

エリキュースを 適正にご使用いただくために

- 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
- 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

監修 東邦大学医学部内科学講座循環器内科学分野 教授 池田 隆徳 先生

医療法人 光川会 福岡脳神経外科病院 副院長 兼 脳血管内科部長 矢坂 正弘 先生

陽だまりの丘なかむら内科 院長 中村 真潮 先生

経口FXa阻害剤

処方箋医薬品^注 薬価基準収載

エリキュース[®]錠 2.5mg 5mg

Eliquis. (アピキサバン錠)
(apixaban) tablets

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

〈効能共通〉

1.1 本剤の投与により出血が発現し、重篤な出血の場合には、死亡に至るおそれがある。本剤の使用にあたっては、出血の危険性を考慮し、本剤投与の適否を慎重に判断すること。本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されていないため、本剤投与中は、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。これらの徴候が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。[2.2、2.3、7.1、7.2、8.1、8.2、8.11、9.1.1、9.1.2、9.2.2、9.2.4、13.1、13.2参照]

〈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〉

1.2 脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等との併用により、穿刺部位に血腫が生じ、神経の圧迫による麻痺があらわれるおそれがある。静脈血栓塞栓症を発症した患者が、硬膜外カテーテル留置中、もしくは脊椎・硬膜外麻酔又は腰椎穿刺後日の浅い場合は、本剤の投与を控えること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

〈効能共通〉

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 臨床的に問題となる出血症状のある患者[出血を助長するおそれがある。][1.1、8.1、8.2参照]

2.3 血液凝固異常及び臨床的に重要な出血リスクを有する肝疾患患者[出血の危険性が増大するおそれがある。][1.1参照]

〈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〉

2.4 腎不全(クレアチニンクリアランス(CLcr) 15mL/min未満)の患者[9.2.1参照]

〈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〉

2.5 重度の腎障害(CLcr 30mL/min未満)の患者[9.2.3参照]

適正使用に関するお願い

エリキュース®(アピキサバン)は、血液凝固活性化第X因子(FXa)を可逆的に阻害する経口抗凝固剤です。

非弁膜症性心房細動患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(ARISTOTLE試験)において、PT-INR2~3を標的としたワルファリン治療との比較におけるエリキュースの有効性及び安全性が確認され、2013年2月に「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」を適応症として本邦において承認されました。

また、静脈血栓塞栓症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(AMPLIFY試験)及び国内第Ⅲ相試験(AMPLIFY-J試験)において、従来治療*との比較におけるエリキュースの有効性及び安全性が確認され、2015年12月に「静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症)の治療及び再発抑制」を適応症として承認されました。

エリキュースの投与により出血が発現し、重篤な出血の場合には、死亡に至るおそれがありますので、本剤の使用にあたっては、出血の危険性を考慮し、本剤投与の適否を慎重に判断してください。

本冊子をエリキュースの投与前にお読みいただき、患者さんの安全性の確保の一助としてご活用ください。

※：AMPLIFY試験における対照薬はエノキサパリン及びワルファリン、AMPLIFY-J試験における対照薬は未分画ヘパリン及びワルファリン。

Contents

投与前チェックリスト p. 3

投与前の注意事項

- 検査項目 p. 5
- 出血リスクの確認 p. 7
- 年齢の確認 p. 9
- 体重の確認 p.11
- 腎機能の検査 p.13
- 腎機能の確認 p.15
- 肝機能の検査 p.17
- 併用薬剤の確認① p.19
- 併用薬剤の確認② p.21
- 併用薬剤の確認③ p.23

投与の際の注意事項

- 抗凝固剤を切り替えるときの注意 p.25

投与中の注意事項

- 出血への対策 p.27
- 手術時の対応 p.29
- 出血の徴候と患者指導 p.31
- 服用の注意 p.33
- エリキュースの適正使用のために p.35

副作用

- 国内第Ⅱ相試験における副作用 p.37
- 国際共同第Ⅲ相試験における副作用
 - ・ARISTOTLE試験 p.38
- 国内第Ⅲ相試験における副作用
 - ・AMPLIFY-J試験 p.39
- 重大な副作用 p.40

Drug Information p.41

エリキュース投与前チェックリスト

2つの適応症においてエリキュース投与前にご確認いただきたいチェック項目です。なお、アミバンタマブ(遺伝子組換え)とラゼルチニブとの併用投与前による静脈血栓塞栓症の発症抑制を目的とした本剤の投与前については、アミバンタマブ(遺伝子組換え)及びラゼルチニブの電子添文を参照してください。電子添文 5.3項より

効能又は効果

- 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
- 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

いいえ → **投与できません**

はい

禁忌

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 臨床的に問題となる出血症状のある患者
- 血液凝固異常及び臨床的に重要な出血リスクを有する肝疾患患者

1つでもチェックがある場合は投与できません

NVAF

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

- 腎不全(クレアチニンクリアランス(CLcr)15mL/min未満)の患者

VTE

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

- 重度の腎障害(CLcr30mL/min未満)の患者

あてはまらない

あてはまらない

NVAF 用法及び用量

●減量基準の確認

- 80歳以上
- 体重60kg以下
- 血清クレアチニン1.5mg/dL以上

チェックが0または1つ → **1回5mg ×1日2回**

2つ以上 → **1回2.5mg ×1日2回**

VTE 用法及び用量

●治療期間の確認

- 初期治療: 7日間
- 初期治療後 8日目以降

↓

1回10mg ×1日2回 **1回5mg ×1日2回**

<警告>脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等との併用により、穿刺部位に血腫が生じ、神経の圧迫による麻痺があらわれるおそれがある。静脈血栓塞栓症を発生した患者が、硬膜外カテーテル留置中、もしくは脊椎・硬膜外麻酔又は腰椎穿刺後日の浅い場合は、本剤の投与を控えること。

出血の危険性を考慮すべき患者

- 出血のリスクが高い患者
(先天性あるいは後天性出血性疾患、活動性の潰瘍性消化管疾患、細菌性心内膜炎、血小板減少症、血小板疾患、活動性悪性腫瘍、出血性脳卒中の既往、コントロール不良の重度の高血圧症、脳・脊髄・眼科領域の最近の手術歴等を有する患者)
- 重度の肝障害のある患者*1
- 腎障害のある患者
(非弁膜症性心房細動患者はCLcr15~50mL/min、静脈血栓塞栓症患者はCLcr30~50mL/min)
- 高齢者*2
- 低体重の患者

1つでもチェックがある場合は頻回に患者さんの状態を確認し投与適否を慎重に判断

併用注意

- アゾール系抗真菌剤(フルコナゾールを除く)
- HIVプロテアーゼ阻害剤
- CYP3A4及びP-糖蛋白誘導剤
([リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品])
- CYP3A4及び/又はP-糖蛋白阻害剤
(マクロライド系抗菌薬、フルコナゾール、ナプロキセン、ジルチアゼム、エンシトレルビル フマル酸)
- 血小板凝集抑制作用を有する薬剤
- 抗凝固剤
- 血栓溶解剤
- 非ステロイド性消炎鎮痛剤
- デフィプロチドナトリウム
- レカネマブ(遺伝子組換え)
- ドナネマブ(遺伝子組換え)

減量を考慮(1回10mgの場合は5mg、1回5mgの場合は2.5mg)あるいは併用しない

併用注意

5.効能又は効果に関連する注意
(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)

5.1ショックや低血圧が遷延するような血行動態が不安定な肺血栓塞栓症患者又は血栓溶解剤の使用や肺塞栓摘出術が必要な肺血栓塞栓症患者における有効性及び安全性は確立していないため、これらの患者に対してヘパリンの代替療法として本剤を投与しないこと。

5.2下大静脈フィルターが留置された患者における本剤の使用経験が少ないため、これらの患者に投与する場合には、リスクとベネフィットを十分考慮すること。[17.1.3参照]

5.3アミバンタマブ(遺伝子組換え)とラゼルチニブとの併用投与前による静脈血栓塞栓症の発症抑制)

7.用法及び用量に関連する注意(抜粋)

7.2特に静脈血栓塞栓症発症後の初期7日間の1回10mg 1日2回投与前中は、出血のリスクに十分注意すること。[1.1参照]

8.重要な基本的注意(抜粋)

(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)

8.12本剤の投与前については、症例ごとの静脈血栓塞栓症の再発リスク及び出血リスクを評価した上で決定し、漫然と継続投与しないこと。国内臨床試験において、本剤を6ヵ月以上投与前した経験はない。

エリキュース投与前 ～検査項目～

検査項目

▶ 投与前に、下記の項目をご確認ください。

なお、投与前中は適宜、腎機能や肝機能などをご確認ください。

検査項目	確認する項目	投与前	投与前中
年齢	NVAF*患者の場合は 80歳以上あるいは未満かチェック	◎	
体重	NVAF*患者の場合は 体重60kg超あるいは以下かチェック	◎	
自覚所見	既往歴や現病歴	◎	◎
血液生化学検査	総ビリルビン、ALT/AST、血清クレアチニン、 クレアチニンクリアランス	◎	適宜検査
血液一般検査	血小板数、ヘモグロビン値	○	適宜検査
尿検査	尿蛋白、血尿	○	適宜検査
便検査	便潜血	○	適宜検査
血圧	血圧管理と出血の徴候	○	適宜検査

* NVAF：非弁膜症性心房細動

- ➡ 出血リスクの詳細は、p.7
- ➡ 出血の徴候の詳細は、p.31
- ➡ 腎機能検査の詳細は、p.13
- ➡ 肝機能検査の詳細は、p.17

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと) (抜粋)

〈効能共通〉

2.3 血液凝固異常及び臨床的に重要な出血リスクを有する肝疾患患者[出血の危険性が增大するおそれがある。] [1.1 参照]

〈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〉

2.4 腎不全(クレアチニンクリアランス(C_{Cr}) 15mL/min未満)の患者 [9.2.1 参照]

〈静脈血栓症(深部静脈血栓症及び肺血栓症)の治療及び再発抑制〉

2.5 重度の腎障害(C_{Cr} 30mL/min未満)の患者 [9.2.3 参照]

6. 用法及び用量

〈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〉

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。

〈静脈血栓症(深部静脈血栓症及び肺血栓症)の治療及び再発抑制〉

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。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈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〉

7.1 次の基準の2つ以上に該当する患者は、出血のリスクが高く、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、1回2.5mg 1日2回経口投与する。 [1.1、17.1.1参照]

・80歳以上 [9.8参照]

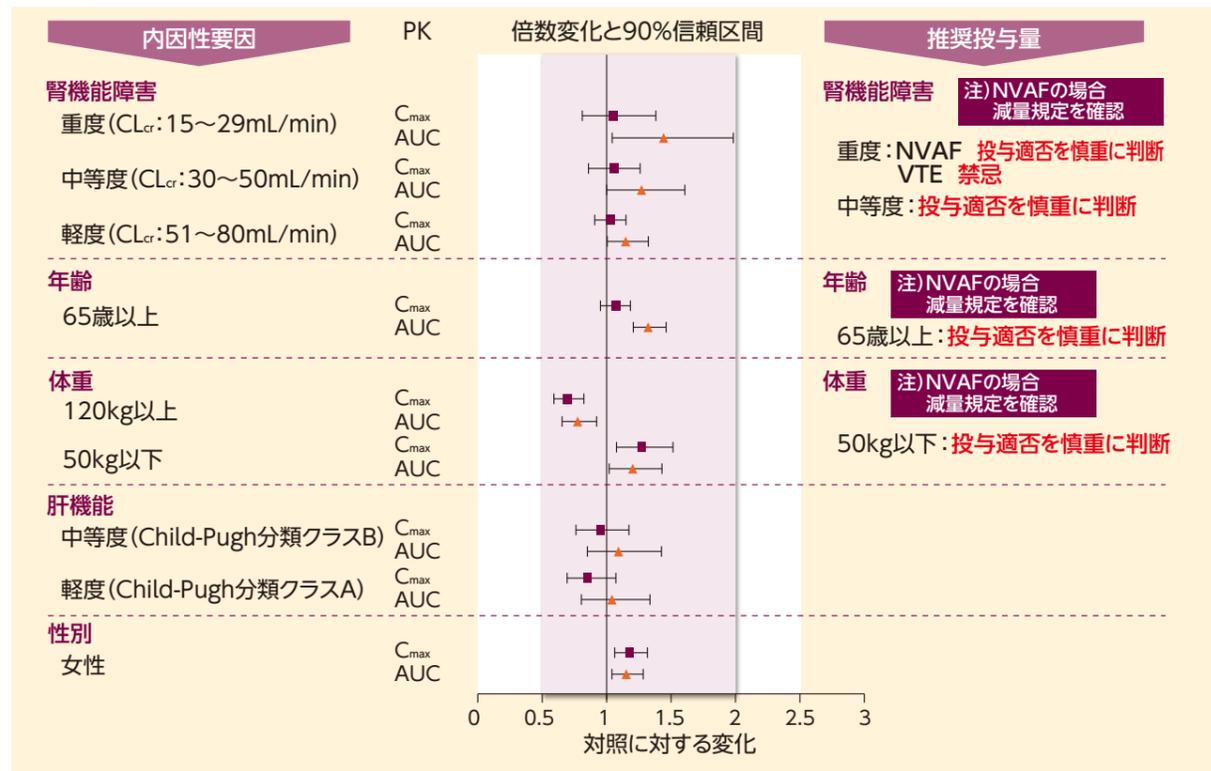
・体重60kg以下

・血清クレアチニン1.5mg/dL以上

〈静脈血栓症(深部静脈血栓症及び肺血栓症)の治療及び再発抑制〉

7.2 特に静脈血栓症発症後の初期7日間の1回10mg 1日2回投与前中は、出血のリスクに十分注意すること。 [1.1 参照]

参考 エリキュースの薬物動態パラメータに対する内因性要因の影響



第I相の薬物動態試験や母集団薬物動態解析の結果、エリキュースの曝露量に対する腎機能、肝機能、年齢、性別、体重などの影響は限定的であることが示されています。これらの因子を個別に持つ場合には用量調節の必要はありませんが、複数の因子を同時に持つ場合には、曝露量の増加と出血のリスクが高くなることを考慮し、減量する必要があることが示唆されています。(承認時評価資料)

8. 重要な基本的注意(抜粋)

〈静脈血栓症(深部静脈血栓症及び肺血栓症)の治療及び再発抑制〉

8.12 本剤の投与前期間については、症例ごとの静脈血栓症の再発リスク及び出血リスクを評価した上で決定し、漫然と継続投与しないこと。国内臨床試験において、本剤を6ヵ月以上投与前した経験はない。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.2 低体重の患者 出血の危険性が增大するおそれがある。 [1.1 参照]

9.2 腎機能障害患者(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)

9.2.1 腎不全(C_{Cr} 15mL/min未満)の患者 投与しないこと。腎不全(C_{Cr} 15mL/min未満)の患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。 [2.4 参照]

9.2.2 腎障害(C_{Cr} 15 ~ 50mL/min)のある患者 出血の危険性が增大するおそれがある。 [1.1 参照]

〈静脈血栓症(深部静脈血栓症及び肺血栓症)の治療及び再発抑制〉

9.2.3 重度の腎障害(C_{Cr} 30mL/min未満)のある患者 投与しないこと。重度の腎障害(C_{Cr} 30mL/min未満)のある患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。 [2.5 参照]

9.2.4 腎障害(C_{Cr} 30 ~ 50mL/min)のある患者 出血の危険性が增大するおそれがある。 [1.1 参照]

9.3 肝機能障害患者

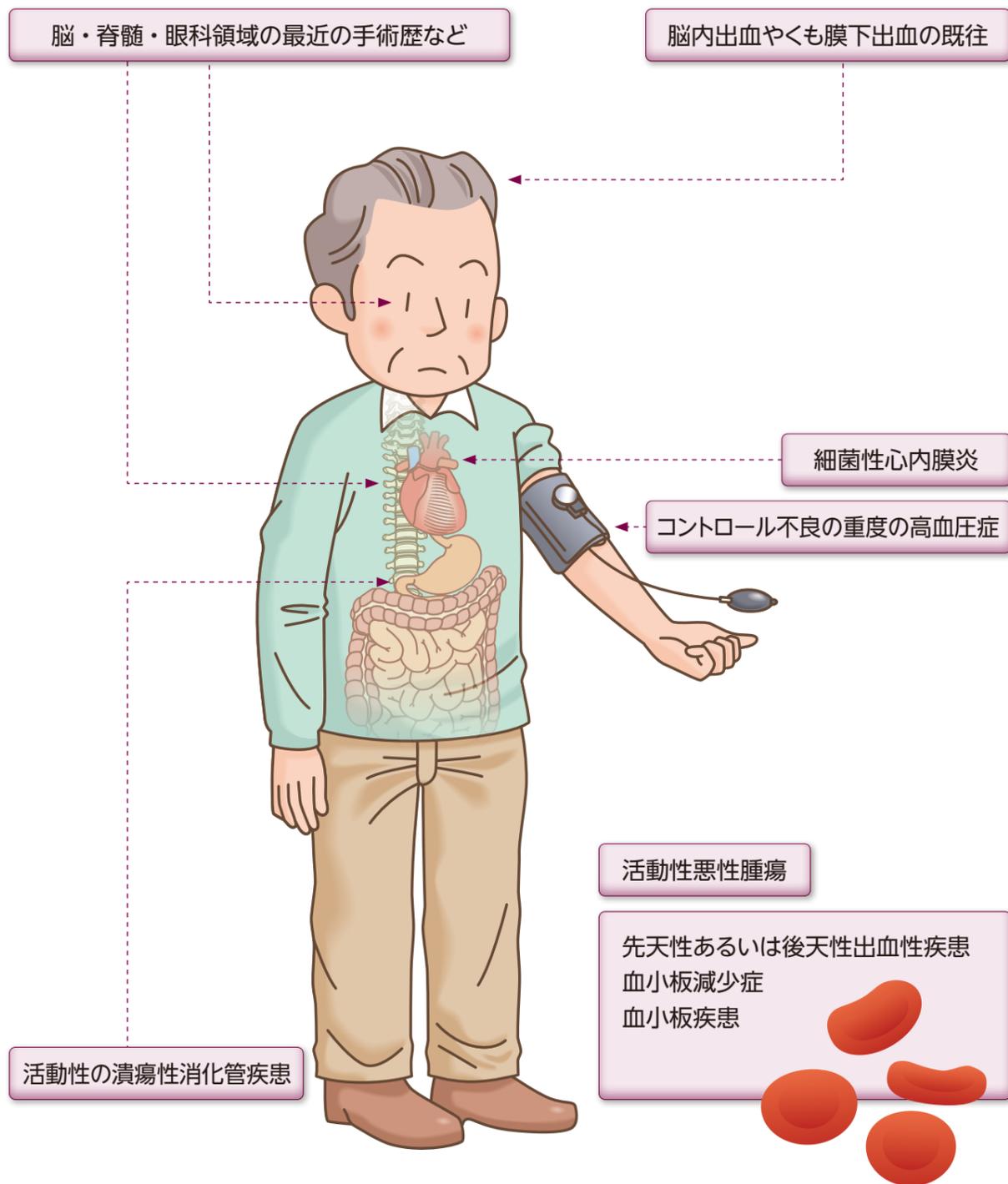
9.3.1 重度の肝障害のある患者 重度の肝障害のある患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者 一般に腎機能が低下し本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。非弁膜症性心房細動患者に対して本剤を投与前する場合、特に80歳以上の患者に対しては、腎機能低下(血清クレアチニン1.5mg/dL以上)及び体重(60kg以下)に応じて本剤を減量すること。 [7.1、16.6.3参照]

エリキュース投与前 ～出血リスクの確認～

出血リスクの確認

▶ 投与前に、以下の出血リスクがある場合には、慎重に投与してください。



電子添文 9.1 合併症・既往歴等のある患者より作図

備考 抗凝固療法における高血圧の管理と出血リスク

高血圧は、脳出血と脳梗塞に共通のリスク因子です(図)。心房細動患者は、基礎疾患として高血圧を有する
 場合が多いことが知られています^{1,2)}。

脳卒中治療ガイドライン2021(改訂2023)では、脳卒中発症予防の危険因子の管理の中で「降圧目標として、
 75歳未満、冠動脈疾患、CKD(蛋白尿陽性)、糖尿病、抗血栓薬服用中の場合は、130/80mmHg未満が
 妥当である(推奨度B、エビデンスレベル中)」と記載されています。また、「75歳以上、両側頸動脈狭窄や主幹
 動脈閉塞がある場合、CKD(蛋白尿陰性)では降圧目標は140/90mmHg未満が妥当である(推奨度B エビ
 デンスレベル低)」とされています。(推奨度B=中等度の推奨)

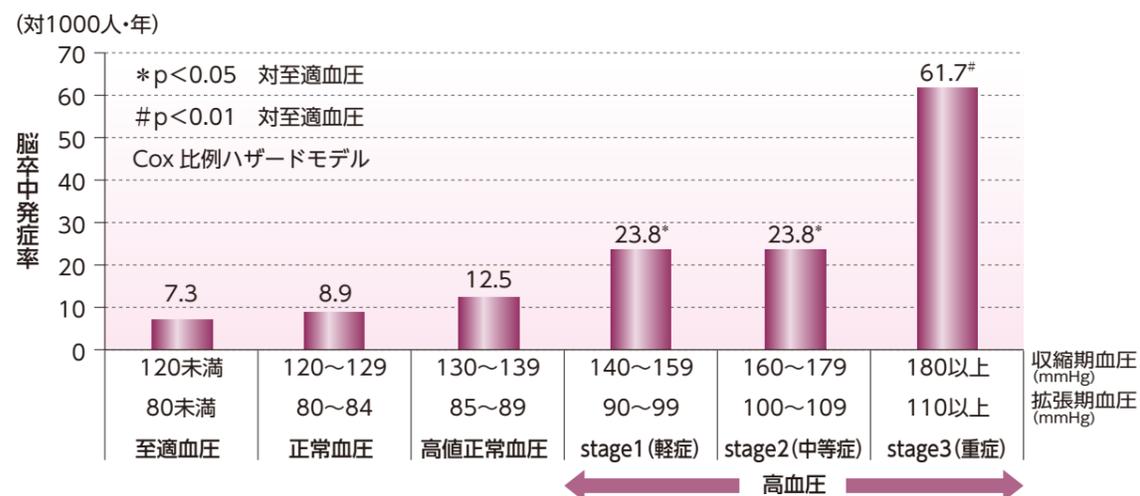
また、抗血栓療法中の血圧上昇は頭蓋内出血発生と関連しており、頭蓋内出血を避けるためには適切な血圧
 管理の重要性が示唆されています³⁾。日本人患者4,009例を経過観察(中央値19ヵ月)した研究によると、
 頭蓋内出血例では、経過観察中に血圧の上昇傾向がみられ、最終血圧130/81mmHgが頭蓋内出血例と
 非出血例のカットオフ値であることが報告されています。この降圧目標も参考になると考えられます。

1)不整脈薬物療法研究会: J Cardiol 31: 227, 1998[EQ98-0004/L20121106011]

2)Tomita F, et al.: Jpn Circ J 64: 653, 2000[EQA0-0004/L20121106071]

3)Toyoda K, et al.: Stroke 41: 1440, 2010[EQB0-0073/L20121106070]

■ 脳卒中の発症率と血圧 (久山町 Study)



Arima H, et al.: Arch Intern Med 163: 361, 2003[EQA3-0007/L49990146968]より作成

抗凝固療法中の重篤な副作用として、出血があります。抗凝固療法(主にワルファリン)中の心房細動患者に
 における出血リスクを評価するため、HAS-BLEDスコアが欧州心臓病学会から提唱されています。同スコアが
 3点を超えると大出血の発現率が高いとされますので、ご参考にしてください。

■ HAS-BLED スコア

H (Hypertension)	高血圧	1点
A (Abnormal renal/liver function)	腎・肝機能障害	各1点
S (Stroke)	脳卒中	1点
B (Bleeding history or predisposition)	出血または出血傾向	1点
L (Labile international normalized ratio)	PT-INRコントロール不良	1点
E (Elderly)	高齢>65歳	1点
D (Drugs/alcohol concomitantly)	薬物/アルコールの常習	各1点

Pisters R, et al.: Chest 138: 1093, 2010[EQB0-0063/L20120410141]

エリキュース投与前 ～年齢の確認～

年齢の確認

一般に高齢者では腎機能が低下し、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、患者さんの状態を観察しながら慎重に投与してください。非弁膜症性心房細動患者さん(●NVAF)に対して本剤を投与する場合、特に80歳以上の患者さんに対しては、腎機能低下(血清クレアチニン1.5mg/dL以上)及び体重(60kg以下)に応じて本剤を減量してください。

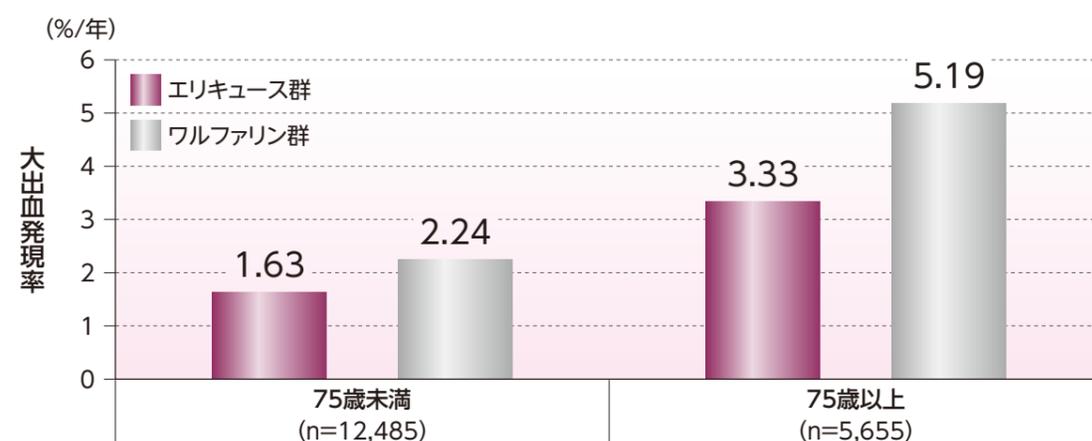
電子添文 9.8高齢者より



NVAF

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場合

ARISTOTLE試験(国際共同第Ⅲ相試験)において、年齢別に大出血発現率(安全性主要評価項目)を解析したところ、エリキュース群及びワルファリン群のいずれにおいても75歳以上の群で高い傾向を示しました。



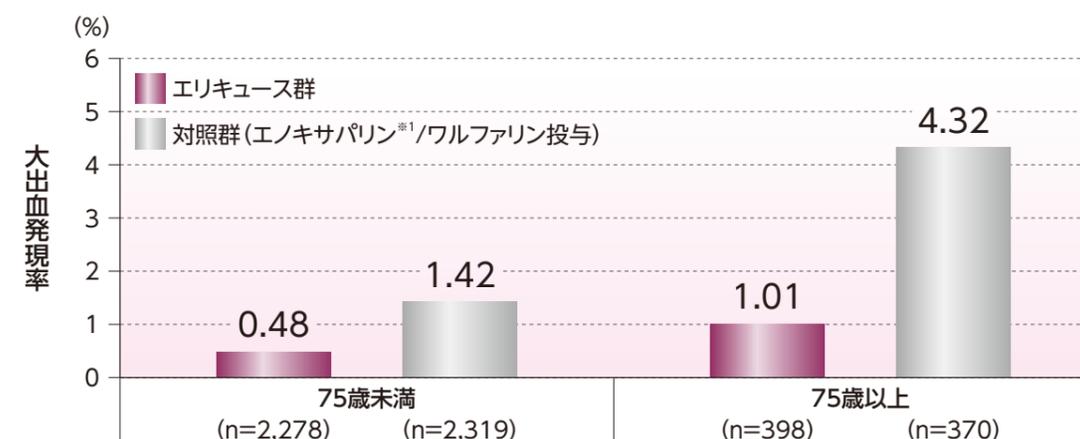
承認時評価資料



VTE

静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症)の治療
及び再発抑制の場合

AMPLIFY試験(海外第Ⅲ相試験)において、年齢別到大出血発現率(安全性主要評価項目)を解析したところ、エリキュース群及び対照群のいずれにおいても75歳以上の群で高い傾向を示しました。



※1 日本での効能・効果は「下肢整形外科手術(股関節全置換術、膝関節全置換術、股関節骨折手術)施行患者における静脈血栓塞栓症発症抑制」、及び「静脈血栓塞栓症の発症リスクの高い腹部手術施行患者における静脈血栓塞栓症発症抑制」

承認時評価資料

■ AMPLIFY-J試験(国内第Ⅲ相試験)における年齢別の
大出血またはCRNM^{※2}(安全性主要評価項目)の発現頻度

	エリキュース群 n=40	UFH ^{※3} /ワルファリン群 n=39
75歳未満	3.1%(1/32)	29.2%(7/24)
75歳以上	25.0%(2/8)	26.7%(4/15)

※2 CRNM: 臨床的に重要な非大出血

※3 UFH: 未分画ヘパリン

承認時評価資料

エリキュース投与前 ～体重の確認～

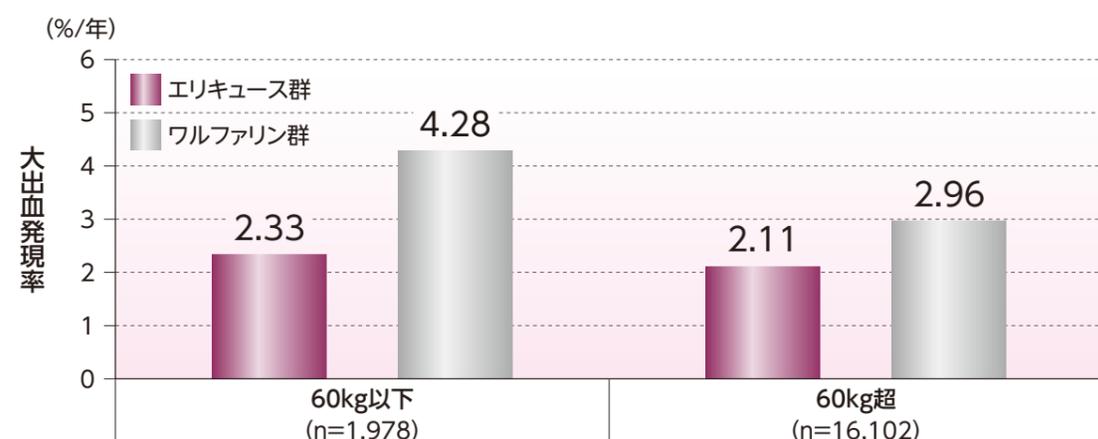
体重の確認

低体重の患者さんでは本剤の血中濃度が上昇する可能性があり、出血の危険性が増大するおそれがあるため、患者さんの状態を観察しながら慎重に投与してください。

電子添文 9.1.2 低体重の患者より

NVAF 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場合

ARISTOTLE試験(国際共同第Ⅲ相試験)において、体重別に大出血発現率(安全性主要評価項目)を解析したところ、エリキュース群及びワルファリン群のいずれにおいても60kg以下の群の方が高い傾向を示しました。



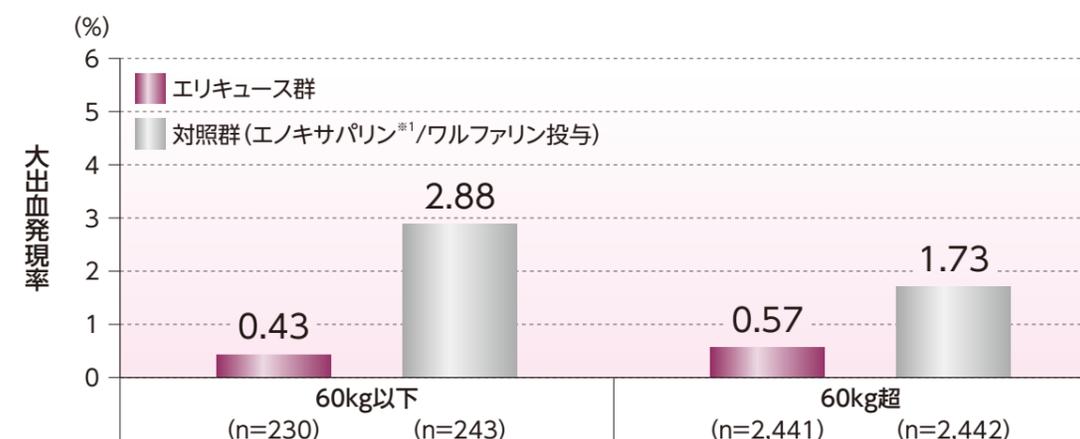
承認時評価資料



VTE

静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症)の治療及び再発抑制の場合

AMPLIFY試験(海外第Ⅲ相試験)において、体重別に大出血発現率(安全性主要評価項目)を解析したところ、エリキュース群は60kg以下の群で0.43%、60kg超の群で0.57%でした。



※1 日本での効能・効果は「下肢整形外科手術(股関節全置換術、膝関節全置換術、股関節骨折手術)施行患者における静脈血栓塞栓症発症抑制」、及び「静脈血栓塞栓症の発症リスクの高い腹部手術施行患者における静脈血栓塞栓症発症抑制」

承認時評価資料

AMPLIFY-J試験(国内第Ⅲ相試験)における体重別の大出血またはCRNM^{※2}(安全性主要評価項目)の発現頻度

	エリキュース群 n=40	UFH ^{※3} /ワルファリン群 n=39
60kg以下	5.9%(1/17)	28.0%(7/25)
60kg超	8.7%(2/23)	28.6%(4/14)

※2 CRNM: 臨床的に重要な非大出血

※3 UFH: 未分画ヘパリン

承認時評価資料

エリキュース投与前 ～腎機能の検査～

腎機能の検査

▶ 投与前に、腎機能をご確認ください。

腎機能障害 (クレアチニンクリアランス)	エリキュースの投与
 NVAF 腎不全 (CLcr15mL/min未満) の患者	【禁忌】 使用経験がないため、本剤を投与しないでください。
 VTE 重度の腎障害 (CLcr30mL/min未満) の患者	【禁忌】 使用経験が少ないため、本剤を投与しないでください。
腎障害のある患者：  NVAF CLcr15～50mL/min  VTE CLcr30～50mL/min	出血の危険性が増大するおそれがあるため、慎重に投与してください。 日本人が参加した第Ⅲ相試験のARISTOTLE試験、AMPLIFY-J試験では、CLcr25mL/min未満の症例は除外されています。

参考 CLcrの簡易算出法 (Cockcroft-Gault 計算式)

男性 $CLcr(mL/min) = \frac{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(kg)}{72 \times \text{血清クレアチニン値}(mg/dL)}$

女性 $CLcr(mL/min) = \frac{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(kg)}{72 \times \text{血清クレアチニン値}(mg/dL)} \times 0.85$

NVAF 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場合

80歳以上 体重60kg以下 血清クレアチニン 1.5mg/dL以上



2つ以上に
該当する患者

1回2.5mg 1日2回
経口投与へ減量してください。

電子添文 7.用法及び用量に関する注意

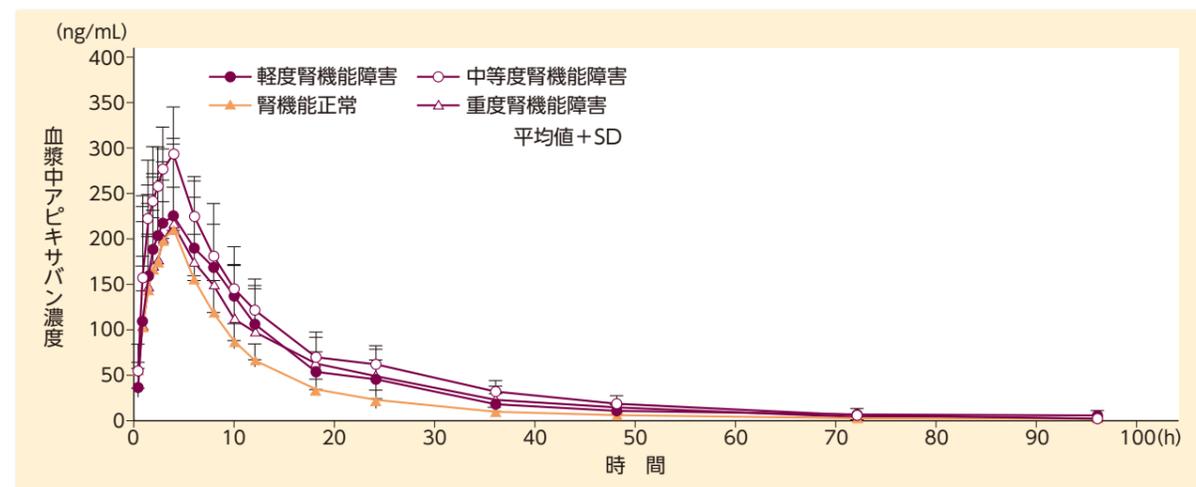
VTE 静脈血栓塞栓症 (深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症) の治療及び再発抑制の場合

減量基準はありません。

参考 エリキュースの薬物動態における腎機能障害の影響 (海外データ)

軽度腎機能障害10例(クレアチニンクリアランス: 51～80mL/min)、中等度腎機能障害7例(30～50mL/min)及び重度腎機能障害7例(15～29mL/min)に、アピキサバン10mgを単回経口投与*したとき、腎機能正常8例(>80mL/min)と比較してアピキサバンの曝露量(AUC)は、回帰分析によりそれぞれ16、29及び44%増大すると予測されました。 Chang M, et al.: J Clin Pharmacol 56: 637, 2016[EQB5-0156/L20160425037]

【腎機能別アピキサバンの血中濃度】



#承認用法・用量外

- 2.禁忌 (次の患者には投与しないこと) (抜粋)
(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)
- 2.4腎不全 (クレアチニンクリアランス (CLcr) 15mL/min未満) の患者 [9.2.1参照]
(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)
- 2.5重度の腎障害 (CLcr 30mL/min未満) の患者 [9.2.3参照]
- 6.用法及び用量
(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)
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。
(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)
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。
- 7.用法及び用量に関する注意
(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)
7.1次の基準の2つ以上に該当する患者は、出血のリスクが高く、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、1回2.5mg 1日2回経口投与する。[1.1、17.1.1参照]
・80歳以上 [9.8参照]
・体重60kg以下
・血清クレアチニン1.5mg/dL以上
(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)
7.2特に静脈血栓塞栓症発症後の初期7日間の1回10mg 1日2回投与中は、出血のリスクに十分注意すること。[1.1参照]
- 8.重要な基本的注意 (抜粋)
(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)
8.12本剤の投与期間については、症例ごとの静脈血栓塞栓症の再発リスク及び出血リスクを評価した上で決定し、漫然と継続投与しないこと。国内臨床試験において、本剤を6ヵ月以上投与した経験はない。
- 9.特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋)
9.2腎機能障害患者 (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)
9.2.1腎不全 (CLcr 15mL/min未満) の患者 投与しないこと。腎不全 (CLcr 15mL/min未満) の患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[2.4参照]
9.2.2腎障害 (CLcr 15～50mL/min) のある患者 出血の危険性が増大するおそれがある。[1.1参照]
(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)
9.2.3重度の腎障害 (CLcr 30mL/min未満) のある患者 投与しないこと。重度の腎障害 (CLcr 30mL/min未満) のある患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[2.5参照]
9.2.4腎障害 (CLcr 30～50mL/min) のある患者 出血の危険性が増大するおそれがある。[1.1参照]

エリキュース投与前 ～腎機能の確認～

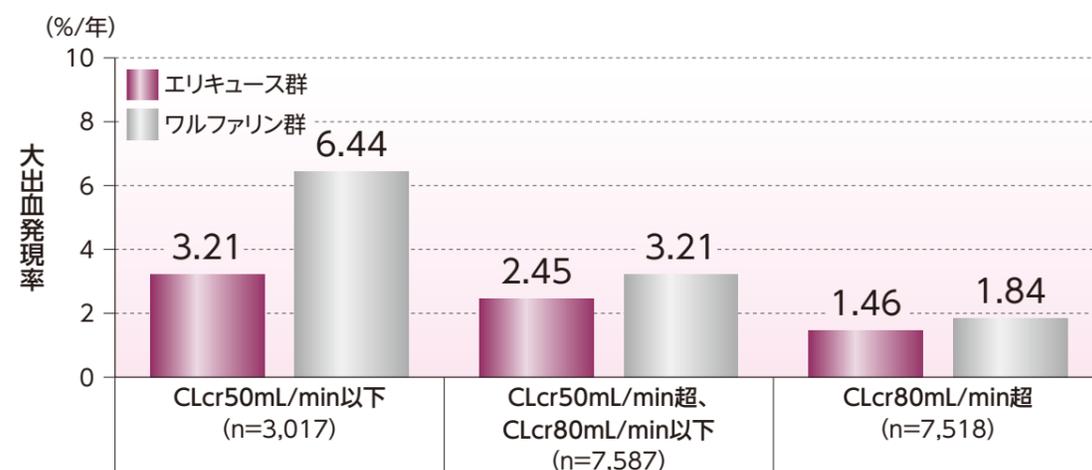
腎機能の確認

腎障害 [非弁膜症性心房細動患者さん(●) NVAF] は CLcr15 ～ 50mL/min、静脈血栓塞栓症患者さん(●) VTE] は CLcr30 ～ 50mL/min] のある患者さんでは、出血の危険性が増大するおそれがあるため、患者さんの状態を観察しながら慎重に投与してください。

電子添文 9.2 腎機能障害患者より

NVAF 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場合

ARISTOTLE 試験 (国際共同第Ⅲ相試験) における、腎機能別の大出血発現率 (安全性主要評価項目) を解析したところ、エリキュース群及びワルファリン群のいずれにおいても CLcr50mL/min 以下の群で高い傾向を示しました。



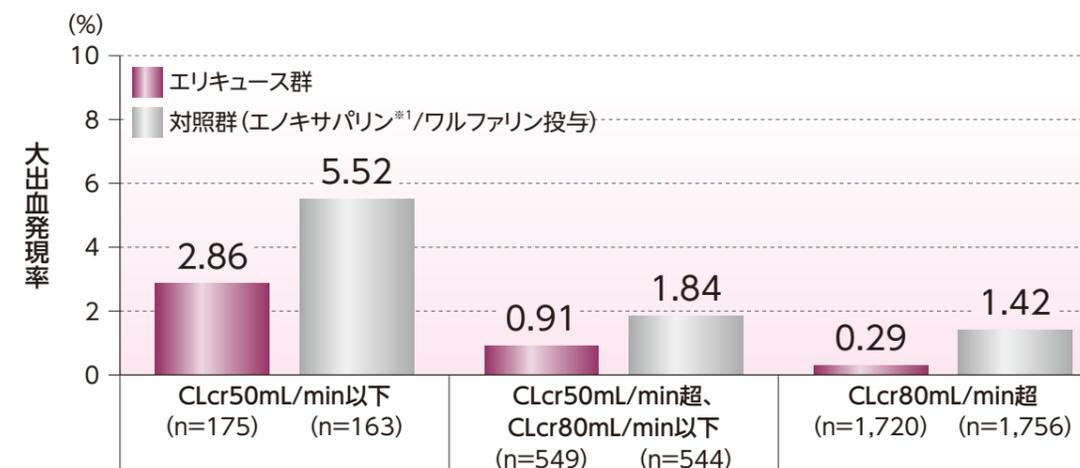
承認時評価資料



VTE

静脈血栓塞栓症 (深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症) の治療及び再発抑制の場合

AMPLIFY 試験 (海外第Ⅲ相試験) において、腎機能別に大出血発現率 (安全性主要評価項目) を解析したところ、エリキュース群及び対照群のいずれにおいても CLcr50mL/min 以下の群で高い傾向を示しました。



※1 日本での効能・効果は「下肢整形外科手術 (股関節全置換術、膝関節全置換術、股関節骨折手術) 施行患者における静脈血栓塞栓症発症抑制」、及び「静脈血栓塞栓症の発症リスクの高い腹部手術施行患者における静脈血栓塞栓症発症抑制」

承認時評価資料

AMPLIFY-J 試験 (国内第Ⅲ相試験) における腎機能別の大出血または CRNM^{※2} (安全性主要評価項目) の発現頻度

	エリキュース群 n=40	UFH ^{※3} /ワルファリン群 n=39
重度または中等度 (CLcr50mL/min 以下)	50.0% (1/2)	25.0% (2/8)
軽度 (CLcr50mL/min 超、80mL/min 以下)	11.1% (2/18)	29.4% (5/17)
正常 (CLcr80mL/min 超)	0 (0/20)	28.6% (4/14)

※2 CRNM: 臨床的に重要な非大出血

※3 UFH: 未分画ヘパリン

承認時評価資料

エリキュース投与前 ～肝機能の検査～

肝機能の検査

- 投与前に、血清ビリルビン、国際標準化プロトロンビン比(PT-INR)、ALT/ASTなどをご確認ください。肝機能障害はChild-Pugh分類などを用いて評価してください。

肝機能障害	エリキュースの投与
血液凝固異常及び臨床的に重要な出血リスクを有する肝疾患患者	【禁忌】 出血の危険性が増大するおそれがあるため、本剤を投与しないでください。
重度の肝障害のある患者	重度の肝障害のある患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していないため、慎重に投与してください。

参考 Child-Pugh 分類

臨床所見・生化学検査	1	2	3	総スコア	クラス	重症度
脳症	ない	軽度	ときどき昏睡	5～6	A	軽度
腹水	ない	少量	中等量	7～9	B	中等度
血清ビリルビン値 (mg/dL)	<2.0	2.0～3.0	>3.0	10～15	C	重度
血清アルブミン値 (g/dL)	>3.5	2.8～3.5	<2.8			
プロトロンビン時間延長 (秒) [PT-INR]	<4 [<1.7]	4～6 [1.7～2.3]	>6 [>2.3]			
プロトロンビン活性値 (%)	>70	40～70	<40			

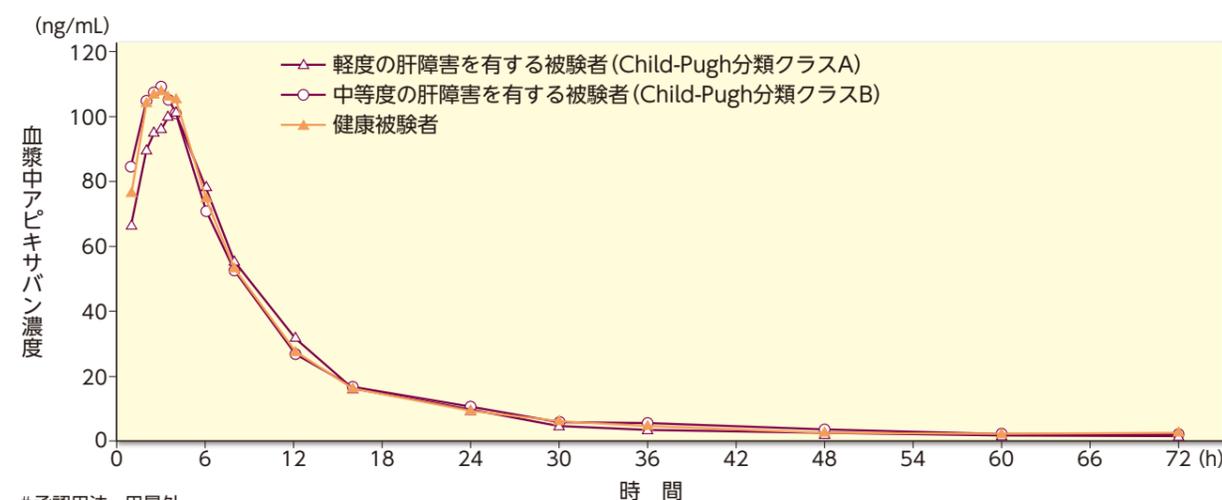
Pugh RN, et al.: Br J Surg 60: 646, 1973 [AI73-002/L20000131049]より改変

参考 エリキュースの薬物動態における肝機能障害の影響 (海外データ)

軽度肝機能障害8例(Child-Pugh A)、中等度肝機能障害8例(Child-Pugh B)、健康成人16例に、アピキサバン5mgを単回経口投与したとき、肝障害を有する成人と健康成人の薬物動態は類似していました。

承認時評価資料 肝機能の影響試験: [EQ201223/L20120626010]

肝機能別アピキサバンの血中濃度



#承認用法・用量外

- 2.禁忌(次の患者には投与しないこと)(抜粋)
(効能共通)
- 2.3血液凝固異常及び臨床的に重要な出血リスクを有する肝疾患患者[出血の危険性が増大するおそれがある。][1.1参照]
- 6.用法及び用量
(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)
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。
(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)
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。
- 7.用法及び用量に関連する注意
(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)
7.1次の基準の2つ以上に該当する患者は、出血のリスクが高く、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、1回2.5mg 1日2回経口投与する。[1.1、17.1.1参照]
・80歳以上[9.8参照]
・体重60kg以下
・血清クレアチニン1.5mg/dL以上
(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)
7.2特に静脈血栓塞栓症発症後の初期7日間の1回10mg 1日2回投与中は、出血のリスクに十分注意すること。[1.1参照]
- 8.重要な基本的注意(抜粋)
(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)
8.12本剤の投与期間については、症例ごとの静脈血栓塞栓症の再発リスク及び出血リスクを評価した上で決定し、漫然と継続投与しないこと。国内臨床試験において、本剤を6ヵ月以上投与した経験はない。
- 9.特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)
9.3肝機能障害患者
9.3.1重度の肝障害のある患者 重度の肝障害のある患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

エリキュース投与前 ～併用薬剤の確認①～

併用注意(併用に注意すること)

エリキュースは、主にCYP3A4/5によって代謝されます。また、本剤はP-糖蛋白及び乳癌耐性蛋白(BCRP)の基質となります。

併用注意の薬剤名等
アゾール系抗真菌剤(フルコナゾールを除く)^{※1} イトラコナゾール、ボリコナゾール等 HIV プロテアーゼ阻害剤^{※1} リトナビル等
マクロライド系抗菌薬 クラリスロマイシン、エリスロマイシン等 フルコナゾール ナプロキセン ジルチアゼム エンシトレルビル フマル酸
リファンピシン ^{※2} 、フェニトイン ^{※2} 、カルバマゼピン ^{※2} 、フェノバルビタール ^{※2} 、セイヨウオトギリソウ ^{※2} (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品 ^{※2}
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン、クロピドグレル硫酸塩、ジピリダモール、チクロピジン塩酸塩、シロスタゾール、オザグレレルナトリウム等
抗凝固剤 ワルファリンカリウム、未分画ヘパリン、ヘパリン誘導体、低分子ヘパリン、エノキサパリンナトリウム、フォンダパリヌクスナトリウム、ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩、アルガトロバン水和物等
血栓溶解剤 ウロキナーゼ、t-PA 等 非ステロイド性消炎鎮痛剤 ジクロフェナクナトリウム、ナプロキセン等 デフィプロチドナトリウム
レカネマブ(遺伝子組換え) ドナネマブ(遺伝子組換え)

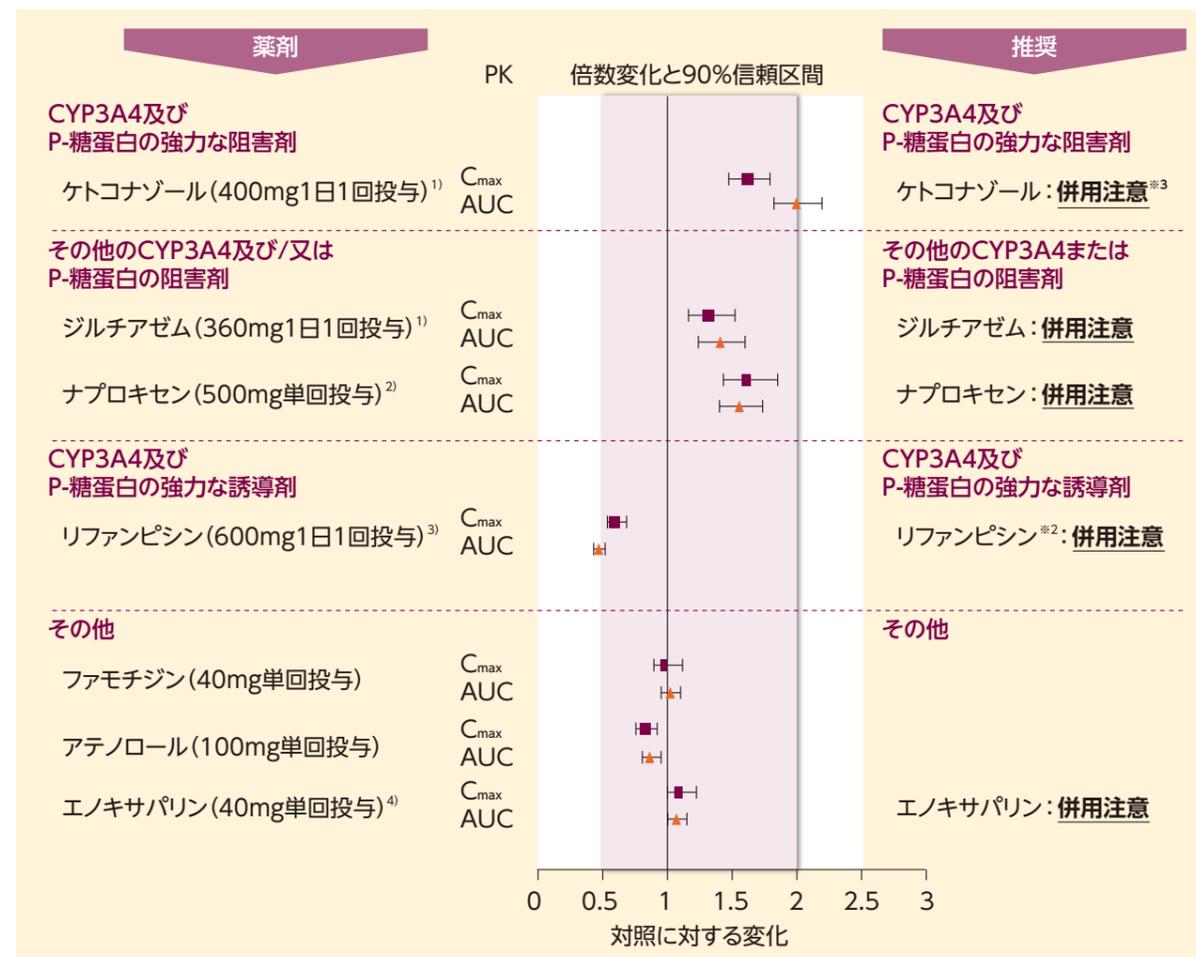
※1 本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、本剤の減量(1回10mgの場合は5mg、1回5mgの場合は2.5mg)を考慮すること、あるいは、治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤との併用が適切と考えられない患者には併用しないこと。

詳細については電子添文の10.相互作用の項をご参照ください。

※2 静脈血栓塞栓症患者に対して併用した場合、本剤の効果が減弱するおそれがあるため、併用を避けることが望ましい。

詳細については電子添文の10.相互作用の項をご参照ください。

参考 薬物相互作用の検討



※3 1回10mgの場合は5mg、1回5mgの場合は2.5mgを考慮すること(ケトコナゾールは本邦未発売のため、電子添文に記載なし)。

1)承認時評価資料: Frost CE, et al.: Br J Clin Pharmacol 79: 838, 2015[EQB5-0052/L20150427149]

2)承認時評価資料: Frost C, et al.: Br J Clin Pharmacol 78: 877, 2014[EQB4-0127/L20140929115]

3)承認時評価資料: Vakkalagadda B, et al.: Am J Cardiovasc Drugs 16: 119, 2016[EQ201211/L20121108004]

4)承認時評価資料: Barrett YC, et al.: Thromb Haemost 107: 916, 2012[EQB2-0440/L20121122104]

エリキュース投与前 ～併用薬剤の確認②～

抗血小板薬と併用する場合

抗血小板薬との併用療法を必要とする患者さんにおいては、出血リスクが増大することに注意してください。

電子添文 10.2併用注意より

日本人を含む急性冠症候群の患者(承認外効能・効果)を対象とした国際共同臨床試験において、本剤5mg 1日2回群とプラセボ群の比較が行われましたが、本剤群で臨床的に重要な出血の増加が認められたことから、試験は早期に中止となりました。この試験ではほとんどの患者でアスピリン及びチエノピリジン系抗血小板薬の2剤との併用が行われていました。

電子添文 15.その他の注意より

抗血小板薬2剤との併用時についてはP.23をご覧ください。

他の抗凝固剤、血栓溶解剤、非ステロイド性消炎鎮痛剤、デフィブロチドナトリウム、レカネマブ(遺伝子組換え)、ドナネマブ(遺伝子組換え)と併用する場合

他の抗凝固剤、血栓溶解剤、非ステロイド性消炎鎮痛剤、デフィブロチドナトリウムと併用する場合には、出血の徴候を十分に観察しながらエリキュースを投与してください。

レカネマブ(遺伝子組換え)、ドナネマブ(遺伝子組換え)と併用する場合には、レカネマブ(遺伝子組換え)、ドナネマブ(遺伝子組換え)によるアミロイド関連画像異常・脳微小出血・脳表へモジデリン沈着症(ARIA-H)又は脳出血を助長するおそれがあるため、ARIA-H又は脳出血の徴候を十分に観察しながらエリキュースを投与してください。

エノキサパリンとの併用によるXa因子阻害の増加は相加的であることが示されています。

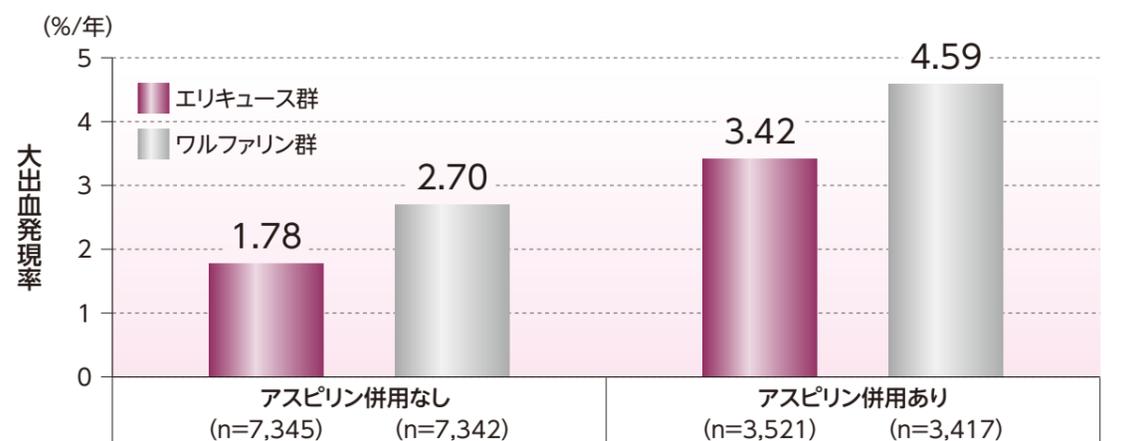
電子添文 10.2併用注意、16.7薬物相互作用より



NVAF

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場合

ARISTOTLE試験(国際共同第Ⅲ相試験)のTreatment Periodにおけるアスピリン併用の有無別に大出血発現率(安全性主要評価項目)を解析したところ、エリキュース群及びワルファリン群のいずれにおいても、アスピリン併用ありの群の方が併用なしの群と比較して高い傾向を示しました。



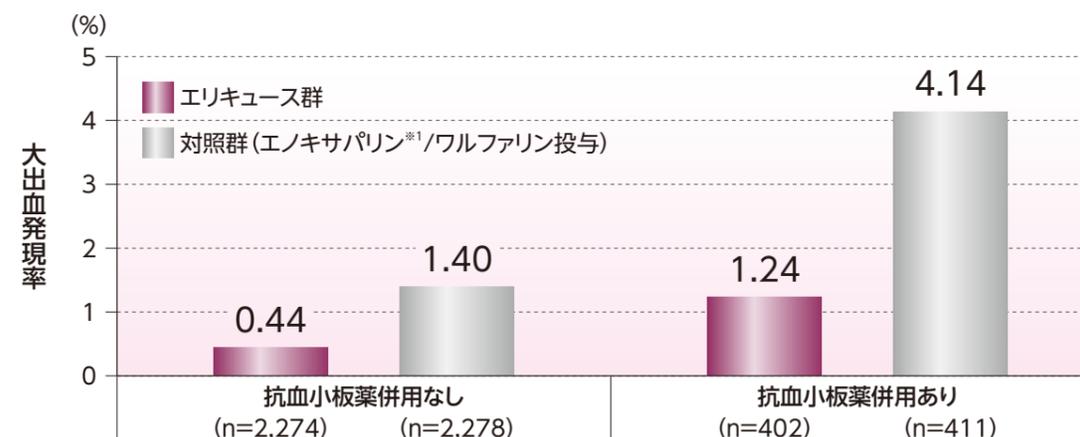
承認時評価資料



VTE

静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症)の治療及び再発抑制の場合

AMPLIFY試験(海外第Ⅲ相試験)のTreatment Periodにおける抗血小板薬併用の有無別に大出血発現率(安全性主要評価項目)を解析したところ、エリキュース群及び対照群のいずれにおいても、抗血小板薬併用ありの群の方が併用なしの群と比較して高い傾向を示しました。



※1 日本での効能・効果は「下肢整形外科手術(股関節全置換術、膝関節全置換術、股関節骨折手術)施行患者における静脈血栓塞栓症発症抑制」、及び「静脈血栓塞栓症の発症リスクの高い腹部手術施行患者における静脈血栓塞栓症発症抑制」

承認時評価資料

AMPLIFY-J試験(国内第Ⅲ相試験)における抗血小板薬併用有無別の大出血またはCRNM^{※2}(安全性主要評価項目)の発現頻度

	エリキュース群 n=40	UFH ^{※3} /ワルファリン群 n=39
抗血小板薬併用なし	5.9%(2/34)	27.3%(9/33)
抗血小板薬併用あり	16.7%(1/6)	33.3%(2/6)

※2 CRNM: 臨床的に重要な非大出血

※3 UFH: 未分画ヘパリン

承認時評価資料

エリキュース投与前 ～併用薬剤の確認③～

抗血小板薬2剤と併用する場合

抗血小板薬2剤との併用時には、出血リスクが特に増大するおそれがあるため、本剤との併用についてはさらに慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、これらの薬剤と併用してください。

電子添文 8.重要な基本的注意より



NVAf

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場合

■ ARISTOTLE 試験 (国際共同第Ⅲ相試験) の Treatment Period における 抗血小板薬2剤併用有無別の大出血 (安全性主要評価項目) の発現頻度

エリキュース群及びワルファリン群のいずれにおいても抗血小板薬2剤併用ありの群の方が併用なしの群と比較して高い傾向を示しました。

	エリキュース群 n=9,292	ワルファリン群 n=9,208
抗血小板薬2剤併用なし	2.11% / 年 (323/9,084)	3.04% / 年 (454/9,043)
抗血小板薬2剤併用あり	7.53% / 年 (4/208)	20.80% / 年 (8/165)

承認時評価資料



VTE

静脈血栓塞栓症 (深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症) の治療
及び再発抑制の場合

■ AMPLIFY 試験 (海外第Ⅲ相試験) の Treatment Period における 抗血小板薬2剤併用有無別の大出血 (安全性主要評価項目) の発現頻度

抗血小板薬を2剤投与された被験者での大出血の発現割合は、試験全体と比較して高い傾向を示しました。

	エリキュース群 n=2,676	対照群 (エノキサパリン ^{*1} /ワルファリン投与) n=2,689
全体 (主要評価項目)	0.6% (15/2,676)	1.8% (49/2,689)
抗血小板薬2剤併用なし	0.6% (15/2,657)	1.8% (47/2,672)
抗血小板薬2剤併用あり	0 (0/19)	11.8% (2/17)

※1 日本での効能・効果は「下肢整形外科手術 (股関節全置換術、膝関節全置換術、股関節骨折手術) 施行患者における静脈血栓塞栓症発症抑制」、及び「静脈血栓塞栓症の発症リスクの高い腹部手術施行患者における静脈血栓塞栓症発症抑制」

承認時評価資料

■ AMPLIFY-J 試験 (国内第Ⅲ相試験) における抗血小板薬2剤併用有無別の大出血またはCRNM^{*2} (安全性主要評価項目) の発現頻度

AMPLIFY-J試験では、試験期間中に抗血小板薬を2剤併用投与された被験者はUFH^{*3}/ワルファリン群の1例のみ (アスピリン、イコサペント酸エチル) で、該当症例に出血事象の発現は認められませんでした。

	エリキュース群 n=40	UFH/ワルファリン群 n=39
全体 (主要評価項目)	7.5% (3/40)	28.2% (11/39)
抗血小板薬2剤併用なし	7.5% (3/40)	28.9% (11/38)
抗血小板薬2剤併用あり	—	0 (0/1)

※2 CRNM: 臨床的に重要な非大出血

※3 UFH: 未分画ヘパリン

承認時評価資料

エリキュース投与の際 ～抗凝固剤を切り替えるときの注意～

抗凝固剤治療中の患者さんにおいて、臨床上的理由により薬剤を切り替える必要性が生じた場合には、患者さんの状態を十分に観察しながら適切にご判断ください。切り替えの際は、下記の図を参考に、患者さんの状態に応じて行ってください。

ビタミンK拮抗剤(ワルファリン) ⇄ エリキュース

【ビタミンK拮抗剤(ワルファリン) ⇄ 本剤】



ビタミンK拮抗剤(ワルファリン)から本剤へ切り替える際には、ビタミンK拮抗剤の投与を中止し、PT-INRが非弁膜症性心房細動患者では2.0未満、静脈血栓塞栓症患者では治療域の下限未満となってから本剤の投与を開始してください。

【本剤 ⇄ ビタミンK拮抗剤(ワルファリン)】



本剤からビタミンK拮抗剤(ワルファリン)に切り替える際には、PT-INRが治療域の下限を超えるまでは、本剤とワルファリンを併用してください。

未分画ヘパリン ⇄ エリキュース

【未分画ヘパリン ⇄ 本剤】



未分画ヘパリンの持続静注から切り替える場合は、持続静注中止と同時に本剤の投与を開始してください。

【本剤 ⇄ 未分画ヘパリン】



本剤から未分画ヘパリンへ切り替える場合は、次回に投与を予定していた時間まで間隔をあけて、切り替える薬剤の投与を開始してください。

参考※ その他の抗凝固剤(上記2剤以外) ⇄ エリキュース

【その他の抗凝固剤 ⇄ 本剤】



その他の抗凝固剤から本剤に切り替える場合は、次回に投与を予定していた時間まで間隔をあけて、本剤の投与を開始してください。

【本剤 ⇄ その他の抗凝固剤】



本剤からその他の抗凝固剤に切り替える場合は、次回に投与を予定していた時間まで間隔をあけて、切り替える薬剤の投与を開始してください。

※その他の抗凝固剤と本剤の切り替え時の有効性・安全性に関する臨床試験結果は得られていません。
電子添文 8. 重要な基本的注意より作図

エリキュース投与中 ～出血への対策～

出血への対策

重大な副作用として、頭蓋内出血(頻度不明)、消化管出血(0.6%)、眼内出血(0.3%)等の出血があらわれることがあります。エリキュースの投与中は、出血や貧血等の徴候を十分に観察してください。また、必要に応じて、血算値(ヘモグロビン値)、便潜血等の検査を実施し、急激なヘモグロビン値や血圧の低下等の出血徴候を確認してください。

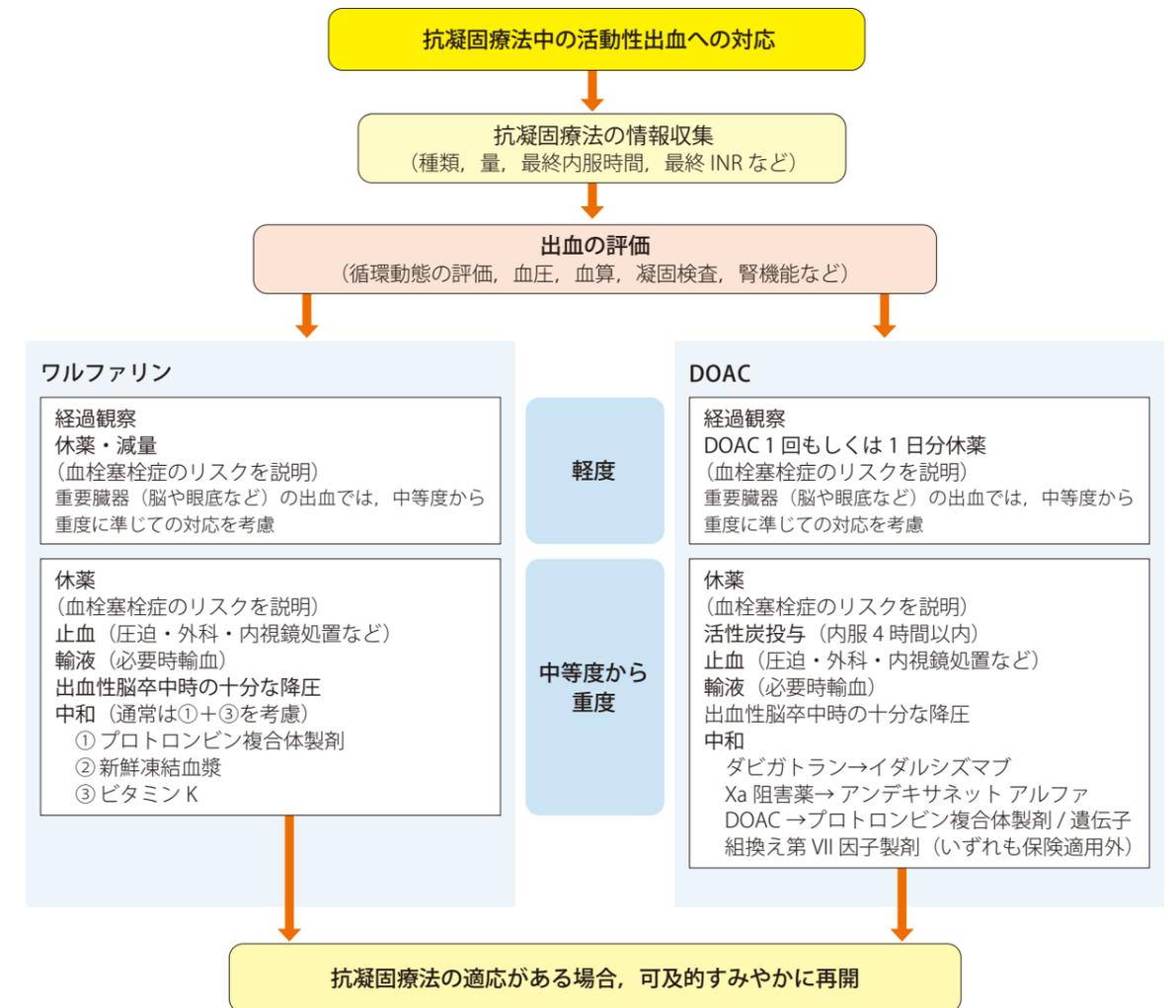
臨牀的に問題となる出血や貧血の徴候が認められた場合には、本剤の投与を中止し、出血の原因を確認してください(出血の徴候の詳細は、p.31)。症状に応じて、適切な処置を行ってください。

電子添文 8.重要な基本的注意及び11.副作用より

エリキュース投与の患者で生命を脅かす出血または止血困難な出血の発現時にエリキュースの抗凝固作用の中和を必要とする場合には、中和剤であるアンデキサネット アルファ(遺伝子組換え)の電子添文を必ず参照し、禁忌、用法及び用量に関連する注意、重要な基本的注意、特定の背景を有する患者に関する注意、副作用等の使用上の注意の記載を確認してください。出血が認められた場合は、出血の重症度・部位に応じて、患者さんごとに適切な処置を講じてください。

電子添文 8.重要な基本的注意より

参考 日本循環器学会他「2020年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン」記載の出血時の対応(止血・中和薬など)



2020年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン(日本循環器学会/日本不整脈心電学会合同ガイドライン)
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/01/JCS2020_Ono.pdf (2024年5月閲覧)

! 短時間で止血可能な小出血の際には、ベネフィットとリスクを慎重に評価して、エリキュースの継続投与をご検討ください。

8.重要な基本的注意(抜粋)
 (効能共通)
 8.11本剤投与中の患者で生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時に本剤の抗凝固作用の中和を必要とする場合には、中和剤であるアンデキサネット アルファ(遺伝子組換え)の電子添文を必ず参照し、禁忌、用法及び用量に関連する注意、重要な基本的注意、特定の背景を有する患者に関する注意、副作用等の使用上の注意の記載を確認すること。[1.1参照]

エリキュース投与中 ～手術時の対応～

手術時の対応

待機的手術・侵襲的手技を実施する患者さんでは、患者さんの出血リスクと血栓リスクに応じて、本剤の投与を一時中止してください。出血に関して低リスク又は出血が限定的でコントロール可能な手術・手技を実施する場合は、前回投与から24時間以上の間隔をあけることが望まれます。出血中～高リスク又は臨床的に重要な出血を起こすおそれのある手術・手技では、前回投与から48時間以上の間隔をあけてください。必要に応じて代替療法(ヘパリン等)の使用を考慮してください。緊急を要する手術・手技では、緊急性と出血リスクが増大していることを十分に比較考慮してください。

電子添文 8.重要な基本的注意より

出血低リスク又は出血が限定的でコントロール可能な手術・手技



出血中～高リスク又は臨床的に重要な出血を起こすおそれのある手術・手技



待機的手術・侵襲的手技等による抗凝固療法(本剤を含む)の一時的な中止は、塞栓症のリスクを増大させます。手術後は、患者の臨床状態に問題がなく出血がないことを確認してから、可及的速やかに再開してください。

電子添文 8.重要な基本的注意より

参考 欧州不整脈学会(European Heart Rhythm Association)の推奨する待機的手術・手技前のエリキュースの休薬期間

エリキュースの休薬期間(最終服薬から手術・手技までの期間): 抜粋

重要な出血リスクがないか、局所での適切な止血が可能である場合(またはその両方): トラフレベル時(最終服薬後12時間または24時間以上)での待機的手術・手技の実施

クレアチンクリアランス (mL/min)	出血低リスク	出血高リスク
≥ 80	≥ 24時間	≥ 48時間
50 ~ 80		
30 ~ 50		
15 ~ 30	≥ 36時間	
< 15	禁忌	

※電子添文の重要な基本的注意では「出血に関して低リスク又は出血が限定的でコントロール可能な手術・侵襲的手技を実施する場合は、少なくとも24時間以上に投与を中止することが望ましい」とされている。

Steffel J, et al.: Europace 23: 1612, 2021 より作成

出血リスクからみた手術・手技の分類

微小出血リスクの手術・手技 (出血頻度が低く、臨床的影響の少ないもの)

- 抜歯(1~3本)、歯周外科手術、インプラント・ポジショニング、歯肉縁下スクレーピング/クリーニング
- 白内障、緑内障治療 ● 生検、切除を伴わない内視鏡 ● 体表面の手術(膿瘍切開:皮膚の小切除、皮膚生検など)
- ペースメーカー・ICDの植え込み術(複雑な処置を除く)
- 電気生理学的検査または高周波カテーテルアブレーション(複雑な処置を除く)
- 定期的な選択的冠動脈/末梢動脈インターベンション(複雑な処置を除く) ● 筋肉内注射(ワクチン接種など)

出血低リスクの手術・手技 (出血頻度が低い、または臨床的影響が重くないもの)

- 複雑な歯科治療 ● 単純な生検を伴う内視鏡検査 ● 整形外科の小手術(足、手、関節鏡など)

出血高リスクの手術・手技 (出血の頻度が高い、または臨床的に重要な影響を及ぼすもの)

- 心臓手術 ● 末梢動脈再血行再建術(例:大動脈瘤修復術、血管バイパス術)
- 複雑な侵襲的心臓インターベンション(リード抜去、(心外膜)VTアブレーション、慢性完全閉塞に対するPCIなどを含む)
- 脳神経外科 ● 脊髄麻酔、硬膜外麻酔、腰椎穿刺(診断目的)
- 複雑な内視鏡検査(ポリペクトミー、括約筋切開を伴うERCPなど) ● 腹部手術(肝生検含む) ● 胸部手術
- 泌尿器科大手術/生検(腎臓を含む) ● 体外衝撃波結石破碎治療 ● 整形外科の大手術

Steffel J, et al.: Europace 23: 1612, 2021 より作成

1.警告(抜粋)

〈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)〉

1.2脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等との併用により、穿刺部位に血腫が生じ、神経の圧迫による麻痺があらわれるおそれがある。静脈血栓塞栓症を発症した患者が、硬膜外カテーテル留置中、もしくは脊椎・硬膜外麻酔又は腰椎穿刺後日の浅い場合は、本剤の投与を控えること。

エリキューズ投与中 ～出血の徴候と患者指導～

出血の徴候

エリキューズの投与中は出血の徴候を十分に観察してください。

出血部位	注意すべき症状	検査方法／観察期間など
頭蓋内出血	吐き気、めまい、頭痛、項部硬直、意識障害、麻痺、視力障害、感覚障害など	・CT、MRIなど
消化管出血	吐血、下血、血便、腹痛、腹部膨満感など 【大量出血の場合】 ショック 【中等度の場合】 貧血 【大量下血や吐血の前】 食欲不振、腹痛、吐き気、腹部膨満感などの症状が現れることがあります。また、黒色便（タール便）がみられることもあります。	・便潜血検査 ・投与全期間 ・定期的に血中ヘモグロビン値を測定し、貧血に注意してください。
泌尿器系出血	頻尿、排尿時痛、下腹部痛、尿潜血、血尿など	・尿検査 ・患者の観察を十分に行ってください。
眼部出血	初期には目がかすむなどの視力障害が出現します。	・眼科検査
呼吸器系出血	血痰、咯血など 咯血などの前に、咳、呼吸困難などが出現することがあります。	・喀痰検査 ・胸部のレントゲン ・CT検査

厚生労働省「重篤副作用疾患別対応マニュアル～出血傾向～」平成19年6月(令和4年2月改定)より作成

患者指導のポイント

！ **【他院、他科への受診時】**
他院、他科を受診するときは、医師、歯科医師、薬剤師に本剤を服用していることを必ず伝えるようにご指導ください。

！ **【出血の予防】**
出血を予防するために、けがをするおそれのある運動や作業を行うときは、十分注意し、歯磨きや鼻かみはやさしく行うようにご指導ください。

！ **【出血の傾向】**
早期に出血傾向に気づくことが重要です。「手足に点状出血」、「あおあざがでやすい」、「皮下出血」、「鼻出血」、「歯肉出血」などが認められた場合、主治医に連絡するようにご指導ください。

！ **【出血の徴候】**
はげしい頭痛・麻痺・言語障害[頭蓋内出血]、咯血・吐血・血便(黒色便、赤い鮮血便)[消化管出血]、血尿などの日常とは異なる自覚症状が現れた場合には、すぐに主治医に連絡するようにご指導ください。

！ **【出血したときの応急処置】**
出血した場合は、けがや打撲のとき、血が止まりにくくなります。出血したときは、きれいなガーゼやハンカチなどを出血部位に当てて、手でしっかりと圧迫して止血するようにご指導ください。

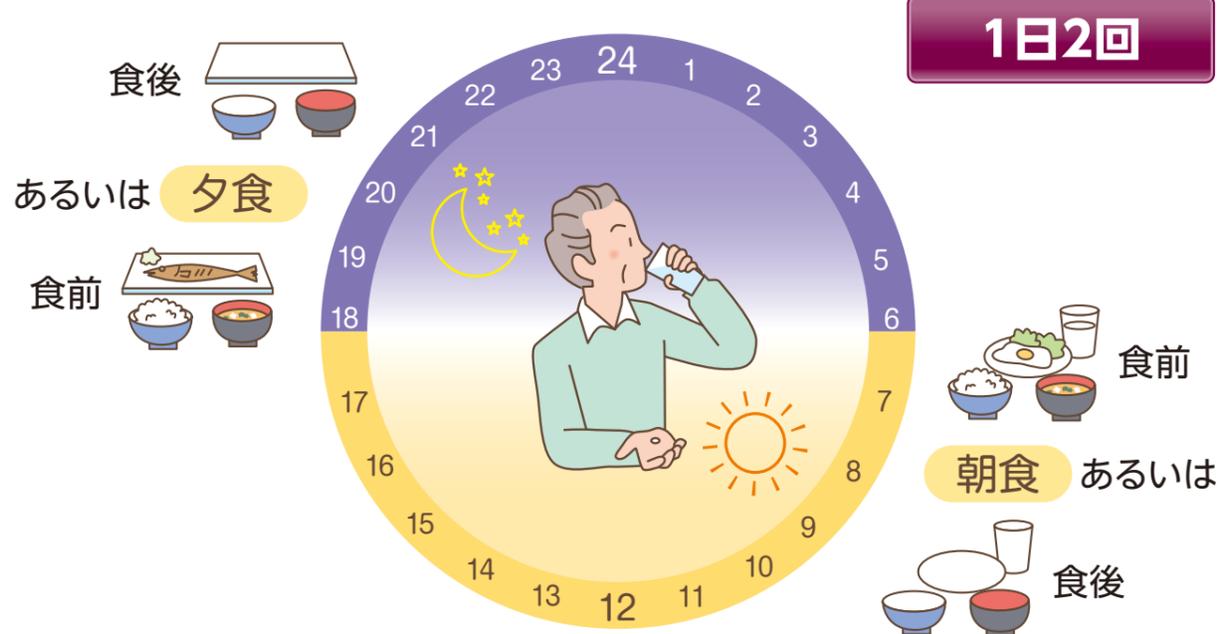
出血が多かったり、止まらないときは直ちに受診するようにご指導ください。

エリキュース投与中 ～服用の注意～

服用方法

- 飲む直前にPTPシートから取り出して、水またはぬるま湯で服用してください。
- 1日2回服用してください。エリキュース錠は、食前・食後どちらの服用も可能です。ただし、時間を決めて、毎日同じ時間帯に服用するようにご指導ください。
- NVAFの場合、通常1回量は5mgですが、減量基準に該当する場合は、1回2.5mgになります。
- VTEの場合、発症後の初期7日間における投与量は1回10mg1日2回、その後は1回5mg1日2回になります。
- 服用に伴う食事の制限は特にありません(高血圧や糖尿病の治療のための食事制限は守るようにご指導ください)。

服用例：朝食と夕食時(食前・食後は問わず)



患者指導のポイント

患者さんの判断でエリキュース錠の服用をやめたり、服用回数・服用量・服用期間を変更しないように、十分にご指導ください。

飲み忘れたときの対応法

エリキュース錠を服用し忘れた場合には、気づいたときにすぐに1回量を服用し、その後通常どおり1日2回服用します。服用し忘れた場合でも一度に2回量を服用しないよう、患者さんにご指導ください。



飲み忘れに気づいたら...

すぐに1回量を服用してください。

次は、通常どおり服用してください。

電子添文 8.重要な基本的注意より抜粋

多く飲みすぎたとき

エリキュース錠の過量投与により、出血リスクが増大します。血液透析による除去は有効ではありません。出血の徴候が認められた場合には、適切な処置を行ってください。また、活性炭による処置を考慮してください。出血した場合には、症状に応じて外科的止血や新鮮凍結血漿の輸注等も考慮してください。

電子添文 13.過量投与

患者指導のポイント

飲み忘れに注意して、毎日決められた時間にきちんと服用するようにご指導ください。

エリキュース投与中 ～エリキュースの適正使用のために～

患者・家族向け

NVAF

小冊子



NVAF VTE

処方されましたカード

わたしは、エリキュース錠による抗凝固療法を受けています。

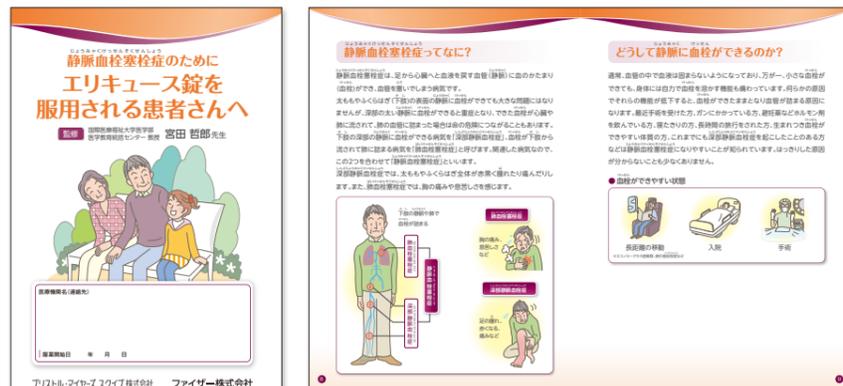
患者さんへのお願い
お財布やカードケースなど、いつも持ち歩くものにしماってください。次のような場合には、このカードを医師、歯科医師、薬剤師の先生がたに必ずご提示してください。

- 抜歯など歯の治療を受けるとき
- かかりつけ医以外の病院の診察や治療を受けるとき
- 医療機関で他の薬を処方されるとき
- 薬局などで他の薬を購入するとき

氏名 TEL ()
住所
主治医
病院名
1回量に○を付けてください 服用開始日: 年 月 日
2.5mg / 5mg / 10mg(開始8日目以降5mg)
432-JP-2400143
ELQ57D001F
2024年7月作成
アistol-マイヤースクイブ株式会社 ファイザー株式会社

VTE

小冊子



- エリキュースを服用される患者さんやご家族の方に対して、投与前に必ず本剤の有効性や安全性について十分に説明し、投与を開始してください。
- エリキュースの投与を適切かつ安全に行っていただくために、各種資料をご用意していますので、ご活用ください。
- 抗凝固療法は継続することが重要ですので、出血などの副作用について説明を行ったうえで、患者さんをご指導ください。

投与前の注意事項

投与の際の注意事項

投与中の注意事項

副作用

副作用

国内第Ⅱ相試験における副作用

非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内第Ⅱ相試験(総症例218例)では、143例に本剤が投与された。副作用が報告された症例は143例中34例(23.8%)であった。主な副作用は、鼻出血5例(3.5%)、尿中血陽性3例(2.1%)であった。(承認時)

アピキサバン投与全症例	
安全性評価対象例数	143例
副作用発現例数(発現率)	34例(23.8%)
副作用 器別大分類 基本語	副作用発現例数 (発現率)
代謝および栄養障害	2(1.4)
コントロール不良の糖尿病	1(0.7)
高尿酸血症	1(0.7)
精神障害	1(0.7)
初期不眠症	1(0.7)
神経系障害	1(0.7)
三叉神経痛	1(0.7)
眼障害	1(0.7)
結膜出血	1(0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6(4.2)
鼻出血	5(3.5)
咳嗽	1(0.7)
胃腸障害	10(7.0)
歯肉出血	2(1.4)
腹部不快感	1(0.7)
上腹部痛	1(0.7)
便秘	1(0.7)
下痢	1(0.7)
消化不良	1(0.7)
逆流性食道炎	1(0.7)
血便排泄	1(0.7)
胃腸出血	1(0.7)
皮膚および皮下組織障害	3(2.1)
皮下出血	1(0.7)
そう痒症	1(0.7)
紫斑	1(0.7)
腎および尿路障害	2(1.4)
血尿	2(1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	1(0.7)
疲労	1(0.7)
臨床検査	10(7.0)
尿中血陽性	3(2.1)
血中ビリルビン増加	2(1.4)
尿中蛋白陽性	1(0.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(0.7)
血中ブドウ糖増加	1(0.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ	1(0.7)
便潜血	1(0.7)
傷害、中毒および処置合併症	1(0.7)
挫傷	1(0.7)

国際共同第Ⅲ相試験における副作用・ARISTOTLE試験

非弁膜症性心房細動患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験(日本人335例を含む総投薬症例数18,140例)において、9,088例に本剤が投与された。副作用が報告された症例は9,088例中2,524例(27.8%)であった。主な副作用は、鼻出血456例(5.0%)、血尿234例(2.6%)、挫傷151例(1.7%)、血腫129例(1.4%)、貧血103例(1.1%)であった。

日本人335例中160例に本剤が投与され、副作用が報告された症例は45例(28.1%)であった。主な副作用は、鼻出血11例(6.9%)、皮下出血8例(5.0%)、結膜出血4例(2.5%)、挫傷3例(1.9%)、皮下血腫3例(1.9%)、便潜血3例(1.9%)、血尿3例(1.9%)であった。(承認時)

日本人症例	
安全性評価対象例数	160例
副作用発現例数(発現率)	45例(28.1%)
副作用 器別大分類 基本語	副作用発現例数 (発現率)
血液およびリンパ系障害	1(0.6)
血小板減少症	1(0.6)
神経系障害	2(1.3)
味覚異常	1(0.6)
くも膜下出血	1(0.6)
眼障害	6(3.8)
結膜出血	4(2.5)
眼充血	1(0.6)
網膜出血	1(0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12(7.5)
鼻出血	11(6.9)
喀血	1(0.6)
胃腸障害	8(5.0)
歯肉出血	2(1.3)
消化不良	2(1.3)
メレナ	1(0.6)
便秘	1(0.6)
口腔内出血	1(0.6)
大腸出血	1(0.6)
皮膚および皮下組織障害	13(8.1)
皮下出血	8(5.0)
斑状出血	2(1.3)
そう痒症	1(0.6)
紫斑	1(0.6)
顔面腫脹	1(0.6)
円形脱毛症	1(0.6)
膿疱性乾癬	1(0.6)
腎および尿路障害	3(1.9)
血尿	3(1.9)
生殖系および乳房障害	2(1.3)
腔出血	1(0.6)
前立腺炎	1(0.6)
副作用 器別大分類 基本語	副作用発現例数 (発現率)
臨床検査	5(3.1)
便潜血	3(1.9)
尿中血陽性	1(0.6)
便潜血陽性	1(0.6)
傷害、中毒および処置合併症	10(6.3)
挫傷	3(1.9)
皮下血腫	3(1.9)
処置後出血	2(1.3)
擦過傷	1(0.6)
骨格損傷	1(0.6)
脊椎圧迫骨折	1(0.6)

副作用

国内第Ⅲ相試験における副作用・AMPLIFY-J試験

静脈血栓塞栓症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(総症例80例)では、40例に本剤が投与され、副作用が報告された症例は13例(32.5%)であった。主な副作用は、鼻出血3例(7.5%)であった。

(効能追加承認時)

	アピキサバン投与全症例
安全性評価対象例数 副作用発現例数(発現率)	40例 13例(32.5%)
副作用 器別大分類 基本語	副作用発現例数 (発現率)
心臓障害 動悸	1(2.5) 1(2.5)
胃腸障害 悪心	1(2.5) 1(2.5)
一般・全身障害および投与部位の状態 末梢性浮腫	1(2.5) 1(2.5)
傷害、中毒および処置合併症 挫傷	1(2.5) 1(2.5)
臨床検査	3(7.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(2.5)
肝機能検査異常	2(5.0)
生殖系および乳房障害 不規則月経	1(2.5) 1(2.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5(12.5)
鼻出血	3(7.5)
肺塞栓症	2(5.0)
皮膚および皮下組織障害	1(2.5)
水疱	1(2.5)
皮下出血	1(2.5)
点状出血	1(2.5)
皮膚びらん	1(2.5)
血管障害	2(5.0)
血腫	2(5.0)

重大な副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行ってください。

1. 出血

頭蓋内出血(頻度不明)、消化管出血(0.6%)、眼内出血(0.3%)等の出血があらわれることがあります。

2. 間質性肺疾患(頻度不明)

咳嗽、血痰、息切れ、呼吸困難、発熱、肺音の異常等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施してください。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行ってください。

3. 肝機能障害(頻度不明)

AST、ALTの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあります。

4. 急性腎障害(頻度不明)

経口抗凝固薬の投与後に急性腎障害があらわれることがあります。経口抗凝固薬投与後の急性腎障害の中には、血尿を認めるもの、腎生検により尿細管内に赤血球円柱を多数認めるものが報告されています^{1,2)}。

1) Brodsky S, et al.: J Am Soc Nephrol. 2018; 29: 2787-2793

2) Zakrocka I, et al.: Adv Clin Exp Med. 2022; 31: 165-173

電子添文 11.1 重大な副作用より

その他の副作用につきましては、電子添文に記載していますので、副作用出現時には症状に応じて適切な処置をお願いします。

