

アピキサバン (エリキュース®; PF-04652577, BMS-562247) は、血液凝固活性化第 Xa 因子 (FXa) に対して高い選択性をもつ経口阻害薬である。アピキサバンは、FXa の活性部位に直接的かつ可逆的に結合し、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り抗凝固作用および抗血栓作用を示す。アピキサバンは、ブリストル・マイヤーズ スクイブ (BMS) 社とファイザー社が共同開発している。

アピキサバンは、米国、欧州連合 (EU)、カナダ、およびその他の諸国においては待機的股関節または膝関節全置換術を受けた成人患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制 (VTEp) の適応症で、また、米国、EU、カナダ、日本およびその他諸国においては非弁膜症性心房細動患者における脳卒中および全身性塞栓症の発症抑制 (AF) について製造販売承認を受けている。

アピキサバンは、既存の抗凝固薬であるワルファリンなどに代わり得る新規抗凝固薬として開発されている。多様な適応症に対して進められているアピキサバンの臨床開発プログラムの共通の目的は、それぞれの適応において最良な有効性と安全性のバランスを検討することである。

本申請では成人患者における「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」の適応症取得と目的とした。

本適応症に対する有効性および安全性は、外国第 3 相試験 2 試験 (CV185056 試験 [AMPLIFY] および CV185057 試験 [AMPLIFY-EXT])、国内第 3 相試験 1 試験 (CV185160 試験 [AMPLIFY-J])、および完了した外国第 2 相試験 (CV185017 試験) から得られた結果に基づき評価した。

CV185017 試験	急性症候性深部静脈血栓症患者にアピキサバン、低分子ヘパリンまたはフォンダパリクス+ビタミンK拮抗薬を投与したときの有効性および安全性を評価する第 2 相、無作為化、並行群間試験
CV185056 試験 (AMPLIFY)	急性症候性深部静脈血栓症あるいは急性症候性肺塞栓症患者にアピキサバンを投与したときの有効性 (非劣性) および安全性を評価する第 3 相、無作為化、実薬対照、並行群間、二重盲検、トリプルダミー試験
CV185057 試験 (AMPLIFY-EXT)	深部静脈血栓症/肺塞栓症患者 (約 6~12 ヶ月の抗凝固療法施行後) を対象に、アピキサバン (2.5 mg BID, 5 mg BID) あるいはプラセボを投与したときの有効性 (優越性) および安全性を評価する第 3 相、無作為化、並行群間、二重盲検、プラセボ対照試験
CV185160 試験 (AMPLIFY-J)	日本人症候性深部静脈血栓症および急性肺塞栓症患者を対象とするアピキサバンを投与したときの安全性および有効性を評価する第 3 相、実薬対照、多施設共同、無作為化、非盲検試験

AMPLIFY 試験 (CV185056) では、アピキサバン群は、10 mg 1 日 2 回 (BID) 7 日間の後、5 mg BID 6 ヶ月間のレジメンにおいて、エノキサパリン/ワルファリン群と比較して非劣性が検証された。主要評価項目の VTE/VTE 関連死について非劣性が検証され、相対リスクは 0.84 (95% CI: 0.60~1.18, 非劣性の p 値: $p < 0.0001$) であった。出血リスクの評価では、アピキサバンは標準治療のエノキサパリン/ワルファリンに対する優越性が検証され、大出血のリスクは 69%減少させた ($p < 0.0001$)。この出血に対する優れた結果は、大出血/CRNM, CRNM, 小出血, および全出血など出血に関するすべての分類で示された。

AMPLIFY-EXT 試験 (CV185057) では、アピキサバン 2.5 mg BID あるいは 5 mg BID 12 ヶ月間の有効性の主要評価項目である VTE/VTE 関連死において、いずれもプラセボに対する優越性が検証された (いずれも $p < 0.0001$)。欠測データの補完を行わなかった場合でも、欠測データを補完した解析と p 値は同じであり、アピキサバンの両用量群でベネフィットはプラセボより良好

であった。アピキサバン 2.5 mg BID では、プラセボに対する相対リスクが 0.33 (95% CI : 0.22～0.48) (欠測データを補完) および 0.24 (95% CI : 0.15～0.40) (欠測データを補完せず) であった。アピキサバン 5 mg BID では、プラセボに対する相対リスクが 0.36 (95% CI : 0.25～0.53) (欠測データを補完) および 0.19 (95% CI : 0.11～0.33) (欠測データを補完せず) であった。2つのアピキサバンの用量 (2.5 mg BID, 5 mg BID) の有効性では明確な用量反応が認められなかった一方、出血プロファイルを評価すると用量群間で差が認められた。すべての投与群でイベント発現数が少なかったことから限定的ではあるものの、アピキサバンの両用量群はプラセボよりも大出血の発現数が少なかった。その他の分類の出血発現割合は、プラセボ群よりもアピキサバン両用量群で高かった。アピキサバン 2.5 mg BID 群では、どの分類の出血 (大出血, 大出血/CRNM, CRNM, 小出血, および全出血) においてもプラセボと統計的に有意差は示されず、プラセボと比べて出血リスクの増加は最小限であることが示唆された。また、アピキサバン 5 mg BID 群では、大出血および大出血/CRNM においては、プラセボ群との統計的な差を認めなかった。

AMPLIFY-J 試験 (CV185160) では、アピキサバン 10 mg BID 7 日間の後、5 mg BID 6 カ月間のレジメンにおいて、安全性の主要評価項目である大出血/CRNM の発現割合では、アピキサバン群 7.5% に対し UFH/ワルファリン群 28.2% であり、副次評価項目である大出血, CRNM および小出血を含む全出血においても、主要評価項目と一貫した結果が得られた。有効性の主要評価項目である症候性 VTE 再発/VTE 関連死では、UFH/ワルファリン群においてのみ 1 例の VTE 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、副次評価項目である血栓評価においてもアピキサバン群と UFH/ワルファリン群の結果に大きな違いはなく、安全性および有効性の両方において CV185056 試験と一貫した結果が示された。

以上から、アピキサバンは VTE の治療および再発抑制の必要な患者集団において、現在の標準治療を上回る良好なリスク/ベネフィットプロファイルを示すと考える。

申請の「効能又は効果」および「用量及び用法」を以下に示す。

効能又は効果 (案) :

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

用法及び用量 (案) :

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