

審査報告書

令和3年7月7日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販売名] ①リクシアナ錠 15 mg、②同 OD 錠 15 mg

[一般名] エドキサバントシル酸塩水和物

[申請者] 第一三共株式会社

[申請年月日] 令和2年9月10日

[剤形・含量] ①1錠中にエドキサバントシル酸塩水和物をエドキサバンとして 15 mg 含有する錠剤
②1錠中にエドキサバントシル酸塩水和物をエドキサバンとして 15 mg 含有する口腔内崩壊錠

[申請区分] 医療用医薬品 (6) 新用量医薬品

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第二部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の 15 mg 投与の出血リスクが高い高齢の非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制に関する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

○非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制

○静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制

○下記の下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制

膝関節全置換術、股関節全置換術、股関節骨折手術

(変更なし)

[用法及び用量]

○非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制

通常、成人には、エドキサバンとして以下の用量を1日1回経口投与する。

体重60kg以下：30mg

体重60kg超：60mg なお、腎機能、併用薬に応じて1日1回30mgに減量する。

また、出血リスクが高い高齢の患者では、年齢、患者の状態に応じて1日1回15mgに減量できる。

(下線部今回追加)

○静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制

通常、成人には、エドキサバンとして以下の用量を1日1回経口投与する。

体重60kg以下：30mg

体重60kg超：60mg なお、腎機能、併用薬に応じて1日1回30mgに減量する。

○下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制

通常、成人には、エドキサバンとして30mgを1日1回経口投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告（1）

令和3年4月30日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名] ①リクシアナ錠 15 mg、②同 OD 錠 15 mg
[一般名] エドキサバントシル酸塩水和物
[申請者] 第一三共株式会社
[申請年月日] 令和2年9月10日
[剤形・含量] ①錠中にエドキサバントシル酸塩水和物をエドキサバンとして 15 mg 含有する錠剤
②錠中にエドキサバントシル酸塩水和物をエドキサバンとして 15 mg 含有する口腔内崩壊錠

[申請時の効能・効果]

- 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制
- 静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制
- 下記の下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制
膝関節全置換術、股関節全置換術、股関節骨折手術

(変更なし)

[申請時の用法・用量]

- 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制
通常、成人には、エドキサバンとして以下の用量を1日1回経口投与する。
体重 60 kg 以下 : 30 mg
体重 60 kg 超 : 60 mg なお、腎機能、併用薬に応じて1日1回 30 mg に減量する。
さらに出血リスクが高い高齢の患者には、年齢に応じて1日1回 15 mg に減量する。

(下線部今回追加)

- 静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制
通常、成人には、エドキサバンとして以下の用量を1日1回経口投与する。
体重 60 kg 以下 : 30 mg
体重 60 kg 超 : 60 mg なお、腎機能、併用薬に応じて1日1回 30 mg に減量する。

- 下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制
通常、成人には、エドキサバンとして 30 mg を1日1回経口投与する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 ..	3
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	5
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	34
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	35

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、第一三共株式会社が創製した、経口投与可能な FXa の阻害薬である。本薬は、FXa を選択的かつ可逆的に阻害することにより、血液凝固系を阻害し、血栓形成を抑制する。

本邦では、本薬の錠剤が 2011 年 4 月に「下記の下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制 膝関節全置換術、股関節全置換術、股関節骨折手術」、2014 年 9 月に「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」及び「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」の効能・効果で承認されている。また、本薬の OD 錠が 2017 年 8 月に上記の効能・効果で承認されている。

海外では、本薬は、2015 年以降、「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」及び「非弁膜症性心房細動患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」の効能・効果で承認され、2021 年 4 月現在、欧米を含む 20 以上の国又は地域で承認されている。

今般、出血リスクが高い高齢の NVAF 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験成績を主要な根拠として、当該患者に対する 1 日 1 回 15 mg 経口投与の用法・用量を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請がなされた。なお、本申請で対象とした出血リスクが高い高齢の NVAF 患者における特有の用法・用量は海外では開発されていない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は本薬の既承認時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は既承認時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

国内第Ⅲ相試験（J316 試験）では、本邦の市販製剤と同一処方の錠剤が用いられた。

血漿中エドキサバン濃度は、LC-MS/MS 法により測定された。血漿中エドキサバン濃度の定量下限は、0.764 ng/mL であった。

6.2 臨床薬理試験

特に記載のない限り、PK パラメータは平均値±標準偏差で示す。

6.2.1 国内第Ⅲ相試験（J316 試験、CTD 5.3.5.1-1、実施期間 2016 年 8 月～2019 年 12 月）

既存の経口抗凝固薬（ワルファリン、ダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサバン、又は本薬）の承認用法・用量の投与が困難な 80 歳以上の日本人 NVAF 患者 451 例に、本薬 15 mg を 1 日 1 回経口投与したとき、投与開始 8 週目の血漿中エドキサバン濃度は、トラフ時で $17.3 \pm 13.9 \text{ ng/mL}$ 、投与 1～3 時間後で $93.3 \pm 57.8 \text{ ng/mL}$ 、投与 4～8 時間後で $93.4 \pm 37.5 \text{ ng/mL}$ であった。

6.R 機構における審査の概略

申請者は、J316 試験の対象患者のうち、P-gp 阻害薬の併用、腎機能障害（CLcr 50 mL/min 以下）及び低体重（60 kg 以下）に該当する患者で、NVAF 患者に対する既承認用法・用量と同様に、さらなる減量等の注意喚起を行う必要性について、以下のように説明した。

J316 試験においては、以下の点を踏まえ、既承認用法・用量に規定されている用量調整因子（体重 60 kg 以下、CLcr 50 mL/min 以下及び P-gp 阻害薬併用あり、以下同様）による減量を行わず、一律に本薬 15 mg 1 日 1 回投与とした。なお、体重については、血漿中エドキサバンの曝露量とは関連しない出血リスクに基づき規定された用量調整因子であることから、曝露量の観点からは減量は不要と考えた。

- 臨床薬理試験の成績から強い P-gp 阻害薬併用時の血漿中エドキサバンの曝露量は最大で 2 倍と推定されたが、NVAF 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ENGAGE AF-TIMI 48 試験）では強い P-gp 阻害薬併用例で非併用例と比べて 30 mg 1 日 1 回投与したときの血漿中エドキサバンの曝露上昇の程度は大きくなく、P-gp 阻害薬併用時の出血リスクは曝露量の観点からは上昇するおそれはない。
- 血漿中エドキサバンの曝露量に対する腎機能低下の影響は最大で 2 倍であり、CLcr 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の高度腎機能障害を有する患者に 15 mg 1 日 1 回で投与したときの曝露量は、正常腎機能又は軽度腎機能障害を有する患者に 30 mg 1 日 1 回投与したときと大きく異なるものではないと推定されるため、CLcr 50 mL/min 以下の患者での出血リスクは曝露量の観点から特に高くはない。

J316 試験で用量調整因子の有無別及び数別での血漿中エドキサバン濃度は表1のとおりであり、これらの用量調整因子により、血漿中エドキサバンの曝露量が高くなる傾向が認められた。

表 1 J316 試験における用量調整因子の有無別及び数別の血漿中エドキサバン濃度（ng/mL）

用量調整因子の有無別						
因子の種類	P-gp 阻害薬併用		CLcr (mL/min)		体重 (kg)	
	あり	なし	50 以下	50 超	60 以下	60 超
トラフ濃度	19.9 ± 10.6 (26)	17.1 ± 14.1 (401)	18.9 ± 14.5 (356)	9.17 ± 5.77 (71)	18.5 ± 14.5 (339)	12.9 ± 9.96 (88)
用量調整因子の数別						
因子の数	0	1	2	3		
トラフ濃度	8.7 ± 4.8 (35)	13.2 ± 10.3 (83)	19.2 ± 15.0 (289)	21.6 ± 10.7 (20)		

平均値±標準偏差（例数）

一方で、ENGAGE AF-TIMI 48 試験において、本薬 60 mg（用量調整因子を有する患者は 30 mg）を 1 日 1 回投与したときの投与開始 29 日目のトラフ濃度は、用量調整因子を有さない患者に 60 mg 投与時で $53.9 \pm 58.3 \text{ ng/mL}$ 、P-gp 阻害薬併用患者に 30 mg 投与時で $33.7 \pm 34.1 \text{ ng/mL}$ 、CLcr 50 mL/min 以下の患者に 30 mg 投与時で $41.6 \pm 39.8 \text{ ng/mL}$ 、体重 60 kg 以下の患者に 30 mg 投与時で $36.7 \pm 42.7 \text{ ng/mL}$ 、いずれかの用量調整

因子を1つ以上有する患者に30 mg投与時で37.4±38.3 ng/mLであり、J316試験でこれらの用量調整因子を有する患者に15 mg 1日1回投与したときのトラフ濃度は、用量調整因子の数によらず、NVAF患者に既承認用法・用量で投与したときのトラフ濃度より低かった。

加えて、既承認時に提出済みの日本人重度腎機能障害患者を含むNVAF患者のPPKモデル（Clin Pharmacol Drug Dev 2017; 6: 484-91）を用いて、経験ペイズ推定により、J316試験の曝露量とENGAGE AF-TIMI 48試験の曝露量を比較した結果は表2のとおりであり、J316試験の各部分集団の定常状態での曝露量は、ENGAGE AF-TIMI 48試験の本薬60 mg群のうち用量調整因子を有し30 mgが投与された集団（本薬60 mg群減量あり集団）の曝露量より低かった。

表2 J316 試験及びENGAGE AF-TIMI 48 試験における本薬のPKパラメータ

試験	J316 試験						ENGAGE AF-TIMI 48 試験	
	P-gp 阻害薬併用		体重 (kg)		CLcr (mL/min)		用量調整因子	
用量調整因子	あり	なし	60 以下	60 超	50 以下	50 超	あり	なし
	15 mg						30 mg	60 mg
AUC _{0-24h,ss} (ng·h/mL)	1078 (27)	1050 (420)	1108 (357)	815 (90)	1107 (373)	791 (74)	1626 (1658)	2355 (4945)
C _{max,ss} (ng/mL)	105.6 (27)	103.8 (420)	109.9 (357)	77.9 (90)	108.6 (373)	85.8 (74)	171.3 (1658)	262.0 (4945)
C _{min,ss} (ng/mL)	11.6 (27)	12.0 (420)	12.4 (357)	9.8 (90)	12.9 (373)	7.4 (74)	18.7 (1658)	23.0 (4945)

中央値（例数）

以上より、J316試験の用量調整因子を有する集団では、NVAF患者に対する既承認用法・用量で投与された集団の曝露量より低かったことから、PKの観点からは当該集団に対してさらなる減量等の設定は不要と考える。

機構は、以下のように考える。J316 試験における血漿中エドキサバンの曝露量は、用量調整因子の有無及び因子の数によらず NVAF 患者に 30 又は 60 mg を投与したときの曝露量を超えない結果が得られているものの、J316 試験の対象患者のうち、用量調整因子を有する集団では、そうでない集団と比較して、曝露量が高い傾向が認められている。既承認の NVAF 患者と比べて本申請の対象患者では出血のリスクが高まる可能性があることから、P-gp 阻害薬の併用、腎機能障害（CLcr 50 mL/min 以下）及び低体重（60 kg 以下）の患者に対するさらなる減量等の設定の必要性は J316 試験における出血等の安全性データ等を踏まえて判断する必要がある（「7.R.4.2 もろい減量の必要性について」の項参照）。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 3 に示す 1 試験が提出された（PKについては、「6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略」の項参照）。

表3 主な臨床試験の概略

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	DUI76b-C-J316	III	出血リスク因子を有し、既存の経口抗凝固薬の承認用法・用量での投与が困難な 80 歳以上の NVAF 患者	984 例	本薬 15 mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与	有効性 安全性 PK

7.1 国内第Ⅲ相試験（J316 試験、CTD 5.3.5.1-1、実施時期 2016 年 8 月～2019 年 12 月）

既存の経口抗凝固薬（ワルファリン、ダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサバン、又は本薬、以下同様）の承認用法・用量の投与が困難¹⁾な日本人 NVAF 患者を対象に、本薬 15 mg 投与の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 176 施設で実施された（目標被験者数：800 例²⁾、主要評価項目（脳卒中又は全身性塞栓症）の必要イベント数は 65 件）。本試験では、CHADS₂ スコア³⁾（2 点以下又は 3 点以上）を因子とした層別割付（各群 1:1 の比で割付）が実施された。

主な選択基準は、①同意取得日から過去 1 年以内に電気的記録により心房細動が確認された発作性、持続性又は永続性心房細動の患者、②CHADS₂ スコアが 2 点以上、③80 歳以上、④既存の経口抗凝固薬の承認用法・用量の投与が困難、⑤以下の出血リスク因子を 1 つ以上有する患者とされた。

- i) 高度腎機能障害 (CLcr が 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満)
- ii) 重要部位での出血の既往 (例えば、頭蓋内出血、眼内出血、消化管出血)
- iii) 低体重 (45 kg 以下)
- iv) 抗血小板薬 1 剤の使用⁴⁾ (心原性脳塞栓症発症抑制を目的とした投与を除く)
- v) 酸性 NSAIDs の連用⁵⁾

除外基準として、①リウマチ性弁膜疾患を合併した患者、②心房粘液腫を合併した患者、③人工弁置換（機械弁及び生体弁）手術の施行歴のある患者、④同意取得時に抗血小板薬 2 剤を服用している、又は同意取得後に抗血小板薬 2 剤の服用が予測され、抗血小板薬のいずれか 1 剤を安全に中止できない患者、⑤CLcr 15 mL/min 未満の患者、⑥左室又は左房に血栓の存在が確認されている患者、⑦現に悪性腫瘍を合併している患者、⑧以下のいずれかに該当する、出血リスクが特に高い患者等が設定された。

- i) 同意取得時に活動性の出血⁶⁾ をきたしている

¹⁾ ワルファリンの場合、PT-INR が 1.6～2.6 となるように調節できない場合とされた。ダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサバン及びエドキサバンでは、それぞれ以下の用法・用量の投与が困難であると医師が判断した場合とされた。

- ・ ダビガトラン：通常用量として 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与、減量用量として 1 回 110 mg を 1 日 2 回経口投与。
- ・ リバーロキサバン：通常用量として 15 mg を 1 日 1 回経口投与、減量用量として 10 mg を 1 日 1 回経口投与。
- ・ アピキサバン：通常用量として 1 回 5 mg を 1 日 2 回経口投与、減量用量として 1 回 2.5 mg を 1 日 2 回経口投与。
- ・ エドキサバン：体重 60 kg 以下の場合は 30 mg を 1 日 1 回経口投与。体重 60 kg 超の場合は通常用量として 60 mg を 1 日 1 回経口投与、減量用量として 30 mg を 1 日 1 回経口投与。

²⁾ 主要評価項目（脳卒中又は全身性塞栓症）のイベントについて、プラセボ群における年間発現率を 5%/年、プラセボ群に対する本薬群のハザード比を 0.5 と仮定し、有意水準両側 5%、検出力 80% で本薬群のプラセボ群に対する優越性を検出するために必要なイベント発現件数は 65 件と推定された。また、登録期間 2 年間、追跡期間 1.5 年とした場合に、必要イベント数を集積するために必要な症例数は各群 400 例と推定された。

³⁾ i) うっ血性心不全、ii) 高血圧、iii) 75 歳以上、iv) 糖尿病、v) TIA 又は脳梗塞の既往（無作為化の前 30 日以内の発現を除く）

⁴⁾ 抗血小板薬が承認用法・用量で連日投与されている場合（週 1 回や隔日投与は除外された）

⁵⁾ 酸性 NSAIDs の注射、内服、又は座薬を少なくとも 1 週間のうち 6 日以上使用しており、治験期間を通じて継続して投与が必要である場合

⁶⁾ 皮下出血は、長径 5 cm 以上の血腫が 1 つ以上認められた場合。尿所見は、肉眼的血尿が認められた場合。

- ii) 同意取得時に治癒していない消化性潰瘍を有する
- iii) 適格性確認検査時のヘモグロビンが 9 g/dL 未満、又は血小板数が $10 \times 10^4/\mu\text{L}$ 未満
- iv) 遺伝的な出血性疾患

用法・用量について、本薬群では、本薬 15 mg が 1 日 1 回、プラセボ群ではプラセボが 1 日 1 回経口投与され、主要評価項目（脳卒中又は全身性塞栓症）のイベント数が予定した集積数に到達し、治験終了宣言がなされた後 60 日以内の治験薬投与終了時検査のための来院を行う日まで継続された。なお、治験期間中に実施計画が変更され、治験担当医師が治験薬投与終了後の継続治療を検討するために割付け内容の開示が必要と判断した場合、同意が得られた被験者に対しては治験薬の投与継続が可能とされ、盲検解除後原則として 1 カ月以内の最終追跡検査のための来院を行う日まで継続することとされた。

有効性の重要な評価項目となるイベント（すべての死亡、脳卒中、TIA、全身性塞栓症、心筋梗塞等）、出血性イベント（大出血⁷⁾、臨床的に重要な出血⁸⁾、小出血⁹⁾）は、独立したイベント評価委員会が盲検下で評価・分類した。

無作為化された 984 例（本薬群 492 例、プラセボ群 492 例、以下同順）が ITT とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。ITT のうち、治験薬が 1 回以上投与された 982 例（492 例、490 例）が安全性解析対象集団とされた。治験薬投与終了時検査時までに試験を中止した被験者は 303 例（151 例、152 例）であり、主な中止理由は、同意撤回（81 例、77 例）、死亡（66 例、69 例）であった。治験薬の投与期間¹⁰⁾（中央値（範囲））は、本薬群 427.5 日（1～1167 日）、プラセボ群 436.5 日（0～1116 日）であった。

ITT における無作為割付時の CHADS₂ スコア及び出血リスク因子の内訳は表 4 のとおりであった。

表 4 CHADS₂ スコア及び出血リスク因子の内訳（ITT）

		本薬群（492 例）	プラセボ群（492 例）
CHADS ₂ スコア	2	36.8 (181)	37.0 (182)
	3	35.4 (174)	34.8 (171)
	4	17.3 (85)	13.8 (68)
	5	7.7 (38)	10.0 (49)
	6	2.8 (14)	4.5 (22)
出血リスク因子 (重複あり)	高度腎機能障害	40.2 (198)	41.7 (205)
	重要部位での出血の既往	22.4 (110)	22.8 (112)
	低体重	38.2 (188)	37.8 (186)
	抗血小板薬 I 剤の使用	52.8 (260)	54.7 (269)
	酸性 NSAIDs の連用	30.3 (149)	34.1 (168)

割合%（例数）

⁷⁾ 「致死的な出血」、「後腹膜、頭蓋内、眼内、髄腔内、関節内、心膜、コンパートメント症候群を伴う筋肉内での症候性出血」、「2 g/dL 以上のヘモグロビン低下、かつ輸血を必要とした臨床的に明らかな出血（濃縮赤血球又は全血 1 単位（約 200 mL）を輸血した場合は、1 g/dL のヘモグロビン減少と換算する。外科的処置に関連する出血は、通常の手術・処置で認められる出血量を上回る出血とする。ヘモグロビンのデータがない場合は、ヘマトクリット値が 6%以上低下し、輸血を必要としたものとする。）」のうち少なくとも 1 つを満たす臨床的に明らかな出血

⁸⁾ 治療を必要とする臨床的に明らかな出血。例えば次の診断のための検査や治療に至ったものとする（これに限定されるものではない）。「入院又は入院期間の延長」、「臨床検査」、「画像検査」、「内視鏡検査、結腸鏡検査、膀胱鏡検査、気管支鏡検査」、「鼻腔パッキング」、「圧迫止血」、「超音波ガイド下での動脈瘤閉鎖」、「コイル塞栓術」、「強心治療」、「手術」、「医師の指示による治験薬投与の中止又は中止」、「医師の指示による併用治療の変更（アスピリンの減量や中止など）」。

⁹⁾ 明らかな出血性イベントで、大出血又は臨床的に重要な出血の基準に該当しないもの

¹⁰⁾ 投与開始日から治験薬投与終了時検査、試験中止又は死亡のいずれか早い日までにおける実際の治験薬の服用日数（治験薬投与終了時検査以降の投与継続例における投与期間を含まない）

有効性について、主要評価項目とされた全期間における脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率とその内訳は、表5のとおりであり、本薬群でプラセボ群と比較して有意に主要評価項目の発現率が低かった（投与群及びCHADS₂スコア（2点以下又は3点以上）を共変量としたCox比例ハザードモデルに基づく検定、p=0.0003）。なお、治験薬投与終了時検査以降に治験薬を継続投与した被験者（本薬群179例、プラセボ群196例、以下同順）において、最終追跡検査までに虚血性脳卒中が11例（0例、11例）に認められ、内訳は塞栓性脳卒中5例、脳梗塞3例、脳血栓症、脳幹梗塞、塞栓性脳梗塞が各1例であった。

表5 脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率及びハザード比（ITT、全期間）

	本薬群 (492例)	プラセボ群 (492例)
脳卒中又は全身性塞栓症		
イベント数	15	44
患者年	665.0	661.1
年間発現率（%/年）	2.3	6.7
プラセボ群に対するハザード比 ^a [95%CI]	0.339 [0.188, 0.608]	
脳卒中		
イベント数	12	40
患者年	665.2	661.7
年間発現率（%/年）	1.8	6.0
プラセボ群に対するハザード比 ^a [95%CI]	0.299 [0.157, 0.570]	
全身性塞栓症		
イベント数	3	6
患者年	668.8	676.9
年間発現率（%/年）	0.4	0.9
プラセボ群に対するハザード比 ^a [95%CI]	0.503 [0.126, 2.011]	
虚血性脳卒中		
イベント数	12	39
患者年	665.2	661.7
年間発現率（%/年）	1.8	5.9
プラセボ群に対するハザード比 ^a [95%CI]	0.306 [0.160, 0.585]	
出血性脳卒中		
イベント数	0	2
患者年	669.0	677.9
年間発現率（%/年）	0.0	0.3
プラセボ群に対するハザード比 ^a [95%CI]	—	
虚血性脳卒中又は全身性塞栓症		
イベント数	15	43
患者年	665.0	661.1
年間発現率（%/年）	2.3	6.5
プラセボ群に対するハザード比 ^a [95%CI]	0.347 [0.193, 0.624]	

各イベントについて、被験者毎の初発事象を集計した。—：算出不可

a：投与群、CHADS₂スコア（2点以下又は3点以上）を共変量としたCox比例ハザードモデルを用いて算出

全期間における脳卒中又は全身性塞栓症の初回発現までの期間に関するKaplan-Meier曲線は、図1のとおりであった。

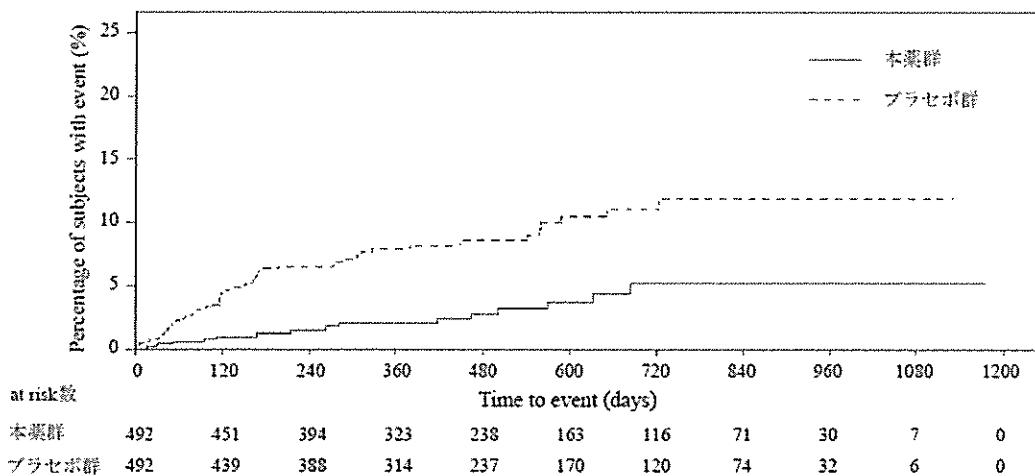


図1 脳卒中又は全身性塞栓症の初回発現までの期間 (Kaplan-Meier曲線: ITT、全期間)

有効性の副次評価項目とされた、全期間における「脳卒中、全身性塞栓症、及び心血管系疾患による死亡の複合エンドポイント」、「主要心血管イベント（非致死性の心筋梗塞、非致死性の脳卒中、非致死性の全身性塞栓症、心血管系疾患又は出血による死亡）」、「脳卒中、全身性塞栓症、及びすべての死亡の複合エンドポイント」の発現状況は表6のとおりであった。

表6 副次評価項目の発現状況 (ITT、全期間)

	本薬群 (492例)	プラセボ群 (492例)
脳卒中、全身性塞栓症、及び心血管系疾患による死亡		
イベント数	52	72
患者年	665.0	661.1
年間発現率 (%/年)	7.8	10.9
プラセボ群に対するハザード比 ^a [95%CI]	0.720 [0.504, 1.028]	
主要心血管イベント ^b		
イベント数	51	72
患者年	665.0	657.3
年間発現率 (%/年)	7.7	11.0
プラセボ群に対するハザード比 ^a [95%CI]	0.704 [0.492, 1.007]	
脳卒中、全身性塞栓症、及びすべての死亡		
イベント数	74	98
患者年	664.9	661.1
年間発現率 (%/年)	11.1	14.8
プラセボ群に対するハザード比 ^a [95%CI]	0.753 [0.557, 1.019]	

各イベントについて、被験者毎の初発事象を集計した。

a: 投与群、CHADS₂スコア（2点以下又は3点以上）を共変量としたCox比例ハザードモデルを用いて算出

b: 非致死性の心筋梗塞、非致死性の脳卒中、非致死性の全身性塞栓症、心血管系疾患又は出血による死亡

安全性について、特記する場合を除き、on treatment期（治験薬投与期間及び最終投与3日後又は治験薬投与終了時検査のいずれか早い日まで）に発現した事象を解析対象とした。

出血性イベントの年間発現率及びその内訳は、表7のとおりであった。

表7 出血性イベントの年間発現率及びその内訳（安全性解析対象集団、on treatment 期）

		本薬群 (492例)	プラセボ群 (490例)
大出血^a			
全体	イベント数	20	11
	患者年	606.3	619.8
	年間発現率（%/年）	3.3	1.8
	プラセボ群に対するハザード比 ^d [95%CI]	1.869 [0.898, 3.891]	
頭蓋内	イベント数	2	4
	患者年	616.0	620.9
	年間発現率（%/年）	0.3	0.6
	プラセボ群に対するハザード比 ^d [95%CI]	0.499 [0.092, 2.720]	
致死的な出血			
全体	イベント数	0	2
	患者年	617.2	620.9
	年間発現率（%/年）	0.0	0.3
	プラセボ群に対するハザード比 ^d [95%CI]	—	
頭蓋内	イベント数	0	1
	患者年	617.2	620.9
	年間発現率（%/年）	0.0	0.2
	プラセボ群に対するハザード比 ^d [95%CI]	—	
生命を脅かす出血^b			
	イベント数	8	4
	患者年	616.0	620.1
	年間発現率（%/年）	1.3	0.6
	プラセボ群に対するハザード比 ^d [95%CI]	2.004 [0.602, 6.674]	
大出血^a又は臨床的に重要な出血^c			
	イベント数	97	62
	患者年	548.6	582.0
	年間発現率（%/年）	17.7	10.7
	プラセボ群に対するハザード比 ^d [95%CI]	1.651 [1.200, 2.270]	
すべての出血			
	イベント数	241	202
	患者年	382.4	448.5
	年間発現率（%/年）	63.0	45.0
	プラセボ群に対するハザード比 ^d [95%CI]	1.353 [1.123, 1.630]	

—：算出不可

a : 「致死的な出血」、「後腹膜、頭蓋内、眼内、髄腔内、関節内、心膜、コンパートメント症候群を伴う筋肉内での症候性出血」、「2 g/dL 以上のヘモグロビン低下、かつ輸血を必要とした臨床的に明らかな出血(濃縮赤血球又は全血 1 単位(約 200 mL) を輸血した場合は、1 g/dL のヘモグロビン減少と換算する。外科的処置に関連する出血は、通常の手術・処置で認められる出血量を上回る出血とする。ヘモグロビンのデータがない場合は、ヘマトクリット値が 6%以上低下し、輸血を必要としたものとする。)」のうち少なくとも 1 つを満たす臨床的に明らかな出血

b : インターベンションを要する血行動態不全を伴う非致死性の出血

c : 治療を必要とする臨床的に明らかな出血。例えば次の診断のための検査や治療に至ったものとする(これに限定されるものではない)。「入院又は入院期間の延長」、「臨床検査」、「画像検査」、「内視鏡検査、結腸鏡検査、膀胱鏡検査、気管支鏡検査」、「鼻腔パッキング」、「圧迫止血」、「超音波ガイド下での動脈瘤閉鎖」、「コイル塞栓術」、「強心治療」、「手術」、「医師の指示による治験薬投与の中止又は中止」、「医師の指示による併用治療の変更(アスピリンの減量や中止など)」。

d : 投与群、CHADS₂ スコア(2 点以下又は 3 点以上)を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて算出

出血性イベントを除く有害事象の発現割合は、本薬群 90.7% (446/492 例)、プラセボ群 91.6% (449/490 例) であった。いずれかの群で 8%以上発現した有害事象は上咽頭炎(本薬群 22.6%、プラセボ群 24.7%、以下同順)、便秘(10.6%、9.2%)、下痢(6.9%、9.2%)、背部痛(10.0%、6.3%)、肺炎(9.6%、10.8%)、うつ血性心不全(8.5%、10.4%)、心不全(9.1%、8.4%)、挫傷(8.1%、8.8%) であった。

死亡に至った有害事象¹¹⁾の発現割合は、本薬群 13.4% (66/492 例)、プラセボ群 14.1% (69/490 例) であった。いずれかの群で 1%以上発現した死亡に至った有害事象は、心不全 (1.6%、1.6%)、うつ血性心不全 (1.6%、1.2%)、マラスマス (1.4%、1.4%)、肺炎 (1.0%、0.6%)、誤嚥性肺炎 (0.6%、1.2%) であった。このうち、本薬群 7 例（失血性貧血、小脳梗塞、心肺停止、心筋虚血、間質性肺疾患、腸管虚血、死亡）及びプラセボ群の 3 例（くも膜下出血、視床出血、胃腸出血）は治験薬との因果関係が否定されなかった。

重篤な出血性イベントの発現割合は、本薬群 5.1% (25/492 例)、プラセボ群 3.3% (16/490 例) であった。

出血性イベントを除く重篤な有害事象の発現割合は、本薬群 42.9% (211/492 例)、プラセボ群 48.0% (235/490 例) であった。いずれかの群で 2%以上発現した重篤な有害事象は、うつ血性心不全（本薬群 6.3%、プラセボ群 5.7%、以下同順）、心不全 (5.1%、6.1%)、慢性心不全 (2.8%、1.2%)、脱水 (2.8%、2.0%)、肺炎 (5.3%、6.9%)、誤嚥性肺炎 (2.6%、3.3%)、大腿骨骨折 (1.8%、3.1%)、脊椎圧迫骨折 (1.4%、2.7%)、脳梗塞 (0.6%、3.7%)、塞栓性脳卒中 (0.6%、2.0%) であった。このうち、本薬群 17 例（貧血 4 例、小腸癌、失血性貧血、塞栓性脳卒中、小脳梗塞、心肺停止、心筋虚血、大動脈解離、腸管虚血、尿道癌・前立腺癌、貧血・心不全、脱水・肝機能異常・慢性腎臓病、胸痛、死亡各 1 例）、プラセボ群 9 例（貧血、塞栓性脳卒中各 2 例、意識変容状態、心房血栓症、肝機能異常、胆管結石、尿閉各 1 例）は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った出血性イベントの発現割合は、本薬群 2.2% (11/492 例)、プラセボ群 1.6% (8/490 例) であった。

出血性イベントを除く治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、本薬群 11.0% (54/492 例)、プラセボ群 10.8% (53/490 例) であった。いずれかの群で 1%以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は、貧血 (1.0%、0.2%)、塞栓性脳卒中 (0.6%、1.6%)、脳梗塞 (0.2%、1.8%) であった。このうち、本薬群 10 例（貧血 4 例、脱水、塞栓性脳卒中、大動脈解離、末梢動脈閉塞性疾患、薬疹、腎機能障害各 1 例）、プラセボ群 6 例（塞栓性脳卒中 2 例、貧血、心房血栓症、薬疹、尿閉・急性腎障害各 1 例）は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬投与終了時検査以降に治験薬を継続投与した被験者（本薬群 179 例、プラセボ群 196 例、以下同順）において、最終追跡検査までに死亡が本薬群の 1.1% (2/179 例：慢性心不全、マラスマス)、プラセボ群の 2.0% (4/196 例：慢性心不全、心筋梗塞、多臓器機能不全症候群、大動脈解離)、重篤な出血性イベントが本薬群の 3.4% (6/179 例：メレナ 3 例、胃腸出血、出血性胃潰瘍、硬膜下血腫各 1 例)、出血性イベントを除く重篤な有害事象が本薬群の 14.0% (25/179 例)、プラセボ群の 18.9% (37/196 例) に認められた。出血性イベントを除く重篤な有害事象のうち、本薬群の 3 例（貧血・うつ血性肝障害・腎不全、胃癌、貧血）は治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床的位置付けについて

申請者は、本薬 15 mg 投与の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。AF は脳卒中の独立したリスク因子であり、AF 患者における脳卒中発症予防には経口抗凝固薬が標準治療として推奨されている（不整脈薬物治療ガイドライン（2020 年改訂版）、Circulation 2019; 140: e125-151）。特に、高齢の

¹¹⁾ 治験薬投与開始後から治験薬投与終了時検査又は中止時検査までに発現した事象を解析対象とした。

AF 患者は高血圧症やうつ血性心不全等の脳卒中のリスク因子を合併していることが多く、脳卒中発症リスクの高い集団とされている（JAMA 2001; 285: 2864-70、Eur Heart J 2012; 33: 2719-47）。AF 患者に用いる経口抗凝固薬として、現在、ワルファリン、ダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサバン及び本薬があり、脳卒中発症リスクの評価指標である CHADS₂ スコアを用いた場合、75 歳以上の NVAF 患者であれば、他のリスク因子がない場合であっても抗凝固療法を推奨又は考慮可能と判断される。一方で、本邦における AF 患者のレジストリでは、以下のことが示されている。

- The Fushimi AF Registry : 80 歳代以上の患者の多くが CHADS₂ スコア 2 点以上と脳卒中発症リスクが高いにもかかわらず、85 歳以上の AF 患者の 57% で抗凝固療法が実施されていない（Eur Heart J Qual Care Outcomes 2019; 5: 35-42）。また、ダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサバンが投与されている AF 患者のうち、それぞれ 90%、44% 及び 44% が添付文書に規定された減量用量以下を投与されており、さらにそのうち 36%、48% 及び 59% が添付文書に規定された用法・用量の下限よりも低用量を投与されている（Circ J 2017; 81: 1278-85）。
- ANAFIE Registry : 75 歳以上の AF 患者の 8.1% 以上が経口抗凝固薬を服用していない（Circ J 2019; 83: 1538-45）。

高齢の AF 患者では、抗凝固療法による出血リスクが高い傾向があり（Stroke 2012; 43: 1511-7、N Engl J Med 2011; 365: 981-92 等）、また出血の既往、転倒リスク、腎機能障害、抗血小板薬の併用等のさらなる出血リスクを有する患者の割合が高いと考えられ、脳卒中発症リスクが高いにもかかわらず、出血リスクを懸念して、抗凝固療法が実施されていない、又は有効性が検証されていない低用量での経口抗凝固薬の投与が行われている実態が示唆されている。以上より、そのような患者集団に、有効性が示され出血リスクが低減された経口抗凝固薬を提供できるよう、既承認の用法・用量より低用量の本薬 15 mg の有効性及び安全性を検討することとした。その結果、出血リスク因子を有し、既存の経口抗凝固薬の承認用法・用量での投与が困難な 80 歳以上の NVAF 患者を対象とした J316 試験において、本薬 15 mg 1 日 1 回投与の臨床的に意義のある有効性が認められ、安全性は許容可能と考えた。したがって、本薬 15 mg は、高度腎機能障害、重要部位での出血の既往、低体重、抗血小板薬の併用、酸性 NSAIDs の常用等の出血リスクがある高齢の NVAF 患者に有用な経口抗凝固薬になると考える。

なお、本邦の実臨床においては、J316 試験で選択基準に規定した出血リスク因子に加え、栄養状態、出血傾向、転倒リスク、合併症（慢性腎臓病、肝障害、悪性腫瘍、認知症、潰瘍、貧血、脳動脈奇形等）等の患者の状態に応じて、医師が他の経口抗凝固薬又は本薬の既承認用法・用量での投与が可能かを検討し、可能な場合には当該治療選択肢を優先し、困難と判断された場合には本薬 15 mg 1 日 1 回投与での投与可否を判断することを想定している。よって、添付文書において、まずは抗凝固療法の要否及び本薬による治療が適切かを判断するにあたって出血の危険性を考慮して本薬投与の適否を慎重に判断する旨を注意喚起するとともに、本薬又は他の経口抗凝固薬の承認用法・用量では出血リスクのため投与できない場合に限り本薬 15 mg 1 日 1 回投与の可否を検討する旨を適切に注意喚起する。

機構は、以下のように考える。J316 試験の成績を踏まえると、本薬の既承認用法・用量である 60 mg 又は 30 mg 1 日 1 回投与や、他の既存の経口抗凝固薬が承認用法・用量で投与できないと判断される患者に限れば、本薬 15 mg 1 日 1 回投与の有効性及び安全性が期待できると考えられることから、当該患者において選択可能な用法・用量に本薬 15 mg 1 日 1 回投与を加えることは可能と考える（「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項参照）。ただし、既承認時に有効性と本薬の用量の関係が評価された結果、NVAF 患者における既承認用法・用量に本薬 15 mg 1 日 1 回投与が含まれなか

った経緯があることから（「7.R.2.1 試験デザインについて」の項参照）、他の経口抗凝固薬又は本薬を既承認用法・用量で投与可能な場合には既承認用法・用量での投与を優先することが適切である。また、本薬 15 mg 1 日 1 回の投与を検討する対象患者は、特に出血リスクの高い患者であることに留意して適用の可否を慎重に判断する必要がある。以上の点を添付文書において適切に注意喚起した上であれば（「7.R.4.1 用法・用量及び投与対象について」の項参照）、抗凝固療法が必要であるにもかかわらず出血リスクのために抗凝固療法が実施できなかった高齢の NVAF 患者に対する治療選択肢として、本薬 15 mg 1 日 1 回投与を提供することには意義があると考える。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 試験デザインについて

申請者は、J316 試験の試験デザインについて、以下のように説明した。J316 試験は、出血に対する懸念から既存の経口抗凝固薬の承認用法・用量での投与が困難な高齢の NVAF 患者を対象としたことから、対照群として既存の経口抗凝固薬を承認用法・用量で投与する群は設定できないと考え、本試験ではプラセボを対照とすることが適切と判断した。

本薬は、NVAF 患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制の効能・効果に対し、60 mg（用量調整因子を有する患者では 30 mg）1 日 1 回経口投与の用法・用量で承認されている。当該承認の根拠となった ENGAGE AF-TIMI 48 試験では、本薬 30 mg（用量調整因子を有する被験者では 15 mg）1 日 1 回経口投与時の有効性及び安全性についても検討され、本薬 30 mg 群においても脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率についてワルファリン群に対する非劣性が検証されたが、特に日本人集団では本薬 30 mg 群のうち用量調整因子を有し 15 mg が投与された集団（本薬 30 mg 群減量あり集団）における脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率がワルファリン群を上回ったことから、本薬 15 mg 1 日 1 回投与は推奨されていない。しかしながら、AF 患者を対象に実施された VKA の無作為化臨床試験データを用いたメタアナリシスにおける対照群（無治療）及び VKA 群の非致死性脳卒中の年間発現率は、それぞれ 7.6%/年及び 2.5%/年と報告され（Chest 2012; 141: e531S-75S）、現在では医療環境の変化によりこれらのイベント発現率が低下している可能性はあるものの、適切に抗凝固療法が実施されていない AF 患者におけるイベント発現率は依然として高く、ENGAGE AF-TIMI 48 試験における脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率が全体集団の本薬 30 mg 群減量あり集団で 2.36%/年（80 歳以上では 2.33%/年）、ワルファリン群で 2.21%/年であったことを踏まえると、本薬 15 mg 1 日 1 回投与でも抗凝固療法を行わない場合と比べて一定の脳卒中発症抑制効果が期待できると考えた。安全性の観点からは、ENGAGE AF-TIMI 48 試験の本薬 30 mg 群減量あり集団において出血性脳卒中は認められておらず、頭蓋内出血及び大出血¹²⁾の年間発現率はそれぞれ 0.14%/年及び 1.50%/年と、ワルファリン群（1.26%/年及び 4.85%/年）及び本薬 30 mg 群のうち 30 mg が投与された集団（本薬 30 mg 群減量なし集団）（0.57%/年及び 3.05%/年）と比較して低かった。さらに、ENGAGE AF-TIMI 48 試験の 80 歳以上の集団でも、本薬 30 mg 群減量あり集団における大出血の年間発現率は 1.99%/年と、ワルファリン群の 6.77%/年及び本薬 30 mg 群減量なし集団の

¹²⁾ 「致死的な出血」、「後腹膜、頭蓋内、眼内、髄腔内、関節内、心膜、コンパートメント症候群を伴う筋肉内での症候性出血」、「2 g/dL 以上のヘモグロビン低下、かつ輸血を必要とした臨床的に明らかな出血（濃縮赤血球又は全血 1 単位（約 400 mL）を輸血した場合は、1 g/dL のヘモグロビン減少と換算する。外科的処置に関連する出血は、通常の手術・処置で認められる出血量を上回る出血とする。ヘモグロビンのデータがない場合は、ヘマトクリット値が 6%以上低下し、輸血を必要としたものとする。）」のうち少なくとも 1 つを満たす臨床的に明らかな出血

4.28%/年と比較して低く、本薬 15 mg 1 日 1 回投与時の出血リスクはワルファリンや本薬の既承認用法・用量よりも低いと考えた。

機構は、J316 試験における選択基準の妥当性について、出血リスク因子の設定根拠を含めて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。J316 試験では、80 歳以上の NVAF 患者で、かつ出血リスク因子として、高度腎機能障害 (CLcr が 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満) 、重要部位での出血の既往、低体重 (45 kg 以下) 、抗血小板薬 1 剤の使用、酸性 NSAIDs の連用のいずれか 1 つ以上に該当する患者を対象とした。

年齢について、The Fushimi AF Registry では、経口抗凝固薬が投与されていない AF 患者の割合は 70 代で 50% 未満である一方で、80 代では 50% 以上であると報告されている (J Cardiol 2013; 61: 260-6)。また、実臨床で診療されている ■■ 例の NVAF 患者を対象に申請者が実施した抗凝固療法実施状況に関する調査（以下、「申請者調査」）（20■■ 年 ■■ 月実施（社内資料））から、①抗凝固療法が実施されていない NVAF 患者の割合は 80 歳以上で ■■ % であり、75~79 歳の ■■ % と比較して高く、80 歳以上の NVAF 患者の ■■ % では、承認用法・用量以外又は心房細動（治療）薬物ガイドライン（2013 年改訂版）で推奨されている抗凝固強度以外で経口抗凝固薬が投与されていたこと、②適切な経口抗凝固療法が実施できない（承認用法・用量以外又は推奨抗凝固強度以外で実施されている場合も含む、以下同様）理由は、認知症、高度腎機能障害、抗血小板薬使用、低体重、転倒リスク、重大な出血の既往等であったことが示された（表 8）。

表 8 申請者調査 (20■年■月実施 (社内資料))

80歳以上のAF患者	例
抗凝固療法を実施している	
承認用法・用量	
承認用法・用量以外、又は推奨されている抗凝固強度以外	
その理由 ^a	
重大な出血の既往	
高度腎機能障害	
低体重 (40 kg 未満)	
転倒リスク (認知症以外)	
認知症	
抗血小板薬使用 (心原性脳塞栓症予防以外)	
その他	
抗凝固療法を実施していない	
抗凝固療法を実施する必要がない ^b	
抗凝固療法が必要であるが実施できない	
その理由 ^c	
重大な出血の既往	
高度腎機能障害	
低体重 (40 kg 未満)	
転倒リスク (認知症以外)	
認知症	
服薬コンプライアンス不良	
抗血小板薬使用 (心原性脳塞栓症予防以外)	
その他	

割合% (例数)

a: 承認用法・用量以外、又は推奨されている抗凝固強度以外で経口抗凝固薬が投与されている 80 歳以上の NVAF 患者に対する割合%

b : 抗凝固療法を実施する必要がないと判断する理由 : 寝たきり、本人の同意が得られない・拒否、発作性心房細動、腎機能障害・腎不全、出血性合併症、転倒リスク、認知症、服薬コンプライアンス不良、末期がんなど

c : 抗凝固療法が必要であるが実施できない 80 歳以上の NVAF 患者に対する割合%

これらの情報に加え ENGAGE AF-TIMI 48 試験に組み入れられた 80 歳以上の日本人被験者は 119 例 (11.8%) と少なく、80 歳以上の NVAF 患者での本薬のペネフィットとリスクの評価は十分にされていないことを考慮し、J316 試験で対象とする NVAF 患者の年齢の基準として「80 歳以上」を設定した。

各出血リスク因子及び閾値の設定根拠については、それぞれ下記のとおりである。

腎機能障害は抗凝固療法実施中の重大な出血の発現に関連する因子とされており (心房細動治療 (薬物) ガイドライン (2013 年改訂版))、また本薬の添付文書では出血の危険性が増大するおそれのある集団として注意喚起している。一方で、ENGAGE AF-TIMI 48 試験では CLcr 30 mL/min 未満の患者が除外されていたため、無作為割付時に CLcr が 30 mL/min 未満であった 80 歳以上の被験者での情報が限られていたこと等から、J316 試験では出血リスク因子として高度腎機能障害 (CLcr 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満) を選択基準に設定した。

低体重は、抗凝固療法実施中の重大な出血の発現に関連する因子とされており (心房細動治療 (薬物) ガイドライン (2013 年改訂版))、本薬の添付文書では体重 40 kg 未満の患者を出血の危険性が増大するおそれがある集団として注意喚起している。また、上述した申請者調査 (20■年■月実施 (社内資料)) では、適切な抗凝固療法が実施できない理由として、表 8 に示された「低体重 (40 kg 未満)」に加え、「低体重 (体重 40 kg 以上 50 kg 未満)¹³⁾」も挙げられていた。低体重の閾値を設定するため、ENGAGE AF-

¹³⁾ 申請者調査 (2015 年 12 月実施 (社内資料))において、対象とされた医師 200 名のうち、調査後半の 100 名を対象に追加で設定された選択肢。

TIMI 48 試験の結果を体重 40、45、50、55 又は 60 kg をカットオフ値として 2 つの部分集団に分けて部分集団解析を行った結果、脳卒中又は全身性塞栓症については、低体重の部分集団ほど年間発現率が高まる傾向は認められなかった一方、出血性イベントについては、低体重の部分集団ほど年間発現率が高い傾向が認められた（表 9）。特に、体重 45 kg 以下と体重 45 kg 超の部分集団間での出血性イベント（特に、大出血及び頭蓋内出血）の年間発現率の差がより大きくなる傾向が認められたことに加えて、平成 25 年国民健康・栄養調査において 80 歳以上の平均体重が男性で 59.1 kg、女性で 47.6 kg と報告されており、特に 80 歳以上の女性における体重分布も踏まえて、J316 試験では出血リスク因子として低体重（45 kg 以下）を選択基準に設定した。

表 9 体重区分別の出血性イベント発現状況 (ENGAGE AF-TIMI 48 試験)

体重区分	≤40	>40	≤45	>45	≤50	>50	≤55	>55	≤60	>60	
例数	39 例	20987 例	163 例	20863 例	478 例	20548 例	1074 例	19952 例	2071 例	18955 例	
大出血 ^a	イベント数	2	1194	10	1186	25	1171	58	1138	113	1083
	年間発現率 (%/年)	2.98	2.59	3.50	2.58	2.84	2.58	2.83	2.58	2.82	2.57
頭蓋内出血	イベント数	1	233	5	229	11	223	18	216	33	201
	年間発現率 (%/年)	1.48	0.50	1.73	0.49	1.24	0.48	0.87	0.48	0.81	0.47
大出血 ^a 又 は臨床的に 重要な出血 ^b	イベント数	13	4437	40	4410	104	4346	225	4225	432	4018
	年間発現率 (%/年)	24.86	10.62	16.27	10.60	13.23	10.58	12.20	10.56	11.94	10.51
すべての出 血	イベント数	14	5464	47	5431	127	5351	278	5200	529	4949
	年間発現率 (%/年)	27.95	13.64	20.12	13.62	16.84	13.60	15.69	13.57	15.15	13.52

a : 「致死的な出血」、「後腹膜、頭蓋内、眼内、髄腔内、関節内、心膜、コンパートメント症候群を伴う筋肉内での症候性出血」、「2 g/dL 以上のヘモグロビン低下、かつ輸血を必要とした臨床的に明らかな出血（濃縮赤血球又は全血 1 単位（約 400 mL）を輸血した場合は、1 g/dL のヘモグロビン減少と換算する。外科的処置に関連する出血は、通常の手術・処置で認められる出血量を上回る出血とする。ヘモグロビンのデータがない場合は、ヘマトクリット値が 6%以上低下し、輸血を必要としたものとする。）」のうち少なくとも 1 つを満たす臨床的に明らかな出血

b : 治療を必要とする臨床的に明らかな出血。例えば次の診断のための検査や治療に至ったものとする（これに限定されるものではない）。「入院又は入院期間の延長」、「臨床検査」、「画像検査」、「内視鏡検査、結腸鏡検査、膀胱鏡検査、気管支鏡検査」、「鼻腔パッキング」、「圧迫止血」、「超音波ガイド下での動脈瘤閉鎖」、「コイル塞栓術」、「強心治療」、「手術」、「医師の指示による治験薬投与の中止又は中止」、「医師の指示による併用治療の変更（アスピリンの減量や中止など）」。

重要部位での出血の既往（例えば、頭蓋内出血、眼内出血、脊髄髄腔内出血、後腹膜出血、非外傷性関節内出血、消化管出血等）は出血リスク因子とされており (Am Heart J 2006; 151: 713-9、J Am Coll Cardiol 2011; 58: 395-401、J Am Coll Cardiol 2011; 57: 173-80)、本薬の添付文書において出血する可能性が高い患者として注意喚起している。重要部位での出血の既往を有する高齢の NVAF 患者は、これまで実施した本薬の臨床試験からは除外されていた、又は積極的には組み入れられておらず、ENGAGE AF-TIMI 48 試験にもほとんど組み入れられていなかったため、J316 試験では出血リスク因子として、重要部位での出血の既往を選択基準に設定した。

抗血小板薬の併用は、抗凝固療法実施中の重大な出血の発現に関連する因子とされており（心房細動治療（薬物）ガイドライン（2013 年改訂版））、本薬の添付文書でも抗血小板薬の併用は出血リスクを増大させる可能性があることから、併用注意として注意喚起している。一方で、高齢者では動脈硬化性疾患や血栓形成の抑制のために抗血小板薬を使用している患者が一定数存在すると考え、J316 試験では出血リスク因子として抗血小板薬 1 剤を使用している患者を選択基準に設定した。なお、抗血小板薬は

AF 患者での抗血栓療法として推奨されてはいないため、心原性脳塞栓症発症予防以外を目的とした抗血小板薬併用という条件を選択基準に設けた。

酸性 NSAIDs の併用は出血リスク因子とされており (Circulation 2012; 126: 860-5) 、本薬の添付文書でも NSAIDs の併用は出血リスクを増大させる可能性があることから、併用注意として注意喚起している。一方で、高齢者では疼痛を伴う疾患を合併していることが多く、消炎鎮痛剤として酸性 NSAIDs を運用している患者が一定数存在すると考え、J316 試験では出血リスク因子として酸性 NSAIDs の運用を選択基準に設定した。

機構は、以下のように考える。出血リスク因子を有するために抗凝固療法の実施がためらわれ、適切に施行されていない高齢の NVAF 患者を対象とした J316 試験において、対象集団における標準治療は確立していないと考えられることから、プラセボを対照として有効性及び安全性を検討する計画としたことは適切である。また、本薬の検討用量について、ENGAGE AF-TIMI 48 試験の本薬 30 mg 群減量あり集団における有効性及び安全性の成績等を踏まえ、本薬の既承認用法・用量と比較して出血リスクが低く、抗凝固療法を実施しない場合と比較して一定の有効性が期待できる用量として、本薬 15 mg 1 日 1 回を選択したことは妥当である。さらに、「出血に対する懸念から既存の経口抗凝固薬の承認用法・用量での投与が困難な患者」を規定する基準は確立していないものの、既知の出血リスク因子、心房細動治療（薬物）ガイドライン（2013 年改訂版）、本薬の添付文書の注意喚起、ENGAGE AF-TIMI 48 試験の成績等に基づく申請者の説明を踏まえると、J316 試験で規定された出血リスク因子及びその閾値の設定には一定の妥当性があると考える。J316 試験成績を踏まえた用法・用量及び投与対象の妥当性については、引き続き「7.R.4.1 用法・用量及び投与対象について」の項で検討する。

7.R.2.2 有効性の評価結果について

申請者は、以下のように説明した。J316 試験において、主要評価項目とされた脳卒中又は全身性塞栓症の発現率の本薬群のプラセボ群に対するハザード比 [95%CI] は 0.339 [0.188, 0.608] であり、本薬群での脳卒中又は全身性塞栓症の発現率はプラセボ群と比較して有意に低かった。また、主要評価項目の内訳について、虚血性脳卒中及び全身性塞栓症のいずれについても発現率は本薬群でプラセボ群と比較して低く、主要評価項目と同様の傾向が認められた。

機構は、J316 試験で試験中止となった被験者が本薬群の 30.7%、プラセボ群の 30.9% に認められた理由と、それらが本薬の有効性及び安全性の評価に影響を及ぼした可能性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。J316 試験は 80 歳以上の高齢者を対象としており、組み入れられた被験者の平均年齢は 86.6 歳と、一般的な臨床試験と比較しても高齢であった。試験中止理由で最も多かったのは同意撤回（本薬群 16.5% (81/492 例)、プラセボ群 15.7% (77/492 例)、以下同順）、次いで死亡（13.4% (66/492 例)、14.0% (69/492 例)）であった。その他の理由として、実施医療機関の経営破綻による早期中止が 10 例（4 例、6 例）に認められた。同意撤回理由の内訳は、出血性有害事象に起因する同意撤回が 6 例（2 例、4 例）、非出血性有害事象に起因する同意撤回が 71 例（37 例、34 例）、被験者又は家族による治験参加の意思の取消し（定期的な通院・調査の負担が大きい、被験者の容態悪化による意思の変化等）の同意撤回が 59 例（29 例、30 例）、治験以外の環境要因（生活保護受給、入所施設から連絡の協力が得られない等）による同意撤回が 22 例（13 例、9 例）であった。同意撤回までの期間及び同意撤回の有無別の被験者背景に投与群間の差は認められなかった。

また、Fine and Gray モデルに基づいて死亡を各イベントの競合リスクとして考慮した Cox 比例ハザードモデルによる解析を実施した結果、J316 試験の主な解析結果と同様の結果が得られたため、死亡による試験中止は試験結果に影響を及ぼしていないと考えた。

以上より、同意撤回理由の内訳、同意撤回時期及び特定の背景を有する患者で同意撤回が多い傾向等は認められず、同意撤回及び死亡が試験結果に影響を及ぼした可能性は低いと判断した。

機構は、以下のように考える。J316 試験では試験中止に至った被験者割合が高かったが、対象患者が高齢であり死亡による中止が多く含まれたこと、同意撤回の理由や時期に投与群間の明らかな差は認められなかつたこと、死亡が試験結果に及ぼした影響に関する解析結果等から、死亡や同意撤回等の試験中止が有効性の評価に及ぼした影響は大きくないとする申請者の説明は妥当である（死亡に至った有害事象については、「7.R.3.2 出血以外の注目すべき有害事象」の項参照）。J316 試験において、有効性の主要評価項目（脳卒中及び全身性塞栓症からなる主要複合エンドポイント）の発現抑制効果について本薬のプラセボに対する優越性が示され、虚血性脳卒中を含め主要評価項目の構成要素についても主要評価項目で示された本薬の有効性を支持する結果が示されていることから、当該試験の対象患者において、本薬 15 mg 1 日 1 回投与により臨床的に意義のある有効性が示されたと判断する。

7.R.3 安全性について

機構は、既承認効能・効果での国内外の製造販売後に得られた安全性情報において新たな懸念は示されていないと判断する。また、J316 試験での有害事象の発現状況及び以下の検討結果より、「7.R.2 有効性について」の項で認められた本薬の有効性を踏まえると、本薬 15 mg 1 日 1 回投与の安全性は臨床的に許容可能と判断する。

7.R.3.1 出血

申請者は、本薬の出血リスクについて、以下のように説明した。J316 試験における大出血、大出血又は臨床的に重要な出血並びにすべての出血の年間発現率は本薬群でプラセボ群と比較して高かつた（表 7）。大出血のうち発現時の対処が困難であり臨床的な重要性が高いと考えられる頭蓋内出血の年間発現率は本薬群 0.3%/年、プラセボ群 0.6%/年であり、投与群間に明らかな違いはなかった。大出血のうち致死的な出血は本薬群では発現せず、プラセボ群での年間発現率は 0.3%/年であった。大出血のうち生命を脅かす出血¹⁴⁾の年間発現率は本薬群 1.3%/年、プラセボ群 0.6%/年であった。本薬群における大出血の発現部位について、消化管が 14 件と最も多く（上部消化管、下部消化管各 7 件）、次いで頭蓋内 2 件、その他の部位では各 1 件の発現であり、消化管における大出血の年間発現率は本薬群（2.3%/年）でプラセボ群（0.8%/年）よりも高かつた。大出血発現被験者のうち、本薬群ではプラセボ群よりも治験薬投与が中止又は中断された被験者割合がやや低く（本薬群 60%（12/20 例）、プラセボ群 82%（9/11 例）、以下同順）、投与が継続された被験者割合がやや高い（30%（6/20 例）、9%（1/11 例））傾向にあった。大出血に対する治療を要した被験者割合（40%（8/20 例）、36%（4/11 例））及び入院又は入院期間の延長を要した被験者割合（55%（11/20 例）、64%（7/11 例））に投与群間に大きな差は認められなかった。死亡に至った大出血はプラセボ群の 2 例のみに認められ、いずれの投与群でも転帰が回復又は軽快の被

¹⁴⁾ インターベンションを要する血行動態不全を伴う非致死性の出血

験者割合が高く（85%（17/20例）、64%（7/11例））、未回復のまま観察を終了した被験者割合（15%（3/20例）、9%（1/11例））に投与群間に大きな差は認められなかった。

臨床的に重要な出血の本薬群における主な発現部位は、皮膚軟部組織、肉眼的血尿/尿道、消化管、鼻出血等であった。また、肉眼的血尿/尿道（3.3%、1.2%）、鼻出血（2.2%、0.8%）、その他（1.8%、0.8%）、口腔/咽頭（1.0%、0.2%）、腫（0.6%、0%）では、本薬群でプラセボ群よりも発現割合が高かった。臨床的に重要な出血の発現被験者のうち、治験薬投与が中止された被験者割合に投与群間に大きな差は認められず（6%（5/81例）、6%（3/52例））、治験薬投与が中断された被験者割合は本薬群でプラセボ群よりもやや高かった（38%（31/81例）、33%（17/52例））。治療を要した被験者割合（22%（18/81例）、33%（17/52例））、入院又は入院期間の延長を要した割合（10%（8/81例）、13%（7/52例））は本薬群でプラセボ群よりやや低かった。いずれの投与群でも転帰が回復又は軽快の被験者割合が高く（91%（74/81例）、87%（45/52例））、未回復のまま観察を終了した被験者割合（9%（7/81例）、12%（6/52例））に投与群間に大きな差は認められなかった。

また、J316 試験と ENGAGE AF-TIMI 48 試験の本薬 60 mg 群（本薬 60 mg 1 日 1 回投与（用量調整因子がある場合は 30 mg 1 日 1 回投与））のうち、80 歳以上の部分集団、及び 80 歳以上かつ J316 試験で規定した出血リスク因子を有する部分集団における出血性イベントの年間発現率を比較した結果は、表 10 のとおりであった。異なる患者を対象とした臨床試験であり厳密な比較は困難であるものの、大出血の年間発現率は、J316 試験の本薬群で ENGAGE AF-TIMI 48 試験の本薬 60 mg 群を下回っており、臨床的に重要な出血の年間発現率は、J316 試験の本薬群で ENGAGE AF-TIMI 48 試験の本薬 60 mg 群と同程度であった。小出血の年間発現率は、J316 試験の本薬群で ENGAGE AF-TIMI 48 試験の本薬 60 mg 群を上回っていたが、J316 試験のプラセボ群での小出血の年間発現率と大きな違いはなかった。

表 10 ENGAGE AF-TIMI 48 試験と J316 試験における出血性イベントの年間発現率

		J316 試験		ENGAGE AF-TIMI 48 試験 本薬 60 mg 群					
		本薬群 (492 例)	プラセボ 群 (490 例)	80 歳以上			80 歳以上かつ 出血リスク因子あり ^a		
				減量あり 集団 (617 例)	減量なし 集団 (560 例)	合計 (1177 例)	減量あり 集団 (268 例)	減量なし 集団 (207 例)	
大出血 ^b	イベント数	20	11	44	54	98	20	22	42
	患者年	606.3	619.8	1029.18	1093.51	2122.69	421.77	371.21	792.98
	年間発現率 (%/年)	3.3	1.8	4.3	4.9	4.6	4.7	5.9	5.3
臨床的に重要な出血 ^c	イベント数	81	52	102	141	243	43	59	102
	患者年	557.0	582.3	948.95	960.21	1909.16	388.41	313.94	702.35
	年間発現率 (%/年)	14.5	8.9	10.7	14.7	12.7	11.1	18.8	14.5
小出血	イベント数	190	177	50	85	135	26	39	65
	患者年	418.6	466.7	997.28	1018.87	2016.15	403.26	333.69	736.94
	年間発現率 (%/年)	45.4	37.9	5.0	8.3	6.7	6.4	11.7	8.8
大出血又は臨床的に重要な出血。	イベント数	97	62	140	172	312	60	74	134
	患者年	548.6	582.0	928.19	942.71	1870.90	378.32	305.85	684.17
	年間発現率 (%/年)	17.7	10.7	15.1	18.2	16.7	15.9	24.2	19.6
すべての出血	イベント数	241	202	167	208	375	73	92	165
	患者年	382.4	448.5	887.87	885.35	1773.23	357.39	279.47	636.86
	年間発現率 (%/年)	63.0	45.0	18.8	23.5	21.1	20.4	32.9	25.9

a : CLcr 30 mL/min 未満、重要部位での出血の既往、体重 45 kg 以下、抗血小板薬併用、NSAIDs 併用のいずれかを満たす集団

b : 「致死的な出血」、「後腹膜、頭蓋内、眼内、髄腔内、関節内、心膜、コンパートメント症候群を伴う筋肉内での症候性出血」、「2 g/dL 以上のヘモグロビン低下、かつ輸血を必要とした臨床的に明らかな出血（濃縮赤血球又は全血 1 単位（約 200 mL (J316 試験)、約 400 mL (ENGAGE AF-TIMI 48 試験)）を輸血した場合は、1 g/dL のヘモグロビン減少と換算する。外科的処置に関連する出血は、通常の手術・処置で認められる出血量を上回る出血とする。ヘモグロビンのデータがない場合は、ヘマトクリット値が 6% 以上低下し、輸血を必要としたものとする。）」のうち少なくとも 1 つを満たす臨床的に明らかな出血

c : 治療を必要とする臨床的に明らかな出血。例えば次の診断のための検査や治療に至ったものとする（これに限定されるものではない）。「入院又は入院期間の延長」、「臨床検査」、「画像検査」、「内視鏡検査、結腸鏡検査、膀胱鏡検査、気管支鏡検査」、「鼻腔パッキング」、「圧迫止血」、「超音波ガイド下での動脈瘤閉鎖」、「コイル塞栓術」、「強心治療」、「手術」、「医師の指示による治験薬投与の中止又は中止」、「医師の指示による併用治療の変更（アスピリンの減量や中止など）」。

以上より、出血が懸念するために既承認の抗凝固療法の実施が困難と考えられる高齢の NVAF 患者に本薬 15 mg 1 日 1 回の用法・用量で投与したときの出血リスクはプラセボ投与時より高かったが、特に臨床的に問題と考えられる頭蓋内出血、致死的な出血及び生命を脅かす出血の年間発現率に投与群間で大きな違いではなく、大出血及び臨床的に重要な出血の年間発現率は ENGAGE AF-TIMI 48 試験の本薬 60 mg 群と同程度か低かったことから、出血リスクが高い 80 歳以上の NVAF 患者における本薬 15 mg 投与時の出血リスクは臨床的に許容可能であると考える。

機構は、出血リスク因子として「重要部位での出血の既往がある患者」に該当した被験者について、既承認用法・用量投与と比べて再出血や重症度の高い出血等のリスクの低減が期待できるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。J316 試験及び ENGAGE AF-TIMI 48 試験の本薬 60 mg 群（年齢を問わない）における重要部位での出血の既往を有する集団での、治験薬投与開始後に既往の出血と同一

部位からの出血性イベントの発現状況を確認した結果、頭蓋内出血又は眼内出血の既往を有する被験者は J316 試験の 41 例及び 3 例、ENGAGE AF-TIMI 48 試験の 10 例及び 13 例に認められたが、J316 試験では治験薬投与開始後に同一部位での大出血の発現は認められず、ENGAGE AF-TIMI 48 試験では眼内出血の再発が 2 例に認められた。また、消化管出血の既往を有する被験者では、治験薬投与開始後の消化管出血の大出血が J316 試験の 4.9% (3/61 例) 、ENGAGE AF-TIMI 48 試験の 6.9% (15/218 例) 、大出血又は臨床的に重要な出血と判定された出血が J316 試験の 11.5% (7/61 例) 、ENGAGE AF-TIMI 48 試験の 20.6% (45/218 例) に認められ、J316 試験で低い傾向が認められた。なお、ENGAGE AF-TIMI 48 試験では既往症としての出血の重症度に関する情報を収集しておらず、重症度に関する検討はできなかった。以上より、重要部位での出血の既往を有する患者では、本薬 15 mg 1 日 1 回投与により、既承認用法・用量投与時と比べて臨床的に問題となる再出血のリスク低減が期待できるものと考える。

機構は、以下のように考える。出血は本薬の主要な薬理作用によるリスクであり、J316 試験における出血性イベントの年間発現率は本薬群でプラセボ群と比較して高く、出血管理のためにモニタリングすべき凝固系に関連する臨床検査項目が確立していないこと、本薬の抗凝固作用を中和可能な薬剤も現時点では存在しないこと、本薬 15 mg の投与対象が特に出血リスクの高い患者であることも踏まえ、本薬 15 mg 1 日 1 回投与時にはこれまでと同様に出血の発現に注意する必要がある。一方で、異なる試験間での比較には限界があるものの、ENGAGE AF-TIMI 48 試験の本薬 60 mg 群の 80 歳以上の部分集団における大出血や臨床的に重要な出血の年間発現率と比較して、J316 試験における本薬群の出血性イベントの年間発現率は高くはなかったこと等から、当該患者で認められた有効性も踏まえると、適切な投与対象を選択し、既承認時と同様の注意喚起を行った上であれば許容可能なリスクと判断する。適切な投与対象の選択については、「7.R.4.1 用法・用量及び投与対象について」の項で引き続き検討する。以上の機構の判断については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.3.2 出血以外の注目すべき有害事象

申請者は、J316 試験における出血性イベント以外の有害事象の発現状況について、以下のように説明した。出血性イベントを除く有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合に、投与群間で明らかな違いは認められなかった。治験薬との因果関係が否定できないと判断された死亡に至った有害事象は、本薬群の 1.4% (7/492 例：失血性貧血、小脳梗塞、心肺停止、心筋虚血、間質性肺疾患、腸管虚血、死亡) 及びプラセボ群の 0.6% (3/490 例：くも膜下出血、視床出血、胃腸出血) に認められた。本薬群で認められた失血性貧血及び腸管虚血は、併発した消化管出血に起因すると考えたが、消化管出血については添付文書で既に重大な副作用として記載されているため、追加の注意喚起は不要と考える。その他の事象については詳細情報が不足していること、小脳梗塞、心肺停止及び心筋虚血については本薬の作用機序から本薬との合理的な関連性は想定されず、合併症や既往疾患等が影響した可能性があることから、いずれも本薬との因果関係は明確ではなく、追加の注意喚起を要する状況ではないと考える。

本薬の重要な特定されたリスクの発現状況について、J316 試験の本薬群及びプラセボ群における肝関連イベント¹⁵⁾ の発現割合は、それぞれ 1.4% (7/492 例) 及び 1.0% (5/490 例) と投与群間で明らかな差はなかった。AST 又は ALT が基準値上限の 8 倍以上上昇した被験者が本薬群の 0.6%、プラセボ群の

¹⁵⁾ ①AST 又は ALT が基準値上限の 8 倍以上上昇、②AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍以上上昇し、かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上上昇、③黄疸、④重篤な有害事象として報告された肝機能異常、⑤治験薬の投与中断（投与中止を含む）を要する肝機能異常

0.2%に認められたが、ENGAGE AF-TIMI 48 試験の本薬 60 mg 群における発現割合 0.6% (42/7012 例) と比べて大きな違いはなく、AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍以上かつ同時期（84 日以内）に総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上を示した被験者は認められず、Hy's law に該当する肝機能異常は認められなかった。重篤な有害事象及び治験薬の投与中断（投与中止を含む）を要する有害事象の発現割合に投与群間で大きな違いはなく、黄疸の発現は認められなかった。間質性肺疾患¹⁶⁾ の発現割合は、本薬群及びプラセボ群でそれぞれ 0.6% 及び 0.4% と投与群間で明らかな差はなく、また J316 試験において本薬の新たなリスクとして特定された有害事象はなかった。肝機能障害・黄疸及び間質性肺疾患は添付文書で重大な副作用として注意喚起しており、以上の試験成績から更なる懸念は示されていないことから、追加の注意喚起は不要と考える。

機構は、J316 試験における出血性イベント以外の有害事象の発現状況を踏まえると、本薬 15 mg 1 日 1 回投与時に注意喚起を要する新たな安全性上の懸念は認められていないと判断した。

7.R.4 用法・用量

7.R.4.1 用法・用量及び投与対象について

7.R.4.1.1 出血リスク因子について

申請者は、J316 試験の選択基準で設定した出血リスク因子をいずれか 1 つでも有する患者を本薬 15 mg の投与対象とすることの妥当性について、以下のように説明した。各出血リスク因子の有無別の有効性は、表 11 のとおりであり、酸性 NSAIDs の連用を除き、部分集団間で統計学的に有意な交互作用は認められなかった。酸性 NSAIDs のうち、多くが抗血小板薬として低用量アスピリンが併用されていた症例であったため、低用量アスピリンを除く酸性 NSAIDs 連用の有無別の有効性についても確認した結果、部分集団間で異なる傾向は認められなかった。また、抗血小板薬の内訳を確認した結果、アスピリン併用の有無別で統計学的に有意な交互作用が認められた。なお、J316 試験において、抗血小板薬及び酸性 NSAIDs は薬剤名をリスト化して特定していたが、アスピリン等一部の薬剤が重複していたため、本薬群の 139 例、プラセボ群の 162 例が「抗血小板薬 1 劑の使用」と「酸性 NSAIDs の連用」の両方のリスク因子に該当し、このうち本薬群の 134 例、プラセボ群の 157 例がアスピリン併用例であった。

¹⁶⁾ MedDRA 標準検索式「間質性肺疾患」

表 11 出血リスク因子の有無別の脳卒中又は全身性塞栓症の発現状況 (ITT、全期間)

		本薬群	プラセボ群	プラセボ群に対する ハザード比 ^a [95%CI]
高度腎機能障害	あり	3.5 (198)	9.7 (205)	0.334 [0.156, 0.713]
	なし	1.5 (294)	4.6 (287)	0.338 [0.134, 0.852]
重要部位での出血の既往	あり	0.6 (110)	5.3 (112)	0.123 [0.015, 0.985]
	なし	2.8 (382)	7.1 (380)	0.396 [0.214, 0.735]
低体重	あり	3.3 (188)	9.0 (186)	0.355 [0.157, 0.803]
	なし	1.6 (304)	5.4 (306)	0.313 [0.134, 0.729]
抗血小板薬 1 剤の使用	あり	2.5 (260)	4.8 (269)	0.544 [0.244, 1.212]
	なし	1.9 (232)	9.1 (223)	0.205 [0.084, 0.499]
アスピリン	あり	3.3 (134)	2.2 (157)	1.539 [0.469, 5.045]
	なし	1.9 (358)	9.0 (335)	0.207 [0.100, 0.427]
クロピドグレル	あり	1.9 (71)	8.8 (63)	0.252 [0.052, 1.217]
	なし	2.3 (421)	6.4 (429)	0.359 [0.191, 0.675]
アスピリン及びクロピドグ レル以外の抗血小板薬	あり	1.4 (56)	8.6 (51)	0.154 [0.018, 1.293]
	なし	2.4 (436)	6.4 (441)	0.363 [0.197, 0.670]
酸性 NSAIDs の運用	あり	3.0 (149)	2.4 (168)	1.240 [0.400, 3.849]
	なし	1.9 (343)	9.2 (324)	0.213 [0.103, 0.441]
低用量アスピリンを除く酸 性 NSAIDs の運用	あり	0.0 (16)	6.0 (11)	—
	なし	2.3 (476)	6.7 (481)	0.349 [0.194, 0.628]

各イベントについて、被験者毎の初発事象を集計した。

年間発現率 (%/年) (解析対象例数)、— : 算出せず

a : 投与群、CHADS₂ スコア (2点以下又は3点以上) を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて算出

また、J316 試験で規定した各出血リスク因子の有無別及び出血リスク因子の数別の出血性イベント発現状況は、表 12 及び表 13 のとおりであった。低体重以外のいずれの出血リスク因子を有する部分集団においても、J316 試験の本薬群における大出血及び大出血又は臨床的に重要な出血の年間発現率は、ENGAGE AF-TIMI 48 試験の本薬 60 mg 群を下回っていた。低体重については、ENGAGE AF-TIMI 48 試験における該当症例数が 12 例と少なかったために試験間の比較は困難であった。出血リスク因子の数の影響について、J316 試験における出血リスク因子数が 0¹⁷⁾ 又は 4 の部分集団並びに ENGAGE AF-TIMI 48 試験における出血リスク因子数が 3~4 の部分集団は少数であったため、試験間の比較は困難であったが、出血リスク因子数が 1~2 の各部分集団において、J316 試験の本薬群における大出血及び大出血又は臨床的に重要な出血の年間発現率は、ENGAGE AF-TIMI 48 試験の本薬 60 mg 群と同程度か下回っていた。また、J316 試験の本薬群において、出血リスク因子数が 1~3 の部分集団で出血リスク因子数に応じて大出血及び大出血又は臨床的に重要な出血の年間発現率が上昇する一貫した傾向はなかった。以上より、高度腎機能障害 (CLcr 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満) 、重要部位での出血の既往、低体重 (45 kg 以下) 、抗血小板薬 1 剤の使用又は酸性 NSAIDs の運用のいずれの出血リスク因子を有する集団においても本薬 15 mg 1 日 1 回投与時の出血リスクは臨床的に許容可能と考える。

¹⁷⁾ 治験担当医師により「重要部位での出血の既往」のみに該当すると判断され組入れ可とされたが、治験担当医師による「重要部位での出血の既往」の判断に関与していない 2 名の医学専門家との協議（事前に計画され、データベース固定前に盲検下で実施）により、出血部位及び消失時期に基づき、7 例（本薬群 4 例、プラセボ群 3 例）が「重要部位での出血の既往」に該当しないと判断され、出血リスク因子数「0」と判断された。

表 12 出血リスク因子の有無別の出血性イベント発現状況（安全性解析対象集団）

因子の種類	出血性イベント	因子の有無	J316 試験			ENGAGE AF-TIMI 48 試験 80 歳以上 本薬 60 mg 群 (475 例)
			本薬群 (492 例)	プラセボ群 (490 例)	ハザード比 [95%CI]	
高度腎機能障害	大出血 ^a	あり	6.1 (198)	2.4 (204)	2.520 [0.949, 6.687]	14.4 (39)
		なし	1.6 (294)	1.3 (286)	1.227 [0.385, 3.913]	—
	大出血 ^a 又は臨床的に重要な出血 ^b	あり	20.0 (198)	15.6 (204)	1.283 [0.821, 2.005]	27.8 (39)
		なし	16.2 (294)	7.5 (286)	2.147 [1.356, 3.400]	—
	すべての出血	あり	80.5 (198)	57.7 (204)	1.365 [1.040, 1.790]	29.2 (39)
		なし	53.2 (294)	37.6 (286)	1.367 [1.059, 1.764]	—
低体重	大出血 ^a	あり	4.2 (188)	1.4 (185)	3.047 [0.836, 11.110]	0.0 (12)
		なし	2.8 (304)	2.0 (305)	1.398 [0.563, 3.476]	—
	大出血 ^a 又は臨床的に重要な出血 ^b	あり	16.3 (188)	12.9 (185)	1.278 [0.766, 2.134]	5.0 (12)
		なし	18.5 (304)	9.5 (305)	1.928 [1.283, 2.898]	—
	すべての出血	あり	61.9 (188)	52.1 (185)	1.168 [0.862, 1.581]	5.0 (12)
		なし	63.6 (304)	41.4 (305)	1.478 [1.166, 1.872]	—
重要部位での出血の既往	大出血 ^a	あり	3.6 (110)	2.9 (112)	1.142 [0.302, 4.319]	8.0 (58)
		なし	3.2 (382)	1.5 (378)	2.214 [0.910, 5.385]	—
	大出血 ^a 又は臨床的に重要な出血 ^b	あり	23.8 (110)	12.0 (112)	2.014 [1.096, 3.700]	28.7 (58)
		なし	16.0 (382)	10.2 (378)	1.558 [1.073, 2.262]	—
	すべての出血	あり	71.2 (110)	45.4 (112)	1.526 [1.046, 2.227]	32.4 (58)
		なし	60.7 (382)	44.9 (378)	1.304 [1.053, 1.615]	—
抗血小板薬 1 剤の併用	大出血 ^a	あり	0.6 (260)	1.4 (268)	0.444 [0.089, 2.213]	5.3 (398)
		なし	6.5 (232)	2.2 (222)	2.873 [1.141, 7.232]	—
	大出血 ^a 又は臨床的に重要な出血 ^b	あり	14.8 (260)	10.6 (268)	1.381 [0.889, 2.146]	19.6 (398)
		なし	21.1 (232)	10.7 (222)	1.987 [1.253, 3.151]	—
	すべての出血	あり	56.8 (260)	42.6 (268)	1.274 [0.981, 1.654]	26.4 (398)
		なし	70.1 (232)	48.2 (222)	1.418 [1.088, 1.849]	—
酸性 NSAIDs の連用	大出血 ^a	あり	0.6 (149)	0.9 (168)	0.596 [0.057, 6.290]	5.4 (377)
		なし	4.5 (343)	2.3 (322)	1.963 [0.890, 4.330]	—
	大出血 ^a 又は臨床的に重要な出血 ^b	あり	13.2 (149)	10.3 (168)	1.243 [0.691, 2.235]	19.8 (377)
		なし	19.7 (343)	10.9 (322)	1.811 [1.232, 2.661]	—
	すべての出血	あり	57.6 (149)	44.5 (168)	1.227 [0.876, 1.719]	26.5 (377)
		なし	65.4 (343)	45.3 (322)	1.404 [1.120, 1.761]	—

年間発現率 (%/年) (解析対象例数)

a : 「致死的な出血」、「後腹膜、頭蓋内、眼内、髄腔内、関節内、心膜、コンパートメント症候群を伴う筋肉内での症候性出血」、「2 g/dL 以上のヘモグロビン低下、かつ輸血を必要とした臨床的に明らかな出血（濃縮赤血球又は全血 1 単位（約 200 mL (J316 試験)、約 400 mL (ENGAGE AF-TIMI 48 試験)）を輸血した場合は、1 g/dL のヘモグロビン減少と換算する。外科的処置に関連する出血は、通常の手術・処置で認められる出血量を上回る出血とする。ヘモグロビンのデータがない場合は、ヘマトクリット値が 6% 以上低下し、輸血を必要としたものとする。）」のうち少なくとも 1 つを満たす臨床的に明らかな出血

b : 治療を必要とする臨床的に明らかな出血。例えば次の診断のための検査や治療に至ったものとする（これに限定されるものではない）。「入院又は入院期間の延長」、「臨床検査」、「画像検査」、「内視鏡検査、結腸鏡検査、膀胱鏡検査、気管支鏡検査」、「鼻腔パッキング」、「圧迫止血」、「超音波ガイド下での動脈瘤閉鎖」、「コイル塞栓術」、「強心治療」、「手術」、「医師の指示による治験薬投与の中止又は中止」、「医師の指示による併用治療の変更（アスピリンの減量や中止など）」。

表 13 出血リスク因子の数別の出血性イベント発現状況（安全性解析対象集団）

因子の数 ^a	出血性イベント	J316 試験			ENGAGE AF-TIMI 48 試験 80 歳以上
		本薬群 (492 例)	プラセボ群 (490 例)	ハザード比 [95%CI]	
0	大出血 ^b	20.3 (4)	0.0 (3)	—	4.2 (702)
	大出血 ^b 又は臨床的に重要な出血 ^c	24.7 (4)	37.0 (3)	—	15.0 (702)
	すべての出血	145.9 (4)	108.9 (3)	1.255 [0.376, 4.185]	18.5 (702)
1	大出血 ^b	2.6 (266)	1.8 (262)	1.482 [0.528, 4.159]	4.8 (413)
	大出血 ^b 又は臨床的に重要な出血 ^c	18.4 (266)	7.3 (262)	2.463 [1.524, 3.980]	18.7 (413)
	すべての出血	59.5 (266)	39.3 (262)	1.461 [1.126, 1.895]	24.9 (413)
2	大出血 ^b	4.1 (163)	1.6 (155)	2.443 [0.648, 9.220]	9.1 (59)
	大出血 ^b 又は臨床的に重要な出血 ^c	16.9 (163)	12.5 (155)	1.329 [0.771, 2.291]	26.4 (59)
	すべての出血	65.7 (163)	47.4 (155)	1.345 [0.973, 1.860]	34.5 (59)
3	大出血 ^b	3.3 (53)	2.4 (65)	1.233 [0.187, 8.152]	0.0 (3)
	大出血 ^b 又は臨床的に重要な出血 ^c	11.9 (53)	19.9 (65)	0.623 [0.254, 1.529]	0.0 (3)
	すべての出血	59.6 (53)	68.0 (65)	0.916 [0.537, 1.563]	0.0 (3)
4	大出血 ^b	0.0 (6)	0.0 (5)	—	— (0)
	大出血 ^b 又は臨床的に重要な出血 ^c	89.4 (6)	15.5 (5)	—	— (0)
	すべての出血	295.0 (6)	32.0 (5)	—	— (0)

年間発現率 (%/年) (解析対象例数)

— : イベント発現時点の関係から解釈可能な推定値が得られないため表示せず

a: 低用量アスピリン併用に該当した被験者は、酸性 NSAIDs 連用から除外し、抗血小板薬併用のみに該当するものとして取り扱った。なお、5 つの出血リスク因子をすべて有する被験者は組み入れられなかった。

b: 「致死的な出血」、「後腹膜、頭蓋内、眼内、髄腔内、関節内、心膜、コンパートメント症候群を伴う筋肉内での症候性出血」、「2 g/dL 以上のヘモグロビン低下、かつ輸血を必要とした臨床的に明らかな出血（濃縮赤血球又は全血 1 単位（約 200 mL (J316 試験)、約 400 mL (ENGAGE AF-TIMI 48 試験)）を輸血した場合は、1 g/dL のヘモグロビン減少と換算する。外科的処置に関連する出血は、通常の手術・処置で認められる出血量を上回る出血とする。ヘモグロビンのデータがない場合は、ヘマトクリット値が 6% 以上低下し、輸血を必要としたものとする。」のうち少なくとも 1 つを満たす臨床的に明らかな出血

c: 治療を必要とする臨床的に明らかな出血。例えば次の診断のための検査や治療に至ったものとする（これに限定されるものではない）。「入院又は入院期間の延長」、「臨床検査」、「画像検査」、「内視鏡検査、結腸鏡検査、膀胱鏡検査、気管支鏡検査」、「鼻腔パッキング」、「圧迫止血」、「超音波ガイド下での動脈瘤閉鎖」、「コイル塞栓術」、「強心治療」、「手術」、「医師の指示による治験薬投与の中止又は中止」、「医師の指示による併用治療の変更（アスピリンの減量や中止など）」。

機構は、出血リスク因子として「重要部位での出血の既往がある患者」に該当した被験者について、出血の発現時期、治癒が確認された時期、重症度が有効性及び安全性の評価に影響を及ぼした可能性がないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。重要部位での出血の既往を有する被験者での、既往としての出血の発現時期及び出血の治癒が確認された時期（無作為化前 1 年以内、1 年超 5 年以内、5 年超）の分布に投与群間の明らかな差は認められず、無作為化前 1 年以内が最も多く、次いで 1 年超 5 年以内、5 年超の順であった。既往としての出血の重症度の分布は、軽度がやや本薬群に多く（本薬群 8.5%、プラセボ群 6.7%、以下同順）、中等度はややプラセボ群に多かった（7.7%、9.8%）ものの、いずれも明らかな偏りとは考えられず、重度は両群間で同程度であった（6.1%、6.3%）。また、部分集団によっては解析対象例数及びイベント数が少なく、これら要因の影響を厳密に評価することは困難であるが、既往としての出血の発現時期、治癒が確認された時期及び重症度にかかわらず、いずれの部分集団でも本薬群で

ラセボ群と比較して脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率は低く、出血性イベントの年間発現率は高く、試験全体の結果と同様の結果が示され、有効性及び安全性の評価にこれらの要因の影響はなかったものと考える。なお、治験担当医師により「重要部位での出血の既往」のみに該当すると判断され組み入れられたが、2名の医学専門家との協議（事前に計画され、データベース固定前に盲検下で実施）により、出血部位及び消失時期に基づき10年以上前に消失した7例（本薬群4例、プラセボ群3例）については、「重要部位での出血の既往」を出血リスクとすることは妥当ではないと判断され、出血リスク因子数「0」と判断された。当該7例を除外した有効性及び出血性イベントの発現状況を確認し、評価に影響がないことを確認している。実臨床では、一律の判断基準を規定することは困難であり、医師が個々の患者の既往としての出血の部位、発現時期、消失時期、重症度、経過等に基づき、「重要部位での出血の既往」への該当性を判断することが適切と考える。

機構は、J316試験に組み入れられた患者集団のうち、出血リスク因子として「酸性NSAIDsを連用している患者」に該当した被験者について、酸性NSAIDsの併用期間等に関する情報を提示し、投与群間に差がある場合にはその違いが有効性及び安全性に及ぼす影響を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。酸性NSAIDs連用に該当した被験者での、組入れ時点の酸性NSAIDs投与期間（無作為化前1カ月以内、1～3カ月以内、3カ月以上前）及び治験期間中の酸性NSAIDs投与期間（中央値）（本薬群435.0日、プラセボ群468.0日、以下同順）に投与群間の明らかな偏りは認められなかった。治験期間中の酸性NSAIDsの投与中止又は中断に至った被験者の割合はプラセボ群でやや高く（投与中止：12.1%（18/149例）、16.7%（28/168例）、投与中断：16.8%（25/149例）、21.4%（36/168例））、その使用割合の全体的な推移には著しい投与群間差は認められなかった。また、治験期間中の酸性NSAIDsの投与期間と脳卒中又は全身性塞栓症の発現及び大出血の発現の関連性について、解析対象例数及びイベント数が少なく厳密な評価は困難であるものの、投与群間で明らかに異なる傾向は認められず、本薬の有効性及び安全性への明らかな影響はなかったと考えた。なお、低用量アスピリンを除外した酸性NSAIDs連用に該当した被験者（本薬群16例、プラセボ群11例）についても同様に確認し、投与中止又は中断に至った被験者の割合はプラセボ群でやや高く、治験期間中の投与期間の中央値は本薬群でやや長い傾向が認められたが、低用量アスピリン以外の酸性NSAIDsの投与期間と脳卒中又は全身性塞栓症の発現、及び臨床的に問題となる出血性イベントの発現との明らかな関連は認められなかった。

以上より、アスピリン併用を除き、J316試験の選択基準で設定した出血リスク因子をいずれか1つでも有する患者において有効性が期待でき安全性は許容可能であると考えられることから、当該患者集団を本薬15mg1日1回投与の投与対象とすることは適切と考える。

機構は、以下のように考える。J316試験において、出血リスク因子のうち、アスピリン併用を除き、高度腎機能障害、重要部位での出血の既往、低体重、抗血小板薬1剤の使用及び酸性NSAIDsの連用の有無別の有効性について、全体集団と同様の傾向が認められた。また、出血リスク因子の種類及び数による部分集団解析と、異なる試験間での比較に限界はあるものの、ENGAGE AF-TIMI 48試験における出血性イベントの発現状況との比較に基づき、出血リスク因子の種類や数に関わらず、既承認の用法・用量における出血リスクを上回る懸念は認められておらず、本薬15mg1日1回投与で得られる有効性を考えすれば、出血に関連する安全性は臨床的に許容されるものと考える。以上より、アスピリン併用を除き、J316試験で設定された出血リスク因子を1つ以上有する患者を本薬15mg1日1回の投与対象とすることは可能と判断する。出血リスク因子のうち「重要な部位での出血の既往」について、申請者

の説明するように一律の判断基準を設けることは困難と考えるもの、当該リスク因子を有することのみを以て本薬 15 mg 1 日 1 回が選択されることのないよう、出血の発現部位、消失時期等に基づき慎重に判断するとともに、「7.R.1 臨床的位置付けについて」の項にて検討したように、他の経口抗凝固薬又は本薬を既承認用法・用量で投与可能な場合には当該治療選択肢を優先する旨を添付文書において適切に注意喚起する必要がある。なお、アスピリン併用例を投与対象に含めることの妥当性については、次項で引き続き検討する。

7.R.4.1.2 アスピリン併用例を投与対象に含めることについて

機構は、J316 試験において、アスピリン併用例で非併用例と比較して主要評価項目である脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率のハザード比の点推定値が大きく、統計学的に有意な交互作用が認められたことについて、アスピリン併用の有無又は関連する被験者背景が部分集団解析に影響した可能性がないか、またアスピリン併用例が本薬 15 mg 1 日 1 回投与による有効性が期待できない患者集団である可能性はないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。プラセボ群における脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率はアスピリン併用ありの部分集団で 2.2%/年、併用なしの部分集団で 9.0%/年であり、アスピリン併用ありの部分集団で年間発現率が特に低かった。一方で、本薬群における脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率はアスピリン併用ありの部分集団で 3.3%/年、併用なしの部分集団で 1.9%/年であり、部分集団間でプラセボ群ほどの乖離は認められなかった。また、アスピリン併用の有無別の被験者背景について確認した結果、アスピリン併用ありの部分集団では、併用なしの部分集団と比べて 85 歳以下、男性の被験者がやや多く、体重 45 kg 以下の低体重、CLcr 30 mL/min 未満の高度腎機能障害、大出血の既往、重要部位での出血の既往、フレイル、及び要介護 1 以上の被験者が少ない傾向が認められた（表 14）。

表 14 アスピリン併用の有無別の被験者背景 (ITT)

		アスピリン併用あり		アスピリン併用なし	
		本薬群 134 例	プラセボ群 157 例	本薬群 358 例	プラセボ群 335 例
年齢 (歳)	平均値±標準偏差	86.0±3.84	86.1±4.06	86.9±4.33	86.6±4.36
	≤85 歳	50.0 (67)	53.5 (84)	42.2 (151)	43.3 (145)
	≥86 歳	50.0 (67)	46.5 (73)	57.8 (207)	56.7 (190)
性別	男性	53.0 (71)	49.7 (78)	39.4 (141)	38.5 (129)
	女性	47.0 (63)	50.3 (79)	60.6 (217)	61.5 (206)
体重 (kg)	平均値±標準偏差	53.4±10.5	53.7±11.3	49.6±10.8	49.1±10.8
	≤45 kg	26.9 (36)	22.3 (35)	42.5 (152)	45.1 (151)
	>45 kg	73.1 (98)	77.7 (122)	57.5 (206)	54.9 (184)
CLcr (mL/min)	平均値±標準偏差	40.0±14.0	39.7±15.6	35.0±14.2	34.6±13.7
	<30 mL/min	28.4 (38)	31.8 (50)	44.4 (159)	46.0 (154)
	≥30 mL/min	71.6 (96)	68.2 (107)	55.6 (199)	54.0 (181)
CHADS ₂ スコア	平均値±標準偏差	3.1±1.06	3.2±1.22	3.0±1.05	3.1±1.10
	≤2	38.8 (52)	36.9 (58)	36.0 (129)	37.0 (124)
	≥3	61.2 (82)	63.1 (99)	64.0 (229)	63.0 (211)
冠動脈疾患の合併		45.5 (61)	47.8 (75)	19.3 (69)	15.5 (52)
大出血の既往		7.5 (10)	5.7 (9)	15.4 (55)	12.2 (41)
重要部位での出血の既往		13.4 (18)	10.8 (17)	25.7 (92)	28.4 (95)
経皮的冠動脈インターベンションの既往		29.9 (40)	36.9 (58)	9.5 (34)	9.6 (32)
フレイル評価	健常	7.5 (10)	8.9 (14)	6.1 (22)	4.5 (15)
	プレフレイル	50.0 (67)	50.3 (79)	53.1 (190)	43.3 (145)
	フレイル	35.8 (48)	36.9 (58)	38.3 (137)	47.5 (159)
要介護認定	無	56.0 (75)	56.1 (88)	47.8 (171)	43.0 (144)
	有	44.0 (59)	43.9 (69)	52.2 (187)	57.0 (191)

割合% (例数)

次に、これらの背景因子別の脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率を確認した結果、プラセボ群において、85 歳未満、男性、体重 45 kg 超、CLcr 30 mL/min 以上、フレイル評価で健常、要介護認定を受けていない集団で、その他の集団と比較してイベント発現率が低く、アスピリン併用ありの集団では、イベント発現リスクの低い 85 歳未満、男性、フレイル評価で健常、及び要介護認定なしの被験者が多い一方、イベント発現リスクの高い体重 45 kg 以下の低体重及び CLcr 30 mL/min 未満の高度腎機能障害の被験者が少なかったことにより、イベント発現率が低くなった可能性が示唆された。

同様の傾向が J316 試験のアスピリン以外の抗血小板薬併用例や、本薬の他の臨床試験でも認められるか検討した。J316 試験のアスピリン以外の抗血小板薬併用の有無別の被験者背景を確認した結果、アスピリン以外の抗血小板薬併用ありの部分集団では、要介護認定を除きアスピリン併用ありの部分集団と類似した被験者背景の偏りが認められたものの、アスピリン以外の抗血小板薬の併用の有無の間の被験者背景の偏りの程度はアスピリンの併用の有無の間で認められた偏りと比較して小さかった。また、ENGAGE AF-TIMI 48 試験の 80 歳以上かつ出血リスク因子を 1 つ以上有する集団では、アスピリン非併用例と比べて併用例で、低体重、高度腎機能障害、重要部位での出血の既往ありの割合が低く、85 歳以下の割合が高い傾向にあり、J316 試験のアスピリン併用有無による被験者背景と一部類似した傾向が認められた。また、長期使用に関する特定使用成績調査 (NVAF 患者) の 80 歳以上かつ出血リスク因子を 1 つ以上有する患者集団でも、アスピリン非併用例と比べて併用例では、低体重、高度腎機能障害、重要部位での出血の既往ありの割合が低く、85 歳以下、男性の割合が高い傾向にあり、J316 試験のアスピリン併用有無による被験者背景と一部類似した傾向が認められた。しかしながら、ENGAGE AF-TIMI 48

試験及び特定使用成績調査ではフレイル評価及び要介護認定の情報が利用できないことから、J316 試験のアスピリン併用例におけるこれらの背景因子の偏りがアスピリン併用例で一般的に認められるかについては不明である。一方で、高齢の NVAF 患者のうち、85 歳未満、フレイル評価で健常、及び要介護認定なし等の比較的頑健な患者でアスピリンの使用が多い臨床的な理由は想定しにくく、75 歳以上の高齢の AF 患者の治療実態調査・予後追跡等を目的として実施されている ANAFIE Registry のデータでは、抗血小板薬としてアスピリン単剤が経口抗凝固薬と併用されていた患者の割合は、85 歳以上と 85 歳未満でほとんど変わらず、また、フレイルの患者と比較して非フレイル患者でアスピリン単剤の併用が多いという結果は得られなかった（表 15）。

表 15 75 歳以上で経口抗凝固薬が投与されている高齢の AF 患者でのアスピリン単剤の併用状況：

ANAFIE Registry（社内資料）

	85 歳未満 (■ 例)	85 歳以上 (■ 例)	
アスピリン単剤併用あり	■	■	
アスピリン単剤併用なし	■	■	
	非フレイル ^a (■ 例)	プレフレイル ^a (■ 例)	フレイル ^a (■ 例)
アスピリン単剤併用あり	■	■	■
アスピリン単剤併用なし	■	■	■

患者数 (%)

a : 簡易フレールスケールによる評価

したがって、J316 試験ではアスピリンが併用されていた被験者には、偶発的に脳卒中又は全身性塞栓症の発症リスクが相対的に低い患者が多く含まれ、年間発現率が低くなつたために本薬群のプラセボ群に対するハザード比が大きくなつた可能性があると考えており、J316 試験の結果はアスピリン併用例に対する本薬 15 mg 1 日 1 回投与の有効性を否定するものではないと考える。本薬群での脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率については、表 11 に示したとおり、アスピリン、クロピドグレル、その他抗血小板薬のいずれの併用の有無別でも大きな乖離は認められず、値も大きく異なるものではなかつた。また、ENGAGE AF-TIMI 48 試験の 80 歳以上かつ出血リスク因子を 1 つ以上有する集団でのアスピリン併用の有無、クロピドグレルの併用の有無及びアスピリン・クロピドグレル以外の抗血小板薬の併用の有無別の脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率の部分集団解析の結果、アスピリン併用例を含むいずれの部分集団でも本薬 60 mg 群でワルファリン群と比較して低値であり、既承認用法・用量ではアスピリン併用例においても本薬の有効性が示唆されている。

以上より、アスピリン併用例において本薬の脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制効果が大きく減弱するとは考えられないことから、アスピリン併用例においても本薬 15 mg 1 日 1 回投与の有効性が期待できると考える。

機構は、以下のように考える。J316 試験におけるアスピリン併用例では脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率が投与群間で同程度であったものの、以下の点を踏まえると、アスピリン併用例を本薬 15 mg の投与対象から除外する必要はないと判断する。

- J316 試験では、アスピリン併用例でアスピリン非併用例と比べイベント発現率が低く投与群間で差を検出しにくかった可能性があり（表 11）、アスピリン併用例で特に患者背景の不均衡（85 歳以下、男性の患者が多く、体重 45 kg 以下の低体重、CLcr 30 mL/min 未満の高度腎機能障害、重要部位で

の出血の既往ありの患者が少ない)が認められた結果、それらの要因によりアスピリン併用例でのイベント発現率が低くなった可能性及び投与群間差が検出しにくくなった可能性があるとの申請者の考察に一定の合理性があると考えること。

- J316試験のクロピドグレル等のアスピリン以外の抗血小板薬の使用ありの集団においては本薬投与時の有効性が示唆されていること(表11)、ENGAGE AF-TIMI 48試験ではアスピリン併用の有無に関わらず本薬の有効性が示唆されていることを踏まえると、アスピリン併用例のみにおいて本薬投与による有効性が減弱する可能性は低いと考えること。

7.R.4.1.3 抗血小板薬2剤との併用について

機構は、J316試験で「抗血小板薬2剤以上を使用している患者」は除外されていたことを踏まえ、抗血小板薬2剤を使用している患者が本薬15mg1日1回投与の対象となり得るのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。PCI施行患者の約10%が抗凝固薬を服用しており(2020年JCSガイドラインフォーカスアップデート版「冠動脈疾患患者における抗血栓療法」)、さらに高齢者ではPCI施行後の経過でAFを合併することもまれではなく、DAPTはステント留置後の標準治療となっており、本薬を含む経口抗凝固薬とDAPTの併用が必要となる患者は一定数存在する。2020年JCSガイドラインフォーカスアップデート版「冠動脈疾患患者における抗血栓療法」には日本版高出血リスク(HBR)が定義され、経口抗凝固薬の長期服用は当該評価基準の主要項目(1項目でも該当すればHBRと評価される)の1つとされている。DAPTの期間の設定には、出血リスク・血栓リスクの評価指標を用いてリスクを層別化した上で、至適な期間を設定するよう求められており(推奨クラスIIa)、AFを合併するPCI施行患者のなかでも特に出血リスクが高い場合には、経口抗凝固薬とDAPTの3剤併用療法を1カ月以上継続すべきではない(推奨クラスIII Harm)と定められていることから、本薬15mgとDAPTの併用期間は1カ月未満の限られた期間になると想定している。J316試験では、抗血小板薬2剤以上を使用している患者は除外する規定とされていたものの、結果として本薬群の7例で治験期間中に抗血小板薬2剤以上との併用が1~40日間実施されていた。このうち2例において、1例では抗血小板薬2剤の併用中止後に肛門出血・表皮剥離・皮下出血・口腔内出血、他の1例では穿刺部出血・皮下出血が認められたが、いずれも本薬とアスピリンの投与を継続したまま消失した。その他の5例においては抗血小板薬2剤の併用中止後2週間以内に出血性イベントの発現が認められなかった。また、ENGAGE AF-TIMI 48試験の80歳以上かつ出血リスク因子を有する集団においては、本薬60mg群で抗血小板薬2剤との併用例が26例、抗血小板薬1剤との併用例が369例に認められたが、2剤併用で1剤併用よりも大出血、大出血又は臨床的に重要な出血及びすべての出血の年間発現率が上昇する傾向は認められなかった。

以上より、本薬と抗血小板薬2剤との併用時のデータは限定的であるが、併用の期間を限定すれば、臨床的に問題となる出血のリスクを著しく増大させる可能性は低いと推測する。本薬の添付文書では、既に併用注意の項に「抗血小板薬2剤との併用時には、出血リスクが特に増大するおそれがあるため、本剤との併用についてはさらに慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、これらの薬剤と併用すること。」と注意喚起しており、本薬15mg1日1回の投与対象においても、医師が治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ抗血小板薬2剤との併用は選択肢の1つになると考える。

機構は、以下のように考える。J316試験では抗血小板薬2剤以上を使用している患者は除外されており本薬との併用時の有効性及び安全性は十分には評価できておらず、DAPTに加えて本薬を併用した際

の出血リスクはさらに上昇することが予想されることから、十分な注意が必要である。本薬 15 mg 1 日 1 回投与の投与対象においても既承認用法・用量と同様に、DAPT と経口抗凝固薬の併用が必要と判断される状況下で一律に抗血小板薬 2 剤との併用を禁止する必要はないが、安い併用は避けるべきであり、個々の患者の血栓塞栓性イベントの発現リスクと出血リスクを考慮した上で、添付文書の併用注意の項の「抗血小板剤 2 剤との併用時には、出血リスクが特に増大するおそれがあるため、本剤との併用についてはさらに慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、これらの薬剤と併用すること。」との注意喚起を遵守し、適用の可否を慎重に判断する必要がある。

7.R.4.2 さらなる減量の必要性について

機構は、既承認用法・用量では、P-gp 阻害薬の併用、腎機能障害 (CLcr 50 mL/min 以下)、低体重 (60 kg 以下) により減量規定が設定されていることを踏まえ、J316 試験の選択基準を満たし、かつこれらの用量調整因子を有する患者において、15 mg 未満の用量への減量の規定の必要がないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。J316 試験における血漿中エドキサバンの曝露量は、用量調整因子の有無及び因子の数によらず、ENGAGE AF-TIMI 48 試験で NVAF 患者に 30 又は 60 mg を投与したときの曝露量を超えない結果が得られているものの、用量調整因子を有する集団では、そうでない集団と比較して、曝露量が増加する傾向が認められている（「6.R 機構における審査の概略」の項参照）。一方で、J316 試験の用量調整因子の有無別の出血性イベントの発現状況は表 16 のとおりであり、P-gp 阻害薬の併用ありの部分集団では被験者数は少なく結果の解釈に限界があるものの、大出血の発現はなく、大出血又は臨床的に重要な出血の年間発現率は ENGAGE AF-TIMI 48 試験の本薬 60 mg 群（用量調整因子を有する患者は 30 mg、以下同様）の 80 歳以上の集団と同程度であった。CLcr 50 mL/min 以下の部分集団では、CLcr 50 mL/min 超の集団と比較して大出血及び大出血又は臨床的に重要な出血の年間発現率がやや高値を示したものの、ENGAGE AF-TIMI 48 試験の本薬 60 mg 群の 80 歳以上の集団での年間発現率と同程度であった。体重 60 kg 以下の部分集団における大出血の年間発現率は、ENGAGE AF-TIMI 48 試験の本薬 60 mg 群の 80 歳以上の集団での年間発現率と同程度であり、大出血又は臨床的に重要な出血の年間発現率は ENGAGE AF-TIMI 48 試験の本薬 60 mg 群の 80 歳以上の集団での年間発現率よりやや高かったが著しい差ではなく、また体重 60 kg 超の部分集団と比較して高い傾向は認められなかった。さらに、用量調整因子の数別の出血性イベントの発現状況は表 17 のとおりであり、用量調整因子が 0～2 の部分集団では、本薬群における大出血及び大出血又は臨床的に重要な出血の年間発現率は、ENGAGE AF-TIMI 48 試験の本薬 60 mg 群を概ね下回っていた。なお、ENGAGE AF-TIMI 48 試験において用量調整因子を 3 つ有する患者は少数であったことから、試験間の比較は困難であったが、J316 試験で用量調整因子を 3 つ有する部分集団における大出血及び大出血又は臨床的に重要な出血の年間発現率は用量調整因子を 2 つ有する部分集団と同程度であり、明らかな出血リスクの上昇は認められなかった。以上より、本薬 15 mg 投与が必要と判断される NVAF 患者が用量調整因子を有していたとしてもさらなる減量は必要ないと考えた。

表 16 用量調整因子の有無別の出血性イベントの発現状況（安全性解析対象集団）

因子の種類	出血性イベント	因子の区分	J316 試験		ENGAGE AF-TIMI 48 試験 80 歳以上
			本薬群 (492 例)	プラセボ群 (490 例)	
P-gp 阻害薬併用	大出血 ^a	併用あり	0 (29)	0 (46)	2.0 (29)
		併用なし	3.5 (463)	2.0 (444)	4.7 (1148)
	大出血 ^a 又は臨床的に重要な出血 ^b	併用あり	13.8 (29)	4.7 (46)	13.4 (29)
		併用なし	17.9 (463)	11.4 (444)	16.8 (1148)
	すべての出血	併用あり	47.1 (29)	27.9 (46)	15.9 (29)
		併用なし	64.1 (463)	47.2 (444)	21.3 (1148)
CLcr (mL/min)	大出血 ^a	50 以下	3.7 (415)	2.0 (406)	4.2 (568)
		50 超	1.0 (77)	0.9 (84)	5.0 (609)
	大出血 ^a 又は臨床的に重要な出血 ^b	50 以下	17.8 (415)	11.6 (406)	15.3 (568)
		50 超	17.3 (77)	6.5 (84)	17.9 (609)
	すべての出血	50 以下	66.3 (415)	46.8 (406)	18.9 (568)
		50 超	47.8 (77)	37.0 (84)	23.1 (609)
体重 (kg)	大出血 ^a	60 以下	3.5 (390)	1.7 (388)	4.3 (199)
		60 超	2.5 (102)	2.1 (102)	4.7 (978)
	大出血 ^a 又は臨床的に重要な出血 ^b	60 以下	16.8 (390)	11.3 (388)	10.9 (199)
		60 超	21.8 (102)	8.4 (102)	17.8 (978)
	すべての出血	60 以下	64.7 (390)	50.2 (388)	14.0 (199)
		60 超	56.2 (102)	29.1 (102)	22.6 (978)

年間発現率 (%/年) (解析対象例数)

a : 「致死的な出血」、「後腹膜、頭蓋内、眼内、髄腔内、関節内、心膜、コンパートメント症候群を伴う筋肉内での症候性出血」、「2 g/dL 以上のヘモグロビン低下、かつ輸血を必要とした臨床的に明らかな出血（濃縮赤血球又は全血 1 単位（約 200 mL (J316 試験)、約 400 mL (ENGAGE AF-TIMI 48 試験)）を輸血した場合は、1 g/dL のヘモグロビン減少と換算する。外科的処置に関連する出血は、通常の手術・処置で認められる出血量を上回る出血とする。ヘモグロビンのデータがない場合は、ヘマトクリット値が 6%以上低下し、輸血を必要としたものとする。」」のうち少なくとも 1 つを満たす臨床的に明らかな出血

b : 治療を必要とする臨床的に明らかな出血。例えば次の診断のための検査や治療に至ったものとする（これに限定されるものではない）。「入院又は入院期間の延長」、「臨床検査」、「画像検査」、「内視鏡検査、結腸鏡検査、膀胱鏡検査、気管支鏡検査」、「鼻腔パッキング」、「圧迫止血」、「超音波ガイド下での動脈瘤閉鎖」、「コイル塞栓術」、「強心治療」、「手術」、「医師の指示による治験薬投与の中止又は中止」、「医師の指示による併用治療の変更（アスピリンの減量や中止など）」。

表 17 用量調整因子の数別の出血性イベントの発現状況（安全性解析対象集団）

因子 の数	出血性イベント	J316 試験		ENGAGE AF-TIMI 48 試験 80 歳以上
		本薬群 (492 例)	プラセボ群 (490 例)	本薬 60 mg 群 (1177 例)
0	大出血 ^a	0 (37)	0 (34)	4.2 (702)
	大出血 ^a 又は臨床的に重要な出血 ^b	31.1 (37)	6.5 (34)	15.0 (702)
	すべての出血	51.5 (37)	22.9 (34)	18.5 (702)
1	大出血 ^a	3.3 (99)	2.9 (106)	4.8 (413)
	大出血 ^a 又は臨床的に重要な出血 ^b	13.6 (99)	7.6 (106)	18.7 (413)
	すべての出血	57.2 (99)	41.6 (106)	24.9 (413)
2	大出血 ^a	3.9 (333)	1.8 (316)	9.1 (59)
	大出血 ^a 又は臨床的に重要な出血 ^b	17.6 (333)	13.4 (316)	26.4 (59)
	すべての出血	66.0 (333)	51.4 (316)	34.5 (59)
3	大出血 ^a	0 (23)	0 (34)	0 (3)
	大出血 ^a 又は臨床的に重要な出血 ^b	17.8 (23)	2.1 (34)	0 (3)
	すべての出血	65.4 (23)	30.4 (34)	0 (3)

年間発現率 (%/年) (解析対象例数)

a : 「致死的な出血」、「後腹膜、頭蓋内、眼内、髄腔内、関節内、心膜、コンパートメント症候群を伴う筋肉内での症候性出血」、「2 g/dL 以上のヘモグロビン低下、かつ輸血を必要とした臨床的に明らかな出血（濃縮赤血球又は全血 1 単位（約 200 mL (J316 試験)、約 400 mL (ENGAGE AF-TIMI 48 試験)）を輸血した場合は、1 g/dL のヘモグロビン減少と換算する。外科的処置に関連する出血は、通常の手術・処置で認められる出血量を上回る出血とする。ヘモグロビンのデータがない場合は、ヘマトクリット値が 6%以上低下し、輸血を必要としたものとする。」のうち少なくとも 1 つを満たす臨床的に明らかな出血

b : 治療を必要とする臨床的に明らかな出血。例えば次の診断のための検査や治療に至ったものとする（これに限定されるものではない）。「入院又は入院期間の延長」、「臨床検査」、「画像検査」、「内視鏡検査、結腸鏡検査、膀胱鏡検査、気管支鏡検査」、「鼻腔パッキング」、「圧迫止血」、「超音波ガイド下での動脈瘤閉鎖」、「コイル塞栓術」、「強心治療」、「手術」、「医師の指示による治験薬投与の中止又は中止」、「医師の指示による併用治療の変更（アスピリンの減量や中止など）」。

機構は、以下のように考える。提示された試験成績から、本申請の対象患者への本薬 15 mg の投与で、既承認用法・用量で用量調整因子を有する患者に減量用量の本薬を用いた場合との比較において安全性上の懸念の明らかな増大は示されていないことから、既承認用法・用量での用量調整因子を有する集団において、さらなる減量の規定や追加の注意喚起は不要とする申請者の方針は妥当である。

7.R.1 及び 7.R.4.1～7.R.4.2 の項における判断を踏まえ、用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項の記載については、以下のとおりとすることが適切と判断する。用法・用量等の具体的な記載内容については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

[用法・用量]

通常、成人には、エドキサバンとして以下の用量を 1 日 1 回経口投与する。

体重 60 kg 以下 : 30 mg

体重 60 kg 超 : 60 mg なお、腎機能、併用薬に応じて 1 日 1 回 30 mg に減量する。

また、出血リスクが高い高齢の患者では、年齢、患者の状態に応じて 1 日 1 回 15 mg に減量できる。

(下線部今回追加)

[用法・用量に関する注意（抜粋）]

高齢の患者（80歳以上を目安とする）で、以下のいずれも満たす場合、治療上の有益性と出血リスクを考慮して本剤投与の適否を慎重に判断し、投与する場合には本剤15mgを1日1回経口投与することを考慮すること。

- 次の出血性素因を1つ以上有する。
 - ・ 頭蓋内、眼内、消化管等重要器官での出血の既往
 - ・ 低体重（45kg以下）
 - ・ クレアチニンクリアランス15mL/min以上30mL/min未満
 - ・ 非ステロイド性消炎鎮痛剤の常用
 - ・ 抗血小板剤の使用
- 本剤の通常用量又は他の経口抗凝固剤の承認用量では出血リスクのため投与できない。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。本薬は、2011年以降、NVAF患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制等の効能・効果で承認されており、既承認効能・効果について再審査期間が完了している。本申請は、出血リスクを有し、既存の経口抗凝固薬の承認用法・用量での投与が困難な高齢のNVAF患者において、本薬のNVAF患者における既承認用法・用量よりも低用量での治療選択肢を提供するものである。本申請に際して実施されたJ316試験において、本薬の既承認時に医薬品リスク管理計画で設定されたいずれの安全性検討事項についても、本申請用法・用量に関して製造販売後に明らかにすべき懸念事項はなく、また新たな安全性検討事項は認められていない。

以上より、新たな製造販売後の調査等の実施は不要であり、通常の安全性監視活動及び通常のリスク最小化活動を実施することで問題ないと考える。

機構は、本申請における用法・用量について、現時点で新たに調査を実施してまで収集すべき情報はないため、製造販売後の調査等を実施せず、通常の安全性監視活動及び通常のリスク最小化活動のみを行うとした申請者の方針は妥当と判断する。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目 15 mg 投与の出血リスクが高い高齢の非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制に関する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、既存の経口抗凝固薬の承認用法・用量での投与が困難な非弁膜症性心房細動患者に選択可能な抗凝固療法を提供するものであり、臨床的意義があると考える。また機構は、用法・用量、添付文書における注意喚起の内容等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告（2）

令和3年7月6日

申請品目

[販売名] ①リクシアナ錠 15 mg、②同 OD錠 15 mg
[一般名] エドキサバントシル酸塩水和物
[申請者] 第一三共株式会社
[申請年月日] 令和2年9月10日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

専門協議では、審査報告（1）に記載した「7.R.1 臨床的位置付けについて」、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.5 製造販売後の検討事項について」に関する機構の判断は、専門委員に支持された。

1.1 出血について

出血は本薬の主要な薬理作用によるリスクであり、J316試験における出血性イベントの年間発現率は本薬群でプラセボ群と比較して高いこと、本薬 15 mg の投与対象が特に出血リスクの高い患者であること等も踏まえると、既承認用法・用量より低用量であっても本薬 15 mg 1日1回投与時にはこれまでと同様に出血の発現に注意する必要があるが、J316試験で認められた有効性も踏まえると、適切な投与対象を選択し、既承認時と同様の注意喚起を行った上であれば、本薬による出血リスクは臨床的に許容可能との機構の判断は、専門委員に支持された。

1.2 用法・用量及び投与対象について

審査報告（1）の「7.R.4.1.1 出血リスク因子について」の項における検討を踏まえ、アスピリン併用を含め、J316試験で設定された出血リスク因子を1つ以上有する患者に対し、本薬 15 mg 1日1回投与を可能とする機構の判断は、専門委員に支持された。また、J316試験において本申請の対象患者に一律に本薬 15 mg を投与したとき、既承認用法・用量で用量調整因子を有する患者に減量用量の本薬（30 mg）を用いた場合と比較して安全性上の懸念の明らかな増大は示されていないことから、用量調整因子を有する集団であっても、15 mg より低用量へのさらなる減量の規定は不要とする申請者の方針は妥当との機構の判断も、専門委員に支持された。

他に、専門委員より、本薬の既承認用法・用量に関する試験（ENGAGE AF-TIMI 48 試験）の成績を踏まえると、15 mg への減量は既承認用法・用量と比較して脳梗塞発現リスクが高くなるおそれがあることから、直接作用型経口抗凝固薬又はワルファリンの既承認用法・用量での投与を検討することを第一選択とし、安易に本薬 15 mg の選択が行われないよう、適切な情報提供を行う必要があるとの意見が出

され、用法・用量及び添付文書の用法・用量に関連する注意を以下のとおりとする機構の判断も、専門委員に支持された。

[用法・用量]

通常、成人には、エドキサバンとして以下の用量を1日1回経口投与する。

体重60kg以下：30mg

体重60kg超：60mg なお、腎機能、併用薬に応じて1日1回30mgに減量する。

また、出血リスクが高い高齢の患者では、年齢、患者の状態に応じて1日1回15mgに減量できる。

[用法・用量に関する注意（抜粋）]

<非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制>

7.3 高齢の患者（80歳以上を目安とする）で、以下のいずれも満たす場合、治療上の有益性と出血リスクを考慮して本剤投与の適否を慎重に判断し、投与する場合には本剤15mgを1日1回経口投与することを考慮すること。

- 次の出血性素因を1つ以上有する。
 - ・頭蓋内、眼内、消化管等重要器官での出血の既往
 - ・低体重（45kg以下）
 - ・クレアチニクリアランス15mL/min以上30mL/min未満
 - ・非ステロイド性消炎鎮痛剤の常用
 - ・抗血小板剤の使用
- 本剤の通常用量又は他の経口抗凝固剤の承認用量では出血リスクのため投与できない。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。

[効能又は効果]

○非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制

○静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制

○下記の下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制

膝関節全置換術、股関節全置換術、股関節骨折手術

(変更なし)

[用法及び用量]

○非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制

通常、成人には、エドキサバンとして以下の用量を1日1回経口投与する。

体重60kg以下：30mg

体重60kg超：60mg なお、腎機能、併用薬に応じて1日1回30mgに減量する。

また、出血リスクが高い高齢の患者では、年齢、患者の状態に応じて1日1回15mgに減量できる。

(下線部今回追加)

○静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制

通常、成人には、エドキサバンとして以下の用量を1日1回経口投与する。

体重60kg以下：30mg

体重60kg超：60mg なお、腎機能、併用薬に応じて1日1回30mgに減量する。

○下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制

通常、成人には、エドキサバンとして30mgを1日1回経口投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ワルファリン	—	ワルファリンカリウム
ダビガトラン	—	ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩
AF	Atrial fibrillation	心房細動
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度一時間曲線下面積
AUC _{0-24h, ss}	Area under the concentration-time curve from zero to 24 hours at steady state	定常状態における投与 0 時間後から 24 時間までの AUC
CHADS ₂	—	NVAF 患者の脳梗塞の発症リスクを評価するためのスコア化システム
CI	Confidence interval	信頼区間
CLcr	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
C _{min}	Minimum plasma concentration	最低血漿中濃度
C _{min,ss}	Minimum plasma concentration at steady state	定常状態における C _{min}
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C _{max,ss}	Maximum plasma concentration at steady state	定常状態における C _{max}
DAPT	Dual antiplatelet therapy	抗血小板薬 2 剤併用療法
J316 試験	—	DU176b-C-J316 試験
FXa	Factor Xa	活性型血液凝固第X因子
HBR	High bleeding risk	高出血リスク
ITT	Intent-to treat	—
LC-MS/MS	Liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drugs	酸性非ステロイド性抗炎症薬
NVAF	Non-valvular atrial fibrillation	非弁膜症性心房細動
PCI	Percutaneous coronary intervention	経皮的冠動脈インターベンション
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT-INR	Prothrombin time-international normalized ratio	プロトロンビン時間国際標準比
TIA	Transient cerebral ischemic attack	一過性脳虚血発作
VKA	Vitamin K antagonist	ビタミン K 抗凝血薬
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	リクシアナ錠、同 OD 錠
本薬	—	エドキサバントシリ酸塩水和物