

HR (95% CI)	0.55 (0.36, 0.84)	
臨床相關之非重大出血事件		
n	1, 214	1, 396
事件發生率(%/yr) ^a	8.67	10.15
HR (95% CI)	0.86 (0.80, 0.93)	
任何經確認的出血 ^c		
n	1, 865	2, 114
事件發生率(%/yr) ^a	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。

^a 事件發生率(%/yr)的算法為事件數除以每年治療人數。

^b 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。

^c 「任何經確認的出血」包含判定人員定義為臨床上顯著者。

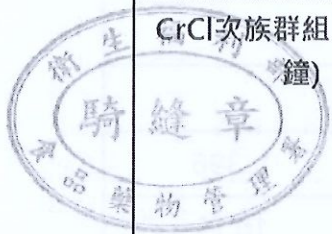
註：受試者若於多個子項目上都曾發生事件，則可同時納入多個子項目中。

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病人依據肌酸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^a

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)



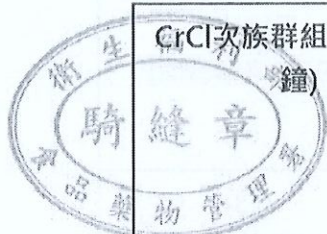
CrCl次族群組 (毫升/分鐘)	Lixiana®60 毫克 (N = 7,012)			Warfarin (N = 7,012)			HR (95% CI)
	n	事件數	事件發生率 (%/年)	n	事件數	事件發生率 (%/年)	
>110至≤130	497	20	1.70	469	24	2.14	0.79 (0.44, 1.42)
>130	462	13	1.18	418	21	2.08	0.58 (0.29, 1.15)

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^a

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^a

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, 0.6)



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)	
	3			6			4)
>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)
>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。

^a 治療期間：自第一劑研究藥物至最後一劑後3日的時間。

次族群組分析顯示，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

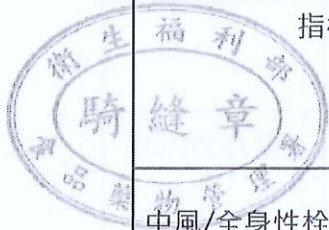
在日本進行的一項第三期雙盲試驗，針對80歲以上、罹患非瓣膜性心房纖維顫動並具有高出血風險^{註1)}、且難以依照核准的劑量和給藥方式服用現有口服抗凝血劑的病人^{註2)} (療效評估共計984名病人，安全性評估有982名)，給予15毫克，每日一次的口服edoxaban或安慰劑。觀察期間中位數為1.3年。試驗結果如表11就主要指標的中風或全身性栓塞發生率而言，證實edoxaban組具有優越性^{註3)}。[請參閱3.3節特殊族群用法用量:老年病人]。

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/全身性栓塞註1)	15/492 (2.3%)	44/492 (6.7%)	0.34 (0.19–0.61)
重大出血註2)	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[®]臨床試驗計畫 · 其目的為證明Lixiana[®]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[®] 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[®]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。

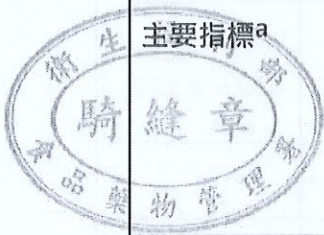
治療時間至少達到3個月者在Lixiana[®]組內為3,718人(91.6%) · 在warfarin組內為3,727人(91.4%) ; 至少達到6個月者在Lixiana[®]組內為3,495人(86.1%) · 在warfarin組內為3,491人(85.6%) ; 而治療時間12個月者在Lixiana[®]組內為1,643人(40.5%) · 在warfarin組內為1,659人(40.4%)。

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[®]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醣蛋白抑制劑。

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[®]不劣於warfarin ; 在Lixiana[®]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[®]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^b



主要指標 ^a	Lixiana [®] 60 毫克 (含降低劑量至30毫克者) (N = 4,118)	Warfarin (N = 4,122)	Lixiana [®] 相較於 Warfarin HR (95% CI) ^b p值 ^c
所有發生有症狀靜脈栓塞復發的受試者 ^c ， 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。

^a 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)

^b 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)與是否需要隨分配時接受Lixiana[®]/Lixiana[®]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[®]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[®]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[®]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[®]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[®]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)]。

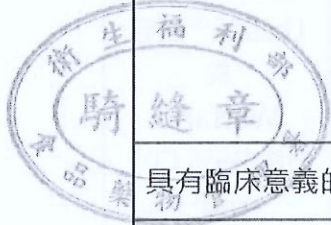
在預設之主要次群組(必須調降劑量者，包括根據年齡、體重、性別及腎功能狀態者方面)，其療效結果係與試驗中探討之整體族群的主要療效結果一致。

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[®]組的風險顯著低於warfarin組；該類事件發生於Lixiana[®]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^a



	Lixiana®60 毫克 (含降低劑量至30毫克者) (N = 4,118)	Warfarin (N = 4,122)
具有臨床意義的出血(重大及CRNM) ^b · 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

^a 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。

^b 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-糖蛋白(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®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®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

聚氯乙烯/鋁泡殼。每盒含28顆膜衣錠。

聚氯乙烯/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

SmPC 26Nov2020更新+ JPPI 25Aug2021更新

2023年6月制訂(第9版)

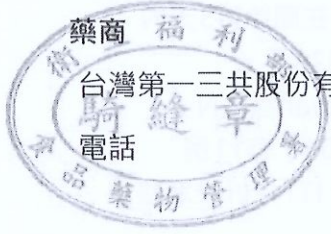
®第一三共株式會社授權使用註冊商標

里先安®膜衣錠	核准字號
15 毫克	衛部藥輸字第026601號
30 毫克	衛部藥輸字第026600號
60 毫克	衛部藥輸字第026599號

製造廠

DAIICHI SANKYO EUROPE GMBH (p) LUITPOLDSTRAÙE 1, 85276 PFAFFENHOFEN, GERMANY

DAIICHI SANKYO EUROPE GMBH (o) ZIELSTATTSTRAÙE 48, 81379 MUNICH, GERMANY



台灣第一三共股份有限公司

台北市中山區松江路223號13樓

(02)8772-2250

品名	規格
第一三共藥片	12片裝
第一三共藥片	30片裝
第一三共藥片	60片裝