

審議結果報告書

令和4年6月8日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] イグザレルト錠2.5mg
[一般名] リバーロキサバン
[申請者名] バイエル薬品株式会社
[申請年月日] 令和3年8月30日

[審議結果]

令和4年6月2日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は4年、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[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。

審査報告書の修正表

[販売名] イグザレルト錠 2.5 mg
[一般名] リバーロキサバン
[申請者] バイエル薬品株式会社
[申請年月日] 令和3年8月30日

令和4年5月16日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
32	表 24	ハザード比 [95%CI] ^a	ハザード比 [95%CI]
39	表 28	ハザード比 [95%CI] ^b	ハザード比 [95%CI] ^c
46	脚注 22	臨床的に注意が必要な出血： <u>止血のための治療、入院の延長、又は規定外来院等による検査を要する出血</u> で、大出血及び小出血の判定基準に該当しない出血事象	臨床的に注意が必要な出血： <u>内科治療、外科治療又は臨床検査が必要な出血</u> で、大出血及び小出血の判定基準に該当しない出血事象

(下線部変更)

以上

審査報告書

令和4年5月16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] イグザレルト錠 2.5 mg
[一般名] リバーロキサバン
[申請者] バイエル薬品株式会社
[申請年月日] 令和3年8月30日
[剤形・含量] 1錠中にリバーロキサバン 2.5 mg を含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品、(8の2) 剤形追加に係る医薬品 (再審査期間中でないもの)
[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、本品目の下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の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、下記の承認条件を付した上で、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]

下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制

[用法及び用量]

通常、成人にはリバーロキサバンとして 2.5 mg を 1 日 2 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4年3月24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] イグザレルト錠 2.5 mg
[一般名] リバーロキサバン
[申請者] バイエル薬品株式会社
[申請年月日] 令和3年8月30日
[剤形・含量] 1錠中にリバーロキサバン 2.5 mg を含有する錠剤

[申請時の効能・効果]

下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制

[申請時の用法・用量]

通常、成人にはリバーロキサバンとして 2.5 mg を 1 日 2 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.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
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.....	2
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.....	2
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
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.....	43
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	43

[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、Bayer HealthCare 社（現、Bayer 社）が創製した、経口投与可能な FXa の直接的阻害薬である。本薬は、FXa を選択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 10 及び 15 mg が 2012 年 1 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」、2015 年 9 月に「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」の効能・効果で、2021 年 1 月に「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」に対する小児の用法・用量が承認されている。また、本薬の細粒分包が 2015 年 9 月及び 12 月並びに 2021 年 1 月に、本薬の OD 錠が 2020 年 8 月及び 2021 年 1 月に上記の効能・効果で、本薬の小児用ドライシロップが 2021 年 1 月に「静脈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。

海外では、本薬は、2008 年以降、NVAf 患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制、下肢整形外科手術施行患者における VTE の発症抑制、DVT 及び PE の治療及び再発抑制、ACS 後の患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制、CAD 患者又は PAD 患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制等に係る効能・効果で承認され、2022 年 2 月現在、欧米を含む 120 以上の国又は地域で承認されている。下肢血行再建術後の PAD 患者に係る適応については、米国及び欧州で 2021 年 8 月に承認されている。

今般、下肢血行再建術後の PAD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験の成績を主要な根拠として、「下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制」の効能・効果及び用法・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、並びに本薬の 2.5 mg 錠の剤形を追加する医薬品製造販売承認申請がなされた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、剤形追加に係る医薬品としても申請されており、製造所の追加及び剤形追加に関する品質及び BE に係る資料が提出されている。本報告書では新効能及び新用量に係る事項のみを記載するが、機構において剤形追加に係る医薬品として審査を行った結果、問題は認められなかった。

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

本申請は新効能及び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

本申請は新効能及び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。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び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

国際共同第Ⅲ相試験（試験 17454）では市販予定製剤及び臨床試験製剤が用いられ、臨床試験製剤は市販予定製剤とフィルムコーティング中の着色剤の成分数及び配合割合を除いて同一であり、処方変更 BE ガイドラインに従い、溶出試験により市販予定製剤との BE が示されている。

6.2 臨床薬理試験

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、PAD 患者における本薬の PK 及び PD は既承認時の臨床試験成績に基づき説明され、本申請にあたり新たな試験成績は提出されていない。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 PAD 患者における PK 及び PD の国内外差について

申請者は、PAD 患者における本薬の PK 及び PD の国内外差について、以下のように説明した。PAD 患者を対象に本薬の PK 及び PD を検討した臨床試験成績はないが、PAD と同じアテローム動脈硬化性疾患である ACS 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（試験 11898）のデータを用いて構築した PPK/PD モデル（Br J Clin Pharmacol 2012; 74: 86-97）に基づくシミュレーションにより外国人 PAD 患者に本薬を投与したときの PK 及び PD を推定した。日本人では ACS 患者を対象とした臨床試験成績に基づく PPK/PD モデルが構築されていないが、以下の点を踏まえ、NVAF 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（試験 11390、試験 12024 及び試験 11866）のデータを用いて構築した PPK/PD モデル（「イグザレルト錠 10 mg、同錠 15 mg」審査報告書（平成 23 年 11 月 18 日）参照、Drug Metab Pharmacokinet 2013; 28: 59-70）に基づくシミュレーションにより日本人 PAD 患者に本薬を投与したときの PK 及び PD を推定することが可能と考えた。

- 外国人 ACS 患者と外国人 NVAF 患者で本薬の PK 及び PD は類似しているとの報告があること（Br J Clin Pharmacol 2012; 74: 86-97）。
- 日本人 NVAF 患者の PPK/PD モデル及び外国人 ACS 患者の PPK/PD モデルで共変量とされた年齢、体重及び腎機能（CL_{cr}）は、試験 13194 における日本人 ACS 患者と試験 11390、試験 12024 及び試験 11866 における日本人 NVAF 患者で同様であった（表 1）ことから、日本人 NVAF 患者の PPK/PD モデルを日本人 ACS 患者にも適用可能と考えたこと。
- 試験 17454 における日本人 PAD 患者と試験 13194 における日本人 ACS 患者で年齢、体重及び腎機能（CL_{cr}）といった本薬の PK に影響し得る要因に大きな違いはない（表 1）ことから、PAD 患者と ACS 患者で本薬の PK に違いが生じる可能性は低いと考えたこと。

表 1：臨床試験における日本人 ACS 患者、NVAF 患者及び PAD 患者の被験者背景の比較

	ACS 患者 (397 例)	NVAF 患者 (182 例)	PAD 患者 (459 例)
年齢 (歳)	63 [37, 85]	66 [30, 92]	73 [50, 95]
体重 (kg)	64.9 [35, 112]	68 [45, 103]	58.5 [31, 104]
CL _{cr} (mL/min)	75.60 [25.6, 197.8]	75.75 [29.0, 175.8]	61.9 [13.3, 159]

中央値 [最小値, 最大値]

PPK/PD モデルを用いて推定した日本人 NVAF 患者及び外国人 ACS 患者に本薬 2.5 mg を 1 日 2 回投与したときの本薬の PK 及び PD パラメータは、表 2 のとおりであった。外国人 ACS 患者に対する日本

人 NVAF 患者の曝露量の比は $AUC_{\tau, ss}$ で 1.37 倍、 $C_{max, ss}$ で 1.25 倍及び $C_{trough, ss}$ で 1.51 倍であったものの、PD パラメータである $PT_{max, ss}$ の比は 1.03 倍であった。したがって、PAD 患者において、外国人と比較して日本人で曝露量が高くなる可能性はあるものの、PD に大きな違いはないことから、PK の国内外差が臨床的に問題となる可能性は低いと考えた。

表 2：日本人 NVAF 患者及び外国人 ACS 患者における本薬の PK 及び PD パラメータ
(PPK/PD 解析による推定値)

	$AUC_{\tau, ss}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	$C_{max, ss}$ ($\mu\text{g/L}$)	$C_{trough, ss}$ ($\mu\text{g/L}$)	$PT_{max, ss}$ (s)
日本人	534.05/1.42	58.93/1.39	26.63/1.59	15.92/1.10
外国人	389.31/1.42	47.07/1.39	17.59/1.59	15.53/1.10

幾何平均値/幾何標準偏差

機構は、以下のように考える。ACS 患者と NVAF 患者における本薬の PK 及び PD が同様 (Br J Clin Pharmacol 2012; 74: 86-97) であっても、ACS と PAD の病態の違いが本薬の PK 及び PD に及ぼす影響は不明であることから、試験 13194 における日本人 ACS 患者と試験 17454 における日本人 PAD 患者の被験者背景の一部 (年齢、体重及び腎機能 (CL_{cr})) が類似していたことを以て、ACS 患者で推定された本薬の PK 及び PD が PAD 患者にも適用可能であるとまではいえない。日本人 NVAF 患者では本薬 2.5 mg を 1 日 2 回投与したとき、外国人 ACS 患者と比較して本薬の曝露量が高くなるのが PPK/PD 解析から示唆されており、PAD 患者でも同様の国内外差が生じる可能性があると考え。試験 17454 の用法・用量は、ACS 患者を対象とした海外第 II 相試験 (試験 11898) 及び国際共同第 III 相試験 (試験 13194) の成績に基づいて設定されたことも踏まえると、当該用法・用量を日本人に適用することの妥当性は、試験 17454 における有効性及び安全性等も踏まえて検討する必要がある (「7.R.5.1 用法・用量の妥当性について」の項参照)。

6.R.2 用法・用量における食事の規定について

申請者は、申請用法・用量における食事の規定について、以下のように説明した。本薬 20 mg を単回経口投与したときに空腹時投与時と比較して食後投与時の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ が高値を示したことを踏まえ、既承認効能・効果では、1 回 10 又は 15 mg の用量で投与する場合には食後に投与する用法・用量とされた (「イグザレルト錠 10 mg、同錠 15 mg」審査報告書 (平成 23 年 11 月 18 日) 参照)。しかしながら、以下の理由から、本剤を用いて 1 回 2.5 mg の用量で投与する場合、食事の規定を設ける必要はないと判断し、試験 17454 は食事に関する規定は設けずに実施した。

- 国内市販製剤 10 mg 錠の単回経口投与時には食事の影響は認められなかったこと (試験 11937、「イグザレルト錠 10 mg、同錠 15 mg」審査報告書 (平成 23 年 11 月 18 日) 参照)
- 本薬 2.5、5 及び 10 mg を空腹時に単回経口投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ に用量比例性が認められたこと (試験 12361、「イグザレルト錠 10 mg、同錠 15 mg」VTE に係る効能追加承認時資料参照)
- 本剤及び国内市販製剤 10 mg 錠と 5 mg 錠との BE が、含量違い BE ガイドラインに従い、溶出試験により示されたこと

機構は、本剤を用いて 1 回 2.5 mg の用量で投与する場合、食事の規定を設ける必要はないとする申請者の説明は妥当と判断する。

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主な臨床試験成績として、表 3 に示す 3 試験の成績が提出された（PK 及び PD 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）。提出された国際共同治験のうち、日本人での有効性及び安全性評価に重要な試験 17454 については、全体集団の結果に加え、日本人集団の結果を記載する。

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	無作為化例数	用法・用量の概略	主な評価項目
参考	海外	11898	II	ACS 患者	3491 例	患者層 1：本薬 5 mg/日、10 mg/日、20 mg/日又はプラセボを、1 日 1 回又は 1 日 2 回経口投与 患者層 2：本薬 5 mg/日、10 mg/日、15 mg/日、20 mg/日又はプラセボを、1 日 1 回又は 1 日 2 回経口投与	安全性 有効性
評価	国際共同	17454	III	下肢血行再建術施行後の症候性 PAD 患者	6564 例	本薬 2.5 mg 又はプラセボを 1 日 2 回経口投与	有効性 安全性
参考	国際共同	13194	III	ACS 患者	15526 例	本薬 2.5 mg、5 mg 又はプラセボを 1 日 2 回経口投与	有効性 安全性

7.1 第 II 相試験

7.1.1 海外第 II 相試験（試験 11898、CTD 5.3.5.4.1、13、14（参考資料）、実施期間 2006 年 11 月～2008 年 9 月）

ACS 患者における安全性及び心血管イベントの抑制効果の本薬の用量反応性を検討することを目的とした無作為化二重盲検比較試験が海外 297 施設で実施された（目標症例数：3600 例¹⁾）。

本試験は、180 日間の二重盲検投与期間、及び最終投与又は中止後 30 日間の後観察期間から構成され、全ての被験者は、治験薬の投与中止の有無にかかわらず、試験期間中（後観察期間まで）観察を継続することとされた。

主な選択基準は、以下に該当する 18 歳以上の ASA 単独投与中（患者層 1）又は ASA とチエノピリジン系抗血小板薬併用投与中若しくは併用予定（患者層 2）の ACS 患者とされた。

- 割付け前 7 日間に、安静時に少なくとも 10 分間続く ACS を示唆する症状があること
- 下記①～③の少なくとも 1 つを満たす ST 上昇型心筋梗塞、非 ST 上昇型心筋梗塞又は不安定狭心症と診断された患者
 - ① 心筋酵素マーカー（CK-MB、トロポニン I 又は T 等）の増加
 - ② 1 mm 以上の ST 変化（上昇又は低下）
 - ③ TIMI リスクスコア²⁾ が 3 点以上

¹⁾ 試験計画時は、各用法・用量投与時の安全性を確認するステージ 1 と、ステージ 1 の結果に基づき選択された用法・用量における有効性を検討するステージ 2 から構成され、目標症例数はステージ 1 で 1350 例（患者層 1：675 例（各群 75 例）、患者層 2：675 例（各群 75 例））、ステージ 2 で 2100 例（各群 700 例）とされた。独立運営委員会により、ステージ 1 の各投与群の例数追加及び患者層 2 における検討用量（15 mg/日）の追加が勧告され、ステージ 1 における目標症例数についても 3600 例とするよう、治験実施計画書が改訂された。その結果、ステージ 1 において 3491 例が割り付けられ、試験計画時の総目標症例数（3450 例）に近い症例が集積されたことから、ステージ 1 の最後の被験者が試験を終了した時点で本試験を終了し、ステージ 2 は実施されなかった。なお、本試験では用法及び用量並びに患者層別に本薬群とプラセボ群との間で心血管イベントの発現状況を比較するだけの検出力は確保されていない。

²⁾ ①年齢（65 歳以上）、②3 つ以上の冠危険因子（家族歴、高血圧、高コレステロール血症、糖尿病、喫煙）、③既知の CAD（狭窄度 $\geq 50\%$ ）、④7 日以内のアスピリンの使用、⑤24 時間以内に 2 回以上の狭心症状の存在、⑥心電図における 0.5 mm 以上の ST 偏位の存在、⑦心筋バイオマーカーの上昇を 1 項目 1 点とするスコア

用法・用量は、患者層 1 では本薬 5、10、20 mg/日又はプラセボ、患者層 2 では本薬 5、10、15、20 mg/日又はプラセボを 1 日 1 回又は 1 日 2 回で 6 カ月間経口投与することとされ、低用量コホートにおける安全性を確認した上で順次高用量コホートを実施することとされた。各用量コホートにおいて、被験者はプラセボ群、本薬の 1 日 1 回投与群又は 1 日 2 回投与群に無作為に割り付けられた。ASA の用量は 75～100 mg/日、チエノピリジン系抗血小板薬の用量は各参加地域の承認用量に従うこととされ、クロピドグレルは 75 mg/日を超えないこととされた。

無作為化後に長期的な抗凝固療法が必要となった場合、治験薬の投与は中止することとされた。NSAIDs は一時的な使用は可能とされたが、長期的な使用は可能な限り避けることとされた。

無作為化された 3491 例（患者層 1：プラセボ併合群 253 例、本薬 5 mg/日併合群 154 例、10 mg/日併合群 196 例、20 mg/日併合群 158 例、患者層 2：プラセボ併合群 907 例、本薬 5 mg/日併合群 154 例、10 mg/日併合群 860 例、15 mg/日併合群 356 例、20 mg/日併合群 453 例、以下同順）が ITT とされ、ITT が有効性解析対象集団とされた。このうち、少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた 3462 例（252 例、154 例、195 例、157 例、901 例、153 例、851 例、353 例、446 例）が安全性解析対象集団とされた。治験薬の投与中止例は 647 例（42 例、28 例、46 例、35 例、149 例、18 例、166 例、74 例、89 例）であり、主な中止理由は有害事象（15 例、9 例、20 例、15 例、66 例、9 例、86 例、39 例、56 例）、同意撤回（15 例、11 例、20 例、10 例、42 例、5 例、45 例、15 例、14 例）、死亡（5 例、5 例、4 例、2 例、10 例、2 例、2 例、4 例、4 例）であった。

有効性について、主要評価項目とされた二重盲検投与期間における心血管イベント（全死亡、心筋梗塞、脳卒中又は血行再建術が必要な重度の再発性心筋虚血の複合エンドポイント）の投与群毎の発現割合及びプラセボ併合群に対するハザード比は、表 4 のとおりであった。なお、有効性イベントは、冠動脈血行再建術を除き、独立したイベント判定委員会により盲検下で判定された。

表 4：二重盲検投与期間における心血管イベントの投与群毎の発現状況（ITT）

	1 日用量 (mg)	プラセボ併合群	本薬 1 日 1 回	ハザード比 [95%CI] ^a	本薬 1 日 2 回	ハザード比 [95%CI] ^a
患者層併合	5	7.2 (83/1160)	9.0 (14/155)	1.00 [0.56, 1.78]	5.9 (9/153)	0.61 [0.30, 1.22]
	10		5.5 (29/529)	0.80 [0.52, 1.21]	4.9 (26/527)	0.71 [0.46, 1.11]
	15		9.0 (16/178)	1.67 [0.95, 2.94]	6.2 (11/178)	1.20 [0.62, 2.31]
	20		5.3 (16/304)	0.70 [0.41, 1.19]	6.5 (20/307)	0.86 [0.53, 1.41]
患者層 1	5	13.4 (34/253)	10.4 (8/77)	0.77 [0.35, 1.66]	7.8 (6/77)	0.55 [0.23, 1.30]
	10		8.1 (8/99)	0.60 [0.28, 1.29]	9.3 (9/97)	0.69 [0.33, 1.43]
	20		3.8 (3/78)	0.27 [0.08, 0.88]	7.5 (6/80)	0.54 [0.22, 1.27]
患者層 2	5	5.4 (49/907)	7.7 (6/78)	1.48 [0.63, 3.47]	3.9 (3/76)	0.69 [0.22, 2.23]
	10		4.9 (21/430)	0.92 [0.55, 1.53]	4.0 (17/430)	0.73 [0.42, 1.28]
	15		9.0 (16/178)	1.67 [0.95, 2.94]	6.2 (11/178)	1.20 [0.62, 2.31]
	20		5.8 (13/226)	1.06 [0.57, 1.95]	6.2 (14/227)	1.13 [0.63, 2.05]

発現割合%（発現例数/解析対象例数）

a：各投与量について、患者層毎にプラセボ併合群と本薬の 1 日 1 回投与又は 1 日 2 回投与の比較を Cox 回帰モデルを用いて解析を行い、さらに患者層併合については、患者層を層別変数として加えて、同様に解析を行った。

安全性について、治験薬初回投与から最終投与2日後までに認められた臨床的に意味のある出血(TIMI分類³⁾の大出血、小出血又は臨床的に注意が必要な出血の複合エンドポイント)の投与群毎の発現割合及びプラセボ併合群に対するハザード比は、表5のとおりであった。なお、出血事象は独立したイベント判定委員会により盲検下で判定された。

表5：治験薬初回投与から最終投与2日後までに認められた臨床的に意味のある出血の投与群毎の発現状況（安全性解析対象集団）

	1日用量 (mg)	プラセボ 併合群	本薬1日1回	ハザード比 [95%CI] ^a	本薬1日2回	ハザード比 [95%CI] ^a
患者層併合	5	3.1 (36/1153)	7.1 (11/155)	3.10 [1.56, 6.14]	3.9 (6/152)	1.68 [0.70, 4.01]
	10		10.4 (55/527)	3.44 [2.26, 5.24]	10.4 (54/519)	3.40 [2.23, 5.18]
	15		12.4 (22/178)	3.59 [2.09, 6.18]	12.0 (21/175)	3.50 [2.02, 6.06]
	20		15.9 (48/301)	5.54 [3.59, 8.53]	13.6 (41/302)	4.71 [3.01, 7.37]
患者層1	5	1.6 (4/252)	2.6 (2/77)	1.71 [0.31, 9.35]	0 (0/77)	—
	10		7.1 (7/99)	4.73 [1.38, 16.2]	5.2 (5/96)	3.41 [0.92, 12.7]
	20		10.3 (8/78)	6.84 [2.06, 22.7]	10.1 (8/79)	6.65 [2.00, 22.1]
患者層2	5	3.6 (32/901)	11.5 (9/78)	3.33 [1.59, 6.98]	8.0 (6/75)	2.23 [0.93, 5.33]
	10		11.2 (48/428)	3.30 [2.11, 5.16]	11.6 (49/423)	3.38 [2.17, 5.28]
	15		12.4 (22/178)	3.59 [2.09, 6.18]	12.0 (21/175)	3.50 [2.02, 6.06]
	20		17.9 (40/223)	5.37 [3.38, 8.55]	14.8 (33/223)	4.44 [2.73, 7.22]

発現割合%（発現例数/解析対象例数）、—：算出せず

a：各投与量について、患者層毎にプラセボ併合群と本薬の1日1回投与又は1日2回投与の比較をCox回帰モデルを用いて解析を行い、さらに患者層併合については、患者層を層別変数として加えて、同様に解析を行った。

治験薬初回投与から最終投与2日後までに認められた患者層併合における有害事象の発現割合は、プラセボ併合群で67.0%（772/1153例）、本薬5mg/日併合群で71.7%（220/307例）、10mg/日併合群で67.3%（704/1046例）、15mg/日併合群で72.0%（254/353例）、20mg/日併合群で64.8%（391/603例）であった。

試験期間中に認められた患者層併合における死亡の発現割合は、プラセボ併合群で1.6%（18/1153例）、本薬5mg/日併合群で3.6%（11/307例）、10mg/日併合群で0.9%（9/1046例）、15mg/日併合群で1.1%（4/353例）、20mg/日併合群で1.5%（9/603例）であった。

治験薬初回投与から最終投与2日後までに認められた患者層併合における重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ併合群で21.4%（247/1153例）、本薬5mg/日併合群で24.1%（74/307例）、10mg/日併合群で19.9%（208/1046例）、15mg/日併合群で20.4%（72/353例）、20mg/日併合群で21.2%（128/603例）であった。

治験薬初回投与から最終投与2日後までに認められた患者層併合における治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ併合群で6.9%（79/1153例）、本薬5mg/日併合群で5.9%（18/307例）、10mg/日併合群で10.3%（108/1046例）、15mg/日併合群で11.9%（42/353例）、20mg/日併合群で11.9%（72/603例）であった。

³⁾ 大出血：症候性の頭蓋内出血、又は5g/dL以上のヘモグロビン量の低下を伴う、臨床的に明らかな出血（画像診断により確認された出血を含む）の徴候（ヘモグロビンの情報がない場合、ヘマトクリット値の絶対値での15%以上の低下）、小出血：3g/dL以上5g/dL未満のヘモグロビン量の低下を伴う、臨床的に明らかな出血（画像診断により確認された出血を含む）の徴候（ヘモグロビンの情報がない場合、ヘマトクリット値の絶対値での9%以上15%未満の低下）、臨床的に注意が必要な出血：内科治療、外科治療又は臨床検査が必要な出血で、大出血及び小出血の判定基準に該当しない出血事象（J Am Coll Cardiol 1988; 11: 1-11）

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験①（試験 17454、CTD 5.3.5.1.1～7、実施期間 2015 年 8 月～2019 年 11 月）

下肢血行再建術施行後の症候性 PAD 患者における血栓性血管イベントの抑制効果について、ASA 単独投与に対する本薬併用投与の優越性を検証する目的で、無作為化二重盲検比較試験が国内外 548 施設で実施された（目標症例数 6500 例（各群 3250 例）、主要評価項目（心筋梗塞、虚血性脳卒中、心血管死、急性肢虚血又は血管系の原因による大切断の複合エンドポイント）の必要イベント数は 1015 件⁴⁾）。

主な選択基準は、50 歳以上で、以下のすべてに該当する症候性下肢アテローム硬化性 PAD であり、無作為割付け前 10 日以内に PAD に対して血行再建術が施行され、成功⁵⁾した患者とされた。

- 歩行機能制限、虚血性安静時疼痛又は虚血性潰瘍の臨床的所見を有すること
- 本試験の組入れの根拠となる血行再建術前 12 カ月以内又は血行再建術時に、インデックス肢⁶⁾の外腸骨動脈より遠位の PAD が画像により確認可能であること
- いずれかの下肢において、本試験の組入れの根拠となる血行再建術前 12 カ月以内又は血行再建術時に、血行再建術施行歴がない患者では ABI 0.80 以下又は TBI 0.60 以下、血行再建術施行歴がある患者では ABI 0.85 以下又は TBI 0.65 以下であること

主な除外基準は、以下のように設定された。

- 無症候性 PAD、又はインデックス肢の機能制限がみられない軽度跛行状態のいずれかに対して血行再建術を受けた患者
- 無症候性又は軽度症候性のバイパスグラフト再狭窄又は標的病変再狭窄の治療のため、インデックス肢の血行再建術を受けた患者
- 本試験の組入れの根拠となる血行再建術前 2 週間以内に急性肢虚血が認められた患者
- いずれかの下肢の著しく重大な組織欠損（中足骨骨頭基部近位、すなわち踵又は中足部における重症の潰瘍/壊疽と定義）を有する患者
- 本試験の組入れの根拠となる血行再建術に対し、術後 6 カ月間を超えて ASA とクロピドグレルの DAPT を実施予定の患者⁷⁾
- 血行再建術後に、抗凝固療法が必要となる活動性の病態を示す患者
- 透析又は腎機能代替療法を必要とする状態、若しくはスクリーニング時の eGFR が 15 mL/min/1.73 m² 未満の腎機能障害を有する患者
- 頭蓋内出血、脳卒中又は TIA の既往のある患者

⁴⁾ TRA2°P-TIMI 50 試験における心血管イベント及び肢イベントの発現率（Circulation 2013; 127: 1522-9、Circulation 2016; 133: 997-1005）等を参考に、本試験の対象患者におけるプラセボ群の年間イベント発現率を約 7.5%、試験 13194 における主要評価項目（心血管死、心筋梗塞又は脳卒中の複合エンドポイント）における本薬 2.5 mg 群のプラセボ群に対するハザード比 [95%CI] が 0.84 [0.72, 0.97]、TRA2°P-TIMI 50 試験における急性肢虚血の発現割合の vorapaxar 2.5 mg 群のプラセボ群に対するハザード比 [95%CI] が 0.58 [0.39, 0.86] であったことを考慮し、本薬群のプラセボ群に対するハザード比を 0.8、治験薬投与の早期中止を 1 年目約 5.5%、2 年目 8%、3 年目 12%、以降半年ごとに 8%、追跡不能又は非心血管死を年間約 1.5%、組入れ期間を 18 カ月間（追跡調査は最後の被験者の無作為割付けから 2 年間）と仮定し、層別 log-rank 検定を用いて有意水準片側 2.5%、検出力 90% 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 1015 件、必要症例数は 6500 例と推定された。

⁵⁾ 技術的に成功し、早期の医学的再介入の予定がなく、治験責任（分担）医師が無作為割付け時の抗凝固薬投与を安全と判断でき、かつ無作為割付け前にグラフト又は血管の開存性を確認できる。

⁶⁾ 本試験への組入れの根拠とする血行再建術が施行された下肢

⁷⁾ 治験実施計画書の改訂 4（20██年██月██日）より、クロピドグレルの使用に関する基準を、下肢血行再建術後 30 日間から、デバイスの添付文書に記載されている場合は最長 60 日間使用可能とする基準に変更した。さらに、治験実施計画書の改訂 5（20██年██月██日）より、複雑な手技又はデバイスに対して長期間の使用が必要と治験責任（分担）医師が判断した場合は、最長 6 カ月間使用可能とする基準に変更した。

被験者は、個々の組入れ時の血行再建術の術式及びクロピドグレルの使用の有無の情報に基づき、治験責任（分担）医師により自動音声/Web 応答システムにおいて、①外科的血行再建術⁸⁾、②血管内血行再建術⁹⁾ でクロピドグレルの使用あり、又は③血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしのいずれかの層に割り振られ、各層内でプラセボ群又は本薬群に無作為に割り付けられた。

無作為割り付け及び治験薬の投与開始は、止血を確認後、可能な限り速やかに行い、用法・用量は、本薬 2.5 mg 又はプラセボを 1 日 2 回経口投与することとされ、基礎治療としていずれの投与群でも ASA 100 mg を 1 日 1 回経口投与することとされた。また、試験期間中、治験薬以外の抗凝固薬（ワルファリン又は VKA、ヘパリン、直接トロンビン阻害薬、直接 FXa 阻害薬等）、ASA 及びクロピドグレル以外の抗血小板薬（シロスタゾール、プラスグレル塩酸塩、チカグレロル等）、並びに 4 週間超の NSAIDs の併用は禁止され、クロピドグレルは、下肢血行再建術後最長 30 日間（複雑な手技又はステントやバルーン等のデバイスに対して、治験責任（分担）医師が必要と判断した場合は最長 6 か月間）⁷⁾ 投与可能とされた。なお、ACS の発症又はステントを用いた PCI 施行のために抗凝固療法又は DAPT が必要となる患者は治験薬の投与を一時中断することとされた。

<全体集団>

無作為化された 6564 例（プラセボ群 3278 例、本薬群 3286 例、以下同順）が ITT とされ、ITT が有効性解析対象集団とされた。このうち、治験薬が投与された 6504 例（3248 例、3256 例）が安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団における治験薬の投与中止例は 2091 例（1011 例、1080 例）であり、主な中止理由は、同意撤回 473 例（233 例、240 例）、非出血性の有害事象 431 例（213 例、218 例）、有効性評価項目のイベント発現 349 例（183 例、166 例）であった。なお、安全性解析対象集団における ASA の投与中止例は 1835 例（893 例、942 例）であり、主な中止理由は、同意撤回 484 例（241 例、243 例）、非出血性の有害事象 351 例（175 例、176 例）、有効性評価項目のイベント発現 287 例（157 例、130 例）であった。安全性解析対象集団における治験薬の曝露期間（中央値（範囲））は、プラセボ群で 796.0（1～1499）日、本薬群で 782.0（1～1450）日であった。

有効性について、主要評価項目は無作為割り付けから有効性の主解析のカットオフ日（ECOD）までに認められた血栓性血管イベント（心筋梗塞、虚血性脳卒中、心血管死、急性肢虚血又は血管系の原因による大切断の複合エンドポイント）とされた。主要評価項目及びその構成要素、並びに全死亡の発現割合及びハザード比は、表 6 のとおりであった。なお、有効性イベントは、独立したイベント判定委員会により盲検下で判定された。主要評価項目である血栓性血管イベントのプラセボ群に対する本薬群のハザード比 [95%CI] は 0.85 [0.76, 0.96] であり、プラセボ群と比較して本薬群で主要評価項目のイベント発現が有意に少なかった（片側 $p=0.0043$ 、下肢血行再建術の術式及びクロピドグレルの使用の有無（①外科的血行再建術、②血管内血行再建術でクロピドグレルの使用あり、③血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なし）によって層別化した log-rank 検定、片側有意水準 0.025）。血栓性血管イベントの累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 曲線は、図 1 のとおりであった。

⁸⁾ 外科的バイパス術又は内膜摘除術として記録された、PAD に対する下肢の直視下外科的手術（様々な手技、バイパスグラフト材及び非解剖学的バイパス術を含む）

⁹⁾ PAD に対するカテーテルによる血行再建術及びハイブリッド型（血管内と外科的の両方の側面を有する）血行再建術

表 6：無作為割付けから ECOD までに認められた有効性イベントの発現状況（ITT（全体集団））

全体集団	プラセボ群 (3278 例)	本薬群 (3286 例)	ハザード比 [95%CI] ^b
血栓性血管イベント ^a	17.8 (584)	15.5 (508)	0.85 [0.76, 0.96]
MACE	10.6 (346)	10.3 (338)	0.97 [0.84, 1.13]
心筋梗塞	4.5 (148)	4.0 (131)	0.88 [0.70, 1.12]
虚血性脳卒中	2.5 (82)	2.2 (71)	0.87 [0.63, 1.19]
心血管死	5.3 (174)	6.1 (199)	1.14 [0.93, 1.40]
MALE	8.8 (289)	6.6 (217)	0.74 [0.62, 0.88]
急性肢虚血	6.9 (227)	4.7 (155)	0.67 [0.55, 0.82]
血管系の原因による大切断	3.5 (115)	3.1 (103)	0.89 [0.68, 1.16]
全死亡	9.1 (297)	9.8 (321)	1.08 [0.92, 1.27]

発現割合%（発現例数）

a：心筋梗塞、虚血性脳卒中、心血管死、急性肢虚血又は血管系の原因による大切断の複合エンドポイント

b：下肢血行再建術の術式及びクロピドグレルの使用の有無（①外科的血行再建術、②血管内血行再建術でクロピドグレルの使用あり、③血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なし）で層別した Cox 比例ハザードモデル

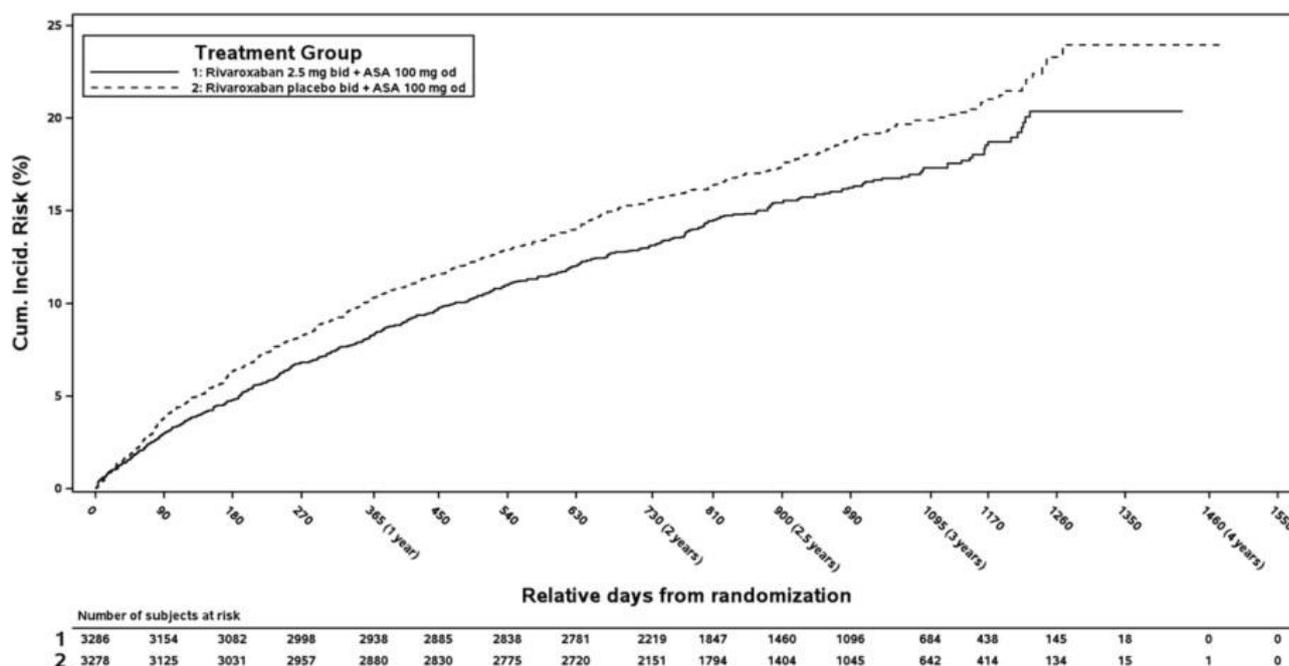


図 1：無作為割付けから ECOD までの血栓性血管イベントの累積イベント発現率（Kaplan-Meier 曲線：ITT（全体集団））

安全性について、無作為割付けから治験薬の最終投与 2 日後まで（on-treatment 期間）に認められた TIMI 分類¹⁰⁾の大出血、及びその構成要素の発現割合及びハザード比は、表 7 のとおりであった。なお、出血事象は、独立したイベント判定委員会により盲検下で判定された。

¹⁰⁾ 大出血：CABG との関連がない出血の場合は、①致死性出血（7 日以内に死亡に至った直接の死因となった出血）、②頭蓋内出血（gradient-echo 法による磁気共鳴画像法でのみ認められる 10 mm 未満の微小出血を除く）、③臨床的に明らかな出血の徴候（5 g/dL 以上のヘモグロビン値の低下、ヘモグロビン値が得られていない場合は 15% 以上のヘマトクリット値の低下に関連する臨床的に明らかな出血の徴候）のいずれかを満たす出血事象とされ、CABG と関連のある出血の場合は、①致死性出血（直接の死因となった出血）、②周術期頭蓋内出血、③出血コントロールのための胸骨切開における切開部の縫合後の再手術、④48 時間以内に実施した 5 単位以上の全血又は赤血球の輸血、⑤24 時間以内の胸腔チューブの排出量が 2 L 超のいずれかを満たす出血事象

表 7 : On-treatment 期間における TIMI 分類の大出血の発現状況
(安全性解析対象集団 (全体集団))

全体集団	プラセボ群 (3248 例)	本薬群 (3256 例)	ハザード比 [95%CI] ^b
大出血	1.4 (44)	1.9 (62)	1.43 [0.97, 2.10]
CABG と関連のない出血	1.3 (43)	1.9 (62)	1.46 [0.99, 2.16]
致死性出血	0.2 (6)	0.2 (6)	1.02 [0.33, 3.15]
頭蓋内出血	0.5 (17)	0.4 (13)	0.78 [0.38, 1.61]
臨床的に明らかな出血の徴候	0.7 (24)	1.4 (46)	1.94 [1.18, 3.17]
CABG と関連のある出血	0.1 未満 (1 ^a)	0 (0)	—

発現割合% (発現例数) 、— : 算出せず

a : 48 時間以内に実施した 5 単位以上の全血又は赤血球の輸血に該当した 1 例

b : 下肢血行再建術の術式及びクロピドグレルの使用の有無 (①外科的血行再建術、②血管内血行再建術でクロピドグレルの使用あり、③血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なし) で層別した Cox 比例ハザードモデル

On-treatment 期間における有害事象¹¹⁾ の発現割合及びいずれかの群で 2% 以上に発現した事象は、表 8 のとおりであった。

表 8 : On-treatment 期間における有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団 (全体集団))

全体集団	プラセボ群 (3248 例)	本薬群 (3256 例)
発現割合	45.9 (1491)	45.6 (1485)
主な事象		
末梢動脈閉塞性疾患	4.6 (149)	4.5 (145)
間欠性跛行	2.9 (93)	2.4 (78)
心房細動	2.1 (67)	1.5 (50)

発現割合% (発現例数)

On-treatment 期間における死亡は、プラセボ群で 3.8% (124/3248 例) 、本薬群で 3.1% (102/3256 例) に認められた。

On-treatment 期間における重篤な有害事象は、プラセボ群で 28.5% (927/3248 例) 、本薬群で 29.1% (948/3256 例) に認められ、いずれかの群で 1% 以上に発現した事象は、末梢動脈閉塞性疾患 (プラセボ群 4.0%、本薬群 3.8%、以下同順) 、間欠性跛行 (1.6%、1.3%) 、肺炎 (1.4%、1.2%) 、末梢性虚血 (0.9%、1.0%) であり、プラセボ群の末梢性虚血 1 例、本薬群の末梢動脈閉塞性疾患 1 例を除き、治験薬との因果関係は否定された。

On-treatment 期間における治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で 0.6% (18/3248 例) 、本薬群で 0.6% (20/3256 例) に認められ、いずれかの群で 0.1% 以上に発現した事象は、心房細動 (プラセボ群 0.1%、本薬群 0.1% 未満) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

<日本人集団>

無作為化された 459 例 (プラセボ群 229 例、本薬群 230 例、以下同順) が ITT とされ、ITT が有効性解析対象集団とされた。このうち、治験薬が投与された 458 例 (229 例、229 例) が安全性解析対象集団

¹¹⁾ 本試験では、有害事象の情報は、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験責任 (分担) 医師が特に懸念があると判断した有害事象に限定して収集された。なお、日本人集団においては、全体集団で収集した有害事象に加えて、重篤な出血事象 (出血と関連のある心血管死を含む) 、 「急性肢虚血の可能性のあるすべての事象」のうち、 「急性肢虚血」に該当すると治験責任 (分担) 医師が判断していない重篤な事象、 「すべての切断」のうち、 「血管系の原因による大切断」に該当すると治験責任 (分担) 医師が判断していない重篤な事象も収集された。

とされた。安全性解析対象集団における治験薬の投与中止例は 137 例（66 例、71 例）であり、主な中止理由は、非出血性の有害事象 53 例（24 例、29 例）、出血 16 例（6 例、10 例）、同意撤回 16 例（9 例、7 例）であった。なお、安全性解析対象集団における ASA の投与中止例は 115 例（57 例、58 例）であり、主な中止理由は、非出血性の有害事象 43 例（17 例、26 例）、同意撤回 19 例（11 例、8 例）、出血 15 例（6 例、9 例）であった。また、安全性解析対象集団における治験薬の曝露期間（中央値（範囲））は、プラセボ群で 796.0（6～1435）日、本薬群で 764.0（3～1424）日であった。

有効性について、主要評価項目及びその構成要素、並びに全死亡の発現割合及びハザード比は、表 9 のとおりであった。血栓性血管イベントの累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 曲線は、図 2 のとおりであった。

表 9：無作為割付けから EOC までに認められた有効性イベントの発現状況（ITT（日本人集団））

日本人集団	プラセボ群 (229 例)	本薬群 (230 例)	ハザード比 [95%CI] ^b
血栓性血管イベント ^a	13.5 (31)	10.0 (23)	0.72 [0.42, 1.24]
MACE	7.9 (18)	7.4 (17)	0.93 [0.48, 1.80]
心筋梗塞	3.9 (9)	2.2 (5)	0.54 [0.18, 1.62]
虚血性脳卒中	3.5 (8)	3.5 (8)	0.98 [0.37, 2.60]
心血管死	3.5 (8)	1.7 (4)	0.46 [0.14, 1.52]
MALE	5.7 (13)	3.0 (7)	0.52 [0.21, 1.31]
急性肢虚血	4.8 (11)	2.2 (5)	0.44 [0.15, 1.27]
血管系の原因による大切断	1.3 (3)	0.9 (2)	0.66 [0.11, 3.97]
全死亡	9.6 (22)	6.1 (14)	0.61 [0.31, 1.18]

発現割合%（発現例数）

a：心筋梗塞、虚血性脳卒中、心血管死、急性肢虚血又は血管系の原因による大切断の複合エンドポイント

b：下肢血行再建術の術式及びクロピドグレルの使用の有無（①外科的血行再建術、②血管内血行再建術でクロピドグレルの使用あり、③血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なし）で層別した Cox 比例ハザードモデル

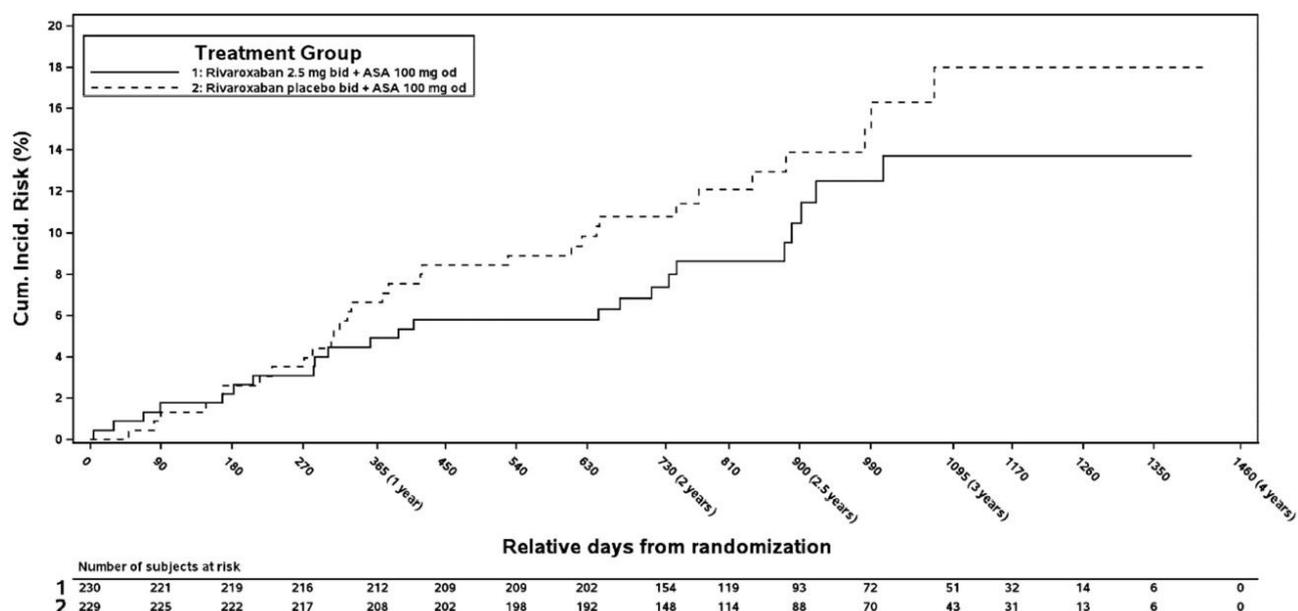


図 2：無作為割付けから EOC までの血栓性血管イベントの累積イベント発現率（Kaplan-Meier 曲線：ITT（日本人集団））

安全性について、無作為割付けから治験薬の最終投与 2 日後まで (on-treatment 期間) に認められた TIMI 分類¹⁰⁾ の大出血及びその構成要素の発現割合及びハザード比は、表 10 のとおりであった。

表 10：On-treatment 期間における TIMI 分類の大出血の発現状況
(安全性解析対象集団 (日本人集団))

日本人集団	プラセボ群 (229 例)	本薬群 (229 例)	ハザード比 [95%CI] ^a
大出血	3.1 (7)	3.5 (8)	1.17 [0.43, 3.24]
CABG と関連のない出血	3.1 (7)	3.5 (8)	1.17 [0.43, 3.24]
致死性出血	0.4 (1)	0.4 (1)	1.01 [0.06, 16.23]
頭蓋内出血	2.2 (5)	0.4 (1)	0.21 [0.02, 1.77]
臨床的に明らかな出血の徴候	0.9 (2)	3.1 (7)	3.57 [0.74, 17.17]
CABG と関連のある出血	0 (0)	0 (0)	—

発現割合% (発現例数)、—：算出せず

a：下肢血行再建術の術式及びクロピドグレルの使用の有無 (①外科的血行再建術、②血管内血行再建術でクロピドグレルの使用あり、③血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なし) で層別した Cox 比例ハザードモデル

On-treatment 期間における有害事象¹¹⁾ の発現割合及びいずれかの群で 2%以上に発現した事象は、表 11 のとおりであった。

表 11：On-treatment 期間における有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団 (日本人集団))

日本人集団	プラセボ群 (229 例)	本薬群 (229 例)
発現割合	60.7 (139)	67.2 (154)
主な事象		
末梢動脈閉塞性疾患	24.0 (55)	20.5 (47)
末梢動脈再狭窄	3.1 (7)	5.2 (12)
末梢動脈狭窄	0.9 (2)	4.8 (11)
肺炎	1.3 (3)	3.5 (8)
大腸ポリープ	1.7 (4)	3.1 (7)
末梢性虚血	5.2 (12)	2.6 (6)
貧血	1.3 (3)	2.6 (6)
心房細動	2.6 (6)	2.2 (5)
胃癌	1.3 (3)	2.2 (5)
血管ステント狭窄	2.6 (6)	1.7 (4)
白内障	2.2 (5)	1.7 (4)

発現割合% (発現例数)

On-treatment 期間における死亡は、プラセボ群で 2.2% (5/229 例)、本薬群で 1.3% (3/229 例) に認められた。

On-treatment 期間における重篤な有害事象は、プラセボ群で 54.1% (124/229 例)、本薬群で 60.7% (139/229 例) に認められ、いずれかの群で 2%以上発現した事象は、末梢動脈閉塞性疾患 (プラセボ群 24.0%、本薬群 20.5%、以下同順)、末梢動脈再狭窄 (3.1%、5.2%)、末梢動脈狭窄 (0.9%、4.8%)、肺炎 (1.3%、3.1%)、大腸ポリープ (1.3%、3.1%)、末梢性虚血 (5.2%、2.6%)、胃癌 (0.9%、2.2%)、血管ステント狭窄 (2.2%、1.7%) であった。治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、プラセボ群で 9 例 (心嚢内出血・出血性腸憩室、貧血、慢性膵炎・膵炎、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応、皮下出血、脳出血、くも膜下出血、外傷性頭蓋内出血、被殻出血各 1 例)、本薬群で 11 例 (上部消化管

出血 2 例、出血性胃潰瘍、出血性腸憩室、鉄欠乏性貧血、腎機能障害、貧血・血腫、貧血・硝子体出血、肺線維症、穿刺部位出血、下部消化管出血各 1 例) に認められた。

On-treatment 期間における治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で 5.7% (13/229 例)、本薬群で 3.9% (9/229 例) に認められ、いずれかの群で 1% 以上に発現した事象は、心房細動 (プラセボ群 1.3%、本薬群 0.4%) であった。治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、プラセボ群で 3 例 (好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応、腎機能障害、くも膜下出血各 1 例)、本薬群で 3 例 (薬疹、血腫、上部消化管出血各 1 例) に認められた。

7.2.2 国際共同第Ⅲ相試験② (試験 13194、CTD 5.3.5.4.2、3 (参考資料)、実施期間 2008 年 11 月～2011 年 9 月)

ACS 患者における本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検比較試験が国内外 766 施設で実施された (目標症例数: 13570 例 (患者層 1: 2079 例、患者層 2: 11491 例)、主要評価項目 (心血管死、心筋梗塞又は脳卒中の複合エンドポイント) の必要イベント数は 983 件 (患者層 1: 255 件、患者層 2: 728 件)¹²⁾)。

主な選択基準は、以下に該当する 18 歳以上の ASA 単独投与中 (患者層 1) 又は ASA とチエノピリジン系抗血小板薬の併用投与中若しくは併用予定 (患者層 2) の ACS 患者とされた。

- 病院到着前 48 時間以内に発症し、安静時に 10 分間以上持続する ACS を疑う徴候のために入院した患者、又は ACS 以外の疾患による入院中に ACS を発症した患者で、ST 上昇型心筋梗塞、非 ST 上昇型心筋梗塞又は不安定狭心症と診断された患者
- 18～54 歳の患者では ACS のイベントに加えて、糖尿病又は心筋梗塞の既往がある患者

用法・用量は、本薬 2.5、5 mg 又はプラセボを 1 日 2 回経口投与することとされた。ASA の用量は 75～100 mg/日、クロピドグレル又はチクロピジン塩酸塩の用量は各参加地域の承認用量に従うこととされた。

抗血小板薬 (ASA、クロピドグレル及びチクロピジン塩酸塩を除く) 又は抗凝固薬の長期使用は、試験期間を通じて禁止とされた。NSAIDs は一時的な使用は可能とされたが、長期的な使用は可能な限り避けることとされた。

患者層別に無作為化された 15526 例 (患者層 1: プラセボ群 355 例、本薬 2.5 mg 群 349 例、5 mg 群 349 例、患者層 2: プラセボ群 4821 例、本薬 2.5 mg 群 4825 例、5 mg 群 4827 例、以下同順) が ITT とされた。ITT のうち、重大な治験実施違反¹³⁾ がみられた 3 施設の 184 例 (2 例、0 例、1 例、61 例、60 例、60 例) を除く 15342 例 (353 例、349 例、348 例、4760 例、4765 例、4767 例) が mITT とされ、mITT が有効性解析対象集団とされた。ITT のうち、少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた 15350 例 (352 例、343 例、342 例、4773 例、4772 例、4768 例) が安全性解析対象集団¹⁴⁾ とされた。治験薬の投与中止例は 4231 例 (98 例、96 例、87 例、1253 例、1280 例、1417 例) であり、主な中止理由は有害事象 (24 例、

¹²⁾ 用量群及び患者層を併合した場合には、主要評価項目の必要イベント数を計 983 件とすることで、本薬群のプラセボ群に対するハザード比を 0.775 と仮定したときに、有意水準 0.05 のもと検出力約 96% が確保される。また、用量別かつ患者層別の検討において、患者層 1 の必要イベント数を 255 件、患者層 2 の必要イベント数を 728 件とすることで、患者層 1 では本薬群のプラセボ群に対するハザード比を 0.65 と仮定したときに検出力約 80% が確保され、患者層 2 では本薬群のプラセボ群に対するハザード比を 0.775 と仮定したときに検出力約 80% が確保される。

¹³⁾ GCP 違反、被験者登録における選択・除外基準への不適合、不適切な被験者の同意取得手順等

¹⁴⁾ ITT のうち、プラセボ群 18 例、本薬 2.5 mg 群 13 例、5 mg 群 11 例で割り付けられた投与群と異なる治験薬が交付されたが、割り付けられた投与群に従って解析された。また、2 回割付けが実施された 1 例について、2 回目に割り付けられた投与群 (本薬 2.5 mg 群) で解析された。

24 例、27 例、350 例、424 例、532 例)、同意撤回 (24 例、22 例、13 例、196 例、219 例、209 例)、死亡 (8 例、9 例、8 例、130 例、81 例、124 例) であった。治験薬の曝露期間 (中央値 (範囲)) は、プラセボ群 399.0 (1~932) 日、本薬 2.5 mg 群 397.0 (1~927) 日、5 mg 群 376.5 (1~929) 日であった。

有効性について、主要評価項目とされた二重盲検投与期間における心血管イベント (心血管死、心筋梗塞又は脳卒中の複合エンドポイント) の発現割合及びプラセボ群に対するハザード比は、表 12 のとおりであった。なお、有効性イベントは、独立したイベント判定委員会により盲検下で判定された。患者層併合データにおける主要評価項目の心血管イベントの発現割合は、プラセボ群で 7.4% (376/5113 例)、本薬併合群で 6.1% (626/10229 例)、プラセボ群に対する本薬併合群のハザード比 [95%CI] が 0.84 [0.74, 0.96] であり、プラセボ群と比較して本薬併合群で有意に主要評価項目のイベント発現が少なかった (p=0.008、患者層によって層別化した log-rank 検定)。

表 12：二重盲検投与期間における心血管イベントの発現状況 (mITT)

	プラセボ群	本薬 2.5 mg 群	ハザード比 [95%CI] ^a	本薬 5 mg 群	ハザード比 [95%CI] ^a
患者層併合	7.4 (376/5113)	6.1 (313/5114)	0.84 [0.72, 0.97]	6.1 (313/5115)	0.85 [0.73, 0.98]
患者層 1	10.2 (36/353)	7.7 (27/349)	0.74 [0.45, 1.22]	6.9 (24/348)	0.64 [0.38, 1.07]
患者層 2	7.1 (340/4760)	6.0 (286/4765)	0.85 [0.72, 0.99]	6.1 (289/4767)	0.87 [0.74, 1.01]

発現割合% (発現例数/解析対象例数)

a : Cox 比例ハザードモデル (患者層併合については、患者層を層別変数として加えた)

安全性について、治験薬初回投与から最終投与 2 日後までに認められた TIMI 分類³⁾ の大出血の発現割合及びプラセボ群に対するハザード比は、表 13 のとおりであった。なお、出血事象は独立したイベント判定委員会により盲検下で判定された。

表 13：治験薬初回投与から最終投与 2 日後までに認められた
TIMI 分類の大出血の発現状況 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群	本薬 2.5 mg 群	ハザード比 [95%CI] ^a	本薬 5 mg 群	ハザード比 [95%CI] ^a
患者層併合	0.4 (19/5125)	1.3 (65/5115)	3.46 [2.08, 5.77]	1.6 (82/5110)	4.47 [2.71, 7.36]
患者層 1	0 (0/352)	0.6 (2/343)	—	1.2 (4/342)	—
患者層 2	0.4 (19/4773)	1.3 (63/4772)	3.35 [2.01, 5.60]	1.6 (78/4768)	4.26 [2.58, 7.03]

発現割合% (発現例数/解析対象例数)、— : 算出せず

a : Cox 比例ハザードモデル (患者層併合については、患者層を層別変数として加えた)

治験薬初回投与から最終投与 2 日後までに認められた患者層併合における有害事象の発現割合は、プラセボ群で 52.6% (2694/5125 例)、本薬 2.5 mg 群で 54.1% (2769/5115 例)、5 mg 群で 56.7% (2898/5110 例) であった。

試験期間中に認められた患者層併合における死亡の発現割合は、プラセボ群で 3.8% (193/5125 例)、本薬 2.5 mg 群で 2.8% (145/5115 例)、5 mg 群で 3.8% (194/5110 例) であった。

治験薬初回投与から最終投与 2 日後までに認められた患者層併合における重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群で 19.9% (1018/5125 例)、本薬 2.5 mg 群で 20.2% (1033/5115 例)、5 mg 群で 21.2% (1083/5110 例) であった。

治験薬初回投与から最終投与 2 日後までに認められた患者層併合における治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群で 7.6% (389/5125 例)、本薬 2.5 mg 群で 8.7% (443/5115 例)、5 mg 群で 10.7% (548/5110 例) であった。

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、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。PADは、下肢動脈の進行性アテローム硬化性閉塞であり、塞栓症や血栓形成リスクを伴う。PADでは初期症状として労作時下肢痛、間歇性跛行を呈し、より重症例では安静時疼痛、潰瘍形成、組織欠損及び非治癒性の潰瘍、壊疽を伴う重症肢虚血を呈する。PAD患者は、心血管イベント（心筋梗塞、脳卒中、心血管死等）及び肢イベント（急性肢虚血、切断）の血栓性血管イベントのリスクを有し、特に重症肢虚血又は急性肢虚血を呈する患者ではリスクが高いと考えられている。PADに対する治療は、動脈硬化の危険因子となる糖尿病、高血圧症、脂質異常症等の疾患の治療及び運動療法が優先され、疾患の進行や症状に応じて症状の改善及び救肢を目的として血管内治療や外科的手術による血行再建術が適応となり得る（末梢閉塞性動脈疾患の治療ガイドライン（2015年改訂版）、ESCガイドライン2017、SVSガイドライン2015）。下肢血行再建術施行後のPAD患者は、進行したアテローム動脈硬化性疾患の病態であることに加え、下肢血行再建術自体が血栓塞栓症リスクの増加に寄与すると考えられており、依然として血栓性血管イベントの発現リスクが高く（Angiology 2020; 71: 773-90）、血栓性血管イベントの発現抑制を目的とした抗血栓療法が必要となる。

PADに対する抗血小板療法について、海外のガイドライン（ACCPガイドライン2012、AHA/ACCガイドライン2016、ESCガイドライン2017）では、下肢血行再建術施行の有無によらず安定したPADに対して心血管イベントリスクの低減を目的とし、ASA又はクロピドグレル単剤投与が推奨されている。また、下肢血行再建術施行後のPADに対し、欧州ではDAPT（ASA及びクロピドグレル）の使用を考慮すべきと記載されている（ESCガイドライン2017）一方で、米国では症候性PADに対し虚血性心疾患イベントの低減を目的としたDAPTの有効性は十分に確立していない旨が記載されている（AHA/ACCガイドライン2016）。Global Vascularガイドライン2019では、すべての包括的高度慢性下肢虚血患者に対して抗血小板療法が推奨され、CAD患者及びPAD患者を対象とした本薬の国際共同第Ⅲ相試験（試験15786）の結果に基づき、低用量ASAと本剤（2.5 mg 1日2回投与）の併用を考慮する旨が記載されている。また、鼠径下人工バイパス術後で6～24カ月間、鼠径下血管内治療後では1～6カ月間のDAPT（ASA及びクロピドグレル）の投与を考慮する旨が記載されている。しかしながら、現時点で抗血栓療法が症候性PAD患者の下肢血行再建術後の血栓性血管イベントの発現リスクを低減させたというエビデンスはない。本邦では、症候性下肢閉塞性動脈硬化症に対して、脳心血管イベント発現抑制を目的にASA又はクロピドグレル単剤、脳卒中の二次予防を目的にシロスタゾールがそれぞれ推奨されているが、血行再建術施行後の薬物療法については詳細に言及されていない（末梢閉塞性動脈疾患の治療ガイドライン（2015年改訂版））。

PADに対する抗凝固療法について、ACCPガイドライン2012では、ワルファリンと抗血小板薬の併用よりもASA単剤投与が推奨されている。さらに、Global Vascularガイドライン2019では、包括的高度慢性下肢虚血患者の下肢アテローム性動脈硬化症の治療にVKAは推奨されていない。ESCガイドライン2017では、自家鼠径下部バイパス術施行後にのみVKAによる抗凝固療法が推奨されている。本邦では、末梢閉塞性動脈疾患の治療ガイドライン（2015年改訂版）において症候性下肢閉塞性動脈硬化症に対して抗凝固療法の使用に関する記載はなく、ワルファリンは承認効能・効果の範囲でPAD患者への使用が可能であるが、上記の国内外のガイドラインの内容を踏まえると、現在の実臨床におけるPAD患者の血栓性血管イベントの発現抑制を目的とした抗凝固療法の使用は限定的であり、本剤の承認後は本申請で示されたエビデンスに基づき本剤とASAの併用療法が広く用いられることを想定している。

なお、試験 17454 では ASA に本剤を追加投与したときの有効性及び安全性のみが検討されていることから、ASA 以外の抗血小板薬単剤に本剤を併用することは想定していない。

機構は、以下のように考える。国内のガイドラインでは、下肢血行再建術施行の有無によらず ASA 又はクロピドグレル単剤の投与が症候性下肢閉塞性動脈硬化症における脳心血管イベント発現抑制の目的で推奨されているが、下肢血行再建術施行後の薬物治療については詳細に言及されていない（末梢閉塞性動脈疾患の治療ガイドライン（2015年改訂版））。また、PAD に対する抗凝固療法について、海外のガイドラインにおいて出血リスクの観点から VKA の使用は推奨されていない（ACCP ガイドライン 2012、Global Vascular ガイドライン 2019）。

今般、試験 17454 に組み入れられた PAD 患者において、ASA に本剤を上乗せ投与したときの血栓性血管イベントの発現抑制効果が示され、認められた有効性を踏まえると安全性は許容可能と考えることから（「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）、本剤は下肢血行再建術施行後の PAD 患者において ASA に追加で併用投与する抗凝固薬として、本剤を臨床現場に提供する意義はあると判断する。なお、下肢血行再建術施行後の本剤の投与開始時期については「7.R.5.2 投与開始時期について」の項、下肢血行再建術施行後の初期治療において DAPT が必要な場合のクロピドグレルの投与期間については「7.R.3.1 出血のリスクについて」の項で検討する。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 試験 17454 の有効性について

申請者は、本薬の有効性について、以下のように説明した。試験 17454 の有効性の主要評価項目は、心筋梗塞、虚血性脳卒中、心血管死、急性肢虚血及び血管系の原因による大切断で構成される複合エンドポイント（血栓性血管イベント）とした。心筋梗塞、虚血性脳卒中及び心血管死については、アテローム動脈硬化性疾患患者を対象とした多くの臨床試験で主要評価項目の構成要素として用いられているエンドポイントである。急性肢虚血及び大切断は心血管イベントの発現と関連しており、急性肢虚血による入院がその後の MACE、全死亡及び大切断の発現リスクを増加させること（Circulation 2019; 140: 556-65）、急性肢虚血発現後の約 2 年間のフォローアップ中に、MACE が 11.7%、肢切断が 27.0% に認められ、急性肢虚血発症後の 2 年間（中央値）での死亡率は 12.1% であったこと（Circulation 2016; 133: 997-1005）が報告されている。また、大切断又は小切断が施行された PAD 患者において、死亡例が 1 年で約 48%、2～5 年で約 60%～70% に認められたことが報告されている（Ann Vasc Surg 2017; 42: 322-7）。以上より、急性肢虚血及び大切断も、PAD 患者の健康状態や QOL に与える影響は大きく、その臨床的重要性は、心筋梗塞及び虚血性脳卒中と大きく異なるものではないことから、主要評価項目の複合エンドポイントに含めることは妥当と考える。

試験 17454 の結果、血栓性血管イベントのプラセボ群に対する本薬群のハザード比 [95%CI] は 0.85 [0.76, 0.96] であり、血栓性血管イベントの発現抑制効果について、プラセボに対する本薬の優越性が検証された。加えて、血栓性血管イベントの構成要素別のハザード比の点推定値は、心血管死 (1.14) を除き 1 を下回った（表 6）。以上より、下肢血行再建術施行後の PAD 患者における本薬の有効性は示されたと考える。

機構は、試験 17454 の主要評価項目の構成要素である心血管死及び副次評価項目である全死亡について、プラセボ群に対する本薬群のハザード比の点推定値が 1 を下回らなかった理由を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。試験 17454 の期間別の心血管死及び全死亡の発現割合は、表 14 のとおりであった。心血管死について、無作為割付けから治験薬最終投与 2 日後までの期間である on-treatment 期間と比較して on-treatment 期間終了から最終コンタクト日までの期間である off-treatment 期間での発現が多く、全試験期間での発現例に占める off-treatment 期間の発現割合は、特にプラセボ群(51% (91/180 例))と比較して、本薬群(60% (122/204 例))で高かった。また、off-treatment 期間での発現例の大部分(プラセボ群 65 例、本薬群 84 例)は治験薬最終投与 30 日超から最終コンタクト日までの期間で認められた。全死亡の発現状況についても同様の傾向が認められた。なお、各群における on-treatment 期間と off-treatment 期間の日数の分布(中央値(範囲))は、プラセボ群で on-treatment 期間 798.0 (3~1501) 日、off-treatment 期間 29.0 (2~1365) 日、本薬群で on-treatment 期間 784.0 (3~1452) 日、off-treatment 期間 29.0 (2~1388) 日であり、これらの期間に群間で大きな違いは認められなかった。

表 14：試験 17454 における心血管死及び全死亡の期間別の発現状況

	プラセボ群	本薬群	ハザード比 [95%CI] ^a
無作為割付けから ECOD までの期間 (ITT)			
心血管死	5.3 (174/3278)	6.1 (199/3286)	1.14 [0.93, 1.40]
全死亡	9.1 (297/3278)	9.8 (321/3286)	1.08 [0.92, 1.27]
全試験期間 (ITT)			
心血管死	5.5 (180/3278)	6.2 (204/3286)	1.13 [0.93, 1.39]
全死亡	9.4 (307/3278)	10.0 (330/3286)	1.08 [0.92, 1.26]
On-treatment 期間 (安全性解析対象集団)			
心血管死	2.7 (87/3248)	2.4 (79/3256)	0.92 [0.68, 1.25]
全死亡	3.8 (124/3248)	3.1 (102/3256)	0.84 [0.64, 1.09]
Off-treatment 期間 (安全性解析対象集団)			
心血管死	2.8 (91/3248)	3.7 (122/3256)	—
全死亡	5.5 (180/3248)	6.9 (225/3256)	—
治験薬最終投与 30 日超から最終コンタクト日までの期間 (安全性解析対象集団)			
心血管死	2.0 (65/3248)	2.6 (84/3256)	—
全死亡	4.0 (130/3248)	4.8 (157/3256)	—

発現割合% (発現例数/解析対象例数)、—：算出せず

全試験期間：無作為割付けから最終コンタクト日までの期間

On-treatment 期間：無作為割付けから治験薬最終投与 2 日後までの期間

Off-treatment 期間：治験薬最終投与 3 日後から最終コンタクト日までの期間

a：下肢血行再建術の術式及びクロピドグレルの使用の有無 (①外科的血行再建術、②血管内血行再建術でクロピドグレルの使用あり、③血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なし) で層別した Cox 比例ハザードモデル

Off-treatment 期間において、プラセボ群と比較して本薬群で心血管死及び全死亡の発現割合が高かった原因について、以下の観点から検討した。

① 本薬の中止による影響、及び中止後に実施した薬物療法の違いによる影響

Off-treatment 期間のうち ECOD までの期間における心血管死及び全死亡の発現率に関する Kaplan-Meier 曲線は図 3 及び図 4 のとおりであった。心血管死及び全死亡のいずれも投与中止後早期から発現が認められるが、off-treatment 期間の開始 30 日後までは投与群間で差は認められず、30 日後以降から、プラセボ群と比較して本薬群でこれらのイベントの発現が上回る傾向にあった。本薬の各適応症(国内未承認のものを含む)における臨床試験、非臨床試験、公表文献等に基づき、本薬の投与終了又は減量直後に認められた基礎疾患に関連する症状及び徴候に関する検討からは、本薬の投与中止後の過凝固によるリバウンドを裏付ける十分な根拠は現時点では得られていないことを踏まえると、本薬群で認められたプラセボ群より多い心血管死や全死亡の発現が本薬の投与中止に起因した可能性は低いと考える。

また、治験薬の投与を永続的に中止した被験者において投与中止後 30 日以内に使用されていた抗血栓療法は表 15 のとおりであり、治験薬投与中止後の抗血栓療法の使用状況について、プラセボ群と本薬群で大きな違いはなかった。したがって、本薬の投与中止後に実施された抗血栓療法の違いが心血管死や全死亡の発現に影響を及ぼした可能性も低いと考える。

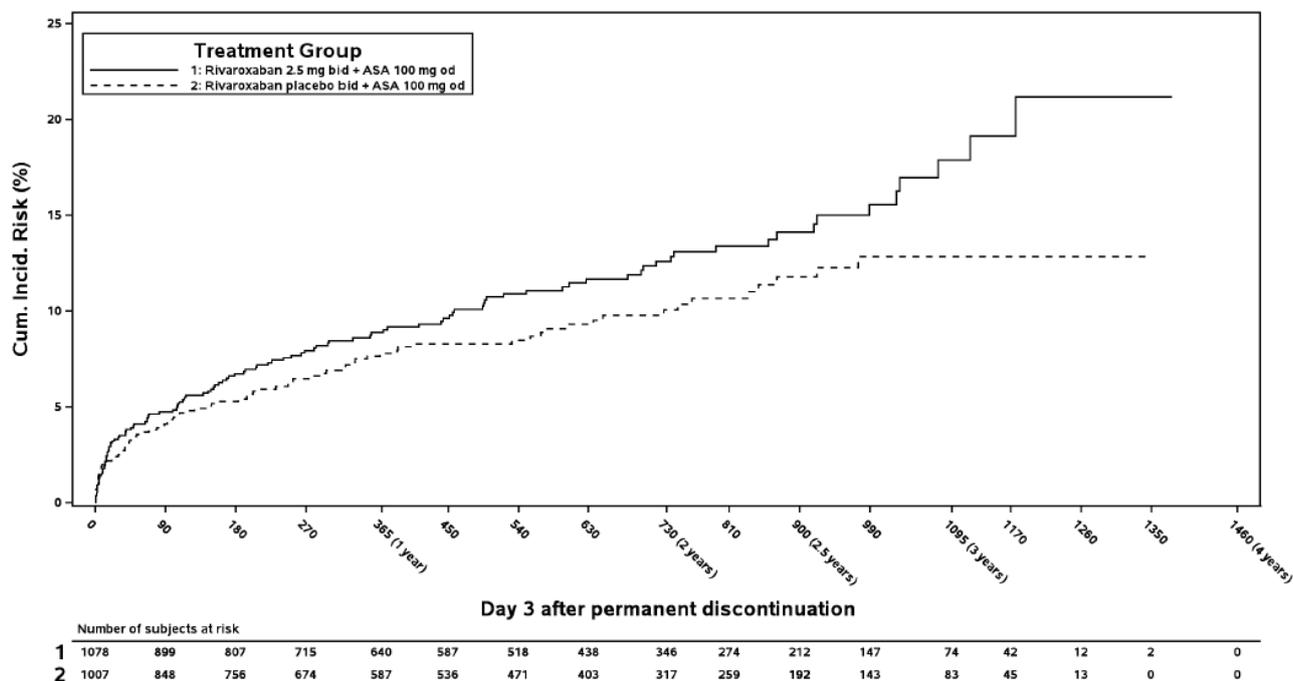


図 3：Off-treatment 期間のうち ECOD までの期間における心血管死の累積イベント発現率
(Kaplan-Meier 曲線：安全性解析対象集団（全体集団）)

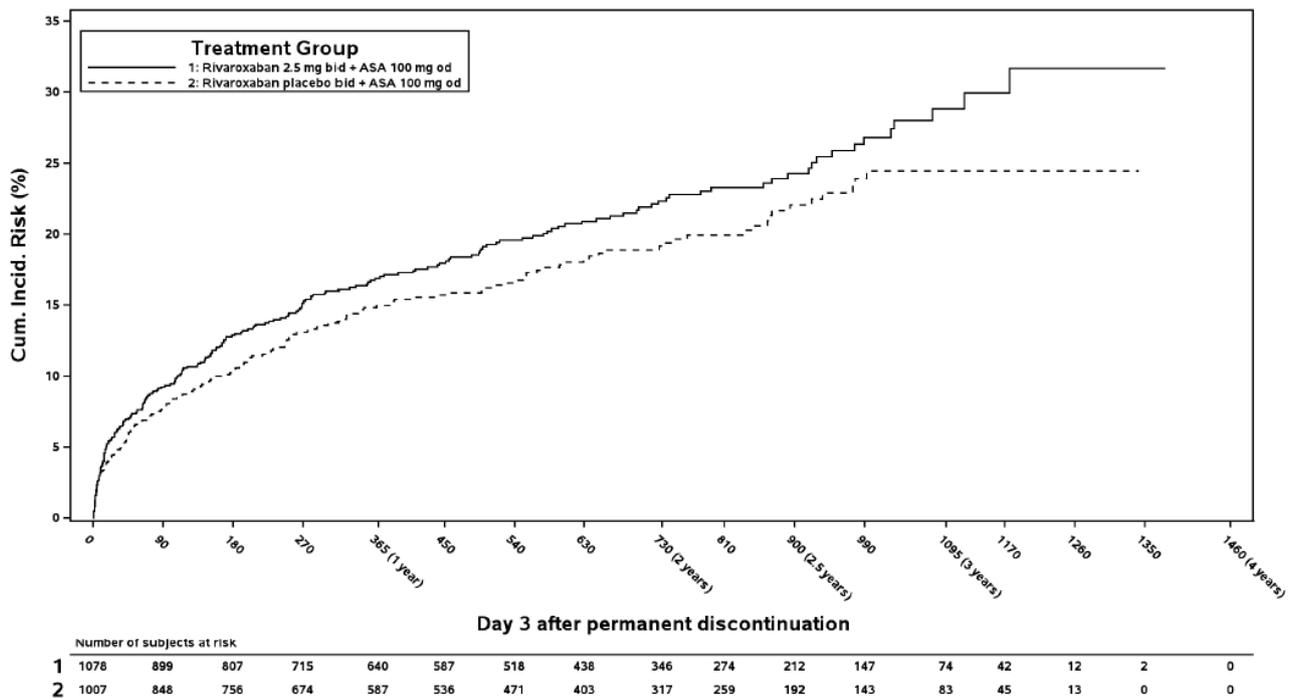


図 4：Off-treatment 期間のうち ECOD までの期間における全死亡の累積イベント発現率
(Kaplan-Meier 曲線：安全性解析対象集団 (全体集団))

表 15：治験薬の投与を中止した被験者における投与中止後 30 日以内に使用された抗血栓療法
(安全性解析対象集団)

WHO standardized drug group	プラセボ群 (1011 例)	本薬群 (1080 例)
抗血栓薬 (試験用 ASA を含む) 又はヘパリン	59.4 (601)	58.0 (626)
直接 FXa 阻害薬	8.5 (86)	6.3 (68)
直接トロンビン阻害薬	0.8 (8)	1.1 (12)
低分子量ヘパリン又ヘパリン類似物質	9.2 (93)	6.6 (71)
その他の抗血栓薬	0.3 (3)	0.3 (3)
その他のヘパリン	2.8 (28)	2.5 (27)
抗血小板薬 (ヘパリンを除く)	52.9 (535)	51.9 (560)
血栓溶解薬	1.2 (12)	0.5 (5)
VKA	4.5 (46)	3.1 (33)

割合% (例数)

② 本薬の他の臨床試験における心血管死、全死亡の発現状況

試験 17454 と同様に、抗血小板療法に本薬 2.5 mg 1 日 2 回を上乗せ投与した臨床試験である、ACS 患者を対象とした試験 13194、心不全患者を対象とした試験 16302、CAD 患者及び PAD 患者を対象とした試験 15786 における on-treatment 期間及び off-treatment 期間の心血管死及び全死亡の発現状況は表 16 のとおりであった。対象疾患、重症度の違い等により心血管死及び全死亡の発現率は各試験で異なるが、いずれの試験においても、on-treatment 期間及び off-treatment 期間でこれらのイベント発現割合は、本薬群がプラセボ群を下回っており、off-treatment 期間において試験 17454 でみられたような傾向は確認されなかった。

表 16：臨床試験における期間別の心血管死及び全死亡の発現状況（安全性解析対象集団）

	プラセボ群	本薬群	ハザード比 [95%CI] ^a
試験 13194			
On-treatment 期間			
心血管死	2.4 (120/5062)	1.5 (76/5055)	0.64 [0.48, 0.85]
全死亡	2.5 (126/5062)	1.6 (81/5055)	0.65 [0.49, 0.86]
Off-treatment 期間 ^b			
心血管死	3.9 (43/1100)	3.2 (37/1165)	0.80 [0.52, 1.25]
全死亡	5.4 (59/1100)	4.2 (49/1165)	0.78 [0.53, 1.13]
試験 16302			
On-treatment 期間			
心血管死	10.3 (258/2509)	9.4 (234/2499)	0.93 [0.78, 1.11]
全死亡	10.8 (272/2509)	10.3 (258/2499)	0.97 [0.82, 1.15]
Off-treatment 期間 ^b			
心血管死	33.2 (217/653)	30.6 (217/710)	0.87 [0.72, 1.06]
全死亡	43.3 (283/653)	40.3 (286/710)	0.88 [0.75, 1.04]
試験 15786			
On-treatment 期間			
心血管死	1.9 (176/9107)	1.5 (137/9134)	0.78 [0.62, 0.98]
全死亡	3.1 (279/9107)	2.5 (226/9134)	0.81 [0.68, 0.97]
Off-treatment 期間 ^b			
心血管死	2.5 (42/1654)	1.9 (34/1777)	0.75 [0.48, 1.18]
全死亡	7.4 (122/1654)	5.9 (104/1777)	0.78 [0.60, 1.01]

a：試験 13194 はチエノピリジン系抗血小板薬の併用の有無、試験 16302 は地域、試験 15786 はプロトンポンプ阻害薬の割付け状況で層別した Cox 比例ハザードモデル

b：治験薬最終投与 3 日後から有効性の主解析のカットオフ日までの期間

以上①及び②の検討結果から、試験 17454 において心血管死及び全死亡のプラセボ群に対する本薬群のハザード比が 1 を下回らなかった原因は、off-treatment 期間（特に治験薬最終投与から 30 日超以降）における心血管死及び全死亡の発現が影響したものと考える。しかしながら、このような傾向は本申請と同じ用法・用量を用いたアテローム動脈硬化性疾患患者を対象とした他の臨床試験で認められず、これらの試験では本薬投与による心血管死の発現抑制傾向が示されている。試験 17454 においても心血管死につながる心筋梗塞等のイベントの発現を抑制する傾向は示されていることに加えて、アテローム動脈硬化性疾患患者における心血管イベントの発現は、血管の狭窄、プラークの破綻やびらん等による血小板凝集及び放出された組織因子、血管内皮破綻等による凝固系の活性化が主な原因とされており、本薬は凝固系の活性化を阻害する作用を有することも踏まえると、下肢血行再建術施行後の PAD 患者においても本薬による心血管死の発現抑制効果は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。試験 17454 で主要評価項目とされた血栓性血管イベントについて、構成要素としてアテローム動脈硬化性疾患における心血管イベント抑制効果を評価した複数の大規模臨床試験で用いられた MACE（心筋梗塞、虚血性脳卒中、心血管死）に加え、急性肢虚血及び血管系の原因による大切断が含まれたことについて、各イベントが下肢血行再建術施行後の PAD 患者の QOL 及び予後に及ぼす影響に関する申請者の説明を踏まえると、妥当であったと判断する。したがって、試験 17454 の全体集団で当該イベントの発現抑制効果についてプラセボに対する本薬の優越性が検証され、本薬群のプラセボ群に対するハザード比 0.85 は、抗血小板薬の臨床試験成績等に基づき試験計画時に想定した 0.8 と大きく異ならなかったことから、血栓性血管イベント抑制に関する本薬の臨床的意義のある有効性は示されたと評価した。

なお、試験 17454 では、主要評価項目の構成要素のうち臨床的に重要なイベントである心血管死については本薬の発現抑制効果が示されなかったが、当該イベントのみの評価に十分な検出力が担保されているとは言えないことに加え、以下の点から、下肢血行再建施行後の PAD における本薬の有効性を損ねる結果ではないと判断する。ただし、添付文書においては、主要評価項目の結果に加え、その構成要素毎の結果も適切に情報提供することが妥当と判断する。

- 試験 17454 の本薬群で認められた心血管死の多くは off-treatment 期間の本薬投与終了から 30 日を超えた後に認められているが、本薬の既承認時の臨床試験及び非臨床試験の結果や、既存の公表文献等からは、同様の時期を含めて、本薬の投与中止により心血管死を増加させる懸念は示されていないこと
- 試験 17454 において、本薬の薬理作用が維持されていると推測できる on-treatment 期間では、心血管死のプラセボ群に対する本薬群のハザード比の点推定値は 1 を下回っており、心筋梗塞及び虚血性脳卒中のプラセボ群に対する本薬群のハザード比の点推定値は無作為割付けから ECOD までの期間で 1 を下回っていた等、本薬の MACE に対する発現抑制効果を示唆する結果が得られていること
- PAD と同じ動脈硬化性疾患である ACS 及び CAD を対象とした本薬の臨床試験においては、off-treatment 期間を含む試験期間を通じて心血管死の発現抑制効果が示唆されており、PAD でのみ心血管死を増加させる要因は現時点で想定されないこと
- 試験 17454 において、下肢血行再建術施行後の PAD 患者の QOL 及び予後に重大な影響を及ぼす急性肢虚血及び血管系の原因による大切断について本薬の発現抑制効果が示されていること

以上より、試験 17454 の結果から、本薬は下肢血行再建術施行後の PAD 患者の治療に関して臨床的意義のある有効性を有するものと判断する。

7.R.2.2 有効性に影響を与える因子について

申請者は、本薬の有効性に影響を与える因子について、以下のように説明した。試験 17454 における年齢（65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上）、体重（60 kg 未満、60 kg 以上）、腎機能（eGFR（mL/min/1.73 m²）15 以上 30 未満、30 以上 60 未満、60 以上）、原疾患及び併存疾患の有無（糖尿病、高血圧症、脂質異常症、CAD、重症肢虚血）、下肢血行再建術の術式（外科的血行再建術、血管内血行再建術）、下肢血行再建術に伴うクロピドグレルの使用の有無、クロピドグレルの併用期間（併用なし、30 日以下、31～60 日、61～180 日、180 日超）、及び PAD の重症度カテゴリー¹⁵⁾（2、3、4、5 以上）別の血栓性血管イベントの発現状況は、表 17 のとおりであった。年齢、体重等の被験者背景別の部分集団において、血栓性血管イベントのプラセボ群に対する本薬群のハザード比は概ね 1 を下回っていた。eGFR 15 以上 30 未満の部分集団においてハザード比が 1 を上回ったものの、被験者数及び血栓性血管イベント発現例数が極めて限られた中での評価であり、eGFR 30 以上の集団では eGFR の低下に伴い、ハザード比が大きくなる傾向は認められなかったこと等から、eGFR 15 以上 30 未満の患者で本薬によるイ

¹⁵⁾ Rutherford 分類（J Vasc Surg 1997; 26: 517-38）の客観的評価方法を改変した以下の基準により評価した。カテゴリー0：無症状、カテゴリー1：軽度の間歇性跛行（歩行に制限がない）、カテゴリー2：中等度の間歇性跛行（200 m 以上又は 4 分間以上止まらずに歩くことができる）、カテゴリー3：重度の間歇性跛行（200 m 以下又は 4 分間以下しか止まらずに歩くことができない）、カテゴリー4：虚血性安静時疼痛、カテゴリー5：虚血性潰瘍（足趾の潰瘍を超えないもの）、カテゴリー6：虚血性潰瘍又は壊疽（足指の壊疽を超える）

ベント発現抑制効果が示されない可能性は低いと考える。なお、日本人集団における年齢、体重等の被験者背景別の結果も概ね同様の傾向であった。

表 17：試験 17454 における被験者背景別の血栓性血管イベントの発現状況（ITT）

		プラセボ群 (3278 例)	本薬群 (3286 例)	ハザード比 [95%CI] ^a
年齢	65 歳未満	15.9 (203/1273)	15.2 (205/1349)	0.93 [0.76, 1.13]
	65 歳以上 75 歳未満	18.0 (243/1348)	14.7 (186/1264)	0.80 [0.66, 0.96]
	75 歳以上	21.0 (138/657)	17.4 (117/673)	0.82 [0.64, 1.05]
体重	60 kg 以下	19.4 (106/547)	18.5 (99/534)	0.95 [0.72, 1.25]
	60 kg 超	17.5 (472/2700)	14.9 (404/2716)	0.84 [0.73, 0.95]
腎機能 (eGFR) (mL/min/1.73 m ²)	15 以上 30 未満	21.4 (6/28)	30.8 (4/13)	1.58 [0.42, 5.98]
	30 以上 60 未満	21.9 (140/638)	19.2 (121/646)	0.88 [0.69, 1.12]
	60 以上	16.6 (413/2493)	14.4 (360/2499)	0.85 [0.73, 0.97]
糖尿病の合併	あり	19.8 (261/1316)	18.9 (248/1313)	0.94 [0.79, 1.11]
	なし	16.5 (323/1961)	13.2 (260/1972)	0.79 [0.67, 0.93]
高血圧症の合併	あり	18.2 (483/2658)	16.0 (430/2684)	0.87 [0.76, 0.99]
	なし	16.3 (101/620)	13.0 (78/601)	0.78 [0.58, 1.05]
脂質異常症の合併	あり	17.7 (348/1968)	14.9 (294/1971)	0.83 [0.71, 0.97]
	なし	18.0 (236/1310)	16.3 (214/1313)	0.90 [0.74, 1.08]
CAD の既往	あり	21.7 (220/1015)	17.4 (183/1052)	0.78 [0.64, 0.95]
	なし	16.1 (364/2263)	14.6 (325/2233)	0.89 [0.77, 1.04]
重症肢虚血の既往又は合併	あり	24.0 (233/969)	20.3 (203/999)	0.83 [0.69, 1.00]
	なし	15.2 (351/2308)	13.3 (305/2286)	0.86 [0.74, 1.01]
下肢血行再建術の術式	外科的血行再建術	22.0 (242/1101)	18.4 (199/1084)	0.81 [0.67, 0.98]
	血管内血行再建術	15.7 (342/2177)	14.0 (309/2202)	0.89 [0.76, 1.03]
下肢血行再建術に伴うクロピドグレルの使用	あり	16.4 (288/1751)	14.5 (250/1729)	0.86 [0.73, 1.02]
	なし	19.4 (295/1520)	16.5 (257/1555)	0.84 [0.71, 0.99]
クロピドグレルの併用期間	併用なし	19.5 (318/1627)	16.9 (278/1645)	0.85 [0.72, 1.00]
	30 日以下	17.2 (115/670)	14.1 (99/702)	0.80 [0.61, 1.05]
	31～60 日	16.3 (106/649)	14.8 (91/614)	0.89 [0.67, 1.18]
	61～180 日	14.5 (33/227)	12.8 (31/243)	0.87 [0.53, 1.42]
	180 日超	11.1 (7/63)	12.7 (7/55)	1.21 [0.43, 3.46]
PAD の重症度カテゴリー	2	15.7 (121/773)	12.1 (94/780)	0.75 [0.57, 0.98]
	3	15.8 (274/1732)	14.6 (255/1742)	0.91 [0.77, 1.08]
	4	23.3 (93/399)	19.3 (77/400)	0.83 [0.61, 1.12]
	5 以上	25.5 (95/372)	22.7 (82/361)	0.86 [0.64, 1.16]

発現割合%（発現例数/解析対象例数）

a：下肢血行再建術の術式及びクロピドグレルの使用の有無（①外科的血行再建術、②血管内血行再建術でクロピドグレルの使用あり、③血管内血行再建術でクロピドグレルの併用なし）で層別した Cox 比例ハザードモデル。なお、サブグループ変数が層別変数と重複する場合は、当該層別変数を除いたモデルで解析した。

機構は、試験 17454 における下肢血行再建術の術式及びクロピドグレルの使用の有無別の主要評価項目及びその構成要素の発現状況は表 18 のとおりであり、術式により心血管死のプラセボ群に対する本薬群のハザード比が異なる傾向が認められたことを踏まえ、術式によって本薬と ASA の併用療法の有効性が異なる可能性はないか説明するよう求めた。

表 18 : 試験 17454 における下肢血行再建術の術式及びクロピドグレルの使用の有無別の有効性イベントの発現状況 (ITT)

外科的血行再建術	プラセボ群 (1138 例)	本薬群 (1133 例)	ハザード比 [95%CI] ^b
血栓性血管イベント ^a	21.9 (249)	17.9 (203)	0.79 [0.66, 0.95]
MACE	11.2 (128)	9.2 (104)	0.80 [0.62, 1.04]
心筋梗塞	3.7 (42)	3.3 (37)	0.87 [0.56, 1.35]
虚血性脳卒中	2.5 (28)	1.5 (17)	0.60 [0.33, 1.10]
心血管死	7.3 (83)	5.5 (62)	0.74 [0.53, 1.03]
MALE	13.1 (149)	10.8 (122)	0.80 [0.63, 1.02]
急性肢虚血	10.0 (114)	7.5 (85)	0.73 [0.55, 0.97]
血管系の原因による大切断	6.0 (68)	5.8 (66)	0.96 [0.69, 1.35]
血管内血行再建術 (クロピドグレルの使用あり)	プラセボ群 (1541 例)	本薬群 (1539 例)	ハザード比 [95%CI] ^b
血栓性血管イベント ^a	15.3 (236)	13.5 (207)	0.86 [0.72, 1.04]
MACE	9.9 (152)	10.1 (155)	1.02 [0.82, 1.28]
心筋梗塞	4.9 (75)	4.3 (66)	0.88 [0.64, 1.23]
虚血性脳卒中	2.7 (41)	2.3 (35)	0.86 [0.55, 1.35]
心血管死	3.8 (58)	5.6 (86)	1.50 [1.07, 2.09]
MALE	6.5 (100)	4.5 (69)	0.69 [0.50, 0.93]
急性肢虚血	5.4 (83)	3.4 (52)	0.62 [0.44, 0.88]
血管系の原因による大切断	1.8 (28)	1.8 (27)	0.97 [0.57, 1.65]
血管内血行再建術 (クロピドグレルの使用なし)	プラセボ群 (599 例)	本薬群 (614 例)	ハザード比 [95%CI] ^b
血栓性血管イベント ^a	16.5 (99)	16.0 (98)	0.98 [0.74, 1.29]
MACE	11.0 (66)	12.9 (79)	1.20 [0.86, 1.66]
心筋梗塞	5.2 (31)	4.6 (28)	0.91 [0.54, 1.51]
虚血性脳卒中	2.2 (13)	3.1 (19)	1.46 [0.72, 2.95]
心血管死	5.5 (33)	8.3 (51)	1.54 [1.00, 2.39]
MALE	6.7 (40)	4.2 (26)	0.64 [0.39, 1.05]
急性肢虚血	5.0 (30)	2.9 (18)	0.59 [0.33, 1.06]
血管系の原因による大切断	3.2 (19)	1.6 (10)	0.52 [0.24, 1.12]

発現割合% (発現例数)

a : 心筋梗塞、虚血性脳卒中、心血管死、急性肢虚血又は血管系の原因による大切断の複合エンドポイント

b : Cox 比例ハザードモデル

申請者は、以下のように説明した。試験 17454 において術式別の部分集団間で心血管死の発現状況が異なった要因を探索するため、下肢血行再建術の術式及びクロピドグレルの使用の有無別の被験者背景の分布を比較した結果は表 19 のとおりであり、血管内血行再建術が施行された集団では、心血管イベントの発現リスクが高い因子 (75 歳以上、体重 60 kg 以下、eGFR 60 mL/min/1.73 m² 未満) の被験者の割合が高く、外科的血行再建術が施行された集団では、PAD の重症度の高い因子 (長さ 15 cm 以上の病変を有する、喫煙、ベースラインの ABI 0.80 以下又は TBI 0.60 以下) の被験者の割合が高かった。

表 19：試験 17454 における下肢血行再建術の術式及びクロピドグレルの使用の有無別の被験者背景の比較 (ITT)

		外科的血行再建術		血管内血行再建術 (クロピドグレルの使用あり)		血管内血行再建術 (クロピドグレルの使用なし)	
		プラセボ群 (1138 例)	本薬群 (1133 例)	プラセボ群 (1541 例)	本薬群 (1539 例)	プラセボ群 (599 例)	本薬群 (614 例)
年齢	65 歳未満	42.0 (478)	46.1 (522)	38.2 (589)	40.2 (619)	34.4 (206)	33.9 (208)
	65 歳以上 75 歳未満	40.7 (463)	39.2 (444)	40.4 (622)	37.7 (580)	43.9 (263)	39.1 (240)
	75 歳以上	17.3 (197)	14.7 (167)	21.4 (330)	22.1 (340)	21.7 (130)	27.0 (166)
体重	60 kg 以下	15.6 (178)	15.4 (174)	15.8 (244)	15.4 (237)	20.9 (125)	20.0 (123)
	60 kg 超	83.1 (946)	83.9 (951)	83.5 (1286)	83.5 (1285)	78.1 (468)	78.2 (480)
腎機能 (eGFR) (mL/min/1.73 m ²)	60 未満	15.7 (179)	14.7 (167)	22.8 (352)	22.2 (341)	22.5 (135)	24.9 (153)
	60 以上	80.2 (913)	81.8 (927)	73.9 (1139)	73.8 (1136)	73.6 (441)	71.0 (436)
病変の長さ	5 cm 未満	16.8 (191)	16.1 (182)	26.1 (402)	22.6 (348)	29.2 (175)	30.3 (186)
	5 cm 以上 15 cm 未満	35.2 (401)	36.5 (413)	40.3 (621)	43.3 (667)	42.6 (255)	41.7 (256)
	15 cm 以上	43.5 (495)	43.6 (494)	31.5 (485)	31.3 (482)	24.5 (147)	24.3 (149)
喫煙	喫煙歴なし	17.6 (200)	14.7 (166)	23.2 (357)	21.9 (337)	22.0 (132)	25.9 (159)
	喫煙歴あり	46.0 (524)	47.9 (543)	43.7 (674)	43.7 (673)	43.1 (258)	42.2 (259)
	喫煙者	36.4 (414)	37.3 (423)	33.0 (509)	34.3 (528)	34.9 (209)	31.9 (196)
ABI/TBI カテゴリー	ABI 0.80 以下又は TBI 0.60 以下	31.4 (357)	33.9 (384)	19.7 (303)	20.0 (308)	21.4 (128)	22.3 (137)
	ABI 0.80 超及び/又は TBI 0.60 超	63.0 (717)	59.4 (673)	73.2 (1128)	73.6 (1132)	73.1 (438)	70.5 (433)

% (例数)

術式別の部分集団間で被験者背景に違いが認められたものの、これらの被験者背景別の心血管死の発現状況は表 20 のとおりであり、被験者背景のカテゴリー別での有効性に大きな違いは認められなかったことから、被験者背景の分布の違いが術式別の心血管死の発現状況に影響を及ぼした可能性は低いと考えた。

表 20 : 試験 17454 における下肢血行再建術の術式及びクロピドグレルの使用の有無別の
部分集団における被験者背景別の心血管死の発現状況 (ITT)

外科的血行再建術		プラセボ群 (1138 例)	本薬群 (1133 例)	ハザード比 [95%CI] ^a
年齢	65 歳未満	7.3 (35/478)	3.8 (20/522)	0.51 [0.29, 0.88]
	65 歳以上 75 歳未満	5.2 (24/463)	5.4 (24/444)	1.05 [0.60, 1.85]
	75 歳以上	12.2 (24/197)	10.8 (18/167)	0.87 [0.47, 1.60]
体重	60 kg 以下	6.7 (12/178)	7.5 (13/174)	1.07 [0.49, 2.35]
	60 kg 超	7.3 (69/946)	5.0 (48/951)	0.68 [0.47, 0.99]
腎機能 (eGFR) (mL/min/1.73 m ²)	60 未満	8.9 (16/179)	11.4 (19/167)	1.29 [0.66, 2.51]
	60 以上	7.2 (66/913)	4.6 (43/927)	0.63 [0.43, 0.92]
病変の長さ	5 cm 未満	5.2 (10/191)	6.0 (11/182)	1.15 [0.49, 2.70]
	5 cm 以上 15 cm 未満	6.5 (26/401)	4.4 (18/413)	0.67 [0.37, 1.22]
	15 cm 以上	8.9 (44/495)	6.5 (32/494)	0.71 [0.45, 1.12]
喫煙	喫煙歴なし	9.5 (19/200)	7.2 (12/166)	0.73 [0.36, 1.51]
	喫煙歴あり	6.9 (36/524)	3.9 (21/543)	0.56 [0.33, 0.96]
	喫煙者	6.8 (28/414)	6.9 (29/423)	1.00 [0.60, 1.69]
ABI/TBI カテゴリー	ABI 0.80 以下又は TBI 0.60 以下	8.1 (29/357)	6.0 (23/384)	0.72 [0.41, 1.24]
	ABI 0.80 超及び/又は TBI 0.60 超	6.4 (46/717)	4.5 (30/673)	0.69 [0.44, 1.10]
血管内血行再建術 (クロピドグレルの使用あり)		プラセボ群 (1541 例)	本薬群 (1539 例)	ハザード比 [95%CI] ^a
年齢	65 歳未満	2.0 (12/589)	5.0 (31/619)	2.45 [1.26, 4.78]
	65 歳以上 75 歳未満	4.2 (26/622)	4.8 (28/580)	1.14 [0.67, 1.95]
	75 歳以上	6.1 (20/330)	7.9 (27/340)	1.36 [0.76, 2.43]
体重	60 kg 以下	4.1 (10/244)	10.1 (24/237)	2.51 [1.20, 5.25]
	60 kg 超	3.7 (48/1286)	4.7 (61/1285)	1.28 [0.88, 1.87]
腎機能 (eGFR) (mL/min/1.73 m ²)	60 未満	7.1 (25/352)	8.5 (29/341)	1.23 [0.72, 2.11]
	60 以上	2.7 (31/1139)	4.8 (55/1136)	1.78 [1.15, 2.77]
病変の長さ	5 cm 未満	2.2 (9/402)	5.7 (20/348)	2.51 [1.14, 5.51]
	5 cm 以上 15 cm 未満	3.5 (22/621)	5.2 (35/667)	1.52 [0.89, 2.59]
	15 cm 以上	5.2 (25/485)	6.2 (30/482)	1.22 [0.72, 2.08]
喫煙	喫煙歴なし	5.6 (20/357)	6.8 (23/337)	1.26 [0.69, 2.29]
	喫煙歴あり	3.6 (24/674)	6.4 (43/673)	1.83 [1.11, 3.01]
	喫煙者	2.8 (14/509)	3.8 (20/528)	1.35 [0.68, 2.67]
ABI/TBI カテゴリー	ABI 0.80 以下又は TBI 0.60 以下	6.3 (19/303)	9.1 (28/308)	1.45 [0.81, 2.59]
	ABI 0.80 超及び/又は TBI 0.60 超	2.7 (31/1128)	4.8 (54/1132)	1.75 [1.12, 2.72]
血管内血行再建術 (クロピドグレルの使用なし)		プラセボ群 (599 例)	本薬群 (614 例)	ハザード比 [95%CI] ^a
年齢	65 歳未満	2.4 (5/206)	4.3 (9/208)	1.80 [0.60, 5.38]
	65 歳以上 75 歳未満	5.3 (14/263)	9.2 (22/240)	1.78 [0.91, 3.48]
	75 歳以上	10.8 (14/130)	12.0 (20/166)	1.12 [0.56, 2.21]
体重	60 kg 以下	8.0 (10/125)	7.3 (9/123)	0.92 [0.37, 2.27]
	60 kg 超	4.7 (22/468)	8.5 (41/480)	1.87 [1.11, 3.14]
腎機能 (eGFR) (mL/min/1.73 m ²)	60 未満	11.1 (15/135)	13.7 (21/153)	1.31 [0.67, 2.54]
	60 以上	3.4 (15/441)	6.7 (29/436)	2.01 [1.08, 3.75]
病変の長さ	5 cm 未満	6.3 (11/175)	6.5 (12/186)	1.03 [0.46, 2.34]
	5 cm 以上 15 cm 未満	3.9 (10/255)	11.3 (29/256)	3.16 [1.54, 6.49]
	15 cm 以上	7.5 (11/147)	6.7 (10/149)	0.80 [0.34, 1.88]
喫煙	喫煙歴なし	6.8 (9/132)	10.1 (16/159)	1.56 [0.69, 3.54]
	喫煙歴あり	5.4 (14/258)	8.1 (21/259)	1.52 [0.77, 3.00]
	喫煙者	4.8 (10/209)	7.1 (14/196)	1.51 [0.67, 3.39]
ABI/TBI カテゴリー	ABI 0.80 以下又は TBI 0.60 以下	8.6 (11/128)	10.9 (15/137)	1.27 [0.58, 2.77]
	ABI 0.80 超及び/又は TBI 0.60 超	3.4 (15/438)	6.9 (30/433)	2.07 [1.11, 3.85]

発現割合% (発現例/解析対象例数)

a : Cox 比例ハザードモデル

なお、血管内血行再建術が施行された部分集団の本薬群で on-treatment 期間に認められた心血管死 (47 例) について、本薬と心血管死の関連性を検討した結果、大部分の症例で PAD 以外の心血管イベントの発現リスクの高い併存疾患 (糖尿病、高血圧症、脂質異常症、CAD 等) を 1 つ以上合併しており、治験責任 (分担) 医師から本薬と死亡との関連性を示唆する内容は述べられていない。また、これらの被験者で認められた重篤な有害事象は、12 件の致死的な事象を含めてすべて治験責任 (分担) 医師により本薬との関連性が否定されている。したがって、血管内血行再建術が施行された部分集団の本薬群で認められた心血管死に本薬は寄与していないと考える。

以上より、血管内血行再建術が施行された部分集団における心血管死の発現について、プラセボ群に対する本薬群のハザード比が 1 を上回ったものの、これらの部分集団の被験者数及び当該イベント発現例数が少数であることから解釈に限界があることや、急性肢虚血や血管系の原因による大切断の MALE、及び心筋梗塞のイベント発現状況も踏まえると、血管内血行再建術が施行された集団においても本薬の有効性は期待できると考える (血管内血行再建術が施行された部分集団に限らない心血管死全般に関する検討は「7.R.2.1 試験 17454 の有効性について」の項参照)。

機構は、以下のように考える。試験 17454 におけるプラセボ群での血栓性血管イベントの発現状況を踏まえると、下肢血行再建術のうち外科的血行再建術が施行された部分集団では、血管内血行再建術が施行された部分集団と比較して PAD の重症度の高い集団が多く含まれており、発現した血栓性血管イベントのうち MALE の占める割合が高い傾向がみられた。しかしながら、外科的血行再建術が施行された部分集団においても、全体集団と同様、血栓性血管イベントのプラセボ群に対する本薬群のハザード比の点推定値は 1 を下回っており、血栓性血管イベント抑制効果は期待できる結果が得られている。

血管内血行再建術 (クロピドグレルの使用あり及びなし) が施行された部分集団において、心血管死のプラセボ群に対する本薬群のハザード比が 1 を上回ったことについて、当該部分集団でも急性肢虚血や血管系の原因による大切断の MALE、及び心筋梗塞の発現を抑制する傾向は示されていること、心血管死の発現については、「7.R.2.1 試験 17454 の有効性について」の項で検討したとおり、要因が特定されなかった off-treatment 期間での心血管死の発現が影響していることを踏まえると、血管内血行再建術施行後の PAD における本薬の有効性を否定する結果とまではいえないと判断する。

以上より、外科的血行再建術が施行された患者と血管内血行再建術が施行された患者のいずれにおいても本薬投与による血栓性血管イベントの発現抑制効果は期待できることから、術式の違いによる注意喚起等は現時点で不要と判断する。また、表 17 の検討結果を踏まえると、年齢、体重、腎機能、クロピドグレルの併用の有無等のその他の患者背景の違いが本薬の有効性に大きな影響を及ぼす可能性は低いと判断する。

7.R.2.3 試験 17454 における日本人集団の有効性について

機構は、日本人の有効性について、試験 17454 に日本が参加するにあたり検討した内因性及び外因性民族的要因に関する内容も示して説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。内因性民族的要因についてはシミュレーション結果に基づき検討し、これらの予測結果から、本薬 2.5 mg を 1 日 2 回投与したとき、外国人 ACS 患者と比較して日本人 NVAF 患者で曝露量がわずかに高い傾向が認められたものの、PT にほとんど差は認められなかったことから、国内外の曝露量の差が臨床的に問題となる差ではないと考えた (「6.R.1 PAD 患者における PK 及び PD の国内外差について」の項参照)。

下肢血行再建術に至る前の PAD に対する標準治療、並びに外科的血行再建術及び血管内血行再建術の実施基準について、国内外のガイドラインの推奨内容を比較したところ（ESC ガイドライン 2017、SVS ガイドライン 2015 等）、標準治療は、糖尿病、高血圧症、脂質異常症等のリスクファクターの管理目標値に多少の違いはあるものの、本邦と欧米で大きな違いはなく、外科的血行再建術及び血管内血行再建術の実施基準は、大動脈腸骨動脈、大腿膝窩動脈及び膝下動脈のいずれの領域の病変でも、本邦と欧米で大きな違いはなかった。

試験 17454 の全体集団及び日本人集団における被験者背景の分布を比較した結果は表 21 のとおりであり、全体集団と比較して日本人集団では、75 歳以上（全体集団 20.3%、日本人集団 42.9%、以下同順）の被験者割合が高く、体重 60 kg 超（82.5%、41.8%）、eGFR 60 mL/min/1.73 m² 以上（76.1%、59.9%）、重症肢虚血の既往又は合併（30.0%、13.9%）の被験者割合は低かったが、その他の被験者背景（喫煙、糖尿病、高血圧症及び脂質異常症の合併、並びに CAD の既往）に大きな差異は認められなかった。一方で、下肢血行再建術の術式及びクロピドグレルの使用の有無については、血管内血行再建術（クロピドグレル使用あり）の被験者割合は日本人集団と全体集団でほぼ同じであったが、外科的血行再建術の被験者割合は、全体集団と比較して日本人集団で低く、血管内血行再建術（クロピドグレル使用なし）の被験者割合は高かった。

表 21：試験 17454 の全体集団及び日本人集団における被験者背景の比較（ITT）

		全体集団		日本人集団	
		プラセボ群 (3278 例)	本薬群 (3286 例)	プラセボ群 (229 例)	本薬群 (230 例)
年齢	65 歳未満	38.8 (1273)	41.1 (1349)	12.7 (29)	10.0 (23)
	65 歳以上 75 歳未満	41.1 (1348)	38.5 (1264)	48.0 (110)	43.5 (100)
	75 歳以上	20.0 (657)	20.5 (673)	39.3 (90)	46.5 (107)
体重	60 kg 以下	16.7 (547)	16.3 (534)	59.4 (136)	55.7 (128)
	60 kg 超	82.4 (2700)	82.7 (2716)	40.2 (92)	43.5 (100)
腎機能 (eGFR) (mL/min/1.73 m ²)	60 未満	20.3 (666)	20.1 (661)	34.1 (78)	46.1 (106)
	60 以上	76.1 (2493)	76.0 (2499)	65.9 (151)	53.9 (124)
喫煙	喫煙歴なし	21.0 (689)	20.1 (662)	14.0 (32)	17.4 (40)
	喫煙歴あり	44.4 (1456)	44.9 (1475)	60.7 (139)	54.8 (126)
	喫煙者	34.5 (1132)	34.9 (1147)	25.3 (58)	27.8 (64)
糖尿病の合併	あり	40.1 (1316)	40.0 (1313)	47.6 (109)	46.1 (106)
	なし	59.8 (1961)	60.0 (1972)	52.4 (120)	53.9 (124)
高血圧症の合併	あり	81.1 (2658)	81.7 (2684)	82.5 (189)	81.7 (188)
	なし	18.9 (620)	18.3 (601)	17.5 (40)	18.3 (42)
脂質異常症の合併	あり	60.0 (1968)	60.0 (1971)	59.8 (137)	60.0 (138)
	なし	40.0 (1310)	40.0 (1313)	40.2 (92)	40.0 (92)
CAD の既往	あり	31.0 (1015)	32.0 (1052)	34.9 (80)	38.7 (89)
	なし	69.0 (2263)	68.0 (2233)	65.1 (149)	61.3 (141)
重症肢虚血の既往 又は合併	あり	29.6 (969)	30.4 (999)	13.5 (31)	14.3 (33)
	なし	70.4 (2308)	69.6 (2286)	86.5 (198)	85.7 (197)
層別因子	外科的血行再建術	34.7 (1138)	34.5 (1133)	19.2 (44)	19.6 (45)
	血管内血行再建術 (クロピドグレルの使用あり)	47.0 (1541)	46.8 (1539)	48.0 (110)	47.8 (110)
	血管内血行再建術 (クロピドグレルの使用なし)	18.3 (599)	18.7 (614)	32.8 (75)	32.6 (75)

% (例数)

全体集団と日本人集団との間で違いが認められた要因の影響について、年齢、体重、腎機能 (eGFR)、重症肢虚血の既往又は合併は表 17 に示した部分集団解析結果から大きな影響はないと考える。下肢血行再建術の術式の違いについても、「7.R.2.2 有効性に影響を与える因子について」の項での検討結果

から、いずれの術式においても本薬投与による有効性は期待できると考える。したがって、事前に行った検討、及び試験結果を基にした検討から、試験 17454 に日本人が参加したことは妥当であり、試験 17454 の成績により日本人患者における本薬の有効性を評価することは可能と考える。

日本人集団における有効性について、血栓性血管イベントのプラセボ群に対する本薬群のハザード比 [95%CI] は 0.72 [0.42, 1.24] であり、本薬群ではプラセボ群と比較して血栓性血管イベントの発現が少なかった (表 9 参照)。また、当該イベントの構成要素のプラセボ群に対する本薬群のハザード比の点推定値はいずれも 1 を下回っており、本薬群でプラセボ群と比較して発現が少なかった (表 9 参照)。以上より、日本人集団における本薬の有効性は、全体集団における結果と一貫していると考えられる。

機構は、以下のように考える。申請者の説明から、試験 17454 の実施にあたっての内因性及び外因性民族的要因に関する事前検討では、本薬の有効性に影響を及ぼす可能性がある要因に大きな国内外差は認められていないと判断する。また、試験 17454 では全体集団と日本人集団の間で、被験者背景の一部に差異が認められたが、これらの被験者背景別の主要評価項目等に関する部分集団解析の結果から、全体集団と日本人集団の間で認められた被験者背景の分布の差異は本薬の有効性の評価に大きな影響を及ぼしていないと判断する。したがって、試験 17454 に日本人が参加したことは妥当であり、試験 17454 の全体集団では本薬の有効性が示されていること、日本人集団においては、主要評価項目とした血栓性血管イベントで本薬群のプラセボ群に対するハザード比の点推定値が 1 を下回り、その構成要素のいずれについても、イベント数が少なく解釈が難しいところではあるが、本薬群のプラセボ群に対するハザード比の点推定値が 1 を下回り主要評価項目の結果を支持していたこと等、全体集団と一貫した成績が得られていることを踏まえると、試験 17454 の全体集団で認められた有効性が日本人下肢血行再建術施行後の PAD 患者においても期待できると判断する。

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、試験 17454 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、下肢血行再建術施行後の PAD 患者における本薬の安全性は臨床的に許容可能と判断する。

7.R.3.1 出血のリスクについて

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。試験 17454 において、TIMI 分類¹⁰⁾の大出血の発現割合は、プラセボ群 1.4% (44/3248 例)、本薬群 1.9% (62/3256 例) であった。大出血の中でもより重大な事象と考えられる致死性出血の発現割合はプラセボ群 0.2% (6/3248 例)、本薬群 0.2% (6/3256 例) であり、出血部位の内訳はプラセボ群で頭蓋内が 4 例 (硬膜下 2 例、くも膜下 1 例、脳実質内 1 例)、血管処置部位が 1 例 (右下肢)、腹膜が 1 例 (腹部大動脈瘤破裂)、本薬群で頭蓋内が 2 例 (くも膜下、脳実質内各 1 例)、血管処置部位が 2 例 (血管形成術時の動脈破裂、動脈内膜剥離術の縫合不全各 1 例)、消化管が 2 例 (胃、非閉塞性腸管虚血各 1 例) であった。日本人集団における TIMI 分類の大出血の発現割合は、プラセボ群 3.1% (7/229 例)、本薬群 3.5% (8/229 例) であった。致死性出血の発現割合は、プラセボ群 0.4% (1/229 例)、本薬群 0.4% (1/229 例) であり、プラセボ群の 1 例の出血部位は頭蓋内 (くも膜下)、本薬群の 1 例の出血部位は消化管 (非閉塞性腸管虚血) であった。

下肢血行再建術施行後の PAD 患者において、本薬の出血リスクに影響する要因を探索するため、以下の検討を行った。

① 下肢血行再建術の術式の違い、及びクロピドグレルの併用の有無による影響

試験 17454 の全体集団及び日本人集団における下肢血行再建術の術式及びクロピドグレルの使用の有無別の TIMI 分類の大出血の発現状況は、表 22 のとおりであった。なお、治験責任（分担）医師が組入れ時の下肢血行再建術の術式及びクロピドグレルの使用の有無の情報に基づき決定した層が eCRF の内容と一致しない被験者¹⁶⁾ が認められたことから、eCRF の報告内容に基づき評価した。

表 22：試験 17454 における下肢血行再建術の術式及びクロピドグレルの使用の有無別の TIMI 分類の大出血の発現状況（安全性解析対象集団）

	全体集団			日本人集団		
	プラセボ群 (1099 例)	本薬群 (1072 例)	ハザード比 [95%CI] ^a	プラセボ群 (41 例)	本薬群 (45 例)	ハザード比 [95%CI] ^a
外科的血行再建術						
大出血	1.2 (13)	1.0 (11)	0.88 [0.39, 1.95]	2.4 (1)	2.2 (1)	0.91 [0.06, 14.59]
CABG と関連のない出血	1.2 (13)	1.0 (11)	0.88 [0.39, 1.95]	2.4 (1)	2.2 (1)	0.91 [0.06, 14.59]
致命的出血	0.3 (3)	0.3 (3)	1.04 [0.21, 5.13]	0 (0)	0 (0)	—
頭蓋内出血	0.3 (3)	0.2 (2)	0.69 [0.12, 4.14]	0 (0)	2.2 (1)	—
臨床的に明らかな出血の徴候	0.7 (8)	0.7 (7)	0.91 [0.33, 2.50]	2.4 (1)	2.2 (1)	0.91 [0.06, 14.59]
CABG と関連のある出血	0 (0)	0 (0)	—	0 (0)	0 (0)	—
血管内血行再建術 (クロピドグレルの使用あり)						
大出血	1.5 (22)	2.1 (31)	1.40 [0.81, 2.42]	1.8 (2)	3.7 (4)	2.12 [0.39, 11.56]
CABG と関連のない出血	1.4 (21)	2.1 (31)	1.47 [0.84, 2.56]	1.8 (2)	3.7 (4)	2.12 [0.39, 11.56]
致命的出血	0.1 (2)	0.1 (2)	0.99 [0.14, 7.05]	0.9 (1)	0.9 (1)	1.03 [0.06, 16.49]
頭蓋内出血	0.6 (9)	0.2 (3)	0.33 [0.09, 1.22]	1.8 (2)	0 (0)	—
臨床的に明らかな出血の徴候	0.8 (12)	1.8 (27)	2.24 [1.13, 4.42]	0 (0)	2.8 (3)	—
CABG と関連のある出血	0.1 未満 (1)	0 (0)	—	0 (0)	0 (0)	—
血管内血行再建術 (クロピドグレルの使用なし)						
大出血	1.4 (9)	2.9 (20)	2.31 [1.05, 5.06]	5.1 (4)	4.0 (3)	0.80 [0.18, 3.55]
CABG と関連のない出血	1.4 (9)	2.9 (20)	2.31 [1.05, 5.06]	5.1 (4)	4.0 (3)	0.80 [0.18, 3.55]
致命的出血	0.2 (1)	0.1 (1)	1.03 [0.06, 16.39]	0 (0)	0 (0)	—
頭蓋内出血	0.8 (5)	1.2 (8)	1.65 [0.54, 5.06]	3.8 (3)	0 (0)	—
臨床的に明らかな出血の徴候	0.6 (4)	1.8 (12)	3.12 [1.01, 9.67]	1.3 (1)	4.0 (3)	3.18 [0.33, 30.59]
CABG と関連のある出血	0 (0)	0 (0)	—	0 (0)	0 (0)	—

発現割合%（発現例数）、—：算出せず

a：Cox 比例ハザードモデル

¹⁶⁾ 治験責任（分担）医師が組入れ時の下肢血行再建術の術式及びクロピドグレルの使用の情報に基づき決定した層と eCRF の内容が一致した被験者の割合は、外科的血行再建術では 93.75%（2129/2271 例）、血管内血行再建術（クロピドグレルの使用あり）では 93.34%（2875/3080 例）、血管内血行再建術（クロピドグレルの使用なし）では 90.52%（1098/1213 例）であった。

全体集団において、TIMI 分類の大出血のプラセボ群に対する本薬群のハザード比 [95%CI] は、外科的血管再建術が施行された部分集団の 0.88 [0.39, 1.95] と比較して血管内血管再建術（クロピドグレルの使用あり）及び血管内血管再建術（クロピドグレルの使用なし）が施行された部分集団で 1.40 [0.81, 2.42] 及び 2.31 [1.05, 5.06] と高かったものの、大出血の中でもより重大な事象と考えられる致死性出血のプラセボ群に対する本薬群のハザード比は各部分集団間で大きな違いはなかった。頭蓋内出血のプラセボ群に対する本薬群のハザード比 [95%CI] は、外科的血管再建術が施行された部分集団の 0.69 [0.12, 4.14] と比較して血管内血管再建術（クロピドグレルの使用なし）が施行された部分集団では 1.65 [0.54, 5.06] と高かったものの、血管内血管再建術（クロピドグレルの使用あり）が施行された部分集団では 0.33 [0.09, 1.22] であった。また、全体集団における下肢血管再建術の術式及びクロピドグレルの使用の有無別の被験者背景の分布を比較した結果、血管内血管再建術が施行された部分集団では 75 歳以上、体重 60 kg 以下、eGFR 60 mL/min/1.73 m² 未満の被験者の割合が高かった（表 19 参照）。TIMI 分類の大出血の発現は少数であり、下肢血管再建術の術式別にこれらの被験者背景の違いの出血リスクへの影響を検討することは困難であるが、高齢、低体重又は腎機能障害の患者はいずれも現行の添付文書において出血の危険性が増大することがある旨注意喚起しており、血管内血管再建術が施行された部分集団で TIMI 分類の大出血の発現割合が高かった理由として、これらの背景を有する被験者割合が高かったことが影響した可能性があり、本薬の出血リスクは下肢血管再建術の術式によって大きく異なるものではないと考える。

血管内血管再建術のクロピドグレルの併用の有無別の部分集団解析では、全体集団においてはクロピドグレルの併用により出血リスクが高くなる傾向はみられなかったものの、日本人集団において、TIMI 分類の大出血のプラセボ群に対する本薬群のハザード比 [95%CI] は、クロピドグレルの使用なしの部分集団で 0.80 [0.18, 3.55]、使用ありの部分集団で 2.12 [0.39, 11.56] であり、クロピドグレル併用により出血リスクが高くなる傾向が認められた。しかしながら、クロピドグレルの使用ありの部分集団でのハザード比の点推定値は全体集団でのクロピドグレルの使用なしの部分集団の点推定値（2.31）を上回るものではなく、日本人の血管内血管再建術（クロピドグレルの使用あり）が施行された部分集団で TIMI 分類の大出血を発現した本薬群の 4 例のうち、転帰が死亡（腸管虚血）であった 1 例は治験薬との因果関係は否定され、その他の 3 例はいずれも転帰が回復であったこと等を踏まえると、日本人においてクロピドグレルの併用が許容できないほどに出血リスクを増大させる傾向は示されていないと考える。

② クロピドグレルの併用期間による影響

試験 17454 では、血管再建術後最長 30 日間（複雑な手技又はステントやバルーン等のデバイスによる治療に際して、治験責任（分担）医師が必要と判断した場合は最長 6 カ月間）使用可能な規定とされていた。インデックス肢の血管再建術に関連したクロピドグレルの併用期間別（併用なし、30 日以下、31～60 日、61～180 日、180 日超）の TIMI 分類の大出血の発現状況は、表 23 のとおりであった。TIMI 分類の大出血のプラセボ群に対する本薬群のハザード比は、いずれの併用期間においても全体集団と同程度であった。血栓性血管イベントの発現割合に併用期間による大きな違いはなく、プラセボ群に対する本薬群のハザード比の点推定値は 180 日超の部分集団では 1 を上回ったものの、180 日以下の各部分集団では 1 を下回った（表 17 参照）。したがって、添付文書の重要な基本的注意の項において、DAPT との併用時には出血リスクが増大するおそれがあることから、本薬との併用については慎重に検討し、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併用する旨注意喚起するとともに、用法・用量に

関連する注意の項において、DAPT で用いるクロピドグレルとの併用期間は短期間に留める旨注意喚起することが適切と考える。

表 23：試験 17454 におけるインデックス肢の血行再建術に関連したクロピドグレルの併用期間別の TIMI 分類の大出血の発現状況（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (3248 例)	本薬群 (3256 例)	ハザード比 [95%CI] ^a
併用なし	1.4 (22/1616)	1.8 (29/1627)	1.35 [0.78, 2.35]
30 日以下	1.4 (9/660)	2.0 (14/699)	1.45 [0.63, 3.36]
31 日～60 日	1.4 (9/647)	2.0 (12/611)	1.42 [0.60, 3.37]
61 日～180 日	1.8 (4/227)	2.5 (6/243)	1.42 [0.40, 5.03]
180 日超	0 (0/63)	1.9 (1/54)	—

発現割合%（発現例数/解析対象例数）、—：算出せず

a：Cox 比例ハザードモデル

③ その他の要因による影響

試験 17454 の全体集団及び日本人集団における年齢（65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上）、体重（60 kg 未満、60 kg 以上）、腎機能（eGFR (mL/min/1.73 m²) 15 以上 30 未満、30 以上 60 未満、60 以上）、下肢血行再建術施行前の経皮的末梢血管形成術の施行歴の有無、及び重症肢虚血の既往又は合併の有無別の TIMI 分類の大出血の発現状況は、表 24 のとおりであった。

表 24：試験 17454 における被験者背景別の TIMI 分類の大出血の発現状況（安全性解析対象集団）

		全体集団			日本人集団		
		プラセボ群 (3248 例)	本薬群 (3256 例)	ハザード比 [95%CI] ^a	プラセボ群 (229 例)	本薬群 (229 例)	ハザード比 [95%CI]
年齢	65 歳未満	1.3 (16/1266)	1.4 (19/1343)	1.11 [0.57, 2.15]	0 (0/29)	4.3 (1/23)	—
	65 歳以上 75 歳未満	1.0 (13/1332)	2.2 (27/1252)	2.27 [1.17, 4.40]	1.8 (2/110)	4.0 (4/100)	2.11 [0.38, 11.59]
	75 歳以上	2.3 (15/650)	2.4 (16/661)	1.11 [0.55, 2.26]	5.6 (5/90)	2.8 (3/106)	0.52 [0.12, 2.18]
体重	60 kg 未満	1.7 (9/538)	2.6 (14/529)	1.72 [0.74, 3.98]	3.7 (5/136)	3.9 (5/127)	1.08 [0.31, 3.77]
	60 kg 以上	1.3 (34/2681)	1.8 (48/2694)	1.42 [0.91, 2.20]	2.2 (2/92)	3.0 (3/100)	1.66 [0.28, 10.03]
腎機能 (eGFR) (mL/min/1.73 m ²)	15 以上 30 未満	3.6 (1/28)	7.7 (1/13)	1.27 [0.08, 20.80]	25.0 (1/4)	0 (0/1)	—
	30 以上 60 未満	1.7 (11/629)	3.1 (20/635)	1.90 [0.91, 3.98]	2.7 (2/74)	5.8 (6/104)	2.11 [0.42, 10.56]
	60 以上	1.2 (30/2474)	1.5 (38/2483)	1.27 [0.79, 2.05]	2.6 (4/151)	1.6 (2/124)	0.59 [0.11, 3.27]
下肢血行再建術施行前の経皮的末梢血管形成術の施行歴	あり	2.2 (21/944)	2.5 (24/945)	1.15 [0.64, 2.07]	3.1 (3/97)	3.3 (3/91)	0.95 [0.18, 4.84]
	なし	1.0 (23/2304)	1.6 (38/2311)	1.70 [1.01, 2.85]	3.0 (4/132)	3.6 (5/138)	1.27 [0.34, 4.76]
重症肢虚血の既往又は合併	あり	1.8 (17/962)	1.5 (15/987)	0.89 [0.44, 1.78]	6.5 (2/31)	3.0 (1/33)	0.48 [0.04, 5.36]
	なし	1.2 (27/2286)	2.1 (47/2269)	1.77 [1.10, 2.84]	2.5 (5/198)	3.6 (7/196)	1.47 [0.47, 4.63]

発現割合%（発現例数/解析対象例数）、—：算出せず

a：下肢血行再建術の術式及びクロピドグレルの使用の有無（①外科的血行再建術、②血管内血行再建術でクロピドグレルの使用あり、③血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なし）で層別した Cox 比例ハザードモデル

年齢について、全体集団及び日本人集団で TIMI 分類の大出血のプラセボ群に対する本薬群のハザード比 [95%CI] は、65 歳以上 75 歳未満の部分集団ではそれぞれ 2.27 [1.17, 4.40] 及び 2.11 [0.38, 11.59] と高かったものの、75 歳以上の部分集団ではそれぞれ 1.11 [0.55, 2.26] 及び 0.52 [0.12, 2.18] であり、年齢依存的な上昇は認められなかった。また、現行の添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項において、高齢者は一般的に腎機能等の生理機能が低下している旨、並びに NVAf 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において 75 歳以上の患者では 75 歳未満の患者と比較して重大な出血及び重大ではないが臨床的に問題となる出血の発現率が高かった旨既に注意喚起している。

腎機能について、全体集団及び日本人集団で TIMI 分類の大出血のプラセボ群に対する本薬群のハザード比は、eGFR (mL/min/1.73 m²) 60 以上の部分集団と比較して 30 以上 60 未満の部分集団で高かったが、現行の添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項において、中等度又は重度の腎機能障害を有する患者では本薬の血中濃度の上昇により出血の危険性が増大する可能性があるため、投与の適否を慎重に検討する旨既に注意喚起している。

体重 60 kg 未満、下肢血行再建術施行前の経皮的末梢血管形成術の施行歴あり、及び重症肢虚血の既往又は合併ありの部分集団の TIMI 分類の大出血のプラセボ群に対する本薬群のハザード比の点推定値は、それぞれ体重 60 kg 以上、下肢血行再建術施行前の経皮的末梢血管形成術の施行歴なし、及び重症肢虚血の既往又は合併なしの部分集団と比較して大きくなる傾向は認められなかったことから、本薬の出血のリスクを高める因子とはいえないと考える。

以上より、試験 17454 における出血事象の発現状況を踏まえると、下肢血行再建術施行後の PAD 患者において出血に関する新たな懸念やリスク要因は認められておらず、現行の添付文書等による継続的なリスク最小化活動により、出血リスクは適切に管理可能と考える。

機構は、以下のように考える。下肢血行再建術施行後の PAD 患者に対する本薬の推奨用法・用量は、既承認効能・効果における承認用法・用量よりも低用量ではあるものの、ASA との長期間併用投与が前提となる用法・用量はこれまでの効能・効果にはなく、クロピドグレルも含めた DAPT と併用される可能性もある等、出血リスクについて注意すべき使用法である。しかしながら、提出された臨床試験成績から、ASA との長期併用投与、及び一時的な DAPT との併用投与における本薬の出血リスクが既承認効能・効果における本薬の出血リスクを上回る傾向は示されておらず、既に添付文書で出血のリスク因子を含めて出血に関して十分な注意喚起がなされていることを考慮すると、現時点では、PAD に係る効能・効果を追加するにあたって、下肢血行再建術施行後、止血が確認できた後、早期に本薬の投与を開始する旨（「7.R.5.2 投与開始時期について」の項参照）、及び下肢血行再建術施行後の初期治療において DAPT が必要な場合のクロピドグレルの使用期間は必要最低限に留める旨を注意喚起する以外に、出血について追加の注意喚起を行う必要はないとする申請者の対応は妥当と判断する。本薬の出血リスクに関する注意喚起の詳細等については、専門協議の議論も踏まえてさらに検討したい。

7.R.3.2 出血以外のリスクについて

申請者は、出血以外の本薬の既知のリスクについて、以下のように説明した。既承認時に策定した本薬の医薬品リスク管理計画では、重要な特定されたリスクとして、出血並びに抗血小板薬及び NSAIDs との併用以外に、肝機能障害・黄疸、間質性肺疾患及び血小板減少が設定されている。これらのリスクについて、下記のとおり試験 17454 における発現状況に基づき確認した結果、既承認時の臨床試験での発現状況と大きく異なる事象は認められなかった。

肝機能障害関連の事象¹⁷⁾ について、試験 17454 における発現割合は、プラセボ群 0.1%未満 (1/3248 例) 及び本薬群 0.2% (5/3256 例) (以下、同順) であり、事象は肝酵素上昇 (0% (0 例)、0.1%未満 (3 例))、肝機能異常 (0% (0 例)、0.1%未満 (2 例))、肝損傷 (0.1%未満 (1 例)、0% (0 例)) であった。黄疸関連の事象¹⁸⁾ は、試験 17454 では認められなかった。

間質性肺疾患関連の事象¹⁹⁾ について、試験 17454 における発現割合は、プラセボ群 0.1% (3/3248 例) 及び本薬群 0.1%未満 (1/3256 例) であり、事象は間質性肺疾患 (0.1%未満 (2 例)、0.1%未満 (1 例))、急性間質性肺臓炎 (0.1%未満 (1 例)、0% (0 例)) であった。

血小板減少関連の事象²⁰⁾ について、試験 17454 における発現割合は、プラセボ群 0.1%未満 (1/3248 例) 及び本薬群 0.1%未満 (2/3256 例) であり、事象はいずれも血小板減少症であった。

試験 17454 では治験薬が投与された被験者に発現した非重篤な有害事象については、「治験薬投与中止に至った非重篤な有害事象」、「治験責任 (分担) 医師が特に懸念があると判断した非重篤な有害事象」に限定して収集されていたが、重篤な有害事象はすべて収集していること、収集していない事象は「非重篤で投与中止に至らず、治験責任 (分担) 医師によって懸念があると判断されていない事象」であることを踏まえると、試験 17454 の結果から新たな安全性の懸念は示されておらず、追加の注意喚起は不要と考える。

機構は、出血以外の本薬の既知のリスクについて、試験 17454 での発現状況を考慮すると、既承認時に認められたリスクを上回る傾向は示されておらず、現時点では、下肢血行再建術施行後の PAD 患者における血栓・塞栓形成の抑制に係る効能・効果を追加するにあたって、追加の注意喚起を行う必要はないとする申請者の対応は妥当と判断する。

7.R.4 本薬の投与対象及び効能・効果について

申請者は、本薬の投与対象及び効能・効果について、以下のように説明した。下肢血行再建術施行後 10 日以内の症候性 PAD 患者を対象とした試験 17454 において、本薬の有効性及び安全性が示された (「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)、本薬の有効性及び安全性は、下肢血行再建術の種類 (外科的血行再建術又は血管内血行再建術) 及び投与開始時期によらず期待できると考えた (「7.R.2.2 有効性に影響を与える因子について」、「7.R.3.1 出血のリスクについて」及び「7.R.5.2 投与開始時期について」の項参照)。

機構は、試験 17454 で投与対象とならなかった PAD の重症度が軽度の患者や出血リスクのある患者集団が本薬の投与対象となる可能性について説明するよう求めた。

申請者は、①及び②の患者集団について、それぞれ以下のように説明した。

① インデックス肢の無症候性 PAD、又は軽度跛行がみられるが、機能制限がみられない状態のいずれかに対して下肢血行再建術を受ける患者について

インデックス肢の無症候性 PAD、又は軽度跛行がみられるが、機能制限がみられない状態の患者は、国内外においていずれも下肢血行再建術の適応ではないとされていることから、試験 17454 の対象から

¹⁷⁾ MedDRA PT 「AST/ALT 比上昇」、「ALT 異常」、「AST 異常」、「肝酵素異常」、「肝酵素上昇」、「肝機能異常」、「肝機能検査異常」、「肝機能検査値上昇」、「肝損傷」及び「トランスアミナーゼ異常」に該当する事象

¹⁸⁾ MedDRA PT 「黄疸」、「肝細胞性黄疸」、「黄疸眼」及び「黄色皮膚」に該当する事象

¹⁹⁾ MedDRA PT 「間質性肺疾患」及び「急性間質性肺臓炎」に該当する事象

²⁰⁾ MedDRA PT 「免疫性血小板減少性紫斑病」、「血小板数減少」、「血小板クリット減少」及び「血小板減少症」に該当する事象

除外した。しかしながら、実臨床においては、機能制限がみられなくとも軽度跛行がみられる患者に対してリスク・ベネフィットを考慮して下肢血行再建術が施行される場合があり、下肢血行再建術の対象となった PAD の重症度によらず、下肢血行再建術の施行自体がプラーク破裂や内皮損傷を引き起こし、血栓性血管イベントの発現リスクを増加させることから、血栓性血管イベントの抑制のために本薬の投与が必要となる可能性がある。

試験 17454 では、PAD の重症度カテゴリー¹⁵⁾ 1 (軽度跛行) の被験者は組み入れられなかったが、カテゴリー2 以上の被験者において、PAD の重症度によらず有効性が認められた (「7.R.2.2 有効性に影響を与える因子について」の項参照)。また、PAD の重症度カテゴリー別の TIMI 分類¹⁰⁾ の大出血の発現状況は、表 25 のとおりであり、PAD の重症度による明らかな違いは認められなかったことから、軽度の間歇性跛行があり、下肢血行再建術が施行された患者での有効性及び安全性も予測可能であり、本薬の投与対象に含めることは可能と考える。

表 25 : PAD の重症度カテゴリー別の TIMI 分類の大出血の発現状況 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (3248 例)	本薬群 (3256 例)	ハザード比 [95%CI] ^a
2	1.2 (9/760)	1.7 (13/774)	1.49 [0.64, 3.49]
3	1.3 (23/1720)	2.0 (34/1728)	1.46 [0.86, 2.48]
4	2.0 (8/396)	2.5 (10/396)	1.32 [0.52, 3.35]
5 以上	1.1 (4/371)	1.4 (5/357)	1.52 [0.41, 5.71]

発現割合% (発現例数/解析対象例数)

a : 下肢血行再建術の術式及びクロピドグレルの使用の有無 (①外科的血管再建術、②血管内血行再建術でクロピドグレルの使用あり、③血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なし) で層別した Cox 比例ハザードモデル

② 脳卒中又は TIA の既往歴のある患者について

脳卒中又は TIA の既往歴のある患者は、出血リスクを有することから、試験 17454 の対象から除外した。しかしながら、試験 17454 において、治験薬の投与中に脳卒中又は TIA を発症しても、試験期間中に治験薬の投与が継続又は中断後に再開された被験者は、本薬群で 65 例、プラセボ群で 73 例認められた。当該被験者集団における脳卒中又は TIA の発症以降に発現した主要評価項目の構成要素及び TIMI 分類の大出血の発現状況は、それぞれ表 26 及び表 27 のとおりであった。全体集団と比較して脳卒中又は TIA の発症例で有効性が減弱する傾向は認められておらず、安全性についても大出血のリスクが上昇する傾向は認められていない。また、NVAF 患者を対象とした特定使用成績調査において、脳卒中又は TIA の既往を有する患者は 2549/10664 例認められた。重大な出血事象²¹⁾ の発現割合は、全症例で 2.8% (295/10664 例) であったのに対して、脳卒中又は TIA の既往を有する患者では 3.5% (89/2549 例) であり、著しく高くなる傾向は認められなかった。以上より、医師が個々の患者の状態について本薬投与の適否を慎重に検討した上であれば、脳卒中又は TIA の既往歴のある下肢血行再建術施行後の PAD 患者を本薬の投与対象とすることは可能と考える。

²¹⁾ ①2 g/dL 以上のヘモグロビン量の低下を伴う出血、②2 単位以上の輸血 (濃厚赤血球又は全血) が必要な出血、③重要な臓器における出血 (頭蓋内出血、髄腔内出血、眼内出血、心嚢内出血、関節内出血、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血、後腹膜出血等)、④死因となった出血のいずれかを伴う臨床的に明らかな出血

表 26：試験 17454 において治験薬投与中に脳卒中又は TIA を発症しても
治験薬の投与が継続又は中断後に再開された被験者における
脳卒中又は TIA 発症以降に発現した主要評価項目の構成要素の発現状況 (ITT)

	プラセボ群 (73 例)	本薬群 (65 例)
心筋梗塞	4.1 (3)	3.1 (2)
虚血性脳卒中	0 (0)	1.5 (1)
心血管死	17.8 (13)	7.7 (5)
急性肢虚血	1.4 (1)	6.2 (4)
血管系の原因による大切断	0 (0)	3.1 (2)

発現割合% (発現例数)

表 27：試験 17454 において治験薬投与中に脳卒中又は TIA を発症しても
治験薬の投与が継続又は中断後に再開された被験者における
脳卒中又は TIA 発症以降に発現した TIMI 分類の大出血の発現状況 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (73 例)	本薬群 (65 例)
大出血	4.1 (3)	1.5 (1)
CABG と関連のない出血	4.1 (3)	1.5 (1)
致死性出血	1.4 (1)	0 (0)
頭蓋内出血	4.1 (3)	0 (0)
臨床的に明らかな出血の徴候	0 (0)	1.5 (1)
CABG と関連のある出血	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)

機構は、以下のように考える。本申請における本薬の有効性及び安全性は、症候性 PAD に対して下肢血行再建術が施行され、成功した患者を対象とした試験 17454 において示された。本薬の臨床試験の投与対象及び認められた有効性の結果を踏まえると、本薬の適応症を PAD 患者のうち下肢血行再建術施行後の患者とし、効能・効果を「下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制」とすることは妥当と判断する。

本薬の投与対象について、「7.R.2 有効性について」の項の検討結果から、本薬の有効性及び安全性は PAD の重症度や下肢血行再建術の術式によらず期待できると判断する。試験 17454 で投与対象とならなかった PAD の重症度が軽度であるにもかかわらず下肢血行再建術が施行された PAD 患者 (①) への投与について、本薬の有効性及び安全性は臨床試験に組み入れられた範囲では PAD の重症度によらず示されたこと、PAD の重症度が軽度であっても下肢血行再建術施行後には MACE や MALE の発現リスクが懸念されることから、本薬のベネフィット・リスクバランスを考慮して投与の可否を慎重に判断することが適切と判断する。出血リスクの懸念から試験 17454 で除外された脳卒中又は TIA の既往を有する患者 (②) における投与に関しては、試験 17454 の試験期間中に脳卒中又は TIA を発症した症例での検討であるものの、有効性に関しては全体集団と比べて減弱する傾向はなく、安全性に関しても出血リスクの増加といった懸念事項は示唆されなかったことから、既承認効能・効果と同様に禁忌とはせず、出血の有無を確認しつつ投与の可否を十分に検討した上で使用することは許容可能と判断する。

以上を踏まえて、申請時効能・効果及び投与対象に関連した申請者の注意喚起の方針は妥当と判断するが、本薬の適切な投与対象及び効能・効果等の記載の詳細については、専門協議の議論も踏まえてさらに検討したい。

7.R.5 用法・用量について

7.R.5.1 用法・用量の妥当性について

申請者は、申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明した。試験 17454 における検討用法・用量は、PAD と同じくアテローム動脈硬化性疾患である ACS 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（試験 11898）及び国際共同第Ⅲ相試験（試験 13194）の成績に基づいて選択した。試験 11898 及び試験 13194 では、ASA 単剤療法（患者層 1）及び DAPT（患者層 2）に本薬を上乗せ投与したときの有効性及び安全性を検討し、加えて試験 11898 では、1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与の用法の比較も行った。試験 11898 において、臨床的に意味のある出血の発現割合について、1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与の間に明らかな差は認められず、いずれの患者層においても本薬の用量依存的に出血リスクが増大した。一方、主要評価項目とされた心血管イベントについて、本薬の 1 日用量として 5 及び 10 mg から発現抑制傾向が認められ、患者層併合におけるプラセボに対する本薬のハザード比 [95%CI] は 2.5 及び 5 mg を 1 日 2 回投与でそれぞれ 0.61 [0.3, 1.22] 及び 0.71 [0.46, 1.11]、5 及び 10 mg を 1 日 1 回投与でそれぞれ 1.00 [0.56, 1.78] 及び 0.80 [0.52, 1.21] であったことから、1 日 1 回投与より 1 日 2 回投与で良好な成績が得られた（「7.1.1 海外第Ⅱ相試験」の項参照）。試験 11898 の成績を踏まえ、試験 13194 における検討用法・用量として、本薬 2.5 及び 5 mg の 1 日 2 回投与を選択した。その結果、主要評価項目とされた心血管イベントについて、患者層併合においてプラセボ群に対する本薬 2.5 mg 群及び 5 mg 群の優越性が示され、患者層 1 における発現割合はプラセボ群（10.2%）と比較して本薬 2.5 mg 群（7.7%）及び 5 mg 群（6.9%）で低かった。TIMI 分類³⁾ の大出血の発現割合について、患者層併合においてプラセボ群（0.4%）と比較して本薬 2.5 mg 群（1.3%）及び 5 mg 群（1.6%）で高く、患者層 1 においては 2.5 mg 群（0.6%）と比較して 5 mg 群（1.2%）で高かった（「7.2.2 国際共同第Ⅲ相試験②」の項参照）。以上の成績より、ACS 患者における本薬の推奨用法・用量は 2.5 mg の 1 日 2 回投与であると判断した。ACS と PAD の病態は類似していることから、下肢血行再建術後の PAD 患者における血栓性血管イベントの抑制に対しても ACS における推奨用法・用量が有効であると推定し、試験 17454 における検討用法・用量として選択した。また、日本人 NVAf 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験及び外国人 ACS 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験のデータを用いて構築した PPK モデルに基づくシミュレーションにより、外国人と比較して日本人でわずかに高い曝露量が想定されたものの、PD の差は臨床的に問題となる差ではないことが示唆されたと判断し（「6.R.1 PAD 患者における PK 及び PD の国内外差について」の項参照）、日本人が試験 17454 に参加するにあたり、外国人と同一の用法・用量を設定することは可能と考えた。

試験 17454 において、本薬の有効性及び良好な安全性が示されたことから、当該試験の規定に準じた用法・用量の設定が妥当と考えた。また、本薬は ASA に追加して用いる位置付けであること、下肢血行再建術施行後の初期治療として ASA とクロピドグレルの DAPT が必要とされる場合は、試験 17454 の規定と同様、医師が本薬と DAPT の併用の必要性を慎重に判断した上で、DAPT の期間を最小限とすることが適切と考えることから、用法・用量に関連する注意において、以下の注意喚起を記載することとした。

- アスピリン（81～100 mg/日）と併用すること
- 下肢血行再建術施行後の初期治療において抗血小板剤 2 剤併用療法が必要な場合は、アスピリンとクロピドグレルを使用すること。クロピドグレルの使用は短期間にとどめ、長期にわたる抗血小板剤 2 剤併用療法を避けること

機構は、以下のように考える。試験 17454 の検討用法・用量は、ACS 患者を対象とした本薬の臨床試験成績を基にした推定から設定されたものであるが、試験 17454 で認められた有効性及び安全性を踏まえ、下肢血行再建術施行後の PAD 患者に対する用法・用量を本薬 2.5 mg の 1 日 2 回投与とすることは妥当と判断する。また、試験 17454 の規定に従い、用法・用量に関連する注意に、ASA と併用する旨を記載する申請者の方針、DAPT との併用が必要な場合は、ASA とクロピドグレルの DAPT とし、DAPT との併用における出血リスクを踏まえ、ASA 及びクロピドグレルとの併用期間は必要最低限に留める旨記載することは妥当と判断する。ただし、ASA との併用については、本薬の投与期間中に有害事象の発現等の理由により、一時的に併用されない状況も想定されることから、試験 17454 の規定と同様に患者の状態に応じて本薬又は ASA のいずれかの中断等を考慮する旨も注意喚起する必要があると判断する。

7.R.5.2 投与開始時期について

申請者は、本薬の投与開始時期について、以下のように説明した。下肢血行再建術によるプラーク破裂及び内皮損傷は、術後早期の MALE のリスクを大幅に増加させ、それに伴い MACE のリスクも増加させることから (Circ Cardiovasc Interv 2020; 13: e009584, J Am Coll Cardiol 2020; 75: 498-508)、本薬の投与は、下肢血行再建術が成功し、止血を確認後、可能な限り速やかに開始することが重要であると考え、試験 17454 における治験薬の投与開始時期は「下肢血行再建術施行後 10 日を超えない」と規定した。結果として、試験 17454 における下肢血行再建術施行から本薬投与開始までの期間の平均値±標準偏差は 5.2±2.9 日、中央値 (範囲) は 5.0 (1~39) 日であった。

試験 17454 における下肢血行再建術施行から治験薬投与開始までの期間別 (5 日以内、5 日超 10 日以内、10 日超) の主要評価項目及びその構成要素、並びに TIMI 分類¹⁰⁾ の大出血の発現状況は、表 28 のとおりであった。血栓性血管イベントについて、プラセボ群での発現割合は治験薬投与開始までの期間が長くなるに従って高くなる傾向が認められ、プラセボ群に対する本薬群のハザード比の点推定値は、5 日以内及び 5 日超 10 日以内の部分集団では 1 未満であったものの、10 日超の部分集団では 1 を超えていた。特に血栓性血管イベントの構成要素のうち、急性肢虚血及び血管系の原因による大切断については 10 日超の部分集団でプラセボ群に対する本薬群のハザード比の点推定値が 2 を超えたものの、当該部分集団の被験者数及びイベント発現例数は 5 日以内及び 5 日超 10 日以内の部分集団と比べて極めて少数であることから、解釈に限界がある。また、MACE におけるプラセボ群に対する本薬群のハザード比の点推定値については、5 日以内及び 5 日超 10 日以内と 10 日超の部分集団の間で特定の傾向は示唆されていないと考える。TIMI 分類の大出血の発現状況については、5 日以内及び 5 日超 10 日以内と 10 日超の部分集団の間で明らかな違いは認められなかった。

したがって、下肢血行再建術施行後に止血が確認できた時点で可能な限り速やかに投与開始することが重要である一方、本薬投与開始までの期間が下肢血行再建術施行から 10 日を超えた場合でも、本薬の一定の有効性は期待でき、安全性は許容可能と考えたことから、用法・用量に関連する注意においては、本剤の投与は下肢血行再建術が成功し、止血が確認できた後、早期に開始する旨を記載し、具体的な投与開始までの日数等は記載する必要はないと判断した。

表 28：試験 17454 における下肢血行再建術施行から治験薬投与開始までの期間別の有効性イベント（ITT）及び TIMI 分類の大出血（安全性解析対象集団）の発現状況

	下肢血行再建術施行からの期間	プラセボ群 (3278 例)	本薬群 (3286 例)	ハザード比 [95%CI] ^b
血栓性血管イベント ^a	5 日以内	16.8 (300/1786)	13.2 (241/1825)	0.77 [0.65, 0.92]
	5 日超 10 日以内	19.0 (258/1359)	17.8 (238/1335)	0.92 [0.77, 1.10]
	10 日超	22.3 (23/103)	26.0 (25/96)	1.26 [0.71, 2.22]
心筋梗塞	5 日以内	4.2 (75/1786)	3.6 (66/1825)	0.86 [0.62, 1.20]
	5 日超 10 日以内	4.9 (66/1359)	4.5 (60/1335)	0.92 [0.65, 1.31]
	10 日超	6.8 (7/103)	2.1 (2/96)	0.31 [0.06, 1.47]
虚血性脳卒中	5 日以内	2.5 (45/1786)	1.6 (29/1825)	0.64 [0.40, 1.02]
	5 日超 10 日以内	2.4 (32/1359)	3.0 (40/1335)	1.27 [0.80, 2.03]
	10 日超	4.9 (5/103)	2.1 (2/96)	0.37 [0.07, 1.91]
心血管死	5 日以内	4.5 (81/1786)	5.9 (107/1825)	1.32 [0.99, 1.76]
	5 日超 10 日以内	6.1 (83/1359)	6.1 (81/1335)	0.99 [0.73, 1.34]
	10 日超	7.8 (8/103)	8.3 (8/96)	1.09 [0.41, 2.90]
急性肢虚血	5 日以内	7.2 (129/1786)	4.2 (77/1825)	0.58 [0.44, 0.77]
	5 日超 10 日以内	6.8 (92/1359)	4.9 (66/1335)	0.71 [0.52, 0.97]
	10 日超	4.9 (5/103)	11.5 (11/96)	2.58 [0.90, 7.45]
血管系の原因による大切断	5 日以内	2.4 (42/1786)	1.9 (34/1825)	0.81 [0.51, 1.27]
	5 日超 10 日以内	4.9 (67/1359)	4.3 (58/1335)	0.87 [0.61, 1.23]
	10 日超	4.9 (5/103)	11.5 (11/96)	2.55 [0.89, 7.34]
	下肢血行再建術施行からの期間	プラセボ群 (3248 例)	本薬群 (3256 例)	ハザード比 [95%CI] ^c
TIMI 分類の大出血	5 日以内	1.2 (22/1786)	1.6 (30/1825)	1.35 [0.78, 2.34]
	5 日超 10 日以内	1.5 (20/1359)	2.2 (30/1335)	1.57 [0.89, 2.76]
	10 日超	1.9 (2/103)	2.1 (2/96)	1.10 [0.15, 7.98]

発現割合%（発現例数/解析対象例数）

a：心筋梗塞、虚血性脳卒中、心血管死、急性肢虚血又は血管系の原因による大切断の複合エンドポイント

b：下肢血行再建術の術式及びクロピドグレルの使用の有無（①外科的血行再建術、②血管内血行再建術でクロピドグレルの使用あり、③血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なし）で層別した Cox 比例ハザードモデル

機構は、以下のように考える。MALE の発現リスクは下肢血行再建術施行後早期に特に高いことを踏まえると、試験 17454 の規定に従い、下肢血行再建術が成功し、止血を確認後、可能な限り早期に本薬の投与を開始する必要がある。試験 17454 の結果からは、下肢血行再建術施行後より早期に本薬の投与を開始した方が血栓性血管イベントの発現抑制効果が期待できる可能性が示唆されている。10 日超の集団での血栓性血管イベントの発現抑制効果について、イベント数が限られており結果の解釈に限界があるものの、血栓性血管イベントでは本薬群のプラセボ群に対するハザード比が 1 を下回らなかった一方で、心筋梗塞及び虚血性脳卒中については 1 を下回り、5 日以内及び 5 日超 10 日以内の部分集団の結果からも、投与開始時期と MACE の発現状況に一貫した傾向は示されなかった。また、試験 17454 において下肢血行再建術施行から本薬投与開始までの期間を「10 日以内」と規定した明確な根拠はなく、術後に止血が確認でき、本薬による抗凝固療法が可能と判断されるタイミングは患者によって異なる想定されることも踏まえると、下肢血行再建術施行から 10 日を超えたことのみをもって本薬の投与対象から除外することは妥当ではないと判断する。以上より、試験 17454 では下肢血行再建術施行から治験薬投与開始までの期間が 10 日以内と規定されていたこと、及び下肢血行再建術施行から治験薬投与開始までの期間別の血栓性血管イベントの発現状況を添付文書及び医療従事者向け資料を用いて情報提供した上で、用法・用量に関連する注意の項で下肢血行再建術を実施して止血が確認できたら、可能な限り早期に投与を開始する旨を注意喚起することが適切であると判断する。

7.R.5.3 NVAF 又は VTE を合併した場合の用法・用量について

機構は、本申請における推奨用法・用量が既承認効能・効果（NVAF 又は VTE）に対する用法・用量と異なることを踏まえ、NVAF 又は VTE に対し本薬が投与されている患者が PAD を合併し、かつ下肢血行再建術を受けた場合、及び下肢血行再建術施行後の PAD に対し本薬が投与されている患者が NVAF 又は VTE を合併した場合の本薬の投与方法（本薬の用法・用量、ASA の併用の有無）の使い分け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。下肢血行再建術施行後の PAD に対する本薬の用量は、NVAF 及び VTE に対する承認用量より低く、これらの疾患に対する十分な有効性が発揮されない可能性があることを踏まえると、基本的には上記のいずれの場合においても、NVAF 又は VTE に対する承認用法・用量で本薬を投与すべきと考える。

ただし、VTE の危険因子が可逆的であり、VTE の治療及び再発抑制の目的での本薬の継続投与が必要なくなったと判断される場合等においては、下肢血行再建術施行後の PAD 患者に対する推奨用法・用量に変更すべきと考える。ASA の併用の有無については、NVAF 又は VTE 適応の用法・用量で投与する場合には、現行の添付文書の「併用注意」の項で注意喚起しているとおおり、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に本薬との併用を判断すべきと考える。以上より、PAD と NVAF 又は VTE の合併のパターン毎の本薬の投与方法の使い分けは、表 29 のとおりとすることが適切であると考えられる。

表 29：PAD と NVAF 又は VTE の合併のパターン毎の本薬の投与方法の使い分け

		本薬の用法・用量	ASA 併用
NVAF で本薬投与中の PAD 患者が下肢血行再建術を受けた場合		15 mg 1 日 1 回 (CL _{cr} 15～49 mL/min : 10 mg 1 日 1 回)	治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断
VTE で本薬投与中の PAD 患者が下肢血行再建術を受けた場合	VTE の治療又は再発抑制のための抗凝固療法が必要と判断される期間中	15 mg 1 日 1 回	治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断
	VTE の治療又は再発抑制のための抗凝固療法が必要と判断される期間終了後	2.5 mg 1 日 2 回	81～100 mg/日で併用
下肢血行再建術施行後の PAD 患者が NVAF を合併した場合		15 mg 1 日 1 回 (CL _{cr} 15～49 mL/min : 10 mg 1 日 1 回)	治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断
下肢血行再建術施行後の PAD 患者が VTE を合併した場合	VTE 発症後の初期治療 3 週間	15 mg 1 日 2 回	治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断
	VTE の治療又は再発抑制のための抗凝固療法が必要と判断される期間中	15 mg 1 日 1 回	治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断
	VTE の治療又は再発抑制のための抗凝固療法が必要と判断される期間終了後	2.5 mg 1 日 2 回	81～100 mg/日で併用

機構は、以下のように考える。PAD 患者において NVAF 及び VTE はいずれも合併する可能性のある疾患であり、本申請における推奨用法・用量と既承認の効能・効果での本薬の推奨用法・用量が大きく異なることから、これらの疾患を合併する患者に本薬を使用する場合は用法・用量の選択を適切に行う必要がある。既承認効能・効果に関する疾患と PAD が合併した場合、各疾患に対し十分な抗凝固作用を示すことが優先されるとの観点から、PAD に対する推奨用法・用量よりも高用量である既承認効能・効果に対する承認用法・用量が選択されるべきである一方、合併症の病態等が変化して既承認効能・効果での本薬投与の必要なくなった場合は、下肢血行再建術施行後の PAD に対する推奨用法・用量が選択されるとの申請者の説明は妥当と判断する。NVAF 又は VTE と PAD が合併した患者での本薬の投与方法等に関する表 29 の使い分けは医療従事者向け資材等で情報提供することが妥当と判断する。

7.R.5.4 本薬の投与を忘れた場合の対応について

申請者は、添付文書（案）において、本薬の投与を忘れた場合の対応として、試験 17454 における規定及び既承認効能・効果での対応と異なる規定を記載した理由について、以下のように説明した。添付文書（案）の重要な基本的注意の項における投与を忘れた場合の対応に関する注意喚起は、臨床試験の規定だけでなく、対象疾患に対する抗血栓療法の必要性、1 日の投与回数（次回投与までの待機時間）、併用薬（抗血小板薬）の存在、及び出血リスクを考慮して設定した。試験 17454 では、治験薬の投与を忘れたことに気付いた時点で、投与すべき時刻から 6 時間以内であれば直ちに投与し、6 時間を過ぎている場合は投与せずに次の投与時刻に再開する規定としていた。下肢血行再建術施行後の PAD 患者に対しては、本薬の投与対象の全例で ASA が併用され、一部の患者では下肢血行再建術施行後、一定期間クロピドグレルも併用される。ASA 及びクロピドグレルは、いずれも薬理作用が定常化した状態であれば、一定期間にわたり薬効の持続が期待される。また、下肢血行再建術施行後の PAD 患者に対する用法は 1 日 2 回投与であり、1 日 1 回投与の既承認用法・用量と比べて、1 日あたりの投与回数の観点から、1 回投与を忘れたことが抗血栓効果にもたらす影響は相対的に小さいと考える。さらに、ACS 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（試験 13194）において、TIMI 分類³⁾の大出血の発現割合は、患者層によらず本薬 5 mg 群で 2.5 mg 群より高かったことから（「7.2.2 国際共同第Ⅲ相試験②」の項参照）、一時的な処置であっても、倍量に近い用量を投与したときの曝露量に相当する状況を生じさせることは避けることが望ましいと考える。ACS 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（試験 11898）、下肢整形外科大手術施行患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（試験 10944、試験 11527、試験 10945）、急性症候性 DVT 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（試験 11223）、及び NVAf 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（試験 11630）のデータを用いて構築した PPK モデル並びに試験 17454 の日本人 PAD 患者の被験者背景を用いて、本薬の投与を忘れた場合の PK パラメータを推定した。忘れた分を投与せずに次の投与予定時刻に 1 回分投与した場合、及び投与予定時刻に投与した場合の PK パラメータの推定値は表 30 のとおりであり、投与を忘れた当日（day1）の $C_{trough, day1}$ 及び AUC_{day1} は、投与予定時刻に投与した場合と比較して、中央値でそれぞれ 74% 及び 46% 低い値であったが、5～95 パーセンタイル値は広く重なっていた。また、投与を忘れた翌日（day2）の $C_{trough, day2}$ 及び AUC_{day2} は、投与予定時刻に投与した場合と比較して、中央値でそれぞれ 19% 及び 4% 低い値であり、大きな差はなかった。

表 30：投与を忘れた分を投与しなかった場合、及び投与予定時刻に投与した場合の PK パラメータの推定値

	忘れた分を投与しなかった場合	投与予定時刻に投与した場合
$C_{max, day1}$ (µg/L)	38.3 [21.5, 66.4]	49.0 [26.9, 88.8]
$C_{trough, day1}$ (µg/L)	5.15 [0.700, 21.7]	19.7 [6.37, 49.2]
AUC_{day1} (µg·h/L)	453 [215, 1000]	836 [421, 1670]
$C_{max, day2}$ (µg/L)	48.1 [26.7, 84.8]	49.0 [26.9, 88.8]
$C_{trough, day2}$ (µg/L)	15.9 [5.72, 37.2]	19.7 [6.37, 49.2]
AUC_{day2} (µg·h/L)	804 [415, 1540]	836 [421, 1670]

中央値 [5 パーセンタイル値, 95 パーセンタイル値]

以上のことから、下肢血行再建術施行後の PAD 患者が血栓性血管イベントの発現抑制のために本薬 2.5 mg を 1 日 2 回投与する場合、投与を忘れたときの対応として、最終投与から投与を忘れたことに気付いた時点によらず、忘れた分は投与せずに次の投与予定時刻に再開すると設定したとしても、血栓性血管イベントの発現リスクが著しく高まることはなく、過度な出血リスクを避けることができる適切な対応と考える。

機構は、以下のように考える。提示された PPK モデルに基づくシミュレーションより、投与を忘れた翌日における PK パラメータの推定値は、投与を忘れた分を遅れて投与せずに次の投与予定時刻から再開した場合と投与予定時刻どおり投与した場合で大きな差はなかったことから、本薬の投与を忘れたことが本薬の曝露量に及ぼす影響は限定的なものと推察される。投与を忘れたことに気付いた時点で投与した場合、次回の規定の服用までの時間が短くなることで本薬の曝露量が一時的に高くなる懸念があるとの申請者の説明も踏まえると、本薬の投与を忘れた場合の対応として、忘れた分は投与せず、次の服用予定時刻に投与を再開するよう注意喚起をすとの申請者の対応は妥当であると判断するが、当該注意喚起は既承認効能・効果と異なることから、医療従事者向け資材及び患者向け資材でも適切に情報提供することが適切と考える。

以上「7.R.5.1 用法・用量の妥当性について」～「7.R.5.4 本薬の投与を忘れた場合の対応について」の項及び「7.R.3.1 出血のリスクについて」の項の検討結果より、用法・用量、用法・用量に関連する注意及び重要な基本的注意については、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] (抜粋)

通常、成人にはリバーロキサバンとして 2.5 mg を 1 日 2 回経口投与する。

[用法・用量に関連する注意] (抜粋)

- アスピリン (81～100 mg/日) と併用すること。なお、患者の状態に応じて本剤又はアスピリンの中断等を考慮すること。
- 下肢血行再建術施行後の初期治療において抗血小板剤 2 剤併用療法が必要な場合は、アスピリンとクロピドグレルを使用すること。クロピドグレルの使用期間は必要最低限にとどめること。
- 本剤の投与は下肢血行再建術が成功し、止血が確認できた後、早期に開始すること。

[重要な基本的注意] (抜粋)

- 服用を忘れた場合は、忘れた分は服用せず、次の服用時刻に再開するよう指導すること。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。PAD に対する本薬の使用方法は、既承認効能・効果と異なり、抗血小板薬の ASA を長期間併用投与することから、使用実態下での本薬投与時の出血の発現状況等の確認を目的とした製造販売後データベース調査を実施することを計画している。

なお、出血以外の安全性検討事項である肝機能障害・黄疸、間質性肺炎、血小板減少、CYP3A4 阻害薬との併用、CYP3A4 誘導薬との併用、長期投与における安全性、本剤投与前に他の経口抗凝固薬投与を受けていた患者における安全性について、PAD 患者においても既承認効能・効果と同様のリスクが想定されることから、通常の医薬品安全性監視活動で安全性情報を収集・評価する。

機構は、以下のように考える。日本人において、本薬と ASA を長期間併用投与したとき安全性情報は限られていることから、製造販売後調査では、提示された内容に加え、患者背景 (体重、腎機能等)、

併用薬（抗血小板薬、非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤、CYP3A4 阻害剤）等の情報を収集した上でこのような患者背景を有する場合の出血の発現状況も評価する必要があると考える。

製造販売後調査の詳細については、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成 24 年 4 月 11 日付け 薬食安発 0411 第 1 号、薬食審査発 0411 第 2 号）に基づき、安全性検討事項の特定及びリスク分類の妥当性、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の妥当性も含め、専門協議で議論した上で最終的に判断したい。

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、本品目の下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の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 FXa を阻害する抗凝固薬であり、下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患における新たな治療選択肢として臨床現場に提供する意義があると考えられる。また機構は、有効性、効能・効果及び投与対象、用法・用量、添付文書における注意喚起の内容、製造販売後の検討事項等については、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4年5月16日

申請品目

[販売名] イグザレルト錠 2.5 mg
[一般名] リバーロキサバン
[申請者] バイエル薬品株式会社
[申請年月日] 令和3年8月30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。

1.1 臨床的位置付けについて

試験 17454 の成績から、本剤は、下肢血行再建術施行後の PAD 患者に ASA と併用投与する抗凝固薬として、新たな治療選択肢との位置付けで臨床現場に提供する意義はあるとした機構の判断等、審査報告 (1) 「7.R.1 臨床的位置付けについて」の項に示した機構の判断は、専門委員に支持された。

1.2 有効性について

専門委員より、試験 17454 において、主要評価項目とされた血栓性血管イベントの発現抑制効果が示されたことに加えて、特に血管系の原因による大切断等の MALE の発現状況から下肢予後の改善が示された意義は大きく、本剤の有効性は示されているとの意見が出された。また、心血管死の発現割合がプラセボ群と比較して本薬群で高かった原因に関して、以下の点からも検討する必要があるとの意見が出された。

- Off-treatment 期間における心血管死の発現状況に下肢血行再建術の術式別で違いが認められる場合、下肢血行再建術の術式別の治験薬投与中止後 30 日以内に使用された抗血栓薬の内訳
- 下肢血行再建術の術式別かつ下肢血行再建術施行から治験薬投与開始までの期間別 (5 日以内、5 日超 10 日以内、10 日超) の心血管死の発現状況

機構は、以下のように説明した。Off-treatment 期間における下肢血行再建術の術式別の心血管死の発現状況は表 31 のとおりであり、血管内血行再建術が施行された部分集団では、全体集団と同様に心血管死の発現割合がプラセボ群と比較して本薬群で高い傾向であり、外科的血行再建術が施行された部分集団ではこのような傾向が認められなかったことを踏まえると、血管内血行再建術が施行された部分集団の結果が全体集団の結果に影響した可能性がある。血管内血行再建術が施行された部分集団で off-

treatment 期間の心血管死の発現割合がプラセボ群と比較して本薬群で高い傾向であった要因を探索するため、下肢血行再建術の術式別での治験薬投与中止後 30 日以内に使用された抗血栓薬の内訳を検討した結果は表 32 のとおりであり、下肢血行再建術の術式別の部分集団間、及び血管内血行再建術が施行された集団におけるプラセボ群と本薬群の群間で抗血栓薬全体及び種類別の使用割合に大きな違いは認められなかった。

表 31：Off-treatment 期間における下肢血行再建術の術式別の心血管死の発現状況
(安全性解析対象集団)

	プラセボ群	本薬群
外科的血行再建術	1.9 (22/1136)	1.9 (21/1121)
血管内血行再建術 (クロビドグレルの使用あり)	1.8 (28/1521)	2.6 (40/1530)
血管内血行再建術 (クロビドグレルの使用なし)	2.4 (14/591)	4.1 (25/605)

発現割合% (発現例数/解析対象例数)

表 32：下肢血行再建術の術式別の治験薬投与中止後 30 日以内に使用された抗血栓療法
(安全性解析対象集団)

WHO standardized drug group	外科的血行再建術		血管内血行再建術 (クロビドグレルの使用あり)		血管内血行再建術 (クロビドグレルの使用なし)	
	プラセボ群 (315 例)	本薬群 (341 例)	プラセボ群 (521 例)	本薬群 (519 例)	プラセボ群 (175 例)	本薬群 (220 例)
抗血栓薬 (試験用 ASA を含む) 又はヘパリン	53.0 (167)	54.5 (186)	63.9 (333)	60.9 (316)	57.7 (101)	56.4 (124)
直接 FXa 阻害薬	6.7 (21)	5.6 (19)	9.2 (48)	6.4 (33)	9.7 (17)	7.3 (16)
直接トロンビン阻害薬	1.0 (3)	0.9 (3)	0.8 (4)	0.8 (4)	0.6 (1)	2.3 (5)
低分子量ヘパリン又はヘパリン類似物質	12.1 (38)	10.6 (36)	8.4 (44)	4.8 (25)	6.3 (11)	4.5 (10)
その他の抗血栓薬	0.6 (2)	0.3 (1)	0.2 (1)	0.4 (2)	0 (0)	0 (0)
その他のヘパリン	2.2 (7)	3.5 (12)	2.5 (13)	1.5 (8)	4.6 (8)	3.2 (7)
抗血小板薬 (ヘパリンを除く)	45.4 (143)	46.6 (159)	58.0 (302)	56.3 (292)	51.4 (90)	49.5 (109)
血栓溶解薬	1.3 (4)	1.5 (5)	1.0 (5)	0 (0)	1.7 (3)	0 (0)
VKA	7.0 (22)	5.3 (18)	2.7 (14)	2.3 (12)	5.7 (10)	1.4 (3)

割合% (例数)

また、下肢血行再建術の術式別での下肢血行再建術施行から治験薬投与開始までの期間別の心血管死の発現状況は表 33 のとおりであり、術式で層別した上での部分集団解析となるため、結果の解釈には注意が必要であるが、血管内血行再建術が施行された集団において、下肢血行再建術施行から治験薬投与開始までの期間が 5 日以内及び 5 日超 10 日以内の場合では、本薬が心血管死の発現を抑制する傾向は認められなかった。しかしながら、下肢血行再建術の術式別での下肢血行再建術施行から治験薬投与開始までの期間別の心血管死の発現時期は表 34 のとおりであり、下肢血行再建術施行から治験薬投与開始までの期間と無作為割付けから心血管死発現までの日数に特別な関係は認められず、他に血管内血行再建術が施行された集団において、心血管死の発現割合がプラセボ群と比較して本薬群で高くなる要因は特定されなかった。また、審査報告 (1) 「7.R.2.2 有効性に影響を与える因子について」の項に示したとおり、血管内血行再建術が施行された部分集団においても、主要評価項目、急性肢虚血や血管系の原因による大切断の MALE、及び心筋梗塞の発現が本薬投与により抑制される傾向が示され、日本人でも同様の結果が得られていることを踏まえると、試験 17454 の成績は血管内血行再建術施行後の PAD における本薬の有効性を否定するような結果ではないと判断する。

表 33：下肢血行再建術の術式別かつ下肢血行再建術施行から治験薬投与開始までの期間別の
心血管死の発現状況（ITT）

下肢血行再建術施行 からの期間	外科的血行再建術			血管内血行再建術 (クロピドグレルの使用あり)			血管内血行再建術 (クロピドグレルの使用なし)		
	プラセボ群 (1138 例)	本薬群 (1133 例)	ハザード比 [95%CI] ^a	プラセボ群 (1541 例)	本薬群 (1539 例)	ハザード比 [95%CI] ^a	プラセボ群 (599 例)	本薬群 (614 例)	ハザード比 [95%CI] ^a
5 日以内	7.8 (38/488)	6.3 (30/480)	0.79 [0.49, 1.28]	2.8 (27/952)	5.1 (50/985)	1.84 [1.15, 2.93]	4.6 (16/346)	7.5 (27/360)	1.67 [0.90, 3.10]
5 日超 10 日以内	7.3 (44/599)	4.4 (26/594)	0.58 [0.36, 0.95]	4.7 (25/528)	6.5 (33/511)	1.35 [0.80, 2.27]	6.0 (14/232)	9.6 (22/230)	1.64 [0.84, 3.21]
10 日超	2.0 (1/49)	8.5 (4/47)	4.36 [0.49, 38.98]	12.2 (5/41)	8.8 (3/34)	0.70 [0.17, 2.94]	15.4 (2/13)	6.7 (1/15)	0.44 [0.04, 4.88]

発現割合%（発現例数/解析対象例数）

a：Cox 比例ハザードモデル

表 34：下肢血行再建術の術式別かつ下肢血行再建術施行から治験薬投与開始までの期間別の
無作為割付けから心血管死発現までの日数（ITT）

下肢血行再建術施行 からの期間	外科的血行再建術		血管内血行再建術 (クロピドグレルの使用あり)		血管内血行再建術 (クロピドグレルの使用なし)	
	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群
5 日以内	453.5 [340.0, 731.0]	488.5 [292.0, 725.0]	480.0 [239.0, 757.0]	615.0 [335.0, 806.0]	626.5 [289.0, 899.0]	540.0 [269.0, 910.0]
5 日超 10 日以内	327.5 [144.5, 679.0]	541.5 [117.0, 727.0]	524.0 [215.0, 655.0]	438.0 [297.0, 643.0]	568.0 [288.0, 794.0]	459.5 [240.0, 804.0]
10 日超	467.0 ^a	321.0 [25.0, 673.5]	352.0 [293.0, 722.0]	579.0 [331.0, 1067.0]	513.0 [260.0, 766.0]	362.0 ^a

中央値 [第一四分位数, 第三四分位数]

a：1 例の個別値

以上より、新たに本剤の投与対象から除外するまでの対応を要する集団はないが、これらの検討結果は医療従事者向け資材等を用いて適切に情報提供した上で、製造販売後調査において本剤投与後の心血管死の発現状況を改めて確認して必要な対応をとる旨説明し、機構の判断は、最終的に専門委員に支持された。

審査報告 (1) 「7.R.2.3 試験 17454 における日本人集団の有効性について」の項に示したとおり、試験 17454 の主要な成績において、日本人集団では全体集団と一貫した成績が得られており、全体集団で認められた有効性が日本人下肢血行再建術施行後の PAD 患者においても期待できるとした機構の判断は、専門委員に支持された。

1.3 安全性について

専門委員より、ASA に本薬を追加することによる TIMI 分類²²⁾に基づく出血リスクの評価においては、大出血だけでなく、小出血も含めて検討する必要があるとの意見が出された。機構は、試験 17454 における小出血を含む出血性イベントの発現状況は表 35 のとおりであり、ASA 単独投与と比較して本薬を

²²⁾ 小出血：3 g/dL 以上 5 g/dL 未満のヘモグロビン量の低下を伴う、臨床的に明らかな出血（画像診断により確認された出血を含む）の徴候（ヘモグロビンの情報がない場合、ヘマトクリット値の絶対値での 9%以上 15%未満の低下）、臨床的に注意が必要な出血：内科治療、外科治療又は臨床検査が必要な出血で、大出血及び小出血の判定基準に該当しない出血事象、微出血：大出血、小出血、及び臨床的に注意が必要な出血の判定基準のいずれにも該当しない 3 g/dL 未満のヘモグロビン量の低下を伴う、臨床的に明らかな出血（画像診断により確認された出血を含む）の徴候（ヘモグロビンの情報がない場合、ヘマトクリット値の絶対値での 9%未満の低下）

追加することで、小出血の発現割合は高くなったが、有害事象としての出血の発現状況は既承認効能・効果での心血管イベント抑制効果を検証した臨床試験における出血性有害事象と比較して高い傾向はなく、小出血も含めてリスクを評価しても、ベネフィット・リスクバランスの結論は審査報告(1)から変わらないものと考えている旨説明し、機構の判断は、専門委員に支持された。

表 35：試験 17454 における出血性イベントの発現状況（安全性解析対象集団）

全体集団	プラセボ群 (3248 例)	本薬群 (3256 例)	ハザード比 [95%CI] ^b
大出血	1.4 (44)	1.9 (62)	1.43 [0.97, 2.10]
CABG と関連のない出血	1.3 (43)	1.9 (62)	1.46 [0.99, 2.16]
致死性出血	0.2 (6)	0.2 (6)	1.02 [0.33, 3.15]
頭蓋内出血	0.5 (17)	0.4 (13)	0.78 [0.38, 1.61]
臨床的に明らかな出血の徴候	0.7 (24)	1.4 (46)	1.94 [1.18, 3.17]
CABG と関連のある出血	0.1 未満 (1 ^a)	0 (0)	—
小出血	1.0 (31)	1.4 (46)	1.50 [0.95, 2.37]
臨床的に注意が必要な出血	5.9 (192)	9.7 (316)	1.69 [1.41, 2.02]
微出血	2.8 (91)	4.2 (138)	1.54 [1.18, 2.01]
日本人集団	プラセボ群 (229 例)	本薬群 (229 例)	ハザード比 [95%CI] ^b
大出血	3.1 (7)	3.5 (8)	1.17 [0.43, 3.24]
CABG と関連のない出血	3.1 (7)	3.5 (8)	1.17 [0.43, 3.24]
致死性出血	0.4 (1)	0.4 (1)	1.01 [0.06, 16.23]
頭蓋内出血	2.2 (5)	0.4 (1)	0.21 [0.02, 1.77]
臨床的に明らかな出血の徴候	0.9 (2)	3.1 (7)	3.57 [0.74, 17.17]
CABG と関連のある出血	0 (0)	0 (0)	—
小出血	0.9 (2)	2.2 (5)	2.63 [0.51, 13.56]
臨床的に注意が必要な出血	15.7 (36)	19.2 (44)	1.29 [0.83, 2.01]
微出血	7.4 (17)	9.2 (21)	1.30 [0.68, 2.46]

発現割合%（発現例数）、—：算出せず

a：48 時間以内に実施した 5 単位以上の全血又は赤血球の輸血に該当した 1 例

b：下肢血行再建術の術式及びクロピドグレルの使用の有無（①外科的血行再建術、②血管内血行再建術でクロピドグレルの使用あり、③血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なし）で層別した Cox 比例ハザードモデル

また、専門委員より、本薬の出血リスクは特に血管内血行再建術が施行された集団でプラセボ群と比較して本薬群で高い傾向が認められているが（審査報告(1)表 22）、血管内血行再建術が施行された集団では、75 歳以上、体重 60 kg 以下、eGFR 60 mL/min/1.73 m² 未満の被験者の割合が高いことが影響していると考えられ、これらの患者に対する十分な注意喚起が必要であるとの意見が出された。機構は、添付文書に記載する予定の、高齢者、低体重の患者、中等度又は重度の腎障害のある患者で出血の危険性が增大する懸念に関する注意喚起等を説明し、機構の当該患者に対する注意喚起の方針は、専門委員に支持された。

なお、審査報告(1)「7.R.3.2 出血以外のリスクについて」の項に示した機構の判断は、専門委員に支持された。

1.4 本剤の投与対象及び効能・効果について

専門委員より、脳卒中又は TIA の既往歴のある患者については、特に脳梗塞発症から期間の短い場合に出血リスクが高いことから、血栓リスクとのバランスを考慮して、投与の必要性を慎重に検討する旨

注意喚起する必要があるとの意見が出され、機構は、添付文書において、脳卒中又は TIA の既往歴のある患者には、血栓リスクと ASA との併用による出血リスクを考慮して本剤投与の適否を慎重に検討する旨注意喚起する旨説明し、機構の判断は、専門委員に支持された。

また、専門委員より、PAD の重症度が軽度の患者は試験 17454 の対象から除外されていたが、PAD の重症度は、症状のみから判断できないことが多く、PAD の重症度が軽度であっても下肢血行再建術施行後には MACE や MALE の発現リスクがあることから、特定の重症度のみを投与対象とすることは妥当ではなく、機構の判断のとおり、重症度に基づく投与対象の制限を添付文書で規定する必要はないとの意見が出された。

以上の専門協議における議論等を踏まえ、機構は、効能・効果は以下のとおりとすることが適切と判断した。

[効能・効果]

下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制

1.5 用法・用量について

専門委員より、患者の状態によって本剤と ASA の併用が困難となった場合、本剤ではなく ASA の中断等が必要な状況も想定されることから、添付文書で ASA の中断等を考慮する旨記載することは適切との意見が出された。また、試験 17454 の規定に従った ASA と併用する本剤の用法・用量、DAPT との併用が必要な場合は、ASA とクロピドグレルの DAPT とし、DAPT との併用による出血リスクを踏まえ、ASA 及びクロピドグレルとの併用期間は必要最低限に留めることを含め、審査報告 (1) 「7.R.5 用法・用量について」の項に示した機構の判断は、専門委員に支持された。

以上のこと等を踏まえ、機構は、用法・用量及び添付文書における関連する注意喚起は以下のとおりとすることが適切と判断した。

[用法・用量]

通常、成人にはリバーロキサバンとして 2.5 mg を 1 日 2 回経口投与する。

[用法・用量に関連する注意]

- アスピリン (81~100 mg/日) と併用すること。なお、患者の状態に応じて本剤又はアスピリンの中断等を考慮すること。
- 下肢血行再建術施行後の初期治療において抗血小板剤 2 剤併用療法が必要な場合は、アスピリンとクロピドグレルを使用すること。クロピドグレルの使用期間は必要最低限にとどめること。
- 本剤の投与は、下肢血行再建術が成功し、止血が確認できた後、早期に開始すること。

1.6 医薬品リスク管理計画 (案) について

機構は、審査報告 (1) 「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項及び審査報告 (2) 「1.2 有効性について」の項における検討を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画 (案) について、表 36 に示す安全性検討事項を設定すること、表 37 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。なお、製造販売後データベース調査については、適切な情報収集の方法等の詳細を引き続き検討する。

表 36：医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・ 出血 ・ 抗血小板剤及び非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤との併用 ・ 肝機能障害・黄疸 ・ 間質性肺疾患 ・ 血小板減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ CYP3A4 阻害剤との併用 ・ CYP3A4 誘導剤との併用 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 成人の低体重患者における安全性 ・ 腎障害のある患者における安全性 ・ 長期投与における安全性 ・ 本剤投与前に他の抗凝固薬投与を受けていた患者における安全性
有効性に関する検討事項		
該当なし		

本申請に伴う変更はなし

表 37：医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>市販直後調査 (PAD)</u> ・ 製造販売後データベース調査 (小児 VTE) ・ <u>製造販売後データベース調査 (PAD)</u> 	<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>市販直後調査 (PAD)</u> による情報提供 ・ 医療従事者向け資材 (適正使用ガイド小児 VTE) の作成と提供 ・ <u>医療従事者向け資材 (PAD) (イグザレルト適正使用ガイド) の作成と提供</u> ・ 患者向け資材 (イグザレルトを服用されるお子さまとそのご家族へ) の作成と提供 ・ <u>患者向け資材 (PAD) (イグザレルトを服用される患者さんへ) の作成と提供</u>

下線部：本申請効能・効果に対して実施予定の活動

2. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
20	表 15	低分子量ヘパリン又ヘパリン類似物質	低分子量ヘパリン又はヘパリン類似物質

3. 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。本申請は新効能・新用量医薬品及び剤形追加に係る申請であることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は 4 年、イグザレルト錠 2.5 mg については、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能又は効果]

下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制

[用法及び用量]

通常、成人にはリバーロキサバンとして 2.5 mg を 1 日 2 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
ABI	Ankle-Brachial Index	足関節上腕血圧比
ACS	Acute coronary syndrome	急性冠症候群
ACCP ガイドライン 2012	Antithrombotic Therapy in Peripheral Artery Disease Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9 th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (Chest 2012; 141: e669S-90S)	—
AHA/ACC ガイドライン 2016	Guidelines on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary (J Am Coll Cardiol 2017; 69: 1465-508)	—
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ASA	Acetylsalicylic acid	アセチルサリチル酸 (アスピリン)
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	—	投与後 0 時間から無限大時間までの AUC
AUC _{τ, ss}	AUC for the actual dosing interval at steady state	定常状態における投与間隔の AUC
BE	Bioequivalence	生物学的同等性
CABG	Coronary artery bypass graft	冠動脈バイパス術
CAD	Coronary artery disease	冠動脈疾患
CI	Confidence interval	信頼区間
CK-MB	Creatine kinase myocardial band	クレアチンキナーゼ心筋型
CL _{cr}	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C _{max, ss}	C _{max} at steady state	定常状態における C _{max}
C _{trough}	Trough plasma concentration	血漿中トラフ濃度
C _{trough, ss}	C _{trough} at steady state	定常状態における C _{trough}
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DAPT	Dual antiplatelet therapy	抗血小板薬 2 剤併用療法
DVT	Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症
ECOD	Efficacy cut-off date	有効性の主解析のカットオフ日
eCRF	Electronic case report form	電子症例報告書
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
ESC ガイドライン 2017	Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases (Eur Heart J 2018; 39: 763-816)	—
FXa	Factor Xa	活性型血液凝固第 X 因子

Global Vascular ガイドライン 2019	Global Vascular Guidelines on the Management of Chronic Limb-Threatening Ischemia (Eur J Vasc Endovasc Surg 2019; 58: S1-109)	—
ITT	Intent-to-treat	治療意図に基づく
MACE	Major adverse cardiac event	重大な心血管イベント
MALE	Major adverse limb event	重大な肢イベント
MedDRA PT	Medical Dictionary for Regulatory Activities Preferred Term	ICH 国際医薬用語集 基本語
mITT	Modified Intent-to-treat	修正された治療意図に基づく
NSAIDs	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	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
PAD	Peripheral arterial disease	末梢動脈疾患
PCI	Percutaneous coronary intervention	経皮的冠インターベンション
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PE	Pulmonary embolism	肺血栓塞栓症
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	Prothrombin time	プロトロンビン時間
PT _{max, ss}	Maximum prothrombin time at steady state	定常状態における PT の最大値
QOL	Quality of life	生活の質
SVS ガイドライン 2015	Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: Management of asymptomatic disease and claudication (J Vasc Surg 2015; 61: 2S-41S)	—
TBI	Toe-Brachial Index	足趾上腕血圧比
TIA	Transient ischemic attack	一過性脳虚血発作
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction Study Group	心筋梗塞における血栓溶解療法研究グループ
VKA	Vitamin K antagonist	ビタミン K 拮抗薬
VTE	Venous thromboembolism	静脈血栓塞栓症
含量違い BE ガイドライン	—	「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインについて」（平成 12 年 2 月 14 日付け 医薬審第 64 号、令和 2 年 3 月 19 日付け 薬生薬審発 0319 第 1 号により一部改正）
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
クロピドグレル	—	クロピドグレル硫酸塩
処方変更 BE ガイドライン	—	「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインについて」（平成 12 年 2 月 14 日付け 医薬審第 67 号、令和 2 年 3 月 19 日付け 薬生薬審発 0319 第 1 号により一部改正）
本剤	—	イグザレルト錠 2.5 mg
本薬	—	リバーロキサバン
ワルファリン	—	ワルファリンカリウム