

(別添様式1-1)

## 未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2））

## 1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名；日本静脈学会 ) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名； ) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名； )	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	Apixaban アピキサバン
	販売名	Eliguis エリキューズ
	会社名	製造販売元：ブリストル・マイヤーズ・スクイブ株式会社 販売元：ファイザー株式会社
	国内関連学会	日本循環器学会 日本血管外科学会 日本脈管学会 日本血栓止血学会 (選定理由) 深部静脈血栓症および肺血栓塞栓症の治療に深い関わりがある
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	通常、成人にはアピキサバンとして1回10mgを1日2回、7日間経口投与した後、1回5mgを1日2回経口投与する。 <u>6ヶ月間の維持療法後は再発と出血のリスクを勘案して5mgまたは2.5mgを1日2回経口投与する。</u>
	備考	(特記事項等) *再発の危険性が低く、出血の危険性が高い場合6ヶ月以降の延長治療期には、2.5mgを1日2回経口投与に減量する事も考慮する*。のみ追加。

		<p>米国、英国、独国、仏国、加国、豪州は6ヶ月間の維持療法後は2.5mgを1日2回経口投与を第一選択としている。再発リスク高い患者には5mgを1日2回経口投与を使用している。我が国のみ6カ月間の治療後5mgを1日2回経口投与している。</p>
		<p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)</p>
<p>希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)</p>	<p>約_____人 &lt;推定方法&gt;</p>	
<p>国内の承認内容 (適応外薬のみ)</p>		<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する) &lt;非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制&gt; 通常、成人にはアピキサバンとして1回5mgを1日2回経口投与する。なお、年齢、体重、腎機能に応じて、アピキサバンとして1回2.5mg 1日2回投与へ減量する。 &lt;静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症)の治療及び再発抑制&gt; 通常、成人にはアピキサバンとして1回10mgを1日2回、7日間経口投与した後、1回5mgを1日2回経口投与する。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な1つに</p>		<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠) 重度な肺血栓塞栓症はしばしば致死的であり、再発予防は重要である。一方出血合併症も致死的となる。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p>

<p>チェックする。)</p>	<p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>1) AMPLIFY-EXT study (文献 1) では、6-12 ヶ月の抗凝固療法を完遂した静脈血栓塞栓症例を無作為に apixaban 2.5mg または 5mg を 2 回/日と偽薬の 3 群に割り振り比較検討した。症候性静脈血栓塞栓症再発+静脈血栓塞栓症による死亡は、偽薬群の 8.8%に発生し、Apixaban 2.5mg 群では 1.7%に発生した(発生率の差, 7.2%; 95%CI, 5.0-9.3)。Apixaban 5mg 群では 1.7%に発生した(発生率の差, 7.0%; 95%CI, 4.9-9.1)。いずれも P&lt;0.001 と統計学的に有意な差を認めた。大出血(ヘモグロビン濃度 2g/dL の低下、2 単位以上の赤血球輸血、後腹膜・頭蓋内など致命的な部位、死亡原因となる、のいずれかを満たす出血)は偽薬群で 0.5%に、Apixaban 2.5mg 群では 0.2%に、Apixaban 5mg 群に 0.1%発生した。いずれの群間においても有意差を認めなかった。</p> <p>2) 添付文書上は 6 カ月以降の用量は減量した量が標準量となっている。</p>
<p>追加のエビデンス(使用実態調査を含む)収集への協力</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可</p> <p>(必ずいずれかをチェックする。)</p>
<p>備考</p>	<p>本薬剤は、非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制の適応にて、出血の危険性が高いと考えられる患者(年齢、体重、腎機能に応じて)に対しては、アピキサバンとして 1 回 2.5mg 1 日 2 回投与へ減量する事が明記されている。</p>

## 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州</p>	
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>	
	<p>欧米各国での承認内容(要望内容に関連する箇所を下線)</p>	
	<p>米国</p>	<p>販売名(企業名) ELIQUIS tablets; 2.5mg and 5mg (Bristol-Myers Squibb Company)</p>
	<p>効能・効果</p>	<p>① 非弁膜症性心房細動症例における、脳梗塞および全身的塞栓症リスクの抑制 ② 膝関節または股関節置換手術後の深部静脈血栓症予防 ③ 深部静脈血栓症および肺塞栓症の治療、</p>

			④ ④6 カ月治療後の深部静脈血栓症および肺塞栓症の再発予防
		用法・用量	① 非弁膜症性心房細動症例における、脳梗塞および全身的塞栓症リスクの抑制 5mg を 1 日 2 回投与する。以下の要素（80 歳以上、体重 60kg 以下、血清クレアチニン値 1.5mg/dl 以上）を 2 つ以上有する症例においては、2.5mg を 1 日 2 回投与する。 ② 膝関節または股関節置換手術後の深部静脈血栓症予防 2.5mg を 1 日 2 回経口投与する。 ③ 深部静脈血栓症および肺塞栓症の治療 7 日間 10mg を 1 日 2 回投与し、それ以降は 5mg を 1 日 2 回投与する。 ④ <u>6 カ月治療後の深部静脈血栓症および肺塞栓症の再発予防</u> <u>2.5mg を 1 日 2 回経口投与する。</u>
		備考	文献 2
英国	販売名（企業名）	Eliquis 2.5mg film-coated tablets (Bristol-Myers Squibb - Pfizer) Eliquis 5mg film-coated tablets (Bristol-Myers Squibb - Pfizer)	
	効能・効果	① 膝関節または股関節置換手術後の深部静脈血栓症予防（2.5mg のみ） ② 1 個以上のリスクファクター（脳梗塞または一過性脳虚血発作の既往、75 歳以上、高血圧、糖尿病、NYHA クラス II 度以上の症候性心不全）を有する非弁膜症性心房細動症例における、脳梗塞および全身的塞栓症リスクの抑制 ③ 深部静脈血栓症および肺塞栓症の治療と再発予防	
	用法・用量	① 膝関節または股関節置換手術後の深部静脈血栓症予防 2.5mg を 1 日 2 回経口投与する。 ② 1 個以上のリスクファクター（脳梗塞または一過性脳虚血発作の既往、75 歳以上、高血圧、糖尿病、NYHA クラス II 度以上の症候性心不全）を有する非弁膜症	

			<p>性心房細動症例における、脳梗塞および全身的塞栓症リスクの抑制</p> <p>5mg を 1 日 2 回投与する。以下の要素 (80 歳以上、体重 60kg 以下、血清クレアチニン値 1.5mg/dl 以上) を 2 つ以上有する症例においては、2.5mg を 1 日 2 回投与する。</p> <p>③ 深部静脈血栓症および肺塞栓症の治療と再発予防</p> <p>急性 DVT および PE の治療のためのアピキサバンの推奨用量は、10mg 1 日 2 回 (最大 1 日投与量 20mg) を最初の 7 日間経口投与し、その後 5mg を 1 日 2 回経口投与 (最大 1 日投与量 10mg) とする。一過性の危険因子 (例えば、最近の手術、外傷、安静臥床) の場合は、利用可能な医療ガイドラインにもとづいて、短い治療期間 (少なくとも 3 ヶ月) での治療を行うべきである。<u>再発性 DVT および PE の予防のためのアピキサバンの推奨用量は、2.5mg 1 日 2 回経口投与 (最大 1 日投与量 5mg) である。再発性 DVT および PE の予防が適応の場合は、アピキサバン 5 mg 1 日 2 回または別の抗凝固剤での 6 ヶ月間の治療を完了した後</u>に 2.5mg 1 日 2 回経口投与 (最大 1 日投与量 5mg) が開始されるべきである。</p> <table border="1" data-bbox="775 1308 1369 2007"> <thead> <tr> <th data-bbox="775 1308 954 1402"></th> <th data-bbox="954 1308 1182 1402">投与スケジュール</th> <th data-bbox="1182 1308 1369 1402">最大 1 日投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="775 1402 954 1637" rowspan="2">深部静脈血栓症または肺塞栓症の治療</td> <td data-bbox="954 1402 1182 1543">10 mg、1 日 2 回を最初の 7 日間</td> <td data-bbox="1182 1402 1369 1543">20 mg</td> </tr> <tr> <td data-bbox="954 1543 1182 1637">続いて 5 mg、1 日 2 回</td> <td data-bbox="1182 1543 1369 1637">10 mg</td> </tr> <tr> <td data-bbox="775 1637 954 2007"><u>6 ヶ月の治療の完了後の再発性深部静脈血栓症または肺塞栓症の予防</u></td> <td data-bbox="954 1637 1182 2007"><u>2.5mg、1 日 2 回</u></td> <td data-bbox="1182 1637 1369 2007"><u>5 mg</u></td> </tr> </tbody> </table>		投与スケジュール	最大 1 日投与量	深部静脈血栓症または肺塞栓症の治療	10 mg、1 日 2 回を最初の 7 日間	20 mg	続いて 5 mg、1 日 2 回	10 mg	<u>6 ヶ月の治療の完了後の再発性深部静脈血栓症または肺塞栓症の予防</u>	<u>2.5mg、1 日 2 回</u>	<u>5 mg</u>
	投与スケジュール	最大 1 日投与量												
深部静脈血栓症または肺塞栓症の治療	10 mg、1 日 2 回を最初の 7 日間	20 mg												
	続いて 5 mg、1 日 2 回	10 mg												
<u>6 ヶ月の治療の完了後の再発性深部静脈血栓症または肺塞栓症の予防</u>	<u>2.5mg、1 日 2 回</u>	<u>5 mg</u>												

		備考	文献3
独国	販売名（企業名）	Eliquis 2.5mg film-coated tablets (Bristol-Myers Squibb / Pfizer EEIG) Eliquis 5mg film-coated tablets (Bristol-Myers Squibb / Pfizer EEIG)	
	効能・効果	<p>① 膝関節または股関節置換手術後の深部静脈血栓症予防（2.5mgのみ）</p> <p>② 1個以上のリスクファクター（脳梗塞または一過性脳虚血発作の既往、75歳以上、高血圧、糖尿病、NYHAクラスⅡ度以上の症候性心不全）を有する非弁膜症性心房細動症例における、脳梗塞および全身的塞栓症リスクの抑制</p> <p>③ 深部静脈血栓症および肺塞栓症の治療と再発予防</p>	
	用法・用量	<p>① 膝関節または股関節置換手術後の深部静脈血栓症予防</p> <p>2.5mgを1日2回経口投与する。</p> <p>② 1個以上のリスクファクター（脳梗塞または一過性脳虚血発作の既往、75歳以上、高血圧、糖尿病、NYHAクラスⅡ度以上の症候性心不全）を有する非弁膜症性心房細動症例における、脳梗塞および全身的塞栓症リスクの抑制</p> <p>5mgを1日2回投与する。以下の要素（80歳以上、体重60kg以下、血清クレアチニン値1.5mg/dl以上）を2つ以上有する症例においては、2.5mgを1日2回投与する。</p> <p>③ 深部静脈血栓症および肺塞栓症の治療と再発予防</p> <p>急性DVTおよびPEの治療のためのアピキサバンの推奨用量は、10mg1日2回（最大1日投与量20mg）を最初の7日間経口投与し、その後5mgを1日2回経口投与（最大1日投与量10mg）とする。一過性の危険因子（例えば、最近の手術、外傷、安静臥床）の場合は、利用可能な医療ガイドラインにもとづい</p>	

		<p>て、短い治療期間(少なくとも3ヶ月)での治療を行うべきである。<u>再発性 DVT および PE の予防のためのアピキサバンの推奨用量は、2.5mg1日2回経口投与(最大1日投与量5mg)である。再発性 DVT および PE の予防が適応の場合は、アピキサバン 5 mg 1日2回または別の抗凝固剤での6ヶ月間の治療を完了した後、2.5mg1日2回経口投与(最大1日投与量5mg)が開始されるべきである。</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>投与スケジュール</th> <th>最大1日投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">深部静脈血栓症または肺塞栓症の治療</td> <td>10 mg、1日2回を最初の7日間</td> <td>20 mg</td> </tr> <tr> <td>続いて5 mg、1日2回</td> <td>10 mg</td> </tr> <tr> <td><u>6ヶ月の治療の完了後の再発性深部静脈血栓症または肺塞栓症の予防</u></td> <td><u>2.5mg、1日2回</u></td> <td><u>5 mg</u></td> </tr> </tbody> </table>		投与スケジュール	最大1日投与量	深部静脈血栓症または肺塞栓症の治療	10 mg、1日2回を最初の7日間	20 mg	続いて5 mg、1日2回	10 mg	<u>6ヶ月の治療の完了後の再発性深部静脈血栓症または肺塞栓症の予防</u>	<u>2.5mg、1日2回</u>	<u>5 mg</u>
	投与スケジュール	最大1日投与量											
深部静脈血栓症または肺塞栓症の治療	10 mg、1日2回を最初の7日間	20 mg											
	続いて5 mg、1日2回	10 mg											
<u>6ヶ月の治療の完了後の再発性深部静脈血栓症または肺塞栓症の予防</u>	<u>2.5mg、1日2回</u>	<u>5 mg</u>											
	備考	文献4											
仏国	販売名(企業名)	<p>Eliquis 2.5mg film-coated tablets (Bristol-Myers Squibb / Pfizer EEIG)</p> <p>Eliquis 5mg film-coated tablets (Bristol-Myers Squibb / Pfizer EEIG)</p>											
	効能・効果	<p>① 膝関節または股関節置換手術後の深部静脈血栓症予防 (2.5mgのみ)</p> <p>② 1個以上のリスクファクター(脳梗塞または一過性脳虚血発作の既往、75歳以上、高血圧、糖尿病、NYHAクラスⅡ度以上の症候性心不全)を有する非弁膜症性心房細動症例における、脳梗塞および全身的塞栓症リスクの抑制</p>											

			<p>③ 深部静脈血栓症および肺塞栓症の治療と再発予防</p>			
		<p>用法・用量</p>	<p>① 膝関節または股関節置換手術後の深部静脈血栓症予防 2.5mg を 1 日 2 回経口投与する。</p> <p>② 1 個以上のリスクファクター（脳梗塞または一過性脳虚血発作の既往、75 歳以上、高血圧、糖尿病、NYHA クラス II 度以上の症候性心不全）を有する非弁膜症性心房細動症例における、脳梗塞および全身的塞栓症リスクの抑制 5mg を 1 日 2 回投与する。以下の要素（80 歳以上、体重 60kg 以下、血清クレアチニン値 1.5mg/dl 以上）を 2 つ以上有する症例においては、2.5mg を 1 日 2 回投与する</p> <p>③ 深部静脈血栓症および肺塞栓症の治療と再発予防 急性 DVT および PE の治療のためのアピキサバンの推奨用量は、10mg1 日 2 回（最大 1 日投与量 20mg）を最初の 7 日間経口投与し、その後 5mg を 1 日 2 回経口投与（最大 1 日投与量 10mg）とする。一過性の危険因子（例えば、最近の手術、外傷、安静臥床）の場合は、利用可能な医療ガイドラインにもとづいて、短い治療期間（少なくとも 3 ヶ月）での治療を行うべきである。<u>再発性 DVT および PE の予防のためのアピキサバンの推奨用量は、2.5mg1 日 2 回経口投与（最大 1 日投与量 5mg）である。再発性 DVT および PE の予防が適応の場合は、アピキサバン 5 mg 1 日 2 回または別の抗凝固剤での 6 ヶ月間の治療を完了した後に 2.5mg1 日 2 回経口投与（最大 1 日投与量 5mg）が開始されるべきである。</u></p> <p>表1:</p> <table border="1" data-bbox="778 1870 1369 1960"> <tr> <td data-bbox="778 1870 954 1960"></td> <td data-bbox="954 1870 1182 1960">投与スケジュール</td> <td data-bbox="1182 1870 1369 1960">最大 1 日投与量</td> </tr> </table>		投与スケジュール	最大 1 日投与量
	投与スケジュール	最大 1 日投与量				



			深部静脈血栓症または肺塞栓症の治療 10 mg、1日2回を最初の7日間 続いて5 mg、1日2回 20 mg 10 mg
		<u>6ヶ月の治療の完了後の再発性深部静脈血栓症または肺塞栓症の予防</u> <u>2.5mg、1日2回</u> <u>5 mg</u>	
	備考	文献4	
加国	販売名（企業名）	ELIQUIS tablets; 2.5mg and 5mg (BRISTOL-MYERS SQUIBB CANADA)	
	効能・効果	① 膝関節または股関節置換手術後の深部静脈血栓症予防 ② 非弁膜症性心房細動症例における、脳梗塞および全身的塞栓症リスクの抑制 ③ 深部静脈血栓症および肺塞栓症の治療と再発予防	
	用法・用量	① 膝関節または股関節置換手術後の深部静脈血栓症予防 2.5mg を1日2回経口投与する。 ② 非弁膜症性心房細動症例における、脳梗塞および全身的塞栓症リスクの抑制 5mg を1日2回投与する。以下の要素（80歳以上、体重60kg以下、血清クレアチニン値1.5mg/dl以上）を2つ以上有する症例においては、2.5mg を1日2回投与する ③ 深部静脈血栓症および肺塞栓症の治療と再発予防 7日間10mg を1日2回投与し、それ以降は5mg を1日2回投与する。 <u>最低6ヶ月間の標準量による治療後に、血栓塞栓症予防目的に継続する投与量は、2.5mg1日2回が推奨される。</u>	
	備考	文献5	

	豪州	販売名（企業名）	ELIQUIS tablets; 2.5mg and 5mg (Bristol-Myers Squibb Australia Pty Ltd, Pfizer Australia Pty Ltd)
		効能・効果	① 膝関節または股関節置換手術後の深部静脈血栓症予防 ② 非弁膜症性心房細動症例における、脳梗塞および全身的塞栓症リスクの抑制 ③ 深部静脈血栓症および肺塞栓症の治療 ④ <u>深部静脈血栓症および肺塞栓症の再発予防</u>
		用法・用量	① 膝関節または股関節置換手術後の深部静脈血栓症予防 2.5mg を 1 日 2 回経口投与する。 ② 非弁膜症性心房細動症例における、脳梗塞および全身的塞栓症リスクの抑制 5mg を 1 日 2 回投与する。以下の要素（80 歳以上、体重 60kg 以下、血清クレアチニン値 1.5mg/dl 以上）を 2 つ以上有する症例においては、2.5mg を 1 日 2 回投与する。 ③ 深部静脈血栓症および肺塞栓症の治療 7 日間 10mg を 1 日 2 回投与し、それ以降は 5mg を 1 日 2 回投与する。 ④ 深部静脈血栓症および肺塞栓症の再発予防 <u>最低 6 ヶ月間の標準量による治療後に、血栓塞栓症予防目的に継続する投与量は、2.5mg 1 日 2 回が推奨される。</u>
	備考	文献 6	

欧米等 6 か国での標準的使用状況  
(欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)

米国  英国  独国  仏国  加国  豪州

[欧米等 6 か国での標準的使用内容]

	欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
米国	ガイドライ ン名	
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	

		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
英国		ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
独国		ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
仏国		ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
加国		ガイドライ ン名	
		効能・効果	

		(または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

#### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) 2020年2月にPubMedで”apixaban” “extended”で検索し、143件ヒット。その中から、手作業で該当する論文を抽出した。

<海外における臨床試験等>

3) **AMPLIFY-EXT study** (文献1) (2019 ESC 急性肺塞栓症診断治療ガイドライン (文献7) の引用文献番号54)

6-12ヶ月の抗凝固療法を完遂した静脈血栓塞栓 2482 症例を無作為に apixaban 2.5mg (840例) または 5mg (813例) を2回/日と偽薬 (829例) の3群に割り振り比較検討した二重盲検試験。対象の年齢は 56.6±15.3歳対 56.4±15.6歳対 57.1±15.2歳、男性は 58.0%対 57.7%対 56.5%であった。症候性静脈血栓塞栓症再発+静脈血栓塞栓症による死亡は、偽薬群の 8.8%に発生し、Apixaban 2.5mg 群では 1.7%に発生した (発生率の差, 7.2%; 95%CI, 5.0-9.3)。Apixaban 5mg 群では 1.7%に発生した (発生率の差, 7.0%; 95%CI, 4.9-9.1)。いずれも P<0.001 と統計学的に有意な差を認めた。高度の出血 (ヘモグロビン濃度 2g/dL の低下、2単位以上の赤血球輸血、後腹膜・頭蓋内などの致命的な部位、死亡原因となる、のいずれかを満たす出血) は偽薬群で 0.5%に、Apixaban 2.5mg

群では0.2%に、Apixaban 5mg 群に0.1%発生した。いずれの群間においても有意差を認めなかった。

<日本における臨床試験等※>

1) 該当なし

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) 2020年2月にPubMedで”apixaban” “extended”で検索し、143件ヒット。その中から、手作業で該当する論文を抽出した。

2) Peer-reviewed journal の総説

Stevens H, Tran H, Gibbs H. Venous thromboembolism: current management. Aust Prescr. 2019;42(4):123-126. (文献8)

Apixaban 2.5mg 2回/日投与は、標準用量の投与と比較して、再発予防には同様の有効性があり、出血に関しては好ましい傾向が示された。

Castellucci LA, de Wit K, Garcia D et al. Extended anticoagulation for unprovoked venous thromboembolism. Res Pract Thromb Haemost. 2018;2:529-534. (文献9)

延長治療期の治療として、apixaban 5mg または 2.5mg 2回/日を推奨。

3) メタ・アナリシス

Vasanthamohan L, Boonyawat K, Chai-Adisaksopha C et al. Reduced-dose direct oral anticoagulants in the extended treatment of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost. 2018;16:1288-1295. (文献10)

低用量のDirect Oral Anti-Coagulant (DOAC)は標準投与量治療と比較して、1年の静脈血栓塞栓症予防効果は同等 (RR 1.12 [95% CI 0.67-1.87])、aspirin または偽薬と比較して良好であった (RR 0.26 [95% CI 0.14-0.46])。出血性合併症の発生率はDOACとaspirinまたは偽薬と比較して差を認めなかった (RR 1.19 [95% CI 0.81-1.77])。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) 内科学教科書 セシル 第26版 2019年版 482ページにアピキサバン 2.5 mg 1日2回、リバーロキサバン 10 mg 1日1回の減量の記載あり。がん患者、再発患者には高用量の記載あります (文献11)。Handbook of Venous Disorders 2017年 CRC Press Boca Raton では記載なし

<日本における教科書等>

1) 記載なし。新臨床静脈学 (日本静脈学会編) 2019年 メジカルビュー社 東京 では記載なし。検索しうる範囲ではありませんでした。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) 2020年に発表されたヨーロッパ心臓学会のガイドライン (2019 ESC

Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society) (文献7) では、全ての肺塞栓症症例に対して、3ヶ月以上の抗凝固療法が推奨されている (Class I, Level A)。さらに、一過性または治療可能な危険因子を伴わない再発性肺塞栓症または深部静脈血栓症例では3ヶ月を超えて一生涯の抗凝固療法が推奨されている (Class I, Level B)。また、初回発症であっても危険因子を同定できない肺塞栓症例に対しても、3ヶ月以上の抗凝固療法を検討すべきと推奨している (Class IIa, Level A)。DOAC に関しては、担癌患者以外の肺塞栓症例では、6ヶ月後以降の抗凝固療法として、apixaban 2.5mg 2回/日を考慮すべきとしている (Class IIa, Level A)。

<日本におけるガイドライン等>

1) 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン (2017年改訂版) (文献12)

「3.3.2 抗凝固療法の治療期間と延長治療 b. DOACおよびアスピリンによる延長治療」に、「わが国ではいまだDOACおよびアスピリンによる長期延長治療の検討は行われておらず、その適応や至適用量は不明である。現状では維持治療期の用量にて投与されることが多いが、年齢、腎機能、併存疾患など出血リスクの変動を十分に考慮し、症例によっては減量投与を検討する.」との記載がある。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記(1)以外) について

1) 該当なし

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制

<要望用法・用量について>

通常、成人にはアピキサバンとして1回10mgを1日2回、7日間経口投与した後、1回5mgを1日2回経口投与する。6ヶ月間の維持療法後は再発と出血のリスクを勘案して5mgまたは2.5mgを1日2回経口投与する。

<臨床的位置づけについて>

1) 一時的または治療可能な危険因子が同定されない静脈血栓塞栓症の再発予防については、3ヶ月以上の抗凝固療法が有用であることを示すエビデンスが集積されているが、一方で長期間の抗凝固療法による出血性合併症によりそのベネフィットがある程度相殺される。DOACによる従来の維持量より減量した抗凝固療法の継続は、血栓塞栓症のリスクを低減させるとともに、出血性合併症を軽減させる。海外における承認の根拠となっているAMPLIFY-EXT study (文献1) は、アジア人種116症例(4.7%)を含む全世界で行われた臨床試験であり、日本においても結果

を外挿できると考える。

- 2) 薬剤の投与量を減量することで医療にかかる費用も減額される。さらに、現在の適応の用法・用量での投与では、出血の危険性を不適切に負う事態となっており、患者への不利益および有害事象に伴う医療費の増大を招いている可能性が危惧される。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

- 1) 市販後調査や医師主導で実施された既存もしくは進行中の観察研究に於いて、同薬剤が減量用量で使用された症例の検討を行う。
- 2) 新たな臨床試験として、今回要望する同薬剤の用法・用量（6か月以降の減量用量での使用）での前向き単群観察研究を実施し、既に得られている同薬剤の治験（同薬剤の通常用量での使用）での再発率を参考に、減量用量で使用された症例の再発率の95%信頼区間の上限が、事前に検討した値以下であることを確認する。しかしながら特許期間が既に近く現実的であるかは検討が必要である。

#### 5. 備考

<担当者氏名及び連絡先>

孟 真

〒236-0037 神奈川県横浜市金沢区六浦東 1-21-1

国家公務員共済組合連合会 横浜南共済病院 心臓血管外科

電話 045-782-2101

E-mail momakoto@hotmail.com

<その他>

#### 6. 参考文献一覧

- 1) Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Porcari A, Raskob GE, Weitz JJ; AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:699-708.
- 2) 米国添付文書
- 3) 英国添付文書
- 4) 独国 仏国添付文書
- 5) 加国添付文書
- 6) 豪国添付文書
- 7) Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) *Eur Heart J* 2020;41:543-603.
- 8) Stevens H, Tran H, Gibbs H. Venous thromboembolism: current management. *Aust Prescr.* 2019;42(4):123-126.
- 9) Castellucci LA, de Wit K, Garcia D et al. Extended anticoagulation for unprovoked venous thromboembolism. *Res Pract Thromb Haemost.* 2018;2:529-534.

1 0) Vasanthamohan L, Boonyawat K, Chai-Adisaksopha C et al. Reduced-dose direct oral anticoagulants in the extended treatment of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2018;16:1288-1295.

1 1) Goldman-Cecil Medicine, 26th Edition. 2019 ; 482 Elsevier

1 2) 伊藤正明ほか. 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断, 治療, 予防に関するガイドライン (2017年改訂版)  
[https://js-phlebology.jp/wp/wp-content/uploads/2019/03/JCS2017\\_ito\\_h.pdf](https://js-phlebology.jp/wp/wp-content/uploads/2019/03/JCS2017_ito_h.pdf)