

効能又は効果、用法及び用量の一部変更及び 「使用上の注意」改訂のお知らせ

経口FXa阻害剤

エリキュース錠 2.5mg
エリキュース錠 5mg

Eliquis® tablets
アピキサバン錠

ブリストル・マイヤーズ株式会社
ファイザー株式会社

この度、経口FXa阻害剤 エリキュース錠2.5mg・5mg（一般名：アピキサバン）の「効能又は効果」一部変更承認に伴い「効能又は効果」、「用法及び用量」、「使用上の注意」を改訂いたしましたので、お知らせいたします。

今後のご使用に際しましては、新しい「添付文書」をご参照くださいますようお願い申し上げます。

エリキュース錠2.5mg・5mg 改訂箇所の新旧対比表

改訂部分抜粋（下線部：追加改訂箇所）

【効能又は効果】及び【用法及び用量】

改訂後	改訂前
【効能又は効果】 1. 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. <u>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</u>	【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 ↳ 追記
【用法及び用量】 1. <u>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</u> 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。 2. <u>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</u> <u>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>	【用法及び用量】 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。 ↳ 追記

【改訂理由】

急性症候性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）及び日本人急性症候性静脈血栓塞栓症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（AMPLIFY-J試験）に基づき、本剤の効能又は効果として「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」が承認されたことから追記しました。

改訂後	改訂前
<p>〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉 〈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〉</p> <p>(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。</p> <p>(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。（「臨床成績」の項参照）</p>	<p>← 追記</p>

【改訂理由】

- 1) ショックあるいは低血圧状態が遷延するような血行動態不安定な肺血栓塞栓症患者や血栓溶解剤の投与または肺塞栓除去術を必要とする肺血栓塞栓症患者に対する臨床試験は実施していないことから設定しました。
- 2) 静脈血栓塞栓症治療の補助療法として下大静脈フィルターが留置された患者に本剤が投与される場合があるため設定しました。

改訂後	改訂前
<p>〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉 〈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〉</p> <p>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。（「臨床成績」の項参照）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・80歳以上（「高齢者への投与」の項参照） ・体重60kg以下 ・血清クレアチニン1.5mg/dL以上 <p>〈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〉</p> <p>(1) 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。</p> <p>(2) 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。〕</p>	<p>〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉</p> <p>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。（「臨床成績」の項参照）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・80歳以上（「高齢者への投与」の項参照） ・体重60kg以下 ・血清クレアチニン1.5mg/dL以上 <p>← 追記</p>

【改訂理由】

- (1) 発症後の初期7日間は2倍の投与量（1回10mg 1日2回）の用法及び用量となっています。本剤治療初期7日間の出血リスクについて注意喚起を設定しました。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については、基準に応じた減量規定は設定されていません。
- (2) 国内第Ⅲ相試験（AMPLIFY-J試験）は、静脈血栓塞栓症の日本人患者に対して6ヵ月投与の試験であったため、6ヵ月以上投与した経験はありません。本剤の投与継続は、個々の患者の再発リスクと出血リスクを慎重に評価した上で決定し、漫然と継続投与しないことが重要となることから、設定しました。

改訂後	改訂前
<p>【警告】 〈全効能共通〉 略 〈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〉 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。</p>	<p>【警告】 略 ↳ 追記</p>

【改訂理由】

抗凝固療法と脊椎・硬膜外麻酔等を併用した場合には、脊髄硬膜外血腫形成リスクを増大させ、麻痺等の神経学的後遺症を起こすおそれがあるため設定しました。

改訂後	改訂前
<p>【禁忌(次の患者には投与しないこと)】 〈全効能共通〉 (1)～(3) 略 〈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 [使用経験がない。] 〈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（CLcr 30mL/min未満）の患者 [使用経験が少ない。]</p>	<p>【禁忌(次の患者には投与しないこと)】 (1)～(3) 略 (4) 腎不全（クレアチニンクリアランス15mL/min未満）の患者 [使用経験がない。] ↳ 追記</p>

【改訂理由】

静脈血栓塞栓症患者で重度の腎障害を有する患者に対する本剤の使用経験が少ないため設定しました。

改訂後	改訂前
<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 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）[出血の危険性が增大するおそれがある。]</p> <p>(2) 略</p> <p>(3) 腎障害（非弁膜症性心房細動患者はCLcr 15～50mL/min、静脈血栓塞栓症患者はCLcr 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。]</p> <p>(4)～(5) 略</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 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、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）[出血の危険性が增大するおそれがある。]</p> <p>(2) 略</p> <p>(3) 腎障害（クレアチニンクリアランス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。]</p> <p>(4)～(5) 略</p>

【改訂理由】

- (1) 活動性悪性腫瘍を有する患者では出血リスクを増大させる可能性があるため、慎重投与に追記しました。
- (3) 腎機能低下自体が出血リスクを増大させる可能性があり、第Ⅲ相試験においても、腎障害の程度に応じて出血イベントの発現率が增大する傾向がみられたため、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）を慎重投与としました。

改訂後	改訂前
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1)～(3) 略</p> <p>(4) 抗血小板薬、非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用療法を必要とする患者においては、出血リスクが増大することに注意すること。これらの薬剤と本剤の併用の可否については、本剤との併用を開始する前に、リスクベネフィットを考慮して慎重に判断すること。</p> <p>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すること。(「相互作用」、「その他の注意」の項参照)</p> <p>(5) 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すること。</p> <p>(6)～(11) 略</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1)～(3) 略</p> <p>(4) 抗血小板薬との併用療法を必要とする患者においては、出血リスクが増大することに注意すること。これらの薬剤と本剤の併用の可否については、本剤との併用を開始する前に、リスクベネフィットを考慮して慎重に判断すること。</p> <p>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すること。(「相互作用」、「その他の注意」の項参照)</p> <p>(5) 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2.0未満となってから本剤の投与を開始すること。</p> <p>(6)～(11) 略</p>

【改訂理由】

- (4) 本剤と非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用において出血リスクが増大する可能性があり、これらの薬剤との併用を開始する前に、リスクベネフィットを慎重に検討する必要があるため追記しました。
- (5) 非弁膜症性心房細動患者と静脈血栓塞栓症患者ではガイドラインでのワルファリンの目標治療域が異なり、静脈血栓塞栓症患者におけるワルファリンから本剤への切り替えは、静脈血栓塞栓症治療ガイドラインに従った治療域の下限未満で行う必要があることより追記しました。

改訂後	改訂前																														
<p>3. 相互作用</p> <p>併用注意(併用に注意すること)</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">薬剤名等</th> <th style="text-align: center;">臨床症状・措置方法</th> <th style="text-align: center;">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アゾール系抗真菌剤(フルコナゾールを除く) 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 リトナビル等</td> <td>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。(「薬物動態」の項参照)</td> <td>これらの薬剤がCYP3A4及びP-糖蛋白を同時に強力に阻害するため、本剤の代謝及び排出が阻害されると考えられる。</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">略</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td>本剤の血中濃度が減少するおそれがある。(「薬物動態」の項参照) 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。</td> <td>これらの薬剤又はセイヨウオトギリソウがCYP3A4及びP-糖蛋白を同時に強力に誘導するため、本剤の代謝及び排出が促進されると考えられる。</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">略</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	アゾール系抗真菌剤(フルコナゾールを除く) 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 リトナビル等	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。(「薬物動態」の項参照)	これらの薬剤がCYP3A4及びP-糖蛋白を同時に強力に阻害するため、本剤の代謝及び排出が阻害されると考えられる。	略			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	本剤の血中濃度が減少するおそれがある。(「薬物動態」の項参照) 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。	これらの薬剤又はセイヨウオトギリソウがCYP3A4及びP-糖蛋白を同時に強力に誘導するため、本剤の代謝及び排出が促進されると考えられる。	略			<p>3. 相互作用</p> <p>併用注意(併用に注意すること)</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">薬剤名等</th> <th style="text-align: center;">臨床症状・措置方法</th> <th style="text-align: center;">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アゾール系抗真菌剤(フルコナゾールを除く) 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 リトナビル等</td> <td>本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、本剤2.5mg 1日2回投与を考慮すること、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。(「薬物動態」の項参照)</td> <td>これらの薬剤の強力なCYP3A4及びP-糖蛋白の阻害作用により、本剤の代謝及び排出が阻害されると考えられる。</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">略</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td>本剤の血中濃度が減少するおそれがある。(「薬物動態」の項参照)</td> <td>これらの薬剤又はセイヨウオトギリソウの強力なCYP3A4及びP-糖蛋白の誘導作用により、本剤の代謝及び排出が促進されると考えられる。</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">略</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	アゾール系抗真菌剤(フルコナゾールを除く) 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 リトナビル等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、本剤2.5mg 1日2回投与を考慮すること、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。(「薬物動態」の項参照)	これらの薬剤の強力なCYP3A4及びP-糖蛋白の阻害作用により、本剤の代謝及び排出が阻害されると考えられる。	略			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	本剤の血中濃度が減少するおそれがある。(「薬物動態」の項参照)	これらの薬剤又はセイヨウオトギリソウの強力なCYP3A4及びP-糖蛋白の誘導作用により、本剤の代謝及び排出が促進されると考えられる。	略		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																													
アゾール系抗真菌剤(フルコナゾールを除く) 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 リトナビル等	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。(「薬物動態」の項参照)	これらの薬剤がCYP3A4及びP-糖蛋白を同時に強力に阻害するため、本剤の代謝及び排出が阻害されると考えられる。																													
略																															
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	本剤の血中濃度が減少するおそれがある。(「薬物動態」の項参照) 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。	これらの薬剤又はセイヨウオトギリソウがCYP3A4及びP-糖蛋白を同時に強力に誘導するため、本剤の代謝及び排出が促進されると考えられる。																													
略																															
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																													
アゾール系抗真菌剤(フルコナゾールを除く) 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 リトナビル等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、本剤2.5mg 1日2回投与を考慮すること、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。(「薬物動態」の項参照)	これらの薬剤の強力なCYP3A4及びP-糖蛋白の阻害作用により、本剤の代謝及び排出が阻害されると考えられる。																													
略																															
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	本剤の血中濃度が減少するおそれがある。(「薬物動態」の項参照)	これらの薬剤又はセイヨウオトギリソウの強力なCYP3A4及びP-糖蛋白の誘導作用により、本剤の代謝及び排出が促進されると考えられる。																													
略																															

【改訂理由】

- (1) 海外臨床薬理試験において、強力なCYP3A4及びP-糖蛋白の阻害剤であるケトコナゾールとアピキサバンの併用投与により、アピキサバンの血中濃度が増加しました。静脈血栓塞栓症患者では、発症後の初期7日間は2倍の投与量（1回10mg 1日2回）の用法及び用量となっているため、10mg 1日2回投与時にCYP3A4及びP-糖蛋白を同時に強力に阻害する薬剤と併用する場合、5mg 1日2回に減量することを追記しました。
- (2) リファンピシンなどのCYP3A4及びP-糖蛋白を同時に強力に誘導する薬剤との併用により、本剤の血中濃度が減少し、本剤の効果が減弱するおそれがあります。特に静脈血栓塞栓症患者では本剤の効果が十分に得られず再発リスクが高まるおそれがあるため、CYP3A4及びP-糖蛋白を同時に強力に誘導する薬剤との併用は避けることが望ましいです。

改訂後	改訂前
<p>4. 副作用 略</p> <p>静脈血栓塞栓症患者を対象とした国内第3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）</p>	<p>4. 副作用 略</p> <p>↳ 追記</p>

【改訂理由】

急性症候性静脈血栓塞栓症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（AMPLIFY-J試験）における主な副作用とその発現頻度を記載しました。

改訂後	改訂前																																																																																								
<p>4. 副作用 (2) その他の副作用 次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>種類\頻度</th> <th>1%以上</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明^{*)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">略</td> </tr> <tr> <td>血管障害</td> <td></td> <td>血腫</td> <td>腹腔内出血</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">略</td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>歯肉出血、胃腸出血、消化不良、便潜血陽性</td> <td>口腔内出血、便秘、腹部不快感、上腹部痛、血便排泄、下痢、逆流性食道炎、悪心</td> <td>直腸出血、痔出血、後腹膜出血、吐血、マロリー・ワイス症候群、出血性消化性潰瘍</td> </tr> <tr> <td>肝胆道系障害</td> <td></td> <td>血中ビリルビン増加、γ-GTP増加、肝機能異常</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">略</td> </tr> <tr> <td>生殖系及び乳房障害</td> <td></td> <td>前立腺炎、膣出血、不規則月経</td> <td>不正出血、尿生殖器出血、月経過多</td> </tr> <tr> <td>傷害、中毒及び処置合併症</td> <td>挫傷</td> <td>処置後出血</td> <td>外傷性出血、切開部位出血、血管偽動脈瘤</td> </tr> <tr> <td>皮膚及び皮下組織障害</td> <td></td> <td>円形脱毛症、そう痒症、紫斑、膿疱性乾癬、顔面腫脹、水疱、点状出血、皮膚びらん</td> <td>斑状出血、出血性皮膚潰瘍</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>初期不眠症、疲労、血小板減少症、血中ブドウ糖変動、高尿酸血症、血中ブドウ糖増加、血中CK (CPK) 増加、末梢性浮腫、動悸</td> <td>適用部位出血、注射部位血腫、血管穿刺部位血腫</td> </tr> </tbody> </table>	種類\頻度	1%以上	1%未満	頻度不明 ^{*)}	略				血管障害		血腫	腹腔内出血	略				胃腸障害	歯肉出血、胃腸出血、消化不良、便潜血陽性	口腔内出血、便秘、腹部不快感、上腹部痛、血便排泄、下痢、逆流性食道炎、悪心	直腸出血、痔出血、後腹膜出血、吐血、マロリー・ワイス症候群、出血性消化性潰瘍	肝胆道系障害		血中ビリルビン増加、γ-GTP増加、肝機能異常		略				生殖系及び乳房障害		前立腺炎、膣出血、不規則月経	不正出血、尿生殖器出血、月経過多	傷害、中毒及び処置合併症	挫傷	処置後出血	外傷性出血、切開部位出血、血管偽動脈瘤	皮膚及び皮下組織障害		円形脱毛症、そう痒症、紫斑、膿疱性乾癬、顔面腫脹、水疱、点状出血、皮膚びらん	斑状出血、出血性皮膚潰瘍	その他		初期不眠症、疲労、血小板減少症、血中ブドウ糖変動、高尿酸血症、血中ブドウ糖増加、血中CK (CPK) 増加、末梢性浮腫、動悸	適用部位出血、注射部位血腫、血管穿刺部位血腫	<p>4. 副作用 (2) その他の副作用 次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>種類\頻度</th> <th>1%以上</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明^{*)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">略</td> </tr> <tr> <td>血管障害</td> <td></td> <td></td> <td>血腫、腹腔内出血</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">略</td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>歯肉出血、胃腸出血、消化不良、便潜血陽性</td> <td>口腔内出血、便秘、腹部不快感、上腹部痛、血便排泄、下痢、逆流性食道炎</td> <td>直腸出血、痔出血、後腹膜出血</td> </tr> <tr> <td>肝胆道系障害</td> <td></td> <td>血中ビリルビン増加、γ-GTP増加</td> <td>肝機能異常</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">略</td> </tr> <tr> <td>生殖系及び乳房障害</td> <td></td> <td>前立腺炎、膣出血</td> <td>不正出血、尿生殖器出血</td> </tr> <tr> <td>傷害、中毒及び処置合併症</td> <td>挫傷</td> <td>処置後出血</td> <td>外傷性出血、切開部位出血</td> </tr> <tr> <td>皮膚及び皮下組織障害</td> <td></td> <td>円形脱毛症、そう痒症、紫斑、膿疱性乾癬、顔面腫脹</td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>初期不眠症、疲労、血小板減少症、血中ブドウ糖変動、高尿酸血症、血中ブドウ糖増加、血中CK (CPK) 増加</td> <td>適用部位出血</td> </tr> </tbody> </table>	種類\頻度	1%以上	1%未満	頻度不明 ^{*)}	略				血管障害			血腫、腹腔内出血	略				胃腸障害	歯肉出血、胃腸出血、消化不良、便潜血陽性	口腔内出血、便秘、腹部不快感、上腹部痛、血便排泄、下痢、逆流性食道炎	直腸出血、痔出血、後腹膜出血	肝胆道系障害		血中ビリルビン増加、γ-GTP増加	肝機能異常	略				生殖系及び乳房障害		前立腺炎、膣出血	不正出血、尿生殖器出血	傷害、中毒及び処置合併症	挫傷	処置後出血	外傷性出血、切開部位出血	皮膚及び皮下組織障害		円形脱毛症、そう痒症、紫斑、膿疱性乾癬、顔面腫脹		その他		初期不眠症、疲労、血小板減少症、血中ブドウ糖変動、高尿酸血症、血中ブドウ糖増加、血中CK (CPK) 増加	適用部位出血
種類\頻度	1%以上	1%未満	頻度不明 ^{*)}																																																																																						
略																																																																																									
血管障害		血腫	腹腔内出血																																																																																						
略																																																																																									
胃腸障害	歯肉出血、胃腸出血、消化不良、便潜血陽性	口腔内出血、便秘、腹部不快感、上腹部痛、血便排泄、下痢、逆流性食道炎、悪心	直腸出血、痔出血、後腹膜出血、吐血、マロリー・ワイス症候群、出血性消化性潰瘍																																																																																						
肝胆道系障害		血中ビリルビン増加、γ-GTP増加、肝機能異常																																																																																							
略																																																																																									
生殖系及び乳房障害		前立腺炎、膣出血、不規則月経	不正出血、尿生殖器出血、月経過多																																																																																						
傷害、中毒及び処置合併症	挫傷	処置後出血	外傷性出血、切開部位出血、血管偽動脈瘤																																																																																						
皮膚及び皮下組織障害		円形脱毛症、そう痒症、紫斑、膿疱性乾癬、顔面腫脹、水疱、点状出血、皮膚びらん	斑状出血、出血性皮膚潰瘍																																																																																						
その他		初期不眠症、疲労、血小板減少症、血中ブドウ糖変動、高尿酸血症、血中ブドウ糖増加、血中CK (CPK) 増加、末梢性浮腫、動悸	適用部位出血、注射部位血腫、血管穿刺部位血腫																																																																																						
種類\頻度	1%以上	1%未満	頻度不明 ^{*)}																																																																																						
略																																																																																									
血管障害			血腫、腹腔内出血																																																																																						
略																																																																																									
胃腸障害	歯肉出血、胃腸出血、消化不良、便潜血陽性	口腔内出血、便秘、腹部不快感、上腹部痛、血便排泄、下痢、逆流性食道炎	直腸出血、痔出血、後腹膜出血																																																																																						
肝胆道系障害		血中ビリルビン増加、γ-GTP増加	肝機能異常																																																																																						
略																																																																																									
生殖系及び乳房障害		前立腺炎、膣出血	不正出血、尿生殖器出血																																																																																						
傷害、中毒及び処置合併症	挫傷	処置後出血	外傷性出血、切開部位出血																																																																																						
皮膚及び皮下組織障害		円形脱毛症、そう痒症、紫斑、膿疱性乾癬、顔面腫脹																																																																																							
その他		初期不眠症、疲労、血小板減少症、血中ブドウ糖変動、高尿酸血症、血中ブドウ糖増加、血中CK (CPK) 増加	適用部位出血																																																																																						

【改訂理由】

非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ARISTOTLE-J試験）、国際共同第Ⅲ相試験（ARISTOTLE試験）及び静脈血栓塞栓症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（AMPLIFY-J試験）において本剤が投与された日本人被験者343例より報告された副作用を、その発現頻度と共に記載し、さらに海外第Ⅲ相臨床試験において副作用として特定された事象のうち、海外においてのみ認められた副作用、または自発報告からの副作用を頻度不明として記載しました。

改訂後	改訂前
<p>8. 過量投与</p> <p>(1) 略</p> <p>(2) 処置：本剤の抗凝固作用を中和する薬剤はない。出血の徴候が認められた場合には、適切な処置を行うこと。また、活性炭による処置を考慮すること。[外国人健康成人において、本剤20mgを経口投与後2及び6時間に活性炭を経口投与したとき、アピキサバンのC_{max}は変化しなかったが、AUCは約50%及び27%低下し、消失半減期は活性炭非投与時の13.4時間から5.3及び4.9時間に短縮した。]</p> <p><u>血液透析による除去は有効ではない。</u>（「薬物動態」の項参照）</p> <p>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すること。</p>	<p>8. 過量投与</p> <p>(1) 略</p> <p>(2) 処置：本剤の抗凝固作用を中和する薬剤はない。出血の徴候が認められた場合には、適切な処置を行うこと。また、活性炭による処置を考慮すること。[外国人健康成人において、本剤20mgを経口投与後2及び6時間に活性炭を経口投与したとき、アピキサバンのC_{max}は変化しなかったが、AUCは約50%及び27%低下し、消失半減期は活性炭非投与時の13.4時間から5.3及び4.9時間に短縮した。]</p> <p>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すること。</p>

【改訂理由】

末期腎疾患（ESRD）及び血液透析の影響試験の結果より、血液透析は本剤の除去に有用ではないため追記しました。

改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会発行「**DRUG SAFETY UPDATE 医薬品安全対策情報 No.246**」に掲載されます。

流通在庫の関係から改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまで若干の日数が必要ですので、既にお手元にある製品のご使用に際しましては、この「お知らせ」の内容をご参照いただきますようお願い申し上げます。

医薬品添付文書改訂情報は独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページ「医薬品に関する情報」<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にも掲載されています。あわせてご利用ください。

製造販売元
ブリistol・マイヤーズ株式会社
〒163-1328 東京都新宿区西新宿6-5-1
製品に関するお問い合わせ先
メディカル情報部 TEL.0120-093-507

販売元
ファイザー株式会社
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
製品に関するお問い合わせ先
製品情報センター TEL.0120-664-467