

主要指標	Lixiana®60 毫克 (含劑量降低至 30 毫克者) (N = 7,012)	Warfarin (N = 7,012)
首次出血性中風		
n	40	76
事件發生率(%/yr) <sup>b</sup>	0.26	0.49
HR (95% CI)	0.53 (0.36, 0.78)	
首次 SEE		
n (%/yr) <sup>a</sup>	8 (0.05)	13 (0.08)
HR (95% CI)	0.62 (0.26, 1.50)	

縮寫：HR=相較於 warfarin 的危險比，CI=信賴區間，n=事件數，mITT=修正後意向治療族群，N=mITT 族群受試者人數，SEE=全身性栓塞事件，yr=年。

- <sup>a</sup> 一名受試者可出現於多行中。
- <sup>b</sup> 事件發生率(%/yr)計算方式為事件數/受試者年曝藥量。
- <sup>c</sup> 雙尾 p 值是依據不劣性臨界值 1.38 得出。

在 ITT 族群(優越性分析)的全部研究期間，Lixiana®60 毫克組有 296 名受試者裁定發生中風或 SEE (每年 1.57%)，warfarin 組則有 337 名受試者(每年 1.80%)。相較於接受 warfarin 治療的受試者，Lixiana®60 毫克組的 HR 為 0.87(99% CI：0.71、1.07，優越性 p=0.08)。

在次群組分析中，在劑量於 ENGAGE AF-TIMI 48 試驗中(因為體重≤60 公斤、患有中度腎功能不全，或併用 P 醣蛋白抑制劑)調降為 30 毫克的 60 毫克治療組受試者方面，主要評估指標的事件發生率為每年 2.29%；而在相對應的 warfarin 組受試者方面，事件發生率則為每年 2.66% [HR (95% CI)：0.86 (0.66, 1.13)]。

在預設之主要次群組(必須調降劑量者)，包括根據年齡、體重、性別、腎功能狀態、先前的中風或暫時性腦缺血發作、糖尿病和 P 醣蛋白抑制劑者方面，其療效結果係與試驗中探討之整體族群的主要療效結果一致。

最低 3 個四分位數(INR TTR ≤ 57.7% 至 ≤ 73.9%)中，INR 於目標範圍內(INR TTR)平均時間較短的 warfarin 中心其主要指標危險比(Lixiana®60 毫克相較於 warfarin)為 0.73–0.80。warfarin 治療最佳對照的中心則為 1.07 (INR 值 > 73.9% 位於治療範圍內的第 4 個四分位數)。

Lixiana®相較於 warfarin 在主要研究結果(中風/SEE)與腎功能分析有統計上顯著的交互作用(p 值 0.0042；mITT，全部研究期間)。

表 6 為 ENGAGE AF-TIMI 48 研究中 NVAf 病人依據肌酐清除率分類的缺血性中風/SEE。兩個治療群組的事件率均隨著 CrCl 的增加而降低。

表 6：ENGAGE AF-TIMI 48 研究中 mITT 分析集於全部研究期間依據肌酸酐清除率分類的缺血性中風/SEE

CrCl 次族群 (毫升/分鐘)	Lixiana <sup>®</sup> 60 毫克 (N = 7,012)			Warfarin (N = 7,012)			HR (95% CI)
	n	事件數	事件發生率 (%/年)	n	事件數	事件發生率 (%/年)	
≥30 至≤50	1,302	63	1.89	1,305	67	2.05	0.93 (0.66, 1.31)
>50 至≤70	2,093	85	1.51	2,106	95	1.70	0.88 (0.66, 1.18)
>70 至≤90	1,661	45	0.99	1,703	50	1.08	0.92 (0.61, 1.37)
>90 至≤110	927	27	1.08	960	26	0.98	1.10 (0.64, 1.89)
>110 至≤130	497	14	1.01	469	10	0.78	1.27 (0.57, 2.85)
>130	462	10	0.78	418	3	0.25	--*

縮寫：CrCl=肌酸酐清除率；N=mITT 族群全部研究期間的受試者人數；mITT=改良式治療意向；n=次族群組病人人數；HR=相較於 warfarin 的風險比率；CI=信賴區間。

\*若單一治療組事件<5 則未分析 HR。

腎功能次族群的次要療效指標分析結果與主要指標分析結果相似。

使用全部研究期間的 ITT 進行優越性檢定。

Lixiana<sup>®</sup>60 毫克治療組發生中風與 SEE 的受試者人數少於 warfarin 組(分別為每年 1.57% 與 1.80%)，HR 為 0.87 (99% CI：0.71、1.07，優越性 p=0.0807)。

比較 Lixiana<sup>®</sup>60 毫克治療組與 warfarin 組中風、SEE 與 CV 死亡率 HR (99% CI) 的事先制定複合指標為 0.87 (0.76、0.99)、MACE 為 0.89 (0.78、1.00)，中風、SEE 與所有成因死亡率為 0.90 (0.80、1.01)。

ENGAGE AF-TIMI 48 研究中，接受 Lixiana<sup>®</sup>60 毫克(含降低劑量至 30 毫克者)受試者的所有成因死亡(裁定為死亡)為 769 名(每年 3.99%)，相較之下，warfarin 組為 836 名(每年 4.35%) [HR (95% CI): 0.91 (0.83、1.01)]。

依據腎功能次族群(Lixiana<sup>®</sup>相較於 warfarin)的所有成因死亡率(裁定為死亡)：CrCl 30 至 ≤50 毫升/分鐘 [HR (95% CI)：0.81 (0.68、0.97)]；CrCl >50 至 <80 毫升/分鐘 [HR (95% CI)：0.87 (0.75、1.02)]；CrCl ≥80 毫升/分鐘 [HR (95% CI)：1.15 (0.95、1.40)]。

Lixiana<sup>®</sup>60 毫克(含劑量降低至 30 毫克者)表現出較 warfarin 為低 [HR (95% CI)：0.86 (0.77、0.97)] 的心血管死亡率。

依據腎功能次族群(Lixiana<sup>®</sup>相較於 warfarin)的裁定療效心血管死亡率：CrCl 30 至 ≤50 毫升/分鐘 [HR (95% CI)：0.80 (0.65、0.99)]；CrCl >50 至 <80 毫升/分鐘 [HR (95% CI)：0.75 (0.62、0.90)]；CrCl ≥80 毫升/分鐘 [HR (95% CI)：1.16 (0.92、1.46)]。

主要安全性評估指標為重大出血。

在重大出血方面，Lixiana<sup>®</sup>60 毫克治療組相較於 warfarin 組有顯著的風險下降現象(分別為每年 2.75%和 3.43%) [HR (95% CI)：0.80 (0.71, 0.91)；p = 0.0009]。顱內出血(分別為每年 0.39%和 0.85%) [HR (95% CI)：0.47 (0.34, 0.63)；p < 0.0001]，以上及其他出血類型數據如表 7。

致命出血事件在 Lixiana<sup>®</sup>60 毫克治療組也顯著少於 warfarin 組(0.21%和 0.38%) [HR (95% CI): 0.55 (0.36, 0.84); 優越性檢定的 p 值 = 0.0059], 這主要歸因於致命性顱內出血事件的減少 [HR (95% CI): 0.58 (0.35, 0.95); p = 0.0312]。

表 7: ENGAGE AF-TIMI 48 試驗中的出血事件 - 安全性依治療期分析

	Lixiana <sup>®</sup> 60 毫克 (含劑量調降為 30 毫克者) (N = 7,012)	Warfarin (N = 7,012)
<b>重大出血</b>		
n	418	524
事件發生率(%/yr) <sup>a</sup>	2.75	3.43
HR (95% CI)	0.80 (0.71, 0.91)	
p 值	0.0009	
<b>顱內出血<sup>b</sup></b>		
n	61	132
事件發生率(%/yr) <sup>a</sup>	0.39	0.85
HR (95% CI)	0.47 (0.34, 0.63)	
<b>致命出血</b>		
n	32	59
事件發生率(%/yr) <sup>a</sup>	0.21	0.38
HR (95% CI)	0.55 (0.36, 0.84)	
<b>臨床相關之非重大出血事件</b>		
n	1,214	1,396
事件發生率(%/yr) <sup>a</sup>	8.67	10.15
HR (95% CI)	0.86 (0.80, 0.93)	
<b>任何經確認的出血<sup>c</sup></b>		
n	1,865	2,114
事件發生率(%/yr) <sup>a</sup>	14.15	16.40
HR (95% CI)	0.87 (0.82, 0.92)	

縮寫: ICH=顱內出血; HR =相較於 warfarin 的危險比; CI =信賴區間; CRNM =臨床相關之非重大出血事件; n =發生事件的受試者人數; N =安全性族群內的受試者人數; yr =年。

<sup>a</sup> 事件發生率(%/yr)的算法為事件數除以每年治療人數。

<sup>b</sup> 顱內出血包含原發性出血性中風、蜘蛛網膜下腔出血、硬膜上/下出血, 以及帶有嚴重出血性轉換 (hemorrhagic conversion) 現象的缺血性中風。所有在經判定腦血管和非顱內出血電子個案報告表上所通報, 且經判定人員確認的顱內出血, 都會計入顱內出血事件數中。

<sup>c</sup> 「任何經確認的出血」包含判定人員定義為臨床上顯著者。

註: 受試者若於多個子項目上都曾發生事件, 則可同時納入多個子項目中。

分析中納入的是各項目的首次事件。

表 8、9 與 10 分別顯示 ENGAGE AF-TIMI 48 研究中 NVAF 病人依據肌酐清除率分類的重大、致死與顱內出血。兩個治療組的事件率均隨著 CrCl 升高而降低。

表 8 : ENGAGE AF-TIMI 48 研究中安全性分析集於治療期間依據肌酸酐清除率分類的重大出血事件數<sup>a</sup>

CrCl 次族群組 (毫升/分鐘)	Lixiana®60 毫克 (N = 7,012)			Warfarin (N = 7,012)			HR (95% CI)
	n	事件數	事件發生率 (%/年)	n	事件數	事件發生率 (%/年)	
≥30 至≤50	1,302	96	3.91	1,305	128	5.23	0.75 (0.58, 0.98)
>50 至≤70	2,093	148	3.31	2,106	171	3.77	0.88 (0.71, 1.10)
>70 至≤90	1,661	108	2.88	1,703	119	3.08	0.93 (0.72, 1.21)
>90 至≤110	927	29	1.33	960	56	2.48	0.54 (0.34, 0.84)
>110 至≤130	497	20	1.70	469	24	2.14	0.79 (0.44, 1.42)
>130	462	13	1.18	418	21	2.08	0.58 (0.29, 1.15)

表 9 : ENGAGE AF-TIMI 48 研究中安全性分析集於治療期間依據肌酸酐清除率分類的致死出血事件數<sup>a</sup>

CrCl 次族群組 (毫升/分鐘)	Lixiana®60 毫克 (N = 7,012)			Warfarin (N = 7,012)			HR (95% CI)
	n	事件數	事件發生率 (%/年)	n	事件數	事件發生率 (%/年)	
≥30 至≤50	1,302	9	0.36	1,305	18	0.72	0.51 (0.23, 1.14)
>50 至≤70	2,093	8	0.18	2,106	23	0.50	0.35 (0.16, 0.79)
>70 至≤90	1,661	10	0.26	1,703	9	0.23	1.14 (0.46, 2.82)
>90 至≤110	927	2	0.09	960	3	0.13	--*
>110 至≤130	497	1	0.08	469	5	0.44	--*
>130	462	2	0.18	418	0	0.00	--*

表 10 : ENGAGE AF-TIMI 48 研究中安全性分析集於治療期間依據肌酸酐清除率分類的顱內出血事件數<sup>a</sup>

CrCl 次族群組 (毫升/分鐘)	Lixiana®60 毫克 (N = 7,012)			Warfarin (N = 7,012)			HR (95% CI)
	n	事件數	事件發生率 (%/年)	n	事件數	事件發生率 (%/年)	
≥30 至≤50	1,302	16	0.64	1,305	35	1.40	0.45 (0.25, 0.81)
>50 至≤70	2,093	19	0.42	2,106	51	1.10	0.38 (0.22, 0.64)
>70 至≤90	1,661	17	0.44	1,703	35	0.89	0.50 (0.28, 0.89)
>90 至≤110	927	5	0.23	960	6	0.26	0.87 (0.27, 2.86)

CrCl 次族群 組 (毫升/ 分鐘)	Lixiana®60 毫克 (N = 7,012)			Warfarin (N = 7,012)			HR (95% CI)
	n	事件數	事件發 生率 (%/年)	n	事件數	事件發 生率 (%/年)	
>110 至≤130	497	2	0.17	469	3	0.26	--*
>130	462	1	0.09	418	1	0.10	--*

縮寫：N= mITT 族群全部研究期間的受試者人數；mITT=改良式治療意向；n=次族群病人人數；HR=相較於 warfarin 的風險比率；CI=信賴區間。

\*若單一治療組事件<5 則未分析 HR。

▫ 治療期間：自第一劑研究藥物至最後一劑後 3 日的時間。

次族群分析顯示，在 ENGAGE AF-TIMI 48 試驗中劑量因為體重≤60 公斤、患有中度腎功能不全或併用 P 糖蛋白(P-gp)抑制劑而調降至 30 毫克的 60 毫克治療組受試者方面，Lixiana®劑量調降至 30 毫克的受試者及 warfarin 劑量調降的受試者各有 104 (每年 3.05%) 及 166 (每年 4.85%) 人曾發生重大出血事件[HR (95% CI) : 0.63 (0.50, 0.81)]。

在 ENGAGE AF-TIMI 48 試驗中，以 Lixiana®60 毫克治療組與 warfarin 組比較時，淨臨床預後(首次中風、全身性栓塞事件、重大出血或所有成因死亡事件；mITT 族群，全部研究期間)是以 Lixiana®顯著較佳[HR (95% CI) : 0.89 (0.83, 0.96)；p = 0.0024]。

#### 日本的第三期試驗

在日本進行的一項第三期雙盲試驗，針對 80 歲以上、罹患非瓣膜性心房纖維顫動並具有高出血風險<sup>(1)</sup>、且難以依照核准的劑量和給藥方式服用現有口服抗凝血劑的病人<sup>(2)</sup> (療效評估共計 984 名病人，安全性評估有 982 名)，給予 15 毫克，每日一次的口服 edoxaban 或安慰劑。觀察期間中位數為 1.3 年。試驗結果如表 11 就主要指標的中風或全身性栓塞發生率而言，證實 edoxaban 組具有優越性<sup>(3)</sup>。[請參閱 3.3 節特殊族群用法用量:老年病人]。

註 1) 至少符合一項下列標準：重度腎功能不全 (15 毫升/分鐘 ≤CrCl < 30 毫升/分鐘)、重要器官出血史 (包括顱內出血、眼內出血和胃腸道出血)、低體重 (≤45 公斤)、持續使用酸性非類固醇抗發炎藥、或同時使用一種抗血小板藥物

註 2) Warfarin (PT-INR 控制在 1.6 至 2.6)；dabigatran 110 毫克，每日兩次；rivaroxaban 10 毫克，每日一次；apixaban 2.5 毫克，每日兩次；或 edoxaban 30 毫克，每日一次

註 3) 內部參考資料：針對患有心房纖維顫動並具有高出血風險之老年病人的第三期試驗 (ELDERCARE-AF) 結果。

表 11: 心房纖維顫動病人的療效指標: 中風或全身性栓塞及重大出血發生率 (日本的第三期試驗)

指標	發生事件的受試者數/總受試者數 (年發生率)		風險比率 (95%信賴區間)
	Edoxaban 組	安慰劑組	
中風/全身性栓塞 <sup>註 1)</sup>	15/492 (2.3%)	44/492 (6.7%)	0.34 (0.19–0.61)
重大出血 <sup>註 2)</sup>	20/492 (3.3%)	11/490 (1.8%)	1.87 (0.90–3.89)

註 1) ITT (所有受試者被隨機分配), 分析從隨機分配後至試驗結束或停止給予試驗藥物後進行之檢測為止。  
 註 2) 安全性分析數據集, 分析由第一劑給藥到最後一劑藥品後三日。

Edoxaban 組的不良反應出現頻率為 11.4% (492 名病人中有 56 名)。主要不良反應包括貧血 (3.3%, 492 名病人中有 16 名) 和出現血尿 (1.2%, 492 名病人中有 6 名)。

#### 治療 DVT、治療 PE 及預防 DVT 與 PE (VTE) 復發

針對靜脈栓塞 (venous thromboembolism; VTE) 所進行的 Lixiana<sup>®</sup> 臨床試驗計畫, 其目的為證明 Lixiana<sup>®</sup> 在治療深層靜脈栓塞 (deep vein thrombosis; DVT) 和肺栓塞 (pulmonary embolism; PE) 及預防 DVT 和 PE 復發時的療效與安全性。

在 Hokusai-VTE 樞紐試驗中, 8,292 名受試者被隨機分配至初始肝素療法 (enoxaparin 或傳統肝素), 接著每日一次服用 Lixiana<sup>®</sup> 60 毫克或對照藥物。在對照組內, 受試者一開始即接受肝素療法及劑量經過調整後以目標 INR 落在 2.0 至 3.0 範圍內的 warfarin, 接著僅單一服用 warfarin。治療時間為 3 個月至最長 12 個月 (由試驗主持人依據病人的臨床特徵決定)。

接受 Lixiana<sup>®</sup> 治療的病人大部分為高加索裔 (69.6%) 與亞洲裔 (21.0%); 3.8% 為黑人, 5.3% 為其他族裔。

治療時間至少達到 3 個月者在 Lixiana<sup>®</sup> 組內為 3,718 人 (91.6%), 在 warfarin 組內為 3,727 人 (91.4%); 至少達到 6 個月者在 Lixiana<sup>®</sup> 組內為 3,495 人 (86.1%), 在 warfarin 組內為 3,491 人 (85.6%); 而治療時間 12 個月者在 Lixiana<sup>®</sup> 組內為 1,643 人 (40.5%), 在 warfarin 組內為 1,659 人 (40.4%)。

主要療效評估指標為有症狀的 VTE 復發, 定義為 12 個月試驗期間受試者出現之復發性有症狀之 DVT、非致命性有症狀之 PE 及致命性 PE 所組成的複合式指標。次要療效預後指標則包括 VTE 復發及所有成因死亡事件所組成的複合式臨床預後。

滿足下列一項或多項臨床因子的受試者將服用每日一次 Lixiana<sup>®</sup> 30 毫克: 患有中度腎功能不全 (CrCl: 30–50 毫升/分鐘); 體重 ≤ 60 公斤; 併用特定 P 糖蛋白抑制劑。

Hokusai-VTE 試驗 (表 12) 證實, 在主要療效預後指標 (靜脈栓塞復發) 上, Lixiana<sup>®</sup> 不劣於 warfarin; 在 Lixiana<sup>®</sup> 組的 4,118 名受試者中有 130 人 (3.2%) 發生靜脈栓塞復發, 而在 warfarin 組的 4,122 名受試者中有 146 人 (3.5%) 發生 VTE 復發 [HR (95% CI): 0.89 (0.70, 1.13); 劣性試驗 p 值 < 0.0001]。在 warfarin 組內, 處於治療範圍內的時間 (time in therapeutic Range; TTR, 意指 INR 為 2.0 至 3.0) 中位數為 65.6%。在表現為 PE (併發或未併發深層靜脈栓塞) 的受試者方面, 分別有 47 名 (2.8%) Lixiana<sup>®</sup> 組受試者和 65 名 (3.9%)

warfarin 組受試者曾發生 VTE 復發 [HR (95% CI) : 0.73 (0.50, 1.06)]。

表 12：Hokusai-VTE 試驗的療效結果 - mITT 族群，全部研究期間<sup>b</sup>

主要指標 <sup>a</sup>	Lixiana <sup>®</sup> 60 毫克 (含降低劑量至 30 毫克者) (N = 4,118)	Warfarin (N = 4,122)	Lixiana <sup>®</sup> 相較於 Warfarin HR (95% CI) <sup>b</sup> p 值 <sup>c</sup>
所有發生有症狀靜脈栓塞復發的受試者 <sup>c</sup> ，n (%)	130 (3.2)	146 (3.5)	0.89 (0.70、1.13) p 值 < 0.0001 (不劣性)
肺栓塞(併發或未併發深層靜脈栓塞)	73 (1.8)	83 (2.0)	
致命性肺栓塞/無法排除是否為肺栓塞引起的死亡	24 (0.6)	24 (0.6)	
非致命性肺栓塞	49 (1.2)	59 (1.4)	
僅發生深層靜脈栓塞	57 (1.4)	63 (1.5)	

縮寫：CI=信賴區間；DVT=深層靜脈栓塞；mITT=修正後意向治療；HR=相較於 warfarin 的危險比；n=發生事件的受試者人數；N=mITT 族群的受試者人數；PE=肺栓塞；VTE=靜脈栓塞事件。

<sup>a</sup> 主要療效指標為判定後的症狀性復發 VTE (即：DVT、非致死性 PE 與致死性 PE 的複合指標)

<sup>b</sup> HR、雙尾 CI 是依據 Cox 比例危險回歸模型所得出，以治療與下列隨機分配層因子作為共變項：參與研究時的診斷(PE 伴隨或未伴隨 DVT，僅 DVT)、基期風險因子(暫時性因子，所有其他因子)與是否需要在隨機分配時接受 Lixiana<sup>®</sup>/Lixiana<sup>®</sup> 安慰劑 30 毫克的劑量(是/否)。

P 值是基於事先限定的不劣性臨界值 1.5 得出。

在劑量調降至 30 毫克(主要是因體重及腎功能較低)的受試者方面，Lixiana<sup>®</sup> 組和 warfarin 組各有 15 人(2.1%)和 22 人(3.1%)曾發生 VTE 復發[HR (95% CI) : 0.69 (0.36, 1.34)]。

Lixiana<sup>®</sup> 組內的 138 人(3.4%)，發生於 warfarin 組內的 158 人(3.9%)曾發生 VTE 復發和所有成因死亡事件[次要複合式評估指標] [HR (95% CI) : 0.87 (0.70, 1.10)]。

Hokusai-VTE 中，Lixiana<sup>®</sup> 60 毫克(含劑量降低至 30 毫克者)接受者的所有成因死亡(裁定為死亡)為 136 名(3.3%)，相較之下，warfarin 組為 130 名(3.2%)。

在針對 PE 病人的預設次群組中，Lixiana<sup>®</sup> 和 warfarin 治療組分別有 447 人(30.6%)和 483 人(32.2%)被判定為發生 PE 且 N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) ≥ 500 皮克/毫升。而 Lixiana<sup>®</sup> 組和 warfarin 組受試者中分別有 14 人(3.1%)和 30 人(6.2%)發生 VTE 復發[HR (95% CI) : 0.50 (0.26, 0.94)]。

在預設之主要次群組(必須調降劑量者，包括根據年齡、體重、性別及腎功能狀態者方面)，其療效結果係與試驗中探討之整體族群的主要療效結果一致。

主要安全性評估指標為具有臨床意義的出血(重大或臨床相關的非重大出血事件)。

表 13 即歸納出依治療期間的經判定出血事件所進行之安全性分析。

在「具有臨床意義的出血」此項主要安全性評估指標(由重大出血或臨床相關的非重大出血事件[clinically relevant non-major; CRNM]所組成的複合式指標)上，Lixiana<sup>®</sup>組的風險顯著低於 warfarin 組；該類事件發生於 Lixiana<sup>®</sup>組 4,118 名受試者中的 349 人(8.5%)，warfarin 組 4,122 名受試者中的 423 人(10.3%)[HR (95% CI)：0.81 (0.71, 0.94)；優越性檢定的 p 值 = 0.004]。

表 13：Hokusai-VTE 試驗中的出血事件 - 安全性依治療期分析<sup>a</sup>

	Lixiana <sup>®</sup> 60 毫克 (含劑量調降為 30 毫克者) (N = 4,118)	Warfarin (N = 4,122)
具有臨床意義的出血(重大及 CRNM) <sup>b</sup> , n (%)		
HR (95% CI)	0.81 (0.71, 0.94)	
P 值	0.004 (優越性檢定)	
重大出血, n (%)		
N	56 (1.4)	66 (1.6)
HR (95% CI)	0.84 (0.59, 1.21)	
致命性顱內出血	0	6 (0.1)
非致命性顱內出血	5 (0.1)	12 (0.3)
臨床相關的非重大出血事件		
N	298 (7.2)	368 (8.9)
HR (95% CI)	0.80 (0.68, 0.93)	
所有出血		
N	895 (21.7)	1,056 (25.6)
HR (95% CI)	0.82 (0.75, 0.90)	

縮寫：HR = 相較於 warfarin 的危險比；CI = 信賴區間；N = 安全性族群的受試者人數；n = 事件數；CRNM = 臨床相關的非重大出血事件

<sup>a</sup> 治療期：從第一劑試驗藥物開始到最後一劑的 3 天後為止所經過的時間。

<sup>b</sup> 主要安全性評估指標：具有臨床意義的出血(由重大及臨床相關的非重大出血事件組成的複合式指標)。

次群組分析顯示，在 Hokusai-VTE 試驗中劑量因為體重 ≤ 60 公斤、患有中度腎功能不全或併用 P 醣蛋白(P-gp)抑制劑而調降至 30 毫克的受試者方面，分別有 58 名(7.9%) Lixiana<sup>®</sup>組的受試者和 92 名(12.8%) warfarin 組的受試者曾發生重大出血或臨床相關的非重大出血事件(CRNM) [HR (95%)：0.62 (0.44 至 0.86)]。

在 Hokusai-VTE 試驗中，比較 Lixiana<sup>®</sup>與 warfarin 時，淨臨床預後(靜脈栓塞復發、重大出血或所有成因死亡事件；mITT 族群，全部研究期間)的 HR (95% CI) 為 1.00 (0.85 至 1.18)。

#### 接受心臟整流術的病人

在一多中心，前瞻性，隨機，開放，使用盲性評估指標研究 (ENSURE-AF) 隨機納入 2199 位(未曾接受及曾經接受口服抗凝血劑)預計進行心臟整流術的非瓣膜性心房顫動



2023年6月制訂(第9版)

已刪除: 2

已刪除: 5

已刪除: 8

受試者，與每日一次 edoxaban 60 毫克併用 enoxaparin/warfarin 以維持治療的 INR 為 2.0-3.0 (隨機 1:1) 做比較， warfarin 的 TTR 平均值為 70.8%。總共 2149 名受試者用 edoxaban (N = 1067) 或 enoxaparin/warfarin (N = 1082) 治療。如果存在下列一種或多種臨床因素，中度腎功能不全 (CrCl 30-50 毫升/分鐘)，體重較輕 (≤ 60 公斤) 或併用特定 P-gp 抑制劑， edoxaban 治療組則接受每日一次 30 毫克治療。多數 edoxaban 和 warfarin 組的受試者進行過心臟整流術 (分別為 83.7% 和 78.9%) 或自動轉換 (分別為 6.6% 和 8.6%)。採用經食道心臟超音波(TEE)引導 (在開始後 3 天內) 或常規心臟整流術 (至少 21 天的前治療)。受試者在進行心臟整流術後持續治療 28 天。

主要療效結果為總結所有中風，全身性栓塞事件，心肌梗塞和心血管死亡。 Edoxaban 組 (N = 1095) 共發生 5 例 (0.5%，95%信賴區間 0.15%-1.06%) 而 warfarin 組 (N = 1104) 有 11 例 (1.0%，95%信賴區間 0.50%-1.78%) ;OR 為 0.46 (95%信賴區間 0.12 - 1.43) ;ITT 分析設定整個研究期間之平均時間為 66 天。

主要安全性結果是綜合重大和臨床相關之非重大出血。 Edoxaban 組 (N = 1067) 共發生 16 例 (1.5%，95%信賴區間 0.86%-2.42%) 而 warfarin 組 (N = 1082) 有 11 例 (1.0%，95%信賴區間 0.51% - 1.81%) ;OR 為 1.48 (95%信賴區間 0.64 - 3.55) ;安全性分析設定為治療期間。

本探索性研究顯示，在心臟整流術的情況下，兩個治療組在重大、臨床相關之非重大出血和血栓栓塞的比例很低。

#### 兒童族群

歐洲藥物管理局已延遲 Lixiana® 用於一個或更多兒童族群以預防動脈栓塞、治療栓塞及預防栓塞相關研究結果的要求(有關兒童使用的相關資料請參閱 3.3 節)。

### 13 包裝及儲存

#### 13.1 包裝

聚氣乙烯/鋁泡殼。每盒含 28 顆膜衣錠。

聚氣乙烯/鋁孔單位劑量泡殼，含 7 x 1 顆膜衣錠。

#### 13.2 效期

請參見外盒資訊。

#### 13.3 儲存條件

儲存於 30°C 以下。

#### 13.4 儲存注意事項

本藥品無任何特殊貯存條件。

任何未使用的藥品或廢棄材料均應依據當地要求進行棄置。

### 15 其他

#### 內文修訂日期

SmPC 26Nov2020 更新+ JPPI 25Aug2021 更新

製造廠：Daiichi Sankyo Europe GmbH

(p) Luitpoldstraße 1, 85276 Pfaffenhofen, Germany

(o) Zielstattstraße 48, 81379 Munich, Germany

2023年6月制訂(第2版)

藥商：台灣第一三共股份有限公司  
地址：台北市松江路223號13樓  
電話：(02) 8772-2250  
© 第一三共株式會社授權使用註冊商標

已刪除: 2

已刪除: 5

已刪除: 8