目　次

1 まとめ 3
2 単回投与毒性試験 4
3 反復投与毒性試験 4
4 遺伝毒性試験 4
5 がん原性試験 4
6 生殖発生毒性試験 5
7 局所刺激性試験 5
8 その他の毒性試験 5
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
aPTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度曲線下面積
Cmax	maximum concentration	最高血漿中濃度
FXa	Factor Xa	第 Xa 因子
PT	prothrombin time	プロトロンビン時間
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推奨臨床用量及び用法は、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。

本申請において新たに実施した毒性試験はないが、初回申請時の臨床推奨用量 10 mg/日に加え、導入期（1 週間）の臨床用量 20 mg/日が追加されているため、アピキサバン又はヒトにおけるアピキサバンの血中主代謝物の *O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体（M1）の動物における曝露量と 20 mg/日を投与したヒトにおける曝露量との比（動物の曝露量÷ヒト曝露量）に基づき安全性を評価した。

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 2.6.6.1）。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 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も算出して評価した。

単回投与毒性試験では、本薬の評価に用いた動物種でサル以外にトキシコキネティクスを測定しなかったが、十分な高用量を投与しており、マウス（最高用量 4000 mg/kg）、ラット（同 4510 mg/kg）及びイヌ（同 1500 mg/kg）のいずれにおいても死亡例はみられず忍容性は良好であった。なお、サルにおける単回経口投与トキシコキネティクス及び忍容性試験（最高用量 300 mg/kg）では、死亡例又は切迫屠殺例が 3 例みられたが、これらはアピキサバン投与に直接的に関連したものではなく採血時

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。

の不慮の大腿動脈損傷に起因した出血によるものと推察され、本薬の FXa 阻害作用によって増強された可能性も考えられた。

反復投与毒性試験では、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）においてプロトロンビン時間（PT）、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）及び出血時間の延長が認められたが、標的器官毒性及び投与に関連した明らかな出血性病変はみられなかった。ラット及びイヌ試験の最高用量（無毒性量）における曝露量とヒト曝露量との比は、維持用量 10 mg/日において Cmax でそれぞれ 21 倍及び 60 倍、AUC でそれぞれ 11 倍及び 44 倍（初回承認時 CTD 2.6.6.1）、導入用量 20 mg/日において Cmax でそれぞれ 12 倍及び 35 倍、AUC でそれぞれ 6 倍及び 25 倍であった。したがって、VTE 治療の最高臨床用量 20 mg/日における曝露量（AUC）の 6～25 倍でも急性の出血性病変は認められなかった。

ヒトに特有のアピキサバンの代謝物は認められていない。ヒトにおけるアピキサバンの血中主代謝物 M1 の曝露量について、長期投与毒性試験と同用量によるラット及びイヌの 1 週間アピキサバン経口投与トキシコキネティクス試験（初回申請時 CTD 2.6.6.8）の結果に基づき評価した。ラットにアピキサバンを 600 mg/kg/日の用量で投与したときの M1 の曝露量はヒト曝露量より低値であったが、イヌにアピキサバンを 100 mg/kg/日の用量（イヌ 1 年間経口投与毒性試験の無毒性量）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本代謝物の 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。

以上の評価結果より、アピキサバンの VTE 治療における最高臨床推奨用量（20 mg/日）の安全性を裏付ける無毒性量との十分な曝露量比が得られていると考えられる。

2　　単回投与毒性試験

本申請における提出データなし（初回承認時 CTD 2.6.6.2 参照）。

3　　反復投与毒性試験

本申請における提出データなし（初回承認時 CTD 2.6.6.3 参照）。

4　　遺伝毒性試験

本申請における提出データなし（初回承認時 CTD 2.6.6.4 参照）。

5　　がん原性試験

本申請における提出データなし（初回承認時 CTD 2.6.6.5 参照）。

6 生殖発生毒性試験

本申請における提出データなし（初回承認時 CTD 2.6.6.6 参照）。

7 局所刺激性試験

臨床投与経路が経口であるため、局所刺激性試験は実施していない。

8 その他の毒性試験

本申請における提出データなし（初回承認時 CTD 2.6.6.8 参照）。

9 考察及び結論

アピキサバンを VTE 治療及び再発抑制の適応症で使用する場合の安全性について、AF を適応とした初回承認時に実施した毒性試験成績により評価した。

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毒性試験はないが、VTE 治療で追加された臨床導入用量 20 mg/日の安全性について、アピキサバン又はヒトにおける主代謝物 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（動物の曝露量÷ヒト曝露量）に基づき評価した。

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の無毒性量 600 mg/kg/日及びイヌ 1 年間経口投与毒性試験の無毒性量 100 mg/kg/日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 倍及び 60 倍、AUC でそれぞれ 11 倍及び 44 倍、導入用量 20 mg/日における Cmax でそれぞれ 12 倍及び 35 倍、AUC でそれぞれ 6 倍及び 25 倍であった。VTE 治療の最高臨床用量 20 mg/日における曝露量（AUC）の 6～25 倍でも急性の出血性病変は認められず、VTE 治療の安全性が裏付けられた。

また、M1 の安全性について長期投与毒性試験の無毒性量における曝露量に基づき評価した結果、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 の曝露量（Cmax 及び AUC）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。

以上の評価結果から、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/日に相当する曝露量においても本薬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。