバン（最初の 3 週間は 15 mg 1 日 2 回，その後の投与期間は 20 mg 1 日 1 回）である。既に完了した長期の VTE 再発抑制の必要性を検討したプラセボ対照試験の EINSTEIN-EXT（リバーロキサバン）および AMPLIFY-EXT（アピキサバン，CV185057 試験）では，急性 VTE に 6～12 ヵ月の抗凝固療法を完了した被験者に対して，実薬またはプラセボ投与のいずれかを無作為に割り付けた。実薬の抗凝固療法を中止した被験者（プラセボ群）では，12 ヵ月の試験期間を通して症候性 VTE の再発率が 7.1%（EINSTEIN-EXT[21]）および 8.8%（AMPLIFY-EXT[12]）であった。

現在のガイドラインは，非誘発性 VTE 患者において VTE 再発リスクが出血リスクを下回るか，または患者が治療の中止を望むまで（たとえ患者の再発リスクが出血リスクの増加を上回っても）抗凝固療法を延長することを支持しているが，明確な治療期間は示されていない。

出血リスクの増加に伴い死に至る可能性のある VTE の再発予防策を患者に処置し続けるか，予防を中止するかの医師のジレンマは，アンメットメディカルニーズとしての重要な側面である。出血リスクを最小限に抑えた有効な抗凝固薬が使用できれば，リスク／ベネフィットバランスは継続的な治療を支持することに繋がり，これにより現在重大な出血リスクにより治療を中止している多くの患者に VTE 再発予防の継続が可能となる。

ビタミン K 拮抗薬による治療の制限，および実証されている VTE の再発リスクを考慮して，新規の経口抗凝固薬を探索する研究が盛んに行われている。前述のビタミン K 拮抗薬による治療の制限がない，VTE の有効な治療が期待できる新規経口抗凝固薬の発見により多少の成果が見られている。

直接的 FXa 阻害薬のリバーロキサバンは，VTE の治療および再発抑制に対して外国で承認されている（米国および EU で 2012 年 11 月）。リバーロキサバンを用いた EINSTEIN DVT 試験および EINSTEIN PE 試験が実施され，それぞれ DVT および PE の治療についてリバーロキサバンと標準治療の安全性と有効性を比較する非盲検デザインで，評価項目はイベント発現までの時間（time-to-event）の解析であった。DVT[21] または PE[23] を有する被験者の治療について，リバーロキサバンは，VTE／VTE 関連死の発現率の低下においてエノキサパリン／ワルファリンに対し非劣性を示した。EINSTEIN PE 試験では，大出血はエノキサパリン／ビタミン K 拮抗薬と比較してリバーロキサバンで有意に少なかったが，安全性の主要評価項目である大出血／臨床的に重要な非大出血（CRNM）については出血の発現率は同様であった（リバーロキサバンが 10.3%およびビタミン K 拮抗薬が 11.4%）[23]。出血は，非誘発性 VTE 患者における VTE の再発抑制のための長期抗凝固療法に対する重大な障害であるため，現時点においてもこの患者集団に対するアンメットメディカルニーズは満たされていないと考える。

本邦においては，ESC や ACCP のガイドラインで標準療法とされるエノキサパリンなどの LMWH は VTE の初期治療として承認されておらず，また，高用量のフォンダパリヌクス（5 mg，7.5 mg）が急性 PE および急性 DVT の治療として承認されているものの JCS のガイドラインで推奨されるには至っていない。そのため，本邦においては，急性期治療として未分画ヘパリン（UFH，APTT がコントロール値の 1.5～2.5 倍に調整）とワルファリン（本邦では出血に対する懸念から INR 1.5～2.5 が推奨される）の組み合わせがガイドラインで推奨されており，急性期治療において UFH は病態の改善の程度に応じた用法・用量ではなく，ワルファリンによるコントロールが治療域に達するまで，5～7 日投与することとされている。抗凝固療法の投与期間は，再発リスクが出血リスクを上回る場合に継続するとされ，危険因子が可逆的な場合は 3 ヵ月，原因・誘因が確定できない非誘発性の静脈血栓塞栓，先天性凝固異常症には少なくとも 3 ヵ月（リスクとベネフィットを勘案して期間を決定），癌患者，再発をきたした場合はより長期間と規定されている。なお，血行動態が不安定な患者あるいは血栓溶解剤の適応となる患者に対する抗凝固療法は，一般に未分画ヘパリンに限られている。血行動態が安定した患者で右室機能が正常であれば，抗凝固療法のみで良好な臨床的転帰を得られる可能性が極めて高いと考えられる。ACCP ガイドラインでは下大静脈フィルター留置と抗凝固療法の併用は推奨されていないものの，本邦のガイドラインでは薬物治療の補助として下大静脈フィルターが留置される場合もあるとされている [48]。

なお本邦では，新規経口 FXa 阻害剤であるエドキサバンが，INR2.0～3.0 にコントロールされたワルファリンを対照とした国際共同治験成績（HOKUSAI-VTE[53]）に基づき，ヘパリン等投与の初期治療終了後の VTE 治療および再発抑制を適応症として，体重 60 kg 以下では 30 mg 1 日 1 回，体重 60 kg 超では 60 mg 1 日 1 回（腎機能，併用薬に応じて 1 日 30 mg に減量）の用法・用量で 2014 年 9 月に承認されている。なお，エドキサバンについてはプラセボ対照の再発抑制試験は実施されていない。

VTE 治療について，アピキサバンは，エノキサパリン／ワルファリン（現行の外国標準抗凝固療法）に対し有効性は非劣性を示し，大出血リスクの 69%低下を含むすべての出血評価項目の発現割合において有意な減少を示した（5.4.3.1 項）。DVT または PE の再発抑制において，アピキサバンは，非誘発性および誘発性 VTE を有する被験者でプラセボに対して，アピキサバン 2.5 mg 1 日 2 回（BID）および 5 mg BID の両用量ともに VTE 再発抑制に関して優越性を示し，さらにアピキサバン 2.5 mg BID ではプラセボと比較して出血評価項目のいずれにおいても有意な増加は認められず，5 mg BID ではプラセボと比較して大出血および大出血／CRNM において有意な増加は認められなかった。さらに，本邦の標準抗凝固療法である UFH／ワルファリン投与を対照とした国内第 3 相試験では安全性の主要評価項目である大出血／CRNM の発現割合において，アピキサバン群 7.5%（3/40 例）に対し対照群 28.2%（11/39 例）であり，副次評価項目である症候性 VTE 再発／VTE 関連死においてもそれぞれ 0%（0/38 例）と 2.5%（1/40 例）であり，外国第 3 相試験と一貫した結果が示された（4.2.1 項および 5.4.3.1 項）。

以上のように，国内第 3 相試験を含むアピキサバンによる VTE 治療の臨床開発プログラムから得られたデータは，アピキサバンが VTE の治療および再発抑制に対して，本項で述べたアンメットメディカルニーズを満たすことができると考えられる。

1.3. アピキサバンの適応

アピキサバンは現在，米国，EU およびその他の諸国においては待機的膝関節または股関節置換術後の成人患者における VTE の発症抑制を適応として 2.5 mg BID で承認されており，本邦，米国，EU，カナダおよびその他諸国においては非弁膜症性心房細動を有する成人患者における脳卒中または全身性塞栓症の発症抑制を適応として 5 mg BID で承認されている。また，米国および EU においては成人患者における PE および DVT の治療および再発抑制を適応として，治療では 10 mg BID 7 日間投与後 5 mg BID，再発抑制では 2.5 mg BID で承認されている。

本申請では，本邦では CV185160 試験を実施し，以下の「効能又は効果」および「用法及び用量」を目的として申請することとした。

効能又は効果（案）：

静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制

用法及び用量（案）：

- 通常，成人にはアピキサバンとして 1 回 10 mg を 1 日 2 回，7 日間経口投与した後，1 回 5 mg を 1 日 2 回経口投与する。

1.4. 生物薬剤学試験および臨床薬理試験

本申請データパッケージに含まれている生物薬剤学／臨床薬理試験は，薬物動態，薬力学，初期の安全性および忍容性プロファイルを評価するため，広い用量範囲および対象患者集団において予期される様々な条件で計画された。生物薬剤学および臨床薬理プログラムの概要をそれぞれ2 項および 3 項に示す。

1.5. 第 2 相および第 3 相試験

1.5.1. 本申請の適応症以外の第 2 相および第 3 相試験の概要

AF についての臨床開発プログラムとして，外国第 2 相試験（CV185010 試験，CV185017 試験），国内第 2 相試験 1 試験（CV185067 試験）および外国第 3 相試験 2 試験（CV185030 試験および CV185048 試験，CV185030 試験には本邦も参加）が実施された。これらの試験はすべて完了しており，本邦を含む世界中の AF 申請に含まれている。CV185048 試験については長期，非盲検，延長試験を実施中である。

VTEp についての臨床開発プログラムとして，外国第 2 相試験 1 試験（CV185010 試験）および外国第 3 相試験 3 試験（CV85034，CV185035 および CV185047）が実施された。なお，いずれの試験についても本邦からは参加していない。

急性冠動脈症候群を対象として国内第 2 相試験 1 試験（CV185070 試験），外国第 2 相試験 1 試験（CV185023 試験）および外国第 3 相試験 1 試験（CV185068 試験，本邦からも参加）が実施された。これらは完了（CV185023 試験）または中止（CV185068 試験および CV185070 試験）された。

完了したその他の試験としては，外国において実施された CV185036 試験（急性内科疾患患者における VTE 発症抑制についての第 3 相試験）および CV185027 試験（癌の化学療法を受けている患者における第 2 相試験）などがある。

1.5.2. 本申請における適応症を申請する根拠となった第 2 相および第 3 相試験の概要

本適応症に対する有効性および安全性は，外国第 3 相試験 2 試験（CV185056 試験［AMPLIFY[11]］および CV185057 試験［AMPLIFY-EXT[12]］），国内第 3 相試験 1 試験（CV185160 試験［AMPLIFY-J］），および完了した外国第 2 相試験（CV185017 試験）から得られた結果に基づき評価した。

CV185017試験	急性症候性深部静脈血栓症患者にアピキサバン，低分子ヘパリンまたはフォンダパリヌクス＋ビタミンK拮抗薬を投与したときの有効性および安全性を評価する第2相，無作為化，並行群間試験
CV185056試験（AMPLIFY）	急性症候性深部静脈血栓症あるいは急性症候性肺塞栓症患者にアピキサバンを投与したときの有効性（非劣性）および安全性を評価する第3相，無作為化，実薬対照，並行群間，二重盲検，トリプルダミー試験
CV185057試験（AMPLIFY-EXT）	深部静脈血栓症／肺塞栓症患者（約6～12ヵ月の抗凝固療法施行後）を対象に，アピキサバン（2.5 mg BID，5 mg BID）あるいはプラセボを投与したときの有効性（優越性）および安全性を評価する第3相，無作為化，並行群間，二重盲検，プラセボ対照試験
CV185160試験（AMPLIFY-J）	日本人症候性深部静脈血栓症および急性肺塞栓症患者を対象とするアピキサバンを投与したときの安全性および有効性を評価する第3相，実薬対照，多施設共同，無作為化，非盲検試験

本申請で提出した試験は規制当局の基準に合致している。試験デザインについては，運営委員会および規制当局により検討されている（1.6 項参照）。主要な外国第 3 相試験 2 試験（CV185056 試験および，CV185057 試験）はいずれも二重盲検試験で，実地医療での患者集団および診療を反映し，申請適応を十分に裏付けており，良好なリスク／ベネフィットプロファイルを示している。これらの特徴については以下で詳細に論じる。

1.5.2.1. CV185017，CV185056，CV185057 および CV185160 試験の重要なデザインの特徴

完了した外国 3 試験および国内 1 試験の重要なデザインの特徴の概要を Table 1 に示す。

Table 1.　CV185017，CV185056，CV185057 および CV185160 試験の重要なデザインの特徴

試験／対象集団	試験デザインおよび投与	評価項目
CV185017 近位静脈の急性血栓症または腓腹静脈の上 3 分の 1 の部分(3 分枝領域）における広範な急性血栓症が確認され，症候性 PE の併発のない患者（18～90 歳）	投与群： • 5 mg BID アピキサバン • 10 mg BID アピキサバン • 20 mg QD アピキサバン • LMWH （≥ 5 日：薬剤ごとの承認用量）＋VKA 本試験では，スクリーニング期間（最大 24 時間）後に，12 週間の投与期間，さらに 30 日間の追跡期間を設けた。アピキサバンの用量については二重盲検，対照薬については非盲検であった。	有効性の主要評価項目：症候性 VTE の再発および血栓の悪化の複合 その他の有効性評価項目：症候性 DVT，症候性 PE，CUS による近位血栓の変化，VPLS／PLS による肺に関する複合血栓スコアの変化 安全性の主要評価項目：大出血／CRNM その他の安全性評価項目：大出血／CRNM，出血の有害事象，すべての有害事象，重篤な有害事象，臨床検査
CV185056 （AMPLIFY） 急性症候性近位 DVT または急性症候性 PE であることが客観的に認められた被験者（≥ 18 歳）	エノキサパリン：INR が≥ 2 となるまで 1 mg/kg を 12 時間ごとに SC（≥ 5 日間） ワルファリン：目標 INR 範囲 2.0～3.0 となるまで投与 アピキサバン：10 mg BID で 7 日間投与後，5 mg BID で 24 週まで投与 投与群： • ワルファリン（実薬）／エノキサパリン（実薬），およびアピキサバン（プラセボ） • プラセボ ワルファリン／プラセボ エノキサパリン／アピキサバン（実薬） 本試験では，6 ヵ月の二重盲検投与期間および 30 日間の追跡期間を設けた。試験の盲検化を維持するために sham INR（偽 INR）を発生させた。	有効性の主要評価項目：症候性 VTE の再発／VTE 関連死の複合 その他の有効性評価項目：VTE／全死亡，VTE／CV 関連死，VTE／VTE 関連死／大出血，VTE／MI／脳卒中／CV 関連死／大出血／CRNM，非致死性 DVT，非致死性 PE，VTE 関連死，CV 関連死，全死亡 安全性の主要評価項目：大出血 その他の安全性評価項目：大出血／CRNM；あらゆる出血分類；大出血または大出血／CRNM の初回発現までの時間；出血の有害事象；脳卒中，MI，または血小板減少症；LFT，神経学的有害事象；有害事象，重篤な有害事象，および臨床検査

Table 1.　CV185017，CV185056，CV185057 および CV185160 試験の重要なデザインの特徴

試験／対象集団	試験デザインおよび投与	評価項目
CV185057 （AMPLIFY-EXT） 以下の被験者（≥ 18 歳） • 症候性近位 DVT または PE（対象イベント）を発現した。 • 対象イベントに対する 6～12 ヵ月間の抗凝固療法を完了した。 • 対象イベント後に症候性 VTE の再発が認められなかった。 被験者は抗凝固療法継続の可否の意見がわかれるような状態（clinical equipoise）であること。	第 1 群：アピキサバン 2.5 mg BID 第 2 群：アピキサバン 5 mg BID 第 3 群：プラセボ 本試験では，12 ヵ月の二重盲検投与期間および 30 日間の追跡期間を設けた。	有効性の主要評価項目：再発性症候性 VTE／全死亡の複合 その他の有効性評価項目：VTE／VTE 関連死，VTE／CV 関連死，非致死性 DVT，非致死性 PE，VTE 関連死，CV 関連死，全死亡 安全性の主要評価項目：大出血 その他の安全性評価項目：大出血／CRNM；あらゆる出血分類；大出血または大出血／CRNM の初回発現までの時間；出血の有害事象；脳卒中，MI，または血小板減少症；LFT，神経学的有害事象；有害事象，重篤な有害事象，および臨床検査
CV185160 （AMPLIFY-J） 急性症候性近位 DVT または急性症候性 PE であることが客観的に認められた日本人被験者（≥ 20 歳）	UFH：INR が≥ 1.5 となるまで，UFH を APTT がコントロール値の 1.5～2.5 倍になるように IV（≥ 5 日間） ワルファリン：目標 INR 範囲 1.5～2.5 となるように投与 アピキサバン：10 mg BID で 7 日間投与後，5 mg BID で 24 週まで投与 投与群： • アピキサバン • UFH／ワルファリン 本試験では，24 週の非盲検投与期間および 30 日間の追跡期間を設けた。	有効性評価項目（副次評価項目）：症候性 VTE の再発／VTE 関連死の複合；CUS／CT による胸部および下肢の血栓の悪化の頻度 安全性主要評価項目：大出血／CRNM その他の安全性評価項目：あらゆる出血分類，出血の有害事象；脳卒中，MI，または血小板減少症；LFT，神経学的有害事象；有害事象，重篤な有害事象，および臨床検査

引用：CV185017, CV185056, CV185057 および CV185160 試験　治験実施計画書および統計解析計画書, SCE Table 1.
DVT：深部静脈血栓症，DB：二重盲検，BID：1 日 2 回，QD：1 日 1 回，LMWH：低分子ヘパリン，VKA：ビタミ K 拮抗薬，PE：肺塞栓症，VTE：静脈血栓塞栓症，CUS：圧迫超音波検査，VPLS：肺換気／血流スキャン，PLS：肺血流スキャン，SC：皮下，INR：国際標準比率，　CV：心臓血管，CI：信頼区間，　CRNM：臨床的に意味がある非大出血，MI：心筋梗塞，，LFT：肝機能検査，SCE：臨床的有効性，APTT：活性化部分トロンボプラスチン時間，UFH：未分画ヘパリン，CT：コンピュータ断層撮影

1.5.2.2. アピキサバンによる VTE 治療の臨床開発プログラムでの重要な検討事項

アピキサバンによる VTE 治療および再発抑制に関する主要な外国第 3 相試験 2 試験では，頑健な科学的データを得るために，二重盲検デザインとし，被験者の追跡不能および欠測データを最小限にするなどの計画が施された。これらの試験データにより，VTE の急性期治療について，エ

ノキサパリン／ワルファリンと比較したアピキサバンのリスク／ベネフィットプロファイル，および VTE の再発抑制についてのプラセボと比較したアピキサバンのリスク／ベネフィットプロファイルを検討した。

本プログラムに関する主要な検討事項：

- アピキサバンのリスク／ベネフィットプロファイルが，その VTE 治療の開発プログラムの結果，現在の標準治療と比較して，臨床的および統計的に有意な改善を示すかを検討した。

CV185056 試験（AMPLIFY）に関する主要な検討事項：

- VTE の治療について，選択したアピキサバンの投与レジメン（10 mg BID 7 日間の後，5 mg BID を 6 ヵ月間）の有効性については，エノキサパリン／ワルファリンに対し非劣性を示すかを検討した。また，以下の項目についても検討を行った。
    - 急性 DVT または急性 PE に対する有効性
    - 広範囲の近位 DVT および広範囲の PE に対する有効性
    - 治験実施施設間での一貫性（INR コントロールの程度にかかわらない）
- 選択したアピキサバンの投与レジメンは，エノキサパリン／ワルファリンよりも良好な出血プロファイルを示すことを検討した。また，以下の項目についても検討を行った。
    - 出血プロファイル（大出血，CRNM，および報告されたすべての出血）の改善
    - エノキサパリン／ワルファリンに対するアピキサバンの出血プロファイルの治験実施施設間での一貫性（INR コントロールの程度にかかわらない）
    - アピキサバン群とエノキサパリン／ワルファリン群間での出血の解剖学的部位での比較
    - アピキサバン群とエノキサパリン／ワルファリン群間での解剖学的部位別に解析した出血イベント数の比較

CV185057 試験（AMPLIFY-EXT）に関する重要な検討事項：

- アピキサバン 2.5 mg BID の有効性
- アピキサバン 5 mg BID の有効性
- アピキサバンの 2 用量の出血発現割合
- アピキサバン 2.5 mg BID および 5 mg BID の各リスク／ベネフィットプロファイル
- 患者を治療する医師の間で治療継続の可否の意見がわかれるような状態（clinical equipoise）におけるアピキサバンの投与の是非の検討

1.5.2.3. CV185017，CV185056，CV185057 および CV185160 試験に関する実施上の留意事項

実施上の留意事項

外国の 3 試験（CV185017，CV185056 および CV185057 試験）の共通事項

- 治験管理委員会（SMC）／運営委員会：血栓症に関する高い専門性をもつ外部医学専門家が，試験のデザイン，遂行，および管理を行った。
- 音声自動応答システム（IVRS）：各試験で被験者を無作為割り付けし，CV185056 試験では盲検下の INR モニタリングの完全性を確保するための中央システムを利用した。
- 独立中央イベント評価委員会（ICAC）：対象イベント，安全性および有効性の評価項目，心筋梗塞，脳卒中，および血小板減少症を盲検下で評価する専門家グループを設置した。
- データ安全性モニタリング委員会（DSMB）：盲検解除下で実施中の安全性に関する評価を行い，被験者の安全性を保障するため外部専門家を設置した。

国内試験（CV185160 試験）

- 治験調整委員会（SSC）：循環器分野，特に血栓症に関する高い専門性をもつ外部医学専門家が，試験のデザイン，遂行，および管理を行った。
- 音声自動応答システム（IVRS）：選択および除外基準に適合した被験者の無作為割り付けのための中央システムを利用した。
- イベント判定委員会（CEC）：盲検下で安全性および有効性の評価項目，画像による血栓の評価項目を評価する専門家グループを設置した。
- 独立データモニタリング委員会（DMC）：実施中の安全性，有効性に関する評価を行い，被験者の安全性を保障するため外部専門家を設置した。

対照薬

VTE 治療を目的とした外国の 2 試験（CV185017 試験および CV185056 試験）および国内の CV185160 試験の実薬対照は，試験実施時点での標準治療とした。

- CV185017 試験では，未分画ヘパリン，低分子ヘパリン，またはフォンダパリヌクスの非経口投与から開始し，その後ビタミン K 拮抗薬を経口投与した。
- CV185056 試験では，対照薬として非経口エノキサパリンおよび経口ワルファリンを投与した。数種類の低分子ヘパリンが使用可能であり，ガイドラインでは異なる低分子ヘパリンをそれぞれの推奨用量で投与した場合の区別をしていない。
- CV185160 試験では，対照薬として非経口未分画ヘパリンおよび経口ワルファリンを投与した。

エノキサパリンは，代表的な低分子ヘパリン製剤であり，世界の規制当局が対照薬として望ましいと判断している。エノキサパリンも世界的な標準治療薬と考えられており，経口抗凝固薬であるダビガトランおよびリバーロキサバンと同様に，フォンダパリヌクスの臨床試験の対照薬として使用された[9,10,21,23]。本邦においてはエノキサパリンが VTE 治療の適応を持たないことから，エノキサパリンと同様に標準治療薬として使用されている未分画ヘパリンを対照薬として使用した。なお，本邦において実施されたリバーロキサバン，フォンダパリヌクスの試験では同様に未分画ヘパリンが対照薬としても使用された。ビタミン K 拮抗薬も依然として VTE 治療の標準治療であり，抗凝固薬の中で最も使用頻度が高い。

- CV185057 試験の対照薬としてプラセボを用いた。

CV185057 試験が開始された時点では，ビタミン K 拮抗薬以外で再発抑制を目的とした薬剤は存在しなかった。長期投与によるビタミン K 拮抗薬の出血リスクの上昇は，抗凝固薬の継続投与による潜在的ベネフィットを相殺すること［抗凝固療法を継続するか中止するかの判断が分かれる状態（clinical iquipose）］を考慮し，本試験ではプラセボが対照薬として適切であると判断した。

1.5.2.4. 臨床試験の実施

アピキサバンの臨床開発プログラムは，医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）についての医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議（ICH）のガイドライン，ヘルシンキ宣言，および試験実施国における新規治療薬の使用に関する法規制に準拠し，実施された。すべての治験実施施設について治験審査委員会／倫理委員会（IRB）の承認を得た。被験者の登録のため，試験に参加する各被験者本人または正式な代諾者から書面によるインフォームド・コンセントを入手した。医療機関は試験実施中において，いずれも治験依頼者または指名された者による定期的なモニタリングを受けた。これには定期的な施設訪問および訪問と訪問の間の治験担当医師との電話および電子メールによる維持管理も含まれた。さらに，全体の試験の実施について治験依頼者による監査を受けた。治験総括報告書（CSR）はいずれも治験依頼者が管理している。被験者一覧は個々の CSR に含めた。

外国第 3 相試験 2 試験（CV185056 試験および CV185057 試験）における施設監査は，CV185056 試験では実施施設の[redacted]%，CV185057 試験では実施施設の[redacted]%で実施した。試験ごとの外部委託業者および企業間契約のある委託業者のいずれもが監査の対象となった。監査を受けたベンダーおよび監査を行った日時についての詳細を CTD 2.5 Appendix 1 Table 1 に示す。

いずれかの試験で不正行為が疑われた場合は詳細に調査を実施した。CV185056 試験および CV185057 試験で生じた 4 件の事例の詳細を CTD 2.5 Appendix 1 Table 2 に示す。[redacted]の実施施設で生じた 1 件の事例では，原データが確認できなかったため，データを有効性および安全性の解析から除外した（CV185056 試験の被験者 5 例，CV185057 試験の被験者 4 例）。本施設では，いずれの試験についても有効性または安全性の主要評価項目の報告がなかったことから，これらの被験者を除外しても両試験の有効性または安全性の結論に影響しないと考えられた。[redacted]の施設の詳細な情報は各 CSR の 9.8.2 項に示す。

なお，CV185160 試験に関しては，監査において特記すべき事項の指摘はなかった。

1.5.2.5. 試験対象集団

アピキサバンの VTE に関する臨床開発プログラムでは，6 ヵ月以上の抗凝固療法が必要な非誘発性もしくは再発リスクを伴う誘発性の急性症候性近位部 DVT および急性症候性 PE 患者（CV185056 試験）および約 6 ヵ月～12 ヵ月の抗凝固療法を受け，その間に VTE の再発が確認されていない DVT および PE 患者（CV185057 試験）を対象とした。また，国内第 3 相試験（CV185160 試験）では CV185056 試験を参考に急性症候性近位部 DVT および急性症候性 PE 患者を対象とした。主要な外国第 3 相試験 2 試験（CV185056 試験および CV185057 試験）および国内第 3 相試験 1 試験（CV185160 試験）の試験対象集団の特徴を示した。

重要な除外基準

CV185056，CV185057 および CV185160 試験では，全身性血栓塞栓症のリスクを伴う，機械弁または心房細動などを有しているビタミン K 拮抗薬の長期投与を要する被験者，または出血性合併症を有しているかまたは出血リスクの高い被験者は組み入れから除外された（2.7.3 項付録参照）。また，誘発性 VTE の被験者は，1 つ以上の継続する再発リスクを有していない場合は除外した。

CV185056 試験および CV185160 試験では，血栓摘出術または血栓溶解剤を要する（血行動態が不安定であった）被験者は除外した。これは血行動態が不安定な患者ではアピキサバンの安全性および有効性が確立されておらず，血行動態が不安定であるか，または血栓溶解剤または肺塞栓摘出術を受ける可能性のある肺塞栓症患者において UFH の代替薬としてのアピキサバンは推奨されないためである。また，CV185056 試験および CV185160 試験では，前治療の影響を排除するため治験薬投与前の抗凝固療法についての除外基準（1 日 1 回投与の用量として 2 回を超えるフォンダパリヌクスまたは LMWH の投与，1 日 2 回投与の用量として 3 回を超える LMWH の投与，36 時間を超える UFH の持続静注，または 2 回を超える VKA の投与）を設けた。また，CV185056 試験では，有効性の評価に影響を与える可能性がある対象イベントに対し下大静脈フィルターによる治療を受けた被験者も除外したが，CV185160 試験では，安全性評価を主要目的としたため，本邦における VTE の治療で頻用されている下大静脈フィルターによる治療は可とし，割付け時の層別因子に加えた。

CV185057 試験で重要な除外基準は，抗凝固療法の継続または中止について治療継続の可否の意見がわかれるような状態（clinical equipoise）にある被験者を選択することを考慮して設定した。そのため，継続治療によってベネフィットを受ける可能性が低い被験者と同様，継続的な抗凝固療法を要する血栓症リスクを有することが明らかな被験者（非誘発性 DVT または PE の頻回の発症，抗リン脂質抗体症候群，アンチトロンビンⅢ欠乏症，プロテイン C 欠乏症，プロテイン S 欠乏症，ホモ接合第 V 因子ライデン変異，ホモ接合プロトロンビン遺伝子変異，および抗凝固剤を継続的に使用しているがん患者）についてはプラセボ投与の可能性があることから本試験の対象集団には含めなかった。

DVT および PE

DVT での血栓は，血流のうっ滞に伴い生じたものであり，その血栓が何らかの理由で剥離して肺動脈を閉塞し肺循環障害を生じさせる病態が PE であることから，DVT および PE は異なる臨床症状であるが，連続した病態であると考えられているため，通常，両方が同一の抗凝固療法（同

一薬剤，同一用量）で治療されている[13]。イベントが誘発性か非誘発性かにかかわらず，DVT または PE の治療には同用量の抗凝固薬を用い，治療期間（3 ヵ月以上）は患者の再発リスク（イベントが非誘発性か否かが最も重要である）および出血リスクを基に決定される。

両疾患における病態の連続性および推奨される治療法が同じであるという背景から，PE 患者と DVT 患者における本薬の有効性および安全性を一つの試験内で評価することが可能と考え，CV185056 試験および CV185057 試験を計画した。なお，国内外の VTE 治療ガイドラインに大きな差はなく，アピキサバンでは民族差の影響を受けづらい薬剤であることが AF の適応症で確認されていることから，国内第 3 相試験においても DVT と PE を一纏めにして評価することが可能と判断し，CV185160 試験を計画した。CV185056 試験では，登録患者の少なくとも約 3 分の 1 が PE，3 分の 2 が DVT となるよう事前に規定した。この割合は，実際の治療患者集団で報告された有病率と一致している[7,24,25,26,27]。本邦では PE 患者の組み入れが困難であることが予想されたため，CV185160 試験では登録患者の少なくとも約 3 分の 1 が PE となるように規定した。これら 3 試験での，集団全体と対象イベントの 2 つの層（PE 層または DVT 層）で層別した有効性および安全性の結果は 4.2.1，4.3.3，4.4.2 項および 5.4.3.1，5.4.3.2，5.4.3.4 項に示す。

誘発性および非誘発性 VTE

CV185056 試験では，被験者の約 90%が非誘発性 VTE であった（Figure 12）。誘発性 VTE（術後など）を有する 10%は，継続する VTE 再発のリスク因子（臥床などによる不動状態など）を 1 つ以上有していたため，6 ヵ月以上の抗凝固薬投与を必要とする被験者であった。CV185057 試験では，被験者の 91.7%が非誘発性 VTE の対象イベントを経験しており，試験登録時に担当医師により抗凝固療法の継続または中止について判断が分かれる状態（clinical equipoise）にあった（4.3.3 項）。これらの誘発性および非誘発性 VTE の割合は，既に報告されている米国の病院の退院記録を基にした調査における割合（86.5%が非誘発性）と一致している[42]。したがって，本剤の対象集団は，VTE 治療および再発抑制の治療が適切な患者集団と考えられる。

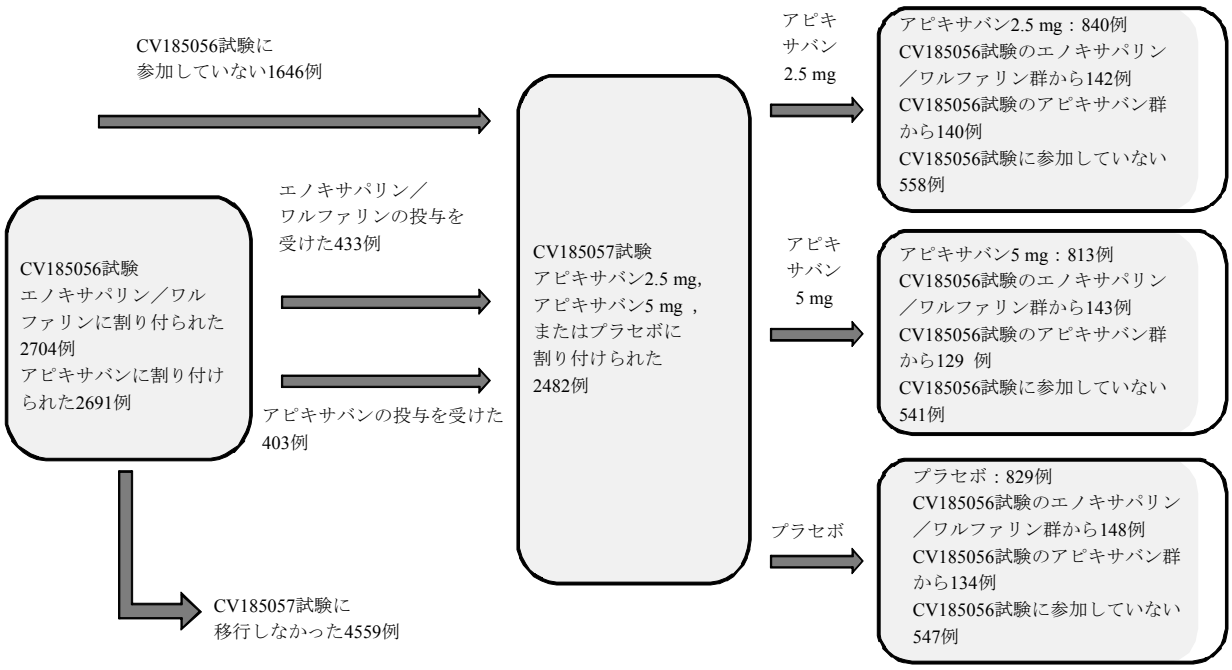
CV185160 試験では非誘発性 VTE のみを対象としており，被験者は全て非誘発性 VTE であった。

CV185056 試験から CV185057 試験に移行した被験者

CV185056 試験に参加していた被験者は，対象イベントに対する 6 ヵ月間の治験薬の投与が完了し，対象イベント後に症候性 VTE の再発が客観的に確認されていない場合，その他の組み入れ／除外基準も満たした上で CV185057 試験に適格とした（Figure 2）。

有効性および安全性の部分集団解析は，CV185057 試験登録前に対象イベントに対し受けた前治療に従って実施した。前治療は，CV185057 試験から移行した被験者ではアピキサバンまたはワルファリン，CV185056 試験に参加しなかった被験者では標準治療であった。

Figure 2.　CV185056 試験から CV185057 試験に移行した被験者の分布



引用：SCE の Table 7.1.1，CV185056 CSR Table 14.1.1.2.2
SCE：臨床的有効性，CSR：治験総括報告書，N：群の被験者数

1.5.2.6. VTE 治療および再発抑制の試験における用量設定

CV185017 試験

CV185017 試験（第 2 相試験）の開始時点では，アピキサバンの他の第 2 相試験は完了していなかった。本試験開始時には，ヒトの血漿を用いた標準的な凝固試験において抗凝固能の濃度依存性が確認されたことと，実験動物のさまざまな血栓症モデルにおいて有効性を示すことが確認されており，多くの臨床薬理試験も実施されていた。これらの非臨床データおよび臨床薬理データに基づき，急性症候性 DVT を発症した被験者の治療に対するアピキサバンの用量範囲［5 mg BID，10 mg BID，および 20 mg 1 日 1 回（QD）］を選択した（CV185017 試験 CSR Appendix 1.1A）。

CV185056 試験および CV185160 試験

CV185056 試験および CV185160 試験における VTE の初期治療に対する投与レジメン（10 mg BID を 7 日間投与後，5 mg BID）は，用量設定試験である CV185017 試験の結果，他のアピキサバンの臨床経験，他の抗凝固薬で得られている知見，および用量反応に関するメタ解析によって決定された［詳細は臨床薬理試験の概要（2.7.2）および CV185056 試験 CSR 16.1.1 項 治験実施計画書に示す］。

CV185017 試験の結果から，有効性の主要評価項目の発現割合は低く，アピキサバン投与群および低分子ヘパリン／ビタミン K 拮抗薬の対照薬投与群間で同等であることが示された。出血は安全性の主要評価項目で，アピキサバン 5 mg BID 群，10 mg BID 群，20 mg QD 群，および低分子ヘパリン／ビタミン K 拮抗薬投与群における大出血および CRNM の複合評価項目（大出血／CRNM）の発現割合は，それぞれ 8.6%，4.5%，7.3%，および 7.9%であり，どのアピキサバン投与群でも過度の出血は認められなかった。

VTE 患者においては，既に生命を脅かす可能性のある塞栓症が発生した状態であり，急性の凝固亢進状態を改善するために有効な治療を直ちに施し，更なる致死的な塞栓症の発生を防止する必要がある。VTE 再発リスクは治療の初期に最も高く，時間と共に徐々に低下することを踏まえた治療戦略を考え，またそれに適した治療選択肢を検討することが VTE 患者に対して抗凝固療法を行う上で最も重要なポイントである。

VTE の急性期治療に関する他の試験では，治療初期の VTE 再発率が高いことが示されており，これは急性 VTE 患者における急性の凝固亢進状態を反映している[9,10]。この認識から，VTE 発症抑制（VTEp）は低用量であるのに対し，VTE の治療として承認されている非経口薬が高用量となっている。アピキサバンの VTE 治療の初期用量 10 mg BID 7 日間の後に 5 mg BID とする用法・用量の設定は，アピキサバンの整形外科領域術後 VTEp に対する用量より高く設定されており，これは他の抗凝固薬（エノキサパリン，フォンダパリヌクス，dalteparin，および tinzaparin など）での VTE 治療および VTEp に対する投与パターンを踏襲している。アピキサバン 10 mg BID の投与期間（7 日間）は，VTE の急性期治療に対する非経口抗凝固薬の投与期間と一致している。

また，VTE の治療目的で承認されている VKA の投与［INR が 2.0～3.0（本邦では 1.5～2.5）となるように調整］は，AF における脳卒中の発症抑制目的での投与とほぼ同一である。したがって AF の通常用量であるアピキサバン 5 mg BID と同一用量の投与により，VTE に対しても同程度の有効性および安全性が得られると考え，VTE に対する初期投与後のアピキサバンの用量は 5 mg BID とした。

ACCP[13]，NICE[17]，ESC[18, 52] などの重要なガイドラインにおいて，抗凝固薬の投与期間は，外科手術，外傷，妊娠等のような一過性の要因によって生じた誘発性の VTE 患者では 3 ヵ月間，発症原因・誘因が確定できない非誘発性の VTE 患者では少なくとも 3 ヵ月間とし，個々の患者のリスクベネフィットを定期的に勘案しながらその後の投与継続を判断することが推奨されている。これらの推奨期間を踏まえて，CV185056 試験では治療期間を 6 ヵ月間と固定し，再発リスクがより高いと考えられる非誘発性 VTE 患者，もしくは継続する再発リスクを有している誘発性 VTE 患者を対象とした（約 90%が非誘発性 VTE）。

本邦において，DVT／PE の初期治療として，トロンビン生成抑制，静脈血栓の伸展予防に対する早期治療効果を期待し，長期抗凝固療法へのブリッジング療法として未分画ヘパリンが使用される。本邦のガイドラインで，未分画ヘパリンを APTT がコントロール値の 1.5～2.5 倍となるように投与すると同時に，ワルファリン投与を開始し，PT-INR が治療目標の 1.5～2.5 となるまで未分画ヘパリンの投与を継続することとしている [48]。

未分画ヘパリンとワルファリンの併用期間に関しては，5～7 日間未分画ヘパリンを投与した場合の効果は 10～14 日間投与した場合と同等であること [49] が示されており，本邦のガイドラインに

おいても通常 5 日以上投与した後，PT-INR が目標値に達してから 24 時間以上経過した時点で未分画ヘパリンを中止する方法が推奨されている。これら未分画ヘパリンの考え方と同様，CV185160 試験においては，アピキサバンの初期治療として最初の 7 日間は高用量（アピキサバン 10 mg BID）を投与することで，トロンビン生成抑制効果，静脈血栓の伸展予防効果をより強く期待することは妥当であると考える。また，本邦で 2011 年に承認されたフォンダパリヌクスは，VTE 予防としてフォンダパリヌクス 2.5 mg が承認されている一方，VTE 治療としては 7.5 mg（体重 50 ～100 kg）が至適用法となっており，外国と同様，用量比で 3 倍が推奨されている。よって，外国と同様，初期治療の用量として 10 mg BID 7 日間とすることは他の抗凝固薬と同様の投与方法を採用している。

AF の既承認資料に示したとおり，薬物動態試験の結果からアピキサバンの薬物動態に民族差が認められていないことが確認されており，また，日本人被験者に対する用法・用量の変更の必要性が示唆されなかったことから，CV185160 試験では CV185056 試験と同じ用法・用量とした。

CV185057 試験

CV185057 試験の投与レジメン（2.5 mg または 5 mg BID を 12 ヵ月間）は，他の抗凝固薬の投与に関する観察研究および他の試験におけるアピキサバンの臨床経験によって裏付けられている。詳細は CV185057 試験 CSR 16.1.1 項 治験実施計画書および臨床薬理試験の概要（CTD 2.7.2）に示す。これらのデータは，VTE の再発抑制に用いる用量は，VTE 治療に用いる用量と同等または少ない用量であることを裏付けている。したがって，経験的に治療継続の可否の意見がわかれるような状態（clinical equipoise）にある被験者の治療について，有効性および安全性の最良のバランスを保つ用量は臨床的に確定していないことから，CV185057 試験では，2.5 mg BID および 5 mg BID の投与レジメンを選択した。

1.5.2.7. 国際標準比率（INR）のコントロール

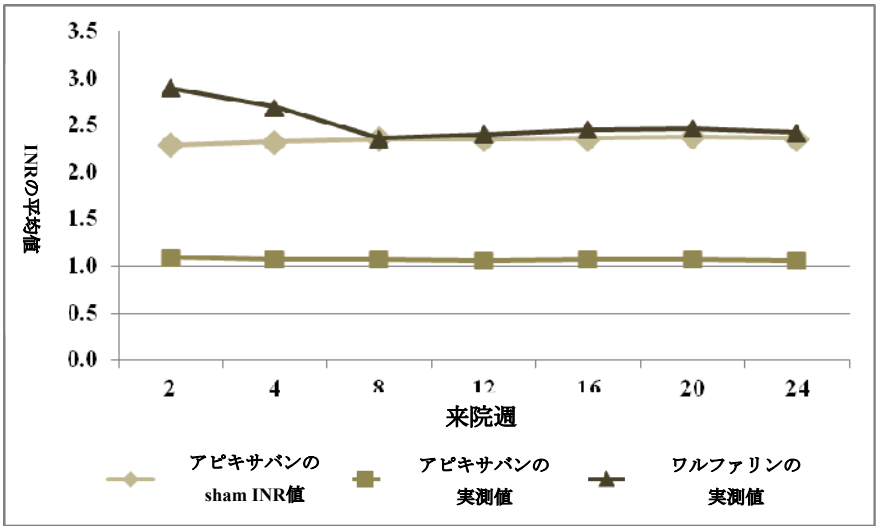
CV185056 試験では，ワルファリンの投与量は，各被験者の INR を基に決定され，INR が 2.0～3.0，本邦においては 1.5～2.5 を目標とした。アピキサバンは INR にほぼ影響を与えないため，INR 値を測定および報告した場合，試験の盲検性を維持できない。したがって，治験薬投与の割付けの盲検性を維持するために，sham INR を利用した。CV185030 試験と同様に，携帯型 INR 測定器（POC）を使用した[28]。盲検下でアピキサバンの投与を受けている被験者に sham INR 値を提供するために，双方向電話自動応答システム（IVRS）を用いた。

本試験の品質の維持に加え，ワルファリン治療の管理は安全性および有効性の評価に際し重要であった。臨床的に，INR のコントロールが不良である場合は，ワルファリン投与群の出血または VTE のリスクを増加させる可能性があり，その結果，ワルファリンの投与中止に至って，VTE の治療に支障をきたすこともある。

Figure 3 は，INR コントロールが CV185056 試験期間を通して良好であったことを示している。さらに，アピキサバン群の sham INR 値はワルファリン群の INR の実測値と一致しており，これは盲検下で投与の割付けが行われ，本試験の盲検性が維持されたことを示している。全体として，ワルファリンの投与を受けた被験者は，平均で 60.9%が目標治療域内（TTR）であり，他の抗凝固薬を用いた試験と一致している[21,22,23]。

この sham INR 法の実施手順についての詳細は，臨床的有効性 2.7.3.1.3.5.1 項および CV185056 試験の CSR に記載する。

Figure 3.　第 2 週目から投与終了までの INR の平均値の要約：ランダム化集団（CV185056 試験）



引用： SCE Figure 4
SCE：臨床的有効性，INR：国際標準比率

また，CV185160 試験において，ワルファリンの投与を受けた被験者の TTR は平均で 62.3%であり本邦で推奨される基準（INR 1.5～2.5）に従い，INR コントロールは良好であった（2.7.6 項）。

1.6. 国内における臨床開発の概要

1.6.1. 治験相談の概要

本邦では本申請に先立ち，DVT および PE の治療ならびに再発抑制の適応症取得を目的とした[redacted]と[redacted]について，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談（[redacted]）を実施した。

本相談では，[redacted]との助言を得た。また，[redacted]との助言を得た。

上記助言を受け，[redacted]，2013 年 1 月に国内第 3 相試験として CV185160 試験を外国試験と同用量で開始した。

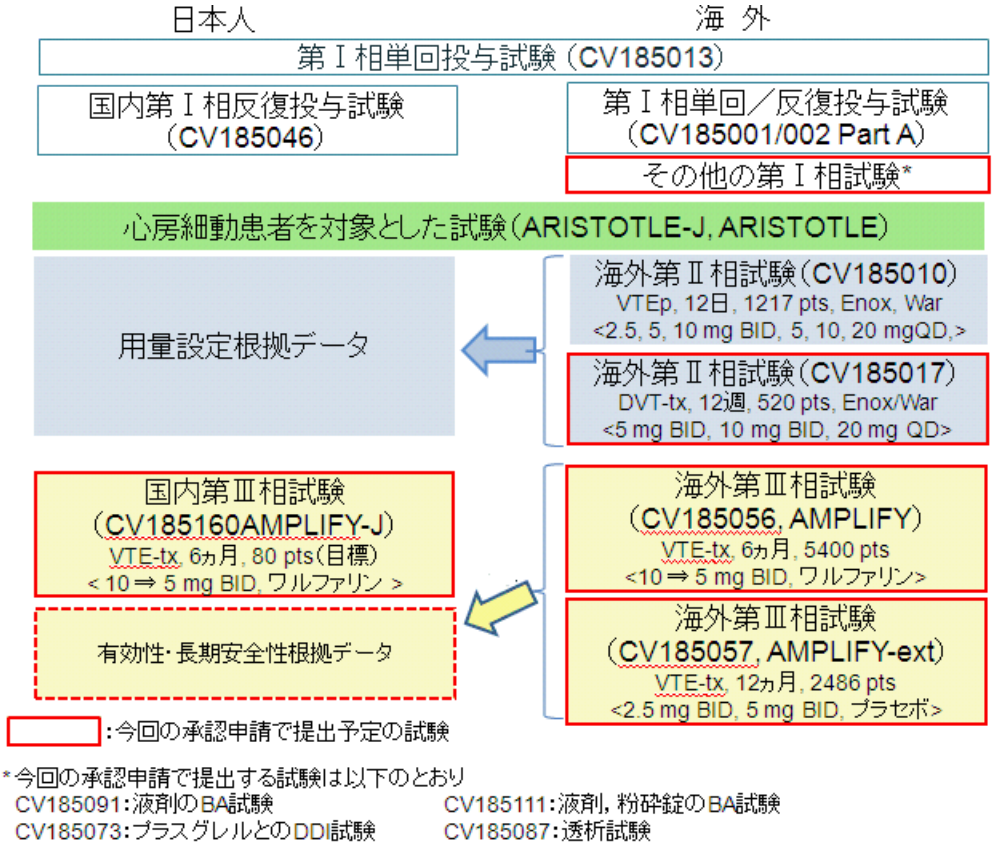
また，[redacted]，[redacted]相談[redacted]20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]を実施し，[redacted]について助言を受けた。本申請資料は，本助言内容を踏まえて作成した。

1.6.2. 本邦の承認申請に用いる臨床データパッケージ

本邦におけるアピキサバンの「静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制」に対する適応症の承認申請に際し，1.6.1 項に示した治験相談での助言を踏まえて Figure 4 に示す臨床データパッケージを構築した。

4.5 および 5.6 項に示した通り，CV185160 試験と CV185056 試験を比較した結果，安全性および有効性に一貫性が確認されたことから，ICH-E5 指針の考え方を参考にして，Figure 4 に示したように，外国第 2 相試験（CV185017 試験）および外国第 3 相試験 2 試験（CV185056 試験および CV185057 試験）結果も含めて国内臨床データパッケージの構築が可能であると考える。

Figure 4.　臨床データパッケージ



2. 生物薬剤学に関する概括評価

本申請にて申請予定のアピキサバン錠の処方および含量（2.5 mg および 5 mg）は，非弁膜症性 AF 患者における脳卒中および全身性塞栓症の発症抑制を適応として本邦を含む世界各国で承認されている製剤（市販用錠剤）と同一である。第 3 相製剤と市販用錠剤の生物学的同等性が保証できることから，市販用錠剤で，VTE 患者を対象とした第 3 相試験で得られた安全性および有効性が得られると考えられる。

本邦での AF 申請以降に実施された生物薬剤学試験は，経鼻胃管（NGT）投与時の相対的バイオアベイラビリティ試験（CV185091 試験および CV185111 試験）である。これらの試験の結果から，アピキサバンの液剤を NGT でヒトに投与したときのバイオアベイラビリティは，経口投与した場合と同程度であり，粉砕した錠剤を NGT によって投与したときの曝露量も液剤を経口投与した場合と同程度であることが確認された。

3. 臨床薬理に関する概括評価

本邦での AF 申請以降に追加で実施された臨床薬理試験は，血液透析および末期腎疾患（ESRD）の影響の検討試験（CV185087 試験）とプラスグレルとの薬物相互作用試験（CV185073 試験）である。

3.1. 薬物動態

本邦での AF 申請以降に追加された情報はない。

3.2. 薬物相互作用

VTE 患者でのアピキサバンと CYP3A4 と P-gp の両方の強力な阻害薬との併用については，CV185056 試験でエノキサパリン／ワルファリンと比較したアピキサバンの全体的な出血プロファイルが良好であることが示されたこと，また CV185057 試験の患者集団全体でプラセボと比較した 2.5 mg BID と 5 mg BID の出血プロファイルが同様であったことを考慮すると，CYP3A4 と P-gp の両方の強力な阻害薬との併用によりアピキサバンの曝露量が 2 倍に増加しても，アピキサバンの実際の臨床的ベネフィットは大きく変化しないと考えられる。ただし，VTE 患者のデータは限られていることから, CYP3A4 と P-gp の両方の強力な阻害薬の投与を受けている患者には，アピキサバンは慎重に使用するべきである。

中等度の CYP3A4 と P-gp 阻害薬との併用については，CV185056 試験では約 8%の被験者が中等度の CYP3A4／P-gp 阻害薬とアピキサバンの併用投与を受け，例数が少ないという制限はあるものの，CYP3A4 または P-gp の中等度の阻害薬の投与を受けた被験者でも，エノキサパリン／ワルファリンと比較したアピキサバンの良好なベネフィット／リスクプロファイルは維持された。CV185056 試験において，アピキサバンの出血イベント発現率はエノキサパリン／ワルファリンと比べて低かったことから, CYP3A4 および P-gp の中等度の阻害薬とアピキサバンを併用投与しても臨床的に問題となるとは予測されず，これらの阻害薬の併用時にアピキサバンの用量調節は不要であると考えられる。

第 3 相試験（CV185056 試験および CV185057 試験）において，CYP3A4 と P-gp の両方の強力な誘導薬とアピキサバンの併用投与を受けた被験者は全被験者の約 1～2%のみであった。併用投与

の臨床経験が限られていることと，アピキサバンの曝露量が 50%減少し，有効性が低下する可能性があることを考慮すると，DVT／PE の治療および再発抑制を目的とする場合，CYP3A4 と P-gp をともに強力に誘導する薬剤による全身治療を受けている患者に対しては，併用は避けることが望ましいと考える。

本邦での AF 申請後に実施されたプラスグレルとの薬物相互作用試験（CV185073 試験）では，健康被験者に対してプラスグレル 10 mg（第 1 日目は 60 mg）を，アピキサバンと併用して 1 日 1 回 7 日間投与した。その結果，プラスグレルの併用投与はアピキサバンの薬物動態にも抗 Xa 因子活性にも影響を及ぼさなかった。また，アピキサバンはプラスグレルの活性代謝物である R-138727 の薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさず［血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）に変化はなく，最高血漿中濃度（C_{max}）は 11%減少］，血小板凝集に対するプラスグレルの影響に変化は認められなかった。プラスグレルとアピキサバンの併用投与時の忍容性はおおむね良好であった。また，重篤な有害事象または重大な出血関連事象は報告されなかった。よって，アピキサバンとプラスグレルの間には，問題となる薬物動態および薬力学の相互作用は生じないと考えられた。なお，他の抗血小板薬（アスピリン，クロピドグレル，アスピリン + クロピドグレル）との相互作用試験については，本邦での AF 申請時の CTD に記載している。

3.3. 特別な患者集団

ESRD を有する被験者では，腎機能が正常な被験者よりもアピキサバンの AUC が約 39%増加した（CV185087 試験）。ESRD を有する被験者で，アピキサバン投与から 2 時間後に 4 時間の血液透析を行った結果，アピキサバンの AUC が 14%減少した。

AF 申請時に提出した臨床薬理試験結果と，CV185087 試験で得られた知見より，腎機能，年齢，性別および体重といった要因がアピキサバンの曝露量に及ぼす影響は限定的であり，これらの要因でアピキサバンの用量を調節する必要はないと考えられた。第 1 相，第 2 相および第 3 相試験の併合データを用いた母集団薬物動態解析によって，これらの要因の影響についてさらに検討を行った。

3.4. 母集団薬物動態解析および探索的な曝露－応答解析

VTE 患者を対象とした母集団薬物動態解析の結果は臨床薬理試験の結果と一致していた。VTE 患者でのアピキサバン薬物動態プロファイルは，第 1 相試験の健康被験者と同様であった。典型的な VTE 患者［クレアチニンクリアランス（CL_{cr}）が 100 mL/min の 60 歳，非アジア人，体重 85 kg の男性患者］の見かけの腎クリアランスおよび腎外クリアランスは，それぞれ 1.83 L/hr および 2.52 L/hr［見かけの総クリアランス（CL/F）=4.35 L/hr］と推定された。

母集団薬物動態解析で，腎機能，性別，および年齢などの内因性要因を共変量として評価した結果，これらの因子の影響はアピキサバンの曝露量に第 1 相試験で認められたものと同様と予測された。腎機能障害が軽度（CL_{cr} が 65 mL/min），中等度（CL_{cr} が 40 mL/min）および重度（CL_{cr} が 15 mL/min）の VTE 患者では，腎機能が正常な典型的な VTE 患者と比較して，1 日あたりの AUC 値はそれぞれ約 17%，34%，および 56%増加すると推定された。見かけの腎クリアランスに変化がないと仮定すると，60 歳男性の典型的な VTE 患者と比較して，40 歳の男性 VTE 患者では 1 日あたりの AUC 値は約 6%低くなり，80 歳の男性 VTE 患者では約 5%高くなると予測される。女性の VTE 患者では，男性と比べて AUC が約 15%高く，アジア人では非アジア人と比べ

て AUC が 20%高くなると推定された。しかし，これらの因子がアピキサバンの曝露量に及ぼす影響は小さく，VTE 患者を対象とした第 3 相試験の部分集団解析の結果も考慮すると，上記の因子のみに基づく用量調節は不要である。アピキサバンの曝露量の増加は限定的であるものの，CL_{cr} が 30 mL/min 未満の VTE 患者集団では臨床経験が不足していることや，血液透析を受けている患者のデータは限られていることを考えると，CL_{cr} が 30 mL/min 未満の患者にはアピキサバンは推奨されない。

母集団薬物動態解析の結果から，強力または中等度の CYP3A4／P-gp 阻害薬の併用で，アピキサバンの曝露量が 25%増加すると予測された。CYP3A4 と P-gp の両方の強力な阻害薬の影響については，第 2 相および第 3 相試験での併用データは限られているため，この母集団薬物動態解析では十分に評価できなかった。したがって，共変量解析の結果は主として中等度の CYP3A4／P-gp 阻害薬の影響を反映したものである。CYP3A4 と P-gp の両方の強力な誘導薬とアピキサバンの併用投与を受けた被験者の数は少なかったため，母集団薬物動態解析では強力な誘導薬の影響は評価しなかった。

母集団薬物動態データセット中の VTE 患者を対象として，出血に関する複合評価項目（大出血／CRNM）および有効性評価項目（VTE または VTE 関連死）について曝露－応答関係を検討したが，イベント数が少なかったため評価することができなかった。

3.5. 薬力学

VTE 患者集団で認められたアピキサバンの血漿中濃度と抗 Xa 因子活性の関係は直接的な線形モデルで表され，その傾きは 0.0159 IU/ng と推定された。VTE 患者集団にアピキサバン 2.5 mg, 5 mg および 10 mg BID の定常状態における予測ピーク値およびトラフ値を Table 2 に示す。アピキサバン投与時には血漿中濃度のモニタリングは必要ないが，過量投与や緊急手術などのようにアピキサバン血漿中濃度の情報を臨床的な判断に利用したい場合，Rotachrom assay による抗 Xa 因子活性の測定は有用な方法であると考えられる。

Table 2.　VTE 患者集団での定常状態におけるアピキサバン抗 Xa 因子活性の予測値

定常状態 パラメータ （単位）	アピキサバン用量		
	2.5 mg BID	5 mg BID	10 mg BID
	中央値 （5～95%点）	中央値 （5～95%点）	中央値 （5～95%点）
AXA 最大値(IU/mL)	1.1 (0.47-2.4)	2.1 (0.93-4.8)	4.0 (1.8-9.1)
AXA 最小値(IU/mL)	0.51 (0.17-1.4)	1.0 (0.35-2.8)	1.9 (0.65-5.3)

引用：2.7.2 項 Table 12
AXA=抗 Xa 因子活性，BID=1 日 2 回，IU=国際単位

4. 有効性の概括評価

アピキサバンの VTE に対する有効性を裏付ける根拠として，外国第 3 相 2 試験［CV185056（AMPLIFY）試験，CV185057（AMPLIFY-EXT）試験］および日本人を対象とした国内第 3 相 1 試験［CV185160（AMPLIFY-J）試験］を有効性評価に用いた。

なお，第 2 相試験（CV185017 試験）の結果については 2.7.3 項に示し，本項では第 3 相試験について示した。

4.1. 第 3 相試験の有効性評価方法

4.1.1. DVT および PE の画像検査および診断

アピキサバンの有効性を裏付ける外国第 3 相試験の 2 試験（CV185056 試験および CV185057 試験）では，有効性判定に用いられる画像検査の質と一貫性を担保することを目的として，VTE 治療を目的とした臨床試験の実施経験と試験の評価項目の判定経験のある専門家を有することで知られる ICTOM（International Conference on Technology and Operations Management，オランダ・アムステルダムに設置されている組織）内のイベント評価委員会に画像判定を依頼した。ICTOM による施設の審査を完了した治験実施施設のみ被験者の登録を開始できることとした。この ICTOM による施設の適格性の審査を実施した結果，CV185056 試験では，評価不能な対象イベント（DVT および PE）を有する被験者の数は少なかった（8 例）。なお，CV185056 試験で判定対象となるイベントの画像検査の多くは試験実施施設で撮影されたものである。一方，CV185057 試験では，対象イベントに対する 6～12 ヵ月の治療期間が終了した被験者が登録されたため，試験実施施設外の病院で撮影された対象イベントの画像が多く，17 例で対象イベントの評価が不能となった。

同様に国内第 3 相試験（CV185160 試験）では，評価の一貫性を担保するため，有効性の評価には CEC による判定を採用し，画像検査の質を担保するために施設選定時に検査実施担当者に対し撮影条件の周知を徹底した。

DVT および PE の診断および評価は以下に示した標準的な方法を採用した。

外国試験（CV185017，CV185056 および CV185057 試験）では，DVT および PE の症状を有する被験者を対象として，画像検査［下肢超音波（圧迫法）検査（CUS），静脈造影，肺動脈造影，換気／肺血流シンチグラフィ（VPLS），造影コンピュータ断層撮影（スパイラル CT 含む），磁気共鳴画像法など］を実施した。

国内第 3 相試験（CV185160 試験）では，DVT および PE の診断は，施設間の画像検査の質による評価の偏りを小さくするため，画像検査の方法として CUS および造影コンピュータ断層撮影（スパイラル CT 含む）のみを実施することとした。

さらに，CV185160 試験では，主要評価項目を安全性としており，有効性は副次評価項目として設定された。有効性の評価に関しては，すべての被験者を対象に下肢部については CT 静脈造影（CTV）および CUS，胸部については CT 肺動脈造影（CTPA）を実施した。これらの画像データによる血栓評価についても，CEC が判定した。

4.1.2. 有効性に関する主要な統計的事項

解析対象集団

各試験の目的に合わせて解析対象集団を以下のように定義した。

CV185056 試験

- **主要有効性評価可能集団**：主要評価項目に関して欠測のない，無作為化されたすべての被験者を対象とした。各被験者を割り付けられた群に含めて，解析した。本集団は有効性の主要評価項目のイベント発現割合の評価に用いた。Intended Treatment Period（2.7.3.1.5.2項）に評価項目のイベントが発現したかどうかを判断できなかった（例えば同意撤回や追跡不能などの理由により判断できなかった）場合，その被験者の評価項目イベントは欠測とみなした。

- **副次有効性評価可能集団**：副次評価項目に関して欠測のない，無作為化されたすべての被験者を対象とした。各被験者を割り付けられた群に含めて，解析した。本集団は有効性の副次評価項目のイベント発現割合の評価に用いた。

- **ランダム化集団**：投与の有無にかかわらず，無作為化されたすべての被験者を対象とした。本集団のデータは time-to-event 解析に用いた。

- **per protocol（PP）集団**：主要有効性評価可能集団から，PP 集団の除外基準に該当する被験者を除外した集団とした。

- **治験薬投与集団**：治験薬が1回以上投与された全被験者を対象とし，安全性の解析に用いた。各被験者は実際に投与された群に含めた。

なお，本試験の主要な有効性解析対象集団は主要有効性評価可能集団とした。

CV185057 試験

- **ランダム化集団**：無作為化されたすべての被験者を対象とした。各被験者は割り付けられた群に含めて，解析した。

- **治験薬投与集団**：治験薬が1回以上投与された全被験者を対象とし，安全性の解析に用いた。各被験者は実際に投与された群に含めた。

なお，本試験の主要な有効性解析対象集団はランダム化集団とした。

CV185160 試験

- **ランダム化集団**：無作為化されたすべての被験者を対象とした。各被験者は割り付けられた群に含めて，解析した。

- **治験薬投与集団**：治験薬が1回以上投与された全被験者を対象とし，安全性の解析に用いた。各被験者は実際に投与された群に含めた。

中間解析（CV185056 試験，CV185057 試験および CV185160 試験）

いずれの試験も中間解析は予定しておらず，実施しなかった。

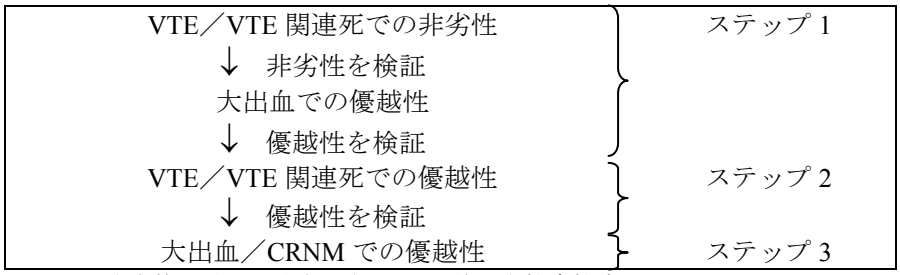
主要な有効性解析（CV185056 試験）

CV185056 試験の主要目的は，急性症候性近位 DVT または急性症候性 PE が客観的に確認された被験者において，標準的なエノキサパリン／ワルファリン療法に対するアピキサバンの非劣性を

検証することであった。CV185056 試験における非劣性マージンは，相対リスク（RR）が 1.8，リスク差（RD）が 0.035 であり，非劣性を検証するためには RR および RD の両基準を満たすことを必要とした。非劣性マージンは，臨床専門家，治験責任医師および米国食品医薬品局（FDA）との間で事前に合意した。非劣性マージンに関する根拠は，CV185056 試験の統計解析計画書 付録 3（CSR 16.1.1 項に記載）に詳述した。

Figure 5 に示す階層的仮説検定手順を用いて，CV185056 試験全体の第 1 種の過誤を制御した。

Figure 5.　階層的仮説検定の手順（CV185056 試験）



CRNM=臨床的に重要な非大出血，VTE=静脈血栓塞栓症

主要な有効性解析（CV185057 試験）

CV185057 試験の主要目的は，アピキサバン 2.5 mg BID またはアピキサバン 5 mg BID の少なくとも 1 つの用量でプラセボよりも優れていることを明らかにすることであった。Hochberg 法を用いて，両側の第 1 種の過誤を α=0.05 で維持した。Hochberg 法で補正した p 値が 0.05 以下であり，RR が 1 未満であれば，その用量のプラセボに対する優越性が検証されたと判断した。

その他の有効性解析（CV185056 試験および CV185057 試験）

主要解析以外の p 値（名目上の p 値）は記述的な目的で提示し，多重性の調整は行わなかった。記述統計量にはイベント発現割合，RR および RD の点推定値と 95%信頼区間（CI）を含めた。

欠測データ（CV185056 試験および CV185057 試験）

治験依頼者は，欠測データが最小限となるように，治験を完遂するよう促すとともに，中止した被験者については，同意を撤回しない限り，主要有効性評価項目および安全性評価項目に関するデータを得るため，電話などによるフォローアップを実施した。さらに，治験責任医師に対しては，欠測データを最小限にすることを徹底した。なお，CV185056 試験および CV185057 試験の統計解析計画書で規定した感度分析により，欠測データが有効性の結論に影響を及ぼさないことを確認した。

欠側データの補完（CV185057 試験）

CV185056 試験では，感度分析に限り，評価項目の欠測データを補完した。CV185057 試験では，有効性に関する主要解析において，評価項目の欠測データの補完を以下のように事前に規定した。

2008 年 1 月に，治験依頼者は FDA との間で，CV185057 試験の主要解析において，有効性評価項目に欠測が認められた被験者はイベントを発現したものとして評価することで合意した。CV185057 試験では，以下の 2 点に該当する場合は評価項目を欠測とみなした。

1. Intended Treatment Period にイベントを発現しなかった場合，かつ
2. Intended Treatment Period にイベントが認められなかったと立証できなかった場合（例，被験者が同意を撤回した，または，追跡不能となった場合）

なお，CV185057 試験における主要評価項目の欠測データの割合（全被験者数に対する補完したイベント数の割合）は小さかった（アピキサバン 2.5 mg BID 群，5 mg BID 群およびプラセボ群で，それぞれ 1.5%，2.5%および 2.3%：2.7.3.3.2.3.1 項）。

部分集団解析（CV185056 試験および CV185057 試験）

有効性の主要評価項目に関して，事前に規定した部分集団および追加の部分集団について解析を実施した。治療と部分集団の交互作用に関する p 値を求め，多重性の調整は行わなかった。p 値が 0.1 未満の場合は，治療と部分集団の交互作用についてさらに検討した。

per protocol 解析（CV185056 試験）

統計解析計画書で事前に定義したとおり，CV185056 試験における有効性の主要評価項目である VTE／VTE 関連死についての解析を PP 集団を対象に実施し，非劣性に関する仮説に基づいて検証した。

4.1.3. 有効性評価項目

外国試験の CV185017，CV185056，CV185057 および国内第 3 相試験である CV185160 試験における有効性評価項目の定義を Table 3 に，各イベント評価項目の内訳を Table 4 に要約する。DVT および，特に PE に関連する罹患率と死亡率の程度が臨床的には重要であることから，有効性の評価項目には，画像での判定に加え，症候性のイベントも含めた。

Table 3.　有効性評価項目の定義（CV185017，CV185056，CV185057 および CV185160 試験）

試験番号	有効性評価項目	定義 [a]
CV185017 CV185056 CV185057	VTE／VTE 関連死	判定された症候性 VTE（非致死性 DVT，非致死性 PE）の再発，または VTE 関連死からなる複合評価項目
	VTE／全死亡	判定された症候性 VTE（非致死性 DVT，非致死性 PE）の再発，または全死亡からなる複合評価項目
	非致死性 DVT	判定された症候性非致死性 DVT
	非致死性 PE	判定された症候性非致死性 PE
	全死亡	判定された死亡
	致死性 PE	客観的な診断検査または剖検に基づいて死因が PE と判定された死亡
	VTE 関連死	判定された VTE 関連死 • DVT または PE に関連する死亡。“客観的な診断検査または剖検に基づいて死因が PE と判定された死亡”と“確証的な死因がなく，PE または DVT の可能性が排除できない死亡”を含む。 • 突然死または原因不明の死亡で，死因として VTE が排除できない場合
CV185056 CV185057	VTE／CV 関連死	判定された症候性 VTE（非致死性 DVT または非致死性 PE）の再発および CV 関連死からなる複合評価項目。VTE 関連死はすべて CV 関連死とみなした。
	CV 関連死	MI，心原性ショック，致死性不整脈，心破裂などの判定された CV 関連死，脳卒中，大動脈瘤破裂，大動脈解離などによる判定された CV 関連死，ならびに判定された VTE 関連死
	VTE／MI／脳卒中／CV 関連死／MB／CRNM	判定された症候性 VTE（非致死性 DVT または非致死性 PE）の再発，MI，脳卒中，CV 関連死，MB，CRNM からなる複合評価項目
	VTE／VTE 関連死／MB	判定された症候性 VTE（非致死性 DVT または非致死性 PE）の再発，VTE 関連死，MB からなる複合評価項目
CV185017	VTE／血栓の増悪	判定された症候性 VTE（非致死性 DVT または非致死性 PE）の再発および CUS と PLS の実施により評価した血栓の増悪からなる複合評価項目
CV185160（国内）	VTE／VTE 関連死	判定された症候性 VTE（非致死性 DVT，非致死性 PE）の再発，または VTE 関連死からなる複合評価項目
	血栓評価	0 週時と比較した治験薬投与後 2，12，24 週時における血栓の悪化の有無

引用：SCE Table 7 および 5.3.5.1.3 CV185160 治験実施計画書
CUS=超音波（圧迫法）検査，VTE=静脈血栓塞栓症，CV=心血管，DVT=深部静脈血栓症，PE=肺塞栓症，PLS=肺血流スキャン，MB=大出血，CRNM=臨床的に重要な非大出血，MI=心筋梗塞，SCE=臨床的有効性
a.　被験者への治験薬投与有無に関わらず，Intended Treatment Period 中に発現したイベントを対象とする。

Table 4.　有効性の主要評価項目および副次評価項目（CV185056，CV185057，CV185160 および CV185017 試験）

有効性の評価項目	CV185056	CV185057	CV185160*	CV185017
VTE／VTE 関連死	**主要評価**	副次評価	副次評価	副次評価
VTE／全死亡	副次評価	**主要評価**	該当しない	副次評価
症候性 VTE の再発または“CUS と PLS で評価した血栓の増悪”	該当しない	該当しない	該当しない	**主要評価**
非致死性 DVT	副次評価	副次評価	該当しない	副次評価
非致死性 PE	副次評価	副次評価	該当しない	副次評価
VTE 関連死	副次評価	副次評価	該当しない	副次評価
全死亡	副次評価	副次評価	該当しない	副次評価
VTE／CV 関連死	副次評価	副次評価	該当しない	該当しない
CV 関連死	副次評価	副次評価	該当しない	該当しない
VTE の初回発現までの時間／全死亡	副次評価	副次評価	該当しない	該当しない
VTE の初回発現までの時間／VTE 関連死	副次評価	副次評価	該当しない	該当しない
VTE／VTE 関連死／MB	副次評価	該当しない	該当しない	該当しない
VTE／MI／脳卒中／CV 関連死／MB／CRNM	副次評価	該当しない	該当しない	該当しない
血栓評価での悪化	該当しない	該当しない	副次評価	該当しない

引用：SCE Table 8 および 5.3.5.1.3 CV185160 治験実施計画書
* CV185160 試験の主要評価は安全性の検討であり，有効性は副次評価とした。
DVT=深部静脈血栓症，PE=肺塞栓症，CUS=超音波（圧迫法）検査，VTE=静脈血栓塞栓症，CV=心血管，PLS=肺血流スキャン，MB=大出血，MI=心筋梗塞，CRNM=臨床的に重要な非大出血，SCE=臨床的有効性

4.1.4. 試験対象集団

各試験に登録された被験者背景については，CV185056 試験を 2.7.3.3.1.2 項，CV185057 試験を 2.7.3.3.1.3 項，国内第 3 相試験 CV185160 試験を 2.7.3.3.1.4 項に示す。

4.2. VTE 治療に関する有効性の結果（CV185056試験）

4.2.1. 有効性の主要評価項目

CV185056 試験では，アピキサバン 10 mg BID 7 日間の後，アピキサバン 5 mg BID を 6 ヵ月間とした。有効性の主要評価項目である VTE／VTE 関連死に関して，標準治療であるエノキサパリン／ワルファリン群に対するアピキサバン群の非劣性が検証された（アピキサバンおよびエノキサパリン／ワルファリンのイベント発現割合は，それぞれ 0.0226, 0.0269, RR は 0.8390, RD は-0.0044, ともに非劣性の p<0.0001）（Table 5）。これらの結果は，Kaplan-Meier 曲線（Figure 6）により，投与開始から最初の 2 週間は両群で曲線が重なっているものの，その後は曲線が離れ，明らかにアピキサバン群で数値的にリスクが低く，投与期間で効果が持続していたことから示された。

これらの結果は，VTE 治療におけるアピキサバン群の有効性を示す有力な証拠となっている。階層的検定手順（Figure 5）に従い，次に大出血に関する検定を実施した結果，エノキサパリン／ワルファリン群と比較してアピキサバン群は統計的に有意な低下を示し，優越性が確認された（p< 0.0001，Table 14）。次の VTE／VTE 関連死に関する検定で，アピキサバン群のエノキサパ

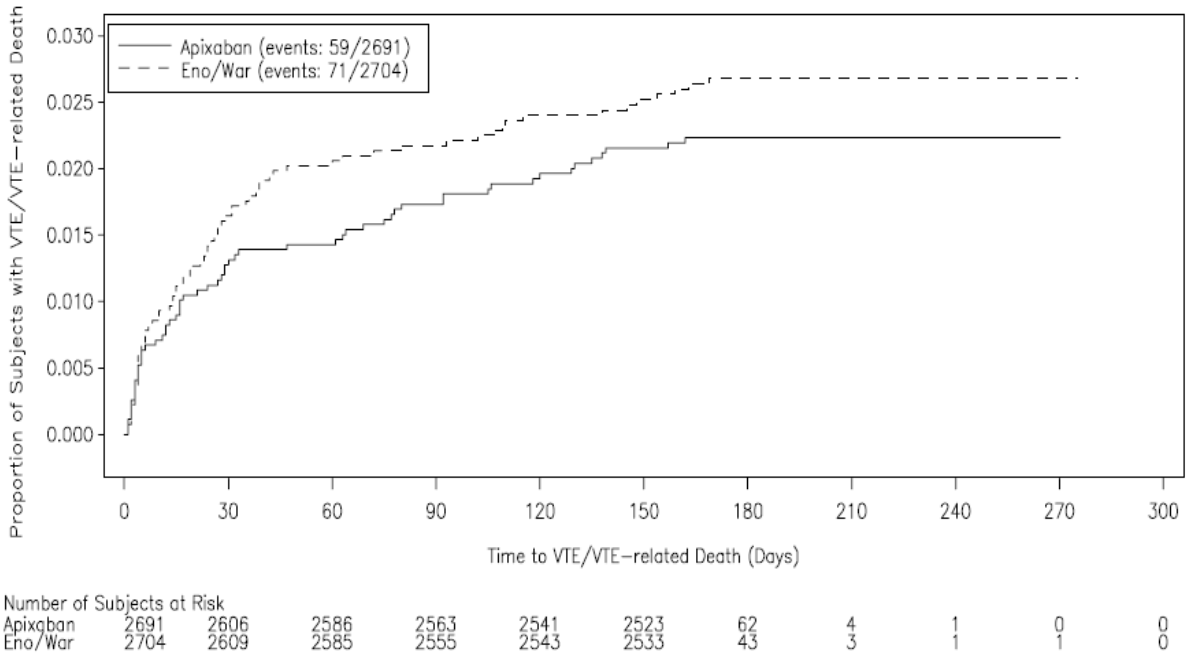
リン／ワルファリン群に対する優越性は示されなかったため，階層的検定手順に従い，以降の仮説検定は実施しなかった。

Table 5.　有効性の主要評価項目である VTE／VTE 関連死の結果：主要有効性評価可能集団（CV185056 試験）

	アピキサバン	エノキサパリン／ワルファリン
VTE／VTE 関連死 (n/N)	59/2609	71/2635
イベント発現割合 [95% CI]	0.0226 [0.0169, 0.0283]	0.0269 [0.0208, 0.0331]
相対リスク [95% CI]	0.8390 [0.5965, 1.1802]	--
非劣性の p 値	<0.0001	--
優越性の p 値	0.3128	--
リスク差 [95% CI]	-0.0044 [-0.0128, 0.0040]	--
非劣性の p 値	<0.0001	--
優越性の p 値	0.3090	--

引用：5.3.5.1.1 CV185056 CSR Table 14.2.3.1.1
n=イベント発現例数，N=各群の被験者数，CI=信頼区間，VTE=静脈血栓塞栓症，CSR=総括報告書

Figure 6.　VTE／VTE 関連死の Kaplan-Meier 曲線：ランダム化集団（CV185056 試験）



引用：5.3.5.1.1 CV185056 CSR Figure 14.2.3.1
CSR=総括報告書，Eno=エノキサパリン，War=ワルファリン，　VTE=静脈血栓塞栓症

投与開始後 90 日時点の有効性

VTE 事象は一般的に非誘発性および誘発性に分類される。誘発性 VTE は，手術，外傷，または長期臥床による不動などの識別可能かつ可逆的なリスク因子と関連する場合であり，通常これらリスク因子が生じた 3 ヵ月以内に発症する。このようなリスク因子が特定できない場合は，非誘発性 VTE に分類される。VTE の非誘発性および誘発性の再発リスクの程度に関する報告では，一過性のリスク因子による誘発性 VTE の再発リスクは，非誘発性 VTE と比較して，およそ 50%低いとされている [42]。このように誘発性 VTE では再発リスクが低いことから，現行のすべての治療ガイドライン（ACCP [13]，NICE [17]，ESC [18]，JCS[48]）では，一過性のリスク因子によって VTE が誘発され，再発するリスク因子が持続していない被験者では，3 ヵ月後（90 日後）に抗凝固療法を中止するよう推奨されている。

CV185056 試験は，非誘発性 VTE または再発リスク因子を有する誘発性 VTE が認められた被験者を組み入れた 6 ヵ月間の試験であった。再発リスクのない誘発性 VTE 患者では，治療ガイドラインでは 3 ヵ月間の抗凝固療法のみでよい場合があると規定されていることから，組み入れ対象とはしなかった。

3 ヵ月間の抗凝固療法のみでよい患者集団（誘発性 VTE の患者）を試験から除外したものの，VTE 治療を目的に承認されているすべての薬剤では誘発性および非誘発性イベントに対する投与方法は同一であることから，CV185056 試験で 90 日（3 ヵ月）時点での抗凝固療法の有効性を評価することは意義があると考えた。このため，投与 90 日後の VTE／VTE 関連死に関して追加解析を実施した。この結果を Table 6 に要約する。追加解析の結果からも，エノキサパリン／ワルファリン群と比較したアピキサバン群の有効性が示唆され（非劣性の名目上の p<0.0001），Kaplan-Meier 曲線に示した 6 ヵ月間のデータと一致した（Figure 6 および Figure 10）。

リスクの高い非誘発性の被験者およびその他の部分集団を対象とした有効性の部分集団解析では，試験全体の結果と大きく異なる部分集団は特定されなかった（Figure 15）。

Table 6. 投与開始後 90 日間に判定された VTE／VTE 関連死の結果：主要有効性評価可能集団（CV185056 試験）

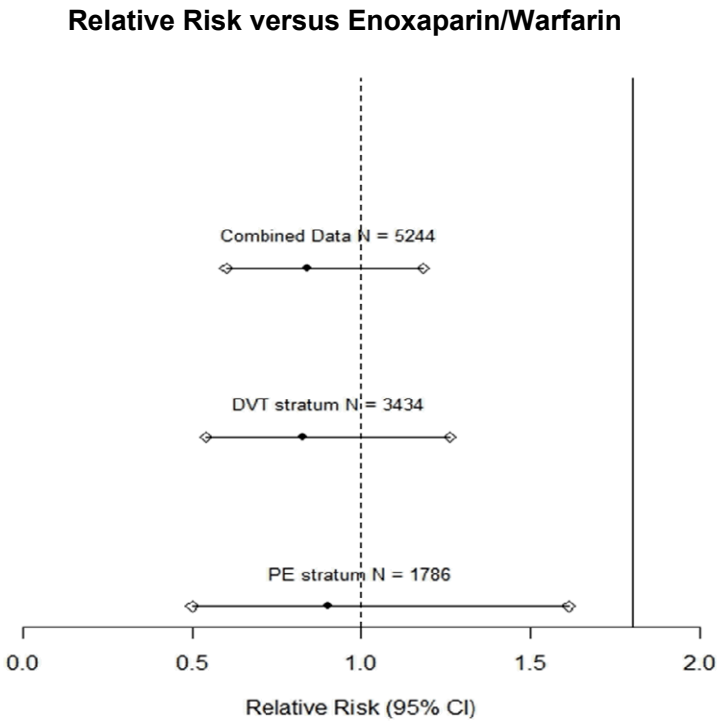
	アピキサバン N=2609	エノキサパリン／ワルファリン N=2635
VTE／VTE 関連死 (n)	46	58
イベント発現割合 [95% CI]	0.0176 [0.0126, 0.0227]	0.0220 [0.0164, 0.0276]
相対リスク [95% CI]	0.8010 [0.5458, 1.1756]	--
非劣性の p 値 [a]	<0.0001	--
リスク差 [95% CI]	-0.0043 [-0.0118, 0.0032]	--
非劣性の p 値 [a]	<0.0001	--

引用：SCE Table 4.13
a. 名目上の p 値
n=イベント発現例数，N=各群の被験者数，CI=信頼区間，VTE=静脈血栓塞栓症，SCE=臨床的有効性

VTE 治療に関する DVT 層および PE 層の有効性

CV185056 試験では対象となる DVT のみ，あるいは DVT の有無に関わらない PE を発現した被験者を組み入れ，対象イベントの種類を層別因子として無作為に割り付けた。判定された対象イベントの 2 つの層（DVT または PE）の有効性の結果は，全体の結果（Table 5）と一致した（Figure 7 および Table 7）。エノキサパリン／ワルファリン群に対するアピキサバン群の RR の点推定値は，DVT 層および PE 層のいずれにおいても 1 未満であり，いずれの層でも CI の上限値は，試験全体で事前に設定した非劣性マージンの 1.8 を下回っており，DVT 層と PE 層のいずれにおいても有効性が示された。

Figure 7. DVT および PE 層の VTE／VTE 関連死に関してエノキサパリン／ワルファリンと比較したアピキサバンの相対リスク（CV185056 試験）



引用：5.3.5.1.1 CV185056 CSR Table 14.2.3.1.1（併合データ）および Table 14.2.3.1.3.1（DVT および PE）
縦軸の実線は事前に定義した非劣性上限（1.8）を示す。
対象イベントが判定されなかった被験者については DVT 層および PE 層別の部分集団解析には含めていない。
CI=信頼区間，N=各群の被験者数，PE=肺塞栓症，DVT=深部静脈血栓症，CSR=総括報告書

Table 7.　判定された対象イベント別の VTE／VTE 関連死の結果：主要有効性評価可能集団（CV185056 試験）

	アピキサバン	エノキサパリン／ワルファリン
PE（DVT の有無を問わず） (n/N)	21/900	23/886
イベント発現割合 [95% CI]	0.0233 [0.0135, 0.0332]	0.0260 [0.0155, 0.0364]
相対リスク [95% CI]	0.8988 [0.5011, 1.6122]	--
リスク差 [95% CI]	-0.0026 [-0.0170, 0.0118]	--
DVT のみ (n/N)	38/1698	47/1736
イベント発現割合 [95% CI]	0.0224 [0.0153, 0.0294]	0.0271 [0.0194, 0.0347]
相対リスク [95% CI]	0.8266 [0.5419, 1.2610]	--
リスク差 [95% CI]	-0.0047 [-0.0151, 0.0057]	--

引用：5.3.5.1.1 CV185056 CSR Table 14.2.3.1.3.1
治療と対象イベントの交互作用に関する p 値=0.8198
n=イベント発現例数，N=各群の被験者数，PE=肺塞栓症，DVT=深部静脈血栓症，CI=信頼区間，CSR=総括報告書

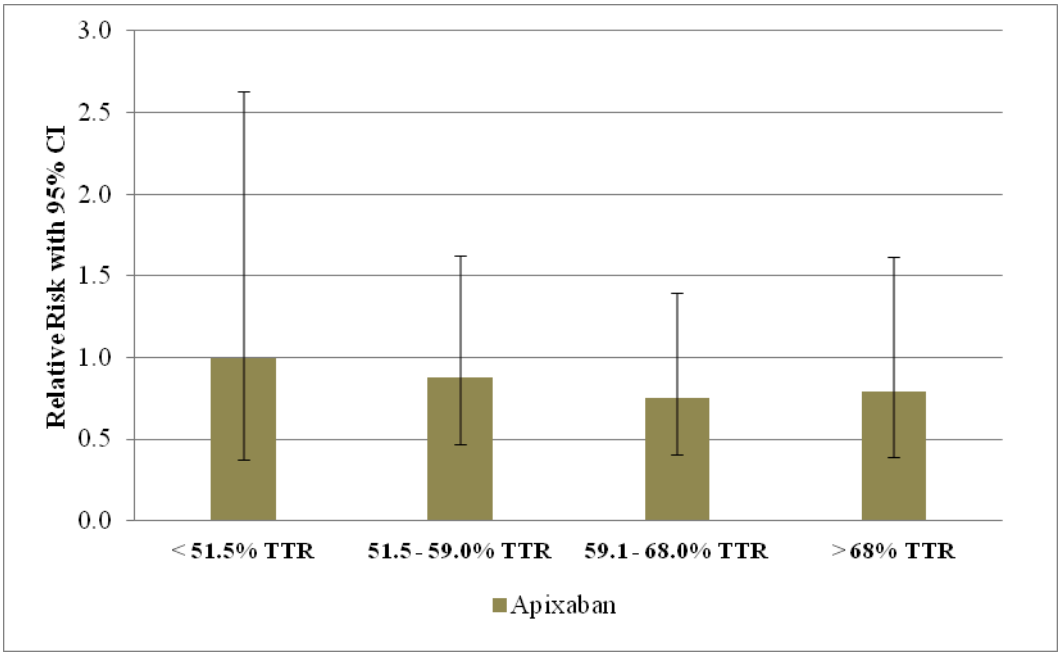
アピキサバンとワルファリンの相対的な有効性に及ぼす INR コントロールの影響

ワルファリン群全体として，被験者の INR が目標治療域（2.0～3.0）に入っている期間の割合（TTR）は平均 60.9%であり，VTE に関する最近の臨床試験で報告された TTR［58%（EINSTEIN [21]），60%（RECOVER [22]）および 62.7%（EINSTEIN PE [23]）］と同程度であった。

VTE／VTE 関連死に関して INR コントロールの施設内解析で TTR 値を算出し，アピキサバン群とエノキサパリン／ワルファリン群との有効性の比較を行い，TTR 値と治療効果の間に交互作用が認められるか否かを評価した。本解析では，被験者ごとに四分位点で分類したグループに割り付けたのではなく，治験実施施設の INR コントロールの程度に基づいて被験者を四分位に分類した（施設 TTR）。具体的には，TTR の中央値 59.1%に基づき，治験実施施設を四分位点別のグループに分類した。

この解析により，TTR の四分位にかかわらず，エノキサパリン／ワルファリン群に対するアピキサバン群の有効性が，治験実施施設全体で維持されていることが示された（Figure 8）。施設別 TTR の第 3 四分位点以上のグループ（施設 TTR 68%超）において，エノキサパリン／ワルファリン群に対するアピキサバン群の RR は 0.79 であった（95% CI：0.39～1.61）。

Figure 8.　エノキサパリン／ワルファリンと比較したアピキサバンの VTE／VTE 関連死の相対リスク（INR TTR 四分位点で分類した施設別）：主要有効性評価可能集団（CV185056 試験）



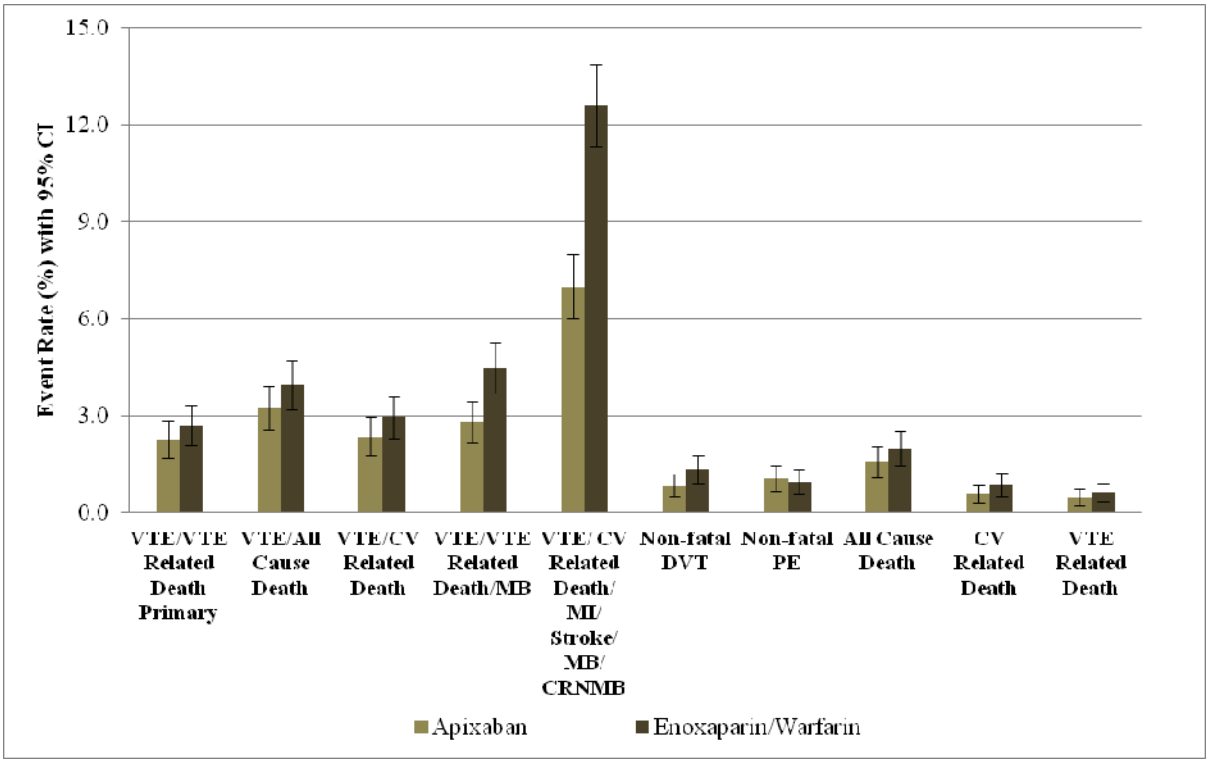
引用：5.3.5.1.1 CV185056 CSR Table 14.2.3.1.3.13，2.7.3.3.3.2 項
治療と INR コントロールの交互作用に関する p 値=0. 9624
INR TTR の 4 分位点は TTR 中央値（59.1%）に基づく。
TTR= INR が治療目標範囲に入っている期間の割合，INR=国際標準比率，CI=信頼区間，CSR=総括報告書

4.2.2. 有効性の副次評価項目

有効性に関するすべての副次評価項目の結果は，主要評価項目の結果と一致しており，アピキサバン群の標準治療であるエノキサパリン／ワルファリン群に対する非劣性を裏付けるものであった。CV185056 試験における主要評価項目および副次評価項目のイベント発現割合および 95% CI を Figure 9 に示す。「VTE／VTE 関連死／大出血からなる複合評価項目」および「VTE／心血管（CV）関連死／MI／脳卒中／大出血／CRNM からなる複合評価項目」の結果は，アピキサバン群で統計的に有意に低かったことから，エノキサパリン／ワルファリン群と比較してベネフィット／リスクプロファイルが良好であると考えられた。CV185056 試験における副次評価項目の結果は 2.7.3.3.2.2.2 項に示す。

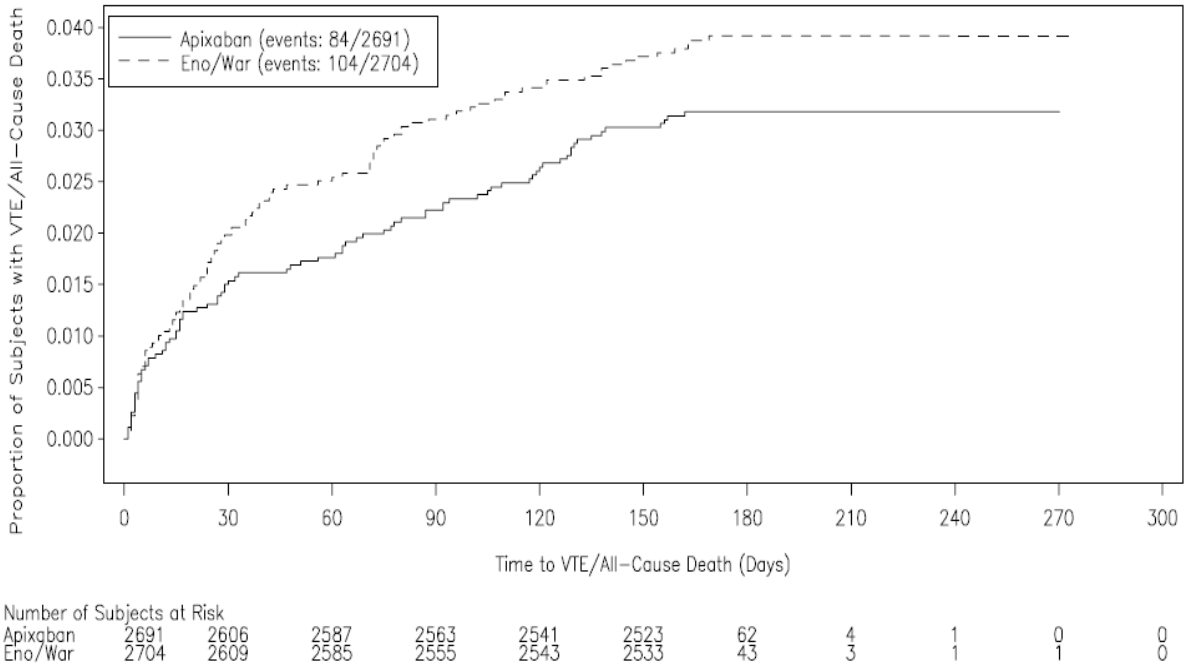
重要な副次評価項目である VTE／全死亡の Kaplan-Meier 曲線を Figure 10 に示す。この結果からも，アピキサバン群はエノキサパリン／ワルファリン群と比較してリスク／ベネフィットプロファイルが良好であることが示された。

Figure 9.　Intended Treatment Period に発現した判定された有効性評価項目の要約（CV185056 試験）



引用：5.3.5.1.1 CV185056 CSR Table 14.2.3.1.1, 14.2.3.2.1, 14.2.3.2.2 および 14.2.3.2.3
注意：イベントは複数のカテゴリーに含まれている。
VTE=静脈血栓塞栓症，CV=心血管，DVT=深部静脈血栓症，PE=肺塞栓症，MB=大出血，MI=心筋梗塞，CRNMB=臨床的に重要な非大出血，CI=信頼区間

Figure 10.　VTE／全死亡の Kaplan-Meier 曲線：ランダム化集団（CV185056 試験）



引用：5.3.5.1.1 CV185056 CSR Figure 14.2.3.1
Eno=エノキサパリン，War=ワルファリン，VTE=静脈血栓塞栓症，CSR=総括報告書

4.2.3. アピキサバンの有効性に関するその他の重要な検討事項

per protocol 解析

事前に定義した PP 集団から除外した被験者として最も多かったのは，有効性の主要評価項目のイベントを発現せず Intended Treatment Period 終了前に投与を中止した被験者および治験薬の服薬遵守率が 80%未満の被験者であった（2.7.3.3.1.2 項）。PP 集団から除外された被験者数は，アピキサバン群で 434 例およびエノキサパリン／ワルファリン群で 469 例であった。

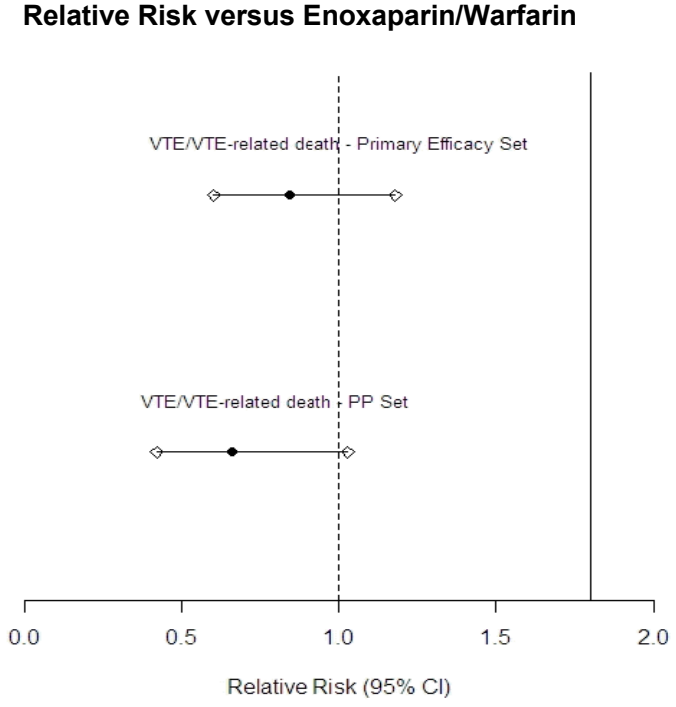
PP 集団での解析においても，有効性の結果（RR：0.66，非劣性に関する p <0.0001）は全体的に主要有効性解析結果と一致した（Table 8，Figure 11）。

Table 8. Intended Treatment Period に発現した判定された VTE／VTE 関連死の結果：Per Protocol 集団（CV185056 試験）

	アピキサバン N=2257*	エノキサパリン／ワルファリン N=2235
VTE／VTE 関連死 (n)	32	48
イベント発現割合 [95% CI]	0.0142 [0.0093, 0.0191]	0.0215 [0.0155, 0.0275]
相対リスク [95% CI]	0.6611 [0.4243, 1.0301]	--
非劣性の p 値	<0.0001	--
リスク差 [95% CI]	-0.0072 [-0.0150, 0.0005]	--
非劣性の p 値	<0.0001	--

引用：5.3.5.1.1 CV185056 CSR Table 14.2.3.1.2
* 1 例のデータベース誤入力のため総括報告書の Errata では 2256 例
n=イベント発現例数，N=各群の被験者数，CI=信頼区間，VTE=静脈血栓塞栓症，CSR=総括報告書

Figure 11. 主要有効性評価対象集団および Per Protocol 集団における VTE／VTE 関連死に関してエノキサパリン／ワルファリンと比較したアピキサバンの相対リスク（CV185056 試験）



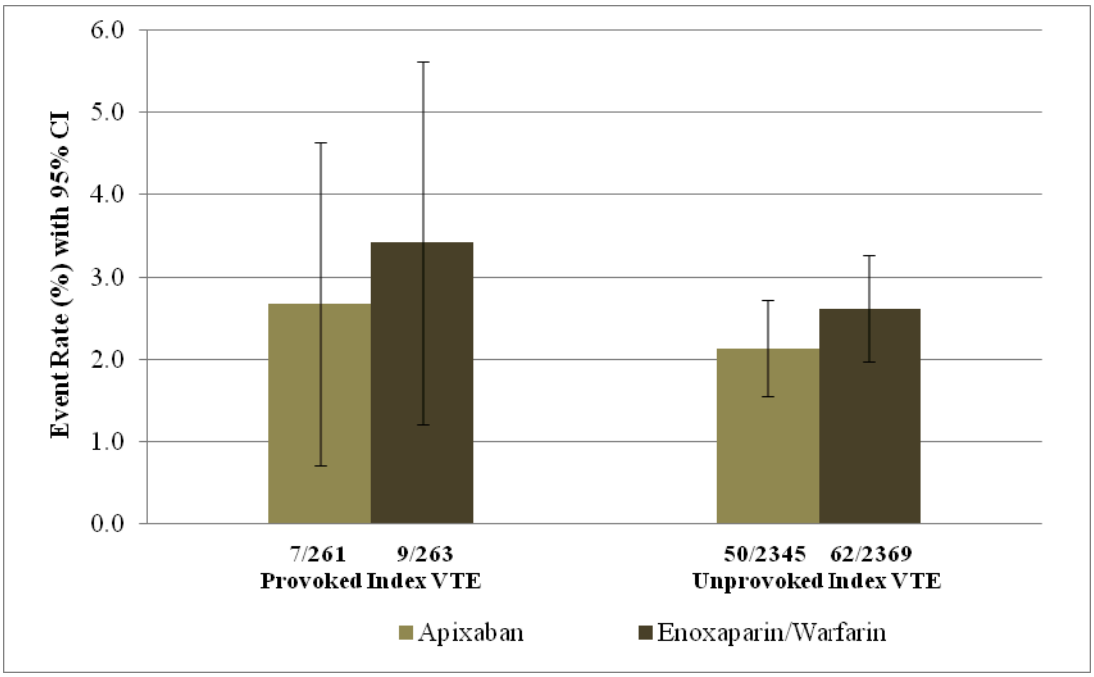
引用：5.3.5.1.1 CV185056 CSR Table 14.2.3.1.1 および 14.2.3.1.2
縦軸の実線は事前に定義した非劣性上限（1.8）を示す。
PP=per protocol，VTE=静脈血栓塞栓症，CI=信頼区間，CSR=総括報告書

誘発性 VTE と非誘発性 VTE の比較

前述のとおり，CV185056 試験の目的は，6 ヵ月以上の抗凝固療法が必要とされる被験者における VTE 治療の評価である。本試験の組み入れ条件として，非誘発性 VTE 患者，または再発リスク因子（長期臥床など）を有する誘発性 VTE の患者を対象とした。その結果，被験者の約 90%は非誘発性 VTE の患者であり，被験者集団全体で，投与開始後 3 ヵ月時点（Table 6）および投与開始後 6 ヵ月時点（Table 5）の VTE／VTE 関連死に関して，アピキサバン群のエノキサパリン／ワルファリン群に対する非劣性が示された。

誘発性 VTE と非誘発性 VTE の両血栓の間に生理学的な差異は確認されていないことから，いずれの患者集団の治療においてもアピキサバンの有効性は同等であると考えられる。CV185056 試験の集団では純粋な誘発性 VTE の患者は組み入れられていないが（4.1.4 項），組み入れ時における誘発性 VTE または非誘発性 VTE 別で分類した VTE／VTE 関連死に関する結果は，試験全体の結果と一致した（Figure 12）。アピキサバン群とエノキサパリン／ワルファリン群を比較した誘発性および非誘発性 VTE の RR 点推定値は，それぞれ 0.78 および 0.82 であり，いずれも 1 未満であった。これらのデータにより，アピキサバンの 6 ヵ月間投与は，非誘発性 VTE を発現した被験者およびリスク因子を継続して有している誘発性 VTE の被験者に対しても有効であることが示された。

Figure 12.　誘発性 VTE および非誘発性 VTE 別の判定された VTE／VTE 関連死：主要有効性評価可能集団（CV185056 試験）



引用：5.3.5.1.1 CV185056 CSR Table 14.2.3.1.3.22
治療と誘発性／非誘発性の交互作用に関する p 値=0.9396
各帯の下の数字は n/N
VTE=静脈血栓塞栓症，CI=信頼区間，n=イベント発現例数，N=各群の被験者数，CSR=総括報告書

欠測データが有効性解析に及ぼす影響

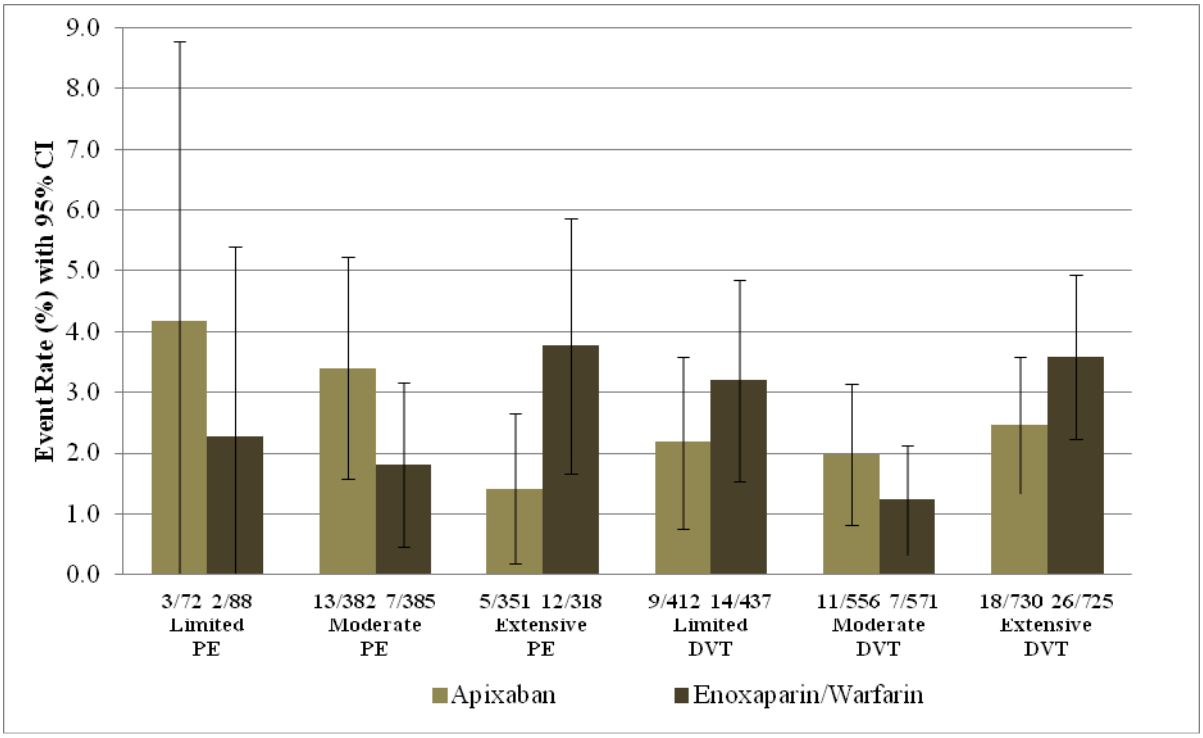
CV185056 試験では，主要評価項目が欠測であった被験者は有効性評価可能集団に含めず，評価項目の欠測値に対するデータ補完は行わなかった。なお，ランダム化集団を対象として，様々なデータの補完法を用いた感度分析の結果から，主要解析の頑健性が裏付けられた（CV185056 CSR Table 14.2.3.1.4）。

アピキサバンの有効性に及ぼす DVT および PE の解剖学的範囲の影響

血栓溶解療法を要する患者（血行動態不安定な患者）は本試験から除外したが，試験に組み入れられた被験者の DVT および PE の解剖学的範囲が実際の臨床現場において治療対象とすべき母集団を反映しているかを評価することは重要である。そこで，CV185056 試験において，これらの因子を評価するため，DVT の解剖学的範囲を，限局的（膝窩静脈にのみ血栓がある），広範囲（少なくとも腸骨静脈または総大腿静脈に血栓がある）または中程度（限局的または広範囲のいずれでもなく，遠位の静脈に血栓はない）に分類した。PE の解剖学的範囲については，限局的（1 つの肺葉にのみ血栓があり，血流欠損が 25%以下），広範囲（2 つ以上の肺葉に血栓があり，血流欠損は 50%以上）または中程度（限局的または広範囲のいずれでもない）に分類した。

本試験における中程度または広範囲の PE を発現した被験者の割合（アピキサバン群 81%，エノキサパリン／ワルファリン群 80%）（CV185056 CSR Table 14.1.2.4.2）あるいは中程度または広範囲の DVT を発現した被験者の割合（アピキサバン群 76%，エノキサパリン／ワルファリン群 75%）（CV185056 CSR Table 14.1.2.4.3）は，両群間で違いがなく，重症度の高い VTE 患者（血栓の位置および範囲により評価）が登録されていた。対象となる DVT または PE の範囲別に VTE／VTE 関連死を解析した結果，アピキサバンは疾患が広範囲に及ぶ被験者に対しても効果的であることが示された（Figure 13，Figure 15）。

Figure 13.　無作為化時の PE または DVT の解剖学的範囲別の VTE／VTE 関連死：主要有効性評価可能集団（CV185056 試験）



引用：5.3.5.1.1 CV185056 CSR Table 14.2.3.1.3.17 および 14.2.3.1.3.18
治療と解剖学的範囲の交互作用に関する PE の p 値=0.0569，DVT の p 値=0.2808
各帯の下の数字は n/N
PE=肺塞栓症，DVT=深部静脈血栓症，CI=信頼区間，n=イベント発現例数，N=各群の被験者数，CSR=総括報告書

治験薬投与開始前の抗凝固療法の影響

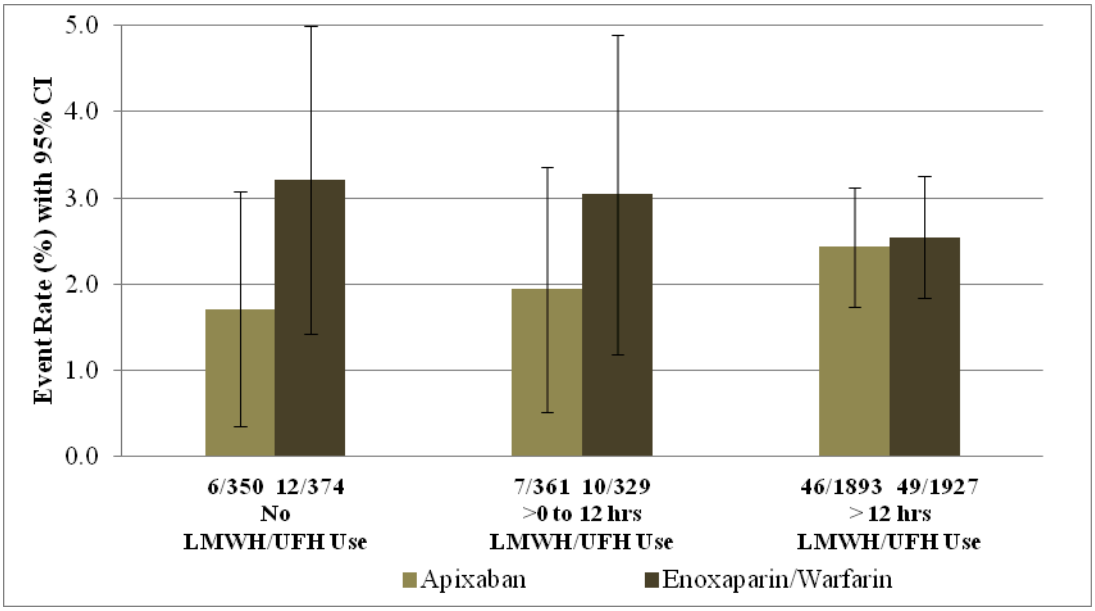
CV185056 試験では，治験実施計画書に規定したガイドラインに従い，対象イベントに対して LMWH，UFH および VKA（2 回以下の投与）による治療（初回治験薬投与前）を可能とした。このような規定は，リバーロキサバンの EINSTEIN-DVT および EINSTEIN-PE の急性治療に関する両試験に適用されたものと同様であった。リバーロキサバンは VTE 治療に対する単剤療法として欧州および米国で承認されている[21, 23]。

本試験では各群の約 25%の被験者が 1 回以上の VKA 投与, 約 86%の被験者が 1 回以上のヘパリン投与を受けていた（CV185056 CSR Table 14.1.2.1.1）。

ヘパリン投与を受けた被験者のうち，各群の約 40%が 12～24 時間投与を受け，48 時間を超えて投与された被験者は約 1%であった。抗凝固療法については投与群間で均衡がとれており，いずれの投与群でも有効性に関して治験薬投与開始前の抗凝固療法が有利に影響することはなかった。

治験薬の初回投与以前の抗凝固療法の使用時間別の主要有効性評価項目を Figure 14 に示す。LMWH／UFH の効果発現時間はアピキサバンと類似していることから，アピキサバンは VTE に対する有効な単剤療法に成り得ると考えられた。

Figure 14. 治験薬投与以前の LMWH／UFH の使用時間別の VTE／VTE 関連死：主要有効性評価可能集団（CV185056 試験）

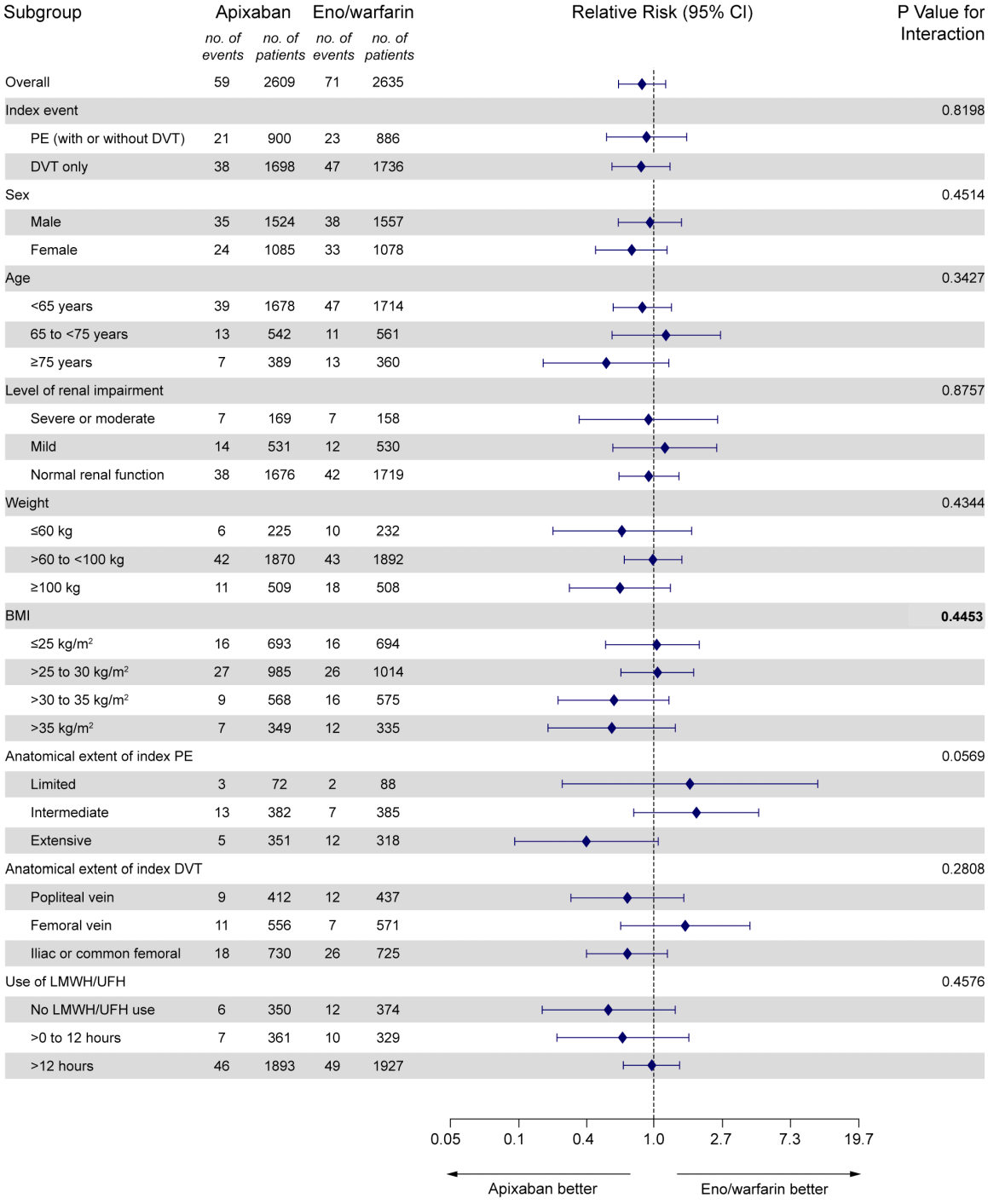


引用：5.3.5.1.1 CV185056 CSR Table 14.2.3.1.3.21
治療と LMWH／UFH の交互作用に関する p 値=0.4576
各帯の下の数字は n/N
LMWH=低分子ヘパリン，UFH=未分画ヘパリン，CI=信頼区間，hrs=時間，n=イベント発現例数，N=各群の被験者数，CSR=総括報告書

部分集団の有効性に関する結果

複数の部分集団で，有効性の主要評価項目である VTE／VTE 関連死について解析（事前に規定した部分集団および追加の部分集団）を行った。p 値が 0.10 未満となる治療と部分集団の交互作用についてさらに検討したが，臨床的に重要な所見は認められなかった（CV185056 CSR 11.4 項）。複数の部分集団に関する結果を Figure 15 に示す。

Figure 15.　判定された VTE／VTE 関連死に対する層別解析：主要有効性評価可能集団（CV185056 試験）



引用：SCE Figure 10，5.3.5.1.1 CV185056 CSR Table 14.2.3.1.3.10
Eno=エノキサパリン，CI=信頼区間，PE=肺塞栓症，DVT=深部静脈血栓症，BMI=body mass index，LMWH=低分子ヘパリン，UFH=未分画ヘパリン，SCE=臨床的有効性，CSR=総括報告書

4.3. VTE の再発抑制に関する有効性の結果（CV185057試験）

4.3.1. 有効性の主要評価項目

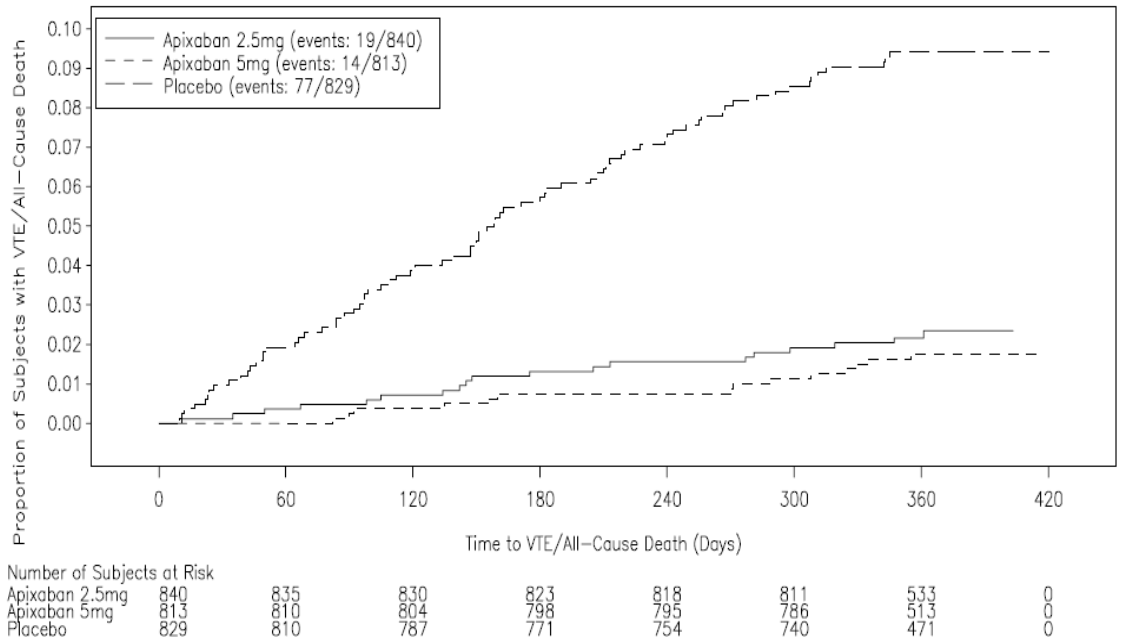
CV185057 試験では，アピキサバン 2.5 mg BID または 5 mg BID の 12 ヵ月間投与時の主要有効性解析（欠測データを補完。4.1.2 項）において，主要評価項目である VTE／全死亡に関してプラセボに対する優越性が示された（Table 9）。これらの結果は，抗凝固療法継続の判断が臨床的に難しい（clinical equipoise）患者で抗凝固療法を中止した場合，罹患率および死亡率が上昇することを示し，また，VTE の再発抑制にアピキサバンが有効性を示すことを支持する。欠測データの補完を行わなかった場合でも，欠測データを補完した解析と p 値は同じであった（Table 9）。Kaplan-Meier 曲線を Figure 16 に示す。

Table 9.　判定された VTE／全死亡の結果：ランダム化集団（CV185057 試験）

	アピキサバン		プラセボ
	2.5 mg BID N=840	**5 mg BID N=813**	**N=829**
欠測データを補完			
VTE／全死亡の合計（補完されたイベントを含む；n）	32	34	96
補完されたイベント数	13	20	19
イベント発現割合 [95% CI]	0.0381 [0.0252, 0.0510]	0.0418 [0.0281, 0.0556]	0.1158 [0.0940, 0.1376]
相対リスク [95% CI]	0.3283 [0.2225, 0.4844]	0.3615 [0.2475, 0.5281]	--
優越性の p 値	<0.0001	<0.0001	--
Hochberg 法で調整した優越性に関する p 値	<0.0001	<0.0001	--
リスク差 [95% CI]	-0.0779 [-0.1032, -0.0526]	-0.0740 [-0.0997, -0.0482]	--
優越性の p 値	<0.0001	<0.0001	--
欠測データを補完していない			
VTE／全死亡 (n)	19	14	77
イベント発現割合 [95% CI]	0.0226 [0.0126, 0.0327]	0.0172 [0.0083, 0.0262]	0.0929 [0.0731, 0.1126]
相対リスク [95% CI]	0.2422 [0.1476, 0.3975]	0.1861 [0.1062, 0.3261]	--
優越性の p 値	<0.0001	<0.0001	--
Hochberg 法で調整した優越性に関する p 値	<0.0001	<0.0001	--
リスク差 [95% CI]	-0.0707 [-0.0928, -0.0486]	-0.0751 [-0.0968, -0.0535]	--

引用：5.3.5.1.2 CV185057 CSR Table 14.2.3.1.1 および 14.2.3.1.3
BID=1 日 2 回，CI=信頼区間，n=イベント発現例数，N=各群の被験者数，VTE=静脈血栓塞栓症，CSR=総括報告書

Figure 16. 欠測データを補完していない Intended Treatment Period における VTE／全死亡の Kaplan-Meier 曲線：ランダム化集団（CV185057 試験）

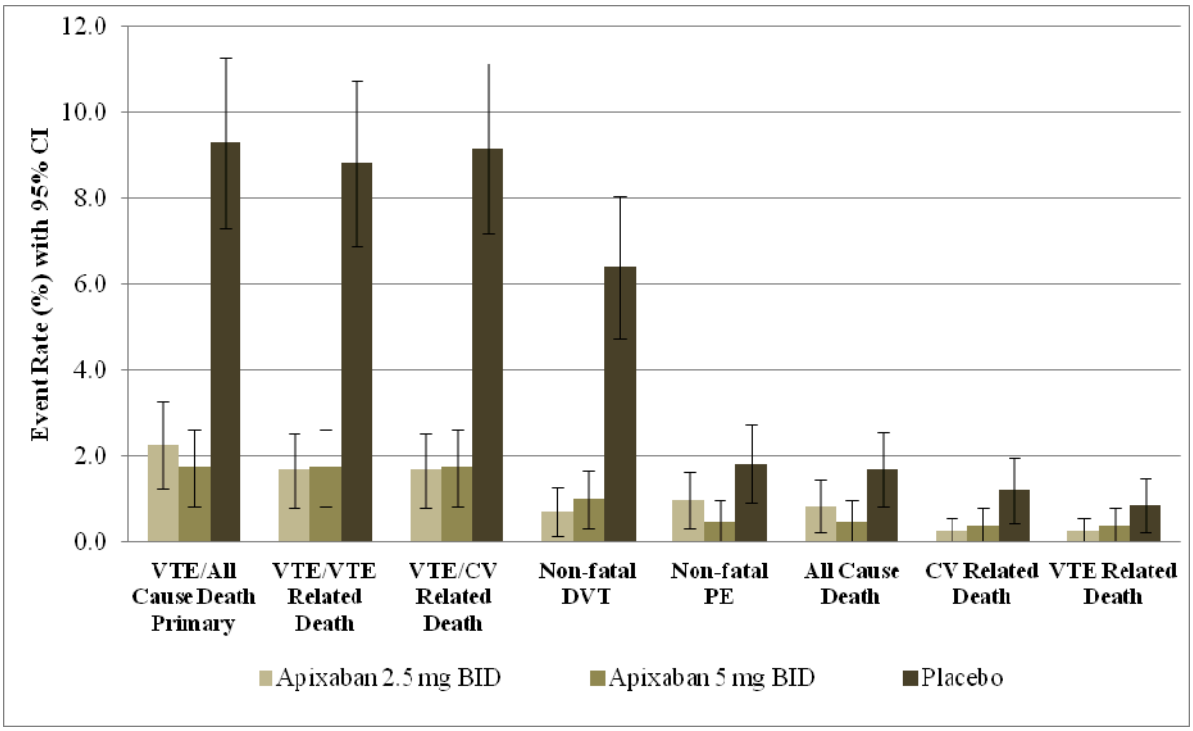


引用：5.3.5.1.2 CV185057 CSR Figure 14.2.3.1
VTE=静脈血栓塞栓症，CSR=総括報告書

4.3.2. 有効性の副次評価項目

すべての副次評価項目に関して，プラセボに対するアピキサバンの RR は，アピキサバンの両用量群で 1 未満であった。これは主要評価項目（VTE／全死亡）の結果と一致しており，その結果を裏付けるものであった。すべての評価項目に関する有効性の結果を Figure 17 に示す。CV185057 試験のすべての副次評価項目の値を 2.7.3.3.2.3.2 項に示す。

Figure 17. 判定された有効性評価項目の要約（欠測データを補完していない場合）：ランダム化集団（CV185057 試験）



引用：5.3.5.1.2 CV185057 CSR Table 14.2.3.1.3, 14.2.3.2.1.1 および 14.2.3.2.2.1
VTE=静脈血栓塞栓症，CV=心血管，DVT=深部静脈血栓症，PE=肺塞栓症，CI=信頼区間，CSR=総括報告書，BID=1 日 2 回

4.3.3. アピキサバンの有効性に関するその他の重要な検討事項

欠測データが有効性解析に及ぼす影響

CV185057 試験の有効性の結果は，欠測データの補完有無別の解析結果から，欠測データの影響を受けなかったことが示された。有効性の主要評価項目（VTE／全死亡）に対する感度分析の結果では，「アピキサバン群では欠測データがある全被験者で評価項目のイベントが起きた（100%）およびプラセボ群では欠測データがある全被験者で評価項目のイベントが起きなかった（0%）」（SCE Table 16）という最も保守的な補完シナリオにおいても，$p<0.0001$ であった。

誘発性 VTE と非誘発性 VTE の比較

CV185057 試験では，試験参加の条件である対象イベントの約 90%が非誘発性と報告された。抗凝固療法の中止後 12 ヵ月間（治療期間の中央値 359 日間）で認められた VTE／VTE 関連死の死亡率 8.8%（Figure 17 のプラセボ群）は，非誘発性の患者集団において他の試験で認められた年間の死亡率約 10%[13] およびリバーロキサバンの EINSTEIN-EXT 試験で認められた 7.1%（治療期間の中央値 265 日間）[21] と同程度であった。

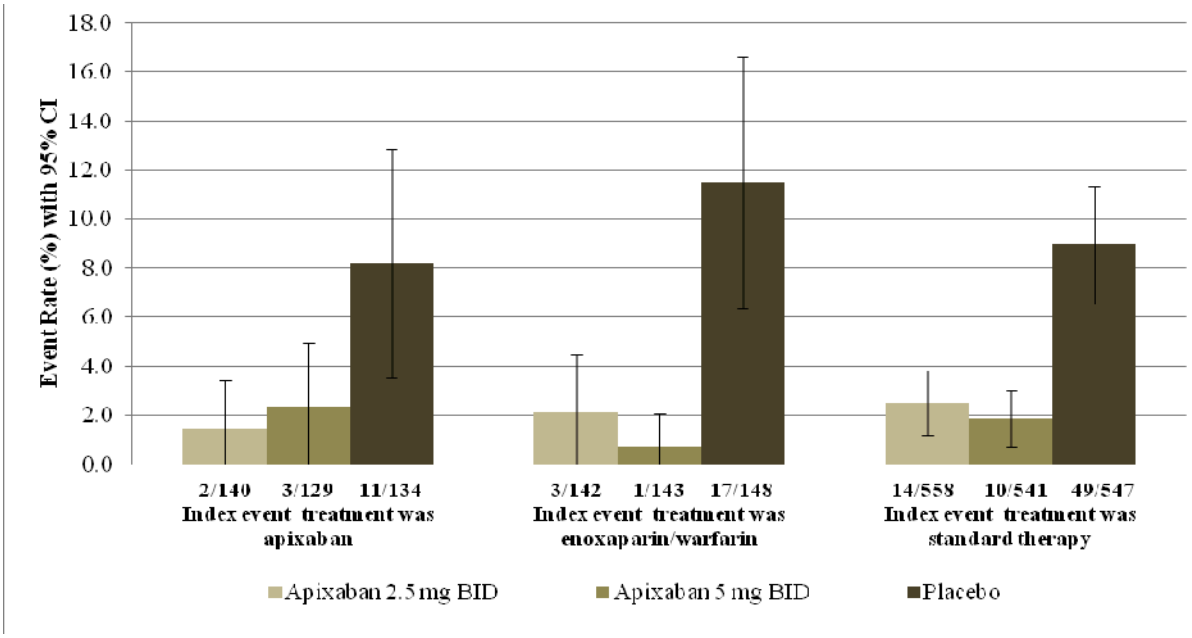
DVT 層および PE 層の有効性

DVT 層および PE 層での VTE 再発抑制に関する結果は，VTE／全死亡に関する全体の結果と一致した（Figure 19）。

無作為化前の抗凝固療法の違いによる VTE／全死亡に関する解析

CV185056 試験の被験者 836 例が CV185057 試験に参加（移行）した（Figure 2）。対象イベントに対する CV185057 試験での治療として，CV185056 試験でアピキサバンを投与されていた被験者数が CV185057 試験の全体と比べて少なく（403 例），この集団について無作為化前の抗凝固療法の違いについて結論を導くことはできなかった。しかし，Figure 18 に示すイベント発現割合から，対象イベントに対する前治療が，アピキサバンの VTE の再発抑制に影響する可能性は低いことが示唆された。治療と前治療との交互作用は，欠測した評価項目のデータを補完した場合（p=0.5325，SCE Table 7.1.1），補完しなかった場合（p=0.6725，Figure 18）のいずれにおいても有意ではなかった。

Figure 18.　欠測データを補完していない判定された VTE／全死亡の要約（対象となるイベントに対して行われた抗凝固療法別）：ランダム化集団（CV185057 試験）

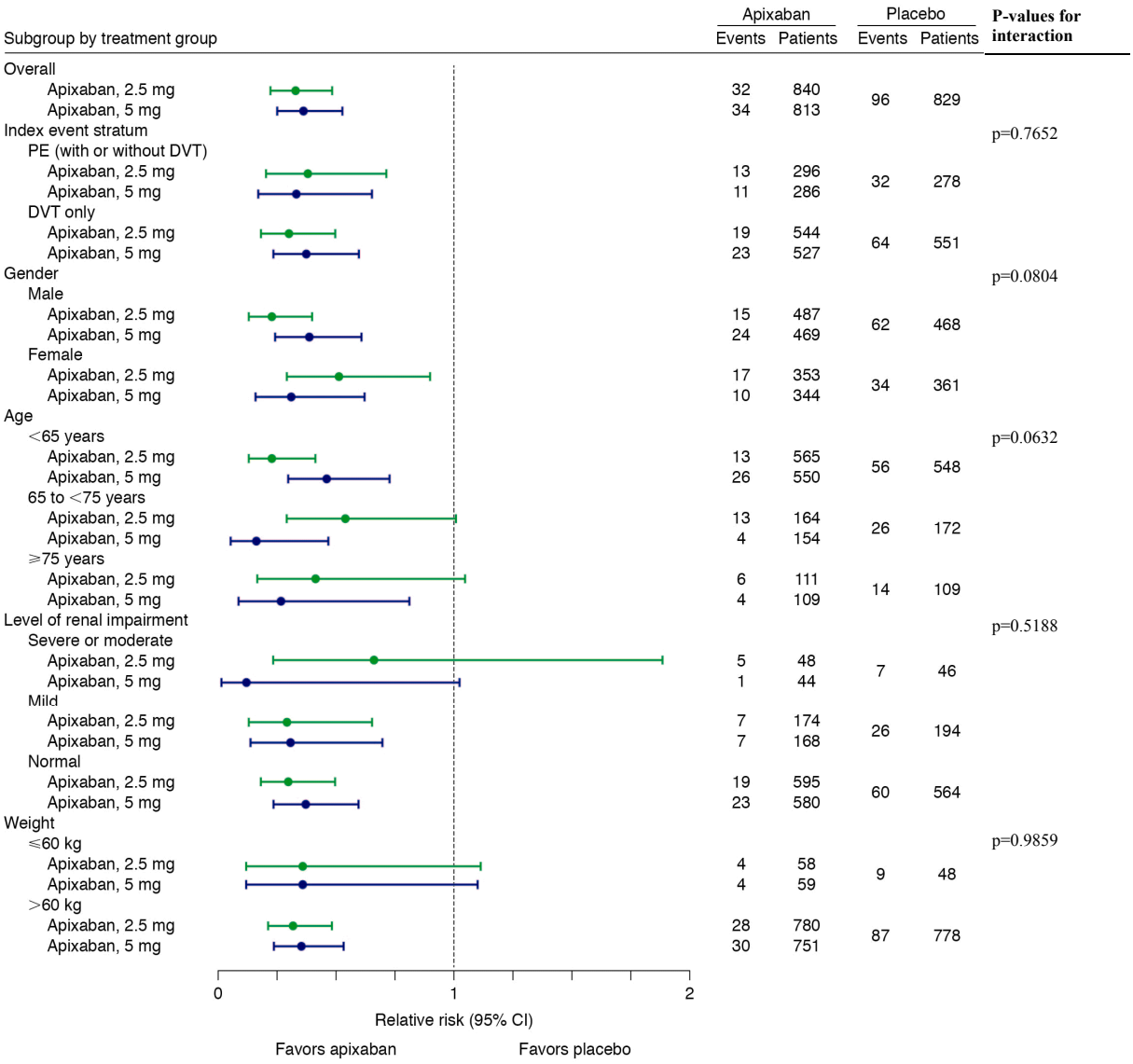


引用：SCE Table 7.1.2
治療および対象イベントに対する治療の交互作用に関する p 値=0.6725
各帯の下の数字は n/N
SCE=臨床的有効性，CI=信頼区間，n=イベント発現例数，N=各群の被験者数，BID=1 日 2 回

他の部分集団の有効性に関する結果

複数の部分集団を対象に VTE／全死亡に関する解析を行った。p 値が 0.10 未満の治療と部分集団の交互作用についてさらに検討したが，臨床的に重要な所見は認められなかった（CV185057 CSR 11.4 項）。複数の部分集団に関する結果を Figure 19 に示す。

Figure 19. 欠測データを補完した Intended Treatment Period に判定された VTE／全死亡に対する層別解析：ランダム化集団（CV185057 試験）



引用：SCE Figure 11
DVT=深部静脈血栓症，PE=肺塞栓症，CI=信頼区間，SCE=臨床的有効性

4.4. 国内第3相試験の有効性の結果（CV185160試験）

4.4.1. 有効性の評価項目

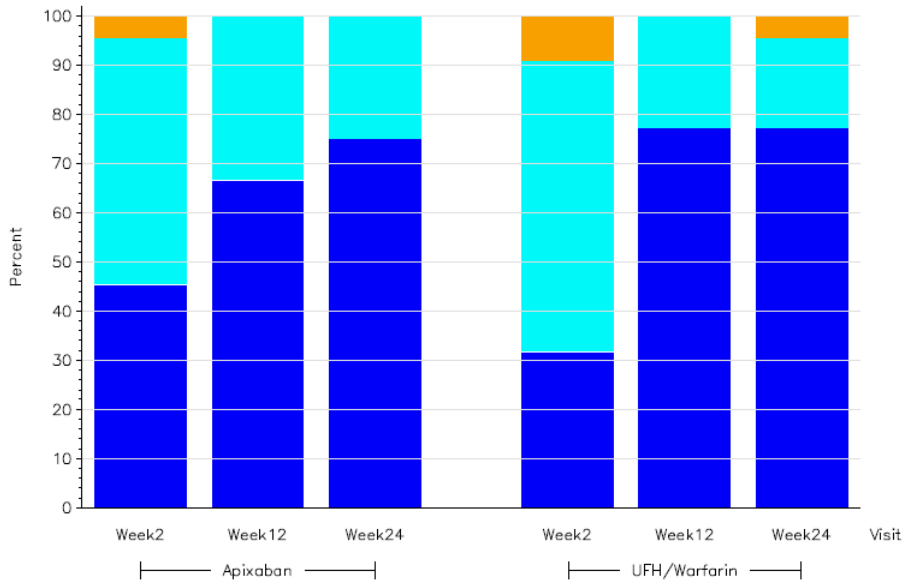
CV185160 試験の有効性の評価項目は VTE／VTE 関連死および血栓評価における悪化であった。Intended Treatment Period に VTE 関連死は認められなかった。VTE の再発はアピキサバン群では認められず，UFH／ワルファリン群では PE 患者の 1 例に認められた。本被験者（被験者番号 10011003）は 47 歳，体重 80.0 kg の女性であり，PE の再発が認められた。

ランダム化集団における血栓評価の結果を対象イベント別に Figure 20（DVT 層）および Figure 21（PE 層）に示した。DVT 層の血栓評価（CUS または CTV）で悪化と判定された被験者は，アピキサバン群では 2 週時の CUS 評価で 1 例（4.5%）のみであり，UFH／ワルファリン群では 2 週時，12 週時，24 週時（投与終了時）の CUS 評価でそれぞれ 2 例（9.1%），0 例および 1 例（4.5%）であった。PE 層の血栓評価（CTPA）で悪化と判定された被験者は，アピキサバン群では認められず，UFH／ワルファリン群で 24 週時（投与終了時）に 1 例（6.7%）認められた（2.7.3.3.2.4.1 項）。

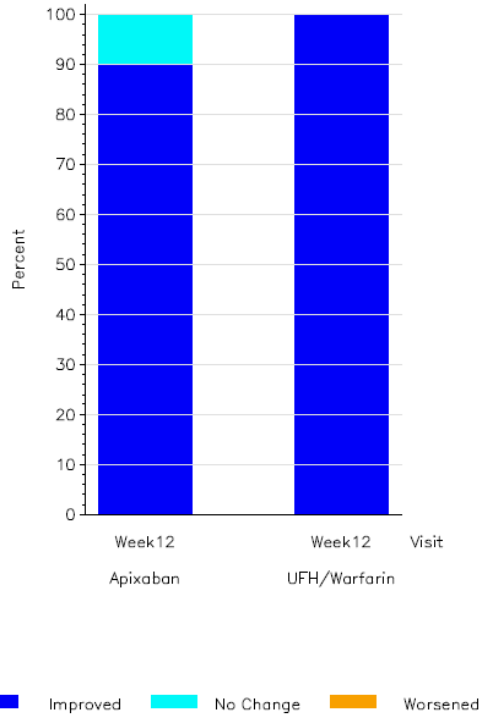
以上の結果から，血栓評価におけるアピキサバン群と UFH／ワルファリン群の結果に大きな違いはないことが示唆された。

Figure 20.　血栓評価の結果：ランダム化集団（DVT 層）（CV185160 試験）

CUS による評価



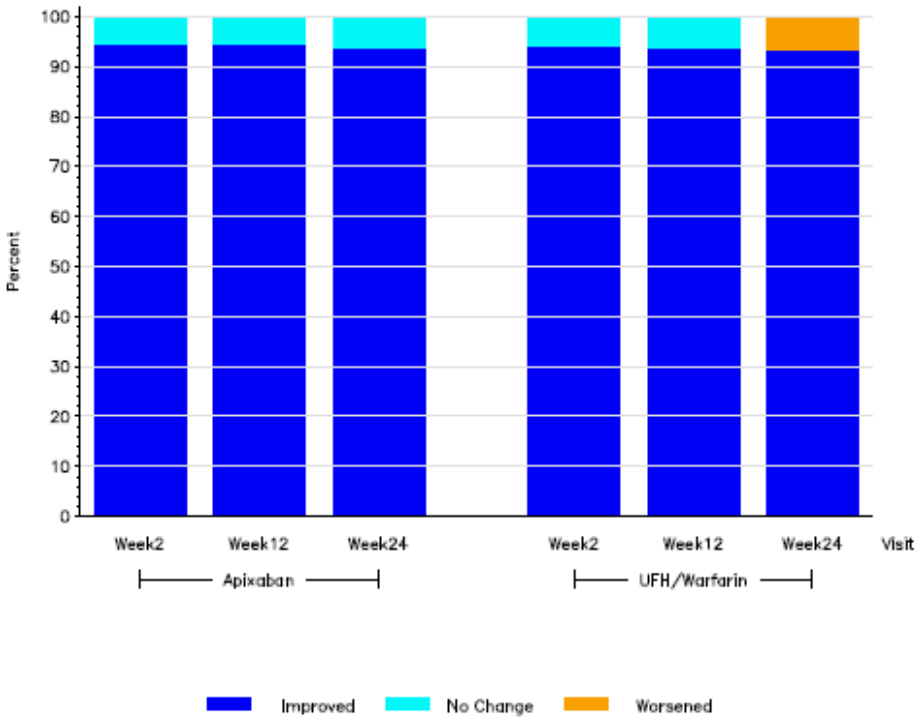
CTV による評価



引用：5.3.5.1.8 Additional Analyses in Study CV185160 CTD Figure 1.1
DVT=深部静脈血栓症，CUS=超音波（圧迫法）検査，CT=コンピュータ断層撮影，CTV=CT 静脈造影，UFH=未分画ヘパリン

Figure 21. 血栓評価の結果：ランダム化集団（PE 層）（CV185160 試験）

CTPA による評価



引用：5.3.5.1.8 Additional Analyses in Study CV185160 CTD Figure 1.2
PE=肺塞栓症，CT=コンピュータ断層撮影，CTPA=CT 肺動脈造影，UFH=未分画ヘパリン

4.4.2. アピキサバンの有効性に関するその他の重要な検討事項

DVT 層および PE 層の有効性

Intended Treatment Period に認められた VTE／VTE 関連死は，PE 患者の UFH／ワルファリン群の 1 例のみであった。DVT 患者に VTE／VTE 関連死は認められなかった。

血栓評価における悪化について，対象イベント別の部分集団解析の結果は Figure 20（DVT 層）および Figure 21（PE 層）に示した。DVT 層および PE 層のいずれにおいても，血栓評価におけるアピキサバン群と UFH／ワルファリン群の結果に大きな違いはみられなかった。

治験薬投与開始前の抗凝固療法の違いによる有効性

対象イベントに対して前治療が行われた被験者はアピキサバン群で 32 例，UFH／ワルファリン群で 40 例，対象イベントに対して前治療が行われなかった被験者はアピキサバン群で 8 例，UFH／ワルファリン群で 0 例であった。アピキサバン群では前治療の有無にかかわらず VTE／VTE 関連死は認められなかったことから，治験薬投与開始前の抗凝固療法の違いによるアピキサバンの有効性の違いはないものと考えられた。

他の部分集団の有効性に関する結果

ベースライン時に下大静脈フィルターを使用していた被験者および腎機能障害レベルが中等度［30 <CL_{cr} ≤ 50 mL/min］または重度（CL_{cr} ≤ 30 mL/min）の被験者に VTE／VTE 関連死はみられなかった。

4.5. 有効性の結論

有効性を裏付ける外国第 3 相試験の 2 試験の結果から，アピキサバンの DVT および PE の治療，およびその再発抑制に対する有効性が示された。また，国内第 3 相試験 CV185160 試験の結果は CV185056 試験の結果と一貫していた。

DVT または PE 治療に関する CV185056（AMPLIFY）試験：

- DVT／PE の治療として，アピキサバン10 mg BID 7日間の後，5 mg BID を6ヵ月間継続する群（アピキサバン群）の，エノキサパリン／ワルファリン群に対する非劣性［VTE/VTE 関連死のイベント発現割合（95% CI）: 0.0226（0.0169～0.0283）対0.0269（0.0208～0.0331），RR（95% CI）：0.8390（0.5965～1.1802），RD（95% CI）：-0.0044（-0.0128～0.0040），ともに非劣性の p<0.0001］が検証された。

- エノキサパリン／ワルファリンと比較したアピキサバンの有効性が DVT 層および PE 層の各層でも示され，DVT 層および PE 層ともに事前に規定した試験全体の非劣性基準を満たした。

- INR コントロールの程度が異なる全治験実施施設を通じて，アピキサバンの有効性プロファイルはエノキサパリン／ワルファリンよりも優れている。

- DVT の解剖学的部位および PE の血流欠損範囲について，広範囲の血栓が認められた被験者において，エノキサパリン／ワルファリンと比較したアピキサバンの有効性が示された。

- PP 集団において，エノキサパリン／ワルファリンと比較したアピキサバンの主解析の頑健性が示された。

- エノキサパリン／ワルファリンに無作為割り付けされた被験者におけるワルファリン投与中の INR の平均 TTR は60.9%であったことから，両投与群の相対的有効性を評価する上で公平な比較が可能であったことが示された。

- VTE 治療におけるアピキサバンの有効性は，部分集団全体でおおむね一致していた。

DVT および PE の再発抑制に関する CV185057（AMPLIFY-EXT）試験：

- VTE に対する6～12ヵ月間の抗凝固療法を終了した被験者において，アピキサバン2.5 mg BID［RR=0.3283（0.2225～0.4844）］および5 mg BID［RR=0.3615（0.2475～0.5281）］の有効性は，いずれもプラセボと比べて優越性が示された（いずれも p<0.0001）。

- VTE 再発抑制におけるアピキサバンの有効性は，部分集団全体でおおむね一致していた。

国内第 3 相 CV185160（AMPLIFY-J）試験：

- Intended Treatment Period に VTE 関連死は認められなかった。VTE の再発はアピキサバン群では認められず，UFH／ワルファリン群では PE 患者の1例に認められた。

- DVT 層および PE 層のいずれにおいても，アピキサバンの血栓評価の結果は UFH／ワルファリンと同様であった。

5. 安全性の概括評価

5.1. 非臨床試験に基づくアピキサバンの安全性

本申請ではアピキサバン 10 mg BID 7 日間の後，5 mg BID を経口投与することとしている。ICH ガイドラインおよび医薬品 GLP を遵守した各種非臨床試験（単回および反復経口投与毒性試験，*in vitro* および *in vivo* 遺伝毒性試験，がん原性試験，生殖発生毒性試験，*in vitro* 光毒性試験および安全性薬理試験）を実施し，アピキサバンの安全性を評価した。ヒトでのアピキサバンの血中半減期は短いことから，最初の 7 日間を 20 mg（10 mg BID）で投与した後，投与量を 10 mg（5 mg BID）に変更した数日以内に，アピキサバンの血中濃度は定常状態に達すると予想される。したがって，特記する場合を除き，安全域は 10 mg（5 mg BID）の臨床用量に基づいて算出した。

臨床用量 20 mg におけるヒト C_{max} の最大 16 倍に相当する曝露量で，ラットおよびイヌにおいて急性毒性は認められなかったことから，アピキサバンがヒトにおいて急性毒性を示す可能性は非常に低い。アピキサバンをラットに最大 600 mg/kg/日の用量で 6 ヵ月間，イヌに最大 100 mg/kg/日の用量で 1 年間投与したときの忍容性は良好であった。いずれの動物種においても標的器官毒性はみられず，主な変化はアピキサバンの薬理作用（FXa 阻害）によるものと考えられるプロトロンビン時間および APTT の延長であった。安全性薬理試験において，心血管系，中枢神経系および呼吸系への作用は認められなかった。いずれの反復投与毒性試験でも最高用量が無毒性量であり，そのときの AUC と長期 VTE 治療に対して推奨される臨床用量での定常状態における AUC との比は，ラットで最大 11 倍，イヌで最大 44 倍であった。

アピキサバンによる動物種に特有の毒性はみられず，肝毒性も認められなかった。長期 VTE 治療に対する推奨される臨床用量での AUC の最大 11 倍の曝露において，アピキサバンに遺伝毒性およびがん原性はないと結論した。また，光毒性も認められなかった。生殖発生毒性試験では，アピキサバン投与によるラットの生殖能への影響はみられず，マウス，ラット，ウサギに催奇形性は示されなかった。また，アピキサバンを投与したラット（F_0 母動物）の F_1 動物の生存および発育に影響はみられなかった。推奨される臨床用量での AUC の 14 倍以上の曝露において，F_1 雌動物の交尾率の低下およびそれに伴う妊娠率の低下がみられたが，施設背景値の下限をわずかに下回る程度であり，推奨される臨床用量での AUC の 4 倍の曝露では交尾率および妊娠率の変化は認められなかった。アピキサバンのヒトでの血中主代謝物である *O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体に対する安全性の検討結果からは，薬理作用を示さず，毒性が懸念される構造を有さないこと，およびイヌ 1 年間投与毒性試験の無毒性量でヒトに推奨される臨床用量と同様の曝露量が得られていることから，本代謝物が毒性を示す懸念はないと考えられた。

以上の結果から，VTE 治療に対するアピキサバンの臨床使用における安全性の懸念となる非臨床毒性所見はないと結論した。

5.2. 臨床薬理試験における安全性

2013 年 5 月 10 日時点までに実施された臨床薬理試験に登録された成人被験者計 1011 例に治験薬が投与され（アピキサバン投与 913 例），これら臨床薬理試験から得られたデータより安全性を評価した。全体として，臨床薬理試験で評価された用量範囲［最高 50 mg/日の経口単回投与と反復投与，最高 5 mg の静脈内（IV）単回投与］において，アピキサバンは安全でその忍容性は良好であり，最大耐用量は特定されなかった。いずれのアピキサバンの臨床薬理試験においても治験薬を投与された被験者に，アピキサバンに関連した重篤な有害事象，死亡，大出血の報告はなかった。アピキサバンを最高 50 mg QD の 3 日間投与では，プラセボ補正 QTc 間隔の延長は認められなかった。アピキサバン投与後，バイタルサイン（脈拍，呼吸数，坐位血圧，体温）に明らかな傾向を認めなかった。各試験の安全性情報（死亡，重篤な有害事象，有害事象，中止に至った有害事象）を CTD 2.7.6 個々の試験のまとめに示す。

5.3. 第 2 相試験および第 3 相試験での安全性評価方法

出血は，すべての抗血栓薬で安全性における主要な懸念事項となっている。Xa 因子阻害剤のクラス効果（抗凝固作用）以外に特徴的な作用は知られていない。特に，アピキサバンまたはリバーロキサバンなどの他の既承認の薬剤における臨床試験で，Xa 因子阻害剤による肝機能検査値異常の発現率上昇も報告されていない[21, 23, 28]。

アピキサバンには安全性に関して大規模なデータがある。アピキサバン臨床開発プログラムの様々な適応に対する，完了または実施中の第 2 相および第 3 相試験（2.7.4.1.1 項），16 試験から，アピキサバンまたは対照薬が投与された 60,000 例を超える被験者による安全性情報が利用可能である。なお，アピキサバンは，非弁膜症性心房細動患者における脳卒中および全身性塞栓症の発症抑制を適応として承認されている。また，膝関節および股関節置換術後の VTE 発症抑制を適応として数ヵ国で承認されている（本邦では未承認）。

本申請では，外国第 3 相試験 2 試験（CV185056 および CV185057 試験），外国第 2 相試験 1 試験（CV185017 試験）および国内第 3 相試験 1 試験（CV185160 試験）を主な安全性評価の対象とし，それらのデータを提示した。

5.3.1. 安全性モニタリング

VTE 治療を目的とした外国における第 2 相および第 3 相試験では，安全性主要評価は，判定された出血イベント（ICAC で判定したもの）を用いて行った。国内第 3 相 CV185160 試験の安全性主要評価でも，同様に判定された出血イベント［イベント判定委員会（CEC）で判定したもの］を用いた。Table 1 に安全性の評価項目の一覧を示した。出血の疑いがあるすべてのイベントは，ICAC により盲検下で判定された。判定された大出血［国際血栓止血学会会議による出血基準（International Society on Thrombosis and Hemostasis：ISTH）ガイドラインの定義を採用］を外国第 3 相の 2 試験における安全性の主要評価項目とした。国内第 3 相 CV185160 試験の安全性主要評価項目は，Treatment Period の ISTH 基準による大出血および CRNM の複合評価（大出血／CRNM）の発現割合であった。

他の安全性評価項目は，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，出血関連の有害事象，肝機能検査（LFT）上昇関連の有害事象，LFT 上昇および血小板減少などの臨床検査値異常，特に注目すべき有害事象［血小板減少症，MI および脳卒中］，注目すべき神経学的有害事象［膝関節置換術に対するアピキサバン第 2 相試験（CV185010 試験）において，筋萎縮性側索硬化症（ALS）およびギラン・バレー症候群（GBS）が各 1 例報告されたことから，神経学的有害事象に対しての監視を強化した］であった。

有害事象の収集・報告方法はすべての試験で同様であり，外国試験では独立した DSMB が盲検解除下で監視した。出血イベント，血小板減少症，MI，脳卒中および死亡は，有効性の対象イベントの判定責任を負う ICAC が盲検下で判定した。国内第 3 相 CV185160 試験は，CEC がイベント判定を行い，その判定結果も含めて独立データモニタリング委員会（DMC）が安全性を監視した。

CV185056 試験および CV185057 試験において，死亡は，治験薬投与集団に対する安全性の評価項目［Treatment Period（治験薬の初回投与から最終投与後 30 日まで）において治験責任医師が転帰を死亡と報告した事象］としたが，全死亡［Intended Treatment Period（治験薬の投与有無に関わらず，無作為化後から予定した治験薬投与期間の終了まで）に発現した死亡］は有効性の副次評価項目とした。有効性に関する詳細は 4.2 項および 4.3 項に記載した。国内第 3 相試験 CV185160 試験では，VTE 関連死の発現割合は有効性の評価項目であり，詳細は 4.4 項に記載した。CV185017 試験での死亡は，安全性評価項目としてのみ評価された。

CV185056 試験において割り付けられた治験薬による治療を受けていない被験者では，安全性に関してリスクが生じる可能性があるため，投与過誤を安全性リスクとして判定し，以下のように対処した。最初に，被験者が確実に正しい治療を受けるよう複数の確認を実施した。治験依頼者は投与過誤がわかり次第直ちに通知を受け，被験者の安全を確保するため適切なスタッフと緊密に協力し，対応した。このシステムは治験実施中に継続的に改良し，試験での投与過誤率は非常に低かった［IVRS による割付け 54,720 キット中 37 件（0.07%）］。

5.3.2. 安全性解析

各試験で統計解析計画書を盲検解除前に作成したが，非盲検試験の国内第 3 相試験 CV185160 試験ではデータベース固定前に作成した。臨床的安全性（SCS）の外国試験データに関する安全性統計解析計画書は SCS Appendix 2 に示した。

対象集団

外国試験の安全性の結果は，盲検下で治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者（治験薬投与集団）を対象とした。また，国内第 3 相試験 CV185160 試験についても治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者（治験薬投与集団）を対象とした。

外国 3 試験（CV185017，CV185056 および CV185057 試験）の安全性データは被験者の対象集団および試験デザインがそれぞれで異なるため併合は行わなかった。しかしながら，肝臓に対する安全性および神経学的安全性のような発現の少ないイベントを検出するために，3 試験のデータを併合して解析した。なお，これら 3 試験のいずれの対照薬も肝機能検査値および神経学的有害

事象に対する重大な作用はないことが知られている。国内第 3 相試験 CV185160 試験（非盲検）は外国試験との併合解析は実施せず，個別に安全性データを提示した。

安全性解析に対する統計的検討

CV185056 試験では，Figure 5 に示したように，階層的仮説検定に「大出血での優越性」および「大出血／CRNM での優越性」を含めた。事前に規定した階層的仮説検定における評価項目以外の評価項目に対する p 値は，記述的に提示し，多重性の調整は行わなかった。記述的統計量として，イベント発現割合，RR，RD の点推定と CI を提示した。大出血，CRNM，大出血／CRNM，小出血および全出血について再出血のハザード比（HR）を算出した。

アピキサバンまたは他の抗凝固療法の治療歴に基づく臨床上注目すべき事象

アピキサバンの臨床プログラムで蓄積された経験および同じクラスの薬剤での治療経験に基づいて，MI，非出血性脳卒中，血小板減少症，LFT 上昇に関連する有害事象および注目すべき神経学的有害事象（ALS および GBS）を特に臨床上注目すべき事象として規定した。ICAC は治験責任医師が報告したすべての MI，脳卒中および血小板減少症を判定した。

- 神経学的な安全性

神経学的有害事象の監視強化を実施するとともに，治験依頼者は神経学的有害事象に関する ICH 国際医薬用語集（MedDRA）基本語を用いた一覧表を作成し，神経学的有害事象が疑われる被験者の特定を行った。詳細は SCS Appendix 5 に記載した。

- 肝臓に対する安全性

アピキサバンの肝臓に対する安全性の監視を強化し，臨床検査結果および肝臓に関連する有害事象の両方を含む包括的な安全性評価を実施した。事前に規定した肝機能検査値異常に該当した症例は，独立した肝臓専門医が盲検下で評価した。

- MI および非出血性脳卒中

投与期間中および治験薬投与中止後 30 日後までの発現割合について検討した。

治験薬投与中止後の安全性に関連する臨床的に重要なイベント

Table 10 に示すように CV185056 試験および CV185057 試験において，治験薬投与を終了し，別の抗凝固薬投与を開始しなかった被験者を対象に，VTE 関連死，CV 関連死，非 VTE／CV 関連死，非致死性 DVT，非致死性 PE，血小板減少症，MI および非出血性脳卒中について検討を行った。

Table 10. 治験薬投与中止後に発現した臨床的に重要なイベントの解析対象集団（CV185056 試験および CV185057 試験）

解析対象集団	対象被験者
CV185056 試験	
アピキサバンを投与され，早期に中止	アピキサバンが投与され，早期に治験薬投与を中止し，別の抗凝固薬を開始しなかった被験者
アピキサバンを投与され，試験を完了	アピキサバンが投与された試験を完了し，別の抗凝固薬を開始しなかった被験者 CV185056 試験でアピキサバン投与を完了し，CV185057 試験に登録され，別の抗凝固薬を開始しなかった（プラセボ群）被験者
エノキサパリン／ワルファリンを投与され，早期に中止	ワルファリンが投与され，早期に試験薬を中止し，別の抗凝固薬を開始しなかった被験者
エノキサパリン／ワルファリンを投与され，試験を完了	ワルファリンが投与された試験を完了し，別の抗凝固薬を開始しなかった被験者 CV185056 試験でワルファリン投与を完了し，CV185057 試験に登録され，別の抗凝固薬を開始しなかった（プラセボ群）被験者
CV185057 試験	
治験薬を投与され，早期に中止	アピキサバン 2.5 mg，アピキサバン 5 mg またはプラセボ（異なる 3 群）が投与され，早期に治験薬投与を中止し，別の抗凝固薬を開始しなかった被験者
治験薬を投与され，試験を完了	アピキサバン 2.5 mg，アピキサバン 5 mg またはプラセボ（異なる 3 群）投与を完了し，完了後別の抗凝固薬を開始しなかった被験者

引用：2.7.4.2.1.5.5 項

5.3.3. 安全性評価項目

安全性評価項目の定義を 2.7.4.1.1.3 項に要約する。これらの評価項目は，他のアピキサバンの試験や他の Xa 因子阻害薬の試験で用いられた評価項目とした[32,33,34,35,36,37,38]。

CV185056 試験および CV185057 試験における安全性評価項目を以下に示す。

- 主要評価項目
  - 判定された大出血（ISTH ガイドラインの基準を採用）
- 副次評価項目
  - 判定された大出血および CRNM の複合評価項目（大出血／CRNM）
  - CRNM
  - 小出血
  - 全出血

出血が疑われる全イベントを判定し，臨床的に明らかな急性出血イベントは大出血，CRNM または小出血のいずれかに判定した。臨床的に明らかな急性出血の定義（新たに発現した肉眼的出血，または出血を示唆する徴候が画像診断により確認できたもの）にイベントが該当しない場合は，「出血なし」とした。

国内第 3 相試験 CV185160 試験における評価項目は Treatment Period に発現した以下のイベントの発現割合であった。

主要評価項目：

- ISTH 基準による大出血／CRNM

副次評価項目：

- ISTH 基準での大出血
- 全出血（大出血，CRNM，小出血）

5.4. 安全性の結果

各試験の人口統計学的特性については 2.7.4.1.3 項に示す。

5.4.1. VTE 治療を目的とした第 2 相および第 3 相試験での曝露

外国試験において，CV185017 試験で計 385 例，CV185056 試験で計 2676 例，CV185057 試験で計 1651 例にアピキサバンが投与された。CV185057 試験の 1651 例中 269 例が CV185056 試験でもアピキサバンを投与された（Figure 2）。国内第 3 相試験 CV185160 試験では 40 例がアピキサバンを投与された。

Table 11.　曝露日数：治験薬投与集団（CV185017，CV185056，CV185057 および CV185160 試験）

	アピキサバン				エノキサパリン／ワルファリン	LMWH/VKA	プラセボ	UFH／ワルファリン
	2.5 mg BID	5 mg BID	10 mg BID	20 mg QD				
CV185017 試験 (N)	-	128	133	124	-	126	-	-
平均日数 (SD)	-	81 (21.0)	82 (19.9)	77 (25.4)	-	82 (18.9)	-	-
CV185056 試験 (N)	-	2676	-a-	-	2689	-	-	-
平均日数 (SD)	-	154.2 (43.63)	-	-	152.2 (47.22)	-	-	-
CV185057 試験 (N)	840	811	-	-	-	-	826	-
平均日数 (SD)	332.2 (84.35)	328.4 (87.86)	-	-	-	-	311.7 (103.9)	-
CV185160 試験 (N)	-	40	-a-	-	-	-	-	39
平均日数 (SD)	-	163.2 (28.03)	-	-	-	-	-	162.2 (25.56)
合計 (N)	840	3655	133	124	2689	126	826	39

引用：5.3.5.1.4 CV185017 CSR Table 6.1A, 5.3.5.1.1 CV185056 CSR Table 14.4.1.1.1, 5.3.5.1.2 CV185057 CSR Table 14.4.1.1.1, 5.3.5.1.3 CV185160 CSR Table 14.4.1.1

a. CV185056 および CV185160 試験で最初の 7 日間に 10 mg BID を受けた被験者は 5 mg BID 群とした。

N=被験者数，SD=標準偏差，BID=1 日 2 回，QD=1 日 1 回，LMWH=低分子ヘパリン，VKA=ビタミン K 拮抗薬，UFH=未分画ヘパリン，CSR=総括報告書

5.4.2. VTE 治療を目的とした第 2 相および第 3 相試験における有害事象，死亡，重篤な有害事象および中止に至った有害事象

因果関係を問わない有害事象，死亡，重篤な有害事象および有害事象による中止の発現割合の解析において，現時点までに得られている安全性に対し，新たな懸念事項は認められなかった（2.7.4.2.1 項）。

CV185017 試験において，アピキサバン群を併合した際に比較的よくみられた有害事象（MedDRA 基本語）は，頭痛（8.1%），四肢痛（4.9%）および下痢（4.2%）であった（2.7.4.2.1.1.2.1.1 項）。CV185056 試験および CV185057 試験の Treatment Period において，いずれかの投与群で 5%を超える被験者に認められた有害事象を Table 12 に示す。CV185056 試験で報告された有害事象は，頭痛および鼻出血であった。DVT および PE を層別した場合も結果はおおむね一致していた。CV185057 試験で報告された有害事象は，深部静脈血栓症，四肢痛，背部痛および頭痛であった。DVT および PE を層別した場合も結果はおおむね一致していた。

CV185160 試験の Treatment Period において比較的よくみられた有害事象（いずれかの投与群で 10%以上）は，便秘，発熱，膀胱炎，鼻咽頭炎，挫傷，転倒，不眠症，接触性皮膚炎および皮下出血であった（Table 13）。DVT および PE を層別した場合も結果はおおむね一致していた。

Table 12. Treatment Period において，いずれかの投与群で 5%を超える被験者に認められた有害事象：治験薬投与集団（CV185056 試験および CV185057 試験）

有害事象（基本語）	アピキサバン群		エノキサパリン／ワルファリン群
CV185056 試験	**N=2676**		**N=2689**
頭痛	169 (6.3)		168 (6.2)
鼻出血	77 (2.9)		146 (5.4)
CV185057 試験	**アピキサバン 2.5 mg BID N=840**	**アピキサバン 5 mg BID N=811**	**プラセボ N=826**
深部静脈血栓症	15 (1.8)	17 (2.1)	61 (7.4)
四肢痛	43 (5.1)	52 (6.4)	54 (6.5)
背部痛	27 (3.2)	45 (5.5)	24 (2.9)
頭痛	44 (5.2)	42 (5.2)	42 (5.1)

引用：SCS Table 4.13.1.1 および 4.13.1.2
BID=1 日 2 回，MedDRA=medical dictionary for regulatory activities，N=被験者数，SCS=臨床的安全性
MedDRA 15.1 版

Table 13. Treatment Period においていずれかの投与群で 10%（4 例）以上の被験者に発現した発現した因果関係を問わない有害事象：治験薬投与集団（CV185160 試験）

器官別大分類 基本語	アピキサバン (N=40)	UFH／ワルファリン (N=39)
有害事象発現例数（%）	34 (85.0)	37 (94.9)
胃腸障害	8 (20.0)	15 (38.5)
便秘	5 (12.5)	7 (17.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (12.5)	9 (23.1)
発熱	4 (10.0)	4 (10.3)
感染症および寄生虫症	12 (30.0)	15 (38.5)
膀胱炎	1 (2.5)	4 (10.3)
鼻咽頭炎	5 (12.5)	4 (10.3)
傷害，中毒および処置合併症	8 (20.0)	8 (20.5)
挫傷	2 (5.0)	4 (10.3)
転倒	4 (10.0)	4 (10.3)
精神障害	5 (12.5)	6 (15.4)
不眠症	4 (10.0)	4 (10.3)
皮膚および皮下組織障害	9 (22.5)	11 (28.2)
接触性皮膚炎	3 (7.5)	5 (12.8)
皮下出血	1 (2.5)	4 (10.3)

引用：5.3.5.1.3 CV185160 CSR Table 14.3.1.2.2.1
UFH=未分画ヘパリン，N=被験者数，CSR=総括報告書
MedDRA 17.0 版

外国第 3 相試験では，全死亡は有効性解析対象集団に対する有効性の副次評価項目であった（Figure 9 および Figure 17）。CV185056 試験および CV185057 試験における全死亡の割合は低く，投与群間で同程度であった。CV185017 試験での死亡は安全性の評価項目としてのみ評価した（2.7.4.2.1.2.1 項）。国内第 3 相試験 CV185160 試験では，VTE 関連死は有効性の評価項目であった。CV185160 試験ではアピキサバン群，UFH／ワルファリン群ともに VTE 関連死の報告はなかった（4.4 項）。

報告された重篤な有害事象からは，現時点までに得られている安全性に対し，新たな懸念事項は認められなかった。

有害事象による中止割合は，CV185017 試験および CV185056 試験の投与群間で同程度であった。CV185017 試験での有害事象による中止割合は，アピキサバン 5 mg BID 群で 7.0%，アピキサバン 10 mg BID 群で 4.5%，アピキサバン 20 mg QD 群で 8.9%，LMWH／VKA 群で 4.0%であった。CV185056 試験での有害事象による中止割合は，アピキサバン群で 6.1%（出血関連の事象によるもの 0.7%），エノキサパリン／ワルファリン群で 7.4%（出血関連の事象によるもの 1.7%）であった。

CV185057 試験では，有害事象による中止割合はアピキサバン 2.5 mg BID 群で 8.0%，およびアピキサバン 5 mg BID 群で 7.5%であったのに対し，プラセボ群では 16.2%であった。プラセボ群で中止割合が高かったのは，DVT および PE の再発が主な原因であり，アピキサバンが有効性で優越性を示したこと，および抗凝固薬が投与されない被験者に VTE の発現割合が高かったことと一致していた。

CV185160 試験では，有害事象による投与中止例はアピキサバン群では認められず，UFH／ワルファリン群では 10.3%（4 例）に認められた（2.7.4.2.1.4.2.4 項）。

5.4.3. 第 2 相および第 3 相 VTE 治療試験における判定された出血イベント

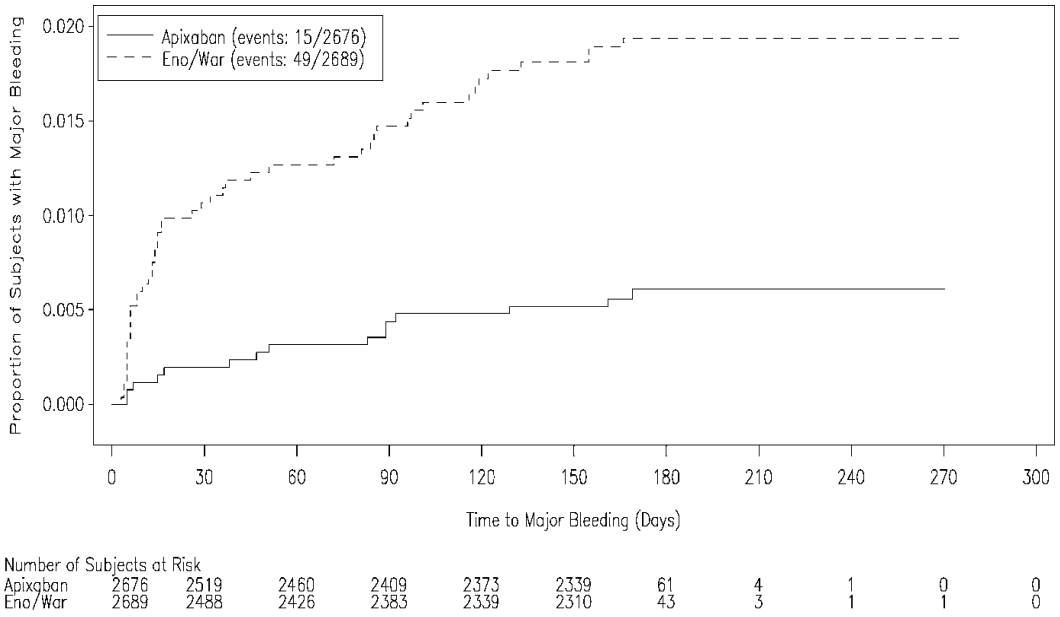
あらゆる抗凝固薬と同様に，アピキサバンの試験における安全性の主な懸念事項は出血である。ICAC あるいは CEC が判定した出血の評価項目について解析を実施した。治験責任医師が報告した出血関連の有害事象を用いて，判定を要するイベントを特定した。すべての出血イベントについては 2.7.4.2.1.4.1 項で考察する。

5.4.3.1. 判定された出血（CV185056 試験）

6 ヵ月間の Treatment Period における出血（CV185056 試験）

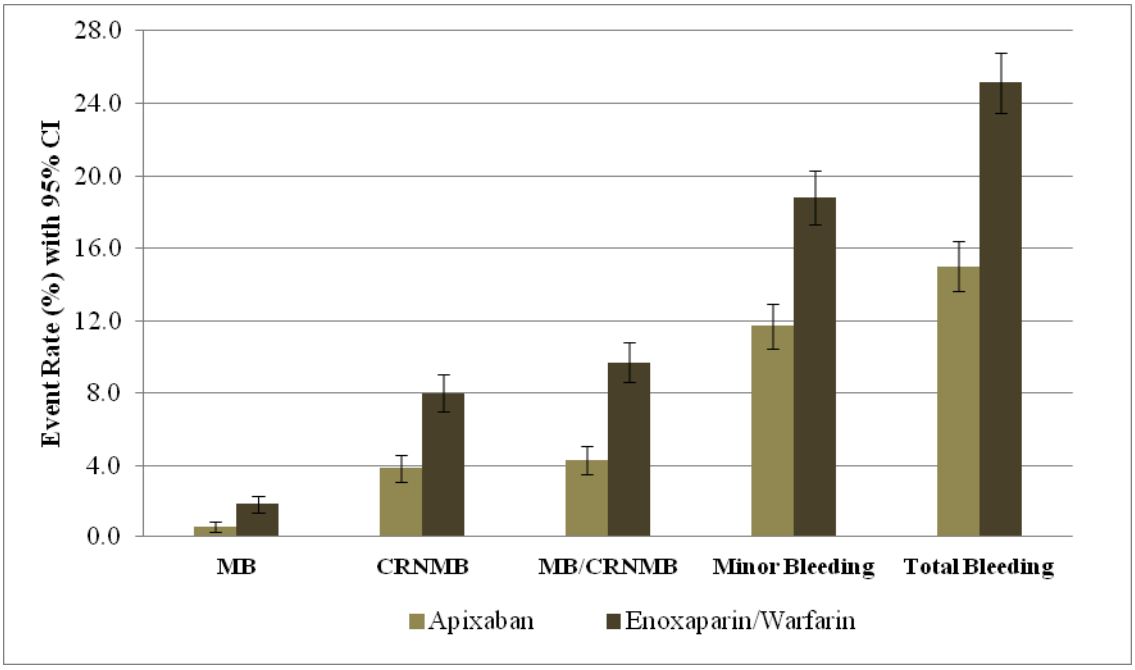
Figure 5 に示した階層的仮説検定に従い，RR および RD の両方に基づいた VTE／VTE 関連死についての非劣性が検証された後に，大出血に対する優越性を検証した。大出血は，アピキサバン群でエノキサパリン／ワルファリン群と比べて 69%低下した（優越性に関して p 値<0.0001）（Figure 22，Table 14）。有効性の主要評価項目について優越性が示されなかったため，大出血および CRNM の複合評価項目（大出血／CRNM）についての優越性は検定されなかった。CV185056 試験における出血に関する評価項目の要約を Figure 23 および Table 14 に示す。名目上の p 値に基づくと，アピキサバンではエノキサパリン／ワルファリンに比べて，大出血／CRNM，CRNM，小出血，全出血において統計的に有意に出血の発現割合が低下した。

Figure 22.　Treatment Period において判定された大出血の Kaplan-Meier 曲線：治験薬投与集団（CV185056 試験）



引用：5.3.5.1.1 CV185056 CSR Figure 14.2.4.1
Eno=エノキサパリン，War=ワルファリン，CSR=総括報告書

Figure 23.　判定された出血に関する評価項目の要約：治験薬投与集団（CV185056 試験）



引用：5.3.5.1.1 CV185056 CSR Table 14.2.4.1
MB=大出血，CRNM=臨床的に重要な非大出血，CI=信頼区間，CSR=総括報告書

Table 14. Treatment Period において発現した判定された出血に関する評価項目の要約：治験薬投与集団（CV185056 試験）

	アピキサバン N=2676	エノキサパリン／ワルファリン N=2689
大出血 (n)	15	49
リスク差 (95% CI)	-0.0113 (-0.0170, -0.0056)	--
優越性の p 値	<0.0001	--
大出血／CRNM (n)	115	261
リスク差 (95% CI)	-0.0499 (-0.0632, -0.0366)	--
p 値 [a]	<0.0001	--
CRNM (n)	103	215
リスク差 (95% CI)	-0.0382 (-0.0506, -0.0259)	--
p 値 [a]	<0.0001	--
小出血(n)	313	505
リスク差 (95% CI)	-0.0651 (-0.0835, -0.0468)	--
p 値 [a]	<0.0001	--
全出血(n)	402	676
リスク差 (95% CI)	-0.0950 (-0.1157, -0.0744)	--
p 値 [a]	<0.0001	--

引用：SCS Table 4.11.1.1.1
全出血とは大出血，CRNM または小出血のいずれかの出血である。
CI=信頼区間, n=評価項目のイベントを発現した被験者数, N=各群の被験者数, CRNM=臨床的に重要な非大出血, SCS=臨床的安全性
a. 名目上の p 値

Treatment Period における判定された出血の部位（CV185056 試験）

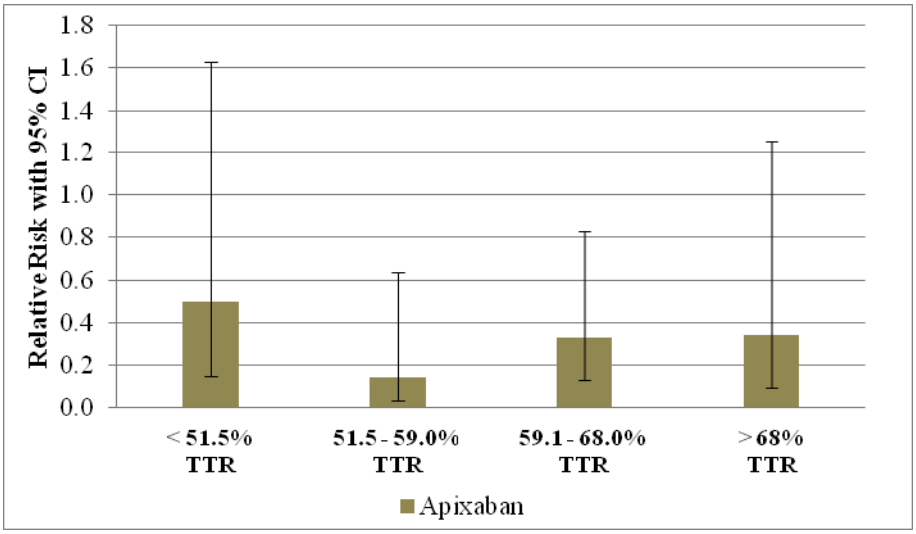
すべての出血イベントの部位の判定は ICAC が行った。解剖学的部位による出血の要約を CV185056 CSR Table 14.2.4.1.1 に示した。これらのデータから以下の結果が示された。

- アピキサバン群およびエノキサパリン／ワルファリン群で出血イベントの解剖学的部位の分布は同様であった。
- すべての解剖学的部位に関して，重要部位における判定された大出血の発現割合は，アピキサバン群の方がエノキサパリン／ワルファリン群よりも低かった。
- 消化管（胃腸管および直腸の出血と定義）出血などのあらゆる解剖学的部位での判定された大出血の発現割合は，アピキサバン群の方がエノキサパリン／ワルファリン群よりも低いか，または両群間で同程度であった。
- あらゆる解剖学的部位（消化管など）での CRNM および小出血の発現割合は，子宮内での小出血（アピキサバン群 24 例，エノキサパリン／ワルファリン群 15 例）を除き，アピキサバン群の方がエノキサパリン／ワルファリン群よりも低いか，または両群間で同程度であった。

INR コントロール別の出血（CV185056 試験）

施設 TTR の四分位に基づく解析により，TTR の四分位点の範囲を問わず，アピキサバンではエノキサパリン／ワルファリンに比べて大出血のリスクの低下が示された（Figure 24）。

Figure 24. 施設別 TTR の四分位に基づく解析によるアピキサバンのエノキサパリン／ワルファリンに対する大出血の相対リスク：治験薬投与集団（CV185056 試験）



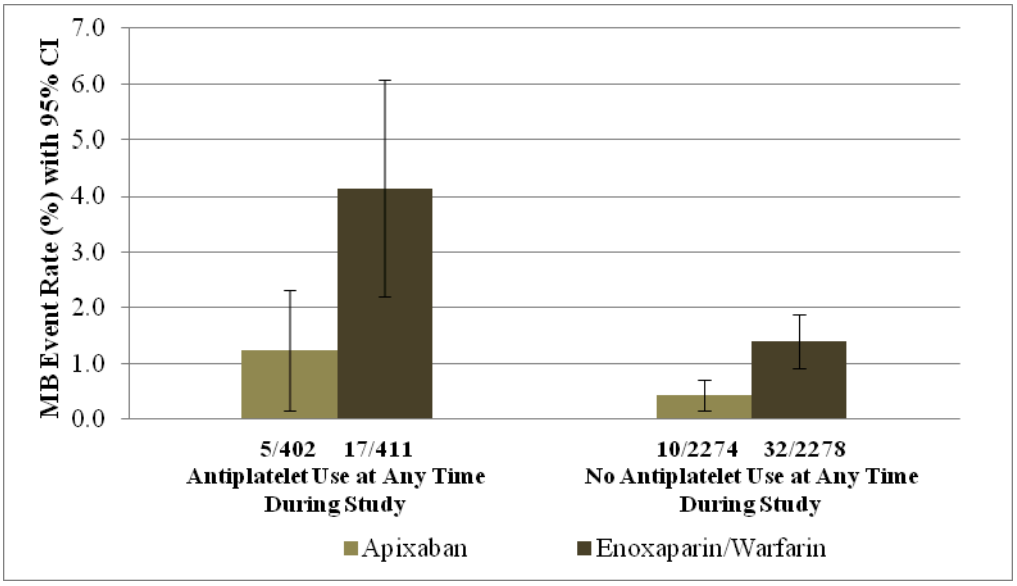
引用：5.3.5.1.1 CV185056 CSR Table 14.2.4.2.13
治療と対象イベントの治療の交互作用に関する p 値=0.6468
TTR= INR が治療目標範囲に入っている期間の割合，CI=信頼区間，CSR=総括報告書

抗血小板薬の併用投与に関する出血（CV185056 試験）

試験期間中のいずれかの時点で抗血小板薬を併用（SCS Appendix 4 に定義）した被験者を対象に，判定された大出血（発現時期を問わない）について評価した。抗血小板薬の併用状況は投与群間で同程度であった。抗血小板薬が併用されていた被験者の大多数にはアセチルサリチル酸が投与されていた。

アピキサバン群およびエノキサパリン／ワルファリン群の両群において，試験期間中のいずれかの時点で抗血小板薬を併用した被験者で大出血イベントの発現割合が上昇した（Figure 25）。大出血についてエノキサパリン／ワルファリンに対するアピキサバンの RR は，抗血小板薬を併用した被験者で 0.30, 抗血小板薬を併用していない被験者で 0.31 であった（SCS Table 4.11.2.4.11）。したがって，抗血小板薬の併用を問わず，アピキサバンの出血イベントの発現割合はエノキサパリン／ワルファリンに対して一貫して低かった。

Figure 25. Treatment Period における抗血小板薬併用投与有無別の判定された大出血イベント発現割合：治験薬投与集団（CV185056 試験）

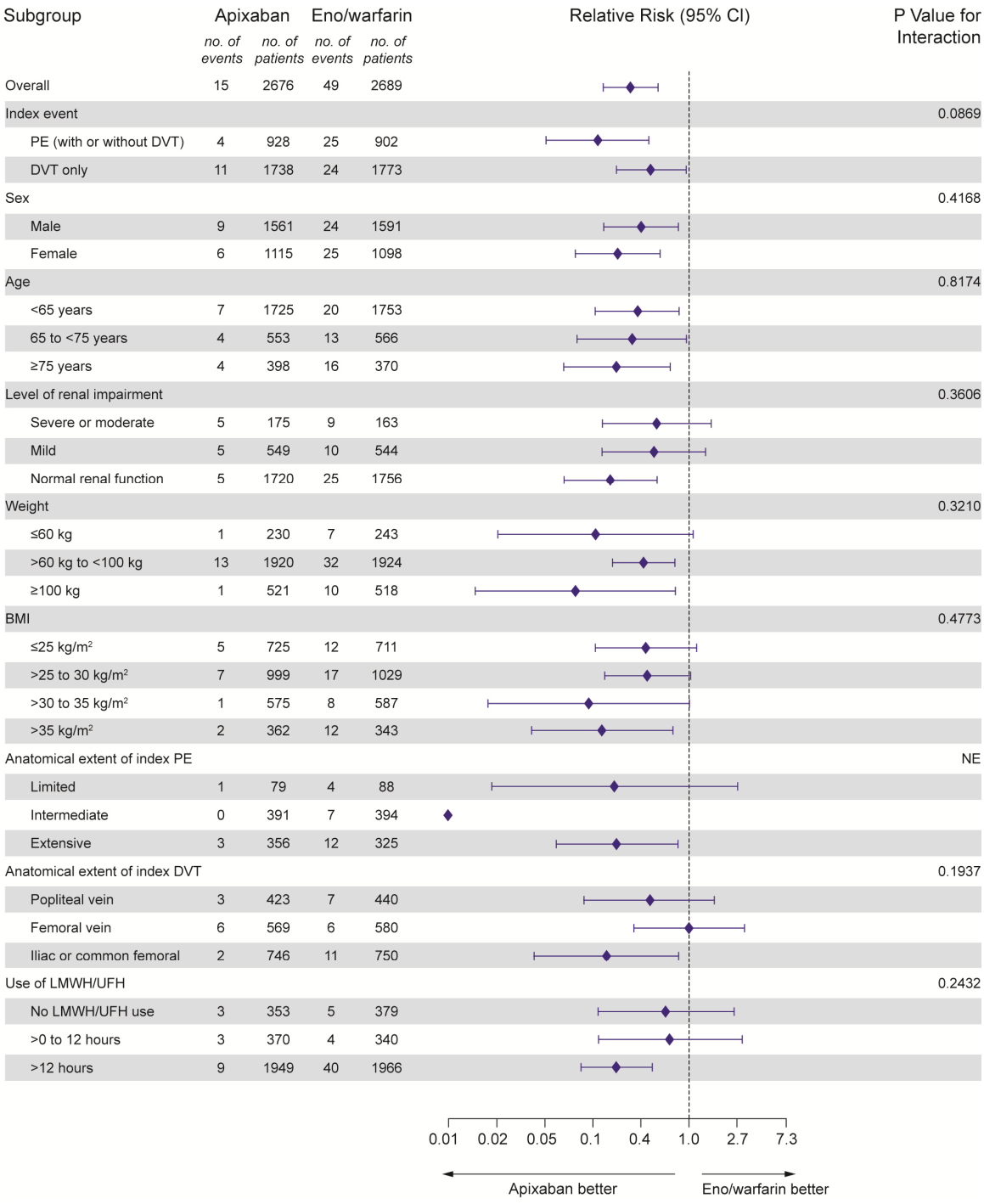


引用：SCS Table 4.11.2.4.11.
治療と対象イベントの治療の交互作用に関する p 値=0.9238
各帯の下の数字は n/N
SCS=臨床的安全性，CI=信頼区間，MB=大出血，N=各群の被験者数

部分集団における出血（CV185056 試験）

大出血に関する部分集団解析の結果，エノキサパリン／ワルファリン群に比べてアピキサバン群の大出血のリスクは小さく（Figure 26），部分集団の交互作用に関する p 値は 0.05 以上であった。

Figure 26. Treatment Period において判定された大出血に対する層別解析：治験薬投与集団（CV185056 試験）



引用：2.7.4 項 Figure 12
BMI=body mass index，CI=信頼区間，DVT=深部静脈血栓症，Eno=エノキサパリン，LMWH=低分子ヘパリン，PE=肺塞栓症，UFH=未分画ヘパリン

5.4.3.2. 判定された出血（CV185057 試験）

12 ヵ月間の Treatment Period における出血（CV185057 試験）

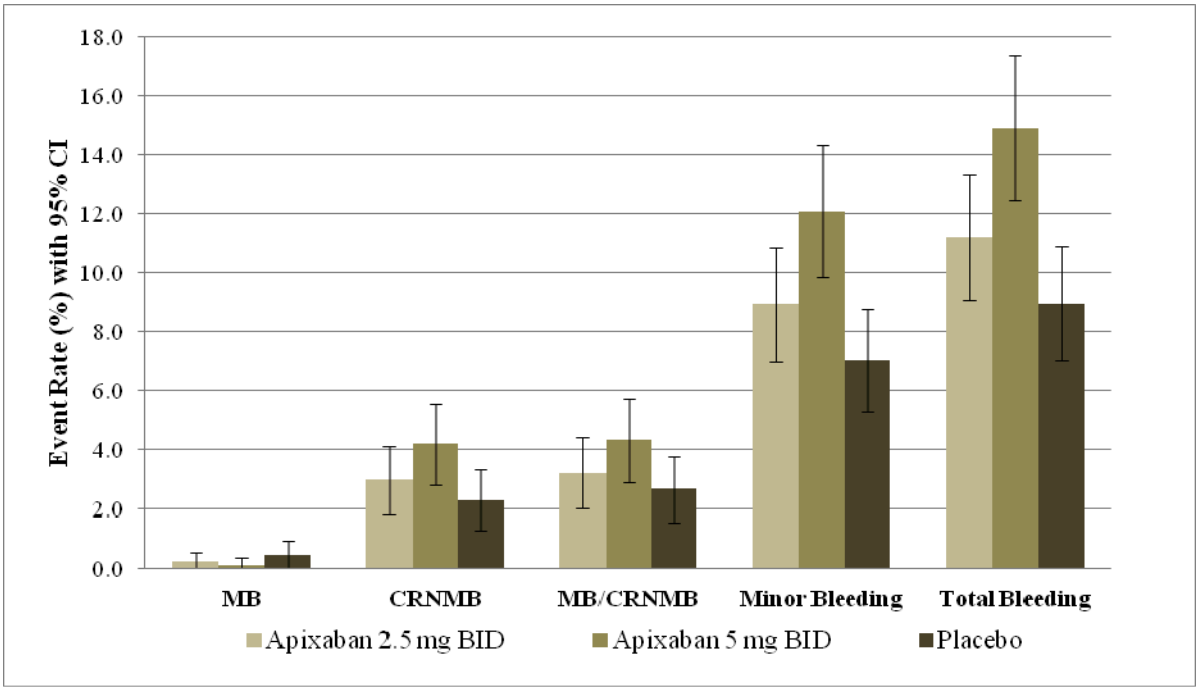
CV185057 試験におけるすべての判定された出血に関する評価項目を Figure 27 および Table 15 に示す。

いずれの投与群にも致死的な出血イベントは発現しなかった。

いずれの投与群でも Treatment Period における大出血のイベント発現数は少なく，各群とも同程度であった。アピキサバン 2.5 mg BID 群で 2 例（両方とも眼内出血），アピキサバン 5 mg BID 群で 1 例（消化管出血），プラセボ群で 4 例（泌尿・生殖器出血，消化管出血，眼内出血，頭蓋内出血）の大出血が認められた（2.7.4.2.1.4.1.1.3 項）。

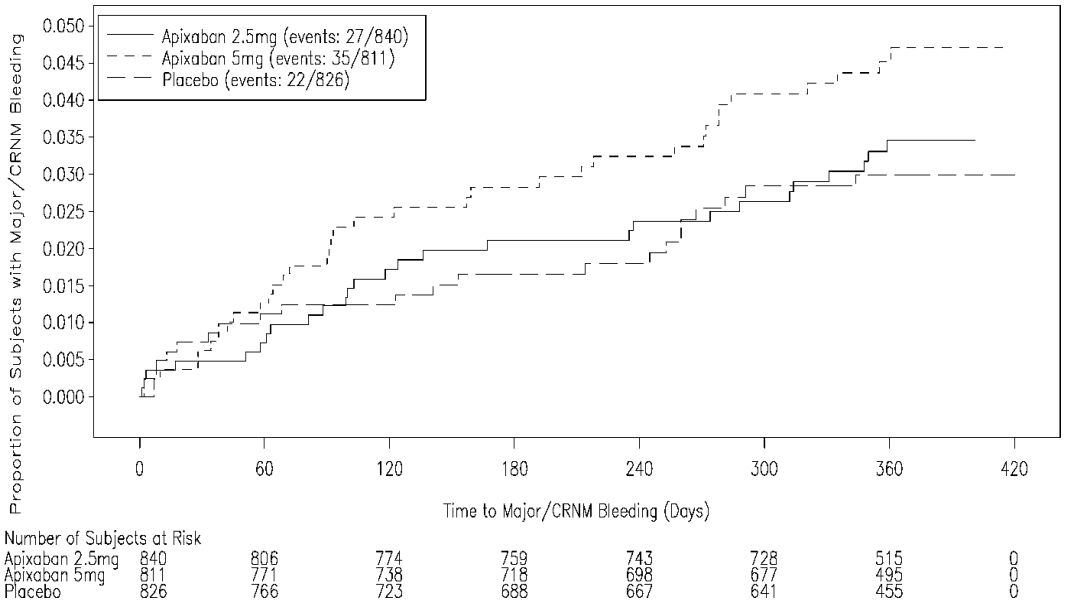
アピキサバン 2.5 mg BID 群の出血に関するいずれの評価項目においても，プラセボ群と統計的に有意差はなく，プラセボ群と比べて出血リスクの増加は最小限であることが示唆された（Table 15）。アピキサバン 5 mg BID 群における大出血／CRNM の発現割合は，プラセボ群と統計的に有意な差はなかったが，CRNM，小出血および全出血の発現割合はプラセボ群と統計的に有意な差があったことから，プラセボ群と比べてアピキサバン 5 mg BID 群における非大出血のリスクの増加が示唆された。主要安全性評価項目である大出血は発現数が少なかったため，Kaplan-Meier 曲線は大出血／CRNM について Figure 28 に示す。

Figure 27.　判定された出血関連の安全性評価項目の要約：治験薬投与集団（CV185057 試験）



引用：5.3.5.1.2 CV185057 CSR Table 14.2.4.1
MB=大出血，CRNMB=臨床的に重要な非大出血，CI=信頼区間，CSR=総括報告書，BID=1 日 2 回

Figure 28. Treatment Period における判定された大出血および CRNM の複合評価項目に関する Kaplan-Meier 曲線：治験薬投与集団（CV185057 試験）



引用：5.3.5.1.2 CV185057 CSR Figure 14.2.4.1
CRNM=臨床的に重要な非大出血，CSR=総括報告書

Table 15. Treatment Period における判定された出血に関する評価項目：治験薬投与集団（CV185057 試験）

	アピキサバン 2.5 mg BID N = 840	アピキサバン 5 mg BID N = 811	プラセボ N = 826
大出血 (n)	2	1	4
リスク差 (95% CI)	-0.0022 (-0.0077, 0.0033)	-0.0037 (-0.0090, 0.0016)	--
優越性の p 値	0.4262	0.1747	--
大出血／CRNM (n)	27	35	22
リスク差 (95% CI)	0.0048 (-0.0113, 0.0210)	0.0158 (-0.0018, 0.0335)	--
p 値 [a]	0.5556	0.0791	--
CRNM (n)	25	34	19
リスク差 (95% CI)	0.0065 (-0.0089, 0.0218)	0.0187 (0.0016, 0.0359)	--
p 値 [a]	0.4085	0.0319	--
小出血(n)	75	98	58
リスク差 (95% CI)	0.0190 (-0.0063, 0.0443)	0.0445 (0.0173, 0.0717)	--
p 値 [a]	0.1418	0.0013	--
全出血(n)	94	121	74
リスク差 (95% CI)	0.0209 (-0.0074, 0.0492)	0.0538 (0.0234, 0.0842)	--
p 値 [a]	0.1480	0.0005	--

引用：SCS Table 4.11.1.1.2
全出血とは大出血，CRNM または小出血のいずれかの出血である。
a. 名目上の p 値
BID=1 日 2 回，CI=信頼区間，n=評価項目のイベントを発現した被験者数，N=各群の被験者数，CRNM=臨床的に重要な非大出血，SCS=臨床的安全性

Treatment Period における出血部位（CV185057 試験）

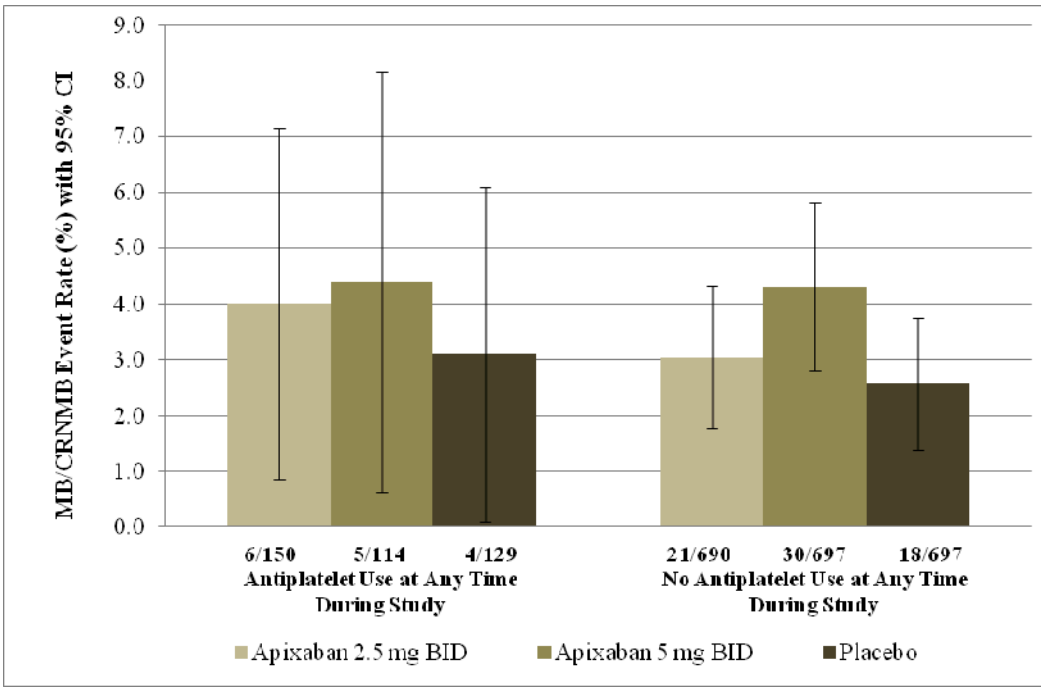
全出血イベントの発現部位の判定を ICAC が行った。解剖学的部位に関して判定された出血の要約を SCS Table 4.11.1.1.6 に示した。これらのデータから以下の結果が示された。

- 大出血の発現部位は，アピキサバン 2.5 mg BID 群で眼内出血 2 例，アピキサバン 5 mg BID 群で消化管出血 1 例，プラセボ群で泌尿・生殖器出血，消化管出血，眼内出血および頭蓋内出血が各 1 例であった。
- 判定された CRNM が発現した被験者の割合は，アピキサバン 2.5 mg BID 群（3.0%）およびアピキサバン 5 mg BID 群（4.2%）の方がプラセボ群（2.3%）よりも高かった。
- 全般的に，解剖学的部位における出血イベントの分布は，アピキサバン 2.5 mg BID 群，アピキサバン 5 mg BID 群およびプラセボ群の間で同様であった。

抗血小板薬の併用投与に関する出血（CV185057 試験）

試験期間中のいずれかの時点で，抗血小板薬を併用投与した被験者における大出血／CRNM の発現割合は，アピキサバン群およびプラセボ群で同程度であった（Figure 29）。抗血小板薬併用投与による治療に関する p 値から，有意な交互作用は認められなかった。

Figure 29. Treatment Period における抗血小板薬併用投与有無別の判定された大出血および CRNM の複合評価項目の発現割合：治験薬投与集団（CV185057 試験）



引用：SCS Table 4.11.2.15
治療と対象イベントの治療の交互作用に関する p 値=0.9273
各帯の下の数字は n/N
SCS=臨床的安全性，CI=信頼区間，MB=大出血，CRNM=臨床的に重要な非大出血，n=イベント発現数，N=各群の被験者数，BID=1 日 2 回

無作為化前の抗凝固療法（前治療）に基づく出血（CV185057 試験）

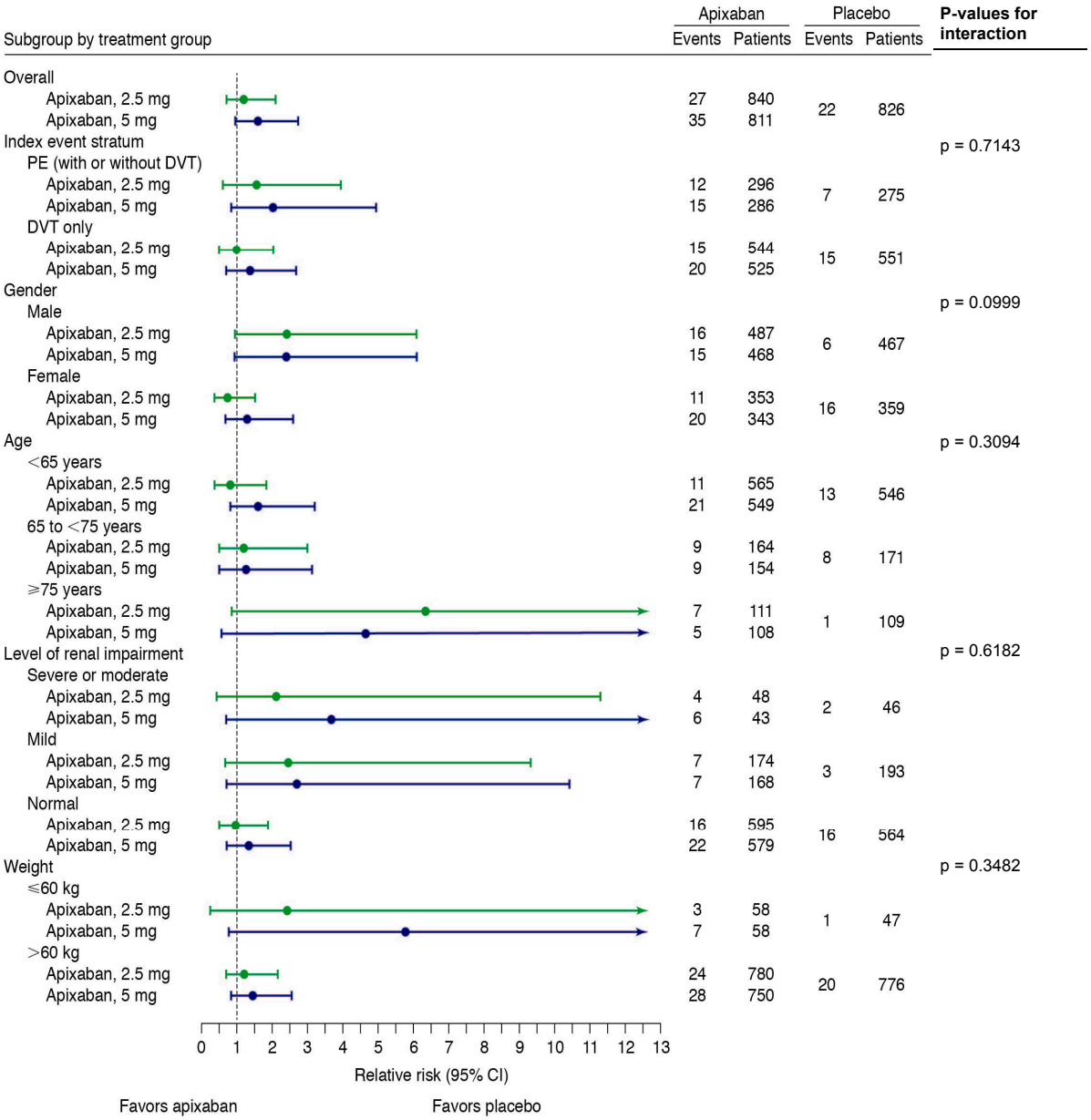
CV185057 試験において，前治療となる対象 VTE に対する抗凝固療法は，CV185056 試験から移行した被験者ではアピキサバンまたはエノキサパリン／ワルファリン，CV185056 試験に参加していない被験者では標準療法であった（Figure 2）。標準療法には一般的にワルファリンまたは他の VKA が含まれた。

前治療となる対象 VTE に対する抗凝固療法に基づく出血イベントの部分集団解析の結果，前治療としてアピキサバンを投与した被験者では，標準療法を受けた被験者と比べて，出血イベントが増加するという結論は示されなかった（2.7.4.5.1.1 項）。

部分集団における出血（CV185057 試験）

すべての部分集団における大出血／CRNM の RR は，概して試験の全体集団と一致していた（Figure 30）。

Figure 30. Treatment Period における判定された大出血／CRNM に対する層別解析：治験薬投与集団（CV185057 試験）



引用：2.7.4 項 Figure 13
DVT=深部静脈血栓症，PE=肺塞栓症，SCS=臨床的安全性，CI=信頼区間

5.4.3.3. 判定された出血（CV185017 試験）

12 週間の Treatment Period において判定された出血の要約を SCS Table 28 に示した。いずれの投与群でも致死的出血は認められなかった。大出血および CRNM の複合評価項目（大出血／CRNM）の発現割合は，アピキサバン群の合計では 6.75%，LMWH/VKA 群では 7.94%であった。大出血

はアピキサバン 5 mg BID 群で胸部出血（胸郭）が 1 例，およびアピキサバン 20 mg QD 群で頭蓋内出血が 1 例に認められた。

5.4.3.4. 判定された出血（国内第 3 相試験 CV185160 試験）

24 週間の Treatment Period における出血（国内第 3 相試験 CV185160 試験）

Treatment Period において発現し判定された出血評価項目を Table 16 に要約する。安全性の主要評価項目である大出血／CRNM の Treatment Period での発現割合は UFH／ワルファリン群より，アピキサバン群で低かった。また，いずれの出血イベントにおいても発現割合は UFH／ワルファリン群よりアピキサバン群で低かった。

Table 16. Treatment Period において発現し判定された出血評価項目：治験薬投与集団（CV185160 試験）

	アピキサバン (N=40)	UFH／ワルファリン (N=39)
大出血／CRNM，n 発現割合（95% CI）[a]	3 0.0750 (0.0188, 0.2057)	11 0.2821 (0.1642, 0.4390)
大出血，n 発現割合（95% CI）[a]	0 0.0000 (0.0000, 0.1044)	2 0.0513 (0.0052, 0.1779)
CRNM，n 発現割合（95% CI）[a]	3 0.0750 (0.0188, 0.2057)	9 0.2308 (0.1244, 0.3854)
小出血，n 発現割合（95% CI）[a]	6 0.1500 (0.0668, 0.2946)	10 0.2564 (0.1441, 0.4124)
全出血[b]，n 発現割合（95% CI）[a]	7 0.1750 (0.0843, 0.3226)	17 0.4359 (0.2929, 0.5903)

引用：5.3.5.1.3 CV185160 CSR Table 14.2.2.1
大出血は ISTH 基準に基づいて判定された。
a. 発現割合の信頼区間は Agresti-Coull's 法で算出した。
b. 全出血は，大出血，CRNM または小出血のいずれかと定義した。
UFH=未分画ヘパリン，N=被験者数，CRNM=臨床的に重要な非大出血，CI=信頼区間，CSR=総括報告書，ISTH=国際血栓止血学会会議による出血基準

抗血小板薬の併用投与に関する出血（国内第 3 相試験 CV185160 試験）

アピキサバン群 40 例において，抗血小板薬を併用した被験者は 6 例で，併用しなかった被験者は 34 例であった。Treatment Period での大出血／CRNM の発現割合は抗血小板薬を併用した被験者では 0.1667（1/6 例）で，併用しなかった被験者では 0.0588（2/34 例）であった。一方，UFH／ワルファリン群 39 例において，抗血小板薬を併用した被験者は 6 例で，併用しなかった被験者は 33 例であった。Treatment Period での大出血／CRNM の発現割合は抗血小板薬を併用した被験者では 0.3333（2/6 例）で，併用しなかった被験者では 0.2727（9/33 例）であった。抗血小板薬併用の有無どちらにおいても，アピキサバン群が大出血／CRNM の発現割合で UFH／ワルファリン群を上回ることはなかった。抗血小板薬を併用した被験者が各群 6 例と少なく，併用による影響を評価するのは困難であった（2.7.4.2.1.4.1.4.2 項）。

部分集団における出血（国内第 3 相試験 CV185160 試験）

対象イベント（DVT，PE）別

Treatment Period において，DVT 患者層に大出血／CRNM が発現した割合は，アピキサバン群が 0（0/22 例），UFH／ワルファリン群が 0.2273（5/22 例）であった。PE 患者層に大出血／CRNM が発現した割合は，アピキサバン群が 0.1667（3/18 例），UFH／ワルファリン群が 0.3529（6/17 例）であった。大出血／CRNM が発現した割合は，いずれの患者層でもアピキサバン群より UFH／ワルファリン群で高く，これは試験全体の結果と一貫していた（2.7.4.5.1.1.2.1.1 項）。

年齢

Treatment Period において，大出血／CRNM が発現した割合を年齢別（65 歳未満，65 歳以上 75 歳未満，75 歳以上）で集計すると，アピキサバン群では 65 歳未満 0（0/18 例），65 歳以上 75 歳未満 0.0714（1/14 例），75 歳以上 0.2500（2/8 例）であり，UFH／ワルファリン群ではそれぞれ 0.2143（3/14 例），0.4000（4/10 例），0.2667（4/15 例）であった。発現割合はいずれの集団においてもアピキサバン群より UFH／ワルファリン群で高く，これは試験全体の結果と一貫していた（2.7.4.5.1.1.2.1.2 項）。

性別

Treatment Period において，大出血／CRNM が発現した割合を性別（女性，男性）で集計すると，アピキサバン群では女性 0.0556（1/18 例），男性 0.0909（2/22 例）であり，UFH／ワルファリン群ではそれぞれ 0.2174（5/23 例），0.3750（6/16 例）であった。女性，男性どちらにおいても発現割合はアピキサバン群より UFH／ワルファリン群で高く，これは試験全体の結果と一貫していた（2.7.4.5.1.1.2.1.3 項）。

体重

Treatment Period において，大出血／CRNM が発現した割合を体重別（60 kg 以下，60 kg 超）で集計すると，アピキサバン群では 60 kg 以下 0.0588（1/17 例），60 kg 超 0.0870（2/23 例），UFH／ワルファリン群ではそれぞれ 0.2800（7/25 例），0.2857（4/14 例）であり，どちらの集団においても発現割合はアピキサバン群より UFH／ワルファリン群で高く，これは試験全体の結果と一貫していた。また，より低体重患者の出血リスクを評価するため，体重を 50 kg 以下および 50 kg 超で区分した結果，大出血／CRNM が発現した割合は，アピキサバン群では 50 kg 以下集団で 0（0/5 例）および 50 kg 超集団で 0.0857（3/35 例）であり，UFH／ワルファリン群ではそれぞれ 0.1667（2/12 例）および 0.3333（9/27 例）であった。どちらの集団においても発現割合はアピキサバン群より UFH／ワルファリン群で高く，これは試験全体の結果と一貫していた。また，低体重患者で大出血／CRNM の発現割合が高くなることはなかった（2.7.4.5.1.1.2.1.4 項）。

腎機能障害

被験者の腎機能障害の程度をクレアチニンクリアランスの値によって，重度または中等度，軽度および正常の 3 つの部分集団に層別した。この 3 つの部分集団において，大出血／CRNM が発現した割合は，アピキサバン群では，重度・中等度腎機能障害 0.5000（1/2 例），軽度腎機能障害

0.1111（2/18 例），正常腎機能 0（0/20 例）であり，UFH／ワルファリン群ではそれぞれ，0.2500（2/8 例），0.2941（5/17 例），0.2857（4/14 例）であった（2.7.4.5.1.1.2.1.5 項）。

前治療（抗凝固薬の投与）別

治験薬初回投与日またはそれ以前にフォンダパリヌクス，ヘパリンもしくはワルファリンの投与を受けていた被験者を「抗凝固薬の投与あり」とし，その投与の有無別に大出血／CRNM の発現状況を確認した。抗凝固薬の投与ありの被験者数は，アピキサバン群が 32/40 例，UFH／ワルファリン群が 39/39 例（全例）で，両群ともに前治療薬として抗凝固薬の投与を受けていた被験者が多かった。抗凝固薬の投与ありの被験者のうち，大出血／CRNM の発現割合は，アピキサバン群 0.0938（3/32 例），UFH／ワルファリン群 0.2821（11/39 例）であった。アピキサバン群で抗凝固薬の投与なしの被験者 8 例には，大出血／CRNM の発現はなかった（2.7.4.5.2.1.2.1.2 項）。

5.4.4. Treatment Period において判定されたその他の注目すべき評価項目（CV185056，CV185057 および国内第 3 相試験 CV185160 試験）

トロンビン阻害薬であるダビガトランおよび ximelagatran の投与期間中に MI の発現率が高いことがワルファリン対照比較試験において報告されている [29,30]。特定の抗凝固療法中または中止直後に，MI または非出血性脳卒中が高い頻度で発現する可能性があるが，これは，公表文献では FXa 阻害薬に関しては認められておらず，またアピキサバンでも認められていない。

アピキサバンの外国第 3 相試験の 2 試験において，すべての投与群で Treatment Period において発現した判定された MI，脳卒中または血小板減少症が少数例に認められたが，投与群間で臨床的に重要な差はなかった（Table 17 および Table 18）。

Table 17. Treatment Period において判定された心筋梗塞，脳卒中または血小板減少症が発現した被験者数：治験薬投与集団（CV185056 試験）

	アピキサバン N=2676	エノキサパリン／ワルファリン N=2689
心筋梗塞	4	2
脳卒中	12	8
出血性脳卒中	2	5
非出血性脳卒中	6	3
出血性への変調がある梗塞	3	0
特定不能の脳卒中	1	0
血小板減少症	2	2

引用：5.3.5.1.1 CV185056 CSR Table 14.2.5.1
N=各群の合計被験者数，CSR=総括報告書

Table 18. Treatment Period において判定された心筋梗塞，脳卒中または血小板減少症が発現した被験者数：治験薬投与集団（CV185057 試験）

	アピキサバン		プラセボ N=826
	2.5 mg BID N=840	5 mg BID N=811	
心筋梗塞	2	3	4
脳卒中	1	1	5
出血性脳卒中	0	0	0
非出血性脳卒中	1	1	4
出血性への変調がある梗塞	0	0	1
特定不能の脳卒中	0	0	0
血小板減少症	0	0	0

引用：5.3.5.1.2 CV185057 CSR Table 14.2.5.1
N=各群の合計被験者数，CSR=総括報告書，BID=1 日 2 回

CV185160 試験では，アピキサバン群において MI および脳卒中の有害事象報告はなかったが，血小板数減少が 1 例に報告された。この血小板数減少は非重篤で，アピキサバンとの因果関係は否定された（2.7.4.2.1.5.1 項）。

5.4.5. 治験薬投与終了後に発現した判定された注目すべき評価項目

リバウンド現象

ヘパリン，ワルファリンおよびその他のトロンビン阻害薬について治療中止後の血栓性イベントの増加が報告されており，リバウンド現象として報告されている[31]。リバウンド現象の定義は「薬物中止後，MI，虚血性脳卒中および VTE の発現が減少した後，一過性かつ突然に増加すること」である[31]。

リバウンド現象の可能性を評価するため，判定されたイベント（血栓塞栓性のイベント，MI および非出血性脳卒中を含む）について，追跡調査期間における治験薬投与中止後のイベント発現数の増加の徴候を評価した。なお，治験薬投与中止後の最初の 2 日間に発現した評価項目は投与期間中に発現したものとみなした。治験責任医師が報告したすべての MI，脳卒中および血小板減少症のイベントは治験実施施設のモニターおよび治験依頼者により慎重に再評価され，すべての潜在的イベントが治験責任医師により ICAC に提出され判定を受けた。

CV185056 試験

治験薬投与中止後 3～9 日以内および 3～30 日以内に発現した評価項目イベントを Table 19 に要約する。いずれの時期においても，両群間に注目すべき差は認められなかった。重要な点は，治験薬投与中止後 30 日以内に発現した VTE の再発および VTE 関連死のイベント発現数はアピキサバン群（n=14，0.52%）とエノキサパリン／ワルファリン群（n=17，0.63%）で同程度であったことである。死因は両群間で違いは認められず，最も多かった死因は感染性疾患（アピキサバン群 7 例，エノキサパリン／ワルファリン群 6 例）および癌（アピキサバン群 4 例，エノキサパリン／ワルファリン群 7 例）であった（2.7.4.2.1.5.4 項）。

Table 19. 治験薬投与中止から 30 日以内において判定された重要な評価項目のイベント発現例数：治験薬投与集団（CV185056 試験）

	投与中止後 [b] 3～9 日以内		投与中止後 3～30 日以内	
	アピキサバン N=2676	エノキサパリン／ワルファリン N=2689	アピキサバン N=2676	エノキサパリン／ワルファリン N=2689
非致死性 DVT	2	0	8	5
非致死性 PE	0	3	2	9
心筋梗塞	0	2	2	2
脳卒中	0	0	1	3
全死亡	9	7	20	21
CV 関連死 [a]	2	4	7	5
VTE 関連死	1	2	4	3

引用：5.3.5.1.1 CV185056 CSR Table 14.2.6.1 および 14.2.6.2
a. VTE 関連死を含む
b. 投与中止後 3～9 日は，抗凝固薬投与中止のリバウンドが生じる期間として適切と考えられた。
N=各群の被験者数，PE=肺塞栓症，DVT=深部静脈血栓症，CV=心血管，VTE=静脈血栓塞栓症，CSR=総括報告書

CV185057 試験

治験薬投与中止後 3～9 日以内および 3～30 日以内に発現した評価項目イベントを Table 20 に要約する。アピキサバン投与中止後 9 日以内に発現したイベント発現数は少なく，投与群間で差がなかったことから，アピキサバン投与中止直後におけるイベント発現数の増加は認められず，リバウンド現象は認められないことが示された。

アピキサバンの投与中止後 30 日以内において，多くのイベントが発現した。これは，DVT の再発，PE の再発および VTE 関連死によるものであった。これらのイベントが発現した被験者は，抗凝固薬を投与されていなかったことから，この現象は予想されたもの（CV185057 試験のプラセボ群でのイベント再発状況と一致）であった（1 年間の VTE／VTE 関連死に関しては 8.8%）。

CV185057 試験の Kaplan-Meier 曲線（Figure 16）の再評価から，VTE の再発／全死亡の発現割合は，プラセボの投与開始 30 日以内（抗凝固薬投与中止後 30 日以内に相当）において約 1.0%であった。また，アピキサバンの投与中止後 30 日以内の VTE の再発／全死亡の発現割合も約 1.0%であった。このことは，アピキサバン投与中止後のイベントの発現はアピキサバンに特異的なリバウンド現象の徴候ではなく，抗凝固薬の薬効が消失したときにイベント発現割合が上昇するという考察を裏付けたものであった。

Table 20. 治験薬投与中止から 30 日以内において判定された重要な評価項目のイベント発現例数：治験薬投与集団（CV185057 試験）

	投与中止後 [b] 3～9 日以内			投与中止後 3～30 日以内		
	アピキサバン		プラセボ N=826	アピキサバン		プラセボ N=826
	2.5 mg BID N=840	5 mg BID N=811		2.5 mg BID N=840	5 mg BID N=811	
非致死性 DVT	1	0	0	4	2	0
非致死性 PE	0	0	1	3	2	1
心筋梗塞	0	0	0	0	0	0
脳卒中	0	0	0	1	1	0
全死亡	0	2	0	2	3	1
CV 関連死 [a]	0	2	0	0	2	1
VTE 関連死	0	2	0	0	2	1

引用：5.3.5.1.2 CV185057 CSR Table 14.2.6.1 および 14.2.6.2
a. VTE 関連死を含む。
b. 投与中止後 3～9 日は，抗凝固薬投与中止のリバウンドが生じる期間として適切と考えられた。
N=各群の被験者数，BID =1 日 2 回，PE=肺塞栓症，DVT=深部静脈血栓症，CV=心血管，VTE=静脈血栓塞栓症，CSR=総括報告書

治験薬投与中止後における抗凝固療法

いずれかの時点でアピキサバンの投与を終了し，他の抗凝固薬の投与を開始しなかった被験者について臨床的に重要なイベントを評価した。解析対象集団の詳細を Table 10 に示した。

CV185056 試験

早期中止した被験者において，非 VTE／CV 関連死がアピキサバン群で 5 例，エノキサパリン／ワルファリン群で 12 例に認められた。試験を完了した被験者において，非致死的 PE がアピキサバン群で 1 例，エノキサパリン／ワルファリン群で 5 例に認められた（Table 21）。その他の臨床的に重要なイベントに関して，アピキサバン群とエノキサパリン／ワルファリン群との間に注目すべき差は認められなかった。

Table 21. 治験薬投与中止後に抗凝固療法を受けなかった被験者において発現した判定された臨床的に重要なイベント発現数[a]：治験薬投与集団（CV185056 試験）

	アピキサバン		エノキサパリン／ワルファリン	
	早期中止 N=377	試験完了 N=2314	早期中止 N=413	試験完了 N=2291
VTE 関連死	2	0	3	0
CV 関連死	2	1	1	0
非 VTE／CV 関連死	5	1	12	1
非致死性 DVT	2	5	0	5
非致死性 PE	0	1	2	5
血小板減少症	1	0	1	0
心筋梗塞	0	2	1	0
脳卒中（非出血性）	0	1	0	2
イベント発現数合計	12	11	20	13

引用：SCE Table, Listing 1.1，5.3.5.1.1 CV185056 CSR Table 14.1.1.2.2.
a. イベントが 1 件以上認められた被験者
N=各群の被験者数，PE=肺塞栓症，DVT=深部静脈血栓症，CV=心血管，VTE=静脈血栓塞栓症，SCE=臨床的有効性

CV185057 試験

アピキサバンの投与を中止し，他の抗凝固薬を投与されなかった被験者で臨床的に重要なイベントがわずかに認められた（Table 22）。この結果は，抗凝固薬の薬効が消失したときにイベント発現数が増加した Table 20 の結果と一致した。

Table 22. 治験薬投与中止後に抗凝固療法を受けなかった被験者において発現した判定された臨床的に重要なイベント発現数：ランダム化集団（CV185057 試験）

	アピキサバン 2.5 mg BID		アピキサバン 5 mg BID		プラセボ	
	早期中止 N=114	試験完了 N=726	早期中止 N=129	試験完了 N=684	早期中止 N=188	試験完了 N=641
VTE 関連死	0	0	2	0	1	0
CV 関連死	0	0	0	0	0	0
非 VTE／CV 関連死	2	0	0	1	0	0
非致死性 DVT	1	2	0	2	0	0
非致死性 PE	2	1	0	2	1	0
脳卒中（非出血性）	0	1	0	1	0	0
イベント発現数合計	5	4	2	6	2	0

引用：SCE Table, Listing 1.2，5.3.5.1.2 CV185057 CSR Table 14.1.1.2.2
BID=1 日 2 回，N=各群の被験者数，PE=肺塞栓症，DVT=深部静脈血栓症，CV=心血管，VTE=静脈血栓塞栓症，SCE=臨床的有効性

国内第 3 相試験 CV185160 試験

国内第 3 相試験 CV185160 試験において，アピキサバンの投与終了後に他の抗凝固療法を受けたかどうかにかかわらず，アピキサバン投与終了から 30 日以内に，すべての被験者において VTE／VTE 関連死は報告されなかった（4.4 項）。

5.4.6. その他の注目すべき安全性に関する事項

肝臓に対する安全性

直接トロンビン阻害薬 ximelagatran の投与に際し，予測不能な肝毒性が発現したため，その後の新規経口抗凝固薬の臨床開発プログラムでは肝臓に対するリスクを綿密に評価することが必要となった。潜在的な肝毒性を検出し，肝障害のリスクを最小限に抑えるため，VTE 治療を目的としたアピキサバン臨床開発プログラムでは肝臓に対する安全性について集中的に調査した。この調査では，肝胆道系の重篤な有害事象および臨床検査値についてプログラム全体にわたって定期的かつ頻繁に評価し，独立した DSMB が安全性データを継続的に審査・評価した。このように強化した調査プログラムを実施した結果，臨床検査結果および肝に関連する有害事象の両方を含む包括的な臨床安全性データベースが構築された。

VTE 治療を目的とした臨床試験における肝臓に対する安全性については，2.7.4.2.1.5.2 項で考察し，肝酵素および肝臓に関連する有害事象の併合解析の結果を提示した。独立した肝臓専門医が，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の正常値上限（ULN）の 3 倍超の増加かつ総ビリルビンの ULN の 2 倍超の増加，および事前に規定した重篤な有害事象（黄疸，肝炎および肝不全）が認められた被験者の評価を盲検下で行った。

全般的に，CV185017，CV185056，CV185057 および CV185160 試験におけるアピキサバンの臨床使用経験から，VTE 治療におけるアピキサバンの肝臓に対する安全性が裏付けられた。VTE 治療に関する第 2 相試験 1 試験および第 3 相試験 3 試験において，アピキサバンが投与された被験者のデータから，アピキサバンが薬物性肝障害を引き起こすエビデンスは認められなかった。同様に，アピキサバンのすべての適応症における肝臓に対する安全性プロファイルの再評価から，アピキサバンの用量，投与期間または試験集団にかかわらず，アピキサバンによる薬物性肝障害は認められなかった（2.7.4.2.1.5.2 項）。

注目すべき神経学的有害事象

VTE 治療を目的とした臨床試験において，注目すべき神経学的有害事象は 2.7.4.2.1.5.3 項で考察した。VTE 治療を目的とした試験において，アピキサバン投与後に ALS が 1 例および GBS が 1 例報告された。神経科専門医は，各被験者に発現したこれらの事象がアピキサバンに関連する可能性は低いと判断した。注目すべき神経学的有害事象の一覧表を SCS Appendix 5 に示した。

同様に，様々な適応を目的としたアピキサバン試験の併合データの再評価により，注目すべき神経学的有害事象の発現割合は非常に低いことが確認された。これらの神経学的有害事象の再評価から，イベント発現数はアピキサバン群と対照薬群で同程度であり，アピキサバンが原因となることを示唆する特徴は認められないことが確認された。

5.4.7. 市販後データ

2011 年 5 月 18 日に全世界で初めて承認を受けて以降，2013 年 5 月 17 日までに，治験依頼者は 607 件の有害事象を含む 404 例の自発報告を受けた。これらの報告のうち 321 例は，医療従事者が確認したものであった（2.7.4.6.2 項）。自発報告例のうち 165 例は重篤に分類される基準に適合していた。4 例は致死的転帰であった。最も多く認められた有害事象は出血に関連する有害事象であり，これは予想されたものであった。次に多かった有害事象は，適応症の基礎疾患の続発症（PE，薬物無効，血栓症など）であった。肝臓に関連した有害事象は 2 件（肝細胞損傷およびトランスアミナーゼ上昇）報告され，いずれの有害事象も，アピキサバンの投与と関連する重要な肝臓に関連するリスクは示唆されなかった。

2013 年 5 月 18 日から 2013 年 11 月 17 日までの間では，3517 件の有害事象を含む 2306 例の有害事象報告が，2013 年 11 月 18 日から 2014 年 5 月 17 日までの間では，4003 件の有害事象を含む 2606 例の有害事象報告が治験依頼者に寄せられた。期間を通じて最も多く報告された事象は出血に関連する有害事象であり，その他対象集団の原疾患によるものと考えられる事象（脳血管発作，心不全）であった。

2014 年 5 月 18 日から 2014 年 11 月 17 日までの間（PBRER 7）では，6646 件の有害事象を含む 4224 例の報告が寄せられた。最も多かった有害事象は，出血関連事象であったが，当該単位期間に安全性に関する新たなシグナルは同定されなかった。

2014 年 11 月 18 日から 2015 年 5 月 17 日までの間（PBRER 8）では，安全性に関する処置として，本邦で集積された市販後安全性報告に基づき本邦の添付文書の「重大な副作用」の項に間質性肺疾患（ILD）を追記した。なお，ILD は本邦で特に多くみられた事象であり CCDS の変更は現時点では新しい安全性のシグナルには至ってないとの理由から行われなかった。当該単位期間に 8986 件の有害事象を含む 5924 例の報告が寄せられた。アピキサバンの重要な特定されたリスクである出血および重要な潜在的リスクとされた肝障害に追加すべき安全性の懸念は同定されなかった。

以上のようにアピキサバンの安全性プロファイルに影響を及ぼす有害事象は認められなかった。詳細は 2.7.4.6 項に示す。

5.5. 投与開始から 9 日目までの安全性および有効性（CV185056 試験および国内第 3 相試験 CV185160 試験）

CV185056 試験および国内第 3 相試験 CV185160 試験における投与開始から 7 日間における高用量のアピキサバン（10 mg BID）投与は，血栓形成初期の凝固反応亢進状態の期間に，患者が血栓安定化および潜在的な致死的 VTE の発現防止という観点から最大のベネフィットを受けられるようにするために設定した。このベネフィットが，許容できない出血を発現することなく得られたことを確認するため，両試験の最初の 9 日間（アピキサバン 10 mg BID を 7 日間+アピキサバン 5 mg BID を 2 日間）について，VTE／VTE 関連死（CV185056 試験：Table 23）および判定された出血評価項目（CV185056 試験：Table 24）の双方について解析した。

CV185056 試験

Table 23 に示すように，投与開始から 9 日間に，VTE／VTE 関連死がアピキサバン群で 19 件，エノキサパリン／ワルファリン群で 25 件認められた。同期間中の判定された出血評価項目の解析の結果，アピキサバン群ではすべての評価項目に関して，出血の発現割合が統計的に有意に低いことが示された（Table 24）。アピキサバン投与開始から 9 日間におけるアピキサバンの有効性および安全性は，いずれも試験全体の結果と一致していたことから，7 日間のアピキサバン 10 mg BID は VTE 治療のための適切な初期治療法であることが確認された。

Table 23. 無作為化後 9 日間に発現した VTE／VTE 関連死の要約 : 9 日間の評価項目データに欠測のない被験者（CV185056 試験）

	アピキサバン	エノキサパリン／ワルファリン
9 日間の評価項目データに欠測のない被験者 (N)	2659	2676
VTE／VTE 関連死 (n)	19	25
発現割合 [95% CI]	0.0071 [0.0039, 0.0103]	0.0093 [0.0057, 0.0130]
相対リスク [95% CI]	0.7661 [0.4228, 1.3879]	--
非劣性の p 値	0.0018	--
優越性の p 値	0.3781	--
リスク差 [95% CI]	-0.0021 [-0.0070, 0.0027]	--
非劣性の p 値	<0.0001	--
優越性の p 値	0.3879	--

引用：SCE Table 4.3
n=評価された被験者数，N=各群の被験者数，CI=信頼区間，VTE=静脈血栓塞栓症，SCE=臨床的有効性

Table 24. 無作為化後 9 日間に判定された出血に関する評価項目の要約：治験薬投与集団（CV185056 試験）

	アピキサバン N = 2676	エノキサパリン／ワルファリン N = 2689
大出血(n)	3	17
リスク差 (95% CI)	-0.0052 (-0.0085, -0.0019)	--
p 値	0.0018	--
大出血／CRNM (n)	27	66
リスク差 (95% CI)	-0.0130 (-0.0198, -0.0063)	--
p 値	0.0002	--
CRNM (n)	24	50
リスク差 (95% CI)	-0.0085 (-0.0145, -0.0026)	--
p 値	0.0051	--
小出血(n)	95	172
リスク差 (95% CI)	-0.0270 (-0.0374, -0.0166)	--
p 値	<0.0001	--
全出血 (n)	121	226
リスク差 (95% CI)	-0.0361 (-0.0481, -0.0240)	--
p 値	<0.0001	--

Table 24. 無作為化後 9 日間に判定された出血に関する評価項目の要約：治験薬投与集団（CV185056 試験）

	アピキサバン N = 2676	エノキサパリン／ワルファリン N = 2689

引用：SCS Table 4.11.1.1.4.
CI=信頼区間，n=評価された被験者数，N=各群の被験者数，CRNM=臨床的に重要な非大出血，SCS=臨床的安全性

国内第 3 相試験 CV185160 試験

Treatment Period において，大出血／CRNM が発現した時期を「投与開始 9 日間」と「投与開始 10 日目以降」に区分した。両群ともに投与開始 9 日間で大出血／CRNM が発現した被験者が 1 例認められた。

Table 25. 「投与開始 9 日間」および「投与開始 10 日目以降」における大出血／CRNM の発現割合：治験薬投与集団（CV185160 試験）

	アピキサバン (N=40)	UFH／ワルファリン (N=39)
投与開始 9 日間	0.0250 (0.0000, 0.1404) （1/40例）	0.0256 (0.0000, 0.1436) （1/39例）
投与開始 10 日目以降	0.0500 (0.0050, 0.1739) （2/40例）	0.2564 (0.1441, 0.4124) （10/39例）

引用：5.3.5.1.8 Additional Analyses in Study CV185160 CTD Table 3.1, 3.2
発現割合（95%信頼区間）
発現割合の信頼区間は Agresti-Coull's 法で算出した。
CRNM=臨床的に重要な非大出血，UFH=未分画ヘパリン，N=被験者数

また，CV185160 試験では VTE 関連死の報告はなかった。VTE の再発が UFH／ワルファリン群で 1 例認められ，この発現は投与開始 156 日目であった（CV185160 試験 CSR Table 16.2.6.4, Table 16.2.7.1.1）。

5.6. 安全性の結論

5.6.1. 結論：出血関連の評価項目

アピキサバンによる VTE 治療を目的とした臨床開発プログラムにおいて，重要な安全性の懸念事項は出血であった。外国第 3 相 2 試験および国内第 3 相 1 試験のデータより，以下の結論が得られた。

CV185056 試験（AMPLIFY）

CV185056 試験における出血に関するデータにより，DVT および PE の治療において，アピキサバンはエノキサパリン／ワルファリンと比較して，優れた出血プロファイルが確認された。

- 安全性の主要評価項目である大出血に関して，アピキサバンのエノキサパリン／ワルファリンに対する優越性［RR : 0.3070 (0.1728，0.5452)（CV185056 CSR Table 14.2.4.1）］（p<0.0001）が示された。

- アピキサバンの出血プロファイルはエノキサパリン／ワルファリンと比較して良好であり，出血のすべてのカテゴリー（大出血／CRNM，CRNM，小出血，全出血）においてその傾向は一貫していた。

- エノキサパリン／ワルファリンと比較して優れたアピキサバンの出血プロファイルは，治験実施施設の INR コントロールレベル（施設別 TTR）の良否にかかわらず治験実施施設全体で維持されていた。

- 解剖学的部位における出血イベントの分布は，アピキサバン群とエノキサパリン／ワルファリン群で類似していた。

- すべての解剖学的部位に関して，重要部位における大出血のイベント発現数は，アピキサバン群の方がエノキサパリン／ワルファリン群よりも少なかった。

- 子宮内での小出血（アピキサバン群 24 例，エノキサパリン／ワルファリン群 15 例）を除き，あらゆる解剖学的部位（消化管を含む）での大出血，CRNM および小出血のイベント発現数において，アピキサバン群はエノキサパリン／ワルファリン群と比較して同程度または少なかった。

- 投与開始から 9 日目までの期間において，アピキサバン 10 mg BID 群はエノキサパリン／ワルファリン群と比較して，すべての評価項目に関して，判定された出血のイベント発現割合が統計的に有意に低かった。

CV185057 試験（AMPLIFY-EXT）

- 大出血のイベント発現数は少なく，アピキサバン群およびプラセボ群で同程度であった。

- 出血リスクの増加は，アピキサバン 2.5 mg BID 群はプラセボ群と比較してほとんど認められず，判定された出血カテゴリー（大出血／CRNM，CRNM，小出血，全出血）ではアピキサバン 2.5 mg BID 群とプラセボ群の間に統計的な有意差は認められなかった。

- 非大出血のリスクは，アピキサバン 5 mg BID 群はプラセボと比較して高いことが示唆された。大出血／CRNM の発現数にはアピキサバン 5 mg BID 群とプラセボ群の間に統計的な有意差は認められなかったが，CRNM，小出血，全出血のイベント発現数に関しては，アピキサバン 5 mg BID 群とプラセボ群の間に統計的な有意差が認められた。

CV185160 試験（AMPLIFY-J）

- 主要評価項目として設定した ISTH 基準による大出血／CRNM の Treatment Period の発現割合はアピキサバン群（3/40 例 0.0750）で UFH／ワルファリン群（11/39 例 0.2821）よりも低かっ

た。副次評価項目である大出血および全出血（ISTH 基準での大出血，CRNM，および小出血）においても，主要評価項目と一貫した結果が得られた。

5.6.2. 結論：その他の安全性

VTE 治療を目的とした試験において，新たな安全性シグナルは認められなかった。

CV185056 試験において，Treatment Period 中，または投与中止後のリバウンド現象に関しても，アピキサバンはワルファリンと比較して，MI または虚血性脳卒中のリスクの増加は認められなかった。これまでのアピキサバンに関する臨床試験において確立された安全性プロファイルと同様に，肝毒性，神経学的毒性，出血関連以外の有害事象に関するリスク増加または臨床検査値異常は認められなかった。

国内第 3 相 CV185160 試験でも，アピキサバンは，UFH／ワルファリンと比較して，リスクの増加はなく，概して，CV185160 試験の結果から，日本人の急性症候性 DVT 患者および PE 患者に対しアピキサバンの安全性が確認され，CV185056 試験で確認されたアピキサバンの安全性の結果と大きな違いはみられなかった。

市販後に得られた安全性情報においても，確立されたアピキサバンの安全性プロファイルを変えるような事象は認められなかった。

6. ベネフィットおよびリスクに関する結論

6.1. VTE の治療および再発抑制におけるアピキサバンのベネフィットおよびリスクの概要

申請予定の添付文書に従い投与することで，アピキサバンは VTE の治療および再発抑制において，良好なリスク／ベネフィットプロファイルを示し，1.2 項で述べた VTE 患者管理における重大なアンメットメディカルニーズに応えることができる。

CV185056 試験（AMPLIFY）および CV185057 試験（AMPLIFY-EXT）は，外国における第 3 相大規模試験であり，両試験とも二重盲検（ダブルダミーまたはトリプルダミー）試験であった。AMPLIFY 試験で VTE の治療についてアピキサバンとエノキサパリン／ワルファリンを比較し，AMPLIFY-EXT 試験で VTE の再発抑制についてアピキサバンの 2 用量とプラセボを比較した結果，この 2 試験から臨床的に重要な評価項目に対しアピキサバンが十分な治療効果があることが示された。さらに，国内第 3 相試験の CV185160 試験（AMPLIFY-J）において本邦の標準抗凝固療法である UFH／ワルファリンと比較した結果，日本人被験者における有効性および安全性は CV185056 試験の結果と一貫していた。

6.2. VTE の治療および再発抑制に対するアピキサバンの推奨用量

実施された臨床試験結果より，PE および DVT の治療および再発抑制に対しては，アピキサバン 10 mg BID 7 日間の後，5 mg BID の用量が推奨される。

公表文献および本邦のガイドラインを含めた国際的に認められているガイドラインから，近位 DVT／PE を有するすべての患者に最低 3 ヵ月間の抗凝固療法を行う必要があることは明らかである [13,17,18,48]。また，長期の抗凝固療法は再発抑制に有効であり，患者の治療期間が長いほど治療を中止した後の VTE 再発率は下がる。追加の抗凝固療法の必要性またはベネフィットは，臨

床現場での評価によるため，治療をいつまで継続するべきかを判断するためには担当医師による定期的なリスク／ベネフィットの評価が必須である。3 ヵ月間の治療後も抗凝固療法を継続する患者において，通常 3 ヵ月が追加されることが多く，6 ヵ月時点でのリスク／ベネフィット評価は，それ以降の治療継続判断に有用である。このリスク／ベネフィットは，それぞれの評価時点で，ベネフィットがリスクを上回っている，リスクがベネフィットを上回っている，もしくはリスクとベネフィットが臨床的に均衡している状態（clinical equipoise）の 3 つのパターンが想定される。DVT または PE に対する薬物療法を継続するか否かを決断するのは，ベネフィットがリスクを上回るときであるのは明らかである。反対に，DVT または PE に対する薬物療法を中止する決断をするのは，リスクがベネフィットを上回るときであるのも明らかである。全体の治療期間は，出血リスクに対する治療のベネフィットを慎重に評価した後に個別に決定する必要がある。

DVT または PE の治療および再発抑制に対する投与レジメン

VTE 治療について推奨されている投与レジメンは，CV185056 試験におけるアピキサバンの臨床経験により裏付けられている。CV185056 試験に用いられた投与レジメンの論拠については，本書の 1.5.2.6 項に簡潔に示し，詳細は CV185056 試験の治験実施計画書に記載した。

本試験の結果から，アピキサバン 10 mg BID 7 日間の後，5 mg BID が VTE の治療として，承認されているエノキサパリン／ワルファリンによる治療と同等の有効性を示し，承認されているエノキサパリン／ワルファリンによる治療よりも出血プロファイルが優れていることが示されている。

高用量のアピキサバン 10 mg BID での初期治療期間は，エノキサパリン／ワルファリンと比較して，初期の 9 日間での VTE／VTE 関連死の相対リスクが 1 未満となり，さらに解析されたすべての分類の出血において良好な出血プロファイルを示した。

アピキサバン 5 mg BID での 6 ヵ月間の有効性および安全性の持続は，本投与レジメンが 6 ヵ月間の治療を要する患者，および継続的なリスク因子が認められない誘発性 VTE の患者のような 3 ヵ月間のみの治療を要する患者においても適していることを示している。

VTE の治療を受けている患者のほとんどの部分集団で，用量変更は推奨されない（6.4.3.2 項参照）。VTE 治療の適応となる患者集団においては，下肢または肺に積極的に治療を行う必要のある既存の血栓がある状態であり，さらなる病態の進展または死亡を減少させるための治療が必要である。こういった状況は，アピキサバンの他の適応症の対象となるような，既存の血栓の治療よりもむしろ発症抑制が目的であり，治療集団がより高齢である膝関節または股関節全置換術を受けた患者や心房細動があるような脆弱な患者などとは病態が異なる。

Clinical equipoise にある VTE 患者に対する再発抑制に対する投与レジメン

外国において VTE の再発抑制について推奨されている治療は，アピキサバン 2.5 mg BID である。この用量選択は，プラセボに対し有効性で優越性を示し，出血プロファイルはプラセボと統計的有意差が認められず，アピキサバン 5 mg BID と比較して出血イベントが少ないことに基づいている。アピキサバン 2.5 mg BID は，clinical equipoise な患者に対して VTE の再発抑制を最小限の出血リスク上昇で実現するという明らかに良好なリスク／ベネフィットバランスを示す。

CV185057 試験から得られた結果により，VTE の再発抑制に対しアピキサバン 2.5 mg BID を受けた患者のすべての部分集団で，用量変更の必要はないことが示された。

日本人 VTE 患者の治療および再発抑制に対する投与レジメン

UFH／ワルファリンを対照とした国内第 3 相試験では，CV185056 試験と同一のアピキサバン投与レジメンを用いて試験を実施した。安全性の主要評価項目である大出血／CRNM の発現割合において，アピキサバン群 7.5%に対し UFH／ワルファリン群 28.2%（DVT 層では 0%と 22.7%，PE 層では 16.7%と 35.3%）であり，副次評価項目である症候性 VTE 再発／VTE 関連死においては，UFH／ワルファリン群においてのみ 1 例の VTE 再発が認められ，血栓評価においてもアピキサバン群と UFH／ワルファリン群の結果に大きな違いはないことが示唆された。以上の結果から，安全性および有効性の両方において CV185056 試験と一貫した結果が示された。

このように CV185160 試験と CV185056 試験を比較した結果，安全性および有効性の一貫性が確認されたことから，1.6 項に示した通り，ICH-E5 指針の考え方を参考にして外国第 2 相試験（CV185017 試験）および外国第 3 相試験 2 試験（CV185056 試験および CV185057 試験）結果を日本人 VTE 患者にも適用可能であると考える。

したがって，日本人 VTE 患者においても，CV185056 試験での有効性および安全性および CV185057 試験での 5 mg 投与群における安全性の結果により裏付けられた，VTE の治療および再発抑制に対する投与レジメンが推奨される。

6.3. ベネフィット

6.3.1. 出血リスクを大幅に軽減しながら，標準療法と同等の治療効果が得られる

アピキサバンは，海外の標準療法であるエノキサパリン／ワルファリンに対し，VTE 治療における非劣性が確認され，同時に，標準療法に対し大出血では 69%の有意なリスク軽減が示された（CV185056 試験）。国内の標準療法である UFH／ワルファリンを対照とした CV185160 試験においても，CV185056 試験成績との一貫性が確認され，すべての出血項目の発現割合は標準療法に比較して低かった。また，6 ヵ月を超える VTE の長期治療においても，CV185057 試験の結果からは，5 mg BID の投与量を選択することで，大きな安全性上の懸念も認められなかった。

以上のように，アピキサバンは VTE 治療においては標準療法に比較し，出血リスクを大幅に軽減しながら，同等の治療効果が得られ，かつプラセボ投与時と大きな差のない出血リスクで再発抑制が可能な薬剤である。

6.3.2. 本剤単剤の経口投与で標準初期治療と同様の効果が期待できる

1.2 項に記載した通り，本邦における急性 VTE の初期治療は，UFH またはフォンダパリヌクスなどの非経口抗凝固薬とワルファリンの経口投与の併用，もしくは非経口抗凝固薬投与後にワルファリンの経口投与を開始することが標準治療となっている。しかしながら，急性 VTE の初期に非経口抗凝固薬を使用するためには，入院，注射のための医療従事者による処置や，UFH の治療域を得るモニタリングとともに，適切な時期にワルファリンへの切り替えが必要なことなどの煩雑さがつきまとう。

VTE の初期治療においては，LMWH 皮下投与と UFH 静脈内投与は同程度の有効性を示すことが知られている。また，アピキサバン経口投与はエノキサパリン皮下投与と類似した薬物動態および薬力学的特性を示すことが確認されており，いずれも抗 Xa 因子活性が最大となるまでの時間は約 3 時間である。5.5 項に示した通り，非経口抗凝固療法とアピキサバンの初期治療（投与開始後 9 日間）の有効性と安全性を比較した結果から，アピキサバンは初期の非経口抗凝固療法が適応となる VTE 患者において，経口投与で現在の標準初期治療と同様の効果が期待できると考えられる。

さらに，CV185056 試験および CV185160 試験では，対象イベントに対して治験実施計画書の規定に従い投与された治験薬投与開始前の抗凝固療法（フォンダパリヌクス, エノキサパリン, UFH および VKA）の影響を評価した。その結果，CV185056 試験における有効性（4.2.3 項，Figure 14）および安全性（5.4.3.1 項，Figure 26），CV185160 試験における有効性（4.4.2 項）および安全性（5.4.3.4，5.5 項）ともに前治療の影響は認められず，アピキサバンは前治療として投与された抗凝固療法の影響を受けにくいことが示唆された。

以上から，アピキサバンは抗凝固療法が適用となる日本人 VTE 患者において，現状の標準治療での医療従事者および患者がかかえる煩雑さを改善した上で，単剤の経口投与で標準初期治療と同様の効果が期待できると考えられる。

6.3.3. 他の抗凝固療法による初期治療からアピキサバンへの切り替えが可能

CV185056 試験における治験薬投与開始前の抗凝固療法の前治療について，「前治療なし」，「12 時間まで前治療あり」，および「12 時間を超える前治療あり」で層別解析した結果，いずれの投与群でも有効性および安全性に交互作用は認められず，前治療による影響は示唆されなかった（4.2.3 項および 5.4.3.1 項 Figure 26）。また，CV185057 試験における前治療は，CV185056 試験からの移行被験者ではアピキサバン，またはエノキサパリン+ワルファリンで 6 ヵ月間，それ以外の被験者では 6～12 ヵ月間の標準療法であったが，VTE の再発抑制において対象イベントに対する前治療が影響を及ぼす可能性は低いことが示されている（4.3.3 項および 5.4.3.2 項）。このように前治療に関するいずれの検討においても，アピキサバンの有効性および安全性は前治療の影響を受けないことが示唆されており，他の抗凝固療法からの切り替えは可能であると考える。

ただし，VTE の初期治療（前治療）として抗凝固薬の投与が一定期間以上（48 時間以上）行われた被験者は非常に限られるため，前治療の開始から一定期間経過した患者に対するアピキサバンの投与レジメンについては十分なデータが得られていない。

6.3.4. DVT および PE に対して同じ用法・用量で治療が可能

1.5.2.6 項に記載した根拠に基づき実施された CV185056 試験の結果から，アピキサバン 10 mg BID を 7 日間投与後にアピキサバン 5 mg BID 6 ヵ月間投与する用法・用量は，DVT 層および PE 層の両方の治療に有効であることが示された。また，DVT 層および PE 層の血栓の位置および範囲を解剖学的に分類し，範囲別に VTE／VTE 関連死を解析した結果，アピキサバンは疾患が広範囲に及ぶ被験者に対しても効果的であることが示された（4.2.3 項，Figure 13）。さらに，大出血について，DVT 層および PE 層の結果は全体の結果と一貫しており，加えて，DVT 層および PE 層の解剖学的範囲別に解析した結果においても，その結果は集団全体の結果と一致していた（5.4.3.1

項，Figure 26）。以上の結果から，同一のアピキサバンの投与レジメンで DVT および PE の治療を行うことは妥当である。

CV185160 試験の結果から，PE 層または DVT 層の各層において，安全性の主要評価項目である大出血／CRNM の発現割合は，UFH／ワルファリン群に比較してアピキサバン群で低く，集団全体の結果と同様であった（5.4.3.4 項）。また，副次評価項目である症候性 VTE 再発／VTE 関連死については UFH／ワルファリン群の PE 層で 1 例にのみ発現が確認され，画像による血栓評価においても，PE 層または DVT 層で同様の結果が得られた（4.4.2 項）。したがって，日本人 DVT または PE 患者に対しても，外国と同一のアピキサバンの投与レジメンを用いることが妥当であると考える。

なお，CV185056 試験および CV185160 試験において対象とした DVT 患者は，急性症候性かつ近位部に血栓を有する者に限定したため，遠位部に血栓を有する DVT 患者は除外した。しかしながら，一般的に近位部 DVT は遠位部 DVT よりも重症であると考えられ，CV185056 試験および CV185160 試験の結果から近位部 DVT の患者集団に対してアピキサバンの有効性が検証されていることから，遠位部 DVT 患者も同等の有効性が期待できると考える。したがって，遠位部 DVT 患者も本剤の投与対象とし，同一の投与レジメンで治療することは妥当である。

以上から，DVT および PE の両疾患に対して，同一のアピキサバンの投与レジメンで治療を行うことが可能である。

6.4. リスク

6.4.1. 出血性イベントの発現リスク

アピキサバンは抗凝固薬であり，投与に伴う出血のリスクが存在する。6.3.1 項に示した通り，VTE の治療期においては，標準療法であるエノキサパリン／ワルファリンと比べ大出血が 69%低下したことが示され，6 ヵ月間を超える投与では大出血および大出血／CRNM においてプラセボと大きな差がないことが示されたものの，腎機能障害や抗血小板薬の併用など出血リスクを有する場合には，十分な注意が必要である。また，5.5 項に示した通り，初期治療の高用量投与期間のみでなく，投与期間を通じて出血リスクは継続しているため，全投与期間を通じて患者の状態をよく観察し，出血事象に対する適切な対処が必要である。

VTE は生命予後に係る重篤な疾患であることからその治療が優先されるものの，アピキサバン投与中に侵襲的処置が必要となる場合，現時点ではアピキサバンには中和剤が存在しないことから，患者の出血リスクと血栓リスクに応じてアピキサバンの一時中止も考慮する必要がある。現在の AF の添付文書の記載である「出血に関して低リスクまたは出血が限定的でコントロールが可能な手術・侵襲的手技を実施する場合は，前回から少なくとも 24 時間以上の間隔をあけることが望ましい。また，出血に関して中～高リスク又は臨床的に重要な出血を起こすおそれのある手術・侵襲的手技を実施する場合は，前回投与から少なくとも 48 時間以上の間隔をあけること。」に従い，患者のリスク評価に基づいた対処が必要である。

6.4.2. 積極的な投与が推奨されない対象患者

血栓摘出術および血栓溶解剤による治療

ショックあるいは低血圧状態が遷延するような血行動態不安定な急性 PE 患者，あるいは血栓溶解剤の投与または肺塞栓除去術を要する患者に対して，UFH の代替治療として急性期にアピキサバンの投与を開始することは推奨されない。

一次治療として血栓溶解剤による血餅融解または肺塞栓除去術による PE 摘除を施行する場合は，臨床的転帰が不良なハイリスク患者に限定すべきである[48]。血行動態が安定した患者で右室機能が正常であれば，抗凝固療法のみで良好な臨床的転帰を得られる可能性が極めて高い。ハイリスク患者に対して選択できる抗凝固剤は一般に UFH に限られるが，これは半減期が短く，後に患者が肺塞栓除去術などの侵襲的処置または血栓溶解剤の投与を受ける場合に有益であるためである。このことから，CV185056 試験および CV185160 試験では血行動態が不安定な患者あるいは血栓溶解剤の投与または血栓摘出術を受けた急性 PE 患者は除外しており，この患者集団でのアピキサバンのリスク／ベネフィットプロファイルは不明である。

他の抗凝固療法との併用

CV185056 試験，CV185057 試験および CV185160 試験はすべてアピキサバン単剤により検討されており，他の抗凝固療法（ヘパリン，フォンダパリヌクス等の注射剤，およびワルファリンなどの経口抗凝固薬）との併用は検討されておらず，その作用機序から出血の危険性が増大することが予想される。したがって，VTE 治療および再発抑制に際しては，他の抗凝固療法との併用は推奨されず，単剤での治療が想定されている。なお，本邦のガイドラインにおいて薬物治療の補助として位置付けられている下大静脈フィルターについては，CV185160 試験の結果から併用を制限するデータは得られていない（4.4.2 項）。

6.4.3. 併用治療

6.4.3.1. 血小板凝集抑制作用を有する薬剤

AF 申請時に実施した試験も含め，血小板凝集抑制作用を有する薬剤との薬物相互作用試験は 4 試験行われている（アスピリン，クロピドグレル，アスピリンおよびクロピドグレル併用ならびにプラスグレル）。すべての試験において薬物動態および薬力学において臨床上に意味のある相互作用は認められていない。

CV185056 試験において，試験期間中のいずれかの時点で抗血小板薬を併用した被験者は，アピキサバン群およびエノキサパリン／ワルファリン群の両群において，大出血の発現割合が上昇した（5.4.3.1 項，Figure 25）。なお，CV185160 試験では，試験期間中のいずれかの時点で抗血小板薬を併用した被験者が両群 6 例ずつと少なく，比較は困難であった（5.4.3.4 項）。一方，CV185057 試験では，試験期間中のいずれかの時点で抗血小板薬を併用投与した被験者における大出血／CRNM の発現割合は，アピキサバン群およびプラセボ群で同程度であった（5.4.3.2 項，Figure 29）。

現在の添付文書では，AF での臨床試験結果等を踏まえて「抗血小板薬との併用は，出血リスクが増大することに注意すること。特に抗血小板薬 2 剤との併用は，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，併用すること。」と記載している。今回 VTE を対象とした臨床試験の結果からも，抗血小板薬との併用に際しては上記記載に従った注意が必要である。

6.4.3.2. CYP3A4 と P-gp の両方を強力に阻害する薬剤

ケトコナゾールとの薬物相互作用試験（CV185026 試験，本邦での AF 申請時提出）では，併用により，アピキサバンの曝露量は約 2 倍増加した。CV185056 試験では，アピキサバンと CYP3A4 および P-gp の強力な阻害薬の併用投与のデータは非常に限られているため（全被験者の約 1～2%），得られたデータのみで結論することはできないものの，この部分集団解析の結果，CV185056 試験でアピキサバンと CYP3A4 および P-gp の強力な阻害薬を併用投与した部分集団において，エノキサパリン／ワルファリンと比較したアピキサバンの全体的な出血プロファイルは良好であった（2.7.2.3.2.1.1.項）。また，CV185057 試験の患者集団全体でプラセボと比較した 2.5 mg BID と 5 mg BID の出血プロファイルは大きな差はなかった。このことから，CYP3A4 と P-gp の両方の強力な阻害薬を併用しアピキサバンの曝露量が 2 倍に増加しても，アピキサバンの臨床的ベネフィットが大きく変化しないと考えられた。CV185160 試験ではアピキサバンと CYP3A4 および P-gp の強力な阻害薬の併用投与例はいなかった。

このように，VTE 患者を対象とした第 3 相試験の結果からは CYP3A4 と P-gp の両方を強力に阻害する薬剤との併用により CYP3A4 と P-gp の両方の強力な阻害薬を併用しアピキサバンの曝露量が 2 倍に増加しても，アピキサバンの臨床的ベネフィットは大きく変化しないと考えられる。また，1.5.2.6 項に記載した通り，VTE 患者においては，既に生命を脅かす可能性のある塞栓症が発生した状態であり，更なる致死的な塞栓症の発生を防止する必要があるため，急性の凝固亢進状態を改善するために有効な治療を継続することが重要である。ただし，VTE 患者のデータは限られており，併用によりアピキサバンの曝露量が上昇することから，CYP3A4 と P-gp の両方の強力な阻害薬の併用については注意が必要であると考える。VTE 治療において十分な曝露量を維持した状態での抗凝固療法の継続が重要であり，安易な減量を行うべきではない。しかしながら，CYP3A4 と P-gp の両方の強力な阻害薬併用時（10 mg BID 投与時には 20 mg BID と同程度，5 mg BID 投与時には 10 mg BID と同程度）および併用時に半量に減量した場合に予想される曝露量（5 mg BID 投与時には 10 mg BID と同程度，2.5 mg BID 投与時には 5 mg BID と同程度）で得られている有効性および安全性データを考慮すると，本剤の減量（1 回 10 mg の場合は 5 mg、1 回 5 mg の場合は 2.5 mg）を考慮すること，あるいは治療上の有益性と危険性を十分に考慮し，本剤と CYP3A4 と P-gp を同時に強力に阻害する薬剤の併用が適切と考えられない場合は併用しないことを注意喚起する。

6.4.3.3. CYP3A4 と P-gp の両方を強力に誘導する薬剤

リファンピシンとの薬物相互作用試験（CV185045 試験，本邦での AF 申請時提出）では，併用により，アピキサバンの曝露量が 50%減少した。CV185056 試験では，CYP3A4 と P-gp の両方の強力な誘導薬とアピキサバンの併用投与を受けた被験者は少なかったため，母集団薬物動態解析では強力な誘導薬の影響は評価しなかった。第 3 相試験において，CYP3A4 と P-gp の両方の強力な誘導薬とアピキサバンの併用投与を受けた被験者は全被験者の約 1～2%のみであった。CV185160 試験では誘導薬との併用例は 1 例のみであり，VTE 再発イベントは認められていない。

このように，CYP3A4 と P-gp の両方の強力な誘導薬との併用については，VTE 患者での併用投与の臨床経験が限られているものの，臨床薬理試験では併用によりアピキサバンの曝露量が 50%減少することが確認されており，併用によりアピキサバンの曝露量が低下することにより有効性が減弱する可能性がある。1.5.2.6 項に記載した通り，VTE 患者においては，既に生命を脅かす可

能性のある塞栓症が発生した状態であり，更なる致死的な塞栓症の発生を防止する必要があるため，急性の凝固亢進状態を改善するために有効な治療を継続することが重要である。よって，DVT／PE の治療および再発抑制においては，アピキサバンの曝露量を減少させる CYP3A4 と P-gp の両方の強力な誘導薬との併用は，曝露量の低下により更なる致死的な塞栓症の発生を増加させる可能性があることを考慮すると，避けることが望ましいと考える。

6.4.4. 低体重

アピキサバンの薬物動態への体重の影響の検討試験（CV185059 試験，本邦での AF 申請時提出）および AF 申請時の母集団薬物動態解析において，体重による薬物動態の変化はおおむね 30%未満であり，比例関係から予測されるより小さい影響であった。VTE 患者を対象とした母集団薬物動態解析では，体重は見かけの中心コンパートメントの分布容積（Vc/F）に対する共変量として選択された。Vc/F に対するベースライン時の体重の影響は，体重 85 kg の典型的な患者に対し，体重 50 kg で 24%減少し，体重 120 kg で 20%上昇すると推定され，比例関係から予測されるより小さい影響であった。

第 3 相試験（CV185056 試験および CV185057 試験）における有効性および安全性評価項目の事前に規定した体重別の部分集団解析の結果は，全体の結果と一致した。また，CV185160 試験においては，アピキサバン群では 50 kg 以下の被験者において大出血／CRNM は認められなかった（5.4.3.4 項）。

このように，曝露量に対する体重の影響は小さいこと，およびアピキサバンの第 3 相試験で確認された良好な安全性および有効性プロファイルを踏まえると，体重を理由に用量変更を行う必要はないと考えられる。

6.4.5. 高齢

アピキサバンの薬物動態に及ぼす年齢および性別の影響の検討試験（CV185022 試験，本邦での AF 申請時提出）および AF 申請時の母集団薬物動態解析において，年齢による薬物動態の変化はおおむね 30%未満であった。VTE 患者を対象とした母集団薬物動態解析において，年齢はアピキサバンの CL/F の共変量として選択されたが，曝露量に対する影響は限定的であった。母集団薬物動態モデルでは，典型的な 60 歳の男性の VTE 患者と比較して，見かけの腎外クリアランス（CL_{nr}/F）は 40 歳の男性 VTE 患者で 11%高く，80 歳の男性 VTE 患者で 7%低くなる（AUC は 40 歳で 6%低く，80 歳で 5%高くなる）と推定された。

VTE 患者を対象とした第 3 相試験（CV185056 試験および CV185057 試験）には，18～99 歳の被験者が組み入れられた（年齢の中央値は約 58 歳，75 歳以上の被験者は CV185056 試験および CV185057 試験でそれぞれ 774 例および 329 例）。有効性および安全性評価項目に関する事前に規定した年齢での部分集団解析の結果は，全体の結果と一致した。また，CV185160 試験において，75 歳以上の集団においても，UFH／ワルファリン群に比較してアピキサバン群での大出血／CRNM の発現割合は低かった（5.4.3.4 項）。

このように，若年被験者と高齢被験者との曝露量の差がわずかと推定されること，および部分集団解析でのアピキサバンの良好な安全性および有効性プロファイルを踏まえると，年齢を理由に用量変更を行う必要はないと考えられる。

6.4.6. 腎機能低下

本邦での AF 申請時の CTD に記載した第 1 相試験では，広い範囲の腎機能についての評価が行われ，これに加えて，CV185087 試験では，血液透析で維持されている ESRD を有する被験者におけるアピキサバンの薬物動態を評価した。その結果は腎機能障害試験（CV185018 試験，本邦での AF 申請時提出）の結果と整合しており，アピキサバンの曝露量は ESRD を有する被験者でやや高かった（AUC で 39%増加）。

VTE 患者を対象とした母集団薬物動態モデルでは，アピキサバンの見かけのクリアランスを腎クリアランス（CL_r/F）と腎外クリアランス（CL_{nr}/F）に分けて検討した。CL_r/F は，ベースラインで算出したクレアチニンクリアランスと直接比例するようにモデル化し，150 mL/min を区切り点（区切り点までは CL_{cr} の上昇に伴い CL_r/F が上昇し，その後は CL_r/F が一定になる）とする線形関数を用いて，CL/F と CL_{cr} との関係を記述した。腎機能障害がアピキサバンの曝露量に及ぼす影響を検討するため，軽度（CL_{cr} = 65 mL/min），中等度（CL_{cr} = 40 mL/min）および重度（CL_{cr} = 15 mL/min）の腎機能障害を有する場合（男性，非アジア人，60 歳，85 kg）についてモデルにて推定を行い，腎機能が正常（CL_{cr} = 100 mL/min）で，それ以外の条件は同じ場合と比較した。軽度，中等度，および重度の腎機能障害を有する場合，腎機能が正常な場合と比較して定常状態の AUC（AUC_{ss}）はそれぞれ 17%，34%および 56%上昇すると予測された。

VTE 患者を対象とした第 2 相および第 3 相試験では，それぞれ CL_{cr} が 30 mL/min 未満の被験者および 25 mL/min 未満の被験者は除外されたため，重度の腎機能障害を有する被験者の臨床データは限られている。第 3 相試験 CV185056 試験および CV185057 試験では，重度の腎機能障害を有する被験者は 1%未満であった。両試験とも，約 5～6%の被験者が中等度の腎機能障害を有し，被験者の大多数は腎機能が正常であった。CV185056 試験の中等度から重度の腎機能障害を有する被験者を対象とした有効性および安全性評価項目の事前に規定した部分集団解析の結果は，全体の結果と一致した。また，CV185057 試験では，中等度から重度の腎機能障害を有する被験者の数は非常に限られていた（各群の被験者の約 5%）。臨床試験の結果から，アピキサバンの両投与量（2.5 mg および 5 mg）の大出血リスクはプラセボと同程度であり，ともに大出血のイベント発現数は少なかった。また，CV185160 試験において，例数は限られているものの，腎機能別の大出血／CRNM が発現した割合は，アピキサバン群では，重度・中等度腎機能障害 0.5000（1/2 例），軽度腎機能障害 0.1111（2/18 例），正常腎機能 0（0/20 例）であり，UFH／ワルファリン群ではそれぞれ，0.2500（2/8 例），0.2941（5/17 例），0.2857（4/14 例）であった（5.4.3.4 項）。

本邦での AF 申請時の CTD に記載した臨床薬理データおよび VTE 患者を対象とした母集団薬物動態解析のデータ，ならびに VTE 患者を対象とした第 3 相試験の結果を踏まえると，VTE 患者集団のうちクレアチニンクリアランス CL_{cr} が 30 mL/min 以上で，血液透析を受けていない患者に対しては，腎機能のみを理由とする用量変更の必要性はないと考えられる。重度の腎機能障害を有する被験者および ESRD を有する被験者でのアピキサバンの曝露量の増加は限定的であると考えられるが，この患者集団における臨床経験は限られていることから，クレアチニンクリアランス CL_{cr} が 30 mL/min 未満の患者へのアピキサバン投与は推奨されない。

6.4.7. 複数の因子（低体重，高齢，腎機能低下）の重複

2.7.3.4.1 項に記載した通り，AF 患者と VTE 治療の対象となる患者では，イベント発現パターンと，疾患管理の考え方が異なるため，それぞれの患者集団に対して適切な用法・用量を検討する必要がある。VTE 患者に対して抗凝固療法を行う際には，VTE 再発リスクは治療の初期に最も高く，時間と共に徐々に低下することを踏まえた治療戦略を考え，またそれに適した治療の選択肢を検討することが最も重要なポイントである。

したがって，既承認適応症である AF においては，複数の因子（低体重，高齢，腎機能低下）が重複した場合は，アピキサバンの用量を半量に減量する用法・用量（通常 5 mg BID，年齢，体重，腎機能に応じて 2.5 mg BID）にて第 3 相試験を実施し，第 3 相試験で設定した用法・用量にて承認を取得している。一方，本申請の適応症である DVT／PE の治療および再発抑制においては，第 3 相試験にてそのような減量規定は設定していない。

VTE 患者を対象とした母集団薬物動態解析においては，AF の減量規定に該当する場合，典型的な VTE 患者と比較した曝露量の上昇は 40%以上と推定された。

CV185056 試験において，AF の減量規定に該当する被験者はアピキサバン群で 45 例組み入れられた。安全性評価項目に関する事前に規定した AF での減量基準該当の有無での部分集団解析の結果は，全体の結果と一致した（2.7.4.5.1.1.1.3.1 項）。また，CV185160 試験において，AF の減量規定に該当する被験者はアピキサバン群で 3 例組み入れられものの，大出血／CRNM が発現した患者はいなかった（2.7.4.5.1.1.2.1.6 項）。

上述の通り，VTE 患者においても AF での減量規定に該当する場合には曝露量が上昇する可能性はあるが，第 3 相試験での部分集団解析では AF の減量規定に該当する場合の結果は全体の結果と一致していた。VTE 治療における疾患管理の考え方も踏まえ，DVT／PE の治療および再発抑制においては，複数の因子（低体重，高齢，腎機能低下）が重複した場合でも，重複しない場合と同一の用量にて治療を行うことが適切と考える。

6.5. 日本人 VTE 患者に対する治療および再発抑制におけるアピキサバンの臨床的位置づけ

アピキサバンは，抗凝固療法の適応となる VTE の初期治療，ならびにその後の長期治療では，標準療法と同程度の有効性を示しつつ，大出血の懸念を大幅に減少させ，かつ，プラセボとの比較において有意な出血率の増加なしに再発抑制効果を示す薬剤である。さらに，アピキサバンは急性期から経口投与による治療が可能で，治療域を得るためのモニタリングや用量調整も不要であることから，本邦においても抗凝固療法が適応される VTE 患者における初期治療，長期治療および再発抑制までの全過程に対し投与可能な，新しい治療の選択肢になりうると考える。また，アピキサバンは，誘発性／非誘発性，あるいは DVT／PE の別を問わず同一の用法・用量での治療が可能である。

加えて，アピキサバンは，対象イベントに対する前治療としての他の抗凝固療法の影響は認められず，他の抗凝固療法からの切り替えも可能な薬剤である。VTE 治療に際しては，他の抗凝固療法との併用は推奨されず，単剤での治療が想定される。ただし，外科的血栓摘除術や血栓溶解療法の実施を前提とした患者に対する投与経験はなく，また，アピキサバンの半減期は約 12 時間

であることから，このような患者が適応となる半減期の短い UFH の代替薬としての使用は推奨されない。

6.6. VTE の治療および再発抑制におけるアピキサバンのリスクとベネフィットのバランス

- VTE の治療および再発抑制に対し，申請した添付文書案に従い投与することで，アピキサバンは良好なリスク／ベネフィットプロファイルを示し，VTE 患者の重要なアンメットメディカルニーズに応える。

- 現在の標準治療と比較して，アピキサバンは，DVT および PE の治療を要する患者において同様の有効性を示し，出血リスクはより少ない。

- DVT および PE の治療を 6 ヵ月以上受けた患者について，アピキサバン 5 mg BID は，VTE の再発を長期にわたり抑制し，プラセボと比較して大出血および大出血／CRNM の統計的に有意な増加は認められない。

- アピキサバンのリスク／ベネフィットプロファイルは，VTE の治療および再発抑制を要する患者について現在の標準治療よりも著しい改善をもたらす。

6.7. （参考）VTE の治療および再発抑制に対するアピキサバンおよびリバーロキサバンのリスク／ベネフィットの評価

ビタミン K 拮抗薬以外で，リバーロキサバンが VTE 治療および再発抑制に対し，米国，EU などで現在使用することができる唯一の経口薬である（本邦においては未承認）。リバーロキサバンは，現在の標準治療の問題点である Quality of Life を改善したと考えられているが，いまだに重大な出血リスクを伴う。アピキサバンとリバーロキサバンを直接比較した臨床試験はなく，異なる試験の結果を比較・評価するには注意を要するものの，共通の対照群が設定されていることからある程度の間接的比較が可能となる。

アピキサバンおよびリバーロキサバンのリスク／ベネフィットを評価するために，リバーロキサバンを用いた 2 試験 EINSTEIN DVT および EINSTEIN PE[43,44] を統合した安全性および有効性のデータを用いてアピキサバンを用いた AMPLIFY のデータとともに比較を行った（Figure 31）。これら 3 試験の対照薬は，エノキサパリン／ワルファリンであった。また，リバーロキサバンの EINSTEIN-EXT[21]，アピキサバンの AMPLIFY-EXT は（Figure 32），いずれもプラセボ対照試験であった。

EINSTEIN DVT および EINSTEIN PE の統合データと AMPLIFY データの比較に際し，試験デザインの違いで重要な点は，EINSTEIN DVT および EINSTEIN PE では非盲検で，Time-to-event データに基づくハザード比を検討した試験デザインであるのに対して，AMPLIFY は二重盲検で固定期間の相対リスクを検討する試験デザインであったことである。

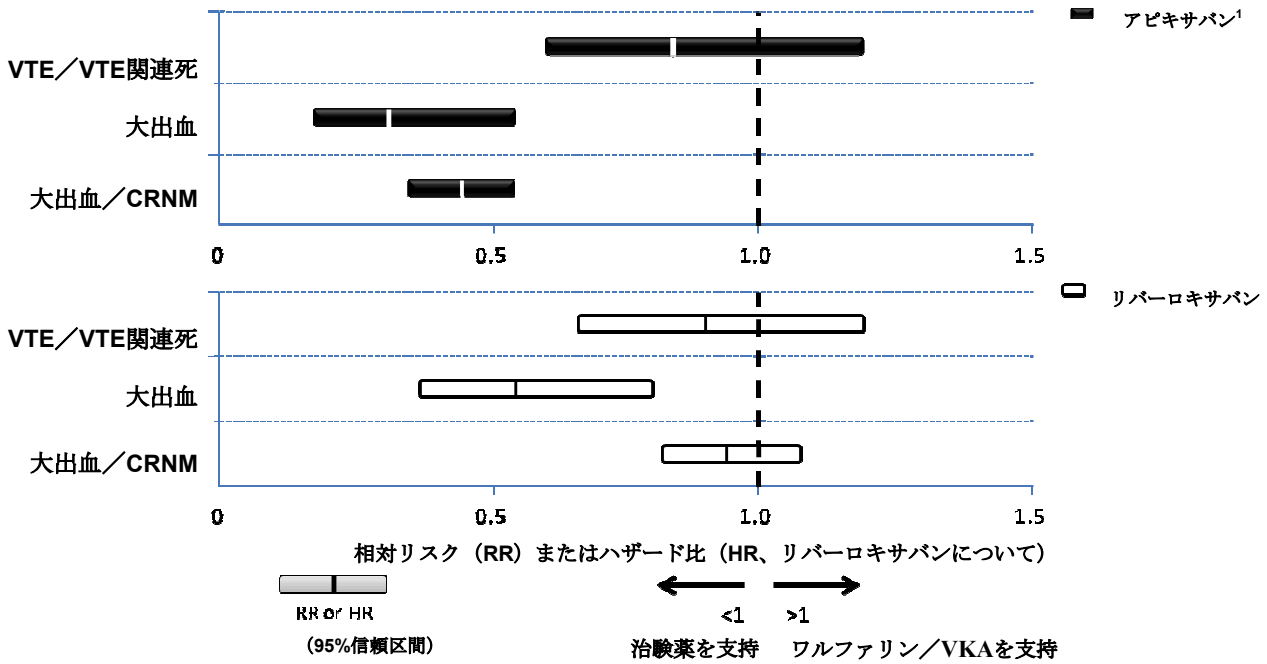
Figure 31 に示すように，有効性評価項目の RR の CI は双方のデータの大部分で重なっており，アピキサバンの有効性はリバーロキサバンと類似していると考えられる。

大出血および CRNM は生命を脅かす，あるいは患者の生活の質に影響を及ぼす可能性がある事象を含むことから，患者および医師のいずれにとっても臨床上重要な評価項目である。

大出血については，エノキサパリン／ワルファリンに対するアピキサバンのハザード比が 0.31 であったのに対し，エノキサパリン／ワルファリンに対するリバーロキサバンのハザード比は 0.54 であった。

大出血および CRNM の複合評価項目（大出血／CRNM）については，アピキサバンはエノキサパリン／ワルファリンに対するリスクが 0.44 で統計的に有意な減少を示したのに対し，エノキサパリン／ワルファリンに対するリバーロキサバンのハザード比は 0.93 で統計的に有意ではなかった。また，この 2 剤の大出血／CRNM の信頼区間は重なってはいない。異なる試験の結果を間接的に比較する場合には結果の解釈が難しくなるが，本比較の結果から，アピキサバンはリバーロキサバンと同様にエノキサパリン／ワルファリンと比較して VTE／全死亡に対して有効性があると考えられ，一方，エノキサパリン／ワルファリンに対するアピキサバンの大出血／CRNM のリスクはリバーロキサバンの約半分であった。

Figure 31. VTE 治療についてエノキサパリン／ワルファリンと比較したアピキサバン（パネル上）およびリバーロキサバン（パネル下）の VTE／VTE 関連死，大出血，および大出血／CRNM

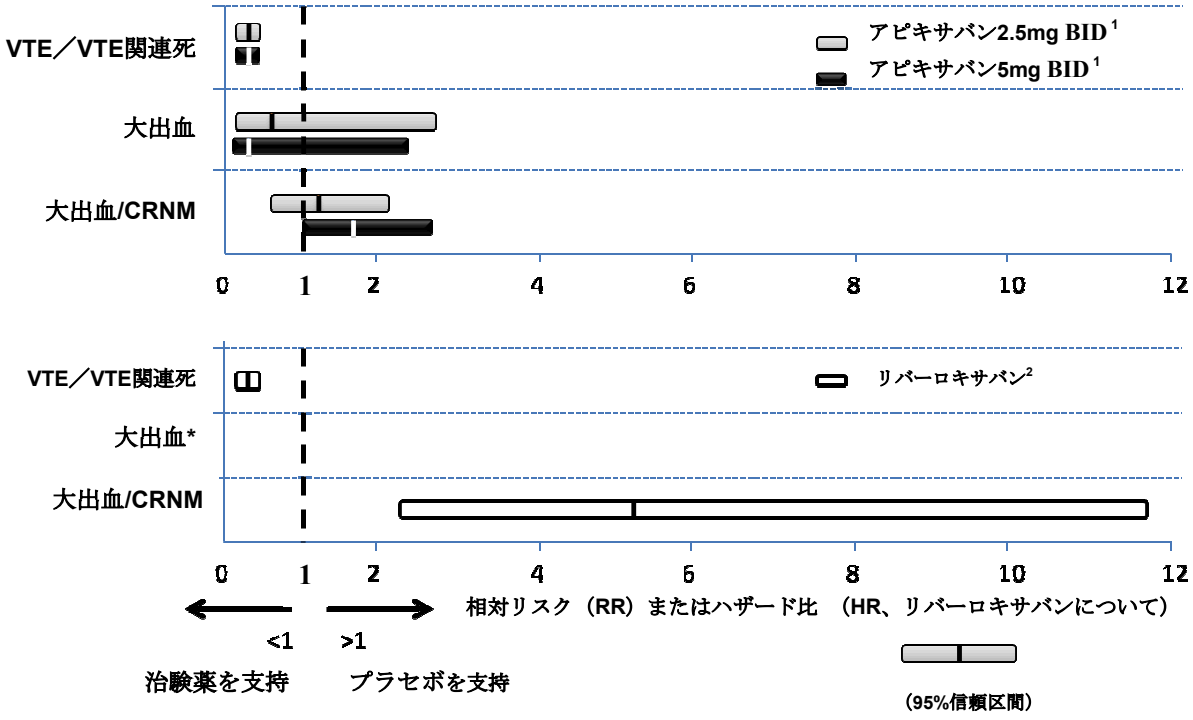


注釈：上記のデータは異なる試験から得られたものである。
引用： 1. AMPLIFY[11] のデータ
2. 参考文献 43 および 44
VTE：静脈血栓塞栓症，CRNM：臨床的に重要な非大出血，VKA：ビタミン K 拮抗薬

VTE の再発抑制についてもアピキサバンとリバーロキサバンの結果を比較した。AMPLIFY-EXT 試験および EINSTEIN-EXT 試験はいずれも同様の患者集団を対象とした二重盲検，プラセボ対照試験であったことから，デザインが極めて類似していた。EINSTEIN-EXT 試験ではリバーロキサバンの 1 用量（EINSTEIN DVT および EINSTEIN PE で VTE 治療に用いられたのと同じ用量）についてのみ検討したが，AMPLIFY-EXT ではアピキサバンの 2 用量について検討した。

EINSTEIN-EXT の主要評価項目は VTE／VTE 関連死であり，AMPLIFY-EXT の主要評価項目は VTE／全死亡であった。最適な比較を行うため，アピキサバンとリバーロキサバンで同一の評価項目（VTE／VTE 関連死）を Figure 32 に示す。出血については，治療中止につながる可能性がある大出血および CRNM を検討した。しかし，EINSTEIN-EXT では大出血がリバーロキサバン群では 4 件，プラセボ群では認められなかったため，大出血についてリバーロキサバンのハザード比の算出はできなかった。

Figure 32. VTE の再発抑制についてプラセボと比較したアピキサバン（AMPLIFY-EXT，パネル上）およびリバーロキサバン（EINSTEIN-EXT，パネル下）の VTE／VTE 関連死，大出血，および大出血／CRNM



*プラセボ群で大出血の報告がなかったため，リバーロキサバンの大出血についてのハザード比は算出せず。
注釈：上記のデータは異なる試験から得られたものである。
引用： 1. AMPLIFY-EXT [12] のデータ
2. EINSTEIN-EXT [21] のデータ
VTE：静脈血栓塞栓症，CRNM：臨床的に重要な非大出血，VKA：ビタミン K 拮抗薬，BID：1 日 2 回

Figure 32 の結果は，アピキサバンの両用量がリバーロキサバンと同程度の有効性を示すことを示唆している。大出血／CRNM について，アピキサバン 2.5 mg BID の CI はリバーロキサバンの CI と重ならない。

アピキサバンがリバーロキサバンより好ましい結果であったことは，2 剤のそれぞれの試験の定量的なベネフィットおよびリスクを間接的に比較することにより支持されると考える。そのため両製剤について VTE／VTE 関連死を 1 件減少させるために必要な投与被験者数（治療必要数，NNT）および大出血／CRNM が 1 件増加する投与被験者数（有害必要数，NNH）を算出することで評価を行った。

Table 26 は，VTE／VTE 関連死を 1 件減少させるためにリバーロキサバンまたはアピキサバンの投与を受けた被験者数が類似していることを示している。しかし，大出血／CRNM が 1 件増えたときに投与を受けた被験者数は，アピキサバン 2.5 mg BID（182 例）またはアピキサバン 5 mg BID（60 例）と比較してリバーロキサバンの投与（21 例）で少なかった。

Table 26. VTE の再発抑制におけるアピキサバン（AMPLIFY-EXT）およびリバーロキサバン（EINSTEIN-EXT）の治療必要数および有害必要数

	アピキサバン 2.5 mg BID	アピキサバン 5 mg BID	リバーロキサバン 20 mg QD
NNT	14	14	17
NNH	182	60	21

引用： CV185057 CSR の Table 14.2.3.2.1 および Table 14.2.4.1， 参考文献 21.
NNT： VTE／VTE 関連死が 1 件減るために必要な投与被験者数
NNH：大出血／CRNM が 1 件増えてしまう投与被験者数
BID：1 日 2 回，QD：1 日 1 回

7. 参考文献

1. Ashrani AA and Heit JA. Incidence and cost burden of post-thrombotic syndrome. J Thromb Thrombolysis 2009;28(4):465-76.

2. Moser KM, LeMoine JR. Is embolic risk conditioned by location of deep vein thrombosis? Ann Intern Med 1981;94(4 pt 1):439-44.

3. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. Circulation 2003;107(23Suppl 1):I22-30.

4. Anonymous. Treatment of proximal deep vein thrombosis with a novel synthetic compound (SR90107A/ORG31540) with pure anti-factor Xa activity: A phase II evaluation. The Rembrandt Investigators. Circulation 2000;102 (22):2726-31.

5. Buller H, Deitchman D, Prins M, et al. Efficacy and safety of the oral direct factor Xa inhibitor apixaban for symptomatic deep vein thrombosis. The Botticelli DVT dose-ranging study. J Thromb Haemost 2008;6(8):1313-18.

6. Buller HR, Lensing AW, Prins MH, et al. A dose-ranging study evaluating once-daily oral administration of the factor Xa inhibitor rivaroxaban in the treatment of patients with acute

symptomatic deep vein thrombosis: the Einstein-DVT Dose-ranging Study. Blood 2008;112(6):2242-7.

7. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. Thromb Haemost 2000;83(5):657-60.

8. Spencer FA, Emery C, Lessard D, et al. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. J Gen Intern Med 2006;21(7):722-7.

9. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. Ann Intern Med 2004;140(11):867-73.

10. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. N Engl J Med 2003;349(18):1695-702.

11. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the Treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med 2013;369(9):799-808.

12. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med 2013;368(8):699-708.

13. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(2 Suppl):e419S-94S.

14. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. N Engl J Med 1998;339(2):93-104.

15. Anonymous. Guidance for industry. Immediate release solid oral dosage forms scale-up and postapproval changes: chemistry, manufacturing, and controls, in vitro dissolution testing, and in vivo bioequivalence documentation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), 1995.

16. Yu LX, Amidon GL, Polli JE, et al. Biopharmaceutics classification system: the scientific basis for biowaiver extensions. Pharm Res 2002;19(7):921-5.

17. National Institute of Health and Clinical Excellence. Venous thromboembolic diseases: the management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing. In: National Institute for Clinical Excellence (NICE). NICE clinical guideline 144. London:2012.

18. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J 2008 29(18):2276-315.

19. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, et al. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. N Engl J Med 2011;365(21):2002-12.

20. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. Haematologica 2007;92(2):199-205.

21. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 2010;363(26):2499-510.

22. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med 2009;361(24):2342-52.

23. Buller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med 2012;366(14):1287-97.

24. Spencer FA, Gore JM, Lessard D, et al. Patient outcomes after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: the Worcester Venous Thromboembolism Study. Arch Intern Med 2008;168(4):425-30.

25. Goldhaber SZ. Venous thromboembolism: epidemiology and magnitude of the problem. Best Pract Res Clin Haematol 2012;25(3):235-42.

26. Cimminiello C, Filippi A, Mazzaglia G, et al. Venous thromboembolism in medical patients treated in the setting of primary care: a nationwide case-control study in Italy. Thromb Res 2010;126(5):367-72.

27. Cushman M, Tsai AW, White RH, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. Am J Med 2004;117(1):19-25.

28. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365(11):981-92.

29. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361(12):1139-51.

30. Hermans C, Claeys D. Review of the rebound phenomenon in new anticoagulant treatments. Curr Med Res Opin. 2006;22(3):471-81.

31. Turpie AG. Oral, direct factor Xa inhibitors in development for the prevention and treatment of thromboembolic diseases. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007;27(6):1238-47.

32. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. N Engl J Med 2009;361(6):594-604.

33. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. Lancet 2010;375(9717):807-15.

34. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. N Engl J Med 2010;363(26):2487-98.

35. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. N Engl J Med. 2008;358(26):2765-75.

36. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. N Engl J Med 2008;358(26):2776-86.

37. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. Lancet 2009;373(9676):1673-80.

38. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2008;372(9632):31-9.

39. Heit JA, Cohen AT, Anderson FA. Estimated annual number of incident and recurrent, non-fatal and fatal venous thromboembolism (VTE) events in the US. Blood 2005;106:267a (Abstract 910).

40. Thom T, Haase N, Rosarnond W, et al. Heart disease and stroke statistics - 2006 update. Circulation 2006;113:e85-e151.

41. Cohen AT, Angelli G Anderson FA, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. Thromb Haemost 2007;98(4):756-64.

42. White RH, Murin S, Wun T, et al. Recurrent venous thromboembolism after surgery-provoked versus unprovoked thromboembolism. J Thromb Haemost 2010;8(5):987-97.

43. Buller HR. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism: A Pooled Analysis of the EINSTEIN DVT and EINSTEIN PE Studies. Blood 2012;120:20 (ASH Annual Meeting Abstracts).

44. European Medicines Agency. Assessment Report. Xarelto Rivaroxaban. Procedure No. EMEA/H/C/000944/II/0018. In: Report No: EMA/56019/2013. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Human Medicines Development and Evaluation. London:2013.

45. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Concept paper on the need for revision of the guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of venous thromboembolic disease (CPMP/EWP/563/98). In: EMA/CHMP/281099/2013. London:2013.

46. Anonymous. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products for the treatment of venous thromboembolic disease. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). London: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products; Report No: CPMP/EWP/563/98 1999.

47. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on missing data in confirmatory clinical trials. In: EMA/CPMP/EWP/1776/99 Rev 1. London:2010.

48. 安藤太三，伊藤正明，應儀成二ら，肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断，治療，予防に関するガイドライン（2009 年改訂版）

49. Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D, et al. Heparin for 5 days as compared with 10 days in the initial treatment of proximal venous thrombosis. N Eng J Med 1990;322(18):1260-4.

50. Motovska Z, Widimsky P, Petr R, et al. The time has come for new, more precise guidelines in the treatment of high-risk acute coronary syndromes with heparin. Circ J 2008;72(10):1674-9.

51. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al. Executive Summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(2 Suppl):7S-47S.

52. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J 2014;35(43): 3033–80.

53. Hokusai VTE investigators, Büller HR, Décousus H, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 2013;369(15):1406-15.