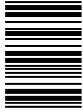


貯 法：室温保存  
使用期限：3年(使用期限の年月は外箱に記載されています。)

処方箋医薬品  
注意—医師等の処方箋により  
使用すること



## 経口FXa阻害剤

**エリキュース錠 2.5mg**  
**エリキュース錠 5mg**

Eliquis® tablets  
アピキサバン錠

	2.5mg	5 mg
承認番号	22400AMX01496000	22400AMX01497000
薬価収載	2013年2月	
販売開始	2013年2月	
国際誕生	2011年5月	
効能追加	2015年12月	

### 【警告】

#### 〈全効能共通〉

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。〔「禁忌」〕、〔「用法及び用量に関連する使用上の注意」〕、〔「慎重投与」〕、〔「重要な基本的注意」〕、〔「過量投与」〕の項参照)

#### 〈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)〉

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。

### 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

#### 〈全効能共通〉

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (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。〕〔「重要な基本的注意」の項参照〕
- (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。〕

#### 〈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)〉

腎不全(クレアチンクリアランス(CLCr)15mL/min未満)の患者〔使用経験がない。〕

#### 〈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)〉

重度の腎障害(CLCr 30mL/min未満)の患者〔使用経験が少ない。〕

### 【組成・性状】

#### 1. 組成

エリキュース錠2.5mgは1錠中アピキサバン2.5mgを含有する。

なお、添加剤として、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を含有する。エリキュース錠5mgは1錠中アピキサバン5mgを含有する。

なお、添加剤として、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を含有する。

### 2. 製剤の性状

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

### 【効能又は効果】

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
2. 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

#### 〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

#### 〈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)〉

- (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。
- (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。〔「臨床成績」の項参照〕

### 【用法及び用量】

#### 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

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。

#### 2. 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。

#### 〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

#### 〈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)〉

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。〔「臨床成績」の項参照〕

- ・80歳以上〔「高齢者への投与」の項参照〕
- ・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〉**

- (1) 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。
- (2) 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。〕

**【使用上の注意】**

**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**

- (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。〕
- (2) 重度の肝障害のある患者〔使用経験がない。〕
- (3) 腎障害（非弁膜症性心房細動患者はCLcr 15～50mL/min、静脈血栓塞栓症患者は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。〕
- (4) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (5) 低体重の患者〔低体重の患者では出血の危険性が増大するおそれがある。〕

**2. 重要な基本的注意**

- (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。
- (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。
- (3) 他の抗凝固剤と併用する場合には、出血の徴候を十分に観察しながら本剤を投与すること。〔相互作用〕の項参照）
- (4) 抗血小板薬、非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用療法を必要とする患者においては、出血リスクが増大することに注意すること。これらの薬剤と本剤の併用の可否については、本剤との併用を開始する前に、リスクベネフィットを考慮して慎重に判断すること。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。〔相互作用〕、「その他の注意」の項参照）
- (5) 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つてから本剤の投与を開始すること。
- (6) 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。
- (7) 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) 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。

- (9) 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。
- (10) 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。
- (11) 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。

**3. 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。〔薬物動態〕の項参照）

**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
アズール系抗真菌剤（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	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。〔薬物動態〕の項参照）	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。
マクロライド系抗真菌薬 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	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。〔薬物動態〕の項参照）	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	本剤の血中濃度が減少するおそれがある。〔薬物動態〕の項参照） 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。
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 ジビラダモール チクロピジン硫酸塩 シロスタゾール オザグレルナトリウム等	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。〔重要な基本的注意〕、「その他の注意」の項参照）	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 フォンダパリスタ 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	これらの薬剤との併用により、出血の危険性が增大する可能性がある。このような場合には、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。 〔「薬物動態」の項参照〕	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。

#### 4. 副作用

非弁膜症性心房細動患者を対象とした第3相国際共同試験(日本人335例を含む総投薬症例数18,140例)において、9,088例に本剤が投与された。副作用が報告された症例は9,088例中2,524例(27.8%)であった。主な副作用は、鼻出血456例(5.0%)、血尿234例(2.6%)、挫傷151例(1.7%)、血腫129例(1.4%)、貧血103例(1.1%)であった。

日本人335例中160例に本剤が投与され、副作用が報告された症例は45例(28.1%)であった。主な副作用は、鼻出血11例(6.9%)、皮下出血8例(5.0%)、結膜出血4例(2.5%)、挫傷3例(1.9%)、皮下血腫3例(1.9%)、便潜血3例(1.9%)、血尿3例(1.9%)であった。

非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内第2相試験(総症例218例)では、143例に本剤が投与された。副作用が報告された症例は143例中34例(23.8%)であった。主な副作用は、鼻出血5例(3.5%)、尿中血陽性3例(2.1%)であった。(承認時)

静脈血栓塞栓症患者を対象とした国内第3相試験(総症例80例)では、40例に本剤が投与され、副作用が報告された症例は13例(32.5%)であった。主な副作用は、鼻出血3例(7.5%)であった。(効能追加承認時)

##### (1) 重大な副作用

- 1) **出血**：頭蓋内出血(頻度不明<sup>注)</sup>)、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。
- 2) **間質性肺疾患**(頻度不明<sup>注)</sup>)：間質性肺疾患があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。

※3) **肝機能障害**(頻度不明<sup>注)</sup>)：AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等を伴う肝機能障害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し、適切な処置を行うこと。

##### (2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

種類\頻度	1%以上	1%未満	頻度不明 <sup>注)</sup>
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	

種類\頻度	1%以上	1%未満	頻度不明 <sup>注)</sup>
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(CPK)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

副作用発現頻度は、効能追加承認時までの国内臨床試験及び国際共同臨床試験の日本人患者の成績に基づき算出した。

注)国際共同臨床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。

#### 5. 高齢者への投与

一般に高齢者では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ので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。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。(「用法及び用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照)

#### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験(マウス<sup>1)</sup>、ラット<sup>2)</sup>、及びウサギ<sup>4)</sup>)で胎児への移行が認められている。]
- (2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が認められている<sup>5)</sup>。]

#### 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性及び有効性は確立していない。[使用経験がない。]

#### 8. 過量投与

- (1) **症状**：本剤の過量投与により、出血リスクが増大する。
- (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、アピキサパンのC<sub>max</sub>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<sup>6)</sup>。]血液透析による除去は有効ではない。(「薬物動態」の項参照)  
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。

## 9. 適用上の注意

### 薬剤交付時：

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報告されている。]

## 10. その他の注意

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<sup>7)</sup>。

## 【薬物動態】

### 1. 血中濃度

#### (1) 単回投与<sup>8)</sup>

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。

投与量 (mg)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	T <sub>max</sub> (h)	T <sub>1/2</sub> (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<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>は幾何平均値(変動係数%)、T<sub>max</sub>は中央値(範囲)、\*N=10

T<sub>1/2</sub>は算術平均値(標準偏差)

C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度

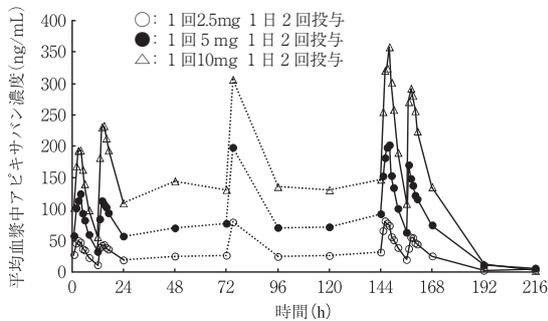
AUC<sub>0-∞</sub>：無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

T<sub>max</sub>：最高血漿中濃度到達時間

T<sub>1/2</sub>：消失半減期

#### (2) 反復投与<sup>9)</sup>

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。



#### (3) 食事の影響(外国人試験)<sup>10)</sup>

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<sub>max</sub>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。

## 2. 薬物動態

#### (1) 吸収(外国人試験)<sup>11), 12)</sup>

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。

#### (2) 分布(外国人試験)<sup>12)～14)</sup>

健康成人6例を対象にアピキサバン0.5～5mgを静脈内<sup>12)</sup>単回投与した時の分布容積は、約21L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。

#### (3) 代謝・排泄(外国人試験)<sup>12), 13), 15)～21)</sup>

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。<sup>14</sup>C-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。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

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。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。また、アピキサバンはP-糖蛋白及びBCRPの基質となる。

## (4) 特殊集団における薬物動態

### 1) 腎機能障害者(外国人試験)<sup>22), 23)</sup>

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)。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。

### 2) 肝機能障害者(外国人試験)<sup>24)</sup>

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。

### 3) 年齢及び性差(外国人試験)<sup>25)</sup>

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20mg<sup>25)</sup>を単回投与したとき、C<sub>max</sub>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<sub>max</sub>及びAUCは男性被験者と比較して、約18%及び約15%高かった。

### 4) 体重(外国人試験)<sup>26)</sup>

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<sub>max</sub>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。

## (5) 薬物相互作用

### 1) ケトコナゾール(外国人試験)<sup>27)</sup>

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<sub>max</sub>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。

### 2) ジルチアゼム(外国人試験)<sup>27)</sup>

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<sub>max</sub>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。

### 3) ナプロキセン(外国人試験)<sup>28)</sup>

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<sub>max</sub>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。

### 4) リファンピシン(外国人試験)<sup>27)</sup>

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<sub>max</sub>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。

### 5) エノキサパリン(外国人試験)<sup>29)</sup>

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。

### (6) QT間隔に対する影響(外国人試験)<sup>30)</sup>

健康成人40例を対象に、アピキサバン1回50mg<sup>30)</sup>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。

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。

## 【臨床成績】

### 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

#### (1) ワルファリンを対照とした国際共同第3相試験 (ARISTOTLE試験)<sup>31), 32)</sup>

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))。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。

#### 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。

#### 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)

### (2) 国内第2相試験 (ARISTOTLE-J試験)<sup>33)</sup>

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節)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)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。

### 2. 静脈血栓塞栓症患者における治療及び再発抑制

#### (1) 国内第3相非盲検群間比較試験 (AMPLIFY-J試験)<sup>34)</sup>

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ヵ月間投与した<sup>35)</sup>。

注)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。治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(DVT 4例、PE 2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。

#### 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%)

#### (2) 海外第3相二重盲検群間比較試験 (AMPLIFY試験)<sup>35)</sup>

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ヵ月投与した<sup>36)</sup>。

注)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)。

## 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 <sup>a)</sup>	59/2609 (2.26%)	71/2635 (2.69%)	0.84 (0.60, 1.18)
登録時: PE <sup>b)</sup>	21/900 (2.33%)	23/886 (2.60%)	0.90 (0.50, 1.61)
登録時: DVT <sup>b)</sup>	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。

## 【薬効薬理】

### 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。

### 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(IC<sub>50</sub>)は50~100nmol/Lであった<sup>36)</sup>。

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<sup>37)</sup>。

### 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、IC<sub>50</sub>は3.5nmol/Lであった<sup>38)</sup>。

### 4. 血栓モデルに対する作用

ラット、ウサギ及びイス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<sup>39)~41)</sup>、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IC<sub>50</sub>は0.1~7.57μmol/Lであった。

## 【有効成分に関する理化学的見解】

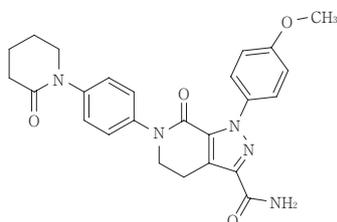
一般名：アピキサバン (Apixaban)

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：C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

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。

## 【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。

## ※※【包装】

エリキュース錠2.5mg：

100錠(10錠×10)PTP、140錠(14錠×10)PTP、

500錠(10錠×50)PTP、500錠 瓶入り

エリキュース錠5mg：

100錠(10錠×10)PTP、140錠(14錠×10)PTP、

500錠(10錠×50)PTP、500錠 瓶入り

## ※※【主要文献及び文献請求先】

### 主要文献

- 社内資料：マウスを用いた生殖発生毒性試験
- 社内資料：妊娠ラットを用いた組織分布試験
- 社内資料：ラットを用いた生殖発生毒性試験
- 社内資料：ウサギを用いた生殖発生毒性試験
- 社内資料：授乳ラットを用いた組織分布試験
- 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
- Alexander, J. H., et al. : N. Engl. J. Med., 365(8), 699(2011)
- 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
- Yamahira, N., et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 52(7), 564(2014)
- Song, Y., et al. : Clin. Ther., 38(7), 1674(2016)
- 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
- 社内資料：静脈内投与試験
- 社内資料：マスバランス試験
- 社内資料：ヒトでの蛋白結合率
- 社内資料：ヒトでの代謝
- 社内資料：ヒトでの排泄
- 社内資料：代謝に関する酵素の検討
- 社内資料：Caco-2細胞を用いた膜透過性の検討
- 社内資料：LLC-PK1細胞を用いた膜透過性の検討
- 社内資料：MDCK II細胞を用いた膜透過性の検討
- 社内資料：摘出消化管を用いた透過性の検討
- 社内資料：腎機能の影響試験
- Wang, X., et al. : J. Clin. Pharmacol., 56(5), 628(2016)
- 社内資料：肝機能の影響試験
- Frost, C. E., et al. : Clin. Pharmacokinet., 54(6), 651(2015)
- Upreti, V. V., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 76(6), 908(2013)
- Frost, C. E., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 79(5), 838(2015)
- Frost, C., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 78(4), 877(2014)
- Barrett, Y. C., et al. : Thromb. Haemost., 107(5), 916(2012)
- Frost, C., et al. : J. Clin. Pharmacol., 55(5), 549(2015)
- 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)
- Granger, C. B., et al. : N. Engl. J. Med., 365(11), 981(2011)
- Ogawa, S., et al. : Circ. J., 75(8), 1852(2011)
- Nakamura, M., et al. : Circ. J., 79(6), 1230(2015)
- Agnelli, G., et al. : N. Engl. J. Med., 369(9), 799(2013)
- 社内資料：トロンビン産生に対する作用
- 社内資料：血液凝固に対する作用
- 社内資料：血小板凝集に対する作用
- 社内資料：血栓及び出血モデルラットにおける作用
- 社内資料：血栓及び出血モデルウサギにおける作用
- 社内資料：血栓及び出血モデルイスにおける作用

### 文献請求先

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社 メディカル情報部

(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

®：登録商標



製造販売元

ブリistol・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



販売元

ファイザー株式会社  
東京都渋谷区代々木3-22-7