目　次

1　まとめ ..... 3
2　分析法 ..... 3
3　吸収 ..... 3
4　分布 ..... 3
5　代謝 ..... 3
6　排泄 ..... 3
7　薬物動態学的薬物相互作用 ..... 3
8　その他の薬物動態試験 ..... 4
8.1　腸管排出 ..... 4
8.2　排出トランスポーター ..... 4
9　考察及び結論 ..... 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 observed plasma concentration | 最高血漿中濃度 |
| P-gp | P-glycoprotein | P 糖蛋白 |

## 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」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。

初回申請時に報告したイヌの試験で、アピキサバンの曝露量がアピキサバン投与後の活性炭投与により低下したことから、アピキサバンの腸管内への排出が示唆されたが、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」を適応症とする一部変更承認申請までに、胆管カニューレを挿入した（BDC）ラット及びイヌ並びにトランスポーターノックアウトラットを用いてアピキサバンの腸管排出を追加検討した。その結果、アピキサバンはトランスポーターを介して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、ラット及びイヌを用いた活性炭投与試験から、活性炭がアピキサバンの腸管からの初期の吸収及び enteroenteric recirculation に影響を及ぼすことが示唆された。

## 2　分析法

ラット及びイヌ血漿試料中のアピキサバンを LC/MS/MS 法により分析し、[$^{14}$C]アピキサバン投与試験由来の生体試料中の放射能を液体シンチレーション計測法により測定した（CTD 4.2.2.7.1 及び CTD 4.2.2.7.2）。

## 3　吸収

本申請における提出データなし（初回承認時 CTD 2.6.4.3 参照）。

## 4　分布

本申請における提出データなし（初回承認時 CTD 2.6.4.4 参照）。

## 5　代謝

本申請における提出データなし（初回承認時 CTD 2.6.4.5 参照）。

## 6　排泄

本申請における提出データなし（初回承認時 CTD 2.6.4.6 参照）。

## 7　薬物動態学的薬物相互作用

本申請における提出データなし（初回承認時 CTD 2.6.4.7 参照）。

## 8　その他の薬物動態試験

### 8.1　腸管排出

イヌを用いた活性炭投与試験（初回申請時 CTD 2.6.4.8）において、アピキサバンの血漿中濃度曲線下面積（AUC）がアピキサバン投与後の活性炭投与により低下したことから、アピキサバンの腸管内への排出が示唆された。そこで、BDC ラット及びイヌを用いて、アピキサバンの腸管排出について追加検討した（CTD 4.2.2.7.1 及び 4.2.2.7.2）。

[$^{14}$C]アピキサバンを BDC ラット（雄 3 匹）及びイヌ（雄 2 匹）にそれぞれ 2 及び 1 mg/kg の用量で静脈内投与したところ、BDC ラットで投与量の約 20%、BDC イヌで投与量の約 50%が糞便中に排泄されたことから、アピキサバンの腸管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。

[$^{14}$C]アピキサバンを BDC ラット（雄 3 匹）及びイヌ（雄 2 匹）にそれぞれ 2 及び 1 mg/kg の用量で静脈内投与後、活性炭を 250 mg/kg の用量で投与したところ、BDC ラット及びイヌ糞便中のアピキサバンは、活性炭非投与時よりもそれぞれ約 8%及び 23%増加した。

乳癌耐性蛋白（BCRP）及び P 糖蛋白（P-gp）の阻害剤である GF-120918 を投与した BDC ラット（雄 3 匹）に、[$^{14}$C]アピキサバンを 2 mg/kg の用量で静脈内投与したところ、糞便中のアピキサバンは GF-120918 非投与時よりも約 7%低下した。なお、GF-120918 は、BDC ラットへの[$^{14}$C]アピキサバン投与前後に 10 mg/kg の用量で経口投与された。

以上より、腸管排出がアピキサバンの消失に寄与すること、また、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、アピキサバンの消失過程に排出トランスポーターが関与することが示唆された。

### 8.2　排出トランスポーター

BCRP ノックアウトラット、P-gp ノックアウトラット、野生型ラット及び BCRP/P-gp 阻害剤（GF-120918）を用いて、アピキサバンの排出に対する BCRP 及び P-gp の関与を検討した（CTD 4.2.2.7.2）。

その結果、P-gp ノックアウトラット（雄 3 匹）及び野生型ラット（雄 3 匹）にアピキサバンを 4 mg/kg の用量で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 AUC 値は、野生型ラットのそれの約 2 倍であった。また、BCRP ノックアウトラット（雄 3 匹）及び野生型ラット（雄 3 匹）にアピキサバンを 4 mg/kg の用量で経口投与したところ、BCRP ノックアウトラットにおけるアピキサバンの AUC 値は、野生型ラットのそれの約 4 倍であった。アピキサバンの Cmax（最高血

漿中濃度）は、BCRP ノックアウトラット及び P-gp 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。

GF-120918 で前処理した野生型ラット（雄 3 匹）にアピキサバンを 4 mg/kg の用量で経口投与したときのアピキサバンの AUC 値は、アピキサバン単独投与時のそれの約 5 倍であった。なお、GF-120918 は、野生型ラットへのアピキサバン投与前に 10 mg/kg の用量で経口投与された。

以上のことから、BCRP 及び P-gp 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。

**9　考察及び結論**

初回申請時に報告したイヌの活性炭投与試験で、アピキサバンの腸管排出が示唆されたことから、今回の一部変更承認申請までに、BDC ラット及びイヌ、BCRP 及び P-gp ノックアウトラット、野生型ラット及び BCRP/P-gp 阻害剤を用いて、アピキサバンの腸管排出について追加検討した。

その結果、アピキサバンは BCRP 及び P-gp を介して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）が生体内で起こり、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。また、活性炭投与は腸管からの初期の吸収及び enteroenteric recirculation に影響を及ぼすことが示唆された。このことは、初回申請時に報告したイヌの活性炭投与試験で、アピキサバンが吸収された後に活性炭を投与すると、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。

**Table of Contents**

1 薬物動態試験：一覧表 2
2 分析方法及びバリデーション試験 3
3 薬物動態試験：単回投与後の吸収 3
4 薬物動態試験：反復投与後の吸収 3
5 薬物動態試験：分布 3
6 薬物動態試験：蛋白結合 3
7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 3
8 薬物動態試験：その他の分布試験 3
9 薬物動態試験：*In vivo* での代謝 3
10 薬物動態試験：*In vitro* での代謝 4
11 薬物動態試験：推定代謝経路 4
12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 4
13 薬物動態試験：排泄 4
14 薬物動態試験：胆汁中排泄 4
15 薬物動態試験：薬物相互作用 4
16 薬物動態試験：その他 5

## 1 薬物動態試験：一覧表

**Table 2.6.5.1: Pharmacokinetics: Overview**

**Test Article:** Apixaban

| Type of Study | Test System | Method of Administration | Testing Facility | Study Number / DCN | Location |
|---|---|---|---|---|---|
| **Absorption** | | | | | |
| None | | | | | |
| **Distribution** | | | | | |
| None | | | | | |
| **Metabolism** | | | | | |
| None | | | | | |
| **Excretion** | | | | | |
| None | | | | | |
| **Pharmacokinetic Drug Interactions** | | | | | |
| None | | | | | |
| **Other** | | | | | |
| Evaluation of intestinal secretion and enteroenteric recirculation | Rat and Dog | IV, Oral | BMS, [redacted] | BMS-R1759 / 930066952<br>NCPK3 / 930067009 | 4.2.2.7.1<br>4.2.2.7.2 |

**2　分析方法及びバリデーション試験**

該当試験なし

**3　薬物動態試験：単回投与後の吸収**

該当試験なし

**4　薬物動態試験：反復投与後の吸収**

該当試験なし

**5　薬物動態試験：分布**

該当試験なし

**6　薬物動態試験：蛋白結合**

該当試験なし

**7　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験**

該当試験なし

**8　薬物動態試験：その他の分布試験**

該当試験なし

**9　薬物動態試験：*In vivo*での代謝**

該当試験なし

**10　　薬物動態試験：*In vitro*での代謝**

該当試験なし

**11　　薬物動態試験：推定代謝経路**

該当試験なし

**12　　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害**

該当試験なし

**13　　薬物動態試験：排泄**

該当試験なし

**14　　薬物動態試験：胆汁中排泄**

該当試験なし

**15　　薬物動態試験：薬物相互作用**

該当試験なし

## 16 薬物動態試験：その他

**Table 2.6.5.16: Pharmacokinetics: Other (Intestinal Secretion and Enterohepatic Recirculation)**

| | |
|---|---|
| | **Test Article:** [$^{14}$C]Apixaban |
| | **Study No./Document Control No.:** BMS-R1759 / 930066952 and NCPK3 / 930067009 |
| | **Location in Dossier:** 4.2.2.7.1 and 4.2.2.7.2 |
| **Species/Strain:** | Rat / Sprague-Dawley and Dog / beagle |
| **Gender/Number of animals:** | Rat: Male/3. Dog: Male/3 (intact) or 2 (BDC). |
| **Vehicle/Formulation:** | 30% Hydroxypropyl-β-cyclodextrin in phosphate buffer (pH 7.2)/ Solution |
| **Method of administration:** | Apixaban: Rat; IV bolus, Dog; IV infusion. GF-120918: oral gavage.<br>Charcoal: Rat; via implanted duodenal catheters, Dog; oral gavage. |
| **Dose:** | Apixaban: Rat; 2 mg/kg, Dog; 1 mg/kg. GF-120918: 10 mg/kg. Charcoal: 250 mg/kg. |
| **Analyte:** | $^{14}$C |
| **Specific Activity:** | Rat: 47.9 µCi/mg. Dog: 9.6 µCi/mg |
| **Assay:** | Liquid scintillation counting |

| Animal Type | Cotreatment | Percent of Administered Radioactivity Recovered after an IV Dose (Rat: 0 to 24 hours, Dog: 0 to 72 hours) | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Urine | Bile | Feces | Total |
| **Rat, WT, BDC** | **None** | 49.5 ± 4.2 | 10.7 ± 1.1 | 21.1 ± 5.2 | 82.3 ± 2.2 |
| **Rat, WT, BDC** | **GF-120918** | 50.6 ± 3.1 | 14.7 ± 2.2 | 13.8 ± 2.4 | 79.1 ± 2.5 |
| **Rat, WT, BDC** | **Charcoal** | 40.7 ± 2.6 | 15.7 ± 1.9 | 28.8 ± 2.5 | 85.2 ± 5.9 |
| **Rat, BDC, P-gp KO** | **None** | 44.3 ± 4.1 | 14.1 ± 2.7 | 24.9 ± 9.1 | 83.3 ± 3.4 |
| **Rat, BDC, BCRP KO** | **None** | 35.5 ± 0.4 | 12.7 ± 3.4 | 34.1 ± 4.3 | 82.3 ± 5.2 |
| **Dog, BDC** | **None** | 13.5, 19.1 | 29.4, 12.4 | 42.7, 48.6 | 85.6, 80.1 |
| **Dog, BDC** | **Charcoal** | 16.3, 8.1 | 20.5, 13.1 | 62.7, 74.4 | 99.5, 95.6 |
| **Dog, intact** | **None** | 9.9 ± 7.9 | NA | 50.8 ± 8.3 | 60.7 ± 10.6 |

Additional Information: NA: not applicable. BCRP: breast cancer resistance protein. BDC: bile duct-cannulated. P-gp: P-glycoprotein. KO: knockout. WT: wild type. Values are individual animal values or mean ± standard deviation. In dogs, unchanged [$^{14}$C]apixaban accounted for > 95, 83, 67, and 81% of total radioactivity in plasma, urine, bile, and feces, respectively. In rats, unchanged [$^{14}$C]apixaban accounted for 96.4, 93.7, 91.2% of total radioactivity in urine, 20.7, 34.8, and 18% of total radioactivity in bile, 74, 79.6, and 87.2% of total radioactivity in feces of WT, P-gp-KO, and BCRP-KO rats, respectively.

**Table 2.6.5.16 (continued): Pharmacokinetics: Other (Intestinal Secretion and Enterohepatic Recirculation)**

| | |
|---|---|
| **Test Article:** | [$^{14}$C]Apixaban, non-labeled Apixaban |
| **Study No./Document Control No.:** | NCPK3 / 930067009 |
| **Location in Dossier:** | 4.2.2.7.2 |
| **Species/Strain:** | Rat / Sprague-Dawley |
| **Gender/Number of animals:** | Male/3 |
| **Vehicle/Formulation:** | 30% Hydroxypropyl-β-cyclodextrin in phosphate buffer (pH 7.2)/ Solution |
| **Method of administration:** | Apixaban: IV bolus and oral gavage. GF-120918: oral gavage. Charcoal: via implanted duodenal catheters. |
| **Dose:** | Apixaban: 2 mg/kg (IV) and 4 mg/kg (oral), GF-120918: 10 mg/kg. Charcoal: 250 mg/kg. |
| **Analyte:** | Apixaban |
| **Assay:** | LC/MS/MS |

| **Animal type / Route:** | **WT, BDC/ IV** | **WT, BDC/ IV** | **WT, BDC/ IV** | **P-gp-KO, BDC/IV** | **BCRP-KO, BDC/IV** | **WT, Intact/ Oral** | **P-gp-KO, Intact/ Oral** | **BCRP-KO, Intact/ Oral** | **WT, Intact/ Oral** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Cotreatment:** | **None** | **GF-120918** | **Charcoal** | **None** | **None** | **None** | **None** | **None** | **GF-120918** |
| **Cmax (µg/mL)** | 2.26 ± 0.25 | 1.97 ± 0.32 | 1.64 ± 0.27 | 2.16 ± 0.29 | 2.37 ± 0.11 | 0.42 ± 0.08 | 0.94 ± 0.11 | 1.92 ± 0.77 | 2.87 ± 0.80 |
| **AUC(INF) (µg•h/mL)** | 1.41 ± 0.23 | 2.84 ± 0.76 | 1.02 ± 0.02 | 2.04 ± 0.09 | 2.34 ± 0.68 | 1.39 ± 0.36 | 3.34 ± 0.37 | 5.71 ± 1.45 | 6.57 ± 1.87 |
| **CL or CL/F (L/h/kg)** | 1.4 ± 0.6 | 0.7 ± 0.2 | 2.0 ± 0.1 | 0.8 ± 0.2 | 0.9 ± 0.3 | 1.5 ± 0.4 | 0.6 ± 0.1 | 0.40 ± 0.1 | 0.30 ± 0.1 |
| **Vss or Vss/F (L/kg)** | 0.9 ± 0.1 | 1.6 ± 0.3 | 1.2 ± 0.2 | 0.7 ± 0.1 | 1.8 ± 1.2 | 5.8 ± 1.1 | 2.4 ± 0.7 | 1.1 ± 0.2 | 0.7 ± 0.2 |
| **T-HALF (h)** | 1.2 ± 0.6 | 2.8 ± 0.5 | 0.8 ± 0.2 | 1.1 ± 0.3 | 2.1 ± 1.4 | 3.3 ± 1.7 | 3.8 ± 0.4 | 2.5 ± 0.6 | 1.6 ± 0.3 |
| **MRT (h)** | 0.6 ± 0.1 | 1.7 ± 0.4 | 0.6 ± 0.1 | 0.8 ± 0.3 | 1.4 ± 0.5 | 3.8 ± 0.3 | 3.8 ± 1.0 | 2.9 ± 0.2 | 2.1 ± 0.2 |

Additional Information: BCRP: breast cancer resistance protein. BDC: bile duct-cannulated. P-gp: P-glycoprotein. KO: knockout.
WT: wild type. Values are mean ± standard deviation. Vss: route = IV. Vss/F: route = oral. CL: route = IV. CL/F: route = oral.

**Table 2.6.5.16 (continued): Pharmacokinetics: Other (Intestinal Secretion and Enterohepatic Recirculation)**

| | | |
|---|---|---|
| | **Test Article:** | [$^{14}$C]Apixaban |
| | **Study No./Document Control No.:** | NCPK3 / 930067009 |
| | **Location in Dossier:** | 4.2.2.7.2 |
| **Species/Strain:** | Dog / beagle | |
| **Gender/Number of animals:** | Male/ 2 | |
| **Vehicle/Formulation:** | 30% Hydroxypropyl-β-cyclodextrin in phosphate buffer (pH 7.2)/ Solution | |
| **Method of administration:** | Apixaban: IV infusion. Charcoal: oral gavage. | |
| **Dose:** | Apixaban: 1 mg/kg. Charcoal: 250 mg/kg. | |
| **Analyte:** | Apixaban | |
| **Assay:** | LC/MS/MS | |
| **Animal type / Route:**<br>**Cotreatment:** | **BDC/ IV**<br>**None** | **BDC/ IV**<br>**Charcoal** |
| **Cmax (µg/mL)** | 6.97, 4.43 | 6.23, 4.33 |
| **AUC(INF) (µg•h/mL)** | 24.8, 9.30 | 20.1, 5.60 |
| **CLTp (L/h/kg)** | 0.040, 0.11 | 0.050, 0.180 |
| **Vss (L/kg)** | 0.2, 0.4 | 0.2, 0.4 |
| **T-HALF (h)** | 3.5, 2.9 | 3.2, 1.8 |
| **MRT (h)** | 4.7, 2.6 | 4.3, 1.9 |
| Additional Information: BDC: bile duct-cannulated. Values are individual animal values. | | |