

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

経口FXa阻害剤 薬価基準収載

エリキュース錠[®] 2.5mg 5mg

Eliquis tablets

剤形	錠剤(フィルムコーティング錠)
製剤の規制区分	処方箋医薬品 注意—医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	エリキュース錠 2.5mg:1錠中アピキサバン 2.5mg を含有 エリキュース錠 5mg:1錠中アピキサバン 5mg を含有
一般名	和名:アピキサバン(JAN) 洋名:Apixaban(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売開始年月日	製造販売承認年月日:2012年12月25日 薬価基準収載年月日:2013年2月22日 販売開始年月日:2013年2月26日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元:ブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社 販売元:ファイザー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社 メディカル情報グループ TEL:0120-093-507 医療関係者向けホームページ: https://www.bmshealthcare.jp ファイザー株式会社 Pfizer Connect / メディカル・インフォメーション 0120-664-467 https://www.pfizermedicalinformation.jp

本IFは2025年11月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領 2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	5. 混入する可能性のある夾雑物	7
1. 開発の経緯	1	6. 製剤の各種条件下における安定性	7
2. 製品の治療学的特性	1	7. 調製法及び溶解後の安定性	8
3. 製品の製剤学的特性	2	8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	8
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	9. 溶出性	8
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	10. 容器・包装	8
(1) 承認条件	2	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	8
(2) 流通・使用上の制限事項	2	(2) 包装	8
6. RMP の概要	2	(3) 予備用量	8
II. 名称に関する項目	3	(4) 容器の材質	9
1. 販売名	3	11. 別途提供される資材類	9
(1) 和名	3	12. その他	9
(2) 洋名	3	V. 治療に関する項目	10
(3) 名称の由来	3	1. 効能又は効果	10
2. 一般名	3	2. 効能又は効果に関連する注意	10
(1) 和名(命名法)	3	3. 用法及び用量	11
(2) 洋名(命名法)	3	(1) 用法及び用量の解説	11
(3) ステム(stem)	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	11
3. 構造式又は示性式	3	4. 用法及び用量に関連する注意	12
4. 分子式及び分子量	3	5. 臨床成績	13
5. 化学名(命名法)又は本質	3	(1) 臨床データパッケージ	13
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	(2) 臨床薬理試験	15
III. 有効成分に関する項目	5	(3) 用量反応探索試験	16
1. 物理化学的性質	5	(4) 検証的試験	20
(1) 外観・性状	5	(5) 患者・病態別試験	39
(2) 溶解性	5	(6) 治療的使用	48
(3) 吸湿性	5	(7) その他	48
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	5	VI. 薬効薬理に関する項目	49
(5) 酸塩基解離定数	5	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	49
(6) 分配係数	5	2. 薬理作用	49
(7) その他の主な示性値	5	(1) 作用部位・作用機序	49
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	50
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	(3) 作用発現時間・持続時間	56
IV. 製剤に関する項目	6	VII. 薬物動態に関する項目	57
1. 剤形	6	1. 血中濃度の推移	57
(1) 剤形の区別	6	(1) 治療上有効な血中濃度	57
(2) 製剤の外観及び性状	6	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	57
(3) 識別コード	6	(3) 中毒域	62
(4) 製剤の物性	6	(4) 食事・併用薬の影響	62
(5) その他	6	2. 薬物速度論的パラメータ	63
2. 製剤の組成	6	(1) 解析方法	63
(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤	6	(2) 吸収速度定数	63
(2) 電解質等の濃度	6	(3) 消失速度定数	63
(3) 熱量	6	(4) クリアランス「外国人データ」	63
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	(5) 分布容積「外国人データ」	64
4. 力価	7	(6) その他	64

3. 母集団(ポピュレーション)解析	64	12. その他の注意	96
(1) 解析方法	64	(1) 臨床使用に基づく情報	96
(2) パラメータ変動要因	64	(2) 非臨床試験に基づく情報	96
4. 吸収	65	IX. 非臨床試験に関する項目	97
5. 分布	65	1. 薬理試験	97
(1) 血液-脳関門通過性	65	(1) 薬効薬理試験	97
(2) 血液-胎盤関門通過性	65	(2) 安全性薬理試験	97
(3) 乳汁への移行性	65	(3) その他の薬理試験	97
(4) 髄液への移行性	65	2. 毒性試験	98
(5) その他の組織への移行性	65	(1) 単回投与毒性試験	98
(6) 血清蛋白結合率	66	(2) 反復投与毒性試験	98
6. 代謝	66	(3) 遺伝毒性試験	98
(1) 代謝部位及び代謝経路	66	(4) がん原性試験	98
(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種、寄与率	67	(5) 生殖発生毒性試験	99
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	67	(6) 局所刺激性試験	100
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	67	(7) その他の特殊毒性	100
7. 排泄	67	X. 管理的事項に関する項目	101
8. トランスポーターに関する情報	67	1. 規制区分	101
9. 透析等による除去率	67	2. 有効期間	101
10. 特定の背景を有する患者	67	3. 包装状態での貯法	101
(1) 腎機能障害者	67	4. 取扱い上の注意	101
(2) 肝機能障害者	69	5. 患者向け資材	101
(3) 年齢及び性差	70	6. 同一成分・同効薬	101
(4) 体重	70	7. 国際誕生年月日	101
11. その他	71	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	102
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	72	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	102
1. 警告内容とその理由	72	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	102
2. 禁忌内容とその理由	73	11. 再審査期間	102
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	74	12. 投薬期間制限に関する情報	102
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	74	13. 各種コード	103
5. 重要な基本的注意とその理由	74	14. 保険給付上の注意	103
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	77	XI. 文献	104
(1) 合併症・既往歴のある患者	77	1. 引用文献	104
(2) 腎機能障害患者	77	2. その他の参考文献	106
(3) 肝機能障害患者	78	XII. 参考資料	107
(4) 生殖能を有する患者	78	1. 主な外国での発売状況	107
(5) 妊婦	78	2. 海外における臨床支援情報	109
(6) 授乳婦	78	XIII. 備考	112
(7) 小児等	78	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	112
(8) 高齢者	79	(1) 粉碎	112
7. 相互作用	79	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	113
(1) 併用禁忌とその理由	79	2. その他の関連資料	113
(2) 併用注意とその理由	79		
8. 副作用	81		
(1) 重大な副作用と初期症状	81		
(2) その他の副作用	83		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	95		
10. 過量投与	95		
11. 適用上の注意	96		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

エリキュース錠(アピキサバン)は、米国ブリストル・マイヤーズ スクイブ(BMS)社と米国ファイザー社によって共同開発された血液凝固活性化第 X 因子 (FXa) を可逆的に阻害する経口 FXa 阻害剤である。

FXa は第 X 因子が活性化されて生成されるセリンプロテアーゼの一種で、フィブリノーゲンをフィブリンに変換する役割を担うトロンビン (F II a) を生成する酵素であり、血液凝固の中心的役割を果たしている。アピキサバンは、この FXa に対して高い親和性と選択性を有し、FXa の阻害を介してトロンビン産生を抑制することにより、直接的な抗血液凝固作用及び間接的な抗血小板作用を示し、抗血栓作用を発揮する。

海外では、2002 年に第 I 相試験が開始され、米国及び欧州連合 (EU) においては、2011 年 9 月に「非弁膜症性心房細動 (NVAf) に伴う脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」を適応として承認申請を行い、米国においては 2012 年 12 月、EU においては 2012 年 11 月に承認を取得した。

日本では、国際共同治験への直接参加の可能性を考慮し、2004 年に日本人及び白人の健康成人被験者を直接比較した第 I 相試験 (単回投与試験) をまず米国で実施した。さらに NVAf を対象とした国内第 II 相試験に加え、国際共同第 III 相試験 (ARISTOTLE 試験、AVERROES 試験) ならびに臨床薬理試験 (生物学的同等性、食事の影響、特別な集団における薬物動態、QT/QTc 評価試験、薬物相互作用等) の外国試験データ等を臨床データパッケージとして、2011 年 12 月 21 日に製造販売承認申請を行い、2012 年 12 月 25 日に「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」を効能又は効果として、承認を取得した。

また、アピキサバンは欧米では静脈血栓塞栓症治療薬としての臨床開発が日本より先行して行われ、欧州では 2014 年 7 月、米国では 2014 年 8 月に静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制の適応で承認されている。日本では海外第 II 相試験及び海外第 III 相試験 (AMPLIFY 試験、AMPLIFY-EXT 試験) を基に実施した国内第 III 相試験 (AMPLIFY-J 試験) において、日本人患者における本剤の安全性と有効性を確認した。これらの試験に基づき、2015 年 12 月 21 日に「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」の効能又は効果の追加が承認された。

2. 製品の治療学的特性

(1) 血液凝固活性化第 X 因子 (FXa) を可逆的に阻害する経口抗凝固薬[※]である。(p. 49 参照)

※ エリキュースの効能又は効果は「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」です。

(2) FXa を強力にかつ選択的に阻害し、トロンビン産生を抑制することにより直接的な抗血液凝固作用及び間接的な抗血小板作用を示し、抗血栓作用を発揮する (*in vitro*)。(p. 50~56 参照)

(3) 国際共同第 III 相試験 (ARISTOTLE 試験) は、日本人を含む非弁膜症性心房細動患者を対象に、従来療法であるワルファリンを対照薬とし、有効性主要評価項目の脳卒中又は全身性塞栓症の初発までの期間において本剤の非劣性 [非劣性マージン = 1.38 及び有意水準 $\alpha = 0.025$ (片側)] が検証され、安全性主要評価項目である出血性イベント (ISTH 基準の大出血) の初発までの期間において、本剤の優越性が検証された。(p. 22~25, 39~41 参照)

(4) 国内第Ⅲ相試験 (AMPLIFY-J 試験) は、日本人の静脈血栓塞栓症 (VTE) 患者を対象に、従来療法である未分画ヘパリン (UFH) + ワルファリンを対照薬とした国内第Ⅲ相試験で、主要評価項目の大出血 (ISTH 基準) 又は臨床的に重要な非大出血の発現率は、アピキサバン群 7.5%、UFH/ワルファリン群 28.2%であった。(p. 32~34、41~43 参照)

海外第Ⅲ相試験 (AMPLIFY 試験) は、急性症候性近位深部静脈血栓症又は急性症候性肺血栓塞栓症患者を対象に、海外の従来療法であるエノキサパリン+ワルファリンを対照薬とし、有効性主要評価項目の症候性 VTE の再発又は VTE 関連死の発現率において本剤の非劣性 [非劣性マージン=1.8 及び有意水準 $\alpha=0.025$ (片側)] が検証され、安全性主要評価項目の大出血 (ISTH 基準) 発現率において本剤の優越性が検証された。(p. 28~32、41~42、44、46 参照)

(5) 重大な副作用として、出血、間質性肺疾患、肝機能障害が認められている。(p. 81~82 参照)

電子添文の「11.副作用」及び「17.臨床成績」の安全性の結果をご参照ください。

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

8年の再審査期間が満了し、収集された情報を基に、その有効性、安全性及び品質を再確認され、承認条件であった「医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。」は満たされたと判断されたことから、2022年7月承認条件の解除となった。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない。

6. RMP の概要

該当しない。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

エリキュース®錠 2.5mg

エリキュース®錠 5mg

(2) 洋名

Eliquis® tablets 2.5mg

Eliquis® tablets 5mg

(3) 名称の由来

“Elegant”と“Liquid”の合成語として命名され、“Equilibrium”（平衡）の意味を含む。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

アピキサバン(JAN)

(2) 洋名(命名法)

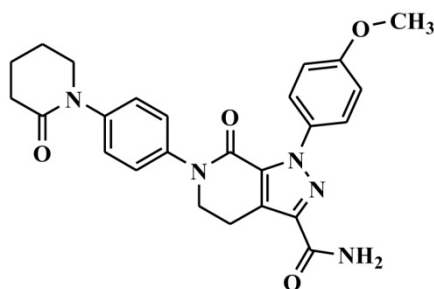
Apixaban(JAN)

apixaban(INN)

(3) ステム(stem)

-xaban:抗凝固剤(血液凝固活性化第X因子阻害剤)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: C₂₅H₂₅N₅O₄

分子量: 459.50

5. 化学名(命名法)又は本質

1-(4-Methoxyphenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pyrazolo
[3,4-*c*]pyridine-3-carboxamide (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発番号:BMS-562247

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄色の粉末

(2) 溶解性

ジメチルスルホキシドにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

吸湿性はみられない。(25±0.5℃、相対湿度 4～95%RH)

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点:238～240℃(高温顕微鏡法)

(5) 酸塩基解離定数

該当しない(解離基を有しない)

(6) 分配係数

44.7[log Po/w=1.65(1-オクタノール/緩衝液、24±3℃、pH7.4)]

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	5℃	二重のポリエチレン袋/ファイバードラム	36 ヶ月	いずれの条件でも変化を認めなかった。
	25℃/60%RH	二重のポリエチレン袋/ファイバードラム	36 ヶ月	
	30℃/65%RH	二重のポリエチレン袋/ファイバードラム	36 ヶ月	
加速試験	40℃/75%RH	二重のポリエチレン袋/ファイバードラム	6 ヶ月	
苛酷試験	40℃/75%RH、開放	ポリエチレン	6 ヶ月	
	-20℃	二重のポリエチレン袋/ファイバードラム	3 ヶ月	
	50℃	二重のポリエチレン袋/ファイバードラム	3 ヶ月	
	光(曝光、遮光)	シャーレ	4 日 ^{a)}	

測定項目:性状、含量、類縁物質、水分、X線回折

a) 光安定性試験ガイドラインに従う(高照度光 120 万 lx・h 及び紫外線 A 200W・h/m²)

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法(ATR法)

液体クロマトグラフィー

定量法

液体クロマトグラフィー







IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

本剤はフィルムコーティング錠である。

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	エリキユース錠 2.5mg	エリキユース錠 5mg
性状	黄色の円形のフィルムコーティング錠	桃色の楕円形のフィルムコーティング錠
識別コード	893	894
外観	  	  
直径 長径・短径	直径 6.0mm	長径 9.7mm 短径 5.2mm
厚さ	2.7mm	3.8mm
重さ	104mg	208mg

(3) 識別コード

「IV.製剤に関する項目 1. 剤形 (2) 製剤の外観及び性状」参照

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	エリキユース錠 2.5mg	エリキユース錠 5mg
有効成分	1錠中 アピキサバン 2.5mg	1錠中 アピキサバン 5mg
添加剤	無水乳糖、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、乳糖水和物、酸化チタン、トリアセチン及び黄色三二酸化鉄	無水乳糖、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、乳糖水和物、酸化チタン、トリアセチン及び三二酸化鉄

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

6. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾

試験	保存条件 (温度/湿度/光)	保存形態	保存期間	結果		
長期保存試験	5°C/—/暗所	ブリスター包装	36ヵ月	36ヵ月まで安定であった。 水分のわずかな増加及び硬度のわずかな減少が認められたが、その他の試験項目については開始時から36ヵ月まで変化は認められなかった。		
		HDPEボトル		36ヵ月まで安定であった。 2.5mg錠では硬度のわずかな減少が、5mg錠では水分のわずかな増加が認められたが、その他の試験項目については開始時から36ヵ月まで変化は認められなかった。		
	25°C/60%RH/暗所	ブリスター包装		36ヵ月まで安定であった。 水分のわずかな増加が認められたが、その他の試験項目については開始時から36ヵ月まで変化は認められなかった。		
		HDPEボトル		36ヵ月まで安定であった。 水分のわずかな増加が認められたが、その他の試験項目については開始時から36ヵ月まで変化は認められなかった。		
	30°C/75%RH/暗所	ブリスター包装		36ヵ月まで安定であった。 水分の増加が認められたが、その他の試験項目については開始時から36ヵ月まで変化は認められなかった。		
		HDPEボトル		36ヵ月まで安定であった。 水分のわずかな増加が認められたが、その他の試験項目については開始時から36ヵ月まで変化は認められなかった。		
	加速試験	40°C/75%RH/暗所		ブリスター包装	6ヵ月	6ヵ月まで安定であった。 水分のわずかな増加ならびに崩壊時間及び硬度のわずかな減少が認められたが、その他の試験項目については開始時から6ヵ月まで変化は認められなかった。
				HDPEボトル		6ヵ月まで安定であった。 2.5mg錠では水分のわずかな増加及び硬度のわずかな減少が、5mg錠では崩壊時間及び硬度のわずかな減少が認められたが、その他の試験項目については開始時から6ヵ月まで変化は認められなかった。

試験	保存条件 (温度/湿度/光)	保存形態	保存期間	結果	
苛酷試験	温度	50°C/-/暗所	ブリスター包装 HDPEボトル	3ヵ月	3ヵ月まで安定であった。
	湿度	25°C/60%RH/暗所	シャーレ開放	12ヵ月	12ヵ月まで安定であった。 水分のわずかな増加ならびに崩壊時間及び硬度の低下が認められたが、その他の試験項目については開始時から12ヵ月まで変化は認められなかった。
	温湿度	40°C/75%RH/暗所	シャーレ開放	6ヵ月	6ヵ月まで安定であった。 水分の増加ならびに崩壊時間及び硬度の減少が認められたが、その他の試験項目については開始時から6ヵ月まで変化は認められなかった。
	光	25°C/-/蛍光灯/ 紫外線	シャーレ開放	6.25日 ^{a)}	光に対して安定であった。

測定項目:性状(色、形状)、含量、類縁物質、水分、溶出性、硬度、崩壊性、微生物限度(長期保存試験のみ)

ブリスター包装:ポリ塩化ビニル(PVC)/ポリ塩化ビニリデン(PVDC)片面アルミニウム箔、HDPE ボトル:高密度ポリエチレンボトル

a) 光安定性試験ガイドラインで示された曝光量に相当する(総照度として120万lx・h及び総近紫外放射エネルギーとして200W・h/m²)

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

9. 溶出性

日局 溶出試験法 パドル法による

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

<エリキユース錠 2.5mg>

100錠[10錠(PTP)×10]

140錠[14錠(PTP)×10]

500錠[10錠(PTP)×50]

500錠[瓶、バラ]

<エリキユース錠 5mg>

100錠[10錠(PTP)×10]

140錠[14錠(PTP)×10]

500錠[10錠(PTP)×50]

500錠[瓶、バラ]

(3) 予備用量

該当しない

(4) 容器の材質

包装形態	材質
ブリスターシート	片面二層フィルム〔ポリ塩化ビニル(PVC)／ポリ塩化ビニリデン(PVDC)〕
	片面アルミニウム箔
瓶(ボトル)	ボトル:高密度ポリエチレン(HDPE)
	キャップ:ポリプロピレン
外箱	紙

11.別途提供される資材類

「X. 5. 患者向け資材」参照

12.その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制
- 静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症)の治療及び再発抑制

【解説】

<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>

本剤は、非弁膜症性心房細動(NVAF)患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(ARISTOTLE 試験)の有効性主要評価項目である脳卒中(虚血性脳卒中、出血性脳卒中又は特定不能)及び全身性塞栓症の発症抑制効果において、対照薬に対する非劣性が示された。また、日本人 NVAF 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験(ARISTOTLE-J 試験)の有効性評価項目である脳卒中、全身性塞栓症の発現、さらに、心筋梗塞又は全死亡の発現において、本剤ではいずれの発現も認められなかった。これらの結果に基づき、本剤の効能又は効果を「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」と設定した。

<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>

本剤は、急性症候性静脈血栓塞栓症(VTE)患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(AMPLIFY 試験)の有効性主要評価項目である症候性 VTE の再発又は VTE 関連死において、対照薬に対する非劣性が示された。また、日本人急性症候性 VTE 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(AMPLIFY-J 試験)では、有効性副次評価項目である症候性 VTE の再発又は VTE 関連死の発現が本剤では認められなかった。これらの結果に基づき、本剤の効能又は効果を「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」と設定した。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

<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>

- 5.1 ショックや低血圧が遷延するような血行動態が不安定な肺血栓塞栓症患者又は血栓溶解剤の使用や肺塞栓摘出術が必要な肺血栓塞栓症患者における有効性及び安全性は確立していないため、これらの患者に対してヘパリンの代替療法として本剤を投与しないこと。
- 5.2 下大静脈フィルターが留置された患者における本剤の使用経験が少ないため、これらの患者に投与する場合には、リスクとベネフィットを十分に考慮すること。[17.1.3 参照]

<アミバンタマブ(遺伝子組換え)とラゼルチニブとの併用投与による静脈血栓塞栓症の発症抑制>

- 5.3 アミバンタマブ(遺伝子組換え)及びラゼルチニブの電子添文を参照すること。

【解説】

<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>

- 5.1 ショックあるいは低血圧状態が遷延するような血行動態不安定な肺血栓塞栓症患者や血栓溶解剤の投与又は肺塞栓除去術を必要とする肺血栓塞栓症患者に対する臨床試験は実施していないことから設定した。
- 5.2 VTE 治療の補助療法として下大静脈フィルターが留置された患者に本剤が投与される場合が

あるため設定した。国内第Ⅲ相試験 (AMPLIFY-J 試験) では、VTE 治療の補助療法として下大静脈フィルターが留置された患者数は、アピキサバン群 5/40 例、UFH/ワルファリン群 6/40 例であった。

＜アミバンタマブ (遺伝子組換え) とラゼルチニブとの併用投与による静脈血栓塞栓症の発症抑制＞

5.3 EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対するアミバンタマブ (遺伝子組換え) 及びラゼルチニブ併用療法が 2025 年 3 月に製造販売承認を取得し、用法及び用量に関連する注意として、アミバンタマブ (遺伝子組換え) 及びラゼルチニブ併用療法開始後 4 ヶ月間は静脈血栓塞栓症の発現を抑制するために本剤 1 回 2.5mg 1 日 2 回経口投与する旨が設定された。これに伴い、本剤の電子添文においても、「5. 効能又は効果に関連する注意」の項に追記することで、アミバンタマブ (遺伝子組換え) 及びラゼルチニブ併用療法時に本剤が使用できる状況を整えるため設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

＜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、成人にはアピキサバンとして 1 回 5mg を 1 日 2 回経口投与する。

なお、年齢、体重、腎機能に応じて、アピキサバンとして 1 回 2.5mg 1 日 2 回投与へ減量する。

＜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＞

通常、成人にはアピキサバンとして 1 回 10mg を 1 日 2 回、7 日間経口投与した後、1 回 5mg を 1 日 2 回経口投与する。

【解説】

本剤の薬物動態及び薬力学に及ぼす食事の影響は小さく、食前又は食後投与のいずれも可能である。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

＜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＞

NVAF 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (ARISTOTLE 試験) 及び国内第Ⅱ相試験 (ARISTOTLE-J 試験) の有効性及び安全性の結果に基づき、本剤の用法及び用量を設定した。

＜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＞

急性症候性 VTE 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (AMPLIFY 試験) では、本剤 10mg を 1 日 2 回 (BID)、7 日間投与後、5mgBID を 6 ヶ月間投与する投与レジメンにおいて、エノキサパリン/ワルファリンと同等の有効性を示し、すべての分類の出血において良好な出血プロファイルを示した。

また、VTE に対し 6～12 ヶ月間の抗凝固療法施行後の患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (AMPLIFY-EXT 試験) では、本剤 2.5mgBID 及び 5mgBID を 12 ヶ月間投与する投与レジメンはプラセボに対して優越性を示し、出血プロファイルにおいてはプラセボと統計的有意差が認められなかった。(なお、本邦では VTE の治療及び再発抑制におけるアピキサバン 2.5mg 1 日 2 回投与は、承認用法・用量外です。)

日本人の急性症候性 VTE 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (AMPLIFY-J 試験) においても海外第Ⅲ相試験 (AMPLIFY 試験) と安全性及び有効性の一貫性が確認されたことから、用法

及び用量として、「通常、成人にはアピキサバンとして1回10mgを1日2回、7日間経口投与した後、1回5mgを1日2回経口投与する。」を設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

<非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制>

7.1 次の基準の2つ以上に該当する患者は、出血のリスクが高く、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、1回2.5mg 1日2回経口投与する。[1.1、17.1.1 参照]

- ・80歳以上[9.8 参照]
- ・体重60kg以下
- ・血清クレアチニン1.5mg/dL以上

<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>

7.2 特に静脈血栓塞栓症発症後の初期7日間の1回10mg 1日2回投与中は、出血のリスクに十分注意すること。[1.1 参照]

【解説】

<非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制>

7.1 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おいて、種々の臨床薬理的検討から、アピキサバン投与において単独のリスク因子による投与量の調整の必要性は確認されていない。しかし、いくつかのリスク因子が組み合わされた患者では、他の心房細動患者と比較して、本剤の血中濃度が高くなる可能性が考えられ、特に「高齢」、「低体重」、「腎機能障害」のいずれかが重複した場合は、これらのリスク因子を単独で有する場合と比較して本質的に出血のリスクが高く、本剤の薬物動態への影響が増大することが予想される(「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」参照)。NVAF患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(ARISTOTLE試験)では、本質的に出血リスクが高いと考えられる集団における本剤の血中濃度上昇リスクを最小限にするため、「80歳以上」、「体重60kg以下」、「血清クレアチニン1.5mg/dL以上」のうち2つ以上を満たす患者に対しては、無作為化割付時に本剤の用量を2.5mg 1日2回投与(BID)に減量することとし、試験期間をとおして同用量を継続した。その結果、本剤2.5mgBIDの有効性は、5mgBIDと比較して大きな違いはみられなかった。また、2.5mgBIDの患者数は少ないものの、対照薬と比較して優れた有効性及び安全性が示されたことから、前述の減量規定は妥当であると考えられた。

さらに、国際共同第Ⅲ相試験(ARISTOTLE試験)の日本人部分集団における有効性主要評価項目及び安全性に関する評価項目の結果は、試験全体の結果と一貫した傾向が認められたこと等から、本邦においても海外同様、前述の減量規定による用法及び用量は妥当であると考え、「用法及び用量に関連する使用上の注意」に減量規定を設定した。

<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>

7.2 本剤による治療初期7日間は、本剤1回10mgを1日2回投与となるため、出血リスクに特に注意が必要となることから設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

評価資料

試験区分	試験 No.	対象	方法	概要
第 I 相試験 臨床薬理試験	CV185013	日本人/外国人健康男性 (32 例)	二重盲検、4 期 4 処置、プラセボ対照、逐次、用量漸増、クロスオーバー	アピキサバン 2.5、10、25 及び 50mg を単回経口投与時の日本人及び外国人における薬物動態、安全性及び忍容性の検討
	CV185046	日本人健康男性 (24 例)	二重盲検、プラセボ対照、用量漸増	アピキサバン 2.5、5 及び 10mg を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与時の日本人における薬物動態、安全性及び忍容性の検討
	B0661019	外国人健康男女 (22 例)	非盲検、2 期 2 処置、クロスオーバー	アピキサバン 5mg を単回経口投与時の薬物動態に及ぼす食事の影響の検討
	CV185002A	外国人健康男女 (48 例)	二重盲検、プラセボ対照	アピキサバン 10 及び 25mg を 1 日 1 回又は 2.5、5、10 及び 25mg を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与時の安全性及び忍容性の検討
	CV185006	外国人健康男性 (10 例)	非盲検	アピキサバン 20mg を単回経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティの検討
	CV185007	外国人健康男女 (12 例)	非盲検、4 群 4 期 4 処置、クロスオーバー	アピキサバン 2.5mg を単回経口投与時の薬剤局所送達による薬物動態の検討
	CV185020	外国人健康男女 (40 例)	二重盲検、プラセボ対照、逐次漸増	アピキサバン 0.5、1.25、2.5、3.75 及び 5mg を単回静脈内投与又は 5mg を単回経口投与し、アピキサバン単回静脈内投与時の安全性及び忍容性の検討
	CV185058	中国人健康男女 (18 例)	二重盲検、プラセボ対照	アピキサバン 10mg を単回経口投与後、10mg を 1 日 2 回 6 日間反復投与し、中国人における薬物動態の検討
	CV185074	外国人健康男女 (14 例)	非盲検、2 期 2 剤、クロスオーバー	アピキサバン 2.5mg を 12 時間ごと 4 日間反復投与時の薬物動態の検討
	CV185018	外国人健康男女/ 腎機能低下者 (8 例/24 例)	非盲検	アピキサバン 10mg を単回経口投与時、腎機能障害が薬物動態に及ぼす影響の検討
	CV185022	外国人健康男女 (79 例)	非盲検、2×2 要因試験	アピキサバン 20mg を単回経口投与時、年齢及び性別が薬物動態に及ぼす影響の検討
	CV185059	外国人健康男女 (55 例)	非盲検、並行群間	アピキサバン 10mg を単回経口投与時、体重が薬物動態に及ぼす影響の検討
	CV185026	外国人健康男女 (20 例)	非盲検、1 投与順序、クロスオーバー	ケトコナゾール反復併用下、アピキサバン 10mg を単回経口投与時の薬物相互作用の検討
	CV185032	外国人健康男女 (18 例)	非盲検、1 投与順序	ジルチアゼム反復併用下、アピキサバン 10mg を単回経口投与時の薬物相互作用の検討
CV185045	外国人健康男女 (20 例)	非盲検、逐次クロスオーバー	リファンピシン反復併用下、アピキサバン 5mg を単回静脈内投与又は 10mg を単回経口投与時の薬物相互作用の検討	

試験区分	試験 No.	対象	方法	概要
第Ⅰ相試験 臨床薬理試験 (続き)	CV185055	外国人健康男女 (20 例)	非盲検、4 期 4 処置、 4 投与順序、クロス オーバー	エノキサパリン単回併用下、アピキサバ ン 5mg を単回経口投与時の薬物相互 作用の検討
	CV185025	外国人健康男女/ 肝機能低下者 (16 例/16 例)	非盲検、多施設共同	アピキサパン 5mg を単回経口投与時、 肝機能障害が薬物動態に及ぼす影響 の検討
	CV185054	外国人健康男女 (21 例)	非盲検、3 期 2 投与 順序	ナプロキセン単回併用下、アピキサパン 10mg を単回経口投与時の薬物相互作 用の検討
	CV185091	外国人健康男女 (21 例)	非盲検、無作為化、3 期 3 処置、クロス オーバー	アピキサパン経口服液剤を経鼻胃管又は 経口投与したときのバイオアベイラビリ ティを評価
	CV185111	外国人健康男女 (21 例)	非盲検、無作為化、3 期 3 処置、クロス オーバー	アピキサパン経口服液剤を経口投与又 は、Boost Plus®存在下で経鼻胃管で投 与したとき、及び粉碎したアピキサパン 錠を経鼻胃管で投与したときのバイオ アベイラビリティを評価
	CV185087	外国人健康男女 及び透析患者 (各 8 例)	非盲検、並行群間比 較	アピキサパン 5mg を単回投与時の透析 患者における薬物動態の検討
	CV185073	外国人健康男女 (36 例)	無作為化、非盲検、3 期 3 処置、クロス オーバー	プラスグレル反復併用下でアピキサパン 5mg を 1 日 2 回経口投与したときの薬 物相互作用の検討
第Ⅱ相試験 (NVAF)	CV185067	日本人 NVAF 患者 (222 例) (ARISTOTLE-J 試験)	無作為化、二重盲検 (アピキサパン)、非 盲検(ワルファリン)	アピキサパン 2.5 及び 5mg を 1 日 2 回 12 週間経口投与時の日本人 NVAF 患 者における安全性及び有効性に関する ワルファリン(用量調整)との比較
第Ⅱ相試験 (VTE)	CV185017	外国人急性 DVT 患者 (520 例)	多施設共同、無作為 化、実薬対照 (LMWH + VKA 又 は、フォンダパリヌク ス + VKA)、並行群 間、二重盲検(アピキ サパン用量)、非盲 検(実薬対照)	アピキサパン 3 用量(5mg 又は 10mg を 1 日 2 回、あるいは 20mg を 1 日 1 回) 経口投与時の急性 DVT 患者における 有効性及び安全性に関する LMWH + VKA、又はフォンダパリヌクス + VKA と の比較
第Ⅲ相試験 (NVAF)	CV185030	日本人 / 外国人 NVAF 患者 (18,201 例) (ARISTOTLE 試 験)	実薬対照(ワルファリ ン)、無作為化、国際 共同、二重盲検、ダ ブルダミー、並行群 間	アピキサパン 5mg ^{a)} を 1 日 2 回経口投与 時の NVAF 患者におけるワルファリン (用量調整)に対する非劣性の検証(平 均 1.7 年投与 ^{b)})
	CV185048	外国人 NVAF 患 者 (5,598 例) (AVERROES 試 験)	無作為化、国際共 同、二重盲検、ダブ ルダミー、並行群間	ビタミン K 拮抗薬無効あるいは不適応 NVAF 患者におけるアピキサパン 5mg ^{a)} を 1 日 2 回経口投与時のアスピリン (81~324mg) に対する優越性の検証 (平均 59 週投与 ^{b)})

試験区分	試験 No.	対象	方法	概要
第Ⅲ相試験 (VTE)	CV185056	外国人急性症候性 DVT/急性症候性 PE 患者 (5,395 例) (AMPLIFY 試験)	無作為化、実薬対照 (エノキサパリン/ワルファリン)、二重盲検、並行群間、トリプルダミー	急性症候性 DVT/急性症候性 PE 患者においてアピキサパン 10mg を 1 日 2 回、7 日間経口投与後、5mg を 1 日 2 回、6 ヶ月間経口投与したときのエノキサパリン(用量調整)/ワルファリン(用量調整)に対する非劣性の検証
	CV185057	6～12 ヶ月間の抗凝固療法施行後の外国人 DVT/PE 患者 (2,482 例) (AMPLIFY-EXT 試験)	無作為化、並行群間比較、二重盲検、プラセボ対照	6～12 ヶ月間の抗凝固療法施行後の DVT/PE 患者においてアピキサパン 2.5mg ^o 及び 5mg を 1 日 2 回経口投与したときのプラセボ投与時との比較
	CV185160	日本人急性症候性 DVT/PE 患者 (80 例) (AMPLIFY-J 試験)	無作為化、多施設共同、実薬対照 (UFH/ワルファリン)、並行群間、非盲検	アピキサパン 10mg を 1 日 2 回、7 日間経口投与後、5mg を 1 日 2 回経口投与したときの日本人急性症候性 DVT/急性症候性 PE 患者における安全性と有効性を UFH/ワルファリン(用量調整)と比較

NVAF:非弁膜症性心房細動、VTE:静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症)、DVT:深部静脈血栓症、PE:肺塞栓症、LMWH:低分子ヘパリン、VKA:ビタミン K 拮抗薬、UFH:未分画ヘパリン

a) 出血リスクが高く、アピキサパンの血中濃度が上昇するおそれがある被験者は、アピキサパン 2.5mg を 1 日 2 回経口投与とした。

b) イベント試験のため、投与期間は平均値を示した。

c) 本邦では、アピキサパン 2.5mg 1 日 2 回投与は、VTE の治療及び再発抑制においては、承認用法・用量外です。

(2) 臨床薬理試験

< 単回投与試験 >^{2), 3)}

日本人及び白人の健康男性 16 例を対象に、本剤 2.5、10、25 及び 50mg 又はプラセボを単回経口投与した(本剤は逐次的に低用量から高用量に増量し、各投与間には 5 日間の休薬期間を設定し、4用量をすべて投与)。本試験での用量範囲において本剤の忍容性は良好であり、最大耐量は確認されなかった。

< 反復投与試験 >⁴⁾

日本人健康男性 24 例を対象に、本剤 2.5、5 及び 10mg 又はプラセボを 1 日 2 回 7 日間空腹時に反復経口投与した。本試験での用量範囲において本剤の忍容性は良好であった。

< QT 間隔に対する影響 >⁵⁾

外国人健康成人 40 例を対象に、アピキサパン 1 回 50mg を 1 日 1 回 3 日間投与したとき、プラセボで補正した QTc 間隔は延長しなかった(外国人データ)。

承認された【6.用法及び用量】

< 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制 >

通常、成人にはアピキサパンとして 1 回 5mg を 1 日 2 回経口投与する。

なお、年齢、体重、腎機能に応じて、アピキサパンとして 1 回 2.5mg 1 日 2 回投与へ減量する。

< 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 >

通常、成人にはアピキサパンとして 1 回 10mg を 1 日 2 回、7 日間経口投与した後、1 回 5mg を 1 日 2 回経口投与する。

(3) 用量反応探索試験

【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】

該当資料なし

【解説】

心房細動を対象とした用量設定試験はイベントの発現数が少ないこと等から、安全性及び有効性の検討に必要な十分な症例数を組み入れる国際共同第Ⅲ相試験 (ARISTOTLE 試験)に参加することにより、日本人心房細動患者におけるワルファリンとの有効性及び安全性の比較、ならびに用量の妥当性の検証が可能であると考え、当該試験に参加した(「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4) 検証的試験 1) 有効性検証試験」参照)。

また、国内においては心房細動患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (ARISTOTLE-J 試験)を計画・実施した(「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4) 検証的試験 1) 有効性検証試験」参照)。

【静脈血栓塞栓症患者における治療及び再発抑制】

<海外第Ⅱ相試験> (CV185017)⁶⁾

急性症候性深部静脈血栓症 (DVT) 患者を対象に、3 用量のアピキサバン (5mg を 1 日 2 回、10mg を 1 日 2 回、あるいは 20mg を 1 日 1 回) を 12 週間投与した。その結果、有効性主要評価項目である症候性静脈血栓塞栓症 (VTE) の再発/血栓増悪の複合評価項目は、アピキサバン 5mg 群 6.0% (7/117 例)、10mg 群 5.6% (7/125 例)、20mg 群 2.6% (3/116 例) であり、対照群の低分子ヘパリン (LMWH) + ビタミン K 拮抗薬 (VKA) 群の 4.2% (5/118 例) との間に統計学的有意差は認められなかった。また、安全性主要評価項目である大出血/臨床的に重要な非大出血 (CRNM) の複合評価項目は、アピキサバン 5mg 群 8.6% (11/128 例)、アピキサバン 10mg 群 4.5% (6/133 例)、アピキサバン 20mg 群 7.3% (9/124 例)、LMWH+VKA 群 7.9% (10/126 例) と、すべての投与群で同程度であったが、アピキサバン 10mg 群で最も低かった。なお、有害事象はすべての投与群において同程度であった。

目的	急性症候性深部静脈血栓症 (DVT) 患者を対象に、3 用量のアピキサバン (5mg 1 日 2 回投与、10mg 1 日 2 回投与及び 20mg 1 日 1 回投与) の有効性と安全性を、低分子ヘパリン (LMWH) 又はフォンダパリヌクス+ビタミン K 拮抗薬 (VKA) 併用による従来の治療と比較検討し、第 3 相試験で使用するアピキサバンの用法・用量を決定する。
試験デザイン	多施設共同無作為化実薬対照 (LMWH/フォンダパリヌクス+VKA) 並行群間比較用量設定試験
対象	急性症候性 DVT 患者 520 例
主な選択基準	以下の条件に該当する 18 歳～90 歳の急性症候性 DVT 患者 (性別は問わない) <ul style="list-style-type: none"> ・ 近位静脈又は下腿静脈の上部 3 分の 1 以上 (3 分枝部) に進展する下腿静脈血栓症が確認され、症候性肺塞栓症 (PE) の合併がない ・ 活動性の出血がなく、出血のハイリスク患者でない
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 妊婦又は授乳婦 ・ 現在の DVT エピソードに対して血栓除去、大静脈フィルター挿入又は線維素溶解薬による治療を受けた患者 ・ LMWH、フォンダパリヌクス又は VKA による治療は禁忌である活動性出血又は出血の高リスクを伴う患者 ・ コントロールされていない高血圧を有する患者 ・ クレアチニンクリアランスが 30mL/min 未満の患者 ・ 肝機能障害が認められる患者 ・ DVT 以外に対して VKA を使用する患者
試験方法	<p>被験者をアピキサバン 5mg 群、10mg 群、20mg 群、LMWH/フォンダパリヌクス+VKA 群に無作為に割り付けた。アピキサバン 5mg 群は本剤 5mg を 1 日 2 回、10mg 群は本剤 10mg を 1 日 2 回、12 週間投与し、20mg 群は本剤 20mg を 1 日 1 回 12 週間投与した。LMWH のうち、tinzaparin は 175IU/kg を 1 日 2 回、エノキサパリンは 1.5mg/kg を 1 日 1 回又は 1.0mg/kg を 1 日 2 回、いずれも 5 日間以上皮下投与した。フォンダパリヌクスの投与法は 7.5mg を 1 日 1 回皮下投与であったが、投与例はいなかった。VKA は INR2.0～3.0 内に維持するよう用量を調節し、12 週間投与した。治験薬については非盲検とし、アピキサバンの用量については二重盲検として試験を実施した。</p> <p>※本試験ではフォンダパリヌクス投与例は認められなかったため、対照群は LMWH+VKA と表記する。</p> <p>INR: 国際標準比率 (International normalized ratio)</p>
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 症候性 VTE (再発性 DVT、致死性又は非致死性 PE) 及び血栓の増悪 (12 週目の両下肢 CUS 検査と PLS 検査により評価) からなる複合評価項目 ・ 独立中央イベント評価委員会 (CIAC) により判定された大出血又は CRNM の複合評価項目
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 症候性 DVT の再発 ・ 症候性 PE (致死性又は非致死性) ・ CUS 検査に基づく近位血栓の判定 ・ PLS 検査に基づく肺血栓複合スコア

結果

有効性: 解析対象 476 例

症候性VTEの再発/血栓の増悪の発現割合はすべての投与群で低かった。アピキサバン20mg群において症候性VTEの再発/血栓の増悪の発現割合が最も低かったものの(2.6%)、アピキサバンの明らかな用量反応性は認められず、アピキサバン群とLMWH+VKA群の発現割合に統計学的有意差は認められなかった(アピキサバン各群と対照群のイベント発現割合の差の95%信頼区間はゼロを含む)。血栓評価が「改善」であった被験者の割合はアピキサバン群(76.1~81.6%)とLMWH+VKA群(80.5%)で同程度であった。

有効性評価*

	発現割合(イベント発現例数/被験者数)				
	発現割合の差** (95%信頼区間)				
	アピキサバン 5mg 群	アピキサバン 10mg 群	アピキサバン 20mg 群	アピキサバン 群合計	LMWH/VKA 群
VTE の再発 / 血栓の増悪	6.0% (7/117)	5.6% (7/125)	2.6% (3/116)	4.7% (17/358)	4.2% (5/118)
	1.7% (-4.4, 8.2)	1.4% (-4.6, 7.5)	-1.7 (-7.3, 3.6)	—	—

*治験薬初回投与日から治験薬最終投与の2日後までの期間におけるイベントを評価

**アピキサバン群のイベント発現割合から対照群のイベント発現割合を差し引いた差

安全性: 解析対象 511 例

有害事象の発現割合はすべての投与群において同程度であったが、アピキサバン 10mg 群では比較的低く(54.1%)、アピキサバン 20mg 群では比較的高かった(66.1%)。出血に関連した有害事象の発現割合はすべてのアピキサバン群(11.7~12.8%)で、LMWH+VKA 群(19.0%)よりも低かった。アピキサバン群では有害事象の発現割合に明らかな用量依存性は認められなかった。また、大出血/CRNM(ICAC による判定)の発現割合はすべての投与群において同程度であり、アピキサバン 10mg 群において最も発現割合が低かった(4.5%)。大出血の発現はまれで、アピキサバン 5mg 群、20mg 群でそれぞれ 1 例に認められたのみであった。全出血の発現割合はアピキサバン全群で LMWH+VKA 群よりも低かった。

有害事象

	有害事象発現割合(有害事象発現例数/被験者数)			
	アピキサバン 5mg 群	アピキサバン 10mg 群	アピキサバン 20mg 群	LMWH+ VKA 群
有害事象	60.2% (77/128)	54.1% (72/133)	66.1% (82/124)	57.1% (72/126)
重篤な有害事象	12.5% (16/128)	8.3% (11/133)	16.1% (20/124)	12.7% (16/126)
出血関連の有害事象	11.7% (15/128)	12.8% (17/133)	10.5% (13/124)	19.0% (24/126)
有害事象による中止	7.0% (9/128)	4.5% (6/133)	8.9% (11/124)	4.0% (5/126)
死亡	1.6% (2/128)	0.0% (0/133)	0.8% (1/124)	0.0% (0/126)

有害事象: 治験薬の初回投与から最終投与後 2 日(非重篤な有害事象の場合)、又は 30 日(重篤な有害事象の場合)までの期間に発現したすべての重篤又は非重篤な有害事象を含めた。

出血関連の有害事象: 治験薬の初回投与から最終投与後 2 日までの期間に発現したすべての重篤又は非重篤な出血に関連した有害事象を含めた。

結果(続き)	有害事象による中止: 治験薬の初回投与以降に発現したすべての重篤又は非重篤な有害事象のうち、治験薬の投与中止の措置が取られたもの。					
	死亡: 治験薬の初回投与から最終投与後 30 日までの期間に発現したすべての死亡を含めた。					
	出血イベント					
		イベント発現割合(イベント発現数/被験者数)				
		アピキサバン 5mg 群	アピキサバン 10mg 群	アピキサバン 20mg 群	アピキサバン 合計	LMWH+ VKA 群
	大出血 /CRNM の 複合評価 項目	8.6% (11/128)	4.5% (6/133)	7.3% (9/124)	6.8% (26/385)	7.9% (10/126)
	大出血	0.8% (1/128)	0.0% (0/133)	0.8% (1/124)	0.5% (2/385)	0.0% (0/126)
CRNM	7.8% (10/128)	4.5% (6/133)	6.5% (8/124)	6.2% (24/385)	7.9% (10/126)	
小出血	5.5% (7/128)	8.3% (11/133)	3.2% (4/124)	5.7% (22/385)	7.9% (10/126)	
全出血*	11.0% (14/128)	12.8% (17/133)	10.5% (13/124)	11.4% (44/385)	15.9% (20/126)	
*全出血は、大出血、CRNM、及び小出血の複合評価項目と定義する。 CRNM: 臨床的に重大な非大出血						

承認された【6.用法及び用量】

<非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制>

通常、成人にはアピキサバンとして1回 5mg を1日 2回経口投与する。

なお、年齢、体重、腎機能に応じて、アピキサバンとして1回 2.5mg 1日 2回投与へ減量する。

<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>

通常、成人にはアピキサバンとして1回 10mg を1日 2回、7日間経口投与した後、1回 5mg を1日 2回経口投与する。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

【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】

<国内第Ⅱ相試験> (ARISTOTLE-J 試験)⁷⁾

日本人非弁膜症性心房細動(NVAF)患者を対象に、本剤2用量(2.5mg又は5mg)を1日2回、12週間投与した。その結果、安全性主要評価項目である大出血(ISTH基準)又は臨床的に重要な非大出血(CRNM)の複合評価項目は、アピキサバン2.5mg群1.4%(1/72例)、5mg群1.4%(1/71例)であり、ワルファリン群5.3%(4/75例)と比較してアピキサバン群はいずれも低かった。なお、すべての有害事象の発現率は、各投与群間で差は認められなかった。また、有効性(脳卒中、全身性塞栓症、心筋梗塞又は全死亡)に関しては、ワルファリン群では4.1%(3/74例)で脳卒中イベント(くも膜下出血:1例、虚血性脳卒中:2例)を発症したが、アピキサバン各群では認められなかった。

目的	アピキサバン(2.5mg又は5.0mg、1日2回)を12週間投与した際の安全性について、大出血又は臨床的に重要な非大出血イベントの複合評価項目を指標としてワルファリン群との比較検討を行う。
試験デザイン	多施設共同無作為化実薬(ワルファリン)対照部分二重盲検比較試験 [ワルファリン群(PT-INR2.0~3.0となるように適宜調節)のみ非盲検]
対象	日本人 NVAF 患者 222 例
主な選択基準	・20歳以上の NVAF と診断された外来患者(性別は問わない) ・観察期の心電図で可逆的な原因によるものではない心房細動が認められるか、又は観察期開始日より過去12ヵ月間に心房細動が2週間以上の間隔をあけて2回以上認められる。 ・脳卒中リスク因子[うっ血性心不全、薬物治療を必要とする高血圧症、75歳以上、糖尿病、脳梗塞(一過性脳虚血発作を含む)の既往]のうち1つ以上を有する。
主な除外基準	心臓弁膜症、腎不全(CLcr 25mL/min)、アスピリン(>100mg)や抗血小板薬を必要とする非心原性脳塞栓症の症例
試験方法	被験者をアピキサバン2.5mg群、5mg群、ワルファリン群に1:1:1に割り付けた。アピキサバン2.5mg群は本剤2.5mgを、5mg群は本剤5mgを1日2回朝夕食後に12±2時間の間隔をあけて12週間投与した。ワルファリン群は、適正なPT-INRが得られる用量の治験用ワルファリン錠を1日1回朝食後に12週間投与した。
主要評価項目	治療期間中に発現した大出血(ISTH基準)又はCRNMイベントの複合評価項目
副次評価項目	・治療期間中の脳卒中又は全身性塞栓症からなる複合評価項目 ・治療期間中の脳卒中、全身性塞栓症又は全死亡からなる複合評価項目 ・治療期間中の心筋梗塞又は全死亡からなる複合評価項目 ・治療期間中に発現した全出血イベント[大出血(ISTH基準)、CRNM又は小出血]、大出血ならびにCRNMイベント等

結果

・有効性:解析対象 222 例

脳卒中は、ワルファリン群で 4.1% (3/74 例) に発症し、アピキサバン各群 (各 74 例) では発症はなかった。また、全身性塞栓症、心筋梗塞、全死亡に関しては、アピキサバン各群、ワルファリン群ともに発症しなかった。

有効性評価

	イベント発症率 (イベント発症例数/被験者数)		
	アピキサバン 2.5mg 群	アピキサバン 5mg 群	ワルファリン群
脳卒中/全身性塞栓症	0.0% (0/74)	0.0% (0/74)	4.1% (3/74)
脳卒中/全身性塞栓症/全死亡	0.0% (0/74)	0.0% (0/74)	4.1% (3/74)
心筋梗塞/全死亡	0.0% (0/74)	0.0% (0/74)	0.0% (0/74)

・安全性:解析対象 218 例

因果関係を問わない有害事象の発現率に差は認められなかった。因果関係を否定できない有害事象の発現率は、アピキサバン群と比較してワルファリン群で低かった。大出血イベント (ISTH 基準) はアピキサバン各群では認められなかったが、ワルファリン群では 1 例に認められた。

有害事象

	有害事象発現率 (有害事象発現例数/被験者数)		
	アピキサバン 2.5mg 群	アピキサバン 5mg 群	ワルファリン群
全有害事象	51.4% (37/72)	59.2% (42/71)	46.7% (35/75)
因果関係を否定できない有害事象	23.6% (17/72)	23.9% (17/71)	13.3% (10/75)
重篤な有害事象	1.4% (1/72)	7.0% (5/71)	5.3% (4/75)
出血に関連した有害事象	12.5% (9/72)	23.9% (17/71)	17.3% (13/75)
有害事象による中止	5.6% (4/72)	5.6% (4/71)	5.3% (4/75)
死亡	0.0% (0/72)	0.0% (0/71)	0.0% (0/75)

出血イベント

	イベント発現率 (イベント発現例数/被験者数)		
	アピキサバン 2.5mg 群	アピキサバン 5mg 群	ワルファリン群
大出血 (ISTH 基準) /CRNM	1.4% (1/72)	1.4% (1/71)	5.3% (4/75)
大出血	0.0% (0/72)	0.0% (0/71)	1.3% (1/75)
CRNM	1.4% (1/72)	1.4% (1/71)	4.0% (3/75)

ISTH 基準: 国際血栓止血学会 (International Society on Thrombosis and Haemostasis) による出血基準

CRNM: 臨床的に重要な非大出血

<国際共同第Ⅲ相試験> (ARISTOTLE 試験)⁸⁾

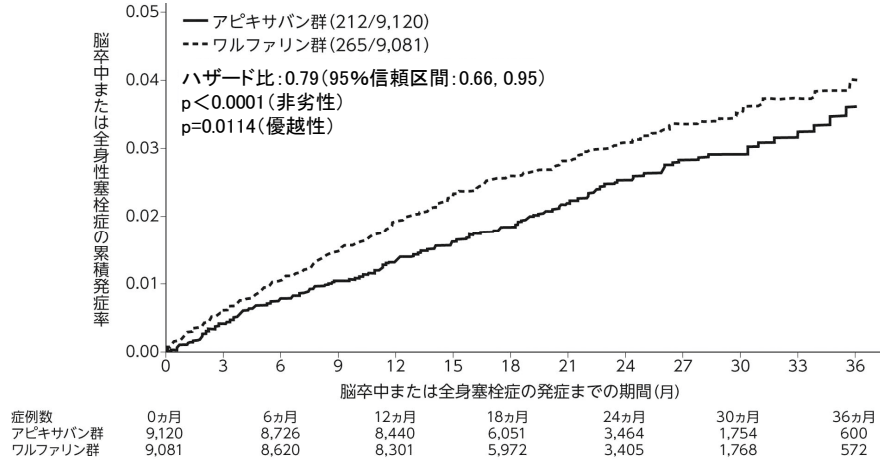
本治験は国際共同治験であり、41カ国の医療機関 1,053 施設で実施された。

心房細動(AF)患者を対象に、アピキサバン(5mgを1日2回)を平均89週間投与した。その結果、有効性主要評価項目である脳卒中(出血性又は虚血性)及び全身性塞栓症の発症率において、アピキサバン群(1.27%/年:212/9120例)はワルファリン群(1.60%/年:265/9081例)に対し21%の抑制が認められ、ワルファリン群に対する非劣性が検証され、更に優越性が示された(p=0.0114)。また、安全性主要評価項目である大出血(ISTH基準)の発現率において、アピキサバン群(2.13%/年:327/9088例)はワルファリン群(3.09%/年:462/9052例)に対し31%の抑制が認められ、ワルファリン群に対する優越性が示された(p<0.0001)。なお、アピキサバン群の全般的な安全性プロファイルはワルファリン群と同様であった。

目的	脳卒中のリスク因子を1つ以上有する非弁膜症性心房細動(NVAF)患者を対象に、脳卒中(虚血性、出血性又は特定不能)又は全身性塞栓症の複合評価項目において、本剤のワルファリン〔国際標準比(INR)の目標範囲2.0~3.0〕に対する非劣性を検証する。
試験デザイン	国際多施設共同無作為化実薬(ワルファリン)対照二重盲検ダブルダミー並行群間比較試験
対象	脳卒中のリスク因子を1つ以上有する NVAF 患者 18,201 例
主な選択基準	心房細動又は心房粗動の他、以下に示す脳卒中のリスク因子を1つ以上有する18歳以上の男女 <ul style="list-style-type: none"> ・75歳以上 ・脳卒中、一過性脳虚血発作、全身性塞栓症のいずれかの病歴 ・症候性うっ血性心不全又は左室駆出率40%以下の左室機能不全 ・糖尿病 ・薬物治療を要する高血圧
主な除外基準	人工心臓弁、重症腎不全、アスピリンとチエノピリジンを必要とする症例
試験方法	被験者をアピキサバン群とワルファリン群に1:1に割り付けした。アピキサバン群は本剤5mgを1日2回、平均約89週間経口投与した。ワルファリン群はワルファリン2mg錠(INRの目標範囲を2.0~3.0として用量を調節)を平均約88週間経口投与した。 ※年齢80歳以上、体重60kg以下、血清クレアチニン1.5mg/dL以上の3項目のうち2項目以上を満たした場合は2.5mgを1日2回経口投与
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・脳卒中(虚血性、出血性又は特定不能)又は全身性塞栓症の初発までの期間 ・国際血栓止血学会(ISTH)基準による大出血の初発までの期間

<p>主な副次評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> 以下の項目の初発までの期間 <ul style="list-style-type: none"> 脳卒中(出血性、虚血性又は特定不能) 全身性塞栓症 全死亡 脳卒中(虚血性、出血性又は特定不能)、全身性塞栓症又は大出血の複合評価項目 脳卒中(虚血性、出血性又は特定不能)、全身性塞栓症又は全死亡の複合評価項目 脳卒中(虚血性、出血性又は特定不能)、全身性塞栓症、大出血又は全死亡の複合評価項目 脳卒中(虚血性、出血性又は特定不能)、全身性塞栓症、心筋梗塞又は全死亡の複合評価項目 ワルファリン投与歴がない被験者での脳卒中(虚血性、出血性又は特定不能)、全身性塞栓症又は大出血の複合評価項目 以下の事象の初発までの期間 <ul style="list-style-type: none"> 大出血(ISTH 基準)又は非大出血イベントの複合事象 すべての出血イベント 																																						
<p>結果</p>	<ul style="list-style-type: none"> 有効性(試験全体): 解析対象 18,201 例 <p>アピキサバン群は、脳卒中(出血性又は虚血性)及び全身性塞栓症の発症率においてワルファリン群に対し 21%の抑制が認められ、ワルファリン群に対する非劣性が検証され[非劣性マージン=1.38 及び有意水準 0.025(片側)], さらに優越性が示された(p=0.0114)。また、全死亡の発現率においてもアピキサバン群はワルファリン群に対し 11%の抑制が認められ、ワルファリン群に対する優越性が示された(p=0.0465)。</p> <p>有効性評価(試験全体)</p> <table border="1" data-bbox="485 1146 1385 1841"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">年間イベント発症率 (イベント発症例数/被験者数)</th> <th rowspan="2">ハザード比、p 値 (95%信頼区間)</th> </tr> <tr> <th>アピキサバン群</th> <th>ワルファリン群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>脳卒中/全身性塞栓症</td> <td>1.27%/年 (212/9,120)</td> <td>1.60%/年 (265/9,081)</td> <td>0.79, p=0.0114 (0.66, 0.95)</td> </tr> <tr> <td>全死亡</td> <td>3.52%/年 (603/9,120)</td> <td>3.94%/年 (669/9,081)</td> <td>0.89, p=0.0465 (0.80, 1.00)</td> </tr> <tr> <td>心血管死</td> <td>1.80%/年 (308/9,120)</td> <td>2.02%/年 (344/9,081)</td> <td>0.89, - (0.76, 1.04)</td> </tr> <tr> <td>非心血管死</td> <td>1.14%/年 (196/9,120)</td> <td>1.22%/年 (208/9,081)</td> <td>0.93, - (0.77, 1.13)</td> </tr> <tr> <td>虚血性又は特定不能の脳卒中</td> <td>0.97%/年 (162/9,120)</td> <td>1.05%/年 (175/9,081)</td> <td>0.92, - (0.74, 1.13)</td> </tr> <tr> <td>出血性脳卒中</td> <td>0.24%/年 (40/9,120)</td> <td>0.47%/年 (78/9,081)</td> <td>0.51, p=0.0006 (0.35, 0.75)</td> </tr> <tr> <td>全身性塞栓症</td> <td>0.09%/年 (15/9,120)</td> <td>0.10%/年 (17/9,081)</td> <td>0.87, p=0.7020 (0.44, 1.75)</td> </tr> <tr> <td>心筋梗塞</td> <td>0.53%/年 (90/9,120)</td> <td>0.61%/年 (102/9,081)</td> <td>0.88, p=0.3720 (0.66, 1.17)</td> </tr> </tbody> </table>		年間イベント発症率 (イベント発症例数/被験者数)		ハザード比、p 値 (95%信頼区間)	アピキサバン群	ワルファリン群	脳卒中/全身性塞栓症	1.27%/年 (212/9,120)	1.60%/年 (265/9,081)	0.79, p=0.0114 (0.66, 0.95)	全死亡	3.52%/年 (603/9,120)	3.94%/年 (669/9,081)	0.89, p=0.0465 (0.80, 1.00)	心血管死	1.80%/年 (308/9,120)	2.02%/年 (344/9,081)	0.89, - (0.76, 1.04)	非心血管死	1.14%/年 (196/9,120)	1.22%/年 (208/9,081)	0.93, - (0.77, 1.13)	虚血性又は特定不能の脳卒中	0.97%/年 (162/9,120)	1.05%/年 (175/9,081)	0.92, - (0.74, 1.13)	出血性脳卒中	0.24%/年 (40/9,120)	0.47%/年 (78/9,081)	0.51, p=0.0006 (0.35, 0.75)	全身性塞栓症	0.09%/年 (15/9,120)	0.10%/年 (17/9,081)	0.87, p=0.7020 (0.44, 1.75)	心筋梗塞	0.53%/年 (90/9,120)	0.61%/年 (102/9,081)	0.88, p=0.3720 (0.66, 1.17)
	年間イベント発症率 (イベント発症例数/被験者数)		ハザード比、p 値 (95%信頼区間)																																				
	アピキサバン群	ワルファリン群																																					
脳卒中/全身性塞栓症	1.27%/年 (212/9,120)	1.60%/年 (265/9,081)	0.79, p=0.0114 (0.66, 0.95)																																				
全死亡	3.52%/年 (603/9,120)	3.94%/年 (669/9,081)	0.89, p=0.0465 (0.80, 1.00)																																				
心血管死	1.80%/年 (308/9,120)	2.02%/年 (344/9,081)	0.89, - (0.76, 1.04)																																				
非心血管死	1.14%/年 (196/9,120)	1.22%/年 (208/9,081)	0.93, - (0.77, 1.13)																																				
虚血性又は特定不能の脳卒中	0.97%/年 (162/9,120)	1.05%/年 (175/9,081)	0.92, - (0.74, 1.13)																																				
出血性脳卒中	0.24%/年 (40/9,120)	0.47%/年 (78/9,081)	0.51, p=0.0006 (0.35, 0.75)																																				
全身性塞栓症	0.09%/年 (15/9,120)	0.10%/年 (17/9,081)	0.87, p=0.7020 (0.44, 1.75)																																				
心筋梗塞	0.53%/年 (90/9,120)	0.61%/年 (102/9,081)	0.88, p=0.3720 (0.66, 1.17)																																				

結果(続き)



検定法: 層別Cox比例ハザードモデル(層別因子: 地域、試験開始前のワルファリン/VKA投与歴の有無)

図 脳卒中又は全身性塞栓症の Kaplan-Meier 曲線(試験全体)

・有効性(日本人部分集団): 解析対象 336 例

有効性評価(日本人部分集団)

	年間イベント発症率(イベント発症例数/被験者数)	
	アピキサバン群	ワルファリン群
脳卒中/全身性塞栓症	0.87%/年(3/161)	1.67%/年(6/175)
全死亡	1.74%/年(6/161)	3.02%/年(11/175)
心血管死	0.58%/年(2/161)	0.55%/年(2/175)
非心血管死	0.87%/年(3/161)	1.65%/年(6/175)
原因不明	0.29%/年(1/161)	0.82%/年(3/175)

・安全性(試験全体): 解析対象 18,140 例

アピキサバン群の全般的な安全性プロファイルはワルファリン群と同様であった。
 大出血 (ISTH 基準)の発現率において、アピキサバン群はワルファリン群に対し 31%の抑制が認められ、ワルファリン群に対する優越性が示された(p < 0.0001)。

有害事象(試験全体)

	有害事象等発現率(有害事象等発現例数/被験者数)	
	アピキサバン群	ワルファリン群
全有害事象	81.5% (7,406/9,088)	83.1% (7,521/9,052)
因果関係を否定できない有害事象	27.8% (2,524/9,088)	34.2% (3,092/9,052)
重篤な有害事象	35.0% (3,182/9,088)	36.5% (3,302/9,052)
出血に関連した有害事象	25.2% (2,288/9,088)	32.7% (2,961/9,052)
有害事象による中止	7.6% (688/9,088)	8.4% (758/9,052)
死亡	4.7% (429/9,088)	5.2% (468/9,052)

結果(続き)	出血イベント(試験全体)			
		年間イベント発現率 (イベント発現例数/被験者数)		ハザード比、p 値 (95%信頼区間)
		アピキサバン群	ワルファリン群	
	大出血(ISTH 基準)	2.13%/年 (327/9,088)	3.09%/年 (462/9,052)	0.69, p<0.0001 (0.60, 0.80)
	致死性出血	0.06%/年 (10/9,088)	0.24%/年 (37/9,052)	-
	頭蓋内出血	0.33%/年 (52/9,088)	0.80%/年 (122/9,052)	0.42, p<0.0001 (0.30, 0.58)
	消化管出血	0.76%/年 (118/9,088)	0.86%/年 (130/9,052)	-
	・安全性(日本人部分集団):解析対象 335 例			
	有害事象(日本人部分集団)			
		有害事象等発現率(有害事象等発現例数/被験者数)		
	アピキサバン群	ワルファリン群		
全有害事象	96.3%(154/160)	96.6%(169/175)		
因果関係を否定できない有害事象	28.1%(45/160)	42.9%(75/175)		
重篤な有害事象	31.9%(51/160)	34.3%(60/175)		
出血に関連した有害事象	38.1%(61/160)	51.4%(90/175)		
有害事象による中止	10.6%(17/160)	17.7%(31/175)		
死亡	3.1%(5/160)	2.3%(4/175)		
出血イベント(日本人部分集団)				
	年間イベント発現率(イベント発現例数/被験者数)			
	アピキサバン群	ワルファリン群		
大出血(ISTH 基準)	1.26%/年(4/160)	5.99%/年(18/175)		
致死性出血	0.0%/年(0/160)	0.65%/年(2/175)		
頭蓋内出血	0.0%/年(0/160)	1.97%/年(6/160)		
消化管出血	0.63%/年(2/160)	1.97%/年(6/160)		
ISTH 基準:国際血栓止血学会(International Society on Thrombosis and Haemostasis)による出血基準				

<国際共同第Ⅲ相試験>(AVERROES 試験)⁹⁾

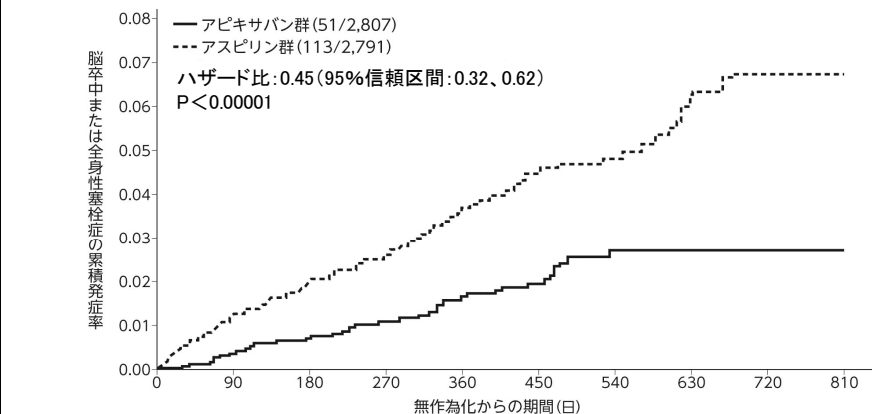
本試験は国際共同試験であり、36 カ国の医療機関 526 施設で実施された。

ビタミン K 拮抗薬(ワルファリン)療法が無効又は不適応な非弁膜症性心房細動(NVAF)患者を対象に、アピキサバン(5mg を 1 日 2 回)を平均 59.5 週間投与した。その結果、有効性主要評価項目である脳卒中又は全身性塞栓症の発症率において、アピキサバン群(1.62%/年: 51/2807 例)はアスピリン群(3.63%/年:113/2791 例)に対し 55%の抑制が認められ、アスピリン群に対する優越性が示された(p<0.00001)。また、安全性主要評価項目である大出血(ISTH 基準)の発現率は、アピキサバン群(1.41%/年:45/2798 例)とアスピリン群(0.92%/年:

29/2780 例)で有意差は認められなかった。なお、アピキサバン群の全般的な安全性プロファイルはアスピリン群と比較して、同等又は良好であった。

目的	脳卒中のリスク因子を 1 つ以上有し、ビタミン K 拮抗薬(ワルファリン)療法が無効又は不適応な非弁膜症性心房細動(NVAF)患者を対象に、脳卒中又は全身性塞栓症の複合評価項目において本剤のアスピリンに対する優越性を検証する。																		
試験デザイン	国際多施設共同無作為化実薬(アスピリン)対照二重盲検ダブルダミー並行群間比較試験																		
対象	脳卒中のリスク因子を 1 つ以上有するワルファリン不適応な NVAF 患者 5,598 例																		
主な選択基準	発作性、持続性又は永続性心房細動が確認され(スクリーニング時又は組み入れ前 6 ヶ月以内)、脳卒中のリスク因子が 1 つ以上認められ、組み入れ時にビタミン K 拮抗薬の投与がない 50 歳以上の男女(妊娠可能な女性を含む)																		
主な除外基準	手術を必要とする弁膜症、可逆的な心房細動(甲状腺機能亢進症、心膜炎など)、3 ヶ月以内に心房細動に対するアブレーションを施行予定の患者																		
試験方法	被験者をアピキサバン群とアスピリン群に 1:1 に割り付けした。アピキサバン群は、本剤 5mg [※] を 1 日 2 回、平均約 59.5 週間経口投与した。アスピリン群は、アスピリンを 1 日 1 回(81~324mg)、平均約 59.1 週間経口投与した。 ※ベースライン時に「80 歳以上」、「体重 60kg 以下」、「血清クレアチニン 1.5mg/dL 以上」の基準のうち 2 つ以上を満たした場合は 2.5mg を 1 日 2 回経口投与																		
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 脳卒中(虚血性、出血性又は特定不能)又は全身性塞栓症の初発までの期間 大出血の初発までの期間 																		
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 脳卒中(虚血性、出血性又は特定不能)、全身性塞栓症、心筋梗塞又は心血管死の初発までの期間 以下のイベントの初発までの期間 大出血(ISTH 基準)又は臨床的に重要な非大出血 全出血 																		
結果	<ul style="list-style-type: none"> 有効性^{※1}:解析対象 5,598 例 <p>アピキサバン群は、脳卒中又は全身性塞栓症の発症率においてアスピリン群に対し 55%の抑制が認められ、アスピリン群に対する優越性が示された(p<0.00001)。</p> <p>有効性評価</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">年間イベント発症率 (イベント発現例数/被験者数)</th> <th rowspan="2">ハザード比、p 値 (95%信頼区間)</th> </tr> <tr> <th>アピキサバン群</th> <th>アスピリン群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>脳卒中/全身性塞栓症</td> <td>1.62%/年 (51/2,807 例)</td> <td>3.63%/年 (113/2,791 例)</td> <td>0.45、p<0.00001 (0.32, 0.62)</td> </tr> <tr> <td>主要な心血管イベント</td> <td>4.21%/年 (132/2,807 例)</td> <td>6.35%/年 (197/2,791 例)</td> <td>0.66、p=0.00026^{※2} (0.53, 0.83)</td> </tr> <tr> <td>全死亡</td> <td>3.51%/年 (111/2,807 例)</td> <td>4.42%/年 (140/2,791 例)</td> <td>0.79、p=0.06782^{※2} (0.62, 1.02)</td> </tr> </tbody> </table>		年間イベント発症率 (イベント発現例数/被験者数)		ハザード比、p 値 (95%信頼区間)	アピキサバン群	アスピリン群	脳卒中/全身性塞栓症	1.62%/年 (51/2,807 例)	3.63%/年 (113/2,791 例)	0.45、p<0.00001 (0.32, 0.62)	主要な心血管イベント	4.21%/年 (132/2,807 例)	6.35%/年 (197/2,791 例)	0.66、p=0.00026 ^{※2} (0.53, 0.83)	全死亡	3.51%/年 (111/2,807 例)	4.42%/年 (140/2,791 例)	0.79、p=0.06782 ^{※2} (0.62, 1.02)
	年間イベント発症率 (イベント発現例数/被験者数)		ハザード比、p 値 (95%信頼区間)																
	アピキサバン群	アスピリン群																	
脳卒中/全身性塞栓症	1.62%/年 (51/2,807 例)	3.63%/年 (113/2,791 例)	0.45、p<0.00001 (0.32, 0.62)																
主要な心血管イベント	4.21%/年 (132/2,807 例)	6.35%/年 (197/2,791 例)	0.66、p=0.00026 ^{※2} (0.53, 0.83)																
全死亡	3.51%/年 (111/2,807 例)	4.42%/年 (140/2,791 例)	0.79、p=0.06782 ^{※2} (0.62, 1.02)																

結果(続き)



症例数	0日	90日	180日	270日	360日	450日	540日	630日	720日	810日
アピキサバン群	2,807	2,773	2,589	2,141	1,564	1,099	651	349	136	40
アスピリン群	2,791	2,725	2,547	2,129	1,588	1,100	662	324	124	33

検定法: Cox 比例ハザードモデル

図 脳卒中又は全身性塞栓症の Kaplan-Meier 曲線

・安全性^{※1}: 解析対象 5,578 例

アピキサバン群の全般的な安全性プロファイルはアスピリン群と比較して、同等又は良好であった。また、大出血 (ISTH 基準) の発現率は、両群間で有意差は認められなかった。

有害事象

	有害事象等発現率(有害事象等発現例数/被験者数)	
	アピキサバン群	アスピリン群
全有害事象	65.5% (1,833/2,798)	69.2% (1,925/2,780)
因果関係を否定できない有害事象	16.6% (465/2,798)	16.7% (464/2,780)
重篤な有害事象	23.5% (657/2,798)	28.9% (804/2,780)
出血に関連した有害事象	10.0% (281/2,798)	9.3% (259/2,780)
有害事象による中止	9.5% (266/2,798)	13.0% (362/2,780)
死亡	3.3% (91/2,798)	4.1% (115/2,780)

出血イベント

	年間イベント発現率又はイベント発現率 (イベント発現例数/被験者数)		ハザード比、p 値 (95%信頼区間)
	アピキサバン群	アスピリン群	
大出血 (ISTH 基準)	1.41%/年 (45/2,798)	0.92%/年 (29/2,780)	1.54, p=0.0716 (0.96, 2.45)
致死性出血	0.16%/年 (5/2,798)	0.16%/年 (5/2,780)	-

ISTH 基準: 国際血栓止血学会 (International Society on Thrombosis and Haemostasis) による出血基準

※1 中間解析により、アピキサバンはアスピリンと比較して有効性に有意差が認められ、許容可能な安全性プロファイルも認められたことから、本試験は早期に有効中止となった。

※2 試験の早期中止により有意水準を調整したため、統計学的有意差はなかった (調整後の有意水準: 0.00003)。また、早期中止のため死亡イベント数が想定イベント数に比べて少なかったため、統計学的有意差は示されなかった。

【静脈血栓塞栓症患者における治療及び再発抑制】

< 海外第Ⅲ相試験 > (AMPLIFY 試験)¹⁰⁾

急性症候性深部静脈血栓症 (DVT) 又は急性症候性肺塞栓症 (PE) 患者を対象に、アピキサバン 10mg を 1 日 2 回、7 日間投与後、5mg を 1 日 2 回、6 ヶ月間投与した。その結果、有効性主要評価項目である症候性静脈血栓塞栓症 (VTE) [(非致死性の DVT 又は PE) の再発又は VTE 関連死の発現割合は、アピキサバン群で 2.26% (59/2609 例)、標準治療群で 2.69% (71/2635 例) であり、アピキサバン群の標準治療群に対する非劣性が検証された ($p < 0.0001$)。安全性評価項目では、出血に関連した有害事象の発現割合は、標準治療群 (25.8% : 695/2689 例) に対してアピキサバン群 (15.5% : 415/2676 例) で低かった。なお、アピキサバン群の全般的な安全性プロファイルは標準治療群と同様であった。

目的	急性症候性深部静脈血栓症 (DVT) 患者あるいは急性症候性肺塞栓症 (PE) 患者を対象に、アピキサバン及び従来治療薬であるエノキサパリン/ワルファリンを 6 ヶ月間投与したときの症候性静脈血栓塞栓症 (VTE) [非致死性 DVT、非致死性 PE] の再発又は静脈血栓塞栓症による死亡 (VTE 関連死) の複合評価項目において、アピキサバンの従来治療薬に対する非劣性を検証する。
試験デザイン	海外無作為化実薬 (エノキサパリン/ワルファリン) 対照二重盲検トリプルダミー並行群間比較試験
対象	急性症候性 VTE (急性症候性 DVT 又は急性症候性 PE 患者) 5,395 例
主な選択基準	以下に該当する 18 歳以上の男女 <ul style="list-style-type: none"> ・非誘発性又は再発リスクを伴う誘発性の対象イベント (症候性 VTE) が認められる。 ・対象イベントである「膝窩静脈又はこれより近位の静脈に血栓がある急性症候性近位深部 DVT」又は「肺動脈区域枝あるいはこれより近位部に陰影欠損像として血栓の存在が確認される急性症候性 PE」が客観的に確認されている。
主な除外基準	以下のいずれかに該当する被験者は本試験に組み入れてはならない。 <ul style="list-style-type: none"> ・妊婦及び授乳婦 ・当該 VTE の治療として、血栓摘出術の実施又は血栓溶解剤を使用した患者 ・UFH やワルファリンの使用による活動性の出血がある患者、または治療禁忌となる出血リスクが高い患者 ・活動性で臨床的に明らかな肝疾患のある患者 ・治療抵抗性の高血圧がある患者 ・クレアチニンクリアランス (CrCL) が 25mL/min 未満の患者
試験方法	組み入れ時の疾患の種類 (症候性 DVT、症候性 PE) を層別因子*として、被験者をアピキサバン群 (アピキサバン、エノキサパリンのプラセボ及びワルファリンのプラセボ)、又は従来治療群 (アピキサバンのプラセボ、エノキサパリン及びワルファリン) に 1:1 の比率で無作為に割り付けた。エノキサパリンは INR が 2.0 以上になるまで 12 時間ごとに 1mg/kg を 5 日間以上皮下投与し、INR が 2.0 以上になった時点で投与を中止した。ワルファリンは INR の目標範囲を 2.0~3.0 として用量を調節して 6 ヶ月間経口投与した。アピキサバンは本剤 10mg (5mg 錠を 2 錠) を 1 日 2 回、7 日間経口投与後、5mg を 1 日 2 回、6 ヶ月間経口投与した。 ※被験者が症候性 DVT 及び症候性 PE のいずれにも該当する場合は、症候性 PE 群に層別した。

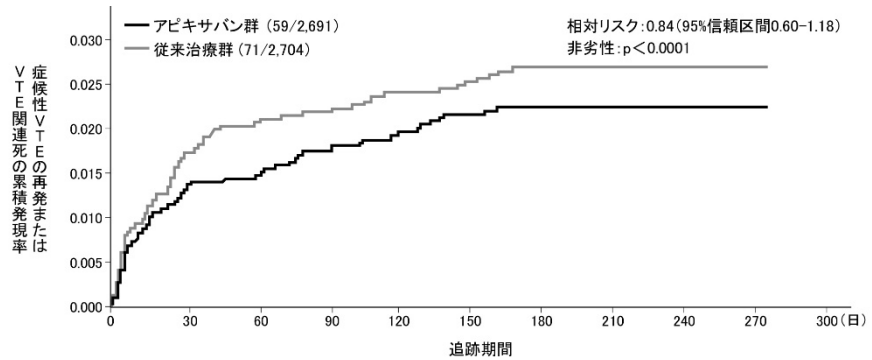
試験方法 (続き)	治療薬の用量及び投与期間			
	群	治療薬	用量	投与期間
	アピキサバン群	アピキサバン	10mg を 1 日 2 回、7 日間(5mg 錠 2 錠)投与後、5mg を 1 日 2 回投与	6 ヶ月間
		ワルファリン (プラセボ)	Shame INR の目標範囲 2.0~3.0 と して投与	6 ヶ月間
		エノキサパリン (プラセボ)	Shame INR が 2.0 以上になるまで 12 時間ごとに皮下投与	5 日以上
	従来治療群	アピキサバン (プラセボ)	10mg のプラセボを 1 日 2 回、7 日間 (5mg 錠のプラセボ 2 錠)投与後、 5mg のプラセボを 1 日 2 回投与	6 ヶ月間
		ワルファリン	INR の目標範囲 2.0~3.0 と して投与	6 ヶ月間
エノキサパリン		INR が 2.0 以上になるまで 12 時間 ごとに 1mg/kg を皮下投与	5 日以上	
INR:国際標準比率(International Normalized Ratio)				
主要評価項目	症候性 VTE (非致死性 DVT、非致死性 PE) の再発又は VTE 関連死からなる複合評価項目			
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・症候性 VTE の再発又は全死亡からなる複合評価項目 ・症候性 VTE の再発又は心血管死からなる複合評価項目 ・症候性 VTE の再発、VTE 関連死又は大出血 (ISTH 基準) からなる複合評価項目 ・非致死性症候性 DVT ・非致死性症候性 PE ・VTE 関連死 ・心血管死 ・全死亡 ・症候性 VTE の再発、全死亡又は VTE 関連死のいずれかからなる複合評価項目の初発までの期間 ・大出血 (ISTH 基準) ・大出血 (ISTH 基準) 又は臨床的に重要な非大出血 (CRNM) からなる複合評価項目 ・CRNM ・小出血 ・全出血 			
結果	<p>・有効性:解析対象 5,244 例</p> <p>症候性 VTE (非致死性の DVT、非致死性 PE) の再発又は VTE 関連死の発現割合は、アピキサバン群で 2.26%、従来治療群で 2.69%であった。非劣性の検証を目的に設定した相対リスク(RR:アピキサバン群の有効性イベント発現割合を対照群のイベント発現割合で除した値)及びリスク差(RD:アピキサバン群の有効性イベント発現割合から対照群のイベント発現割合を差し引いた値)の 95%信頼区間の上限はそれぞれ 1.18、0.004 であり、これはそれぞれの非劣性マージン 1.8 及び 0.035 を下回ることから、アピキサバン群の従来治療群に対する非劣性が検証された[Yanagawa-Tango-Hiejima 検定、$p < 0.0001$ 及び有意水準 0.025 (片側)]。症候性 VTE/VTE 関連死におけるアピキサバン群の従来治療群に対する優越性は示されなかった(Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。また、組み入れ時の疾患(症候性 DVT 又は症候性 PE)にかかわらず、試験の全体集団と同様の結果であった。</p>			

結果(続き)

有効性評価

	発現割合 (イベント発現例数/被験者数)		相対リスク (95%信頼区間)	リスク差 ^{b)} (95%信頼区間)
	アピキサバン群	従来治療群		
症候性 VTE/VTE 関連死	2.26% (59/2,609)	2.69% (71/2,635)	0.84 (0.60, 1.18)	-0.004 (-0.013, 0.004)
登録時 PE ^{a)}	2.33% (21/900)	2.60% (23/886)	0.90 (0.50, 1.61)	-0.003 (0.017, 0.012)
登録時 DVT ^{a)}	2.24% (38/1,698)	2.71% (47/1,736)	0.83 (0.54, 1.26)	-0.005 (-0.015, 0.006)

a) 対象イベントが判定されなかった被験者については、PE 及び DVT 別の部分集団には含めなかった。
 b) 注目すべきイベントが各投与群、及び各層(症候性 DVT、症候性 PE)につき、1 件以上発現した場合は逆分散法に基づき、リスク差、信頼区間及び p 値を算出した。また、注目すべきイベントが各層につき 1 件以上発現した場合は調和平均法に基づいてリスク差、信頼区間及び p 値を算出した。



症例数	0日	30日	60日	90日	120日	150日	180日	210日	240日	270日	300日
アピキサバン	2,691	2,606	2,586	2,563	2,541	2,523	62	4	1	0	0
従来治療	2,704	2,609	2,585	2,555	2,543	2,533	43	3	1	1	0

検定法: Yanagawa-Tango-Hiejima法(層別因子: 対象イベント)

図 症候性 VTE/VTE 関連死の Kaplan-Meier 曲線(ランダム化集団)

・無作為化後 9 日間の有効性

アピキサバン群の被験者は、アピキサバン 1 回 10mg を 7 日間、1 日 2 回経口投与された後にアピキサバン 1 回 5mg を 1 日 2 回投与された。アピキサバン 10mg 1 日 2 回投与と従来治療薬投与を比較するため、無作為化後 9 日間(アピキサバン 10mg 投与の 7 日間投与+2 日間)において、高用量のアピキサバンについての有効性について検討したところ、無作為化後 9 日間に判定された症候性 VTE/VTE 関連死の発現率は、アピキサバン群 0.71% (19/2,659 例)、従来治療群 0.93% (25/2,676 例)であった[相対リスク: 0.7661 (0.4228, 1.3879)、p = 0.0018]。

結果(続き)

無作為化後 9 日間に判定された症候性 VTE/VTE 関連死の要約

	アピキサバン群 n=2,676	従来治療群 n=2,689
9 日間の評価項目データに欠測のない患者	2,659 例	2,676 例
症候性 VTE/VTE 関連死	0.71% (19/2,659)	0.93% (25/2,676)

・安全性: 解析対象 5,365 例

アピキサバン群の全般的な安全性プロファイルは従来治療群と同様であった。出血に関連した有害事象の発現割合は、アピキサバン群で 15.5%、従来治療群で 25.8%であり、アピキサバン群で低かった。

大出血 (ISTH 基準) の発現割合はアピキサバン群 0.56%、従来治療群 1.82%と、アピキサバン群で 69%の減少が認められ、従来治療群に対する優越性が示された (RR=0.31、Cochran-Mantel-Haenszel 検定、 $p < 0.0001$)。

・投与開始 9 日間の安全性

有効性同様、高用量のアピキサバンについての安全性について検討したところ、投与開始から 9 日間に判定された出血発現率は、安全性の主要評価項目である大出血と同様に従来治療群と比較し低値を示した。

投与開始から 9 日間に発現し判定された出血評価項目

	アピキサバン群 n=2,676	従来治療群 n=2,689	リスク差 (95%信頼区間)	p 値
大出血 (ISTH 基準)	3	17	-0.0052 (-0.0085, -0.0019)	0.0018
大出血/CRNM	27	66	-0.0130 (-0.0198, -0.0063)	0.0002
CRNM	24	50	-0.0085 (-0.0145, -0.0026)	0.0051
小出血	95	172	-0.0270 (-0.0374, -0.0166)	<0.0001
全出血	121	226	-0.0361 (-0.0481, -0.0240)	<0.0001

有害事象

	有害事象等発現割合 (有害事象等発現例数/被験者数)	
	アピキサバン群	従来治療群
有害事象	67.1% (1,795/2,676)	71.5% (1,923/2,689)
重篤な有害事象	15.6% (417/2,676)	15.2% (410/2,689)
出血関連の有害事象	15.5% (415/2,676)	25.8% (695/2,689)
有害事象による中止	6.1% (162/2,676)	7.4% (199/2,689)
死亡	1.4% (37/2,676)	1.6% (44/2,689)

有害事象: 治験薬の初回投与から最終投与後 2 日 (非重篤な有害事象の場合) 又は 30 日 (重篤な有害事象の場合) までの期間に発現したすべての重篤又は非重篤な有害事象を含めた。

出血関連の有害事象: 治験薬の初回投与から最終投与後 2 日までの期間に発現したすべての重篤又は非重篤な出血に関連した有害事象を含めた。

有害事象による中止: 治験薬の初回投与以降に発現したすべての重篤又は非重篤な有害事象のうち、治験薬の投与中止の措置が取られたもの。

死亡: 治験薬の初回投与から最終投与後 30 日までの期間に発現したすべての死亡を含めた。

結果(続き)	出血イベント				
		発現割合 (イベント発現例数/被験者数)		相対リスク (95%信頼区間)	リスク差 ^{a)} (95%信頼区間)
		アピキサバン群	従来治療群		
	大出血 (ISTH 基準)	0.56% (15/2,676)	1.82% (49/2,689)	0.31 (0.17, 0.55)	-0.01 (-0.017, -0.006)
	大出血/CRNM	4.30% (115/2,676)	9.71% (261/2,689)	0.44 (0.36, 0.55)	-0.05 (-0.063, -0.037)
	CRNM	3.85% (103/2,676)	8.00% (215/2,689)	—	-0.04 (-0.052, -0.026)
	小出血	11.70% (313/2,676)	18.78% (505/2,689)	—	-0.065 (-0.084, -0.047)
全出血	15.02% (402/2,676)	25.14% (676/2,689)	0.59 (0.53, 0.66)	-0.0950 (-0.116, -0.074)	
^{a)} 注目すべきイベントが各投与群、及び各層(症候性 DVT、症候性 PE)につき、1 件以上発現した場合は、逆分散法に基づき、リスク差、信頼区間及び p 値を算出した。また、注目すべきイベントが各層につき 1 件以上発現した場合は調和平均法に基づいてリスク差、信頼区間及び p 値を算出した。 ISTH 基準: 国際血栓止血学会 (International Society on Thrombosis and Haemostasis) による出血基準					

< 国内第Ⅲ相試験 > (AMPLIFY-J 試験)¹¹⁾

急性症候性深部静脈血栓症 (DVT) 又は急性症候性肺塞栓症 (PE) 患者を対象に、アピキサバン 10mg を 1 日 2 回、1 週間投与した後に、アピキサバン 5mg を 1 日 2 回、23 週間投与した。その結果、安全性主要評価項目である大出血/CRNM の発現割合は、アピキサバン群で 7.5% (3/40 例)、UFT/ワルファリン群で 28.2% (11/39 例) であり、アピキサバン群で低かった。有効性評価項目の症候性 VTE の再発は、UFT/ワルファリン群で 1 例に PE の再発が認められたが、アピキサバン群では認められなかった。また、VTE 関連死については、アピキサバン群及び UFT/ワルファリン群ともに発現はなかった。

目的	急性症候性深部静脈血栓症 (DVT) あるいは急性症候性肺塞栓症 (PE) 患者を対象に、国際血栓止血学会 (ISTH) 基準の大出血又は臨床的に重要な非大出血 (CRNM) の複合評価項目について、アピキサバン 10mg を 1 日 2 回、7 日間投与後、アピキサバン 5mg を 1 日 2 回、23 週間投与したときの日本人におけるアピキサバンの安全性を検討する。
試験デザイン	国内多施設共同無作為化実薬 (UFH/ワルファリン) 対照非盲検比較試験
対象	日本人急性症候性静脈血栓塞栓症 (VTE) 患者 [急性症候性 DVT 患者又は、急性症候性 PE 患者] 80 例
主な選択基準	20 歳以上の男女で、「膝窩静脈又はこれより近位の静脈に血栓がある急性症候性近位部 DVT 患者」又は「肺動脈区域枝あるいはこれより近位部に陰影欠損像として血栓の存在が確認される急性症候性 PE 患者」

主な除外基準	<p>以下のいずれかに該当する被験者は本治験に組み入れてはならない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 妊婦及び授乳婦 ・ 当該 VTE の治療として、血栓摘出術の実施又は血栓溶解剤を使用した患者 ・ UFH やワルファリンの使用による活動性の出血がある患者、または治療禁忌となる出血リスクが高い患者 ・ 活動性で臨床的に明らかな肝疾患のある患者 ・ 治療抵抗性の高血圧がある患者 ・ クレアチニンクリアランス (CrCL) が 25mL/min 未満の患者 								
試験方法	<p>組み入れ時の疾患の種類* (症候性 DVT、症候性 PE) 及び無作為化時の下大静脈フィルターの使用の有無の 2 つの層別因子に基づき、アピキサバン群、未分画ヘパリン (UFH) /ワルファリン群に 1:1 の割合で割り付けた。アピキサバン群はアピキサバン 10mg (5mg 錠を 2 錠) を 1 日 2 回、12±2 時間の間隔をあけて 7 日間投与し、8 日目以降は 5mg (5mg 錠を 1 錠) を 1 日 2 回、合計 24 週間投与した。UFH/ワルファリン群は、UFH を活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) がコントロール値の 1.5~2.5 倍になるように持続静注し、プロトロンビン時間国際標準比率 (PT-INR) が 2.0 を超えない限り 5 日間以上投与し、PT-INR が 1.5 以上になった時点で中止し、最終的にワルファリン単独投与とした。ワルファリンは PT-INR が 1.5~2.5 になるように用量調節され、24 週間投与された。</p> <p>※被験者が症候性 DVT 及び症候性 PE のいずれにも該当する場合は、症候性 PE 群に層別した。</p>								
主要評価項目	ISTH 基準による大出血又は CRNM からなる複合評価項目								
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 症候性 VTE の再発 (非致死性 DVT、非致死性 PE) 又は VTE 関連死からなる複合評価項目 ・ 投与後 2、12、24 週時の血栓評価での悪化の割合 ・ 大出血 (ISTH 基準) ・ 全出血 (ISTH 基準での大出血、CRNM 及び小出血) 								
結果	<p>・ 有効性: 解析対象 80 例</p> <p>症候性 VTE の再発は、UFH/ワルファリン群で 1 例に PE の再発が認められ、アピキサバン群では認められなかった。また、VTE 関連死については UFH/ワルファリン群、アピキサバン群ともに発現はなかった。アピキサバン群の投与後 2、12、24 週時の血栓評価は、UFH/ワルファリン群と同様であった。</p> <p>有効性評価</p> <table border="1" data-bbox="485 1563 1396 1715"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">発現割合 (イベント発現例数/被験者数)</th> </tr> <tr> <th>アピキサバン群</th> <th>UFH/ワルファリン群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>症候性 VTE /VTE 関連死</td> <td>0% (0/38)</td> <td>2.5% (1/40)</td> </tr> </tbody> </table> <p>・ 安全性: 解析対象 79 例</p> <p>有害事象の発現割合は、アピキサバン群と UFH/ワルファリン群で大きな差はなかった。大出血/CRNM の発現割合はアピキサバン群で 7.5%、UFH/ワルファリン群では 28.2% であり、アピキサバン群で低かった。大出血はアピキサバン群では発現がなく、UFH/ワルファリン群で 2 例に認められた。全出血の発現割合はアピキサバン群で低かった。</p>		発現割合 (イベント発現例数/被験者数)		アピキサバン群	UFH/ワルファリン群	症候性 VTE /VTE 関連死	0% (0/38)	2.5% (1/40)
	発現割合 (イベント発現例数/被験者数)								
	アピキサバン群	UFH/ワルファリン群							
症候性 VTE /VTE 関連死	0% (0/38)	2.5% (1/40)							

結果(続き)

有害事象

	有害事象等発現割合(有害事象等発現例数/被験者数)	
	アピキサバン群	UFH/ワルファリン群
有害事象	85.0% (34/40)	94.9% (37/39)
重篤な有害事象	7.5% (3/40)	17.9% (7/39)
出血関連の有害事象	17.5% (7/40)	33.3% (13/39)
有害事象による中止	0% (0/40)	10.3% (4/39)
死亡	0% (0/40)	0% (0/39)

治療薬最終投与後 2 日までのデータ

重篤な有害事象は最終投与後 30 日までのデータ

出血イベント

	発現割合(イベント発現例数/被験者数)	
	アピキサバン群	UFH/ワルファリン群
大出血 (ISTH 基準) /CRNM	7.5% (3/40)	28.2% (11/39)
大出血	0% (0/40)	5.1% (2/39)
CRNM	7.5% (3/40)	23.1% (9/39)
小出血	15.0% (6/40)	25.6% (10/39)
全出血*	17.5% (7/40)	43.6% (17/39)

*大出血、CRNM 又は小出血と判定された全出血

ISTH 基準:国際血栓止血学会(International Society on Thrombosis and Haemostasis)による出血基準、CRNM:臨床的に重要な非大出血

<海外第Ⅲ相試験> (AMPLIFY-EXT 試験)¹²⁾

症候性深部静脈血栓症 (DVT) 又は症候性 PE に対する抗凝固療法を完了し、症候性 VTE の再発が確認されていない患者を対象に、2 用量のアピキサバン (2.5mg 又は 5mg を 1 日 2 回) を 12 ヶ月間投与した。その結果、有効性主要評価項目である症候性 VTE (非致死性 DVT 又は非致死性 PE) の再発又は全死亡の発現割合は、アピキサバン 2.5mg 群で 3.81% (32/840 例)、5mg 群で 4.18% (34/813 例) であり、プラセボ群の 11.58% (96/829 例) との間に統計学的有意差が認められた ($p < 0.0001$)。有害事象の発現割合は各群間で同様であった。また、大出血 (ISTH 基準) の発現割合は、アピキサバン 2.5mg 群 0.24% (2/840 例)、5mg 群 0.12% (1/811 例)、プラセボ群 0.48% (4/826 例) であり、いずれの群でも発現割合が低かった。

注: 本邦では、アピキサバン 2.5mg 1 日 2 回投与は、VTE の治療及び再発抑制においては、承認用法・用量外です。

目的	症候性深部静脈血栓症 (DVT) 又は症候性肺塞栓症 (PE) に対して約 6~12 ヶ月間の抗凝固療法を完了し、症候性静脈血栓塞栓症 (VTE) の再発が確認されていない患者を対象に、症候性 VTE (非致死性 DVT、非致死性 PE) の再発又は全死亡からなる複合評価項目において、アピキサバン 2.5mg を 1 日 2 回あるいは、アピキサバン 5mg を 1 日 2 回、12 ヶ月間投与したときの少なくとも一方のプラセボに対する優越性を検証する。
試験デザイン	海外無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験
対象	症候性 DVT 又は症候性 PE に対する約 6~12 ヶ月間の抗凝固療法を完了し、症候性 VTE (非致死性 DVT、非致死性 PE) の再発が確認されていない患者 2,482 例
主な選択基準	<p>以下に該当する 18 歳以上の男女</p> <ul style="list-style-type: none"> ・非誘発性又は再発リスクを伴う誘発性の対象イベント (症候性 VTE) を認める。 ・対象イベントである「膝窩静脈又はこれより近位の静脈に血栓がある症候性近位部 DVT」又は「肺動脈区域枝あるいはこれより近位部に陰影欠損像として血栓の存在が確認される症候性 PE」が客観的に確認されている。 ・症候性近位部 DVT 又は症候性 PE を治療するための約 6~12 ヶ月間の抗凝固療法を完了している、あるいは AMPLIFY 試験で割り付けられた治療薬の投与を完了している。 ・症候性 VTE の再発が客観的に確認されていない。
主な除外基準	<p>以下のいずれかに該当する被験者は本試験に組み入れてはならない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・妊婦又は授乳婦 ・適格性チェックリストに記した再発に関する持続的なリスク因子のない誘発性のイベントを有する患者 ・活動性で臨床的に明らかな肝疾患のある患者 ・治療抵抗性の高血圧がある患者 ・クレアチニンクリアランス (CrCL) が 25mL/min 未満の患者

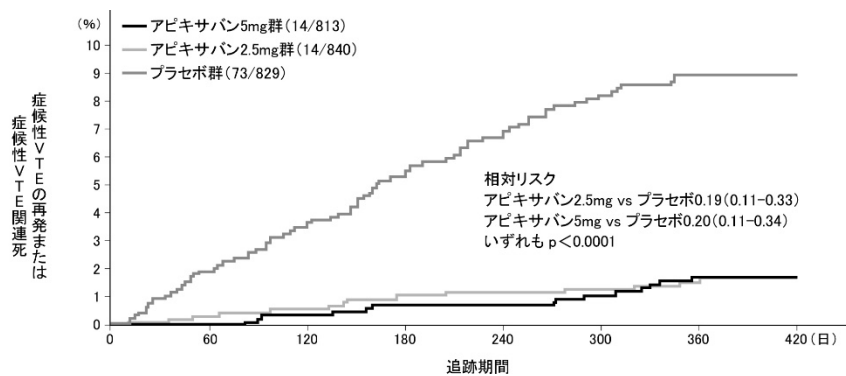
試験方法	<p>治療した疾患の種類※(症候性 DVT、症候性 PE)及び前治療の種類(AMPLIFY 試験での群、又は AMPLIFY 試験以外での抗凝固療法)を層別因子として、被験者をアピキサバン 2.5mg 群(アピキサバン 2.5mg、アピキサバン 5mg のプラセボを 1 日 2 回経口投与)、アピキサバン 5mg 群(アピキサバン 5mg、アピキサバン 2.5mg 群のプラセボを 1 日 2 回経口投与)、プラセボ群(アピキサバン 2.5mg、5mg それぞれのプラセボを 1 日 2 回投与)に 1:1:1 の比率で無作為に割り付けた。いずれの群においても朝 2 錠、夜 2 錠を約 12 時間ごとに 12 ヶ月間にわたって経口投与した。</p> <p>※被験者が症候性 DVT 及び症候性 PE のいずれにも該当する場合は、症候性 PE 群に層別した。</p>																											
主要評価項目	症候性 VTE(非致死性 DVT、非致死性 PE)の再発又は全死亡からなる複合評価項目																											
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・症候性 VTE の再発又は VTE 関連死からなる複合評価項目 ・症候性 VTE の再発又は心血管死からなる複合評価項目 ・非致死性の症候性 DVT ・非致死性の症候性 PE ・VTE 関連死 ・心血管死 ・全死亡 ・症候性 VTE の再発、全死亡又は VTE 関連死からなる複合評価項目の初発までの期間 ・大出血 (ISTH 基準) ・大出血 (ISTH 基準) 又は臨床的に重要な非大出血 (CRNM) からなる複合評価項目 ・CRNM ・小出血 ・全出血 																											
結果	<p>・有効性: 解析対象 2,482 例</p> <p>症候性 VTE(非致死性 DVT、非致死性 PE)の再発又は全死亡の発現割合は、アピキサバン 2.5mg 群の 3.81%、アピキサバン 5mg 群の 4.18% に対してプラセボ群では 11.58% であり、アピキサバンの両用量群はプラセボと比較して症候性 VTE の再発又は全死亡を有意に減少させた (Cochran-Mantel-Haenszel 検定、いずれも $p < 0.0001$)。</p> <p>※VTE/全死亡のデータが欠測している場合は、イベントが発現したものとしてデータを補完した。</p> <p>欠測データを補完した有効性評価(ランダム化集団)[主解析]</p> <table border="1" data-bbox="483 1597 1399 1917"> <thead> <tr> <th rowspan="4"></th> <th colspan="3">発現割合 (イベント発現例数/被験者数)</th> </tr> <tr> <th colspan="3">プラセボ群に対する相対リスク (95%信頼区間)</th> </tr> <tr> <th colspan="3">プラセボ群に対するリスク差^{a)} (95%信頼区間)</th> </tr> <tr> <th colspan="2">アピキサバン</th> <th rowspan="2">プラセボ群</th> </tr> <tr> <th>2.5mg 群</th> <th>5mg 群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>症候性 VTE/全死亡</td> <td>3.81% (32/840)</td> <td>4.18% (34/813)</td> <td>11.58% (96/829)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>0.33 (0.22, 0.48)</td> <td>0.36 (0.25, 0.53)</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td></td> <td>-0.08 (-0.10, -0.05)</td> <td>-0.07 (-0.10, -0.05)</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 注目すべきイベントが各投与群、及び各層(症候性 DVT、症候性 PE)につき、1 件以上発現した場合は逆分散法に基づき、リスク差、信頼区間及び p 値を算出した。また、注目すべきイベントが各層につき 1 件以上発現した場合は調和平均法に基づいてリスク差、信頼区間及び p 値を算出した。</p>		発現割合 (イベント発現例数/被験者数)			プラセボ群に対する相対リスク (95%信頼区間)			プラセボ群に対するリスク差 ^{a)} (95%信頼区間)			アピキサバン		プラセボ群	2.5mg 群	5mg 群	症候性 VTE/全死亡	3.81% (32/840)	4.18% (34/813)	11.58% (96/829)		0.33 (0.22, 0.48)	0.36 (0.25, 0.53)	—		-0.08 (-0.10, -0.05)	-0.07 (-0.10, -0.05)	—
	発現割合 (イベント発現例数/被験者数)																											
	プラセボ群に対する相対リスク (95%信頼区間)																											
	プラセボ群に対するリスク差 ^{a)} (95%信頼区間)																											
	アピキサバン		プラセボ群																									
2.5mg 群	5mg 群																											
症候性 VTE/全死亡	3.81% (32/840)	4.18% (34/813)	11.58% (96/829)																									
	0.33 (0.22, 0.48)	0.36 (0.25, 0.53)	—																									
	-0.08 (-0.10, -0.05)	-0.07 (-0.10, -0.05)	—																									

結果(続き)

欠測データ未補完の有効性評価(ランダム化集団)

	発現割合(イベント発現例数/被験者数)		
	プラセボ群に対する相対リスク(95%信頼区間)		
	プラセボ群に対するリスク差 ^{a)} (95%信頼区間)		
	アピキサバン		プラセボ群
	2.5mg 群	5mg 群	
症候性 VTE/全死亡	2.26%(19/840)	1.72%(14/813)	9.29%(77/829)
	0.24(0.15, 0.40)	0.19(0.11, 0.33)	—
	-0.07 (-0.09, -0.05)	-0.08 (-0.10, -0.05)	—

a) 注目すべきイベントが各投与群、及び各層(症候性 DVT、症候性 PE)につき、1 件以上発現した場合は逆分散法に基づき、リスク差、信頼区間及び p 値を算出した。また、注目すべきイベントが各層につき 1 件以上発現した場合は調和平均法に基づいてリスク差、信頼区間及び p 値を算出した。



例数	0日	60日	120日	180日	240日	300日	360日	420日
アピキサバン 2.5mg	840	835	830	823	818	811	533	0
アピキサバン 5mg	813	810	804	798	795	786	513	0
プラセボ	829	810	787	771	754	740	471	0

検定法:Gochran-Mantel-Haenszel法(層別因子:対象イベント)

図 症候性 VTE/VTE 関連死の Kaplan-Meier 曲線(欠測データ未補完)

・安全性:解析対象 2,477 例

有害事象の発現割合は各群間で同様であった。大出血(ISTH基準)の発現割合は、アピキサバン 2.5mg 群で 0.24%、アピキサバン 5mg 群で 0.12%、プラセボ群では 0.48%であり、いずれの群でも発現割合が低かった。また、アピキサバン 2.5mg 群ではプラセボ群に対して、大出血/CRNM、全出血の有意な増加は認められず、アピキサバン 5mg 群ではプラセボ群に対し、大出血/CRNM の有意な増加は認められなかった。

結果(続き)	有害事象		
	有害事象等発現割合(有害事象等発現例数/被験者数)		
	アピキサバン 2.5mg群	アピキサバン 5mg群	プラセボ群
有害事象	71.0% (596/840)	66.8% (542/811)	73.4% (606/826)
重篤な有害事象	13.3% (112/840)	13.2% (107/811)	19.1% (158/826)
出血関連の有害事象	11.8% (99/840)	15.3% (124/811)	9.4% (78/826)
有害事象による中止	8.0% (67/840)	7.5% (61/811)	16.2% (134/826)
死亡	0.4% (3/840)	0.5% (4/811)	1.2% (10/826)
<p>有害事象: 治験薬の初回投与から最終投与後 2 日 (非重篤な有害事象の場合) 又は 30 日 (重篤な有害事象の場合) までの期間に発現したすべての重篤又は非重篤な有害事象を含めた。</p> <p>出血関連の有害事象: 治験薬の初回投与から最終投与後 2 日までの期間に発現したすべての重篤又は非重篤な出血に関連した有害事象を含めた。</p> <p>有害事象による中止: 治験薬の初回投与以降に発現したすべての重篤又は非重篤な有害事象のうち、治験薬の投与中止の措置が取られたもの</p> <p>死亡: 治験薬の初回投与から最終投与後 30 日までの期間に発現したすべての死亡を含めた。</p>			
出血イベント			
	イベント発現割合(イベント発現例数/被験者数)		
	プラセボ群に対する相対リスク(95%信頼区間)		
	アピキサバン		プラセボ群
	2.5mg 群	5mg 群	
大出血 (ISTH 基準)	0.24% (2/840)	0.12% (1/811)	0.48% (4/826)
	0.49 (0.089, 2.64)	0.25 (0.027, 2.24)	—
大出血/CRNM	3.21% (27/840)	4.32% (35/811)	2.66% (22/826)
	1.20 (0.69, 2.10)	1.62 (0.96, 2.73)	—
CRNM	2.98% (25/840)	4.19% (34/811)	2.30% (19/826)
	—	—	—
小出血	8.93% (75/840)	12.08% (98/811)	7.02% (58/826)
	—	—	—
全出血*	11.19% (94/840)	14.92% (121/811)	8.96% (74/826)
	1.24 (0.93, 1.65)	1.65 (1.26, 2.16)	—
<p>*大出血、CRNM 又は小出血と判定された全出血</p> <p>ISTH 基準: 国際血栓止血学会 (International Society on Thrombosis and Haemostasis) による出血基準</p> <p>CRNM: 臨床的に重要な非大出血</p>			

承認された【6.用法及び用量】

< 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制 >

通常、成人にはアピキサバンとして 1 回 5mg を 1 日 2 回経口投与する。

なお、年齢、体重、腎機能に応じて、アピキサバンとして 1 回 2.5mg 1 日 2 回投与へ減量する。

< 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 >

通常、成人にはアピキサバンとして 1 回 10mg を 1 日 2 回、7 日間経口投与した後、1 回 5mg を 1 日 2 回経口投与する。

2) 安全性試験

【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】

「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4) 検証的試験 2) 有効性検証試験」参照

【解説】

2つの国際共同第Ⅲ相試験 (ARISTOTLE 試験、AVERROES 試験) は、ともに大規模かつイベント試験であったため、治験薬投与期間は長期であった (ARISTOTLE 試験: 平均投与期間; 約1.7年、AVERROES 試験: 平均投与期間; 約1.1年)。

【静脈血栓塞栓症患者における治療及び再発抑制】

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

【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】

該当資料なし

< 参考 > ^{8), 9)}

国際共同第Ⅲ相試験 (ARISTOTLE 試験、AVERROES 試験) における部分集団解析において、アピキサバンの有効性プロファイルを部分集団で検討したところ、アピキサバンの有効性プロファイルは、ワルファリン (ARISTOTLE 試験) 又はアスピリン (AVERROES 試験) と比較して、各試験の全体集団で認められたものと差はなかった。

表 脳卒中又は全身性塞栓症に対する層別解析 (国際共同第Ⅲ相試験)
ARISTOTLE 試験で計画されていたサブグループ解析

ワルファリンを対照とした国際共同第Ⅲ相試験 (ARISTOTLE 試験)						
		試験全体 (全症例)			日本人部分集団	
		年間イベント発症率 (イベント発症例数/被験者数)		ハザード比 (95%信頼区間)	年間イベント発症率 (イベント発症例数/被験者数)	
		アピキサバン群 (n=9,120)	ワルファリン群 (n=9,081)		アピキサバン群 (n=161)	ワルファリン群 (n=175)
年齢	65 歳未満	1.00%/年 (51/2,731)	0.86%/年 (44/2,740)	1.16 (0.77, 1.73)	0.00%/年 (0/41)	0.00%/年 (0/44)
	65~74 歳	1.25%/年 (82/3,539)	1.73%/年 (112/3,513)	0.72 (0.54, 0.96)	1.41%/年 (2/67)	2.07%/年 (3/71)
	75 歳以上	1.56%/年 (79/2,850)	2.19%/年 (109/2,828)	0.71 (0.53, 0.95)	0.89%/年 (1/53)	2.47%/年 (3/60)
体重	50kg 以下	2.75%/年 (12/274)	4.54%/年 (17/239)	—	0.00%/年 (0/14)	0.00%/年 (0/16)
	50kg 超	1.23%/年 (199/8,814)	1.53%/年 (247/8,812)	—	0.96%/年 (3/147)	1.84%/年 (6/159)
	60kg 以下	2.01%/年 (34/1,018)	3.20%/年 (52/967)	0.63 (0.41, 0.97)	0.00%/年 (0/58)	2.28%/年 (3/67)
	60kg 超	1.18%/年 (177/8,070)	1.42%/年 (212/8,084)	0.83 (0.68, 1.01)	1.35%/年 (3/103)	1.32%/年 (3/108)
腎機能	重度又は 中等度	2.11%/年 (54/1,502)	2.67%/年 (69/1,515)	0.79 (0.56, 1.13)	0.00%/年 (0/41)	4.94%/年 (4/44)
	軽度	1.24%/年 (87/3,817)	1.69%/年 (116/3,770)	0.74 (0.56, 0.97)	1.69%/年 (3/85)	0.93%/年 (2/101)
	正常	0.99%/年 (70/3,761)	1.12%/年 (79/3,757)	0.88 (0.64, 1.21)	0.00%/年 (0/35)	0.00%/年 (0/30)

アスピリンを対照とした国際共同第Ⅲ相試験 (AVERROES 試験)				
		年間イベント発症率(イベント発症例数/被験者数)		ハザード比(95%信頼区間)
		アピキサバン群(n=2,807)	アスピリン群(n=2,791)	
年齢	65歳未満	0.73%/年(7/855)	1.93%/年(19/865)	0.38(0.16, 0.89)
	65～74歳	2.02%/年(24/1,049)	2.78%/年(29/938)	0.73(0.43, 1.25)
	75歳以上	2.00%/年(20/903)	6.00%/年(65/988)	0.34(0.20, 0.56)
体重	60kg以下	3.88%/年(18/459)	4.61%/年(20/422)	0.84(0.44, 1.58)
	60kg超	1.23%/年(33/2,348)	3.48%/年(93/2,367)	0.36(0.24, 0.53)
腎機能	重度又は中等度	2.25%/年(13/545)	5.61%/年(32/539)	0.40(0.21, 0.76)
	軽度	1.83%/年(22/1,074)	4.95%/年(58/1,075)	0.37(0.23, 0.61)
	正常	1.09%/年(12/955)	1.48%/年(16/923)	0.74(0.35, 1.57)

表 大出血(ISTH 基準)に対する層別解析(国際共同第Ⅲ相試験)
ARISTOTLE 試験で計画されていたサブグループ解析

ワルファリンを対照とした国際共同第Ⅲ相試験 (ARISTOTLE 試験)						
		試験全体(全症例)			日本人部分集団	
		年間イベント発現率 (イベント発現例数/被験者数)		ハザード比 (95%信頼区間)	年間イベント発現率 (イベント発現例数/被験者数)	
		アピキサバン群 (n=9,088)	ワルファリン群 (n=9,052)		アピキサバン群 (n=160)	ワルファリン群 (n=175)
年齢	65歳未満	1.17%/年 (56/2,723)	1.51%/年 (72/2,732)	0.78 (0.55, 1.11)	1.12%/年 (1/41)	2.31%/年 (2/44)
	65～74歳	1.99%/年 (120/3,529)	2.82%/年 (166/3,501)	0.71 (0.56, 0.89)	0.79%/年 (1/66)	4.94%/年 (6/71)
	75歳以上	3.33%/年 (151/2,836)	5.19%/年 (224/2,819)	0.64 (0.52, 0.79)	1.96%/年 (2/53)	10.82%/年 (10/60)
体重	50kg以下	3.22%/年 (13/271)	3.77%/年 (13/239)	—	3.51%/年 (1/14)	3.24%/年 (1/16)
	50kg超	2.11%/年 (313/8,785)	3.07%/年 (447/8,785)	—	1.04%/年 (3/146)	6.30%/年 (17/159)
	60kg以下	2.33%/年 (36/1,013)	4.28%/年 (62/965)	0.55 (0.36, 0.83)	1.88%/年 (2/58)	7.90%/年 (9/67)
	60kg超	2.11%/年 (290/8,043)	2.96%/年 (398/8,059)	0.72 (0.62, 0.83)	0.95%/年 (2/102)	4.82%/年 (9/108)
腎機能	重度又は中等度	3.21%/年 (73/1,493)	6.44%/年 (142/1,512)	0.50 (0.38, 0.67)	1.21%/年 (1/41)	13.79%/年 (8/44)
	軽度	2.45%/年 (157/3,807)	3.21%/年 (199/3,758)	0.76 (0.62, 0.94)	1.25%/年 (2/85)	4.16%/年 (8/101)
	正常	1.46%/年 (96/3,750)	1.84%/年 (119/3,746)	0.79 (0.61, 1.04)	1.33%/年 (1/34)	3.96%/年 (2/30)
アスピリンを対照とした国際共同第Ⅲ相試験 (AVERROES 試験)						
		年間イベント発現率(イベント発現例数/被験者数)		ハザード比(95%信頼区間)		
		アピキサバン群(n=2,798)	アスピリン群(n=2,780)			
年齢	65歳未満	0.81%/年(8/855)	0.49%/年(5/862)	1.67(0.55, 5.11)		
	65～74歳	0.90%/年(11/1,044)	0.56%/年(6/935)	1.61(0.60, 4.36)		
	75歳以上	2.65%/年(26/899)	1.70%/年(18/983)	1.57(0.86, 2.86)		

体重	60kg 以下	1.94%/年(9/456)	0.91%/年(4/420)	2.21(0.68, 7.21)
	60kg 超	1.32%/年(36/2,342)	0.92%/年(25/2,359)	1.44(0.86, 2.40)
腎機能	重度又は中等度	3.54%/年(20/544)	1.60%/年(9/536)	2.21(1.01, 4.86)
	軽度	0.98%/年(12/1,068)	1.09%/年(13/1,072)	0.90(0.41, 1.98)
	正常	0.71%/年(8/953)	0.36%/年(4/919)	2.01(0.60, 6.67)

【静脈血栓塞栓症患者における治療及び再発抑制】

該当資料なし

<参考>^{10)、11)、12)}

海外第Ⅲ相試験 (AMPLIFY 試験、AMPLIFY-EXT 試験^{*}) の部分集団解析において、それぞれの有効性の主要評価項目である VTE/VTE 関連死及び VTE/全死亡について解析したところ、投与群と層別因子の交互作用に関する p 値は統計学的に有意ではなく、アピキサバンの有効性はいずれの部分集団においても概して同様であった。また、それぞれの試験でアピキサバンの安全性プロファイルについても部分集団解析を行ったところ、出血及びすべての有害事象に関するプロファイルにおいて、試験の全体集団で認められたものと差はなかった。

国内第Ⅲ相試験 (AMPLIFY-J 試験) の有効性の副次評価項目である症候性 VTE/VTE 関連死は UFH/ワルファリン群の 1 例のみであったため、部分集団解析は困難であった。主要評価項目である大出血及び CRNM の複合評価項目の発現割合について、部分集団解析を行ったところ、試験全体で認められたものと一貫していた。

^{*}AMPLIFY-EXT 試験では、大出血の発現件数が少なかったため、意味のある部分集団比較が困難であった。

承認された【6.用法及び用量】

<非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制>

通常、成人にはアピキサバンとして 1 回 5mg を 1 日 2 回経口投与する。

なお、年齢、体重、腎機能に応じて、アピキサバンとして 1 回 2.5mg 1 日 2 回投与へ減量する。

<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>

通常、成人にはアピキサバンとして 1 回 10mg を 1 日 2 回、7 日間経口投与した後、1 回 5mg を 1 日 2 回経口投与する。

表 大出血(ISTH 基準)に対する層別解析(海外第Ⅲ相試験)
AMPLIFY 試験で計画されていたサブグループ解析

従来治療薬を対照とした海外第Ⅲ相試験(AMPLIFY 試験)				
		イベント発現割合(イベント発症例数/被験者数)		相対リスク(95%信頼区間)
		アピキサバン群(n=2,676)	従来治療群(n=2,689)	
年齢	75歳未満	0.48%(11/2,278)	1.42%(33/2,319)	0.34(0.17, 0.67)
	75歳以上	1.01%(4/398)	4.32%(16/370)	0.23(0.08, 0.69)
体重	60kg以下	0.43%(1/230)	2.88%(7/243)	0.15(0.02, 1.15)
	60kg超 100kg未満	0.68%(13/1,920)	1.66%(32/1,924)	0.41(0.21, 0.77)
	100kg以上	0.19%(1/521)	1.93%(10/518)	0.10(0.01, 0.78)
腎機能	重度又は 中等度	2.86%(5/175)	5.52%(9/163)	0.53(0.18, 1.62)
	軽度	0.91%(5/549)	1.84%(10/544)	0.50(0.17, 1.44)
	正常	0.29%(5/1,720)	1.42%(25/1,756)	0.20(0.08, 0.53)
抗血小板薬	併用あり	1.24%(5/402)	4.14%(17/411)	0.30(0.11, 0.81)
	併用なし	0.44%(10/2,274)	1.40%(32/2,278)	0.31(0.15, 0.63)
抗血小板薬 2剤	併用あり	0%(0/19)	11.76%(2/17)	-
	併用なし	0.56%(15/2,657)	1.76%(47/2,672)	-

表 大出血/CRNM に対する層別解析(国内第Ⅲ相試験)
AMPLIFY-J 試験で計画されていたサブグループ解析

UFH/ワルファリン薬を対照とした国内第Ⅲ相試験(AMPLIFY-J 試験)			
		イベント発現割合(イベント発現例数/被験者数)	
		アピキサバン群(n=40)	UFH/ワルファリン群(n=39)
年齢	75歳未満	3.13%(1/32)	29.17%(7/24)
	75歳以上	25.00%(2/8)	26.67%(4/15)
体重	60kg以下	5.88%(1/17)	28.00%(7/25)
	60kg超	8.70%(2/23)	28.57%(4/14)
腎機能	重度又は中等度	50.00%(1/2)	25.00%(2/8)
	軽度	11.11%(2/18)	29.41%(5/17)
	正常	0%(0/20)	28.57%(4/14)
抗血小板薬	併用あり	16.67%(1/6)	33.33%(2/6)
	併用なし	5.88%(2/34)	27.27%(9/33)
抗血小板薬 2剤	併用あり	-	0%(0/1)
	併用なし	7.50%(3/40)	28.95%(11/38)

表 大出血/CRNM に対する層別解析(海外第Ⅲ相試験)
AMPLIFY-EXT 試験で計画されていたサブグループ解析

プラセボを対照とした海外第Ⅲ相試験 (AMPLIFY-EXT試験)						
試験全体(全症例)						
		イベント発現割合 (イベント発現例数/被験者数)			相対リスク (95%信頼区間)	
		アピキサバン 2.5mg群 (n=840)	アピキサバン 5mg群 (n=811)	プラセボ群 (n=826)	アピキサバン 2.5mg群	アピキサバン 5mg群
年齢	75歳未満	2.74% (20/729)	4.27% (30/703)	4.93% (21/717)	-	-
	75歳以上	6.31% (7/111)	4.63% (5/108)	0.92% (1/109)	6.36 (0.84, 48.02)	4.63 (0.58, 36.72)
体重	60kg以下	5.17% (3/58)	12.07% (7/58)	2.13% (1/47)	2.42 (0.23, 25.09)	5.79 (0.73, 45.99)
	60kg超	3.08% (24/780)	3.73% (28/750)	2.58% (20/776)	1.19 (0.66, 2.14)	1.44 (0.82, 2.54)
腎機能	重度又は 中等度	8.33% (4/48)	13.95% (6/43)	4.35% (2/46)	2.12 (0.40, 11.30)	3.68 (0.69, 19.66)
	軽度	4.02% (7/174)	4.17% (7/168)	1.55% (3/193)	2.46 (0.65, 9.33)	2.69 (0.70, 10.41)
	正常	2.69% (16/595)	3.80% (22/579)	2.84% (16/564)	0.95 (0.48, 1.88)	1.33 (0.70, 2.51)
抗血小板薬	併用あり	4.00% (6/150)	4.39% (5/114)	3.10% (4/129)	1.29 (0.37, 4.49)	1.43 (0.39, 5.21)
	併用なし	3.04% (21/690)	4.30% (30/697)	2.58% (18/697)	1.17 (0.63, 2.18)	1.66 (0.93, 2.95)

注: 本邦では、アピキサバン 2.5mg 1日2回投与は、VTEの治療及び再発抑制においては、承認用法・用量外です。

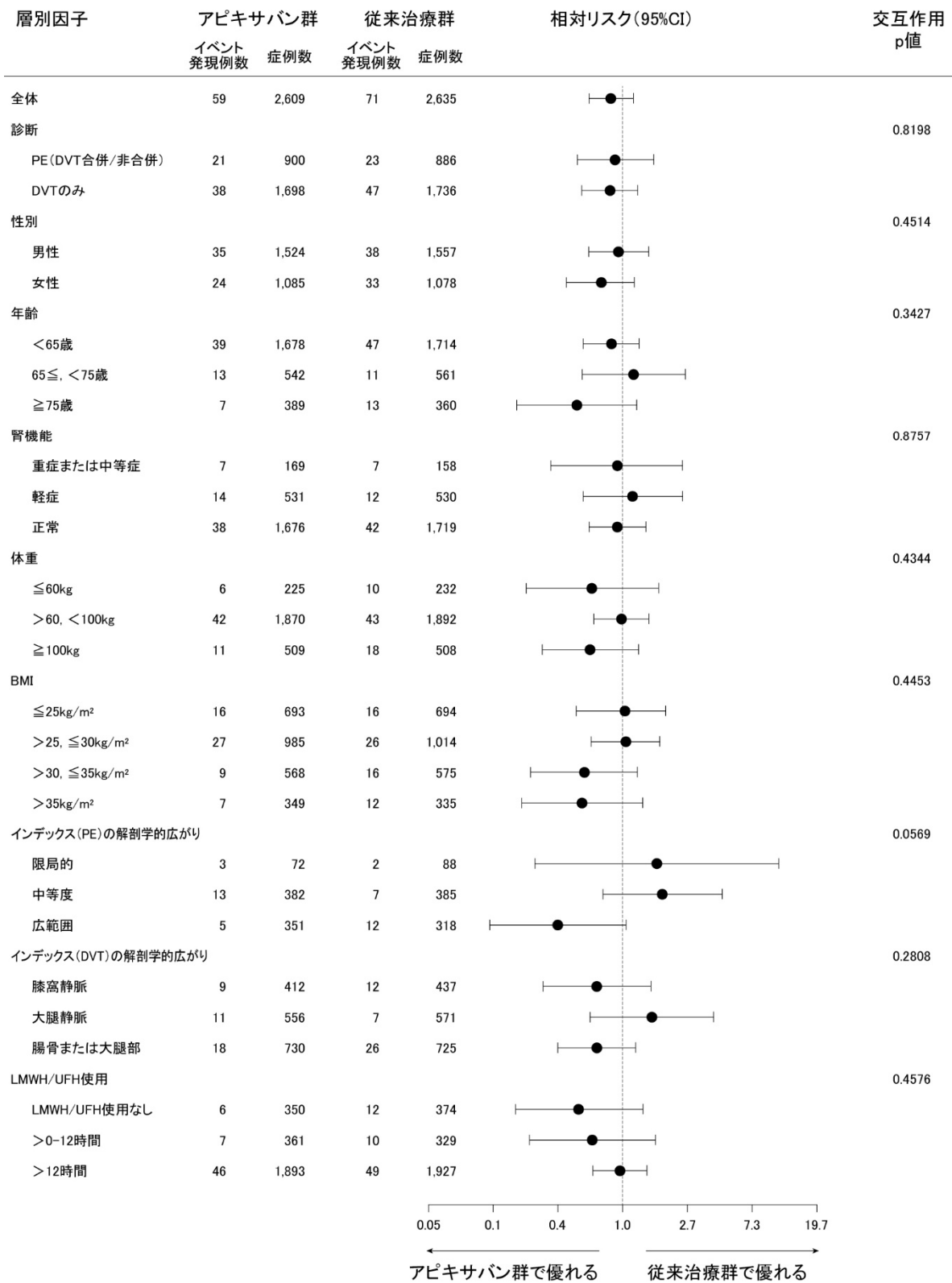


図 症候性 VTE/VTE 関連死に対する層別解析 (AMPLIFY 試験)
AMPLIFY 試験で計画されていたサブグループ解析

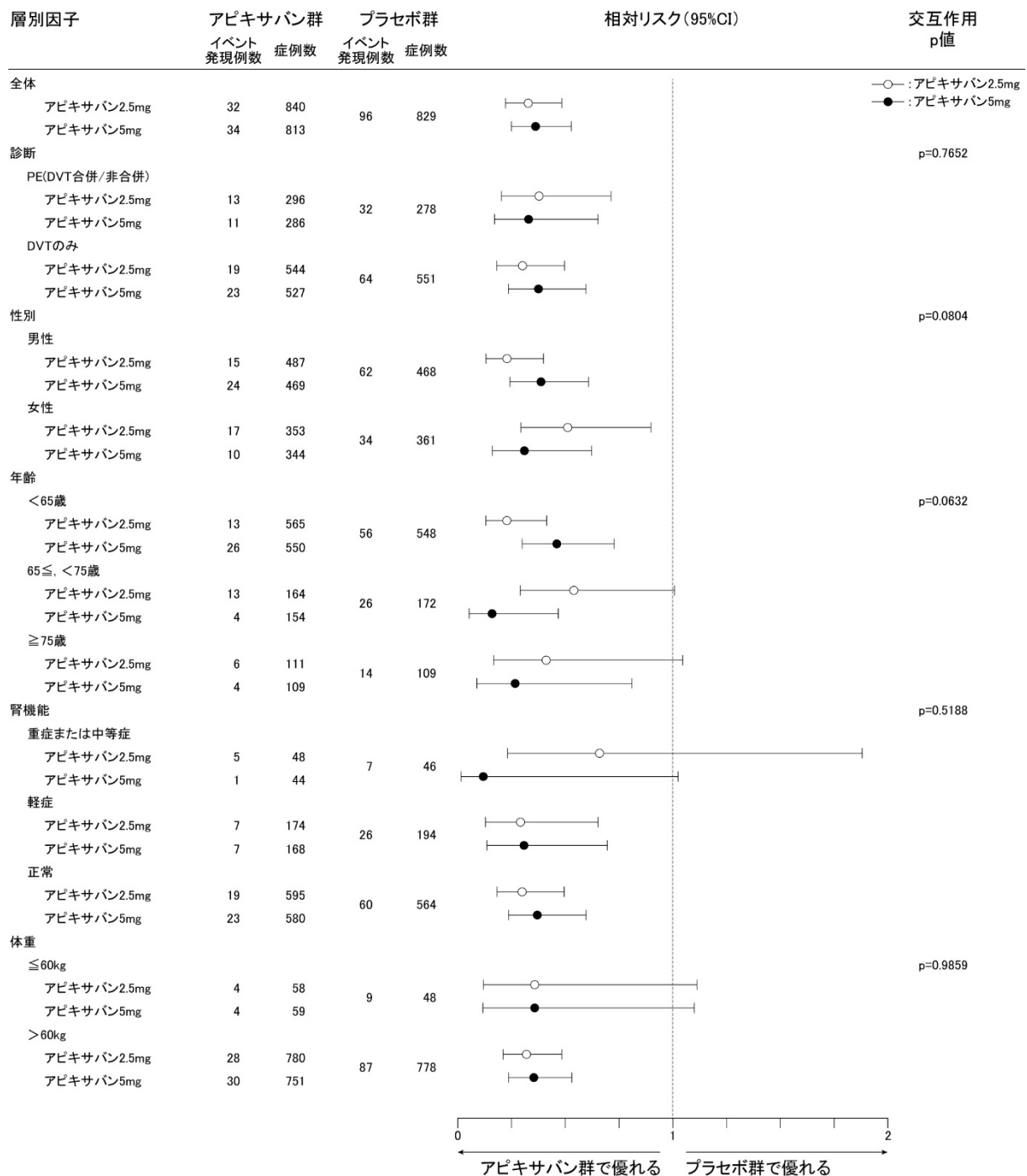


図 症候性 VTE/全死亡に対する層別解析 (AMPLIFY-EXT 試験)
AMPLIFY-EXT 試験で計画されていたサブグループ解析

承認された【6.用法及び用量】

<非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制>

通常、成人にはアピキサバンとして1回5mgを1日2回経口投与する。

なお、年齢、体重、腎機能に応じて、アピキサバンとして1回2.5mg 1日2回投与へ減量する。

<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>

通常、成人にはアピキサバンとして1回10mgを1日2回、7日間経口投与した後、1回5mgを1日2回経口投与する。

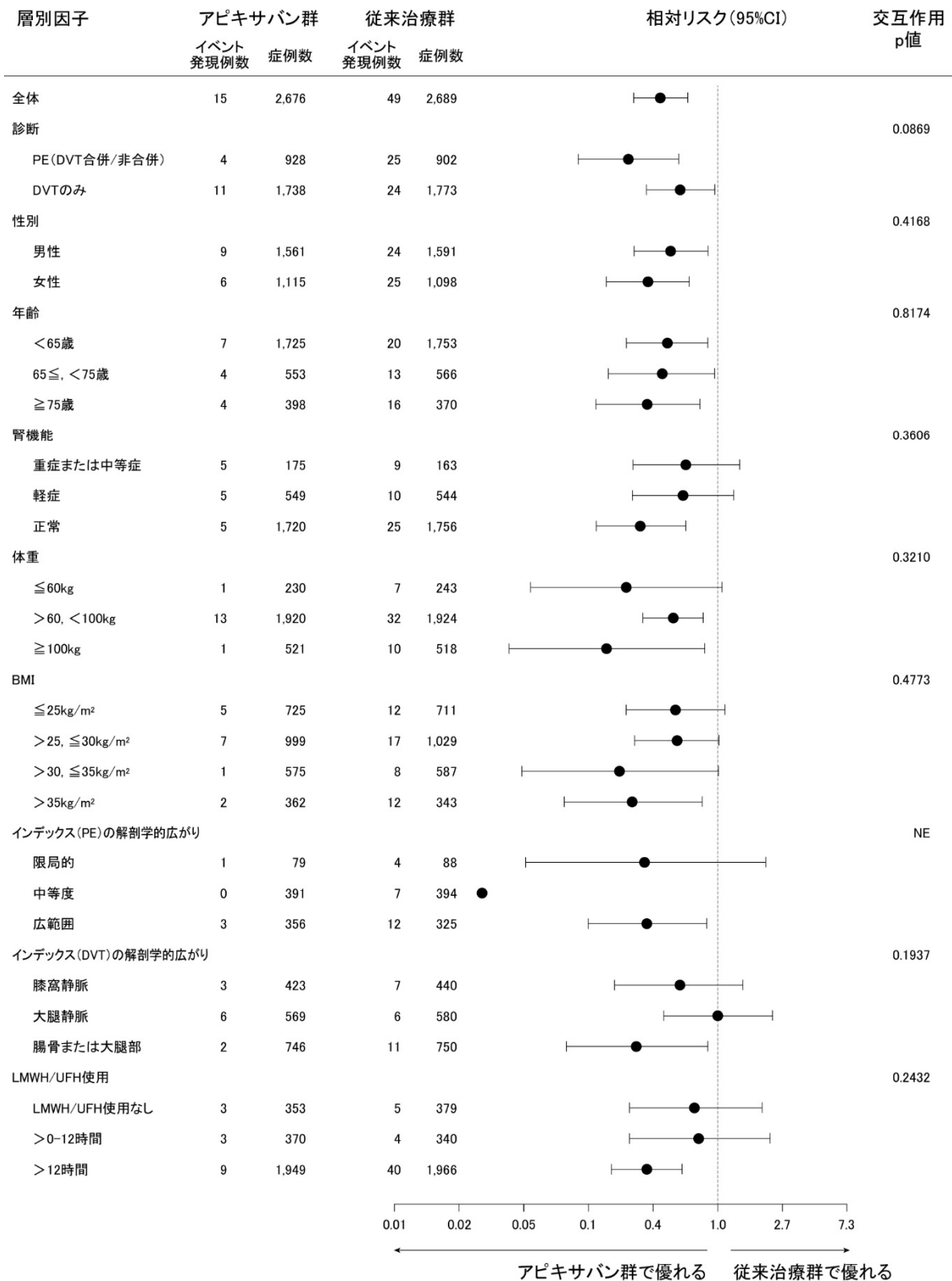
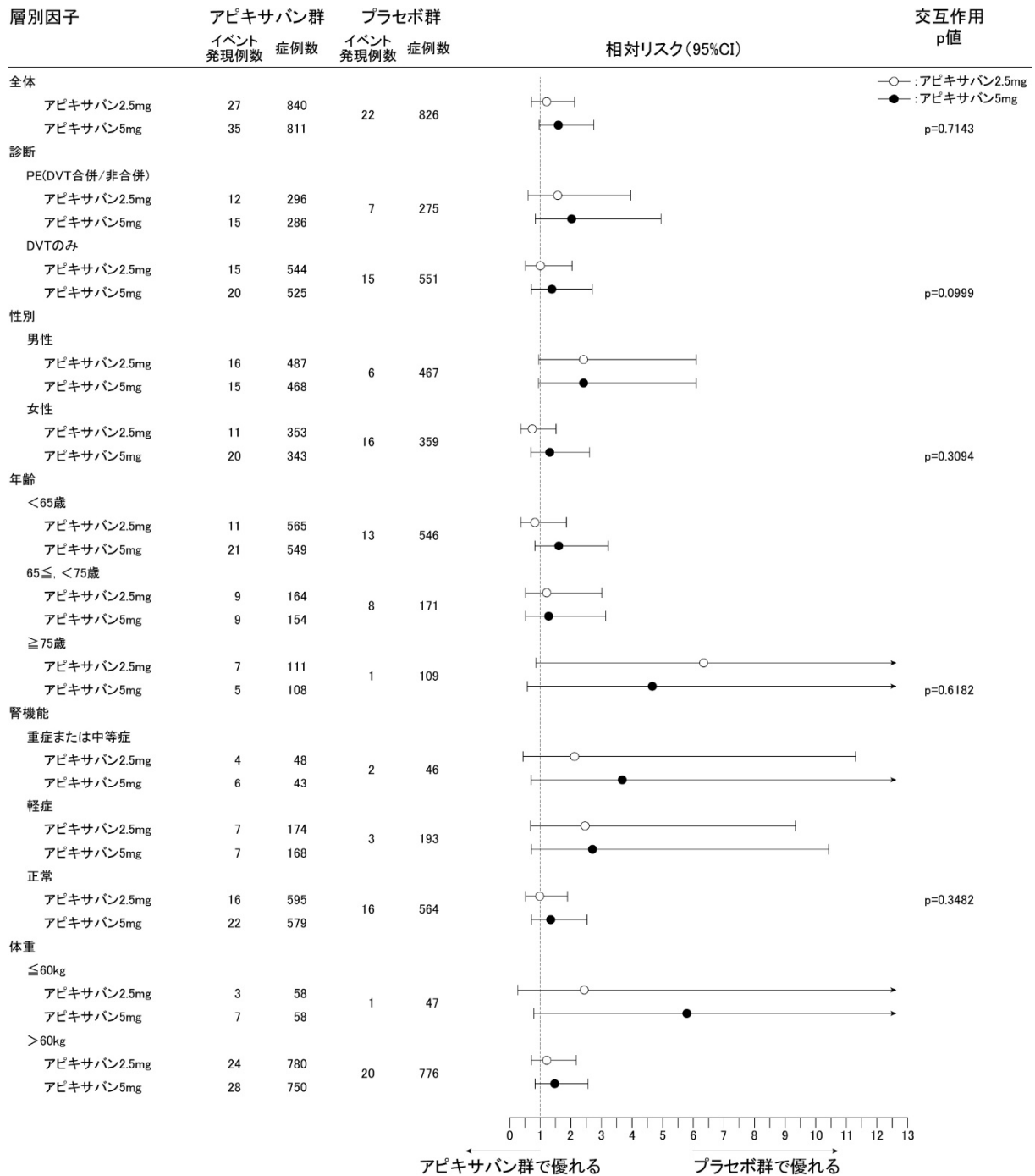


図 大出血に対する層別解析 (AMPLIFY 試験)
AMPLIFY 試験で計画されていたサブグループ解析



注:本邦では、アピキサバン 2.5mg 1日2回投与は、VTEの治療及び再発抑制においては、承認用法・用量外です。

図 大出血/CRNMに対する層別解析(AMPLIFY-EXT試験)
AMPLIFY-EXT試験で計画されていたサブグループ解析

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

a) NVAF を対象にした長期使用に関する特定使用成績調査(終了)¹³⁾

試験の目的	エリキュース錠 2.5mg、5mg(以下、本剤)が長期に投与された症例の臨床経過を調査し、未知の副作用、医薬品の使用実態下における副作用の発生状況の把握、安全性及び有効性等に影響を与えられとされる要因を調査することを目的とした。
調査方式	中央登録方式
症例数	登録目標症例数:5,500 例
調査期間等	調査期間:2013 年 9 月～2018 年 8 月(全症例固定により 2017 年 10 月に終了) 登録期間:2013 年 9 月～2016 年 8 月(目標症例数到達により 2014 年 8 月に登録終了)
主な評価項目	重点調査項目:出血 安全性:副作用(医師判定による本剤の因果関係「無」以外)、出血(ISTH 基準) 有効性:脳梗塞、全身性塞栓症、一過性脳虚血発作
主な試験結果	・安全性解析症例:6,306 例、有効性解析症例:6,286 例 ・副作用の発現割合は 9.58%(604/6,306 例)であった。0.5%以上の発現割合の副作用は「鼻出血」0.86%(54/6,306 例)、「皮下出血」0.67%(42/6,306 例)及び「血尿」0.57%(36/6,306 例)であった。 ・重篤な副作用の発現割合は 2.89%(182/6,306 例)であった。0.1%以上の発現割合の重篤な副作用は、「塞栓性脳卒中」及び「出血性腸憩室」各 0.19%(12/6,306 例)、「硬膜下血腫」0.17%(11/6,306 例)、「脳出血」0.13%(8/6,306 例)、「視床出血」、「出血性胃潰瘍」、「胃腸出血」及び「下部消化管出血」各 0.11%(7/6,306 例)並びに「脳梗塞」及び「メレナ」各 0.10%(6/6,306 例)であった。 ・重点調査項目である出血事象の発現率は、全出血 5.52%/年及び大出血 2.36%/年であった。 ・有効性では、複合エンドポイントの発現率は 1.00%/年であった。各エンドポイント別にみると、「脳梗塞」0.88%/年、「全身性塞栓症」0.03%/年及び「一過性脳虚血発作」0.09%/年であった。

b) VTE を対象にした長期使用に関する特定使用成績調査(終了)

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

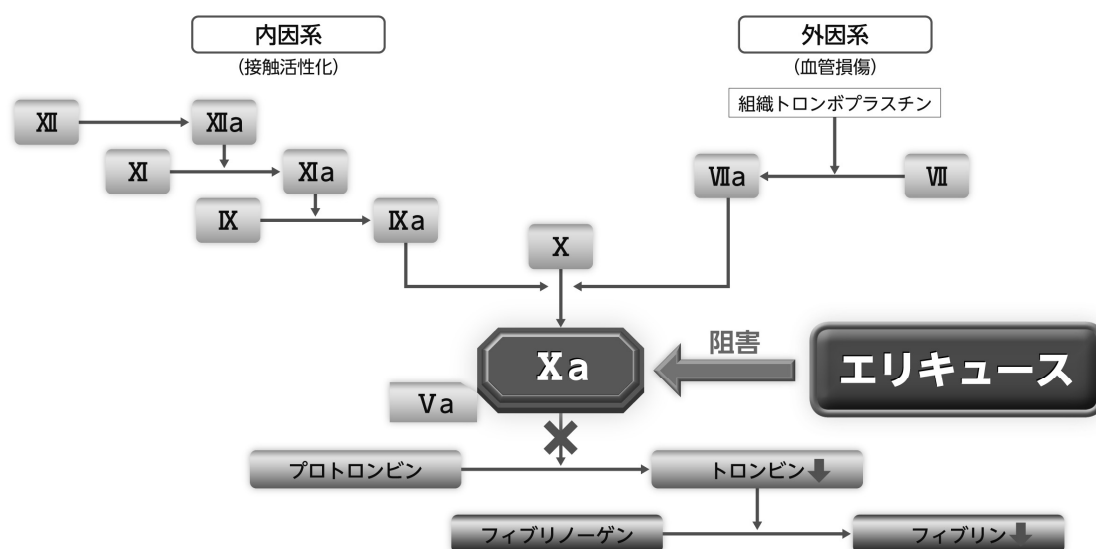
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ワルファリンカリウム、エノキサパリンナトリウム、フォンダパリヌクスナトリウム、ダビガトランエテキシラー
トメタンスルホン酸塩、エドキサバントシル酸塩水和物、リバーロキサバン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

アピキサバンは、血液凝固カスケードにおける外因性及び内因性血液凝固経路の合流点である第 Xa 因子 (FXa) を強力かつ可逆的に直接阻害し、プロトロンビンからトロンビンへの変換を抑制することによってトロンビン産生を減少させ、直接的な抗血液凝固作用及び間接的な抗血小板作用を示し、抗血栓作用を発揮する。



矢坂正弘:医薬ジャーナル47:106, 2011[EQB1-0105/L20120410122]
豊田一則(編), 佐藤勇一郎・浅田祐士郎(著):フジメディカル出版, 心原性脳塞栓症と経口抗凝固薬,
p26, 2014[EQB3-0281/L20170322018]より作成

図 アピキサバンの作用機序

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) FXa に対する阻害作用

アピキサバンの各種ヒトプロテアーゼに対する親和性、ヒト FXa の生理的基質であるプロトロンビンに対する阻害能、動物種由来 FXa に対する阻害作用を検討した。

①ヒト酵素に対する親和性 (*in vitro*)¹⁴⁾

アピキサバンは、ヒト FXa の活性部位に対する強力かつ直接的な阻害作用を示し、阻害定数 (K_i) 値は 25°C で 0.08nmol/L であり、他のヒトプロテアーゼと比較して FXa に対する高い選択性を示した。また、酵素反応速度論的な解析の結果、アピキサバンの FXa 阻害作用は急速に発現し(結合速度定数: $12\mu\text{mol/L}^{-1}\text{s}^{-1}$)、可逆的である(解離速度定数: 0.0034s^{-1})ことが明らかになった。

表 各種ヒトプロテアーゼ阻害作用における K_i 値(25°C)

酵素	K_i (nmol/L)
FXa	0.08
活性化プロテイン C	>37,600
カテプシン B	>25,000
カテプシン D	>25,000
カテプシン G	>25,000
カテプシン L	>25,000
補体因子 I	$IC_{50} > 30,000$
キマーゼ	>25,000
キモトリプシン	3,500
FIXa	>15,000
FVIIa	>15,000
FXIa	>12,000
MT-SP1 マトリプターゼ	>25,000
好中球エラスターゼ	24,000
血漿カリクレイン	3,700
プラスミン	>25,400
トロンビン	3,100
組織カリクレイン-1	>30,000
組織プラスミノゲン活性化因子	>40,000
トリプシン	>20,000
ウロキナーゼ	>13,000

IC_{50} : 50%阻害濃度

【方法】 阻害薬の存在下又は非存在下で、合成基質を含有する緩衝液に酵素を添加することで反応を開始させた。合成基質の分解に伴う吸光度又は蛍光光度の変化から酵素活性を測定し、複数濃度のアピキサバンによるヒト FXa 及び各種ヒトプロテアーゼの阻害活性を観察し、 K_i 値を算出した。また、急速混合ストップフロー法を用い、反応速度を経時的に検討し、アピキサバンの結合速度定数を算出した。さらに、あらかじめ調製した FXa とアピキサバンの複合体を基質中で 100 倍希釈することで解離速度定数を求めた。

$$K_i = IC_{50} / (1 + S/K_m), S: \text{基質濃度}, K_m: \text{基質のミカエリス定数}$$

②プロトロンビナーゼ活性の阻害 (*in vitro*)¹⁵⁾

アピキサバンは、プロトロンビナーゼ複合体において、プロトロンビンに対する FXa 活性を非競合的に阻害し、 K_i 値は 25°C で 0.63nmol/L、37°C で 0.62nmol/L であった。

【方法】 リン脂質小胞の膜表面に FXa、FVa、カルシウムイオン及びリン脂質からなるプロトロンビナーゼ複合体を作製した。25°C 又は 37°C の条件において、FVa、カルシウムイオン及びトロンビン合成基質をインキュベーションし、FXa 及びプロトロンビナーゼを添加することによって反応を開始した。トロンビン合成基質の分解を各濃度 triplicate で測定することでプロトロンビナーゼ活性を測定し、アピキサバンの阻害作用 (K_i 値) を検討した。

③動物種由来の FXa に対する親和性 (*in vitro*)¹⁶⁾

アピキサバンは、ラット、ウサギ及びイヌ由来の FXa を直接阻害し、 K_i 値はそれぞれ 1.4、0.16 及び 1.8nmol/L であった。

【方法】各動物種血漿から FX を分離し、ラッセルクサリヘビの蛇毒で活性化後、精製した FXa を用いた。FXa、アピキサバン及び合成基質を緩衝液中で混和後、合成基質から発色基遊離による吸光度変化を各濃度 triplicate で測定して各動物種由来の FXa に対するアピキサバンの K_i 値を測定した。

2) 血液凝固系に対する作用

ヒト血漿を用い、アピキサバンのトロンビン産生及び血液凝固への作用を検討した。

①トロンビン産生に対する作用 (*in vitro*)¹⁷⁾

アピキサバンは、ヒト乏血小板血漿における組織因子誘発性トロンビン産生を濃度依存的に抑制し、アピキサバンの 50nmol/L ではトロンビン産生速度が約 50% 抑制され、100nmol/L ではトロンビン産生の最大値が約 50% 抑制された。

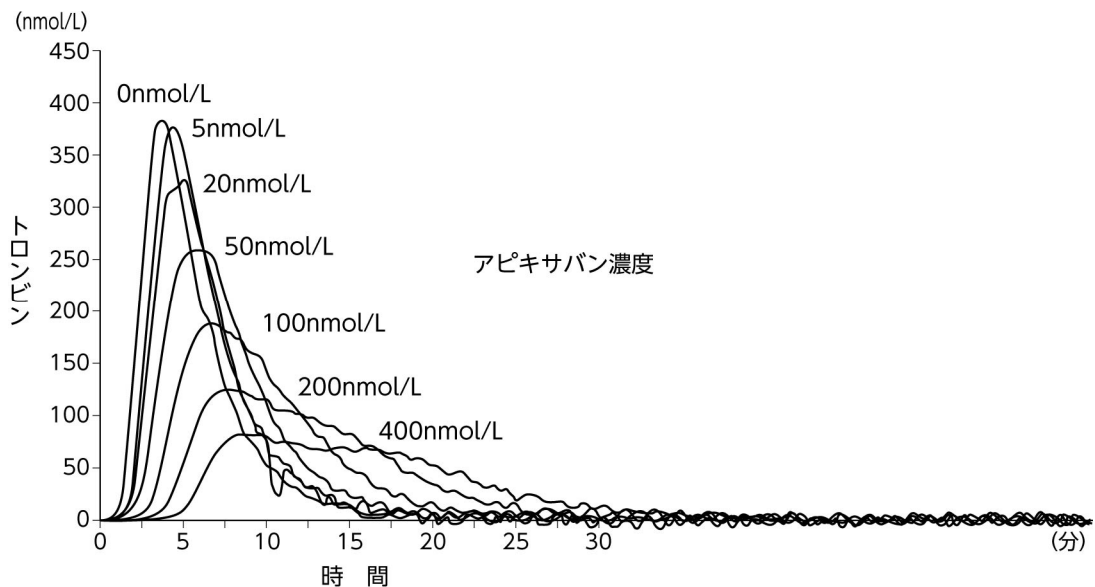


図 ヒト乏血小板血漿における組織因子誘発性トロンビン産生に対する作用

【方法】アピキサバン存在下又は非存在下のヒト乏血小板血漿に組織因子を加えてトロンビン産生を誘発した。組織因子誘発性トロンビン産生に対するアピキサバンの阻害能を、トロンボグラム法¹⁸⁾を用いて評価した。実験は各濃度 quadruplicate で測定した。

②血液凝固パラメータへの影響 (*in vitro*)¹⁹⁾

プロトロンビン時間国際標準比 (PT-INR)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) 及び HEPTEST®試験の凝固時間が 2 倍に延長する血漿中アピキサバン濃度は、それぞれ 1.9、7.6 及び 0.19 $\mu\text{mol/L}$ であった。一方、20 $\mu\text{mol/L}$ までの血漿中アピキサバン濃度では、トロンビン時間の延長は認められなかった。

【方法】健康被験者から得た血漿にアピキサバンを加え、プロトロンビン時間、aPTT 及び HEPTEST®試験の凝固時間を、それぞれの分析キットを用いて測定した。得られたプロトロンビン時間より国際標準比を算出した。また、プールしたヒト血漿にアピキサバンを加え、トロンビン時間を測定した。

3) 血小板凝集に対する作用

ヒト血小板凝集に対するアピキサバンの作用を検討した。

①組織因子誘発性ヒト血小板凝集の抑制 (*in vitro*)^{20, 21)}

アピキサバンは、組織因子誘発性の血液凝固経路に由来するトロンビンによる血小板凝集を濃度依存的に抑制し、 IC_{50} は 3.5 nmol/L であった。一方、直接的な凝集惹起剤であるアデノシン二リン酸、 α -トロンビン、トロンビン受容体活性化ペプチド (SFLLRN-NH₂) 及びコラーゲンによる血小板凝集に対して、アピキサバンの作用は認められなかった。

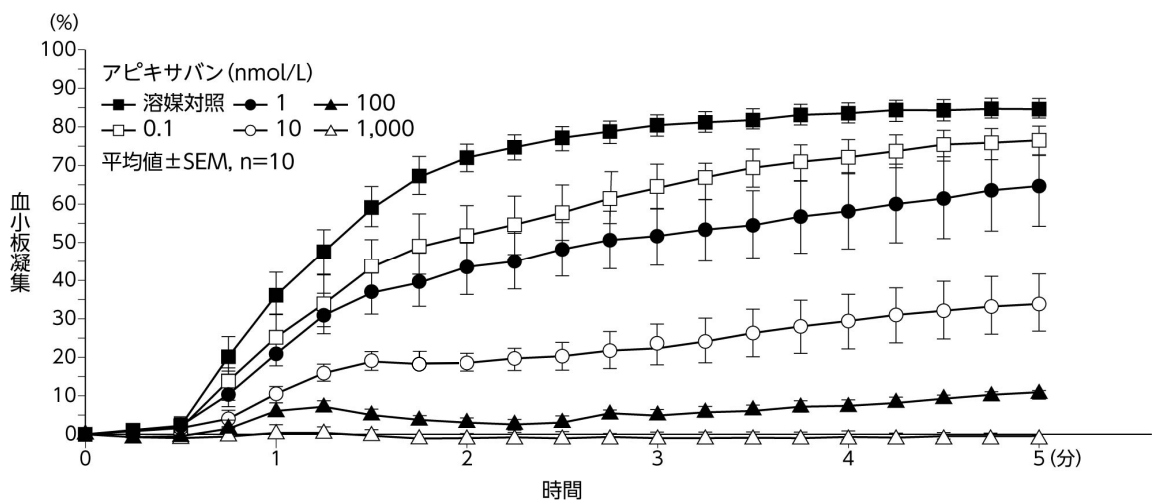


図 組織因子誘発性ヒト血小板凝集に対する作用

【方法】ヒト多血小板血漿に、アピキサバンの存在下又は非存在下に組織因子を添加して、外因性凝固経路から生成されるトロンビンによる血小板凝集を測定した。また、ヒトの多血小板血漿を用い、アピキサバンの存在下又は非存在下にアデノシン二リン酸、 α -トロンビン、SFLLRN-NH₂ 及びコラーゲンを添加して、これらにより惹起される血小板凝集に対する影響を検討した。

4) 血栓及び出血モデルにおける作用

各動物種の血栓及び出血モデルを用いて、血栓形成への影響を検討した。アピキサバンは、止血能を維持した用量で用量依存的な抗血栓作用を示し、これらの試験での血漿中アピキサバン濃度を測定した結果、血栓形成に対する IC₅₀ は 0.1~7.57 μmol/L であった。

①糖尿病/肥満 (db/db) マウスにおける血栓バイオマーカーの発現に対する作用 (マウス)²²⁾

アピキサバンを 1 日 2 回に分けて投与することにより、1 日 1 回の投与と比べより効果的に、db/db マウスにおけるトロンビン-アンチトロンビン III 複合体 (T-AT) 及び可溶性 CD40 リガンド (sCD40L) の血漿中濃度を低下させ、野生型 C57BL/6 マウスと同等レベルまで正常化させた。

【方法】 試験開始時の血漿中グルコース濃度が 250±50mg/dL の範囲にある雄性 db/db マウスを用いた。アピキサバンの 5、50mg/kg の用量を 1 日 2 回、又は 10、100mg/kg の用量を 1 日 1 回、対照群には溶媒をいずれも 3 日間経口投与した後、採血を行い、酵素免疫測定法により血漿中 T-AT 及び sCD40L 濃度を測定した。また、比較のため正常マウスとして野生型 C57BL/6 マウスのデータも取得した。

②血栓及び出血モデルにおける作用 (ラット)²³⁾

血栓重量を 50% 抑制するアピキサバンの血漿中濃度 (IC₅₀) は、動静脈シャント血栓、組織因子誘発うつ滞性静脈血栓、塩化鉄誘発大静脈血栓及び塩化鉄誘発頸動脈血栓モデルでそれぞれ 5.71、7.57、1.84 及び 3.23 μmol/L であった (表 1)。また、表皮、腎皮質及び腸間膜の出血モデルにおいて、アピキサバン 3mg/kg/時では出血時間を溶媒対照の 1.9~3.0 倍に延長させ、1mg/kg/時では腸間膜出血時間の延長を示したものの、表皮出血時間及び腎皮質出血時間の延長はみられず、0.1 及び 0.3mg/kg/時ではいずれのモデルにおいても出血時間の延長は認められなかった (表 2)。アピキサバンは、出血時間に延長を来さない用量範囲で抗血栓作用を示した。

表 1 各種血栓モデルにおける効力

モデル	抑制率 (%) ^{※1}				ID ₅₀ (mg/kg/時) ^{※2}	IC ₅₀ (μmol/L) ^{※2}
	アピキサバン 0.1mg/kg/時	アピキサバン 0.3mg/kg/時	アピキサバン 1mg/kg/時	アピキサバン 3mg/kg/時		
動静脈シャント血栓 モデル	測定せず	16.3±2.4*	42.7±1.2*	78.1±2.4*	1.20 (1.05~1.38)	5.71 (4.95~6.58)
組織因子誘発うつ滞 性静脈血栓モデル	測定せず	13.7±3.7*	39.2±2.9*	61.4±2.0*	1.55 (1.27~1.90)	7.57 (6.43~8.90)
塩化鉄誘発大静脈 血栓モデル	12.1±13.0	47.5±8.4*	68.9±6.4*	90.3±2.0*	0.39 (0.18~0.85)	1.84 (0.84~4.01)
塩化鉄誘発頸動脈 血栓モデル	11.8±13.3	47.4±7.3*	58.1±7.1*	61.9±4.4*	0.72 (0.22~2.33)	3.23 (0.99~10.60)

ID₅₀: 50% 阻害用量、IC₅₀: 50% 阻害濃度、※1: 平均値±SEM、※2: 平均値 (95% 信頼区間)、

*: p<0.05 [溶媒対照群との比較 (分散分析 (ANOVA) 後 Dunnett の検定)]、n=5~13

表 2 出血時間への影響

アピキサバンの用量	溶媒対照との比 [*]		
	表皮出血時間	腎皮質出血時間	腸間膜出血時間
0.1mg/kg/時	1.18±0.16	1.25±0.10	1.34±0.25
0.3mg/kg/時	0.89±0.09	1.23±0.06	1.62±0.25
1mg/kg/時	1.03±0.18	1.34±0.12	2.43±0.48 [*]
3mg/kg/時	1.92±0.53 [*]	2.13±0.17 [*]	2.98±0.58 [*]

※:平均値±SEM、* :p<0.05〔溶媒対照群との比較(分散分析<ANOVA>後 Dunnett の検定)〕、n=5~14

【方法】麻酔下の雄性 SD ラット(12 週齢、290~460g)を用いた。溶媒又はアピキサバンを、以下に示す血栓誘発又は出血処置の 1 時間前から静脈内持続投与した。

抗血栓作用については、以下のモデルにおいて評価した。動静脈シャント血栓モデル:5cm の絹糸を含むシャントを頸動脈及び頸静脈間に作製し、15 分間血液灌流後に絹糸に付着した血栓の重量を測定した。組織因子誘発うっ滞性静脈血栓:大静脈を露出し左腎静脈直下を結紮後、大腿静脈よりトロンボプラスチン-C 試薬を投与した。その 10 分後に大腿静脈分枝直上を結紮し、大静脈内の血栓を摘出して重量を測定した。塩化鉄誘発大静脈及び頸動脈血栓モデル:腹部大静脈及び右頸動脈に塩化鉄溶液を 2×5mm のろ紙で適用し、60 分後に血栓を摘出し重量を測定した。

出血への影響については、以下のモデルにおいて出血時間を評価した。表皮出血モデル:後肢の爪上皮先端を切断し、その直後から止血までの時間を測定した。腎皮質出血モデル:開腹、腎被膜除去により左右の腎皮質を露出し、テンプレートデバイスにて切創を作製後、止血までの時間を測定した。腸間膜出血モデル:開腹後、腸間膜動脈から垂直に分枝し空腸表面を走行する動脈を針で穿刺後、止血までの時間を測定した。

③血栓及び出血モデルにおける作用(ウサギ)²⁴⁾

動静脈シャント血栓モデルにおいてアピキサバンは用量及び血漿中濃度依存的に血栓形成を抑制し、ID₅₀は 0.27mg/kg/時、IC₅₀は 0.357 μmol/L であった(図 1)。電気刺激頸動脈血栓モデルにおいて、アピキサバンは用量依存的に頸動脈の開存時間を延長させ、0.03mg/kg/時以上では 90 分間の刺激による閉塞は認められず、1mg/kg/時では血栓形成を 67%抑制した。90 分間の平均血流に基づくアピキサバンの抗血栓作用の ID₅₀は 0.07mg/kg/時、IC₅₀は 0.106 μmol/L であった(図 2)。絹糸誘発大静脈血栓モデルにおける検討では、アピキサバンは用量依存的に血栓形成を抑制し、ID₅₀は 0.11mg/kg/時であった。さらに、血栓の治療効果の検討でも用量依存的に血栓重量の増加を抑制し、IC₅₀は 0.105 μmol/L であった(図 3)。各モデルにおいて、血栓形成を最大 80%抑制したアピキサバンの用量による表皮出血時間の延長は、ほとんどないか軽度(溶媒対照の最大 1.3 倍)であった。

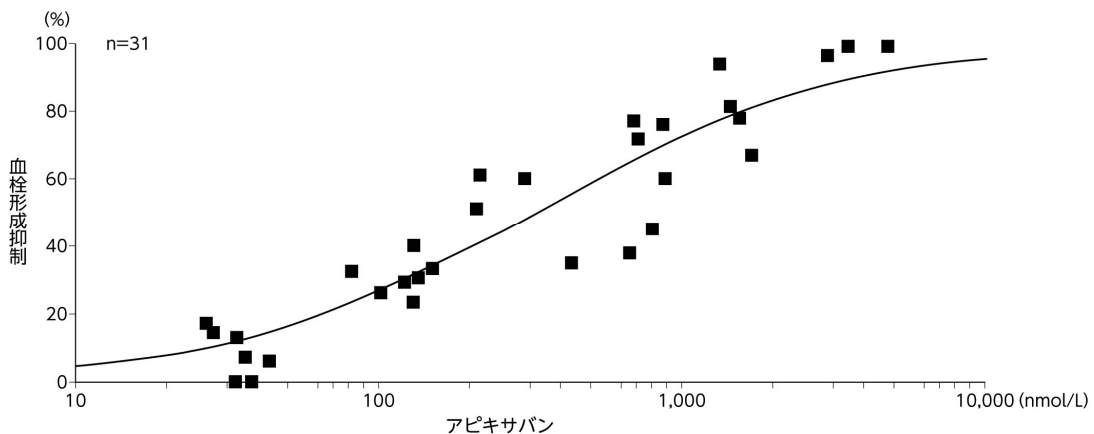


図 1 動静脈シャント血栓モデルにおける抗血栓作用

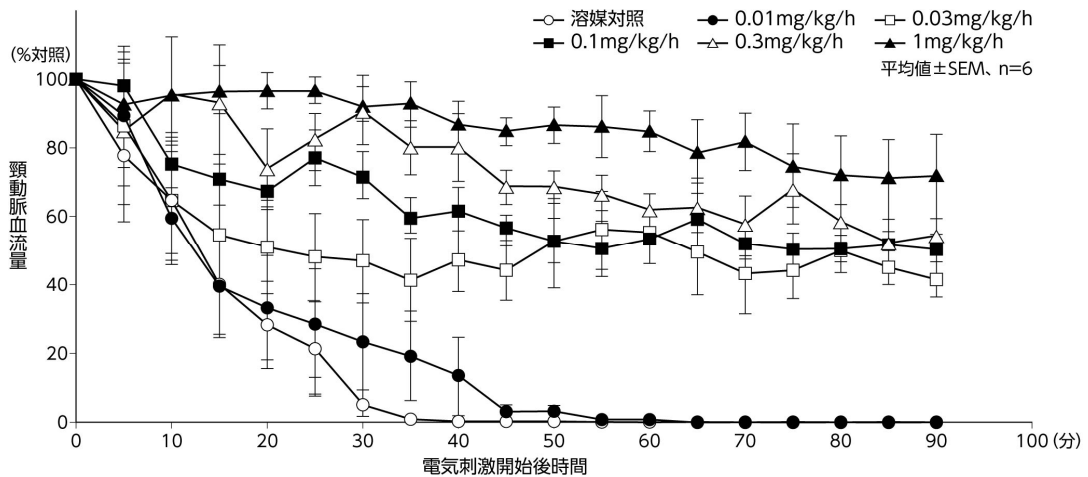
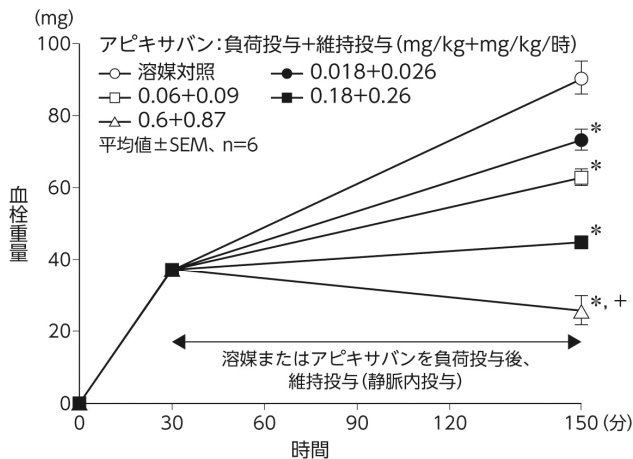


図2 電気刺激頸動脈血栓モデルにおける頸動脈血流量低下に対する作用



* $p < 0.05$; 溶媒対照群との比較、
+ $p < 0.05$; 血栓誘発後30分の平均血栓重量との比較
(ANOVAおよびStudent-Newman-Keuls検定)

図3 絹糸誘発大静脈血栓モデルにおける抗血栓作用(治療効果の検討)

【方法】 麻酔下の雄性 NZW ウサギ(13 週齢、2~4kg)を用いた。

抗血栓作用については、以下のモデルにおいて評価した。動静脈シャント血栓モデル: 8cm の絹糸を含む動静脈シャントデバイスを大腿動脈と大腿静脈間に接続し、40 分間の血液灌流後に絹糸に付着した血栓の重量を測定した。電気刺激頸動脈血栓モデル: 頸動脈に電磁血流計プローブ及び双極型フック電極を装着し、電気刺激(4mA、3 分間)後の閉塞性血栓の形成を血流量のモニタリングにより観察した。90 分の観察の後、血栓を摘出して重量を測定した。絹糸誘発大静脈血栓モデル: 銅線の先に取り付けた絹糸を、大腿静脈を介して腹部大静脈に留置し、絹糸に付着した血栓の重量を測定した。血栓形成の抑制作用の検討では、薬物を絹糸留置 1 時間前より静脈内持続投与し、絹糸留置 90 分後の血栓重量に対する効果を検討した。血栓の治療効果の検討では、絹糸留置 30 分後から薬物を投与し、その 2 時間後の血栓重量に対する効果を検討した。

出血への影響については、表皮出血のモデルを用い出血時間を評価した。すなわち後肢の爪上皮の先端を切断し、止血するまでの時間を測定した。

④血栓及び出血モデルにおける作用(イヌ)²⁵⁾

アピキサバンは、動静脈シャント血栓モデルにおける血栓形成抑制のIC₅₀は3.3 μmol/Lであり、電気刺激大腿動脈血栓モデルにおいて開存時間を2倍に延長する濃度は1.2 μmol/Lであった(図)。また、これら両モデルで抗血栓作用が認められた血漿中アピキサバン濃度において、凝固及び出血時間の延長は軽度であった(表)。

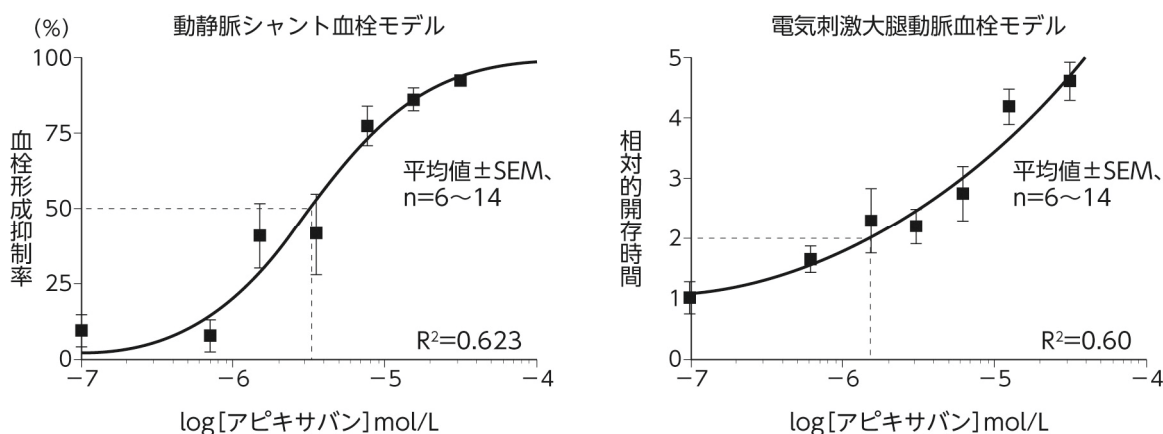


図 血栓モデルにおける濃度依存的な抗血栓作用

表 血漿中濃度及び血液凝固への影響

用量 (mg/kg+mg/kg/時) ^a	血漿中アピキサバン濃度 (μmol/L)	投与前との比較		
		PT	aPTT	出血時間
溶媒	測定せず	1.0±0.01	1.1±0.02	1.1±0.13
0.14+0.014	0.71±0.07	1.2±0.02*	1.2±0.07*	1.2±0.23
0.28+0.028	1.51±0.11	1.3±0.03*	1.2±0.04*	1.2±0.21
0.56+0.056	3.54±0.20	1.6±0.05*	1.2±0.01*	1.2±0.16
1.12+0.112	7.61±0.30	2.0±0.04*	1.5±0.05*	1.8±0.41
2.24+0.224	15.32±1.82	2.4±0.12*	1.6±0.1*	1.7±0.30
4.48+0.448	31.6±1.26	3.5±0.14*	2.3±0.08*	5.2±1.38*

平均値±SEM、n=6~14、*p<0.05:溶媒対照群との比較(ANOVA 後 Duncan の有意差検定)

血漿中アピキサバン濃度は静脈内維持投与開始後 60 分の値を示し、PT、aPTT 及び出血時間は静脈内維持投与開始後 60 分の投与前値比を示す。

a 負荷投与量+維持投与

【方法】麻酔下の雌雄雑犬(7~14 ヶ月齢、8~15kg)を用いた。

抗血栓作用については、動静脈シャント血栓及び電気刺激大腿動脈血栓モデルにおいて評価した。
動静脈シャント血栓モデル: 頸動脈と頸静脈の間に絹糸を含むシャントを作製し、30 分間の血液灌流後の血栓重量を測定した。シャント灌流は投与前及び投与開始 1 時間後に行った。
電気刺激大腿動脈血栓モデル: 大腿動脈血流をドップラー血流計によりモニタリングし、血流量が 50%になるよう狭窄した。さらに大腿動脈内に電極刺入して低電流刺激(100 μA)を持続的に行い(投与開始 1 時間以上経過してから最長 3 時間)、電気刺激開始後 120 分間の総動脈血流量及び 10 分以上の血流停止(閉塞)が認められるまでの開存時間を測定した。

投与前及び維持投与開始後 60 分における血液サンプルを用い、血漿中アピキサバン濃度、PT 及び aPTT を測定した。また、出血時間はシンプレート法を用いて舌に切創を作製し、ろ紙に血液が付着しなくなるまでの時間を測定した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

いずれの試験も、液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法(LC-MS/MS)を用いて、血漿中アピキサバンの分析を実施した。

1) 健康成人

① 単回投与(CV185013)^{2), 3)}

日本人健康成人男性(12例)に、アピキサバン 2.5及び10mgを空腹時に単回経口投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。単回経口投与後、日本人における T_{max} は投与後3~3.5時間であり、消失半減期($T_{1/2}$)は6~8時間であった。

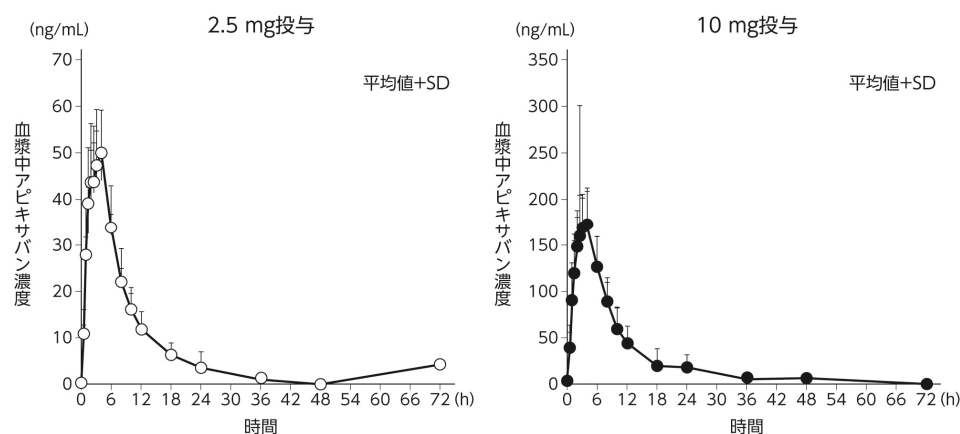


図 単回経口投与時の血漿中濃度推移

表 単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量	C_{max}^a (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}^a$ (ng·h/mL)	T_{max}^b (h)	$T_{1/2}^c$ (h)	CLR ^c (L/h)	%UR ^c
2.5mg (n=12)	52.5 (16)	466 (17)*	3.50 (1.5, 6.0)	6.12 (1.21)*	1.11 (0.31)	19.56 (6.19)
10mg (n=12)	175.7 (22)	1,628 (18)	3.00 (1.0, 6.0)	8.11 (4.18)	1.15 (0.33)	18.46 (5.60)

* n=10 a 幾何平均値(変動係数%)、b 中央値(最小値、最大値)、c 算術平均値(標準偏差)、
 C_{max} : 最高血漿中濃度、 $AUC_{0-\infty}$: 無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、 T_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、
 $T_{1/2}$: 消失半減期、CLR: 腎クリアランス、%UR: 尿中回収率

承認された【6.用法及び用量】

< 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制 >

通常、成人にはアピキサバンとして1回5mgを1日2回経口投与する。

なお、年齢、体重、腎機能に応じて、アピキサバンとして1回2.5mg 1日2回投与へ減量する。

< 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 >

通常、成人にはアピキサバンとして1回10mgを1日2回、7日間経口投与した後、1回5mgを1日2回経口投与する。

②反復投与 (CV185046)⁴⁾

日本人健康成人男性 6 例に、アピキサバン 1 回 2.5、5 及び 10mg を 1 日 2 回朝夕空腹時^{※)}に 7 日間反復投与したときの 7 日目 (午前投与後) の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。血漿中濃度はアピキサバン投与 3 日目に定常状態に到達し、累積係数は 1.7~2.0 であった。7 日間投与後のアピキサバンの $T_{1/2}$ は 8~10 時間であった。

※) 朝夕投与は 12 時間ごとに行い、朝投与は 10 時間の絶食後、夕投与は 3 時間の絶食後に実施した。

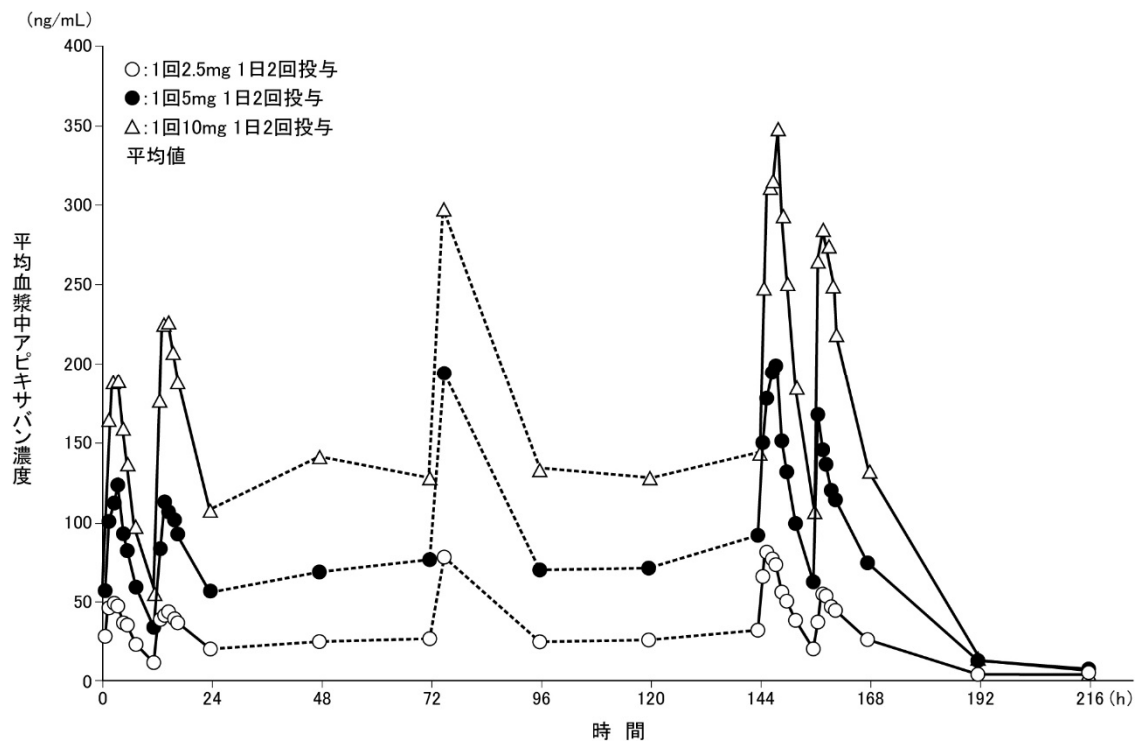


図 反復経口投与時の平均血漿中濃度推移

表 反復経口投与時の薬物動態パラメータ(7日目の午前投与後)

投与量及び 投与方法	C_{max}^a (ng/mL)	AUC (TAU) ^a (ng·h/mL)	T_{max}^b (h)	$T_{1/2}^c$ (h)	AI ^a	CLR (L/h)	C_{min}^a (ng/mL)
2.5mg 1 日 2 回 (n=6)	83.6 (21)	592.5 (17)	2.0 (1.0, 4.0)	8.4 (2.9)	1.7 (12)	0.94 (0.34)	19.7 (18)
5mg 1 日 2 回 (n=6)	205.1 (13)	1,548.8(11)	3.5 (3.0, 4.0)	10.1 (4.1)	1.9 (19)	1.07 (0.28)	63.0 (11)
10mg 1 日 2 回 (n=6)	363.3 (17)	2,773.8 (11)	4.0 (2.0, 4.0)	7.9 (1.3)	2.0 (15)	0.91 (0.50)	109.0 (5)

a 幾何平均値(変動係数%)、b 中央値(最小値、最大値)、c 算術平均値(標準偏差)、

C_{max} : 最高血漿中濃度、AUC (TAU): 1 投与区間における血漿中濃度-時間曲線下面積、 T_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、 $T_{1/2}$: 消失半減期、AI: 累積係数、CLR: 腎クリアランス、 C_{min} : トラフ血漿中濃度値

<参考 1>液剤あるいは粉碎懸濁液経鼻胃管投与時の相対バイオアベイラビリティ²⁶⁾

「外国人データ」

アピキサバン液剤あるいは粉碎懸濁液を経鼻胃管 (NGT) 投与したときの相対バイオアベイラビリティ (BA) を、アピキサバン錠剤及び液剤の経口投与との比較により評価した。以下の 3 つのオープンラベル、無作為化、クロスオーバー試験が実施された。

試験 1. 健康被験者 14 例による 2 治療 2 期のクロスオーバー試験

アピキサバン錠剤 (経口投与) に対するアピキサバン液剤^{※1} (経口投与) の相対 BA を評価した。

治療 A: アピキサバン [10mg, 錠剤経口投与] (ref)

治療 B: アピキサバン [10mg, 液剤^{※1} 経口投与]

試験 2. 健康被験者 21 例による 3 治療 3 期のクロスオーバー試験

アピキサバン液剤^{※1} (経口投与) に対するアピキサバン液剤^{※1} NGT 投与 (D₅W で洗浄) の相対 BA、及びアピキサバン液剤^{※1} (経口投与) に対するアピキサバン液剤^{※1} NGT 投与 (幼児用液体ミルクで洗浄) の相対 BA を評価した。

治療 A: アピキサバン [5mg, 液剤^{※1} 経口投与] (ref)

治療 B: アピキサバン [5mg, 液剤^{※1} NGT 投与 (D₅W で洗浄)]

治療 C: アピキサバン [5mg, 液剤^{※1} NGT 投与 (幼児用液体ミルクで洗浄)]

試験 3. 健康被験者 21 例による 3 治療 3 期のクロスオーバー試験

アピキサバン液剤^{※1} (経口投与) に対するアピキサバン液剤^{※1} NGT 投与 (流動食存在下) の相対 BA、及びアピキサバン液剤^{※1} (経口投与) に対するアピキサバン粉碎後 D₅W 懸濁^{※1} NGT 投与の相対 BA を評価した。

治療 A: アピキサバン [5mg, 液剤^{※1} 経口投与] (ref)

治療 B: アピキサバン [5mg, 液剤^{※1} NGT 投与 (流動食存在下)]

治療 C: アピキサバン [5mg, 粉碎後 D₅W 懸濁^{※1} NGT 投与]

※1: 未承認剤形

ref: リファレンス、NGT: 経鼻胃管、D₅W: 5%ブドウ糖液

試験結果

試験 1: アピキサバン錠剤 (経口投与) に対するアピキサバン液剤 (経口投与) 投与時の C_{max} の幾何平均値の比の 90%信頼区間は生物学的同等性の範囲 (0.80~1.25) には含まれなかったものの、平均値の比はほぼ 1 であり、AUC_{0-∞}については幾何平均値の比の 90%信頼区間は生物学的同等性の範囲に含まれていた。

試験 2: アピキサバン液剤経口投与に対する液剤 NGT 投与 (D₅W 洗浄) 時の BA は経口投与時と同程度であり、C_{max} 及び AUC_{0-∞}の幾何平均値の比の 90%信頼区間は、生物学的同等性の範囲に含まれた。アピキサバン液剤経口投与に対する液剤 NGT 投与 (幼児用液体ミルクで洗浄) 時の C_{max} の幾何平均値は経口投与と比べて約 19%低かったものの、AUC_{0-∞}については幾何平均値の比の 90%信頼区間は、生物学的同等性の範囲に含まれた。

試験3:流動食の存在下で液剤をNGT投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、液剤の経口投与時と比較してそれぞれ32%及び19%低く、幾何平均値の比の90%信頼区間は生物学的同等性の範囲に含まれなかった。粉碎した錠剤をD₅Wに懸濁させてNGT投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比の90%信頼区間は生物学的同等性の範囲に含まれていた。

表 試験1-3のアピキサバン投与時の相対バイオアベイラビリティ

薬物動態パラメータ	試験1 (n=14) アピキサバン10mg		試験2 (n=21) アピキサバン5mg			試験3 (n=21) アピキサバン5mg		
	液剤PO	錠剤PO(ref)	液剤NGT投与		液剤PO(ref)	NGT		錠剤PO(ref)
			D ₅ W洗浄	乳児用調整粉乳洗浄		液剤栄養補助剤混合	粉碎剤D ₅ W懸濁	
C_{max} , ng/mL, GM (%CV)	287 (30)	294 (37)	180 (22)	153 (20)	189 (23)	121 (21)	158 (22)	177 (19)
GMR (90%CI)	—	0.977 (0.756–1.261)	0.953 (0.873–1.040)	0.805 (0.749–0.865)	—	0.682 (0.621–0.748)	0.884 (0.830–0.942)	—
$AUC_{0-\infty}$, ng·h/mL, GM (%CV)	2855 (21)	2707 (21)	1239 (25)	1181 (26)	1280 (21)	1122 (18)	1321 (18)	1380 (15)
GMR (90%CI)	—	1.050 (0.938–1.176)	0.968 (0.926–1.011)	0.922 (0.899–0.947)	—	0.813 (0.766–0.863)	0.950 (0.905–0.997)	—
T_{max} , h, median (range)	2.00 (1.00–4.00)	2.00 (0.50–4.05)	1.00 (0.30–2.00)	1.00 (0.48–2.00)	0.52 (0.48–2.00)	3.00 (1.00–4.20)	1.00 (0.50–3.00)	1.00 (0.50–2.00)
$t_{1/2}$, h, mean (SD)	13.8 (6.1)	12.3(4.5)	10.4 (4.5)	10.6 (3.8)	10.5 (4.2)	9.6 (2.4)	10.4 (7.8)	11.2 (6.9)
F_{rel} , %, GM (%CV)	105	NA	96.7 (11)	92.2 (7)	NA	81.3 (16)	95.1 (13)	NA

PO:経口投与、CI:信頼区間、D₅W:5%ブドウ糖液、 F_{rel} :相対バイオアベイラビリティ、GM:幾何平均値、GMR:リファレンスに対する幾何平均値の比、NGT:経鼻胃管、 C_{max} :最高血漿中濃度、 $AUC_{0-\infty}$:無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、%CV:変動係数、 T_{max} :最高血漿中濃度到達時間、 $t_{1/2}$:消失半減期

注)本剤を粉碎しての投与は、承認された剤形での投与ではなく、この投与方法を推奨するものではありません。錠剤を粉碎しての本剤の投与につきましては、医師の裁量と判断により行って頂きますよう、お願いいたします。

承認された【6.用法及び用量】

<非弁膜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、成人にはアピキサバンとして1回5mgを1日2回経口投与する。

なお、年齢、体重、腎機能に応じて、アピキサバンとして1回2.5mg1日2回投与へ減量する。

<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>

通常、成人にはアピキサバンとして1回10mgを1日2回、7日間経口投与した後、1回5mgを1日2回経口投与する。

<参考 2>粉砕した錠剤の経口投与時の相対バイオアベイラビリティ²⁷⁾「外国人データ」

粉砕したアピキサバン錠を経口投与したときの相対バイオアベイラビリティ(BA)を、アピキサバン錠剤の経口投与との比較により評価した。

非盲検、無作為化、健康被験者 33 例による、以下の 3 治療 3 期のクロスオーバー試験が実施され、アピキサバン錠剤(経口投与)に対するアピキサバン粉砕後水に懸濁^{※1}経口投与の相対 BA、及びアピキサバン錠剤(経口投与)に対するアピキサバン粉砕後アップルソースに懸濁^{※1}し、経口投与の相対 BA を評価した。

治療 A:アピキサバン 5mg 錠×2、約 240mL の水で経口投与(ref)

治療 B:アピキサバン 5mg 錠×2、粉砕後水 30mL に懸濁^{※1}し経口投与

治療 C:アピキサバン 5mg 錠×2、粉砕後アップルソース 30g に懸濁^{※1}し経口投与

※1:未承認剤形

試験結果

本試験にて、錠剤の経口投与に対する粉砕後水に懸濁して経口投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は生物学的同等性の基準を満たした。粉砕してアップルソースと混合したとき、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は錠剤の経口投与時と比較して、それぞれ 21.1%及び 16.4%減少し、幾何平均値の比の 90%信頼区間下限は生物学的同等性の基準を下回った。この試験で認められた曝露量の減少は、臨床的に意味のある変化ではないと考えられた。

表 アピキサバン投与時の剤形別相対バイオアベイラビリティ

治療	剤形	C_{max} , AGM, ng/mL	$AUC_{0-\infty}$, AGM, ng·h/mL
A (n=32) (ref)	錠剤	236	2461
B (n=33)	粉砕後水懸濁	249	2528
C (n=32)	粉砕後アップルソース懸濁	186	2055
Adjusted GMR (90%CI)	粉砕後水懸濁 vs. 錠剤	1.05 (0.994-1.118)	1.03 (0.981-1.076)
Adjusted GMR (90%CI)	粉砕後アップルソース懸濁 vs. 錠剤	0.788 (0.741-0.839)	0.835 (0.797-0.875)

AGM: 調整済み幾何平均、GMR:リファレンスに対する幾何平均値の比、

C_{max} :最高血漿中濃度、 $AUC_{0-\infty}$:無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、CI:信頼区間

注)本剤を粉砕しての投与は、承認された剤形での投与ではなく、この投与法を推奨するものではありません。錠剤を粉砕しての本剤の投与につきましては、医師の裁量と判断により行って頂きますよう、お願いいたします。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

<1. 食事の影響> (B0661019)²⁷⁾「外国人データ」

外国人健康成人 22 例に、アピキサバン 5mg を空腹時及び食後※に単回経口投与したときの薬物動態パラメータを以下に示す。アピキサバン食後投与における C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は空腹時と比較して、それぞれ約 15% 及び約 20% 減少した。

※食事は標準的な高脂肪高カロリー食

表 単回経口投与時の薬物動態パラメータ(食事の有無別)

薬物動態 パラメータ	調整済み幾何平均値		幾何平均値の比(食後投与/空腹時投与) 点推定値(90%信頼区間)
	アピキサバン5mg 空腹時投与(n=22)	アピキサバン5mg 食後投与(n=22)	
C_{max} (ng/mL)	121.3	103.2	0.85(0.79, 0.91)
$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	1,229	982.3*	0.80(0.75, 0.85)

C_{max} : 最高血漿中濃度、 $AUC_{0-\infty}$: 無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、* n=21

<2. 併用薬の影響>

非臨床試験により、アピキサバンの曝露量が影響を受ける可能性がある薬物相互作用は、主として CYP3A4 及び CYP3A5 による代謝あるいは P-糖蛋白(P-gp)を介する排出の阻害又は誘導に関連していることが予想されたことから、CYP3A4 及び P-gp を阻害又は誘導する薬剤によるアピキサバンの薬物動態に及ぼす影響について検討した。また、同効薬であるエノキサパリンとの薬力学的な相互作用についても検討を行った。

①ケトコナゾール※(CV185026)²⁸⁾「外国人のデータ」

外国人健康成人 18 例を対象に、CYP3A4 及び P-gp の強力な阻害剤であるケトコナゾール(1回 400mg 1日1回経口投与)とアピキサバン(10mg 単回経口投与)を併用投与したとき、アピキサバンの C_{max} 及び AUC の平均値はアピキサバン単独投与と比較して、それぞれ約 1.6 及び約 2 倍に増加した。

※アゾール系抗真菌剤(経口剤、国内未発売)

②ジルチアゼム(CV185032)²⁸⁾「外国人のデータ」

外国人健康成人 18 例を対象に、ケトコナゾールより弱い CYP3A4 及び P-gp 阻害剤であるジルチアゼム(1回 360mg 1日1回経口投与)とアピキサバン(10mg 単回経口投与)を併用したとき、アピキサバンの C_{max} 及び AUC の平均値はアピキサバン単独投与と比較して、それぞれ約 1.3 及び約 1.4 倍に増加した。

承認された【6.用法及び用量】

<非弁膜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、成人にはアピキサバンとして1回 5mg を1日2回経口投与する。

なお、年齢、体重、腎機能に応じて、アピキサバンとして1回 2.5mg 1日2回投与へ減量する。

<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>

通常、成人にはアピキサバンとして1回 10mg を1日2回、7日間経口投与した後、1回 5mg を1日2回経口投与する。

③ナプロキセン(CV185054)²⁹⁾「外国人のデータ」

外国人健康成人 21 例を対象に、P-gp 阻害剤であるナプロキセン(500mg 単回経口投与)とアピキサバン(10mg 単回経口投与)を併用投与したとき、アピキサバンの C_{max} 及び AUC の平均値はアピキサバン単独投与と比較して、それぞれ約 1.6 及び約 1.5 倍に増加した。

④リファンピシン(CV185045)^{30)、31)}「外国人のデータ」

外国人健康成人 20 例を対象に、強力な CYP3A4 及び P-gp 誘導剤であるリファンピシン(1回 600mg 1日 1回経口投与)とアピキサバン(10mg 単回経口投与)を併用投与したとき、アピキサバンの C_{max} 及び AUC の平均値はアピキサバン単独投与と比較して、それぞれ 42 及び 54%減少した。

⑤エノキサパリン(CV185055)³²⁾「外国人のデータ」

外国人健康成人 20 例を対象に、エノキサパリン(40mg 単回皮下投与)とアピキサバン(5mg 単回経口投与)を併用投与したとき、FXa の阻害は相加的であった。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

単回投与時及び定常状態における薬物動態パラメータは、バリデーションがとられた解析ソフトを用いて、ノンコンパートメント法により算出した。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス^{33)、41)、42)}「外国人データ」

外国人健康成人 6 例に、アピキサバン 0.5~5mg を静脈内単回投与したときの全身クリアランス (CLT)は約 3.3L/h(55mL/min)であり、腎クリアランス(CLR)は CLT の 27%に相当する。

承認された【6.用法及び用量】

<非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制>

通常、成人にはアピキサバンとして1回 5mg を1日 2回経口投与する。

なお、年齢、体重、腎機能に応じて、アピキサバンとして1回 2.5mg 1日 2回投与へ減量する。

<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>

通常、成人にはアピキサバンとして1回 10mg を1日 2回、7日間経口投与した後、1回 5mg を1日 2回経口投与する。

(5) 分布容積^{33)、41)、42)}「外国人データ」

外国人健康成人 6 例に、アピキサバン 0.5～5mg を静脈内単回投与したときの分布容積(Vss)は、約 21L であった。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析^{34)、35)}

(1) 解析方法

母集団薬物動態解析におけるアピキサバンの薬物動態は、一次吸収及び一次消失を伴う 2 コンパートメントモデルにより記述された。

(2) パラメータ変動要因

母集団薬物動態解析^{※)}において、体重、腎機能、性別及び年齢などの内因性因子がアピキサバンの曝露量に及ぼす影響の大きさについて推定を行い、これらの因子による典型的な患者(体重 70kg、CLcr 80mL/min、65 歳の非アジア人 AF 男性患者)からの変化は概ね 25%未満と推定された。また、母集団薬物動態解析結果より推定したアピキサバンの曝露量(1日あたりの AUC)に対する安全性評価項目(大出血及び複合出血)との関係を解析した結果、アピキサバンの曝露量の増加に伴い大出血のリスク及び大出血又は CRNM のリスクが上昇する傾向が認められた。

患者が服薬を忘れた場合、次の服薬予定時に飲み忘れたものを同時に服用した場合、予定どおりに服薬した場合と比較し、服薬後 24 時間の AUC 及び C_{max} は 19%及び 32%上昇すると予測された。さらに、服薬を忘れた後に次の服薬予定時の 6 時間前に飲み忘れたものを服用した場合、予定どおりに服薬した場合と比較して AUC 及び C_{max} は 10%及び 17%上昇すると予測された^{※※)}。このような服薬パターンでの曝露量の変化は比較的軽微であった。

※) 第I相試験8試験(CV185002A、CV185013、CV185022、CV185046、CV185058、CV185059、CV185018、CV185074)、NVAF患者を対象とした第II相試験1試験(ARISTOTLE-J試験)及び第III相試験1試験(ARISTOTLE試験)のデータに、ACS患者を対象とした第II相試験2試験(CV185070、CV185023)のデータを加え、最終的な解析には被験者4,385例から採取した薬物動態データを使用した。

※※) 体重70kg、CLcr 80mL/min、65歳の非アジア人AF 男性患者がアピキサバン5mg 1日2回投与を受け、CYP3A4/P-gp阻害剤は併用していない条件での血漿中濃度-時間プロファイルを母集団薬物動態モデルを用いて予測した。

承認された【6.用法及び用量】

＜非弁膜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、成人にはアピキサバンとして1回5mgを1日2回経口投与する。

なお、年齢、体重、腎機能に応じて、アピキサバンとして1回2.5mg1日2回投与へ減量する。

＜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＞

通常、成人にはアピキサバンとして1回10mgを1日2回、7日間経口投与した後、1回5mgを1日2回経口投与する。

4. 吸収³⁶⁾

主として、小腸から吸収されると考えられる。

(1) バイオアベイラビリティ^{30)、33)}「外国人データ」

外国人健康成人を対象とした 2 試験(CV185020、CV185045)において、アピキサバンの投与量 10mg までの絶対バイオアベイラビリティは約 50%であった。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考>ラット³⁷⁾

ラット(Long Evans、雄 n=3/時点)に^[14C]アピキサバンを 20mg/kg の用量で単回経口投与したときの組織分布を組織摘出法によって検討したところ、投与後 12 時間までの組織対血漿比は脳及び骨髄で最も低く、0.1 未満であった。

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>ラット³⁸⁾

妊娠 18 日のラット(SD、n=1/時点)に^[14C]アピキサバンを 5mg/kg の用量で単回経口投与したときの組織分布を定量的全身オートラジオグラフィーにより検討したところ、放射能は胎盤及び羊膜ならびに胎児の血液、脳、腎臓及び肝臓に速やかに分布し、 T_{max} は 4 時間であった。胎児血中 C_{max} は $0.509\mu\text{g eq./g}$ (母体血中 C_{max} の 36%)であり、放射能は投与後 8 時間でも検出可能であった($0.072\mu\text{g eq./g}$)。投与後 8 時間では胎児脳の放射能が定量下限未満となり、投与後 24 時間では羊膜($3.52\mu\text{g eq./g}$)を除く組織で定量下限未満であった。投与後 48 時間では胎児の全組織で定量下限未満となった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>ラット³⁹⁾

哺育ラット(SD、n=3/時点)に^[14C]アピキサバンを 5mg/kg の用量で哺育 10 又は 11 日に単回経口投与し、液体シンチレーション計測法により血液、血漿及び乳汁中の放射能を測定したところ、乳汁中放射能は投与後 6 時間で C_{max} に達し、その後の推移は血漿中放射能の経時変化と類似し、乳汁中の $T_{1/2}$ (3.7 時間)は血漿中の $T_{1/2}$ (4.3 時間)と同程度であった。また、乳汁中濃度は血漿中濃度よりも高く、 C_{max} 及び AUC の乳汁対血漿比はそれぞれ 8.6 及び 30 であった。アピキサバンの未変化体は乳汁中放射能の 96.0~99.4%を占め、代謝物は検出されなかった。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>ラット³⁷⁾

ラット(Long Evans, 雄 n=3/時点)に^[14C]アピキサバンを 20mg/kg の用量で単回経口投与したときの組織分布を組織摘出法によって検討したところ、薬物由来の放射能は広く組織に分布し、投与後 12 時間までに放射能の組織対血漿中濃度比が 10 を超えた組織は、膀胱、消化管及び甲状腺であった。放射能の組織 AUC は胃で最も高く、以下、小腸、膀胱及び甲状腺の順であった。心臓、骨髄及び脳の組織 AUC は最も低値であった。

(6) 血清蛋白結合率⁴⁰⁾

ヒト血清を用いた *in vitro* 試験では、アピキサバン濃度 0.46 μ g/mL における血清蛋白結合率は約 87%であり、主としてアルブミンと結合する。一方、アピキサバン投与後のヒト血清(アピキサバン濃度 0.034~0.11 μ g/mL)を用いた試験では約 93%であった。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路^{41), 42)}

3-オキソピペリジニル基の *O*-脱メチル化及び水酸化がアピキサバンの主な代謝部位である。循環血液中に存在するアピキサバンの主要代謝物は、薬理活性を有しない *O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体(M1)であり、AUC₀₋₄₈ は未変化体の約 25%であった。なお、ヒトに特有な代謝物は認められなかった。確認されているアピキサバンの代謝経路は、*O*-脱メチル化、硫酸化及び/又は水酸化を伴う *O*-脱メチル化、モノ酸化等である。

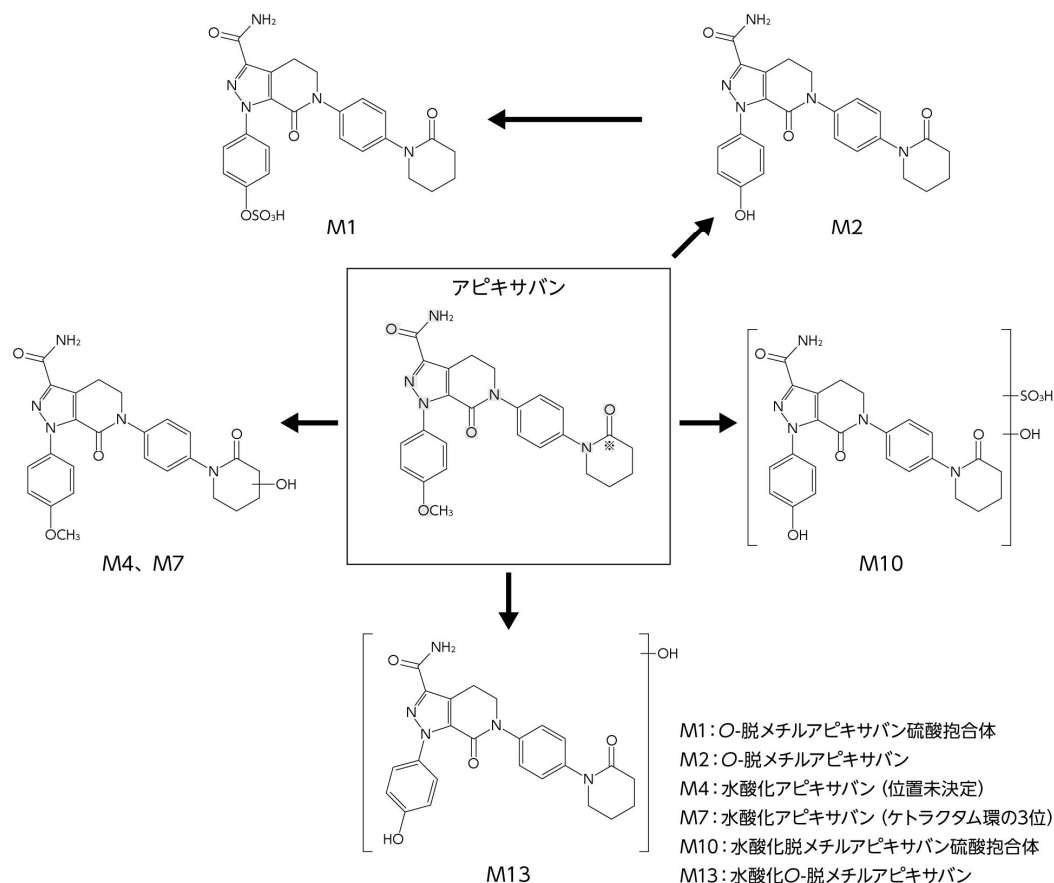


図 アピキサバンの推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種、寄与率

主として、CYP3A4/5 を介して代謝され、CYP1A2、2C8、2C9、2C19 及び 2J2 の寄与は小さい。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

ヒト血中主代謝物である *O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体(M1)に薬理活性は認められていない。

7. 排泄^{41)、42)}

アピキサバンとその代謝物は、尿中及び糞中にほとんどが回収される。腎排泄及び胆汁排泄等の複数の排泄経路を有し、さらに消化管分泌が関与している可能性も考えられる。

¹⁴C-アピキサバンを健康成人に経口投与したとき、投与された放射能の約 25%が代謝物として主として糞中に回収された。未変化体の尿中排泄は、全身クリアランスの約 27%を占め、胆汁中排泄及び腸での分泌の寄与も観察されている。

8. トランスポーターに関する情報

アピキサバンは P-糖蛋白(P-gp)及び乳癌耐性蛋白(BCRP)の基質である。

9. 透析等による除去率

血液透析を受けている外国人末期腎疾患(ESRD)患者を対象に血液透析直後にアピキサバン 5mg を単回経口投与したとき、AUC は腎機能が正常な被験者と比較して 36%増加した。また、ESRD 患者にアピキサバン 5mg を単回経口投与し、2 時間後に血液透析を行ったとき、血液透析直後にアピキサバンを投与した場合と比較して AUC は 14%低下した(「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移(2)臨床試験で確認された血中濃度」参照)。

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害者

① 腎機能障害者における薬物動態(CV185018)⁴³⁾「外国人データ」

外国人成人腎機能障害者[軽度(クレアチニンクリアランス[CLcr]51~80mL/min:10例)、中等度(CLcr 30~50mL/min:7例)、重度(CLcr 15~29mL/min:7例)]及び腎機能正常成人(CLcr>80mL/min:8例)に、アピキサバン 10mg を単回経口投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。回帰モデルによる推定結果から、腎機能障害が軽度(24時間の CLcr=65mL/min)、中等度(24時間の CLcr=40mL/min)及び重度(24時間の CLcr=25mL/min)の被験者で、腎機能が正常な被験者(24時間の CLcr=100mL/min)と比較して、アピキサバンの C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 2%、3%及び 4%高く、 $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値はそれぞれ 16%、29%及び 38%高かった。24時間の CLcr が 15mL/min と、非常に低い場合でも、腎機能が正常な被験者からの AUC の増加率は約 44%と推定された。

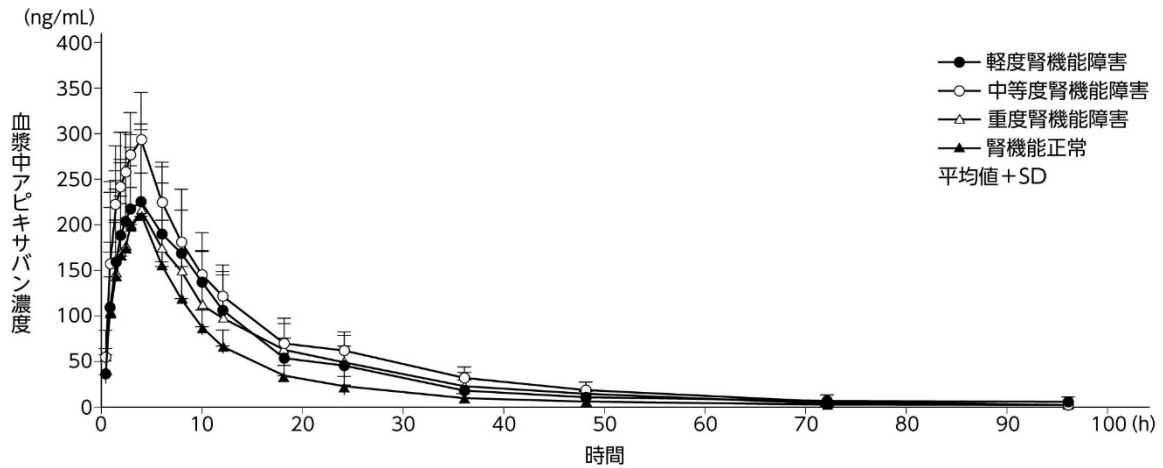


図 単回経口投与時の血中濃度(腎機能別)

表 回帰モデルに基づくアピキサバン C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ の統計解析結果

薬物動態パラメータ	24 時間 CLcr (mL/min)	調整済み 幾何平均値	幾何平均値の比	点推定値(90%信頼区間)
C_{max} (ng/mL)	100	230	—	—
	65	234	65/100	1.020(0.914~1.138)
	40	238	40/100	1.034(0.857~1.249)
	25	240	25/100	1.043(0.824~1.320)
	15	241	15/100	1.049(0.803~1.370)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	100	2,749	—	—
	65	3,193	65/100	1.161(1.017~1.325)
	40	3,552	40/100	1.292(1.030~1.621)
	25	3,788	25/100	1.378(1.038~1.829)
	15	3,953	15/100	1.438(1.043~1.982)

②重度腎機能障害患者における薬物動態(CV185087)⁴⁴⁾「外国人データ」

透析を受けている外国人末期腎疾患(ESRD)患者 8 例に、4 時間の血液透析直後にアピキサバン 5mg を単回経口投与したときと、アピキサバン 5mg を単回投与 2 時間後に 4 時間の血液透析を行ったときの薬物動態パラメータを、腎機能が正常な被験者 8 例にアピキサバン 5mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータとともに以下に示す。血液透析直後にアピキサバンを投与した場合、腎機能が正常な被験者と比較して C_{max} の幾何平均値は 10%低下した一方、 $AUC_{0-\infty}$ 、 AUC_{0-t} の幾何平均値はそれぞれ 36%、39%上昇した。また、アピキサバン投与 2 時間後に血液透析を行った場合、透析直後にアピキサバンを投与したときと比較して、透析により C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 AUC_{0-t} の幾何平均値はそれぞれ 13%、14%、14%低下した。アピキサバンの透析クリアランスは 18mL/min であった。

表 アピキサバンの C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 AUC_{0-t} の統計解析結果

投与群	C_{max} (ng/mL) 調整済み幾何平均値	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL) 調整済み幾何平均値	AUC_{0-t} (ng・h/mL) 調整済み幾何平均値
A 群 (正常腎機能の被験者)	125.6	1,265	1,205
B1群 [ESRD 患者 (アピキサバン投与2時間後に透析)]	98.9	1,474	1,430
B2群 [ESRD 患者 (透析終了直後にアピキサバン投与)]	113.6	1,717	1,673
比較	幾何平均値の比 (90%信頼区間)		
A 群に対する B1群 ^a	0.787 (0.616, 1.006)	1.165 (0.880, 1.543)	1.187 (0.907, 1.553)
A 群に対する B2群 ^a	0.904 (0.697, 1.173)	1.357 (1.066, 1.728)	1.389 (1.097, 1.758)
B2群に対する B1群 ^b	0.871 (0.723, 1.049)	0.858 (0.707, 1.042)	0.855 (0.707, 1.033)

a ANOVA、b 一般線形混合モデル

C_{max} : 最高血漿中濃度、 $AUC_{0-\infty}$: 無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、 AUC_{0-t} : 最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

(2) 肝機能障害者

肝機能障害者における薬物動態 (CV185025)⁴⁵ 「外国人データ」

外国人成人肝機能障害者 [軽度 (Child-Pugh A) 及び中等度 (Child-Pugh B): 各 8 例] 及び健康成人 (肝機能正常被験者: 16 例) に、アピキサバン 5mg を単回経口投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。肝機能障害者及び健康成人の薬物動態は類似していた。

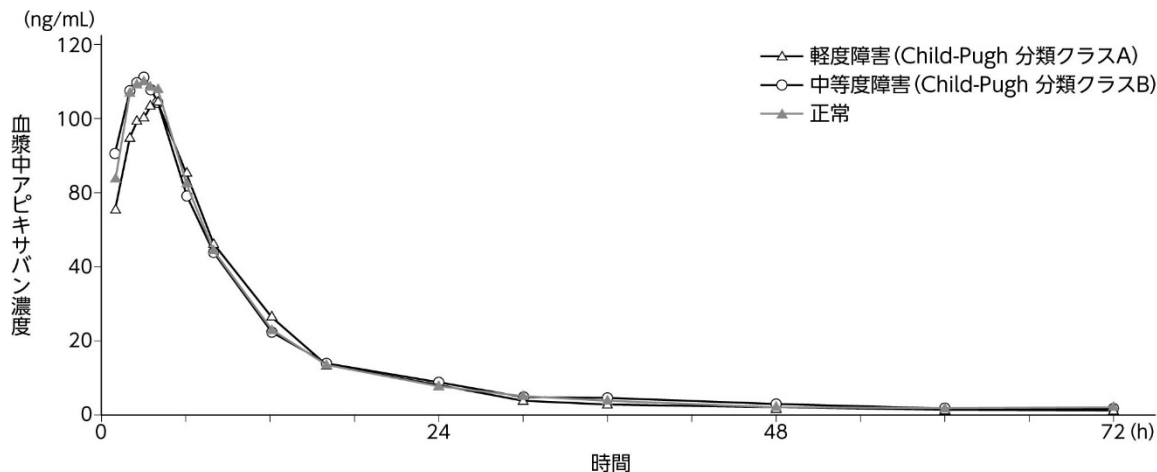


図 単回経口投与時の血中濃度 (肝機能別)

表 単回経口投与時の薬物動態パラメータ (肝機能別)

肝機能障害の程度	C_{max} ^a (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ ^a (ng・h/mL)	T_{max} ^b (h)	$T_{1/2}$ ^c (h)	CLR ^a (mL/min)	%UR ^c
正常 (n=16)	123 (26)	1,054 (35)	2.5 (1.00, 4.00)	14.8 (10.2)	0.59 (41)	12.8 (4.6)
軽度 (Child-Pugh A: n=8)	104 (29)	1,083 (30)	3.25 (2.00, 4.00)	14.7 (7.0)	0.89 (29)	19.4 (4.8)
中等度 (Child-Pugh B: n=8)	115 (25)	1,152 (28)	3.00 (2.00, 4.00)	17.1 (16.8)	0.56 (49)	13.8 (5.5)

a 幾何平均値 (変動係数%)、b 中央値 (最小値、最大値)、c 算術平均値 (標準偏差)、

C_{max} : 最高血漿中濃度、 $AUC_{0-\infty}$: 無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、 T_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、

$T_{1/2}$: 消失半減期、CLR: 腎クリアランス、%UR: 尿中回収率

(3) 年齢及び性差

年齢及び性別による薬物動態への影響(CV185022)⁴⁶⁾「外国人データ」

外国人健康成人男女〔若年(21～40歳):40例、高齢(65～79歳):39例〕に、アピキサバン 20mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータの統計解析の要約を以下に示す。 C_{max} に年齢の影響は認められなかった(90%信頼区間が基準範囲 80～125%内)が、 $AUC_{0-\infty}$ は高齢者でやや高い値(32%)を示した。また、女性の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は男性と比較して、18%及び15%高かった。

表 単回経口投与時の薬物動態パラメータの統計解析の要約(年齢及び性別群別)

	薬物動態パラメータ	年齢層	調整済み幾何平均	幾何平均値の比	点推定値(90%信頼区間)
年齢	C_{max} (ng/mL)	若年(18～40歳)(n=40)	315.4	高齢/若年	1.07 (0.96～1.19)
		高齢(65歳以上)(n=39)	337.6		
	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	若年(18～40歳)(n=40)	3,433	高齢/若年	1.32 (1.20～1.46)
		高齢(65歳以上)(n=39)	4,541		
性別	C_{max} (ng/mL)	男性(n=40)	301.0	女性/男性	1.18 (1.06～1.31)
		女性(n=39)	353.7		
	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	男性(n=40)	3,680	女性/男性	1.15 (1.04～1.27)
		女性(n=39)	4,235		

C_{max} :最高血漿中濃度、 $AUC_{0-\infty}$:無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

(4) 体重

体重による薬物動態への影響(CV185059)⁴⁷⁾「外国人データ」

外国人健康成人 55例〔低体重(≤50kg:18例)、標準体重(65～85kg:18例)及び高体重(≥120kg:19例)〕に、アピキサバン 10mgを空腹時に単回経口投与したときの薬物動態パラメータの統計解析の要約を以下に示す。アピキサバンの曝露量には体重の影響が認められ、標準体重群と比較して低体重群の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ27%及び20%増加し、高体重群ではそれぞれ31%及び23%低下した。低体重群では女性(89%)が多く、高体重群では男性(84%)が多かったので、観察された差が体重ではなく性別に関連している可能性が考えられた。そこで、用量及び体重で基準化したアピキサバンの C_{max} と $AUC_{0-\infty}$ を比較した結果、各体重群内で男性と女性は同様の曝露量であり、性別の影響はないと考えられた。

表 単回経口投与時の薬物動態パラメータの統計解析の要約(体重群別)

薬物動態パラメータ	体重群	調整済み幾何平均	幾何平均値の比	点推定値(90%信頼区間)
C_{max} (ng/mL)	低体重(50kg以下)(n=18)	264	低体重/標準体重	1.272(1.075～1.506)
	高体重(120kg以上)(n=19)	144	高体重/標準体重	0.692(0.586～0.818)
	標準体重(65～85kg)(n=16 ^{a)})	207	—	—
$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	低体重(50kg以下)(n=18)	2,424	低体重/標準体重	1.198(1.011～1.419)
	高体重(120kg以上)(n=19)	1,561	高体重/標準体重	0.771(0.652～0.912)
	標準体重(65～85kg)(n=16 ^{a)})	2,024	—	—

a) 標準体重群の2例はデータ解析から除外した。

C_{max} :最高血漿中濃度、 $AUC_{0-\infty}$:無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

11.その他

該当資料なし

承認された【6.用法及び用量】

＜非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制＞

通常、成人にはアピキサバンとして1回5mgを1日2回経口投与する。

なお、年齢、体重、腎機能に応じて、アピキサバンとして1回2.5mg1日2回投与へ減量する。

＜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＞

通常、成人にはアピキサバンとして1回10mgを1日2回、7日間経口投与した後、1回5mgを1日2回経口投与する。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

<効能共通>

1.1 本剤の投与により出血が発現し、重篤な出血の場合には、死亡に至るおそれがある。本剤の使用にあたっては、出血の危険性を考慮し、本剤投与の適否を慎重に判断すること。本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されていないため、本剤投与中は、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。これらの徴候が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。[2.2、2.3、7.1、7.2、8.1、8.2、8.11、9.1.1、9.1.2、9.2.2、9.2.4、13.1、13.2 参照]

<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>

1.2 脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等との併用により、穿刺部位に血腫が生じ、神経の圧迫による麻痺があらわれるおそれがある。静脈血栓塞栓症を発症した患者が、硬膜外カテーテル留置中、もしくは脊椎・硬膜外麻酔又は腰椎穿刺後日の浅い場合は、本剤の投与を控えること。

【解説】

<効能共通>

本剤の投与により出血が発現し、その出血が重篤な場合には、死亡に至るおそれがある。したがって、本剤の使用にあたっては、本剤投与の適否を慎重に判断すること。本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されていないため、本剤投与中は血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。また、これらの徴候が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。

なお、患者には鼻出血、皮下出血、歯肉出血、血尿、咯血、吐血及び血便等の異常な出血の徴候が認められた場合には、医師に連絡するよう指導すること。

<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>

抗凝固療法と脊椎・硬膜外麻酔等を併用した場合には、脊髄硬膜外血腫形成リスクを増大させ、麻痺等の神経学的後遺症を起こすおそれがあるため設定した。

硬膜外カテーテル留置中、脊椎・硬膜外麻酔又は腰椎穿刺後日の浅い場合は、本剤の投与を控えること。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

<効能共通>

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 臨床的に問題となる出血症状のある患者[出血を助長するおそれがある。] [1.1、8.1、8.2 参照]
- 2.3 血液凝固異常及び臨床的に重要な出血リスクを有する肝疾患患者[出血の危険性が増大するおそれがある。] [1.1 参照]

<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>

- 2.4 腎不全(クレアチニンクリアランス(CLCr)15mL/min 未満)の患者 [9.2.1 参照]

<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>

- 2.5 重度の腎障害(CLCr30mL/min 未満)の患者 [9.2.3 参照]

【解説】

<効能共通>

- 2.1 医薬品の一般的な注意事項として設定した。本剤には以下の成分が含まれている。
主成分:アピキサバン
添加剤:無水乳糖、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、乳糖水和物、酸化チタン、トリアセチン、黄色三二酸化鉄(2.5mg 錠のみ)、三二酸化鉄(5mg 錠のみ)
これらの成分に対し過敏症の既往歴のある患者には、本剤を投与しないこと。
- 2.2 本剤は抗凝固剤であるため、臨床的に問題となる出血のある患者に本剤を投与すると、出血を助長するおそれがあることから、設定した。
- 2.3 臨床的に重要な出血リスクとは、出血した場合に迅速な止血が困難で重度の出血を生じる可能性のある疾患や状態を指す。
例)食道静脈瘤、胃十二指腸潰瘍、動脈瘤、著明な血小板減少等
臨床的に重要な出血リスクを有する肝疾患患者がさらに血液凝固異常を伴う場合、極めて出血リスクが高くなる可能性がある。このため、「血液凝固異常及び臨床的に重要な出血リスクを有する肝疾患患者」への本剤の投与は、許容できない出血リスクを伴う可能性があることから、設定した。

<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>

- 2.4 非弁膜症性心房細動患者で腎不全(クレアチニンクリアランス 15mL/min 未満)の患者に対する使用経験がないため、設定した。

<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>

- 2.5 静脈血栓塞栓症患者で重度の腎障害を有する患者に対する本剤の使用経験が少ないため設定した。
なお、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においては、腎機能を加味した減量基準が設定されないことから、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とは異なった基準を設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目 2.効能又は効果に関連する注意」参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目 4.用法及び用量に関連する注意」参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

<効能共通>

- 8.1 凝固能検査(プロトロンビン時間(PT)、国際標準比(INR)、活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)等)は、本剤の抗凝固能をモニタリングする指標とはならないため、本剤投与中は出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。また、必要に応じて、血算値(ヘモグロビン値)、便潜血等の検査を実施し、急激なヘモグロビン値や血圧の低下等の出血徴候を確認すること。臨床的に問題となる出血や貧血の徴候が認められた場合には、本剤の投与を中止し、出血の原因を確認すること。また、症状に応じて、適切な処置を行うこと。[1.1、2.2、11.1.1 参照]
- 8.2 患者には、鼻出血、皮下出血、歯肉出血、血尿、喀血、吐血及び血便等、異常な出血の徴候が認められた場合、医師に連絡するよう指導すること。[1.1、2.2 参照]
- 8.3 抗血小板薬 2 剤との併用時には、出血リスクが特に増大するおそれがあるため、本剤との併用についてはさらに慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、これらの薬剤と併用すること。[10.2、15.1.1 参照]
- 8.4 ビタミンK拮抗剤(ワルファリン)から本剤へ切り替える際には、ビタミンK拮抗剤の投与を中止し、PT-INRが非弁膜症性心房細動患者では2.0未満、静脈血栓塞栓症患者では治療域の下限未満となってから本剤の投与を開始すること。
- 8.5 本剤からビタミン K 拮抗剤(ワルファリン)に切り替える際には、PT-INR が治療域の下限を超えるまでは、本剤とワルファリンを併用すること。
- 8.6 他の抗凝固剤(注射剤)から本剤に切り替える場合、次回に投与を予定していた時間まで間隔をあけて、本剤の投与を開始すること。ただし、抗凝固剤(ヘパリン等)の持続静注から切り替える場合は、持続静注中止と同時に本剤の投与を開始すること。
- 8.7 本剤から他の抗凝固剤(注射剤)へ切り替える場合は、次回に投与を予定していた時間まで間隔をあけて、切り替える薬剤の投与を開始すること。
- 8.8 待機的手術又は侵襲的手技を実施する患者では、患者の出血リスクと血栓リスクに応じて、本剤の投与を一時中止すること。出血に関して低リスク又は出血が限定的でコントロールが可能な手術・侵襲的手技を実施する場合は、前回投与から少なくとも24時間以上の間隔をあけることが望ましい。また、出血に関して中～高リスク又は臨床的に重要な出血を起こすおそれのある手術・侵襲的手技を実施する場合は、前回投与から少なくとも48時間以上の間隔をあけること。なお、必要に応じて代替療法(ヘパリン等)の使用を考慮すること。緊急を要する手術又は侵襲的手技を実施する患者では、緊急性と出血リスクが増大していることを十分に比較考慮すること。
- 8.9 待機的手術、侵襲的手技等による抗凝固療法(本剤を含む)の一時的な中止は、塞栓症のリスクを増大させる。手術後は、患者の臨床状態に問題がなく出血がないことを確認してから、可及的速やかに再開すること。

8.10 患者の判断で本剤の服用を中止することのないよう十分な服薬指導をすること。本剤を服用し忘れた場合には、気づいたときにすぐに1回量を服用し、その後通常どおり1日2回服用するよう指導すること。服用し忘れた場合でも一度に2回量を服用しないよう指導すること。

8.11 本剤投与中の患者で生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時に本剤の抗凝固作用の中和を必要とする場合には、中和剤であるアンデキサネット アルファ(遺伝子組換え)の電子添文を必ず参照し、禁忌、用法及び用量に関連する注意、重要な基本的注意、特定の背景を有する患者に関する注意、副作用等の使用上の注意の記載を確認すること。
[1.1 参照]

< 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 >

8.12 本剤の投与期間については、症例ごとの静脈血栓塞栓症の再発リスク及び出血リスクを評価した上で決定し、漫然と継続投与しないこと。国内臨床試験において、本剤を6ヵ月以上投与した経験はない。

【解説】

- 8.1 本剤を投与する際に最も注意しなければならない副作用は出血である。プロトロンビン時間(PT)、国際標準比(INR)、活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)等の各種凝固パラメータは、本剤の抗凝固能を測定するのに十分な感度を有していないため、出血リスクの正確な評価に適していない。本剤投与中は出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。また、必要に応じて、血算値等の検査を実施し、急激なヘモグロビン値や血圧の低下が認められた場合には、本剤の投与を中止し、出血の原因を確認するとともに、症状に応じて外科的止血や新鮮凍結血漿の輸注等の適切な処置の開始を考慮する必要がある。
- 8.2 ARISTOTLE試験、ARISTOTLE-J試験において、本剤が投与された症例に、鼻出血、皮下出血、結膜出血、便潜血、血尿等の出血の発現が認められた。出血の重篤化を未然に防ぐために、出血やその徴候が認められた場合には、医師に連絡するよう指導することが必要である。
- 8.3 本剤と抗血小板剤はともに抗血栓作用を有しており、併用により出血リスクが増大する可能性がある。特に抗血小板薬2剤との併用時には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、これらの薬剤との併用を慎重に検討する必要がある。
- 8.4 ARISTOTLE試験では、ワルファリンから本剤に切り替える際、INRが2.0を下回るまで本剤を投与しておらず、その結果、主要評価項目、大出血、大出血又は臨床的に重要な非大出血の複合評価項目、全出血のそれぞれの年間イベント発現率は、全体集団及び日本人部分集団のいずれにおいても、ワルファリン群に比べ本剤群の方が低かった。この結果より、非弁膜症性心房細動患者においてビタミンK拮抗剤(ワルファリン)から本剤へ切り替える際には、ビタミンK拮抗剤の投与を中止した後、INRが2.0未満(ビタミンK拮抗剤の治療域の下限)となってから本剤の投与を開始する必要がある。
また、静脈血栓塞栓症患者におけるワルファリンから本剤への切り替えは、VTE治療ガイドラインに従い、治療域の下限未満となってから行う必要がある。
- 8.5 ARISTOTLE試験では本剤からワルファリンに切り替える際、ワルファリンの初回投与後48時間まで本剤の投与を継続することを認めた。結果、本剤からワルファリンに切り替えた群では、ワルファリンを継続した群と比較し脳卒中又は全身性塞栓症のイベント数の増加が認められた。その原因の一つとして、十分な抗凝固療法に移行できなかった可能性が考えられた。ワ

ルファリンの治療開始初期においては抗凝固作用が安定していない。十分な抗凝固作用の発現が得られていることを確認した上で本剤を中止することにより、継続的に抗凝固作用を得ることができるため、本剤からビタミンK拮抗剤(ワルファリン)に切り替える際には、INRが治療域の下限を超えるまでは、本剤とワルファリンを併用する必要がある。

8.6 他の抗凝固剤(注射剤)から本剤に切り替える場合は、他の抗凝固剤の薬物動態を考慮し、次回に投与を予定していた時間に本剤を投与すること。持続投与される主な抗凝固剤(ヘパリン等)は、定速静注中止後急速に血中濃度は低下し、投与終了3時間後には消失する。一方、本剤は投与後3~3.5時間で最高血漿中濃度に達し、抗Xa因子活性は本剤の血漿中濃度に比例する。持続静注中止時に本剤を投与することにより、抗凝固状態を維持しつつ、かつ過剰な抗凝固状態を生じることなく本剤治療に移行できると考えられる。

8.7 本剤から他の抗凝固剤(注射剤)への切り替えを行う場合は、次回に投与を予定していた時間まで間隔をあけ、切り替える薬剤を投与すること。

8.8 手術又は侵襲的手技を実施する患者に対する本剤に起因する出血リスクを減らすために設定した。

本剤は出血を助長させるおそれがあるので、手術・侵襲的手技を実施する際には、出血リスクを軽減させるため本剤投与を一時中止する必要がある。その一方で、本剤中止により血栓症の発症リスクが増大する。したがって、手術・侵襲的手技を行う際は、患者の出血リスクと血栓リスクに応じて休薬すること。

本剤の消失半減期は約 12 時間であり、本剤の投与を中止した場合、本剤の血漿中濃度は最終投与後 24 時間及び 48 時間において、定常状態のトラフ濃度と比較してそれぞれ 49% 及び 80%、定常状態のピーク濃度と比較してそれぞれ 74% 及び 89% 低下すると推定されている。本剤の抗Xa 因子活性は血漿中濃度と比例することを考慮すると、出血に関して低リスクの手術・侵襲的手技を実施する場合には 24 時間以上前、中~高リスクの手術・侵襲的手技を実施する場合には 48 時間以上前に本剤投与を中止することとし、必要に応じて代替療法(ヘパリン等)の使用を考慮する。緊急を要する手術・侵襲的手技が必要になった場合には、緊急性と出血リスクを十分に比較考慮する。

8.9 待機的手術、侵襲的手技等による抗凝固療法(本剤を含む)の一時的な中止は、塞栓症のリスクを増大させる。何らかの理由により本剤の投与を一時的に中止した場合には、患者の状態に問題がなく、出血がないことを確認してから、可及的速やかに再開すること。

8.10 患者の判断で本剤の服用を中止すると血栓塞栓症の発症リスクが高まるため、十分な服薬指導をすること。本剤を服用し忘れた場合には、気づいたときにすぐに1回量を服用し、その後通常どおり1日2回服用し、一度に2回量を服用しないよう指導すること。

8.11 本剤投与中に生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現した時、本剤の抗凝固作用の中和を必要とする場合には、中和剤であるアンデキサネット アルファ(遺伝子組換え)の電子添文を必ず参照し、禁忌、用法及び用量に関連する注意、重要な基本的注意、特定の背景を有する患者に関する注意、副作用等の使用上の注意の記載を確認すること。

8.12 国内第Ⅲ相試験(AMPLIFY-J試験)は、症候性VTE患者を対象とした6ヵ月投与試験として実施された。6ヵ月を超える投与経験は海外データであることから、投与継続に際しては個々の患者の再発リスクと出血リスクを慎重に検討することが重要である。なお、国内ガイドラインにおいても同様に投与継続に関する評価が求められている。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 出血のリスクが高い患者(先天性あるいは後天性出血性疾患、活動性の潰瘍性消化管疾患、細菌性心内膜炎、血小板減少症、血小板疾患、活動性悪性腫瘍、出血性脳卒中の既往、コントロール不良の重度の高血圧症、脳・脊髄・眼科領域の最近の手術歴等を有する患者)

出血の危険性が増大するおそれがある。[1.1 参照]

9.1.2 低体重の患者

出血の危険性が増大するおそれがある。[1.1 参照]

【解説】

9.1.1 本剤は抗凝固剤であり、出血のリスクが高い患者では出血のリスクが増大する可能性がある。

9.1.2 本剤 10mg を単回経口投与した場合、標準体重群(65~85kg)と比較して低体重群(≤ 50 kg)の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 27% 及び 20% 増加した⁴⁷⁾。また、低体重の患者では本剤の血中濃度が上昇する可能性があり、出血の危険性が増大するおそれがある。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

<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>

9.2.1 腎不全(CL_{cr} 15mL/min 未満)の患者

投与しないこと。腎不全(CL_{cr} 15mL/min 未満)の患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[2.4 参照]

9.2.2 腎障害(CL_{cr} 15~50mL/min)のある患者

出血の危険性が増大するおそれがある。[1.1 参照]

<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>

9.2.3 重度の腎障害(CL_{cr} 30mL/min 未満)のある患者

投与しないこと。重度の腎障害(CL_{cr} 30mL/min 未満)のある患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[2.5 参照]

9.2.4 腎障害(CL_{cr} 30~50mL/min)のある患者

出血の危険性が増大するおそれがある。[1.1 参照]

【解説】

腎機能低下自体が出血リスクを増大させる可能性があり、第Ⅲ相試験においても、腎障害の程度に応じて出血イベントの発現率が増大する傾向がみられた(「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (5) 患者・病態別試験」及び「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 2. 禁忌内容とその理由」参照)。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝障害のある患者

重度の肝障害のある患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

【解説】

重度の肝障害患者に対し使用経験がない。

なお、軽度及び中等度の肝機能障害患者と健康成人の薬物動態は類似していた(「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」参照)。

(4) 生殖能を有する患者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験(マウス⁴⁸⁾、ラット^{38), 49)}及びウサギ⁵⁰⁾で胎児への移行が認められている。

【解説】

母動物の血漿中アピキサバン濃度(C_{max})に対する胎児中濃度(C_{max})は、マウスで10%、ラットで9～36%であった。一方、ウサギでは1検体(2.9ng/mL)以外、定量下限(2ng/mL)未満であった。また、妊娠中の婦人に対し使用経験がなく、本剤の安全性は確立していない。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験(ラット)で乳汁中への移行が認められている³⁹⁾。

【解説】

本剤のヒトでの乳汁移行は不明である。動物実験(ラット)では乳汁中に移行することが報告されている。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

【解説】

小児等に対し使用経験がなく、本剤の安全性は確立していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

一般に腎機能が低下し本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。非弁膜症性心房細動患者に対して本剤を投与する場合、特に 80 歳以上の患者に対しては、腎機能低下(血清クレアチニン 1.5mg/dL 以上)及び体重(60kg 以下)に応じて本剤を減量すること。[7.1、16.6.3 参照]

【解説】

高齢者は一般的に腎機能が低下していることが多いため、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また、80 歳以上の非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制を目的に本剤を投与する場合、重度の腎機能低下あるいは低体重があれば、本剤の減量を考慮する必要がある(「V. 治療に関する項目 3.用法及び用量」参照)。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は、主に CYP3A4/5 によって代謝される。また、本剤は P-糖蛋白及び乳癌耐性蛋白(BCRP)の基質となる。[16.4、16.5 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意(併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アゾール系抗真菌剤(フルコナゾールを除く) イトラコナゾール ボリコナゾール等 HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル等 [16.7.1 参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、本剤の減量(1回10mgの場合は5mg、1回5mgの場合は2.5mg)を考慮すること、あるいは、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考えられない患者には併用しないこと。	これらの薬剤が CYP3A4 及び P-糖蛋白を同時に強力に阻害するため、本剤の代謝及び排出が阻害されると考えられる。
マクロライド系抗菌薬 クラリスロマイシン エリスロマイシン等 フルコナゾール ナプロキセン ジルチアゼム エンシトレルビル フマル酸 [16.7.2、16.7.3 参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	これらの薬剤の CYP3A4 及び/又は P-糖蛋白の阻害作用により、本剤の代謝及び排出が阻害されると考えられる。
リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品 [16.7.4 参照]	本剤の血中濃度が減少するおそれがある。 静脈血栓塞栓症患者に対して併用した場合、本剤の効果が減弱するおそれがあるため、併用を避けることが望ましい。	これらの薬剤又はセイヨウオトギリソウが CYP3A4 及び P-糖蛋白を同時に強力に誘導するため、本剤の代謝及び排出が促進されると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン クロピドグレル硫酸塩 ジピリダモール チクロピジン塩酸塩 シロスタゾール オザグレルナトリウム等 [8.3、15.1.1 参照]	抗血小板薬との併用は、出血リスクが増大することに注意すること。特に抗血小板薬2剤との併用は、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、併用すること。	本剤は抗凝固作用を有するため、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。
抗凝固剤 ワルファリンカリウム 未分画ヘパリン ヘパリン誘導体 低分子ヘパリン エノキサパリンナトリウム フォンダパリヌクスナトリウム ダビガトランエテキシラートメタン スルホン酸塩 アルガトロバン水和物等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ t-PA 等 非ステロイド性消炎鎮痛剤 ジクロフェナクナトリウム ナプロキセン等 デフィプロチドナトリウム [16.7.3、16.7.5 参照]	これらの薬剤との併用により、出血の危険性が増大する可能性がある。出血の徴候を十分に観察すること。	
レカネマブ(遺伝子組換え) ドナネマブ(遺伝子組換え)	相手薬投与中にアミロイド関連画像異常-脳微小出血・脳表ヘモジデリン沈着症(ARIA-H)又は脳出血を発現した場合、本剤が出血を助長するおそれがある。併用時には ARIA-H 又は脳出血の副作用に注意すること。	相手薬の副作用として ARIA-H 又は脳出血の報告がある。併用により血液凝固阻止剤である本剤が出血を助長する可能性がある。

【解説】

<薬物相互作用>

- 海外臨床薬理試験において、強力な CYP3A4 及び P-糖蛋白の阻害剤であるケトコナゾールとアピキサバンの併用投与により、アピキサバンの C_{max} ならびに AUC が増加し、強力な CYP3A4 及び P-糖蛋白の誘導剤であるリファンピシンとアピキサバンの併用投与により、 C_{max} ならびに AUC が減少したことから、併用注意とした(「VII. 薬物動態に関する項目 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照)。
- リファンピシンなどの CYP3A4 及び P-糖蛋白を同時に強力に誘導する薬剤との併用により、本剤の血中濃度が減少し、本剤の効果が減弱するおそれがある。特に静脈血栓塞栓症患者では本剤の効果が十分に得られず再発リスクが高まるおそれがあるため、CYP3A4 及び P-糖蛋白を同時に強力に誘導する薬剤との併用は避けることが望ましい(「VII. 薬物動態に関する項目 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照)。
- 血小板凝集抑制作用を有する薬剤、抗凝固剤、血栓溶解剤、非ステロイド性消炎鎮痛剤、デフィプロチドナトリウムとアピキサバンとの併用投与は、出血のリスクが増大する可能性がある。ARISTOTLE 試験では、抗血小板薬を併用した部分集団において、全体集団及び日本人部分集団の出血イベントの発現率はワルファリン群と比較して本剤群で低かったものの、出血リスクは高まった。また、海外臨床試験において抗凝固剤であるエノキサパリンとアピキサバンの併用投与により、FXa 阻害作用は相加的であったことから、併用注意とした(「VII. 薬物動態に関する項目

目 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照)。

- (4) 「レカネマブ (遺伝子組換え)」の副作用として脳微小出血を含む脳出血が報告されており、「レカネマブ (遺伝子組換え)」の電子添文「10.2 併用注意 (併用に注意すること)」の項に本剤を含む血液凝固阻止剤との併用により出血を助長する可能性がある」と記載された。また、ドナネマブ (遺伝子組換え) の電子添文「10.2 併用注意 (併用に注意すること)」の項に本剤を含む血液凝固阻止剤との併用により、アミロイド関連画像異常-脳微小出血・脳表ヘモジデリン沈着症 (ARIA-H) 又は脳出血が起こる可能性があり、出血を助長する可能性がある」と記載された。そのため、本剤においても注意喚起が必要と考え、「レカネマブ (遺伝子組換え)」及び「ドナネマブ (遺伝子組換え)」を併用注意とした。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 出血: 頭蓋内出血 (頻度不明)、消化管出血 (0.6%)、眼内出血 (0.3%)、脾破裂に至る脾臓出血 (頻度不明) 等の出血があらわれることがある。[8.1 参照]

11.1.2 間質性肺疾患 (頻度不明): 咳嗽、血痰、息切れ、呼吸困難、発熱、肺音の異常等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.3 肝機能障害 (頻度不明): AST、ALT の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。

11.1.4 急性腎障害 (頻度不明): 経口抗凝固薬の投与後に急性腎障害があらわれることがある。経口抗凝固薬投与後の急性腎障害の中には、血尿を認めるもの、腎生検により尿細管内に赤血球円柱を多数認めるものが報告されている^{51), 52)}。

【解説】

11.1.1 出血

非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (ARISTOTLE-J 試験)、国際共同第Ⅲ相試験 (ARISTOTLE 試験) 及び静脈血栓塞栓症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (AMPLIFY-J 試験) において、本剤が投与された日本人被験者 343 例で報告された因果関係が否定できない有害事象を発現した 96 例の中から、安全性主要評価項目において大出血 (ISTH 基準) と判断された副作用を「重大な副作用」として記載した。いずれも ARISTOTLE 試験の日本人症例で認められ、その発現頻度は、消化管出血 2 例 (0.6%) 及び眼内出血 1 例 (0.3%) であった。大出血の症例を以下に示す。

【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】

表 「大出血」と判断された副作用の内訳(日本人被験者)

年齢/性別/体重/ 血清クレアチニン	出血事象名	重篤度 重症度	投与量	発現日	転帰
60 歳代/男性/60.0kg/ 1.14mg/dL	下部消化管出血*	非重篤 重度	5mg 1 日 2 回投与	52 日目	回復
70 歳代/男性/61.5kg/ 1.39mg/dL	直腸出血	重篤 中等度	5mg 1 日 2 回投与	549 日目	回復
70 歳代/女性/64.5kg/ 0.76mg/dL	眼底出血	非重篤 中等度	5mg 1 日 2 回投与	864 日目	継続**

* 本症例は、出血事象確認後大腸がんと診断された。

** 治験終了時継続中

【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】

該当事例なし

PMDA による検討の結果、以下の理由にて経口抗凝固薬に対するクラスラベリングによる電子添文の改訂指示があり、重大な副作用の出血の項に「脾破裂に至る脾臓出血」を追加した。

- ・国内外症例及び文献報告において、複数の経口抗凝固薬(アピキサバン、ダビガトラン、リバーロキサバン、ワルファリン)で脾破裂との因果関係が否定できない症例が認められていること。
- ・経口抗凝固薬による脾破裂の機序は、明確にはなっていないが、文献において、経口抗凝固薬の投与下において脾臓における止血機構に変化が生じ、脾臓出血をきたすことにより脾破裂に至るものと推察されている。推察されている機序を考慮すると、脾破裂は、経口抗凝固薬クラスにおいて潜在的なリスクになり得ると考えること。
- ・VigiBase6 を用いた不均衡分析において、経口抗凝固薬 5 成分全てについて「脾破裂」に関連する副作用報告数が、データベース全体から予測される値より統計学的に有意に高かったこと。

なお、経口抗凝固薬による脾破裂の機序は、前述のとおり出血が助長されることによるものと考えられることから、本項に、出血事象の1つとして「脾破裂に至る脾臓出血(頻度不明)」を追記することとした。

11.1.2 間質性肺疾患

国内市販後において、本剤との因果関係が否定できない「間質性肺疾患」が集積されたことから、「重大な副作用」の項に追記し、注意喚起することとした。

11.1.3 肝機能障害

国内市販後において、本剤との因果関係が否定できない重篤な「肝機能障害」が集積されたことから、「重大な副作用」の項に追記し、注意喚起することとした。

11.1.4 急性腎障害

経口抗凝固薬(ワルファリンカリウム及び複数の直接阻害型経口抗凝固薬)について、「抗凝固薬関連腎症を含む急性腎障害」との因果関係が否定できない症例が集積されたことから、経口抗凝固薬に対するクラスラベリングによる改訂として、重大な副作用に「急性腎障害」を追加する指示が発出された。

「抗凝固薬関連腎症」については、関連学会のガイドライン等がなく、一般的な認知度は高くないと考えられることから、副作用の項目名はより上位の項目である「急性腎障害」として注意喚起された。

なお、本剤(アピキサバン)については、国内市販後において、因果関係が否定できない「抗凝固薬関連腎症を含む急性腎障害」の症例はなかったものの、文献において、抗凝固薬関連腎症との因果関係が否定できない海外症例(Kidney Res Clin Pract.2017;36:387-392.)が報告されている。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	1%以上	1%未満	頻度不明
免疫系障害			過敏症(皮疹等の薬物過敏症、アレルギー性浮腫等のアナフィラキシー反応等)
神経系障害		味覚異常、くも膜下出血、三叉神経痛	脳出血、頭蓋内又は脊髄内出血(硬膜下血腫及び脊髄血腫等)
眼障害	眼出血	眼充血	
血管障害		血腫	腹腔内出血
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	鼻出血	喀血、咳嗽	気道出血(肺胞出血、喉頭出血、及び咽頭出血等)
胃腸障害	歯肉出血、胃腸出血、消化不良、便潜血陽性	口腔内出血、便秘、腹部不快感、上腹部痛、血便排泄、下痢、逆流性食道炎、悪心	直腸出血、痔出血、後腹膜出血、吐血、マロリー・ワイス症候群、出血性消化性潰瘍
肝胆道系障害		血中ビリルビン増加、 γ -GTP増加、肝機能異常	
腎及び尿路障害	血尿、尿中血陽性	尿中蛋白陽性	
生殖系及び乳房障害		前立腺炎、陰出血、不規則月経	不正出血、尿生殖器出血、月経過多
傷害、中毒及び処置合併症	挫傷	処置後出血	外傷性出血、切開部位出血、血管偽動脈瘤
皮膚及び皮下組織障害		円形脱毛症、そう痒症、紫斑、膿疱性乾癬、顔面腫脹、水疱、点状出血、皮膚びらん	斑状出血、出血性皮膚潰瘍
その他		初期不眠症、疲労、血小板減少症、血中ブドウ糖変動、高尿酸血症、血中ブドウ糖増加、血中CK増加、末梢性浮腫、動悸	適用部位出血、注射部位血腫、血管穿刺部位血腫

【解説】

非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内第Ⅱ相試験(ARISTOTLE-J 試験)、国際共同第Ⅲ相試験(ARISTOTLE 試験)及び静脈血栓塞栓症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(AMPLIFY-J 試験)において、本剤が投与された日本人患者 343 例より報告された副作用をその発現頻度とともに記載し、さらに海外第Ⅲ相試験において副作用として特定された事象のうち、海外においてのみ認められた副作用、又は自発報告からの副作用を頻度不明として記載した。

表 副作用の発現頻度 (ARISTOTLE 試験) (承認時)

	試験全体	日本人症例
安全性評価対象例数	9,088 例	160 例
副作用発現例数(発現率)	2,524 例 (27.8%)	45 例 (28.1%)

副作用 器官別大分類 基本語	副作用発現例数(発現率)		副作用 器官別大分類 基本語	副作用発現例数(発現率)	
	試験全体	日本人症例		試験全体	日本人症例
感染症および寄生虫症	56 (0.6)	—	肝臓血管腫	1 (<0.1)	—
尿路感染	11 (0.1)	—	前立腺腺腫	1 (<0.1)	—
気管支炎	5 (<0.1)	—	血液およびリンパ系障害	158 (1.7)	1 (0.6)
胃腸炎	4 (<0.1)	—	貧血	103 (1.1)	—
インフルエンザ	4 (<0.1)	—	血小板減少症	19 (0.2)	1 (0.6)
副鼻腔炎	3 (<0.1)	—	鉄欠乏性貧血	11 (0.1)	—
上気道感染	3 (<0.1)	—	白血球減少症	7 (<0.1)	—
膀胱炎	2 (<0.1)	—	特発性血腫	7 (<0.1)	—
憩室炎	2 (<0.1)	—	出血性貧血	6 (<0.1)	—
鼻咽頭炎	2 (<0.1)	—	好中球減少症	3 (<0.1)	—
鼻炎	2 (<0.1)	—	凝血異常	2 (<0.1)	—
尿路性敗血症	2 (<0.1)	—	好酸球増加症	2 (<0.1)	—
四肢膿瘍	1 (<0.1)	—	汎血球減少症	2 (<0.1)	—
急性副鼻腔炎	1 (<0.1)	—	悪性疾患下の貧血	1 (<0.1)	—
アメーバ症	1 (<0.1)	—	ビタミン B ₁₂ 欠乏性貧血	1 (<0.1)	—
穿孔性虫垂炎	1 (<0.1)	—	二血球減少症	1 (<0.1)	—
感染性関節炎	1 (<0.1)	—	赤血球減少症	1 (<0.1)	—
細菌尿	1 (<0.1)	—	出血性障害	1 (<0.1)	—
気管支肺炎アスペルギルス症	1 (<0.1)	—	リンパ球減少症	1 (<0.1)	—
カンジダ症	1 (<0.1)	—	脾腫	1 (<0.1)	—
蜂巣炎	1 (<0.1)	—	免疫系障害	6 (<0.1)	—
慢性副鼻腔炎	1 (<0.1)	—	過敏症	4 (<0.1)	—
ヘリコバクター性胃炎	1 (<0.1)	—	薬物過敏症	2 (<0.1)	—
帯状疱疹	1 (<0.1)	—	内分泌障害	6 (<0.1)	—
感染性皮膚潰瘍	1 (<0.1)	—	甲状腺機能亢進症	2 (<0.1)	—
大葉性肺炎	1 (<0.1)	—	甲状腺機能低下症	2 (<0.1)	—
慢性腎盂腎炎	1 (<0.1)	—	副腎出血	1 (<0.1)	—
気道感染	1 (<0.1)	—	副腎腫瘍	1 (<0.1)	—
ウイルス性気道感染	1 (<0.1)	—	代謝および栄養障害	44 (0.5)	—
皮下組織膿瘍	1 (<0.1)	—	食欲減退	16 (0.2)	—
尿管炎	1 (<0.1)	—	痛風	9 (<0.1)	—
創傷感染	1 (<0.1)	—	糖尿病	3 (<0.1)	—
良性, 悪性および詳細不明 の新生物(嚢胞およびポリー ープを含む)	12 (0.1)	—	低ナトリウム血症	3 (<0.1)	—
扁平上皮癌	3 (<0.1)	—	高カリウム血症	2 (<0.1)	—
肺扁平上皮癌、病期不明	2 (<0.1)	—	高尿酸血症	2 (<0.1)	—
B細胞性リンパ腫	1 (<0.1)	—	低カリウム血症	2 (<0.1)	—
膀胱の良性新生物	1 (<0.1)	—	悪液質	1 (<0.1)	—
膀胱新生物	1 (<0.1)	—	脂質異常症	1 (<0.1)	—
乳癌	1 (<0.1)	—	耐糖能障害	1 (<0.1)	—
転移性結腸癌	1 (<0.1)	—	高血糖	1 (<0.1)	—
			高ナトリウム血症	1 (<0.1)	—
			低カルシウム血症	1 (<0.1)	—

副作用 器官別大分類 基本語	副作用発現例数(発現率)		副作用 器官別大分類 基本語	副作用発現例数(発現率)	
	試験全体	日本人症例		試験全体	日本人症例
鉄欠乏	1(<0.1)	—	痙攣	1(<0.1)	—
肥満	1(<0.1)	—	体位性めまい	1(<0.1)	—
2型糖尿病	1(<0.1)	—	構語障害	1(<0.1)	—
精神障害	28(0.3)	—	ジスキネジー	1(<0.1)	—
不眠症	10(0.1)	—	脳症	1(<0.1)	—
悪夢	4(<0.1)	—	てんかん	1(<0.1)	—
錯乱状態	2(<0.1)	—	頭部不快感	1(<0.1)	—
リビドー減退	2(<0.1)	—	不全片麻痺	1(<0.1)	—
精神状態変化	2(<0.1)	—	頭蓋内血腫	1(<0.1)	—
落ち着きのなさ	2(<0.1)	—	不随意性筋収縮	1(<0.1)	—
睡眠障害	2(<0.1)	—	パーキンソン病	1(<0.1)	—
異常な夢	1(<0.1)	—	小発作てんかん	1(<0.1)	—
不安	1(<0.1)	—	下肢静止不能症候群	1(<0.1)	—
譫妄	1(<0.1)	—	感覚障害	1(<0.1)	—
うつ病	1(<0.1)	—	脊髄血腫	1(<0.1)	—
短時間睡眠	1(<0.1)	—	硬膜下滲出液	1(<0.1)	—
中期不眠症	1(<0.1)	—	振戦	1(<0.1)	—
神経系障害	279(3.1)	2(1.3)	眼障害	163(1.8)	6(3.8)
浮動性めまい	78(0.9)	—	結膜出血	75(0.8)	4(2.5)
頭痛	62(0.7)	—	眼出血	31(0.3)	—
出血性脳卒中	19(0.2)	—	眼充血	11(0.1)	1(0.6)
一過性脳虚血発作	15(0.2)	—	硝子体出血	9(<0.1)	—
錯感覚	13(0.1)	—	網膜出血	8(<0.1)	1(0.6)
味覚異常	10(0.1)	1(0.6)	強膜出血	7(<0.1)	—
脳出血	9(<0.1)	—	霧視	6(<0.1)	—
脳血管発作	9(<0.1)	—	結膜充血	2(<0.1)	—
虚血性脳卒中	9(<0.1)	—	眼そう痒症	2(<0.1)	—
傾眠	9(<0.1)	—	視力障害	2(<0.1)	—
感覚鈍麻	7(<0.1)	—	調節障害	1(<0.1)	—
失神	7(<0.1)	—	眼精疲労	1(<0.1)	—
頭蓋内出血	6(<0.1)	—	眼瞼炎	1(<0.1)	—
くも膜下出血	5(<0.1)	1(0.6)	脈絡膜出血	1(<0.1)	—
塞栓性脳卒中	3(<0.1)	—	結膜炎	1(<0.1)	—
失神寸前の状態	3(<0.1)	—	複視	1(<0.1)	—
健忘	2(<0.1)	—	眼痛	1(<0.1)	—
脳梗塞	2(<0.1)	—	眼部腫脹	1(<0.1)	—
意識レベルの低下	2(<0.1)	—	流涙増加	1(<0.1)	—
注意力障害	2(<0.1)	—	黄疸眼	1(<0.1)	—
異常感覚	2(<0.1)	—	網膜剥離	1(<0.1)	—
ラクナ梗塞	2(<0.1)	—	網膜血管閉塞	1(<0.1)	—
嗜眠	2(<0.1)	—	網膜血管血栓症	1(<0.1)	—
末梢性ニューロパチー	2(<0.1)	—	網膜静脈閉塞	1(<0.1)	—
多発ニューロパチー	2(<0.1)	—	網膜静脈血栓症	1(<0.1)	—
睡眠の質低下	2(<0.1)	—	視力低下	1(<0.1)	—
味覚消失	1(<0.1)	—	硝子体剥離	1(<0.1)	—
失語症	1(<0.1)	—	耳および迷路障害	19(0.2)	—
大脳基底核出血	1(<0.1)	—	回転性めまい	10(0.1)	—
灼熱感	1(<0.1)	—	耳出血	6(<0.1)	—

副作用 器官別大分類 基本語	副作用発現例数(発現率)		副作用 器官別大分類 基本語	副作用発現例数(発現率)	
	試験全体	日本人症例		試験全体	日本人症例
片耳難聴	1(<0.1)	—	鼻出血	456(5.0)	11(6.9)
耳そう痒症	1(<0.1)	—	咯血	62(0.7)	1(0.6)
耳鳴	1(<0.1)	—	呼吸困難	17(0.2)	—
心臓障害	34(0.4)	—	咳嗽	15(0.2)	—
心不全	6(<0.1)	—	労作性呼吸困難	8(<0.1)	—
うっ血性心不全	6(<0.1)	—	血胸	3(<0.1)	—
動悸	5(<0.1)	—	肺塞栓症	3(<0.1)	—
頻脈	5(<0.1)	—	急性呼吸不全	1(<0.1)	—
狭心症	2(<0.1)	—	アレルギー性呼吸器症状	1(<0.1)	—
急性心筋梗塞	1(<0.1)	—	アレルギー性副鼻腔炎	1(<0.1)	—
不整脈	1(<0.1)	—	喘息	1(<0.1)	—
心房血栓症	1(<0.1)	—	慢性気管支炎	1(<0.1)	—
徐脈	1(<0.1)	—	気管支痙攣	1(<0.1)	—
心肺停止	1(<0.1)	—	慢性閉塞性肺疾患	1(<0.1)	—
心拡大	1(<0.1)	—	口腔咽頭痛	1(<0.1)	—
心筋症	1(<0.1)	—	起坐呼吸	1(<0.1)	—
心肺不全	1(<0.1)	—	副鼻腔分泌過多	1(<0.1)	—
チアノーゼ	1(<0.1)	—	胸水	1(<0.1)	—
心臓内血栓	1(<0.1)	—	肺腫瘍	1(<0.1)	—
左室不全	1(<0.1)	—	呼吸不全	1(<0.1)	—
僧帽弁閉鎖不全症	1(<0.1)	—	鼻痛	1(<0.1)	—
洞不全症候群	1(<0.1)	—	くしゃみ	1(<0.1)	—
三尖弁閉鎖不全症	1(<0.1)	—	咽喉刺激感	1(<0.1)	—
血管障害	243(2.7)	—	血管運動性鼻炎	1(<0.1)	—
血腫	129(1.4)	—	喘鳴	1(<0.1)	—
出血	70(0.8)	—	胃腸障害	704(7.7)	8(5.0)
出血性静脈瘤	8(<0.1)	—	歯肉出血	88(1.0)	2(1.3)
ほてり	7(<0.1)	—	直腸出血	88(1.0)	—
高血圧	7(<0.1)	—	下痢	75(0.8)	—
低血圧	7(<0.1)	—	胃腸出血	56(0.6)	—
末梢冷感	4(<0.1)	—	悪心	55(0.6)	—
潮紅	3(<0.1)	—	痔出血	42(0.5)	—
起立性低血圧	3(<0.1)	—	血便排泄	37(0.4)	—
腹腔内血腫	2(<0.1)	—	メレナ	34(0.4)	1(0.6)
血管障害	1(<0.1)	—	消化不良	33(0.4)	2(1.3)
大動脈硬化症	1(<0.1)	—	上腹部痛	27(0.3)	—
大動脈狭窄	1(<0.1)	—	腹痛	26(0.3)	—
動脈出血	1(<0.1)	—	便秘	26(0.3)	1(0.6)
青趾症候群	1(<0.1)	—	上部消化管出血	25(0.3)	—
塞栓症	1(<0.1)	—	胃炎	22(0.2)	—
動脈塞栓症	1(<0.1)	—	下部消化管出血	17(0.2)	—
血液溢出	1(<0.1)	—	鼓腸	14(0.2)	—
レイノー現象	1(<0.1)	—	肛門出血	11(0.1)	—
血栓性静脈炎	1(<0.1)	—	口内乾燥	11(0.1)	—
血管炎	1(<0.1)	—	出血性胃潰瘍	10(0.1)	—
静脈不全	1(<0.1)	—	腹部不快感	9(<0.1)	—
呼吸器, 胸郭および縦隔 障害	555(6.1)	12(7.5)	変色便	8(<0.1)	—
			口腔内出血	8(<0.1)	1(0.6)

副作用 器官別大分類 基本語	副作用発現例数(発現率)		副作用 器官別大分類 基本語	副作用発現例数(発現率)	
	試験全体	日本人症例		試験全体	日本人症例
胃食道逆流性疾患	7(<0.1)	—	口腔障害	1(<0.1)	—
腹部膨満	6(<0.1)	—	膵臓出血	1(<0.1)	—
胃出血	6(<0.1)	—	膵炎	1(<0.1)	—
嘔吐	6(<0.1)	—	急性膵炎	1(<0.1)	—
びらん性胃炎	5(<0.1)	—	慢性膵炎	1(<0.1)	—
痔核	5(<0.1)	—	出血性消化性潰瘍	1(<0.1)	—
裂肛	4(<0.1)	—	肛門周囲痛	1(<0.1)	—
胃潰瘍	4(<0.1)	—	口内炎	1(<0.1)	—
吐血	4(<0.1)	—	舌腫脹	1(<0.1)	—
舌出血	4(<0.1)	—	舌浮腫	1(<0.1)	—
下腹部痛	3(<0.1)	—	歯槽出血	1(<0.1)	—
出血性腸憩室	3(<0.1)	—	肝胆道系障害	26(0.3)	—
おくび	3(<0.1)	—	高ビリルビン血症	7(<0.1)	—
排便回数増加	3(<0.1)	—	肝機能異常	3(<0.1)	—
出血性胃炎	3(<0.1)	—	慢性胆嚢炎	2(<0.1)	—
胃腸障害	3(<0.1)	—	脂肪肝	2(<0.1)	—
十二指腸潰瘍	2(<0.1)	—	黄疸	2(<0.1)	—
心窩部不快感	2(<0.1)	—	胆管結石	1(<0.1)	—
胃障害	2(<0.1)	—	胆石症	1(<0.1)	—
腸出血	2(<0.1)	—	胆汁うっ滞	1(<0.1)	—
大腸出血	2(<0.1)	1(0.6)	肝臓うっ血	1(<0.1)	—
口腔内潰瘍形成	2(<0.1)	—	肝不全	1(<0.1)	—
腹膜出血	2(<0.1)	—	急性肝炎	1(<0.1)	—
歯痛	2(<0.1)	—	中毒性肝炎	1(<0.1)	—
異常便	1(<0.1)	—	肝腫大	1(<0.1)	—
呼気臭	1(<0.1)	—	胆汁うっ滞性黄疸	1(<0.1)	—
便習慣変化	1(<0.1)	—	肝障害	1(<0.1)	—
大腸炎	1(<0.1)	—	皮膚および皮下組織障害	302(3.3)	13(8.1)
結腸ポリープ	1(<0.1)	—	斑状出血	84(0.9)	2(1.3)
クローン病	1(<0.1)	—	そう痒症	58(0.6)	1(0.6)
血性下痢	1(<0.1)	—	発疹	38(0.4)	—
憩室	1(<0.1)	—	脱毛症	17(0.2)	—
出血性十二指腸潰瘍	1(<0.1)	—	点状出血	16(0.2)	—
十二指腸炎	1(<0.1)	—	多汗症	12(0.1)	—
びらん性十二指腸炎	1(<0.1)	—	皮下出血	11(0.1)	8(5.0)
萎縮性胃炎	1(<0.1)	—	内出血発生の増加傾向	8(<0.1)	—
胃十二指腸炎	1(<0.1)	—	全身性そう痒症	8(<0.1)	—
消化管運動過剰	1(<0.1)	—	皮膚病変	7(<0.1)	—
消化器痛	1(<0.1)	—	蕁麻疹	7(<0.1)	—
胃腸音異常	1(<0.1)	—	紫斑	5(<0.1)	1(0.6)
歯肉炎	1(<0.1)	—	そう痒性皮膚疹	5(<0.1)	—
舌痛	1(<0.1)	—	アレルギー性皮膚炎	4(<0.1)	—
出血性びらん性胃炎	1(<0.1)	—	斑状皮膚疹	4(<0.1)	—
腸管ポリープ	1(<0.1)	—	皮膚炎	3(<0.1)	—
過敏性腸症候群	1(<0.1)	—	湿疹	3(<0.1)	—
食道痛	1(<0.1)	—	全身性皮膚疹	3(<0.1)	—
食道痙攣	1(<0.1)	—	皮膚出血	3(<0.1)	—
食道炎	1(<0.1)	—	顔面腫脹	3(<0.1)	1(0.6)
出血性食道炎	1(<0.1)	—	水疱	2(<0.1)	—

副作用 器官別大分類 基本語	副作用発現例数(発現率)		副作用 器官別大分類 基本語	副作用発現例数(発現率)	
	試験全体	日本人症例		試験全体	日本人症例
血性水疱	2(<0.1)	—	筋緊張	1(<0.1)	—
紅斑	2(<0.1)	—	筋骨格系胸痛	1(<0.1)	—
寝汗	2(<0.1)	—	筋骨格不快感	1(<0.1)	—
色素沈着障害	2(<0.1)	—	筋骨格痛	1(<0.1)	—
痂皮	2(<0.1)	—	ミオグロビン血症	1(<0.1)	—
皮膚変色	2(<0.1)	—	筋炎	1(<0.1)	—
皮膚刺激	2(<0.1)	—	顎痛	1(<0.1)	—
皮膚潰瘍	2(<0.1)	—	腱炎	1(<0.1)	—
円形脱毛症	1(<0.1)	1(0.6)	上肢腫瘍	1(<0.1)	—
アトピー性皮膚炎	1(<0.1)	—	腎および尿路障害	264(2.9)	3(1.9)
皮膚乾燥	1(<0.1)	—	血尿	234(2.6)	3(1.9)
貨幣状湿疹	1(<0.1)	—	腎不全	5(<0.1)	—
結節性紅斑	1(<0.1)	—	腎結石症	4(<0.1)	—
顔面感覚鈍麻	1(<0.1)	—	着色尿	3(<0.1)	—
爪床出血	1(<0.1)	—	頻尿	3(<0.1)	—
爪変色	1(<0.1)	—	蛋白尿	3(<0.1)	—
神経障害性潰瘍	1(<0.1)	—	急性腎不全	3(<0.1)	—
爪破損	1(<0.1)	—	腎機能障害	3(<0.1)	—
丘疹	1(<0.1)	—	排尿困難	2(<0.1)	—
乾癬	1(<0.1)	—	夜間頻尿	2(<0.1)	—
膿疱性乾癬	1(<0.1)	1(0.6)	膀胱出血	2(<0.1)	—
丘疹性皮疹	1(<0.1)	—	尿生殖器出血	2(<0.1)	—
皮膚脆弱性	1(<0.1)	—	尿路結石	1(<0.1)	—
皮膚色素過剰	1(<0.1)	—	出血性膀胱炎	1(<0.1)	—
皮膚腫脹	1(<0.1)	—	糖尿	1(<0.1)	—
うっ滞性皮膚炎	1(<0.1)	—	白血球尿	1(<0.1)	—
一過性棘融解性皮膚症	1(<0.1)	—	尿意切迫	1(<0.1)	—
慢性蕁麻疹	1(<0.1)	—	慢性腎不全	1(<0.1)	—
			尿細管間質性腎炎	1(<0.1)	—
			尿閉	1(<0.1)	—
筋骨格系および結合組織障害	80(0.9)	—	生殖系および乳房障害	37(0.4)	2(1.3)
筋痙縮	14(0.2)	—	腔出血	22(0.2)	1(0.6)
関節痛	12(0.1)	—	勃起不全	3(<0.1)	—
四肢痛	9(<0.1)	—	不正子宮出血	3(<0.1)	—
出血性関節症	8(<0.1)	—	血精液症	2(<0.1)	—
筋肉痛	8(<0.1)	—	良性前立腺肥大症	1(<0.1)	—
背部痛	5(<0.1)	—	乳房血腫	1(<0.1)	—
関節腫脹	5(<0.1)	—	乳房腫瘍	1(<0.1)	—
筋力低下	4(<0.1)	—	性器出血	1(<0.1)	—
関節炎	3(<0.1)	—	月経過多	1(<0.1)	—
関節滲出液	3(<0.1)	—	閉経後出血	1(<0.1)	—
筋肉内出血	3(<0.1)	—	前立腺症	1(<0.1)	—
頸部痛	2(<0.1)	—	前立腺炎	1(<0.1)	1(0.6)
滑液包炎	1(<0.1)	—	陰嚢血腫	1(<0.1)	—
ピロリン酸カルシウム結晶 性軟骨石灰化症	1(<0.1)	—	先天性、家族性および遺 伝性障害	4(<0.1)	—
コンパートメント症候群	1(<0.1)	—	先天性嚢胞性腎疾患	1(<0.1)	—
外骨腫	1(<0.1)	—	表皮水疱症	1(<0.1)	—
側腹部痛	1(<0.1)	—	出血性胃腸管血管異形成	1(<0.1)	—
痛風性関節炎	1(<0.1)	—			
下肢腫瘍	1(<0.1)	—			

副作用 器官別大分類 基本語	副作用発現例数(発現率)		副作用 器官別大分類 基本語	副作用発現例数(発現率)	
	試験全体	日本人症例		試験全体	日本人症例
胃腸管動脈奇形	1(<0.1)	—	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	22(0.2)	—
一般・全身障害および投与部位の状態	160(1.8)	—	血小板数減少	21(0.2)	—
疲労	53(0.6)	—	血中クレアチニン増加	19(0.2)	—
末梢性浮腫	31(0.3)	—	肝酵素上昇	18(0.2)	—
無力症	20(0.2)	—	肝機能検査異常	18(0.2)	—
胸痛	6(<0.1)	—	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	17(0.2)	—
穿刺部位出血	6(<0.1)	—	血中ブドウ糖増加	17(0.2)	—
血管穿刺部位血腫	6(<0.1)	—	抱合ビリルビン増加	15(0.2)	—
倦怠感	5(<0.1)	—	赤血球数減少	14(0.2)	—
胸部不快感	4(<0.1)	—	血中尿素増加	13(0.1)	—
冷感	4(<0.1)	—	尿中血陽性	11(0.1)	1(0.6)
浮腫	4(<0.1)	—	ヘマトクリット減少	10(0.1)	—
発熱	4(<0.1)	—	平均赤血球容積増加	10(0.1)	—
炎症	3(<0.1)	—	便潜血陽性	10(0.1)	1(0.6)
カテーテル留置部位血腫	2(<0.1)	—	体重減少	9(<0.1)	—
カテーテル留置部位出血	2(<0.1)	—	血中アルカリホスファターゼ増加	8(<0.1)	—
死亡	2(<0.1)	—	INR 増加	8(<0.1)	—
熱感	2(<0.1)	—	平均赤血球ヘモグロビン増加	8(<0.1)	—
治癒不良	2(<0.1)	—	便潜血	6(<0.1)	3(1.9)
埋込み部位血腫	2(<0.1)	—	血中尿酸増加	5(<0.1)	—
埋込み部位出血	2(<0.1)	—	血中乳酸脱水素酵素増加	4(<0.1)	—
注射部位血腫	2(<0.1)	—	血中カリウム増加	4(<0.1)	—
疼痛	2(<0.1)	—	血中ブドウ糖変動	3(<0.1)	—
突然死	2(<0.1)	—	血圧上昇	3(<0.1)	—
潰瘍	2(<0.1)	—	好酸球数増加	3(<0.1)	—
血性分泌物	1(<0.1)	—	γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常	3(<0.1)	—
心臓死	1(<0.1)	—	尿中ブドウ糖陽性	3(<0.1)	—
不快感	1(<0.1)	—	トランスアミナーゼ上昇	3(<0.1)	—
薬物相互作用	1(<0.1)	—	体重増加	3(<0.1)	—
びくびく感	1(<0.1)	—	白血球数減少	3(<0.1)	—
歩行障害	1(<0.1)	—	平均赤血球ヘモグロビン濃度減少	2(<0.1)	—
空腹	1(<0.1)	—	尿中蛋白陽性	2(<0.1)	—
注入部位血腫	1(<0.1)	—	プロトロンビン時間延長	2(<0.1)	—
注射部位出血	1(<0.1)	—	白血球数増加	2(<0.1)	—
ポリープ	1(<0.1)	—	細菌検査陽性	1(<0.1)	—
製品の異味	1(<0.1)	—	血中カルシウム増加	1(<0.1)	—
心突然死	1(<0.1)	—	血中コレステロール増加	1(<0.1)	—
温度変化不耐症	1(<0.1)	—	血中フィブリノゲン増加	1(<0.1)	—
口渇	1(<0.1)	—	血中副甲状腺ホルモン増加	1(<0.1)	—
潰瘍性出血	1(<0.1)	—	血中リン減少	1(<0.1)	—
血管穿刺部位出血	1(<0.1)	—	血中ナトリウム増加	1(<0.1)	—
臨床検査	280(3.1)	5(3.1)	尿中血	1(<0.1)	—
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	35(0.4)	—	体温上昇	1(<0.1)	—
ヘモグロビン減少	34(0.4)	—			
血中ビリルビン増加	29(0.3)	—			
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	23(0.3)	—			

副作用 器官別大分類 基本語	副作用発現例数(発現率)		副作用 器官別大分類 基本語	副作用発現例数(発現率)	
	試験全体	日本人症例		試験全体	日本人症例
凝固検査異常	1(<0.1)	—	外傷性血腫	17(0.2)	—
凝固時間延長	1(<0.1)	—	創傷出血	12(0.1)	—
結腸内視鏡検査	1(<0.1)	—	皮下血腫	9(<0.1)	3(1.9)
腎クレアチニン・クリアランス増加	1(<0.1)	—	過量投与	6(<0.1)	—
フィブリンD ダイマー増加	1(<0.1)	—	関節損傷	5(<0.1)	—
全血球数減少	1(<0.1)	—	四肢損傷	5(<0.1)	—
血液学的検査異常	1(<0.1)	—	硬膜下血腫	5(<0.1)	—
ヘモグロビン異常	1(<0.1)	—	擦過傷	4(<0.1)	1(0.6)
心拍数減少	1(<0.1)	—	切開部位出血	3(<0.1)	—
INR 異常	1(<0.1)	—	処置後血腫	3(<0.1)	—
眼圧上昇	1(<0.1)	—	動物咬傷	2(<0.1)	—
リンパ球数減少	1(<0.1)	—	頭部損傷	2(<0.1)	—
リンパ球数増加	1(<0.1)	—	処置後血尿	2(<0.1)	—
平均赤血球ヘモグロビン減少	1(<0.1)	—	交通事故	2(<0.1)	—
平均赤血球容積減少	1(<0.1)	—	外傷性出血	2(<0.1)	—
好中球数	1(<0.1)	—	上肢骨折	2(<0.1)	—
好中球数減少	1(<0.1)	—	偶発的過量投与	1(<0.1)	—
尿中亜硝酸塩陽性	1(<0.1)	—	吻合合併症	1(<0.1)	—
血小板数増加	1(<0.1)	—	術後心機能障害	1(<0.1)	—
総蛋白増加	1(<0.1)	—	大腿骨骨折	1(<0.1)	—
赤血球数増加	1(<0.1)	—	足骨折	1(<0.1)	—
尿中赤血球陽性	1(<0.1)	—	骨折	1(<0.1)	—
尿色調異常	1(<0.1)	—	筋断裂	1(<0.1)	—
尿中白血球エステラーゼ陽性	1(<0.1)	—	開放創	1(<0.1)	—
ビタミン B ₁₂ 減少	1(<0.1)	—	術中出血	1(<0.1)	—
白血球数	1(<0.1)	—	腎周囲血腫	1(<0.1)	—
尿中白血球陽性	1(<0.1)	—	処置後腫脹	1(<0.1)	—
傷害, 中毒および処置合併症	313(3.4)	10(6.3)	骨格損傷	1(<0.1)	1(0.6)
挫傷	151(1.7)	3(1.9)	皮膚損傷	1(<0.1)	—
転倒	32(0.4)	—	脊椎圧迫骨折	1(<0.1)	1(0.6)
処置後出血	30(0.3)	2(1.3)	硬膜下出血	1(<0.1)	—
裂傷	26(0.3)	—	サンバーン	1(<0.1)	—
眼窩周囲血腫	23(0.3)	—	腱断裂	1(<0.1)	—
			各種物質毒性	1(<0.1)	—
			外傷性頭蓋内出血	1(<0.1)	—
			血管確保合併症	1(<0.1)	—
			創傷	1(<0.1)	—

MedDRA Version 14.0

表 副作用の発現頻度 (ARISTOTLE-J 試験) (承認時)

	アピキサバン投与全症例
安全性評価対象例数	143 例
副作用発現例数 (発現率)	34 例 (23.8%)
副作用 器官別大分類 基本語	副作用発現例数 (発現率)
代謝および栄養障害	2(1.4)
コントロール不良の糖尿病	1(0.7)
高尿酸血症	1(0.7)
精神障害	1(0.7)
初期不眠症	1(0.7)
神経系障害	1(0.7)
三叉神経痛	1(0.7)
眼障害	1(0.7)
結膜出血	1(0.7)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	6(4.2)
鼻出血	5(3.5)
咳嗽	1(0.7)
胃腸障害	10(7.0)
歯肉出血	2(1.4)
腹部不快感	1(0.7)
上腹部痛	1(0.7)
便秘	1(0.7)
下痢	1(0.7)
消化不良	1(0.7)
逆流性食道炎	1(0.7)
血便排泄	1(0.7)
胃腸出血	1(0.7)
皮膚および皮下組織障害	3(2.1)
皮下出血	1(0.7)
そう痒症	1(0.7)
紫斑	1(0.7)
腎および尿路障害	2(1.4)
血尿	2(1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	1(0.7)
疲労	1(0.7)
臨床検査	10(7.0)
尿中血陽性	3(2.1)
血中ビリルビン増加	2(1.4)
尿中蛋白陽性	1(0.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(0.7)
血中ブドウ糖増加	1(0.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ	1(0.7)
便潜血	1(0.7)
傷害, 中毒および処置合併症	1(0.7)
挫傷	1(0.7)

MedDRA Version 12.0

表 副作用の発現頻度(AMPLIFY-J 試験)(効能追加承認時)

	アピキサバン投与全症例
安全性評価対象例数	40 例
副作用発現例数(発現率)	13 例(32.5%)
副作用 器官別大分類 基本語	副作用発現例数 (発現率)
心臓障害	1(2.5)
動悸	1(2.5)
胃腸障害	1(2.5)
悪心	1(2.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1(2.5)
末梢性浮腫	1(2.5)
傷害, 中毒および処置合併症	1(2.5)
挫傷	1(2.5)
臨床検査	3(7.5)
肝機能検査異常	2(5.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(2.5)
生殖系および乳房障害	1(2.5)
不規則月経	1(2.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5(12.5)
鼻出血	3(7.5)
肺塞栓症	2(5.0)
皮膚および皮下組織障害	1(2.5)
水疱	1(2.5)
皮下出血	1(2.5)
点状出血	1(2.5)
皮膚びらん	1(2.5)
血管障害	2(5.0)
血腫	2(5.0)

MedDRA Version 17.0

表 副作用の発現頻度 (AMPLIFY 試験: 海外症例のみ) (効能追加承認時)

	アピキサバン投与全症例
安全性評価対象例数	2,676 例
副作用発現例数 (発現率)	520 例 (19.4%)

副作用 器官別大分類 基本語	副作用発現例数 (発現率)	副作用 器官別大分類 基本語	副作用発現例数 (発現率)
胃腸障害	136(5.1)	血中乳酸脱水素酵素増加	3(0.1)
歯肉出血	23(0.9)	尿中血陽性	3(0.1)
直腸出血	16(0.6)	好酸球数増加	3(0.1)
悪心	14(0.5)	ヘマトクリット減少	2(<0.1)
消化不良	12(0.4)	便潜血	2(<0.1)
便秘	10(0.4)	便潜血陽性	2(<0.1)
下痢	10(0.4)	血小板数減少	2(<0.1)
痔出血	10(0.4)	血中クレアチニン増加	1(<0.1)
血便排泄	9(0.3)	尿中結晶陽性	1(<0.1)
上腹部痛	8(0.3)	駆出率異常	1(<0.1)
胃腸出血	6(0.2)	国際標準比増加	1(<0.1)
嘔吐	6(0.2)	リパーゼ増加	1(<0.1)
鼓腸	4(0.1)	リンパ球数増加	1(<0.1)
腹痛	3(0.1)	血小板数増加	1(<0.1)
胃炎	3(0.1)	バーセル陽性	1(<0.1)
歯肉痛	3(0.1)	赤血球数減少	1(<0.1)
腹部不快感	2(<0.1)	尿中赤血球陽性	1(<0.1)
口内乾燥	2(<0.1)	喀痰異常	1(<0.1)
変色便	2(<0.1)	白血球数減少	1(<0.1)
痔核	2(<0.1)	白血球数増加	1(<0.1)
腹部膨満	1(<0.1)	皮膚および皮下組織障害	71(2.7)
下腹部痛	1(<0.1)	発疹	15(0.6)
肛門出血	1(<0.1)	脱毛症	14(0.5)
十二指腸炎	1(<0.1)	斑状出血	10(0.4)
おくび	1(<0.1)	そう痒症	7(0.3)
胃出血	1(<0.1)	全身性そう痒症	6(0.2)
出血性胃潰瘍	1(<0.1)	そう痒性皮疹	5(0.2)
胃腸障害	1(<0.1)	全身性皮疹	3(0.1)
メレナ	1(<0.1)	皮膚乾燥	2(<0.1)
小腸出血	1(<0.1)	湿疹	2(<0.1)
呼吸器, 胸部および縦隔障害	92(3.4)	寝汗	2(<0.1)
鼻出血	63(2.4)	皮膚出血	2(<0.1)
喀血	21(0.8)	皮膚血管炎	1(<0.1)
呼吸困難	5(0.2)	薬疹	1(<0.1)
胸膜痛	5(0.2)	毛質異常	1(<0.1)
肺塞栓症	4(0.1)	内出血発生の増加傾向	1(<0.1)
咳嗽	1(<0.1)	点状出血	1(<0.1)
臨床検査	80(3.0)	紫斑	1(<0.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	16(0.6)	紅斑性皮疹	1(<0.1)
アラニンアミトランスフェラーゼ増加	14(0.5)	皮膚変色	1(<0.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	12(0.4)	皮膚異常臭	1(<0.1)
アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ増加	8(0.3)	サンバーン	1(<0.1)
肝酵素上昇	7(0.3)	毛細血管拡張症	1(<0.1)
ヘモグロビン減少	6(0.2)	蕁麻疹	1(<0.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	5(0.2)	神経系障害	55(2.1)
体重増加	5(0.2)	頭痛	25(0.9)
血中尿酸増加	4(0.1)	浮動性めまい	7(0.3)
肝機能検査異常	4(0.1)	片頭痛	4(0.1)
血中コレステロール増加	3(0.1)	末梢性ニューロパチー	3(0.1)

副作用 器官別大分類 基本語	副作用発現例数 (発現率)
錯感覚	3(0.1)
脳出血	2(<0.1)
出血性卒中	2(<0.1)
多発ニューロパチー	2(<0.1)
無嗅覚	1(<0.1)
味覚異常	1(<0.1)
過眠症	1(<0.1)
虚血性脳卒中	1(<0.1)
嗜眠	1(<0.1)
記憶障害	1(<0.1)
睡眠の質低下	1(<0.1)
傾眠	1(<0.1)
一過性脳虚血発作	1(<0.1)
傷害, 中毒および処置合併症	54(2.0)
挫傷	34(1.3)
創傷出血	5(0.2)
裂傷	3(0.1)
処置後出血	3(0.1)
過量投与	2(<0.1)
眼窩周囲血腫	2(<0.1)
皮下血腫	2(<0.1)
外傷性血腫	2(<0.1)
創傷	2(<0.1)
頭部損傷	1(<0.1)
関節損傷	1(<0.1)
四肢損傷	1(<0.1)
腎血腫	1(<0.1)
外傷性出血	1(<0.1)
血管損傷	1(<0.1)
生殖系および乳房障害	49(1.8)
月経過多	33(1.2)
膣出血	10(0.4)
不正子宮出血	6(0.2)
子宮出血	2(<0.1)
月経困難症	1(<0.1)
勃起不全	1(<0.1)
勃起増強	1(<0.1)
希発月経	1(<0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	43(1.6)
末梢性浮腫	9(0.3)
注射部位血腫	8(0.3)
疲労	5(0.2)
熱感	4(0.1)
無力症	3(0.1)
発熱	3(0.1)
注射部位疼痛	2(<0.1)
易刺激性	2(<0.1)
胸痛	1(<0.1)
運動耐性低下	1(<0.1)
冷感	1(<0.1)
注射部位出血	1(<0.1)
倦怠感	1(<0.1)
非心臓性胸痛	1(<0.1)
口渇	1(<0.1)
血管穿刺部位血腫	1(<0.1)

副作用 器官別大分類 基本語	副作用発現例数 (発現率)
血管障害	40(1.5)
血腫	20(0.7)
深部静脈血栓症	9(0.3)
血栓後症候群	3(0.1)
出血	2(<0.1)
血栓症	2(<0.1)
ほてり	1(<0.1)
高血圧	1(<0.1)
腹腔内血腫	1(<0.1)
血管拡張	1(<0.1)
血液およびリンパ系障害	36(1.3)
貧血	11(0.4)
血小板減少症	11(0.4)
好酸球増加症	3(0.1)
鉄欠乏性貧血	3(0.1)
白血球減少症	3(0.1)
好中球減少症	2(<0.1)
特発性血腫	2(<0.1)
ヘモグロビン血症	1(<0.1)
出血性素因	1(<0.1)
リンパ球減少症	1(<0.1)
単球減少症	1(<0.1)
正色素性正球性貧血	1(<0.1)
腎および尿路障害	35(1.3)
血尿	32(1.2)
頻尿	1(<0.1)
腎不全	1(<0.1)
急性腎不全	1(<0.1)
腎臓痛	1(<0.1)
筋骨格系および結合組織障害	31(1.2)
関節痛	6(0.2)
四肢痛	6(0.2)
筋肉痛	4(0.1)
筋痙縮	3(0.1)
筋骨格系胸痛	3(0.1)
背部痛	2(<0.1)
関節腫脹	2(<0.1)
筋肉内出血	2(<0.1)
筋炎	2(<0.1)
関節炎	1(<0.1)
側腹部痛	1(<0.1)
筋力低下	1(<0.1)
筋骨格痛	1(<0.1)
筋骨格硬直	1(<0.1)
代謝および栄養障害	19(0.7)
高コレステロール血症	4(0.1)
高血糖	3(0.1)
食欲減退	2(<0.1)
高カルシウム血症	2(<0.1)
高尿酸血症	2(<0.1)
アシドーシス	1(<0.1)
アルコール不耐性	1(<0.1)
脱水	1(<0.1)
痛風	1(<0.1)
高リン酸塩血症	1(<0.1)

副作用 器官別大分類 基本語	副作用発現例数 (発現率)
高トリグリセリド血症	1(<0.1)
低ナトリウム血症	1(<0.1)
眼障害	11(0.4)
結膜出血	7(0.3)
眼出血	2(<0.1)
強膜出血	1(<0.1)
霧視	1(<0.1)
精神障害	11(0.4)
不眠症	6(0.2)
うつ病	2(<0.1)
不安	1(<0.1)
気力低下	1(<0.1)
落ち着きのなさ	1(<0.1)
睡眠障害	1(<0.1)
肝胆道系障害	6(0.2)
肝機能異常	3(0.1)
胆汁うっ滞	1(<0.1)
脂肪肝	1(<0.1)
肝障害	1(<0.1)

副作用 器官別大分類 基本語	副作用発現例数 (発現率)
心臓障害	4(0.1)
急性心筋梗塞	1(<0.1)
チアノーゼ	1(<0.1)
心筋梗塞	1(<0.1)
心膜炎	1(<0.1)
耳および迷路障害	3(0.1)
回転性めまい	2(<0.1)
耳鳴	1(<0.1)
感染症および寄生虫症	2(<0.1)
蜂巣炎	1(<0.1)
膣感染	1(<0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	1(<0.1)
悪性新生物	1(<0.1)

MedDRA Version 15.1

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状 本剤の過量投与により、出血リスクが増大する。[1.1 参照]

13.2 処置 出血の徴候が認められた場合には、適切な処置を行うこと。また、活性炭による処置を考慮すること。

外国人健康成人において、本剤 20mg を経口投与後 2 及び 6 時間に活性炭を経口投与したとき、アピキサバンの C_{max} は変化しなかったが、AUC は約 50% 及び 27% 低下し、消失半減期は活性炭非投与時の 13.4 時間から 5.3 及び 4.9 時間に短縮した^{53)、54)}。

血液透析による除去は有効ではない。

出血した場合には、症状に応じて外科的止血や新鮮凍結血漿の輸注等も考慮すること。

[1.1、16.6.1 参照]

【解説】

過量投与時の症状、処置について記載した。過量投与時には活性炭投与により AUC の低下及び消失半減期が短縮するため、処置方法として有効である可能性がある。また、末期腎疾患 (ESRD) 及び血液透析の影響試験の結果より、血液透析は本剤の除去に有用ではない。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意:

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

【解説】

PTP 包装の誤飲事故防止のため、「PTP の誤飲対策について」(平成 8 年 3 月 27 日 日薬連発第 240 号)に則り、設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 日本人を含む急性冠症候群の患者(承認外効能・効果)を対象とした国際共同臨床試験において、本剤5mg 1日2回群とプラセボ群の比較が行われたが、本剤群で臨床的に重要な出血の増加が認められたこと等から、試験は早期に中止となった。この試験ではほとんどの患者でアスピリン及びチエノピリジン系抗血小板薬の2剤との併用が行われていた⁵⁵⁾。[8.3、10.2参照]

15.1.2 海外において実施された3抗体(ループスアンチコアグラント、抗カルジオリピン抗体、抗β2グリオプロテイン I 抗体)のいずれもが陽性で、血栓症の既往がある抗リン脂質抗体症候群患者を対象とした直接作用型経口抗凝固薬(リバーロキサバン)とワルファリンの非盲検無作為化試験において、血栓塞栓性イベントの再発が、ワルファリン群61例では認められなかったのに対し、リバーロキサバン群では59例中7例に認められたとの報告がある⁵⁶⁾。

【解説】

15.1.1 抗血小板薬を併用している、複数の心血管系、非心血管系合併症を有するハイリスクな急性冠症候群発症後患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験では、多くの患者でアスピリンとチエノピリジン系抗血小板薬の2剤との併用療法(日本人被験者は、ほぼすべての患者が2剤併用症例)を受けており、プラセボ群に比べてアピキサバン群において、出血イベントの増加がみられたことから、試験は中断された。

15.1.2 他の直接作用型経口抗凝固薬における報告に基づき設定した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

承認された【6.用法及び用量】

<非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制>

通常、成人にはアピキサバンとして1回5mgを1日2回経口投与する。

なお、年齢、体重、腎機能に応じて、アピキサバンとして1回2.5mg 1日2回投与へ減量する。

<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>

通常、成人にはアピキサバンとして1回10mgを1日2回、7日間経口投与した後、1回5mgを1日2回経口投与する。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照。

(2) 安全性薬理試験^{57)、58)、59)}

評価対象	動物種/ 系統	投与方法	用量 (mg/kg)	性別/ 例数	特記すべき所見
心血管系 (電気生理学)	hERG チャ ネル発現細 胞	<i>in vitro</i>	3、10、 30 μmol/L	該当 なし	・hERGカリウム電流に及ぼす作用、またプ ルキンエ線維を用いた心筋活動電位に対 する作用を示さなかった。
	ウサギ摘出 プルキンエ 線維	<i>in vitro</i>	30 μmol/L		
心血管系 (テレメトリ ー)	イヌ/ビー グル (無麻酔)	経口 単回	0、50	雄 2 雌 2	・心電図パラメータ及び血行動態に対する 影響は認められなかった。
		静脈内 単回	0、1.25、 4.0	雄 3 雌 3	
心血管系 中枢神経系 呼吸系	イヌ/ビー グル	経口 3ヵ月	0、5、10、 20 (1日1回)	雄 6 雌 6	・心血管系、中枢神経系及び呼吸系への 影響は認められなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験^{60)~63)}

マウス(最高用量 4,000mg/kg)、ラット(同 4,510mg/kg)及びイヌ(同 1,500mg/kg)において死亡例はみられず、忍容性は良好であった。サル 2 例が死亡し、1 例を状態悪化により切迫屠殺したが、死因は採血部位からの重篤な出血と考えられ、採血時の不慮の大腿動脈損傷及びアピキサバンの FXa 阻害作用によるものと推察された。なお、サルは O-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体の曝露量が非常に低く、毒性評価に用いる非げっ歯類として適切でないと考えられたことから毒性試験に用いる非げっ歯類としてイヌを選択した。

(2) 反復投与毒性試験^{64)~67)}

ラット及びイヌを用い、それぞれ最長 6 ヶ月間及び 1 年間反復経口投与した。いずれの動物種でも忍容性は良好であり、標的器官毒性及びアピキサバン投与に関連した明らかな出血は認められなかった。PT 及び aPTT の延長ならびに出血時間の延長が認められたが、薬理作用に基づく変化と考えられ、明らかな出血性病変は伴わなかったことから、毒性所見と判断しなかった。無毒性量における曝露量と臨床推奨用量におけるヒト曝露量との比(AUC)は、ラット 6 ヶ月間経口投与毒性試験で 11 倍、イヌ 1 年間経口投与毒性試験で 44 倍であった。

動物種/系統	投与経路/投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
SD ラット	経口/3 ヶ月間	0, 75, 150, 300	300
SD ラット	経口/6 ヶ月間	0, 50, 200, 600	600
ビーグル犬	経口/3 ヶ月間	0, 5, 10, 20	20
ビーグル犬	経口/1 年間	0, 10, 30, 100	100

(3) 遺伝毒性試験^{68)~71)}

細菌を用いる復帰突然変異試験及び、チャイニーズハムスター卵巣細胞(CHO)を用いる染色体異常試験(*in vitro* 試験)、ラット小核試験及び、ラット 1 ヶ月間経口投与による末梢血リンパ球染色体異常試験(*in vivo* 試験)の結果、いずれも陰性であった。これらの結果から、アピキサバンは遺伝毒性を有しないと結論された。

(4) がん原性試験^{72)、73)}

CD-1 マウス及び SD ラットを用いた 2 年間(104 週間)混餌投与試験の結果、いずれの動物種でも、投与に関連した腫瘍発生は最高用量まで認められず、アピキサバンにがん原性はないと結論した。マウスにおける最高用量の 1,500mg/kg/日(雄)及び 3,000mg/kg/日(雌)は、体重 60kg のヒトにおける臨床推奨用量のそれぞれ 9,000 及び 18,000 倍に相当し、AUC はヒト AUC のそれぞれ 2 及び 5 倍であった。また、ラットにおける最高用量の 600mg/kg/日は、臨床推奨用量の 3,600 倍に相当し、AUC はヒト AUC の最大 11 倍であった。

(5) 生殖発生毒性試験

①受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験⁷⁴⁾

ラット雌雄親動物生殖能及び初期胚発生にアピキサバン投与による影響は認められなかった。無毒性量の 600mg/kg/日における雄及び雌の AUC は、臨床推奨用量でのヒト AUC のそれぞれ 9 倍及び 12 倍であった。

動物種/系統	投与経路/投与時期	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量(mg/kg/日)	
			親動物	胚・胎児
SD ラット	経口/雄: 交配 2 週間前～計画剖検前日 雌: 交配 15 日前～妊娠 7 日 (妊娠 16 日に帝王切開)	0、50、200、 600	一般毒性: 600 生殖毒性: 600	発生毒性: 600

②胚・胎児発生に関する試験^{48)、49)、50)}

マウス、ラット及びウサギを用いた各試験の最高用量において、アピキサバン投与による胚・胎児発生への影響及び奇形の発生は認められなかった。母動物ではアピキサバンの薬理作用による PT 延長が認められたが、胚・胎児発生には影響を及ぼさなかった。また、各動物種において(ウサギ経口投与試験を除く)、胎児へのアピキサバンの曝露が確認された。なお、ウサギの経口投与では十分なアピキサバンの曝露量が得られなかったため、ウサギの静脈内投与及びマウスの経口投与試験を実施した。ラット及びマウス試験の無毒性量における母動物の AUC は、臨床推奨用量でのヒト AUC のそれぞれ 5 倍及び 12 倍であった。

動物種/系統	投与経路/投与時期	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量(mg/kg/日)	
			親動物	胚・胎児
CD-1 マウス	経口/妊娠 6～15 日 (妊娠 18 日に帝王切開)	0、600、900、1,500	一般毒性: 1,500 生殖毒性: 1,500	発生毒性: 1,500
SD ラット	経口/妊娠 6～15 日 (妊娠 20 日に帝王切開)	0、100、300、1,000、 3,000	一般毒性: 3,000 生殖毒性: 3,000	発生毒性: 3,000
NZW ウサギ	経口/妊娠 7～19 日 (妊娠 29 日に帝王切開)	0、60、180、500、 1,500	一般毒性: 1,500 生殖毒性: 1,500	発生毒性: 1,500
NZW ウサギ	静脈内(次回静脈)/ 妊娠 7～19 日 (妊娠 29 日に帝王切開)	0、1.25、2.5、5	一般毒性: 5 生殖毒性: 5	発生毒性: 5

③出生前及び出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験⁷⁵⁾

ラットを用いた試験において、母動物毒性がみられなかった 200mg/kg/日以上用量で F₁ 世代の雌に交尾率の低下及びそれに伴う妊娠率の低下が軽度に認められたが、施設背景値の範囲内又は背景値をわずかに下回る程度であり、母動物の AUC が臨床推奨用量におけるヒト AUC の 14 倍以上に相当する高曝露量でのみ認められた所見であることから、ヒトへの外挿性は低いと考えられた。母動物及び雄出生児の無毒性量における AUC は臨床推奨用量でのヒト AUC の 15 倍、雌出生児の無毒性量における AUC はヒト AUC の 4 倍であった。

動物種/系統	投与経路/投与時期	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量(mg/kg/日)	
			親動物	出生児(F ₁)
SD ラット	経口/妊娠 6 日～哺育 20 日	0、25、200、1,000	一般毒性: 1,000	一般毒性: 1,000 生殖毒性: 雄 1,000 雌 25

(6) 局所刺激性試験

臨床投与経路が経口であるため、局所刺激性試験は実施しなかった。

(7) その他の特殊毒性

① 光毒性試験⁷⁶⁾

Balb/c 3T3 マウス線維芽細胞を用いた *in vitro* 光毒性試験の結果、UVA 照射下及び非照射下で細胞生存率の減少はみられず、アピキサバンは光毒性を有さないと考えられた。

② 依存性試験

中枢神経系への影響を示唆する変化がみられず、アピキサバンの脳への移行は低いことから実施しなかった。

③ 抗原性試験

免疫系への影響を示唆する変化が認められなかったことから実施しなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤: 処方箋医薬品

注意 - 医師等の処方箋により使用すること

有効成分: 該当しない

2. 有効期間

有効期間: 36箇月

3. 包装状態での貯法

貯法: 室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

- ・ 患者向医薬品ガイド: あり
- ・ くすりのしおり: あり
- ・ その他の患者向け資材 (RMPの策定・実施時にリスク最小化活動のために作成された資材):
心房細動による脳卒中予防のためにエリキュース錠を服用される患者さんへ (NVAf)、静脈血栓塞栓症のためにエリキュース錠を服用される患者さんへ (VTE)、わたしは、エリキュース錠による抗凝固療法を受けています (カード)

6. 同一成分・同効薬

同効薬: ワルファリンカリウム、ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩、エドキサバントシル酸塩水和物、リバーロキサバン

7. 国際誕生年月日

2011年5月18日 (欧州連合)

【解説】

「股関節全置換術、膝関節全置換術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制 (VTEp)」を適応として、承認を取得した。

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
エリキユース錠 2.5mg	2012年12月25日	22400AMX01496000
エリキユース錠 5mg	2012年12月25日	22400AMX01497000

薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
エリキユース錠 2.5mg	2013年2月22日
エリキユース錠 5mg	2013年2月22日

販売開始年月日

販売名	販売開始年月日
エリキユース錠 2.5mg	2013年2月26日
エリキユース錠 5mg	2013年2月26日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能又は効果、用法及び用量追加承認年月日:2015年12月21日

追加された効能又は効果

「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」

追加された用法及び用量

< 静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症)の治療及び再発抑制 >

通常、成人にはアピキサバンとして1回10mgを1日2回、7日間経口投与した後、1回5mgを1日2回経口投与する。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日 令和4年6月24日

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第14条第2項第3号(承認拒否事由)イからハのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

< 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 >

8年間(2012年12月25日～2020年12月24日)

< 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 >

上記の再審査期間の残余期間(2015年12月21日～2020年12月24日)

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

13.各種コード

販売名	包装	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード(YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト 電算コード
エリキユース錠 2.5mg	100錠 (10錠×10)	3339004F1029	1222494010101	622224901
	140錠 (14錠×10)		1222494010201	
	500錠 (10錠×50)		1222494020102	
	500錠 (瓶)		1222494010301	
エリキユース錠 5mg	100錠 (10錠×10)	3339004F2025	1222500010101	622225001
	140錠 (14錠×10)		1222500010201	
	500錠 (10錠×50)		1222500020102	
	500錠 (瓶)		1222500010301	

14.保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料: エリキユースの経時変化試験 2012年12月25日承認、CTD 2.3
- 2) 社内資料: 日本人及び外国人健康成人被験者における単回投与試験 2012年12月25日承認、CTD2.7.6
- 3) Frost C, et al.: Clin Pharmacol 10, 153, 2018 [EQB8-0188]
- 4) Yamahira N, et al.: Int J Clin Pharmacol Ther 52, 564, 2014 [EQB4-0054]
- 5) Frost C, et al.: J Clin Pharmacol 55(5), 549, 2015 [EQB5-0045]
- 6) 社内資料: 急性深部静脈血栓症患者に対する至適用量の決定 2015年12月21日承認、CTD2.7.6
- 7) Ogawa S, et al.: Circ J 75, 1852, 2011 [EQB1-0052]
- 8) Granger CB, et al.: N Engl J Med 365, 981, 2011 [EQB1-0017]
- 9) Connolly SJ, et al.: N Engl J Med 364, 806, 2011 [EQB1-0018]
- 10) Agneli G, et al.: N Engl J Med 369, 799, 2013 [EQB3-0119]
- 11) Nakamura M, et al.: Circ J 79, 1230, 2015 [EQB5-0069]
- 12) Agneli G, et al.: N Engl J Med 368, 699, 2013 [EQB3-0246]
- 13) Inoue H, et al.: J Arrhythm 35(3), 506, 2019 [EQB9-0061]
- 14) 社内資料: ヒト酵素に対する親和性 (*in vitro*) 2012年12月25日承認、CTD 2.6.2.2
- 15) 社内資料: プロトンビナーゼ活性の阻害 (*in vitro*) 2012年12月25日承認、CTD 2.6.2.2
- 16) 社内資料: 動物種由来の Fxa に対する親和性 (*in vitro*) 2012年12月25日承認、CTD 2.6.2.2
- 17) 社内資料: トロンビン産生に対する作用 (*in vitro*) 2012年12月25日承認、CTD 2.6.2.2
- 18) Hemker HC, et al.: Pathophysiol Haemost Thromb 33, 4, 2003 [EQA3-0005]
- 19) 社内資料: ヒト血漿を用いた血液凝固検査 (*in vitro*) 2012年12月25日承認、CTD 2.6.2.2
- 20) 社内資料: 組織因子誘発性ヒト血小板凝集の抑制 (*in vitro*) 2012年12月25日承認、CTD 2.6.2.2
- 21) Wong PC, et al.: Thromb Haemost 104(2), 302, 2010 [EQB0-0089]
- 22) 社内資料: 糖尿病/肥満マウスにおける血栓バイオマーカーの発現に対する作用 2012年12月25日承認、CTD 2.6.2.2
- 23) 社内資料: 血栓及び出血モデルラットにおける作用 2012年12月25日承認、CTD 2.6.2.2
- 24) 社内資料: 血栓及び出血モデルウサギにおける作用 2012年12月25日承認、CTD 2.6.2.2
- 25) 社内資料: 血栓及び出血モデルイヌにおける作用 2012年12月25日承認、CTD 2.6.2.2
- 26) Song Y, et al.: Clin Ther 37(8), 1703, 2015 [EQB5-0129]
- 27) Song Y, et al.: Clin Ther 38(7), 1674, 2016 [EQB6-0100]
- 28) Frost CE, et al.: Br J Clin Pharmacol 79(5), 838, 2015 [EQB5-0052]
- 29) Frost CE, et al.: Br J Clin Pharmacol 78(4), 877, 2014 [EQB4-0127]
- 30) 社内資料: アピキサバン静脈内投与を含むリファンピシンの相互作用 2012年12月25日承認、CTD 2.7.6

- 31) Vakkalagadda B, et al.: Am J Cardiovasc Drugs 16(2), 119, 2016 [EQB6-0026]
- 32) Barrett YC, et al.: Thromb Haemost 107(5), 916, 2012 [EQB2-0440]
- 33) 社内資料:静脈内投与試験 2012年12月25日承認、CTD 2.7.2.2
- 34) 社内資料:服用忘れ及び休薬時の曝露量の推定 2012年12月25日承認、CTD 2.7.2.3
- 35) Cirincione B, et al.: CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol 7(11), 728, 2018 [EQB8-0135]
- 36) 社内資料:背景および概観 2012年12月25日承認、CTD 2.7.2.1
- 37) 社内資料:雄ラットを用いた組織分布試験 2012年12月25日承認、CTD 2.6.4.4
- 38) 社内資料:妊娠ラットを用いた組織分布試験 2012年12月25日承認、CTD 2.6.4.4
- 39) 社内資料:授乳ラットを用いた組織分布試験 2012年12月25日承認、CTD 2.6.4.4
- 40) 社内資料:ヒトでの蛋白結合率 2012年12月25日承認、CTD2.6.4.4
- 41) 社内資料:マスバランス試験 2012年12月25日承認、CTD 2.7.2.2
- 42) Raghavan N, et al.: Drug Metab Dispos 37(1), 74, 2009 [EQA9-0003]
- 43) Chang M, et al.: J Clin Pharmacol 56(5), 637, 2016 [EQB5-0156]
- 44) Wang X, et al.: J Clin Pharmacol 56(5), 628, 2016 [EQB5-0157]
- 45) 社内資料:肝機能の影響試験 2012年12月25日承認、CTD 2.7.6
- 46) Frost CE, et al.: Clin Pharmacokinet 54(6), 651, 2015 [EQB5-0074]
- 47) Upreti VV, et al.: Br J Clin Pharmacol 76(6), 908, 2013 [EQB3-0154]
- 48) 社内資料:マウスを用いた生殖発生毒性試験 2012年12月25日承認、CTD2.6.6.6
- 49) 社内資料:ラットを用いた生殖発生毒性試験 2012年12月25日承認、CTD2.6.6.6
- 50) 社内資料:ウサギを用いた生殖発生毒性試験(経口および静脈内投与) 2012年12月25日承認、CTD2.6.6.6
- 51) Brodsky S, et al.: J Am Soc Nephrol 29(12), 2787, 2018
- 52) Zakrocka I, et al.: Adv Clin Exp Med 31(2), 165, 2022
- 53) 社内資料:外国人健康成人被験者における活性炭投与試験 2012年12月25日承認、CTD2.7.6
- 54) Wang X, et al.: Am J Cardiovasc Drugs 14(2), 147, 2014 [EQB4-0013]
- 55) Alexander JH, et al.: N Engl J Med 365, 699, 2011 [EQB1-0109]
- 56) Pengo V, et al.: Blood. 132, 1365, 2018 [EQB8-0253]
- 57) 社内資料:hERG チャネル発現細胞およびウサギプルキンエ線維を用いた電気生理学的試験 2012年12月25日承認、CTD 2.6.2.4
- 58) 社内資料:イヌを用いた心血管系(テレメトリー)試験(経口および静脈内投与)2012年12月25日承認、CTD2.6.2.4
- 59) 社内資料:麻酔イヌを用いた静脈内投与による血行動態への急性期の影響 2012年12月25日承認、CTD2.6.2.4
- 60) 社内資料:マウスを用いた単回経口投与毒性試験 2012年12月25日承認、CTD2.6.6.2
- 61) 社内資料:ラットを用いた単回経口投与毒性試験 2012年12月25日承認、CTD2.6.6.2
- 62) 社内資料:イヌを用いた単回経口投与毒性試験 2012年12月25日承認、CTD2.6.6.2
- 63) 社内資料:サルを用いた単回経口投与毒性および忍容性試験 2012年12月25日承認、CTD2.6.6.2
- 64) 社内資料:ラットを用いた3ヵ月間経口投与毒性試験 2012年12月25日承認、CTD2.6.6.3

- 65) 社内資料:ラットを用いた6ヵ月間経口投与毒性試験 2012年12月25日承認、CTD2.6.6.3
- 66) 社内資料:イヌを用いた3ヵ月間経口投与毒性試験 2012年12月25日承認、CTD2.6.6.3
- 67) 社内資料:イヌを用いた1年間経口投与毒性試験 2012年12月25日承認、CTD2.6.6.3
- 68) 社内資料:細菌を用いる復帰突然変異試験 2012年12月25日承認、CTD2.6.6.4
- 69) 社内資料:チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いる染色体異常試験 2012年12月25日承認、CTD2.6.6.4
- 70) 社内資料:ラット小核試験 2012年12月25日承認、CTD2.6.6.4
- 71) 社内資料:ラット1ヵ月間経口投与による末梢血リンパ球染色体異常試験 2012年12月25日承認、CTD2.6.6.4
- 72) 社内資料:マウスにおけるがん原性試験 2012年12月25日承認、CTD2.6.6.5
- 73) 社内資料:ラットにおけるがん原性試験 2012年12月25日承認、CTD2.6.6.5
- 74) 社内資料:ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 2012年12月25日承認、CTD2.6.6.6
- 75) 社内資料:ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 2012年12月25日承認、CTD2.6.6.6
- 76) 社内資料:マウス 3T3 線維芽細胞による *in vitro* 光毒性試験 2012年12月25日承認、CTD2.6.6.8

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

アピキサバンは、海外において「待機的股関節又は膝関節置換術後の静脈血栓塞栓症の発症抑制 (VTEp)」、「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 (VTEt)」、「心房細動に伴う脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制 (SPAF)」を適応症として、ブリストル・マイヤーズ スクイブ社とファイザー社によって共同開発が進められている。

EUで2011年5月に最初に承認されて以来、2019年7月末現在、世界100以上の国と地域で承認又は販売されており、VTEpについては、欧州連合(EU)にて、欧州医薬品庁(EMA)に対し中央審査方式による承認申請がなされ、2011年5月に承認され、米国では2013年5月に承認申請され、2014年3月に承認されている。

また、SPAFについては、米国及びEUで2011年9月に承認申請され、米国では2012年12月に、EUでは2012年11月に承認されている。

VTEtについては、米国及びEUで2013年10月に承認申請がなされ、米国では2014年8月に、EUでは2014年7月にそれぞれ承認されている。

EU 及び米国における添付文書内容

国名	European Union (EU)	United State of America (U.S.)
会社名	Bristol-Myers Squibb/Pfizer	Bristol-Myers Squibb Company
販売名	Eliquis® (apixaban) 2.5 mg and 5 mg Film-coated Tablets	ELIQUIS® (apixaban) tablets, for oral use
剤形・規格	Each film-coated tablet contains 2.5 mg and 5 mg apixaban	Tablets: 2.5 mg (yellow, round, biconvex, film-coated tablets with “893” debossed on one side and “2½” on the other side) and 5 mg (pink, oval-shaped, biconvex, film-coated tablets with “894” debossed on one side and “5” on the other side)
承認年	2011	2012
効能又は効果	<p>【2.5 mg tablets】</p> <ul style="list-style-type: none"> Prevention of venous thromboembolic events (VTE) in adult patients who have undergone elective hip or knee replacement surgery (2.5 mg only). <p>【2.5 mg/5 mg tablets 共通】</p> <ul style="list-style-type: none"> Prevention of stroke and systemic embolism in adult patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAf), with one or more risk factors, such as prior stroke or transient ischaemic attack (TIA); age ≥ 75 years; hypertension; diabetes mellitus; symptomatic heart failure (NYHA Class ≥ II). Treatment of deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE), and prevention of recurrent DVT and PE in adults 	<ul style="list-style-type: none"> To reduce the risk of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation. For the prophylaxis of deep vein thrombosis (DVT), which may lead to pulmonary embolism (PE), in patients who have undergone hip or knee replacement surgery. For the treatment of DVT and PE, and for the reduction in the risk of recurrent DVT and PE following initial therapy.

<p>用法及び 用量</p>	<p>【2.5 mg tablets】</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Prevention of VTE (VTEp): elective hip or knee replacement surgery</u> The recommended dose is 2.5 mg twice a day. The initial dose should be taken 12 to 24 hours after surgery. Physicians may consider the potential benefits of earlier anticoagulation for VTE prophylaxis as well as the risks of post-surgical bleeding in deciding on the time of administration within this time window. <i>In patients undergoing hip replacement surgery.</i> The recommended duration of treatment is 32 to 38 days. <i>In patients undergoing knee replacement surgery.</i> The recommended duration of treatments is 10 to 14 days. <p>【2.5 mg/5 mg tablets 共通】</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAf)</u> The recommended dose of apixaban is 5 mg twice a day. <i>Dose reduction</i> The recommended dose of apixaban is 2.5 mg taken orally twice daily in patients with NVAf and at least two of the following characteristics: age \geq 80 years, body weight \leq 60 kg, or serum creatinine \geq 1.5 mg/dL (133 micromole/L). Therapy should be continued long term. • <u>Treatment of DVT, treatment of PE and prevention of recurrent DVT and PE (VTEt)</u> The recommended dose of apixaban for the treatment of acute DVT and treatment of PE is 10 mg taken orally twice daily for the first 7 days followed by 5 mg taken orally twice daily. As per available medical guidelines, short duration of treatment (at least 3 months) should be based on transient risk factors (e.g. recent surgery, trauma, immobilisation). The recommended dose of apixaban for the prevention of recurrent DVT and PE is 2.5 mg taken orally twice daily. When prevention of recurrent DVT and PE is indicated, the 2.5 mg twice daily dose should be initiated following completion of 6 months of treatment with apixaban 5 mg twice daily or with another anticoagulant. The duration of overall therapy should be individualised after careful assessment of the treatment benefit against the risk for bleeding. 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Reduction of risk of stroke and systemic embolism in nonvalvular atrial fibrillation</u> The recommended dose is 5 mg orally twice daily. In patients with at least 2 of the following characteristics: age greater than or equal to 80 years, body weight less than or equal to 60 kg, or serum creatinine greater than or equal to 1.5 mg/dL, the recommended dose is 2.5 mg orally twice daily. • <u>Prophylaxis of DVT following hip or knee replacement surgery</u> The recommended dose is 2.5 mg orally twice daily. • <u>Treatment of DVT and PE</u> The recommended dose is 10 mg taken orally twice daily for 7 days, followed by 5 mg taken orally twice daily. • <u>Reduction in the risk of recurrent DVT and PE following initial therapy</u> The recommended dose is 2.5 mg taken orally twice daily.
--------------------	---	--

本邦における効能又は効果、用法及び用量は、以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4.効能又は効果

- 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制
- 静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症)の治療及び再発抑制

5.効能又は効果に関連する注意

- 5.1 ショックや低血圧が遷延するような血行動態が不安定な肺血栓塞栓症患者又は血栓溶解剤の使用や肺塞栓摘出術が必要な肺血栓塞栓症患者における有効性及び安全性は確立していないため、これらの患者に対してヘパリンの代替療法として本剤を投与しないこと。
- 5.2 下大静脈フィルターが留置された患者における本剤の使用経験が少ないため、これらの患者に投与する場合には、リスクとベネフィットを十分考慮すること。[17.1.3 参照]

6.用法及び用量

- <非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制>
通常、成人にはアピキサバンとして1回5mgを1日2回経口投与する。
なお、年齢、体重、腎機能に応じて、アピキサバンとして1回2.5mg1日2回投与へ減量する。
- <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>
通常、成人にはアピキサバンとして1回10mgを1日2回、7日間経口投与した後、1回5mgを1日2回経口投与する。

7.用法及び用量に関連する注意

- <非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制>
7.1 次の基準の2つ以上に該当する患者は、出血のリスクが高く、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、1回2.5mg1日2回経口投与する。[1.1、17.1.1 参照]
 - ・80歳以上[9.8 参照]
 - ・体重60kg以下
 - ・血清クレアチニン1.5mg/dL以上
- <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>
7.2 特に静脈血栓塞栓症発症後の初期7日間の1回10mg1日2回投与中は、出血のリスクに十分注意すること。[1.1 参照]

2. 海外における臨床支援情報

妊婦への投与に関する海外情報

オーストラリアの添付文書

分類	カテゴリー
オーストラリア分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	C (2023年11月)

米国添付文書における妊娠・授乳婦の記載は以下のとおりである。

出典	記載内容
米国添付文書 (2021年4月)	<p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.1 Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>The limited available data on ELIQUIS use in pregnant women are insufficient to inform drug-associated risks of major birth defects, miscarriage, or adverse developmental outcomes. Treatment may increase the risk of bleeding during pregnancy and delivery. In animal reproduction studies, no adverse developmental effects were seen when apixaban was administered to rats (orally), rabbits (intravenously) and mice (orally) during organogenesis at unbound apixaban exposure levels up to 4, 1 and 19 times, respectively, the human exposure based on area under plasma-concentration time curve (AUC) at the Maximum Recommended Human Dose (MRHD) of 5 mg twice daily.</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p> <p><u>Clinical Considerations</u></p> <p><u>Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk</u></p> <p>Pregnancy confers an increased risk of thromboembolism that is higher for women with underlying thromboembolic disease and certain high-risk pregnancy conditions. Published data describe that women with a previous history of venous thrombosis are at high risk for recurrence during pregnancy.</p> <p><u>Fetal/Neonatal adverse reactions</u></p> <p>Use of anticoagulants, including ELIQUIS, may increase the risk of bleeding in the fetus and neonate.</p> <p><u>Labor or delivery</u></p> <p>All patients receiving anticoagulants, including pregnant women, are at risk for bleeding. ELIQUIS use during labor or delivery in women who are receiving neuraxial anesthesia may result in epidural or spinal hematomas. Consider use of a shorter acting anticoagulant as delivery approaches .</p> <p><u>Data</u></p> <p><u>Animal Data</u></p> <p>No developmental toxicities were observed when apixaban was administered during organogenesis to rats (orally), rabbits (intravenously) and mice (orally) at unbound apixaban exposure levels 4, 1, and 19 times, respectively, the human exposures at the MRHD. There was no evidence of fetal bleeding, although conceptus exposure was confirmed in rats and rabbits. Oral administration of apixaban to rat dams from gestation day 6 through lactation day 21 at maternal unbound apixaban exposures ranging from 1.4 to 5 times the human exposures at the MRHD was not associated with reduced maternal mortality or reduced conceptus/neonatal viability, although increased incidences of peri-vaginal bleeding were observed in dams at all doses. There was no evidence of neonatal bleeding.</p> <p>8.2 Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There are no data on the presence of apixaban or its metabolites in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Apixaban and/or its metabolites were present in the milk of rats (see Data). Because human exposure through milk is unknown, breastfeeding is not recommended during treatment with ELIQUIS.</p> <p><u>Data</u></p> <p><u>Animal data</u></p> <p>Maximal plasma concentrations were observed after 30 minutes following a single oral administration of a 5 mg dose to lactating rats. Maximal milk concentrations were observed 6 hours after dosing. The milk to plasma AUC (0–24) ratio is 30:1 indicating that apixaban can accumulate in milk. The concentrations of apixaban in animal milk does not necessarily predict the concentration of drug in human milk.</p>

日本における「妊婦、授乳婦に関する注意」は以下のとおりである。

9.特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験(マウス⁴⁸⁾、ラット^{38)、49)}及びウサギ⁵⁰⁾で胎児への移行が認められている。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験(ラット)で乳汁中への移行が認められている³⁹⁾。

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

<参考> 粉碎後の各種懸濁液中での安定性

アピキサバン錠 2.5mg、5mg 及び 10mg(5mg 錠×2)の粉碎・懸濁後の安定性試験を水、5%ブドウ糖液(米国薬局方)、アップルジュース及びアップルソースを用いて実施した。各種懸濁液を 30°C/75%RH・室内散光下で 4 時間保存した。安定性試験結果の概要を以下に示す。

① 含量

試験開始時の含量は 95.2~101.4%であった。粉碎後、水、5%ブドウ糖液、アップルジュース及びアップルソースに懸濁したサンプルを 30°C/75%RH・室内散光下で保存した場合、4 時間後の含量は 95.8~101.6%であり、開始時と比較してほとんど変化は認められなかった。

② 不純物

2.5mg 錠を粉碎後、アップルソースに懸濁したサンプルを除き、30°C/75%RH・室内散光下で保存したすべてのサンプルについて、不純物総量は試験開始時に 0.10%未満であり、4 時間後も変化はなかった。2.5mg 錠を粉碎後、アップルソースに懸濁したサンプル中の不純物総量は、試験開始時に 0.13%、4 時間後に 0.11%であった。

表 粉碎後の各種懸濁液中での安定性試験結果

錠剤	懸濁後の時間(h)	アピキサバン含量(%)			
		水	5%ブドウ糖液	アップルソース	アップルジュース
2.5mg 錠	0	98.0	95.2	97.6	100.0
	4	99.2	98.0	99.2	96.4
5mg 錠	0	97.8	99.0	101.4	97.6
	4	97.0	97.4	101.6	95.8
5mg 錠×2	0	97.5	100.0	99.7	97.1
	4	97.9	98.1	97.3	97.1

結論

安定性試験結果から、アピキサバン錠 2.5mg、5mg 及び 10mg (5mg 錠×2) を粉砕して水、5%ブドウ糖液、アップルジュース及びアップルソースに懸濁した場合、30°C/75%RH・室内散光下の保存条件で 4 時間まで安定であることが示された。

注) 本剤を粉砕しての投与は、承認された剤形での投与ではなく、この投与法を推奨するものではありません。錠剤を粉砕しての本剤の投与につきましては、医師の裁量と判断によって行って頂きますよう、お願いいたします。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

【治療に関するガイドライン】

- ESC Guidelines: <http://www.escardio.org/guidelines>
- EHRA Practical Guide: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/16/1330/4942493>
- AHA/ASA Guideline:
https://professional.heart.org/professional/GuidelinesStatements/UCM_316885_Guidelines-Statements.jsp
- AHA/ACC/HRS Guideline: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000665>
- Canadian Cardiovascular Society Guidelines:
<http://www.ccs.ca/eguidelines/Content/Topics/Home.htm>
- ACCP Guidelines:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26867832>
- 心房細動治療(薬物)ガイドライン(2013年改訂版): <http://www.j-circ.or.jp/guideline/index.htm>
- 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン(2017年改訂版):
http://j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_ito_h.pdf

製造販売元

ブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社
〒100-0004
東京都千代田区大手町 1-2-1

販売元

ファイザー株式会社
〒151-8589
東京都渋谷区代々木 3-22-7

資料請求先及び問い合わせ先

 **ブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社**



ブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社 メディカル情報グループ
(住所) 東京都千代田区大手町 1-2-1
(TEL) 0120-093-507

ファイザー株式会社 Pfizer Connect /
メディカル・インフォメーション
(住所) 東京都渋谷区代々木 3-22-7
(TEL) 0120-664-467

2025年11月作成
MI/EQ/25-11/009
ELQ13N002D