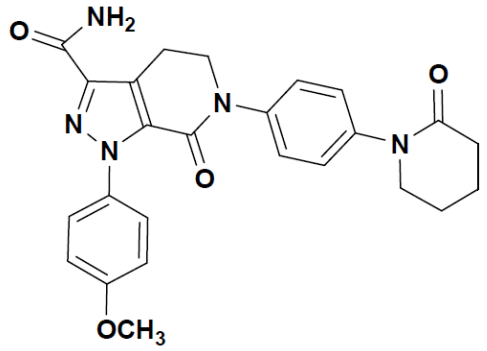
1　緒言

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 X 因子（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。アピキサバンの化学構造式を Figure 1-1 に示す。

本剤は、「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」（AF）を適応症として初回申請を行い、2012 年 12 月 25 日に製造販売承認を取得した。今回、「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」の適応取得を目的として承認申請を行った。静脈及び動脈血栓症の予防及び治療における有効性及び安全性は初回申請時の非臨床試験成績を基に評価した。また、初回申請時以降に新たな非臨床薬理試験及び毒性試験は実施していない。

Figure 1-1:　　アピキサバンの化学構造式



アピキサバンは、強力かつ選択的な FXa 阻害薬であり、*in vitro* 及び *in vivo* で抗凝固作用を示す。ラット、ウサギ及びイヌの血栓モデルにおいて、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間及び出血時間の軽度な延長しか認められない用量で、静脈及び動脈の両方の血栓形成に抑制作用が認められた。

一連の非臨床試験の結果、アピキサバンの FXa 阻害作用に基づく静脈及び動脈血栓症の予防及び治療における有効性及び安全性が示唆された。

予定されている効能又は効果（案）及び用法及び用量（案）を以下に示す。

【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

【用法及び用量】

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。

目　次

1　まとめ 3
2　効力を裏付ける試験 4
3　副次的薬理試験 4
4　安全性薬理試験 4
5　薬力学的薬物相互作用試験 4
6　考察及び結論 4

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
Cmax	maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
FXa	coagulation factor Xa	活性化血液凝固第 Xa 因子
hERG	human ether-á-go-go related gene	－
VTE	venous thromboembolism	静脈血栓塞栓症

1　まとめ

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 X 因子（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虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」（アピキサバン AF）を適応症として初回申請を行い、2012 年 12 月 25 日に製造販売承認を取得した。今回、「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）の適応取得を目的として承認申請を行った。VTE 治療に対する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。

アピキサバンの VTE に対する薬理作用は、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）で既に評価されていることから、本申請において新たな薬理試験は実施していない。しかし、初回申請時の臨床推奨用量 10 mg/日に導入期の臨床推奨用量として 20 mg/日の 7 日間経口投与が追加されたことから、安全性薬理試験におけるアピキサバン又は主代謝物の *O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体（M1）の曝露量［最高血漿中濃度（Cmax）］と、導入用量 20 mg/日におけるヒト曝露量（Cmax）との比（動物の曝露量÷ヒト曝露量）に基づき、改めて安全域を評価した。

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曝露量は、Cmax で 0.36 µg/mL、AUC で 5.5 µg·h/mL であり、維持用量 10 mg/日における曝露量は、Cmax で 0.21 µg/mL 及び AUC で 3.1 µg·h/mL であった（初回申請と同様）。また、ヒトにおけるアピキサバンの血中主代謝物で薬理作用（FXa 阻害活性）を示さない M1 のアピキサバン導入用量 20 mg/日及び維持用量 10 mg/日における Cmax はそれぞれ 0.0718 µg/mL 及び 0.0449 µg/mL であった（CV185046 試験）。

アピキサバン及び M1 は、ヒト ether-á-go-go related gene（hERG）チャネル発現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 13.8 µg/mL 及び M1 15.8 µg/mL の濃度は、導入用量 20 mg/日でのヒト Cmax のそれぞれ 38 倍及び 220 倍）の濃度まで作用を示さなかった。したがって、アピキサバンは導入用量 20 mg/日では、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。

アピキサバンの心血管系に対する影響を、無麻酔イヌ単回投与テレメトリー試験（経口及び静脈内投与の 2 試験）において評価した。アピキサバンを、無麻酔イヌに 50 mg/kg（Cmax：29.1 µg/mL、導入用量 20 mg/日でのヒト Cmax の 81 倍に相当）の用量で経口投与又は最高用量 4.0 mg/kg（Cmax：22.1 µg/mL、導入用量 20 mg/日でのヒト Cmax の 61 倍に相当）で静脈内投与した結果、死亡は認められず、また、心電図波形及び血行動態に対する影響は認められなかった。

イヌ 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験において、最高用量 20 mg/kg/日（Cmax：5.8 μg/mL、導入用量 20 mg/日でのヒト Cmax の 16 倍に相当）まで心血管系、中枢神経系（精神状態、歩行、姿勢、中枢神経機能及び末梢神経機能）並びに呼吸系（呼吸数、動脈血酸素飽和度、肺音）への影響は認められなかった。また、イヌ 1 年間反復経口投与毒性試験では、最高用量 100 mg/kg/日（Cmax : 12.5 μg/mL、導入用量 20 mg/日でのヒト Cmax の 35 倍に相当）まで心血管系への影響はみられなかった。

以上のように、VTE 治療に対するアピキサバンの最高臨床推奨用量 20 mg/日投与の場合の 16 倍～81 倍の曝露量でも、安全性薬理試験において影響は認められなかったことから、最大臨床用量 20 mg/日の臨床使用上において心血管系、中枢神経系及び呼吸系の安全性に問題はないと考えられた。

2　効力を裏付ける試験

本申請における提出データなし（初回承認時 CTD 2.6.2.2 参照）。

3　副次的薬理試験

本申請における提出データなし（初回承認時 CTD 2.6.2.3 参照）。

4　安全性薬理試験

本申請における提出データなし（初回承認時 CTD 2.6.2.4 参照）。

5　薬力学的薬物相互作用試験

本申請における提出データなし（初回承認時 CTD 2.6.2.5 参照）。

6　考察及び結論

アピキサバンの 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新たに実施した薬理試験はないが、初回申請時の臨床推奨用量 10 mg/日に導入期の臨床推奨用量として 20 mg/日の 7 日間経口投与が追加されたことから、安全性薬理試験におけるアピキサバン又は主代謝物 M1 の曝露量（Cmax）と、導入期の臨床推奨用量 20 mg/日におけるヒト曝露量（Cmax）との比（動物の曝露量÷ヒト曝露量）に基づき、その安全性について評価した。

アピキサバン及び M1 は、hERG チャネル発現細胞及びウサギプルキンエ線維を用いた *in vitro* 電気生理学的試験において、いずれも 30 μmol/L（アピキサバン濃度は導入用量 20 mg/日の Cmax の 38 倍、M1 濃度は導入用量 20 mg/日の Cmax の 220 倍）まで作用を示さなかった。また、独立した *in vivo* 安全性薬理試験又はイヌの反復投与毒性試験の一部として評価した安全性薬理評価においても、最高臨床推奨用量 20 mg/日における曝露量に比して十分高濃度の曝露量（16 倍～81 倍）で、心血管系、中枢神経系及び呼吸系に影響を及ぼさなかった。

以上のように、アピキサバンは VTE 治療での最高臨床推奨用量 20 mg/日における曝露量（Cmax）に対し、その 16 倍～81 倍高濃度の曝露量でも安全性薬理試験における心血管系、中枢神経系及び呼吸系に影響を及ぼさなかったことから、アピキサバンの最大臨床用量 20 mg/日での安全性が確認され、臨床使用の安全性を裏付けるものと考えられた。