△エリキュース錠　［内］

【重要度】★★【透析患者に投与禁忌】　【一般製剤名】アピキサバン　Apixaban　【分類】抗凝固剤［Xa 阻害剤 DOAC］
【単位】△2.5mg・▼5mg/錠
【常用量】■NVAF 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：1 回 5mg を 1 日 2 回
●80 歳以上，体重 60kg 以下，Scr 1.5mg/dL 以上の二つ以上の項目に該当する場合には，1 回 2.5mg，1 日 2 回に減量［Ccr ではなく Scr を基準にしているのは，実測値としてすぐに評価できるからとしている（1）
■VTE（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 回 10mg を 1 日 2 回 7 日間投与した後，1 回 5mg を 1 日 2 回投与
【用法】1 日 2 回
【透析患者への投与方法】使用経験がないので推奨されない（1）
【その他の報告】5mg の単回投与で AUC が 36%上昇［HD 患者の非 HD 時］する程度であり，抗凝固活性は健常人と同程度であった（Wang X, et al: J Clin Pharmacol 2016 PMID: 26331581）
NVAF においてワルファリン治療に比べて脳梗塞予防効果は同等で，大出血リスクが有意に低い（Siontis KC, et al: Circulation 2018 PMID: 29954737）
ワルファリンより大出血リスクが低く，塞栓症リスクは同等［メタ解析］（Chokesuwattanaskul R, et al: Pacing Clin Electrophysiol 2018 PMID: 29577340）
ワルファリンに比べて大出血リスクが低く，その他の出血リスクは同等［レビュー］（Feldberg J, et al: Nephrol Dial Transplant 2019 PMID: 29509922）
血中濃度としては 2.5mg×2/日で常用量の 5mg×2/日と同レベル（Mavrakanas TA, et al: J Am Soc Nephrol 2017 PMID: 28302754）
ワルファリン抵抗性の左房血栓管理に有用であった症例（Park YM, et al: Anatol J Cardiol 2019 PMID: 30821718）
HD 患者の NVAF に対して脳卒中などの塞栓イベント低下効果は認められず，大出血リスクは増大［HR 2.74］するが，2.5mg×2/日なら無治療と変わらず（Mavrakanas TA, et al: Clin J Am Soc Nephrol 2020 PMID: 32444398）
HD 患者の静脈血栓症の再発抑制効果や出血イベントに関してワルファリンより優れる（Wetmore JB, et al: Clin J Am Soc Nephrol 2022 PMID: 35470214）
透析患者の NVAF にワルファリンより出血リスクが低く，かつ減量用量にする根拠はないだろう（Wetmore JB, et al: Am J Kidney Dis 2022 PMID: 35469965）
透析患者の AF においてワルファリンと同様に塞栓症より出血イベントが 10 倍多く発現した（Pokorney SD, et al: Circulation 2022 PMID: 36335914）
透析患者の VTE での 72 時間以内の大出血は 13.2%に発生し，適用はワルファリン禁忌例にのみ慎重に（Chen J, et al: J Thromb Thrombolysis 2022 PMID: 35430706）
単回投与試験で HD 前 5mg と HD 後 2.5mg で AUC（48）が同程度（Van den Bosch I, et al: Nephrol Dial Transplant 2021 PMID: 33351142）
HD 患者の NVAF ではアピキサバンかリバーロキサバンが選択できるかもしれないが，ワルファリンの代替として勧められるとはまだいえない（Starr JA, et al: Ann Pharmacother 2022 PMID: 34459281）
【CRRT】実施条件により設定可能と思われる（Andrews L, et al: BMC Nephrol 2021 PMID: 33516188）
【保存期 CKD 患者への投与方法】■NVAF：Ccr 15～50mL/min：慎重投与［5mg/日への減量］，Ccr 15mL/min 未満：使用経験がないので禁忌（1）
■VTE：Ccr 30mL/min 未満では使用経験がないので禁忌（1）Ccr 100mL/min の患者に比べ，Ccr 15mL/min の患者では AUC が 1.44 倍に上昇（1）
【その他の報告】腎機能低下により PK には影響する［AUC 増大］が，PD は腎機能だけで説明されない（Chang M, et al: J Clin Pharmacol 2016 PMID: 26358690）

出血イベントリスクは短期的にはワルファリンと同等だが，6～12 か月後ではワルファリンの方が高い（Schafer JH, et al: Ann Pharmacother 2018 PMID: 29871510）
他の抗血栓薬に比べ，出血リスクは軽度腎障害時により低く，中等度～高度腎障害時には同等（Pathak R, et al: Am J Cardiol 2015 PMID: 25527282）
Ccr 25～30 なら適用するメリットはある可能性［2.5mg×2 がベターか］（Stanifer JW, et al: Circulation 2020 PMID: 32160801）
ワルファリンよりも CKD ステージ進行を抑制する可能性（Wetmore JB, et al: Am J Kidney Dis 2021 PMID: 33421454）
DOAC は CKDG4/5 でもワルファリンより有効性・安全性に優れ，アピキサバンに限り常用量で適用可能（Lin Y, et al: J Thromb Thrombolysis 2023 PMID: 37605063）
DOAC の中で eGFR 30 未満での大出血リスクが最も低い可能性（Rhee TM, et al: Front Cardiovasc Med 2022 PMID: 35757349）
軽度 CKD ではワルファリンより有効で安全と解析（Chen HY, et al: Clin Drug Investig 2021 PMID: 33709339）
CKD G5 以上では NVAF において適用できるかもしれないが，まだデータが少ない（Starr JA, et al: Ann Pharmacother 2022 PMID: 34459281）
【特徴】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薬．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に適用される．ARISTOTLE 試験でワルファリンに対し，脳卒中の発症抑制，大出血発現率と全死亡率の低下において優越性が報告．アスピリン併用により頭蓋内出血のリスクは増大する．
【主な副作用・毒性】頭蓋内出血・消化管出血・眼球内出血等の出血，間質性肺炎，過敏症，神経障害，肝機能障害，消化器症状など
【安全性に関する情報】経口投与後 6hr までは活性炭投与により排泄が促進される（Wang X, et al: Am J Cardiovasc Drugs 2014 PMID: 24277644）減量基準が厳格が故に，減量適用されずに出血イベントが発生しやすい可能性（Sairaku A, et al: Eur J Clin Pharmacol 2023 PMID: 36917243）
【吸収】結腸近位の上部消化管から吸収されると推定（1）吸収は食事の影響を受けない（1, Frost C, et al: Br J Clin Pharmacol 75: 476-87, 2013 PMID: 22759198）
【F】50%（1）
【tmax】3～3.5hr（1）1.5～3.3hr（Frost C, et al: Br J Clin Pharmacol 75: 476-87, 2013 PMID: 22759198）3hr 以内（Frost C, et al: Br J Clin Pharmacol 76: 776-86, 2013 PMID: 23451769）
【代謝】主に CYP3A4/5 により代謝（1）P-gp，BCRP の基質（1）未変化体が活性体で，代謝物は 3-オキソピペリジニル基の O-脱メチル化及び水酸化体で活性はない（1）血中の主代謝物は O-脱メチルスルホン体（Raghavan N, et al: Drug Metab Dispos 37: 74-81, 2009 PMID: 18832478）

【排泄】P-gp，BCRP の基質（1）腎排泄，胆汁排泄，消化管分泌など複数の排泄経路が存在（1）尿中回収率 25～29%，糞便中回収率 47～56%で未変化体はそれぞれ約 50%を占める（Raghavan N, et al: Drug Metab Dispos 37: 74-81, 2009 PMID: 18832478）
尿中排泄率 50%との評価に対する誤解への指摘（Frost C, et al: J Thromb Thrombolysis 2015 PMID: 25962516）
【CL】3.3L/hr［iv］（1）腎クリアランスの寄与は約 27%（1）腎 CL 1L/hr（1）腎機能とトランスポータおよびCYP3A5 の多型により全身 CL が関連（Ueshima S, et al: Br J Clin Pharmacol 2018 PMID: 29457840）
【t1/2】8～15hr（1）11.5hr（Frost C, et al: Br J Clin Pharmacol 75: 476-87, 2013 PMID: 22759198）
【蛋白結合率】87%［主に Alb］（1）
【Vd】21L/man［iv］（1）体重により AUC 変化（1）
【MW】459.50
【透析性】資料なし（1）除去率は低いと思われる（5）HD はクリアランスにはほとんど寄与しない（Wang X, et al: J Clin Pharmacol 56: 628-36, 2016 PMID: 26331581）
透析クリアランス 18mL/min と小さい（1）
【薬物動態】年齢，性別による PK，PD への影響は軽微（Frost CE, et al: Clin Pharmacokinet 2015 PMID: 25573421）線形動態で健常人での PK/PD の個人差は少ない（Frost C, et al: Br J Clin Pharmacol 76: 776-86, 2013 PMID: 23451769）肥満患者では血中濃度が低くなるが，用量調節しなければならないほどではない（Upreti VV, et al: Br J Clin Pharmacol 76: 908-16, 2013 PMID: 23488672）
【O/W 係数】44.7（LogP=1.65）［1-オクタノール/buffer，pH7.4］（1）
【相互作用】CYP3A4 阻害剤，誘導剤との併用注意（1）CYP 関連の相互作用の可能性は低い（Wang L, et al: Drug Metab Dispos 38: 448-58, 2010 PMID:19940026）
CAM 1000mg/日併用で AUC 1.6 倍［ケトコナゾールより影響小さい］（Garonzik S, et al: Am J Cardiovasc Drugs. 2019 PMID: 31030414）
【主な臨床報告】高齢者ではワルファリンよりメリットがある（Halvorsen S, et al: Eur Heart J 2014 PMID: 24561548）
腎障害患者における DOAC の有用性と安全性に関するメタ解析（Sardar P, et al: Can J Cardiol 2014 PMID: 25064581）
75 歳以上であっても減量基準の遵守は必要（Okumura K, et al: Clin Cardiol 2020 PMID: 31737921）

HD 患者の NVAF における DOAC はワルファリンと比べて有効性や安全性は高いとはいえず，OAC 未使用例と比べても血栓塞栓症を予防できるという証拠はない（See LC, et al: Cardiovasc Drugs Ther 2021 PMID: 33211254）
腎障害時の有効性と安全性のレビュー（Mandt SR, et al: Am J Cardiovasc Drugs 2024 PMID: 39102124）
【備考】ワルファリンからの切り替えでは，PT-INR が 2.0 未満になったのを確認後に開始（1）ヘパリン持続静注からの切り替えでは持続静注中止と同時に投与を開始（1）待機的手術または侵襲的手技の実施時には，出血リスクと血栓リスクに応じて，投与を一時中止する．出血に関して低リスクまたは出血が限定的でコントロール可能な手術・侵襲的手技の場合は，前回投与から少なくとも 24hr あけることが望ましい．出血リスクが中～高リスクまたは重要な出血を起こすおそれのある手術・侵襲的手技を実施する場合は，前回投与から少なくとも 48hr 以上あける（1）粉砕は避ける（1）
【更新日】20240817

※正確な情報を掲載するように努力していますが、その正確性、完全性、適切性についていかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。本サイトは自己の責任で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当院ではいかなる責任も負わないものとします。最新の情報については各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認ください。
※本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。