アピキサバン

エリキュース®錠 2.5mg

エリキュース®錠 5mg

第 2 部（モジュール 2）CTD の概要

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.4　薬物動態試験の概要文

ブリストル・マイヤーズ株式会社

Bristol-Myers Squibb/PFIZER CONFIDENTIAL

目　次

2.6.4.1　まとめ....4
2.6.4.2　分析法....8
2.6.4.3　吸収....10
2.6.4.4　分布....14
2.6.4.5　代謝....17
2.6.4.6　排泄....24
2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用....27
2.6.4.8　その他の薬物動態試験....29
2.6.4.9　考察および結論....30
2.6.4.10　図表....32

略号および用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
AUC	area under the concentration-time curve，濃度-時間曲線下面積
BDC	bile duct-cannulated，胆管カニューレを挿入した
BCRP	breast cancer resistance protein，乳癌耐性蛋白質
cDNA	complementary deoxyribonucleic acid，相補的デオキシリボ核酸
CLint	intrinsic clearance，固有クリアランス
CLTp	total plasma clearance，総血漿クリアランス
Cmax	maximum plasma concentration，最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450，シトクロム P450
FXa	Factor Xa，第 Xa 因子
GLP	Good Laboratory Practice，医薬品安全性試験実施基準
IC_{50}	concentration required for 50% inhibition，50%阻害濃度
Km	enzyme-substrate complex dissociation constant，酵素-基質複合体の解離定数
LC/MS/MS	liquid chromatography with tandem mass spectrometry，液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
MRP	multiple drug resistance gene-associated protein，多剤耐性関連蛋白質
MRT	mean residence time，平均滞留時間
NZW	New Zealand White，ニュージーランドホワイト
OAT	organic anion transporter，有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide，有機アニオン輸送ポリペプチド
Pc	permeability coefficient，透過係数
P-gp	P-glycoprotein，P-糖蛋白質
SD	Sprague-Dawley
SOP	standerd operation procedure，標準操作手順書
SULT	sulfotransferase，硫酸転移酵素
t½	apparent terminal elimination half life，見かけの終末相消失半減期
tmax	time to reach Cmax，最高血漿中濃度到達時間
Vmax	maximum reaction velocity，最大反応速度
Vss	steady-state volume of distribution，定常状態分布容積

2.6.4.1　まとめ

アピキサバン（BMS-562247）は，血液凝固系において外因性および内因性の経路が収束する活性化血液凝固第 X 因子（第 Xa 因子，FXa）に対する阻害作用を有し，経口投与で抗凝固作用を示す低分子化合物である。非弁膜症性心房細動患者における脳卒中および全身性塞栓症の発生抑制を適応として開発中である。

アピキサバンの非臨床薬物動態は，*in vitro* ならびにマウス，ラット，ウサギ，イヌおよびチンパンジーを用いた *in vivo* 試験により評価した。

開発初期に実施した試験では，ラット，イヌおよびチンパンジーから採取した各種生体試料について，液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（LC/MS/MS）法を用いてアピキサバンおよび *O*-脱メチルアピキサバン（BMS-566665，M2）の濃度を測定した。また，トキシコキネティクス試験を含む後期の試験では，マウス，ラット，ウサギ，イヌおよびカニクイザルから採取した血漿サンプルについて，バリデートされた LC/MS/MS 法により，アピキサバンおよびヒト血中主代謝物である *O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体（BMS-730823，M1）の濃度を測定した。分布，代謝および排泄試験には[^{14}C]アピキサバンを用いた。組織分布試験における組織内放射能測定には液体シンチレーション計測法または定量オートラジオグラフィーを用い，生体試料中の放射能は，液体シンチレーション計測法で測定した。

アピキサバンをラットに 2 mg/kg，イヌに 0.5 mg/kg，チンパンジーに 0.5 mg/kg の用量で経口投与したときの最高血漿中濃度到達時間（tmax）はそれぞれ 0.5，1 および 2 時間であり，バイオアベイラビリティはそれぞれ 34%，88%および 51%であった。ラットおよびイヌにおいて，毒性試験で用いた高い用量では，曝露量の増加が用量比を下回ったこと，また，イヌでは粒子径の大きいアピキサバン原薬を経口投与した場合は全身曝露量が低かったことから，溶解速度が吸収の律速になることが示唆された。また，アピキサバンの膜透過性を検討した *in vitro* 試験成績より，アピキサバンの動態は排出トランスポーターである P-糖蛋白質（P-gp）および乳癌耐性蛋白質（BCRP）の影響を受けることが示された。

ラットにアピキサバンを静脈内投与したとき，見かけの終末相消失半減期（t½）は 1.9 時間，総血漿クリアランス（CLTp）は 4.3 mL/min/kg であった。イヌおよびチンパンジーではアピキサバンの消失はラットより遅く，t½はそれぞれ 5.0 および 6.8 時間，CLTp はそれぞれ 0.87 および 0.30 mL/min/kg であった。

アピキサバンの定常状態分布容積（Vss）は，ラット，イヌおよびチンパンジーでそれぞれ 0.31，0.30 および 0.17 L/kg と比較的小さかったことから，ラットおよびイヌではある程度血管外に分布するものの，大部分は標的コンパートメントである血液中に存在することが示唆された。

ラットおよびイヌの反復経口投与毒性試験のトキシコキネティクスデータにおいて，いずれの動物種においてもアピキサバンの曝露量の増加は用量比を下回り，試験期間を通じて各測定日の曝露量に明らかな差はなかった。また，明らかな性差はみられなかった。

ラット，イヌおよびチンパンジーにおける血清蛋白結合率は，0.46～4.59 μg/mL の範囲で濃度依存性は認められず，91%～96%であった。カニクイザルおよびウサギにおける血清蛋白結合率は

さらに低く，それぞれ 52%～64%および 62%～66%であった。また，ヒトでは 87%～93%であった。α_1-酸性糖蛋白およびヒト血清アルブミンとの結合率はそれぞれ 9%および 66%であった。

ラットに[^{14}C]アピキサバンを投与したとき，薬物由来の放射能は広く組織に分布した。高い組織中濃度を認めたのは，膀胱，消化管および甲状腺であり，いずれも組織対血中または血漿中濃度比が 10 を超えた。一方，最も低かったのは中枢系組織であり，放射能は 0.1 μg eq./g 未満であった。

妊娠ラットに[^{14}C]アピキサバンを 5 mg/kg の用量で経口投与したとき，放射能は胎盤および羊膜ならびに胎児の血液，脳，腎臓および肝臓に速やかに分布し，tmax は 4 時間であった。また，胎児血中 Cmax は，母体血中 Cmax の 36%であった。600～1500 mg/kg/日のアピキサバンを経口投与した妊娠マウスおよび 3000 mg/kg/日のアピキサバンを経口投与した妊娠ラットでは，アピキサバンの胎児中濃度の Cmax は母動物血漿中濃度の Cmax のそれぞれ 10%および 9%であった。また，5 mg/kg のアピキサバンを経口投与した妊娠ウサギでは，アピキサバンの胎児血漿中濃度は母体血漿中濃度の 1%であった。以上の成績より，検討された動物種においてアピキサバンは胎盤を通過し，胎児にわずかながら移行することが示された。

アピキサバンの主な代謝反応は，*O*-脱メチル化およびモノ酸化であった。一部の動物種ではその他の代謝反応としてケトラクタム環の開裂およびアミド基の加水分解がみられた。これらの反応の組み合わせとして，*O*-脱メチルアピキサバンの硫酸抱合，水酸化 *O*-脱メチルアピキサバンの硫酸抱合および *O*-脱メチルアピキサバンのグルクロン酸抱合が認められた。肝ミクロソームおよび肝細胞を用いた *in vitro* 試験において，アピキサバンの代謝は緩徐であった。*O*-脱メチルアピキサバンは検討に用いた全ての動物種の肝細胞で検出され，*O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体はラット，サルおよびヒトの肝細胞で検出された。ヒトの腎ミクロソームおよび小腸 S9 画分では代謝物の生成が認められなかった。ミクロソームおよび肝細胞において，グルタチオン存在下でアピキサバンのグルタチオン付加体が検出されなかったことから，反応性代謝物が生成される可能性は低いことが示された。アピキサバンの代謝に関与する酵素を検討した *in vitro* 試験において，アピキサバンは主にシトクロム P450（CYP）3A4/5 により代謝され，*O*-脱メチルアピキサバン生成には CYP1A2 および CYP2J2 がある程度寄与しているものと考えられた。一方，CYP2C8，CYP2C9 および CYP2C19 の *O*-脱メチルアピキサバン生成への寄与はわずかであった。ヒト血中の主要な代謝物である *O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体を生成する *O*-脱メチルアピキサバンの硫酸抱合は，主にスルホトランスフェラーゼ SULT1A1*2 によって触媒された。

[^{14}C]アピキサバンを投与した動物では，ウサギを除き，血漿中および排泄物中の主な放射能成分は未変化体であり［ただしウサギは例外であり，排泄物中の主な放射能成分は代謝物（*O*-脱メチルアピキサバン）であった］，多数の代謝物が比較的低濃度で検出された。最も多い代謝物は概して *O*-脱メチルアピキサバン，*O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体および水酸化 *O*-脱メチルアピキサバンであった。ラットおよびヒトの胆汁中の放射能成分を検討したところ，多数の代謝物が検出された。ヒト血中において，曝露量が未変化体の 10%を超える代謝物は *O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体（未変化体の曝露量の 24%～27%）のみであった。また，ヒト排泄物中の代謝物

は投与量の 19%～25%であり，主に糞便中で回収された。ヒト排泄物中で最も多い代謝物は *O*-脱メチルアピキサバンであり，以下 *O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体，3-ヒドロキシアピキサバン，水酸化 *O*-脱メチルアピキサバンの順であった。これら 4 つの代謝物は，毒性および安全性薬理試験で使用した動物種の血漿中にも認められた。ウサギを除く動物種では，これら 4 つの代謝物以外に，血漿中総放射能の 1%および排泄物中で投与量の 5%を超える代謝物は認められなかった。ヒトの排泄物中および血中に最も多くみられた代謝物はそれぞれ *O*-脱メチルアピキサバンおよび *O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体であったが，検討に用いた動物でのこれら代謝物の量はヒトと比較して少なかった。また，これらの代謝物は主に CYP3A4/5 により生成することが示された。

ヒトに特有のアピキサバンの代謝物は認められなかった。*O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体はヒト血中における主代謝物であるが，意義のある薬理活性を有する可能性は低く，毒性発現が懸念される特異的構造を有さない。

[^{14}C]アピキサバンを投与した動物において，回収された放射能の 7.2%（イヌ）～47%（ラット）が未変化体として尿中に認められたことから（ヒト：27%～31%），腎排泄は主要な消失経路のひとつであると考えられた。また，胆管カニューレを挿入した（BDC）ラットでは，胆汁中に静脈内投与量の 12%がアピキサバンとして回収され，ヒトの胆汁中でもアピキサバンが検出されたことから，胆汁排泄もアピキサバンの消失に寄与すると考えられた。さらに，BDC ラットに静脈内投与したとき，未変化体および代謝物が糞便中に回収されたことから，アピキサバンおよび代謝物の消失に消化管分泌が関与する可能性がある。ウサギでは回収された放射能の 74.5%が代謝物であったが，その他の動物種では，未変化体での排泄（および分泌）に比べ，代謝の消失への寄与は小さいと考えられた。なお，代謝物の大部分は糞便中から回収された。また，ヒトでのアピキサバンの消失における代謝の寄与は，腎排泄と同程度であることが示唆された。

このように，アピキサバンの消失には，肝代謝，胆汁排泄，腎排泄，および少なくともラットでは消化管分泌を含む複数の経路が関与すると考えられた。

また，哺育ラットに[^{14}C]アピキサバンを 5 mg/kg の用量で経口投与したところ，乳汁中放射能の経時変化は血漿中放射能の経時変化と類似して推移し，AUC の乳汁対血漿比は 30 であった。アピキサバンの未変化体は乳汁中放射能の 96.0%～99.4%を占めた。これらの結果から，アピキサバンを投与した女性から授乳された乳児はアピキサバンに曝露される可能性があると考えられた。

In vitro 試験の結果，アピキサバンによる CYP の阻害および誘導は認められなかったことから，アピキサバンが CYP 基質の代謝に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。アピキサバンは CYP3A4/5，BCRP および P-gp の基質であることから，これらを阻害または誘導する薬剤との併用投与によりアピキサバンの動態が影響を受ける可能性が考えられる。しかし，アピキサバンの消失には複数の経路が関与することから，それらの影響の程度は低いと考えられる。実際，臨床での薬物相互作用試験では，CYP3A4 および P-gp の阻害剤とアピキサバンを併用投与した際のアピキサバン曝露量の変化は 2 倍，CYP3A4 の誘導剤をアピキサバンと併用投与した際のアピキサバン曝露量の変化は 1/2 程度であった。

アピキサバンの過量投与の処置における活性炭投与の有用性について，イヌを用いて検討したところ，AUC_{0-24} はアピキサバン投与 0.25, 1 および 3 時間後の活性炭投与により，それぞれ 24.3%, 18.7%および 37.4%低下したことから，アピキサバン過量投与時の活性炭投与は有用であることが示唆された。また，イヌでの試験結果から，透析がアピキサバンの血漿中濃度に影響を及ぼす可能性が示された。

以上をまとめると，動物におけるアピキサバンの吸収およびバイオアベイラビリティは概して良好であった。ヒト血漿中で比較的単純な代謝物プロファイルを示し，主な代謝物は硫酸抱合体であることから，薬理および毒性作用への寄与はないものと考えられる。アピキサバンは CYP および P-gp の阻害作用を示さなかったことから，これらの基質と薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。また，アピキサバンは CYP3A4/5，BCRP および P-gp の基質であるため，それらを阻害または誘導する薬剤により薬物相互作用を受ける可能性があるが，アピキサバンは複数の経路を介して消失するため，その影響は小さいと推測された。活性炭はアピキサバン投与後の曝露量を低下させることから，アピキサバン過量投与時に有用であることが示唆された。

2.6.4.2　分析法

アピキサバンの非臨床薬物動態試験には，精度および真度についてバリデートされた生体試料中薬物濃度測定法を用いた。

(1) 非標識化合物の定量法 [4.2.2.1.1～14 報告書番号 930002436 (amendment 1), 930002437, 930008022 (amendment 1, 2), 930008644, 930008990 (amendment 1), 930011627, 930012207 (amendment 1), 930013967 (amendment 1, 2, 3, 4), 930013970, 930013971, 930014144 (amendment 1), 930014148 (amendment 1, 2), 930015560, 930033949 (addemdum 1, 2)；概要表 2.6.5.2]

開発初期に実施した試験（報告書番号 930002493）では，各種生体試料を固相抽出により前処理し，LC/MS/MS 法を用いてアピキサバンおよび *O*-脱メチルアピキサバンを分析した。

後期の試験では，バリデートされた複数の LC/MS/MS 法を用いてアピキサバン濃度を測定し，一部の試験ではアピキサバンおよびヒト血中の主代謝物である *O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体の濃度を測定した。同じ動物種に対してバリデートされた定量法が複数存在するのは，質量分析でのイオン化法の変更，ブリストル・マイヤーズ スクイブ社（BMS）から受託機関への定量法の移管，アピキサバンおよび *O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体の同時定量を可能にするための抽出法の変更ならびに安定同位元素で標識した内標準物質への変更等によるものである。GLP 試験で使用した分析法は SOP に従ってバリデートし，バリデート実施施設で分析を行った。BMS でバリデートされた最初の 2 つの方法では，LC/MS/MS に先立つ前処理として除蛋白を行い，内標準物質として構造類縁体を用いた。その後[redacted] カリフォルニア州，米国）でバリデートされた方法では，LC/MS/MS に先立つ前処理として除蛋白または固相抽出を行い，内標準物質として安定同位元素で標識したアピキサバンおよび *O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体を用いた。アピキサバン，*O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体および内標準物質の抽出率は概して 90%以上であり，マトリックス効果による有意な影響はなかった。定量下限値は 2～5 ng/mL であり，定量上限値は 1000～2000 ng/mL であった。試料採取から分析までの試料保存を保証する長期安定性が全動物種で確認された。

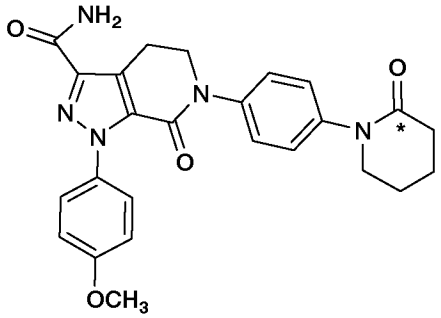
血漿中および尿中のアピキサバンおよび *O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体の分析は，検量線用サンプルの少なくとも 3/4，QC サンプルの少なくとも 2/3 の測定値が各濃度の理論値の±15%以内（最低濃度の検量線用サンプルについては± 20%）であるという許容判定基準を満たした。

(2) 標識化合物

1) 被験物質

[^{14}C]アピキサバンの化学構造式を図 1 に示す。[^{14}C]アピキサバンの標識位置は化学的にも代謝的にも安定であり，分布，代謝および排泄試験に用いた。[^{14}C]アピキサバンの比放射能は 76～122 μCi/mg であり，放射化学的純度は 93%～100%であった。試験での使用に際して，放射性標識化合物は非標識化合物で適宜希釈した。

図 1　[^{14}C]アピキサバンの化学構造式



*：^{14}C 標識位置

2)　放射能測定法

標識化合物を用いた試験における放射能の測定には液体シンチレーション計測法または定量オートラジオグラフィーを用いた。液体シンチレーション計測法における定量下限はバックグラウンド値の 2 倍とした。定量オートラジオグラフィーにおいては，較正済みの標準試料と比較して定量した。放射能は試料 1g または 1 mL 当たりのアピキサバンの μg 当量（μg eq./g または μg eq./mL）として示した。

2.6.4.3　吸収

(1) 膜透過性（*in vitro*）

1) Caco-2 細胞を用いた膜透過性の検討（4.2.2.2.1 報告書番号 930002493，4.2.2.2.2 報告書番号 930037717；概要表 2.6.5.16A）

P-gp および BCRP を含む複数の排出および取り込みトランスポーターを発現する Caco-2 細胞を用い，アピキサバンの膜透過性を検討した。

アピキサバン（3～200 μmol/L）の見かけの透過係数（Pc）は，頂側膜側から側底膜側への方向で 3～16 nm/sec，また側底膜側から頂側膜側への方向で 93～387 nm/sec であり，見かけの流出比（側底膜側から頂側膜側の Pc／頂側膜側から側底膜側の Pc）が 12～37 であったことから，アピキサバンの輸送に排出トランスポーターの関与が示唆された。P-gp 阻害薬であるシクロスポリン A（50 μmol/L）およびケトコナゾール（50 μmol/L）の添加により，アピキサバンの見かけの流出比がそれぞれ 84 および 93%低下したことから，アピキサバンは P-gp の基質であることが示唆されたが，アピキサバン排出阻害が完全でなかったことから，アピキサバンは P-gp 以外のトランスポーターの基質でもあることが示唆された。

なお，多剤耐性関連蛋白質（MRP）トランスポーター阻害薬であるプロベネシドの添加により，アピキサバンの見かけの流出比の変化は認められなかったことから，アピキサバンは MRP トランスポーターの基質である可能性は低いと考えられた。

2) LLC-PK_1 細胞を用いた膜透過性の検討（4.2.2.2.3 報告書番号 930017758；概要表 2.6.5.16B）

P-gp 発現または非発現 LLC-PK_1 細胞（ブタ腎由来）を用い，[^{14}C]アピキサバンの膜透過性を検討した。

アピキサバン（2.5～100 μmol/L）は，P-gp 発現 LLC-PK_1 細胞を用いた検討において側底膜側から頂側膜側に能動的に輸送され，見かけの流出比は 23～36 であった。ケトコナゾールの添加によりアピキサバン（5 および 50 μmol/L）の見かけの流出比は低下し，50%阻害濃度（IC_{50}）はそれぞれ 5.4 および 2.9 μmol/L であった。一方，P-gp 非発現 LLC-PK_1 細胞における見かけの流出比は 1.4～4.4 であり，アピキサバンは P-gp 以外のトランスポーターの基質でもあることが示唆された。

これらの結果は，Caco-2 細胞を用いた試験結果と一致し，*in vivo* においてアピキサバンの吸収に影響しうる P-gp および P-gp 以外のトランスポーターを介した排出経路が存在することを示唆している。

3) HEK-293 細胞または MDCKII 細胞を用いた膜透過性の検討[4.2.2.2.4 報告書番号 930037388，4.2.2.2.5 報告書番号 930037784（amendment 1）；概要表 2.6.5.16C，2.6.5.16D]

有機アニオントランスポーター（OAT）1 を発現する MDCKII 細胞，有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1，OATP1B3，OATP2B1 および OAT3 をそれぞれ単一で発現する HEK-293 細胞を用い，これら肝および腎取り込みトランスポーターの[^{14}C]アピキサバン（1 μmol/L）取り込みについて検討した。その結果，アピキサバンはこれらトランスポーターの基質ではないことが示唆された。

次に，BCRP 発現または非発現 MDCKII 細胞（イヌ腎臓由来）を用い，[^{14}C]アピキサバンの膜透過性を検討した。アピキサバン（1～100 μmol/L）の見かけの流出比は，BCRP 発現および非発現 MDCKII 細胞でそれぞれ 11～19 および 1～3 であったが，BCRP 発現 MDCKII 細胞に BCRP 阻害薬である Ko134（1 μmol/L）を添加することにより，アピキサバンの排出が 81%阻害された。これらの結果から，アピキサバンは BCRP の基質であることが示唆された。なお，BCRP 発現 MDCKII 細胞に P-gp 阻害薬であるケトコナゾール（50 μmol/L）を添加することにより，アピキサバンの輸送が 33%阻害された。MDCKII 細胞はイヌ P-gp を発現することが知られている参考文献1)ことから，ケトコナゾールがアピキサバンの P-gp を介した輸送を阻害したと考えられた。この結果は，アピキサバンは BCRP だけでなく P-gp の基質でもあることと一致する。

4)　摘出消化管を用いた透過性の検討（4.2.2.2.1 報告書番号 930002493；概要表 2.6.5.16E）

ラットの十二指腸，空腸，回腸および結腸の摘出切片を用いてアピキサバンの消化管透過性を検討した。

十二指腸，空腸，回腸および結腸の粘膜から漿膜へのアピキサバンの Pc はそれぞれ 33，73，51 および 31 nm/sec であり，アピキサバンが腸管全体から吸収されることが示された。空腸では，漿膜から粘膜へのアピキサバンの Pc は 170 nm/sec であり，粘膜から漿膜方向の Pc よりも大きいことから，消化管排出輸送があることが示唆された。

(2)　単回投与時の血漿中濃度

1)　ラット（4.2.2.2.1 報告書番号 930002493, 4.2.2.2.6 報告書番号 930002419；概要表 2.6.5.3A）

雄ラット（SD）にアピキサバンを単回投与し，薬物動態を検討した。

ラット（雄 2 匹）に，0.5%メチルセルロース/Tween 80（99:1，v/v）に懸濁したアピキサバンを 2 mg/kg の用量で経口投与したとき，バイオアベイラビリティは 34%であった。しかし，ラット（雄 2 匹）に，同一の媒体にて懸濁したアピキサバンを 50 倍高い用量（100 mg/kg）で経口投与したときには，$AUC_{0-\infty}$は 160%の増加にとどまり，溶解速度が吸収の律速になることが示唆された。一方，Labrafil/Tween 80（99:1，v/v）に懸濁したアピキサバンを 100 mg/kg の用量でラット（雄 2 匹）に経口投与したときの $AUC_{0-\infty}$は，0.5%メチルセルロース/Tween 80（99:1，v/v）を媒体としたときの $AUC_{0-\infty}$を 580%上回り，本媒体を使用することで吸収が改善された。しかし，0.5%メチルセルロース/Tween 80（99:1，v/v）を媒体としたときの tmax は 2 および 100 mg/kg の用量で 0.5 時間であったのに対し，Labrafil/Tween 80（99:1，v/v）を媒体としたときの tmax は 100 mg/kg の用量で 4～5 時間であり，吸収速度は後者の方が緩徐であった。

ラット（雄 2 匹）に，アピキサバンを 0.5 mg/kg の用量で 60 分間持続静脈内投与したとき，t½ は 1.9 時間，平均滞留時間（MRT）は 1.2 時間，総血漿クリアランス（CLTp）は 4.3 mL/min/kg（ラット肝血流量参考文献2) の 8%に相当）であった。また，定常状態分布容積（Vss）は 0.31 L/kg であり，ラットの血漿量（0.032 L/kg 参考文献 2)）よりも大きかった。

2)　イヌ（4.2.2.2.1 報告書番号 930002493，4.2.3.7.7.3 報告書番号 DN03010；概要表 2.6.5.3B）

イヌ（ビーグル）にアピキサバンを単回投与し，薬物動態を検討した。

イヌ（雄 2 匹）に，0.5%メチルセルロース/Tween 80（99:1，v/v）に懸濁したアピキサバンを 0.5 mg/kg の用量で経口投与したとき，バイオアベイラビリティは 88%であり，tmax は 1 時間であった。

次に，アピキサバンの投与容量および粒子径を検討するための試験を実施した。イヌ（雌雄各 2 匹／群）に Labrafil/Tween 80（99.5:0.5 v/v）に懸濁したアピキサバンを 20 または 30 mg/kg の用量で経口投与した。その結果，0.5%メチルセルロース/Tween 80（99:1，v/v）に懸濁して 0.5 mg/kg 投与したときと比較し，曝露量は用量比を下回って増加し，吸収が遅延する傾向がみられた（tmax は 1～4 時間）。20 mg/kg 投与においては，投与容量を 1 mL/kg から 2 mL/kg に増加することにより，Cmax が 16%～43%低下したが，AUC_{0-24} には一貫した影響はみられなかった。一方，粒子径を検討したところ，[redacted]μm を[redacted]μm にすることで，Cmax および AUC_{0-24} は 102%～155%増加した。

イヌ（雄 2 匹）にアピキサバンを 0.2 mg/kg の用量で 60 分間持続静脈内投与したとき，ラットの場合よりもアピキサバンの消失が遅く，t½は 5.0 時間，MRT は 5.8 時間，CLTp は 0.87 mL/min/kg（イヌ肝血流量[参考文献 2)] の 3%に相当）であった。また，Vss は 0.30 L/kg であり，イヌの血漿量（0.052 L/kg [参考文献 2)]）よりも大きかった。

3)　チンパンジー（4.2.2.2.1 報告書番号 930002493；概要表 2.6.5.3C）

チンパンジーにアピキサバンを単回投与し，薬物動態を検討した。

チンパンジー（雄 2 匹）に，0.5%メチルセルロース／1%Tween 80 含有 Tang（50:50，v/v）に懸濁したアピキサバンを 0.5 mg/kg の用量で経口投与したとき，バイオアベイラビリティは 51%であり，tmax は 2 時間であった。

チンパンジー（雄 1 匹）にアピキサバンを 0.2 mg/kg の用量で 60 分間持続静脈内投与したとき，ラットおよびイヌの場合よりもアピキサバンの消失が遅く，t½は 6.8 時間，MRT は 9.6 時間，CLTp は 0.30 mL/min/kg（チンパンジーでの推定肝血流量[参考文献3)] の 1%に相当）であった。また，Vss は 0.17 L/kg であった。

(3)　反復投与時の血漿中濃度

ラット（SD）およびイヌ（ビーグル）にアピキサバンを反復経口投与したときの血漿中濃度は，投与期間が最長の反復投与毒性試験におけるトキシコキネティクスデータを用いて評価した。

1)　ラット（4.2.3.2.4 試験番号 DN03118；概要表 2.6.7.7B）

ラット（雌雄各 3～4 匹／群）に Labrafil/Tween 80（99.5:0.5 v/v）に懸濁したアピキサバンを 50，200 および 600 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回 6 ヵ月間反復経口投与した試験において，投与 1 日，90 日および 181 日に採血し，血漿中アピキサバン濃度を測定した。その結果，アピキサバンの曝露量の増加は用量比を大きく下回った。試験期間を通じ，いずれの用量においても tmax は 1～4 時

間であった。投与 90 日の AUC_{0-24} は投与 1 日の 1.3～2.1 倍であったが，投与 90 日と 181 日では AUC_{0-24} に差はなかった。また，明らかな性差はみられなかった。

2)　イヌ（4.2.3.2.8 試験番号 DN03117；概要表 2.6.7.7D）

イヌ（雌雄各 3～6 匹／群）に Labrafil/Tween 80（99.5:0.5 v/v）に懸濁したアピキサバンを 10, 30 および 100 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回 1 年間反復経口投与した試験において，投与 1 日，86 日，178 日，269 日および 360 日に採血し，血漿中アピキサバン濃度を測定した。その結果，アピキサバンの曝露量の増加は用量比を下回り，試験期間を通じて各測定日の曝露量に差はなかった。また，100 mg/kg/日の雌の AUC_{0-24} は雄よりわずかに高い傾向（1.2～1.7 倍）がみられたが，明らかな性差は認められなかった。

2.6.4.4　分布

(1) 組織分布

1)　組織摘出法（4.2.2.3.1 報告書番号 930005742；概要表 2.6.5.5A）

ラット（Long Evans，雄 3 匹／時点）に[^{14}C]アピキサバンを 20 mg/kg の用量で単回経口投与したときの組織分布を組織摘出法によって検討した。その結果，血漿中放射能は投与後 4 時間で最高濃度（5.13 μg eq./g）に達し，投与後 12 時間までの放射能の血液対血漿比は 0.5～0.7 であった。投与後 12 時間までに放射能の組織対血漿比が 10 を超えた組織は，消化管，膀胱および甲状腺であった。組織対血漿比が最も低かったのは脳および骨髄で，0.1 未満であった。放射能の組織 AUC は胃で最も高く，以下，小腸，膀胱および甲状腺の順であった。心臓，骨髄および脳の組織 AUC は最も低値であった。有色および非有色皮膚での総放射能の曝露量は同程度であった。

2)　全身オートラジオグラフィー（4.2.2.3.2 報告書番号 930036905；概要表 2.6.5.5B）

ラット（SD，雌雄各 1 匹／時点）に[^{14}C]アピキサバンを 5 mg/kg の用量で単回経口投与したときの組織分布について，定量的全身オートラジオグラフィーを用いて検討した。その結果，血液中放射能は投与後 1 時間で最高濃度（0.881～1.18 μg eq./g）に達し，投与後 8 時間まで定量下限（0.037 μg eq./g）を上回った。多くの組織においても血液と同様，tmax は 1 時間で投与後 8 時間まで定量可能であった。投与後 8 時間までに放射能の組織対血液比が 10 を超えた組織は，消化管，肝臓および膀胱であった。胆汁中および尿中に高濃度の放射能が認められたことから，アピキサバンの消失経路として胆汁排泄および腎排泄があることが示唆された。中枢神経系組織の放射能は最も低値を示し，投与後 4 時間までに定量下限未満となった。なお，放射能分布に明らかな性差は認められなかった。

(2) 血球移行（4.2.2.2.1 報告書番号 930002493；概要表 2.6.5.8）

イヌおよびヒトの血液にアピキサバンを添加し，アピキサバンの血球への移行性を検討した。その結果，アピキサバンの血液中濃度に対する血漿中濃度比は，イヌおよびヒトでおよそ 1 であったことから，血漿と赤血球との間でほぼ一様に分布することが示唆された。

(3) 蛋白結合［4.2.2.2.1 報告書番号 930002493，4.2.2.3.3 報告書番号 930011880，5.3.2.1.1 報告書番号 930031025（amendment 1, 2）；概要表 2.6.5.6］

平衡透析法によりアピキサバンの蛋白結合率を検討した。その結果，検討した血清中アピキサバン濃度（0.46～4.59 μg/mL）では蛋白結合の濃度依存性はみられず，また性差も認められなかった。各動物の血清における蛋白結合率は，ラット，ウサギ，イヌ，カニクイザルおよびチンパンジーでそれぞれ 96%，62%～66%，91%～94%，52%～64%および 94%～95%であった。マウスでは，血清中アピキサバン濃度 0.1～2 μg/mL における蛋白結合率は 33%～56%であり，2 μg/mL（33%）において 0.1 μg/mL（56%）よりも低く，濃度依存性が示唆された。

ヒト血清を用いた *in vitro* 試験では，アピキサバン濃度 0.46 μg/mL における蛋白結合率は 87%

であった。一方，アピキサバン投与後のヒト血清（アピキサバン濃度 0.034～0.11 μg/mL）を用いた試験では93%であった。また, *in vitro* 試験では, アピキサバンのα_1-酸性糖蛋白質との結合率(9%)は，ヒト血清アルブミンとの結合率（66%）より低く，α_1-酸性糖蛋白質に対する結合飽和またはα_1-酸性糖蛋白質を介した薬物相互作用が生じる可能性は低いことが示唆された。

(4) 妊娠動物の組織分布

1) 妊娠ラット：標識化合物を用いた検討（4.2.2.3.2 報告書番号 930036905；概要表 2.6.5.7C）

妊娠 18 日のラット（SD，1 匹／時点）に[^{14}C]アピキサバンを 5 mg/kg の用量で単回経口投与したときの組織分布を定量的全身オートラジオグラフィーにより検討した。その結果，投与後 24 時間において，腎臓，肝臓，膀胱，胃，盲腸，大腸，小腸，乳腺，卵巣および皮膚において放射能が測定可能であった。非妊娠雌ラットでは投与後 24 時間においてこれらの組織で定量下限（0.037 μg eq./g）未満であったことから，妊娠がアピキサバンの分布に影響を及ぼすことが示唆された。

胎盤および羊膜ならびに胎児の血液，脳，腎臓および肝臓における放射能の tmax は 4 時間であり，分布は速やかであった。胎児血中 Cmax は 0.509 μg eq./g（母体血中 Cmax の 36%）であり，放射能は投与後 8 時間でも検出可能であった（0.072 μg eq./g）。投与後 8 時間では胎児脳の放射能が定量下限未満となり，投与後 24 時間では羊膜（3.52 μg eq./g）を除く組織で定量下限未満であった。投与後 48 時間では胎児の全組織で定量下限未満となった。

2) 妊娠マウス，ラットおよびウサギ：非標識化合物を用いた検討［4.2.3.5.2.1 報告書番号 DN06004（参考資料），4.2.3.5.2.6 報告書番号 DN03042，4.2.3.5.2.8 報告書番号 DN05050，4.2.3.5.2.7 報告書番号 DN03045；概要表 2.6.5.7A，2.6.5.7B］

妊娠マウス（CD-1），ラット（SD）およびウサギ（NZW）にアピキサバンを投与したときの胎児中濃度を LC/MS/MS 法により検討した。

妊娠マウス（4～5 匹／群／時点）にアピキサバンを 600，900 および 1500 mg/kg/日の用量で妊娠 6 日～15 日に 1 日 1 回，反復経口投与し，妊娠 15 日に母動物の血漿中および胎児中のアピキサバン濃度を測定した。その結果，胎児中濃度の Cmax はそれぞれの用量で 0.296，0.464 および 0.411 μg/mL であり，いずれの用量でも母動物血漿中濃度の Cmax の 10%に相当した。

妊娠ラット(6 匹／時点)にアピキサバンを 3000 mg/kg/日の用量で妊娠 6 日～15 日に 1 日 1 回，反復経口投与し，妊娠 15 日に母動物の血漿中および胎児中のアピキサバン濃度を測定した。その結果，胎児中濃度の Cmax は 0.625 μg/mL であり，母動物血漿中濃度の Cmax の 9%に相当した。

妊娠ウサギ（5 匹／時点）にアピキサバンを 5 mg/kg/日の用量で妊娠 7 日～19 日に 1 日 1 回，反復静脈内投与し，妊娠 19 日に母動物および胎児（臍帯血）のアピキサバンおよび *O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体の血漿中濃度を測定した。その結果，胎児血漿中アピキサバン濃度は母体血漿中濃度の 1%であった。また，胎児血漿中 *O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体濃度は定量下限（2 ng/mL）未満であった。

妊娠ウサギ(6 匹／時点)にアピキサバンを 1500 mg/kg/日の用量で妊娠 7 日～19 日に 1 日 1 回，

反復経口投与し，妊娠 19 日に母動物および胎児（臍帯血）の血漿中アピキサバン濃度を測定した。その結果，胎児においては投与後 2 時間に採取した 1 検体（2.9 ng/mL）を除き，全て定量下限（2 ng/mL）未満であった。

以上の成績より，検討された動物種においてアピキサバンは胎盤を通過し，胎児にわずかながら移行することが示された。

2.6.4.5　代謝

ヒト cDNA 発現系，ミクロソーム（ヒトの肝臓，腎臓および小腸由来），肝細胞（マウス，ラット，イヌ，サルおよびヒト由来）および S9 画分（ヒト小腸および Aroclor 1254 処置ラット肝臓）を用いて[^{14}C]アピキサバンの *in vitro* 代謝経路を検討した。*In vivo* での代謝試験は，マウス，ラット，ウサギ，イヌおよびヒトに[^{14}C]アピキサバンを静脈内または経口投与して実施し，その後に胆汁中（ラットおよびヒトのみ），血漿中，尿中および糞便中での代謝物のプロファイリングおよび構造決定を行った。

代謝物の構造に関する情報は，イオントラップ型質量分析計を用いた LC/MS/MS 分析により得られたマススペクトルデータ，さらには単離した代謝物の核磁気共鳴または LC/MS 解析により得た。

アピキサバンの主な代謝経路は，*O*-脱メチルアピキサバン（BMS-566665，M2）を生成する *O*-脱メチル化，ヒドロキシアピキサバン（M4，位置未決定）を生成する水酸化，ケトラクタム環の 3 位で 3-ヒドロキシアピキサバン（M7）を生成する水酸化ならびにアピキサバン酸化物-1（M9，位置未決定）およびアピキサバン酸化物-2（M16，位置未決定）を生成する酸化であった。一部の動物種で認められた副代謝経路は，M3 を生成する酸化を介するケトラクタム環の開裂，M5 を生成する加水分解を介するケトラクタム環の開裂およびアピキサバンカルボン酸（M6）を生成するアミド基の加水分解であった。これらの反応の組み合わせにより，ヒドロキシ *O*-脱メチルアピキサバン-1（M8）およびヒドロキシ *O*-脱メチルアピキサバン-2（M13）が生成された。*O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体（BMS-730823, M1）を生成する *O*-脱メチルアピキサバンの硫酸抱合，水酸化 *O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体-1（M10）および水酸化 *O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体-2（M11）を生成する水酸化 *O*-脱メチルアピキサバンの硫酸抱合ならびに *O*-脱メチルアピキサバングルクロニド-1（M14）および *O*-脱メチルアピキサバングルクロニド-2（M15）を生成する *O*-脱メチルアピキサバンのグルクロン酸抱合などの抱合反応も認められた。動物およびヒトにおけるアピキサバンの推定代謝経路を概要表 2.6.5.11 に示す。なお，ヒトに特有な代謝物は認められなかった。また，ヒト血中主代謝物である *O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体（M1）は薬理活性を示さなかった[注1)]。

(1) *In vitro* における代謝

アピキサバンの *in vitro* 代謝試験では，いずれの試験系においても代謝物の生成率は低く，未変化体の消失に基づく固有クリアランス（CLint）値は算出できなかった。

1)　肝細胞を用いた検討（4.2.2.4.1 報告書番号 930006776；概要表 2.6.5.10A）

アピキサバンの非標識体のヒト肝ミクロソームおよび肝細胞を用いた予備試験から，アピキサバンの代謝は非常に緩除であり，主な代謝経路は *O*-脱メチルアピキサバン（M2）への酸化であることが示された。アピキサバンの代謝についてさらに検討するため，[^{14}C]アピキサバンを用いてマウス，ラット，イヌ，サルおよびヒトの肝細胞の *in vitro* 代謝試験を実施した。

注1）CTD 2.6.2.2 (1) 1) ヒト酵素に対する親和性

各動物種の肝細胞に 1 または 10 μmol/L の[^{14}C]アピキサバンを添加し，37℃で 4 時間インキュベーションしたところ，検体中放射能の 74%～93%が未変化体であり，[^{14}C]アピキサバンの代謝速度が低いことの再現性が示された。なお，肝細胞非存在下で測定した陰性対照値は 95%～97%であった。放射活性を示す 7 つの微量代謝物［*O*-脱メチルアピキサバン（M2），*O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体（M1），ヒドロキシアピキサバン（M4），3-ヒドロキシアピキサバン（M7），アピキサバンカルボン酸（M6），ならびに酸化および加水分解を介したラクタム環開裂代謝物（M3 および M5）］が LC/MS/MS 法によって同定された。全動物種において，未同定の微量の放射能ピークが多数存在した。最も多く生成された代謝物は，イヌおよびヒトの肝細胞においては *O*-脱メチルアピキサバン（M2）（それぞれ総放射能の 1.4%および 0.8%），マウスおよびサルの肝細胞においては M5（同 1.0%および 7.6%），ラットの肝細胞においては *O*-脱メチルアピキサバン（M2）（0.6%）および 3-ヒドロキシアピキサバン（M7）（0.6%）であった。*O*-脱メチルアピキサバン（M2）は全動物種で検出され，*O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体（M1）はラット，サルおよびヒトの肝細胞でのみ検出された。

2)　ラット肝 S9 を用いた検討（4.2.2.4.2 報告書番号 930013242；概要表 2.6.5.10B）

Aroclor 1254 により代謝酵素を誘導したラット肝 S9 画分を用い，[^{14}C]アピキサバン（50 μmol/L）の代謝について検討した。4 時間インキュベーション後の代謝物を解析した結果，主な代謝物は *O*-脱メチルアピキサバン（M2）であり，総放射能の 37%を占めた。一方，同定されたその他の代謝物［ヒドロキシアピキサバン（M4），3-ヒドロキシアピキサバン（M7），アピキサバンカルボン酸（M6），ヒドロキシ *O*-脱メチルアピキサバン-1（M8），アピキサバン酸化物-1（M9）およびヒドロキシ *O*-脱メチルアピキサバン-2（M13）］はいずれも総放射能の 7%未満であった。

3)　ヒトミクロソームおよびヒト小腸 S9 を用いた検討［4.2.2.4.3 報告書番号 930037129（amendment 1）；概要表 2.6.5.10B］

ヒトミクロソーム（肝臓，腎臓および小腸由来）ならびにヒト小腸 S9 画分を用い，[^{14}C]アピキサバン（2.5 または 25 μmol/L）の代謝について検討した。1 時間インキュベーション後の代謝物を解析した結果，腎ミクロソームおよび小腸 S9 画分では代謝物の生成が認められなかった。また，肝ミクロソームおよび小腸ミクロソームでの代謝物の生成率は低く，検出された代謝物は *O*-脱メチルアピキサバン（M2），ヒドロキシアピキサバン（M4）および 3-ヒドロキシアピキサバン（M7）のみであった。

成人肝ミクロソームを用い，代謝物生成のアピキサバン濃度依存性を検討した結果，*O*-脱メチルアピキサバン（M2），ヒドロキシアピキサバン（M4）および 3-ヒドロキシアピキサバン（M7）は濃度依存的に生成され，アピキサバン濃度 300 μmol/L でもこれら代謝物生成の飽和は認められなかった。*O*-脱メチルアピキサバン（M2）の生成率は 3-ヒドロキシアピキサバン（M7）より 75%低く，ヒドロキシアピキサバン（M4）はさらに低かった。

同様のパターンが成人の小腸ミクロソームを用いたアピキサバンの代謝物生成の検討において確認されたが，代謝物の生成率は全体的に成人肝ミクロソームを用いたものよりも低かった。乳児（1 歳未満）肝ミクロソームを用いた検討の結果は，成人肝ミクロソームを用いたものと類似

していたが，小児（1～6 歳）の肝ミクロソームでの代謝物の生成率は，成人肝ミクロソームよりも低かった。一方，遺伝子発現系から得たヒト CYP3A4 を用いアピキサバンをインキュベーションしたところ，3-ヒドロキシアピキサバン（M7）生成の飽和が確認され，酵素－基質複合体の解離定数（Km）および最大反応速度（Vmax）の値は，それぞれ 28.6 μmol/L および 4.5 pmol/min/pmol であった。

4)　グルタチオンを用いた検討（4.2.2.2.1 報告書番号 930002493；概要表 2.6.5.10A，2.6.5.10B）

グルタチオン存在下で，イヌ，ラットおよびヒト肝細胞ならびにヒト肝ミクロソーム中でアピキサバンをインキュベーションしたところ，アピキサバンのグルタチオン付加体は検出されなかった。したがって，反応性代謝物が生成される可能性は低いことが示された。

5)　代謝に関与する酵素の検討［4.2.2.4.3 報告書番号 930037129（amendment 1），5.3.2.3.1 報告書番号 930010261（amendment 1），4.2.2.4.4 報告書番号 930015043（amendment 1）；概要表 2.6.5.10C，2.6.5.10D］

ヒト CYP 遺伝子発現系を用いた試験，ヒト肝ミクロソームでの CYP 各分子種阻害試験，および CYP 各分子種の発現量が既知であるヒト肝ミクロソームを用いた試験を実施した結果，*O*-脱メチルアピキサバン（M2），ヒドロキシアピキサバン（M4）および 3-ヒドロキシアピキサバン（M7）の生成は，主に CYP3A4/5 を介しており，比較的小さいながら *O*-脱メチルアピキサバン生成への CYP1A2 および CYP2J2 の寄与も示唆された。また，CYP2C8，CYP2C9 および CYP2C19 によっても *O*-脱メチルアピキサバン（M2）がわずかながら生成した。

ヒト血中に最も多量に存在する代謝物である *O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体（M1）の抱合反応に関与する硫酸転移酵素（SULT）を検討するため，ヒト SULT 遺伝子発現系を用い，*O*-脱メチルアピキサバンをインキュベーションした。その結果，SULT1A1*2（唯一入手可能な SULT1A1 対立遺伝子変異体）を用いたときに最も多くの *O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体（M1）が生成された（Km = 36.8 μmol/L）。CLint に基づく SULT1A2*1 の活性は SULT1A1*2 の 10%であり，SULT1A3，SULT1E および SULT2A1 は，ほとんど活性を示さなかった。

(2)　*In vivo* における代謝

1)　マウス［4.2.2.4.5 報告書番号 930015646（amendment 1）；概要表 2.6.5.9A］

マウス（CD-1，雄 5 匹）に[^{14}C]アピキサバンを 30 mg/kg の用量で単回経口投与したときの血漿中，尿中および糞便中の代謝物を検索した。投与前ならびに投与後 1，4，12，24 および 48 時間に採血し，尿および糞便は投与後 48 時間まで採取した。

マウスにおける代謝経路は，*O*-脱メチル化［*O*-脱メチルアピキサバン（M2）の生成］，モノ酸化［ヒドロキシアピキサバン（M4），3-ヒドロキシアピキサバン（M7）およびアピキサバン酸化物-1（M9）の生成］，水酸化を伴う *O*-脱メチル化［ヒドロキシ *O*-脱メチルアピキサバン-2（M13）の生成］，硫酸抱合を伴う *O*-脱メチル化［*O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体（M1）の生成］，水酸化および硫酸抱合を伴う *O*-脱メチル化［水酸化 *O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体-1（M10）

の生成］およびグルクロン酸抱合を伴う *O*-脱メチル化［*O*-脱メチルアピキサバングルクロニド-1（M14）の生成］であった。尿中および糞便中の主な放射能成分は未変化体（投与量の 86.8%）であった。代謝物としては，*O*-脱メチルアピキサバン（M2）（投与量の 6.3%）および 3-ヒドロキシアピキサバン（M7）（投与量の 3.6%）が最も多く回収された。

血漿中の主な放射能成分は未変化体であり，投与後 1 および 4 時間において血漿中総放射能のそれぞれ 97 および 75%であった。代謝物として *O*-脱メチルアピキサバン（M2），3-ヒドロキシアピキサバン（M7），ヒドロキシ *O*-脱メチルアピキサバン-2（M13）および *O*-脱メチルアピキサバングルクロニド-1（M14）が検出され，投与後 1 および 4 時間においてそれぞれ投与量の 1%未満および 2.4%～5.8%であった。

2)　ラット（4.2.2.4.7 報告書番号 930007004, 4.2.2.4.6 報告書番号 930010961；概要表 2.6.5.9B）

無処置ラット（SD，雄 15 匹）および BDC ラット（SD，雄 3 匹）に[^{14}C]アピキサバンを 30 mg/kg の用量で単回経口投与または無処置ラットおよび BDC ラット（SD，雄 3 匹／群）に[^{14}C]アピキサバンを 15 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの血漿中，尿中および糞便中の代謝物を検索した。経口投与試験においては，無処置ラットの血液を投与後 1，4，12，24 および 48 時間に採取し，尿および糞便を投与後 168 時間まで採取した。また，BDC ラットの胆汁，尿および糞便は投与後 48 時間まで採取した。静脈内投与試験においては，無処置ラットの血液を投与後 24 時間に採取し，尿および糞便を投与後 24 時間まで採取した。また，BDC ラットの血液は投与後 24 時間に採取し，胆汁，尿および糞便は投与後 24 時間まで採取した。

ラットにおける代謝経路は，*O*-脱メチル化［*O*-脱メチルアピキサバン（M2）の生成］，硫酸抱合を伴う *O*-脱メチル化［*O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体（M1）の生成］，モノ酸化［ヒドロキシアピキサバン（M4），3-ヒドロキシアピキサバン（M7）およびアピキサバン酸化物-1（M9）の生成］，ケトラクタム環の酸化［ケトラクタム環開裂酸化代謝物（M3）の生成］，水酸化を伴う *O*-脱メチル化［水酸化 *O*-脱メチルアピキサバン-1（M8）の生成］ならびに水酸化および硫酸抱合を伴う *O*-脱メチル化［水酸化 *O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体-1（M10）の生成］であった。尿中および糞便中の主な放射能成分は未変化体（経口投与試験：投与量の 78%）であった。静脈内投与した BDC ラットでは排泄物中の代謝物は投与量の 17.5%であり，その内投与量の 11.1%は胆汁中から回収された。その他の試験では，排泄物中に投与量の 6.5%～7.0%の代謝物が回収された。排泄物中で最も多い代謝物は *O*-脱メチルアピキサバン（M2）および 3-ヒドロキシアピキサバン（M7）であった。

血漿中の主な放射能成分は未変化体であり，血漿中総放射能の 62%～98%であった。代謝物として *O*-脱メチルアピキサバン（M2），*O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体（M1），ヒドロキシアピキサバン（M4）および 3-ヒドロキシアピキサバン（M7）が検出されたが，概して血漿中放射能の 1%未満であった。

3)　ウサギ［4.2.2.4.8 報告書番号 930014907（amendment 1）；概要表 2.6.5.9C］

ウサギ（NZW，雌 3 匹／群）に[^{14}C]アピキサバンを 5 mg/kg の用量で単回静脈内投与または 30 mg/kg の用量で単回経口投与したときの血漿中，尿中および糞便中の代謝物を検索した。投与

前ならびに投与後 0.083，0.25，0.5，1，4，12，24 および 48 時間に採血し，尿および糞便は投与後 48 時間まで採取した。

ウサギにおける代謝経路は，*O*-脱メチル化［*O*-脱メチルアピキサバン（M2）の生成］，硫酸抱合を伴う *O*-脱メチル化［*O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体（M1）の生成］，モノ酸化［ヒドロキシアピキサバン（M4），3-ヒドロキシアピキサバン（M7）およびアピキサバン酸化物-2（M16）の生成］，ケトラクタム環の酸化［ケトラクタム環開裂酸化代謝物（M3）の生成］およびグルクロン酸抱合を伴う *O*-脱メチル化［*O*-脱メチルアピキサバングルクロニド-1（M14）および *O*-脱メチルアピキサバングルクロニド-2（M15）の生成］であった。経口投与したときの血漿中放射能の濃度が低かったことから，ウサギは経口吸収率が低いことが示唆された。静脈内投与したときの排泄物中の代謝物は投与量の 65.6%であった。他の動物種では尿中の主な放射能成分が未変化体であったのに対し，ウサギに経口投与したときの尿中の主な放射能成分は *O*-脱メチルアピキサバン（M2）であり，未変化体が投与量の 0.04%であったのに対し，*O*-脱メチルアピキサバン（M2）は投与量の 1.34%であった。静脈内投与したときには尿中および糞便中の *O*-脱メチルアピキサバン（M2）は投与量のそれぞれ 10.8%および 43.9%であり，未変化体は投与量のそれぞれ 9.58%および 12.3%であった。

血漿中放射能は，経口投与においては著しく低く，投与後 1 および 4 時間のみ測定可能であった（最高 0.4 μg eq./mL）。静脈内投与においては，放射能は投与後 4 時間に 0.22 μg eq./mL であり，4 時間以降は測定できなかった。静脈内投与後 1 時間までは，血漿中の放射能成分で最も多かったのは未変化体（血漿中放射能の 35.5%～66.1%）であり，次に多かったのは *O*-脱メチルアピキサバン（M2）（血漿中放射能の 16.6%～23.7%）であったが，投与後 4 時間では，最も多かったのは *O*-脱メチルアピキサバングルクロニド-1（M14）（血漿中放射能の 86%）であった。なお，*O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体（M1）は血漿中放射能の 1%～10%であり，ヒドロキシアピキサバン（M4），*O*-脱メチルアピキサバングルクロニド-2（M15），アピキサバン酸化物-2（M16）およびケトラクタム環開裂酸化代謝物（M3）の検出量はわずかであった。

4)　イヌ［4.2.2.4.9 報告書番号 930007005（amendment 1）；概要表 2.6.5.9D］

イヌ（ビーグル，雄 3 匹）に[^{14}C]アピキサバンを 5 mg/kg の用量で単回経口投与したときの血漿中，尿中および糞便中の代謝物を検索した。投与後 1，4，12，24 および 48 時間に採血し，尿および糞便は投与後 168 時間まで採取した。

イヌにおける代謝経路は，*O*-脱メチル化［*O*-脱メチルアピキサバン（M2）の生成］，硫酸抱合を伴う *O*-脱メチル化［*O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体（M1）の生成］，モノ酸化［ヒドロキシアピキサバン（M4）および 3-ヒドロキシアピキサバン（M7）の生成］，モノ酸化を伴う *O*-脱メチル化［ヒドロキシ *O*-脱メチルアピキサバン-1（M8）の生成］およびケトラクタム環の酸化［ケトラクタム環開裂酸化代謝物（M3）の生成］であった。尿中および糞便中の主な放射能成分は未変化体であり，それぞれ投与量の 7.2%および 58.6%であった。なお，糞便中アピキサバンのうち，未吸収薬物が占める割合は不明である。

血漿中の主な放射能成分は未変化体であり，血漿中放射能の 78%～96%であった。血漿中で最も多い代謝物は *O*-脱メチルアピキサバン（M2）であり，血漿中放射能の 1.1%～2.5%であった。

O-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体（M1）は血漿中放射能の 1%未満であった。

5)　ヒト［5.3.2.3.1 報告書番号 930010261（amendment 1）；概要表 2.6.5.9E］

健康成人男性に[^{14}C]アピキサバン溶液を 20 mg 単回経口投与したときの血漿中，尿中および糞便中の代謝物を検索した。グループ 1（6 例）では，投与後 1，6，12，24 および 48 時間に採血し，尿および糞便は投与後 216 時間まで採取した（被験者 1 例は検体を 292 時間まで採取した）。グループ 2（4 例）では，投与後 1，6，12，24 および 48 時間に採血し，尿および糞便は投与後 216 時間まで採取し，さらに，胆汁を投与後 3～8 時間に経口胃・十二指腸チューブを用いて採取した。

グループ 1 およびグループ 2 の投与後 48 時間までの放射能の総回収率はそれぞれ投与量の 45.2%および 55.4%であり，投与後 216 時間までの放射能の総回収率はそれぞれ投与量の 76.6%および 77.9%であったことから，多くが投与後 48 時間以内に回収された。ヒトにおける代謝経路は，*O*-脱メチル化［*O*-脱メチルアピキサバン（M2）の生成］，硫酸抱合を伴う *O*-脱メチル化［*O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体（M1）の生成］，モノ酸化［ヒドロキシアピキサバン（M4）および 3-ヒドロキシアピキサバン（M7）の生成］，水酸化を伴う *O*-脱メチル化［ヒドロキシ *O*-脱メチルアピキサバン-2（M13）の生成］ならびに水酸化および硫酸抱合を伴う *O*-脱メチル化［水酸化 *O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体-1（M10）の生成］であった。尿中および糞便中の主な放射能成分は未変化体［グループ 1 で投与量の 55.5%，グループ 2 で投与量の 59.2%（胆汁中も含む）］であった。排泄物中の代謝物は，グループ 1 で投与量の 25.0%（尿中および糞便中でそれぞれ 3.04%および 22.0%），グループ 2 では投与量の 18.7%（尿中，胆汁中および糞便中でそれぞれ 4.86%，1.6%および 12.2%）であった。排泄物中の主な代謝物として，*O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体（M1）（グループ 1 およびグループ 2 でそれぞれ投与量の 2.82%および 5.91%），*O*-脱メチルアピキサバン（M2）（同 12.2%および 5.11%），3-ヒドロキシアピキサバン（M7）（同 5.16%および 4.93%）およびヒドロキシ *O*-脱メチルアピキサバン-2（M13）（同 3.07%および 1.02%）が検出された。ヒドロキシアピキサバン（M4）および水酸化 *O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体-1（M10）はわずかであった。胆汁中での主代謝物として，投与後 3～8 時間に *O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体（M1）が回収され，投与量の 1%であった。

血漿中の主な放射能成分は未変化体であり，投与後 1 時間では血漿中放射能の 98%を占め，投与後 48 時間では血漿中放射能の 53%～59%であった。一方，血漿中の主代謝物は *O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体（M1）であり，$AUC_{0\text{-}48}$ は未変化体の $AUC_{0\text{-}48}$ の 24%～27%であった。*O*-脱メチルアピキサバン（M2），3-ヒドロキシアピキサバン（M7）および水酸化 *O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体-1（M10）は，いずれも各時点で血漿中放射能の 1%未満であった。

O-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体（M1）は FXa 阻害活性を示さず，毒性発現が懸念される構造を有さない[参考文献4)]。また，イヌにアピキサバンを 1 週間経口投与したときの *O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体（M1）のトキシコキネティクスを評価した試験[注1)]において，100 mg/kg/日（イヌ 1 年間経口投与毒性試験[注2)]の無毒性量）のアピキサバンを投与したときの本代謝物の Cmax（0.066 μg/mL）および AUC（1.2 μg·h/mL）は，臨床推奨用量（5 mg を 1 日 2 回）を投与した日

注1）CTD 2.6.6.8 (1) 2) イヌ 1 週間経口投与トキシコキネティクス試験
注2）CTD 2.6.6.3 (2) 2) (b) イヌ 1 年間経口投与毒性試験

本人健康成人男性における本代謝物の Cmax（0.0449 μg/mL）および AUC（0.94 μg·h/mL）[注1)] と同程度であった。これらの結果から，*O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体（M1）の安全性は非臨床試験で十分に評価されており，懸念はないと考えられた。

注1）CTD 5.3.3.1.9，CV185046。AUC については，*O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体の $AUC_{0\text{-}12}$ 0.4679 μg·h/mL を 2 倍した。

2.6.4.6　排泄

アピキサバンの消失には肝代謝，胆汁排泄および腎排泄を含む複数の経路が関与し，また少なくともラットでは消化管分泌も関与する。

(1) マウス [4.2.2.4.5 報告書番号 930015646 (amendment 1), 4.2.2.5.1 報告書番号 930014442；概要表 2.6.5.9A，2.6.5.13A]

マウス（CD-1，雄 5 匹）に[^{14}C]アピキサバンを 30 mg/kg の用量で単回経口投与したところ，投与後 48 時間までの尿中および糞便中には，投与放射能のそれぞれ 15.2%および 83.9%が回収された（総回収率 = 105.0%）。糞便中の主な放射能成分は未変化体であり，投与量の 73%を占めた。マウスでの未吸収薬物量は不明だが，ラットでの結果（下記参照）を考慮すると，糞便中アピキサバンの一部は，未吸収薬物と推測される。一方，投与量の 14%が未変化体として尿中より回収され，腎排泄はマウスでの消失経路のひとつであることが示された。また，代謝物として排泄物中に回収された放射能成分は投与量の 12.2%であったことから，マウスにおいては，アピキサバンの消失における代謝の寄与は腎排泄と同程度であることが示された。

(2) ラット（無処置および胆管カニューレ挿入）(4.2.2.4.7 報告書番号 930007004，4.2.2.4.6 報告書番号 930010961；概要表 2.6.5.9B，2.6.5.13B，2.6.5.14A)

無処置ラットおよび BDC ラット（SD，雄 3 匹／群）に[^{14}C]アピキサバンを 30 mg/kg の用量で単回経口投与した。無処置ラットにおいて，投与後 168 時間までの尿中および糞便中には，投与放射能のそれぞれ 13.4%および 74.0%が回収され（総回収率 =92.3%），BDC ラットでもほぼ同様の結果が得られた。無処置ラットおよび BDC ラットのいずれにおいても，糞便中の主な放射能成分は未変化体であり，投与量の 65%～66%（回収された放射能の 71%～72%）を占めた。上記のとおり，胆管カニューレ挿入による胆汁の回収が経口投与時のアピキサバンの糞便中排泄に大きな影響を及ぼさなかったこと，また BDC ラットに静脈内投与したときの糞便中での未変化体の回収率が経口投与と比べ低かった（静脈内投与：投与量の 21.8%，経口投与：投与量の 64.6%）ことから，経口投与時にラット糞便中から回収された未変化体の大半は未吸収薬物であったと考えられる。このように，ラットに 30 mg/kg 経口投与したときのアピキサバンの吸収性は低いと推察されるため，無処置ラットの尿中から投与量の 12.1%が未変化体として回収されたことは，ラットでは腎排泄が主な消失経路であることを示唆している。また，代謝物として排泄物中に回収された放射能成分は投与量の 6.5%～7.0%であったことから，ラットにおいては，アピキサバンの消失における代謝の寄与は腎排泄よりも小さいことが示唆された。

BDC ラット（SD，雄 3 匹／群）に[^{14}C]アピキサバンを 15 mg/kg の用量で単回静脈内投与したところ，投与後 24 時間までの尿中，胆汁中および糞便中には，投与放射能のそれぞれ 46.6%, 23.0%および 24.9%が回収された（総回収率 =94.5%）。胆汁中放射能の 52%（投与量の 12%）は未変化体であった。未変化体および代謝物が糞便中にそれぞれ投与量の 21.8%および 3.17%回収されたことから，胆汁排泄に加えて，未変化体および代謝物の消化管分泌が生じることが示唆された。また，尿中に未変化体が投与量の 43.3%回収されたことから，ラットでは腎排泄が主な消失経路で

あることが本試験でも確認された。同様に，代謝物として排泄物中に回収された放射能成分は投与量の 17.5%であったことから，アピキサバンの消失における代謝の寄与は小さいことが確認された。なお，無処置ラット（SD，雄 3 匹）に[^{14}C]アピキサバンを 15 mg/kg の用量で単回静脈内投与した試験では，総回収率が低かったことから（投与量の 33.4%），本結果から定量的な評価を行い結論付ける意義は低いと考えられた。

(3) ウサギ[4.2.2.4.8 報告書番号 930014907（amendment 1），4.2.2.5.2 報告書番号 930017359；概要表 2.6.5.9C，2.6.5.13C]

ウサギ（NZW，雌 3 匹）に[^{14}C]アピキサバンを 30 mg/kg の用量で単回経口投与したところ，投与後 48 時間までの尿中および糞便中には，投与放射能のそれぞれ 1.76%および 54.3%が回収された（総回収率 = 57.0%）。経口投与後の総回収率および血漿中放射能（経口投与後の Cmax = 0.4 μg eq./mL）が低かったことから，この結果より定量的な評価を実施して結論付ける意義は低いと考えられた。

ウサギ（NZW，雌 3 匹）に[^{14}C]アピキサバンを 5 mg/kg の用量で単回静脈内投与したところ，投与した放射能は，投与後 48 時間までに尿中および糞便中にそれぞれ投与量の 24.8%および 62.4%回収された（総回収率 = 88.0%）。尿中および糞便中にそれぞれ投与量の 9.58%および 12.3%（回収された放射能の 10.9%および 14.0%）が未変化体として回収されたことから，ウサギでは腎排泄および胆汁排泄または消化管分泌がアピキサバンの消失に寄与することが示された。代謝物として排泄物中に回収された放射能成分は投与量の 65.6%（回収された放射能の 74.5%）であったことから，ウサギでは他の動物種とは異なり，代謝が主な消失経路であることが示された。

(4) イヌ［4.2.2.4.9 報告書番号 930007005（amendment 1）；概要表 2.6.5.9D，2.6.5.13D］

イヌ（ビーグル，雄 3 匹）に[^{14}C]アピキサバンを 5 mg/kg の用量で単回経口投与したところ，投与後 168 時間までの尿中および糞便中には，投与放射能のそれぞれ 8.8%および 73.7%が回収された（総回収率= 88.6%）。糞便中の主な放射能成分は未変化体であり，投与量の 58.6%（回収された放射能の 66.1%）を占めた。イヌではバイオアベイラビリティが 88%と高いことから[注1)]，糞便中から回収された未変化体のうち未吸収薬物は少ないことが示唆され，イヌでは他の動物種よりもアピキサバンの消失における胆汁排泄または消化管分泌の寄与が大きいことが示唆された。尿中でも主な放射能成分は未変化体であり，投与量の 7.2%（回収された放射能の 8.1%）を占めたことから，一部は腎排泄されるものと考えられた。代謝物として排泄物中に回収されたのは投与量の 15.1%（回収された放射能の 17.0%）であったことから，イヌでのアピキサバンの消失における代謝の寄与は小さいことが確認された。

注1）CTD 2.6.4.3 (2) 2) イヌ

(5) ヒト［5.3.2.3.1 報告書番号 930010261（amendment 1），5.3.2.3.2 報告書番号 930010668；概要表 2.6.5.9E，2.6.5.13E，2.6.5.14B］

健康成人男性に[^{14}C]アピキサバン溶液を 20 mg（108.8 μCi）単回経口投与したときの放射能の排泄を検討した。その結果，投与した放射能は，投与後 216 時間までにグループ 1（6 例）およびグループ 2（4 例）でそれぞれ投与量の 76.6%および 77.9%が回収された（ただし，グループ 1 の被験者 1 例の投与後 292 時間まで採取した結果も含めると，回収率は投与量の 80.5%であった）。尿中および糞便中の放射能回収率は，それぞれ投与量の 24.2%～28.8%および 46.7%～52.4%と，糞便中で高かった。

糞便中の主な放射能成分は未変化体で，投与量の 34.0%～34.5%（回収された放射能の 42.2%～44.3%）を占めた。*In vitro* 代謝試験においてアピキサバンの代謝速度は低かった[注1)]ことから，初回通過効果が低いことが示唆され，また健康被験者におけるアピキサバンのバイオアベイラビリティは 49%であった[注2)]。一方，投与後 3～8 時間に投与量の 2.44%（回収された放射能の 3.1%）は胆汁中に排泄され，このうち 34%（投与量の 0.84%，回収された放射能の 1.1%）が未変化体であった。したがって，糞便中に回収された未変化体は，一部は胆汁排泄（および消化管分泌の可能性もある）に起因すると考えられるが，その多くは未吸収薬物が占めていた可能性がある。

尿中の放射能に関しては，投与量の 21.5%～23.9%（回収された放射能の 26.7%～30.7%）が未変化体であったことから，ヒトでは腎排泄も主要な消失経路であることが示唆された。本結果は，ヒトに 10 mg のアピキサバンを単回経口投与したときの未変化体の尿中回収率が 15.7%であったことと一致している[注2)]。代謝物として排泄物中に回収された放射能成分は投与量の 18.7%～25.0%（回収された放射能の 24%～31%）であったことから，ヒトにおいては，アピキサバンの消失における代謝の寄与は腎排泄と同程度であることが示された。

(6) 乳汁移行性（4.2.2.3.4 報告書番号 930037000；概要表 2.6.5.7D）

哺育ラット（SD，3 匹／時点）に[^{14}C]アピキサバンを 5 mg/kg の用量で哺育 10 日または 11 日に単回経口投与し，液体シンチレーション計測法により血液，血漿および乳汁中の放射能を測定し，アピキサバンの乳汁移行性を検討した。その結果，乳汁中放射能は投与後 6 時間で Cmax に達した。その後の推移は血漿中放射能の推移と平行し，乳汁中の t½（3.7 時間）は血漿中の t½（4.3 時間）と同程度であった。乳汁中濃度は血漿中濃度よりも高く，Cmax および AUC の乳汁対血漿比はそれぞれ 8.6 および 30 であった。未変化体は乳汁中放射能の 96.0%～99.4%を占め，代謝物は検出されなかった。

これらの結果より，ラットにおけるアピキサバンの乳汁移行性が確認されたことから，アピキサバンの投与を受けた女性から授乳された乳児はアピキサバンに曝露される可能性がある。

注1）CTD 2.6.4.5 (1) *In vitro* における代謝
注2）CTD 5.3.3.4.7，CV185045

2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用

(1) CYP の阻害および誘導に関連した薬物相互作用 [4.2.2.2.1 報告書番号 930002493, 4.2.2.6.2 報告書番号 930024178, 4.2.2.6.1 報告書番号 930024170（amendment 1）; 概要表 2.6.5.12A, 2.6.5.12B]

主要なヒト CYP 分子種に対するアピキサバンの阻害作用について，各 CYP 分子種に対する標準的基質を用い，ヒト肝ミクロソームにおいて検討した。その結果，アピキサバンは CYP1A2, CYP2A6，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2D6 および CYP3A4 の活性を阻害しなかった（IC_{50} > 45 μmol/L）。CYP2C19 に対するアピキサバンの IC_{50} は> 20 μmol/L であったが，日本人健康成人男性に臨床推奨用量である 5 mg を 1 日 2 回投与したときの Cmax（0.45 μmol/L）[注1)] を十分に上回っていた。また，アピキサバンは主に CYP3A4/5 によって代謝されることから，ヒト肝ミクロソームを用い，テストステロンの 6β-水酸化活性を測定したところ，アピキサバンによる CYP3A4 活性に対する時間依存的および代謝依存的な阻害は認められなかった。

また，アピキサバンの CYP 誘導能を検討するため，ヒト肝細胞をアピキサバン（0.2～20 μmol/L）とともにインキュベーション後，ミクロソームを調製してフェナセチン *O*-脱アルキル化活性（CYP1A2），ブプロピオン水酸化活性（CYP2B6）およびテストステロン 6β-水酸化活性（CYP3A4）を測定したところ，アピキサバンの濃度 20 μmol/L まで，CYP1A2，CYP2B6 および CYP3A4 活性の誘導は認められなかった。

これらの結果より，アピキサバンが CYP 基質の代謝に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

(2) トランスポーターに関連した薬物相互作用 [4.2.2.2.1 報告書番号 930002493，4.2.2.2.2 報告書番号 930037717，4.2.2.2.3 報告書番号 930017758，4.2.2.2.5 報告書番号 930037784（amendment 1），4.2.2.6.3 報告書番号 930050578；概要表 2.6.5.16A, 2.6.5.16B, 2.6.5.16D]

アピキサバンは BCRP および P-gp の基質であることから，これらの活性に影響する薬剤との併用投与は，アピキサバンの吸収および生体内分布に相互作用を及ぼす可能性がある。ただし，アピキサバンの消失には複数の経路が関与することから，このような薬剤の併用による影響の程度は比較的低いことが予測される。

臨床試験 CV185032 [注2)] において，アピキサバン 10 mg を中等度の CYP3A4 阻害薬であるジルチアゼム 360 mg と併用で経口投与したとき，アピキサバンの $AUC_{0-\infty}$ および Cmax がそれぞれ 40% および 31%増加した。この薬物相互作用の機序を検討するために，Caco-2 細胞および P-gp 発現 $LLC\text{-}PK_1$ 細胞を用い，P-gp の基質であるジゴキシン（5 μmol/L）の排出に対するジルチアゼムの阻害作用についても検討した[参考文献5), 6)]。ジルチアゼム（30 μmol/L）は，これら 2 種の細胞系において，ジゴキシン排出をそれぞれ 47%および 33%阻害したことから，ジルチアゼムは P-gp 阻害作用を有することが示された。これらの結果より，アピキサバンとジルチアゼムの併用により軽度な薬物相互作用が認められたことは，ジルチアゼムが CYP3A4 に加え P-gp の阻害作用を有することに起因すると考えられた。

注1）CTD 5.3.3.1.9，CV185046
注2）CTD 5.3.3.4.5

臨床試験 CV185054 [注1)] において，アピキサバンとナプロキセン（非ステロイド性抗炎症薬）との併用により，アピキサバンの Cmax および $AUC_{0-\infty}$がそれぞれ 61%および 54%増加した。この薬物相互作用の機序を検討するために，アピキサバンの膜透過性に対するナプロキセンの影響を Caco-2 細胞および BCRP 発現 MDCKII 細胞を用いて検討した。Caco-2 細胞を用いた検討では，ナプロキセン（6 mmol/L）処理によりアピキサバン（3 μmol/L）の排出が 42%阻害された。一方，BCRP 発現 MDCKII 細胞を用いた検討では，ナプロキセン（8 mmol/L）はアピキサバン（5 μmol/L）の輸送に対してほとんど影響を与えなかった。これらの結果より，臨床試験で認められたナプロキセンとの薬物相互作用は，P-gp を介した小腸上皮におけるアピキサバン排出が阻害されたことにより，曝露量が増加したと考えられた。このように，アピキサバンの動態は P-gp 阻害薬により影響を受ける可能性がある。一方，Caco-2 細胞を用いた検討において，アピキサバンは P-gp の基質として知られるジゴキシンの排出を阻害しなかったことから，P-gp 基質である薬剤の動態には影響を及ぼさないことが示唆された。

注1）CTD 5.3.2.4.9

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

(1) 過量投与の処置の検討（4.2.2.7.1 報告書番号 930039361，4.2.2.7.2 報告書番号 930046725；概要表 2.6.5.16F）

薬剤過量投与の処置における活性炭投与の有用性を検討するため，絶食したイヌ（ビーグル，雄 4 匹）にアピキサバンを 5 mg/kg の用量で経口投与し，アピキサバン投与後 0.25，1 または 3 時間に活性炭を水性懸濁液として 250 mg/kg の用量で経口投与するクロスオーバーデザイン試験を行った。その結果，活性炭投与によるアピキサバンの Cmax の変化はみられなかったが，アピキサバンの $AUC_{0\text{-}24}$ は，アピキサバン投与後 0.25，1 または 3 時間後の活性炭投与により，それぞれ 24.3%，18.7%および 37.4%低下した。

次に，絶食したイヌ（ビーグル，雄 5 匹）にアピキサバンを 5 mg/kg の用量で経口投与し，活性炭を水性懸濁液として 250 mg/kg の用量でアピキサバン投与後 3 時間，5 時間または 3 および 5 時間，あるいは 2500 mg/kg の用量でアピキサバン投与後 3 時間に経口投与するクロスオーバーデザイン試験を追加で行った。その結果，活性炭投与によるアピキサバンの Cmax の変化はみられなかったが，アピキサバンの $AUC_{0\text{-}24}$ は，アピキサバン投与後 3 時間の活性炭 250 mg/kg 投与により 15.5%，5 時間の活性炭 250 mg/kg 投与により 6.9%，3 および 5 時間の活性炭 250 mg/kg 投与により 21.5%低下し，アピキサバン投与後 3 時間の活性炭 2500 mg/kg 投与により 45.7%低下した。また，活性炭の投与によりクリアランスの増加および MRT の縮小が認められた。

これらの結果より，活性炭投与はアピキサバンの過量投与の処置に有用であることが示唆された。

(2) 透析が血漿中アピキサバン濃度に与える影響（4.2.2.7.3 報告書番号 930046779；概要表 2.6.5.16G）

透析がアピキサバンの血漿中濃度に与える影響を検討するため，絶食した頸静脈カテーテル処置イヌ（ビーグル，雄 4 匹）にアピキサバンを 5 mg/kg の用量で経口投与または 1 mg/kg の用量で静脈内投与し，アピキサバン投与後 5 分から透析を行うクロスオーバーデザイン試験を行った。その結果，透析による $AUC_{0\text{-}24}$ の顕著な変化は認められなかったが，$AUC_{0\text{-}4}$ は経口および静脈内投与でそれぞれ 20%および 6%減少した。このことから，透析がアピキサバンの血漿中濃度に影響を及ぼす可能性が示唆された。

2.6.4.9　考察および結論

薬理試験および毒性試験で用いた動物種におけるアピキサバンの吸収，分布，代謝および排泄を検討した。また，ヒト試料またはヒト CYP 発現系酵素など目的に応じた *in vitro* 評価系を用いてアピキサバンの薬物動態を検討した。

毒性試験で用いた高い用量では曝露量の増加が用量比を下回ったこと，またアピキサバンの粒子径増大により全身曝露が低下したことから，溶解速度が吸収の律速となることが示唆された。しかし，ラットおよびイヌに比較的低い用量を経口投与したときのアピキサバンの tmax はそれぞれ 0.5 および 1.0 時間と吸収は速やかであり，バイオアベイラビリティはそれぞれ 34%および 88%であった。また，イヌの試験結果から，アピキサバン投与後 3 時間に活性炭を投与してもアピキサバン過量投与に有用であることが示唆された。

ラットにアピキサバンを 0.5 mg/kg の用量で静脈内投与したときの t½は 1.9 時間，CLTp は 4.3 mL/min/kg であり，イヌおよびチンパンジーに 0.2 mg/kg の用量で静脈内投与したときの t½はそれぞれ 5.0 および 6.8 時間，CLTp はそれぞれ 0.87 および 0.30 mL/min/kg であったことから，イヌおよびチンパンジーに比べ，ラットにおけるアピキサバンの消失は速やかであった。また，これらの動物種では Vss が小さかったため，アピキサバンの血管外への分布は少ないことが示唆された。

血清蛋白結合率は，ラット，イヌおよびチンパンジーで 91%～96%，カニクイザルおよびウサギでそれぞれ 52%～64%および 62%～66%であった。ヒトでは 87%～93%であったことから，蛋白結合による薬物相互作用に至る可能性は低いと考えられた。

ラットに[^{14}C]アピキサバンを投与したとき，放射能は広く組織に分布したが，中枢系への移行はわずかであった。妊娠ラットでは，胎盤および羊膜ならびに胎児の血液，脳，腎臓および肝臓における放射能の tmax は 4 時間であり，分布は速やかであった。また，妊娠マウスおよびラットに非標識アピキサバンを投与したとき，胎児中濃度の Cmax は母動物血漿中濃度の Cmax の 9%～10%に相当したことから，これらの動物において，アピキサバンは胎盤を通過することが示された。哺育ラットにおけるアピキサバンの乳汁中濃度は血漿中濃度より 30 倍高く，乳汁中でこのような高濃度を示すのは，アピキサバンが BCRP の基質であることに起因すると考えられた[参考文献7)]。これらの結果から，アピキサバンを妊婦または授乳婦に投与した場合，その胎児または乳児はアピキサバンに曝露される可能性があると考えられた。

ヒトに特有のアピキサバンの代謝物は認められなかった。ヒトにおいて，排泄物中および血中で最も多量にみられた代謝物は，それぞれ *O*-脱メチルアピキサバンおよび *O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体であり，これら代謝物の生成は，主に CYP3A4/5 により触媒された。*O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体は FXa 阻害活性を示さず，さらに，毒性発現が懸念される構造を有さない[参考文献 4)]。また，ラットに 600 mg/kg/日の用量（6 ヵ月反復投与毒性試験[注1)] およびがん原性試験[注2)]の最高用量）のアピキサバンを投与したときの *O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体の曝露量は，臨床推奨用量を投与したときのヒト曝露量に満たなかったが，イヌに 100 mg/kg/日の用量（1 年間

注1）CTD 2.6.6.3 (1) 2) (b) ラット 6 ヵ月間経口投与毒性試験
注2）CTD 2.6.6.5 (2) 2) (a) ラット 104 週間混餌投与がん原性試験

反復投与毒性試験[注1)]の無毒性量）のアピキサバンを投与したときの *O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体の曝露量は，ヒトに臨床推奨用量を投与したときと同程度であった。このように，毒性試験で使用した動物種は主要なヒト代謝物に曝露されていることから，安全性プロファイルのヒトへの外挿性に対し，薬物代謝が影響を及ぼす可能性は低い。

In vitro 代謝試験において，アピキサバンが緩徐に代謝されたことは，*in vivo* でのクリアランスが比較的小さいことと一致している。*In vitro* 代謝試験より，アピキサバンは複数の経路により代謝されることが示唆された。代謝に関与する CYP を検討した試験より，アピキサバンは主に CYP3A4/5 により代謝され，その他の分子種（CYP1A2, CYP2J2, CYP2C8, CYP2C9 および CYP2C19）もわずかながらアピキサバンの代謝に関与していることが示された。このようにアピキサバンの代謝には複数の経路が関与することに加え，ウサギを除く動物種では，消失過程における腎および胆汁排泄（ならびに少なくともラットでは消化管分泌）の寄与が代謝より大きく，ヒトにおいてもアピキサバンの消失における腎排泄の寄与は，代謝と同程度と考えられたことから，主要な代謝酵素が阻害されたとしても，アピキサバンは他の経路により消失するものと考えられる。したがって，アピキサバンは CYP を誘導または阻害する薬物による相互作用を受ける可能性はあるものの，その影響は小さいと推測される。また，膜透過性を検討した試験において，アピキサバンは P-gp の基質であることが示されたことから，P-gp を誘導または阻害する薬物との相互作用が生じる可能性が考えられる。しかしながら，臨床試験において，CYP3A4 および P-gp の活性に対する阻害作用を有するケトコナゾール[注2)]をアピキサバンと併用投与した際のアピキサバン曝露量の変化は 2 倍程度，CYP3A4 の誘導作用を有するリファンピン[注3)]をアピキサバンと併用投与した際のアピキサバン曝露量の変化は 1/2 倍程度であった。なお，アピキサバンは CYP および P-gp を阻害しないことから，それらの基質に対して相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

以上をまとめると，動物におけるアピキサバンの吸収およびバイオアベイラビリティは概して良好であった。アピキサバンはヒト血漿中で比較的単純な代謝物プロファイルを示し，主な代謝物は硫酸抱合体であるが，この代謝物の薬理および毒性作用への寄与はないものと考えられる。アピキサバンが薬物相互作用を引き起こす可能性は低いものの，CYP や P-gp を阻害または誘導する薬剤によって薬物相互作用を受ける可能性がある。しかしながら，アピキサバンは複数の経路を介して消失するため，その影響は小さいと推測された。

注1）CTD 2.6.6.3 (2) 2) (b) イヌ 1 年間経口投与毒性試験
注2）CTD 5.3.3.4.3，CV185026
注3）CTD 5.3.3.4.7，CV185045

2.6.4.10　図表

図表は本文中に記載した。

参考文献

1) Taub ME, Podila L, Ely D, et al. Functional assessment of multiple P-glycoprotein (P-gp) probe substrates: influence of cell line and modulator concentration on P-gp activity. Drug Metab Dispos 2005;33:1679-87.
2) Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm Res 1993;10:1093-5.
3) Wong H, Grossman SJ, Bai SA, et al. The chimpanzee (*Pan Troglodytes*) as a pharmacokinetic model for selection of drug candidates: model characterization and application. Drug Metab Disp 2004;32:1359-69.
4) Bristol-Myers Squibb Company Type C meeting briefing document apixaban (BMS-562247): M1 metabolite. Bristol-Myers Squibb Research and Development; 2005. Document Control Number 930010763.
5) Evaluation of common NSAIDs' ability to inhibit P-gp efflux. Bristol-Myers Squibb Research and Development; 2[redacted] Document Control Number 930037853.
6) Assessment of inhibition of digoxin efflux in LLC-PK1 cell monolayers. Bristol-Myers Squibb Research and Development; 2[redacted] Document Control Number 930037205.
7) Jonker JW, Merino G, Musters S, et al. The breast cancer resistance protein BCRP (ABCG2) concentrates drugs and carcinogenic xenotoxins into milk. Nat Med 2005;11:127-9.

Table 2.6.5.1: Pharmacokinetics: Overview

Test Article: Apixaban

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number / Document Control Number	Location
Absorption					
In vitro permeability	Caco-2 cells	NA	BMS	NA / 930002493	4.2.2.2.1
In vitro permeability	HEK-293, MDCK cells	NA	BMS	NA / 930037388	4.2.2.2.4
In vitro permeability	MDCKII monolayers	NA	[redacted]	XT76-BMS-02-30Sept2008 / 930037784 (amendment 1)	4.2.2.2.5
In vitro permeability	Caco-2 cells	NA	BMS	NA / 930037717	4.2.2.2.2
In vitro permeability	LLC-PK1 cells	NA	[redacted]	300797734 / 930017758	4.2.2.2.3
Ex vivo permeability	Rat intestine segments	NA	BMS	NA / 930002493	4.2.2.2.1
Single-dose PK	Rat	Oral, IV	BMS	NA / 930002493	4.2.2.2.1
Single-dose PK	Rat	Oral, IV	BMS	NA / 930002419	4.2.2.2.6
Single-dose PK	Dog	Oral, IV	BMS	NA / 930002493	4.2.2.2.1
Single-dose PK	Dog	Oral	BMS	DN03010 / 930006278	4.2.3.7.7.3
Single-dose PK	Chimpanzee	Oral, IV	BMS	NA / 930002493	4.2.2.2.1
Repeated-dose PK	Rat	Oral	[redacted]	DN03118 / 930012967	4.2.3.2.4
Repeated-dose PK	Dog	Oral	[redacted]	DN03117 / 930012966	4.2.3.2.8

Table 2.6.5.1 (Continued): Pharmacokinetics: Overview

				Test Article: Apixaban	
Type of Study	**Test System**	**Method of Administration**	**Testing Facility**	**Study Number / Document Control Number**	**Location**
Distribution					
In vitro serum protein binding	Rat, dog, rabbit, monkey, chimpanzee, human serum	NA	BMS	NA / 930002493	4.2.2.2.1
In vitro serum protein binding	Mouse serum	NA	BMS	NA / 930011880	4.2.2.3.3
Ex vivo serum protein binding	Human serum	NA	BMS	CV185025 / 930031025 (amendment 1)	5.3.2.1.1
Plasma/blood ratio	Human	Oral	[redacted]	MBA00042 / 930010668	5.3.2.3.2
Plasma/blood ratio	In vitro	NA	BMS	NA / 930002493	4.2.2.2.1
Fetal/maternal plasma ratio	Mouse	Oral	BMS	DN06004 / 930016586	4.2.3.5.2.1
Fetal/maternal plasma ratio	Rat	Oral	[redacted]	DN03042 / 930009803	4.2.3.5.2.6
Fetal/maternal plasma ratio	Rabbit	IV	[redacted]	DN05050 / 930016662	4.2.3.5.2.8
Fetal/maternal plasma ratio	Rabbit	Oral	[redacted]	DN03045 / 930011664	4.2.3.5.2.7
[^{14}C] Tissue distribution	Rat	Oral	[redacted]	MBAZ-0273 / 930005742	4.2.2.3.1
[^{14}C] Tissue distribution, whole body autoradiography	Rat	Oral	[redacted]	20N-0807 / 930036905	4.2.2.3.2
[^{14}C] Distribution into milk	Rat	Oral	BMS	NA / 930037000	4.2.2.3.4

Table 2.6.5.1 (Continued): Pharmacokinetics: Overview

Test Article: Apixaban

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number / Document Control Number	Location
Metabolism					
In vitro metabolite formation	Liver microsomes	NA	BMS	NA / 930002493	4.2.2.2.1
In vitro metabolite formation	Hepatocytes	NA	BMS	NA / 930002493	4.2.2.2.1
In vitro metabolite formation	Hepatocytes	NA	BMS	NA / 930006776	4.2.2.4.1
In vitro metabolite formation	Liver S9 fraction	NA	BMS	NA / 930013242	4.2.2.4.2
Reaction phenotyping, CYP	Recombinant CYP; liver, kidney, intestine microsomes	NA	BMS	NA / 930037129 (amendment 1)	4.2.2.4.3
In vitro glutathione adduct formation	Hepatocytes Liver microsomes	NA	BMS	NA / 930002493	4.2.2.2.1
Reaction phenotyping, sulfotransferase	Liver S9 fraction, recombinant sulfotransferase	NA	BMS	NA / 930015043 (amendment 1)	4.2.2.4.4
Metabolites in plasma, urine, feces	Mouse	Oral	BMS	NA / 930015646 (amendment 1)	4.2.2.4.5
Metabolites in plasma, urine, feces	Rat	IV	BMS	NA / 930010961	4.2.2.4.6
Metabolites in plasma, urine, feces	Rat	Oral	[redacted]	XBL03794 / 930007004	4.2.2.4.7
Metabolites in plasma, urine, bile	Rat	Oral	BMS	NA / 930002493	4.2.2.2.1
Metabolites in plasma, urine, feces	Rabbit	IV, Oral	BMS	NA / 930014907 (amendment 1)	4.2.2.4.8
Metabolites in plasma, urine, bile	Dog	Oral	BMS	NA / 930002493	4.2.2.2.1
Metabolites in plasma, urine, feces	Dog	Oral	[redacted]	XBL03795 / 930007005 (amendment 1)	4.2.2.4.9
Metabolites in plasma, urine	Chimpanzee	Oral	BMS	NA / 930002493	4.2.2.2.1
Metabolites in plasma, urine, bile, feces	Human	Oral	BMS	CV185006 / 930010261 (amendment 1)	5.3.2.3.1

Table 2.6.5.1 (Continued): Pharmacokinetics: Overview

Test Article: Apixaban

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number / Document Control Number	Location
Excretion					
^{14}C Mass balance	Mouse	Oral	[redacted]	MBA00221 / 930014442	4.2.2.5.1
^{14}C Mass balance	Rat	IV	BMS	NA / 930010961	4.2.2.4.6
^{14}C Mass balance	Rat	Oral	[redacted]	XBL03794 / 930007004	4.2.2.4.7
^{14}C Mass balance	Rabbit	IV, Oral	[redacted]	MBA00222 / 930017359	4.2.2.5.2
^{14}C Mass balance	Dog	Oral	[redacted]	XBL03795 / 930007005	4.2.2.4.9
^{14}C Mass balance	Human	Oral	[redacted]	MBA00042 / 930010668	5.3.2.3.2
Pharmacokinetic Drug Interactions					
CYP induction/inhibition	cDNA-expressed CYP, human liver microsomes & hepatocytes	NA	BMS	NA / 930002493	4.2.2.2.1
CYP induction	Human hepatocytes	NA	[redacted]	XT063004 / 930024170 (amendment 1)	4.2.2.6.1
CYP inhibition	Human liver microsomes	NA	BMS	NA / 930024178	4.2.2.6.2
P-gp inhibition	Caco-2 cells	NA	BMS	NA / 930050578	4.2.2.6.3

Table 2.6.5.1 (Continued): Pharmacokinetics: Overview

Test Article: Apixaban

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number / Document Control Number	Location
Other					
Effect of activated charcoal administration on exposure	Dog	Oral	BMS	NA / 930039361	4.2.2.7.1
Effect of activated charcoal administration on exposure	Dog	Oral	BMS	NA / 930046725	4.2.2.7.2
Effect of Dialysis	Dog	IV, Oral	BMS	NA / 930046779	4.2.2.7.3

Additional Information: [redacted] BMS: Bristol-Myers Squibb. cDNA: complementary deoxyribonucleic acid. [redacted] CYP: cytochrome P450. HEK: human embryonic kidney. IV: intravenous. LLC-PK1: porcine kidney epithelial cell line. MDCK: Madin-Darby canine kidney. NA: not applicable. [redacted]

Table 2.6.5.2: Summary of Bioanalytical Methods for Analytes in Non-Clinical Pharmacokinetic Studies

Document Control Number	Analyte	Sample Matrix	Method	Regression Model	Standard Curve Range (ng/mL)	Inter-Precision (%CV)	Intra-Precision (%CV)	Accuracy (% Deviation)	Stability (RT, F/T, LTS)	Study No.
930012207 including amendment 1	Apixaban	mouse plasma (K_2EDTA)	LC/MS/MS	$1/x^2$ weighted linear	2-2000	≤ 8.7	≤ 5.7	± 2.4	RT=24 h, F/T=3 cycles, LTS=448 days at -20°C	DN04059 DN05068 DN06023 DN06004
930014144 including amendment 1	Apixaban	mouse plasma (K_2EDTA)	LC/MS/MS	$1/x^2$ weighted linear	2-2000	NA	≤ 2.94	± 6.00	RT=25 h, F/T=4 cycles, LTS=91 days at -20°C and 1296 days at -70°C	DN04099
	O-Desmethyl Apixaban Sulfate			$1/x^2$ weighted linear	5-2000	NA	≤ 5.12	± 10.00	RT=25 h, F/T=4 cycles, LTS=91 days at -20°C and 1296 days at -70°C	
930015560	Apixaban	mouse fetal embryo extract	LC/MS/MS	$1/x^2$ weighted linear	2-2000	NA	≤ 9.96	± 13.8	RT=25 h, F/T=3 cycles, LTS=29 days at -20°C and 35 days at -70°C	DN06004
930002437	Apixaban	rat plasma (K_2EDTA)	LC/MS/MS	1/x quadratic	5-1000	NA	≤ 10.3	± 9.3	RT=24 h	DN02043
930008022 including amendment 1 and 2	Apixaban	rat plasma (K_2EDTA)	LC/MS/MS	$1/x^2$ weighted linear	2-2000	≤ 3.6	≤ 6.0	± 2.9	RT=24 h, F/T=3 cycles, LTS=454 days at -20°C and 168 days at -70°C	DN03042 DN03118 DN04087 DN04097 DN07035 DN08001

Table 2.6.5.2 (Continued): Summary of Bioanalytical Methods for Analytes in Non-Clinical Pharmacokinetic Studies

Document Control Number	Analyte	Sample Matrix	Method	Regression Model	Standard Curve Range (ng/mL)	Inter-Precision (%CV)	Intra-Precision (%CV)	Accuracy (% Deviation)	Stability (RT, F/T, LTS)	Study No.
930033949	Apixaban	rat plasma (K_2EDTA) (low volume)	LC/MS/MS	$1/x^2$ weighted linear	2-2000	≤ 6.35	≤ 5.06	± 8.26	RT=24 h, F/T=4 cycles, LTS=274 days at -20°C and -70°C	DN08064 DN09012
930013967 including amendment 1 and 4	Apixaban	rat plasma (K_2EDTA)	LC/MS/MS	$1/x^2$ weighted linear	2-2000	≤ 4.58	≤ 4.53	± 4.88	RT=25 h, F/T=3 cycles, LTS=266 days at -20°C and -70°C	DN05011 DN04100
	O-Desmethyl Apixaban Sulfate			$1/x^2$ weighted linear	5-2000	≤ 7.14	≤ 7.30	± 2.50	RT=25 h, F/T=3 cycles, LTS=85 days at -20°C and -70°C	
930013967 including amendment 2, 3, and 4	Apixaban	rat plasma (K_2EDTA)	LC/MS/MS	$1/x^2$ weighted linear	2-2000	≤ 4.68	≤ 4.48	± 2.13	RT=25 h, F/T=4 cycles, LTS=280 days at -20°C and 370 days at -70°C	DN05069 DS05163 DN05056
	O-Desmethyl Apixaban Sulfate			$1/x^2$ weighted linear	5-2000	≤ 7.41	≤ 10.8	± 4.18	RT=25 h, F/T=4 cycles, LTS=280 days at -20°C and 370 days at -70°C	
930008644	Apixaban	rat fetal embryo extract	LC/MS/MS	$1/x^2$ weighted linear	2-2000	≤ 3.0	≤ 9.4	± 7.5	RT=25 h, F/T=3 cycles, LTS=75 days at -20°C	DN03042
930008990 including amendment 1	Apixaban	rabbit plasma (K_2EDTA)	LC/MS/MS	$1/x^2$ weighted linear	2-2000	≤ 1.2	≤ 4.6	± 3.0	RT=20 h, F/T=3 cycles, LTS=173 days at -20°C	DN03045

Table 2.6.5.2 (Continued): Summary of Bioanalytical Methods for Analytes in Non-Clinical Pharmacokinetic Studies

Document Control Number	Analyte	Sample Matrix	Method	Regression Model	Standard Curve Range (ng/mL)	Inter-Precision (%CV)	Intra-Precision (%CV)	Accuracy (% Deviation)	Stability (RT, F/T, LTS)	Study No.
930013970	Apixaban	rabbit plasma (K_2EDTA)	LC/MS/MS	$1/x^2$ weighted linear	2-2000	NA	≤ 3.66	± 6.63	RT=21 h, F/T=3 cycles, LTS=173 days at -20°C and -70°C	DN05050 DN05006
	O-Desmethyl Apixaban Sulfate			$1/x^2$ weighted linear	5-2000	NA	≤ 8.63	± 3.13	RT=21 h, F/T=3 cycles, LTS=173 days at -20°C and -70°C	
930002436 including amendment 1	Apixaban	dog plasma (K_3EDTA)	LC/MS/MS	1/x quadratic	5-1000	≤ 7.5	≤ 8.6	± 5.8	RT=24 h, F/T=3 cycles, LTS=7 days at -70°C	DN02040 DN03010
930011627	Apixaban	dog plasma (K_2EDTA)	LC/MS/MS	$1/x^2$ weighted linear	2-2000	≤ 2.7	≤ 4.9	± 2.4	RT=23 h, F/T=3 cycles, LTS=374 days at -20°C and -70°C	DN03117 DN04098 DS04260
930014148 including amendment 1 and 2	Apixaban	dog plasma (K_2EDTA)	LC/MS/MS	$1/x^2$ weighted linear	2-2000	NA	≤ 4.59	± 5.38	RT=26 h, F/T=5 cycles, LTS=414 days at -20°C and -70°C	DN05012
	O-Desmethyl Apixaban Sulfate			$1/x^2$ weighted linear	5-2000	NA	≤ 5.00	± 3.33	RT=26 h, F/T=5 cycles, LTS=414 days at -20°C and -70°C	

Table 2.6.5.2 (Continued): Summary of Bioanalytical Methods for Analytes in Non-Clinical Pharmacokinetic Studies

Document Control Number	Analyte	Sample Matrix	Method	Regression Model	Standard Curve Range (ng/mL)	Inter-Precision (%CV)	Intra-Precision (%CV)	Accuracy (% Deviation)	Stability (RT, F/T, LTS)	Study No.
930013971	Apixaban	monkey plasma (K_3EDTA)	LC/MS/MS	$1/x^2$ weighted linear	2-2000	≤ 3.01	≤ 2.62	± 10.7	RT=22 h, F/T=3 cycles, , LTS=41 days at -20°C and -70°C	DN05062
	O-Desmethyl Apixaban Sulfate			$1/x^2$ weighted linear	5-2000	≤ 5.27	≤ 6.35	± 3.75	RT=22 h, F/T=3 cycles, LTS=41 days at -20°C and -70°C	
Additional Information: CV: coefficient of variation. RT: room temperature stability. F/T: freeze-thaw stability. LC/MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry. LTS: long term stability. EDTA: ethylenediaminetetraacetic acid										

Table 2.6.5.3A: Pharmacokinetics: Absorption After a Single Dose (Rat)

		Test Article: Apixaban **Study Type:** Non-GLP
Species/Strain:	Rat / Sprague-Dawley	
Study No./Document Control Number:	NA / 930002493	
Location in Dossier:	4.2.2.2.1	
Gender/Number of Animals:	M/2 per dose group	
Feeding Condition:	Not reported	
Vehicle/Formulation:	IV: Dimethylacetamide/propylene glycol/de-ionized water (10:20:70 v/v/v) Oral: 0.5% Methylcellulose/Tween 80 (99:1 v/v)/ Suspension	
Sample:	Plasma	
Analyte:	Apixaban	
Assay:	LC/MS/MS	
Route:	**IV**	**Oral**
Dose:	**0.5 mg/kg**	**2.0 mg/kg**
Cmax (μg/mL)	NA	1.1
tmax (h)	NA	0.5
AUC_{0-24} (μg•h/mL)	2.0	2.7
$AUC_{0-\infty}$ (μg•h/mL)	2.0	2.7
CLTp (mL/min/kg)	4.3	NA
Vss (L/kg)	0.31	NA
t½ (h)	1.9	3.2
MRT (h)	1.2	3.8
F (%)	NA	34

Additional Information: IV: intravenous. LC/MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry. M: male. NA: not applicable. Values are means.

Table 2.6.5.3A (Continued): Pharmacokinetics: Absorption After a Single Dose (Rat)

			Test Article:	Apixaban
			Study Type:	Non-GLP
Species/Strain:	Rat / Sprague-Dawley			
Study No./Document Control Number:	NA / 930002419			
Location in Dossier:	4.2.2.2.6			
Sample:	Plasma			
Analyte:	Apixaban			
Assay:	LC/MS/MS			
Route:	Oral			
Gender /Number of Animals:	M/6	M/3	M/2	M/2
Vehicle/Formulation:	**Labrafil/Tween 80 (99:1 v/v)/ Suspension**	**PEG-400:Tween 80 (99:1 v/v)/ Suspension**	**0.5% Methylcellulose/Tween 80 (99:1 v/v)/ Suspension**	**Labrafil/Tween 80 (99:1 v/v)/ Suspension**
Dose:	**150 mg/kg**	**150 mg/kg**	**100 mg/kg**	**100 mg/kg**
Cmax (µg/mL)	7.9 ± 2.8	2.3 ± 0.2	1.2	6.8
tmax (h)	5.0 ± 1.1	1.0 ± 0.0	0.5	4.0
AUC_{0-24} (µg•h/mL)	73 ± 21	10 ± 1.8	6.4	47
$AUC_{0-\infty}$ (µg•h/mL)	76 ± 21	10 ± 1.8	7.1	48
t½ (h)	5.6 ± 0.9	3.9 ± 0.7	6.4	3.9

Additional Information: LC/MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry. M: male. NA: not applicable.
Values are means or mean ± standard deviation.

Table 2.6.5.3B: Pharmacokinetics: Absorption After a Single Dose (Dog)

	Test Article:	Apixaban
	Study Type:	Non-GLP
Species/Strain:	Dog / Beagle	
Study No./Document Control Number:	NA / 930002493	
Location in Dossier:	4.2.2.2.1	
Gender /Number of Animals:	M/2 per dose group	
Feeding Condition:	Not reported	
Vehicle/Formulation:	IV: Dimethylacetamide/propylene glycol/de-ionized water (10:20:70 v/v/v) Oral: 0.5% Methylcellulose/Tween 80 (99:1 v/v)/ Suspension.	
Sample:	Plasma	
Analyte:	Apixaban	
Assay:	LC/MS/MS	
Route:	**IV**	**Oral**
Dose:	**0.2 mg/kg**	**0.5 mg/kg**
Cmax (μg/mL)	NA	1.1
tmax (h)	NA	1.0
AUC_{0-24} (μg•h/mL)	3.9	8.0
$AUC_{0-\infty}$ (μg•h/mL)	4.0	8.7
CLTp (mL/min/kg)	0.87	NA
Vss (L/kg)	0.30	NA
t½ (h)	5.0	5.8
MRT (h)	5.8	8.0
F (%)	NA	88

Additional Information: IV: intravenous. LC/MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry. M: male. NA: not applicable. Values are means.

Table 2.6.5.3B (continued): Pharmacokinetics: Absorption After a Single Dose (Dog)

Test Article: Apixaban
Study Type: Non-GLP

Species/Strain:	Dog / Beagle
Study No./Document Control Number:	DN03010 / 930006278
Gender/Number of Animals:	M/2 & F/2 per dose group
Location in Dossier:	4.2.3.7.7.3
Feeding condition:	Non-fasted
Vehicle/Formulation:	Labrafil/Tween 80 (99.5:0.5 v/v)/ Suspension
Method of Administration:	Oral (gelatin capsules)
Sample:	Plasma
Analyte:	Apixaban
Assay:	LC/MS/MS

Dose (mg/kg):	**20**				**20**				**20**		**30**	
Particle Size (μm):	[redacted]				[redacted]		[redacted]		[redacted]			
Dose Volume (mL/kg):	**1**		**2**		**1**				**1**			
Gender:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Cmax (μg/mL)	8.2	13	6.9	7.3	8.5	12	4.2	4.7	5.4	8.6	7.9	8.9
Tmax (h)	3	3	2	2	2	2	3	4	2	1	3	2
AUC_{0-24} (μg•h/mL)	91.3	122	112	82.8	97.5	101	44.4	49.7	78.9	83.2	111	91.2

Additional information: F: female. LC/MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry. M: male. Values are means.

Table 2.6.5.3C: Pharmacokinetics: Absorption After a Single Dose (Chimpanzee)

		Test Article: Apixaban **Study Type:** non-GLP
Species:	Chimpanzee	
Study No./Document Control Number:	NA / 930002493	
Location in Dossier:	4.2.2.2.1	
Gender /Number of Animals:	IV: M/1, Oral: M/2	
Feeding Condition:	Not reported	
Vehicle/Formulation:	IV: Dimethylacetamide/propylene glycol/de-ionized water (10:20:70 v/v/v) / Solution Oral: 0.5% methylcellulose/Tang containing 1% Tween 80 (50:50 v/v)/ Suspension	
Sample:	Plasma	
Analyte:	Apixaban	
Assay:	LC/MS/MS	
Route:	**IV**	**Oral**
Dose:	**0.2 mg/kg**	**0.5 mg/kg**
Cmax (μg/mL)	NA	1.6
tmax (h)	NA	2.0
AUC_{0-24} (μg•h/mL)	10	14
$AUC_{0-\infty}$ (μg•h/mL)	11	14
CLTp (mL/min/kg)	0.30	NA
Renal Clearance (mL/min/kg)	0.028	NA
Vss (L/kg)	0.17	NA
t½ (h)	6.8	4.9
MRT (h)	9.6	8.3
F (%)	NA	51

Additional Information: IV: intravenous. LC/MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry. M: male. NA: not applicable. Values for oral dose are means.

Table 2.6.5.4A: Pharmacokinetics: Absorption after Repeated Doses (Rat)

					Test Article:	Apixaban
					Study Type:	GLP
Species/Strain:	Rat / Sprague-Dawley					
Study No./Document Control Number:	DN03118 / 930012967					
Location in Dossier:	4.2.3.2.4					
Gender/Number of Animals:	M&F/3-4 per dose group					
Feeding Condition:	Not fasted					
Vehicle/Formulation:	Labrafil/Tween 80 (99.5:0.5 v/v)/ Suspension					
Sample:	Plasma					
Analyte:	Apixaban					
Assay:	LC/MS/MS					
Route:	Oral					
Dose (mg/kg):	**50**		**200**		**600**	
Gender:	M	F	M	F	M	F
Cmax (μg/mL)						
Day 1	1.94	2.13	1.94	2.13	3.27	2.93
Day 90	2.95	2.81	2.26	3.26	3.63	4.82
Day 181	2.13	3.93	3.05	2.95	4.48	3.98
AUC_{0-24} (μg•h/mL)						
Day 1	9.78	11.7	12.5	16.0	16.9	18.6
Day 90	20.7	22.2	16.7	25.2	32.7	36.2
Day 181	16.6	26.4	21.6	27.2	35.5	34.4

Additional Information: F: female. LC/MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry. M: male. Values are means.

Table 2.6.5.4B: Pharmacokinetics: Absorption after Repeated Doses (Dog)

					Test Article:	Apixaban
					Study Type:	GLP
Species/Strain:	Dog / Beagle					
Study No./Document Control Number:	DN03117 / 930012966					
Location in Dossier:	4.2.3.2.8					
Gender/Number of Animals:	M&F/3-6 per dose group					
Feeding Condition:	Not fasted					
Vehicle/Formulation:	Labrafil/Tween 80 (99.5:0.5 v/v)/ Suspension					
Sample:	Plasma					
Analyte:	Apixaban					
Assay:	LC/MS/MS					
Route:	Oral					
Dose (mg/kg):	**10**		**30**		**100**	
Gender:	M	F	M	F	M	F
Cmax (μg/mL)						
Day 1	7.87	8.70	9.44	13.7	10.3	12.1
Day 86	9.48	9.35	10.1	10.6	11.7	12.5
Day 178	7.93	8.88	9.37	9.58	11.2	12.7
Day 269	8.57	6.19	9.23	9.21	8.34	8.19
Day 360	9.73	5.90	10.4	9.97	10.2	12.5
AUC_{0-24} (μg•h/mL)						
Day 1	48.6	55.5	66.5	90.6	93.1	128.2
Day 86	63.6	56.1	73.9	75.1	96.7	120.0
Day 178	58.6	56.9	75.1	80.0	86.4	135.5
Day 269	57.9	38.6	79.3	63.6	56.7	97.9
Day 360	71.8	40.8	92.2	96.5	99.4	137.0

Additional Information: F: female. LC/MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry. M: male. Values are means.

Table 2.6.5.5A: Pharmacokinetics: Organ Distribution (Rat)

Test Article: [^{14}C]Apixaban
Study No./Document Control No.: MBAZ-0273 / 930005742
Location in Dossier: 4.2.2.3.1

Species/Strain: Rat / Long Evans
Gender/Number of Animals: M/3 per group (8 groups)
Feeding condition: Fasted
Vehicle/Formulation: Tween 80/Labrafil (1:99, v/v)/ Suspension
Method of Administration: Oral gavage
Dose (mg/kg): 20 (100 μCi/kg)
Radionuclide: ^{14}C
Specific activity: 5 μCi/mg
Sampling Times: 1, 4, 12, 24, 48, 96 and 168 hours
Assay: Tissue excision, liquid scintillation counting

	Cmax (μg-equiv/g)	tmax (h)	$AUC_{0-\infty}$ (μg-equiv•h/g)	t½ (h)	Tissue/Plasma Concentration Ratio		
					1 hour	4 hours	12 hours
Adrenal Glands	26.8	4	162	4.6	1.91 ± 0.71	5.75 ± 3.43	1.03 ± 0.27
Blood	2.35	4	19.4	4.2	0.70 ± 0.24	0.47 ± 0.19	0.61 ± 0.30
Bone (femur)	0.981	4	8.27	11.9	0.11 ± 0.05	0.18 ± 0.09	0.00 ± 0.00
Bone marrow (femur)	0.306	4	4.95[a]	64.1[a]	0.00 ± 0.00	0.08 ± 0.14	0.00 ± 0.00
Brain	0.0988	4	NC	NC	0.02 ± 0.01	0.02 ± 0.01	0.00 ± 0.00
Cecum	6.52	12	327	63.5	0.50 ± 0.21	1.06 ± 0.38	25.2 ± 4.31
Eyes	2.37	4	57.6	64.1	0.25 ± 0.09	0.51 ± 0.27	4.36 ± 1.52
Heart	0.0472	24	NC	NC	0.01 ± 0.01	0.00 ± 0.00	0.17 ± 0.30
Intestine, large	13.0	12	270	46.8	0.95 ± 1.10	1.01 ± 0.11	51.3 ± 10.6

Additional Information: equiv: equivalents. M: male. NC: not calculated.
a: Calculated using elimination rate constant for the eyes.

Table 2.6.5.5A (continued): Pharmacokinetics: Organ Distribution (Rat)

Test Article: [^{14}C]Apixaban
Study No. / Document Control No.: MBAZ-0273 / 930005742

	Cmax (µg-equiv/g)	tmax (h)	$AUC_{0-\infty}$ (µg-equiv•h/g)	t½ (h)	Tissue/Plasma Concentration Ratio		
					1 hour	4 hours	12 hours
Intestine, small	44.0	4	450	42.0	8.99 ± 7.59	9.03 ± 3.01	13.7 ± 7.86
Kidneys	7.33	4	53.7	25.1	1.04 ± 0.45	1.51 ± 0.53	1.33 ± 0.22
Liver	16.0	4	130	57.6	2.85 ± 0.65	3.40 ± 1.74	3.34 ± 0.66
Lungs	12.9	4	79.7	14.5	0.75 ± 0.45	2.62 ± 1.69	0.89 ± 0.12
Plasma	5.13	4	38.0	4.8	NA	NA	NA
Skeletal muscle (pectoral)	0.809	1	6.68	6.6	0.24 ± 0.09	0.14 ± 0.02	0.00 ± 0.00
Skeletal muscle (thigh)	0.903	4	NC	NC	0.18 ± 0.02	0.17 ± 0.04	0.00 ± 0.00
Skin, non-pigmented	1.56	4	50.0	30.0	0.26 ± 0.04	0.29 ± 0.12	4.00 ± 3.34
Skin, pigmented	1.01	4	55.4	52.4	0.21 ± 0.01	0.21 ± 0.06	2.80 ± 3.56
Spleen	2.09	1	13.0	11.2	0.58 ± 0.59	0.21 ± 0.11	0.66 ± 0.27
Stomach	49.7	4	457	38.5	16.8 ± 17.0	9.76 ± 2.36	12.6 ± 10.4
Testes	0.823	4	5.92	4.6	0.09 ± 0.01	0.16 ± 0.02	0.30 ± 0.11
Thyroid	66.1	4	388	9.96	0.76 ± 0.47	15.8 ± 18.8	2.24 ± 3.87
Urinary bladder	53.2	4	402	24.3	3.13 ± 0.36	9.53 ± 9.68	17.6 ± 11.0

Additional Information: equiv: equivalents. NA: not applicable. NC: not calculated.

Table 2.6.5.5B: Pharmacokinetics: Organ Distribution (Rat, QWBA)

Test Article: [^{14}C]Apixaban
Study No./Document Control No.: 20N-0807 / 930036905
Location in Dossier: 4.2.2.3.2

Species/Strain: Rat / Sprague-Dawley
Gender/Number of Animals: M/1 per timepoint, F/1 per timepoint
Feeding condition: Fasted
Vehicle/Formulation: Tween 80/Labrafil (0.5:99.5, v/v)/ Suspension
Method of Administration: Oral gavage
Dose (mg/kg): 5 (100 μCi/kg)
Radionuclide: ^{14}C
Specific activity: 20 μCi/mg
Sampling Times: 0.5, 1, 4, 8, 24, 72, 96 and 168 hours
Assay: Quantitative whole-body autoradiography

	Radioactivity Concentration (μg Apixaban equivalents/g)											
	Male						Female					
	0.5 h	1 h	4 h	8 h	24 h	72 h	0.5 h	1 h	4 h	8 h	24 h	72 h
Adrenal gland	0.590	1.20	0.761	0.173	NS	NS	0.558	1.10	0.900	0.296	NS	NS
Adipose (brown)	0.459	0.941	0.534	0.074	NS	NS	0.478	0.768	0.609	0.174	NS	NS
Adipose (white)	0.099	0.175	0.093	BLQ	NS	NS	0.089	0.228	0.105	BLQ	NS	NS
Bile (in duct)	4.84	6.84	5.46	1.11	NS	NS	3.56	3.89	4.41	2.03	NS	NS
Blood (cardiac)	0.402	1.18	0.602	0.076	NS	NS	0.399	0.881	0.353	0.166	NS	NS
Bone	BLQ	BLQ	0.056	NS	NS	NS	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	NS	NS

Additional Information: BLQ: below limit of quantification (0.037 μg-equivalents/g). F: female. M: male. NS: not sampled (not visualized on autoradioluminograph); considered as BLQ. QWBA: quantitative whole-body autoradiography.
While samples were collected out to 168 hours after dosing, all results after 72 hours were either NS or BLQ, so only data out to 72 hours are presented.

Table 2.6.5.5B (continued): Pharmacokinetics: Organ Distribution (Rat, QWBA)

	Radioactivity Concentration (μg Apixaban equivalents/g)											
	Male						Female					
	0.5 h	1 h	4 h	8 h	24 h	72 h	0.5 h	1 h	4 h	8 h	24 h	72 h
Bone marrow	0.256	0.566	0.323	0.071	NS	NS	0.292	0.408	0.255	0.152	NS	NS
Brain (cerebrum)	0.046	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	NS	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	NS	NS
Brain (cerebellum)	0.067	0.040	BLQ	BLQ	BLQ	NS	BLQ	0.191	BLQ	BLQ	NS	NS
Brain (medulla)	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	NS	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	NS	NS
Cecum	0.434	1.09	0.446	5.25	0.097	NS	0.281	0.799	9.64	18.7	NS	NS
Cecum (contents)	0.317	1.58	7.10	87.4	2.02	0.058	0.992	1.00	46.7	166	0.581	BLQ
Epididymis	0.206	0.496	0.279	0.090	BLQ	NS	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Eye (lens)	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	NS	NS	BLQ	BLQ	0.043	BLQ	NS	NS
Eye (uveal tract)	0.227	0.376	0.211	0.076	NS	NS	0.287	0.292	0.212	0.051	NS	NS
Heart	0.330	0.703	0.448	0.081	NS	NS	0.369	0.540	0.512	0.109	NS	NS
Harderian Gland	0.213	0.688	0.416	0.119	NS	NS	0.395	0.637	1.12	0.220	NS	NS
Intestine, large	0.512	0.726	0.637	0.117	0.296	NS	0.320	2.42	0.322	0.165	NS	NS
Intestine, large (contents)	0.052	0.353	12.3	84.3	13.6	0.107	0.044	BLQ	2.12	2.55	1.09	0.110
Intestine, small	0.332	3.09	0.780	2.24	0.079	NS	0.648	1.26	13.6	18.9	NS	NS
Intestine, small (contents)	26.5	44.5	65.5	16.1	0.597	NS	16.3	13.0	274	101	0.180	NS
Kidney cortex	0.807	1.72	1.36	0.387	BLQ	NS	0.819	1.36	1.21	0.424	NS	NS

Additional Information: BLQ: below limit of quantification (0.037 μg-equivalents/g). NA: not applicable. NS: not sampled (not visualized on autoradioluminograph); considered as BLQ. QWBA: quantitative whole-body autoradiography.

While samples were collected out to 168 hours after dosing, all results after 72 hours were either NS or BLQ, so only data out to 72 hours are presented.

Table 2.6.5.5B (continued): Pharmacokinetics: Organ Distribution (Rat, QWBA)

	Radioactivity Concentration (μg Apixaban equivalents/g)											
	Male						Female					
	0.5 h	1 h	4 h	8 h	24 h	72 h	0.5 h	1 h	4 h	8 h	24 h	72 h
Kidney medulla	0.549	1.73	0.877	0.478	BLQ	NS	0.503	1.10	0.656	0.274	NS	NS
Liver	1.44	4.03	3.75	0.530	BLQ	NS	2.67	4.31	3.98	1.12	BLQ	NS
Lung	0.572	0.704	0.641	0.142	BLQ	NS	0.427	0.883	0.506	0.195	NS	NS
Lymph node	0.215	0.724	0.264	0.184	NS	NS	0.191	0.303	0.245	0.111	NS	NS
Mammary gland	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.153	0.608	0.385	0.138	NS	NS
Ovary	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.228	NI	0.513	0.211	NS	NS
Pancreas	0.466	0.617	0.552	0.115	BLQ	NS	0.428	0.620	0.554	0.194	NS	NS
Pituitary gland	0.263	0.594	0.367	0.074	NS	NS	0.428	0.415	0.483	0.224	NS	NS
Prostate gland	0.258	0.464	0.488	0.073	BLQ	NS	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Salivary gland	0.299	0.723	0.540	0.132	BLQ	NS	0.284	0.550	0.438	0.134	NS	NS
Seminal vesicle	0.113	0.205	0.302	0.189	BLQ	NS	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Skeletal muscle	0.199	0.426	0.265	0.060	BLQ	NS	0.227	0.270	0.294	0.084	NS	NS
Skin	0.197	0.675	0.370	BLQ	NS	NS	0.213	0.373	0.362	0.088	NS	NS
Spinal cord	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	NS	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	NS	NS
Spleen	0.175	0.316	0.275	0.092	NS	NS	0.292	0.351	0.445	0.127	NS	NS

Additional Information: BLQ: below limit of quantification (0.037 μg-equivalents/g). NA: not applicable. NI: not identified on tissue section. NS: not sampled (not visualized on autoradioluminograph); considered as BLQ. QWBA: quantitative whole-body autoradiography.
While samples were collected out to 168 hours after dosing, all results after 72 hours were either NS or BLQ, so only data out to 72 hours are presented.

Table 2.6.5.5B (continued): Pharmacokinetics: Organ Distribution (Rat, QWBA)

	Radioactivity Concentration (μg Apixaban equivalents/g)											
	Male						Female					
	0.5 h	1 h	4 h	8 h	24 h	72 h	0.5 h	1 h	4 h	8 h	24 h	72 h
Stomach	0.482	0.851	0.708	0.095	BLQ	NS	0.730	24.3	2.31	0.554	NS	NS
Stomach (contents)	199	346[a]	231	17.2	0.505	BLQ	435[a]	274	382[a]	80.1	0.158	NS
Testis	0.078	0.147	0.163	0.055	BLQ	NS	NA	NA	NA	NA	NA	NS
Thymus	0.164	0.464	0.234	0.062	NS	NS	0.199	0.267	0.298	0.094	NS	NS
Thyroid	0.398	0.704	0.426	0.092	BLQ	NS	0.349	0.454	0.461	0.152	NS	NS
Urinary bladder	0.447	47.9	0.901	0.082	NS	NS	0.293	30.9	0.382	0.708	BLQ	NS
Urine	16.3	46.5	14.6	5.33	0.181	NS	18.6	16.6	27.0	4.29	0.041	NS
Uterus	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.247	0.659	0.346	0.123	NS	NS
Vagina	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.245	0.410	0.240	0.164	NS	NS

Additional Information: BLQ: below limit of quantification (0.037 μg-equivalents/g). NA: not applicable. NI: not identified on tissue section. NS: not sampled (not visualized on autoradioluminograph); considered as BLQ. QWBA: quantitative whole-body autoradiography.
While samples were collected out to 168 hours after dosing, all results after 72 hours were either NS or BLQ, so only data out to 72 hours are presented.
a: Above the upper limit of quantification (322 μg-equivalents/g).

Table 2.6.5.6: Pharmacokinetics: Serum Protein Binding

	Test Article:	Apixaban		
	Study No./Document Control No.:	NA / 930002493	NA / 930011880 (mouse)	
	Location in Dossier:	4.2.2.2.1	4.2.2.3.3	
Study system:	Equilibrium dialysis of serum samples and human serum albumin or α1-acid glycoprotein solutions to which apixaban had been added (N = 3, except male human serum; N = 4) and serum from 16 humans receiving a 5-mg dose of apixaban.			
Target entity, test system and method:	Apixaban. Samples were dialyzed against 133 mM phosphate buffer (pH 7.4) at 37°C for 3 hours using a 10,000-dalton molecular weight-cutoff membrane; LC/MS/MS analysis.			
		Percent Bound In Vitro		
	Gender	**0.46 μg/mL**	**1.38 μg/mL**	**4.59 μg/mL**
Rat serum	**M**	96.4 ± 0.2	96.0 ± 0.9	95.6 ± 0.3
	F	95.3 ± 0.4	95.3 ± 0.7	95.2 ± 0.3
Rabbit serum	**Unknown**	66.2 ± 1.2	62.3 ± 3.9	61.5 ± 4.3
Dog serum	**M**	92.0 (N = 2)	93.7 ± 0.7	93.5 ± 1.5
	F	91.2 ± 0.3	91.9 ± 0.7	91.0 ± 0.1
Cynomolgus monkey serum	**M**	57.6 ± 2.8	51.9 ± 0.9	61.2 ± 1.9
	F	58.2 ± 5.8	64.1 ± 0.9	63.5 ± 2.0
Chimpanzee serum	**Unknown**	95.1 ± 0.7	94.9 ± 0.3	94.3 ± 0.6
Human serum	**M**	86.8 ± 2.2	Not tested	Not tested
	F	86.9 ± 3.1	Not tested	Not tested
Human serum albumin	**NA**	66 ± 5[a]		
α1-Acid glycoprotein	**NA**	9 ± 7[a]		

Additional Information: F: female. LC/MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry. M: male. NA: not applicable. Values are mean ± standard deviation. Ex vivo analysis of serum from humans receiving apixaban yielded apixaban binding values of 92.9 ± 1.3% at serum concentrations of 0.034 to 0.11 μg/mL; similar values were obtained in subjects with hepatic impairment (DCN 930031025).

a: While tested at 0.46 to 4.59 μg/mL, the concentration at which this value was obtained was not specified.

Table 2.6.5.6 (continued): Pharmacokinetics: Serum Protein Binding

	Test Article:	Apixaban		
	Study No./Document Control No.:	NA / 930002493	NA / 930011880 (mouse)	
	Location in Dossier:	4.2.2.2.1	4.2.2.3.3	
		Percent Bound In Vitro		
	Gender	**0.1 μg/mL**	**0.5 μg/mL**	**2.0 μg/mL**
Mouse Serum	**Unknown**	56 ± 2.3	51 ± 1.3	33 ± 1.8

Additional Information: Values are mean ± standard deviation. Ex vivo analysis of serum from humans receiving apixaban yielded apixaban binding values of 92.9 ± 1.3% at serum concentrations of 0.034 to 0.11 μg/mL; similar values were obtained in subjects with hepatic impairment (DCN 930031025).

Table 2.6.5.7A: Pharmacokinetics: Study in Pregnant Animals (Fetal/Maternal Plasma Ratio)

					Test Article: Apixaban
		Location in Dossier: 4.2.3.5.2.1			**Location in Dossier:** 4.2.3.5.2.6
Species/Strain:		Mouse / CD-1 (pregnant)			Rat / Sprague-Dawley (pregnant)
Study No./Document Control Number:		DN06004 / 930016586			DN03042 / 930009803
Gender/Number of Animals:		F/4 to 5 per timepoint			F/4 to 5 per timepoint
Feeding condition:		Non-fasted			Non-fasted
Vehicle/Formulation:		Labrafil/Tween 80 (99.5:0.5 v/v)/ Suspension			Labrafil/Tween 80 (99.5:0.5 v/v)/Suspension
Method of Administration:		Oral gavage			Oral gavage
Sample:		Maternal plasma and embryo extract			Maternal plasma and embryo extract
Gestation day:		15			15
Analyte:		Apixaban			Apixaban
Assay:		LC/MS/MS			LC/MS/MS
Dose (mg/kg/day, Gestation Days 6 to 15):		**600**	**900**	**1500**	**3000**
Maternal Plasma	**Cmax (µg/mL)**	2.62	4.29	3.70	7.22
	tmax (h)	0.5	1	0.5	8
	AUC (µg•h/mL)[a]	10.1	14.9	17.1	36.4
Embryo	**Conc at maternal plasma tmax (µg/mL)**	0.296	0.464	0.411	0.625
	AUC (µg•h/mL)[a]	NC	NC	NC	2.59
Embryo / Maternal Plasma Ratio	**Cmax (µg/mL)**	0.11	0.11	0.11	0.087
	AUC (µg•h/mL)[a]	NC	NC	NC	0.071

Additional Information: Conc: concentration. F: female. LC/MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry. NC: not calculated. tmax was the same for plasma and embryo except in mice receiving 600 mg/kg/day, in which embryo tmax was 1 hour (Conc = 0.296 µg/mL).
a: For mice, AUC_{0-24}; for rats, AUC_{2-8}.

Table 2.6.5.7B: Pharmacokinetics: Study in Pregnant Animals (Fetal Plasma/Maternal Plasma Ratio)

				Test Article: Apixaban
		Location in Dossier: 4.2.3.5.2.8		**Location in Dossier:** 4.2.3.5.2.7
Species/Strain:		Rabbit / Hra:(NZW)SPF (pregnant)		Rabbit / Hra:(NZW)SPF (pregnant)
Study No./Document Control Number:		DN05050 / 930016662		DN03045 / 930011664
Gender/Number of Animals:		F/5 per time point		F/6 per time point
Feeding condition:		Non-fasted		Non-fasted
Vehicle/Formulation:		Hydroxypropyl-β-cyclodextrin/10 mM phosphate buffer (pH 7) (35:65 v/v)/ Solution		0.5% Methocel/Tween 80 (99:1 v/v)/ Suspension
Method of Administration:		IV bolus injection		Oral gavage
Sample:		Maternal Plasma and Fetal Plasma		Maternal Plasma and Fetal Plasma
Gestation day:		19		19
Assay:		LC/MS/MS		LC/MS/MS
Dose (mg/kg/day, Gestation Days 7 to 19):		**5**	**5**	**1500**
Analyte:		**Apixaban**	**O-Desmethyl Apixaban Sulfate**	**Apixaban**
Maternal Plasma	**Cmax (μg/mL)**	6.35	0.0080	0.0254
	AUC (μg•h/mL)[a]	2.69	0.0078	0.355
Fetal Plasma	**Cmax (μg/mL)**	0.0556	< LLOQ	NC[b]
	AUC (μg•h/mL)[a]	0.0275	NC	NC
Fetal / Maternal Plasma Ratio	**Cmax (μg/mL)**	0.009	NC	< 0.114
	AUC (μg•h/mL)	0.010	NC	NC

Additional Information: F: female. IV: intravenous. LC/MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry. NC: not calculated. LLOQ: Lower limit of quantification (0.002 μg/mL).

a:For 5 mg/kg/day group, AUC_{0-1}; for 1500 mg/kg/day group, AUC_{0-24}.

b: Only 1 sample, collected at 2 hours after dosing, had a concentration (0.0029 μg/mL) above LLOQ.

Table 2.6.5.7C: Pharmacokinetics: Organ Distribution (Pregnant Rat, QWBA)

	Test Article: [^{14}C]Apixaban
	Study No. / Document Control No.: 20N-0807 / 930036905
	Location in Dossier: 4.2.2.3.2
Species/Strain:	Rat / Sprague-Dawley, pregnant (18-day gestation)
Sex/Number of Animals:	F/1 per time point
Feeding condition:	Fasted
Vehicle/Formulation:	Tween 80/Labrafil (0.5:99.5, v/v)/ Suspension
Method of Administration:	Oral gavage
Dose (mg/kg):	5 (100 μCi/kg)
Radionuclide:	^{14}C
Specific activity:	20 μCi/mg
Sampling Times:	0.5, 1, 4, 8, 24 and 48 hours
Assay:	Quantitative whole-body autoradiography

	Radioactivity Concentration (μg Apixaban equivalents/g)					
	0.5 h	**1 h**	**4 h**	**8 h**	**24 h**	**48 h**
Adrenal gland	1.49	1.90	2.30	0.178	NS	NS
Adipose (brown)	1.08	0.954	0.869	0.062	NS	NS
Adipose (white)	0.127	0.138	0.145	BLQ	NS	NS
Bile (in duct)	14.7	32.4	17.1	3.35	NS	NS
Blood (cardiac)	1.43	1.44	1.30	0.087	NS	NS
Bone	0.056	BLQ	0.051	BLQ	NS	NS
Bone marrow	0.502	0.334	0.457	0.062	NS	NS
Brain (cerebrum)	0.045	0.056	BLQ	BLQ	NS	NS

Additional Information: BLQ: below limit of quantification (0.037 μg-equivalents/g). F: female. NS: not sampled (not visualized on autoradioluminograph); considered as BLQ. QWBA: Quantitative whole-body autoradiography. Upper limit of quantification was 322 μg-equivalents/g.

Table 2.6.5.7C (continued): Pharmacokinetics: Organ Distribution (Pregnant Rat, QWBA)

	Radioactivity Concentration (μg Apixaban equivalents/g)					
	0.5 h	**1 h**	**4 h**	**8 h**	**24 h**	**48 h**
Brain (cerebellum)	0.067	0.081	0.038	BLQ	NS	NS
Brain (medulla)	BLQ	BLQ	0.061	BLQ	NS	NS
Cecum	6.37	0.884	5.05	10.1	0.401	0.448
Cecum (contents)	0.238	17.6	51.6	75.4	6.18	1.45
Eye (lens)	BLQ	BLQ	0.038	BLQ	NS	NS
Eye (uveal tract)	0.502	0.358	0.431	NS	NS	NS
Fetus, amnion	1.45	2.12	11.2	2.12	3.52	NS
Fetus, cardiac blood	0.269	0.306	0.509	0.072	NS	NS
Fetus, brain	BLQ	0.054	0.055	BLQ	NS	NS
Fetus, kidney	0.235	0.200	0.458	NS	NS	NS
Fetus, liver	0.160	0.218	0.316	0.063	NS	NS
Heart	0.676	0.927	0.834	0.064	NS	NS
Harderian Gland	0.997	1.09	1.17	0.191	NS	NS
Intestine, large	1.06	1.13	1.51	0.882	1.35	0.083
Intestine, large (contents)	3.02	0.823	22.8	90.0	11.3	2.90
Intestine, small	58.4	7.18	51.3	4.72	0.639	BLQ
Intestine, small (contents)	138	74.6	232	37.9	4.43	1.06

Additional Information: BLQ: below limit of quantification (0.037 μg-equivalents/g). NS: not sampled (not visualized on autoradioluminograph); considered as BLQ. QWBA: Quantitative whole-body autoradiography. Upper limit of quantification was 322 μg-equivalents/g.

Table 2.6.5.7C (continued): Pharmacokinetics: Organ Distribution (Pregnant Rat, QWBA)

	Radioactivity Concentration (μg Apixaban equivalents/g)					
	0.5 h	**1 h**	**4 h**	**8 h**	**24 h**	**48 h**
Kidney cortex	2.12	2.03	1.93	0.212	0.052	NS
Kidney medulla	1.51	1.23	1.12	0.147	NS	NS
Liver	6.77	7.38	6.13	0.649	0.115	NS
Lung	1.65	1.56	1.33	0.149	BLQ	NS
Lymph node	0.564	0.954	0.658	0.065	BLQ	NS
Mammary gland	0.569	3.12	3.34	2.43	0.252	BLQ
Ovary	0.700	0.567	0.531	0.135	0.059	NS
Pancreas	0.890	0.751	0.988	0.092	NS	NS
Pituitary gland	0.716	0.927	0.752	0.190	NS	NS
Placenta	1.02	0.735	1.06	0.096	BLQ	NS
Salivary gland	0.731	0.952	1.03	0.078	NS	NS
Skeletal muscle	0.365	0.460	0.499	0.051	NS	NS
Skin	0.504	0.694	0.743	0.598	0.333	0.041
Spinal cord	0.040	0.052	BLQ	BLQ	NS	NS
Spleen	0.464	0.513	0.466	0.054	BLQ	NS
Stomach	19.8	12.8	52.7	0.750	4.81	BLQ
Stomach (contents)	316	55.1	153	14.9	20.3	1.39

Additional Information: BLQ: below limit of quantification (0.037 μg-equivalents/g). NS: not sampled (not visualized on autoradioluminograph); considered as BLQ. QWBA: Quantitative whole-body autoradiography. Upper limit of quantification was 322 μg-equivalents/g.

Table 2.6.5.7C (continued): Pharmacokinetics: Organ Distribution (Pregnant Rat, QWBA)

	Radioactivity Concentration (μg Apixaban equivalents/g)					
	0.5 h	**1 h**	**4 h**	**8 h**	**24 h**	**48 h**
Thymus	0.384	0.577	0.544	0.051	NS	NS
Thyroid gland	0.707	1.21	0.998	0.091	NS	NS
Urinary bladder	1.07	1.76	0.438	0.481	0.127	NS
Urine	14.1	48.0	51.6	6.92	0.614	0.084
Uterus	1.10	1.20	0.834	0.094	NS	NS
Vagina	0.402	1.57	0.876	BLQ	NS	NS

Additional Information: BLQ: below limit of quantification (0.037 μg-equivalents /g). NS: not sampled (not visualized on autoradioluminograph); considered as BLQ. QWBA: Quantitative whole-body autoradiography. Upper limit of quantification was 322 μg-equivalents/g.

Table 2.6.5.7D: Pharmacokinetics: Study in Nursing Animals (Lacteal Excretion)

Test Article:	[^{14}C]Apixaban
Study No./Document Control Number:	NA / 930037000
Location in Dossier:	4.2.2.3.4
Species/Strain:	Rat / Sprague-Dawley (nursing)
Gender/Number of Animals:	Female/3 per time point
Feeding condition:	Non-fasted
Vehicle/Formulation:	Tween 80/ Labrafil (0.5:99.5 v/v)/ Suspension
Method of Administration:	Oral gavage
Sample:	Plasma, blood and milk
Postpartum day:	10 or 11
Analyte:	Total radioactivity
Assay:	Liquid scintillation counting and LC/MS analysis of collected HPLC eluent fractions
Dose:	5 mg/kg (108 μCi/kg), single dose

	tmax (h)	Cmax (μg-equiv/mL)	t½ (h)	AUC_{0-24} (μg-equiv•h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg-equiv•h/mL)
Plasma	0.5	1.04	4.3	3.42	3.47
Blood	0.5	0.514	4.2	1.94	1.96
Milk	6	8.92	3.7	103	104
Blood/Plasma Ratio	NA	0.49	NA	0.57	0.57
Milk/Plasma Ratio	NA	8.6	NA	30.0	30.1

Additional Information: equiv: equivalents. HPLC: high-performance liquid chromatography, LC/MS: liquid chromatography mass spectrometry. NA: not applicable. Apixaban constituted 96.0 to 99.4% of the radioactivity in milk; the remaining constituents were not identified.

Table 2.6.5.8: Pharmacokinetics: Other Distribution Study (Blood-to-plasma Concentration Ratio)

	Test Article: [^{14}C]Apixaban
	Study No./Document Control No.: MBA00042 / 930010668
	Location in Dossier: 5.3.2.3.2
Species:	Human
Gender/Number of subjects:	M/10
Vehicle/Formulation:	Polyethylene glycol 400/ethanol (85:15, v/v)/ Solution
Method of Administration:	Oral
Dose:	20 mg (108.8 μCi)
Radionuclide:	^{14}C
Specific Activity:	5.44 μCi/mg

	Blood-to-Plasma Ratio	
Time (h)	**Group 1 (N = 6)**	**Group 2 (N = 4)**
0.5	0.89 ± 0.27	0.82 ± 0.03
1	0.72 ± 0.15	0.83 ± 0.04
1.5	0.79 ± 0.04	0.81 ± 0.06
2	0.78 ± 0.06	0.79 ± 0.06
4	0.67 ± 0.12	0.78 ± 0.04
8	0.76 ± 0.08	0.73 ± 0.05
12	0.71 ± 0.13	0.86 ± 0.28

Additional Information: M: male. Values are mean ± standard deviation.

Table 2.6.5.8 (continued): Pharmacokinetics: Other Distribution Study (Blood-to-plasma Concentration Ratio)

		Test Article:	Apixaban
		Study No./Document Control No.:	NA / 930002493
		Location in Dossier:	4.2.2.2.1
Study system:	Dog and human blood, in vitro		
Test system:	LC/MS/MS		
		Blood-to-Plasma Ratio	
Dog		1.03	
Human		1.09 ± 0.14	
Additional Information: LC/MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry. NA: not applicable. Dog ratio was a single determination in pooled blood from numerous animals. Human ratio is the mean ± standard deviation of 7 separate determinations.			

Table 2.6.5.9A: Pharmacokinetics: Metabolism In Vivo (Mouse)

Test Article: [^{14}C]Apixaban
Study No./Document Control No.: NA / 930015646 (amendment 1)
Location in Dossier: 4.2.2.4.5

Species/Strain: Mouse / CD-1
Gender/Number of animals: Male/ pooled samples from 5 animals
Vehicle/Formulation: 0.5% Tween 80 in Labrafil/ Suspension
Method of Administration: Oral gavage
Dose: 30 mg/kg
Radionuclide: ^{14}C
Specific Activity: 5.3 μCi/mg

	Sampling Time or Period	Percent of Plasma Radioactivity or Percent of Dose in Excreta											
		TRA	Apixa-ban	BMS-730823	BMS-566665	M4	M7	M9	M10	M13	M14	Others	All Metabs
Plasma	1 hour	NA	97.3	ND	0.61	ND	0.41	ND	ND	0.71	0.41	0.61	2.75
	4 hours	NA	75.2	ND	3.08	ND	2.75	ND	ND	5.83	2.42	10.8	24.9
Urine	0 to 48 hours	15.2	13.6	0.02	0.47	0.11	0.08	0.01	0.01	0.53	ND	0.28	1.51
Feces	0 to 48 hours	83.9	73.2	ND	5.87	0.49	3.48	ND	ND	ND	ND	0.81	10.7

Additional Information: NA: not applicable. ND: not detected. TRA: total radioactivity.
BMS-730823: O-desmethyl apixaban sulfate (M1). BMS-566665: O-desmethyl apixaban (M2). M4: hydroxy apixaban. M7: 3-hydroxy apixaban. M9: apixaban oxide-1. M10: hydroxy O-desmethyl apixaban sulfate-1. M13: hydroxy O-desmethyl apixaban-2. M14: O-desmethyl apixaban glucuronide-1. All Metabs: sum of all detected metabolites.
A total of 105.0% of the administered radioactivity (including cage residue and carcass) was recovered. Metabolites in excreta accounted for 12.2% of the dose.

Table 2.6.5.9B: Pharmacokinetics: Metabolism In Vivo (Rat)

Test Article: [^{14}C]Apixaban
Study No./Document Control No.: XBL03794 / 930007004
Location in Dossier: 4.2.2.4.7

Species/Strain: Rat / Sprague-Dawley
Gender/Number of animals: M/15 per treatment (intact rats), M/3 (BDC rats)
Vehicle/Formulation: 0.5% Tween 80 in Labrafil/ Suspension
Method of Administration: Oral gavage
Dose: 30 mg/kg
Radionuclide: ^{14}C
Specific Activity: 5 μCi/mg

		Sampling Time or Period	Percent of Plasma Radioactivity or Percent of Dose in Excreta									
			TRA	Apixa-ban	BMS-730823	BMS-566665	M4	M7	M8	M9	M10	All Metabs
Intact Rat	Plasma	1 hour	NA	95.5	ND	0.6	0.7	0.3	Trace: timepoint not specified	Trace: timepoint not specified	Trace: timepoint not specified	1.6
		4 hours	NA	94.6	0.4	0.9	0.8	0.4				2.5
		12 hours	NA	91.4	0.9	1.1	0.7	0.4				3.1
		24 hours	NA	88.1	ND	1.3	ND	ND				1.3
		48 hours	NA	61.8	ND	ND	ND	ND				0
	Urine	0-168 hours	13.4	12.1	< 0.1	0.2	0.3	0.2	< 0.1	< 0.1	ND	0.7
	Feces	0-168 hours	74.0	65.9	ND	2.9	0.4	2.2	ND	0.3	ND	5.8

Additional Information: BDC: bile duct-cannulated. M: male. NA: not applicable. ND: not detected. TRA: total radioactivity. BMS-730823: O-desmethyl apixaban sulfate (M1). BMS-566665: O-desmethyl apixaban (M2). M4: hydroxy apixaban. M7: 3-hydroxy apixaban. M8: hydroxy O-desmethyl apixaban-1. M9: apixaban oxide-1. M10: hydroxy O-desmethyl apixaban sulfate-1. All Metabs: sum of all detected metabolites. Other metabolites in urine or feces constituted ≤ 0.2% of the dose. A total of 92.3 and 89.7% of the administered radioactivity (including cage rinse and carcass) was recovered in intact and BDC rats, respectively. Metabolites in excreta accounted for 6.8 and 7.1% of the dose in intact and BDC rats, respectively.

Table 2.6.5.9B (Continued): Pharmacokinetics: Metabolism In Vivo (Rat)

		Sampling Time or Period	Percent of Plasma Radioactivity or Percent of Dose in Excreta									
			TRA	Apixa-ban	BMS-730823	BMS-566665	M4	M7	M8	M9	M10	All Metabs
BDC Rat	**Urine**	0-48 hours	10.5	9.4	< 0.1	0.3	0.2	0.1	< 0.1	< 0.1	trace	0.6
	Bile	0-48 hours	2.6	0.5	0.7	0.7	< 0.1	0.3	0.1	0.1	trace	1.9
	Feces	0-48 hours	69.8	64.6	ND	3.3	0.3	0.9	ND	< 0.1	ND	4.5

Additional Information: BDC: bile duct-cannulated. ND: not detected. TRA: total radioactivity.
BMS-730823: O-desmethyl apixaban sulfate (M1). BMS-566665: O-desmethyl apixaban (M2). M4: hydroxy apixaban. M7: 3-hydroxy apixaban. M8: hydroxy O-desmethyl apixaban-1. M9: apixaban oxide-1. M10: hydroxy O-desmethyl apixaban sulfate-1. All Metabs: sum of all detected metabolites. Other metabolites in urine or feces constituted ≤ 0.2% of the dose. A total of 92.3 and 89.7% of the administered radioactivity (including cage rinse and carcass) was recovered in intact and BDC rats, respectively. Metabolites in excreta accounted for 6.8 and 7.1% of the dose in intact and BDC rats, respectively.

Table 2.6.5.9B (continued): Pharmacokinetics: Metabolism In Vivo (Rat)

Test Article: [^{14}C]Apixaban
Document Control No.: NA / 930010961
Location in Dossier: 4.2.2.4.6

Species/Strain: Rat / Sprague-Dawley
Gender/Number of animals: M/3 (Intact and BDC)
Vehicle/Formulation: 10% Dimethyl acetamide and 30% propylene glycol in water/ Solution
Method of Administration: IV infusion
Dose: 15 mg/kg
Radionuclide: ^{14}C
Specific Activity: 76 μCi/mg

		Sampling Time or Period	Percent of Plasma Radioactivity or Percent of Dose in Excreta									
			TRA	Apixa-ban	BMS-730823	BMS-566665	M3	M4	M7	M9	Others	All Metabs
Intact Rat	Plasma	24 hours	NA	98.2	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.80	1.80
	Urine	0 to 24 hours	20.7	19.0	0.07	0.27	0.09	0.53	0.18	0.07	0.47	1.68
	Feces	0 to 24 hours	12.7	7.89	ND	1.89	0.25	0.44	1.14	0.24	0.86	4.82
BDC Rat	Plasma	24 hours	NA	88.3	ND	ND	ND	ND	ND	ND	11.7	11.7
	Urine	0 to 24 hours	46.6	43.3	0.04	0.54	0.18	0.85	0.30	ND	1.30	3.21
	Bile	0 to 24 hours	23.0	12.0	2.27	2.07	0.84	0.31	2.42	1.29	1.89	11.1
	Feces	0 to 24 hours	24.9	21.8	ND	1.05	0.05	0.45	1.05	0.08	0.49	3.17

Additional Information: BDC: bile duct-cannulated. IV: intravenous. M: male. NA: not applicable. ND: not detected. TRA: total radioactivity. BMS-730823: O-desmethyl apixaban sulfate (M1). BMS-566665: O-desmethyl apixaban (M2). M3: result of opening of the keto-lactam ring via oxidation. M4: hydroxy apixaban. M7: 3-hydroxy apixaban. M9: apixaban oxide-1. All Metabs: sum of all detected metabolites. A total of 35.2 and 94.9% of the administered radioactivity (including gastrointestinal tract tissue) was recovered in intact and BDC rats, respectively. Metabolites in excreta accounted for 6.5 and 17.5% of the dose in intact and BDC rats, respectively.

Table 2.6.5.9C: Pharmacokinetics: Metabolism In Vivo (Rabbit)

													Test Article:	[^{14}C]Apixaban
													Study No./Document Control No.:	NA / 930014907 (amendment 1)
													Location in Dossier:	4.2.2.4.8
Species/Strain:						Rabbit / New Zealand White							Rabbit / New Zealand White	
Gender/Number of animals:						F/3							F/3	
Vehicle/Formulation:						Cyclodextrin buffer/Solution							Tween 80 in Labrafil/Suspension	
Method of Administration:						IV bolus							Oral gavage	
Dose (mg/kg):						5							30	
Radionuclide:						^{14}C							^{14}C	
Specific Activity:						5.3 µCi/mg							1.5 µCi/mg	
		Sampling Time or Period	**Percent of Plasma Radioactivity or Percent of Dose in Excreta**											
			TRA	**Apixa-ban**	**BMS-730823**	**BMS-566665**	**M3**	**M4**	**M7**	**M14**	**M15**	**M16**	**Others**	**All Metabs**
IV	**Plasma**	5 min	NA	63.1	7.37	16.9	0.69	6.21	ND	2.93	1.93	0.16	0.72	36.9
		15 min	NA	66.1	7.18	16.6	1.14	1.23	ND	3.23	3.46	ND	1.05	33.9
		30 min	NA	50.3	9.04	23.3	0.69	1.38	ND	6.99	5.96	ND	2.42	49.8
		1 hour	NA	35.5	9.63	23.7	ND	ND	ND	24.5	ND	1.66	5.04	64.5
		4 hours	NA	Trace	0.85	3.12	ND	ND	ND	85.9	ND	1.27	8.91	100
	Urine	0-48 hours	24.8	9.58	1.85	10.8	ND	0.54	0.03	1.37	0.25	0.05	0.54	15.4
	Feces	0-48 hours	62.4	12.3	2.22	43.9	ND	1.91	0.34	ND	ND	0.11	1.70	50.2
Oral	**Plasma**	1 hour	NA	9.06	23.4	29.2	ND	ND	ND	37.7	ND	ND	5.63	95.9
		4 hours	NA	8.85	4.18	17.4	ND	ND	ND	53.3	ND	ND	16.2	91.1
	Urine	0-48 hours	1.76	0.04	0.13	1.34	ND	ND	ND	0.22	0.02	0.01	0.03	1.8
	Feces	0-48 hours	54.3	39.4	0.43	13.4	ND	0.20	0.14	ND	ND	ND	0.71	14.9

Additional Information: F: female. IV: intravenous. NA: not applicable. ND: not detected. TRA: total radioactivity.
BMS-730823: O-desmethyl apixaban sulfate (M1). BMS-566665: O-desmethyl apixaban (M2). M3: result of opening of the keto-lactam ring via oxidation. M4: hydroxy apixaban. M7: 3-hydroxy apixaban. M14: O-desmethyl Apixaban glucuronide-1. M15: O-desmethyl apixaban glucuronide-2. M16: apixaban oxide-2. All Metabs: sum of all detected metabolites.
Note: while samples were collected out to 48 hours after dosing, after oral administration plasma radioactivity concentrations were low (maximum of 0.4 µg-equivalents/mL), being detectable only at 1 and 4 hours after dosing; after IV administration, the mean radioactivity concentration was 0.22 µg-equivalents/mL at 4 hours after dosing and radioactivity was undetectable beyond 4 hours. A total of 88.0 and 57.0% of the administered radioactivity (including cage rinse and debris) was recovered after IV and oral dosing, respectively. Metabolites in excreta accounted for 65.6 and 16.7% of the dose after IV and oral dosing, respectively.

Table 2.6.5.9D: Pharmacokinetics: Metabolism In Vivo (Dog)

Test Article: [^{14}C]Apixaban
Study No./Document Control No.: XBL03795 / 930007005 (amendment 1)
Location in Dossier: 4.2.2.4.9

Species/Strain: Dog / Beagle
Gender/Number of animals: M/3
Vehicle/Formulation: 0.5% Tween 80 in Labrafil/ Suspension
Method of Administration: Oral gavage
Dose: 5 mg/kg
Radionuclide: ^{14}C
Specific Activity: 5 μCi/mg

	Sampling Time or Period	Percent of Plasma Radioactivity or Percent of Dose in Excreta									
		TRA	Apixaban	BMS-730823	BMS-566665	M3	M4	M7	M8	Others	All Metabs
Plasma	1 hour	NA	95.9	ND	1.1	ND	ND	ND	ND	ND	1.1
	4 hours	NA	93.7	0.2	2.5	ND	ND	ND	ND	0.1	2.8
	12 hours	NA	92.1	0.4	2.5	ND	ND	ND	ND	1.0	3.9
	24 hours	NA	90.5	0.4	2.2	ND	ND	ND	ND	1.2	3.8
	48 hours	NA	78.2	0.9	1.3	ND	ND	ND	ND	1.8	4.0
Urine	0 to168 hours	8.8	7.2	< 0.1	0.7	< 0.1	0.1	0.3	0.2	0.1	1.4
Feces	0 to168 hours	73.7	58.6	ND	9.4	0.7	0.7	2.5	0.2	0.2	13.7

Additional Information: M: male. NA: not applicable. ND: not detected. TRA: total radioactivity.
BMS-730823: O-desmethyl apixaban sulfate (M1). BMS-566665: O-desmethyl apixaban (M2). M3: result of opening of the keto-lactam ring via oxidation. M4: hydroxy apixaban. M7: 3-hydroxy apixaban. M8: hydroxy O-desmethyl apixaban-1. All Metabs: sum of all detected metabolites. Equal volumes of plasma from all dogs at each timepoint were pooled for analysis. A trace amount of M11 was detected in urine. A total of 88.6% of the administered radioactivity (including cage rinse) was recovered. Metabolites in excreta accounted for 15.1% of the dose.

Table 2.6.5.9E: Pharmacokinetics: Metabolism In Vivo (Human)

Test Article: [^{14}C]Apixaban
Study No./Document Control No.: CV185006 / 930010261 (amendment 1)
Location in Dossier: 5.3.2.3.1

Species: Human
Gender/Number of animals: M/6
Vehicle/Formulation: Polyethylene glycol 400/ethanol (85:15, v/v)/ Solution
Method of Administration: Oral
Dose: 20 mg (108.8 μCi)
Radionuclide: ^{14}C
Specific Activity: 5.44 μCi/mg

		Sampling Time or Period	Percent of Plasma Radioactivity or Percent of Dose in Excreta									
			TRA	Apixaban	BMS-730823	BMS-566665	M4	M7	M10	M13	Others	All Metabs
Group 1	Plasma	1 hour	NA	98.4	1.64	ND	ND	ND	ND	ND	NA	1.64
		6 hours	NA	83.2	15.8	ND	ND	0.75	0.34	ND	NA	16.9
		12 hours	NA	71.6	28.4	ND	ND	ND	ND	ND	NA	28.4
		24 hours	NA	64.0	36.0	ND	ND	ND	ND	ND	NA	36.0
		48 hours	NA	58.5	41.5	ND	ND	ND	ND	ND	NA	41.5
	Urine	0-292 hours	24.5	21.5	1.58	ND	ND	1.46	ND	ND	NA	3.04
	Feces	0-292 hours	56.0	34.0	1.24	12.2	0.37	3.70	0.09	3.07	1.30	22.0

Additional Information: Values are means. M: male. NA: not applicable. ND: not detected. TRA: total radioactivity.
BMS-730823: O-desmethyl apixaban sulfate (M1). BMS-566665: O-desmethyl apixaban (M2). M4: hydroxy apixaban. M7: 3-hydroxy apixaban. M10: hydroxy O-desmethyl apixaban sulfate-1. M13: hydroxy O-desmethyl apixaban-2. All Metabs: sum of all detected metabolites. Within 48 hours after dosing, the recovery of radioactivity in urine and feces was 23.0 and 22.2% of the dose, respectively. A total of 76.6% of the administered radioactivity was recovered by 216 hours after dosing (MBA00042/930010688) (in 1 subject, samples were collected for an additional 76 hours: the 0 to 292-hour recovery was 80.5% of the dose). Metabolites in excreta accounted for 25.0% of the dose. Systemic exposure to BMS-730823, based on AUC_{0-48}, was 27% of the exposure to apixaban.

Table 2.6.5.9E (continued): Pharmacokinetics: Metabolism In Vivo (Human)

Test Article: [^{14}C]-Apixaban
Study No./Document Control No.: CV185006 / 930010261 (amendment 1)
Location in Dossier: 5.3.2.3.1

Species: Human
Gender/Number of animals: Male/4
Vehicle/Formulation: Polyethylene glycol 400/ethanol (85:15, v/v)/ Solution
Method of Administration: Oral gavage
Dose: 20 mg (108.8 μCi)
Radionuclide: ^{14}C
Specific Activity: 5.44 μCi/mg

		Sampling Time or Period	Percent of Plasma Radioactivity or Percent of Dose in Excreta									
			TRA	Apixaban	BMS-730823	BMS-566665	M4	M7	M10	M13	Others	All Metabs
Group 2	Plasma	1 hour	NA	98.4	1.56	ND	ND	ND	ND	ND	NA	1.56
		6 hours	NA	83.5	14.9	0.21	ND	0.67	0.76	ND	NA	16.5
		12 hours	NA	71.5	27.5	ND	ND	0.30	0.67	ND	NA	28.5
		24 hours	NA	61.0	33.9	ND	ND	ND	ND	ND	5.10	39.0
		48 hours	NA	53.2	46.8	ND	ND	ND	ND	ND	NA	46.8
	Urine	0-216 hours	28.8	23.9	2.55	ND	ND	1.85	0.46	ND	NA	4.86
	Bile	3-8 hours	2.44	0.84	0.96	0.02	ND	0.32	0.24	0.06	NA	1.60
	Feces	0-216 hours	46.7	34.5	2.40	5.09	ND	2.76	0.26	0.96	0.73	12.2

Additional Information: Values are means. NA: not applicable. ND: not detected. TRA: total radioactivity.
BMS-730823: O-desmethyl apixaban sulfate (M1). BMS-566665: O-desmethyl apixaban (M2). M4: hydroxy apixaban. M7: 3-hydroxy apixaban. M10: hydroxy O-desmethyl apixaban sulfate-1. M13: hydroxy O-desmethyl apixaban-2. All Metabs: sum of all detected metabolites. Within 48 hours after dosing, the recovery of radioactivity in urine and feces was 27.9 and 27.5% of the dose, respectively. A total of 77.9% of the administered radioactivity was recovered. Metabolites in excreta accounted for 18.7% of the dose. Systemic exposure to BMS-730823, based on AUC_{0-48}, was 24% of the exposure to apixaban.

Table 2.6.5.10A: Pharmacokinetics: Metabolism In Vitro (Hepatocytes)

Test Article: [^{14}C]Apixaban

Location in Dossier: 4.2.2.4.1

Study No./Document Control No.: NA/930006776

Study system: Incubation of 1 and 10 μM [^{14}C]apixaban with hepatocytes for 4 hours. Metabolites were quantitated using HPLC with collection of eluent fractions and measurement of radioactivity with a TopCount analyzer.

	Percent of Sample Radioactivity in Extracts of Incubation Mixture											
	Negative Control		Mouse		Rat		Dog		Monkey		Human	
Metabolite	1 μM	10 μM	1 μM	10 μM	1 μM	10 μM	1 μM	10 μM	1 μM	10 μM	1 μM	10 μM
Apixaban	95.3	96.6	91.2	93.3	88.1	91.1	86.6	90.8	73.7	82.0	79.2	92.6
BMS-730823	ND	ND	ND	ND	ND	0.1	ND	ND	1.2	1.6	0.3	0.2
BMS-566665	ND	ND	0.7	0.5	0.5	0.6	1.4	1.3	1.4	1.4	0.8	0.8
M3	ND	ND	0.2	0.2	ND	0.3	0.4	0.2	0.2	0.4	ND	0.1
M4	ND	ND	0.1	0.2	ND	0.2	0.3	0.2	0.7	0.2	ND	0.1
M5	ND	ND	1.1	0.8	ND	ND	0.5	0.7	7.7	7.4	ND	0.4
M6	ND	ND	0.1	0.1	0.3	0.6	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M7	0.3	0.7	0.4	0.4	0.6	0.6	0.7	0.6	1.4	1.7	0.3	0.6
Other	4.4	2.7	6.2	4.5	10.5	6.5	10.1	6.2	13.7	5.3	19.4	5.2

Additional Information: HPLC: high-performance liquid chromatography. NA: not applicable. ND: not detected. Negative control: incubation without cells. BMS-730823: O-desmethyl apixaban sulfate (M1). BMS-566665: O-desmethyl apixaban (M2). M3, M5: result of opening of the keto-lactam ring via oxidation and hydrolysis, respectively. M4: hydroxy apixaban. M7: 3-hydroxy apixaban. M6: apixaban carboxylic acid. Other: multiple minor peaks. No glutathione (GSH) adduct of apixaban was formed in dog and rat, or human hepatocytes incubated in the presence of GSH (DCN 930002493).

Table 2.6.5.10B: Pharmacokinetics: Metabolism In Vitro (Microsomes and S9 Fraction)

Test Article:	[^{14}C]Apixaban
Location in Dossier:	4.2.2.4.2 and 4.2.2.4.3
Study No./Document Control No.:	NA / 930013242 [rat S9 fraction] NA / 930037129 (amendment 1)
Study system:	Incubation of [^{14}C]apixaban with 1 mg/mL human liver, intestine or kidney microsomes, or 3.2 mg/mL human intestine S9 fraction (1 hour), or 39.7 mg/mL Aroclor 1254-induced rat liver S9 fraction (4 hours). Metabolites were quantitated using HPLC with collection of eluent fractions and measurement of radioactivity with a TopCount analyzer.

	Percent of Sample Radioactivity in Aroclor 1254-induced Rat Liver S9 Fraction	**Formation Rate (pmol/min/mg protein)**							
		Adult Human Liver Microsomes (N = 20)		**Child (1 to 6 years old) Human Liver Microsomes (N = 3)**		**Infant (< 1 year old) Human Liver Microsomes (N = 4)**		**Adult Human Intestinal Microsomes (N = 6)**	
Concentration:	**50 μM**	**2.5 μM**	**25 μM**	**2.5 μM**	**25 μM**	**2.5 μM**	**25 μM**	**2.5 μM**	**25 μM**
BMS-566665	37.0	0.76 ± 0.11	8.39 ± 2.44	0.68 ± 0.39	3.44 ± 0.93	0.65 ± 0.09	9.96 ± 3.17	0.16 ± 0.02	2.08 ± 0.46
M4	5.27	0.19 ± 0.02	2.25 ± 0.99	ND	1.05 ± 0.53	0.20 ± 0.08	3.12 ± 0.99	0.13 ± 0.02	2.01 ± 0.47
M6	1.15	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M7	6.59	3.49 ± 0.91	33.6 ± 12.9	0.71 ± 0.17	9.84 ± 3.62	3.02 ± 0.97	37.7 ± 19.9	1.47 ± 0.07	10.3 ± 3.87
M8	4.02	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M9	0.79	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M13	1.63	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

Additional Information: HPLC: high-performance liquid chromatography. NA: not applicable. ND: not detected. BMS-566665: O-desmethyl apixaban (M2). M4: hydroxy apixaban. M7: 3-hydroxy apixaban. M6: apixaban carboxylic acid. M8, M13: hydroxy O-desmethyl apixaban. M9: apixaban oxide.
No metabolites were formed by human kidney microsomes or human intestinal S9 fraction.
No glutathione (GSH) adduct of apixaban was formed in human liver microsomes in the presence of GSH (DCN 930002493). The estimated Km and Vmax values for M7 formation by adult human liver microsomal cytochrome P450 3A4 were 28.6 μM and 4.5 pmol/min/pmol, respectively.

Table 2.6.5.10C: Pharmacokinetics: Metabolism In Vitro (Cytochrome P450 Reaction Phenotyping)

Test Article: [^{14}C]Apixaban

Study No./Document Control No.: NA / 930037129 (amendment 1)

Location in Dossier: 4.2.2.4.3

Type of study: Determination of major cytochrome P450 (CYP) isoforms responsible for apixaban metabolism by measuring the formation rate of apixaban metabolites by individual human cDNA-expressed CYP enzymes.

Methods: [^{14}C]Apixaban (25 μM) was incubated with baculovirus-insect cells containing human cDNA-expressed cytochrome P450s (50 pmol/mL) for 1 hour. Metabolites were quantitated using HPLC with collection of eluent fractions and measurement of radioactivity with a TopCount analyzer.

CYP:		1A2	2A6	2B6	2C8	2C9	2C18	2C19	2D6	2E1	2J2	3A4	3A5	3A7
BMS-566665	pmol/min/ pmol CYP	0.52 ± 0.18	0	0.01 ± 0.001	0.04 ± 0.017	0.06 ± 0.019	0.01	0.05 ± 0.009	0.02 ± 0.004	0	0.27 ± 0.06	0.18 ± 0.04	0.03 ± 0.024	0.01± 0.0
	pmol/min/ mg protein[a]	19.2 ± 6.64	0	0.10 ± 0.01	0.73 ± 0.33	3.32 ± 1.15	1.03	0.46 ± 0.08	0.13 ± 0.03	0	NC	13.7 ± 3.23	0.03 ± 0.024	NC
M4	pmol/min/ pmol CYP	0.01 ± 0.01	0.01 ± 0.001	0.02 ± 0.005	0.02 ± 0.007	0.01 ± 0.001	0	0.02 ± 0.003	0.02 ± 0.005	0	0	0.06 ± 0.02	0.04 ± 0.03	0.01 ± 0.0
	pmol/min/ mg protein[a]	0.45 ± 0.36	0.41 ± 0.04	0.17 ± 0.04	0.39 ± 0.14	0.82 ± 0.07	0	0.16 ± 0.03	0.13 ± 0.04	0	0	4.23 ± 1.38	0.04 ± 0.03	NC
M7	pmol/min/ pmol CYP	0.01 ± 0.004	0.01 ± 0.003	0.01 ± 0.001	0.01 ± 0.001	0.01 ± 0.002	0	0.02 ± 0.009	0.01 ± 0.003	0	0	1.32 ± 0.44	1.85 ± 0.74	0.02 ± 0.01
	pmol/min/ mg protein[a]	0.50 ± 0.15	0.42 ± 0.08	0.09 ± 0.005	0.13 ± 0.13	0.33 ± 0.14	0	0.18 ± 0.08	0.05 ± 0.02	0	0	100 ± 33.7	1.85 ± 0.74	NC

Additional information: cDNA: complementary deoxyribonucleic acid. CYP: cytochrome P450. NC: not calculated (liver content of CYP not known). BMS-566665: O-desmethyl apixaban (M2). M4: hydroxy apixaban. M7: 3-hydroxy apixaban. Values are means ± standard deviation (N = 3). The apixaban concentration tested was near the Km value for the formation of 3-hydroxy apixaban (Km could not be determined for the other reactions).

a: Normalized activity, calculated as [activity in expressed enzyme] × [CYP concentration in human liver microsomes]. CYP concentrations in human liver microsomes used for normalization were 37, 29, 7, 19, 60, 9, 7, 76, and 1 pmol/mg microsomal protein for CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, and 3A5, respectively.

Table 2.6.5.10C (continued): Pharmacokinetics: Metabolism In Vitro (Cytochrome P450 Reaction Phenotyping)

Test Article: [^{14}C]Apixaban

Study No./Document Control No.: NA / 930037129 (amendment 1)

Type of study: Determination of major cytochrome P450 (CYP) isoforms responsible for apixaban metabolism by measuring the effect of chemical inhibitors selective for various CYPs on apixaban metabolite formation in human liver microsomes.

Methods: [^{14}C]Apixaban was incubated with inhibitors in human liver microsomes (1 mg/mL) for 1 hour; furafylline, troleandomycin, and ABT were pre-incubated for 15 minutes before the addition of apixaban. Metabolites were quantitated using HPLC with collection of eluent fractions and measurement of radioactivity with a TopCount analyzer.

Inhibitor:		**ABT**	**Furafylline**	**Tranyl-cypromine**	**Monte-lukast**	**Sulfa-phenazole**	**Benzyl-nirvanol**	**Quinidine**	**4-Methyl-pyrazole**	**Keto-conazole**	**Troleando-mycin**
Concentration:		**1000 μM**	**10 μM**	**30 μM**	**3 μM**	**10 μM**	**1 μM**	**1 μM**	**20 μM**	**1 μM**	**100 μM**
CYP inhibited:		**All**	**CYP1A2**	**CYP2A6**	**CYP2C8**	**CYP2C9**	**CYP2C19**	**CYP2D6**	**CYP2E1**	**CYP3A4**	**CYP3A4**
Analyte	**Apixaban concentration**	**Percent Inhibition of Apixaban Metabolite Formation**									
BMS-566665	2.5 μM	87	25	ND	17	0	8	ND	ND	74	67
	25 μM	90	31	0	27	14	4	0	15	73	62
M4	2.5 μM	100	16	ND	0	0	47	ND	ND	100	100
	25 μM	90	27	0	0	0	7	0	0	88	81
M7	2.5 μM	100	20	ND	0	0	28	ND	ND	99	100
	25 μM	100	23	0	4	8	12	0	16	98	99

Additional information: ABT: 1-aminobenzotriazole. CYP: cytochrome P450. HPLC: high-performance liquid chromatography. ND: not determined. BMS-566665: O-desmethyl apixaban (M2). M4: hydroxy apixaban. M7: 3-hydroxy apixaban. Values are means (N = 3).

Table 2.6.5.10C (continued): Pharmacokinetics: Metabolism In Vitro (Cytochrome P450 Reaction Phenotyping)

Test Article: [^{14}C]Apixaban

Study No./Document Control No.: NA / 930037129 (amendment 1)

Type of study: Determination of major cytochrome P450 (CYP) isoforms responsible for apixaban metabolism by correlating the formation rate of apixaban metabolites by a panel of human liver microsomes with the CYP isoform activities known to exist in each. FMO was also tested.

Methods: [^{14}C]Apixaban (5 μM) was incubated with human liver microsomes from 16 individual donors; the activity of the individual CYP enzymes in the microsomes from each donor were determined by the supplier using specific marker substrates. Incubations were of 1 mg protein/mL for 1 hour. Metabolites were quantitated using HPLC with collection of eluent fractions and measurement of radioactivity with a TopCount analyzer.

	Correlation Coefficient										
	CYP1A2	**CYP2A6**	**CYP2B6**	**CYP2C8**	**CYP2C9**	**CYP2C19**	**CYP2D6**	**CYP2E1**	**CYP3A4/5**	**CYP4A11**	**FMO**
BMS-566665	0.14	0.24	0.36	0.65*	0.51*	0.25	0.12	0.36	0.76**	0.26	0.23
M4	0.14	0.34	0.46	0.42	0.31	0.43	0.26	0.03	0.90**	0.07	0.33
M7	0.01	0.38	0.50*	0.61*	0.36	0.36	0.39	0.19	0.96**	0.03	0.23

Additional information: CYP: cytochrome P450. FMO: flavin mono-oxygenase. HPLC: high-performance liquid chromatography.
BMS-566665: O-desmethyl apixaban (M2). M4: hydroxy apixaban. M7: 3-hydroxy apixaban.
t-test: *$p < 0.05$, **$p < 0.01$

Table 2.6.5.10D: Pharmacokinetics: Metabolism In Vitro (Sulfation)

Test Article: BMS-566665 (O-desmethyl apixaban)

Study No./Document Control No.: NA/ 930015043 (amendment 1)

Location in Dossier: 4.2.2.4.4

Study system: Incubation of BMS-566665 (M2, O-desmethyl apixaban) with 200 μg/mL human liver S9 fraction and 2.5 mM PAPS, with and without SULT inhibitors, for 30 minutes. BMS-730823 (M1, O-desmethyl apixaban sulfate) was quantitated using LC/MS/MS.

	Mouse	Rat	Rabbit (Male)	Rabbit (Female)	Dog	Monkey	Human		
BMS-566665 conc:	**30 μM[a]**	**30 μM[a]**	**30 μM[b]**	**30 μM[b]**	**30 μM[a]**	**30 μM[a]**	**30 μM[a]**	**20 μM[b]**	**100 μM[b]**
Inhibitor / SULT inhibited	**BMS-730823 Formation Rate (pmol/min/mg protein)**								
None	0.87 ± 0.67	11.4 ± 13.3	3.77 ± 0.37	2.63 ± 0.69	245 ± 95.3	780 ± 537	586 ± 260	776 ± 168	776 ± 4.51
1 μM Quercetin / SULT1A1	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	0.93 ± 0.13 (0.12%)[c]	4.22 ± 2.86 (0.54%)[c]
0.5 μM DCNP / SULT1A1	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	39.4 ± 4.49 (5.1%)[c]	65.0 ± 15.3 (8.4%)[c]
1 μM Estrone / SULT1E1	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	705 ± 105 (91%)[c]	1050 ± 127 (135%)[c]

Additional Information: DCNP: 2,6-dichloro-4-nitrophenol. LC/MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry. NA: not applicable. NC: not conducted. SULT: sulfotransferase.

Values are mean ± standard deviation.

a: N = 6

b: N = 3

c: Percent of control

Table 2.6.5.10D (continued): Pharmacokinetics: Metabolism In Vitro (Sulfation)

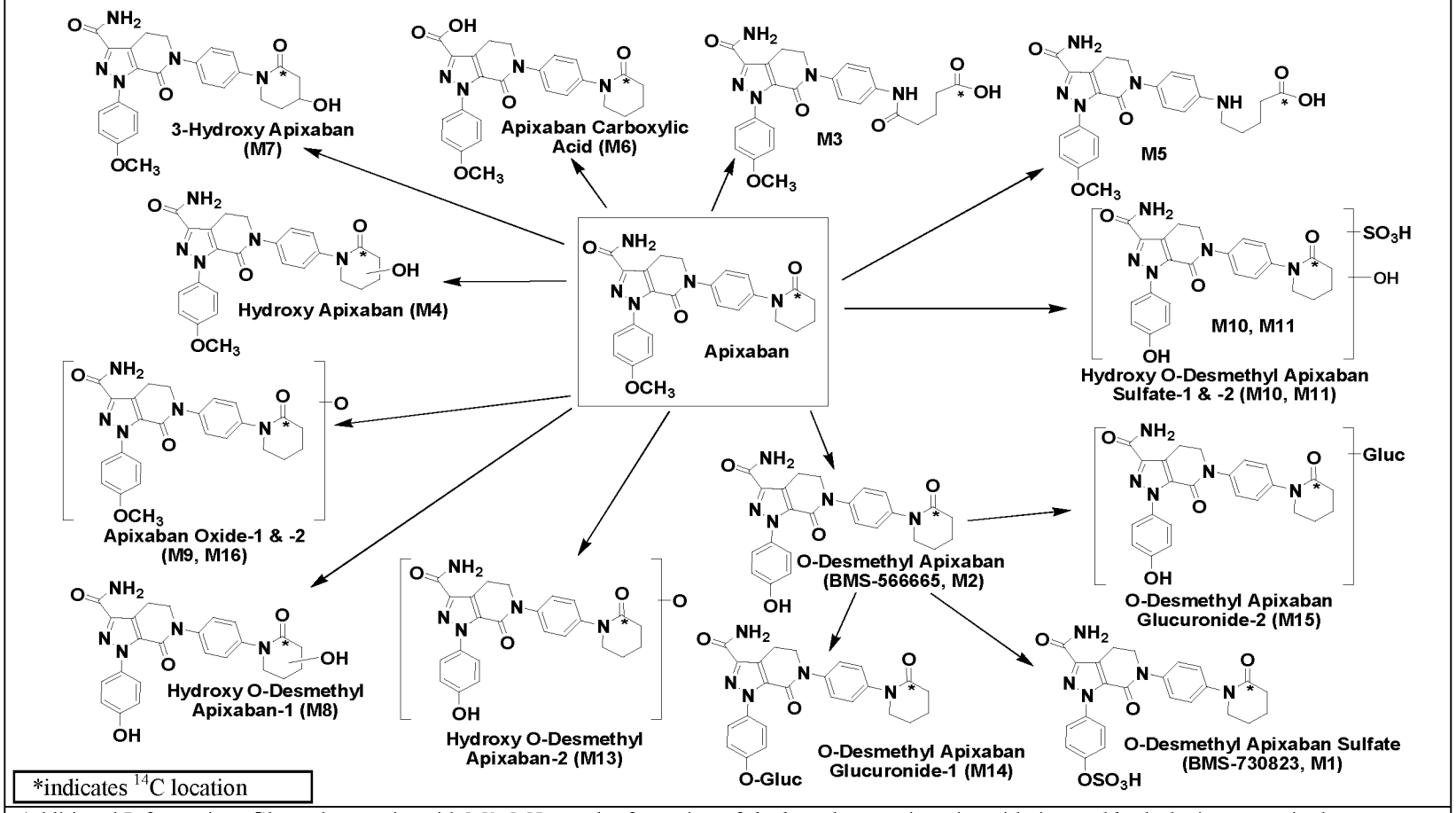
			Test Article:	Apixaban
			Study No./Document Control No.:	NA/930015043 (amendment 1)
Study system:	Incubation of BMS-566665 (M2, O-desmethyl apixaban) with human cDNA-expressed SULT (15 to 28 μg protein/mL) or human liver S9 fraction (200 μg protein/mL) and 2.5 mM PAPS for 30 minutes. Rates of BMS-730823 formation by SULTs were determined at 30 μM BMS-566665; for determination of Km, Vmax, and CLint, SULT1A1*2 and SULT1A2*1 were incubated with 0.01 to 100 μM BMS-566665 and human liver S9 fraction was incubated at 0.5 to 300 μM. BMS-730823 (M1, O-desmethyl apixaban sulfate) was quantitated using LC/MS/MS.			
	Rate of BMS-730823 Formation (pmol/min/mg protein)	**Km (μM)**	**Vmax (pmol/min/mg protein)**	**CLint (μL/min/mg protein)**
Human liver S9	NC	41.4 ± 24.7	7040 ± 790	201 ± 78.4
SULT1A1*2	158430 ± 50320	36.8 ± 28.2	367647 ± 145039	12927 ± 6269
SULT1A2*1	20640 ± 1740	70.8 ± 53.3	70023 ± 18378	1244 ± 676
SULT1A3	150 ± 20	NC	NC	NC
SULT1E	1330 ± 440	NC	NC	NC
SULT2A1	160 ± 30	NC	NC	NC

Additional Information: cDNA: complementary deoxyribonucleic acid. CLint: intrinsic clearance. LC/MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry. NA: not applicable. NC: not conducted. SULT: sulfotransferase.

Values are mean ± standard deviation (N = 3).

Table 2.6.5.11: Pharmacokinetics: Proposed Metabolic Pathways

Test Article: [^{14}C]Apixaban
Document Control No.: 930015646, 930007004, 930007005, 930014907, 930010261



Additional Information: Gluc: glucuronic acid. M3, M5: result of opening of the keto-lactam ring via oxidation and hydrolysis, respectively.

Table 2.6.5.12A: Pharmacokinetics: Induction/Inhibition of Drug-Metabolizing Enzymes (Induction of Cytochrome P450 in Human Hepatocytes)

Test Article: Apixaban
Study No./Document Control No.: XT063004 / 930024170 (amendment 1)
Location in Dossier: 4.2.2.6.1

Study System: Incubation in human hepatocytes from 3 individual donors. Assessment of cytochrome P450 activity in microsomes prepared from these hepatocytes via measurement of marker substrate metabolism.

Incubation Time: 3 days

Concentration: 0.2, 2, 20 μM

Assay: LC/MS/MS

Treatment	Conc	Phenacetin O-dealkylation (CYP1A2)		Bupropion hydroxylation (CYP2B6)		Testosterone 6β-hydroxylation (CYP3A4/5)	
		Rate (nmol/mg/min)	Percent of Control	Rate (nmol/mg/min)	Percent of Control	Rate (nmol/mg/min)	Percent of Control
DMSO	0.1%	47.8 ± 17.9	-	37.0 ± 11.1	-	2030 ± 560	-
Apixaban	0.2 μM	46.4 ± 17.3	97.3 ± 0.3	33.1 ± 10.2	89.2 ± 4.9	2000 ± 540	98.4 ± 0.5
Apixaban	2 μM	44.3 ± 15.4	93.4 ± 2.8	34.8 ± 11.3	93.4 ± 4.4	1880 ± 740	90.7 ± 13.4
Apixaban	20 μM	44.3 ± 16.9	92.8 ± 3.7	40.9 ± 12.5	112 ± 20	2430 ± 460	123 ± 21
Omeprazole	100 μM	1800 ± 730	3740 ± 120	456 ± 505	1100 ± 1090	4580 ± 1130	250 ± 134
Phenobarbital	750 μM	102 ± 61	203 ± 44	926 ± 1030	2200 ± 2240	13500 ± 3000	736 ± 399
Rifampin	10 μM	106 ± 47	219 ± 14	532 ± 360	1310 ± 680	16400 ± 4100	897 ± 516

Additional Information: CYP: cytochrome P450. LC/MS/MS: liquid chromatography with tandem mass spectrometry. Values are mean ± standard deviation (N = 3).
Omeprazole, phenobarbital, and rifampin served as positive controls for induction of CYP1A2, CYP2B6 and CYP3A4/5, respectively.
In a preliminary assessment, 2 to 20 μM apixaban was not found to increase testosterone 6β-hydroxylase activity (DCN 930002493).

Table 2.6.5.12A (continued): Pharmacokinetics: Induction/Inhibition of Drug-Metabolizing Enzymes (Induction of Cytochrome P450 in Human Hepatocytes)

Test Article: Apixaban
Study No./Document Control No.: XT063004 / 930024170 (amendment 1)

Study System: Incubation in human hepatocytes from 3 individual donors. Assessment of CYP mRNA expression in cell lysates prepared from these hepatocytes.

Incubation Time: 3 days

Concentration: 0.2, 2, 20 μM

Assay: Quantigene High Volume Kit

Treatment	Conc	CYP1A2		CYP2B6		CYP3A4/5	
		mRNA Expression (% of GAPDH)	Percent of Control	mRNA Expression (% of GAPDH)	Percent of Control	mRNA Expression (% of GAPDH)	Percent of Control
DMSO	0.1%	1.73 ± 1.09	100	11.7 ± 3.0	100	21.3 ± 18.1	100
Apixaban	0.2 μM	1.32 ± 0.74	82.5 ± 15.0	10.8 ± 1.6	94.7 ± 10.7	20.3 ± 12.2	112 ± 34
Apixaban	2 μM	1.68 ± 1.02	102 ± 14	12.8 ± 3.1	111 ± 20	26.8 ± 14.5	149 ± 41
Apixaban	20 μM	1.93 ± 1.19	116 ± 15	21.8 ± 9.1	183 ± 31	64.2 ± 64.7	277 ± 52
Omeprazole	100 μM	296 ± 71	25300 ± 19300	NA	NA	NA	NA
Phenobarbital	750 μM	NA	NA	226 ± 288	1650 ± 1840	NA	NA
Rifampin	10 μM	NA	NA	NA	NA	494 ± 579	1950 ± 820

Additional Information: CYP: cytochrome P450. GAPDH: glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, a housekeeping gene. mRNA: messenger RNA. NA: not applicable. Values are mean ± standard deviation (N = 3).Omeprazole, phenobarbital, and rifampin served as positive controls for induction of CYP1A2, CYP2B6 and CYP3A4/5, respectively.

Table 2.6.5.12B: Pharmacokinetics: Induction/Inhibition of Drug-Metabolizing Enzymes (Inhibition of Cytochrome P450 in Human Hepatocytes and Liver Microsomes)

Test Article: Apixaban
Study No./Document Control No.: NA / 930024178
Location in Dossier: 4.2.2.6.2

Study System: Incubation of human liver microsomes (0.05 to 0.25 mg protein/mL) with NADPH (1 mM), apixaban (0 to 45 μM), and probe substrate (concentration approximately equal to the Km).

Incubation Time: 5 to 40 minutes

Concentration: 0.0045 or 0.0075 to 45 μM

Assay: LC/MS/MS

Enzyme	Reaction Monitored	IC_{50} (μM)	Positive Control	IC_{50} (μM)
CYP1A2	Phenacetin O-deethylation	> 45	α-Naphthoflavone	0.007
CYP2A6	Coumarin 7-hydroxylation	> 45	Tranylcypromine	0.077
CYP2B6	Bupropion hydroxylation	> 45	Orphenadrine	465
CYP2C8	Paclitaxel 6α-hydroxylation	> 45	Montelukast	0.088
CYP2C9	Diclofenac 4′-hydroxylation	> 45	Sulfaphenazole	0.528
CYP2C19	(S) Mephenytoin 4′-hydroxylation	> 20	N-3-Benzylnirvanol	0.399
CYP2D6	Dextromethorphan O-demethylation	> 45	Quinidine	0.053
CYP3A4	Midazolam 1′-hydroxylation	> 45	Ketoconazole	0.030
CYP3A4	Testosterone 6β-hydroxylation	> 45	Ketoconazole	0.045

Additional Information: CYP: cytochrome P450. IC_{50}: concentration required for 50% inhibition. Km: enzyme-substrate complex dissociation constant. LC/MS/MS: liquid chromatography with tandem mass spectrometry. NA: not applicable. NADPH: nicotinamide adenine dinucleotide phosphate.
In a preliminary assessment (DCN 930002493), the IC50 values for apixaban to inhibit CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, and 3A4 were > 25 μM (highest concentration tested) in cDNA-expressed enzymes and > 33 μM (highest concentration tested) in human liver microsomes; apixaban was not shown to cause time- or metabolism-dependent inhibition of CYP3A4 activity in human liver microsomes.

Table 2.6.5.13A: Pharmacokinetics: Excretion (Mouse)

Test Article:	[^{14}C]Apixaban
Study No./Document Control No.:	MBA00221 / 930014442
Location in Dossier:	4.2.2.5.1
Species/Strain:	Mouse / CD-1
Gender/Number of animals:	M/5
Vehicle/Formulation:	0.5% Tween 80 in Labrafil/ Suspension
Method of administration:	Oral gavage
Dose:	30 mg/kg
Analyte:	Total radioactivity, ^{14}C
Specific Activity:	5.3 μCi/mg
Assay:	Liquid scintillation counting

	Percent of Administered Radioactivity Recovered		
Time	**Urine**	**Feces**	**Total**
0-12 hours	14.0	70.9	84.9
12-24 hours	0.72	2.61	3.33
24-48 hours	0.45	10.4	10.9
0-48 hours	15.2	83.9	99.1

Additional Information: M: male. A total of 4.3% of the dose was recovered in cage wash and debris. Pooled samples of urine and feces were used to analyze for radioactivity. Total recovery (including cage residue and carcass) of the administered dose in mice was 105.0%.

Table 2.6.5.13B: Pharmacokinetics: Excretion (Rat)

					Test Article: [^{14}C]Apixaban	
Study No./Document Control No.:			XBL03794 / 930007004		NA / 930010961	
Location in Dossier:			4.2.2.4.7		4.2.2.4.6	
Species/Strain:			Rat / Sprague-Dawley, intact and BDC		Rat / Sprague-Dawley, intact and BDC	
Gender/Number of animals:			M/3		M/3	
Vehicle/Formulation:			0.5% Tween 80 in Labrafil/ Suspension		10% Dimethyl acetamide and 30% propylene glycol in water/ Solution	
Method of administration:			Oral gavage		IV infusion	
Dose:			30 mg/kg		15 mg/kg	
Analyte:			^{14}C		^{14}C	
Specific Activity:			5 μCi/mg		76 μCi/mg	
Assay:			Liquid scintillation counting		Liquid scintillation counting	
			Percent of Administered Radioactivity Recovered			
Route	**Status**	**Time**	**Urine**	**Bile**	**Feces**	**Total**
Oral	**Intact**	0-24 hours	11.0 ± 1.41	NA	35.4 ± 4.32	46.4 ± 3.21
		24-48 hours	2.20 ± 1.44	NA	36.0 ± 4.36	38.2 ± 3.59
		48-72 hours	0.133 ± 0.058	NA	2.40 ± 1.25	2.53 ± 1.31
		0-168 hours	13.4 ± 2.96	NA	74.0 ± 4.78	87.4 ± 1.91
	BDC	0-24 hours	7.90 ± 1.97	2.37 ± 0.723	45.8 ± 8.12	56.1 ± 6.70
		24-48 hours	2.60 ± 3.20	0.267 ± 0.153	24.0 ± 4.32	26.9 ± 4.25
		0-48 hours	10.5 ± 3.32	2.63 ± 0.85	69.8 ± 5.97	83.0 ± 8.83
IV	**Intact**	0-24 hours	20.7	NA	12.7	33.4
	BDC	0-24 hours	46.6	23.0	24.9	94.5

Additional Information: BDC: bile duct-cannulated. IV: intravenous. M: male. NA: not applicable.
Values are means or mean ± standard deviation. After oral dosing to intact and BDC rats, total recovery (including cage rinse and carcass) was 92.3 and 89.7% of the dose, respectively. After IV dosing to intact and BDC rats, total recovery (including gastrointestinal tract tissue) was 35.2 and 94.9% of the dose, respectively.

Table 2.6.5.13C: Pharmacokinetics: Excretion (Rabbit)

			Test Article:	[^{14}C]Apixaban
			Study No./Document Control No.:	MBA00222 / 930017359
			Location in Dossier:	4.2.2.5.2
Species/Strain:		Rabbit / New Zealand White		Rabbit / New Zealand White
Gender/Number of animals:		F/3		F/3
Vehicle/Formulation:		Cyclodextrin buffer/ Solution		Tween 80 in Labrafil/ Suspension
Method of administration:		IV bolus		Oral gavage
Dose:		5 mg/kg		30 mg/kg
Analyte:		^{14}C		^{14}C
Specific Activity:		5.00 μCi/mg		1.43 μCi/mg
Assay:		Liquid scintillation counting		Liquid scintillation counting

Route of Administration	**Time**	**Percent of Administered Radioactivity Recovered**		
		Urine	**Feces**	**Total**
Oral	0-12 hours	0	3.88 ± 5.22	3.88 ± 5.22
	12-24 hours	1.39 ± 1.80	9.56 ± 9.26	10.9 ± 9.43
	24-48 hours	0.37 ± 0.44	40.8 ± 19.3	41.2 ± 19.4
	0-48 hours	1.76 ± 2.24	54.3 ± 28.0	56.0 ± 28.9
IV	0-12 hours	23.2 ± 6.43	18.6 ± 17.2	41.8 ± 23.6
	12-24 hours	1.26 ± 1.76	27.5 ± 10.3	28.7 ± 11.2
	24-48 hours	0.33 ± 0.20	16.4 ± 7.48	16.7 ± 7.67
	0-48 hours	24.8 ± 4.73	62.4 ± 4.13	87.2 ± 8.14

Additional Information: F: female. IV: intravenous.
Values are mean ± standard deviation. Plasma radioactivity concentrations were low (maximum of 0.4 μg-equivalents/mL) after oral dosing. A total of 1.02 and 0.77% of the dose was recovered in cage wash and debris after oral and IV dosing, respectively. After oral and IV dosing, total recovery (including cage wash and debris) was 57.0 and 88.0% of the dose, respectively.

Table 2.6.5.13D Pharmacokinetics: Excretion (Dog)

Test Article:	[^{14}C]Apixaban
Study No./Document Control No.:	XBL03795 / 930007005 (amendment 1)
Location in Dossier:	4.2.2.4.9
Species/Strain:	Dog / Beagle
Gender/Number of animals:	M/3
Vehicle/Formulation:	0.5% Tween 80 in Labrafil/ Suspension
Method of administration:	Oral gavage
Dose:	5 mg/kg
Analyte:	^{14}C
Specific Activity:	5 μCi/mg
Assay:	Liquid scintillation counting

	Percent of Administered Radioactivity Recovered		
Time	**Urine**	**Feces**	**Total**
0 to 24 hours	6.40 ± 1.15	58.2 ± 24.8	64.6 ± 25.9
24 to 48 hours	2.03 ± 2.49	13.4 ± 13.1	15.4 ± 15.5
48 to 72 hours	0.167 ± 0.208	1.07 ± 0.862	1.23 ± 1.04
0 to 168 hours	8.83 ± 1.79	73.7 ± 10.5	82.6 ± 8.75

Additional Information: M: male. Values are mean ± standard deviation. A total of 6.1 ± 4.5% of the dose was recovered in cage rinse. Total recovery (including cage rinse) was 88.6% of the dose.

Table 2.6.5.13E Pharmacokinetics: Excretion (Human)

Test Article: [^{14}C]Apixaban
Study No./Document Control No.: MBA00042 / 930010668
Location in Dossier: 5.3.2.3.2

Species/Strain: Human
Gender/Number of animals: Group 1: M/6. Group 2: M/4
Vehicle/Formulation: Polyethylene glycol 400/ethanol (85:15, v/v)/ Solution
Method of administration: Oral gavage
Dose: 20 mg (108.8 μCi)
Analyte: ^{14}C
Specific Activity: 5.44 μCi/mg
Assay: Liquid scintillation counting

Time	Percent of Administered Radioactivity Recovered					
	Group 1			Group 2		
	Urine	Feces	Total	Urine	Feces	Total
0 to 24 hours	19.5 ± 7.30	2.69 ± 3.27	NC	24.5 ± 9.70	7.43 ± 12.4	NC
24 to 48 hours	3.42 ± 1.42	19.5 ± 16.2	NC	3.48 ± 0.79	20.1 ± 16.2	NC
48 to 72 hours	0.85 ± 0.56	11.4 ± 14.6	NC	0.68 ± 0.44	13.4 ± 3.80	NC
72 to 96 hours	0.13 ± 0.23	11.6 ± 17.4	NC	0.08 ± 0.16	1.43 ± 1.70	NC
96 to 120 hours	0.14 ± 0.34	1.39 ± 2.16	NC	0.07 ± 0.13	3.40 ± 4.34	NC
120 to 144 hours	0.09 ± 0.21	4.46 ± 10.3	NC	0.00 ± 0.00	0.60 ± 1.07	NC
144 to 168 hours	0.00 ± 0.00	1.00 ± 2.39	NC	0.00 ± 0.00	0.30 ± 0.53	NC
0 to 216 hours	24.2 ± 7.17	52.4 ± 4.87	76.6 ± 5.33[a]	28.8 ± 10.2	46.7 ± 5.49	77.9 ± 6.88[b]

Additional Information: M: male. NC: not calculated. Values are mean ± standard deviation.
a: In 1 subject, samples were collected for an additional 76 hours: the total urine + feces recovery in Group 1 after 292 hours was 80.5% of the dose.
b: Includes bile (2.44 ± 1.66%) collected 3 to 8 hours after dosing.

Table 2.6.5.14A: Pharmacokinetics: Excretion into Bile (Rat)

		Test Article: [^{14}C]Apixaban
Study No./Document Control No.:	XBL03794 / 930007004	NA / 930010961
Location in Dossier:	4.2.2.4.7	4.2.2.4.6
Species/Strain:	Rat / Sprague-Dawley (BDC)	Rat / Sprague-Dawley (BDC)
Gender/Number of animals:	M/3	M/3
Vehicle/Formulation:	0.5% Tween 80 in Labrafil/ Suspension	10% Dimethyl acetamide and 30% propylene glycol in water/ Solution
Method of administration:	Oral gavage	IV infusion
Dose:	30 mg/kg	15 mg/kg
Analyte:	^{14}C	^{14}C
Specific Activity:	5 μCi/mg	76 μCi/mg
Assay:	Liquid scintillation counting	Liquid scintillation counting

Route of Administration	**Time (h)**	**Percent of Dose Recovered**							
		Urine		**Bile**		**Feces**		**Total**	
		TRA	**Apixaban**	**TRA**	**Apixaban**	**TRA**	**Apixaban**	**TRA**	**Apixaban**
Oral	0 to 48	10.5	9.4	2.6	0.5	69.8	64.6	89.7[a]	74.5
IV	0 to 24	46.6	43.3	23.0	12.0	24.9	21.8	94.9[b]	77.1

Additional Information: BDC: bile duct-cannulated. IV: intravenous. M: male. TRA: total radioactivity. Values are means.
a: Includes cage rinse and carcass
b: Includes gastrointestinal tract

Table 2.6.5.14B: Pharmacokinetics: Excretion into Bile (Human)

				Test Article:	[^{14}C]Apixaban		
				Study No./Document Control No.:	CV185006 / 930010261 (amendment 1) MBA00042 / 930010668		
				Location in Dossier:	5.3.2.3.1 and 5.3.2.3.2		
Species/Strain:	Human						
Gender/Number of animals:	M/4						
Vehicle/Formulation:	Polyethylene glycol 400/ethanol (85:15, v/v)/ Solution						
Method of administration:	Oral						
Dose:	20 mg (108.8 μCi)						
Analyte:	^{14}C						
Specific Activity:	5.44 μCi/mg						
Assay:	Liquid scintillation counting						
Percent of dose recovered							
Urine (0 to 216 hours)		**Bile (3 to 8 hours)**		**Feces (0 to 216 hours)**		**Total (0 to 216 hours)**	
TRA	**Apixaban**	**TRA**	**Apixaban**	**TRA**	**Apixaban**	**TRA**	**Apixaban**
28.8	23.9	2.44	0.84	46.7	34.5	77.9[a]	59.2

Additional Information: M: male. TRA: total radioactivity. Values are means.
a: In 1 subject, samples were collected for an additional 76 hours: the total urine + feces recovery in Group 1 after 292 hours was 80.5% of the dose.

Table 2.6.5.15: Pharmacokinetics: Drug-Drug Interactions

Data pertaining to in vivo studies bearing on the potential for clinical drug-drug pharmacokinetic interactions can be found in Tables 2.6.5.12A and B and Tables 2.6.5.16A, B, C, and D of this Tabulated Summary.

Table 2.6.5.16A: Pharmacokinetics: Other (Caco-2 Model, P-glycoprotein Transport)

Test Article: Apixaban
Study No./Document Control No.: NA / 930002493
Location in Dossier: 4.2.2.2.1

Study System: Caco-2 cell culture. Incubation in the presence or absence of LY335979 (P-glycoprotein inhibitor) or probenecid (selective MRP inhibitor).
Incubation Time: 2 hours
Concentration: 20 and 200 μM
Assay: LC/MS/MS

Compound	Inhibitor	Permeability Coefficient (nm/sec)		Efflux Ratio
		A to B	B to A	
Apixaban (20 μM)	None	3.0 ± 0.2	110 ± 10	37
	LY335979 (5 μM)	4.0 ± 0.0	140 ± 0.0	35
Apixaban (200 μM)	None	4.0 ± 0.8	93 ± 4.5	23
	LY335979 (5 μM)	6.0 ± 0.4	93 ± 9.1	16
Apixaban (20 μM)	None	6.0 ± 0.0	140 ± 10	23
	Probenecid (200 μM)	7.0 ± 0.2	123 ± 5.8	18
	Probenecid (1000 μM)	9.0 ± 0.6	137 ± 5.8	15
Apixaban (200 μM)	None	9.0 ± 0.5	105 ± 14	12
	Probenecid (200 μM)	11 ± 0.6	113 ± 5.8	10
	Probenecid (1000 μM)	13 ± 1.2	123 ± 12	9

Additional Information: LC/MS/MS: liquid chromatography with tandem mass spectrometry. Pc: permeability coefficient. Efflux ratio: $Pc_{B\text{-}to\text{-}A}$ / $Pc_{A\text{-}to\text{-}B}$. MRP: multiple drug resistance gene-associated protein.
Values are mean ± standard deviation, N = 3. The B to A permeability of rhodamine 123, a known P-glycoprotein substrate, was not affected by treatment with 200 μM apixaban, indicating that apixaban is not an inhibitor of P-glycoprotein.

Table 2.6.5.16A (continued): Pharmacokinetics: Other (Caco-2 Model, P-glycoprotein Transport)

Test Article: Apixaban
Study No./Document Control No.: NA / 930037717
Location in Dossier: 4.2.2.2.2

Study System: Caco-2 cell culture. Incubation in the presence or absence of ketoconazole, cyclosporin A (P-glycoprotein inhibitors), and naproxen. Digoxin was run as a positive control.
Incubation Time: 2 hours
Concentration: 3 and 30 μM
Assay: LC/MS/MS

Compound	Inhibitor	Permeability Coefficient (nm/sec)		Efflux Ratio	Percent Inhibition of Efflux
		A to B	B to A		
Apixaban (3 μM)	None	16 ± 1	387 ± 54	24.2	0 ± 14
	Cyclosporin A (50 μM)	67 ± 9	278 ± 25	4.15	43 ± 5
	Ketoconazole (50 μM)	70 ± 8	177 ± 21	2.53	71 ± 5
	Naproxen (0.2 mM)	12 ± 1	307 ± 13	25.6	21 ± 3
	Naproxen (1 mM)	16 ± 3	279 ± 29	17.4	29 ± 7
	Naproxen (6 mM)	35 ± 4	251 ± 25	7.17	42 ± 6
Apixaban (30 μM)	None	10 ± 2	292 ± 13	29.2	0 ± 4
	Cyclosporin A (50 μM)	39 ± 4	182 ± 18	4.67	50 ± 6
	Ketoconazole (50 μM)	68 ± 9	147 ± 21	2.16	79 ± 14
	Naproxen (0.2 mM)	21 ± 1	310 ± 30	14.8	-2 ± 11
	Naproxen (1 mM)	25 ± 2	298 ± 13	11.9	3 ± 4
	Naproxen (6 mM)	37 ± 3	257 ± 10	6.95	22 ± 4
Digoxin (5 μM)	None	23 ± 3	205 ± 7	8.91	0 ± 3
	Cyclosporin A (50 μM)	86 ± 15	89 ± 17	1.03	98 ± 1
	Ketoconazole (50 μM)	96 ± 3	95 ± 6	0.99	100 ± 0

Additional Information: NA: not applicable. Pc: permeability coefficient. Efflux ratio: $Pc_{B\text{-}to\text{-}A}$ / $Pc_{A\text{-}to\text{-}B}$.
Percent inhibition = 100-[$((Pc_{B\text{-}to\text{-}A} - Pc_{A\text{-}to\text{-}B})_{+Inhibitor}$ / $(Pc_{B\text{-}to\text{-}A} - Pc_{A\text{-}to\text{-}B})_{no\ Inhibitor}$)*100]. Values are mean ± standard deviation, N = 3 or 4.

Table 2.6.5.16A (continued): Pharmacokinetics: Other (Caco-2 Model, Inhibition of P-glycoprotein Transport)

Test Article: Apixaban
Study No./Document Control No.: NA / 930050578
Location in Dossier: 4.2.2.6.3

Study System: Bi-directional permeability of digoxin, a P-gp substrate, in the Caco-2 cell model assessed in the presence of various concentrations of Apixaban. Cyclosporin A was used as a positive control for inhibition of P-gp.
Incubation Time: 2 hours
Concentration: Apixaban: 0.1, 0.2, 0.39, 0.78, 1.56, 3.13, 6.25, 12.5, 25 and 50 μM. Digoxin: 5μM.
Assay: LC/MS/MS

Targeted Concentration (μM)	Actual Concentration (μM)	Permeability Coefficient (nm/sec)		Pc Difference	Percent Inhibition of Digoxin Efflux
		A to B of Digoxin	B to A of Digoxin		
Digoxin 5.0	5.3 ± 0.5	6 ± 1	140 ± 9	134	0.0
Apixaban					
0.1	0.10 ± 0.01	5 ± 0.6	129 ± 0	124	7.4
0.2	0.20 ± 0.02	4 ± 1.1	120 ± 42	116	13.2
0.39	0.42 ± 0.04	3 ± 0.6	113 ± 9	110	18.0
0.78	0.84 ± 0.08	7 ± 2.6	134 ± 19	127	5.2
1.56	1.7 ± 0.3	5 ± 0.9	127 ± 29	123	8.4
3.13	3.2 ± 0.7	5 ± 2.1	108 ± 10	103	22.9
6.25	6.3 ± 0.4	7 ± 2.9	132 ± 11	125	7.0
12.5	11.0 ± 2.4	7 ± 3.5	139 ± 10	132	1.5
25	20.9 ± 2.9	5 ± 0.2	126 ± 33	121	9.9
50	54.7 ± 10.4	18 ± 10	144 ± 6	126	5.9

Additional Information: Pc: permeability coefficient. Pc Difference: $Pc_{B\text{-}to\text{-}A}$ - $Pc_{A\text{-}to\text{-}B}$.
Percent Inhibition = 100-[(($Pc_{B\text{-}to\text{-}A}$ of test compound) - ($Pc_{A\text{-}to\text{-}B}$ of test compound)) / (($Pc_{B\text{-}to\text{-}A}$ of digoxin) - ($Pc_{A\text{-}to\text{-}B}$ of digoxin)))*100].
Values are mean ± standard deviation, N = 4.

Table 2.6.5.16B: Pharmacokinetics: Other (LLC-PK1 Cell Model, P-glycoprotein Transport)

Test Article: Apixaban
Study No./Document Control No.: 300797734 / 930017758
Location in Dossier: 4.2.2.2.3

Study System: Culture of porcine kidney-derived LLC-PK1 cells expressing human P-gp cDNA or not (controls). Incubation in the presence or absence of ketoconazole, a P-gp inhibitor.

Incubation Time: 90 minutes

Concentration: 2.5 to 100 μM

Assay: Liquid scintillation counting

P-gp expressed	Apixaban Conc (μM)	Permeability Coefficient (nm/sec)		Efflux Ratio	Permeability Coefficient (nm/sec) at 5 μM Apixaban		
		A to B	B to A		Ketoconazole Concentration (μM)	Efflux Ratio	Percent Inhibition of Efflux
Yes	2.5	9.4 ± 2.6	210 ± 9.3	23 ± 4.9	0	27	--
	5	5.5 ± 0.1	200 ± 11	36 ± 2.2	1	24	13
	10	6.2 ± 0.2	200 ± 11	31 ± 1.9	3	17	39
	25	6.1 ± 0.6	220 ± 4.2	36 ± 4.3	10	8.3	72
	50	6.9 ± 0.6	240 ± 9.5	35 ± 4.6	30	3.2	92
	100	5.7 ± 0.6	210 ± 9.3	36 ± 4.9			
No	2.5	34 ± 3.3	150 ± 44	4.4 ± 0.9			
	5	34 ± 3.0	140 ± 20	4.2 ± 0.3			
	10	37 ± 0.9	120 ± 27	3.2 ± 0.7			
	25	41 ± 3.2	110 ± 33	2.7 ± 0.6			
	50	54 ± 2.1	100 ± 16	1.9 ± 0.2			
	100	60 ± 3.6	84 ± 11	1.4 ± 0.1			

Additional Information: cDNA: complementary deoxyribonucleic acid. LLC-PK1: Porcine kidney epithelial cell line.
Pc: permeability coefficient. P-gp: P-glycoprotein. Efflux ratio: $Pc_{B\text{-}to\text{-}A}$ / $Pc_{A\text{-}to\text{-}B}$.

Percent inhibition = $[1-((ER_{+Inhibitor} - 1) / (ER_{no\ Inhibitor} - 1))]*100$ where ER is the efflux ratio. Similar inhibition of efflux by ketoconazole was seen at 5 and 50 μM apixaban (IC_{50} = 5.4 and 2.9 μM, respectively). Values are mean ± standard deviation (N = 3).

Table 2.6.5.16C: Pharmacokinetics: Other (HEK-293, MDCK Cell Models, OAT and OATP Transport)

Test Article: [^{14}C]Apixaban
Study No./Document Control No.: NA / 930037388
Location in Dossier: 4.2.2.2.4

Study System: Culture of HEK-293 cells expressing human OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1 or OAT3 cDNA or not (controls) and MDCK cells expressing OAT1. Cellular uptake determined after cell washing followed by lysis.

Incubation Time: 5 minutes

Concentration: 1 μM

Assay: Liquid scintillation counting

Cells	Transport Rate (pmol/mg/5 minutes)			
	Marker Substrate		Apixaban (1 μM)	
	No Inhibitor (BSP)	+ BSP (50 μM)	No Inhibitor (BSP)	+ BSP (50 μM)
Mock MDCK	3.6 ± 0.4	2.7 ± 0.5	15.7 ± 0.2	14.5 ± 0.7
OAT1-Transfected	29.2 ± 0.3	5.3 ± 0.6	20.8 ± 2.4	22.0 ± 2.2
Mock HEK-293	14.1 ± 2.4	12.6 ± 0.8	17.1 ± 1.9	20.7 ± 0.6
OAT3-Transfected	133.6 ± 11.7	18.3 ± 0.4	23.6 ± 2.3	20.6 ± 1.3
Mock HEK-293	7.8 ± 0.5	6.4 ± 0.1	26.8 ± 1.2	29.6 ± 0.9
OATP1B1-Transfected	34.8 ± 1.6	8.8 ± 0.2	27.2 ± 1.3	30.0 ± 3.4
Mock HEK-293	0.23 ± 0.12	0.17 ± 0.05	15.3 ± 1.4	16.3 ± 0.4
OATP1B3-Transfected	3.25 ± 0.26	0.42 ± 0.05	17.6 ± 0.5	14.6 ± 0.8
Mock HEK-293	8.2 ± 0.7	4.5 ± 1.1	15.3 ± 1.4	16.3 ± 0.4
OATP2B1-Transfected	408 ± 63.9	30.4 ± 6.3	20.0 ± 0.8	17.6 ± 0.3

Additional Information: BSP: bromosulphophthalein. cDNA: complementary deoxyribonucleic acid. HEK: human embryonic kidney. MDCK: Madin-Darby canine kidney. OAT: Organic anion transporter, OATP: Organic anion transporting polypeptide. Values are mean ± standard deviation (N = 3).
Marker substrates: [^{3}H]-para-aminohippurate 1μM (OAT1), [^{3}H]-estrone-3-sulfate 1μM (OAT3 and OATP2B1), [^{3}H]-estradiol-17β-D-glucuronide 1μM (OATP1B1), [^{3}H]-CCK-8 0.1μM (OATP1B3).

Table 2.6.5.16D: Pharmacokinetics: Other (MDCKII Cell Model, BCRP Transport)

Test Article: [^{14}C]Apixaban
Study No./Document Control No.: XT76-BMS-02-30Sept2008 / 930037784 (amendment 1)
Location in Dossier: 4.2.2.2.5

Study System: Culture of MDCKII cells expressing human BCRP cDNA or not (controls) in the presence or absence of naproxen and ketoconazole.
Incubation Time: 120 minutes
Concentration: 1 to 100 μM
Assay: Liquid scintillation counting

BCRP expressed	Apixaban (μM)	Permeability Coefficient (nm/sec)		Efflux Ratio
		A to B	B to A	
No	1	4.93	10.5	2.13
	5	4.99	10.9	2.21
	25	7.49	10.6	1.41
	100	4.60	11.6	2.71
Yes	1	1.39	14.9	10.7
	5	1.43	16.9	11.9
	25	1.3	14.9	11.5
	100	1.25	19.5	18.8

Permeability Coefficient (nm/sec) at 5 μM Apixaban				
Inhibitor	BCRP not expressed		BCRP expressed	
	Efflux Ratio	Percent Inhibition	Efflux Ratio	Percent Inhibition
Ketoconazole (μM)				
0	2.90	0	12.6	0
50	1.24	91	4.91	33
Naproxen (mM)				
0	2.90	0	12.6	0
3	3.30	< 0	7.67	10
8	3.51	< 0	14.2	< 0
Ko134 (μM)				
0	2.90	0	12.6	0
1	1.18	89	1.49	81
Diltiazem (μM)				
0	1.47	0	7.54	0
30	0.67	> 100	15.8	< 0

Additional Information: BCRP: Breast Cancer Resistance Protein. cDNA: complementary deoxyribonucleic acid. MDCK: Madin-Darby canine kidney.
Pc: permeability coefficient. Efflux ratio: $Pc_{B\text{-}to\text{-}A}$ / $Pc_{A\text{-}to\text{-}B}$.
Percent inhibition = $[1-(Pc_{B\text{-}to\text{-}A} - Pc_{A\text{-}to\text{-}B})_{+Inhibitor} / (Pc_{B\text{-}to\text{-}A} - Pc_{A\text{-}to\text{-}B})_{no\ Inhibitor}]*100$. N = 1 or 2.

Table 2.6.5.16E: Pharmacokinetics: Other (Absorption in Intestinal Segments)

		Test Article:	Apixaban
		Study No./Document Control No.:	NA / 930002493
		Location in Dossier:	4.2.2.2.1
Study System:	Rat intestinal segments		
Incubation Time:	30 to 120 minutes		
Concentration:	200 μM		
Assay:	LC/MS/MS		
Site	**Direction**	**Permeability Coefficient (nm/sec)**	
Duodenum	Mucosal → Serosal	33 ± 12	
Jejunum	Mucosal → Serosal	73 ± 28	
Jejunum	Serosal → Mucosal	170 ± 23	
Ileum	Mucosal → Serosal	51 ± 38	
Colon	Mucosal → Serosal	31 ± 22	

Additional Information: LC/MS/MS: liquid chromatography with tandem mass spectrometry.
Values are mean ± standard deviation (N = 3 or 4)

Table 2.6.5.16F: Pharmacokinetics: Other (Effect of Activated Charcoal Treatment)

			Test Article:	Apixaban
			Study No./Document Control Number:	NA / 930039361
			Location in Dossier:	4.2.2.7.1
Species/Strain:	Dog / Beagle			
Gender/Number of Animals:	M/4			
Feeding Condition:	Fasted			
Vehicle/Formulation:	Apixaban: Tween 80/Labrafil (0.5:99.5)/ Suspension. Activated charcoal: water/ Suspension.			
Method of Administration:	Oral gavage (both apixaban and activated charcoal)			
Sample:	Plasma			
Analyte:	Apixaban			
Assay:	LC/MS/MS			
Dose of Apixaban:	5 mg/kg			
Dose of Activated Charcoal:	**0**	**250 mg/kg**	**250 mg/kg**	**250 mg/kg**
Time of Charcoal Administration (after apixaban):	**NA**	**0.25 hour**	**1 hour**	**3 hours**
Cmax (μg/mL)	9.35 ± 1.33	8.42 ± 0.82	8.99 ± 0.91	8.07 ± 0.80
tmax (h)	4.0 ± 0.0	2.5 ± 1.0	2.5 ± 1.0	2.5 ± 1.0
C_{24} (μg/mL)	0.47 ± 0.32	0.19 ± 0.12	0.14 ± 0.06	0.06 ± 0.03
$AUC_{0\text{-}24}$ (μg•h/mL)	78.6 ± 7.00	59.5 ± 4.60	63.9 ± 5.40	49.2 ± 1.80
CL/F (mL/h/kg)	60.1 ± 15.6	82.0 ± 6.9	77.4 ± 11.2	100.9 ± 4.1
Vss/F (L/kg)	0.50 ± 0.10	0.52 ± 0.04	0.46 ± 0.02	0.53 ± 0.07
t½ (h)	5.69 ± 2.16	4.24 ± 1.01	3.96 ± 0.91	3.03 ± 0.24
MRT (h)	8.54 ± 2.31	6.39 ± 1.09	5.93 ± 0.54	5.28 ± 0.63

Additional Information: LC/MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry. M: male. NA: Not applicable. Values are means ± standard deviation. Calculation and comparisons of CL/F (mL/h/kg) and Vss/F (L/kg) assume equivalent bioavailability in all groups.

Table 2.6.5.16F (continued): Pharmacokinetics: Other (Effect of Activated Charcoal Treatment)

			Test Article:	Apixaban	
			Study No./Document Control Number:	NA / 930046725	
			Location in Dossier:	4.2.2.7.2	
Species/Strain:	Dog / Beagle				
Gender/Number of Animals:	M/5				
Feeding Condition:	Fasted				
Vehicle/Formulation:	Apixaban: Tween 80/Labrafil (0.5:99.5)/ Suspension. Activated charcoal: water/ Suspension.				
Method of Administration:	Oral gavage (both apixaban and activated charcoal)				
Sample:	Plasma				
Analyte:	Apixaban				
Assay:	LC/MS/MS				
Dose of Apixaban:	5 mg/kg				
Dose of Activated Charcoal:	**0**	**250 mg/kg,**	**2500 mg/kg,**	**250 mg/kg,**	**250 mg/kg,**
Time of Charcoal Administration (after apixaban):	**NA**	**3h**	**3h**	**5h**	**3 and 5h**
Cmax (μg/mL)	10.8 ± 1.92	10.9 ± 1.21	9.96 ± 1.49	11.1 ± 2.57	11.0 ± 0.90
tmax (h)	4.5 ± 1.3	2.8 ± 0.5	2.6 ± 0.5	3.5 ± 0.7	3.2 ± 0.8
C_{24} (μg/mL)	0.29 ± 0.13	0.29± 0.13	0.07 ± 0.06	0.24 ± 0.11	0.18 ± 0.14
$AUC_{0\text{-}24}$ (μg•h/mL)	97.0 ± 23.6	82.0 ± 10.5	52.6 ± 4.7	90.3 ± 19.7	76.1 ± 8.3
CL/F (mL/h/kg)	47.4 ± 8.58	60.4 ± 7.5	95.0 ± 9.4	57.3 ± 15.2	65.6 ± 8.04
Vss/F (L/kg)	0.379 ± 0.09	0.41 ± 0.06	0.45 ± 0.03	0.38 ± 0.08	0.41 ± 0.04
t½ (h)	3.17 ± 0.59	4.13 ± 1.00	3.01 ± 0.57	3.34 ± 0.56	3.15 ± 0.55
MRT (h)	7.71 ± 0.51	6.81 ± 0.81	4.82 ± 0.60	6.71 ± 0.87	6.25 ± 0.76

Additional Information: LC/MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry. M: male. NA: Not applicable. Values are means ± standard deviation. Calculation and comparisons of CL/F (mL/h/kg) and Vss/F (L/kg) assume equivalent bioavailability in all groups.

Table 2.6.5.16G: Pharmacokinetics: Other (Effect of Dialysis)

			Test Article:	Apixaban
			Study Type:	Non-GLP
Species/Strain:	Dog / Beagle			
Study No./Document Control Number:	NA / 930046779			
Location in Dossier:	4.2.2.7.3			
Gender/Number of Animals:	M/4 (crossover study design)			
Feeding Condition:	Fasted			
Vehicle/Formulation:	Oral: Tween 80/Labrafil (0.5:99.5)/ Suspension IV: 2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin/phosphate buffer (35:65)/ Solution			
Method of Administration:	IV and oral gavage			
Sample:	Plasma and dialysate			
Analyte:	Apixaban			
Assay:	LC/MS/MS			
Dose of Apixaban:	IV: 1 mg/kg. Oral: 5 mg/kg			
Route:	**Oral**		**IV**	
Dialysis conducted:	**No**	**Yes**	**No**	**Yes**
Cmax (µg/mL)	10.3 ± 0.39	9.05 ± 1.69	5.64 ± 0.27	4.29 ± 1.26
AUC_{0-4} (µg•h/mL)	25.3 ± 3.9	20.3 ± 6.3	12.3 ± 0.5	11.5 ± 1.5
AUC_{0-24} (µg•h/mL)	82.3 ± 8.6	83.2 ± 21.3	19.3 ± 2.2	20.9 ± 2.5
t½ (h)	5.3 ± 3.9	5.9 ± 2.4	4.3 ± 0.8	3.9 ± 0.5

Additional Information: IV: intravenous. LC/MS/MS: liquid chromatography with tandem mass spectrometry. M: male. NA: Not applicable. Values are means ± standard deviation. A dual lumen jugular catheter was connected to the hemodialysis circuit; dialysis started approximately 5 minutes after dosing. Blood was collected up to 24 hours after dosing from the port immediately before the dialysis filter and up to 3 hours after dosing from the port immediately after the dialysis filter. Dialysate was collected up to 4 hours after dosing. The dialysis clearance was calculated using the dose recovered in the dialysate divided by plasma AUC_{0-4}; the value obtained was 17.3 ± 4.00 mL/h/kg.