

審査報告書

令和7年1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同錠 30 mg、③同錠 60 mg、④同 OD 錠 15 mg、⑤同 OD 錠 30 mg、⑥同 OD 錠 60 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6年3月19日
- [剤形・含量] ①、②、③1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、30又は60 mg含有する錠剤
④、⑤、⑥1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、30又は60 mg含有する口腔内崩壊錠
- [申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品
- [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、本品目の慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者における血栓・塞栓形成の抑制に対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]

①、②、④、⑤

- 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
- 慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者における血栓・塞栓形成の抑制
- 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

③、⑥

○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

○慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者における血栓・塞栓形成の抑制

（下線部追加）

[用法及び用量]

①、②、④、⑤

○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。

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。

○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、慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者における血栓・塞栓形成の抑制

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。

③、⑥

○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。

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。

○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、慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者における血栓・塞栓形成の抑制

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。

（下線部追加）

審査報告(1)

令和6年11月7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同錠 30 mg、③同錠 60 mg、④同 OD 錠 15 mg、⑤同 OD 錠 30 mg、⑥同 OD 錠 60 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6年3月19日
- [剤形・含量] ①、②、③1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、30又は60 mg含有する錠剤
- ④、⑤、⑥1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、30又は60 mg含有する口腔内崩壊錠

[申請時の効能・効果]

①、②、④、⑤

- 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
- 慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者における肺高血圧症の進行抑制
- 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

③、⑥

- 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
- 慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者における肺高血圧症の進行抑制

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

①、②、④、⑤

- 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。

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。

○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、慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者における肺高血圧症の進行抑制

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。

③、⑥

○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。

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。

○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、慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者における肺高血圧症の進行抑制

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。

(下線部追加)

[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	4
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	19
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	20

[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

CTEPHは、器質化した血栓により肺動脈で慢性的な狭窄・閉塞が起きた結果、PVRが上昇し、労作時呼吸困難、易疲労感等の臨床症状が現れる疾患である。CTEPH患者では、血栓再発予防及び二次血栓形成予防のために、抗凝固療法を一生継続することが推奨されている。

本薬は、第一三共株式会社が創製した経口投与可能なFXa阻害薬であり、選択的かつ可逆的にFXaを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「下肢整形外科手術（膝関節全置換術、股関節全置換術、股関節骨折手術）施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制」、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「静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制」の効能・効果で承認され、2021年8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」について出血リスクが高い高齢の患者での用法・用量が承認されている。また、本薬のOD錠が2017年8月及び2021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・効果にて、2024年10月現在、欧米を含む70以上の国又は地域で承認されているが、本申請の対象となる効能・効果が承認されている国又は地域はない。

今般、申請者は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構の臨床研究・治験推進研究事業による医師主導治験として実施されたCTEPH患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（CTR225-01試験）の成績等に基づき、CTEPH患者における肺高血圧症の進行抑制に係る効能・効果を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

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

本申請は新効能に係るものであるが、本薬の抗凝固作用及び抗血栓作用に関する非臨床薬理試験の成績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

本申請は新効能に係るものであるが、「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」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。なお、国内第Ⅲ相試験（CTR225-01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。

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 1 に示す 1 試験が提出された。

表 1 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	CTR225-01	III	CTEPH 患者	74 例	本薬群：本薬 60 mg（体重、腎機能及び併用薬に応じて 30 mg に減量）を 1 日 1 回 48 週間経口投与 ワルファリン群：PT-INR を指標として用量を調整したワルファリンを 1 日 1 回 48 週間経口投与	有効性 安全性

7.1 国内第Ⅲ相試験（CTR225-01 試験、CTD 5.3.5.1-1、実施期間 2021 年 3 月～2023 年 3 月）

CTEPH 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的として、薬剤変更期及び治験薬治療期からなる実薬対照無作為化単盲検¹⁾ 並行群間比較試験が国内 11 施設で実施された（目標症例数 74 例²⁾）。

主な選択基準は、以下に該当する 20 歳以上 85 歳以下の CTEPH 患者とされた。

- 過去に行われた肺換気血流スキャン、肺動脈造影及び胸部造影 CT のうち 2 つ以上の検査で CTEPH に特徴的な所見が存在し、右心カテーテル検査により以下の基準を満たすことが確認され、治験責任医師又は治験分担医師により CTEPH と診断されている
 - ▶ 安静時 mPAP が 25 mmHg 以上（ただし、PEA 若しくは BPA の施行、又は肺血管拡張薬の投与により、組入れ時の安静時 mPAP が 25 mmHg 未満の場合は組入れ可能とする）
 - ▶ 安静時肺動脈楔入圧又は左室拡張末期圧が 15 mmHg 以下
- ワルファリンによる抗凝固療法が安定して継続されている
- WHO 機能分類がクラス I～III
- CLcr が 15 mL/min 以上

本試験に組み入れられた患者は、ベースラインの安静時 PVR（3.4 Wood units 以下又は 3.4 Wood units 超）を層別因子として、本薬群又はワルファリン群に 1：1 の比で無作為に割り付けられた。

治験薬治療期（48 週間）の用法・用量は、本薬群では、本薬 60 mg（体重 60 kg 以下、CLcr 15 mL/min 以上 50 mL/min 以下、P-gp 阻害薬の併用のいずれかの減量規定に該当する場合は 30 mg に減量）を、ワルファリンプラセボ³⁾ とともに 1 日 1 回経口投与することとされた。ワルファリン群では、治験責任医師又は治験担当医師により PT-INR が 1.5～2.5 となるようにワルファリンの用量を調整し、本薬プラセボとともに 1 日 1 回経口投与することとされた。なお、治験薬治療期に先立ち、薬剤変更期（最大 10 日）が設けられ、以下の規定に従い治験薬への切替えがなされた。

¹⁾ 被験者に対しては、割り付けられた投与群及び PT-INR を含むプロトロンビン時間の検査結果を開示せずに、ダブルダミー法を用いて盲検性を維持し、治験薬の用量調節や心臓カテーテル検査を行う治験責任医師及び治験担当医師には、投与群の割付情報及び PT-INR を含むプロトロンビン時間の検査結果を開示することとされた。

²⁾ 主要評価項目であるベースラインの安静時 PVR に対する投与 1 年後の安静時 PVR の比の対数変換値について、本薬群とワルファリン群の群間差を 0、各群の標準偏差を 0.200 と仮定した。非劣性マージンを 0.172、有意水準を 2.5%（片側）、検出力を 90% とすると、本薬群のワルファリン群に対する非劣性を示すために必要な症例数は 60 例（各群 30 例）であった。脱落を約 20% を考慮して、目標症例数は 74 例（各群 37 例）とされた。

³⁾ ワルファリンプラセボの用量は治験責任医師又は治験分担医師の判断により適宜調整し、盲検性維持のため、治験薬治療期に 1 回以上変更することとされた。

- 本薬群：ワルファリンをワルファリンプラセボに切り替えた上で、本剤の添付文書に記載されている切替え手順⁴⁾を参考に本薬の投与開始日を決定する。
- ワルファリン群：継続されていたワルファリンの用量に準じた用量のワルファリン（治験薬）に切り替える。

治験薬治療期に、ERA、sGC 刺激薬、PDE5 阻害薬、PGI₂ 及びその誘導体、PGI₂ 受容体作動薬並びにカルシウム拮抗薬を併用する場合、ベースライン時の右心カテーテル検査実施日の 90 日前から治験薬治療期終了までこれらの薬剤の用法・用量を変更しないこととされた。

無作為化された 74 例（本薬群 37 例、ワルファリン群 37 例、以下同順）全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。このうち、無作為化後のデータが得られなかったワルファリン群の 1 例⁵⁾を除く 73 例（37 例、36 例）が FAS とされた。FAS のうち、治験薬治療期の服薬率が 70%未満であった本薬群の 1 例⁶⁾を除く 72 例（36 例、36 例）が PPS とされ、PPS が有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は 4 例（1 例、3 例）であり、中止理由は有害事象 2 例（1 例、1 例）、選択・除外基準違反 1 例（0 例、1 例）、同意撤回 1 例（0 例、1 例）であった。

安全性解析対象集団のワルファリン群における PT-INR の TTR（中央値）は 79.93%であった。

有効性について、主要評価項目とされたベースラインの安静時 PVR に対する投与 1 年後の安静時 PVR の比の対数変換値は表 2 のとおりであり、群間差（本薬群－ワルファリン群）の両側 95%CI の上限値（0.031）は事前に設定された非劣性マージンである 0.172⁷⁾を下回ったことから、本薬群のワルファリン群に対する非劣性が示された。

⁴⁾ ワルファリンから本剤に切り替える場合は、ワルファリンの投与を中止した後、PT-INR 等、血液凝固能検査を実施し、治療域の下限以下になったことを確認した後、可及的速やかに本剤の投与を開始する。

⁵⁾ 登録後の薬剤変更期に不適格（除外基準①に該当）と判明し、本薬プラセボ投与前に治験中止された。

⁶⁾ 薬剤変更期に原疾患（肺高血圧症）の悪化にて本薬投与前に治験中止された。

⁷⁾ 九州大学病院の CTEPH データベース、文献報告（Thromb Res 2017; 162: 104-9、BMJ 2013; 347: f5133、Pulm Circ 2017; 7: 684-91）及び九州大学病院の自験例のデータに基づき、抗凝固療法を実施しない場合及び抗凝固療法を実施した場合の 1 年後の PVR 比の対数変換値をそれぞれ 0.436 及び 0.093 と見積もり、両者の差の 1/2 である 0.172 を非劣性マージンと設定した。

表 2：ベースラインの安静時 PVR（Wood units）に対する
投与 1 年後の安静時 PVR の比の対数変換値（PPS）

	本薬群	ワルファリン群
ベースライン (平均値±標準偏差)	2.406±1.003 (36 例)	2.597±1.127 (36 例)
投与 48 週後 (平均値±標準偏差)	2.274±0.932 (36 例)	2.582±0.941 (34 例 ^b)
安静時 PVR 比の対数変換値 (最小二乗平均値 [両側 95%CI] ^a)	-0.069 [-0.149, 0.010] (36 例)	0.014 [-0.068, 0.096] (34 例 ^b)
群間差 (最小二乗平均値 [両側 95%CI] ^a)	-0.083 [-0.198, 0.031]	
上記の安静時 PVR 比の対数変換値を指数変換した値		
安静時 PVR 比 (最小二乗平均値 [両側 95%CI] ^a)	0.933 [0.862, 1.011]	1.014 [0.934, 1.101]
群間差 (最小二乗平均値 [両側 95%CI] ^a)	0.920 [0.820, 1.032]	

a：投与群を因子、ベースラインの安静時 PVR の対数変換値を共変量とした共分散分析。安静時 PVR 比及びその群間差は対数値を指数変換することにより算出した。

b：有害事象及び同意撤回により投与を中止し投与 48 週後の値が欠測であった被験者（各 1 例）は規定外の時点での測定値もなかったことから、事前の規定に基づき欠測値は補完されなかった。

副次評価項目として CTEPH 増悪イベント（①全死亡、②CTEPH の悪化又は CTEPH に関する合併症による入院、③CTEPH の悪化による肺移植、BPA 若しくは PEA の施行又は新たな PH 治療薬（ERA、PGI₂ アナログ、PGI₂ 受容体作動薬、PDE5 阻害薬、sGC 刺激薬）の追加、④「6MWD のベースラインからの 15% 以上の短縮、かつ WHO 機能分類クラスの悪化」で定義される疾患進行）の発現割合が設定されたが、いずれの投与群でもイベントは認められなかった。

安全性について、有害事象の発現状況は表 3 のとおりであった。

表 3：有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	本薬群 (37 例)	ワルファリン群 (37 例)
すべての有害事象	73.0 (27)	62.2 (23)
いずれかの群で 10% 以上に発現した有害事象		
背部痛	13.5 (5)	10.8 (4)
発熱	13.5 (5)	0 (0)
COVID-19	10.8 (4)	8.1 (3)
鼻出血	5.4 (2)	10.8 (4)
下痢	5.4 (2)	10.8 (4)

発現割合%（発現例数）

出血性イベント⁸⁾ について、すべての出血の発現割合は、本薬群で 35.1%（13/37 例）、ワルファリン群で 13.5%（5/37 例）であった。臨床的に重要な出血（大出血⁹⁾ 及び臨床的に重要な非大出血¹⁰⁾）の発現割合は、本薬群で 2.7%（1/37 例）、ワルファリン群で 5.4%（2/37 例）であり、その内訳は、痔出血（本薬群 1 例、ワルファリン群 0 例、以下同順）、出血性胃潰瘍（0 例、1 例）、歯肉出血・鼻出血（0 例、1 例）であった。

⁸⁾ 治験薬の投与期間中、又は治験薬の中断若しくは中止後 3 日以内に発現した出血が収集された。

⁹⁾ 致死性出血、重要な部位又は臓器における症候性出血（頭蓋内、髄腔内、眼内、後腹膜、関節内、心膜、筋コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血）、ヘモグロビン値が 2 g/dL 以上低下し、かつ 2 単位以上の輸血（全血又は赤血球）を要する出血

¹⁰⁾ 医学的なインターベンションを要する出血、入院又はより高いレベルの医療を要する出血、担当医又はそれに相当する医療従事者との予定外の対面での接触を要する出血

死亡はいずれの投与群でも認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は、本薬群で1例（肺高血圧症）、ワルファリン群で3例（移行上皮癌、出血性胃潰瘍、智歯抜歯）に認められ、このうち出血性胃潰瘍は治験薬との因果関係ありと判断された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で1例（肺高血圧症）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

7.R.1.1 CTR225-01 試験デザインの妥当性について

申請者は、CTR225-01 試験の試験デザインの妥当性について、以下のように説明した。CTEPH 治療の主体は、肺動脈の器質化血栓による狭窄・閉塞を解除するための PEA 及び BPA、より末梢の血管病変に対する肺血管拡張薬の投与、並びに血栓再発予防及び二次血栓形成予防のための抗凝固療法である。CTEPH 患者に対する抗凝固療法は、国内外のガイドラインで推奨クラス I¹¹⁾ とされており、PEA 及び BPA 実施の有無によらず生涯にわたり継続することが必要とされている（肺高血圧症治療ガイドライン（2017年改訂版）（日本循環器学会）、慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）診療ガイドライン 2022（日本肺高血圧・肺循環学会）等）。

CTR225-01 試験では、国内の診療ガイドラインで CTEPH 患者に対する抗凝固薬としてワルファリンの使用が推奨されていることを踏まえ、ワルファリンを対照薬として設定した。ワルファリンを対照薬として設定する場合、ワルファリンの用量調節に用いる PT-INR の測定値により治験薬の割付けが判明することのないよう、治験薬の割付けに応じて真又は偽の PT-INR 値を報告する機器が必要となる。しかしながら、試験計画時点において利用可能な当該機器が存在しなかったことから、CTR225-01 試験は、ワルファリンの用量調整を行う治験責任医師及び治験分担医師に対しては治験薬の割付けを開示し、被験者に対してはダブルダミー法を用いて盲検性を維持する単盲検試験として実施した。ただし、評価に影響するバイアスを可能な限り低減するため、安静時 PVR の算出及び臨床イベント（CTEPH 増悪イベント及び臨床的に重要な出血^{9) 10)}）の評価は、それぞれ独立したデータ解析機関及び臨床イベント委員会が盲検下で実施することとした。

また、前治療として投与されている抗凝固薬の種類の違いによる有効性及び安全性評価への影響を可能な限り低減するため、ワルファリンによる抗凝固療法が安定して継続されている CTEPH 患者を対象患者として設定した。

機構は、以下のように考える。国内の診療ガイドラインで CTEPH 患者に対して投与が推奨されている抗凝固薬はワルファリンのみであること等から、CTR225-01 試験における対照薬としてワルファリンを選択したことは妥当と判断する。また、申請者の説明を踏まえると、CTR225-01 試験の対象患者をワルファリンによる抗凝固療法が安定して継続されている患者に限定したことは妥当と判断する。

単盲検試験として実施したことで、CTR225-01 試験における有効性及び安全性の評価にバイアスが混入する可能性は否定できないが、主要評価指標である PVR は客観的な指標であることに加え、PVR の算出や臨床イベントの評価は盲検下で実施されたこと等、バイアスの低減のために考え得る方策が講じられてい

¹¹⁾ 手技・治療が有用・有効であることについて証明されている、又は見解が広く一致している。

たことを考慮すると、本薬の有効性及び安全性について CTR225-01 試験の成績に基づき一定の評価は可能と判断する。

7.R.1.2 主要評価項目の妥当性について

申請者は、CTR225-01 試験の主要評価項目の設定根拠について、以下のように説明した。PH の治療目標は運動耐容能の改善、疾患増悪の予防及び長期予後の改善であるが、CTEPH を含め PH は希少な疾患であるため、長期予後を主要評価項目とした臨床試験を行うことは困難である。また、近年、本邦では CTEPH 患者に対する肺血管拡張薬、PEA 及び BPA の普及により CTEPH 増悪イベント¹²⁾の発現割合、並びに DOAC の有効性の評価指標として用いられる PE 及び DVT の発現割合は低下しており、それぞれ1年間で約3.0%、2年間で約0.45%と (J Thromb Haemost 2023; 21: 2151-62) 報告されていることから、上記のイベントの発現割合を主要評価項目とした検証的試験の国内での実施可能性は極めて低いと考えた。

一方、安静時 PVR は、肺循環における血流の流れにくさを示す客観的な指標であり、CTEPH 患者の生命予後との相関が報告されていること (Chest 1982; 81: 151-8、Circulation 2016; 133: 1761-71) 等を踏まえ、CTEPH に対する既承認の肺血管拡張薬の臨床試験では、PVR の変化量を主要評価項目として有効性が検証されている (「ウプトラビ錠 0.2 mg、同錠 0.4 mg」審査報告書 (令和3年7月13日) 等参照)。CTEPH は器質性血栓による肺動脈内腔の狭窄・閉塞等により肺循環が障害される疾患であり (肺高血圧症治療ガイドライン (2017年改訂版)、慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) 診療ガイドライン 2022)、抗凝固薬は血栓形成の抑制により CTEPH の疾患進行を抑制すると考えられることから、安静時 PVR の変化に基づき本薬の有効性を評価することは適切と考えた。

安静時 PVR の評価時点については、WHO 機能分類クラス III 又は IV の CTEPH 患者に BPA を施行した後、適切な抗凝固療法が継続された場合、1年後の安静時 PVR は不変であったとの報告がある一方で (Circ Cardiovasc Interv 2012; 5: 748-55)、九州大学病院の CTEPH データベース¹³⁾ 等に基づく解析の結果、抗凝固療法を実施しなかった場合には、1年後の安静時 PVR がワルファリン投与時と比較して約 1.41 倍上昇すると推定¹⁴⁾ されたこと等から、治験薬投与1年後であれば、ワルファリンと比較した本薬の治療効果を評価可能であると考えた。

以上より、CTR225-01 試験での有効性の主要評価項目として、ベースラインの安静時 PVR に対する1年後の安静時 PVR の比を設定した。

また、これまでに CTEPH 患者においてワルファリン投与時と非投与時の安静時 PVR を前向きに比較した試験の報告はないことから、九州大学病院の CTEPH データベース¹³⁾ から得られた情報等に基づき、ワルファリンを投与した場合及び抗凝固療法を実施しなかった場合のベースラインの安静時 PVR に対する1年後の安静時 PVR の比の対数変換値の平均値を、それぞれ 0.093¹⁴⁾ 及び 0.436¹⁴⁾ と想定し、その差の 1/2 で

¹²⁾ ①全死亡、②肺移植、③CTEPH の悪化に伴う PEA 若しくは BPA の実施又は非経口肺血管拡張薬の開始、④WHO 機能分類の悪化を伴う 6MWD の 15%以上の減少

¹³⁾ 九州大学病院において 2008～2014 年に診断された CTEPH 患者 8 例のデータを含むデータベース

¹⁴⁾ 九州大学病院の CTEPH データベースより、ワルファリン投与時の1年後の安静 PVR 比 (対数変換値) は、平均値 0.093 及び標準偏差 0.200 の正規分布に従うと想定した。抗凝固療法を行わない場合の1年後の安静 PVR 比 (対数変換値) の分布は当該正規分布が悪化方向に平行移動すると仮定し、また、文献報告 (Thromb Res 2017; 162: 104-9、BMJ 2013; 347: f5133、Pulm Circ 2017; 7: 684-91) より CTEPH 患者において抗凝固療法を行わない場合の VTE 再発割合/年は約 20%と考えられたことから、抗凝固療法を行わない場合の1年後の安静時 PVR 比 (対数変換値) の分布の上側 20%点が VTE の再発閾値になると仮定した。九州大学病院の自験例 1 例において VTE 再発前後で安静時 PVR が約 2 倍上昇したことから、再発患者の安静時 PVR 比 (対数変換値) の中央値 (上側 10%点) が 0.693 (ln(2)) となると想定すると、抗凝固療法を行わない場合の1年後の安静時 PVR 比 (対数変換値) の分布の平均値は 0.436 となると推定された。0.436 と上記のワルファリン投与時の1年後の安静 PVR 比 (対数変換値) の想定値 0.093 との差を指数変換すると 1.41 となる。

ある 0.172 を CTR225-01 試験の非劣性マージンとして設定した。九州大学病院の CTEPH データベースから得られた情報を踏まえると、安静時 PVR 比の対数変換値 0.172 は、CTR225-01 試験に組入れが予想される CTEPH 患者集団での安静時 PVR の測定誤差の範囲内であると考えられた。したがって、当該非劣性マージンに相当する PVR の変化は臨床的に意味のあるものではなく、当該非劣性マージンは妥当と考えた。

機構は、以下のように考える。CTEPH 患者における抗凝固療法の治療目的は疾患増悪の予防及び長期予後の改善であるが、CTEPH は希少な疾患であること、及び現在の医療環境では CTEPH 増悪イベントの発現率が非常に低いことを考慮すると、当該イベントの発現割合等を主要評価項目とした検証的試験の実施が困難であったことは理解可能である。

CTR225-01 試験の主要評価項目として設定された安静時 PVR 比については、本薬を含む抗凝固薬は肺血管拡張作用を有さないことから、本薬の治療効果を直接的に評価する指標とは言えない。しかしながら、PE の発現は CTEPH における肺循環障害の大きな要因の一つであると考えられ、新たな血栓の形成を抑制する目的で抗凝固薬の投与が推奨されていることを踏まえれば、肺循環障害の指標である PVR の変化に基づき、CTEPH に対する抗凝固薬の有効性を評価することには一定の合理性がある。加えて、CTEPH 患者において PVR と生命予後との相関が報告されていること、及び国内外のガイドラインにおいて CTEPH の重症度判定や診断の基準として PVR が用いられていることも考慮すれば、PVR の変化に基づき、CTEPH に対する本薬の有効性について一定の評価を行うことは可能と判断した。ただし、本薬の有効性については、主要評価項目の結果に加えて、副次評価項目及び探索的評価項目である CTEPH 増悪イベント並びに PE 及び DVT の発現割合に基づき、血栓形成の抑制並びに PE 及び DVT の発現等による CTEPH 増悪の抑制に係る治療効果も評価した上で総合的に判断する必要がある。

また、これまでに CTEPH 患者におけるワルファリン投与時と非投与時の PVR を直接比較した成績が得られておらず、抗凝固療法を実施しなかった場合の臨床経過を示すデータが極めて限られることを踏まえると、複数の仮定を設けた上で非劣性マージンを設定したことはやむを得ないと考える。ただし、当該非劣性マージンに基づき有効性評価を行うことの妥当性については、CTR225-01 試験におけるワルファリン群の PVR の変化が、非劣性マージンの設定根拠とした九州大学病院の CTEPH データベース等のデータに基づく想定と同様であること等を確認した上で、別途検討する必要があると判断した（「7.R.1.3 有効性の評価結果について」の項参照）。

7.R.1.3 有効性の評価結果について

申請者は、CTEPH に対する本薬の有効性について、以下のように説明した。CTR225-01 試験において、主要評価項目とされたベースラインの安静時 PVR に対する投与 1 年後の安静時 PVR の比の対数変換値の群間差（本薬群－ワルファリン群）（最小二乗平均値 [両側 95%CI]）は -0.083 [$-0.198, 0.031$] であり、安静時 PVR について本薬群のワルファリン群に対する非劣性が検証された。

CTR225-01 試験に基づく本薬の有効性について、CTR225-01 試験の対象患者と CTR225-01 試験の計画時に参考にした九州大学病院の CTEPH データベース¹³⁾ の登録症例の患者背景の異同等を踏まえて、以下のとおり検討した。

CTEPH データベースの登録症例と CTR225-01 試験の対象患者の患者背景を比較した結果、CTR225-01 試験では、CTEPH データベースの登録症例と比較して肺血管拡張薬の使用割合が高く、PVR 及び mPAP の平均値が低い比較的軽症の患者が多く組み入れられていた（表 4）。

・ 表4：CTEPH データベースと CTR225-01 試験の患者背景の比較

		CTEPH データベース (8 例)	CTR225-01 試験 (74 例)
WHO 機能分類 ^a	クラス I	25.0 (2)	31.1 (23)
	クラス II	62.5 (5)	67.6 (50)
	クラス III	12.5 (1)	1.4 (1)
PVR (Wood units) ^b		3.200±0.819	2.529±1.072
mPAP (mmHg) ^b		23.3±4.5	19.2±4.5
PEA 施行歴 ^a	無	100 (8)	82.4 (61)
	有	0 (0)	17.6 (13)
BPA 施行歴 ^a	無	0 (0)	2.7 (2)
	有	100 (8)	97.3 (72)
肺血管拡張薬併用 ^a	無	87.5 (7)	43.2 (32)
	有	12.5 (1)	56.8 (42)

a：該当割合% (例数)

b：平均値±標準偏差

CTR225-01 試験と九州大学病院の CTEPH データベースで上記の患者背景の差異が生じた理由として、九州大学病院の CTEPH データベースへの上記 8 例の登録後に CTEPH を適応症とする肺血管拡張薬が承認されたことが考えられた。このような医療環境の変化はあるものの、急性 PE 後の抗凝固療法を中止した患者では残存する肺血管閉塞が軽度であっても VTE の再発又は死亡が認められるとの報告 (J Thromb Haemost 2023; 21: 1519-28.e2) 等があることを踏まえると、軽症の CTEPH 患者であっても、時間経過とともに血行動態が悪化することは明らかである。CTEPH 患者においてワルファリン投与時と非投与時の有効性を直接比較した成績はないものの、CTEPH の主たる発症機序である PE 再発に対する抗凝固療法 (ワルファリン又はヘパリン) の有効性を検証した無作為化比較対照試験において、2 週間の観察期間中に非抗凝固療法群では致死的な PE 再発が認められたのに対し、抗凝固療法群では認められなかったことが報告されており (Lancet 1960; 1: 1309-12)、CTEPH の国内外の診療ガイドラインでも、軽症の患者を含めて標準的治療としてワルファリンが位置付けられている。

上記の検討、及び CTR225-01 試験でのワルファリン群の結果を踏まえると、CTR225-01 試験の対象患者に対しワルファリンは期待される効果を発揮していたと考えられる。したがって、CTR225-01 試験における非劣性の検証結果に基づき本薬の有効性を評価することは妥当と考える。

また、主要評価項目について患者背景因子 (ベースライン時の WHO 機能分類、mPAP、安静時 PVR、PEA 又は BPA 施行歴の有無、肺血管拡張薬の併用有無) 別の検討を行った結果、被験者数が限られるため評価に限界はあるが、本薬の有効性に大きな影響を及ぼす可能性のある背景因子は認められなかった。

副次評価項目とされた CTEPH 増悪イベントは、いずれの投与群でも認められず、6MWD 等の結果からも本薬の投与による PH の進行抑制効果が確認された。

安静時 PVR について本薬群のワルファリン群に対する非劣性が検証されたとの結果に加え、以上の検討から、CTR225-01 試験の対象患者に対する本薬の有効性が示されたと考える。

なお、CTR225-01 試験では、CTEPH 増悪イベント並びに PE 及び DVT の発現は認められなかったものの、CTEPH AC レジストリ¹⁵⁾ (J Thromb Haemost 2023; 21: 2151-62) より、ベースライン時に本薬を使用していた 291 例及びワルファリンを使用していた 667 例の CTEPH 患者のデータを解析した結果 (データ収集期間：2018 年 8 月～2024 年 5 月) は以下のとおりであり、血栓形成の抑制並びに CTEPH 増悪の抑制に係る本薬の有効性が示唆されている。

¹⁵⁾ 2018 年 8 月から開始された国内 33 施設が参加する CTEPH 患者を対象とした前向き観察研究

- CTEPH 増悪イベント¹⁶⁾の発現割合は本薬投与集団で 4.5% (13 件)、ワルファリン投与集団で 6.0% (40 件)と同程度であった。
- 症候性 VTE の発現割合は、本薬投与集団で 0.68% (2 件)、ワルファリン投与集団で 0.45% (3 件)であった。
- 本薬投与集団とワルファリン投与集団の患者背景に大きな違いは認められず、背景因子(ベースライン時の WHO 機能分類、mPAP、安静時 PVR、PEA 又は BPA 施行歴の有無)別の部分集団解析においても、臨床的イベント (CTEPH 増悪¹⁶⁾、PE 及び DVT)の発現割合に明確な違いは認められなかった。

機構は、以下のように考える。主要評価項目に係る非劣性マージンの設定根拠とした九州大学病院の CTEPH データベースのデータと CTR225-01 試験の対象患者で患者背景に差異が認められたものの、CTR225-01 試験のワルファリン群で示された安静時 PVR 比の最小二乗平均値 [両側 95%CI] は 1.014 [0.934, 1.101] であり、非劣性マージンの設定時に利用された想定値 (対数変換値 0.093 を指数変換すると 1.097) と大きく異ならなかった。したがって、当該非劣性マージンは頑健な根拠に基づき設定されたとはいえないものの (「7.R.1.2 主要評価項目の妥当性について」の項参照)、現時点で得られている情報から一定の有効性の評価は可能な設定であったと考える。加えて、上記の背景因子を含め、CTR225-01 試験の対象患者において安静時 PVR 比に大きな影響を及ぼす背景因子は示唆されていないことも考慮すると、CTR225-01 試験の結果に基づき、ワルファリン群に対する本薬群の非劣性が示されたと判断できる。

副次評価項目及び探索的評価項目として設定された CTEPH 増悪イベント並びに PE 及び DVT について、本薬群、ワルファリン群のいずれにおいても発現は認められず、CTR225-01 試験の結果からこれらのイベントの発現抑制に対する本薬の有効性を評価することには限界がある。しかしながら、CTEPH AC レジストリを用いた解析において CTEPH 増悪イベントの発現状況に本薬投与集団とワルファリン投与集団で明らかな差は認められていないこと、本薬は抗凝固作用及び抗血栓作用を期待して使用される複数の適応症においてワルファリンと同様の位置付けで使用されていることも考慮すると、CTEPH に対する抗凝固療法としても本薬とワルファリンで、同様の有効性が期待できると判断した。

7.R.2 安全性について

機構は、CTR225-01 試験での有害事象の発現状況及び以下の検討結果、並びに本剤の有効性 (「7.R.1 有効性について」の項参照) を踏まえると、CTEPH 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.2.1 出血について

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。CTR225-01 試験における臨床的に重要な出血 (大出血⁹⁾ 及び臨床的に重要な非大出血¹⁰⁾ の発現割合は、本薬群で 2.7% (1/37 例: 痔出血)、ワルファリン群で 5.4% (2/37 例: 出血性胃潰瘍、歯肉出血・鼻出血各 1 例) であり、群間で明らかな差は認められなかった。このうち本薬群 1 例で認められた痔出血は、臨床的に重要な非大出血であり、治験薬との因果関係は否定されなかったが、重症度は軽度と判定され、転帰は回復であった。臨床的に重要な出

¹⁶⁾ ①全死亡、②CTEPH の悪化又は CTEPH に関する合併症のための入院、③CTEPH の悪化による肺移植、BPA 又は PEA の施行、及び新たな PH 治療薬 (ERA、PGI₂ アナログ、PDE5 阻害薬、sGC 刺激薬) の追加、④6MWD のベースラインからの 15% 以上の短縮かつ WHO 機能分類クラスの悪化

血の初回発現時期は、本薬群の1例で認められた痔出血が治験薬治療期開始32日後、ワルファリン群の1例で認められた出血性胃潰瘍が5日後、他の1例で認められた歯肉出血が108日後、及び鼻出血が168日後であった。

CTR225-01試験では、ワルファリン群と比較して本薬群ですべての出血の発現割合が高かった。すべての出血の発現時期別での発現割合は表5のとおりであり、本薬群ではワルファリン群と比較して投与開始早期(3カ月以内)に特に発現割合が高い傾向が認められた。しかし、VTE患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(DU176b-D-U305試験)(VTEに係る一部変更承認申請時資料CTD5.3.5.1-6)の日本人部分集団においても、本薬群では投与開始早期に特にすべての出血の発現割合が高い傾向がみられ、両試験での発現割合に明らかな差は認められなかった。一方で、ワルファリン群については、DU176b-D-U305試験ではCTR225-01試験とは異なり投与開始早期からすべての出血が発現し、発現割合も高い傾向が認められた。以上のことから、CTR225-01試験ではワルファリンによる抗凝固療法が安定して継続されている患者が対象とされ、ワルファリンに忍容性がある患者のみが組み入れられたために、すべての出血の発現割合がワルファリン群と比較して本薬群で高値となった可能性が考えられた。なお、すべての出血の発現が多かった部位は、DU176b-D-U305試験の日本人集団の本薬群では腔(9.0%)、皮膚軟部組織(5.9%)、鼻(4.7%)、消化管(4.2%)、口腔・咽頭(3.4%)、肉眼的血尿・尿道(2.2%)及び穿刺部位(1.4%)、CTR225-01試験の本薬群では口腔・咽頭(13.5%)、皮膚軟部組織(10.8%)、消化管(8.1%)、鼻(5.4%)、腔(5.4%)、血尿(2.7%)及び結膜(2.7%)であり、両試験間ですべての出血の発現部位に明らかな違いは認められなかった。

表5：CTR225-01試験及びDU176b-D-U305試験(日本人集団)で発現したすべての出血の発現時期別の発現割合(安全性解析対象集団)

	本薬群		ワルファリン群	
	CTR225-01試験 (37例)	DU176b-D-U305試験 日本人集団 (106例)	CTR225-01試験 (37例)	DU176b-D-U305試験 日本人集団 (103例)
すべての出血	35.1 (13)	34.0 (36)	13.5 (5)	44.7 (46)
投与開始日～2週間	2.7 (1)	7.5 (8)	5.4 (2)	13.6 (14)
2週間～4週間	8.1 (3)	6.6 (7)	0 (0)	5.8 (6)
1～3カ月	13.5 (5)	6.6 (7)	2.7 (1)	9.7 (10)
3～6カ月	5.4 (2)	6.6 (7)	2.7 (1)	5.8 (6)
6カ月以降	5.4 (2)	6.6 (7)	2.7 (1)	9.7 (10)
投与開始日～3カ月	24.3 (9)	20.8 (22)	8.1 (3)	29.1 (30)
3～12カ月	10.8 (4)	13.2 (14)	5.4 (2)	15.5 (16)

発現割合%(発現例数)

また、本邦のCTEPH ACレジストリ¹⁵⁾の本薬投与集団及びワルファリン投与集団における臨床的に重要な出血(大出血¹⁷⁾及び大出血に該当しないが、臨床的に重要な出血¹⁸⁾)の発現状況は表6のとおりであり、本薬群とワルファリン群の間で発現状況に明らかな違いは認められなかった。

¹⁷⁾ 国際血栓止血学会(International Society on Thrombosis and Hemostasis: ISTH)出血基準に準じて定義された以下の出血。①致死性出血、②重要な部位又は臓器における症候性出血(頭蓋内、髄腔内、眼内、後腹膜、関節内又は心膜、筋コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血)、③ヘモグロビン値の2g/dL以上の低下をもたらす出血、2単位以上の輸血(全血又は赤血球)を要する出血

¹⁸⁾ 次のいずれかを満たす出血。①何らかの医療的介入を要する、②医療機関への受診若しくは連絡を要する、③抗凝固薬の中断を要する、④ADLが損なわれる

表 6：大出血及び大出血に該当しないが、臨床的に重要な出血の発現状況（CTEPH AC レジストリ）

		本薬投与集団 ^d (292 例)	ワルファリン投与集団 ^d (666 例)
観察期間 ^a		676	1111
大出血	発現割合 ^b	1.4 (4)	2.3 (15)
	発現時期 ^c	688	1282
大出血に該当しないが、 臨床的に重要な出血	発現割合 ^b	3.1 (9)	3.8 (25)
	発現時期 ^c	1159	1317

a：中央値（日）

b：発現割合%（発現件数）

c：平均値（日）

d：ベースライン時の使用状況に基づく。

以上のように、CTR225-01 試験において臨床的に重要な出血の発現割合に投与群間で大きな違いはなかったこと、すべての出血の発現割合はワルファリン群と比較して本薬群で高かったものの、DU176b-D-U305 試験の本薬群と同様の発現状況であったこと等から、CTEPH 患者における本薬投与時の出血リスクは臨床的に許容可能であると考えられる。

機構は、以下のように考える。CTR225-01 試験で検討された被験者数は限られるが、本薬群とワルファリン群で出血の発現状況に臨床的に問題となる違いは認められなかった。また、異なる試験間の比較には限界があるものの、VTE 患者を対象とした DU176b-D-U305 試験の日本人集団における出血の発現状況と比較して、大きく異なる傾向は認められなかった。出血は本薬の主要な薬理作用によるリスクであり、本薬による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は確立していないことから、本薬投与時には出血の発現に注意する必要があるが、既承認の効能・効果と同様の安全対策下での本薬投与による出血リスクは臨床的に許容されるものと判断する。

7.R.2.2 出血以外の有害事象について

申請者は、CTR225-01 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。すべての有害事象、死亡、死亡以外の重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合について、投与群間で明らかな違いは認められなかった（「7.1 国内第Ⅲ相試験」の項参照）。発熱の発現割合はワルファリン群と比較して本薬群で高かったが（表 3）、いずれもワクチン接種時の副反応によるものと判断され、治験薬との因果関係は否定された。CTR225-01 試験での出血性イベント以外の有害事象の発現状況は、これまで明らかになっている本薬の安全性プロファイルから逸脱するものではなかった。

機構は、出血以外の有害事象について、現時点で CTEPH 患者に対して本薬を投与する際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する。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、CTEPH 治療における本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。現在、CTEPH 患者に対して使用が推奨されている抗凝固薬はワルファリンのみであるが（肺高血圧症治療ガイドライン（2017 年改訂版）、慢性血栓性肺高血圧症（CTEPH）診療ガイドライン 2022）、ワルファリンは定期的な血液検査による用量調整が必要であり、相互作用による併用薬物の制限も多い。本薬は、ワルファリ

ンのような定期的な血液検査による用量調整等が不要であり、CTEPH 患者を対象とした CTR225-01 試験の結果、CTEPH 患者の生命予後と関連する安静時 PVR について本薬群のワルファリン群に対する非劣性が示され、臨床的に許容可能な安全性が認められた。以上より、本薬は、CTEPH に対する抗凝固療法における新たな治療選択肢の一つとなると考える。

機構は、申請者の説明及び CTR225-01 試験の結果を踏まえると、CTEPH に対する抗凝固療法としての治療選択肢の一つとして本薬を医療現場に提供する意義はあると判断する。

7.R.4 本薬の投与対象及び効能・効果について

① WHO 機能分類クラスⅢ及びⅣの患者への投与について

申請者は、CTR225-01 試験の対象とされなかった WHO 機能分類クラスⅣの患者、及び組入れ症例数が限定的であった WHO 機能分類クラスⅢの患者に対する本薬の投与について、以下のとおり説明した。CTR225-01 試験では、有効性評価に影響しうる治療介入を行う必要がある患者は対象から除外することが適切であると考え、WHO 機能分類のクラスⅣの患者は対象から除外した。有効性について、WHO 機能分類クラス別のベースラインの安静時 PVR に対する投与 1 年後の安静時 PVR の比の対数変換値は表 7 のとおりであり、機能分類クラス別の有効性に明確な違いは認められなかった。安全性について、死亡及び大出血はいずれのクラスの患者でも認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象である肺高血圧症がクラスⅡの患者 1 例に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。クラスⅢの患者 1 例で臨床的に重要な出血（痔出血）が認められたが、クラスⅢの患者は本薬群の 1 例のみであり、本薬の安全性に対するクラス分類による影響の評価は困難であった。

表 7：WHO 機能分類クラス別のベースラインの安静時 PVR に対する
投与 1 年後の安静時 PVR の比の対数変換値（PPS）

WHO 機能分類クラス	本薬群 (36 例)	ワルファリン群 (34 例)
クラスⅠ	-0.112 [-0.306, 0.081] (13 例)	0.065 [-0.169, 0.299] (9 例)
クラスⅡ	-0.042 [-0.124, 0.041] (22 例)	-0.004 [-0.082, 0.073] (25 例)
クラスⅢ	-0.116 ^a	-

最小二乗平均値 [95%CI]（例数）、投与群を因子、ベースラインの安静時 PVR の対数変換値を共変量とした共分散分析

a：個別値

また、CTEPH AC レジストリ¹⁵⁾における WHO 機能分類クラス別の臨床的イベント（CTEPH 増悪¹⁶⁾、PE 及び DVT の発現）及び臨床的に重要な出血（大出血¹⁷⁾ 及び大出血に該当しないが、臨床的に重要な出血¹⁸⁾）の発現状況は表 8 及び表 9 のとおりであり、いずれも本薬投与集団とワルファリン投与集団で大きな違いはなかった。なお、各クラス分類における本薬投与集団及びワルファリン投与集団の患者背景に大きな違いは認められなかった。

表 8 : WHO 機能分類クラス別の臨床的イベントの発現状況 (CTEPH AC レジストリ)

WHO 機能分類クラス	イベント	本薬投与集団 ^c	ワルファリン投与集団 ^c
クラス I	評価例数	38	96
	観察期間 ^a	1479	1532
	CTEPH 増悪 ^b	5.3 (2)	2.1 (2)
	PE 及び DVT の発現 ^b	0 (0)	0 (0)
クラス II	評価例数	135 ^d	350
	観察期間 ^a	611	1212
	CTEPH 増悪 ^b	4.5 (6)	6.9 (24)
	PE 及び DVT の発現 ^b	0.74 (1)	0.86 (3)
クラス III	評価例数	112	206
	観察期間 ^a	640	830
	CTEPH 増悪 ^b	2.7 (3)	5.8 (12)
	PE 及び DVT の発現 ^b	0.89 (1)	0 (0)
クラス IV	評価例数	7	15
	観察期間 ^a	350	330
	CTEPH 増悪 ^b	28.6 (2)	13.3 (2)
	PE 及び DVT の発現 ^b	0 (0)	0 (0)

a : 中央値 (日)

b : 発現割合% (発現例数)

c : ベースライン時の使用状況に基づく。

d : CTEPH 増悪の評価例数は 134 例

表 9 : WHO 機能分類クラス別の臨床的に重要な出血の発現状況 (CTEPH AC レジストリ)

WHO 機能分類クラス	イベント	本薬投与集団 ^c	ワルファリン投与集団 ^c
クラス I	評価例数	38	96
	観察期間 ^a	1479	1532
	大出血 ^b	2.6 (1)	1.0 (1)
	大出血に該当しないが、臨床的に重要な出血 ^b	5.3 (2)	4.2 (4)
クラス II	評価例数	135	350
	観察期間 ^a	611	1212
	大出血 ^b	0.74 (1)	3.1 (11)
	大出血に該当しないが、臨床的に重要な出血 ^b	1.5 (2)	4.6 (16)
クラス III	評価例数	112	205
	観察期間 ^a	640	830
	大出血 ^b	1.8 (2)	1.0 (2)
	大出血に該当しないが、臨床的に重要な出血 ^b	3.6 (4)	2.0 (4)
クラス IV	評価例数	7	15
	観察期間 ^a	350	330
	大出血 ^b	0 (0)	6.7 (1)
	大出血に該当しないが、臨床的に重要な出血 ^b	14.3 (1)	6.7 (1)

a : 中央値 (日)

b : 発現割合% (発現例数)

c : ベースライン時の使用状況に基づく。

以上より、CTR225-01 試験に組み入れられた WHO 機能分類クラス III の患者数は限られており、クラス IV の患者は試験の対象から除外されていたが、CTEPH AC レジストリの結果も考慮すると、いずれの WHO 機能分類クラスの CTEPH 患者についても本薬の有効性が期待でき、安全性は許容可能と考える。したがって、WHO 機能分類クラス III 及び IV の CTEPH 患者を本薬の投与対象とすることは妥当と考える。ただし、WHO 機能分類のクラス IV の患者については、CTR225-01 試験の対象から除外したこと及び CTEPH AC レ

ジストリにおける患者が少数であることを踏まえ、添付文書において本薬の有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起する。

② 抗リン脂質抗体症候群（APS）を合併する患者への投与について

申請者は、CTEPHの基礎疾患の一つであるAPSを合併する患者への本薬の投与について、以下のように説明した。本薬の添付文書では、APS患者を対象とした海外の非盲検無作為化試験において、ワルファリン群では血栓塞栓性イベントの再発が認められなかったのに対し、本薬と同じDOACであるリバーロキサバン群では認められた旨が情報提供されている。APS患者へのDOACの投与について、CTEPHに関する欧州呼吸器学会の声明ではAPS患者に対するDOACの投与は禁忌とされている一方で（Eur Respir J 2021; 57: 2002828）、APS患者におけるDOACの使用に関する国際血栓止血学会のガイダンスではAPS患者においてDOACの投与は禁忌とは記載されておらず（J Thromb Haemost 2020; 18: 2126-37）、ガイドライン間で統一された指針は示されていない。

CTR225-01試験では、APS患者が2例（各群1例）組み入れられたが、本薬群の1例について、安静時PVR比の結果が全体集団と明らかに異なる傾向は認められず、血栓塞栓性イベントの発現は確認されなかった。また、当該患者では結膜炎、副鼻腔炎、発熱及び上気道の炎症が認められたが、いずれも非重篤で、本薬の投与を中止することなく回復に至った。CTR225-01試験では副鼻腔炎、上気道の炎症及び上咽頭炎はAPS患者のみに認められたものの、VTE患者を対象としたDU176b-D-U305試験においてAPS患者以外でも認められていることを踏まえると、APS患者に特有の有害事象ではないと考える。

以上より、APS患者に対するDOAC投与に関する推奨についてガイドライン間で統一した指針はないこと、及びCTR225-01試験に組み入れられたAPS患者で特段の有効性及び安全性上の懸念は認められなかったことから、APSを合併するCTEPH患者に対する本薬の投与は可能であると考えられる。

③ 効能・効果について

本薬の申請効能・効果は「慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者における肺高血圧症の進行抑制」と設定されていた。機構は、本薬はワルファリンと同様にCTEPHに対する抗凝固療法としての治療選択肢の一つとして位置付けられるものであり、CTR225-01試験の結果からCTEPH患者に対するPHの進行抑制効果が示されたとは判断できないと考え、申請者に本薬の効能・効果の適切性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。CTEPH患者の生命予後は血行動態重症度が高いほど不良であり、血行動態の悪化の要因として、急性PE及び肺動脈内腔での血栓形成の関与が考えられている。CTR225-01試験の結果、本薬群のワルファリン群に対する非劣性が検証されたことを踏まえると、本薬を用いた抗凝固薬療法について、CTEPHに対するPHの進行抑制効果が期待できると考え、申請効能・効果を「慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者における肺高血圧症の進行抑制」と設定した。しかしながら、本薬の臨床的位置付けはワルファリンと同様であること、ワルファリンの効能・効果が「血栓塞栓症（静脈血栓症、心筋梗塞症、肺塞栓症、脳塞栓症、緩徐に進行する脳血栓症等）の治療及び予防」であること等も踏まえ、効能・効果を「慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者における血栓・塞栓形成の抑制」に変更する。

機構は、上記①～③について、以下のように考える。

①について、WHO機能分類クラスⅢ及びⅣのCTEPH患者に対する本薬の有効性及び安全性に関する申請者の説明に加え、作用機序を考慮すると、WHO機能分類クラスによらず本薬についてCTEPH増悪の抑制効果が期待できると考えられる。したがって、WHO機能分類クラスⅢ及びⅣのCTEPH患者に対しても

本薬を投与可能とすることは妥当と判断する。ただし、CTR-225-01 試験に組み入れられた WHO 機能分類クラスⅢの患者は本薬群の 1 例のみであり、WHO 機能分類クラスⅣの患者は試験の対象から除外されていたことから、添付文書において WHO 機能分類クラスⅢ及びⅣの患者での有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起する必要がある。

②について、CTEPH は PAH のように肺動脈そのものに原因があるのではなく、基礎疾患として DVT や凝固能異常（抗リン脂質抗体陽性、プロテイン C 又はプロテイン S の欠損等）が存在し、肺に反復して血栓塞栓症をきたすことで肺動脈閉塞が生じる疾患である。CTR225-01 試験に組み入れられた APS 患者は 2 例のみであり、現時点で得られている情報は極めて限定的であるものの、本薬群の APS 患者 1 例での有効性及び安全性に係る結果を踏まえると、APS 患者に対して追加の注意喚起を要する明らかな懸念は示唆されていない。以上より、APS を合併する CTEPH 患者に対する本薬の投与は許容されると判断する。ただし、APS を合併する CTEPH 患者へ本薬の投与について製造販売後に新たな知見が得られた場合には、速やかに情報提供等の必要性を検討することが適切である。

③について、提示された効能・効果の変更案は妥当と判断する。

以上の検討を踏まえ、機構は、本申請に係る効能・効果を以下のとおりとした上で、効能・効果に関連する注意は以下のとおり設定することが妥当と判断する。

[効能・効果]（抜粋、下線部は申請時からの追記箇所、取消線は申請時からの削除箇所）
○慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者における肺高血圧症の進行抑制血栓・塞栓形成の抑制

[効能・効果に関連する注意]（抜粋、下線部は申請時からの追記箇所）

- 肺高血圧症の WHO 機能分類クラスⅢ及びⅣにおける有効性及び安全性は確立していない。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、CTEPH に対する本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明した。CTEPH における PE の再発を抑制する上で本薬に期待される治療効果は、既承認の VTE と同様に抗凝固作用であることから、CTR225-01 試験では VTE に係る本薬の承認用法・用量と同一の用法・用量を設定した。

CTR225-01 試験の結果、CTEPH 患者における本薬の有効性が示され、安全性は許容可能であった。CTR225-01 試験の本薬群において、開始時投与量別及び用量調整因子別の「ベースラインの安静時 PVR に対する投与 1 年後の安静時 PVR の比の対数変換値」及び「すべての出血の発現割合」は、表 10 及び表 11 のとおりであった。被験者数が限られることから厳密な比較は困難であるものの、各部分集団の結果に大きな違いは認められなかった。本薬 60 mg 投与集団では、本薬 30 mg 投与集団と比較してすべての出血の発現割合が高い傾向が認められたが、大出血は認められておらず、1 例に認められた臨床的に重要な非大出血（痔出血）の重症度は軽度で転帰は回復かつ消失であった。提示された試験成績からは、用量調整因子に基づく減量規定に従って本薬を減量した場合においても、有効性に関して臨床的に意義のある違いは認められず、安全性上の懸念の明らかな増大は示されていないと考える。

表 10：開始時投与量別及び用量調整因子別の

ベースラインの安静時 PVR に対する 1 年後の安静時 PVR の比の対数変換値 (PPS、本薬群)

因子の種類	因子の区分	評価例数	本薬群 ^a
開始時投与量 (mg)	60	20	-0.026 [-0.150, 0.098]
	30	16	-0.120 [-0.229, -0.011]
体重 (kg)	60 超	20	-0.030 [-0.152, 0.093]
	60 以下	16	-0.118 [-0.229, -0.007]
CLcr (mL/min)	50 超	29	-0.106 [-0.183, -0.030]
	30 以上 50 以下	7	0.091 [-0.129, 0.312]
P-gp 阻害薬の併用	無	34	-0.089 [-0.168, -0.009]
	有	2	-0.023, 0.495 ^b

a：最小二乗平均値 [95%CI]、投与群を因子、ベースラインの安静時 PVR の対数変換値を共変量とした共分散分析

b：2 例の個別値

表 11：開始時投与量別及び用量調整因子別のすべての出血の発現状況 (安全性解析対象集団、本薬群)

因子の種類	因子の区分	評価例数	本薬群 ^a
開始時投与量 ^b (mg)	60	20	50.0 (10)
	30	16	18.8 (3)
体重 (kg)	60 超	21	47.6 (10)
	60 以下	16	18.8 (3)
CLcr (mL/min)	50 超	30	36.7 (11)
	30 以上 50 以下	7	28.6 (2)
P-gp 阻害薬の併用	無	35	37.1 (13)
	有	2	0 (0)

a：発現割合% (発現例数)

b：治験薬治療期の本薬投与前に 1 例が中止した。

高度腎機能障害 (CLcr15 mL/min 以上 30 mL/min 未満) を有する CTEPH 患者は、CTR225-01 試験に組み入れられなかったが、CTEPH AC レジストリ¹⁵⁾には 13 例が登録されており、当該患者で観察期間 (258 日 (中央値)) 中に臨床的に重要な出血 (大出血¹⁷⁾ 及び大出血に該当しないが、臨床的に重要な出血¹⁸⁾ の発現は認められなかった。また、VTE 患者を対象とした本剤の製造販売後調査 (https://www.medicalcommunity.jp/sites/default/files/di/manufacturing_sales_survey/LIX9PX06.pdf (最終確認日：2024 年 11 月 7 日)) では、高度腎機能障害で本薬を 1 日 1 回 30 mg 投与していた患者が 45 例確認され、本薬投与期間 (中央値：348 日) 中に臨床的に重要な出血が 2 例 (4.44%) に認められ、大出血の発現は認められなかった。したがって、CTEPH AC レジストリ及び VTE の製造販売後調査の間で安全性に大きな違いは認められなかったことより、高度腎機能障害を有する CTEPH 患者に本薬を 1 日 1 回 30 mg 投与したときの安全性は VTE 患者と同様に臨床的に許容可能と考える。

以上より、CTEPH 患者に対する本薬の用法・用量は、CTR225-01 試験と同一の用法・用量とすることが妥当と考える。

機構は、以下のように考える。CTR225-01 試験において高度腎機能障害を有する CTEPH 患者における本薬の有効性及び安全性を検討可能な情報は得られていないものの、CTR225-01 試験と VTE 患者を対象とした DU176b-D-U305 試験の日本人集団での有害事象の発現状況を比較した結果、CLcr が 30 mL/min 以上の CTEPH 患者と VTE 患者で安全性に明らかな違いはなかったこと、CTEPH AC レジストリにおける結果も踏まえると、VTE と同様に、高度腎機能障害を有する CTEPH 患者についても、患者ごとに医師が本薬の投与の可否を慎重に判断する旨を注意喚起した上で、本薬 30 mg を 1 日 1 回投与とすることは可能である。

したがって、申請者の説明も踏まえると、CTEPH に対する本薬の推奨用法・用量を CTR225-01 試験の規定と同様に設定することは妥当であり、CTEPH に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意については、申請どおり、以下のように設定することが適切と判断する。

[用法・用量] (抜粋、変更なし)

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。

[用法・用量に関連する注意] (抜粋、変更なし)

- 腎機能障害のある患者では、腎機能に応じて次のように投与すること。

クレアチニンクリアランス (CLcr) 値 (mL/min)	投与法
$30 \leq \text{CLcr} \leq 50$	30 mg を 1 日 1 回経口投与すること。
$15 \leq \text{CLcr} < 30$	有効性及び安全性は確立していないので、本剤投与の適否を慎重に判断すること。投与する場合は 30 mg を 1 日 1 回経口投与すること。

- P 糖蛋白阻害作用を有する薬剤を併用する場合には、併用薬に応じて次のように投与すること。

併用薬	投与法
キノジン硫酸塩水和物、ベラパミル塩酸塩、エリスロマイシン、シクロスポリン	併用する場合には、本剤 30 mg を 1 日 1 回経口投与すること。
アジスロマイシン、クラリスロマイシン、イトラコナゾール、ジルチアゼム、アミオダロン塩酸塩、HIV プロテアーゼ阻害剤 (リトナビル等) 等	治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤との併用が適切と判断される患者にのみ併用すること。併用する場合には、本剤 30 mg を 1 日 1 回経口投与することを考慮すること。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

本申請において、申請者は追加の医薬品安全性監視活動として製造販売後調査を計画していない。機構は、以下の点も踏まえると、追加の医薬品安全性監視活動として製造販売後の調査等を実施せず、通常の医薬品安全性監視活動により本剤の安全性について情報収集し、必要に応じて追加の医薬品安全性監視活動の実施を検討するとの申請者の方針は妥当と判断する。

- CTEPH 患者における出血リスクについて、既承認の VTE 患者と同様の安全対策を実施することにより、臨床的に許容可能と判断できること (「7.R.2.1 出血について」の項参照)
- CTR225-01 試験等における有害事象の発現状況から、CTEPH 患者特有の新たな安全性上の懸念は認められないこと (「7.R.2.2 出血以外の有害事象について」の項参照)

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

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

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CTEPH患者に投与する抗凝固薬としての有効性は示され、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阻害薬であり、CTEPH患者における抗凝固療法の治療選択肢の一つとして臨床的意義があると考ええる。

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7年1月7日

申請品目

- [販 売 名] ①リクシアナ錠 15 mg、②同錠 30 mg、③同錠 60 mg、④同 OD 錠 15 mg、⑤同 OD 錠 30 mg、⑥同 OD 錠 60 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6年3月19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。

専門協議において、審査報告(1)に記載した「7.R.1 有効性について」、「7.R.2 安全性について」、「7.R.3 臨床的位置付けについて」、「7.R.5 用法・用量について」及び「7.R.6 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から支持された。

1.1 本薬の投与対象及び効能・効果について

専門協議において、「7.R.4 本薬の投与対象及び効能・効果について」の項に示した機構の判断は支持された。また、専門委員より、CTR225-01 試験では、組み入れられた全症例が BPA 又は PEA 施行後の患者であったことから、BPA 又は PEA 施行前に初期治療として本薬が投与されたときの有効性は不明である点には留意が必要であるとの意見が示された。

機構は、本薬の既承認効能・効果での承認の根拠となった臨床試験では、基礎疾患に対する治療の違いによらずワルファリンと本薬で同様の有効性が示されていることに加え、現時点で得られているデータは限られるものの、CTEPH AC レジストリを用いた解析において BPA 又は PEA 施行の有無別の有効性に明確な違いは認められていない旨を説明し、本薬の投与対象を前治療の種類によらず CTEPH 患者とすることは可能との機構の判断は専門委員に支持された。

以上の検討を踏まえ、機構は、臨床成績の項に、CTR225-01 試験ではワルファリンが安定的に投与されている患者が対象とされ、全症例が BPA 又は PEA 施行後の患者であったことを記載した上で、以下の旨を効能・効果に関連する注意の項で注意喚起するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

[効能・効果に関連する注意] (本項に関連する記載のみ抜粋)

- 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景（前治療等）を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。

2. 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

2.1 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。

2.2 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。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、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・効果]

①、②、④、⑤

○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

○慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者における血栓・塞栓形成の抑制

○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

③、⑥

○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

○慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者における血栓・塞栓形成の抑制

（下線部追加）

[用法・用量]

①、②、④、⑤

○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。

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。

○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、慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者における血栓・塞栓形成の抑制

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。

③、⑥

○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。

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。

○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、慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者における血栓・塞栓形成の抑制

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。

(下線部追加)

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
APS	Antiphospholipid syndrome	抗リン脂質抗体症候群
BPA	Balloon pulmonary angioplasty	バルーン肺動脈形成術
CI	Confidence interval	信頼区間
CLcr	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
COVID-19	Coronavirus Disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CT	Computerized tomography	コンピュータ断層撮影法
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CTEPH	Chronic thromboembolic pulmonary hypertension	慢性血栓塞栓性肺高血圧症
DOAC	Direct oral anticoagulant	直接経口抗凝固薬
DVT	Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症
ERA	Endothelin receptor antagonist	エンドセリン受容体拮抗薬
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FXa	Activated coagulation factor X	活性化血液凝固第X因子
mPAP	Mean pulmonary artery pressure	平均肺動脈圧
6MWD	6-minute walk distance	6分間歩行距離
OD	Orally disintegrating	口腔内崩壊
PAH	Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症
PDE	Phosphodiesterase	ホスホジエステラーゼ
PE	Pulmonary embolism	肺血栓塞栓症
PEA	Pulmonary endarterectomy	肺動脈血栓内膜摘除術
PGI ₂	Prostaglandin I ₂	プロスタグランジン I ₂
P-gp	P-glycoprotein	P糖タンパク質
PH	Pulmonary hypertension	肺高血圧症
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PT-INR	Prothrombin time expressed as international normalized ratio	プロトロンビン時間国際標準化比
PVR	Pulmonary vascular resistance	肺血管抵抗
sGC	Soluble guanylate cyclase	可溶性グアニル酸シクラーゼ
TTR	Time in therapeutic range	至適範囲内時間
VTE	Venous thromboembolism	静脈血栓塞栓症
WHO	World health organization	世界保健機関
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	—	エドキサバントシル酸塩水和物
ワルファリン	—	ワルファリンカリウム