

貯法：室温保存
有効期間：36箇月

	2.5mg	5mg
承認番号	22400AMX01496000	22400AMX01497000
販売開始	2013年2月	2013年2月

処方箋医薬品[※]

経口FXa阻害剤

アピキサバン錠

エリキュース錠 2.5mg
エリキュース錠 5mg

Eliquis® tablets

注)注意 - 医師等の処方箋により使用すること

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おらず、本剤の抗凝固作用を中和する薬剤はないため、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、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。

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(CLcr 30mL/min未満)の患者[9.2.3参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	エリキュース錠2.5mg	エリキュース錠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酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	エリキュース錠2.5mg	エリキュース錠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

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

<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2.5mg 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。

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]

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、咯血、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。

<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>

- 8.11 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

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（CLcr 15mL/min未満）の患者

投与しないこと。腎不全（CLcr 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（CLcr 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（CLcr 30mL/min未満）のある患者

投与しないこと。重度の腎障害（CLcr 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（CLcr 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]

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。

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のみ投与すること。動物実験（マウス¹⁾、ラット^{2),3)}及びウサギ⁴⁾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⁵⁾。

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。

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]

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]

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 [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。	これらの薬剤が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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。
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 フォンダパリナクスナトリウム ダピ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。	

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。

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%）等の出血があらわれることがある。[1.1、8.1参照]

11.1.2 間質性肺炎患（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。間質性肺炎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。

11.2 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）

	1%以上	1%未満	頻度不明
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	咯血、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、膣出血、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

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

本剤の抗凝固作用を中和する薬剤はない。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⁶⁾。

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]

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。

15. その他の注意

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⁷⁾。[8.3、10.2参照]

*15.1.2 海外において実施された3抗体（ループスアンチコグダント、抗カルジオリピン抗体、抗 β 2グリコプロテイン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⁸⁾。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

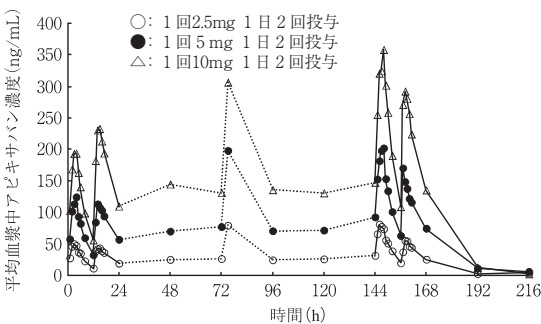
健康成人に、アピキサバン2.5及び10mg（各投与量12例）を空腹時に単回経口投与した時、投与後3～3.5時間で最高血漿中濃度に達し、消失半減期は6～8時間であった⁹⁾。

投与量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)
2.5	52.5 (16)	466 (17)*	3.50 (1.5, 6.0)	6.12 (1.21)*
10	175.7 (22)	1628 (18)	3.00 (1.0, 6.0)	8.11 (4.18)

各投与量12例、C_{max}及びAUC_{0-∞}は幾何平均値（変動係数）、T_{max}は中央値（範囲）、*N=10
T_{1/2}は算術平均値（標準偏差）
C_{max}：最高血漿中濃度
AUC_{0-∞}：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

16.1.2 反復投与

健康成人6例に、アピキサバン1回2.5、5及び10mg 1日2回反復投与したとき、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¹⁰⁾。



16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人22例において、絶食時及び食後にアピキサバンを5mg単回経口投与したとき、食後投与におけるC_{max}及びAUCは、絶食時と比較してそれぞれ約15%及び約20%減少した¹¹⁾（外国人データ）。

16.2.2 バイオアベイラビリティ

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^{12),13)}（外国人データ）。

16.3 分布

健康成人6例を対象にアピキサバン0.5～5mgを静脈内¹²⁾単回投与した時の分布容積は、約2Lであった。アピキサバンは血球にも移行し、血漿中濃度に対する全血中濃度の比は、0.7～0.8であった。アピキサバンの血清蛋白結合率は、約87%であった¹³⁾⁻¹⁵⁾（外国人データ）。

16.4 代謝

3-オキソペリジニル基の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。未変化体が活性本体であり、その代謝物は薬理活性を持たない¹⁶⁾。アピキサバンは、主にCYP3A4/5によって代謝され、CYP1A2、2C8、2C9、2C19及び2J2の寄与は小さい¹⁷⁾。[10.参照]

16.5 排泄

アピキサバンは、複数の経路で消失する。アピキサバンの全身クリアランスは、約3.3L/hである。¹⁴C-アピキサバンを健康被験者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^{13),14),18)}（外国人データ）。アピキサバンはP-糖蛋白及びBCRPの基質となる¹⁹⁾。[10.参照]

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害者

軽度（CLcr：51～80mL/min、10例）、中等度（CLcr：30～50mL/min、7例）及び重度（CLcr：15～29mL/min、7例）の腎機能障害を有する被験者への投与において、アピキサバンのAUCは、正常なCLcrの被験者と比較して、それぞれ16、29及び44%増加した（回帰モデルによる推定値）²⁰⁾（外国人データ）。末期腎疾患（ESRD）を有する被験者に血液透析直後にアピキサバン5mgを単回投与したとき、AUCは腎機能が正常な被験者と比較して36%増加した。ESRDを有する被験者にアピキサバン5mgを単回投与し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%減少し、アピキサバンの透析クリアランスは18mL/minであった²¹⁾（外国人データ）。[13.2参照]

16.6.2 肝機能障害者

軽度（Child-Pugh A）及び中等度（Child-Pugh B）の肝機能障害被験者（各8例）及び健康成人（16例）にアピキサバン5mgを単回経口投与したとき、肝障害被験者及び健康成人の薬物動態は類似していた²²⁾（外国人データ）。

16.6.3 高齢者及び女性

21～40歳の男女40例及び65～79歳の男女39例にアピキサバン20mg¹²⁾を単回投与したとき、C_{max}に年齢の影響は認められなかったが、AUCは高齢者でやや高い値（32%）を示した。また、女性被験者のC_{max}及びAUCは男性被験者と比較して、約18%及び約15%高かった²³⁾（外国人データ）。

16.6.4 低体重（体重50kg以下）及び過体重（体重120kg以上）

体重50kg以下（18例）、65～85kg（18例）、及び120kg以上（19例）の被験者55例にアピキサバン10mgを単回投与したときのC_{max}及びAUCは、65～85kg群と比較して50kg以下群では約30%及び約20%高く、120kg以上群では約30%及び約20%低かった²⁴⁾（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール

健康成人18例を対象に、CYP3A4及びP-糖蛋白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単回投与）を併用投与したとき、アピキサバンのAUC及びC_{max}の平均値は、アピキサバン単独投与と比較して、それぞれ2及び1.6倍増加した²⁵⁾（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.2 ジルチアゼム

健康成人18例を対象に、ジルチアゼム（1回360mg 1日1回投与）とアピキサバン（10mg単回投与）を併用投与したとき、アピキサバンのAUC及びC_{max}の平均値は、アピキサバン単独投与と比較して、それぞれ1.4及び1.3倍増加した²⁵⁾（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.3 ナプロキセン

健康成人21例を対象に、ナプロキセン（500mg単回投与）とアピキサバン（10mg単回投与）を併用投与したとき、アピキサバンのAUC及びC_{max}の平均値は、アピキサバン単独投与と比較して、それぞれ1.5及び1.6倍増加した²⁶⁾（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.4 リファンピシン

健康成人20例を対象に、リファンピシン（1回600mg 1日1回投与）とアピキサバン（10mg単回投与）を併用投与したとき、アピキサバンのAUC及びC_{max}の平均値は、アピキサバン単独投与と比較して、それぞれ54%及び42%減少した²⁵⁾（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.5 エノキサパリン

健康成人20例を対象に、エノキサパリン（40mg単回投与）とアピキサバン（5mg単回投与）を併用投与したとき、Xa因子の阻害は相加的であった²⁷⁾（外国人データ）。[10.2参照]

16.8 その他

16.8.1 QT間隔に対する影響

健康成人40例を対象に、アピキサバン1回50mg¹²⁾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²⁸⁾（外国人データ）。

注：本剤の承認用量は、非弁膜症性心房細動には1回2.5mg又は5mgを1日2回、静脈血栓塞栓症には1回10mgを1日2回7日間投与後1回5mgを1日2回投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

<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>

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験

非弁膜症性心房細動患者18,201例（日本人336例を含む）を対象に、アピキサバン5mg 1日2回（以下、5mg BID）（ただし、血清クレアチニン1.5mg/dL以上、体重60kg以下、年齢80歳以上の3項目のうち2項目を満たす患者は2.5mg 1日2回（以下、2.5mg BID））、又は対照薬としてワルファリン（PT-INR 2.0～3.0となるように適宜調節）を投与した二重盲検群間比較試

験 (ARISTOTLE試験) を実施し、主要有効性評価項目である脳卒中 (虚血性、出血性、及び特定不能) 又は全身性塞栓症の初回発現までの期間を指標にアピキサバンのワルファリンに対する非劣性を検証した (非劣性マージン=1.38及び有意水準0.025 (片側))。[7.1参照]

Intention-to-treat集団を対象に解析した結果、発現率はアピキサバン群1.27%/年に対しワルファリン群1.60%/年であり、有効性に関してワルファリンに対し21%の抑制 (ハザード比 (HR) 0.79、95%信頼区間 (CI) 0.66~0.95) が確認され、本剤の非劣性が確認された。また、全死亡の発現率は、アピキサバン群で3.52%/年、ワルファリン群で3.94%/年であった (HR 0.89、95% CI 0.80~1.00)。

一方、出血性イベント (ISTH基準の大出血) の発現率は、アピキサバン群2.13%/年に対してワルファリン群3.09%/年であり、アピキサバンはワルファリンに比べ減少した (HR 0.69、95% CI 0.60~0.80)。また、アピキサバンとアスピリンの併用により、出血リスクは1.8%/年から3.4%/年へ増大、ワルファリンとアスピリンの併用により、2.7%/年から4.6%/年へ増大することが示された²⁹⁾、³⁰⁾。

アピキサバン群における副作用発現頻度は、27.8% (2,524/9,088例) であった。主な副作用は、鼻出血5.0% (456/9,088例)、血尿2.6% (234/9,088例)、挫傷1.7% (151/9,088例)、血腫1.4% (129/9,088例) 及び貧血1.1% (103/9,088例) であった。

ARISTOTLE試験における主要有効性/安全性評価項目結果 (平均投与期間: アピキサバン群1.71年、ワルファリン群1.68年)

主要有効性/ 安全性イベント	イベント発現例数/患者数 (年間イベント発現率)		ハザード比 (95%信頼区間)
	アピキサバン	ワルファリン	
脳卒中/全身性塞栓症 複合評価項目	212/9120 (1.27%/年)	265/9081 (1.60%/年)	0.79 (0.66, 0.95)
全死亡	603/9120 (3.52%/年)	669/9081 (3.94%/年)	0.89 (0.80, 1.00)
ISTH基準の大出血	327/9088 (2.13%/年)	462/9052 (3.09%/年)	0.69 (0.60, 0.80)
致死性出血	10/9088 (0.06%/年)	37/9052 (0.24%/年)	—
頭蓋内出血	52/9088 (0.33%/年)	122/9052 (0.80%/年)	—
消化管出血	118/9088 (0.76%/年)	130/9052 (0.86%/年)	—

日本人集団においては、有効性イベント (脳卒中/全身性塞栓症) の発現率は、アピキサバン群3/161例 (0.87%/年)、ワルファリン群6/175例 (1.67%/年) であった。また、安全性に関して、出血性イベント (ISTH基準の大出血) の発現率は、アピキサバン群4/160例 (1.26%/年)、ワルファリン群18/175例 (5.99%/年) であり、日本人集団においてもアピキサバン群はワルファリン群に比べ、大出血の年間イベント発現率は低かった。また、これらの結果は、全体の結果と比較して同様の傾向がみられた。

日本人集団のアピキサバン群における副作用発現頻度は、28.1% (45/160例) であった。主な副作用は、鼻出血6.9% (11/160例)、皮下出血5.0% (8/160例)、結膜出血2.5% (4/160例)、挫傷、皮下血腫、便潜血及び血尿 各1.9% (3/160例) であった。

ARISTOTLE試験の日本人部分集団における主要有効性/安全性評価項目結果 (平均投与期間: アピキサバン群約2.00年、ワルファリン群約1.75年)

主要有効性/ 安全性イベント	イベント発現例数/患者数 (年間イベント発現率)	
	アピキサバン	ワルファリン
脳卒中/全身性塞栓症 複合評価項目	3/161 (0.87%/年)	6/175 (1.67%/年)
全死亡	6/161 (1.74%/年)	11/175 (3.02%/年)
ISTH基準の大出血	4/160 (1.26%/年)	18/175 (5.99%/年)
致死性出血	0/160 (0%/年)	2/175 (0.65%/年)
頭蓋内出血	0/160 (0%/年)	6/175 (1.97%/年)
消化管出血	2/160 (0.63%/年)	6/175 (1.97%/年)

17.1.2 国内第Ⅱ相試験

非弁膜症性心房細動患者222例を対象としてアピキサバン (2.5mg BID、あるいは5mg BID) についてワルファリン (PT-INR 2.0~3.0となるように適宜調整) を対照薬として12週間投与で行われた部分盲検比較試験 (アピキサバン2用量群は二重盲検、ワルファリン群は非盲検) (ARISTOTLE-J試験) で、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) の複合評価項目の発現割合を解析したところ、アピキサバン2.5mg BID群1/72例 (1.4%)、アピキサバン5mg BID群1/71例 (1.4%) で、ワルファリン群4/75例 (5.3%) と比較して本剤で低かった。なお、全ての有害事象の発現割合は各群間に差は認められなかった。また、有効性に関して、脳卒中は、ワルファリン群で3/74例 (4.1%) に対してアピキサバン群では発現はなかった。全身性塞栓症、心筋梗塞、全死亡イベントに関しては、アピキサバン群、ワルファリン群ともに発現しなかった³¹⁾。

アピキサバン2用量群における副作用発現頻度は、23.8% (34/143例) であった。主な副作用は、鼻出血3.5% (5/143例)、尿中血陽性2.1% (3/143例) であった。

< 静脈血栓塞栓症患者における治療及び再発抑制 >

17.1.3 国内第Ⅲ相試験

急性症候性静脈血栓塞栓症 (VTE) 患者80例を対象に、アピキサバン10mg BID 7日間投与後、アピキサバン5mg BID、又は対照薬としてヘパリン (UFH) を5日間以上及びワルファリン (PT-INR 1.5~2.5になるように適宜調整) を6か月間投与した^{注1)} 非盲検群間比較試験 (AMPLIFY-J試験) を実施した。

注1) 非経口抗凝固薬による前治療として1日1回投与のフォンダパリヌクスは2回まで、36時間を超えないUFHの持続静注を可とした。試験薬投与開始日までに非経口抗凝固薬が用いられた患者数は、アピキサバン群40例中30例、UFH/ワルファリン群39例中39例であった。

また、VTE治療の補助療法として無作為化時に下大静脈フィルターが留置されていた患者数は、アピキサバン群40例中5例 (深部静脈血栓症 (DVT) 2例、肺血栓塞栓症 (PE) 3例)、UFH/ワルファリン群40例中6例 (DVT4例、PE2例) であった。

主要安全性評価項目である大出血/CRNMの複合評価項目の発現割合を解析したところ、アピキサバン群3/40例 (7.5%)、UFH/ワルファリン群11/39例 (28.2%) で、アピキサバン群で低かった。また、有効性に関して、VTE/VTE関連死の発現割合は、UFH/ワルファリン群1/40例 (2.5%) に対し、アピキサバン群での発現はなかった³²⁾。

アピキサバン群における副作用発現頻度は、32.5% (13/40例) であった。主な副作用は、鼻出血7.5% (3/40例) であった。

AMPLIFY-J試験における有効性/安全性評価項目結果

有効性/ 安全性イベント	イベント発現例数/患者数 (発現割合)	
	アピキサバン	UFH/ワルファリン
VTE/VTE関連死	0/38 (0%)	1/40 (2.5%)
大出血/CRNM	3/40 (7.5%)	11/39 (28.2%)
大出血	0/40 (0%)	2/39 (5.1%)
CRNM	3/40 (7.5%)	9/39 (23.1%)
小出血	6/40 (15.0%)	10/39 (25.6%)
全出血	7/40 (17.5%)	17/39 (43.6%)

17.1.4 海外第Ⅲ相試験

急性症候性静脈血栓塞栓症患者5,395例を対象に、アピキサバン10mg BID 7日間投与後、アピキサバン5mg BID、又は対照薬としてエノキサパリン5日間以上投与及びワルファリン (PT-INR 2.0~3.0になるように適宜調整) を6か月投与した^{注2)} 二重盲検群間比較試験 (AMPLIFY試験) を実施した。

注2) 非経口抗凝固薬による前治療として1日1回投与のフォンダパリヌクス又はエノキサパリンは2回まで、1日2回投与のエノキサパリンは3回まで、36時間を超えないUFHの持続静注を可とした。ランダム化前に非経口抗凝固薬が投与されなかった患者数 (前治療なし) は、アピキサバン群2,691例中358例、エノキサパリン/ワルファリン群2,704例中381例であり、非経口抗凝固薬が投与された患者数 (前治療あり) は、アピキサバン群2,691例中2,327例、エノキサパリン/ワルファリン群2,704例中2,317例であった。

主要有効性評価項目である症候性VTEの再発又はVTE関連死の発現割合を指標にアピキサバンのエノキサパリン/ワルファリンに対する非劣性が検証された。

一方、出血性イベント (ISTH基準の大出血) の発現割合は、アピキサバン群0.56%に対しエノキサパリン/ワルファリン群1.82%であり、アピキサバン群はエノキサパリン/ワルファリン群に比べ69%減少した (相対リスク (RR) 0.31 95% CI 0.17~0.55、 $p < 0.0001$)³³⁾。

アピキサバン群における副作用発現頻度は、19.4% (520/2,676例) であった。主な副作用は、鼻出血2.4% (63/2,676例)、挫傷1.3% (34/2,676例)、月経過多1.2% (33/2,676例) 及び血尿1.2% (32/2,676例) であった。



AMPLIFY試験における主要有効性/安全性評価項目結果

主要有効性/ 安全性イベント	イベント発現例数/患者数 (発現割合)		相対リスク (95%信頼区間)
	アピキサバン	エノキサパリン/ ワルファリン	
VTE/VTE関連死 ^{a)}	59/2609 (2.26%)	71/2635 (2.69%)	0.84 (0.60, 1.18)
登録時: PE ^{b)}	21/900 (2.33%)	23/886 (2.60%)	0.90 (0.50, 1.61)
登録時: DVT ^{b)}	38/1698 (2.24%)	47/1736 (2.71%)	0.83 (0.54, 1.26)
ISTH基準の大出血	15/2676 (0.56%)	49/2689 (1.82%)	0.31 (0.17, 0.55)
大出血/CRNM	115/2676 (4.30%)	261/2689 (9.71%)	0.44 (0.36, 0.55)
全出血	402/2676 (15.02%)	676/2689 (25.14%)	0.59 (0.53, 0.66)

a) 非劣性の許容限界は相対リスク1.8と設定した。

b) 対象イベントが判定されなかった患者については、PE（肺血栓塞栓症）及びDVT（深部静脈血栓症）別の部分集団には含めなかった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

アピキサバンは外因性及び内因性血液凝固経路の収束点である第Xa因子を阻害することにより、その下流のプロトロンビンからトロンビンへの変換を抑制し、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す。

18.2 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。

トロンビン産生試験において、アピキサバンはヒト乏血小板血漿での組織因子誘発性トロンビン産生を濃度依存的に低下させ、50%阻害濃度（IC₅₀）は50~100nmol/Lであった³⁴⁾。アピキサバンはINR及びaPTTを濃度依存的に延長するが、2倍に延長するために必要な血漿中アピキサバン濃度はそれぞれ1.9及び7.6μmol/Lであった³⁵⁾。

18.3 血小板凝集に対する作用

アピキサバンは直接的なトロンビン阻害作用及び抗血小板作用はないが、トロンビン産生低下作用により組織因子で惹起した血小板凝集を間接的に抑制し、IC₅₀は3.5nmol/Lであった³⁰⁾。

18.4 血栓モデルに対する作用

ラット、ウサギ及びイヌの動脈及び静脈血栓モデルを用い、血栓形成への影響を検討した結果^{37)~39)}、アピキサバンは止血能を保持した用量で用量依存的な抗血栓作用を示した。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0.1~7.57μmol/Lであった。

19. 有効成分に関する理化学的知見

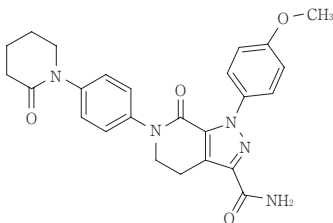
一般名：アピキサバン（Apixaban）

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

分子式：C₂₅H₂₆N₅O₄

分子量：459.50

構造式：



性状：アピキサバンは白色～微黄色の粉末である。

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。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

<エリキュース錠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]

<エリキュース錠5mg>

- 100錠 [10錠 (PTP) ×10]
- 140錠 [14錠 (PTP) ×10]
- 500錠 [10錠 (PTP) ×50]
- 500錠 [瓶、バラ]

*23. 主要文献

- 1) 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、CTD 2.6.6.6）
- 2) 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）
- 3) 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、CTD 2.6.6.6）
- 4) 社内資料：ウサギを用いた生殖発生毒性試験（2012年12月25日承認、CTD 2.6.6.6）
- 5) 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）
- 6) 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、CTD 2.7.6）
- 7) Alexander JH, et al. : N Engl J Med. 2011 ; 365 (8) : 699-708
- 8) Pengo V, et al. : Blood. 2018 ; 132 : 1365-1371
- 9) 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、CTD 2.7.6）
- 10) Yamahira N, et al. : Int J Clin Pharmacol Ther. 2014 ; 52 (7) : 564-573
- 11) Song Y, et al. : Clin Ther. 2016 ; 38 (7) : 1674-1685
- 12) 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 2.7.2.2）
- 13) 社内資料：静脈内投与試験（2012年12月25日承認、CTD 2.7.2.2）
- 14) 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）
- 15) 社内資料：ヒトでの蛋白結合率（2012年12月25日承認、CTD 2.6.4.4）
- 16) 社内資料：ヒトでの代謝（2012年12月25日承認、CTD 2.6.4.5）
- 17) 社内資料：代謝に関する酵素の検討（2012年12月25日承認、CTD 2.6.4.5）
- 18) 社内資料：ヒトでの排泄（2012年12月25日承認、CTD 2.6.4.6）
- 19) 社内資料：膜透過性（*in vitro*）（2012年12月25日承認、CTD 2.6.4.3）
- 20) Chang M, et al. : J Clin Pharmacol. 2016 ; 56 (5) : 637-645
- 21) Wang X, et al. : J Clin Pharmacol. 2016 ; 56 (5) : 628-636
- 22) 社内資料：肝機能の影響試験（2012年12月25日承認、CTD2.7.2.2）
- 23) Frost CE, et al. : Clin Pharmacokinet. 2015 ; 54 (6) : 651-662
- 24) Upreti VV, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2013 ; 76 (6) : 908-916
- 25) Frost CE, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2015 ; 79 (5) : 838-846
- 26) Frost C, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2014 ; 78 (4) : 877-885
- 27) Barrett YC, et al. : Thromb Haemost. 2012 ; 107 (5) : 916-924
- 28) Frost C, et al. : J Clin Pharmacol. 2015 ; 55 (5) : 549-555
- 29) 社内資料：非弁膜症性心房細動患者におけるワルファリンを対照とした国際共同第3相試験（ARISTOTLE試験）（2012年12月25日承認、CTD2.7.6）
- 30) Granger CB, et al. : N Engl J Med. 2011 ; 365 (11) : 981-992
- 31) Ogawa S, et al. : Circ J. 2011 ; 75 (8) : 1852-1859
- 32) Nakamura M, et al. : Circ J. 2015 ; 79 (6) : 1230-1236
- 33) Agnelli G, et al. : N Engl J Med. 2013 ; 369 (9) : 799-808
- 34) 社内資料：トロンビン産生に対する作用（2012年12月25日承認、CTD 2.6.2.2）
- 35) 社内資料：血液凝固に対する作用（2012年12月25日承認、CTD2.6.2.2）
- 36) 社内資料：血小板凝集に対する作用（2012年12月25日承認、CTD2.6.2.2）
- 37) 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、CTD2.6.2.2）
- 38) 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、CTD2.6.2.2）
- 39) 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、CTD2.6.2.2）

※ * 24. 文献請求先及び問い合わせ先

ブリストル・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) 東京都新宿区西新宿6-5-1

(TEL) 0120-093-507

ファイザー株式会社 製品情報センター

(住所) 東京都渋谷区代々木3-22-7


(TEL) 0120-664-467

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 **ブリストル・マイヤーズ スクイブ 株式会社**
東京都新宿区西新宿6-5-1

26.2 販売元

 **ファイザー株式会社**
東京都渋谷区代々木3-22-7

® : 登録商標

