臨床試験一覧表

試験の種類（資料の取扱い）	治験実施計画書番号（実施国）	試験の目的	試験デザインおよび対照の種類	治験薬 投与方法 投与経路	被験者数（完了例/投与例/組み入れ例）	被験者（健康者・患者）	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 添付資料番号
第 1 相試験（評価資料）	CV185091（米国）	健康被験者にアピキサバン経口液剤を経鼻胃管で投与したときのバイオアベイラビリティの評価	非盲検, 無作為化，3 期 3 処置, クロスオーバー	処置 A：アピキサバン 5 mg（0.4 mg/mL 経口液剤×12.5 mL）を単回経口投与。投与は水 240 mL の経口摂取とともに実施 処置 B：アピキサバン 5 mg（0.4 mg/mL 経口液剤×12.5 mL）を NGT で単回投与し，すぐに D5W 60 mL を NGT に注入して流した。投与は水 180 mL の経口摂取とともに実施 処置 C：アピキサバン 5 mg（0.4 mg/mL 経口液剤×12.5 mL）を NGT で単回投与し，すぐに幼児用液体ミルク 60 mL を NGT に注入して流した。投与は水 180 mL の経口摂取とともに実施	21/21/75	健康男女	各期に単回投与	完了 完全な報告書 5.3.1.2.1
第 1 相試験（評価資料）	CV185111（米国）	健康被験者を対象にアピキサバン経口液剤の経口投与に対する，アピキサバン経口液剤を Boost Plus®存在下で経鼻胃管で投与したときおよび粉砕したアピキサバン錠を経鼻胃管で投与したときのバイオアベイラビリティの評価	非盲検, 無作為化，3 期 3 処置, クロスオーバー	処置 A：アピキサバン 5 mg OS（0.4 mg/mL×12.5 mL）を経口シリンジで単回経口投与。投与は水（240 mL）とともに実施。 処置 B：同一の NGT から, Boost Plus® 180 mL，アピキサバン 5 mg OS（0.4 mg/mL×12.5 mL），Boost Plus® 60 mL の順で単回投与。水は投与しなかった。投与後に生理食塩水 5 mL を NGT に注入し流した。 処置 C：アピキサバン 5 mg を NGT で単回投与。アピキサバン 5 mg 錠 1 錠は乳棒と乳鉢で微粉とし，D5W 60 mL に懸濁。乳棒と乳鉢は各回約 60 mL の水で 3 回すすぎ，すすぎ溶液は NGT で投与。投与後に生理食塩水 5 mL を NGT に注入し流した。	20/21/37	健康男女	各期に単回投与	完了 完全な報告書 5.3.1.2.2

臨床試験一覧表

試験の種類（資料の取扱い）	治験実施計画書番号（実施国）	試験の目的	試験デザインおよび対照の種類	治験薬 投与方法 投与経路	被験者数（完了例/投与例/組み入れ例）	被験者（健康者・患者）	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 添付資料番号
第 1 相試験（評価資料）	CV185087（米国）	透析患者にアピキサバンを投与したときの薬物動態の検討	非盲検, 単回投与, 並行群間比較	A 群（健康被験者）：第 1 日目にアピキサバン 5 mg を単回経口投与 B 群（ESRD 患者）：第 1 期第 1 日目の透析セッション 2 時間前にアピキサバン 5 mg を単回経口投与し，第 2 期第 1 日目の透析セッション直後にアピキサバン 5 mg を単回経口投与。10 時間以上絶食後，水 240 mL とともにアピキサバン 5 mg を単回経口投与	16 (8, 8) /16 (8, 8) /18[b] (8, 10[b])	健康男女および透析患者	A 群：単回投与 1 回 B 群：単回投与 2 回	完了 完全な報告書 5.3.3.3.1
第 1 相試験（評価資料）	CV185073（米国）	健康被験者におけるアピキサバンおよびプラスグレルの薬物相互作用の評価	無作為化, 非盲検，3 期 3 処置, クロスオーバー, 反復投与	処置 A：第 1～4 日目にアピキサバン 5 mg BID 経口投与 処置 B：第 1 日目にプラスグレル 60 mg を単回経口投与し，第 2～4 日目にプラスグレル 10 mg を 1 日 1 回経口投与 処置 C：第 1～4 日目にアピキサバン 5 mg BID 経口投与および第 1 日目にプラスグレル 60 mg を単回経口投与し，第 2～4 日目にプラスグレル 10 mg を 1 日 1 回経口投与	35/53[a] /53[a]	健康男女	各期 4 日間	完了 完全な報告書 5.3.3.4.1
第 3 相試験（評価資料）	CV185056 AMPLIFY（28 ヵ国[c]）	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安全性および有効性の評価	無作為化, 実薬対照, 並行群間, 二重盲検, トリプルダミー	第 1 群：エノキサパリン：INR ≥ 2.0 を示すまで 1 mg/kg を 12 時間ごと（5 日間以上）に皮下投与 ワルファリン：INR 目標値 2.0～3.0 になるよう経口投与（6 ヵ月間） 第 2 群：アピキサバン：10 mg BID（7 日間）の後，5 mg BID（6 ヵ月間）を経口投与	4605 (2314, 2291) /5365 (2676, 2689) /5614	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	6 ヵ月間	完了 完全な報告書 5.3.5.1.1

臨床試験一覧表

試験の種類（資料の取扱い）	治験実施計画書番号（実施国）	試験の目的	試験デザインおよび対照の種類	治験薬 投与方法 投与経路	被験者数（完了例/投与例/組み入れ例）	被験者（健康者・患者）	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 添付資料番号
第 3 相試験（評価資料）	CV185057 AMPLIFY-EXT（28 ヵ国 [d]）	深部静脈血栓症あるいは肺塞栓症患者を対象に，アピキサバンのプラセボに対する優越性の検証	無作為化, 並行群間比較, 二重盲検, プラセボ対照	第 1 群：アピキサバン 2.5 mg BID を経口投与 第 2 群：アピキサバン 5 mg BID を経口投与 第 3 群：プラセボを経口投与	2051 (726, 684, 641) /2477 (840, 811, 826) /2711	深部静脈血栓症あるいは肺塞栓症患者（約 6～12 ヵ月の抗凝固療法施行後）	1 年間	完了 完全な報告書 5.3.5.1.2
第 3 相試験（評価資料）	CV185160（日本）	日本人急性深部静脈血栓症あるいは肺塞栓症患者にアピキサバンを 24 週間投与したときの安全性の検討	無作為化, 多施設共同, 実薬対照, 並行群間, 非盲検	アピキサバン群：アピキサバン 5 mg BID（最初の 7 日間は 1 回 2 錠，8 日目以降は 1 回 1 錠）経口投与で 24 週間 UFH／ワルファリン群： UFH は APTT がコントロール値の 1.5～2.5 倍になるように持続静注し，ワルファリンの効果が安定するまで継続［UFH は PT-INR が 2.0 を超えない限り，少なくとも 5 日間（割付前より UFH を使用した場合，その投与期間も含める）は投与］。 ワルファリンは PT-INR が 1.5～2.5 になるよう経口投与（24 週間）	71 (37, 34) /79 (40, 39) /80	日本人急性症候性の近位部深部静脈血栓症患者あるいは急性症候性肺塞栓患者	24 週間	完了 完全な報告書 5.3.5.1.3
第 2 相試験（評価資料）	CV185017（米国，欧州，オーストラリア，南アフリカ）	急性深部静脈血栓症患者に対する至適用量の決定	多施設共同，無作為化, 実薬対照, 二重盲検, 並行群間	アピキサバン 5 mg BID 経口投与 アピキサバン 10 mg BID 経口投与 アピキサバン 20 mg QD 経口投与 低分子ヘパリン＋VKA またはフォンダパリヌクス＋VKA	113/128/130 122/133/134 107/124/128 118/126/128	急性深部静脈血栓症の患者	12 週間	完了 完全な報告書 5.3.5.1.4

臨床試験一覧表

試験の種類（資料の取扱い）	治験実施計画書番号（実施国）	試験の目的	試験デザインおよび対照の種類	治験薬投与方法投与経路	被験者数（完了例/投与例/組み入れ例）	被験者（健康者・患者）	投与期間	試験の進行状況報告書の種類添付資料番号

a. 17 例は，管理上の理由により薬物動態測定用検体が複数回（第 2～4 日目の薬物動態測定用の血液検体）採取されなかったため試験を中止し，新たに 17 例を組み入れた。
b. B 群に割り付け予定の 2 例は，同意書に署名したものの，割り付けおよび治験薬は投与されなかった（同意撤回，代替要員）。
c. アルゼンチン，オーストラリア，オーストリア，ブラジル，カナダ，チェコ共和国，デンマーク，フランス，ドイツ，香港，ハンガリー，インド，イスラエル，イタリア，マレーシア，メキシコ，ノルウェー，中国，ポーランド，ポルトガル，ルーマニア，ロシア，シンガポール，南アフリカ，韓国，スペイン，ウクライナ，米国
d. アルゼンチン，オーストラリア，オーストリア，ブラジル，カナダ，チリ，チェコ共和国，デンマーク，フランス，ドイツ，香港，インド，イスラエル，イタリア，メキシコ，ノルウェー，フィリピン，ポーランド，ポルトガル，ルーマニア，ロシア，シンガポール，南アフリカ，韓国，スペイン，英国，ウクライナ，米国

BID=1 日 2 回，QD=1 日 1 回，ESRD=終末期の腎疾患，NGT=経鼻胃管，D5W=デキストロース 5%溶液，OS=経口液剤，PT=プロトロンビン時間，INR=国際標準比率，VKA=ビタミン K 拮抗薬，UFH=未分画ヘパリン，APTT=活性化部分トロンボプラスチン時間

本項に記載する8試験のうちCV185017試験は，アピキサバンの「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中および全身性塞栓症の発症抑制」を効能・効果とした既承認資料（2012年12月承認）のM 2.7.6を添付する。既承認資料では本試験の総括報告書の添付場所をM 5.3.5.4.1と記載しているが，今回の承認申請時には当該総括報告書をM 5.3.5.1.4に添付する。

1. CV185091 試験（5.3.1.2.1）

治験の標題：健康被験者にアピキサバン経口液剤を経鼻胃管で投与したときのバイオアベイラビリティを評価する非盲検，無作為化，3 期 3 処置，クロスオーバー試験

1.1. 試験概要

治験責任医師：[redacted], MD

治験実施施設：1 施設（米国）

治験期間：2011 年 7 月 18 日～2011 年 8 月 26 日

開発段階：第 1 相

1.1.1. 目的

主要目的：健康被験者を対象に，アピキサバン液剤の経口投与に対して，アピキサバン液剤を経鼻胃管（NGT）で投与し，デキストロース 5%溶液（D5W）または幼児用液体ミルクで流したときのバイオアベイラビリティを評価する。

副次目的：

- アピキサバン液剤を NGT で投与したときと経口投与したときの薬物動態を評価する。
- アピキサバンの安全性を評価する。

1.1.2. 治験デザイン

本試験は，健康被験者を対象に，非盲検，無作為化，3 期 3 処置，クロスオーバー試験として実施した。被験者は，組み入れ前 21 日以内に適格性を判断するためのスクリーニング評価を受けた。被験者は治験薬投与前日（第 –1 日目）の夕方に施設に入所した。第 1 期の第 1 日目に，被験者を 6 つの処置順（ABC，ACB，BAC，BCA，CAB または CBA）のいずれかに無作為に割り付け，アピキサバン 5 mg（0.4 mg/mL 経口液剤×12.5 mL）を単回投与した。処置 A は経口シリンジを用いて投与し，処置 B および処置 C は，シリンジで NGT に注入し，NGT で投与した。NGT の留置は, NGT の挿入後に X 線で確認した。NGT は, スタイレット付き Kendall Entriflex Dual port feeding tube（タイコヘルスケア社製，おもり付き，外径 10 fr，全長 109 cm）を使用した。治験デザインの概要を Figure 1-1 に示す。

Figure 1-1. 治験デザインの概要（CV185091 試験）

S，E - R	A	-W-	B	-W-	C	-W-	D
	A	-W-	C	-W-	B	-W-	
	B	-W-	A	-W-	C	-W-	
	B	-W-	C	-W-	A	-W-	
	C	-W-	A	-W-	B	-W-	
	C	-W-	B	-W-	A	-W-	
	第 1 期		第 2 期		第 3 期		

S：スクリーニング，E：組み入れ，R：無作為化，W：4 日間以上の休薬，D：退所
A = 処置 A：アピキサバン 5 mg（0.4 mg/mL 経口液剤×12.5 mL）を経口シリンジで単回経口投与
B = 処置 B：アピキサバン 5 mg（0.4 mg/mL 経口液剤×12.5 mL）を経鼻胃管（NGT）で単回投与し，すぐにデキストロース 5%溶液（D5W）60 mL を NGT に注入して流す
C = 処置 C：アピキサバン 5 mg（0.4 mg/mL 経口液剤×12.5 mL）を NGT で単回投与し，すぐに幼児用液体ミルク 60 mL を NGT に注入して流す

治験薬投与 72 時間後まで，薬物動態測定用血液検体を採取した。試験期間を通して，身体的検査，バイタルサイン，12 誘導心電図，臨床検査を所定の時点で実施し，有害事象を綿密にモニタリングした。

1.1.3. 診断および主な組み入れ基準

＜選択および除外基準＞[a]

本治験への組み入れには，第 1 日の投与前に以下の基準を満たさなければならない。例外は認められない。

<u>選択基準</u>

1) 署名済みの同意文書

   a. 同意文書に署名されていること

2) 対象集団

   a. 病歴，身体的検査，心電図および臨床検査の評価において正常状態から臨床的に重大な逸脱は認められないと判定された健康被験者

   b. body mass index（BMI）が 18～30 kg/m^2 の患者。BMI = 体重 (kg) / [身長 (m)]^2

3) 年齢，性別および生殖状態

   a. 18～45 歳の男性および女性

a 治験実施計画書 3.3 項より補足

b. 妊娠可能な女性（WOCBP）および男性は，妊娠のリスクを最小限に抑えるよう本治験期間中および治験薬最終投与後 4 週間は適切な避妊法を使用して妊娠を避けなければならない。妊娠可能な女性の定義は以下のとおり。

妊娠可能な女性の定義

WOCBP には，初経を経験し，不妊手術（子宮摘出術，両側卵管結紮術または両側卵巣摘出術）を受けていない，または閉経後ではない女性が含まれる。閉経後は以下のように定義される。

- 他に原因なく連続して 12 ヵ月以上無月経であり，また記録されている血清卵胞刺激ホルモン（FSH）値が 35 mIU/mL を超えている，または
- 月経期間が不規則な女性であり，記録されている FSH 値が 35 mIU/mL を超えている，または

  注：1 年以上無月経の 62 歳以上の女性に対して FSH 値の検査を行う必要はない。

- ホルモン補充療法（HRT）を受けている女性

経口避妊薬，他のホルモン避妊薬（膣用製剤，皮膚パッチ，または埋込型もしくは注射用製剤），または子宮内装置またはバリア法（ペッサリー，コンドーム，殺精子薬）などの機械的避妊具を使用している女性，または禁欲である女性もしくはパートナーが生殖不能（精管切除などによる）である女性であっても，妊娠可能な女性と考慮すること。

c. 妊娠可能な女性は, 治験薬の投与前 24 時間以内の血清または尿妊娠検査（少なくとも 25 IU/L または同等の HCG 単位の感度）で陰性でなければならない。

d. 女性被験者は授乳してはならない。

除外基準

1) 病歴および合併症に関する除外基準

a. 重大な急性または慢性の内科疾患を有する患者。

b. 異常出血，凝固障害および頭蓋内出血，あるいは一親等の親族における異常出血（過去 1 年以内に貧血に至る重度の月経出血を含む）または凝固障害の病歴がある患者。

c. 過去 2 年以内の重大な頭部損傷（頭蓋底骨折を含む）の病歴がある患者。

d. 重度の顔面骨折（特に鼻），食道閉塞，食道静脈瘤または気道閉塞が認められる患者。

e. 無作為割り付けから 4 週間以内に大手術または小手術を受けた患者，または本治験終了後 2 週間以内に大手術または小手術が予定されている患者。

f. 現行または最近（3 ヵ月以内）の消化器疾患（消化不良，胃腸潰瘍，食道または胃の静脈瘤，または痔核を含むがこれに限定されない）を有する患者。

g. 治験薬の吸収に影響を及ぼすまたは NGT 留置を妨げる可能性のある胃腸系の手術（胃のバイパス手術等）を受けた患者。

h. 無作為割り付けから 4 週間以内に血液または血漿を血液バンクまたは臨床試験（スクリーニング来院を除く）に提供した患者。

i. 無作為割り付けから 4 週間以内に輸血を受けた患者。

j. 経口薬服用を忍容できない患者。

k. 静脈穿刺または静脈確保を忍容できない患者。

l. 経鼻胃管の処置を忍容できない患者。

m. DSM IV の薬物およびアルコール乱用の診断基準の定義に従い，最近（6 ヵ月以内）の薬物およびアルコール乱用が認められる患者。

n. 治験実施計画書の食事制限の規定に従うことができない，または従う意志がない患者。

o. 1 日 10 本を超えてタバコを吸っている患者。

p. 治験責任医師の判断に基づき，その他の妥当な内科的，精神的または社会的理由を有する患者。

2) 身体所見および臨床検査に関する除外基準

a. 臓器不全が認められる，または身体所見，バイタルサイン，心電図および臨床検査の評価において，正常範囲から臨床的に重大な逸脱が認められる患者。

b. 治験薬投与前の 12 誘導心電図（再検査で確認）において，以下のいずれかの状態が認められる患者。

i. PR が 210 msec 以上

ii. QRS が 120 msec 以上

iii. QT が 500 msec 以上

iv. QTcF が 450 msec 以上

c. 血小板数が 150,000/mm^3 未満である患者。

d. aPTT または INR 値の増加［報告された検査値が基準値上限（ULN）を超える］が認められる患者。

e. AST および ALT 増加（報告された検査値が ULN を超える）が認められる患者。

f. ヘモグロビンまたはヘマトクリットの減少［報告された検査値が基準値下限（LLN）を下回る］が認められる患者。

g. スクリーニング時または投与前の薬物乱用の尿スクリーニング検査で陽性の患者。

h. C 型肝炎抗体，B 型肝炎表面抗原または HIV-1 抗体，HIV-2 抗体の血液検査で陽性の患者。

3) アレルギー，副作用歴に関する除外基準

a. アピキサバン（類薬または関連化合物）に対するアレルギーの病歴がある患者。

b. 抗凝固薬で医学的介入を必要とした重大な出血の副作用歴がある患者。

c. 重大な薬物アレルギー（アナフィラキシーまたは肝毒性など）の病歴がある患者。

4) 性および生殖状態に関する除外基準

a. 性活動があり生殖可能な男性で、パートナーは WOCBP であるが，本治験期間中，コンドームおよび殺精子薬を使用することを望まない男性患者。

5) 禁止療法および（または）禁止薬に関する除外基準

a. アピキサバン曝露歴がある患者。

b. 無作為割り付けから 4 週間以内に治験薬またはプラセボに曝露した患者。

c. 無作為割り付け前 4 週間以内に処方されたまたは市販の制酸薬を使用した患者。

d. 無作為割り付け前 1 週間以内に市販薬および生薬を含むその他の薬剤を使用した患者。

e. 無作為割り付けから 3 ヵ月以内に経口，注射用または埋込型のホルモン避妊薬を使用した患者。

f. 無作為割り付けから 2 週間以内にアスピリン，非ステロイド性抗炎症薬，または出血の可能性が高まることが知られているその他の薬剤を使用した患者。

6) その他の除外基準

a. 囚人または本人の意図に反して拘束されている者。

b. 精神的または肉体的な疾患（感染性疾患等）の治療のために強制的に拘束されている者。

本治験の適格性基準は，被験者の安全性を確保し，また本治験の結果を使用できることを確実にするために慎重に考慮されたものである。被験者はすべての適格性基準を完全に満たさなければならない。

1.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

1.1.4.1. 治験薬およびロット番号

試験薬およびロット番号を Table 1-1 に示す。

処置 B および処置 C では，アピキサバン 5 mg（0.4 mg/mL 経口液剤×12.5 mL）を NGT で単回投与し，それぞれ D5W または幼児用液体ミルクで流した。D5W は 60 mL 中に炭水化物 3.0 g を含む。幼児用液体ミルク（Similac® Advance® Ready-to-Feed Infant Formula with Iron）は，60 mL 中に 40.5 cal，たんぱく質 0.8 g，脂質 2.2 g，炭水化物 4.5 g を含む。

Table 1-1. 試験薬およびロット番号（CV185091 試験）

試験薬	剤型	投与経路	製剤識別番号	Batch Product No	Batch Label No
アピキサバン	液剤（12.5 mL×0.4 mg/mL）	経鼻胃管	562247-JX40-050	[redacted]2034	[redacted]7669

対照薬およびロット番号を Table 1-2 に示す。

処置 A では，アピキサバン 5 mg（0.4 mg/mL 経口液剤×12.5 mL）を経口シリンジで単回経口投与した。

Table 1-2. 対照薬およびロット番号（CV185091 試験）

対照薬	剤型	投与経路	製剤識別番号	Batch Product No	Batch Label No
アピキサバン	液剤（12.5 mL×0.4 mg/mL）	経口	562247-JX40-050	[redacted]2034	[redacted]7669

1.1.4.2. 用法および用量[a]

被験者は，Figure 1-1 に示した無作為化スケジュールにより以下のいずれかの処置を受けた。投与は 10 時間以上の絶食後に実施した。

処置 A：アピキサバン 5 mg（0.4 mg/mL 経口液剤×12.5 mL）を単回経口投与した。投与は水 240 mL の経口摂取とともに実施した。

処置 B：アピキサバン 5 mg（0.4 mg/mL 経口液剤×12.5 mL）を NGT で単回投与し，すぐに D5W 60 mL を NGT に注入して流した。投与は水 180 mL の経口摂取とともに実施した。

処置 C：アピキサバン 5 mg（0.4 mg/mL 経口液剤×12.5 mL）を NGT で単回投与し，すぐに幼児用液体ミルク 60 mL を NGT に注入して流した。投与は水 180 mL の経口摂取とともに実施した。

1.1.4.3. 投与期間

3 期 3 処置，クロスオーバーとし，各期に単回投与した。各投与の間に 4 日間以上の休薬期間を設定した。

1.1.5. 評価項目

1.1.5.1. 薬物動態の評価項目

アピキサバンを単回投与したときの薬物動態を，血漿中の薬物濃度－時間データから求めた。評価した薬物動態パラメータを Table 1-3 に示す。

[a] 引用：総括報告書本文 3.4.1 項

Table 1-3. 薬物動態パラメータ（CV185091 試験）

パラメータ	定義
C_{max}	最高血漿中濃度
T_{max}	最高血漿中濃度到達時間
AUC_{0-t}	ゼロ時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{inf}	ゼロ時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$t_{½}$	終末相における消失半減期
F_{rel}	相対的バイオアベイラビリティ

1.1.5.2. 有効性の評価項目

該当なし。

1.1.5.3. 安全性の評価項目

安全性評価は，有害事象，バイタルサイン，心電図，身体的検査，および臨床検査に対する医学的評価に基づき実施した。また，有害事象発現割合を集計し，潜在的意義および臨床的重要性について評価した。

1.1.6. 統計解析方法

1.1.6.1. 症例数の設定

アピキサバンを NGT で投与したときと経口投与したときのバイオアベイラビリティに差がないという仮説下では，被験者数が 18 例の場合，C_{max} についてバイオアベイラビリティが類似していると結論づける検出力は 85%，濃度－時間曲線下面積（AUC）についてバイオアベイラビリティが類似していると結論づける検出力は 91%となる。アピキサバンを NGT で投与したときと経口投与したときの C_{max} および AUC の母集団幾何平均値の比の 90%信頼区間（CI）がそれぞれ完全に 80%～125%の範囲内に含まれれば，バイオアベイラビリティが類似していると結論することができる。以上の計算は，アピキサバンの CV185033 試験から推定し，C_{max} および AUC が対数正規分布に従い，被験者内の標準偏差は ln（C_{max}）が 0.20，ln（AUC）が 0.19 であるという仮定に基づいている。

脱落が生じる可能性を考慮して 21 例を無作為化し，投与を実施した[a]（Table 1-4）。

1.1.6.2. 解析対象集団

- 薬物動態解析対象集団：アピキサバンの投与を受け，薬物濃度－時間データを 1 つ以上有するすべての被験者。得られた薬物動態パラメータのデータのすべてを含めた。要約統計量および統計解析から除外した薬物動態プロファイルおよびパラメータはなかった。

- 安全性解析対象集団：組み入れられ，治験薬の投与を受けたすべての被験者。

[a] 引用：総括報告書本文 3.6.1 項

1.1.6.3. 統計解析

1.1.6.3.1. 薬物動態

アピキサバンを NGT で投与したときの経口投与したときに対するバイオアベイラビリティを比較するために，アピキサバンの両投与方法による log（C_{max}），log（AUC_{0-t}）および log（AUC_{inf}）について一般線形混合効果モデルを用いて解析した。モデルにおける要因は，処置，試験期および処置順を固定効果とし，被験者内の測定値を反復測定値とした。対数スケールでの差の点推定値および 90% CI を逆対数変換し，元のスケールの幾何平均値の比（処置 A に対する処置 B，処置 A に対する処置 C）の推定値および 90% CI を求めた。多重性の調整は行わなかった。

各薬物動態パラメータを，処置別に要約した。C_{max}，AUC_{0-t}，AUC_{inf} および F_{rel} については幾何平均値および変動係数を，T_{max} については中央値，最小値および最大値を要約統計量とした。$t_{½}$については算術平均および標準偏差を要約統計量とした。C_{max}，AUC_{0-t} および AUC_{inf} の個々の値を処置に対してプロットした。

1.1.6.3.2. 安全性[a]

有害事象はすべて一覧表にまとめ，器官別大分類および基本語を用い，処置別に集計した。バイタルサインおよび臨床検査結果は，処置別に一覧表にまとめた。身体的検査および臨床検査結果の著明な異常を一覧表にまとめた。心電図の検査結果は，治験責任医師が評価し，異常はすべて一覧表にまとめた。さらに，本試験に組み入れられたすべての被験者について，重篤な有害事象を報告した。

1.2. 試験結果

1.2.1. 被験者の内訳および特性

被験者の内訳を Table 1-4 に示す。本試験に組み入れられた（同意書に署名した）75 例のうち，21 例が無作為に割り付けられ，治験薬の投与を受け，試験を完了した。

Table 1-4. 被験者の内訳（CV185091 試験）

	投与例	投与前の中止例 [a]	全体
組み入れ例	21	54	75
中止例	0	54	54
代替要員用検査のみ完了	0	1	1
十分な被験者が組み入れられたため	0	1	1
入所時に来院せず	0	2[b]	2
組み入れ基準を満たさず	0	47	47
同意撤回	0	3	3
試験完了例	21	0	21

a. 試験の基準を満たさなくなった，十分な被験者数が組み入れられたため必要なかった，または被験者が同意を撤回したため，治験薬が投与されなかった被験者。
b. 1 例は物質乱用により治験薬投与前に死亡し，1 例は不明な理由により入所時に来院しなかった。

[a] 引用：総括報告書本文 3.6.3.2 項

ベースラインの人口統計学的特性を Table 1-5 に示す。

Table 1-5. 人口統計学的特性（CV185091 試験）

	全体 (N=21)
年齢（歳）	
平均値（標準偏差）	33 (6.7)
範囲	21～45
性別，例数 (%)	
男性	13 (62)
女性	8 (38)
人種，例数 (%)	
白人	3 (14)
黒人／アフリカ系米国人	18 (86)
体重 (kg)	
平均値（標準偏差）	75.6 (9.3)
範囲	56.7～93.4
身長 (cm)	
平均値（標準偏差）	172.4 (7.8)
範囲	160～185
BMI (kg/m^2)	
平均値（標準偏差）	25.4 (2.2)
範囲	21.4～28.5

N：評価例数，BMI：body mass index

1.2.2. 薬物動態の結果

アピキサバンの薬物動態パラメータの要約統計量を Table 1-6 に示す。

Table 1-6. アピキサバンの薬物動態パラメータの要約統計量（CV185091 試験）

処置	C_{max} (ng/mL) 幾何平均値 (%CV)	AUC_{0-t} (ng•hr/mL) 幾何平均値 (%CV)	AUC_{inf} (ng•hr/mL) 幾何平均値 (%CV)	T_{max} (h) 中央値 (最小値-最大値)	$t_{½}$ (h) 平均値 (標準偏差)	F_{rel} 幾何平均値 (%CV)
処置 A (N=21)	189 (23)	1257 (21)	1280 (21)	0.517 (0.48-2.00)	10.5 (4.2)	N/A
処置 B (N=21)	180 (22)	1214 (26)	1239 (25)	1.000 (0.30-2.00)	10.4 (4.5)	0.967 (11)
処置 C (N=21)	153 (20)	1154 (26)	1181 (26)	1.000 (0.48-2.00)	10.6 (3.8)	0.922 (7)

N：評価例数，N/A：該当なし，%CV：変動係数（%）
処置 A：アピキサバン 5 mg（液剤）を経口投与
処置 B：アピキサバン 5 mg（液剤）を NGT で投与+D5W
処置 C：アピキサバン 5 mg（液剤）を NGT で投与+幼児用液体ミルク

アピキサバンを NGT 投与したときと経口投与したときの薬物動態パラメータに関する統計解析結果を Table 1-7 に示す。

Table 1-7. アピキサバンの C_{max}，AUC_{inf}およびAUC_{0-t}に関する統計解析結果（CV185091 試験）

処置および比較	C_{max} (ng/mL) 調整済幾何平均値	AUC_{inf} (ng•hr/mL) 調整済幾何平均値	AUC_{0-t} (ng•hr/mL) 調整済幾何平均値
処置 A	191	1293	1270
処置 B	182	1251	1226
処置 C	154	1192	1167
		調整済幾何平均値の比 (90% CI)	
処置 A に対する処置 B	0.953 (0.873, 1.040)	0.968 (0.926, 1.011)	0.966 (0.924, 1.010)
処置 A に対する処置 C	0.805 (0.749, 0.865)	0.922 (0.899, 0.947)	0.919 (0.896, 0.942)

CI：信頼区間
処置 A：アピキサバン 5 mg（液剤）を経口投与
処置 B：アピキサバン 5 mg（液剤）を NGT で投与+D5W
処置 C：アピキサバン 5 mg（液剤）を NGT で投与+幼児用液体ミルク

アピキサバン液剤を NGT で投与し D5W 60 mL で流したとき（処置 B）と経口投与したとき（処置 A）との比較では，C_{max}，AUC_{0-t}およびAUC_{inf}の調整済幾何平均値の比の 90% CI は，事前に規定したバイオアベイラビリティ類似の基準である 0.80～1.25 の範囲内に完全に含まれ，1 を含んでいた。

アピキサバン液剤を NGT で投与し，幼児用液体ミルク 60 mL で流したとき（処置 C）のバイオアベイラビリティは，処置 A と比較して，わずかに低下しているものの同様であった。アピキサバンの C_{max}，AUC_{inf}およびAUC_{0-t}の調整済幾何平均値はそれぞれ 19%，8%および 8%低下した。AUC_{inf}およびAUC_{0-t}の調整済幾何平均値の比の 90% CI は事前に規定したバイオアベイラビリティ類似の基準の範囲内に完全に含まれていたが，90% CI の上限値は 1 を下回った。C_{max}の調整済幾何平均値の比の 90% CI の下限値はわずかに 80%を下回り，上限値も 1 を下回った。

1.2.3. 安全性の結果

有害事象の要約を Table 1-8 に示す。

Table 1-8. 有害事象の要約：治験薬投与集団（CV185091 試験）

	処置 A N=21	処置 B N=21	処置 C N=21	全体 N=21
1 件以上の有害事象が発現した例数	2 (9.5)	4 (19.0)	3 (14.3)	9 (42.9)
有害事象発現例数	3	5	3	11
死亡例数	0	0	0	0
重篤な有害事象発現例数	0	0	0	0
有害事象による中止例数	0	0	0	0

N：評価例数 (%)
本表には含まれないが，治験薬投与前に，1 例が物質乱用（重篤な有害事象）により死亡した。
処置 A：アピキサバン 5 mg（液剤）を経口投与
処置 B：アピキサバン 5 mg（液剤）を NGT で投与+D5W
処置 C：アピキサバン 5 mg（液剤）を NGT で投与+幼児用液体ミルク

1.2.3.1. 有害事象

因果関係を問わない有害事象を Table 1-9 に，因果関係を否定できない有害事象を Table 1-10 に示す。

本試験では出血関連の有害事象は認められなかった。9 例（42.9%）に 11 件の有害事象が報告された。重症度は，1 件（因果関係を否定された中等度の頭痛）を除き，いずれも軽度であった。報告された有害事象のうち，軽度の有害事象 3 件（上腹部痛 2 件，頭痛 1 件）が治験責任医師により，治験薬との因果関係は否定できないと判断された。有害事象はいずれも 1～2 例の被験者においてのみ報告され，主な有害事象は，鼻漏，頭痛および上腹部痛（各 2 例，9.5%）であった。すべての有害事象は，退所時または追跡調査時までに消失した。

1.2.3.2. 死亡

治験薬投与前に，物質乱用による死亡が 1 例に認められた。

1.2.3.3. 重篤な有害事象

治験薬投与前に，重篤な有害事象（物質乱用）による死亡が 1 例に認められた（Table 1-11）[a]。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は認められなかった。

1.2.3.4. 有害事象による投与中止

本試験では，有害事象による中止は認められなかった。

1.2.3.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

1.2.3.5.1. バイタルサイン

バイタルサインに臨床的に問題となる所見は認められなかった。

1.2.3.5.2. 心電図

心電図に臨床的に問題となる所見は認められなかった。

1.2.3.5.3. 臨床検査

血液学的検査，生化学的検査および尿検査において，5 つの臨床検査のカテゴリーで 7 例に治験依頼者が定義した臨床検査値の顕著な異常が認められたが，いずれも有害事象としては報告されなかった。

1.2.3.5.4. その他の検査

身体的検査に臨床的に問題となる所見は認められなかった。

1.3. 結論

- アピキサバン液剤を NGT で投与し D5W で流したとき（処置 B）と経口投与したとき（処置 A）との比較では，C_{max} および AUC の調整済幾何平均値の比の点推定値はそれぞれ 95%および 97%であり，90% CI は完全にバイオアベイラビリティ類似の基準の範囲内に含まれ，1 を含んでいた。これらのバイオアベイラビリティの結果より，アピキサバン液剤を D5W で流して NGT で投与することは可能と考えられた。

- アピキサバン液剤を NGT で投与し，幼児用液体ミルクで流したとき（処置 C）のバイオアベイラビリティは，処置 A と比較して，わずかに低下したが同様であった。C_{max} および AUC の

[a] 引用：総括報告書本文 8.3 項

調整済幾何平均値の比の点推定値はそれぞれ 81%および 92%であった。AUC の調整済幾何平均値の比の 90% CI は完全にバイオアベイラビリティ類似の基準の範囲内に含まれていたが，上限値は 1 を下回った。C_{max} の調整済幾何平均値の比の 90% CI は 1 を含まず，下限値はわずかにバイオアベイラビリティ類似の基準の下限値である 80%を下回った。本試験で認められた，幼児用液体ミルクがアピキサバンの曝露に及ぼす影響は，特にアピキサバンの AUC ではわずかであったことから，アピキサバンを幼児用液体ミルク 60 mL で流して NGT で投与することは可能と考えられた。

- 健康被験者にアピキサバン 5 mg 液剤を経口シリンジで投与したとき（処置 A）と，NGT で投与し，D5W（処置 B）または幼児用液体ミルク（処置 C）で流したときは，いずれも安全であり，忍容性は良好であった。

Table 1-9. 因果関係を問わない有害事象（CV185091 試験）

器官別大分類および基本語 MedDRA 14.1 版	処置 A (N=21) n (%)	処置 B (N=21) n (%)	処置 C (N=21) n (%)	全体 (N=21) n (%)
有害事象発現例数	2 (9.5)	4 (19.0)	3 (14.3)	9 (42.9)
有害事象発現件数	3	5	3	11
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (4.8)	1 (4.8)	1 (4.8)	3 (14.3)
鼻漏	1 (4.8)	0	1 (4.8)	2 (9.5)
咽喉刺激感	0	1 (4.8)	0	1 (4.8)
胃腸障害	1 (4.8)	1 (4.8)	0	2 (9.5)
上腹部痛	1 (4.8)	1 (4.8)	0	2 (9.5)
神経系障害	1 (4.8)	1 (4.8)	0	2 (9.5)
頭痛	1 (4.8)	1 (4.8)	0	2 (9.5)
眼障害	0	1 (4.8)	0	1 (4.8)
眼瞼浮腫	0	1 (4.8)	0	1 (4.8)
傷害，中毒および処置合併症	0	0	1 (4.8)	1 (4.8)
節足動物咬傷	0	0	1 (4.8)	1 (4.8)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (4.8)	1 (4.8)
四肢痛	0	0	1 (4.8)	1 (4.8)
生殖系および乳房障害	0	1 (4.8)	0	1 (4.8)
月経困難症	0	1 (4.8)	0	1 (4.8)

引用：総括報告書 Table 8.6
N：評価例数
処置 A：アピキサバン 5 mg（液剤）を経口投与
処置 B：アピキサバン 5 mg（液剤）を NGT で投与+D5W
処置 C：アピキサバン 5 mg（液剤）を NGT で投与+幼児用液体ミルク

Table 1-10. 因果関係を否定できない有害事象（CV185091 試験）

器官別大分類および基本語 MedDRA 14.1 版	処置 A (N=21) n (%)	処置 B (N=21) n (%)	処置 C (N=21) n (%)	全体 (N=21) n (%)
有害事象発現例数	1 (4.8)	1 (4.8)	0	2 (9.5)
有害事象発現件数	2	1	0	3
胃腸障害	1 (4.8)	1 (4.8)	0	2 (9.5)
上腹部痛	1 (4.8)	1 (4.8)	0	2 (9.5)
神経系障害	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)
頭痛	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)

引用：総括報告書 Appendix 6.1
N：評価例数
処置 A：アピキサバン 5 mg（液剤）を経口投与
処置 B：アピキサバン 5 mg（液剤）を NGT で投与+D5W
処置 C：アピキサバン 5 mg（液剤）を NGT で投与+幼児用液体ミルク

Table 1-11. 重篤な有害事象一覧（CV185091 試験）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象名（基本語）	発現日	消失日	試験日（日）	持続期間	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬に対する処置	処置	転帰
–	CV185091-1-30	黒人／アフリカ系米国人	–	男性	43	物質乱用 [a]	–	–	–	–	なし	–	重篤	なし	なし	死亡

引用：総括報告書 Table S.6.1およびTable S.6.2
MedDRA 14.1版
a. 本事象は投与開始前に発現した。

2. CV185111 試験（5.3.1.2.2）

治験の標題：健康被験者を対象に，アピキサバン経口液剤を経口投与したときのバイオアベイラビリティに対する，アピキサバン経口液剤を Boost Plus®存在下で経鼻胃管で投与したときおよび粉砕したアピキサバン錠を経鼻胃管で投与したときのバイオアベイラビリティを評価する非盲検，無作為化，3 期 3 処置，クロスオーバー試験

2.1. 試験概要

治験責任医師：[redacted], MD

治験実施施設：1 施設（米国）

治験期間：2011 年 10 月 5 日～2011 年 11 月 15 日

開発段階：第 1 相

2.1.1. 目的

主要目的：健康被験者を対象に，アピキサバン経口液剤（OS）の経口投与に対する，アピキサバン OS を Boost Plus®存在下で経鼻胃管（NGT）で投与したときのバイオアベイラビリティを評価する。

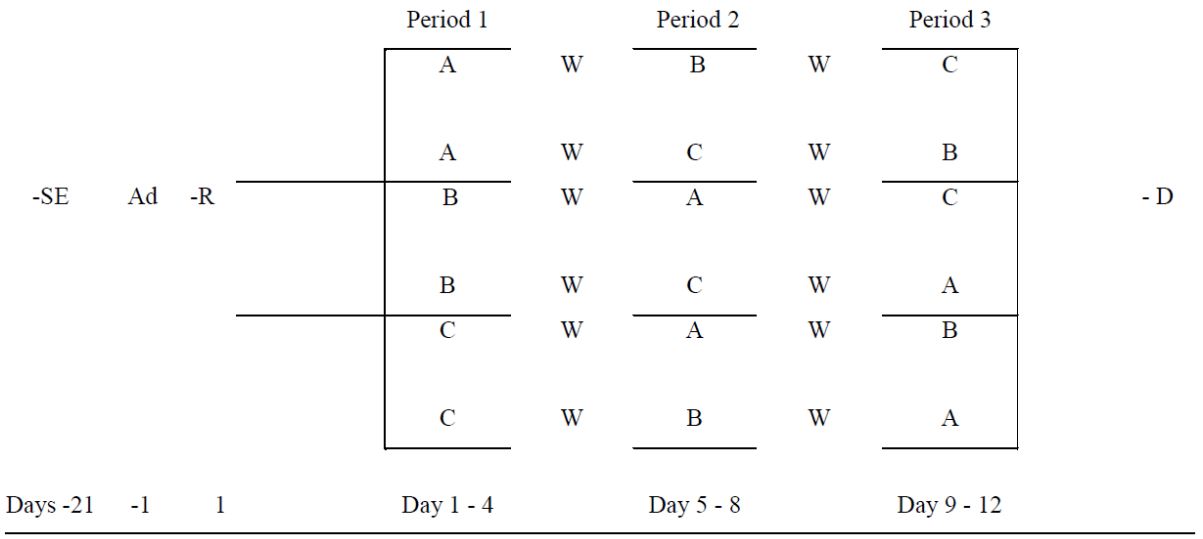
副次目的：

- 健康被験者を対象に，アピキサバン OS の経口投与に対する，粉砕したアピキサバン錠を NGT で投与したときのバイオアベイラビリティを評価する。
- アピキサバン OS を Boost Plus®存在下または非存在下で NGT で投与したときの薬物動態を評価する。
- 粉砕したアピキサバン錠を NGT で投与したときの薬物動態を評価する。
- アピキサバンの安全性および忍容性を評価する。

2.1.2. 治験デザイン

本試験は，健康被験者を対象に，非盲検，無作為化，3 期 3 処置，クロスオーバー試験として実施した。被験者は，組み入れ前 21 日以内に適格性を判断するためのスクリーニング評価を受けた。被験者は治験薬投与前日（第 –1 日目）の夕方に施設に入所した。第 1 期の第 1 日目に，被験者を 6 つの処置順（ABC，ACB，BAC，BCA，CAB または CBA）のいずれかに無作為に割り付けた。処置 A は，OS を水（約 240 mL）とともに経口シリンジで経口投与した。処置 B および処置 C は，OS または粉砕錠をシリンジで NGT に注入し，NGT で投与した。NGT の留置は，NGT の挿入後に X 線で確認した。NGT の先端が胃の中に配置されていない場合には，抜去の上，再配置し，再度 X 線撮影を実施した。治験デザインの概要を Figure 2-1 に示す。

Figure 2-1. 治験デザインの概要（CV185111 試験）



S：スクリーニング，E：組み入れ，Ad：入所，R：無作為化，W：4 日間の休薬，D：退所
Period 1：第 1 期，Period 2：第 2 期，Period 3：第 3 期，Day(s)～：第～日目
A = 処置 A：アピキサバン 5 mg 経口液剤（OS）（0.4 mg/mL×12.5 mL）を経口シリンジで単回経口投与
B = 処置 B：アピキサバン 5 mg OS（0.4 mg/mL×12.5 mL）を，Boost® Plus 180 mL，アピキサバン 5 mg OS，Boost® Plus 60 mL の順に同一の NGT で単回投与
C = 処置 C：アピキサバン 5 mg［5 mg 錠を粉砕し，デキストロース 5%溶液（D5W）60 mL に懸濁］を NGT で単回投与

治験薬投与 72 時間後まで，薬物動態測定用血液検体を採取した。試験期間を通して，身体的検査，バイタルサイン，12 誘導心電図，臨床検査を所定の時点で実施し，有害事象を綿密にモニタリングした。

2.1.3. 診断および主な組み入れ基準

＜選択および除外基準＞[a]

本治験への組み入れには，第 1 日の投与前に以下の基準を満たさなければならない。例外は認められない。

<u>選択基準</u>

1) 署名済みの同意文書

a. 同意文書に署名されていること

2) 対象集団

a 治験実施計画書 3.3 項より補足

a. 病歴，身体的検査，心電図および臨床検査の評価において正常範囲から臨床的に重大な逸脱は認められないと判定された健康被験者

b. body mass index（BMI）が 18～30 kg/m^2 の患者。BMI = 体重 (kg) / [身長 (m)]^2

3) 年齢，性別および生殖状態

a. 18～45 歳の男性および女性

b. 妊娠可能な女性（WOCBP）および男性は，妊娠のリスクを最小限に抑えるよう，本治験期間中および治験薬最終投与後 4 週間は適切な避妊法を使用して妊娠を避けなければならない。妊娠可能な女性の定義は以下のとおり。

妊娠可能な女性

WOCBP は，初経を経験し，不妊手術（子宮摘出術，両側卵管結紮術または両側卵巣摘出術）を受けていない，または閉経後ではない女性が含まれる。閉経後は以下のように定義する。

- 他に原因なく連続して 12 ヵ月以上無月経であり，また記録されている血清卵胞刺激ホルモン（FSH）値が 35 mIU/mL を超えている，または
- 月経期間が不規則な女性であり，記録されている FSH 値が 35 mIU/mL を超えている，または

  注：1 年以上無月経の 62 歳以上の女性に対して FSH 値の検査を行う必要はない。

- ホルモン補充療法（HRT）を受けている女性

経口避妊薬，他のホルモン避妊薬（膣用製剤，皮膚パッチ，または埋込型もしくは注射用製剤），または子宮内装置またはバリア法（ペッサリー，コンドーム，殺精子薬）などの機械的避妊具を使用している女性，または禁欲である女性もしくはパートナーが生殖不能（精管切除などによる）である女性であっても，妊娠可能な女性と考慮すること。

c. 妊娠可能な女性は，治験薬の投与前 24 時間以内の血清または尿妊娠検査（少なくとも 25 IU/L または同等の HCG 単位の感度）で陰性でなければならない。

d. 女性被験者は授乳してはならない。

除外基準

1) 病歴および合併症に関する除外基準

a. 重大な急性または慢性の内科疾患を有する患者。

b. 異常出血，凝固障害および頭蓋内出血，あるいは一親等の親族における異常出血（過去 1 年以内に貧血に至る重度の月経出血を含む）または凝固障害の病歴または証拠がある患者。

c. 過去 2 年以内の重大な頭部損傷（頭蓋底骨折を含む）の病歴がある患者。

d. 重度の顔面骨折（特に鼻），食道閉塞，食道静脈瘤または気道閉塞が認められる患者。

e. 無作為割り付けから 4 週間以内に大手術または小手術を受けた患者, または本治験終了後 2 週間以内に大手術または小手術が予定されている患者。

f. 現行または最近（3 ヵ月以内）の消化器疾患（消化不良, 胃腸潰瘍, 食道または胃の静脈瘤, または痔核を含むがこれに限定されない）を有する患者。

g. 治験薬の吸収に影響を及ぼすまたは NGT 留置を妨げる可能性のある胃腸手術（胃のバイパス手術等）を受けた患者。

h. 無作為割り付けから 4 週間以内に血液または血漿を血液バンクまたは臨床試験（スクリーニング来院を除く）に提供した患者。

i. 無作為割り付けから 4 週間以内に輸血を受けた患者。

j. 経口薬服用を忍容できない患者。

k. 静脈穿刺または静脈確保を忍容できない患者。

l. 経鼻胃管の処置を忍容できない患者。

m. DSM IV の薬物およびアルコール乱用の診断基準の定義に従い，最近（6 ヵ月以内）の薬物およびアルコール乱用が認められる患者。

n. 治験実施計画書の食事制限の規定に従うことができない，または従う意志がない患者。

o. 1 日 10 本を超えてタバコを吸っている患者。

p. 治験責任医師の判断に基づき，その他の妥当な内科的，精神的または社会的理由を有する患者。

2) 身体所見および臨床検査に関する除外基準

a. 臓器不全が認められる，または身体所見，バイタルサイン，心電図または臨床検査の評価において，正常範囲から臨床的に重大な逸脱が認められる患者。

b. 治験薬投与前の 12 誘導心電図（再検査で確認）における以下のいずれかの状態が認められる患者。

i. PR が 210 msec 以上

ii. QRS が 120 msec 以上

iii. QT が 500 msec 以上

iv. QTcF が 450 msec 以上

c. 血小板数が 150,000/mm^3 未満である患者。

d. aPTT または INR 値の増加［報告された検査値が基準値上限（ULN）を超える］が認められる患者。

e. AST および ALT 増加（報告された検査値が ULN を超える）が認められる患者。

f. ヘモグロビンまたはヘマトクリットの減少［報告された検査値が基準値下限（LLN）を下回る］が認められる患者。

g. スクリーニング時または投与前の薬物乱用の尿スクリーニング検査で陽性の患者。

h. C 型肝炎抗体，B 型肝炎表面抗原または HIV-1 抗体，HIV-2 抗体の血液検査で陽性の患者。

3) アレルギー，副作用歴に関する除外基準

a. アピキサバン（類薬または関連化合物）に対するアレルギーの病歴がある患者。

b. 抗凝固薬で医学的介入を必要とした重大な出血の副作用歴がある患者。

c. 重大な薬物アレルギー（アナフィラキシーまたは肝毒性など）の病歴がある患者。

d. Boost Plus®または Boost Plus®に含有する成分に，アレルギー歴または忍容性がない患者。

4) 性および生殖状態に関する除外基準

a. 性活動があり生殖可能な男性で、パートナーは WOCBP であるが，本治験期間中，コンドームおよび殺精子薬を使用することを望まない男性患者。

5) 禁止療法および（または）禁止薬に関する除外基準

a. アピキサバン曝露歴がある患者。

b. 無作為割り付けから 4 週間以内に治験薬またはプラセボに曝露した患者。

c. 無作為割り付け前 4 週間以内に処方されたまたは市販の制酸薬を使用した患者。

d. 無作為割り付け前 1 週間以内に市販薬および生薬を含むその他の薬剤を使用した患者。

e. 無作為割り付けから 3 ヵ月以内に経口，注射用または埋込型のホルモン避妊薬を使用した患者。

f. 無作為割り付けから 2 週間以内にアスピリン，非ステロイド性抗炎症薬，または出血の可能性が高まることが知られているその他の薬剤を使用した患者。

6) その他の除外基準

a. 囚人または本人の意図に反して拘束されている者。

b. 精神的または肉体的な疾患（感染性疾患等）の治療のために強制的に拘束されている者。

本治験の適格性基準は，被験者の安全性を確保し，また本治験の結果を使用できることを確実にするために慎重に考慮されたものである。被験者はすべての適格性基準を完全に満たさなければならない。

2.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

2.1.4.1. 治験薬およびロット番号

試験薬およびロット番号を Table 2-1 に示す。

処置 B では，アピキサバン 5 mg OS（0.4 mg/mL×12.5 mL）を，Boost Plus® 180 mL，アピキサバン 5 mg OS，Boost Plus® 60 mL の順に同一の NGT で単回投与した。投与 C では，アピキサバン 5 mg［5 mg 錠を粉砕し，デキストロース 5%溶液（D5W）60 mL に懸濁］を NGT で単回投与した。Boost Plus®は，240 mL 中に 360 cal，たんぱく質 14 g，脂質 14 g，炭水化物 45 g を含む。D5W は 60 mL 中に炭水化物 3.0 g を含む。

Table 2-1. 試験薬およびロット番号（CV185111 試験）

試験薬	剤型	投与経路	製剤識別番号	Product Batch No	Batch Label No
アピキサバン	液剤（12.5 mL×0.4 mg/mL）	経鼻胃管	562247-JX40-050	[redacted]2034	[redacted]7669
アピキサバン	フィルムコーティング錠	経鼻胃管	562247-K005-041	[redacted]6408	[redacted]6753

対照薬およびロット番号を Table 2-2 に示す。

処置 A では，アピキサバン 5 mg OS（0.4 mg/mL×12.5 mL）を経口シリンジで単回経口投与した。

Table 2-2. 対照薬およびロット番号（CV185111 試験）

対照薬	剤型	投与経路	製剤識別番号	Product Batch No	Batch Label No
アピキサバン	液剤（12.5 mL×0.4 mg/mL）	経口	562247-JX40-050	[redacted]2034	[redacted]7669

2.1.4.2. 用法および用量[a]

被験者は，6 つの処置順（ABC，ACB，BAC，BCA，CAB または CBA）のいずれかに無作為化され，以下のいずれかの処置を受けた。各投与の間に 4 日間以上の休薬期間を設定した。投与は 10 時間以上の絶食後に実施した。

- 処置 A : アピキサバン 5 mg OS（0.4 mg/mL×12.5 mL）を経口シリンジで単回経口投与した。投与は水（240 mL）とともに実施した。
- 処置 B : 同一の NGT から，Boost Plus® 180 mL，アピキサバン 5 mg OS（0.4 mg/mL×12.5 mL），Boost Plus® 60 mL の順で単回投与した。水は投与しなかった。投与後に生理食塩水 5 mL を NGT に注入し流した。
- 処置 C : アピキサバン 5 mg を NGT で単回投与した。アピキサバン 5 mg 錠 1 錠は乳棒と乳鉢で微粉とし，D5W 60 mL に懸濁した。乳棒と乳鉢は各回約 60 mL の水で 3 回すすぎ，すすぎ溶液は NGT で投与した。投与後に生理食塩水 5 mL を NGT に注入し流した。

[a] 引用：総括報告書本文 3.4.1

2.1.4.3. 投与期間

3 期 3 処置，クロスオーバーとし，各期に単回投与した。各投与の間に 4 日間以上の休薬期間を設定した。

2.1.5. 評価項目

2.1.5.1. 薬物動態の評価項目

評価した薬物動態パラメータを Table 2-3 に示す。

Table 2-3. 薬物動態パラメータ（CV185111 試験）

パラメータ	定義
C_{max}	最高血漿中濃度
T_{max}	最高血漿中濃度到達時間
AUC_{0-t}	ゼロ時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{inf}	ゼロ時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$t_{½}$	終末相における消失半減期
F_{rel}	AUC_{inf}の比により算出した試験処置の対照処置に対する相対的バイオアベイラビリティ

2.1.5.2. 有効性の評価項目

該当なし。

2.1.5.3. 安全性の評価項目

安全性評価は，有害事象，バイタルサイン，心電図，身体的検査，および臨床検査に対する医学的評価に基づき実施した。また，有害事象発現割合を集計し，潜在的意義および臨床的重要性について評価した。

2.1.6. 統計解析方法

2.1.6.1. 症例数の設定

アピキサバン OS を Boost Plus®存在下で NGT で投与したとき（処置 B）とアピキサバン OS を経口シリンジで経口投与したとき（処置 A）のバイオアベイラビリティに差がないという仮説下では，被験者数が 18 例の場合，C_{max} についてバイオアベイラビリティが類似していると結論づける検出力は 85%となり，AUC についてバイオアベイラビリティが類似していると結論づける検出力は 91%となる。処置 B と処置 A の C_{max} および AUC の母集団幾何平均値の比の 90%信頼区間（CI）がそれぞれ完全に 80%～125%の範囲内に含まれれば，バイオアベイラビリティは類似していると結論することができる[a]。

粉砕したアピキサバン錠を NGT で投与したとき（処置 C）と処置 A のバイオアベイラビリティに差がないという仮説下では，被験者数が 18 例の場合，C_{max} についてバイオアベイラビリティが類似していると結論づける検出力は 85%となり，AUC についてバイオアベイラビリティは同様であると結論する検出力は 91%となる。処置 C と処置 A の C_{max} および AUC の母集団幾何平均値

[a] 引用：総括報告書本文 3.6.1 項

の比の 90% CI がそれぞれ完全に 80%～125%の範囲内に含まれれば，バイオアベイラビリティは類似していると結論することができる。

以上の計算は， アピキサバンの C_{max} および AUC が対数正規分布に従うという仮定の下に，CV185033 試験での被験者内の標準偏差が ln（C_{max}）は 0.20，ln（AUC）は 0.19 であることに基づいて推定した。脱落が生じる可能性を考慮し，21 例を組み入れた（処置順 ABC，BAC，CAB については各 4 例；ACB，BCA，CBA については各 3 例 [a]）。

2.1.6.2. 解析対象集団

- 薬物動態解析対象集団：アピキサバンの投与を受け，薬物濃度－時間データを 1 つ以上有するすべての被験者 21 例。被験者 21 例から得られた薬物動態パラメータのデータのすべてを含め，要約統計量または統計解析から除外した薬物動態プロファイルおよびパラメータはなかった。

- 安全性解析対象集団：組み入れられ，治験薬の投与を受けたすべての被験者 21 例。1 例が試験を中止し（第 4 日目に同意撤回），20 例が試験を完了した。

1 例において第 2 期および第 3 期の投与前のアピキサバンの濃度データが定量可能であった。濃度はそれぞれ，この被験者の C_{max} の 1.1%および 0.7%であり，各処置の幾何平均値の 1.0%および 0.7%であったことから，本試験の薬物動態の結果および結論に影響を及ぼさないと判断された。

2.1.6.3. 統計解析

2.1.6.3.1. 薬物動態

アピキサバン OS を Boost Plus®存在下で NGT で投与したとき（処置 B）のバイオアベイラビリティをアピキサバン OS を経口シリンジで投与したとき（処置 A）と比較するために，処置 B と処置 A による log（C_{max}），log（AUC_{0-t}）および log（AUC_{inf}）について一般化線形混合効果モデルを用いて解析した。モデルにおける要因は，処置，試験期および処置順を固定効果とし，被験者内の測定値を反復測定値とした。対数スケールでの差の点推定値および 90% CI を逆対数変換し，元のスケールの幾何平均値の比（処置 B に対して処置 A）の推定値および 90% CI を求めた。

粉砕したアピキサバン錠を NGT で投与したとき（処置 C）のバイオアベイラビリティを処置 A と比較するために，処置 C と処置 A による log（C_{max}），log（AUC_{0-t}）および log（AUC_{inf}）について一般化線形混合効果モデルを用いて解析した。モデルにおける要因は，処置，試験期および処置順を固定効果とし，被験者内の測定値を反復測定値とした。対数スケールでの差の点推定値および 90% CI を逆対数変換し，元のスケールの幾何平均値の比（処置 C に対して処置 A）の推定値および 90% CI を求めた。多重性の調整は行わなかった。

各薬物動態パラメータを，処置別に要約した。C_{max}，AUC_{0-t}，AUC_{inf} および F_{rel} については幾何平均値および変動係数を，T_{max} については中央値，最小値および最大値を要約統計量とした。$t_{½}$については算術平均および標準偏差を要約統計量とした。C_{max}，AUC_{0-t} および AUC_{inf} の個々の値を処置に対してプロットした。

処置 B の 3 例について NGT での投与時に薬剤損失（アピキサバン液剤の粘性や NGT が細径であるために一部の薬剤が投与できなかった[a]）があったため，前述の全解析について，この 3 例を除外した感度分析を実施した。

2.1.6.3.2. 安全性[b]

有害事象はすべて一覧表にまとめ，器官別大分類および基本語を用い，処置別に集計した。バイタルサインおよび臨床検査結果は，処置別に一覧表にまとめた。身体的検査および臨床検査結果の著明な異常を一覧表にまとめた。心電図の検査結果は，治験責任医師が評価し，異常はすべて一覧表にまとめた。

2.2. 試験結果

2.2.1. 被験者の内訳および特性

被験者の内訳を Table 2-4 に示す。本試験に組み入れられた（同意書に署名した）37 例のうち，21 例が無作為に割り付けられ，治験薬の投与を受け，20 例が試験を完了した。21 例から得られたすべてのデータについて解析を実施した。

Table 2-4. 被験者の内訳（CV185111 試験）

	投与例	投与前の中止例	全体
組み入れ例数	21	16	37
中止例数	1	16	17
組み入れ基準を満たさず	0	11	11
同意撤回	1[a]	1	2
その他	0	4	4
試験完了例数	20	0	20

a. 第 4 日目に同意撤回した。

ベースラインの人口統計学的特性を Table 2-5 に示す。

[a] 引用：総括報告書本文 3.4.1.1 項

[b] 引用：総括報告書本文 3.6.3.2 項

Table 2-5. 人口統計学的特性（CV185111 試験）

	全体 (N=21)
年齢（歳）	
平均値（標準偏差）	36.7 (6.9)
範囲	22～45
性別（例数，%）	
男性	13 (62)
女性	8 (38)
人種（例数，%）	
白人	15 (71)
黒人／アフリカ系米国人	6 (29)
体重（kg）	
平均値（標準偏差）	75.2 (12.4)
範囲	56.5～98.4
身長（cm）	
平均値（標準偏差）	169.2 (9.4)
範囲	146.0～184.2
BMI（kg/m^2）	
平均値（標準偏差）	26.1 (2.4)
範囲	21.3～29.3

N：評価例数，BMI：body mass index

2.2.2. 薬物動態の結果

アピキサバンの薬物動態パラメータの要約統計量を Table 2-6 に示す。

Table 2-6. アピキサバンの薬物動態パラメータの要約統計量（CV185111 試験）

処置	C_{max} (ng/mL) 幾何平均値 (%CV)	AUC_{inf} (ng•hr/mL) 幾何平均値 (%CV)	AUC_{0-t} (ng•hr/mL) 幾何平均値 (%CV)	T_{max} (h) 中央値 (最小値-最大値)	$t_{½}$ (h) 平均値 (標準偏差)	F_{rel} 幾何平均値 (%CV)
処置A (N=20)	177(19)	1380 (15)	1354(15)	1.00 (0.5-2.0)	11.21 (6.903)	
処置B (N=20)	121 (21)	1122 (18)	1098 (18)	3.00 (1.0-4.2)	9.56 (2.424)	0.813 (16)
処置C (N=21)	158 (22)	1321 (18)	1295 (18)	1.00 (0.5-3.0)	10.40 (7.835)	0.951 (13)[a]

N：評価例数，%CV：変動係数（%）
処置 A：アピキサバン 5 mg 経口液剤（OS）（0.4 mg/mL×12.5 mL）を経口シリンジで単回経口投与
処置 B：アピキサバン 5 mg OS（0.4 mg/mL×12.5 mL）を，Boost® Plus 180 mL，アピキサバン 5 mg OS，Boost® Plus 60 mL の順に同一の NGT で単回投与
処置 C：アピキサバン 5 mg［5 mg 錠を粉砕し，デキストロース 5%溶液（D5W）60 mL に懸濁］を NGT で単回投与
1 例は第 1 期の処置 C の際に試験を中止した。
a. N=20

C_{max}，AUC_{inf}および AUC_{0-t}ついて，一般化線形効果モデルにより対数スケールで回帰し，アピキサバン OS を Boost Plus®存在下で NGT で投与したとき（処置 B）とアピキサバン OS を経口シリンジで投与したとき（処置 A）の幾何平均値の比の 90% CI を求めた（処置 A に対して処置 B）。同様に，粉砕したアピキサバン錠を NGT で投与したとき（処置 C）と処置 A の曝露量の比較を実施した（処置 A に対して処置 C）。これらの結果を Table 2-7 に示す。

Table 2-7. アピキサバンの C_{max}，AUC_{inf} および AUC_{0-t} に関する統計解析結果（CV185111 試験）

処置および比較	C_{max} (ng/mL) 調整済幾何平均値	AUC_{inf} (ng•hr/mL) 調整済幾何平均値	AUC_{0-t} (ng•hr/mL) 調整済幾何平均値
処置 A	179	1398	1373
処置 B	122	1136	1112
処置 C	158	1327	1301
		調整済幾何平均値の比（90% CI）	
処置 A に対する処置 B	0.682 (0.621, 0.748)	0.813 (0.766, 0.863)	0.810 (0.764, 0.860)
処置 A に対する処置 C	0.884 (0.830, 0.942)	0.950 (0.905, 0.997)	0.947 (0.903, 0.994)

CI：信頼区間
処置 A：アピキサバン 5 mg 経口液剤（OS）（0.4 mg/mL×12.5 mL）を経口シリンジで単回経口投与
処置 B：アピキサバン 5 mg OS（0.4 mg/mL×12.5 mL）を，Boost® Plus 180 mL，アピキサバン 5 mg OS，Boost® Plus 60 mL の順に同一の NGT で単回投与
処置 C：アピキサバン 5 mg［5 mg 錠を粉砕し，デキストロース 5%溶液（D5W）60 mL に懸濁］を NGT で単回投与
1 例は第 1 期の処置 C の際に試験を中止した。

処置 B では，処置 A と比較して，アピキサバンの C_{max}，AUC_{inf} および AUC_{0-t} の幾何平均値はそれぞれ 32%，19%および 19%低下した。アピキサバンの曝露量に関するパラメータの幾何平均値の比の 90% CI はいずれも 1.000 を含まず，C_{max} の幾何平均値の比の 90% CI はバイオアベイラビリティの類似の基準（0.80～1.25）の下限値（0.80）を下回った。AUC_{inf} および AUC_{0-t} については，幾何平均値の比の 90% CI の下限値（それぞれ 0.766 および 0.764）は，バイオアベイラビリティの類似の基準の下限値を下回った。

処置 C では，処置 A と比較して，アピキサバンの C_{max}，AUC_{inf} および AUC_{0-t} の幾何平均値の比の 90% CI は事前に規定したバイオアベイラビリティの類似の基準（0.80～1.25）の範囲内に完全に含まれたが，3 つのアピキサバンの薬物動態パラメータのすべてについて 1.00 を下回った。アピキサバンの C_{max}，AUC_{inf} および AUC_{0-t} の幾何平均値の点推定値はそれぞれ 12%，5%および 5%低下した。曝露量に軽微な低下が認められたが，処置 C と処置 A のバイオアベイラビリティは類似していることが示され，臨床的に問題となるものとは判断されなかった。

2.2.3. 安全性の結果

有害事象の要約を Table 2-8 に示す。

Table 2-8. 有害事象の要約（CV185111 試験）

	処置 A N=20	処置 B N=20	処置 C N=21	全体 N=21
有害事象発現例数	6 (30.0)	3 (15.0)	4 (19.0)	9 (42.9)
有害事象発現件数	6	4	4	14
因果関係を否定できない有害事象発現例数	1 (5.0)	1 (5.0)	1 (4.8)	3 (14.3)
因果関係を否定できない有害事象発現件数	1	1	1	3
重篤な有害事象発現例数	0	0	1 (4.8)	1 (4.8)
有害事象による中止例数	0	0	0	0
死亡例数	0	0	0	0

引用: 総括報告書 Table 8.6，Table S.6.1，Table S.6.2，Table S.6.3，Appendix 6.1 (%)
N：評価例数
処置 A：アピキサバン 5 mg 経口液剤（OS）（0.4 mg/mL×12.5 mL）を経口シリンジで単回経口投与
処置 B：アピキサバン 5 mg OS（0.4 mg/mL×12.5 mL）を，Boost® Plus 180 mL，アピキサバン 5 mg OS，Boost® Plus 60 mL の順に同一の NGT で単回投与
処置 C：アピキサバン 5 mg［5 mg 錠を粉砕し，デキストロース 5%溶液（D5W）60 mL に懸濁］を NGT で単回投与

2.2.3.1. 有害事象

因果関係を問わない有害事象を Table 2-9 に，因果関係を否定できない有害事象を Table 2-10 に示す。

9 例（42.9%）に 14 件の有害事象が報告された。重症度は 2 件（因果関係を否定できない中等度の頭痛；因果関係を否定された中等度の爪囲炎）を除き，いずれも軽度であり，回復した。

報告された 14 件の有害事象のうち，2 例に報告された 2 件の有害事象（頭痛）が治験責任医師により，治験薬と因果関係は否定できないと判定された。本試験の主な有害事象は，頭痛（3 例，14.3%）であった。その他すべての有害事象は，各 1 例のみに報告された。

2.2.3.2. 死亡[a]

本試験では，死亡例は認められなかった。

2.2.3.3. 重篤な有害事象

第 33 日目（アピキサバンの最終投与 24 日後）に 1 例に入院を必要とする重度の重篤な有害事象として胃炎が報告された。本事象は，当初は治験責任医師により治験薬と因果関係ありと判定され，化学物質による胃炎の疑いとされた。さらなる診断では胃炎の確定診断とはならず，胃悪性疾患と診断され，治験責任医師により治験薬と因果関係なしと判定された。また，データベースロック後に胃癌と診断された。

重篤な有害事象の叙述を 4 項に記載する。

2.2.3.4. 有害事象による投与中止

本試験では，有害事象による中止は認められなかった。

[a] 引用：総括報告書本文 8.2 項

2.2.3.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

2.2.3.5.1. バイタルサイン

バイタルサインに臨床的に問題となる所見は認められなかった。

2.2.3.5.2. 心電図

心電図に臨床的に問題となる所見は認められなかった。

2.2.3.5.3. 臨床検査

血液学的検査，生化学的検査および尿検査において，6 つの臨床検査のカテゴリーで 7 例に治験依頼者が定義した臨床検査値の顕著な異常が認められたが，いずれも有害事象としては報告されなかった。

2.2.3.5.4. その他の検査

身体的検査に臨床的に問題となる所見は認められなかった。

2.3. 結論

- アピキサバン OS（5 mg，12.5 mL）を流動食の存在下（Boost Plus® 180 mL，アピキサバン 5 mg OS，Boost Plus® 60 mL の順に投与した。Boost Plus®総量は 240 mL）で NGT で投与したとき（処置 B）の曝露量は，絶食後にアピキサバン 5 mg（12.5 mL）OS を経口シリンジで投与したとき（処置 A）の曝露量と類似していなかった。アピキサバンの C_{max} および AUC の幾何平均値は，処置 A に対して処置 B で 32%および 19%低下した。臨床的な影響については今後検討の余地がある。

- 処置 A に対するアピキサバン 5 mg 錠を粉砕し, D5W 60 mL に懸濁して NGT で投与したとき（処置 C）の曝露量（C_{max} および AUC）は，事前に設定した類似性の基準（C_{max} および AUC の母集団幾何平均値の比の 90% CI が 80%～125%内にある）を満たしており, 類似していた。

- 本試験では，アピキサバンの投与は，剤型および投与経路に関わらず，安全であり，忍容性はおおむね良好であった。

Table 2-9. 因果関係を問わない有害事象（CV185111 試験）

器官別大分類および基本語 MedDRA 14.1 版	処置 A (N=20) n (%)	処置 B (N=20) n (%)	処置 C (N=21) n (%)	全体 (N=21) n (%)
有害事象発現例数	6 (30.0)	3 (15.0)	4 (19.0)	9 (42.9)
有害事象発現件数	6	4	4	14
眼障害	1 (5.0)	0	0	1 (4.8)
霧視	1 (5.0)	0	0	1 (4.8)
胃腸障害	0	0	1 (4.8)	1 (4.8)
胃炎	0	0	1 (4.8)	1 (4.8)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (4.8)	1 (4.8)
爪囲炎	0	0	1 (4.8)	1 (4.8)
筋骨格系および結合組織障害	1 (5.0)	0	0	1 (4.8)
四肢痛	1 (5.0)	0	0	1 (4.8)
神経系障害	1 (5.0)	1 (5.0)	2 (9.5)	4 (19.0)
頭痛	1 (5.0)	1 (5.0)	1 (4.8)	3 (14.3)
錯感覚	0	0	1 (4.8)	1 (4.8)
腎および尿路障害	1 (5.0)	0	0	1 (4.8)
膿尿	1 (5.0)	0	0	1 (4.8)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (5.0)	1 (5.0)	0	1 (4.8)
鼻出血	1 (5.0)	0	0	1 (4.8)
口腔咽頭痛	0	1 (5.0)	0	1 (4.8)
皮膚および皮下組織障害	1 (5.0)	1 (5.0)	0	2 (9.5)
斑状皮疹	1 (5.0)	0	0	1 (4.8)
丘疹性皮疹	0	1 (5.0)	0	1 (4.8)
血管障害	0	1 (5.0)	0	1 (4.8)
血腫	0	1 (5.0)	0	1 (4.8)

引用: 総括報告書 Table 8.6
N：評価例数
処置 A：アピキサバン 5 mg 経口液剤（OS）（0.4 mg/mL×12.5 mL）を経口シリンジで単回経口投与
処置 B：アピキサバン 5 mg OS（0.4 mg/mL×12.5 mL）を，Boost® Plus 180 mL，アピキサバン 5 mg OS，Boost® Plus 60 mL の順に同一の NGT で単回投与
処置 C：アピキサバン 5 mg［5 mg 錠を粉砕し，デキストロース 5%溶液（D5W）60 mL に懸濁］を NGT で単回投与

Table 2-10. 因果関係を否定できない有害事象（CV185111 試験）

器官別大分類および基本語 MedDRA 14.1 版	処置 A (N=20) n (%)	処置 B (N=20) n (%)	処置 C (N=21) n (%)	全体 (N=21) n (%)
有害事象発現例数	1 (5.0)	1 (5.0)	1 (4.8)	3 (14.3)
有害事象発現件数	1	1	1	3
胃腸障害	0	0	1 (4.8)	1 (4.8)
胃炎	0	0	1 (4.8)	1 (4.8)
神経系障害	1 (5.0)	1 (5.0)	0	2 (9.5)
頭痛	1 (5.0)	1 (5.0)	0	2 (9.5)

引用: 総括報告書 Appendix 6.1
N：評価例数
処置 A：アピキサバン 5 mg 経口液剤（OS）（0.4 mg/mL×12.5 mL）を経口シリンジで単回経口投与
処置 B：アピキサバン 5 mg OS（0.4 mg/mL×12.5 mL）を，Boost® Plus 180 mL，アピキサバン 5 mg OS，Boost® Plus 60 mL の順に同一の NGT で単回投与
処置 C：アピキサバン 5 mg［5 mg 錠を粉砕し，デキストロース 5%溶液（D5W）60 mL に懸濁］を NGT で単回投与

Table 2-11. 重篤な有害事象一覧（CV185111 試験）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象名（基本語）	発現日	消失日	試験日（日）	持続期間	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬に対する処置	処置	転帰
処置 C	CV185111-1-30	黒人／アフリカ系米国人	5 mg	女性	43	胃炎	33	–	20[redacted]	–	あり [a]	重度	重篤	あり	なし	–

引用：総括報告書 Table S.6.2
MedDRA 14.1 版
a. データベースロック後に因果関係なしと最終判定された。

死亡および重篤な有害事象の叙述（CV185111 試験）

CV185111-1-30

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	胃炎
	投与群	処置 C
CV185111-1-30 女・43 歳 黒人／アフリカ系米国人	経過・処置	被験者は重度の胃炎（重篤な有害事象：化学物質による胃炎，グレード 3）で入院した。データロック時点（2012 年 1 月 31 日）で本事象は重度に分類され，治験責任医師により治験薬と因果関係ありと判定された。しかし，データロック後に胃癌と診断され，治験責任医師により治験薬と因果関係なしと判定された。 被験者はアピキサバンの 3 回目の投与（処置 C：アピキサバン 5 mg 錠を粉砕し，D5W に懸濁して NGT で投与）4 日後に軽度の腹痛を認め，その後重度となり，最終投与約 4 週間後（試験第 33 日目，アピキサバンの最終投与 24 日後）に入院が必要となった。腹痛は食後に認められ，重度で，短時間または何時間も継続した。他に認められた症状は，早期満腹，体重減少，悪心および嘔吐であった。腹部および骨盤の CT，ならびに生検を伴う食道胃十二指腸内視鏡検査（EGD）を実施した。被験者は当初は化学物質による胃炎と診断され，データベースロック時点では latanoprost, brimonidine tartrate + timolol maleate で治療を受けていた。胃腸出血，便秘，下痢，発熱，悪寒または寝汗は認められなかった。当該時点では，本事象は治験薬と因果関係ありと判定され，有害事象の表にはその旨記載された。 被験者はその後 2 回の EGD を受け，最後の EGD の際には生検を実施し，癌と診断された。被験者はその後も体調が思わしくなく，生検によりグレード IIA の胃癌と診断され，再度入院した。推奨された治療は根治的外科手術の実施を想定してのネオアジュバント化学療法であった。生検の結果，短期間の曝露後（アピキサバン 5 mg を 9 日間で 3 回単回投与）の 4 ヵ月間に持続的に悪化していること，およびアピキサバンの作用機序から判断して，本事象は治験責任医師により治験薬と因果関係なしと判定された。
	死因	–
	因果関係（治験責任医師の見解）	あり [a]
	因果関係（治験依頼者の見解）	なし
	病歴	境界型心肥大，右乳房良性嚢胞，右乳房良性嚢胞外科的切除，子宮類線維症，両側性骨盤内嚢胞，緑内障，右腎嚢胞
	併用薬	latanoprost，brimonidine tartrate + timolol maleate，pantoprazole，lansoprazole，tramadol，sucralfate

a. データベースロック後に因果関係なしと最終判定された。

3. CV185087 試験（5.3.3.3.1）

治験の標題：透析患者を対象としたアピキサバンの薬物動態，薬力学および安全性を評価する非盲検，単回投与，並行群間比較試験

3.1. 試験概要

治験責任医師：[redacted], MD

治験実施施設：1 施設（米国）

治験期間：2011 年 6 月 28 日～2011 年 9 月 12 日

開発段階：第 1 相

3.1.1. 目的

主要目的：正常腎機能の健康被験者および透析を受けている終末期の腎疾患（ESRD）患者にアピキサバン 5 mg を単回経口投与したときの薬物動態を検討する。

副次目的：

アピキサバン 5 mg を単回経口投与したときに透析がアピキサバンおよび不活性代謝物（BMS-730823）の薬物動態に及ぼす影響を評価する。

正常腎機能の健康被験者および透析を受けている ESRD 患者にアピキサバン 5 mg を単回経口投与したときの国際標準比率（INR），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）および抗 Xa 因子活性に及ぼす影響を評価する。

正常腎機能の健康被験者および透析を受けている ESRD 患者にアピキサバン 5 mg を単回経口投与したときの安全性および忍容性を評価する。

3.1.2. 治験デザイン

本試験は，非盲検，単回投与，並行群間比較試験として実施した。16 例を Table 3-1 のとおり腎機能に応じ，正常腎機能の健康被験者（A 群），透析を受けている ESRD 患者（B 群）の 2 群に組み入れた（各群の被験者数 8 例）。

Table 3-1. 腎機能による被験者の分類（CV185087 試験）

群	分類	クレアチニンクリアランス（CLCr） [a]
A 群（8 例）	正常腎機能の健康被験者	> 80 mL/min
B 群（8 例）	透析を受けている ESRD 患者	該当なし

a. CLCr (Cockroft-Gault) = (140–年齢) × [体重 (kg)] × 0.85 (女性の場合) / (72 × スクリーニング時の血清クレアチニン濃度)

年齢（± 5 歳），体重（A 群の実体重が B 群の透析後の浮腫を取り除いた状態での乾燥体重の± 20% となるようにする）および男女の割合に基づき，A 群被験者を B 群被験者と被験者ごとにマッチングすることとした。

A 群の被験者については，推定クレアチニンクリアランス（CLCr）を治験薬投与（第 1 日目）前 4 週間までに判定した。以下の Cockcroft-Gault 式から推定した CLCr に基づいて被験者を A 群に分類した。

CLCr (Cockroft-Gault) = (140–年齢) × [体重 (kg)] × 0.85 (女性の場合) / (72 × スクリーニング時の血清クレアチニン濃度)

慢性的に安定して透析を受けている，腎硬化症および慢性糸球体腎炎などの各種の安定的腎基礎疾患により重度腎機能障害を有する ESRD 患者を試験参加適格者とした。第 –1 日目に被験者を臨床施設に入所させ，臨床安全性検査を実施した。また，被験者の血清クレアチニン測定用の検体を採取し，Cockcroft-Gault 式から算出した被験者の CLCr の推定値の安定性を評価するために現地検査機関で分析した。

第 –1 日目に以下の Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）式を用いた糸球体濾過速度（eGFR）を推定した。

eGFR (mL/min/1.73 m^2) = 175 × (Scr*)$^{-1.154}$ × (年齢)$^{-0.203}$ × 0.742 (女性の場合) × 1.212 (アフリカ系米国人の場合)

*Scr：同位体希釈質量分析［isotope dilution mass spectrometry（IDMS）］により測定した血清クレアチニン濃度

第 1 日目の朝，A 群被験者にアピキサバン 5 mg を単回経口投与し，薬物動態および薬力学解析のため，治験薬投与 72 時間後まで血液検体および尿検体を連続して採取した。試験期間中，有害事象を綿密にモニタリングした。

透析を必要とする B 群では，被験者を 15 日間入所させ，その間，週 3 回の透析を継続し，アピキサバン 5 mg を，7 日以上の休薬期間をおいて，2 回投与した。各期の第 4 日目の透析セッションは治験薬投与 72 時間後の検体採取後に開始した。第 1 期第 1 日目に，4 時間の透析セッションの 2 時間前にアピキサバン 5 mg を経口投与し，薬物動態および薬力学解析のための血液検体の採取を，投与前，投与後透析前，透析セッション中，投与 72 時間後まで実施した。被験者または透析物から薬物動態解析のための検体を採取し，透析がアピキサバンの薬物動態に及ぼす影響を評価した。第 2 期第 1 日目の 4 時間の透析セッション終了次第，アピキサバン 5 mg の第 2 回目を経口投与し，薬物動態および薬力学解析のため，投与前から治験薬投与 72 時間後まで血液検体を採取した。治験薬投与 72 時間後の検体は次の透析セッション開始前に採取した。被験者が臨床施設入所中のすべての透析セッションはヘパリンなし（生理食塩水洗浄のみを使用）で行った。B 群被験者の薬物動態解析のための尿検体採取は，機能的に無尿でない場合に行った。まず B 群の 2 例の被験者について，B 群の他の被験者の投与を行う前に，両投与と試験手続きを実施した。他の被験者については，先行して投与を行った 2 例の第 1 期のアピキサバンの血漿濃度データおよび両期の安全性データのレビューの結果が得られてから投与を実施した。透析物の採取は，B 群被験者について第 1 期第 1 日目にのみ実施した。

試験期間中，B 群について各期の間で十分な休薬期間を確保するために抗 Xa 因子活性の測定を実施した。休薬期間の妥当性は，第 1 期第 5 日目，第 6 日目，第 7 日目の血漿検体の抗 Xa 因子活性に基づき判断した。

A 群被験者は第 4 日目に，安全性の評価および薬物動態解析のための検体採取が終了してから退所させた。B 群被験者は第 2 期第 8 日目に，最終（当該期の 4 番目）の透析セッションおよび安全性の評価が終了してから退所させた。

3.1.3. 診断および主な組み入れ基準

＜選択および除外基準＞[a]

本治験への組み入れには，第 1 日の投与前に以下の基準を満たさなければならない。例外は認められない。

選択基準

1) 署名済みの同意文書

a. 同意文書に署名されていること

2) 対象集団

正常な腎機能を有する被験者は，重大な急性疾患（急性感染症，ベースライン時からの状態悪化または新たな疾患の診断など）を伴わない安定した健康状態にあること。高血圧，糖尿病または脂質異常症などの慢性ではあるが安定した疾患の場合，許容される薬剤を安定して投与されている被験者は，腎機能が正常範囲であれば許容できる。スクリーニング時の病歴，心電図または臨床検査の結果がこれらの状態に一致している被験者は，本治験に組み入れ可能とする。スクリーニング時に，Cockroft-Gault 式を用いて算出したクレアチニンクリアランスに基づいて被験者を分類する。

各施設の臨床検査室で，被験者の安全性に関する臨床検査を行うとともに血清クレアチニン用の検体も採取して分析する。

被験者を以下の 2 群のうちの 1 つに分類する。

腎機能に基づく被験者の分類

群	特性	クレアチニンクリアランス（CLCr）
A（8 例）	正常腎機能	> 80 mL/min
B（8 例）	血液透析患者	該当せず

第-1 日に，身体所見および臨床検査結果から，被験者の状態がスクリーニング時の状態と一致していること。これらの結果がベースライン時の状態から逸脱している場合は，速やかに追加の評価を行うか，本治験から当該被験者を除外すること。Cockroft-Gault 式を用いて算出したクレアチニンクリアランスの安定性を評価する目的で，第-1 日に来院し、当該施設の臨床検査室で，被験者の安全性に関する臨床検査を行うとともに血清クレアチニン用検体を採取して分析する。

第-1 日には，糸球体濾過量（GFR）も以下の改定 MDRD（modification of diet in renal disease）式を用いて推定する。

a 治験実施計画書 3.3 項より補足

eGFR (mL/min/1.73 m^2) = 175 x $(Scr)^{-1.154}$ x (年齢)$^{-0.203}$ x 0.742 (女性の場合) x 1.212 (アフリカ系アメリカ人の場合)，ここで，S_{cr} は IDMS トレース可能となるよう校正したアッセイで測定した血清クレアチニン値である。

長期の安定した血液透析によって維持されている末期腎疾患（ESRD）を有する適格被験者の臨床所見，心電図および臨床検査所見は，病歴，身体所見，心電図および臨床検査結果に基づいて判定された腎機能障害の程度と一致していると考えられる。これらの所見には，例えば，糖尿病，高血圧，左室肥大，冠動脈性心疾患，慢性貧血，低カルシウム血症および高リン酸塩血症が含まれる可能性がある。重度の腎機能障害を有する被験者は，基礎疾患として多様な安定した腎疾患（腎硬化症および慢性糸球体腎炎など）を有している可能性がある。中心静脈カテーテルによる透析を受けている被験者は，本治験に組み入れ可能とする。

3) 年齢，性別および生殖状態

a. 18～65 歳の男性および女性。

b. 妊娠可能な女性（WOCBP）および男性は，妊娠のリスクを最小限に抑えるよう本治験期間中および治験薬最終投与後 4 週間は適切な避妊法を使用して妊娠を避けなければならない。妊娠可能な女性の定義は以下のとおり。

<u>妊娠可能な女性の定義</u>

WOCBP には，初経を経験し，不妊手術（子宮摘出術，両側卵管結紮術または両側卵巣摘出術）を受けていない，または閉経後ではない女性が含まれる。閉経後は以下のように定義される。

- 他に原因なく連続して 12 ヵ月以上無月経であり，また記録されている血清卵胞刺激ホルモン（FSH）値が 35 mIU/mL を超えている，または
- 月経期間が不規則な女性であり，記録されている FSH 値が 35 mIU/mL を超えている，または

  注：1 年以上無月経の 62 歳以上の女性に対して FSH 値の検査を行う必要はない。

- ホルモン補充療法（HRT）を受けている女性

経口避妊薬，他のホルモン避妊薬（膣用製剤，皮膚パッチ，または埋込型もしくは注射用製剤），または子宮内装置またはバリア法（ペッサリー，コンドーム，殺精子薬）などの機械的避妊具を使用している女性，または禁欲である女性もしくはパートナーが生殖不能（精管切除などによる）である女性であっても，妊娠可能な女性と考慮すること。

c. 妊娠可能な女性被験者は，治験薬の投与前 24 時間以内の血清または尿妊娠検査（少なくとも 25 IU/L または同等の HCG 単位の感度）で陰性でなければならない。

d. 女性被験者は授乳してはならない。

e. 性活動があり生殖可能な男性被験者は，パートナーが WOCBP である場合，効果的な避妊法を使用しなければならない。

除外基準

1) 対象疾患に関する除外基準

a. 該当せず

2) 病歴および合併症に関する除外基準

a. 過去 6 ヵ月間のコントロールされていないまたは不安定な心血管，呼吸器，肝臓，胃腸，内分泌，造血器，精神的または神経学的疾患の病歴がある患者。

b. 異常出血または凝固障害の病歴（50 歳未満の一親等の親族におけるこれらの疾患を含む）がある患者。

c. 過去 2 年以内に重大な頭部損傷の病歴がある患者。

d. 治験薬投与から 4 週間以内に大手術を受けた患者。

e. 治験薬の吸収に影響を及ぼす可能性のある胃腸系の手術を受けた患者。

f. 治験薬投与から 4 週間以内に血液または血漿を血液バンクまたは臨床試験（スクリーニング来院を除く）に提供した患者。

g. 治験薬投与から 2 週間以内に輸血を受けた患者。

h. 経口薬服用を忍容できない患者。

i. 静脈穿刺または静脈確保を忍容できない患者。

j. 1 日 10 本を超えてタバコを吸っている患者。

k. 治験期間中に血液透析を続ける予定がない患者。

l. DSM IV の薬物およびアルコール乱用の診断基準の定義に従い，最近（治験薬投与の 6 ヵ月以内）の薬物およびアルコール乱用が認められる患者。

m. 治験責任医師の判断に基づき，その他の妥当な内科的，精神的または社会的理由を有する患者。

3) 身体所見および臨床検査に関する除外基準

a. 腎機能が正常な被験者は，身体所見，バイタルサイン，心電図および臨床検査の評価において，基礎にある健康状態と矛盾する，臓器機能不全または臨床的に重大な逸脱が認められないこと。

b. ESRD を有する被験者は，臨床所見，心電図および臨床検査の異常が，病歴，身体所見，心電図および臨床検査の評価に基づいて判定された腎機能障害およびその他の基礎疾患の程度を超えていないこと。

c. 肝機能検査結果が基準値上限の 2 倍を超えている（必要な場合は再検査で確認），活動性肝炎または慢性肝疾患を有する患者。

d. INR，PT または aPTT が基準値上限を超えている（必要な場合は再検査で確認）患者。治験責任医師および BMS メディカルモニターとの間で合意が得られている場合を除く。

e. Hg が 10 g/dL 未満（必要な場合は再検査で確認）の患者。

f. Hct が 30%未満（必要な場合は再検査で確認）の患者。

g. 患者が安定した状態ではないことを示唆する，臨床検査または身体的所見の重大な異常が認められる患者。

h. 血小板数が 100,000/mm^3 未満（必要な場合は再検査で確認）の患者。治験依頼者と協議の上で合意が得られている場合を除く。

i. 病歴に記録され，治験責任医師と BMS メディカルモニター間で評価・承認された処方を除き，薬物乱用について，尿または唾液スクリーニング検査で陽性である患者。

j. C 型肝炎抗体または B 型肝炎表面抗原の血液スクリーニング検査で陽性の患者。

4) アレルギー，副作用歴に関する除外基準

a. アピキサバンまたは凝固因子 Xa 阻害薬にアレルギーの病歴がある患者。

b. 重大な薬物アレルギー（アナフィラキシーまたは肝毒性など）の病歴がある患者。

5) 性および生殖状態に関する除外基準

a. 該当せず

6) そのほかの除外基準

a. 囚人または本人の意図に反して拘束されている者。

b. 精神的または肉体的な疾患（感染性疾患等）の治療のために強制的に拘束されている者。

本治験の適格性基準は，被験者の安全性を確保し，また本治験の結果を使用できることを確実にするために慎重に考慮されたものである。被験者はすべての適格性基準を完全に満たさなければならない。

3.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

3.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬およびロット番号を Table 3-2 に示す。

Table 3-2. 治験薬およびロット番号（CV185087 試験）

治験薬	剤型	投与経路	製造識別番号	Batch Product No	Label Batch No
アピキサバン	5 mg 錠剤	経口	562247-K005-027 562247-K005-041	[redacted]6408	[redacted]6753

3.1.4.2. 用法および用量

A 群（健康被験者）には，第 1 日目にアピキサバン 5 mg を単回経口投与した。B 群（ESRD 患者）には，第 1 期第 1 日目の透析セッション 2 時間前にアピキサバン 5 mg を単回経口投与し［B 群第 1 期（投与後に透析）］，第 2 期第 1 日目の透析セッション直後にアピキサバン 5 mg を単回経口投与［B 群第 2 期（透析後に投与）］した。10 時間以上絶食後，水 240 mL とともに投与した。[a]

3.1.4.3. 投与期間

A 群（健康被験者）には，1 回の単回投与を行った。B 群（ESRD 患者）には，7 日以上の休薬期間をおいて計 2 回の単回投与を行った。

3.1.5. 評価項目

3.1.5.1. 薬物動態の評価項目

アピキサバンおよび BMS-730823 の薬物動態を，血漿中，尿中および透析液中の薬物濃度－時間データから求めた。単回投与時の薬物動態パラメータを Table 3-3 に示す。

Table 3-3. 薬物動態パラメータ（CV185087 試験）

パラメータ	定義
C_{max}	最高血漿中濃度
T_{max}	最高血漿中濃度到達時間
$t_{½}$	終末相における消失半減期
AUC_{0-t}	ゼロ時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{inf}	ゼロ時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{2-6} 透析器入口血液	2 時間から 6 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積［B 群第 1 期（投与後に透析）のみ。透析器入口で採取した血液検体より算出］
AUC_{2-6} 透析器出口血液	2 時間から 6 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積［B 群第 1 期（投与後に透析）のみ。透析器出口で採取した血液検体より算出］
CLT/F	見かけの全身クリアランス（アピキサバンのみ）
%UR	尿中回収率（%）
CLR	腎クリアランス
%DR	透析物中回収率（%）［B 群第 1 期（投与後に透析）のみ］
CLD	透析クリアランス［B 群第 1 期（投与後に透析）のみ］
ER	除去率：透析により除去されたアピキサバンまたは BMS-730823 の AUC の割合
PB	血漿蛋白結合率（%）（アピキサバンのみ）
Fu	蛋白非結合率（%）（アピキサバンのみ）
UR	アピキサバンの尿中回収量
DR_{2-6}	アピキサバンの 2 時間から 6 時間までの透析物中回収量

[a] 総括報告書本文 3.4.1 項

3.1.5.2. 薬力学の評価項目

アピキサバンが抗 Xa 因子活性，PT，INR，および aPTT に及ぼす影響を評価した[a]。

3.1.5.3. 有効性の評価項目

該当なし。

3.1.5.4. 安全性の評価項目

安全性評価は，有害事象，バイタルサイン，身体的検査，心電図，および臨床検査に対する医学的評価に基づき実施した。また，有害事象発現率を集計し，潜在的な重大性および臨床的重要性について評価した。

3.1.6. 統計解析方法

3.1.6.1. 症例数の設定

予定症例数を 16 例とした［正常腎機能の健康被験者（A 群）8 例，透析を受けている ESRD 患者（B 群）8 例］。

被験者数は統計的検出力に基づいてはいないものの，被験者数を 16 例（各群 8 例）としたとき，ESRD 患者（投与後に透析あり，またはなし）と正常腎機能の健康被験者間［以下，それぞれ，B 群第 1 期（投与後に透析）に対して A 群 ; B 群第 2 期（透析後に投与）に対して A 群］の母集団幾何平均値の比の点推定値が，アピキサバンの C_{max} については真値の最大 34%以内，また AUC については真値の最大 46%以内に含まれる確率は約 90%となる。以上の計算は，重度腎機能障害を有する被験者を対象とした CV185018 試験から推定し，C_{max} および AUC が対数正規分布に従い，被験者間の標準偏差はアピキサバンの log（C_{max}）が 0.36，アピキサバンの log（AUC）が 0.46 であるという仮定に基づいた。本試験では A 群被験者は B 群被験者と被験者ごとにマッチングさせることとしたことから，被験者間のばらつきが小さくなると考えられた。

B 群被験者数 8 例のデータでは，B 群第 1 期と B 群第 2 期間の母集団幾何平均値の比の点推定値が，アピキサバンの C_{max} については真値の 20%以内，また AUC については真値の最大 27%以内に含まれる確率は約 90%となる。以上の計算は，重度腎機能障害を有する被験者を対象とした CV185018 試験から推定し，C_{max} および AUC が対数正規分布に従い，被験者内の標準偏差はアピキサバンの log（C_{max}）が 0.23，アピキサバンの log（AUC）が 0.29 であるという仮定に基づいた。

3.1.6.2. 解析対象集団[b]

薬物動態解析対象集団：治験薬の投与を受け，濃度データを 1 つ以上有するすべての被験者。得られた薬物動態パラメータのデータのすべてを含めたが，要約統計量および統計解析には十分な薬物動態プロファイルを有する被験者のみを含めた。

薬力学解析対象集団：治験薬の投与を受け，薬力学データを 1 つ以上有するすべての被験者。抗 Xa 因子活性，PT，aPTT，および INR の要約統計量および統計解析には，中央検査機関によるベースライン時および投与後の薬力学データを 1 つ以上有する被験者のみを含めた。

---

[a] 総括報告書本文 3.5.4 項

[b] 総括報告書本文 3.6.2 項

安全性解析対象集団：治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者。

3.1.6.3. 統計解析

3.1.6.3.1. 薬物動態

アピキサバン［総アピキサバン（結合型と非結合型を合わせたもの）および非結合型］および BMS-730823 の薬物動態パラメータ（血漿中，透析物中および尿中）を，適宜，腎機能による群および試験期［B 群（ESRD 患者）のみ］別に要約した。C_{max}，AUC_{2-6}，AUC_{0-t}，AUC_{inf}，CLT/F，CLR および CLD については幾何平均値および変動係数を，T_{max} については中央値，最小値，最大値を要約統計量とした。$t_{½}$，%UR,，UR_{0-72}，%DR，DR_{2-6} および ER のすべてについて算術平均および標準偏差を要約統計量とした。アピキサバンおよび BMS-730823 の C_{max}，AUC_{0-t} および AUC_{inf}（アピキサバンのみ）の個々の値を，腎機能による群および試験期別（B 群のみ）にプロットした。アピキサバンの血漿蛋白に対する結合率および非結合率を腎機能による群および試験期（B 群のみ）別に一覧表にまとめ，算術平均および標準偏差を示した。

透析を受けている被験者において ESRD がアピキサバンの薬物動態に及ぼす影響を推定するために［B 群第 1 期（投与後に透析）に対して A 群（健康被験者）］，総アピキサバンおよび非結合型アピキサバンそれぞれの log（C_{max}）および log（AUC_{0-t}）について，投与群を固定効果として分散分析（ANOVA）を実施した。対数スケールでの差の点推定値および 90%信頼区間（CI）を逆対数変換し，元のスケールの幾何平均値の比の推定値および 90% CI を求めた。

透析と透析の間にアピキサバンを投与したときのアピキサバンの薬物動態に ESRD が及ぼす影響を検討するために［B 群第 2 期（透析後に投与）に対して A 群］，総アピキサバンおよび非結合型アピキサバンそれぞれの log（C_{max}）および log（AUC_{0-t}）について，投与群を固定効果として ANOVA を実施した。対数スケールでの差の点推定値および 90% CI を逆対数変換し，元のスケールの幾何平均値の比の推定値および 90% CI を求めた。

ESRD 患者において透析がアピキサバンの薬物動態に及ぼす影響を推定するために［B 群第 1 期に対して B 群第 2 期］，アピキサバンの log（C_{max}）および log（AUC_{0-t}）について一般線形混合効果モデルを用いて解析した。モデルにおける要因は，試験期を固定効果とし，被験者内の測定値を繰り返し測定値とした。対数スケールでの差の点推定値および 90% CI を逆対数変換し，元のスケールの幾何平均値の比の推定値および 90% CI を求めた。

治験実施計画書では計画していなかったが，上述したものと同様の統計解析を総アピキサバンおよび非結合型アピキサバンの AUC_{inf} について，B 群第 1 期に対して A 群，B 群第 2 期に対して A 群，B 群第 1 期に対して B 群第 2 期それぞれの比較についても実施した。

3.1.6.3.2. 薬力学

薬力学マーカーである INR，PT，aPTT，抗 Xa 因子活性，および対応するベースラインからの変化量について，さらに，INR，PT および aPTT についてはベースラインからの変化率についても，腎機能による群，試験期（B 群のみ）および時間別に，要約統計量を集計した。

INR，PT および aPTT のベースラインは，A 群（健康被験者）については第 1 日目，B 群（ESRD 患者）については第 1 期第 1 日目および第 2 期第 1 日目投与前の測定値とした。

INR，PT，aPTT および抗 Xa 因子活性の平均値の時間に対する散布図を腎機能による群および試験期（B 群のみ）別に示した。

3.1.6.3.3. 安全性

有害事象はすべて一覧表にまとめ，器官別大分類および基本語を用い，投与群別に集計した。バイタルサインおよび臨床検査結果は，投与群別に一覧表にまとめた。身体的検査および臨床検査結果の著明な異常を一覧表にまとめた。心電図の検査結果は，治験責任医師が評価し，異常はすべて一覧表にまとめた。さらに，本試験に組み入れられたすべての被験者について，重篤な有害事象を報告した。

3.2. 試験結果

3.2.1. 被験者の内訳および特性

被験者の内訳を Table 3-4 に示す。18 例を組み入れ（同意書に署名），うち 16 例に治験薬が投与され，治験を完了した。B 群（ESRD 患者）に割り付け予定の 2 例は，同意書に署名したものの，割り付けおよび治験薬は投与されなかった（同意撤回，代替要員）[a]。

Table 3-4. 被験者の内訳（CV185087 試験）

被験者数	A 群	B 群	全体
組み入れ例	8	10 [a]	18 [a]
投与前の中止例	0	2 [a]	2 [a]
投与例	8	8	16
解析からの除外例	0	0	0
中止例	0	0	0
完了例	8	8	16

A 群：正常腎機能の健康被験者
B 群：透析を受けている ESRD 患者
a. B 群に割り付け予定の 2 例は，同意書に署名したものの，割り付けおよび治験薬は投与されなかった（同意撤回，代替要員）。

ベースラインの人口統計学的特性を Table 3-5 に示す。A 群（健康被験者）は，年齢（± 5 歳），透析後に測定した乾燥体重（± 20%）および男女の割合に基づき，B 群（ESRD 患者）と被験者ごとにマッチングさせた[b]。

[a] 総括報告書本文 5.1 項

[b] 総括報告書本文 5.3.1 項

Table 3-5. ベースラインの人口統計学的特性（CV185087 試験）

	A 群 N=8	B 群 N=8	合計 N=16
年齢（歳）			
平均値（標準偏差）	47.0 (7.7)	46.9 (7.9)	46.9 (7.5)
範囲	34～59	36～63	34～63
性別（例数，%）			
男性	6 (75)	6 (75)	12 (75)
女性	2 (25)	2 (25)	4 (25)
人種（例数，%）			
白人	6 (75)	1 (12.5)	7 (43.8)
黒人／アフリカ系米国人	1 (12.5)	7 (87.5)	8 (50)
アメリカインディアン／アラスカ先住民	1 (12.5)	0	1 (6.3)
体重（kg）			
平均値（標準偏差）	87.4 (18.4)	92.5 (21.2)	89.9 (19.4)
範囲	66.3～114.7	62.2～126.0	62.2～126.0
身長（cm）			
平均値（標準偏差）	170.9 (9.7)	176.7 (8.4)	173.8 (9.3)
範囲	151.0～183.5	163.0～187.0	151.0～187.0
BMI（kg/m^2）			
平均値（標準偏差）	29.7 (3.9)	29.7 (7.4)	29.7 (5.7)
範囲	24.8～35.0	21.9～41.8	21.9～41.8
スクリーニング時の CLCr（mL/min）			
平均値（標準偏差）	124.9 (25.38)	NA	NA
範囲	86～150		
乾燥体重（kg）			
平均値（標準偏差）	NA	90.7 (21.3)	NA
範囲		60.7～124.9	

CLCr：クレアチニンクリアランス，N：評価例数，NA：該当なし
A 群：正常腎機能の健康被験者
B 群：透析を受けている ESRD 患者
乾燥体重は透析セッション後に計測した。

3.2.2. 薬物動態の結果

総アピキサバン

総アピキサバンの薬物動態パラメータの要約を Table 3-6 に示す。

Table 3-6. 総アピキサバンの薬物動態パラメータの要約統計量（CV185087 試験）

血漿パラメータ（総アピキサバン）						
投与群	C_{max} (ng/mL) 幾何平均値 (%CV)	AUC_{0-t} (ng•hr/mL) 幾何平均値 (%CV)	AUC_{inf} (ng•hr/mL) 幾何平均値 (%CV)	T_{max} (h) 中央値 (最小値-最大値)	$t_{½}$ (h) 平均値 (SD)	CLT/F (mL/min) 幾何平均値 (%CV)
A 群 (N=8)	125.6 (29)	1205 (29)	1265 (30)	2.00 (1.0-4.0)	20.0 (14.45)	65.9 (33)
B 群第 1 期 (N=8)	98.9 (29)	1430 (41)	1474 (44)	2.00 (1.0-6.0)	12.5 (3.14)	56.6 (24)
B 群第 2 期 (N=8)	113.6 (31)	1673 (24)	1717 (24)	2.00 (2.0-6.0)	12.7 (3.40)	48.5 (22)

尿パラメータ			
投与群	CLT/F (mL/min) 幾何平均値 (%CV)	UR_{0-72} (ng) 平均値 (SD)	%UR (%) 平均値 (SD)
A 群 (N=8)	11.263 (44)	919873 (427723.1)	18.397 (8.5545)
B 群第 1 期 (N=5)	0.020 (70)	7250 (4406.5)	0.145 (0.0881)
B 群第 2 期 (N=5)	0.020 (80)	9073 (6956.7)	0.181 (0.1391)

透析物パラメータ						
投与群	AUC_{2-6} 透析器入口血液 (ng•hr/mL) 幾何平均値 (%CV)	AUC_{2-6} 透析器出口血液 (ng•hr/mL) 幾何平均値 (%CV)	DR_{2-6} (ng) 平均値 (SD)	%DR (%) 平均値 (SD)	CLD (mL/min) 幾何平均値 (%CV)	ER (%) 平均値 (SD)
B 群第 1 期 (N=8)	309 (29)	312 (28)	334124 (70402.5)	6.68 (1.408)	17.7 (19)	–1.1 (5.65)

N：評価例数，%CV：変動係数（%）
A 群：正常腎機能の健康被験者
B 群第 1 期：ESRD 患者（アピキサバン投与 2 時間後に透析開始）
B 群第 2 期：ESRD 患者（透析終了直後にアピキサバン投与）

総アピキサバンの C_{max}，AUC_{0-t} および AUC_{inf} について，B 群第 1 期（投与後に透析）に対して A 群（健康被験者）および B 群第 2 期（透析後に投与）に対して A 群で比較した解析結果を Table 3-7 に示す。

Table 3-7. 総アピキサバンの統計解析結果：
A 群に対する B 群第 1 期および A 群に対する B 群第 2 期（CV185087 試験）

投与群および比較	C_{max} (ng/mL) 調整済み幾何平均値	AUC_{0-t} (ng•hr/mL) 調整済み幾何平均値	AUC_{inf} (ng•hr/mL) 調整済み幾何平均値
A 群	125.6	1205	1265
B 群第 1 期	98.9	1430	1474
B 群第 2 期	113.6	1673	1717
幾何平均値の比（90% CI）			
A 群に対する B 群第 1 期	0.787 (0.616, 1.006)	1.187 (0.907, 1.553)	1.165 (0.880, 1.543)
A 群に対する B 群第 2 期	0.904 (0.697, 1.173)	1.389 (1.097, 1.758)	1.357 (1.066, 1.728)
B群第2期に対するB群第1期	0.871 (0.723, 1.049)	0.855 (0.707, 1.033)	0.858 (0.707, 1.042)

A 群：正常腎機能の健康被験者
B 群第 1 期：ESRD 患者（アピキサバン投与 2 時間後に透析開始）
B 群第 2 期：ESRD 患者（透析終了直後にアピキサバン投与）

アピキサバンの AUC_{inf} および AUC_{0-t} は，A 群被験者と比較して，透析直後にアピキサバンを ESRD 患者に投与した場合（B 群第 2 期）は，それぞれ 36%および 39%上昇した。一方，B 群第 2 期の C_{max} は，A 群と比較して，10%低下したが，幾何平均値の比の 90% CI は 1 を含んでいた。ESRD 患者に対して透析直後にアピキサバンを投与した場合（B 群第 2 期）と比較して，透析 2 時間前にアピキサバンを投与した場合（B 群第 1 期）は，透析により，C_{max}，AUC_{inf} および AUC_{0-t} が，それぞれ 13%，14%および 14%低下した。A 群と比較して，B 群第 1 期では，アピキサバンの AUC_{inf} および AUC_{0-t} は，それぞれ 17%および 19%上昇し，アピキサバンの C_{max} は 21%低下した。

アピキサバンの蛋白結合率は，A 群と B 群第 1 期とではおおむね同様であり，B 群第 2 期では若干低下した。アピキサバンの蛋白非結合率は，A 群，B 群第 1 期，B 群第 2 期で，それぞれ 6.8%，5.9%，8.5%であった。したがって，非結合型アピキサバンの薬物動態パラメータは，総アピキサバンの濃度と同様の傾向であった（Table 3-8 および Table 3-9）。

Table 3-8. アピキサバンの血漿蛋白結合率および非結合率の要約統計量（CV185087 試験）

投与群	血漿蛋白結合率（%） 平均値（標準偏差）	蛋白非結合率（%） 平均値（標準偏差）
A 群 (N=8)	93.2 (0.71)	6.82 (0.706)
B 群第 1 期 (N=8)	94.1 (0.97)	5.94 (0.968)
B 群第 2 期 (N=8)	91.5 (1.24)	8.54 (1.239)

N：評価例数
A 群：正常腎機能の健康被験者
B 群第 1 期：ESRD 患者（アピキサバン投与 2 時間後に透析開始）
B 群第 2 期：ESRD 患者（透析終了直後にアピキサバン投与）

**Table 3-9. 非結合型アピキサバンの統計解析結果：
A 群に対する B 群第 1 期および A 群に対する B 群第 2 期（CV185087 試験）**

投与群および比較	C_{max} (ng/mL) 調整済み幾何平均値	AUC_{0-t} (ng•hr/mL) 調整済み幾何平均値	AUC_{inf} (ng•hr/mL) 調整済み幾何平均値
A 群	8.52	81.8	85.8
B 群第 1 期	5.80	83.8	86.4
B 群第 2 期	9.61	141.5	145.2
幾何平均値の比（90% CI）			
A 群に対する B 群第 1 期	0.680 (0.568, 0.815)	1.025 (0.853, 1.233)	1.007 (0.826, 1.226)
A 群に対する B 群第 2 期	1.127 (0.902, 1.409)	1.731 (1.421, 2.109)	1.692 (1.381, 2.074)
B群第2期に対するB群第1期	0.603 (0.519, 0.701)	0.592 (0.510, 0.688)	0.595 (0.509, 0.695)

A 群：正常腎機能の健康被験者
B 群第 1 期：ESRD 患者（アピキサバン投与 2 時間後に透析開始）
B 群第 2 期：ESRD 患者（透析終了直後にアピキサバン投与）

非結合型のアピキサバンの C_{max}，AUC_{0-t} および AUC_{inf} は，B 群第 2 期（透析後に投与）では A 群（健康被験者）と比較して，13%，73%および 69%上昇した。ESRD 患者間の比較では，B 群第 1 期（投与後に透析）は，B 群第 2 期と比較して，C_{max}，AUC_{0-t} および AUC_{inf} は約 40%低下した。したがって，B 群第 1 期は A 群と比較して，非結合型のアピキサバンの AUC は同様となり，C_{max} は 32%低下した。

BMS-730823

BMS-730823 の薬物動態パラメータの要約を Table 3-10 に示す。

Table 3-10. BMS-730823 の薬物動態パラメータの要約統計量（CV185087 試験）

血漿パラメータ			
投与群	**C_{max} (ng/mL) 幾何平均値 (%CV)**	**AUC_{0-t} (ng•hr/mL) 幾何平均値 (%CV)**	**T_{max} （h） 中央値 （最小値-最大値）**
A 群 (N=8)	10.8 (38)	205 (69)	9.00 (6.0-12.0)
B 群第 1 期 (N=8)	15.9 (48)	746 (56)	15.00 (8.0-60.0)
B 群第 2 期 (N=8)	20.0 (39)	953 (33)	21.00 (12.0-36.0)

尿パラメータ		
投与群	**CLR[a] (mL/min) 幾何平均値 (%CV)**	**UR_{0-72}[a] (ng) 平均値 （標準偏差）**
A 群 (N=8)	6.36 (62)	88342 (43038)
B 群第 1 期 (N=8)	NA	NA
B 群第 2 期 (N=8)	NA	NA

透析物パラメータ						
投与群	**AUC_{2-6} 透析器入口 血液 (ng•hr/mL) 幾何平均値 (%CV)**	**AUC_{2-6} 透析器出口 血液 (ng•hr/mL) 幾何平均値 (%CV)**	**DR_{2-6} (ng) 平均値 （標準偏差）**	**%DR (%) 平均値 （標準偏差）**	**CLD (mL/min) 幾何平均値 (%CV)**	**ER (%) 平均値 （標準偏差）**
B 群第 1 期 (N=8)	15.0 (102)	17.7 (96)	ND	ND	ND	–19.9 (25.32)

NA：該当なし，ND：透析物の検体中の濃度がすべて定量下限未満のため算出しなかった。
N：評価例数，%CV：変動係数（%）
A 群：正常腎機能の健康被験者
B 群第 1 期：ESRD 患者（アピキサバン投与 2 時間後に透析開始）
B 群第 2 期：ESRD 患者（透析終了直後にアピキサバン投与）
AUC_{inf}および $t_{½}$は，データが不十分なため算出しなかった。
a. 機能的無尿または定量下限未満のため，B 群についてはパラメータを算出しなかった。

全体として, BMS-730823 の曝露量は低く, 3 群とも C_{max} の幾何平均値は 20 ng/mL 以下であった。正式な解析は実施しなかったが，要約統計量によれば，BMS-730823 の C_{max} および AUC_{0-t} の幾何平均値は，B 群第 2 期（透析後に投与）では，A 群（健康被験者）と比較して，それぞれ約 1.85 倍および 4.6 倍高かった。BMS-730823 の T_{max} も遅延した。代謝物の曝露量は，B 群第 1 期（投与後に透析）は B 群第 2 期と比較して低値を示したが，BMS-730823 の C_{max} および AUC_{0-t} の幾何平均値は，A 群と比較して，それぞれ約 1.47 倍および 3.6 倍高かった。透析物中の BMS-730823 濃度は定量下限未満であった。

3.2.3. 薬力学の結果

薬力学パラメータである INR，PT および aPTT の要約を Table 3-11 に示す。

Table 3-11. 薬力学パラメータ INR，PT および aPTT の要約統計量（CV185087 試験）

		A 群	B 群第 1 期	B 群第 2 期
INR	ベースライン（標準偏差）	0.97 (0.094)	1.07 (0.127)	1.09 (0.149)
	ベースラインからの最大変化率(%)（標準偏差）	31.5 (56.59)	16.6 (10.60)	16.8 (7.15)
PT	ベースライン（標準偏差）	11.49 (1.151)	12.78 (1.520)	13.03 (1.806)
	ベースラインからの最大変化率(%)（標準偏差）	32.4 (58.31)	16.9 (10.98)	17.4 (7.28)
aPTT	ベースライン（標準偏差）	34.33 (4.822)	36.43 (6.040)	31.46 (6.647)
	ベースラインからの最大変化率(%)（標準偏差）	19.9 (20.40)	7.0 (9.62)	23.0 (14.81)

INR：国際標準比率，PT：プロトロンビン時間，aPTT：活性化部分トロンボプラスチン時間
A 群：正常腎機能の健康被験者
B 群第 l 期：ESRD 患者（アピキサバン投与 2 時間後に透析開始）
B 群第 2 期：ESRD 患者（透析終了直後にアピキサバン投与）

INR

全体として，A 群（健康被験者）では B 群（ESRD 患者）よりも INR が低かった。各群において，INR は，アピキサバン投与後，初期は上昇したが，その後ベースライン値に戻った。

ベースラインからの変化率は，A 群と B 群との間，および B 群での B 群第 1 期（投与後に透析）と B 群第 2 期（透析後に投与）との間で，違いはなかった。

PT

PT は，アピキサバン投与後，初期には上昇したが，その後ベースライン値に戻った。全体として，A 群（健康被験者）では B 群（ESRD 患者）よりも PT が低かったが，ベースラインからの変化率は，A 群と B 群との間，および B 群での B 群第 1 期（投与後に透析）と B 群第 2 期（透析後に投与）との間で，違いはなかった。

aPTT

aPTT は，アピキサバン投与後，初期には上昇したが，その後ベースライン値に戻った。ベースラインからの変化率は，A 群（健康被験者）と B 群（ESRD 患者）との間，および B 群での B 群第 1 期（投与後に透析）と B 群第 2 期（透析後に投与）との間で，わずかに異なっていた。

抗 Xa 因子活性

抗 Xa 因子活性の経時的変化はアピキサバンの血漿中濃度－時間プロファイルとよく一致した。

抗 Xa 因子活性のピーク値は，B 群第 2 期（透析後に投与）［抗 Xa 因子活性の平均のピーク値（± SD）: 1.29（± 0.579）IU/mL（投与 2 時間後）］では，A 群（健康被験者）［1.47（± 0.659）IU/mL（投与 1.5 時間後）］に比べて低く，B 群第 1 期（投与後に透析）［1.03（± 0.491） IU/mL（投与 2 時間後）］で最低となる傾向にあり，アピキサバンの濃度と一致した。しかし，抗 Xa 因子活性の平均値は，概して A 群（健康被験者）と B 群（ESRD 患者）との間で遅い測定時点の方が，より一致した。例えば，投与 12 時間後の抗 Xa 因子活性は，A 群，B 群第 1 期および B 群第 2 期で，それぞれ 0.44（± 0.096），0.43（± 0.281）および 0.51（± 0.105） IU/mL であった。

3.2.4. 安全性の結果

有害事象の要約を Table 3-12 に示す。

Table 3-12. 有害事象の要約（CV185087 試験）

	A 群 N=8	B 群第 1 期 N=8	B 群第 2 期 N=8	全体 N=16
有害事象発現例数	0	2 (25.0)	1 (12.5)	3 (18.8)
重篤な有害事象発現例数	0	0	0	0
有害事象による中止例数	0	0	0	0
死亡例数	0	0	0	0

引用：総括報告書 Table S.6.1，Table S.6.2，Table S.6.3，Table S.6.5 (%)
N：評価例数
A 群：正常腎機能の健康被験者
B 群第 1 期：ESRD 患者（アピキサバン投与 2 時間後に透析開始）
B 群第 2 期：ESRD 患者（透析終了直後にアピキサバン投与）

3.2.4.1. 有害事象

因果関係を問わない有害事象を Table 3-13 に，因果関係を否定できな有害事象を Table 3-14 に示す。

本試験では出血関連有害事象は認められなかった。A 群（健康被験者）では有害事象は認められなかった。

B 群（ESRD 患者）の 3 例に有害事象が認められ，内訳は，軽度の有害事象が，頭痛，傾眠，便秘，中等度の有害事象が，インフルエンザ様疾患，および重度の有害事象が，第 4 日目（アピキサバン投与 3 日後）に発現した処置による低血圧（透析時）であった。治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された有害事象は，頭痛および傾眠（各 1 例）であり，その他の有害事象は治験薬との因果関係が否定された。有害事象はすべて試験終了までに回復した[a]。

3.2.4.2. 死亡

本試験では，死亡例は認められなかった。

3.2.4.3. 重篤な有害事象

本試験では，重篤な有害事象は認められなかった。

3.2.4.4. 有害事象による投与中止

本試験では，有害事象による中止は認められなかった。

[a] 引用：総括報告書本文 8.6 項

3.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

3.2.4.5.1. バイタルサイン

透析中に，処置による低血圧が 1 例に発現したが，治験責任医師により治験薬との因果関係が否定された。本試験では，アピキサバンの単回投与によるバイタルサインに対する臨床的に意味のある影響は認められなかった[a]。

3.2.4.5.2. 心電図

心電図に臨床的に問題となる所見は認められられなかった。

7 例の被験者で，スクリーニング時にみられなかった心電図の異常所見が認められた。このうち 6 例は B 群（ESRD 患者）の被験者で，心電図の異常所見は，基礎疾患である ESRD に起因するものであった。A 群（健康被験者）の 1 例で試験終了時に aVL 誘導および V4 誘導で陰性 T 波の単独所見が認められた。これらの異常所見はいずれも，治験責任医師により臨床的に問題となるものではないと判断された[b]。

3.2.4.5.3. 臨床検査

実施した臨床検査に対し治験依頼者が定義した臨床検査値の顕著な異常が，B 群（ESRD 患者）の 4 例に 7 つの検査項目で認められたが，いずれも有害事象としては報告されなかった。なお，A 群（健康被験者）では検査値の顕著な異常は認められなかった。

3.2.4.5.4. その他の検査

ベースラインと比較して試験終了時の身体的検査に臨床的に問題となる変化は認められなかった[c]。

3.3. 結論

アピキサバンの曝露量に, ESRD の軽微な影響が認められた。アピキサバンの AUC は, B 群（ESRD 患者）では，A 群（健康被験者）と比較して約 39%高く，アピキサバンの C_{max} は，B 群で若干低かった。

4 時間の透析セッションにより，B 群（ESRD 患者）において，アピキサバンの曝露量が約 14%低下した。18 mL/min の透析は，A 群（健康被験者）と同様の腎クリアランスであるが，透析セッションの時間的制約により除去されるアピキサバンの量に限りがあるため，B 群ではアピキサバンの曝露量がわずかに増加した。

アピキサバンの投与後の代謝物 BMS-730823 の曝露量は，B 群（ESRD 患者）では，A 群（健康被験者）に比較して高かった。

抗 Xa 因子活性は，A 群（健康被験者），B 群（ESRD 患者）ともに，アピキサバン濃度と線形な関係が示され，ESRD は，抗 Xa 因子活性とアピキサバン濃度との関係に影響を及ぼさなかっ

[a] 引用：総括報告書本文 8.9 項

[b] 引用：総括報告書本文 8.8 項

[c] 引用：総括報告書本文 8.9 項

た。同様に，アピキサバンの INR，PT，および aPTT に対する影響は，A 群と B 群で一致する傾向を示したが，これらの結果にはばらつきが認められた。

本試験では，A 群（健康被験者）および B 群（ESRD 患者）のいずれにおいても，アピキサバン 5 mg の単回経口投与は安全であり，忍容性も良好であった。

Table 3-13. 因果関係を問わない有害事象（CV185087 試験）

器官別大分類および基本語 MedDRA 14.1 版	A 群 (N=8) n (%)	B 群第 1 期 (N=8) n (%)	B 群第 2 期 (N=8) n (%)	全体 (N=16) n (%)
有害事象発現例数	0	2 (25.0)	1 (12.5)	3 (18.8)
神経系障害	0	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (12.5)
頭痛	0	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (12.5)
傾眠	0	1 (12.5)	0	1 (6.3)
胃腸障害	0	1 (12.5)	0	1 (6.3)
便秘	0	1 (12.5)	0	1 (6.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (12.5)	0	1 (6.3)
インフルエンザ様疾患	0	1 (12.5)	0	1 (6.3)
傷害，中毒および処置合併症	0	1 (12.5)	0	1 (6.3)
処置による低血圧	0	1 (12.5)	0	1 (6.3)

引用：総括報告書 Table S.6.5
N：評価例数
A 群：正常腎機能の健康被験者
B 群第 1 期：ESRD 患者（アピキサバン投与 2 時間後に透析開始）
B 群第 2 期：ESRD 患者（透析終了直後にアピキサバン投与）

Table 3-14. 因果関係を否定できない有害事象（CV185087 試験）

器官別大分類および基本語 MedDRA 14.1 版	A 群 (N=8) n (%)	B 群第 1 期 (N=8) n (%)	B 群第 2 期 (N=8) n (%)	全体 (N=16) n (%)
有害事象発現例数	0	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (12.5)
神経系障害	0	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (12.5)
頭痛	0	0	1 (12.5)	1 (6.3)
傾眠	0	1 (12.5)	0	1 (6.3)

引用：総括報告書 Appendix 6.2.1
N：評価例数
A 群：正常腎機能の健康被験者
B 群第 1 期：ESRD 患者（アピキサバン投与 2 時間後に透析開始）
B 群第 2 期：ESRD 患者（透析終了直後にアピキサバン投与）

4. CV185073 試験（5.3.3.4.1）

治験の標題：健康被験者におけるアピキサバンおよびプラスグレル（血小板凝集阻害薬）の薬物相互作用を評価する無作為化，非盲検，3 期 3 処置，クロスオーバー，反復投与試験

4.1. 試験概要

治験責任医師：[redacted], MD[a]

治験実施施設：1 施設（米国）

治験期間：2010 年 5 月 21 日～2010 年 9 月 21 日

開発段階：第 1 相

4.1.1. 目的

研究仮説：

アピキサバンとプラスグレルを併用したとき，プラスグレルはアピキサバンの薬物動態に影響を及ぼさない。同様に，アピキサバンとプラスグレルを併用したとき，プラスグレルの活性代謝物 R-138727 の薬物動態に影響を及ぼさない。

主要目的：

- 併用投与時のアピキサバンの薬物動態に及ぼすプラスグレルの影響を評価する。
- 併用投与時のプラスグレルの活性代謝物の薬物動態に及ぼすアピキサバンの影響を評価する。

副次目的：

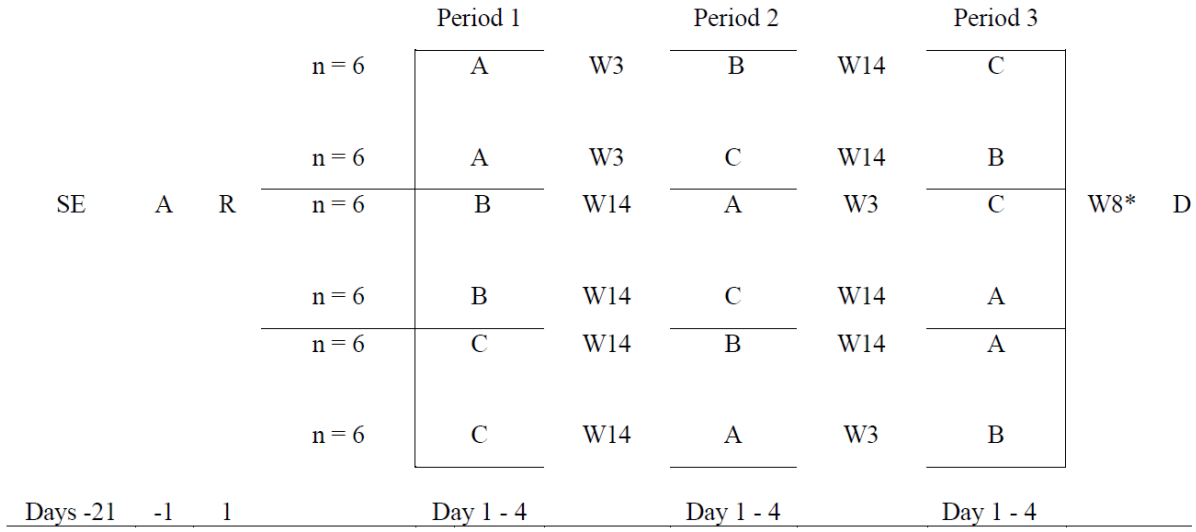
- 併用投与時のプラスグレルの薬力学［アデノシン二リン酸（ADP）誘発性血小板凝集能］に及ぼすアピキサバンの影響を評価する。
- 併用投与時のアピキサバンの薬力学（抗 Xa 因子活性）に及ぼプラスグレルの影響を評価する。
- アピキサバンとプラスグレルを併用したときの安全性および忍容性を評価する。

4.1.2. 治験デザイン

本試験は，健康被験者を対象に，無作為化，非盲検，3 期 3 処置，クロスオーバー，反復投与試験として実施した。治験デザインの概要を Figure 4-1 に示す。

[a] 引用：総括報告書本文 1 頁

Figure 4-1. 治験デザインの概要（CV185073 試験）



S：スクリーニング
E：組み入れ
A：入所
R：無作為化

D：退所
A：処置 A
B：処置 B
C：処置 C

W3：3 日間以上の休薬
W8：8 日間以上の休薬
*処置 B および C の被験者のみ
W14：14 日間以上の休薬

Period 1：第 1 期，Period 2：第 2 期，Period 3：第 3 期

処置：

- 処置 A：第 1～4 日目にアピキサバン 5 mg を 1 日 2 回経口投与
- 処置 B:第 1 日目にプラスグレル 60 mg を単回経口投与し,第 2～4 日目にプラスグレル 10 mg を 1 日 1 回経口投与
- 処置 C：第 1～4 日目にアピキサバン 5 mg を 1 日 2 回経口投与および第 1 日目にプラスグレル 60 mg を単回経口投与し，第 2～4 日目にプラスグレル 10 mg を 1 日 1 回経口投与

試験手順および評価：

適格性スクリーニング検査：既往歴，臨床検査，身体的検査，バイタルサイン，心電図，血清学的検査，便潜血，妊娠検査および薬物スクリーニング

観察期間（治験実施施設において）：2010 年 5 月 21 日～2010 年 9 月 21 日

薬物動態評価：血漿中アピキサバン（第 2～4 日目）およびプラスグレルの活性代謝物 R-138727（第 2～5 日目）の薬物動態の評価

薬力学評価：ADP 誘発性（20 μM）血小板凝集能（第 1，2，4，5 日目）および抗 Xa 因子活性（第 1，4，5 日目）の薬力学の評価

安全性：有害事象，バイタルサイン，心電図，身体的検査，妊娠検査および臨床検査。臨床検査用の検体採取は，第 1～3 期の第 5 日目，第 6 日目および試験終了時（第 3 期の第 13 日目）に実施した。

4.1.3. 診断および主な組み入れ基準

＜選択および除外基準＞[a]

本治験への組み入れには，第 1 期第 1 日の投与前に以下の基準を満たさなければならない。例外は認められない。

選択基準

1) 署名済みの同意文書

   a. 同意文書に署名されていること

2) 対象集団

   a. 病歴，身体的検査，心電図および臨床検査の評価において正常範囲から臨床的に重大な逸脱は認められないと判定された健康被験者。

   b. body mass index（BMI）が 18～30 kg/m^2 および体重が 60 kg 超の者
   BMI = 体重 (kg)/ [身長 (m)]^2。

3) 年齢，性別および生殖状態

   a. 18～45 歳の男性および女性

   b. 妊娠可能な女性（WOCBP）および男性は，妊娠のリスクを最小限に抑えるよう本治験期間中および治験薬最終投与後 90 日間は適切な避妊法を使用して妊娠を避けなければならない。妊娠可能な女性の定義は以下のとおり。

      妊娠可能な女性の定義

      WOCBP には，初経を経験し，不妊手術（子宮摘出術，両側卵管結紮術または両側卵巣摘出術）を受けていない，または閉経後ではない女性が含まれる。閉経後は以下のように定義される。

      - 他に原因なく連続して 12 ヵ月以上無月経であり，また記録されている血清卵胞刺激ホルモン（FSH）値が 35 mIU/mL を超えている，または
      - 月経期間が不規則な女性であり，記録されている FSH 値が 35 mIU/mL を超えている，または
      - ホルモン補充療法（HRT）を受けている女性

      経口避妊薬，他のホルモン避妊薬（膣用製剤，皮膚パッチ，または埋込型もしくは注射用製剤），または子宮内装置またはバリア法（ペッサリー，コンドーム，殺精子薬）などの機械

a 治験実施計画書 3.3 項より補足

的避妊具を使用している女性，または禁欲である女性もしくはパートナーが生殖不能（精管切除などによる）である女性は，妊娠可能な女性と考慮すること。

c. 性活動があり生殖可能な男性被験者は，パートナーが妊娠可能な女性である場合，効果的な避妊法を使用しなければならない。男性は，本治験への参加期間中および少なくとも投与後 90 日間は精子の提供を控えなければならない。

d. 女性は，治験薬の投与前 24 時間以内の血清または尿妊娠検査（少なくとも 25 IU/L または同等の HCG 単位の感度）で陰性でなければならない。

e. 女性被験者は授乳してはならない。

除外基準

1) 病歴および合併症に関する除外基準

a. 重大な急性または慢性の内科疾患または関連する外傷［例，炎症性腸疾患（低レベルの炎症が認められる場合は一過性の出血リスクを有する），慢性高血圧，細菌性心内膜炎，出血性卒中，自動車事故による重大な頭部外傷または内臓損傷］が認められる患者。

b. 現在，症候性，または最近（投与 3 ヵ月以内），治験薬の吸収に影響を及ぼす可能性のある胃腸疾患を有するまたはそのような胃腸系の手術を受けた患者。

c. 6 ヵ月以内の上部消化管潰瘍の病歴がある患者。

d. 異常出血または凝固障害の病歴がある（例，歯科処置，妊娠出産，過去に手術または損傷で出血が長引いた）または異常出血または凝固障害の病歴を有する 50 歳未満の一親等の親族がいる患者。

e. 過去 1 年以内に貧血に至った重度の月経出血の病歴がある患者。

f. 過去 2 年以内に重大な頭部損傷の病歴がある患者。

g. 投与（投与前）の 4 週間以内に大手術を受けた，または本治験終了後 2 週間以内に大手術が計画されている患者。

h. 6 ヵ月以内の直腸出血を伴う痔核（十分に治療されている場合を除く），または拭き取り時にティッシュに頻繁に出血が認められる（治験担当医師の判断に基づく），相当ないきみを要する便秘または活動性の痔核の症状を伴う患者。

i. 1 日 10 本を超えるタバコを吸っている患者。

j. 投与の 8 週間以内に血液または血漿を血液バンクまたは臨床試験（スクリーニング来院時を除く）に提供した患者。

k. 投与の 4 週間以内に輸血を受けた患者。

l. 経口薬服用を忍容できない患者。

m. 静脈穿刺または静脈確保を忍容できない患者。

n. DSM IV の薬物およびアルコール乱用の診断基準の定義に従い，最近（投与 6 ヵ月以内）の薬物およびアルコール乱用が認められる患者。

o. 治験責任医師の判断に基づく，その他の妥当な内科的，精神的または社会的理由を有する患者。

2) 身体所見および臨床検査に関する除外基準

a. 臓器機能不全が認められる，または身体所見，バイタルサイン，心電図および臨床検査の評価において，正常範囲から臨床的に重大な逸脱（対象集団に対する基準範囲を超える）が認められる患者。

b. 治験薬投与前の 12 誘導心電図（再検査で確認）における以下のいずれかの状態が認められる患者。

i. PR が 210 msec 以上

ii. QRS が 120 msec 以上

iii. QT が 500 msec 以上

iv. QTcF が 450 msec 以上

c. 身体所見において直腸出血の徴候を伴う外痔核が認められる患者。

d. スクリーニング期間中に Hemoccult Sensa®アッセイ（または同等のもの）を用いた便潜血検査（FOB）で陽性，または血尿（微量以上）が認められる患者（ただし，治験担当医師およびメディカルモニターが臨床的に重要ではないと判断した場合を除く）。

e. スクリーニング時または投与前の薬物乱用の尿スクリーニング検査が陽性の患者。

f. 血小板数が 150,000/μL 未満の患者。

g. INR または aPTT 値が基準値上限（ULN）を超える患者。

h. ALT が ULN を超える患者。

i. AST が ULN を超える患者。

j. ヘモグロビンまたはヘマトクリットが基準値下限（LLN）未満の患者。

k. C 型肝炎抗体の血液スクリーニングが陽性の患者。

l. 血小板凝集：第-1 日の ADP 20 μmol/L に対する反応が 70 %未満である患者。

3) アレルギー，副作用に関する除外基準

a. 重度または生命を脅かす薬物アレルギーの病歴がある患者。

b. 凝固因子 Xa 阻害薬（アピキサバンを含む）に対する過敏症の病歴がある，またはこれらを忍容できない患者。

c. プラスグレルまたは関連する化合物に対する過敏症の病歴がある，またはこれらを忍容できない患者。

d. 抗凝固薬または抗血小板薬への副作用が過剰出血に至り医学的介入を要した病歴がある患者。

e. 重大な薬物アレルギー（アナフィラキシーまたは肝毒性など）の病歴がある患者。

4) その他の除外基準

a. 囚人または本人の意図に反して拘束されている者。

b. 精神的または肉体的な疾患（感染性疾患等）の治療のために強制的に拘束されている者。

c. パートナーが妊娠可能な女性である場合に，効果的な避妊法を使用しない性的に活動的な生殖可能な男性。

本治験の適格性基準は，被験者の安全性を確保し，また本治験の結果を使用できることを確実にするために慎重に考慮されたものである。被験者はすべての適格性基準を完全に満たさなければならない。

4.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

4.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬およびロット番号を Table 4-1 に示す。

Table 4-1. 治験薬およびロット番号（CV185073 試験）

治験薬	剤型	Batch Product No
アピキサバン（BMS-562247）	5 mg フィルムコーティング錠	[redacted]7006
プラスグレル（Effient®）	10 mg フィルムコーティング錠	[redacted]074A（有効期限：20[redacted]年[redacted]月） 401C（有効期限：20[redacted]年[redacted]月）

4.1.4.2. 用法および用量

すべての被験者は，各期に Figure 4-1 に示した順序で以下のいずれかの処置を受けた。朝の投与は 8 時間以上の絶食後に実施し，投与後 2 時間は絶食とした。アピキサバンの夜の投与は，夕食の時間に関わらず，朝の投与 12 時間後に実施した。投与は水 240 mL で行った[ab]。

[a] 引用：総括報告書本文 9.4.1 項

[b] 引用：総括報告書本文 9.4.5 項

- 処置 A：第 1～4 日目にアピキサバン 5 mg を 1 日 2 回経口投与
- 処置 B:第 1 日目にプラスグレル 60 mg を単回経口投与し, 第 2～4 日目にプラスグレル 10 mg を 1 日 1 回経口投与
- 処置 C：第 1～4 日目にアピキサバン 5 mg を 1 日 2 回経口投与および第 1 日目にプラスグレル 60 mg を単回経口投与し，第 2～4 日目にプラスグレル 10 mg を 1 日 1 回経口投与

4.1.4.3. 投与期間

3 期 3 処置，クロスオーバーとし，各期の第 1～4 日目に投与した。各期の休薬期間は，プラスグレルを投与したときは血小板凝集作用をベースラインに戻すために 14 日以上，アピキサバンのみを投与したときは抗 Xa 因子活性をベースラインに戻すために 3 日以上とした[a]。

4.1.5. 評価項目

4.1.5.1. 薬物動態の評価項目

アピキサバンおよび R-138727 について得られた血漿中薬物濃度－時間データから, ノンコンパートメント解析により, アピキサバンおよび R-138727 の定常状態の薬物動態パラメータ（C_{max}, T_{max}, AUC_{tau}，および C_{min}）を求めた。評価した薬物動態パラメータを Table 4-2 に示す。

Table 4-2. 薬物動態パラメータ（CV185073 試験）

パラメータ	定義
C_{max}	最高血漿中濃度
T_{max}	最高血漿中濃度到達時間
AUC_{tau}	1投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積
C_{min}	トラフ濃度

4.1.5.2. 薬力学の評価項目

プラスグレルの薬力学に及ぼすアピキサバンの影響およびアピキサバンの薬力学に及ぼすプラスグレルの影響を検討するために, それぞれ ADP 誘発性血小板凝集能および抗 Xa 因子活性プロファイルを，処置別に平均値の経時プロファイルをプロットして作成した。アピキサバンの血漿中濃度と抗 Xa 因子活性との関係を探索的に評価した。

4.1.5.3. 有効性の評価項目

該当なし。

4.1.5.4. 安全性の評価項目

安全性評価は，有害事象，バイタルサイン，心電図，身体的検査および臨床検査に対する医学的評価に基づき実施した。また，有害事象発現率を集計し，潜在的な重大性および臨床的重要性について評価した。

[a] 引用：総括報告書本文 9.2 項

4.1.6. 統計解析方法

4.1.6.1. 症例数の設定[a]

プラスグレル 10 mg 1 日 1 回投与がアピキサバンの薬物動態に影響を及ぼさないという仮説の下で，被験者数が 28 例の場合，C_{max} に影響を及ぼさないと結論する検出力は 98%となり，AUC_{tau} に影響を及ぼさないと結論する検出力は 99%となる。プラスグレル併用時および非併用時におけるアピキサバンの C_{max} および AUC_{tau} の幾何平均値の比の 90%信頼区間（CI）が 0.8～1.25 の同等性基準内に含まれれば，プラスグレルはアピキサバンの C_{max} および AUC_{tau} に影響を及ぼさないと結論することができる。以上の計算は，Diletti E et al.の方法[b]を用いて，また，アピキサバンの C_{max} および AUC が対数正規分布に従うという仮定の下に，CV185033 試験での被験者内の標準偏差が log（C_{max}）は 0.20，log（AUC）は 0.19 であることに基づき推定した。

アピキサバン 5 mg 1 日 2 回投与がプラスグレルの活性代謝物 R-138727 の薬物動態に影響を及ぼさないという仮説の下で，被験者数が 28 例の場合，C_{max} に影響を及ぼさないと結論する検出力は 82%となり，AUC_{tau} に影響を及ぼさないと結論する検出力は 99%となる。アピキサバン併用時および非併用時におけるプラスグレルの C_{max} および AUC_{tau} の幾何平均値の比の 90% CI が 0.8～1.25 の同等性基準内に含まれれば，アピキサバンはプラスグレルの C_{max} および AUC_{tau} に影響を及ぼさないと結論することができる。以上の計算は，Diletti E et al.の方法[c]を用いて，また， Small DS et al.[d]の報告より，C_{max} および AUC が対数正規分布に従うという仮定の下に，被験者内の標準偏差が log（C_{max}）は 0.27，log（AUC）は 0.11 であることに基づき推定した。

脱落が生じる可能性を考慮し，本試験において第 1 日目に 36 例を無作為化した（Table 4-3）。

4.1.6.2. 解析対象集団[e]

- 薬物動態解析対象集団：薬物動態パラメータを 1 つ以上算出するのに十分な濃度－時間データを有するすべての被験者。本集団は，薬物動態パラメータのデータの要約統計量および統計解析，ならびに薬力学データの要約統計量に使用した。

- 安全性解析対象集団：治験薬（アピキサバンまたはプラスグレル）の投与を 1 回以上受けたすべての被験者。本集団は，安全性データの要約統計量，および薬物動態濃度の要約統計量に使用した。

---

[a] 引用：総括報告書本文 9.7.2 項

[b] 引用：Diletti E, Hauschke D, Steinijans VW. Sample size determination for bioequivalence assessment by means of confidence intervals. International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy, and Toxicology, 1991, 29:1-8.

[c] 引用：Diletti E, Hauschke D, Steinijans VW. Sample size determination for bioequivalence assessment by means of confidence intervals. International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy, and Toxicology, 1991, 29:1-8.

[d] 引用：David S. Small, Nagy A. Farid, Christopher D. Payne, Govinda J. Weerakkody, Ying G. Li, John T. Brandt, Daniel E. Salazar and Kenneth J. Winters. Effects of the Proton Pump Inhibitor Lansoprazole on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Prasugrel and Clopidogrel. The Journal of Clinical Pharmacology. 2008, 48: 475-484.

[e] 引用：総括報告書本文 11.1 項

4.1.6.3. 統計解析

4.1.6.3.1. 薬物動態

アピキサバンの C_{max} および AUC_{tau} に及ぼすプラスグレルの影響を検討するために，アピキサバンの log（C_{max}）および log（AUC_{tau}）について一般線形モデルを用いて解析した。モデルにおける要因は，処置および試験期を固定効果とし，被験者内の測定値を反復測定値とした。対数スケールでの差の点推定値および 90% CI を逆対数変換し，元のスケールの幾何平均値の比および 90% CI の推定値を求めた。同様の解析を R-138727 の log（C_{max}）および log（AUC_{tau}）についても実施した。

4.1.6.3.2. 薬力学

ADP 誘発性血小板凝集能および抗 Xa 因子活性について，ADP 誘発性血小板凝集能については，対応するベースラインからの変化量に関しても，処置および時間別に要約統計量を集計した。ADP 誘発性血小板凝集能および抗 Xa 因子活性それぞれの平均値および個々の値の対時間のプロファイルを処置別に未変換および片対数スケールでプロットした。アピキサバンの血漿中濃度と抗 Xa 因子活性との関係を探索的に評価した。

4.1.6.3.3. 安全性

有害事象はすべて一覧表にまとめ，器官別大分類および基本語を用い，処置別に集計した。バイタルサインおよび臨床検査結果は，処置別に一覧表にまとめた。身体的検査および臨床検査結果の著明な異常を一覧表にまとめた。心電図検査結果は，治験責任医師が評価し，異常はすべて一覧表にまとめた。

4.2. 試験結果

4.2.1. 被験者の内訳および特性

被験者の内訳を Table 4-3 に示す。合計 212 例をスクリーニングし，36 例を試験に組み入れた（各処置順 6 例）。17 例は，薬物動態測定用検体が複数回（第 2～4 日目の薬物動態測定用の血液検体）採取されなかったため試験を中止し，新たに 17 例を組み入れた。1 例（処置順 C/A/B）は，第 1 期第 3 日目の処置 C を完了した後に有害事象（血便排泄）により中止となり，処置 A および処置 B は受けず，試験を完了しなかった。したがって，合計 53 例が治験薬の投与を受け，このうち 35 例が試験を完了した（完了例が 6 例の処置順：A/B/C，A/C/B，B/A/C，B/C/A，C/B/A。完了例が 5 例の処置順：C/A/B）[a]。

[a] 引用：総括報告書本文 10.1 項

Table 4-3. 被験者の内訳および解析対象集団（CV185073 試験）

	全体 N=53[a,b]
予定例数	36
投与例数	53[a]
投与例中評価可能なデータを有する例数	
薬物動態	36
薬力学および安全性	53[a]
薬物動態解析対象集団	35[b,c]
薬力学解析対象集団	35[b,c]
安全性解析対象集団	53[a]

引用：総括報告書 Table 7，Table 9

N：評価例数

a. 17 例は，管理上の理由により薬物動態測定用検体が複数回（第 2～4 日目の薬物動態測定用の血液検体）採取されなかったため試験を中止し，新たに 17 例を組み入れた。当該中止例については，安全性および ADP 誘発性血小板凝集能データを報告し，さらなる解析は実施しなかった。

b. 1 例は，有害事象（血便排泄）により試験を中止し，濃度－時間データが不十分であったため，薬物動態パラメータは算出しなかった。

c. 統計解析計画書では，安全性解析対象集団を薬力学データの要約および図示に使用することとしていた。2 つの薬力学マーカー（ADP 誘発性血小板凝集能および抗 Xa 因子活性）の処置間の比較が一貫し，同一の被験者について十分な比較をするために，薬力学データの要約及び図示には，安全性解析対象集団ではなく，薬物動態解析対象集団を使用した。

ベースラインの人口統計学的特性および被験者背景を Table 4-4 に示す。

Table 4-4. 人口統計学的特性（CV185073 試験）

	N=53[a]
性別，例数 (%)	
男性	34 (64.2)
女性	19 (35.8)
年齢（歳）	
平均値（標準偏差）	33.3 (7.11)
範囲	18～45
身長 (cm)[b]	
平均値（標準偏差）	166.72 (8.061)
範囲	149.0～187.0
BMI (kg/m^2)[b]	
平均値（標準偏差）	26.13 (2.220)
範囲	21.6～29.7
体重 (kg)[b]	
平均値（標準偏差）	72.66 (8.750)
範囲	61.6～98.0
人種，例数 (%)	
白人	53 (100)

引用：総括報告書 Table 5

N：評価例数

a. 17 例は，薬物動態測定用検体が複数回（第 2～4 日目の薬物動態測定用の血液検体）採取されず試験を中止し，新たに 17 例を組み入れた。

b. スクリーニング時

4.2.2. 薬物動態の結果

アピキサバンの血漿中薬物動態パラメータの要約を Table 4-5 に，アピキサバンの曝露量に関する統計解析結果を Table 4-6 に示す。

アピキサバンの曝露量は，単剤投与時とプラスグレルとの併用投与時とで同等であった。アピキサバンの C_{max} および AUC_{tau} の幾何最小二乗平均の比の 90% CI は，事前に規定した 0.8～1.25 の同等性基準内に完全に含まれていた。

Table 4-5. アピキサバンの血漿中薬物動態パラメータの要約

パラメータ	処置 A（N=35[a]） 幾何平均値（%CV）	処置 C（N=35[a]） 幾何平均値（%CV）
C_{max} (ng/mL)	179.54 (24.0)	187.84 (22.9)
T_{max}[b] (h)	2.00 (0.00-3.983)	2.00 (1.00-3.017)
AUC_{tau} (ng•hr/mL)	1226.2 (24.7)	1276.2 (21.3)
C_{min} (ng/mL)	70.18 (25.3)	72.31 (24.3)

引用：総括報告書 Table 9
N：評価例数，%CV：変動係数（%）
処置 A：第 1～4 日目にアピキサバン 5 mg を 1 日 2 回経口投与
処置 C：第 1～4 日目にアピキサバン 5 mg を 1 日 2 回経口投与および第 1 日目にプラスグレル 60 mg を単回経口投与し，第 2～4 日目にプラスグレル 10 mg を 1 日 1 回経口投与
a. 1 例は，有害事象（血便排泄）により試験を中止し，濃度－時間データが不十分であったため，薬物動態パラメータは算出しなかった。
b. T_{max} は中央値（範囲）を示す。

Table 4-6. アピキサバンの曝露量に関する統計解析結果（CV185073 試験）

パラメータ	幾何最小二乗平均値		幾何最小二乗平均値の比（処置 C／処置 A）	90% CI	
	処置 A	処置 C		下限値	上限値
C_{max} (ng/mL)	179.67	187.84	1.045	0.975	1.122
AUC_{tau} (ng•hr/mL)	1226.57	1276.89	1.041	0.979	1.107

CI：信頼区間
処置 A：第 1～4 日目にアピキサバン 5 mg を 1 日 2 回経口投与
処置 C：第 1～4 日目にアピキサバン 5 mg を 1 日 2 回経口投与および第 1 日目にプラスグレル 60 mg を単回経口投与し，第 2～4 日目にプラスグレル 10 mg を 1 日 1 回経口投与

R-138727 の血漿中薬物動態パラメータの要約を Table 4-7 に，R-138727 の要約統計量を Table 4-8 に示す。

全体として，プラスグレルの活性代謝物 R-138727 の曝露量は，単剤投与時とアピキサバンとの併用投与時で同様であった。AUC_{tau} の幾何最小二乗平均値の比の 90% CI は，事前に規定した 0.8～1.25 の同等性基準内に完全に含まれていた。C_{max} の幾何最小二乗平均値の比は 0.885 であり，90% CI については，上限値は 1.25 未満であったが，下限値は同等性基準の下限値をわずかに下回り，同等性の基準を満たさなかった。しかし，薬力学的相互作用がないことから，R-138727 の C_{max} の処置間の差は臨床的に意味のある差ではないと考えられる。

Table 4-7. R-138727 の血漿中薬物動態パラメータの要約

パラメータ	処置 B（N=35[a]） 幾何平均値（%CV）	処置 C（N=35[a]） 幾何平均値（%CV）
C_{max} (ng/mL)	239.48 (33.6)	212.31 (39.7)
T_{max}[b] (h)	0.50 (0.250-1.500)	0.50 (0.250-1.517)
AUC_{tau} (ng•hr/mL)	246.1 (23.7)	240.6 (26.5)
C_{min} (ng/mL)	0.730 (32.4)	0.753 (30.7)

引用：総括報告書 Table 11
N：評価例数，%CV：変動係数（%）
処置 B：第 1 日目にプラスグレル 60 mg を単回経口投与し，第 2～4 日目にプラスグレル 10 mg を 1 日 1 回経口投与
処置 C：第 1～4 日目にアピキサバン 5 mg を 1 日 2 回経口投与および第 1 日目にプラスグレル 60 mg を単回経口投与し，第 2～4 日目にプラスグレル 10 mg を 1 日 1 回経口投与
a. 1 例は，有害事象（血便排泄）により試験を中止し，濃度－時間データが不十分であったため，薬物動態パラメータは算出しなかった。
b. T_{max} は中央値（範囲）を示す。

Table 4-8. R-138727 の曝露量に関する統計解析結果（CV185073 試験）

パラメータ	幾何最小二乗平均値		幾何最小二乗平均値の比(処置 C／処置 B)	90% CI	
	処置 B	処置 C		下限値	上限値
C_{max} (ng/mL)	239.79	212.11	0.885	0.789	0.991
AUC_{tau} (ng•hr/mL)	246.11	240.65	0.978	0.940	1.017

CI：信頼区間
処置 B：第 1 日目にプラスグレル 60 mg を単回経口投与し，第 2～4 日目にプラスグレル 10 mg を 1 日 1 回経口投与
処置 C：第 1～4 日目にアピキサバン 5 mg を 1 日 2 回経口投与および第 1 日目にプラスグレル 60 mg を単回経口投与し，第 2～4 日目にプラスグレル 10 mg を 1 日 1 回経口投与

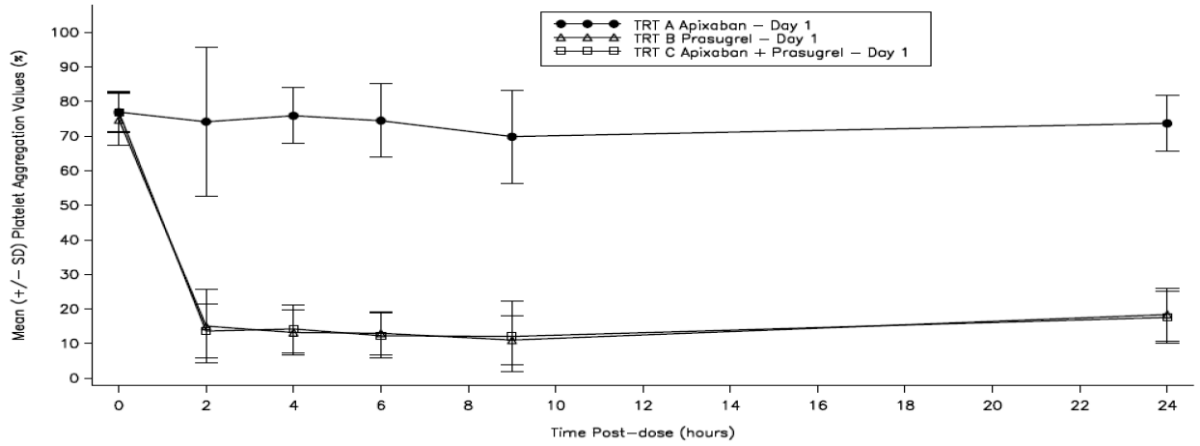
4.2.3. 薬力学の結果

第 1 日目の ADP 誘発性血小板凝集能対時間プロファイル（平均値）を Figure 4-2 に，第 4 日目の ADP 誘発性血小板凝集能対時間プロファイル（平均値）を Figure 4-3 に示す。

アピキサバンは ADP 誘発性血小板凝集能にほとんど影響を及ぼさなかった。アピキサバン単独投与時（処置 A）の第 4 日目の投与 9 時間後に ADP 誘発性血小板凝集能が低下したが，24 時間目の測定時点までにはベースライン時の値に戻った。投与 9 時間後の時点で低下した理由は不明である。

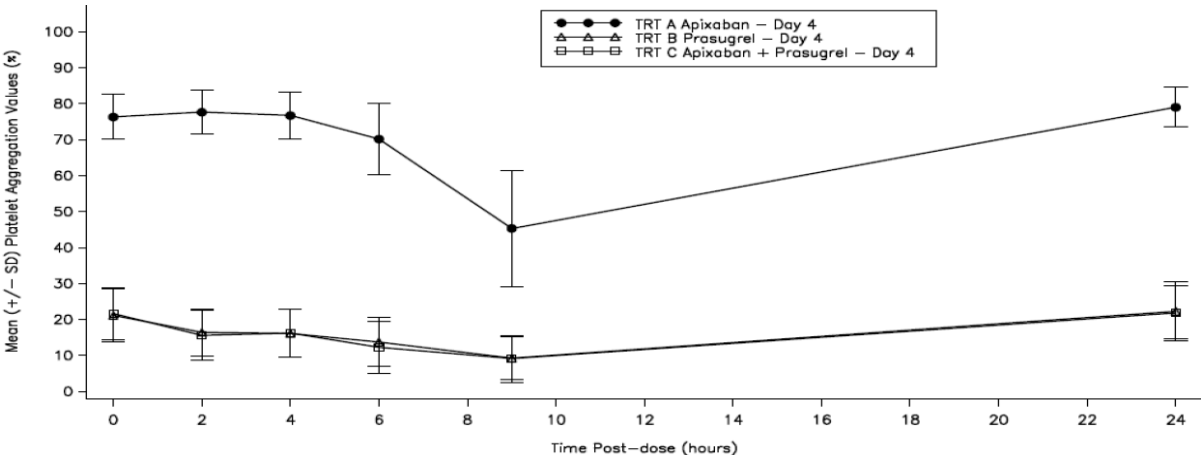
第 1 日目のプラスグレル投与後，ADP 誘発性血小板凝集能は低下し，第 4 日目まで低下が継続した。この効果は，プラスグレルの作用機序と合致し，アピキサバン併用による影響は認められなかった。

Figure 4-2. 第 1 日目の ADP 誘発性血小板凝集能対時間プロファイル（平均値）[a]（CV185073 試験）



TRT：処置
a. 薬物動態解析対象集団を ADP 誘発性血小板凝集能（平均値）対時間解析に使用した。

Figure 4-3. 第 4 日目の ADP 誘発性血小板凝集能対時間プロファイル（平均値）[a]（CV185073 試験）

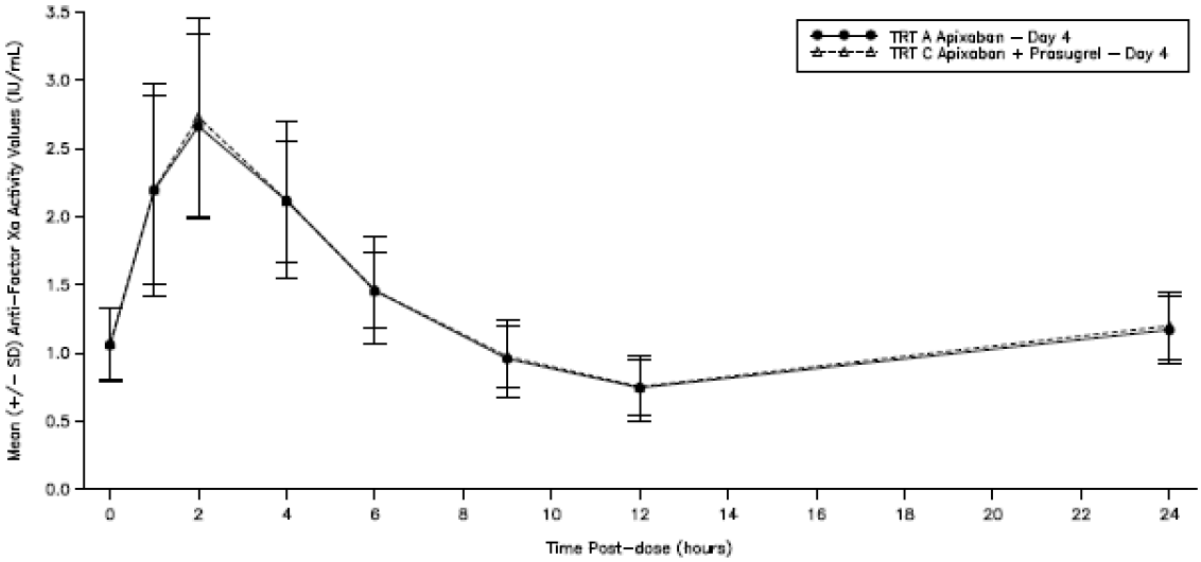


TRT：処置
a. 薬物動態解析対象集団を ADP 誘発性血小板凝集能（平均値）対時間解析に使用した。

第 4 日目の抗 Xa 因子活性対時間プロファイル（平均値）を Figure 4-4 に示す。

第 4 日目の抗 Xa 因子活性対時間プロファイル（平均値）は，アピキサバンを単剤投与したときとアピキサバンをプラスグレルと併用投与したときとで同様であった。アピキサバンの単剤投与時にアピキサバンの血漿中濃度と抗 Xa 因子活性は線形の相関関係を示した。この相関性は，アピキサバンをプラスグレルと併用投与したときも変わらなかった。プラスグレルの単剤投与（処置 B）を受けたすべての被験者において，抗 Xa 因子活性は定量下限（< 0.1 IU/mL）未満であった。

Figure 4-4. 第 4 日目の抗 Xa 因子活性対時間プロファイル（平均値，薬物動態解析対象集団）（CV185073 試験）



TRT：処置
a. 薬物動態解析対象集団を抗 Xa 因子活性（平均値）対時間解析に使用した。

4.2.4. 安全性の結果

有害事象の要約を Table 4-9 に示す。

Table 4-9. 有害事象の要約（因果関係，重症度別）（CV185073 試験）

	処置 A（N=43[a,b]）		処置 B（N=44[b,c]）		処置 C（N=53[d]）	
	因果関係あり n (%)	因果関係なし n (%)	因果関係あり n (%)	因果関係なし n (%)	因果関係あり n (%)	因果関係なし n (%)
軽度	11 (25.6)	3 (7.0)	7 (15.9)	10 (22.7)	19 (35.8)	12 (22.6)
中等度	0	2 (4.7)	0	1 (2.3)	1 (1.9)	2 (3.8)
重度	0	0	0	0	0	0

引用：総括報告書 Table 14
N：評価例数
安全性は，薬物動態測定用検体が複数回採取されなかった 17 例の中止例についても報告された。
処置 A：第 1～4 日目にアピキサバン 5 mg を 1 日 2 回経口投与
処置 B：第 1 日目にプラスグレル 60 mg を単回経口投与し，第 2～4 日目にプラスグレル 10 mg を 1 日 1 回経口投与
処置 C：第 1～4 日目にアピキサバン 5 mg を 1 日 2 回経口投与および第 1 日目にプラスグレル 60 mg を単回経口投与し，第 2～4 日目にプラスグレル 10 mg を 1 日 1 回経口投与
a. 処置 A を受けた 36 例の他に，中止例 17 例のうち 8 例が，中止前に処置 A を受けた。
b. 1 例（処置順 C/A/B に無作為化）は，第 1 期の処置 C を受けた後に有害事象（血便排泄）により中止となり，第 2 期の処置 A，第 3 期の処置 B を受けなかった。
c. 処置 B を受けた 36 例の他に，中止例 17 例のうち 9 例が，中止前に処置 B を受けた。
d. 中止例 17 例について，新たに 17 例を組み入れた。

4.2.4.1. 有害事象

因果関係を問わない有害事象を Table 4-11 に，因果関係を否定できない有害事象を Table 4-12 に示す。

中等度の有害事象（血便排泄 1 例）を除き，因果関係を否定できない有害事象はすべて軽度であった。全体で 10%超の被験者に認められた主な有害事象は，胃腸障害，全身障害および投与局所様態，神経系障害，呼吸器，胸郭および縦隔障害，皮膚および皮下組織障害であった。

治験薬との因果関係を否定された 5 例の有害事象を除き，すべての有害事象は回復した。

アピキサバンおよびプラスグレルの薬理作用から，本試験では出血関連の有害事象が臨床的に関心のある有害事象とされた。19 例（35.8%）に出血関連の有害事象が認められ，すべて因果関係を否定できないと判断され，重症度は 1 例（血便排泄）を除き，軽度であった。出血関連のイベントの大部分は，アピキサバンとプラスグレルを併用投与したときの方が，いずれかを単剤投与したときよりも高頻度に認められた。

アピキサバン単独投与時である処置 A（第 1～4 日目にアピキサバン 5 mg を 1 日 2 回経口投与），プラスグレル単独投与時である処置 B（第 1 日目にプラスグレル 60 mg を単回経口投与し，第 2～4 日目にプラスグレル 10 mg を 1 日 1 回経口投与）およびアピキサバンとプラスグレルの併用投与時である処置 C（第 1～4 日目にアピキサバン 5 mg を 1 日 2 回経口投与および第 1 日目にプラスグレル 60 mg を単回経口投与し，第 2～4 日目にプラスグレル 10 mg を 1 日 1 回経口投与）における出血に関連する有害事象の発現例数および発現割合は，それぞれ 3 例（7.0%），4 例（9.1%）および 18 例（34.0%）であった（Table 4-10）。

Table 4-10. 出血に関連する有害事象（CV185073 試験）

器官別大分類 基本語（MedDRA 13.0）	処置A N = 43	処置B N = 44	処置C N = 53	合計 N = 53
有害事象発現例数（%）	3 (7.0)	4 (9.1)	18 (34.0)	19 (35.8)
胃腸障害	0	0	4 (7.5)	4 (7.5)
歯肉出血	0	0	2 (3.8)	2 (3.8)
血便排泄	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)
口唇出血	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)
全身障害および投与局所様態	0	1 (2.3)	3 (5.7)	4 (7.5)
血管穿刺部位血腫	0	1 (2.3)	3 (5.7)	4 (7.5)
生殖系および乳房障害	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)
月経過多	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3 (7.0)	2 (4.5)	5 (9.4)	6 (11.3)
鼻出血	1 (2.3)	1 (2.3)	4 (7.5)	5 (9.4)
喀血	2 (4.7)	2 (4.5)	1 (1.9)	3 (5.7)
皮膚および皮下組織障害	0	2 (4.5)	11 (20.8)	11 (20.8)
斑状出血	0	2 (4.5)	10 (18.9)	10 (18.9)
点状出血	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)

引用：総括報告書 Table 14.3.1.6
処置 A：第 1～4 日目にアピキサバン 5 mg を 1 日 2 回経口投与
処置 B：第 1 日目にプラスグレル 60 mg を単回経口投与し，第 2～4 日目にプラスグレル 10 mg を 1 日 1 回経口投与
処置 C：第 1～4 日目にアピキサバン 5 mg を 1 日 2 回経口投与および第 1 日目にプラスグレル 60 mg を単回経口投与し，第 2～4 日目にプラスグレル 10 mg を 1 日 1 回経口投与

4.2.4.2. 死亡

本試験では，死亡例は認められなかった。

4.2.4.3. 重篤な有害事象

本試験では，重篤な有害事象は認められなかった。

4.2.4.4. 有害事象による投与中止

1 例の被験者（CV185073-1-122）が処置順 C/A/B に割り付けされ，有害事象（血便排泄）が原因で試験を中止した。重症度は中等度で，医学的な処置は必要とされなかった。当該被験者は，第 1 期第 3 日目の処置 C（アピキサバンとプラスグレルを併用投与）完了後に試験を中止し，処置 A（アピキサバン単剤投与）および処置 B（プラスグレル単剤投与）を受けなかった。

4.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

4.2.4.5.1. バイタルサイン

バイタルサインに臨床的に問題となる所見は認められなかった。また，バイタルサインに関連する有害事象は報告されなかった[a]。

4.2.4.5.2. 心電図

心電図に臨床的に問題となる所見は認められなかった。

4.2.4.5.3. 臨床検査

臨床検査に臨床的に問題となる所見は認められなかった。

4.2.4.5.4. その他の検査

身体的検査に臨床的に問題となる所見は認められなかった。

4.3. 結論

- プラスグレルの併用はアピキサバンの薬物動態に影響を及ぼさなかった[b]。
- アピキサバンはプラスグレルの活性代謝物 R-138727 の薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。アピキサバンの併用により，R-138727 の総曝露量（AUC）には影響は認められなかったが， C_{max} は若干（11%）低下した。90% CI の下限値は同等性基準の下限値をわずかに下回り，同等性の基準を満たさなかった。
- アピキサバンは ADP 誘発性血小板凝集能に影響を及ぼさなかった。アピキサバンとプラスグレルの併用投与（第 1 日目および第 4 日目）は，プラスグレルの ADP 誘発性血小板凝集能に影響を及ぼさなかった。
- 個々の被験者の抗 Xa 因子活性は血漿中アピキサバン濃度と明確な直線的相関が認められた。この相関性は，アピキサバンをプラスグレルと併用投与したときも変わらなかった。

---

[a] 引用：総括報告書本文 12.5.2 項

[b] 引用：総括報告書本文 13.4 項

- 健康被験者に対するアピキサバンとプラスグレルの併用投与は，安全であり，忍容性も良好であった。しかし，アピキサバンとプラスグレルの併用投与後の小出血関連イベントの発現頻度が高くなったことから，以上の結果からは出血のリスクがより高い集団での出血リスクの増大は否定できない。

Table 4-11. 因果関係を問わない有害事象（CV185073 試験）

器官別大分類および基本語 MedDRA 13.0 版	処置 A (N = 43[a,b]) n (%)	処置 B (N = 44[b,c]) n (%)	処置 C (N = 53[d]) n (%)	全体 (N = 53[d]) n (%)
有害事象発現例数	14 (32.6)	14 (31.8)	24 (45.3)	34 (64.2)
眼障害	1 (2.3)	3 (6.8)	0	4 (7.5)
眼精疲労	0	1 (2.3)	0	1 (1.9)
眼乾燥	0	1 (2.3)	0	1 (1.9)
霧視	1 (2.3)	1 (2.3)	0	2 (3.8)
胃腸障害	8 (18.6)	4 (9.1)	10 (18.9)	20 (37.7)
腹部不快感	2 (4.7)	0	2 (3.8)	4 (7.5)
腹部膨満	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)
腹痛	0	0	2 (3.8)	2 (3.8)
下腹部痛	2 (4.7)	0	0	2 (3.8)
口唇のひび割れ	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)
便秘	1 (2.3)	2 (4.5)	2 (3.8)	5 (9.4)
下痢	3 (7.0)	1 (2.3)	0	4 (7.5)
口内乾燥	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)
消化不良	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)
鼓腸	1 (2.3)	0	0	1 (1.9)
歯肉出血	0	0	2 (3.8)	2 (3.8)
歯肉紅斑	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)
血便排泄	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)
痔核	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)
口唇乾燥	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)
口唇出血	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)
悪心	2 (4.7)	1 (2.3)	1 (1.9)	4 (7.5)
全身障害および投与局所様態	2 (4.7)	2 (4.5)	4 (7.5)	7 (13.2)
腋窩痛	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)
胸部不快感	1 (2.3)	0	1 (1.9)	2 (3.8)
異常感	0	1 (2.3)	0	1 (1.9)
熱感	0	1 (2.3)	0	1 (1.9)
静脈穿刺部位炎症	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)
血管穿刺部位血腫	0	1 (2.3)	3 (5.7)	4 (7.5)
血管穿刺部位疼痛	1 (2.3)	1 (2.3)	1 (1.9)	3 (5.7)
感染症および寄生虫症	1 (2.3)	1 (2.3)	1 (1.9)	3 (5.7)
咽頭炎	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)
上気道感染	1 (2.3)	0	0	1 (1.9)
ウイルス性咽頭炎	0	1 (2.3)	0	1 (1.9)
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.3)	1 (2.3)	5 (9.4)	5 (9.4)
関節痛	1 (2.3)	0	1 (1.9)	2 (3.8)
背部痛	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)
側腹部痛	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)
関節腫脹	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)
筋緊張	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)
四肢痛	0	1 (2.3)	2 (3.8)	3 (5.7)
神経系障害	5 (11.6)	4 (9.1)	5 (9.4)	13 (24.5)
浮動性めまい	4 (9.3)	2 (4.5)	2 (3.8)	8 (15.1)
頭痛	2 (4.7)	2 (4.5)	2 (3.8)	6 (11.3)

Table 4-11. 因果関係を問わない有害事象（CV185073 試験）

器官別大分類および基本語 MedDRA 13.0 版	処置 A (N = 43[a,b]) n (%)	処置 B (N = 44[b,c]) n (%)	処置 C (N = 53[d]) n (%)	全体 (N = 53[d]) n (%)
失神寸前の状態	1 (2.3)	1 (2.3)	0	2 (3.8)
傾眠	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)
精神障害	2 (4.7)	1 (2.3)	1 (1.9)	4 (7.5)
不安	2 (4.7)	1 (2.3)	1 (1.9)	4 (7.5)
生殖系および乳房障害	1 (2.3)	1 (2.3)	1 (1.9)	3 (5.7)
月経困難症	1 (2.3)	1 (2.3)	0	2 (3.8)
月経過多	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3 (7.0)	3 (6.8)	7 (13.2)	9 (17.0)
呼吸困難	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)
鼻出血	1 (2.3)	1 (2.3)	4 (7.5)	5 (9.4)
喀血	2 (4.7)	2 (4.5)	1 (1.9)	3 (5.7)
上気道分泌増加	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)
湿性咳嗽	0	1 (2.3)	0	1 (1.9)
皮膚および皮下組織障害	1 (2.3)	5 (11.4)	12 (22.6)	15 (28.3)
斑状出血	0	2 (4.5)	10 (18.9)	10 (18.9)
多汗症	1 (2.3)	1 (2.3)	0	2 (3.8)
嵌入爪	0	1 (2.3)	0	1 (1.9)
点状出血	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)
そう痒症	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)
全身性そう痒症	0	3 (6.8)	0	3 (5.7)
全身性皮疹	0	1 (2.3)	0	1 (1.9)
蕁麻疹	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)
血管障害	0	1 (2.3)	0	1 (1.9)
蒼白	0	1 (2.3)	0	1 (1.9)

引用：総括報告書 Table 14.3.1.1
N：評価例数
2010 年 9 月 1 日までに発現した有害事象を含めた。
安全性は，薬物動態測定用検体が複数回採取されなかった 17 例の中止例についても報告された。
処置 A：第 1～4 日目にアピキサバン 5 mg を 1 日 2 回経口投与
処置 B：第 1 日目にプラスグレル 60 mg を単回経口投与し，第 2～4 日目にプラスグレル 10 mg を 1 日 1 回経口投与
処置 C：第 1～4 日目にアピキサバン 5 mg を 1 日 2 回経口投与および第 1 日目にプラスグレル 60 mg を単回経口投与し，第 2～4 日目にプラスグレル 10 mg を 1 日 1 回経口投与
a. 処置 A を受けた 36 例の他に，中止例 17 例のうち 8 例が，中止前に処置 A を受けた。
b. 1 例（処置順 C/A/B に無作為化）は，第 1 期の処置 C を受けた後に有害事象（血便排泄）により中止となり，第 2 期の処置 A，第 3 期の処置 B を受けなかった。
c. 処置 B を受けた 36 例の他に，中止例 17 例のうち 9 例が，中止前に処置 B を受けた。
d. 中止例 17 例について，新たに 17 例を組み入れた。

Table 4-12. 因果関係を否定できない有害事象（CV185073 試験）

器官別大分類および基本語 MedDRA 13.0 版	処置 A (N = 43[a,b]) n (%)	処置 B (N = 44[b,c]) n (%)	処置 C (N = 53[d]) n (%)	全体 (N = 53[d]) n (%)
有害事象発現例数	11 (25.6)	7 (15.9)	20 (37.7)	27 (50.9)
眼障害	1 (2.3)	0	0	1 (1.9)
霧視	1 (2.3)	0	0	1 (1.9)
胃腸障害	7 (16.3)	3 (6.8)	4 (7.5)	13 (24.5)
腹部不快感	1 (2.3)	0	0	1 (1.9)
腹部膨満	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)
腹痛	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)
下腹部痛	2 (4.7)	0	0	2 (3.8)
口唇のひび割れ	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)
便秘	0	1 (2.3)	0	1 (1.9)
下痢	3 (7.0)	1 (2.3)	0	4 (7.5)
鼓腸	1 (2.3)	0	0	1 (1.9)
歯肉出血	0	0	2 (3.8)	2 (3.8)
歯肉紅斑	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)
血便排泄	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)
口唇出血	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)
悪心	2 (4.7)	1 (2.3)	0	3 (5.7)
全身障害および投与局所様態	1 (2.3)	1 (2.3)	3 (5.7)	4 (7.5)
胸部不快感	1 (2.3)	0	0	1 (1.9)
血管穿刺部位血腫	0	1 (2.3)	3 (5.7)	4 (7.5)
血管穿刺部位疼痛	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)
神経系障害	4 (9.3)	2 (4.5)	3 (5.7)	8 (15.1)
浮動性めまい	3 (7.0)	2 (4.5)	1 (1.9)	6 (11.3)
頭痛	2 (4.7)	0	1 (1.9)	3 (5.7)
失神寸前の状態	1 (2.3)	0	0	1 (1.9)
傾眠	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)
精神障害	2 (4.7)	0	0	2 (3.8)
不安	2 (4.7)	0	0	2 (3.8)
生殖系および乳房障害	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)
月経過多	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3 (7.0)	2 (4.5)	5 (9.4)	6 (11.3)
鼻出血	1 (2.3)	1 (2.3)	4 (7.5)	5 (9.4)
喀血	2 (4.7)	2 (4.5)	1 (1.9)	3 (5.7)
皮膚および皮下組織障害	0	3 (6.8)	11 (20.8)	12 (22.6)
斑状出血	0	2 (4.5)	10 (18.9)	10 (18.9)
点状出血	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)
全身性そう痒症	0	3 (6.8)	0	3 (5.7)
全身性皮疹	0	1 (2.3)	0	1 (1.9)

引用：総括報告書 Table 14.3.1.3
N：評価例数
安全性は，薬物動態測定用検体が複数回採取されなかった 17 例の中止例についても報告された。
処置 A：第 1～4 日目にアピキサバン 5 mg を 1 日 2 回経口投与
処置 B：第 1 日目にプラスグレル 60 mg を単回経口投与し，第 2～4 日目にプラスグレル 10 mg を 1 日 1 回経口投与
処置 C：第 1～4 日目にアピキサバン 5 mg を 1 日 2 回経口投与および第 1 日目にプラスグレル 60 mg を単回経口投与し，第 2～4 日目にプラスグレル 10 mg を 1 日 1 回経口投与
a. 処置 A を受けた 36 例の他に，中止例 17 例のうち 8 例が，中止前に処置 A を受けた。
b. 1 例（処置順 C/A/B に無作為化）は，第 1 期の処置 C を受けた後に有害事象（血便排泄）により中止となり，第 2 期の処置 A，第 3 期の処置 B を受けなかった。
c. 処置 B を受けた 36 例の他に，中止例 17 例のうち 9 例が，中止前に処置 B を受けた。
d. 中止例 17 例について，新たに 17 例を組み入れた。

5. CV185056（B0661001）試験（5.3.5.1.1）

治験の標題：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安全性および有効性を評価する無作為化，実薬対照，並行群間，二重盲検，トリプルダミー試験

5.1. 試験概要

治験実施施設：358 施設（アルゼンチン，オーストラリア，オーストリア，ブラジル，カナダ，チェコ共和国，デンマーク，フランス，ドイツ，香港，ハンガリー，インド，イスラエル，イタリア，マレーシア，メキシコ，ノルウェー，中国，ポーランド，ポルトガル，ルーマニア，ロシア，シンガポール，南アフリカ，韓国，スペイン，ウクライナ，米国）

治験期間：2008 年 8 月 27 日～2013 年 3 月 12 日

開発段階：第 3 相

5.1.1. 目的

主要目的：

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を対象に，アピキサバンおよび標準治療薬であるエノキサパリン／ワルファリンを 6 ヵ月間投与したときの判定された症候性静脈血栓塞栓症（VTE）［非致死性の深部静脈血栓症（DVT）または非致死性の肺塞栓症（PE）］の再発または静脈血栓塞栓症による死亡（VTE 関連死）の複合評価項目を指標とした，アピキサバンの標準治療薬に対する非劣性を検証する。

副次目的：

- アピキサバンを 6 ヵ月間投与したときの，判定された症候性 VTE（非致死性 DVT または非致死性 PE）の再発または VTE 関連死の複合評価項目を指標としたエノキサパリン／ワルファリンに対する優越性を検証する。
- アピキサバンを 6 ヵ月間投与したときの，判定された症候性 VTE（非致死性 DVT または非致死性 PE）の再発または全死亡からなる複合評価項目を指標としたエノキサパリン／ワルファリンに対する優越性を検証する。
- アピキサバンを 6 ヵ月間投与したときの，判定された症候性 VTE（非致死性 DVT または非致死性 PE）の再発または心血管死からなる複合評価項目を指標としたエノキサパリン／ワルファリンと比較したアピキサバンのプロファイルを明らかにする。
- アピキサバンを 6 ヵ月間投与したときの，判定された症候性 VTE（非致死性 DVT または非致死性 PE）の再発，VTE 関連死または大出血からなる複合評価項目を指標としたエノキサパリン／ワルファリンと比較したアピキサバンのプロファイルを明らかにする。
- アピキサバンを 6 ヵ月間投与したときの，判定された大出血を指標としたエノキサパリン／ワルファリンと比較したアピキサバンのプロファイルを明らかにする。
- アピキサバンを 6 ヵ月間投与したときの，判定された大出血および臨床的に重要な非大出血（clinically relevant non-major bleeding，CRNM）からなる複合評価項目を指標としたエノキサパリン／ワルファリンと比較したアピキサバンのプロファイルを明らかにする。

- 症候性 DVT（症候性 PE の併発なし）で組み入れられた部分集団，および症候性 PE（症候性 DVT 併発の有無は問わない）で組み入れられた部分集団を対象に，有効性主要評価項目のプロファイルを明らかにする。

5.1.2. 治験デザイン

本試験は, 急性症候性近位 DVT または急性症候性 PE の被験者を対象とする無作為化, 実薬対照, 並行群間，二重盲検，トリプルダミー試験として実施した。ベースライン時の疾患の種類（症候性 DVT のみ，症候性 DVT および症候性 PE のいずれにも該当または症候性 PE のみ）を層別因子として無作為に割り付けた。被験者が症候性 DVT および症候性 PE のいずれにも該当する場合は，症候性 PE 群に層別した。

双方向電話自動応答システム（IVRS）を用いて被験者を 1：1 の比率で無作為に割り付け，治験薬を 6 ヵ月間投与した。第 1 群では, エノキサパリン注射剤, ワルファリン錠およびアピキサバンのプラセボ錠を投与した。第 2 群では，エノキサパリンのプラセボ注射剤，ワルファリンのプラセボ錠およびアピキサバン錠を投与した。各被験者の総試験参加期間は約 7 ヵ月であった（治験薬投与期間 6 ヵ月，投与後の観察期間 30 日）。スクリーニング時およびベースライン時またはいずれかの時点で評価して適格基準を満たした被験者を無作為化し, 第 1 日に治験薬を投与した。被験者は第 2，4，8，12，16，20 および 24 週に来院することとした。

5.1.3. 組み入れ・除外基準

＜選択および除外基準＞[1]

本治験への組み入れには，以下の基準を満たさなければならない。

<u>選択基準</u>

1) 署名済みの同意文書

   a. 同意文書に同意する意志および能力を有している被験者

2) 対象集団

   a. 対象となるイベントが非誘発性, または誘発性で適格性チェックリストに記載の再発リスクを有する患者

   b. 次の画像により少なくとも膝窩部にある膝窩静脈あるいはより近位部の静脈に血栓の存在が確認されている急性症候性近位 DVT 患者：

      - グレースケールドップラー法またはカラードップラー法を含む圧迫超音波検査（CUS）

      または

      - 造影剤漸増静脈造影

   あるいは,

[1] 総括報告書 9.3 項より補足

次の画像で示される血栓の存在が確認されている急性症候性 PE 患者：

- スパイラル CT スキャンにより肺動脈区域枝あるいはより近位部に血管陰影欠損像
- CT 肺動脈造影（CTPA）画像により肺動脈区域枝あるいはより近位部に血管陰影欠損像または直径 2.5 mm 超の血管の突然のカットオフ
- 肺換気／血流スキャン（VPLS）で局所の正常な換気結果を示す区域の 75%以上の灌流欠損（可能性が高い）像

3) 年齢および性別

a. 18 歳以上の男女（妊娠可能な女性は，本治験期間中，適切な避妊法を使用することに同意しなければならない）

妊娠可能な女性（WOCBP）は，妊娠のリスクを最小限に抑えるよう本治験期間中は適切な避妊法を使用して妊娠を避けなければならない。

WOCBP には，初経を経験し，不妊手術（子宮摘出術，両側卵管結紮術または両側卵巣摘出術）を受けていない，または閉経後［連続して 12 ヵ月以上無月経，また記録されている血清卵胞刺激ホルモン（FSH）値が 35 mIU/mL を超えている，ホルモン補充療法（HRT）を受けている女性と定義される］ではない女性が含まれる。妊娠を避けるために，経口避妊法，他のホルモン避妊法（膣用製剤，皮膚パッチ，または埋込型もしくは注射用製剤）］または機械的避妊具［例えば，子宮内避妊器具またはバリア式避妊法（ペッサリー，コンドーム，殺精子剤）などを使用している女性，または禁欲である女性もしくはパートナーが生殖不能（精管切除などによる）であっても，妊娠可能な女性と考慮すること。

妊娠可能な女性は, 治験薬の投与前 24 時間以内の血清または尿妊娠検査(少なくとも 25 IU/L または同等の HCG 単位の感度）で陰性でなければならない。

除外基準

1) 性および生殖状態に関する除外基準

a. 妊娠が可能な女性で，妊娠を避けるために，許容可能な避妊方法［例えば，経口避妊法，他のホルモン避妊法（膣用製剤，皮膚パッチ，または埋込型もしくは注射用製剤）］または機械的避妊具［例えば，子宮内避妊器具またはバリア式避妊法（ペッサリー，コンドーム，殺精子剤）］を本治験期間中に使用する意志および能力を有していない被験者

b. 妊婦および授乳婦

c. 組み入れ時，もしくは治験薬投与前に妊娠検査が陽性の女性

2) 対象集団に関する除外基準

a. 適格性チェックリストに記した再発に関する持続的なリスク因子のない誘発性のイベントを有する患者

b. 対象となる DVT または PE の治療として，6 ヵ月未満の抗凝固療法期間が予定される患者

c. 血栓摘出術，大静脈フィルターの挿入，または対象となる VTE に対する血栓溶解剤を使用した患者

d. LMWH（低分子ヘパリン）または VKA の使用が禁忌となる活動性の出血，または出血リスクが高い患者

e. LMWH の 6 ヵ月以上の使用が予定されるがん患者

f. エノキサパリンやワルファリンの添付文書における禁忌に該当する患者

3) 病歴および合併症に関する除外基準

a. 当該 VTE 以外の適応症に VKA を長期間使用している患者，例えば：

- 機械弁
- 中等度～重度の全身性塞栓症発症リスクがある心房細動あるいは心房粗動の患者。急性 PE の発症に繋がる心房細動の患者は組み入れ可

b. 下表に示すような，過去にあった重篤な出血病歴およびその発症から無作為割り付け時までに必要な期間がまだ経過していない患者

除外基準に関わる各条件の無作為割り付けまでに必要な期間

	無作為割り付けまでに必要な期間			
条件	**6 ヵ月**	**1 ヵ月**	**2 週**	**無作為割付時**
頭蓋内出血	X			
眼内出血	X			
消化管出血かつ/あるいは内視鏡下で確認された消化管潰瘍	X			
頭部外傷，あるいは他の大きな外傷		X		
大手術		X		
虚血性脳卒中			X	
脳神経外科手術			X	
肉眼的血尿				X
大きな傷や外傷に創傷治癒遅延の徴候がある場合				X
治験期間中の大手術の予定がある場合				X
頭蓋内新生物，動静脈奇形，動脈瘤がある場合				X
明らかな大出血がある場合				X
診療記録に出血傾向または血液疾患がある場合				X

c. 活動性で臨床的に明らかな肝疾患のある患者（例：肝腎障害症候群）

d. 余命が 6 ヵ月未満と考えられる患者

e. 細菌性心内膜炎のある患者

f. 治療抵抗性の高血圧がある患者：収縮期血圧（SBP）が 180 mmHg を超える，または拡張期血圧（DBP）が 100 mmHg を超える患者［当該 PE に関連して一時的に血圧の上昇がみられた患者（ただし，SBP≤200 mmHg，DBP≤100 mmHg であること）は組み入れ可］

4) 身体所見および臨床検査に関する除外基準

a. 血小板数が 100,000/mm^3 未満の患者

b. ヘモグロビン値 9 g/dL 未満の患者

c. 血清中クレアチニンが 2.5 mg/dL（221 μmol/L）超の患者

d. クレアチニンクリアランス（CrCL）が 25 mL/min 未満の患者

e. アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が施設基準値上限値の 2 倍超，

f. 総ビリルビンが施設基準値上限値の 1.5 倍超の患者（ジルベール症候群など，総ビリルビン上昇の理由が特定できる場合は組み入れ可）

5) アレルギー，副作用に関する除外基準

a. ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）のある患者

b. UFH，LMWH，フォンダパリヌクス，VKA に対して薬剤アレルギーのある患者

6) 禁止療法および（または）禁止薬に関する除外基準

a. 治験薬初回投薬前に，当該 DVT/PE 治療に 1 日 1 回投与（QD）の用量として 2 回を超えてフォンダパリヌクスまたは LMWH を投与，1 日 2 回投与（BID）の用量として 3 回を超えて LMWH を投与，あるいは 36 時間を越えて UFH を持続静注した患者

b. 治験薬初回投薬前に，当該 DVT/PE 治療のために 2 回を超えて VKA を投与した患者

c. 過去にアピキサバンの治験に参加したことがある患者

d. 無作為割り付け時に 165 mg/日を超えるアスピリンの服用が必要な患者

e. 無作為割り付け時に抗血小板剤の 2 剤併用（アスピリンにクロピドグレルを併用あるいはアスピリンにチクロピジンを併用）が必要な患者。ただし，無作為割り付け前に抗血小板剤の 2 剤併用から単剤にすでに移行した患者は本試験に組み入れ可

7) その他の除外基準

a. 囚人または本人の意図に反して拘束されている者

b. 精神的または肉体的な疾患（伝染性感染疾患等）の治療のために強制的に拘束されている者

c. 他の治験薬を併用している者，また本治験薬の初回投与日から 30 日以内に他の治験薬を服用したことのある者（承認されている適応症に対する新たな用法・用量の検証試験など，承認されている適応症で承認されている薬剤を服用する試験は除外）

d. 本治験への参加により許容できないリスクを受ける可能性があると治験責任医師が判断した患者

e. 他の医学的，社会的，物理的，精神的理由から，治験参加や治験の完遂が困難な可能性があると治験責任医師が判断した患者

5.1.4. 治験薬の用法および用量，投与期間

治験薬のロット番号は 5.3.5.1.1 CV185056 CSR 16.1.6 項に示した。

被験者を第 1 群（エノキサパリン，ワルファリンおよびアピキサバンのプラセボ）および第 2 群（アピキサバン，エノキサパリンのプラセボおよびワルファリンのプラセボ）に 1：1 の比率で無作為に割り付けた（Table 5-1）。エノキサパリンおよびエノキサパリンのプラセボは少なくとも 5 日間以上投与し，盲検下で測定した国際標準比率（international normalized ratio：INR）が 2 以上になった時点で，投与中止とした。被験者はアピキサバン 10 mg BID（5 mg 錠 2 錠を 1 日 2 回投与）またはアピキサバンのプラセボを最初の 7 日間に投与した後，5 mg BID またはプラセボを 6 ヵ月間投与した。

Table 5-1. 治験薬の用量および投与期間（CV185056 試験）

群	治験薬	用量	投与期間
第 1 群	アピキサバン（プラセボ）	プラセボを 7 日間（5 mg 錠のプラセボ 2 錠を 1 日 2 回投与）	6 ヵ月間
	ワルファリン	目標 INR 範囲 2.0～3.0 として投与	6 ヵ月間
	エノキサパリン	INR が 2.0 以上になるまで 12 時間ごとに 1 mg/kg を皮下投与	5 日以上
第 2 群	アピキサバン	10 mg BID を 7 日間（5 mg 錠 2 錠を 1 日 2 回投与）	6 ヵ月間
	ワルファリン（プラセボ）	目標 Shame INR 範囲 2.0～3.0 として投与	6 ヵ月間
	エノキサパリン（プラセボ）	Shame INR が 2.0 以上になるまで 12 時間ごとに皮下投与	5 日以上

引用：CV185056 CSR Table 2

5.1.5. 評価項目

5.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

薬物動態（PK）の評価：薬物動態解析用検体採取に参加した施設では，その施設での試験の盲検状態を維持するために，参加に同意した全被験者の血液検体を第 2 週および第 4 週の来院時に採取したが，エノキサパリン／ワルファリン群に割りつけられた被験者の検体の分析は実施しなかった。

アピキサバン分析用検体は，バリデートされた感度が高く特異性のある高速液体クロマトグラフィー／大気圧イオン化タンデム質量分析法を用いて分析した。

薬力学（PD）の評価：薬物動態解析用血漿検体を使用して，抗凝固因子 Xa の活性を測定した。低分子ヘパリンの抗 Xa 活性測定用検体は，バリデートされた感度が高く特異性のある発色基質を用いた定量法（chromogenic assay method）にて分析した。

アウトカム研究の評価：予定外の入院，リハビリテーション，ナーシングホームへの入所および救急外来または診療所への受診に関する情報をヘルスケア利用情報の一環として評価した。試験期間中のヘルスケア利用に関する情報（たとえば，入院患者の退院時診断，来院の理由または来院時の診断）を収集した。

INR のモニタリング：本試験では，INR モニタリングを盲検下で実施した。盲検方法は，POC INR 装置が生成した暗号化されたコードを使用した。治験責任医師がこの暗号化されたコードを中央の IVRS に報告した。IVRS がコードを解読して，ワルファリン群には実際の INR，ワルファリンプラセボ群には Sham INR の結果を治験責任医師に報告した。Sham INR は，あらかじめ定義した

コンピュータアルゴリズムに基づくものとした。盲検下で測定した目標 INR 範囲を 2.0～3.0 に維持するために，盲検 INR 測定をほぼ毎月実施し，ワルファリンの用量設定期間中や臨床的に必要な場合はいつでも実施した。

5.1.5.2. 有効性の評価項目

有効性の主要評価項目は，判定された症候性 VTE（非致死性 DVT または非致死性 PE）の再発または VTE 関連死からなる複合評価項目（VTE／VTE 関連死）の発現割合とした。Intended Treatment Period（治験薬の投与有無に関わらず，無作為化後から予定した治験薬投与期間の終了まで）に発現した事象を主要評価項目に含めた（intent-to-treat の原則を適用した）。

有効性の副次評価項目は，

- 判定された症候性 VTE の再発および全死亡からなる複合評価項目の発現割合
- 判定された症候性 VTE の再発および心血管死からなる複合評価項目の発現割合
- 判定された症候性 VTE の再発，VTE 関連死および大出血からなる複合評価項目の発現割合
- 判定された非致死性症候性 DVT の発現割合
- 判定された非致死性症候性 PE の発現割合
- 判定された VTE 関連死の発現割合
- 判定された心血管死の発現割合
- 全死亡の発現割合

とした。Intended Treatment Period（治験薬の投与の有無に関わらず，無作為化後から予定した治験薬投与期間の終了まで）に発現した事象を副次評価項目に含めた（出血は Treatment Period についてのみ検討）（intent-to-treat の原則を適用した）。

5.1.5.3. 安全性の評価項目

安全性の主要評価項目：Treatment Period に発現した大出血の発現割合

安全性の副次評価項目：Treatment Period に発現した「大出血および CRNM からなる複合評価項目（大出血／CRNM）」，「小出血」ならびに「大出血，CRNM または小出血と判定された全出血」。

安全性の評価では，有害事象および重篤な有害事象のモニタリングを各来院時に実施した。バイタルサイン，12 誘導心電図，身体的検査および臨床検査値の評価を適切な間隔で実施した。アピキサバンの臨床開発計画で特に注目すべき事象として，出血のほか，血小板減少症，肝機能検査値上昇，神経学的事象，急性心筋梗塞および急性脳卒中を確認した。

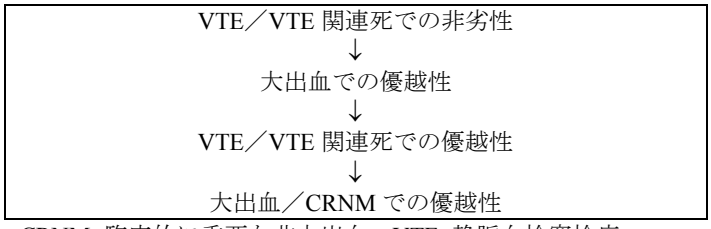
5.1.6. 統計解析

イベント発現割合の解析に使用した有効性の主要な解析対象集団は，主要評価項目に欠測がないすべての無作為化例（主要有効性評価可能集団）とした。第 154 日または第 154 日以降に主要評価項目の転帰に関する記録がない被験者は，有効性の主要解析から除外した。実際に投与された

治験薬に関わらず，IVRS で割り付けられた投与群で解析を実施した（intent-to-treat）。安全性解析対象集団（治験薬投与集団）は，治験薬を投与したすべての被験者（無作為に割り付けられ，治験薬を 1 回以上投与された被験者）とした。

2013 年 3 月 26 日に米国食品医薬品局と合意に達して本試験で利用した階層的仮説検定手順を以下に示す（Figure 5-1）。

Figure 5-1. 階層的仮説検定（CV185056 試験）



CRNM=臨床的に重要な非大出血，VTE=静脈血栓塞栓症

本検定手順では，VTE／VTE 関連死について，対照薬に対するアピキサバンの非劣性を α=0.025（片側）で検定した。非劣性が検証された場合，本検定手順の次の各主要評価項目に関する帰無仮説を棄却できなくなるまで α = 0.05（両側）で検定でした。帰無仮説が棄却できなくなった時点で，その後のすべての検定を中止した。

全般的に，連続変数は平均値および標準偏差を用いて要約し，分類別変数は相対頻度を用いて要約した。主要評価項目に限り，信頼区間（CI）に基づき，非劣性を評価した。相対リスク（RR）の点推定値およびその 95% CI は，層別解析を用いて求めた。仮説検定（非劣性の片側 p 値）は，Yanagawa-Tango-Hiejima 検定を用いた。有効性評価項目に関する優越性の仮説検定は，対象イベントの種類（深部静脈血栓症，肺塞栓症と深部静脈血栓症の併発または肺塞栓症のみ）を層とした Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いた。2 値の評価項目の記述統計量には，各群での事象の発現割合，RR の点推定値とその 95% CI を含めた。RR の 95% CI は，対象イベントを層とした CMH 法に基づいて算出した。イベント発現までの期間に関するデータの要約は，Kaplan-Meier 推定値を用いてグラフで示した。

すべての有効性評価項目に対する解析は，判定された有効性評価項目を用い，各被験者を割り付けられた投与群に含めて実施した。欠測データに対する主要有効性解析の結果の頑健性を評価するために，ランダム化集団を対象に感度分析を実施した。

大出血は，階層的仮説検定に含めた。主要評価項目で RR およびリスク差（RD）の両方で非劣性が検証された場合に限り，大出血に関する優越性を検定した（Figure 5-1）。このほか，出血リスクの評価を裏づけるために，判定された小出血，CRNM および全出血を解析した。これらの評価項目の発現割合は，前述の大出血に関する解析法を用いて解析した。

有害事象および臨床検査値異常を投与群別に要約した。

5.2. 試験結果

5.2.1. 被験者の内訳および特性

計 5395 例を無作為に割り付け，5365 例（99.4%）に治験薬を投与した（監査所見により除外された治験実施施設 CV185056-0648 のデータは除く）。65 歳未満が 3491 例，65～75 歳未満が 1130

例，75 歳以上が 774 例であった。全体の平均年齢は 56.9 歳であり，被験者全体の 58.7%が男性，82.7%が白人であった。544 例（10.1%）が，再発リスク因子を有する誘発性の VTE と診断され，4845 例（89.8%）が非誘発性の VTE と診断された。

Table 5-2. 人口統計学的およびベースラインの特性：ランダム化集団[a]（CV185056 試験）

	アピキサバン N=2691	エノキサパリン／ワルファリン N=2704	合計 N=5395
年齢, n (%)			
65歳未満	1729 (64.3)	1762 (65.2)	3491 (64.7)
65歳以上，75歳未満	560 (20.8)	570 (21.1)	1130 (20.9)
75歳以上	402 (14.9)	372 (13.8)	774 (14.3)
平均値	57.2	56.7	56.9
中央値	58	58	58
範囲	18～92	18～99	18～99
Q1, Q3	46.0, 70.0	45.0, 69.0	46.0, 70.0
標準偏差	15.98	16.01	16.00
性別, n (%)			
男	1569 (58.3)	1598 (59.1)	3167 (58.7)
女	1122 (41.7)	1106 (40.9)	2228 (41.3)
人種, n (%)			
白人	2218 (82.4)	2243 (83.0)	4461 (82.7)
黒人／アフリカ系アメリカ人	106 (3.9)	98 (3.6)	204 (3.8)
アメリカンインディアンおよびアラスカ原住民	6 (0.2)	2 (<0.1)	8 (0.1)
アジア人	227 (8.4)	226 (8.4)	453 (8.4)
その他	89 (3.3)	85 (3.1)	174 (3.2)
不明	45 (1.7)	50 (1.8)	95 (1.8)
民族, n (%)			
ヒスパニック／ラテンアメリカ	20 (0.7)	18 (0.7)	38 (0.7)
非ヒスパニック／非ラテンアメリカ	367 (13.6)	380 (14.1)	747 (13.8)
不明	2304 (85.6)	2306 (85.3)	4610 (85.4)
腎機能障害レベル, n (%)[b]			
正常 (CrCL >80 mL/min)	1721 (64.0)	1757 (65.0)	3478 (64.5)
軽度 (50< CrCL ≤80 mL/min)	549 (20.4)	544 (20.1)	1093 (20.3)
中等度 (30< CrCL ≤50 mL/min)	161 (6.0)	148 (5.5)	309 (5.7)
重度 (CrCL ≤30 mL/min)	14 (0.5)	15 (0.6)	29 (0.5)
中央検査値なし[c]	246 (9.1)	240 (8.9)	486 (9.0)
併用薬の使用, n (%)	2492 (93.1)	2499 (92.9)	4991 (93.0)
VTEの種別, n (%)			
誘発性[d]	272 (10.1)	272 (10.1)	544 (10.1)
非誘発性	2416 (89.8)	2429 (89.8)	4845 (89.8)
不明	3 (0.1)	3 (0.1)	6 (0.1)
人口統計学的データ, n (%)[e,f]			
喫煙	632 (23.5)	646 (23.9)	1278 (23.7)
糖尿病	346 (12.9)	320 (11.8)	666 (12.4)
高コレステロール血症	676 (25.1)	627 (23.2)	1303 (24.2)
高血圧	1150 (42.8)	1132 (41.9)	2282 (42.3)
肥満	740 (27.5)	718 (26.6)	1458 (27.1)
リスク因子, n (%)[e,f]			
がんの既往	267 (9.9)	255 (9.4)	522 (9.7)
がん	66 (2.5)	77 (2.9)	143 (2.7)
DVT（またはPE）再発リスクを上昇させる持続的または永続的不動状態	187 (7.0)	160 (5.9)	347 (6.4)

Table 5-2. 人口統計学的およびベースラインの特性：ランダム化集団[a]（CV185056 試験）

	アピキサバン N=2691	エノキサパリン／ワルファリン N=2704	合計 N=5395
PEまたは近位DVTの既往	463 (17.2)	409 (15.1)	872 (16.2)
血栓形成促進性遺伝子型の既往	74 (2.8)	59 (2.2)	133 (2.5)
6ヵ月以上の抗凝固剤療法を必要とするその他の理由	101 (3.8)	119 (4.4)	220 (4.1)
リスク因子の報告なし	1733 (64.5)	1816 (67.2)	3549 (65.9)

引用：CV185056 CSR Table 14
各割合の算出に使用した分母は，「併用薬の使用」の項目（アピキサバン群 2676 例，エノキサパリン／ワルファリン 2689 例，合計 5365 例）を除き，各投与群内で治験薬を投与した被験者の総数とした。
CrCL=クレアチニンクリアランス，DVT=深部静脈血栓症，n=被験者数，N=各群の被験者数合計，PE=肺塞栓症，VTE=静脈血栓塞栓症
a 治験実施施設番号 648（被験者数 5 例）はすべての集計結果から除外され，「割り付け症例」から除外した。ただし，症例一覧には含めた。
b CrCL（mL/min）は Cockroft-Gault Equation を用いて算出した。([140-年齢] × [ベースライン時の体重(kg)])/(ベースライン時の血清中クレアチニン×72)を男性，この式の算出結果に 0.8 を乗じた値を女性とした。
c 被験者は各施設の臨床検査結果に基づき割り付けられた。
d 誘発性 DVT の被験者は，その他のリスク因子が試験の参加に必要とされた。
e 割合の算出に使用した分母は誘発性および非誘発性の被験者の総数とした。
f 同一の被験者が複数の集計に含まれる場合がある。

治験薬を投与した 5365 例のうち，アピキサバンを 2676 例，エノキサパリン／ワルファリンを 2689 例に投与した。6 ヵ月間の治験薬投与を完了した被験者の割合は，アピキサバン群 86.0%およびエノキサパリン／ワルファリン群 84.7%であり，両投与群は類似していた。計 790 例（14.6%）が治験薬の投与を中止した。内訳は，アピキサバン群 377 例（14.0%），エノキサパリン／ワルファリン群 413 例（15.3%）であった。主な中止理由は有害事象であった［332 例（6.2%）］。有害事象が原因で投与を中止した被験者の割合は，アピキサバン群（5.6%）の方がエノキサパリン／ワルファリン群（6.7%）よりも低かった。有害事象が原因で投与を中止した被験者がアピキサバン群で少ないのは，アピキサバン群（0.7%）ではエノキサパリン／ワルファリン群（1.7%）よりも出血に関する有害事象が少ないためと考えられた。計 5244 例（アピキサバン群およびエノキサパリン／ワルファリン群のそれぞれ 2609 例および 2635 例）を主要有効性解析の対象とし，計 5365 例（アピキサバン群およびエノキサパリン／ワルファリン群のそれぞれ 2676 例および 2689 例）を安全性解析の対象とした。

Table 5-3. 被験者の内訳：ランダム化集団（CV185056 試験）

被験者数(%)	アピキサバン	エノキサパリン／ワルファリン	合計[a]
組み入れ例	-	-	5614
割り付け例	2691	2704	5395
投与例	2676 (99.4)	2689 (99.4)	5365 (99.4)
6ヵ月間投与完了例	2314 (86.0)	2291 (84.7)	4605 (85.4)
投与中止例[b]	377 (14.0)	413 (15.3)	790 (14.6)
投与中止理由			
死亡	20 (0.7)	26 (1.0)	46 (0.9)
有害事象	150 (5.6)	182 (6.7)	332 (6.2)
深部静脈血栓症	15 (0.6)	17 (0.6)	32 (0.6)
肺塞栓症	9 (0.3)	11 (0.4)	20 (0.4)
出血	18 (0.7)	46 (1.7)	64 (1.2)
心筋梗塞	3 (0.1)	1 (<0.1)	4 (<0.1)
脳卒中	5 (0.2)	1 (<0.1)	6 (0.1)
血小板減少症	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)
静脈血栓塞栓[c]	2 (<0.1)	3 (0.1)	5 (<0.1)
動脈血栓塞栓	2 (<0.1)	2 (<0.1)	4 (<0.1)
その他	94 (3.5)	101 (3.7)	195 (3.6)
同意撤回または同意せず	49 (1.8)	49 (1.8)	98 (1.8)
追跡不能	14 (0.5)	14 (0.5)	28 (0.5)
服薬不遵守	20 (0.7)	23 (0.9)	43 (0.8)
妊娠	3 (0.1)	2 (<0.1)	5 (<0.1)
選択／除外基準違反	13 (0.5)	9 (0.3)	22 (0.4)
治験依頼者による管理上の理由	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
その他	107 (4.0)	107 (4.0)	214 (4.0)

引用：CV185056 CSR Table 7
各割合の算出に使用した分母は，各投与群内で治験薬を投与した被験者の総数とした。
N=各群の被験者合計
a. 治験実施施設番号 648（被験者数 5 例）はすべての集計結果から除外され，「割り付け症例」から除外した。ただし，症例一覧には含めた。
b. 割り付けられたが治験薬が投与されなかった被験者を含む。これら被験者の投与されなかった理由を中止理由とした。
c. 静脈血栓塞栓症は深部静脈血栓症または肺塞栓症以外のイベントとした。

5.2.2. 有効性の結果

主要評価項目：主要有効性解析の結果を Table 5-4 に示す。判定された症候性 VTE（非致死性の DVT または非致死性 PE）の再発または VTE 関連死からなる複合評価項目（VTE／VTE 関連死）を発現した被験者の割合は，アピキサバン群で 0.0226，エノキサパリン／ワルファリン群で 0.0269 であった。エノキサパリン／ワルファリンに対するアピキサバンの非劣性が RR および RD とも高い信頼度で検証されたため（p <0.0001），大出血の減少に関してワルファリンと比較する仮説検定を実施した。大出血に関する帰無仮説が棄却された（大出血に関する優越性）が，VTE／VTE 関連死に関する優越性は検証できなかったため，その後の仮説検定は中止となった。

主要評価項目が欠測であった被験者におけるイベント発現割合に様々な仮定を設定し，主要有効性評価可能集団の比較対象としてランダム化集団全例を用いた主要解析を実施し，感度分析を行った。感度分析の結果は，主要解析の頑健性を裏づけるものであった。また，主要有効性解析結果は DVT および PE の各層ともに一致していた。さらに，臨床的に意義のある部分集団と投与群の交互作用は認められず，主要解析をさらに裏づける結果となった。

per-protocol 解析を実施したところ，試験全体の有効性結果が主要有効性解析と一致しており，RR は 0.66 であった（非劣性について p <0.0001）。per-protocol 解析では，有効性の主要評価項目を達成した被験者の割合は，アピキサバン群では 0.0142，エノキサパリン／ワルファリン群では 0.0215 であった。per-protocol 解析からの主な除外理由は，有効性の主要評価項目の発現がなく Intended Treatment Period 終了前に投与を中止したことと，治験薬のコンプライアンスが 80%未満であったことの 2 点であった。なお，被験者を per-protocol 集団から除外した理由は，両投与群ともほぼ同じであった。

エノキサパリン／ワルファリン群の INR が治療域（2.0～3.0）に含まれる期間の割合（TTR）は 60.9%であり，INR が 2.0 未満であった期間の割合は 22.9%，INR が 3.0 超であった期間の割合は 16.1%であった。TTR の四分位数で分類した施設と投与群の交互作用が認められなかったことから，VTE の再発を予防するという点で，ワルファリンと比較したアピキサバンの効果は， 治験実施施設間の TTR に関わらず，維持されていた。

Table 5-4. 判定された VTE（非致死性 DVT または非致死性 PE）／VTE 関連死の解析結果（CV185056 試験）

症候性 VTE（非致死性 DVT または非致死性 PE）/VTE 関連死	アピキサバン	エノキサパリン／ワルファリン
主要解析（主要有効性評価可能集団）		
n/N1[a]	59/2609	71/2635
イベント発現割合 (95% CI)*	0.0226 (0.0169, 0.0283)	0.0269 (0.0208, 0.0331)
相対リスク (95% CI)†	0.8390 (0.5965, 1.1802)	
非劣性に対する p 値‡	<0.0001	
優越性に対する p 値†	0.3128	
リスクの差 (95% CI)§	–0.0044 (–0.0128, 0.0040)	
非劣性に対する p 値‡	<0.0001	
優越性に対する p 値§	0.3090	
主要解析（PPS）		
n/N2	32/2257	48/2235
イベント発現割合 (95% CI)*	0.0142 (0.0093, 0.0191)	0.0215 (0.0155, 0.0275)
相対リスク (95% CI)†	0.6611 (0.4243, 1.0301)	
非劣性に対する p 値‡	<0.0001	
リスクの差 (95% CI)§	–0.0072 (–0.0150, 0.0005)	
非劣性に対する p 値‡	<0.0001	

. * Wald 漸近的信頼区間に基づいて，各群のイベント発現割合の CI を算出した。
† 対象イベントを層とした CMH 検定に基づいて，相対リスク，CI および p 値を算出した。
‡ 対象イベントを層とした Yanagawa-Tango-Hiejima 検定に基づいて，非劣性の p 値を算出した。
§ 注目すべきイベントが各投与群および対象イベントの各層につき 1 件以上発現した場合には，逆分散法に基づいて，リスク差，CI および p 値を算出した。また，注目すべき対象イベントが各層につき 1 件以上発現した場合には，調和平均法に基づいて，リスク差，CI および p 値を算出した。
CI=信頼区間，PPS=Per-Protocol Subjects，CMH=Cochran-Mantel-Haenstzel，DVT=深部静脈血栓症，n=被験者数，N1=有効性解析対象集団（主要解析）の被験者の合計，N2=PPS の被験者の合計，PE=肺塞栓症，VTE=静脈血栓塞栓症
a. 主要評価項目の結果が欠測であった被験者は解析から除外した。

副次評価項目：「判定された症候性 VTE（非致死性 DVT または非致死性 PE）の再発／全死亡」および「症候性 VTE（非致死性 DVT または非致死性 PE）／心血管死」からなる複合評価項目の発現割合には，投与群間の有意差は認められなかった。「判定された症候性 VTE（非致死性 DVT または非致死性 PE）の再発／VTE 関連死／大出血」および「VTE（非致死性 DVT または非致死

性 PE）／心血管死／心筋梗塞／脳卒中／大出血／CRNM」の発現割合には，投与群間に有意差が認められた（p <0.05）。

その他の判定された有効性の評価項目とした非致死性 DVT，非致死性 PE，VTE 関連死，心血管死および全死亡については，両投与群の結果に差は認められなかった。

5.2.3. 安全性および忍容性の結果

安全性の主要評価項目および副次評価項目の結果：

Treatment Period に判定された大出血の結果を Table 5-5 に示す。判定された大出血では，エノキサパリン／ワルファリン群に対するアピキサバン群の優越性が認められた（RR = 0.3070, 95% CI：0.1728～0.5452，p <0.0001）。全体では，アピキサバン群の計 15 例［胃腸出血 6 例，直腸出血 2 例（このうち 1 例に致死性の出血），頭蓋内出血 3 例，後腹膜出血 1 例，鼻出血 1 例，皮膚出血 1 例および尿生殖器出血 1 例］およびエノキサパリン／ワルファリン群の計 49 例［胃腸出血 18 例（このうち 1 例に致死性の出血），頭蓋内出血 6 例，筋肉内出血 6 例（このうち 1 例に致死性の出血），皮膚出血 5 例，鼻出血 1 例，後腹膜出血 3 例，尿生殖器出血 4 例，関節内出血 2 例，眼内出血 2 例，その他の出血 2 例，直腸出血 1 例およびその他のきわめて重要な臓器の出血 1 例］に大出血イベントが発現した。

Table 5-5. Treatment Period に発現した大出血の解析結果：治験薬投与集団（CV185056 試験）

	アピキサバン N=2676	エノキサパリン／ワルファリン N=2689
大出血, n	15	49
イベント発現割合 (95% CI)□	0.0056 (0.0028, 0.0084)	0.0182 (0.0132, 0.0233)
相対リスク (95% CI)†	0.3070 (0.1728, 0.5452)	
優越性に対するp値†	<0.0001	
リスクの差 (95% CI)‡	–0.0113 (–0.0170, –0.0056)	

∗ Wald 漸近的信頼区間に基づいて，個々のイベント発現割合の CI を算出した。
† 対象イベントを層とした CMH 検定に基づいて，相対リスク，CI および p 値を算出した。
‡ 注目すべき事象が各投与群および対象イベントの各層につき 1 件以上発現した場合には，逆分散法に基づいて，リスク差，CI および p 値を算出した。また，注目すべき対象イベントが各層につき 1 件以上発現した場合には，調和平均法に基づいて，リスク差，CI および p 値を算出した。
CI=信頼区間，CMH= Cochran-Mantel-Haenstzel，n=被験者数，N=各群の被験者の合計

判定された出血の副次評価項目として，大出血／CRNM，CRNM，小出血ならびに全出血を評価した。アピキサバン群ではエノキサパリン／ワルファリン群に比べて，判定された大出血および CRNM, CRNM, 小出血および全出血のすべてに関して，出血の発現割合が統計的に有意に低かった（p <0.0001）。

有害事象および重篤な有害事象：

Treatment Period に有害事象を発現した被験者の割合に，両投与群の差は認められなかった（アピキサバン群 67.1%, エノキサパリン／ワルファリン群 71.5%）。組み入れ時の対象イベント層（DVT 集団および PE 集団）の各結果は，全体の所見と一致していた。

Treatment Period に認められた主な有害事象（いずれかの投与群で 5%超に発現）は，頭痛（アピキサバン群およびエノキサパリン／ワルファリン群でそれぞれ 6.3%および 6.2%）および鼻出血（アピキサバン群およびエノキサパリン／ワルファリン群でそれぞれ 2.9%および 5.4%）であった。

各投与群で認められた有害事象の大半は，軽度または中等度であった。重症度は両投与群で同程度であった。重度の有害事象はアピキサバン群で 6.6%, エノキサパリン／ワルファリン群で 7.5%に発現した。極めて重度の有害事象はアピキサバン群で 2.2%, エノキサパリン／ワルファリン群で 2.5%に発現した。

有害事象により投与を中止した被験者数は，アピキサバン群およびエノキサパリン／ワルファリン群で差は認められなかった（それぞれ 6.1%および 7.4%，CV185056 CSR Table 35）。しかし，出血に関連する有害事象により投与を中止した被験者の割合は，アピキサバン群（0.7%）はエノキサパリン／ワルファリン群（1.7%）よりも低かった。

Treatment Period に重篤な有害事象を発現した被験者の割合に差は認められなかった（アピキサバン群およびエノキサパリン／ワルファリン群でそれぞれ 15.6%および 15.2%）。Treatment Period に発現した主な重篤な有害事象（いずれかの投与群で 1%超に発現）は，DVT および PE であった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象を発現した被験者の割合は，アピキサバン群（1.8%）がエノキサパリン／ワルファリン群（3.3%）よりも低かった。

Treatment Period に発現した転帰が死亡の重篤な有害事象の要約を Table 5-6 に示す。転帰が死亡の重篤な有害事象を発現した被験者の割合はアピキサバン群（1.4%）とエノキサパリン／ワルファリン群（1.6%）で同程度であった。

Table 5-6. Treatment Period に発現した転帰が死亡の重篤な有害事象の要約：治験薬投与集団（CV185056 試験）

器官別大分類 基本語（MedDRA 15.1 版）	アピキサバン N=2676 n (%)	エノキサパリン/ワリファリン N=2689 n (%)
有害事象発現例数	37 (1.4)	44 (1.6)
心臓障害	10 (0.4)	7 (0.3)
急性心筋梗塞	3 (0.1)	0
心停止	1 (<0.1)	1 (<0.1)
心不全	1 (<0.1)	2 (<0.1)
心肺停止	1 (<0.1)	0
心肺不全	1 (<0.1)	0
心筋梗塞	1 (<0.1)	2 (<0.1)
心嚢内出血	1 (<0.1)	0
心室細動	1 (<0.1)	0
心原性ショック	0	2 (<0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (0.3)	4 (0.1)
死亡	4 (0.1)	2 (<0.1)
多臓器不全	3 (0.1)	1 (<0.1)
多臓器障害	1 (<0.1)	0
無力症	0	1 (<0.1)
感染症および寄生虫症	8 (0.3)	6 (0.2)
敗血症	2 (<0.1)	3 (0.1)
感染	1 (<0.1)	0
肺感染	1 (<0.1)	0
腹膜炎	1 (<0.1)	0
肺炎	1 (<0.1)	2 (<0.1)
敗血症性ショック	1 (<0.1)	1 (<0.1)
尿路性敗血症	1 (<0.1)	0
化膿性心膜炎	0	1 (<0.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	8 (0.3)	10 (0.4)
肺塞栓症	4 (0.1)	6 (0.2)
急性呼吸不全	2 (<0.1)	0
誤嚥性肺炎	1 (<0.1)	0
呼吸窮迫	1 (<0.1)	0
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (<0.1)
間質性肺疾患	0	1 (<0.1)
気胸	0	2 (<0.1)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5 (0.2)	12 (0.4)
結腸癌	1 (<0.1)	0
胆嚢癌	1 (<0.1)	0
悪性新生物進行	1 (<0.1)	1 (<0.1)
転移性新生物	1 (<0.1)	1 (<0.1)
悪性新生物	1 (<0.1)	0
腺癌	0	1 (<0.1)
子宮頚部癌	0	1 (<0.1)
転移性消化器癌	0	1 (<0.1)
転移性肺癌	0	1 (<0.1)
肺の悪性新生物	0	1 (<0.1)
転移性食道癌	0	1 (<0.1)
転移性卵巣癌	0	1 (<0.1)
膵癌	0	1 (<0.1)

Table 5-6. Treatment Period に発現した転帰が死亡の重篤な有害事象の要約：治験薬投与集団（CV185056 試験）

器官別大分類 基本語（MedDRA 15.1 版）	アピキサバン N=2676 n (%)	エノキサパリン/ワリファリン N=2689 n (%)
膵癌第4期	0	1 (<0.1)
転移性小細胞肺癌	0	1 (<0.1)
血管障害	1 (<0.1)	2 (<0.1)
動脈血栓症	1 (<0.1)	0
大動脈破裂	0	1 (<0.1)
出血性ショック	0	1 (<0.1)
血液およびリンパ系障害	0	2 (<0.1)
貧血	0	1 (<0.1)
播種性血管内凝固	0	1 (<0.1)
胃腸障害	0	4 (0.1)
胃腸出血	0	3 (0.1)
好中球減少性大腸炎	0	1 (<0.1)
肝胆道系障害	0	2 (<0.1)
肝不全	0	2 (<0.1)
代謝および栄養障害	0	1 (<0.1)
成長障害	0	1 (<0.1)

各割合の算出に使用した分母は，各投与群内で治験薬を投与した被験者の総数とした。
死亡：盲検下での治験薬の初回投与日から最終投与日の 30 日後までのすべての死亡例を含めた。
転帰が死亡となった有害事象が同一の被験者に複数発現した場合がある。
n=有害事象発現例数，N=各群の被験者の合計

出血に関連する有害事象：

出血に関する有害事象を発現した被験者の割合は，アピキサバン群（15.5%）がエノキサパリン／ワルファリン群（25.8%）よりも低かった。DVT および PE の各層で発現した出血に関する有害事象の発現率は，全体の結果と一致していた。

判定された特に注目すべき有害事象：

判定された特に注目すべき有害事象には，心筋梗塞，脳卒中［出血性，非出血性，出血性卒中または大出血，出血性転換を伴う梗塞（infarction with hemorrhagic conversion）およびタイプ不明］および血小板減少症を含めた。判定された特に注目すべき事象の発現率はいずれも低かった。

5.2.3.1. 臨床検査およびバイタルサイン

5.2.3.1.1. 臨床検査

主な臨床検査値異常は，尿中赤血球，尿中白血球および尿中白血球エステラーゼの陽性，ヘモグロビン減少，リンパ球数減少，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加および好酸球数増加であった。

肝機能検査：肝機能検査では，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，ALT，総ビリルビンおよびアルカリホスファターゼ（ALP）を検査した。Treatment Period に肝機能検査値上昇を発現している被験者の割合は，アピキサバン群（3.9%）がエノキサパリン／ワルファリン群（7.4%）

よりも低かった。これは，主に ALT 上昇によるものであった（アピキサバン群およびエノキサパリン／ワルファリン群でそれぞれ 2.0%および 5.6%）。

血小板数 : Treatment Period に血小板数減少（50×10^9 個/L 未満）を発現した被験者はいなかった。Treatment Period に計 31 例が血小板数減少（100×10^9 個/L 未満）を発現した（アピキサバン群およびエノキサパリン／ワルファリン群でそれぞれ 22 例および 9 例）。

クレアチンキナーゼ : Treatment Period に計 44 例がクレアチンキナーゼ（CK）増加（基準範囲上限値の 5 倍超）を発現した（アピキサバン群 20 例，エノキサパリン／ワルファリン群 24 例）。Treatment Period に計 10 例が CK 増加（基準範囲上限値の 10 倍超）を発現した（アピキサバン群 2 例，エノキサパリン／ワルファリン群 8 例）。

5.2.3.1.2. バイタルサイン

バイタルサインについて，臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった。結果は投与群間で同程度であった。

5.2.4. 薬物動態，薬力学およびアウトカム研究の結果

母集団 PK／PD 解析を実施するために，PK／PD データと他の試験のデータを統合した。この結果は，別の解析報告書で報告する。

アウトカム研究の結果 : エノキサパリン／ワルファリン群ではアピキサバン群に比べて，入院数が多かった。入院理由の大半は，VTE，出血および「その他」であった。

5.3. 結論

- 判定された症候性 VTE（非致死性 DVT または非致死性 PE）の再発または VTE 関連死からなる複合評価項目について，標準治療薬であるエノキサパリン／ワルファリンに対するアピキサバンの非劣性が検証されたことにより，本試験の主要目的は達成された。
- 大出血について，エノキサパリン／ワルファリンに対するアピキサバンの優越性が検証された。また，アピキサバンではエノキサパリン／ワルファリンに比べて，出血に関する発現割合が全評価項目で統計的に有意に低かった。
- その他の副次評価項目の解析結果は，主要評価項目の解析結果と一致していた。
- 有効性についての優越性が示され，出血プロファイルも優れていたことから，アピキサバンは標準治療薬であるエノキサパリン／ワルファリンに比べて好ましいベネフィット／リスクプロファイルを有する。

Table 5-7. 因果関係を問わない有害事象（治験薬投与集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 15.1 版）	アピキサバン N=2676	エノキサパリン／ ワルファリン N=2689
有害事象発現例数（%）	1795 (67.1)	1923 (71.5)
感染症および寄生虫症	621 (23.2)	578 (21.5)
鼻咽頭炎	104 (3.9)	98 (3.6)
尿路感染	95 (3.6)	85 (3.2)
気管支炎	55 (2.1)	57 (2.1)
上気道感染	51 (1.9)	51 (1.9)
インフルエンザ	37 (1.4)	37 (1.4)
肺炎	30 (1.1)	29 (1.1)
胃腸炎	25 (0.9)	17 (0.6)
蜂巣炎	23 (0.9)	19 (0.7)
膀胱炎	21 (0.8)	14 (0.5)
副鼻腔炎	17 (0.6)	27 (1.0)
咽頭炎	16 (0.6)	15 (0.6)
気道感染	14 (0.5)	13 (0.5)
丹毒	12 (0.4)	6 (0.2)
歯感染	10 (0.4)	8 (0.3)
下気道感染	9 (0.3)	9 (0.3)
鼻炎	9 (0.3)	5 (0.2)
帯状疱疹	8 (0.3)	3 (0.1)
ウイルス感染	7 (0.3)	8 (0.3)
真菌感染	6 (0.2)	5 (0.2)
敗血症	6 (0.2)	5 (0.2)
急性扁桃炎	5 (0.2)	1 (<0.1)
せつ	5 (0.2)	9 (0.3)
中耳炎	5 (0.2)	4 (0.1)
ウイルス性気道感染	5 (0.2)	2 (<0.1)
皮下組織膿瘍	5 (0.2)	4 (0.1)
ウイルス性上気道感染	5 (0.2)	3 (0.1)
創傷感染	5 (0.2)	2 (<0.1)
無症候性細菌尿	4 (0.1)	2 (<0.1)
体部白癬	4 (0.1)	0
ウイルス性消化管感染	4 (0.1)	0
ヘリコバクター性胃炎	4 (0.1)	0
口腔ヘルペス	4 (0.1)	6 (0.2)
敗血症性ショック	4 (0.1)	1 (<0.1)
歯膿瘍	4 (0.1)	8 (0.3)
尿路性敗血症	4 (0.1)	1 (<0.1)
憩室炎	3 (0.1)	3 (0.1)
毛包炎	3 (0.1)	3 (0.1)
歯肉炎	3 (0.1)	6 (0.2)
単純ヘルペス	3 (0.1)	3 (0.1)
限局性感染	3 (0.1)	5 (0.2)
口腔カンジダ症	3 (0.1)	5 (0.2)
骨髄炎	3 (0.1)	1 (<0.1)
歯周炎	3 (0.1)	2 (<0.1)
卵管卵巣炎	3 (0.1)	6 (0.2)
皮膚感染	3 (0.1)	1 (<0.1)
足部白癬	3 (0.1)	5 (0.2)
気管炎	3 (0.1)	0

Table 5-7. 因果関係を問わない有害事象（治験薬投与集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 15.1 版）	アピキサバン N=2676	エノキサパリン／ ワルファリン N=2689
結核	3 (0.1)	0
膣感染	3 (0.1)	1 (<0.1)
四肢膿瘍	2 (<0.1)	2 (<0.1)
急性副鼻腔炎	2 (<0.1)	1 (<0.1)
感染性結膜炎	2 (<0.1)	0
耳感染	2 (<0.1)	7 (0.3)
皮膚真菌感染	2 (<0.1)	2 (<0.1)
ウイルス性胃腸炎	2 (<0.1)	8 (0.3)
陰部ヘルペス	2 (<0.1)	0
麦粒腫	2 (<0.1)	1 (<0.1)
感染性嚢腫	2 (<0.1)	0
感染	2 (<0.1)	0
肺感染	2 (<0.1)	2 (<0.1)
爪真菌症	2 (<0.1)	0
口腔真菌感染	2 (<0.1)	0
爪囲炎	2 (<0.1)	2 (<0.1)
レンサ球菌性咽頭炎	2 (<0.1)	1 (<0.1)
肺結核	2 (<0.1)	3 (0.1)
腎盂腎炎	2 (<0.1)	2 (<0.1)
皮膚カンジダ	2 (<0.1)	1 (<0.1)
扁桃炎	2 (<0.1)	7 (0.3)
細菌性尿路感染	2 (<0.1)	1 (<0.1)
外陰膣真菌感染	2 (<0.1)	4 (0.1)
腹部膿瘍	1 (<0.1)	1 (<0.1)
顎膿瘍	1 (<0.1)	0
ダニ皮膚炎	1 (<0.1)	1 (<0.1)
アメーバ症	1 (<0.1)	0
虫垂炎	1 (<0.1)	0
節足動物寄生	1 (<0.1)	0
菌血症	1 (<0.1)	0
感染性水疱	1 (<0.1)	0
細菌性気管支炎	1 (<0.1)	0
気管支肺炎	1 (<0.1)	3 (0.1)
カンジダ症	1 (<0.1)	0
心臓弁疣贅	1 (<0.1)	0
眼窩蜂巣炎	1 (<0.1)	0
クラミジア感染	1 (<0.1)	0
慢性扁桃炎	1 (<0.1)	0
クロストリジウム感染	1 (<0.1)	0
ウイルス性結膜炎	1 (<0.1)	1 (<0.1)
サイトメガロウイルス性大腸炎	1 (<0.1)	0
医療機器関連感染	1 (<0.1)	1 (<0.1)
エプスタイン・バーウイルス感染	1 (<0.1)	0
眼感染	1 (<0.1)	1 (<0.1)
消化管感染	1 (<0.1)	1 (<0.1)
鼡径部膿瘍	1 (<0.1)	1 (<0.1)
ヘリコバクター感染	1 (<0.1)	2 (<0.1)
B型肝炎	1 (<0.1)	0
ヘルペス性皮膚炎	1 (<0.1)	0

Table 5-7. 因果関係を問わない有害事象（治験薬投与集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 15.1 版）	アピキサバン N=2676	エノキサパリン／ ワルファリン N=2689
感染性皮膚潰瘍	1 (<0.1)	2 (<0.1)
寄生虫感染	1 (<0.1)	0
注入部位蜂巣炎	1 (<0.1)	0
カンジダ性間擦疹	1 (<0.1)	1 (<0.1)
迷路炎	1 (<0.1)	2 (<0.1)
大葉性肺炎	1 (<0.1)	1 (<0.1)
肺膿瘍	1 (<0.1)	1 (<0.1)
乳様突起炎	1 (<0.1)	1 (<0.1)
マイコバクテリア感染	1 (<0.1)	0
脊髄炎	1 (<0.1)	0
口腔膿疱	1 (<0.1)	0
中咽頭カンジダ症	1 (<0.1)	0
外耳炎	1 (<0.1)	1 (<0.1)
腹膜炎	1 (<0.1)	0
クレブシエラ菌性肺炎	1 (<0.1)	0
処置後感染	1 (<0.1)	0
穿刺部位感染	1 (<0.1)	0
化膿性分泌物	1 (<0.1)	0
慢性腎盂腎炎	1 (<0.1)	2 (<0.1)
細菌性気道感染	1 (<0.1)	0
猩紅熱	1 (<0.1)	0
副鼻腔気管支炎	1 (<0.1)	0
ブドウ球菌感染	1 (<0.1)	3 (0.1)
ブドウ球菌性敗血症	1 (<0.1)	0
気管気管支炎	1 (<0.1)	0
旋毛虫症	1 (<0.1)	0
野兎病	1 (<0.1)	0
尿道炎	1 (<0.1)	0
ウイルス性咽頭炎	1 (<0.1)	1 (<0.1)
外陰部腟カンジダ症	1 (<0.1)	7 (0.3)
腹壁膿瘍	0	1 (<0.1)
膿瘍	0	1 (<0.1)
腸管膿瘍	0	1 (<0.1)
細菌性関節炎	0	1 (<0.1)
細菌尿	0	2 (<0.1)
ボタン熱	0	1 (<0.1)
熱傷部感染	0	1 (<0.1)
癰	0	1 (<0.1)
子宮頚管炎	0	2 (<0.1)
慢性副鼻腔炎	0	1 (<0.1)
細菌性結膜炎	0	1 (<0.1)
細菌性膀胱炎	0	1 (<0.1)
クレブシエラ膀胱炎	0	1 (<0.1)
ウイルス性耳感染	0	1 (<0.1)
感染性小腸結腸炎	0	1 (<0.1)
外耳蜂巣炎	0	1 (<0.1)
ノロウイルス性胃腸炎	0	2 (<0.1)
女性性器感染	0	1 (<0.1)
真菌性性器感染	0	1 (<0.1)

Table 5-7. 因果関係を問わない有害事象（治験薬投与集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 15.1 版）	アピキサバン N=2676	エノキサパリン／ ワルファリン N=2689
歯肉感染	0	2 (<0.1)
C型肝炎	0	2 (<0.1)
膿痂疹	0	1 (<0.1)
切開部位感染	0	2 (<0.1)
感染性舌炎	0	1 (<0.1)
腎感染	0	1 (<0.1)
ライム病	0	1 (<0.1)
リンパ管炎	0	1 (<0.1)
麻疹	0	1 (<0.1)
爪感染	0	1 (<0.1)
鼻膿瘍	0	1 (<0.1)
食道カンジダ症	0	1 (<0.1)
急性中耳炎	0	2 (<0.1)
パラチフス	0	1 (<0.1)
会陰膿瘍	0	1 (<0.1)
百日咳	0	1 (<0.1)
咽頭扁桃炎	0	1 (<0.1)
毛巣嚢胞	0	1 (<0.1)
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	0	1 (<0.1)
歯髄炎	0	3 (0.1)
化膿性心膜炎	0	1 (<0.1)
膿疱性皮疹	0	1 (<0.1)
性行為感染症	0	1 (<0.1)
植皮感染	0	1 (<0.1)
ブドウ球菌性菌血症	0	1 (<0.1)
レンサ球菌性尿路感染	0	1 (<0.1)
白癬感染	0	1 (<0.1)
子宮感染	0	1 (<0.1)
水痘	0	1 (<0.1)
ウイルス性鼻炎	0	2 (<0.1)
外陰部膿瘍	0	1 (<0.1)
外陰部炎	0	2 (<0.1)
トリコモナス性外陰部腟炎	0	1 (<0.1)
胃腸障害	555 (20.7)	611 (22.7)
下痢	100 (3.7)	106 (3.9)
悪心	81 (3.0)	107 (4.0)
便秘	74 (2.8)	87 (3.2)
嘔吐	50 (1.9)	70 (2.6)
消化不良	40 (1.5)	34 (1.3)
上腹部痛	39 (1.5)	32 (1.2)
腹痛	33 (1.2)	42 (1.6)
歯肉出血	26 (1.0)	50 (1.9)
直腸出血	26 (1.0)	39 (1.5)
胃炎	25 (0.9)	31 (1.2)
歯痛	23 (0.9)	16 (0.6)
胃食道逆流性疾患	17 (0.6)	15 (0.6)
血便排泄	16 (0.6)	12 (0.4)
痔核	16 (0.6)	18 (0.7)
痔出血	15 (0.6)	15 (0.6)

Table 5-7. 因果関係を問わない有害事象（治験薬投与集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 15.1 版）	アピキサバン N=2676	エノキサパリン／ ワルファリン N=2689
裂孔ヘルニア	13 (0.5)	4 (0.1)
結腸ポリープ	11 (0.4)	6 (0.2)
下腹部痛	10 (0.4)	6 (0.2)
大腸炎	10 (0.4)	16 (0.6)
胃腸出血	10 (0.4)	20 (0.7)
腹部膨満	9 (0.3)	9 (0.3)
腸憩室	8 (0.3)	4 (0.1)
膵脂肪変性	7 (0.3)	12 (0.4)
口内乾燥	6 (0.2)	5 (0.2)
鼓腸	6 (0.2)	3 (0.1)
食中毒	5 (0.2)	0
胃十二指腸炎	5 (0.2)	2 (<0.1)
食道炎	5 (0.2)	5 (0.2)
腹部不快感	4 (0.1)	5 (0.2)
十二指腸潰瘍	4 (0.1)	4 (0.1)
十二指腸炎	4 (0.1)	5 (0.2)
嚥下障害	4 (0.1)	6 (0.2)
胃潰瘍	4 (0.1)	1 (<0.1)
歯肉痛	4 (0.1)	2 (<0.1)
肛門出血	3 (0.1)	5 (0.2)
憩室	3 (0.1)	6 (0.2)
小腸炎	3 (0.1)	3 (0.1)
変色便	3 (0.1)	2 (<0.1)
びらん性胃炎	3 (0.1)	6 (0.2)
吐血	3 (0.1)	5 (0.2)
胃酸過多	3 (0.1)	0
腸管ポリープ	3 (0.1)	0
メレナ	3 (0.1)	1 (<0.1)
慢性膵炎	3 (0.1)	1 (<0.1)
歯の障害	3 (0.1)	4 (0.1)
アフタ性口内炎	2 (<0.1)	1 (<0.1)
齲歯	2 (<0.1)	2 (<0.1)
歯不快感	2 (<0.1)	4 (0.1)
心窩部不快感	2 (<0.1)	1 (<0.1)
びらん性十二指腸炎	2 (<0.1)	0
おくび	2 (<0.1)	2 (<0.1)
胃ポリープ	2 (<0.1)	2 (<0.1)
出血性胃潰瘍	2 (<0.1)	0
萎縮性胃炎	2 (<0.1)	1 (<0.1)
炎症性腸疾患	2 (<0.1)	0
鼠径ヘルニア	2 (<0.1)	5 (0.2)
過敏性腸症候群	2 (<0.1)	0
閉塞性臍ヘルニア	2 (<0.1)	0
腹部硬直	1 (<0.1)	0
腹壁血腫	1 (<0.1)	4 (0.1)
肛門そう痒症	1 (<0.1)	0
腹水	1 (<0.1)	1 (<0.1)
バレット食道	1 (<0.1)	0
虚血性大腸炎	1 (<0.1)	0

Table 5-7. 因果関係を問わない有害事象（治験薬投与集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 15.1 版）	アピキサバン N=2676	エノキサパリン／ ワルファリン N=2689
潰瘍性大腸炎	1 (<0.1)	3 (0.1)
クローン病	1 (<0.1)	1 (<0.1)
食道憩室	1 (<0.1)	0
胃出血	1 (<0.1)	0
胃腸障害	1 (<0.1)	1 (<0.1)
胃腸管瘻	1 (<0.1)	0
胃腸の炎症	1 (<0.1)	0
消化管運動障害	1 (<0.1)	0
消化管浮腫	1 (<0.1)	0
胃石症	1 (<0.1)	0
胃食道炎	1 (<0.1)	0
歯肉の炎症	1 (<0.1)	0
歯肉腫脹	1 (<0.1)	0
舌炎	1 (<0.1)	1 (<0.1)
口の感覚鈍麻	1 (<0.1)	1 (<0.1)
腸管虚血	1 (<0.1)	0
腸閉塞	1 (<0.1)	2 (<0.1)
吸収不良	1 (<0.1)	0
マロリー・ワイス症候群	1 (<0.1)	1 (<0.1)
巨大結腸	1 (<0.1)	0
口腔嚢胞	1 (<0.1)	0
食道痛	1 (<0.1)	1 (<0.1)
口腔粘膜水疱形成	1 (<0.1)	0
膵腫大	1 (<0.1)	0
膵炎	1 (<0.1)	0
急性膵炎	1 (<0.1)	0
直腸ポリープ	1 (<0.1)	0
直腸潰瘍	1 (<0.1)	0
逆流性胃炎	1 (<0.1)	1 (<0.1)
レッチング	1 (<0.1)	0
歯の知覚過敏	1 (<0.1)	1 (<0.1)
小腸出血	1 (<0.1)	0
小腸閉塞	1 (<0.1)	0
舌浮腫	1 (<0.1)	0
埋伏歯	1 (<0.1)	0
臍ヘルニア	1 (<0.1)	0
腹部ヘルニア	0	2 (<0.1)
腹部圧痛	0	1 (<0.1)
腹壁出血	0	1 (<0.1)
裂肛	0	3 (0.1)
口唇炎	0	1 (<0.1)
便意切迫	0	1 (<0.1)
横隔膜ヘルニア	0	1 (<0.1)
細菌叢異常症	0	1 (<0.1)
出血性十二指腸潰瘍	0	2 (<0.1)
十二指腸胃逆流	0	2 (<0.1)
びらん性食道炎	0	1 (<0.1)
肥厚性胃炎	0	1 (<0.1)
消化管運動低下	0	1 (<0.1)

Table 5-7. 因果関係を問わない有害事象（治験薬投与集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 15.1 版）	アピキサバン N=2676	エノキサパリン／ ワルファリン N=2689
出血性胃腸潰瘍	0	1 (<0.1)
歯肉増殖	0	1 (<0.1)
麻痺性イレウス	0	1 (<0.1)
排便回数減少	0	1 (<0.1)
口唇水疱	0	1 (<0.1)
口唇出血	0	1 (<0.1)
口唇腫脹	0	1 (<0.1)
口唇潰瘍	0	1 (<0.1)
下部消化管出血	0	2 (<0.1)
口腔内潰瘍形成	0	4 (0.1)
好中球減少性大腸炎	0	1 (<0.1)
嚥下痛	0	2 (<0.1)
食道障害	0	2 (<0.1)
食道出血	0	1 (<0.1)
食道ポリープ	0	1 (<0.1)
食道痙攣	0	1 (<0.1)
膵嚢胞	0	1 (<0.1)
膵臓障害	0	1 (<0.1)
再発性膵炎	0	1 (<0.1)
口の錯感覚	0	1 (<0.1)
消化性潰瘍	0	2 (<0.1)
腹膜嚢胞	0	1 (<0.1)
肛門周囲痛	0	1 (<0.1)
直腸炎	0	1 (<0.1)
後腹膜出血	0	1 (<0.1)
口内炎	0	4 (0.1)
舌水疱形成	0	1 (<0.1)
舌障害	0	1 (<0.1)
上部消化管出血	0	1 (<0.1)
腸の軸捻転	0	1 (<0.1)
筋骨格系および結合組織障害	458 (17.1)	473 (17.6)
四肢痛	122 (4.6)	131 (4.9)
背部痛	80 (3.0)	88 (3.3)
関節痛	75 (2.8)	86 (3.2)
筋骨格系胸痛	58 (2.2)	50 (1.9)
筋痙縮	36 (1.3)	38 (1.4)
筋骨格痛	30 (1.1)	29 (1.1)
筋肉痛	22 (0.8)	16 (0.6)
関節腫脹	17 (0.6)	13 (0.5)
変形性関節症	16 (0.6)	16 (0.6)
頚部痛	14 (0.5)	10 (0.4)
変形性脊椎症	11 (0.4)	17 (0.6)
関節炎	9 (0.3)	7 (0.3)
側腹部痛	6 (0.2)	13 (0.5)
腱炎	6 (0.2)	3 (0.1)
鼡径部痛	5 (0.2)	14 (0.5)
四肢不快感	5 (0.2)	2 (<0.1)
筋力低下	4 (0.1)	8 (0.3)
筋骨格硬直	4 (0.1)	2 (<0.1)

Table 5-7. 因果関係を問わない有害事象（治験薬投与集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 15.1 版）	アピキサバン N=2676	エノキサパリン／ ワルファリン N=2689
滑液包炎	3 (0.1)	2 (<0.1)
痛風性関節炎	3 (0.1)	2 (<0.1)
椎間板突出	3 (0.1)	6 (0.2)
関節滲出液	3 (0.1)	3 (0.1)
筋肉内出血	3 (0.1)	5 (0.2)
筋緊張	3 (0.1)	1 (<0.1)
筋炎	3 (0.1)	0
骨粗鬆症	3 (0.1)	1 (<0.1)
足底筋膜炎	3 (0.1)	0
滑液嚢腫	3 (0.1)	5 (0.2)
肋軟骨炎	2 (<0.1)	5 (0.2)
椎間板変性症	2 (<0.1)	0
椎間板障害	2 (<0.1)	0
下肢腫瘤	2 (<0.1)	0
骨端症	2 (<0.1)	6 (0.2)
顎痛	2 (<0.1)	1 (<0.1)
病的骨折	2 (<0.1)	0
横紋筋融解症	2 (<0.1)	1 (<0.1)
関節リウマチ	2 (<0.1)	2 (<0.1)
肩回旋筋腱板症候群	2 (<0.1)	3 (0.1)
重感	2 (<0.1)	1 (<0.1)
脊椎すべり症	2 (<0.1)	0
腱鞘炎	2 (<0.1)	0
狭窄性腱鞘炎	2 (<0.1)	0
足関節変形	1 (<0.1)	0
反応性関節炎	1 (<0.1)	0
関節障害	1 (<0.1)	0
腋窩腫瘤	1 (<0.1)	0
頚部脊柱管狭窄症	1 (<0.1)	0
軟骨石灰化症	1 (<0.1)	1 (<0.1)
尾骨痛	1 (<0.1)	1 (<0.1)
腱付着部症	1 (<0.1)	0
椎間関節症候群	1 (<0.1)	0
線維筋痛	1 (<0.1)	0
椎間板偏位	1 (<0.1)	0
関節可動域低下	1 (<0.1)	1 (<0.1)
脊柱後弯症	1 (<0.1)	2 (<0.1)
筋拘縮	1 (<0.1)	2 (<0.1)
筋骨格不快感	1 (<0.1)	1 (<0.1)
骨炎	1 (<0.1)	0
顎骨壊死	1 (<0.1)	0
骨減少症	1 (<0.1)	1 (<0.1)
膝蓋大腿関節痛症候群	1 (<0.1)	0
関節周囲炎	1 (<0.1)	2 (<0.1)
多発性関節炎	1 (<0.1)	1 (<0.1)
リウマチ性多発筋痛	1 (<0.1)	1 (<0.1)
滑膜炎	1 (<0.1)	0
顎関節症候群	1 (<0.1)	0
骨痛	0	3 (0.1)

Table 5-7. 因果関係を問わない有害事象（治験薬投与集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 15.1 版）	アピキサバン N=2676	エノキサパリン／ ワルファリン N=2689
筋膜炎	0	1 (<0.1)
瘻孔	0	1 (<0.1)
骨折の変形治癒	0	1 (<0.1)
出血性関節症	0	1 (<0.1)
関節硬直	0	1 (<0.1)
靭帯障害	0	1 (<0.1)
筋肉疲労	0	1 (<0.1)
肋間筋肉痛	0	1 (<0.1)
ミオパチー	0	3 (0.1)
頚部腫瘤	0	1 (<0.1)
骨軟骨炎	0	1 (<0.1)
偽関節	0	1 (<0.1)
乾癬性関節症	0	1 (<0.1)
レイノルズ症候群	0	1 (<0.1)
側弯症	0	1 (<0.1)
脊柱変形	0	1 (<0.1)
脊椎障害	0	1 (<0.1)
全身性エリテマトーデス	0	2 (<0.1)
腱痛	0	1 (<0.1)
斜頚	0	2 (<0.1)
椎間孔狭窄	0	1 (<0.1)
神経系障害	371 (13.9)	382 (14.2)
頭痛	169 (6.3)	168 (6.2)
浮動性めまい	66 (2.5)	69 (2.6)
坐骨神経痛	21 (0.8)	12 (0.4)
錯感覚	20 (0.7)	40 (1.5)
感覚鈍麻	18 (0.7)	25 (0.9)
片頭痛	8 (0.3)	7 (0.3)
末梢性ニューロパチー	8 (0.3)	4 (0.1)
失神	8 (0.3)	14 (0.5)
振戦	8 (0.3)	4 (0.1)
失神寸前の状態	6 (0.2)	7 (0.3)
傾眠	6 (0.2)	1 (<0.1)
灼熱感	5 (0.2)	3 (0.1)
虚血性脳卒中	5 (0.2)	5 (0.2)
嗜眠	5 (0.2)	1 (<0.1)
神経痛	5 (0.2)	1 (<0.1)
脳梗塞	3 (0.1)	0
味覚異常	3 (0.1)	10 (0.4)
記憶障害	3 (0.1)	2 (<0.1)
一過性脳虚血発作	3 (0.1)	4 (0.1)
健忘	2 (<0.1)	4 (0.1)
手根管症候群	2 (<0.1)	2 (<0.1)
脳出血	2 (<0.1)	1 (<0.1)
脳血管発作	2 (<0.1)	2 (<0.1)
痙攣	2 (<0.1)	3 (0.1)
糖尿病性ニューロパチー	2 (<0.1)	3 (0.1)
体位性めまい	2 (<0.1)	4 (0.1)
薬物離脱性頭痛	2 (<0.1)	0

Table 5-7. 因果関係を問わない有害事象（治験薬投与集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 15.1 版）	アピキサバン N=2676	エノキサパリン／ ワルファリン N=2689
ジスキネジー	2 (<0.1)	2 (<0.1)
出血性卒中	2 (<0.1)	1 (<0.1)
過眠症	2 (<0.1)	1 (<0.1)
多発性硬化症	2 (<0.1)	0
神経圧迫	2 (<0.1)	1 (<0.1)
多発ニューロパチー	2 (<0.1)	2 (<0.1)
下肢静止不能症候群	2 (<0.1)	3 (0.1)
視野欠損	2 (<0.1)	0
動作時振戦	1 (<0.1)	0
無嗅覚	1 (<0.1)	1 (<0.1)
失語症	1 (<0.1)	1 (<0.1)
自律神経失調	1 (<0.1)	2 (<0.1)
脳浮腫	1 (<0.1)	0
頚動脈瘤	1 (<0.1)	0
大脳動脈塞栓症	1 (<0.1)	0
脳血管障害	1 (<0.1)	0
脳血管不全	1 (<0.1)	0
認知障害	1 (<0.1)	0
昏睡	1 (<0.1)	0
協調運動異常	1 (<0.1)	0
注意力障害	1 (<0.1)	1 (<0.1)
脳症	1 (<0.1)	3 (0.1)
蟻走感	1 (<0.1)	1 (<0.1)
大発作痙攣	1 (<0.1)	0
不全片麻痺	1 (<0.1)	1 (<0.1)
嗅覚減退	1 (<0.1)	0
肋間神経痛	1 (<0.1)	1 (<0.1)
ラクナ梗塞	1 (<0.1)	0
意識消失	1 (<0.1)	1 (<0.1)
精神的機能障害	1 (<0.1)	0
運動機能障害	1 (<0.1)	0
神経系障害	1 (<0.1)	1 (<0.1)
神経炎	1 (<0.1)	0
眼振	1 (<0.1)	0
対麻痺	1 (<0.1)	0
腓骨神経麻痺	1 (<0.1)	0
睡眠の質低下	1 (<0.1)	1 (<0.1)
四肢不全麻痺	1 (<0.1)	0
感覚運動障害	1 (<0.1)	0
感覚障害	1 (<0.1)	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (<0.1)	2 (<0.1)
脊髄圧迫	1 (<0.1)	0
視床梗塞	1 (<0.1)	0
中毒性脳症	1 (<0.1)	0
血管性認知症	1 (<0.1)	1 (<0.1)
椎骨脳底動脈不全	1 (<0.1)	1 (<0.1)
振動覚亢進	1 (<0.1)	0
味覚消失	0	1 (<0.1)
平衡障害	0	2 (<0.1)

Table 5-7. 因果関係を問わない有害事象（治験薬投与集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 15.1 版）	アピキサバン N=2676	エノキサパリン／ ワルファリン N=2689
頚動脈狭窄	0	2 (<0.1)
大脳萎縮	0	1 (<0.1)
脳虚血	0	1 (<0.1)
頚腕症候群	0	2 (<0.1)
複合性局所疼痛症候群	0	1 (<0.1)
認知症	0	1 (<0.1)
よだれ	0	1 (<0.1)
異常感覚	0	2 (<0.1)
構語障害	0	1 (<0.1)
本態性振戦	0	2 (<0.1)
顔面不全麻痺	0	1 (<0.1)
頭蓋内出血	0	2 (<0.1)
ホルネル症候群	0	1 (<0.1)
筋緊張低下	0	1 (<0.1)
頭蓋内動脈瘤	0	1 (<0.1)
感覚異常性大腿神経痛	0	1 (<0.1)
多発性硬化症再発	0	1 (<0.1)
神経根圧迫	0	1 (<0.1)
神経根病変	0	1 (<0.1)
麻痺	0	1 (<0.1)
パーキンソニズム	0	1 (<0.1)
嗅覚錯誤	0	1 (<0.1)
周期性四肢運動障害	0	1 (<0.1)
脳室周囲白質軟化症	0	1 (<0.1)
ヘルペス後神経痛	0	1 (<0.1)
根症候群	0	1 (<0.1)
腰仙部神経根炎	0	1 (<0.1)
感覚消失	0	1 (<0.1)
くも膜下出血	0	2 (<0.1)
一過性全健忘	0	1 (<0.1)
三叉神経痛	0	1 (<0.1)
声帯麻痺	0	1 (<0.1)
白質病変	0	1 (<0.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	357 (13.3)	427 (15.9)
鼻出血	77 (2.9)	146 (5.4)
呼吸困難	72 (2.7)	77 (2.9)
咳嗽	61 (2.3)	58 (2.2)
肺塞栓症	44 (1.6)	56 (2.1)
喀血	32 (1.2)	31 (1.2)
口腔咽頭痛	21 (0.8)	23 (0.9)
喘息	17 (0.6)	9 (0.3)
胸膜痛	15 (0.6)	18 (0.7)
慢性閉塞性肺疾患	14 (0.5)	7 (0.3)
労作性呼吸困難	14 (0.5)	10 (0.4)
鼻閉	7 (0.3)	7 (0.3)
湿性咳嗽	7 (0.3)	6 (0.2)
胸水	6 (0.2)	14 (0.5)
鼻漏	5 (0.2)	7 (0.3)
無気肺	4 (0.1)	1 (<0.1)

Table 5-7. 因果関係を問わない有害事象（治験薬投与集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 15.1 版）	アピキサバン N=2676	エノキサパリン／ ワルファリン N=2689
肺障害	3 (0.1)	2 (<0.1)
肺高血圧症	3 (0.1)	3 (0.1)
喘鳴	3 (0.1)	3 (0.1)
急性呼吸不全	2 (<0.1)	0
発声障害	2 (<0.1)	3 (0.1)
低酸素症	2 (<0.1)	1 (<0.1)
間質性肺疾患	2 (<0.1)	1 (<0.1)
鼻中隔弯曲	2 (<0.1)	0
胸膜癒着	2 (<0.1)	3 (0.1)
呼吸不全	2 (<0.1)	2 (<0.1)
気道うっ血	2 (<0.1)	3 (0.1)
アレルギー性鼻炎	2 (<0.1)	3 (0.1)
咽喉絞扼感	2 (<0.1)	0
上気道咳症候群	2 (<0.1)	2 (<0.1)
喘息クリーゼ	1 (<0.1)	0
気管支痙攣	1 (<0.1)	0
気管支狭窄	1 (<0.1)	0
息詰まり感	1 (<0.1)	0
咽喉乾燥	1 (<0.1)	0
肺気腫	1 (<0.1)	0
しゃっくり	1 (<0.1)	0
上気道分泌増加	1 (<0.1)	1 (<0.1)
高粘稠性気管支分泌物	1 (<0.1)	0
肺硬化	1 (<0.1)	0
呼吸時疼痛	1 (<0.1)	1 (<0.1)
咽頭浮腫	1 (<0.1)	0
胸膜炎	1 (<0.1)	4 (0.1)
誤嚥性肺炎	1 (<0.1)	0
肺臓炎	1 (<0.1)	1 (<0.1)
気胸	1 (<0.1)	4 (0.1)
肺胞出血	1 (<0.1)	0
肺動脈性肺高血圧症	1 (<0.1)	0
肺動脈血栓症	1 (<0.1)	0
肺うっ血	1 (<0.1)	2 (<0.1)
肺腫瘤	1 (<0.1)	0
肺サルコイドーシス	1 (<0.1)	0
呼吸異常	1 (<0.1)	0
呼吸窮迫	1 (<0.1)	0
気道の炎症	1 (<0.1)	0
低音性連続性ラ音	1 (<0.1)	1 (<0.1)
副鼻腔うっ血	1 (<0.1)	7 (0.3)
血管運動性鼻炎	1 (<0.1)	0
アデノイド肥大	0	1 (<0.1)
アレルギー性肉芽腫性血管炎	0	1 (<0.1)
慢性気管支炎	0	2 (<0.1)
息詰まり	0	1 (<0.1)
胸水症	0	1 (<0.1)
喉頭浮腫	0	1 (<0.1)
喉頭痙攣	0	1 (<0.1)

Table 5-7. 因果関係を問わない有害事象（治験薬投与集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 15.1 版）	アピキサバン N=2676	エノキサパリン／ ワルファリン N=2689
鼻乾燥	0	1 (<0.1)
肺アミロイドーシス	0	1 (<0.1)
肺梗塞	0	3 (0.1)
肺水腫	0	3 (0.1)
肺血管障害	0	1 (<0.1)
呼吸性アシドーシス	0	1 (<0.1)
呼吸障害	0	1 (<0.1)
鼻痛	0	1 (<0.1)
萎縮性鼻炎	0	1 (<0.1)
睡眠時無呼吸症候群	0	5 (0.2)
窒息感	0	1 (<0.1)
頻呼吸	0	2 (<0.1)
咽喉刺激感	0	4 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	323 (12.1)	376 (14.0)
末梢性浮腫	96 (3.6)	113 (4.2)
疲労	58 (2.2)	50 (1.9)
発熱	56 (2.1)	57 (2.1)
非心臓性胸痛	36 (1.3)	25 (0.9)
無力症	30 (1.1)	43 (1.6)
胸痛	18 (0.7)	22 (0.8)
疼痛	12 (0.4)	11 (0.4)
悪寒	10 (0.4)	5 (0.2)
倦怠感	9 (0.3)	7 (0.3)
注射部位血腫	8 (0.3)	39 (1.5)
冷感	7 (0.3)	2 (<0.1)
熱感	5 (0.2)	4 (0.1)
胸部不快感	4 (0.1)	2 (<0.1)
死亡	4 (0.1)	2 (<0.1)
易刺激性	4 (0.1)	1 (<0.1)
脊椎痛	4 (0.1)	2 (<0.1)
血管穿刺部位血腫	4 (0.1)	7 (0.3)
嚢胞	3 (0.1)	1 (<0.1)
インフルエンザ様疾患	3 (0.1)	5 (0.2)
注射部位疼痛	3 (0.1)	6 (0.2)
多臓器不全	3 (0.1)	1 (<0.1)
浮腫	3 (0.1)	2 (<0.1)
運動耐性低下	2 (<0.1)	1 (<0.1)
歩行障害	2 (<0.1)	1 (<0.1)
全身健康状態低下	2 (<0.1)	3 (0.1)
適用部位疼痛	1 (<0.1)	0
腋窩痛	1 (<0.1)	0
医療機器閉塞	1 (<0.1)	0
薬物不耐性	1 (<0.1)	1 (<0.1)
線維症	1 (<0.1)	1 (<0.1)
重力性浮腫	1 (<0.1)	0
ヘルニア	1 (<0.1)	1 (<0.1)
閉塞性ヘルニア	1 (<0.1)	0
高熱	1 (<0.1)	1 (<0.1)
炎症	1 (<0.1)	1 (<0.1)

Table 5-7. 因果関係を問わない有害事象（治験薬投与集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 15.1 版）	アピキサバン N=2676	エノキサパリン／ ワルファリン N=2689
注入部位血腫	1 (<0.1)	0
注入部位反応	1 (<0.1)	0
注射部位出血	1 (<0.1)	10 (0.4)
注射部位炎症	1 (<0.1)	0
局所腫脹	1 (<0.1)	1 (<0.1)
限局性浮腫	1 (<0.1)	0
腫瘤	1 (<0.1)	1 (<0.1)
多臓器障害	1 (<0.1)	0
骨盤腔内腫瘤	1 (<0.1)	1 (<0.1)
腫脹	1 (<0.1)	0
全身性炎症反応症候群	1 (<0.1)	0
温度変化不耐症	1 (<0.1)	0
口渇	1 (<0.1)	0
医薬品副作用	0	1 (<0.1)
適用部位血腫	0	1 (<0.1)
石灰沈着症	0	1 (<0.1)
カテーテル留置部位びらん	0	1 (<0.1)
カテーテル留置部位出血	0	1 (<0.1)
カテーテル留置部位静脈炎	0	1 (<0.1)
医療機器不具合	0	1 (<0.1)
不快感	0	2 (<0.1)
溢出	0	1 (<0.1)
顔面痛	0	1 (<0.1)
脂肪壊死	0	1 (<0.1)
体温変動感	0	1 (<0.1)
全身性浮腫	0	1 (<0.1)
治癒不良	0	1 (<0.1)
埋込み部位血腫	0	1 (<0.1)
注入部位不快感	0	1 (<0.1)
注入部位血管外漏出	0	1 (<0.1)
注射部位過敏反応	0	1 (<0.1)
注射部位結節	0	1 (<0.1)
注射部位そう痒感	0	1 (<0.1)
注射部位発疹	0	2 (<0.1)
注射部位反応	0	1 (<0.1)
医療機器による疼痛	0	1 (<0.1)
粘膜の炎症	0	1 (<0.1)
穿刺部位出血	0	1 (<0.1)
圧迫感	0	2 (<0.1)
苦悶感	0	2 (<0.1)
血管穿刺部位出血	0	2 (<0.1)
臨床検査	244 (9.1)	396 (14.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	38 (1.4)	57 (2.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	33 (1.2)	78 (2.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	31 (1.2)	105 (3.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	17 (0.6)	34 (1.3)
ヘモグロビン減少	14 (0.5)	9 (0.3)
血中クレアチン増加	12 (0.4)	4 (0.1)
血中尿酸増加	12 (0.4)	14 (0.5)

Table 5-7. 因果関係を問わない有害事象（治験薬投与集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 15.1 版）	アピキサバン N=2676	エノキサパリン／ ワルファリン N=2689
肝機能検査異常	12 (0.4)	38 (1.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	11 (0.4)	13 (0.5)
好酸球数増加	10 (0.4)	6 (0.2)
肝酵素上昇	10 (0.4)	26 (1.0)
血中コレステロール増加	9 (0.3)	10 (0.4)
血中乳酸脱水素酵素増加	8 (0.3)	13 (0.5)
血中尿素増加	8 (0.3)	3 (0.1)
体重増加	8 (0.3)	10 (0.4)
血中ビリルビン増加	7 (0.3)	2 (<0.1)
血中クレアチニン増加	7 (0.3)	3 (0.1)
血中ブドウ糖増加	7 (0.3)	7 (0.3)
便潜血陽性	6 (0.2)	2 (<0.1)
体重減少	6 (0.2)	4 (0.1)
血圧上昇	5 (0.2)	3 (0.1)
尿中血陽性	5 (0.2)	5 (0.2)
血中カリウム増加	4 (0.1)	3 (0.1)
ヘマトクリット減少	4 (0.1)	1 (<0.1)
便潜血	4 (0.1)	6 (0.2)
赤血球数減少	4 (0.1)	0
抗リン脂質抗体陽性	3 (0.1)	0
胸部コンピュータ断層撮影異常	3 (0.1)	0
国際標準比増加	3 (0.1)	26 (1.0)
血小板数減少	3 (0.1)	2 (<0.1)
血小板数増加	3 (0.1)	2 (<0.1)
抱合ビリルビン増加	2 (<0.1)	1 (<0.1)
血中カルシウム増加	2 (<0.1)	0
血中ブドウ糖減少	2 (<0.1)	0
血中ホモシステイン増加	2 (<0.1)	0
体温上昇	2 (<0.1)	0
糖鎖抗原125増加	2 (<0.1)	1 (<0.1)
カルジオリピン抗体陽性	2 (<0.1)	0
凝固第VIII因子量増加	2 (<0.1)	1 (<0.1)
好中球数増加	2 (<0.1)	1 (<0.1)
前立腺特異性抗原増加	2 (<0.1)	2 (<0.1)
子宮頚部スミア異常	2 (<0.1)	1 (<0.1)
尿中白血球エステラーゼ陽性	2 (<0.1)	0
ビタミンD減少	2 (<0.1)	1 (<0.1)
白血球数増加	2 (<0.1)	0
尿中白血球陽性	2 (<0.1)	0
抗核抗体増加	1 (<0.1)	0
β2糖蛋白抗体陽性	1 (<0.1)	0
血中アルブミン減少	1 (<0.1)	0
血中葉酸減少	1 (<0.1)	0
血中鉄減少	1 (<0.1)	0
血中マグネシウム減少	1 (<0.1)	0
血中副甲状腺ホルモン増加	1 (<0.1)	0
血中リン減少	1 (<0.1)	2 (<0.1)
血中カリウム減少	1 (<0.1)	2 (<0.1)
血中ナトリウム減少	1 (<0.1)	1 (<0.1)

Table 5-7. 因果関係を問わない有害事象（治験薬投与集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 15.1 版）	アピキサバン N=2676	エノキサパリン／ ワルファリン N=2689
血中トリグリセリド増加	1 (<0.1)	0
骨密度減少	1 (<0.1)	0
C-反応性蛋白増加	1 (<0.1)	0
心雑音	1 (<0.1)	3 (0.1)
凝固時間延長	1 (<0.1)	0
結腸内視鏡検査異常	1 (<0.1)	0
尿中結晶陽性	1 (<0.1)	1 (<0.1)
駆出率異常	1 (<0.1)	0
遺伝子突然変異検出試験陽性	1 (<0.1)	0
心拍数不整	1 (<0.1)	2 (<0.1)
高比重リポ蛋白増加	1 (<0.1)	0
眼圧上昇	1 (<0.1)	0
リパーゼ増加	1 (<0.1)	0
リンパ節触知	1 (<0.1)	0
リンパ球数増加	1 (<0.1)	3 (0.1)
核磁気共鳴画像異常	1 (<0.1)	0
バーセル陽性	1 (<0.1)	0
尿中赤血球陽性	1 (<0.1)	1 (<0.1)
喀痰異常	1 (<0.1)	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (<0.1)	6 (0.2)
腎超音波検査異常	1 (<0.1)	0
尿中窒素増加	1 (<0.1)	0
尿検査異常	1 (<0.1)	1 (<0.1)
尿中尿酸異常	1 (<0.1)	0
白血球数減少	1 (<0.1)	2 (<0.1)
血中コレステロール減少	0	1 (<0.1)
血中ナトリウム増加	0	2 (<0.1)
血中テストステロン増加	0	1 (<0.1)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	1 (<0.1)
体温変動	0	1 (<0.1)
腎コンピュータ断層撮影異常	0	1 (<0.1)
心電図T波逆転	0	1 (<0.1)
脳波異常	0	1 (<0.1)
蛋白電気泳動異常	0	1 (<0.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常	0	1 (<0.1)
糸球体濾過率増加	0	1 (<0.1)
ヘモグロビン増加	0	1 (<0.1)
心拍数減少	0	1 (<0.1)
心拍数増加	0	4 (0.1)
心音異常	0	1 (<0.1)
ヘリコバクター検査陽性	0	1 (<0.1)
B型肝炎表面抗原陽性	0	1 (<0.1)
HIV検査陽性	0	1 (<0.1)
国際標準比減少	0	1 (<0.1)
国際標準比変動	0	2 (<0.1)
リンパ球数減少	0	1 (<0.1)
単球数減少	0	2 (<0.1)
単球数増加	0	1 (<0.1)
血中ミオグロビン増加	0	1 (<0.1)

Table 5-7. 因果関係を問わない有害事象（治験薬投与集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 15.1 版）	アピキサバン N=2676	エノキサパリン／ ワルファリン N=2689
好中球数減少	0	2 (<0.1)
血小板形態異常	0	1 (<0.1)
尿蛋白	0	1 (<0.1)
尿中蛋白陽性	0	1 (<0.1)
肺機能検査異常	0	1 (<0.1)
尿円柱	0	1 (<0.1)
尿中ビリルビン増加	0	1 (<0.1)
血管障害	236 (8.8)	313 (11.6)
高血圧	71 (2.7)	69 (2.6)
深部静脈血栓症	42 (1.6)	66 (2.5)
血腫	35 (1.3)	76 (2.8)
血栓後症候群	12 (0.4)	17 (0.6)
低血圧	11 (0.4)	16 (0.6)
大動脈硬化症	7 (0.3)	5 (0.2)
静脈血栓症	7 (0.3)	1 (<0.1)
ほてり	6 (0.2)	9 (0.3)
高血圧クリーゼ	6 (0.2)	6 (0.2)
表在性血栓性静脈炎	5 (0.2)	2 (<0.1)
血栓症	5 (0.2)	3 (0.1)
静脈塞栓症	4 (0.1)	1 (<0.1)
潮紅	3 (0.1)	1 (<0.1)
出血	3 (0.1)	9 (0.3)
末梢動脈瘤	3 (0.1)	0
末梢冷感	3 (0.1)	2 (<0.1)
末梢血管障害	3 (0.1)	1 (<0.1)
四肢静脈血栓症	3 (0.1)	1 (<0.1)
動脈硬化症	2 (<0.1)	3 (0.1)
起立性低血圧	2 (<0.1)	5 (0.2)
末梢性虚血	2 (<0.1)	1 (<0.1)
血栓性静脈炎	2 (<0.1)	5 (0.2)
血管拡張	2 (<0.1)	0
大動脈瘤	1 (<0.1)	1 (<0.1)
大動脈石灰化	1 (<0.1)	0
大動脈拡張	1 (<0.1)	2 (<0.1)
大動脈延長	1 (<0.1)	4 (0.1)
動脈障害	1 (<0.1)	0
動脈閉塞性疾患	1 (<0.1)	1 (<0.1)
動脈血栓症	1 (<0.1)	0
本態性高血圧症	1 (<0.1)	1 (<0.1)
腹腔内血腫	1 (<0.1)	7 (0.3)
リンパ浮腫	1 (<0.1)	2 (<0.1)
末梢動脈閉塞性疾患	1 (<0.1)	0
静脈炎	1 (<0.1)	3 (0.1)
出血性ショック	1 (<0.1)	1 (<0.1)
側頭動脈炎	1 (<0.1)	0
静脈瘤性潰瘍	1 (<0.1)	0
静脈瘤	1 (<0.1)	1 (<0.1)
血管石灰化	1 (<0.1)	0
静脈狭窄	1 (<0.1)	0

Table 5-7. 因果関係を問わない有害事象（治験薬投与集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 15.1 版）	アピキサバン N=2676	エノキサパリン／ ワルファリン N=2689
血管異形成	0	1 (<0.1)
血管硬化	0	2 (<0.1)
大動脈破裂	0	1 (<0.1)
毛細血管脆弱	0	1 (<0.1)
紅色チアノーゼ	0	1 (<0.1)
四肢壊死	0	1 (<0.1)
大腿動脈瘤	0	1 (<0.1)
腸骨動脈閉塞	0	1 (<0.1)
間欠性跛行	0	1 (<0.1)
頚静脈血栓症	0	1 (<0.1)
骨盤静脈血栓症	0	1 (<0.1)
末梢動脈狭窄	0	1 (<0.1)
収縮期高血圧	0	1 (<0.1)
血管炎	0	1 (<0.1)
静脈痛	0	2 (<0.1)
大静脈血栓症	0	1 (<0.1)
静脈不全	0	4 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	233 (8.7)	268 (10.0)
発疹	47 (1.8)	46 (1.7)
そう痒症	31 (1.2)	42 (1.6)
脱毛症	22 (0.8)	20 (0.7)
斑状出血	12 (0.4)	27 (1.0)
紅斑	10 (0.4)	10 (0.4)
湿疹	9 (0.3)	12 (0.4)
多汗症	8 (0.3)	11 (0.4)
蕁麻疹	8 (0.3)	6 (0.2)
寝汗	7 (0.3)	3 (0.1)
全身性そう痒症	7 (0.3)	4 (0.1)
皮膚乾燥	6 (0.2)	8 (0.3)
そう痒性皮疹	6 (0.2)	3 (0.1)
皮膚潰瘍	6 (0.2)	4 (0.1)
ざ瘡	5 (0.2)	7 (0.3)
接触性皮膚炎	5 (0.2)	4 (0.1)
全身性皮疹	5 (0.2)	1 (<0.1)
皮膚炎	4 (0.1)	7 (0.3)
アレルギー性皮膚炎	4 (0.1)	6 (0.2)
皮膚出血	4 (0.1)	1 (<0.1)
顔面腫脹	4 (0.1)	3 (0.1)
皮膚変色	3 (0.1)	4 (0.1)
薬疹	2 (<0.1)	2 (<0.1)
嵌入爪	2 (<0.1)	3 (0.1)
間擦疹	2 (<0.1)	1 (<0.1)
黒子	2 (<0.1)	0
点状出血	2 (<0.1)	11 (0.4)
光線過敏性反応	2 (<0.1)	0
乾癬	2 (<0.1)	0
紫斑	2 (<0.1)	0
紅斑性皮疹	2 (<0.1)	3 (0.1)
丘疹性皮疹	2 (<0.1)	1 (<0.1)

Table 5-7. 因果関係を問わない有害事象（治験薬投与集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 15.1 版）	アピキサバン N=2676	エノキサパリン／ ワルファリン N=2689
皮膚腫瘤	2 (<0.1)	0
うっ滞性皮膚炎	2 (<0.1)	2 (<0.1)
血性水疱	1 (<0.1)	1 (<0.1)
毛細血管炎	1 (<0.1)	1 (<0.1)
皮膚血管炎	1 (<0.1)	0
糖尿病性足病変	1 (<0.1)	1 (<0.1)
糖尿病性潰瘍	1 (<0.1)	0
結節性紅斑	1 (<0.1)	1 (<0.1)
剥脱性発疹	1 (<0.1)	0
毛髪成長異常	1 (<0.1)	0
毛質異常	1 (<0.1)	0
紅色汗疹	1 (<0.1)	1 (<0.1)
過角化	1 (<0.1)	0
内出血発生の増加傾向	1 (<0.1)	1 (<0.1)
爪変色	1 (<0.1)	0
爪痛	1 (<0.1)	0
丘疹	1 (<0.1)	0
ばら色粃糠疹	1 (<0.1)	0
アレルギー性そう痒症	1 (<0.1)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (<0.1)	0
脂漏性皮膚炎	1 (<0.1)	1 (<0.1)
皮膚萎縮	1 (<0.1)	0
皮膚灼熱感	1 (<0.1)	0
皮膚障害	1 (<0.1)	1 (<0.1)
皮膚剥脱	1 (<0.1)	2 (<0.1)
皮膚色素過剰	1 (<0.1)	0
皮膚刺激	1 (<0.1)	1 (<0.1)
皮膚病変	1 (<0.1)	11 (0.4)
皮膚異常臭	1 (<0.1)	0
皮膚反応	1 (<0.1)	1 (<0.1)
皮膚しわ	1 (<0.1)	0
皮下結節	1 (<0.1)	0
サンバーン	1 (<0.1)	1 (<0.1)
毛細血管拡張症	1 (<0.1)	1 (<0.1)
日光性角化症	0	1 (<0.1)
水疱	0	1 (<0.1)
キャンベル・ドゥ・モルガン斑	0	1 (<0.1)
水疱性皮膚炎	0	1 (<0.1)
紅色症	0	1 (<0.1)
皮下出血	0	4 (0.1)
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	0	1 (<0.1)
汗腺炎	0	1 (<0.1)
白血球破砕性血管炎	0	1 (<0.1)
網状皮斑	0	1 (<0.1)
爪の障害	0	1 (<0.1)
爪破損	0	1 (<0.1)
皮膚疼痛	0	1 (<0.1)
類乾癬	0	1 (<0.1)
ポードレンジ	0	1 (<0.1)

Table 5-7. 因果関係を問わない有害事象（治験薬投与集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 15.1 版）	アピキサバン N=2676	エノキサパリン／ ワルファリン N=2689
色素沈着障害	0	1 (<0.1)
斑状皮疹	0	2 (<0.1)
酒さ	0	2 (<0.1)
痂皮	0	1 (<0.1)
皮膚亀裂	0	1 (<0.1)
皮膚壊死	0	1 (<0.1)
皮膚のつっぱり感	0	1 (<0.1)
出血性皮膚潰瘍	0	1 (<0.1)
日光黒子	0	1 (<0.1)
中毒性皮疹	0	1 (<0.1)
尋常性白斑	0	1 (<0.1)
傷害，中毒および処置合併症	211 (7.9)	264 (9.8)
挫傷	49 (1.8)	97 (3.6)
裂傷	21 (0.8)	19 (0.7)
過量投与	20 (0.7)	23 (0.9)
転倒	19 (0.7)	18 (0.7)
創傷出血	13 (0.5)	15 (0.6)
創傷	11 (0.4)	3 (0.1)
擦過傷	7 (0.3)	9 (0.3)
靭帯捻挫	6 (0.2)	3 (0.1)
肉離れ	6 (0.2)	12 (0.4)
頭部損傷	4 (0.1)	2 (<0.1)
処置後出血	4 (0.1)	10 (0.4)
関節損傷	3 (0.1)	0
四肢損傷	3 (0.1)	3 (0.1)
眼窩周囲血腫	3 (0.1)	3 (0.1)
処置による疼痛	3 (0.1)	3 (0.1)
脊椎圧迫骨折	3 (0.1)	0
歯牙破折	3 (0.1)	2 (<0.1)
外傷性血腫	3 (0.1)	4 (0.1)
創合併症	3 (0.1)	1 (<0.1)
偶発的過量投与	2 (<0.1)	1 (<0.1)
節足動物咬傷	2 (<0.1)	2 (<0.1)
胸部損傷	2 (<0.1)	0
顔面損傷	2 (<0.1)	0
足骨折	2 (<0.1)	1 (<0.1)
手骨折	2 (<0.1)	2 (<0.1)
上腕骨骨折	2 (<0.1)	1 (<0.1)
切開部位痛	2 (<0.1)	1 (<0.1)
誤用量投与	2 (<0.1)	0
損傷	2 (<0.1)	2 (<0.1)
腰椎骨折	2 (<0.1)	1 (<0.1)
半月板障害	2 (<0.1)	1 (<0.1)
開放創	2 (<0.1)	3 (0.1)
肋骨骨折	2 (<0.1)	2 (<0.1)
皮下血腫	2 (<0.1)	12 (0.4)
滑膜断裂	2 (<0.1)	0
熱傷	2 (<0.1)	6 (0.2)
外傷性出血	2 (<0.1)	1 (<0.1)

Table 5-7. 因果関係を問わない有害事象（治験薬投与集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 15.1 版）	アピキサバン N=2676	エノキサパリン／ ワルファリン N=2689
血管損傷	2 (<0.1)	0
血管偽動脈瘤	2 (<0.1)	0
創部分泌	2 (<0.1)	1 (<0.1)
節足動物刺傷	1 (<0.1)	2 (<0.1)
剥離骨折	1 (<0.1)	0
背部損傷	1 (<0.1)	0
薬剤誤投与	1 (<0.1)	0
上顆炎	1 (<0.1)	2 (<0.1)
焼痂	1 (<0.1)	0
硬膜外血腫	1 (<0.1)	0
眼内異物	1 (<0.1)	0
関節脱臼	1 (<0.1)	2 (<0.1)
下肢骨折	1 (<0.1)	0
筋断裂	1 (<0.1)	3 (0.1)
末梢動脈再閉塞	1 (<0.1)	0
じん肺症	1 (<0.1)	0
脳振盪後症候群	1 (<0.1)	0
処置後合併症	1 (<0.1)	0
処置後血尿	1 (<0.1)	1 (<0.1)
処置後浮腫	1 (<0.1)	0
処置後腫脹	1 (<0.1)	0
外傷後疼痛	1 (<0.1)	0
術後胸部処置合併症	1 (<0.1)	0
処置による出血	1 (<0.1)	2 (<0.1)
処置による悪心	1 (<0.1)	0
橈骨骨折	1 (<0.1)	1 (<0.1)
腎血腫	1 (<0.1)	0
交通事故	1 (<0.1)	1 (<0.1)
軟部組織損傷	1 (<0.1)	1 (<0.1)
硬膜下出血	1 (<0.1)	0
胸椎骨折	1 (<0.1)	0
脛骨骨折	1 (<0.1)	0
手首関節骨折	1 (<0.1)	3 (0.1)
動物咬傷	0	3 (0.1)
動物による引っかき傷	0	2 (<0.1)
足関節部骨折	0	2 (<0.1)
頚動脈再狭窄	0	1 (<0.1)
頚椎骨折	0	1 (<0.1)
皮膚化学熱傷	0	1 (<0.1)
凍瘡	0	1 (<0.1)
鎖骨骨折	0	1 (<0.1)
眼外傷	0	2 (<0.1)
眼の貫通性外傷	0	1 (<0.1)
顔面骨骨折	0	1 (<0.1)
大腿骨骨折	0	2 (<0.1)
前腕骨折	0	1 (<0.1)
体内異物	0	2 (<0.1)
凍傷	0	1 (<0.1)
股関節部骨折	0	1 (<0.1)

Table 5-7. 因果関係を問わない有害事象（治験薬投与集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 15.1 版）	アピキサバン N=2676	エノキサパリン／ ワルファリン N=2689
切開部位出血	0	3 (0.1)
創部炎症	0	1 (<0.1)
口唇損傷	0	1 (<0.1)
筋損傷	0	3 (0.1)
頚部損傷	0	1 (<0.1)
膝蓋骨骨折	0	1 (<0.1)
骨盤骨折	0	1 (<0.1)
処置後血腫	0	1 (<0.1)
放射線皮膚損傷	0	1 (<0.1)
引っかき傷	0	2 (<0.1)
骨格損傷	0	2 (<0.1)
皮膚創傷	0	2 (<0.1)
脊柱損傷	0	2 (<0.1)
刺創	0	1 (<0.1)
眼の擦過傷	0	1 (<0.1)
歯牙損傷	0	1 (<0.1)
各種物質毒性	0	1 (<0.1)
外傷性ショック	0	1 (<0.1)
上肢骨折	0	2 (<0.1)
代謝および栄養障害	172 (6.4)	199 (7.4)
高コレステロール血症	28 (1.0)	55 (2.0)
食欲減退	19 (0.7)	14 (0.5)
低カリウム血症	19 (0.7)	23 (0.9)
糖尿病	17 (0.6)	11 (0.4)
痛風	12 (0.4)	21 (0.8)
高血糖	12 (0.4)	13 (0.5)
低ナトリウム血症	10 (0.4)	2 (<0.1)
高カリウム血症	9 (0.3)	5 (0.2)
脱水	8 (0.3)	8 (0.3)
高脂血症	8 (0.3)	6 (0.2)
低血糖症	7 (0.3)	3 (0.1)
高尿酸血症	6 (0.2)	6 (0.2)
脂質異常症	4 (0.1)	7 (0.3)
高カルシウム血症	4 (0.1)	3 (0.1)
ビタミンD欠乏	4 (0.1)	3 (0.1)
低マグネシウム血症	3 (0.1)	2 (<0.1)
鉄欠乏	3 (0.1)	4 (0.1)
2型糖尿病	3 (0.1)	6 (0.2)
ビタミンB12欠乏	3 (0.1)	1 (<0.1)
耐糖能障害	2 (<0.1)	1 (<0.1)
高ホモシステイン血症	2 (<0.1)	1 (<0.1)
低アルブミン血症	2 (<0.1)	0
アシドーシス	1 (<0.1)	0
アルコール不耐性	1 (<0.1)	0
低カリウム血性アルカローシス	1 (<0.1)	0
悪液質	1 (<0.1)	0
コントロール不良の糖尿病	1 (<0.1)	2 (<0.1)
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (<0.1)	1 (<0.1)
高リン酸塩血症	1 (<0.1)	0

Table 5-7. 因果関係を問わない有害事象（治験薬投与集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 15.1 版）	アピキサバン N=2676	エノキサパリン／ ワルファリン N=2689
高トリグリセリド血症	1 (<0.1)	4 (0.1)
低カルシウム血症	1 (<0.1)	3 (0.1)
低クロール血症	1 (<0.1)	1 (<0.1)
低蛋白血症	1 (<0.1)	0
食欲亢進	1 (<0.1)	0
インスリン抵抗性	1 (<0.1)	0
脂肪腫症	1 (<0.1)	1 (<0.1)
肥満	1 (<0.1)	1 (<0.1)
ビタミンB群欠乏	1 (<0.1)	0
ビタミンE欠乏	1 (<0.1)	0
コレステリン沈着症	0	1 (<0.1)
成長障害	0	1 (<0.1)
体液貯留	0	2 (<0.1)
高ナトリウム血症	0	1 (<0.1)
低リン酸血症	0	3 (0.1)
栄養障害	0	1 (<0.1)
代謝性アシドーシス	0	2 (<0.1)
テタニー	0	1 (<0.1)
精神障害	148 (5.5)	138 (5.1)
不眠症	48 (1.8)	49 (1.8)
不安	39 (1.5)	38 (1.4)
うつ病	29 (1.1)	18 (0.7)
錯乱状態	5 (0.2)	1 (<0.1)
睡眠障害	4 (0.1)	10 (0.4)
アルコール乱用	3 (0.1)	1 (<0.1)
パニック発作	3 (0.1)	4 (0.1)
不安障害	2 (<0.1)	2 (<0.1)
無感情	2 (<0.1)	0
幻覚	2 (<0.1)	0
気力低下	2 (<0.1)	0
悪夢	2 (<0.1)	0
ストレス	2 (<0.1)	4 (0.1)
感情不安定	1 (<0.1)	1 (<0.1)
感情障害	1 (<0.1)	0
怒り	1 (<0.1)	1 (<0.1)
双極性障害	1 (<0.1)	0
譫妄	1 (<0.1)	0
抑うつ気分	1 (<0.1)	2 (<0.1)
希死念慮を有するうつ病	1 (<0.1)	0
抑うつ症状	1 (<0.1)	0
気分変調性障害	1 (<0.1)	0
表出性言語障害	1 (<0.1)	0
食物嫌悪	1 (<0.1)	0
全般性不安障害	1 (<0.1)	0
リビドー減退	1 (<0.1)	1 (<0.1)
精神障害	1 (<0.1)	1 (<0.1)
気分変化	1 (<0.1)	0
神経過敏	1 (<0.1)	2 (<0.1)
精神病性障害	1 (<0.1)	0

Table 5-7. 因果関係を問わない有害事象（治験薬投与集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 15.1 版）	アピキサバン N=2676	エノキサパリン／ ワルファリン N=2689
落ち着きのなさ	1 (<0.1)	2 (<0.1)
身体化障害	1 (<0.1)	0
自殺念慮	1 (<0.1)	1 (<0.1)
チック	1 (<0.1)	0
タバコ離脱症状	1 (<0.1)	0
適応障害	0	1 (<0.1)
激越	0	1 (<0.1)
アルコール症	0	1 (<0.1)
転換性障害	0	1 (<0.1)
活動性低下	0	1 (<0.1)
失見当識	0	2 (<0.1)
不快気分	0	1 (<0.1)
死の恐怖	0	1 (<0.1)
軽躁	0	1 (<0.1)
大うつ病	0	1 (<0.1)
人格障害	0	1 (<0.1)
身体表現性障害	0	1 (<0.1)
物質乱用	0	1 (<0.1)
腎および尿路障害	133 (5.0)	208 (7.7)
血尿	46 (1.7)	102 (3.8)
腎嚢胞	33 (1.2)	34 (1.3)
腎不全	10 (0.4)	15 (0.6)
排尿困難	9 (0.3)	8 (0.3)
腎結石症	9 (0.3)	11 (0.4)
尿路結石	5 (0.2)	6 (0.2)
急性腎不全	5 (0.2)	8 (0.3)
尿閉	5 (0.2)	2 (<0.1)
腎機能障害	4 (0.1)	3 (0.1)
非感染性膀胱炎	2 (<0.1)	1 (<0.1)
水腎症	2 (<0.1)	5 (0.2)
腎仙痛	2 (<0.1)	4 (0.1)
腎臓痛	2 (<0.1)	3 (0.1)
尿異常	2 (<0.1)	0
着色尿	1 (<0.1)	2 (<0.1)
腎腫大	1 (<0.1)	0
腎石灰沈着症	1 (<0.1)	0
腎症	1 (<0.1)	0
夜間頻尿	1 (<0.1)	1 (<0.1)
乏尿	1 (<0.1)	0
気尿症	1 (<0.1)	0
頻尿	1 (<0.1)	4 (0.1)
蛋白尿	1 (<0.1)	1 (<0.1)
慢性腎不全	1 (<0.1)	1 (<0.1)
尿管狭窄	1 (<0.1)	0
尿道狭窄	1 (<0.1)	0
膀胱ポリープ	1 (<0.1)	0
尿路障害	1 (<0.1)	1 (<0.1)
膀胱嚢胞	0	1 (<0.1)
膀胱不快感	0	1 (<0.1)

Table 5-7. 因果関係を問わない有害事象（治験薬投与集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 15.1 版）	アピキサバン N=2676	エノキサパリン／ ワルファリン N=2689
膀胱障害	0	1 (<0.1)
膀胱痙縮	0	1 (<0.1)
尿管結石	0	1 (<0.1)
間質性膀胱炎	0	1 (<0.1)
慢性糸球体腎炎	0	1 (<0.1)
膜性増殖性糸球体腎炎	0	1 (<0.1)
糖尿	0	3 (0.1)
尿路出血	0	3 (0.1)
緊張性膀胱	0	1 (<0.1)
失禁	0	1 (<0.1)
腎線維症	0	1 (<0.1)
白血球尿	0	1 (<0.1)
腎下垂症	0	1 (<0.1)
多尿	0	1 (<0.1)
腎萎縮	0	2 (<0.1)
腎嚢胞出血	0	1 (<0.1)
腎障害	0	1 (<0.1)
腎出血	0	1 (<0.1)
腎肥大	0	1 (<0.1)
腎静脈血栓症	0	1 (<0.1)
有痛性排尿困難	0	1 (<0.1)
膀胱出血	0	1 (<0.1)
尿失禁	0	4 (0.1)
尿路閉塞	0	1 (<0.1)
血液およびリンパ系障害	129 (4.8)	101 (3.8)
貧血	43 (1.6)	43 (1.6)
血小板減少症	24 (0.9)	13 (0.5)
好酸球増加症	10 (0.4)	6 (0.2)
リンパ節症	9 (0.3)	3 (0.1)
鉄欠乏性貧血	8 (0.3)	4 (0.1)
好中球減少症	6 (0.2)	5 (0.2)
白血球減少症	5 (0.2)	5 (0.2)
白血球増加症	4 (0.1)	3 (0.1)
脾腫	3 (0.1)	4 (0.1)
巨赤芽球性貧血	2 (<0.1)	0
ヘモグロビン血症	2 (<0.1)	2 (<0.1)
出血性素因	2 (<0.1)	1 (<0.1)
凝固亢進	2 (<0.1)	1 (<0.1)
縦隔リンパ節腫脹	2 (<0.1)	0
大赤血球症	2 (<0.1)	1 (<0.1)
好中球増加症	2 (<0.1)	0
悪性貧血	2 (<0.1)	1 (<0.1)
特発性血腫	2 (<0.1)	1 (<0.1)
活性化プロテインC抵抗性	1 (<0.1)	0
播種性血管内凝固	1 (<0.1)	1 (<0.1)
肺門リンパ節腫脹	1 (<0.1)	0
低色素性貧血	1 (<0.1)	0
リンパ節石灰化	1 (<0.1)	0
リンパ節線維症	1 (<0.1)	0

Table 5-7. 因果関係を問わない有害事象（治験薬投与集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 15.1 版）	アピキサバン N=2676	エノキサパリン／ ワルファリン N=2689
リンパ節炎	1 (<0.1)	1 (<0.1)
リンパ球減少症	1 (<0.1)	3 (0.1)
単球減少症	1 (<0.1)	1 (<0.1)
単球増加症	1 (<0.1)	2 (<0.1)
正色素性正球性貧血	1 (<0.1)	1 (<0.1)
傍気管リンパ節腫脹	1 (<0.1)	0
赤血球増加症	1 (<0.1)	1 (<0.1)
脾臓梗塞	1 (<0.1)	1 (<0.1)
血小板増加症	1 (<0.1)	3 (0.1)
慢性疾患の貧血	0	1 (<0.1)
出血性貧血	0	2 (<0.1)
リンパ球増加症	0	1 (<0.1)
汎血球減少症	0	1 (<0.1)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	113 (4.2)	127 (4.7)
肝臓血管腫	5 (0.2)	4 (0.1)
前立腺腺腫	5 (0.2)	3 (0.1)
甲状腺新生物	5 (0.2)	3 (0.1)
基底細胞癌	4 (0.1)	4 (0.1)
脂肪腫	4 (0.1)	3 (0.1)
肺新生物	4 (0.1)	2 (<0.1)
扁平上皮癌	4 (0.1)	4 (0.1)
子宮平滑筋腫	4 (0.1)	11 (0.4)
胆管癌	3 (0.1)	0
乳癌	3 (0.1)	2 (<0.1)
肺の悪性新生物	3 (0.1)	6 (0.2)
前立腺癌	3 (0.1)	5 (0.2)
腺癌	2 (<0.1)	1 (<0.1)
血管筋脂肪腫	2 (<0.1)	1 (<0.1)
膀胱癌	2 (<0.1)	0
気管支癌	2 (<0.1)	0
大腸腺腫	2 (<0.1)	0
結腸癌	2 (<0.1)	2 (<0.1)
転移性結腸癌	2 (<0.1)	3 (0.1)
線維腫症	2 (<0.1)	1 (<0.1)
血管腫	2 (<0.1)	1 (<0.1)
肺転移	2 (<0.1)	1 (<0.1)
転移性新生物	2 (<0.1)	3 (0.1)
骨髄異形成症候群	2 (<0.1)	0
悪性新生物	2 (<0.1)	1 (<0.1)
腎細胞癌	2 (<0.1)	1 (<0.1)
皮膚癌	2 (<0.1)	1 (<0.1)
皮膚乳頭腫	2 (<0.1)	0
移行上皮癌	2 (<0.1)	0
副腎腺腫	1 (<0.1)	1 (<0.1)
乳房の良性新生物	1 (<0.1)	0
甲状腺の良性新生物	1 (<0.1)	0
卵巣良性腫瘍	1 (<0.1)	0
膀胱新生物	1 (<0.1)	0

Table 5-7. 因果関係を問わない有害事象（治験薬投与集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 15.1 版）	アピキサバン N=2676	エノキサパリン／ ワルファリン N=2689
膀胱乳頭腫	1 (<0.1)	0
転移性脳悪性腫瘍	1 (<0.1)	0
結腸直腸癌	1 (<0.1)	1 (<0.1)
内分泌腺の悪性新生物	1 (<0.1)	0
脳室上衣細胞腫	1 (<0.1)	0
胆嚢癌	1 (<0.1)	0
胃癌	1 (<0.1)	0
消化器癌	1 (<0.1)	0
消化管間質性腫瘍	1 (<0.1)	0
胃腸管腺腫	1 (<0.1)	0
神経膠芽細胞腫	1 (<0.1)	0
多形性神経膠芽細胞腫	1 (<0.1)	0
骨血管腫	1 (<0.1)	1 (<0.1)
転移性肝癌	1 (<0.1)	0
良性単クローン性高γグロブリン血症	1 (<0.1)	2 (<0.1)
感染性母斑	1 (<0.1)	0
平滑筋腫	1 (<0.1)	0
肺腺癌	1 (<0.1)	0
リンパ腫	1 (<0.1)	0
悪性新生物進行	1 (<0.1)	2 (<0.1)
腹膜の悪性新生物	1 (<0.1)	0
メラノサイト性母斑	1 (<0.1)	1 (<0.1)
骨転移	1 (<0.1)	0
肝転移	1 (<0.1)	0
転移	1 (<0.1)	0
転移性腎細胞癌	1 (<0.1)	0
新生物	1 (<0.1)	0
虫垂新生物	1 (<0.1)	0
前立腺新生物	1 (<0.1)	1 (<0.1)
卵巣癌	1 (<0.1)	1 (<0.1)
膵癌	1 (<0.1)	4 (0.1)
良性副甲状腺腫瘍	1 (<0.1)	0
骨盤新生物	1 (<0.1)	1 (<0.1)
直腸S状結腸癌	1 (<0.1)	0
腎新生物	1 (<0.1)	0
精巣癌	1 (<0.1)	0
転移性甲状腺癌	1 (<0.1)	0
舌の悪性新生物，病期不明	1 (<0.1)	0
子宮癌	1 (<0.1)	0
肛門性器疣贅	0	1 (<0.1)
肺の良性新生物	0	1 (<0.1)
前立腺の良性新生物	0	1 (<0.1)
軟部組織の良性新生物	0	1 (<0.1)
膀胱移行上皮癌	0	1 (<0.1)
良性骨巨細胞腫	0	1 (<0.1)
骨新生物	0	1 (<0.1)
ボーエン病	0	1 (<0.1)
再発乳癌	0	1 (<0.1)
癌疼痛	0	1 (<0.1)

Table 5-7. 因果関係を問わない有害事象（治験薬投与集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 15.1 版）	アピキサバン N=2676	エノキサパリン／ ワルファリン N=2689
子宮頚部癌	0	1 (<0.1)
子宮頚部新生物	0	1 (<0.1)
真珠腫	0	1 (<0.1)
慢性リンパ性白血病	0	1 (<0.1)
結腸新生物	0	1 (<0.1)
本態性血小板血症	0	1 (<0.1)
線維腫	0	2 (<0.1)
再発胃癌	0	1 (<0.1)
転移性消化器癌	0	1 (<0.1)
腸管腺癌	0	1 (<0.1)
転移性肺癌	0	2 (<0.1)
肺扁平上皮癌，病期不明	0	1 (<0.1)
髄膜腫	0	1 (<0.1)
腹腔内転移	0	1 (<0.1)
中枢神経系転移	0	1 (<0.1)
腹膜転移	0	1 (<0.1)
膀胱の転移性癌	0	1 (<0.1)
単クローン性免疫グロブリン血症	0	1 (<0.1)
神経内分泌腫瘍	0	1 (<0.1)
非ホジキンリンパ腫	0	1 (<0.1)
転移性食道癌	0	1 (<0.1)
膨大細胞腫	0	1 (<0.1)
口腔新生物	0	1 (<0.1)
転移性卵巣癌	0	1 (<0.1)
転移性膵癌	0	3 (0.1)
再発膵癌	0	1 (<0.1)
膵癌第4期	0	1 (<0.1)
膵神経内分泌腫瘍	0	1 (<0.1)
パラプロテイン血症	0	1 (<0.1)
真性多血症	0	2 (<0.1)
再発前立腺癌	0	1 (<0.1)
直腸癌	0	1 (<0.1)
腎癌	0	3 (0.1)
唾液腺癌	0	1 (<0.1)
脂漏性角化症	0	2 (<0.1)
転移性小細胞肺癌	0	1 (<0.1)
皮膚有棘細胞癌	0	1 (<0.1)
腫瘍疼痛	0	1 (<0.1)
腫瘍の潰瘍形成	0	1 (<0.1)
心臓障害	105 (3.9)	109 (4.1)
狭心症	17 (0.6)	10 (0.4)
動悸	15 (0.6)	12 (0.4)
心不全	13 (0.5)	13 (0.5)
心房細動	12 (0.4)	19 (0.7)
僧帽弁閉鎖不全症	7 (0.3)	6 (0.2)
うっ血性心不全	6 (0.2)	4 (0.1)
急性心筋梗塞	5 (0.2)	2 (<0.1)
心室肥大	5 (0.2)	1 (<0.1)
大動脈弁閉鎖不全症	3 (0.1)	3 (0.1)

Table 5-7. 因果関係を問わない有害事象（治験薬投与集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 15.1 版）	アピキサバン N=2676	エノキサパリン／ ワルファリン N=2689
心房頻脈	3 (0.1)	3 (0.1)
徐脈	3 (0.1)	4 (0.1)
左房拡張	3 (0.1)	2 (<0.1)
上室性頻脈	3 (0.1)	1 (<0.1)
頻脈	3 (0.1)	4 (0.1)
心室性期外収縮	3 (0.1)	4 (0.1)
心房粗動	2 (<0.1)	2 (<0.1)
心停止	2 (<0.1)	1 (<0.1)
チアノーゼ	2 (<0.1)	0
心筋梗塞	2 (<0.1)	4 (0.1)
心膜炎	2 (<0.1)	0
洞性頻脈	2 (<0.1)	1 (<0.1)
三尖弁閉鎖不全症	2 (<0.1)	0
急性右室不全	1 (<0.1)	0
不安定狭心症	1 (<0.1)	2 (<0.1)
不整脈	1 (<0.1)	0
心障害	1 (<0.1)	0
急性心不全	1 (<0.1)	0
心臓弁硬化症	1 (<0.1)	0
心肺停止	1 (<0.1)	0
心筋症	1 (<0.1)	1 (<0.1)
心肺不全	1 (<0.1)	0
冠動脈疾患	1 (<0.1)	5 (0.2)
心室拡張	1 (<0.1)	1 (<0.1)
期外収縮	1 (<0.1)	1 (<0.1)
心臓内血栓	1 (<0.1)	1 (<0.1)
左室機能不全	1 (<0.1)	0
左室不全	1 (<0.1)	0
心筋虚血	1 (<0.1)	1 (<0.1)
心嚢内出血	1 (<0.1)	0
プリンツメタル狭心症	1 (<0.1)	0
洞性徐脈	1 (<0.1)	1 (<0.1)
上室性期外収縮	1 (<0.1)	2 (<0.1)
頻脈性不整脈	1 (<0.1)	0
心室細動	1 (<0.1)	0
大動脈弁狭窄	0	1 (<0.1)
上室性不整脈	0	2 (<0.1)
冠動脈硬化症	0	1 (<0.1)
心房血栓症	0	1 (<0.1)
房室ブロック	0	2 (<0.1)
左脚ブロック	0	1 (<0.1)
右脚ブロック	0	1 (<0.1)
慢性心不全	0	2 (<0.1)
心粗動	0	1 (<0.1)
心臓弁膜疾患	0	1 (<0.1)
心原性ショック	0	2 (<0.1)
心拡大	0	1 (<0.1)
冠動脈不全	0	1 (<0.1)
左室肥大	0	2 (<0.1)

Table 5-7. 因果関係を問わない有害事象（治験薬投与集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 15.1 版）	アピキサバン N=2676	エノキサパリン／ ワルファリン N=2689
僧帽弁狭窄症	0	1 (<0.1)
収縮性心膜炎	0	1 (<0.1)
右室機能不全	0	1 (<0.1)
心室壁運動低下	0	1 (<0.1)
生殖系および乳房障害	104 (3.9)	103 (3.8)
月経過多	38 (1.4)	30 (1.1)
良性前立腺肥大症	15 (0.6)	19 (0.7)
腟出血	13 (0.5)	11 (0.4)
不正子宮出血	7 (0.3)	4 (0.1)
乳房嚢胞	3 (0.1)	1 (<0.1)
月経困難症	3 (0.1)	3 (0.1)
勃起不全	3 (0.1)	3 (0.1)
前立腺腫大	3 (0.1)	1 (<0.1)
乳房石灰化	2 (<0.1)	0
子宮内膜症	2 (<0.1)	2 (<0.1)
閉経期症状	2 (<0.1)	0
希発月経	2 (<0.1)	1 (<0.1)
卵巣嚢胞	2 (<0.1)	6 (0.2)
前立腺炎	2 (<0.1)	0
子宮出血	2 (<0.1)	3 (0.1)
バルトリン嚢腫	1 (<0.1)	0
前立腺結石	1 (<0.1)	0
子宮頚管ポリープ	1 (<0.1)	1 (<0.1)
勃起増強	1 (<0.1)	0
線維嚢胞性乳腺疾患	1 (<0.1)	3 (0.1)
女性化乳房	1 (<0.1)	0
不規則月経	1 (<0.1)	2 (<0.1)
卵巣嚢胞破裂	1 (<0.1)	0
骨盤痛	1 (<0.1)	0
前立腺症	1 (<0.1)	0
性機能不全	1 (<0.1)	0
子宮痛	1 (<0.1)	0
子宮ポリープ	1 (<0.1)	1 (<0.1)
子宮痙攣	1 (<0.1)	0
腟分泌物	1 (<0.1)	0
外陰腟乾燥	1 (<0.1)	0
外陰腟痛	1 (<0.1)	0
腺筋症	0	1 (<0.1)
子宮付属器痛	0	1 (<0.1)
無月経	0	1 (<0.1)
萎縮性外陰腟炎	0	1 (<0.1)
亀頭炎	0	1 (<0.1)
乳房血腫	0	1 (<0.1)
乳房痛	0	1 (<0.1)
乳房腫脹	0	1 (<0.1)
子宮頚部上皮異形成	0	1 (<0.1)
子宮頚部障害	0	1 (<0.1)
機能障害性子宮出血	0	2 (<0.1)
子宮内膜増殖症	0	2 (<0.1)

Table 5-7. 因果関係を問わない有害事象（治験薬投与集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 15.1 版）	アピキサバン N=2676	エノキサパリン／ ワルファリン N=2689
子宮内膜肥厚	0	1 (<0.1)
乳汁漏出症	0	1 (<0.1)
性器出血	0	1 (<0.1)
血精液症	0	1 (<0.1)
機能性子宮出血	0	2 (<0.1)
陰茎浮腫	0	1 (<0.1)
頻発月経	0	1 (<0.1)
前立腺石灰化	0	1 (<0.1)
精巣痛	0	2 (<0.1)
子宮頚部びらん	0	1 (<0.1)
卵巣静脈瘤	0	1 (<0.1)
外陰部障害	0	1 (<0.1)
外陰腟そう痒症	0	1 (<0.1)
肝胆道系障害	92 (3.4)	95 (3.5)
脂肪肝	36 (1.3)	32 (1.2)
胆石症	18 (0.7)	14 (0.5)
肝嚢胞	16 (0.6)	16 (0.6)
胆嚢炎	6 (0.2)	4 (0.1)
肝機能異常	5 (0.2)	12 (0.4)
肝腫大	5 (0.2)	3 (0.1)
胆道仙痛	4 (0.1)	1 (<0.1)
慢性胆嚢炎	4 (0.1)	5 (0.2)
胆汁うっ滞	3 (0.1)	6 (0.2)
肝障害	3 (0.1)	4 (0.1)
急性胆嚢炎	2 (<0.1)	0
肝石灰化	2 (<0.1)	0
胆管嚢胞	1 (<0.1)	0
胆管拡張	1 (<0.1)	1 (<0.1)
慢性胆管炎	1 (<0.1)	0
胆嚢ポリープ	1 (<0.1)	0
肝病変	1 (<0.1)	0
肝炎	1 (<0.1)	1 (<0.1)
肝脾腫大	1 (<0.1)	1 (<0.1)
胆汁うっ滞性黄疸	1 (<0.1)	0
陶器様胆嚢	1 (<0.1)	0
胆汁性嚢胞	0	1 (<0.1)
胆管炎	0	1 (<0.1)
薬物性肝障害	0	1 (<0.1)
肝不全	0	4 (0.1)
アルコール性肝炎	0	1 (<0.1)
高ビリルビン血症	0	3 (0.1)
眼障害	65 (2.4)	88 (3.3)
結膜炎	11 (0.4)	12 (0.4)
結膜出血	9 (0.3)	38 (1.4)
眼乾燥	5 (0.2)	2 (<0.1)
霧視	5 (0.2)	4 (0.1)
白内障	4 (0.1)	3 (0.1)
黄斑変性	4 (0.1)	1 (<0.1)
眼充血	4 (0.1)	3 (0.1)

Table 5-7. 因果関係を問わない有害事象（治験薬投与集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 15.1 版）	アピキサバン N=2676	エノキサパリン／ ワルファリン N=2689
眼出血	3 (0.1)	2 (<0.1)
眼痛	3 (0.1)	2 (<0.1)
視力障害	3 (0.1)	2 (<0.1)
眼の異常感	2 (<0.1)	0
眼瞼炎	2 (<0.1)	1 (<0.1)
糖尿病網膜症	2 (<0.1)	0
緑内障	2 (<0.1)	1 (<0.1)
硝子体剥離	2 (<0.1)	0
黒内障	1 (<0.1)	1 (<0.1)
眼瞼痙攣	1 (<0.1)	1 (<0.1)
霰粒腫	1 (<0.1)	0
眼球突出症	1 (<0.1)	0
眼の炎症	1 (<0.1)	1 (<0.1)
眼刺激	1 (<0.1)	3 (0.1)
低眼圧	1 (<0.1)	0
角膜炎	1 (<0.1)	1 (<0.1)
流涙増加	1 (<0.1)	1 (<0.1)
強膜出血	1 (<0.1)	4 (0.1)
後天性色盲	0	1 (<0.1)
結膜充血	0	1 (<0.1)
眼瞼内反	0	1 (<0.1)
眼部腫脹	0	1 (<0.1)
眼瞼浮腫	0	2 (<0.1)
眼窩周囲浮腫	0	1 (<0.1)
網膜動脈閉塞	0	1 (<0.1)
網膜剥離	0	1 (<0.1)
網膜出血	0	1 (<0.1)
網膜症	0	1 (<0.1)
強膜充血	0	2 (<0.1)
硝子体浮遊物	0	1 (<0.1)
耳および迷路障害	44 (1.6)	37 (1.4)
回転性めまい	28 (1.0)	18 (0.7)
耳鳴	6 (0.2)	6 (0.2)
耳垢栓塞	1 (<0.1)	2 (<0.1)
難聴	1 (<0.1)	1 (<0.1)
片耳難聴	1 (<0.1)	0
耳出血	1 (<0.1)	3 (0.1)
耳痛	1 (<0.1)	4 (0.1)
外耳障害	1 (<0.1)	0
内耳障害	1 (<0.1)	0
鼓膜穿孔	1 (<0.1)	0
迷路性回転性めまい	1 (<0.1)	0
頭位性回転性めまい	1 (<0.1)	2 (<0.1)
外耳の炎症	0	2 (<0.1)
聴力低下	0	1 (<0.1)
免疫系障害	17 (0.6)	11 (0.4)
季節性アレルギー	7 (0.3)	2 (<0.1)
薬物過敏症	3 (0.1)	3 (0.1)
過敏症	3 (0.1)	0

Table 5-7. 因果関係を問わない有害事象（治験薬投与集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 15.1 版）	アピキサバン N=2676	エノキサパリン／ ワルファリン N=2689
節足動物刺傷アレルギー	1 (<0.1)	0
アナフィラキシー反応	1 (<0.1)	0
ベーチェット症候群	1 (<0.1)	1 (<0.1)
食物アレルギー	1 (<0.1)	0
節足動物咬傷アレルギー	0	2 (<0.1)
抗リン脂質抗体症候群	0	2 (<0.1)
自己免疫障害	0	1 (<0.1)
造影剤アレルギー	0	1 (<0.1)
内分泌障害	11 (0.4)	19 (0.7)
甲状腺機能低下症	4 (0.1)	7 (0.3)
甲状腺腫	2 (<0.1)	6 (0.2)
甲状腺機能亢進症	2 (<0.1)	2 (<0.1)
副腎嚢胞	1 (<0.1)	1 (<0.1)
副腎皮質機能亢進症	1 (<0.1)	0
副甲状腺機能亢進症	1 (<0.1)	0
甲状腺嚢腫	1 (<0.1)	2 (<0.1)
自己免疫性甲状腺炎	0	1 (<0.1)
高プロラクチン血症	0	1 (<0.1)
視床下部－下垂体障害	0	1 (<0.1)
先天性，家族性および遺伝性障害	5 (0.2)	13 (0.5)
第V因子ライデン変異	2 (<0.1)	5 (0.2)
先天性嚢胞性腎疾患	1 (<0.1)	0
過長結腸	1 (<0.1)	0
ホモシスチン血症	1 (<0.1)	1 (<0.1)
副脾	0	1 (<0.1)
第V因子欠乏症	0	1 (<0.1)
先天性胆嚢異常	0	1 (<0.1)
胃腸管動静脈奇形	0	1 (<0.1)
腎奇形	0	1 (<0.1)
腎無形成	0	1 (<0.1)
鎌状赤血球貧血クリーゼ	0	1 (<0.1)
妊娠，産褥および周産期の状態	5 (0.2)	2 (<0.1)
妊娠	5 (0.2)	2 (<0.1)
自然流産	1 (<0.1)	0
社会環境	2 (<0.1)	0
閉経	1 (<0.1)	0
パートナーの妊娠	1 (<0.1)	0

引用：CV185056 総括報告書 Table 14.3.1.2.6.3.1

Table 5-8. 因果関係を否定できない有害事象（治験薬投与集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 15.1 版）	アピキサバン N=2676	エノキサパリン／ ワルファリン N=2689
有害事象発現例数（%）	520 (19.4)	815 (30.3)
胃腸障害	136 (5.1)	185 (6.9)
歯肉出血	23 (0.9)	45 (1.7)
直腸出血	16 (0.6)	31 (1.2)
悪心	14 (0.5)	25 (0.9)
消化不良	12 (0.4)	11 (0.4)
便秘	10 (0.4)	8 (0.3)
下痢	10 (0.4)	8 (0.3)
痔出血	10 (0.4)	8 (0.3)
血便排泄	9 (0.3)	8 (0.3)
上腹部痛	8 (0.3)	4 (0.1)
胃腸出血	6 (0.2)	15 (0.6)
嘔吐	6 (0.2)	10 (0.4)
鼓腸	4 (0.1)	2 (<0.1)
腹痛	3 (0.1)	3 (0.1)
胃炎	3 (0.1)	3 (0.1)
歯肉痛	3 (0.1)	0
腹部不快感	2 (<0.1)	0
口内乾燥	2 (<0.1)	0
変色便	2 (<0.1)	2 (<0.1)
痔核	2 (<0.1)	0
腹部膨満	1 (<0.1)	1 (<0.1)
下腹部痛	1 (<0.1)	0
肛門出血	1 (<0.1)	5 (0.2)
十二指腸炎	1 (<0.1)	2 (<0.1)
おくび	1 (<0.1)	2 (<0.1)
胃出血	1 (<0.1)	0
出血性胃潰瘍	1 (<0.1)	0
胃腸障害	1 (<0.1)	0
メレナ	1 (<0.1)	1 (<0.1)
小腸出血	1 (<0.1)	0
腹部圧痛	0	1 (<0.1)
腹壁血腫	0	4 (0.1)
憩室	0	1 (<0.1)
出血性十二指腸潰瘍	0	2 (<0.1)
嚥下障害	0	1 (<0.1)
びらん性食道炎	0	1 (<0.1)
びらん性胃炎	0	1 (<0.1)
出血性胃腸潰瘍	0	1 (<0.1)
胃食道逆流性疾患	0	3 (0.1)
歯肉増殖	0	1 (<0.1)
吐血	0	3 (0.1)
口唇腫脹	0	1 (<0.1)
下部消化管出血	0	1 (<0.1)
食道出血	0	1 (<0.1)
後腹膜出血	0	1 (<0.1)
舌水疱形成	0	1 (<0.1)
上部消化管出血	0	1 (<0.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	92 (3.4)	150 (5.6)

Table 5-8. 因果関係を否定できない有害事象（治験薬投与集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 15.1 版）	アピキサバン N=2676	エノキサパリン／ ワルファリン N=2689
鼻出血	63 (2.4)	123 (4.6)
喀血	21 (0.8)	20 (0.7)
呼吸困難	5 (0.2)	1 (<0.1)
胸膜痛	5 (0.2)	0
肺塞栓症	4 (0.1)	2 (<0.1)
咳嗽	1 (<0.1)	0
発声障害	0	1 (<0.1)
労作性呼吸困難	0	1 (<0.1)
口腔咽頭痛	0	1 (<0.1)
胸水	0	1 (<0.1)
気道うっ血	0	1 (<0.1)
窒息感	0	1 (<0.1)
喘鳴	0	1 (<0.1)
臨床検査	80 (3.0)	203 (7.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	16 (0.6)	35 (1.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14 (0.5)	69 (2.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	12 (0.4)	29 (1.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (0.3)	23 (0.9)
肝酵素上昇	7 (0.3)	20 (0.7)
ヘモグロビン減少	6 (0.2)	4 (0.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (0.2)	4 (0.1)
体重増加	5 (0.2)	2 (<0.1)
血中尿酸増加	4 (0.1)	5 (0.2)
肝機能検査異常	4 (0.1)	26 (1.0)
血中コレステロール増加	3 (0.1)	4 (0.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (0.1)	5 (0.2)
尿中血陽性	3 (0.1)	2 (<0.1)
好酸球数増加	3 (0.1)	4 (0.1)
ヘマトクリット減少	2 (<0.1)	1 (<0.1)
便潜血	2 (<0.1)	2 (<0.1)
便潜血陽性	2 (<0.1)	2 (<0.1)
血小板数減少	2 (<0.1)	1 (<0.1)
血中クレアチニン増加	1 (<0.1)	1 (<0.1)
尿中結晶陽性	1 (<0.1)	1 (<0.1)
駆出率異常	1 (<0.1)	0
国際標準比増加	1 (<0.1)	24 (0.9)
リパーゼ増加	1 (<0.1)	0
リンパ球数増加	1 (<0.1)	1 (<0.1)
血小板数増加	1 (<0.1)	0
バーセル陽性	1 (<0.1)	0
赤血球数減少	1 (<0.1)	0
尿中赤血球陽性	1 (<0.1)	1 (<0.1)
喀痰異常	1 (<0.1)	0
白血球数減少	1 (<0.1)	1 (<0.1)
白血球数増加	1 (<0.1)	0
抱合ビリルビン増加	0	1 (<0.1)
血中クレアチン増加	0	2 (<0.1)
血中カリウム減少	0	1 (<0.1)
血中カリウム増加	0	1 (<0.1)

Table 5-8. 因果関係を否定できない有害事象（治験薬投与集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 15.1 版）	アピキサバン N=2676	エノキサパリン／ ワルファリン N=2689
血中テストステロン増加	0	1 (<0.1)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	1 (<0.1)
血中尿素増加	0	2 (<0.1)
心拍数増加	0	1 (<0.1)
心拍数不整	0	1 (<0.1)
国際標準比減少	0	1 (<0.1)
国際標準比変動	0	1 (<0.1)
好中球数増加	0	1 (<0.1)
血小板形態異常	0	1 (<0.1)
尿中蛋白陽性	0	1 (<0.1)
肺機能検査異常	0	1 (<0.1)
トランスアミナーゼ上昇	0	2 (<0.1)
尿中ビリルビン増加	0	1 (<0.1)
皮膚および皮下組織障害	71 (2.7)	85 (3.2)
発疹	15 (0.6)	7 (0.3)
脱毛症	14 (0.5)	12 (0.4)
斑状出血	10 (0.4)	22 (0.8)
そう痒症	7 (0.3)	11 (0.4)
全身性そう痒症	6 (0.2)	2 (<0.1)
そう痒性皮疹	5 (0.2)	1 (<0.1)
全身性皮疹	3 (0.1)	0
皮膚乾燥	2 (<0.1)	1 (<0.1)
湿疹	2 (<0.1)	2 (<0.1)
寝汗	2 (<0.1)	0
皮膚出血	2 (<0.1)	0
皮膚血管炎	1 (<0.1)	0
薬疹	1 (<0.1)	0
毛質異常	1 (<0.1)	0
内出血発生の増加傾向	1 (<0.1)	1 (<0.1)
点状出血	1 (<0.1)	6 (0.2)
紫斑	1 (<0.1)	0
紅斑性皮疹	1 (<0.1)	2 (<0.1)
皮膚変色	1 (<0.1)	2 (<0.1)
皮膚異常臭	1 (<0.1)	0
サンバーン	1 (<0.1)	0
毛細血管拡張症	1 (<0.1)	1 (<0.1)
蕁麻疹	1 (<0.1)	3 (0.1)
ざ瘡	0	2 (<0.1)
血性水疱	0	1 (<0.1)
毛細血管炎	0	1 (<0.1)
皮膚炎	0	2 (<0.1)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (<0.1)
皮下出血	0	4 (0.1)
多汗症	0	2 (<0.1)
白血球破砕性血管炎	0	1 (<0.1)
爪の障害	0	1 (<0.1)
斑状皮疹	0	1 (<0.1)
皮膚亀裂	0	1 (<0.1)
皮膚刺激	0	1 (<0.1)

Table 5-8. 因果関係を否定できない有害事象（治験薬投与集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 15.1 版）	アピキサバン N=2676	エノキサパリン／ ワルファリン N=2689
皮膚病変	0	1 (<0.1)
皮膚壊死	0	1 (<0.1)
出血性皮膚潰瘍	0	1 (<0.1)
神経系障害	55 (2.1)	62 (2.3)
頭痛	25 (0.9)	27 (1.0)
浮動性めまい	7 (0.3)	8 (0.3)
片頭痛	4 (0.1)	0
末梢性ニューロパチー	3 (0.1)	1 (<0.1)
錯感覚	3 (0.1)	7 (0.3)
脳出血	2 (<0.1)	1 (<0.1)
出血性卒中	2 (<0.1)	1 (<0.1)
多発ニューロパチー	2 (<0.1)	2 (<0.1)
無嗅覚	1 (<0.1)	0
味覚異常	1 (<0.1)	7 (0.3)
過眠症	1 (<0.1)	1 (<0.1)
虚血性脳卒中	1 (<0.1)	0
嗜眠	1 (<0.1)	1 (<0.1)
記憶障害	1 (<0.1)	0
睡眠の質低下	1 (<0.1)	0
傾眠	1 (<0.1)	0
一過性脳虚血発作	1 (<0.1)	0
失語症	0	1 (<0.1)
異常感覚	0	1 (<0.1)
顔面不全麻痺	0	1 (<0.1)
頭蓋内出血	0	2 (<0.1)
不全片麻痺	0	1 (<0.1)
感覚鈍麻	0	4 (0.1)
嗅覚錯誤	0	1 (<0.1)
くも膜下出血	0	2 (<0.1)
失神	0	2 (<0.1)
傷害，中毒および処置合併症	54 (2.0)	121 (4.5)
挫傷	34 (1.3)	72 (2.7)
創傷出血	5 (0.2)	8 (0.3)
裂傷	3 (0.1)	2 (<0.1)
処置後出血	3 (0.1)	5 (0.2)
過量投与	2 (<0.1)	9 (0.3)
眼窩周囲血腫	2 (<0.1)	2 (<0.1)
皮下血腫	2 (<0.1)	10 (0.4)
外傷性血腫	2 (<0.1)	4 (0.1)
創傷	2 (<0.1)	1 (<0.1)
頭部損傷	1 (<0.1)	0
関節損傷	1 (<0.1)	0
四肢損傷	1 (<0.1)	0
腎血腫	1 (<0.1)	0
外傷性出血	1 (<0.1)	0
血管損傷	1 (<0.1)	0
偶発的過量投与	0	1 (<0.1)
擦過傷	0	1 (<0.1)
眼外傷	0	2 (<0.1)

Table 5-8. 因果関係を否定できない有害事象（治験薬投与集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 15.1 版）	アピキサバン N=2676	エノキサパリン／ ワルファリン N=2689
切開部位出血	0	3 (0.1)
筋損傷	0	1 (<0.1)
処置後血尿	0	1 (<0.1)
引っかき傷	0	1 (<0.1)
皮膚創傷	0	2 (<0.1)
各種物質毒性	0	1 (<0.1)
生殖系および乳房障害	49 (1.8)	42 (1.6)
月経過多	33 (1.2)	23 (0.9)
腟出血	10 (0.4)	8 (0.3)
不正子宮出血	6 (0.2)	3 (0.1)
子宮出血	2 (<0.1)	1 (<0.1)
月経困難症	1 (<0.1)	0
勃起不全	1 (<0.1)	1 (<0.1)
勃起増強	1 (<0.1)	0
希発月経	1 (<0.1)	1 (<0.1)
乳房血腫	0	1 (<0.1)
乳房腫脹	0	1 (<0.1)
機能障害性子宮出血	0	1 (<0.1)
性器出血	0	1 (<0.1)
血精液症	0	1 (<0.1)
機能性子宮出血	0	1 (<0.1)
不規則月経	0	1 (<0.1)
頻発月経	0	1 (<0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	43 (1.6)	83 (3.1)
末梢性浮腫	9 (0.3)	6 (0.2)
注射部位血腫	8 (0.3)	35 (1.3)
疲労	5 (0.2)	8 (0.3)
熱感	4 (0.1)	0
無力症	3 (0.1)	5 (0.2)
発熱	3 (0.1)	1 (<0.1)
注射部位疼痛	2 (<0.1)	6 (0.2)
易刺激性	2 (<0.1)	0
胸痛	1 (<0.1)	3 (0.1)
運動耐性低下	1 (<0.1)	0
冷感	1 (<0.1)	0
注射部位出血	1 (<0.1)	8 (0.3)
倦怠感	1 (<0.1)	0
非心臓性胸痛	1 (<0.1)	1 (<0.1)
口渇	1 (<0.1)	0
血管穿刺部位血腫	1 (<0.1)	4 (0.1)
適用部位血腫	0	1 (<0.1)
溢出	0	1 (<0.1)
脂肪壊死	0	1 (<0.1)
歩行障害	0	1 (<0.1)
埋込み部位血腫	0	1 (<0.1)
注射部位過敏反応	0	1 (<0.1)
注射部位結節	0	1 (<0.1)
注射部位そう痒感	0	1 (<0.1)
注射部位発疹	0	2 (<0.1)

Table 5-8. 因果関係を否定できない有害事象（治験薬投与集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 15.1 版）	アピキサバン N=2676	エノキサパリン／ ワルファリン N=2689
注射部位反応	0	1 (<0.1)
疼痛	0	1 (<0.1)
穿刺部位出血	0	1 (<0.1)
血管穿刺部位出血	0	2 (<0.1)
血管障害	40 (1.5)	86 (3.2)
血腫	20 (0.7)	58 (2.2)
深部静脈血栓症	9 (0.3)	8 (0.3)
血栓後症候群	3 (0.1)	0
出血	2 (<0.1)	5 (0.2)
血栓症	2 (<0.1)	1 (<0.1)
ほてり	1 (<0.1)	1 (<0.1)
高血圧	1 (<0.1)	3 (0.1)
腹腔内血腫	1 (<0.1)	7 (0.3)
血管拡張	1 (<0.1)	0
血管異形成	0	1 (<0.1)
毛細血管脆弱	0	1 (<0.1)
骨盤静脈血栓症	0	1 (<0.1)
末梢冷感	0	1 (<0.1)
出血性ショック	0	1 (<0.1)
血栓性静脈炎	0	1 (<0.1)
血管炎	0	1 (<0.1)
大静脈血栓症	0	1 (<0.1)
静脈血栓症	0	1 (<0.1)
血液およびリンパ系障害	36 (1.3)	30 (1.1)
貧血	11 (0.4)	17 (0.6)
血小板減少症	11 (0.4)	3 (0.1)
好酸球増加症	3 (0.1)	0
鉄欠乏性貧血	3 (0.1)	0
白血球減少症	3 (0.1)	4 (0.1)
好中球減少症	2 (<0.1)	1 (<0.1)
特発性血腫	2 (<0.1)	1 (<0.1)
ヘモグロビン血症	1 (<0.1)	0
出血性素因	1 (<0.1)	1 (<0.1)
リンパ球減少症	1 (<0.1)	1 (<0.1)
単球減少症	1 (<0.1)	0
正色素性正球性貧血	1 (<0.1)	1 (<0.1)
出血性貧血	0	1 (<0.1)
腎および尿路障害	35 (1.3)	92 (3.4)
血尿	32 (1.2)	83 (3.1)
頻尿	1 (<0.1)	0
腎不全	1 (<0.1)	0
急性腎不全	1 (<0.1)	1 (<0.1)
腎臓痛	1 (<0.1)	1 (<0.1)
着色尿	0	1 (<0.1)
尿路出血	0	3 (0.1)
蛋白尿	0	1 (<0.1)
腎仙痛	0	1 (<0.1)
腎嚢胞出血	0	1 (<0.1)
腎出血	0	1 (<0.1)

Table 5-8. 因果関係を否定できない有害事象（治験薬投与集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 15.1 版）	アピキサバン N=2676	エノキサパリン／ ワルファリン N=2689
膀胱出血	0	1 (<0.1)
筋骨格系および結合組織障害	31 (1.2)	25 (0.9)
関節痛	6 (0.2)	4 (0.1)
四肢痛	6 (0.2)	4 (0.1)
筋肉痛	4 (0.1)	1 (<0.1)
筋痙縮	3 (0.1)	2 (<0.1)
筋骨格系胸痛	3 (0.1)	1 (<0.1)
背部痛	2 (<0.1)	1 (<0.1)
関節腫脹	2 (<0.1)	2 (<0.1)
筋肉内出血	2 (<0.1)	4 (0.1)
筋炎	2 (<0.1)	0
関節炎	1 (<0.1)	0
側腹部痛	1 (<0.1)	0
筋力低下	1 (<0.1)	2 (<0.1)
筋骨格痛	1 (<0.1)	0
筋骨格硬直	1 (<0.1)	0
単径部痛	0	1 (<0.1)
出血性関節症	0	1 (<0.1)
四肢不快感	0	1 (<0.1)
筋肉疲労	0	1 (<0.1)
肋間筋肉痛	0	1 (<0.1)
ミオパチー	0	1 (<0.1)
顎痛	0	1 (<0.1)
滑液嚢腫	0	1 (<0.1)
代謝および栄養障害	19 (0.7)	19 (0.7)
高コレステロール血症	4 (0.1)	7 (0.3)
高血糖	3 (0.1)	1 (<0.1)
食欲減退	2 (<0.1)	1 (<0.1)
高カルシウム血症	2 (<0.1)	0
高尿酸血症	2 (<0.1)	1 (<0.1)
アシドーシス	1 (<0.1)	0
アルコール不耐性	1 (<0.1)	0
脱水	1 (<0.1)	0
痛風	1 (<0.1)	1 (<0.1)
高リン酸塩血症	1 (<0.1)	0
高トリグリセリド血症	1 (<0.1)	0
低ナトリウム血症	1 (<0.1)	1 (<0.1)
体液貯留	0	2 (<0.1)
高脂血症	0	2 (<0.1)
低クロール血症	0	1 (<0.1)
低リン酸血症	0	1 (<0.1)
鉄欠乏	0	1 (<0.1)
代謝性アシドーシス	0	1 (<0.1)
眼障害	11 (0.4)	45 (1.7)
結膜出血	7 (0.3)	33 (1.2)
眼出血	2 (<0.1)	0
強膜出血	1 (<0.1)	4 (0.1)
霧視	1 (<0.1)	0
黒内障	0	1 (<0.1)

Table 5-8. 因果関係を否定できない有害事象（治験薬投与集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 15.1 版）	アピキサバン N=2676	エノキサパリン／ ワルファリン N=2689
白内障	0	1 (<0.1)
結膜充血	0	1 (<0.1)
眼刺激	0	1 (<0.1)
緑内障	0	1 (<0.1)
黄斑変性	0	1 (<0.1)
眼充血	0	2 (<0.1)
眼窩周囲浮腫	0	1 (<0.1)
網膜剥離	0	1 (<0.1)
網膜出血	0	1 (<0.1)
強膜充血	0	1 (<0.1)
視力障害	0	1 (<0.1)
精神障害	11 (0.4)	14 (0.5)
不眠症	6 (0.2)	5 (0.2)
うつ病	2 (<0.1)	1 (<0.1)
不安	1 (<0.1)	2 (<0.1)
気力低下	1 (<0.1)	0
落ち着きのなさ	1 (<0.1)	1 (<0.1)
睡眠障害	1 (<0.1)	3 (0.1)
転換性障害	0	1 (<0.1)
失見当識	0	1 (<0.1)
神経過敏	0	1 (<0.1)
肝胆道系障害	6 (0.2)	19 (0.7)
肝機能異常	3 (0.1)	11 (0.4)
胆汁うっ滞	1 (<0.1)	2 (<0.1)
脂肪肝	1 (<0.1)	0
肝障害	1 (<0.1)	3 (0.1)
薬物性肝障害	0	1 (<0.1)
肝不全	0	1 (<0.1)
肝炎	0	1 (<0.1)
心臓障害	4 (0.1)	3 (0.1)
急性心筋梗塞	1 (<0.1)	0
チアノーゼ	1 (<0.1)	0
心筋梗塞	1 (<0.1)	0
心膜炎	1 (<0.1)	0
心房血栓症	0	1 (<0.1)
動悸	0	1 (<0.1)
頻脈	0	1 (<0.1)
耳および迷路障害	3 (0.1)	6 (0.2)
回転性めまい	2 (<0.1)	3 (0.1)
耳鳴	1 (<0.1)	0
耳出血	0	2 (<0.1)
外耳の炎症	0	1 (<0.1)
感染症および寄生虫症	2 (<0.1)	3 (0.1)
蜂巣炎	1 (<0.1)	0
膣感染	1 (<0.1)	0
真菌性性器感染	0	1 (<0.1)
上気道感染	0	1 (<0.1)
尿路感染	0	1 (<0.1)

Table 5-8.　因果関係を否定できない有害事象（治験薬投与集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 15.1 版）	アピキサバン N=2676	エノキサパリン／ ワルファリン N=2689
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (<0.1)	2 (<0.1)
悪性新生物	1 (<0.1)	0
良性骨巨細胞腫	0	1 (<0.1)
脂肪腫	0	1 (<0.1)
先天性，家族性および遺伝性障害	0	1 (<0.1)
胃腸管動静脈奇形	0	1 (<0.1)
内分泌障害	0	2 (<0.1)
甲状腺腫	0	1 (<0.1)
高プロラクチン血症	0	1 (<0.1)

引用：CV185056 総括報告書 Table 14.3.1.2.6.3.4

Table 5-9. Treatment Period における解剖学的部位別の判定された大出血，CRNM および小出血：治験薬投与集団（CV185056 試験）

	アピキサバン (N=2676)	エノキサパリン／ワルファリン (N=2689)
大出血, n (%)	15 (0.6)	49 (1.8)
致死性出血（出血の原発部位別）	1 (<0.1)	2 (<0.1)
消化管出血	0	1 (<0.1)
筋肉内出血	0	1 (<0.1)
直腸出血	1 (<0.1)	0
重要部位の出血†		
頭蓋内出血	3 (0.1)	6 (0.2)
後腹膜出血	1 (<0.1)	3 (0.1)
眼内出血	0	2 (<0.1)
関節内出血	0	2 (<0.1)
その他の重要器官	0	1 (<0.1)
その他の部位の出血††		
消化管出血	6 (0.2)	17 (0.6)
筋肉内出血	0	5 (0.2)
鼻出血	1 (<0.1)	1 (<0.1)
その他の出血	0	1 (<0.1)
直腸出血	1 (<0.1)	1 (<0.1)
皮膚出血	1 (<0.1)	5 (0.2)
泌尿・生殖器出血	1 (<0.1)	3 (0.1)
CRNM	103 (3.8)	215 (8.0)
採血部位の出血	0	1 (<0.1)
結膜出血	2 (<0.1)	5 (0.2)
消化管出血	11 (0.4)	18 (0.7)
歯肉出血	0	4 (0.1)
筋肉内出血	1 (<0.1)	4 (0.1)
鼻出血	9 (0.3)	33 (1.2)
その他の部位の出血	2 (<0.1)	4 (0.1)
咽頭出血	0	1 (<0.1)
肺出血	0	1 (<0.1)
直腸出血	17 (0.6)	17 (0.6)
皮膚出血	14 (0.5)	37 (1.4)
外科処置部位出血	2 (<0.1)	2 (<0.1)
気管出血	0	2 (<0.1)
泌尿・生殖器出血	22 (0.8)	65 (2.4)
子宮出血	23 (0.9)	21 (0.8)
小出血	313 (11.7)	505 (18.8)
採血部位の出血部位	8 (0.3)	14 (0.5)
結膜出血	9 (0.3)	35 (1.3)
耳出血	1 (<0.1)	0
消化管出血	2 (<0.1)	7 (0.3)
歯肉出血	23 (0.9)	39 (1.5)
不確定部位の出血	0	1 (<0.1)
鼻出血	60 (2.2)	91 (3.4)
その他の部位の出血	0	8 (0.3)

Table 5-9. Treatment Period における解剖学的部位別の判定された大出血，CRNM および小出血：治験薬投与集団（CV185056 試験）

	アピキサバン (N=2676)	エノキサパリン／ ワルファリン (N=2689)
咽頭出血	4 (0.1)	2 (<0.1)
肺出血	4 (0.1)	3 (0.1)
直腸出血	29 (1.1)	39 (1.5)
皮膚出血	117 (4.4)	223 (8.3)
気管出血	17 (0.6)	16 (0.6)
泌尿・生殖器出血	15 (0.6)	12 (0.4)
子宮出血	24 (0.9)	15 (0.6)

引用：CV185056 総括報告書 Table 14.2.4.1.1
† 「重要部位の出血」として大出血と判定された被験者には，「2 g/dL を超えるヘモグロビン減少」または「2 単位以上の輸血」の大出血基準に該当した被験者も含まれる。
††「その他の部位の出血」に分類された被験者はすべて，「2 g/dL を超えるヘモグロビン減少」または「2 単位以上の輸血」のいずれかの大出血基準に該当していた。
CRNM=臨床的に重要な非大出血

死亡および重篤な有害事象の叙述 CV185056（B0661001）試験

CV185056-160-768

該当事象： 頭蓋骨髄炎（前報告では痙攣）（重度，因果関係なし，発現日：13 日目）， 出血性卒中（虚血性脳卒中の悪化）（非常に重度，因果関係あり，発現日：13 日目）		
投与群：アピキサバン 5 mg		
治験薬投与：アピキサバン 10 mg BID 1～7 日目，アピキサバン 5 mg BID 8～15 日目		
年齢：50 歳	性別：女性	人種：混血（MIXED）
病歴： 脳卒中，不全片麻痺，発声障害，肺癌，腫瘍の脳転移，前頭葉病変に対する減圧開頭術，錯乱，痙攣およびてんかん，ヨード造影剤アレルギー，便秘，左下肢の腫脹		
併用薬： カルボプラチン（-16～56 日目） デキサメタゾン（-2 日目および 28～56 日目） エリスロポエチン（18 日目） 硫酸第一鉄（18～20 日目） 葉酸（18～20 日目） ロラゼパム（-2～56 日目） メタミゾール（-2～56 日目） オンダンセトロン（-2～56 日目） パクリタキセル（-16～56 日目） tamarine（-2～56 日目）		
要約： 被験者 CV185056-160-768，50 歳，女性 13 日目，被験者は痙攣の発現および開頭術後右開頭切開部（治験薬の初回投与以前に実施）からの膿性分泌物増加により入院した。同日，被験者は，二度目の痙攣を発現し，塩化カリウムおよびバルプロ酸で治療された。頭部コンピュータ断層撮影で認められる変化はなかった。14 日目，頭部核磁気共鳴画像で，中大脳動脈灌流域に，脳血管障害と判断される区域を認めた。頭部分泌物の培養は，*Staphylococcus aureus* 陽性であった。重度の頭蓋骨髄炎（前報告では痙攣）および非常に重度の出血性脳卒中（虚血性脳卒中の悪化）と診断された。頭蓋骨髄炎（前報告では痙攣）による治療変更はなかった。15 日目，出血性脳卒中（虚血性脳卒中の悪化）のため治験薬は投与中止となった。20 日目，被験者は手術のため他施設に転院した。56 日目，被験者は死亡した。頭蓋骨髄炎（前報告では痙攣）は消失しなかった。死亡証明書に記載された死因は，頭蓋内圧亢進，転移性脳腫瘍，および癌（腺癌）であった。治験医師は，頭蓋骨髄炎（前報告では痙攣）の発現は治験薬との因果関係はないと判断し，出血性脳卒中（前報告，虚血性脳卒中の悪化）は，治験薬との因果関係があるかもしれないと判断した。判定委員会は，医師報告の出血性脳卒中（虚血性脳卒中の悪化）は出血性変化を伴う梗塞であるとし，死因は癌であるとした。 本被験者について，その他に報告された有害事象はない。		

CV185056-207-2239

該当事象： 下部消化管出血（非常に重度，因果関係あり，発現日：7 日目）， 急性心筋梗塞（非常に重度，因果関係あり，発現日：7 日目）， 肺塞栓症（非常に重度，因果関係あり，発現日：7 日目）		
投与群：アピキサバン 5 mg		
治験薬投与：アピキサバン 10 mg BID 1～7 日目		
年齢：56 歳	性別：女性	人種：白人
病歴：糖尿病，肥満，浮腫，左下肢の疼痛および緊張，嘔吐		
併用薬：メトホルミン（-196 日目以前より継続中）		
要約： 被験者 CV185056-207-2239，56 歳，女性 7 日目，被験者は，突然発現した胸痛および大量肛門出血のため救急外来を受診した。被験者は，下部消化管出血（胃腸出血），急性心筋梗塞（急性心筋梗塞）および肺塞栓症（肺塞栓症）と診断され，いずれの事象も重度と判定された。下部消化管出血および肺塞栓症に対する治療は行われなかった。肺塞栓症は，深部静脈血栓症の合併症であると考えられた。7 日目，下部消化管出血を理由に治験薬は投与中止となった。心肺蘇生法などの急性心筋梗塞の治療を行ったが，これらの処置にも関わらず，被験者は 7 日目に急性心筋梗塞および肺塞栓症が原因で死亡した。治験医師は，急性心筋梗塞および肺塞栓症は，治験薬と因果関係があるかもしれないと判断し，下部消化管出血は治験薬とおそらく因果関係ありと判断した。判定委員会は，医師報告の下部消化管出血は大出血とし，急性心筋梗塞および肺塞栓症は，それぞれ急性心筋梗塞および肺塞栓症ではないとし，死因は出血とした。		

臨床検査結果

測定日	ヘモグロビン 基準値範囲： 11.6～16.2 g/dL[a]	ヘマトクリット 基準値範囲 35%～47%[a]
2 日目	10.8 g/dL[a]	34.5%[a]

a 中央検査施設測定値

その他の有害事象

事象名	発現日	消失日	因果関係
高血糖（高血糖）	1 日目	2 日目	関連なし

CV185056-739-5352

該当事象： 肺塞栓症（中等度，因果関係あり，発現日：28 日目） 心筋梗塞（重度，因果関係あり，発現日：56 日目）		
投与群：アピキサバン 5 mg		
治験薬投与：アピキサバン 10 mg BID 1～7 日目，アピキサバン 5 mg BID 8～30 日目， アピキサバン 5 mg BID 36～56 日目		
年齢：50 歳	性別：女性	人種：アジア人
病歴：てんかん，圧痕性浮腫，閉経後		
併用薬： エタンブトール塩酸塩（46～58 日目） パントプラゾール（46～58 日目） pyrazamide （46～58 日目） ピリドキシン（46～58 日目） リファンピシン（46～58 日目）		
要約： 被験者 CV185056-739-5352，50 歳，女性 28 日目，中等度の心臓性胸痛（狭心症）および中等度の肺塞栓症（肺塞栓症）と診断された。心臓性胸痛に対する治療は行われなかった。29 日目，心臓性胸痛は消失した。31 日目，肺塞栓症が，コンピュータ断層撮影（CT）で確認された。これらの事象のため，31～35 日目まで，治験薬を休薬した。35 日目に実施した気管支鏡検査および CT ガイド下肺生検で，壊死性炎症性病変が認められた。36 日目，治験薬投与を再開した。肺塞栓症は消失していなかった。 56 日目，被験者は胸痛で入院した。重度の心筋梗塞（心筋梗塞）と診断された。同日，心筋梗塞を理由に治験薬の投与を中止した。当初の心臓評価では，急性冠症候群を示唆するいかなる局所壁運動も認められていなかった。第 58 日，実施施設の検査で，クレアチンホスホキナーゼ，182 U/L（基準値 21～215 U/L），クレアチンキナーゼ MB, 93 U/L（基準値 0～25 U/L）およびトロポニン I, 2.021 ng/ml（基準値 陰性：≤0.05 ng/ml，心筋損傷疑い：0.06～0.49 ng/ml，および心筋損傷：≥0.5 ng/ml）と測定された。59 日目，発作の再発および意識レベルの低下のため，被験者は挿管され，集中治療室に移された。被験者は，心臓マーカー陽性を伴う前壁中隔リードにおける ST 部分上昇および左心室心尖部無動を新たに発症し，前壁心筋梗塞，重度の収縮機能障害および駆出率 25%～30%を示した。ジクロフェナク＋パラセタモール, パントプラゾール＋ドンペリドン, レベチラセタム, ホスフェニトイン, アセチルシステイン，トラマドール，アスピリン，クロピドグレル，アセクロフェナク，ヒドロコルチゾン，硫酸マグネシウム，エピネフリン，ノルエピネフリン，非盲検でのエノキパサリン（57～58 日目），フェンタニル，塩化カリウム，重炭酸ナトリウムおよび生理食塩水を投与した。循環器専門医は，広汎性前壁中隔心筋梗塞および重度の左室機能不全のため，保存的治療をするよう助言した。被験者の状態は悪化し，乏尿を発症した。複数の合併症および重度の左室機能不全のため，被験者の家族より，緩和ケア治療のみ実施の同意を取得した。59 日目，被験者は死亡した。死亡証明書に記載された死因は，急性冠症候群および心原性ショックをともなう前壁中隔心筋梗塞であった。治験医師		

の報告では，死因は急性心筋梗塞および心原性ショックをともなう急性冠症候群，pulmonary Koch's，痙攣性疾患および深部静脈血栓症であった。死亡解剖は行われなかった。治験医師は，心臓性胸痛と治験薬との因果関係はないと判断し，肺塞栓症および心筋梗塞は，治験薬と因果関係があるかもしれないとした。判定委員会は，医師報告の肺塞栓症を肺塞栓症，心筋梗塞を心筋梗塞とし，死因は心血管系に関する事象のためとした。

臨床検査値

測定日	クレアチンキナーゼ 基準値範囲：24～170 U/L[a]	クレアチンホスホキナーゼ 基準値範囲：21～215 U/L[b]	クレアチンキナーゼ MB 基準値範囲：0～25 U/L[b]	トロポニン I 基準値範囲：陰性；≤0.05 ng/mL 心筋損傷疑い；0.06～0.49 ng/mL 心筋損傷；≥0.5 ng/mL
1 日目	41 U/L[a]	報告なし	報告なし	報告なし
14 日目	20 U/L[a]	報告なし	報告なし	報告なし
28 日目	18 U/L[a]	報告なし	報告なし	報告なし
58 日目	報告なし	182 U/L[b]	93 U/L[b]	2.021 ng/mL[b]

a 中央検査施設測定値

b 実施施設測定値

その他の有害事象

事象名	発現日	消失日	因果関係
結核（結核）	36 日目	未回復	関連なし

CV185056-175-830

該当事象：血腫による出血性ショック（非常に重度，因果関係あり，発現日：5 日目）		
投与群：エノキサパリンおよびワルファリン		
投与： エノキサパリン INR 2.0～3.0 に達するまで 1 mg/kg SQ BID ワーファリン 1 日 1 回投与（INR 2.0～3.0）		
年齢：59 歳	性別：女性	人種：NA
病歴： 慢性気管支肺症，慢性呼吸不全，胃形成，子宮摘出，左右人工股関節，左人工膝関節置換，受動喫煙，肥満，高血圧，僧帽弁収縮期心雑音，呼吸困難，胸郭痛，腹部膨満感		
併用薬： カルシフェジオール（2～5 日目） エソメプラゾール（2～5 日目） インダパミド（2～5 日目） セレベント（4～5 日目） ソルメドロール（2～5 日目） 臭化チオトロピウム（4～5 日目） トランドプリル（2～5 日目）		
要約： 被験者 CV185056-175-830，59 歳，女性 -1 日目，被験者は胸痛を伴う呼吸器不全の治療のため入院した。右二重肺塞栓症と診断された。胸部レントゲンで心肥大を認め，心電図は，洞調律，脈拍整で完全左脚ブロックをともなっていた。心エコーでは，左室駆出率 60%の拡張型心筋症およびジスキネジーを伴わない左室拡張が認められた。56 日目，非常に重度の血腫による出血性ショックと診断された。血腫は，腹壁に存在し，出血源は不明であった。被験者には，四肢冷感をともなう発汗および右側斑状出血が認められた。フロログルシノールが投与された。6 日目，被験者は，当該事象のために死亡した。治験薬最終投与日は 5 日目であった。治験責任医師は，この血腫による出血性ショックと治験薬との因果関係があるかもしれないと判断した。判定委員会は，本事象は大出血イベントであり，死因は出血とした。 本被験者について，その他に報告された有害事象はない。		

INR

INR 来院区分	INR 測定日	INR 測定時間	INR 報告値	最後 3 回のワルファリン投与		
INR 測定のための予定外来院	3 日目	10:50	1.1	4	0	報告なし
INR 測定のための予定外来院	5 日目	6:56	1.2	4	4	0

臨床検査値

測定日	ヘモグロビン 基準値範囲： 11.6～16.2 g/dL[a]	ヘマトクリット 基準値範囲： 35%～47%[a]	クレアチンキナーゼ 基準値範囲： 24～170 U/L[a]
1 日目	14.8 g/dL[a]	45.8%[a]	526 U/L[a]
2 日目	11.9 g/L[b]	36.7%[b]	報告なし

a 中央検査施設測定値

b 実施施設測定値（基準値の提供なし）

CV185056-339-3300

該当事象： 右頚静脈血栓症（重度，因果関係なし，発現日：9 日目） 消化管出血（非常に重度，因果関係あり，発現日：51 日目） 播種性血管内凝固（非常に重度，因果関係なし，発現日：55 日目）		
投与群：エノキパサリンおよびワルファリン		
治験薬投与： エノキサパリン INR 2.0～3.0 に達するまで 1 mg/kg SQ BID ワルファリン 1 日 1 回投与（INR 2.0～3.0）		
年齢：52 歳	性別：男性	人種：白人
病歴： 高コレステロール血症，糖尿病，動脈性高血圧症，喫煙，左足背動脈拍動なし		
併用薬： ジオスミン（-14 日目以前より継続中） グリメピリド（-1565 日目以前～継続中） メトホルミン（-1565 日目以前～継続中） メトプロロール（1 日目～継続中） オメプラゾール（1 日目～継続中）		
要約： 被験者 CV185056-339-3300，52 歳，男性 9 日目，被験者は治験医師を受診し，右頚部痛および腫脹が 3 日間続いており，右腕腫脹および右胸部の側副静脈パターンがあると報告した。同日，超音波スキャンで，重度の右頚静脈血栓症（頚静脈血栓症）が認められた。本事象に対して行われた治療はなく，治験薬に対する変更もなかった。本事象は消失しなかった。治験医師は，本事象を治験薬との因果関係はないと判断した。判定委員会は，右頚静脈血栓症は血栓塞栓症イベントとした。 53 日目，被験者は重度の無力症，呼吸困難，高度強膜外皮蒼白および血行動態不安定を伴う深刻な容態で入院した。被験者は，直近 2 週間以内に肩甲骨間の痛みおよび外側胸隔の痛みに対して非ステロイド系抗炎症薬を使用したと報告した。非常に重度の消化管出血（発現日は 51 日目と判断された）および重度の貧血（貧血）（発現日は 53 日目と判断された）が診断された。ヘモグロビンは 7.6 g/dL（基準値範囲：11.0～16.5 g/dL），ヘマトクリット値は 23.5%（基準値範囲：34.0%～54.0%），血小板数は 66,000，フィブリノゲンは 116 mg/dL（基準値範囲は提示なし）であった。被験者は，血行動態の悪化（低血圧および頻脈）を呈し，D-dimer 陽性を伴う出血性素因の悪化とされた。54 日目，治験薬は，消化管出血のために中止となった。同日実施された胸部 X 線で，右肺門リンパ節腫脹および右上葉肺尖区と後上葉区の肺胞性陰影が認められた。肺転移による肺新生物（骨転移の可能性もある）が疑われた。54 日目に同じく実施された心エコー像で，重度の肺高血圧症の形態学的特徴を認めた。55 日目，非常に重度の播種性血管内凝固（播種性血管内凝固）が診断された。同日のヘモグロビンは 6.5 g/dL およびヘマトクリット値は 20.9%であった。治療に，4 単位の輸血，新鮮凍結血漿および循環血液量増加のため生理食塩水を用いた。56 日目，さらに 3 回の直腸出血を発現したのち，出血が持続し急速な血行動態の悪化を生じた。同日，まもなく心肺停止に陥り，死亡した。蘇生を試みたが，功を奏しなかった。実施施設は，死亡証明および剖検報告書が入手不可であることを確認した。治験医師は，死因は回腸および大腸の梗塞および大量の消化菅出血および播種性血管内凝固とした。その		

他の死後診断は，両側肺門リンパ節および両側副腎への播種をともなう気管支肺新生物，中葉および左上葉における肺梗塞，および腹部大動脈における多数の凝血塊をともなう全身性アテロームなどであった。治験責任医師は，播種性血管内凝固および重度の貧血は治験薬との因果関係はないと判断し，消化管出血は治験薬とおそらく因果関係ありと判断した。判定委員会は，消化管出血は大出血イベントとし，死因は出血とした。

本被験者について，その他に報告された有害事象はない。

INR

INR 測定日の来院区分	INR 測定日	INR 測定時間	INR 報告値	最後 3 回のワルファリン投与量		
INR 測定のための予定外来院	4 日目	5:44	2	6	6	6
INR 測定のための予定外来院	6 日目	6:15	1.6	4	2	6
INR 測定のための予定外来院	8 日目	3:09	1.4	6	6	4
定期来院	12 日目	6:46	2.6	6	6	6
定期来院	27 日目	5:12	1.7	6	6	6
INR 測定のための予定外来院	29 日目	3:41	1.9	8	6	6

臨床検査値

測定日	ヘモグロビン 基準値範囲：13～17.5 g/dL[a] 基準値範囲：11.0～16.5 g/dL[b]	ヘマトクリット 基準値範囲：40%～52%[a] 基準値範囲：34.0%～54.0%[b]
1 日目	13.3 g/dL[a]	40.6%[a]
27 日目	11.6 g/dL[a]	36.9%[a]
53 日目	7.6 g/dL[b]	23.5%[b]
55 日目	6.5 g/dL[b]	20.9%[b]
56 日目	5.9 g/dL[b]	19.3%[b]

a 中央検査施設測定値

b 実施施設測定値

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
APIXABAN	0061-01987	白人		女性	70	国際標準比増加	142	5	関連なし	軽度	重篤	一時中止	回復	○
						国際標準比増加	149	3	関連あるかもしれない	軽度	重篤	一時中止	回復	○
						心嚢内出血	182	0	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
						直腸出血	148	4	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	一時中止	回復	○
						尿路感染	168	16	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
						無力症	148	36	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0066-00316	白人		女性	60	ブドウ球菌感染	81	31	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復	
						悪心	78		関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	
						栄養障害	75		関連なし	重度	非重篤	なし	未回復	
						下痢	14	1	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
						下痢	78	1	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	
						乾性壊疽	64		関連なし	重度	非重篤	なし	未回復	
						肝酵素上昇	1		関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	○
						血中ブドウ糖増加	28		関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	○
						口腔カンジダ症	75	3	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復	
						好酸球数増加	1		関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	○
						四肢痛	8	1	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						神経痛	16		関連なし	非常に重度	重篤	なし	未回復	○
						大静脈血栓症	77		関連なし	非常に重度	重篤	なし	未回復	
						鉄欠乏性貧血	43		関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	○
						転移性卵巣癌	80	35	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	
						尿路感染	80		関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	
						肺塞栓症	75		関連なし	非常に重度	重篤	なし	未回復	
						白血球増加症	43		関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	○
						腹水	80		関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	
						便秘	44		関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	
						蜂巣炎	82	4	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	
						末梢血管障害	41		関連なし	非常に重度	非重篤	なし	未回復	○
						末梢性虚血	41		関連ないらしい	非常に重度	重篤	一時中止	未回復	○
						末梢性虚血	43		関連なし	非常に重度	非重篤	なし	未回復	○
APIXABAN	0103-00038	白人		女性	80	医療機器閉塞	18	1	関連なし	中等度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
						筋骨格痛	11		関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	○
						尿路感染	18		関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	○
						敗血症	19	9	関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
						背部痛	11		関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	○
						発熱	2	1	関連ないらしい	軽度	非重篤	なし	回復	○
						発熱	4	1	関連ないらしい	軽度	非重篤	なし	回復	○

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
APIXABAN	0103-01431	白人		男性	70	チック	165		関連なし	中等度	重篤	なし	不明	○
						感染	165	11	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
						筋骨格系胸痛	108		関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	○
						血中クレアチン増加	113	3	関連ないらしい	軽度	非重篤	なし	回復	○
						呼吸困難	132	44	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
						高カリウム血症	113	5	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
						四肢痛	8		関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	○
						尿路感染	113	7	関連なし	軽度	重篤	一時中止	回復	○
						尿路感染	146		関連なし	軽度	非重篤	なし	不明	○
						無感情	165		関連なし	中等度	重篤	なし	不明	○
						喀血	120	56	関連ないらしい	軽度	非重篤	なし	回復	○
						扁平上皮癌			関連なし	中等度	重篤	なし	未回復	○
APIXABAN	0131-01152	白人		男性	80	急性腎不全	89	21	関連あるかもしれない	中等度	重篤	なし	回復	○
						虚血性脳卒中	94	16	関連ないらしい	重度	重篤	なし	回復	○
						血腫	89	1	関連ないらしい	軽度	非重篤	なし	回復	○
						血尿	97	13	関連あるかもしれない	重度	重篤	中止	回復	○
						高カリウム血症	24	6	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復	○
						高カリウム血症	37	4	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						錯乱状態	91	1	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復	○
						尿路性敗血症	23	6	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						尿路性敗血症	89	21	関連なし	中等度	重篤	なし	死亡	○
						敗血症性ショック		42	関連ないらしい	重度	重篤	なし	回復	○
						背部痛	91	1	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
						無気肺	97	13	関連ないらしい	重度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0131-03118	白人		女性	80	チアノーゼ	48	4	関連ないらしい	軽度	非重篤	なし	回復	○
						急性呼吸不全	48	4	関連ないらしい	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
						胸水	13	39	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復	○
						錯乱状態	38	1	関連ないらしい	軽度	非重篤	なし	回復	○
						腎機能障害	43	9	関連ないらしい	軽度	非重篤	なし	回復	○
						肺腺癌		34	関連ないらしい	重度	重篤	なし	回復	○
						皮膚乾燥	48	4	関連ないらしい	軽度	非重篤	なし	回復	○
						末梢性浮腫	48	4	関連ないらしい	軽度	非重篤	なし	回復	○
						喀血	13	13	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復	○
						疼痛	39	1	関連ないらしい	軽度	非重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0136-00934	白人		女性	76	心停止	29	1	関連ないらしい	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
						全身健康状態低下	4	22	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復	○

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
APIXABAN	0150-03897	その他		男性	29	咽頭壊死	201		関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	
						黄疸			関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	
						化膿性分泌物	160		関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	○
						肝腫大			関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	
						急性呼吸不全	208		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	
						急性腎不全	208		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	
						血腫	60	81	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
						骨髄機能不全	201	11	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	
						出血性ショック	206		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	
						食欲減退			関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	○
						体重減少			関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	○
						敗血症	203		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	
						肺炎	204		関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	
						発熱	5	1	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
						貧血	81	23	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
						裂孔ヘルニア	105		関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	○
APIXABAN	0160-00768	その他		女性	50	骨髄炎	13		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	○
						出血性卒中	13	44	関連あるかもしれない	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
APIXABAN	0166-01440	その他		男性	70	うっ血性心不全	-3	10	関連なし	重度	重篤	なし	回復	
						うっ血性心不全	13	1	関連なし	重度	重篤	中止	回復	○
						急性心筋梗塞	27	0	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
APIXABAN	0171-03288	白人		男性	78	舌の悪性新生物、病期不明	189	118	関連なし	中等度	重篤	なし	死亡	○
						低血圧	306	1	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	
						肺うっ血	53	34	関連ないらしい	軽度	非重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0173-02377	白人		男性	67	ヘモグロビン減少	83		関連なし	重度	非重篤	中止	未回復	○
						関節痛	44		関連なし	重度	非重篤	なし	未回復	○
						関節痛	44		関連なし	重度	非重篤	なし	未回復	○
						高比重リポ蛋白増加	83		関連なし	重度	非重篤	なし	未回復	○
						転移性結腸癌	88	42	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
						鼻出血	82	0	関連ないらしい	軽度	非重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0175-00548	白人		女性	82	うつ病	87		関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	○
						錯乱状態	139	14	関連なし	中等度	重篤	中止	回復	○
						単純ヘルペス	26		関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	○
						胆嚢癌	18	138	関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
						転倒	98	0	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復	○
						転倒	102	1	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復	○

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
APIXABAN	0182-03845	白人		女性	78	食欲減退	16		関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	○
						胆汁うっ滞性黄疸	83	18	関連なし	重度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	○
						転移性肝癌	83	35	関連なし	重度	重篤	中止	死亡	○
						転倒	62		関連ないらしい	中等度	非重篤	なし	未回復	○
						貧血	14		関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	○
						浮動性めまい	52		関連ないらしい	中等度	非重篤	なし	未回復	○
APIXABAN	0207-02239	白人		女性	56	胃腸出血	7	0	おそらく関連あり	非常に重度	重篤	中止	回復	○
						急性心筋梗塞	7	0	関連あるかもしれない	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
						高血糖	1	2	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復	○
						肺塞栓症	7	0	関連あるかもしれない	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
APIXABAN	0231-03798	白人		男性	70	胃出血	103		関連あるかもしれない	重度	重篤	中止	未回復	○
						動脈血栓症	120	2	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
APIXABAN	0237-03917	白人		男性	81	急性腎不全	125		関連ないらしい	非常に重度	重篤	中止	未回復	○
						血尿	125		関連あるかもしれない	中等度	重篤	中止	未回復	○
						呼吸窮迫	125	4	関連ないらしい	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
						心房細動	125	2	関連ないらしい	中等度	重篤	中止	回復	○
						多臓器不全	125	4	関連ないらしい	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
						直腸出血	95		関連あるかもしれない	軽度	非重篤	なし	未回復	○
						播種性血管内凝固	125		関連ないらしい	非常に重度	重篤	中止	未回復	○
						敗血症	125		関連ないらしい	非常に重度	重篤	中止	未回復	○
						乏尿	125		関連ないらしい	非常に重度	重篤	中止	未回復	○
APIXABAN	0252-04053	白人		女性	82	急性呼吸不全	237	0	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	
						虚血性脳卒中	67	25	関連ないらしい	非常に重度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	○
						血小板減少症	190	13	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復	
						呼吸不全	190	25	関連なし	中等度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	
						細胞マーカー増加	127		関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	
						縦隔リンパ節腫脹	130		関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	
						深部静脈血栓症	124		関連なし	非常に重度	重篤	なし	未回復	
						足関節部骨折	73	27	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	
						肺腺癌	149		関連なし	非常に重度	重篤	なし	未回復	
						末梢性浮腫	118		関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	
APIXABAN	0258-00487	白人		女性	64	血尿	3	4	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	中止	回復	○
						内分泌腺の悪性新生物	6		関連なし	非常に重度	重篤	中止	未回復	○
						膀胱癌	6	151	関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
APIXABAN	0263-01532	白人		男性	59	背部痛	11		関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	
						肺の悪性新生物	5		関連なし	中等度	非重篤	中止	未回復	○
						肺の悪性新生物	12	75	関連なし	非常に重度	重篤	一時中止	死亡	○
						喀血	64	1	関連ないらしい	軽度	非重篤	なし	回復	
APIXABAN	0302-04572	アジア人		男性	84	胃腸出血	5		関連ないらしい	非常に重度	非重篤	中止	未回復	○
						肺感染	4	3	関連ないらしい	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
APIXABAN	0308-01174	アジア人		女性	42	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	15		関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	○
						悪心	22		関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	○
						高カルシウム血症	89		関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	○
						骨盤腔内腫瘤	4		関連なし	重度	非重篤	なし	未回復	○
						深部静脈血栓症	1		関連ないらしい	中等度	非重篤	なし	未回復	○
						神経痛	56		関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	○
						水腎症	8		関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	○
						脱毛症	56		関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	○
						無力症	22		関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	○
						嘔吐	8	6	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	なし	回復	○
						扁平上皮癌	19	200	関連なし	重度	重篤	なし	死亡	○
						腓骨神経麻痺	85		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	○
APIXABAN	0308-04567	アジア人		女性	62	肝機能異常	192		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	○
						腎機能障害	192		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	○
						敗血症性ショック	192	16	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
APIXABAN	0347-00433	白人		女性	74	胃ポリープ	2		関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	○
						結腸ポリープ	3		関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	○
						心肺不全	32		関連なし	中等度	非重篤	中止	未回復	○
						心肺不全	47	0	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
APIXABAN	0361-02210	白人		女性	58	腹膜炎	50	2	関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
APIXABAN	0361-04900	白人		女性	53	肺塞栓症	2	0	関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
APIXABAN	0362-04613	白人		女性	63	悪性新生物進行	99	28	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
						萎縮性胃炎	4		関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	○
						四肢痛	99	28	関連なし	重度	非重篤	なし	回復	○
						腎新生物	4		関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	○
						肺塞栓症	7		関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	○
APIXABAN	0378-00262	白人		男性	77	低血圧	174	2	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
						肺炎	173	24	関連なし	重度	重篤	なし	死亡	○
APIXABAN	0378-02506	白人		女性	80	インフルエンザ	52	16	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
						胆管癌	88	32	関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
						鼻出血	55	4	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
						貧血	88	16	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
						便秘	81		関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	○

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
APIXABAN	0387-03312	白人		男性	61	下痢	1	8	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
						多臓器障害	128	2	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
						肺炎	33	6	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
						肺炎	127		関連なし	非常に重度	重篤	なし	未回復	○
						腹痛	100	14	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
						慢性閉塞性肺疾患	7		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	○
APIXABAN	0433-00506	白人		女性	73	死亡	157	1	関連ないらしい	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
APIXABAN	0438-00721	白人		男性	71	死亡	135	1	関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
APIXABAN	0452-01550	黒人/アフリカ系アメリカ人		女性	70	呼吸不全	85	6	関連なし	中等度	重篤	中止	回復	○
						心肺停止	105	1	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
						腎不全	29	45	関連ないらしい	中等度	非重篤	なし	回復	○
						脱水	29	3	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復	○
						中毒性脳症	85	2	関連なし	中等度	重篤	中止	回復	○
						発熱	86	4	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0476-00380	白人		女性	73	悪心	84	3	関連なし	中等度	非重篤	一時中止	回復	○
						悪心	150	8	関連なし	中等度	非重篤	一時中止	回復(後遺症あり)	
						胃腸管瘻	27		関連なし	重度	非重篤	なし	未回復	○
						胃腸出血	153	5	関連あるかもしれない	非常に重度	重篤	一時中止	回復(後遺症あり)	○
						血中ビリルビン増加	139		関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	○
						血中ブドウ糖増加	150	8	関連なし	中等度	非重篤	一時中止	回復	
						創合併症	27	2	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
						創合併症	27	2	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
						脱水	150	8	関連なし	重度	非重篤	一時中止	回復	
						低ナトリウム血症	152	2	関連なし	中等度	非重篤	一時中止	回復	
						低血圧	152	1	関連あるかもしれない	重度	非重篤	なし	回復	
						発疹	27	8	関連ないらしい	軽度	非重篤	なし	回復	○
						便秘	152	1	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	
						嘔吐	150	8	関連なし	重度	非重篤	一時中止	回復(後遺症あり)	
						疼痛	18	2	関連なし	非常に重度	非重篤	なし	回復	○
						疼痛	26	3	関連なし	重度	非重篤	なし	回復	○
						膵癌	152	32	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
APIXABAN	0520-01921	白人		女性	78	心不全	69	11	関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
APIXABAN	0576-04637	白人		男性	72	てんかん重積状態	28		関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	
						肝酵素上昇	27		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	○
						急性腎不全	24		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	○
						筋肉内出血	24		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	○
						昏睡	25		関連なし	非常に重度	重篤	なし	未回復	○
						心停止	25	1	関連なし	非常に重度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
						多臓器不全	34	1	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
						肺炎	15		関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	○
						肺塞栓症	15	12	関連なし	非常に重度	重篤	なし	回復	○
						脾臓梗塞	26		関連なし	非常に重度	重篤	なし	未回復	○
APIXABAN	0584-01012	白人		女性	79	急性呼吸不全	14	2	関連なし	重度	重篤	一時中止	死亡	○
APIXABAN	0589-02894	白人		女性	64	じん肺症	1		関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	○
						脂肪肝	1		関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	○
						心室肥大	1		関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	○
						心障害	1		関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	○
						胆石症	1		関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	○
						動脈硬化症	1		関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	○
						脳浮腫	1		関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	○
						肺気腫	1		関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	○
						肺塞栓症	1	0	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
						肺胞出血	1	1	関連ないらしい	重度	重篤	なし	回復	○
						副腎皮質機能亢進症	1		関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	○
						末梢動脈瘤	1		関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	○
						膵脂肪変性	1		関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	○
APIXABAN	0604-01992	白人		男性	82	結腸癌	165	6	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
APIXABAN	0614-03216	白人		女性	55	血管筋脂肪腫	17		関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	○
						出血性卒中	17	5	関連あるかもしれない	非常に重度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
						心肺停止	115	1	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	
						深部静脈血栓症	49		関連なし	中等度	非重篤	なし	不明	
						舌浮腫	18	8	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
						腺癌	-5	120	関連なし	重度	重篤	なし	死亡	
						乳房腫瘤	-5		関連なし	重度	非重篤	なし	未回復	
						脳血管発作	17	1	関連なし	非常に重度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	○
						肺炎	19	7	関連なし	重度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
APIXABAN	0618-00554	白人		女性	55	関節痛	2	1	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
						転移性新生物	10	57	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
						不眠症	6	1	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
APIXABAN	0631-01285	アジア人		男性	57	ヘマトクリット減少	29		関連ないらしい	軽度	非重篤	なし	未回復	○
						ヘモグロビン減少	29		関連ないらしい	軽度	非重篤	なし	未回復	○
						γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	15		関連ないらしい	軽度	非重篤	なし	未回復	○
						血小板数増加	15		関連ないらしい	軽度	非重篤	なし	未回復	○
						血小板数増加	43		関連ないらしい	軽度	非重篤	なし	未回復	
						血中アルカリホスファターゼ増加	15		関連ないらしい	軽度	非重篤	なし	未回復	○
						血中アルブミン減少	29		関連ないらしい	軽度	非重篤	なし	未回復	○
						血中クレアチン増加	43		関連ないらしい	軽度	非重篤	なし	未回復	
						血中尿素増加	43		関連ないらしい	軽度	非重篤	なし	未回復	
						血尿	7	2	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	一時中止	回復	○
						血尿	15	2	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	一時中止	回復	○
						好中球数増加	15		関連ないらしい	軽度	非重篤	なし	未回復	○
						好中球数増加	43		関連ないらしい	軽度	非重篤	なし	未回復	
						腎クレアチニン・クリアランス減少	43		関連ないらしい	軽度	非重篤	なし	未回復	
						赤血球数減少	29		関連ないらしい	軽度	非重篤	なし	未回復	○
						多臓器不全	48	1	関連ないらしい	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
						敗血症	48	1	関連ないらしい	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
						白血球数増加	43		関連ないらしい	軽度	非重篤	なし	未回復	
APIXABAN	0645-04267	アジア人		男性	47	ヘモグロビン減少	15		関連あるかもしれない	軽度	非重篤	なし	不明	○
						死亡	17	1	関連ないらしい	重度	重篤	中止	死亡	○
						白血球数増加	15		関連あるかもしれない	軽度	非重篤	なし	不明	○
APIXABAN	0672-02940	黒人/アフリカ系アメリカ人		男性	76	筋骨格硬直	6	11	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	なし	回復	○
						筋肉痛	6	11	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	なし	回復	○
						食欲減退	3	14	関連ないらしい	中等度	非重篤	なし	回復	○
						肺塞栓症	16	1	関連ないらしい	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
						腹部膨満	1	16	関連ないらしい	中等度	非重篤	なし	回復	○
						便秘	1	382	関連ないらしい	中等度	非重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0695-01969	アジア人		女性	42	筋骨格痛	10		関連ないらしい	軽度	非重篤	なし	不明	○
						死亡			関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
						腟出血	19		おそらく関連あり	重度	非重篤	なし	不明	○
APIXABAN	0695-03498	アジア人		女性	56	悪性新生物	76	18	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
						血中アルカリホスファターゼ増加	32		関連あるかもしれない	軽度	非重篤	なし	未回復	○
						好中球数増加	32		関連ないらしい	軽度	非重篤	なし	未回復	○

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
APIXABAN	0712-01723	白人		男性	57	そう痒症	3		関連あるかもしれない	軽度	非重篤	なし	未回復	○
						急性心筋梗塞	177	4	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
						四肢痛	34	24	関連ないらしい	軽度	非重篤	なし	回復	○
						低血圧	177	2	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復	
						頭痛	6	1	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	なし	回復	○
						腹痛	177	2	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復	
						腹部敗血症	177		関連なし	重度	非重篤	なし	不明	
APIXABAN	0718-01273	白人		男性	86	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13		関連あるかもしれない	軽度	非重篤	中止	未回復	○
						アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13		関連あるかもしれない	軽度	非重篤	中止	未回復	○
						肝機能検査異常	26		関連あるかもしれない	中等度	非重篤	中止	未回復	○
						心停止	234	1	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	
						低カリウム血症	4	3	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
						尿路感染	5	5	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0731-03128	白人		男性	84	心室細動	3	1	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
APIXABAN	0733-02672	白人		男性	47	うつ病	3	18	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
						医療機器合併症	80	108	関連なし	重度	非重篤	なし	回復	
						咽頭炎	94	11	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	
						下痢	94	94	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	
						間擦疹	72	116	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	
						血尿	116	72	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復	
						後腹膜転移	65	123	関連なし	重度	非重篤	なし	回復	
						高血圧	157	26	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	
						上腹部痛	110	78	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復	
						腎静脈血栓症	120	2	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復	
						腎不全	91	23	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復	
						腎不全	116	72	関連なし	重度	非重篤	なし	回復	
						水腎症	120	68	関連なし	重度	非重篤	なし	回復	
						静脈血栓症	176	12	関連なし	重度	非重篤	なし	回復	
						腸骨静脈閉塞	155	33	関連なし	重度	非重篤	なし	回復	
						低蛋白血症	93	95	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復	
						転移	42	145	関連なし	重度	重篤	なし	死亡	○
						敗血症性ショック	182	4	関連なし	重度	非重篤	なし	回復	
						肺塞栓症	21	12	関連なし	重度	重篤	中止	回復	○
						発熱	51	1	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	
						発熱	93	4	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	
						発熱	122	66	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	
						病的骨折	42	145	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						貧血	45	19	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	
						貧血	72	116	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	
						不眠症	44	144	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	
						浮腫	68	120	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復	
						便秘	68	8	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	
						便秘	157	31	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	
						嘔吐	96	15	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	
APIXABAN	0739-05352	アジア人		女性	50	狭心症	28	2	関連ないらしい	中等度	非重篤	一時中止	回復	○
						結核	36		関連なし	重度	非重篤	なし	未回復	○
						心筋梗塞	56	3	関連あるかもしれない	重度	重篤	中止	死亡	○
						肺塞栓症	28		関連あるかもしれない	中等度	重篤	一時中止	未回復	○

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
APIXABAN	0748-04065	白人		女性	73	インフルエンザ	7	1	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
						悪心	39		関連ないらしい	中等度	非重篤	なし	未回復	○
						胃腸管腺腫	51	52	関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
						外陰腟痛	44	1	関連ないらしい	軽度	非重篤	なし	回復	○
						血小板減少症	58	9	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復	
						坐骨神経痛	14	28	関連ないらしい	軽度	非重篤	なし	回復	○
						消化不良	4		関連ないらしい	軽度	非重篤	なし	未回復	○
						食欲減退	14		関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	○
						寝汗	39		関連ないらしい	中等度	非重篤	なし	未回復	○
						腹痛	28		関連ないらしい	軽度	非重篤	なし	未回復	○
						腹部膨満	39		関連ないらしい	中等度	非重篤	なし	未回復	○
						無力症	11	29	関連ないらしい	軽度	非重篤	なし	回復	○
						無力症	40		関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	○
APIXABAN	0748-04189	白人		女性	57	クロストリジウム感染	86		関連なし	非常に重度	重篤	なし	未回復	○
						悪心	72		関連なし	軽度	非重篤	中止	未回復	○
						下痢	13	4	関連ないらしい	軽度	非重篤	なし	回復	○
						心房細動	87		関連なし	非常に重度	重篤	なし	未回復	○
						腎不全	86		関連なし	非常に重度	重篤	なし	未回復	○
						大腸炎	79		関連なし	非常に重度	重篤	なし	未回復	○
						胆石症	74		関連なし	中等度	重篤	なし	未回復	○
						腸管虚血	86		関連なし	非常に重度	重篤	なし	未回復	○
						敗血症性ショック	86	2	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
						腹痛	69		関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	○
						腹部膨満	75		関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	
						閉塞性ヘルニア	79		関連なし	非常に重度	重篤	なし	未回復	○
						嘔吐	72		関連なし	軽度	非重篤	中止	未回復	○
APIXABAN	0819-03831	黒人/アフリカ系アメリカ人		男性	82	うっ血性心不全	16		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	○
						気胸	19	6	関連なし	中等度	非重篤	一時中止	回復	○
						急性腎不全	16	14	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
						急性腎不全	26	4	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
						胸水	16	9	関連なし	中等度	非重篤	一時中止	回復	○
						血中尿酸増加	18	12	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	なし	回復	○
						血尿	54	10	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	回復	○
						誤嚥性肺炎	56	7	関連ないらしい	非常に重度	重篤	一時中止	死亡	○
						高カリウム血症	22	8	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
						糖尿病	23		関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0022-01979	白人		女性	90	ウイルス性上気道感染	129	15	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
						成長障害	163	1	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0061-04377	白人		男性	77	深部静脈血栓症	47	4	関連ないらしい	中等度	重篤	一時中止	回復	○
						転移性新生物	88	116	関連ないらしい	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0125-00952	白人		女性	78	注射部位血腫	2	1	明らかに関連あり	軽度	非重篤	減量	回復	○
						肺塞栓症	2	1	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
ENOXAPARIN/WARFARIN	0136-05277	白人		女性	92	下痢	116	3	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復	○
						血栓症	109	4	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
						血栓症	112		関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	○
						上腹部痛			関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	○
						深部静脈血栓症	102	7	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
						睡眠障害	46		関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	○
						脱水	120	12	関連なし	中等度	重篤	中止	回復	○
						胆汁うっ滞	131	3	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						尿路感染	109	4	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
						尿路感染	125	3	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
						便秘	111	1	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
						膵癌	181	8	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	
ENOXAPARIN/WARFARIN	0138-02320	白人		男性	78	胃腸出血	16	2	関連あるかもしれない	重度	非重篤	なし	回復	○
						冠動脈疾患	35		関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	
						急性心筋梗塞	71	1	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	
						国際標準比増加	13	9	おそらく関連あり	重度	非重篤	中止	回復	○
						心筋梗塞	21	1	関連なし	重度	非重篤	なし	回復	
						心不全	26		関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	
						直腸出血	58	2	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	
						肺炎	15	28	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0148-03909	その他		男性	32	胃腸出血	101	22	関連なし	重度	重篤	中止	死亡	○
						下痢	34	3	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
						気胸	82	41	関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
						敗血症	104	19	関連なし	重度	重篤	なし	死亡	○
						嘔吐	34	3	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0150-00668	白人		女性	65	深部静脈血栓症	10		関連なし	非常に重度	重篤	中止	未回復	○
						糖尿病	30		関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	
						敗血症性ショック	21	15	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
						鼻出血	13	1	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復	
						腹腔内転移	28		関連なし	非常に重度	重篤	なし	未回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0152-01855	白人		男性	74	呼吸困難	53	4	関連なし	重度	非重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
						心不全	28	3	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
						心房細動	28	3	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						多臓器不全	56	20	関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0153-00349	白人		男性	81	ウイルス性鼻炎	94	14	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
						メレナ	164	1	関連あるかもしれない	軽度	重篤	なし	回復	○
						各種物質毒性	164	1	関連あるかもしれない	軽度	重篤	なし	回復	○
						気管支炎	155		関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	○
						転移性小細胞肺癌	165	12	関連なし	重度	重篤	なし	死亡	○

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
ENOXAPARIN/WARFARIN	0157-03634	白人		男性	81	悪性新生物進行	145	1	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
						血尿	81	11	関連あるかもしれない	重度	重篤	一時中止	回復	○
						血尿	121	17	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						全身健康状態低下	116		関連ないらしい	中等度	非重篤	なし	未回復	○
						膀胱炎	123	7	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	
ENOXAPARIN/WARFARIN	0160-00767	白人		男性	57	下痢	15	2	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復	○
						好中球減少性大腸炎	16	9	関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
						上室性不整脈	17		関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	○
						低カリウム血症	22	2	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復	
						低カリウム血症	23	2	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	
						疲労	7	1	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
						乏尿	20	1	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	
						乏尿	23	2	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	
						嚥下痛	8	4	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0160-01561	白人		女性	63	うつ病	48		関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	
						カンジダ症	55		関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	
						癌疼痛	14		関連なし	重度	非重篤	なし	未回復	○
						胸水	14	2	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
						胸水	28		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	○
						転移性結腸癌	28	46	関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
						貧血	62		関連なし	重度	非重篤	なし	未回復	
						不安	69		関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	
						腹痛	55		関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	
						肛門出血	14		おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	未回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0166-01419	その他		女性	89	胃腸出血	133	6	関連ないらしい	重度	重篤	中止	死亡	○
						下痢	24	4	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
						下痢	34	2	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
						咳嗽	25	20	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
						甲状腺機能低下症	6		関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	○
						低カリウム血症	84		関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	○
						皮膚潰瘍	25		関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	○
						不眠症	14		関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0175-00830	白人		女性	59	出血性ショック	6	0	関連あるかもしれない	非常に重度	重篤	一時中止	死亡	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0175-01324	白人		男性	88	間質性肺疾患	15	6	関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0175-02397	白人		女性	86	血腫	10		関連なし	非常に重度	重篤	中止	未回復	○
						心原性ショック	11	1	関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0177-00592	白人		女性	86	クレブシエラ膀胱炎	10	10	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復	○
						心不全	71	1	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	
						腎不全	16	14	関連なし	重度	重篤	中止	回復	○
						低血圧	15	0	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復	○
						尿路感染	22	6	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
ENOXAPARIN/WARFARIN	0231-01799	白人		男性	66	肝不全	77	6	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
						心原性ショック	82	1	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0231-02171	白人		男性	77	肺塞栓症	14	0	関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0232-03243	白人		女性	42	膵癌	14	24	関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0258-02902	白人		男性	87	肺塞栓症	2	2	関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0272-02972	アジア人		男性	66	気胸	4	0	関連なし	非常に重度	重篤	一時中止	死亡	○
						血腫	2		関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0288-03008	白人		男性	86	関節痛	136		関連なし	重度	非重篤	なし	未回復	○
						気道感染	16	21	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
						気道感染	175		関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	○
						血小板減少症	188		関連ないらしい	非常に重度	重篤	なし	未回復	○
						血尿	188	6	関連ないらしい	中等度	非重篤	なし	回復	
						挫傷	190		関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	
						歯肉出血	189	2	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	
						消化不良	16	31	関連ないらしい	軽度	非重篤	なし	回復	○
						消化不良	154		関連ないらしい	中等度	非重篤	なし	未回復	○
						心不全	185	9	関連ないらしい	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
						敗血症	192	2	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
						鼻出血	190	1	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	
						嘔吐	7	1	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0290-00832	アジア人		女性	57	感覚鈍麻	18	43	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
						筋力低下	18	43	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
						筋力低下	18	43	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
						血中コレステロール増加	31	51	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
						呼吸困難	87		関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	○
						転移性卵巣癌	87	1	関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
						貧血	31		関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0303-03400	アジア人		女性	71	下部消化管出血	108		関連あるかもしれない	重度	重篤	なし	回復	○
						冠動脈疾患	30	8	関連なし	軽度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
						深部静脈血栓症	80		関連ないらしい	中等度	重篤	なし	未回復	○
						転移性新生物	120	1	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
						変色便	108		関連あるかもしれない	中等度	非重篤	中止	回復	○
						便秘	48		関連なし	軽度	非重篤	なし	不明	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0314-02228	その他		女性	42	肺炎	74	7	関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
ENOXAPARIN/WARFARIN	0315-02964	その他		男性	50	胃腸出血	29	17	明らかに関連あり	中等度	重篤	中止	回復	○
						再発胃癌	40		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	○
						歯肉出血	4	1	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	一時中止	回復	○
						多臓器不全	68	4	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	
						低血圧	42	4	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	
						転移性新生物	68		関連なし	非常に重度	重篤	なし	未回復	
						頭痛	9	2	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
						腹水	34		関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	
ENOXAPARIN/WARFARIN	0339-03300	白人		男性	52	胃腸出血	51	6	おそらく関連あり	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
						頚静脈血栓症	9		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	○
						播種性血管内凝固	55	2	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
						貧血	53		関連なし	重度	非重篤	なし	未回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0351-03581	白人		女性	72	出血	5		関連なし	非常に重度	非重篤	中止	未回復	○
						心停止	4	0	関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0361-03823	白人		男性	52	虚血性脳卒中	16	9	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復(後遺症あり)	○
						転移性肺癌	28	50	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
						肺塞栓症	25		関連なし	中等度	重篤	なし	未回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0362-05298	白人		女性	48	悪性新生物進行	4	97	関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
						胃炎	2	30	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復	○
						血尿	50		関連あるかもしれない	中等度	非重篤	なし	不明	○
						食道ポリープ	2		関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	○
						腎嚢胞	2		関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	○
						水腎症	2		関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	○
						背部痛	33		関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	○
						肺塞栓症	4		関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	○
						鼻出血	45		関連あるかもしれない	中等度	非重篤	なし	未回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0385-02193	白人		男性	64	静脈炎	24		関連ないらしい	中等度	非重篤	なし	未回復	○
						頭痛	23	6	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
						肺の悪性新生物	28		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	○
						肺炎	70	2	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	
						肺塞栓症	-35		関連なし	中等度	重篤	中止	未回復	
ENOXAPARIN/WARFARIN	0385-02296	白人		女性	58	穿孔性胃潰瘍	38	1	関連なし	重度	重篤	なし	回復	
						肺塞栓症	38	1	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	
						発疹	6	33	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	一時中止	回復	○

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
ENOXAPARIN/WARFARIN	0385-02837	白人		男性	59	冠動脈疾患	72	4	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
						起立性低血圧	65	14	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復	○
						胸水	9	4	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
						胸水	48	1	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
						心不全	72	6	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						心不全	78	0	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
						直腸出血	68	11	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
						低血糖症	75	2	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	
						頭痛	12	1	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
						裂肛	68	11	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0434-05054	白人		男性	50	胸水症	67		関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	
						高血圧	8	8	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
						肺塞栓症	115	0	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	
						肺扁平上皮癌、病期不明	68		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	○
						末梢性浮腫	52	13	関連ないらしい	中等度	非重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
						慢性糸球体腎炎	65	16	関連ないらしい	中等度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0438-01372	白人		女性	71	呼吸困難	77	11	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
						肺の悪性新生物	31	91	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0438-04350	白人		男性	59	死亡	163	0	関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0488-01487	白人		男性	76	気胸	188	7	関連なし	中等度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
						胸水	186	10	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復(後遺症あり)	
						胸水	186	10	関連なし	重度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
						口腔カンジダ症	190		関連なし	中等度	非重篤	なし	不明	
						国際標準比増加	186		関連なし	中等度	非重篤	なし	不明	
						挫傷	157		おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	不明	○
						体位性めまい	18	12	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
						転移性食道癌	186	14	関連なし	重度	重篤	なし	死亡	○
						便秘	157	3	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
						肋骨骨折	157	43	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復	○

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
ENOXAPARIN/WARFARIN	0503-00308	白人		男性	88	呼吸困難	43	3	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復	
						後腹膜出血	32	7	おそらく関連あり	重度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	○
						四肢不快感	27		関連あるかもしれない	重度	重篤	なし	未回復	○
						脳血管発作	57	9	関連ないらしい	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
						敗血症	38	8	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復	
						鼻出血	19	1	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	なし	回復	○
						輸血反応	38	1	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復	

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
ENOXAPARIN/WARFARIN	0505-00095	白人		男性	49	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5		関連あるかもしれない	軽度	非重篤	なし	未回復	○
						アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	14	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	なし	回復	○
						アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	18		関連なし	重度	非重篤	なし	未回復	○
						ヘモグロビン減少	5	8	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	なし	回復	○
						リンパ球減少症	5		関連あるかもしれない	重度	非重篤	なし	未回復	○
						胃腸出血	18		おそらく関連あり	軽度	非重篤	中止	未回復	○
						下痢	18		関連ないらしい	中等度	非重篤	なし	未回復	○
						肝腫大	18		関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	○
						肝不全	18	1	関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
						血中アルカリホスファターゼ増加	5		関連あるかもしれない	軽度	非重篤	なし	未回復	○
						呼吸困難	12	5	関連ないらしい	軽度	非重篤	なし	回復	○
						呼吸困難	17		関連ないらしい	中等度	重篤	中止	未回復	○
						高カリウム血症	18		関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	○
						国際標準比増加	18		おそらく関連あり	重度	非重篤	中止	未回復	○
						四肢痛	9	7	関連ないらしい	軽度	非重篤	なし	回復	○
						腎不全	18		関連ないらしい	中等度	非重篤	なし	未回復	○
						多汗症	18		関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	○
						脱水	18		関連ないらしい	中等度	非重篤	なし	未回復	○
						低血圧	18		関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	○
						尿路感染	18		関連ないらしい	中等度	非重篤	なし	未回復	○
						尿路性敗血症	18		関連ないらしい	中等度	非重篤	なし	未回復	○
						背部痛	18		関連ないらしい	中等度	非重篤	なし	未回復	○
						肺水腫	18		関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	○
						疲労	12		関連ないらしい	軽度	非重篤	なし	未回復	○
						頻呼吸	18		関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	○
						頻脈	18		関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	○
						末梢性浮腫	12		関連ないらしい	軽度	非重篤	なし	未回復	○
						無力症	18		関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0579-03876	白人		男性	71	腎機能障害	16	9	関連ないらしい	中等度	非重篤	なし	回復	○
						大動脈破裂	96	0	関連ないらしい	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
						頭痛	3	2	関連ないらしい	軽度	非重篤	なし	回復	○
						頭痛	95	2	関連ないらしい	中等度	非重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0625-03793	白人		男性	72	胸膜炎	24	1	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
						四肢静脈血栓症	102	5	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
						痔核	57	8	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
						肺塞栓症	29	12	関連ないらしい	重度	重篤	中止	回復	○
						肺塞栓症	117	1	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
ENOXAPARIN/WARFARIN	0631-01513	アジア人		女性	40	栄養障害	32		関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	○
						感染性皮膚潰瘍	23		関連ないらしい	中等度	非重篤	一時中止	未回復	○
						血中コレステロール減少	16		関連ないらしい	軽度	非重篤	なし	未回復	○
						血中乳酸脱水素酵素増加	16		関連ないらしい	軽度	非重篤	なし	未回復	○
						貧血	36	0	関連ないらしい	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
						無力症	36	0	関連ないらしい	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0631-02379	アジア人		女性	73	子宮頚部癌	16	0	関連ないらしい	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
						背部痛	16		関連ないらしい	軽度	非重篤	なし	未回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0638-00849	白人		男性	76	心筋梗塞	133	1	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
						鼻咽頭炎	77	6	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0672-03403	白人		男性	50	悪心	2		関連ないらしい	中等度	非重篤	なし	未回復	○
						嘔吐	2		関連ないらしい	中等度	非重篤	なし	未回復	○
						膵癌第４期	6	17	関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0681-02860	白人		女性	85	急性腎不全	19		関連なし	中等度	非重篤	中止	未回復	○
						血腫	5	24	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	一時中止	回復	○
						高ビリルビン血症	19		関連なし	重度	非重篤	中止	未回復	○
						低カリウム血症	19	23	関連なし	中等度	非重篤	中止	回復	○
						敗血症	19	24	関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
						肺炎	19	24	関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
						貧血	5		関連あるかもしれない	中等度	非重篤	一時中止	未回復	○
						貧血	19		関連なし	重度	非重篤	中止	未回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0695-02513	アジア人		女性	46	肺塞栓症	6	0	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0695-03867	アジア人		女性	49	死亡			関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
						尿路感染	5	4	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
						発疹	12	5	関連ないらしい	軽度	非重篤	一時中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0695-03937	アジア人		男性	45	膵癌	4	71	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0728-01838	白人		女性	43	胸膜転移	143	31	関連なし	重度	重篤	なし	死亡	
						呼吸困難	129	15	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復(後遺症あり)	
						帯状疱疹	10	25	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復	
						帯状疱疹	34		関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
ENOXAPARIN/WARFARIN	0728-03692	白人		女性	61	感染性舌炎	135	8	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復	○
						傾眠			関連なし	重度	非重篤	なし	未回復	○
						腫瘍疼痛	28		関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	○
						心筋梗塞	148	1	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
						低血圧	1	1	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
						粘膜の炎症	71		関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	○
						不眠症			関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	○
						便秘	61	16	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	なし	回復	○
						無力症	83		関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	○
						嚥下障害			関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0733-03226	白人		女性	69	肺塞栓症	2	0	関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0741-04430	白人		男性	30	萎縮性鼻炎	45	27	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復	○
						転移性消化器癌	46	26	関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
						発熱	40	32	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復	○
						鼻出血	43	2	おそらく関連あり	中等度	非重篤	なし	回復	○
						貧血	45	7	関連なし	非常に重度	重篤	一時中止	回復	○
						無力症	40	32	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0760-05003	アジア人		女性	85	肺塞栓症	13	4	関連ないらしい	重度	重篤	中止	死亡	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0777-03346	白人		男性	49	化膿性心膜炎	26	1	関連ないらしい	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
						呼吸困難	22	5	関連ないらしい	重度	非重篤	一時中止	回復	○
						耳出血	13	6	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0792-05115	白人		女性	85	水腎症	71	14	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
						腺癌	118	24	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0802-03564	白人		男性	50	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1		関連なし	重度	非重篤	なし	未回復	
						悪寒	166	4	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復	
						悪心	50	8	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復	
						関節痛	166	4	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復	
						多汗症	50	8	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復	
						体重減少	20	121	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復	
						転移性膵癌	21	435	関連なし	重度	重篤	なし	死亡	○
						発熱	50	8	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復	
						疲労	59		関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	
						不眠症	50	69	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復	
						便秘	50	69	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
ENOXAPARIN/WARFARIN	0820-04101	白人		女性	83	カンジダ症	118		関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	
						悪性新生物	118	73	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
						回転性めまい	104	10	関連ないらしい	軽度	非重篤	なし	回復	○
						咳嗽	104	10	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
						結膜出血	112		関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	○
						甲状腺機能亢進症			関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	○
						痔核			関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	○
						十二指腸胃逆流			関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	○
						食欲減退	104	10	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
						体重減少			関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	○
						胆石症			関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	○
						肺炎	111		関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	○
						貧血	111		おそらく関連あり	中等度	非重篤	中止	未回復	○
						不正子宮出血	110	13	おそらく関連あり	中等度	重篤	中止	回復	○
						末梢性浮腫	118		関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	
						無力症	104		おそらく関連あり	中等度	非重篤	中止	未回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0825-05173	白人		女性	76	斑状出血	7		おそらく関連あり	重度	非重篤	中止	未回復	○
						鼻出血	4	0	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	一時中止	回復	○
						慢性閉塞性肺疾患	17	9	関連なし	中等度	重篤	なし	死亡	○

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
APIXABAN	0022-00368	白人		男性	74	肺硬化	115	5	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0022-00584	白人		女性	34	四肢膿瘍	5	5	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN	0022-03218	白人		女性	57	肺炎	171	9	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN	0024-00362	白人		男性	54	過量投与	9	76	関連なし	軽度	重篤	減量	回復	○
APIXABAN	0024-05412	白人		男性	57	過量投与	15	89	関連なし	重度	重篤	減量	回復	○
APIXABAN	0035-00052	白人		女性	40	肺塞栓症	162	1	関連なし	重度	重篤	中止	回復	○
APIXABAN	0035-02676	白人		男性	59	肺塞栓症	36	36	関連なし	中等度	重篤	中止	回復	○
APIXABAN	0037-00003	白人		女性	52	呼吸困難	83	3	関連ないらしい	重度	重篤	なし	回復	○
						不安	11	3	関連ないらしい	重度	重篤	なし	回復	○
						便秘	83	3	関連ないらしい	軽度	重篤	なし	回復	○
						慢性閉塞性肺疾患	41	3	関連ないらしい	重度	重篤	なし	回復	○
						喘息	151	3	関連ないらしい	重度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0037-00408	白人		女性	40	肺塞栓症	33	11	関連ないらしい	重度	重篤	中止	回復	○
APIXABAN	0037-00779	白人		男性	56	過量投与	8	5	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0037-05543	白人		女性	39	発熱	150	4	関連ないらしい	重度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN	0055-05195	白人		男性	55	深部静脈血栓症	24	8	おそらく関連あり	中等度	重篤	中止	回復	○
APIXABAN	0055-05644	黒人/アフリカ系アメリカ人		男性	30	深部静脈血栓症	69	7	関連ないらしい	中等度	重篤	中止	回復	○
APIXABAN	0058-03391	黒人/アフリカ系アメリカ人		女性	50	挫傷	74	46	関連あるかもしれない	軽度	重篤	一時中止	回復	○
						四肢痛	74	46	関連あるかもしれない	中等度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN	0058-03784	黒人/アフリカ系アメリカ人		男性	66	失神	167	36	関連ないらしい	重度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0061-00272	白人		女性	71	無力症	2	6	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0061-01987	白人		女性	70	国際標準比増加	142	5	関連なし	軽度	重篤	一時中止	回復	○
						国際標準比増加	149	3	関連あるかもしれない	軽度	重篤	一時中止	回復	○
						心嚢内出血	182	0	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
APIXABAN	0064-00184	白人		男性	75	腹部膿瘍	154	8	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN	0064-00205	白人		女性	56	肝嚢胞	117	1	関連ないらしい	中等度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN	0064-00265	白人		男性	50	過量投与	2	2	関連なし	軽度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN	0064-02983	黒人/アフリカ系アメリカ人		女性	28	胸膜痛	2	5	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0064-04061	白人		女性	51	深部静脈血栓症	6	6	関連ないらしい	重度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	○
APIXABAN	0066-00316	白人		女性	60	四肢痛	8	1	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						神経痛	16		関連なし	非常に重度	重篤	なし	未回復	○
						大静脈血栓症	77		関連なし	非常に重度	重篤	なし	未回復	
						転移性卵巣癌	80	35	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	
						肺塞栓症	75		関連なし	非常に重度	重篤	なし	未回復	
						末梢性虚血	41		関連ないらしい	非常に重度	重篤	一時中止	未回復	○
APIXABAN	0070-04997	白人		女性	54	双極性障害	115	19	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0070-05624	白人		男性	69	閉塞性臍ヘルニア	193	2	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
APIXABAN	0080-00145	白人		女性	76	低ナトリウム血症	16	15	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
						乳癌	24	176	関連なし	非常に重度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
						腹膜の悪性新生物	24	176	関連なし	非常に重度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
APIXABAN	0080-00307	白人		男性	66	敗血症	2	4	関連ないらしい	重度	重篤	中止	回復	○
APIXABAN	0080-00700	黒人/アフリカ系アメリカ人		男性	40	静脈塞栓症	11		関連なし	中等度	重篤	中止	不明	○
APIXABAN	0091-05052	白人		男性	79	国際標準比増加	179	4	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0093-00109	白人		女性	66	胆石症	195	4	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						胆嚢炎	88	6	関連なし	軽度	重篤	一時中止	回復	○
						直腸出血	89	2	関連あるかもしれない	中等度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN	0093-03824	白人		女性	22	神経系障害	151	4	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0094-00161	白人		男性	33	深部静脈血栓症	32	2	関連なし	非常に重度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
APIXABAN	0103-00038	白人		女性	80	医療機器閉塞	18	1	関連なし	中等度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
						敗血症	19	9	関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
APIXABAN	0103-00076	白人		男性	62	非心臓性胸痛	11	1	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						非心臓性胸痛	21	2	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0103-00151	白人		男性	85	小腸炎	101	3	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						尿閉	102	1	関連なし	中等度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
APIXABAN	0103-00256	白人		女性	64	呼吸困難	52	1	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
						非心臓性胸痛	52	1	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0103-00407	白人		女性	87	うっ血性心不全	66	6	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0103-01431	白人		男性	70	チック	165		関連なし	中等度	重篤	なし	不明	○
						感染	165	11	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
						尿路感染	113	7	関連なし	軽度	重篤	一時中止	回復	○
						無感情	165		関連なし	中等度	重篤	なし	不明	○
						扁平上皮癌			関連なし	中等度	重篤	なし	未回復	○
APIXABAN	0103-01957	白人		男性	81	尿路感染	115	9	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
						尿路感染	137	6	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0103-04973	白人		女性	41	蜂巣炎	37	3	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0108-01085	白人		女性	71	腎細胞癌	49	64	関連ないらしい	重度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN	0108-01834	白人		女性	43	過量投与	169	20	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						腹壁血腫	184	5	関連なし	中等度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
APIXABAN	0108-02125	白人		男性	59	気管支炎	129	7	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						血管偽動脈瘤	4	3	関連ないらしい	中等度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN	0108-03072	白人		男性	72	腎結石症	34	5	関連ないらしい	中等度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN	0108-04137	白人		女性	75	呼吸困難	58	7	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0109-05490	白人		女性	53	喘息	157	9	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復	○

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
APIXABAN	0110-00567	白人		男性	74	静脈血栓症	17	18	関連ないらしい	重度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	○
APIXABAN	0110-03170	白人		男性	54	憩室炎	163	11	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0110-03947	白人		男性	54	脳出血	169	16	関連あるかもしれない	中等度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
						末梢動脈閉塞性疾患	184	50	関連なし	非常に重度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
APIXABAN	0120-01832	白人		男性	83	急性膵炎	17	9	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
						貧血	36	9	関連ないらしい	中等度	重篤	中止	回復	○
APIXABAN	0123-00726	白人		男性	53	薬剤誤投与	84	21	関連なし	軽度	重篤	中止	回復	○
APIXABAN	0125-00352	白人		男性	47	非心臓性胸痛	186	7	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0125-00989	白人		男性	68	関節痛	55	4	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
						腎結石症	64	10	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復	○
						前立腺癌	128		関連ないらしい	重度	重篤	なし	未回復	○
						尿路性敗血症	86	18	関連ないらしい	重度	重篤	一時中止	回復(後遺症あり)	○
APIXABAN	0125-01027	白人		女性	67	胃腸炎	177	11	関連ないらしい	軽度	重篤	なし	回復	
						深部静脈血栓症	15	8	関連ないらしい	中等度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	○
APIXABAN	0125-02459	白人		男性	44	薬疹	9	11	おそらく関連あり	中等度	重篤	中止	回復	○
APIXABAN	0125-04411	白人		女性	67	血尿	4	3	関連あるかもしれない	軽度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0125-04534	白人		女性	64	筋骨格系胸痛	23	8	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
						発熱	-5	21	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
APIXABAN	0126-00249	白人		男性	49	深部静脈血栓症	192		関連なし	軽度	重篤	なし	未回復	○
APIXABAN	0126-04147	白人		男性	73	完全房室ブロック	168	5	関連なし	重度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	
						細菌感染	146		関連なし	軽度	重篤	なし	回復	
						出血性ショック	121	8	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復	○
						切開部位出血	149	2	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	
						肺塞栓症	139	4	関連なし	重度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
						腹痛	11	2	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
						末梢性浮腫	150	19	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	
APIXABAN	0127-00572	白人		女性	62	上室性頻脈	138	4	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN	0129-01794	その他		男性	24	気管支炎	151	4	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0129-02451	白人		女性	72	気管支炎	94	2	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						呼吸困難	172	2	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
						貧血	172	2	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0129-02870	白人		男性	78	慢性閉塞性肺疾患	33	7	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						慢性閉塞性肺疾患	193	12	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0130-00286	白人		男性	38	発熱	4	7	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0130-03041	白人		男性	50	四肢痛	-2	10	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
APIXABAN	0131-01152	白人		男性	80	急性腎不全	89	21	関連あるかもしれない	中等度	重篤	なし	回復	○
						虚血性脳卒中	94	16	関連ないらしい	重度	重篤	なし	回復	○
						血尿	97	13	関連あるかもしれない	重度	重篤	中止	回復	○
						高カリウム血症	37	4	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						尿路性敗血症	23	6	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						尿路性敗血症	89	21	関連なし	中等度	重篤	なし	死亡	○
						敗血症性ショック		42	関連ないらしい	重度	重篤	なし	回復	○
						無気肺	97	13	関連ないらしい	重度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0131-02683	白人		女性	28	呼吸困難	54	2	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	
						末梢性浮腫	20	3	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN	0131-02887	白人		女性	78	低ナトリウム血症	10	7	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復	○
						尿路感染	10	7	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復	○
						尿路感染	19	12	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復	○
						尿路感染	127	15	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0131-03118	白人		女性	80	急性呼吸不全	48	4	関連ないらしい	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
						胸水	13	39	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復	○
						肺腺癌		34	関連ないらしい	重度	重篤	なし	回復	○
						喀血	13	13	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0131-03971	白人		女性	23	深部静脈血栓症	92	5	関連なし	中等度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	○
APIXABAN	0134-01816	白人		男性	76	偶発的過量投与	183	2	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
						深部静脈血栓症	3	27	関連ないらしい	軽度	重篤	なし	回復	○
						深部静脈血栓症	8	22	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0134-04746	白人		女性	74	骨髄異形成症候群	132	3	関連ないらしい	重度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
						骨髄異形成症候群	146		関連ないらしい	重度	重篤	中止	不明	○
APIXABAN	0136-00934	白人		女性	76	心停止	29	1	関連ないらしい	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
APIXABAN	0136-01261	白人		男性	79	発疹	3	10	関連あるかもしれない	重度	重篤	中止	回復	○
APIXABAN	0136-01734	白人		男性	55	前立腺癌	129		関連なし	中等度	重篤	一時中止	未回復	○
APIXABAN	0136-05220	白人		男性	70	基底細胞癌	130	5	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0136-05313	白人		女性	60	筋骨格系胸痛	119	2	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0137-00346	白人		男性	77	呼吸困難	27	6	関連ないらしい	軽度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0137-03701	白人		男性	52	脊髄炎	188		関連なし	中等度	重篤	なし	未回復	○
APIXABAN	0138-01815	白人		男性	81	胃腸出血	28	6	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN	0138-01922	白人		男性	71	側頭動脈炎	138	11	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0138-03721	白人		男性	59	狭心症	137	6	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN	0138-04781	白人		男性	79	細菌性気管支炎	70	2	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						大発作痙攣	52	5	関連ないらしい	重度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0143-00324	黒人/アフリカ系アメリカ人		男性	51	肋軟骨炎	10	1	関連ないらしい	軽度	重篤	なし	回復	○

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
APIXABAN	0143-01093	白人		男性	49	四肢痛	16		関連ないらしい	中等度	重篤	中止	不明	○
						非心臓性胸痛	16	5	関連なし	中等度	重篤	中止	回復	○
APIXABAN	0149-01617	白人		女性	77	血管偽動脈瘤	13	12	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN	0150-02716	白人		女性	59	虚血性脳卒中	114	20	おそらく関連あり	重度	重篤	一時中止	回復(後遺症あり)	○
APIXABAN	0150-03897	その他		男性	29	急性呼吸不全	208		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	
						急性腎不全	208		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	
						骨髄機能不全	201	11	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	
						出血性ショック	206		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	
						敗血症	203		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	
						貧血	81	23	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0152-00366	白人		男性	58	腎結石症	147	6	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0157-00930	黒人/アフリカ系アメリカ人		女性	46	胸膜痛	172	5	関連あるかもしれない	中等度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
APIXABAN	0157-01111	黒人/アフリカ系アメリカ人		男性	44	結核	99	10	関連なし	中等度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
APIXABAN	0157-01958	アジア人		女性	27	乳様突起炎	79	109	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN	0157-02991	黒人/アフリカ系アメリカ人		男性	28	過量投与	15	32	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0160-00768	その他		女性	50	骨髄炎	13		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	○
						出血性卒中	13	44	関連あるかもしれない	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
APIXABAN	0160-00781	白人		男性	71	腎盂腎炎	95	12	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						尿路感染	191		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	○
APIXABAN	0160-01350	その他		男性	56	過量投与	3		おそらく関連あり	非常に重度	重篤	なし	未回復	○
APIXABAN	0164-00019	白人		女性	56	不安	192	1	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0164-00042	白人		女性	45	子宮出血	51	15	おそらく関連あり	重度	重篤	一時中止	回復	○
						子宮出血	51	15	おそらく関連あり	重度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN	0166-01440	その他		男性	70	うっ血性心不全	-3	10	関連なし	重度	重篤	なし	回復	
						うっ血性心不全	13	1	関連なし	重度	重篤	中止	回復	○
						急性心筋梗塞	27	0	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
APIXABAN	0171-03288	白人		男性	78	舌の悪性新生物、病期不明	189	118	関連なし	中等度	重篤	なし	死亡	○
						低血圧	306	1	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	
APIXABAN	0171-04199	白人		女性	31	過敏性腸症候群	82	17	関連ないらしい	中等度	重篤	一時中止	回復	○
						消化不良	82	17	関連ないらしい	中等度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN	0171-04928	白人		女性	51	巨赤芽球性貧血	4	6	関連ないらしい	重度	重篤	中止	回復	○
APIXABAN	0173-02377	白人		男性	67	転移性結腸癌	88	42	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
APIXABAN	0175-00548	白人		女性	82	錯乱状態	139	14	関連なし	中等度	重篤	中止	回復	○
						胆嚢癌	18	138	関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
APIXABAN	0175-03011	白人		男性	59	胃腸炎	170	12	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0175-03351	白人		女性	55	気管支狭窄	39	3	関連なし	軽度	重篤	一時中止	回復	○
						喘息	60	8	関連なし	非常に重度	重篤	なし	回復	○

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
APIXABAN	0175-03583	白人		女性	36	喘息	8	7	関連なし	非常に重度	重篤	なし	回復	○
						喘息	16	6	関連なし	非常に重度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0175-05367			男性	34	不安	17	3	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0177-02450	白人		女性	88	心不全	65	5	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
						肺炎	183	3	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0177-05638	白人		女性	73	心房頻脈	68	1	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0181-01328	白人		女性	18	呼吸困難	125	2	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						挫傷	166	8	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0181-01368	白人		男性	44	末梢性浮腫	43	1	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0181-01868	白人		男性	42	妊娠	151		関連ないらしい	軽度	重篤	なし	未回復	○
APIXABAN	0181-04753	白人		女性	34	妊娠	98	18	関連なし	重度	重篤	中止	回復	○
APIXABAN	0182-00296	白人		女性	68	腹痛	17	9	関連あるかもしれない	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0182-00482	白人		男性	74	低カリウム血症	17	6	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0182-03845	白人		女性	78	胆汁うっ滞性黄疸	83	18	関連なし	重度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	○
						転移性肝癌	83	35	関連なし	重度	重篤	中止	死亡	○
APIXABAN	0182-04635	白人		男性	59	腺癌	70		関連なし	重度	重篤	中止	未回復	○
APIXABAN	0182-05447	白人		男性	73	急性胆嚢炎	42	24	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN	0187-02190	その他		男性	57	過量投与	8	7	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0187-03998	白人		女性	60	膵炎	123	3	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN	0194-05009	白人		女性	38	胸膜痛	4	3	関連ないらしい	重度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0207-00951	白人		男性	54	陰部ヘルペス	100	12	関連なし	重度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
APIXABAN	0207-02239	白人		女性	56	胃腸出血	7	0	おそらく関連あり	非常に重度	重篤	中止	回復	○
						急性心筋梗塞	7	0	関連あるかもしれない	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
						肺塞栓症	7	0	関連あるかもしれない	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
APIXABAN	0207-03663	白人		女性	42	子宮出血	131	2	関連あるかもしれない	中等度	重篤	中止	回復	○
APIXABAN	0207-03819	白人		女性	86	気管支肺炎	12	10	関連ないらしい	軽度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0226-00851	白人		男性	29	肺塞栓症	3	2	関連ないらしい	軽度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0226-00958	白人		女性	26	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	84	76	おそらく関連あり	重度	重篤	中止	回復	○
						皮膚血管炎	66	73	おそらく関連あり	中等度	重篤	中止	回復	○
APIXABAN	0230-01219	白人		女性	77	ラクナ梗塞	106	7	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0231-03798	白人		男性	70	胃出血	103		関連あるかもしれない	重度	重篤	中止	未回復	○
						動脈血栓症	120	2	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
APIXABAN	0237-00621	白人		男性	64	肺炎	170	15	関連なし	中等度	重篤	中止	回復	○
APIXABAN	0237-03244	白人		女性	70	子宮ポリープ	42	3	関連なし	軽度	重篤	一時中止	回復	○

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
APIXABAN	0237-03917	白人		男性	81	急性腎不全	125		関連ないらしい	非常に重度	重篤	中止	未回復	○
						血尿	125		関連あるかもしれない	中等度	重篤	中止	未回復	○
						呼吸窮迫	125	4	関連ないらしい	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
						心房細動	125	2	関連ないらしい	中等度	重篤	中止	回復	○
						多臓器不全	125	4	関連ないらしい	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
						播種性血管内凝固	125		関連ないらしい	非常に重度	重篤	中止	未回復	○
						敗血症	125		関連ないらしい	非常に重度	重篤	中止	未回復	○
						乏尿	125		関連ないらしい	非常に重度	重篤	中止	未回復	○
APIXABAN	0237-04297	白人		男性	75	腎血腫	38	17	関連あるかもしれない	中等度	重篤	中止	回復	○
						尿管癌	150	11	関連なし	非常に重度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	
APIXABAN	0237-04302	白人		男性	80	慢性閉塞性肺疾患	44	13	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0237-04473	白人		女性	84	失神	50	1	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						乳癌	89	36	関連なし	非常に重度	重篤	なし	回復	○
						肺炎	43	16	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0244-01480	その他		女性	68	蜂巣炎	46		関連なし	中等度	重篤	なし	未回復	○
APIXABAN	0247-00995	白人		女性	70	過敏症	3	75	関連なし	重度	重篤	中止	回復	○
APIXABAN	0250-02834	白人		男性	82	回転性めまい	11	5	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						表在性血栓性静脈炎	198	32	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0252-03982	白人		男性	74	プリンツメタル狭心症	100	11	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0252-04040	白人		男性	64	脊髄症	193	6	関連なし	非常に重度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	
APIXABAN	0252-04053	白人		女性	82	急性呼吸不全	237	0	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	
						虚血性脳卒中	67	25	関連ないらしい	非常に重度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	○
						呼吸不全	190	25	関連なし	中等度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	
						深部静脈血栓症	124		関連なし	非常に重度	重篤	なし	未回復	
						肺腺癌	149		関連なし	非常に重度	重篤	なし	未回復	
APIXABAN	0258-00487	白人		女性	64	内分泌腺の悪性新生物	6		関連なし	非常に重度	重篤	中止	未回復	○
						膀胱癌	6	151	関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
APIXABAN	0258-04692	白人		男性	60	肺炎	27	3	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0263-01532	白人		男性	59	肺の悪性新生物	12	75	関連なし	非常に重度	重篤	一時中止	死亡	○
APIXABAN	0280-00138	白人		男性	46	骨折の遷延治癒	140	13	関連なし	重度	重篤	なし	回復	
APIXABAN	0284-01825	白人		男性	44	肩回旋筋腱板症候群	64	3	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN	0285-05526	白人		女性	60	肝機能検査異常	83	38	関連あるかもしれない	軽度	重篤	中止	回復	○
APIXABAN	0288-00552	白人		男性	83	虚血性脳卒中	168	10	関連ないらしい	重度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
APIXABAN	0302-04215	アジア人		男性	71	脳出血	161		おそらく関連あり	重度	重篤	中止	未回復	○
APIXABAN	0302-04572	アジア人		男性	84	肺感染	4	3	関連ないらしい	非常に重度	重篤	中止	死亡	○

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
APIXABAN	0303-04677	アジア人		女性	70	痔核	76	1	関連あるかもしれない	中等度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN	0308-01174	アジア人		女性	42	扁平上皮癌	19	200	関連なし	重度	重篤	なし	死亡	○
						腓骨神経麻痺	85		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	○
APIXABAN	0308-01927	アジア人		男性	71	冠動脈疾患	175	11	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0308-04567	アジア人		女性	62	肝機能異常	192		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	○
						腎機能障害	192		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	○
						敗血症性ショック	192	16	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
APIXABAN	0310-01032	アジア人		女性	76	凝固時間延長	195	10	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0311-01263	白人		女性	51	喘息クリーゼ	161	7	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN	0313-05261	白人		男性	69	虫垂炎	121	3	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN	0315-05623	その他		女性	79	処置後出血	2	7	おそらく関連あり	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0318-00277	白人		男性	77	肺塞栓症	162	19	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0318-02565	白人		男性	67	深部静脈血栓症	173	13	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0318-03097	白人		女性	35	非心臓性胸痛	79	4	関連ないらしい	軽度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0319-02856	白人		女性	62	喘息	12	1	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0320-02783	白人		男性	75	肺塞栓症	3	1	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0324-04055	白人		男性	74	前立腺癌	191		関連なし	軽度	重篤	なし	未回復	○
APIXABAN	0325-00435	白人		女性	73	悪性新生物	71	10	関連あるかもしれない	中等度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
APIXABAN	0329-01509	白人		男性	65	変形性関節症	188	9	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0329-02812	白人		男性	63	リンパ腫	98		関連ないらしい	重度	重篤	中止	未回復	○
						丹毒	77	15	関連ないらしい	重度	重篤	一時中止	回復(後遺症あり)	○
APIXABAN	0330-03050	白人		男性	62	筋骨格系胸痛	155	1	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0330-04887	白人		男性	73	血尿	67	3	関連なし	軽度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN	0332-04805	白人		女性	81	心房細動	24	0	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0333-00103	白人		女性	66	多発性硬化症	101	4	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
APIXABAN	0333-04836	白人		男性	51	静脈血栓症	193		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	○
APIXABAN	0338-03016	白人		女性	68	甲状腺新生物	113	3	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0339-00889	白人		女性	60	紫斑	34	3	関連ないらしい	軽度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0345-00598	白人		女性	48	血小板減少症	15	128	関連あるかもしれない	中等度	重篤	中止	回復	○
APIXABAN	0345-05029	白人		男性	78	四肢静脈血栓症	81	13	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0347-00433	白人		女性	74	心肺不全	47	0	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
APIXABAN	0347-02287	白人		男性	33	深部静脈血栓症	69	17	関連なし	中等度	重篤	中止	回復	○
APIXABAN	0347-03598	白人		男性	78	膀胱癌	16		関連なし	中等度	重篤	なし	未回復	○
APIXABAN	0351-00012	白人		女性	77	気道感染	77	8	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0353-00246	白人		男性	59	狭心症	36	1	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN	0353-02148	白人		女性	73	肺炎	180	6	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0355-00741	白人		女性	81	心筋梗塞	194	4	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0355-01528	白人		男性	59	坐骨神経痛	53	21	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN	0355-03532	白人		男性	27	肺塞栓症	185	5	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
APIXABAN	0355-05274	白人		男性	92	蜂巣炎	16	7	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0360-03436	白人		男性	72	ブドウ球菌性敗血症	24	23	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復	○
						感染性胆嚢炎	109	10	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
APIXABAN	0361-01724	白人		男性	41	肺膿瘍	46	78	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0361-02210	白人		女性	58	腹膜炎	50	2	関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
APIXABAN	0361-04900	白人		女性	53	肺塞栓症	2	0	関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
APIXABAN	0362-01073	白人		男性	52	気管支癌	4	19	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復(後遺症あり)	○
APIXABAN	0362-01432	白人		男性	57	気管支癌	7		関連なし	中等度	重篤	なし	未回復	○
APIXABAN	0362-01604	白人		女性	63	心房粗動	4		関連ないらしい	重度	重篤	なし	不明	○
APIXABAN	0362-04613	白人		女性	63	悪性新生物進行	99	28	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
APIXABAN	0362-05427	白人		男性	54	転移性脳悪性腫瘍	146	30	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN	0363-01895	白人		男性	37	結腸直腸癌	66		関連なし	中等度	重篤	中止	未回復	○
APIXABAN	0364-05179	白人		女性	35	妊娠	67	23	関連なし	軽度	重篤	一時中止	回復	○
						膀胱炎	142	6	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0373-05060	アジア人		男性	70	腹部膨満	196	10	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0378-00183	白人		女性	78	肝転移	99	93	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0378-00262	白人		男性	77	肺炎	173	24	関連なし	重度	重篤	なし	死亡	○
APIXABAN	0378-02506	白人		女性	80	胆管癌	88	32	関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
						貧血	88	16	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0378-02859	白人		女性	87	急性胆嚢炎	57	8	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0378-04163	白人		女性	74	脊椎圧迫骨折	100	16	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0378-05366	白人		女性	81	深部静脈血栓症	183	13	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0385-02280	白人		女性	88	神経炎	113	25	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0385-03310	白人		男性	83	肺転移	26		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	○
APIXABAN	0385-04175	白人		男性	86	痛風	96	17	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0387-03312	白人		男性	61	多臓器障害	128	2	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
						肺炎	33	6	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
						肺炎	127		関連なし	非常に重度	重篤	なし	未回復	○
						慢性閉塞性肺疾患	7		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	○
APIXABAN	0393-01040	その他		女性	53	血便排泄	29	2	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0403-02898	白人		男性	57	血小板減少症	87	28	関連なし	軽度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN	0403-04525	白人		女性	75	深部静脈血栓症	90		関連なし	軽度	重篤	なし	未回復	○
APIXABAN	0410-00044	白人		女性	60	四肢痛	170	28	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN	0410-00062	黒人/アフリカ系アメリカ人		男性	46	偶発的過量投与	8	38	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0419-05077	白人		女性	62	深部静脈血栓症	6	8	関連あるかもしれない	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0420-00429	白人		男性	63	蜂巣炎	134	12	関連なし	中等度	重篤	減量	回復	○
APIXABAN	0420-01092	白人		男性	76	肺炎	29	8	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
						肺炎	51	5	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN	0429-01060	白人		女性	20	過敏症	50	36	関連なし	非常に重度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0429-01417	白人		女性	54	筋肉痛	49	2	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
APIXABAN	0430-00834	白人		女性	70	直腸S状結腸癌	30	42	関連なし	中等度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	○
APIXABAN	0430-03268	白人		男性	59	静脈血栓症	14	15	関連ないらしい	非常に重度	重篤	中止	回復	○
APIXABAN	0432-00133	白人		女性	74	血腫	3	2	関連あるかもしれない	中等度	重篤	中止	回復	○
APIXABAN	0433-00506	白人		女性	73	死亡	157	1	関連ないらしい	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
APIXABAN	0433-04989	白人		女性	72	胆嚢炎	84	8	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN	0433-05435	白人		女性	51	不正子宮出血	8	2	関連あるかもしれない	重度	重篤	一時中止	回復	○
						平滑筋腫	9	7	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN	0434-04142	白人		女性	53	高血圧クリーゼ	125	20	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0438-00721	白人		男性	71	死亡	135	1	関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
APIXABAN	0438-01365	白人		男性	69	下肢骨折	50	80	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0438-04091	白人		男性	52	肺塞栓症	7	9	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0438-05478	白人		男性	71	高血圧	145	15	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0441-02746	白人		女性	81	肺炎	202	9	関連ないらしい	重度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0452-01550	黒人/アフリカ系アメリカ人		女性	70	呼吸不全	85	6	関連なし	中等度	重篤	中止	回復	○
						心肺停止	105	1	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
						中毒性脳症	85	2	関連なし	中等度	重篤	中止	回復	○
APIXABAN	0476-00380	白人		女性	73	胃腸出血	153	5	関連あるかもしれない	非常に重度	重篤	一時中止	回復(後遺症あり)	○
						膵癌	152	32	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
APIXABAN	0476-04248	白人		女性	64	サイトメガロウイルス性大腸炎	32	53	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
						胃腸出血	26	195	関連あるかもしれない	重度	重篤	中止	回復	○
						胃腸出血	80	142	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
						尿路感染	136	13	関連なし	重度	重篤	なし	回復	
APIXABAN	0476-04539	白人		男性	59	胸痛	34	4	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0476-05217	白人		女性	84	腎不全	14	20	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						低ナトリウム血症	14	5	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0476-05218	白人		女性	52	一過性脳虚血発作	131	5	関連なし	重度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
						慢性閉塞性肺疾患	131	5	関連なし	重度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
APIXABAN	0488-01166	白人		女性	82	上腕骨骨折	98	3	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復(後遺症あり)	○
APIXABAN	0488-01195	白人		男性	88	胃腸出血	5	2	おそらく関連あり	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0488-01621	白人		女性	78	気道感染	168	8	関連なし	重度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	
						敗血症	53	16	関連なし	中等度	重篤	中止	回復	○
APIXABAN	0488-02341	白人		女性	67	脳梗塞	10	20	関連なし	重度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	○

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
APIXABAN	0488-02479	白人		男性	64	急性心筋梗塞	63	3	関連なし	重度	重篤	中止	回復	○
APIXABAN	0488-02803	白人		男性	51	静脈塞栓症	7	3	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN	0488-03438	白人		男性	52	視床梗塞	184	50	関連なし	重度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
APIXABAN	0492-05418	その他		女性	31	精神病性障害	-20	99	関連ないらしい	重度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	
APIXABAN	0500-00126	白人		男性	87	脳血管発作	174	4	関連なし	重度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
APIXABAN	0500-00157	白人		男性	65	胃腸炎	20	4	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0500-00354	白人		女性	72	胃腸出血		44	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						胃腸出血	125	38	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
APIXABAN	0500-00484	白人		女性	48	好中球減少症	70	4	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
						転移性結腸癌	143	1	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0500-00618	白人		男性	84	血尿	33	4	おそらく関連あり	中等度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN	0500-00802	白人		女性	63	うっ血性心不全	131	3	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						心臓弁疣贅	94	73	関連なし	軽度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
APIXABAN	0503-04341	白人		男性	84	起立性低血圧	12	13	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0503-05132	白人		女性	66	メレナ	190	8	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0505-00132	白人		女性	33	筋骨格系胸痛	1	4	関連ないらしい	重度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0505-00271	白人		男性	49	希死念慮を有するうつ病	117	24	関連ないらしい	重度	重篤	中止	回復	○
APIXABAN	0512-00440	白人		女性	35	静脈狭窄	20	4	関連なし	重度	重篤	中止	回復	○
APIXABAN	0512-03694	白人		男性	48	錯感覚	56	55	おそらく関連あり	重度	重篤	中止	回復	○
APIXABAN	0520-01921	白人		女性	78	心不全	69	11	関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
APIXABAN	0525-02042	白人		男性	53	肺炎	115	11	関連なし	非常に重度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN	0525-02694	白人		女性	74	深部静脈血栓症	77	29	関連なし	中等度	重篤	中止	回復	○
APIXABAN	0548-03691	白人		男性	65	過量投与	9	7	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0548-05141	白人		男性	59	慢性閉塞性肺疾患	92	10	関連ないらしい	重度	重篤	なし	回復	○
						慢性閉塞性肺疾患	116	10	関連ないらしい	重度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0553-01117	白人		男性	49	糖尿病性足病変	76	9	関連なし	中等度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	○
						糖尿病性足病変	89	5	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						糖尿病性足病変	178	7	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
APIXABAN	0553-02220	白人		男性	53	野兎病	29	13	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復(後遺症あり)	○
						野兎病	97	10	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0553-04038	白人		男性	52	肺塞栓症	4	5	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
APIXABAN	0558-04508	白人		男性	68	慢性閉塞性肺疾患	188	7	関連なし	中等度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
APIXABAN	0559-00657	白人		男性	73	腎細胞癌	85		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	○
APIXABAN	0559-01499	白人		男性	75	肺転移	71		関連なし	軽度	重篤	中止	未回復	○
APIXABAN	0559-03049	白人		男性	56	結腸ポリープ	81	2	関連なし	軽度	重篤	一時中止	回復	○

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
APIXABAN	0559-03294	白人		男性	39	パートナーの妊娠			関連なし	軽度	重篤	なし	未回復	○
APIXABAN	0559-04075	白人		女性	25	気道感染	15	6	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0563-02615	黒人/アフリカ系アメリカ人		男性	50	自殺念慮	53		関連なし	中等度	重篤	なし	不明	○
APIXABAN	0566-04977	黒人/アフリカ系アメリカ人		女性	32	悪心	52	6	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
						血便排泄	30	0	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						脱水	52	6	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
						吐血	12	0	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						吐血	19	0	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						吐血	29	2	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						吐血	40	0	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
						腹部不快感	52	6	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
						肋軟骨炎	50	3	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
						嘔吐	52	6	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
APIXABAN	0567-01190	白人		男性	55	過量投与	1	14	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0567-02129	白人		男性	49	筋骨格系胸痛	21	0	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0568-01017	アメリカ先住民/アラスカ先住民		女性	52	非心臓性胸痛	35	8	関連ないらしい	中等度	重篤	一時中止	回復	○
						非心臓性胸痛	52	3	関連ないらしい	軽度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN	0568-03451	白人		男性	66	痙攣	26	8	関連なし	中等度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
APIXABAN	0568-04376	白人		女性	57	下腹部痛	42	4	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						下腹部痛	138	4	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
						胸痛	137	5	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
						胸痛	162	3	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
						小腸閉塞	175	8	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						非心臓性胸痛	80	3	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
						腹痛	80	3	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
						腹痛	162	3	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN	0572-02750	アジア人		女性	73	硬膜下出血	197	40	関連ないらしい	重度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0573-03968	アジア人		男性	49	新生物	51	127	関連ないらしい	重度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
						肺炎	142	64	関連ないらしい	重度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0573-05235	アジア人		男性	30	過量投与	14	7	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN	0575-00890	白人		女性	70	間質性肺疾患	1	12	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
						多発ニューロパチー	25	34	関連あるかもしれない	重度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	○
APIXABAN	0576-02477	白人		女性	86	胃癌	30		関連なし	中等度	重篤	中止	未回復	○

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
APIXABAN	0576-04637	白人		男性	72	肝酵素上昇	27		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	○
						急性腎不全	24		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	○
						筋肉内出血	24		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	○
						昏睡	25		関連なし	非常に重度	重篤	なし	未回復	○
						心停止	25	1	関連なし	非常に重度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
						多臓器不全	34	1	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
						肺塞栓症	15	12	関連なし	非常に重度	重篤	なし	回復	○
						脾臓梗塞	26		関連なし	非常に重度	重篤	なし	未回復	○
APIXABAN	0577-01847	白人		女性	81	乳癌	140	37	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0579-03639	白人		女性	80	腹痛	56	4	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0579-05360	白人		男性	86	肺の悪性新生物	2		関連なし	非常に重度	重篤	中止	未回復	○
APIXABAN	0584-00919	白人		女性	86	丹毒	99	13	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0584-00926	白人		女性	84	坐骨神経痛	10	20	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0584-01009	白人		男性	63	慢性閉塞性肺疾患	85	6	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0584-01012	白人		女性	79	急性呼吸不全	14	2	関連なし	重度	重篤	一時中止	死亡	○
APIXABAN	0584-01592	白人		男性	80	尿路性敗血症	51	13	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0584-04752	その他		男性	71	末梢動脈瘤	107	100	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN	0586-01184	白人		男性	84	胆管癌	25		関連なし	重度	重篤	一時中止	未回復	○
APIXABAN	0586-04295	白人		男性	62	心房細動	111		関連なし	重度	重篤	中止	未回復	○
APIXABAN	0586-04924	黒人/アフリカ系アメリカ人		女性	41	自然流産	61	18	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
						妊娠	49	18	関連なし	中等度	重篤	中止	回復	○
APIXABAN	0589-00529	白人		男性	79	尿路感染	190	8	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0589-01402	白人		男性	74	移行上皮癌	113		関連なし	重度	重篤	中止	未回復	○
APIXABAN	0589-02894	白人		女性	64	肺塞栓症	1	0	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
						肺胞出血	1	1	関連ないらしい	重度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0591-03585	白人		男性	65	肺塞栓症	61	163	関連なし	中等度	重篤	中止	回復	○
APIXABAN	0591-04370	白人		男性	47	虚血性脳卒中	25		関連なし	重度	重篤	中止	不明	○
APIXABAN	0599-00414	白人		男性	76	膀胱乳頭腫	149	87	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0599-01090	白人		男性	77	白血病	84		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	
APIXABAN	0599-01213	白人		男性	77	結腸癌	85	14	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN	0599-01408	白人		男性	35	処置後出血	63		関連なし	中等度	重篤	なし	未回復	○
						精巣癌	63		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	○
APIXABAN	0599-01944	白人		女性	45	気管支炎	101	14	関連なし	軽度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN	0599-03249	白人		女性	73	鉄欠乏性貧血	52	7	関連ないらしい	中等度	重篤	一時中止	回復(後遺症あり)	○
						貧血	72	6	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
APIXABAN	0599-03615	白人		女性	72	転移性新生物	2		関連なし	重度	重篤	中止	未回復	○
APIXABAN	0599-05203	白人		男性	58	造影剤アレルギー	1	1	関連なし	重度	重篤	なし	回復	
APIXABAN	0602-00717	白人		女性	52	上室性頻脈	9	1	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0602-03704	白人		女性	73	うつ病	124		関連ないらしい	重度	重篤	なし	未回復	○

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
APIXABAN	0602-04737	白人		女性	75	骨盤新生物	104	24	関連ないらしい	中等度	重篤	一時中止	回復	○
						卵巣癌	106		関連ないらしい	重度	重篤	中止	未回復	○
APIXABAN	0603-00918	白人		男性	64	国際標準比増加	51	4	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0603-01044	白人		女性	76	卵巣良性腫瘍	181	6	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0603-04155	白人		男性	50	痛風性関節炎	63	21	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						糖尿病	171	22	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						慢性腎不全	171	14	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0604-01992	白人		男性	82	結腸癌	165	6	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
APIXABAN	0604-02452	白人		女性	84	転倒	38	35	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復(後遺症あり)	○
APIXABAN	0605-01900	アジア人		男性	33	顔面損傷	149	1	関連なし	軽度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN	0611-00551	白人		男性	73	末梢性虚血	9	19	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復	○
						末梢動脈再閉塞	33	6	関連なし	重度	重篤	中止	回復	○
APIXABAN	0611-01266	白人		男性	70	消化管間質性腫瘍	2		関連なし	重度	重篤	中止	不明	○
APIXABAN	0611-03695	白人		女性	53	月経過多	17	16	関連ないらしい	中等度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN	0614-02415	白人		男性	43	血小板減少症	8	6	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
						腋窩痛	18	1	関連なし	中等度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
APIXABAN	0614-03065	白人		男性	47	胸痛	135	3	関連あるかもしれない	中等度	重篤	なし	回復	○
						非心臓性胸痛	189	2	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0614-03216	白人		女性	55	出血性卒中	17	5	関連あるかもしれない	非常に重度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
						心肺停止	115	1	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	
						舌浮腫	18	8	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
						腺癌	-5	120	関連なし	重度	重篤	なし	死亡	
						脳血管発作	17	1	関連なし	非常に重度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	○
						肺炎	19	7	関連なし	重度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
APIXABAN	0618-00554	白人		女性	55	転移性新生物	10	57	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
APIXABAN	0619-02006	白人		男性	33	単径部痛	35	19	関連ないらしい	軽度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0622-03861	白人		男性	62	硬膜外血腫	121	2	関連なし	非常に重度	重篤	なし	回復	○
						脊髄圧迫	121	27	関連なし	非常に重度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
						対麻痺	109	39	関連なし	非常に重度	重篤	一時中止	回復(後遺症あり)	○
						中枢神経系転移	145	4	関連なし	中等度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	
						転移性腎細胞癌	109	39	関連なし	非常に重度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	○
						病的骨折	109	1	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復	○
						痙攣	165	2	関連なし	重度	重篤	なし	回復	
APIXABAN	0622-03991	白人		男性	85	徐脈	26	1	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復	○

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
APIXABAN	0625-02274	白人		男性	61	過量投与	180	2	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0625-03508	白人		男性	75	肺塞栓症	48	19	関連ないらしい	重度	重篤	中止	回復	○
APIXABAN	0631-01285	アジア人		男性	57	多臓器不全	48	1	関連ないらしい	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
						敗血症	48	1	関連ないらしい	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
APIXABAN	0631-02649	アジア人		男性	71	臍ヘルニア	104	6	関連なし	軽度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN	0631-02876	アジア人		男性	71	脳梗塞	43		関連なし	重度	重篤	中止	未回復	○
APIXABAN	0631-03803	アジア人		男性	77	多形性神経膠芽細胞腫	2	20	関連なし	中等度	重篤	中止	回復	○
APIXABAN	0631-04559	アジア人		女性	22	胸水	62	18	関連ないらしい	中等度	重篤	中止	回復	○
APIXABAN	0631-05383	アジア人		男性	65	腎不全	48		関連ないらしい	中等度	重篤	一時中止	未回復	○
						蜂巣炎	3	13	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0632-05268	白人		女性	84	心不全	138	9	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						心房細動	138	10	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						腸閉塞	117	9	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						不安定狭心症	124		関連なし	中等度	重篤	なし	未回復	○
APIXABAN	0633-00938	その他		女性	69	胸膜痛	30	7	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						肺塞栓症	14	1	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0633-01567	その他		男性	76	呼吸困難	104	2	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0633-01597	その他		女性	79	肺動脈性肺高血圧症	170	5	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0633-02372	その他		女性	70	一過性脳虚血発作	29	7	関連あるかもしれない	重度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN	0633-02871	その他		男性	67	毛細血管炎	6	9	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0635-01473			男性	73	肺塞栓症	4	155	関連あるかもしれない	中等度	重篤	中止	回復	○
APIXABAN	0635-02717			女性	56	限局性感染	137	36	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN	0636-04156	その他		男性	45	深部静脈血栓症	30	8	関連あるかもしれない	重度	重篤	中止	回復	○
APIXABAN	0636-05451	その他		男性	57	肺腫瘤	2		関連なし	非常に重度	重篤	中止	未回復	○
APIXABAN	0637-01542			女性	83	心不全	192	5	関連なし	重度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
APIXABAN	0637-02279			女性	29	うつ病	28	8	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						失神	13	2	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						精神障害	2	6	関連なし	重度	重篤	中止	回復	○
APIXABAN	0637-03349			女性	64	うっ滞性皮膚炎	144	3	関連なし	中等度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
						丹毒	114	14	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
						片頭痛	153	4	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0637-04048			男性	31	内耳障害	25	64	関連なし	重度	重篤	中止	回復	○
APIXABAN	0645-04267	アジア人		男性	47	死亡	17	1	関連ないらしい	重度	重篤	中止	死亡	○
APIXABAN	0652-01246	白人		男性	34	肺炎	84	5	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0655-04133	白人		女性	69	狭心症	64	19	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN	0660-04085	その他		女性	58	深部静脈血栓症	149	90	関連ないらしい	軽度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0661-01930	白人		男性	75	高血圧クリーゼ	149	1	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0671-01103	白人		男性	49	肺塞栓症	4	1	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0672-01207	白人		男性	79	過量投与	8	7	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
APIXABAN	0672-01538	黒人/アフリカ系アメリカ人		女性	66	過量投与	1	4	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN	0672-01762	白人		男性	56	心筋症	133	6	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
						心臓内血栓	133	6	関連ないらしい	中等度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	○
						心房細動	133	6	関連ないらしい	中等度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	○
APIXABAN	0672-02003	白人		女性	81	眼窩蜂巣炎	138	23	関連ないらしい	中等度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN	0672-02405	黒人/アフリカ系アメリカ人		男性	67	変形性脊椎症	181	5	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0672-02940	黒人/アフリカ系アメリカ人		男性	76	肺塞栓症	16	1	関連ないらしい	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
APIXABAN	0672-03744	白人		男性	60	急性心筋梗塞	158	1	関連ないらしい	中等度	重篤	中止	回復	○
APIXABAN	0672-04602	白人		女性	48	心膜炎	41	18	関連あるかもしれない	中等度	重篤	なし	回復	○
						腺癌	50		関連なし	非常に重度	重篤	中止	未回復	○
APIXABAN	0672-04794	白人		男性	65	皮膚潰瘍	155	15	関連ないらしい	重度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
APIXABAN	0676-01348	白人		女性	88	筋骨格痛	109	3	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	
						上腹部痛	130	1	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	
						肺塞栓症	138	24	関連なし	重度	重篤	なし	回復	
						非心臓性胸痛	17	3	関連ないらしい	軽度	重篤	なし	回復	○
						非心臓性胸痛	24	3	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
						非心臓性胸痛	100	1	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	
						非心臓性胸痛	109	3	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	
						非心臓性胸痛	115	5	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	
						非心臓性胸痛	130	1	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	
						浮動性めまい	115	5	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	
						嘔吐	100	1	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	
APIXABAN	0681-02268	白人		女性	56	医療機器合併症	174	2	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
						尿路性敗血症	146	15	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
						発熱	146	7	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0688-02419	アジア人		男性	82	胸水	146	9	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						帯状疱疹	91	18	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0692-01294	白人		男性	84	心不全	22	5	関連ないらしい	重度	重篤	なし	回復	○
						心不全	73	1	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復	○
						心不全	90	4	関連ないらしい	中等度	重篤	中止	回復	○
APIXABAN	0695-01969	アジア人		女性	42	死亡			関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
APIXABAN	0695-02062	アジア人		男性	50	過量投与	2	5	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0695-03498	アジア人		女性	56	悪性新生物	76	18	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
APIXABAN	0695-05180	アジア人		男性	66	胃腸出血	3	0	関連あるかもしれない	重度	重篤	中止	回復	○
APIXABAN	0698-01888	白人		女性	79	胸痛	135	6	関連なし	重度	重篤	なし	回復	

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
APIXABAN	0700-03007	白人		女性	64	呼吸不全	42	7	関連なし	中等度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
						肺炎	24	10	関連なし	非常に重度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0700-03212	白人		男性	63	静脈血栓症	149		関連なし	中等度	重篤	なし	未回復	○
APIXABAN	0700-04589	白人		男性	83	静脈血栓症	57		関連なし	中等度	重篤	なし	未回復	○
APIXABAN	0701-01673	白人		女性	89	胃腸出血	157	5	関連なし	中等度	重篤	中止	回復	○
						直腸出血	7	8	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN	0707-04612	アジア人		女性	60	胃石症	19	7	関連ないらしい	重度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN	0712-01723	白人		男性	57	急性心筋梗塞	177	4	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
APIXABAN	0713-02949	アジア人		男性	18	ベーチェット症候群	28		関連なし	中等度	重篤	なし	未回復	○
APIXABAN	0713-04463	アジア人		女性	77	脊椎圧迫骨折	122	19	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN	0718-01273	白人		男性	86	心停止	234	1	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	
APIXABAN	0718-03258	白人		女性	37	マイコバクテリア感染	7	18	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0718-05126	白人		女性	54	鼻出血	47	7	関連あるかもしれない	中等度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN	0725-04254	白人		女性	65	尿路感染	139	4	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復	○
						膣出血	137	6	おそらく関連あり	軽度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN	0731-01549	黒人/アフリカ系アメリカ人		女性	60	胆管癌	29		関連ないらしい	中等度	重篤	中止	未回復	○
APIXABAN	0731-02039	白人		男性	52	菌血症	173	3	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0731-03128	白人		男性	84	心室細動	3	1	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
APIXABAN	0731-03956	白人		女性	59	末梢性ニューロパチー	69	140	関連ないらしい	中等度	重篤	中止	回復	○
APIXABAN	0731-05616	黒人/アフリカ系アメリカ人		女性	24	中咽頭カンジダ症	80	8	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						肺炎	18	20	関連ないらしい	重度	重篤	一時中止	回復	○
						末梢性ニューロパチー	116	48	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0733-02672	白人		男性	47	転移	42	145	関連なし	重度	重篤	なし	死亡	○
						肺塞栓症	21	12	関連なし	重度	重篤	中止	回復	○
						病的骨折	42	145	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0735-03473	白人		女性	83	消化器癌	20		関連なし	重度	重篤	中止	未回復	○
APIXABAN	0739-05352	アジア人		女性	50	心筋梗塞	56	3	関連あるかもしれない	重度	重篤	中止	死亡	○
						肺塞栓症	28		関連あるかもしれない	中等度	重篤	一時中止	未回復	○
APIXABAN	0741-02728	白人		女性	56	子宮癌	5		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	○
						不正子宮出血	5	1	関連あるかもしれない	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0741-04832	白人		男性	46	肺塞栓症	1	10	関連なし	重度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	○
APIXABAN	0743-02956	白人		男性	63	移行上皮癌	183	3	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0743-02961	白人		女性	33	妊娠	161		関連なし	軽度	重篤	中止	未回復	○
APIXABAN	0743-04011	白人		男性	74	骨転移	17		関連なし	中等度	重篤	なし	未回復	○
						深部静脈血栓症	173	8	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
						貧血	168	5	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復	○

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
APIXABAN	0748-02943	白人		男性	53	全身性炎症反応症候群	129	14	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復(後遺症あり)	○
						動悸	129	14	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN	0748-04065	白人		女性	73	胃腸管腺腫	51	52	関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
APIXABAN	0748-04189	白人		女性	57	クロストリジウム感染	86		関連なし	非常に重度	重篤	なし	未回復	○
						心房細動	87		関連なし	非常に重度	重篤	なし	未回復	○
						腎不全	86		関連なし	非常に重度	重篤	なし	未回復	○
						大腸炎	79		関連なし	非常に重度	重篤	なし	未回復	○
						胆石症	74		関連なし	中等度	重篤	なし	未回復	○
						腸管虚血	86		関連なし	非常に重度	重篤	なし	未回復	○
						敗血症性ショック	86	2	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
						閉塞性ヘルニア	79		関連なし	非常に重度	重篤	なし	未回復	○
APIXABAN	0749-05133	その他		女性	89	低ナトリウム血症	21	2	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0749-05562	その他		男性	58	ヘリコバクター性胃炎	92	8	関連なし	中等度	重篤	中止	回復	○
						肺高血圧症	98	1	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0757-01982	白人		男性	55	静脈血栓症	9	3	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN	0760-02017	アジア人		男性	38	深部静脈血栓症	29		おそらく関連あり	中等度	重篤	中止	未回復	○
APIXABAN	0773-04687	白人		男性	68	出血性胃潰瘍	129	20	関連ないらしい	重度	重篤	中止	回復	○
						尿路感染	124	81	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0782-04312	白人		男性	49	転移性甲状腺癌	156		関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0792-05094	白人		女性	65	四肢痛	38	3	関連なし	軽度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN	0794-03305	白人		男性	55	肺門リンパ節腫脹	97	15	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
						慢性閉塞性肺疾患	165	4	関連なし	重度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
APIXABAN	0796-05239	白人		女性	83	肺塞栓症	8	100	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0798-03733	白人		女性	59	呼吸困難	98	1	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0798-04515	白人		男性	46	筋骨格系胸痛	24	1	関連ないらしい	重度	重篤	なし	回復	○
						蜂巣炎	24	1	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0803-03252	白人		女性	81	喘息	93	6	関連なし	重度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
APIXABAN	0809-02963	白人		女性	44	胸膜痛	99	20	関連あるかもしれない	中等度	重篤	なし	回復	○
						呼吸困難	99	20	関連あるかもしれない	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0810-05233	白人		男性	61	誤用量投与	2	1	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN	0817-03743	黒人/アフリカ系アメリカ人		女性	79	うっ血性心不全	107	4	関連ないらしい	軽度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0819-03831	黒人/アフリカ系アメリカ人		男性	82	うっ血性心不全	16		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	○
						誤嚥性肺炎	56	7	関連ないらしい	非常に重度	重篤	一時中止	死亡	○
APIXABAN	0819-04897	白人		女性	61	多発性硬化症	12	2	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
APIXABAN	0822-04143	黒人/アフリカ系アメリカ人		男性	18	感染性皮膚潰瘍	40	36	関連なし	中等度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
						感染性皮膚潰瘍	139	9	関連なし	重度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	○
						骨髄炎	40	36	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						尿路感染	1	10	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0822-04228	黒人/アフリカ系アメリカ人		男性	34	発熱	8	5	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0822-05042	黒人/アフリカ系アメリカ人		男性	76	深部静脈血栓症	183		関連ないらしい	重度	重篤	なし	未回復	○
APIXABAN	0822-05184	白人		女性	85	急性心不全	86	6	関連ないらしい	重度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0822-05296	白人		女性	74	末梢性浮腫	174	3	関連ないらしい	重度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN	0828-03999	黒人/アフリカ系アメリカ人		男性	51	深部静脈血栓症	5	5	関連なし	重度	重篤	中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0022-00020	白人		男性	43	肺梗塞	2	35	関連ないらしい	重度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0022-01979	白人		女性	90	成長障害	163	1	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0022-03580	白人		女性	63	腹膜転移	33		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0022-04978	白人		女性	41	不安	108	1	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0055-00011	白人		男性	62	非心臓性胸痛	121	4	関連なし	軽度	重篤	一時中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0055-01351	白人		男性	51	くも膜下出血	26	4	おそらく関連あり	重度	重篤	中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0061-00046	白人		女性	66	直腸出血	15	7	関連あるかもしれない	重度	重篤	一時中止	回復	○
						非心臓性胸痛	42	1	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0061-01511	白人		男性	74	肺炎	114	23	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						肺炎	192		関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0061-04377	白人		男性	77	深部静脈血栓症	47	4	関連ないらしい	中等度	重篤	一時中止	回復	○
						転移性新生物	88	116	関連ないらしい	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0064-00252	白人		男性	62	ブドウ球菌感染	2	1	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0064-00309	白人		女性	22	深部静脈血栓症	10	32	関連なし	中等度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0064-00543	黒人/アフリカ系アメリカ人		女性	55	吐血	-3	0	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	
						吐血	8	3	関連ないらしい	中等度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0064-00979	黒人/アフリカ系アメリカ人		女性	36	痙攣	65	2	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0064-01157	白人		女性	73	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	113	57	関連あるかもしれない	軽度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0064-01422	黒人/アフリカ系アメリカ人		女性	64	悪心	20	3	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						脱水	20	3	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						嘔吐	20	3	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0070-04218	白人		女性	91	顔面骨骨折	155	9	関連なし	中等度	重篤	中止	回復	○

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
ENOXAPARIN/WARFARIN	0085-00181	白人		男性	59	深部静脈血栓症	4	1	関連ないらしい	非常に重度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	○
						深部静脈血栓症	9	1	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0085-01801	白人		男性	43	深部静脈血栓症	10	3	関連ないらしい	中等度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0087-00649	白人		女性	86	胸痛	27	2	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0091-01256	白人		女性	66	虚血性脳卒中	51	3	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0091-02110	白人		女性	77	低血圧	8	23	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0091-04124	白人		男性	52	アレルギー性皮膚炎	6	7	関連あるかもしれない	中等度	重篤	中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0092-00156	白人		女性	35	肺塞栓症	28	13	関連ないらしい	中等度	重篤	増量	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0093-04221	白人		男性	65	結腸癌	194		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0094-01600	白人		女性	52	慢性閉塞性肺疾患	65	8	関連ないらしい	中等度	重篤	中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0103-00431	白人		男性	53	血尿	28	9	関連あるかもしれない	軽度	重篤	減量	回復	○
						痔出血	28	9	関連あるかもしれない	中等度	重篤	一時中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0103-00581	白人		男性	35	蜂巣炎	29	5	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0103-00844	白人		男性	61	呼吸困難	8	1	関連ないらしい	軽度	重篤	なし	回復	○
						呼吸困難	20	2	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						非心臓性胸痛	20	2	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0103-02411	白人		男性	71	一過性脳虚血発作	89	18	関連なし	軽度	重篤	一時中止	回復	○
						皮下出血	29	4	おそらく関連あり	軽度	重篤	一時中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0108-02630	白人		女性	62	血尿	15	7	関連あるかもしれない	中等度	重篤	一時中止	回復	○
						出血性貧血	22	12	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0108-04751	白人		女性	74	子宮頚部新生物	3	93	関連ないらしい	重度	重篤	中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0109-01853	白人		男性	69	出血性十二指腸潰瘍	87	7	おそらく関連あり	重度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0109-04308	白人		男性	62	浮動性めまい	109	34	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	
ENOXAPARIN/WARFARIN	0110-01844	白人		男性	63	気管支炎	176	15	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0110-05316	白人		男性	54	骨折の変形治癒	83	11	関連ないらしい	重度	重篤	一時中止	回復	○
						複合性局所疼痛症候群	188	37	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
						末梢動脈狭窄	77	6	関連ないらしい	中等度	重篤	一時中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0120-03807	白人		男性	58	深部静脈血栓症	62		関連なし	中等度	重篤	中止	未回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0125-00131	白人		女性	57	腹痛	11	3	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0125-00258	白人		男性	68	国際標準比増加	30	2	明らかに関連あり	軽度	重篤	一時中止	回復	○
						国際標準比増加	101	3	明らかに関連あり	軽度	重篤	一時中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0125-00382	白人		男性	47	四肢膿瘍	140	16	関連ないらしい	重度	重篤	なし	回復	
						大腿動脈瘤	5	18	関連ないらしい	重度	重篤	中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0125-00711	白人		女性	74	心房細動	172	6	関連なし	軽度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0125-00952	白人		女性	78	肺塞栓症	2	1	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
ENOXAPARIN/WARFARIN	0125-02928	白人		女性	79	国際標準比増加	14	3	おそらく関連あり	重度	重篤	一時中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0125-04547	白人		女性	69	深部静脈血栓症	128	2	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0126-00312	白人		女性	78	憩室	60	5	おそらく関連あり	中等度	重篤	一時中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0126-04047	白人		女性	47	国際標準比増加	16	8	おそらく関連あり	軽度	重篤	なし	回復	○
						無力症	16	8	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0129-02493	白人		女性	71	呼吸困難	160	4	関連ないらしい	重度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0129-02816	白人		女性	60	うっ血性心不全	29	1	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復	○
						胃腸出血	8	8	おそらく関連あり	重度	重篤	一時中止	回復	○
						呼吸困難	80	2	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
						慢性閉塞性肺疾患	49	3	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
ENOXAPARIN/WARFARIN	0130-04838	白人		男性	66	急性心筋梗塞	191	7	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
ENOXAPARIN/WARFARIN	0131-02434	白人		女性	49	腸閉塞	100	6	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0131-03120	白人		女性	90	虚血性脳卒中	181	21	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						皮下血腫	183	8	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0131-04542	白人		女性	75	鼻出血	15	16	明らかに関連あり	重度	重篤	一時中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0133-00539	白人		女性	76	真珠腫	43	14	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0134-00835	白人		男性	78	膨大細胞腫	168	1	関連ないらしい	中等度	重篤	中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0134-03096	白人		男性	77	筋肉内出血	9	4	関連あるかもしれない	軽度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0134-03915	白人		女性	68	坐骨神経痛	106		関連ないらしい	重度	重篤	なし	不明	○
						深部静脈血栓症	27	1	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0136-00705	白人		男性	46	過量投与	2	3	関連なし	軽度	重篤	減量	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0136-00725	白人		女性	73	血栓性静脈炎	173		関連なし	中等度	重篤	なし	未回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0136-01331	白人		男性	70	慢性閉塞性肺疾患	71	4	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						嚥下障害	121		関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0136-01463	白人		女性	81	腰椎骨折	5		関連なし	中等度	重篤	なし	未回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0136-02114	白人		女性	62	過量投与	142	9	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0136-03458	白人		男性	65	感染性皮膚潰瘍	28	14	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						呼吸困難	187	2	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
						肺炎	159	14	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0136-03913	白人		女性	73	皮下血腫	7	6	おそらく関連あり	中等度	重篤	一時中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0136-04440	白人		男性	68	中枢神経系転移	168	8	関連なし	中等度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0136-04849	白人		女性	83	尿路感染	154	7	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0136-05277	白人		女性	92	血栓症	109	4	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
						脱水	120	12	関連なし	中等度	重篤	中止	回復	○
						胆汁うっ滞	131	3	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						膵癌	181	8	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	
ENOXAPARIN/WARFARIN	0136-05290	白人		女性	68	関節痛	104	14	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
						高血糖	12	5	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						擦過傷	138	16	関連なし	軽度	重篤	一時中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0136-05456	白人		男性	54	敗血症	4	12	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
ENOXAPARIN/WARFARIN	0136-05650	白人		男性	85	丹毒	126	3	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
						尿路出血	96	3	関連あるかもしれない	中等度	重篤	一時中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0137-01806	白人		女性	74	びらん性胃炎	4	10	関連なし	軽度	重篤	一時中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0137-03459	白人		男性	47	血尿	157	6	明らかに関連あり	重度	重篤	中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0137-05406	白人		男性	77	胃炎	13	6	関連ないらしい	軽度	重篤	なし	回復	○
						高血圧クリーゼ	97	4	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
						失神	13	1	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0138-00378	白人		男性	72	胆嚢炎	160	8	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0138-01747	白人		女性	59	頚腕症候群	106	8	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0138-02305	白人		女性	51	胸膜炎	31	5	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0138-02320	白人		男性	78	急性心筋梗塞	71	1	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	
						肺炎	15	28	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0138-03685	白人		女性	87	網膜出血	6	19	おそらく関連あり	重度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0148-00241	白人		男性	69	股関節部骨折	77	4	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0148-03909	その他		男性	32	胃腸出血	101	22	関連なし	重度	重篤	中止	死亡	○
						気胸	82	41	関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
						敗血症	104	19	関連なし	重度	重篤	なし	死亡	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0150-00668	白人		女性	65	深部静脈血栓症	10		関連なし	非常に重度	重篤	中止	未回復	○
						敗血症性ショック	21	15	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
						腹腔内転移	28		関連なし	非常に重度	重篤	なし	未回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0152-00550	白人		男性	49	敗血症	17	12	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0152-01645	白人		女性	64	半月板障害	90	22	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0152-01855	白人		男性	74	心不全	28	3	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
						心房細動	28	3	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						多臓器不全	56	20	関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0153-00349	白人		男性	81	メレナ	164	1	関連あるかもしれない	軽度	重篤	なし	回復	○
						各種物質毒性	164	1	関連あるかもしれない	軽度	重篤	なし	回復	○
						転移性小細胞肺癌	165	12	関連なし	重度	重篤	なし	死亡	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0157-00375	黒人/アフリカ系アメリカ人		女性	28	蜂巣炎	8	11	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0157-03634	白人		男性	81	悪性新生物進行	145	1	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
						血尿	81	11	関連あるかもしれない	重度	重篤	一時中止	回復	○
						血尿	121	17	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0160-00767	白人		男性	57	好中球減少性大腸炎	16	9	関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0160-01344	白人		男性	59	水腎症	127	2	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復	○
						丹毒	27	8	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0160-01561	白人		女性	63	胸水	14	2	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
						胸水	28		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	○
						転移性結腸癌	28	46	関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
ENOXAPARIN/WARFARIN	0160-01714	白人		男性	81	過量投与	5		おそらく関連あり	非常に重度	重篤	なし	未回復	○
						血尿	7		関連あるかもしれない	中等度	重篤	なし	不明	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0164-00269	白人		男性	66	再発性膵炎			関連ないらしい	軽度	重篤	なし	未回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0166-01419	その他		女性	89	胃腸出血	133	6	関連ないらしい	重度	重篤	中止	死亡	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0167-01785	白人		女性	31	心臓内血栓	71	9	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0169-00694	その他		男性	41	血管痙攣	48	37	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
						尿路感染	40	70	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						肺塞栓症	18	33	関連ないらしい	重度	重篤	一時中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0171-05046	白人		男性	72	膵神経内分泌腫瘍	133	7	関連なし	非常に重度	重篤	一時中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0172-03841	白人		女性	56	腎盂腎炎	16	18	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0175-00185	白人		女性	81	肺水腫	147	25	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0175-00268	白人		女性	56	うっ血性心不全	19	10	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0175-00416	白人		男性	47	発疹	85	3	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0175-00542	白人		女性	80	錯乱状態	35	8	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0175-00830	白人		女性	59	出血性ショック	6	0	関連あるかもしれない	非常に重度	重篤	一時中止	死亡	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0175-01004	白人		女性	77	手首関節骨折	83	5	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0175-01324	白人		男性	88	間質性肺疾患	15	6	関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0175-02397	白人		女性	86	血腫	10		関連なし	非常に重度	重篤	中止	未回復	○
						心原性ショック	11	1	関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0175-04807	その他		男性	35	上腹部痛	11	6	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0175-05004	その他		女性	74	胃腸炎	30	8	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						腎仙痛	38	18	関連あるかもしれない	中等度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0177-00592	白人		女性	86	心不全	71	1	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	
						腎不全	16	14	関連なし	重度	重篤	中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0177-01097	白人		女性	99	気管支炎	82	13	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0178-00208	白人		男性	48	大静脈血栓症	3	18	関連あるかもしれない	重度	重篤	中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0181-00264	白人		女性	78	尿路閉塞	49	6	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0181-00690	白人		男性	70	正色素性正球性貧血	13	5	おそらく関連あり	中等度	重篤	中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0181-00869	白人		女性	79	慢性閉塞性肺疾患	33	4	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						慢性閉塞性肺疾患	130	3	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0181-03058	白人		女性	40	脳血管発作	54	11	関連なし	軽度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0182-00410	白人		男性	25	腹痛	39	1	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0182-01873	白人		女性	65	腹腔内血腫	3	14	おそらく関連あり	軽度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0182-02553	白人		男性	71	急性心筋梗塞	150	4	関連なし	重度	重篤	中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0182-05600	白人		男性	69	過量投与		8	関連なし	軽度	重篤	中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0184-00054	白人		女性	72	肺塞栓症	183	15	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0187-00196	白人		女性	62	心不全	93	3	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0187-00453	白人		女性	74	胃腸炎	173	3	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
ENOXAPARIN/WARFARIN	0187-04493	白人		女性	56	医療機器関連感染	137	14	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						心不全	125	3	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						貧血	105	2	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						腹水	137	14	関連なし	中等度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
						膣出血	34	25	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0194-01670	白人		男性	57	深部静脈血栓症	13	12	関連なし	非常に重度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	○
						肺の悪性新生物	20		関連なし	非常に重度	重篤	なし	未回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0194-03262	白人		男性	54	肺塞栓症	2	2	関連ないらしい	中等度	重篤	一時中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0199-01257	白人		男性	72	頚動脈狭窄	78	2	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0221-04072	アジア人		男性	35	坐骨神経痛	120	8	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
						坐骨神経痛	140	26	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復	○
						背部痛	178	4	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						蜂巣炎	143	23	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0226-03559	白人		男性	48	深部静脈血栓症	182	9	関連なし	中等度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0228-00629	白人		男性	54	過量投与	2	1	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0228-02293	白人		男性	63	胸痛	67	2	関連ないらしい	重度	重篤	なし	回復	○
						頻脈	67	2	関連ないらしい	重度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0230-04171	白人		女性	50	結腸新生物	8		関連なし	重度	重篤	なし	不明	○
						深部静脈血栓症	24		関連なし	重度	重篤	なし	不明	○
						乳癌	5		関連なし	非常に重度	重篤	中止	未回復	○
						肺塞栓症	25		関連なし	重度	重篤	なし	不明	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0231-01799	白人		男性	66	肝不全	77	6	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
						心原性ショック	82	1	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0231-02171	白人		男性	77	肺塞栓症	14	0	関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0232-03243	白人		女性	42	膵癌	14	24	関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0237-00338	白人		女性	54	胆石症	90	3	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復(後遺症あり)	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0237-00745	白人		男性	64	直腸出血	23	2	おそらく関連あり	中等度	重篤	一時中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0237-02163	白人		男性	51	心室性期外収縮	31	5	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0237-04226	白人		女性	83	急性肺水腫	101	18	関連なし	非常に重度	重篤	なし	回復	
						筋肉内出血	5	19	おそらく関連あり	非常に重度	重篤	中止	回復	○
						心房細動	106		関連なし	中等度	重篤	なし	未回復	
ENOXAPARIN/WARFARIN	0244-01206	その他		女性	36	肺塞栓症	109	6	関連なし	重度	重篤	中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0247-01227	白人		女性	59	深部静脈血栓症	14	2	関連ないらしい	重度	重篤	中止	回復	○
						卵巣癌	84	29	関連なし	重度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	
						卵巣癌	185	3	関連なし	重度	重篤	なし	回復	
ENOXAPARIN/WARFARIN	0252-02381	白人		女性	79	真性多血症	29		関連なし	中等度	重篤	なし	未回復	○
						末梢性虚血	131	11	関連なし	非常に重度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	○

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
ENOXAPARIN/WARFARIN	0252-04346	白人		男性	77	リウマチ性多発筋痛	159	8	関連ないらしい	中等度	重篤	一時中止	回復(後遺症あり)	○
						再発前立腺癌	30		関連なし	中等度	重篤	なし	未回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0256-00508	アジア人		女性	34	過量投与	8	6	関連なし	軽度	重篤	一時中止	回復	○
						深部静脈血栓症	49	10	関連あるかもしれない	中等度	重篤	中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0258-02902	白人		男性	87	肺塞栓症	2	2	関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0258-05449	白人		男性	75	脊柱損傷	52	27	関連ないらしい	重度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
						麻痺性イレウス	56	10	関連ないらしい	重度	重篤	中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0259-00391	白人		男性	78	心房血栓症	7	9	おそらく関連あり	重度	重篤	中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0259-00454	白人		女性	82	血尿	156	5	おそらく関連あり	中等度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0263-05492	白人		女性	40	四肢痛	109		関連ないらしい	中等度	重篤	なし	未回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0272-02972	アジア人		男性	66	気胸	4	0	関連なし	非常に重度	重篤	一時中止	死亡	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0273-00798	アジア人		女性	59	皮膚壊死	11	88	おそらく関連あり	非常に重度	重篤	中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0284-01057	白人		女性	82	上腕骨骨折	14	8	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0284-02838	白人		男性	39	肺炎	6	7	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0288-01133	白人		女性	30	うつ病	57	4	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0288-03008	白人		男性	86	血小板減少症	188		関連ないらしい	非常に重度	重篤	なし	未回復	○
						心不全	185	9	関連ないらしい	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
						敗血症	192	2	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0290-00832	アジア人		女性	57	転移性卵巣癌	87	1	関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0302-04349	アジア人		男性	68	動脈硬化症	128	9	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0303-03400	アジア人		女性	71	下部消化管出血	108		関連あるかもしれない	重度	重篤	なし	回復	○
						冠動脈疾患	30	8	関連なし	軽度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
						深部静脈血栓症	80		関連ないらしい	中等度	重篤	なし	未回復	○
						転移性新生物	120	1	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0303-04502	アジア人		男性	76	冠動脈疾患	85	28	関連ないらしい	重度	重篤	中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0308-00605	アジア人		男性	61	感染性小腸結腸炎	187	2	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0314-02228	その他		女性	42	肺炎	74	7	関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0315-02964	その他		男性	50	胃腸出血	29	17	明らかに関連あり	中等度	重篤	中止	回復	○
						再発胃癌	40		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	○
						多臓器不全	68	4	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	
						転移性新生物	68		関連なし	非常に重度	重篤	なし	未回復	
ENOXAPARIN/WARFARIN	0319-00092	白人		男性	70	慢性疾患の貧血	43	2	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0319-02797	白人		女性	58	卵巣癌	30		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	○
						卵巣嚢胞	7	24	関連ないらしい	重度	重篤	中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0320-01559	白人		男性	69	国際標準比増加	27	6	明らかに関連あり	中等度	重篤	一時中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0320-03010	白人		男性	56	節足動物咬傷アレルギー	133	1	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0322-00031	白人		男性	42	深部静脈血栓症	23	0	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0323-03463			女性	70	子宮内膜肥厚	46	3	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
ENOXAPARIN/WARFARIN	0324-03723	白人		男性	58	動脈硬化症	171	4	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0329-01374	白人		男性	63	転移性結腸癌	4		関連なし	中等度	重篤	中止	未回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0329-05166	白人		女性	53	膀胱移行上皮癌	116	74	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0331-00297	白人		男性	55	筋骨格痛	43	6	関連ないらしい	重度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0331-03524	白人		男性	73	胃ポリープ	15	8	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
						過量投与	29	7	関連なし	軽度	重篤	一時中止	回復	○
						基底細胞癌	107	13	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
						血尿	29	7	関連あるかもしれない	軽度	重篤	一時中止	回復	○
						十二指腸胃逆流	15	8	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
						消化不良	52	2	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
						食道炎	15	8	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
						脱水	29	7	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0332-01161	白人		女性	64	腹壁出血	6	25	関連なし	重度	重篤	中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0333-00645	白人		女性	72	心房細動	16	3	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復	○
						薬物過敏症	26	3	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0333-01883	白人		男性	79	会陰膿瘍	13	18	関連ないらしい	中等度	重篤	一時中止	回復	○
						腹壁膿瘍	13	18	関連ないらしい	中等度	重篤	一時中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0334-02344	アジア人		女性	86	冠動脈疾患	153	6	関連ないらしい	中等度	重篤	一時中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0339-03017	白人		男性	75	血尿	8	7	おそらく関連あり	中等度	重篤	減量	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0339-03300	白人		男性	52	胃腸出血	51	6	おそらく関連あり	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
						頚静脈血栓症	9		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	○
						播種性血管内凝固	55	2	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0347-05019	白人		男性	58	結腸直腸癌	47		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	○
						深部静脈血栓症	17		関連なし	中等度	重篤	中止	未回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0350-00394	白人		男性	56	膵癌	115	84	関連なし	重度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0351-03581	白人		女性	72	心停止	4	0	関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0353-00402	白人		女性	65	坐骨神経痛	86	12	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0355-01585	白人		男性	68	膀胱の転移性癌	3		関連なし	非常に重度	重篤	中止	未回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0355-05404	白人		男性	42	関節痛	3	7	関連なし	重度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0359-03442	アジア人		男性	59	冠動脈疾患	97	4	関連ないらしい	重度	重篤	なし	回復	○
						心房細動	97	4	関連ないらしい	重度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0360-01833	白人		男性	58	転移性肺癌	11		関連なし	非常に重度	重篤	中止	不明	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0361-00347	白人		女性	65	出血性胃腸潰瘍	4	45	関連あるかもしれない	重度	重篤	中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0361-03823	白人		男性	52	虚血性脳卒中	16	9	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復(後遺症あり)	○
						転移性肺癌	28	50	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
						肺塞栓症	25		関連なし	中等度	重篤	なし	未回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0362-02444	白人		男性	73	外傷性血腫	72	35	おそらく関連あり	中等度	重篤	一時中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0362-04231	白人		女性	39	再発乳癌	64	43	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
ENOXAPARIN/WARFARIN	0362-05298	白人		女性	48	悪性新生物進行	4	97	関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0363-02021	白人		男性	56	一過性脳虚血発作	12	1	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
						湿疹	37	22	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0363-02300	白人		男性	53	血尿	15	15	おそらく関連あり	中等度	重篤	中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0363-02776	白人		男性	48	血尿	34	5	おそらく関連あり	中等度	重篤	中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0364-02501	白人		男性	30	横隔膜ヘルニア	28	4	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0364-02541	白人		男性	62	深部静脈血栓症	109	10	関連なし	中等度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0374-02774	アジア人		女性	56	尿路感染	25	9	関連ないらしい	軽度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0377-01379	白人		女性	62	橈骨骨折	167	3	関連なし	重度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0378-01756	白人		男性	84	血尿	4	9	おそらく関連あり	重度	重篤	中止	回復	○
						細菌性尿路感染	54	9	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
						男性外性器蜂巣炎	54		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	
						放射線性膀胱炎	91	21	関連なし	中等度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	
ENOXAPARIN/WARFARIN	0378-02198	白人		女性	79	気管支肺炎	4	12	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0378-03481	白人		男性	86	胃腸炎	26	6	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0378-04355	白人		女性	54	気道感染	75	5	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0378-04530	白人		女性	83	骨盤骨折	166		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0385-02193	白人		男性	64	肺の悪性新生物	28		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	○
						肺炎	70	2	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	
						肺塞栓症	-35		関連なし	中等度	重篤	中止	未回復	
ENOXAPARIN/WARFARIN	0385-02296	白人		女性	58	穿孔性胃潰瘍	38	1	関連なし	重度	重篤	なし	回復	
						肺塞栓症	38	1	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	
ENOXAPARIN/WARFARIN	0385-02467	白人		男性	78	結腸癌	2		関連なし	重度	重篤	中止	未回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0385-02837	白人		男性	59	冠動脈疾患	72	4	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
						胸水	9	4	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
						胸水	48	1	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
						心不全	72	6	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						心不全	78	0	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0385-04366	白人		女性	43	肺梗塞	16	100	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0385-04485	白人		男性	60	腎癌	99	6	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0387-03450	白人		男性	79	結膜炎	29	6	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0393-01531	白人		男性	50	憩室炎	16	21	関連なし	重度	重篤	中止	回復	○
						腸閉塞	16	21	関連なし	重度	重篤	中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0403-04174	白人		女性	37	子宮出血	10	8	関連なし	軽度	重篤	一時中止	回復	○

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
ENOXAPARIN/WARFARIN	0410-00100	黒人/アフリカ系アメリカ人		男性	67	血中ブドウ糖増加	173	12	関連なし	中等度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	
						神経内分泌腫瘍	43	62	関連ないらしい	中等度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	○
						腎不全	89	4	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
						直腸癌	88	17	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0410-00315	白人		男性	53	過量投与	8	8	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0410-00488	白人		女性	55	肺塞栓症	118	0	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0417-02399	白人		男性	66	アルコール乱用	5		関連なし	重度	重篤	中止	未回復	○
						過量投与	5	0	関連なし	中等度	重篤	中止	回復	○
						大動脈瘤	5	23	関連なし	重度	重篤	中止	回復	○
						転移性結腸癌	13		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0419-03272	白人		女性	55	血栓性静脈炎	187	5	関連ないらしい	重度	重篤	なし	回復	○
						深部静脈血栓症	187	5	関連ないらしい	重度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0420-01301	黒人/アフリカ系アメリカ人		男性	75	狭心症	36	0	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
						心筋梗塞	38	1	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復	○
						腎嚢胞出血	36	6	関連あるかもしれない	重度	重篤	中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0429-00317	白人		女性	45	深部静脈血栓症	178	1	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0432-02159	黒人/アフリカ系アメリカ人		男性	36	末梢性浮腫	67	3	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0434-03136	白人		男性	48	肺塞栓症	19	17	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0434-05054	白人		男性	50	肺塞栓症	115	0	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	
						肺扁平上皮癌、病期不明	68		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	○
						慢性糸球体腎炎	65	16	関連ないらしい	中等度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0438-01372	白人		女性	71	肺の悪性新生物	31	91	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0438-02823	白人		女性	21	子宮出血	74	3	関連あるかもしれない	重度	重篤	一時中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0438-04088	白人		女性	76	骨盤新生物	143		関連なし	重度	重篤	一時中止	未回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0438-04350	白人		男性	59	死亡	163	0	関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0438-04582	白人		女性	37	全身性エリテマトーデス	71	4	関連なし	軽度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0438-04587	白人		男性	55	虚血性脳卒中	115	19	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0438-05187	白人		女性	63	肺塞栓症	21	14	関連なし	重度	重篤	中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0438-05223	白人		男性	59	虚血性脳卒中	185	20	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
ENOXAPARIN/WARFARIN	0438-05443	白人		男性	63	深部静脈血栓症	22	11	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
						深部静脈血栓症	51	28	関連なし	重度	重篤	中止	回復	○
						肺の悪性新生物	67		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	○
						肺塞栓症	67	12	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0452-00613	白人		男性	45	頭痛	18	3	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
						肋軟骨炎	55	2	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0452-00640	白人		女性	59	肺塞栓症	156	6	関連なし	重度	重篤	中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0452-01325	白人		男性	35	ウイルス感染	55	5	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0488-01487	白人		男性	76	気胸	188	7	関連なし	中等度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
						胸水	186	10	関連なし	重度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
						転移性食道癌	186	14	関連なし	重度	重篤	なし	死亡	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0488-01649	白人		男性	83	唾液腺癌	46	130	関連なし	重度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0488-01715	白人		女性	81	偶発的過量投与	1	9	明らかに関連あり	重度	重篤	減量	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0488-01800	白人		男性	38	マロリー・ワイス症候群	6	4	関連ないらしい	重度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
						胃腸出血	5	1	関連あるかもしれない	重度	重篤	中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0488-02333	白人		女性	63	慢性閉塞性肺疾患	111	9	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0488-02710	白人		男性	82	末梢血管障害	29	34	関連なし	重度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0488-02913	白人		男性	62	胃腸出血	37	12	おそらく関連あり	中等度	重篤	中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0488-03886	白人		女性	81	パラプロテイン血症	68		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0488-03898	白人		男性	65	アレルギー性肉芽腫性血管炎	141	54	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
						肺塞栓症	154	37	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0492-04191	白人		男性	37	失神	178	0	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
						肺塞栓症	177	7	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0500-00229	白人		男性	74	扁平上皮癌	148	17	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
						扁平上皮癌	148	17	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0500-01283	白人		男性	56	胃腸出血	11	2	明らかに関連あり	中等度	重篤	なし	回復	○
						深部静脈血栓症	6	2	関連なし	中等度	重篤	中止	回復	○
						肺塞栓症	9	4	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0503-00308	白人		男性	88	後腹膜出血	32	7	おそらく関連あり	重度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	○
						四肢不快感	27		関連あるかもしれない	重度	重篤	なし	未回復	○
						脳血管発作	57	9	関連ないらしい	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0503-05318	白人		女性	80	非心臓性胸痛	73	2	関連ないらしい	中等度	重篤	一時中止	回復	○
						非心臓性胸痛	78	6	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0505-00095	白人		男性	49	肝不全	18	1	関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
						呼吸困難	17		関連ないらしい	中等度	重篤	中止	未回復	○

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
ENOXAPARIN/WARFARIN	0513-00775	白人		男性	44	直腸出血	66	7	関連あるかもしれない	軽度	重篤	一時中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0513-05214	白人		男性	18	骨新生物	11		関連なし	軽度	重篤	なし	未回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0525-02192	黒人/アフリカ系アメリカ人		男性	24	痙攣	41	6	関連なし	重度	重篤	中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0525-03379	白人		女性	58	狭心症	142	2	関連なし	非常に重度	重篤	なし	回復	
						不安定狭心症	5	2	関連なし	非常に重度	重篤	中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0525-04611	黒人/アフリカ系アメリカ人		女性	33	血栓後症候群	145	3	関連なし	中等度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	
ENOXAPARIN/WARFARIN	0525-05287	白人		男性	65	胸痛	62	2	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0527-01275	白人		女性	59	乳癌	42		関連なし	中等度	重篤	中止	未回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0537-02635	白人		男性	58	肺塞栓症	4	2	関連ないらしい	中等度	重篤	中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0542-00511	白人		男性	57	肝炎	7	8	おそらく関連あり	重度	重篤	中止	回復	○
						肺塞栓症	7	7	関連あるかもしれない	重度	重篤	中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0542-00771	白人		男性	47	足関節部骨折	48	4	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復(後遺症あり)	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0542-01170	白人		女性	32	血栓症	13	2	関連あるかもしれない	中等度	重篤	なし	回復	○
						血栓性静脈炎	6		関連あるかもしれない	中等度	重篤	なし	未回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0545-05361	白人		男性	58	胆石症	182	5	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0548-01407	白人		男性	49	鼓腸	28	7	関連あるかもしれない	中等度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0548-03777	白人		男性	56	心不全	50	108	関連ないらしい	重度	重篤	なし	回復	○
						深部静脈血栓症	15	16	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0548-03797	白人		女性	60	肺塞栓症	181		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0548-04164	白人		女性	33	胸膜痛	10	1	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0548-04861	白人		女性	45	肺炎	139	9	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0553-01803	白人		男性	58	十二指腸炎	9	3	関連あるかもしれない	重度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0558-02398	白人		男性	59	椎間板突出	139	19	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0559-01168	白人		男性	63	皮膚病変	86	5	関連なし	軽度	重篤	一時中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0559-03234	白人		女性	58	転移性新生物	190		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	○
						肺塞栓症	190	0	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0567-02811	白人		女性	71	外陰部膿瘍	68	3	関連なし	軽度	重篤	一時中止	回復	○
						肺塞栓症	183	12	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0569-02234	白人		女性	21	深部静脈血栓症	3	11	関連なし	重度	重篤	中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0572-03901	アジア人		女性	69	心不全	29	7	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0575-01791	白人		男性	50	肺結核	2	177	関連なし	重度	重篤	中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0575-04957	白人		男性	73	出血性十二指腸潰瘍	118	7	関連あるかもしれない	重度	重篤	中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0579-01607	白人		男性	78	肺炎	18	8	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0579-02679	白人		女性	68	肺炎	173	10	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
ENOXAPARIN/WARFARIN	0579-03876	白人		男性	71	大動脈破裂	96	0	関連ないらしい	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0584-00904	白人		女性	35	妊娠	137	231	関連なし	軽度	重篤	中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0584-01185	白人		女性	88	高血糖	4	13	関連なし	中等度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0584-02865	白人		男性	61	蕁麻疹	1	78	明らかに関連あり	重度	重篤	中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0584-04042	その他		女性	64	鼻出血	119	7	明らかに関連あり	非常に重度	重篤	一時中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0584-04197	その他		男性	35	胸水	11	40	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0584-04879			男性	63	アデノイド肥大	125	2	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0586-04575	白人		女性	43	胸水	21	8	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0587-02899	白人		男性	28	うつ病	8	2	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0589-01443	白人		男性	62	本態性血小板血症	132		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0596-00724	アジア人		男性	53	骨髄炎	3	154	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						細菌性関節炎	3	154	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0596-03203	アジア人		男性	86	下部消化管出血	88	6	関連ないらしい	中等度	重篤	中止	回復	○
						適応障害	116	8	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復	○
						頭部損傷	88	2	関連ないらしい	軽度	重篤	なし	回復	○
						慢性閉塞性肺疾患	116	8	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復	○
						慢性閉塞性肺疾患	195	3	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
ENOXAPARIN/WARFARIN	0599-01544	白人		男性	69	前立腺癌	172	69	関連なし	重度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0599-01674	白人		男性	61	胸痛	27	29	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0599-02007	白人		男性	69	前立腺癌	100		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0599-02829	白人		男性	44	深部静脈血栓症	35	14	関連ないらしい	重度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	○
						肺塞栓症	35	14	関連ないらしい	重度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	○
						平滑筋肉腫	157		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	
ENOXAPARIN/WARFARIN	0599-03630	白人		男性	28	パニック発作	13	1	関連ないらしい	中等度	重篤	中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0599-04106	白人		男性	68	皮膚病変	12	9	関連なし	中等度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0599-04423	白人		男性	41	深部静脈血栓症	55	3	関連ないらしい	重度	重篤	中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0602-00924	白人		女性	72	滑液嚢腫	60	3	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
						関節滲出液	12	3	関連なし	重度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
						関節滲出液	60	3	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0602-03384	白人		男性	69	筋骨格系胸痛	12	3	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0603-01360	白人		女性	79	胃炎	61	2	関連なし	軽度	重篤	一時中止	回復	○
						非ホジキンリンパ腫	124	5	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0603-02704	白人		男性	51	非心臓性胸痛	11	4	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0603-03256	白人		女性	76	腹壁血腫	5	12	関連あるかもしれない	重度	重篤	一時中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0604-02057	白人		女性	81	気管支肺炎	68	9	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						心房細動	68		関連なし	中等度	重篤	なし	未回復	○

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
ENOXAPARIN/WARFARIN	0604-03345	白人		女性	78	再発膵癌	15		関連なし	軽度	重篤	なし	未回復	○
						深部静脈血栓症	31	5	関連なし	中等度	重篤	中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0604-03672	白人		男性	67	深部静脈血栓症	197	7	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
						腎癌	6	44	関連なし	軽度	重篤	一時中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0611-00628	白人		男性	45	凧径部膿瘍	28	1	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0611-03382	白人		女性	71	心房細動	19	8	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0614-04863	白人		女性	18	鎌状赤血球貧血クリーゼ	77	2	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
						鎌状赤血球貧血クリーゼ	105	5	関連なし	重度	重篤	なし	回復	
						鎌状赤血球貧血クリーゼ	134	7	関連なし	重度	重篤	なし	回復	
						四肢痛	56	4	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						自然流産	102	1	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
						妊娠	50	53	関連なし	軽度	重篤	中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0614-05430	白人		男性	51	胆嚢炎	29	30	関連なし	重度	重篤	中止	回復	○
						末梢性浮腫	11	13	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復	○
						扁平上皮癌	14		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0619-01031	白人		男性	70	血尿	10	3	おそらく関連あり	中等度	重篤	一時中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0622-04711	白人		女性	55	心室拡張	2	3	関連なし	重度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
						心室壁運動低下	2	3	関連なし	重度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0623-02113	白人		男性	74	血管異形成	16	20	おそらく関連あり	非常に重度	重篤	中止	回復	○
						血管異形成	66	2	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
						腎細胞癌	28		関連なし	非常に重度	重篤	なし	未回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0623-04484	白人		女性	76	腹膜嚢胞	107	6	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0625-03793	白人		男性	72	四肢静脈血栓症	102	5	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
						痔核	57	8	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
						肺塞栓症	29	12	関連ないらしい	重度	重篤	中止	回復	○
						肺塞栓症	117	1	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	
ENOXAPARIN/WARFARIN	0628-02095			女性	57	上肢骨折	105	3	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0628-03635			女性	77	うつ病	54	3	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
						うつ病	75	88	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
						パニック発作	17	6	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0628-03795			女性	84	神経系障害	14		関連なし	非常に重度	重篤	中止	未回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0631-01513	アジア人		女性	40	貧血	36	0	関連ないらしい	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
						無力症	36	0	関連ないらしい	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0631-02379	アジア人		女性	73	子宮頚部癌	16	0	関連ないらしい	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0631-05386	アジア人		女性	60	肺の悪性新生物	10		関連ないらしい	中等度	重篤	なし	不明	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0632-01562	白人		女性	43	肺塞栓症	2	11	関連なし	中等度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0632-04994	白人		女性	85	結腸ポリープ	8	8	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
						腸管腺癌	28		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	○

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
ENOXAPARIN/WARFARIN	0632-05554	白人		女性	72	憩室炎	23	9	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						腸管膿瘍	47	29	関連なし	重度	重篤	中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0633-01231	その他		男性	79	肺炎	91	11	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0633-02191	その他		女性	58	肺の悪性新生物	19		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	○
						薬物性肝障害	5	8	おそらく関連あり	中等度	重篤	中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0633-03490	その他		男性	42	基底細胞癌	133	22	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
						扁桃炎	49	3	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0637-01305			女性	83	胃腸出血	14	15	おそらく関連あり	非常に重度	重篤	中止	回復	○
						腫瘍の潰瘍形成	17	31	関連なし	非常に重度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0637-01595			男性	70	胃腸出血	116	17	おそらく関連あり	非常に重度	重篤	中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0637-03160			女性	38	湿疹	7	11	おそらく関連あり	重度	重篤	中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0637-03741			女性	75	関節痛	24	15	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
						関節痛	54	6	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
						膀胱出血	75	9	おそらく関連あり	重度	重篤	一時中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0638-00799	白人		男性	61	前立腺癌	159	51	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0638-00849	白人		男性	76	心筋梗塞	133	1	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0638-01465	白人		男性	38	偽関節	66	7	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0638-01709	白人		男性	36	胸水	6	7	関連あるかもしれない	重度	重篤	一時中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0638-04288	白人		男性	49	肺塞栓症	218	69	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
ENOXAPARIN/WARFARIN	0649-03611	白人		男性	64	筋骨格痛	84	3	関連なし	重度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
						非心臓性胸痛	72	1	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0649-03756	白人		男性	67	アルコール症	190	26	関連なし	中等度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0653-03303	白人		女性	43	消化管運動低下	190	3	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0661-01631	白人		女性	32	右室機能不全	126	14	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						肺高血圧症	52	7	関連なし	軽度	重篤	一時中止	回復	○
						肺塞栓症	123	17	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0661-03948	白人		男性	63	心不全	3	11	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						腎結石症	72	2	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0666-03448	白人		男性	43	過量投与	8	7	明らかに関連あり	軽度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0671-03002	白人		男性	79	基底細胞癌		127	関連ないらしい	中等度	重篤	一時中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0672-01262	白人		男性	62	胃腸出血	79	16	おそらく関連あり	中等度	重篤	一時中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0672-01627	白人		男性	51	肺塞栓症	2	4	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復(後遺症あり)	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0672-01684	白人		男性	53	急性腎不全	35	3	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0672-02530	黒人/アフリカ系アメリカ人		男性	52	不安	6	3	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0672-02538	白人		男性	40	深部静脈血栓症	215		関連ないらしい	中等度	重篤	なし	未回復	
ENOXAPARIN/WARFARIN	0672-02910	白人		女性	63	胆嚢炎	100	3	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0672-03403	白人		男性	50	膵癌第４期	6	17	関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0672-04192	白人		女性	53	出血性卒中	85	1	おそらく関連あり	中等度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	○

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
ENOXAPARIN/WARFARIN	0672-04824	白人		女性	41	急性腎不全	4	4	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復	○
						失神寸前の状態	4	1	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復	○
						肺塞栓症	176	8	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0681-02860	白人		女性	85	敗血症	19	24	関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
						肺炎	19	24	関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0692-01784	白人		女性	38	胸膜痛	13	3	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0692-02705	白人		男性	48	睡眠時無呼吸症候群	38	1	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0692-03848			女性	46	子宮平滑筋腫	180	5	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0695-02513	アジア人		女性	46	肺塞栓症	6	0	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0695-02922	アジア人		男性	72	脳出血	45		関連あるかもしれない	非常に重度	重篤	中止	未回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0695-03060	アジア人		女性	24	呼吸困難	63	1	関連ないらしい	重度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0695-03867	アジア人		女性	49	死亡			関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0695-03937	アジア人		男性	45	膵癌	4	71	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0698-03025	白人		女性	45	国際標準比増加	63	13	関連あるかもしれない	重度	重篤	一時中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0698-04339	白人		男性	50	痔瘻	55	4	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	
						痔瘻	112	3	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	
						心房細動	4		関連なし	軽度	重篤	中止	未回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0699-01798	白人		女性	61	胃腸出血	4	4	おそらく関連あり	中等度	重篤	一時中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0700-02355	白人		男性	74	深部静脈血栓症	13	16	関連なし	中等度	重篤	中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0700-05527	白人		女性	80	血腫	3	55	おそらく関連あり	中等度	重篤	なし	回復	○
						斑状出血	3	26	おそらく関連あり	軽度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0710-04659	白人		男性	63	肺塞栓症	54	15	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0713-02276	アジア人		女性	76	骨盤腔内腫瘤	14	78	関連なし	軽度	重篤	中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0717-03248	白人		男性	61	深部静脈血栓症	15	183	関連なし	中等度	重篤	中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0717-03588	白人		女性	42	肺塞栓症	9	2	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0717-03624	白人		女性	56	深部静脈血栓症	93	104	関連なし	中等度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0718-02029	白人		男性	59	徐脈	77	2	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0718-02069	白人		男性	86	胸水症	45	41	関連なし	重度	重篤	なし	回復	
						血腫	12	83	おそらく関連あり	中等度	重篤	中止	回復	○
						肺炎	94	7	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
ENOXAPARIN/WARFARIN	0718-03833	白人		男性	80	肺炎	12	11	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0725-03716	白人		男性	66	深部静脈血栓症	16	19	おそらく関連あり	中等度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0725-03856	白人		女性	65	胃腸出血	21	8	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						肺アミロイドーシス	10	259	関連なし	重度	重篤	中止	回復	○
						発熱	33	4	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0725-04509	白人		男性	51	深部静脈血栓症	90	29	関連ないらしい	軽度	重篤	増量	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0728-01838	白人		女性	43	胸膜転移	143	31	関連なし	重度	重篤	なし	死亡	
ENOXAPARIN/WARFARIN	0728-03692	白人		女性	61	心筋梗塞	148	1	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0731-02712	白人		女性	56	変形性関節症	124		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
ENOXAPARIN/WARFARIN	0731-04213	黒人/アフリカ系アメリカ人		女性	50	肺臓炎	151	9	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0733-03226	白人		女性	69	肺塞栓症	2	0	関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0735-03308	白人		男性	75	房室ブロック	14	6	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0739-03769	アジア人		男性	61	上部消化管出血	8	0	明らかに関連あり	重度	重篤	一時中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0741-04276	白人		男性	29	大腿骨骨折	85	17	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0741-04430	白人		男性	30	転移性消化器癌	46	26	関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
						貧血	45	7	関連なし	非常に重度	重篤	一時中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0743-01452	白人		男性	28	末梢性浮腫	86	3	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0747-02640	アジア人		男性	71	肝酵素上昇	86	56	関連なし	中等度	重篤	中止	回復	○
						食欲減退	135	7	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
						膵仮性嚢胞	135	7	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
ENOXAPARIN/WARFARIN	0748-02958	白人		男性	28	急性腎不全	53	12	関連ないらしい	重度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	○
						肺梗塞	45	68	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復	○
						膜性増殖性糸球体腎炎	53	12	関連ないらしい	重度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0748-04020	白人		男性	50	転移性膵癌	24		関連なし	重度	重篤	中止	未回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0749-05008	その他		女性	80	胃腸出血	28	6	明らかに関連あり	軽度	重篤	一時中止	回復	○
						胃腸出血	64	4	明らかに関連あり	軽度	重篤	中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0751-02624	白人		男性	49	血尿	40	15	関連ないらしい	中等度	重篤	一時中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0753-02523	白人		男性	56	膵癌	185		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0753-04482	白人		男性	64	転移性膵癌	10		関連なし	非常に重度	重篤	なし	未回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0755-03240	白人		女性	73	歯肉出血	14	7	おそらく関連あり	軽度	重篤	なし	回復	○
						貧血	13	12	おそらく関連あり	軽度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0757-02641	白人		男性	70	一過性脳虚血発作	154	4	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0760-02425	アジア人		女性	65	肺塞栓症	1		関連なし	中等度	重篤	なし	未回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0760-02735	アジア人		女性	67	血腫	6	15	おそらく関連あり	重度	重篤	中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0760-05003	アジア人		女性	85	肺塞栓症	13	4	関連ないらしい	重度	重篤	中止	死亡	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0768-03350	アジア人		男性	63	気管支肺炎	33	8	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復	○
						喀血	33	4	関連あるかもしれない	中等度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0777-03346	白人		男性	49	化膿性心膜炎	26	1	関連ないらしい	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0784-03413	白人		男性	45	呼吸困難	98	4	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	
						高血圧	4	5	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
						頭痛	21	2	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
						肺塞栓症	41	4	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0788-03030	白人		男性	57	国際標準比増加	25	10	明らかに関連あり	軽度	重篤	中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0788-03172	白人		女性	30	肺塞栓症	4	3	関連なし	中等度	重篤	中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0788-04320	白人		男性	72	深部静脈血栓症	24	2	関連なし	中等度	重篤	中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0788-04453	白人		女性	59	胃腸出血	84	6	関連なし	重度	重篤	なし	回復	
ENOXAPARIN/WARFARIN	0788-05191	黒人/アフリカ系アメリカ人		女性	22	関節脱臼	171	7	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
						足関節部骨折	171	7	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
ENOXAPARIN/WARFARIN	0792-05115	白人		女性	85	水腎症	71	14	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
						腺癌	118	24	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0794-05284	白人		女性	60	不安定狭心症	140	4	関連なし	重度	重篤	中止	回復	○
						不安定狭心症	164	5	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0796-03195	白人		女性	74	腎盂腎炎	80	20	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0798-05150	白人		男性	76	肺塞栓症	4		関連あるかもしれない	重度	重篤	中止	未回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0802-03564	白人		男性	50	転移性膵癌	21	435	関連なし	重度	重篤	なし	死亡	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0806-03368	アメリカ先住民/アラスカ先住民		女性	63	くも膜下出血	86	3	おそらく関連あり	非常に重度	重篤	中止	回復	○
						頭蓋内動脈瘤	182	3	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
ENOXAPARIN/WARFARIN	0809-03511	白人		女性	60	頚椎骨折	76	62	関連なし	重度	重篤	中止	回復	○
						靭帯障害	76	63	関連なし	重度	重篤	中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0817-04015	黒人/アフリカ系アメリカ人		男性	39	過量投与	31	8	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0819-04541	白人		男性	69	国際標準比増加	5	2	明らかに関連あり	重度	重篤	一時中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0820-04101	白人		女性	83	悪性新生物	118	73	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
						不正子宮出血	110	13	おそらく関連あり	中等度	重篤	中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0822-04756	黒人/アフリカ系アメリカ人		女性	69	腹壁血腫	8	13	おそらく関連あり	重度	重篤	中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0822-05628	白人		男性	66	凝固時間延長	179	3	関連なし	重度	重篤	なし	回復	
						脳症	92	9	関連なし	重度	重篤	中止	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0825-05173	白人		女性	76	慢性閉塞性肺疾患	17	9	関連なし	中等度	重篤	なし	死亡	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0826-03940	白人		女性	69	胸水	42	3	関連ないらしい	重度	重篤	なし	回復	○
						大腿骨骨折	184	4	関連なし	中等度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
						肺炎	42	4	関連ないらしい	重度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0828-04300	白人		男性	57	ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	2	34	関連なし	重度	重篤	中止	回復	○
						自己免疫障害	12		関連なし	中等度	重篤	なし	未回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0828-04826	黒人/アフリカ系アメリカ人		女性	63	失神	175	3	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0831-05039	白人		女性	79	急性心筋梗塞	122		関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						頭蓋内出血	122	18	おそらく関連あり	非常に重度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	○
ENOXAPARIN/WARFARIN	0831-05240	白人		男性	63	肺炎	78	12	関連なし	重度	重篤	なし	回復	

6. CV185057（B0661002）試験（5.3.5.1.2）

治験の標題：深部静脈血栓症／肺塞栓症患者（約 6～12 ヵ月の抗凝固療法施行後）を対象に，アピキサバン 2.5 mg 1 日 2 回，5 mg 1 日 2 回あるいはプラセボを 12 ヵ月間投与したときのプラセボに対する優越性を検証する無作為化，並行群間比較，二重盲検，プラセボ対照試験

6.1. 試験概要

治験実施施設：328 施設（アルゼンチン，オーストラリア，オーストリア，ブラジル，カナダ，チリ，チェコ共和国，デンマーク，フランス，ドイツ，香港，インド，イスラエル，イタリア，メキシコ，ノルウェー，フィリピン，ポーランド，ポルトガル，ルーマニア，ロシア，シンガポール，南アフリカ，韓国，スペイン，英国，ウクライナ，米国）

治験期間：2008 年 5 月 16 日～2012 年 8 月 24 日

開発段階：第 3 相

6.1.1. 目的

主要目的：

症候性近位深部静脈血栓症（DVT）または症候性肺塞栓症（PE）が客観的に確認され，対象イベントに対する約 6～12 ヵ月間の抗凝固療法を完了し，対象イベント後に症候性静脈血栓塞栓症（VTE）の再発が客観的に確認されていない被験者を対象に，症候性 VTE（非致死性 DVT または非致死性 PE）の再発または全死亡からなる複合評価項目について，アピキサバン 2.5 mg 1 日 2 回（BID）またはアピキサバン 5 mg BID の少なくとも一方がプラセボに対する優越性を示すことを検証する。

副次目的：

- 判定された症候性 VTE の再発または VTE 関連死からなる複合評価項目，判定された症候性 VTE の再発または心血管死からなる複合評価項目，判定された非致死性の症候性 DVT，判定された非致死性の症候性 PE，判定された VTE 関連死，判定された心血管死，全死亡，判定された大出血，判定された大出血および臨床的に重要な非大出血（CRNM）からなる複合評価項目について，アピキサバンの 2 用量による治療効果のプロファイルをプラセボと比較して明らかにする。

- DVT のみを発現した被験者の部分集団，および症候性 PE（症候性 DVT の有無は問わない）を発現した被験者の部分集団を対象に，有効性の主要評価項目のプロファイルを明らかにする。

6.1.2. 治験デザイン

本試験は，症候性近位 DVT または症候性 PE の被験者を対象とした無作為化，並行群間比較，二重盲検，プラセボ対照試験として実施した。被験者は，治療した疾患の種類［症候性 DVT のみ，症候性 PE（症候性 DVT の有無は問わない）］および前治療の種類［CV185056 試験（AMPLIFY 試験）でのエノキサパリン／ワルファリンおよびアピキサバン，または AMPLIFY 試験以外での抗凝固療法］を層別因子として，無作為化した。被験者が症候性 DVT および症候性 PE を併発している場合は，症候性 PE 群に層別した。対象イベントに対する約 6～12 ヵ月間の抗凝固療法完了後，アピキサバン 2.5 mg，5 mg またはプラセボのいずれかを 1 日 2 回経口投与するために，被験者を 1：1：1 の割合で無作為に割り付けた。各被験者の総試験参加期間は約 13 ヵ月であった

（治験薬投与期間 12 ヵ月，投与後の観察期間 30 日）。スクリーニング時およびベースライン時またはいずれかの時点で評価して適格基準を満たした被験者を無作為化し，第 1 日に治験薬を投与した。被験者は第 2 週および第 3，6，9，12 ヵ月の時点に来院することとした。このほか，第 1，2，4，5，7，8，10 および 11 ヵ月の時点では，本人の来院または電話連絡を実施した。

6.1.3. 組み入れ基準および除外基準

＜選択および除外基準＞[1]

本治験への組み入れには，以下の基準を満たさなければならない。

選択基準

1) 署名済みの同意文書

   a. 同意文書に同意する意志および能力を有している被験者

2) 対象集団

   a. 対象となるイベントが非誘発性，または誘発性で適格性チェックリストに記載の再発リスクを有する患者

   b. 症候性近位 DVT または症候性 PE 患者

      - 対象イベントである症候性近位 DVT とは，少なくとも膝窩静脈またはこれより近位の静脈に血栓がある近位血栓の所見を認める症候性 DVT であると定義。グレースケールドップラー法またはカラードップラー法をはじめとする CUS の画像または造影剤漸増静脈造影によって確認

      - 次の画像で示される血栓の存在が確認されている症候性 PE 患者

        - スパイラル CT スキャンにより肺動脈区域枝あるいはより近位部に血管陰影欠損像

        - CT 肺動脈造影（CTPA）画像により肺動脈区域枝あるいはより近位部に血管陰影欠損像または直径 2.5 mm 超の血管の突然のカットオフ

        - 肺換気／血流スキャン（VPLS）で局所の正常な換気結果を示す区域の 75%以上の灌流欠損（可能性が高い）像

   c. 対象イベントを治療するための約 6～12 ヵ月間の標準的抗凝固療法を完了している，または CV185056（AMPLIFY）試験で割り付けられた治験薬の投与を完了している患者

   d. 対象イベント後に症候性 VTE の再発が客観的に確認されていない患者

[1] 総括報告書 9.3 項より補足

e. 対象イベントに対する 6～12 ヵ月間の抗凝固療法の最終投与から約 7 日以内に，被験者を無作為に割り付けることとした。ビタミン K 拮抗薬（VKA）を標準的抗凝固療法として使用していた場合には，無作為化前の国際標準比率（INR）が 2.0 以下であることとした。被験者が CV185056（AMPLIFY）試験で治験薬の投与を受けていた場合には，無作為化前に盲検下で測定した INR が 2.0 以下であることとした。

3) 年齢および性別

a. 18 歳以上の男女（妊娠可能な女性は，本治験期間中，適切な避妊法を使用することに同意しなければならない）

妊娠可能な女性（WOCBP）は，妊娠のリスクを最小限に抑えるよう本治験期間中は適切な避妊法を使用して妊娠を避けなければならない。

WOCBP には，初経を経験し，不妊手術（子宮摘出術，両側卵管結紮術または両側卵巣摘出術）を受けていない，または閉経後［連続して 12 ヵ月以上無月経，また記録されている血清卵胞刺激ホルモン（FSH）値が 35 mIU/mL を超えている，ホルモン補充療法（HRT）を受けている女性と定義される］ではない女性が含まれる。妊娠を避けるために経口避妊薬，他のホルモン避妊薬（膣用製剤，皮膚パッチ，または埋込型もしくは注射用製剤），または子宮内装置またはバリア式避妊法（ペッサリー，コンドーム，殺精子薬）などの機械的避妊具を使用している女性，または禁欲である女性もしくはパートナーが生殖不能（精管切除などによる）である女性は，妊娠可能な女性と考慮すること。

妊娠可能な女性は，治験薬の投与前 24 時間以内の血清または尿妊娠検査（少なくとも 25 IU/L または同等の HCG 単位の感度）で陰性でなければならない。

除外基準

1) 性および生殖状態に関する除外基準

a. 妊娠が可能な女性で，妊娠を避けるために，許容可能な避妊方法［例えば，経口避妊法，他のホルモン避妊法（膣用製剤，皮膚パッチ，または埋込型もしくは注射用製剤）］または機械的避妊具［例えば，子宮内避妊器具またはバリア式避妊法（ペッサリー，コンドーム，殺精子剤）］を本治験期間中に使用する意志および能力を有していない被験者

b. 妊婦および授乳婦

c. 組み入れ時，もしくは治験薬投与前に妊娠検査が陽性の女性

2) 病歴および合併症に関する除外基準

a. 適格性チェックリストに記した再発に関する持続的なリスク因子のない誘発性のイベントを有する患者

b. 対象となる DVT または PE の治療として，12 ヵ月を超える抗凝固療法期間が予定される患者

c. VKA を長期間使用している以下の患者，例えば：

- 機械弁

- 中等度～重度の全身性塞栓症発症リスクがある心房細動あるいは心房粗動の患者
- 非誘発性の DVT または PE の頻回の発作
- リン脂質抗体が認められた，アンチトロンビン III 欠乏症，プロテイン C 欠乏症，プロテイン S 欠乏症，ホモ接合第 V 因子ライデンまたはホモ接合プロトロンビン遺伝子突然変異

d. 抗凝固剤を継続的に使用しているがん患者

e. 下表に示すような，過去にあった重篤な出血病歴およびその発症から無作為割り付け時までに必要な期間がまだ経過していない患者

除外基準に関わる各条件の無作為割り付けまでに必要な期間

	無作為割り付けまでに必要な期間			
条件	**6 ヵ月**	**1 ヵ月**	**2 週**	**無作為割り付け時**
頭蓋内出血	X			
眼内出血	X			
消化管出血かつ/あるいは内視鏡下で確認された消化管潰瘍	X			
頭部外傷，あるいは他の大きな外傷		X		
大手術		X		
脳卒中			X	
脳神経外科手術			X	
肉眼的血尿				X
大きな傷や外傷に創傷治癒遅延の徴候がある場合				X
治験期間中の大手術の予定がある場合				X
頭蓋内新生物，動静脈奇形，動脈瘤がある場合				X
明らかな大出血がある場合				X
診療記録に出血傾向または血液疾患がある場合				X

f. 活動性で臨床的に明らかな肝疾患のある患者（例：肝腎障害症候群）

g. 余命が 12 ヵ月未満と考えられる患者

h. 細菌性心内膜炎のある患者

i. 治療抵抗性の高血圧がある患者：収縮期血圧（SBP）が 180 mmHg を超える，または拡張期血圧（DBP）が 100 mmHg を超える患者

3) 身体所見および臨床検査に関する除外基準

a. 血小板数が 100,000/mm^3 未満の患者

b. ヘモグロビン値 9 g/dL 未満の患者

c. 血清中クレアチニンが 2.5 mg/dL（221 μmol/L）超の患者

d. クレアチニンクリアランス（CrCL）が 25 mL/min 未満の患者

e. アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が施設基準値正常上限値の 2 倍超

f. 総ビリルビンが施設基準値上限値の 1.5 倍超の患者（ジルベール症候群など，総ビリルビン上昇の理由が特定できる場合は組み入れ可）

4) 禁止療法および（または）禁止薬に関する除外基準

a. 無作為割付時に 165 mg/日を超えるアスピリンの服用が必要な患者

b. 無作為割付時に抗血小板剤の 2 剤併用（アスピリンにクロピドグレルを併用あるいはアスピリンにチクロピジンを併用）が必要な患者。ただし，無作為割付前に抗血小板剤の 2 剤併用から単剤にすでに移行した患者は本試験に組み入れ可

c. 対象イベント発現から割り付けまでの期間に直接作用型第 Xa 因子阻害剤（経口），直接作用型トロンビン阻害剤（経口）または治験薬としての抗凝固薬を使用した患者。AMPLIFY 試験に参加した被験者は本除外項目を適用しないこととした。

5) その他の除外基準

a. 囚人または本人の意図に反して拘束されている者

b. 精神的または肉体的な疾患（伝染性感染疾患等）の治療のために強制的に拘束されている者

c. 他の治験薬を併用している者，また本治験薬の初回投与日から 30 日以内に他の治験薬を服用したことのある者（承認されている適応症に対する新たな用法・用量の検証試験など，承認されている適応症で承認されている薬剤を服用する試験は除外）

AMPLIFY 試験に参加した被験者は本除外項目を適用しないこととした。

d. 本治験への参加により許容できないリスクを受ける可能性があると治験責任医師が判断した患者

e. 他の医学的，社会的，物理的，精神的理由から，治験参加や治験の完遂が困難な可能性があると治験責任医師が判断した患者

6.1.4. 治験薬の用法および用量，投与期間

治験薬のロット番号は CV185057 CSR 16.1.6 項に示した。

被験者を第 1 群（アピキサバン 2.5 mg，アピキサバン 5 mg のプラセボ），第 2 群（アピキサバン 5 mg，アピキサバン 2.5 mg のプラセボ）および第 3 群（アピキサバン 2.5 mg のプラセボ，アピキサバン 5 mg のプラセボ）に 1：1：1 の比率で無作為に割り付けた（Table 6-1）。被験者は，朝 2 錠，夜 2 錠を約 12 時間ごとに服用した。各被験者の総試験参加期間は約 13 ヵ月であった（治験薬投与期間 12 ヵ月，投与後の観察期間 30 日）。

Table 6-1. 各群の 1 日の治験薬の用法および用量（CV185057 試験）

群		1 日に投与する錠剤数の合計（1 日 2 回）			
		アピキサバン 2.5 mg 錠	アピキサバン 2.5 mg 錠のプラセボ	アピキサバン 5 mg 錠	アピキサバン 5 mg 錠のプラセボ
1	アピキサバン 2.5 mg 群	2	–	–	2
2	アピキサバン 5 mg 群	–	2	2	–
3	プラセボ群	–	2	–	2

引用：CV185057 CSR Table 2

6.1.5. 評価項目

6.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

薬物動態（PK）の評価：薬物動態解析用検体のスパースまたは頻回な採取に参加した施設では，当該施設での試験の盲検状態を維持するために，参加に同意した全被験者の血液検体を第 2 週および第 3 ヵ月の来院時に採取（スパースな採取），または第 2 週から第 3 ヵ月の来院時までに随時採取（頻回な採取）したが，プラセボ群に割り付けられた被験者の検体の分析は実施しなかった。

アピキサバン分析用検体は，バリデートされた感度が高く特異性のある高速液体クロマトグラフィー／大気圧イオン化タンデム質量分析（LC-API/MS/MS）法を用いて分析した。

薬力学（PD）の評価：スパースな採取をした薬物動態解析用血漿検体を使用して，抗凝固因子 Xa の活性を測定した。低分子ヘパリンの抗 Xa 活性測定用検体を，バリデートされた感度が高く特異性のある発色基質を用いた定量法（chromogenic assay method）にて分析した。

アウトカム研究の評価：予定外の入院，リハビリテーション，ナーシングホームへの入所および救急外来または診療所への受診に関する情報を医療利用の一環として評価した。試験期間中の医療利用に関する情報（たとえば，入院患者の退院時診断，来院の理由または来院時の診断）を収集した。

6.1.5.2. 有効性の評価項目

有効性の主要評価項目は，判定された症候性 VTE（非致死性 DVT または非致死性 PE）の再発または全死亡からなる複合評価項目（VTE／全死亡）の発現割合とした。Intended Treatment Period（治験薬の投与有無に関わらず，無作為化後から予定した治験薬投与期間の終了まで）に発現したイベントを主要評価項目に含めた（intent-to-treat の原則を適用した）。Intended Treatment Period は，実際に治験薬が投与された期間+2 日，もしくは 355 日のいずれか長い期間と定義した。同意を撤回した被験者または追跡不能となった被験者など，主要評価項目の情報が欠測である場合は，有効性の主要評価項目のイベントを発現したものとした（データを補完）。「評価項目の情報が欠測である」とは，

1）Intended Treatment Period 中にイベントが認められなかった被験者で，かつ，

2）主要評価項目のイベントの発現を第 331 日よりも前に確認することができなかった被験者［試験の結果および特に注目すべき来院評価時のイベントに関する症例報告書（CRF）のデータが入手されていない］

と定義した。第 331 日を被験者が試験 12 ヵ月目に参加していることの定義とした。

有効性の副次評価項目は，判定された症候性 VTE の再発または VTE 関連死からなる複合評価項目（VTE／VTE 関連死）の発現割合，判定された症候性 VTE の再発または心血管死からなる複合評価項目（VTE／心血管死）の発現割合，判定された非致死性 DVT の発現割合，判定された非致死性 PE の発現割合，判定された VTE 関連死の発現割合，判定された心血管死の発現割合および全死亡の発現割合とした。Intended Treatment Period（治験薬の投与有無に関わらず，無作為化から最初に予定した治験薬投与期間の終了まで）に発現したイベントを副次評価項目に含めた（intent-to-treat の原則を適用した）。

6.1.5.3. 安全性の評価項目

安全性の主要評価項目：Treatment Period に発現した大出血の発現割合

安全性の副次評価項目：Treatment Period に発現した大出血および CRNM からなる複合評価項目（大出血／CRNM），Treatment Period に発現した小出血，CRNM ならびに Treatment Period に発現した大出血，CRNM または小出血と判定された全出血

安全性の評価では，有害事象および重篤な有害事象のモニタリングを各来院時に実施した。バイタルサイン，12 誘導心電図，対象を特定した身体的検査および臨床検査値の評価を適切な間隔で実施した。アピキサバンの臨床開発計画で特に注目すべきイベントとして，出血のほか，血小板減少症，肝機能検査値上昇，ニューロパチー，心筋梗塞および脳卒中を確認した。

6.1.6. 統計解析方法

有効性の主要な解析対象集団は，ランダム化集団とした。実際に投与された治験薬に関わらず，双方向電話自動応答システム（IVRS）で割り付けられた群で解析を実施した（intent-to-treat）。安全性解析対象集団（治験薬投与集団）は，治験薬を投与した全被験者（無作為に割り付けられ，治験薬を 1 回以上投与された被験者）とした。

一般に，連続変数は平均値および標準偏差を用いて要約し，カテゴリカル変数はイベントを発現した被験者の割合を用いて要約した。2 値エンドポイントの記述統計量には，イベントを発現した各群の被験者の割合と 95%信頼区間（CI）を含めた。相対リスクの点推定値およびその 95% CI は，層別解析を用いて求めた。対象イベントの種類（DVT のみ，PE／DVT の併発または PE のみ）を層とした Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて仮説を検定した。イベント発現までの期間に関するデータの要約は，Kaplan-Meier 推定値を用いてグラフで示した。

すべての有効性の解析は無作為化時に割り付けられた群に基づいた intent-to-treat 解析対象集団（被験者を層別因子で無作為に割り付けた集団，ランダム化集団）を対象とし，判定された有効性評価項目について実施した。

有効性の主要解析については，CMH 統計量を用いて仮説を検定した。Hochberg 法で調整した p 値が 0.05 以下であり，相対リスクが 1 未満であれば，プラセボに対する優越性が検証されたと判断した。Kaplan-Meier 曲線によって解析の裏づけを行った。欠測データに対する主要有効性解析の結果の頑健性を評価するために，感度分析を実施した。主要評価項目が欠測であった被験者に対して，さまざまなイベント発現割合を仮定した下で主要解析の感度分析を実施した。

有効性の副次評価項目の発現割合の点推定値および信頼区間を求めた。Intended Treatment Period において判定された症候性 VTE の再発または VTE 関連死からなる複合評価項目および判定された症候性 VTE の再発または心血管死からなる複合評価項目について，アピキサバンおよびプラセボの相対リスク（割合の比）を示した。2 値エンドポイントを解析して推定を実施した。

大出血を発現した各群の被験者の割合およびアピキサバンの各用量とプラセボとのリスク差（割合の差）について，点推定値および両側 95% CI を示した。判定された CRNM，判定された大出血および CRNM からなる複合評価項目（大出血／CRNM），判定された小出血ならびに判定された全出血の発現割合を同じ方法を用いて解析した。

有害事象および臨床検査値異常を投与群別に要約した。

6.2. 試験結果

6.2.1. 被験者の内訳および特性

人口統計学的およびベースライン時の特性を Table 6-2 に示す。2482 例を無作為に割り付け，2477 例（99.8%）に治験薬を 1 回以上投与した（監査所見によって除外した治験実施施設 CV185057-0650 のデータを除外）。人口統計学的特性はすべての投与群で同様であった。65 歳未満が 1663 例，65～75 歳が 490 例，75 歳以上が 329 例であった。全体の平均年齢は 56.7 歳であり，被験者全体の 57.4%が男性であった。被験者の大半が白人であった（全体の 85.3%）。204 例（8.2%）が誘発性 VTE と診断され，2275 例（91.7%）が非誘発性 VTE と診断された。

Table 6-2. 人口統計学的およびベースラインの特性：ランダム化集団[a]（CV185057 試験）

	アピキサバン 2.5 mg N=840	アピキサバン 5 mg N=813	プラセボ N=829	合計 N=2482
年齢, n (%)				
65歳未満	565 (67.3)	550 (67.7)	548 (66.1)	1663 (67.0)
65歳以上，75歳未満	164 (19.5)	154 (18.9)	172 (20.7)	490 (19.7)
75歳以上	111 (13.2)	109 (13.4)	109 (13.1)	329 (13.3)
平均値	56.6	56.4	57.1	56.7
中央値	58.0	58.0	58.0	58.0
範囲	18～91	18～89	19～94	18～94
Q1, Q3	46.0, 68.0	45.0, 68.0	47.0, 69.0	46.0, 68.0
標準偏差	15.3	15.6	15.2	15.4
性別, n (%)				
男	487 (58.0)	469 (57.7)	468 (56.5)	1424 (57.4)
女	353 (42.0)	344 (42.3)	361 (43.5)	1058 (42.6)
人種, n (%)				
白人	719 (85.6)	693 (85.2)	705 (85.0)	2117 (85.3)
黒人／アフリカ系アメリカ人	23 (2.7)	27 (3.3)	29 (3.5)	79 (3.2)
アジア人	41 (4.9)	39 (4.8)	38 (4.6)	118 (4.8)
その他	31 (3.7)	27 (3.3)	27 (3.3)	85 (3.4)
不明	26 (3.1)	27 (3.3)	30 (3.6)	83 (3.3)
民族, n (%)				
ヒスパニック／ラテンアメリカ	9 (1.1)	8 (1.0)	5 (0.6)	22 (0.9)
非ヒスパニック／非ラテンアメリカ	79 (9.4)	67 (8.2)	91 (11.0)	237 (9.5)
不明	752 (89.5)	738 (90.8)	733 (88.4)	2223 (89.6)
腎機能障害レベル, n (%)[b]				
正常 (CrCL >80 mL/min)	595 (70.8)	580 (71.3)	564 (68.0)	1739 (70.1)
軽度 (50< CrCL ≤80 mL/min)	174 (20.7)	168 (20.7)	194 (23.4)	536 (21.6)
中等度 (30< CrCL ≤50 mL/min)	47 (5.6)	41 (5.0)	44 (5.3)	132 (5.3)
重度 (CrCL ≤30 mL/min)	1 (0.1)	3 (0.4)	2 (0.2)	6 (0.2)
中央検査値なし	23 (2.7)	21 (2.6)	25 (3.0)	69 (2.8)
併用薬の使用, n (%)[c]	707 (84.2)	681 (84.0)	706 (85.5)	2094 (84.5)
VTE の種別, n (%)				
誘発性	56 (6.7)	76 (9.3)	72 (8.7)	204 (8.2)
非誘発性	783 (93.2)	737 (90.7)	755 (91.1)	2275 (91.7)
不明	1 (0.1)	0	2 (0.2)	3 (0.1)
人口統計学的データ, n (%)[d, e]				
喫煙	156 (18.6)	149 (18.3)	158 (19.1)	463 (18.7)
糖尿病	100 (11.9)	82 (10.1)	93 (11.2)	275 (11.1)
高コレステロール血症	243 (28.9)	261 (32.1)	241 (29.1)	745 (30.0)
高血圧	336 (40.0)	324 (39.9)	356 (42.9)	1016 (40.9)
肥満	228 (27.1)	224 (27.6)	219 (26.4)	671 (27.0)
リスク因子, n (%)[d, e]				
がんの既往	82 (9.8)	70 (8.6)	77 (9.3)	229 (9.2)
がん	15 (1.8)	9 (1.1)	18 (2.2)	42 (1.7)
DVT（またはPE）再発リスクを上昇させる持続的または永続的不動状態	19 (2.3)	29 (3.6)	22 (2.7)	70 (2.8)
PEまたは近位DVTの既往[f]	99 (11.8)	118 (14.5)	99 (11.9)	316 (12.7)
血栓形成促進性遺伝子型の既往	32 (3.8)	26 (3.2)	36 (4.3)	94 (3.8)
その他のDVTまたはPE再発のリスク因子	81 (9.6)	90 (11.1)	79 (9.5)	250 (10.1)
不明	586 (69.8)	534 (65.7)	550 (66.3)	1670 (67.3)
AMPLIFY 試験の参加状況, n (%)				
参加	282 (33.6)	272 (33.5)	282 (34.0)	836 (33.7)

Table 6-2. 人口統計学的およびベースラインの特性：ランダム化集団 [a]（CV185057 試験）

	アピキサバン 2.5 mg N=840	アピキサバン 5 mg N=813	プラセボ N=829	合計 N=2482
不参加	558 (66.4)	541 (66.5)	547 (66.0)	1646 (66.3)

引用：CV185057 CSR Table 11
各割合の算出に使用した分母は，「併用薬の使用（アピキサバン 2.5 mg 群 N=840 例，アピキサバン 5 mg 群 811 例，プラセボ群 826 例，合計 2477 例）」を除き，各投与群に無作為化された被験者の総数とした。
CrCL=クレアチニンクリアランス，DVT=深部静脈血栓症，n=被験者数，N=各群の被験者数合計，PE=肺塞栓症，VTE=静脈血栓塞栓症

a. 治験実施施設番号 650（被験者数 4 例）はすべての集計結果から除外され，「割り付け症例」から除外した。ただし，症例一覧には含めた。
b. CrCL（mL/min）は Cockroft-Gault Equation を用いて算出した。([140-年齢] × [ベースライン時の体重(kg)])/(ベースライン時の血清中クレアチニン×72)を男性，この式の算出結果に 0.85 を乗じた値を女性とした。
c. 誘発性および非誘発性の合計を示した。割合の算出の分母は誘発性および非誘発性の被験者の総数とした。
d. 同一の被験者が複数の集計に含まれる場合がある。
e. 割合の算出に使用した分母は，無作為割付された被験者の総数とした。
f. 誘発性 VTE の被験者：既往の PE または近位部 DVT は，一過性あるいは可逆的な要因によらないものとした。

被験者の内訳を Table 6-3 に示す。治験薬を投与した 2477 例のうち，アピキサバン 2.5 mg を 840 例，アピキサバン 5 mg を 811 例，プラセボを 826 例に投与した。12 ヵ月間の投与を完了した被験者の割合は，アピキサバン 2.5 mg 群（86.4%）および 5 mg 群（84.1%）がプラセボ群（77.3%）に比べて高かった。Intended Treatment Period において，計 431 例（17.4%）が治験薬投与を中止した（この 431 例には本試験に継続して参加するよう促した）。この内訳は，アピキサバン 2.5 mg 群 114 例（13.6%），5 mg 群 129 例（15.9%），プラセボ群 188 例（22.7%）であった。主な中止理由は有害事象であった［249 例（10.0%）］。有害事象によって投与を中止した被験者の割合は，アピキサバン 2.5 mg 群と 5 mg 群で差は認められず（それぞれ，7.7%および 7.1%），プラセボ群（15.2%）の方が高かった。この差は主に，VTE の再発によるものであった（アピキサバン 2.5 mg 群，5 mg 群およびプラセボ群の，それぞれ 0.6%，1.0%および 6.9%は DVT によって投与を中止し，それぞれ 0.5%，0.2%および 2.2%は PE によって投与を中止した）。無作為化した 2482 例を有効性の解析対象とし，治験薬を投与した 2477 例を安全性解析の対象とした。

Table 6-3. 被験者の内訳：ランダム化集団（CV185057 試験）

被験者数（%）	アピキサバン 2.5 mg N=840	アピキサバン 5 mg N=813	プラセボ N=829	合計 N=2482[a]
組み入れ例				2711
投与例	840 (100.0)	811 (99.8)	826 (99.6)	2477 (99.8)
12 ヵ月の治験薬投与期間完了例	726 (86.4)	684 (84.1)	641 (77.3)	2051 (82.6)
投与中止例[b]	114 (13.6)	129 (15.9)	188 (22.7)	431 (17.4)
投与中止理由				
死亡	1 (0.1)	3 (0.4)	9 (1.1)	13 (0.5)
有害事象	65 (7.7)	58 (7.1)	126 (15.2)	249 (10.0)
深部静脈血栓症	5 (0.6)	8 (1.0)	57 (6.9)	70 (2.8)
肺塞栓症	4 (0.5)	2 (0.2)	18 (2.2)	24 (1.0)
出血	8 (1.0)	8 (1.0)	3 (0.4)	19 (0.8)
心筋梗塞	2 (0.2)	3 (0.4)	2 (0.2)	7 (0.3)
脳卒中	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.4)	6 (0.2)
血小板減少症	1 (0.1)	0	1 (0.1)	2 (<0.1)
静脈血栓塞栓[c]	0	1 (0.1)	6 (0.7)	7 (0.3)
動脈血栓塞栓	0	0	0	0
その他	44 (5.2)	34 (4.2)	36 (4.3)	114 (4.6)
同意撤回または同意せず	7 (0.8)	12 (1.5)	6 (0.7)	25 (1.0)
追跡不能	2 (0.2)	4 (0.5)	8 (1.0)	14 (0.6)
服薬不遵守	5 (0.6)	12 (1.5)	3 (0.4)	20 (0.8)
妊娠	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	4 (0.2)
選択／除外基準違反	4 (0.5)	6 (0.7)	4 (0.5)	14 (0.6)
治験依頼者による管理上の理由	0	0	0	0
その他	28 (3.3)	33 (4.1)	31 (3.7)	92 (3.7)

引用：CV185057 CSR Table 6
各割合の算出に使用した分母は，各投与群内で治験薬に無作為化された被験者の総数とした。
N=各群の被験者合計

a. 治験実施施設番号 650（被験者数 4 例）はすべての集計結果から除外され，「割り付け症例」から除外した。ただし，症例一覧には含めた。
b. 割り付けられたが治験薬が投与されなかった被験者を含む。これら被験者の投与されなかった理由を中止理由とした。
c. 静脈血栓塞栓症は深部静脈血栓症または肺塞栓症以外のイベントとした。

曝露期間に関して，投与中断を考慮した場合および考慮しなかった場合に分け，それぞれ Table 6-4 および Table 6-5 に要約する。曝露期間の平均はアピキサバンの両用量群およびプラセボ群（投与中断を考慮した場合，考慮しなかった場合，および対象イベント層ごと）同程度であったが，アピキサバン群はプラセボ群と比べて曝露期間が長い傾向であった。これはプラセボ群における VTE 再発による高い投与中止率の結果と一致していた（CV185056 CSR 12.1 項）。

Table 6-4. 投与中断を考慮しない曝露期間：治験薬投与集団（CV185057 試験）

曝露期間（日），n (%)	アピキサバン 2.5 mg (N=840)	アピキサバン 5 mg (N=811)	プラセボ (N=826)
≤7	6 (0.7)	7 (0.9)	3 (0.4)
8～15	7 (0.8)	5 (0.6)	10 (1.2)
16～30	6 (0.7)	10 (1.2)	13 (1.6)
31～90	30 (3.6)	27 (3.3)	40 (4.8)
91～180	20 (2.4)	28 (3.5)	61 (7.4)
181～270	22 (2.6)	24 (3.0)	31 (3.8)
271～367	691 (82.3)	672 (82.9)	616 (74.6)
>367	58 (6.9)	38 (4.7)	52 (6.3)
平均値（標準偏差）	332.2 (84.35)	328.4 (87.86)	311.7 (103.94)
中央値	360.0	360.0	359.0
範囲	1～399	1～412	1～439
合計人－月	9166.8	8750.4	8460.0

引用：CV185057 CSR Table 25
各割合の算出に使用した分母は，各投与群内で治験薬を投与した被験者の総数とした。
曝露期間=最終投与日-初回投与日+1
合計人－月は（365.25/12）で除した個々の曝露日数の合計とした。
n=被験者数，N=各投与群の被験者数合計

Table 6-5. 投与中断を考慮した曝露期間：治験薬投与集団（CV185057 試験）

曝露期間（日），n (%)	アピキサバン 2.5 mg (N=840)	アピキサバン 5 mg (N=811)	プラセボ (N=826)
≤7	6 (0.7)	7 (0.9)	3 (0.4)
8～15	11 (1.3)	12 (1.5)	21 (2.5)
16～30	8 (1.0)	9 (1.1)	16 (1.9)
31～90	27 (3.2)	24 (3.0)	30 (3.6)
91～180	25 (3.0)	32 (3.9)	58 (7.0)
181～270	31 (3.7)	27 (3.3)	37 (4.5)
271～367	685 (81.5)	672 (82.9)	617 (74.7)
>367	46 (5.5)	27 (3.3)	39 (4.7)
不明	1 (0.1)	1 (0.1)	5 (0.6)
平均値（標準偏差）	325.9 (87.96)	324.0 (91.35)	307.5 (104.96)
中央値	359.0	359.0	358.0
範囲	1～397	1～398	3～405
合計人－月	8984.5	8621.0	8294.1

引用：CV185057 CSR Table 26
各割合の算出に使用した分母は，各投与群内で治験薬を投与した被験者の総数とした。
各被験者の投与中断を考慮した曝露期間は，当該被験者が治験薬を投与された日数とした。
合計人－月は（365.25/12）で除した投与中断を考慮した個々の曝露日数の合計とした。
n=被験者数，N=各投与群の被験者数合計

6.2.2. 有効性の結果

主要評価項目：主要有効性解析結果を Table 6-6 に示す。アピキサバン両用量群では，プラセボ群と比べて判定された症候性 VTE（非致死性 DVT または非致死性 PE）の再発または全死亡からなる複合評価項目（VTE／全死亡）に統計的に有意な減少が認められた（p <0.0001）。VTE／全

死亡を発現した被験者の割合は，アピキサバン両用量群でプラセボ群と比べて低かった（アピキサバン 2.5 mg 群で 0.0381，5 mg 群で 0.0418 およびプラセボ群で 0.1158）。3 通りの感度分析の結果は，主要有効性解析結果と一貫していた。「VTE／全死亡のデータに欠測がある被験者はイベントが発現しなかった」という仮定に基づいた感度分析（データの補完による解析）の結果を Table 6-6 に要約した。アピキサバン 2.5 mg 群および 5 mg 群の相対リスクの低下は，主要評価項目が欠測であった被験者はイベントが発現したと仮定した場合（補完した評価項目）でそれぞれ 67%および 64%，主要評価項目が欠測であった被験者はイベントが発現しなかったと仮定した場合（補完していない評価項目）でそれぞれ 76%および 81%であった。

有効性の主要評価項目の欠測データを補完せずに解析（判定されたイベントのみを検討）した結果は，欠測データを補完して解析した結果と一貫していた。非致死性 DVT，非致死性 PE，VTE 関連死，心血管死および全死亡の発現割合は，アピキサバンの両用量群でプラセボ群と比べて低かった。また，VTE／全死亡を部分集団［対象イベントの種類，年齢，腎機能障害，体格指数（BMI），体重，人種，民族性および地域］別に評価した結果，すべての部分集団の相対リスクの推定値は 1 未満であった。

Table 6-6. Intended Treatment Period において判定された VTE および全死亡に関する解析結果：ランダム化集団（CV185057 試験）

症候性 VTE（非致死性 DVT または非致死性 PE）／全死亡	アピキサバン 2.5 mg N=840	アピキサバン 5 mg N=813	プラセボ N=829
有効性解析（欠測データを補完して判定されたイベント[a]）			
n	32	34	96
補完されたイベント数[b]	13	20	19
イベント発現割合（95% CI）*	0.0381 (0.0252, 0.0510)	0.0418 (0.0281, 0.0556)	0.1158 (0.0940, 0.1376)
相対リスク（95% CI）†	0.3283 (0.2225, 0.4844)	0.3615 (0.2475, 0.5281)	
優越性に対する p 値†	<0.0001	<0.0001	
Hochberg 法で調整した優越性の p 値‡	<0.0001	<0.0001	
リスク差（95% CI）§	-0.0779 (-0.1032, -0.0526)	-0.0740 (-0.0997, -0.0482)	
優越性に対する p 値§	<0.0001	<0.0001	
感度分析[c]（判定されたイベントのみ）			
n	19	14	77
イベント発現割合（95% CI）*	0.0226 (0.0126, 0.0327)	0.0172 (0.0083, 0.0262)	0.0929 (0.0731, 0.1126)
相対リスク（95% CI）†	0.2422 (0.1476, 0.3975)	0.1861 (0.1062, 0.3261)	
優越性に対する p 値†	<0.0001	<0.0001	
Hochberg 法で調整した優越性の p 値‡	<0.0001	<0.0001	
リスク差（95% CI）§	-0.0707 (-0.0928, -0.0486)	-0.0751 (-0.0968, -0.0535)	

* イベント発現割合は n/N として算出した。Wald 漸近的信頼区間に基づいて，個々のイベント発現割合の CI を算出した。

† 相対リスク，リスク差ならびに相対リスクおよびリスク差の CI は，初診時の診断を層別因子とする層別解析に基づくものとした。CMH 検定を用いて投与群間の差を評価した。

‡ Hochberg 法で調整した優越性の p 値は，アピキサバン 2.5 mg 群とプラセボ群との比較およびアピキサバン 5 mg 群とプラセボ群との比較に関する 2 つの仮説検定に基づくものとした。

§ 注目すべきイベントが各投与群および対象イベントの各層につき 1 件以上発現した場合には，逆分散法に基づいて，各アピキサバン群とプラセボ群とを比較した優越性のリスク差，CI および p 値を算出した。また，注目すべきイベントが対象イベントの各層につき 1 件以上発現した場合には，調和平均法に基づいて，各アピキサバン群とプラセボ群とを比較した優越性のリスク差，CI および p 値を算出した。

a 主要評価項目の結果に欠測があった被験者は，Intended Treatment Period にイベントを発現した被験者として分類した。

b 補完されたイベント数は，欠測データを補完して判定されたイベント数から感度分析で用いたイベント数を減じて求めた。

c 感度分析は，「アピキサバン群およびプラセボ群で，Intended Treatment Period における VTE／全死亡のデータが欠測であった被験者は，イベントが発現しなかった」という仮定に基づくものとした。

CI=信頼区間，CMH=Cochran-Mantel-Haenszel，DVT=深部静脈血栓症，n=被験者数，N=各群の被験者数合計，PE=肺塞栓症，VTE=静脈血栓塞栓症

副次評価項目：VTE／VTE 関連死の発現割合は，アピキサバン両用量群がプラセボ群と比べて低かった（アピキサバン 2.5 mg 群で 0.0321， 5 mg 群で 0.0418，プラセボ群で 0.1110）。また，VTE／心血管死の発現割合は，アピキサバン両用量群がプラセボ群と比べて低かった（アピキサバン 2.5 mg 群で 0.0321，5 mg 群で 0.0418，プラセボ群で 0.1146）。

その他の判定された有効性の評価項目とした非致死性 DVT，非致死性 PE，VTE 関連死，心血管死および全死亡については，アピキサバン両用量群の全イベント数は，プラセボ群よりも少な

かった。データを補完しないこれらの判定された評価項目の解析結果は，データを補完して解析した結果と一致していた。

6.2.3. 安全性および忍容性の結果

安全性の主要評価項目および副次評価項目の結果 : 安全性の主要評価項目（Treatment Period に発現した判定された大出血）の結果を Table 6-7 に示す。いずれの投与群にも，致死性の出血は認められなかった。全体として，大出血イベントの発現件数は少なく，アピキサバン 2.5 mg 群 2 件（2 件とも眼内出血），5 mg 群 1 件（胃腸出血），プラセボ群 4 件（眼内出血，頭蓋内出血，尿生殖器出血および胃腸出血）であった。

Table 6-7. Treatment Period に発現した判定された大出血に関する解析結果：治験薬投与集団（CV185057 試験）

	アピキサバン 2.5 mg（N=840）	アピキサバン 5 mg（N=811）	プラセボ（N=826）
大出血，n	2	1	4
イベント発現割合（95% CI）*	0.0024 (0.0000, 0.0057)	0.0012 (0.0000, 0.0036)	0.0048 (0.0001, 0.0096)
相対リスク（95% CI）†	0.4850 (0.0891, 2.6391)	0.2457 (0.0269, 2.2437)	
Hochberg法で調整した優越性のp値‡	0.3925	0.3551	

. * イベント発現割合は n/N として算出した。Wald 漸近的信頼区間に基づいて，個々のイベント発現割合の CI を算出した。

† 相対リスク，リスク差ならびに相対リスクおよびリスク差の CI は，初診時の診断を層別因子とする層別解析に基づくものとした。CMH 検定を用いて投与群間の差を評価した。

‡ Hochberg 法で調整した優越性の p 値は，アピキサバン 2.5 mg 群とプラセボ群との比較およびアピキサバン 5 mg 群とプラセボ群との比較に関する 2 つの仮説検定に基づくものとした。

CI=信頼区間，CMH=Cochran–Mantel–Haenszel，DVT=深部静脈血栓症，n=被験者数，N=各群の被験者数合計

判定された出血の副次評価項目として，大出血／CRNM，CRNM，小出血および全出血を評価した。大出血／CRNM からなる複合評価項目については，アピキサバン 2.5 mg 群とプラセボ群との差は認められなかったが，アピキサバン 5 mg 群では数値的に高かった。CRNM，小出血および全出血については，アピキサバン 2.5 mg 群とプラセボ群との差は認められなかったが，アピキサバン 5 mg 群では高かった。対象イベントで層別した結果は全般的に，試験全体の結果と一致していた。

有害事象および重篤な有害事象 : Treatment Period に有害事象を発現した被験者の割合に，3 群の差は認められなかった（アピキサバン 2.5 mg 群 71.0%，5 mg 群 66.8%，プラセボ群 73.4%）。対象イベントで層別（DVT および PE）した結果は全般的に，全体の所見と一致していた。

Treatment Period に発現した主な有害事象（いずれかの投与群で 5%超に発現）は，四肢痛（アピキサバン 2.5 mg 群，5 mg 群およびプラセボ群で，それぞれ，5.2%，6.4%および 6.5%），背部痛（アピキサバン 2.5 mg 群，5 mg 群およびプラセボ群で，それぞれ，3.2%，5.5%および 2.9%），頭痛（アピキサバン 2.5 mg 群，5 mg 群およびプラセボ群で，それぞれ，5.2%，5.2%および 5.1%）および DVT（アピキサバン 2.5 mg 群，5 mg 群およびプラセボ群で，それぞれ，1.8%，2.1%および 7.5%）であった。

各群に発現した有害事象の大半は，軽度または中等度であった。重症度は全投与群でほぼ同じであった。重度の有害事象は，アピキサバン 2.5 mg 群の 8.0%，5 mg 群の 7.6%およびプラセボ群の 9.1%に発現し，極めて重度の有害事象は，アピキサバン 2.5 mg 群の 1.4%，5 mg 群の 1.5%および

プラセボ群の 2.2%に発現した。主な極めて重度の有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上に発現）は，アピキサバン 2.5 mg 群に発現した肺炎および転移性新生物，プラセボ群に発現した突然死，死亡，心筋梗塞および PE であった。

有害事象により投与中止に至った被験者数は，アピキサバンの両用量群（アピキサバン 2.5 mg で 8.0%および 5 mg 群で 7.5%）がプラセボ群（16.2%）よりも少なかった。プラセボ群で投与中止率が高かったのは，主に DVT および PE の再発によるものであった。

重篤な有害事象の発現割合は，アピキサバンの両用量群（アピキサバン 2.5 mg 群および 5 mg 群でそれぞれ 13.3%および 13.2%）はプラセボ群（19.1%）よりも低かった。この差は，対象イベント（DVT および PE）で層別した結果でも明白であった。Treatment Period に発現した主な重篤な有害事象（いずれかの投与群で 1%超に発現）は，DVT および PE であった。治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象を発現した被験者の割合は，全投与群で低かった（アピキサバン 2.5 mg 群 0.7%，5 mg 群 1.4%，プラセボ群 1.2%）。

Treatment Period に発現した転帰が死亡の重篤な有害事象に関する要約を Table 6-8 に示す。

Table 6-8. Treatment Period に発現した転帰が死亡の重篤な有害事象の要約：治験薬投与集団（CV185057 試験）

器官別大分類 基本語（MedDRA 15.0 版） 被験者数（%）	アピキサバン 2.5 mg N=840	アピキサバン 5 mg N=811	プラセボ N=826
有害事象発現例数の合計（%）	3 (0.4)	4 (0.5)	10 (1.2)
心臓障害	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.4)
心肺停止	0	1 (0.1)	0
心筋梗塞	0	1 (0.1)	0
心停止	1 (0.1)	0	1 (0.1)
うっ血性心筋症	0	0	1 (0.1)
心筋虚血	0	0	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.1)	2 (0.2)	5 (0.6)
多臓器不全	0	1 (0.1)	0
突然死	0	1 (0.1)	3 (0.4)
全身健康状態低下	1 (0.1)	0	0
死亡	0	0	2 (0.2)
腎および尿路障害	1 (0.1)	0	0
急性腎不全	1 (0.1)	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	0	2 (0.2)
肺塞栓症	0	0	2 (0.2)

各割合の算出に使用した分母は，各投与群内で治験薬を投与した被験者の総数とした。
アピキサバン 5 mg 群の発現頻度の降順で器官別大分類および基本語別に有害事象を並べた後，アピキサバン 2.5 mg 群の発現頻度の降順で並び替えた。
死亡：盲検下での治験薬の初回投与日から最終投与日の 30 日後までのすべての死亡例を含めた。
N=各群の被験者数合計

出血に関する有害事象：出血に関する有害事象を発現した被験者の割合は，アピキサバン 2.5 mg 群で 11.8%，5 mg 群で 15.3%，プラセボ群で 9.4%であり，アピキサバン 2.5 mg およびプラセボ群はアピキサバン 5 mg 群よりも低かった。これは，DVT および PE 別の集計においても同様であった。

判定された特に注目すべき有害事象：判定された特に注目すべき有害事象には，心筋梗塞，脳卒中（出血性，非出血性，出血性転換を伴う梗塞および特定不能］および血小板減少症を含めた。判定された特に注目すべき事象（心筋梗塞，急性脳卒中および血小板減少症）の発現割合は全般的に低く，アピキサバン群がプラセボ群に比べて数値的に低かった。

6.2.3.1. 臨床検査およびバイタルサイン

6.2.3.1.1. 臨床検査

臨床検査値の評価：主な臨床検査値異常は，尿中赤血球，尿中白血球および尿中白血球エステラーゼの陽性，ヘモグロビン減少およびリンパ球絶対数減少であった。臨床検査所見はすべての投与群で一貫していた。

- 肝機能検査：肝機能検査には，AST，ALT，総ビリルビンおよびアルカリホスファターゼ（ALP）を含めた。Treatment Period の肝機能検査値上昇の発現割合は低く（3%未満），すべての投与群で同程度であった。ALT が基準範囲上限値の 3 倍超，かつ総ビリルビンが基準範囲上限値の 2 倍超であった症例は 4 例（アピキサバン 2.5 mg 群 1 例，プラセボ群 3 例）であった。アピキサバン 2.5 mg 群の 1 例は，胆管炎，膵炎および胆嚢摘出術を必要とする胆石症を合併していた。

- 血小板数：Treatment Period にプラセボ群の 1 例のみが血小板数減少（50×10^9 個/L 未満）を発現した。Treatment Period で計 21 例が血小板数減少（100×10^9 個/L 未満）を発現した（アピキサバン 2.5 mg 群 11 例，5 mg 群 4 例，プラセボ群 6 例）。

- クレアチンキナーゼ：Treatment Period に計 24 例がクレアチンキナーゼ（CK）増加（基準範囲上限値の 5 倍超）を発現した（アピキサバン 2.5 mg 群 5 例，5 mg 群 10 例，プラセボ群 9 例）。Treatment Period で計 9 例が CK 増加（基準範囲上限値の 10 倍超）を発現した（アピキサバン 2.5 mg 群 2 例，5 mg 群 6 例，プラセボ群 1 例）。

6.2.3.1.2. バイタルサイン

バイタルサインについては，臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった。結果はすべての投与群で一貫していた。

6.2.4. 薬物動態，薬力学およびアウトカム研究の結果

母集団 PK 解析を実施するために，本試験でのスパースおよび頻回な採取検体の PK データと，他の試験のデータとを統合した。この結果は，別の母集団 PK/PD 解析報告書で報告する。

アウトカム研究の結果：アピキサバン群はプラセボ群と比べて，入院数が少なかった。プラセボ群の入院理由の大半は VTE であった。

6.3. 結論

- アピキサバン 2.5 mg 錠およびアピキサバン 5 mg 錠はプラセボに対し，症候性 VTE（非致死性 DVT または非致死性 PE）の再発または全死亡の複合評価項目（VTE／全死亡）において，統計的に有意な発症抑制（$p<0.0001$）を示した。

- アピキサバン 2.5 mg 錠およびアピキサバン 5 mg 錠の出血事象プロファイル（大出血／CRNM）は，プラセボに対し統計的に有意な差を示さず，良好な忍容性を示した。

Table 6-9. 因果関係を問わない有害事象（治験薬投与集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 15.0 版）	アピキサバン 2.5 mg N=840	アピキサバン 5 mg N=811	プラセボ N=826
有害事象発現例数（%）	596 (71.0)	542 (66.8)	606 (73.4)
感染症および寄生虫症	220 (26.2)	207 (25.5)	211 (25.5)
気管支炎	25 (3.0)	32 (3.9)	14 (1.7)
鼻咽頭炎	41 (4.9)	31 (3.8)	40 (4.8)
尿路感染	29 (3.5)	31 (3.8)	35 (4.2)
インフルエンザ	18 (2.1)	20 (2.5)	20 (2.4)
上気道感染	18 (2.1)	18 (2.2)	18 (2.2)
副鼻腔炎	7 (0.8)	13 (1.6)	12 (1.5)
鼻炎	5 (0.6)	9 (1.1)	4 (0.5)
肺炎	9 (1.1)	8 (1.0)	5 (0.6)
胃腸炎	11 (1.3)	7 (0.9)	7 (0.8)
気道感染	6 (0.7)	7 (0.9)	4 (0.5)
膀胱炎	7 (0.8)	6 (0.7)	2 (0.2)
下気道感染	14 (1.7)	5 (0.6)	6 (0.7)
蜂巣炎	7 (0.8)	5 (0.6)	5 (0.6)
歯膿瘍	7 (0.8)	5 (0.6)	3 (0.4)
急性副鼻腔炎	4 (0.5)	5 (0.6)	5 (0.6)
帯状疱疹	3 (0.4)	5 (0.6)	4 (0.5)
急性扁桃炎	3 (0.4)	4 (0.5)	1 (0.1)
耳感染	3 (0.4)	4 (0.5)	3 (0.4)
ウイルス感染	2 (0.2)	4 (0.5)	5 (0.6)
咽頭炎	8 (1.0)	3 (0.4)	9 (1.1)
扁桃炎	6 (0.7)	3 (0.4)	5 (0.6)
憩室炎	1 (0.1)	3 (0.4)	0
真菌感染	2 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.1)
爪真菌症	2 (0.2)	2 (0.2)	3 (0.4)
カンジダ症	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.1)
丹毒	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.4)
口腔カンジダ症	1 (0.1)	2 (0.2)	0
中耳炎	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.1)
腎盂腎炎	1 (0.1)	2 (0.2)	2 (0.2)
気管炎	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.1)
単純ヘルペス	0	2 (0.2)	2 (0.2)
大葉性肺炎	0	2 (0.2)	0
レンサ球菌性咽頭炎	0	2 (0.2)	0
敗血症	0	2 (0.2)	0
外陰部腟カンジダ症	0	2 (0.2)	1 (0.1)
ウイルス性胃腸炎	4 (0.5)	1 (0.1)	1 (0.1)
歯感染	4 (0.5)	1 (0.1)	5 (0.6)
細菌尿	2 (0.2)	1 (0.1)	0
毛包炎	2 (0.2)	1 (0.1)	0
慢性腎盂腎炎	2 (0.2)	1 (0.1)	0
皮膚感染	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
子宮頚管炎	1 (0.1)	1 (0.1)	0
せつ	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
限局性感染	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
爪囲炎	1 (0.1)	1 (0.1)	0
咽頭扁桃炎	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
歯髄炎	1 (0.1)	1 (0.1)	0

Table 6-9. 因果関係を問わない有害事象（治験薬投与集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 15.0 版）	アピキサバン 2.5 mg N=840	アピキサバン 5 mg N=811	プラセボ N=826
足部白癬	1 (0.1)	1 (0.1)	0
膣感染	1 (0.1)	1 (0.1)	0
創傷感染	1 (0.1)	1 (0.1)	0
ダニ皮膚炎	0	1 (0.1)	0
細菌性気管支炎	0	1 (0.1)	0
ウイルス性気管支炎	0	1 (0.1)	0
クラミジア感染	0	1 (0.1)	0
感染性結膜炎	0	1 (0.1)	0
歯組織の壊疽	0	1 (0.1)	0
感染性下痢	0	1 (0.1)	0
真菌性耳感染	0	1 (0.1)	0
蓄膿	0	1 (0.1)	0
髄膜炎菌性脳炎	0	1 (0.1)	0
遊走性紅斑	0	1 (0.1)	0
大腸菌性敗血症	0	1 (0.1)	0
歯肉膿瘍	0	1 (0.1)	0
感染性皮膚潰瘍	0	1 (0.1)	0
感染	0	1 (0.1)	1 (0.1)
口腔ヘルペス	0	1 (0.1)	0
精巣炎	0	1 (0.1)	0
外耳炎	0	1 (0.1)	2 (0.2)
副鼻腔気管支炎	0	1 (0.1)	0
外陰部膣炎	0	1 (0.1)	0
喉頭炎	4 (0.5)	0	2 (0.2)
歯肉感染	3 (0.4)	0	0
無症候性細菌尿	2 (0.2)	0	0
骨盤内炎症性疾患	2 (0.2)	0	0
細菌感染	1 (0.1)	0	0
ブラストシスティス感染	1 (0.1)	0	0
気管支肺炎	1 (0.1)	0	0
子宮内膜炎	1 (0.1)	0	0
大腸菌性尿路感染	1 (0.1)	0	0
皮膚真菌感染	1 (0.1)	0	0
消化管感染	1 (0.1)	0	0
血腫感染	1 (0.1)	0	0
感染性皮膚嚢腫	1 (0.1)	0	0
伝染病病原体キャリアー	1 (0.1)	0	0
爪感染	1 (0.1)	0	1 (0.1)
急性中耳炎	1 (0.1)	0	0
直腸周囲膿瘍	1 (0.1)	0	0
百日咳	1 (0.1)	0	0
処置後感染	1 (0.1)	0	1 (0.1)
肺結核	1 (0.1)	0	0
ウイルス性気道感染	1 (0.1)	0	3 (0.4)
卵管炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)
唾液腺炎	1 (0.1)	0	0
皮下組織膿瘍	1 (0.1)	0	0
股部白癬	1 (0.1)	0	0
子宮感染	1 (0.1)	0	0

Table 6-9. 因果関係を問わない有害事象（治験薬投与集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 15.0 版）	アピキサバン 2.5 mg N=840	アピキサバン 5 mg N=811	プラセボ N=826
ウイルス性発疹	1 (0.1)	0	0
ウイルス性副鼻腔炎	1 (0.1)	0	0
ウイルス性上気道感染	1 (0.1)	0	4 (0.5)
感染性関節炎	0	0	2 (0.2)
アスペルギルス症	0	0	1 (0.1)
体部白癬	0	0	1 (0.1)
ボレリア感染	0	0	1 (0.1)
細気管支炎	0	0	1 (0.1)
慢性扁桃炎	0	0	1 (0.1)
眼感染	0	0	1 (0.1)
ガードネレラ感染	0	0	1 (0.1)
泌尿生殖器感染	0	0	1 (0.1)
ヘリコバクター性胃炎	0	0	1 (0.1)
迷路炎	0	0	1 (0.1)
リンパ管炎	0	0	1 (0.1)
乳腺炎	0	0	1 (0.1)
卵巣炎	0	0	1 (0.1)
骨髄炎	0	0	1 (0.1)
卵管卵巣炎	0	0	1 (0.1)
ブドウ球菌感染	0	0	1 (0.1)
気管気管支炎	0	0	1 (0.1)
ウイルス性気管気管支炎	0	0	1 (0.1)
トリコモナス症	0	0	1 (0.1)
細菌性膣炎	0	0	1 (0.1)
外陰膣真菌感染	0	0	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	175 (20.8)	166 (20.5)	184 (22.3)
四肢痛	44 (5.2)	52 (6.4)	54 (6.5)
背部痛	27 (3.2)	45 (5.5)	24 (2.9)
関節痛	32 (3.8)	22 (2.7)	23 (2.8)
筋痙縮	21 (2.5)	16 (2.0)	13 (1.6)
変形性関節症	15 (1.8)	16 (2.0)	18 (2.2)
筋肉痛	16 (1.9)	12 (1.5)	14 (1.7)
筋骨格系胸痛	8 (1.0)	10 (1.2)	16 (1.9)
関節炎	7 (0.8)	8 (1.0)	7 (0.8)
頚部痛	1 (0.1)	8 (1.0)	6 (0.7)
筋骨格痛	8 (1.0)	5 (0.6)	11 (1.3)
椎間板突出	3 (0.4)	4 (0.5)	1 (0.1)
関節腫脹	3 (0.4)	4 (0.5)	8 (1.0)
腱炎	7 (0.8)	3 (0.4)	6 (0.7)
椎間板変性症	1 (0.1)	3 (0.4)	0
四肢不快感	2 (0.2)	2 (0.2)	0
滑液嚢腫	2 (0.2)	2 (0.2)	3 (0.4)
滑液包炎	1 (0.1)	2 (0.2)	2 (0.2)
痛風性関節炎	1 (0.1)	2 (0.2)	0
骨減少症	1 (0.1)	2 (0.2)	0
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.1)	2 (0.2)	2 (0.2)
関節周囲炎	0	2 (0.2)	1 (0.1)
腱鞘炎	0	2 (0.2)	1 (0.1)
関節リウマチ	3 (0.4)	1 (0.1)	2 (0.2)

Table 6-9. 因果関係を問わない有害事象（治験薬投与集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 15.0 版）	アピキサバン 2.5 mg N=840	アピキサバン 5 mg N=811	プラセボ N=826
椎間板障害	2 (0.2)	1 (0.1)	0
骨痛	1 (0.1)	1 (0.1)	0
線維筋痛	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
側腹部痛	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
筋緊張	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
骨粗鬆症	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
顎痛	1 (0.1)	1 (0.1)	0
変形性脊椎症	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
狭窄性腱鞘炎	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
肋軟骨炎	0	1 (0.1)	1 (0.1)
足変形	0	1 (0.1)	0
胂径部痛	0	1 (0.1)	3 (0.4)
関節強直	0	1 (0.1)	0
靭帯障害	0	1 (0.1)	0
筋拘縮	0	1 (0.1)	0
筋肉疲労	0	1 (0.1)	0
筋骨格硬直	0	1 (0.1)	1 (0.1)
骨端症	0	1 (0.1)	0
乾癬性関節症	0	1 (0.1)	0
腱障害	0	1 (0.1)	0
弾発指	0	1 (0.1)	0
関節滲出液	4 (0.5)	0	1 (0.1)
足底筋膜炎	3 (0.4)	0	2 (0.2)
重感	2 (0.2)	0	2 (0.2)
腱痛	2 (0.2)	0	0
斜頚	2 (0.2)	0	1 (0.1)
関節障害	1 (0.1)	0	0
バニオン	1 (0.1)	0	0
椎間板腔狭窄	1 (0.1)	0	0
関節硬直	1 (0.1)	0	1 (0.1)
下肢腫瘤	1 (0.1)	0	0
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.1)	0	0
半月板変性	1 (0.1)	0	0
筋力低下	1 (0.1)	0	0
骨炎	1 (0.1)	0	0
病的骨折	1 (0.1)	0	0
リウマチ性多発筋痛	1 (0.1)	0	0
偽関節	1 (0.1)	0	0
強皮症	1 (0.1)	0	0
全身性エリテマトーデス	1 (0.1)	0	0
抗合成酵素症候群	0	0	1 (0.1)
外骨腫	0	0	3 (0.4)
瘻孔	0	0	1 (0.1)
痛風結節	0	0	1 (0.1)
筋炎	0	0	2 (0.2)
神経障害性関節症	0	0	1 (0.1)
骨軟骨炎	0	0	1 (0.1)
側弯症	0	0	1 (0.1)
滑膜炎	0	0	1 (0.1)

Table 6-9. 因果関係を問わない有害事象（治験薬投与集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 15.0 版）	アピキサバン 2.5 mg N=840	アピキサバン 5 mg N=811	プラセボ N=826
胃腸障害	155 (18.5)	150 (18.5)	140 (16.9)
下痢	37 (4.4)	24 (3.0)	24 (2.9)
悪心	20 (2.4)	18 (2.2)	20 (2.4)
便秘	18 (2.1)	12 (1.5)	14 (1.7)
嘔吐	12 (1.4)	10 (1.2)	11 (1.3)
腹痛	7 (0.8)	10 (1.2)	8 (1.0)
上腹部痛	6 (0.7)	10 (1.2)	10 (1.2)
消化不良	13 (1.5)	9 (1.1)	11 (1.3)
歯肉出血	12 (1.4)	9 (1.1)	4 (0.5)
歯痛	6 (0.7)	9 (1.1)	8 (1.0)
胃食道逆流性疾患	7 (0.8)	8 (1.0)	6 (0.7)
直腸出血	4 (0.5)	8 (1.0)	5 (0.6)
裂孔ヘルニア	3 (0.4)	7 (0.9)	0
痔核	2 (0.2)	7 (0.9)	6 (0.7)
胃炎	8 (1.0)	6 (0.7)	7 (0.8)
痔出血	1 (0.1)	5 (0.6)	1 (0.1)
鼓腸	5 (0.6)	4 (0.5)	2 (0.2)
血便排泄	4 (0.5)	4 (0.5)	0
下腹部痛	2 (0.2)	3 (0.4)	0
腹部不快感	1 (0.1)	3 (0.4)	1 (0.1)
齲歯	5 (0.6)	2 (0.2)	3 (0.4)
歯肉炎	3 (0.4)	2 (0.2)	1 (0.1)
口内乾燥	0	2 (0.2)	3 (0.4)
食道炎	0	2 (0.2)	2 (0.2)
鼠径ヘルニア	2 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.2)
弛緩歯	2 (0.2)	1 (0.1)	0
嚥下障害	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
胃潰瘍	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
歯肉痛	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
過敏性腸症候群	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
口腔内出血	1 (0.1)	1 (0.1)	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.1)	1 (0.1)	0
口腔内痛	1 (0.1)	1 (0.1)	0
歯周炎	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
歯状態不良	1 (0.1)	1 (0.1)	0
歯の障害	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
歯の脱落	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
腹部圧痛	0	1 (0.1)	1 (0.1)
裂肛	0	1 (0.1)	0
肛門の炎症	0	1 (0.1)	0
アフタ性口内炎	0	1 (0.1)	0
便通不規則	0	1 (0.1)	1 (0.1)
大腸炎	0	1 (0.1)	2 (0.2)
虚血性大腸炎	0	1 (0.1)	0
歯不快感	0	1 (0.1)	0
腸憩室	0	1 (0.1)	0
十二指腸潰瘍	0	1 (0.1)	0
おくび	0	1 (0.1)	1 (0.1)
食中毒	0	1 (0.1)	1 (0.1)

Table 6-9. 因果関係を問わない有害事象（治験薬投与集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 15.0 版）	アピキサバン 2.5 mg N=840	アピキサバン 5 mg N=811	プラセボ N=826
出血性胃潰瘍	0	1 (0.1)	0
びらん性胃炎	0	1 (0.1)	0
胃十二指腸炎	0	1 (0.1)	0
メレナ	0	1 (0.1)	1 (0.1)
食道痙攣	0	1 (0.1)	0
出血性消化性潰瘍	0	1 (0.1)	0
残存乳歯	0	1 (0.1)	1 (0.1)
小腸閉塞	0	1 (0.1)	0
結腸ポリープ	2 (0.2)	0	1 (0.1)
吐血	2 (0.2)	0	1 (0.1)
腹部膨満	1 (0.1)	0	5 (0.6)
腹部絞扼性ヘルニア	1 (0.1)	0	0
肛門そう痒症	1 (0.1)	0	0
口唇炎	1 (0.1)	0	0
クローン病	1 (0.1)	0	0
憩室	1 (0.1)	0	0
変色便	1 (0.1)	0	0
胃障害	1 (0.1)	0	1 (0.1)
胃腸障害	1 (0.1)	0	0
消化管運動障害	1 (0.1)	0	0
舌痛	1 (0.1)	0	0
麻痺性イレウス	1 (0.1)	0	0
口唇乾燥	1 (0.1)	0	0
口腔障害	1 (0.1)	0	0
膵脂肪腫症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
膵炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)
急性膵炎	1 (0.1)	0	0
消化性潰瘍	1 (0.1)	0	1 (0.1)
歯の知覚過敏	1 (0.1)	0	0
口内炎	1 (0.1)	0	0
肛門潰瘍	0	0	1 (0.1)
腹水	0	0	1 (0.1)
潰瘍性大腸炎	0	0	1 (0.1)
心窩部不快感	0	0	1 (0.1)
びらん性食道炎	0	0	1 (0.1)
胃ポリープ	0	0	1 (0.1)
胃腸出血	0	0	1 (0.1)
消化器痛	0	0	1 (0.1)
歯肉浮腫	0	0	1 (0.1)
イレウス	0	0	1 (0.1)
腸管虚血	0	0	1 (0.1)
腸管脱	0	0	1 (0.1)
嚥下痛	0	0	1 (0.1)
結腸直腸ポリープ	0	0	1 (0.1)
唾液変性	0	0	1 (0.1)
舌水疱形成	0	0	1 (0.1)
臍ヘルニア	0	0	1 (0.1)
上部消化管出血	0	0	1 (0.1)
神経系障害	118 (14.0)	108 (13.3)	105 (12.7)

Table 6-9. 因果関係を問わない有害事象（治験薬投与集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 15.0 版）	アピキサバン 2.5 mg N=840	アピキサバン 5 mg N=811	プラセボ N=826
頭痛	44 (5.2)	42 (5.2)	42 (5.1)
浮動性めまい	20 (2.4)	18 (2.2)	15 (1.8)
坐骨神経痛	6 (0.7)	9 (1.1)	4 (0.5)
失神	3 (0.4)	6 (0.7)	1 (0.1)
感覚鈍麻	5 (0.6)	5 (0.6)	3 (0.4)
錯感覚	9 (1.1)	4 (0.5)	10 (1.2)
末梢性ニューロパチー	3 (0.4)	4 (0.5)	6 (0.7)
下肢静止不能症候群	1 (0.1)	4 (0.5)	1 (0.1)
片頭痛	7 (0.8)	3 (0.4)	3 (0.4)
味覚異常	4 (0.5)	2 (0.2)	4 (0.5)
手根管症候群	2 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.2)
失神寸前の状態	2 (0.2)	2 (0.2)	0
痙攣	1 (0.1)	2 (0.2)	0
神経圧迫	0	2 (0.2)	0
振戦	0	2 (0.2)	3 (0.4)
糖尿病性ニューロパチー	2 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.2)
蟻走感	2 (0.2)	1 (0.1)	0
嗜眠	2 (0.2)	1 (0.1)	0
失声症	1 (0.1)	1 (0.1)	0
灼熱感	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
脳血管発作	1 (0.1)	1 (0.1)	4 (0.5)
構語障害	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
虚血性脳卒中	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
神経根炎	1 (0.1)	1 (0.1)	0
平衡障害	0	1 (0.1)	0
頚動脈狭窄	0	1 (0.1)	0
注意力障害	0	1 (0.1)	0
本態性振戦	0	1 (0.1)	0
不全片麻痺	0	1 (0.1)	0
記憶障害	0	1 (0.1)	1 (0.1)
多発性硬化症再発	0	1 (0.1)	0
神経痛	0	1 (0.1)	0
視神経炎	0	1 (0.1)	0
部分発作	0	1 (0.1)	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	1 (0.1)	0
多発ニューロパチー	0	1 (0.1)	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	1 (0.1)	1 (0.1)
椎骨脳底動脈不全	0	1 (0.1)	0
健忘	2 (0.2)	0	1 (0.1)
神経根障害	2 (0.2)	0	0
脳動脈硬化症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
頚髄神経根痛	1 (0.1)	0	0
認知障害	1 (0.1)	0	0
異常感覚	1 (0.1)	0	1 (0.1)
錐体外路障害	1 (0.1)	0	0
熱性痙攣	1 (0.1)	0	0
同名性半盲	1 (0.1)	0	0
企図振戦	1 (0.1)	0	0
腰髄神経根障害	1 (0.1)	0	0

Table 6-9. 因果関係を問わない有害事象（治験薬投与集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 15.0 版）	アピキサバン 2.5 mg N=840	アピキサバン 5 mg N=811	プラセボ N=826
前兆を伴う片頭痛	1 (0.1)	0	0
ヘルペス後神経痛	1 (0.1)	0	0
根症候群	1 (0.1)	0	1 (0.1)
傾眠	1 (0.1)	0	1 (0.1)
三叉神経痛	1 (0.1)	0	0
異痛症	0	0	1 (0.1)
脳出血	0	0	1 (0.1)
脱髄性多発ニューロパチー	0	0	1 (0.1)
てんかん	0	0	1 (0.1)
筋緊張低下	0	0	1 (0.1)
多発性硬化症	0	0	1 (0.1)
神経炎	0	0	1 (0.1)
睡眠の質低下	0	0	1 (0.1)
偽性根症候群	0	0	1 (0.1)
緊張性頭痛	0	0	2 (0.2)
一過性脳虚血発作	0	0	3 (0.4)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	104 (12.4)	103 (12.7)	93 (11.3)
鼻出血	13 (1.5)	29 (3.6)	9 (1.1)
咳嗽	21 (2.5)	21 (2.6)	18 (2.2)
呼吸困難	18 (2.1)	15 (1.8)	19 (2.3)
口腔咽頭痛	12 (1.4)	12 (1.5)	12 (1.5)
慢性閉塞性肺疾患	5 (0.6)	6 (0.7)	5 (0.6)
鼻漏	6 (0.7)	5 (0.6)	2 (0.2)
肺塞栓症	7 (0.8)	4 (0.5)	24 (2.9)
喘息	7 (0.8)	3 (0.4)	4 (0.5)
湿性咳嗽	3 (0.4)	3 (0.4)	1 (0.1)
労作性呼吸困難	2 (0.2)	3 (0.4)	4 (0.5)
慢性気管支炎	4 (0.5)	2 (0.2)	1 (0.1)
喘鳴	1 (0.1)	2 (0.2)	0
胸膜痛	3 (0.4)	1 (0.1)	3 (0.4)
アレルギー性鼻炎	3 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.1)
発声障害	2 (0.2)	1 (0.1)	0
鼻閉	1 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.4)
胸膜炎	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
副鼻腔うっ血	1 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.4)
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
急性肺水腫	0	1 (0.1)	0
アレルギー性咳嗽	0	1 (0.1)	0
上気道分泌増加	0	1 (0.1)	0
鼻乾燥	0	1 (0.1)	0
鼻浮腫	0	1 (0.1)	0
咽頭の炎症	0	1 (0.1)	0
肺うっ血	0	1 (0.1)	0
呼吸障害	0	1 (0.1)	0
副鼻腔障害	0	1 (0.1)	0
喀血	4 (0.5)	0	0
間質性肺疾患	2 (0.2)	0	0
気管支痙攣	1 (0.1)	0	2 (0.2)
低換気	1 (0.1)	0	0

Table 6-9. 因果関係を問わない有害事象（治験薬投与集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 15.0 版）	アピキサバン 2.5 mg N=840	アピキサバン 5 mg N=811	プラセボ N=826
肺浸潤	1 (0.1)	0	0
閉塞性気道障害	1 (0.1)	0	0
副鼻腔分泌過多	1 (0.1)	0	0
胸水	1 (0.1)	0	2 (0.2)
胸膜線維症	1 (0.1)	0	0
肺動脈性肺高血圧症	1 (0.1)	0	0
肺腫瘤	1 (0.1)	0	0
呼吸抑制	1 (0.1)	0	0
気道うっ血	1 (0.1)	0	1 (0.1)
声帯肥厚	1 (0.1)	0	0
アレルギー性肉芽腫性血管炎	0	0	1 (0.1)
喘息クリーゼ	0	0	1 (0.1)
無気肺	0	0	1 (0.1)
血胸	0	0	1 (0.1)
喉頭浮腫	0	0	1 (0.1)
肺高血圧症	0	0	1 (0.1)
変色痰	0	0	1 (0.1)
傷害，中毒および処置合併症	73 (8.7)	87 (10.7)	73 (8.8)
挫傷	12 (1.4)	15 (1.8)	13 (1.6)
転倒	3 (0.4)	8 (1.0)	4 (0.5)
裂傷	5 (0.6)	7 (0.9)	2 (0.2)
肉離れ	4 (0.5)	5 (0.6)	7 (0.8)
創傷出血	3 (0.4)	5 (0.6)	2 (0.2)
外傷性血腫	2 (0.2)	5 (0.6)	0
四肢損傷	1 (0.1)	5 (0.6)	3 (0.4)
処置による疼痛	1 (0.1)	4 (0.5)	4 (0.5)
処置後出血	4 (0.5)	3 (0.4)	4 (0.5)
靭帯捻挫	3 (0.4)	3 (0.4)	5 (0.6)
手骨折	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.1)
交通事故	0	2 (0.2)	0
創傷	4 (0.5)	1 (0.1)	5 (0.6)
関節脱臼	3 (0.4)	1 (0.1)	0
上顆炎	2 (0.2)	1 (0.1)	0
関節損傷	2 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.2)
筋損傷	2 (0.2)	1 (0.1)	0
熱傷	2 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.2)
動物咬傷	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
足関節部骨折	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
節足動物咬傷	1 (0.1)	1 (0.1)	0
擦過傷	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
上腕骨骨折	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
靭帯断裂	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
筋断裂	1 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.4)
過量投与	1 (0.1)	1 (0.1)	0
処置後合併症	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
橈骨骨折	1 (0.1)	1 (0.1)	0
創合併症	1 (0.1)	1 (0.1)	0
手首関節骨折	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
偶発的曝露	0	1 (0.1)	0

Table 6-9. 因果関係を問わない有害事象（治験薬投与集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 15.0 版）	アピキサバン 2.5 mg N=840	アピキサバン 5 mg N=811	プラセボ N=826
大腿骨骨折	0	1 (0.1)	0
腓骨骨折	0	1 (0.1)	0
体内異物	0	1 (0.1)	0
仙骨骨折	0	1 (0.1)	0
頭部損傷	0	1 (0.1)	0
瘢痕ヘルニア	0	1 (0.1)	0
下肢骨折	0	1 (0.1)	0
腰椎骨折	0	1 (0.1)	0
頚部損傷	0	1 (0.1)	0
脊椎圧迫骨折	0	1 (0.1)	0
腱断裂	0	1 (0.1)	1 (0.1)
胸椎骨折	0	1 (0.1)	0
血管偽動脈瘤	0	1 (0.1)	0
足骨折	3 (0.4)	0	3 (0.4)
股関節部骨折	2 (0.2)	0	0
半月板障害	2 (0.2)	0	2 (0.2)
術後貧血	1 (0.1)	0	0
節足動物刺傷	1 (0.1)	0	1 (0.1)
背部損傷	1 (0.1)	0	0
頚椎骨折	1 (0.1)	0	0
前腕骨折	1 (0.1)	0	0
銃創	1 (0.1)	0	0
熱疲労	1 (0.1)	0	1 (0.1)
損傷	1 (0.1)	0	1 (0.1)
靱帯損傷	1 (0.1)	0	0
神経損傷	1 (0.1)	0	0
眼窩周囲血腫	1 (0.1)	0	0
処置後血腫	1 (0.1)	0	0
肋骨骨折	1 (0.1)	0	0
引っかき傷	1 (0.1)	0	1 (0.1)
漿液腫	1 (0.1)	0	0
骨格損傷	1 (0.1)	0	1 (0.1)
脊椎骨折	1 (0.1)	0	0
腱損傷	1 (0.1)	0	1 (0.1)
脛骨骨折	1 (0.1)	0	0
脳振盪	0	0	1 (0.1)
熱中症	0	0	1 (0.1)
刺創	0	0	1 (0.1)
歯牙破折	0	0	4 (0.5)
各種物質毒性	0	0	1 (0.1)
上肢骨折	0	0	1 (0.1)
創し開	0	0	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	93 (11.1)	80 (9.9)	103 (12.5)
末梢性浮腫	28 (3.3)	25 (3.1)	34 (4.1)
疲労	17 (2.0)	14 (1.7)	11 (1.3)
発熱	6 (0.7)	13 (1.6)	7 (0.8)
非心臓性胸痛	11 (1.3)	8 (1.0)	12 (1.5)
無力症	10 (1.2)	4 (0.5)	10 (1.2)
胸痛	4 (0.5)	4 (0.5)	9 (1.1)

Table 6-9. 因果関係を問わない有害事象（治験薬投与集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 15.0 版）	アピキサバン 2.5 mg N=840	アピキサバン 5 mg N=811	プラセボ N=826
悪寒	3 (0.4)	4 (0.5)	7 (0.8)
脊椎痛	1 (0.1)	3 (0.4)	0
インフルエンザ様疾患	6 (0.7)	2 (0.2)	3 (0.4)
疼痛	3 (0.4)	2 (0.2)	4 (0.5)
熱感	0	2 (0.2)	0
胸部不快感	6 (0.7)	1 (0.1)	2 (0.2)
歩行障害	0	1 (0.1)	0
高熱	0	1 (0.1)	0
注入部位疼痛	0	1 (0.1)	0
注射部位血腫	0	1 (0.1)	0
局所腫脹	0	1 (0.1)	0
倦怠感	0	1 (0.1)	2 (0.2)
腫瘤	0	1 (0.1)	0
多臓器不全	0	1 (0.1)	0
突然死	0	1 (0.1)	3 (0.4)
血管穿刺部位血腫	0	1 (0.1)	1 (0.1)
炎症	3 (0.4)	0	1 (0.1)
嚢胞	2 (0.2)	0	1 (0.1)
浮腫	2 (0.2)	0	1 (0.1)
カテーテル留置部位びらん	1 (0.1)	0	0
顔面痛	1 (0.1)	0	1 (0.1)
全身健康状態低下	1 (0.1)	0	1 (0.1)
粘膜の炎症	1 (0.1)	0	0
口渇	1 (0.1)	0	2 (0.2)
潰瘍	1 (0.1)	0	0
死亡	0	0	2 (0.2)
医療機器不具合	0	0	1 (0.1)
冷感	0	0	1 (0.1)
全身症状	0	0	1 (0.1)
注入部位血腫	0	0	1 (0.1)
注射部位血管外漏出	0	0	1 (0.1)
軟部組織の炎症	0	0	2 (0.2)
恥骨上痛	0	0	1 (0.1)
温度変化不耐症	0	0	1 (0.1)
血管障害	87 (10.4)	73 (9.0)	135 (16.3)
高血圧	34 (4.0)	19 (2.3)	14 (1.7)
深部静脈血栓症	15 (1.8)	17 (2.1)	62 (7.5)
血腫	12 (1.4)	16 (2.0)	10 (1.2)
低血圧	4 (0.5)	3 (0.4)	3 (0.4)
静脈瘤	3 (0.4)	3 (0.4)	6 (0.7)
末梢冷感	1 (0.1)	3 (0.4)	2 (0.2)
静脈不全	1 (0.1)	3 (0.4)	5 (0.6)
血栓後症候群	3 (0.4)	2 (0.2)	5 (0.6)
高血圧クリーゼ	2 (0.2)	2 (0.2)	3 (0.4)
大腿動脈塞栓症	1 (0.1)	1 (0.1)	0
潮紅	1 (0.1)	1 (0.1)	0
末梢血管障害	1 (0.1)	1 (0.1)	0
血栓性静脈炎	1 (0.1)	1 (0.1)	5 (0.6)
表在性血栓性静脈炎	1 (0.1)	1 (0.1)	7 (0.8)

Table 6-9. 因果関係を問わない有害事象（治験薬投与集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 15.0 版）	アピキサバン 2.5 mg N=840	アピキサバン 5 mg N=811	プラセボ N=826
出血	0	1 (0.1)	2 (0.2)
表在性静脈炎	0	1 (0.1)	3 (0.4)
静脈瘤性静脈炎	0	1 (0.1)	2 (0.2)
四肢静脈血栓症	0	1 (0.1)	1 (0.1)
ほてり	3 (0.4)	0	0
動脈障害	1 (0.1)	0	0
動脈硬化症	1 (0.1)	0	2 (0.2)
本態性高血圧症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
腹腔内血腫	1 (0.1)	0	0
不安定高血圧	1 (0.1)	0	0
悪性高血圧	1 (0.1)	0	0
起立性低血圧	1 (0.1)	0	0
静脈炎	1 (0.1)	0	2 (0.2)
血栓症	1 (0.1)	0	0
静脈痛	1 (0.1)	0	0
動脈瘤	0	0	1 (0.1)
血管障害	0	0	1 (0.1)
動脈狭窄	0	0	1 (0.1)
青趾症候群	0	0	1 (0.1)
静脈塞栓症	0	0	3 (0.4)
間欠性跛行	0	0	1 (0.1)
末梢動脈閉塞性疾患	0	0	1 (0.1)
深部静脈炎	0	0	1 (0.1)
静脈瘤性潰瘍	0	0	1 (0.1)
血管拡張	0	0	1 (0.1)
静脈血栓症	0	0	3 (0.4)
臨床検査	96 (11.4)	66 (8.1)	78 (9.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	26 (3.1)	20 (2.5)	21 (2.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	9 (1.1)	12 (1.5)	4 (0.5)
血中ブドウ糖増加	1 (0.1)	5 (0.6)	4 (0.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13 (1.5)	4 (0.5)	10 (1.2)
ヘモグロビン減少	4 (0.5)	4 (0.5)	6 (0.7)
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (0.4)	4 (0.5)	1 (0.1)
肝酵素上昇	1 (0.1)	4 (0.5)	3 (0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (0.7)	3 (0.4)	6 (0.7)
血中尿酸増加	1 (0.1)	3 (0.4)	2 (0.2)
体重増加	1 (0.1)	3 (0.4)	3 (0.4)
体重減少	5 (0.6)	2 (0.2)	1 (0.1)
肝機能検査異常	4 (0.5)	2 (0.2)	1 (0.1)
腎クレアチニン・クリアランス増加	3 (0.4)	2 (0.2)	0
好酸球数増加	3 (0.4)	2 (0.2)	5 (0.6)
血小板数減少	2 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.1)
ビタミンD減少	0	2 (0.2)	0
血中コレステロール増加	4 (0.5)	1 (0.1)	1 (0.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (0.4)	1 (0.1)	0
血中尿素増加	2 (0.2)	1 (0.1)	0
好中球数減少	2 (0.2)	1 (0.1)	0
白血球数減少	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
抗リン脂質抗体陽性	1 (0.1)	1 (0.1)	0

Table 6-9. 因果関係を問わない有害事象（治験薬投与集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 15.0 版）	アピキサバン 2.5 mg N=840	アピキサバン 5 mg N=811	プラセボ N=826
血中重炭酸塩減少	1 (0.1)	1 (0.1)	0
出血時間延長	0	1 (0.1)	0
血中カルシウム増加	0	1 (0.1)	0
血中クレアチン増加	0	1 (0.1)	2 (0.2)
血中ホモシステイン増加	0	1 (0.1)	0
血中リン減少	0	1 (0.1)	0
糖鎖抗原19-9増加	0	1 (0.1)	1 (0.1)
癌胎児性抗原増加	0	1 (0.1)	0
凝固時間延長	0	1 (0.1)	0
コンピュータ断層撮影異常	0	1 (0.1)	0
眼圧上昇	0	1 (0.1)	0
血小板数増加	0	1 (0.1)	1 (0.1)
血中クレアチニン増加	4 (0.5)	0	3 (0.4)
血圧上昇	3 (0.4)	0	2 (0.2)
尿中赤血球陽性	3 (0.4)	0	0
血中ビリルビン増加	2 (0.2)	0	1 (0.1)
血中カリウム増加	2 (0.2)	0	1 (0.1)
尿中血陽性	2 (0.2)	0	3 (0.4)
体温上昇	2 (0.2)	0	0
前立腺特異性抗原増加	2 (0.2)	0	0
尿中蛋白陽性	2 (0.2)	0	2 (0.2)
抗核抗体陽性	1 (0.1)	0	0
血中カルシウム減少	1 (0.1)	0	0
血中マグネシウム減少	1 (0.1)	0	0
血中副甲状腺ホルモン増加	1 (0.1)	0	0
血中ナトリウム増加	1 (0.1)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.1)	0	0
血中尿酸減少	1 (0.1)	0	0
心雑音	1 (0.1)	0	0
フィブリンDダイマー増加	1 (0.1)	0	2 (0.2)
ヘマトクリット減少	1 (0.1)	0	1 (0.1)
心拍数増加	1 (0.1)	0	1 (0.1)
心拍数不整	1 (0.1)	0	0
リンパ球数減少	1 (0.1)	0	0
平均赤血球容積増加	1 (0.1)	0	1 (0.1)
好中球数増加	1 (0.1)	0	0
赤血球数減少	1 (0.1)	0	0
リウマチ因子増加	1 (0.1)	0	0
尿中ケトン体陽性	1 (0.1)	0	0
白血球数増加	1 (0.1)	0	0
骨生検	0	0	1 (0.1)
血中クロール減少	0	0	1 (0.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ異常	0	0	1 (0.1)
血中カリウム減少	0	0	1 (0.1)
血中プロラクチン増加	0	0	1 (0.1)
血中ナトリウム減少	0	0	1 (0.1)
眼圧検査	0	0	1 (0.1)
尿中亜硝酸塩陽性	0	0	1 (0.1)
ノロウイルス検査陽性	0	0	1 (0.1)

Table 6-9. 因果関係を問わない有害事象（治験薬投与集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 15.0 版）	アピキサバン 2.5 mg N=840	アピキサバン 5 mg N=811	プラセボ N=826
総蛋白増加	0	0	2 (0.2)
尿円柱陽性	0	0	1 (0.1)
尿検査異常	0	0	2 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	85 (10.1)	56 (6.9)	71 (8.6)
そう痒症	8 (1.0)	10 (1.2)	7 (0.8)
発疹	18 (2.1)	8 (1.0)	12 (1.5)
湿疹	3 (0.4)	4 (0.5)	6 (0.7)
皮膚潰瘍	6 (0.7)	3 (0.4)	8 (1.0)
脱毛症	4 (0.5)	3 (0.4)	2 (0.2)
斑状出血	3 (0.4)	3 (0.4)	2 (0.2)
そう痒性皮疹	2 (0.2)	2 (0.2)	3 (0.4)
接触性皮膚炎	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.1)
紅斑性皮疹	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.1)
蕁麻疹	1 (0.1)	2 (0.2)	2 (0.2)
皮膚変色	0	2 (0.2)	1 (0.1)
皮膚病変	6 (0.7)	1 (0.1)	4 (0.5)
ざ瘡	3 (0.4)	1 (0.1)	0
多汗症	3 (0.4)	1 (0.1)	2 (0.2)
嵌入爪	3 (0.4)	1 (0.1)	0
皮膚炎	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.4)
乾癬	2 (0.2)	1 (0.1)	0
冷汗	1 (0.1)	1 (0.1)	0
爪の障害	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
寝汗	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
皮膚障害	1 (0.1)	1 (0.1)	0
水疱	0	1 (0.1)	2 (0.2)
褥瘡性潰瘍	0	1 (0.1)	0
皮膚嚢腫	0	1 (0.1)	1 (0.1)
皮膚症	0	1 (0.1)	0
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	0	1 (0.1)	0
汗腺炎	0	1 (0.1)	1 (0.1)
爪破損	0	1 (0.1)	0
丘疹	0	1 (0.1)	0
酒さ	0	1 (0.1)	2 (0.2)
皮膚亀裂	0	1 (0.1)	0
中毒性皮疹	0	1 (0.1)	0
丘疹状蕁麻疹	0	1 (0.1)	0
日光性角化症	3 (0.4)	0	0
皮膚乾燥	2 (0.2)	0	3 (0.4)
点状出血	2 (0.2)	0	2 (0.2)
全身性皮疹	2 (0.2)	0	0
皮膚出血	2 (0.2)	0	2 (0.2)
毛細血管拡張症	2 (0.2)	0	0
頭部粃糠疹	1 (0.1)	0	0
アレルギー性皮膚炎	1 (0.1)	0	0
糖尿病性足病変	1 (0.1)	0	0
発汗障害	1 (0.1)	0	0
紅斑	1 (0.1)	0	3 (0.4)
紅色汗疹	1 (0.1)	0	0

Table 6-9. 因果関係を問わない有害事象（治験薬投与集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 15.0 版）	アピキサバン 2.5 mg N=840	アピキサバン 5 mg N=811	プラセボ N=826
内出血発生の増加傾向	1 (0.1)	0	1 (0.1)
色素沈着障害	1 (0.1)	0	0
痒疹	1 (0.1)	0	0
紫斑	1 (0.1)	0	0
斑状皮疹	1 (0.1)	0	0
斑状丘疹状皮疹	1 (0.1)	0	0
脂漏性皮膚炎	1 (0.1)	0	0
出血性皮膚潰瘍	1 (0.1)	0	0
日光皮膚炎	1 (0.1)	0	0
顔面腫脹	1 (0.1)	0	2 (0.2)
一過性棘融解性皮膚症	1 (0.1)	0	0
血管浮腫	0	0	1 (0.1)
皮脂欠乏性湿疹	0	0	1 (0.1)
貨幣状湿疹	0	0	1 (0.1)
白斑症	0	0	1 (0.1)
扁平苔癬	0	0	1 (0.1)
皮膚腫瘤	0	0	1 (0.1)
代謝および栄養障害	50 (6.0)	50 (6.2)	32 (3.9)
高コレステロール血症	14 (1.7)	11 (1.4)	11 (1.3)
糖尿病	6 (0.7)	8 (1.0)	3 (0.4)
高血糖	7 (0.8)	5 (0.6)	4 (0.5)
食欲減退	3 (0.4)	4 (0.5)	1 (0.1)
2型糖尿病	2 (0.2)	4 (0.5)	1 (0.1)
低カリウム血症	2 (0.2)	3 (0.4)	4 (0.5)
痛風	2 (0.2)	2 (0.2)	5 (0.6)
高尿酸血症	2 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.2)
ビタミンD欠乏	2 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.2)
高カリウム血症	0	2 (0.2)	0
低ナトリウム血症	0	2 (0.2)	1 (0.1)
脱水	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
高脂血症	2 (0.2)	1 (0.1)	0
低血糖症	2 (0.2)	1 (0.1)	0
葉酸欠乏	1 (0.1)	1 (0.1)	0
高カルシウム血症	1 (0.1)	1 (0.1)	0
電解質失調	0	1 (0.1)	0
ヘモクロマトーシス	0	1 (0.1)	0
代謝亢進症	0	1 (0.1)	0
鉄欠乏	0	1 (0.1)	0
ビタミンB12欠乏	0	1 (0.1)	0
体重変動	0	1 (0.1)	0
水分過負荷	1 (0.1)	0	0
食物渇望	1 (0.1)	0	0
高ホモシステイン血症	1 (0.1)	0	0
高トリグリセリド血症	1 (0.1)	0	0
血液量減少症	1 (0.1)	0	0
精神障害	29 (3.5)	42 (5.2)	34 (4.1)
うつ病	7 (0.8)	14 (1.7)	11 (1.3)
不眠症	9 (1.1)	11 (1.4)	8 (1.0)
不安	6 (0.7)	10 (1.2)	5 (0.6)

Table 6-9. 因果関係を問わない有害事象（治験薬投与集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 15.0 版）	アピキサバン 2.5 mg N=840	アピキサバン 5 mg N=811	プラセボ N=826
睡眠障害	0	4 (0.5)	2 (0.2)
ストレス	1 (0.1)	2 (0.2)	0
リビドー減退	3 (0.4)	1 (0.1)	0
パニック発作	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
自殺念慮	1 (0.1)	1 (0.1)	0
抑うつ気分	0	1 (0.1)	0
気力低下	0	1 (0.1)	0
悪夢	0	1 (0.1)	0
自殺企図	0	1 (0.1)	0
激越	1 (0.1)	0	1 (0.1)
アルコール症	1 (0.1)	0	0
譫妄	1 (0.1)	0	0
精神状態変化	1 (0.1)	0	0
落ち着きのなさ	1 (0.1)	0	0
不安障害	0	0	3 (0.4)
燃え尽き症候群	0	0	1 (0.1)
薬物依存	0	0	1 (0.1)
全般性不安障害	0	0	1 (0.1)
心臓障害	32 (3.8)	31 (3.8)	31 (3.8)
狭心症	5 (0.6)	4 (0.5)	2 (0.2)
動悸	2 (0.2)	4 (0.5)	3 (0.4)
心房細動	3 (0.4)	3 (0.4)	7 (0.8)
心筋梗塞	1 (0.1)	3 (0.4)	3 (0.4)
急性心筋梗塞	1 (0.1)	2 (0.2)	0
徐脈	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.1)
頻脈	3 (0.4)	1 (0.1)	0
心不全	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.4)
うっ血性心不全	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
不安定狭心症	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
急性冠動脈症候群	0	1 (0.1)	0
心肺停止	0	1 (0.1)	0
心血管障害	0	1 (0.1)	0
左室肥大	0	1 (0.1)	0
心筋虚血	0	1 (0.1)	4 (0.5)
右室不全	0	1 (0.1)	0
洞性徐脈	0	1 (0.1)	1 (0.1)
洞性頻脈	0	1 (0.1)	1 (0.1)
心室細動	0	1 (0.1)	0
心室性期外収縮	3 (0.4)	0	1 (0.1)
冠動脈疾患	2 (0.2)	0	4 (0.5)
冠動脈硬化症	1 (0.1)	0	0
心停止	1 (0.1)	0	1 (0.1)
肺性心	1 (0.1)	0	0
期外収縮	1 (0.1)	0	1 (0.1)
左室機能不全	1 (0.1)	0	0
心筋線維症	1 (0.1)	0	0
上室性期外収縮	1 (0.1)	0	0
三尖弁閉鎖不全症	1 (0.1)	0	0
心室性頻脈	1 (0.1)	0	1 (0.1)

Table 6-9. 因果関係を問わない有害事象（治験薬投与集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 15.0 版）	アピキサバン 2.5 mg N=840	アピキサバン 5 mg N=811	プラセボ N=826
心房頻脈	0	0	1 (0.1)
うっ血性心筋症	0	0	1 (0.1)
僧帽弁閉鎖不全症	0	0	1 (0.1)
洞不全症候群	0	0	1 (0.1)
上室性頻脈	0	0	1 (0.1)
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	0	0	1 (0.1)
生殖系および乳房障害	23 (2.7)	30 (3.7)	32 (3.9)
月経過多	6 (0.7)	10 (1.2)	2 (0.2)
腟出血	3 (0.4)	7 (0.9)	2 (0.2)
月経困難症	2 (0.2)	1 (0.1)	0
不正子宮出血	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
機能性子宮出血	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
卵巣嚢胞	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
精巣痛	1 (0.1)	1 (0.1)	0
無月経	0	1 (0.1)	0
乳房血腫	0	1 (0.1)	1 (0.1)
精巣上体嚢胞	0	1 (0.1)	0
精巣上体炎	0	1 (0.1)	0
女性化乳房	0	1 (0.1)	0
血精液症	0	1 (0.1)	0
不規則月経	0	1 (0.1)	1 (0.1)
陰茎紅斑	0	1 (0.1)	0
頻発月経	0	1 (0.1)	1 (0.1)
前立腺炎	0	1 (0.1)	0
前立腺腫大	0	1 (0.1)	2 (0.2)
腟分泌物	0	1 (0.1)	1 (0.1)
精索静脈瘤	0	1 (0.1)	0
外陰腟乾燥	0	1 (0.1)	0
外陰腟そう痒症	0	1 (0.1)	0
乳房嚢胞	3 (0.4)	0	0
良性前立腺肥大症	2 (0.2)	0	2 (0.2)
性器出血	2 (0.2)	0	0
乳房腫瘤	1 (0.1)	0	1 (0.1)
勃起不全	1 (0.1)	0	4 (0.5)
卵巣萎縮	1 (0.1)	0	0
閉経後出血	1 (0.1)	0	0
子宮付属器腫瘤	0	0	1 (0.1)
子宮頚部嚢胞	0	0	1 (0.1)
子宮頚管ポリープ	0	0	2 (0.2)
子宮頚部の炎症	0	0	1 (0.1)
膀胱瘤	0	0	1 (0.1)
勃起増強	0	0	1 (0.1)
閉経期症状	0	0	1 (0.1)
希発月経	0	0	1 (0.1)
性機能不全	0	0	1 (0.1)
精巣障害	0	0	1 (0.1)
子宮出血	0	0	1 (0.1)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	31 (3.7)	29 (3.6)	27 (3.3)

Table 6-9. 因果関係を問わない有害事象（治験薬投与集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 15.0 版）	アピキサバン 2.5 mg N=840	アピキサバン 5 mg N=811	プラセボ N=826
前立腺癌	2 (0.2)	2 (0.2)	0
乳癌	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.4)
肺新生物	1 (0.1)	2 (0.2)	0
脂漏性角化症	0	2 (0.2)	1 (0.1)
基底細胞癌	5 (0.6)	1 (0.1)	2 (0.2)
子宮平滑筋腫	3 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.1)
大腸腺腫	1 (0.1)	1 (0.1)	0
子宮内膜癌	1 (0.1)	1 (0.1)	0
多発性骨髄腫	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
悪性新生物	1 (0.1)	1 (0.1)	0
前立腺腺腫	1 (0.1)	1 (0.1)	0
副腎新生物	0	1 (0.1)	0
膵臓の良性新生物	0	1 (0.1)	0
カルチノイド腫瘍	0	1 (0.1)	0
脳血管腫	0	1 (0.1)	0
子宮頚部癌	0	1 (0.1)	1 (0.1)
結腸直腸癌	0	1 (0.1)	0
消化器癌	0	1 (0.1)	0
口唇および口腔内癌	0	1 (0.1)	0
肺腺癌	0	1 (0.1)	0
悪性黒色腫	0	1 (0.1)	0
メラノサイト性母斑	0	1 (0.1)	0
転移性気管支癌	0	1 (0.1)	0
骨髄異形成症候群	0	1 (0.1)	0
皮膚癌	0	1 (0.1)	0
甲状腺新生物	0	1 (0.1)	0
転移性新生物	3 (0.4)	0	0
脂肪腫	2 (0.2)	0	1 (0.1)
肺の悪性新生物	2 (0.2)	0	0
皮膚乳頭腫	2 (0.2)	0	0
良性新生物	1 (0.1)	0	1 (0.1)
結腸癌	1 (0.1)	0	1 (0.1)
皮膚有棘細胞癌	1 (0.1)	0	1 (0.1)
舌新生物	1 (0.1)	0	0
声帯新生物	1 (0.1)	0	0
副腎腺腫	0	0	1 (0.1)
転移性結腸癌	0	0	1 (0.1)
消化管間質性腫瘍	0	0	1 (0.1)
骨転移	0	0	1 (0.1)
前立腺新生物	0	0	1 (0.1)
再発非ホジキンリンパ腫	0	0	1 (0.1)
卵巣腺腫	0	0	1 (0.1)
卵巣新生物	0	0	1 (0.1)
膵新生物	0	0	2 (0.2)
再発直腸癌	0	0	1 (0.1)
腎癌	0	0	1 (0.1)
甲状腺癌	0	0	1 (0.1)
気管新生物	0	0	1 (0.1)
腫瘍疼痛	0	0	1 (0.1)

Table 6-9. 因果関係を問わない有害事象（治験薬投与集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 15.0 版）	アピキサバン 2.5 mg N=840	アピキサバン 5 mg N=811	プラセボ N=826
腎および尿路障害	29 (3.5)	27 (3.3)	30 (3.6)
血尿	11 (1.3)	17 (2.1)	9 (1.1)
腎結石症	4 (0.5)	3 (0.4)	6 (0.7)
排尿困難	4 (0.5)	2 (0.2)	1 (0.1)
腎嚢胞	2 (0.2)	2 (0.2)	3 (0.4)
腎仙痛	0	2 (0.2)	4 (0.5)
腎不全	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.4)
頻尿	1 (0.1)	1 (0.1)	0
尿閉	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
水腎症	0	1 (0.1)	1 (0.1)
尿失禁	0	1 (0.1)	0
急性腎不全	3 (0.4)	0	2 (0.2)
尿路結石	2 (0.2)	0	1 (0.1)
非感染性膀胱炎	1 (0.1)	0	0
尿路出血	1 (0.1)	0	0
多尿	1 (0.1)	0	0
慢性腎不全	1 (0.1)	0	0
腎機能障害	1 (0.1)	0	1 (0.1)
急性腎前性腎不全	0	0	1 (0.1)
尿管結石	0	0	1 (0.1)
夜間頻尿	0	0	1 (0.1)
蛋白尿	0	0	1 (0.1)
尿管狭窄	0	0	2 (0.2)
血液およびリンパ系障害	31 (3.7)	19 (2.3)	25 (3.0)
貧血	13 (1.5)	10 (1.2)	11 (1.3)
血小板減少症	8 (1.0)	3 (0.4)	7 (0.8)
鉄欠乏性貧血	3 (0.4)	2 (0.2)	0
好中球減少症	0	2 (0.2)	1 (0.1)
出血性貧血	1 (0.1)	1 (0.1)	0
低色素性貧血	1 (0.1)	1 (0.1)	0
白血球減少症	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
単球減少症	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
汎血球減少症	1 (0.1)	1 (0.1)	0
凝血異常	0	1 (0.1)	0
リンパ節症	0	1 (0.1)	0
小球性貧血	0	1 (0.1)	0
後腹膜リンパ節腫脹	0	1 (0.1)	0
脾腫	0	1 (0.1)	0
リンパ節炎	2 (0.2)	0	0
慢性疾患の貧血	1 (0.1)	0	0
欠乏性貧血	1 (0.1)	0	0
腎性貧血	1 (0.1)	0	0
巨赤芽球性貧血	0	0	1 (0.1)
赤血球大小不同症	0	0	1 (0.1)
好酸球増加症	0	0	3 (0.4)
大赤血球症	0	0	1 (0.1)
悪性貧血	0	0	1 (0.1)
眼障害	16 (1.9)	16 (2.0)	26 (3.1)
結膜炎	3 (0.4)	3 (0.4)	4 (0.5)

Table 6-9. 因果関係を問わない有害事象（治験薬投与集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 15.0 版）	アピキサバン 2.5 mg N=840	アピキサバン 5 mg N=811	プラセボ N=826
結膜出血	2 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.2)
緑内障	2 (0.2)	2 (0.2)	0
霧視	0	2 (0.2)	2 (0.2)
白内障	3 (0.4)	1 (0.1)	5 (0.6)
複視	1 (0.1)	1 (0.1)	0
乱視	0	1 (0.1)	0
眼乾燥	0	1 (0.1)	0
眼そう痒症	0	1 (0.1)	0
眼瞼嚢胞	0	1 (0.1)	0
遠視	0	1 (0.1)	0
網膜静脈血栓症	0	1 (0.1)	1 (0.1)
視力障害	0	1 (0.1)	1 (0.1)
網膜出血	2 (0.2)	0	0
眼瞼浮腫	1 (0.1)	0	0
黄斑浮腫	1 (0.1)	0	0
網膜静脈閉塞	1 (0.1)	0	0
視力低下	1 (0.1)	0	1 (0.1)
硝子体浮遊物	1 (0.1)	0	2 (0.2)
硝子体出血	1 (0.1)	0	0
眼瞼炎	0	0	1 (0.1)
眼瞼痙攣	0	0	1 (0.1)
アレルギー性結膜炎	0	0	1 (0.1)
糖尿病網膜症	0	0	1 (0.1)
眼の障害	0	0	1 (0.1)
眼出血	0	0	3 (0.4)
眼刺激	0	0	1 (0.1)
眼球浮腫	0	0	1 (0.1)
眼瞼下垂	0	0	1 (0.1)
眼充血	0	0	2 (0.2)
強膜炎	0	0	1 (0.1)
耳および迷路障害	20 (2.4)	11 (1.4)	17 (2.1)
回転性めまい	9 (1.1)	4 (0.5)	12 (1.5)
耳鳴	4 (0.5)	2 (0.2)	1 (0.1)
耳痛	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.4)
耳不快感	0	1 (0.1)	1 (0.1)
耳そう痒症	0	1 (0.1)	0
内耳の炎症	0	1 (0.1)	0
頭位性回転性めまい	3 (0.4)	0	0
耳垢栓塞	1 (0.1)	0	0
難聴	1 (0.1)	0	0
聴力低下	1 (0.1)	0	0
メニエール病	1 (0.1)	0	0
耳硬化症	1 (0.1)	0	0
耳閉	0	0	1 (0.1)
肝胆道系障害	11 (1.3)	10 (1.2)	9 (1.1)
胆嚢炎	0	3 (0.4)	1 (0.1)
脂肪肝	3 (0.4)	2 (0.2)	1 (0.1)
薬物性肝障害	0	2 (0.2)	0
胆石症	3 (0.4)	1 (0.1)	2 (0.2)

Table 6-9. 因果関係を問わない有害事象（治験薬投与集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 15.0 版）	アピキサバン 2.5 mg N=840	アピキサバン 5 mg N=811	プラセボ N=826
中毒性肝炎	1 (0.1)	1 (0.1)	0
肝臓痛	0	1 (0.1)	0
高トランスアミナーゼ血症	0	1 (0.1)	0
急性胆嚢炎	3 (0.4)	0	0
急性胆管炎	1 (0.1)	0	0
慢性胆嚢炎	1 (0.1)	0	0
肝腫大	1 (0.1)	0	1 (0.1)
高ビリルビン血症	1 (0.1)	0	0
胆管結石	0	0	1 (0.1)
胆道仙痛	0	0	1 (0.1)
肝嚢胞	0	0	2 (0.2)
肝炎	0	0	1 (0.1)
免疫系障害	8 (1.0)	6 (0.7)	7 (0.8)
過敏症	2 (0.2)	3 (0.4)	2 (0.2)
薬物過敏症	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
節足動物咬傷アレルギー	1 (0.1)	1 (0.1)	0
抗リン脂質抗体症候群	0	1 (0.1)	1 (0.1)
動物アレルギー	1 (0.1)	0	0
アミロイドーシス	1 (0.1)	0	0
サルコイドーシス	1 (0.1)	0	0
食物アレルギー	0	0	2 (0.2)
季節性アレルギー	0	0	1 (0.1)
妊娠，産褥および周産期の状態	3 (0.4)	4 (0.5)	1 (0.1)
妊娠	3 (0.4)	4 (0.5)	1 (0.1)
自然流産	0	1 (0.1)	0
内分泌障害	3 (0.4)	3 (0.4)	8 (1.0)
甲状腺機能低下症	2 (0.2)	2 (0.2)	4 (0.5)
副甲状腺肥大	0	1 (0.1)	0
粘液水腫	1 (0.1)	0	0
バセドウ病	0	0	1 (0.1)
甲状腺腫	0	0	1 (0.1)
高プロラクチン血症	0	0	1 (0.1)
甲状腺炎	0	0	1 (0.1)
外科および内科処置	3 (0.4)	2 (0.2)	2 (0.2)
入院	0	2 (0.2)	1 (0.1)
抜歯	2 (0.2)	0	0
人工流産	1 (0.1)	0	1 (0.1)
先天性，家族性および遺伝性障害	3 (0.4)	1 (0.1)	2 (0.2)
脊髄性筋萎縮症	0	1 (0.1)	0
先天性嚢胞性腎疾患	1 (0.1)	0	0
ジルベール症候群	1 (0.1)	0	0
股関節形成不全	1 (0.1)	0	0
陰嚢水瘤	0	0	1 (0.1)
包茎	0	0	1 (0.1)
社会環境	0	1 (0.1)	1 (0.1)
パートナーの妊娠	0	1 (0.1)	1 (0.1)
パートナーの自然流産	0	0	1 (0.1)

引用：CV185057 総括報告書 Table 14.3.1.2.6.3.1

Table 6-10. 因果関係を否定できない有害事象（治験薬投与集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 15.0 版）	アピキサバン 2.5 mg N=840	アピキサバン 5 mg N=811	プラセボ N=826
有害事象発現例数（%）	149 (17.7)	145 (17.9)	127 (15.4)
胃腸障害	42 (5.0)	41 (5.1)	29 (3.5)
歯肉出血	10 (1.2)	7 (0.9)	3 (0.4)
下痢	8 (1.0)	5 (0.6)	5 (0.6)
直腸出血	3 (0.4)	5 (0.6)	3 (0.4)
悪心	2 (0.2)	5 (0.6)	5 (0.6)
痔出血	1 (0.1)	3 (0.4)	0
胃食道逆流性疾患	0	3 (0.4)	0
鼓腸	3 (0.4)	2 (0.2)	0
血便排泄	3 (0.4)	2 (0.2)	0
胃炎	2 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.1)
上腹部痛	1 (0.1)	2 (0.2)	2 (0.2)
嘔吐	1 (0.1)	2 (0.2)	0
便秘	5 (0.6)	1 (0.1)	2 (0.2)
消化不良	4 (0.5)	1 (0.1)	4 (0.5)
口腔内出血	1 (0.1)	1 (0.1)	0
腹部不快感	0	1 (0.1)	0
胃潰瘍	0	1 (0.1)	0
出血性胃潰瘍	0	1 (0.1)	0
びらん性胃炎	0	1 (0.1)	0
痔核	0	1 (0.1)	0
口腔内痛	0	1 (0.1)	0
吐血	2 (0.2)	0	0
腹痛	1 (0.1)	0	1 (0.1)
胃障害	1 (0.1)	0	0
消化管運動障害	1 (0.1)	0	0
口唇乾燥	1 (0.1)	0	0
腹部膨満	0	0	2 (0.2)
便通不規則	0	0	1 (0.1)
口内乾燥	0	0	2 (0.2)
心窩部不快感	0	0	1 (0.1)
上部消化管出血	0	0	1 (0.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	17 (2.0)	24 (3.0)	10 (1.2)
鼻出血	12 (1.4)	21 (2.6)	7 (0.8)
喘息	1 (0.1)	1 (0.1)	0
肺塞栓症	1 (0.1)	1 (0.1)	0
上気道分泌増加	0	1 (0.1)	0
呼吸困難	1 (0.1)	0	0
喀血	1 (0.1)	0	0
湿性咳嗽	1 (0.1)	0	0
労作性呼吸困難	0	0	1 (0.1)
血胸	0	0	1 (0.1)
喉頭浮腫	0	0	1 (0.1)
臨床検査	22 (2.6)	18 (2.2)	17 (2.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	9 (1.1)	6 (0.7)	8 (1.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.2)	3 (0.4)	0
肝酵素上昇	1 (0.1)	3 (0.4)	2 (0.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (1.0)	2 (0.2)	3 (0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.2)

Table 6-10. 因果関係を否定できない有害事象（治験薬投与集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 15.0 版）	アピキサバン 2.5 mg N=840	アピキサバン 5 mg N=811	プラセボ N=826
好酸球数増加	2 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.1)
体重増加	0	2 (0.2)	1 (0.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.1)	1 (0.1)	0
血小板数減少	1 (0.1)	1 (0.1)	0
出血時間延長	0	1 (0.1)	0
血中リン減少	0	1 (0.1)	0
腎クレアチニン・クリアランス増加	0	1 (0.1)	0
肝機能検査異常	0	1 (0.1)	0
血中クレアチニン増加	2 (0.2)	0	1 (0.1)
ヘモグロビン減少	2 (0.2)	0	0
血中ビリルビン増加	1 (0.1)	0	0
血中カルシウム減少	1 (0.1)	0	0
血中ブドウ糖増加	1 (0.1)	0	0
好中球数減少	1 (0.1)	0	0
尿中赤血球陽性	1 (0.1)	0	0
血中クレアチン増加	0	0	1 (0.1)
血中尿酸増加	0	0	1 (0.1)
尿中血陽性	0	0	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	19 (2.3)	14 (1.7)	18 (2.2)
そう痒症	3 (0.4)	4 (0.5)	1 (0.1)
斑状出血	1 (0.1)	2 (0.2)	2 (0.2)
脱毛症	2 (0.2)	1 (0.1)	0
湿疹	0	1 (0.1)	1 (0.1)
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	0	1 (0.1)	0
爪の障害	0	1 (0.1)	1 (0.1)
爪破損	0	1 (0.1)	0
紅斑性皮疹	0	1 (0.1)	0
皮膚変色	0	1 (0.1)	0
皮膚潰瘍	0	1 (0.1)	0
蕁麻疹	0	1 (0.1)	1 (0.1)
丘疹状蕁麻疹	0	1 (0.1)	0
発疹	7 (0.8)	0	5 (0.6)
冷汗	1 (0.1)	0	0
皮膚炎	1 (0.1)	0	0
内出血発生の増加傾向	1 (0.1)	0	1 (0.1)
点状出血	1 (0.1)	0	1 (0.1)
そう痒性皮疹	1 (0.1)	0	2 (0.2)
皮膚出血	1 (0.1)	0	2 (0.2)
皮膚病変	1 (0.1)	0	0
出血性皮膚潰瘍	1 (0.1)	0	0
毛細血管拡張症	1 (0.1)	0	0
紅斑	0	0	1 (0.1)
多汗症	0	0	1 (0.1)
顔面腫脹	0	0	1 (0.1)
生殖系および乳房障害	11 (1.3)	14 (1.7)	7 (0.8)
月経過多	6 (0.7)	6 (0.7)	2 (0.2)
腟出血	2 (0.2)	3 (0.4)	1 (0.1)
機能性子宮出血	1 (0.1)	1 (0.1)	0
不正子宮出血	1 (0.1)	1 (0.1)	0

Table 6-10. 因果関係を否定できない有害事象（治験薬投与集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 15.0 版）	アピキサバン 2.5 mg N=840	アピキサバン 5 mg N=811	プラセボ N=826
乳房血腫	0	1 (0.1)	0
血精液症	0	1 (0.1)	0
不規則月経	0	1 (0.1)	0
前立腺炎	0	1 (0.1)	0
外陰腟乾燥	0	1 (0.1)	0
閉経後出血	1 (0.1)	0	0
勃起不全	0	0	1 (0.1)
希発月経	0	0	1 (0.1)
頻発月経	0	0	1 (0.1)
前立腺腫大	0	0	1 (0.1)
神経系障害	14 (1.7)	13 (1.6)	12 (1.5)
頭痛	6 (0.7)	6 (0.7)	5 (0.6)
浮動性めまい	0	3 (0.4)	1 (0.1)
味覚異常	3 (0.4)	2 (0.2)	1 (0.1)
平衡障害	0	1 (0.1)	0
灼熱感	0	1 (0.1)	0
脳血管発作	0	1 (0.1)	0
末梢性ニューロパチー	0	1 (0.1)	1 (0.1)
下肢静止不能症候群	0	1 (0.1)	0
錯感覚	3 (0.4)	0	3 (0.4)
異常感覚	1 (0.1)	0	0
前兆を伴う片頭痛	1 (0.1)	0	0
脳出血	0	0	1 (0.1)
傷害，中毒および処置合併症	11 (1.3)	13 (1.6)	11 (1.3)
挫傷	6 (0.7)	9 (1.1)	7 (0.8)
創傷出血	2 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.1)
処置後出血	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.4)
外傷性血腫	0	1 (0.1)	0
靱帯損傷	1 (0.1)	0	0
神経損傷	1 (0.1)	0	0
眼窩周囲血腫	1 (0.1)	0	0
処置後血腫	1 (0.1)	0	0
熱中症	0	0	1 (0.1)
血液およびリンパ系障害	14 (1.7)	11 (1.4)	6 (0.7)
貧血	5 (0.6)	5 (0.6)	4 (0.5)
血小板減少症	5 (0.6)	2 (0.2)	2 (0.2)
鉄欠乏性貧血	2 (0.2)	2 (0.2)	0
出血性貧血	0	1 (0.1)	0
白血球減少症	0	1 (0.1)	0
小球性貧血	0	1 (0.1)	0
単球減少症	0	1 (0.1)	0
好中球減少症	0	1 (0.1)	0
慢性疾患の貧血	1 (0.1)	0	0
腎性貧血	1 (0.1)	0	0
血管障害	14 (1.7)	10 (1.2)	12 (1.5)
血腫	9 (1.1)	8 (1.0)	3 (0.4)
深部静脈血栓症	2 (0.2)	1 (0.1)	6 (0.7)
末梢冷感	0	1 (0.1)	0
四肢静脈血栓症	0	1 (0.1)	0

Table 6-10. 因果関係を否定できない有害事象（治験薬投与集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 15.0 版）	アピキサバン 2.5 mg N=840	アピキサバン 5 mg N=811	プラセボ N=826
高血圧	1 (0.1)	0	0
低血圧	1 (0.1)	0	0
腹腔内血腫	1 (0.1)	0	0
青趾症候群	0	0	1 (0.1)
静脈塞栓症	0	0	1 (0.1)
出血	0	0	2 (0.2)
表在性静脈炎	0	0	1 (0.1)
表在性血栓性静脈炎	0	0	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	11 (1.3)	8 (1.0)	12 (1.5)
四肢痛	5 (0.6)	4 (0.5)	4 (0.5)
筋肉痛	0	2 (0.2)	1 (0.1)
関節痛	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.4)
筋肉疲労	0	1 (0.1)	0
筋痙縮	4 (0.5)	0	1 (0.1)
筋骨格系胸痛	1 (0.1)	0	1 (0.1)
関節炎	0	0	1 (0.1)
関節腫脹	0	0	1 (0.1)
腎および尿路障害	10 (1.2)	7 (0.9)	5 (0.6)
血尿	7 (0.8)	7 (0.9)	4 (0.5)
尿路出血	1 (0.1)	0	0
頻尿	1 (0.1)	0	0
腎不全	1 (0.1)	0	0
蛋白尿	0	0	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (1.2)	5 (0.6)	11 (1.3)
疲労	2 (0.2)	4 (0.5)	2 (0.2)
末梢性浮腫	3 (0.4)	1 (0.1)	4 (0.5)
熱感	0	1 (0.1)	0
無力症	1 (0.1)	0	0
胸部不快感	1 (0.1)	0	0
胸痛	1 (0.1)	0	1 (0.1)
非心臓性胸痛	1 (0.1)	0	0
口渇	1 (0.1)	0	1 (0.1)
注入部位血腫	0	0	1 (0.1)
注射部位血管外漏出	0	0	1 (0.1)
浮腫	0	0	1 (0.1)
疼痛	0	0	1 (0.1)
発熱	0	0	1 (0.1)
血管穿刺部位血腫	0	0	1 (0.1)
精神障害	4 (0.5)	5 (0.6)	2 (0.2)
不眠症	0	3 (0.4)	1 (0.1)
気力低下	0	1 (0.1)	0
睡眠障害	0	1 (0.1)	1 (0.1)
リビドー減退	2 (0.2)	0	0
精神状態変化	1 (0.1)	0	0
落ち着きのなさ	1 (0.1)	0	0
眼障害	4 (0.5)	3 (0.4)	6 (0.7)
結膜出血	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
霧視	0	1 (0.1)	0
視力障害	0	1 (0.1)	0

Table 6-10. 因果関係を否定できない有害事象（治験薬投与集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 15.0 版）	アピキサバン 2.5 mg N=840	アピキサバン 5 mg N=811	プラセボ N=826
眼瞼浮腫	1 (0.1)	0	0
網膜出血	1 (0.1)	0	0
硝子体出血	1 (0.1)	0	0
眼出血	0	0	3 (0.4)
眼充血	0	0	1 (0.1)
肝胆道系障害	2 (0.2)	3 (0.4)	0
中毒性肝炎	1 (0.1)	1 (0.1)	0
肝臓痛	0	1 (0.1)	0
高トランスアミナーゼ血症	0	1 (0.1)	0
脂肪肝	1 (0.1)	0	0
代謝および栄養障害	2 (0.2)	3 (0.4)	0
低カリウム血症	1 (0.1)	1 (0.1)	0
食欲減退	0	1 (0.1)	0
糖尿病	0	1 (0.1)	0
ビタミンD欠乏	1 (0.1)	0	0
耳および迷路障害	3 (0.4)	2 (0.2)	3 (0.4)
回転性めまい	2 (0.2)	2 (0.2)	3 (0.4)
頭位性回転性めまい	1 (0.1)	0	0
感染症および寄生虫症	3 (0.4)	2 (0.2)	0
気管支炎	0	1 (0.1)	0
上気道感染	0	1 (0.1)	0
毛包炎	1 (0.1)	0	0
真菌感染	1 (0.1)	0	0
血腫感染	1 (0.1)	0	0
鼻咽頭炎	1 (0.1)	0	0
心臓障害	1 (0.1)	2 (0.2)	0
急性心筋梗塞	0	1 (0.1)	0
頻脈	0	1 (0.1)	0
心室性頻脈	1 (0.1)	0	0
免疫系障害	0	0	1 (0.1)
過敏症	0	0	1 (0.1)
外科および内科処置	0	0	1 (0.1)
入院	0	0	1 (0.1)

引用：CV185057 総括報告書 Table 14.3.1.2.6.3.4

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
APIXABAN 2.5MG	0001-00140	アジア人		女性	72	呼吸不全	-42	13	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
						心停止	50	1	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
APIXABAN 2.5MG	0103-00233	白人		女性	69	悪心	2	5	おそらく関連あり	重度	非重篤	なし	回復	○
						悪心	19		関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	
						悪性胸水	54	20	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
						呼吸困難	40	34	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復	
						呼吸不全	102	4	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	
						腫瘍熱	19	18	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復	
						発熱	40	4	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復	
APIXABAN 2.5MG	0205-00277	白人		男性	65	そう痒性皮疹	206	63	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
						アミロイドーシス	295		関連なし	非常に重度	重篤	中止	未回復	○
						インフルエンザ様疾患	70	11	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
						筋骨格系胸痛	212	57	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
						血中カリウム増加	270	1	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
						呼吸困難	274		関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	○
						失神	274	1	関連ないらしい	軽度	非重篤	なし	回復	○
						失神	333	1	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
						上腹部痛	285	12	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
						心停止	431	0	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	
						直腸出血	288	2	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
						直腸出血	295	1	関連なし	中等度	非重篤	中止	回復	○
						発声障害	332		関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	
						疲労	212		関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	○
						末梢性浮腫	127	4	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
						味覚異常	212		関連あるかもしれない	軽度	非重篤	なし	未回復	○
APIXABAN 2.5MG	0283-00351	白人		男性	89	出血	286		関連あるかもしれない	軽度	非重篤	なし	未回復	
						腎機能障害	280	11	関連なし	軽度	重篤	中止	回復	○
						全身健康状態低下	293	6	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
						嘔吐	277	14	関連なし	中等度	重篤	中止	回復	○

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
APIXABAN 2.5MG	0466-00076	白人		女性	68	急性腎不全	251	6	関連なし	重度	重篤	中止	回復	○
						急性腎不全	281	1	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
						血中マグネシウム減少	21	217	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復	○
						血尿	235	22	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復	○
						食欲減退	130		関連ないらしい	中等度	非重篤	なし	未回復	○
						腎性貧血	216		おそらく関連あり	中等度	非重篤	なし	未回復	○
						胆石症	251		関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	○
						尿路感染	251	6	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
						肺炎	127	11	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
						汎血球減少症	127		関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	○
						皮膚病変			関連なし	中等度	非重篤	なし	不明	○
						鼻出血	246	11	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	回復	○
						便秘		23	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0566-01327	白人		女性	63	肺塞栓症	142	7	関連なし	中等度	重篤	中止	回復	○
						慢性閉塞性肺疾患	328	0	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	
APIXABAN 2.5MG	0598-00761	白人		男性	69	消化不良	189		関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	○
						体重減少	149		関連なし	中等度	非重篤	一時中止	未回復	○
						転移性新生物	192	187	関連ないらしい	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
						肺炎	192	187	関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
						嘔吐	149		関連ないらしい	軽度	非重篤	一時中止	未回復	○
APIXABAN 2.5MG	0741-62473	白人		女性	80	悪性新生物	64	150	関連なし	重度	非重篤	中止	回復(後遺症あり)	○
						転移性子宮癌	213	1	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	
APIXABAN 2.5MG	0755-62136	白人		男性	62	血中乳酸脱水素酵素増加	89		関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	○
						転移性新生物	84	65	関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
						肺炎	82		関連なし	非常に重度	重篤	なし	未回復	○
APIXABAN 5MG	0045-61999	白人		女性	68	カンジダ症	57	11	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
						カンジダ症	169	10	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
						カンジダ症	253	15	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
						咳嗽	240	23	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
						多臓器不全	267	5	関連ないらしい	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
						低ナトリウム血症	262	4	関連ないらしい	重度	重篤	なし	回復	○
						肺炎	60	8	関連ないらしい	軽度	非重篤	なし	回復	○
						肺炎	263	7	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復	○
						慢性閉塞性肺疾患	262	4	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN 5MG	0260-00066	黒人/アフリカ系アメリカ人		女性	41	口腔ヘルペス	1	4	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	
						突然死	156	0	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
						肉離れ	125	27	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復	○
						発疹	1	31	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
						便秘	24		関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	○

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
APIXABAN 5MG	0260-61475	白人		男性	57	心筋梗塞	160	0	関連ないらしい	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
						蜂巣炎	143		関連なし	中等度	非重篤	なし	不明	○
APIXABAN 5MG	0352-00805	白人		男性	76	気管支肺炎	373	1	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	
						髄膜炎菌性脳炎	119	43	関連なし	非常に重度	重篤	一時中止	回復	○
						痛風性関節炎	35	4	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
						尿路感染	116	3	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
						尿路感染	284	11	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
						尿路性敗血症	335	8	関連なし	重度	重篤	なし	回復	
						敗血症	306	10	関連なし	重度	重篤	なし	回復	
						肺炎	123	40	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN 5MG	0374-00123	白人		男性	52	回転性めまい	100	14	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
						気胸	136	25	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復	
						血小板減少症	152		関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	
						好中球減少症	151	6	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	
						心房細動	168		関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	
						転移性気管支癌	103		関連なし	非常に重度	重篤	中止	未回復	○
						転移性気管支癌	365	0	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	
						尿毒症性アシドーシス	143	1	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	
						尿路感染	288		関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	
						肺炎	156	29	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	
						肺塞栓症	197		関連なし	中等度	非重篤	なし	回復	
						肺塞栓症	289	1	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復	
						発熱	156	29	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	
						貧血	153		関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	
						嚥下障害	124	46	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	
						痙攣	116	2	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復	
						痙攣	287	1	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復	
						褥瘡性潰瘍	167		関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
APIXABAN 5MG	0454-01820	白人		女性	86	フィブリンDダイマー増加	373		関連ないらしい	軽度	非重篤	なし	未回復	
						挫傷	45	91	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	なし	回復	○
						耳痛	57	100	関連ないらしい	中等度	非重篤	なし	回復	○
						心肺停止	393	0	関連ないらしい	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
						心房細動	373	21	関連ないらしい	中等度	非重篤	なし	回復	
						腎不全	373		関連ないらしい	軽度	非重篤	なし	未回復	
						創傷出血	45	36	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	なし	回復	○
						蓄膿	363		関連ないらしい	非常に重度	重篤	なし	未回復	○
						低血圧	373		関連ないらしい	軽度	非重篤	なし	未回復	
						敗血症	393		関連ないらしい	重度	重篤	なし	未回復	○
						白血球増加症	373		関連ないらしい	軽度	非重篤	なし	未回復	
						浮動性めまい	126	23	関連ないらしい	軽度	非重篤	なし	回復	○
						腹部腫瘤	393		関連ないらしい	軽度	非重篤	なし	未回復	
						腹部膨満	393		関連ないらしい	軽度	非重篤	なし	未回復	
						杆状核球増加症	373		関連ないらしい	軽度	非重篤	なし	未回復	
APIXABAN 5MG	0733-01552	白人		男性	60	急性骨髄性白血病	198	79	関連なし	重度	重篤	なし	死亡	
						血小板減少症	56		関連ないらしい	中等度	非重篤	なし	未回復	
						健忘			関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	
						骨髄異形成症候群		179	関連なし	重度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
						錯感覚			関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	
						錯乱状態			関連ないらしい	中等度	非重篤	なし	未回復	
						視力障害	1		関連あるかもしれない	中等度	非重篤	中止	未回復	○
						深部静脈血栓症	98	54	関連なし	重度	重篤	なし	回復	
						睡眠障害	1		関連あるかもしれない	中等度	非重篤	中止	未回復	○
						頭痛	1		関連なし	中等度	非重篤	中止	未回復	○
						肺炎	159	7	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
						肺塞栓症	91	72	関連なし	重度	重篤	なし	回復	
						疲労	1		関連あるかもしれない	中等度	非重篤	中止	未回復	○
						貧血	88		関連ないらしい	軽度	非重篤	なし	未回復	
						平衡障害			関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	
						平衡障害	1		関連あるかもしれない	中等度	非重篤	中止	未回復	○
						味覚異常	1		関連あるかもしれない	中等度	非重篤	中止	未回復	○
						無力症			関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
PLACEBO	0207-61986	白人		女性	78	アスペルギルス症	108		関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	○
						深部静脈血栓症	158		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	
						肺炎	158	29	関連なし	重度	重篤	なし	死亡	
						肺塞栓症	158		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	
						鼻出血	1	1	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
						慢性閉塞性肺疾患	96	28	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復	○
PLACEBO	0240-61671	白人		女性	79	筋骨格系胸痛	220	34	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復	○
						突然死	297	1	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
						非心臓性胸痛	90	2	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復	○
PLACEBO	0246-00736	白人		女性	84	心筋梗塞	134	72	関連なし	非常に重度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	○
						心不全	205	3	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	
PLACEBO	0283-00218	白人		男性	82	心停止	208	0	関連ないらしい	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
PLACEBO	0337-01245	白人		男性	62	インフルエンザ	73	5	関連ないらしい	軽度	非重篤	なし	回復	○
						死亡	92	0	関連ないらしい	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
						末梢冷感	14		関連ないらしい	中等度	非重篤	なし	未回復	○
PLACEBO	0338-00347	白人		女性	69	血小板減少症	345	12	関連ないらしい	中等度	非重篤	なし	回復	○
						血中クレアチニン増加	344		関連ないらしい	軽度	非重篤	なし	未回復	○
						血尿	344	5	おそらく関連あり	重度	重篤	なし	回復	○
						血尿	352	3	おそらく関連あり	重度	重篤	なし	回復	○
						血尿	356	6	おそらく関連あり	重度	重篤	中止	回復	○
						血尿	370		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	○
						再発直腸癌	25		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	○
						深部静脈血栓症	222	22	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
						神経炎	226		関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	○
						恥骨上痛	344	3	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復	○
						尿閉	351	11	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復	○
						尿路感染	344	5	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復	○
						尿路感染	356	3	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復	○
						肺塞栓症	382	1	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
						発熱	370	3	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復	
						貧血	162	1	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						貧血	344	18	おそらく関連あり	重度	非重篤	中止	回復	○
						貧血	370		関連なし	重度	非重篤	なし	未回復	
PLACEBO	0341-60189	白人		女性	63	胃食道逆流性疾患	86		関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	○
						歯痛	144	1	関連なし	軽度	非重篤	一時中止	回復	○
						肺塞栓症	282	0	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
						疲労	86	31	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
						末梢性浮腫	160		関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	○
PLACEBO	0366-60238	白人		男性	62	関節痛	146	11	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
						高血圧クリーゼ	22	1	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復	○
						直腸出血	175	8	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	なし	回復	○
						突然死	240	1	関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
PLACEBO	0368-00417	白人		男性	44	死亡	155	0	関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
PLACEBO	0383-60371	白人		男性	71	突然死	267	1	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
PLACEBO	0601-62757	白人		男性	79	アルツハイマー型認知症	307		関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	
						悪液質	315	1	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	
						深部静脈血栓症	78	2	関連なし	軽度	重篤	中止	回復	○
PLACEBO	0680-01430	白人		女性	85	メレナ	181	3	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復	
						胃炎	182		関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	
						気道感染	206	8	関連なし	重度	重篤	なし	死亡	
						結膜炎	90	8	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	○
						腸憩室	188		関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	
						直腸潰瘍	188		関連なし	中等度	重篤	なし	未回復	
						低ナトリウム血症	87		関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	○
						肺塞栓症	84	8	関連なし	中等度	重篤	中止	回復	○
						斑状出血	179		関連なし	軽度	非重篤	なし	未回復	
						貧血	92		関連なし	中等度	重篤	なし	未回復	○
PLACEBO	0685-00726	白人		男性	71	胸水	27	74	関連なし	重度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
						高血圧	99	97	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復	
						深部静脈血栓症	24	21	関連ないらしい	軽度	非重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
						肺塞栓症	27	18	関連ないらしい	軽度	非重篤	中止	回復	○
						腹膜悪性中皮腫	196	1	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	
PLACEBO	0687-61606	白人		女性	82	関節痛	7	37	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	中止	回復	○
						急性腎不全	366		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	
						肺塞栓症	363	14	関連なし	重度	重篤	なし	死亡	
						白血球増加症	366		関連なし	中等度	非重篤	なし	未回復	
PLACEBO	0741-62599	白人		男性	78	心筋虚血	163	0	関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
PLACEBO	0779-01345	白人		男性	53	うっ血性心筋症	97	1	関連ないらしい	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
						呼吸困難	76	22	関連ないらしい	軽度	非重篤	なし	回復	○

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
APIXABAN 2.5MG	0001-00020	黒人/アフリカ系アメリカ人		女性	40	狭心症	268	5	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0001-00140	アジア人		女性	72	呼吸不全	-42	13	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
						心停止	50	1	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
APIXABAN 2.5MG	0001-00174	白人		男性	63	うっ血性心不全	78	3	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0028-00743	白人		男性	52	多発性骨髄腫	70		関連なし	中等度	重篤	中止	未回復	○
APIXABAN 2.5MG	0045-60320	白人		女性	40	深部静脈血栓症	175	3	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						錐体外路障害	155	5	関連なし	中等度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
						肺炎	163	11	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0061-00025	白人		男性	64	股関節部骨折	105	2	関連なし	非常に重度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0076-00045	白人		女性	70	転移性肺癌	356	27	関連なし	重度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	
						肺塞栓症	347	16	関連なし	重度	重篤	なし	回復	
						卵管炎	250	0	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0097-00138	白人		男性	63	脂肪腫	288	5	関連なし	軽度	重篤	一時中止	回復	○
						椎間板突出	319	5	関連なし	軽度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0100-01440	白人		男性	38	胸痛	380	2	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	
						肺塞栓症	220	2	関連なし	中等度	重篤	中止	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0103-00233	白人		女性	69	悪性胸水	54	20	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
						呼吸不全	102	4	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	
APIXABAN 2.5MG	0113-00036	白人		男性	44	過量投与	149	46	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
						失神	260	0	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
						非心臓性胸痛	260	0	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0118-60569	白人		男性	57	急性心筋梗塞	50	15	関連なし	中等度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	○
						大腿動脈塞栓症	53	2	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						譫妄	56	6	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0126-00062	白人		女性	42	子宮摘出	274	2	関連なし	重度	重篤	なし	回復	
						妊娠	245	1	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
APIXABAN 2.5MG	0136-00308	白人		男性	73	筋萎縮性側索硬化症	64		関連なし	中等度	重篤	なし	未回復	
						筋力低下	55	4	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
						深部静脈血栓症	98	7	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
APIXABAN 2.5MG	0138-60159	白人		男性	79	冠動脈疾患	78		関連ないらしい	中等度	重篤	なし	未回復	○
						急性心筋梗塞	228	2	関連なし	重度	重篤	なし	回復	
						急性心筋梗塞	243	7	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
						心筋梗塞	182	4	関連なし	重度	重篤	なし	回復	
						皮下組織膿瘍	229	4	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
APIXABAN 2.5MG	0142-00262	白人		女性	66	腎結石症	124	3	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0147-62114	白人		女性	62	急性膵炎	358	20	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0147-62273	白人		男性	43	皮膚有棘細胞癌	21	19	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0160-60912	白人		男性	65	深部静脈血栓症	296	3	関連なし	中等度	重篤	中止	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0168-00431	白人		女性	20	ウイルス性副鼻腔炎	76	2	関連なし	非常に重度	重篤	なし	回復	○

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
APIXABAN 2.5MG	0173-60936	白人		女性	70	急性腎不全	341	6	関連なし	中等度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
APIXABAN 2.5MG	0177-60416	白人		男性	48	尿路感染	325	13	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0180-62149	白人		男性	69	直腸周囲膿瘍	120	7	関連なし	軽度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0188-00336	白人		女性	74	肺塞栓症	370	11	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0199-00858	白人		男性	65	膀胱癌	148	5	関連なし	重度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	
APIXABAN 2.5MG	0204-00634	白人		男性	57	胸膜痛	2	1	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0205-00277	白人		男性	65	アミロイドーシス	295		関連なし	非常に重度	重篤	中止	未回復	○
						失神	333	1	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
						心停止	431	0	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	
APIXABAN 2.5MG	0230-60614	アジア人		男性	25	痙攣	210		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	○
APIXABAN 2.5MG	0246-00684	白人		男性	61	四肢損傷	57	0	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0249-00135	白人		男性	50	脳血管発作	367	14	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0254-62104	白人		男性	62	基底細胞癌	327	1	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0260-00409	黒人/アフリカ系アメリカ人		女性	55	悪性高血圧	94	2	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0260-00988	その他		女性	65	肺塞栓症	35		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	○
APIXABAN 2.5MG	0260-61021	その他		女性	39	胃食道逆流性疾患	29	3	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						気管支炎	74	4	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
						吐血	348	7	関連あるかもしれない	軽度	重篤	中止	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0283-00351	白人		男性	89	腎機能障害	280	11	関連なし	軽度	重篤	中止	回復	○
						全身健康状態低下	293	6	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
						嘔吐	277	14	関連なし	中等度	重篤	中止	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0288-00716	白人		男性	48	胃食道逆流性疾患	231	2	関連ないらしい	軽度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0299-00671	白人		男性	58	喀血	373	2	関連なし	重度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
APIXABAN 2.5MG	0299-01458	白人		男性	56	虚血性脳卒中	38	4	関連ないらしい	重度	重篤	一時中止	回復(後遺症あり)	○
						同名性半盲	39		関連なし	中等度	重篤	中止	未回復	○
APIXABAN 2.5MG	0302-01498	白人		男性	55	憩室炎	289	8	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0304-60260	白人		男性	71	肺の悪性新生物	172	64	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0304-62732	白人		女性	34	処置後出血	23	2	関連なし	軽度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0314-01042	白人		女性	63	下腹部痛	369	7	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
						無力症	161	2	関連ないらしい	軽度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0320-61201	白人		女性	75	気管支肺炎	288	9	関連ないらしい	重度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0324-01014	アジア人		男性	61	胃腸炎	250	2	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0337-62156	白人		男性	67	狭心症	222	46	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復	
						不安定狭心症	184	17	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0338-00812	白人		女性	79	肺塞栓症	205	3	関連なし	重度	重篤	なし	回復	
APIXABAN 2.5MG	0338-60752	白人		男性	65	結腸癌	366	28	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
						吐血	100	2	おそらく関連あり	中等度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0339-00794	白人		女性	77	胃潰瘍	150	3	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
APIXABAN 2.5MG	0339-62783	白人		男性	76	処置後血腫	63	0	関連あるかもしれない	中等度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0342-01062			女性	58	手首関節骨折	162		関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0363-00307	白人		女性	52	慢性気管支炎	361	22	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0363-01841	白人		女性	33	妊娠	162		関連なし	軽度	重篤	中止	未回復	○
APIXABAN 2.5MG	0371-00200	アジア人		男性	64	声帯新生物	89	29	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0374-60531	白人		男性	86	冠動脈疾患	45	6	関連なし	重度	重篤	中止	回復	○
						冠動脈疾患	77	4	関連なし	重度	重篤	中止	回復	
APIXABAN 2.5MG	0379-60575	白人		男性	74	股関節部骨折	304	22	関連なし	中等度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
APIXABAN 2.5MG	0380-60595	白人		男性	75	急性胆嚢炎	336	23	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0382-00309	白人		男性	50	腎結石症	239	60	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
						尿路結石	337	9	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0382-62521	白人		女性	64	坐骨神経痛	160	11	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0383-01429	白人		女性	44	不正子宮出血	103	19	関連あるかもしれない	中等度	重篤	中止	回復	○
						不正子宮出血	177	11	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	
APIXABAN 2.5MG	0395-61098	白人		女性	68	肺の悪性新生物	256		関連なし	中等度	重篤	中止	未回復	○
APIXABAN 2.5MG	0416-60769	白人		女性	50	基底細胞癌	-2	14	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	
APIXABAN 2.5MG	0416-60825	白人		男性	56	慢性胆嚢炎	237	6	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復(後遺症あり)	○
APIXABAN 2.5MG	0416-62455	白人		男性	69	冠動脈硬化症	366	5	関連なし	非常に重度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0437-01457	白人		男性	65	急性胆嚢炎	97	5	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0438-01017	白人		女性	52	子宮平滑筋腫	114	1	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0442-00818	白人		男性	75	心筋梗塞	312	2	関連なし	中等度	重篤	中止	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0458-60429	白人		男性	64	蜂巣炎	118	19	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0466-00076	白人		女性	68	急性腎不全	251	6	関連なし	重度	重篤	中止	回復	○
						急性腎不全	281	1	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
						肺炎	127	11	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0490-62333	白人		女性	64	慢性閉塞性肺疾患	178	6	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0494-00393	白人		女性	49	片頭痛	133	1	関連なし	非常に重度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0504-00400	白人		男性	55	自殺念慮	5	9	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
						自殺念慮	140	3	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0504-62227	白人		男性	60	基底細胞癌	187	19	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0508-00101	白人		男性	47	前立腺癌	-2	58	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復(後遺症あり)	
APIXABAN 2.5MG	0518-00052	白人		女性	76	変形性関節症	252	4	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0518-01844	白人		男性	45	創傷出血	3	5	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0522-01778	白人		女性	33	妊娠	71	25	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
						妊娠	296	57	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0526-01455	その他		女性	30	妊娠	116		関連なし	中等度	重篤	中止	未回復	○

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
APIXABAN 2.5MG	0530-00620	白人		男性	51	一過性脳虚血発作	196	1	関連なし	中等度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	
						一過性脳虚血発作	272	1	関連なし	中等度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	
APIXABAN 2.5MG	0530-00847	白人		男性	61	深部静脈血栓症	89	4	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0530-01779	白人		女性	78	胃腸炎	387	1	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						変形性関節症	201	2	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復(後遺症あり)	○
APIXABAN 2.5MG	0530-01814	白人		男性	66	前立腺癌	188		関連ないらしい	中等度	重篤	なし	未回復	○
APIXABAN 2.5MG	0542-01562	アジア人		男性	77	うっ血性心不全	69	4	関連ないらしい	中等度	重篤	一時中止	回復	○
						うっ血性心不全	165	4	関連ないらしい	重度	重篤	一時中止	回復	○
						起立性低血圧	34	4	関連ないらしい	軽度	重篤	なし	回復	○
						上気道感染	236	2	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復	
APIXABAN 2.5MG	0561-00984	白人		男性	83	深部静脈血栓症	145	15	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
						認知症	291	5	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
						肺塞栓症	145	15	関連なし	重度	重篤	なし	回復	
						白内障	75	1	関連なし	軽度	重篤	一時中止	回復	○
						白内障	101	1	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	
						慢性閉塞性肺疾患	281	5	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
APIXABAN 2.5MG	0564-01749	その他		女性	63	筋骨格系胸痛	307	16	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0566-01327	白人		女性	63	肺塞栓症	142	7	関連なし	中等度	重篤	中止	回復	○
						慢性閉塞性肺疾患	328	0	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	
APIXABAN 2.5MG	0567-61168	白人		男性	64	血栓症	148	29	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0580-01170	白人		男性	64	網膜出血	331	79	おそらく関連あり	中等度	重篤	中止	回復	○
						網膜静脈閉塞	331	79	関連なし	中等度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	○
APIXABAN 2.5MG	0582-60369	白人		女性	58	股関節形成不全	137	47	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復(後遺症あり)	○
APIXABAN 2.5MG	0585-62336	白人		女性	52	丹毒	384	20	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0598-00761	白人		男性	69	転移性新生物	192	187	関連ないらしい	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
						肺炎	192	187	関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
APIXABAN 2.5MG	0598-00802	白人		男性	35	アルコール症	113	21	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0598-61766	白人		男性	68	舌出血	381	2	関連なし	重度	重篤	なし	回復	
APIXABAN 2.5MG	0608-61695	白人		男性	71	心房細動	290		関連なし	軽度	重篤	中止	未回復	○
APIXABAN 2.5MG	0614-00568	白人		女性	67	高血圧クリーゼ	373	2	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0618-01126			男性	59	腱炎	328	4	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0619-60662	白人		女性	70	子宮内膜癌	161	156	関連なし	軽度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0623-61735	アジア人		男性	48	熱性痙攣	134	3	関連ないらしい	中等度	重篤	中止	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0623-62146	アジア人		男性	20	半月板障害	302	4	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
						靭帯断裂	302	4	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0625-00871	その他		男性	65	耳硬化症	372	2	関連なし	重度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
APIXABAN 2.5MG	0625-01051	その他		男性	67	黄斑浮腫	214	3	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
APIXABAN 2.5MG	0628-01089			男性	79	期外収縮	314	2	関連ないらしい	重度	重篤	なし	回復	○
						動脈障害	273		関連なし	中等度	重篤	なし	未回復	○
						頻脈	314	2	関連ないらしい	重度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0628-01491	その他		男性	62	前立腺癌	336		関連なし	中等度	重篤	一時中止	未回復	○
APIXABAN 2.5MG	0628-01664			女性	69	関節炎	128	20	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復(後遺症あり)	○
						血腫感染	133	18	関連あるかもしれない	重度	重篤	中止	回復	○
						腹壁膿瘍	378		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	
APIXABAN 2.5MG	0628-01773			女性	81	脊椎骨折	144	19	関連なし	重度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	○
						肺感染	237	8	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
APIXABAN 2.5MG	0654-01238	白人		男性	52	糖尿病性足病変	288	5	関連なし	中等度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
						熱疲労	238	2	関連ないらしい	重度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0661-62303	白人		女性	80	狭心症	1	1	関連ないらしい	重度	重篤	一時中止	回復	○
						心房細動	1	1	関連ないらしい	重度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0674-01394	白人		男性	73	肩回旋筋腱板症候群	94	2	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0685-00730	白人		女性	57	頭痛	122	2	関連なし	重度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	
APIXABAN 2.5MG	0685-00751	白人		男性	70	蜂巣炎	265	4	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0685-01052	白人		女性	67	下気道感染	23	4	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復	○
						肺炎	58	4	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復	○
						慢性閉塞性肺疾患	122	10	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復	○
						慢性閉塞性肺疾患	351	6	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0686-00652	白人		男性	68	変形性関節症	48	19	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
APIXABAN 2.5MG	0686-00821	白人		男性	53	坐骨神経痛	147	6	関連ないらしい	中等度	重篤	一時中止	回復(後遺症あり)	○
APIXABAN 2.5MG	0687-61163	白人		女性	49	狭心症	178	5	関連なし	重度	重篤	なし	回復	
						細気管支炎	178	5	関連なし	重度	重篤	なし	回復	
APIXABAN 2.5MG	0696-61289	白人		男性	75	腰部脊柱管狭窄症	291	3	関連なし	軽度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0696-61809	白人		男性	65	腹部絞扼性ヘルニア	86	60	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0722-01700	白人		女性	67	乳癌	2		関連なし	軽度	重篤	なし	未回復	○
						乳癌	148	8	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復	○
						乳癌	218	32	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0741-62473	白人		女性	80	転移性子宮癌	213	1	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	
APIXABAN 2.5MG	0744-62342	アジア人		男性	30	血小板数減少	19		関連なし	中等度	重篤	中止	未回復	○
APIXABAN 2.5MG	0748-62073	白人		女性	53	転移性新生物	67		関連なし	重度	重篤	中止	未回復	○
APIXABAN 2.5MG	0755-62136	白人		男性	62	転移性新生物	84	65	関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
						肺炎	82		関連なし	非常に重度	重篤	なし	未回復	○
APIXABAN 2.5MG	0759-61669	白人		男性	71	肺塞栓症	67	6	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0762-01490	アジア人		男性	69	狭心症	308	3	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
APIXABAN 2.5MG	0765-01111	白人		男性	75	急性胆管炎	278	6	関連なし	非常に重度	重篤	一時中止	回復	○
						胆石症	365	9	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						膵炎	278	6	関連なし	非常に重度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0814-01572	白人		男性	77	急性胆嚢炎	387	4	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN 2.5MG	0839-01565	白人		男性	74	慢性閉塞性肺疾患	229	4	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN 5MG	0006-01651	白人		女性	52	肩回旋筋腱板症候群	263	52	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN 5MG	0032-00012	白人		男性	59	痙攣	352	4	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN 5MG	0032-60655	白人		男性	64	心室細動	77	5	関連ないらしい	重度	重篤	中止	回復	○
APIXABAN 5MG	0045-61999	白人		女性	68	多臓器不全	267	5	関連ないらしい	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
						低ナトリウム血症	262	4	関連ないらしい	重度	重篤	なし	回復	○
						慢性閉塞性肺疾患	262	4	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN 5MG	0051-01806	白人		女性	73	痔出血	257	152	関連あるかもしれない	中等度	重篤	なし	回復	○
						貧血	293	71	関連あるかもしれない	重度	重篤	中止	回復	○
APIXABAN 5MG	0053-62406	白人		男性	63	骨転移	312		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	
APIXABAN 5MG	0058-00869	白人		男性	63	胆嚢炎	329	30	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN 5MG	0064-00054	白人		女性	40	妊娠	396	22	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN 5MG	0084-01593	白人		男性	75	失神寸前の状態	316	2	関連ないらしい	非常に重度	重篤	一時中止	回復	○
						徐脈	316	2	関連ないらしい	軽度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN 5MG	0100-00880	白人		男性	59	労作性呼吸困難	142	16	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN 5MG	0100-01804	白人		女性	60	尿路感染	84	10	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN 5MG	0104-01258	白人		男性	77	悪性黒色腫	75		関連なし	軽度	重篤	一時中止	未回復	○
APIXABAN 5MG	0142-00167	白人		女性	72	深部静脈血栓症	81	8	関連なし	中等度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	○
						深部静脈血栓症	89	79	関連なし	中等度	重篤	中止	回復	○
APIXABAN 5MG	0148-61806	白人		女性	75	壊死	381	10	関連なし	重度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	
APIXABAN 5MG	0155-00115	白人		女性	75	尿路感染	-1	0	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
						薬物性肝障害	175	23	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN 5MG	0156-01293	白人		男性	67	気道感染	83	2	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
						急性肺水腫	288	5	関連ないらしい	重度	重篤	中止	回復	○
						入院			関連なし	軽度	重篤	なし	不明	○
						末梢血管障害	288	19	関連なし	重度	重篤	中止	回復	○
APIXABAN 5MG	0156-61363	白人		女性	53	気道感染	257	4	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						急性冠動脈症候群	227	3	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
APIXABAN 5MG	0157-00353	白人		女性	59	関節痛	299	4	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復	○
						関節痛	299	4	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						関節痛	372	16	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
						失神	191	9	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
						直腸出血	300	0	関連あるかもしれない	中等度	重篤	中止	回復	○
						低ナトリウム血症	126	5	関連なし	中等度	重篤	減量	回復	○
						薬物性肝障害	126	5	関連なし	重度	重篤	減量	回復	○
						褥瘡性潰瘍	194	49	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN 5MG	0159-60941	白人		女性	27	自然流産	86	1	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復	○
						妊娠	35	52	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復	○
						妊娠	216	228	関連なし	重度	重篤	なし	回復	
APIXABAN 5MG	0159-61433	白人		女性	46	急性副鼻腔炎	31	9	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN 5MG	0165-61337	白人		女性	53	深部静脈血栓症	387		関連なし	重度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
APIXABAN 5MG	0167-00724	白人		男性	27	パートナーの妊娠	205	588	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN 5MG	0173-60634	白人		女性	70	子宮頚部癌	335		関連なし	重度	重篤	なし	不明	○
APIXABAN 5MG	0188-00077	白人		女性	68	気道感染	199	11	関連ないらしい	重度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN 5MG	0205-00257	白人		男性	50	筋骨格痛	120	3	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
						痔出血	122	17	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
						低血圧	138	2	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN 5MG	0224-01643	その他		男性	33	深部静脈血栓症	135	28	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
APIXABAN 5MG	0230-60510	アジア人		女性	70	椎間板変性症	80		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	○
APIXABAN 5MG	0236-61657	黒人/アフリカ系アメリカ人		男性	73	瘢痕ヘルニア	265	4	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN 5MG	0254-60808	白人		男性	63	肝の悪性新生物	376		関連ないらしい	重度	重篤	なし	不明	
APIXABAN 5MG	0260-00066	黒人/アフリカ系アメリカ人		女性	41	突然死	156	0	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
APIXABAN 5MG	0260-00362	その他		男性	40	凝固時間延長	98	8	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
						深部静脈血栓症	66		関連なし	重度	重篤	中止	未回復	○
APIXABAN 5MG	0260-61475	白人		男性	57	心筋梗塞	160	0	関連ないらしい	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
APIXABAN 5MG	0286-01654	アジア人		女性	72	腎盂腎炎	166	11	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN 5MG	0296-61125	白人		男性	78	単径ヘルニア	162	2	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN 5MG	0314-61865	白人		男性	66	呼吸障害	101	4	関連ないらしい	軽度	重篤	なし	回復	○
						発熱	101	4	関連ないらしい	軽度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN 5MG	0327-00487	アジア人		男性	60	貧血	10	212	関連あるかもしれない	重度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
APIXABAN 5MG	0338-00571	白人		女性	71	血尿	278	2	おそらく関連あり	中等度	重篤	一時中止	回復	○
						腎盂腎炎	352	12	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
						水腎症	230	3	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						大腸菌性敗血症	78	10	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復	○
						尿路感染	69	8	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復	○
						橈骨骨折	246	11	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN 5MG	0339-61548	白人		男性	59	皮膚癌	94	57	関連ないらしい	重度	重篤	なし	回復	○

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
APIXABAN 5MG	0341-00035	白人		男性	67	深部静脈血栓症	93	7	関連なし	軽度	重篤	中止	回復	○
						貧血	100	1	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN 5MG	0341-00800	白人		女性	83	深部静脈血栓症	22	5	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
						脱水	128	9	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	
APIXABAN 5MG	0346-00264	白人		男性	46	心筋梗塞	354	6	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN 5MG	0348-61347	白人		男性	66	大腸腺腫	218	1	関連なし	軽度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN 5MG	0351-60624	白人		女性	58	手骨折	196	13	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
						手骨折	295	2	関連なし	軽度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN 5MG	0351-62219	白人		男性	61	大腿動脈塞栓症	366	15	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN 5MG	0352-00805	白人		男性	76	気管支肺炎	373	1	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	
						髄膜炎菌性脳炎	119	43	関連なし	非常に重度	重篤	一時中止	回復	○
						尿路感染	284	11	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
						尿路性敗血症	335	8	関連なし	重度	重篤	なし	回復	
						敗血症	306	10	関連なし	重度	重篤	なし	回復	
						肺炎	123	40	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN 5MG	0354-62211	白人		男性	60	消化器癌	288		関連ないらしい	中等度	重篤	なし	未回復	○
APIXABAN 5MG	0363-00299	白人		男性	59	腎仙痛	164	12	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN 5MG	0367-60960	白人		男性	61	高血圧	245	14	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
						椎間板突出	22	98	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN 5MG	0371-01488	アジア人		男性	74	胃炎	160	9	関連あるかもしれない	中等度	重篤	一時中止	回復	○
						電解質失調	160	9	関連ないらしい	中等度	重篤	一時中止	回復	○
						尿閉	160	9	関連ないらしい	中等度	重篤	一時中止	回復	○
						肺炎	160	9	関連ないらしい	中等度	重篤	一時中止	回復	○
						肺炎	386	5	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						慢性閉塞性肺疾患	386	5	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						喘息	160	9	関連ないらしい	中等度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN 5MG	0374-00123	白人		男性	52	転移性気管支癌	103		関連なし	非常に重度	重篤	中止	未回復	○
						転移性気管支癌	365	0	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	
APIXABAN 5MG	0379-00590	白人		男性	66	不安定狭心症	310	17	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN 5MG	0379-60735	白人		男性	60	深部静脈血栓症	270	89	関連なし	中等度	重篤	中止	回復	○
APIXABAN 5MG	0379-60792	白人		男性	61	口唇および口腔内癌	179		関連なし	中等度	重篤	中止	未回復	○
APIXABAN 5MG	0380-00760	白人		男性	50	深部静脈血栓症	308		関連なし	中等度	重篤	なし	未回復	
APIXABAN 5MG	0380-01063	白人		女性	22	偶発的曝露	327	1	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN 5MG	0380-01072	白人		女性	57	腎盂腎炎	223	20	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN 5MG	0380-62888	白人		男性	61	胆嚢炎	240	10	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN 5MG	0382-60370	白人		男性	72	大葉性肺炎	224	11	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
						肺炎	91	14	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN 5MG	0383-61909	白人		男性	22	精巣炎	114	7	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN 5MG	0384-00359	白人		女性	26	血尿	10	2	おそらく関連あり	中等度	重篤	中止	回復	○
						鼻出血	11	0	おそらく関連あり	中等度	重篤	中止	回復	○
APIXABAN 5MG	0388-00540	白人		女性	40	妊娠	85	36	関連なし	非常に重度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN 5MG	0395-61122	白人		女性	73	入院	183		関連なし	軽度	重篤	なし	不明	○

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
APIXABAN 5MG	0398-61439	白人		男性	75	虚血性脳卒中	378	18	関連なし	中等度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
APIXABAN 5MG	0402-00808	黒人/アフリカ系アメリカ人		男性	51	深部静脈血栓症	183	169	関連なし	中等度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	○
APIXABAN 5MG	0427-00146	白人		女性	51	鉄欠乏性貧血	184	11	関連あるかもしれない	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN 5MG	0438-00750	白人		男性	66	深部静脈血栓症	159	232	関連ないらしい	中等度	重篤	中止	回復	○
						頭部損傷	341	2	関連なし	重度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	
APIXABAN 5MG	0438-01771	白人		女性	64	乳癌	109	13	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN 5MG	0441-00324	白人		男性	45	心筋梗塞	265	1	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN 5MG	0442-01352	白人		女性	75	過量投与	181	41	関連ないらしい	軽度	重篤	中止	回復	○
APIXABAN 5MG	0442-01750	白人		女性	33	妊娠	285		関連なし	軽度	重篤	中止	未回復	○
APIXABAN 5MG	0443-00927	白人		男性	62	深部静脈血栓症	82	47	関連なし	重度	重篤	なし	回復	
APIXABAN 5MG	0454-01820	白人		女性	86	心肺停止	393	0	関連ないらしい	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
						蓄膿	363		関連ないらしい	非常に重度	重篤	なし	未回復	○
						敗血症	393		関連ないらしい	重度	重篤	なし	未回復	○
APIXABAN 5MG	0490-62504	白人		男性	66	心電図ＳＴ－Ｔ部分異常	372	3	関連なし	中等度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	
						肺塞栓症	368	4	関連なし	重度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	
APIXABAN 5MG	0520-00232	その他		男性	70	頭痛	4	1	関連あるかもしれない	重度	重篤	中止	回復	○
APIXABAN 5MG	0522-00188	白人		女性	45	子宮出血	-53	7	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
APIXABAN 5MG	0530-00312	白人		男性	71	脱水	224	8	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN 5MG	0539-62604	白人		女性	66	心房細動	307	1	関連ないらしい	重度	重篤	中止	回復	○
APIXABAN 5MG	0542-01348	アジア人		女性	64	腹痛	219	3	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN 5MG	0553-60218	白人		男性	78	脳血管発作	116	4	関連あるかもしれない	重度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	○
APIXABAN 5MG	0554-00261	白人		女性	70	乳癌	263		関連ないらしい	中等度	重篤	なし	未回復	○
						肺塞栓症	375	13	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
APIXABAN 5MG	0554-00823	白人		女性	53	裂傷	11	1	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN 5MG	0566-01309	白人		男性	57	心筋虚血	260	0	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN 5MG	0566-01396	白人		男性	59	うつ病	214	78	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN 5MG	0577-62356	白人		男性	60	肺塞栓症	355	17	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
						網膜静脈血栓症	117	79	関連ないらしい	中等度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	○
APIXABAN 5MG	0580-01574	白人		男性	46	関節損傷	344	22	関連なし	中等度	重篤	中止	回復	○

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
APIXABAN 5MG	0582-60463	白人		女性	80	一過性脳虚血発作	339	1	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
						憩室炎	193	20	関連ないらしい	非常に重度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
						鎖骨骨折	348	26	関連なし	重度	重篤	なし	回復	
						心筋梗塞	212	16	関連ないらしい	非常に重度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	
						心不全	263	7	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復	
						造影剤アレルギー	220	1	関連なし	重度	重篤	なし	回復	
APIXABAN 5MG	0585-60314	白人		女性	64	気管支炎	390	5	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN 5MG	0598-01278	白人		女性	85	熱傷	144	10	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN 5MG	0598-01502	白人		男性	79	膵臓の良性新生物	338	8	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN 5MG	0598-01795	白人		男性	79	体内異物	302	2	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN 5MG	0598-61944	白人		女性	45	高血糖	310	9	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						肺腺癌	133	22	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復(後遺症あり)	○
APIXABAN 5MG	0600-62224	白人		男性	71	急性心筋梗塞	177	3	関連あるかもしれない	重度	重篤	中止	回復	○
APIXABAN 5MG	0608-00529	白人		女性	44	静脈瘤性静脈炎	383	8	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
						裂肛	280	3	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN 5MG	0608-00628	白人		男性	68	鼻出血	355	5	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN 5MG	0608-60715	白人		女性	69	多発性骨髄腫			関連なし	中等度	重篤	なし	未回復	○
APIXABAN 5MG	0616-62105	白人		男性	79	大腿骨骨折	230	23	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復(後遺症あり)	○
APIXABAN 5MG	0619-62745	白人		女性	82	気管支炎	240	2	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN 5MG	0623-00824	アジア人		女性	45	下肢骨折	159	102	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN 5MG	0627-00464			男性	50	深部静脈血栓症	379		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	○
						肺塞栓症	379		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	○
APIXABAN 5MG	0628-01646			女性	37	乾癬性関節症	156	4	関連ないらしい	重度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
APIXABAN 5MG	0628-01815			女性	85	頭痛	32		関連ないらしい	重度	重篤	中止	未回復	○
APIXABAN 5MG	0685-00720	白人		女性	84	子宮内膜癌		123	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
						裂孔ヘルニア	22	3	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN 5MG	0685-00850	白人		男性	51	急性心筋梗塞	110	7	関連なし	重度	重篤	中止	回復	○
						肛門膿瘍	239	4	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
APIXABAN 5MG	0686-00636	白人		男性	41	睡眠時無呼吸症候群	223	8	関連ないらしい	中等度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN 5MG	0686-00722	白人		男性	77	前立腺癌	33		関連ないらしい	重度	重篤	なし	未回復	○
APIXABAN 5MG	0686-00799	白人		男性	56	肺塞栓症	324	19	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復	
APIXABAN 5MG	0686-01499	白人		男性	46	関節強直	111	3	関連ないらしい	重度	重篤	一時中止	回復(後遺症あり)	○
						靭帯障害	58	106	関連ないらしい	中等度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN 5MG	0697-01431	白人		女性	42	肺塞栓症	60	3	関連ないらしい	中等度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	○
APIXABAN 5MG	0708-01459	白人		男性	78	慢性閉塞性肺疾患	6	3	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
APIXABAN 5MG	0714-01165	白人		女性	56	カルチノイド腫瘍	23		関連なし	中等度	重篤	中止	未回復	○

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
APIXABAN 5MG	0720-62564	白人		女性	76	出血性胃潰瘍	272	58	関連あるかもしれない	中等度	重篤	中止	回復	○
APIXABAN 5MG	0729-01563	白人		男性	65	視神経炎	24		関連ないらしい	重度	重篤	一時中止	未回復	○
						視神経炎	231		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	
						多発性骨髄腫	364	9	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
						椎間板突出	286	8	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
APIXABAN 5MG	0733-01552	白人		男性	60	急性骨髄性白血病	198	79	関連なし	重度	重篤	なし	死亡	
						骨髄異形成症候群		179	関連なし	重度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
						深部静脈血栓症	98	54	関連なし	重度	重篤	なし	回復	
						肺炎	159	7	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
						肺塞栓症	91	72	関連なし	重度	重篤	なし	回復	
APIXABAN 5MG	0759-61922	白人		男性	71	腰椎骨折	36	6	関連ないらしい	中等度	重篤	一時中止	回復	○
						敗血症	143	40	関連なし	非常に重度	重篤	一時中止	回復	○
APIXABAN 5MG	0797-01760	白人		男性	76	小腸閉塞	4	8	関連なし	中等度	重篤	中止	回復	○
APIXABAN 5MG	0841-01840	白人		女性	76	脊椎圧迫骨折	13	5	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復	○
						仙骨骨折	55	49	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
PLACEBO	0028-60343	白人		女性	48	深部静脈血栓症	23	112	関連なし	中等度	重篤	中止	回復	○
						深部静脈血栓症	95	150	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
PLACEBO	0045-00038	白人		男性	53	胆管結石	92	14	関連なし	中等度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	○
PLACEBO	0084-00029	黒人/アフリカ系アメリカ人		女性	57	急性心筋梗塞	404	1	関連ないらしい	軽度	重篤	なし	回復	
						上腹部痛	439	2	関連ないらしい	軽度	重篤	なし	回復	
PLACEBO	0100-00069	白人		女性	53	ウイルス感染	196	2	関連なし	軽度	重篤	一時中止	回復	○
PLACEBO	0100-01413	白人		女性	47	静脈不全	111	71	関連なし	中等度	重篤	中止	回復	○
PLACEBO	0103-00145	白人		女性	51	脳血管発作	310	1	関連ないらしい	重度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
PLACEBO	0103-00742	白人		男性	75	尿閉	388	18	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
						肺塞栓症	307	11	関連ないらしい	重度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	○
PLACEBO	0104-00938	白人		男性	52	深部静脈血栓症	249		関連ないらしい	中等度	重篤	中止	未回復	○
PLACEBO	0104-01097	白人		男性	73	深部静脈血栓症	315		関連ないらしい	中等度	重篤	中止	未回復	○
PLACEBO	0118-60407	白人		女性	88	非心臓性胸痛	123	2	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
						末梢性浮腫	123	2	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
PLACEBO	0118-62263	白人		男性	53	深部静脈血栓症	151	11	関連なし	中等度	重篤	中止	回復	○
PLACEBO	0135-60984	白人		女性	58	回転性めまい	88	2	関連ないらしい	軽度	重篤	なし	回復	○
PLACEBO	0135-61794	白人		男性	24	筋骨格痛	33	2	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
						甲状腺炎	35		関連なし	中等度	重篤	なし	未回復	○
						肺塞栓症	35	6	関連ないらしい	重度	重篤	中止	回復	○
						肺塞栓症	178	5	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
						薬物過敏症	178	5	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
PLACEBO	0147-60816	白人		男性	81	側弯症		137	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復(後遺症あり)	○

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
PLACEBO	0156-00126	白人		女性	58	気道感染	296	3	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
						胸膜炎	296	3	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
						骨生検	316	3	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
						腎仙痛	316	3	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
PLACEBO	0156-01282	白人		男性	55	深部静脈血栓症	46	14	関連なし	中等度	重篤	中止	回復	○
						深部静脈血栓症	50	10	関連なし	中等度	重篤	中止	回復	○
PLACEBO	0157-00134	白人		女性	75	心不快感	263	1	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	
PLACEBO	0164-00421	白人		女性	25	転移性結腸癌	139		関連なし	中等度	重篤	中止	未回復	○
PLACEBO	0164-61344	白人		男性	59	骨転移	66		関連なし	中等度	重篤	なし	未回復	○
PLACEBO	0165-61364	黒人/アフリカ系アメリカ人		女性	43	デング熱	179	8	関連なし	重度	重篤	なし	回復	
						深部静脈血栓症	109	274	関連なし	重度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	○
PLACEBO	0167-01007	黒人/アフリカ系アメリカ人		男性	50	胸膜痛	120	9	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
PLACEBO	0169-00339	白人		女性	73	深部静脈血栓症	220	24	関連ないらしい	中等度	重篤	中止	回復	○
PLACEBO	0172-61025	その他		女性	69	悪性中皮腫	332		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	
						胸水	64	6	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						肺塞栓症	42	11	関連なし	中等度	重篤	中止	回復	○
PLACEBO	0177-01172	白人		男性	85	表在性血栓性静脈炎	217	97	関連ないらしい	中等度	重篤	中止	回復	○
PLACEBO	0177-61004	白人		女性	77	関節痛	8	58	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復	○
PLACEBO	0180-62120	白人		男性	83	一過性脳虚血発作	13	3	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						一過性脳虚血発作	22	5	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
						感覚鈍麻	222		関連なし	軽度	重篤	なし	未回復	
						帯状疱疹	240	5	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
						脳血管発作	87	4	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
						脳血管発作	104	6	関連なし	中等度	重篤	中止	回復	○
PLACEBO	0182-01342	白人		女性	71	深部静脈血栓症	64	97	関連なし	軽度	重篤	中止	回復	○
PLACEBO	0183-01211	黒人/アフリカ系アメリカ人		男性	47	深部静脈血栓症	49	74	関連ないらしい	重度	重篤	中止	回復	○
PLACEBO	0191-00888			男性	50	肺塞栓症	132		関連ないらしい	中等度	重篤	中止	未回復	○
PLACEBO	0199-01133	白人		女性	76	深部静脈血栓症	95		関連ないらしい	中等度	重篤	中止	未回復	○
PLACEBO	0207-61579	白人		男性	54	深部静脈血栓症	147		関連なし	重度	重篤	中止	未回復	○
PLACEBO	0207-61986	白人		女性	78	深部静脈血栓症	158		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	
						肺炎	158	29	関連なし	重度	重篤	なし	死亡	
						肺塞栓症	158		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	
						慢性閉塞性肺疾患	96	28	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復	○
PLACEBO	0212-00015	白人		女性	83	心筋虚血	134	1	関連なし	軽度	重篤	一時中止	回復	○
						深部静脈血栓症	150	96	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
						足関節部骨折	134	7	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復	○
PLACEBO	0212-00093	白人		女性	66	回転性めまい	14	1	関連ないらしい	軽度	重篤	一時中止	回復	○
						基底細胞癌	10	1	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
						慢性閉塞性肺疾患	238	6	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
PLACEBO	0230-01414	アジア人		男性	69	上部消化管出血	15	3	関連あるかもしれない	中等度	重篤	中止	回復	○
PLACEBO	0232-00917	白人		女性	45	うつ病	47	14	関連なし	重度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
						うつ病	311	21	関連なし	重度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	
PLACEBO	0232-60348	白人		男性	87	血腫	50	4	関連ないらしい	中等度	重篤	中止	回復	○
						帯状疱疹	27	12	関連ないらしい	重度	重篤	一時中止	回復	○
						脳振盪	50	4	関連ないらしい	中等度	重篤	中止	回復	○
PLACEBO	0232-60568	白人		女性	62	イレウス	123	15	関連ないらしい	重度	重篤	一時中止	回復	○
PLACEBO	0240-00131	白人		女性	70	肺塞栓症	311	20	関連なし	重度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	○
PLACEBO	0240-61671	白人		女性	79	突然死	297	1	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
						非心臓性胸痛	90	2	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復	○
PLACEBO	0243-00449	白人		女性	70	肺塞栓症	105	9	関連なし	中等度	重篤	中止	回復	○
PLACEBO	0246-00736	白人		女性	84	心筋梗塞	134	72	関連なし	非常に重度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	○
						心不全	205	3	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	
PLACEBO	0246-61434	白人		女性	74	乳癌	247	30	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
PLACEBO	0246-61898	白人		男性	77	心房細動	122	3	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
PLACEBO	0246-62334	白人		女性	28	甲状腺癌	47	24	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
PLACEBO	0254-60676	白人		女性	69	てんかん	249	1	関連ないらしい	軽度	重篤	なし	回復	○
						ブドウ球菌性敗血症	315	13	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
						脳血管発作	281	47	関連ないらしい	非常に重度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	○
						脳出血	281	3	関連あるかもしれない	非常に重度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	○
PLACEBO	0255-00267	白人		男性	46	深部静脈血栓症	345	13	関連なし	中等度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	○
						腎結石症	157	2	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復(後遺症あり)	○
						腎結石症	245	3	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
PLACEBO	0260-00653	その他		女性	40	深部静脈血栓症	26		関連なし	重度	重篤	中止	未回復	○
PLACEBO	0260-60291	その他		女性	41	肺塞栓症	33	8	関連なし	中等度	重篤	中止	回復	○
PLACEBO	0283-00218	白人		男性	82	心停止	208	0	関連ないらしい	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
PLACEBO	0288-61786	白人		女性	46	卵巣新生物	103	10	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
PLACEBO	0292-00588	アジア人		女性	63	肝炎	144	76	関連なし	重度	重篤	中止	回復	○
PLACEBO	0292-01239	アジア人		男性	40	深部静脈血栓症	371		関連なし	中等度	重篤	なし	未回復	○
PLACEBO	0296-00796	白人		男性	74	不安定狭心症	149	2	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
PLACEBO	0304-62061	白人		男性	64	肺塞栓症	258	5	関連なし	中等度	重篤	中止	回復	○
PLACEBO	0314-62278	白人		男性	73	急性腎不全	103	4	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復	○
PLACEBO	0314-62557	白人		男性	78	気管支炎	233	4	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
PLACEBO	0318-00597	白人		女性	68	心不全	172	34	関連なし	重度	重篤	中止	回復	○
						心房細動	191	10	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
PLACEBO	0331-00473	アジア人		女性	73	乳癌	30		関連なし	中等度	重篤	一時中止	未回復	○
PLACEBO	0332-61263	白人		女性	52	副鼻腔炎	349	13	関連なし	重度	重篤	中止	回復	○
						喘息	349	13	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復	○
						喘息クリーゼ	89	6	関連なし	非常に重度	重篤	なし	回復	○
						喘息クリーゼ	173	5	関連ないらしい	非常に重度	重篤	一時中止	回復	○
PLACEBO	0334-00855	その他		男性	61	深部静脈血栓症	97	23	関連なし	中等度	重篤	中止	回復	○
PLACEBO	0337-01245	白人		男性	62	死亡	92	0	関連ないらしい	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
PLACEBO	0338-00347	白人		女性	69	血尿	344	5	おそらく関連あり	重度	重篤	なし	回復	○
						血尿	352	3	おそらく関連あり	重度	重篤	なし	回復	○
						血尿	356	6	おそらく関連あり	重度	重篤	中止	回復	○
						血尿	370		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	○
						再発直腸癌	25		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	○
						肺塞栓症	382	1	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
						貧血	162	1	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
PLACEBO	0341-00701	白人		男性	76	結腸癌	379	55	関連なし	非常に重度	重篤	なし	回復	○
						動脈瘤	209	3	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
PLACEBO	0341-60189	白人		女性	63	肺塞栓症	282	0	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
PLACEBO	0341-62522	白人		男性	56	深部静脈血栓症	38	2	関連なし	中等度	重篤	中止	回復	○
PLACEBO	0342-00286			女性	83	眼出血	291	65	おそらく関連あり	重度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	○
PLACEBO	0342-00408			女性	66	腎盂腎炎	280	29	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
PLACEBO	0342-62435			男性	56	深部静脈血栓症	43	197	関連なし	中等度	重篤	中止	回復	○
PLACEBO	0351-00291	白人		女性	75	上腕骨骨折	165	8	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
						上腕骨骨折	224	3	関連なし	軽度	重篤	一時中止	回復	○
PLACEBO	0354-60103	白人		女性	67	多発性硬化症	80	7	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
						多発性硬化症	302	4	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
						糖尿病	80	7	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復	○
						糖尿病	302	4	関連ないらしい	軽度	重篤	なし	回復	○
PLACEBO	0354-60179	白人		女性	52	骨髄炎	306	81	関連ないらしい	重度	重篤	一時中止	回復	○
						卵巣腺腫	267	67	関連ないらしい	中等度	重篤	一時中止	回復	○
PLACEBO	0357-60772	白人		男性	80	帯状疱疹	312	8	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
PLACEBO	0358-62737	白人		男性	57	深部静脈血栓症	262	9	関連ないらしい	軽度	重篤	中止	回復	○
PLACEBO	0363-01496	白人		男性	70	深部静脈血栓症	266	12	関連なし	中等度	重篤	中止	回復	○
PLACEBO	0363-01707	白人		男性	74	一過性脳虚血発作	21	14	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
PLACEBO	0363-01758	白人		男性	55	心房細動	87	9	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
						心房細動	158	16	関連なし	中等度	重篤	中止	回復	○
PLACEBO	0366-60238	白人		男性	62	突然死	240	1	関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
PLACEBO	0368-00417	白人		男性	44	死亡	155	0	関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
PLACEBO	0374-60142	白人		男性	66	深部静脈血栓症	84	1	関連あるかもしれない	中等度	重篤	中止	回復	○
PLACEBO	0374-61970	白人		女性	71	乳癌	82	10	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復(後遺症あり)	○

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
PLACEBO	0379-00841	白人		男性	37	虚血性脳卒中	22	159	関連ないらしい	重度	重篤	一時中止	回復	○
PLACEBO	0380-00893	白人		男性	31	深部静脈血栓症	139		関連なし	重度	重篤	中止	未回復	○
PLACEBO	0380-01581	白人		男性	51	深部静脈血栓症	88		関連なし	中等度	重篤	中止	未回復	○
						肺塞栓症	89		関連なし	中等度	重篤	中止	未回復	○
PLACEBO	0382-62187	白人		男性	66	変形性関節症	342	32	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
PLACEBO	0383-60371	白人		男性	71	突然死	267	1	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
PLACEBO	0383-60591	白人		男性	45	深部静脈血栓症	82	6	関連ないらしい	中等度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	○
PLACEBO	0383-62764	白人		男性	37	パートナーの自然流産	223	1	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
						パートナーの妊娠	223	3	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
PLACEBO	0398-62241	白人		女性	79	消化管間質性腫瘍	19		関連なし	非常に重度	重篤	一時中止	未回復	○
PLACEBO	0402-00525	その他		男性	54	うっ血性心不全	251	11	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
						急性腎不全	251	11	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
						僧帽弁閉鎖不全症	251	11	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復	○
PLACEBO	0409-00862	白人		男性	50	静脈血栓症	13	319	関連ないらしい	軽度	重篤	中止	回復	○
						肺梗塞	44		関連ないらしい	中等度	重篤	なし	未回復	
PLACEBO	0420-00317	白人		男性	67	深部静脈血栓症	51	121	関連ないらしい	中等度	重篤	一時中止	回復	○
						変形性関節症	367	29	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
PLACEBO	0438-00183	白人		男性	69	深部静脈血栓症	213	177	関連ないらしい	重度	重篤	中止	回復	○
PLACEBO	0438-01194	白人		男性	62	深部静脈血栓症	44	139	関連ないらしい	重度	重篤	中止	回復	○
PLACEBO	0442-00665	白人		女性	63	肺塞栓症	17	16	関連なし	重度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	○
PLACEBO	0442-00865	白人		男性	58	肺塞栓症	158	14	関連なし	重度	重篤	中止	回復	○
PLACEBO	0442-01493	白人		男性	59	アレルギー性肉芽腫性血管炎	187	31	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
PLACEBO	0442-01622	白人		女性	59	肝損傷	159	112	関連なし	軽度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	
						心筋虚血	94	16	関連なし	中等度	重篤	中止	回復	○
						深部静脈血栓症	93	17	関連なし	中等度	重篤	中止	回復	○
PLACEBO	0442-01647	白人		男性	33	失神	270	72	関連ないらしい	中等度	重篤	中止	回復	○
PLACEBO	0442-01810	白人		女性	23	抗リン脂質抗体症候群	4	47	関連なし	中等度	重篤	中止	回復	○
PLACEBO	0446-00228	白人		男性	62	血尿	208	2	関連ないらしい	中等度	重篤	一時中止	回復	○
						血尿	245	3	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
						尿管狭窄	256	22	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
						尿路結石	204	4	関連ないらしい	中等度	重篤	一時中止	回復	○
PLACEBO	0450-00721	白人		女性	54	眼出血	8	15	関連あるかもしれない	重度	重篤	一時中止	回復	○
PLACEBO	0466-00411	白人		女性	76	入院	61		関連あるかもしれない	中等度	重篤	なし	不明	○
PLACEBO	0478-62849	白人		男性	68	胃腸出血	141	4	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復	○
PLACEBO	0494-01525	その他		男性	57	深部静脈血栓症	147	11	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
PLACEBO	0504-61680	白人		男性	56	腸管虚血	317	2	関連なし	重度	重篤	中止	回復	○
PLACEBO	0518-00512	白人		男性	74	肺塞栓症	187	7	関連なし	中等度	重篤	中止	回復	○
PLACEBO	0520-00372	その他		女性	50	肺炎	43	93	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
PLACEBO	0530-00645	白人		男性	58	喉頭浮腫	327	24	おそらく関連あり	中等度	重篤	中止	回復	○
						肺塞栓症	356	6	関連なし	中等度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
PLACEBO	0542-01138	アジア人		男性	53	腎仙痛	378	4	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
PLACEBO	0552-00498	白人		男性	31	深部静脈血栓症	18	42	関連あるかもしれない	中等度	重篤	中止	回復	○
PLACEBO	0580-00901	白人		男性	67	腎癌	116	263	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
						肺塞栓症	99	10	関連ないらしい	中等度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	○
PLACEBO	0580-01393	白人		女性	71	リンパ節症	246		関連ないらしい	中等度	重篤	なし	未回復	
						深部静脈血栓症	39	278	関連ないらしい	中等度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	○
PLACEBO	0598-61188	白人		男性	73	洞不全症候群	12	13	関連ないらしい	重度	重篤	一時中止	回復	○
PLACEBO	0598-61938	白人		男性	59	関節脱臼	347	4	関連なし	重度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	
PLACEBO	0600-01246	白人		男性	84	丹毒	239	9	関連ないらしい	中等度	重篤	一時中止	回復	○
PLACEBO	0601-62757	白人		男性	79	悪液質	315	1	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	
						深部静脈血栓症	78	2	関連なし	軽度	重篤	中止	回復	○
PLACEBO	0608-00234	白人		男性	56	尿管狭窄	114	27	関連なし	軽度	重篤	一時中止	回復	○
						尿路感染	286	2	関連なし	軽度	重篤	一時中止	回復	○
PLACEBO	0608-01000	白人		女性	20	卵巣嚢胞	177	5	関連ないらしい	中等度	重篤	一時中止	回復	○
PLACEBO	0608-01036	白人		女性	66	深部静脈血栓症	8	5	関連ないらしい	中等度	重篤	中止	回復	○
PLACEBO	0608-01359	白人		男性	73	深部静脈血栓症	69		関連ないらしい	中等度	重篤	中止	未回復	○
PLACEBO	0608-60520	白人		男性	52	静脈血栓症	211	39	関連ないらしい	軽度	重篤	中止	回復	○
						半月板障害	165	26	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
PLACEBO	0608-60976	白人		女性	47	四肢静脈血栓症	92	19	関連ないらしい	中等度	重篤	中止	回復	○
PLACEBO	0608-61110	白人		男性	55	深部静脈血栓症	51	9	関連ないらしい	中等度	重篤	中止	回復	○
PLACEBO	0614-00758	白人		女性	43	卵管炎	221	3	関連ないらしい	中等度	重篤	一時中止	回復	○
PLACEBO	0616-01548	白人		男性	37	結腸直腸ポリープ	96	2	関連なし	軽度	重篤	一時中止	回復	○
						徐脈	62	2	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	回復	○
						薬物依存	62		関連なし	中等度	重篤	なし	未回復	○
PLACEBO	0616-61437	白人		女性	31	胸痛	95	6	関連あるかもしれない	中等度	重篤	なし	回復	○
						胸痛	261	5	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
PLACEBO	0618-00361			女性	51	各種物質毒性	354	11	関連なし	非常に重度	重篤	中止	回復	○
PLACEBO	0618-00381			女性	46	疲労	124	0	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
						靭帯断裂	259	1	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
PLACEBO	0623-00302	アジア人		女性	53	子宮頚部癌	202		関連ないらしい	軽度	重篤	なし	未回復	○
						水腎症	185	9	関連ないらしい	軽度	重篤	一時中止	回復(後遺症あり)	○
PLACEBO	0626-62403	白人		男性	57	心房細動	125	87	関連なし	中等度	重篤	中止	回復	○
PLACEBO	0627-00909			男性	45	肺塞栓症	161		関連なし	重度	重篤	中止	未回復	○

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
PLACEBO	0628-01122			女性	83	関節痛	267	11	関連なし	重度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	
						鼻出血	211	5	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
PLACEBO	0628-01519			女性	67	肺塞栓症	159		関連なし	重度	重篤	中止	未回復	○
PLACEBO	0628-01818			女性	42	子宮平滑筋腫	362	6	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	○
PLACEBO	0628-61216			女性	65	手首関節骨折	153	25	関連なし	重度	重篤	一時中止	回復(後遺症あり)	○
PLACEBO	0631-61500	白人		女性	33	人工流産	187	24	関連なし	軽度	重篤	一時中止	回復	○
						低血圧	212	54	関連ないらしい	軽度	重篤	なし	回復	○
PLACEBO	0654-61570	白人		男性	63	深部静脈血栓症	117	3	関連ないらしい	重度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	○
						蜂巣炎	126	49	関連なし	重度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
PLACEBO	0654-62654	白人		男性	65	再発非ホジキンリンパ腫	176		関連なし	中等度	重篤	中止	不明	○
						皮膚有棘細胞癌		127	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
PLACEBO	0655-01013	白人		男性	67	変形性関節症	239	6	関連なし	中等度	重篤	一時中止	回復	○
PLACEBO	0680-01430	白人		女性	85	気道感染	206	8	関連なし	重度	重篤	なし	死亡	
						直腸潰瘍	188		関連なし	中等度	重篤	なし	未回復	
						肺塞栓症	84	8	関連なし	中等度	重篤	中止	回復	○
						貧血	92		関連なし	中等度	重篤	なし	未回復	○
PLACEBO	0685-00726	白人		男性	71	胸水	27	74	関連なし	重度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
						腹膜悪性中皮腫	196	1	関連なし	非常に重度	重篤	なし	死亡	
PLACEBO	0686-00934	白人		男性	60	膵新生物	33	89	関連ないらしい	重度	重篤	一時中止	回復(後遺症あり)	○
PLACEBO	0686-01118	白人		女性	33	扁桃炎	336	9	関連ないらしい	中等度	重篤	一時中止	回復	○
PLACEBO	0687-61606	白人		女性	82	急性腎不全	366		関連なし	重度	重篤	なし	未回復	
						肺塞栓症	363	14	関連なし	重度	重篤	なし	死亡	
PLACEBO	0688-01638	白人		女性	49	プリンツメタル狭心症	245	8	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
						深部静脈血栓症	4	3	関連なし	中等度	重篤	中止	回復	○
PLACEBO	0696-61722	白人		男性	72	腎仙痛	38	51	関連ないらしい	中等度	重篤	一時中止	回復	○
PLACEBO	0701-01360	白人		女性	88	胆管結石	393	9	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
PLACEBO	0704-01506	白人		男性	62	深部静脈血栓症	271		関連ないらしい	中等度	重篤	中止	未回復	○
PLACEBO	0707-01193	白人		女性	40	妊娠	258		関連なし	軽度	重篤	中止	未回復	○
PLACEBO	0719-01347	白人		女性	78	冠動脈疾患	162	8	関連なし	中等度	重篤	中止	回復	○
PLACEBO	0720-00924	白人		男性	24	呼吸困難	142	9	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
						静脈血栓症	66	85	関連なし	軽度	重篤	中止	回復	○
PLACEBO	0722-00983	白人		男性	65	関節リウマチ	7	8	関連なし	軽度	重篤	なし	回復	○
						静脈塞栓症	49	5	関連なし	中等度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	○
PLACEBO	0733-01248	白人		男性	83	下痢	186	51	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与 日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰	試験治療下
PLACEBO	0734-00928	白人		男性	70	シュードモナス菌性肺感染	307	3	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
						シュードモナス性敗血症	265	22	関連なし	重度	重篤	なし	回復	
						気管支炎	206	7	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
						気管支炎	327	5	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
						急性腎不全	352	7	関連なし	重度	重篤	なし	回復	
						心不全	257	18	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
						大葉性肺炎	352	18	関連なし	重度	重篤	なし	回復	
						肺炎	184	6	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
						肺炎	229	5	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
						肺炎	236	19	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	
						貧血	284	26	関連なし	中等度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	
PLACEBO	0741-62599	白人		男性	78	心筋虚血	163	0	関連なし	非常に重度	重篤	中止	死亡	○
PLACEBO	0752-01829	白人		女性	69	肺塞栓症	147	8	関連なし	重度	重篤	中止	回復	○
PLACEBO	0755-62064	白人		男性	57	虚血性脳卒中	51		関連なし	非常に重度	重篤	中止	未回復	○
PLACEBO	0759-62305	白人		女性	51	パニック発作	300	3	関連なし	重度	重篤	なし	回復	○
PLACEBO	0765-01087	白人		男性	49	脱髄性多発ニューロパチー	138	45	関連なし	重度	重篤	なし	回復(後遺症あり)	○
PLACEBO	0774-61984	白人		男性	68	蜂巣炎	67	2	関連ないらしい	軽度	重篤	なし	回復	○
PLACEBO	0774-62828	白人		女性	72	深部静脈血栓症	119	6	関連なし	中等度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	○
PLACEBO	0778-01821	白人		男性	34	深部静脈血栓症	298	16	関連ないらしい	中等度	重篤	中止	回復	○
PLACEBO	0779-01345	白人		男性	53	うっ血性心筋症	97	1	関連ないらしい	非常に重度	重篤	なし	死亡	○
PLACEBO	0784-01648	白人		男性	67	深部静脈血栓症	317	5	関連ないらしい	重度	重篤	なし	回復	○
PLACEBO	0794-01797	白人		男性	66	心筋梗塞	45	6	関連なし	非常に重度	重篤	中止	回復(後遺症あり)	○
PLACEBO	0811-01799	白人		男性	50	精神状態変化	362	4	関連なし	中等度	重篤	なし	回復	

7. CV185160（B0661024）試験（5.3.5.1.3）

治験の標題：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投与時の安全性および有効性評価を目的とした実薬対照，多施設共同，無作為化，非盲検試験

7.1. 試験概要

治験実施施設：日本の 21 施設（被験者の組み入れのなかった 3 施設を除く）

治験期間： 2013 年 1 月 29 日～2014 年 9 月 12 日

開発段階：第 3 相

7.1.1. 目的

主要目的：

急性深部静脈血栓（DVT）/肺塞栓症（PE）患者を対象に，国際血栓止血学会（ISTH）基準を用いた大出血および臨床的に重要な非大出血（CRNM）の複合評価項目（主要評価項目）に関して，24 週間投与[アピキサバン 10 mg 1 日 2 回投与(BID)を 1 週間投与した後，アピキサバン 5 mg BID を 23 週間投与］したときの，日本人におけるアピキサバンの安全性を検討する。

副次目的：

- アピキサバンを 24 週間投与したときの有効性について，症候性急性静脈血栓塞栓症（VTE）の再発（非致死性 DVT および非致死性 PE）および VTE 関連死の複合評価項目（有効性評価項目）を指標として，未分画ヘパリン（UFH）/ワルファリン群との比較を行う。
- アピキサバンを 24 週間投与したときの有効性について，画像検査［コンピュータ断層撮影静脈造影（CTV），コンピュータ断層撮影肺動脈造影（CTPA）および下肢超音波（圧迫法）（CUS）］を実施して血栓評価を行い，UFH/ワルファリン群との比較を行う。
- アピキサバンを 24 週間投与したときの安全性について，大出血を指標として，UFH/ワルファリン群との比較を行う。
- アピキサバンを 24 週間投与したときの安全性について，全出血を指標として，UFH/ワルファリン群との比較を行う。
- 日本人 DVT/PE 被験者でのアピキサバンのプロファイルを得るために，薬物動態，薬力学およびバイオマーカーのデータを収集する。

7.1.2. 治験デザイン

本治験は，日本人急性症候性の近位部 DVT 患者および急性症候性 PE 患者を対象とした，目標症例数 80 例の無作為化，多施設共同，実薬対照，並行群間，非盲検，国内第 3 相試験である。

被験者は，次の割り付け層別因子に基づき割り付けられた。

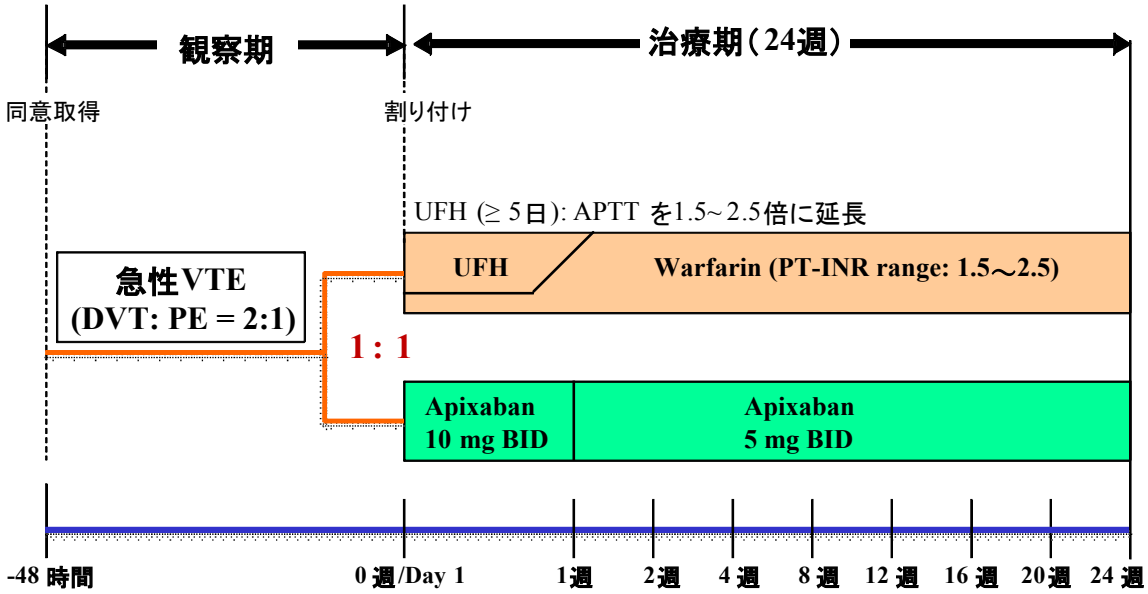
- 組み入れ時の対象イベント（症候性 DVT，あるいは症候性 PE）。症候性 DVT および症候性 PE のいずれにも該当する患者は，症候性 PE の患者として割り付けられた。

- 下大静脈フィルターの使用の有無（無作為化時）

本邦では PE 患者の組み入れが困難であることが予想されたため，本試験では登録被験者の少なくとも約 3 分の 1 が PE となるように規定した。DVT と PE に組み入れられた被験者数は, IMPALA と呼ばれる無作為割り付けシステムによって監視された。

被験者は，IMPALA を使って，UFH/ワルファリン群あるいはアピキサバン群に 1:1 の割合で割り付けられた。治験デザインを Figure 7-1 に示した。

Figure 7-1. 治験デザイン［CV185160（B0661024）試験］



UFH：未分画ヘパリン，APTT：活性化部分トロンボプラスチン時間，VTE：静脈血栓塞栓症，DVT：深部静脈血栓症，PE：肺塞栓症， PT-INR：プロトロンビン時間国際標準比率， BID：1 日 2 回投与

7.1.3. 組み入れ・除外基準

＜選択および除外基準＞[a]

<u>選択基準</u>

被験者を治験に組み入れる前に，治験責任医師の治験チーム内の適切な資格を有する者が当該被験者の適格性を精査し，記録した。

治験への組み入れに際し，被験者は以下のすべての選択基準を満たさなければならないとした：

1) 本治験に関する適切な情報が伝えられたことを示す同意文書に，被験者本人（またはその代諾者）による署名および日付が記入されていること

a 総括報告書 9.3 項より補足

2) 本治験に参加し，予定されている来院，治療計画，臨床検査，およびその他の治験手順に従う意志および能力を有している被験者

3) 年齢 20 歳以上の男性および女性

4) 対象疾患

   a. 膝窩部にある膝窩静脈あるいはより近位部の静脈に CUS（カラードプラー法も含む）あるいは CTV の画像により血栓の存在が確認されている急性症候性近位 DVT 患者

   あるいは,

   b. CTPA 画像により肺動脈区域枝あるいはより近位部に陰影欠損像として血栓の存在が確認されている急性症候性 PE 患者

5) 妊娠可能な女性および生殖可能な男性の被験者は，本治験期間中および割り付けられた治験薬の最終投与後 30 日間，効果の高い避妊法を使用することに同意しなければならない。妊娠可能な女性および生殖可能な男性の被験者とは，治験責任医師の判断により，生物学的に子供を作る能力があり，性活動がある男女の被験者を指す。

<u>除外基準</u>

以下のいずれかに該当する被験者は本治験に組み入れてはならない。

1) 治験実施医療機関のスタッフまたはその親類縁者，あるいは治験実施業務に直接関わっているファイザー社員/ブリストル・マイヤーズ社員

2) 対象疾患に関する除外基準

   a. 当該 VTE の治療として，血栓摘出術の実施，あるいは血栓溶解剤を使用した患者

   b. UFH やワルファリンの使用による活動性の出血がある患者，または治療禁忌となる出血リスクが高い患者

   c. UFH やワルファリンの添付文書における禁忌に該当する患者

3) 病歴あるいは合併症に関する除外基準

   a. 当該 VTE 以外の合併症に対する治療として，ワルファリンの長期継続使用が必要な患者。

例えば：

- 機械弁
- 中等度～重度の全身性塞栓症発症リスクがある心房細動あるいは心房粗動の患者。ただし，当該急性 PE に関連して心房細動が合併したと考えられる患者は組み入れ可。

   b. 以下の表に示すような，過去にあった重篤な出血病歴およびその発症から無作為割り付け時までに必要な期間がまだ経過していない患者：

除外基準に関わる各条件の無作為割り付けまでに必要な期間

	無作為割り付けまでに必要な期間			
条件	**6 ヵ月**	**1 ヵ月**	**2 週**	**無作為割り付け時**
頭蓋内出血	X			
眼内出血	X			
消化管出血かつ/あるいは内視鏡下で確認された消化管潰瘍	X			
頭部外傷，あるいは他の大きな外傷		X		
大手術［例：開腹手術あるいは開胸手術（内視鏡は除く），股関節手術，腹腔鏡手術，子宮摘出術］		X		
虚血性脳卒中			X	
脳神経外科手術			X	
肉眼的血尿				X
大きな傷や外傷に創傷治癒遅延の徴候がある場合				X
治験期間中の大手術の予定がある場合				X
頭蓋内新生物，動静脈奇形，動脈瘤がある場合				X
明らかな大出血がある場合				X
診療記録に出血傾向または血液疾患（造血機能障害）がある場合				X

c. 活動性で臨床的に明らかな肝疾患のある患者（例：肝腎障害症候群）

d. 余命が 6 ヵ月未満と考えられる患者

e. 細菌性心内膜炎のある患者

f. 治療抵抗性の高血圧がある患者：収縮期血圧（SBP）が 180 mmHg を超える，または拡張期血圧（DBP）が 110 mmHg を超える患者［当該 PE に関連して一時的に血圧の上昇がみられた患者（上限：SBP 200 mmHg，DBP 110 mmHg）は組み入れ可］。当該 DVT，PE 後に血圧上昇が 1～2 日存続している患者は，日本循環器学会ガイドラインに従い治療すべきである。

4) 臨床検査に関する除外基準（無作為割り付け時）

a. 血小板数が 100×10^9/L 未満（100,000/mm^3 未満）の患者

b. ヘモグロビン値 9 g/dL 未満の患者

c. クレアチニンクリアランス（CrCL）が 25 mL/min 未満の患者

d. アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が施設基準値上限値の 2 倍以上，または総ビリルビンが施設基準値上限値の 1.5 倍以上の患者（ジルベール症候群など，総ビリルビン上昇の理由が特定できる場合は組み入れ可）

5) アレルギー，薬剤有害反応に関する除外基準

a. ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）のある患者

b. UFH，フォンダパリヌクス，ワルファリンに対して薬剤アレルギーのある患者

6) 禁忌になる薬剤，または治療

a. 治験薬初回投薬前に，当該 DVT/PE 治療に 2 回を超えてフォンダパリヌクスを投与，あるいは 36 時間を越えて UFH を持続静注した患者

b. 治験薬初回投薬前に，当該 DVT/PE 治療のために 2 回を超えてワルファリンを投与した患者

c. 過去にアピキサバンの治験に参加したことがある患者

d. 無作為割り付け時に 165 mg/日を超えるアスピリンの服用が必要な患者

e. 無作為割り付け時に抗血小板剤の 2 剤併用（アスピリンにクロピドグレルを併用あるいはアスピリンにチクロピジンを併用）が必要な患者。ただし，無作為割り付け前に抗血小板剤の 2 剤併用から単剤にすでに移行した患者は本試験に組み入れ可。

7) その他の除外基準

a. 囚人または本人の意図に反して拘束されている者

b. 精神的または肉体的な疾患（伝染性感染疾患等）の治療のために強制的に拘束されている者

c. 他の治験薬を併用している者, また本治験薬の初回投与日から 30 日以内に他の治験薬を服用したことのある者，または本治験参加中の他の治験へ参加している者（承認されている適応症に対する新たな用法・用量の検証試験など，承認されている適応症で承認されている薬剤を服用する試験は除外）

d. 他の重症の急性・慢性の医学的・精神的状態や臨床検査値異常があり，治験参加・治験薬投与によって危険性が増す可能性または治験結果の解釈に影響を及ぼす可能性のある被験者，あるいは治験責任医師が本治験への参加を不適切と判断した患者

e. 妊婦および授乳婦。妊娠が可能な女性，生殖能力を有する男性。妊娠が可能な女性および生殖能力を有する男性で効果の高い避妊法を使用していない者，あるいは治験薬の最終投与後 30 日の間，効果の高い避妊法を継続して使用することに同意しない者。妊娠が可能な女性および生殖能力を有する男性で効果の高い 2 種類の避妊法を使用していない者，あるいは治験薬の最終投与後 30 日の間，効果の高い 2 種類の避妊法を継続して使用することに同意しない者。

7.1.4. 治験薬の用法および用量，投与期間，併用療法

7.1.4.1. 治験薬の用法および用量，投与期間

アピキサバン群

アピキサバン錠は 1 日 2 回（投与間隔：12±2 時間），最初の 7 日間は 1 回 2 錠，8 日目以降は 1 回 1 錠服用された。投与期間は合計 24 週間であった。

UFH/ワルファリン群

UFH は活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）がコントロール値の 1.5～2.5 倍になるように持続静注された。ワルファリン投与も開始した。UFH はワルファリンの効果が安定するまで継続され，最終的にはワルファリン単独投与とした。UFH の投与は，プロトロンビン時間国際標準比率（PT-INR）が 2.0 を超えない限り，少なくとも 5 日間（割り付け前より UFH を使用した場合，その投与期間も含める）は投与し PT-INR が 1.5 以上となった時点で中止した。

ワルファリンは最新の添付文書の記述に従い投与された。PT-INR が 1.5～2.5 の範囲になるように用量調整された。投与期間は 24 週間であった。

治験薬の詳細は Table 7-1 に示した。UFH/ワルファリン群で使用する UFH は，各治験実施施設で使用している UFH を使用した。

Table 7-1. 治験薬のロット番号および処方番号［CV185160（B0661024）試験］

薬剤	ロット番号	処方番号
アピキサバン錠 5 mg	[redacted]5433	[redacted]0758
ワルファリンカリウム 1 mg 錠	[redacted]5051	[redacted]0109

7.1.4.2. 併用療法[a]

<u>併用禁止薬・併用禁止療法</u>

下記薬物の投与が必要になった場合は，治験薬の投与を一時的に中断し，併用禁止薬の中止後できる限りすみやかに治験薬の投与を再開した。

- チトクローム P450（CYP）3A4 の強力な阻害薬：アゾール系抗真菌薬（イトラコナゾール，ケトコナゾール），マクロライド系抗生物質（クラリスロマイシン，テリスロマイシン），プロテアーゼ阻害薬（リトナビル，インジナビル，ネルフィナビル，アタザナビル，サキナビル）およびネファゾドン
- 165 mg/日を超える用量のアスピリン
- アスピリンとチエノピリジン系薬剤（例：クロピドグレル，チクロピジン）の併用といった抗血小板薬の 2 剤併用療法
- 注射あるいは経口の抗凝固療法（治験薬中止時に治験薬再開のためのブリッジング手順として UFH を使用することは可）
- 他の治験薬，治験機器

<u>併用注意薬・併用注意食品</u>

治験薬を服用中の被験者に以下の薬物を投与する場合は，出血のリスクが増大することを考慮して慎重に行うこととした。その場合，治験薬の投与中断を検討してもよいが，投与中断はリスクとベネフィットを慎重に評価した上で決定することとした。

[a] 引用：CV185160（B0661024）総括報告書 9.4.7.1

- 3 ヵ月を超える慢性的な非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）の連日投与。NSAIDs は承認用量を超えた用量を投与してはならない。
- 細胞毒性/免疫抑制療法
- ワルファリンの効果に影響を及ぼす食品（納豆，クロレラなど）（UFH/ワルファリン群）

7.1.5. 評価項目

7.1.5.1. 薬物動態および薬力学の評価項目

薬物動態

アピキサバン群は，1 週および 4 週時に血漿中薬物濃度測定用の血液検体を採取した。分析はバリデートされた高感度，高特異度の高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法を使用し，治験依頼者の標準業務手順書に従って行った。

薬力学

アピキサバン群は，1 週および 4 週時に薬力学的評価（抗 Xa 因子活性）のための血液検体を採取した。

すべての被験者で 0 週，1 週，2 週，4 週，12 週および 24 週時にバイオマーカー（D-dimer）評価のため血液検体を採取した。

7.1.5.2. 有効性の評価項目

すべての評価対象イベントはイベント判定委員会が盲検下で判定した。本治験の主要評価は安全性であった。

副次評価項目

- Intended Treatment Period の症候性 VTE の再発（非致死性 DVT および非致死性 PE）および VTE 関連死の発現割合
- 投与後 2，12，24 週時の血栓評価での悪化の割合

7.1.5.3. 安全性の評価項目

すべての評価対象イベントはイベント判定委員会が盲検下で判定した。

主要評価項目

ISTH 基準による大出血および CRNM の複合評価（大出血/CRNM）の Treatment Period の発現割合

副次評価項目

- Treatment Period の ISTH 基準での大出血の発現割合
- Treatment Period の全出血（ISTH 基準での大出血，CRNM および小出血）の発現割合

有害事象

被験者に少なくとも 1 回治験薬を投与した時点から最終来院まで観察し症例報告書に記録した。重篤な有害事象を積極的に情報収集し報告する期間は同意取得時から，治験薬の最終投与後 30 日までとした。臨床検査は初回の治験薬投与前，2 週，4 週，12 週および 24 週（中止時）に実施した。バイタルサイン（血圧および脈拍数）はスクリーニング期，0 週，1 週，2 週，4 週，8 週，12 週，16 週，20 週および 24 週（中止時）に，心電図はスクリーニング期，24 週/中止時にそれぞれ測定した。

7.1.6. 統計解析

集計の対象期間として，Treatment Period は初回投与から最終投与後 2 日（重篤な有害事象は最終投与後 30 日），Intended Treatment Period は初回投与から 168 日もしくは最終投与後 2 日のいずれか遅い方（治験薬が投与されなかった場合は無作為化されてから 168 日）とした。また，追跡観察期間は Treatment Period の終了から最終投与後 30 日とした。

最大の解析対象集団(FAS)は無作為化されたすべての被験者から構成された(ランダム化集団)。有効性に関する解析は，FAS にて行った。症候性 VTE の再発および VTE 関連死の複合評価項目についてはイベントが発現した被験者数，割合およびその 95%信頼区間を投与群別に算出した。血栓評価における悪化については，血栓評価の結果を「改善」，「不変」，「悪化」のカテゴリに分類した。2，12 および 24 週時における各カテゴリの被験者数および割合を投与群別に算出した。

薬物動態の解析集団は治験薬の投与を受け，アピキサバン濃度の測定値がある被験者とした。血漿中アピキサバン濃度を記述統計量で要約した。薬物動態の母集団解析は総括報告書内での解析とは独立して計画し，解析報告書は別途作成される。

抗 Xa 因子活性の解析集団は治験薬の投与を受け，抗 Xa 因子活性の測定値がある被験者とした。抗 Xa 因子活性を記述統計量で要約し，血漿中アピキサバン濃度に対する抗 Xa 因子活性の散布図を作成した。D-dimer の解析集団は治験薬の投与を受け，D-dimer の測定値がある被験者とした。D-dimer の実測値，ベースラインからの変化量，および変化率を記述統計量で示した。

安全性の解析対象集団は無作為化され少なくとも 1 回治験薬投与を受けた被験者とした（治験薬投与集団）。出血に関する主要評価項目および副次評価項目は被験者数，割合およびその 95%信頼区間を投与群別に算出した。有害事象名は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 17.0 に従い，器官別大分類と基本語に読み替えを行った。臨床検査値およびバイタルサインはベースラインからの変化量を来院時および投与群別に集計した。

7.2. 試験結果

7.2.1. 被験者の内訳および特性

アピキサバン群および UFH/ワルファリン群各 40 例の計 80 例が試験に登録され，UFH/ワルファリン群の 1 例を除く全例に治験薬が投与された。アピキサバン群 37 例（92.5%）および UFH/ワルファリン群 34 例（85.0%）が治療期間を完了し，投与中止例はそれぞれ 3 例および 6 例（治験薬未投与の 1 例を含む）であった。有害事象を理由とした中止はアピキサバン群では認められず，UFH/ワルファリン群では 4 例に認められた。同意撤回はアピキサバン群では 2 例，UFH/ワルファリン群では認められず，その他の理由による中止はアピキサバン群では 1 例，UFH/ワルファリン群では 2 例に認められた（Table 7-2）。

対象イベント別の内訳は DVT 層計 45 例（アピキサバン群：22 例，UFH/ワルファリン群 23 例）および PE 層計 35 例（アピキサバン群：18 例，UFH/ワルファリン群 17 例）であった。無作為化

時に下大静脈フィルターを留置している被験者はアピキサバン群 5 例（DVT 層 2 例，PE 層 3 例）および UFH/ワルファリン群 6 例（DVT 層 4 例，PE 層 2 例）であった。

無作為化されたすべての被験者（アピキサバン群および UFH/ワルファリン群各 40 例）が FAS として有効性の解析に用いられた。UFH/ワルファリン群において治験薬の投与を受けずに試験を中止した 1 例（被験者 ID 10121002）を除いた，アピキサバン群 40 例および UFH/ワルファリン群 39 例が安全性の解析に用いられた。[a]

Table 7-2. 被験者の内訳：ランダム化集団［CV185160（B0661024）試験］

	アピキサバン N=40	UFH/ワルファリン N=40	合計 N=80
治験薬投与例	40 (100)	39 (97.5)	79 (98.8)
治療期間完了例	37 (92.5)	34 (85.0)	71 (88.8)
治療期間中止例	3 (7.5)	6 (15.0) [a]	9 (11.3)
中止理由			
有害事象	0	4 (10.0)	4 (5.0)
その他	1 (2.5) [b]	2 (5.0) [c]	3 (3.8)
同意撤回	2 (5.0)	0	2 (2.5)

引用：CV185160（B0661024）総括報告書 Table 9　　例数（%）
UFH：未分画ヘパリン
a 治験薬未投与 1 例（被験者 ID 10121002）を含む
b 転居（被験者 ID 10181004）
c 入院に対する同意意思の変更（被験者 ID 10121002），他院受診を希望（被験者 ID 10021004）

平均年齢はアピキサバン群 64.3 歳，UFH/ワルファリン群 66.1 歳であり，年齢カテゴリにおいて UFH/ワルファリン群でやや 75 歳以上が多かった（アピキサバン群 8 例，UFH/ワルファリン群 15 例）。アピキサバン群では男性 22 例および女性 18 例，UFH/ワルファリン群で男性 17 例および女性 23 例であった（Table 7-3）。

[a] 引用：CV185160（B0661024）総括報告書 11.1

Table 7-3. 人口統計学的特性 : ランダム化集団［CV185160（B0661024）試験］

	アピキサバン N=40	UFH/ワルファリン N=40	合計 N=80
無作為化例（対象イベント別）			
DVT	22 (55.0)	23 (57.5)	45 (56.3)
PE	18 (45.0)	17 (42.5)	35 (43.8)
年齢（歳）			
65 歳未満	18 (45.0)	15 (37.5)	33 (41.3)
65～75 歳	14 (35.0)	10 (25.0)	24 (30.0)
75 歳以上	8 (20.0)	15 (37.5)	23 (28.8)
平均値（SD）	64.3 (13.40)	66.1 (17.72)	65.2 (15.64)
中央値（最小値，最大値）	66.0 (27, 86)	70.5 (25, 89)	67.0 (25, 89)
性別			
男性	22 (55.0)	17 (42.5)	39 (48.8)
女性	18 (45.0)	23 (57.5)	41 (51.3)
人種			
アジア人	40 (100)	40 (100)	80 (100)
体重（kg）			
60 kg 以下	17 (42.5)	26 (65.0)	43 (53.8)
60 kg 超	23 (57.5)	14 (35.0)	37 (46.3)
平均値（SD）	64.64 (12.855)	58.14 (12.208)	61.39 (12.879)
中央値（最小値，最大値）	63.75 (42.0, 95.0)	56.05 (38.3, 87.0)	59.15 (38.3, 95.0)
BMI（kg/m^2）			
平均値（SD）	24.39 (2.999)	22.94 (3.909)	23.67 (3.538)
中央値（最小値，最大値）	24.50 (18.7, 31.4)	22.80 (16.6, 34.5)	23.35 (16.6, 34.5)
腎機能障害の程度 [a]			
正常	20 (50.0)	14 (35.0)	34 (42.5)
軽度	18 (45.0)	17 (42.5)	35 (43.8)
中等度	1 (2.5)	5 (12.5)	6 (7.5)
重度	1 (2.5)	3 (7.5)	4 (5.0)
報告なし	0	1 (2.5)	1 (1.3)
AF での減量基準に該当 [b]	3 (7.5)	7 (17.5)	10 (12.5)

引用：CV185160（B0661024）総括報告書 Table 12 例数（%）

AF：心房細動，BMI：肥満指数，CLcr：クレアチニンクリアランス，DVT：深部静脈血栓症，PE：肺塞栓症，UFH：未分画ヘパリン，SD：標準偏差

a 腎機能障害の程度 正常：CLcr >80 mL/分，軽度：50< CLcr ≤80 mL/分，中等度：30< CLcr ≤50 mL/分，重度：CLcr ≤30 mL/分 CLcr 算出式；男性：[(140 – 年齢)×ベースライン時体重 (kg)]/[(ベースライン時血清クレアチニン(mg/dL)×72]，女性：男性の値×0.85

b 次の基準の 2 つ以上に該当する場合

・年齢 80 歳以上 ・体重 60 kg 以下 ・血清クレアチニン 1.5 mg/dL 以上

「併用薬」として UFH，抗血小板薬および抗凝固薬は治験薬開始日から最終投与後 30 日まで，その他の薬剤については治験薬の投与終了日までを集計の対象期間とした。アピキサバン群 22/40 例（55.0%），UFH/ワルファリン群 27/39 例（69.2%）でワルファリンが併用薬として報告されていた。ワルファリンは治験薬の投与中止もしくは投与完了の後に VTE の治療継続もしくは予防目的で投与が開始されていた。

なお，アピキサバン群で治験を中止した 3 例中，ワルファリン治療に切り替えた被験者は 1 例認められた（被験者 ID 10181004）。当該被験者は治験薬投与開始 92 日目を最終投与として，転居を理由に治験を中止し，同日に治験薬からの切り替えとして PE 治療目的で市販のワルファリンが投与された。また，他のアピキサバン群の 1 例（被験者 ID10081004）では，投与 17 日目に有害事象（中毒性皮疹：軽度，因果関係なし）が発現し，治験薬を一時中止している間にワルファリンカリウムが 18 日間投与された。[a]

7.2.2. 有効性の結果

有効性はすべて副次評価項目とした。

Treatment Period 中の症候性 VTE の再発（非致死性 DVT および非致死性 PE）および VTE 関連死の発現割合

Intended Treatment Period に VTE 関連死は認められなかった。症候性 VTE の再発はアピキサバン群では認められず，UFH/ワルファリン群では 1 例に PE の再発が認められた。当該被験者は 65 歳未満の女性で，体重は 60 kg 超，かつ下大静脈フィルターの留置はなかった。

投与後 2，12，24 週時の血栓評価での悪化の割合

DVT 層の血栓評価（CUS または CTV）で悪化と判定された被験者は，アピキサバン群では投与後 2 週の CUS 評価で 1 例（4.5%）であり，UFH/ワルファリン群では 2 週および 24 週（投与終了時）の CUS 評価でそれぞれ 2 例（9.1%）および 1 例（4.5%）であった。DVT 層の CUS 評価で改善と判定された被験者は，投与後 2 週でアピキサバン群 10 例（45.5%），UFH/ワルファリン群 7 例（31.8%）であった。投与後 12 週の CUS 評価で改善と判定された被験者は，アピキサバン群 14 例（66.7%）および UFH/ワルファリン群 17 例（77.3%），投与後 24 週（投与終了時）の CUS 評価結果では投与後 12 週と同様であった。CTV 評価（投与後 12 週のみ実施）ではそれぞれ 18 例（90.0%）および 21 例（100%）であり，両投与群ともに 9 割以上の被験者で改善が認められた。

PE 層の血栓評価（CTPA）で悪化と判定された被験者は，アピキサバン群では認められず，UFH/ワルファリン群で 24 週（投与終了時）に 1 例（6.7%）認められた。PE 層の血栓評価（CTPA）で改善と判定された被験者は，投与後 2 週でアピキサバン群 17 例（94.4%），UFH/ワルファリン群 16 例（94.1%）であり，両投与群ともに 1 例を除き早い時期での改善が認められた。投与後 12 週および 24 週（投与終了時）の CTPA 評価結果は投与後 2 週と同様であり，両投与群ともに 1 例を除いて改善と判定された。

投与後 2，12，24 週時の血栓評価において，両投与群の結果に大きな差がなかった。投与後 2，12，24 週時の血栓評価の結果（対象イベント別）を Table 7-4 に示した。

[a] 引用：CV185160（B0661024）総括報告書 10.3

Table 7-4. 投与後 2，12，24 週時の血栓評価（対象イベント別）：ランダム化集団［CV185160（B0661024）試験］

	血栓評価	DVT 層		PE 層	
		アピキサバン N=22	UFH/ワルファリン N=23	アピキサバン N=18	UFH/ワルファリン N=17
2 週					
CUS	改善	10/22 (45.5)	7/22 (31.8)	8/18 (44.4)	2/17 (11.8)
	不変	11/22 (50.0)	13/22 (59.1)	9/18 (50.0)	12/17 (70.6)
	悪化	1/22 (4.5)	2/22 (9.1)	1/18 (5.6)	3/17 (17.6)
CTPA	改善	9/22 (40.9)	3/21 (14.3)	17/18 (94.4)	16/17 (94.1)
	不変	13/22 (59.1)	16/21 (76.2)	1/18 (5.6)	1/17 (5.9)
	悪化	0/22	2/21 (9.5)	0/18	0/17
12 週					
CTV	改善	18/20 (90.0)	21/21 (100.0)	9/18 (50.0)	8/16 (50.0)
	不変	2/20 (10.0)	0/21	9/18 (50.0)	7/16 (43.8)
	悪化	0/20	0/21	0/18	1/16 (6.3)
CUS	改善	14/21 (66.7)	17/22 (77.3)	11/18 (61.1)	6/16 (37.5)
	不変	7/21 (33.3)	5/22 (22.7)	7/18 (38.9)	10/16 (62.5)
	悪化	0/21	0/22	0/18	0/16
CTPA	改善	11/20 (55.0)	5/21 (23.8)	17/18 (94.4)	15/16 (93.8)
	不変	9/20 (45.0)	16/21 (76.2)	1/18 (5.6)	1/16 (6.3)
	悪化	0/20	0/21	0/18	0/16
24 週（投与終了時）					
CUS	改善	15/20 (75.0)	17/22 (77.3)	8/18 (44.4)	6/17 (35.3)
	不変	5/20 (25.0)	4/22 (18.2)	10/18 (55.6)	9/17 (52.9)
	悪化	0/20	1/22 (4.5)	0/18	2/17 (11.8)
CTPA	改善	11/19 (57.9)	5/21 (23.8)	15/16 (93.8)	14/15 (93.3)
	不変	8/19 (42.1)	16/21 (76.2)	1/16 (6.3)	0/15
	悪化	0/19	0/21	0/16	1/15 (6.7)

例数（%）

CTV：コンピュータ断層撮影静脈造影，CUS：超音波（圧縮法），CTPA：コンピュータ断層撮影肺動脈造影，DVT：深部静脈血栓症，PE：肺塞栓症，UFH：未分画ヘパリン

7.2.3. 安全性の結果

7.2.3.1. 主要評価項目および副次評価項目

主要評価項目　ISTH 基準による大出血/CRNM の Treatment Period の発現割合

Treatment Period（最終投与 2 日後までを含む）に発現した大出血/CRNM の発現割合を Table 7-5 に示した。Treatment Period に大出血/CRNM が発現した被験者（発現割合）は全体でアピキサバン群では 3/40 例（0.0750）および UFH/ワルファリン群では 11/39 例（0.2821）であり，大出血/CRNM 発現割合はアピキサバン群で UFH/ワルファリン群よりも低かった。

Treatment Period に大出血/CRNM が発現した被験者（発現割合）は DVT 層および PE 層でそれぞれ，アピキサバン群では 0/22 例および 3/18 例（0.1667），UFH/ワルファリン群では 5/22 例（0.2273）および 6/17 例（0.3529）であり，全体の結果と同様に大出血/CRNM 発現割合はアピキサバン群で UFH/ワルファリン群よりも低かった。

Table 7-5. Treatment Period に発現した大出血/CRNM：治験薬投与集団［CV185160（B0661024）試験］

	アピキサバン N=40	UFH/ワルファリン N=39
全被験者		
大出血/CRNM		
発現例数	3	11
発現割合（95%信頼区間）[a]	0.0750 (0.0188, 0.2057)	0.2821 (0.1642, 0.4390)

CRNM：臨床的に重要な非大出血，UFH：未分画ヘパリン
a 発現割合の信頼区間は Agresti-Coull の方法により算出した。

副次評価項目　Treatment Period の大出血および全出血（ISTH 基準での大出血，CRNM および小出血）の発現割合

Treatment Period に発現した出血の発現割合を Table 7-6 に示した。Treatment Period にアピキサバン群では大出血の発現はなく，UFH/ワルファリン群では PE 層の 2/17 例（発現割合 0.1176）に大出血が認められた。

Treatment Period に全出血（ISTH 基準での大出血，CRNM，および小出血）が発現した被験者（発現割合）は全体でアピキサバン群では 7/40 例（0.1750），UFH/ワルファリン群では 17/39 例（0.4359）であり，全出血の発現割合はアピキサバン群で UFH/ワルファリン群よりも低かった。

Treatment Period に全出血が発現した被験者（発現割合）は DVT 層および PE 層でそれぞれ，アピキサバン群では 2/22 例（0.0909）および 5/18 例（0.2778），UFH/ワルファリン群では 7/22 例（0.3182）および 10/17 例（0.5882）であり，全体と同様に全出血の発現割合はアピキサバン群で UFH/ワルファリン群よりも低かった。

Table 7-6. Treatment Period に発現した出血：治験薬投与集団［CV185160（B0661024）試験］

	アピキサバン N=40	UFH/ワルファリン N=39
全被験者		
大出血		
発現例数	0	2
発現割合（95%信頼区間）[a]	0.0000 (0.0000, 0.1044)	0.0513 (0.0052, 0.1779)
CRNM		
発現例数	3	9
発現割合（95%信頼区間）[a]	0.0750 (0.0188, 0.2057)	0.2308 (0.1244, 0.3854)
小出血		
発現例数	6	10
発現割合（95%信頼区間）[a]	0.1500 (0.0668, 0.2946)	0.2564 (0.1441, 0.4124)
全出血[b]		
発現例数	7	17
発現割合（95%信頼区間）[a]	0.1750 (0.0843, 0.3226)	0.4359 (0.2929, 0.5903)

CRNM：臨床的に重要な非大出血，UFH：未分画ヘパリン
複数のイベントを発現した被験者あり。
a 発現割合の信頼区間は Agresti-Coull の方法により算出した。
b 全出血を大出血，CRNM および小出血と定義した。

7.2.3.2. 有害事象

Treatment Period に発現した因果関係を問わない有害事象を Table 7-7 に要約した。Treatment Period にアピキサバン群 34 例（85.0%）計 114 件，UFH/ワルファリン群 37 例（94.9%）計 135 件の因果関係を問わない有害事象が認められた。因果関係を問わない重篤な有害事象はアピキサバン群，UFH/ワルファリン群でそれぞれ 3 例（7.5%）および 7 例（17.9%），因果関係を問わない有害事象による投与中止はアピキサバン群では認められず，UFH/ワルファリン群では 4 例（10.3%）に認められた。対象イベント別の有害事象も全体と同様にアピキサバン群で UFH/ワルファリン群よりもやや低い有害事象発現割合であったが大きな差はなかった。

追跡調査期間にアピキサバン群で有害事象の発現はなく，UFH/ワルファリン群の 2 例に計 6 件の因果関係を問わない有害事象が認められた。追跡調査期間に重篤な有害事象は認められなかった。

Table 7-7. Treatment Period に発現した因果関係を問わない有害事象の要約：治験薬投与集団［CV185160（B0661024）試験］

	アピキサバン N=40	UFH/ワルファリン N=39
全被験者		
評価可能例数	40	39
有害事象発現件数	114	135
有害事象発現例数（%）	34 (85.0)	37 (94.9)
重篤な有害事象発現例数（%）	3 (7.5)	7 (17.9)
重度の有害事象発現例数[a]（%）	1 (2.5)	1 (2.6)
有害事象による投与中止例数（%）	0	4 (10.3)
有害事象による減量または投与一時中止例数（%）	4 (10.0)	4 (10.3)

UFH：未分画ヘパリン
投与終了 2 日後までに発現した有害事象。ただし重篤な有害事象は投与終了後 30 日間に発現した有害事象を含めた。
a 重度の有害事象に極めて重度の有害事象を含めた。

Treatment Period に発現した因果関係を問わない有害事象を Table 7-9 に示した。アピキサバン群で認められた主な有害事象は便秘および鼻咽頭炎（各 5 例，12.5%），発熱，転倒および不眠症（各 4 例, 10.0%）であった。UFH/ワルファリン群で認められた主な有害事象は便秘（7 例, 17.9%），接触性皮膚炎（5 例，12.8%），鼻咽頭炎，発熱，転倒，不眠症，挫傷，膀胱炎および皮下出血（各 4 例，10.3%）であった。重症度別にみると両投与群ともにほとんどの有害事象は「軽度」または「中等度」であった。アピキサバン群では「極めて重度」の有害事象の報告はなく，「重度」の有害事象は 1 例 3 件（末梢性浮腫, 皮下出血および皮膚びらん）に認められた。UFH/ワルファリン群では「極めて重度」の有害事象が 1 例に 2 件（肺塞栓症および深部静脈血栓症），「重度」の有害事象は 1 例 1 件（月経過多）に認められた。

Treatment Period に発現した因果関係を否定できない有害事象を Table 7-10 に示した。因果関係を否定できない有害事象はアピキサバン群で 13 例（32.5%），UFH/ワルファリン群で 9 例（23.1%）に認められた。アピキサバン群で認められた因果関係を否定できない有害事象は鼻出血（3 例，7.5%），肝機能検査異常，肺塞栓症および血腫（各 2 例，5.0%），動悸，悪心，末梢性浮腫，挫傷，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，不規則月経，水疱，皮下出血，点状出血および皮膚びらん（各 1 例，2.5%）であった。UFH/ワルファリン群で認められた因果関係を否定できない有害事象は皮下出血（3 例，7.7%），結膜出血，挫傷，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，視床出

血，血尿，腟出血，喀血，斑状出血および血腫（各 1 例，2.6%）であった。アピキサバン群の 1 例に認められた「重度」の因果関係を否定できない有害事象 3 件（末梢性浮腫，皮下出血および皮膚びらん）を除き，因果関係を否定できない有害事象はすべて「軽度」または「中等度」であった。

追跡調査期間にアピキサバン群では有害事象の報告はなく，UFH/ワルファリン群では 2 例（5.1%）に 6 件の因果関係を問わない有害事象が認められ，そのうち重度の有害事象は 1 件（失神）であった。

重篤な有害事象を Table 7-8 に示した。本試験で死亡例はなく，重篤な有害事象はアピキサバン群で 3 例（7.5%）および UFH/ワルファリン群で 7 例（17.9%）に認められ，UFH/ワルファリン群の 1 例に発現した視床出血を除き治験薬との因果関係が否定された。複数例に認められた重篤な有害事象はなかった。

Table 7-8. 重篤な有害事象：治験薬投与集団［CV185160（B0661024）試験］

	アピキサバン N=40		UFH/ワルファリン N=39	
SOC/PT MedDRA version 17.0	**因果関係を問わない**	**因果関係を否定できない**	**因果関係を問わない**	**因果関係を否定できない**
重篤な有害事象発現例数	3 (7.5)	0	7 (17.9)	1 (2.6)
血液およびリンパ系障害	1 (2.5)	0	0	0
好酸球増加症	1 (2.5)	0	0	0
心臓障害	0	0	1 (2.6)	0
不安定狭心症	0	0	1 (2.6)	0
感染症および寄生虫症	0	0	2 (5.1)	0
膀胱炎	0	0	1 (2.6)	0
肺炎	0	0	1 (2.6)	0
代謝および栄養障害	0	0	1 (2.6)	0
食欲減退	0	0	1 (2.6)	0
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (2.5)	0	2 (5.1)	0
乳癌	1 (2.5)	0	0	0
結腸癌	0	0	1 (2.6)	0
胃癌	0	0	1 (2.6)	0
神経系障害	1 (2.5)	0	1 (2.6)	1 (2.6)
パーキンソニズム	1 (2.5)	0	0	0
視床出血	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)
生殖系および乳房障害	0	0	1 (2.6)	0
月経過多	0	0	1 (2.6)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	0	1 (2.6)	0
肺塞栓症	0	0	1 (2.6)	0
血管障害	0	0	1 (2.6)	0
深部静脈血栓症	0	0	1 (2.6)	0

例数（%）

MedDRA：ICH 国際医薬用語集，SOC：器官別大分類，PT：基本語，UFH：未分画ヘパリン

治験薬の中止に至った有害事象はアピキサバン群では認められず，UFH/ワルファリン群で 4 例（10.3%）に計 5 件（不安定狭心症，胃癌，視床出血，肺塞栓症および深部静脈血栓症）認めら

れ，すべて重篤であった。そのうち視床出血は治験薬との因果関係が否定されなかった（Table 7-11）。

Treatment Period に発現した他の重要な有害事象として，因果関係を問わない肝機能検査値異常に関連した有害事象はアピキサバン群で 4 例（10.0%）および UFH/ワルファリン群で 5 例（12.8%）に認められた。すべての事象は非重篤であった。因果関係を問わない神経学的有害事象はアピキサバン群で 2 例（5.0%）に認められ，UFH/ワルファリン群では認められなかった。すべての事象は非重篤であった。また，因果関係を問わない出血に関連した有害事象はアピキサバン群で 7 例（17.5%）および UFH/ワルファリン群で 13 例（33.3%）に認められた。UFH/ワルファリン群で発現した視床出血および月経過多を除き非重篤な事象であった。

7.2.3.3. 臨床検査およびバイタルサイン

試験期間を通して血小板の値が<100 x 10^9/L 未満となった被験者はアピキサバン群に 1 例（2.5%）であり，<50 x 10^9/L 未満となった被験者は認められなかった。UFH/ワルファリン群に血小板の値が<100 x 10^9/L 未満となった被験者は認められなかった。

試験期間を通して両投与群ともにクレアチンホスホキナーゼ上昇［>5 x 基準値上限（ULN）または>10 x ULN］となった被験者は認められなかった。

両投与群ともに，試験期間を通してアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼおよびアラニンアミノトランスフェラーゼが ULN の 3 倍を超えた被験者はいなかった。

その他の臨床検査値，バイタルサインまたは心電図において問題は認められなかった。

7.2.4. 薬物動態および薬力学の結果

本試験では血漿中アピキサバン濃度，D-dimer および抗 Xa 因子活性データを収集した。治験薬の投与後に両投与群ともに経時的な D-dimer の低下が認められた。血漿中アピキサバン濃度と抗 Xa 因子活性の間に高い相関が認められた。薬物動態の母集団解析については別途報告書を作成する。

7.3. 結論

日本人の急性症候性 DVT および/または PE 患者計 80 例を対象として，アピキサバンまたは UFH/ワルファリンを 24 週間投与した本試験では以下の結論が得られた。

- 主要評価項目として設定した ISTH 基準による大出血および CRNM の複合評価項目の Treatment Period の発現割合はアピキサバン群（3/40 例 0.0750）で UFH/ワルファリン群（11/39 例 0.2821）よりも低かった。副次評価項目である大出血および全出血（ISTH 基準での大出血，CRNM および小出血）においても，主要評価項目と一貫した結果が得られた。

- Intended Treatment Period に VTE 関連死は認められなかった。症候性 VTE の再発はアピキサバン群では認められず，UFH/ワルファリン群では 1 例に PE の再発が認められた。

- 投与後 2，12，24 週時の血栓評価において，両投与群の結果に大きな差がなかった。対象イベント別（DVT/PE）の解析においても全体と一貫した結果であった。

- 全体的な有害事象の発現割合は両投与群に大きな差はなく，出血に関連した有害事象の発現割合はアピキサバン群で UFH/ワルファリン群よりも低かった。肝機能検査値異常に関連した有害事象は両投与群で同様であった。

- 治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象および投与中止に至った有害事象はアピキサバン群では認められなかった。UFH/ワルファリン群で 1 例に発現した有害事象（視床出血）は重篤かつ投与中止に至った有害事象であり因果関係が否定されなかった。

- 血漿中アピキサバン濃度，D-dimer および抗 Xa 因子活性データを収集した。

以上より，日本人の急性症候性 DVT および/または PE の治療においてアピキサバン 24 週間投与の安全性が確認され，有効性においても UFH/ワルファリン投与と大きな差がないことが示された。なお，薬物動態の母集団解析については別途報告書を作成する。

Table 7-9. 因果関係を問わない有害事象：治験薬投与集団［CV185160（B0661024）試験］

SOC/PT MedDRA version 17.0	アピキサバン N=40	UFH/ワルファリン N=39
有害事象発現例数	34 (85.0)	37 (94.9)
血液およびリンパ系障害	2 (5.0)	3 (7.7)
貧血	0	1 (2.6)
好酸球増加症	1 (2.5)	0
鉄欠乏性貧血	1 (2.5)	1 (2.6)
リンパ節炎	0	1 (2.6)
心臓障害	3 (7.5)	5 (12.8)
不安定狭心症	0	1 (2.6)
心房細動	0	2 (5.1)
動悸	2 (5.0)	2 (5.1)
上室性期外収縮	1 (2.5)	0
先天性，家族性および遺伝性障害	1 (2.5)	0
嚢胞性リンパ管腫	1 (2.5)	0
耳および迷路障害	0	1 (2.6)
回転性めまい	0	1 (2.6)
内分泌障害	0	1 (2.6)
甲状腺腫瘤	0	1 (2.6)
眼障害	0	1 (2.6)
結膜出血	0	1 (2.6)
胃腸障害	8 (20.0)	15 (38.5)
腹部不快感	1 (2.5)	0
腹痛	1 (2.5)	1 (2.6)
便秘	5 (12.5)	7 (17.9)
下痢	3 (7.5)	1 (2.6)
胃炎	0	1 (2.6)
胃食道逆流性疾患	0	2 (5.1)
悪心	1 (2.5)	3 (7.7)
歯周病	0	1 (2.6)
嘔吐	0	2 (5.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (12.5)	9 (23.1)
カテーテル留置部位疼痛	0	1 (2.6)
胸痛	0	1 (2.6)
疲労	1 (2.5)	0
局所腫脹	0	1 (2.6)
粘膜出血	0	1 (2.6)
末梢性浮腫	1 (2.5)	1 (2.6)
発熱	4 (10.0)	4 (10.3)
医療機器関連の血栓症	0	1 (2.6)
肝胆道系障害	0	1 (2.6)
肝機能異常	0	1 (2.6)
免疫系障害	0	1 (2.6)
造影剤アレルギー	0	1 (2.6)
感染症および寄生虫症	12 (30.0)	15 (38.5)
気管支炎	0	1 (2.6)
気管支肺炎	2 (5.0)	0

Table 7-9. 因果関係を問わない有害事象：治験薬投与集団［CV185160（B0661024）試験］

SOC/PT MedDRA version 17.0	アピキサバン N=40	UFH/ワルファリン N=39
膀胱炎	1 (2.5)	4 (10.3)
ウイルス性腸炎	1 (2.5)	0
胃腸炎	1 (2.5)	0
インフルエンザ	1 (2.5)	0
鼻咽頭炎	5 (12.5)	4 (10.3)
歯周炎	0	1 (2.6)
咽頭炎	0	1 (2.6)
肺炎	1 (2.5)	1 (2.6)
白癬感染	0	1 (2.6)
足部白癬	0	1 (2.6)
上気道感染	3 (7.5)	1 (2.6)
尿路感染	0	2 (5.1)
傷害，中毒および処置合併症	8 (20.0)	8 (20.5)
挫傷	2 (5.0)	4 (10.3)
耳部損傷	0	1 (2.6)
転倒	4 (10.0)	4 (10.3)
口唇損傷	1 (2.5)	0
橈骨骨折	1 (2.5)	0
交通事故	1 (2.5)	0
脊椎圧迫骨折	0	1 (2.6)
皮下血腫	0	1 (2.6)
創合併症	1 (2.5)	0
臨床検査	8 (20.0)	5 (12.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (7.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (7.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.5)	0
血圧上昇	0	1 (2.6)
血中トリグリセリド増加	2 (5.0)	0
心雑音	1 (2.5)	0
好酸球数増加	1 (2.5)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.5)	1 (2.6)
糸球体濾過率減少	1 (2.5)	0
尿中ブドウ糖陽性	1 (2.5)	0
肝機能検査異常	3 (7.5)	1 (2.6)
血小板数減少	1 (2.5)	0
尿中蛋白陽性	1 (2.5)	0
代謝および栄養障害	2 (5.0)	2 (5.1)
食欲減退	0	1 (2.6)
脱水	0	1 (2.6)
痛風	1 (2.5)	0
高トリグリセリド血症	1 (2.5)	0
筋骨格系および結合組織障害	5 (12.5)	5 (12.8)
関節痛	0	1 (2.6)
背部痛	1 (2.5)	2 (5.1)
骨痛	1 (2.5)	0

Table 7-9. 因果関係を問わない有害事象：治験薬投与集団［CV185160（B0661024）試験］

SOC/PT MedDRA version 17.0	アピキサバン N=40	UFH/ワルファリン N=39
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1 (2.5)	0
椎間板突出	1 (2.5)	0
筋肉痛	1 (2.5)	1 (2.6)
頚部痛	1 (2.5)	0
結節性変形性関節症	1 (2.5)	0
四肢痛	0	1 (2.6)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (2.5)	2 (5.1)
乳癌	1 (2.5)	0
結腸癌	0	1 (2.6)
胃癌	0	1 (2.6)
神経系障害	5 (12.5)	2 (5.1)
頚腕症候群	1 (2.5)	0
認知症	1 (2.5)	0
頭痛	1 (2.5)	0
意識消失	0	1 (2.6)
パーキンソニズム	1 (2.5)	0
末梢神経麻痺	1 (2.5)	0
視床出血	0	1 (2.6)
精神障害	5 (12.5)	6 (15.4)
不安	0	1 (2.6)
譫妄	0	1 (2.6)
不眠症	4 (10.0)	4 (10.3)
パニック発作	1 (2.5)	0
腎および尿路障害	1 (2.5)	3 (7.7)
尿管結石	1 (2.5)	1 (2.6)
血尿	0	1 (2.6)
尿閉	0	1 (2.6)
生殖系および乳房障害	1 (2.5)	2 (5.1)
月経過多	0	1 (2.6)
不規則月経	1 (2.5)	0
腟出血	0	1 (2.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	7 (17.5)	3 (7.7)
鼻出血	3 (7.5)	0
喀血	0	1 (2.6)
胸水	1 (2.5)	0
肺塞栓症	3 (7.5)	2 (5.1)
皮膚および皮下組織障害	9 (22.5)	11 (28.2)
水疱	1 (2.5)	0
接触性皮膚炎	3 (7.5)	5 (12.8)
薬疹	1 (2.5)	1 (2.6)
斑状出血	0	1 (2.6)
湿疹	0	1 (2.6)
貨幣状湿疹	1 (2.5)	0
紅斑	1 (2.5)	1 (2.6)

Table 7-9. 因果関係を問わない有害事象：治験薬投与集団［CV185160（B0661024）試験］

SOC/PT MedDRA version 17.0	アピキサバン N=40	UFH/ワルファリン N=39
全身紅斑	1 (2.5)	0
皮下出血	1 (2.5)	4 (10.3)
点状出血	1 (2.5)	0
そう痒症	0	3 (7.7)
発疹	1 (2.5)	0
皮膚びらん	1 (2.5)	0
中毒性皮疹	1 (2.5)	0
蕁麻疹	1 (2.5)	0
血管障害	6 (15.0)	9 (23.1)
深部静脈血栓症	1 (2.5)	3 (7.7)
血腫	2 (5.0)	2 (5.1)
出血	1 (2.5)	0
ほてり	1 (2.5)	0
高血圧	0	3 (7.7)
低血圧	1 (2.5)	0
起立性低血圧	0	1 (2.6)
四肢静脈血栓症	1 (2.5)	1 (2.6)

引用： CV185160（B0661024）総括報告書 Table 14.3.1.2.2.1 例数（%）

Table 7-10. 因果関係を否定できない有害事象：治験薬投与集団［CV185160（B0661024）試験］

SOC/PT MedDRA version 17.0	アピキサバン N=40	UFH/ワルファリン N=39
有害事象発現例数	13 (32.5)	9 (23.1)
心臓障害	1 (2.5)	0
動悸	1 (2.5)	0
眼障害	0	1 (2.6)
結膜出血	0	1 (2.6)
胃腸障害	1 (2.5)	0
悪心	1 (2.5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.5)	0
末梢性浮腫	1 (2.5)	0
傷害，中毒および処置合併症	1 (2.5)	1 (2.6)
挫傷	1 (2.5)	1 (2.6)
臨床検査	3 (7.5)	1 (2.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.5)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.6)
肝機能検査異常	2 (5.0)	0
神経系障害	0	1 (2.6)
視床出血	0	1 (2.6)
腎および尿路障害	0	1 (2.6)
血尿	0	1 (2.6)
生殖系および乳房障害	1 (2.5)	1 (2.6)
不規則月経	1 (2.5)	0
腟出血	0	1 (2.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	5 (12.5)	1 (2.6)
鼻出血	3 (7.5)	0
喀血	0	1 (2.6)
肺塞栓症	2 (5.0)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (2.5)	3 (7.7)
水疱	1 (2.5)	0
斑状出血	0	1 (2.6)
皮下出血	1 (2.5)	3 (7.7)
点状出血	1 (2.5)	0
皮膚びらん	1 (2.5)	0
血管障害	2 (5.0)	1 (2.6)
血腫	2 (5.0)	1 (2.6)

引用： CV185160（B0661024）総括報告書 Table 22　　例数（%）
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，SOC：器官別大分類，PT：基本語，UFH：未分画ヘパリン

Table 7-11. 重篤な有害事象を発現した被験者一覧［CV185160（B0661024）試験］

投与群	症例番号	性別	年齢 [a]	有害事象　基本語 [b]	発現日	持続期間	因果関係	重症度	対処	転帰	試験治療下
アピキサバン群											
	10011002	女性	66	乳癌	1	NA	なし	中等度	一時中止	未回復	○
	10081002	男性	72	パーキンソニズム	59	NA	なし	中等度	なし	未回復	○
	10151003	男性	72	好酸球増加症	23	50	なし	中等度	なし	回復	○
UFH/ワルファリン群											
	10051001	男性	86	胃癌	126	NA	なし	中等度	投与中止	未回復	○
	10131001	男性	81	結腸癌	99	NA	なし	中等度	なし	未回復	○
				不安定狭心症	115	8	なし	中等度	投与中止	回復	○
	10011003	女性	47	月経過多	138	NA	なし	重度	一時中止	未回復	○
				深部静脈血栓症	156	NA	なし	極めて重度	投与中止	未回復	○
				肺塞栓症	156	NA	なし	極めて重度	投与中止	未回復	○
	10071005	男性	70	膀胱炎	133	25	なし	軽度	一時中止	回復	○
	10101005	女性	86	肺炎	98	21	なし	中等度	なし	回復	○
	10111001	女性	60	食欲減退	139	NA	なし	軽度	なし	未回復	○
	10111002	女性	66	視床出血	80	NA	あり	中等度	投与中止	未回復	○

引用： CV185160（B0661024）総括報告書 Table 28
DVT：深部静脈血栓症，MedDRA：ICH 国際医薬用語集，NA：該当なし，PE：肺塞栓症，PT：基本語，UFH：未分画ヘパリン
a 治験登録時の年齢
b MedDRA version 17.0

重篤な有害事象の叙述

被験者番号：B0661024-10011002

有害事象：
医師記載用語：乳癌
MedDRA基本語：乳癌
重症度：中等度
因果関係：なし
発現日（投与後日数）：1日目
有害事象発現日の用量：アピキサバン10 mg

叙述の理由：
□ 死亡
□ 因果関係を否定できない重篤な有害事象
□ 試験の中止に至った重篤な有害事象
□ 注目すべき重篤な有害事象
■ その他の重篤な有害事象
□ 重篤でない有害事象
（試験の中止に至った有害事象・注目すべき有害事象）

投与群：	**初回投与日 - 最終投与日：**
アピキサバン	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与174日目）

治験薬：
アピキサバン
投与開始から7日間　10 mgを1日2回経口投与
8日目以降　5 mgを1日2日経口投与

年齢：66歳	**性別：**女性	**人種：**アジア人	**体重：**60.0 kg

病歴：
（現病歴）足骨折，肺塞栓症，鼻炎

併用薬：
アナストロゾール (163日目～ 継続中)
無水カフェイン／エテンザミド／dl-メチルエフェドリン塩酸塩／アセトアミノフェン／チペピジンヒベンズ酸塩／トリプロリジン塩酸塩水和物 (2日目～ 継続中)
ジアゼパム (10～174日目)エフェドリン塩酸塩 (94日目)
イブプロフェン (94～101日目)
イオヘキソール (1日目) (15日目) (78日目) (174日目)
ロキソプロフェンナトリウム (94～101日目)
ガドテル酸メグルミン (6日目)

経過・処置：
被験者は，2013年5月15日に左下肢に深部静脈血栓症を発現，2013年5月22日に肺塞栓症を発現し，本治験への参加に同意した。同日，スクリーニング検査を受け，治験薬（アピキサバン）の投与が開始された。スクリーニング検査では乳癌が疑われた。治験薬投与41日目，別の病院で実施された精密検査に基づき乳癌の確定診断がなされた。91日目にアピキサバンの投与が中断された。93日目に別の病院に入院し，94日目に腫瘍の切除を受けた。96日目，被験者は退院し，アピキサバン10 mg/日の投与が再開された。140日目から162日目まで，被験者は放射線療法を受け，163日目に併用薬アナストロゾールの投与が開始された。174日目，アピキサバンの投与は治験計画どおり終了した。205日目*，被験者は追跡調査を終了し，その後もアナストロゾールは継続された。本報告の時点（追加情報は2014年9月3日に取得）で，乳癌は未回復であった。治験責任医師および治験依頼者は，乳癌は

先在しており，治験薬との因果関係はないと判断した。

* 治験薬投与中止／終了後であるが治験薬開始日を1日目として起算した日を提示（最終投与 : 174日目）

被験者番号：B0661024-10011003

有害事象：
1）医師記載用語：月経過多
MedDRA基本語：月経過多
特に注目すべき重篤な有害事象：該当（出血）
重症度：重度
因果関係：なし
発現日（投与後日数）：138日目
有害事象発現日の用量：ワルファリン5 mg

2）医師記載用語：深部静脈血栓症の悪化
MedDRA基本語：深部静脈血栓症
特に注目すべき重篤な有害事象：該当（血栓塞栓症）
重症度：極めて重度
因果関係：なし
発現日（投与後日数）：156日目
有害事象発現日の用量：ワルファリン0 mg

3）医師記載用語：肺塞栓症の悪化
MedDRA基本語：肺塞栓症
特に注目すべき重篤な有害事象：該当（肺塞栓症）
重症度：極めて重度
因果関係：なし
発現日（投与後日数）：156日目
有害事象発現日の用量：ワルファリン0 mg

叙述の理由：
□ 死亡
□ 因果関係を否定できない重篤な有害事象
■ 試験の中止に至った重篤な有害事象（事象2および3）
■ 注目すべき重篤な有害事象（全事象）
□ その他の重篤な有害事象
□ 重篤でない有害事象
（試験の中止に至った有害事象・注目すべき有害事象）

投与群：	**初回投与日－最終投与日：**
UFH／ワルファリン	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与138日目）

治験薬：
未分画ヘパリン（UFH）　活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）がコントロール値の1.5～2.5倍になるように用量を調整し，INRが 1.5以上になるまで5日以上持続点滴
ワルファリン　INRの目標値である1.5～2.5を達成するよう個別に調整

年齢：47歳	**性別：**女性	**人種：**アジア人	**体重：**80.0 kg

病歴：
（現病歴）貧血，深部静脈血栓症，月経困難症，痔核，頭痛，高血圧，不眠症，肥満，子宮平滑筋腫

併用薬：
アミノ酸／電解質／ブドウ糖／ビタミン (156～159日目)
アムロジピンベシル酸塩 (-1737～156日目) (160日目)
ベタメタゾン吉草酸エステル (7～10日目)

セフトリアキソンナトリウム (157～159日目)
ジフルコルトロン (15～17日目)
クエン酸第一鉄ナトリウム (-166～20日目) (56～137日目)
硫酸鉄 (138～156日目) (160日目)
フェキソフェナジン (15～18日目)
フォンダパリヌクスナトリウム (163日目～継続中)
ヘパリン (-1日目) (-1～1日目) (1～3日目) (3～4日目) (4～7日目) (156日目) (156～157日目) (157～160日目) (160～161日目) (162～163日目)
ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム (156～157日目)
イオヘキソール (-1日目) (14日目)
イオパミドール (90日目) (156日目)
リュープロレリン酢酸塩 (138日目)
ロキソプロフェンナトリウム (15日目～継続中)
メコバラミン (-166～20日目) (56～137日目)
赤血球，白血球除去 (156日目) (157日目) (159日目)
含糖酸化鉄 (157～160日目)
センノシドA・B (160日目)
過テクネチウム酸ナトリウム (5日目)
ワルファリンカリウム (164日目～継続中)
白色ワセリン (160日目)
ゾルピデム酒石酸塩 (-1日目) (156日目～継続中)

経過・処置：

2013年8月23日，被験者は肺塞栓症により入院した。同日，被験者は本治験に参加し，ヘパリンナトリウム25000 IU/日の点滴が開始された。2013年8月24日にワルファリンカリウム4 mg/日の経口投与が開始された。ワルファリンの用量はINRの目標値を達成するように調整された。治験薬投与9日目，被験者は退院し，外来にて治験薬の投与を継続した。138日目，子宮筋腫による月経過多のため貧血の進行が認められた。ワルファリンの投与が中断され，鉄剤の用量が増量された。156日目*，被験者は意識消失を来たし，呼吸困難を訴えて救急車を要請した。来院後，X線，コンピュータ断層撮影（CT）および心電図が実施された。CTの結果，両側肺動脈血栓塞栓症および両下肢に深部静脈血栓症が認められた。被験者は集中治療室でヘパリンナトリウム点滴，ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウムおよび赤血球濃厚液の投与を受けた。157日目*，下大静脈フィルター留置術が施行された。159日目*，被験者は一般病棟に移動となり，160日目*に治験を中止した。ワルファリンカリウムの投与中止後も月経のコントロールができなかったため，161日目*，開腹による子宮および両側付属器切除摘出術が施行された。163日目*，ヘパリンナトリウムの持続点滴からフォンダパリヌクスナトリウム皮下注に変更された。164日目*，ワルファリンカリウム（市販薬）の経口投与が開始された。170日目*，被験者は，術後の経過が良好で，血中酸素飽和度も回復し，退院した。同日，フォンダパリヌクスナトリウム注射液の投与は中止された。216日目*時点で肺塞栓症の悪化および深部静脈血栓症の悪化は存続していた。治験責任医師および治験依頼者は，いずれの事象（月経過多，肺塞栓症の悪化および深部静脈血栓症の悪化）も治験薬との因果関係はないと判断した。

* 治験薬投与中止／終了後であるが治験薬開始日を1日目として起算した日を提示（最終投与：138日目）

被験者番号：B0661024-10051001

有害事象：
医師記載用語：胃癌
MedDRA基本語：胃癌
重症度：中等度
因果関係：なし
発現日（投与後日数）：126日目
有害事象発現日の用量：ワルファリン1 mg

叙述の理由：
□ 死亡
□ 因果関係を否定できない重篤な有害事象
■ 試験の中止に至った重篤な有害事象
□ 注目すべき重篤な有害事象
□ その他の重篤な有害事象
□ 重篤でない有害事象
（試験の中止に至った有害事象・注目すべき有害事象）

投与群：	**初回投与日－最終投与日：**
UFH／ワルファリン	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与146日目）

治験薬：
未分画ヘパリン（UFH）　活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）がコントロール値の1.5～2.5倍になるように用量を調整し，INRが 1.5以上になるまで5日以上持続点滴
ワルファリン　INRの目標値である1.5～2.5を達成するよう個別に調整

年齢：86歳	**性別：**男性	**人種：**アジア人	**体重：**41.0 kg

病歴：
（既往歴）直腸ポリープ
（現病歴）高血圧，骨粗鬆症

併用薬：
アムロジピンベシル酸塩 (-25～141日目) (142～154日目)
硫酸バリウム (139日目)
カンデサルタン シレキセチル (-25～154日目)
セファゾリンナトリウム (155～158日目)
セフカペン ピボキシル塩酸塩 (161～165日目)
エルデカルシトール (-25～154日目)
エレンタール (147～154日目)
エフェドリン塩酸塩 (155日目)
ファモチジン (-25～154日目)
フルルビプロフェンアキセチル (155日目) (157日目)
ヘパリン (1～6日目)
イオパミドール (1日目) (15日目) (85日目) (168日目)
酸化マグネシウム (163日目～継続中)
パンテチン (163日目～継続中)
フェニレフリン塩酸塩 (155日目)
リセドロン酸ナトリウム (-25～154日目)
塩化ナトリウム (160～162日目)
複合ビタミンB剤 (156～162日目)

経過・処置：
2013年6月12日，被験者は深部静脈血栓症と診断され，入院した。同日，本治験に参加し，ヘパリンナトリウム10000 IUの静脈投与およびワルファリンカリウム3 mg/日の経口投与を受けた。治験薬投与6日目，ヘパリンナトリウムの投与が終了された。15日目，深部静脈血栓症再発の徴候はなく，退院となった。85日目の第12週来院時にコンピュータ断層撮影（CT）により胃粘膜下腫瘍が認められ，112日目，被験者は，胃腸病専門医を受診した。126日目，内視鏡検査により，1型腫瘍が胃前庭部に認められ，胃癌が疑われた。生検により，高分化腺癌と診断された。140日目，さらなる検査により，手術を勧められた。術前処置として，146日目を最後に治験薬の投与を中止した。155日目*，被験者に幽門側胃切除術が施行された。正常範囲内での若干の血性排液がみられたが，手術は大きな問題なく完了した。161日目*，化膿性滲出液が認められ，創傷感染によるものと疑われた（塩酸セフカペンピボキシルの経口投与）。同日，流動食の摂取が開始された。この時までに術後の離床が徐々に進んでいた。162日目*，ドレーンは除去され，被験者はシャワーを浴びることができるようになった。164日目*，臨床検査の結果，白血球数5.4，赤血球数2.78，ヘモグロビン9.6，ヘマトクリット28.3，血小板297，総蛋白5.4，アルブミン2.6，C-反応性蛋白3.53（単位の提示なし）であった。組織病理学検査の結果，「胃腺癌による幽門側胃切除，リンパ節転移の徴候なし」と診断された。創傷感染の症状は引き続き認められた。被験者は低栄養状態であるが，通常食の50%～60%を経口摂取することができていた。168日目*，第24週来院時の検査を実施し，治験を完了した。176日目*の追跡調査では，創傷からの滲出液は減少傾向にあり，発熱の徴候もなかった。被験者は最終観察を終えて，177日目*に退院した。治験責任医師および治験依頼者は，胃癌と治験薬との因果関係はないと判断した。

* 治験薬投与中止／終了後であるが治験薬開始日を1日目として起算した日を提示（最終投与：146日目）

被験者番号：B0661024-10071005

有害事象：
医師記載用語：膀胱炎
MedDRA基本語：膀胱炎
重症度：軽度
因果関係：なし
発現日（投与後日数）：133日目
有害事象発現日の用量：ワルファリン2.5 mg

叙述の理由：
□ 死亡
□ 因果関係を否定できない重篤な有害事象
□ 試験の中止に至った重篤な有害事象
□ 注目すべき重篤な有害事象
■ その他の重篤な有害事象
□ 重篤でない有害事象
（試験の中止に至った有害事象・注目すべき有害事象）

投与群：	**初回投与日－最終投与日：**
UFH／ワルファリン	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与175日目）

治験薬：
未分画ヘパリン（UFH）　活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）がコントロール値の1.5～2.5倍になるように用量を調整し，INRが 1.5以上になるまで5日以上持続点滴
ワルファリン　INRの目標値である1.5～2.5を達成するよう個別に調整

年齢：70歳	**性別：**男性	**人種：**アジア人	**体重：**79.0 kg

病歴：
（既往歴）胆嚢切除，食道カンジダ症
（現病歴）良性前立腺肥大症，深部静脈血栓症，糖尿病，胃炎，高脂血症，高血圧，高尿酸血症，不眠症，末梢動脈閉塞性疾患

併用薬：
アトルバスタチンカルシウム (16日目～ 継続中)
アジルサルタン (-1494日目～15日目) (16日目～ 継続中)
ベンズブロマロン (-1494日目～ 継続中)
ブロチゾラム (-1494日目～ 継続中)
セフォチアム ヘキセチル塩酸塩 (17～21日目)
セフォチアム塩酸塩 (155日目)
クロルマジノン酢酸エステル (-1494日目～ 継続中)
シルニジピン (-1494日目～継続中)
シロスタゾール (144～151日目)
クロピドグレル硫酸塩 (-1494～143) (156～継続中)
ジアゼパム (4日目)
ジメチコン (4日目)
エソメプラゾールマグネシウム (16日目～継続中)
イコサペント酸エチル (-1494～-1日目)
ファモチジン (-1494～15日目)
フェノフィブラート (-1494日目～継続中)
フェンタニルクエン酸塩 (155日目)
フルバスタチンナトリウム (-1494～15日目)
ヘパリン (-1日目) (-1～1日目) (1日目) (1～2日目) (2日目) (2～3日目) (3～4日目) (152～155

日目)
インダカテロールマレイン酸塩 (-12～-1日目)
イオヘキソール (-1日目) (15日目) (88日目) (143日目) (176日目)
l-メントール (4日目)
塩酸リドカイン (4日目) (155日目)
ロキソプロフェンナトリウム (91～98日目) (155日目)
酸化マグネシウム (15～57日目)
メナテトレノン (10日目)
アセトアミノフェン (155日目)
プロピベリン塩酸塩 (-1494日目～継続中)
プロポフォール (155日目)
電解質・ブドウ糖 (-1日目)
センノシドA・Bカルシウム塩 (154日目)
セボフルラン (155日目)
炭酸水素ナトリウム (4日目)
開始液 (1～4日目)
トリクロルメチアジド (-1494～15日目)
クエン酸カリウム・クエン酸ナトリウム水和物 (-1494日目～継続中)
ボグリボース (-1494～15日目)
ワルファリンカリウム (-1日目) (176日目～継続中)
ゾルピデム酒石酸塩 (-1494～14日目)
プロナーゼ (4日目)

経過・処置：

2014年2月2日，被験者は肺塞栓症の診断を受け，入院した。2014年2月3日，被験者は本治験に参加し，ワルファリンカリウム3 mg/日の経口投与が開始された。ワルファリンの用量はINRの目標値を達成するように調整された。治験薬投与11日目，被験者は肺塞栓症から回復し，退院した。88日目の第12週の規定来院時に実施された肺動脈造影CT（CTPA）により，肺血栓症の改善が認められた。136日目，133日目に実施された尿検査の結果，血尿の徴候が認められた。被験者は以前，排尿中の疼痛のため泌尿器科医を受診していた。143日目の第20週来院時には血尿は認められなかったが，泌尿器科で実施された臨床検査では膀胱に発赤の異常所見が認められた。入院による精密検査が必要と判断され，併用されていたクロピドグレル硫酸塩はシロスタゾールに変更された。152日目，被験者は入院した。ワルファリンカリウムとシロスタゾールは一時的にヘパリンナトリウムに変更された。155日目，ヘパリンナトリウムの投与は中止され，生検のため，膀胱の膨隆病変の経尿道的切除術が施行された。156日目，ワルファリンカリウム2.5 mg/日の投与が再開された。病理所見では腫瘍性変化の徴候は認められず，同日，被験者は膀胱炎と診断された。157日目，被験者の経過は良好と判断され，退院した。治験責任医師および治験依頼者は，膀胱炎と治験薬との因果関係はないと判断した。

被験者番号：B0661024-10081002

有害事象：
医師記載用語：パーキンソニズム増悪
MedDRA基本語：パーキンソニズム
重症度：中等度
因果関係：なし
発現日（投与後日数）：59日目
有害事象発現日の用量：アピキサバン10 mg

叙述の理由：
□ 死亡
□ 因果関係を否定できない重篤な有害事象
□ 試験の中止に至った重篤な有害事象
□ 注目すべき重篤な有害事象
■ その他の重篤な有害事象
□ 重篤でない有害事象
（試験の中止に至った有害事象・注目すべき有害事象）

投与群：	**初回投与日－最終投与日：**
アピキサバン	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与168日目）

治験薬：
アピキサバン
投与開始から7日間　10 mgを1日2回経口投与
8日目以降　5 mgを1日2日経口投与

年齢：72歳	**性別：**男性	**人種：**アジア人	**体重：**70.7 kg

病歴：
（既往歴）深部静脈血栓症
（現病歴）慢性閉塞性肺疾患，便秘，高脂血症，緊張性膀胱，ラクナ梗塞，大腸ポリープ，パーキンソニズム，そう痒症，肺塞栓症，脊柱管狭窄症，乾皮症

併用薬：
アトルバスタチンカルシウム (-1457日目～継続中)
ベタメタゾン吉草酸エステル (-99日目～継続中)
シチコリン (79～87日目)
クロナゼパム (60日目～継続中)
クロタミトン (-99～140日目)
d-クロルフェニラミン・マイレン酸塩 (-715～133日目)
ドネペジル (-862～継続中)
ドロキシドパ (-344～継続中)
ハロペリドール (15～77日目)
ヘパリンナトリウム (-1～1日目)
3-ヨードベンジルグアニジン (123 I) (120日目)
イオパミドール (-1日目) (13日目) (91日目) (168日目)
リマプロストアルファデクス (-1387日目～継続中)
ロラタジン (134日目～継続中)
炭酸水素ナトリウム，無水リン酸二水素ナトリウム (67～113日目)
プラミペキソール塩酸塩一水和物 (77～79日目)
センノシドA・B (62～117日目)
レボドパ・カルビドパ水和物 (-456日目～ 継続中)
コハク酸ソリフェナシン (-344日目～継続中)

［N,N'-エチレンジ-L-システイネート（3-）］オキソテクネチウム（99mTc），ジエチルエステル (119日目)
ワルファリンカリウム (169～継続中)
白色ワセリン (-99～継続中)

経過・処置：
2013年4月10日，被験者は深部静脈血栓症と診断され，本治験に参加した。同日，アピキサバンの投与が開始された。家族からの情報によると，パーキンソン症候群の悪化のため，治験薬投与57日目の規定来院日に被験者は来院できなかった。59日目，被験者は，パーキンソン病の治療と検査のため，かかりつけの病院に入院した。91日目，被験者は規定のとおり来院し，同日実施された第12週の検査では被験者の状態は良好であった。被験者は，依然としてパーキンソン病の治療ため入院中であり，治験薬の投与も継続していた。112日目，被験者は規定のとおり来院し，その後，118日目，当初入院していた病院ではパーキンソン病の精密検査の実施が困難であったため，治験実施施設に入院した。122日目に実施した精密検査の結果は次のとおりであった。頭部MRI：側脳室周辺の軽度の慢性虚血性変化ならびに大脳基底核の虚血性変化および萎縮が確認されたが，疾患特有の所見は認められなかった。尾状核および側頭葉の脳血流は両側性に減少していた。MIBG心筋シンチグラフィ：取込み低下は認められなかった。脳波検査：周期性同期性放電を含め，重大な異常は認められなかった。神経科医によれば，確定はしていないが，被験者は，パーキンソン症候群の進行性核上性麻痺である可能性が最も高いとのことであった。入院の継続は不要と判断された。被験者は退院し，パーキンソン病の追跡調査は外来にて行うこととした。治験責任医師および治験依頼者は，パーキンソン病と治験薬との因果関係はないと判断した。

被験者番号：B0661024-10101005

有害事象：
医師記載用語：肺炎
MedDRA基本語：肺炎
重症度：中等度
因果関係：なし
発現日（投与後日数）：98日目
有害事象発現日の用量：ワルファリン3 mg

叙述の理由：
□ 死亡
□ 因果関係を否定できない重篤な有害事象
□ 試験の中止に至った重篤な有害事象
□ 注目すべき重篤な有害事象
■ その他の重篤な有害事象
□ 重篤でない有害事象
（試験の中止に至った有害事象・注目すべき有害事象）

投与群：	**初回投与日－最終投与日：**
UFH／ワルファリン	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与162日目）

治験薬：
未分画ヘパリン（UFH）　活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）がコントロール値の1.5～2.5倍になるように用量を調整し，INRが 1.5以上になるまで5日以上持続点滴
ワルファリン　INRの目標値である1.5～2.5を達成するよう個別に調整

年齢：86歳	**性別：**女性	**人種：**アジア人	**体重：**45.0 kg

病歴：
（既往歴）甲状腺の良性新生物，肺結核，静脈瘤，手首関節骨折
（現病歴）白内障，深部静脈血栓症，胃食道逆流性疾患，高血圧，変形性関節症，骨粗鬆症

併用薬：
アレンドロン酸ナトリウム (6日目～継続中)
アムロジピンベシル酸塩 (-5881日目～継続中)
アモキシシリン三水和物 (111～131日目)
アモキシシリン水和物・クラブラン酸カリウム (111～131日目)
ジピリダモール (-5151～1日目)
サリチル酸グリコール，dl-カンフル，トウガラシエキス (100～116日目)
フルオロメトロン (-3324日目～継続中)
ヘパリンナトリウム (1～4日目)
イオヘキソール (1日目) (162日目)
イオパミドール (14日目) (85日目) (98日目) (113日目)
ケトプロフェン (6～116日目)
ランソプラゾール (-5881日目～継続中)
レボフロキサシン (6～8日目)
メロペネム (102～110日目)
ミカファンギンナトリウム (102～110日目)
アセトアミノフェン (102～116日目)
タゾバクタム・ピペラシリン (98～102日目)
リセドロン酸ナトリウム (-1133～-5日目)

テプレノン (-5881～1日目)
テルビナフィン塩酸塩 (138日目～継続中)
ユビデカレノン (-5881～1日目)

経過・処置：
2014年2月7日，被験者に急性肺塞栓症が発現し，即時に入院した。同日，被験者は本治験に参加し，ワルファリンカリウム5 mg/日の投与が開始された。ワルファリンの用量はINRの目標値を達成するように調整された。治験薬投与85日目の第12週来院時に，被験者の状態に著明な変化は認められなかった。98日目，被験者は，朝から悪寒を伴う39.0°Cの発熱の症状が持続していたため，病院に救急搬送された。被験者は，肺炎と診断され，入院し，抗生物質タゾバクタムの注入および酸素療法が開始された。102日目までに，胸部X線で肺の右下葉に浸潤影が継続して認められ，全般的な症状に変化は認められなかった。酸素療法は継続された。持続性の発熱および側胸部痛に対しアセトアミノフェンが投与された。血液検査の結果，カンジダ抗原陽性であったため，タゾバクタムをメロペネム水和物およびミカファンギンナトリウムに変更した。胸部CTにより胸部膿瘍が疑われたため，110日目に被験者は呼吸器科医および感染症科医を受診し，111日目に抗生物質はメロペネム水和物およびミカファンギンナトリウムからクラブラン酸カリウムおよびアモキシシリン水和物に変更された。ワルファリンカリウムの投与は肺炎の治療中も継続された。症状の改善がみられ，116日目，酸素療法は中止された。酸素療法の中止後においても経皮的酸素飽和度は92%～94%で維持されていた。118日目に被験者は回復したと判断され，退院した。
治験責任医師および治験依頼者は，肺炎と治験薬との因果関係はないと判断した。

被験者番号：B0661024-10111001

有害事象：
医師記載用語： 食欲の喪失
MedDRA基本語：食欲減退
重症度：軽度
因果関係：なし
発現日（投与後日数）：139日目
有害事象発現日の用量：ワルファリン9 mg

叙述の理由：
□ 死亡
□ 因果関係を否定できない重篤な有害事象
□ 試験の中止に至った重篤な有害事象
□ 注目すべき重篤な有害事象
■ その他の重篤な有害事象
□ 重篤でない有害事象
（試験の中止に至った有害事象・注目すべき有害事象）

投与群：	**初回投与日－最終投与日：**
UFH／ワルファリン	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与166日目）

治験薬：
未分画ヘパリン（UFH） 活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）がコントロール値の1.5～2.5倍になるように用量を調整し，INRが1.5以上になるまで5日以上持続点滴
ワルファリン INRの目標値である1.5～2.5を達成するよう個別に調整

年齢：60歳	**性別：**女性	**人種：**アジア人	**体重：**52.0 kg

病歴：
（現病歴）心障害

併用薬：
エソメプラゾールマグネシウム (112日目～ 継続中)
ヘパリン (-1～1日目) (1～2日目) (2～2日目) (2～3日目) (3～5日目) (5～12日目) (173日目)
イオパミドール (-1日目) (5日目) (16日目) (83日目) (86日目) (167日目)
リドカイン (-1日目)
ロキソプロフェンナトリウム (5～6日目)
レバミピド (5～6日目)
乳酸リンゲル液 (-1～12日目) (86日目)
リバーロキサバン (180日目～継続中)
酢酸リンゲル液 (-1日目)
ワルファリンカリウム (167～176日目)

経過・処置：
2013年2月27日，被験者は肺塞栓症により治験実施施設に入院した。2013年2月28日，本治験への参加に同意し，治験薬の投与が開始された。ワルファリンカリウムは，治験薬投与1日目から4日目までは2.0 mg/日の用量で，5日目は3.0 mg/日の用量で投与された。その後のワルファリンの用量はINRの目標値を達成するように調整された。6日目，肺塞栓症は軽快し，退院した。ワルファリンカリウムの投与は用量を増量しながら継続され，166日目に治療を完了する時点では9 mg/日となっていた。167日目*から176日目*まで，ワルファリンカリウム（市販薬）が投与された。被験者は，肺塞栓症の発症以降，息切れがあり，血栓の減少によっても改善しなかったと訴えた。そのため，170日目*，被験者は精密検査のため入院した。検査入院は重篤な有害事象に該当する事象ではないが，既に報告済の食欲不振に関する検査も実施したため，重篤な有害事象として報告された。177日目*，ガリ

ウムシンチグラフィによる検査を実施したところ，異常は認められなかった。180日目*，上部消化管内視鏡検査を実施したが，食欲不振を示唆する所見は認められなかった。365日目*，被験者は食欲不振から回復した。治験責任医師および治験依頼者は，食欲不振と治験薬との因果関係はないと判断した。

* 治験薬投与中止／終了後であるが治験薬開始日を1日目として起算した日を提示（最終投与：166日目）

被験者番号：B0661024-10111002

有害事象：
医師記載用語：視床出血
MedDRA基本語：視床出血
特に注目すべき重篤な有害事象：該当（出血）
重症度：中等度
因果関係：あり
発現日（投与後日数）：80日目
有害事象発現日の用量：ワルファリン0 mg

叙述の理由：
□ 死亡
■ 因果関係を否定できない重篤な有害事象
■ 試験の中止に至った重篤な有害事象
■ 注目すべき重篤な有害事象
□ その他の重篤な有害事象
□ 重篤でない有害事象
（試験の中止に至った有害事象・注目すべき有害事象）

投与群：	**初回投与日－最終投与日：**
UFH／ワルファリン	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与96日目）

治験薬：
未分画ヘパリン（UFH）　活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）がコントロール値の1.5～2.5倍になるように用量を調整し，INRが 1.5以上になるまで5日以上持続点滴
ワルファリン　INRの目標値である1.5～2.5を達成するよう個別に調整

年齢：66歳	**性別：**女性	**人種：**アジア人	**体重：**48.5 kg

病歴：
（既往歴）肺臓炎
（現病歴）高脂血症，高血圧，肺高血圧症

併用薬：
カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム (80～81日目)
ジクロフェナクナトリウム (80日目)
ジルチアゼム塩酸塩 (80日目)
ジメチルイソプロピルアズレン (3～24日目)
ドンペリドン (83～88日目)
ヘパリン (-1～4日目) (18日目)
イオメプロール (-1日目)
イオパミドール (1日目) (15日目) (18日目) (90日目)
レボフロキサシン (88～94日目)
リドカイン (18日目)
ロキソプロフェンナトリウム (33～39日目)
サリチル酸メチル (82～98日目)
ニカルジピン塩酸塩 (80～81日目)
オルメサルタン メドキソミル (-2日目)
D-マンニトール (-1～4日目) (80～81日目)
アセトアミノフェン (31～32日目) (82～93日目)
ピタバスタチンカルシウム (-2日目)
プレガバリン (91～98日目)
乳酸リンゲル液 (80～81日目)

過テクネチウム酸ナトリウム (8日目)
ピコスルファートナトリウム (85～96日目)
酢酸リンゲル液 (82～82日目)
テクネチウムTc99mアルブミン (8日目)
テトロホスミンテクネチウム (99mTc) (-1日目)
ワルファリンカリウム (97日目～継続中)
ゾルピデム酒石酸塩 (1～17日目)

経過・処置：

2013年3月14日，被験者は肺塞栓症により入院し，本治験への参加に同意した。2013年3月15日から，ワルファリンカリウム3 mg/日の経口投与が開始された。ワルファリンの用量はINRの目標値を達成するように調整された。治験薬投与23日目，肺動脈血栓塞栓症が軽快し，退院した。80日目，被験者は顔面のしびれ感および片麻痺（左）のため，救急外来を受診した。頭部CT撮影により視床出血が確認されたため，入院した。80日目，治験薬は視床出血のため一時中止された。84日目，本事象は軽快した。治験薬は再開され，84日目から87日目までは1.5 mg/日，88日目からは2.0 mg/日が投与された。89日目，被験者は入院中で，治験薬の投与は96日目まで継続された。97日目*，被験者は治験を中止し，翌日，片麻痺の治療のために別の病院に転院した。176日目*，第24週の追跡調査を電話で実施したところ，片麻痺は存続していたが改善傾向であった。ワルファリンカリウムの抗凝固作用，ならびに被験者が有するリスク因子である年齢および高血圧より，治験責任医師および治験依頼者は，視床出血と治験薬との因果関係は否定できないと判断した。治験中に実施された臨床検査のうち，INRの結果は以下のとおりであった。55日目：2.84， 80日目：2.9， 84日目：1.20，および97日目*：2.18

*治験薬投与中止／終了後であるが治験薬開始日を1日目として起算した日を提示（最終投与：96日目）

被験者番号：B0661024-10131001

有害事象：
1）医師記載用語：結腸癌
MedDRA基本語：結腸癌
重症度：中等度
因果関係：なし
発現日（投与後日数）：99日目
有害事象発現日の用量：ワルファリン2 mg

2）医師記載用語：不安定狭心症
MedDRA基本語：不安定狭心症
重症度：中等度
因果関係：なし
発現日（投与後日数）：115日目
有害事象発現日の用量：ワルファリン0 mg

叙述の理由：
□ 死亡
□ 因果関係を否定できない重篤な有害事象
■ 試験の中止に至った重篤な有害事象（事象2のみ）
□ 注目すべき重篤な有害事象
■ その他の重篤な有害事象（事象1のみ）
□ 重篤でない有害事象
（試験の中止に至った有害事象・注目すべき有害事象）

投与群：	**初回投与日－最終投与日：**
UFH／ワルファリン	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与113日目）

治験薬：
未分画ヘパリン（UFH）　活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）がコントロール値の1.5～2.5倍になるように用量を調整し，INRが 1.5以上になるまで5日以上持続点滴
ワルファリン　INRの目標値である1.5～2.5を達成するよう個別に調整

年齢：81歳	**性別：**男性	**人種：**アジア人	**体重：**64.0 kg

病歴：
（既往歴）脳梗塞
（現病歴）便秘，前立腺癌，プロテインS欠乏症，肺塞栓症，脊柱管狭窄症

併用薬：
アスピリン (119日目～ 継続中)
クロピドグレル硫酸塩 (119～135日目)
デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム (42日目) (71日目)
ドセタキセル (42日目) (71日目)
酒石酸水素カリウム・炭酸水素ナトリウム (46日目)
ファモチジン (42日目) (71日目)
ブドウ糖 (42日目) (71日目)
ニトログリセリン (71～113日目) (115日目)
グラニセトロン塩酸塩 (42日目) (71日目)
ヘパリン (1～2日目) (2～6日目) (115日目) (115～116日目) (116～118日目) (118～120日目) (120日目) (121～122日目)
イオヘキソール (1日目) (120日目)
イオパミドール (101日目)

イオプロミド (38日目) (115日目)
硝酸イソソルビド (79～113日目) (120日目)
ランソプラゾール (119日目～継続中)
リドカイン (115日目) (120日目)
リマプロストアルファデクス (1日目～継続中)
酸化マグネシウム (1日目～継続中)
ニフレック (99日目) (118日目)
電解質・ブドウ糖 (101日目) (115～122日目)
センノシドA・Bカルシウム塩 (1日目～継続中) (98日目) (117日目)
ピコスルファートナトリウム (1日目～継続中) (98日目) (117日目)
ワルファリンカリウム (121日目～継続中)

経過・処置：

2013年2月13日，被験者は深部静脈血栓症により入院した。同日，被験者は本治験に参加し，ワルファリンカリウム4 mg/日の投与を受けた。ワルファリンの用量はINRの目標値を達成するように調整された。先在の前立腺癌の治療として，ドセタキセルの1サイクル目が治験薬投与42日目に，2サイクル目が71日目に開始された。78日目の臨床検査では，ヘモグロビン値は8.8 g/dLであった。79日目，貧血の進行，便潜血検査陽性がみられ，さらに胸痛が認められた。99日目，内視鏡検査により，回盲部に病変が認められ，進行大腸癌が疑われた。101日目，被験者は消化器科を受診し，精密検査入院が予定された。113日目に，予定されている腸の内視鏡下生検に備え，ワルファリンカリウムを一時中止し，114日目* に被験者は入院した。115日目*，胸痛に対して冠動脈造影が実施され，冠動脈狭窄2枝病変が認められたため被験者は不安定狭心症と診断された。118日目*，腸の内視鏡下生検で3個所の組織検体が採取され，被験者は中分化管状腺癌と診断された。120日目*，冠動脈狭窄部位の経皮的冠動脈形成が施行された。同日，治験は中止された。122日目*，合併症なく不安定狭心症から回復したと結論づけられた。185日目*に腹腔鏡下右半結腸切除が施行され，196日目*，結腸癌から回復したと判断された。治験責任医師および治験依頼者は，不安定狭心症および結腸癌と治験薬との因果関係はないと判断した。

* 治験薬投与中止／終了後であるが治験薬開始日を1日目として起算した日を提示（最終投与 : 113日目）

被験者番号：B0661024-10151003

有害事象：
医師記載用語：過好酸球増加症
MedDRA基本語：好酸球増加症
重症度：中等度
因果関係：なし
発現日（投与後日数）：23日目
有害事象発現日の用量：アピキサバン10 mg

叙述の理由：
□ 死亡
□ 因果関係を否定できない重篤な有害事象
□ 試験の中止に至った重篤な有害事象
□ 注目すべき重篤な有害事象
■ その他の重篤な有害事象
□ 重篤でない有害事象
（試験の中止に至った有害事象・注目すべき有害事象）

投与群：	**初回投与日－最終投与日：**
アピキサバン	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与169日目）

治験薬：
アピキサバン
投与開始から7日間　10 mgを1日2回経口投与
8日目以降　5 mgを1日2日経口投与

年齢：72歳	**性別：**男性	**人種：**アジア人	**体重：**61.9 kg

病歴：
（現病歴）便秘，脂質異常症，高血圧，高尿酸血症，変形性関節症，慢性腎不全，血栓性静脈炎，乾燥症

併用薬：
アムロジピン (4～24日目)
アゼルニジピン (51～85日目) (86日目～継続中)
デキストロメトルファン臭化水素酸塩 (3～24日目)
エチゾラム (21日目)
フェブキソスタット (-372～24日目) (37日目～継続中)
フェルビナク (72日目～継続中)
ヘパリン (-1日目) (-1～1日目) (1日目) (21日目)
イオパミドール (1日目) (13日目) (21日目) (92日目) (169日目)
ランソプラゾール (-1～24日目)
ロキソプロフェンナトリウム (97日目～継続中)
ノルアドレナリン (22～23日目)
アセトアミノフェン (14～16日目) (21～22日目)
タゾバクタム・ピペラシリン (22～24日目)
ピタバスタチンカルシウム (-1～24日目)
センノシドA・B (8日目)
過テクネチウム酸ナトリウム (10日目)
ラクトミン（乳酸菌） (23～24日目)
テルミサルタン (-1～24日目)

経過・処置：
2014年1月8日，被験者は深部静脈血栓症および肺塞栓症と診断され，本治験に参加した。同日，治験薬の投与を開始した。治験薬投与21日目，フィルター除去後， 38.1℃の発熱，倦怠感および全身紅斑が発現した。白血球数増加（6.6×10^3 /mm^3）も認められた。22日目，感染の疑いに対して抗生物質が投与され，血圧低下を安定化させるためにノルアドレナリンが投与された。23日目，自然に解熱し，血圧が安定したため，ノルアドレナリンの投与が中止された。この時点で好酸球増加症の徴候が認められた。24日目，感染が治まったため抗生物質の投与が中止され，好酸球増加症は持続した。25日目，好酸球の増加（41.8%）より薬剤アレルギーが疑われ，アピキサバン以外の全ての併用薬が中止された。29日目，好酸球が減少（22.3%）し，感染も収まっていたため，30日に退院した。72日目，被験者は大腿痛のため来院した。この来院時の検査により，血栓症からの回復および好酸球増加症からの回復が示された。治験責任医師および治験依頼者は，過好酸球増加症と治験薬との因果関係はないと判断した。
治験期間中に実施された主な臨床検査の結果は以下のとおりであった。

	基準範囲	1/28	1/30	2/1	2/5	3/20
白血球数（$\times10^3$ /μL）	4～ 9	6.60	9.20	6.30	6.60	7.20
好酸球（%）	2～10	16.8	26.7	41.8	23.3	12.1

CV185017 試験（評価資料）

急性症候性深部静脈血栓症患者を対象に経口直接型第 Xa 因子阻害薬アピキサバン，低分子ヘパリンまたはフォンダパリヌクス＋ビタミン K 拮抗薬を投与する第 2 相，無作為化，並行群間，比較試験

治験実施施設：64 施設

公表文献：なし

治験期間：2005 年 12 月 1 日～2007 年 2 月 26 日

開発段階：第 2 相

目　　的：急性深部静脈血栓症（DVT）患者を対象に 3 用量のアピキサバン（5 mg 1 日 2 回投与，10 mg 1 日 2 回投与および 20 mg 1 日 1 回投与）の有効性と安全性を，低分子ヘパリン（LMWH）またはフォンダパリヌクス＋ビタミン K 拮抗薬（VKA）併用による従来の治療と比較検討し，第 3 相試験で使用するアピキサバンの用法・用量を決定する。

治験デザイン：本試験は，急性近位静脈血栓症または下腿静脈の上部 3 分の 1（3 分岐部）に進展する急性下腿静脈血栓症が確認され，症候性肺塞栓症（PE）を合併していない患者を対象として，アピキサバンの有効性および安全性を LMWH またはフォンダパリヌクス＋VKA の併用による従来の治療と比較検討する第 2 相，多施設共同，無作為化，並行群間，比較試験として実施した。被験者を，1）二重盲検下アピキサバン 5 mg の 1 日 2 回経口投与，2）二重盲検下アピキサバン 10 mg の 1 日 2 回経口投与，3）二重盲検下アピキサバン 20 mg の 1 日 1 回経口投与，および 4）非盲検下標準療法として承認された用量・用法の LMWH（エノキサパリンまたは tinzaparin のみ）またはフォンダパリヌクスの皮下投与，および VKA（ワルファリン，phenprocoumon または acenocoumarol のみ）投与（LMWH/フォンダパリヌクス/VKA 群）のいずれかの群に無作為に割り付けた。本試験ではフォンダパリヌクス投与例は認められなかったため，対照薬は LMWH/VKA と表記する。

本試験は，以下に示すように，1）無作為化前 24 時間以内のスクリーニング期間，2）二重盲検下でのアピキサバン投与または非盲検下での 12 週間の LMWH/VKA 投与期間および 3）30 日間の追跡調査期間から構成された。

スクリーニング期間	投与期間		追跡調査期間
無作為化前 24 時間以内	12 週間（84～91 日間）		30 日
	ベースライン：無作為化後 36 時間以内に静脈超音波検査および肺血流スキャンを実施	12 週目：静脈超音波検査および肺血流スキャンの再測定を実施（84～91 日目）	
	4 群のいずれかに無作為化に割り付け		
	• 二重盲検下，アピキサバン 5 mg を 1 日 2 回投与 • 二重盲検下，アピキサバン 10 mg を 1 日 2 回投与 • 二重盲検下，アピキサバン 20 mg を 1 日 1 回投与 • 非盲検下，LMWH および VKA		

無作為化前の治療量の未分画ヘパリン（UFH），LMWH またはフォンダパリヌクスの投与は，

無作為化前 24 時間まで可能とした。また，無作為化前の VKA の投与も，開始用量を単回投与できることとした。

無作為化後 36 時間以内と 12 週目に両下肢の静脈圧迫超音波検査（CUS）および肺血流スキャン（PLS）を実施した。12 週間の投与期間中の来院を 1 日目，7±1 日目（1 週目，電話），14±1 日目（2 週目，電話），21±3 日目（3 週目，来院），35±3 日目（5 週目，電話），49±4 日目（7 週目，来院），63±4 日目（9 週目，電話）および 84～91 日目（12 週目，来院）に予定した。16 週目（30 日間の追跡調査期間の終了時）に全被験者に対して追跡調査としての電話面接を実施した。治験薬の投与を受けなかった被験者および治験を中止した被験者は，12 週間の投与期間の終了時または治験責任医師の判断により決定された時期に受診することとした。治験薬投与期間に関わらず，規定された投与期間に続けて，30 日間の追跡調査期間を設定した。

目標症例数および解析対象例数：本試験の予定症例数は約 520 例であった（各投与群約 130 例）。520 例を無作為化し, うち 130 例をアピキサバン 5 mg 1 日 2 回投与群, 134 例をアピキサバン 10 mg 1 日 2 回投与群，128 例をアピキサバン 20 mg 1 日 1 回投与群および 128 例を LMWH/VKA 群に無作為に割り付けた。511 例が治験薬の投与を受け，476 例が有効性の主要解析の対象となった。

対象集団および組み入れ基準：

＜選択および除外基準＞[1]

本治験への組入れには，以下の基準を満たさなければならない。

選択基準

1) 被験者は自らの意志で同意文書を提出できなければならない。
2) 確定した急性症候性 DVT［すなわち，症候性 PE を合併していない，近位静脈または下腿静脈の上部 3 分の 1 以上（三分枝部）に進展する下腿静脈血栓症］が認められる患者。
3) 該当せず。
4) 18 歳（または同意できる法廷年齢）～90 歳の女性および男性。

妊娠可能な女性（WOCBP）は，妊娠のリスクを最小限に抑えるよう，本治験期間中および治験終了後 1 週間は適切な避妊法を使用して妊娠を避けなければならない。

WOCBP には，初経を経験し，不妊手術（子宮摘出術，両側卵管結紮術または両側卵巣摘出術）を受けていない，または閉経後［連続して 12 ヵ月以上無月経，また記録されている血清卵胞刺激ホルモン（FSH）値が 35 mIU/mL を超えておりホルモン補充療法（HRT）を受けている女性と定義］ではない女性が含まれる。妊娠を避けるために，経口避妊薬，埋込型もしくは注射用のホルモン避妊薬，または子宮内装置またはバリア法（ペッサリー，コンドーム，殺精子薬）などの機械的避妊具を使用している女性，または禁欲である女性もしくはパートナーが生殖不能（精管切除などによる）であっても，妊娠可能な女性と考慮すること。

WOCBP は，治験薬の投与前 24 時間以内の血清または尿妊娠検査（少なくとも 25 IU/L または同等の HCG 単位の感度）で陰性でなければならない。

[1] 治験実施計画書 5 項より補足

除外基準

性および生殖状態に関する除外基準

1) 該当せず。
2) 妊婦または授乳婦。
3) 組み入れ時または治験薬投与前の妊娠検査で陽性である女性。

対象疾患に関する除外基準

4) 現在の DVT エピソードに対して血栓除去, 大静脈フィルター挿入または線維素溶解薬による治療を受けた患者。
5) 無作為化前の 24 時間以上にわたり，治療用量の未分画ヘパリン（UFH），低分子ヘパリン（LMWH）またはフォンダパリヌクスによる治療を受けた，または無作為化前に単独での開始用量を上回る用量でビタミン K 拮抗薬（VKA）による治療を受けた患者。
6) LMWH，フォンダパリヌクスまたは VKA による治療は禁忌である，活動性出血または出血の高リスクを伴う患者。
7) ワルファリン，acenocoumarol，phenprocoumon，エノキサパリン，tinzaparin またはフォンダパリヌクスの添付文書に記載されているその他の禁忌に該当する患者。

病歴および合併症に関する除外基準

8) 余命 6 ヵ月未満の患者。
9) 細菌性心内膜炎が認められる患者。
10) コントロールされていない高血圧（収縮期血圧が 200 mmHg を超える，または拡張期血圧が 110 mmHg を超える）を有する患者。

身体所見および臨床検査に関する除外基準

11) クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満の患者。
12) 肝機能障害［ALT が基準値上限（ULN）の 3 倍超］が認められる患者。

禁止療法および（または）禁止薬に関する除外基準

13) DVT 以外に対して VKA を使用する患者。
14) 165 mg/日を超えてアスコルビン酸（ASA）を使用する患者。

その他の除外基準

15) 法廷年齢を下回る（国特有）患者。
16) 囚人，あるいは精神的または肉体的な疾患（感染性疾患等）の治療のために強制的（本人の意図に反して）に拘束されている者。
17) 治験薬の併用投与を受けている，またはアピキサバンの初回投与前 30 日以内に治験薬の投与を受けた患者［ただし，既承認の適応症に対して使用されている既承認の薬剤を例外とする（例，既承認の適応症に対する新たな用法の検討）］。

18) 本治験期間中および治験終了後 1 週間に，許容している方法での避妊を望まないまたはできない妊娠可能な女性。
19) アゾール系抗真菌薬（例，ケトコナゾール），HIV プロテアーゼ阻害薬（例，リトナビル）およびマクロライド抗生物質（例，エリスロマイシン）を使用している患者。

注：局所用アゾール系抗真菌薬は許可される。

治験薬，用法および用量，投与期間，製造番号：アピキサバン 2.5 mg 錠，10 mg 錠およびそれぞれ外観を一致させたプラセボ錠を PTP 包装し，供給した。被験者は朝夕 4 錠ずつ服用した。5 mg 1 日 2 回, 10 mg 1 日 2 回または 20 mg 1 日 1 回の用量のアピキサバンを連日 12 週間投与できるように実薬錠とプラセボ錠を組み合わせて 4 錠とした。アピキサバン錠の batch number は[redacted]0273 および[redacted]2189，プラセボ錠の batch number は[redacted]5632 および[redacted]5638 であった。なお，本試験では食事に関する規定は設けなかった。

対照薬，用法および用量，投与期間，製造番号：LMWH（tinzaparin またはエノキサパリン）またはフォンダパリヌクスの選択および VKA（ワルファリン，acenocoumarol または phenprocoumon）の選択は治験責任医師の判断としたが，フォンダパリヌクス投与例はいなかった。Tinzaparin は 175 IU/kg 1 日 1 回，エノキサパリンは 1.5 mg/kg 1 日 1 回または 1.0 mg/kg 1 日 2 回をそれぞれ皮下投与した。LMWH の投与期間は最短で 5 日間であった。VKA の投与量は，国際標準比（INR）を治療域（目標 2.5，最大・最小値の範囲：2.0～3.0）内に維持するように調節した。VKA の投与を 12 週間継続した。BMS 社が対照薬を提供したポーランドを除き，各治験実施施設が LMWH と VKA の市販製剤を提供した。BMS 社が供給した LMWH/VKA の batch number は[redacted]8493 および[redacted]4872 であった。

評価項目：

有効性：

主要有効性評価項目：

症候性再発性静脈血栓塞栓症（VTE）（再発性 DVT または致死性もしくは非致死性 PE）および両下肢 CUS と PLS により評価した血栓による負荷の増悪（増加）の複合評価項目

副次有効性評価項目：

- 症候性 DVT
- 症候性 PE（致死性または非致死性）
- CUS に基づく近位血栓の「増悪」,「改善」または「重要な変化なし」の判定
- PLS に基づく肺血栓の複合スコアによる「増悪」,「改善」または「重要な変化なし」の判定

中央独立イベント評価委員会（CIAC）は，血栓塞栓性合併症が疑われる事例，死亡，ベースラインと 12 週目の CUS および PLS の結果，ならびに出血が疑われる事象のすべてについて判定を行った。

有効性の解析対象となった「評価可能集団」の定義：

有効性の主要な解析対象集団：

無作為化され，ベースライン時および 12 週時（84～91 日目）の CUS または PLS の測定値を有し，Treatment Period 中もしくは治験薬投与開始から 91 日後までに判定された症候性再発性 DVT，PE，もしくは「CUS または PLS」の増悪が認められたすべての被験者とした。CUS および（または）PLS の悪化と判定された被験者は CUS または PLS の増悪を有する被験者として分類された。CUS または PLS からの画像が評価不能と判定された被験者は，Treatment Period 中もしくは治験薬投与開始から 91 日後までに症候性再発性 DVT もしくは PE が認められた場合を除き，主要な解析対象集団から除外された。なお，試験終了時の CUS または PLS は試験治療開始から 100 日目までに得られた測定値とした。

副次解析対象集団（評価可能集団）：

有効性の主要な解析対象集団のうち，有効性の主要評価項目に影響を及ぼすと考えられる治験実施計画書からの逸脱のある被験者を除外した。

安全性：安全性の主要評価項目は，CIAC により判定された大出血または臨床的に重要な非大出血（CRNM）の複合評価項目とした。出血に関連するその他の安全性の評価項目には，出血に関連する有害事象に加え，大出血と CRNM の個々の内容も含めた。有害事象と臨床検査値もすべて評価して安全性を検討した。

すべての有害事象を一覧表に示し，MedDRA を用いて器官別大分類および基本語ごとに要約した。安全性の主要解析には，「Treatment Period」［治験薬の初回投与から最終投与後 2 日（重篤な有害事象に関しては最終投与後 30 日）までの期間を指す］中に発現した有害事象を用いた。

薬物動態：3 週目と 12 週目に測定した血漿中濃度の結果を併合して最高濃度とトラフ濃度の要約統計量を算出し，濃度－時間曲線を作成した。血漿中濃度の各測定値に関して，最終投与後

の経過時間を実薬最終投与の日時と採血実施日時との差として求めた。20 mg 1 日 1 回投与群では，アピキサバンの最終投与後の経過時間をプラセボの最終投与後の経過時間と明確に区別することができなかったため，実薬最終投与後の経過時間を用いたすべてのプロットと要約から 20 mg 1 日 1 回投与群を除外した。

薬力学：全 4 群のデータを薬力学解析に含めた。変法プロトロンビン時間（mPT），Xa 因子阻害活性，D-dimer，プロトロンビンフラグメント F1.2（F1.2）およびトロンビン-アンチトロンビン III（TAT）複合体の要約統計量を一覧表に示した。D-dimer，F1.2 および TAT の箱ひげ図を投与群および週ごとに作成した。個々の被験者の Xa 因子阻害活性および mPT 値を血漿中アピキサバン濃度と対比させてプロットに示した。

統計解析：統計的検定は計画せず，実施しなかった。有効性の主要評価項目のイベント発現率におけるアピキサバンの各群と LMWH/VKA 群間の差の 95%信頼区間（CI）を算出した。

有効性の副次評価項目に関して，イベント発現率の点推定値とその 95% CI を投与群ごとに示した。

結　果：

人口統計学的特性：

無作為化された全被験者のベースラインの被験者背景は，アピキサバン群と LMWH/VKA 群で類似していた（表 1）。全体の中止率は，アピキサバン 5 mg 1 日 2 回投与群および 20 mg 1 日 1 回投与群（それぞれ 13.1%および 16.4%）がアピキサバン 10 mg 1 日 2 回投与群および対照群（それぞれ 9%および 7.8%）に比べて高かった。有害事象による中止率も，アピキサバン 5 mg 1 日 2 回投与群および 20 mg 1 日 1 回投与群で高かった。標準治療が VKA であり，対照群への投与は非盲検下で行われたことから，対照群での中止率が低くなるという結果は予想されたものだった。

アピキサバン群と LMWH/VKA 群間に認められたベースラインの疾患特性の差は本試験の全体の結果には影響を及ぼさないと判断された。組み入れ時に VTE の既往が確認された被験者の割合は，アピキサバン群全体で 25%，対照群で約 24%であった。アピキサバン群の 26 例（6.6%）と対照群の 11 例（8.6%）は，無作為化前に癌と診断されていた。

表 1　被験者の内訳および被験者背景

	アピキサバン 5 mg 1 日 2 回 (N = 130)	アピキサバン 10 mg 1 日 2 回 (N = 134)	アピキサバン 20 mg 1 日 1 回 (N = 128)	LMWH/Fond および VKA (N = 128)
投与例：n, (%)	128 (98.5)	133 (99.3)	124 (96.9)	126 (98.4)
二重盲検期完了例：n, (%)	113 (86.9)	122 (91.0)	107 (83.6)	118 (92.2)
中止例：n, (%)	17 (13.1)	12 (9.0)	21 (16.4)	10 (7.8)
中止理由：n, (%)				
有害事象	9 (6.9)	5 (3.7)	11 (8.6)	4 (3.1)
同意撤回	4 (3.1)	1 (0.7)	3 (2.3)	1 (0.8)
死亡	1 (0.8)	0	0	0
組み入れ基準違反	0	2 (1.5)	2 (1.6)	1 (0.8)
来院せず	0	1 (0.7)	0	0
服薬不遵守	0	0	1 (0.8)	0
効果不十分	1 (0.8)	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (0.8)
その他	2 (1.5)	1 (0.7)	3 (2.3)	3 (2.3)
年齢：平均（最小，最大）	56.4 (18, 89)	58.5 (21, 86)	60.3 (24, 88)	59 (20, 89)
性別：n, (%) 男性	83 (63.8)	76 (56.7)	83 (64.8)	81 (63.3)
人種：n, (%)				
白人	125 (96.2)	131 (97.8)	120 (93.8)	125 (97.7)
黒人	5 (3.8)	1 (0.7)	5 (3.9)	3 (2.3)
アジア人	0	0	2 (1.6)	0
その他	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0

LMWH/Fond：低分子ヘパリン／フォンダパリヌクス，VKA：ビタミン K 拮抗薬

有効性：

主要有効性目的

主要評価項目：

症候性再発性 VTE/増悪複合評価項目：イベント発現率は全投与群で低かった（表 2）。アピキサバン群と LMWH/VKA 群の発現率に統計的有意差は認められなかった（差の 95% CI が 0 を含む）。アピキサバン 20 mg 1 日 1 回投与群の症候性再発性 VTE/増悪の発現率は，その他の投与群（アピキサバンおよび対照）よりも低かった。

副次評価項目：

症候性再発性 VTE/増悪各評価項目：症候性再発性 DVT または PE の件数は少なく，アピキサバン群全体と対照群で発現率は同程度であった。再測定時（12 週目）に両下肢 CUS および（または）PLS にて評価した血栓による負荷の増悪についても，すべての用量群で同様の結果が認められた。CUS による評価で改善が認められた被験者の割合は，アピキサバンの各群で 70%超であり，一方 LMWH/VKA 群では約 65%であった。PLS による評価で改善が認められた被験者の割合は，アピキサバンの各群で約 37～40%であり，一方 LMWH/VKA 群では約 44%であった。

副次有効性目的

本試験では副次有効性目的は設定しなかった。

表 2　Treatment Period の症候性再発性 VTE/増悪の要約：有効性の解析対象集団

	アピキサバン 5 mg 1 日 2 回 (N= 117)	アピキサバン 10 mg 1 日 2 回 (N=125)	アピキサバン 20 mg 1 日 1 回 (N= 116)	アピキサバン 合計 (N = 358)	LMWH/Fond および VKA (N=118)
症候性再発性 VTE/増悪, n	7	7	3	17	5
発現率 (%)	6.0	5.6	2.6	4.7	4.2
95%信頼区間	(2.4, 11.9)	(2.3, 11.2)	(0.5, 7.4)	(2.8, 7.5)	(1.4, 9.6)
各評価項目*					
致死性 PE, n	0	0	1	1	0
非致死性PE, n	0	0	0	0	1
症候性再発性DVT, n	3	4	1	8	2
増悪, n	4	3	1	8	2
対照群との比較					
群間差（アピキサバンーLMWH）(%)	1.7	1.4	-1.7		
95%信頼区間	(-4.4, 8.2)	(-4.6, 7.5)	(-7.3, 3.6)		
変化なし, n **	21	16	22	59	18
発現率 (%)	17.9	12.8	19.0	16.5	15.3
95%信頼区間	(11.5, 26.1)	(7.5, 20.0)	(12.3, 27.3)	(12.8, 20.7)	(9.3, 23.0)
改善, n ***	89	102	91	282	95
発現率 (%)	76.1	81.6	78.4	78.8	80.5
95%信頼区間	(67.3, 83.5)	(73.7, 88.0)	(69.9, 85.5)	(74.2, 82.9)	(72.2, 87.2)

VTE：静脈血栓塞栓症，DVT：深部静脈血栓症，PE：肺塞栓症，LMWH/Fond：低分子ヘパリン／フォンダパリヌクス，VKA：ビタミン K 拮抗薬

*：Intent-to-treat (ITT) 解析。同一被験者に複数の事象が発現した場合は，重症度が最も高い事象のみを数えた。個々の疾患は重症度の高い順に示した。

**：再発性 VTE が認められず，超音波検査の結果が正常で，肺血流スキャンの結果が正常または重要な変化を示さなかった被験者は，主要評価項目では「変化なし」として分類された。

***：再発性 VTE が認められず，肺血流スキャンおよび超音波検査で 1 つ以上の改善が認められ，増悪が認められなかった被験者は，主要評価項目では「改善」として分類された。

治験薬投与集団は，アピキサバン投与群 385 例，LMWH/Fond および VKA 投与群 126 例で，両投与群の合計は 511 例であった。このうち，アピキサバン投与群 27 例，LMWH/Fond および VKA 投与群 8 例の合計 35 例は，CUS または PLS からの画像が評価不能と判定されたため，Treatment Period 中もしくは治験薬投与開始から 91 日後までに症候性再発性 DVT もしくは PE が認められた場合を除き，有効性の主要な解析対象集団から除外された。

安全性：

出血関連イベント：

Treatment Period および Intended Treatment Period（Treatment Period または初回投与から 91 日目までのいずれか遅い日まで）における大出血または CRNM の複合イベントの発現率は，全投与群でほぼ同程度であり，アピキサバン 10 mg 1 日 2 回投与群での発現率が最も低かった（表 7）。

大出血イベントの発現率は低く，Treatment Period にアピキサバン 5 mg 1 日 2 回投与群と 20 mg 1 日 1 回投与群で各 1 件のみ認められた。LMWH/VKA 群では大出血イベントは認められなかった。

Treatment Period の出血の発現率（CIAC が判定したすべての出血に基づく）は，対照群に比べてアピキサバン各群で低かった。

CIAC が判定した出血イベントについては，ベースライン時に報告された癌の状態別の要約も作成した。ベースライン時に活動性の癌が報告されていない被験者での治験薬投与後の出血イベン

トの結果は，母集団全体における結果と質的に類似していた。

追跡調査期間中の大出血または CRNM の複合イベントの発現率は，アピキサバン 5 mg 1 日 2 回投与群および 10 mg 1 日 2 回投与群が，アピキサバン 20 mg 1 日 1 回投与群および対照群に比べて低かった。追跡調査期間中の大出血イベントの頻度は低く，アピキサバン 20 mg 1 日 1 回投与群と対照群の各 1 例に 1 件のみ認められた。追跡調査期間中にアピキサバンの用量に依存的な出血（CIAC が判定したすべての出血）の増加を示す結果は認められなかった。

有害事象：

Treatment Period の出血に関連する有害事象の発現率は，LMWH/VKA 群に比べて全アピキサバン群で低かった（表 8）。Treatment Period にいずれかの投与群で 3%を超える頻度で認められた出血に関連する有害事象は，血尿と血腫のみであった。

有害事象発現率は全投与群で同程度であったが，特にアピキサバン 10 mg 1 日 2 回投与群で低く，アピキサバン 20 mg 1 日 1 回投与群で高かった。アピキサバン群における神経系および精神系障害の発現率（それぞれ 14.0%および 3.1%）は対照群（それぞれ 6.3%および 0.8%）より高かったが，その他の器官別大分類の有害事象発現率は全投与群でほぼ同程度であった。有害事象発現率に明らかな用量依存的な増加は認められなかった。

死亡：

治験薬投与期間中の死亡が 1 例（自殺）認められ，治験薬投与中止後 30 日以内の死亡が 2 例認められたため，Treatment Period として集計された死亡例は 3 例となった。さらにアピキサバン投与中止後 31～87 日の期間中に 5 例認められたため，本試験では計 8 例の死亡が報告された。死亡例はいずれもアピキサバン群の被験者であり，治験責任医師はすべての死亡例について治験薬と関連なしと判断した。

表 3　死亡症例一覧

被験者番号 年齢/性別/人種	投与群	事前に 癌と診断	初回投与日	最終投与日 試験日	死亡日 試験日*	死因	判定 有無
CV185017-8-249	アピキサバン	はい	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	膀胱癌の腫瘍進行再発	無
69/女/白人	10 mg BID			91	158		
CV185017-10-288	アピキサバン	はい	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	自殺	有
65/男/白人	5 mg BID			40	40		
CV185017-11-441	アピキサバン	はい	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	癌	有
58/男/白人	5 mg BID			43	58		
CV185017-13-14	アピキサバン	いいえ	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	肺塞栓	有
39/男/白人	20 mg QD			22	33		
CV185017-13-43	アピキサバン	いいえ	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	腺癌の進行	無
58/女/白人	5 mg BID			85	172		
CV185017-13-144	アピキサバン	はい	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	癌	有
51/女/白人	5 mg BID			53	86		
CV185017-29-413	アピキサバン	いいえ	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	癌	有
64/男/白人	10 mg BID			13	52		
CV185017-59-281	アピキサバン	はい	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	癌	有
71/男/白人	20 mg QD			53	103		

引用：5.3.5.4.1 CV185017 Table 8.4，Table S.6.6，Appendix 3.3A

* 死亡日（試験日） = 死亡日 - 初回投与日 + 1

BID：1 日 2 回，QD：1 日 1 回

重篤な有害事象：

Treatment Period において，重篤な有害事象はアピキサバン群の 385 例中 47 例（12.2%）と LMWH/VKA 群の 126 例中 16 例（12.7%）に報告された。

神経系および精神系の障害の重篤な有害事象発現率は，アピキサバン 5 mg 1 日 2 回投与群および 20 mg 1 日 1 回投与群がアピキサバン 10 mg 1 日 2 回投与群および対照群と比較して高かった。その他の器官別大分類の重篤な有害事象発現率は，全群で同程度であった。重篤な有害事象発現率に明らかに用量依存的な増加は認められなかった。アピキサバン 20 mg 1 日 1 回投与群における浮動性めまい（1.6%）を除き，いずれの重篤な有害事象発現率は 1%以下であった。

本試験期間中に診断された癌が重篤な有害事象として報告された被験者数は，アピキサバン群全体と対照群でそれぞれ 7 例（1.8%）と 3 例（2.3%）であった。

肝機能検査（LFT）値上昇［基準値上限（ULN）の 2 倍を超える ALP 上昇および ULN の 5 倍を超える ALT/AST 上昇］に関連する重篤な有害事象が 2 例いずれもアピキサバン 20 mg 1 日 1 回投与群で報告された。これらの重篤な有害事象は軽度または中等度であり，処置を要するものではなかった。ALP 上昇は，治験責任医師により治験薬との因果関係なしと判断され，本事象は消失した。ALT/AST 上昇については，治験責任医師は治験薬と因果関係があるかもしれないと判断したが，退院時に抗生物質投与によるアレルギーが原因であると判断され，本事象は消失した。

アピキサバン 20 mg 1 日 1 回投与群で脳出血と虚血性脳卒中が 1 例ずつ報告され，いずれも治験薬と関連なしと判断された。

治験薬との因果関係を否定できないと判断された重篤な有害事象発現率は，アピキサバン 20 mg 1 日 1 回投与群（6.5%）が，5 mg 1 日 2 回投与群（1.6%）および 10 mg 1 日 2 回投与群（0.8%）に比べて高く，LMWH/VKA 群（4.8%）と同程度であった。

表 4　Treatment Period に発現した重篤な有害事象*：治験薬投与集団

器官別大分類（%） 基本語（%）　MedDRA 10.0 版	アピキサバン 5 mg BID N = 128	 10 mg BID N = 133	 20 mg QD N = 124	 合計 N = 385	LMWH/Fond および VKA N = 126
有害事象発現例数	16 (12.5)	11 (8.3)	20 (16.1)	47 (12.2)	16 (12.7)
血液およびリンパ系障害	1 (0.8)	0	2 (1.6)	3 (0.8)	0
貧血	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
リンパ節症	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
特発性血腫	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
心臓障害	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (0.8)	2 (1.6)
狭心症	0	0	0	0	1 (0.8)
不安定狭心症	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
心不全	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.8)
うっ血性心不全	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
虚血性心筋症	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
胃腸障害	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (2.4)	5 (1.3)	1 (0.8)
腹痛	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.8)
下痢	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
イレウス	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
炎症性腸疾患	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
直腸出血	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
全身障害および投与局所様態	1 (0.8)	2 (1.5)	0	3 (0.8)	0
薬効欠如	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
末梢性浮腫	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
発熱	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
肝胆道系障害	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
肝機能異常	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
免疫系障害	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
過敏症	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
感染症および寄生虫症	2 (1.6)	0	3 (2.4)	5 (1.3)	2 (1.6)
細菌性心内膜炎	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
眼窩周囲蜂巣炎	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
肺炎	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.8)
腎盂腎炎	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
急性腎盂腎炎	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
ブドウ球菌性菌血症	0	0	0	0	1 (0.8)
傷害，中毒および処置合併症	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (0.8)	1 (0.8)
大腿骨骨折	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
血胸	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
股関節部骨折	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
術後呼吸窮迫	0	0	0	0	1 (0.8)
臨床検査	0	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.5)	2 (1.6)
凝固時間延長	0	0	0	0	1 (0.8)
INR 増加	0	0	0	0	1 (0.8)
肝機能検査異常	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
骨盤部超音波検査異常	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
代謝および栄養障害	0	0	0	0	1 (0.8)
インスリン非依存性糖尿病	0	0	0	0	1 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	2 (1.6)
出血性関節症	0	0	0	0	1 (0.8)
筋肉内出血	0	0	0	0	1 (0.8)
滑液嚢腫	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0

表 4　Treatment Period に発現した重篤な有害事象*：治験薬投与集団（続き）

器官別大分類（%） 基本語（%）　MedDRA 10.0 版	アピキサバン 5 mg BID N = 128	 10 mg BID N = 133	 20 mg QD N = 124	 合計 N = 385	LMWH/Fond および VKA N = 126
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (3.1)	5 (3.8)	5 (4.0)	14 (3.6)	5 (4.0)
副腎腺腫	0	0	0	0	1 (0.8)
B 細胞性リンパ腫	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
再発膀胱癌	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
子宮頚部癌	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
結腸癌	1 (0.8)	0	1 (0.8)	2 (0.5)	0
子宮類線維腫の変性	0	0	0	0	1 (0.8)
骨転移	0	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.5)	0
転移性胃癌	0	0	0	0	1 (0.8)
転移性新生物	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
悪性新生物	1 (0.8)	1 (0.8)	0	2 (0.5)	0
非ホジキンリンパ腫	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
転移性食道癌	0	0	0	0	1 (0.8)
卵巣癌	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
膵癌	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.8)
膵新生物	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
前立腺癌	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
セミノーマ	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
神経系障害	3 (2.3)	0	5 (4.0)	8 (2.1)	0
脳出血	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
糖尿病性昏睡	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
浮動性めまい	1 (0.8)	0	2 (1.6)	3 (0.8)	0
虚血性脳卒中	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
坐骨神経痛	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
てんかん重積状態	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
精神障害	2 (1.6)	0	0	2 (0.5)	0
自殺既遂	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
錯乱状態	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
腎および尿路障害	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	3 (2.4)
血尿	0	0	0	0	1 (0.8)
腎不全	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
腎出血	0	0	0	0	1 (0.8)
尿閉	0	0	0	0	1 (0.8)
生殖系および乳房障害	0	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.5)	2 (1.6)
月経困難症	0	0	0	0	1 (0.8)
前立腺炎	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
子宮出血	0	0	0	0	1 (0.8)
腟出血	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (0.8)	0	2 (1.6)	3 (0.8)	0
慢性閉塞性肺疾患	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
呼吸困難	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
喀血	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	1 (0.8)
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.8)
血管障害	2 (1.6)	0	0	2 (0.5)	1 (0.8)
深部静脈血栓症	0	0	0	0	1 (0.8)
四肢壊死	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
出血	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0

引用：5.3.5.4.1 CV185017 Table S.6.4A

BID：1 日 2 回，QD：1 日 1 回，LMWH：low molecular weight heparin，VKA：vitamin K antagonist

*：治験薬の初回投与から治験薬の最終投与 30 日後までに発現した重篤な有害事象

表 5　治験薬との因果関係を否定できないと判断された重篤な有害事象

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象	発現日	持続期間	因果関係	重症度	重篤度	対処	転帰
アピキサバン BID 5 mg	0010-00246	白人	女性	52	血胸	58	13	関連あるかもしれない	重度	重篤	中止	回復
アピキサバン BID 5 mg	0067-00025	白人	女性	77	出血	17	34	関連あるかもしれない	中等度	重篤	中止	回復
					特発性血腫	6	45	おそらく関連あり	中等度	重篤	なし	回復
アピキサバン BID 10 mg	0069-00090	白人	男性	54	薬効欠如	26	7	おそらく関連あり	中等度	重篤	中止	回復
アピキサバン QD 20 mg	0013-00014	白人	男性	39	腎不全	21	-	関連あるかもしれない	中等度	重篤	中止	未回復
アピキサバン QD 20 mg	0013-00015	白人	男性	37	肝機能検査異常	7	46	関連あるかもしれない	軽度	重篤	なし	回復
アピキサバン QD 20 mg	0013-00354	白人	男性	71	過敏症	5	11	おそらく関連あり	軽度	重篤	中止	回復
アピキサバン QD 20 mg	0034-00279	白人	女性	75	膣出血	16	5	明らかに関連あり	中等度	重篤	中止	回復
アピキサバン QD 20 mg	0069-00070	白人	男性	88	直腸出血	8	1	関連あるかもしれない	軽度	重篤	なし	回復
アピキサバン QD 20 mg	0070-00136	白人	男性	73	浮動性めまい	19	4	関連あるかもしれない	重度	重篤	中止	回復
アピキサバン QD 20 mg	0070-00046	白人	男性	74	貧血	90	3	関連あるかもしれない	重度	重篤	なし	回復
アピキサバン QD 20 mg	0073-00299	白人	男性	75	喀血	40	1	関連あるかもしれない	軽度	重篤	一時中止	回復
LMWH/Fond, VKA	0020-00315	白人	女性	79	凝固時間延長	17	3	明らかに関連あり	中等度	重篤	一時中止	回復
LMWH/Fond, VKA	0024-00177	白人	男性	33	出血性関節症	5	23	明らかに関連あり	中等度	重篤	減量	回復
LMWH/Fond, VKA	0034-00504	白人	男性	80	血尿	11	7	おそらく関連あり	中等度	重篤	中止	回復
LMWH/Fond, VKA	0035-00511	白人	女性	34	子宮出血	20	37	関連あるかもしれない	中等度	重篤	中止	回復
LMWH/Fond, VKA	0036-00282	白人	女性	72	腎出血	27	23	明らかに関連あり	軽度	重篤	一時中止	回復
LMWH/Fond, VKA	0081-00253	白人	男性	51	筋肉内出血	8	37	明らかに関連あり	中等度	重篤	なし	回復

引用：CV185017 Table S.6.4F

因果関係は 5 段階評価：明らかに関連あり，おそらく関連あり，関連あるかもしれない，関連ないらしい，関連なし

BID：1 日 2 回，QD：1 日 1 回，LMWH/Fond：低分子ヘパリン／フォンダパリヌクス，VKA：ビタミン K 拮抗薬

投与中止に至った有害事象：

有害事象による中止率は，LMWH/VKA 群と比較してアピキサバン 5 mg 1 日 2 回投与群および 20 mg 1 日 1 回投与群で高かった。Treatment Period に有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者数は，アピキサバンの 3 群と LMWH/VKA 群でそれぞれ 9/128 例（7.0%），6/133 例（4.5%），11/124 例（8.9%）および 5/126 例（4.0%）であった。いずれかの投与群において 2 例以上で治験薬の投与中止の原因となった有害事象は，浮動性めまい（アピキサバン 20 mg 1 日 1 回投与群，2/124 例）のみであった。

本第 2 相試験は，非盲検デザインを採用しており，VKA の適切な代替となる薬剤を使用していないため，LMWH/VKA 群の中止率が低いことは予想された結果であった。

表 6　治験薬の投与中止に至った有害事象：治験薬投与集団

器官別大分類（%） 基本語（%）　MedDRA 10.0 版	アピキサバン 5 mg BID N = 128	 10 mg BID N = 133	 20 mg QD N = 124	 合計 N = 385	LMWH/Fond および VKA N = 126
有害事象発現例数	9 (7.0)	6 (4.5)	11 (8.9)	26 (6.8)	5 (4.0)
心臓障害	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
心房細動	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
胃腸障害	2 (1.6)	0	0	2 (0.5)	0
胃炎	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
嘔吐	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
全身障害および投与局所様態	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
薬効欠如	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
免疫系障害	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
過敏症	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
傷害，中毒および処置合併症	1 (0.8)	0	1 (0.8)	2 (0.5)	0
血胸	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
股関節部骨折	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
滑液嚢腫	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (2.3)	2 (1.5)	1 (0.8)	6 (1.6)	1 (0.8)
B 細胞性リンパ腫	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
結腸癌	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
悪性新生物	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
非ホジキンリンパ腫	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
卵巣癌	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
膵癌	0	0	0	0	1 (0.8)
膵新生物	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
神経系障害	0	0	4 (3.2)	4 (1.0)	0
脳出血	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
糖尿病性昏睡	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
浮動性めまい	0	0	2 (1.6)	2 (0.5)	0
精神障害	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
不安	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
腎および尿路障害	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.8)
血尿	0	0	0	0	1 (0.8)
腎不全	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
生殖系および乳房障害	0	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.5)	1 (0.8)
子宮出血	0	0	0	0	1 (0.8)
腟出血	0	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.5)	0

表 6　治験薬の投与中止に至った有害事象：治験薬投与集団（続き）

器官別大分類（%） 基本語（%）　MedDRA 10.0 版	アピキサバン 5 mg BID N = 128	 10 mg BID N = 133	 20 mg QD N = 124	 合計 N = 385	LMWH/Fond および VKA N = 126
皮膚および皮下組織障害	0	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (0.8)	1 (0.8)
全身性そう痒症	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
紫斑	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
発疹	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.8)
血管障害	2 (1.6)	1 (0.8)	0	3 (0.8)	1 (0.8)
深部静脈血栓症	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	1 (0.8)
四肢壊死	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
出血	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0

引用：5.3.5.4.1 CV185017 Table S.6.5

BID：1 日 2 回，QD：1 日 1 回，LMWH：low molecular weight heparin，VKA：vitamin K antagonist

臨床検査：

アピキサバン 20 mg 1 日 1 回投与群と対照群のヘモグロビン低値（それぞれ 4.3%と 4.8%）およびアピキサバン 20 mg 1 日 1 回投与群の ALP 上昇（4.2%）の頻度が高かったことを除き，著明な異常の基準を満たす臨床検査値異常の発現率はアピキサバン群と LMWH/VKA 群で同程度であった。

全投与群のヘモグロビンの平均値には，本試験期間を通してほとんど変化がみられなかった。アピキサバンの投与後にヘモグロビンが異常低値まで減少した被験者の割合は非常に低く（約 1～3%），全用量群で同程度であった。本試験中のいずれかの時点でヘモグロビンが異常低値まで減少した被験者の割合は，対照群で高かった（約 6～8%）。ヘモグロビンの異常低値への変化に関しては，どの群にも投与期間に伴う頻度の増加は認められなかった。

血小板数減少を示した被験者数は，本試験期間を通して少なかった。投与後の血小板数のベースラインから 100,000/mm^3 未満への減少は，アピキサバン群で 2 例認められ，対照群では認められなかった。重篤な有害事象としての血小板減少症の報告はなかった。

全体的にみると，その他に臨床的に意味のある臨床検査値またはバイタルサインは，アピキサバン群と対照群いずれにも認められなかった。

ULN の 2 倍を超える総ビリルビンと ULN の 3 倍を超える ALT の同時上昇はいずれの群にも認められなかった。治験薬投与開始後（測定した時点を問わない），ULN の 3 倍を超える肝トランスアミナーゼ（ALT または AST）上昇の発現率は低く，アピキサバン群と LMWH/VKA 群で同程度であった。

ALT 上昇が著明な臨床検査値異常（ULN の 3 倍超）として確認された被験者の割合は低く，対照群と同程度以下であった。ALT または AST 上昇による中止の報告はなかった。

CK 上昇の有害事象は，アピキサバン群では計 6 例に認められた（5 mg 1 日 2 回投与群 2 例，20 mg 1 日 1 回投与群 4 例）。非盲検下の LMWH/VKA 群に CK 上昇の有害事象が 1 例に認められた。これらの CK 上昇のうち，5 mg 1 日 2 回投与群の 2 例と 20 mg 1 日 1 回投与群の 4 例中 2 例が著明な臨床検査値異常（ULN の 5 倍を超える CK 上昇）と判断された。LMWH/VKA 群で報告された CK 上昇の有害事象 1 例は著明な臨床検査値異常ではないと判断された。CK 上昇が認められた被験者の全例で CK-MB アイソザイム濃度は正常であった。CK 上昇に関連する重篤な有害事象の報告はなかった。横紋筋融解およびその他の重大な腎臓の異常の報告はなかった。

表 7　Treatment Period における出血関連イベント（CIAC 判定）の要約：治験薬投与集団

	アピキサバン 5 mg 1 日 2 回 (N= 128)	アピキサバン 10 mg 1 日 2 回 (N=133)	アピキサバン 20 mg 1 日 1 回 (N= 124)	アピキサバン 合計 (N= 385)	LMWH/Fond および VKA (N= 126)
大出血または臨床的に重要な非大出血，例数	11	6	9	26	10
発現率 (%)	8.6	4.5	7.3	6.8	7.9
95%信頼区間	(4.4, 14.9)	(1.7, 9.6)	(3.4, 13.3)	(4.5, 9.7)	(3.9, 14.1)
大出血*，例数	1	0	1	2	0
発現率 (%)	0.8	0	0.8	0.5	0
95%信頼区間	(0.0, 4.3)	(0.0, 2.7)	(0.0, 4.4)	(0.1, 1.9)	(0.0, 2.9)
臨床的に重要な非大出血*，例数	10	6	8	24	10
小出血*，例数	3	11	4	18	10
全出血**，例数	14	17	13	44	20
発現率 (%)	10.9	12.8	10.5	11.4	15.9
95%信頼区間	(6.1, 17.7)	(7.6, 19.7)	(5.7, 17.3)	(8.4, 15.0)	(10.0, 23.4)

LMWH/Fond：低分子ヘパリン／フォンダパリヌクス，VKA：ビタミン K 拮抗薬

*：複数のイベントが発現した場合は，もっとも重度の事象を集計した。

**：全出血は大出血，臨床的に重要な非大出血および小出血含む

表 8　Treatment Period における有害事象の要約：治験薬投与集団

	アピキサバン 5 mg 1 日 2 回 (N = 128)	アピキサバン 10 mg 1 日 2 回 (N =133)	アピキサバン 20 mg 1 日 1 回 (N = 124)	アピキサバン 合計 (N = 385)	LMWH/Fond および VKA (N = 126)
有害事象，例数 (%)	77 (60.2)	72 (54.1)	82 (66.1)	231 (60.0)	72 (57.1)
重篤な有害事象，例数 (%)	16 (12.5)	11 (8.3)	20 (16.1)	47 (12.2)	16 (12.7)
出血に関連する有害事象，例数(%)	15 (11.7)	17 (12.8)	13 (10.5)	45 (11.7)	24 (19.0)
因果関係を否定できない有害事象，例数 (%)	28 (21.9)	29 (21.8)	32 (25.8)	89 (23.1)	33 (26.2)
死亡，例数 (%)	2 (1.6)	0	1 (0.8)	3 (0.8)	0
有害事象による中止，例数 (%)	9 (7.0)	6 (4.5)	11 (8.9)	26 (6.8)	5 (4.0)

LMWH/Fond：低分子ヘパリン／フォンダパリヌクス，VKA：ビタミン K 拮抗薬

重篤な有害事象を除く有害事象は，治験薬投与開始から投与終了後 2 日までに発現したものとした。死亡および重篤な有害事象は，治験薬投与開始から投与終了後 30 日までに発現したものとした。

薬物動態：アピキサバン 5 mg 1 日 2 回投与群および 10 mg 1 日 2 回投与群では，血漿中アピキサバン濃度は用量依存的に増加した。アピキサバンの最高濃度とトラフ濃度は，健康被験者で測定した濃度とほぼ同様であった。

薬力学：アピキサバン群では，血漿中 Xa 因子阻害活性と凝固時間のパラメータである mPT に用量および濃度依存的な増加が認められ，これらは直接型 Xa 因子阻害剤で予想される作用と一致した。本試験で認められた血漿中アピキサバン濃度の最大・最小値の範囲内での Xa 因子阻害活性と mPT の相対的な増加は，健康被験者で認められた増加と同程度であった。Xa 因子阻害活性に基づく血漿中アピキサバン濃度の推定の正確さと精度は，mPT に比べて高かった。

ベースライン時の D-dimer 値は著明な高値を示したが，これは急性 DVT 患者において予想される結果であった。全 4 投与群において，D-dimer の中央値は 3 週目までに低下し，12 週目の中央値は正常範囲内にあった。D-dimer 値の経時的変化と低下の程度は，アピキサバンの 3 群と対照群でほぼ同じであった。全 4 投与群において一部の被験者では 12 週目の D-dimer 値が正常範囲を上回った。

血液中の血栓形成マーカーである F1.2 および TAT のベースライン値は基準範囲上限付近であった。アピキサバンおよび対照薬の投与と関連する F1.2 および TAT の低下が認められた。

結　論：

1）アピキサバンは，12 週間の Treatment Period に症候性 DVT の再発または症候性 PE の初発を予防し，かつ指標血栓の大きさを減少させたことから，症候性 DVT の治療に有効であった。アピキサバンの出血および全般的な安全性プロファイルは，許容可能と判断され，LMWH/VKA による治療法とほぼ同等であった。

2）アピキサバンは 3 用量（1 日投与量としては，10 mg および 20 mg）いずれにおいても再発性 VTE の発症抑制に有効であり，第 3 相の開発に向けて，許容しうる安全性プロファイルが得られた。また，予測できない安全性の問題は認められなかった。

- 有効性の主要評価項目である症候性再発性 VTE または血栓による負荷の増悪に関するイベント発現率は全投与群で低かった。イベント発現率におけるアピキサバン群と LMWH/VKA 群の差の 95% CI には 0 が含まれた。
- 症候性再発性 DVT または PE の件数は少なく，全アピキサバン群と対照群で発現率は同程度であった。両下肢 CUS および PLS の再実施により評価した血栓による負荷の増悪についても，すべての用量群で同様の結果が認められた。
- CUS による評価で改善が認められた被験者の割合は，アピキサバンの各群で 70%超であり，一方 LMWH/VKA 群では約 65%であった。PLS による評価で改善が認められた被験者の割合は，アピキサバンの各群で約 37～40%であり，一方 LMWH/VKA 群では約 44%であった。
- 大出血または臨床的に重要な非大出血（CRNM）の複合イベントの発現率は，全投与群でほぼ同等であり，アピキサバン 10 mg 1 日 2 回投与群で最も低かった。
- 出血の発現率（CIAC 判定を行った出血または治験責任医師が報告した出血）は，対照群に比べてアピキサバンの各群で低かった。
- 有害事象発現率は全投与群で同程度であったが，特にアピキサバン 10 mg 1 日 2 回投与群で低く，アピキサバン 20 mg 1 日 1 回投与群で高かった。
- アピキサバンを 12 週間投与した結果，著明な肝機能検査値異常およびその他の重要な臨床検査値異常は認められなかった。
- アピキサバン 5 mg 1 日 2 回投与群および 10 mg 1 日 2 回投与群では，血漿中アピキサバン濃度が用量依存的に増加した。
- 血漿中 Xa 因子阻害活性と凝固時間のパラメータである mPT に用量および濃度依存的な増加が認められた。Xa 因子阻害活性に基づく血漿中アピキサバン濃度の推定の正確さと精度は，mPT に比べて高かった。
- 12 週間の投与期間にわたり，血液中の血栓形成マーカーである D-dimer, F1.2 および TAT は，アピキサバン群と LMWH/VKA 対照群とで同様な低下を示した。

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与__日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰
BMS-562247 BID 10mg	0013-00010	白人		女性	63	骨転移	61		関連なし	中等度	重篤	なし	
						転移性新生物	36	5	関連なし	軽度	重篤	なし	
BMS-562247 BID 10mg	0013-00416	白人		男性	78	悪性新生物	64		関連なし	中等度	重篤	中止	
BMS-562247 BID 10mg	0020-00325	白人		男性	69	イレウス	50	13	関連なし	重度	重篤	一時中止	
BMS-562247 BID 10mg	0026-00294	白人		男性	67	不安定狭心症	36	1	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	
BMS-562247 BID 10mg	0029-00413	白人		男性	64	膵新生物	11	42	関連なし	重度	重篤	中止	
BMS-562247 BID 10mg	0044-00066	白人		男性	54	前立腺炎	54	47	関連なし	軽度	重篤	なし	
BMS-562247 BID 10mg	0005-00173	白人		女性	62	骨盤部超音波検査異常	2	27	関連なし	中等度	重篤	なし	
BMS-562247 BID 10mg	0068-00303	白人		女性	70	子宮頚部癌	6		関連なし	中等度	重篤	なし	
BMS-562247 BID 10mg	0069-00090	白人		男性	54	薬効欠如	26	7	おそらく関連あり	中等度	重篤	中止	
BMS-562247 BID 10mg	0076-00313	白人		女性	27	末梢性浮腫	79	2	関連なし	中等度	重篤	なし	
BMS-562247 BID 10mg	0008-00249	白人		女性	69	再発膀胱癌	35	124	関連なし	非常に重度	重篤	なし	
						大腿骨骨折	106	7	関連なし	重度	重篤	なし	
BMS-562247 BID 5mg	0010-00246	白人		女性	52	血胸	58	13	関連あるかもしれない	重度	重篤	中止	
						細菌性心内膜炎	20	24	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	
BMS-562247 BID 5mg	0010-00288	白人		男性	65	自殺既遂	40	1	関連なし		重篤	なし	
BMS-562247 BID 5mg	0011-00391	白人		男性	68	呼吸困難	13	19	関連なし	中等度	重篤	なし	
						発熱	61	13	関連なし	軽度	重篤	なし	
BMS-562247 BID 5mg	0011-00441	白人		男性	58	錯乱状態	45	14	関連なし	非常に重度	重篤	なし	
BMS-562247 BID 5mg	0013-00144	白人		女性	51	悪性新生物	27	60	関連なし	重度	重篤	なし	

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与__日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰
BMS-562247 BID 5mg	0013-00144	白人		女性	51	卵巣癌	53		関連なし	非常に重度	重篤	中止	
BMS-562247 BID 5mg	0013-00043	白人		女性	58	結腸癌	4	169	関連なし	非常に重度	重篤	一時中止	
BMS-562247 BID 5mg	0013-00463	白人		女性	50	非ホジキンリンパ腫	47		関連なし	重度	重篤	中止	
BMS-562247 BID 5mg	0013-00006	白人		女性	62	てんかん重積状態	84	8	関連なし	重度	重篤	なし	
BMS-562247 BID 5mg	0019-00171	白人		男性	52	坐骨神経痛	98	91	関連なし	重度	重篤	なし	
BMS-562247 BID 5mg	0039-00085	白人		男性	78	腎盂腎炎	54	5	関連なし	重度	重篤	なし	
BMS-562247 BID 5mg	0067-00025	白人		女性	77	出血	17	34	関連あるかもしれない	中等度	重篤	中止	
						特発性血腫	6	45	おそらく関連あり	中等度	重篤	なし	
BMS-562247 BID 5mg	0007-00467	白人		男性	73	四肢壊死	82	63	関連ないらしい	重度	重篤	中止	
BMS-562247 BID 5mg	0070-00030	白人		女性	75	浮動性めまい	9	3	関連なし	中等度	重篤	なし	
BMS-562247 BID 5mg	0076-00478	黒人/アフリカ系アメリカ人		男性	59	B細胞性リンパ腫	1		関連なし	非常に重度	重篤	中止	
BMS-562247 BID 5mg	0079-00267	白人		男性	60	うっ血性心不全	93	27	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	
						虚血性心筋症	93	27	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	
BMS-562247 BID 5mg	0083-00356	白人		女性	18	炎症性腸疾患	27	2	関連なし	軽度	重篤	一時中止	
BMS-562247 QD 20mg	0013-00014	白人		男性	39	セミノーマ	19		関連なし	重度	重篤	なし	
						腎不全	21		関連あるかもしれない	中等度	重篤	中止	
BMS-562247 QD 20mg	0013-00015	白人		男性	37	肝機能検査異常	7	46	関連あるかもしれない	軽度	重篤	なし	
BMS-562247 QD 20mg	0013-00354	白人		男性	71	過敏症	5	11	おそらく関連あり	軽度	重篤	中止	
BMS-562247 QD 20mg	0013-00432	白人		男性	72	リンパ節症	74	3	関連ないらしい	中等度	重篤	一時中止	
BMS-562247 QD 20mg	0019-00258	白人		男性	31	眼窩周囲蜂巣炎	75	3	関連なし	中等度	重篤	なし	

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与＿日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰
BMS-562247 QD 20mg	0023-00430	白人		男性	61	脳出血	54	42	関連ないらしい	中等度	重篤	中止	
BMS-562247 QD 20mg	0029-00460	白人		男性	73	虚血性脳卒中	72	14	関連なし	中等度	重篤	なし	
BMS-562247 QD 20mg	0032-00158	白人		男性	70	急性腎盂腎炎	41	7	関連なし	重度	重篤	なし	
BMS-562247 QD 20mg	0034-00279	白人		女性	75	膣出血	16	5	明らかに関連あり	中等度	重篤	中止	
BMS-562247 QD 20mg	0045-00528	白人		男性	81	慢性閉塞性肺疾患	1	10	関連なし	中等度	重篤	なし	
BMS-562247 QD 20mg	0046-00452	白人		男性	70	骨転移	12		関連なし	重度	重篤	なし	
BMS-562247 QD 20mg	0059-00281	白人		男性	71	糖尿病性昏睡	53	8	関連なし	非常に重度	重篤	中止	
						膵癌	60		関連なし	非常に重度	重篤	一時中止	
BMS-562247 QD 20mg	0067-00126	白人		男性	69	前立腺癌	66		関連ないらしい	重度	重篤	なし	
BMS-562247 QD 20mg	0069-00355	白人		女性	61	肝機能異常	1	155	関連なし	中等度	重篤	なし	
BMS-562247 QD 20mg	0069-00070	白人		男性	88	結腸癌	8		関連なし	軽度	重篤	中止	
						直腸出血	8	1	関連あるかもしれない	軽度	重篤	なし	
BMS-562247 QD 20mg	0070-00136	白人		男性	73	滑液嚢腫	19	4	関連なし	重度	重篤	中止	
						浮動性めまい	19	4	関連あるかもしれない	重度	重篤	中止	
BMS-562247 QD 20mg	0070-00046	白人		男性	74	貧血	90	3	関連あるかもしれない	重度	重篤	なし	
BMS-562247 QD 20mg	0073-00299	白人		男性	75	心不全	49	2	関連なし	中等度	重篤	なし	
						肺炎	36	23	関連なし	重度	重篤	一時中止	
						腹痛	37	9	関連なし	中等度	重篤	一時中止	
						喀血	40	1	関連あるかもしれない	軽度	重篤	一時中止	
BMS-562247 QD 20mg	0076-00153	黒人/アフリカ系アメリカ人		男性	55	下痢	85	1	関連なし	重度	重篤	なし	

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日（投与＿日目）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰
BMS-562247 QD 20mg	0076-00274	アジア人		女性	74	股関節部骨折	48	7	関連なし	重度	重篤	中止	
						浮動性めまい	45	5	関連なし	中等度	重篤	中止	
LMWH or UFH, VKA	0010-00306	白人		男性	70	ブドウ球菌性菌血症	41	11	関連なし	中等度	重篤	なし	
LMWH or UFH, VKA	0019-00145	白人		男性	70	深部静脈血栓症	25	7	関連なし	中等度	重篤	中止	
						転移性胃癌	25		関連なし	重度	重篤	なし	
LMWH or UFH, VKA	0020-00315	白人		女性	79	凝固時間延長	17	3	明らかに関連あり	中等度	重篤	一時中止	
LMWH or UFH, VKA	0020-00323	白人		男性	44	肝不全	115		関連なし	重度	重篤	なし	
						術後呼吸窮迫	108		関連なし	重度	重篤	なし	
						処置後出血	111	1	関連なし	重度	重篤	なし	
						心不全	72	18	関連なし	重度	重篤	一時中止	
						腎不全	113		関連なし	重度	重篤	なし	
						副腎腺腫	94	15	関連なし	重度	重篤	なし	
LMWH or UFH, VKA	0024-00177	白人		男性	33	出血性関節症	5	23	明らかに関連あり	中等度	重篤	減量	
LMWH or UFH, VKA	0027-00393	白人		男性	83	脂漏性皮膚炎	34	16	関連ないらしい	中等度	重篤	なし	
LMWH or UFH, VKA	0031-00182	白人		女性	70	INR増加	57	2	関連なし	中等度	重篤	減量	
						狭心症	106	3	関連なし	軽度	重篤	なし	
						肺炎	23	13	関連なし	重度	重篤	なし	
LMWH or UFH, VKA	0034-00504	白人		男性	80	血尿	11	7	おそらく関連あり	中等度	重篤	中止	
LMWH or UFH, VKA	0035-00511	白人		女性	34	子宮出血	20	37	関連あるかもしれない	中等度	重篤	中止	
LMWH or UFH, VKA	0036-00282	白人		女性	72	腎出血	27	23	明らかに関連あり	軽度	重篤	一時中止	

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日（投与＿日目）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰
LMWH or UFH, VKA	0036-00282	白人		女性	72	腹痛	59	10	関連なし	中等度	重篤	なし	
LMWH or UFH, VKA	0040-00469	白人		男性	75	インスリン非依存性糖尿病	95		関連なし	重度	重篤	なし	
LMWH or UFH, VKA	0044-00293	白人		男性	61	転移性食道癌	35		関連なし	非常に重度	重篤	なし	
LMWH or UFH, VKA	0007-00012	白人		男性	49	膵癌	9		関連なし	重度	重篤	中止	
LMWH or UFH, VKA	0076-00285	黒人/アフリカ系アメリカ人		女性	41	月経困難症	46	3	関連なし	中等度	重篤	なし	
						子宮類線維腫の変性	75	5	関連なし	中等度	重篤	なし	
LMWH or UFH, VKA	0081-00253	白人		男性	51	筋肉内出血	8	37	明らかに関連あり	中等度	重篤	なし	
LMWH or UFH, VKA	0083-00513	白人		男性	73	尿閉	5	5	関連なし	中等度	重篤	一時中止	

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日(投与__日目)	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰
BMS-562247 BID 10mg	0029-00413	白人		男性	64	膵新生物	11	42	関連なし	重度	重篤	中止	
BMS-562247 BID 10mg	0008-00249	白人		女性	69	クレブシエラ膀胱炎	1	9	関連なし	中等度	非重篤	なし	
						再発膀胱癌	35	124	関連なし	非常に重度	重篤	なし	
						大腿骨骨折	106	7	関連なし	重度	重篤	なし	
						頭痛	2	1	関連なし	軽度	非重篤	なし	
						便秘	2	1	関連なし	中等度	非重篤	なし	
						嘔吐	17	2	関連なし	軽度	非重篤	なし	
BMS-562247 BID 5mg	0010-00288	白人		男性	65	血尿	3	3	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	なし	
						自殺既遂	40	1	関連なし		重篤	なし	
						蜂巣炎	11	11	関連ないらしい	軽度	非重篤	なし	
BMS-562247 BID 5mg	0011-00441	白人		男性	58	錯乱状態	45	14	関連なし	非常に重度	重篤	なし	
BMS-562247 BID 5mg	0013-00144	白人		女性	51	悪心	27	60	関連なし	軽度	非重篤	なし	
						悪性新生物	27	60	関連なし	重度	重篤	なし	
						血尿	52	4	関連ないらしい	中等度	非重篤	なし	
						直腸出血	50	6	関連ないらしい	軽度	非重篤	なし	
						腹痛	47	40	関連なし	重度	非重篤	なし	
						卵巣癌	53		関連なし	非常に重度	重篤	中止	
BMS-562247 BID 5mg	0013-00043	白人		女性	58	結腸癌	4	169	関連なし	非常に重度	重篤	一時中止	
						膀胱炎	13	6	関連なし	軽度	非重篤	なし	
BMS-562247 QD 20mg	0013-00014	白人		男性	39	しゃっくり	24	8	関連なし	中等度	非重篤	なし	

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日（投与＿日目）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	対処	転帰
BMS-562247 QD 20mg	0013-00014	白人		男性	39	セミノーマ	19		関連なし	重度	重篤	なし	
						胃腸出血	31	1	関連なし	重度	非重篤	なし	
						下痢	25	5	関連なし	中等度	非重篤	なし	
						血管迷走神経性失神	31	1	関連なし	重度	非重篤	なし	
						血小板減少症	32	2	関連なし	中等度	非重篤	なし	
						腎不全	21		関連あるかもしれない	中等度	重篤	中止	
						性器浮腫	26	8	関連なし	重度	非重篤	なし	
						背部痛	11	23	関連なし	中等度	非重篤	なし	
						白血球減少症	32	2	関連なし	中等度	非重篤	なし	
						末梢性浮腫	25	9	関連なし	重度	非重篤	なし	
						嘔吐	28	1	関連なし	軽度	非重篤	なし	
						嚥下障害	32	2	関連なし	中等度	非重篤	なし	
BMS-562247 QD 20mg	0059-00281	白人		男性	71	糖尿病性昏睡	53	8	関連なし	非常に重度	重篤	中止	
						無力症	50		関連なし	中等度	非重篤	なし	
						無力症	50	3	関連なし	中等度	非重篤	なし	
						無力症	60		関連なし	非常に重度	非重篤	中止	
						膵癌	60		関連なし	非常に重度	重篤	一時中止	

8. CV185017 試験 有害事象全件表

Table 8-1. 因果関係を問わない有害事象（治験薬投与集団）（CV185017 試験）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 10.0 版）	アピキサバン 5 mg BID (N=128)	アピキサバン 10 mg BID (N=133)	アピキサバン 20 mg QD (N=124)	アピキサバン 合計 (N=385)	LMWH /Fond および VKA (N=126)
有害事象発現例数（%）	77 (60.2)	72 (54.1)	82 (66.1)	231 (60.0)	72 (57.1)
血液およびリンパ系障害	5 (3.9)	0	4 (3.2)	9 (2.3)	0
貧血	2 (1.6)	0	1 (0.8)	3 (0.8)	0
発熱性好中球減少症	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
鉄欠乏性貧血	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
白血球減少症	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
リンパ節症	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
汎血球減少症	1 (0.8)	0	1 (0.8)	2 (0.5)	0
特発性血腫	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
血小板減少症	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
心臓障害	3 (2.3)	3 (2.3)	3 (2.4)	9 (2.3)	2 (1.6)
狭心症	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	1 (0.8)
不安定狭心症	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
心房細動	1 (0.8)	0	2 (1.6)	3 (0.8)	0
心不全	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.8)
うっ血性心不全	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
うっ血性心筋症	0	0	0	0	1 (0.8)
虚血性心筋症	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
僧帽弁逸脱	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
動悸	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
先天性，家族性および遺伝性障害	1 (0.8)	0	2 (1.6)	3 (0.8)	0
第Ｖ因子ライデン変異	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
ヘモグロビンD症	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
先天性心臓疾患	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
耳および迷路障害	1 (0.8)	0	1 (0.8)	2 (0.5)	1 (0.8)
難聴	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
耳出血	0	0	0	0	1 (0.8)
回転性めまい	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
内分泌障害	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
甲状腺機能亢進症	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
眼障害	3 (2.3)	1 (0.8)	1 (0.8)	5 (1.3)	0
弱視	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
結膜出血	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
結膜充血	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
結膜炎	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
視力低下	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
胃腸障害	21 (16.4)	17 (12.8)	23 (18.5)	61 (15.8)	16 (12.7)
腹痛	1 (0.8)	0	1 (0.8)	2 (0.5)	2 (1.6)
下腹部痛	0	0	0	0	1 (0.8)
上腹部痛	1 (0.8)	1 (0.8)	0	2 (0.5)	1 (0.8)

Table 8-1. 因果関係を問わない有害事象（治験薬投与集団）（CV185017 試験）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 10.0 版）	アピキサバン 5 mg BID (N=128)	アピキサバン 10 mg BID (N=133)	アピキサバン 20 mg QD (N=124)	アピキサバン 合計 (N=385)	LMWH /Fond および VKA (N=126)
大腸炎	0	0	0	0	1 (0.8)
潰瘍性大腸炎	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
結腸ポリープ	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
便秘	2 (1.6)	1 (0.8)	2 (1.6)	5 (1.3)	4 (3.2)
下痢	3 (2.3)	4 (3.0)	9 (7.3)	16 (4.2)	2 (1.6)
腸憩室	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
口内乾燥	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
消化不良	3 (2.3)	0	3 (2.4)	6 (1.6)	0
鼓腸	1 (0.8)	1 (0.8)	0	2 (0.5)	0
食中毒	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
胃障害	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	1 (0.8)
胃炎	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	1 (0.8)
胃腸出血	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
歯肉出血	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
歯肉炎	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
血便排泄	0	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.5)	1 (0.8)
痔出血	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
痔核	0	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.5)	0
イレウス	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
炎症性腸疾患	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
メレナ	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
悪心	4 (3.1)	2 (1.5)	5 (4.0)	11 (2.9)	2 (1.6)
食道炎	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
排便痛	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
直腸出血	1 (0.8)	0	1 (0.8)	2 (0.5)	3 (2.4)
直腸ポリープ	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
歯痛	1 (0.8)	1 (0.8)	0	2 (0.5)	0
嘔吐	2 (1.6)	4 (3.0)	4 (3.2)	10 (2.6)	1 (0.8)
全身障害および投与局所様態	13 (10.2)	11 (8.3)	10 (8.1)	34 (8.8)	9 (7.1)
無力症	0	2 (1.5)	2 (1.6)	4 (1.0)	0
胸痛	1 (0.8)	3 (2.3)	1 (0.8)	5 (1.3)	2 (1.6)
薬効欠如	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
疲労	4 (3.1)	0	2 (1.6)	6 (1.6)	1 (0.8)
炎症	0	0	0	0	1 (0.8)
インフルエンザ様疾患	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	1 (0.8)
注射部位静脈炎	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
倦怠感	0	2 (1.5)	0	2 (0.5)	0
末梢性浮腫	5 (3.9)	3 (2.3)	2 (1.6)	10 (2.6)	3 (2.4)
末梢冷感	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
発熱	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (2.4)	6 (1.6)	2 (1.6)
異物感	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0

Table 8-1. 因果関係を問わない有害事象（治験薬投与集団）（CV185017 試験）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 10.0 版）	アピキサバン 5 mg BID (N=128)	アピキサバン 10 mg BID (N=133)	アピキサバン 20 mg QD (N=124)	アピキサバン 合計 (N=385)	LMWH /Fond および VKA (N=126)
血管穿刺部位出血	0	0	0	0	1 (0.8)
肝胆道系障害	0	0	2 (1.6)	2 (0.5)	1 (0.8)
肝機能異常	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
脂肪肝	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
肝障害	0	0	0	0	1 (0.8)
免疫系障害	1 (0.8)	0	4 (3.2)	5 (1.3)	1 (0.8)
抗リン脂質抗体症候群	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
過敏症	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
ヨウ素アレルギー	0	0	0	0	1 (0.8)
複合アレルギー	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
季節性アレルギー	1 (0.8)	0	1 (0.8)	2 (0.5)	0
感染症および寄生虫症	22 (17.2)	13 (9.8)	17 (13.7)	52 (13.5)	24 (19.0)
急性扁桃炎	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
気管支炎	0	2 (1.5)	0	2 (0.5)	1 (0.8)
蜂巣炎	1 (0.8)	0	1 (0.8)	2 (0.5)	5 (4.0)
膀胱炎	3 (2.3)	1 (0.8)	1 (0.8)	5 (1.3)	3 (2.4)
クレブシエラ膀胱炎	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
耳感染	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	2 (1.6)
蓄膿	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
細菌性心内膜炎	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
エプスタイン・バーウイルス感染	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
丹毒	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
眼感染	0	0	0	0	1 (0.8)
真菌感染	0	0	0	0	1 (0.8)
皮膚真菌感染	2 (1.6)	0	0	2 (0.5)	0
せつ	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
胃腸炎	0	0	2 (1.6)	2 (0.5)	1 (0.8)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
陰部ヘルペス	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
インフルエンザ	0	0	3 (2.4)	3 (0.8)	2 (1.6)
迷路炎	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
鼻咽頭炎	8 (6.3)	3 (2.3)	1 (0.8)	12 (3.1)	3 (2.4)
口腔ヘルペス	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
外耳炎	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
爪囲炎	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
眼窩周囲蜂巣炎	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
咽頭炎	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
肺炎	1 (0.8)	0	2 (1.6)	3 (0.8)	1 (0.8)
腎盂腎炎	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
急性腎盂腎炎	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
レトロウイルス感染	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0

Table 8-1. 因果関係を問わない有害事象（治験薬投与集団）（CV185017 試験）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 10.0 版）	アピキサバン 5 mg BID (N=128)	アピキサバン 10 mg BID (N=133)	アピキサバン 20 mg QD (N=124)	アピキサバン 合計 (N=385)	LMWH /Fond および VKA (N=126)
鼻炎	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
副鼻腔炎	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	1 (0.8)
ブドウ球菌性菌血症	0	0	0	0	1 (0.8)
股部白癬	0	0	0	0	1 (0.8)
歯膿瘍	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
上気道感染	2 (1.6)	2 (1.5)	0	4 (1.0)	2 (1.6)
尿路感染	2 (1.6)	2 (1.5)	0	4 (1.0)	3 (2.4)
ウイルス性上気道感染	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
傷害，中毒および処置合併症	6 (4.7)	9 (6.8)	4 (3.2)	19 (4.9)	7 (5.6)
足関節部骨折	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
挫傷	1 (0.8)	2 (1.5)	0	3 (0.8)	3 (2.4)
転倒	1 (0.8)	3 (2.3)	0	4 (1.0)	1 (0.8)
大腿骨骨折	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
足骨折	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
血胸	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
股関節部骨折	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
切開部位合併症	0	0	0	0	1 (0.8)
関節脱臼	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
筋挫傷	0	2 (1.5)	0	2 (0.5)	0
腓骨神経損傷	0	0	0	0	1 (0.8)
術後呼吸窮迫	0	0	0	0	1 (0.8)
皮膚裂傷	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
皮下血腫	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
縫合関連合併症	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
外傷性血腫	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
外傷性出血	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
創傷	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
臨床検査	5 (3.9)	4 (3.0)	10 (8.1)	19 (4.9)	11 (8.7)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.5)	2 (1.6)
抗リン脂質抗体陽性	0	0	0	0	1 (0.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (0.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	1 (0.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	2 (1.5)	4 (3.2)	6 (1.6)	1 (0.8)
血中葉酸減少	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	1 (0.8)
血中ブドウ糖増加	0	0	0	0	1 (0.8)
血中尿素増加	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
凝固時間延長	0	0	0	0	1 (0.8)
ヘモグロビン減少	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
心拍数増加	0	0	0	0	1 (0.8)

Table 8-1. 因果関係を問わない有害事象（治験薬投与集団）（CV185017 試験）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 10.0 版）	アピキサバン 5 mg BID (N=128)	アピキサバン 10 mg BID (N=133)	アピキサバン 20 mg QD (N=124)	アピキサバン 合計 (N=385)	LMWH/Fond および VKA (N=126)
心拍数不整	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
肝酵素上昇	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
ホルモン値異常	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
INR増加	0	0	0	0	1 (0.8)
肝機能検査異常	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.8)
潜血陽性	0	0	0	0	1 (0.8)
骨盤部超音波検査異常	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
体重増加	3 (2.3)	0	1 (0.8)	4 (1.0)	0
代謝および栄養障害	2 (1.6)	2 (1.5)	5 (4.0)	9 (2.3)	4 (3.2)
食欲減退	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
糖尿病	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
インスリン非依存性糖尿病	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	1 (0.8)
体液貯留	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
痛風	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.8)
高血糖	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
高ホモシステイン血症	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
高尿酸血症	0	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.5)	0
低カリウム血症	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	2 (1.6)
筋骨格系および結合組織障害	10 (7.8)	23 (17.3)	15 (12.1)	48 (12.5)	18 (14.3)
関節痛	3 (2.3)	2 (1.5)	2 (1.6)	7 (1.8)	1 (0.8)
背部痛	2 (1.6)	2 (1.5)	2 (1.6)	6 (1.6)	5 (4.0)
滑液包炎	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.8)
鼡径部痛	0	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.5)	0
出血性関節症	0	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.5)	1 (0.8)
椎間板障害	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
関節腫脹	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
中足骨痛	0	0	0	0	1 (0.8)
筋肉内出血	0	0	0	0	1 (0.8)
筋痙縮	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	4 (1.0)	0
筋骨格系胸痛	1 (0.8)	1 (0.8)	0	2 (0.5)	0
筋骨格痛	0	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.5)	1 (0.8)
筋痛	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	2 (1.6)
頚部痛	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
骨関節炎	0	0	0	0	1 (0.8)
四肢痛	2 (1.6)	12 (9.0)	5 (4.0)	19 (4.9)	3 (2.4)
顎痛	0	0	0	0	1 (0.8)
関節リウマチ	0	0	0	0	1 (0.8)
滑液嚢腫	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	7 (5.5)	7 (5.3)	5 (4.0)	19 (4.9)	7 (5.6)
副腎腺腫	0	0	0	0	1 (0.8)

Table 8-1. 因果関係を問わない有害事象（治験薬投与集団）（CV185017 試験）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 10.0 版）	アピキサバン 5 mg BID (N=128)	アピキサバン 10 mg BID (N=133)	アピキサバン 20 mg QD (N=124)	アピキサバン 合計 (N=385)	LMWH /Fond および VKA (N=126)
B細胞性リンパ腫	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
肝の良性新生物	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
再発膀胱癌	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
子宮頚部癌	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
結腸腺腫	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
結腸癌	1 (0.8)	0	1 (0.8)	2 (0.5)	0
子宮類線維腫の変性	0	0	0	0	1 (0.8)
肺新生物	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
骨転移	0	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.5)	0
転移性胃癌	0	0	0	0	1 (0.8)
転移性新生物	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
転移部痛	0	0	0	0	1 (0.8)
悪性新生物	1 (0.8)	1 (0.8)	0	2 (0.5)	0
非ホジキンリンパ腫	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
転移性食道癌	0	0	0	0	1 (0.8)
卵巣癌	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
膵癌	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.8)
膵新生物	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
前立腺癌	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
脂漏性角化症	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
セミノーマ	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
皮膚乳頭腫	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
尿道新生物	0	0	0	0	1 (0.8)
子宮平滑筋腫	0	0	0	0	1 (0.8)
神経系障害	16 (12.5)	16 (12.0)	22 (17.7)	54 (14.0)	8 (6.3)
健忘	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
平衡障害	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
脳出血	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
協調運動異常	0	0	0	0	1 (0.8)
糖尿病性昏睡	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
浮動性めまい	4 (3.1)	2 (1.5)	6 (4.8)	12 (3.1)	1 (0.8)
味覚異常	0	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (0.8)	0
蟻走感	0	0	0	0	1 (0.8)
頭痛	11 (8.6)	9 (6.8)	11 (8.9)	31 (8.1)	4 (3.2)
感覚鈍麻	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
虚血性脳卒中	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
記憶障害	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
片頭痛	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
錯感覚	1 (0.8)	2 (1.5)	0	3 (0.8)	0
失神寸前の状態	0	0	0	0	1 (0.8)
坐骨神経痛	2 (1.6)	0	0	2 (0.5)	0

Table 8-1. 因果関係を問わない有害事象（治験薬投与集団）（CV185017 試験）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 10.0 版）	アピキサバン 5 mg BID (N=128)	アピキサバン 10 mg BID (N=133)	アピキサバン 20 mg QD (N=124)	アピキサバン 合計 (N=385)	LMWH /Fond および VKA (N=126)
感覚障害	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
てんかん重積状態	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
精神障害	5 (3.9)	2 (1.5)	5 (4.0)	12 (3.1)	1 (0.8)
異常行動	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
激越	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
不安	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
自殺既遂	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
錯乱状態	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
うつ病	0	0	0	0	1 (0.8)
感情の平板化	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
不眠症	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.6)	4 (1.0)	0
悪夢	1 (0.8)	1 (0.8)	0	2 (0.5)	0
睡眠障害	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
腎および尿路障害	5 (3.9)	6 (4.5)	3 (2.4)	14 (3.6)	7 (5.6)
膀胱結石	0	0	0	0	1 (0.8)
尿路結石	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
排尿困難	1 (0.8)	0	1 (0.8)	2 (0.5)	1 (0.8)
血尿	4 (3.1)	3 (2.3)	1 (0.8)	8 (2.1)	4 (3.2)
腎結石症	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
多尿	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
腎仙痛	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
腎不全	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.8)
急性腎不全	0	0	0	0	1 (0.8)
腎出血	0	0	0	0	1 (0.8)
尿道障害	0	0	0	0	1 (0.8)
尿失禁	1 (0.8)	1 (0.8)	0	2 (0.5)	0
尿閉	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.8)
生殖系および乳房障害	7 (5.5)	8 (6.0)	6 (4.8)	21 (5.5)	6 (4.8)
無月経	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
萎縮性外陰腟炎	0	0	0	0	1 (0.8)
良性前立腺肥大症	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	4 (1.0)	1 (0.8)
月経困難症	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	1 (0.8)
血精液症	0	0	0	0	1 (0.8)
月経過多	3 (2.3)	1 (0.8)	0	4 (1.0)	0
不規則月経	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
不正子宮出血	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
卵巣嚢胞	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
陰茎出血	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
前立腺障害	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
前立腺炎	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
陰部そう痒症	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0

Table 8-1. 因果関係を問わない有害事象（治験薬投与集団）（CV185017 試験）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 10.0 版）	アピキサバン 5 mg BID (N=128)	アピキサバン 10 mg BID (N=133)	アピキサバン 20 mg QD (N=124)	アピキサバン 合計 (N=385)	LMWH /Fond および VKA (N=126)
陰嚢痛	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
精巣痛	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
子宮出血	0	0	0	0	1 (0.8)
腟出血	0	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (0.8)	0
腟脱	0	0	0	0	1 (0.8)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	6 (4.7)	9 (6.8)	10 (8.1)	25 (6.5)	8 (6.3)
喘息	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
慢性閉塞性肺疾患	0	0	2 (1.6)	2 (0.5)	1 (0.8)
咳嗽	1 (0.8)	3 (2.3)	0	4 (1.0)	2 (1.6)
呼吸困難	1 (0.8)	4 (3.0)	0	5 (1.3)	2 (1.6)
労作性呼吸困難	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
鼻出血	2 (1.6)	2 (1.5)	3 (2.4)	7 (1.8)	3 (2.4)
喀血	0	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.5)	0
しゃっくり	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
過換気	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
肺障害	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	1 (0.8)
咽喉頭疼痛	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
咽喉刺激感	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
皮膚および皮下組織障害	8 (6.3)	5 (3.8)	13 (10.5)	26 (6.8)	11 (8.7)
ざ瘡	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
脱毛症	0	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (0.8)	0
水疱	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
褥瘡性潰瘍	0	0	0	0	1 (0.8)
皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.8)
アレルギー性皮膚炎	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
皮膚乾燥	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
湿疹	1 (0.8)	0	1 (0.8)	2 (0.5)	1 (0.8)
紅斑	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.8)
多汗症	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.8)
挫傷発生の増加傾向	0	0	0	0	1 (0.8)
寝汗	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
光線過敏性反応	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
そう痒症	2 (1.6)	0	4 (3.2)	6 (1.6)	1 (0.8)
全身性そう痒症	0	0	2 (1.6)	2 (0.5)	0
紫斑	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
発疹	2 (1.6)	0	2 (1.6)	4 (1.0)	3 (2.4)
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.8)
皮膚変色	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
皮膚潰瘍	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
血管障害	6 (4.7)	10 (7.5)	6 (4.8)	22 (5.7)	7 (5.6)
深部静脈血栓症	0	2 (1.5)	0	2 (0.5)	1 (0.8)

Table 8-1. 因果関係を問わない有害事象（治験薬投与集団）（CV185017 試験）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 10.0 版）	アピキサバン 5 mg BID (N=128)	アピキサバン 10 mg BID (N=133)	アピキサバン 20 mg QD (N=124)	アピキサバン 合計 (N=385)	LMWH/Fond および VKA (N=126)
四肢壊死	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
潮紅	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
血腫	1 (0.8)	3 (2.3)	1 (0.8)	5 (1.3)	4 (3.2)
出血	1 (0.8)	0	1 (0.8)	2 (0.5)	0
ほてり	1 (0.8)	2 (1.5)	1 (0.8)	4 (1.0)	1 (0.8)
高血圧	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	2 (1.6)
起立性低血圧	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
表在性血栓性静脈炎	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.8)
血栓症	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
血管拡張	0	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.5)	0
静脈不全	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0

引用：総括報告書 Table S.6.3A
非重篤な有害事象は初回投与から最終投与 2 日後まで，重篤な有害事象は初回投与から最終投与 30 日後までの期間に発現した有害事象を集計対象とした。BID=1 日 2 回，QD=1 日 1 回，LMWH/Fond=低分子ヘパリン／フォンダパリヌクス，VKA=ビタミン K 拮抗薬

Table 8-2. 因果関係を否定できない有害事象（治験薬投与集団）（CV185017 試験）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 10.0 版）	アピキサバン 5 mg BID (N=128)	アピキサバン 10 mg BID (N=133)	アピキサバン 20 mg QD (N=124)	アピキサバン 合計 (N=385)	LMWH/Fond および VKA (N=126)
有害事象発現例数（%）	28 (21.9)	29 (21.8)	32 (25.8)	89 (23.1)	33 (26.2)
血液およびリンパ系障害	2 (1.6)	0	1 (0.8)	3 (0.8)	0
貧血	1 (0.8)	0	1 (0.8)	2 (0.5)	0
特発性血腫	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
心臓障害	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
動悸	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
眼障害	2 (1.6)	0	0	2 (0.5)	0
結膜出血	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
結膜充血	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
胃腸障害	7 (5.5)	6 (4.5)	7 (5.6)	20 (5.2)	5 (4.0)
上腹部痛	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
便秘	1 (0.8)	0	1 (0.8)	2 (0.5)	0
下痢	1 (0.8)	2 (1.5)	0	3 (0.8)	1 (0.8)
口内乾燥	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
消化不良	1 (0.8)	0	1 (0.8)	2 (0.5)	0
胃障害	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
胃炎	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
歯肉出血	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
血便排泄	0	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.5)	1 (0.8)
痔出血	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
メレナ	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
悪心	0	2 (1.5)	3 (2.4)	5 (1.3)	0
排便痛	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
直腸出血	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	3 (2.4)
嘔吐	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
全身障害および投与局所様態	2 (1.6)	3 (2.3)	3 (2.4)	8 (2.1)	2 (1.6)
無力症	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
薬効欠如	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
疲労	1 (0.8)	0	1 (0.8)	2 (0.5)	0
インフルエンザ様疾患	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	1 (0.8)
末梢性浮腫	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
発熱	1 (0.8)	0	1 (0.8)	2 (0.5)	0
血管穿刺部位出血	0	0	0	0	1 (0.8)
免疫系障害	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
過敏症	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
傷害，中毒および処置合併症	3 (2.3)	2 (1.5)	0	5 (1.3)	3 (2.4)
挫傷	0	2 (1.5)	0	2 (0.5)	3 (2.4)
血胸	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
皮下血腫	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
外傷性出血	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
臨床検査	2 (1.6)	2 (1.5)	5 (4.0)	9 (2.3)	8 (6.3)

Table 8-2. 因果関係を否定できない有害事象（治験薬投与集団）（CV185017 試験）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 10.0 版）	アピキサバン 5 mg BID (N=128)	アピキサバン 10 mg BID (N=133)	アピキサバン 20 mg QD (N=124)	アピキサバン 合計 (N=385)	LMWH /Fond および VKA (N=126)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.5)	2 (1.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (0.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	1 (0.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (0.8)	1 (0.8)
凝固時間延長	0	0	0	0	1 (0.8)
ヘモグロビン減少	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
心拍数増加	0	0	0	0	1 (0.8)
肝酵素上昇	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
肝機能検査異常	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.8)
潜血陽性	0	0	0	0	1 (0.8)
体重増加	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.5)	4 (3.2)
出血性関節症	0	0	0	0	1 (0.8)
筋肉内出血	0	0	0	0	1 (0.8)
四肢痛	0	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.5)	1 (0.8)
顎痛	0	0	0	0	1 (0.8)
神経系障害	2 (1.6)	5 (3.8)	10 (8.1)	17 (4.4)	2 (1.6)
協調運動異常	0	0	0	0	1 (0.8)
浮動性めまい	0	0	4 (3.2)	4 (1.0)	1 (0.8)
味覚異常	0	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.5)	0
頭痛	2 (1.6)	3 (2.3)	5 (4.0)	10 (2.6)	0
錯感覚	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
精神障害	2 (1.6)	0	2 (1.6)	4 (1.0)	0
不安	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
感情の平板化	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
不眠症	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
悪夢	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
腎および尿路障害	3 (2.3)	4 (3.0)	3 (2.4)	10 (2.6)	5 (4.0)
排尿困難	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.8)
血尿	3 (2.3)	3 (2.3)	1 (0.8)	7 (1.8)	3 (2.4)
多尿	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
腎不全	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0
腎出血	0	0	0	0	1 (0.8)
生殖系および乳房障害	3 (2.3)	3 (2.3)	1 (0.8)	7 (1.8)	2 (1.6)
血精液症	0	0	0	0	1 (0.8)
月経過多	3 (2.3)	1 (0.8)	0	4 (1.0)	0
不正子宮出血	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
子宮出血	0	0	0	0	1 (0.8)
腟出血	0	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.5)	0

Table 8-2. 因果関係を否定できない有害事象（治験薬投与集団）（CV185017 試験）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 10.0 版）	アピキサバン 5 mg BID (N=128)	アピキサバン 10 mg BID (N=133)	アピキサバン 20 mg QD (N=124)	アピキサバン 合計 (N=385)	LMWH/Fond および VKA (N=126)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	4 (3.1)	4 (3.0)	4 (3.2)	12 (3.1)	3 (2.4)
呼吸困難	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
鼻出血	2 (1.6)	2 (1.5)	3 (2.4)	7 (1.8)	3 (2.4)
喀血	0	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.5)	0
過換気	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
肺障害	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (1.6)	3 (2.3)	6 (4.8)	11 (2.9)	3 (2.4)
脱毛症	0	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (0.8)	0
多汗症	0	0	0	0	1 (0.8)
挫傷発生の増加傾向	0	0	0	0	1 (0.8)
そう痒症	1 (0.8)	0	1 (0.8)	2 (0.5)	0
全身性そう痒症	0	0	2 (1.6)	2 (0.5)	0
紫斑	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
発疹	1 (0.8)	0	2 (1.6)	3 (0.8)	1 (0.8)
血管障害	3 (2.3)	4 (3.0)	1 (0.8)	8 (2.1)	5 (4.0)
潮紅	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0
血腫	1 (0.8)	3 (2.3)	0	4 (1.0)	4 (3.2)
出血	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0
ほてり	1 (0.8)	0	1 (0.8)	2 (0.5)	1 (0.8)

引用：総括報告書 Table S.6.3C
非重篤な有害事象は初回投与から最終投与 2 日後まで，重篤な有害事象は初回投与から最終投与 30 日後までの期間に発現した有害事象を集計対象とした。
BID=1 日 2 回，QD=1 日 1 回，LMWH/Fond=低分子ヘパリン／フォンダパリヌクス，VKA=ビタミン K 拮抗薬