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

2.6.6　毒性試験の概要文

ブリストル・マイヤーズ株式会社

Bristol-Myers Squibb/PFIZER CONFIDENTIAL

目　次

2.6.6　毒性試験の概要文 4
2.6.6.1　まとめ 4
2.6.6.2　単回投与毒性試験 7
2.6.6.3　反復投与毒性試験 9
2.6.6.4　遺伝毒性試験 17
2.6.6.5　がん原性試験 20
2.6.6.6　生殖発生毒性試験 26
2.6.6.7　局所刺激性試験 36
2.6.6.8　その他の毒性試験 37
2.6.6.9　考察及び結論 41
2.6.6.10　図表 45

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
A/G	albumin/globulin，アルブミン／グロブリン
ALP	alkaline phosphatase，アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase，アラニンアミノトランスフェラーゼ
aPTT	activated partial thromboplastin time，活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	area under the concentration-time curve，血漿中濃度－時間曲線下面積
BID	twice daily，1 日 2 回投与
CHO	Chinese hamster ovary cell，チャイニーズハムスター卵巣細胞
Cmax	maximam plasma concentration，最高血漿中濃度
DMSO	dimethyl sulfoxide，ジメチルスルホキシド
FXa	factor Xa，第 Xa 因子
GGT	gamma-glutamyl transpeptidase，γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GLP	Good Laboratory Practice，医薬品安全性試験実施基準
hERG	human ether-á-go-go-related gene，ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
HPβCD	hydroxypropyl-β-cyclodextrin，ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use，日米 EU 医薬品規制調和国際会議
NZW	New Zealand White，ニュージーランドホワイト
MN-PCE	micronucleated polychromatic erythrocyte，小核を有する多染性赤血球
PCE	polychromatophilic erythrocyte，多染性赤血球
PT	prothrombin time，プロトロンビン時間
SD	Sprague-Dawley
UVA	ultra violet A，長波長紫外線

2.6.6　毒性試験の概要文

2.6.6.1　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。本適応における本薬の臨床推奨用量は 10 mg（5 mg を 1 日 2 回投与［BID］）である。

日本人健康成人男性に臨床推奨用量のアピキサバンを投与したとき，アピキサバンの最高血漿中濃度（Cmax）は 0.21 μg/mL，血漿中濃度 - 時間曲線下面積（AUC）は 3.1 μg·h/mL であった。また，ヒトにおけるアピキサバンの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（FXa 阻害活性を示さない[注1)]）の臨床推奨用量における Cmax は 0.0449 μg/mL，AUC は 0.94 μg·h/mL であった[注2)]。本項において，アピキサバンまたは *O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体の動物とヒト曝露量（Cmax または AUC）の比較を倍数（動物の曝露量÷ヒト曝露量）で示す。

アピキサバンの毒性を評価するための非臨床毒性試験として，単回投与毒性試験（マウス，ラット，イヌ，サル），反復投与毒性試験（ラット，イヌ），*in vitro* および *in vivo* 遺伝毒性試験，がん原性試験（マウス，ラット），生殖発生毒性試験（マウス，ラット，ウサギ）を実施した（表 1）。これらの重要な試験はいずれも GLP 適合下で ICH ガイドラインに準拠して実施した。

表 1　アピキサバンの毒性試験

試験の種類および期間	投与経路	試験系
単回投与毒性*	経口	マウス，ラット，イヌ，サル
反復投与毒性		
3 ヵ月間投与毒性試験*	経口	ラット，イヌ
6 ヵ月間投与毒性試験	経口	ラット
1 年間投与毒性試験	経口	イヌ
遺伝毒性		
復帰突然変異試験*	*In vitro*	*Salmonella typhimurium* および *Escherichia coli*
染色体異常試験	*In vitro*	CHO 細胞
in vivo 染色体異常試験	経口	ラット
小核試験*	経口	ラット
がん原性		
2 年間投与がん原性試験	経口（混餌）	マウス，ラット
生殖発生毒性		
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	経口	ラット
胚・胎児発生に関する試験	経口	マウス，ラット，ウサギ
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	経口	ラット
胚・胎児発生に関する試験	静脈内	ウサギ

*　これらの試験以外は粒子径[redacted]μm 未満に粉砕した原薬を使用

注1)　CTD 2.6.2.2 (1) 1)　ヒト酵素に対する親和性

注2)　CTD 5.3.3.1.9，CV185046。AUC については，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 $AUC_{0\text{-}12}$：1.548 および 0.4679 μg·h/mL をそれぞれ 2 倍した。

毒性評価に用いる主な動物種として，毒性試験の標準的動物種で背景値が豊富であること，アピキサバンの薬理作用に感受性を示すことから，げっ歯類はラットを，非げっ歯類はイヌを選択した。イヌにおいては，アピキサバン投与時に代謝物の *O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体がヒトと同等の曝露量を示したが，サルは *O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体の曝露が非常に低く，毒性評価に用いる非げっ歯類として適切でないと考えられた。胚・胎児発生に関する試験では，ウサギの経口投与において十分な曝露量が得られなかったため，ウサギの静脈内投与およびマウスの経口投与試験を実施した。

毒性試験の投与経路は臨床投与経路である経口投与とした。投与媒体には，混餌投与により実施したがん原性試験およびその用量設定試験を除き，99%～99.5% Labrafil および 0.5%～1% ポリソルベート（Tween 80）の非水性混合液を用いた。一方，がん原性試験では，2 年間の投与期間中の強制経口投与に関連した出血および Labrafil の影響による消化管の病理組織学的変化を避けるため，混餌投与とした。混餌投与については，強制経口投与との比較試験を実施し，アピキサバンを混合した飼料の嗜好性および混餌投与時の曝露量を検討した。混餌投与によるアピキサバンの用量に伴う AUC の増加は用量比を下回ったが，臨床推奨用量におけるヒト曝露量と比較して高い曝露量が得られた。

各試験の用量は，アピキサバンの薬理作用によるプロトロンビン時間（PT），活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）または出血時間の延長が認められる用量，試験動物種および試験期間に応じた投与可能な最大用量（アピキサバンの調製可能な最大濃度および最大投与容量に基づく）あるいは用量に伴う曝露量の増加が用量比を下回り，曝露飽和が示唆される用量に基づいて選択した。

開発初期に実施した試験には，未粉砕のアピキサバン原薬を用いた。異なる粒子径の原薬投与後の曝露量を比較したイヌ単回投与トキシコキネティクス試験の結果，粒子径[redacted]μm 以下の原薬を投与したときの AUC は，粒子径[redacted]μm の原薬を投与したときの約 2 倍であったことから，その後実施した試験には，経口バイオアベイラビリティを向上させるため，粒子径[redacted]μm 未満の粉砕原薬を用いた。

単回経口投与毒性試験の結果，マウス（最高用量 4000 mg/kg），ラット（同 4510 mg/kg）およびイヌ（同 1500 mg/kg）のいずれにおいても死亡例はみられず，忍容性は良好であった。

反復経口投与試験では，ラット 6 ヵ月間経口投与毒性試験（最高用量 600 mg/kg/日，AUC はヒト AUC の 11 倍）およびイヌ 1 年間経口投与毒性試験（最高用量 100 mg/kg/日，同 44 倍）において PT，aPTT および出血時間の延長が認められたが，標的器官毒性および投与に関連した明らかな出血性病変はみられなかった。その他，一部の試験において，腸間膜リンパ節における赤血球貪食像またはヘモジデリン沈着の発現頻度増加，脾臓重量の増加，血液学的検査および血液生化学的検査値の変化などが散見されたが，いずれも軽微または低頻度で，関連した病理組織学的変化も認められなかったことなどから，毒性学的意義の乏しい変化と判断した。なお，他の抗凝固薬で認められる肝臓への影響については，ラット 6 ヵ月間経口投与毒性試験およびイヌ 1 年間経口投与毒性試験における肝臓の病理組織学的所見および血清中酵素活性値のいずれでも認められなかった。

遺伝毒性試験の結果はいずれも陰性であった。がん原性試験では，マウス（最高用量 3000 mg/kg/

日）およびラット（同 600 mg/kg/日）において，ヒト AUC の最大 11 倍に相当する曝露量までがん原性は認められなかった。

生殖発生毒性に関しては，受胎能および着床までの初期胚発生（ラット）への影響はみられず，胚・胎児発生に関する試験（マウス，ラット，ウサギ）ではヒト AUC の最大 12 倍まで催奇形性は認められなかった。各動物種において胎児へのアピキサバンの曝露が確認された。出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（ラット）において，200 mg/kg/日以上で F_1 世代の雌に交尾率の低下およびそれに伴う妊娠率の低下が軽度にみられたが，これらの低下は背景値をわずかに下回る程度であり，ヒト AUC の 14 倍以上の高曝露量のみで認められたことから，ヒトへの外挿性は低いと考えられる。

局所刺激性試験については，本薬の臨床投与経路が経口であるため実施しなかった。また，免疫毒性試験および抗原性試験については，免疫系への影響を示唆する変化が認められなかったことから実施しなかった。依存性試験についても，中枢神経系への影響を示唆する変化がみられず，アピキサバンの脳への移行は低い[注1)]ことから実施しなかった。アピキサバンの不純物のうち，原薬において　類縁物質B*　の規格値が原薬および製剤の不純物に関するガイドライン[注2), 3)]で示されている安全性の確認が必要とされる閾値（0.15%）を超えるが，　類縁物質B*　含有ロットを用いて実施した毒性試験の無毒性量から算出した安全域は 67～334 倍と十分広く，その安全性が評価されているものと考えられた。

その他の試験として，ヒトにおけるアピキサバンの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の動物における曝露量を評価するため，ラットおよびイヌを用いた 1 週間アピキサバン経口投与トキシコキネティクス試験を実施した。ラットにアピキサバンを 600 mg/kg/日の用量で投与したときの *O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体の曝露量は，ヒト曝露量より低値であったが，イヌに 100 mg/kg/日の用量で投与したときの *O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体の曝露量は，ヒト曝露量とほぼ等量であった。このことから，本代謝物の安全性は非臨床試験で評価されており，毒性の懸念はないと考えられた。さらに，*in vitro* 光毒性試験を実施した結果，アピキサバンは光毒性を有さないと考えられた。

以上の結果より，アピキサバン投与により認められた所見は，主として薬理作用である FXa 阻害作用に関連するものであった。毒性試験の結果は，アピキサバンの臨床推奨用量（10 mg/日）まで使用した際の安全性を裏付けるものと考えられる。

注1）CTD 2.6.4.4 (1) 組織分布
注2）「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」医薬審発第 1216001 号，平成 14 年 12 月 16 日
注3）「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」医薬審発第 0624001 号，平成 15 年 6 月 24 日

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.6.2　単回投与毒性試験

(1) マウスにおける単回経口投与毒性試験（4.2.3.1.1 試験番号 DN02041，概要表 2.6.7.5）

CD-1 マウス（1 群雌雄各 5 匹）にアピキサバンを媒体（99.5% Labrafil および 0.5% Tween 80）に懸濁して 0（対照），500，1000，2000 および 4000 mg/kg の用量で単回経口投与した。対照群には媒体を同様に投与した。全例について毒性徴候を 2 週間観察した。観察期間終了時に対照群および 4000 mg/kg 群の全例を剖検し，病理組織学的検査に供した。

いずれの用量でも本薬の投与に関連した一般状態の変化はみられず，剖検および病理組織学的検査でも投与に関連した所見は認められなかった。

以上の結果から，本試験における最大耐量は 4000 mg/kg と考えられた。

(2) ラットにおける単回経口投与毒性試験（4.2.3.1.2 試験番号 DN02042，概要表 2.6.7.5）

SD ラット（1 群雄 5 匹）にアピキサバンを媒体（99.5% Labrafil および 0.5% Tween 80）に懸濁して 0（対照），500，1130，2260 および 4510 mg/kg の用量で単回経口投与した。全例について毒性徴候を 2 週間観察した。観察期間終了時に対照群および 4510 mg/kg 群の全例を剖検した。

いずれの用量でも本薬投与に関連した一般状態の変化はみられず，剖検でも投与に関連した所見は認められなかった。

以上の結果から，本試験における最大耐量は 4510 mg/kg と考えられた。

(3) イヌにおける単回経口投与毒性試験（4.2.3.1.3 試験番号 DN06026，概要表 2.6.7.5）

ビーグル犬（1 群雌 3 匹）にアピキサバンを媒体（99.5% Labrafil および 0.5% Tween 80）に懸濁して 0（対照），150 mg/kg（75 mg/kg BID），500 mg/kg（250 mg/kg BID）および 1500 mg/kg（750 mg/kg BID）の用量で単回経口投与した。投与間隔は 4 時間とした。対照群には媒体を同様に投与した。全例について毒性徴候を 2 週間観察し，観察期間中に体重および摂餌量を測定した。

いずれの用量でも死亡例はみられず，体重，体重増加量および摂餌量に本薬投与に関連した変化は認められなかった。500 mg/kg 以上の用量では，糞中に未吸収のアピキサバンと考えられる黄色物質が認められた。

以上の結果から，本試験における最大耐量は 1500 mg/kg と考えられた。

(4) サルにおける単回経口投与トキシコキネティクスおよび忍容性試験（4.2.3.1.4 試験番号 DN05062，概要表 2.6.7.5）

カニクイザル（1 群雌雄各 3 匹）にアピキサバンを媒体（99.5% Labrafil および 0.5% Tween 80）に懸濁して 30，100 および 300 mg/kg の用量で単回経口投与した。全例について毒性徴候を 2 週間観察し，PT および aPTT を測定した。また，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の血漿中濃度を測定し，サルが非げっ歯類としてイヌと比べより適切な動物種であるかを検討した。

アピキサバンの曝露量は用量とともに増加したが用量比を下回り，明らかな性差はみられなかった（表 2）。また，*O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体の血漿中濃度は概して測定下限（5 ng/mL）

未満であった。

表 2　サル単回経口投与試験におけるトキシコキネティクス値

用量（mg/kg）		30		100		300	
測定項目	測定対象	雄	雌	雄	雌	雄	雌
Cmax (μg/mL)	アピキサバン	0.39	0.56	0.68	0.57	0.46	0.54
	O-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体	NC	NC	0.008	0.006	NC	0.019
AUC_{0-t} (μg·h/mL)[a]	アピキサバン	3.53	4.01	4.39	6.67	6.05	5.95
	O-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体	NC	NC	0.028	NC	NC	NC

a: 0 時間から定量可能濃度採血時点まで（最長 24 時間）
NC：血漿中濃度が定量下限（5 ng/mL）未満であったことから算出せず

アピキサバン投与に関連する死亡例はみられなかった。300 mg/kg 群では投与日および試験 3 日に雌各 1 例が死亡し，100 mg/kg 群では雄 1 例を状態悪化により投与翌日に切迫屠殺した。これらの例では死亡に先立ち活動性低下がみられた。また，歯肉の蒼白化，鼠径部の出血ならびに骨盤管，生殖器周囲，腹腔（後腹膜部）および陰嚢に達する広範な血腫などがみられたことから，死因は採血部位からの重篤な出血と考えられた。この出血は，採血時の不慮の大腿動脈損傷に起因したものと推察され，本薬の FXa 阻害作用によって増強された可能性も考えられた。その他，本薬の投与に関連した変化として，すべての用量で PT の延長（投与前値の 1.6～2.1 倍）および aPTT の延長（1.2～1.3 倍）が認められた。また，採血部位およびその周囲の腫脹・変色が 30 mg/kg 群の雄を除く本薬投与群にみられた。

サルでは*O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体の血漿中濃度が概して定量下限未満であったことから，本代謝物の安全性を評価する動物種として適切でないと考えられた。

2.6.6.3　反復投与毒性試験

(1) ラットにおける反復投与毒性試験

ラットにおける反復経口投与毒性について，2 週間経口投与用量設定試験，3 ヵ月間経口投与毒性試験および 6 ヵ月間経口投与毒性試験により評価した。

1)　重要な試験以外の試験

(a) ラット 2 週間経口投与用量設定試験（4.2.3.2.1 試験番号 DN02004[参考資料]，概要表 2.6.7.6）

SD ラット（1 群雌雄各 6 匹）にアピキサバンを媒体（99% Labrafil および 1% Tween 80）に懸濁して 0（対照），75，150 および 300 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回，2 週間反復経口投与した。対照群には媒体を同様に投与した。一般状態の観察，体重測定，血液学的検査，血液凝固検査，血液生化学的検査，器官重量測定，剖検および病理組織学的検査を実施した。また，投与 1 日および 13 日のトキシコキネティクスを測定した。

アピキサバンの曝露量は用量比を下回って増加した。いずれの用量でも投与 1 日と投与 13 日の曝露量に差はみられなかった（表 3）。

表 3　ラット 2 週間経口投与用量設定試験におけるトキシコキネティクス値

測定項目	採血日	用量（mg/kg/日）		
		75	150	300
Cmax (μg/mL)	投与 1 日	1.6	2.2	2.7
	投与 13 日	1.4	1.7	2.3
$AUC_{0\text{-}24}$ (μg·h/mL)	投与 1 日	10.2	17.9	19.5
	投与 13 日	12.1	17.1	19.7

アピキサバンの投与に関連した所見として，75 mg/kg/日以上の用量で PT の延長（対照群の 2.5～3.9 倍）および aPTT の延長（1.2～1.4 倍）が認められた。その他，75 mg/kg/日以上で塩素の上昇（1.03～1.04 倍），150 および 300 mg/kg/日で好塩基球数の減少（0.61～0.81 倍），ナトリウムの上昇（1.01～1.02 倍）およびカリウムの低下（0.88～0.91 倍）がみられたほか，雄で肝臓重量の減少（−12%～−15%）が認められたが，いずれも変化の程度が軽微から軽度で，関連する剖検および病理組織学的所見も認められなかったことから，毒性学的意義の乏しい変化と判断した。

以上より，アピキサバンを最高用量 300 mg/kg/日まで 2 週間経口投与したラットにおける忍容性は良好であった。

(b) ラット 2 週間経口投与用量設定追加試験（4.2.3.2.2 試験番号 DN03087［参考資料］，概要表 2.6.7.6）

SD ラット（1 群雌雄各 6 匹）にアピキサバンを媒体（99.5% Labrafil および 0.5% Tween 80）に懸濁して 0（対照），200 および 600 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回，2 週間反復経口投与した。対照群には媒体を同様に投与した。一般状態観察，体重測定，血液学的検査，血液凝固検査，血液生化学的検査，器官重量測定，剖検および病理組織学的検査を実施した。また，投与 1 日および 14 日

のトキシコキネティクスを測定した。

アピキサバンの曝露量は用量比を下回って増加した。投与 1 日と投与 14 日の曝露量に差はみられなかった。明らかな性差はみられなかったが，600 mg/kg/日群の雌の AUC は雄よりわずかに（最大 1.8 倍）高かった（表 4）。

表 4　ラット 2 週間経口投与用量設定追加試験におけるトキシコキネティクス値

用量（mg/kg/日）		200		600	
測定項目	採血日	雄	雌	雄	雌
Cmax (μg/mL)	投与 1 日	1.9	1.7	3.5	3.5
	投与 14 日	1.5	1.5	4.2	4.8
$AUC_{0\text{-}24}$ (μg·h/mL)	投与 1 日	16.5	18.1	29.2	52.8
	投与 14 日	15.3	19.9	29.3	43.4

アピキサバン投与に関連した変化として，200 および 600 mg/kg/日群の雌雄に PT の延長（対照群の 2.3～2.9 倍），雌のみに aPTT の延長（1.5 倍）が認められた。その他，600 mg/kg/日群の雄でカリウムの低下（0.86 倍），脾臓重量の増加（+17%）がみられたが，変化の程度が軽度で，関連する剖検および病理組織学的所見が認められなかったことから，毒性学的意義の乏しい変化と判断した。

以上より，アピキサバンを最高用量 600 mg/kg/日まで 2 週間経口投与したラットにおける忍容性は良好であった。

2)　重要な試験

(a) ラット 3 ヵ月間経口投与毒性試験（4.2.3.2.3 試験番号 DN02043，概要表 2.6.7.7A）

SD ラット（1 群雌雄各 25 匹）にアピキサバンを媒体（99.5% Labrafil および 0.5% Tween 80）に懸濁して 0（対照），75，150 および 300 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回，3 ヵ月間反復経口投与した。対照群には媒体をアピキサバン投与群と同様に投与した。各群の雌雄各 10 匹を 2 週間投与後に中間剖検し，病理組織学的検査を実施した。3 ヵ月間の投与期間終了後に各群雌雄各 10 匹を剖検し，残りの各群雌雄各 5 匹を 1 ヵ月間の回復性試験に用いた。用量は，本試験に先立ち実施したラット 2 週間経口投与用量設定試験（試験番号 DN02004，概要表 2.6.7.6）において，最高用量の 300 mg/kg/日まで本薬の薬理作用によると考えられる PT および aPTT の延長以外に変化はみられなかったことから，本試験においても同様の用量を設定し，より長期の投与による影響を検討することとした。一般状態観察，体重，摂餌量および飲水量測定，眼科学的検査，血液学的検査，血液凝固検査，血液生化学的検査，尿検査，器官重量測定，剖検ならびに病理組織学的検査を実施した。また，投与 1 日，15 日および 89 日のトキシコキネティクスを測定した。

アピキサバンの曝露量は，75 mg/kg/日と 150 mg/kg/日の間では用量比を下回って増加したが 150 mg/kg/日と 300 mg/kg/日の間では増加がみられなかった。投与 1 日，15 日および 89 日の曝露量に差はなく，明らかな性差はみられなかった（表 5）。

表 5　ラット 3 ヵ月間経口投与毒性試験におけるトキシコキネティクス値

用量（mg/kg/日）		75		150		300	
測定項目	採血日	雄	雌	雄	雌	雄	雌
Cmax (μg/mL)	投与 1 日	1.18	1.28	1.01	1.63	1.55	1.82
	投与 15 日	0.79	1.10	1.17	1.47	1.06	1.32
	投与 89 日	0.77	1.97	1.87	1.30	1.31	1.49
$AUC_{0\text{-}t}$ (μg·h/mL)[a]	投与 1 日	6.02	6.45	5.24	7.28	11.55	10.46
	投与 15 日	4.73	6.39	8.52	8.36	9.01	9.65
	投与 89 日	6.57	7.65	11.21	11.52	10.43	12.08

a: 0 時間から定量可能濃度採血時点まで（最長 24 時間）

アピキサバンの投与に関連した所見として，75 mg/kg/日以上で PT の延長（対照群の 1.9～3.2 倍）および aPTT の延長（最大 1.3 倍），150 mg/kg/日以上で出血時間の延長（最大 2.6 倍）がみられた。これらの変化はいずれも 1 ヵ月間の休薬により回復性を示した。その他，75 mg/kg/日以上でカリウムの低下（0.86～0.99 倍）およびフィブリノゲンの増加（1.1～1.2 倍，投与 3 週の雄のみ）が認められたが，変化の程度が軽微であったことから毒性学的意義の乏しい変化と判断した。また，単球および好酸球の比率ならびに腎臓および脾臓の実重量の変動などが認められたが，実血球数または比重量に変動はなく，病理組織学的変化を伴わないことから，毒性学的意義の乏しい変化と判断した。剖検および病理組織学的検査では本薬投与に関連した変化は認められなかった。なお，投与 19 日～95 日に死亡例が対照群を含め 6 例みられたが，剖検または病理組織学的検査の結果より，いずれも誤投与が原因と考えられた。

以上より，アピキサバンを最高用量 300 mg/kg/日まで 3 ヵ月間経口投与したラットにおける忍容性は良好で明らかな毒性変化が認められなかったことから，本試験における無毒性量は 300 mg/kg/日と考えられた。

(b) ラット 6 ヵ月間経口投与毒性試験（4.2.3.2.4 試験番号 DN03118，概要表 2.6.7.7B）

SD ラット（1 群雌雄各 25 匹）にアピキサバンを媒体（99.5% Labrafil および 0.5% Tween 80）に懸濁して 0（対照），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。対照群（2 群）にはそれぞれ媒体または蒸留水を同様に投与した。各群の雌雄各 5 匹を 1 ヵ月間の回復性試験に用いた。用量については，ラット 3 ヵ月間経口投与毒性試験（試験番号 DN02043，概要表 2.6.7.7A）および 2 週間経口投与用量設定追加試験（試験番号 DN03087，概要表 2.6.7.6）でそれぞれ最高用量の 300 および 600 mg/kg/日まで本薬の薬理作用に関連した所見以外に明らかな変化は認められなかったことから，ラット 2 週間経口投与用量設定追加試験と同様に，本試験の最高用量を 600 mg/kg/日とし，以下 200 および 50 mg/kg/日を設定した。一般状態観察，体重および摂餌量測定，眼科学的検査，血液学的検査，血液凝固検査，血液生化学的検査，尿検査，器官重量測定，剖検ならびに病理組織学的検査を実施した。また，投与 1 日，90 日および 181 日のトキシコキネティクスを測定した。

アピキサバンの曝露量は用量比を下回って増加した。投与 90 日の AUC は投与 1 日の値から 1.3～2.1 倍に増加したが，投与 90 日と 181 日では AUC に差はみられなかった。また，明らかな性差はみられなかった（表 6）。

表 6　ラット 6 ヵ月間経口投与毒性試験におけるトキシコキネティクス値

用量（mg/kg/日）		50		200		600	
測定項目	採血日	雄	雌	雄	雌	雄	雌
Cmax (μg/mL)	投与 1 日	1.94	2.13	1.94	2.13	3.27	2.93
	投与 90 日	2.95	2.81	2.26	3.26	3.63	4.82
	投与 181 日	2.13	3.93	3.05	2.95	4.48	3.98
$AUC_{0\text{-}24}$ (μg·h/mL)	投与 1 日	9.78	11.7	12.5	16.0	16.9	18.6
	投与 90 日	20.7	22.2	16.7	25.2	32.7	36.2
	投与 181 日	16.6	26.4	21.6	27.2	35.5	34.4

アピキサバンの投与に関連した所見として，50 mg/kg/日以上で PT の延長（媒体対照群の 1.2～1.5 倍）および aPTT の延長（1.4～1.7 倍）が投与 26 週にみられた。これらの変化はいずれも 1 ヵ月間の休薬により回復性を示した。その他，A/G 比上昇，赤血球パラメータ低下などが認められたが，いずれも一過性の軽微な変化で，毒性学的意義の乏しい変化と判断した。また，病理組織学的検査において 50 mg/kg/日以上で腸間膜リンパ節の赤血球貪食像およびヘモジデリン沈着の発現頻度が媒体および蒸留水対照群と比較して増加したが，腸間膜リンパ節の変化は軽微から軽度で発現頻度に用量依存性がみられず，ラットの生理的変化[参考文献1),2),3)]が亢進したもので毒性学的意義は低いと考えられた。なお，投与期間中に対照群を含む 14 例が死亡した。これらのうち，50 mg/kg/日群の雌 1 例は頭蓋骨の骨折・陥没に伴う局所性脳損傷が認められたことからアピキサバン投与との関連はないと判断した。200 mg/kg/日群の雄 1 例および雌 2 例は採血後に死亡し，頸部から胸部にかけての出血がみられたことから，採血に伴う出血死と考えられた。その他の死亡例については，剖検において複数の組織に軽度な出血がみられた程度で直接的な死因を特定できなかったが，いずれも採血後数日以内に死亡しており，採血操作との関連性が示唆された。

媒体対照群において，流涎，体重増加（蒸留水対照群の 14%～20%増加），体重増加亢進（25%～30%），剖検で前胃の肥厚，部分的隆起または陥凹がみられた。これらの剖検所見に関連した病理組織学的所見として，潰瘍・びらんあるいは炎症および上皮下の浮腫を伴う上皮の肥厚が軽微～中等度に認められた。これらの変化は蒸留水対照群では認められず，媒体対照群とアピキサバン投与群との間で発現に差がなかったことから，媒体による所見と考えられた。これらの変化も 1 ヵ月間の休薬により回復性を示した。また，これらの媒体に起因する所見から，本試験の投与容量 4 mL/kg はラットにおいて長期投与が可能な最大容量であり，媒体に調製可能な最大濃度 150 mg/mL をこの容量で投与した 600 mg/kg/日の用量は，ラットに長期投与が可能なアピキサバンの最高用量と推察された。なお，これらの所見については，アピキサバンのヒトへの投与には Labrafil および Tween 80 の媒体を使用しないため，臨床使用における安全性の懸念はない。

以上より，アピキサバンを最高用量 600 mg/kg/日まで 6 ヵ月間経口投与したラットにおける忍容性は良好であり，明らかな毒性変化が認められなかったことから，本試験における無毒性量は 600 mg/kg/日と考えられた。

(2) イヌにおける反復投与毒性試験

イヌにおける反復経口投与毒性について，2 週間経口投与用量設定試験，3 ヵ月間経口投与毒性試験および 1 年間経口投与毒性試験により評価した。

1)　重要な試験以外の試験

(a) イヌ 2 週間経口投与用量設定試験（4.2.3.2.5 試験番号 T01-10-9［参考資料］，概要表 2.6.7.6）

ビーグル犬（雌雄各 4 匹）にアピキサバンを媒体（99% Labrafil および 1% Tween 80）に懸濁して 30 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回，2 週間反復経口投与した。対照群（雌雄各 2 匹）には媒体を同様に投与した。一般状態観察，体重および摂餌量測定，心電図検査，血液学的検査，血液凝固検査，血液生化学的検査，器官重量測定，剖検および病理組織学的検査を実施した。また，投与 1 日および 14 日のトキシコキネティクスを測定した。

投与 1 日と 14 日のアピキサバンの曝露量に大きな差はみられなかった（表 7）。

表 7　イヌ 2 週間経口投与用量設定試験におけるトキシコキネティクス値

用量（mg/kg/日）	30	
測定項目 [a]	投与 1 日	投与 14 日
Cmax (μg/mL)	20.7（45 μmol/L）	26.2（57 μmol/L）
$AUC_{0\text{-}24}$ (μg·h/mL)	171（373 μmol·h/L）	253（550 μmol·h/L）

a: 雌雄を合わせた平均値

試験報告書ではモル濃度単位（括弧内）で記載されていたため，アピキサバンの分子量 459.51 に基づいて質量値を算出した

アピキサバン投与に関連する変化として，投与 12 日の投与前，投与後 2 および 6 時間に PT の延長（雄でそれぞれ対照群の 1.4，3 および 2.7 倍，雌で 1.3，2.7 および 2.1 倍）が認められた。また，aPTT の延長が雌雄で投与後 2 時間（1.7 倍）および 6 時間（1.4 倍）に認められた。その他，アピキサバン投与群の雄 1 例でアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の上昇（投与前値の 2.4 倍）およびγ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）の上昇（1.4 倍），雌 1 例でアルカリホスファターゼ（ALP）の上昇（2.1 倍）がみられたが，1 例のみにみられた軽度な変化で，関連した病理組織学的所見が認められなかったことから毒性学的意義は低いと考えられた。

以上より，30 mg/kg/日を 2 週間経口投与したイヌにおける忍容性は良好であった。

(b) イヌ 2 週間経口投与用量設定追加試験（4.2.3.2.6 試験番号 DN03088［参考資料］，概要表 2.6.7.6）

ビーグル犬（1 群雌雄各 2 匹）にアピキサバンを媒体（99.5% Labrafil および 0.5% Tween 80）に懸濁してゼラチンカプセルに充填し，0（対照），30 および 100 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回，2 週間反復経口投与した。対照群には媒体を同様に投与した。一般状態観察，体重および摂餌量測定，血液学的検査，血液凝固検査，血液生化学的検査，剖検および病理組織学的検査を実施した。また，投与 1 日および 12 日のトキシコキネティクスを測定した。

アピキサバンの曝露量は用量比を下回って増加した。投与 12 日の AUC は，雄で投与 1 日の値の 1.4～1.7 倍，雌で 0.8～1.6 倍であった。明らかな性差はみられなかった（表 8）。

表 8　イヌ 2 週間経口投与用量設定追加試験におけるトキシコキネティクス値

用量（mg/kg/日）		30		100	
測定項目	採血日	雄	雌	雄	雌
Cmax (μg/mL)	投与 1 日	4.2	4.0	10.1	12.9
	投与 12 日	5.5	7.5	15.1	12.4
$AUC_{0\text{-}24}$ (μg·h/mL)	投与 1 日	48.0	47.4	108.6	167.5
	投与 12 日	80.7	78.0	155.9	132.4

アピキサバンの投与に関連した所見として，30 および 100 mg/kg/日で PT の延長（対照群の 2.8～4.7 倍）および aPTT の延長（1.4～1.8 倍）が投与 1 日および 12 日に認められた。その他, 100 mg/kg/日の雄 1 例でフィブリノゲンの増加が投与 1 日（投与前値の 1.6 倍）および 12 日（1.9 倍）に認められた。これらの変化はいずれも翌日の投与前（投与 2 日および 13 日）には，100 mg/kg/日群の雌 1 例（投与 2 日）を除き，それぞれの投与前値に回復または回復傾向を示した。剖検および病理組織学的検査で本薬投与に関連した所見は認められず，フィブリノゲンの増加は毒性学的意義の低い変化と考えられた。

以上より，アピキサバンを最高用量 100 mg/kg/日まで 2 週間経口投与したイヌにおける忍容性は良好であった。

2)　重要な試験

(a) イヌ 3 ヵ月間経口投与毒性試験（4.2.3.2.7 試験番号 DN02040［amendment 1］，概要表 2.6.7.7C）

ビーグル犬（1 群雌雄各 6 匹）にアピキサバンを媒体（99.5% Labrafil および 0.5% Tween 80）に懸濁してゼラチンカプセルに充填し，0（対照），5，10 および 20 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回，3 ヵ月間反復経口投与した。対照群には媒体を同様に投与した。各群の雌雄各 3 匹を 2 週間投与後に中間剖検し，残りの各群雌雄各 3 匹を 3 ヵ月間投与後に剖検した。用量は，イヌ 2 週間経口投与用量設定試験（試験番号 T01-10-9，概要表 2.6.7.6）において 30 mg/kg/日で PT の延長などが認められたことに基づき，より長期間の投与を考慮して，本試験の最高用量を 20 mg/kg/日とし，以下 10 および 5 mg/kg/日を設定した。一般状態観察，体重，摂餌量および飲水量測定，血圧および心拍数測定，心電図測定，神経学的検査，呼吸機能検査，眼科学的検査，血液学的検査，血液凝固検査，血液生化学的検査，尿検査，器官重量測定，剖検ならびに病理組織学的検査を実施した。また，投与 1 日，10 日および 92 日のトキシコキネティクスを測定した。

アピキサバンの曝露量は用量比を下回って増加した。投与 1 日と 10 日の曝露量に差はみられなかったが，投与 92 日は 10 日の 1.3～2.8 倍であった。明らかな性差はみられなかった（表 9）。

表 9　イヌ 3 ヵ月間経口投与毒性試験におけるトキシコキネティクス値

用量（mg/kg/日）		5		10		20	
測定項目	採血日	雄	雌	雄	雌	雄	雌
Cmax (μg/mL)	投与 1 日	1.3	1.5	3.1	1.9	3.3	2.6
	投与 10 日	1.5	1.8	2.7	1.5	4.1	3.0
	投与 92 日	3.4	2.9	4.2	4.1	5.1	5.8
$AUC_{0\text{-}24}$ (μg·h/mL)	投与 1 日	10.9	12.3	27.6	16.1	29.4	22.2
	投与 10 日	16.1	16.4	25.8	13.7	40.7	30.6
	投与 92 日	45.3	28.0	47.5	37.8	52.7	46.0

アピキサバンの投与に関連した所見として，10 および 20 mg/kg/日で PT の延長（1.1～1.3 倍，雄）および出血時間の延長（1.1～2.0 倍），20 mg/kg/日で aPTT の延長（1.1～1.2 倍，雄）が認められた。その他，5 mg/kg/日以上でフィブリノゲンの増加（1.3～1.6 倍），20 mg/kg/日で赤血球数，ヘマトクリット値，ヘモグロビン量の減少（0.89～0.91 倍，雌），好酸球数の減少（0.55 倍，雌），カリウムの低下（0.89 倍，雄）が認められたが，いずれも投与 2 週のみの一過性の変化であったことから，毒性学的意義の乏しい変化と判断した。器官重量，剖検および病理組織学的検査には，本薬の投与に関連した変化はいずれの用量でも認められなかった。

以上より，アピキサバンを最高用量 20 mg/kg/日まで 3 ヵ月間経口投与したイヌにおける忍容性は良好で明らかな毒性変化が認められなかったことから，本試験における無毒性量は 20 mg/kg/日と考えられた。

(b) イヌ 1 年間経口投与毒性試験（4.2.3.2.8 試験番号 DN03117，概要表 2.6.7.7D）

ビーグル犬（1 群雌雄各 6 匹）にアピキサバンを媒体（99.5% Labrafil および 0.5% Tween 80）に懸濁してゼラチンカプセルに充填し，0（対照），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。対照群には媒体を同様に投与した。各群の雌雄各 2 匹を 26 週間投与後に中間剖検し，残りの各群雌雄各 4 匹を 1 年間投与後に剖検した。用量は，イヌ 3 ヵ月間経口投与毒性試験（試験番号 DN02040，概要表 2.6.7.7C）で最高用量の 20 mg/kg/日まで本薬の薬理作用に関連した変化以外に明らかな変化は認められず，その後実施したイヌ 2 週間経口投与用量設定追加試験（試験番号 DN03088，概要表 2.6.7.6）においても最高用量の 100 mg/kg/日まで薬理作用に関連した変化以外明らかな変化がみられなかったことから，本試験の最高用量を同様の 100 mg/kg/日とし，以下 30 および 10 mg/kg/日を設定した。一般状態観察，体重および摂餌量測定，眼科学的検査，心電図検査および血圧測定，血液学的検査，血液凝固検査，血液生化学的検査，尿検査，器官重量測定，剖検ならびに病理組織学的検査を実施した。また，投与 1 日，86 日，178 日，269 日および 360 日のトキシコキネティクスを測定した。

アピキサバンの曝露量は用量比を下回って増加した。各採血日の間に曝露量に差はみられなかった。また，明らかな性差はみられなかった（表 10）。

表 10　イヌ 1 年間経口投与毒性試験におけるトキシコキネティクス値

用量（mg/kg/日）		10		30		100	
測定項目	採血日	雄	雌	雄	雌	雄	雌
Cmax (μg/mL)	投与 1 日	7.9	8.7	9.4	13.7	10.3	12.1
	投与 86 日	9.5	9.4	10.1	10.6	11.7	12.5
	投与 178 日	7.9	8.9	9.4	9.6	11.2	12.7
	投与 269 日	8.6	6.2	9.2	9.2	8.3	8.2
	投与 360 日	9.7	5.9	10.4	10.0	10.2	12.5
$AUC_{0\text{-}24}$ (μg·h/mL)	投与 1 日	48.6	55.5	66.5	90.6	93.1	128.2
	投与 86 日	63.6	56.1	73.9	75.1	96.7	120.0
	投与 178 日	58.6	56.9	75.1	80.0	86.4	135.5
	投与 269 日	57.9	38.6	79.3	63.6	56.7	97.9
	投与 360 日	71.8	40.8	92.2	96.5	99.4	137.0

アピキサバンの投与に関連した所見として，PT の延長および aPTT の延長が投与後 2 時間にすべての用量で試験期間を通して認められた。投与 19 週にアピキサバン投与後 20 時間（翌日の投与前）に採血して検査を実施した結果，投与前値への回復傾向がみられた。その他，軽微で一過性の赤血球パラメータ低下などが認められたが，いずれも毒性学的意義の乏しい変化と判断した。器官重量，剖検および病理組織学的検査には，本薬の投与に関連した変化はいずれの用量でも認められなかった。

以上より，アピキサバンを最高用量 100 mg/kg/日まで 1 年間投与したイヌにおける忍容性は良好であり，明らかな毒性変化が認められなかったことから，本試験における無毒性量は 100 mg/kg/日と考えられた。

2.6.6.4　遺伝毒性試験

アピキサバンの遺伝毒性について，ICH ガイドラインに準拠して実施した *in vitro* 試験（細菌を用いる復帰突然変異試験，CHO 細胞を用いる染色体異常試験）および *in vivo* 試験（ラット小核試験，ラット染色体異常試験）の組合せにより評価した。

(1) *In vitro* 試験

1)　細菌を用いる復帰突然変異試験（4.2.3.3.1.1 試験番号 DS02121，概要表 2.6.7.8A）

Salmonella typhimurium の TA98，TA100，TA1535 および TA1537 株ならびに *Escherichia coli*（*E. coli*）WP2 *uvrA* 株を用い，代謝活性化系存在下および非存在下でアピキサバンの復帰突然変異誘発性をプレート法で評価した。代謝活性化系には Aroclor 1254（500 mg/kg）を投与したラットの肝ホモジネート S9 分画を用いた。また，陽性対照として，代謝活性化系存在下では 2-アミノアントラセン（全株），代謝活性化系非存在下では 2-ニトロフルオレン（TA98），アジ化ナトリウム（TA100 および TA1535），9-アミノアクリジン（TA1537）およびメタンスルホン酸メチル（*E. coli* WP2 *uvrA*）を用いた。

用量設定試験では，アピキサバンを 50，160，500，1000，1500，3000 および 5000 µg/plate の濃度に設定した。細胞毒性はいずれの菌株でも認められなかった。一部の菌株では，代謝活性化系非存在下の 3000 および 5000 µg/plate で析出が認められたため，これらの濃度を評価から除外した。アピキサバンのいずれの濃度においても復帰変異コロニー数の有意な増加はみられなかった。

本試験では，アピキサバンを 156，313，625，1250，2500 および 5000 µg/plate の濃度に設定した。TA98，TA100，TA1535 および TA1537 において，5000 µg/plate で代謝活性化系存在下および非存在下のいずれでも軽度から顕著な細胞毒性が認められたが，*E. coli* WP2 *uvrA* では細胞毒性は認められなかった。また，一部の菌株では，代謝活性化系非存在下の 2500 および 5000 µg/plate で薬物の析出が認められたため，これらの濃度を評価から除外した。アピキサバンのいずれの濃度においても復帰変異コロニー数の有意な増加はみられなかった。なお，いずれの陽性対照においても復帰変異コロニー数の有意な増加が認められた。

以上より，代謝活性化系の有無にかかわらず復帰変異コロニー数の増加を示さなかったことから，アピキサバンに突然変異誘発性はないと考えられた。

2)　チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いる染色体異常試験（4.2.3.3.1.2 試験番号 DS03194 [amendment 1]，概要表 2.6.7.8B および 4.2.3.3.1.3 試験番号 DS05177，概要表 2.6.7.8C）

チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞を用い，アピキサバンの濃度を 100，400 および 550 µg/mL に設定して 4 時間処理（代謝活性化系存在下および非存在下）または 20 時間処理（代謝活性化系非存在下）し，染色体異常誘発性の有無を検討した。処理濃度は細胞毒性および析出の検討結果に基づき選択した。代謝活性化系には Aroclor 1254（500 mg/kg）を投与したラットの肝ホモジネート S9 分画を用いた。また，陽性対照としてシクロホスファミド（代謝活性化系存在下）およびマイトマイシン C（代謝活性化系非存在下）を用いた。

1 回目の試験（試験番号 DS03194）では，最高濃度の 550 µg/mL で各処理群に 51%～53%の細胞

増殖抑制が認められた。代謝活性化系存在下および非存在下 4 時間処理群では染色体の構造および数的異常を有する分裂中期細胞の出現頻度の有意な増加は認められなかった。代謝活性化系非存在下 20 時間処理群で染色体構造異常を有する細胞の出現頻度（5%）が統計学的に有意に増加したが，施設背景値（0%～5.5%）の範囲内であり，生物学的意義はないと考えられた。なお，いずれの陽性対照においても染色体構造異常を有する細胞の出現頻度の有意な増加が認められた。

代謝活性化系非存在下 20 時間処理の結果について再現性を確認するため，再試験（試験番号 DS05177）を実施した。CHO 細胞をアピキサバンの濃度 100，400 および 550 µg/mL で 20 時間処理（代謝活性化系非存在下）した。

最高濃度の 550 µg/mL での細胞増殖抑制は 45%であった。染色体の構造および数的異常を有する細胞の出現頻度の有意な増加は認められなかった。

以上より，1 回目の試験において染色体構造異常を有する細胞の出現頻度が統計学的に有意に増加したが，施設背景値の範囲内であったこと，再現性が認められなかったことから，アピキサバンは CHO 細胞を用いた試験において，細胞増殖抑制および本薬の溶解性に基づく最高濃度まで染色体異常誘発性を有さないと考えられた。

(2) *In vivo* 試験

1) ラット小核試験（4.2.3.3.2.1 試験番号 DS02117，概要表 2.6.7.9A）

SD ラット（1 群雄 5 匹）にアピキサバンを媒体（99.5% Labrafil および 0.5% Tween 80）に懸濁して 0（陰性対照），500，1000 および 2000 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回，3 日間反復経口投与し，骨髄中の多染性赤血球（PCE）の小核形成を指標として遺伝毒性を評価した。用量設定試験の結果，毒性に性差がみられなかったことから，本試験では雄のみを用いた。陰性対照群には，媒体を同様に投与した。陽性対照群（雄 5 匹）にはシクロホスファミドを 7 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回，3 日間腹腔内投与した。最終投与の 24 時間後に大腿骨骨髄を採取して鏡検し，PCE に対する小核を有する PCE（MN-PCE）の出現頻度を求めた。

アピキサバン投与に関連した死亡例および一般状態の変化はみられなかった。いずれの用量でも PCE の有意な減少はみられず，骨髄毒性は認められなかった。本薬投与群の MN-PCE の平均出現頻度は，陰性対照群の 0.20%に対し，500，1000 および 2000 mg/kg/日群でそれぞれ 0.22%，0.24%および 0.18%であり，有意な増加はみられなかった。一方，陽性対照群の MN-PCE は 2.77%で，有意な増加が認められた。

以上より，最高用量 2000 mg/kg/日まで経口投与したラット小核試験において，アピキサバンに小核誘発性は認められなかった。

2) ラット 1 ヵ月間経口投与による末梢血リンパ球染色体異常試験（4.2.3.3.2.2 試験番号 DS05163，概要表 2.6.7.9B）

SD ラット（1 群雌雄各 10 匹）にアピキサバンを媒体（99.5% Labrafil および 0.5% Tween 80）に懸濁して 0（陰性対照），25，200 および 600 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回，1 ヵ月間反復経口投与し，末梢血中リンパ球における染色体異常誘発性を評価した。陰性対照群には媒体を同様に投与した。

陽性対照群（雌雄各 10 匹）にはシクロホスファミドを 60 mg/kg の用量で単回経口投与し，投与後 24 時間に採血した。

最終投与後 24 時間に全群の雌雄各 5 匹から採血し，染色体異常評価に供した。また，陰性対照群およびアピキサバン投与群の雌雄各 10 匹から投与 30 日の投与後に採血し，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。

アピキサバンの AUC は，25 mg/kg/日と 200 mg/kg/日の間では用量比を下回って増加し，200 mg/kg/日と 600 mg/kg/日の間では増加がみられなかった。また，明らかな性差はみられなかった（表 11）。*O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体の AUC はアピキサバンの 1%未満であった。

表 11　ラット 1 ヵ月間経口投与末梢血リンパ球染色体異常試験におけるトキシコキネティクス値

	用量（mg/kg/日）		25		200		600	
測定項目	測定対象	採血日	雄	雌	雄	雌	雄	雌
Cmax (μg/mL)	アピキサバン	投与 30 日	0.88	0.79	2.47	2.38	2.53	3.46
	O-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体	投与 30 日	0.0056	NC	0.0123	0.0058	0.0164	0.0106
AUC_{0-24} (μg·h/mL)	アピキサバン	投与 30 日	7.43	6.19	17.40	18.20	19.30	21.80
	O-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体	投与 30 日	NC	NC	0.0866	0.0170	0.0888	0.0559

NC：血漿中濃度が定量下限（5 ng/mL）未満（雌）または定量可能値が 1 時点のみ（雄）であったため，算出せず

アピキサバン投与に関連した死亡例および一般状態の変化はみられなかった。アピキサバン投与群に染色体構造異常を有する細胞の出現頻度の増加はみられず，施設背景値（0%～2%）の範囲内であった。陽性対照群では染色体構造異常を有する細胞の出現頻度の増加（67.2%～73.2%）が認められた。

以上より，最高用量 600 mg/kg/日まで経口投与したラットにおいて，アピキサバンに染色体異常誘発性は認められなかった。

2.6.6.5　がん原性試験

マウスおよびラットにアピキサバンを 2 年間混餌投与し，本薬のがん原性を評価した。投与経路は，2 年間の投与期間中の強制経口投与に関連する出血および Labrafil に関連する消化管の病理組織学的変化を避けるため，混餌投与とした。

(1) マウスにおけるがん原性試験

1) 重要な試験以外の試験

(a) マウス 2 週間混餌および強制経口投与用量設定試験（4.2.3.4.2.1 試験番号 DN04059 [amendment 1]［参考資料］，概要表 2.6.7.6）

CD-1 マウス（1 群雌雄各 21 匹）にアピキサバンを 0（対照），300，600 および 1500 mg/kg/日の用量で 14 日間混餌投与または 0（対照），300 および 600 mg/kg/日の用量で 14 日間強制経口投与した。混餌投与の最高用量 1500 mg/kg/日は，がん原性試験における限界量[注1)]とされる用量である。混餌投与の対照群には，アピキサバンを混合しない通常の飼料を与えた。強制経口投与の対照群には，媒体（99.5% Labrafil および 0.5% Tween 80）を同様に投与した。一般状態観察，体重および摂餌量測定，剖検，器官重量および病理組織学的検査を実施したほか，投与 14 日のトキシコキネティクスを測定した。

いずれの投与経路でも，各用量における雌雄の Cmax および AUC の比は，概して 2 倍以内であった。300 および 600 mg/kg/日では，強制経口投与の Cmax は混餌投与の 2～5 倍であったが，AUC は混餌投与が強制経口投与よりわずかに（最大 1.7 倍）高かった（表 12）。

表 12　マウス 2 週間混餌および強制経口投与用量設定試験におけるトキシコキネティクス値

	用量（mg/kg/日）		300		600		1500	
測定項目	投与方法	採血日	雄	雌	雄	雌	雄	雌
Cmax (μg/mL)	強制経口	投与 14 日	1.57	1.23	1.07	1.72	－	－
	混餌	投与 14 日	0.388	0.305	0.219	0.834	0.445	0.828
$AUC_{0\text{-}24}$ (μg·h/mL)	強制経口	投与 14 日	4.40	4.83	3.11	4.82	－	－
	混餌	投与 14 日	4.89	5.20	4.53	8.06	6.71	9.95

－：該当なし

アピキサバンの投与に関連した死亡例はみられず，一般状態，体重，摂餌量，剖検，器官重量および病理組織学的検査のいずれにも変化は認められなかった。

以上の結果，アピキサバンを 14 日間混餌投与（最高用量 1500 mg/kg/日）および強制経口投与（同 600 mg/kg/日）したマウスにおけるアピキサバンの忍容性は良好であった。また，最高 1500 mg/kg/日のアピキサバンを混合した飼料の嗜好性に問題はみられなかった。

注1)　「がん原性試験ガイドライン」薬食審査発第 1127001 号，平成 20 年 11 月 27 日（ICH S1C(R2)に基づき改訂）

(b) マウス 3 ヵ月間混餌投与用量設定試験（4.2.3.4.2.2 試験番号 DN04099［amendment 1］，概要表 2.6.7.6）

CD-1 マウス（1 群雌雄各 10 匹）にアピキサバンを 0（対照），1500, 3000, 4500 および 6000 mg/kg/日の用量で 3 ヵ月間混餌投与した。本試験では，最高用量を混餌投与による投与可能最大量（飼料中 5%）[注1)] とした。対照群にはアピキサバンを混合しない通常の飼料を与えた。一般状態観察，体重および摂餌量測定，眼科学的検査，血液学的検査，血液生化学的検査，器官重量測定，剖検および病理組織学的検査を実施した。アピキサバン投与群にはトキシコキネティクス測定のためのサテライト群（1 群雌雄各 25 匹）を設け，投与 29 日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。

薬物摂取量の実測値は設定量の 96%～102%であった。

雄におけるアピキサバンの AUC は，いずれの用量でもほぼ同様の値であった。雌における AUC は，1500 mg/kg/日と 3000 mg/kg/日の間でわずかに増加した（34%）が，3000～6000 mg/kg/日ではほぼ同様の値であった。また，雌の AUC はすべての用量で雄よりわずかに（1.4～2.0 倍）高かった（表 13）。*O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体の血漿中濃度はいずれも定量下限（5 ng/mL）未満であった。

表 13　マウス 3 ヵ月間混餌投与用量設定試験におけるトキシコキネティクス値

用量（mg/kg/日）		1500		3000		4500		6000	
測定項目	採血日	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
Cmax (μg/mL)	投与 29 日	0.61	0.60	0.51	0.81	0.56	0.83	0.57	1.01
$AUC_{0\text{-}24}$ (μg·h/mL)	投与 29 日	9.6	13.6	9.3	18.2	10.4	18.5	10.3	19.7

O-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体の血漿中濃度は定量下限（5 ng/mL）未満

アピキサバン投与に関連した死亡例はみられなかった。本薬の投与に関連した所見として，6000 mg/kg/日群の雌のみに白血球数減少（対照群の 0.41 倍），好中球数減少（0.24 倍），リンパ球数減少（0.47 倍）および血小板数減少（0.74 倍）ならびに赤血球数，ヘモグロビン量およびヘマトクリット値の増加（1.08～1.09 倍）が認められた。これらの血液学的変化は本薬投与によるもと考えられたが，関連する病理組織学的変化は認められなかったことから，毒性学的意義の乏しい変化と考えられた。

2) 重要な試験

(a) マウス 104 週間混餌投与がん原性試験（4.2.3.4.1.1 試験番号 DN05068［amendment 1］，概要表 2.6.7.10A）

CD-1 マウス（1 群雌雄各 60 匹）にアピキサバンを 0（対照），150，500 および 1500（雄）または 3000（雌）mg/kg/日の用量で最長 105 週間混餌投与した。対照群（2 群）にはアピキサバンを混合しない通常の飼料を与えた。用量については，マウス 3 ヵ月間混餌投与用量設定試験（試験番号 DN04099，概要表 2.6.7.6）において，最高用量の 6000 mg/kg/日まで毒性学的意義のある変化

注1)　「がん原性試験ガイドライン」薬食審査発第 1127001 号，平成 20 年 11 月 27 日（ICH S1C(R2)に基づき改訂）

は認められなかったが，雄では 1500～6000 mg/kg/日，雌では 3000～6000 mg/kg/日の間で AUC がほぼ同様の値であったことから，本試験では最高用量を 1500（雄）および 3000（雌）mg/kg/日とし，以下 500 および 150 mg/kg/日を設定した。生存率，一般状態，体重および摂餌量を評価し，剖検および病理組織学的検査を実施した。剖検については，雄は投与 105 週に実施したが，雌ではがん原性の評価が可能な例数（1 群約 20 匹）を確保するため，投与 97 週（3000 mg/kg/日群），98 週（対照群 2）および 100 週（対照群 1，150 および 500 mg/kg/日群）に実施した。トキシコキネティクス測定用にサテライト群 4 群（1 群雌雄各 25 匹）を設け，投与 176 日の血漿中アピキサバン濃度を測定した。

薬物摂取量の実測値は設定量の 104%～106%であった。

投与 176 日（約 6 ヵ月間投与）におけるアピキサバンの AUC は用量比を下回って増加し，雌の値は雄より高かった（1.9～2.0 倍）（表 14）。血漿中アピキサバン濃度は混餌投与によりいずれの用量でも 24 時間にわたって比較的一定濃度に維持された。

表 14　マウス 104 週間混餌投与がん原性試験におけるトキシコキネティクス値

用量（mg/kg/日）		150		500		1500	3000
測定項目	採血日	雄	雌	雄	雌	雄	雌
$AUC_{0\text{-}24}$ (μg·h/mL)	投与 176 日	2.8	5.2	5.1	10.4	7.3	16.8

投与 92 週まで各群雌雄各 22 匹以上が生存した。最終剖検時の生存率は，雄では対照群 1，対照群 2，150，500 および 1500 mg/kg/日群でそれぞれ 25%，38%，33%，43%および 28%，雌では対照群 1，対照群 2，150，500 および 3000 mg/kg/日群でそれぞれ 42%，25%，25%，37%および 25%であった。雌の生存率が総体的に低かったが，雌の 3000 mg/kg/日群の生存率は雌の対照群 2 の生存率と同程度であったことから，アピキサバン投与の影響ではないと考えられた。

アピキサバンの投与に関連した非腫瘍性病理組織学的変化は認められなかった。腫瘍発生頻度に関して，3000 mg/kg/日群の雌で子宮内膜ポリープの統計学的に有意な増加（6/60 例，10%）がみられたが，この腫瘍は CD-1 マウスに比較的よくみられる良性腫瘍であり，発生頻度は施設背景値（0%～20%）の範囲内であった。

なお，雄に痙攣がみられたが，投与終了時までの発現動物数は，対照群と 1500 mg/kg/日群の間でほぼ同様であり，個体別発現数についても，最大発現回数は対照群とアピキサバン投与群で同様であった。雌では全身曝露量が雄より高いが，痙攣の発現例は概して少数で，3000 mg/kg/日群では発現しなかった（表 15）。また，加齢に伴う痙攣が雄マウス特異的に発現し，その発現とハンドリング頻度が低いこととの関連性が報告されている[参考文献4),5),6),7)]。これらのことから，本試験でみられた痙攣については，本薬の投与との関連性はないと考えられた。さらに，アピキサバンの脳への移行は非常に低いことがラットを用いた組織分布試験[注1)]で明らかになっており，中枢神経系および末梢神経系にアピキサバンに関連した病理組織学的変化は，本試験のほか，マウス 3 ヵ月間混餌投与用量設定試験，ラット 6 ヵ月間経口投与毒性試験，ラットがん原性試験およびイヌ 1 年間経口投与毒性試験においても認められなかった。

注1）CTD 2.6.4.4 (1) 組織分布

表 15　マウスがん原性試験における痙攣の発現数

用量（mg/kg/日）	0（対照 1）		0（対照 2）		150		500		1500	3000
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数（試験開始時）	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
投与 1 週～83 週	4 (2～6)[a]	1 (5)	4 (1～16)	1 (12)	12 (2～21)	0 (0)	13 (1～25)	2 (4～5)	8 (1～19)	0 (0)
投与 84 週～試験終了	8 (1～3)	0 (0)	12 (1～9)	0 (0)	9 (2～12)	1 (3)	16 (2～13)	1 (1)	9 (1～9)	0 (0)
投与 1 週～試験終了	11 (1～6)	1 (5)	14 (1～25)	1 (12)	16 (2～33)	1 (3)	21 (2～31)	3 (1～5)	12 (1～23)	0 (0)

a: 数値は発現動物数（括弧内は痙攣が認められたマウスの個体別発現頻度）

以上より，アピキサバンを最高用量 1500 mg/kg/日または 3000 mg/kg/日で混餌投与したマウスにおいて，毒性学的に意義のある腫瘍発生頻度の増加はみられず，がん原性は認められなかった。

(2) ラットにおけるがん原性試験

1) 重要な試験以外の試験

(a) ラット 2 週間混餌投与試験（4.2.3.4.2.3 試験番号 DN04087［参考資料］，概要表 2.6.7.6）

SD ラット（1 群雌雄各 11 匹）にアピキサバンを 200，600 および 1500 mg/kg/日の用量で 2 週間混餌投与した。本試験では，がん原性試験の限界量とされる 1500 mg/kg/日[注1)] における曝露量の測定および先に実施した強制経口投与によるラット 6 ヵ月間経口投与毒性試験（試験番号 DN03118，概要表 2.6.7.7B）と同用量（200 および 600 mg/kg/日）における曝露量の比較を目的としたため，対照群を設けなかった。一般状態の観察，体重および摂餌量測定を実施し，投与 14 日の血漿中アピキサバン濃度を測定した。生存例を最終投与日の翌日に安楽死させた。

アピキサバンの曝露量は用量比を下回って増加し，雌の曝露量は概して雄より高値であった（表 16）。

表 16　ラット 2 週間混餌投与試験におけるトキシコキネティクス値

用量（mg/kg/日）		200		600		1500	
測定項目	採血日	雄	雌	雄	雌	雄	雌
Cmax (μg/mL)	投与 14 日	0.560	0.456	0.807	0.888	0.831	1.24
$AUC_{0\text{-}24}$ (μg·h/mL)	投与 14 日	13.0	9.15	16.0	17.2	16.2	22.8

アピキサバン投与に関連した一般状態，体重および摂餌量の変化はみられなかった。

以上より，アピキサバンを 1500 mg/kg/日までラットに 14 日間混餌投与した結果，本薬を混合した飼料の嗜好性に問題はなく，忍容性も良好であった。

混餌投与における 200 および 600 mg/kg/日の AUC は，強制経口投与によるラット 6 ヵ月間経口投与毒性試験における AUC（それぞれ 24 および 35 μg·h/mL）より低値（約 0.5 倍）であった。

注1)　「がん原性試験ガイドライン」薬食審査発第 1127001 号，平成 20 年 11 月 27 日（ICH S1C(R2)に基づき改訂）

(b) ラット 3 ヵ月間混餌投与用量設定試験（4.2.3.4.2.4 試験番号 DN04100，概要表 2.6.7.6）

SD ラット（1 群雌雄各 10 匹）にアピキサバンを 0（対照），600，1800 および 2400 mg/kg/日の用量で 3 ヵ月間混餌投与した。対照群にはアピキサバンを混合しない通常の飼料を与えた。一般状態観察，体重および摂餌量測定，眼科学的検査，血液学的検査，血液凝固検査，血液生化学的検査，器官重量測定，剖検および病理組織学的検査を実施した。投与 29 日および 85 日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。

薬物摂取量の実測量は設定値の 97%～99%であった。

アピキサバンの AUC は用量比を下回って増加し，雌で雄よりわずかに高かった。投与 29 日と 85 日の AUC に差はみられなかった。*O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体の AUC は，アピキサバンの 0.1%～1.6%であった（表 17）。

表 17　ラット 3 ヵ月間混餌投与用量設定試験におけるトキシコキネティクス値

用量（mg/kg/日）		600		1800		2400	
AUC_{0-t} [a] (μg·h/mL)	採血日	雄	雌	雄	雌	雄	雌
アピキサバン	投与 29 日	23.0	35.2	28.1	35.1	31.0	39.4
	投与 85 日	22.1	36.9	24.8	35.0	27.0	47.0
O-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体	投与 29 日	0.3	0.1	0.4	0.04	0.3	0.2
	投与 85 日	0.3	0.1	0.4	0.05	0.3	0.2

a: 0 時間から定量可能濃度採血時点まで（最長 24 時間）

アピキサバンの投与に関連した死亡例はみられなかった。投与に関連した所見として，体重増加抑制（対照群の−10%～−11%）が 1800 および 2400 mg/kg/日群の雄で，PT の延長がすべての用量群の雌（1.2～1.3 倍）および 2400 mg/kg/日群の雄（1.2 倍）で認められた。

以上より，アピキサバンを 3 ヵ月間混餌投与したラットにおける忍容性は良好であった。アピキサバンの AUC は，600～2400 mg/kg/日の範囲で明らかな差はみられなかった。

2)　重要な試験

(a) ラット 104 週間混餌投与がん原性試験（4.2.3.4.1.2 試験番号 DN05069，概要表 2.6.7.10B）

SD ラット（1 群雌雄各 60 匹）にアピキサバンを 0（対照），50，200 および 600 mg/kg/日の用量で 104 週間混餌投与した。対照群（2 群）にはアピキサバンを混合しない通常の飼料を与えた。用量は，ラット 3 ヵ月間混餌投与用量設定試験（試験番号 DN04100，概要表 2.6.7.6）において，1800 および 2400 mg/kg/日群で体重増加抑制が認められたが，600～2400 mg/kg/日の用量における曝露量に明らかな差がなかったことから，本試験では最高用量を 600 mg/kg/日とし，以下 200 および 50 mg/kg/日を設定した。生存率，一般状態，体重および摂餌量を評価し，剖検および病理組織学的検査を実施した。トキシコキネティクス測定用にサテライト群 4 群（1 群雌雄各 8 匹）を設け，投与 175 日，356 日および 384 日の血漿中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濃度を測定した。

薬物摂取量の実測値は，1 回の測定値（投与 32 週目の 600 mg/kg/日群の雌で 83%）を除き，設定量の 88%～115%であった。

アピキサバンの AUC は 50 mg/kg/日と 200 mg/kg/日の間では用量比を下回って増加し，200 mg/kg/日と 600 mg/kg/日の間では増加しなかった。雌のアピキサバンの AUC は雄よりわずかに高かった（1.3～1.8 倍）。投与 175 日，356 日および 384 日におけるアピキサバンの AUC には差がみられなかった（表 18）。*O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体の AUC はアピキサバンの AUC の 0.6%～2.5%であった。

表 18　ラット 104 週間混餌投与がん原性試験におけるトキシコキネティクス値

用量（mg/kg/日）		50		200		600	
$AUC_{0\text{-}24}$ (μg·h/mL)	採血日	雄	雌	雄	雌	雄	雌
アピキサバン	投与 175 日	8.5	10.9	16.2	20.9	16.6	29.2
	投与 356 日	8.7	11.9	16.0	24.3	19.1	31.3
	投与 384 日	13.4	22.0	20.3	32.3	20.3	35.5
O-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体	投与 175 日	0.18	NC	0.20	0.048[a]	0.25	0.049[a]
	投与 356 日	0.22	NC	0.24	0.14	0.36	0.19
	投与 384 日	0.24	NC	0.28	0.22	0.36	0.22

a: $AUC_{0\text{-}8}$
NC：測定可能時点が 2 時点であったため，算出せず

投与 92 週まで各群雌雄各 28 匹以上が生存した。最終剖検時の生存率は，対照群 1，対照群 2，50，200 および 600 mg/kg/日群の雄でそれぞれ 38%，33%，38%，30%および 32%，雌でそれぞれ 25%，28%，22%，32%および 23%であった。

アピキサバンの投与に関連した非腫瘍性病理組織学的変化はみられず，腫瘍発生頻度に関してもいずれの本薬投与群にも対照群と比較して統計学的に有意な増加は認められなかった。

以上より，アピキサバンを最高用量 600 mg/kg/日で混餌投与したラットにおいて，がん原性は認められなかった。

2.6.6.6　生殖発生毒性試験

アピキサバンの生殖発生毒性試験として，ラットの経口投与による受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験，マウス，ラットおよびウサギの経口投与による胚・胎児発生に関する試験，ウサギの静脈内投与による胚・胎児発生に関する試験，ラットの経口投与による出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験を実施した。なお，ウサギの経口投与による胚・胎児発生に関する試験では曝露量が不十分であったため，ウサギの静脈内投与およびマウスの経口投与による試験を追加実施した。その結果，ウサギの静脈内投与による試験では AUC がなお低値であったが，マウスの経口投与による試験では胚・胎児発生の評価に十分な AUC が得られた。

(1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（4.2.3.5.1.1 試験番号 DN05056，概要表 2.6.7.12）

SD ラット（1 群雌雄各 25 匹）にアピキサバンを媒体（99.5% Labrafil および 0.5% Tween 80）に懸濁して 0（対照），50，200 および 600 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回反復経口投与した。対照群には媒体を同様に投与した。用量は，ラット 6 ヵ月間経口投与毒性試験（試験番号 DN03118，概要表 2.6.7.7B）において，最高用量の 600 mg/kg/日においても明らかな毒性変化が認められず，50～600 mg/kg/日の間で曝露量の増加は用量比を大きく下回っていたことから，本試験も同様に最高用量を 600 mg/kg/日とし，以下 200 および 50 mg/kg/日を設定した。本薬投与群と同用量のサテライト群（1 群雌雄各 20 匹）を設け，雌雄各 10 匹を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トキシコキネティクス測定に，残りの雌雄各 10 匹を血液学的検査に用いた。雌については 15 日間投与後に無処置の雄と同居させ，投与を妊娠 7 日まで継続して妊娠 16 日に帝王切開した。雄については 2 週間投与後に無処置の雌と同居させ，投与を計画剖検の前日まで継続した。雄と交配した無処置の雌を妊娠 16 日に帝王切開した。交尾率，黄体数，着床部位，早期および後期吸収胚数，胎児生存率等を記録し，交尾，受胎および初期胚発生への本薬の影響を評価した。

アピキサバンの曝露量は用量比を下回って増加し，雄では 200 mg/kg/日と 600 mg/kg/日の間，雌では 50 mg/kg/日と 200 mg/kg/日の間で AUC はほとんど増加しなかった。50 および 600 mg/kg では雌のアピキサバン曝露量が雄よりわずかに高かった（1.3～1.8 倍）が，200 mg/kg/日では雌雄に差はみられなかった。*O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体の AUC はアピキサバンの 0.1%～0.6%であった（表 19）。

表 19　ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験におけるトキシコキネティクス値

	用量（mg/kg/日）		50		200		600	
測定項目	測定対象	採血日	雄	雌	雄	雌	雄	雌
Cmax (μg/mL)	アピキサバン	投与 10 日	1.63	2.57	2.78	2.84	3.90	4.34
	O-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体	投与 10 日	0.0124	0.0080	0.0187	0.0097	0.0260	0.0136
AUC_{0-24} (μg·h/mL)	アピキサバン	投与 10 日	12.80	23.50	24.40	22.80	27.60	36.30
	O-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体	投与 10 日	0.0736	NC	0.114	0.0288	0.1430	0.0786

NC：測定可能時点が 2 時点のみであったため，算出せず

すべての用量で投与 10 日に PT の延長（対照群と比較して雄で 1.4～1.6 倍，雌で 1.5～1.9 倍）および aPTT の延長（雄で 1.2 倍，雌で 1.2～1.6 倍）が認められた。一方，雌雄親動物の生殖能および初期胚発生に関してはアピキサバン投与に関連した変化はみられなかった。なお，対照群の雌 1 例および 600 mg/kg/日群の雄 1 例がそれぞれ投与 12 日および 17 日に死亡したが，剖検の結果，誤投与が原因と考えられた。また，投与 29 日に 600 mg/kg/日群の雄 1 例に後肢麻痺，冷感および無便がみられたため，切迫屠殺した。剖検の結果，脾臓の肥大が認められた。これらの変化の原因は不明であるが，前日の投与後 3 分以内に後肢麻痺が突然発症したことから，アピキサバン投与によるものとは考えにくく，何らかの外傷による可能性が示唆された。

以上より，雌雄親動物の一般毒性および生殖能ならびに初期胚発生に関する無毒性量は，いずれも 600 mg/kg/日と考えられた。

(2) 胚・胎児発生に関する試験

1) 重要な試験以外の試験

(a) 妊娠マウス 10 日間経口投与用量設定試験（4.2.3.5.2.1 試験番号 DN06004［参考資料］，概要表 2.6.7.11）

妊娠 CD-1 マウス（各群 8 匹）にアピキサバンを媒体（99.5% Labrafil および 0.5% Tween 80）に懸濁して 0（対照），600，900 および 1500 mg/kg/日の用量（それぞれ投与容量 4，6 および 10 mL/kg）で妊娠 6 日～15 日に 1 日 1 回反復経口投与した。対照群（4 群，各群 8 匹）には媒体のみを投与容量 4，6 および 10 mL/kg にて投与したほか，媒体の影響を検索するため水のみを投与容量 10 mL/kg にて投与した。さらに，アピキサバン投与群にはサテライト群（各群 30 匹）を設け，妊娠 15 日に母動物および胎児の曝露量を測定した。サテライト群以外の母動物については妊娠 18 日に帝王切開し，母動物および胎児へのアピキサバン投与の影響を評価した。

母動物におけるアピキサバンの AUC は，600 mg/kg/日と 900 mg/kg/日の間ではおおむね用量に比例して増加したが，900 mg/kg/日と 1500 mg/kg/日の間では用量比を下回った。胎児におけるアピキサバンの Cmax は，いずれの用量でも母動物の Cmax の 11%であった（表 20）。

表 20　妊娠マウス 10 日間経口投与用量設定試験におけるトキシコキネティクス値

測定項目		採血日	用量（mg/kg/日）		
			600	900	1500
母動物	Cmax (μg/mL)	妊娠 15 日	2.62	4.29	3.70
	AUC_{0-24} (μg·h/mL)	妊娠 15 日	10.10	14.90	17.10
胎児 [a]	Cmax (μg/mL)	妊娠 15 日	0.296	0.464	0.411

a: 胎児中のアピキサバン濃度は 2 時点（投与後 0.5 時間および 1 時間）で測定

アピキサバン投与に関連した母動物および胎児への影響は最高用量の 1500 mg/kg/日まで認められなかった。

(b) 妊娠ラット 10 日間経口投与用量設定試験（4.2.3.5.2.2 試験番号 DN03013［参考資料］，概要表 2.6.7.11）

妊娠 SD ラット（各群 8 匹）にアピキサバンを媒体（99.5% Labrafil および 0.5% Tween 80）に懸濁して 0（対照），100，300 および 500 mg/kg/日の用量で妊娠 6 日～15 日に 1 日 1 回反復経口投与した。対照群には媒体のみを同様に投与した。母動物を妊娠 20 日に帝王切開し，母動物および胎児へのアピキサバン投与の影響を評価した。

試験期間中，母動物に死亡例はみられなかった。母動物の一般状態，体重および摂餌量ならびに胎児の生存率，体重，外表所見および性比にアピキサバン投与に関連した影響は最高用量の 500 mg/kg/日まで認められなかった。

(c) 妊娠ウサギ 13 日間経口投与用量設定試験（4.2.3.5.2.3 試験番号 DN03014［参考資料］，概要表 2.6.7.11）

妊娠 NZW ウサギ（各群 6 匹）にアピキサバンを媒体（0.5%メチルセルロースおよび 1% Tween 80）に懸濁して 0（対照），37.5，75，150 および 300 mg/kg/日の用量で妊娠 7 日～19 日に 1 日 1 回反復経口投与した。対照群には媒体のみを同様に投与した。母動物を妊娠 29 日に帝王切開し，母動物および胎児へのアピキサバン投与の影響を評価した。

試験期間中，母動物に死亡例はみられなかった。母動物の一般状態，体重および摂餌量ならびに胎児の生存率，体重，外表所見および性比にアピキサバン投与に関連した影響は最高用量の 300 mg/kg/日まで認められなかった。

(d) 妊娠ウサギ 13 日間静脈内投与用量設定試験（4.2.3.5.2.4 試験番号 DN05006 [amendment 1]［参考資料］，概要表 2.6.7.11）

妊娠 NZW ウサギ（各群 6 匹）にアピキサバンを 35%ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン（HPβCD）含有 10 mM リン酸緩衝液（pH 7.0）に溶解して 0（対照），0.25，1.25，2.5 および 5 mg/kg/日の用量（HPβCD として 35，175，350 および 700 mg/kg/日）で妊娠 7 日～19 日に 1 日 1 回，耳介静脈より反復静脈内投与した。対照群（2 群）には HPβCD をそれぞれ 0.1 および 2 mL/kg の投与容量（HPβCD として 35 および 700 mg/kg/日）で同様に投与した。母動物を妊娠 29 日に帝王切開し，母動物および胎児へのアピキサバン投与の影響を評価した。さらに，アピキサバン投与群

にはサテライト群（各群 5 匹）を設け，妊娠 19 日または 20 日に母動物および胎児の曝露量を測定した。

母動物における曝露量の増加は 0.25 mg/kg/日と 1.25 mg/kg/日の間では用量比を上回り，1.25～5 mg/kg/日の間ではおおむね用量に比例した（表 21）。妊娠 20 日における胎児の血漿中アピキサバン濃度はいずれの用量でも定量下限（2 ng/mL）未満であった。

表 21　妊娠ウサギ 13 日間静脈内投与用量設定試験におけるトキシコキネティクス値

測定項目	採血日	用量（mg/kg/日）			
		0.25	1.25	2.5	5
Cmax (μg/mL)	妊娠 19 日	0.0377	0.236	0.524	1.310
$AUC_{0\text{-}t}$ [a] (μg·h/mL)	妊娠 19 日	0.0205	0.188	0.342	0.872

a: 0 時間から定量可能濃度採血時点まで（最長 24 時間）
胎児の血漿中濃度は定量下限（2 ng/mL）未満

1.25 mg/kg/日以上の用量で投与部位の皮膚の変色がみられたが，母動物の帝王切開所見ならびに胎児の生存率，体重および外表所見にアピキサバン投与による影響は最高用量の 5 mg/kg/日まで認められなかった。

2)　重要な試験

(a)　マウスにおける胚・胎児発生に関する経口投与試験（4.2.3.5.2.5 試験番号 DN06023，概要表 2.6.7.13A）

妊娠 CD-1 マウス（各群 25 匹）にアピキサバンを媒体（99.5% Labrafil および 0.5% Tween 80）に懸濁して 0（対照），600，900 および 1500 mg/kg/日の用量（投与容量 10 mL/kg）で妊娠 6 日～15 日に 1 日 1 回反復経口投与した。対照群（2 群）には，媒体または生理食塩液を投与容量 10 mL/kg にて同様に投与した。用量は，妊娠マウス 10 日間経口投与用量設定試験（試験番号 DN06004，概要表 2.6.7.11）において，調製可能な最大濃度（150 mg/mL）および妊娠マウスにおいて短期間の反復経口投与が可能であった投与容量（10 mL/kg）に基づいて設定した最高用量 1500 mg/kg/日で母動物および胎児に変化は認められなかったことから，本試験においても用量設定試験と同様の用量段階を設定した。母動物について一般状態観察ならびに体重および摂餌量測定を実施し，妊娠 18 日に帝王切開して黄体数，着床部位，早期および後期吸収胚数ならびに胎児生存率を評価した。胎児について体重，性別ならびに外表，内臓および骨格の異常を記録した。また，媒体対照群およびアピキサバン投与群にはトキシコキネティクス測定のためのサテライト群（各群 30 匹）を設け，妊娠 15 日および 16 日に曝露量を測定した。さらに，血液凝固検査のためのサテライト群（各群 15 匹）を設け，妊娠 15 日の投与終了後に採血した。

母動物におけるアピキサバンの AUC には各投与群間で差がなく，用量の増加に伴う曝露量の増加はみられなかった（表 22）。

表 22　マウス胚・胎児発生に関する試験におけるトキシコキネティクス値

測定項目	採血日	用量（mg/kg/日）		
		600	900	1500
Cmax (μg/mL)	妊娠 15 日	3.23	2.54	4.02
$AUC_{0\text{-}24}$ (μg·h/mL)	妊娠 15 日	14.60	17.50	15.90

母動物におけるアピキサバンに関連した変化として，妊娠 15 日の PT の延長（600，900 および 1500 mg/kg/日で媒体対照群のそれぞれ 2.3，2.2 および 2.0 倍）および aPTT の延長（1.5，1.4 および 1.3 倍）が認められた。母動物の一般状態，剖検所見，体重，摂餌量および帝王切開所見ならびに胎児の生存率，体重および形態（外表，内臓，骨格）にはアピキサバン投与に関連した変化は認められなかった。なお，試験期間中，6 例の母動物死亡（生理食塩液および媒体対照群，600 および 900 mg/kg/日群で各 1 例，1500 mg/kg/日群で 2 例）が確認された。また，600 mg/kg/日群の 1 例に一般状態の悪化がみられたため，妊娠 6 日に切迫屠殺した。剖検の結果，これらの死亡または一般状態の悪化は，いずれも誤投与が原因と考えられた。

以上より，マウスにおける母動物の一般毒性および生殖能ならびに胚・胎児発生に関する無毒性量は，いずれも 1500 mg/kg/日と考えられた。

(b) ラットにおける胚・胎児発生に関する経口投与試験（4.2.3.5.2.6 試験番号 DN03042，概要表 2.6.7.13B）

妊娠 SD ラット（各群 25 匹）にアピキサバンを媒体（99.5% Labrafil および 0.5% Tween 80）に懸濁して 0（対照），100，300，1000 および 3000 mg/kg/日の用量（投与容量 20 mL/kg）で妊娠 6 日～15 日に 1 日 1 回反復経口投与した。対照群には媒体を同様に投与した。用量は，妊娠ラット 10 日間経口投与用量設定試験（試験番号 DN03013，概要表 2.6.7.11）において，アピキサバン投与に関連した影響は 500 mg/kg/日まで認められなかったことから，本試験においては調製可能な最大濃度（150 mg/mL）および妊娠ラットに短期間の反復経口投与が可能な投与容量（20 mL/kg）に基づいて最高用量を 3000 mg/kg/日とし，以下 1000，300 および 100 mg/kg/日を設定した。母動物について一般状態観察ならびに体重および摂餌量測定を実施し，妊娠 20 日に帝王切開して黄体数，着床部位，早期および後期吸収胚数ならびに胎児生存率を評価した。胎児について体重，性別ならびに外表，内臓および骨格の異常を記録した。また，3000 mg/kg/日群にはトキシコキネティクス測定のためのサテライト群（24 匹）を設け，妊娠 15 日における投与後 2，4，6 および 8 時間の母動物および胎児の曝露量を測定した。

母動物（3000 mg/kg/日）において妊娠 15 日のアピキサバンの曝露が全例で確認された。胎児における平均曝露量（同腹児単位で測定）は，母動物の曝露量の 6%～9%であった（表 23）。

表 23　ラット胚・胎児発生に関する試験における妊娠 15 日のトキシコキネティクス値

用量（mg/kg/日）	3000			
投与後時間	2 時間	4 時間	6 時間	8 時間
母動物（μg/mL）	6.25	5.92	5.56	7.22
胎児（μg/mL）	0.405	0.368	0.411	0.625
胎児/母動物 濃度比	0.069	0.064	0.076	0.087

母動物 $AUC_{2\text{-}8}$：36.40 μg·h /mL，胎児 $AUC_{2\text{-}8}$：2.59 μg·h /mL

母動物において，100 mg/kg/日以上の用量で膣周囲に出血を示唆する赤色物質の発現頻度が増加したが，胎盤形成時にみられる生理的な膣からの出血（胎盤徴候）がアピキサバンの薬理作用により亢進したものと考えられた。さらに 1000 mg/kg/日以上の用量で糞の変化（1000 mg/kg/日以上で未吸収の投与物質と考えられる白色または淡褐色化，3000 mg/kg/日で粘液便）がみられた。なお，1000 mg/kg/日群の 1 例を妊娠 15 日に状態悪化のため切迫屠殺した。本例では削痩，活動性低下および努力性呼吸などが観察され，妊娠 7 日～14 日に摂餌量の減少を伴う体重減少がみられた。剖検で死因を示唆する所見は認められなかった。3000 mg/kg/日群を含む他の母動物には同様の変化はみられず，アピキサバン投与との関連性はないものと考えられた。胎児においてはアピキサバン投与に関連した変化は認められなかった。

以上より，ラットにおける母動物の一般毒性および生殖能ならびに胚・胎児発生に関する無毒性量は，いずれも 3000 mg/kg/日と考えられた。

(c) ウサギにおける胚・胎児発生に関する経口投与試験（4.2.3.5.2.7 試験番号 DN03045，概要表 2.6.7.13C）

妊娠 NZW ウサギ（各群 20 匹）にアピキサバンを媒体（0.5%メチルセルロースおよび 1% Tween 80 水溶液）に懸濁して 0（対照），60，180，500 および 1500 mg/kg/日の用量（投与容量 10 mL/kg）で妊娠 7 日～19 日に 1 日 1 回反復経口投与した。対照群には媒体を同様に投与した。用量は，妊娠ウサギ 13 日間経口投与用量設定試験（試験番号 DN03014，概要表 2.6.7.11）において，300 mg/kg/日まで胚・胎児発生への影響が認められなかったことから，本試験では本薬の調製可能な最大濃度（150 mg/mL）およびウサギにおける短期間反復経口投与可能な投与容量（10 mL/kg）に基づいて最高用量を 1500 mg/kg/日とし，以下 500，180 および 60 mg/kg/日の用量段階を設定した。母動物について一般状態観察ならびに体重および摂餌量測定を実施し，妊娠 29 日に帝王切開して黄体数，着床部位，早期および後期吸収胚数ならびに胎児生存率を評価した。胎児について体重，性別ならびに外表，内臓および骨格の異常を記録した。また，1500 mg/kg/日群にはトキシコキネティクス測定のためのサテライト群（30 匹）を設け，妊娠 19 日における投与後 2，4，6，8 および 24 時間の母動物および胎児（臍帯血）の曝露量を測定した。

妊娠 19 日の母動物においてアピキサバンの曝露が全例で確認された（Cmax：0.0254 μg/mL，$AUC_{0\text{-}t}$：0.3553 μg·h/mL）が，胎児の曝露量は定量下限（2 ng/mL）未満であった。

母動物および胎児のいずれにもアピキサバン投与に関連した変化は認められなかった。180 および 1500 mg/kg/日群の各 1 例で流産がみられたが，発現に用量依存性がなく，1 例のみの流産は試験施設において対照群でもみられていることから，アピキサバン投与との関連性はないと考えられた。

以上より，母動物の一般毒性および生殖能ならびに胚・胎児発生に関する無毒性量は，いずれも 1500 mg/kg/日と考えられた。

(d) ウサギにおける胚・胎児発生に関する静脈内投与試験（4.2.3.5.2.8 試験番号 DN05050，概要表 2.6.7.13D）

妊娠 NZW ウサギ(各群 27 匹)にアピキサバンを 35% HPβCD 含有 10 mM リン酸緩衝液(pH 7.0)に溶解して 0（対照），1.25，2.5 および 5 mg/kg/日の用量（投与容量 0.5，1 および 2 mL/kg）で妊娠 7 日～19 日に 1 日 1 回，耳介静脈より反復静脈内投与した。対照群（4 群）には HPβCD（投与容量各 0.5，1 および 2 mL/kg の 3 群）または生理食塩液（投与容量 2 mL/kg）を同様に投与した。用量は，妊娠ウサギ 13 日間静脈内投与用量設定試験（試験番号 DN05006，概要表 2.6.7.11）においてアピキサバン投与に関連した影響は投与部位の皮膚の変化以外に認められなかったことから，HPβCD を媒体とした場合の調製可能な最大濃度（2.5 mg/mL）およびウサギに反復静脈内投与が可能であった最大容量（2 mL/kg）に基づき，最高用量を用量設定試験と同様の 5 mg/kg/日とし，以下 2.5 および 1.25 mg/kg/日を設定した。母動物について一般状態観察ならびに体重および摂餌量測定を実施し，妊娠 29 日に帝王切開して黄体数，着床部位，早期および後期吸収胚数ならびに胎児生存率を評価した。胎児について体重，性別ならびに外表，内臓および骨格の異常を記録した。また，各群 5 匹について妊娠 6 日および 15 日に血液凝固検査を行い，妊娠 19 日にトキシコキネティクス（投与後 30 分～24 時間）を測定した。さらに 5 mg/kg/日群にはサテライト群（30 匹）を設け，妊娠 19 日の投与後 5 分～3 時間に母動物のトキシコキネティクスを測定するとともに，投与後 10～60 分の胎児の曝露（臍帯血）を確認した。

母動物におけるアピキサバンの曝露量は概して用量に依存して増加した。5 mg/kg/日では臍帯の血漿中にアピキサバンが検出され，胎児の曝露が確認された。胎児におけるアピキサバンの Cmax および AUC は，母動物のそれぞれ 0.6%および 0.8%であった。*O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体の全身曝露量は，母動物においていずれの用量でも微量（概してアピキサバンの 1%以下）であり，胎児においては定量下限（5 ng/mL）未満であった（表 24）。

表 24　ウサギ胚・胎児発生に関する静脈内投与試験におけるトキシコキネティクス値

用量（mg/kg/日）			5	
	測定項目	採血日	アピキサバン	*O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体
母動物[a]	Cmax (μg/mL)	妊娠 19 日	8.79	0.0141
	$AUC_{0\text{-}t}$ (μg·h/mL)	妊娠 19 日	0.95[c]	0.0106
胎児[b]	Cmax (μg/mL)	妊娠 19 日	0.056	NC
	$AUC_{0\text{-}t}$ (μg·h/mL)	妊娠 19 日	0.027	NC

a: 妊娠 19 日の投与後 5, 10, 20 および 30 分ならびに 1, 2 および 3 時間に採血
b: 妊娠 19 日の投与後 10, 30 および 60 分に採血
c: 妊娠 19 日の投与後 0.5, 1, 2, 4, 8 および 24 時間に採血
NC：血漿中濃度が定量下限（5 ng/mL）未満であったため，算出せず

母動物におけるアピキサバン投与に関連した変化として，各用量で PT の延長（妊娠 6 日の投与前値の 1.1～1.5 倍）がみられた。なお，2.5 mg/kg/日群の 1 例に流産がみられたが，最高用量ではみられず，アピキサバン投与との関連性はないと考えられた。胎児においてはアピキサバン投与

に関連した変化はいずれの用量でも認められず，HPβCD の影響は母動物および胎児のいずれにも認められなかった。

以上より，母動物の一般毒性および生殖能ならびに胚・胎児発生に関する無毒性量は，いずれも 5 mg/kg/日と考えられた。

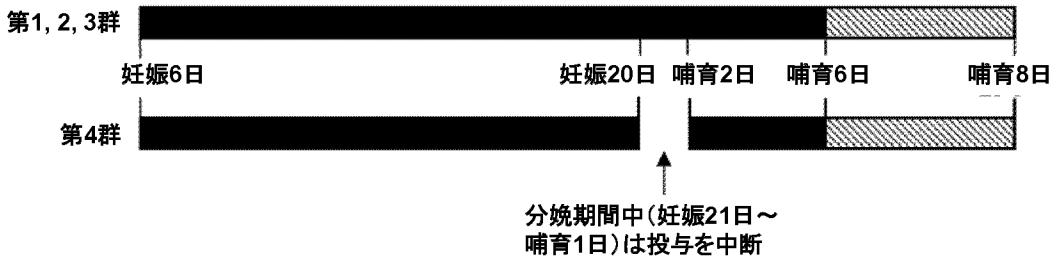
(3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

1) 重要な試験以外の試験

(a) ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する用量設定試験（4.2.3.5.3.1 試験番号 DN07035［参考資料］，概要表 2.6.7.11）

妊娠 SD ラット（各群 10 匹）にアピキサバンを媒体（99.5% Labrafil および 0.5% Tween 80）に懸濁して 0（対照），600 および 1000 mg/kg/日の用量で妊娠 6 日から哺育 6 日～8 日まで 1 日 1 回反復経口投与した（第 1～3 群）。また，1000 mg/kg/日群をさらに 1 群設け（第 4 群），分娩期間中（妊娠 21 日～哺育 1 日）は投与を中断した（図 1）。第 4 群は，げっ歯類において FXa 阻害薬を分娩中に投与することで出血および死亡を引き起こす可能性があることから，分娩中にアピキサバンの投与を中断せずに出生前及び出生後の発生に関する試験を実施可能であるか確認するために設定した。対照群には媒体を同様に投与した。

図 1　ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する用量設定試験の投与スケジュール



黒の帯は投与期間，斜線の帯は投与終了および剖検を実施した期間（分娩日によって投与終了日が異なる）を示す。第 1～3 群（対照，600 および 1000 mg/kg/日）には妊娠 6 日から哺育 6 日～8 日まで連日投与した。第 4 群（1000 mg/kg/日）では妊娠 21 日～哺育 1 日に投与を中断した。

全例について一般状態観察，体重および摂餌量測定，分娩状態観察，胎児の観察および血液凝固検査を実施した。また，アピキサバンの血漿中濃度を 600 mg/kg/日群および 1000 mg/kg/日群（連続投与群）の各 10 匹について哺育 5 日，6 日および 7 日に測定した。

アピキサバンの曝露量は600 mg/kg/日と 1000 mg/kg/日の間で用量比を下回って増加した（表 25）。

表 25　ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する用量設定試験におけるトキシコキネティクス値

測定項目	採血日	用量（mg/kg/日）	
		600	1000
Cmax (μg/mL)	哺育 5 日，6 日または 7 日	3.33	4.19
$AUC_{0\text{-}24}$ (μg·h/mL)	哺育 5 日，6 日または 7 日	36.3	46.7

アピキサバン投与に関連した変化として，全投与群において妊娠期間中に鼻周囲の分泌物，哺育期間中に膣周囲の分泌物および全期間を通して流涎が認められたが，いずれも軽微であった。また，各用量で PT および aPTT の延長（それぞれ対照群の 1.7 および 1.3 倍）が認められた。なお，対照群および 1000 mg/kg/日（第 3 群）の母動物各 1 例に乳腺のうっ滞が認められたため，それぞれ哺育 6 日および 7 日に F_1 動物と共に安楽死させた。

以上の結果より，妊娠ラットに対してアピキサバンは 1000 mg/kg/日までの用量で出血や致死性の影響を及ぼさず，分娩期間中にアピキサバンの投与を中断することなく試験が実施可能であることが確認された。

2)　重要な試験

(a)　ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（4.2.3.5.3.2 試験番号 DN08001［amendment 1］，概要表 2.6.7.14）

妊娠 SD ラット（各群 25 匹）にアピキサバンを媒体（99.5% Labrafil および 0.5% Tween 80）に懸濁して 0（対照），25，200 および 1000 mg/kg/日の用量で妊娠 6 日から哺育 20 日まで 1 日 1 回反復経口投与した。対照群（24 匹）には媒体を同様に投与した。用量は，ラット出生前及び出生後の発生に関する用量設定試験（試験番号 DN07035，概要表 2.6.7.11）において 600 および 1000 mg/kg/日で PT および aPTT の延長ならびに軽微な一般状態の変化がみられたのみであったこと，ラット胚・胎児発生に関する経口投与試験（試験番号 DN03042，概要表 2.6.7.13B）において 1000 および 3000 mg/kg/日の用量で未吸収の被験物質と考えられる白色または淡褐色便などが認められたことから，本試験の最高用量を 1000 mg/kg/日とし，以下 200 および 25 mg/kg/日を設定した。

F_0 母動物について，一般状態，体重および摂餌量，妊娠期間，分娩状態，哺育期間中の母性行動の観察・測定ならびに哺育期間終了後の剖検を実施した。F_1 動物については，生死および一般状態，生存率，出生児数，体重および摂餌量，性成熟，自発運動量，聴覚性驚愕反応，水迷路による学習・記憶ならびに生殖能を評価し，剖検を実施した。また，アピキサバン投与群にサテライト群（1 群 9～10 匹）を設け，哺育 4 日の血漿中アピキサバン濃度を測定し，哺育 5 日に血液凝固検査を実施した。

F_0 母動物における哺育 4 日のアピキサバン曝露量は 25 mg/kg/日と 200 mg/kg/日の間で用量比を下回って増加し，200 mg/kg/日と 1000 mg/kg/日の間では増加がみられなかった（表 26）。

表 26　ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験における
F_0 母動物のトキシコキネティクス値

測定項目	採血日	用量（mg/kg/日）		
		25	200	1000
Cmax (μg/mL)	哺育 4 日	1.51	4.90	4.94
$AUC_{0\text{-}24}$ (μg·h/mL)	哺育 4 日	11.7	43.4	47.5

F_0 母動物においてアピキサバン投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。200 および 1000 mg/kg/日群において，妊娠後期に膣分泌物（赤色水様・粘液様）の発現頻度の増加（胎盤徴候の亢進）がみられたが，妊娠期間，母性行動，出生児生存率への影響は認められなかった。25 mg/kg/日以上で PT の延長（対照群の 1.7～2.6 倍）および 200 mg/kg/日以上で aPTT の延長（1.3 倍）がみられた。なお，F_0 母動物 2 例（対照群および 1000 mg/kg/日の各 1 例）が死亡発見されたが，剖検の結果，いずれも誤投与が原因と考えられた。

F_1 動物において本薬の投与に関連すると考えられる死亡はみられず，体重，摂餌量，性成熟および行動に関する指標の変化ならびに剖検所見は認められなかった。また，本薬投与に関連した生殖能への影響は，F_1 雄動物ではいずれの用量でも認められなかった。F_1 雌動物では 25 mg/kg/日では影響はみられなかったが，200 および 1000 mg/kg/日において交尾率の低下およびそれに伴う妊娠率の低下が認められた。これらの低下は軽度（交尾率：対照群 95.7%に対し 73.9%～79.2%，妊娠率：対照群 95.7%に対し 65.2%～79.2%）で施設背景値の下限（交尾率：75%，妊娠率：62.5%）と同程度またはそれをわずかに下回る程度であり，ヒトへの外挿性は低いと考えられた。

以上より，F_0 母動物および F_1 雌雄動物の一般毒性に関する無毒性量はいずれも 1000 mg/kg/日，F_1 雄動物の生殖能に関する無毒性量は 1000 mg/kg/日，F_1 雌動物の生殖能に関する無毒性量は，200 mg/kg/日以上で F_1 雌動物に交尾率および受胎率の軽度な減少が認められたことから 25 mg/kg/日と考えられた。

2.6.6.7　局所刺激性試験

臨床投与経路が経口であるため，局所刺激性試験は実施していない。

2.6.6.8　その他の毒性試験

(1) 代謝物のトキシコキネティクス評価

1) ラット 1 週間経口投与トキシコキネティクス試験（4.2.3.7.7.1 試験番号 DN05011，概要表 2.6.7.17）

SD ラット（1 群雌雄各 10 匹）にアピキサバンを媒体（99.5% Labrafil および 0.5% Tween 80）に懸濁して 50，200 および 600 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回，1 週間反復経口投与した。投与 7 日に採血し，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。

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曝露量は用量比を下回って増加した。アピキサバンの曝露量には性差は認められなかったが，*O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体の雄の AUC は雌の 2～3 倍であった（表 27）。*O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体の AUC はアピキサバンの 0.2%～0.9%であった。

表 27　ラット 1 週間経口投与トキシコキネティクス試験結果

用量（mg/kg/日）			50		200		600	
測定項目	測定対象	採血日	雄	雌	雄	雌	雄	雌
Cmax (μg/mL)	アピキサバン	投与 7 日	1.64	2.44	2.33	2.15	2.57	3.59
	O-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体	投与 7 日	0.0203	0.0131	0.0364	0.0171	0.0446	0.0178
$AUC_{0\text{-}24}$ (μg·h/mL)	アピキサバン	投与 7 日	13.2	18.9	19.3	21.3	23.4	31.6
	O-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体	投与 7 日	0.0949	0.0337	0.1820	0.0887	0.1970	0.0954

ラットにアピキサバンを 600 mg/kg/日の用量で投与したときの *O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体の AUC は，臨床推奨用量を投与したヒトにおける本代謝物の AUC（0.94 μg·h/mL）[注1)] より低値であった。

2) イヌ 1 週間経口投与トキシコキネティクス試験（4.2.3.7.7.2 試験番号 DN05012，概要表 2.6.7.17）

ビーグル犬（1 群雌雄各 3 匹）にアピキサバンを媒体（99.5% Labrafil および 0.5% Tween 80）に懸濁してゼラチンカプセルに充填し，10，30 および 100 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回，1 週間反復経口投与した。投与 7 日に採血し，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。

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曝露量は用量比を下回って増加した（表 28）。100 mg/kg/日を投与したときのアピキサバンの曝露量は，本試験より先に実施した他の反復投与毒性試験の値と同様であった。*O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体の AUC はアピキサバンの 0.4%～0.8%であった。

注1）CTD 5.3.3.1.9，CV185046

表 28　イヌ 1 週間経口投与トキシコキネティクス試験結果

用量（mg/kg/日）			10		30		100	
測定項目	測定対象	採血日	雄	雌	雄	雌	雄	雌
Cmax (μg/mL)	アピキサバン	投与 7 日	10.2	10	14.9	9.3	13.8	12.9
	O-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体	投与 7 日	0.043	0.034	0.053	0.042	0.049	0.066
AUC_{0-24} (μg·h/mL)	アピキサバン	投与 7 日	93	102	174	97	151	152
	O-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体	投与 7 日	0.432	0.489	0.862	0.551	0.529	1.200

イヌにアピキサバンを 100 mg/kg/日投与したときの *O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体の Cmax および AUC は，臨床推奨用量を投与したヒト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。

(2) 不純物の毒性評価

アピキサバン原薬中の規格設定されている不純物のうち，　類縁物質B*　の規格値 [redacted]%）[注2)] が，ガイドライン[注3)] で示されている安全性の確認が必要とされる閾値（0.15%）を超えていることから，　類縁物質B*　の安全性を評価した。その結果，　類縁物質B*　を含有するロットを用いた毒性試験の無毒性量から算出した本不純物の推定用量を，各動物種の体表面積値を用いて換算したヒト等価用量は，ヒトの推定最大摂取量の 67～334 倍に相当した（表 29）。したがって，アピキサバン原薬中の不純物については，その安全性が毒性試験で評価されたものと考えられた。

一方，アピキサバン製剤中の不純物として安全性の確認が必要とされる閾値（0.5%あるいは 1 日総摂取量 200 μg）[注4)] を超えるものはなかった。

注1）CTD 5.3.3.1.9，CV185046
注2）CTD 2.3.S.4
注3）「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」医薬審発第 1216001 号，平成 14 年 12 月 16 日
注4）「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」医薬審発第 0624001 号，平成 15 年 6 月 24 日

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 29　アピキサバン原薬中不純物　類縁物質B*　の安全域算出値

試験の種類（試験番号）	類縁物質B*　含量（%）（ロット番号）	アピキサバンの無毒性量（mg/kg/日）	類縁物質B*推定用量 [b]（mg/kg/日）	ヒト等価用量 [c]（mg/kg/日）	ヒトの推定最大摂取量との比 [d]
ラット 3 ヵ月間（DN02043）	[redacted]5171）	300	[redacted]	[redacted]	334
イヌ 3 ヵ月間（DN02040）	[redacted]5171）	20	[redacted]	[redacted]	74
ラット 6 ヵ月間（DN03118）	[redacted]9810）	600	[redacted]	[redacted]	167
イヌ 1 年間（DN03117）	[redacted]9810）	100	[redacted]	[redacted]	92
マウスがん原性 [a]（DN05068）	[redacted]3298, [redacted]5835, [redacted]5939, [redacted]0700, [redacted]0821, [redacted]2238）	3000	[redacted]	[redacted]	167
ラットがん原性 [a]（DN05069）	[redacted]3298, [redacted]5835, [redacted]5939, [redacted]0700, [redacted]0821, [redacted]2238）	600	[redacted]	[redacted]	67

a　試験に数種類のロットを用いたため，最も　類縁物質B*　含量の低いロットの値（[redacted]%）を計算に用いた。
b　　類縁物質B*　推定用量（mg/kg/日）＝　類縁物質B*　含量（%）× アピキサバンの無毒性量
c　ヒト等価用量の算出方法を以下に示す。
1. 各動物種の体表面積あたりの　類縁物質B*　用量（mg/m^2/日）＝　類縁物質B*　推定用量（mg/kg/日）× 各動物種の体表面積（kg/m^2）
2. 各動物種の体表面積（kg/m^2）：マウス ＝3，ラット ＝6，イヌ ＝20
3. ヒト等価用量（mg/kg/日）＝ 各動物種の体表面積あたりの　類縁物質B*　（mg/m^2/日）÷ ヒト体表面積（37 kg/m^2）

d. ヒトの推定最大摂取量との比の算出方法を以下に示す。
1. ヒトにおける　類縁物質B*　推定最大摂取量（[redacted]mg/kg/日）＝　類縁物質B*　の規格値（[redacted]%）× アピキサバン臨床推奨用量（10 mg）÷ 60 kg
2. ヒトの推定最大摂取量との比 ＝ ヒト等価用量（mg/kg/日）÷ ヒトにおける　類縁物質B*　推定最大摂取量（[redacted]mg/kg/日）

(3) イヌを用いたアピキサバン粉砕原薬の比較試験（4.2.3.7.7.3 試験番号 DN03010［参考資料］，概要表 2.6.7.17）

ビーグル犬（1 群雌雄各 2 匹）にアピキサバンを媒体（99.5% Labrafil および 0.5% Tween 80）に懸濁してゼラチンカプセルに充填し，単回経口投与した。投与は各動物に 3 回行い，各投与の間に 6 日間の休薬期間を設けた。1 回目は粒子径[redacted]μm の原薬を 20 mg/kg の用量（投与容量 1 または 2 mL/kg）で，2 回目は粒子径[redacted]または[redacted]μm の原薬を 20 mg/kg の用量（投与容量 1 mL/kg）で，3 回目は粒子径[redacted]μm の原薬を 20 または 30 mg/kg の用量（投与容量 1 mL/kg）でそれぞれ投与した。各投与の 1，2，3，4，8 および 24 時間後に採血し，血漿中アピキサバン濃度を測定した。また，全例について投与後 3 日間以上一般状態を観察した。

投与容量の比較検討において，1 mL/kg と比較して 2 mL/kg の Cmax は雌雄共に 16%～43%低かったが，AUC に一貫した変化はみられなかった。粒子径の比較検討においては，[redacted]μm の Cmax および AUC は[redacted]および[redacted]μm と比較して 51%～59%低かった（表 30）。

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 30　アピキサバン粉砕原薬比較試験におけるトキシコキネティクス値

投与	用量（粒子径），投与容量	Cmax (μg/mL)		tmax (h)		AUC (μg·h/mL)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
1 回目	20 mg/kg ([redacted]μm), 1 mL/kg	8.23	12.99	3	3	91.32	121.97
	20 mg/kg ([redacted]μm), 2 mL/kg	6.88	7.35	2	2	112.36	82.77
2 回目	20 mg/kg ([redacted]μm), 1 mL/kg	8.51	11.61	2	2	97.49	100.83
	20 mg/kg ([redacted]μm), 1 mL/kg	4.18	4.75	3	4	44.39	49.69
3 回目	20 mg/kg ([redacted]μm), 1 mL/kg	5.37	8.56	2	1	78.95	83.18
	30 mg/kg ([redacted]μm), 1 mL/kg	7.94	8.92	3	2	111.41	91.18

アピキサバン投与に関連した一般状態の変化はみられなかった。

以上より，粒子径[redacted]および[redacted]μm の原薬を投与したときの曝露量は，粒子径[redacted]μm の原薬を投与したときと比較して 2 倍程度の曝露量が得られた。

(4) *In vitro* 光毒性試験（4.2.3.7.7.4 試験番号 DN06050，概要表 2.6.7.17）

Balb/c 3T3 マウス線維芽細胞を 5 J/cm^2 の長波長紫外線（UVA）の 35 分間照射下または非照射下でアピキサバンに曝露し，ニュートラルレッド取込みを指標とした細胞生存率に基づきアピキサバンの光毒性を評価した。溶媒には 1% DMSO（リン酸緩衝食塩水溶液）を用いた。また，クロルプロマジンを陽性対照とした。

溶媒に対するアピキサバンの最大溶解度（35 mg/L）において UVA 照射下および非照射下で細胞毒性が認められなかった用量設定試験の結果に基づき，本試験ではアピキサバンの濃度（UVA 照射下および非照射下）を 0.6，2，6，12，20 および 35 mg/L ならびに 0.6，2.4，6，12，24 および 35 mg/L として 2 回実施した。その結果，いずれの試験においても細胞生存率の減少はみられなかった。一方，陽性対照では，UVA 非照射下で濃度依存的に減少した細胞生存率が UVA 照射下ではより顕著に減少したことから，試験の妥当性が確認された。

以上の結果より，アピキサバンは光毒性を有さないと考えられた。

2.6.6.9　考察及び結論

アピキサバンの毒性を評価するため，単回投与毒性試験（マウス，ラット，イヌ，サル），反復投与毒性試験（ラット，イヌ），*in vitro* および *in vivo* 遺伝毒性試験，がん原性試験（マウス，ラット），生殖発生毒性試験（マウス，ラット，ウサギ）を実施した。さらに，アピキサバンを投与したときの代謝物 *O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体のトキシコキネティクス試験，アピキサバンの粉砕原薬を投与したときのトキシコキネティクス試験，*in vitro* 光毒性試験を実施した。

アピキサバンの急性毒性は低く，各動物種の単回投与毒性試験の結果，マウス（最高用量 4000 mg/kg），ラット（同 4510 mg/kg）およびイヌ（同 1500 mg/kg）のいずれにおいても死亡例はみられず，忍容性は良好であった。

反復投与毒性試験では，いずれの動物種でも忍容性は良好であり，標的器官毒性およびアピキサバン投与に関連した明らかな出血は認められなかった。無毒性量における曝露量（Cmax および AUC）と臨床推奨用量におけるヒト曝露量との比は，ラット 6 ヵ月間経口投与毒性試験でそれぞれ最大 21 および 11 倍，イヌ 1 年間経口投与毒性試験でそれぞれ最大 60 および 44 倍であった（表 31）。

表 31　反復経口投与毒性試験におけるトキシコキネティクス値およびヒト曝露量との比

試験種類（試験番号）	用量 (mg/kg/日)	Cmax (μg/mL)[a]		AUC_{0-24} (μg·h/mL)[a]		ヒト曝露量[b]との比			
						Cmax		AUC_{0-24}	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
ラット 3 ヵ月間（DN02043）	75	0.77	1.97	6.57	7.65	3.7	9.4	2.1	2.5
	150	1.87	1.30	11.21	11.52	8.9	6.2	3.6	3.7
	300[c]	1.31	1.49	10.43	12.08	6.2	7.1	3.4	3.9
ラット 6 ヵ月間（DN03118）	50	2.13	3.93	16.6	26.4	10	19	5.4	8.5
	200	3.05	2.95	21.6	27.2	15	14	7.0	8.8
	600[c]	4.48	3.98	35.5	34.4	21	19	11	11
イヌ 3 ヵ月間（DN02040）	5	3.4	2.9	45.3	28.0	16	14	15	9
	10	4.2	4.1	47.5	37.8	20	20	15	12
	20[c]	5.1	5.8	52.7	46.0	24	28	17	15
イヌ 1 年間（DN03117）	10	9.7	5.9	71.8	40.8	46	28	23	13
	30	10.4	10.0	92.2	96.5	50	48	30	31
	100[c]	10.2	12.5	99.4	137.0	49	60	32	44

a: 投与期間終了時の Cmax および AUC_{0-24}

b: 臨床推奨用量 10 mg（5 mg BID）におけるアピキサバンの Cmax：0.21 μg/mL, AUC_{0-24}：3.1 μg·h/mL（CTD 5.3.3.1.9, CV185046）

c: 無毒性量

反復投与毒性試験における主な変化として，PT および aPTT の延長ならびに出血時間の延長が認められたが，薬理作用に基づく変化と考えられ，明らかな出血性病変を伴わなかったことから，毒性所見と判断しなかった。回復期間を設定したラット試験では，これらの凝固および出血時間は回復期間終了時には対照群と同程度であり，回復性が認められた。ラット 6 ヵ月間経口投与毒性試験では，腸間膜リンパ節の赤血球貪食像およびヘモジデリン沈着の発現頻度の増加がみられたが，生理的変化が亢進したものと考えられた。これらの所見の発現頻度は回復期間終了時には対照群と同程度であり，回復性が認められた。また，この変化はラット 2 年間投与がん原性試験においては認められなかったことから，6 ヵ月間経口投与毒性試験でみられた発現頻度の増加は

毒性学的意義の乏しい変化と考えられた。

その他，各試験で散見された所見（脾臓重量の増加，血液学的および血液生化学的検査値の変化など）については，動物種や投与期間が異なる試験間で一貫性がなく，いずれも軽微または低頻度で，関連した病理組織学的変化が認められなかったことから，いずれも毒性学的意義に乏しいと判断した。

遺伝毒性に関しては，*in vitro* 試験および *in vivo* 試験の組合せにより評価した。その結果，CHO 細胞を用いる染色体異常試験において，代謝活性化系非存在下 20 時間処理で染色体構造異常を有する細胞の出現頻度の有意な増加が認められたが，背景値の範囲内であり，再試験において再現性は認められなかった。また，他の遺伝毒性試験においてはいずれの結果も陰性であったことから，総合的に判断してアピキサバンは遺伝毒性を有さないと結論した。

マウスおよびラットを用いて実施した混餌投与によるがん原性試験の結果，いずれの動物種でも投与に関連した腫瘍発生は最高用量まで認められず，アピキサバンにがん原性はないと結論した。マウスにおける最高用量の 1500 mg/kg/日（雄）および 3000 mg/kg/日（雌）は，体重 60 kg のヒトにおける臨床推奨用量のそれぞれ 9000 および 18000 倍に相当し，AUC はヒト AUC のそれぞれ 2 および 5 倍であった。投与 92 週において各群で 22 匹以上が生存し，本試験における生存率および投与期間はがん原性の評価に適切なものであったと判断した。また，ラットにおける最高用量の 600 mg/kg/日は，臨床推奨用量の 3600 倍に相当し，AUC はヒト AUC の最大 11 倍であった（表 32）。投与 92 週において各群で 28 匹以上が生存し，本試験における生存率および投与期間は，マウス試験と同様，がん原性が適切に評価されたものと判断した。

表 32　がん原性試験におけるトキシコキネティクス値およびヒト曝露量との比

試験種類／採血日（試験番号）	用量（mg/kg/日）	$AUC_{0\text{-}24}$ (μg·h/mL)		ヒト AUC[a] との比	
		雄	雌	雄	雌
マウスがん原性／投与 176 日（DN05068）	150	2.8	5.2	0.90	1.7
	500	5.1	10.4	1.6	3.4
	1500 / 3000 [b, c]	7.3	16.8	2.4	5.4
ラットがん原性／投与 384 日（DN05069）	50	13.4	22.0	4.3	7.1
	200	20.3	32.3	6.5	10
	600 [b]	20.3	35.5	6.5	11

a: 臨床推奨用量 10 mg（5 mg BID）におけるアピキサバンの $AUC_{0\text{-}24}$：3.1 μg·h/mL（CTD 5.3.3.1.9，CV185046）
b: 無毒性量
c: 雄：1500 mg/kg/日，雌：3000 mg/kg/日

なお，マウスがん原性試験において雄に痙攣がみられたが，その発現頻度と用量および曝露量との間に関連性がみられず，高用量群（1500 mg/kg/日）の雄における痙攣の発現動物数は対照群と同程度であり，雌の高用量群（3000 mg/kg/日）では痙攣はみられなかった。また，加齢マウスはハンドリングの頻度が低い長期投与試験において痙攣を発症しやすいことが知られている。これらのことから，マウスがん原性試験でみられた痙攣とアピキサバンの投与との関連性はないものと考えられた。

生殖発生毒性に関しては，ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において，雌雄親動物の生殖能および初期胚発生にアピキサバン投与の影響は認められなかった。また，マウ

ス，ラットおよびウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において，母動物の AUC がヒト AUC の最大 12 倍まで，アピキサバン投与による胚・胎児発生への影響および奇形の発生は認められなかった（表 33）。これらの試験では，いずれの動物種でも胎児へのアピキサバンの曝露が確認された。ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では，200 mg/kg/日以上の用量で F_1 世代の雌に交尾率の低下およびそれに伴う妊娠率の低下が軽度に認められたが，施設背景値の範囲内または背景値をわずかに下回る程度であり，ヒト AUC の 14 倍以上に相当する母動物の AUC（43.4 μg·h/mL）でのみ認められたものであることから，ヒトへの外挿性は低いと考えられた。無毒性量における AUC はヒト AUC の 4 倍であった。なお，ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では，アピキサバンを直接投与した雌親動物においてヒト AUC の 12 倍に相当する AUC（36.3 μg·h/mL）まで交尾率および受胎率に影響はみられなかった。

表 33　生殖発生毒性試験におけるトキシコキネティクス値およびヒト曝露量との比

試験種類，投与経路（試験番号）	用量 (mg/kg/日)	Cmax (μg/mL)[a]		AUC_{0-24} (μg·h/mL)[a]		ヒト曝露量[b]との比			
						Cmax		AUC_{0-24}	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
ラット受胎能及び初期胚発生，経口（DN05056）	50	1.63	2.57	12.8	23.5	7.8	12	4.1	7.6
	200	2.78	2.84	24.4	22.8	13	14	7.9	7.4
	600[c]	3.90	4.34	27.6	36.3	19	21	8.9	12
マウス胚・胎児発生，経口（DN06023）	600	—	3.23	—	14.6	—	15	—	4.7
	900	—	2.54	—	17.5	—	12	—	5.6
	1500[c]	—	4.02	—	15.9	—	19	—	5.1
ラット胚・胎児発生，経口（DN03042）	100	—	—	—	—	—	—	—	—
	300	—	—	—	—	—	—	—	—
	1000	—	—	—	—	—	—	—	—
	3000[c, f]	—	7.22	—	36.4[g]	—	34	—	12
ウサギ胚・胎児発生，経口（DN03045）	60	—	—	—	—	—	—	—	—
	180	—	—	—	—	—	—	—	—
	500	—	—	—	—	—	—	—	—
	1500[c, f]	—	0.0254	—	0.355	—	0.12	—	0.11
ウサギ胚・胎児発生，静脈内（DN05050）	1.25	—	0.261	—	0.164	—	1.2	—	0.053
	2.5	—	0.566	—	0.393	—	2.7	—	0.13
	5[c]	—	1.28	—	0.954	—	6.1	—	0.31
ラット出生前及び出生後発生，経口（DN08001）	25[d]	—	1.51	—	11.7	—	7.2	—	3.8
	200	—	4.90	—	43.4	—	23	—	14
	1000[e]	—	4.94	—	47.5	—	24	—	15

a: 投与期間終了時の Cmax および AUC_{0-24}（ただし，ラット受胎能及び初期胚発生に関する試験は投与 10 日，ラット出生前及び出生後発生に関する試験は哺育 4 日の Cmax および AUC_{0-24}）
b: 臨床推奨用量 10 mg（5 mg BID）におけるアピキサバンの Cmax：0.21 μg/mL, AUC_{0-24}：3.1 μg·h/mL（CTD 5.3.3.1.9, CV185046）
c: 母動物および胎児における無毒性量
d: F_1 雌動物における無毒性量
e: 母動物および F_1 雄動物における無毒性量
f: 血漿中アピキサバン濃度は，無毒性量のみ測定
g: AUC_{2-8}
－：該当なしまたは測定せず

ヒトにおけるアピキサバンの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の安全性を検討した。本代謝物は薬理作用（FXa 阻害活性）を示さず[注1)]，毒性が懸念される構造を有さな

注1)　CTD 2.6.2.2 (1) 1)　ヒト酵素に対する親和性

い。また，human ether-á-go-go-related gene（hERG）カリウムチャネルおよびプルキンエ線維を用いた *in vitro* 電気生理学的検討において，30 μmol/L の濃度（15.8 μg/mL，臨床推奨用量のアピキサバン投与における本代謝物のヒト Cmax［0.0449 μg/mL］の 352 倍に相当）まで作用を示さなかった[注1)]。*In vivo* では，ラットにアピキサバンを 600 mg/kg/日の用量（6 ヵ月間経口投与毒性試験およびがん原性試験の最高用量）で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の Cmax（0.0178～0.0446 μg/mL）および AUC（0.0954～0.197 μg·h/mL）は，本代謝物のヒト Cmax および AUC（0.94 μg·h/mL）より低かったが，イヌに 100 mg/kg/日の用量（イヌ 1 年間経口投与毒性試験の無毒性量）で経口投与したときの本代謝物の Cmax（0.049～0.066 μg/mL）および AUC（0.529～1.20 μg·h/mL）は，ヒト曝露量とほぼ等量であった。なお，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唆された[注2)]。以上より，イヌ 1 年間経口投与毒性試験の無毒性量でヒトと同様の曝露量が得られていること，毒性が懸念される特異的構造を有さず，FXa 阻害作用や心臓のイオンチャネルとの相互作用を有さないことから，*O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体が毒性を示す懸念はないと考えられた。

アピキサバン原薬中の規格設定されている不純物のうち，　類縁物質B*　の規格値が，ガイドラインで示されている安全性の確認が必要とされる閾値を超えるが，　類縁物質B*　を含有するロットを用いた毒性試験の無毒性量から算出した本不純物の推定用量は，ヒトの推定最大摂取量の 67～334 倍に相当したことから，アピキサバン原薬中に含まれる不純物については，その安全性が毒性試験で評価されているものと考えられた。

以上より，ラットでは最高 600 mg/kg/日を 6 ヵ月間，イヌでは最高 100 mg/kg/日を 1 年間経口投与したときのアピキサバンの忍容性は良好であった。いずれの動物種でも標的器官毒性はみられず，認められた主な変化はアピキサバンの薬理作用（FXa 阻害）によると考えられる PT，aPTT および出血時間の延長であった。ラットおよびイヌの無毒性量における AUC は，臨床推奨用量におけるヒト AUC のそれぞれ最大 11 および 44 倍であった。アピキサバンは遺伝毒性を示さず，がん原性試験ではヒト AUC の最大 11 倍の曝露量で腫瘍発生は認められなかった。生殖発生毒性試験では，生殖能および初期胚発生への影響ならびに奇形の発生は認められなかった。ラットの出生前及び出生後の発生に関する試験で F_1 雌動物の交尾率の軽度な低下およびそれに伴う妊娠率の軽度な低下がヒト AUC の 14 倍以上でみられたが，ヒト AUC の 4 倍では影響は認められなかった。ヒトにおけるアピキサバンの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については，毒性が懸念される構造を有さず，イヌ 1 年間経口投与毒性試験の無毒性量 100 mg/kg/日における本代謝物の曝露量がヒト曝露量とほぼ同量であったことからその安全性は評価されており，毒性を示す懸念はないと考えられた。

これらの毒性試験の結果から，アピキサバンの臨床使用における安全性の懸念となる所見はないと結論した。

注1）CTD 2.6.2.4 (2) 1) *In vitro* 試験
注2）CTD 2.6.4.5 (1) 4) グルタチオンを用いた検討

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.6.10　図表

図表は本文中に記載した。

参考文献

1) Greaves P. Haemopoietic and lymphatic systems. In: Histopathology of preclinical toxicity studies - interpretation and relevance in drug safety evaluation. 3rd ed. Amsterdam: Elsevier; 2007. p. 99-159.
2) Stefanski SA, Elwell MR, Stromberg PC. Spleen, lymph nodes, and thymus. In: Boorman GA, Eustis SL, Elwell MR, Montgomery CA Jr, MacKenzie WF, editors. Pathology of the Fischer rat - reference and atlas. San Diego: Academic Press; 1990. p. 369-93.
3) Losco P, Harleman H. Normal development, growth, and aging of the lymph node. In: Mohr U, Dungworth DL, Capen CC, editors. Pathobiology of the aging rat. Vol 1. Washington, DC: ILSI Press; 1992. p. 49-73.
4) Rozmiarek H. Convulsions in rodents related to frequent handling. Lab Animal Sci. 1999;49:468-9.
5) Serota DG, Thakur AK, Ulland BM. A two-year drinking-water study of dichloromethane in rodents. II. Mice. Fd Chem Tox. 1986;24:959-63.
6) Expedited Safety Report: Non-Clinical. Expedited Safety Report #1 for Apixaban (BMS-562247) (CARES #20325.1). Reference document: Investigator Brochure, Version #5. Bristol-Myers Squibb Company, 2[redacted] Document Control No. 930022929.
7) Expedited Safety Report: Non-Clinical. Follow-up #1 to Expedited Safety Report #1 for Apixaban (BMS-562247) (CARES #20325.2). Reference document: Investigator Brochure, Version #5. Bristol-Myers Squibb Company, 2[redacted] Document Control No. 930026325.

Table 2.6.7.1: Overview **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)[a]	GLP Compliance	Testing Facility[b]	Study No./ Document Control Number	Location in Dossier
Single-Dose Toxicity	Mouse/CD-1	Oral (gavage)	1 day	0, 500, 1000, 2000, 4000	Yes	BMS	DN02041/ 930002397	4.2.3.1.1
	Rat/HSD	Oral (gavage)	1 day	0, 500, 1130, 2260, 4510	Yes	BMS	DN02042/ 930002410	4.2.3.1.2
	Dog/Beagle	Oral (gavage)	1 day	0, 150, 500, 1500	Yes	BMS	DN06026/ 930016135	4.2.3.1.3
	Monkey/ Cynomolgus	Oral (gavage)	1 day	30, 100, 300	Yes	BMS	DN05062/ 930015741	4.2.3.1.4

Abbreviations: GD = Gestation Day; GLP = Good Laboratory Practice; HSD = Harlan Sprague Dawley; IV - intravenous; LD = Lactation Day; NZW = New Zealand White; PND = Postnatal Day; SPF = specific pathogen free

Table 2.6.7.1 (Continued): Overview **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)[a]	GLP Compliance	Testing Facility[b]	Study No./ Document Control Number	Location in Dossier
Repeat-Dose Toxicity	Mouse/CD-1	Diet admixture and Oral (gavage)	2 weeks	Diet: 0, 300, 600, 1500 Gavage: 0, 300, 600	No	[redacted]	DN04059/ 930031438 (amendment 1)	4.2.3.4.2.1
	Mouse/CD-1	Diet admixture	3 months	0, 1500, 3000, 4500, 6000	Yes	[redacted]	DN04099/ 930031440 (amendment 1)	4.2.3.4.2.2
	Rat/HSD	Oral (gavage)	2 weeks	0, 75, 150, 300	No	BMS	DN02004/ 930001603	4.2.3.2.1
	Rat/Crl:CD(SD)	Diet admixture	2 weeks	200, 600, 1500	No	[redacted]	DN04087/ 930031453	4.2.3.4.2.3
	Rat/HSD	Oral (gavage)	2 weeks	0, 200, 600	No	BMS	DN03087/ 930009629	4.2.3.2.2
	Rat/HSD	Oral (gavage)	3 months	0, 75, 150, 300	Yes	BMS	DN02043/ 930005268	4.2.3.2.3
	Rat/Crl:CD(SD)	Diet admixture	3 months	0, 600, 1800, 2400	Yes	[redacted]	DN04100/ 930031531	4.2.3.4.2.4
	Rat/Crl:CD(SD)	Oral (gavage)	6 months	0 (water or vehicle), 50, 200, 600	Yes	[redacted]	DN03118/ 930012967	4.2.3.2.4

Abbreviations: GD = Gestation Day; GLP = Good Laboratory Practice; HSD = Harlan Sprague Dawley; IV - intravenous; LD = Lactation Day; NZW = New Zealand White; PND = Postnatal Day; SPF = specific pathogen free

Table 2.6.7.1 (Continued): Overview **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)[a]	GLP Compliance	Testing Facility[b]	Study No./ Document Control Number	Location in Dossier
	Dog/Beagle	Oral (gavage)	2 weeks	0, 30	No	BMS	T01-10-9/ 930001671	4.2.3.2.5
	Dog/Beagle	Oral (wet formulation, capsule)	2 weeks	0, 30, 100	No	BMS	DN03088/ 930006683	4.2.3.2.6
	Dog/Beagle	Oral (wet formulation, capsule)	3 months	0, 5, 10, 20	Yes	BMS	DN02040/ 930004221 (amendment 1)	4.2.3.2.7
	Dog/Beagle	Oral (wet formulation, capsule)	1 year	0, 10, 30, 100	Yes	[redacted]	DN03117/ 930012966	4.2.3.2.8
Genotoxicity								
Bacterial Mutation	S. typhimurium (TA98, TA100, TA1535, TA1537) and E. coli (WP2 *uvrA*)	In Vitro	-	0, 156 to 5000 µg/plate	Yes	BMS	DS02121/ 930002536	4.2.3.3.1.1
Cytogenetic	Chinese hamster ovary cells (CHO)	In Vitro	4 hours (± S9) and 20 hours (- S9).	0, 100, 400, and 550 µg/mL	Yes	[redacted]	DS03194/ 930006384 (amendment 1)	4.2.3.3.1.2

Abbreviations: GD = Gestation Day; GLP = Good Laboratory Practice; HSD = Harlan Sprague Dawley; IV - intravenous; LD = Lactation Day; NZW = New Zealand White; PND = Postnatal Day; SPF = specific pathogen free

Table 2.6.7.1 (Continued): Overview **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)[a]	GLP Compliance	Testing Facility[b]	Study No./ Document Control Number	Location in Dossier
Cytogenetic	Chinese hamster ovary cells (CHO) (repeat of 20 hours -S9)	In Vitro	20 hours (-S9 metabolic activation)	0, 100, 400, and 550 μg/mL	Yes	[redacted]	DS05177/ 930015541	4.2.3.3.1.3
Micronucleus	Rat/HSD	Oral (gavage)	3 days	0, 500, 1000, 2000	Yes	BMS	DS02117/ 930002539	4.2.3.3.2.1
In Vivo/In Vitro Cytogentics in Rat Peripheral Blood Lymphocytes	Rat/Crl:CD(SD)	Oral (gavage)	1 month	0, 25, 200, 600	Yes	[redacted]	DS05163/ 930015561	4.2.3.3.2.2
Carcinogenicity Studies	Mouse/CD-1	Diet admixture	2 years	0, 0, 150, 500, 1500 (males) and 3000 (females)	Yes	[redacted]	DN05068/ 930031442 (amendment 1)	4.2.3.4.1.1
	Rat/Crl:CD(SD)	Diet admixture	2 years	0, 0, 50, 200, 600	Yes	[redacted]	DN05069/ 930031443	4.2.3.4.1.2
Reproductive and Developmental Toxicity								

Abbreviations: GD = Gestation Day; GLP = Good Laboratory Practice; HSD = Harlan Sprague Dawley; IV - intravenous; LD = Lactation Day; NZW = New Zealand White; PND = Postnatal Day; SPF = specific pathogen free

Table 2.6.7.1 (Continued): Overview **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)[a]	GLP Compliance	Testing Facility[b]	Study No./ Document Control Number	Location in Dossier
Fertility and Early Embryonic Development	Rat/Crl:CD(SD)	Oral (gavage)	M: 14 days prior to cohabitation, until necrospy F: 15 days prior to cohabitation, until GD 7	0, 50, 200, 600	Yes	[redacted]	DN05056/ 930016567	4.2.3.5.1.1
Embryo-fetal Range-finding	Mouse/CD-1	Oral (gavage)	10 days	0 (water or vehicle), 600, 900, 1500 (dams/ fetuses)	No	BMS	DN06004/ 930016586	4.2.3.5.2.1
Embryo-fetal Development	Mouse/CD-1	Oral (gavage)	10 days	0 (saline or vehicle), 600, 900, 1500 (dams/ fetuses)	Yes	[redacted]	DN06023/ 930021450	4.2.3.5.2.5

Abbreviations: GD = Gestation Day; GLP = Good Laboratory Practice; HSD = Harlan Sprague Dawley; IV - intravenous; LD = Lactation Day; NZW = New Zealand White; PND = Postnatal Day; SPF = specific pathogen free

Table 2.6.7.1 (Continued): Overview **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)[a]	GLP Compliance	Testing Facility[b]	Study No./ Document Control Number	Location in Dossier
Embryo-fetal Range-finding	Rat/Crl:CD(SD)	Oral (gavage)	10 days	0, 100, 300, 500 (dams/ fetuses)	No	[redacted]	DN03013/ 930004671	4.2.3.5.2.2
Embryo-fetal Development	Rat/Crl:CD(SD)	Oral (gavage)	10 days	0, 100, 300, 1000, 3000 (dams/ fetuses)	Yes	[redacted]	DN03042/ 930009803	4.2.3.5.2.6
Embryo-fetal Range-finding	Rabbit/Hra:(NZW) SPF	Oral (gavage)	13 days	0, 37.5, 75, 150, 300 (does/fetuses)	No	[redacted]	DN03014/ 930004672	4.2.3.5.2.3
Embryo-fetal Development	Rabbit/Hra:(NZW) SPF	Oral (gavage)	13 days	0, 60, 180, 500, 1500 (does/fetuses)	Yes	[redacted]	DN03045/ 930011664	4.2.3.5.2.7
Embryo-fetal Range-finding	Rabbit/Hra:(NZW) SPF	IV	13 days	0, 0, 0.25, 1.25, 2.5, 5 (does/fetuses)	No	[redacted]	DN05006/ 930015215 (amendment 1)	4.2.3.5.2.4
Embryo-fetal Development	Rabbit/Hra:(NZW) SPF	IV	13 days	0 (saline or vehicle), 1.25, 2.5, 5 (does/fetuses)	Yes	[redacted]	DN05050/ 930016662	4.2.3.5.2.8

Abbreviations: GD = Gestation Day; GLP = Good Laboratory Practice; HSD = Harlan Sprague Dawley; IV - intravenous; LD = Lactation Day; NZW = New Zealand White; PND = Postnatal Day; SPF = specific pathogen free

Table 2.6.7.1 (Continued): Overview **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)[a]	GLP Compliance	Testing Facility[b]	Study No./ Document Control Number	Location in Dossier
Exploratory Pre- and Postnatal Developement	Rat/Crl:CD(SD)	Oral (gavage)	(GD6-LD6-8); (GD6-GD20 & LD2-LD6-8)	0, 600, 1000 (GD6-LD6-8); 1000 (GD6-GD20 & LD2-LD6-8)	No	BMS	DN07035/ 930036291	4.2.3.5.3.1
Pre- and Postnatal Development	Rat/Crl:CD(SD)	Oral (gavage)	GD 6 to LD 20	0, 25, 200, 1000; 25; F_1 female reproduction; 1000; F_0, F_1 behavioral and male reproductive performance	Yes	[redacted]	DN08001/ 930036745 (amendment 1)	4.2.3.5.3.2
Metaobolite Toxicokinetics	Rat/Crl:CD(SD)	Oral (gavage)	7 days	50, 200, 600	Yes	BMS	DN05011/ 930015723	4.2.3.7.7.1
Metaobolite Toxicokinetics	Dog/Beagle	Oral (capsule)	7 days	10, 30, 100	Yes	BMS	DN05012/ 930015739	4.2.3.7.7.2
Milled API Comparison Studies	Dog/Beagle	Oral (capsule)	1 day	20, 30	No	BMS	DN03010/ 930006278	4.2.3.7.7.3

Abbreviations: GD = Gestation Day; GLP = Good Laboratory Practice; HSD = Harlan Sprague Dawley; IV - intravenous; LD = Lactation Day; NZW = New Zealand White; PND = Postnatal Day; SPF = specific pathogen free

Table 2.6.7.1 (Continued): Overview **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)[a]	GLP Compliance	Testing Facility[b]	Study No./ Document Control Number	Location in Dossier
In Vitro Phototoxicity	Mouse Fibroblasts			0.6 to 35 µg/mL (2 trials)	Yes	[redacted]	DN06050/ 930021524	4.2.3.7.7.4

a Unless otherwise specified. For single- and repeat-dose toxicity studies, the highest NOAEL (No Observed Adverse-Effect Level) is underlined.

b Testing Facilities: [redacted] BMS - Bristol-Myers Squibb; [redacted] Canada (Formerly [redacted]) [redacted]

Abbreviations: GD = Gestation Day; GLP = Good Laboratory Practice; HSD = Harlan Sprague Dawley; IV - intravenous; LD = Lactation Day; NZW = New Zealand White; PND = Postnatal Day; SPF = specific pathogen free

Table 2.6.7.2: Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Studies **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)

Type of Study	Test System	Method of Administration	Doses (mg/kg)	GLP Compliance	Study No./ Document Control Number	Location in Dossier
Two-week dietary and gavage exploratory range-finding study	Mouse	Diet admixture or gavage	Diet:300, 600, 1500 Gavage: 300, 600	No	DN04059/ 930031438 (amendment 1)	4.2.3.4.2.1
Three-month dietary range-finding study	Mouse	Diet admixture	1500,3000, 4500,6000	Yes	DN04099/ 930031440 (amendment 1)	4.2.3.4.2.2
104-week dietary carcinogenicity study	Mouse	Diet admixture	150, 500, 1500 (males) and 3000 (females)	Yes	DN05068/ 930031442 (amendment 1)	4.2.3.4.1.1
Ten-day oral range-finding study	Pregnant Mouse	Oral (gavage)	600, 900, 1500	No	DN06004/ 930016586	4.2.3.5.2.1
Oral study of embryo-fetal development	Pregnant Mouse	Oral (gavage)	600, 900, 1500	Yes	DN06023/ 930021450	4.2.3.5.2.5
Two-week oral exploratory toxicity study	Rat	Oral (gavage)	75, 150, 300	No	DN02004/ 930001603	4.2.3.2.1
Two-week oral exploratory toxicity study	Rat	Oral (gavage)	200, 600	No	DN03087/ 930009629	4.2.3.2.2
Two-week dietary palatability and toxicokinetic study	Rat	Diet admixture	200, 600, 1500	No	DN04087/ 930031453	4.2.3.4.2.3
One-week oral toxicokinetics study	Rat	Oral (gavage)	50, 200, 600	Yes	DN05011/ 930015723	4.2.3.7.7.1

Abbreviations: IV = intravenous

Table 2.6.7.2 (Continued): Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Studies **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)

Type of Study	Test System	Method of Administration	Doses (mg/kg)	GLP Compliance	Study No./ Document Control Number	Location in Dossier
Three-month oral toxicity study	Rat	Oral (gavage)	75, 150, 300	Yes	DN02043/ 930005268	4.2.3.2.3
Three-month dietary range-finding study	Rat	Diet admixture	600, 1800, 2400	Yes	DN04100/ 930031531	4.2.3.4.2.4
Six-month oral toxicity study	Rat	Oral (gavage)	50, 200, 600	Yes	DN03118/ 930012967	4.2.3.2.4
Ten-day oral study of embryo-fetal development	Pregnant Rat	Oral (gavage)	100, 300, 1000, 3000	Yes	DN03042/ 930009803	4.2.3.5.2.6
Oral study of fertility and embryonic development	Rat	Oral (gavage)	50, 200, 600	Yes	DN05056/ 930016567	4.2.3.5.1.1
Exploratory oral range-finding peripostnatal study	Postnatal Rat	Oral (gavage)	600, 1000	No	DN07035/ 930036291	4.2.3.5.3.1
Oral study of pre- and postnatal development	Postnatal Rat	Oral (gavage)	25, 200, 1000	Yes	DN08001/ 930036745 (amendment 1)	4.2.3.5.3.2
104-week dietary carcinogenicity study	Rat	Diet admixture	50, 200, 600	Yes	DN05069/ 930031443	4.2.3.4.1.2
Thirteen-day oral study of embryo-fetal development	Pregnant Rabbit	Oral (gavage)	60, 180, 500, 1500 (only 1500 evaluated)	Yes	DN03045/ 930011664	4.2.3.5.2.7

Abbreviations: IV = intravenous

Table 2.6.7.2 (Continued): Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Studies **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)

Type of Study	Test System	Method of Administration	Doses (mg/kg)	GLP Compliance	Study No./ Document Control Number	Location in Dossier
Thirteen-day intravenous study of embryo-fetal development	Pregnant Rabbit	IV	1.25, 2.5, 5 (study design includes 1 saline control and 3 HPβCD controls)	Yes	DN05050/ 930016662	4.2.3.5.2.8
Thirteen-day intravenous range-finding study	Pregnant Rabbit	IV	0.25, 1.25, 2.5, 5	No	DN05006/ 930015215 (amendment 1)	4.2.3.5.2.4
Single-dose oral investigative toxicokinetic study	Dog	Oral (capsule)	20, 30	No	DN03010/ 930006278	4.2.3.7.7.3
Two-week oral gavage toxicity and toxicokinetic study	Dog	Oral (gavage)	30	No	T01-10-9/ 930001671	4.2.3.2.5
Two-week exploratory toxicity study	Dog	Oral (capsule)	30, 100	No	DN03088/ 930006683	4.2.3.2.6
One-week oral toxicokinetics study	Dog	Oral (capsule)	10, 30, 100	Yes	DN05012/ 930015739	4.2.3.7.7.2
Three-month oral toxicity study	Dog	Oral (capsule)	5, 10, 20	Yes	DN02040/ 930004221 (amendment 1)	4.2.3.2.7
One-year oral toxicity study	Dog	Oral (capsule)	10, 30, 100	Yes	DN03117/ 930012966	4.2.3.2.8
Single-dose oral toxicokinetics and tolerability study	Monkey	Oral (gavage)	30, 100, 300	Yes	DN05062/ 9300157471	4.2.3.1.4

Abbreviations: IV = intravenous

Table 2.6.7.2 (Continued): Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Studies **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)

Type of Study	Test System	Method of Administration	Doses (mg/kg)	GLP Compliance	Study No./ Document Control Number	Location in Dossier
One-month oral in vivo/in vitro cytogenetics study	Rat peripheral blood lymphocytes	Oral (gavage)	25, 200, 600	Yes	DS05163/ 930015561	4.2.3.3.2.2

Abbreviations: IV = intravenous

Table 2.6.7.3A: Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data **Test Article: Apixaban (BMS-562247)**

Daily Dose (mg/kg)	AUC_{0-24} (μg•hr/mL)									
	Mice		Rats		Dogs		Rabbits	Monkeys		Humans
	M	F	M	F	M	F	F	M	F	
Intravenous Administration										
0.25							0.0205[a]			
1.25							0.164[a]			
							0.188[a]			
2.5							0.393[a]			
							0.342[a]			
5							0.954[a]			
							0.872[a]			

Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; BID = twice daily; F = female; M = male

Table 2.6.7.3A (Continued): Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data **Test Article: Apixaban (BMS-562247)**

Daily Dose (mg/kg)	AUC_{0-24} (μg•hr/mL)									
	Mice		Rats		Dogs		Rabbits	Monkeys		Humans
	M	F	M	F	M	F	F	M	F	
Oral Administration										
0.17[b]										3.1
5					45.3	28.0				
10					47.5	37.8				
					93.0	102.0				
					71.8	40.8				
20					52.7	46.0				
25				11.7[c]						
			7.43	6.19						
30					80.7	78.0		3.53	4.01	
						253				
					92.2	96.5				
					174	97.4				
50			12.8	23.5						
			13.2	18.9						
			16.6	26.4						

Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; BID = twice daily; F = female; M = male

Table 2.6.7.3A (Continued): Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data **Test Article: Apixaban (BMS-562247)**

Daily Dose (mg/kg)	AUC_{0-24} (μg•hr/mL)									
	Mice		Rats		Dogs		Rabbits	Monkeys		Humans
	M	F	M	F	M	F	F	M	F	
75				12.1						
			6.57		7.65					
100						155.9	132.4		4.39	6.67
						99.4	137.0			
						151.0	152.0			
150				17.1						
			11.2		11.5					
200			15.3		19.9					
			24.4		22.8					
			21.6		27.2					
					43.4[c]					
			19.3		21.3					
			17.4		18.2					
300	4.40	4.83		19.7					6.05	5.95
			10.4		12.1					

Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; BID = twice daily; F = female; M = male

Table 2.6.7.3A (Continued): Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data **Test Article: Apixaban (BMS-562247)**

Daily Dose (mg/kg)	AUC_{0-24} (μg•hr/mL)									
	Mice		Rats		Dogs		Rabbits	Monkeys		Humans
	M	F	M	F	M	F	F	M	F	
600		10.1[d]	29.3	43.4						
		14.6[d]	27.6	36.3						
	3.11	4.82	35.5	34.4						
			19.3	21.8						
				36.3[c]						
			23.4	31.6						
900		14.9[d]								
		17.5[d]								
1000				46.7[c]						
				47.5[c]						
1500		17.1[d]					0.355[a]			
		15.9[d]								
3000				36.4[e]						

Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; BID = twice daily; F = female; M = male

Table 2.6.7.3A (Continued): Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data **Test Article: Apixaban (BMS-562247)**

Daily Dose (mg/kg)	AUC_{0-24} (μg•hr/mL)									
	Mice		Rats		Dogs		Rabbits	Monkeys		Humans
	M	F	M	F	M	F	F	M	F	
Diet Palatability Admixture										
50			13.4	22.0						
150	2.85	5.18								
200			13.0	9.15						
			20.3	32.3						
300	4.89	5.20								
500	5.12	10.4								
600	4.53	8.06	16.0	17.2						
			22.1	36.9						
			20.3	35.5						
1500	6.71	9.95	16.2	22.8						
	9.64	13.6								
	7.33									
1800			24.8	35.0						
2400			27.0	47.0						
3000	9.32	18.2								
		16.8								

Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; BID = twice daily; F = female; M = male

Table 2.6.7.3A (Continued): Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data **Test Article: Apixaban (BMS-562247)**

Daily Dose (mg/kg)	AUC_{0-24} (μg•hr/mL)									
	Mice		Rats		Dogs		Rabbits	Monkeys		Humans
	M	F	M	F	M	F	F	M	F	
4500	10.4	18.5								
6000	10.3	19.7								

a Pregnant rabbit
b Based on 5 mg BID (10 mg/day) dose for a person weighing 60 kg
c Postnatal rat
d Pregnant mouse
e Pregnant rat; AUC_{2-8}

Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; BID = twice daily; F = female; M = male

Table 2.6.7.3B: Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data **Test Article: Apixaban (BMS-562247)**

Daily Dose (mg/kg)	Cmax (μg/mL)									
	Mice		Rats		Dogs		Rabbits	Monkeys		Humans
	M	F	M	F	M	F	F	M	F	
Intravenous Administration										
0.25							0.0377[a]			
1.25							0.261[a]			
							0.236[a]			
2.5							0.566[a]			
							0.524[a]			
5							1.31[a]			
							8.79[a]			

Abbreviations: BID = twice daily; Cmax = maximum plasma concentration; F = female; M = male

Table 2.6.7.3B (Continued): Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data **Test Article: Apixaban (BMS-562247)**

Daily Dose (mg/kg)	Cmax (μg/mL)									
	Mice		Rats		Dogs		Rabbits	Monkeys		Humans
	M	F	M	F	M	F	F	M	F	
Oral Administration										
0.17[b]										0.21
5					3.36	2.88				
10					4.24	4.06				
					10.2	10.0				
					9.73	5.90				
20					5.13	5.80				
25				1.51[c]						
			0.881	0.791						
30					5.5	7.5		0.389	0.559	
						26.2				
					10.4	9.97				
					14.9	9.31				
50			1.63	2.57						
			1.64	2.44						
			2.13	3.93						

Abbreviations: BID = twice daily; Cmax = maximum plasma concentration; F = female; M = male

Table 2.6.7.3B (Continued): Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data **Test Article: Apixaban (BMS-562247)**

Daily Dose (mg/kg)	Cmax (μg/mL)									
	Mice		Rats		Dogs		Rabbits	Monkeys		Humans
	M	F	M	F	M	F	F	M	F	
75				1.4						
			0.774		1.97					
100						15.1	12.4		0.684	0.566
						10.2	12.5			
						13.8	12.9			
150				1.7						
			1.87		1.30					
200			1.5		1.5					
			2.78		2.84					
			3.05		2.95					
					4.90[c]					
			2.33		2.15					
			2.47		2.38					
300	1.57	1.23		2.3					0.463	0.538
			1.31		1.49					

Abbreviations: BID = twice daily; Cmax = maximum plasma concentration; F = female; M = male

Table 2.6.7.3B (Continued): Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data **Test Article: Apixaban (BMS-562247)**

Daily Dose (mg/kg)	Cmax (μg/mL)									
	Mice		Rats		Dogs		Rabbits	Monkeys		Humans
	M	F	M	F	M	F	F	M	F	
600		2.62[d]	4.2	4.8						
		3.23[d]	3.90	4.34						
	1.07	1.72	4.48	3.98						
			2.53	3.46						
				3.33[c]						
			2.57	3.59						
900		4.29[d]								
		2.54[d]								
1000				4.19[c]						
				4.94[c]						
1500		3.70[d]					0.0254[a]			
		4.02[d]								
3000				7.22[e]						

Abbreviations: BID = twice daily; Cmax = maximum plasma concentration; F = female; M = male

Table 2.6.7.3B (Continued): Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data **Test Article: Apixaban (BMS-562247)**

Daily Dose (mg/kg)	Cmax (μg/mL)									
	Mice		Rats		Dogs		Rabbits	Monkeys		Humans
	M	F	M	F	M	F	F	M	F	
Diet Palatability Admixture										
50			0.640	1.14						
150	0.233	0.396								
200			0.560	0.456						
			0.995	1.41						
300	0.388	0.305								
500	0.310	0.599								
600	0.219	0.834	0.807	0.888						
			1.16	1.84						
			1.03	1.67						
1500	0.445	0.828	0.831	1.24						
	0.609	0.599								
	0.372									
1800			1.36	1.77						
2400			1.41	2.52						
3000	0.513	0.811								
		0.889								
4500	0.555	0.832								

Abbreviations: BID = twice daily; Cmax = maximum plasma concentration; F = female; M = male

Table 2.6.7.3B (Continued): Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data **Test Article: Apixaban (BMS-562247)**

Daily Dose (mg/kg)	Cmax (μg/mL)									
	Mice		Rats		Dogs		Rabbits	Monkeys		Humans
	M	F	M	F	M	F	F	M	F	
6000	0.572	1.01								

a Pregnant rabbit
b Based on 5 mg BID (10 mg/day) dose for a person weighing 60 kg
c Postnatal rat
d Pregnant mouse
e Pregnant rat

Abbreviations: BID = twice daily; Cmax = maximum plasma concentration; F = female; M = male

Table 2.6.7.4: Toxicology: Drug Substance **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)

Batch No.	Purity (%)	Specified Impurities (%)					Type of Study	Study No./ Document Control Number
		A	B	C	D	E		
Proposed Specification:		≤[redacted]	≤[redacted]	≤[redacted]	≤[redacted]	≤[redacted]		
[redacted]5171	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Three-Month Oral Toxicity Study in Dogs	DN02040/930004221
							Single-Dose Oral Toxicity Study in Mice	DN02041/930002397
							Single-Dose Oral Toxicity Study in Rats	DN02042/930002410
							Three-Month Oral Toxicity Study in Rats	DN02043/930005268
							Oral Micronucleus Study in Male Rats	DS02117/930002539
							Ames Reverse-Mutation Study in Salmonella and Escherichia coli	DS02121/930002536
							Single-Dose Oral Investigative Toxicokinetic Study in Dogs	DN03010/930006278
							Two-Week Dietary and Gavage Exploratory Range Finding Study in Mice	DN04059/930031438
							One-Week Oral Toxicokinetic Study in Rats	DN05011/930015723
							One-Week Oral Toxicokinetic Study in Dogs	DN05012/930015739
							Thirteen-Day Intravenous Range-Finding Study in Pregnant Rabbits	DN05006/930015215
[redacted]2153	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Single-Dose Oral Investigative Toxicokinetic Study in Dogs	DN03010/930006278
							Two-Week Oral Exploratory Toxicity Study in Rats	DN03087/930009629

Abbreviations: A - total impurities; B - 類縁物質B* ; C - 類縁物質C* ; D - 類縁物質D* ; E - 類縁物質E* ; NA - not applicable

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた。

Table 2.6.7.4: Toxicology: Drug Substance **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)

Batch No.	Purity (%)	Specified Impurities (%)					Type of Study	Study No./ Document Control Number
		A	B	C	D	E		
							Two-Week Oral Exploratory Toxicity Study in Dogs	DN03088/930006683
							Ten-Day Oral Range-Finding Study in Pregnant Rats	DN03013/930004671
							Thirteen-Day Oral Range-Finding Study in Pregnant Rabbits	DN03014/930004672
							Cytogenetics Study in Chinese Hamster Ovary Cells	DS03194/930006384
[redacted]3243	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Oral Study of Embryo-Fetal Development in Rats	DN03042/930009803
							One-Week Oral Toxicokinetic Study in Rats	DN05011/930015723
							One-Week Oral Toxicokinetic Study in Dogs	DN05012/930015739
							Thirteen-Day Intravenous Range-Finding Study in Pregnant Rabbits	DN05006/930015215
							Two-Week Dietary and Gavage Exploratory Range Finding Study in Mice	DN04059/930031438
[redacted]9810	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Oral Study of Embryo-Fetal Development in Rabbits	DN03045/930011664
							One-Year Oral Toxicity Study in Dogs	DN03117/930012966
							Six-Month Oral Toxicity Study in Rats	DN03118/930012967
							Two-Week Dietary Palatability and Toxicokinetic Study in Rats	DN04087/930031453

Abbreviations: A - total impurities; B - 類縁物質B* ; C - 類縁物質C* ; D - 類縁物質D* ; E - 類縁物質E* ; NA - not applicable

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた。

Table 2.6.7.4: Toxicology: Drug Substance **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)

Batch No.	Purity (%)	Specified Impurities (%)					Type of Study	Study No./ Document Control Number
		A	B	C	D	E		
							Single-Dose Oral Toxicokinetics and Tolerability Study in Monkeys	DN05062/930015741
[redacted]1615	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Oral Study of Embryo-Fetal Development in Rabbits	DN03045/930011664
[redacted]3298	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	One-Month Oral In Vivo/In Vitro Cytogenetics Study in Rat Peripheral Blood Lymphocytes	DS05163/930015561
							Cytogenetics Study in Chinese Hamster Ovary Cells	DS05177/930015541
							104-Week Dietary Carcinogenicity Study in Mice	DN05068/930031442
							104-Week Dietary Carcinogenicity Study in Rats	DN05069/930031443
[redacted]5835	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Intravenous Study of Embryo-Fetal Development in Rabbits	DN05050/930016662
							Oral Study of Fertility and Early Embryonic Development in Rats	DN05056/930016567
							Three-Month Dietary Dose Range-Finding Toxicity Study in Mice	DN04099/930031440
							Three-Month Dietary Dose Range-Finding Toxicity Study in Rats	DN04100/930031531
							104-Week Dietary Carcinogenicity Study in Mice	DN05068/930031442
							104-Week Dietary Carcinogenicity Study in Rats	DN05069/930031443

Abbreviations: A - total impurities; B - 類縁物質B* ; C - 類縁物質C* ; D - 類縁物質D* ; E - 類縁物質E* ; NA - not applicable

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた。

Table 2.6.7.4: Toxicology: Drug Substance **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)

Batch No.	Purity (%)	Specified Impurities (%)					Type of Study	Study No./ Document Control Number
		A	B	C	D	E		
[redacted]5841	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Ten-Day Oral Range-Finding Study in Pregnant Mice	DN06004/930016586
[redacted]6939	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	104-Week Dietary Carcinogenicity Study in Mice	DN05068/930031442
							104-Week Dietary Carcinogenicity Study in Rats	DN05069/930031443
[redacted]9700	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	104-Week Dietary Carcinogenicity Study in Mice	DN05068/930031442
							104-Week Dietary Carcinogenicity Study in Rats	DN05069/930031443
[redacted]-17-4	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Two-Week Oral Exploratory Toxicity Study in Rats	DN02004/930001603
[redacted]-087	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Single-Dose Oral Investigative Toxicokinetic Study in Dogs	DN03010/930006278
[redacted]6549	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Single-Dose Oral Toxicity Study in Dogs	DN06026/930016135
							Oral Study of Embryo-Fetal Development in Mice	DN06023/930021450
[redacted]0821	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Neutral Red Uptake Phototoxicity Assay in Balb/c 3T3 Mouse Fibroblasts	DN06050/930021524
							Exploratory Oral Range-Finding Peripostnatal Study in Rats	DN07035/930036291
							Oral Study of Pre- and Postnatal Development in Rats	DN08001/930036745
							104-Week Dietary Carcinogenicity Study in Mice	DN05068/930031442
							104-Week Dietary Carcinogenicity Study in Rats	DN05069/930031443

Abbreviations: A - total impurities; B - 類縁物質B* ; C - 類縁物質C* ; D - 類縁物質D* ; E - 類縁物質E* ; NA - not applicable

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた。

Table 2.6.7.4: Toxicology: Drug Substance **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)

Batch No.	Purity (%)	Specified Impurities (%)					Type of Study	Study No./ Document Control Number
		A	B	C	D	E		
[redacted]2238	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	104-Week Dietary Carcinogenicity Study in Mice	DN05068/930031442
							104-Week Dietary Carcinogenicity Study in Rats	DN05069/930031443
[redacted]0-007	[redacted]	NA	NA	NA	NA	NA	Two Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study in Beagle Dogs	T01-10-9/930001671

Abbreviations: A - total impurities; B - 類縁物質B* ; C - 類縁物質C* ; D - 類縁物質D* ; E - 類縁物質E* ; NA - not applicable

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた。

Table 2.6.7.5: Single-Dose Toxicity

Test Article: Apixaban (BMS-562247)

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Doses (mg/kg)	Gender and No. per Group	Observed Maximum Non-Lethal Dose (mg/kg)	Approximate Lethal Dose (mg/kg)	Noteworthy Findings	Study No./ Document Control No.
Mouse/CD-1	Oral gavage (99.5% Labrafil: 0.5% Tween 80)	0, 500, 1000, 2000, 4000	5 M/5 F	4000	ND	None	DN02041/ 930002397
Rat/HSD	Oral gavage (99.5% Labrafil: 0.5% Tween 80)	0, 500, 1130, 2260, 4510	5 M	4510	ND	None	DN02042/ 930002410
Dog/Beagle	Oral gavage (99.5% Labrafil: 0.5% Tween 80)	0, 150, 500, 1500	3 F	1500	ND	None	DN06026/ 930016135

Abbreviations: F = female; FXa = Factor Xa; M = male; ND = not determined

Table 2.6.7.5 (Continued): Single-Dose Toxicity

Test Article: Apixaban (BMS-562247)

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Doses (mg/kg)	Gender and No. per Group	Observed Maximum Non-Lethal Dose (mg/kg)	Approximate Lethal Dose (mg/kg)	Noteworthy Findings	Study No./ Document Control No.
Monkey/ Cynomolgus	Oral gavage (99.5% Labrafil: 0.5% Tween 80)	30, 100, 300	3 M/3 F	300	ND	Three monkeys died/sacrificed (1 M at 100 mg/kg; 2 F at 300 mg/kg) within 2 days of dosing. Extensive hemorrhage/hematoma at bleeding site of all 3 monkeys suggested death due to a combination of arterial stick, application of pressure for an insufficient duration, and presence of FXa inhibitor. Additional findings at all doses included increased mean prothrombin time (up to 1.6, 2.1, and 2.0× pretest values at 30, 100, and 300 mg/kg, respectively) and mean activated partial thromboplastin time (up to 1.2, 1.3, and 1.2× pretest values at 30, 100, and 300, respectively). Systemic exposures to apixaban and M1 at 300 mg/kg were low (6 μg•h/mL and ≤ 28 ng•h/mL, respectively).	DN05062/ 930015741

Abbreviations: F = female; FXa = Factor Xa; M = male; ND = not determined

Table 2.6.7.6: Repeat-Dose Toxicity: Non-Pivotal Studies

Test Article: Apixaban (BMS-562247)

Species/Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	Gender and No. per Group	NOAEL (mg/kg)	Noteworthy Findings	Study No./ Document Control No.
Mouse/CD-1	Diet admixture	2 weeks	0, 300, 600, 1500	21 M/21 F	1500	Apixaban was clinically well tolerated by mice when given orally either continuously in the diet or as daily gavage doses for 14 days. Additionally, diet admixtures ≤ 1500 mg/kg/day were palatable.	DN04059/ 930031438 (amendment 1)
	Oral (gavage) (99.5% Labrafil: 0.5% Tween 80)		0, 300, 600		600		
Mouse/CD-1	Diet admixture	3 months	0, 1500, 3000, 4500, 6000	Toxicity 10 M/10 F TK 25 M/25 F	6000	Dietary administration of apixaban to mice resulted in similar exposures in males at doses of ≥ 1500 mg/kg/day and similar exposures in females at doses of ≥ 3000 mg/kg/day. No noteworthy apixaban-related toxicity was observed at any dose.	DN04099/ 930031440 (amendment 1)
Rat/HSD	Oral (gavage) (99% Labrafil: 1% Tween 80)	2 weeks	0, 75, 150, 300	6 M/6 F	300	TK data on Days 1 and 13 indicated a dose-related increase in exposure to apixaban between 75 and 150 mg/kg, but not between 150 and 300 mg/kg. No accumulation was noted. At all doses, PT and aPTT were minimally to markedly prolonged. No apixaban-related gross or histopathologic findings were noted.	DN02004/ 930001603

Abbreviations: ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase; aPTT = activated partial thromboplastin time; AUC = area under the concentration-time curve; F = female; GGT = gamma-glutamyl transferase; M = male; NOAEL = no observed adverse effect level; PT = prothrombin time; TK = toxicokinetics

Table 2.6.7.6 (Continued): Repeat-Dose Toxicity: Non-Pivotal Studies

Test Article: Apixaban (BMS-562247)

Species/Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	Gender and No. per Group	NOAEL (mg/kg)	Noteworthy Findings	Study No./ Document Control No.
Rat/Crl:CD(SD)	Diet admixture	2 weeks	200, 600, 1500	11 M/11 F	1500	Apixaban was clinically well tolerated in rats when given orally in the diet continuously over 14 consecutive days. Systemic exposures to apixaban were generally similar in F and M rats, but increased in a less than dose-proportional manner for both sexes. Based on these results, this range of dietary doses appears to be acceptable for further evaluation in longer-term studies with apixaban.	DN04087/ 930031453
Rat/HSD	Oral (gavage) (99.5% Labrafil: 0.5% Tween 80)	2 weeks	0, 200, 600	6 M/6 F	600	Prior to formulation, apixaban milled to a particle size of < 50 microns. Drug-related findings limited to prolonged PT (2.3-2.9×) and aPTT (1.5×) at 200 and 600 mg/kg/day.	DN03087/ 930009629

Abbreviations: ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase; aPTT = activated partial thromboplastin time; AUC = area under the concentration-time curve; F = female; GGT = gamma-glutamyl transferase; M = male; NOAEL = no observed adverse effect level; PT = prothrombin time; TK = toxicokinetics

Table 2.6.7.6 (Continued): Repeat-Dose Toxicity: Non-Pivotal Studies

Test Article: Apixaban (BMS-562247)

Species/Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	Gender and No. per Group	NOAEL (mg/kg)	Noteworthy Findings	Study No./ Document Control No.
Rat/Crl:CD(SD)	Diet admixture	3 months	0, 600, 1800, 2400	10 M/10 F	M, 600 F, 2400	Apixaban was clinically well tolerated by rats when given orally by diet admixture at doses ≤ 2400 mg/kg/day for 91 consecutive days. AUC values did not meaningfully increase with apixaban doses of 600 to 2400 mg/kg/day. Based on decreased body-weight gains in males, the NOAELs in this study were 600 mg/kg/day (M) and 2400 mg/kg/day (F).	DN04100/ 930031531
Dog/Beagle	Oral (gavage) (99% Labrafil: 1% Tween 80)	2 weeks	0, 30	4 M/4 F	30	One of 4 M given 30 mg/kg/day of apixaban had slightly elevated ALT (2.4× pretest) and GGT (1.4× pretest) values on Day 12. One of 4 F had an ALP value on Day 12 which, while within the reference range, was 2-4× the value for the other 3 F given 30 mg/kg/day, and 2.1× its own pretest value. There were no histologic correlates to the slightly elevated ALT, GGT, or ALP values.	T01-10-9/ 930001671

Abbreviations: ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase; aPTT = activated partial thromboplastin time; AUC = area under the concentration-time curve; F = female; GGT = gamma-glutamyl transferase; M = male; NOAEL = no observed adverse effect level; PT = prothrombin time; TK = toxicokinetics

Table 2.6.7.6 (Continued): Repeat-Dose Toxicity: Non-Pivotal Studies

Test Article: Apixaban (BMS-562247)

Species/Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	Gender and No. per Group	NOAEL (mg/kg)	Noteworthy Findings	Study No./ Document Control No.
Dog/Beagle	Oral (capsule) (99.5% Labrafil: 0.5% Tween 80)	2 weeks	0, 30, 100	2 M/2 F	100	Apixaban-related findings at 30 and 100 mg/kg/day consisted of prolonged PT (2.8-4.7× control) and aPTT (1.4-1.8× control) values on Days 1 and 12. At 100 mg/kg/day, increased fibrinogen was observed in 1 M each on Days 1 (1.6× pretest) and 12 (1.9× pretest). With the exception of increased PT (4.2× pretest) and aPTT (1.6× pretest) on Day 2 in 1 F at 100 mg/kg/day, all coagulation parameters returned to or approached pretest values prior to the next daily dose (Days 1-2 and 12-13). No apixaban-related organ weight changes or gross or histologic lesions were seen at either dose.	DN03088/ 930006683

Abbreviations: ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase; aPTT = activated partial thromboplastin time; AUC = area under the concentration-time curve; F = female; GGT = gamma-glutamyl transferase; M = male; NOAEL = no observed adverse effect level; PT = prothrombin time; TK = toxicokinetics

Table 2.6.7.7A: Repeat-Dose Toxicity

Test Article: Apixaban (BMS-562247)

Report Title: Three-month Oral Toxicity Study in Rats
Study No.: DN02043
Species/Strain: Rat/HSD
Duration of Dosing: 3 mo.
Document Control No.: 930005268
Initial Age: 6 weeks
Duration of Postdose: 1 mo. following 3 mo. dosing
Location in Dossier: 4.2.3.2.3
Date of First Dose: [redacted] 2[redacted]
Method of Administration: Oral (gavage)
Vehicle/Formulation: 99.5 % Labrafil: 0.5% Tween 80
GLP Compliance: Yes
Special Features: None
No Observed Adverse Effect Level: 300 mg/kg/day

Daily Dose (mg/kg):		**(0) Control**				**75**				**150**				**300**			
No. of Animals[a]:		**M:**	**25**	**F:**	**25**	**M:**	**25**	**F:**	**25**	**M:**	**25**	**F:**	**25**	**M:**	**25**	**F:**	**25**
Toxicokinetics:																	
AUC_{0-24} (µg•h/mL)																	
	Day 1	♦		♦		6.02		6.45		5.24		7.28		11.6		10.5	
	Day 15	♦		♦		4.73		6.39		8.52		8.36		9.01		9.65	
	Day 89	♦		♦		6.57		7.65		11.2		11.5		10.4		12.1	
Cmax (µg/mL)																	
	Day 1	♦		♦		1.18		1.28		1.01		1.63		1.55		1.82	
	Day 15	♦		♦		0.792		1.10		1.17		1.47		1.06		1.32	
	Day 89	♦		♦		0.774		1.97		1.87		1.30		1.31		1.49	

Abbreviations: -- = no noteworthy findings; ♦ = not performed; aPTT = activated partial thromboplastin time; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; Cmax = maximum observed concentration; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; M = male; PT = prothrombin time
* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$

Table 2.6.7.7A (Continued): Repeat-Dose Toxicity **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)

Document Control No.: 930002568 **Study No.:** DN02043

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**75**		**150**		**300**	
No. of Animals[a]:	**M: 25**	**F: 25**	**M: 25**	**F: 25**	**M: 25**	**F: 25**	**M: 25**	**F: 25**
Noteworthy Findings								
Died or Sacrificed Moribund	1[b]	0	1[b]	1[b]	1[b]	1[b]	1[b]	0
Body Weight (%[c])	380.9	229.6	-1.0	3.6	-2.7	4.3	-2.2	5.0
Food Consumption	--	--	--	--	--	--	--	--
Water Consumption	--	--	--	--	--	--	--	--
Clinical Observations	--	--	--	--	--	--	--	--
Ophthalmoscopy	--	--	--	--	--	--	--	--
Hematology								
Bleeding Time (sec)								
Week 2	56.0	62.4	51.8	88.4	92.2	130.4	92.0	164.8
Week 12	87.8	112.2	78.8	168.0	82.0	265.2**	183.0	116.0
Postdose Week 4	90.4	144.2	105.8	80.8*	101.0	103.8	83.8	97.6
PT (sec)								
Week 3	12.42	12.63	27.88**	36.08**	28.33**	37.39**	32.40**	40.09**
Week 14	13.02	13.56	24.82**	33.25**	29.00**	43.08**	30.33**	40.64**
Postdose Week 5	12.36	13.20	12.30	13.56	12.12	13.13	12.36	13.76

Abbreviations: -- = no noteworthy findings; ♦ = not performed; aPTT = activated partial thromboplastin time; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; Cmax = maximum observed concentration; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; M = male; PT = prothrombin time

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$

Table 2.6.7.7A (Continued): Repeat-Dose Toxicity **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)

Document Control No.: 930002568 **Study No.:** DN02043

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**75**		**150**		**300**	
No. of Animals[a]:	**M: 25**	**F: 25**	**M: 25**	**F: 25**	**M: 25**	**F: 25**	**M: 25**	**F: 25**
aPTT (sec)								
Week 3	15.52	16.29	17.93*	19.25*	17.46	20.58**	18.75**	21.34**
Week 14	18.59	18.14	18.96	18.96	19.46	21.40*	19.92	22.10**
Postdose Week 5	19.04	17.82	17.95	18.96	17.02	17.13	18.32	19.48
Serum Chemistry	--	--	--	--	--	--	--	--
Urinalysis	--	--	--	--	--	--	--	--
Organ Weights (%)	--	--	--	--	--	--	--	--
Gross Pathology	--	--	--	--	--	--	--	--
Histopathology	--	--	--	--	--	--	--	--
Postdose Evaluation	--	--	--	--	--	--	--	--

a Ten per sex per group designated for pathologic evaluation following a 2-week and a 3-month dosing period. Five per sex per group designated for pathologic evaluation 1 month after the end of the 3-month dosing period.

b Gross and/or histopathologic findings consistent with dosing accident.

c For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

Abbreviations: -- = no noteworthy findings; ♦ = not performed; aPTT = activated partial thromboplastin time; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; Cmax = maximum observed concentration; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; M = male; PT = prothrombin time

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$

Table 2.6.7.7B: Repeat-Dose Toxicity

Test Article: Apixaban (BMS-562247)

Report Title: Six-Month Oral Toxicity in Rats

Study No.: DN03118

Species/Strain: Rat/Crl:CD(SD)

Duration of Dosing: 6 months

Document Control No.: 930012967

Initial Age: 6 weeks

Duration of Postdose: 1 month

Location in Dossier: 4.2.3.2.4

Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]

Method of Administration: Oral (gavage)

Vehicle/Formulation: 99.5% Labrafil: 0.5% Tween 80

GLP Compliance: Yes

Special Features: A water control group (Control 2) was included to distinguish vehicle (Labrafil/Tween 80) versus apixaban-related findings

No Observed Adverse Effect Level: 600 mg/kg/day

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control 1 (Labrafil/Tween 80)**				**(0) Control 2 (water)**				**50**				**200**				**600**			
Number of Animals[a]:	**M:**	**25**	**F:**	**25**	**M:**	**25**	**F:**	**25**	**M:**	**25**	**F:**	**25**	**M:**	**25**	**F:**	**25**	**M:**	**25**	**F:**	**25**
Toxicokinetics:																				
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	
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	

Abbreviations: -- = no noteworthy findings; ♦ = not performed; + = mild; aPTT = activated partial thromboplastin time; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; Cmax = maximum plasma concentration; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; M = male; PT = prothrombin time
*** $p \leq 0.001$. All statistical differences are relative to Control 1.

Table 2.6.7.7B (Continued): Repeat-Dose Toxicity

Test Article: Apixaban (BMS-562247)

Document Control No.: 930012967 **Study No.:** DN03118

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control 1 (Labrafil/Tween 80)**				**(0) Control 2 (water)**				**50**				**200**				**600**			
Number of Animals[a]:	**M:**	**25**	**F:**	**25**	**M:**	**25**	**F:**	**25**	**M:**	**25**	**F:**	**25**	**M:**	**25**	**F:**	**25**	**M:**	**25**	**F:**	**25**
Noteworthy Findings																				
Died or Sacrificed Moribund[b]	2		0		0		4		0		1		1		4		0		2	
Body Weight (%[c])	580		318		483		279		-1		+3		-2		0		-2		-3	
Food Consumption (%[c])	12.3		7.8		16.8		9.9		-15		+12		0		-3		-11		+50	
Clinical Observations	--		--		--		--		--		--		--		--		--		--	
Ophthalmoscopy	--		--		--		--		--		--		--		--		--		--	
Hematology (Week 26)																				
PT (sec)	16.2		15.2		17.1		15.9		20.1***		20.9***		21.5***		21.4***		22.5***		23.3***	
aPTT (sec)	22.2		19.2		20.4		19.1		31.0***		28.1***		33.1***		28.9***		32.6***		32.4***	
Serum Chemistry	--		--		--		--		--		--		--		--		--		--	
Urinalysis	--		--		--		--		--		--		--		--		--		--	
Organ Weights (%[d])	--		--		--		--		--		--		--		--		--		--	
Gross Pathology	--		--		--		--		--		--		--		--		--		--	

Abbreviations: -- = no noteworthy findings; ♦ = not performed; + = mild; aPTT = activated partial thromboplastin time; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; Cmax = maximum plasma concentration; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; M = male; PT = prothrombin time
*** $p \leq 0.001$. All statistical differences are relative to Control 1.

Table 2.6.7.7B (Continued): Repeat-Dose Toxicity **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)

Document Control No.: 930012967 **Study No.:** DN03118

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control 1 (Labrafil/Tween 80)**				**(0) Control 2 (water)**				**50**				**200**				**600**			
Number of Animals[a]:	**M:**	**25**	**F:**	**25**	**M:**	**25**	**F:**	**25**	**M:**	**25**	**F:**	**25**	**M:**	**25**	**F:**	**25**	**M:**	**25**	**F:**	**25**
Histopathology																				
Mesenteric lymph node																				
Erythrophagocytosis/ hemosiderosis[e]	5 (+)		9 (+)		3 (+)		3 (+)		15 (+)		12 (+)		14 (+)		16 (+)		14 (+)		12 (+)	
Postdose Evaluation - Number Evaluated:	5		5		5		2		5		5		5		3		5		5	
Noteworthy Findings	--		--		--		--		--		--		--		--		--		--	

a Twenty per sex per group designated for pathologic evaluation following a 6-month dosing period. Five per sex per group designated for pathologic evaluation 1 month after the end of the 6-month dosing period.

b Animal numbers 4012 (male), 4501 and 4525 (females) at 200 mg/kg/day died to related to blood sampling. Animal number 3502 (female) at 50 mg/kg/day died due to a skull fracture/perforation and associated focal brain lesion. Other rats died at the week of blood sampling

c At end of dosing period. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from vehicle controls are shown. Statistical analyses are based on actual data (not on the percent differences).

d Both absolute and relative weights differed from controls in the direction indicated. Number indicates percent differences for the absolute organ weights.

e Represents the total of rats in each group with minimal or slight erythrophagocytosis/hemosiderosis in mesenteric lymph node. The testing facility does not use a histology severity grading scale with a "mild" category.

Abbreviations: -- = no noteworthy findings; ♦ = not performed; + = mild; aPTT = activated partial thromboplastin time; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; Cmax = maximum plasma concentration; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; M = male; PT = prothrombin time

*** $p \leq 0.001$. All statistical differences are relative to Control 1.

Table 2.6.7.7C: Repeat-Dose Toxicity

Test Article: Apixaban (BMS-562247)

Report Title: Three-month Oral Toxicity Study in Dogs
Study No.: DN02040 (amendment 1)
Species/Strain: Dog/Beagle
Duration of Dosing: 3 months
Document Control No.: 930004221
Initial Age: 5-6 months
Duration of Postdose: None
Location in Dossier: 4.2.3.2.7
Date of First Dose: [redacted]20[redacted]
Method of Administration: Oral (capsule)
Vehicle/Formulation: 99.5% Labrafil: 0.5% Tween 80
GLP Compliance: Yes

Special Features: None
No Observed Adverse Effect Level: 20 mg/kg/day

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**5**		**10**		**20**	
Number of Animals [a]:	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**
Toxicokinetics:								
AUC_{0-24} (µg•h/mL)								
Day 1	♦	♦	10.9	12.3	27.6	16.1	29.4	22.2
Day 10	♦	♦	16.1	16.4	25.7	13.7	40.7	30.7
Day 92	♦	♦	45.3	28.0	47.5	37.8	52.7	46.0
Cmax (µg/mL)								
Day 1	♦	♦	1.33	1.47	3.07	1.91	3.28	2.64
Day 10	♦	♦	1.53	1.82	2.67	1.47	4.11	2.96
Day 92	♦	♦	3.36	2.88	4.24	4.06	5.13	5.80

Abbreviations: -- = no noteworthy findings; ♦ = not performed; aPTT = activated partial thromboplastin time; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; Cmax = maximum plasma concentration; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; M = male; PT = prothrombin time
* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Table 2.6.7.7C (Continued): Repeat-Dose Toxicity **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)

Document Control No.: 930004221 **Study No.:** DN02040

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**5**		**10**		**20**	
Number of Animals[a]:	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**
Noteworthy Findings								
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight (%[b])	10.83	8.63	0.9	1.6	5.0	5.8	1.3	3.5
Food Consumption	--	--	--	--	--	--	--	--
Water Consumption	--	--	--	--	--	--	--	--
Clinical Observations	--	--	--	--	--	--	--	--
Ophthalmoscopy	--	--	--	--	--	--	--	--
Electrocardiography	--	--	--	--	--	--	--	--
Hematology	--	--	--	--	--	--	--	--
Bleeding Time (sec)								
Week 3	69.3	67.3	75.0	66.0	90.5	134.8	111.0*	113.3
Week 12	61.0	63.3	70.3	62.0	68.0	78.7	91.7	113.3*

Abbreviations: -- = no noteworthy findings; ♦ = not performed; aPTT = activated partial thromboplastin time; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; Cmax = maximum plasma concentration; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; M = male; PT = prothrombin time

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Table 2.6.7.7C (Continued): Repeat-Dose Toxicity **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)

Document Control No.: 930004221 **Study No.:** DN02040

Daily Dose (mg/kg):		**(0) Control**		**5**		**10**		**20**	
Number of Animals[a]:		**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**
PT (sec)									
	Week 2	6.03	6.00	6.10	6.37	6.48	6.33	7.18	6.60
	Week 8	6.03	6.03	6.23	6.67	6.97	6.33	7.73	6.43
	Week 13	6.00	6.03	6.10	6.13	7.47*	6.03	6.97	6.17
aPTT (sec)									
	Week 2	12.28	13.27	13.62	13.62	13.68	14.15	14.03*	13.83
	Week 8	12.47	12.67	12.93	13.50	12.80	14.93**	14.53	13.43
	Week 13	11.83	12.50	13.00	13.97*	12.87	14.07*	13.97*	13.03
Serum Chemistry		--	--	--	--	--	--	--	--
Urinalysis		--	--	--	--	--	--	--	--
Organ Weights		--	--	--	--	--	--	--	--
Gross Pathology		--	--	--	--	--	--	--	--
Histopathology		--	--	--	--	--	--	--	--

a 3/sex/group sacrificed at 2 weeks and 3 months.

b At end of dosing period. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

Abbreviations: -- = no noteworthy findings; ♦ = not performed; aPTT = activated partial thromboplastin time; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; Cmax = maximum plasma concentration; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; M = male; PT = prothrombin time
* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Table 2.6.7.7D: Repeat-Dose Toxicity

Test Article: Apixaban (BMS-562247)

Report Title: One Year Oral Toxicity Study in Dogs
Study No.: DN03117
Species/Strain: Dog/Beagle
Duration of Dosing: 1 year
Document Control No.: 930012966
Initial Age: 7-8 months
Duration of Postdose: None
Location in Dossier: 4.2.3.2.8
Date of First Dose: [redacted]
Method of Administration: Oral (capsule)
GLP Compliance: Yes
Vehicle: 99.5% Labrafil: 0.5% Tween 80

Special Features: Two dogs/sex/group were necropsied in Week 26 (interim evaluation) and 4 dogs/sex/group were necropsied after 1 year of dosing.
No Observed Adverse Effect Level: 100 mg/kg/day

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**10**		**30**		**100**	
Number of Animals:	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**
Toxicokinetics:								
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
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

Abbreviations: -- = no noteworthy findings; ♦ = not performed; aPTT = activated partial thromboplastin time; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; Cmax = maximum plasma concentration; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; M = male; PT = prothrombin time
* $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$, *** $p \leq 0.001$

Table 2.6.7.7D (Continued): Repeat-Dose Toxicity **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)

Document Control No.: 930012966 **Study No.:** DN03117

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**				**10**				**30**				**100**			
Number of Animals:	**M:**	**6**	**F:**	**6**	**M:**	**6**	**F:**	**6**	**M:**	**6**	**F:**	**6**	**M:**	**6**	**F:**	**6**
Noteworthy Findings																
Died or Sacrificed Moribund	0		0		0		0		0		0		0		0	
Body Weight (%[a])	9.8 kg		8.9 kg		-0.7 %		-10.7 %		+2.1 %		+8.2 %		+1.8 %		+3.7 %	
Food Consumption (%[a])	206 g/day		194 g/day		+0.4 %		+14.9 %		+3.8 %		+0.5 %		+48.2 %		+7.9 %	
Water Consumption	♦		♦		♦		♦		♦		♦		♦		♦	
Clinical Observations	--		--		--		--		--		--		--		--	
Ophthalmoscopy	--		--		--		--		--		--		--		--	
Electrocardiography	--		--		--		--		--		--		--		--	
Hematology																
PT (sec)																
Week 4	8.2		8.4		18.2		17.4		18.7*		20.4***		20.9***		20.7**	
Week 13	8.3		8.4		19.2		18.9		19.1*		19.9*		22.4***		20.8***	
Week 19	8.4		8.5		10.1		9.8		11.7**		11.4*		12.5**		14.2***	
Week 26	8.4		8.7		19.0*		18.8***		18.0		20.3***		21.6***		21.5***	
Week 39	7.7		8.1		17.8***		17.4***		17.9***		18.7***		19.3***		17.8***	
Week 52	8.0		8.3		17.7		16.7***		18.8*		20.1***		20.2**		20.7***	

Abbreviations: -- = no noteworthy findings; ♦ = not performed; aPTT = activated partial thromboplastin time; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; Cmax = maximum plasma concentration; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; M = male; PT = prothrombin time

* $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$, *** $p \leq 0.001$

Table 2.6.7.7D (Continued): Repeat-Dose Toxicity **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)

Document Control No.: 930012966 **Study No.:** DN03117

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**10**		**30**		**100**	
Number of Animals:	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**
aPTT (sec)								
Week 4	11.5	12.1	19.6	19.6*	21.3**	20.9**	21.8**	22.2**
Week 13	10.7	10.9	19.9*	19.2***	19.8**	18.8***	20.6**	19.1***
Week 19	10.2	10.7	11.5	12.1	13.0***	12.1	12.8**	13.5**
Week 26	11.0	11.0	17.3*	18.8***	16.8*	17.1***	17.6**	19.3***
Week 39	11.4	11.1	17.2	18.6***	17.5	16.8***	17.5*	16.9***
Week 52	10.4	10.7	17.7***	16.9**	18.9***	17.1**	16.9**	18.0***
Serum Chemistry	--	--	--	--	--	--	--	--
Urinalysis	--	--	--	--	--	--	--	--
Organ Weights (%[b])	--	--	--	--	--	--	--	--
Gross Pathology	--	--	--	--	--	--	--	--
Histopathology	--	--	--	--	--	--	--	--
Additional Examinations								
Blood Pressure	--	--	--	--	--	--	--	--

a At end of dosing period. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

b Both absolute and relative weights differed from controls in the direction indicated. Number indicates percent differences for the absolute organ weights.

Abbreviations: -- = no noteworthy findings; ♦ = not performed; aPTT = activated partial thromboplastin time; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; Cmax = maximum plasma concentration; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; M = male; PT = prothrombin time

* $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$, *** $p \leq 0.001$

Table 2.6.7.8A: Genotoxicity: In Vitro

Report Title: Ames Reverse-Mutation Study in Salmonella and Escherichia coli

Test Article: Apixaban (BMS-562247)

Test for Induction of: Reverse mutation in bacterial cells

No. of Independent Assays: 2

Study No.: DS02121

Document Control No.: 930002536

Strains: *S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537, and *E. coli* WP2 *uvrA*

No. of Replicate Cultures: 2 or 3[a]

Location in Dossier: 4.2.3.3.1.1

Metabolizing System: Aroclor induced rat liver S9, 10%

No. of Cells Analyzed/Culture: NA

GLP Compliance: Yes[e]

Vehicles: **For Test Article:** DMSO

For Positive Controls: DMSO or Water

Dates of Treatment: [redacted] and [redacted]

Treatment: Standard plate incorporation followed by 46-50 hour colony formation

Cytotoxic Effects: Assay No. 2: Yes

Genotoxic Effects: None

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level (µg/plate)	Mean Revertant Colony Counts (± SD)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2 *uvrA*
Without Activation	DMSO	100 µL/plate	9	86	12	4	13
Assay No. 1	Apixaban	50	11	96	7	4	9
		160	8	80	8	5	9
		500	10	77	8	6	16
		1000	11	76	10	3	15
		1500	8	101[i]	9	7	15
		3000[i]	12	♦	♦	♦	10[d]
		5000[i]	♦	♦	♦	♦	♦

Abbreviations: -- = not tested; DMSO = dimethyl sulfoxide; GLP = Good Laboratory Practice; NA = not applicable; SD = standard deviation

Table 2.6.7.8A (Continued): Genotoxicity: In Vitro **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)

Document Control No.: 930002536 **Study No.:** DS02121

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level (µg/plate)	Mean Revertant Colony Counts (± SD)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2 *uvrA*
Without Activation	2-nitrofluorene	2	907	--	--	--	--
Assay No. 1	sodium azide	2	--	864	566	--	--
	9-aminoacridine	100	--	--	--	858	--
	methyl methane-sulfonate	2.5 µL/plate	--	--	--	--	286
With Activation	DMSO	100 µL/plate	17	106	9	6	18
Assay No. 1	Apixaban	50	13	90	8	4	13
		160	19	122	8	8	15
		500	20	109	7	2	14
		1000	8	98	8	3	10
		1500	12	100	8	4	15
		3000[i]	8	106	7	3	14
		5000[i]	15	101	5	3	9
	2-aminoanthracene	2.5	1112	1585	162	89	--
	2-aminoanthracene	10	--	--	--	--	272

Abbreviations: -- = not tested; DMSO = dimethyl sulfoxide; GLP = Good Laboratory Practice; NA = not applicable; SD = standard deviation

Table 2.6.7.8A (Continued): Genotoxicity: In Vitro **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)

Document Control No.: 930002536 **Study No.:** DS02121

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level (µg/plate)	Mean Revertant Colony Counts (± SD)															
			TA98			TA100			TA1535			TA1537			WP2 *uvrA*			
Without Activation	DMSO	100 µL/plate	18	±	3	94	±	18	9	±	2	4	±	1	13	±	4	
Assay No. 2	Apixaban	156	20	±	7	84	±	14	11	±	1	4	±	1	14	±	4	
		313	15	±	6	89	±	13	8	±	2	4	±	2	17	±	5	
		625	13	±	6	113	±	9	7	±	3	6	±	0	19	±	7	
		1250	15	±	5	85	±	1	12	±	3	6	±	0	16	±	1	
		2500[i]		14[e]		107	±	7	7	±	2	4	±	2[f]	14	±	2	
		5000[i]		♦[g]		85	±	7[f]		♦[f]			♦[h]			♦		
	2-nitrofluorene	2		782			--			--			--			--		
	sodium azide	2		--			822			655			--			--		
	9-aminoacridine	100		--			--			--			772			--		
	methyl methane-sulfonate	2.5 µL/plate		--			--			--			--			261		
With Activation	DMSO	100 µL/plate	21	±	4	107	±	21	14	±	3	5	±	1	11	±	1	
Assay No. 2	Apixaban	156	24	±	3	117	±	8	12	±	1	9	±	5	9	±	1	
		313	22	±	6	102	±	7	11	±	2	9	±	1	16	±	6	
		625	25	±	5	119	±	15	14	±	1	7	±	3	12	±	1	
		1250	21	±	8	110	±	18	11	±	2	5	±	3	16	±	4	

Abbreviations: -- = not tested; DMSO = dimethyl sulfoxide; GLP = Good Laboratory Practice; NA = not applicable; SD = standard deviation

Table 2.6.7.8A (Continued): Genotoxicity: In Vitro **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)

Document Control No.: 930002536 **Study No.:** DS02121

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level (µg/plate)	Mean Revertant Colony Counts (± SD)															
			TA98			TA100			TA1535			TA1537			WP2 *uvrA*				
With Activation	Apixaban	2500[i]	17	±	5	107	±	19	11	±	3	3	±	1[f]	15	±	3	
Assay No. 2		5000[i]	12	±	2[f]	103	±	6[f]	11	±	4	2	±	1[g]		14[e]		
	2-aminoanthracene	2.5		1026			1634			202			110			--		
	2-aminoanthracene	10		--			--			--			--			240		

a No. of replicate cultures - Assay No. 1: Negative controls, n = 2; Positive controls, n = 2; Test article, n = 2.
Assay No. 2: Negative controls, n = 5; Positive controls, n = 2; Test article, n = 3.

c Assay No. 1 was a non-GLP range-finding assay.
d n = 1; replicate plate not scored due to excessive test-article precipitate.
e n = 2; replicate plate not scored due to excessive test-article precipitate.
f Minimal cytotoxicity.
g Moderate cytotoxicity.
h Marked cytotoxicity.
i Visible test-article precipitate on culture plates.
♦ Could not score due to excessive test-article precipitate.

Abbreviations: -- = not tested; DMSO = dimethyl sulfoxide; GLP = Good Laboratory Practice; NA = not applicable; SD = standard deviation

Table 2.6.7.8B: Genotoxicity: In Vitro

Report Title: Cytogenetics Study in Chinese Hamster Ovary Cells

Test Article: Apixaban (BMS-562247)

Test for Induction of: Chromosome aberrations

No. of Independent Assays: 1

Study No.: DS03194 (amendment 1)

Document Control No.: 930006384

Strains: Chinese hamster ovary (CHO) cells

No. of Replicate Cultures: 2

Location in Dossier: 4.2.3.3.1.2

Metabolizing System: Aroclor-induced rat liver S9, 2%

No. of Cells Analyzed/Culture: 100

Testing Facility: [redacted]

Vehicles: **For Test Article:** DMSO **For Positive Controls:** water

GLP Compliance: Yes

Treatment: Pulse treatment for 4 hours and recovery time 16 hours with and without S9; continuous treatment for 20 hours without S9

Date of Treatment: [redacted]

Cytotoxic Effects: Yes ≥ 50% reduction in cell growth

Genotoxic Effects: Statistically significant but not biologically significant since within historical solvent control range in structural aberrations 20 hrs -S9

Metabolic Activation	Test Article	Concentration (µg/mL)	Cell Growth Inhibition	Mitotic Index	Structural Aberrations/cell	Structural Aberrations	Numerical Aberrations
4 hours +S9	DMSO	0	0%	8.4%	0.000	0.0%	1.5%
	Apixaban	100	19%	9.7%	0.000	0.0%	1.0%
		400	26%	5.5%	0.000	0.0%	1.5%
		550	51%	4.0%	0.005	0.5%	2.0%
	Cyclophosphamide	10	22%	6.5%	0.370	15.0%**	2.0%

Abbreviations: DMSO = dimethyl sulfoxide; GLP = Good Laboratory Practice

Fisher's exact test * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$, Cochran-Armitage test significant for structural aberrations 20 hrs -S9.

Table 2.6.7.8B (Continued): Genotoxicity: In Vitro **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)

Document Control No.: 930006384 **Study No.:** DS03194

Metabolic Activation	Test Article	Concentration (µg/mL)	Cell Growth Inhibition	Mitotic Index	Structural Aberrations/cell	Structural Aberrations	Numerical Aberrations
4 hours -S9	DMSO	0	0%	9.4%	0.000	0.0%	0.5%
	Apixaban	100	15%	10.3%	0.000	0.0%	1.5%
		400	33%	5.5%	0.000	0.0%	1.5%
		550	53%	4.4%	0.000	0.0%	1.5%
	Mitomycin C	0.2	25%	6.2%	0.200	16.0%**	1.5%
20 hours -S9	DMSO	0	0%	8.7%	0.000	0.0%	1.5%
	Apixaban	100	27%	7.3%	0.010	1.0%	0.5%
		400	31%	5.9%	0.025	2.5%*	1.0%
		550	52%	3.9%	0.055	5.0%**	2.0%
	Mitomycin C	0.1	23%	5.4%	0.230	18.0%**	0.5%

Abbreviations: DMSO = dimethyl sulfoxide; GLP = Good Laboratory Practice

Fisher's exact test * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$, Cochran-Armitage test significant for structural aberrations 20 hrs -S9.

Table 2.6.7.8C: Genotoxicity: In Vitro Cytogenetics

Report Title: Cytogenetics study in Chinese hamster ovary cells

Test for Induction of: Chromosome aberrations **No. of Independent Assays:** 1

Strains: Chinese hamster ovary (CHO) cells **No. of Replicate Cultures:** 2

Metabolizing System: NA **No. of Cells Analyzed/Culture:** 100

Vehicles: For Test Article: DMSO **For Positive Controls:** water

Treatment: Continuous treatment for 20 hours without S9

Cytotoxic Effects: Yes

Genotoxic Effects: None

Test Article: Apixaban (BMS-562247)

Study No.: DS05177

Document Control No.: 930015541

Location in Dossier: 4.2.3.3.1.3

Testing Facility: [redacted]

GLP Compliance: Yes

Date of Treatment: [redacted]

Metabolic Activation	Test Article	Concentration (µg/mL)	Cell Growth Inhibition	Mitotic Index	Structural Aberrations/cell	Structural Aberrations	Numerical Aberrations
20 hour -S9	DMSO	0	0%	9.0%	0.005	0.5%	2.5%
	Apixaban	100	2%	9.0%	0.000	0.0%	4.0%
		400	37%	6.5%	0.000	0.0%	4.0%
		550	45%	5.3%	0.015	1.5%	3.0%
	Mitomycin C	0.1	22%	6.6%	0.200	18.0%**	3.5%

.

Abbreviations: DMSO = dimethyl sulfoxide; GLP = Good Laboratory Practice; NA = not applicable

Fisher's exact test * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$

Table 2.6.7.9A: Genotoxicity: In Vivo Rat Micronucleus Assay

Report Title: Oral Micronucleus Study In Male Rats

Test for Induction of: Bone-marrow micronuclei

Species/Strain: Rat/ Harlan Sprague Dawley

Age: 8 weeks

Cells Evaluated: Polychromatic erythrocytes

No. of Cells Analyzed/Animal: 2000

Special Features: None

Toxic/Cytotoxic Effects: None

Genotoxic Effects: None

Evidence of Exposure: None

Treatment Schedule: 3 consecutive daily doses

Sampling Time: 24 hrs after the last dose

Method of Administration: Oral (gavage)

Vehicle/ Formulation: 99.5% Labrafil: 0.5% Tween 80

Test Article: Apixaban (BMS-562247)

Study No.: DS02117

Document Control No.: 930002539

Location in Dossier: 4.2.3.3.2.1

GLP Compliance: Yes

Dates of Dosing: [redacted] and [redacted] 20[redacted]

Test Article	Dose (mg/kg)	No. of Animals	Mean % PCE ±SD	% Micronucleated PCEs Mean of 2000 Per Animal ± SD
Vehicle	0	5M	47 ± 3.5	0.20 ± 0.14
Apixaban	500	5M	50 ± 4.1	0.22 ± 0.11
	1000	5M	46 ± 1.3	0.24 ± 0.16
	2000	5M	48 ± 3.0	0.18 ± 0.06
Cyclophosphamide	7	5M	48 ± 2.9	2.77 ± 0.58*

Abbreviations: GLP = Good Laboratory Practice; M = male; PCE = polychromatic erythrocyte; SD = standard deviation

*Statistically significant at $p < 0.01$ (Student's t test).

Table 2.6.7.9B: Genotoxicity: In Vivo Cytogenetics

Report Title: One-month Oral in Vivo/in Vitro Cytogenetics Study in Rat Peripheral Blood Lymphocytes

Test Article: Apixaban (BMS-562247)

Test for Induction of: Chromosome aberrations

Treatment Schedule: Daily for 1 month

Study No.: DS05163

Document Control No.: 930015561

Species/Strain: Rat/Crl:CD(SD)

Sampling Time: 24 hrs after the last dose

Location in Dossier: 4.2.3.3.2.2

Age: 9 weeks at the start of dosing

Method of Administration: Oral (gavage)

Cells Evaluated: Peripheral blood lymphocytes

Vehicle/ Formulation: 99.5% Labrafil: 0.5% Tween 80

GLP Compliance: Yes

No. of Cells Analyzed/Animal: 100 metaphase cells/animal

Dates of Dosing: [redacted]

Special Features: None

Toxic/Cytotoxic Effects: None

Genotoxic Effects: None

Evidence of Exposure: Toxicokinetics (Day 30 - 1, 2, 4, 8, and 24 hr time points)

Daily Dose (mg/kg)	**0**		**25**		**200**		**600**	
Toxicokinetics: Number evaluated	**M:10**	**F:10**	**M:10**	**F:10**	**M:10**	**F:10**	**M:10**	**F:10**
Apixaban								
AUC_{0-24} (µg•h/mL)	♦	♦	7.43	6.19	17.4	18.2	19.3	21.8
Cmax (µg/mL)	♦	♦	0.881	0.791	2.47	2.38	2.53	3.46
***O*-desmethyl apixaban sulfate**								
AUC_{0-24} (µg•h/mL)	♦	♦	NA[a]	NA[a]	0.0866	0.0170	0.0888	0.0559
Cmax (µg/mL)	♦	♦	0.00562	NA[a]	0.0123	0.00577	0.0164	0.0106

Abbreviations: ♦= not calculated; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 h after dosing; Cmax = maximum plasma concentration; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; M = male; NA = not applicable; SE = standard error; TK = toxicokinetics

* Statistically significant at $p \leq 0.05$

Table 2.6.7.9B (Continued): Genotoxicity: In Vivo Cytogenetics **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)

Document Control No.: 930015561 **Study No.:** DS05163

Test Article	Daily Dose (mg/kg)	No. of Animals	Mean % Mitotic Index ± SE	Mean % Chromosome Aberrations ± SE	Mean % Mitotic Index ± SE	Mean % Chromosome Aberrations ± SE
Harvest ~ 46 hrs after culture initiation			M		F	
Vehicle	0	5M; 5F	5.9 ± 0.48	0.0 ± 0.00	6.5 ± 0.67	0.2 ± 0.20
Apixaban	25	5M; 5F	6.4 ± 0.28	0.2 ± 0.20	6.0 ± 0.68	0.2 ± 0.20
	200	5M; 5F	5.5 ± 0.45	0.2 ± 0.20	6.5 ± 0.49	0.4 ± 0.24
	600	5M; 5F	6.4 ± 0.64	0.4 ± 0.24	4.9 ± 0.78	0.2 ± 0.20
Cyclophosphamide[b]	60	5M; 5F	0.8 ± 0.33*	67.2 ± 3.01*	0.7 ± 0.26*	73.2 ± 5.68*

a Concentrations of *O*-desmethyl apixaban sulfate were below lower limit of quantitation [(LLOQ:5 ng/mL)] in the dose group (25 mg/kg/day in female rats) or there was only 1 time point (25 mg/kg/day dose in male rats)

b Administered as a single oral dose approximately 24 hrs prior to euthanasia.

Table end note:

Apixaban was detected at 1 or 2 time points in the plasma of 4 out of 20 control rats (3 males and 1 female) with values ranging between 2.21 and 10.9 ng/mL. An investigation concluded that based on the dosing sequence (low to high) for the Day 30 TK bleeds, cross contamination may have occurred due to improper cleaning of the dosing surface, not changing the paper towel used to wipe the gavage needle in between dosing, and/or changing gloves between dosing with the test article and vehicle control between a limited number of rats in the 600 mg/kg dose level and the 0 mg/kg dose level. This error did not negatively impact the study or conclusion, since the rats were dosed in this sequence only on Day 30, the highest exposure noted in any control rat (10.9 ng/mL) was approximately 1.4% of the lowest mean Cmax value observed in the study (female rats at 25 mg/kg/day), and the frequency of structural aberrations in the affected control animals was within the range of the other vehicle control rats.

Abbreviations: ♦= not calculated; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 h after dosing; Cmax = maximum plasma concentration; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; M = male; NA = not applicable; SE = standard error; TK = toxicokinetics

* Statistically significant at $p \leq 0.05$

Table 2.6.7.10A: Carcinogenicity

Test Article: Apixaban (BMS-562247)

Report Title: 104-Week Dietary Carcinogenicity Study in Mice

Study No.: DN05068 (amendment 1)

Species/Strain: Mouse/Crl:CD-1(ICR)BR

Duration of Dosing: 105 weeks

Document Control No.: 930031442

Initial Age: Approximately 6 weeks

Method of Administration: Oral via diet admixture

Location in Dossier: 4.2.3.4.1.1

Date of First Dose: [redacted]20[redacted]

Vehicle/ Formulation: Basal diet (HSD/Teklad Certified Global 18% Protein Rodent Diet Meal 2018CM)

GLP Compliance: Yes

Basis for High-Dose Selection: 13-week dietary range-finding study [redacted]Research Study Number 455-066; BMS Study Number DN04099)

Special Features: None

Daily Dose (mg/kg/day):	0 (Control 1)		0 (Control 2)		150		500		1500	3000
Gender:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Toxicokinetics: AUC_{0-24} (µg•h/mL)	--	--	--	--	2.85	5.18	5.12	10.4	7.33	16.8
Number of Animals										
At Start	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Died/Sacrificed Moribund	45	35	37	45	40	45	34	38	43	45
Terminal Sacrifice	15	25[a]	23	15[b]	20	15[a]	26	22[a]	17	15[c]
Survival (%)	25.0	41.7	38.3	25.0	33.3	25.0	43.3	36.7	28.3	25.0
Body Weight (%)[d]	46.63[e]	41.48[e]	46.63[e]	41.48[e]	-3	-4	-5	+4	+1	+2
Food Consumption	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Compound Consumption (mg/kg/day)[f]	NA	NA	NA	NA	156.4	159.3	518.7	523.3	1584.6	3188.6

Abbreviations: -- = no noteworthy findings; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; M = male; NA = not applicable; NOS = not otherwise specified

Table 2.6.7.10A (Continued): Carcinogenicity **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)

Document Control No.: 930031442 **Study No.:** DN05068

Daily Dose (mg/kg/day):	**0 (Control 1)**		**0 (Control 2)**		**150**		**500**		**1500**	**3000**
Gender:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Noteworthy Findings:										
Histopathology - Neoplastic Lesions[g]										
Adrenal Glands										
Adenoma, Cortical	0/58	--	2/60	--	3/59	--	0/59	--	1/59	--
Adenoma, Subcapsular Cell	0/58	0/59	2/60	0/60	3/59	1/60	3/59	0/60	2/59	0/59
Pheochromocytoma	--	1/59	--	0/60	--	1/60	--	0/60	--	1/59
Brain										
Oligodendroglioma	0/60	--	0/60	--	0/60	--	1/60	--	0/60	--
Cavity, Thoracic										
Mesothelioma	0/60	--	1/60	--	0/60	--	0/60	--	0/60	--
Cavity, Abdominal										
Lipoma	--	0/60	--	0/60	--	0/60	--	1/60	--	0/60
Epididymides										
Schwannoma	0/60	NA	0/60	NA	0/60	NA	1/60	NA	0/60	NA
Gallbladder										
Adenoma	0/58	0/58	0/56	0/59	1/60	0/60	0/57	0/60	1/56	1/59

Abbreviations: -- = no noteworthy findings; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; M = male; NA = not applicable; NOS = not otherwise specified

Table 2.6.7.10A (Continued): Carcinogenicity **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)

Document Control No.: 930031442 **Study No.:** DN05068

Daily Dose (mg/kg/day):	**0 (Control 1)**		**0 (Control 2)**		**150**		**500**		**1500**	**3000**
Gender:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Harderian Glands										
Adenocarcinoma	0/60	1/60	1/60	0/60	0/60	1/60	1/60	0/60	0/59	0/60
Adenoma	1/60	1/60	3/60	0/60	2/60	2/60	6/60	3/60	1/59	2/60
Kidneys										
Carcinoma, Tubular Cell	--	1/60	--	0/60	--	0/60	--	0/60	--	0/60
Neoplasm, NOS	0/60	--	0/60	--	0/60	--	0/60	--	1/60	--
Papilloma, Transitional Cell	0/60	--	0/60	--	0/60	--	0/60	--	1/60	--
Liver										
Fibrosarcoma	0/60	--	1/60	--	0/60	--	0/60	--	0/60	--
Adenoma, Hepatocellular	8/60	3/60	7/60	1/60	12/60	1/60	12/60	4/60	7/60	1/60
Carcinoma, Hepatocellular	3/60	--	1/60	--	3/60	--	1/60	--	1/60	--
Osteosarcoma	--	0/60	--	1/60	--	0/60	--	0/60	--	0/60
Lung										
Adenoma, Bronchiolar Alveolar	10/60	5/60	7/60	7/60	8/60	9/60	8/60	7/60	7/60	7/60
Carcinoma, Bronchiolar Alveolar	2/60	6/60	5/60	5/60	8/60	3/60	3/60	3/60	6/60	0/60

Abbreviations: -- = no noteworthy findings; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; M = male; NA = not applicable; NOS = not otherwise specified

Table 2.6.7.10A (Continued): Carcinogenicity **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)

Document Control No.: 930031442 **Study No.:** DN05068

Daily Dose (mg/kg/day):	**0 (Control 1)**		**0 (Control 2)**		**150**		**500**		**1500**	**3000**
Gender:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Mammary Gland										
Adenocarcinoma	--	3/60	--	1/60	--	1/60	--	1/60	--	0/60
Multicentric Neoplasm										
Leukemia, Granulocytic	1/60	--	0/60	--	0/60	--	0/60	--	0/60	--
Hemangioma	0/60	3/60	1/60	3/60	1/60	1/60	0/60	0/60	2/60	3/60
Hemangiosarcoma	4/60	2/60	3/60	1/60	1/60	2/60	2/60	4/60	3/60	4/60
Hemangioma or Hemangiosarcoma	4/60	5/60	4/60	4/60	2/60	3/60	2/60	4/60	5/60	7/60
Sarcoma, Histiocytic	1/60	3/60	1/60	2/60	0/60	2/60	1/60	1/60	0/60	0/60
Lymphoma	5/60	9/60	5/60	6/60	0/60	10/60	3/60	13/60	1/60	10/60
Mast Cell Tumor	0/60	--	1/60	--	0/60	--	1/60	--	0/60	--
Ovaries										
Adenoma, Tubulostromal	NA	2/60	NA	0/60	NA	0/60	NA	0/60	NA	0/60
Cystadenocarcinoma	NA	0/60	NA	1/60	NA	0/60	NA	0/60	NA	0/60
Cystadenoma	NA	0/60	NA	0/60	NA	0/60	NA	0/60	NA	1/60
Sex-Cord/Stromal Tumor	NA	1/60	NA	1/60	NA	0/60	NA	2/60	NA	1/60
Pancreas										
Adenoma, Islet Cell	--	0/60	--	1/60	--	0/60	--	0/60	--	0/60

Abbreviations: -- = no noteworthy findings; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; M = male; NA = not applicable; NOS = not otherwise specified

Table 2.6.7.10A (Continued): Carcinogenicity **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)

Document Control No.: 930031442 **Study No.:** DN05068

Daily Dose (mg/kg/day):	**0 (Control 1)**		**0 (Control 2)**		**150**		**500**		**1500**	**3000**
Gender:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Parathyroid Glands										
Adenoma	0/36	--	0/36	--	0/39	--	1/37	--	0/35	--
Pituitary Gland										
Adenoma, Pars Distalis	0/58	3/59	2/58	3/60	0/57	0/59	1/59	4/59	1/57	1/57
Carcinoma, Pars Intermedia	0/58	--	0/58	--	0/57	--	1/59	--	0/57	--
Salivary Gland, Mandibular										
Schwannoma	0/60	--	0/60	--	0/60	--	0/60	--	2/60	--
Skin, Subcutis										
Carcinoma, Basosquamous Cell	--	0/60	--	0/60	--	0/60	--	0/60	--	1/60
Carcinoma, Basal Cell	--	1/60	--	0/60	--	0/60	--	0/60	--	0/60
Fibrosarcoma	2/60	1/60	0/60	1/60	0/60	1/60	0/60	1/60	0/60	1/60
Keratoacanthoma	--	0/60	--	0/60	--	0/60	--	1/60	--	0/60
Lipoma	0/60	--	0/60	--	0/60	--	0/60	--	1/60	--
Osteosarcoma	--	0/60	--	0/60	--	1/60	--	0/60	--	0/60
Schwannoma	--	0/60	--	1/60	--	0/60	--	0/60	--	0/60

Abbreviations: -- = no noteworthy findings; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; M = male; NA = not applicable; NOS = not otherwise specified

Table 2.6.7.10A (Continued): Carcinogenicity **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)

Document Control No.: 930031442 **Study No.:** DN05068

Daily Dose (mg/kg/day):	**0 (Control 1)**		**0 (Control 2)**		**150**		**500**		**1500**	**3000**
Gender:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Small Intestine, Duodenum										
Sarcoma, Undifferentiated	1/60	--	0/59	--	0/60	--	0/60	--	0/59	--
Stomach, Glandular										
Adenoma	--	0/60	--	0/60	--	1/60	--	0/60	--	0/60
Stomach, Nonglandular										
Carcinoma, Squamous Cell	--	0/60	--	0/60	--	1/60	--	0/60	--	0/60
Tail										
Sarcoma, Undifferentiated	1/60	--	0/60	--	0/60	--	0/60	--	0/60	--
Testes										
Adenoma, Interstitial Cell	2/60	NA	0/60	NA	1/60	NA	1/60	NA	3/60	NA
Adenoma, Rete Testis	1/60	NA	0/60	NA	0/60	NA	0/60	NA	1/60	NA
Thyroid Gland										
Carcinoma, C-Cell	2/60	--	0/59	--	0/60	--	0/60	--	0/59	--
Tongue										
Carcinoma, Squamous Cell	0/60	--	1/60	--	0/60	--	0/60	--	0/60	--

Abbreviations: -- = no noteworthy findings; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; M = male; NA = not applicable; NOS = not otherwise specified

Table 2.6.7.10A (Continued): Carcinogenicity **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)

Document Control No.: 930031442 **Study No.:** DN05068

Daily Dose (mg/kg/day):	**0 (Control 1)**		**0 (Control 2)**		**150**		**500**		**1500**	**3000**
Gender:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Urinary Bladder										
Mesenchymal Tumor	0/60	--	0/60	--	0/60	--	1/60	--	0/60	--
Uterus with Cervix										
Adenocarcinoma	NA	0/60	NA	0/60	NA	0/60	NA	1/60	NA	1/60
Fibroma	NA	2/60	NA	0/60	NA	0/60	NA	0/60	NA	0/60
Fibrous Histiocytoma	NA	0/60	NA	0/60	NA	0/60	NA	0/60	NA	1/60
Leiomyoma	NA	1/60	NA	2/60	NA	4/60	NA	0/60	NA	3/60
Leiomyosarcoma	NA	2/60	NA	2/60	NA	2/60	NA	2/60	NA	0/60
Neuroendocrine Tumor	NA	0/60	NA	0/60	NA	1/60	NA	0/60	NA	0/60
Endometrial Polyp, Stromal	NA	0/60	NA	1/60	NA	3/60	NA	1/60	NA	1/60
Endometrial Polyp, Glandular	NA	2/60	NA	2/60	NA	0/60	NA	1/60	NA	5/60
Endometrial Polyp, Glandular or Adenocarcinoma	NA	2/60	NA	2/60	NA	0/60	NA	2/60	NA	6/60
Endometrial Polyp (Glandular or Stromal)	NA	2/60	NA	3/60	NA	3/60	NA	2/60	NA	6/60
Sarcoma, Undifferentiated	NA	0/60	NA	0/60	NA	1/60	NA	0/60	NA	0/60

Abbreviations: -- = no noteworthy findings; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; M = male; NA = not applicable; NOS = not otherwise specified

Table 2.6.7.10A (Continued): Carcinogenicity **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)

Document Control No.: 930031442 **Study No.:** DN05068

Daily Dose (mg/kg/day):	**0 (Control 1)**		**0 (Control 2)**		**150**		**500**		**1500**	**3000**
Gender:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Sarcoma, Stromal	NA	0/60	NA	2/60	NA	0/60	NA	2/60	NA	1/60
Carcinoma, Squamous Cell	NA	0/60	NA	0/60	NA	0/60	NA	0/60	NA	1/60
Vagina										
Carcinoma, Squamous Cell	NA	0/60	NA	0/60	NA	1/60	NA	0/59	NA	0/60
Bone, Vertebra										
Osteosarcoma	--	0/60	--	1/60	--	0/60	--	0/60	--	0/60

a Terminal necropsy during Week 100.
b Terminal necropsy during Week 98.
c Terminal necropsy during Week 97.
d Body weights recorded during Week 96. Calculated as the difference from the combined control group as follows: Percent difference = treated group - control group ÷ control group × 100.
e Control 1 and Control 2 values were averaged by sex providing a single, combined control group.
f Values averaged over the course of the study.
g Animal incidence/number of animals evaluated.

Abbreviations: -- = no noteworthy findings; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; M = male; NA = not applicable; NOS = not otherwise specified

Table 2.6.7.10B: Carcinogenicity

Test Article: Apixaban (BMS-562247)

Report Title: 104-Week Dietary Carcinogenicity Study in Rats

Study No.: DN05069

Species/Strain: Rat/Crl:CD(SD)

Duration of Dosing: 104 weeks

Document Control No.: 930031443

Initial Age: Approximately 6.5 weeks

Method of Administration: Oral via diet admixture

Location in Dossier: 4.2.3.4.1.2

Date of First Dose: [redacted]2([redacted])

Vehicle/ Formulation: Basal diet (HSD/Teklad Certified Global 18% Protein Rodent Diet Meal 2018CM)

GLP Compliance: Yes

Basis for High-Dose Selection: 13-week dietary study ([redacted]Research Study Number 455-067; BMS Study Number DN04100)

Special Features: None

Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (Control 1)**		**0 (Control 2)**		**50**		**200**		**600**	
Gender:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Toxicokinetics:										
Apixaban										
AUC_{0-24} (µg•h/mL)	--	--	--	--	13.4	22.0	20.3	32.3	20.3	35.5
O-desmethyl apixaban sulfate										
AUC_{0-24} (µg•h/mL)	--	--	--	--	0.239	NC	0.278	0.224	0.359	0.218
Number of Animals										
At Start	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Died/Sacrificed Moribund	37	45	40	43	37	47	42	41	41	46
Terminal Sacrifice	23	15	20	17	23	13	18	19	19	14
Survival (%)	38.3	25.0	33.3	28.3	38.3	21.7	30.0	31.7	31.7	23.3
Body Weights (%)[a]	798.1[b]	468.4[b]	798.1[b]	468.4[b]	-6	+2	+2	+8	-9	+1
Food Consumption	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Compound Consumption (mg/kg/day)[c]	NA	NA	NA	NA	50.5	50.9	202.7	203.2	611.1	604.8

Abbreviations: -- = no noteworthy findings; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; M = male; NA = not available; NC = not calculated (N < 3 time points); NE = not examined

Table 2.6.7.10B (Continued): Carcinogenicity **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)

Document Control No.: 930031443 **Study No.:** DN05069

Daily Dose (mg/kg/day):	**0 (Control 1)**		**0 (Control 2)**		**50**		**200**		**600**	
Gender:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Noteworthy Findings:										
Histopathology - Neoplastic Lesions[d]										
Adipose Tissue										
Fibrosarcoma	--	1/9	--	--	--	--	--	--	--	1/7
Hibernoma	--	--	--	--	--	--	1/4	--	1/5	--
Malignant hibernoma	--	1/9	--	--	--	--	--	--	--	--
Mesothelioma	--	--	--	1/7	--	--	--	--	--	--
Schwannoma	--	1/9	1/3	--	--	--	--	--	--	--
Pheochromocytoma	--	--	--	--	1/3	--	1/4	--	--	--
Hemangiosarcoma	--	--	--	--	1/3	--	--	--	--	--
Adrenal Gland										
Pheochromocytoma	2/60	2/60	7/60	1/60	12/60	3/60	5/60	--	4/60	2/60
Pheochromocytoma: complex	--	--	--	--	--	--	--	--	--	1/60
Osteosarcoma	--	--	1/60	--	--	--	--	--	--	--
Adenoma: cortical cell	1/60	1/60	1/60	2/60	1/60	1/60	--	3/60	1/60	--
Carcinoma: cortical cell	--	--	--	1/60	--	--	--	--	--	--
Aorta										
Hemangiosarcoma	--	--	--	--	--	--	--	--	1/60	--

Abbreviations: -- = no noteworthy findings; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; M = male; NA = not available; NC = not calculated (N < 3 time points); NE = not examined

Table 2.6.7.10B (Continued): Carcinogenicity **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)

Document Control No.: 930031443 **Study No.:** DN05069

Daily Dose (mg/kg/day):	**0 (Control 1)**		**0 (Control 2)**		**50**		**200**		**600**	
Gender:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Axillary Lymph Node										
Adenocarcinoma	--	--	--	1/14	--	--	--	1/17	--	--
Bone Marrow, Femur										
Pheochromocytoma	--	--	--	--	--	--	1/60	--	--	--
Bone Marrow, Sternum										
Pheochromocytoma	--	--	--	--	--	--	1/60	--	--	--
Bone, Femur										
Pheochromocytoma	--	--	--	--	--	--	1/60	--	--	--
Bone, Rib										
Hemangiosarcoma	NE	--	1/1	--	NE	--	NE	--	NE	--
Bone, Skull										
Carcinoma: pars distalis	--	--	--	3/4	NE	4/8	1/2	--	1/3	2/4
Bone, Sternum										
Pheochromocytoma	--	--	--	--	--	--	1/60	--	--	--
Hemangiosarcoma	--	--	--	--	1/60	--	--	--	--	--
Brain										
Reticulosis	1/60	1/60	--	--	2/60	--	--	--	--	--
Astrocytoma	--	--	--	1/60	--	--	--	1/60	--	1/60
Carcinoma: pars distalis	--	3/60	--	1/60	--	3/60	--	1/60	--	3/60

Abbreviations: -- = no noteworthy findings; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; M = male; NA = not available; NC = not calculated (N < 3 time points); NE = not examined

Table 2.6.7.10B (Continued): Carcinogenicity **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)

Document Control No.: 930031443 **Study No.:** DN05069

Daily Dose (mg/kg/day):	**0 (Control 1)**		**0 (Control 2)**		**50**		**200**		**600**	
Gender:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Granular cell tumor	--	--	--	--	--	--	--	--	--	1/60
Oligodendroglioma	1/60	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Meningeal granular cell tumor	1/60	--	--	1/60	--	--	--	--	--	--
Hemangiosarcoma	--	--	--	--	--	--	1/60	--	--	--
Meningioma	--	--	--	--	--	--	--	--	1/60	--
Cecum										
Leiomyoma	--	--	--	1/60	--	--	--	--	--	--
Cervix										
Leiomyosarcoma	NA	--	NA	--	NA	--	NA	--	NA	1/60
Leiomyoma	NA	--	NA	1/59	NA	--	NA	--	NA	--
Hemangiosarcoma	NA	--	NA	--	NA	--	NA	1/60	NA	--
Granular cell tumor	NA	--	NA	3/59	NA	--	NA	--	NA	1/60
Fibroma	NA	1/60	NA	--	NA	--	NA	--	NA	--
Schwannoma	NA	1/60	NA	--	NA	1/60	NA	--	NA	--
Carcinoma: squamous cell	NA	--	NA	--	NA	--	NA	--	NA	1/60
Sarcoma: endometrial stromal	NA	--	NA	1/59	NA	--	NA	--	NA	--
Diaphragm										
Mesothelioma	--	--	--	1/60	--	--	--	--	--	--

Abbreviations: -- = no noteworthy findings; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; M = male; NA = not available; NC = not calculated (N < 3 time points); NE = not examined

Table 2.6.7.10B (Continued): Carcinogenicity **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)

Document Control No.: 930031443 **Study No.:** DN05069

Daily Dose (mg/kg/day):	**0 (Control 1)**		**0 (Control 2)**		**50**		**200**		**600**	
Gender:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Draining Lymph Node										
Adenocarcinoma	--	--	--	--	--	--	--	1/1	NE	--
Ears										
Neural crest rumor	--	--	--	--	--	1/1	--	1/1	--	NE
Papilloma: squamous cell	NE	--	NE	--	NE	--	NE	--	1/1	--
Epididymis										
Adenocarcinoma	--	NA	1/60	NA	--	NA	--	NA	--	NA
Mesothelioma	1/60	NA	--	NA	1/60	NA	--	NA	--	NA
Esophagus										
Carcinoma: C-cell	--	--	--	--	--	--	--	--	1/60	--
Heart										
Adenocarcinoma	--	--	--	--	--	--	--	1/60	--	--
Schwannoma: endocardial	--	--	1/60	--	--	--	--	--	--	--
Schwannoma: intramural	--	--	--	--	--	--	--	--	1/60	--
Jejunum										
Adenocarcinoma	--	--	--	--	--	1/60	--	--	--	--
Kidney										
Sarcoma: anaplastic	--	1/60	--	--	--	--	--	--	--	--
Lipoma	1/60	1/60	--	--	1/60	--	--	--	--	--

Abbreviations: -- = no noteworthy findings; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; M = male; NA = not available; NC = not calculated (N < 3 time points); NE = not examined

Table 2.6.7.10B (Continued): Carcinogenicity **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)

Document Control No.: 930031443 **Study No.:** DN05069

Daily Dose (mg/kg/day):	**0 (Control 1)**		**0 (Control 2)**		**50**		**200**		**600**	
Gender:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Liver										
Adenoma: hepatocellular	2/60	1/60	2/60	2/60	2/60	--	1/60	1/60	--	--
Carcinoma: hepatocellular	2/60	--	1/60	--	--	--	1/60	--	2/60	--
Hemangioma	1/60	--	--	--	1/60	--	--	--	--	--
Hemangiosarcoma	--	1/60	--	--	--	--	--	1/60	--	--
Pheochromocytoma	--	--	--	--	--	--	1/60	--	--	--
Lung										
Adenocarcinoma	--	--	1/60	--	--	--	--	1/60	--	--
Liposarcoma	1/60	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Carcinoma: islet cell	--	--	1/60	--	--	--	1/60	--	--	--
Carcinoma: hepatocellular	--	--	1/60	--	--	--	--	--	1/60	--
Carcinoma: C-cell	1/60	--	--	--	1/60	--	--	--	--	--
Hemangiosarcoma	--	1/60	--	--	--	--	--	--	--	--
Malignant hibernoma	--	1/60	--	--	--	--	--	--	--	--
Pheochromocytoma	--	--	--	--	--	--	1/60	--	--	--
Musculus Quadriceps Femoris										
Granular cell tumor	--	--	--	--	--	--	--	--	--	1/60
Mammary Gland										
Fibroadenoma	--	17/60	1/59	25/60	--	24/60	--	27/60	--	23/60

Abbreviations: -- = no noteworthy findings; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; M = male; NA = not available; NC = not calculated (N < 3 time points); NE = not examined

Table 2.6.7.10B (Continued): Carcinogenicity **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)

Document Control No.: 930031443 **Study No.:** DN05069

Daily Dose (mg/kg/day):	**0 (Control 1)**		**0 (Control 2)**		**50**		**200**		**600**	
Gender:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Adenoma	1/60	6/60	--	10/60	1/59	9/60	--	7/60	1/60	8/60
Adenocarcinoma	--	9/60	--	5/60	--	5/60	--	11/60	--	9/60
Mandibular Lymph Node										
Carcinoma: C-cell	--	--	--	--	1/60	--	--	--	--	--
Carcinoma: squamous cell	--	--	--	--	--	1/59	--	--	--	--
Mediastinal Lymph Node										
Hemangiosarcoma	--	1/3	--	NE	--	--	--	--	--	--
Mesenteric Lymph Node										
Hemangiosarcoma	1/60	--	2/59	--	3/60	--	1/60	--	--	--
Carcinoma: islet cell	--	--	1/59	--	--	--	--	--	--	--
Ovary										
Granulosa cell tumor	NA	2/60	NA	--	NA	--	NA	--	NA	--
Granular cell tumor	NA	--	NA	--	NA	--	NA	--	NA	1/60
Fibrosarcoma	NA	1/60	NA	--	NA	--	NA	--	NA	--
Thecoma	NA	--	NA	1/60	NA	--	NA	--	NA	--
Pancreas										
Adenoma: islet cell	3/59	2/60	3/58	1/59	2/59	--	--	--	3/59	--
Carcinoma: islet cell	2/59	2/60	2/58	2/59	1/59	1/60	2/59	--	2/59	1/60
Adenoma: acinar cell	--	--	--	--	--	--	--	--	1/59	--

Abbreviations: -- = no noteworthy findings; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; M = male; NA = not available; NC = not calculated (N < 3 time points); NE = not examined

Table 2.6.7.10B (Continued): Carcinogenicity **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)

Document Control No.: 930031443 **Study No.:** DN05069

Daily Dose (mg/kg/day):	**0 (Control 1)**		**0 (Control 2)**		**50**		**200**		**600**	
Gender:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Mesothelioma	1/59	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Schwannoma	--	--	--	--	--	1/60	--	--	--	--
Parathyroid Gland										
Adenoma	--	--	1/50	--	--	--	--	--	2/57	--
Carcinoma	1/52	--	--	--	--	--	--	--	1/57	--
Carcinoma: C-cell	1/52	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Pituitary Gland										
Adenoma: pars distalis	37/60	48/60	37/60	48/60	42/60	42/60	32/60	44/60	32/60	43/60
Carcinoma: pars distalis	--	5/60	--	5/60	--	6/60	1/60	3/60	1/60	5/60
Carcinoma: pars intermedia	1/60	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Pheochromocytoma	--	--	--	--	--	--	1/60	--	--	--
Seminal Vesicle										
Adenocarcinoma	--	NA	1/60	NA	--	NA	--	NA	--	NA
Mesothelioma	1/60	NA	--	NA	--	NA	--	NA	--	NA
Pheochromocytoma	--	NA	--	NA	--	NA	1/60	NA	--	NA
Skin, Subcutis										
Osteosarcoma: extraskeletal	--	--	1/60	--	1/60	--	--	--	--	--
Hemangiosarcoma	--	--	--	1/60	1/60	--	--	--	--	--
Liposarcoma	1/60	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Abbreviations: -- = no noteworthy findings; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; M = male; NA = not available; NC = not calculated (N < 3 time points); NE = not examined

Table 2.6.7.10B (Continued): Carcinogenicity **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)

Document Control No.: 930031443 **Study No.:** DN05069

Daily Dose (mg/kg/day):	**0 (Control 1)**		**0 (Control 2)**		**50**		**200**		**600**	
Gender:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Lipoma	1/60	1/60	--	--	1/60	--	--	--	1/60	--
Schwannoma	--	--	2/60	--	--	--	--	--	1/60	--
Trichoepithelioma	2/60	--	1/60	--	1/60	--	--	--	--	--
Adenoma: basal cell	1/60	--	--	--	--	1/60	--	--	--	1/60
Keratoacanthoma	2/60	--	3/60	--	1/60	--	--	--	1/60	--
Fibrosarcoma	1/60	1/60	--	--	1/60	--	2/60	--	--	--
Fibroma	2/60	--	--	--	2/60	--	1/60	--	1/60	1/60
Spinal Cord, Cervical										
Granular cell tumor	--	--	--	--	--	--	--	--	--	1/60
Spleen										
Mesothelioma	1/60	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Pheochromocytoma	--	--	--	--	--	--	1/60	--	--	--
Hemangiosarcoma	2/60	1/60	--	--	--	--	--	--	--	--
Stomach										
Papilloma: squamous cell	--	--	--	--	--	1/60	--	--	--	1/60
Schwannoma	--	--	--	--	--	1/60	--	--	--	--
Systemic Neoplasms										
Histiocytic sarcoma	2/60	1/60	1/60	--	2/60	--	4/60	2/60	4/60	--
Hemangiosarcoma	3/60	2/60	3/60	1/60	4/60	--	2/60	2/60	1/60	--

Abbreviations: -- = no noteworthy findings; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; M = male; NA = not available; NC = not calculated (N < 3 time points); NE = not examined

Table 2.6.7.10B (Continued): Carcinogenicity **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)

Document Control No.: 930031443 **Study No.:** DN05069

Daily Dose (mg/kg/day):	**0 (Control 1)**		**0 (Control 2)**		**50**		**200**		**600**	
Gender:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Lymphoma: malignant	1/60	2/60	--	--	1/60	1/60	--	2/60	3/60	4/60
Testis										
Adenoma: interstitial cell	2/60	NA	--	NA	1/60	NA	2/60	NA	3/60	NA
Mesothelioma	1/60	NA	--	NA	1/60	NA	--	NA	--	NA
Thymus										
Thymoma	--	1/60	--	--	--	--	--	--	--	1/60
Pheochromocytoma	--	--	--	--	--	--	1/60	--	--	--
Thyroid Gland										
Adenoma: follicular cell	--	1/59	1/58	1/59	3/60	2/59	1/59	1/60	--	1/60
Carcinoma: follicular cell	--	--	--	--	2/60	2/59	1/59	--	--	--
Adenoma: C-cell	9/60	5/59	6/58	2/59	8/60	2/59	3/59	8/60	9/60	6/60
Carcinoma: C-cell	5/60	1/59	3/58	2/59	2/60	4/59	3/59	4/60	1/60	2/60
Tongue										
Carcinoma: squamous cell	--	--	--	--	--	1/60	--	--	--	--
Trachea										
Carcinoma: C-cell	1/60	--	--	--	1/60	--	--	--	1/60	--
Urinary Bladder										
Adenocarcinoma	--	--	1/60	--	--	--	--	--	--	--
Leiomyosarcoma	--	--	--	--	--	--	--	--	--	1/60

Abbreviations: -- = no noteworthy findings; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; M = male; NA = not available; NC = not calculated (N < 3 time points); NE = not examined

Table 2.6.7.10B (Continued): Carcinogenicity **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)

Document Control No.: 930031443 **Study No.:** DN05069

Daily Dose (mg/kg/day):	**0 (Control 1)**		**0 (Control 2)**		**50**		**200**		**600**	
Gender:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Uterus										
Leiomyosarcoma	NA	--	NA	--	NA	--	NA	--	NA	1/60
Granular cell tumor	NA	--	NA	1/60	NA	--	NA	--	NA	1/60
Adenoma: endometrial	NA	--	NA	--	NA	1/60	NA	--	NA	--
Polyp: endometrial stromal	NA	1/60	NA	4/60	NA	2/60	NA	2/60	NA	2/60
Vagina										
Granular cell tumor	NA	2/60	NA	--	NA	--	NA	3/60	NA	--
Zymbal's Gland										
Adenocarcinoma	1/59	--	--	--	2/59	--	1/54	--	--	--

a Body weights recorded during Week 104. Calculated as the difference from the combined control group as follows: Percent difference = (treated group - control group) ÷ control group × 100.

b Control 1 and Control 2 values were averaged by sex providing a single, combined control group.

c Values averaged over the course of the study.

d Animal incidence/number of animals evaluated.

Abbreviations: -- = no noteworthy findings; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; M = male; NA = not available; NC = not calculated (N < 3 time points); NE = not examined

Table 2.6.7.11: Reproductive and Developmental Toxicity: Nonpivotal Studies

Test Article: Apixaban (BMS-562247)

Species/Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Dosing Period	Doses (mg/kg)	No. per Group	Noteworthy Findings	Study No./ Document Control No.
10-Day Range-finding in Pregnant Rats/ Crl:CD(SD)	Oral (gavage) (99.5% Labrafil: 0.5% Tween 80)	GD 6-15	0, 100, 300, 500	8F	No apixaban-related changes in the dams or fetuses at any dose.	DN03013/ 930004671
13-Day Range-finding in Pregnant Rabbits/ Hra:(NZW)	Oral (gavage) (aqueous 0.5% methylcellulose: 1% Tween 80)	GD 7-19	0, 37.5, 75, 150, 300	6F	No apixaban-related changes in the does or fetuses at any dose.	DN03014/ 930004672
10-Day Range-Finding in Pregnant Mice/ Crl:CD1(ICR)	Oral (gavage) (99.5% Labrafil: 0.5% Tween 80)	GD 6-15	0, 600, 900, 1500	8F	No apixaban-related changes in the dams or fetuses at any dose.	DN06004/ 930016586
13-Day Range-finding in Pregnant Rabbits/ Hra:(NZW)	IV (35% HPβCD: 10 mM phosphate buffer, pH 7.0)	GD 7- 19	0, 0.25, 1.25, 2.5, 5	6F	No apixaban-related changes in the does or fetuses at any dose.	DN05006/ 930015215 (amendment 1)

Abbreviations: F = female; GD = Gestation Day; IV = intravenous; HPβCD = hydroxyproply-β-cyclodextrin; LD = Lactation Day

Table 2.6.7.11 (Continued): Reproductive and Developmental Toxicity: Nonpivotal Studies

Test Article: Apixaban (BMS-562247)

Species/Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Dosing Period	Doses (mg/kg)	No. per Group	Noteworthy Findings	Study No./ Document Control No.
Exploratory Range-finding Peri- and Postnatal Study in Rats/ Crl:CD(SD)	Oral (gavage) (99.5% Labrafil: 0.5% Tween 80)	GD 6-LD 6, 7, 8. or GD 6-20, dosing was suspended for parturition and then resumed again from LD 2-6, 7, or 8.	0 (GD6-LD6-8) 600 (GD6-LD6-8) 1000 (GD6-LD6-8) 1000 (GD6-GD20 & LD2-LD6-8)	10F	Minimal perinasal substance during gestation, perivaginal substance during lactation, and excessive salivation during both gestation and lactation.	DN07035/ 930036291

Abbreviations: F = female; GD = Gestation Day; IV = intravenous; HPβCD = hydroxyproply-β-cyclodextrin; LD = Lactation Day

Table 2.6.7.12: Reproductive and Developmental Toxicity - Fertility and Early Embryonic Development to Implantation

Report Title: Oral Study of Fertility and Early Embryonic Development in Rats

Test Article: Apixaban (BMS-562247)

Species/Strain: Rat/Crl:CD(SD)

Study No.: DN05056

Design similar to ICH 4.1.1? Yes

Duration of Dosing: M: 14 days prior to cohabitation until necropsy
F: 15 days prior to cohabitation, until Gestation Day 7

Document Control No.: 930016567

Initial Age: 62 days at receipt

Date of First Dose: M:[redacted] F:[redacted]

Location in Dossier: 4.2.3.5.1.1

Method of Administration: Oral (gavage)

Day of Mating: GD 0

Vehicle/Formulation: 99.5% Labrafil: 0.5 % Tween 80

Day of C-Section: GD 16

GLP Compliance: Yes

Special Features: None

No Observed Adverse-Effect Level:

F_0 Males: 600 mg/kg/day

F_0 Females: 600 mg/kg/day

F_1 Litters: 600 mg/kg/day

Dose (mg/kg)	0 (Control)	50	200	600
F_0 Males:				
Toxicokinetics on Day10:				
Apixaban: AUC_{0-24} (µg•h/mL)	NC[a]	12.8	24.4	27.6
Cmax (µg/mL)	NC[a]	1.63	2.78	3.90
O-desmethyl apixaban sulfate: AUC_{0-24} (µg•h/mL)	NC	0.0736	0.114	0.143
Cmax (µg/mL)	NC	0.0124	0.0187	0.0260
Coagulation on Day10:				
Prothrombin Time (sec)	16.87	23.58**	26.38**	25.44**
Activated Partial Thromboplastin Time (sec)	15.30	17.93*	18.82**	18.15**
Plasma Fibrinogen (mg/dL)	290.1	278.7	287.4	290.7
No. Evaluated	25	25	25	25
No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	2[b]

Abbreviations: -- = no noteworthy findings; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; Cmax = maximum plasma concentration; F= females; GD = Gestation Day; GLP = Good Laboratory Practice; M = male; NA = not applicable; NC = not calculated *p < 0.05; **p < 0.01

Table 2.6.7.12 (Continued): Reproductive and Developmental Toxicity - Fertility and Early Embryonic Development to Implantation

Document Control No.: 930016567 **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)

Study No.: DN05056

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	50	200	600
F_0 Males: (Continued)				
Clinical Observations	--	--	--	--
Necropsy Observations	--	--	--	--
Mean Body Weight (%[c]) Day 1	442.2 g	0	0	0
Mean Body Weight (%[c]) Day 36	528.1 g	-2	-1	-2
Mean Body Weight Change (%[c]) Days 1-36	85.8 g	-14	-5	-16
Mean Daily Food Consumption (%[c]) Days 1-36	25.8 g	-1	0.4	-1
Mean No. Days Prior to Mating	1.8	2.6	1.8	2.0
No. of Males that Mated/No. cohabited (%)	25/25 (100)	25/25 (100)	25/25 (100)	25/25 (100)
No. of Fertile Males [No. pregnancies/No. Mated (%)]	24/25 (96.0)	23/25 (92.0)	22/25 (88.0)	25/25 (100)
Untreated Females Mated with F_0 Males:				
No. with 100% litter resorptions	0	0	0	0
Mean No. Corpora Lutea	15.7	16.0	15.8	14.8
Mean No. Implantations	14.9	15.4	15.3	14.0
Mean % Preimplantation Loss/Dam[d]	4.7%	3.0%	3.1%	5.5%
Mean No. Live Conceptuses/Dam	14.1	15.2	14.8	13.5
Mean No. Resorptions/Dam	0.8	0.2	0.5	0.5

Abbreviations: -- = no noteworthy findings; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; Cmax = maximum plasma concentration; F= females; GD = Gestation Day; GLP = Good Laboratory Practice; M = male; NA = not applicable; NC = not calculated *p < 0.05; **p < 0.01

Table 2.6.7.12 (Continued): Reproductive and Developmental Toxicity - Fertility and Early Embryonic Development to Implantation

Document Control No.: 930016567 **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)

Study No.: DN05056

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	50	200	600
Untreated Females Mated with F_0 Males: (Continued)				
No. Dead Conceptuses	0	0	0	0
Mean % Postimplantation Loss/Dam[e]	5.0%	1.3%	3.2%	4.2%
F_0 Females:				
Toxicokinetics on Day10:				
Apixaban: AUC_{0-24} (µg•h/mL)	NC[a]	23.5	22.8	36.3
Cmax (µg/mL)	NC[a]	2.57	2.84	4.34
O-desmethyl apixaban sulfate: AUC_{0-24} (µg•h/mL)	NC	NA	0.0288	0.0786
Cmax (µg/mL)	NC	0.00797	0.00967	0.0136
Coagulation on Day10:				
Plasma Fibrinogen (mg/dL)	255.3	260.3	262.2	270.6
Prothrombin Time (sec)	18.19	26.65**	31.76**	33.86**
Activated Partial Thromboplastin Time (sec)	18.94	22.92	26.31**	29.68**
No. Evaluated	25	25	25	25
No. Died or Sacrificed Moribund	1[f]	0	0	0
Clinical Observations	--	--	--	--
Necropsy Observations	--	--	--	--

Abbreviations: -- = no noteworthy findings; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; Cmax = maximum plasma concentration; F= females; GD = Gestation Day; GLP = Good Laboratory Practice; M = male; NA = not applicable; NC = not calculated *p < 0.05; **p < 0.01

Table 2.6.7.12 (Continued): Reproductive and Developmental Toxicity - Fertility and Early Embryonic Development to Implantation

Document Control No.: 930016567 **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)

Study No.: DN05056

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	50	200	600
F_0 Females: (Continued)				
Mean Premating Body Weight (%[c]) Dose Day 1	260.3 g	-2	0	-1
Mean Premating Body Weight (%[c]) Dose Day 15	269.2 g	-1	0	0
Mean Premating Body Weight Change (%[c]) Dose Days 1-15	8.7 g	17	8	29
Mean Gestation Body Weight (%[c]) Day 0	274.4 g	-1	0	0
Mean Gestation Body Weight (%[c]) Day 16	355.4 g	1	1	0
Mean Gestation Body Weight Change (%[c]) Days 0-16	81.0 g	8	5	-1
Mean Premating Food Consumption (%[c]) Days 1-15	18.1 g	-4	3	1
Mean Gestation Food Consumption (%[c]) Days 0-16	23.8 g	3	4	0
Mean No. Estrous Cycles/14 days	2.7	3.4	3.2	3.1
Mean No. Days Prior to Mating	2.3	3.2	3.0	2.9
No. of Females Sperm-Positive	24	24	25	25
No. of Pregnant Females	22	24	25	23
No. with 100% litter resorptions	0	0	0	0
Mean No. Corpora Lutea	15.0	16.5	16.6**	15.9
Mean No. Implantations	14.2	15.7	15.7	15.5
Mean % Preimplantation Loss/Dam[d]	5.6	4.1	4.8	2.5

Abbreviations: -- = no noteworthy findings; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; Cmax = maximum plasma concentration; F= females; GD = Gestation Day; GLP = Good Laboratory Practice; M = male; NA = not applicable; NC = not calculated *p < 0.05; **p < 0.01

Table 2.6.7.12 (Continued): Reproductive and Developmental Toxicity - Fertility and Early Embryonic Development to Implantation

Document Control No.: 930016567 **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)

Study No.: DN05056

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	50	200	600
F_0 Females: (Continued)				
Mean No. Live Conceptuses/Dam	13.3	15.2	15.2	15.1
Mean No. Resorptions/Dam	0.9	0.4	0.6	0.4
No. Dead Conceptuses/Dam	0	0	0	0
Mean % Postimplantation Loss/Dam[e]	6.2	3.0	3.5	2.8

a Apixaban was detected in both M and F control samples; the low levels of test article present in control samples are concluded to have no impact on the study.

b One rat at 600 mg/kg/day found dead on Day 17 of the study due to a gavage injury and a second rat at 600 mg/kg/day was euthanatized on Day 29 of the study due to adverse clinical condition attributed to traumatic injury.

c For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

d Preimplantation loss calculated as: [(Corpora Lutea - implantations)/Corpora lutea] × 100.

e Postimplantation loss calculated as: [(Dead + resorbed conceptuses)/Implantations] × 100.

f One control rat was found dead on Day 12 of the study due to a gavage injury.

Abbreviations: -- = no noteworthy findings; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; Cmax = maximum plasma concentration; F= females; GD = Gestation Day; GLP = Good Laboratory Practice; M = male; NA = not applicable; NC = not calculated *p < 0.05; **p < 0.01

Table 2.6.7.13A: Reproductive and Developmental Toxicity – Effects on Embryo-Fetal Development

Report Title: Oral Study of Embryo-Fetal Development in Mice
Test Article: Apixaban (BMS-562247)
Design similar to ICH 4.1.3? Yes
Duration of Dosing: GD 6 to 15
Study Number: DN06023
Species/Strain: Mouse/Crl:CD1(ICR)
Day of Mating: GD 0
Document Control No.: 930021450
Initial Age: Approx 62 days at receipt
Day of C-Section: GD 18
Location in Dossier: 4.2.3.5.2.5
Date of First Dose: [redacted]20[redacted]
Method of Administration: Oral (gavage)
GLP Compliance: Yes
Vehicle/Formulation: 99.5% Labrafil: 0.5% Tween 80, or Saline[a]
Special Features: None
No Observed Adverse-Effect Level: **F_0 Females:** 1500 mg/kg/day
F_1 Litters: 1500 mg/kg/day

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Saline)	0 (Vehicle)	600	900	1500
Dams:					
Toxicokinetics on GD 15					
AUC_{0-24} (µg•h/mL)	♦	NC	14.6	17.5	15.9
Cmax (µg/mL)	♦	NC	3.23	2.54	4.02
Coagulation on GD 15					
Prothrombin Time (sec)	8.94	9.97	23.00**	22.20**	19.45**
Activated Partial Thromboplastin Time (sec)	18.94	25.03	36.52**	34.98**	33.20*
Fibrinogen (mg/dL)	201.2	276.3	284.6	245.8	250.0
No. Pregnant/No. Assigned to Study - N/N (%)	24/26 (92.3)	23/26 (88.5)	25/27 (92.6)	24/26 (92.3)	23/26 (88.5)
No. Died or Sacrificed Moribund	1[b]	1[b]	2[b]	1[b]	2[b]
No. Delivered Prior to Scheduled Necropsy	0	0	0	1[c]	1[c]

Abbreviations: -- = no noteworthy findings; ♦ = not performed; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; Cmax = maximum observed concentration; GD = Gestation Day; GLP = Good Laboratory Practice;NC = not calculated
*$p \leq 0.05$; **$p \leq 0.01$

Table 2.6.7.13A (Continued): Reproductive and Developmental Toxicity – Effects on Embryo-Fetal Development

Document Control No.: 930021450 **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)

Study No.: DN06023

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Saline)	0 (Vehicle)	600	900	1500
Dams: (Continued)					
Clinical and Necropsy Observations	--	--	--	--	--
Mean Body-Weight (%[d]) GD 6	26.0 g	25.9 g	-1	0	+1
Mean Body-Weight (%[d]) GD 16	44.3 g	45.2 g	+2	0	+1
Mean Body-Weight (%[d]) GD 18	51.5 g	52.2 g	+2	0	0
Mean Body-Weight Change (%[d]) GD 6-16	18.2 g	19.2 g	+5	0	+2
Mean Body-Weight Change (%[d]) GD 6-18	25.4 g	26.2 g	+5	0	+1
Mean Food Consumption (%[d]) GD 6-16	7.0 g/day	6.2 g/day	-2	0	+3
Mean Food Consumption (%[d]) GD 6-18	7.0 g/day	6.3 g/day	+3	+2	+5
Mean No. Corpora Lutea	13.1	12.6	13.3	13.0	12.7
Mean No. Implantations	12.1	12.4	12.8	12.7	12.4
Litters:					
No. Evaluated	23	22	24	22	20
No. Live Fetuses	265	262	294	262	237
Mean No. Resorptions/Dam	0.6	0.5	0.5	0.8	0.5

Abbreviations: -- = no noteworthy findings; ♦ = not performed; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; Cmax = maximum observed concentration; GD = Gestation Day; GLP = Good Laboratory Practice

*p ≤ 0.05; **p ≤ 0.01

Table 2.6.7.13A (Continued): Reproductive and Developmental Toxicity – Effects on Embryo-Fetal Development

Document Control No.: 930021450 **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)

Study No.: DN06023

Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (Saline)**	**0 (Vehicle)**	**600**	**900**	**1500**
Litters: (Continued)					
No. of Litters with Dead Fetuses	0	0	0	0	0
Mean % Preimplantation Loss/dam[e]	7.3	1.3**	3.8	1.9**	2.7*
Mean % Postimplantation Loss/dam[f]	5.4	4.4	4.4	6.3	4.2
Mean Fetal Body Weight/Litter (g)	1.35	1.34	1.36	1.34	1.33
Fetal Sex Ratios (% male fetuses)	51.6	54.2	49.8	52.7	49.1
Summary of External, Visceral and Skeletal Anomalies:	There were no drug-related gross external, visceral or skeletal anomalies.				
Total Affected Fetuses/Total Fetuses Evaluated - N/N (%)	56/265 (21.1)	42/262 (16.0)	49/294 (16.7)	36/262 (13.7)*	45/237 (19.0)
Total Affected Litters/Total Litters Evaluated - N/N (%)	18/23 (78.3)	19/22 (86.4)	19/24 (79.2)	16/22 (72.7)	17/20 (85.0)
Percent Affected Fetuses/Litter (Mean %)	21.3	16.6	17.3	13.9	19.7
Fetal Gross External Anomalies:					
No. Fetuses Examined/No. Litters Examined	265/23	262/22	294/24	262/22	237/20

Abbreviations: -- = no noteworthy findings; ♦ = not performed; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; Cmax = maximum observed concentration; GD = Gestation Day; GLP = Good Laboratory Practice

*p ≤ 0.05; **p ≤ 0.01

Table 2.6.7.13A (Continued): Reproductive and Developmental Toxicity – Effects on Embryo-Fetal Development

Document Control No.: 930021450 **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)

Study No.: DN06023

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Saline)	0 (Vehicle)	600	900	1500
Fetal Visceral Anomalies:					
No. Fetuses Examined/No. Litters Examined	127/23	125/22	141/24	126/22	114/20
Fetal Skeletal Anomalies:					
No. Fetuses Examined/No. Litters Examined	138/23	137/22	153/24	136/22	123/20

a 99.5% Labrfil / 0.5%Tween 80 was administered to the vehicle control group; 0.9% sodium chloride (saline) was administered to an additional control group to assess potential vehicle toxicity.

b There were no drug-related maternal deaths at any dose tested. Seven females did not survive to scheduled termination. Six of these dams died or were euthanatized moribund as a result of a confirmed gavage injury. One dam treated with 600 mg/kg/day (5069) was euthanatized on GD 6; this single mortality was not attributed to apixaban administration.

c One female in each of the 900 and 1500 mg/kg/day dose groups delivered or partially delivered litters on GD 18, and were subsequently euthanatized. Surviving pups appeared normal for gestational age (a number of mice were partially cannibalized after delivery).

d For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from the vehicle control group are shown. Statistical significance based on comparison of actual data from treated groups to the saline and vehicle control groups (not on percent difference).

e Preimplantation loss/dam calculated as: [(Corpora Lutea - Implantations)/Corpora Lutea] × 100.

f Postimplantation loss/dam calculated as: [(Dead + Resorbed Conceptuses)/Implantations] × 100.

Abbreviations: -- = no noteworthy findings; ♦ = not performed; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; Cmax = maximum observed concentration; GD = Gestation Day; GLP = Good Laboratory Practice

*p ≤ 0.05; **p ≤ 0.01

Table 2.6.7.13B: Reproductive and Developmental Toxicity – Effects on Embryo-Fetal Development

Report Title: Oral Study of Embryo-Fetal Development in Rats

Test Article: Apixaban (BMS-562247)

Design similar to ICH 4.1.3? Yes

Duration of Dosing: GD 6-15

Study No.: DN03042

Species/Strain: Rat/Crl:CD(SD)

Initial Age: Approximately 62 days at receipt

Day of Mating: GD 0

Document Control No.: 930009803

Date of First Dose: [redacted]20[redacted]

Day of C-Section: GD 20

Location in Dossier: 4.2.3.5.2.6

Vehicle/Formulation: 99.5% Labrafil: 0.5% Tween 80

Method of Administration: Oral (gavage)

GLP Compliance: Yes

Special Features: None

No Observed Adverse-Effect Level: **F_0 Females:** 3000 mg/kg/day

F_1 Litters: 3000 mg/kg/day

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	100	300	1000	3000[a]
Dams:					
Toxicokinetics on GD 15					
AUC_{2-8} (µg•h/mL)	♦	♦	♦	♦	36.4
Cmax (µg/mL)	♦	♦	♦	♦	7.22
Exposure Verification on GD 15					
Embryonic AUC_{2-8} (µg•h/mL)	♦	♦	♦	♦	2.59
Embryonic Cmax (µg/mL)	♦	♦	♦	♦	0.625
No. Pregnant/No. Assigned to Study - N/N (%)	24/25 (96.0)	24/25 (96.0)	24/25 (96.0)	23/25 (92.0)	25/25 (100.0)
No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	1[b]	0
No. Aborted	0	0	0	0	0

Abbreviations: -- = no noteworthy findings; ♦ = not performed; Cmax = maximum plasma concentration; AUC_{2-8} = area under the concentration-time curve from 2 to 8 hours; GD = Gestation Day; GLP = Good Laboratory Practice

*p ≤ 0.05; **p ≤ 0.01

Table 2.6.7.13B (Continued): Reproductive and Developmental Toxicity – Effects on Embryo-Fetal Development

Document Control No.: 930009803 **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)

Study No.: DN03042

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	100	300	1000	3000
Dams: (Continued)					
Clinical Observations[c]					
Red perivaginal substance	1	6	8*	5	16**
White or light brown feces	13	17	17	21*	25**
Mucoid feces	13	17	14	18	23**
Necropsy Observations	--	--	--	--	--
Mean Body Weight (%[d]) GD 16	310.6 g	-1	-2	-2	-3
Mean Body Weight (%[d]) GD 20	382.2 g	-1	-2	-2	-3
Mean Body-Weight Change (%[d]) GD 6-16	45.5 g	2	-5	-6	-5
Mean Body-Weight Change (%[d]) GD 6-20	117.1 g	0	-2	-5	-4
Mean Daily Food Consumption (%[d]) GD 6-16	15.0 g/day	-5	-9	-5	-7
Mean Daily Food Consumption (%[d]) GD 6-20	18.1 g/day	-4	-5	-3	-5
Mean No. Corpora Lutea	17.2	16.7	16.1	17.4	17.5
Mean No. Implantations	15.3	15.0	14.8	14.5	14.8

Abbreviations: -- = no noteworthy findings; ♦ = not performed; Cmax = maximum plasma concentration; AUC_{2-8} = area under the concentration-time curve from 2 to 8 hours; GD = Gestation Day; GLP = Good Laboratory Practice

*p ≤ 0.05; **p ≤ 0.01

Table 2.6.7.13B (Continued): Reproductive and Developmental Toxicity – Effects on Embryo-Fetal Development

Document Control No.: 930009803 **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)

Study No.: DN03042

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	100	300	1000	3000
Litters:					
No. Evaluated	24	24	24	22	25
Mean No. Resorptions/Dam	0.8	0.8	0.1	0.4	0.4
No. of Litters with Dead Fetuses	0	0	0	0	0
Mean % Preimplantation Loss/Dam[e]	10.1	9.5	7.6	15.6	15.0
Mean % Postimplantation Loss/Dam[f]	4.9	4.9	0.8	2.3	3.9
Mean Fetal Body Weight/Litter (g)	3.70	3.78	3.74	3.75	3.70
Fetal Sex Ratios (% male fetuses)	52.3	46.6	46.4	47.6	49.0
Summary of Gross External, Visceral and Skeletal Anomalies:	There were no drug-related gross external, visceral or skeletal anomalies.				
Total Affected Fetuses/Total Fetuses Evaluated - N/N (%)	26/350 (7.4)	16/343 (4.7)	16/352 (4.5)	25/312 (8.0)	25/360 (6.9)
Total Affected Litters/Total Litters Evaluated - N/N (%)	12/24 (50.0)	11/24 (45.8)	9/24 (37.5)	12/22 (54.5)	14/25 (56.0)
Percent Affected Fetuses/Litter (Mean %)	7.3	4.4	4.5	8.0	6.3
Fetal Gross External Anomalies:					
No. Fetuses Examined/No. Litters Examined	350/24	343/24	352/24	312/22	360/25

Abbreviations: -- = no noteworthy findings; ♦ = not performed; Cmax = maximum plasma concentration; AUC_{2-8} = area under the concentration-time curve from 2 to 8 hours; GD = Gestation Day; GLP = Good Laboratory Practice

*p ≤ 0.05; **p ≤ 0.01

Table 2.6.7.13B (Continued): Reproductive and Developmental Toxicity – Effects on Embryo-Fetal Development

Document Control No.: 930009803 **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)

Study No.: DN03042

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	100	300	1000	3000
Fetal Visceral Anomalies:					
No. Fetuses Examined/No. Litters Examined	170/24	167/24	170/24	152/22	175/25
Fetal Skeletal Anomalies:					
No. Fetuses Examined/No. Litters Examined	180/24	176/24	182/24	160/22	185/25

a A satellite group of 24 presumed-pregnant dams was assigned to maternal and embryonic exposure evaluations at 3000 mg/kg/day.

b One dam was euthanatized in moribund condition on GD15. Antecedent findings included adverse clinical signs, net weight loss, and reduced food consumption; there were no remarkable findings at necropsy. Uterine contents consisted of 11 normally-developing embryos, and 1 late resorption. The death was not attributed to apixaban treatment.

c Clinical observation data are expressed as the number of animals affected.

d For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

e % Preimplantation loss/dam calculated as :[(Corpora Lutea - Implantations)/Corpora lutea] × 100.

f % Postimplantation loss/dam calculated as :[(Implantations - Live Fetuses)/Implantations] × 100.

Abbreviations: -- = no noteworthy findings; ♦ = not performed; Cmax = maximum plasma concentration; AUC_{2-8} = area under the concentration-time curve from 2 to 8 hours; GD = Gestation Day; GLP = Good Laboratory Practice

*p ≤ 0.05; **p ≤ 0.01

Table 2.6.7.13C: Reproductive and Developmental Toxicity – Effects on Embryo-Fetal Development

Report Title: Oral Study of Embryo-Fetal Development in Rabbits
Test Article: Apixaban (BMS-562247)
Design similar to ICH 4.1.3? Yes
Duration of Dosing: GD 7-19
Study No.: DN03045
Species/Strain: Rabbit/Hra:(NZW) SPF
Day of Mating: GD 0
Document Control No.: 930011664
Initial Age: 5 months upon arrival
Day of C-Section: GD 29
Location in Dossier: 4.2.3.5.2.7
Date of First Dose: [redacted]20[redacted]
Method of Administration: Oral (gavage)
Vehicle/Formulation: Aqueous 0.5% methylcellulose/1% Tween 80
GLP Compliance: Yes
Special Features: None
No Observed Adverse-Effect Level: **F_0 Females:** 1500 mg/kg/day
F_1 Litters: 1500 mg/kg/day

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	60	180	500	1500[a]
Dams:					
Apixaban Toxicokinetics on GD 19					
AUC_{0-24} (µg•h/mL)	♦	♦	♦	♦	0.355
Cmax (µg/mL)	♦	♦	♦	♦	0.0254
Exposure Verification on GD 19					
Embryonic AUC_{0-24} (µg•h/mL)	♦	♦	♦	♦	NC
Embryonic Cmax (ng/mL)	♦	♦	♦	♦	NC
No. Pregnant/No. Assigned to Study - N/N (%)	20/20 (100)	19/20 (95)	18/20 (90)	18/20 (90)	17/20 (85)[a]
No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0
No. Aborted	0	0	1[b]	0	1[c]
No. Delivered and Euthanatized	0	0	1[d]	0	0
Clinical and Necropsy Observations	--	--	--	--	--

Abbreviations: -- = no noteworthy findings; ♦ = not performed; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; Cmax = maximum plasma concentration; F = female; GD = gestation day; GLP = Good Laboratory Practice; NC = not calculated

Table 2.6.7.13C (Continued): Reproductive and Developmental Toxicity – Effects on Embryo-Fetal Development

Document Control No.: 930011664 **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)

Study No.: DN03045

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	60	180	500	1500
Dams: (Continued)					
Body-Weight (%[e]) GD 20	3.37 kg	1	2	1	1
Body-Weight (%[e]) GD 29	3.62 kg	1	-1	-2	0
Body-Weight Change (%[e]) GD 7 to 20	0.25 kg	0	12	12	4
Body-Weight Change (%[e]) GD 7 to 29	0.50 kg	0	-8	-16	-4
Food Consumption (%[e]) GD 7 to 20	164.0 g/day	-2	2	0	1
Food Consumption (%[e]) GD 7 to 29	160.2 g/day	-2	-3	-4	0
Mean No. Corpora Lutea	8.4	9.1	9.2	8.6	8.8
Mean No. Implantations	7.8	9.1	9.1	8.3	8.6
Litters:					
No. Evaluated on GD 29	20	19	16	18	16
No. Live Fetuses	147	155	135	143	128
Mean No. Resorptions	0.4	0.9	0.6	0.4	0.6
No. of Litters with Dead Fetuses	0	0	1	0	0
Mean % Preimplantation Loss[f]	7.8	0.0	1.5	3.7	1.0
Mean % Postimplantation Loss[g]	6.0	9.8	6.7	4.6	6.9
Mean Fetal Body Weight/Litter (grams)	47.28	44.29	43.97	43.82	44.36
Fetal Sex Ratios (% male fetuses)	55.9	53.2	43.6	50.6	52.9

Abbreviations: -- = no noteworthy findings; ♦ = not performed; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; Cmax = maximum observed concentration; GD = Gestation Day; GLP = Good Laboratory Practice; NC = not calculated

Table 2.6.7.13C (Continued): Reproductive and Developmental Toxicity – Effects on Embryo-Fetal Development

Document Control No.: 930011664 **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)

Study No.: DN03045

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	60	180	500	1500
Summary of Gross External, Visceral and Skeletal Anomalies:	There were no drug-related gross external, visceral or skeletal anomalies.				
Total Affected Fetuses/Total Fetuses Evaluated - N/N (%)	21/147 (14.3)	18/155 (11.6)	21/136[h] (15.4)	17/143 (11.9)	25/128 (19.5)
Total Affected Litters/Total Litters Evaluated - N/N (%)	12/20 (60.0)	11/19 (57.9)	12/16 (75.0)	8/18 (44.4)	13/16 (81.3)
Percent Affected Fetuses/Litter (Mean %)	14.5	12.0	16.1	11.6	19.9
Fetal Gross External Anomalies:					
No. Fetuses Examined/No. Litters Examined	147/20	155/19	136/16	143/18	128/16
Fetal Visceral Anomalies:					
No. Fetuses Examined/No. Litters Examined	147/20	155/19	136/16	143/18	128/16
Fetal Skeletal Anomalies:					
No. Fetuses Examined/No. Litters Examined	147/20	155/19	136/16	143/18	128/16

a Thirty presumed pregnant satellite animals were assigned to toxicokinetic and maternal and embryonic exposure verification evaluations. No. Pregnant/No. Assigned to Study N/N (%) for toxicokinetic animals was 29/30 (97).
b One dam aborted and was euthanatized on GD 18.
c One dam aborted and was euthanatized on GD 27.
d There were no drug-related maternal deaths at any dose tested. One dam delivered kits that were developmentally staged at presumed GD 30 on GD 29. This dam was supplied by the vendor with an incorrect mating date.
e For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from the control group are shown. Statistical significance based on comparison of actual data from treated groups to the control group (not on percent difference).
f Preimplantation loss calculated as :[(Corpora Lutea - Iimplantations)/Corpora Lutea] × 100.
g Postimplantation loss calculated as :[(Implantations - Live Fetuses)/Implantations] × 100.
h Total number of fetuses evaluated includes 1 dead fetus that was excluded from statistical analysis.

Abbreviations: -- = no noteworthy findings; ♦ = not performed; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; Cmax = maximum observed concentration; GD = Gestation Day; GLP = Good Laboratory Practice; NC = not calculated

Table 2.6.7.13D: Reproductive and Developmental Toxicity – Effects on Embryo-Fetal Development

Report Title: Intravenous Study of Embryo-Fetal Development in Rabbits
Test Article: Apixaban (BMS-562247)
Design similar to ICH 4.1.3? Yes
Duration of Dosing: GD 7-19
Study No.: DN05050
Species/Strain: Rabbit/Hra:(NZW) SPF
Day of Mating: GD 0
Document Control Number: 930016662
Initial Age: ~5 months upon arrival
Day of C-Section: GD 29
Location in Dossier: 4.2.3.5.2.8
Date of First Dose: [redacted]
Method of Administration: Intravenous
GLP Compliance: Yes
Vehicle/Formulation: Aqueous 35% HPβCD: 10mM phosphate buffer, pH 7.0
Special Features: Each apixaban-treated group was compared against its own vehicle group matched for dose volume (total of 7 groups: 1 saline control, 3 vehicle groups; 3 apixaban-treated). For space purposes, data for Vehicle Controls (1 and 2 mL/kg), and Apixaban 2.5 and 5 mg/kg/day, are presented beginning page 5.
No Observed Adverse-Effect Level: **F_0 Females:** 5 mg/kg/day
F_1 Litters: 5 mg/kg/day

Dose (mg/kg/day)	**0 (Saline control)**	**0 (Vehicle control)**	**1.25**
Volume (mL/kg)	**2**	**0.5**	**0.5**
Dams:			
Apixaban Toxicokinetics on GD 19			
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	NC	NC	164
Cmax (ng/mL)	NC	NC	261
Coagulation on GD 6 (Prior to Apixaban Administration)			
Prothrombin Time (sec)	7.02	6.83	6.58
Activated Partial Thromboplastin Time (sec)	57.64	43.65	76.08
Fibrinogen (mg/dL)	264.0	295.0	457.5

Abbreviations: -- = no noteworthy findings; ♦ = not performed; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; Cmax = maximum plasma concentration; GD = gestation day; GLP = Good Laboratory Practice; HPβCD = hydroxypropyl-β-cyclodextrin; NC = not calculated
*$p \leq 0.05$

Table 2.6.7.13D (Continued): Reproductive and Developmental Toxicity – Effects on Embryo-Fetal Development

Document Control Number: 930016662 **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)

Study No.: DN05050

Daily Dose (mg/kg)	**0 (Saline control)**	**0 (Vehicle control)**	**1.25**
Volume (mL/kg)	**2**	**0.5**	**0.5**
Dams: (Continued)			
Coagulation Parameters on GD 15			
Prothrombin Time (sec)	6.92	6.80	7.40
Activated Partial Thromboplastin Time (sec)	60.82	61.38	49.68
Fibrinogen (mg/dL)	287.6	289.3	307.6
No. Pregnant/No. Assigned to Study - N/N (%)	18/22 (81.8)	21/22 (95.4)	22/22 (100)
No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0
No. Aborted	0	0	0
Clinical and Necropsy Observations	--	--	--
Body-Weight (%[a]) GD 7	3.32 kg	3.28 kg	1
Body-Weight (%[a]) GD 20	3.63 kg	3.53 kg	1
Body-Weight (%[a]) GD 29	3.82 kg	3.71 kg	1
Body-Weight Change (%[a]) GD 7 to 20	0.30 kg	0.25 kg	12
Body-Weight Change (%[a]) GD 7 to 29	0.50 kg	0.43 kg	2
Food Consumption (%[a]) GD 7 to 20	171.1 g/day	160.6 g/day	2
Food Consumption (%[a]) GD 7 to 29	157.9 g/day	148.4 g/day	3
Group Mean No. Corpora Lutea/Dam	8.4	8.1	8.4
Group Mean No. Implantations/Dam	7.9	7.7	8.3

Abbreviations: -- = no noteworthy findings; ♦ = not performed; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; Cmax = maximum plasma concentration; GD = gestation day; GLP = Good Laboratory Practice; HPβCD = hydroxypropyl-β-cyclodextrin; NC = not calculated

*$p \leq 0.05$

Table 2.6.7.13D (Continued): Reproductive and Developmental Toxicity – Effects on Embryo-Fetal Development

Document Control Number: 930016662 **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)
Study No.: DN05050

Daily Dose (mg/kg)	**0 (Saline control)**	**0 (Vehicle control)**	**1.25**
Volume (mL/kg)	**2**	**0.5**	**0.5**
Litters:			
No. Evaluated on GD 29	18	21	22
Group Mean No. Resorptions/Dam	0.2	0.7	0.4
No. Live Fetuses Evaluated	140	148	174
No. of Litters with Dead Fetuses	0	0	0
Group Mean % Preimplantation Loss/Dam[b]	5.3	4.7	1.1*[c]
Group Mean % Postimplantation Loss/Dam[d]	2.2	8.2	4.3
Group Mean Fetal Body Weight/Litter (grams)	44.02	44.68	44.07
Group Mean Fetal Sex Ratios (% male fetuses)	48.2	51.9	54.1
Summary of Gross External, Visceral and Skeletal Anomalies	There were no drug-related gross external, visceral or skeletal anomalies.		
Total Affected Fetuses/Total Fetuses Evaluated - N/N (%)	19/140 (13.6)	22/148 (14.9)	22/174 (12.6)
Total Affected Litters/Total Litters Evaluated - N/N (%)	13/18 (72.2)	13/21 (61.9)	10/22 (45.4)
Percent Affected Fetuses/Litter (%)	15.8	16.5	12.4

Abbreviations: -- = no noteworthy findings; ♦ = not performed; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; Cmax = maximum plasma concentration; GD = gestation day; GLP = Good Laboratory Practice; HPβCD = hydroxypropyl-β-cyclodextrin; NC = not calculated
*$p \leq 0.05$

Table 2.6.7.13D (Continued): Reproductive and Developmental Toxicity – Effects on Embryo-Fetal Development

Document Control Number: 930016662 **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)

Study No.: DN05050

Daily Dose (mg/kg)	**0 (Saline control)**	**0 (Vehicle control)**	**1.25**
Volume (mL/kg)	**2**	**0.5**	**0.5**
Fetal Gross External Anomalies:			
No. Fetuses Examined/No. Litters Examined	140/18	148/21	174/22
Fetal Visceral Anomalies:			
No. Fetuses Examined/No. Litters Examined	140/18	148/21	174/22
Fetal Skeletal Anomalies:			
No. Fetuses Examined/No. Litters Examined	140/18	148/21	174/22

Abbreviations: -- = no noteworthy findings; ♦ = not performed; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; Cmax = maximum plasma concentration; GD = gestation day; GLP = Good Laboratory Practice; HPβCD = hydroxypropyl-β-cyclodextrin; NC = not calculated

*$p \leq 0.05$

Table 2.6.7.13D (Continued): Reproductive and Developmental Toxicity – Effects on Embryo-Fetal Development

Document Control Number: 930016662 **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)

Study No.: DN05050

Daily Dose (mg/kg)	**0 (Vehicle control)**	**2.5**	**0 (Vehicle control)**	**5.0**
Volume (mL/kg)	**1**	**1**	**2**	**2**
Dams:				
Apixaban Maternal Toxicokinetics on GD 19				
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng•h/mL)	NC	393	NC	954
Cmax (ng/mL)	NC	566	NC	1280
Apixaban Fetal Exposure Assessment on GD 19[e]				
Fetal $AUC_{10\text{-}60min}$ (ng•h/mL)	♦	♦	♦	27.5
Fetal Cmax (ng/mL)	♦	♦	♦	55.6
Maternal $AUC_{10\text{-}60min}$ (ng•h/mL)	♦	♦	♦	2690
Maternal Cmax (ng/mL)	♦	♦	♦	6350
Coagulation on GD 6 (Prior to Apixaban Administration)				
Prothrombin Time (sec)	6.56	6.54	6.58	6.72
Activated Partial Thromoplastin Time (sec)	51.86	47.28	55.42	36.78
Fibrinogen (mg/dL)	321.0	275.6	305.4	244.6

Abbreviations: -- = no noteworthy findings; ♦ = not performed; $AUC_{0\text{-}24}$ = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; Cmax = maximum plasma concentration; GD = gestation day; GLP = Good Laboratory Practice; HPβCD = hydroxypropyl-β-cyclodextrin; NC = not calculated

*$p \leq 0.05$

Table 2.6.7.13D (Continued): Reproductive and Developmental Toxicity – Effects on Embryo-Fetal Development

Document Control Number: 930016662 **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)

Study No.: DN05050

Daily Dose (mg/kg)	**0 (Vehicle control)**	**2.5**	**0 (Vehicle control)**	**5.0**
Volume (mL/kg)	**1**	**1**	**2**	**2**
Dams: (Continued)				
Coagulation Parameters on GD 15				
Prothrombin Time (sec)	6.88	7.94	6.83	10.03
Activated Partial Thromboplastin Time (sec)	36.88	55.96	34.70	63.08
Fibrinogen (mg/dL)	288.5	339.8	295.5	298.5
No. Pregnant/No. Assigned to Study - N/N (%)	22/22 (100)	21/22 (95.4)	22/22 (100)	21/22 (95.4)
No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0
No. Aborted	0	1[f]	0	0
Clinical and Necropsy Observations	--	--	--	--
Body-Weight (%[a]) GD 7	3.32 kg	-1	3.24 kg	2
Body-Weight (%[a]) GD 20	3.59 kg	0	3.54 kg	2
Body-Weight (%[a]) GD 29	3.79 kg	-1	3.73 kg	1
Body-Weight Change (%[a]) GD 7 to 20	0.27 kg	19	0.30 kg	0
Body-Weight Change (%[a]) GD 7 to 29	0.48 kg	0	0.48 kg	-2
Food Consumption (%[a]) GD 7 to 20	163.1 g/day	1	155.5 g/day	9*
Food Consumption (%[a]) GD 7 to 29	153.9 g/day	0	147.6 g/day	6

Abbreviations: -- = no noteworthy findings; ♦ = not performed; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; Cmax = maximum plasma concentration; GD = gestation day; GLP = Good Laboratory Practice; HPβCD = hydroxypropyl-β-cyclodextrin; NC = not calculated

*$p \leq 0.05$

Table 2.6.7.13D (Continued): Reproductive and Developmental Toxicity – Effects on Embryo-Fetal Development

Document Control Number: 930016662 **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)

Study No.: DN05050

Daily Dose (mg/kg)	**0 (Vehicle control)**	**2.5**	**0 (Vehicle control)**	**5.0**
Volume (mL/kg)	**1**	**1**	**2**	**2**
Dams: (Continued)				
Group Mean No. Corpora Lutea/Dam	8.6	9.0	9.0	8.8
Group Mean No. Implantations/Dam	8.1	8.6	8.7	8.4
Litters:				
No. Evaluated on GD 29	22	20	22	21
Group Mean No. Resorptions/Dam	0.2	0.3	0.2	0.2
No. Live Fetuses Evaluated	175	165	187	172
No. of Litters with Dead Fetuses	0	0	0	0
Group Mean % Preimplantation Loss/Dam[b]	4.9	4.7	2.7	4.8
Group Mean % Postimplantation Loss/Dam[d]	1.7	3.9	2.7	2.7
Fetal Body Weight/Litter (grams)	44.23	43.61	42.83	43.07
Group Mean Fetal Sex Ratios (% male fetuses)	47.5	50.7	50.8	52.4
Summary of Gross External, Visceral and Skeletal Anomalies	There were no drug-related gross external, visceral or skeletal anomalies.			
Total Affected Fetuses/Total Fetuses Evaluated - N/N (%)	26/175 (14.8)	19/165 (11.5)	27/187 (14.4)	20/172 (11.6)
Total Affected Litters/Total Litters Evaluated - N/N (%)	15/22 (68.2)	12/20 (60.0)	16/22 (72.7)	12/21 (57.1)
Percent Affected Fetuses/Litters (%)	14.9	12.5	14.4	11.0

Abbreviations: -- = no noteworthy findings; ♦ = not performed; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; Cmax = maximum plasma concentration; GD = gestation day; GLP = Good Laboratory Practice; HPβCD = hydroxypropyl-β-cyclodextrin; NC = not calculated

*$p \leq 0.05$

Table 2.6.7.13D (Continued): Reproductive and Developmental Toxicity – Effects on Embryo-Fetal Development

Document Control Number: 930016662 **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)

Study No.: DN05050

Daily Dose (mg/kg)	**0 (Vehicle control)**	**2.5**	**0 (Vehicle control)**	**5.0**
Volume (mL/kg)	**1**	**1**	**2**	**2**
Fetal Gross External Anomalies:				
No. Fetuses Examined/No. Litters Examined	175/22	165/20	187/22	172/21
Fetal Visceral Anomalies:				
No. Fetuses Examined/No. Litters Examined	175/22	165/20	187/22	172/21
Fetal Skeletal Anomalies:				
No. Fetuses Examined/No. Litters Examined	175/22	165/20	187/22	172/21

a For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from corresponding vehicle controls are shown. Statistical significance based on comparison of actual data from treated groups to the appropriate dose volume control vehicle groups (not on the percent differences).

b Preimplantation loss/dam calculated as :[(No. Corpora Lutea - No. Implantations) / No. Corpora Lutea] × 100.

c Significantly reduced relative to the value associated with the identical dose volume vehicle control group.

d Postimplantation loss/doe calculated as :[(Dead + Resorbed) / Implantations] × 100.

e Maternal and fetal AUC and Cmax values were obtained from subsets of pregnant rabbits used specifically for fetal exposure verification at the NOAEL. Maternal blood and fetal cord blood samples were collected at 10, 30, and 60 minutes after dosing. AUCs reflecting this time period were calculated.

f One dam (2422) aborted and was euthanatized on GD 25. This was not attributed to treatment.

Abbreviations: -- = no noteworthy findings; ♦ = not performed; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; Cmax = maximum plasma concentration; GD = gestation day; GLP = Good Laboratory Practice; HPβCD = hydroxypropyl-β-cyclodextrin; NC = not calculated

*$p \leq 0.05$

Table 2.6.7.14: Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function

Report Title: Oral Study of Pre- and Postnatal Development in Rats
Test Article: Apixaban (BMS-562247)
Design similar to ICH 4.1.2? Yes
Duration of Dosing: GD 6 to LD 20
Study No.: DN08001 (amendment 1)
Species/Strain: Rat/Crl:CD(SD)
Day of Mating: GD 0
Document Control Number: 930036745
Initial Age: 11 to 12 weeks at start of dosing
Method of Administration: Oral (gavage)
Location in Dossier: 4.2.3.5.3.2
Date of First Dose: [redacted]20[redacted]
Litters Culled/Not Culled: Culled
GLP Compliance: Yes
Vehicle/Formulation: 99.5% Labrafil: 0.5% Tween 80
Special Features: None
No Observed Adverse-Effect Level: **F_0 Females:** 1000 mg/kg/day
F_1 Males: 1000 mg/kg/day
F_1 Females: 25 mg/kg/day

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	25	200	1000
F_0 Females:				
Toxicokinetics on LD 4:				
AUC_{0-24} (µg•hr/mL)	NC	11.7	43.4	47.5
Cmax (µg/mL)	NC	1.51	4.90	4.94
Coagulation on LD5:				
Prothrombin Time (sec)	14.25	23.46	32.06***	37.55***
Activated Partial Thromboplastin Time (sec)	14.06	15.01	18.06***	18.02***
No. Pregnant	24	25	25	25
No. Died or Sacrificed Moribund	1[a]	0	0	2[a]
No. Aborted or with Total Resorption of Litter	0	0	0	0

Abbreviations: -- = no noteworthy findings; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; Cmax = maximum plasma concentration; F = Female; GD = Gestation day; GLP = Good Laboratory Practice; LD = Lactation day; M = Male; NC = not calculated
***$p \leq 0.001$

Table 2.6.7.14 (Continued): Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function

Document Control Number: 930036745 **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)
Study No.: DN08001

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	25	200	1000
F_0 Females: (Continued)				
Clinical Observations[b]				
Salivation	5	14	14	15
Red urogenital fur staining	0	3	11	13
Red liquid vaginal discharge	1	3	11	11
Mucoid vaginal discharge	0	3	16	17
Necropsy Observations	--	--	--	--
Mean Body Weight (%[c]) GD 21	432.2 g	-1	1	0
Mean Body Weight Gain (%[c]) GD 6 to 21	147.6 g	-1	1	0
Mean Body Weight (%[c]) LD 20	348.7 g	0	3	3
Mean Food Consumption (%[c]) GD 6 to 21	366.0 g	1	-1	2
Mean Food Consumption (%[c]) LD 0 to 14	643.7 g	-3	1	6
Mean Duration of GD (days)	21.9	21.8	21.7	21.9
F_1 Litters (Preweaning):				
No. Litters Evaluated	24	25	25	25
Mean No. of Implantations	13.6	13.8	14.4	13.6
Mean No. Pups/Litters	12.8	12.9	13.2	12.4

Abbreviations: -- = no noteworthy findings; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; Cmax = maximum plasma concentration; F = Female; GD = Gestation day; GLP = Good Laboratory Practice; LD = Lactation day; M = Male; NC = not calculated
***$p \leq 0.001$

Table 2.6.7.14 (Continued): Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function

Document Control Number: 930036745 **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)
Study No.: DN08001

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	25	200	1000
F_1 Litters (Preweaning): (Continued)				
Mean No. Liveborn Pups/Litter	12.8	12.9	13.2	12.4
No. of Litters with Stillborn Pups	1	1	4	4
Postnatal Survival to Day 4 (%)	98.84	99.23	98.83	98.33
Postnatal Survival to Weaning (%)	100	100	100	100
No. of Total Litter Losses	0	0	0	1[d]
Pup Body Weights (g) at birth	6.95	6.99	6.88	6.95
Pup Body Weights (g) at weaning	62.28	60.61	60.94	62.11
Pup Sex Ratios (% males)	55.64	49.72	52.98	53.68
Pup Clinical Signs	--	--	--	--
Lactation Day 21 Necropsy Observations	--	--	--	--
F_1 Males (Postweaning):				
No. Evaluated per Litter	23	25	25	23
No. Died or Sacrificed Moribund	1[e]	0	0	1[e]
Clinical Observations	--	--	--	--
Necropsy Observations (approximately 5 months old)	--	--	--	--

Abbreviations: -- = no noteworthy findings; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; Cmax = maximum plasma concentration; F = Female; GD = Gestation day; GLP = Good Laboratory Practice; LD = Lactation day; M = Male; NC = not calculated
***$p \leq 0.001$

Table 2.6.7.14 (Continued): Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function

Document Control Number: 930036745 **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)
Study No.: DN08001

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	25	200	1000
F_1 Males (Postweaning): (Continued)				
Mean Body-Weight (%[f]) Day 157	776.6 g	0	-4	0
Mean Body-Weight Change (%[f]) Days 24 to 157	694.4 g	0	-4	0
Mean Food Consumption (%[f]) Days 28 to 154[g]	387.4 g	-1	-4	1
Preputial Separation [Mean age in days (mean bw in g)]	41.7 (257.8 g)	41.8 (254.9 g)	42.2 (254.4 g)	41.4 (255.4 g)
Sensory Function	--	--	--	--
Motor Activity	--	--	--	--
Learning and Memory	--	--	--	--
F_1 Males mated with F_1 Females:				
No. of Animals Cohabited	23	25	24	23
Mean No. Days Prior to Mating	3.3	3.3	3.1	2.8
No. of Males that Mated	22	23	19	17
No. of Females Impregnated	22	20	19	15
F_1 Males mated with Naive Females:				
No. of Animals Cohabited[h]	22	25	25	22
Mean No. Days Prior to Mating	2.2	2.6	2.1	2.3
No. of Males that Mated	21	25	23	22

Abbreviations: -- = no noteworthy findings; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; Cmax = maximum plasma concentration; F = Female; GD = Gestation day; GLP = Good Laboratory Practice; LD = Lactation day; M = Male; NC = not calculated
***$p \leq 0.001$

Table 2.6.7.14 (Continued): Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function

Document Control Number: 930036745 **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)
Study No.: DN08001

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	25	200	1000
F_1 Males mated with Naive Females: (Continued)				
No. of Females Impregnated	21	23	22	22
F_1 Females (Postweaning):				
No. Evaluated per Litter	23	25	24	23
No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0
Clinical Observations	--	--	--	--
Necropsy Observations	--	--	--	--
Premating Body-Weight (%[f]) Day 84	312.5 g	3	4	6
Premating Body-Weight Change (%[f]) Days 24 to 84	235.4 g	4	6	9
Mean Body-Weight (%[c]) GD 21	492.9 g	4	4	4
Mean Body-Weight Change (%[c]) GD 0 to 21	172.6 g	8	3	4
Mean Premating Food Consumption (%[f]) Days 28 to 84	188.0 g	1	0	6
Mean Gestation Food Consumption (%[c]) GD 0 to 20	586.5 g	5	5	4
Mean Age of Vaginal Patency [Mean age in days (mean bw in g)]	32.3 (130.6 g)	32.0 (128.9 g)	32.3 (130.0 g)	32.5 (134.2 g)
Sensory Function	--	--	--	--
Motor Activity	--	--	--	--

Abbreviations: -- = no noteworthy findings; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; Cmax = maximum plasma concentration; F = Female; GD = Gestation day; GLP = Good Laboratory Practice; LD = Lactation day; M = Male; NC = not calculated
***$p \leq 0.001$

Table 2.6.7.14 (Continued): Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function

Document Control Number: 930036745 **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)
Study No.: DN08001

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	25	200	1000
F_1 Females (Postweaning): (Continued)				
Learning and Memory	--	--	--	--
F_1 Females mated with F_1 Males:				
No. of Animals Cohabited	23	25	24	23
No. of Females Sperm-Positive	22	23	19	17
No. of Pregnant Females	22	20	19	15
Mean No. Days Prior to Mating	3.3	3.3	3.1	2.8
Mean No. Corpora Lutea	17.9	17.8	16.6	17.2
F_2 Litters:				
Mean No. Implantations	16.0	15.5	15.0	16.1
Mean % Preimplantation Loss/Dam[i]	10.74	12.05	11.26	6.33
Mean No. Live Conceptuses/Litter	15.2	14.9	14.2	15.7
Mean No. Resorptions/Dam	0.7	0.5	0.8	0.3
No. of Litters with Dead Conceptuses	0	0	0	0
No. of Dead Conceptuses	0	0	0	0
Mean % Postimplantation Loss/Dam[j]	4.45	3.65	9.28	2.23
Mean Fetal Body Weights (g)	5.472	5.560	5.416	5.319

Abbreviations: -- = no noteworthy findings; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; Cmax = maximum plasma concentration; F = Female; GD = Gestation day; GLP = Good Laboratory Practice; LD = Lactation day; M = Male; NC = not calculated
***$p \leq 0.001$

Table 2.6.7.14 (Continued): Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function

Document Control Number: 930036745 **Test Article:** Apixaban (BMS-562247)
Study No.: DN08001

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	25	200	1000
F_2 Litters: (Continued)				
Mean Fetal Sex Ratios (% males)	49.93	45.84	46.29	45.51
Fetal Anomalies	--	--	--	--

a One control dam and 1 dam administered 1000 mg/kg/day were found dead on Lactation Days 0 and 13, respectively, due to gavage accidents. One dam administered 1000 mg/kg/day was euthanatized on Lactation Day 0 due to cannibalism of her litter.
b Clinical observation data are expressed as the number of animals affected.
c At the end of gestation or lactation. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).
d The higher number of dead pups at 1000 mg/kg/day was due to 1 dam that cannibalized her litter at parturition.
e One control F_1-male and 1 F_1-male administered 1000 mg/kg/day were found dead on Days 110 and 105 *post partum*, respectively, in the absence of antecedent adverse clinical signs or necropsy findings. The causes of these deaths were not attributed to treatment.
f For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).
g These data are obtained to sum of the food consumptions between Days 28 to 84, 105 to 119, 147 to 154.
h F_1 males were recohabited with naive females after first mating with F_1 females to further evaluate the reproductive performance of the F_1-male generation.
i Preimplantation loss/Dam calculated as: [(Corpora Lutea - Implantations)/Corpora Lutea] × 100.
j Postimplantation loss/Dam calculated as: [(Dead + Resorbed conceptuses)/Implantations] × 100.

Abbreviations: -- = no noteworthy findings; $AUC_{0\text{-}24}$ = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; Cmax = maximum plasma concentration; F = Female; GD = Gestation day; GLP = Good Laboratory Practice; LD = Lactation day; M = Male; NC = not calculated
***$p \leq 0.001$

Table 2.6.7.17: Other Toxicity Studies

Test Article: Apixaban (BMS-562247)

Species/ Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	Study No./ Document Control Number
Effect of Particle Size						
Dog/Beagle	Oral (capsule)	1 day	20, 30 mg/kg	2 M, 2 F	Study compared effect of particle size [redacted] and [redacted] μm) and dose volume (1 versus 2 mL/kg) on systemic exposure. The highiest exposure was achieved with a particle size of [redacted] μm and a dose volume of 1 mL/kg. No drug-related clinical observations or body weight changes.	DN03010/ 930006278
Studies on Metabolites (Toxicokinetics of *O*-desmethyl apixaban sulfate)						
Rat/Crl:CD(SD)	Oral (gavage) (99.5% Labrafil: 0.5% Tween 80)	1 week	50, 200, 600 (*O*-desmethyl apixaban sulfate)	10 M, 10 F	*O*-Desmethyl apixaban sulfate AUC values in rats at 600 mg/kg/day of apixaban were ≤0.0954 μg•h/mL and were less than that (0.94 μg•h/mL, CV185046) at the RHD for atrial fibrillation.	DN05011/ 930015723
Dog/beagle	Oral (capsule) (suspensions in 99.5% Labrafil: 0.5% Tween-80)	1 week	10, 30, 100 (*O*-desmethyl apixaban sulfate)	3 M, 3 F	*O*-Desmethyl apixaban sulfate AUC values in dogs at 100 mg/kg/day of apixaban were ≤ 1.2 μg•h/mL and were approximately 1.3× that (0.94 μg•h/mL, CV185046) at the RHD for atrial fibrillation.	DN05012/ 930015739

Abbreviations: AUC = area under the consentration-time curve; F = female; HPβCD = hydroxypropyl-β-cyclodextrin; M = male; NA = not applicable; RHD = recommended human dose

Table 2.6.7.17 (Continued): Other Toxicity Studies

Test Article: Apixaban (BMS-562247)

Species/ Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	Study No./ Document Control Number
Phototoxicity						
Balb/c 3T3 mouse fibroblasts	In vitro	NA	≤ 35 mg/L	NA	Not phototoxic.	DN06050/ 930021524

Abbreviations: AUC = area under the consentration-time curve; F = female; HPβCD = hydroxypropyl-β-cyclodextrin; M = male; NA = not applicable; RHD = recommended human dose