目　次

1　非臨床試験計画概略.....3
2　薬理試験.....4
3　薬物動態試験.....4
4　毒性試験.....5
5　総括及び結論.....5

用語及び略号一覧

用語・略号	定　義	
AF	atrial fibrillation	心房細動
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白
BDC	bile duct-cannulated	胆管カニューレを挿入した
Cmax	maximum concentration	最高血漿中濃度
FXa	Factor Xa	第 Xa 因子
hERG	human ether-á-go-go-related gene	－
P-gp	P-glycoprotein	P 糖蛋白
VTE	venous thromboembolism	静脈血栓塞栓症

1　非臨床試験計画概略

アピキサバン（エリキュース®、BMS-562247）は、外因性及び内因性血液凝固経路の合流点にある活性化血液凝固第 Xa 因子（FXa）に対する阻害作用を有し、経口投与で抗凝固作用を示す低分子化合物である。本剤は「非弁膜症性心房細動患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発生抑制」を適応症（アピキサバン AF）として初回申請を行い、2012 年 12 月 25 日に承認されている。今回の「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」（VTE 治療及び再発抑制）を適応症とする一部変更承認申請において、VTE 治療でのアピキサバンの臨床推奨用量及び用法は、導入期の臨床推奨用量（導入用量）として 1 回 10 mg を 1 日 2 回（20 mg/日）、7 日間経口投与した後、長期投与の臨床推奨用量（維持用量）として 1 回 5 mg を 1 日 2 回（10 mg/日）経口投与する。

導入用量 20 mg/日を 7 日間投与したヒトにおけるアピキサバンの最高血漿中濃度（Cmax）は 0.36 μg/mL、血漿中濃度曲線下面積（AUC）は 5.5 μg·h/mL であった [1)]。維持用量 10 mg/日における Cmax は 0.21 μg/mL、AUC は 3.1 μg·h/mL であった（初回承認時 CTD 2.4.1）。また、ヒトにおけるアピキサバンの血中主代謝物で薬理活性（FXa 阻害作用）のない *O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体（M1）のアピキサバン臨床用量 20 mg/日及び 10 mg/日における Cmax はそれぞれ 0.0718 μg/mL 及び 0.0449 μg/mL、AUC はそれぞれ 1.5 μg·h/mL 及び 0.94 μg·h/mL であった [1)]。アピキサバンのヒトにおける半減期は比較的短い（20 mg/日の 7 日間投与後で 7.9 時間、CV185046 試験）ことから、導入用量の 20 mg/日から維持用量の 10 mg/日への切替え後、血漿中アピキサバン濃度は 2～3 日で 10 mg/日投与時の定常状態に達すると考えられる。したがって、VTE 治療におけるアピキサバンの非臨床安全性評価は概して維持用量 10 mg/日と動物の曝露量比に基づいて評価できるものと考えられたが、出血など急性の影響の可能性及び代謝物 M1 の安全性について、導入用量 20 mg/日におけるヒト曝露量との比（動物の曝露量÷ヒト曝露量）も算出して評価した。

アピキサバンの薬理作用に関しては、初回申請時に実施された静脈及び動脈血栓症の予防及び治療における効力を裏付ける試験及び副次的薬理試験の成績（初回承認時 CTD 2.6.2 及び CTD 2.6.3）により評価されている。本申請において新たに実施した薬理試験はないが、安全性薬理試験におけるアピキサバン又は M1 の曝露量（Cmax）と導入用量 20 mg/日におけるヒト曝露量との比に基づき、急性の薬理作用の影響を評価した。

アピキサバンの非臨床薬物動態は、*in vitro* 試験並びにマウス、ラット、ウサギ、イヌ及びチンパンジーを用いた *in vivo* 試験（初回承認時 CTD 2.6.4 及び 2.6.5）により評価されている。本申請においては、初回申請後に追加実施された *in vivo* 試験の結果を示す。

[1)] 初回承認時 CTD 5.3.3.1.9（CV185046 試験）。AUC については、アピキサバン及び M1 の $AUC_{0\text{-}12}$：2.773 及び 0.7494 μg·h/mL をそれぞれ 2 倍した。

アピキサバンの毒性は、初回申請時に実施された各種毒性試験の成績（初回承認時CTD 2.6.6及び2.6.7）により評価されている。本申請において新たに実施した毒性試験はないが、出血など急性の影響の可能性及び代謝物 M1 の安全性について、導入用量 20 mg/日におけるヒト曝露量との比を算出して評価した。

2　薬理試験

導入用量20 mg/日の安全性について、安全性薬理試験におけるアピキサバン又はM1の曝露量（Cmax）と導入用量 20 mg/日におけるヒト曝露量（Cmax）との比に基づいて評価した。

アピキサバン及び M1 は、human ether-á-go-go-related gene（hERG）チャネルを発現させた HEK293 細胞及びウサギプルキンエ線維を用いた電気生理学的試験において、いずれも 30 μmol/L［アピキサバン及び M1 の濃度は導入用量 20 mg/日におけるヒト Cmax のそれぞれ 38 倍及び 220 倍］まで作用を示さず、*in vivo* でQT間隔延長及び活動電位持続時間延長を引き起こす可能性は低いと考えられた。

イヌ 3 ヵ月間経口投与毒性試験（最高用量 20 mg/kg/日、アピキサバンの Cmax はヒト Cmax の 16 倍）、イヌ 1 年間経口投与毒性試験（最高用量 100 mg/kg/日、アピキサバンの Cmax はヒト Cmax の 35 倍）あるいは無麻酔イヌを用いた経口又は静脈内投与テレメトリー試験（それぞれ50 mg/kg 及び4 mg/kg、アピキサバンの Cmax はヒト Cmax のそれぞれ 81 倍及び 61 倍）において、心血管系、中枢神経系及び呼吸系に及ぼすアピキサバンの影響を示唆する変化はみられなかった。

以上より、安全性薬理試験における動物の曝露量を VTE 治療のアピキサバン導入用量 20 mg/日におけるヒトの曝露量との比に基づき評価した結果、十分な曝露量比（16 倍～81 倍）が得られていると考えられた。

3　薬物動態試験

初回申請時のイヌを用いた活性炭投与試験より、アピキサバンの腸管内への排出が示唆されたことから、アピキサバンの腸管排出について追加検討した。

胆管カニューレを挿入した（BDC）ラット及びイヌにアピキサバンを静脈内投与したところ、投与量のそれぞれ約 20%及び 50%が糞便中に排泄されたことから、アピキサバンの腸管内への排出が糞便中排泄及び腸管クリアランスに寄与していることが示された。

BDC ラット及びイヌに活性炭を投与するとアピキサバンの糞便中排泄は増加し、また、BDC ラットに乳癌耐性蛋白（BCRP）及び P 糖蛋白（P-gp）の阻害剤である GF-120918 を投与するとアピキサバンの糞便中排泄は低下した。このことから、腸管排出がアピキサバンの消失に寄与し、アピキサバンが腸管内に排出された後腸管から再吸収される、腸から腸への再循環（enteroenteric recirculation）が

生体内で起こることが示された。また、これらの消失過程に排出トランスポーターが関与していることが示唆された。

P-gp ノックアウトラット及び野生型ラットにアピキサバンを経口投与したところ、P-gp ノックアウトラットにおけるアピキサバンの曝露量（AUC）は、野生型ラットにおける AUC の約 2 倍であった。BCRP ノックアウトラット及び野生型ラットにアピキサバンを経口投与したところ、BCRP ノックアウトラットにおける AUC は、野生型ラットにおける AUC の約 4 倍であった。また、Cmax は、P-gp ノックアウトラット及び BCRP ノックアウトラットの方が野生型ラットよりも高値を示した。野生型ラットにアピキサバン及び GF-120918 を併用投与したときのアピキサバンの AUC は、アピキサバンを単独投与したときの AUC の約 5 倍であった。以上より、P-gp 及び BCRP がアピキサバンの排出に関与し、アピキサバンの排出に対する BCRP の寄与は P-gp よりも大きいことが示された。

4　毒性試験

導入用量 20 mg/日の安全性について、アピキサバン又は M1 の動物における曝露量（Cmax 及び AUC）とヒトにおける曝露量との比に基づき評価した。

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験では、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性病変は認められなかった。ラット 6 ヵ月間経口投与毒性試験（最高用量 600 mg/kg/日）及びイヌ 1 年間経口投与毒性試験（最高用量 100 mg/kg/日）の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は、維持用量 10 mg/日における Cmax でそれぞれ 21 倍（ラット）及び 60 倍（イヌ）、AUC でそれぞれ 11 倍及び 44 倍（初回承認時 CTD 2.4.5）、導入用量 20 mg/日における Cmax でそれぞれ 12 倍（ラット）及び 35 倍（イヌ）、AUC でそれぞれ 6 倍及び 25 倍であった。以上より、VTE 治療の最高臨床用量における曝露量（AUC）の 6～25 倍でも急性の出血性病変は認められず、ヒトにおける VTE 治療の最高用量 20 mg/日の安全性が裏付けられた。

ヒトにおける主代謝物 M1 の安全性については、イヌにアピキサバンを 100 mg/kg/日の用量で投与したときの M1 の Cmax（0.066 μg/mL）及び AUC（1.2 μg·h/mL）は、維持用量 10 mg/日及び導入用量 20 mg/日を投与したヒトにおける M1 の Cmax（0.0449 及び 0.0718 μg/mL）及び AUC（0.94 及び 1.5 μg·h/mL）と概して同程度であった。M1 は FXa 阻害活性を示さず、毒性発現が懸念される特異的構造を有さないことから、本代謝物の安全性は非臨床試験で評価されており、毒性を示す懸念はないと考えられた。

5　総括及び結論

イヌ 3 ヵ月間経口投与毒性試験（最高用量 20 mg/kg/日、ヒト Cmax の 16 倍）、イヌ 1 年間経口投与毒性試験（最高用量 100 mg/kg/日、ヒト Cmax の 35 倍）あるいは無麻酔イヌを用いた経口（50 mg/kg）

又は静脈内（4 mg/kg）投与テレメトリー試験（それぞれヒト Cmax の 81 倍及び 61 倍）において、心血管系、中枢神経系及び呼吸系に及ぼすアピキサバンの影響はみられなかった。

本申請において追加実施した非臨床薬物動態試験の結果、アピキサバンは、P-gp 及び BCRP を介して腸管内に排出された後再吸収される、enteroenteric recirculation を受けることが示された。また、P-gp よりも BCRP の方がアピキサバンの排出に寄与することが示された。更に、活性炭投与は腸管からの初期の吸収及び enteroenteric recirculation に影響を及ぼすものと考えられた。このことは、アピキサバンが吸収された後に活性炭を投与すると、血液中アピキサバンの曝露量が低下するという所見と一致する。

ラット及びイヌの反復投与毒性試験では、VTE 治療の最大臨床用量 20 mg/日における曝露量（AUC）の 6～25 倍でもアピキサバンの認容性は良好であり、標的器官毒性及び急性の出血性病変は認められなかった。このことから VTE 治療の最大臨床用量の安全性が裏付けられた。また、イヌにアピキサバンを長期投与毒性試験の無毒性量である 100 mg/kg/日の用量で投与したときのヒトにおけるアピキサバン主代謝物 M1 の曝露量は、アピキサバンの最大臨床用量を投与したヒトにおける M1 の曝露量と概して同程度であった。M1 は FXa 阻害活性を示さず、毒性発現が懸念される特異的構造を有さないことから、本代謝物の安全性は非臨床試験で評価されており、毒性を示す懸念はないと考えられた。

以上の非臨床試験成績に基づく評価の結果、VTE 治療及び再発抑制を適応症としたアピキサバンの最大臨床用量 20 mg/日の安全性が裏付けられたと考えられた。