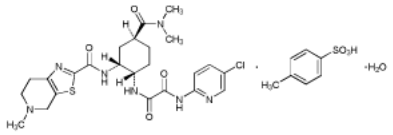
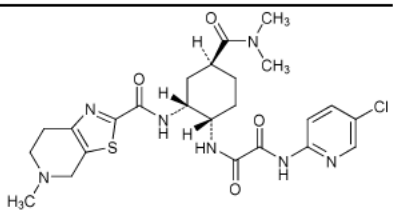
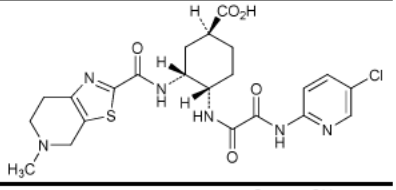
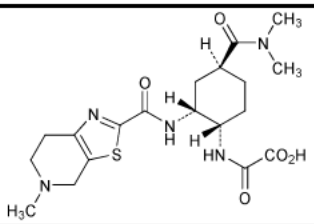
目次

1. 背景及び概観 4
1.1 製剤開発過程、並びに製剤の生物学的同等性の概観 4
1.2 生物薬剤学試験の概観 5
1.2.1 絶対的バイオアベイラビリティ 5
1.2.2 胃内 pH の影響に関する評価の概観 5
1.3 分析法の概観 5
2. 個々の試験結果の要約 6
2.1 製剤の溶出試験 6
2.2 絶対的バイオアベイラビリティ試験（添付資料番号 5.3.1.1-1） 7
2.3 米国エソメプラゾール 40 mg DDI（添付資料番号 5.3.1.2-1） 8
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 8
3.1 製剤の生物学的同等性 8
3.2 絶対的バイオアベイラビリティ 8
4. 付録 9

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
AF	atrial fibrillation	心房細動
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度–時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$	area under the plasma concentration-time curve from the time of dosing extrapolated to infinity	無限大時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積
AUC_{last}	area under the plasma concentration-time curve up to the last quantifiable time	定量可能な最終時点までの血漿中濃度–時間曲線下面積
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C_{24}	plasma concentration at 24-hour time point	投与 24 時間後の血漿中濃度
CL	total body clearance	全身クリアランス
CL/F	apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
F	absolute bioavailability	絶対的バイオアベイラビリティ
LC-MS/MS	liquid chromatography - tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィーータンデム質量分析
NVAF	non-valvular atrial fibrillation	非弁膜性性心房細動
PK	pharmacokinetics	薬物動態
SRI	severe renal impairment	高度腎機能障害
t_{max}	time of maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
V_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態下の分布容積
VTE	venous thromboembolism	静脈血栓塞栓症

化合物一覧

一般名	化学名	構造式
エドキサバン トシル酸塩水和物 (DU-176b)	*N*-(5-chloropyridin-2-yl)-*N'*-[(1*S*,2*R*,4*S*)-4-(dimethylcarbamoyl)-2-(5-methyl-4,5,6,7-tetrahydro[1,3]thiazolo[5,4-*c*]pyridine-2-carboxamido)cyclohexyl]oxamide mono(4-methylbenzenesulfonate) monohydrate	
エドキサバン (DU-176)	*N*-(5-chloropyridin-2-yl)-*N'*-[(1*S*,2*R*,4*S*)-4-(*N*,*N*-dimethylcarbamoyl)-2-(5-methyl-4,5,6,7-tetrahydro[1,3]thiazolo[5,4-*c*]pyridine-2-carboxamido)cyclohexyl]oxamide	
D21-2393 (代謝物)	(1*S*,3*R*,4*S*)-4-({[(5-chloropyridin-2-yl)amino](oxo)acetyl}amino)-3-{[(5-methyl-4,5,6,7-tetrahydro[1,3]thiazolo[5,4-*c*]pyridin-2-yl)carbonyl]amino}cyclohexanecarboxylic acid	
D21-3231 (代謝物)	*N*-[(1*S*,2*R*,4*S*)-4-(*N*,*N*-Dimethylcarbamoyl)-2-(5-methyl-4,5,6,7-tetrahydro[1,3]thiazolo[5,4-*c*]pyridine-2-carboxamido)cyclohexyl]oxamic acid	

1. 背景及び概観

1.1 製剤開発過程、並びに製剤の生物学的同等性の概観

エドキサバンの製剤は、汎用されている経口投与剤形である錠剤として開発を進めた。本申請で評価及び参考資料とした、国内外の臨床試験で用いた製剤（錠剤）のうち、下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制を適応症とした、初回申請時の申請資料に提示していない製剤を表 2.7.1.1-1 に、提示した製剤の一覧を表 2.7.1.4-1 に示す。

本申請で添付する臨床試験では、4 種類の含量のフィルムコーティング錠（5 mg、15 mg、30 mg、及び 60 mg 錠）を使用した。このうち、5 mg 錠は日本 NVAF† P2 低用量試験でのみ使用し、60 mg 錠は米国エソメプラゾール 40 mg DDI 試験、米国抗凝固活性抑制試験及び米国ダビガトラン・リバーロキサバン切替試験でのみ使用した。その他の臨床試験では 15 mg 錠及び 30 mg 錠を使用した。

表 2.7.1.1-1　臨床試験に使用した製剤（錠剤）の一覧表（初回申請資料に示していない製剤）

製剤			治験薬 Lot No.	使用した臨床試験 （試験略名［添付資料番号］）
剤形	含量	色		
フィルムコーティング錠	15 mg	黄	DU176F1T08T01	国際共同 AF P3（5.3.5.1-1）、日本 SRI NVAF P3（5.3.5.1-5）、日本 SRI DVT P3（5.3.5.4-1）
			DU176F1T08T05	米国透析患者 PK（5.3.3.3-1）、国際共同 AF P3（5.3.5.1-1）
	30 mg	黄	DU176F1T07T03	国際共同 AF P3（5.3.5.1-1）、国際共同 VTE P3（5.3.5.1-6）
			DU176F1T07T04	国際共同 VTE P3（5.3.5.1-6）
			DU176F1H08T10	国際共同 AF P3（5.3.5.1-1）
			DU176F1H08T11	国際共同 AF P3（5.3.5.1-1）
			DU176F1H08T14	国際共同 AF P3（5.3.5.1-1）
			DU176F1H08T15	国際共同 AF P3（5.3.5.1-1）
			DU176F1H08T16	国際共同 AF P3（5.3.5.1-1）
			DU176F1H08T17	国際共同 AF P3（5.3.5.1-1）
			DU176F1H08T18	国際共同 AF P3（5.3.5.1-1）
			DU176F1H08T19	国際共同 AF P3（5.3.5.1-1）
			DU176F1H09T01	国際共同 VTE P3（5.3.5.1-6）
			DU176F1H09T02	国際共同 AF P3（5.3.5.1-1）
			DU176F1H11T01	国際共同 AF P3（5.3.5.1-1）、欧州アピキサバン切替（5.3.4.1-3）
	60 mg	黄	DU176F2H10M16C	米国エソメプラゾール 40 mg DDI（5.3.1.2-1）、米国抗凝固活性抑制（5.3.4.1-1）、米国ダビガトラン・リバーロキサバン切替（5.3.4.1-2）

初回申請時の CTD に記載したように、臨床試験で使用した 5 mg、15 mg、及び 30 mg 錠の製剤間、第 III 相試験用製剤 30 mg 錠と市販製剤 30 mg 錠、及び市販製剤の 15 mg 錠と 30 mg

† NVAF = non-valvular atrial fibrillation

錠はいずれも生物学的に同等であると判断した（1.13.1.3-13 参照）。表 2.7.1.1-1 に示す 15 mg 錠（2 ロット）と市販製剤 15 mg 錠、表 2.7.1.1-1 に示す 30 mg 錠（13 ロット）と初回申請時の第 III 相試験用製剤 30 mg 錠はぞれぞれ[redacted]である。米国で実施した臨床薬理試験（米国エソメプラゾール 40 mg DDI、米国抗凝固活性抑制、米国ダビガトラン・リバーロキサバン切替）で使用した海外で市販予定の海外 60 mg 錠は、臨床試験で使用した 30 mg 錠とは[redacted]である。

本申請では新たに、エドキサバン錠 60 mg を申請する。60 mg 錠は市販 30 mg 錠と[redacted]である。したがって、60 mg 錠と市販 30 mg 錠の生物学的同等性は、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について 別紙 2 含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号）」[1]（以下、ガイドラインと記載）に準拠し、製剤間の溶出挙動を評価して推定した。

1.2　生物薬剤学試験の概観

1.2.1　絶対的バイオアベイラビリティ

米国で健康成人男女を対象として、エドキサバン 60 mg を単回経口投与、又は 30 mg を静脈内点滴投与し、6 群 3 期クロスオーバー法によりエドキサバンの絶対的バイオアベイラビリティを評価した。

1.2.2　胃内 pH の影響に関する評価の概観

胃酸分泌を抑制した場合のエドキサバンの薬物動態への影響は、米国で健康成人男女を対象として、プロトンポンプ阻害薬であるエソメプラゾール 40 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与し、最終投与日にエドキサバン 60 mg を単回併用投与した。2 群 2 期クロスオーバー法により評価した。

1.3　分析法の概観

血漿及び尿中エドキサバン濃度は、液体クロマトグラフィータンデム質量分析法（LC-MS/MS 法）を用いて測定した。同様に、主たる代謝物の血漿中濃度についても LC-MS/MS 法で測定した。測定は[redacted]社）及び[redacted]社）で実施した。両施設の測定法は、それぞれ適切にバリデートされている。また、クロスバリデーションの結果、両施設間で測定に差が認められないことを確認した（1.13.1.3-13 参照）。

透析液中エドキサバン濃度も同様に、LC-MS/MS 法で測定した。透析液中エドキサバン濃度の測定方法及び初回申請後に実施した尿中エドキサバン濃度の測定方法のバリデーションの結果を表 2.7.1.1-2 に示す。尿中及び透析液中の薬物濃度の測定法は適切にバリデートされていることを確認した。

表 2.7.1.1-2　ヒト生体試料中（透析液及び尿）のエドキサバンの測定法

添付資料番号 試験名	測定試料	測定対象	バリデーション パラメータ	バリデーション結果
5.3.1.4.-1 Method Validation for the Quantitation of DU-176 in Human Hemodialysate by Turbo Ion Spray LC/MS/MS	透析液	エドキサバン	検量線範囲	0.100～50.0 ng/mL
			検量線の直線性	r^2 = 0.9972～0.9997
			日内変動	真度 −1.6%～6.0% 定量下限真度 −0.8%～6.0% 精度 ≤13.5% 定量下限精度 13.5%
			日間変動	真度 −1.3%～4.2% 定量下限真度 3.0% 精度 ≤8.7% 定量下限精度 8.7%
5.3.1.4.-2 Method Validation for the Quantitation of DU-176 in Human Urine by Turbo Ion Spray LC/MS/MS	尿	エドキサバン	検量線範囲	20～10000 ng/mL
			検量線の直線性	r^2 =0.9959～0.9998
			日内変動	真度 −7.2%～9.6% 定量下限真度 −2.7%～9.6% 精度 ≤3.1% 定量下限精度 ≤3.1%
			日間変動	真度 −1.3%～4.0% 定量下限真度 2.3% 精度 ≤6.4% 定量下限精度 5.8%

代謝物の血漿中濃度測定法はバリデートされているが（1.13.1.3-13）、代謝物のうち D21-2393 及び D21-3231 はエドキサバンから加水分解で生成する代謝物であることから、血漿中代謝物濃度を測定する際に、サンプルの採取から分析までの操作中にエドキサバンからこれら代謝物へ変換する可能性を追加検討した。実測定を想定した条件（サンプルの採取、保存、及び分析）で、エドキサバンから D21-2393 又は D21-3231 への変換は、最大で 0.04%未満又は 0.75%未満であり、代謝物濃度の測定結果に顕著な影響を与えないことを確認した（添付資料番号 5.3.1.4-3、及び 5.3.1.4-4 参照）。

2.　個々の試験結果の要約

2.1　製剤の溶出試験

エドキサバン錠 60 mg は[redacted]であり、処方変更のレベルはガイドラインに基づくと[redacted]水準に相当した（CTD 2.3.P.2.2.4 参照）。よって、標準製剤である 30 mg 錠の[redacted]を用いて、試験製剤の 60 mg 錠の溶出挙動を比較した（資料番号: 3.2.P.2-1）。60 mg 錠 1 錠と標準製剤 1 錠の溶出結果の一覧を表 2.7.1.2-1 に示す。

標準製剤と 60 mg 錠の平均溶出率の差は、[redacted]分時点は[redacted]%、[redacted]分時点は[redacted]%であり、いずれの時点でも溶出率が±10%の範囲であった。また、f2 関数の値は[redacted]と算出された。ガイド

ラインの判定基準からいずれの評価法でも、標準製剤と 60 mg 錠の溶出挙動は同等と判定され、両製剤が生物学的に同等であると判断した。

表 2.7.1.2-1　60 mg 錠の溶出試験の結果（平均溶出率）（[redacted]、パドル法、50 rpm）
（12 ベッセルの平均値）

時間（分）	市販 30 mg 錠（標準製剤）		60 mg 錠（試験製剤）		溶出率の差 (%)
	平均溶出率 (%)	相対標準偏差 (%)	平均溶出率 (%)	相対標準偏差 (%)	
[redacted]					

2.2　絶対的バイオアベイラビリティ試験（添付資料番号 5.3.1.1-1）

健康成人 36 名を対象に、絶対的バイオアベイラビリティ、エドキサバン静脈内投与時の薬物動態、及びエドキサバン静脈内投与時にキニジンを併用投与したときのエドキサバンの薬物動態への影響を評価した。試験デザインは無作為化オープンラベル 6 群 3 期クロスオーバー法とした。キニジン併用によるエドキサバンの薬物動態（静脈内投与）への影響は 2.7.2.2.2.1 に記載した。

エドキサバンの経口投与時（60 mg）及び静脈内投与時（30 mg）の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-2 に、$AUC_{0\text{-}inf}$ に基づいて算出された絶対的バイオアベイラビリティを表 2.7.1.2-3 に示す。エドキサバンの絶対的バイオアベイラビリティは 61.8%であった。

表 2.7.1.2-2　エドキサバンの血漿中薬物動態パラメータ

パラメータ	エドキサバン (60 mg 経口投与) N = 35	エドキサバン (30 mg 静脈内投与) N = 35
AUC_{last}（ng･h/mL）	1692（24.2）	1292（14.5）
$AUC_{0\text{-}inf}$（ng･h/mL）	1720（23.2）	1304（14.3）
C_{max}（ng/mL）	243（33.6）	412（24.0）
C_{24}（ng/mL）	9.90（33.3）	3.32（27.6）
t_{max} [a)]（h）	1.02（0.500, 3.00）	0.483（0.250, 1.98）
$t_{1/2}$ [b)]（h）	11.5（5.63）	6.70（2.547）
CL/F [b)]（L/h）	35.7（7.63）	NC
CL [b)]（L/h）	NC	21.8（3.03）
V_{ss} [b)]（L）	NC	107（19.9）

幾何平均値（幾何 CV%）NC = 計算せず
a：中央値（最小値, 最大値）
b：算術平均値（SD）

表 2.7.1.2-3　エドキサバンの絶対的バイオアベイラビリティ

パラメータ	単位用量あたりの $AUC_{0\text{-}inf}$ 幾何最小二乗平均値		幾何最小二乗平均値の比（%）	比の 95% 信頼区間（%）
	経口投与（$AUC_{0\text{-}inf}$／投与量）N = 35	静脈内投与（$AUC_{0\text{-}inf}$／投与量）N = 35		
F	28.61	46.30	61.80	57.70, 66.19

2.3　米国エソメプラゾール 40 mg DDI（添付資料番号 5.3.1.2-1）

健康成人 34 名を対象にプロトンポンプ阻害薬であるエソメプラゾールを 40 mg × 1／日で 5 日間反復投与し、5 日目の投与 2 時間後にエドキサバン 60 mg 錠を単回経口投与により併用したときのエドキサバンの薬物動態をエドキサバン単独投与時と比較した。試験デザインは無作為化オープンラベル 2 群 2 期クロスオーバー法とした。

C_{max} の幾何最小二乗平均値の比（エソメプラゾール併用／単独）は 67.28%（90%CI = 57.98%～78.07%）で、AUC_{last} の幾何最小二乗平均値の比は 87.32%（90%CI = 82.02%～92.95%）であった。

3.　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　製剤の生物学的同等性

エドキサバン 60 mg 錠と市販 30 mg 錠の生物学的同等性は、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について 別紙 2 含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号）」[1)]に基づき、製剤間の溶出挙動を評価して推定した。両製剤は、ガイドラインに規定されているいずれの評価法でも溶出挙動は同等と判定され、両製剤が生物学的に同等であると判断した。

3.2　絶対的バイオアベイラビリティ

米国で健康成人男女を対象として、エドキサバン 60 mg を単回経口投与、又は 30 mg を静脈内点滴投与し、エドキサバンの絶対的バイオアベイラビリティを評価した。エドキサバンの絶対的バイオアベイラビリティは 61.8%であった。

4. 付録

表 2.7.1.4-1　臨床試験に使用した製剤（錠剤）の一覧表（初回申請資料に示した製剤）

製剤			治験薬 Lot No.	使用した臨床試験 （試験略名［添付資料番号］）
剤形	含量	色		
フィルムコーティング錠	5 mg	黄	S05042-1	日本 NVAF P2a 低用量（5.3.5.2-2）
	15 mg	黄	S04045-5	日本 NVAF P2a（5.3.5.2-1）、日本 NVAF P2a 低用量（5.3.5.2-2）
			S06036-1	日本 NVAF P2b（5.3.5.1-2）、アジア NVAF P2b（5.3.5.1-4）
			S06036-2	日本 NVAF P2b（5.3.5.1-2）、アジア NVAF P2b（5.3.5.1-4）
	30 mg	黄	S04045-1	欧米 NVAF P2b（5.3.5.1-3）
			S04045-2	日本 NVAF P2a（5.3.5.2-1）、日本 NVAF P2a 低用量（5.3.5.2-2）、欧米 NVAF P2b（5.3.5.1-3）
			S06049-1	欧米 NVAF P2b（5.3.5.1-3）
			S06049-2	欧米 NVAF P2b（5.3.5.1-3）
			DU176F1T07T01	国際共同 AF P3（5.3.5.1-1）
			DU176F1T07T02	米国絶対 BA（5.3.1.1-1）、米国リファンピシン DDI（5.3.3.4-3）、米国エノキサパリン切替・DDI（5.3.3.4-4）、米国シクロスポリン DDI（5.3.3.4-1）、米国ドロネダロン DD（5.3.3.4-2）I、国際共同 AF P3（5.3.5.1-1）、日本 SRI NVAF P3（5.3.5.1-6）、日本 SRI DVT P3（5.3.5.1-7）

目次

1. 背景及び概観 8
1.1 ヒト生体試料を用いた試験 8
1.2 臨床薬物動態試験 10
1.2.1 健康被験者を対象とした薬物動態試験 10
1.2.2 心房細動患者を対象とした薬物動態評価 10
1.2.2.1 第 II 相試験 10
1.2.2.2 第 III 相試験 10
1.2.2.3 母集団薬物動態解析 11
1.2.3 急性症候性静脈血栓塞栓症患者を対象とした薬物動態評価 11
1.2.3.1 第 III 相試験 11
1.2.3.2 母集団薬物動態解析 11
1.2.4 腎機能障害者を対象とした薬物動態評価 11
1.2.4.1 臨床薬理試験 11
1.2.4.2 第 III 相試験 12
1.2.4.3 母集団薬物動態解析 12
1.3 薬力学試験 12
1.4 薬物相互作用試験 12
2. 個々の試験結果の要約 16
2.1 生体試料を用いた試験 16
2.1.1 ヒト血漿を用いた D21-2393 の in vitro 血漿蛋白結合率（添付資料番号 5.3.2.1-1） 16
2.1.2 ヒト肝ミクロソームにおけるエドキサバンの代謝物 D21-2393 への代謝に関与する酵素の同定（添付資料番号 5.3.2.2-1） 16
2.1.3 エドキサバン及び代謝物 D21-2393 の肝取り込み輸送における有機アニオン輸送ポリペプチドの関与の検討（添付資料番号 5.3.2.2-2） 16
2.1.4 エドキサバンの取り込み輸送における腎トランスポーターの関与の検討（添付資料番号 5.3.2.2-3） 17
2.1.5 取り込みトランスポーターに対する阻害作用の検討（添付資料番号 5.3.2.2-4） 17
2.1.6 透析によるエドキサバンの血漿中濃度への影響（in vitro 評価）（添付資料番号 5.3.2.3-1） 18
2.2 健康成人を対象とした試験 18
2.2.1 米国絶対的 BA（キニジン DDI）試験（添付資料番号 5.3.1.1-1） 18
2.3 心房細動患者を対象とした試験 20
2.3.1 日本 NVAF P2a 試験（添付資料番号 5.3.5.2-1） 20

2.3.2　日本 NVAF P2a 低用量試験（添付資料番号 5.3.5.2-2）....20
2.3.3　日本 NVAF P2b 試験（添付資料番号 5.3.5.1-2）....20
2.3.4　欧米 NVAF P2b 試験（添付資料番号 5.3.5.1-3）....22
2.3.5　国際共同 AF P3 試験（添付資料番号 5.3.5.1-1）....23
2.3.5.1　血漿中薬物濃度及び薬力学評価....23
2.3.5.2　母集団薬物動態解析（添付資料番号 5.3.3.5-1、5.3.3.5-2）....24
2.4　急性症候性静脈血栓塞栓症患者を対象とした試験....29
2.4.1　国際共同 VTE P3 試験（添付資料番号 5.3.5.1-6）....29
2.4.1.1　血漿中薬物濃度及び薬力学評価....29
2.4.1.2　母集団薬物動態解析（添付資料番号 5.3.3.5-1、5.3.3.5-3）....31
2.5　腎機能障害患者を対象とした試験....35
2.5.1　日本 SRI NVAF P3 試験（添付資料番号 5.3.5.1-5）....35
2.5.1.1　血漿中薬物濃度及び薬力学評価....35
2.5.1.2　母集団薬物動態解析（添付資料番号 5.3.3.5-4）....39
2.5.2　日本 SRI DVT P3 試験（添付資料番号 5.3.5.4-1）....41
2.5.3　米国透析患者 PK 試験（添付資料番号 5.3.3.3-1）....44
2.6　薬物相互作用試験....45
2.6.1　米国シクロスポリン DDI 試験（添付資料番号 5.3.3.4-1）....45
2.6.2　米国ドロネダロン DDI 試験（添付資料番号 5.3.3.4-2）....45
2.6.3　米国リファンピシン DDI 試験（添付資料番号 5.3.3.4-3）....45
2.7　米国抗凝固活性抑制試験（添付資料番号 5.3.4.1-1）....46
2.8　他の抗凝固薬からエドキサバンへの切り替え試験....47
2.8.1　米国ダビガトラン・リバーロキサバン切替試験（添付資料番号 5.3.4.1-2）....47
2.8.2　欧州アピキサバン切替試験（添付資料番号 5.3.4.1-3）....49
2.8.3　米国エノキサパリン切替・DDI 試験（添付資料番号 5.3.3.4-4）....49
3.　全試験を通しての結果の比較と解析....52
3.1　エドキサバン及び代謝物の薬物動態....52
3.1.1　吸収....52
3.1.2　分布....52
3.1.3　代謝....52
3.1.4　排泄....52
3.1.5　トランスポーターを介した相互作用....53
3.1.6　代謝物 D21-2393....53
3.2　心房細動患者における薬物動態と薬力学....54
3.3　急性症候性静脈血栓塞栓症患者における薬物動態と薬力学....55
3.4　薬物動態及び薬力学への内因性要因の影響....55
3.4.1　年齢....55

3.4.2　腎機能 55
3.4.2.1　エドキサバンの薬物動態及び薬力学的作用に及ぼす腎機能の影響 55
3.4.2.2　血液透析の影響 64
3.4.3　体重 64
3.4.4　人種 69
3.5　薬物相互作用 70
3.5.1　薬物トランスポーター阻害又は誘導 70
3.5.2　抗血小板薬及び非ステロイド性抗炎症薬 72
3.6　用量調整因子が重複した場合の薬物動態に対する影響 73
3.7　他の抗凝固薬からの切り替え（ワルファリン、ダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサバン、エノキサパリン） 79
3.8　抗凝固活性に対する抑制作用 81
3.9　日本人での催不整脈リスク及び QT 延長リスク評価での米国 Thorough QT/QTc 試験の利用可能性 81
4.　特別な試験 82
5.　付録 82

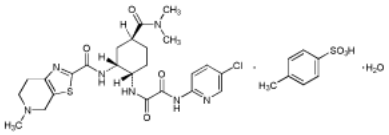
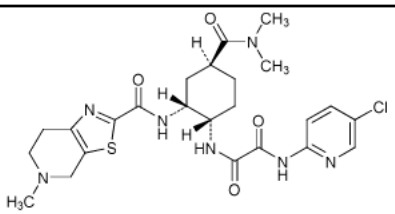
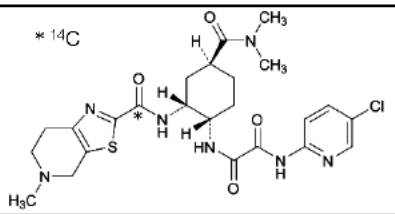
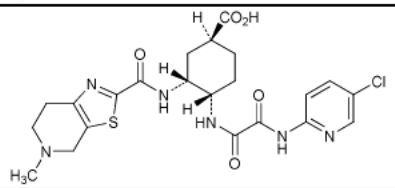
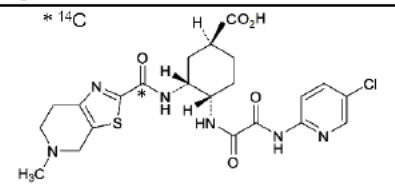
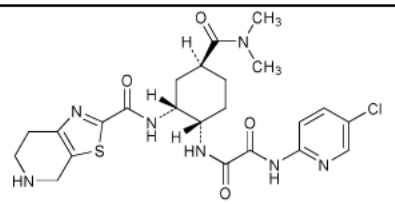
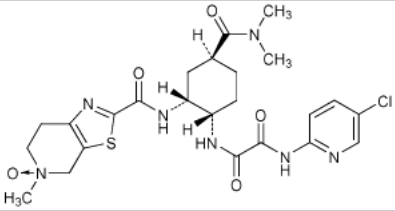
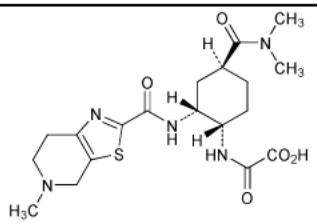
略語一覧（1/2）

略号	略していない表現（英）	略していない表現（日）
AF	atrial fibrillation	心房細動
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度–時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24h}$	area under the plasma concentration-time curve up to 24 h	投与後 24 時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24h,ss}$	area under the plasma concentration-time curve up to 24 h at steady state	定常状態における投与後 24 時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$	area under the plasma concentration-time curve from the time of dosing extrapolated to infinity	無限大時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積
AUC_{last}	area under the plasma concentration-time curve up to the last quantifiable time	定量可能な最終時点までの血漿中濃度–時間曲線下面積
AUC_{ss}	area under the plasma concentration-time curve at steady state	定常状態における血漿中濃度–時間曲線下面積
AUC_{tau}	area under the plasma concentration-time curve during dosing interval	投与間隔ごとの血漿中濃度–時間曲線下面積
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
CES	carboxylesterase	カルボキシルエステラーゼ
CI	confidence interval	信頼区間
C_{24h}	plasma concentration at 24-hour time point	投与 24 時間後における血漿中濃度
C_{av}	average plasma concentration	平均血漿中濃度
$C_{av,ss}$	average plasma concentration at steady state	定常状態における平均血漿中濃度
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
$C_{max,ss}$	maximum plasma concentration at steady state	定常状態における最高血漿中濃度
C_{min}	minimum plasma concentration	最低血漿中濃度
$C_{min,ss}$	minimum plasma concentration at steady state	定常状態における最低血漿中濃度
CL	total body clearance	全身クリアランス
CL_{CR}	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL_D	hemodialysis clearance	血液透析クリアランス
$CL_{dial,\ plasma}$	hemodialysis clearance, calculated from dialyzer blood lines	透析装置クリアランス
CL_{NR}	non-renal clearance	腎外クリアランス
CL_R	renal clearance	腎クリアランス
CL_{NR}/F	apparent non-renal clearance	見かけの腎外クリアランス
CL_R/F	apparent renal clearance	見かけの腎クリアランス
CL/F	apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
CV	coefficient of validation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
DVT	deep vein thrombosis	深部静脈血栓症
$E_2$17βG	estradiol 17β-D-glucuronide	エストラジオール 17β-D-グルクロニド
ECA	Ecarin chromogenic assay	エカリン色素形成法
ES	estrone 3-sulfate	エストロン-3-硫酸
ETP	endogenous thrombin potential	内因性トロンビン産生能
F	absolute bioavailability	絶対的バイオアベイラビリティ（生物学的利用率）
F1	relative bioavailability	相対的バイオアベイラビリティ
F1+2	prothrombin fragment 1+2	プロトロンビンフラグメント F1+2
$Fe_{0\text{-}72}$	fraction of dose excreted in urine up to 72 h	投与後 72 時間までの累積尿中排泄率
FIIa	activated coagulation factor II	活性化血液凝固第 IIz 因子
FXa	activated coagulation factor X	活性化血液凝固第 X 因子
HEK293 細胞	human embryonic kidney 293 cells	ヒト胎児腎臓 293 細胞
HFS	hip fracture surgery	股関節骨折手術
IC_{50}	concentration required for 50% inhibition	50%阻害濃度

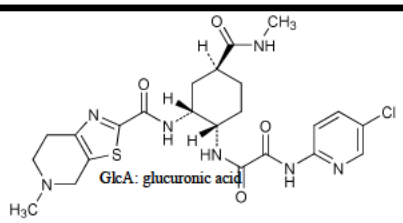
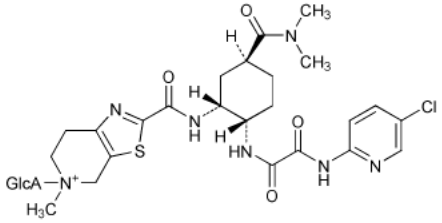
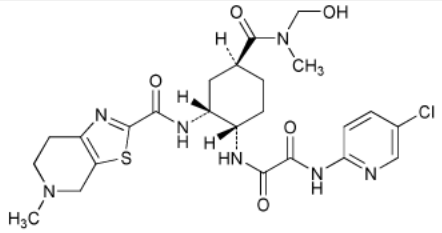
略語一覧（2/2）

略号	略していない表現（英）	略していない表現（日）
INR	international normalized ratio	国際標準化比
k_a	absorption rate constant	吸収速度定数
LMW	low molecular weight	低分子量
MiRI	mild renal impairment	軽度腎機能障害
norm	normalized pharmacokinetic parameters	用量と体重で補正（mg/kg）した薬物動態パラメータ
Normal	normal renal function	正常腎機能
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
NVAF	non-valvular atrial fibrillation	非弁膜症性心房細動
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P-gp	P-glycoprotein	P 糖蛋白
PAH	*p*-aminohippuric acid	パラアミノ馬尿酸
PCC	prothrombin complex concentrate	濃縮プロトロンビン複合体製剤
PE	pulmonary embolism	肺塞栓症
PIC	plasmin-α2-plasmin inhibitor complex	プラスミン・α2-プラスミンインヒビター複合体
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	prothrombin time	プロトロンビン時間
Q/F	apparent intercompartment clearance	見かけのコンパートメント間クリアランス
rFVIIa	recombinant activated coagulation factor VII	遺伝子組換え活性化血液凝固第 VII 因子
SD	standard deviation	標準偏差
SRI	severe renal impairment	高度腎機能障害
$_{ss}$	steady state	定常状態
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
TAT	thrombin-antithrombin III complex	トロンビン・アンチトロンビン III 複合体
TEA	tetraethylammonium	テトラエチルアンモニウム
TKR	total knee replacement	人工膝関節全置換術
THR	total hip replacement	人工股関節全置換術
t_{lag}	absorption lag-time	吸収ラグタイム
t_{max}	time of maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TT	thrombin time	トロンビン時間
Vc/F	apparent volume of distribution in central compartment	中心コンパートメントの見かけの分布容積
Vp/F	apparent volume of distribution in peripheral compartment	末梢コンパートメントの見かけの分布容積
V_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態下の分布容積
VTE	venous thromboembolism	静脈血栓塞栓症
V_z	volume of distribution based on the terminal phase	終末相分布容積
V_z/F	apparent volume of distribution based on the terminal phase	見かけの終末相分布容積
WT	weight	体重

化合物一覧（1/2）

一般名	化学名	構造式
エドキサバン トシル酸塩水和物 (DU-176b)	*N*-(5-Chloropyridin-2-yl)-*N'*-[(1*S*,2*R*,4*S*)-4-(dimethylcarbamoyl)-2-(5-methyl-4,5,6,7-tetrahydro[1,3]thiazolo[5,4-*c*]pyridine-2-carboxamido)cyclohexyl]oxamide mono(4-methylbenzenesulfonate) monohydrate	
エドキサバン (DU-176)	*N*-(5-Chloropyridin-2-yl)-*N'*-[(1*S*,2*R*,4*S*)-4-(*N*,*N*-dimethylcarbamoyl)-2-(5-methyl-4,5,6,7-tetrahydro[1,3]thiazolo[5,4-*c*]pyridine-2-carboxamido)cyclohexyl]oxamide	
エドキサバン ^{14}C 標識体	*N*-(5-Chloropyridin-2-yl)-*N'*-[(1*S*,2*R*,4*S*)-4-(*N*,*N*-dimethylcarbamoyl)-2-(5-methyl-4,5,6,7-tetrahydro[1,3]thiazolo[5,4-*c*]pyridine-2-carboxamido)cyclohexyl]oxamide	
D21-2393 （代謝物）	(1*S*,3*R*,4*S*)-4-({[(5-Chloropyridin-2-yl)amino](oxo)acetyl}amino)-3-{[(5-methyl-4,5,6,7-tetrahydro[1,3]thiazolo[5,4-*c*]pyridin-2-yl)carbonyl]amino}cyclohexanecarboxylic acid	
D21-2393 ^{14}C 標識体	(1*S*,3*R*,4*S*)-4-({[(5-Chloropyridin-2-yl)amino](oxo)acetyl}amino)-3-{[(5-methyl-4,5,6,7-tetrahydro[1,3]thiazolo[5,4-*c*]pyridin-2-yl)carbonyl]amino}cyclohexanecarboxylic acid	
D21-1402 （代謝物）	*N*-(5-Chloropyridin-2-yl)-*N'*-[(1*S*,2*R*,4*S*)-4-(*N*,*N*-dimethylcarbamoyl)-2-(4,5,6,7-tetrahydro[1,3]thiazolo[5,4-*c*]pyridin-2-carboxamido)cyclohexyl]oxamide	
D103-2684 （代謝物）	*N*-(5-Chloropyridin-2-yl)-*N'*-[(1*S*,2*R*,4*S*)-4-(*N*,*N*-dimethylcarbamoyl)-2-(5-methyl-5-oxido-4,5,6,7-tetrahydro[1,3]thiazolo[5,4-*c*]pyridine-2-carboxamido)cyclohexyl]oxamide	
D21-3231 （代謝物）	*N*-[(1*S*,2*R*,4*S*)-4-(*N*,*N*-Dimethylcarbamoyl)-2-(5-methyl-4,5,6,7-tetrahydro[1,3]thiazolo[5,4-*c*]pyridine-2-carboxamido)cyclohexyl]oxamic acid	

化合物一覧（2/2）

一般名	化学名	構造式
D21-2135 （代謝物）	*N*-(5-Chloropyridin-2-yl)-*N'*-[(1*S*,2*R*,4*S*)-4-(*N*-methylcarbamoyl)-2-(5-methyl-4,5,6,7-tetrahydro[1,3]thiazolo[5,4-*c*]pyridine-2-carboxamido)cyclohexyl]oxamide	
エドキサバン グルクロン酸抱合体 （推定代謝物）	—	
エドキサバン ヒドロキシメチル体 （推定代謝物）	—	

エドキサバンはエドキサバントシル酸塩水和物の無水塩基を示し、特に断りのない限りエドキサバントシル酸塩水和物の投与量及び濃度はエドキサバン相当量として表示した。

1. 背景及び概観

1.1 ヒト生体試料を用いた試験

エドキサバントシル酸塩水和物（以下、エドキサバン*と表記）の初回承認時に、薬物動態に関するヒト生体試料を用いた試験として、エドキサバンの血漿蛋白結合、血球分布、代謝物の同定、代謝に関与するチトクローム P450（cytochrome P450: CYP）分子種の同定、CYP 分子種特異的代謝活性に及ぼす影響、CYP1A2、CYP3A4、及び P 糖蛋白（P-glycoprotein: P-gp）の誘導作用、P-gp によるエドキサバンの輸送、P-gp 輸送に及ぼす影響について評価済みである。薬力学的作用に関するヒト生体試料を用いた試験として、抗凝固パラメータ（プロトロンビン時間［prothrombin time: PT］、活性化部分トロンボプラスチン時間［activated partial thromboplastin time: APTT］、及びトロンビン時間［thrombin time: TT］）を指標としたエドキサバンの抗凝固作用について、また、遺伝子組換え活性化血液凝固第 VII 因子（recombinant activated coagulation factor VII: rFVIIa［[redacted]］）、血液凝固因子抗体迂回活性複合体（[redacted]）、及び血液凝固第 IX 因子複合体（PCC1*　　）によるエドキサバンの抗凝固活性に対する抑制作用について、さらに、ヒト血小板凝集に対するエドキサバンの作用について評価済みである（1.13.1.3-14 参照）。

本申請にあたり新たに実施したヒト生体試料を用いた試験の一覧を表 2.7.2.1-1 に示す。

分布に関連した試験として、健康成人血漿を用いて血漿中の主代謝物である D21-2393 の血漿蛋白結合率を評価した（5.3.2.1-1 参照）。

代謝に関連した試験として、ヒト肝ミクロソームを用いてエドキサバンから D21-2393 への代謝に関与する酵素を同定した（5.3.2.2-1 参照）。

薬物トランスポーターに関連した試験として、ヒトの各種トランスポーターを発現させた細胞を用いて、エドキサバン及び D21-2393 の取り込み輸送への肝トランスポーターの関与を検討した（5.3.2.2-2 参照）。また、ヒト腎に発現する薬物トランスポーターによるエドキサバンの輸送を検討した（5.3.2.2-3 参照）。さらに、主要な薬物取り込みトランスポーターの輸送活性に対するエドキサバンの影響を検討した（5.3.2.2-4 参照）。

血漿中エドキサバン除去のための透析の有効性に関する試験として、ヒト血漿及び各種市販透析膜を用いて in vitro で評価した（5.3.2.3-1 参照）。

* エドキサバンはエドキサバントシル酸塩水和物の無水塩基を示し、特に断りのない限りエドキサバントシル酸塩水和物の投与量及び濃度はエドキサバン相当量として表示した。

*: 新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.2.1-1　ヒト生体試料を用いた試験一覧

添付資料番号 報告書番号 試験名（試験略名）	試験の種類	用いたヒト生体試料	試験内容	資料区分
5.3.2.1-1 AM10-C0090-R01 In vitro plasma protein binding of [^{14}C]D21-2393 in rats and humans（D21-2393 の蛋白結合）	In vitro ヒト血漿蛋白結合率	健康成人血漿	D21-2393 の血漿蛋白結合率の測定	評価
5.3.2.2-1 AM10-C0146-R01 DU-176 hydrolase activities to produce D21-2393 in human liver subceller fractions and purified human CES1 enzyme, and effect of inhibitors on the metabolite production （D21-2393 への肝代謝酵素の同定）	In vitro ヒト肝代謝酵素同定	ヒト肝ミクロソーム、サイトゾール、及び精製ヒト CES1	ヒト肝細胞画分及び精製ヒト CES1 におけるエドキサバンの加水分解活性及び代謝物 D21-2393 生成に対する阻害剤の影響の検討	評価
5.3.2.2-2 AM10-C0061-R01 DU-176b: Transport study of DU-176 and D21-2393 using OATP1B1-expressing oocytes （輸送ポリペプチド［OATP1B1］による輸送）	In vitro 肝トランスポーター（基質）	ヒト OATP1B1 発現アフリカツメガエル卵母細胞	エドキサバン及び D21-2393 の取り込み輸送における OATP の関与の検討	評価
5.3.2.2-3 AM10-C0129-R01 Transport study of DU-176 via human OAT1, OAT3 and OCT2 using their expressing S_2 cells （基質となる腎トランスポーターの検討）	In vitro 腎トランスポーター（基質）	ヒト OAT1、OAT3、及び OCT2 発現 S_2 細胞	エドキサバンの取り込み輸送における腎トランスポーターの関与の検討	評価
5.3.2.2-4 AM10-C0140-R01 Inhibitory potential of DU-176 on OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 using their expressing cells（腎トランスポーターの阻害）	In vitro 取り込みトランスポーター（阻害）	ヒト OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、及び OATP1B3 発現細胞（S_2 あるいは HEK293 細胞）	エドキサバンによる OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 の輸送活性に対する影響の検討	評価
5.3.2.3-1 AM09-C0259-R01 DU-176b: Evaluation of hemodialysis efficiencies of DU-176 using various miniaturized dialysis system （In vitro 透析の除去効率）	In vitro 透析 （エドキサバンに対する透析効果）	健康成人ヒト血漿	In vitro 透析システムにおける各種透析膜によるエドキサバンに対する透析効果の検討	評価

CES: carboxylesterase（カルボキシルエステラーゼ）、HEK293 細胞: human embryonic kidney 293 cells（ヒト胎児腎臓 293 細胞）、OAT: organic anion transporter（有機アニオントランスポーター）、OATP: organic anion transporting polypeptide（有機アニオン輸送ポリペプチド）、OCT: organic cation transporter（有機カチオントランスポーター）

1.2　臨床薬物動態試験

薬物動態と薬力学を評価した臨床試験の一覧を表 2.7.2.1-2 及び表 2.7.2.1-3 に示す。

1.2.1　健康被験者を対象とした薬物動態試験

初回承認時に、日本人及び白人健康成人でのエドキサバンの単回及び反復経口投与時の薬物動態、日本人での薬物動態に及ぼす食事の影響と代謝物 D21-2393 の薬物動態、健康成人でのマスバランス、並びに中国人健康成人での反復投与時の薬物動態を評価済みである（1.13.1.3-14 参照）。

本申請では、健康成人でのエドキサバン単回静脈内投与時のエドキサバン及び D21-2393 の薬物動態を、米国で実施した絶対的バイオアベイラビリティ（bioavailability: BA）試験（治験実施計画書番号 DU176b-A-U139、試験略名「米国絶対的 BA［キニジン DDI[†]］」、以下同順）で評価した。

1.2.2　心房細動患者を対象とした薬物動態評価

非弁膜症性心房細動（non-valvular atrial fibrillation: NVAF）患者あるいは心房細動（atrial fibrillation: AF）患者を対象として、エドキサバンの薬物動態を評価した。

1.2.2.1　第 II 相試験

日本国内で NVAF 患者を対象として実施した 2 つの前期第 II 相試験（DU176b-03、「日本 NVAF P2a」、及び DU176b-05、「日本 NVAF P2a 低用量」）では、いずれの試験も漸増法でエドキサバンを経口投与し、血漿中エドキサバン濃度を測定した。日本国内で NVAF 患者を対象にオープンラベルのワルファリン[‡]を対照として実施した後期第 II 相試験（DU176b-C-J225、「日本 NVAF P2b」）、及び欧米で NVAF 患者を対象にオープンラベルのワルファリンを対照として実施した後期第 II 相試験（DU176b-PRT018、「欧米 NVAF P2b」）では、並行群間比較デザインでエドキサバンを経口投与し、血漿中エドキサバン濃度を測定した。

1.2.2.2　第 III 相試験

日本を含む 46 ヵ国で AF 患者を対象にワルファリンを比較対照薬として実施した第 III 相試験（DU176b-C-U301、「国際共同 AF P3」）では、並行群間比較デザインでエドキサバンを経口投与し、エドキサバン及び D21-2393 の血漿中濃度測定用の採血を行った。

---

† DDI: drug-drug interaction
‡ 投与にはワルファリンカリウム製剤を用いた。国内試験ではワルファリンカリウム製剤を、海外及び国際共同試験ではワルファリンナトリウム製剤を用いたが、以下、区別せずワルファリンと表記した。

1.2.2.3　母集団薬物動態解析

国際共同 AF P3 試験及び臨床薬理試験 13 試験§で得られた血漿中エドキサバン濃度を用いて、母集団薬物動態（population pharmacokinetics: PPK）モデルを構築し、経験ベイズ推定値から AF 患者におけるエドキサバンの定常状態での曝露量を算出した。PPK 解析では、国際共同 AF P3 試験の用量調整に用いた内因性要因（体重及びクレアチニンクリアランス［creatinine clearance: CL_{CR}］）と外因性要因（P-gp 阻害薬［ベラパミル、キニジン、又はドロネダロン］併用）に加え、年齢、性別、人種、健康状態（健康成人［第 I 相試験］vs 患者［第 III 相試験］）についてエドキサバンの薬物動態への影響を検討した。

1.2.3　急性症候性静脈血栓塞栓症患者を対象とした薬物動態評価

急性症候性の静脈血栓塞栓症（venous thromboembolism: VTE、深部静脈血栓症［deep vein thrombosis: DVT］及び肺塞栓症［pulmonary embolism: PE］）患者を対象として、エドキサバンの薬物動態を評価した。

1.2.3.1　第 III 相試験

日本を含む 38 ヵ国で急性症候性 VTE 患者を対象として実施した第 III 相試験（DU176b-D-U305、「国際共同 VTE P3」）では、低分子量又は未分画ヘパリンを 5 日間以上投与した後、エドキサバンを経口投与し、エドキサバン及び D21-2393 の血漿中濃度測定用の採血を行った。

1.2.3.2　母集団薬物動態解析

国際共同 VTE P3 試験及び臨床薬理試験 13 試験§で得られた血漿中エドキサバン濃度を用いて PPK モデルを構築し、経験ベイズ推定値から急性症候性 VTE 患者におけるエドキサバンの定常状態での曝露量を算出した。PPK 解析では、国際共同 VTE P3 試験の用量調整に用いた内因性要因（体重及び CL_{CR}）と外因性要因（P-gp 阻害薬**併用）に加え、年齢、性別、人種、健康状態（健康成人 vs 患者）についてエドキサバンの薬物動態への影響を検討した。

1.2.4　腎機能障害者を対象とした薬物動態評価

1.2.4.1　臨床薬理試験

エドキサバンの薬物動態に及ぼす腎機能の影響については、初回承認時に、欧州で軽度から高度の腎機能障害者及び腹膜透析を実施している末期腎不全患者を対象とした臨床薬理試験（DU176b-A-U120、「欧州腎機能障害 PK」）で評価済みである（1.13.1.3-14 参照）。

§　米国ケトコナゾール DDI、欧州腎機能障害 PK、米国低用量アスピリン DDI、米国ナプロキセン DDI、米国アミオダロン DDI、英国エリスロマイシン DDI、英国アトルバスタチン DDI、米国エノキサパリン切替・DDI、米国リファンピシン DDI、米国シクロスポリン DDI、米国キニジン DDI、米国ベラパミル DDI、及び米国ドロネダロン DDI 試験。PK: pharmacokinetics。

** ベラパミル、キニジン、ドロネダロン、エリスロマイシン、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、ケトコナゾール、又はイトラコナゾール

本申請ではさらに、米国で末期腎不全患者を対象に、エドキサバン及び D21-2393 の薬物動態に対する血液透析の影響を評価した（DU176b-A-U146、「米国透析患者 PK」）。

1.2.4.2　第 III 相試験

日本国内の高度腎機能障害を有する NVAF 患者、又は高度腎機能障害を有する下肢整形外科手術施行患者を対象に（DU176b-C-J307、「日本 SRI[††] NVAF P3」、及び DU176b-B-J306、「日本 SRI DVT P3」）、高度腎機能障害患者でのエドキサバンの薬物動態を評価した。

1.2.4.3　母集団薬物動態解析

国際共同 AF P3 試験で構築された PPK モデルを、日本 SRI NVAF P3 のデータを用いて更新し、経験ベイズ推定値から高度腎機能障害を有する NVAF 患者におけるエドキサバンの定常状態での曝露量を算出した。

1.3　薬力学試験

初回承認時に、健康成人、高齢者、及び閉経女性での血液凝固時間に対する影響、並びにエドキサバンの主薬理作用である抗活性化血液凝固第 X 因子（FXa）活性については評価済みである。さらに、shed blood モデルを用いたトロンビン生成及び血小板活性化への影響、動脈内プラーク自然崩壊モデルである Badimon perfusion chamber を用いた抗血栓作用、さらに凝固線溶に関連するバイオマーカーの探索的な検討結果については評価済みである（1.13.1.3-14 参照）。

本申請では、日本 NVAF P2a 試験及び日本 NVAF P2a 低用量試験で、薬力学的指標（PT、プロトロンビン時間-国際標準化比［international normalized ratio: INR］、APTT）とバイオマーカー（D-dimer、トロンビン・アンチトロンビン III 複合体［thrombin-antithrombin III complex: TAT］、プロトロンビンフラグメント F1+2［prothrombin fragment 1+2: F1+2］、可溶性フィブリン、プラスミン・α_2-プラスミンインヒビター複合体［plasmin-α_2-plasmin inhibitor complex: PIC］、及び抗 FXa 活性）への影響を評価した。日本 NVAF P2b 試験及び日本 SRI NVAF P3 試験では、PT、INR、APTT、D-dimer、TAT、F1+2 を評価した。国際共同 AF P3 試験及び国際共同 VTE P3 試験では PT、INR、抗 FXa 活性、D-dimer を評価した。

1.4　薬物相互作用試験

初回承認時に、健康成人を対象とした臨床薬理試験で、ジゴキシン、ケトコナゾール、キニジン、ベラパミル、アミオダロン、エリスロマイシン、又はアトルバスタチンの併用によるエドキサバン経口投与時の薬物動態及び薬力学的指標への影響を評価済みである。また、

†† SRI = severe renal impairment

アスピリン又はナプロキセン併用時の出血時間への影響、及びワルファリン[‡‡]からエドキサバンへの切り替え時の血液凝固時間への影響についても評価済みである（1.13.1.3-14 参照）。

本申請では、健康成人を対象とした臨床薬理試験で、P-gp 阻害作用を有するシクロスポリン又はドロネダロンとの併用、CYP 及び P-gp の誘導作用を有するリファンピシンとの併用、もしくはエノキサパリン[§§]との併用によるエドキサバン経口投与時のエドキサバン及び D21-2393 の薬物動態への影響を検討した（DU176b-A-U138、「米国シクロスポリン DDI」、DU176b-A-U141、「米国ドロネダロン DDI」、DU176b-A-U137、「米国リファンピシン DDI」、及び DU176b-A-U136、「米国エノキサパリン切替・DDI」）。米国シクロスポリン DDI 試験では内因性 FXa 活性への影響を、米国ドロネダロン DDI 試験及び米国リファンピシン DDI 試験では薬力学的指標への影響についても評価した。

また、エドキサバン静脈内投与時のエドキサバン及び D21-2393 の薬物動態に及ぼすキニジン経口投与の影響についても検討した（DU176b-A-U139、「米国絶対的 BA［キニジン DDI］」）。

さらに、健康成人でのエドキサバンの抗凝固活性に対する濃縮プロトロンビン複合体製剤（prothrombin complex concentrate: PCC）による抑制作用を評価した（DU176b-A-U150、「米国抗凝固活性抑制」）。

新規経口抗凝固薬のダビガトラン[***]、リバーロキサバン、又はアピキサバンからエドキサバンに切り替えたときのエドキサバンの薬物動態及び薬力学的指標に及ぼす影響についても評価した（DU176b-A-U151、「米国ダビガトラン・リバーロキサバン切替」、DU176b-A-E152「欧州アピキサバン切替」）。

‡‡ 投与にはワルファリンナトリウム製剤を用いた。海外及び国際共同試験ではワルファリンナトリウム製剤を、国内試験ではワルファリンカリウム製剤を用いたが、以下、区別せずワルファリンと表記した。
§§ 投与にはエノキサパリンナトリウム注射液（100 mg/mL）を用い、投与量はエノキサパリンナトリウムとして表記した。
*** 投与にはダビガトランエテキシラートメシル酸塩製剤を用い、投与量はダビガトランエテキシラート相当量として表記した。

表 2.7.2.1-2　臨床薬理試験一覧

治験番号 添付資料番号	試験課題名 （試験略名）	エドキサバン 用量	対象被験者	実施国	資料区分
DU176b-A-U139 5.3.1.1-1	An open-label, randomized, three-period, three-treatment, crossover study to determine the absolute bioavailability of edoxaban and assess the effect of quinidine on the pharmacokinetics of edoxaban in healthy subjects （米国絶対的 BA［キニジン DDI］）	30 mg 単回 30 分静脈内 点滴投与	健康成人男女	米国	参考
DU176b-A-U146 5.3.3.3-1	An open-label, Phase 1, randomized, two-way crossover study to evaluate the effect of hemodialysis on the pharmacokinetics of edoxaban in subjects with end-stage renal disease on chronic hemodialysis （米国透析患者 PK）	15 mg 単回投与	透析患者	米国	参考
DU176b-A-U138 5.3.3.4-1	An open-label, randomized, two-period, two-treatment, crossover pharmacokinetic drug interaction study between edoxaban (free base of DU-176b) and cyclosporine in healthy subjects （米国シクロスポリン DDI）	60 mg 単回投与	健康成人男女	米国	参考
DU176b-A-U141 5.3.3.4-2	An open-label, randomized, two-period, two-treatment, crossover study to assess the effect of dronedarone on the pharmacokinetics of edoxaban in healthy subjects （米国ドロネダロン DDI）	60 mg 単回投与	健康成人男女	米国	参考
DU176b-A-U137 5.3.3.4-3	An open-label, one-sequence study to assess the effect of rifampin on the pharmacokinetics of edoxaban (free base of DU-176b) in healthy subjects （米国リファンピシン DDI）	60 mg 単回投与	健康成人男女	米国	参考
DU176b-A-U136 5.3.3.4-4	An open-label, randomized, four-period, four-treatment, crossover pharmacokinetic drug interaction study between edoxaban (free base of DU-176b) and enoxaparin in healthy subjects （米国エノキサパリン切替・DDI）	60 mg 単回投与	健康成人男女	米国	参考
DU176b-A-U150 5.3.4.1-1	A phase 1, randomized, two-cohort, single-dose, placebo-controlled, three-treatment, three-way crossover study to investigate the reversal effect of prothrombin complex concentrate on edoxaban in healthy subjects （米国抗凝固活性抑制）	60 mg 単回投与 180 mg 単回投与	健康成人男女	米国	参考
DU176b-A-U151 5.3.4.1-2	An open-label, randomized, crossover study to assess the pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of edoxaban in healthy subjects after switching from dabigatran or rivaroxaban （米国ダビガトラン・リバーロキサバン切替）	60 mg 単回投与	健康成人男女	米国	参考
DU176b-A-E152 5.3.4.1-3	Edoxaban switching study for apixaban （欧州アピキサバン切替）	60 mg 単回投与	健康成人男女	オランダ	参考

表 2.7.2.1-3　臨床薬理評価に用いた第 II 相及び第 III 相試験一覧

治験実施計画書番号 添付資料番号	試験課題名 （試験略名）	エドキサバン 用量	対象被験者	実施国	資料区分
DU176b-C-U301 5.3.5.1-1	A phase 3, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group, multi-center, multi-national study for evaluation of efficacy and safety of DU-176b (Edoxaban) versus Warfarin in subjects with atrial fibrillation – Effective aNticoaGulation with factor xA next GEneration in Atrial Fibrillation （国際共同 AF P3）	30 mg × 1／日 60 mg × 1／日 用量調整時半量*	AF 患者	日本 他 45 ヵ国	評価
DU176b-C-J225 5.3.5.1-2	DU-176b 後期第 II 相臨床試験（非弁膜性心房細動）－非弁膜性心房細動患者におけるワルファリンカリウムを対照とした無作為化用量比較試験－ （日本 NVAF P2b）	30 mg × 1／日 45 mg × 1／日 60 mg × 1／日	NVAF 患者	日本	評価
DU176b-PRT018 5.3.5.1-3	A Phase 2, randomized, parallel group, multi-center, multi-national study for the evaluation of safety of four fixed dose regimens of DU-176b in subjects with non-valvular atrial fibrillation （欧米 NVAF P2b）	30 mg × 1／日 60 mg × 1／日 30 mg × 2／日 60 mg × 2／日	NVAF 患者	米国 他 11 ヵ国	参考
DU176b-C-J307 5.3.5.1-5	DU-176b 第 III 相臨床試験（非弁膜症性心房細動）－高度腎機能障害を有する非弁膜症性心房細動患者を対象とした多施設共同非盲検試験－ （日本 SRI NVAF P3）	SRI：15 mg／日 Normal/MiRI: 30 mg／日 60 mg／日 用量調整時半量*	SRI を有する NVAF 患者	日本	評価
DU176b-D-U305 5.3.5.1-6	A phase 3, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group, multi-center, multi-national study for the evaluation of efficacy and safety of (LMW) heparin/edoxaban versus (LMW) heparine/Warfarin in subjects with symptomatic deep-vein thrombosis and/or pulmonary embolism（国際共同 VTE P3）	30 mg × 1／日 60 mg × 1／日 用量調整時半量*	急性症候性 VTE 患者	日本 他 37 ヵ国	評価
DU176b-03 5.3.5.2-1	DU-176b 探索的試験（第 II 相試験）－非弁膜性心房細動患者を対象としたオープンラベルによる多施設共同用量漸増試験－ （日本 NVAF P2a）	30 mg × 2／日 45 mg × 2／日 60 mg × 2／日	NVAF 患者	日本	評価
DU176b-05 5.3.5.2-2	DU-176b 探索的試験（第 II 相試験）－非弁膜性心房細動患者を対象としたオープンラベルによる多施設共同用量漸増試験（低用量）－ （日本 NVAF P2a 低用量）	5 mg × 1／日 15 mg × 1／日 30 mg × 1／日	NVAF 患者	日本	評価
DU176b-B-J306 5.3.5.4-1	DU-176b 第 III 相臨床試験（静脈血栓塞栓症）－高度腎機能障害を有する下肢整形外科手術施行患者を対象とした多施設共同非盲検試験－ （日本 SRI DVT P3）	SRI：15 mg／日 MiRI：30 mg／日 用量調整時半量*	SRI を有する 下肢整形外科 手術施行患者	日本	評価

*各試験で規定された用量調整因子を有する被験者では、エドキサバンの用量を半減した。LMW: low molecular weight, MiRI: mild renal impairment（軽度腎機能障害）、Normal: normal renal function（正常腎機能）、SRI: severe renal impairment（高度腎機能障害）。

2.　個々の試験結果の要約

臨床薬理試験及び患者を対象とした試験での薬物動態と薬力学に関する成績の要約を表 2.7.2.5-1～表 2.7.2.5-20 に示す。

2.1　生体試料を用いた試験

2.1.1　ヒト血漿を用いた D21-2393 の in vitro 血漿蛋白結合率（添付資料番号 5.3.2.1-1）

健康成人から得られた血漿中での D21-2393 の in vitro 蛋白結合率を評価した。^{14}C-D21-2393（0.02、0.2、及び 2 μg/mL）をヒト血漿へ添加し、37ºC で 10 分間インキュベート後の血漿蛋白結合率は、それぞれ 80.0%、81.9%、及び 81.8%（n = 3／濃度）であった。D21-2393 の血漿蛋白結合率は、添加濃度には依存しなかった。

2.1.2　ヒト肝ミクロソームにおけるエドキサバンの代謝物 D21-2393 への代謝に関与する酵素の同定（添付資料番号 5.3.2.2-1）

ヒト肝臓でのエドキサバンから D21-2393 への加水分解に関与する代謝酵素を、代謝酵素の阻害剤の存在／非存在下で、ヒト肝ミクロソーム及び肝サイトゾールを用いて同定した。さらに、精製ヒトカルボキシルエステラーゼ（carboxylesterase: CES）1 を用いてエドキサバンから D21-2393 の生成を液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法によって確認した。

エドキサバンから D21-2393 への代謝活性は、肝ミクロソーム及び肝サイトゾールの両方に認められ、ミクロソームでの活性はサイトゾールよりも高かった。肝ミクロソームでのエドキサバンから D21-2393 への加水分解は、フルオロリン酸ジイソプロピル（セリンプロテアーゼ阻害剤）及びリン酸ビス（4-ニトロフェニル）（CES 阻害剤）によって強力に阻害されたが、5,5'-ジチオビス（2-ニトロ安息香酸）（SH-修飾試薬）及びエゼリン（コリンエステラーゼ阻害剤）による阻害は弱かった。また、肝サイトゾールでの D21-2393 への加水分解もリン酸ビス（4-ニトロフェニル）によって完全に阻害された。さらに、精製ヒト CES1 酵素によって、エドキサバンから D21-2393 の生成が認められた。これらの結果から、エドキサバンはヒトの肝で CES1 によって D21-2393 へ代謝されることが示された。

2.1.3　エドキサバン及び代謝物 D21-2393 の肝取り込み輸送における有機アニオン輸送ポリペプチドの関与の検討（添付資料番号 5.3.2.2-2）

有機アニオン輸送ポリペプチド（organic anion transporting polypeptide：OATP）1B1 を介したエドキサバンと D21-2393 の取り込み輸送について、^{14}C-エドキサバン及び ^{14}C-D21-2393 を基質として用いて、OATP1B1 を発現させたアフリカツメガエル卵母細胞（oocyte）とコントロール oocyte との間で取り込みクリアランスを比較することによって検討した。

^{14}C-エドキサバン（最終濃度 10 及び 50 μmol/L）の OATP1B1 発現 oocyte への取り込みクリアランスは、OATP1B1 を発現していないコントロール oocyte と同程度であった。さらに、^{14}C-エドキサバンの OATP1B1 発現 oocyte への取り込みは、30 μmol/L のエストロン 3-硫酸（estrone

3-sulfate: ES、OATP1B1 阻害剤）の存在下で、ほとんど低下は認められなかった。一方、^{14}C-D21-2393（最終濃度 10 及び 50 µmol/L）の OATP1B1 発現 oocyte への取り込みは、コントロール oocyte に比べ有意に高く、30 µmol/L の ES によって阻害された。これらの結果から、エドキサバンは OATP1B1 の基質ではないが、D21-2393 は OATP1B1 の基質であることが示された。

2.1.4　エドキサバンの取り込み輸送における腎トランスポーターの関与の検討（添付資料番号 5.3.2.2-3）

ヒト腎に発現する薬物トランスポーターによるエドキサバンの輸送について明らかにするため、^{14}C-エドキサバンのヒト有機アニオントランスポーター（organic anion transporter: OAT）1、OAT3、又は有機カチオントランスポーター（organic cation transporter: OCT）2 の発現 S_2 細胞への取り込みを測定し、取り込みクリアランスをトランスポーターを発現していないコントロール細胞と比較した。

OAT1、OAT3、又は OCT2 発現細胞への ^{14}C-エドキサバンの取り込みクリアランスをコントロール細胞と比較すると、OAT1、OAT3、及び OCT2 を介した ^{14}C-エドキサバンの輸送は認められなかった。これらの結果から、エドキサバンは OAT1、OAT3、及び OCT2 の基質ではないことが示唆された。

2.1.5　取り込みトランスポーターに対する阻害作用の検討（添付資料番号 5.3.2.2-4）

エドキサバン（1、3、10、30、及び 100 µmol/L）による主要な薬物取り込みトランスポーターの輸送活性に対する影響を、ヒト OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、又は OATP1B3 の発現細胞を用いて評価した。基質として、OAT1 に対しては ^{3}H-パラアミノ馬尿酸（*p*-aminohippuric acid［PAH］、1 µmol/L）を、OAT3 に対しては ^{3}H-ES（0.05 µmol/L）を、OCT1 に対しては ^{14}C-テトラエチルアンモニウム（tetraethylammonium［TEA］、5 µmol/L）を、OCT2 に対しては ^{14}C-メトフォルミン（metformin、10 µmol/L）を、OATP1B1 及び OATP1B3 に対しては ^{3}H-エストラジオール 17β-D-グルクロニド（estradiol 17β-D-glucuronide［$E_2$17βG］、0.05 µmol/L）を用いた。

エドキサバンの各トランスポーターに対する 50%阻害濃度（concentration required for 50% inhibition: IC_{50}）の値は、OAT1、OAT3、OCT1、及び OCT2 に対しては 100 µmol/L を超え、OATP1B1 及び OATP1B3 に対しては、それぞれ 62.7 及び 50.8 µmol/L であった（表 2.7.2.2-1）。エドキサバンの臨床用量での曝露レベルは、日本国内での第 I 相単回投与試験（DU176b-01、「日本 P1 単回」、1.13.1.3-14 参照）の 30 及び 60 mg 空腹時単回経口投与時の C_{max} の幾何平均値は、174 ng/mL（約 0.3 µmol/L）及び 241 ng/mL（約 0.4 µmol/L）であり、各トランスポーターに対する IC_{50} 値は臨床用量での曝露レベルに比べ十分に大きいことから、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、及び OATP1B3 に対し臨床上問題となるような阻害作用を有さないことが示された。

表 2.7.2.2-1　エドキサバンの取り込みトランスポーター輸送活性への影響

トランスポーター	細胞	基質（濃度）	エドキサバン IC_{50}
ヒト OAT1	OAT1-発現 S_2 細胞	PAH（1 μmol/L）	> 100 μmol/L
ヒト OAT3	OAT3-発現 S_2 細胞	ES（50 nmol/L）	> 100 μmol/L
ヒト OCT1	OCT1-発現 HEK293 細胞	TEA（5 μmol/L）	> 100 μmol/L
ヒト OCT2	OCT2-発現 HEK293 細胞	Metformin（10 μmol/L）	> 100 μmol/L
ヒト OATP1B1	OATP1B1-発現 HEK293 細胞	$E_2$17βG（50 nmol/L）	62.7 μmol/L
ヒト OATP1B3	OATP1B3-発現 HEK293 細胞	$E_2$17βG（50 nmol/L）	50.8 μmol/L

2.1.6　透析によるエドキサバンの血漿中濃度への影響（in vitro 評価）（添付資料番号 5.3.2.3-1）

血漿中エドキサバンに対する各種透析膜による血液透析の除去効率について、小型透析機を備えた in vitro 試験系で、ポリスルホン、セルロース三酢酸、ポリエーテルスルホン、ポリエステルポリマーアロイ、及びポリメタクリル酸メチルの 5 種類の市販透析膜を用いて評価した。

エドキサバンを 0.25 又は 1 μg/mL 含むヒト血漿を上記の血液透析膜を用いて 90 分間透析し、経時的にエドキサバン濃度を測定した。透析の間、用いたすべての透析膜でエドキサバン濃度が低下し、90 分後の残存率は 35.2%～57.1%であったことから、in vitro 透析でエドキサバンが除去されたことが示された。透析パラメータは、除去率が 42.9%～64.8%、消失速度定数が 0.00598～0.0113 min^{-1}、in vitro 透析クリアランスが 0.120～0.227 mL/min、及び mass transfer coefficient が 0.00473～0.00935 cm/min の範囲であった。なお、エドキサバンを 0.25 μg/mL 含むヒト血漿を透析装置なしに循環した場合、90 分後の残存率は 95.0%であり、エドキサバン濃度の低下は極めて軽微であった。

2.2　健康成人を対象とした試験

2.2.1　米国絶対的 BA（キニジン DDI）試験（添付資料番号 5.3.1.1-1）

健康成人 36 名を対象として、エドキサバンを静脈内投与したときの薬物動態を評価した。また、エドキサバン静脈内投与時の薬物動態に及ぼすキニジン併用の影響を評価した。なお、絶対的バイオアベイラビリティに関する成績は、2.7.1.2.2 に示す。

エドキサバン 30 mg を 30 分間で単回静脈内点滴投与したとき、$t_{1/2}$ の中央値は 6.1 h であった。全身クリアランスの算術平均値は 21.8 L/h、腎クリアランス（CL_R）の算術平均値は 10.7 L/h、定常状態下の分布容積（V_{ss}）の算術平均値は 107 L であった（表 2.7.2.2-2）。静脈内投与時のエドキサバンの尿中排泄量は 48.6%であり、全身クリアランスに占める CL_R の寄与はおよそ 50%であった。

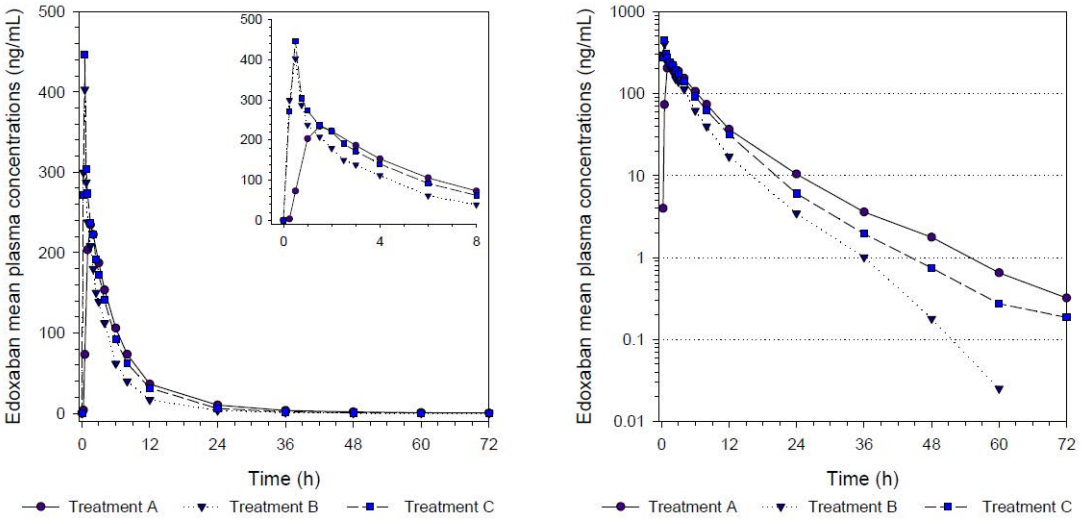
キニジンを 300 mg × 3／日で 4 日間経口投与し、その 2 日目にエドキサバン 30 mg を 30 分間で単回静脈内点滴投与したとき、エドキサバンの $t_{1/2}$ の延長が認められ、AUC は約 35%増加したが、C_{max} にはほとんど影響が認められなかった（表 2.7.2.2-2 及び図 2.7.2.2-1）。全身クリアランス及び CL_R は約 25%低下したが V_{ss} には影響がなかった。また、併用投与によって D21-2393 の C_{max} は約 40%、AUC は約 49%増加したが、$t_{1/2}$ には影響が認められなかった。

表 2.7.2.2-2　エドキサバン 30 mg 静脈内投与時の薬物動態に及ぼすキニジン併用の影響: 米国絶対的 BA（キニジン DDI）

薬物動態パラメータ	Treatment A エドキサバン 60 mg 経口投与 N = 35	Treatment B エドキサバン 30 mg 静脈内点滴投与 N = 35	Treatment C エドキサバン 30 mg 静脈内点滴投与 ＋ キニジン 300 mg 1 日 3 回経口投与 N = 28
AUC_{last}（ng·h/mL）[a]	1690（24.2）	1290（14.5）	1730（17.6）
$AUC_{0\text{-}inf}$（ng·h/mL）[a]	1720（23.2）	1300（14.3）	1740（18.0）
C_{max}（ng/mL）[a]	243（33.6）	412（24.0）	440（27.5）
t_{max}（h）[b]	1.02（0.500, 3.00）	0.483（0.250, 1.98）	0.483（0.483, 1.05）
$t_{1/2}$（h）[b]	9.88（4.71, 29.3）	6.06（4.17, 16.4）	8.94（4.91, 31.4）
CL/F（L/h）[c]	35.7（7.63）	NC	NC
CL（L/h）[c]	NC	21.8（3.03）	16.3（2.63）
V_z/F（L）[c]	587（311）	NC	NC
V_z（L）[c]	NC	205（64.8）	254（154.8）
V_{ss}（L）[c]	NC	107（19.9）	106（21.9）
F [c]	0.631（0.125）	NC	NC
$Fe_{0\text{-}72}$（%）[c]	28.6（6.85）	48.6（9.66）	47.7（5.78）
CL_R（L/h）[c]	9.95（2.32）	10.7（3.00）	7.70（1.84）

Treatment A: エドキサバン 60 mg 単回経口投与（Day 1）
Treatment B: エドキサバン 30 mg (30 mg/30 min) 単回静脈内点滴投与（Day 1）
Treatment C: エドキサバン 30 mg (30 mg/30 min) 単回静脈内点滴投与（Day 1）＋キニジン 900 mg（300 mg × 3／日）4 日間（Days −1 から Day 3 まで）
a: 幾何平均値（CV%）、b: 中央値（最小, 最大）、c: 算術平均（SD）、NC = not calculated

図 2.7.2.2-1　エドキサバン単独投与時又はエドキサバンとキニジンの併用投与時の血漿中エドキサバン濃度の経時推移（算術平均）: 米国絶対的 BA（キニジン DDI）



Treatment A: エドキサバン 60 mg 単回経口投与
Treatment B: エドキサバン 30 mg 単回静脈内持続注入（30 mg/30 min）
Treatment C: エドキサバン 30 mg 単回静脈内持続注入（30 mg/30 min）＋ キニジン 300 mg × 3／日、4 日間

2.3　心房細動患者を対象とした試験

2.3.1　日本 NVAF P2a 試験（添付資料番号 5.3.5.2-1）

NVAF 患者 32 名を対象に、オープンラベルによる用量漸増試験によってエドキサバンの有効性及び安全性を探索的に検討した。エドキサバン 30 mg × 2／日を 2 週間、45 mg × 2／日を 4 週間、60 mg × 2／日を 4 週間、低用量から漸増経口投与し、各用量の投与 2 週目のトラフ時及び服薬後 1～3 時間の血漿中エドキサバン濃度を測定した。薬力学的指標として PT、INR、及び APTT、凝固線溶系バイオマーカーとして D-dimer、TAT、F1+2、可溶性フィブリン、PIC、及び抗 FXa 活性を投与開始前、並びに、投与 2 週目、4 週目、及び 8 週目のトラフ時と服薬後 1～3 時間に測定した。

各採血時点での血漿中エドキサバン濃度は、用量増加に伴い上昇した（表 2.7.2.5-2 参照）。

PT、INR、APTT、及び抗 FXa 活性は用量増加及び血漿中エドキサバン濃度の上昇に伴い上昇した（表 2.7.2.5-7 参照）。

D-dimer、TAT、F1+2、可溶性フィブリン、及び PIC は、投与開始前と比較してエドキサバン投与後にすべての用量で低下したものの、低下の大きさと用量との間に明確な関係は認められなかった（表 2.7.2.5-7 参照）。

2.3.2　日本 NVAF P2a 低用量試験（添付資料番号 5.3.5.2-2）

NVAF 患者 24 名を対象に、オープンラベルによる用量漸増試験によってエドキサバンの有効性及び安全性を探索的に検討した。エドキサバン 5 mg × 1／日を 2 週間、15 mg × 1／日を 2 週間、及び 30 mg × 1／日を 2 週間、低用量から漸増経口投与し、各用量の投与 2 週目のトラフ時及び服薬後 1～3 時間の血漿中エドキサバン濃度を測定した。薬力学的指標として PT、INR、及び APTT、凝固線溶系バイオマーカーとして D-dimer、TAT、F1+2、可溶性フィブリン、PIC、及び抗 FXa 活性を投与開始前、並びに、投与 2 週目、4 週目、及び 6 週目のトラフ時と服薬後 1～3 時間に測定した。

各採血時点での血漿中エドキサバン濃度は、用量増加に伴い上昇した（表 2.7.2.5-2 参照）。

PT、INR、及び APTT は、5～30 mg 漸増投与での各用量のトラフ時では用量との明確な関係は認められなかったが、服薬後 1～3 時間では用量増加に伴う延長が認められた。抗 FXa 活性は、服薬後 1～3 時間に用量増加に伴う活性の増加が認められた（表 2.7.2.5-7 参照）。

D-dimerとF1+2の平均値は、トラフ時及び服薬後1～3時間ともに、すべての用量で試験開始前と比較して低下し、用量増加に伴って大きな低下を示した。TATの平均値は、服薬後1～3時間ではすべての用量で試験開始前と比較して低下し、用量増加に伴って大きな低下を示した。可溶性フィブリン及びPICの変動は用量との明確な関係が認められなかった（表2.7.2.5-7参照）。

2.3.3　日本 NVAF P2b 試験（添付資料番号 5.3.5.1-2）

NVAF 患者 536 名を対象に、ワルファリン（目標 INR 2.0～3.0［70 歳以上は 1.6～2.6］）をオープンラベルの対照薬として、エドキサバン 30 mg × 1／日、45 mg × 1／日、又は 60 mg × 1／日を 12 週間経口投与したときの安全性及び有効性を無作為化二重盲検比較試験によって評

価した。投与 4 週目のトラフ時、服薬後 1～3 時間、及び 4～8 時間（可能な場合のみ）、並びに投与 8 週目のトラフ時に血漿中エドキサバン濃度を測定した。さらに実施可能な被験者では、投与 4 週目のトラフ時、服薬後 1、2、4、及び 8 時間に血漿中エドキサバン濃度を測定した。薬力学的指標として PT、INR、及び APTT、凝固線溶系バイオマーカーとして F1+2、TAT、及び D-dimer を投与開始前、並びに、投与 4 週目のトラフ時及び服薬後 1～3 時間、8 週目のトラフ時、12 週目、16 週目、及び 20 週目（時点は任意）に測定した。

エドキサバンが投与された被験者 376 名から得られた 1285 点の血漿中エドキサバン濃度を用いて PPK 解析を行った。経験ベイズ推定値から、エドキサバンの定常状態での曝露量（$C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$、$AUC_{0\text{-}24h,ss}$）を算出した（表 2.7.2.2-3）。

エドキサバンの各用量での $C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$、及び $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ の平均値は用量にほぼ比例した値であった。

表 2.7.2.2-3　日本人 NVAF 患者の定常状態でのエドキサバンの曝露量：日本 NVAF P2b

薬物動態パラメータ	統計量	30 mg 群 N = 124	45 mg 群 N = 129	60 mg 群 N = 123
$C_{max,ss}$（ng/mL）	n	124	129	123
	mean	147	225	297
	SD	26.5	43.8	59.3
	median	150	225	298
	min, max	64.3, 220	108, 359	147, 488
$C_{min,ss}$（ng/mL）	n	124	129	123
	mean	13.9	21.7	28.4
	SD	5.68	10.4	12.9
	median	12.6	20.1	26.9
	min, max	4.97, 30.5	5.62, 73.2	7.6, 79.1
$AUC_{0\text{-}24h,ss}$（ng·h/mL）	n	124	129	123
	mean	1430	2200	2900
	SD	264	492	574
	median	1370	2100	2890
	min, max	944, 2250	1430, 4550	1780, 4870

エドキサバン群での INR は、投与 4 週目の服薬後 1～3 時間及び 12 週目（時点は任意）に用量増加に伴って延長する傾向が認められたが、投与 4 週目及び 8 週目のトラフ時には明確な用量反応関係は認められなかった。ただし、開始前検査から投与 12 週目の変化量には統計学的に有意な用量反応関係が認められた（回帰分析、$P < 0.001$）。ワルファリン群では、開始前検査と比較して投与 4 週目に延長が認められ、その後安定して推移した。PT 及び APTT の推移についても、INR と同様の傾向が認められた（表 2.7.2.5-7 参照）。

エドキサバン群での D-dimer は、投与 4 週目以降 12 週目まで、開始前検査と比較して明らかな変化は認められなかったものの、投与 12 週目の開始前検査からの変化量には、用量増加に伴う統計学的に有意な低下が認められた（回帰分析、$P = 0.001$）。ワルファリン群でも同様に投与 4 週目以降 12 週目まで、開始前検査と比較して明らかな変化は認められなかった。開

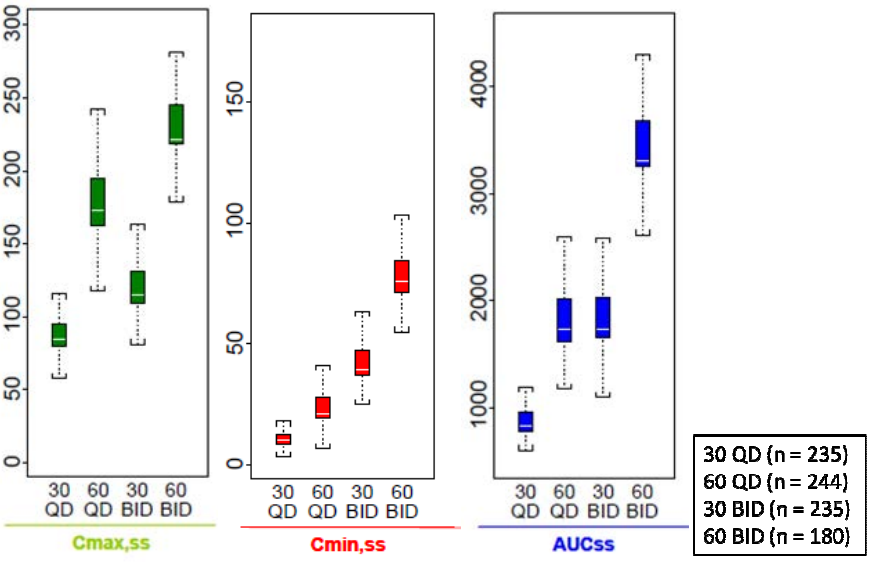
始前のワルファリンによる予防的治療の有無でサブグループ化した場合、予防的治療を受けていないサブグループの方がエドキサバン投与による D-dimer 低下が明確であった。エドキサバン群での F1+2 は、投与 4 週目以降 12 週目まで開始前検査と比較して高値で推移し、明確な用量反応関係は認められなかった。しかし、開始前のワルファリンによる予防的治療の有無でサブグループ化した場合、予防的治療を受けていないサブグループでは、いずれの用量群でも投与 4 週目のトラフ時と服薬後 1～3 時間に開始前検査よりも低下し、投与 8 週目のトラフ時及び 12 週目には用量増加に伴って低下する傾向が認められた。ワルファリン群では投与 4 週目に F1+2 は開始前検査よりも低下し、投与 12 週目まで安定して推移した。エドキサバン群での TAT は、投与 4 週目以降 12 週目まで開始前検査からの明らかな変化は認められず、ワルファリン群でも同様であった。開始前のワルファリンによる予防的治療の有無でサブグループ化した場合にも、サブグループ間で大きな違いはなかった（表 2.7.2.5-7 参照）。

2.3.4　欧米 NVAF P2b 試験（添付資料番号 5.3.5.1-3）

NVAF 患者 1146 名を対象に、ワルファリン（目標 INR 2.0～3.0）をオープンラベルの対照薬として、エドキサバン 30 mg × 1／日、60 mg × 1／日、30 mg × 2／日、又は 60 mg × 2／日を 3 ヵ月間経口投与したときの安全性及び有効性を無作為化二重盲検並行群間比較試験によって評価した。投与 28 日目のトラフ時及び服薬後 1～3 時間後に血漿中エドキサバン濃度を測定した。

エドキサバンが投与された被験者 732 名に加え、臨床薬理試験 12 試験及び第 II 相試験 2 試験に組み入れられた被験者 1281 名から得られた計 13520 点の血漿中エドキサバン濃度を用いて PPK 解析を行った。経験ベイズ推定値から、エドキサバンの定常状態での曝露量（$AUC_{0\text{-}24h,ss}$、$C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$）を算出した（図 2.7.2.2-2）。

図 2.7.2.2-2　欧米 NVAF 患者での投与レジメンごとのエドキサバン曝露量（$C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$、AUC_{ss}）：欧米 NVAF P2b



1 日 1 回と 1 日 2 回のいずれの投与レジメンでも、概ね用量に比例した曝露量の増加が認められた。さらに、1 日量が 60 mg である 60 mg × 1／日投与と 30 mg × 2／日投与とで比較すると、60 mg × 1／日投与では $C_{max,ss}$ は高いが、$C_{min,ss}$ は低く、$AUC_{0\text{-}24h,ss}$ ではほぼ等しかった。なお、60 mg × 2／日の群は、独立データモニタリング委員会によって、n = 180 の時点でリスクとベネフィットのバランスが好ましくないとして早期に中止された。

2.3.5　国際共同 AF P3 試験（添付資料番号 5.3.5.1-1）

AF 患者 21105 名（日本人 1010 名）を対象に、ワルファリンを対照薬として、エドキサバンの有効性及び安全性について、国際共同多施設無作為化二重盲検並行群間比較試験によって評価した。国際共同 AF P3 試験は脳卒中及び全身性塞栓症の複合エンドポイントを主要評価項目とした event-driven 試験であり、エドキサバン 30 mg（用量調整因子を有する被験者では 15 mg）、エドキサバン 60 mg（用量調整因子を有する被験者では 30 mg）、又はワルファリン（目標 INR 2.0～3.0［70 歳以上の日本人被験者では 2.0～2.6］）をそれぞれ 1 日 1 回経口投与した。用量調整因子は CL_{CR} ≤ 50 mL/min、体重 ≤ 60 kg、又はベラパミル、キニジン、もしくはドロネダロンの併用とした。ただし、ドロネダロンは国内では未承認であり処方された日本人被験者はいなかった。

2.3.5.1　血漿中薬物濃度及び薬力学評価

PK 評価用に採取した 4 サンプルのうち、投与 29 日目のトラフ時及び服薬後 1～3 時間の 2 サンプル、並びに、投与 3 ヵ月目又は 12 ヵ月目のいずれかの 1 サンプルのエドキサバン及び D21-2393 の血漿中濃度を測定した[†††]。薬力学評価として投与 29 日目に抗 FXa 活性、PT、INR、及び投与 3 ヵ月目に D-dimer を測定した。

国際共同 AF P3 試験でのエドキサバン及び D21-2393 の血漿中濃度を表 2.7.2.5-2 に示す。エドキサバン 30 mg 群及び 60 mg 群の血漿中エドキサバン濃度は、投与 29 日目のトラフ時でそれぞれ 24.4 ng/mL 及び 49.8 ng/mL、投与 29 日目服薬後 1～3 時間で 118 ng/mL 及び 226 ng/mL、12 ヵ月で 41.0 ng/mL 及び 80.1 ng/mL であり、ほぼ用量に比例した血漿中濃度が認められた。エドキサバンに対する D21-2393 の血漿中濃度の比は、いずれの測定時点でもおよそ 1/10 程度であった。

D-dimer、抗 FXa 活性、PT 及び INR の成績を表 2.7.2.5-7 に示す。エドキサバンの各投与用量群での全体集団の D-dimer のベースライン（中央値）が 0.360～0.490 μg/mL であったものが、投与 3 ヵ月後にはエドキサバン 30 mg 群の用量調整因子なし及び用量調整因子ありの被験者で、それぞれ 0.360 及び 0.440 μg/mL（以下同順）、60 mg 群で 0.310 及び 0.390 μg/mL であり、ワルファリン群（ベースライン: 0.360 及び 0.490 μg/mL、3 ヵ月: 0.290 及び 0.340 μg/mL）と比べ 30 mg 群では高めであったが、60 mg 群では同程度に近い低下が認められた。抗 FXa 活性については、エドキサバン 30 mg 群と 60 mg 群いずれも曝露量に応じた活性の増強が認められた。PT 及び

[†††] エドキサバンを服用した被験者に脳卒中、全身性塞栓症、重大な心血管系イベント、又は大出血のいずれかのエンドポイントが発現した場合、その被験者の 4 つの血漿サンプルすべてを測定した。

INR についても、エドキサバン 30 mg 群と 60 mg 群とで曝露量に応じた延長作用が認められた。日本人集団でのバイオマーカーの変化は、概ね全体集団と同様の傾向を示した。

2.3.5.2　母集団薬物動態解析（添付資料番号 5.3.3.5-1、5.3.3.5-2）

国際共同 AF P3 試験でエドキサバンが投与された被験者 14014 名のうち 10432 名から得られた 27040 点、及び臨床薬理試験 13 試験の被験者 443 名から得られた 8652 点の血漿中エドキサバン濃度を用いて PPK 解析を実施した。PPK 解析に使用した臨床薬理試験の一覧、第 III 相試験の一覧、解析データの要約、及び共変量モデル検討結果を表 2.7.2.5-13～表 2.7.2.5-16 に、最終モデルの母集団パラメータ推定値を表 2.7.2.2-4 に示す。

2.3.5.2.1　基本 PPK モデルの構築（添付資料番号 5.3.3.5-1）

臨床薬理試験 13 試験の健康成人及び腎機能障害患者の合計 443 名から得られた 8652 点の血漿中エドキサバン濃度のデータに基づき共変量の効果を含まない構造モデル（1 次吸収［ラグタイムあり］を伴う 2-コンパートメント薬物動態モデル）を構築した。次に、共変量として「CL_{CR}」の影響を見かけの腎クリアランス（CL_R/F）に、「体重」の影響を見かけの腎外クリアランス（CL_{NR}/F）、見かけのコンパートメント間クリアランス（Q/F）、及び、中心・末梢コンパートメントの見かけの分布容積（Vc/F、Vp/F）に、「P-gp 阻害薬併用」の影響を見かけの全身クリアランス（CL/F）及び相対的バイオアベイラビリティ（F1）に組み込み、基本 PPK モデルとした。

2.3.5.2.2　国際共同 AF P3 試験の PPK 解析（添付資料番号 5.3.3.5-2）

2.3.5.2.1 で共変量を組み込んだ基本 PPK モデルに、さらに「健康状態（健康成人［第 I 相試験］又は患者［第 III 相試験］）」の影響を CL_{NR}/F に組み込んだ。次に、「年齢」、「性別」、「人種（白人、黒人、アジア人、その他）」、「健康状態」についてエドキサバンの薬物動態への影響を検討した。共変量モデル選択の結果、CL/F、Vc/F、及び F1 に対し「人種（アジア人、又は非アジア人）」が、Q/F に対し「健康状態」が影響を及ぼす共変量として選択された。次に第 III 相試験での「P-gp 阻害薬併用」の影響について検討した結果、統計学的には有意であったが、影響の程度が小さく臨床的な意義は認められないと判断し、最終モデルには含めなかった。人種は共変量として選択されたが、同じ CL_{CR} と体重の患者では人種間で血漿中薬物濃度推移にほとんど差は認められなかった。最終 PPK モデルの母集団パラメータ推定値（表 2.7.2.2-4）及び最終 PPK モデル式（表 2.7.2.2-4 脚注参照）は以下のとおりであった。

表 2.7.2.2-4　最終 PPK モデルの母集団パラメータ推定値：国際共同 AF P3（1/2）

Parameter	**Estimate（RSE%）** [a]	
Structural model		
Apparent non-renal clearance (CL_{NR}/F) in volunteers, L/h [b]	13.9（3.17）	
Apparent non-renal clearance (CL_{NR}/F) study A-U141, L/h [b]	16.8（6.23）	
Apparent central volume of distribution (Vc/F), L [b]	193（0.995）	
Apparent peripheral volume of distribution (Vp/F), L [b]	88.4（1.92）	
Apparent inter-compartmental clearance (Q/F), L/h [b]	5.74（2.04）	
First order absorption rate constant (k_a), h^{-1}	2.18（2.24）	
Fractional change (θ_{15}) in k_a study A-U141 [c]	-0.533（12.8）	
Lag-time, (t_{lag}), h	0.250 fixed [d]	
Covariate effects		
Fraction (θ_{20}) of apparent non-renal clearance (CL_{NR}/F) for patients[e]	0.845（2.13）	
First slope of relationship between CL_{CR} (≤ 90 ml/min) and apparent renal clearance (CL_R/F) for healthy volunteers [f]	0.196（2.57）	
Second slope of relationship between CL_{CR} (> 90 ml/min) and apparent renal clearance (CL_R/F) for healthy volunteers [f]	0.0503（14.1）	
Fraction (θ_{19}) of second slope of the relationship between CL_{CR} (> 90 ml/min) and apparent renal clearance (CL_R/F) for patients [g]	2.31（15.0）	
Fractional change ($1 + \theta_{17}$) in total apparent clearance (CL/F) with co-administration of P-gp inhibitors in Phase 1 studies [h,i]	0.315（6.05）	
Fractional change ($1 + \theta_{18}$) in relative bioavailability (F1) with co-administration of P-gp inhibitors in Phase 1 studies [h, j]	1.20（1.79）	
Fractional change ($1 + \theta_{21}$) in total apparent clearance (CL/F) for Asians [k]	0.486（31.7）	
Fractional change ($1+ \theta_{22}$) in relative bioavailability (F1) for Asians[l]	0.426（37.4）	
Fractional change ($1 + \theta_{23}$) in apparent central volume of distribution (Vc/F) for Asians [m]	0.743（28.2）	
Fractional change ($1 + \theta_{24}$) in apparent inter-compartmental clearance (Q/F) for patients [n]	2.97（4.97）	
Inter-individual variability		***Shrinkage [r] of etas (%)***
CL/F, %CV	13.6（6.94）	63.3
Scaling parameter CL/F-Vc/F (θ_9) [o]	1.58（4.27）	-
Vc/F, %CV	21.5（n.e.）	63.3
Vp/F, %CV	47.8（5.54）	68.8
Scaling parameter Vp/F-Q/F (θ_{10}) [p]	1 fixed	-
Q/F, %CV	47.8（n.e.）	68.8
Correlation η_1 and η_2 [o,p]	35.4（12.5）	-
t_{lag} (η_{20}), %CV [q]	59.8（12.0）	28.8
Residual unexplained variability, %CV	28.3（2.73）	34.8

表 2.7.2.2-4　最終 PPK モデルの母集団パラメータ推定値：国際共同 AF P3（2/2）

Parameter	**Estimate（RSE%）** [a]	
Inter-occasion variability		***Shrinkage [r] of etas (%)***
CL/F, %CV		
OCC 1	9.78 fixed [d]	71.0
OCC 2	9.78 fixed [d]	85.8
OCC 3	9.78 fixed [d]	75.1
OCC 4	9.78 fixed [d]	50.6
OCC 5	9.78 fixed [d]	-2.60
k_a, %CV		
OCC 1	1.01 fixed [d]	76.9
OCC 2	1.01 fixed [d]	50.4
OCC 3	1.01 fixed [d]	83.5
OCC 4	1.01 fixed [d]	54.8
OCC 5	1.01 fixed [d]	44.7
Vc/F, %CV		
OCC 1	26.9 fixed [d]	66.8
OCC 2	26.9 fixed [d]	67.1
OCC 3	26.9 fixed [d]	75.4
OCC 4	26.9 fixed [d]	42.9
OCC 5	26.9 fixed [d]	-39.0
Residual variability		***Shrinkage [r] of epsilon (%)***
Proportional residual error Phase 1 (θ_7) , %CV	14.6（1.27）	11.3
Incremental proportional residual error Phase 3 (θ_8) , %CV [s]	44.1（0.943）	11.3
Objective function value	452.802	
Condition number	935.8	

n.e.: not estimated, OCC: occasion.

a RSE: realtive standard error. Values obtained from the output of the NONMEM covariance step. For inter-individual and inter-occasion variability %RSE are given for the corresponding variance and covariance terms.

b All clearance and volume estimates represent values of individuals with a typical WT of 70 kg.

c The fractional change in typical k_a: Typical $k_{a_study\ A\text{-}U141}$ = Typical value of $k_a \times (1 + \theta_{15})$. Study A-U141 stands for US dronedarone DDI study.

d Parameter was fixed to the value obtained for the Phase 1 model that was used as a starting point in the current analysis.

e The fractional change in typical CL_{NR}: Typical $CL_{NR_patients}$ = Typical value $CL_{NR_volunteers} \times \theta_{20}$.

f The relationship between CL_{CR} and apparent CL_R: If $CL_{CR} < 90$: $CL_R = slope_1 \times CL_{CR}$ | If $CL_{CR} > 90$: $CL_R = slope_2 \times CL_{CR}$.

g The fraction of the slope: Typical $slope_{2_patients}$ = Typical $slope_{2_volunteers} \times \theta_{19}$.

h P-gp inhibitors included in the study: quinidine, verapamil, and dronedarone.

i The fractional change in CL/F with concomitant of P-gp inhibitor in Phase 1 studies: Typical $CL/F_{with_Pgp\text{-}inhibitor}$ = Typical $CL/F_{without_Pgp\text{-}inhibitor} \times (1 + \theta_{17})$.

j The fractional change in F in Phase 1 studies: Typical $F_{with_Pgp\text{-}inhibitor}$ = Typical $F_{without_Pgp\text{-}inhibitor} \times (1 + \theta_{18})$.

k The fractional change in CL/F for Asians: Typical CL/F_{Asian} = Typical $CL/F_{none_Asian} \times (1 + \theta_{21})$.

l The fractional change in F for Asians: Typical F_{Asian} = Typical $F_{none_Asian} \times (1 + \theta_{22})$.

m The fractional change in Vc/F for Asians: Typical Vc/F_{Asian} = Typical $Vc/F_{none_Asian} \times (1 + \theta_{23})$.

n The fractional change in Q/F for patients: Typical $Q/F_{patient}$ = Typical $Q/F_{volunteer} \times (1 + \theta_{24})$.

o $CL/F = \theta_1 \times e^{\eta 1}$; $Vc/F = \theta_2 \times e^{\eta 1 \cdot \theta 9}$.

p $Vp/F = \theta_3 \times e^{\eta 2}$; $Q/F = \theta_4 \times e^{\eta 2 \cdot \theta 10}$.

q For phase 1, not identifiable for Phase 3.

r PsN (Perl-speaks-NONMEM) output was used to obtain shrinkage values.

s RUV: residual unexplained variability, $RUV_{phase3} = (\theta_7 + \theta_8) \times \varepsilon \times e^{\eta 21}$

最終 PPK モデルに含まれる共変量に加え、F1 に「P-gp 阻害薬併用」の影響を共変量として組み込んだモデルの経験ベイズ推定値から、AF 患者におけるエドキサバンの定常状態での曝露量（$AUC_{0\text{-}24h,ss}$、$C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$、及び $C_{av,ss}$）を算出した（表 2.7.2.5-17 参照）。

AF 患者での投与群ごとのエドキサバンの定常状態での曝露量を表 2.7.2.2-5 に示す。

全体集団での 60 mg 群の曝露量（$AUC_{0\text{-}24h,ss}$、$C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$、及び $C_{av,ss}$）は、30 mg 群の約 2 倍であり、日本人集団でも同様の傾向が認められた。30 mg 群及び 60 mg 群ともに、全体集団と日本人集団の曝露量の値は同程度であった。

表 2.7.2.2-5　AF 患者におけるエドキサバンの定常状態での曝露量：国際共同 AF P3

パラメータ	統計量	全体集団		日本人集団	
		30 mg 群 N = 6669	60 mg 群 N = 6603	30 mg 群 N = 328	60 mg 群 N = 330
$AUC_{0\text{-}24h,ss}$（ng· h/mL）	mean（SD）	959（226）	1910（445）	942（233）	1860（479）
	median	942	1880	888	1780
	25%~75%	784~1130	1560~2230	729~1150	1440~2280
	min, max	283, 2110	628, 3720	576, 1460	1010, 3150
$C_{max,ss}$（ng/mL）	mean（SD）	101（24.4）	201（48.2）	95.9（24.5）	191（49.6）
	median	101	202	92.1	183
	25%~75%	81.9~119	162~236	74.0~117	147~230
	min, max	27.8, 181	61.1, 374	53.3, 157	94.7, 311
$C_{min,ss}$（ng/mL）	mean（SD）	13.0（4.09）	25.9（8.12）	11.9（3.72）	23.3（8.03）
	median	12.5	24.9	11.3	22.0
	25%~75%	10.1~15.6	20.2~31.0	8.90~14.4	17.3~28.9
	min, max	2.02, 42.2	3.31, 65.5	3.32, 21.6	6.50, 52.3
$C_{av,ss}$（ng/mL）	mean（SD）	39.9（9.43）	79.5（18.5）	39.3（9.71）	77.6（20.0）
	median	39.3	78.5	37.0	74.0
	25%~75%	32.7~46.9	64.8~92.9	30.4~47.8	60.0~95.0
	min, max	11.8, 87.8	26.2, 155	24.0, 61.0	42.2, 131

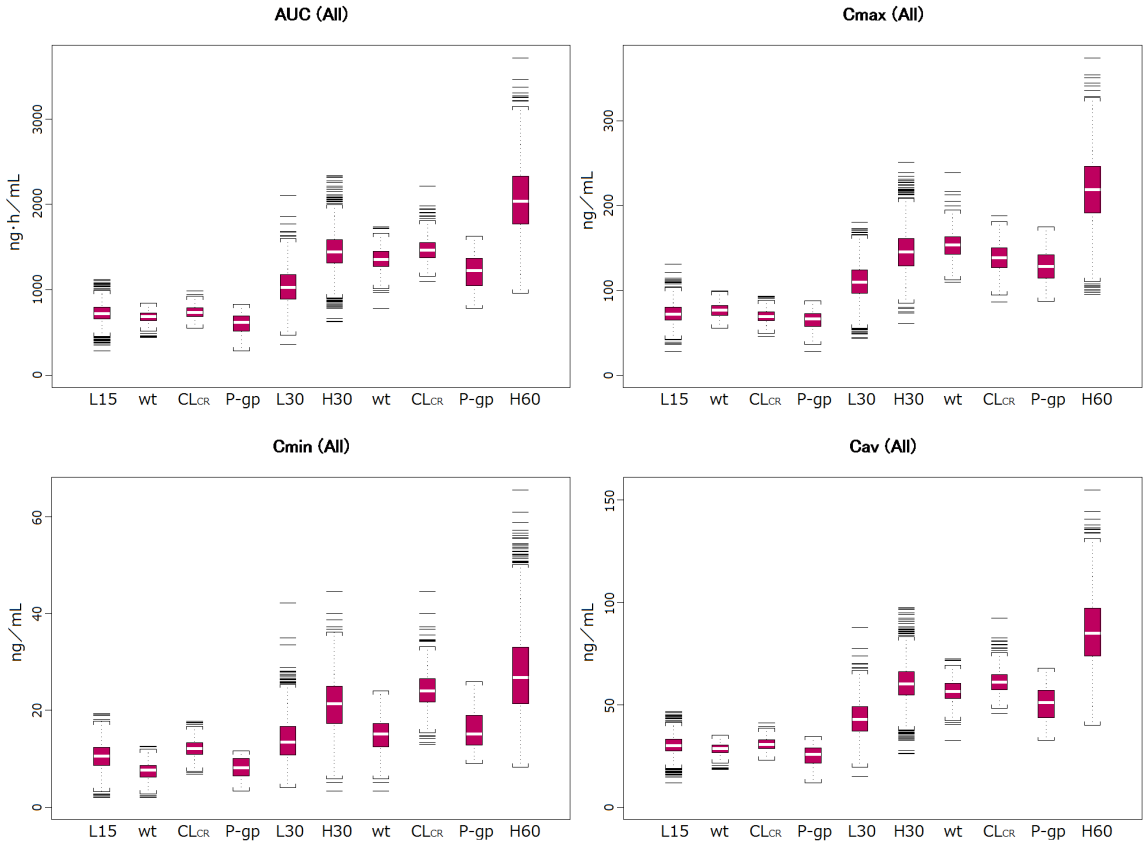
さらに、エドキサバンの各投与群の用量ごとの曝露量を図 2.7.2.2-3 に示す。

国際共同 AF P3 試験の全体集団での 60 mg 群の 60 mg（用量調整なし）と 30 mg（用量調整あり）投与時の定常状態での曝露量を比べると、AUC_{ss}、$C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$、$C_{av,ss}$ いずれも用量調整を行った 30 mg 投与時は 60 mg（用量調整なし）投与時より低かったが、30 mg 群の 30 mg（用量調整なし）投与時より高かった。30 mg 群の 30 mg（用量調整なし）と 15 mg（用量調整あり）の比較でも同様であった。

30 mg 群 30 mg（用量調整なし）と 60 mg 群 60 mg（用量調整なし）の曝露量の比較では、ほぼ用量に応じた曝露量の増加が確認された。

日本人集団で曝露量の用量間比較を行った場合も、全体集団と同様であった。

図 2.7.2.2-3　AF 患者の定常状態での曝露量（全体集団）：国際共同 AF P3 試験



「L15: 15 mg（30 mg 群）」と「L30: 30 mg（30 mg 群）」との間、及び、「H30: 30 mg（60 mg 群）」と「H60: 60 mg（60 mg 群）」との間の「wt: 体重 ≤60 kg の被験者」、「CL_{CR}: CL_{CR} ≤ 50 mL/min の被験者」、「P-gp: P-gp 阻害薬併用の被験者」は、それぞれ、30 mg 群及び 60 mg 群で各用量調整因子を単独で有し半量が投与された被験者を示す。

また、個々の用量調整因子（体重 ≤60 kg、CL_{CR} ≤ 50 mL/min、P-gp 阻害薬［ベラパミル、キニジン、又はドロネダロン］併用）の曝露量に及ぼす影響を検討した（表 2.7.2.5-17）。

AF 患者の定常状態での曝露量（$AUC_{0-24h,ss}$、$C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$）の予測値は、60 mg 群のうち用量調整因子として「体重 ≤60 kg」のみを有し半量の 30 mg を投与された被験者では、30 mg 群で用量調整因子を有さず同じ 30 mg を投与された被験者での曝露量と比べ AUC は約 1.3 倍、C_{max} は約 1.4 倍、C_{min} は約 1.1 倍であった。30 mg 群又は 60 mg 群で用量調整因子として「体重 ≤60 kg」のみを有し半量の 15 mg 又は 30 mg を投与された被験者での曝露量は、用量調整因子を有さず 30 mg 又は 60 mg を投与された被験者での曝露量に比べ AUC、C_{max} は約 0.7 倍、C_{min} は約 0.5 倍であった。

60 mg 群のうち用量調整因子として「CL_{CR} ≤ 50 mL/min かつ≥ 30 mL/min」のみを有し半量の 30 mg を投与された被験者での曝露量は、30 mg 群で用量調整因子を有さず同じ 30 mg を投与された被験者での曝露量と比べ AUC は約 1.4 倍、C_{max} は約 1.3 倍、C_{min} は約 1.7 倍であった。30 mg 群又は 60 mg 群で用量調整因子として「CL_{CR} ≤ 50 mL/min かつ≥ 30 mL/min」のみを有し半量の 15 mg 又は 30 mg を投与された被験者での曝露量は、用量調整因子を有さず 30 mg 又は 60 mg を投与された被験者での曝露量と比べ AUC は約 0.7 倍、C_{max} は約 0.6 倍、C_{min} は約 0.9

倍であった。試験の除外対象ではあるが、無作為割付時に「CL_{CR} < 30 mL/min」であった高度腎機能障害を有する患者（用量調整因子としては「CL_{CR} ≤ 50 mL/min」のみ）で血漿中濃度データのある患者は全体で 24 名、日本人では 1 名いた。全体集団での同患者における曝露量は中等度腎機能障害（30 ≤ CL_{CR} ≤ 50 mL/min）を有する患者の曝露量に比べ、AUC は約 1.2 倍、C_{max} は約 1.1 倍、C_{min} は約 1.3～1.4 倍であったが、用量調整因子を有さず 30 mg 又は 60 mg を投与された被験者での曝露量と比べると、AUC で約 0.8～0.9 倍、C_{max} で約 0.7 倍、C_{min} は約 1.2 倍であった。

60 mg 群のうち用量調整因子として「P-gp 阻害薬併用」のみを有し半量の 30 mg を投与された被験者での曝露量は、30 mg 群で用量調整因子を有さず同じ 30 mg を投与された被験者での曝露量と比べ AUC、C_{max} は約 1.2 倍、C_{min} は約 1.1 倍であった。30 mg 群又は 60 mg 群で用量調整因子として「P-gp 阻害薬併用」のみを有し半量の 15 mg 又は 30 mg を投与された被験者での曝露量は、用量調整因子を有さず 30 mg 又は 60 mg を投与された被験者での曝露量と比べ AUC、C_{max}、C_{min} はいずれも約 0.6 倍であった。

いずれかの用量調整因子を 2 つ有する患者での曝露量は、用量調整因子を有していない患者と比べると、AUC、C_{max}、C_{min} はいずれも約 0.8 倍であった。

以上より、国際共同 AFP3 試験で、いずれかの用量調整因子を 1 つだけ有し半量を投与された患者での曝露量は、用量調整因子がなく全量を投与された患者での曝露量に比べ、1 倍を超えることはなかった。ただし、試験の除外対象ではあるが無作為割付時に「CL_{CR} < 30 mL/min」であった患者（用量調整因子としては「CL_{CR} ≤ 50 mL/min」のみ）で C_{min} が約 1.2 倍となった。用量調整因子が重複した場合でも、「CL_{CR} ≤ 50 mL/min」かつ「P-gp 阻害薬併用」の患者の C_{min} のみで約 1.0～1.1 倍となった以外で 1 倍を超えることはなかった。

2.4　急性症候性静脈血栓塞栓症患者を対象とした試験

2.4.1　国際共同 VTE P3 試験（添付資料番号 5.3.5.1-6）

2.4.1.1　血漿中薬物濃度及び薬力学評価

急性症候性 VTE 患者 8292 名（日本人 209 名）を対象に、低分子量又は未分画ヘパリン及びワルファリン同時投与開始後のワルファリン単剤投与を対照として、低分子量又は未分画ヘパリン投与開始後のエドキサバン単剤投与の有効性及び安全性について、国際共同多施設無作為化二重盲検並行群間比較試験によって評価した。国際共同 VTE P3 試験は症候性 VTE の再発（症候性深部静脈血栓症、非致死性肺塞栓症、及び致死性肺塞栓症の複合評価項目）を主要評価項目とした event-driven 試験であり、低分子量又は未分画ヘパリンを 5 日間以上投与した後、エドキサバン 60 mg（用量調整因子を有する被験者では 30 mg）、又はワルファリン（目標 INR 2.0～3.0）をそれぞれ 1 日 1 回経口投与した。用量調整因子は CL_{CR} ≤ 50 mL/min、体重 ≤ 60 kg、又は強力な P-gp 阻害薬[‡‡‡]の併用とした。PK 解析には、投与 3 ヵ月目のトラフ時及び服薬後 1～3 時間の 2 サンプル、並びに 12 ヵ月目の 1 サンプルを用いてエドキサバンと D21-2393 の血

‡‡‡ ベラパミル、キニジン、ドロネダロン、エリスロマイシン、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、ケトコナゾール又はイトラコナゾール

漿中濃度を測定した[§§§]。薬力学評価として投与初日の投与前、投与 3 ヵ月目のトラフ時及び服薬後 1～3 時間に PT 及び INR を、投与初日の投与前、投与 3 ヵ月目、6 ヵ月目（6 ヵ月で投与終了を予定していた被験者のみ）、及び 12 ヵ月目又は最終投与日、並びに最終投与後 1 ヵ月目に D-dimer を、投与 3 ヵ月目のトラフ時及び服薬後 1～3 時間に抗 FXa 活性を測定した。なお、VTE イベント発現時にも薬力学評価のための採血を行った。

国際共同 VTE P3 試験でのエドキサバン及び D21-2393 の血漿中濃度を表 2.7.2.5-3 に示す。エドキサバン群（60 mg 投与。ただし、用量調整因子を有する患者では 30 mg 投与）の投与後 3 ヵ月のトラフ時及び服薬後 1～3 時間の血漿中濃度はそれぞれ 35.1 ng/mL 及び 225 ng/mL、12 ヵ月目の血漿中濃度は 83.6 ng/mL であった。それぞれの値は、国際共同 AF P3 試験での 60 mg 群の投与後 29 日目（トラフ時及び服薬後 1～3 時間後）及び 12 ヵ月目での血漿中濃度と比べ、トラフ時の値が若干低めであったが、その他は同程度であった。エドキサバンに対する D21-2393 の血漿中濃度の比は、いずれの測定時点でもおよそ 1/10 程度であり、AF 患者や下肢整形外科手術施行患者で得られている成績との大きな違いは認められなかった。

急性症候性 VTE 患者での D-dimer、抗 FXa 活性、PT 及び INR の成績を表 2.7.2.5-8 に示す。全体集団での D-dimer の値（中央値）は、1 日目投与前値で 3.23～3.61 μg/mL であったものが、投与 3 ヵ月後には、エドキサバンの 60 mg 投与（用量調整因子なし）では 0.350 μg/mL、30 mg 投与（用量調整因子あり）では 0.420 μg/mL、ワルファリン（用量調整因子なし）で 0.320 μg/mL、ワルファリン（用量調整因子あり）で 0.390 μg/mL であった。用量調整によってエドキサバンの曝露量は 60 mg 投与に比べ 30 mg 投与で低下し、それに伴い D-dimer 値も 30 mg で若干高い値を示したものの、概ねワルファリン群と同程度の低下を示し、12 ヵ月後でも持続していた。急性症候性 VTE 患者では国際共同 AF P3 試験での AF 患者と比べ D-dimer のベースライン値は高かったが、エドキサバン投与後は国際共同 AF P3 試験の 60 mg 群とほぼ同レベルまでの低下が確認された。抗 FXa 活性（中央値）は、60 mg 投与で投与 3 ヵ月のトラフ時は 0.280 IU/mL、服薬後 1～3 時間は 2.79 IU/mL、30 mg 投与でトラフ時は 0.260 IU/mL、服薬後 1～3 時間は 1.95 IU/mL であった。抗 FXa 活性についても、国際共同 AF P3 試験と同様にエドキサバン 30 mg と 60 mg いずれも曝露量に応じた活性が認められた。抗 FXa 活性の反応性は国際共同 AF P3 試験の 60 mg 群と比べ若干低かったが同程度に近かった。PT 及び INR についても、国際共同 AF P3 試験と同様にエドキサバン 30 mg と 60 mg いずれも曝露量に応じた延長作用が認められ、延長作用強度は国際共同 AF P3 試験の 60 mg 群と比べ若干低かったが同程度に近かった。

以上より、急性症候性 VTE 患者でのエドキサバンの 60 mg（用量調整因子ありの場合 30 mg）投与は、AF 患者での 60 mg（用量調整因子ありの場合 30 mg）投与時と同程度の薬物動態とそれに基づく同程度の薬力学的作用を示すことが確認された。

§§§ エドキサバンを服用した被験者に VTE、大出血、臨床的に重要な出血のうち大出血に該当しないもの、又は重篤な有害事象のいずれかのエンドポイントが発現した場合には可能な限り採血を行い、その被験者の 4 つの血漿サンプルすべてを解析した。

2.4.1.2　母集団薬物動態解析（添付資料番号 5.3.3.5-1、5.3.3.5-3）

国際共同 VTE P3 試験でエドキサバンが投与された被験者 4118 名のうち 3687 名から得られた 9387 点、及び臨床薬理試験 13 試験の被験者 443 名から得られた 8652 点の血漿中エドキサバン濃度を用いて PPK 解析を実施した。PPK 解析に使用した臨床薬理試験の一覧、第 III 相試験の一覧、解析データの要約、及び共変量モデル検討結果を表 2.7.2.5-13、表 2.7.2.5-14、表 2.7.2.5-18、及び表 2.7.2.5-19 に、最終モデルの母集団パラメータ推定値を表 2.7.2.2-6 に示す。

2.7.2.2.3.5.2.1 で構築した基本 PPK モデル（添付資料番号 5.3.3.5-1）に国際共同 VTE P3 試験のデータを併合し、「年齢」、「性別」、「人種」、「健康状態」についてエドキサバンの薬物動態への影響を検討した。共変量モデル選択の結果、Vc/F に対し「人種」が、Q/F 及び CL_R/F に対し「健康状態」が影響を及ぼす共変量として選択された。人種は共変量として選択されたが、同じ CL_{CR} と体重の患者では人種間で血漿中薬物濃度推移にほとんど差は認められなかった。第 III 相試験での「P-gp 阻害薬併用」の影響について検討した結果、統計学的には有意であったが、影響の程度が小さく臨床的な意義は認められないと判断し、最終モデルには含めなかった。最終 PPK モデルの母集団パラメータ推定値（表 2.7.2.2-6）及び最終 PPK モデル式（表 2.7.2.2-6 脚注）は以下のとおりであった。

表 2.7.2.2-6　最終 PPK モデルの母集団パラメータ推定値：国際共同 VTE P3（1/2）

Parameter	**Estimate（RSE%）** [a]	
Structural model		
Apparent non-renal clearance（CL_{NR}/F）, L/h	15.2（2.20）	
Apparent non-renal clearance（CL_{NR}/F）study A-U141, L/h （θ_{16}）	18.3（3.73）	
Apparent central volume of distribution（Vc/F）, L	209（1.61）	
Apparent peripheral volume of distribution（Vp/F）, L	92.3（2.66）	
Apparent inter-compartmental clearance（Q/F）, L/h	5.91（3.44）	
First order absorption rate constant（k_a）, h^{-1}	3.36（4.74）	
Fractional change in k_a study A-U141, h^{-1}（θ_{15}） [b]	-0.690（1.19）	
Lag-time（t_{lag}）, h	0.250 fixed[c]（n.e.[d]）	
Covariate effects		
CL_{CR} on CL_R, slope 1（θ_{11}） [e]	0.202（2.22）	
CL_{CR} on CL_R, slope 2（θ_{12}） [e]	0.0321（4.74）	
Scaling parameter for CL_{CR} on CL_R, slope 2 in Phase 3, % change（θ_{19}） [e]	274（8.02）	
P-gp inhibitors on CL（Phase 1 only, θ_{17}）, % change [f]	33.4（9.39）	
P-gp inhibitors on F1（Phase 1 only, θ_{18}）, % change [f]	125（5.19）	
Scaling parameter for race on Vc/F（θ_{20}）, % change for Asians[g]	22.6（13.6）	
Scaling parameter for Q/F in Phase 3（θ_{21}）, % change for patients[h]	64.6（19.5）	
Inter-individual variability		***Shrinkage [k] of etas（%）***
CL/F[i], %CV	14.9（7.10）	57.2
Scaling parameter CL/F-Vc/F（θ_9） [i]	1.56（2.47）	
Vc/F[i], %CV	23.2（n.e.）	57.2
Vp/F[i], %CV	52.7（8.57）	58.7
Scaling parameter Q/F-Vp/F（θ_{10}） [i]	1.00 fixed（n.e.）	
Q/F[i], %CV	52.7（n.e.）	58.7
Correlation η_1 and η_2 [i]	42.7（13.7）	
t_{lag}, %CV	58.5（7.83）	30.4
Inter-individual variability on residual variability, %CV	33.3（6.89）	23.2

表 2.7.2.2-6　最終 PPK モデルの母集団パラメータ推定値: 国際共同 VTE P3（2/2）

Parameter	**Estimate（RSE%）** [a]	
Inter-occasion variability		***Shrinkage [k] of etas（% at occasion 1; 2; 3; 4; 5）***
CL/F, %CV	9.78 fixed（n.e.）	65.7; 78.5; 72.3; 41.5; 2.38
Vc/F, %CV	26.9 fixed（n.e.）	58.8; 66.4; 69.9; 24.9; -30.7
k_a, %CV	101 fixed（n.e.）	70.4; 65.0; 78.4; 40.5; 43.2
Residual variability		***Shrinkage [k] of epsilon（%）***
Proportional residual error, %CV	14.2（2.80）	8.04
Incremental proportional residual error in Phase 3, %CV	54.4（1.80）	
Objective function value	-4890.854/n.a.[j]	
Condition number	134/n.a.[j]	

a RSE = realtive standard error. For inter-individual and inter-occasion variability %RSE are given for the corresponding variance and covariance terms.
b The fractional change in typical k_a: Typical $k_{a_study\ A\text{-}U141}$ = Typical value of $k_a \times (1 + \theta_{15})$. Study A-U141 stands for US dronedarone DDI study.
c t_{lag} was fixed to the estimate obtained for the Phase 1 model.
d n.e. = not estimated
e Typical $CL/F = CL_{NR}/F \times (WT/70)^{3/4} + \theta_{11} \times CL_{CR}$
If $CL_{CR} > 90$ and Phase 1: Typical $CL/F = CL_{NR}/F \times (WT/70)^{3/4} + (\theta_{11} - \theta_{12}) \times 90 + \theta_{12} \times CL_{CR}$
If $CL_{CR} > 90$ and Phase 3: Typical $CL/F = CL_{NR}/F \times (WT/70)^{3/4} + (\theta_{11} - \theta_{12} \times \theta_{19}) \times 90 + \theta_{12} \times \theta_{19} \times CL_{CR}$
f Only for Phase 1 studies: If concomitant P-gp inhibitor: Typical parameter = Typical value of parameter × (1 + θ)
g The fractional change in Vc/F for Asians: Typical Vc/F_{Asian} = Typical $Vc/F_{none_Asian} \times (1 + \theta_{20})$.
h The fractional change in Q/F for patients: Typical $Q/F_{patient}$ = Typical $Q/F_{patients} \times (1 + \theta_{21})$.
i $CL/F = \theta_1 \times (WT/70)^{3/4} \times e^{\eta 1}$; $Vc/F = \theta_2 \times (WT/70)^{3/4} \times e^{\eta 1 \times \theta 9}$.
$Vp/F = \theta_3 \times (WT/70)^{3/4} \times e^{\eta 2}$; $Q/F = \theta_4 \times (WT/70)^{3/4} \times e^{\eta 2 \times \theta 10}$.
j n.a. = not applicable
k PsN (Perl-speaks-NONMEM) output was used to obtain shrinkage values

最終 PPK モデルに含まれる共変量に加え、CL/F に「強力な P-gp 阻害薬併用」の影響を共変量として組み込んだモデルの経験ベイズ推定値から、急性症候性 VTE 患者におけるエドキサバンの定常状態での曝露量（$AUC_{0\text{-}24h,ss}$、$C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$、及び $C_{av,ss}$）を算出した（表 2.7.2.5-20）。急性症候性 VTE 患者でのエドキサバンの曝露量を表 2.7.2.2-7 に示す。

日本人集団の曝露量は、全体集団の曝露量と類似していた。

表 2.7.2.2-7　急性症候性 VTE 患者におけるエドキサバンの定常状態での曝露量: 国際共同 VTE P3

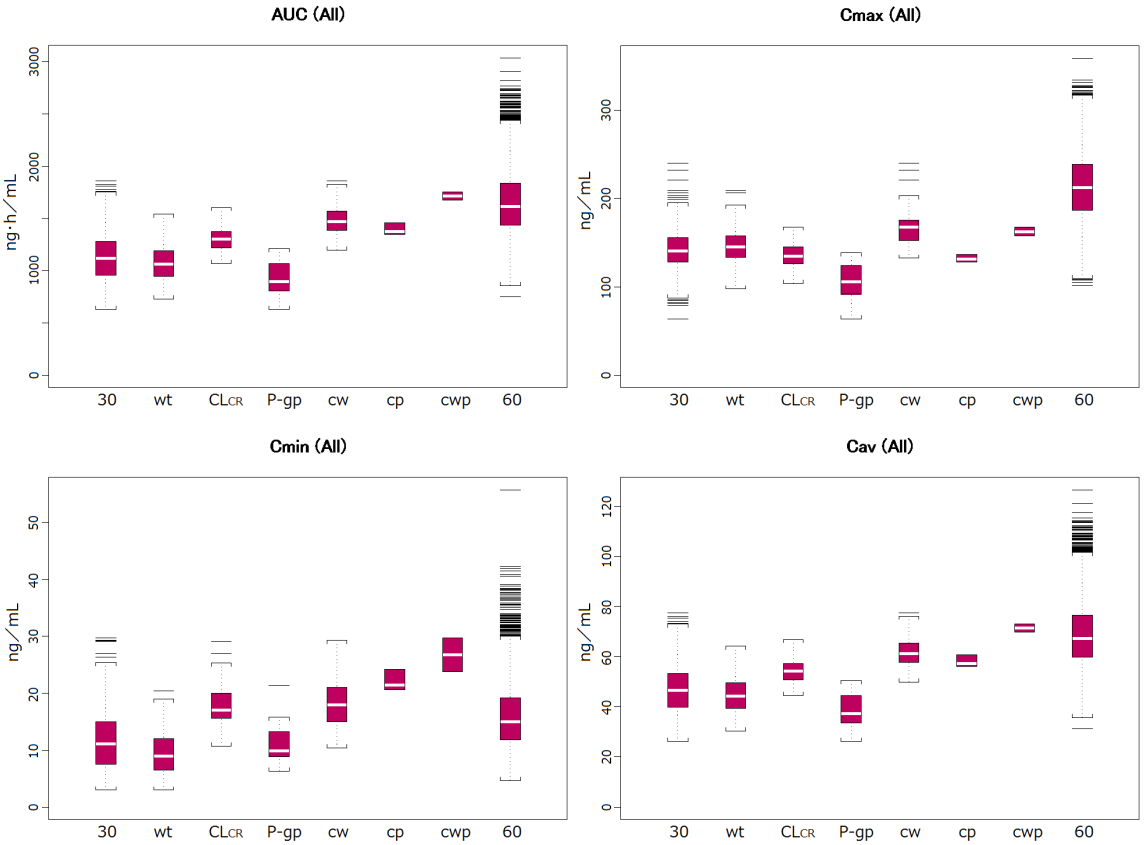
パラメータ	統計量	全体集団 N = 3707	日本人集団 N = 89
		30 mg/60 mg	30 mg/60 mg
$AUC_{0\text{-}24h,ss}$ （ng· h/mL）	mean（SD）	1570（360）	1620（427）
	median	1560	1630
	25%~75%	1340~1780	1280~1850
	min, max	625, 3040	818, 2730
$C_{max,ss}$ （ng/mL）	mean（SD）	203（44.8）	188（42.7）
	median	204	186
	25%~75%	171~233	154~218
	min, max	63.7, 359	111, 284
$C_{min,ss}$ （ng/mL）	mean（SD）	15.4（6.05）	18.1（7.38）
	median	14.4	16.9
	25%~75%	11.3~18.6	13.0~21.8
	min, max	2.99, 55.7	4.58, 38.1
$C_{av,ss}$ （ng/mL）	mean（SD）	65.5（15.0）	67.5（17.8）
	median	64.9	68.0
	25%~75%	55.9~74.3	53.5~77.1
	min, max	26.1, 126	34.1, 114

さらに、エドキサバンの用量ごとの曝露量を図 2.7.2.2-4 に示す。

国際共同 VTE P3 試験でのエドキサバン群の 60 mg（用量調整なし）と 30 mg（用量調整あり）投与時の定常状態での曝露量の関係は、AUC_{ss}、$C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$、$C_{av,ss}$ いずれも用量調整を行った 30 mg 投与時で低く、国際共同 AF P3 試験での 60 mg 群と同様であった。

また、国際共同 AF P3 試験と同様に、日本人集団での曝露量は、全体集団と類似の傾向を示した。

図 2.7.2.2-4　急性症候性 VTE 患者の定常状態での曝露量: 国際共同 VTE P3 試験



「30: 30 mg 投与（用量調整因子あり）」と「60: 60 mg 投与（用量調整因子なし）」との間の「wt: 体重 ≤60 kg の被験者」、「CL_{CR}: CL_{CR} ≤ 50 mL/min の被験者」、「P-gp: P-gp 阻害薬併用の被験者」、「cw: CL_{CR} ≤ 50 mL/min かつ体重 ≤60 kg の被験者」、「cp: CL_{CR} ≤ 50 mL/min かつ P-gp 阻害薬併用の被験者」、「cwp: CL_{CR} ≤ 50 mL/min かつ体重 ≤60 kg かつ P-gp 阻害薬併用の被験者」は各用量調整因子を有し半量が投与された被験者を示す（用量調整因子 1 つのみ: wt、CL_{CR}、P-gp。2 つ: cw、cp。3 つ: cwp）。

また、個々の用量調整因子（体重 ≤60 kg、CL_{CR} ≤ 50 mL/min、P-gp 阻害薬併用）によるエドキサバンの曝露量に及ぼす影響を検討した（表 2.7.2.5-20 参照）。

急性症候性 VTE 患者の定常状態での曝露量（$AUC_{0-24h,ss}$、$C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$）の予測値は、用量調整因子として「体重 ≤60 kg」のみを有し半量の 30 mg を投与された被験者では、用量調整因子を有さず 60 mg を投与された被験者での曝露量に比べ AUC、C_{min} は約 0.6 倍、C_{max} は約 0.7 倍であった。用量調整因子として「CL_{CR} ≤ 50 mL/min かつ≥ 30 mL/min」のみを有し半量の 30 mg を投与された被験者での曝露量は、用量調整因子を有さず 60 mg を投与された被験者での曝露量と比べ AUC は約 0.8 倍、C_{max} は約 0.6 倍、C_{min} は約 1.1 倍であった。用量調整因子として「P-gp 阻害薬併用」を有し半量の 30 mg を投与された被験者での曝露量は、用量調整因子を有さず 60 mg を投与された被験者での曝露量と比べると、AUC で約 0.6 倍、C_{max} で約 0.5 倍、C_{min} は約 0.7 倍であった。いずれかの用量調整因子を 2 つ有する患者での曝露量は、用量調整因子を有していない患者と比べると、AUC で約 0.9 倍、C_{max} で約 0.8 倍、C_{min} で約 1.1 倍であった。用量調整因子を 3 つ有する患者は少なく 2 名であったがその曝露量は、用量調整因子を有していない患者と比べると、AUC で約 1.0 倍、C_{max} で約 0.8 倍、C_{min} で約 1.7 倍であっ

た。ただし、C_{min} の予測値自体は、国際共同 AF P3 試験での同条件の予測値と比べて同程度かそれ以下であった。

2.5　腎機能障害患者を対象とした試験

2.5.1　日本 SRI NVAF P3 試験（添付資料番号 5.3.5.1-5）

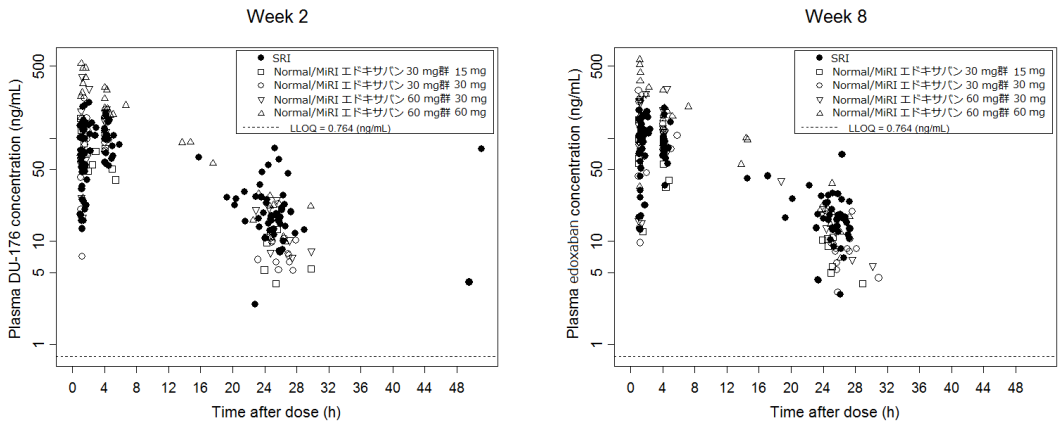
高度腎機能障害（15 mL/min ≤ CL_{CR} < 30 mL/min［血液透析患者を除く］）を有する NVAF 患者 50 名（以下［SRI］群）を対象に、エドキサバンを 15 mg × 1／日で 12 週間投与したときの安全性及び薬物動態をオープンラベル並行群間比較試験によって検討した。対照群は、正常腎機能（Normal, 80 mL/min < CL_{CR}）又は軽度腎機能障害（mild renal impairment: MiRI, 50 mL/min ≤ CL_{CR} ≤ 80 mL/min）を有する NVAF 患者 43 名（以下 Normal/MiRI 群）を対象とし、エドキサバン 30 mg 群（30 mg × 1／日［用量調整因子を有する被験者では 15 mg × 1／日］）又は 60 mg 群（60 mg × 1／日［用量調整因子を有する被験者では 30 mg × 1／日］）に無作為に割り付けた。SRI 群では投与期間中の用量調整は行わなかった。Normal/MiRI 群での用量調整因子は、体重 ≤ 60 kg、又はベラパミルもしくはキニジンの併用とした。投与 2 週目及び 8 週目のトラフ時、服薬後 1～3 時間、並びに服薬後 4～8 時間（可能な場合）にエドキサバンと D21-2393 の血漿中濃度を測定した。また、投与 2 週目と 8 週目のトラフ時、服薬後 1～3 時間、及び服薬後 4～8 時間（可能な場合）、並びに 12 週目のトラフ時に薬力学的指標として PT、INR、及び APTT を測定し、投与 2 週目、8 週目、及び 12 週目のトラフ時に凝固線溶系バイオマーカーとして D-dimer、F1+2、及び TAT を測定した。

2.5.1.1　血漿中薬物濃度及び薬力学評価

エドキサバンの血漿中濃度を図 2.7.2.2-5 に示す。

SRI 群にエドキサバン 15 mg を投与したときと、Normal/MiRI 群に 30 mg 又は 60 mg を投与したときの血漿中エドキサバン濃度の分布はほぼ重なっていた。8 週目でもその傾向は同様であった。

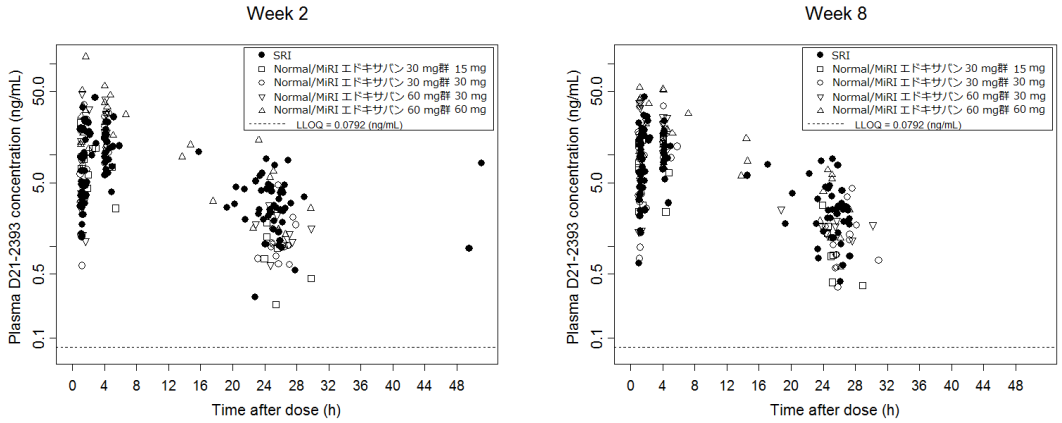
図 2.7.2.2-5 血漿中エドキサバン濃度（個別）の時間推移：日本 SRI NVAF P3



D21-2393 の血漿中濃度を図 2.7.2.2-6 に示す。

血漿中エドキサバン濃度と同様に、SRI 群の投与 2 週目及び 8 週目の血漿中 D21-2393 濃度の分布は、Normal/MiRI 群の分布とほぼ重なった。

図 2.7.2.2-6 血漿中 D21-2393 濃度（個別）の時間推移：日本 SRI NVAF P3



D21-2393 のエドキサバンに対する血漿中濃度比を表 2.7.2.2-8 に示す。

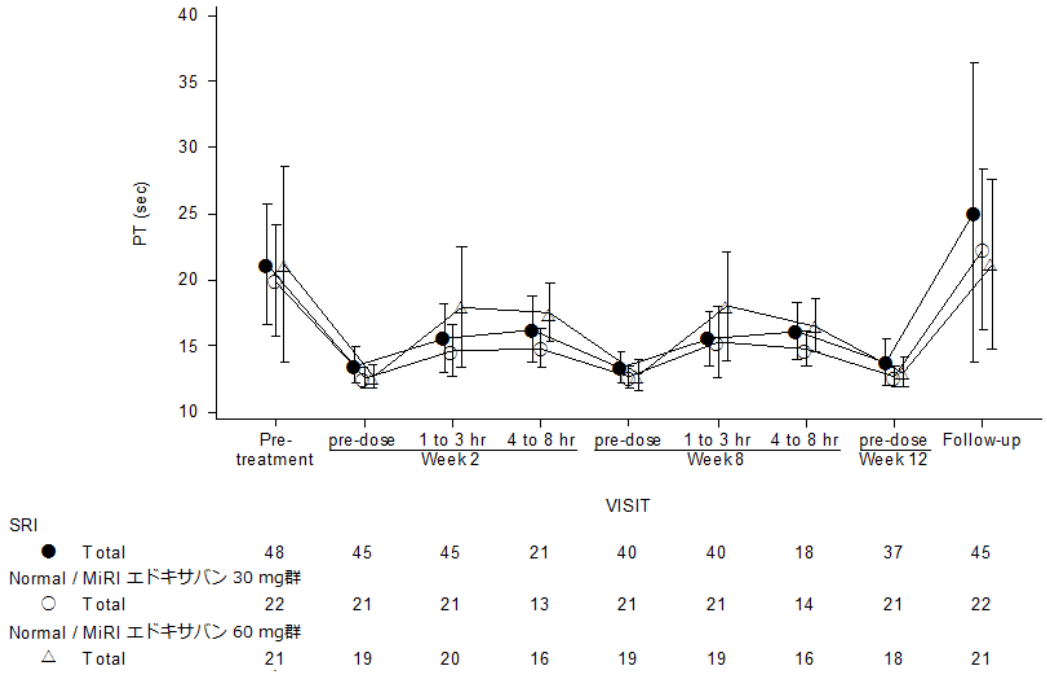
表 2.7.2.2-8　血漿中 D21-2393／エドキサバン濃度比：日本 SRI NVAF P3

			SRI	Normal/MiRI	
			15 mg	30 mg 群 15 mg/30 mg	60 mg 群 30 mg/60 mg
投与 2 週目	トラフ時	n	44	21	17
		mean（SD）	0.169（0.0691）	0.144（0.0770）	0.170（0.113）
		median	0.154	0.122	0.141
		min, max	0.0481, 0.405	0.0632, 0.423	0.0845, 0.528
	服薬後 1～3 時間	n	46	21	20
		mean（SD）	0.134（0.0664）	0.116（0.0652）	0.102（0.0583）
		median	0.135	0.103	0.0876
		min, max	0.0258, 0.417	0.0402, 0.303	0.0198, 0.260
	服薬後 4～8 時間	n	22	13	16
		mean（SD）	0.144（0.0571）	0.156（0.0709）	0.153（0.0646）
		median	0.153	0.119	0.134
		min, max	0.0436, 0.257	0.0698, 0.308	0.0595, 0.283
投与 8 週目	トラフ時	n	39	21	16
		mean（SD）	0.169（0.0698）	0.155（0.0832）	0.163（0.0906）
		median	0.166	0.137	0.135
		min, max	0.0376, 0.330	0.0755, 0.431	0.0694, 0.350
	服薬後 1～3 時間	n	40	21	19
		mean（SD）	0.122（0.0605）	0.115（0.0862）	0.109（0.0409）
		median	0.122	0.0881	0.104
		min, max	0.0405, 0.380	0.0289, 0.392	0.0387, 0.180
	服薬後 4～8 時間	n	18	14	16
		mean（SD）	0.141（0.0538）	0.150（0.0629）	0.147（0.0651）
		median	0.148	0.142	0.134
		min, max	0.0390, 0.231	0.0754, 0.294	0.0834, 0.322

D21-2393 のエドキサバンに対する血漿中濃度比は、いずれの投与群でも平均で約 10%～17%であった。

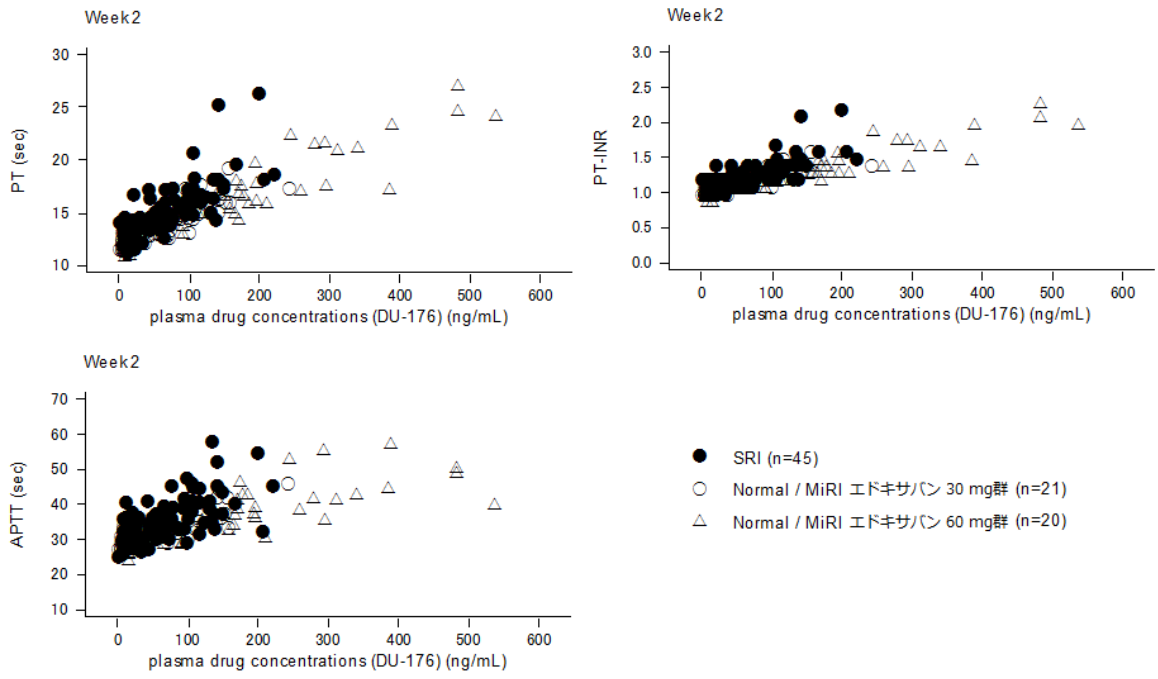
薬力学的指標のうち PT は、いずれも SRI 群は投与 2 週目のトラフ時、服薬後 1～3 時間、及び 4～8 時間で Normal/MiRI 30 mg 群又は 60 mg 群と同程度であり、投与 8 週目でも投与 2 週目と同様の時間経過を示した。INR、APTT も同様であった（図 2.7.2.2-7 及び表 2.7.2.5-9）。

図 2.7.2.2-7　PT の時間経過（算術平均±SD）：日本 NVAF SRI P3 試験



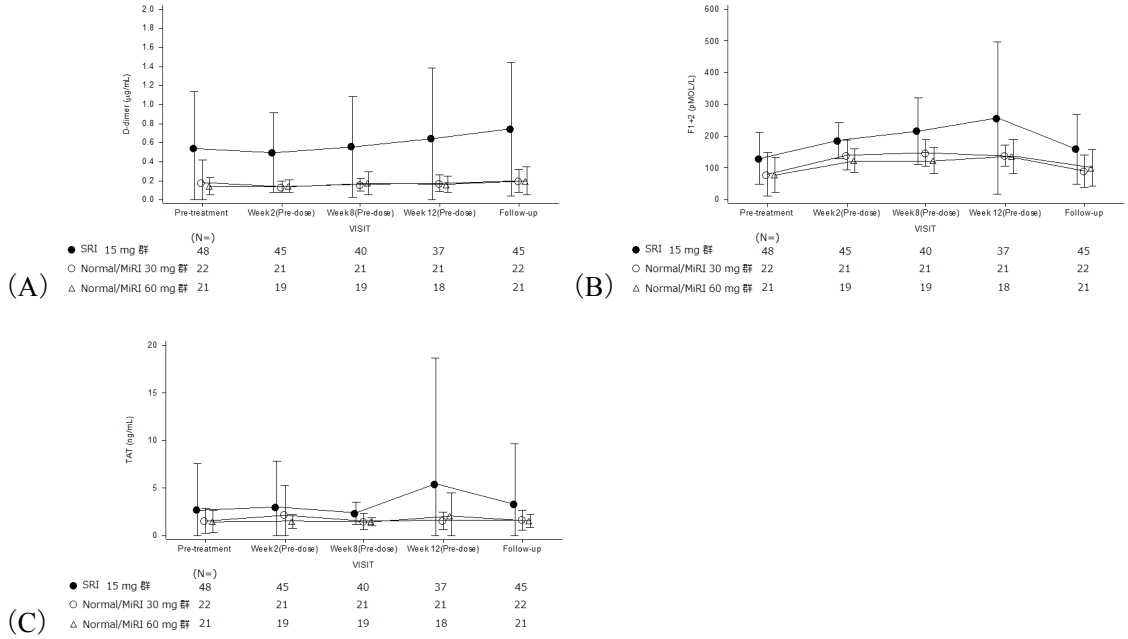
PT、INR、及び APTT は、血漿中エドキサバン濃度の増加に応じた延長が認められた（図 2.7.2.2-8）。

図 2.7.2.2-8　血漿中エドキサバン濃度と血液凝固時間（PT、INR、及び APTT）の関係：日本 NVAF SRI P3 試験



バイオマーカーについては、D-dimer は SRI 群では Normal/MiRI 30 mg 群・60 mg 群と比較して投与前から後観察期まで一貫して高かったが、いずれの群でも投与前値からの大きな変化は認められなかった。F1+2 は、いずれの群でも投与 2 週目以降は投与前値と比較して高値で推移し、後観察期に投与前と同程度に戻ったが、この間、SRI 群は Normal/MiRI 30 mg 群・60 mg 群と比較して高値で推移した。TAT は、SRI 群は Normal/MiRI 30 mg 群・60 mg 群と比較して投与前から後観察期までわずかに高かったが、いずれの投与群でも投与前値からの明らかな変化は認められなかった（図 2.7.2.2-9 及び表 2.7.2.5-9）。

図 2.7.2.2-9　D-dimer（A）、F1+2（B）、TAT（C）の経時推移（算術平均±SD、薬物動態解析集団）：日本 SRI NVAF P3



2.5.1.2　母集団薬物動態解析（添付資料番号 5.3.3.5-4）

国際共同 AF P3 試験で構築された PPK モデルを、日本 SRI NVAF P3 試験の 90 名計 440 点の血漿中濃度データを用いて更新し（総計 10965 名から得た 35499 点の血漿中濃度データ）、経験ベイズ推定値から定常状態での曝露量（$AUC_{0\text{-}24h,ss}$、$C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$、及び $C_{av,ss}$）を算出した（表 2.7.2.2-9）。

表 2.7.2.2-9 SRI を有する AF 患者の定常状態での曝露量: 日本 SRI NVAF P3

パラメータ	統計量	SRI	Normal/MiRI					
			30 mg 群			60 mg 群		
		15 mg	15 mg	30 mg	合計	30 mg	60 mg	合計
$AUC_{0\text{-}24h,ss}$（ng· h/mL）	n	48	7	14	21	8	13	21
	mean	1240	807	1240	1090	1610	2530	2180
	SD	251	175	262	312	186	583	653
	median	1190	867	1180	1080	1530	2340	1980
	min	803	575	892	575	1430	1660	1430
	max	2020	983	1710	1710	1980	3620	3620
$C_{max,ss}$（ng/mL）	n	48	7	14	21	8	13	21
	mean	111	82.3	141	122	177	277	239
	SD	28.5	15.7	38.4	43.0	25.7	73.9	77.2
	median	107	82.6	126	115	168	240	225
	min	69.5	64.8	104	64.8	142	184	142
	max	220	104	243	243	213	445	445
$C_{min,ss}$（ng/mL）	n	48	7	14	21	8	13	21
	mean	18.4	8.78	10.9	10.2	14.9	23.7	20.3
	SD	8.02	3.32	5.06	4.58	3.97	7.98	7.94
	median	17.1	8.79	9.97	9.60	13.5	23.9	20.4
	min	2.20	4.43	6.01	4.43	9.35	13.4	9.35
	max	48.7	14.1	25.5	25.5	20.9	41.4	41.4
$C_{av,ss}$（ng/mL）	n	48	7	14	21	8	13	21
	mean	51.6	33.6	51.6	45.6	66.9	105	90.8
	SD	10.5	7.29	10.9	13.0	7.74	24.3	27.2
	median	49.7	36.1	49.2	45.0	63.6	97.4	82.6
	min	33.4	24.0	37.2	24.0	59.5	69.1	59.5
	max	84.1	41.0	71.4	71.4	82.6	151	151

その結果、SRI 群（エドキサバン 15 mg 投与）の定常状態での血漿中エドキサバン濃度の $AUC_{0\text{-}24h,ss}$（1240 ng･h/mL）及び $C_{max,ss}$（111 ng/mL）は Normal/MiRI の 60 mg 群（用量調整なし: $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ 2530 ng･h/mL、$C_{max,ss}$ 277 ng/mL。用量調整あり: $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ 1610 ng･h/mL、$C_{max,ss}$ 177 ng/mL）より低いが、30 mg 群の用量調整なし（$AUC_{0\text{-}24h,ss}$ 1240 ng･h/mL、$C_{max,ss}$ 141 ng/mL）と比べた場合、$AUC_{0\text{-}24h,ss}$ は 1 倍、$C_{max,ss}$ は約 0.8 倍になると予測された。これに対し、$C_{min,ss}$（18.4 ng/mL）は 30 mg 群（用量調整なし 10.9 ng/mL、用量調整あり 8.78 ng/mL）より高く 60 mg 群（用量調整なし 23.7 ng/mL、用量調整あり 14.9 ng/mL）に近いが、60 mg 群の用量調整なしと比べ約 0.8 倍になると予測された。

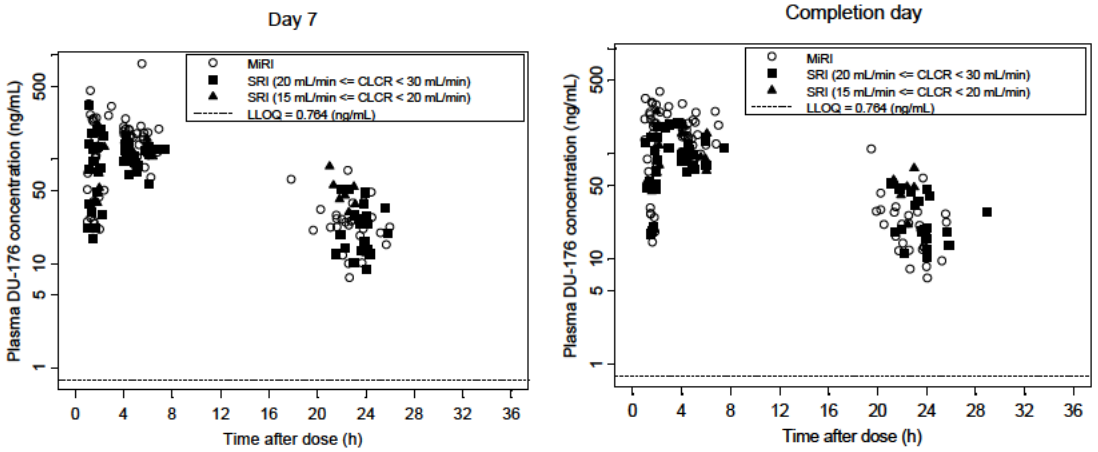
2.5.2　日本 SRI DVT P3 試験（添付資料番号 5.3.5.4-1）

高度腎機能障害（15 mL/min ≤ CL_{CR} < 30 mL/min［血液透析患者を除く］）を有する下肢整形外科手術施行患者 48 名（人工膝関節全置換術［total knee replacement: TKR］11 名、人工股関節全置換術［total hip replacement: THR］5 名、股関節骨折手術［hip fracture surgery: HFS］32 名、以下 SRI 群）を対象に、エドキサバンを 15 mg × 1／日で 11～14 日間投与したときの安全性及び薬物動態をオープンラベル並行群間比較試験によって検討した。対照群は、軽度腎機能障害（50 mL/min ≤ CL_{CR} ≤ 80 mL/min）を有する下肢整形外科手術施行患者 30 名（TKR 9 名、THR 8 名、HFS 13 名、以下 MiRI 群）を対象にエドキサバン 30 mg × 1／日を 11～14 日間投与した。なお、上記の高度腎機能障害を有する下肢整形外科手術施行患者のうち 20 mL/min ≤ CL_{CR} < 30 mL/min の患者（TKR 6/11 名、THR 4/5 名、HFS 10/32 名）を対象として、フォンダパリヌクス[****]1.5 mg を 1 日 1 回 11～14 日間皮下投与する参照群を設定した。投与 7 日目及び投与終了日（11～14 日目）のトラフ時、服薬後 1～3 時間、及び 4～8 時間にエドキサバンと D21-2393 の血漿中濃度を測定した。

エドキサバンの血漿中濃度を図 2.7.2.2-10、表 2.7.2.2-10 及び表 2.7.2.5-4 に示す。

エドキサバン 15 mg を投与された SRI 群の投与 7 日目の血漿中エドキサバン濃度の分布は、エドキサバン 30 mg を投与された MiRI 群とほぼ重なった。投与終了日にも同様の傾向が認められた。

図 2.7.2.2-10 血漿中エドキサバン濃度（個別）の時間推移：日本 SRI DVT P3



エドキサバン 15 mg を投与された SRI 群の平均血漿中エドキサバン濃度は、エドキサバン 30 mg を投与された MiRI 群の値に比べ、投与 7 日目トラフ時では 27%高かったが、投与 7 日目の服薬後 1～3 時間では 24%低く、投与 7 日目の服薬後 4～8 時間では 37%低かった。投与終了日の血漿中エドキサバン濃度は、投与 7 日目と同程度であった。

**** 投与にはフォンダパリヌクスナトリウム注射液を用い、投与量はフォンダパリヌクスナトリウム相当量として表示した。以下、フォンダパリヌクスと表記した。

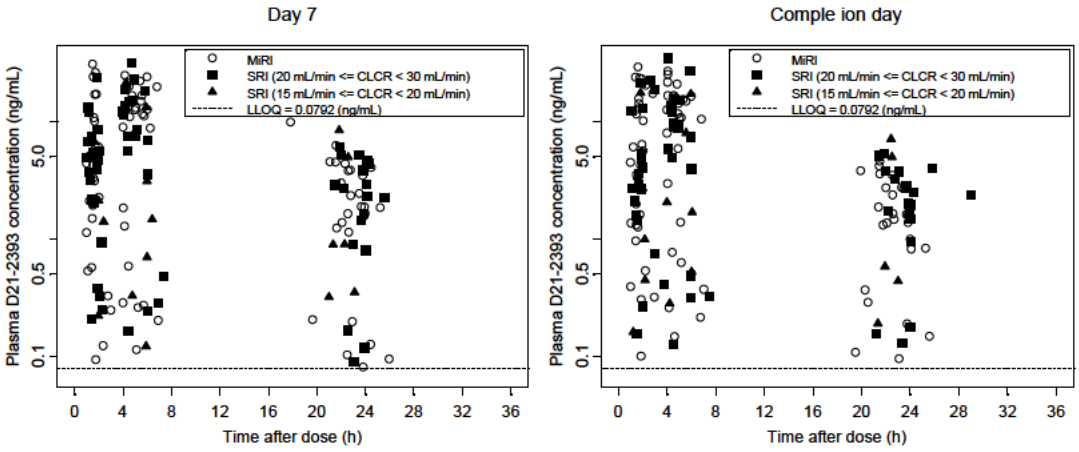
表 2.7.2.2-10 血漿中エドキサバン濃度： 日本 SRI DVT P3

			SRI 15 mg 15 mL/min ≤ CL_{CR} < 30 mL/min	MiRI 30 mg 50 mL/min ≤ CL_{CR} ≤ 80 mL/min
投与 7 日目	トラフ時	n	27	28
		mean（SD）	31.4 (18.6)	24.7 (14.1)
		median	28.8	22.4
		min, max	8.73, 86.1	7.31, 78.4
	服薬後 1～3 時間	n	27	29
		mean（SD）	106 (75.8)	140 (120)
		median	83.4	103
		min, max	17.3, 326	17.4, 456
	服薬後 4～8 時間	n	27	29
		mean（SD）	113 (24.9)	179 (132)
		median	111	166
		min, max	57.4, 165	67.1, 828
投与終了目	トラフ時	n	25	29
		mean（SD）	31.2 (17.4)	24.5 (20.0)
		median	21.4	21.3
		min, max	10.5, 73.8	6.58, 111
	服薬後 1～3 時間	n	25	29
		mean（SD）	95.2 (61.0)	169 (109)
		median	78.1	182
		min, max	17.2, 256	14.5, 389
	服薬後 4～8 時間	n	26	28
		mean（SD）	109 (30.7)	159 (52.7)
		median	101	149
		min, max	66.7, 184	83.1, 298

D21-2393 の血漿中濃度を図 2.7.2.2-11 に示す。

血漿中エドキサバン濃度と同様に、SRI 群の投与 7 日目及び投与終了日目の血漿中 D21-2393 濃度の分布は、MiRI 群の分布とほぼ重なった。

図 2.7.2.2-11 血漿中 D21-2393 濃度（個別）の時間推移：日本 SRI DVT P3



D21-2393 のエドキサバンに対する血漿中濃度比は、MiRI 群と SRI 群で同程度であり、いずれの投与群でも平均で約 7%～12%であった。

表 2.7.2.2-11　血漿中 D21-2393／エドキサバン濃度比: 日本 SRI DVT P3

			SRI 15 mg	MiRI 30 mg
投与 7 日目	トラフ時	n	27	28
		mean（SD）	0.116 (0.104)	0.108 (0.0766)
		median	0.106	0.122
		min, max	0.00, 0.373	0.00, 0.244
	服薬後 1～3 時間	n	27	29
		mean（SD）	0.0697 (0.0646)	0.0719 (0.0583)
		median	0.0619	0.0726
		min, max	0.00, 0.237	0.00, 0.189
	服薬後 4～8 時間	n	27	29
		mean（SD）	0.0919 (0.0832)	0.0798 (0.0583)
		median	0.0855	0.0912
		min, max	0.000809, 0.328	0.00108, 0.176
投与終了目	トラフ時	n	25	29
		mean（SD）	0.107 (0.0926)	0.101 (0.0706)
		median	0.108	0.115
		min, max	0.00, 0.313	0.00, 0.242
	服薬後 1～3 時間	n	25	29
		mean（SD）	0.0716 (0.0612)	0.0650 (0.0541)
		median	0.0738	0.0760
		min, max	0.00, 0.207	0.00, 0.245
	服薬後 4～8 時間	n	26	28
		mean（SD）	0.0897 (0.0888)	0.0812 (0.0567)
		median	0.0769	0.0977
		min, max	0.00, 0.365	0.000898, 0.182

2.5.3　米国透析患者 PK 試験（添付資料番号 5.3.3.3-1）

血液透析を受けている末期腎不全患者 10 名を対象として、血液透析下でのエドキサバンの薬物動態をオープンラベル 2 群 2 期クロスオーバー試験によって検討した。エドキサバン 15 mg を単回投与し、投与 2～6 時間後に血液透析を 4 時間実施したときのエドキサバン及び D21-2393 の薬物動態を、透析を行わない日にエドキサバン 15 mg を単回投与したときと比較した。透析液中エドキサバン濃度を測定し、血液透析クリアランス（CL_D）††††を算出した。また、透析装置の前後のラインから血液を採取し、それぞれの血漿中エドキサバン及び D21-2393 濃度から透析装置クリアランス（$CL_{dial,\ plasma}$）‡‡‡‡を算出した。

透析下又は非透析下でのエドキサバン及び D21-2393 の血漿中濃度を表 2.7.2.5-5 に、透析下と非透析下での曝露量の比較を表 2.7.2.2-12 示す。

表 2.7.2.2-12　末期腎不全患者におけるエドキサバン及び D21-2393 の透析下と非透析下での曝露量の比較（分散分析）：米国透析患者 PK

薬物	薬物動態パラメータ	幾何最小二乗平均値		A/B 比（%）	95%CI（%）
		透析下（A）	非透析下（B）		
エドキサバン	C_{max}（ng/mL）	51.0	52.7	96.8	(76.0, 123)
	AUC_{last}（ng·h/mL）	625	678	92.1	(77.9, 109)
	$AUC_{0\text{-}inf}$（ng·h/mL）	651	713	91.3	(77.9, 107)
D21-2393	C_{max}（ng/mL）	8.31	9.92	83.8	(60.0, 117)
	AUC_{last}（ng·h/mL）	121	151	80.2	(60.4, 106)
	$AUC_{0\text{-}inf}$（ng·h/mL）	130	161	80.8	(61.9, 105)

非透析下でのエドキサバン投与と比較して、透析下でのエドキサバンの薬物動態は C_{max} 及び AUC に軽微な低下傾向が認められた。D21-2393 も透析によって C_{max} 及び AUC に 20%弱の低下傾向が認められた。エドキサバンの C_{24h}（幾何平均値［CV%］）は、非透析下（7.22 ng/mL［38.6］）と透析下（6.90 ng/mL［52.6］）で透析の影響はほとんど認められなかった。エドキサバンの CL/F（算術平均値）は非透析下で 22.5 L/h（375 mL/min）、透析下で 24.1 L/h（402 mL/min）であり、CL_D は 6.1 L/h、$CL_{dial,\ plasma}$ は、5.7 L/h であった。

投与 2 時間後及び 6 時間後のエドキサバンの血漿蛋白結合率を表 2.7.2.2-13 に示す。

表 2.7.2.2-13　透析下又は非透析下のエドキサバンの血漿蛋白結合率：米国透析患者 PK

†††† $CL_D = A_D/AUC_{2\text{-}6h}$　ただし、A_D は透析液中の薬物濃度に透析液容量を掛けて求めた透析液中に回収された全エドキサバン量、$AUC_{2\text{-}6h}$ はエドキサバン投与後 2～6 時間の AUC を示す。

‡‡‡‡ $CL_{dial,plasma} = Q_{A,plasma} \times (AUC_{afferent} - AUC_{efferent})/AUC_{afferent}$　ただし、$AUC_{afferent}$ 及び $AUC_{efferent}$ は、透析装置への輸入（脱血）ライン及び輸出（返血）ラインから得られた血漿中濃度から算出し、$Q_{A,plasma}$ は輸入ラインから有効血漿流速として、次式により算出した。$Q_{A,plasma} = Q_{blood} \times \{(RBC/P) \times Ht + (1\text{-}Ht)\}$
ただし、RBC/P（赤血球／血漿分画係数）はマスバランス試験の成績から 1 と設定されたため Ht（ヘマトクリット値）が相殺され、$Q_{A,plasma}$ は Q_{blood}（血流速度）に等しいと想定された。

血液透析	投与後時間	
	2 h	6 h
あり	60.6%	62.9%
なし	60.0%	61.6%

エドキサバンの血漿蛋白結合率は、投与 2 時間後から 6 時間後にかけた 4 時間の透析によってほとんど影響を受けないことが確認された。

2.6　薬物相互作用試験

2.6.1　米国シクロスポリン DDI 試験（添付資料番号 5.3.3.4-1）

健康成人 34 名を対象に、シクロスポリン 500 mg 及びエドキサバン 60 mg を併用単回経口投与した場合のエドキサバン及び D21-2393 の薬物動態と薬力学への影響を評価した。

エドキサバン単独投与と比較して、シクロスポリンと併用投与したときのエドキサバンの C_{max} 及び AUC はともに約 1.7 倍上昇し、t_{max} は約 2 倍に遅延した。$t_{1/2}$ ではほとんど差は認められなかった。また、D21-2393 の C_{max} は約 8.7 倍、AUC は約 7 倍に上昇した。エドキサバンの $AUC_{0\text{-}inf}$ に対する D21-2393 の $AUC_{0\text{-}inf}$ の比は、シクロスポリンの併用投与によって約 10%（エドキサバン単独）から約 39%（併用）へと上昇した（表 2.7.2.5-6 参照）。

シクロスポリンの併用投与によってエドキサバン及び D21-2393 の血漿中濃度が上昇したことに伴い、内因性 FXa 活性のベースラインからの最大変化率は、単独投与時で−64.3%から、併用投与時で−81.8%へと、約 1.3 倍強く阻害された（表 2.7.2.5-10 参照）。

2.6.2　米国ドロネダロン DDI 試験（添付資料番号 5.3.3.4-2）

健康成人 34 名を対象に、ドロネダロン 400 mg × 2／日を 7 日間反復経口投与し、5 日目にエドキサバン 60 mg を単回経口投与した場合のエドキサバン及び D21-2393 の薬物動態と薬力学への影響を評価した。

エドキサバン単独投与と比較して、ドロネダロンと併用投与したときのエドキサバンの C_{max} は約 46%、AUC は約 85%上昇した。$t_{1/2}$ はドロネダロンとの併用投与によって、エドキサバン単独投与に比べ中央値の比較で 49.2%延長し、CL/F が約 46%低下した。また、D21-2393 の C_{max} は約 8%、AUC は約 30%上昇した（表 2.7.2.5-6 参照）。

ドロネダロンの併用投与によってエドキサバン及び D21-2393 の血漿中濃度が上昇したことに伴い、PT、INR、及び APTT の投与前値からの最大延長率は、いずれもエドキサバン単独投与と比較して約 11%増加した（表 2.7.2.5-10 参照）。

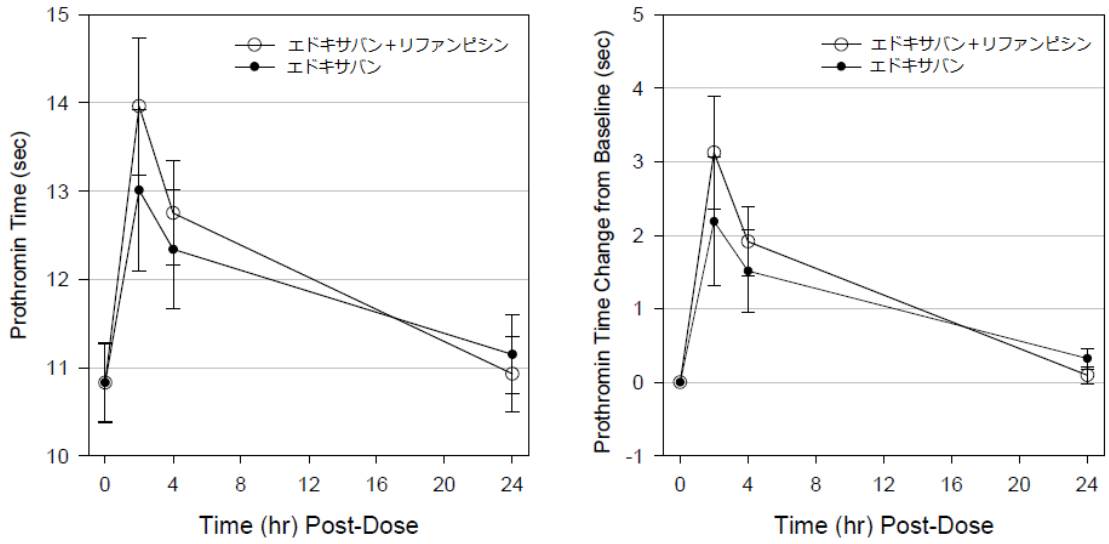
2.6.3　米国リファンピシン DDI 試験（添付資料番号 5.3.3.4-3）

健康成人 34 名を対象に、リファンピシンを 600 mg × 1／日を 7 日間反復経口投与し、7 日目にエドキサバン 60 mg を単回経口投与した場合のエドキサバン、D21-2393、及び D21-1402 の薬物動態と薬力学への影響を評価した。

エドキサバン単独投与と比較して、リファンピシンとの併用投与によって、エドキサバンの C_{max} は約 10%上昇し、$AUC_{0\text{-}inf}$ は約 34%減少した。$t_{1/2}$ はエドキサバン単独投与に比べ約 60%短縮した。また、D21-2393 及び D21-1402 は、C_{max} が約 5 倍に、$AUC_{0\text{-}inf}$ が約 3 倍に上昇した（表 2.7.2.5-6 参照）。エドキサバンの $AUC_{0\text{-}inf}$ に対する D21-2393 の $AUC_{0\text{-}inf}$ の比は、エドキサバン単独投与時の約 9%から、リファンピシン併用投与によって約 40%に上昇した。

PT、INR、及び APTT に対する影響は、リファンピシンとの併用投与によって、投与 2～4 時間後に軽微な延長傾向が認められたが、投与 24 時間後にはエドキサバン単独投与とほぼ同じであった（図 2.7.2.2-12）。上述のとおり、エドキサバン単独投与と比較してリファンピシン併用投与によってエドキサバンの $AUC_{0\text{-}inf}$ が約 34%減少したが、それに相応した血液凝固時間の短縮は認められなかった（表 2.7.2.5-10 参照）。

図 2.7.2.2-12　エドキサバン単独投与時及びリファンピシンとの併用投与時の PT 及び PT のベースラインからの変化量の推移（算術平均±SD）：米国リファンピシン DDI



2.7　米国抗凝固活性抑制試験（添付資料番号 5.3.4.1-1）

健康成人 24 名を対象に、エドキサバン 60 又は 180 mg（2 コホート）を単回経口投与し、その 1 時間後に PCC（　PCC2*　）を 25 又は 50 IU/kg、あるいはプラセボを投与容量に応じて 60、90、又は 120 分かけて単回静脈内点滴投与して、エドキサバンの薬物動態、及び抗凝固活性に対する PCC の抑制作用を PT 及びトロンビン生成アッセイによる内因性トロンビン産生能（endogenous thrombin potential: ETP）を指標として、2 コホートで 6 通りの投与順で 6 群 3 期クロスオーバー試験によって評価した。

エドキサバンの薬物動態は、PCC の 25 又は 50 IU/kg 投与により大きな影響は受けなかった。

*：新薬承認情報提供時に置き換え

エドキサバン 60 又は 180 mg 単回経口投与時に認められた PT 延長に対して、PCC 25 又は 50 IU/kg 投与による明らかな抑制は認められなかったが、ETP 阻害作用に対しては抑制が認められた。

2.8　他の抗凝固薬からエドキサバンへの切り替え試験

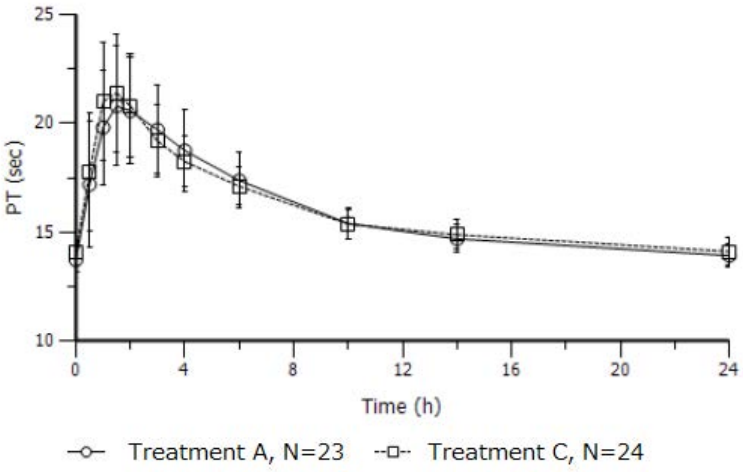
2.8.1　米国ダビガトラン・リバーロキサバン切替試験（添付資料番号 5.3.4.1-2）

健康成人 18 名を対象に、ダビガトラン[§§§§]150 mg × 2／日を 3 日間経口投与し、最終投与の 12 時間後にエドキサバン 60 mg の単回経口投与に切り替えたとき（ダビガトランからの切り替え）、又はリバーロキサバン 20 mg × 1／日を 3 日間経口投与し、最終投与の 24 時間後にエドキサバン 60 mg の単回経口投与に切り替えたとき（リバーロキサバンからの切り替え）のダビガトラン、リバーロキサバン、エドキサバン、及び、D21-2393 の薬物動態と薬力学的作用への影響を 6 通りの投与順でオープンラベル無作為化 6 群 3 期クロスオーバー試験によって、エドキサバン 60 mg 単独 4 日間経口投与したときと比較検討した（表 2.7.2.5-6、表 2.7.2.5-10 参照）。

ダビガトラン又はリバーロキサバンから切り替え投与したときのエドキサバン及び D21-2393 の C_{max}、AUC はエドキサバン単独投与と同程度であった。

リバーロキサバンからエドキサバンに切り替えた後の PT（最小二乗平均で 20.9 秒）は、エドキサバン単独 4 日間投与時（20.6 秒）と同程度であった（図 2.7.2.2-13）。

図 2.7.2.2-13　リバーロキサバンからの切り替え時（Day 4）の PT に及ぼす影響（算術平均±SD）：米国ダビガトラン・リバーロキサバン切替



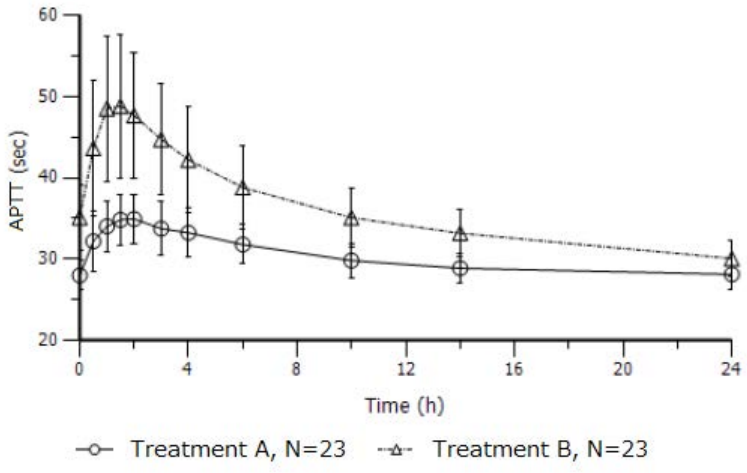
Treatment A: エドキサバン、Treatment C:リバーロキサバン 1 日 1 回からエドキサバンへ切替

一方、ダビガトラン 3 日間からエドキサバンに切り替えた後の APTT（47.7 秒）は、エドキサバン 4 日間単独投与時（35.0 秒）と比べて有意に延長しており、持ち越し効果が認められた

§§§§ 投与にはダビガトランエテキシラートメシル酸塩製剤を用い、投与量はダビガトランエテキシラート相当量として表示した。以下、ダビガトランと表記した。

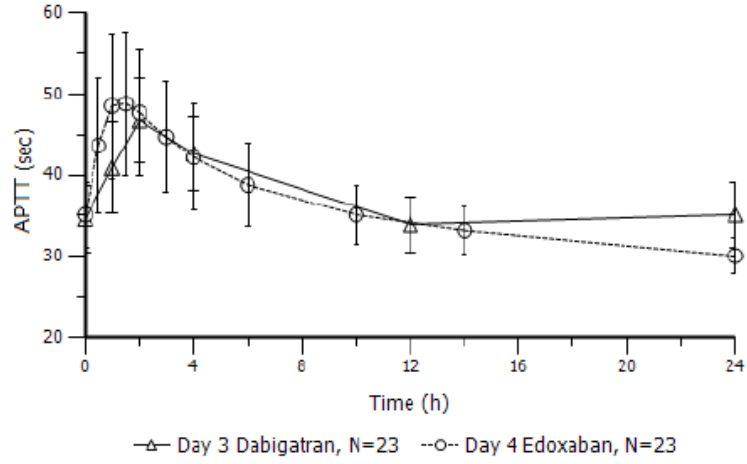
（図 2.7.2.2-14）。この 4 日目のエドキサバン投与後 2、4、及び 12 時間後の APTT は、3 日目のダビガトラン単独投与後の同時点の値と同程度であった（図 2.7.2.2-15）。

図 2.7.2.2-14　ダビガトランからエドキサバンへの切り替え時（Day 4）の APTT に及ぼす影響（算術平均±SD）：米国ダビガトラン・リバーロキサバン切替



Treatment A: エドキサバン単独、Treatment B: ダビガトランからエドキサバンへ切替

図 2.7.2.2-15　ダビガトランからエドキサバンへの切り替え（前日 Day 3 及び当日 Day 4）の APTT に及ぼす影響（算術平均±SD）：米国ダビガトラン・リバーロキサバン切替



Day 3: ダビガトラン単独、Day 4: ダビガトランからエドキサバンへ切替

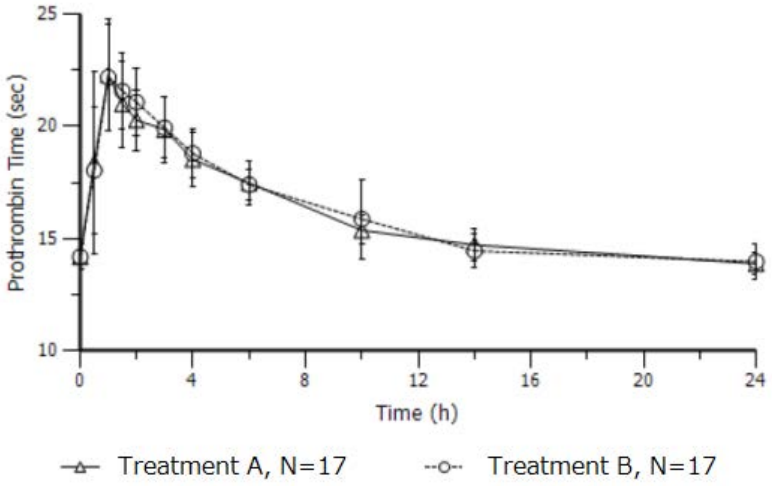
上記のとおり、ダビガトラン又はリバーロキサバンからエドキサバンへの切り替え時に、エドキサバンの薬物動態及び薬力学的作用に対するリバーロキサバンの影響は認められず、ダビガトランは APTT に持ち越し効果が認められたものの、ダビガトラン単独と同程度の作用であることから、エドキサバンはダビガトラン又はリバーロキサバンの次回投与予定時から安全に投与を開始できるものと考えられた。

2.8.2　欧州アピキサバン切替試験（添付資料番号 5.3.4.1-3）

健康成人 18 名を対象に、アピキサバン 5 mg × 2／日を 3 日間経口投与し、最終投与の 12 時間後にエドキサバン 60 mg を単回経口投与した場合のアピキサバン、エドキサバン、及び D21-2393 の薬物動態と薬力学的作用への影響をオープンラベル無作為化 2 群 2 期クロスオーバー試験によって評価した（表 2.7.2.5-6、表 2.7.2.5-10 参照）。

アピキサバンから切り替え投与したときのエドキサバン及び D21-2393 の C_{max}、AUC はエドキサバン単独投与と同程度であった。また、PT もアピキサバンからの切り替え投与とエドキサバン単独投与で同程度であった（図 2.7.2.2-16）。INR 及び APTT も同様であった。

図 2.7.2.2-16 アピキサバンからの切り替え時（Day 4）の PT に及ぼす影響（算術平均±SD）：欧州アピキサバン切替



Treatment A: エドキサバン、Treatment B: アピキサバンからエドキサバンへ切替

アピキサバンからの切り替えによるエドキサバンの薬物動態と薬力学的作用への顕著な影響は認められなかったことから、エドキサバンはアピサバンの次回投与予定時から安全に投与を開始できるものと考えられた。

2.8.3　米国エノキサパリン切替・DDI 試験（添付資料番号 5.3.3.4-4）

健康成人 40 名を対象に、エドキサバン 60 mg 単回経口投与した場合、エノキサパリン[*****] 1 mg/kg 単回皮下投与した場合、エドキサバン経口投与とエノキサパリン単回皮下投与を併用投与した場合、又はエノキサパリン 1 mg/kg 単回皮下投与 12 時間後にエドキサバン 60 mg 単回経口投与に切り替えた場合のエドキサバンの薬物動態をオープンラベル無作為化 4 群 4 期ク

[*****] 投与にはエノキサパリンナトリウム注射液（100 mg/mL）を用い、投与量はエノキサパリンナトリウム相当量として表示した。以下、エノキサパリンと表記した。

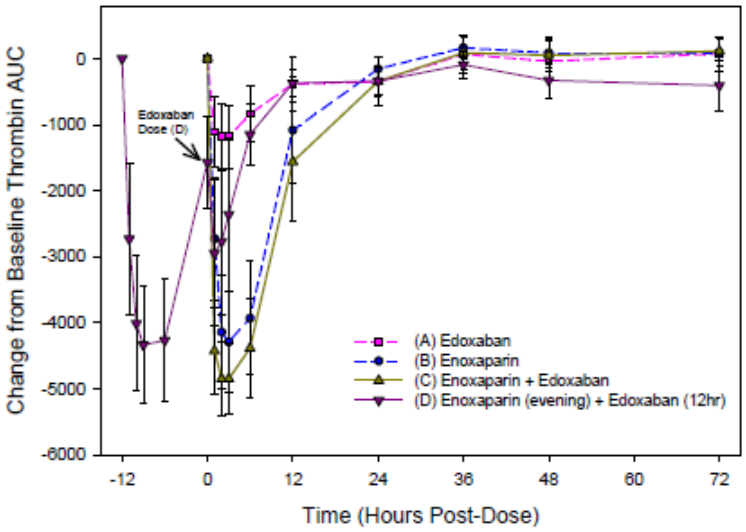
ロスオーバー試験により、各薬剤の単独投与と比較検討した。また、探索的に D21-2393 及びエノキサパリンの薬物動態と薬力学を評価した（表 2.7.2.5-6、表 2.7.2.5-10 参照）。

エノキサパリン併用投与又はエノキサパリンからの切り替え投与によるエドキサバンの曝露量（AUC 及び C_{max}）への影響は、エドキサバン単独投与に対する幾何最小二乗平均値の比が 1.03～1.08 であり、有意な影響は認められなかった。D21-2393 の曝露量（AUC 及び C_{max}）に対する影響も同様であった。

エノキサパリンの薬物動態を抗 FIIa 活性を代替指標として評価したところ、エドキサバンとの併用投与によって、AUC はエノキサパリン単独投与に比べて約 10%低下したが、抗 FIIa 活性の最大値に変化は認められなかった。

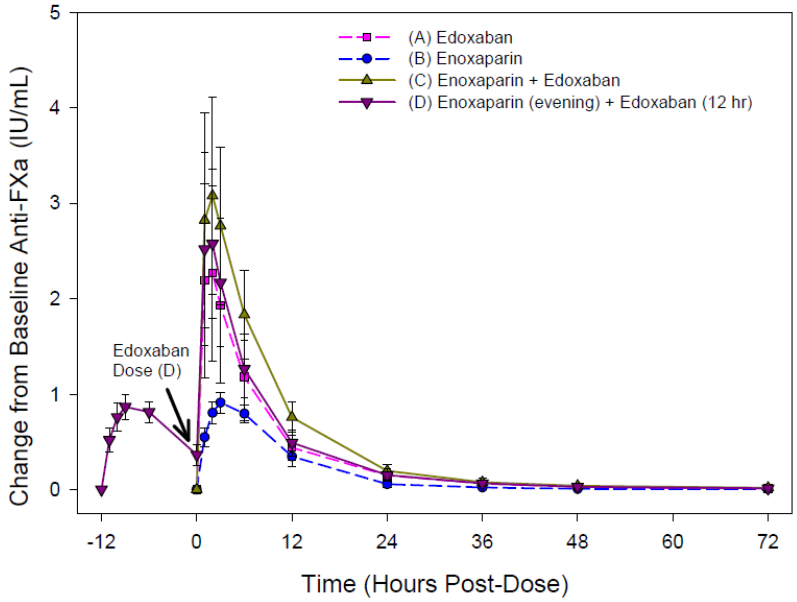
エドキサバンとエノキサパリンの併用投与によって、それぞれの単独投与と比較して ETP 抑制作用は増強され、抗 FXa 活性は最大値を示した。また、エノキサパリンからエドキサバンに切り替えたときの ETP 抑制作用は、エノキサパリン単独投与と比べると投与 12 時間後まで弱かったが、エドキサバン単独投与と比べると、投与 1～3 時間後には強く、投与 12 時間後で同程度であった（図 2.7.2.2-17）。

図 2.7.2.2-17　エノキサパリンからエドキサバンへ切り替えたときの内因性トロンビン産生能への影響（算術平均±SD）：米国エノキサパリン切替・DDI



エノキサパリンからエドキサバンへ切り替えたときの抗 FXa 活性は、エドキサバン単独と比べて投与 1～3 時間後に若干高かったが、投与 6 時間後には同程度になった（図 2.7.2.2-18）。ただし、エノキサパリンとの併用投与と比べると、切り替え投与での影響は小さかった。

図 2.7.2.2-18 エノキサパリンからエドキサバンへ切り替えたときの抗 FXa 活性への影響
（算術平均±SD）：米国エノキサパリン切替・DDI



以上の結果から、エノキサパリン 1 mg/kg 単回皮下投与から 12 時間後にエドキサバン 60 mg 経口投与に切り替えれば、抗凝固作用を維持したまま切り替え可能であると考えられた。

3.　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　エドキサバン及び代謝物の薬物動態

..... D21-2393 への肝代謝酵素の同定、in vitro D21-2393 血漿蛋白結合、OATP1B1 輸送、腎トランスポーター、取り込みトランスポーター阻害、米国絶対的 BA（キニジン DDI）、米国リファンピシン DDI、米国シクロスポリン DDI

3.1.1　吸収

健康成人に経口投与したとき、エドキサバンは速やかに吸収され、投与後 1～1.5 時間（中央値）で C_{max} に到達した（1.13.1.3-14 参照）。経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 61.8%であった（2.7.1.2.2 参照）。

3.1.2　分布

静脈内投与時のエドキサバンの定常状態下の分布容積は 107 L であった（2.7.2.2.2.1 参照）。エドキサバンの血漿蛋白結合率は曝露濃度に依存せず、in vitro では約 55%、健康成人では約 40%～60%であった（1.13.1.3-14 参照）。血漿蛋白結合率は末期腎不全患者でも健康成人と同程度であった（2.7.2.2.5.3 参照）。

3.1.3　代謝

健康成人に ^{14}C-エドキサバンを経口投与したとき、血漿中、尿中、及び糞中にはエドキサバン（未変化体）が最も多く存在した（1.13.1.3-14 参照）。血漿中の主代謝物 D21-2393 は AUC 比でエドキサバンの約 10%存在した（1.13.1.3-14 参照）。尿糞中にはエドキサバン以外に、D21-3231、エドキサバングルクロン酸抱合体、D21-2393、D103-2684、D21-1402、及び D21-2135 が認められたが、代謝物の総排泄量は投与量の 10%以下であった（1.13.1.3-14 参照）。In vitro 試験から、D21-2393 は肝臓で CES1 によって生成されることが明らかとなった（2.7.2.2.1.2 参照）。その他の代謝物 D103-2684、D21-1402、ヒドロキシメチル体（D21-2135 の推定前駆代謝物）は CYP3A4 によって、D21-3231 は CYP 系以外で生成された（1.13.1.3-14 参照）。In vitro 試験及びマスバランス試験からエドキサバンが CYP3A4 によって代謝を受ける割合は小さく（投与量の 6%未満）、CYP 阻害作用を有する薬剤との相互作用の可能性は低いと考えられた（1.13.1.3-14 参照）。

3.1.4　排泄

エドキサバンを静脈内投与したとき、投与量の 48.6%が未変化体として尿中へ排泄された（2.7.2.2.2.1 参照）。エドキサバンの全身クリアランスは 21.8 L/h であり、腎クリアランス（CL_R）は 10.7 L/h であったことから、全身クリアランスに対する CL_R と腎外クリアランスの寄与はほぼ 1:1 であり、エドキサバンは消失経路のバランスが良い薬剤であると考えられた（2.7.2.2.2.1 参照）。CL_R が一般健康成人の糸球体ろ過速度 [1)] に比べて高かったことから、エドキサバンの腎からの排泄には、糸球体ろ過に加えて尿細管での能動的分泌が関与することが示唆された（1.13.1.3-14 参照）。

3.1.5　トランスポーターを介した相互作用

エドキサバンは P-gp の基質であり、消化管吸収、胆汁中排泄、及び尿中排泄過程で P-gp による輸送が関与すると考えられる。このため、P-gp 阻害作用あるいは P-gp 誘導作用を有する薬物との相互作用の可能性がある（2.7.2.2.2.1、1.13.1.3-14 参照）。P-gp 阻害薬との薬物相互作用試験の結果、ケトコナゾール、キニジン、ベラパミル、及びエリスロマイシンはエドキサバンの曝露量（AUC 及び C_{max}）を 1.5 倍以上に上昇させた。アミオダロンは C_{max} を 1.5 倍以上に上昇させたが、AUC の上昇は 1.4 倍にとどまった。また、アトルバスタチンはほぼ無影響であった（1.13.1.3-14 参照）。一方、P-gp 及び CYP3A4 誘導作用を有するリファンピシンとの併用は、エドキサバンの C_{max} を約 10%増加させたが、AUC は約 34%低下させた（2.7.2.2.6.3、2.7.2.3.5.1 参照）。

エドキサバンを静脈内投与したとき、キニジン併用によって CL_R に約 25%の低下が認められたため、エドキサバンの腎からの排泄には P-gp による尿細管での能動的分泌の関与が示唆された。一方、腎への取り込みに関しては、in vitro 試験での検討の結果、エドキサバンは OAT1、OAT3、及び OCT2 の基質ではないことが示唆された（2.7.2.2.1.4 参照）。

シクロスポリンとリファンピシンの DDI 試験の結果、D21-2393 の曝露量に P-gp の影響のみでは説明し得ない増加が認められたため、両薬剤が阻害作用を有する OATP1B1 による取り込み輸送を in vitro 試験で検討した結果、エドキサバンは OATP1B1 の基質ではないが、D21-2393 は OATP1B1 の基質であることが示された（2.7.2.2.1.3 参照）。このことから、エドキサバンとシクロスポリン又はリファンピシン併用投与により、D21-2393 の薬物動態は OATP1B1 阻害作用を介して影響を受けたと考えられた。

また、薬物取り込みトランスポーターの輸送活性に及ぼす影響を検討した結果、エドキサバンは、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1 及び OATP1B3 に対して臨床上問題となるような阻害作用を有さないことが示された（2.7.2.2.1.5 参照）。

3.1.6　代謝物 D21-2393

日本人健康成人男性にエドキサバン 30 mg を経口投与した際の D21-2393 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は、それぞれエドキサバンの約 10%であった（1.13.1.3-14 参照）。AF 患者及び急性症候性 VTE 患者での D21-2393 の曝露量のエドキサバンに対する比は、健康成人と同程度であった（2.7.2.2.3.5.1、2.7.2.2.4.1.1 参照）。血漿中の代謝物 D21-2393 の健康成人血漿での in vitro 血漿蛋白結合率は曝露濃度に依存せず約 80%でありエドキサバンより高かった（2.7.2.2.1.1 参照）。D21-2393 の in vitro での抗 FXa 活性及び抗凝固活性はエドキサバンと同程度であるが、曝露がエドキサバンに比べ約 1/10 と低いことから（1.13.1.3-14 参照）、D21-2393 の臨床での有効性及び安全性に対する寄与は、エドキサバンに比べ限定的と考えられた。高度腎機能障害を有する AF 患者及び下肢整形外科手術施行患者でのエドキサバンに対する D21-2393 の濃度比は、それぞれ 10%～17%及び 7%～12%と健康成人の約 10%と同程度であり、対象疾患にかかわらず高度腎機能障害を有する患者においても、有効性及び安全性に対する D21-2393 の寄与は限定的であると考えられた（2.7.2.2.5.1、2.7.2.2.5.2 参照）。

OATP1B1 阻害作用を有する薬剤であるシクロスポリン又はリファンピシンとエドキサバンとの併用投与によって、OATP1B1 の基質である D21-2393 の薬物動態が影響を受けた（AUC でそれぞれ約 7 倍及び約 3 倍の増加）と考えられた（2.7.2.3.5.1 参照）。D21-2393 の曝露量はシクロスポリン併用時で AUC がエドキサバンの約 36%、C_{max} が約 46%に、リファンピシン併用時で AUC が約 36%、C_{max} が約 41%に達したことから、OATP1B1 阻害作用を有する薬剤との併用時のようなごく限られた状況では、エドキサバン投与時の薬理作用や安全性への D21-2393 の寄与が増大すると考えられた。なお、リファンピシン併用時は見かけ上薬理作用に変化は認められず、エドキサバンの曝露量は低下したが、D21-2393 の曝露量は上昇したことで、薬理作用への影響が相殺されたと考えられた。

3.2　心房細動患者における薬物動態と薬力学

..... 日本 NVAF P2a、日本 NVAF P2a 低用量、日本 NVAF P2b、欧米 NVAF P2b、国際共同 AF P3

日本 NVAF P2a 試験及び日本 NVAF P2a 低用量試験の NVAF 患者では、5 mg × 1／日～30 mg × 1／日、及び 30 mg × 2／日～60 mg × 2／日の経口投与によって、血漿中エドキサバン濃度は概ね用量に比例して増加した（表 2.7.2.5-2 参照）。

日本 NVAF P2b 試験、及び日本人を含む AF 患者を対象とした国際共同 AF P3 試験で、それぞれ PPK 解析を実施し、経験ベイズ推定値から、NVAF 患者及び AF 患者におけるエドキサバンの定常状態での曝露量を算出した。いずれの試験でも曝露量は概ね用量に比例して増加した（表 2.7.2.2-3、表 2.7.2.5-17 参照）。

国際共同 AF P3 試験でのエドキサバンの 30 mg 群及び 60 mg 群での曝露量は、日本人集団での曝露量は全体集団と同程度であり、用量に比例して曝露が増加する傾向も同様であった（表 2.7.2.2-5 参照）。

日本 NVAF P2a 試験及び日本 NVAF P2a 低用量試験では、健康成人での結果と同様に、エドキサバンの用量増加及び血漿中エドキサバン濃度の上昇に伴い、PT、INR、及び APTT の延長と抗 FXa 活性の上昇が服薬後 1～3 時間に認められた。バイオマーカーに関しては、D-dimer、F1+2、及び TAT で 5 mg × 1／日～30 mg × 1／日の用量範囲で用量増加に伴う低下が認められた。1 日用量が 60 mg を超えた場合、バイオマーカーの低下は認められたものの、明確な用量反応関係は認められなかった（表 2.7.2.5-7 参照）。日本 NVAF P2b 試験でエドキサバンを 30、45、又は 60 mg × 1／日で投与したときの 4 週目及び 8 週目のトラフ時の INR には、明確な用量反応関係が認められず、いずれも 2 を下回り、開始前検査のレベルに近かった。4 週目の服薬後 1～3 時間の INR には、用量増加に伴って延長する傾向が認められた。

国際共同 AF P3 試験での 30 mg 群と 60 mg 群の D-dimer の結果を比較すると、いずれの投与群でも低下が認められ、投与 3 ヵ月後には用量（曝露量）に応じた D-dimer の低下傾向が認められた。投与 3 ヵ月後の D-dimer 値は、エドキサバン 30 mg 群では若干高めであったものの、いずれの用量群でもワルファリン群と概ね同程度の低下が認められた。抗 FXa 活性も、用量（曝露量）の増加に伴い増強される傾向が認められた。PT 及び INR も用量（曝露量）に応じ

て延長する傾向が認められた。日本人患者での薬力学的指標及びバイオマーカーの変化は全体集団と同様の傾向を示した（表 2.7.2.5-7 参照）。

3.3　急性症候性静脈血栓塞栓症患者における薬物動態と薬力学

.....国際共同 VTE P3

国際共同 VTE P3 試験の急性症候性 VTE 患者でのエドキサバンの血漿中濃度の値は、国際共同 AF P3 試験での血漿中濃度と概ね同程度であった（表 2.7.2.5-3 参照）。急性症候性 VTE 患者でのエドキサバン 60 mg 投与時の定常状態での曝露量（AUC 1660 ng· h/mL、C_{max} 214 ng/mL、C_{min} 16.1 ng/mL）は、国際共同 AF P3 試験で AF 患者への 60 mg 投与で得られている曝露量（AUC 2060 ng· h/mL、C_{max} 219 ng/mL、C_{min} 27.6 ng/mL）と比べ、C_{max} は同程度で、AUC と C_{min} は低めであったが、被験者背景（人種、体重、腎機能の程度、P-gp 阻害薬併用割合など）を考慮すると、VTE か AF かによる顕著な違いは認められないと考えられた（表 2.7.2.5-20）。また、国際共同 VTE P3 試験の急性症候性 VTE 患者での D-dimer のベースライン値は、国際共同 AF P3 試験での AF 患者に比べ高かったが、投与 3 ヵ月後で投与開始前に比べ明らかな低下（ワルファリンと同程度）が確認され、12 ヵ月時でも持続していた（表 2.7.2.5-8 参照）。抗 FXa 活性は、曝露量に応じて上昇する傾向が認められ、PT 及び INR も曝露量に応じて延長する傾向が認められた。いずれの薬力学的指標及びバイオマーカーも国際共同 AF P3 試験の 60 mg 群と概ね同程度の反応性を示した。

3.4　薬物動態及び薬力学への内因性要因の影響

3.4.1　年齢

.....国際共同 AF P3、国際共同 VTE P3

PPK 解析で年齢の影響を評価した結果、CL_{CR} や体重の影響を考慮すると、エドキサバンの薬物動態に対する年齢の影響は認められなかった。

3.4.2　腎機能

.....欧州腎機能障害 PK（1.13.1.3-14 参照）、日本 SRI NVAF P3、日本 SRI DVT P3、米国透析患者 PK、国際共同 AF P3、国際共同 VTE P3

3.4.2.1　エドキサバンの薬物動態及び薬力学的作用に及ぼす腎機能の影響

初回承認時に、欧州腎機能障害 PK 試験で、腎機能障害の程度がエドキサバンの薬物動態に及ぼす影響を評価している（表 2.7.2.3-1 参照）。

表 2.7.2.3-1　腎機能障害者にエドキサバン 15 mg を単回投与したときの薬物動態パラメータ: 欧州腎機能障害 PK

	被験者集団 a)	健康成人	軽度 腎機能障害	中等度 腎機能障害	高度 腎機能障害	腹膜透析患者 （末期腎不全）
	評価被験者数	8	8	8	8	8
$AUC_{0\text{-}24h}$（ng·h/mL）	幾何最小二乗平均値	440	569	726	661	770
	健康成人との幾何最小二乗平均値の比（90%CI）	—	1.29 (1.06, 1.58)	1.65 (1.35, 2.01)	1.50 (1.22, 1.84)	1.75 (1.42, 2.16)
$AUC_{0\text{-}inf}$（ng·h/mL）	幾何最小二乗平均値	470	620	818	811	908
	健康成人との幾何最小二乗平均値の比（90%CI）	—	1.32 (1.06, 1.65)	1.74 (1.39, 2.17)	1.72 (1.37, 2.16)	1.93 (1.53, 2.43)
C_{max}（ng/mL）	幾何最小二乗平均値	88.8	104	113	83.6	83.8
	健康成人との幾何最小二乗平均値の比（90%CI）	—	1.17 (0.850, 1.60)	1.27 (0.930, 1.74)	0.941 (0.682, 1.30)	0.944 (0.679, 1.31)
t_{max}（h）	最小二乗平均値	1.50	1.88	1.38	1.70	2.37
	健康成人との最小二乗平均値の差（90%CI）	—	0.375 (−0.409, 1.16)	−0.125 (−0.909, 0.659)	0.200 (−0.584, 0.984)	0.875 (0.090, 1.66)
$t_{1/2}$（h）	最小二乗平均値	8.60	8.15	9.44	16.9	12.2
	健康成人との最小二乗平均値の差（90%CI）	—	−0.440 (−5.26, 4.37)	0.847 (−3.97, 5.66)	8.33 (3.51, 13.1)	3.65 (−1.17, 8.46)
C_{24h}（ng/mL）	幾何平均値	2.34	3.44	5.90	6.88	8.24
	CV%	28.1	62.5	38.4	36.2	53.9
CL/F (mL/min)	幾何平均値	564	403	315	299	260
	CV%	22.3	24.5	25.6	25.1	42.5
CL_R（mL/min）	幾何平均値	197	121	67.4	32.5	—
	CV%	16.5	37.8	37.8	49.3	—

初回承認時 CTD 表 2.7.2.2-5 及び表 2.7.2.2-6 に C_{24h}、CL/F を追加

a: 健康成人 $CL_{CR} > 80$ mL/min、軽度腎機能障害 50 mL/min ≤ CL_{CR} ≤ 80 mL/min、
中等度腎機能障害 30 mL/min ≤ CL_{CR} < 50 mL/min、高度腎機能障害 CL_{CR} < 30 mL/min（透析未導入者）

腎機能障害の重症化に伴い CL_R の低下が認められ、C_{max} には一定の影響は認められなかったものの、$AUC_{0\text{-}24h}$ の上昇、$t_{1/2}$ の延長傾向、投与 24 時間後の血漿中エドキサバン濃度（C_{24h}）の上昇が認められた。中等度腎機能障害者では、健康成人と比較して $AUC_{0\text{-}24h}$ は 1.65 倍、C_{24h} は 2.52 倍に上昇した。高度腎機能障害者では、中等度腎機能障害者と比較して $AUC_{0\text{-}24h}$ や C_{max} の大きな差は認められなかったものの、$t_{1/2}$ の延長及び C_{24h} の上昇が認められた。高度腎機能障害者での C_{24h} 上昇の程度は、健康成人の約 3 倍、軽度腎機能障害者の約 2 倍であった。腹膜透析を受けている末期腎不全患者では、高度腎機能障害者と比較して C_{max} に大きな差は認められなかったものの、$AUC_{0\text{-}24h}$ の若干の上昇と t_{max} の若干の延長、及び C_{24h} の上昇が認められた。

本申請では、米国透析患者 PK 試験で血液透析を受けている末期腎不全患者での薬物動態を評価しているが、上記の欧州腎機能障害 PK 試験での高度腎機能障害者と比べると、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は低めであったが、C_{24h} は同程度であった。また、末期腎不全患者でのエドキサバン

の血漿蛋白結合率は健康成人と同程度であった（2.7.2.2.5.3 参照）。

また、用量調整を必要としない正常腎機能又は軽度腎機能障害を有する患者、及び、CL_{CR} 50 mL/min 未満で用量を半量に調整した中等度腎機能障害を有する患者を含む国際共同 AF P3 試験と国際共同 VTE P3 試験で、PPK 解析によって CL_{CR} と曝露量（AUC、C_{max}、C_{min}、C_{av}）との関係を検討した（図 2.7.2.3-1～図 2.7.2.3-8）。

国際共同 AF P3 試験及び国際共同 VTE P3 試験の AF 及び VTE いずれの患者集団も、CL_{CR} の低下に伴い明らかな曝露量の増加傾向が認められた。特に、AUC、C_{min} は CL_{CR} が低下するに従い増加が急峻となった。PPK 解析の結果からは、CL_{CR} の増加に伴い見かけの腎クリアランスが区分線形的に（CL_{CR} が 90 mL/min 以下の低値ではより急峻に、90 mL/min 超では平坦に）増加すると推定された（2.7.2.2.3.5.2.1 参照）。また、国際共同 AF P3 試験及び国際共同 VTE P3 試験では、中等度腎機能障害を有しエドキサバン 30 mg を投与された患者での曝露量は、用量調整因子なしで 60 mg を投与された患者に比べて、AUC は約 0.7～0.8 倍、C_{max} は約 0.6 倍、C_{min} は約 0.9～1.1 倍であった。

以上より、AF 又は VTE で中等度腎機能障害を有する患者ではエドキサバンの用量を半量にすることで、その曝露量を正常腎機能又は軽度腎機能障害を有する患者で全量投与したときの曝露量と同程度あるいはそれ以下に抑えられることが確認された。

なお、国際共同 AF P3 及び国際共同 VTE P3 いずれの試験でも、CL_{CR} と曝露量の関係は日本人集団と全体集団でデータの分布はほぼ重なっており、腎機能を考慮すると日本人集団と全体集団の曝露量はほぼ等しいと考えられた。

図 2.7.2.3-1　CL_{CR} と AUC の関係: 国際共同 AF P3

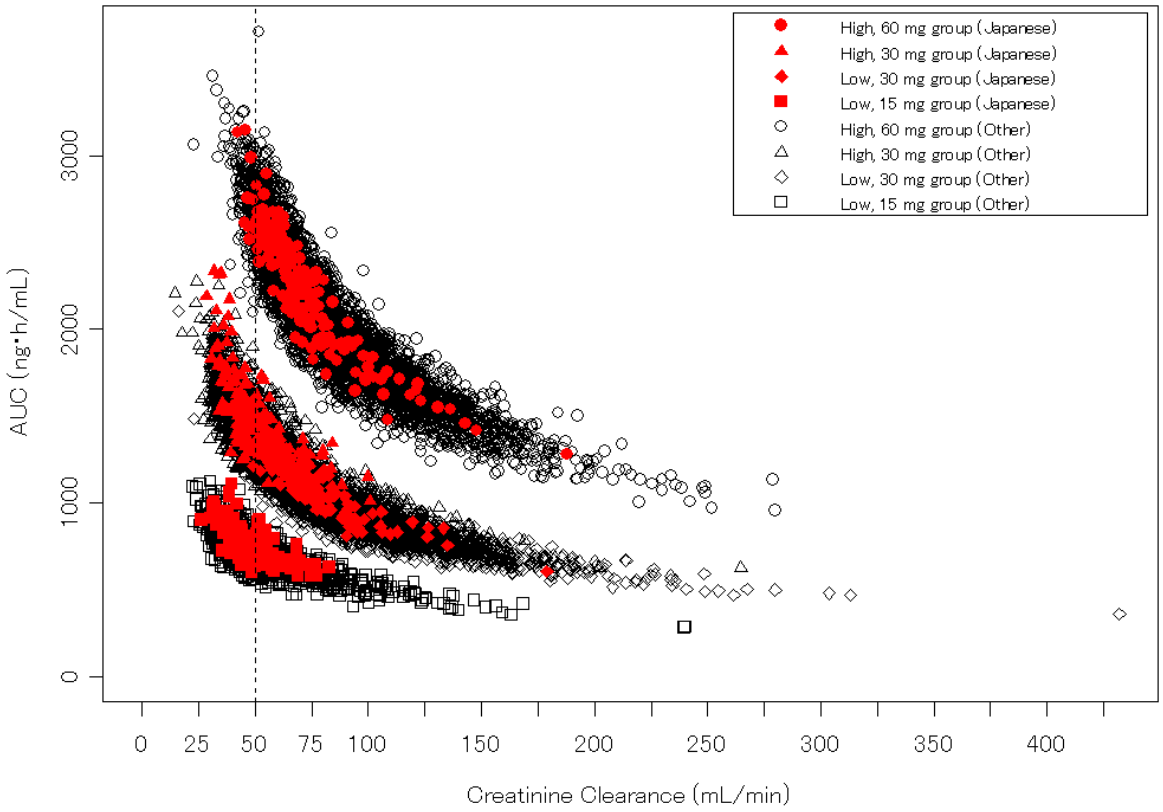


図 2.7.2.3-2　CL_{CR} と C_{max} の関係: 国際共同 AF P3

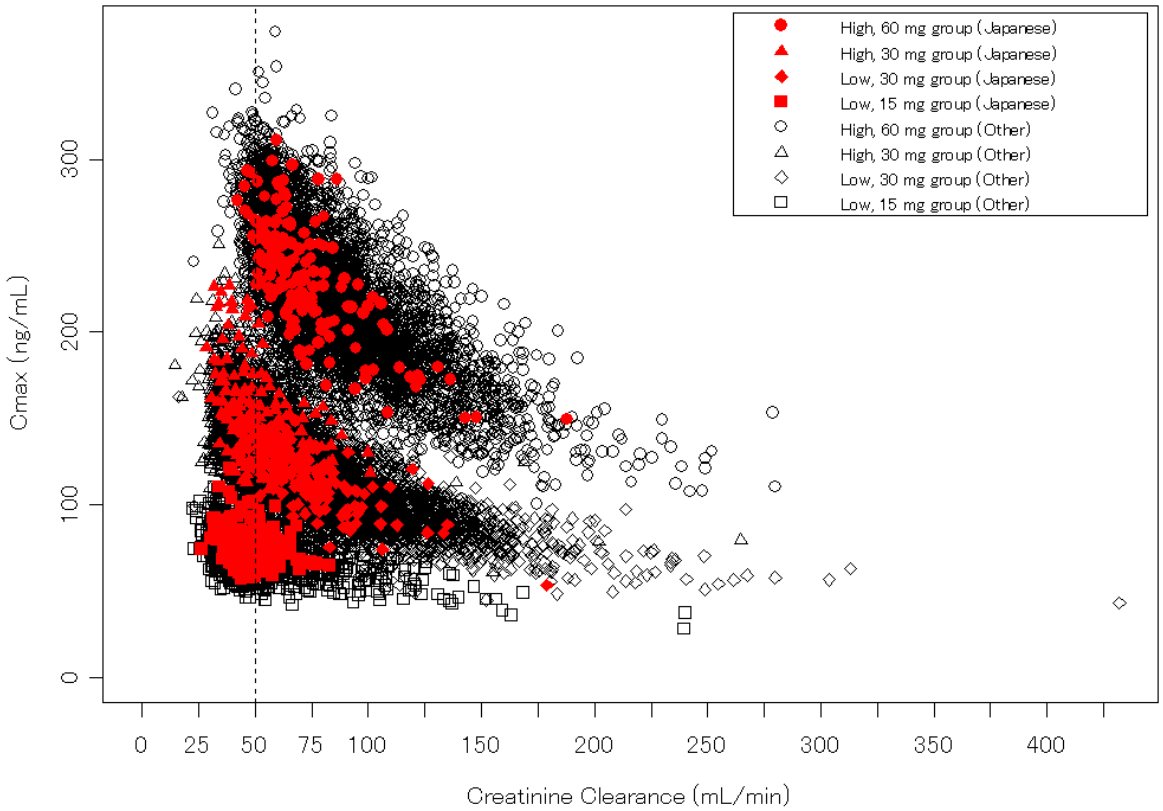


図 2.7.2.3-3　CL_{CR} と C_{min} の関係: 国際共同 AF P3

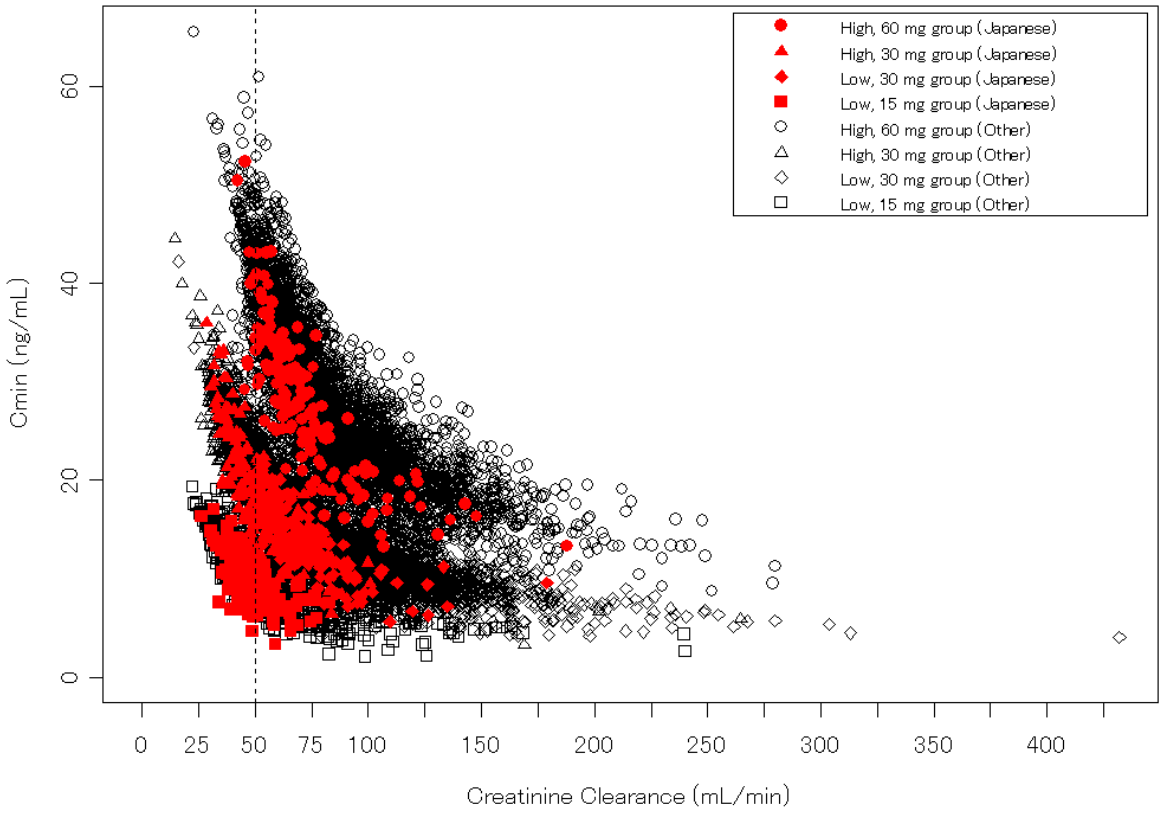


図 2.7.2.3-4　CL_{CR} と C_{av} の関係: 国際共同 AF P3

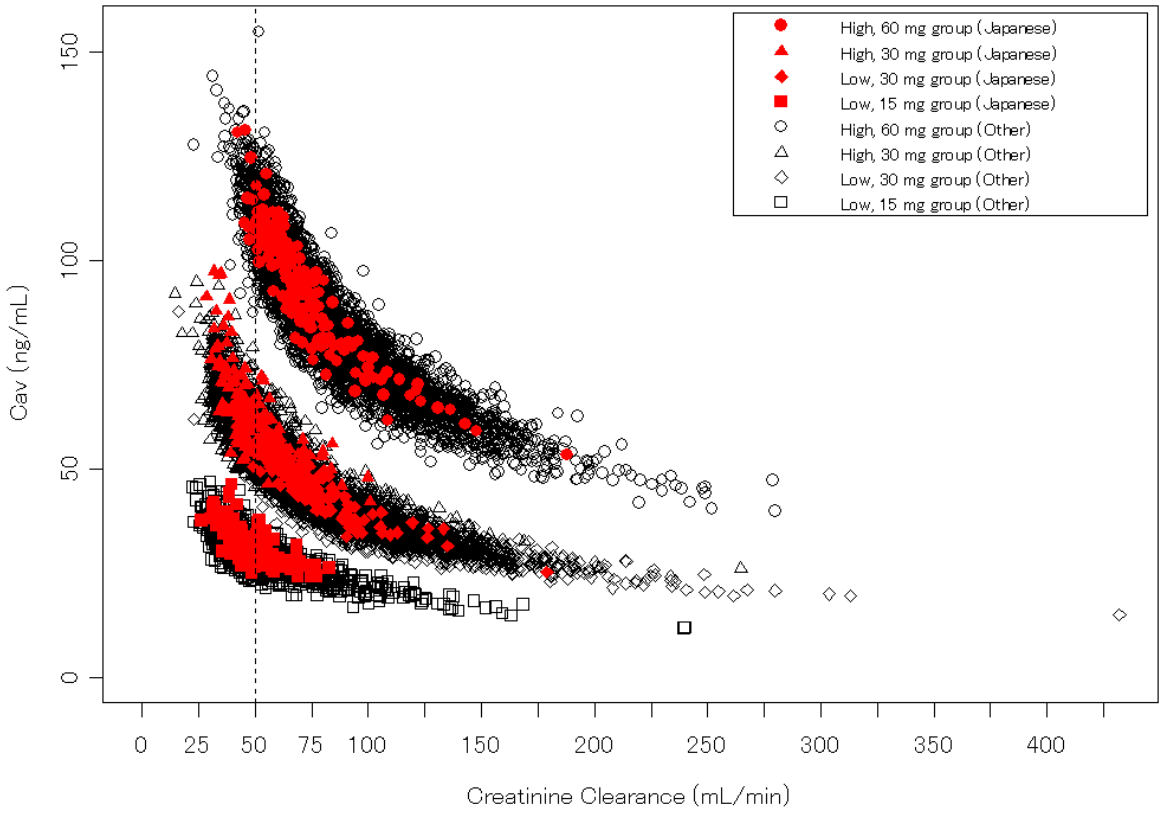


図 2.7.2.3-5　CL_{CR} と AUC の関係: 国際共同 VTE P3

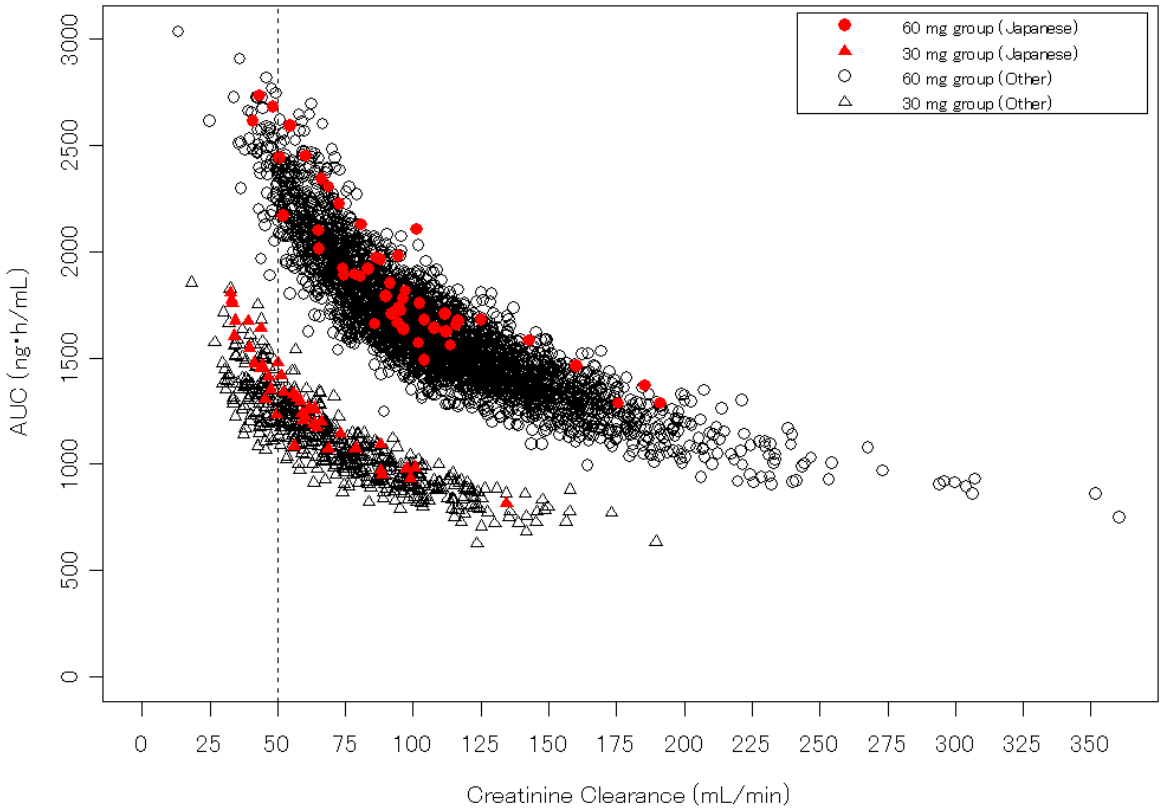


図 2.7.2.3-6　CL_{CR} と C_{max} の関係: 国際共同 VTE P3

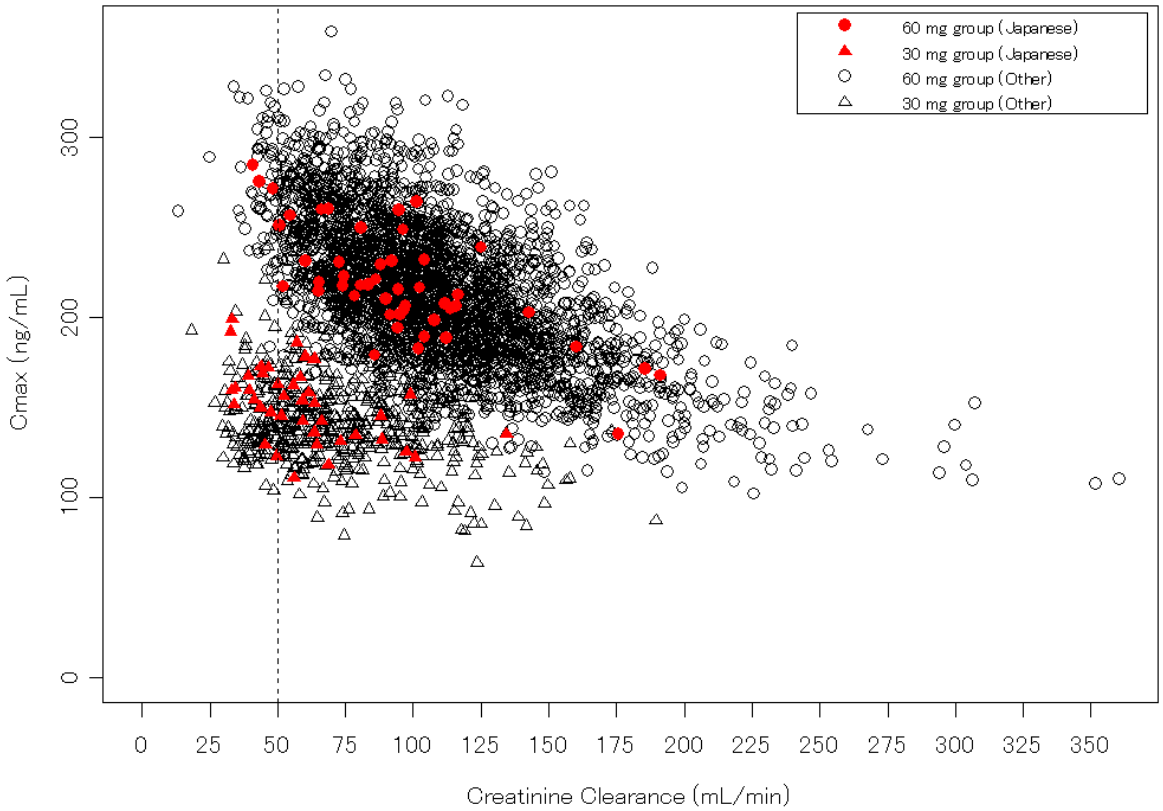


図 2.7.2.3-7　CL_{CR} と C_{min} の関係: 国際共同 VTE P3

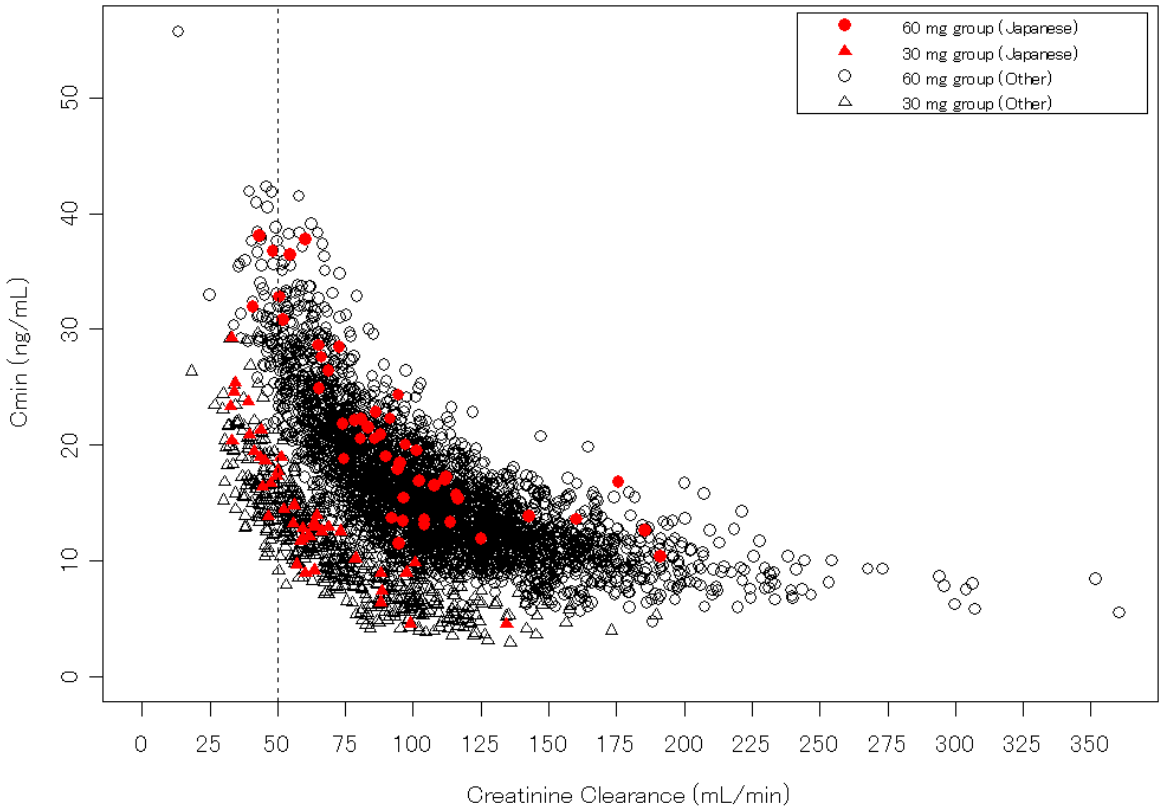
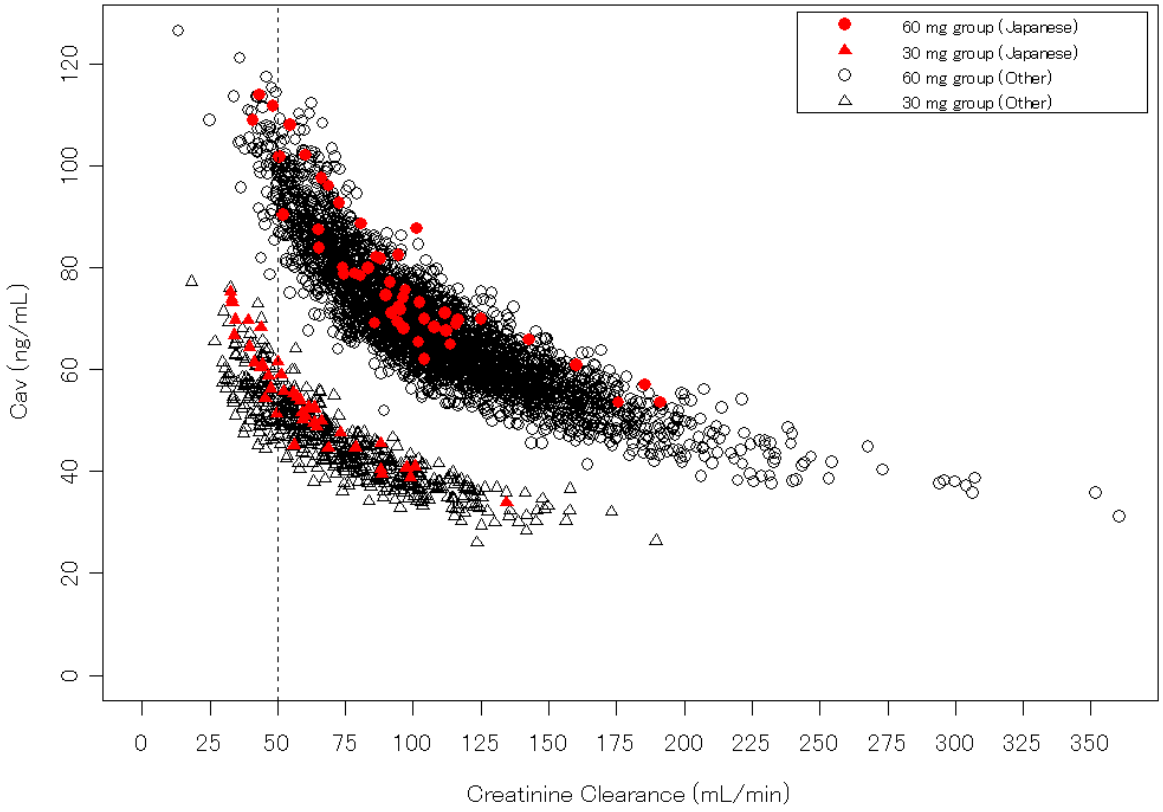


図 2.7.2.3-8　CL_{CR} と C_{av} の関係: 国際共同 VTE P3



国際共同 AF P3 試験では、無作為割付時に CL_{CR} < 30 mL/min（高度腎機能障害）であり、用量調整因子としては「CL_{CR} < 50 mL/min」のみを有する患者で血漿中エドキサバン濃度データがある患者が、全体集団で 24 名（日本人集団 1 名）存在し、国際共同 VTE P3 試験では投与後 3 ヵ月に CL_{CR} < 30 mL/min（用量調整因子としては「CL_{CR} < 50 mL/min」のみ）で血漿中エドキサバン濃度データがある患者が全体集団で 3 名（日本人集団 0 名）存在した。これらの試験で、用量調整因子として高度腎機能障害のみを有しエドキサバンの半量が投与された患者での経験ベイズ推定値に基づく曝露量を算出した（表 2.7.2.3-2 及び表 2.7.2.3-3）。

表 2.7.2.3-2　腎機能程度別の曝露量（AUC、C_{max}、C_{min} 及び C_{av}）：国際共同 AF P3 及び国際共同 VTE P3（全体集団）

PK パラメータ	CL_{CR}	国際共同 AF P3				国際共同 VTE P3	
		30 mg 群		60 mg 群		30 mg	60 mg
		15 mg	30 mg	30 mg	60 mg		
AUC	< 30	881（30.4）* N = 12	1800（439） N = 2	1790（243） N = 9	3060（—） N = 1	1380（—） N = 1	2830（297） N = 2
	30 -50	736（69.0） N = 622	1400（109） N = 197	1470（139） N = 667	2770（226） N = 192	1300（121） N = 71	2440（203） N = 56
	> 50	—	1040（199） N = 5000	—	2060（393） N = 4945	—	1660（318） N = 3124
C_{max}	< 30	76.4（4.69） N = 12	131（44.7） N = 2	151（21.1） N = 9	241（—） N = 1	122（—） N = 1	274（21.1） N = 2
	30 -50	68.9（7.73） N = 622	135（14.5） N = 197	138（16.4） N = 667	267（29.7） N = 192	136（14.0） N = 71	265（33.5） N = 56
	> 50	—	110（19.9） N = 5000	—	219（39.5） N = 4945	—	214（38.4） N = 3124
C_{min}	< 30	16.1（0.71） N = 12	37.8（6.20） N = 2	33.7（5.99） N = 9	65.0（—） N = 1	24.5（—） N = 1	44.3（16.1） N = 2
	30 -50	12.0（1.74） N = 622	21.8（2.73） N = 197	24.1（3.56） N = 667	43.2（5.88） N = 192	17.9（3.57） N = 71	31.9（4.66） N = 56
	> 50	—	13.9（4.10） N = 5000	—	27.6（8.18） N = 4945	—	16.1（5.94） N = 3124
C_{av}	< 30	36.7（1.27） N = 12	74.9（18.3） N = 2	74.5（10.1） N = 9	128（—） N = 1	57.6（—） N = 1	118（12.4） N = 2
	30 -50	30.7（2.88） N = 622	58.3（4.52） N = 197	61.3（5.78） N = 667	116（9.42） N = 192	54.2（5.05） N = 71	102（8.46） N = 56
	> 50	—	43.2（8.28） N = 5000	—	85.8（16.4） N = 4945	—	69.0（13.3） N = 3124

*: 算術平均（SD）、—: no data.

表 2.7.2.3-3　腎機能程度別の曝露量（AUC、C_{max}、C_{min} 及び C_{av}）：国際共同 AF P3（日本人集団）

PK パラメータ	CL_{CR}	30 mg 群		60 mg 群	
		15 mg	30 mg	30 mg	60 mg
AUC	< 30	903（—）* N = 1	—	—	—
	30 -50	726（69.5） N = 37	1360（99.9） N = 6	1420（123） N = 31	2810（249） N = 8
	> 50	—	1130（165） N = 164	—	2240（354） N = 163
C_{max}	< 30	74.3（—） N = 1	—	—	—
	30 -50	67.2（7.75） N = 37	138（15.0） N = 6	132（14.2） N = 31	269（25.6） N = 8
	> 50	—	116（16.3） N = 164	—	230（35.1） N = 163
C_{min}	< 30	16.3（—） N = 1	—	—	—
	30 -50	10.9（1.66） N = 37	17.2（1 11） N = 6	20.9（3.64） N = 31	39.9（8.61） N = 8
	> 50	—	14.0（3.53） N = 164	—	27.6（7.73） N = 163
C_{av}	< 30	37.6（—） N = 1	—	—	—
	30 -50	30.3（2.89） N = 37	56.5（4.16） N = 6	59.0（5.13） N = 31	117（10.4） N = 8
	> 50	—	47.1（6.86） N = 164	—	93.2（14.8） N = 163

*: 算術平均（SD）、—: no data.

高度腎機能障害のみを有しエドキサバンの半量が投与された AF 患者又は VTE 患者の曝露量は、用量調整因子として中等度腎機能障害（30 mL/min ≤ CL_{CR} ≤ 50 mL/min）のみを有し半量が投与された場合と比べると、AUC は約 1.2 倍及び約 1.1 倍（国際共同 AF P3 及び国際共同 VTE P3 試験、以下同順）、C_{max} は約 1.1 倍及び約 0.9 倍、C_{min} は約 1.3～1.4 倍及び約 1.4 倍であったが、正常腎機能又は軽度腎機能障害を有する患者（CL_{CR} > 50 mL/min）に減量がなく全量を投与した場合と比べると AUC は約 0.8～0.9 倍及び約 0.8 倍、C_{max} は約 0.7 倍及び約 0.6 倍、C_{min} は約 1.2 倍及び約 1.5 倍であった。日本人集団でも人数は少なかったものの、全体集団と同様の傾向が認められた。

さらに、日本 SRI NVAF P3 試験で高度腎機能障害を有する日本人の NVAF 患者にエドキサバンを 15 mg × 1／日で投与したとき（SRI 群）の薬物動態と、正常腎機能又は軽度腎機能障害を有する NVAF 患者にエドキサバンを 30 mg × 1／日（Normal/MiRI 30 mg 群）あるいは 60 mg × 1／日（Normal/MiRI 60 mg 群）で投与したときの薬物動態を比較した（2.7.2.2.5.1 参照）。SRI 群でのエドキサバン 15 mg 投与時の曝露量は、$C_{max,ss}$ 及び AUC_{ss} は Normal/MiRI 30 mg 群の用量調整なし（30 mg）と同程度であり、$C_{min,ss}$ は Normal/MiRI 60 mg 群の用量調整なし（60mg）と同程度以下であった。

また、日本 SRI DVT P3 試験で下肢整形外科手術施行患者での静脈血栓塞栓症の発症抑制を目的としたエドキサバン使用下で、高度腎機能障害を有する下肢整形外科手術施行患者にエドキサバンを 15 mg × 1／日で投与したとき（SRI 群）の薬物動態と、軽度腎機能障害を有する下肢整形外科手術施行患者にエドキサバンを 30 mg × 1／日で投与したとき（MiRI 群）の薬物

動態を比較した。SRI 群での血漿中エドキサバン濃度（平均値）は MiRI 群と比べてトラフ時にはやや高く、服薬後 1～3 時間及び服薬後 4～8 時間ではやや低めであったが、個別データの分布で見ると SRI 群は MiRI 群の分布範囲にほぼ包含されていた（図 2.7.2.2-10 参照）。

3.4.2.2　血液透析の影響

.....米国透析患者 PK

In vitro 評価系では、血漿中から 90 分間の透析によって 50%前後のエドキサバンが除去されることが確認されている（2.7.2.2.1.6 参照）。一方、末期腎不全患者を対象にエドキサバン 15 mg を単回投与したときの $AUC_{0\text{-}inf}$ は血液透析によって大きな影響は認められず軽微な低下にとどまった。このとき、透析クリアランスは 6.1 L/h であった。一般的に分布容積が大きな薬物は、透析による除去率が低いことが知られているが [2)]、エドキサバンについても比較的大きな分布容積（107 L）が除去率の低さの一因と考えられた。血漿蛋白結合率は透析前後で透析なしの場合と変わりなく約 60%であり、透析による影響は認められなかった。

以上より、血液透析を受けている末期腎不全患者でのエドキサバンの薬物動態に対する透析の影響は軽微であった。また、緊急時のエドキサバン除去のための対処法として透析は臨床的に有効ではないと考えられた。

3.4.3　体重

.....国際共同 AF P3、国際共同 VTE P3

AF 患者を対象とした国際共同 AF P3 試験及び急性症候性 VTE 患者を対象とした国際共同 VTE P3 試験では、日本 NVAF P2b 試験での体重 60 kg 以下の被験者で出血性イベントの発現率が高くなった結果に基づき、体重を用量調整因子として体重 60 kg 未満の患者にはエドキサバンの用量を半量に減量した（国際共同 VTE P3 試験では通常用量 60 mg を 30 mg に、国際共同 AF P3 試験の 60 mg 投与群では 30 mg に、同 30 mg 群では 15mg に減量）。国際共同 AF P3 試験又は国際共同 VTE P3 試験と臨床薬理試験 13 試験のデータを用いた PPK 解析で、体重が曝露量に及ぼす影響の程度を評価した（図 2.7.2.3-9～図 2.7.2.3-16）。

AF 患者並びに VTE 患者での AUC、C_{max}、及び C_{min} と体重の関係を検討した結果、いずれの患者でも AUC 及び C_{max} は体重が軽くなるに従い増加する傾向を示したが、C_{min} には明確な傾向は認められなかった。何らかの用量調整因子を有し半量投与されている患者での体重と曝露量の関係は、用量調整因子を有さず全量投与されている患者での分布よりも下方に分布した。全体集団と日本人集団を比べると、いずれのパラメータでも体重 60 kg 以上では日本人集団は全体集団に比べ低体重寄りに分布し、体重 60 kg 未満では全体集団と同様に分布したが、体重 60 kg 以上／未満に関わらず日本人集団の分布範囲は全体集団から逸脱するものではなかった。

図 2.7.2.3-9　AF 患者でのエドキサバンの AUC と体重の関係: 国際共同 AF P3

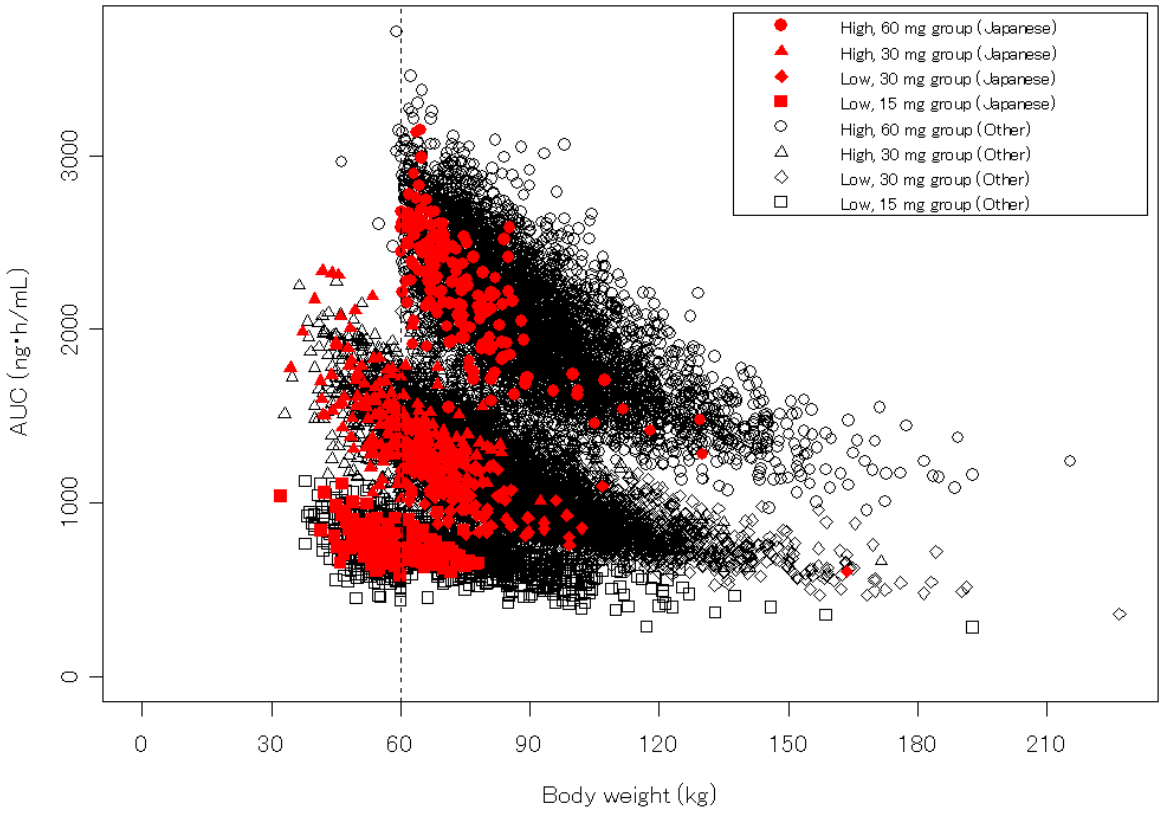


図 2.7.2.3-10　AF 患者でのエドキサバンの C_{max} と体重の関係: 国際共同 AF P3

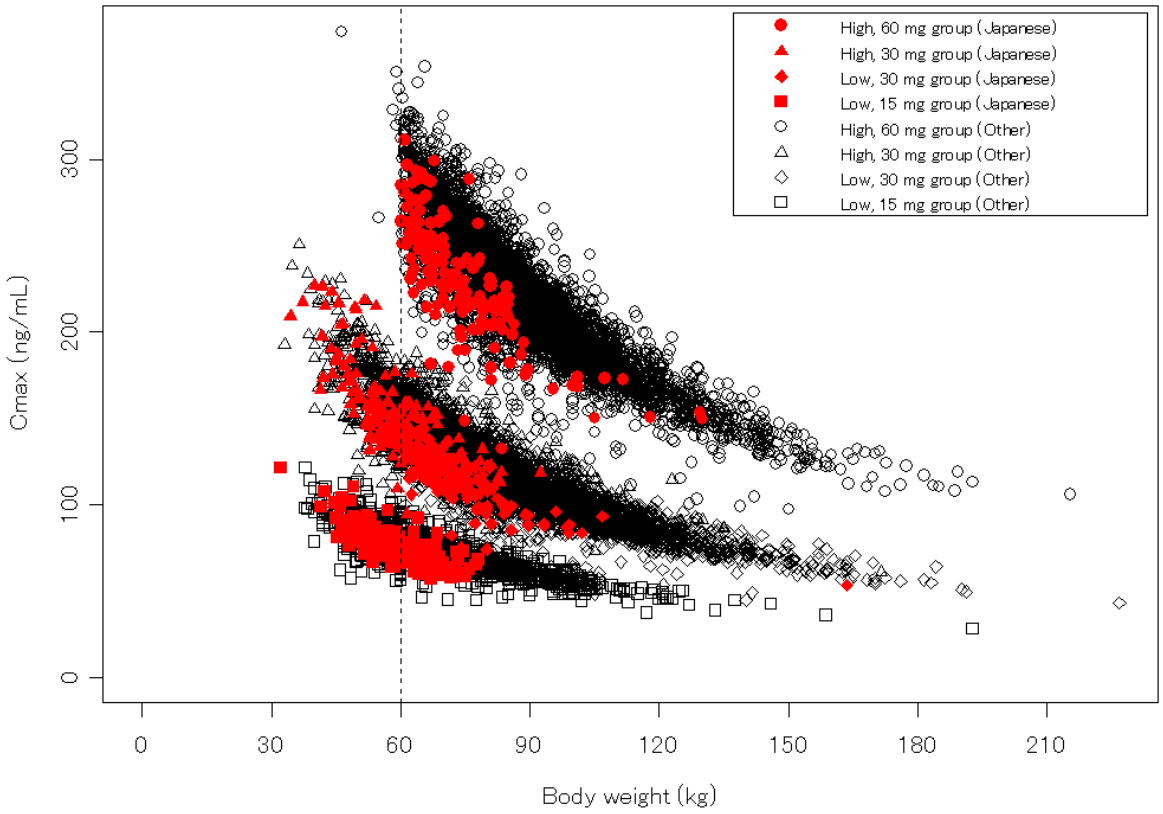


図 2.7.2.3-11　AF 患者でのエドキサバンの C_{min} と体重の関係: 国際共同 AF P3

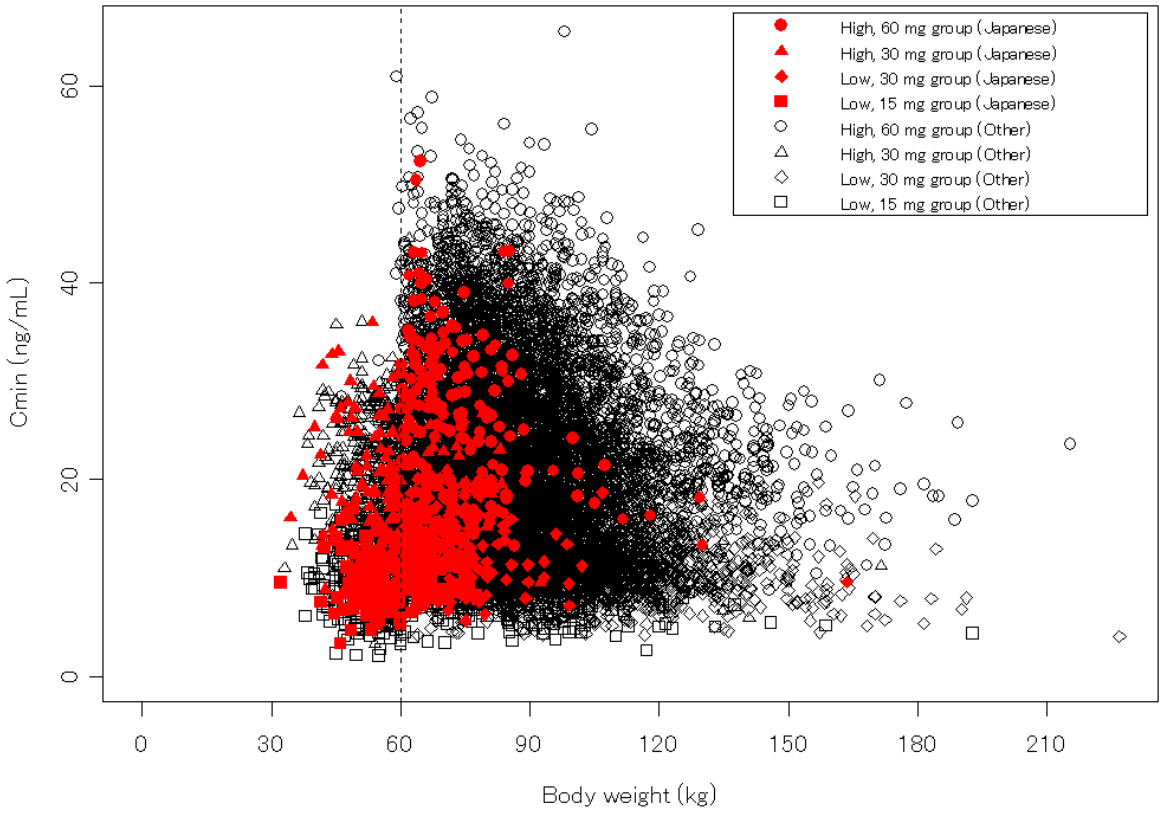


図 2.7.2.3-12　AF 患者でのエドキサバンの C_{av} と体重の関係: 国際共同 AF P3

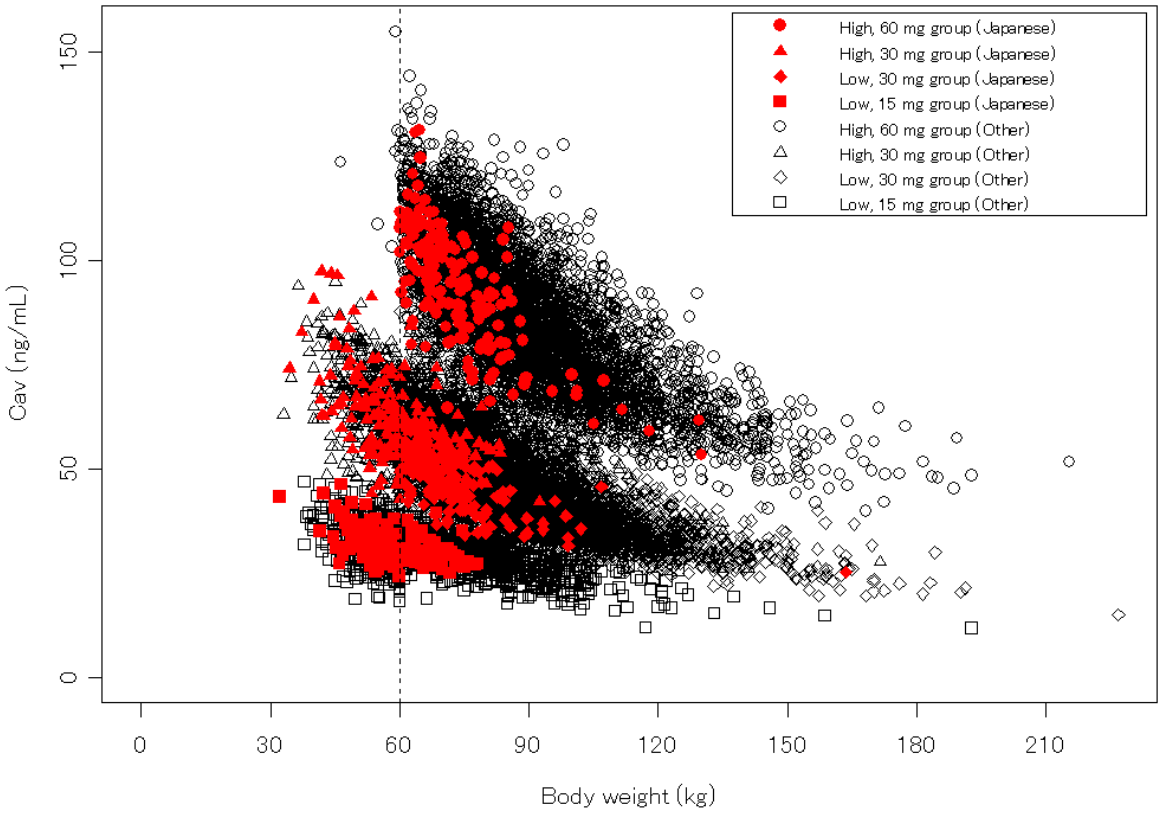


図 2.7.2.3-13　VTE 患者でのエドキサバンの AUC と体重の関係: 国際共同 VTE P3

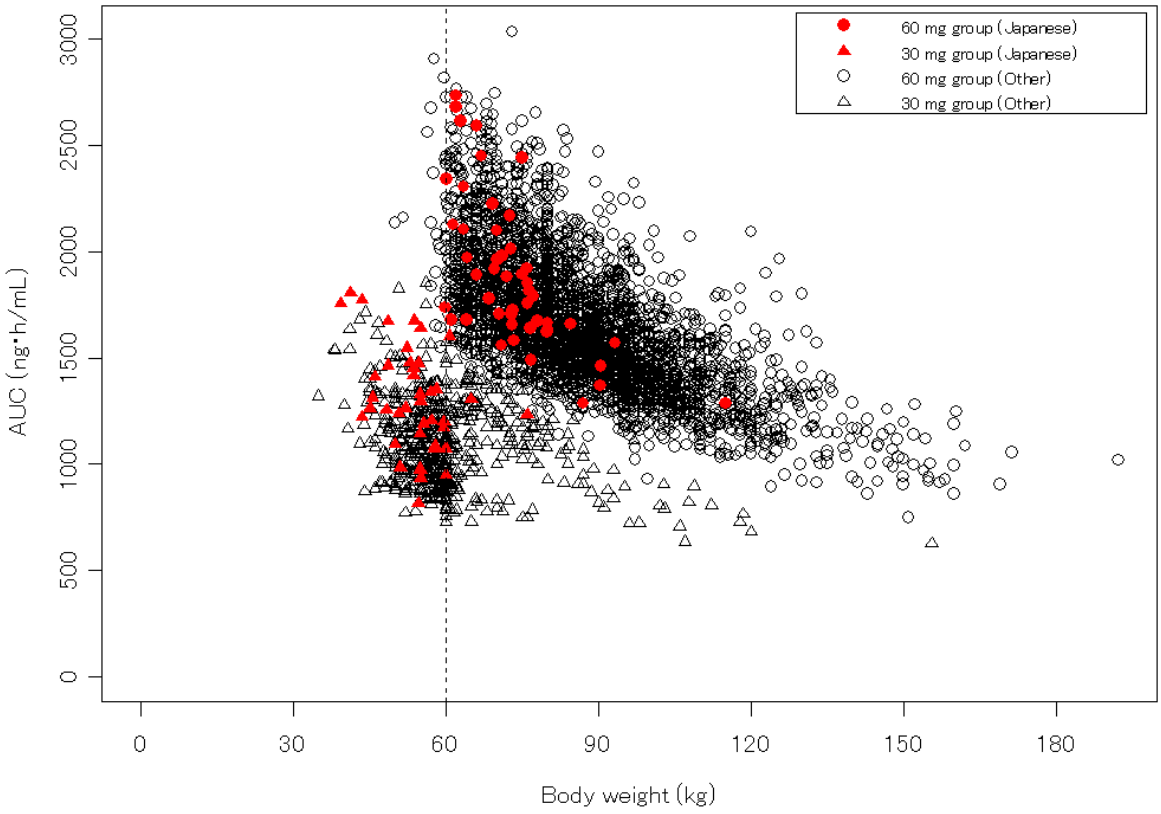


図 2.7.2.3-14　VTE 患者でのエドキサバンの C_{max} と体重の関係: 国際共同 VTE P3

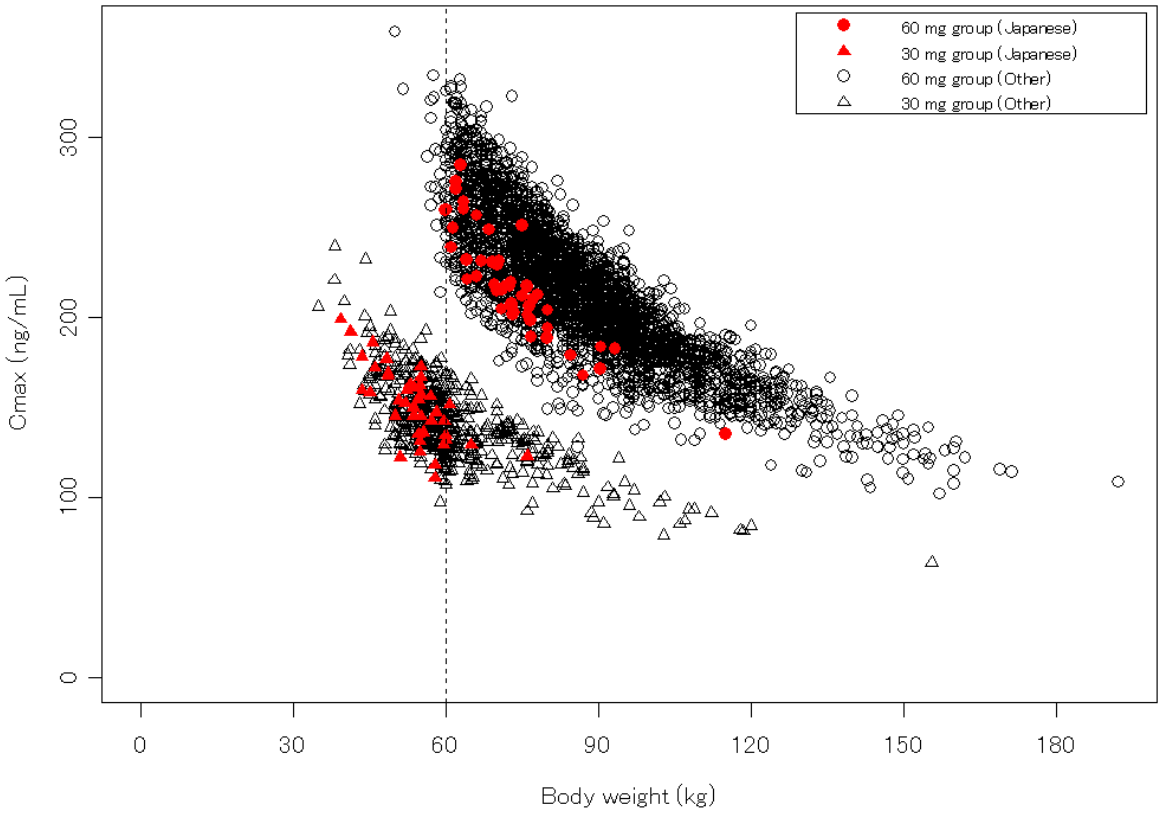


図 2.7.2.3-15　VTE 患者でのエドキサバンの C_{min} と体重の関係: 国際共同 VTE P3

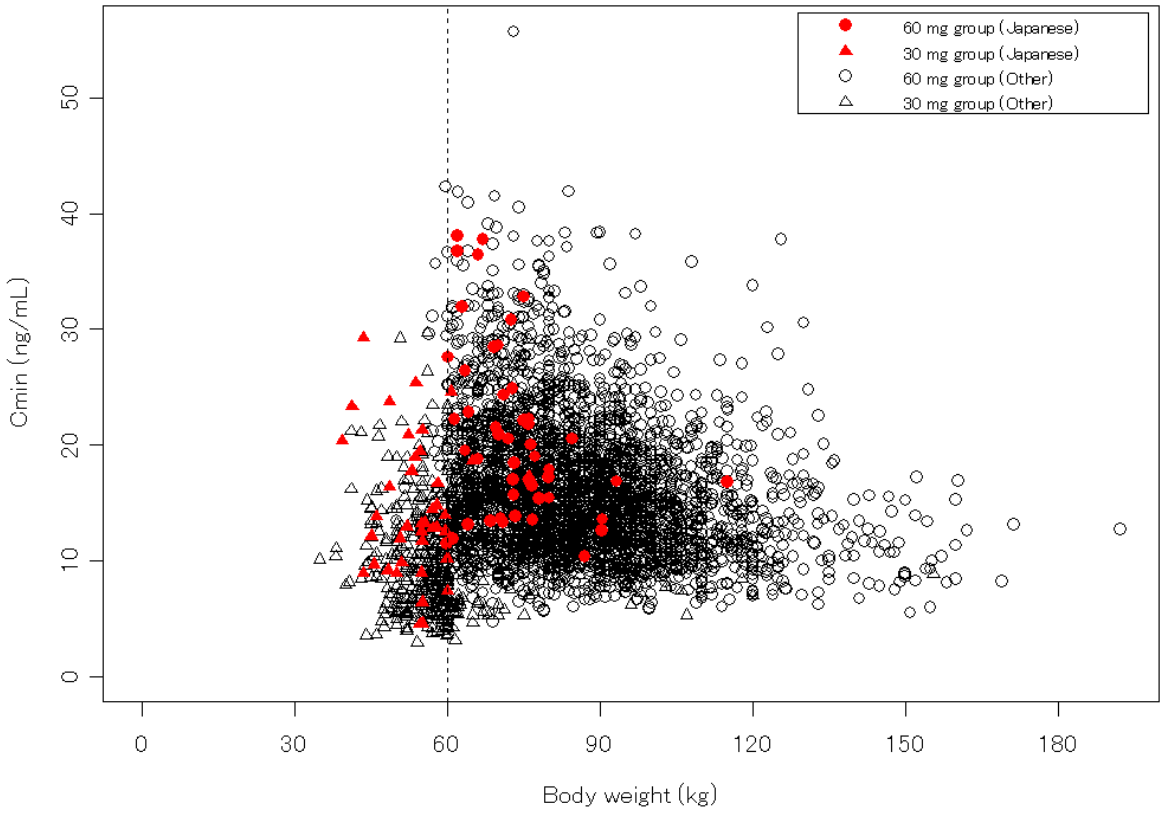
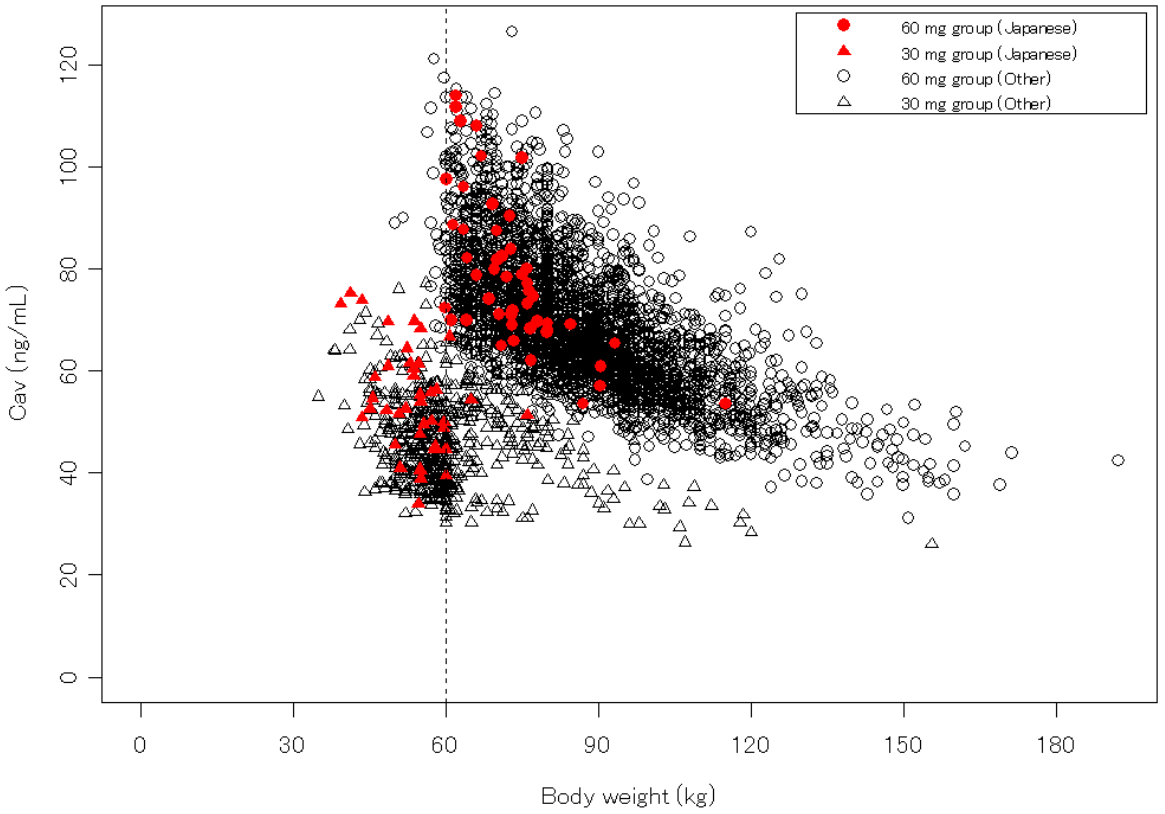


図 2.7.2.3-16　VTE 患者でのエドキサバンの C_{av} と体重の関係: 国際共同 VTE P3



国際共同 AF P3 試験での体重による用量調整（60 kg 以下で用量を半減）の効果を検討した結果、用量調整のない 30 mg 投与時の曝露量（AUC_{ss} 1040 ng·h/mL、$C_{max,ss}$ 110 ng/mL、$C_{min,ss}$ 13.9 ng/mL、いずれも算術平均）に対し、体重のみによって用量調整したエドキサバン 30 mg 投与時の曝露量は AUC_{ss} 1350 ng·h/mL、$C_{max,ss}$ 154 ng/mL、$C_{min,ss}$ 14.7 ng/mL であり、それぞれ、約 30%、40%、約 6%の曝露量の上昇が認められた。また、用量調整因子を有さず 60 mg を投与された被験者での AUC_{ss} 2060 ng·h/mL、$C_{max,ss}$ 219 ng/mL、$C_{min,ss}$ 27.6 ng/mL と比べ、体重のみによって用量調整した半量の 30 mg 投与時の曝露量はそれぞれ約 0.7 倍、約 0.7 倍、約 0.5 倍であった。

以上の結果から、エドキサバンの曝露量は体重低下に伴い増加傾向を示すが、C_{min} に対してはほとんど影響ないと考えられた。用量調整因子として「体重 ≤60 kg」のみを有し用量調整を行った場合の曝露量は、用量調整が必要なく全量投与された場合の曝露量よりも低く抑えられることが確認された。

なお、国際共同 AF P3 試験の体重 40 kg 未満の患者のうち、低体重のみにより用量調整されエドキサバンを 30 mg 投与された時の曝露量は、AUC_{ss} が 1620 ng·h/mL、$C_{max,ss}$ が 216 ng/mL、$C_{min,ss}$ が 12.2 ng/mL であり、体重 60 kg 以下（40 kg 以上）で用量調整を行っている患者と比べ AUC_{ss}、$C_{max,ss}$ は高く、$C_{min,ss}$ は低い傾向があったが、用量調整が不要で 60 mg を投与された患者での曝露量と比べると分布範囲（min, max）は包含されていた。曝露量の観点からは、体重 40 kg 未満の患者に対して、さらなる用量調整は必要ないと考えられた。

3.4.4　人種

..... 日本 P1 単回、国際共同 AF P3、国際共同 VTE P3

初回承認時に、日本 P1 単回試験（DU176b-01）でエドキサバン 60～120 mg 投与時の日本人と白人の健康成人での曝露量は、欧米人に比べ日本人で C_{max} が高い傾向にあったが、単位体重あたりの投与量で補正した C_{max}（norm）は日本人と白人でほぼ等しいことが確認されている（1.13.1.3-14 参照）。

本申請では、AF 患者を対象とした国際共同 AF P3 試験のデータ、及び急性症候性 VTE 患者を対象とした国際共同 VTE P3 試験のデータを用いた PPK 解析で、人種による影響を検討した（2.7.2.2.3.5.2.2、2.7.2.2.4.1.2）。その結果、「人種（アジア人 vs 非アジア人）」は国際共同 AF P3 試験及び国際共同 VTE P3 試験の PPK 解析では、共変量として選択されたが、同じ CL_{CR} と体重の患者では人種間で血漿中薬物濃度推移にほとんど差は認められなかった。また、国際共同 AF P3 試験及び国際共同 VTE P3 試験でのエドキサバン投与時の定常状態での曝露量は、いずれの試験でも日本人集団と全体集団との間で類似していた（表 2.7.2.2-5、表 2.7.2.2-7 参照）。国際共同 AF P3 試験及び国際共同 VTE P3 試験での CL_{CR} と曝露量、体重と曝露量の関係をそれぞれ検討した結果から、日本人集団のデータ分布は全体集団の分布から逸脱するものではなく、全体集団のデータ分布に包含されることが確認された（2.7.2.3.4.2.1、2.7.2.3.4.3 参照）。

3.5　薬物相互作用

3.5.1　薬物トランスポーター阻害又は誘導

..... 米国ケトコナゾール DDI、米国キニジン DDI、米国ベラパミル DDI、
米国アミオダロン DDI、英国エリスロマイシン DDI、
英国アトルバスタチン DDI（以上、1.13.1.3-14 参照）、
米国絶対的 BA（キニジン DDI）、米国リファンピシン DDI、
米国ドロネダロン DDI、米国シクロスポリン DDI 試験、
国際共同 AF P3、国際共同 VTE P3

本申請では、P-gp 阻害薬による薬物相互作用として、エドキサバン経口投与時の薬物動態に対するドロネダロン及びシクロスポリンの影響を、また、CYP3A4／P-gp 誘導薬による薬物相互作用として、エドキサバン経口投与時の薬物動態に対するリファンピシンの影響を評価した。さらに、エドキサバン静脈内投与時の薬物動態に対するキニジンの影響を評価した。また、国際共同 AF P3 試験又は国際共同 VTE P3 試験で用量調整因子としたキニジン、ベラパミル、ドロネダロン、エリスロマイシン、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、ケトコナゾール、及びイトラコナゾールについては、PPK 解析によってエドキサバンの曝露量に及ぼす影響を検討した。

初回承認時までに得られていた知見を合わせ、P-gp 阻害作用又は誘導作用を有する薬剤との薬物相互作用の結果のまとめを表 2.7.2.3-4 に示す。

表 2.7.2.3-4　P-gp 阻害薬又は誘導薬によるエドキサバン及び D21-2393 の曝露量への影響 a)

薬剤	P-gp b)	OATP 1B1 b)	エドキサバン			D21-2393		
			C_{max} ratio c)	AUC ratio c)	$\Delta t_{1/2}$ d)	C_{max} ratio c)	AUC ratio c)	$\Delta t_{1/2}$ d)
ケトコナゾール	阻害	—	1.89 1.68, 2.12	1.87 1.76, 1.98	0.639 −0.815, 2.32	1.56 1.37, 1.77	1.46 1.36, 1.57	0.089 −1.21, 1.23
キニジン（E 経口） e)	阻害	—	1.85 1.65, 2.08	1.77 1.65, 1.89	−1.34 −1.94, −0.757	1.82 1.56, 2.14	1.72 1.57, 1.89	−1.02 −1.59, -0.381
キニジン（E 静注） f)			1.07 0.963, 1.20	1.35 1.28, 1.43	3.43 1.75, 6.58	1.40 1.27, 1.55	1.49 1.40, 1.59	0.413 0.021, 1.06
ベラパミル	阻害 誘導 g)	—	1.53 1.34, 1.76	1.53 1.41, 1.65	−0.473 −1.05, −0.102	1.28 1.11, 1.48	1.31 1.19, 1.45	−0.490 −1.04, 0.164
アミオダロン	阻害	—	1.66 1.46, 1.88	1.40 1.34, 1.46	−1.52 −3.82, 0.899	1.35 1.19, 1.54	1.22 1.16, 1.29	−2.62 −4.88, −0.165
ドロネダロン	阻害	—	1.46 1.36, 1.56	1.85 1.78, 1.91	3.20 1.70, 4.50	1.08 1.01, 1.15	1.30 1.23, 1.37	1.36 0.588, 2.40
エリスロマイシン	阻害	—	1.68 1.50, 1.89	1.85 1.75, 1.96	−2.58 −3.43, −1.72	1.75 1.56, 1.97	1.78 1.65, 1.91	−3.52 −6.33, −2.24
アトルバスタチン	— 阻害 h)	基質	0.858 0.768, 0.958	1.02 0.957, 1.08	NC	0.813 0.727, 0.910	0.896 0.837, 0.960	NC
シクロスポリン	阻害	阻害	1.74 1.56, 1.93	1.73 1.63, 1.83	−1.21 −2.54, 0.228	8.71 7.82, 9.70	6.87 6.37, 7.41	−1.25 −2.40, 0.082
リファンピシン	誘導 阻害 i)	阻害	1.10 0.988, 1.23	0.657 0.625, 0.691	−6.98 −8.82, −5.30	5.06 4.46, 5.74	2.86 2.65, 3.08	−9.62 −11.3, −8.00

—: 相互作用なし、又は不明　　NC: not calculated.
a: 米国ケトコナゾール DDI、米国キニジン DDI、米国絶対的 BA（キニジン DDI）、米国ベラパミル DDI、米国アミオダロン DDI、米国ドロネダロン DDI、英国エリスロマイシン DDI、英国アトルバスタチン DDI、米国シクロスポリン DDI、及び米国リファンピシン DDI
b: 引用文献 3) に基づき分類
c: 上段 併用／エドキサバン単独の比、下段 90% CI
d: 上段 併用 − エドキサバン単独の差、下段 90% CI
e: エドキサバン経口投与　　f: エドキサバン静脈内投与
g: 引用文献 4)　　h: 引用文献 5)　　i: 引用文献 6)

P-gp 阻害作用を有するドロネダロンとエドキサバン経口投与の併用時には、既に評価済みのケトコナゾール、キニジン、ベラパミル、又はエリスロマイシン併用と同様に、エドキサバン単独投与時に比べ 1.5 倍以上のエドキサバンの曝露量（C_{max} 及び AUC）の増加を示し、それに伴う PT、INR、及び APTT の延長作用の増強が認められた。一方、アミオダロンは C_{max} が約 1.7 倍に上昇したが、AUC の上昇は 1.4 倍であった。

エドキサバン経口投与時にキニジンを併用した場合、エドキサバン及び D21-2393 の C_{max}、AUC の増加（それぞれ約 1.8 倍）と $t_{1/2}$ の短縮が認められたが、エドキサバン静脈内投与時には C_{max} への影響は認められず、エドキサバン及び D21-2393 の AUC 上昇（約 1.4 倍）、CL 及び CL_R の低下、並びに $t_{1/2}$ の延長が認められた。このことから、エドキサバン経口投与時の AUC 上昇にはキニジンによる吸収過程での影響（小腸での P-gp 阻害作用による吸収量増大）と、静脈内投与時に確認された消失過程での影響（肝及び腎での P-gp 阻害作用によるクリアランス低下）の両方が寄与していると考えられた。

P-gp 阻害作用に加え、OATP1B1 阻害作用を有するシクロスポリン併用時には、エドキサバンの C_{max} と AUC の増加（それぞれ 1.7 倍）、及び D21-2393 の C_{max} と AUC の増加（それぞれ約 9 倍、約 7 倍）が認められた。また、曝露量増加に伴い、内因性 FXa 活性阻害の増強と、

PT、INR、及び APTT の延長作用が認められた。

P-gp 誘導作用に加え、OATP1B1 阻害作用を有するリファンピシンとの併用時には、エドキサバンの $AUC_{0\text{-}inf}$ 低下（約 34%減）と $t_{1/2}$ の短縮（約 60%減）、並びに D21-2393 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の増加（それぞれ約 5 倍、約 3 倍）と $t_{1/2}$ の短縮（約 79%減）が認められた。しかし、併用投与時に薬力学的指標（PT、INR、及び APTT）に対する顕著な影響は認められず、エドキサバンの曝露低下による薬力学的作用の減弱と D21-2393 の曝露上昇による増強が相殺した可能性が示唆された。

上記のとおり、OATP1B1 阻害作用を有するシクロスポリン又はリファンピシン併用投与によって、OATP1B1 の基質である D21-2393 の曝露量の上昇（非併用時の約 5～9 倍）が認められた。OATP1B1 阻害作用を有する薬剤とエドキサバンを併用した場合には、エドキサバンの有効性及び安全性に対する D21-2393 の寄与が増すものの、エドキサバンの寄与に比べると限定的と考えられた。

国際共同 AF P3 試験で用量調整因子とした P-gp 阻害薬[††††]の併用による影響を PPK 解析で検討した結果、P-gp 阻害薬を併用している AF 患者では、半量に用量調整することにより、用量調整なしで全量投与される場合の曝露量と比べ、$AUC_{0\text{–}24h,ss}$、$C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$ はいずれも約 0.6 倍に抑えられると推定された（表 2.7.2.5-17 参照）。国際共同 VTE P3 試験で P-gp 阻害薬[‡‡‡‡]を併用している急性症候性 VTE 患者でも、用量調整なしで全量投与される場合の曝露量と比べ、$AUC_{0\text{–}24h,ss}$ は約 0.6 倍、$C_{max,ss}$ は約 0.5 倍、$C_{min,ss}$ は約 0.7 倍に抑えられると推定され、P-gp 阻害薬の併用による影響は AF 患者と同程度であると考えられた（表 2.7.2.5-20 参照）。両試験では P-gp 阻害薬の影響の程度が臨床薬物相互作用試験と比較して小さかったが、臨床薬物相互作用試験では併用薬の用量や併用のタイミングの影響等、最も影響が出やすい条件で評価したことが一因と考えられた。

3.5.2　抗血小板薬及び非ステロイド性抗炎症薬

..... 米国低用量アスピリン DDI、米国アスピリン DDI、米国ナプロキセン DDI（以上、1.13.1.3-14 参照）

初回承認時に、抗血小板薬であるアスピリンの低用量（100 mg × 1／日）の併用は、エドキサバンの薬物動態パラメータに大きな影響を及ぼさないが、高用量のアスピリン（325 mg × 1／日）の併用は、エドキサバンの薬物動態に影響を及ぼすこと（C_{max} 35%上昇、AUC_{tau} 30%上昇）が確認されている。また、非ステロイド性抗炎症薬であり、抗血小板作用を有するナプロキセン（500 mg × 2／日）の併用は、エドキサバンの血漿中薬物動態パラメータに影響を及ぼさないことが確認されている。

†††† ベラパミル、キニジン、又はドロネダロン
‡‡‡‡ ベラパミル、キニジン、ドロネダロン、エリスロマイシン、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、ケトコナゾール、又はイトラコナゾール

また、エドキサバンと抗血小板作用を有する薬剤（アスピリン 100 mg × 1／日 5 日間、アスピリン 325 mg × 1／日 5 日間、又はナプロキセン 500 mg × 2／日 2 日間）を併用したときの出血時間は、各薬剤を単独投与したときと比較して延長が認められた（表 2.7.2.3-5）。

表 2.7.2.3-5　抗血小板薬との併用投与時及び単独投与時の出血時間の比較: 米国低用量アスピリン DDI、米国アスピリン DDI、及び米国ナプロキセン DDI

試験略名	比較	時期	ベースラインとの比の幾何最小二乗平均値		幾何最小二乗平均値の比（%）	比の 90%CI（%）
			併用投与	単独投与		
米国低用量アスピリン DDI	併用／エドキサバン単独	5 日目 4 時間後	1.79	1.12	159	（136, 185）
	併用／アスピリン単独	5 日目 4 時間後	1.79	1.34	134	（115, 156）
米国アスピリン DDI	併用／エドキサバン単独	5 日目 4 時間後	1.74	1.26	139	（109, 176）
	併用／アスピリン単独	5 日目 4 時間後	1.63	1.24	132	（107, 162）
米国ナプロキセン DDI	併用／エドキサバン単独	2 日目 4 時間後	1.84	1.07	172	（139, 213）
	併用／ナプロキセン単独	2 日目 4 時間後	1.84	1.51	122	（98.1, 151）

3.6　用量調整因子が重複した場合の薬物動態に対する影響

.....国際共同 AF P3、国際共同 VTE P3

国際共同 AF P3 試験での血漿中エドキサバン濃度を用いた PPK 解析によって、薬物動態に影響を及ぼす用量調整因子（$CL_{CR} \leq 50$ mL/min、体重 ≤ 60 kg、又はベラパミル、キニジン、もしくはドロネダロンの併用）が重複した場合のエドキサバンの曝露量に対する影響を検討した。各投与群で用量調整によって半量に減量して投与した被験者と、用量調整の必要なく投与した被験者でのエドキサバンの曝露量（$C_{max,ss}$、AUC_{ss}、$C_{min,ss}$）とその比を、用量調整因子ごとに表 2.7.2.3-6～表 2.7.2.3-8 に示す。また、図 2.7.2.3-17 に示す。

表 2.7.2.3-6　用量調整因子が重複した場合の AUC に及ぼす影響: 国際共同 AF P3（全体集団）

用量調整因子	30 mg 群			60 mg 群		
	15 mg	30 mg	比 [a)] 15 mg/30 mg	30 mg	60 mg	比 [a)] 30 mg/60 mg
なし	—	1040（199）[b)] （N = 5000）	—	—	2060（393）（N = 4945）	—
体重 ≤60 kg	677（70.0）（N =275）	—	0.651	1350（147）（N = 259）	—	0.655
CL_{CR} ≤ 50 mL/min, ≥ 30 mL/min	736（69.0）（N = 622）	—	0.708	1470（139）（N = 667）	—	0.714
P-gp 阻害薬併用	607（117）（N = 63）	—	0.584	1200（216）（N = 74）	—	0.583
体重 ≤60 kg + CL_{CR} ≤ 50 mL/min	845（83.3）（N = 338）	—	0.813	1690（166）（N = 339）	—	0.820
体重 ≤60 kg + P-gp 阻害薬併用	778（88.6）（N = 13）	—	0.748	1500（151）（N = 3）	—	0.728
CL_{CR} ≤ 50 mL/min + P-gp 阻害薬併用	863（110）（N = 17）	—	0.830	1770（165）（N = 11）	—	0.859
体重 ≤60 kg + CL_{CR} ≤ 50 mL/min + P-gp 阻害薬併用	989（81.7）（N = 13）	—	0.951	2020（265）（N = 11）	—	0.981

a: 用量調整因子なし（減量なし）の平均 AUC に対する各用量調整因子（減量あり）での平均 AUC の比
b: 算術平均（SD）

表 2.7.2.3-7　用量調整因子が重複した場合の C_{max} に及ぼす影響: 国際共同 AF P3（全体集団）

用量調整因子	30 mg 群			60 mg 群		
	15 mg	30 mg	比 [a)] 15 mg/30 mg	30 mg	60 mg	比 [a)] 30 mg/60 mg
なし	—	110（19.9）[b)] （N = 5000）	—	—	219（39.5）（N = 4945）	—
体重 ≤60 kg	76.6（8.24）（N =275）	—	0.696	154（17.8）（N = 259）	—	0.703
CL_{CR} ≤ 50 mL/min, ≥ 30 mL/min	68.9（7.73）（N = 622）	—	0.626	138（16.4）（N = 667）	—	0.630
P-gp 阻害薬併用	64.4（12.8）（N = 63）	—	0.585	128（20.5）（N = 74）	—	0.584
体重 ≤60 kg + CL_{CR} ≤ 50 mL/min	85.5（9.58）（N = 338）	—	0.777	172（19.8）（N = 339）	—	0.785
体重 ≤60 kg + P-gp 阻害薬併用	85.0（7.14）（N = 13）	—	0.773	177（14.2）（N = 3）	—	0.808
CL_{CR} ≤ 50 mL/min + P-gp 阻害薬併用	80.4（9.44）（N = 17）	—	0.731	164（15.0）（N = 11）	—	0.749
体重 ≤60 kg + CL_{CR} ≤ 50 mL/min + P-gp 阻害薬併用	99.8（14.6）（N = 13）	—	0.907	216（15.2）（N = 11）	—	0.986

a: 用量調整因子なし（減量なし）の平均 C_{max} に対する各用量調整因子（減量あり）での平均 C_{max} の比
b: 算術平均（SD）

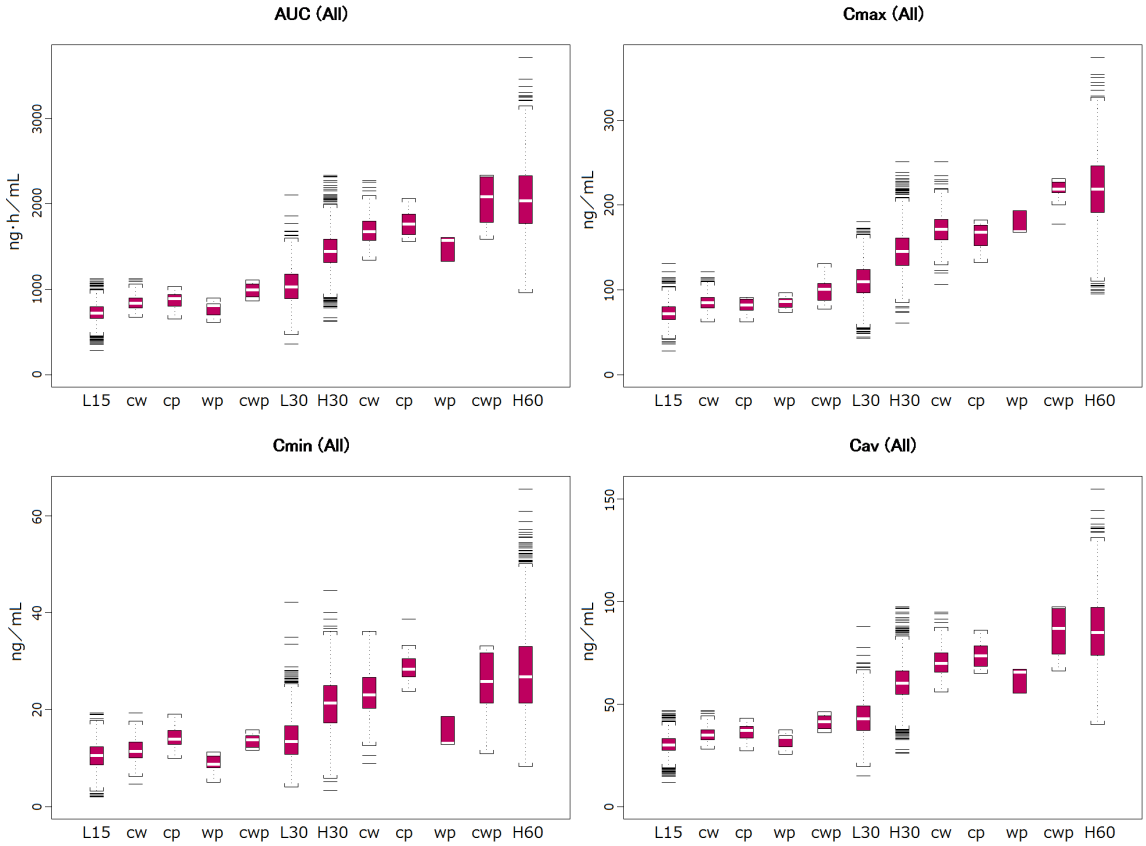
表 2.7.2.3-8　用量調整因子が重複した場合の C_{min} に及ぼす影響: 国際共同 AF P3（全体集団）

用量調整因子	30 mg 群			60 mg 群		
	15 mg	30 mg	比 [a] 15 mg/30 mg	30 mg	60 mg	比 [a] 30 mg/60 mg
なし	—	13.9（4.10）[b]（N = 5000）	—	—	27.6（8.18）（N = 4945）	—
体重 ≤60 kg	7.49（1.89）（N =275）	—	0.539	14.7（3.60）（N = 259）	—	0.533
CL_{CR} ≤ 50 mL/min, ≥ 30 mL/min	12.0（1.74）（N = 622）	—	0.863	24.1（3.56）（N = 667）	—	0.873
P-gp 阻害薬併用	8.07（2.10）（N = 63）	—	0.581	15.9（4.09）（N = 74）	—	0.576
体重 ≤60 kg + CL_{CR} ≤ 50 mL/min	11.6（2.36）（N = 338）	—	0.835	23.3（4.37）（N = 339）	—	0.844
体重 ≤60 kg + P-gp 阻害薬併用	8.82（1.96）（N = 13）	—	0.635	14.8（3.30）（N = 3）	—	0.536
CL_{CR} ≤ 50 mL/min + P-gp 阻害薬併用	14.4（2.67）（N = 17）	—	1.04	29.1（4.04）（N = 11）	—	1.05
体重 ≤60 kg + CL_{CR} ≤ 50 mL/min + P-gp 阻害薬併用	13.7（1.48）（N = 13）	—	0.986	24.6（7.41）（N = 11）	—	0.891

a: 用量調整因子なし（減量なし）の平均 C_{min} に対する各用量調整因子（減量あり）での平均 C_{min} の比
b: 算術平均（SD）

国際共同 AF P3 試験の 30 mg 群又は 60 mg 群で用量調整因子として低体重と腎機能低下が重複し半量の 15 mg 又は 30 mg が投与された場合と、用量調整因子を有さず 30 mg 又は 60 mg が投与された場合を比較すると、AUC_{ss}、$C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$ はいずれも約 0.8 倍になると推定された。同様に、腎機能低下と P-gp 阻害薬併用が重複し半量の 15 mg 又は 30 mg が投与された場合と、用量調整因子を有さず 30 mg 又は 60 mg が投与された場合を比較すると、AUC_{ss} は約 0.8～0.9 倍、$C_{max,ss}$ は約 0.7 倍、$C_{min,ss}$ は約 1.0～1.1 倍になると推定された。さらに、P-gp 阻害薬併用と低体重が重複し半量の 15 mg 又は 30 mg が投与された場合、用量調整因子を有さず 30 mg 又は 60 mg が投与された場合を比較すると、AUC_{ss} は約 0.7 倍、$C_{max,ss}$ は約 0.8 倍、$C_{min,ss}$ は約 0.5～0.6 倍と推定された。低体重、腎機能低下、P-gp 阻害薬併用のすべてが重複した場合、AUC_{ss} は約 1 倍、$C_{max,ss}$ は約 0.9～1 倍といずれか 2 つが重複した場合よりも高くなるが、$C_{min,ss}$ は約 0.9～1 倍と腎機能低下と P-gp 阻害薬併用が重複した場合よりも若干低くなると推定された。

図 2.7.2.3-17　AF 患者の定常状態での曝露量（用量調整因子重複時）：国際共同 AF P3 試験（全体集団）



「L15: 15 mg（30 mg 群）」と「L30: 30 mg（30 mg 群）」との間、及び、「H30: 30 mg（60 mg 群）」と「H60: 60 mg（60 mg 群）」との間の「cw: CL_{CR} ≤ 50 mL/min かつ体重 ≤ 60 kg の被験者」、「cp: CL_{CR} ≤ 50 mL/min かつ P-gp 併用の被験者」、「wp: 体重 ≤ 60 kg かつ P-gp 併用の被験者」、「cwp: CL_{CR} ≤ 50 mL/min かつ体重 ≤ 60 kg かつ P-gp 併用の被験者」は、それぞれ、30 mg 群及び 60 mg 群で各用量調整因子を有し半量が投与された被験者を示す。

これらの結果から、用量調整因子は、3 つすべてが重複するか、腎機能低下と P-gp 阻害薬併用が重複した場合が最もエドキサバンの曝露量に対する影響が大きいが、用量を 30 mg にした場合、60 mg 群の用量調整なしの曝露量と同程度かそれ以下になると推定された。

なお、上記の 60 mg 群の P-gp 阻害薬併用の単独の影響度（AUC: 0.583 倍）を、薬物相互作用試験で認められた影響度（AUC: ケトコナゾール併用時 0.935 倍［用量調整を考慮して 1.87 倍から換算］、ベラパミル併用時 0.765 倍［同 1.53 倍から換算］）に入れ替えて評価した場合、用量調整因子がすべて重複した場合の曝露量（AUC: 0.981 倍）は、60 mg 群の用量調整なしの 1.29 倍～1.57 倍になると推定された。

国際共同 VTE P3 試験での各投与群で用量調整によって半量に減量して投与した被験者と、用量調整の必要なく投与した被験者でのエドキサバンの曝露量（$C_{max,ss}$、AUC_{ss}、$C_{min,ss}$）とその比を、用量調整因子ごとに表 2.7.2.3-9～表 2.7.2.3-11 に示す。国際共同 VTE P3 試験のエドキサバン群で用量調整因子として低体重と腎機能低下が重複し半量の 30 mg が投与された場合と、用量調整因子を有さず 60 mg が投与された場合を比較すると、AUC_{ss} は約 0.9 倍、$C_{max,ss}$

は約 0.8 倍、$C_{min,ss}$ は 1.1 倍になると推定された。同様に、腎機能低下と P-gp 阻害薬併用が重複し半量の 30 mg が投与された場合と、用量調整因子を有さず 60 mg が投与された場合を比較すると、AUC_{ss} は約 0.8 倍、$C_{max,ss}$ は約 0.6 倍、$C_{min,ss}$ は約 1.4 倍になると推定された。P-gp 阻害薬併用と低体重が重複し半量の 30 mg が投与された被験者はいなかった。低体重、腎機能低下、P-gp 阻害薬併用のすべてが重複した場合、AUC_{ss} は約 1 倍、$C_{min,ss}$ は約 1.7 倍といずれか 2 つが重複した場合よりも高くなるが、$C_{max,ss}$ は約 0.8 倍と低体重と腎機能低下が重複した場合と同程度になると推定された。

表 2.7.2.3-9　用量調整因子が重複した場合の AUC に及ぼす影響: 国際共同 VTE P3（全体集団）

用量調整因子	エドキサバン群		
	30 mg	60 mg	比 [a)] 30 mg/60 mg
なし	—	1660（318）[b)] （N = 3124）	—
体重 ≤ 60 kg	1070（159）（N = 323）	—	0.645
CL_{CR} ≤ 50 mL/min, ≥ 30 mL/min	1300（121）（N = 71）	—	0.783
P-gp 阻害薬併用	927（163）（N = 15）	—	0.558
体重 ≤ 60 kg + CL_{CR} ≤ 50 mL/min	1490（149）（N = 58）	—	0.898
体重 ≤ 60 kg + P-gp 阻害薬併用	—（N = 0）	—	—
CL_{CR} ≤ 50 mL/min + P-gp 阻害薬併用	1390（58.7）（N = 3）	—	0.837
体重 ≤ 60 kg + CL_{CR} ≤ 50 mL/min + P-gp 阻害薬併用	1710（54.8）（N = 2）	—	1.03

a: 用量調整因子なし（減量なし）の平均 AUC に対する各用量調整因子（減量あり）での平均 AUC の比。b: 算術平均（SD）

表 2.7.2.3-10　用量調整因子が重複した場合の C_{max} に及ぼす影響: 国際共同 VTE P3（全体集団）

用量調整因子	エドキサバン群		
	30 mg	60 mg	比 [a] 30 mg/60 mg
なし	—	214（38.4）[b]（N = 3124）	—
体重 ≤ 60 kg	147（18.4）（N = 323）	—	0.687
CL_{CR} ≤ 50 mL/min, ≥ 30 mL/min	136（14.0）（N = 71）	—	0.636
P-gp 阻害薬併用	106（20.3）（N = 15）	—	0.495
体重 ≤ 60 kg + CL_{CR} ≤ 50 mL/min	169（22.3）（N = 58）	—	0.790
体重 ≤ 60 kg + P-gp 阻害薬併用	—（N = 0）	—	—
CL_{CR} ≤ 50 mL/min + P-gp 阻害薬併用	132（4.22）（N = 3）	—	0.617
体重 ≤ 60 kg + CL_{CR} ≤ 50 mL/min + P-gp 阻害薬併用	163（6.80）（N = 2）	—	0.762

a: 用量調整因子なし（減量なし）の平均 C_{max} に対する各用量調整因子（減量あり）での平均 C_{max} の比。b: 算術平均（SD）

表 2.7.2.3-11　用量調整因子が重複した場合の C_{min} に及ぼす影響: 国際共同 VTE P3（全体集団）

用量調整因子	エドキサバン群		
	30 mg	60 mg	比 [a] 30 mg/60 mg
なし	—	16.1（5.94）[b]（N = 3124）	—
体重 ≤ 60 kg	9.34（3.46）（N = 323）	—	0.580
CL_{CR} ≤ 50 mL/min, ≥ 30 mL/min	17.9（3.57）（N = 71）	—	1.11
P-gp 阻害薬併用	11.2（3.77）（N = 15）	—	0.696
体重 ≤ 60 kg + CL_{CR} ≤ 50 mL/min	18.1（4.37）（N = 58）	—	1.12
体重 ≤ 60 kg + P-gp 阻害薬併用	—（N = 0）	—	—
CL_{CR} ≤ 50 mL/min + P-gp 阻害薬併用	22.1（1.86）（N = 3）	—	1.37
体重 ≤ 60 kg + CL_{CR} ≤ 50 mL/min + P-gp 阻害薬併用	26.8（4.18）（N = 2）	—	1.66

a: 用量調整因子なし（減量なし）の平均 C_{min} に対する各用量調整因子（減量あり）での平均 C_{min} の比。b: 算術平均（SD）

なお、上記の P-gp 阻害薬併用の単独の影響度（AUC: 0.558 倍）を、臨床薬物相互作用試験で認められた影響度（AUC: ケトコナゾール併用時 0.935 倍［用量調整を考慮して 1.87 倍から換算］、ベラパミル併用時 0.765 倍［同 1.53 倍から換算］）に入れ替えて評価した場合、用量調整因子がすべて重複した場合の曝露量（AUC: 1.03 倍）は、用量調整なしの 1.41 倍～1.73 倍になると推定された。この比を国際共同 AF 試験 60 mg 群の用量調整因子なしを基準とすると、1.14 倍～1.39 倍と推定された。

以上より、国際共同 VTE P3 試験での用量調整因子（CL_{CR} ≤ 50 mL/min、体重 ≤ 60 kg、又は強力な P-gp 阻害薬[§§§§§]の併用）の影響については、全般的に国際共同 AF P3 試験と同様の傾向が認められたが、CL_{CR} の C_{min} への影響の度合いが強く、CL_{CR} 単独、あるいは CL_{CR} と他の用量調整因子が重複した場合、用量調整なしで 60 mg を投与された際の C_{min} を超えて約 1.1～1.7 倍になると推定された。ただし、それらの場合であっても C_{min} の推定値としては、国際共同 AF P3 試験と比べ概ね同程度かそれ以下であり、国際共同 AF P3 試験での 60 mg 投与時の C_{min}（27.6 ng/mL）を超えることはなかったことから、この国際共同 AF P3 試験と国際共同 VTE P3 試験での CL_{CR} の C_{min} への影響度の違いは、国際共同 AF P3 試験の被験者に比べ国際共同 VTE P3 試験での被験者の CL_{CR} 値が高かったため、用量調整が不要な被験者と用量調整が必要な被験者との間の差が大きくなったことに起因すると考えられた。

以上より、AF 患者又は VTE 患者で用量調整因子が重複した場合であっても、曝露量の観点からは、さらなる用量調整は必要ないと考えられる。

3.7　他の抗凝固薬からの切り替え（ワルファリン、ダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサバン、エノキサパリン）

.....米国ワルファリン DDI（1.13.1.3-14 参照）、米国ダビガトラン・リバーロキサバン切替、欧州アピキサバン切替、米国エノキサパリン切替・DDI

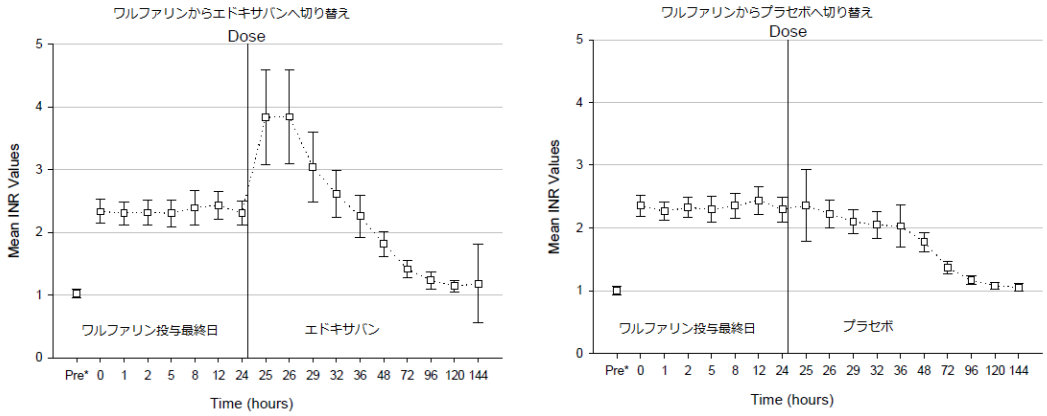
ワルファリンからエドキサバンへの切り替え時の INR に及ぼす影響を検討した。白人健康成人 72 名を対象に、ワルファリンを反復経口投与し INR を 2.0～3.0 に調整した上で最終投与 24 時間後に、エドキサバンを 60 mg × 1／日で 5 日間反復経口投与した。INR を 2.0～3.0 に調整したワルファリンからエドキサバンに切り替えたときの血漿中エドキサバンの薬物動態は第 I 相試験と同様であり影響は認められていない。エドキサバンに切り替えたときの INR は、投与前の 2.31（算術平均）から、プラセボ切り替えに比べ一過性に上昇し、エドキサバン投与 1 時間後に 3.83 を示したものの、投与 24 時間後には 2.0 を下回り、プラセボと同程度となった（表 2.7.2.5-12）。投与 24 時間後以降のトラフ時の INR は、エドキサバン、プラセボのいずれへの切り替えでも漸減した（図 2.7.2.3-18）。PT、APTT も同様の時間推移を示した。抗 FXa 活性もエドキサバン投与 1 時間後には速やかな上昇が確認され、投与 2 時間後までピークが持

§§§§§ ベラパミル、キニジン、ドロネダロン、エリスロマイシン、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、ケトコナゾール、又はイトラコナゾール

続し、投与 24 時間後にほぼベースラインに近い定常状態に達した（表 2.7.2.5-12）。ワルファリンからの切り替え後のエドキサバン 60 mg 投与開始 2 時間後の抗 FXa 活性は 2.68±0.927 IU/mL であったが、国際共同 AF P3 試験でのエドキサバン 60 mg 群 60 mg 及び 30 mg 群 30 mg 投与時の投与 29 日後の服薬後 1～3 時間の抗 FXa 活性はそれぞれ 3.96±2.20 IU/mL 及び 2.13±1.26 IU/mL であり、60 mg 投与時よりは低く 30 mg 投与時よりは高かった。なお、国際共同 VTE P3 試験でのエドキサバン 60 mg 投与時の投与 3 ヵ月後の服薬後 1～3 時間の抗 FXa 活性も 2.82±1.68 IU/mL であり同程度であった。

したがって、INR 2.0～3.0 に維持されたワルファリン投与終了から 24 時間後にエドキサバン投与へ切り替えることで、抗凝固活性を適切に維持することが可能であると考えられた。

図 2.7.2.3-18 ワルファリンからエドキサバン 60 mg × 1／日又はプラセボ 5 日間反復経口投与に切り替えたときの INR 推移（算術平均±SD）：米国ワルファリン DDI



米国又は欧州で健康成人を対象とした臨床薬理試験で、リバーロキサバン 20 mg を 1 日 1 回、又はアピキサバン 5 mg を 1 日 2 回 3 日間反復経口投与し、4 日目にエドキサバン 60 mg 経口投与に切り替えたとき、エドキサバンの薬物動態及び薬力学的作用は、他の経口抗凝固薬の前投与なしにエドキサバンを投与したときと同程度であった。ダビガトラン 150 mg を 1 日 2 回 3 日間反復経口投与し、4 日目にエドキサバン 60 mg 経口投与に切り替えた場合、エドキサバンの薬物動態パラメータに特に影響は認められなかった。APTT に持ち越し効果が認められたが、3 日目のダビガトラン単独投与時と同程度であった。このことから、ダビガトラン、リバーロキサバン、又はアピキサバンからエドキサバンへの切り替えは、各薬剤の次の投薬予定時にエドキサバンの投与を開始すれば良いと考えられた（2.7.2.2.8.1 及び 2.7.2.2.8.2 参照）。

米国で健康成人を対象とした臨床薬理試験で、エノキサパリン 1 mg/kg 皮下投与から 12 時間後にエドキサバン 60 mg 経口投与に切り替えたとき、エドキサバン単独投与時と比較してエドキサバン及び D21-2393 の薬物動態に顕著な影響は認められず、薬力学的作用（内因性トロンビン産生能及び抗 FXa 活性）は適切なレベルであった。このことから、エノキサパリンからのエドキサバンへの切り替えは、両薬剤の併用や薬力学的作用のモニタリングといった特段の措置を設けることなく実施可能であると考えられた（2.7.2.2.8.3 参照）。

3.8　抗凝固活性に対する抑制作用

In vitro 試験によって、エドキサバンの PT 延長作用に対し、遺伝子組換え活性化血液凝固第 VII 因子（[redacted]）、活性型プロトロンビン複合体製剤（aPCC）である血液凝固因子抗体迂回活性複合体（[redacted]）、及び、濃縮プロトロンビン複合体製剤（PCC）である血液凝固第 IX 因子複合体（PCC1*　　、高力価の血液凝固第 IX 因子以外に、他のビタミン K 依存性の血液凝固第 II、第 VII、及び第 X 因子の 4 因子を含有する PCC）は、濃度に応じた抑制作用を示すことが初回承認時に確認されている（1.13.1.3-14 参照）。

本申請では、健康成人にエドキサバン 60 mg 又は 180 mg を単回経口投与時の抗凝固活性に対する　PCC2*　血液凝固第 VII 因子含有量が少ない 3 因子の PCC）25 IU/kg 又は 50 IU/kg 単回静脈内点滴投与による抑制作用を検討した結果、　PCC2*　の用量に依存した PT 延長作用の減弱は認められなかったが、ETP 阻害作用に対しては減弱作用を示した（2.7.2.2.7 参照）。エドキサバンの抗凝固作用に対する抑制剤の有効性については更なる検討が必要である。

3.9　日本人での催不整脈リスク及び QT 延長リスク評価での米国 Thorough QT/QTc 試験の利用可能性

QT 延長リスクの民族差について、ICH E14 ガイドラインでは、民族的要因は QT/QTc 評価試験の成績に影響することはないと考えられていることが記載されている。これに関連して、実際の Thorough QT/QTc validation 試験で得られたフィリピン人データと、日本人及び白人の文献データを比較し、体重、t_{max} に差が認められていても QTc には民族差が認められないとする報告があり [7]、その成績は ICH E14 ガイドラインの記載を裏付けるものであることが FDA の専門家チームにより確認されている [8]。また、米国では、The National Center for Health Statistics による The Third National Health and Nutrition Examination Survey（NHANES III）において 1988 年から 1994 年に集計されたデータから、白人、黒人、メキシコ系米国人、及びその他の人種間で QTc には差は認められないことが報告されている [9]。

一方、NHANES III では、QT 延長リスクについては、白人と比較して、黒人及びメキシコ系米国人では同程度であるものの、その他の人種では保護効果が認められたことが報告されている [9]。また、これまでに集積されてきた遺伝薬理学的な情報や臨床情報から、薬剤性 QT 延長には民族差が存在する可能性があるとの報告もある。この報告では [10]、他民族に比べ、特に白人で感受性が高い可能性があり、それが科学的に立証されれば、白人で評価された QT 延長リスクに関する成績は、他民族でも利用できる可能性を指摘している [10]。

以上より、ICH E14 ガイドラインでは一般的に QT/QTc 評価試験の成績に民族差は無いと考えられていると記載されているものの、民族差がある可能性を指摘する報告もある。したがって、遺伝子多型などによる民族差が認められている薬理標的、薬物代謝酵素、又はイオンチャネルなどに関与する薬物では、QT/QTc の成績に民族差が認められる可能性があると考えられる。

*：新薬承認情報提供時に置き換え

エドキサバンは CYP により代謝を受ける割合は小さく、QT 延長に関わる主要なチャネルである hERG チャネルに対し臨床での最大血漿中濃度の 50 倍以上の高濃度まで作用しない（1.13.1.3-14 参照）。したがって、ICH E5 ガイドラインに照らし合わせ、米国 Thorough QT 試験が適切な条件のもと、適切な指標を用いて薬剤性 QT 延長を評価していれば、その成績を日本人で使用するには、薬物動態の民族差による曝露の差を考慮すれば十分と考えられる。

エドキサバンの薬物動態の民族差は、日本国内で実施した第 I 相単回投与試験（日本 P1 単回）で、薬物動態及び薬力学作用について白人と日本人を比較しており、体重補正時の曝露量及び薬力学作用、並びにそれらの用量依存性などについて白人と日本人の類似性が確認されている（1.13.1.3-14 参照）。また、国際共同 AF P3 試験及び国際共同 VTE P3 試験のデータを用いた PPK 解析で、人種による影響を検討した結果、「人種（アジア人 vs 非アジア人）」が共変量として選択されたものの、同じ CL_{CR} と体重の患者では人種間で血漿中薬物濃度推移にほとんど差は認められていない（2.3.5.2.2、2.4.1.2 参照）。また、国際共同 AF P3 試験及び国際共同 VTE P3 試験でのエドキサバン投与時の定常状態での曝露量は、いずれの試験でも日本人集団と全体集団との間で類似していた（表 2.7.2.2-5、表 2.7.2.2-7 参照）。さらに、国際共同 AF P3 試験及び国際共同 VTE P3 試験での CL_{CR} と曝露量、体重と曝露量の関係をそれぞれ検討した結果から、日本人集団のデータ分布は全体集団の分布から逸脱するものではなく、全体集団のデータ分布に包含されることが確認されている（3.4.2.1、3.4.3 参照）。

また、主に白人を対象とした米国 Thorough QT 試験でのエドキサバン 90 mg 又は 180 mg 投与による曝露量は、国際共同 AF P3 試験及び国際共同 VTE P3 試験でのエドキサバン 60 mg 投与時の曝露量を上回っていた。また、国際共同 AF P3 試験及び国際共同 VTE P3 試験でのエドキサバン 60 mg 投与時の日本人集団の曝露量の最大値も、米国 Thorough QT 試験での曝露量の範囲に包含されていた。

以上より、エドキサバンの QT 延長リスクの評価にあたり、米国 Thorough QT 試験での成績を日本人に外挿することは可能であり、日本人の NVAF 患者及び急性症候性 VTE 患者でもエドキサバンによる催不整脈リスク及び心電図 QT 延長リスクは低いと考えられる。

4. 特別な試験

該当する試験は実施していない。

5. 付録

表 2.7.2.5-1　薬物動態試験成績の要約

添付資料番号 試験番号 （地域）	試験の目的 試験のデザイン	使用した 薬剤 （ロット番号）	被験対象者 （年齢範囲）	投与量	評価 例数	薬物動態パラメータ 幾何平均値 (CV%)				
						C_{max} (ng/mL)	t_{max} [a)] (h)	AUC (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ [b)] (h)	CL/F (mL/min)
5.3.3.3.-2 DU176b-A-U120 （欧州）	腎機能障害者の単回経口投与時の薬物動態 オープンラベル、並行群間比較	S04045-5	健康成人 （30-64）	15 mg	8	81.2 (31.7)	1.50 (1.00, 2.00)	410 (0-24h) (21.7) 443 (0-inf) (22.3)	8.60 (3.83)	564 (22.3)
			軽度腎機能障害者 （38-65）		8	104 (46.7)	2.00 (0.500, 4.00)	569 (0-24h) (22.0) 620 (0-inf) (24.5)	8.15 (2.82)	403 (24.5)
			中等度腎機能障害者 （30-67）		8	108 (38.5)	1.00 (0.500, 3.00)	701 (0-24h) (24.5) 794 (0-inf) (25.6)	9.44 (2.12)	315 (25.6)
			重度腎機能障害者 （41-63）		8	87.4 (34.1)	2.00 (0.500, 2.10)	684 (0-24h) (23.5) 835 (0-inf) (25.1)	16.9 (10.4)	299 (25.1)
			腹膜透析を受けている末期腎不全患者 （26-72）		8	91.7 (57.0)	3.00 (1.00, 4.00)	825 (0-24h) (41.3) 963 (0-inf) (42.5)	12.2 (5.29)	260 (42.5)

a: 中央値（最小値, 最大値）
b: 算術平均値（SD）

表 2.7.2.5-2　心房細動患者対象試験での血漿中薬物濃度データ（1/4）

添付資料番号 試験番号 （地域）	試験の目的 試験デザイン	使用した薬剤（ロット番号） 被験対象者（年齢範囲）	用法、用量 投与期間	投与群		測定時期	評価例数	薬物濃度（ng/mL） 算術平均値（SD）
5.3.5.2-1 DU176b-03 （日本）	非弁膜症性心房細動患者を対象としたエドキサバンの血栓塞栓性イベントの抑制効果と安全性 多施設共同、オープンラベル、用量漸増試験	15 mg 錠 S04045-5 30 mg 錠 S04045-2 非弁膜症性心房細動患者（48-74）	30 mg × 2/日 2 週間、45 mg × 2/日 4 週間、60 mg × 2/日 4 週間 経口、漸増投与	30 mg	投与 2 週目	トラフ	9	74.6（76.2）
						服薬後 1～3 時間	9	155（88.3）
				45 mg	4 週目	トラフ	10	57.4（18.5）
						服薬後 1～3 時間	11	209（124）
				60 mg	8 週目	トラフ	18	95.8（39.3）
						服薬後 1～3 時間	20	360（148）
5.3.5.2-2 DU176b-05 （日本）	非弁膜症性心房細動患者を対象としたエドキサバンの血栓塞栓性イベントの抑制効果と安全性 多施設共同、オープンラベル、用量漸増試験	5 mg 錠 S05042-1 15 mg 錠 S04045-5 30 mg 錠 S04045-2 非弁膜症性心房細動患者（47-79）	5 mg × 1/日、15 mg × 1/日、30 mg × 1/日 2 週間経口、漸増投与	5 mg	投与 2 週目	トラフ	12	1.58（0.79）
						服薬後 1～3 時間	12	25.1（15.0）
				15 mg	4 週目	トラフ	17	4.88（2.62）
						服薬後 1～3 時間	17	60.8（44.7）
				30 mg	6 週目	トラフ	21	20.3（44.0）
						服薬後 1～3 時間	21	171（148）

表 2.7.2.5-2　心房細動患者対象試験での血漿中薬物濃度データ（2/4）

添付資料番号 試験番号 （地域）	試験の目的 試験デザイン	使用した薬剤 （ロット番号） 被験対象者 （年齢範囲）	用法、用量 投与期間	投与群	測定時期		評価例数	薬物濃度 （ng/mL） 算術平均値（SD）
5.3.5.1-2 DU176b-C-J225 （日本）	非弁膜症性心房細動患者を対象とした、ワルファリンカリウム対照でのエドキサバンの出血性イベントの発現率の比較及び安全性と有効性 多施設共同無作為化、ワルファリン（オープンラベル）対照、二重盲検、用量比較試験	15 mg S06036-1 S06036-2 非弁膜症性心房細動患者 （29-88）	エドキサバン群: 30 mg × 1/日、45 mg × 1/日、60 mg × 1/日 12 週間経口投与	30 mg	投与 4 週目	トラフ	123	14.3（11.4）
						服薬後 1～3 時間	117	142（86.8）
						服薬後 4～8 時間	39	128（40.9）
					8 週目	トラフ	121	17.1（26.4）
				45 mg	4 週目	トラフ	128	23.6（27.0）
						服薬後 1～3 時間	119	236（140）
						服薬後 4～8 時間	34	201（69.1）
					8 週目	トラフ	125	25.8（68.8）
				60 mg	4 週目	トラフ	123	29.4（22.2）
						服薬後 1～3 時間	115	305（178）
						服薬後 4～8 時間	33	271（90.9）
					8 週目	トラフ	121	28.5（20.8）

表 2.7.2.5-2　心房細動患者対象試験での血漿中薬物濃度データ（3/4）

添付資料番号 試験番号 （地域）	試験の目的 試験デザイン	使用した薬剤 （ロット番号） 被験対象者 （年齢範囲）	用法、用量 投与期間	投与群	測定時期		評価例数	薬物濃度（ng/mL）算術平均値（SD）	評価例数	薬物濃度（ng/mL）算術平均値（SD）
				血漿中エドキサバン濃度			全体集団		日本人集団	
5.3.5.1-1 DU176b-C U301 （日本、 他 45 ヵ国）	心房細動患者を対象とした、ワルファリン対照でのエドキサバンの有効性と安全性 国際共同、多施設、無作為化、ワルファリン対照、二重盲検、並行群間比較試験	15 mg 錠: T08T01, T08T05 30 mg 錠: H08T10, H08T11, H08T14, H08T15, H08T16, H08T17, H08T18, H08T19, H09T02, H11T01, T07T01, T07T02, T07T03 心房細動患者 （27-95）	エドキサバン 30 mg 群: 30 mg × 1/日 （用量調整: 15 mg × 1/日） エドキサバン 60 mg 群: 60 mg × 1/日 （用量調整: 30 mg × 1/日）、 経口投与	30 mg 群 15 mg	投与 29 日目	トラフ	913	16.9 (16.4)	79	12.4 (12.1)
					29 日目	服薬後 1～3 時間	1303	80.7 (46.0)	115	78.7 (45.0)
					3 ヵ月目		644	32.3 (35.4)	61	60.1 (45.8)
					12 ヵ月目		530	30.6 (30.7)	51	56.6 (41.0)
					最終観察時		1563	46.3 (45.8)	151	63.0 (45.2)
				30 mg 群 30 mg	投与 29 日目	トラフ	2846	26.8 (28.8)	87	20.8 (24.9)
					29 日目	服薬後 1～3 時間	3885	131 (72.6)	114	122 (63.1)
					3 ヵ月目		1777	41.3 (48.5)	53	92.0 (69.2)
					12 ヵ月目		1545	44.6 (51.0)	57	97.2 (75.9)
					最終観察時		4692	68.0 (69.7)	153	101 (70.5)
				30 mg 群 All	投与 29 日目	トラフ	3759	24.4 (26.7)	166	16.8 (20.2)
					29 日目	服薬後 1～3 時間	5188	118 (70.4)	229	100 (58.8)
					3 ヵ月目		2421	38.9 (45.5)	114	74.9 (59.8)
					12 ヵ月目		2075	41.0 (47.0)	108	78.0 (65.0)
					最終観察時		6255	62.6 (65.3)	304	82.2 (62.2)
				60 mg 群 30 mg	投与 29 日目	トラフ	901	37.4 (38.3)	83	25.1 (36.6)
					29 日目	服薬後 1～3 時間	1285	163 (92.3)	111	150 (91.6)
					3 ヵ月目		648	60.6 (66.0)	58	98.5 (89.9)
					12 ヵ月目		478	63.5 (67.5)	53	120 (77.3)
					最終観察時		1538	90.7 (87.4)	150	121 (86.1)
				60 mg 群 60 mg	投与 29 日目	トラフ	2753	53.9 (58.3)	76	28.7 (27.2)
					29 日目	服薬後 1～3 時間	3872	246 (139)	107	215 (119)
					3 ヵ月目		1823	87.1 (98.4)	51	191 (129)
					12 ヵ月目		1511	85.3 (92.4)	52	188 (131)
					最終観察時		4669	132 (133)	146	189 (126)
				60 mg 群 All	投与 29 日目	トラフ	3654	49.8 (54.5)	159	26.8 (32.4)
					29 日目	服薬後 1～3 時間	5157	226 (134)	218	182 (111)
					3 ヵ月目		2471	80.1 (91.8)	109	142 (119)
					12 ヵ月目		1989	80.1 (87.5)	105	154 (112)
					最終観察時		6207	122 (125)	296	154 (113)

表 2.7.2.5-2　心房細動患者対象試験での血漿中薬物濃度データ（4/4）

添付資料番号 試験番号 （地域）	試験の目的 試験デザイン	使用した薬剤 （ロット番号） 被験対象者 （年齢範囲）	用法、用量 投与期間	投与群	測定時期		評価例数	薬物濃度（ng/mL）算術平均値（SD）	評価例数	薬物濃度（ng/mL）算術平均値（SD）
				血漿中 D21-2393 濃度			全体集団		日本人集団	
5.3.5.1-1 DU176b-C U301 （日本、 他 45 ヵ国）	心房細動患者を対象とした、ワルファリン対照でのエドキサバンの有効性と安全性 国際共同、多施設、無作為化、ワルファリン対照、二重盲検、並行群間比較試験	15 mg 錠: T08T01, T08T05 30 mg 錠: H08T10, H08T11, H08T14, H08T15, H08T16, H08T17, H08T18, H08T19, H09T02, H11T01, T07T01, T07T02, T07T03 心房細動患者 （27-95）	エドキサバン 30 mg 群: 30 mg × 1/日 （用量調整: 15 mg × 1/日） エドキサバン 60 mg 群: 60 mg × 1/日 （用量調整: 30 mg × 1/日）、 経口投与	30 mg 群 15 mg	投与 29 日目	トラフ	836	2.35 (2.49)	82	1.53 (1.45)
					29 日目	服薬後 1～3 時間	1270	7.90 (6.14)	112	8.32 (7.03)
					3 ヵ月目		631	3.98 (5.44)	59	6.08 (4.44)
					12 ヵ月目		528	3.86 (4.44)	49	6.73 (6.00)
					最終観察時		1550	5.11 (5.88)	149	6.86 (5.84)
				30 mg 群 30 mg	投与 29 日目	トラフ	2593	3.62 (4.66)	73	3.38 (4.53)
					29 日目	服薬後 1～3 時間	3829	11.8 (9.41)	113	14.2 (11.0)
					3 ヵ月目		1774	5.00 (6.44)	53	12.6 (13.7)
					12 ヵ月目		1538	5.23 (6.29)	56	10.7 (8.91)
					最終観察時		4641	6.98 (7.75)	149	12.4 (11.2)
				30 mg 群 All	投与 29 日目	トラフ	3429	3.31 (4.27)	155	2.40 (3.40)
					29 日目	服薬後 1～3 時間	5099	10.9 (8.87)	225	11.3 (9.66)
					3 ヵ月目		2405	4.73 (6.21)	112	9.15 (10.4)
					12 ヵ月目		2066	4.88 (5.90)	105	8.84 (7.91)
					最終観察時		6191	6.51 (7.37)	298	9.61 (9.36)
				60 mg 群 30 mg	投与 29 日目	トラフ	811	5.01 (5.85)	73	3.38 (5.26)
					29 日目	服薬後 1～3 時間	1257	15.7 (12.2)	109	15.5 (12.8)
					3 ヵ月目		640	7.65 (9.76)	57	10.7 (12.3)
					12 ヵ月目		477	7.72 (8.38)	53	14.9 (10.7)
					最終観察時		1511	9.93 (11.1)	149	13.8 (13.1)
				60 mg 群 60 mg	投与 29 日目	トラフ	2474	6.81 (7.66)	65	3.88 (4.46)
					29 日目	服薬後 1～3 時間	3794	21.7 (17.5)	105	22.1 (16.4)
					3 ヵ月目		1799	10.1 (11.2)	51	23.1 (19.1)
					12 ヵ月目		1498	9.91 (10.5)	51	19.5 (16.4)
					最終観察時		4614	13.4 (14.4)	142	21.2 (17.9)
				60 mg 群 All	投与 29 日目	トラフ	3285	6.37 (7.30)	138	3.62 (4.89)
					29 日目	服薬後 1～3 時間	5051	20.2 (16.5)	214	18.7 (15.0)
					3 ヵ月目		2439	9.43 (10.9)	108	16.5 (17.0)
					12 ヵ月目		1975	9.38 (10.1)	104	17.2 (13.9)
					最終観察時		6125	12.6 (13.8)	291	17.4 (16.0)

表 2.7.2.5-3　急性症候性静脈血栓塞栓症患者対象試験での血漿中薬物濃度データ（1/2）

添付資料番号 試験番号 （地域）	試験の目的 試験デザイン	使用した薬剤 （ロット番号） 被験対象者 （年齢範囲）	用法、用量 投与期間	投与用量	測定時期		評価例数	薬物濃度 (ng/mL) 算術平均値 (SD)
5.3.5.1-6 DU176b-D U305 （日本、 他 37 ヵ国）	急性症候性 VTE 患者を対象とした、ワルファリン対照でのエドキサバンの有効性と安全性 国際共同、多施設、無作為化、ワルファリン対照、二重盲検、並行群間比較試験	30 mg 錠: DU176F1T07T03, DU176F1T07T04, DU176F1H09T01 急性症候性 VTE 患者 （18-106）	エドキサバン群: 60 mg × 1/日 （用量調整：30 mg × 1/日）、 経口投与	血漿中エドキサバン濃度				
				30 mg	3 ヵ月目	トラフ	576	28.8（42.1）
						1-3 時間後	584	169（103）
					12 ヵ月目		255	66.0（79.8）
					出血イベント発現時		7	29.8（25.3）
					VTE イベント発現時		4	98.0（97.9）
				60 mg	3 ヵ月目	トラフ	2924	36.4（56.4）
						1-3 時間後	2932	236（127）
					12 ヵ月目		1345	87.0（108）
					出血イベント発現時		33	90.5（116）
					VTE イベント発現時		11	80.2（97.7）
				全体	3 ヵ月目	トラフ	3500	35.1（54.3）
						1-3 時間後	3516	225（126）
					12 ヵ月目		1600	83.6（104）
					出血イベント発現時		40	79.9（108）
					VTE イベント発現時		15	85.0（94.5）

表 2.7.2.5-3　急性症候性静脈血栓塞栓症患者対象試験での血漿中薬物濃度データ（2/2）

添付資料番号 試験番号 （地域）	試験の目的 試験デザイン	使用した薬剤 （ロット番号） 被験対象者 （年齢範囲）	用法、用量 投与期間	投与用量	測定時期		評価例数	薬物濃度 (ng/mL) 算術平均値 (SD)
5.3.5.1-6 DU176b-D U305 （日本、 他 37 ヵ国）	急性症候性 VTE 患者を対象とした、ワルファリン対照でのエドキサバンの有効性と安全性 国際共同、多施設、無作為化、ワルファリン対照、二重盲検、並行群間比較試験	30 mg 錠: DU176F1T07T03, DU176F1T07T04, DU176F1H09T01 急性症候性 VTE 患者 （18-106）	エドキサバン群: 60 mg × 1/日 （用量調整：30 mg × 1/日）、 経口投与	血漿中 D21-2393 濃度				
				30 mg	3 ヵ月目	投与前	577	3.56（5.20）
						1-3 時間後	581	14.8（13.2）
					12 ヵ月目		254	7.23（8.71）
					出血イベント発現時		7	2.11（1.37）
					VTE イベント発現時		4	8.46（8.72）
				60 mg	3 ヵ月目	投与前	2935	3.75（5.73）
						1-3 時間後	2916	17.7（14.3）
					12 ヵ月目		1344	7.92（10.2）
					出血イベント発現時		32	8.74（10.1）
					VTE イベント発現時		11	17.9（35.1）
				全体	3 ヵ月目	投与前	3512	3.72（5.65）
						1-3 時間後	3497	17.2（14.1）
					12 ヵ月目		1598	7.81（10.0）
					出血イベント発現時		39	7.55（9.53）
					VTE イベント発現時		15	15.4（30.3）

表 2.7.2.5-4　高度腎機能障害を有する患者対象試験での血漿中薬物濃度データ（1/4）

添付資料番号 試験番号 （地域）	試験の目的 試験デザイン	使用した薬剤 （ロット番号） 被験対象者 （年齢範囲）	用法、用量 投与期間	投与群	測定時期		評価例数	エドキサバン濃度 (ng/mL) 算術平均値 (SD)
5.3.5.1-5 DU176b-C J307 （日本）	高度腎機能障害を有する NVAF 患者を対象とした、エドキサバンの安全性及び薬物動態に関する正常腎機能又は軽度腎機能障害を有する NVAF 患者との比較 多施設共同、オープンラベル、並行群間比較試験	15mg 錠： DU176F1T08T01B 30mg 錠： DU176F1T07T02B 正常腎機能、軽度腎機能障害、又は高度腎機能障害を有する NVAF 患者 （36-91）	エドキサバン群: 15 mg × 1/日、 30 mg × 1/日、 60 mg × 1/日 12 週間経口投与	高度腎機能障害を有する NVAF 患者： 15 mg	投与 2 週目	トラフ	44	22.2（15.1）
						服薬後 1～3 時間	46	84.9（54.2）
						服薬後 4～8 時間	22	96.2（31.8）
					8 週目	トラフ	39	18.4（11.2）
						服薬後 1～3 時間	40	96.8（48.3）
						服薬後 4～8 時間	18	92.0（40.0）
				正常腎機能又は軽度腎機能障害を有する NVAF 患者： 30 mg （用量調整因子/有：15 mg）	投与 2 週目	トラフ	21	9.30（4.45）
						服薬後 1～3 時間	21	89.0（52.3）
						服薬後 4～8 時間	13	98.3（35.8）
					8 週目	トラフ	21	8.79（4.30）
						服薬後 1～3 時間	21	102（74.5）
						服薬後 4～8 時間	14	93.6（37.4）
				正常腎機能又は軽度腎機能障害を有する NVAF 患者： 60 mg （用量調整因子/有：30 mg）	投与 2 週目	トラフ	17	17.3（7.28）
						服薬後 1～3 時間	20	219（171）
						服薬後 4～8 時間	16	195（52.9）
					8 週目	トラフ	16	17.5（9.29）
						服薬後 1～3 時間	19	229（164）
						服薬後 4～8 時間	16	160（67.4）

表 2.7.2.5-4　高度腎機能障害を有する患者対象試験での血漿中薬物濃度データ（2/4）

添付資料番号 試験番号 （地域）	試験の目的 試験デザイン	使用した薬剤 （ロット番号） 被験対象者 （年齢範囲）	用法、用量 投与期間	投与群	測定時期		評価例数	D21-2393 濃度 (ng/mL) 算術平均値 (SD)
5.3.5.1-5 DU176b-C J307 （日本）	高度腎機能障害を有する NVAF 患者を対象とした、エドキサバンの安全性及び薬物動態に関する正常腎機能又は軽度腎機能障害を有する NVAF 患者との比較 多施設共同、オープンラベル、並行群間比較試験	15mg 錠：DU176F1T08T01B 30mg 錠：DU176F1T07T02B 正常腎機能、軽度腎機能障害、又は高度腎機能障害を有する NVAF 患者 （36-91）	エドキサバン群: 15 mg × 1/日、 30 mg × 1/日、 60 mg × 1/日 12 週間経口投与	高度腎機能障害を有する NVAF 患者： 15 mg	投与 2 週目	トラフ	44	3.32（1.99）
						服薬後 1～3 時間	46	10.8（9.16）
						服薬後 4～8 時間	22	12.8（6.13）
					8 週目	トラフ	39	2.87（2.07）
						服薬後 1～3 時間	40	11.7（9.03）
						服薬後 4～8 時間	18	11.6（5.28）
				正常腎機能又は軽度腎機能障害を有する NVAF 患者： 30 mg （用量調整因子/有：15 mg）	投与 2 週目	トラフ	21	1.28（0.949）
						服薬後 1～3 時間	21	10.0（8.56）
						服薬後 4～8 時間	13	14.5（7.47）
					8 週目	トラフ	21	1.33（1.03）
						服薬後 1～3 時間	21	9.47（7.74）
						服薬後 4～8 時間	14	13.2（7.47）
				正常腎機能又は軽度腎機能障害を有する NVAF 患者： 60 mg （用量調整因子/有：30 mg）	投与 2 週目	トラフ	17	3.13（3.47）
						服薬後 1～3 時間	20	22.7（27.3）
						服薬後 4～8 時間	16	27.7（12.8）
					8 週目	トラフ	16	2.63（1.96）
						服薬後 1～3 時間	19	21.9（15.7）
						服薬後 4～8 時間	16	22.2（13.2）

表 2.7.2.5-4　高度腎機能障害を有する患者対象試験での血漿中薬物濃度データ（3/4）

添付資料番号 試験番号 （地域）	試験の目的 試験デザイン	使用した薬剤 （ロット番号） 被験対象者 （年齢範囲）	用法、用量 投与期間	投与群	測定時期		評価例数	エドキサバン濃度 (ng/mL) 算術平均値 (SD)
5.3.5.4-1 DU176b-B-J306 （日本）	高度腎機能障害を有する下肢整形外科手術施行患者を対象とした、エドキサバンの安全性及び薬物動態に関する軽度腎機能障害を有する NVAF 患者との比較 多施設共同、オープンラベル、並行群間比較試験	15mg 錠：DU176F1T08T01A 30mg 錠：DU176F1T07T02A 軽度腎機能障害、又は高度腎機能障害を有する下肢整形外科手術施行患者 （61-105）	エドキサバン群: 30 mg × 1/日、15 mg × 1/日 11～14 日間経口投与	高度腎機能障害を有する患者：15 mg	投与 7 日目	トラフ	27	31.4（18.6）
						服薬後 1～3 時間	27	106（75.8）
						服薬後 4～8 時間	27	113（24.9）
					投与終了日	トラフ	25	31.2（17.4）
						服薬後 1～3 時間	25	95.2（61.0）
						服薬後 4～8 時間	26	109（30.7）
				軽度腎機能障害を有する患者：30 mg	7 日目	トラフ	28	24.7（14.1）
						服薬後 1～3 時間	29	140（120）
						服薬後 4～8 時間	29	179（132）
					終了日	トラフ	29	24.5（20.0）
						服薬後 1～3 時間	29	169（109）
						服薬後 4～8 時間	28	159（52.7）

表 2.7.2.5-4　高度腎機能障害を有する患者対象試験での血漿中薬物濃度データ（4/4）

添付資料番号 試験番号 （地域）	試験の目的 試験デザイン	使用した薬剤 （ロット番号） 被験対象者 （年齢範囲）	用法、用量 投与期間	投与群	測定時期		評価例数	D21-2393 濃度 (ng/mL) 算術平均値 (SD)
5.3.5.4-1 DU176b-B-J306 （日本）	高度腎機能障害を有する下肢整形外科手術施行患者を対象とした、エドキサバンの安全性及び薬物動態に関する軽度腎機能障害を有する NVAF 患者との比較 多施設共同、オープンラベル、並行群間比較試験	15mg 錠：DU176F1T08T01A 30mg 錠：DU176F1T07T02A 軽度腎機能障害、又は高度腎機能障害を有する下肢整形外科手術施行患者 （61-105）	エドキサバン群: 30 mg × 1/日、15 mg × 1/日 11～14 日間経口投与	高度腎機能障害を有する患者：15 mg	投与 7 日目	トラフ	27	2.48（2.25）
						服薬後 1～3 時間	27	4.58（5.17）
						服薬後 4～8 時間	27	9.30（8.33）
					投与終了日	トラフ	25	2.26（1.98）
						服薬後 1～3 時間	25	5.81（7.15）
						服薬後 4～8 時間	26	8.45（8.55）
				軽度腎機能障害を有する患者：30 mg	7 日目	トラフ	28	2.05（1.73）
						服薬後 1～3 時間	29	6.46（8.39）
						服薬後 4～8 時間	29	11.2（7.96）
					終了日	トラフ	29	1.69（1.36）
						服薬後 1～3 時間	29	8.29（8.83）
						服薬後 4～8 時間	28	11.0（7.94）

表 2.7.2.5-5　血液透析患者対象試験での血漿中薬物濃度データ

添付資料番号 試験番号 （地域）	試験の目的 試験デザイン	使用した薬剤 （ロット番号） 被験対象者 （年齢範囲）	用法、用量 投与期間	投与群	測定時期	評価例数	エドキサバン濃度 (ng/mL) 算術平均値 (SD)	D21-2393 濃度 (ng/mL) 算術平均値 (SD)
5.3.3.3-1 DU176b-A U146 （米国）	血液透析を受けている末期腎不全患者におけるエドキサバンの薬物動態に及ぼす透析の影響 オープンラベル、無作為化、2 群 2 期クロスオーバー	15mg 錠： DU176F1T08T05 血液透析を受けている末期腎不全患者 (37-63)	Treatment A：エドキサバン 15 mg 経口投与の 2 時間後から血液透析 4 時間 Treatment B：透析と透析の合間にエドキサバン 15 mg 経口投与	透析あり	1 時間	10	43.0（16.9）	4.26（2.08）
					2 時間	10	47.0（12.2）	7.75（3.46）
					2.5 時間	9	45.9（17.3）	7.36（3.52）
					3 時間	10	43.2（13.8）	7.22（3.37）
					4 時間	10	41.2（11.9）	7.45（3.71）
					5 時間	10	37.2（12.4）	6.63（4.26）
					6 時間	9	34.7（9.91）	6.12（4.52）
					8 時間	10	29.9（9.98）	6.92（7.08）
					12 時間	10	19.2（7.41）	5.88（8.13）
					24 時間	10	7.70（3.90）	3.39（6.03）
					36 時間	10	3.26（1.80）	1.64（3.18）
					48 時間	10	1.60（1.17）	0.91（1.70）
				透析なし	1 時間	9	47.4（26.9）	4.45（2.46）
					2 時間	9	50.6（26.7）	7.94（3.94）
					2.5 時間	9	49.4（23.0）	8.52（4.10）
					3 時間	9	47.7（19.8）	9.01（4.32）
					4 時間	9	44.4（15.3）	9.55（4.83）
					5 時間	9	42.1（12.1）	8.81（4.83）
					6 時間	9	38.2（10.8）	7.66（4.52）
					8 時間	9	29.4（7.01）	6.57（4.68）
					12 時間	9	18.1（4.20）	4.28（3.56）
					24 時間	9	7.62（2.41）	2.20（2.24）
					36 時間	9	3.31（1.38）	0.815（0.694）
					48 時間	9	1.59（1.08）	0.458（0.400）

表 2.7.2.5-6　薬物相互作用試験成績の要約（1/5）

添付資料番号 試験番号 （地域）	試験の目的 試験のデザイン	使用した薬剤（ロット番号）	被験対象者（年齢範囲）	用法、用量 投与期間	投与群 評価例数	薬物動態パラメータ 幾何平均値 (CV%)				
						C_{max} (ng/mL)	t_{max} [a)] (h)	AUC (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ [b)] (h)	CL/F [b)] (L/h)
5.3.3.4-1 DU176b-A-U138 （米国）	シクロスポリン併用投与時のエドキサバン及び D21-2393 の薬物動態及び薬力学 無作為化、オープンラベル、2 群 2 期クロスオーバー	30mg 錠：DU176F1 T07T02	健康成人男女（18-44）	A: エドキサバン 60 mg × 1 ／日を単回投与	エドキサバン 31～33	234 （32.9）	1.50 （0.983, 3.02）	last: 1780（20.7） 0-inf: 1800（20.8）	14.5 （5.34）	34.1 （7.37）
				B: シクロスポリン 500 mg × 1／日とエドキサバン 60 mg × 1／日を併用単回投与	エドキサバン+シクロスポリン 30	405 （17.6）	2.99 （0.983, 4.02）	last: 3070（16.8） 0-inf: 3090（16.8）	13.9 （5.75）	19.7 （3.25）
5.3.3.4-2 DU176b-A-U141 （米国）	ドロネダロン併用投与時のエドキサバン及び D21-2393 の薬物動態及び薬力学 無作為化、オープンラベル、2 群 2 期クロスオーバー	30mg 錠：DU176F1 T07T02	健康成人男女（18-45）	A: エドキサバン 60 mg × 1 ／日を単回投与	エドキサバン 30～31	285 （28.1）	1.98 （0.50, 4.03）	last: 1630（19.9） 0-inf: 1650（20.0）	10.2 （6.78）	37.0 （8.05）
				B: ドロネダロン 400 mg × 2 ／日を 7 日間投与し、5 日目にエドキサバン 60 mg × 1／日を単回投与	エドキサバン+ドロネダロン 33～34	417 （16.1）	2.03 （1.00, 4.00）	last: 2950（19.8） 0-inf: 3030（16.9）	12.8 （6.23）	20.1 （3.16）

a: 中央値（最小値, 最大値）
b: 算術平均値（SD）

表 2.7.2.5-6　薬物相互作用試験成績の要約（2/5）

添付資料番号 試験番号 （地域）	試験の目的 試験のデザイン	使用した薬剤（ロット番号）	被験対象者（年齢範囲）	用法、用量 投与期間	投与群 評価例数	薬物動態パラメータ 幾何平均値 (CV%)				
						C_{max} (ng/mL)	t_{max} [a] (h)	AUC (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ [b] (h)	CL/F [b] (L/h)
5.3.3.4-3 DU176b-A-U137 （米国）	リファンピシン併用投与時のエドキサバン及びD21-2393の薬物動態及び薬力学 無作為化、オープンラベル、1群2期クロスオーバー	30mg 錠：DU176F1 T07T02	健康成人男女（21-44）	A: エドキサバン 60 mg を単回経口投与	エドキサバン 34	226 （40.5）	1.08 （0.500, 4.00）	last: 1750（25.9） 0-inf: 1780（25.4）	13.6 （6.06）	34.8 （9.22）
				B: リファンピシン 600 mg × 1／日を 7 日間経口投与、7 日目にエドキサバン 60 mg を単回経口投与	エドキサバン+リファンピシン 32	249 （25.9）	1.00 （0.500, 3.00）	last: 1160（18.8） 0-inf: 1170（18.5）	6.54 （4.24）	52.0 （9.76）
5.3.3.4-4 DU176b-A-U136 （米国）	エノキサパリン併用投与及び切替時のエドキサバン及びD21-2393の薬物動態及び薬力学 無作為化、オープンラベル、4群4期クロスオーバー	30mg 錠：DU176F1 T07T02	健康成人男女（21-45）	A: エドキサバン 60 mg を単回経口投与	エドキサバン 38	202 （44.4）	1.00 （1.00, 3.98）	last: 1700（26.3） 0-inf: 1740（25.3）	12.8 （5.64）	35.5 （8.71）
				B: エノキサパリン 1 mg/kg を単回静皮下投与 C: エドキサバンとエノキサパリンを単回併用投与	エドキサバン+エノキサパリン 39	218 （43.5）	1.00 （1.00, 6.00）	last: 1790（25.9） 0-inf: 1810（25.8）	12.4 （5.54）	34.1 （8.89）
				D: エノキサパリン単回投与 12 時間後にエドキサバン単回投与	エノキサパリンからエドキサバンへの切替 38	219 （33.5）	1.00 （0.983, 2.03）	last: 1750（22.0） 0-inf: 1790（21.5）	12.7 （5.18）	34.3 （7.34）

a: 中央値（最小値, 最大値）
b: 算術平均値（SD）

表 2.7.2.5-6　薬物相互作用試験成績の要約（3/5）

添付資料番号 試験番号 （地域）	試験の目的 試験のデザイン	使用した薬剤（ロット番号）	被験対象者（年齢範囲）	用法、用量 投与期間	投与群 評価例数	薬物動態パラメータ 幾何平均値 (CV%) C_{max} (ng/mL)	t_{max} [a] (h)	AUC (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ [b] (h)	CL/F [b] (L/h)
5.3.4.1-1 DU176b-A-U127 （米国）	アスピリン（低用量）併用投与時の出血時間、薬物動態及び薬力学 無作為化、オープンラベル、3 群 3 期クロスオーバー	S04045-1	健康成人男女（18-45）	A: アスピリン 100 mg × 1／日とエドキサバン 60 mg × 1／日を 5 日間併用投与	1 日目 エドキサバン＋アスピリン 34	257 （41.3）	1.00 （0.983, 2.20）	last: 1600（28.3） 0-inf: 1700（24.5）	6.11 （2.08）	36.2 （8.56）
				B: エドキサバン 60 mg × 1／日を 5 日間投与						
				C: アスピリン 100 mg × 1／日を 5 日間投与	1 日目 エドキサバン 35	249 （38.8）	1.00 （0.983, 4.00）	last: 1610（26.5） 0-inf: 1700（24.4）	5.88 （1.37）	36.2 （8.91）
5.3.4.1-3 DU176b-PRT017 （米国）	アスピリン併用投与時の出血時間、薬物動態及び薬力学 無作為化、二重盲検 2 群 2 期クロスオーバー	S04045-1	健康成人男女（18-44）	第 1 群: アスピリン 325 mg × 1／日 5 日間投与 vs エドキサバン 60 mg × 1／日とアスピリン 325 mg × 1／日を 5 日間併用投与	第 1 群 エドキサバン+アスピリン 26	320 （44.9）	1.00 （1.00, 8.12）	tau: 2250（27.9）	7.56 （1.99）	27.8 （9.63）
				第 2 群: エドキサバン 60 mg × 1／日 5 日間投与 vs エドキサバン 60 mg × 1／日とアスピリン 325 mg × 1／日を 5 日間併用投与	第 2 群 エドキサバン+アスピリン 20	390 （22.7）	1.06 （1.00, 2.03）	tau: 2714（17.9）	8.01 （3.22）	22.4 （3.87）
					第 2 群 エドキサバン 26	282 （28.5）	1.02 （1.00, 4.00）	tau: 2042（19.7）	7.95 （3.62）	29.9 （5.82）

a: 中央値（最小値, 最大値）
b: 算術平均値（SD）

表 2.7.2.5-6　薬物相互作用試験成績の要約（4/5）

添付資料番号 試験番号 （地域）	試験の目的 試験のデザイン	使用した薬剤 （ロット番号）	被験対象者 （年齢範囲）	用法、用量 投与期間	投与群 評価例数	薬物動態パラメータ 幾何平均値 (CV%) C_{max} (ng/mL)	t_{max} [a)] (h)	AUC (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ [b)] (h)	CL/F [b)] (L/h)
5.3.4.1-4 DU176b-A-U128 （米国）	ナプロキセン併用投与時の出血時間、薬物動態及び薬力学 無作為化、オープンラベル、3 群 3 期、クロスオーバー	S04045-1	健康成人男女 （21-45）	A: ナプロキセン 500 mg × 2 ／日を 2 日間投与し、2 日目の朝エドキサバン 60 mg を単回併用投与	A 群 エドキサバン+ナプロキセン 34	252 （29.6）	1.03 （0.983, 2.37）	inf: 1820（21.3）	6.12 （1.07）	33.7 （7.83）
				B: エドキサバン 60 mg を 2 日目の朝単回投与	B 群 エドキサバン 32	265 （33.3）	1.06 （1.00, 2.15）	inf: 1870（19.5）	6.51 （1.97）	32.7 （6.21）
				C:ナプロキセン 500 mg × 2／日を 2 日間投与						

a: 中央値（最小値, 最大値）
b: 算術平均値（SD）

表 2.7.2.5-6　薬物相互作用試験成績の要約（5/5）

添付資料番号 試験番号 （地域）	試験の目的 試験のデザイン	使用した薬剤（ロット番号）	被験対象者（年齢範囲）	用法、用量 投与期間	投与群 評価例数	薬物動態パラメータ 幾何平均値 (CV%) C_{max} (ng/mL)	t_{max} [a] (h)	AUC_{tau} (ng·h/mL)	C_{24} [b] (ng/mL)
5.3.4.1-2 DU176b-A-U151 （米国）	ダビガトラン、リバーロキサバンからの切替時のエドキサバン及び D21-2393 の薬物動態及び薬力学 無作為化、オープンラベル、3 群 3 期クロスオーバー	60mg 錠：DU176F2 H10M16C	健康成人男女（18-43）	A: エドキサバン 60 mg を 1 日 1 回 4 日間経口投与	エドキサバン 23	289 （35.7）	1.50 （0.50, 4.00）	1940 (23.0)	15.5 （3.98）
				B: ダビガトラン 150 mg を 1 日 2 回 3 日間反復投与し、4 日目にエドキサバン 60 mg を単回経口投与	ダビガトラン→エドキサバン 23	243 （67.5）	1.00 （0.50, 3.00）	1600 (33.7)	12.8 （4.13）
				C: リバーロキサバン 20 mg を 1 日 1 回 3 日間反復投与し、4 日目にエドキサバン 60 mg を単回経口投与	リバーロキサバン→エドキサバン 24	261 （54.2）	1.00 （0.50, 2.00）	1690 (25.0)	13.4 （5.00）
5.3.4.1-3 DU176b-A-E152 （欧州）	アピキサバンからの切替時のエドキサバン及び D21-2393 の薬物動態及び薬力学 無作為化、オープンラベル 2 群 2 期クロスオーバー	60mg 錠：DU176F1 H11T01	健康成人男女（18-40）	A: エドキサバン 60 mg を 1 日 1 回 4 日間経口投与	エドキサバン 17	323 （32.6）	1.00 （0.50, 3.00）	1880 （15.8）	15.6 （4.62）
				B: アピキサバン 2.5 mg を 1 日 2 回 3 日間反復投与し、4 日目にエドキサバン 60 mg を単回経口投与	アピキサバン→エドキサバン 17	279 （32.4）	1.00 （1.00, 2.00）	1760 （19.8）	12.3 （4.03）

a: 中央値（最小値, 最大値）
b: 算術平均値（SD）

表 2.7.2.5-7　心房細動患者対象試験での薬力学データ（1/8）

添付資料番号 試験番号 （地域）	試験の目的 試験デザイン	使用した薬剤（ロット番号）	被験対象者（年齢範囲）	用法、用量 投与期間	投与群 被験者数		薬力学パラメータ 算術平均（SD） PT（sec）	INR	APTT（sec）	抗 FXa 活性（IU/mL）	バイオマーカー 中央値（最小値, 最大値） D-dimer（μg/mL）	F1+2（pmol/L）	TAT（ng/mL）	可溶性フィブリン（μg/mL）	PIC（μg/mL）
5.3.5.2-1 DU176b-03 （日本）	非弁膜症性心房細動患者での有効性及び安全性 多施設共同、オープンラベル、3 用量漸増	S04045-5 S04045-2	非弁膜症性心房細動患者 (48-74)	30 mg × 2／日 2 週間反復経口投与後、45 mg × 2／日 4 週間反復経口投与し、さらに 60 mg × 2／日 4 週間反復経口投与	30 mg × 2 （2 週目）	開始前 31	11.9 (1.28)	1.15 (0.23)	29.5 (3.06)	0.100 (0.10, 0.10)	0.270 (0.10, 1.20)	234 (131, 573)	1.90 (1.1, 60.0)	3.00 (3.0, 106.0)	0.60 (0.3, 1.6)
						トラフ 30-31	13.4 (1.34)	1.39 (0.23)	33.8 (4.72)	0.580 (0.15, 2.26)	0.110 (0.10, 0.92)	124 (87, 274)	1.20 (1.0, 3.4)	3.00 (3.0, 3.0)	0.50 (0.3, 1.8)
						1-3 h 後 31	16.6 (3.12)	2.00 (0.63)	37.9 (5.54)	1.78 (0.31, 9.70)	0.100 (0.10, 0.86)	115 (82, 498)	1.10 (1.0, 1.8)	3.00 (3.0, 3.3)	0.50 (0.3, 1.3)
					45 mg × 2 （4 週目）	トラフ 25	14.0 (1.15)	1.49 (0.20)	34.1 (3.76)	1.08 (0.62, 1.97)	0.130 (0.10, 0.87)	114 (46, 225)	1.30 (1.0, 1.8)	3.00 (3.0, 3.0)	0.40 (0.3, 1.4)
						1-3 h 後 24-25	21.0 (12.9)	2.39 (0.81)	40.1 (5.80)	3.23 (0.60, 5.86)	0.120 (0.10, 0.80)	98.0 (44, 268)	1.20 (1.0, 7.4)	3.00 (3.0, 3.0)	0.50 (0.3, 1.3)
					60 mg × 2 （8 週目）	トラフ 25	15.0 (2.06)	1.67 (0.40)	35.7 (4.62)	1.55 (0.73, 3.50)	0.130 (0.10, 1.34)	110 (36, 288)	1.20 (1.0, 2.7)	3.00 (3.0, 3.0)	0.50 (0.3, 1.3)
						1-3 h 後 23-24	24.3 (12.7)	3.11 (1.02)	43.7 (6.45)	4.87 (1.73, 9.00)	0.140 (0.10, 0.89)	109 (34, 389)	1.05 (1.0, 2.9)	3.00 (3.0, 3.0)	0.50 (0.3, 1.2)
5.3.5.2-2 DU176b-05 （日本）	非弁膜症性心房細動患者での有効性と安全性 多施設共同、オープンラベル、3 用量漸増	S05042-1 S04045-5 S04045-2	非弁膜症性心房細動患者 (47-79)	5 mg × 1／日 2 週間反復経口投与後、15 mg × 1／日 2 週間反復経口投与し、さらに 30 mg × 1／日 2 週間反復経口投与	5 mg × 1 （2 週目）	開始前 22-23	12.0 (1.07)	1.15 (0.18)	30.0 (2.07)	0.100 (0.10, 0.10)	0.400 (0.10, 0.73)	179 (88, 611)	2.05 (1.3, 4.3)	3.00 (3.0, 3.0)	0.50 (0.3, 1.3)
						トラフ 21-23	11.8 (0.71)	1.12 (0.11)	29.6 (2.42)	0.100 (0.10, 0.10)	0.280 (0.13, 0.67)	186 (104,459)	2.00 (1.2, 4.3)	3.00 (3.0, 3.0)	0.50 (0.3, 0.9)
						1-3 h 後 22-23	12.5 (1.21)	1.25 (0.20)	30.8 (2.08)	0.280 (0.10, 0.85)	0.290 (0.10, 0.66)	165 (87, 426)	1.80 (1.2, 4.1)	3.00 (3.0, 3.0)	0.50 (0.3, 0.9)
					15 mg × 1 （4 週目）	トラフ 21-23	12.5 (3.12)	1.27 (0.63)	30.0 (3.40)	0.100 (0.10, 0.19)	0.260 (0.10, 0.59)	162 (90, 358)	1.50 (1.0,17.9)	3.00 (3.0, 10.7)	0.50 (0.3, 1.5)
						1-3 h 後 22-23	13.8 (2.41)	1.45 (0.47)	32.8 (3.07)	0.780 (0.10, 2.03)	0.260 (0.10, 0.65)	139 (35, 355)	1.20 (1.0. 2.7)	3.00 (3.0, 3.0)	0.55 (0.3, 1.3)
					30 mg × 1 （6 週目）	トラフ 22-23	12.3 (1.08)	1.19 (0.18)	31.1 (3.22)	0.120 (0.10, 2.98)	0.195 (0.10, 0.68)	149 (95, 257)	1.35 (1.0, 2.7)	3.00 (3.0, 3.0)	0.50 (0.3, 1.2)
						1-3 h 後 22-23	16.0 (3.47)	1.87 (0.68)	37.0 (5.89)	1.95 (0.12, 7.61)	0.255 (0.10, 0.66)	143 (101, 277)	1.10 (1.0, 4.3)	3.00 (3.0, 3.0)	0.60 (0.3, 1.7)

表 2.7.2.5-7　心房細動患者対象試験での薬力学データ（2/8）

添付資料番号 試験番号 （地域）	試験の目的 試験デザイン	使用した薬剤 （ロット番号）	被験対象者 （年齢範囲）	用法、用量 投与期間	投与群 被験者数		薬力学パラメータ 算術平均 (SD) PT (sec)	INR	APTT (sec)	バイオマーカー 中央値（最小値, 最大値） D-dimer (μg/mL)	F1+2 (pmol/L)	TAT (ngl/mL)
5.3.5.1-2 DU176b-C-J225 （日本）	非弁膜症性心房細動患者での安全性及び有効性 多施設共同、二重盲検（ワルファリン：オープンラベル）、無作為化、３用量比較	S06036-1 S06036-2	非弁膜症性心房細動患者 （29-88）	30 mg、45 mg 又は 60 mg × 1 ／日 12 週間反復経口投与	30 mg	開始前 126	17.8 (4.48)	2.14 (0.85)	40.5 (10.8)	0.205 (0.10, 0.92)	70.5 (23, 394)	1.10 (1.0, 23.7)
						4 週目　トラフ 120	12.9 (3.80)	1.31 (0.75)	34.6 (12.9)	0.230 (0.10, 1.07)	139 (67, 415)	1.50 (1.0, 20.5)
						4 週目　1-3 h 後 121	15.8 (2.85)	1.78 (0.49)	40.8 (10.3)	0.210 (0.10, 0.68)	134 (53, 716)	1.30 (1.0, 43.4)
						8 週目　トラフ 120	12.5 (3.47)	1.24 (0.71)	33.2 (11.2)	0.215 (0.10, 0.88)	135 (47, 452)	1.50 (1.0, 3.5)
						12 週目 119	14.3 (2.24)	1.56 (0.38)	37.5 (7.27)	0.210 (0.10, 1.13)	126 (46, 451)	1.30 (1.0, 3.3)
						16 週目 123～124	18.4 (5.50)	2.48 (1.25)	42.6 (11.0)	0.170 (0.10, 0.99)	66.0 (20, 397)	1.20 (1.0, 15.5)
						20 週目 121	17.5 (4.14)	2.30 (0.91)	41.9 (9.81)	0.200 (0.10, 3.49)	64.0 (20, 500)	1.10 (1.0, 16.3)
					45 mg	開始前 125	17.9 (4.97)	2.16 (0.93)	41.8 (12.0)	0.200 (0.10, 1.61)	77.0 (21, 1200)	1.20 (1.0, 13.5)
						4 週目　トラフ 121～122	13.0 (6.24)	1.22 (0.19)	34.7 (16.0)	0.195 (0.10, 1.49)	130 (70, 373)	1.50 (1.0, 32.5)
						4 週目　1-3 h 後 123	17.9 (3.83)	2.19 (0.73)	44.5 (9.60)	0.180 (0.10, 1.48)	118 (55, 231)	1.20 (1.0, 4.3)
						8 週目　トラフ 122	12.4 (1.77)	1.22 (0.30)	33.2 (6.53)	0.190 (0.10, 1.42)	128 (59, 1200)	1.40 (1.0, 60.0)
						12 週目 117～118	16.6 (6.78)	1.91 (0.68)	42.6 (16.9)	0.155 (0.10, 1.29)	122 (49, 253)	1.20 (1.0, 4.9)
						16 週目 126～127	19.1 (7.90)	2.56 (1.43)	45.5 (19.8)	0.190 (0.10, 6.09)	63.0 (24, 358)	1.20 (1.0, 4.2)
						20 週目 124	17.6 (5.11)	2.37 (1.34)	43.4 (14.2)	0.215 (0.10, 1.20)	72.5 (24, 417)	1.25 (1.0, 6.6)

表 2.7.2.5-7　心房細動患者対象試験での薬力学データ（3/8）

添付資料番号 試験番号 （地域）	試験の目的 試験デザイン	使用した薬剤（ロット番号）	被験対象者（年齢範囲）	用法、用量 投与期間	投与群 被験者数		薬力学パラメータ 算術平均 (SD) PT (sec)	INR	APTT (sec)	バイオマーカー 中央値（最小値, 最大値） D-dimer (μg/mL)	F1+2 (pmol/L)	TAT (ngl/mL)
5.3.5.1-2 DU176b-C-J225 （日本）	非弁膜症性心房細動患者での安全性及び有効性 多施設共同、二重盲検（ワルファリン：オープンラベル）、無作為化、3 用量比較	S06036-1 S06036-2	非弁膜症性心房細動患者（29-88）	30 mg、45 mg 又は 60 mg × 1／日 12 週間反復経口投与	60 mg	開始前 125	17.5 (4.64)	2.08 (0.93)	39.7 (9.20)	0.210 (0.10, 4.44)	71.0 (21, 632)	1.20 (1.0, 11.1)
						4 週目 トラフ 120～121 1-3 h 後 118～120	13.2 (6.21) 21.0 (8.90)	1.25 (0.17) 2.62 (0.90)	34.9 (15.9) 49.7 (21.6)	0.170 (0.10, 1.81) 0.170 (0.10, 1.67)	118 (59, 369) 114 (54, 525)	1.30 (1.0, 7.6) 1.10 (1.0, 5.3)
						8 週目 トラフ 117～119	13.8 (8.88)	1.27 (0.31)	36.5 (22.4)	0.200 (0.10, 4.49)	123 (56, 857)	1.30 (1.0, 10.5)
						12 週目 115～116	19.1 (7.30)	2.43 (0.95)	47.1 (18.5)	0.160 (0.10, 2.00)	111 (55, 806)	1.20 (1.0, 4.5)
						16 週目 122	18.5 (4.83)	2.50 (1.17)	43.6 (10.3)	0.190 (0.10, 3.48)	60.5 (24, 377)	1.20 (1.0, 5.0)
						20 週目 121	17.8 (4.29)	2.35 (0.99)	43.4 (9.74)	0.190 (0.10, 4.57)	63.0 (22, 342)	1.20 (1.0, 5.6)
					ワルファリン	開始前 125	19.0 (6.40)	2.40 (1.48)	43.1 (18.2)	0.200 (0.10, 1.64)	67.0 (23, 1200)	1.20 (1.0, 8.1)
						4 週目 トラフ 118～119	21.7 (6.65)	2.88 (0.96)	47.8 (17.7)	0.160 (0.10, 1.39)	50.0 (20, 833)	1.00 (1.0, 60.0)
						8 週目 トラフ 119	20.5 (3.90)	2.78 (0.79)	46.2 (9.67)	0.170 (0.10, 1.41)	51.0 (25, 284)	1.00 (1.0, 13.6)
						12 週目 113～114	20.6 (6.46)	2.75 (0.73)	46.7 (16.6)	0.170 (0.10, 6.28)	50.0 (22, 260)	1.00 (1.0, 3.8)
						16 週目 118	19.7 (4.90)	2.74 (1.12)	45.5 (10.9)	0.180 (0.10, 30.0)	53.5 (23, 849)	1.00 (1.0, 20.8)
						20 週目 113	19.6 (4.39)	2.79 (1.21)	45.6 (10.5)	0.170 (0.10, 11.6)	55.0 (23, 687)	1.00 (1.0, 38.0)

表 2.7.2.5-7　心房細動患者対象試験での薬力学データ（4/8）

添付資料番号 試験番号 （地域）	試験の目的 試験デザイン	使用した薬剤 （ロット番号） 被験対象者 （年齢範囲）	用法、用量 投与期間	投与群		統計量	バイオマーカー（D-dimer［μg/mL］）			
							全体集団		日本人集団	
							ベースライン	3 ヵ月	ベースライン	3 ヵ月
5.3.5.1-1 DU176b-C-U301 （日本、 他 45 ヵ国）	心房細動患者を対象とした、ワルファリン対照でのエドキサバンの有効性と安全性 国際共同、多施設、無作為化、ワルファリン対照、二重盲検、並行群間比較試験	15 mg 錠: T08T01, T08T05 30 mg 錠: H08T10, H08T11, H08T14, H08T15, H08T16, H08T17, H08T18, H08T19, H09T02, H11T01, T07T01, T07T02, T07T03 心房細動患者（27-95）	30 mg 群 30 mg× 1／日（用量調整因子を有する場合 15 mg× 1／日）、又は 60 mg 群 60 mg × 1／日（用量調整因子を有する場合 30 mg × 1／日）反復経口投与	30 mg 群	15 mg 用量調整あり	n	1690	1497	171	160
						mean	0.906	0.757	0.432	0.417
						SD	1.51	1.44	0.481	0.336
						median	0.460	0.440	0.340	0.325
						min, max	0.11, 16.0	0.11, 16.0	0.11, 4.22	0.11, 2.24
					30 mg	n	5000	4649	165	157
						mean	0.646	0.562	0.342	0.403
						SD	1.23	1.05	0.491	0.614
						median	0.360	0.360	0.260	0.260
						min, max	0.11, 16.0	0.11, 16.0	0.11, 4.30	0.11, 5.35
				60 mg 群	30 mg 用量調整あり	n	1710	1463	169	159
						mean	0.919	0.673	0.578	0.433
						SD	1.56	1.17	1.16	0.495
						median	0.490	0.390	0.310	0.290
						min, max	0.11, 16.0	0.11, 16.0	0.11, 13.2	0.11, 3.55
					60 mg	n	5040	4595	165	159
						mean	0.646	0.511	0.601	0.559
						SD	1.28	1.01	1.80	1.44
						median	0.360	0.310	0.260	0.290
						min, max	0.11, 16.0	0.11, 16.0	0.11, 16.0	0.11, 16.0
				ワルファリン（INR: 2.0～3.0）	用量調整因子あり	n	1685	1519	168	160
						mean	0.869	0.561	0.455	0.353
						SD	1.39	0.826	0.488	0.400
						median	0.490	0.340	0.310	0.260
						min, max	0.11, 16.0	0.11, 16.0	0.11, 3.14	0.11, 3.09
					用量調整因子なし	n	5013	4646	165	159
						mean	0.637	0.466	0.544	0.474
						SD	1.14	0.907	1.42	1.37
						median	0.360	0.290	0.290	0.260
						min, max	0.11, 16.0	0.11, 16.0	0.11, 16.0	0.11, 16.0

表 2.7.2.5-7　心房細動患者対象試験での薬力学データ（5/8）

添付資料番号 試験番号 （地域）	試験の目的 試験デザイン	使用した薬剤 （ロット番号） 被験対象者 （年齢範囲）	用法、用量 投与期間	投与群		統計量	バイオマーカー（D-dimer［μg/mL］）			
							全体集団（VKA naive）		日本人集団（VKA naive）	
							ベースライン	3 ヵ月	ベースライン	3 ヵ月
5.3.5.1-1 DU176b-C-U301 （日本、 他 45 ヵ国）	心房細動患者を対象とした、ワルファリン対照でのエドキサバンの有効性と安全性 国際共同、多施設、無作為化、ワルファリン対照、二重盲検、並行群間比較試験	15 mg 錠: T08T01, T08T05 30 mg 錠: H08T10, H08T11, H08T14, H08T15, H08T16, H08T17, H08T18, H08T19, H09T02, H11T01, T07T01, T07T02, T07T03 心房細動患者（27-95）	30 mg 群 30 mg× 1／日（用量調整因子を有する場合 15 mg× 1／日）、又は 60 mg 群 60 mg × 1／日（用量調整因子を有する場合 30 mg × 1／日）反復経口投与	30 mg 群	15 mg 用量調整あり	n	747	643	42	39
						mean	1.14	0.746	0.523	0.409
						SD	1.60	1.35	0.434	0.221
						median	0.600	0.440	0.410	0.360
						min, max	0.11, 16.0	0.11, 16.0	0.11, 2.29	0.11, 1.03
					30 mg	n	1989	1808	26	24
						mean	0.816	0.593	0.614	0.665
						SD	1.40	1.18	0.974	1.19
						median	0.460	0.360	0.340	0.260
						min, max	0.11, 16.0	0.11, 16.0	0.11, 4.30	0.11, 5.35
				60 mg 群	30 mg 用量調整あり	n	728	603	36	33
						mean	1.16	0.714	0.697	0.365
						SD	1.81	1.38	0.785	0.339
						median	0.630	0.390	0.400	0.260
						min, max	0.11, 16.0	0.11, 16.0	0.11, 3.86	0.11, 1.72
					60 mg	n	2036	1845	32	30
						mean	0.786	0.505	0.405	0.310
						SD	1.36	0.817	0.215	0.213
						median	0.460	0.310	0.360	0.290
						min, max	0.11, 16.0	0.11, 14.8	0.11, 0.89	0.11, 0.93
				ワルファリン（INR: 2.0～3.0）	用量調整因子あり	n	732	653	22	21
						mean	1.05	0.533	0.875	0.445
						SD	1.49	0.745	0.710	0.365
						median	0.630	0.340	0.605	0.340
						min, max	0.11, 16.0	0.11, 8.56	0.11, 2.66	0.11, 1.60
					用量調整因子なし	n	2044	1834	23	21
						mean	0.789	0.468	0.526	0.435
						SD	1.30	0.877	0.515	0.459
						median	0.440	0.290	0.360	0.310
						min, max	0.11, 16.0	0.11, 16.0	0.11, 2.16	0.11, 1.95

表 2.7.2.5-7　心房細動患者対象試験での薬力学データ（6/8）

添付資料番号 試験番号 （地域）	試験の目的 試験デザイン	使用した薬剤 （ロット番号） 被験対象者 （年齢範囲）	用法、用量 投与期間	投与群		統計量	バイオマーカー（抗 FXa 活性［IU/mL］）			
							全体集団		日本人集団	
							29 日目投与前	29 日目投与後	29 日目投与前	29 日目投与後
5.3.5.1-1 DU176b-C-U301 （日本、 他 45 ヵ国）	心房細動患者を対象とした、ワルファリン対照でのエドキサバンの有効性と安全性 国際共同、多施設、無作為化、ワルファリン対照、二重盲検、並行群間比較試験	15 mg 錠: T08T01, T08T05 30 mg 錠: H08T10, H08T11, H08T14, H08T15, H08T16, H08T17, H08T18, H08T19, H09T02, H11T01, T07T01, T07T02, T07T03 心房細動患者（27-95）	30 mg 群 30 mg× 1／日（用量調整因子を有する場合 15 mg× 1／日）、又は 60 mg 群 60 mg × 1／日（用量調整因子を有する場合 30 mg × 1／日）、 反復経口投与	30 mg 群	15 mg 用量調整あり	n	363	358	12	12
						mean	0.480	1.37	0.273	1.04
						SD	0.892	0.823	0.207	0.723
						median	0.270	1.44	0.220	0.995
						min, max	0.05, 8.00	0.05, 8.00	0.05, 0.66	0.14, 1.88
					30 mg	n	1283	1282	12	12
						mean	0.494	2.13	0.484	2.06
						SD	0.561	1.26	0.670	1.37
						median	0.360	1.96	0.200	1.79
						min, max	0.05, 8.00	0.05, 8.00	0.05, 2.28	0.19, 5.08
				60 mg 群	30 mg 用量調整あり	n	368	367	6	6
						mean	0.726	2.82	0.475	3.12
						SD	0.825	1.53	0.470	1.51
						median	0.530	2.88	0.340	2.72
						min, max	0.05, 8.00	0.05, 8.00	0.05, 1.33	1.69, 5.80
					60 mg	n	1298	1290	11	11
						mean	0.924	3.96	0.793	3.73
						SD	0.971	2.20	0.566	1.89
						median	0.650	3.96	0.640	3.68
						min, max	0.05, 8.00	0.05, 8.00	0.23, 1.93	0.62, 7.00
				ワルファリン（INR: 2.0～3.0）	用量調整因子あり	n	354	350	6	6
						mean	0.169	0.142	0.050	0.050
						SD	0.863	0.694	0.000	0.000
						median	0.050	0.050	0.050	0.050
						min, max	0.05, 8.00	0.05, 8.00	0.05, 0.05	0.05, 0.05
					用量調整因子なし	n	1286	1301	11	11
						mean	0.086	0.113	0.050	0.050
						SD	0.401	0.520	0.000	0.000
						median	0.050	0.050	0.050	0.050
						min, max	0.05, 8.00	0.05, 8.00	0.05, 0.05	0.05, 0.05

表 2.7.2.5-7　心房細動患者対象試験での薬力学データ（7/8）

添付資料番号 試験番号 （地域）	試験の目的 試験デザイン	使用した薬剤 （ロット番号） 被験対象者 （年齢範囲）	用法、用量 投与期間	投与群		統計量	バイオマーカー（PT［sec］）			
							全体集団		日本人集団	
							29 日目投与前	29 日目投与後	29 日目投与前	29 日目投与後
5.3.5.1-1 DU176b-C-U301 （日本、 他 45 ヵ国）	心房細動患者を対象とした、ワルファリン対照でのエドキサバンの有効性と安全性 国際共同、多施設、無作為化、ワルファリン対照、二重盲検、並行群間比較試験	15 mg 錠: T08T01, T08T05 30 mg 錠: H08T10, H08T11, H08T14, H08T15, H08T16, H08T17, H08T18, H08T19, H09T02, H11T01, T07T01, T07T02, T07T03 心房細動患者（27-95）	30 mg 群 30 mg× 1／日（用量調整因子を有する場合 15 mg× 1／日）、又は 60 mg 群 60 mg × 1／日（用量調整因子を有する場合 30 mg × 1／日）、 反復経口投与	30 mg 群	15 mg 用量調整あり	n	365	360	12	12
						mean	17.1	19.3	14.1	16.6
						SD	12.7	11.4	0.715	1.50
						median	15.0	17.4	14.2	16.6
						min, max	11.0, 120	12.5, 120	12.8, 15.5	14.3, 18.8
					30 mg	n	1293	1285	12	12
						mean	16.6	20.7	14.4	18.2
						SD	9.50	11.5	1.42	3.06
						median	15.0	18.8	13.9	17.6
						min, max	11.4, 120	12.2, 120	13.2, 18.3	13.8, 24
				60 mg 群	30 mg 用量調整あり	n	368	368	6	6
						mean	17.1	23.1	14.1	20.9
						SD	10.2	13.6	0.917	3.92
						median	15.4	20.7	14.0	20.3
						min, max	12.2, 120	12.3, 120	12.8, 15.6	17.4, 28.1
					60 mg	n	1300	1291	11	11
						mean	17.1	24.7	14.9	22.0
						SD	7.17	12.1	1.35	3.55
						median	15.6	23.1	14.6	21.5
						min, max	12.1, 120	12.8, 120	13.2, 17.6	16.3, 27.5
				ワルファリン（INR: 2.0～3.0）	用量調整因子あり	n	355	351	6	6
						mean	30.6	30.6	24.2	25.0
						SD	15.4	13.8	3.12	3.24
						median	27.6	27.9	24.9	26.3
						min, max	12.5, 120	12.7, 120	18.6, 27.7	18.9, 27.9
					用量調整因子なし	n	1296	1303	11	11
						mean	27.2	27.8	25.5	27.3
						SD	11.8	11.7	3.96	4.48
						median	25.3	25.9	25.4	26.0
						min, max	12.1, 120	11.9, 120	18.8, 33.5	20.7, 35.7

表 2.7.2.5-7　心房細動患者対象試験での薬力学データ（8/8）

添付資料番号 試験番号 （地域）	試験の目的 試験デザイン	使用した薬剤 （ロット番号） 被験対象者 （年齢範囲）	用法、用量 投与期間	投与群		統計量	バイオマーカー（INR）			
							全体集団		日本人集団	
							29 日目投与前	29 日目投与後	29 日目投与前	29 日目投与後
5.3.5.1-1 DU176b-C-U301 （日本、 他 45 ヵ国）	心房細動患者を対象とした、ワルファリン対照でのエドキサバンの有効性と安全性 国際共同、多施設、無作為化、ワルファリン対照、二重盲検、並行群間比較試験	15 mg 錠: T08T01, T08T05 30 mg 錠: H08T10, H08T11, H08T14, H08T15, H08T16, H08T17, H08T18, H08T19, H09T02, H11T01, T07T01, T07T02, T07T03 心房細動患者（27-95）	30 mg 群 30 mg× 1／日（用量調整因子を有する場合 15 mg× 1／日）、又は 60 mg 群 60 mg × 1／日（用量調整因子を有する場合 30 mg × 1／日）、 反復経口投与	30 mg 群	15 mg 用量調整あり	n	365	360	12	12
						mean	1.45	1.67	1.06	1.31
						SD	1.94	1.70	0.0715	0.153
						median	1.15	1.39	1.07	1.31
						min, max	0.76, 17.5	0.9, 17.5	0.93, 1.20	1.08, 1.54
					30 mg	n	1293	1285	12	12
						mean	1.36	1.82	1.09	1.48
						SD	1.41	1.74	0.144	0.327
						median	1.15	1.54	1.04	1.42
						min, max	0.8, 17.5	0.88, 17.5	0.97, 1.49	1.03, 2.12
				60 mg 群	30 mg 用量調整あり	n	368	368	6	6
						mean	1.43	2.11	1.06	1.78
						SD	1.54	2.09	0.0917	0.446
						median	1.19	1.75	1.05	1.71
						min, max	0.88, 17.5	0.89, 17.5	0.93, 1.21	1.39, 2.61
					60 mg	n	1300	1291	11	11
						mean	1.39	2.28	1.14	1.90
						SD	1.01	1.81	0.137	0.402
						median	1.21	2.02	1.11	1.84
						min, max	0.87, 17.5	0.93, 17.5	0.97, 1.42	1.28, 2.54
				ワルファリン（INR: 2.0～3.0）	用量調整因子あり	n	355	351	6	6
						mean	3.04	3.02	2.16	2.25
						SD	2.31	1.98	0.356	0.373
						median	2.55	2.59	2.23	2.40
						min, max	0.9, 17.5	0.92, 17.5	1.52, 2.56	1.55, 2.59
					用量調整因子なし	n	1296	1303	11	11
						mean	2.58	2.65	2.32	2.52
						SD	1.73	1.68	0.470	0.546
						median	2.28	2.35	2.29	2.36
						min, max	0.87, 17.5	0.85, 17.5	1.54, 3.29	1.75, 3.57

表 2.7.2.5-8　急性症候性静脈血栓塞栓症患者対象試験での薬力学データ（1/3）

添付資料番号 試験番号 （地域）	試験の目的 試験デザイン	使用した薬剤（ロット番号）	被験対象者（年齢範囲）	用法、用量 投与期間	投与用量		統計量	薬力学的指標 1 日目 投与前	 3 ヵ月 投与前	 3 ヵ月 投与後	 VTE／出血イベント発現時
5.3.5.1-6 DU176b-C-U305 （日本、他 37 ヵ国）	急性症候性静脈血栓塞栓症患者を対象とした、ワルファリン対照での有効性及び安全性 国際共同、多施設、無作為化、ワルファリン対照、二重盲検、並行群間比較	30 mg 錠: DU176F1T07T03, DU176F1T07T04, DU176F1H09T01	急性症候性静脈血栓塞栓症患者 （18-106）	60 mg × 1 ／日（用量調整因子を有する場合 30 mg × 1／日） 反復経口投与	PT（sec）						
					用量調整なし N=3385	60 mg	n	3151	2933	2897	60
							mean	14.4	14.4	20.2	15.4
							SD	4.14	3.65	7.37	3.95
							median	13.7	13.6	19.5	14.4
							min, max	10.1, 139	10.1, 101	10.4, 150	11.9, 36.8
					用量調整あり N=733	30 mg	n	667	572	576	17
							mean	14.6	14.2	18.4	16.3
							SD	3.84	2.11	3.74	5.14
							median	14.0	13.7	18.1	14.0
							min, max	11.1, 89.4	11.5, 28.6	11.7, 58.3	11.9, 33.4
					INR						
					用量調整なし N=3385	60 mg	n	3151	2933	2897	60
							mean	1.13	1.13	1.78	1.24
							SD	0.594	0.469	1.08	0.448
							median	1.00	1.00	1.70	1.10
							min, max	0.7, 21.9	0.7, 14.3	0.7, 24.1	0.9, 3.8
					用量調整あり N=733	30 mg	n	667	572	576	17
							mean	1.15	1.11	1.55	1.34
							SD	0.518	0.229	0.440	0.605
							median	1.10	1.00	1.50	1.10
							min, max	0.8, 12.3	0.8, 2.8	0.9, 7.0	0.9, 3.4

表 2.7.2.5-8　急性症候性静脈血栓塞栓症患者対象試験での薬力学データ（2/3）

添付資料番号 試験番号 （地域）	試験の目的 試験デザイン	使用した薬剤（ロット番号）	被験対象者（年齢範囲）	用法、用量 投与期間	投与用量		統計量	バイオマーカー D-dimer［μg/mL］ 1 日目 投与前	3 ヵ月 投与前	12 ヵ月	治験薬中断･中止･最終投与時	VTE／出血イベント発現時	観察期 終了時
5.3.5.1-6 DU176b-C-U305 （日本、他 37 ヵ国）	急性症候性静脈血栓塞栓症患者を対象とした、ワルファリン対照での有効性及び安全性 国際共同、多施設、無作為化、ワルファリン対照、二重盲検、並行群間比較	30 mg 錠: DU176F1T07T03, DU176F1T07T04, DU176F1H09T01	急性症候性静脈血栓塞栓症患者 （18-106）	60 mg × 1 ／日（用量調整因子を有する場合 30 mg × 1 ／日）反復経口投与	用量調整なし N=3385	60 mg	n	3226	2509	1326	971	56	2509
							mean	4.85	0.567	0.508	0.581	2.28	0.794
							SD	6.24	1.64	0.640	1.93	4.03	1.21
							median	3.23	0.350	0.350	0.330	0.910	0.470
							min, max	0.17, 146	0.17, 65.4	0.17, 10.5	0.17, 55.7	0.19, 18.6	0.17, 15.1
					用量調整あり N=733	30 mg	n	698	525	261	189	16	522
							mean	6.70	0.642	0.663	1.42	4.07	1.11
							SD	13.7	0.972	1.82	3.65	8.68	1.84
							median	3.51	0.420	0.410	0.450	0.735	0.560
							min, max	0.18, 225	0.17, 16.2	0.17, 28.8	0.17, 31.8	0.23, 33.5	0.17, 23.9
					用量調整なし N=3403	ワルファリン（INR: 2.0 ～ 3.0）	n	3236	2090	1128	781	54	2492
							mean	4.96	0.554	0.548	0.799	1.63	0.881
							SD	6.05	1.07	0.899	3.53	2.55	2.41
							median	3.28	0.320	0.310	0.290	0.695	0.450
							min, max	0.17, 142	0.17, 31.8	0.17, 12.7	0.17, 84.4	0.18, 13.6	0.17, 67.3
					用量調整あり N=719	ワルファリン（INR: 2.0 ～ 3.0）	n	677	458	241	148	11	494
							mean	5.74	0.746	0.645	0.847	2.31	1.15
							SD	7.21	1.63	1.09	1.78	3.56	2.22
							median	3.61	0.390	0.370	0.385	1.02	0.570
							min, max	0.23, 64.1	0.17, 25.5	0.17, 12.3	0.17, 14.0	0.20, 11.7	0.17, 32.8

表 2.7.2.5-8　急性症候性静脈血栓塞栓症患者対象試験での薬力学データ（3/3）

添付資料番号 試験番号 （地域）	試験の目的 試験デザイン	使用した薬剤 （ロット番号）	被験対象者 （年齢範囲）	用法、用量 投与期間	投与用量		統計量	バイオマーカー 抗 FXa 活性［IU/mL］ 3 ヵ月投与前	3 ヵ月投与後	VTE／出血イベント発現時
5.3.5.1-6 DU176b-C-U305 （日本、他 37 ヵ国）	急性症候性静脈血栓塞栓症患者を対象とした、ワルファリン対照での有効性及び安全性 国際共同、多施設、無作為化、ワルファリン対照、二重盲検、並行群間比較	30 mg 錠: DU176F1T07T03, DU176F1T07T04, DU176F1H09T01	急性症候性静脈血栓塞栓症患者 （18-106）	60 mg × 1 ／日（用量調整因子を有する場合 30 mg × 1 ／日）反復経口投与	用量調整なし	60 mg N=3385	n	2241	2855	38
							mean	0.516	2.82	1.31
							SD	0.683	1.68	1.28
							median	0.280	2.79	0.765
							min, max	0.10, 5.61	0.10, 41.0	0.18, 4.77
					用量調整あり	30 mg N=733	n	390	561	14
							mean	0.413	2.09	0.824
							SD	0.455	1.18	0.810
							median	0.260	1.95	0.480
							min, max	0.10, 4.71	0.10, 6.65	0.11, 2.37

表 2.7.2.5-9 高度腎機能障害を有する患者対象試験での薬力学データ（1/6）

添付資料番号 試験番号 （地域）	試験の目的 試験デザイン	使用した薬剤（ロット番号）	被験対象者（年齢範囲）	用法、用量 投与期間	投与群 被験者数		薬力学パラメータ 算術平均 (SD) PT (sec)	INR	APTT (sec)	バイオマーカー 中央値（最小値, 最大値） D-dimer (μg/mL)	F1+2 (pmol/L)	TAT (ng/mL)
5.3.5.1-5 DU176b-C-J307 （日本）	SRI を有する NVAF 患者を対象とした、エドキサバンの安全性及び薬物動態に関する Normal 又は MiRI を有する NVAF 患者との比較 多施設共同、オープンラベル、並行群間比較試験	15mg 錠：DU176F1T08T01B 30mg 錠：DU176F1T07T02B	Normal, MiRI, SRI の NVAF 患者（36-91）	エドキサバン群: 15 mg × 1/日、30 mg × 1/日、60 mg × 1/日 12 週間経口投与	SRI を有する NVAF 患者：15 mg	開始前 48	21.1 (4.55)	1.73 (0.361)	37.2 (6.51)	0.300 (0.10, 3.10)	95.0 (47, 437)	1.70 (1.0, 33.9)
						2 週目 トラフ 45	13.5 (1.36)	1.12 (0.102)	31.9 (4.08)	0.330 (0.10, 1.66)	164 (108, 321)	2.20 (1.0, 34.0)
						2 週目 1-3 h 後 45	15.6 (2.62)	1.28 (0.222)	37.2 (6.90)	— —	— —	— —
						2 週目 4-8 h 後 21	16.3 (2.50)	1.33 (0.208)	38.0 (4.86)	— —	— —	— —
						8 週目 トラフ 40	13.4 (1.19)	1.13 (0.104)	32.3 (3.60)	0.355 (0.10, 2.68)	194 (86, 733)	2.00 (1.0, 6.5)
						8 週目 1-3 h 後 40	15.6 (2.10)	1.30 (0.172)	37.7 (5.58)	— —	— —	— —
						8 週目 4-8 h 後 18	16.1 (2.16)	1.34 (0.169)	38.9 (4.27)	— —	— —	— —
						12 週目 トラフ 37	13.7 (1.75)	1.16 (0.155)	33.6 (6.32)	0.400 (0.13, 4.10)	200 (102, 1200)	2.20 (1.0, 60.0)
						Follow-up 44～45	25.0 (11.4)	1.95 (0.624)	41.3 (9.16)	0.440 (0.16, 4.03)	114 (37, 549)	1.90 (1.0, 43.8)

Normal: 正常腎機能、MiRI: 軽度腎機能障害、SRI: 高度腎機能障害.

表 2.7.2.5-9 高度腎機能障害を有する患者対象試験での薬力学データ（2/6）

添付資料番号 試験番号 （地域）	試験の目的 試験デザイン	使用した薬剤（ロット番号）	被験対象者（年齢範囲）	用法、用量 投与期間	投与群 被験者数		薬力学パラメータ 算術平均 (SD) PT (sec)	INR	APTT (sec)	バイオマーカー 中央値（最小値, 最大値） D-dimer (μg/mL)	F1+2 (pmol/L)	TAT (ng/mL)
5.3.5.1-5 DU176b-C-J307 （日本）	SRI を有する NVAF 患者を対象とした、エドキサバンの安全性及び薬物動態に関する Normal 又は MiRI を有する NVAF 患者との比較 多施設共同、オープンラベル、並行群間比較試験	15mg 錠：DU176F1T08T01B 30mg 錠：DU176F1T07T02B	Normal, MiRI, SRI の NVAF 患者（36-91）	エドキサバン群: 15 mg × 1/日、30 mg × 1/日、60 mg × 1/日 12 週間経口投与	Normal 又は MiRI を有する NVAF 患者：30 mg（用量調整因子/有：15 mg）	開始前 22		19.9 (4.28)	1.64 (0.346)	35.2 (5.29)	0.100 (0.10, 1.19)	61.0 (30, 337)	1.00 (1.0, 5.7)
						2 週目	トラフ 21	12.5 (0.801)	1.04 (0.067)	29.3 (2.79)	0.100 (0.10, 0.34)	124 (73, 278)	1.10 (1.0, 13.8)
							1-3 h 後 21	14.6 (1.96)	1.20 (0.153)	34.8 (4.62)	— —	— —	— —
							4-8 h 後 13	14.8 (1.49)	1.22 (0.117)	36.0 (5.09)	— —	— —	— —
						8 週目	トラフ 21	12.6 (0.801)	1.05 (0.068)	29.6 (3.03)	0.160 (0.10, 0.30)	137 (80, 242)	1.30 (1.0, 5.0)
							1-3 h 後 21	15.2 (2.74)	1.27 (0.229)	36.3 (6.23)	— —	— —	— —
							4-8 h 後 14	14.8 (1.29)	1.23 (0.099)	36.5 (4.08)	— —	— —	— —
						12 週目 トラフ 21		12.7 (0.739)	1.06 (0.068)	29.7 (2.74)	0.150 (0.10, 0.39)	135 (76, 194)	1.40 (1.0, 5.3)
						Follow-up 22		22.3 (6.03)	1.84 (0.479)	39.3 (6.27)	0.160 (0.10, 0.60)	72.0 (26, 231)	1.30 (1.0, 4.8)

Normal: 正常腎機能、MiRI: 軽度腎機能障害、SRI: 高度腎機能障害

表 2.7.2.5-9 高度腎機能障害を有する患者対象試験での薬力学データ（3/6）

添付資料番号 試験番号 （地域）	試験の目的 試験デザイン	使用した薬剤（ロット番号）	被験対象者（年齢範囲）	用法、用量 投与期間	投与群 被験者数		薬力学パラメータ 算術平均 (SD) PT (sec)	INR	APTT (sec)	バイオマーカー 中央値（最小値, 最大値） D-dimer (μg/mL)	F1+2 (pmol/L)	TAT (ng/mL)
5.3.5.1-5 DU176b-C-J307 （日本）	SRI を有する NVAF 患者を対象とした、エドキサバンの安全性及び薬物動態に関する Normal 又は MiRI を有する NVAF 患者との比較 多施設共同、オープンラベル、並行群間比較試験	15mg 錠：DU176F 1T08T01B 30mg 錠：DU176F 1T07T02B	Normal, MiRI, SRI の NVAF 患者（36-91）	エドキサバン群: 15 mg × 1/日、30 mg × 1/日、60 mg × 1/日 12 週間経口投与	Normal 又は MiRI を有する NVAF 患者：60 mg（用量調整因子/有：30 mg）	開始前 21	21.2 (7.41)	1.72 (0.584)	39.3 (9.99)	0.100 (0.10, 0.44)	56.0 (27, 259)	1.10 (1.0, 6.3)
						2 週目 トラフ 19	12.7 (0.912)	1.05 (0.084)	29.7 (2.21)	0.100 (0.10, 0.31)	118 (69, 239)	1.20 (1.0, 3.7)
						2 週目 1-3 h 後 20	17.9 (4.63)	1.49 (0.386)	39.9 (8.81)	— —	— —	— —
						2 週目 4-8 h 後 16	17.5 (2.18)	1.43 (0.185)	39.9 (5.27)	— —	— —	— —
						8 週目 トラフ 19	12.8 (1.15)	1.07 (0.093)	30.6 (3.08)	0.100 (0.10, 0.50)	108 (76, 232)	1.30 (1.0, 2.5)
						8 週目 1-3 h 後 19	18.0 (4.10)	1.48 (0.334)	40.8 (6.54)	— —	— —	— —
						8 週目 4-8 h 後 16	16.5 (2.00)	1.35 (0.175)	38.9 (6.07)	— —	— —	— —
						12 週目 トラフ 18	13.0 (1.10)	1.08 (0.099)	30.6 (3.27)	0.125 (0.10, 0.38)	122 (81, 262)	1.40 (1.0, 11.6)
						Follow-up 21	21.2 (6.41)	1.72 (0.511)	40.2 (8.87)	0.140 (0.10, 0.60)	83.0 (40, 247)	1.20 (1.0, 3.3)

Normal: 正常腎機能、MiRI: 軽度腎機能障害、SRI: 高度腎機能障害

表 2.7.2.5-9 高度腎機能障害を有する患者対象試験での薬力学データ（4/6）

添付資料番号 試験番号 （地域）	試験の目的 試験デザイン	使用した薬剤（ロット番号）	被験対象者（年齢範囲）	用法、用量 投与期間	投与群 被験者数		薬力学パラメータ 算術平均 (SD) PT（sec）	 APTT（sec）	バイオマーカー 中央値（最小値, 最大値） D-dimer（μg/mL）	 F1+2（pmol/L）	 TAT（ng/mL）	 可溶性フィブリン（μg/mL）	 PIC（μg/mL）
5.3.5.4-1 DU176b-B-J306 （日本）	SRI を有する下肢整形外科手術施行患者を対象とした、エドキサバンの安全性及び薬物動態に関する MiRI を有する下肢整形外科手術施行患者との比較 多施設共同、オープンラベル、並行群間比較試験	15mg 錠：DU176F1T08T01A 30mg 錠：DU176F1T07T02A	MiRI、又は SRI を有する下肢整形外科手術施行患者（61-105）	エドキサバン群: 30 mg × 1/日、15 mg × 1/日 11～14 日間 経口投与 フォンダパリヌクス群： 1.5 mg × 1/日 11～14 日間 皮下投与	MiRI を有する下肢整形外科手術施行患者：エドキサバン群 30 mg	開始前 30		—	—	1.22 （0.18, 11.8）	267 （154, 14600）	7.40 （1.5, 1430）	3.35 （3.0, 126）	0.90 （0.4, 2.6）
						1 日目 30	トラフ	—	—	6.03 （0.91, 31.5）	305 （151, 925）	22.2 （12.8, 89.7）	6.50 （3.0, 85.4）	1.15 （0.3, 2.5）
						7 日目	トラフ 29	13.7 （1.08）	32.2 （3.33）	4.18 （0.97, 13.0）	324 （178, 716）	9.60 （4.6, 63.5）	3.80 （3.0, 63.8）	1.60 （1.0, 4.3）
							1-3 h 後 29	16.8 （3.60）	37.7 （6.21）	—	—	—	—	—
							4-8 h 後 29	17.4 （1.76）	38.9 （6.28）	—	—	—	—	—
						投与最終目	トラフ 30	13.6 （1.04）	31.7 （3.56）	4.62 （0.18, 22.2）	250 （136, 3760）	6.95 （1.5, 79.4）	3.85 （3.0, 11.3）	1.10 （0.7, 4.1）
							1-3 h 後 29	17.6 （3.44）	39.3 （7.48）	—	—	—	—	—
							4-8 h 後 28	17.5 （2.11）	39.8 （6.54）	—	—	—	—	—
						Follow-up 29		—	—	2.62 （0.10, 18.2）	337 （171, 697）	6.40 （1.4, 19.5）	3.40 （3.0, 174）	1.00 （0.5, 4.2）

MiRI: 軽度腎機能障害、SRI: 高度腎機能障害

表 2.7.2.5-9 高度腎機能障害を有する患者対象試験での薬力学データ（5/6）

添付資料番号 試験番号 （地域）	試験の目的 試験デザイン	使用した薬剤 （ロット番号）	被験対象者 （年齢範囲）	用法、用量 投与期間	投与群 被験者数		薬力学パラメータ 算術平均 (SD) PT （sec）	 APTT （sec）	バイオマーカー 中央値（最小値, 最大値） D-dimer （μg/mL）	 F1+2 （pmol/L）	 TAT （ng/mL）	 可溶性フィブリン （μg/mL）	 PIC （μg/mL）
5.3.5.4-1 DU176b-B-J306 （日本）	SRI を有する下肢整形外科手術施行患者を対象とした、エドキサバンの安全性及び薬物動態に関する MiRI を有する下肢整形外科手術施行患者との比較 多施設共同、オープンラベル、並行群間比較試験	15mg 錠：DU176F1T08T01A 30mg 錠：DU176F1T07T02A	MiRI、又は SRI を有する下肢整形外科手術施行患者（61-105）	エドキサバン群: 30 mg × 1/日、15 mg × 1/日 11～14 日間 経口投与 フォンダパリヌクス群： 1.5 mg × 1/日 11～14 日間 皮下投与	SRI（15 ≤ CL_{CR} < 30）を有する下肢整形外科手術施行患者： エドキサバン群 15 mg	開始前 28		—	—	3.82 (0.43, 48.5)	471 (191, 847)	13.1 (2.6, 62.7)	4.20 (3.0, 189)	1.20 (0.5, 7.8)
						1 日目 29	トラフ	—	—	6.42 (1.13, 56.7)	464 (213, 1240)	22.8 (9.0, 109)	7.30 (3.0, 117)	1.40 (0.4, 7.5)
						7 日目	トラフ 27	14.0 (1.17)	31.6 (3.48)	5.88 (1.36, 9.94)	372 (222, 761)	8.20 (4.2, 22.5)	4.40 (3.0, 12.1)	1.80 (1.0, 3.4)
							1-3 h 後 27	16.1 (2.14)	35.7 (5.99)	—	—	—	—	—
							4-8 h 後 27	16.2 (1.36)	36.1 (4.24)	—	—	—	—	—
						投与最終日	トラフ 26	14.1 (1.14)	31.0 (4.28)	6.5 (1.78, 16.1)	359 (165, 778)	7.95 (3.1, 29.3)	4.65 (3.0, 116)	1.40 (0.9, 3.7)
							1-3 h 後 25	15.9 (1.92)	34.0 (4.75)	—	—	—	—	—
							4-8 h 後 26	16.5 (1.61)	35.6 (4.76)	—	—	—	—	—
						Follow-up 25		—	—	3.86 (0.93, 28.0)	520 (254, 1190)	7.60 (3.2, 19.2)	4.10 (3.0, 70.0)	1.50 (0.8, 5.4)

MiRI: 軽度腎機能障害、SRI: 高度腎機能障害

表 2.7.2.5-9 高度腎機能障害を有する患者対象試験での薬力学データ（6/6）

添付資料番号 試験番号 （地域）	試験の目的 試験デザイン	使用した薬剤 （ロット番号）	被験対象者 （年齢範囲）	用法、用量 投与期間	投与群 被験者数		薬力学パラメータ 算術平均 (SD) PT （sec）	 APTT （sec）	バイオマーカー 中央値（最小値, 最大値） D-dimer （μg/mL）	 F1+2 （pmol/L）	 TAT （ng/mL）	 可溶性フィブリン （μg/mL）	 PIC （μg/mL）
5.3.5.4-1 DU176b-B-J306 （日本）	SRI を有する下肢整形外科手術施行患者を対象とした、エドキサバンの安全性及び薬物動態に関する MiRI を有する下肢整形外科手術施行患者との比較 多施設共同、オープンラベル、並行群間比較試験	15mg 錠：DU176F1T08T01A 30mg 錠：DU176F1T07T02A	MiRI、又は SRI を有する下肢整形外科手術施行患者（61-105）	エドキサバン群: 30 mg × 1/日、15 mg × 1/日 11～14 日間 経口投与 フォンダパリヌクス群： 1.5 mg × 1/日 11～14 日間 皮下投与	SRI（20 ≤ CL_{CR} < 30）を有する下肢整形外科手術施行患者： フォンダパリヌクス群 1.5 mg	開始前 20		— —	— —	2.46 （0.33, 83.4）	467 （232, 2450）	9.15 （2.1, 157）	3.00 （3.0, 169）	1.65 （0.4, 10.0）
						1 日目 20	トラフ	—	—	6.72 （1.01, 27.7）	577 （209, 15500）	33.8 （8.2, 1400）	11.6 （3.0, 199）	1.40 （0.3, 3.3）
						7 日目	トラフ 20	13.5 （0.927）	32.5 （4.44）	6.61 （2.23, 10.5）	467 （208, 1200）	9.50 （3.6, 76.5）	4.05 （3.0, 59.7）	1.85 （0.7, 3.6）
							1-3 h 後 20	13.6 （0.881）	32.6 （4.51）	— —	— —	— —	— —	— —
							4-8 h 後 20	13.5 （0.860）	32.3 （4.99）	— —	— —	— —	— —	— —
						投与最終目	トラフ 19	13.7 （1.08）	32.9 （3.91）	4.57 （1.70, 14.2）	400 （175, 616）	8.30 （4.2, 15.4）	4.60 （3.0, 10.3）	1.50 （0.6, 3.1）
							1-3 h 後 17	13.7 （1.08）	33.2 （5.85）	— —	— —	— —	— —	— —
							4-8 h 後 18	13.6 （1.11）	33.5 （4.71）	— —	— —	— —	— —	— —
						Follow-up 16		—	—	2.36 （0.95, 5.45）	490 （260, 924）	7.20 （3.3, 17.5）	3.55 （3.0, 14.3）	1.30 （0.6, 2.4）

MiRI: 軽度腎機能障害、SRI: 高度腎機能障害.

表 2.7.2.5-10　薬物相互作用試験での薬力学評価の要約（1/17）

添付資料番号 試験番号 （地域）	試験の目的 試験のデザイン	使用した薬剤（ロット番号）	被験対象者（年齢範囲）	用法、用量 投与期間	投与群 評価例数	薬力学パラメータ 算術平均値（SD） Intrinsic FXa A_{min}（%）	A_{max}（%）	t_{max}[a)]（h）	$\%\Delta A_{max}$
5.3.3.4-1 DU176b-A-U138 （米国）	シクロスポリン併用投与時のエドキサバン及び D21-2393 の薬物動態及び薬力学 無作為化、オープンラベル、2 群 2 期クロスオーバー	30mg 錠：DU176F1 T07T02	健康成人男女（18-44）	A: エドキサバン 60 mg × 1／日を単回投与	エドキサバン 33	141 （18.7）	49.7 （13.7）	2.00 （1.00, 3.02）	-64.3 （8.20）
				B: シクロスポリン 500 mg × 1／日とエドキサバン 60 mg × 1／日を併用単回投与	エドキサバン+シクロスポリン 30	146 （21.0）	26.1 （4.79）	3.00 （1.00, 4.03）	-81.8 （2.96）

a: 中央値（最小値, 最大値）

表 2.7.2.5-10　薬物相互作用試験での薬力学評価の要約（2/17）

添付資料番号 試験番号 （地域）	試験の目的 試験のデザイン	使用した薬剤（ロット番号）	被験対象者（年齢範囲）	用法、用量 投与期間	投与群 評価例数	APTT		PT		INR	
						A_{max} (sec)	t_{max}[a)] (h)	A_{max} (sec)	t_{max}[a)] (h)	A_{max}	t_{max}[a)] (h)
5.3.3.4-2 DU176b-A-U141 （米国）	ドロネダロン併用投与時のエドキサバン及び D21-2393 の薬物動態及び薬力学 無作為化、オープンラベル、2 群 2 期クロスオーバー	30mg 錠：DU176F1 T07T02	健康成人男女（18-45）	A: エドキサバン 60 mg × 1／日を単回投与	エドキサバン 31	38.1 （4.11）	2.00 （1.00, 4.00）	12.9 （0.836）	2.00 （1.00, 4.00）	1.23 （0.0909）	2.00 （1.00, 4.00）
				B: ドロネダロン 400 mg × 2／日を 7 日間投与し、5 日目にエドキサバン 60 mg × 1／日を単回投与	エドキサバン+ドロネダロン 34	41.3 （4.41）	2.00 （1.00, 4.00）	14.0 （0.766）	2.00 （1.00, 4.00）	1.34 （0.0824）	2.00 （1.00, 4.00）

a: 中央値（最小値, 最大値）

表 2.7.2.5-10　薬物相互作用試験での薬力学評価の要約（3/17）

添付資料番号 試験番号 （地域）	試験の目的 試験のデザイン	使用した薬剤（ロット番号）	被験対象者（年齢範囲）	用法、用量 投与期間	投与群 評価例数	薬力学パラメータ 算術平均値（SD）					
						APTT		PT		INR	
						A_{max} (sec)	t_{max}[a)] (h)	A_{max} (sec)	t_{max}[a)] (h)	A_{max}	t_{max}[a)] (h)
5.3.3.4-3 DU176b-A-U137 （米国）	リファンピシン併用投与時のエドキサバン及び D21-2393 の薬物動態及び薬力学	30mg 錠：DU176F1 T07T02	健康成人男女（21-44）	A: エドキサバン 60 mg を単回経口投与	エドキサバン 34	37.7 （4.89）	2.00 （2.00, 4.00）	13.0 （0.912）	2.00 （2.00, 2.03）	1.24 （0.0927）	2.00 （2.00, 2.03）
	無作為化、オープンラベル、1 群 2 期クロスオーバー			B: リファンピシン 600 mg × 1／日を 7 日間経口投与、7 日目にエドキサバン 60 mg を単回経口投与	エドキサバン+ リファンピシン 31	39.8 （5.32）	2.00 （2.00, 4.00）	14.0 （0.762）	2.00 （2.00, 4.00）	1.348 （0.0811）	2.00 （2.00, 2.12）

a: 中央値（最小値, 最大値）

表 2.7.2.5-10　薬物相互作用試験での薬力学評価の要約（4/17）

添付資料番号 試験番号 （地域）	試験の目的 試験のデザイン	使用した薬剤（ロット番号）	被験対象者（年齢範囲）	用法、用量 投与期間	投与群 評価例数	バイオマーカー 算術平均値（SD） 抗 FXa（未分画ヘパリン） A_{max} (sec)	 t_{max}[a] (h)	抗 FXa（低分子ヘパリン） A_{max} (sec)	 t_{max}[a] (h)
5.3.3.4-4 DU176b-A-U136 （米国）	エノキサパリンの併用・切替時の薬物動態、薬力学及び安全性 無作為化、オープンラベル、4 群 4 期クロスオーバー	DU176F1 T07T02	健康成人男女 （21-45）	A: エドキサバン 60 mg を単回経口投与 B: エノキサパリン 1 mg/kg を単回静皮下投与 C: エドキサバンとエノキサパリンを単回併用投与 D: エノキサパリン単回投与 12 時間後にエドキサバン単回投与に切替	A: エドキサバン単独 38	2.59 （0.915）	1.03 （1.00, 6.02）	2.34 （0.839）	1.03 （1.00, 6.02）
					B: エノキサパリン単独 39	0.983 （0.114）	3.00 （1.98, 6.00）	0.850 （0.109）	3.00 （1.98, 6.00）
					C: エノキサパリン併用 39	3.29 （1.07）	2.00 （1.00, 3.03）	2.92 （0.942）	2.00 （1.00, 3.03）
					D: エノキサパリン→エドキサバン切替 38	2.94 （0.842）	1.00 （1.00, 2.03）	2.63 （0.739）	1.00 （1.00, 2.03）

a: 中央値（最小値, 最大値）

表 2.7.2.5-10　薬物相互作用試験での薬力学評価の要約（5/17）

添付資料番号 試験番号 （地域）	試験の目的 試験のデザイン	使用した薬剤（ロット番号）	被験対象者（年齢範囲）	用法、用量 投与期間	投与群 評価例数	薬力学パラメータ 算術平均値（SD） TGA（ETP）		TGA（peak）		TGA（generation lag）	
						A_{max} (sec)	t_{max}[a)] (h)	A_{max} (sec)	t_{max}[a)] (h)	A_{max}	t_{max}[a)] (h)
5.3.3.4-4 DU176b-A-U136 （米国）	エノキサパリンの併用・切替時の薬物動態、薬力学及び安全性 無作為化、オープンラベル、4 群 4 期クロスオーバー	DU176F1 T07T02	健康成人男女 （21-45）	A: エドキサバン 60 mg を単回経口投与 B: エノキサパリン 1 mg/kg を単回静皮下投与 C: エドキサバンとエノキサパリンを単回併用投与 D: エノキサパリン単回投与 12 時間後にエドキサバン単回投与に切替	A: エドキサバン単独 38	3390 （742）	2.01 （1.00, 6.03）	110 （49.0）	2.01 （1.00, 6.02）	24.0 （6.33）	1.03 （1.00, 6.02）
					B: エノキサパリン単独 39	437 （647）	3.00 （1.98, 6.00）	16.1 （27.0）	3.00 （1.98, 6.00）	41.8 （21.7）	3.00 （1.98, 6.05）
					C: エノキサパリン併用 39	7.45 （22.3）	2.00 （1.00, 3.02）	0.705 （1.51）	2.00 （1.00, 3.02）	67.4 （13.3）	2.03 （1.00, 6.02）
					D: エノキサパリン→エドキサバン切替 38	1880 （1100）	1.03 （1.00, 3.05）	47.4 （40.6）	1.04 （1.00, 6.08）	32.9 （11.5）	2.00 （1.00, 3.00）

a: 中央値（最小値, 最大値）
TGA: thrombin generation assay、ETP: endogenous thrombin potential

表 2.7.2.5-10　薬物相互作用試験での薬力学評価の要約（6/17）

添付資料番号 試験番号 （地域）	試験の目的 試験のデザイン	使用した薬剤（ロット番号）	被験対象者（年齢範囲）	用法、用量 投与期間	投与群 評価例数	薬力学パラメータ 算術平均値（SD） TGA（time to peak）		TGA（velocity index）	
						A_{max} (sec)	t_{max} [a] (h)	A_{max} (sec)	t_{max} [a] (h)
5.3.3.4-4 DU176b-A-U136 （米国）	エノキサパリンの併用・切替時の薬物動態、薬力学及び安全性 無作為化、オープンラベル、4 群 4 期クロスオーバー	DU176F1 T07T02	健康成人男女 （21-45）	A: エドキサバン 60 mg を単回経口投与 B: エノキサパリン 1 mg/kg を単回静皮下投与 C: エドキサバンとエノキサパリンを単回併用投与 D: エノキサパリン単回投与 12 時間後にエドキサバン単回投与に切替	A: エドキサバン単独 38	37.9 （9.56）	1.51 （1.00, 6.02）	9.67 （7.41）	2.00 （1.00, 6.02）
					B: エノキサパリン単独 39	41.3 （12.3）	2.00 （0.983, 6.02）	1.68 （3.34）	2.98 （1.98, 6.00）
					C: エノキサパリン併用 39	71.3 （22.2）	3.00 （1.00, 12.0）	0.0231 （0.0536）	2.00 （1.00, 3.02）
					D: エノキサパリン→エドキサバン切替 38	57.9 （17.4）	2.00 （1.00, 3.05）	2.88 （4.72）	1.53 （1.00, 6.08）

a: 中央値（最小値, 最大値）

表 2.7.2.5-10　薬物相互作用試験での薬力学評価の要約（7/17）

添付資料番号 試験番号 （地域）	試験の目的 試験のデザイン	使用した薬剤 (ロット番号)	被験対象者 （年齢範囲）	用法、用量 投与期間	投与群 評価例数	時点	薬力学パラメータ 算術平均値（SD） PT （sec）	 APTT （sec）	 INR
5.3.3.4-4 DU176b-A-U136 （米国）	エノキサパリンの併用・切替時の薬物動態、薬力学及び安全性 無作為化、オープンラベル、4 群 4 期クロスオーバー	DU176F1T07T02	健康成人 男女 （21-45）	A: エドキサバン 60 mg を単回経口投与 B: エノキサパリン 1 mg/kg を単回静皮下投与 C: エドキサバンとエノキサパリンを単回併用投与 D: エノキサパリン単回投与 12 時間後にエドキサバン単回投与に切替	A: エドキサバン単独 39	投与前	11.2（0.472）	28.6（2.21）	1.06（0.060）
						投与 2 時間後	13.3（1.19）	36.3（4.16）	1.28（0.128）
						4 時間後	12.7（0.842）	34.5（2.66）	1.20（0.101）
					B: エノキサパリン単独 38～39	投与前	11.1（0.546）	28.6（2.27）	1.05（0.056）
						投与 2 時間後	11.3（0.528）	35.8（2.89）	1.06（0.058）
						4 時間後	11.4（0.496）	36.2（3.16）	1.07（0.061）
					C: エノキサパリン併用 39	投与前	11.2（0.476）	28.4（2.43）	1.05（0.060）
						投与 2 時間後	13.8（1.08）	44.6（4.68）	1.32（0.124）
						4 時間後	13.0（0.802）	42.8（4.38）	1.24（0.094）
					D: エノキサパリン→エドキサバン切替 38	投与前	11.2（0.478）	31.5（2.81）	1.06（0.054）
						投与 2 時間後	13.5（1.14）	37.5（4.61）	1.30（0.128）
						4 時間後	12.7（0.849）	35.7（3.62）	1.20（0.099）

表 2.7.2.5-10　薬物相互作用試験での薬力学評価の要約（8/17）

添付資料番号 試験番号 （地域）	試験の目的 試験のデザイン	使用した薬剤（ロット番号） 被験対象者（年齢範囲）	用法、用量 投与期間	投与群 評価例数	薬力学 算術平均 （SD） 4 日目 投与前	0.5 h	1 h	1.5 h	2 h	3 h	4 h	6 h	10 h	14 h	24 h
5.3.4.1-2 DU176b-A-U151 （米国）	ダビガトラン、リバーロキサバンからの切替時のエドキサバン及び D21-2393 の薬物動態及び薬力学 無作為化、オープンラベル、3 群 3 期クロスオーバー	60 mg 錠：DU176 F2H10 M16C 健康成人男女（18-43）	A：エドキサバン 60 mg を 1 日 1 回 4 日間経口投与、及び B、C：ダビガトラン 150 mg を 1 日 2 回（B）、又はリバーロキサバン 20 mg を 1 日 1 回（C）を 3 日間反復投与し、4 日目にエドキサバン 60 mg を単回経口投与	PT（sec）										
				エドキサバン 23	13.7 0.557	17.2 2.87	19.8 2.64	20.8 2.75	20.6 2.44	19.7 2.02	18.7 1.88	17.4 1.27	15.4 0.721	14.7 0.637	13.9 0.529
				ダビ→エド 23	14.7 0.535	19.6 4.13	22.8 4.42	23.3 4.39	22.7 3.90	21.1 3.01	19.5 2.34	18.0 1.32	15.7 0.920	15.2 0.830	14.1 0.691
				リバーロ→エド 24	14.1 0.567	17.8 2.72	21.0 2.73	21.4 2.72	20.8 2.36	19.2 1.66	18.2 1.17	17.1 0.870	15.4 0.660	14.9 0.695	14.1 0.659
				APTT（sec）											
				エドキサバン 23	28.0 1.77	32.2 3.68	34.0 3.13	34.8 3.10	34.9 3.03	33.8 3.34	33.2 3.06	31.8 2.43	29.8 2.15	28.9 1.74	28.1 1.96
				ダビ→エド 23	35.1 4.02	43.6 8.35	48.5 8.95	48.8 8.81	47.6 7.76	44.7 6.89	42.2 6.44	38.8 5.07	35.1 3.55	33.2 2.82	30.1 2.18
				リバーロ→エド 24	29.0 2.28	32.6 2.70	35.7 3.38	35.5 3.69	35.5 3.86	34.1 3.17	33.6 3.04	32.2 3.17	30.4 2.32	29.4 2.39	28.6 2.13

ダビ→エド: ダビガトランからエドキサバンへの切替群、リバーロ→エド: リバーロキサバンからエドキサバンへの切替群

表 2.7.2.5-10　薬物相互作用試験での薬力学評価の要約（9/17）

添付資料番号 試験番号 （地域）	試験の目的 試験のデザイン	使用した薬剤（ロット番号） 被験対象者（年齢範囲）	用法、用量 投与期間	投与群 評価例数	薬力学、バイオマーカー 算術平均 （SD） 4 日目										
					投与前	0.5 h	1 h	1.5 h	2 h	3 h	4 h	6 h	10 h	14 h	24 h
5.3.4.1-2 DU176b-A-U151 （米国）	ダビガトラン、リバーロキサバンからの切替時のエドキサバン及び D21-2393 の薬物動態及び薬力学	60 mg 錠：DU176 F2H10 M16C	A：エドキサバン 60 mg を 1 日 1 回 4 日間経口投与、及び B、C：ダビガトラン 150 mg を 1 日 2 回（B）、又はリバーロキサバン 20 mg を 1 日 1 回（C）を 3 日間反復投与し、4 日目にエドキサバン 60 mg を単回経口投与	抗 FXa（IU/mL）											
				エドキサバン 23	0.164 0.0893	1.46 1.12	2.42 1.05	2.75 1.07	2.64 0.965	2.29 0.759	1.96 0.621	1.36 0.376	0.684 0.154	0.375 0.0768	0.127 0.0277
				ダビ→エド 23	0.100 0.000	1.34 1.10	2.34 1.29	2.55 1.31	2.36 1.15	1.93 0.875	1.56 0.659	1.05 0.385	0.535 0.160	0.313 0.0836	0.114 0.0221
				リバーロ→エド 24	0.309 0.178	1.73 1.03	2.90 1.02	3.11 1.06	2.81 0.960	2.28 0.665	1.90 0.525	1.30 0.325	0.733 0.210	0.423 0.144	0.175 0.0866
	無作為化、オープンラベル、3 群 3 期クロスオーバー	健康成人男女（18-43）		Ecarin chromogenic assay（ECA）（sec）											
				エドキサバン 23	68.0 0.00	68.0 0.00	68.0 0.00	68.0 0.00	68.0 0.00	68.0 0.00	68.0 0.00	68.0 0.00	68.0 0.00	68.0 0.00	68.0 0.00
				ダビ→エド 23	68.0 0.00	69.6 2.74	69.4 2.52	69.1 2.29	69.1 2.47	68.3 0.75	68.1 0.63	68.2 1.04	68.0 0.00	68.0 0.00	68.0 0.00
				リバーロ→エド 24	68.0 0.00	68.0 0.00	68.0 0.00	68.0 0.00	68.0 0.00	68.0 0.00	68.0 0.00	68.0 0.00	68.0 0.00	68.0 0.00	68.0 0.00

ダビ→エド: ダビガトランからエドキサバンへの切替群、リバーロ→エド: リバーロキサバンからエドキサバンへの切替群

表 2.7.2.5-10　薬物相互作用試験での薬力学評価の要約（10/17）

添付資料番号 試験番号 （地域）	試験の目的 試験のデザイン	使用した薬剤（ロット番号） 被験対象者（年齢範囲）	用法、用量 投与期間	投与群 評価例数	薬力学 算術平均 （SD） 4 日目										
					投与前	0.5 h	1 h	1.5 h	2 h	3 h	4 h	6 h	10 h	14 h	24 h
5.3.4.1-2 DU176b-A-U151 （米国）	ダビガトラン、リバーロキサバンからの切替時のエドキサバン及び D21-2393 の薬物動態及び薬力学	60 mg 錠： DU176 F2H10 M16C	A：エドキサバン 60 mg を 1 日 1 回 4 日間経口投与、及び B、C：ダビガトラン 150 mg を 1 日 2 回（B）、又はリバーロキサバン 20 mg を 1 日 1 回（C）を 3 日間反復投与し、4 日目にエドキサバン 60 mg を単回経口投与	TGA パラメータ（ETP）（nM*min）											
				エドキサバン 23	3280 544	2690 741	2380 655	2000 1000	2090 666	2260 678	2330 704	2920 566	3070 535	3480 604	3360 477
				ダビ→エド 23	2750 519	2100 541	1930 783	1760 962	1830 797	1910 940	2060 811	2470 751	2610 895	3180 692	3150 593
				リバーロ→エド 24	3110 547	2600 718	1940 1030	2090 930	2120 835	2240 928	2350 788	2840 655	2900 774	3490 518	3350 560
	無作為化、オープンラベル、3 群 3 期クロスオーバー	健康成人男女（18-43）		TGA パラメータ（lag time）（min）											
				エドキサバン 23	19.5 4.07	27.0 9.27	28.3 5.36	33.1 9.58	30.8 6.28	27.0 6.41	28.2 6.24	26.0 6.95	23.3 4.83	21.0 3.81	20.1 3.63
				ダビ→エド 23	24.4 5.74	36.8 7.95	41.2 12.9	42.5 13.3	44.4 17.6	38.7 12.1	37.5 11.4	34.1 10.6	30.0 9.18	24.8 6.04	23.3 5.03
				リバーロ→エド 24	19.9 4.24	26.9 6.51	35.1 11.4	31.5 9.58	30.7 7.20	29.4 8.15	27.1 5.78	27.1 7.50	23.8 6.44	19.5 5.49	18.6 4.74

TGA: thrombin generation assay、ETP: endogenous thrombin potential
ダビ→エド: ダビガトランからエドキサバンへの切替群、リバーロ→エド: リバーロキサバンからエドキサバンへの切替群

表 2.7.2.5-10　薬物相互作用試験での薬力学評価の要約（11/17）

添付資料番号 試験番号 （地域）	試験の目的 試験のデザイン	使用した薬剤（ロット番号） 被験対象者（年齢範囲）	用法、用量 投与期間	投与群 評価例数	薬力学 算術平均 （SD） 4 日目										
					投与前	0.5 h	1 h	1.5 h	2 h	3 h	4 h	6 h	10 h	14 h	24 h
5.3.4.1-2 DU176b-A-U151 （米国）	ダビガトラン、リバーロキサバンからの切替時のエドキサバン及び D21-2393 の薬物動態及び薬力学	60 mg 錠：DU176 F2H10 M16C	A：エドキサバン 60 mg を 1 日 1 回 4 日間経口投与、及び B、C：ダビガトラン 150 mg を 1 日 2 回（B）、又はリバーロキサバン 20 mg を 1 日 1 回（C）を 3 日間反復投与し、4 日目にエドキサバン 60 mg を単回経口投与	TGA パラメータ（time to peak）（min）											
				エドキサバン 23	28.0 6.73	39.3 13.0	43.7 7.97	51.3 16.5	47.7 9.77	42.0 9.13	42.7 8.43	39.1 8.61	33.8 7.54	30.9 6.79	29.0 5.82
				ダビ→エド 23	36.0 9.11	56.9 12.1	59.1 12.0	62.5 15.8	60.0 18.0	58.5 16.3	55.4 16.1	51.3 14.6	43.4 15.0	36.8 9.09	32.8 7.82
				リバーロ→エド 24	28.4 6.27	40.3 10.3	52.5 17.0	49.1 14.6	46.9 12.7	43.5 12.3	42.0 9.23	38.8 10.6	35.4 11.3	28.4 8.91	25.9 6.48
	無作為化、オープンラベル、3 群 3 期クロスオーバー	健康成人男女（18-43）		TGA パラメータ（peak）（nM）											
				エドキサバン 23	254 104	138 91.7	87.8 45.7	85.8 93.5	72.5 37.5	82.7 38.6	92.3 49.8	140 66.3	180 107	227 88.7	234 78.2
				ダビ→エド 23	245 80.6	106 46.0	91.2 47.4	85.8 53.3	80.4 44.7	96.6 70.9	115 64.5	137 74.2	181 112	228 106	239 80.5
				リバーロ→エド 24	185 102	120 84.5	81.9 60.6	79.3 62.0	95.6 86.4	96.3 63.7	102 65.9	153 101	158 95.6	245 141	262 114

TGA: thrombin generation assay、ETP: endogenous thrombin potential
ダビ→エド: ダビガトランからエドキサバンへの切替群、リバーロ→エド: リバーロキサバンからエドキサバンへの切替群

表 2.7.2.5-10　薬物相互作用試験での薬力学評価の要約（12/17）

添付資料番号 試験番号 （地域）	試験の目的 試験のデザイン	使用した薬剤（ロット番号） 被験対象者（年齢範囲）	用法、用量 投与期間	投与群 評価例数	薬力学 算術平均 （SD） 4 日目 投与前	0.5 h	1 h	1.5 h	2 h	3 h	4 h	6 h	10 h	14 h	24 h
5.3.4.1-2 DU176b-A-U151 （米国）	ダビガトラン、リバーロキサバンからの切替時のエドキサバン及び D21-2393 の薬物動態及び薬力学 無作為化、オープンラベル、3 群 3 期クロスオーバー	60 mg 錠：DU176 F2H10 M16C 健康成人男女（18-43）	A：エドキサバン 60 mg を 1 日 1 回 4 日間経口投与、及び B、C：ダビガトラン 150 mg を 1 日 2 回（B）、又はリバーロキサバン 20 mg を 1 日 1 回（C）を 3 日間反復投与し、4 日目にエドキサバン 60 mg を単回経口投与	TGA パラメータ（velocity）（nM/min）										
				エドキサバン 23	38.1 24.8	17.4 24.1	6.78 5.22	9.20 19.8	5.31 4.60	6.97 5.83	7.93 7.42	13.2 10.8	26.2 34.0	27.9 17.8	31.6 18.2
				ダビ→エド 23	28.5 21.6	6.95 6.07	5.20 4.08	4.83 4.33	6.23 8.31	7.02 8.66	8.44 6.75	11.1 11.6	20.1 19.3	28.2 29.2	30.1 16.6
				リバーロ→エド 24	27.8 26.2	13.4 18.2	7.00 7.65	6.42 8.23	11.2 18.4	9.56 9.74	9.55 10.1	19.3 21.8	20.4 22.5	44.7 48.2	46.5 37.1

TGA: thrombin generation assay
ダビ→エド: ダビガトランからエドキサバンへの切替群、リバーロ→エド: リバーロキサバンからエドキサバンへの切替群

表 2.7.2.5-10　薬物相互作用試験での薬力学評価の要約（13/17）

添付資料番号 試験番号 （地域）	試験の目的 試験のデザイン	使用した薬剤（ロット番号） 被験対象者（年齢範囲）	用法、用量 投与期間	投与群 評価例数	薬力学 算術平均 （SD） 4 日目 投与前	0.5 h	1 h	1.5 h	2 h	3 h	4 h	6 h	10 h	14 h	24 h
5.3.4.1-3 DU176b-A-E152 （欧州）	アピキサバンからの切替時のエドキサバン及び D21-2393 の薬物動態及び薬力学	30 mg 錠：DU176 F1H11 T01	エドキサバン 60 mg を 1 日 1 回 4 日間経口投与、及びアピキサバン 2.5 mg を 1 日 2 回 3 日間反復投与し、4 日目にエドキサバン 60 mg を単回経口投与	PT（sec）											
				エドキサバン 18	14.2 0.532	18.4 4.04	22.3 2.48	21.0 1.92	20.3 1.34	19.9 1.47	18.5 1.17	17.5 0.979	15.4 0.64	14.7 0.712	13.9 0.461
				アピ→エド 18	14.2 0.545	18.0 2.79	22.2 2.37	21.6 1.70	21.1 1.52	19.9 1.37	18.8 1.07	17.4 0.651	15.9 1.75	14.5 0.741	14.0 0.760
	無作為化、オープンラベル、2 群 2 期クロスオーバー	健康成人男女（18-40）		APTT（sec）											
				エドキサバン 18	27.6 2.15	32.4 6.05	34.7 3.97	33.6 3.50	33.6 3.34	33.8 3.90	32.8 3.04	31.1 2.32	29.5 2.41	28.9 1.97	28.2 1.81
				アピ→エド 18	28.0 2.20	31.5 3.68	35.1 3.96	33.9 3.45	34.2 3.47	33.0 3.35	32.7 2.85	31.6 2.44	29.3 2.08	28.5 2.25	28.5 2.20

アピ→エド: アピキサバンからエドキサバンへの切替群

表 2.7.2.5-10　薬物相互作用試験での薬力学評価の要約（14/17）

添付資料番号 試験番号 （地域）	試験の目的 試験のデザイン	使用した薬剤（ロット番号） 被験対象者（年齢範囲）	用法、用量 投与期間	投与群 評価例数	薬力学、バイオマーカー 算術平均 （SD） 4 日目										
					投与前	0.5 h	1 h	1.5 h	2 h	3 h	4 h	6 h	10 h	14 h	24 h
5.3.4.1-3 DU176b-A-E152 （欧州）	アピキサバンからの切替時のエドキサバン及び D21-2393 の薬物動態及び薬力学	30 mg 錠：DU176 F1H11 T01	エドキサバン 60 mg を 1 日 1 回 4 日間経口投与、及びアピキサバン 2.5 mg を 1 日 2 回 3 日間反復投与し、4 日目にエドキサバン 60 mg を単回経口投与	INR											
				エドキサバン 18	1.09 0.075	1.56 0.462	1.99 0.306	1.84 0.237	1.76 0.150	1.70 0.173	1.56 0.133	1.45 0.107	1.23 0.085	1.16 0.081	1.06 0.061
				アピ→エド 18	1.09 0.066	1.53 0.304	1.98 0.279	1.89 0.195	1.85 0.187	1.71 0.162	1.58 0.113	1.42 0.066	1.26 0.184	1.13 0.085	1.07 0.085
	無作為化、オープンラベル、2 群 2 期クロスオーバー	健康成人男女（18-40）		抗 FXa（IU/mL）											
				エドキサバン 18	0.115 0.0287	1.60 1.37	2.90 0.942	2.49 0.743	2.30 0.494	2.05 0.374	1.67 0.305	1.26 0.269	0.638 0.166	0.324 0.0986	0.134 0.0369
				アピ→エド 18	0.763 0.217	2.09 1.09	3.46 1.04	3.27 0.899	3.11 0.895	2.67 0.636	2.19 0.510	1.57 0.286	0.906 0.194	0.488 0.118	0.221 0.0969

アピ→エド: アピキサバンからエドキサバンへの切替群

表 2.7.2.5-10　薬物相互作用試験での薬力学評価の要約（15/17）

添付資料番号 試験番号 （地域）	試験の目的 試験のデザイン	使用した薬剤（ロット番号） 被験対象者（年齢範囲）	用法、用量 投与期間	投与群 評価例数	薬力学 算術平均 （SD） 4 日目 投与前	0.5 h	1 h	1.5 h	2 h	3 h	4 h	6 h	10 h	14 h	24 h
5.3.4.1-3 DU176b-A-E152 （欧州）	アピキサバンからの切替時のエドキサバン及び D21-2393 の薬物動態及び薬力学	30 mg 錠：DU176 F1H11 T01	エドキサバン 60 mg を 1 日 1 回 4 日間経口投与、及びアピキサバン 2.5 mg を 1 日 2 回 3 日間反復投与し、4 日目にエドキサバン 60 mg を単回経口投与	TGA パラメータ（ETP）（nM*min）											
				エドキサバン 18	3200 812	2710 906	2570 665	2610 702	2590 525	2370 905	2740 673	2830 557	2970 731	3220 619	3250 527
				アピ→エド 18	3030 572	2780 530	2360 744	2640 716	2590 598	2620 503	2780 577	2800 464	2950 581	3180 576	3220 530
	無作為化、オープンラベル、2 群 2 期クロスオーバー	健康成人男女（18-40）		TGA パラメータ（lag time）（min）											
				エドキサバン 18	14.3 2.50	20.2 7.04	22.6 4.96	20.8 4.33	20.0 3.35	24.9 16.5	21.3 4.45	20.2 3.75	17.8 2.80	16.8 3.08	14.8 2.03
				アピ→エド 18	15.3 2.72	20.0 4.48	25.3 7.95	21.9 4.73	20.9 4.09	19.1 3.90	19.1 3.79	20.8 4.58	17.7 2.84	15.1 3.63	14.7 3.72

TGA: thrombin generation assay、ETP: endogenous thrombin potential
アピ→エド: アピキサバンからエドキサバンへの切替群

表 2.7.2.5-10　薬物相互作用試験での薬力学評価の要約（16/17）

添付資料番号 試験番号 （地域）	試験の目的 試験のデザイン	使用した薬剤（ロット番号） 被験対象者（年齢範囲）	用法、用量 投与期間	投与群 評価例数	薬力学 算術平均 （SD） 4 日目										
					投与前	0.5 h	1 h	1.5 h	2 h	3 h	4 h	6 h	10 h	14 h	24 h
5.3.4.1-3 DU176b-A-E152 （欧州）	アピキサバンからの切替時のエドキサバン及び D21-2393 の薬物動態及び薬力学	30 mg 錠：DU176 F1H11 T01	エドキサバン 60 mg を 1 日 1 回 4 日間経口投与、及びアピキサバン 2.5 mg を 1 日 2 回 3 日間反復投与し、4 日目にエドキサバン 60 mg を単回経口投与	TGA パラメータ（time to peak）（min）											
				エドキサバン 18	20.1 4.08	30.1 13.3	33.0 7.10	30.8 7.21	29.3 5.46	29.2 9.86	30.6 6.29	28.9 5.94	24.8 4.97	23.4 5.39	20.7 13.6
				アピ→エド 18	21.5 4.33	28.8 6.88	37.8 12.6	32.5 9.19	31.3 6.43	28.3 6.21	27.9 6.44	29.7 7.18	25.5 4.48	20.8 5.59	20.7 6.60
	無作為化、オープンラベル、2 群 2 期クロスオーバー	健康成人男女（18-40）		TGA パラメータ（peak）（nM）											
				エドキサバン 18	344 131	189 104	132 56.9	141 87.7	148 73.3	136 78.0	174 110	179 85.2	230 101	255 96.4	294 95.8
				アピ→エド 18	344 131	154 81.1	102 73.6	130 74.3	126 56.9	141 79.2	173 111	162 89.3	189 78.9	278 112	255 88.8

TGA: thrombin generation assay
アピ→エド: アピキサバンからエドキサバンへの切替群

表 2.7.2.5-10　薬物相互作用試験での薬力学評価の要約（17/17）

添付資料番号 試験番号 （地域）	試験の目的 試験のデザイン	使用した薬剤（ロット番号） 被験対象者（年齢範囲）	用法、用量 投与期間	投与群 評価例数	薬力学 算術平均 （SD） 4 日目 投与前	0.5 h	1 h	1.5 h	2 h	3 h	4 h	6 h	10 h	14 h	24 h
5.3.4.1-3 DU176b-A-E152 （欧州）	アピキサバンからの切替時のエドキサバン及び D21-2393 の薬物動態及び薬力学 無作為化、オープンラベル、2 群 2 期クロスオーバー	30 mg 錠：DU176 F1H11 T01 健康成人男女（18-40）	エドキサバン 60 mg を 1 日 1 回 4 日間経口投与、及びアピキサバン 2.5 mg を 1 日 2 回 3 日間反復投与し、4 日目にエドキサバン 60 mg を単回経口投与	TGA パラメータ（velocity）（nM/min）											
				エドキサバン 18	61.6 38.9	30.0 22.8	14.7 9.43	19.7 22.0	20.2 19.6	17.2 13.3	25.3 32.4	27.6 28.3	43.3 43.7	48.7 34.5	61.1 37.2
				アピ→エド 18	43.2 40.5	23.4 24.6	11.8 15.9	17.5 20.2	14.6 12.1	20.5 22.4	30.7 38.9	24.6 26.2	29.3 24.3	66.0 58.7	54.4 42.8

TGA: thrombin generation assay
アピ→エド: アピキサバンからエドキサバンへの切替群

表 2.7.2.5-11　抗血小板薬併用時の出血時間への影響（1/2）

添付資料番号 試験番号 （地域）	試験の目的	試験デザイン	使用した薬剤 （ロット番号）	被験対象者 （年齢範囲）	用法、用量 投与期間	投与群 評価例数	出血時間（分） （算術平均値[SD]）		Ratio 5 日目/1 日目 （算術平均値 [SD]）
5.3.4.1-1 DU176b-A-U127 （米国）	アスピリン（低用量）併用投与時の出血時間、薬物動態及び薬力学	無作為化、オープンラベル、3 群 3 期クロスオーバー	S04045-1	健康成人男女 （18-45）	A: アスピリン 100 mg × 1 ／日とエドキサバン 60 mg × 1／日を 5 日間併用投与	A　34	ベースライン	4.75（2.27）	2.02（1.06）
							5 日目	8.44（4.31）	
					B:エドキサバン 60 mg × 1 ／日を 5 日間投与	B　35	ベースライン	4.91（1.57）	1.21（0.520）
							5 日目	5.45（1.79）	
					C:アスピリン 100 mg × 1／日を 5 日間投与	C　35	ベースライン	4.85（2.01）	1.51（0.830）
							5 日目	6.21（1.92）	
5.3.4.1-3 DU176b-PRT017 （米国）	アスピリン（高用量）併用投与時の出血時間、薬物動態及び薬力学	無作為化、2 群 2 期クロスオーバー	S04045-1	健康成人男女 （18-44）	第 1 群　（AB or BA）				
					A: エドキサバン 60 mg × 1 ／日とアスピリン 325 mg × 1 ／日を 5 日間併用投与	A　26	1 日目	5.10（1.38）	1.80（0.710）
							5 日目	8.94（4.45）	
					B: アスピリン 325 mg × 1 ／日 5 日間投与	B　27	1 日目	5.59（1.77）	1.32（0.470）
							5 日目	7.06（2.48）	
					第 2 群（AC or CA）				
					A: エドキサバン 60 mg × 1 ／日とアスピリン 325 mg × 1 ／日を 5 日間併用投与	A　26～27	1 日目	4.35（1.73）	2.04（1.16）
							5 日目	7.92（4.11）	
					C: エドキサバン 60 mg × 1 ／日 5 日間投与	C　26～27	1 日目	4.43（1.37）	1.35（0.484）
							5 日目	5.69（2.35）	

表 2.7.2.5-11　抗血小板薬併用時の出血時間への影響（2/2）

添付資料番号 試験番号 （地域）	試験の目的	試験デザイン	使用した薬剤 （ロット番号）	被験対象者 （年齢範囲）	用法、用量 投与期間	投与群 評価例数	出血時間（分） （算術平均値[SD]）		Ratio 2 日目/1 日目 （算術平均値[SD]）
5.3.4.1-4 DU176b-A-U128 （米国）	ナプロキセン併用投与時の出血時間、薬物動態及び薬力学	無作為化オープンラベル3群3期クロスオーバー	S04045-1	健康成人男女 （21-45）	A: ナプロキセン 500 mg × 2／日を 2 日間投与し、2 日目の朝エドキサバン 60 mg を単回併用投与	A　34	ベースライン	5.36（2.26）	2.08（0.994）
							2 日目	9.88（4.26）	
					B: エドキサバン 60 mg を 2 日目の朝単回投与	B　32	ベースライン	4.72（1.41）	1.23（0.730）
							2 日目	5.32（2.49）	
					C: ナプロキセン 500 mg × 2／日を 2 日間投与	C　31	ベースライン	4.88（1.73）	1.70（1.10）
							2 日目	7.41（3.09）	

表 2.7.2.5-12　ワルファリン前投与による薬力学への影響

添付資料番号 試験番号 （地域）	試験の目的 試験のデザイン	使用した薬剤（ロット番号） 被験対象者（年齢範囲）	用法、用量 投与期間	投与群 評価例数	薬力学、バイオマーカー 算術平均 （SD）										
					1 日目						2 日目	3 日目	4 日目	5 日目	
					投与前	1 h	2 h	5 h	8 h	12 h	トラフ	トラフ	トラフ	トラフ	24 h
5.3.4.1-5 DU176b-C-U122 （米国）	ワルファリン投与からエドキサバンへの投与切り替え時の安全性	S04045-1	ワルファリン 6-16 日間投与後（INR 2.0-3.0）、エドキサバン 60 mg × 1/日又はプラセボを 5 日間反復経口投与	INR											
				エドキサバン 36	2.31（0.193）	3.83（0.757）	3.84（0.744）	3.04（0.557）	2.61（0.371）	2.25（0.339）	1.81（0.200）	1.41（0.133）	1.23（0.141）	1.14（0.0906）	1.18（0.626）
				プラセボ 19	2.30（0.199）	2.36（0.577）	2.23（0.223）	2.10（0.186）	2.05（0.209）	2.03（0.338）	1.77（0.156）	1.37（0.106）	1.16（0.0684）	1.08（0.0535）	1.05（0.0612）
	無作為化、二重盲検、プラセボ対照並行群間比較	健康成人男女（20-44）		抗 FXa 活性（ng/mL）											
				エドキサバン 36	3.24（8.22）	286（111）	285（108）	188（63.2）	111（42.0）	70.6（11.7）	41.7（16.7）	43.6（11.5）	42.6（12.0）	45.8（11 1）	49.9（10.9）
				プラセボ 19	0.00（0.00）	26.6（76.9）	5.91（16.7）	5.27（14.4）	4.83（12.2）	4.63（11.8）	8.20（18.2）	7.04（10.3）	4.70（9.38）	4.90（9.78）	5.84（10.1）
				抗 FXa 活性（IU/mL）											
				エドキサバン 43-44	0.00（0.00）	2.64（0.966）	2.68（0.927）	1.80（0.592）	1.11（0.398）	0.593（0.171）	0.162（0.108）	0.169（0.114）	0.159（0.0970）	0.193（0.0823）	0.228（0.136）
				プラセボ 20-21	0.00（0.00）	0.202（0.705）	0.036（0.164）	0.024（0.111）	0.012（0.0546）	0.011（0.0502）	0.034（0.0893）	0.00（0.00）	0.00（0.00）	0.00（0.00）	0.00（0.00）

表 2.7.2.5-13　母集団薬物動態解析に使用した臨床薬理試験の一覧（1/2）

フェーズ	添付資料番号 試験名（略名）	実施国	被験者 a) （N）	投与量 b) データ数（< LLOQ）
第 I 相	CTD 1.13.1.3-14 An open-label, single-dose, study to assess the impact of renal function on the pharmacokinetics of DU-176b in subjects and to assess the impact of peritoneal dialysis on the pharmacokinetics of DU-176b in subjects with end-stage renal disease（欧州腎機能障害 PK）	ドイツ ポーランド チェコ	健康成人、軽度～高度腎機能障害者 （32）	15 mg 単回投与 416（56）
第 I 相	CTD 1.13.1.3-14 An open-label, randomized, two-period, two-treatment, crossover study to assess the effect of ketoconazole on the pharmacokinetics of DU-176 in healthy subjects（米国ケトコナゾール DDI）	米国	健康成人 （40）	60 mg 単回投与、ケトコナゾール併用 60 mg 単回投与 1386（156）
第 I 相	CTD 1.13.1.3-14 A randomized, 3-way crossover, open-label study to assess the effect of low dose (100 mg) aspirin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of DU-176b（米国低用量アスピリン DDI）	米国	健康成人 （35）	60 mg × 1/日 × 5 日 594（0）
第 I 相	CTD 1.13.1.3-14 An open-label, randomized, 3-way crossover study to assess the effect of naproxen on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of DU-176b （米国ナプロキセン DDI）	米国	健康成人 （32）	60 mg 単回投与 224（0）
第 I 相	CTD 1.13.1.3-14 An open-label, one-sequence crossover study to assess the effect of amiodarone on the pharmacokinetics of DU−176 in healthy subjects （米国アミオダロン DDI）	米国	健康成人 （30）	60 mg 単回投与 479（35）
第 I 相	CTD 1.13.1.3-14 An open-label, randomised, two-period, two-treatment, crossover study to assess the effect of erythromycin on the pharmacokinetics of DU-176 in healthy subjects（英国エリスロマイシン DDI）	英国	健康成人 （33）	60 mg 単回投与、エリスロマイシン併用 60 mg 単回投与 1116（114）
第 I 相	CTD 1.13.1.3-14 An open-label, randomised, two-period, two-treatment, crossover study to assess the effect of atorvastatin on the pharmacokinetics of DU-176 in healthy subjects（英国アトルバスタチン DDI）	英国	健康成人 （30）	60 mg 単回投与 389（20）

a: 各試験のうち、PPK 解析に用いられた被験者。
b: 各試験のうち、PPK 解析に用いられた投与量（ケトコナゾール、エリスロマイシン、キニジン、ベラパミル、ドロネダロンは併用投与時のデータも使用）。
LLOQ: 検量下限

表 2.7.2.5-13　母集団薬物動態解析に使用した臨床薬理試験の一覧（2/2）

フェーズ	添付資料番号 試験名（略名）	実施国	被験者 a) （N）	投与量 b) データ数（<LLOQ）
第 I 相	CTD 5.3.3.4-4 An open-label, randomized, four-period, four-treatment, crossover pharmacokinetic drug interaction study between edoxaban (free base of DU-176b) and enoxaparin in healthy subjects（米国エノキサパリン切替・DDI）	米国	健康成人 （38）	60 mg 単回投与 380（25）
第 I 相	CTD 5.3.3.4-3 An open-label, one-sequence study to assess the effect of rifampin on the pharmacokinetics of edoxaban (free base of DU-176b) in healthy subjects （米国リファンピシン DDI）	米国	健康成人 （34）	60 mg 単回投与 476（25）
第 I 相	CTD 5.3.3.4-1 An open-label, randomized, two-period, two-treatment, crossover pharmacokinetic drug interaction study between edoxaban (free base of DU-176b) and cyclosporine in healthy subjects（米国シクロスポリン DDI）	米国	健康成人 （33）	60 mg 単回投与 462（23）
第 I 相	CTD 1.13.1.3-14 An open-label, randomized, two-period, two-treatment, crossover study to assess the effect of quinidine on the pharmacokinetics of DU-176 in healthy subjects（米国キニジン DDI）	米国	健康成人 （39）	60 mg × 1/日× 4 日（3 日目キニジン併用）、キニジン併用 60 mg 単回投与 878（1）
第 I 相	CTD 1.13.1.3-14 An open-label, randomized, two-period, two-treatment, crossover study to determine the pharmacokinetic interaction between verapamil and DU-176 in healthy subjects（米国ベラパミル DDI）	米国	健康成人 （33）	60 mg × 1/日× 4 日（3 日目ベラパミル併用）、ベラパミル併用 60 mg 単回投与 884（0）
第 I 相	CTD 5.3.3.4-2 An open-label, randomized, two-period, two-treatment, crossover study to assess the effect of dronedarone on the pharmacokinetics of edoxaban in healthy subjects（米国ドロネダロン DDI）	米国	健康成人 （34）	食後 60 mg 単回投与、ドロネダロン併用食後 60 mg 単回投与 968（178）

a: 各試験のうち、PPK 解析に用いられた被験者。
b: 各試験のうち、PPK 解析に用いられた投与量（ケトコナゾール、エリスロマイシン、キニジン、ベラパミル、ドロネダロンは併用投与時のデータも使用）。
LLOQ: 検量下限

表 2.7.2.5-14　母集団薬物動態解析に使用した第 III 相試験の一覧

フェーズ	添付資料番号 試験名（略名）	実施国	被験者	投与量	解析データ 被験者数	試料数
第 III 相	CTD 5.3.5.1-1 A phase 3, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group, multi-center, multi-national study for evaluation of efficacy and safety of DU-176b (Edoxaban) versus Warfarin in subjects with atrial fibrillation – Effective aNticoaGulation with factor xA next GEneration in Atrial Fibrillation （国際共同 AF P3）	日本、 他 45 ヵ国	AF 患者	60 mg 30 mg 15 mg	10432	27040 被験者あたりの試料数 Mean: 2.59 Median: 3
第 III 相	CTD 5.3.5.1-6 A phase 3, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group, multi-center, multi-national study for the evaluation of efficacy and safety of （LMW） heparin/edoxaban versus （LMW） heparine/Warfarin in subjects with symptomatic deep-vein thrombosis and/or pulmonary embolism （国際共同 VTE P3）	日本、 他 37 ヵ国	急性症候性 VTE 患者	60 mg 30 mg	3687	9387 被験者あたりの試料数 Mean: 2.55 Median: 3

表 2.7.2.5-15　母集団薬物動態解析に使用した被験者の背景データ: 国際共同 AF P3

試験	項目	Mean	Median	10^{th} percentile	90^{th} percentile	Min	Max
第 I 相試験　13 試験	男性の割合（%）	80.4					
	人種（%）	白人: 43.6 黒人: 51.7 アメリカインディアン又はアラスカ原住民: 0.7 ハワイ原住民又はその他太平洋諸島住民: 0.5 アジア人: 2.0 その他: 1.6 不明: 0					
	P-gp 阻害薬併用 [a)]	Quinidine: 37/440, Verapamil: 32/443, Dronedarone: 34/440, Ketoconazole: 38/442, Erythromycin: 33/443.					
	年齢（歳）	32.2	30.0	22.0	43.8	18.0	67.0
	体重（kg）	79.1	79.3	63.0	94.4	50.2	110.9
	CL_{CR}（mL/min）	129.7	131.3	99.31	165.0	14.1	246.9
国際共同 AF P3 試験	男性の割合（%）	62					
	人種（%）	白人: 81 黒人: 1.2 アメリカインディアン又はアラスカ原住民: 0 ハワイ原住民又はその他太平洋諸島住民: 0.22 アジア人: 14 その他: 3.7 不明: 0.038					
	P-gp 阻害薬併用（%） [b)]	あり: 3.4					
	年齢（歳）	70	71	57	81	27	95
	体重（kg）	85	83	62	110	32	227
	CL_{CR}（mL/min）	79	73	46	120	22	432

a): 併用あり／併用なし、b): キニジン、ベラパミル、又はドロネダロンの併用

表 2.7.2.5-16　共変量モデル検討結果: 国際共同 AF P3

パラメータ	共変量	第 I 相試験データに基づく PPK 解析報告書（基本 PPK モデル）	第 I 相試験と国際共同 AF P3 試験データとの併合
CL_{NR}/F	体重	アロメトリックスケーリングでモデルに組み込み	アロメトリックスケーリングでモデルに組み込み
	健康状態 [a)]	—	影響あり [b)]
CL_R/F	CL_{CR}	モデルに組み込み	モデルに組み込み
CL/F	人種	—	影響あり（アジア人 vs 非アジア人）
	P-gp 阻害薬	薬剤ごとにモデルに組み込み	第 I 相試験データに対してクラスエフェクトとしてモデルに組み込み 第 III 相試験データに対して影響なし
	米国ドロネダロン DDI 試験	試験の影響をモデルに組み込み	試験の影響をモデルに組み込み
	年齢	—	影響なし
	性別	—	影響なし
Vc/F	体重	アロメトリックスケーリングでモデルに組み込み	アロメトリックスケーリングでモデルに組み込み
	人種	—	影響あり（アジア人 vs 非アジア人）
	年齢	—	影響なし
	性別	—	影響なし
	健康状態	—	影響なし
Vp/F	体重	アロメトリックスケーリングでモデルに組み込み	アロメトリックスケーリングでモデルに組み込み
	人種	—	影響なし
	年齢	—	影響なし
	性別	—	影響なし
	健康状態	—	影響なし
Q/F	体重	アロメトリックスケーリングでモデルに組み込み	アロメトリックスケーリングでモデルに組み込み
	人種	—	影響なし
	年齢	—	影響なし
	性別	—	影響なし
	健康状態	—	影響あり
k_a	米国ドロネダロン DDI 試験	試験の影響をモデルに組み込み	試験の影響をモデルに組み込み
F1	P-gp 阻害薬	薬剤ごとにモデルに組み込み	第 I 相試験データに対してクラスエフェクトとしてモデルに組み込み 第 III 相試験データに対して影響なし
	人種	—	影響あり（アジア人 vs 非アジア人）
	年齢	—	影響なし
	性別	—	影響なし
	健康状態	—	影響なし

—: 検討せず
a: 健康成人（第 I 相試験）vs 患者（第 III 相試験）
b: 共変量選択の基準は、変数増加手順では $P < 0.05$、変数減少手順では $P < 0.01$ を有意水準とした。さらに、臨床的な有意性（各パラメータに対する影響が 20%以上）を考慮して最終モデルとした。

表 2.7.2.5-17　心房細動患者の定常状態での薬物動態パラメータ予測値: 国際共同 AF P3（全体集団）（1/8）

薬物動態パラメータ	サブグループ		統計量	30 mg 群		60 mg 群	
				15 mg	30 mg	30 mg	60 mg
	因子	基準		N = 1669	N = 5000	N = 1658	N = 4945
$AUC_{0-24h,ss}$（ng·h/mL）			n	6669		6603	
			mean[a)]	959（226）		1910（445）	
			median	942		1880	
			25%~75%	784~1130		1560~2230	
			min, max	283, 2110		628, 3720	
			n	1669	5000	1658	4945
			mean[a)]	725（115）	1040（199）	1450（229）	2060（393）
			median	720	1030	1440	2040
			25%~75%	656~794	889~1180	1320~1590	1770~2330
			min, max	283, 1120	360, 2110	628, 2340	958, 3720
			n	—	6658		—
			mean[a)]	—	1140（274）		—
			median	—	1110		—
			25%~75%	—	933~1320		—
			min, max	—	360, 2340		—
	体重	≤ 60 kg	n	275	3	259	4
			mean[a)]	677（70.0）	1280（138）	1350（147）	2630（238）
			median	686	1320	1350	2540
			25%~75%	640~726	1220~1350	1270~1450	2470~2700
			min, max	440, 841	1120, 1390	785, 1740	2450, 2970
	体重	< 40 kg	n	1	—	2	—
			mean[a)]	762（—）	—	1620（149）	—
			median	762	—	1620	—
			25%~75%	762~762	—	1570~1670	—
			min, max	762, 762	—	1520, 1730	—
	CL_{CR}	30 ≤ ~ ≤ 50 mL/min	n	622	197	667	192
			mean[a)]	736（69.0）	1400（109）	1470（139）	2770（226）
			median	734	1400	1460	2760
			25%~75%	686~782	1330~1460	1370~1550	2620~2910
			min, max	552, 983	1150, 1860	1090, 1950	2100, 3460
	CL_{CR}	< 30 mL/min	n	12	2	9	1
			mean[a)]	881（30.4）	1800（439）	1790（243）	3060（—）
			median	889	1800	1720	3060
			25%~75%	868~895	1640~1950	1600~1980	3060~3060
			min, max	815, 923	1490, 2110	1480, 2210	3060, 3060
	併用薬	ベラパミル、キニジン、ドロネダロン	n	63	12	74	20
			mean[a)]	607（117）	1080（256）	1200（216）	2160（411）
			median	619	1010	1220	2180
			25%~75%	519~686	861~1350	1050~1370	1870~2530
			min, max	283, 828	801, 1470	779, 1630	1490, 2900

—: not applicable.　a): mean（SD）

表 2.7.2.5-17　心房細動患者の定常状態での薬物動態パラメータ予測値: 国際共同 AF P3（全体集団）（2/8）

薬物動態パラメータ	サブグループ	統計量	30 mg 群		60 mg 群	
			15 mg	30 mg	30 mg	60 mg
	因子　基準		N = 1669	N = 5000	N = 1658	N = 4945
$AUC_{0-24h,ss}$（ng·h/mL）	いずれかの因子 1 つ	n	972	214	1009	217
	体重 ≤60 kg、CL_{CR}≤50 mL/min、又は P-gp 阻害薬併用	mean[a)]	713（84.3）	1380（150）	1420（172）	2710（304）
		median	711	1400	1430	2740
		25%~75%	666~767	1320~1460	1330~1530	2580~2900
		min, max	283, 983	801, 2110	779, 2210	1490, 3460
	いずれかの因子 2 つ	n	368	2	353	6
	体重＋CL_{CR}、CL_{CR}＋P-gp 阻害薬、又は P-gp 阻害薬 ＋ 体重	mean[a)]	844（85.6）	1730（69.1）	1690（167）	3150（286）
		median	835	1730	1680	3040
		25%~75%	783~900	1700~1750	1580~1790	3000~3120
		min, max	609, 1120	1680, 1770	1330, 2280	2950, 3720
	体重＋CL_{CR}	n	338	1	339	4
		mean[a)]	845（83.3）	1680（—）	1690（166）	3060（65.4）
		median	837	1680	1680	3040
		25%~75%	783~900	1680~1680	1570~1800	3020~3080
		min, max	670, 1120	1680, 1680	1340, 2280	3000, 3150
	CL_{CR}＋P-gp 阻害薬	n	17	1	11	1
		mean[a)]	863（110）	1770（—）	1770（165）	2950（—）
		median	891	1770	1770	2950
		25%~75%	803~940	1770~1770	1660~1840	2950~2950
		min, max	652, 1030	1770, 1770	1560, 2070	2950, 2950
	P-gp 阻害薬 ＋ 体重	n	13	__	3	1
		mean[a)]	778（88.6）	__	1500（151）	3720（—）
		median	807	__	1580	3720
		25%~75%	701~831	__	1450~1590	3720~3720
		min, max	609, 901	__	1330, 1610	3720, 3720
	因子 3 つ	n	13	—	11	—
	体重＋CL_{CR}＋P-gp 阻害薬	mean[a)]	989（81.7）	—	2020（265）	—
		median	992	—	2090	—
		25%~75%	911~1060	—	1840~2250	—
		min, max	864, 1110	—	1590, 2340	—

—: not applicable.　a): mean（SD）

表 2.7.2.5-17　心房細動患者の定常状態での薬物動態パラメータ予測値: 国際共同 AF P3（全体集団）（3/8）

薬物動態パラメータ	サブグループ		統計量	30 mg 群		60 mg 群	
				15 mg	30 mg	30 mg	60 mg
	因子	基準		N = 1669	N = 5000	N = 1658	N = 4945
$C_{max,ss}$（ng/mL）			n	6669		6603	
			mean[a)]	101（24.4）		201（48.2）	
			median	101		202	
			25%~75%	81.9~119		162~236	
			min, max	27.8, 181		61.1, 374	
			n	1669	5000	1658	4945
			mean[a)]	72.8（12.0）	110（19.9）	146（24.8）	219（39.5）
			median	71.9	110	145	218
			25%~75%	65.0~80.3	96.3~124	129~161	191~246
			min, max	27.8, 131	42.9, 181	61.1, 251	95.1, 374
			n	—	6658		—
			mean[a)]	—	119（26.3）		—
			median	—	117		—
			25%~75%	—	100~135		—
			min, max	—	42.9, 251		—
	体重	≤ 60 kg	n	275	3	259	4
			mean[a)]	76.6（8.24）	158（7.48）	154（17.8）	308（53.3）
			median	76.8	158	154	297
			25%~75%	70.5~81.8	154~161	143~163	265~340
			min, max	55.5, 99.4	150, 165	110, 239	263, 374
	体重	< 40 kg	n	1	—	2	—
			mean[a)]	97.9（—）	—	216（32.3）	—
			median	97.9	—	216	—
			25%~75%	97.9~97.9	—	204~227	—
			min, max	97.9, 97.9	—	193, 239	—
	CL_{CR}	30 ≤ ~ ≤ 50 mL/min	n	622	197	667	192
			mean[a)]	68.9（7.73）	135（14.5）	138（16.4）	267（29.7）
			median	69.0	136	138	270
			25%~75%	63.9~74.4	125~145	126~150	247~288
			min, max	46.0, 93.3	97.5, 172	86.2, 188	179, 327
	CL_{CR}	< 30 mL/min	n	12	2	9	1
			mean[a)]	76.4（4.69）	131（44.7）	151（21.1）	241（—）
			median	74.5	131	151	241
			25%~75%	74.1~80.9	115~147	135~169	241~241
			min, max	69.6, 83.1	99.3, 162	125, 181	241, 241
	併用薬	ベラパミル、キニジン、ドロネダロン	n	63	12	74	20
			mean[a)]	64.4（12.8）	114（26.0）	128（20.5）	230（47.7）
			median	66.1	114	128	234
			25%~75%	57.7~72.3	92.8~133	114~142	195~258
			min, max	27.8, 87.8	77.0, 157	86.8, 175	142, 325

—: not applicable.　a): mean（SD）

表 2.7.2.5-17　心房細動患者の定常状態での薬物動態パラメータ予測値: 国際共同 AF P3（全体集団）（4/8）

薬物動態パラメータ	サブグループ	統計量	30 mg 群		60 mg 群	
			15 mg	30 mg	30 mg	60 mg
	因子　基準		N = 1669	N = 5000	N = 1658	N = 4945
$C_{max,ss}$（ng/mL）	いずれかの因子 1 つ	n	972	214	1009	217
	体重 ≤60 kg、CL_{CR} ≤ 50 mL/min、又は P-gp 阻害薬併用	mean[a)]	70.9（9.11）	134（16.4）	141（18.9）	265（34.3）
		median	70.5	136	142	269
		25%~75%	65.3~77.2	124~145	128~154	245~288
		min, max	27.8, 99.4	77.0, 172	86.2, 239	142, 374
	いずれかの因子 2 つ	n	368	2	353	6
	体重＋CL_{CR}、CL_{CR} + P-gp 阻害薬、又は P-gp 阻害薬 + 体重	mean[a)]	85.2（9.54）	162（12.2）	172（19.7）	315（37.3）
		median	85.1	162	171	321
		25%~75%	78.8~90.7	158~166	159~182	314~336
		min, max	61.9, 121	153, 171	106, 251	245, 350
	体重＋CL_{CR}	n	338	1	339	4
		mean[a)]	85.5（9.58）	153（—）	172（19.8）	324（12.1）
		median	85.1	153	171	321
		25%~75%	79.0~91.1	153~153	159~183	318~327
		min, max	61.9, 121	153, 153	106, 251	312, 341
	CL_{CR} + P-gp 阻害薬	n	17	1	11	1
		mean[a)]	80.4（9.44）	171（—）	164（15.0）	245（—）
		median	81.9	171	168	245
		25%~75%	76.1~88.7	171~171	156~176	245~245
		min, max	62.2, 90.7	171, 171	132, 182	245, 245
	P-gp 阻害薬 + 体重	n	13	—	3	1
		mean[a)]	85.0（7.14）	—	177（14.2）	350（—）
		median	86.3	—	169	350
		25%~75%	79.1~90.0	—	168~181	350~350
		min, max	73.3, 96.6	—	168, 193	350, 350
	因子 3 つ	n	13	—	11	—
	体重＋CL_{CR}＋P-gp 阻害薬	mean[a)]	99.8（14.6）	—	216（15.2）	—
		median	101	—	219	—
		25%~75%	87.8~108	—	215~225	—
		min, max	77.5, 131	—	177, 231	—

—: not applicable.　a): mean（SD）

表 2.7.2.5-17　心房細動患者の定常状態での薬物動態パラメータ予測値: 国際共同 AF P3（全体集団）（5/8）

薬物動態パラメータ	サブグループ		統計量	30 mg 群		60 mg 群	
				15 mg	30 mg	30 mg	60 mg
	因子	基準		N = 1669	N = 5000	N = 1658	N = 4945
$C_{min,ss}$（ng/mL）			n	6669		6603	
			mean[a)]	13.0（4.09）		25.9（8.12）	
			median	12.5		24.9	
			25%~75%	10.1~15.6		20.2~31.0	
			min, max	2.02, 42.2		3.31, 65.5	
			n	1669	5000	1658	4945
			mean[a)]	10.4（2.79）	13.9（4.10）	21.0（5.57）	27.6（8.18）
			median	10.5	13.5	21.4	26.8
			25%~75%	8.56~12.4	10.8~16.6	17.2~24.9	21.4~33.0
			min, max	2.02, 19.3	4.03, 42.2	3.31, 44.6	8.24, 65.5
			n	—	6658		—
			mean[a)]	—	15.6（5.46）		—
			median	—	14.8		—
			25%~75%	—	11.5~19.1		—
			min, max	—	3.31, 44.6		—
	体重	≤ 60 kg	n	275	3	259	4
			mean[a)]	7.49（1.89）	12.9（3.41）	14.7（3.60）	27.4（4.29）
			median	7.66	12.9	15.1	27.8
			25%~75%	6.19~8.67	11.2~14.6	12.4~17.2	25.8~29.4
			min, max	2.02, 12.6	9.54, 16.4	3.31, 24.0	21.7, 32.1
	体重	< 40 kg	n	1	—	2	—
			mean[a)]	6.10（—）	—	12.2（1.68）	—
			median	6.10	—	12.2	—
			25%~75%	6.10~6.10	—	11.6~12.8	—
			min, max	6.10, 6.10	—	11.0, 13.4	—
	CL_{CR}	30 ≤ ~ ≤ 50 mL/min	n	622	197	667	192
			mean[a)]	12.0（1.74）	21.8（2.73）	24.1（3.56）	43.2（5.88）
			median	12.0	21.8	23.9	43.4
			25%~75%	10.8~13.2	20.7~23.1	21.7~26.3	40.0~47.2
			min, max	6.79, 17.7	14.4, 34.9	12.9, 37.3	29.2, 58.8
	CL_{CR}	< 30 mL/min	n	12	2	9	1
			mean[a)]	16.1（0.71）	37.8（6.20）	33.7（5.99）	65.0（—）
			median	15.9	37.8	31.7	65.0
			25%~75%	15.5~16.5	35.7~40.0	30.4~36.8	65.0~65.0
			min, max	15.4, 17.6	33.5, 42.2	25.6, 44.6	65.0, 65.0
	併用薬	ベラパミル、キニジン、ドロネダロン	n	63	12	74	20
			mean[a)]	8.07（2.10）	14.2（4.39）	15.9（4.09）	29.3（9.22）
			median	8.07	13.6	15.2	25.7
			25%~75%	6.64~10.0	10.7~16.8	12.9~19.0	23.3~33.8
			min, max	3.37, 11.7	7.73, 22.2	8.99, 25.9	16.9, 48.2

—: not applicable.　a): mean（SD）

表 2.7.2.5-17　心房細動患者の定常状態での薬物動態パラメータ予測値: 国際共同 AF P3（全体集団）（6/8）

薬物動態パラメータ	サブグループ	統計量	30 mg 群		60 mg 群	
			15 mg	30 mg	30 mg	60 mg
	因子　基準		N = 1669	N = 5000	N = 1658	N = 4945
$C_{min,ss}$（ng/mL）	いずれかの因子 1 つ	n	972	214	1009	217
	体重 ≤60 kg、CL_{CR}≤50 mL/min、又は P-gp 阻害薬併用	mean[a)]	10.5（2.83）	21.4（3.85）	21.2（5.73）	41.7（7.80）
		median	10.9	21.7	21.9	43.1
		25%~75%	8.55~12.5	20.1~23.0	17.1~25.2	38.0~46.3
		min, max	2.02, 17.7	7.73, 42.2	3.31, 44.6	16.9, 65.5
	いずれかの因子 2 つ	n	368	2	353	6
	体重＋CL_{CR}、CL_{CR}＋P-gp 阻害薬、又は P-gp 阻害薬 ＋ 体重	mean[a)]	11.6（2.49）	27.0（1.64）	23.4（4.53）	46.9（8.50）
		median	11.4	27.0	23.2	44.7
		25%~75%	9.96~13.4	26.4~27.5	20.3~26.7	41.1~50.8
		min, max	4.66, 19.3	25.8, 28.1	8.88, 38.7	38.1, 60.9
	体重＋CL_{CR}	n	338	1	339	4
		mean[a)]	11.6（2.39）	25.8（—）	23.3（4.37）	42.1（3.96）
		median	11.4	25.8	23.0	41.4
		25%~75%	10.0~13.4	25.8~25.8	20.3~26.6	40.2~43.3
		min, max	4.66, 19.3	25.8, 25.8	8.88,36.1	38.1, 47.6
	CL_{CR}＋P-gp 阻害薬	n	17	1	11	1
		mean[a)]	14.4（2.67）	28.1（—）	29.1（4.04）	51.9（—）
		median	14.0	28.1	28.3	51.9
		25%~75%	12.9~15.7	28.1~28.1	26.8~30.1	51.9~51.9
		min, max	9.89, 19.1	28.1, 28.1	23.7, 38.7	51.9, 51.9
	P-gp 阻害薬 ＋ 体重	n	13	—	3	1
		mean[a)]	8.82（1.96）	—	14.8（3.30）	60.9（—）
		median	8.76	—	13.1	60.9
		25%~75%	8.01~10.4	—	12.9~15.9	60.9~60.9
		min, max	5.02, 11.3	—	12.8, 18.6	60.9, 60.9
	因子 3 つ	n	13	—	11	—
	体重＋CL_{CR}＋P-gp 阻害薬	mean[a)]	13.7（1.48）	—	24.6（7.41）	—
		median	13.8	—	25.8	—
		25%~75%	12.2~14.6	—	21.6~29.6	—
		min, max	11.7, 15.8	—	10.9, 33.1	—

—: not applicable.　a): mean（SD）

表 2.7.2.5-17　心房細動患者の定常状態での薬物動態パラメータ予測値: 国際共同 AF P3（全体集団）（7/8）

薬物動態パラメータ	サブグループ		統計量	30 mg 群		60 mg 群	
				15 mg	30 mg	30 mg	60 mg
	因子	基準		N = 1669	N = 5000	N = 1658	N = 4945
$C_{av,ss}$（ng/mL）			n	6669		6603	
			mean[a)]	39.9（9.43）		79.5（18.5）	
			median	39.3		78.5	
			25%~75%	32.7~46.9		64.8~92.9	
			min, max	11.8, 87.8		26.2, 155	
			n	1669	5000	1658	4945
			mean[a)]	30.2（4.80）	43.2（8.28）	60.6（9.54）	85.8（16.4）
			median	30.0	42.8	60.2	84.9
			25%~75%	27.4~33.1	37.0~49.2	54.8~66.2	73.8~97.2
			min, max	11.8, 46.8	15.0, 87.8	26.2, 97.5	39.9, 155
			n	—	6658		—
			mean[a)]	—	47.5（11.4）		—
			median	—	46.3		—
			25%~75%	—	38.9~55.1		—
			min, max	—	15.0, 97.5		—
	体重	≤ 60 kg	n	275	3	259	4
			mean[a)]	28.2（2.92）	53.2（5.74）	56.3（6.11）	109（9.93）
			median	28.6	54.8	56.4	106
			25%~75%	26.7~30.2	50.8~56.4	53.0~60.3	103~112
			min, max	18.3, 35.0	46.8, 57.9	32.7, 72.4	102, 124
	体重	< 40 kg	n	1	—	2	—
			mean[a)]	31.8（—）	—	67.6（6.20）	—
			median	31.8	—	67.6	—
			25%~75%	31.8~31.8	—	65.4~69.8	—
			min, max	31.8, 31.8	—	63.2, 71.9	—
	CL_{CR}	30 ≤ ~ ≤ 50 mL/min	n	622	197	667	192
			mean[a)]	30.7（2.88）	58.3（4.52）	61.3（5.78）	116（9.42）
			median	30.6	58.3	61.0	115
			25%~75%	28.6~32.6	55.2~61.0	57.2~64.7	109~121
			min, max	23.0, 41.0	47.8, 77.6	45.6, 81.1	87.5, 144
	CL_{CR}	< 30 mL/min	n	12	2	9	1
			mean[a)]	36.7（1.27）	74.9（18.3）	74.5（10.1）	128（—）
			median	37.0	74.9	71.6	128
			25%~75%	36.2~37.3	68.4~81.4	66.7~82.6	128~128
			min, max	33.9, 38.4	61.9, 87.8	61.7, 92.2	128, 128
	併用薬	ベラパミル、キニジン、ドロネダロン	n	63	12	74	20
			mean[a)]	25.3（4.88）	44.8（10.7）	50.1（9.00）	90.2（17.1）
			median	25.8	42.0	51.0	90.8
			25%~75%	21.6~28.6	35.9~56.4	43.9~56.9	78.0~105
			min, max	11.8, 34.5	33.4, 61.2	32.4, 67.8	62.0, 121

—: not applicable.　a): mean（SD）

表 2.7.2.5-17　心房細動患者の定常状態での薬物動態パラメータ予測値: 国際共同 AF P3（全体集団）（8/8）

薬物動態パラメータ	サブグループ	統計量	30 mg 群		60 mg 群	
			15 mg	30 mg	30 mg	60 mg
	因子　基準		N = 1669	N = 5000	N = 1658	N = 4945
$C_{av,ss}$（ng/mL）	いずれかの因子 1 つ 体重 ≤60 kg、CL_{CR}≤50 mL/min、又は P-gp 阻害薬併用	n	972	214	1009	217
		mean[a)]	29.7（3.51）	57.6（6.27）	59.3（7.17）	113（12.7）
		median	29.6	58.2	59.5	114
		25%~75%	27.8~32.0	54.9~60.9	55.2~63.6	107~121
		min, max	11.8, 41.0	33.4, 87.8	32.4, 92.2	62.0, 144
	いずれかの因子 2 つ 体重＋CL_{CR}、CL_{CR}＋P-gp 阻害薬、又は P-gp 阻害薬 ＋ 体重	n	368	2	353	6
		mean[a)]	35.2（3.57）	71.9（2.88）	70.6（6.97）	131（11.9）
		median	34.8	71.9	69.9	127
		25%~75%	32.6~37.5	70.9~72.9	65.7~74.8	125~130
		min, max	25.4, 46.8	69.9, 73.9	55.5, 95.0	123, 155
	体重＋CL_{CR}	n	338	1	339	4
		mean[a)]	35.2（3.47）	69.9（—）	70.6（6.93）	127（2.73）
		median	34.9	69.9	69.9	127
		25%~75%	32.6~37.5	69.9~69.9	65.6~74.8	126~128
		min, max	27.9, 46.8	69.9 69.9	55.8, 95.0	125, 131
	CL_{CR}＋P-gp 阻害薬	n	17	1	11	1
		mean[a)]	36.0（4.56）	73.9（—）	73.8（6.89）	123（—）
		median	37.1	73.9	73.6	123
		25%~75%	33.5~39.2	73.9~73.9	69.1~76.5	123~123
		min, max	27.2, 43.1	73.9, 73.9	65.0, 86.1	123, 123
	P-gp 阻害薬 ＋ 体重	n	13	—	3	1
		mean[a)]	32.4（3.69）	—	62.7（6.30）	155（—）
		median	33.6	—	65.7	155
		25%~75%	29.2~34.6	—	60.6~66.3	155~155
		min, max	25.4, 37.5	—	55.5, 66.9	155, 155
	因子 3 つ 体重＋CL_{CR}＋P-gp 阻害薬	n	13	—	11	—
		mean[a)]	41.2（3.40）	—	84.2（11.1）	—
		median	41.3	—	87.1	—
		25%~75%	38.0~44.3	—	76.7~93.6	—
		min, max	36.0, 46.3	—	66.2, 97.5	—

—: not applicable.　a): mean（SD）

表 2.7.2.5-18　母集団薬物動態解析に使用した被験者の背景データ: 国際共同 VTE P3

試験	項目	Mean	Median	10^{th} percentile	90^{th} percentile	Min	Max
第 I 相試験　13 試験	男性の割合（%）	80.4					
	人種（%）	白人: 43.6 黒人: 51.7 アメリカインディアン又はアラスカ原住民: 0.7 ハワイ原住民又はその他太平洋諸島住民: 0.5 アジア人: 2.0 その他: 1.6 不明: 0					
	P-gp 阻害薬併用 [a)]	Quinidine: 37/440, Verapamil: 32/443, Dronedarone: 34/440, ketoconazole: 38/442, Erythromycin: 33/443.					
	年齢（歳）	32.2	30.0	22.0	43.8	18.0	67.0
	体重（kg）	79.1	79.3	63.0	94.4	50.2	110.9
	CL_{CR}（mL/min）	129.7	131.3	99.31	165.0	14.1	246.9
国際共同 VTE P3 試験	男性の割合（%）	58.3					
	人種（%）	白人: 71.0 黒人: 3.23 アメリカインディアン又はアラスカ原住民: 0 ハワイ原住民又はその他太平洋諸島住民: 0 アジア人: 20.1 その他: 5.48 不明: 0.244					
	P-gp 阻害薬併用（%） [b)]	あり: 1.06					
	年齢（歳）	55.6	57.0	32.6	76.0	18.0	106
	体重（kg）	82.9	80.5	60.0	108	34.8	192
	CL_{CR}（mL/min）	103	99.0	57.5	151	13.3	361

a): 併用あり／併用なし、b): キニジン又はベラパミルの併用

表 2.7.2.5-19　共変量モデル検討結果: 国際共同 VTE P3

パラメータ	共変量	第 I 相試験データに基づく PPK 解析報告書（基本 PPK モデル）	第 I 相試験と国際共同 VTE P3 試験データとの併合
CL_{NR}/F	体重	アロメトリックスケーリングでモデルに組み込み	アロメトリックスケーリングでモデルに組み込み
CL_R/F	CL_{CR}	モデルに組み込み	モデルに組み込み
	健康状態 [a)]	—	影響あり [b)]
CL/F	人種	—	影響なし
	P-gp 阻害薬	薬剤ごとにモデルに組み込み	第 I 相試験データに対してクラスエフェクトとしてモデルに組み込み 第 III 相試験データに対して影響なし
	米国ドロネダロン DDI 試験	試験の影響をモデルに組み込み	試験の影響をモデルに組み込み
	年齢	—	影響なし
	性別	—	影響なし
Vc/F	体重	アロメトリックスケーリングでモデルに組み込み	アロメトリックスケーリングでモデルに組み込み
	人種	—	影響あり（アジア人 vs 非アジア人）
	年齢	—	影響なし
	性別	—	影響なし
	健康状態	—	影響なし
Vp/F	体重	アロメトリックスケーリングでモデルに組み込み	アロメトリックスケーリングでモデルに組み込み
	人種	—	影響なし
	年齢	—	影響なし
	性別	—	影響なし
	健康状態	—	影響なし
Q/F	体重	アロメトリックスケーリングでモデルに組み込み	アロメトリックスケーリングでモデルに組み込み
	人種	—	影響なし
	年齢	—	影響なし
	性別	—	影響なし
	健康状態	—	影響あり
k_a	米国ドロネダロン DDI 試験	試験の影響をモデルに組み込み	試験の影響をモデルに組み込み
F1	P-gp 阻害薬	薬剤ごとにモデルに組み込み	第 I 相試験データに対してクラスエフェクトとしてモデルに組み込み 第 III 相試験データに対して影響なし
	人種	—	影響なし
	年齢	—	影響なし
	性別	—	影響なし
	健康状態	—	影響なし

—: 検討せず
a: 健康成人（第 I 相試験）vs 患者（第 III 相試験）
b: 共変量選択の基準は、変数増加手順では $P < 0.05$、変数減少手順では $P < 0.01$ を有意水準とした。さらに、臨床的な有意性（各パラメータに対する影響が 20%以上）を考慮して最終モデルとした。

表 2.7.2.5-20　急性症候性静脈血栓塞栓症患者の定常状態での薬物動態パラメータ予測値: 国際共同 VTE P3（全体集団）（1/8）

薬物動態パラメータ	サブグループ 因子	サブグループ 基準	統計量	30 mg	60 mg
				N = 583	N = 3124
$AUC_{0-24h,ss}$（ng·h/mL）			n	3707	
			mean（SD）	1570（360）	
			median	1560	
			25%~75%	1340~1780	
			min, max	625, 3040	
			n	583	3124
			mean（SD）	1130（219）	1660（318）
			median	1120	1620
			25%~75%	958~1280	1440~1840
			min, max	625, 1860	749, 3040
	体重	≤ 60 kg	n	323	27
			mean（SD）	1070（159）	2020（266）
			median	1060	2030
			25%~75%	945~1190	1820~2150
			min, max	728, 1540	1550, 2560
	体重	< 40 kg	n	1	—
			mean（SD）	1320（—）	—
			median	1320	—
			25%~75%	1320~1320	—
			min, max	1320, 1320	—
	CL_{CR}	30 ≤ ~ ≤ 50 mL/min	n	71	56
			mean（SD）	1300（121）	2440（203）
			median	1300	2480
			25%~75%	1220~1370	2310~2570
			min, max	1070, 1610	1890, 2770
	CL_{CR}	< 30 mL/min	n	1	2
			mean（SD）	1380（—）	2830（297）
			median	1380	2830
			25%~75%	1380~1380	2720~2930
			min, max	1380, 1380	2620, 3040
	併用薬	P-gp 阻害薬	n	15	21
			mean（SD）	927（163）	1940（330）
			median	895	2050
			25%~75%	814~1050	1710~2120
			min, max	625, 1210	1350, 2450
	いずれかの因子 1 つ 体重 ≤ 60 kg、CL_{CR} ≤ 50 mL/min、又は P-gp 阻害薬併用		n	410	106
			mean（SD）	1110（179）	2240（346）
			median	1110	2300
			25%~75%	960~1240	2050~2490
			min, max	625, 1610	1350, 3040

—: not applicable.

表 2.7.2.5-20　急性症候性静脈血栓塞栓症患者の定常状態での薬物動態パラメータ予測値: 国際共同 VTE P3（全体集団）（2/8）

薬物動態パラメータ	サブグループ 因子	サブグループ 基準	統計量	30 mg N = 583	60 mg N = 3124
$AUC_{0-24h,ss}$（ng·h/mL）	いずれかの因子 2 つ	体重＋CL_{CR}、CL_{CR}＋P-gp 阻害薬、又は P-gp 阻害薬 ＋ 体重	n	61	5
			mean（SD）	1480（148）	2720（173）
			median	1460	2730
			25%~75%	1380~1560	2680~2820
			min, max	1200, 1860	2450, 2910
		体重＋CL_{CR}	n	58	5
			mean（SD）	1490（149）	2720（173）
			median	1470	2730
			25%~75%	1380~1570	2680~2820
			min, max	1200, 1860	2450, 2910
		CL_{CR}＋P-gp 阻害薬	n	3	—
			mean（SD）	1390（58.7）	—
			median	1370	—
			25%~75%	1360~1420	—
			min, max	1350, 1460	—
		P-gp 阻害薬 ＋ 体重	n	—	—
			mean（SD）	—	—
			median	—	—
			25%~75%	—	—
			min, max	—	—
	因子 3 つ	体重＋CL_{CR}＋P-gp 阻害薬	n	2	—
			mean（SD）	1710（54.8）	—
			median	1710	—
			25%~75%	1690~1730	—
			min, max	1670, 1750	—

—: not applicable.

表 2.7.2.5-20　急性症候性静脈血栓塞栓症患者の定常状態での薬物動態パラメータ予測値: 国際共同 VTE P3（全体集団）（3/8）

薬物動態パラメータ	サブグループ 因子	サブグループ 基準	統計量	30 mg N = 583	60 mg N = 3124
$C_{max,ss}$（ng/mL）			n	3707	
			mean（SD）	203（44.8）	
			median	204	
			25%~75%	171~233	
			min, max	63.7, 359	
			n	583	3124
			mean（SD）	142（22.9）	214（38.4）
			median	140	213
			25%~75%	128~156	187~239
			min, max	63.7, 240	102, 359
	体重	≤ 60 kg	n	323	27
			mean（SD）	147（18.4）	276（33.1）
			median	145	272
			25%~75%	133~158	254~293
			min, max	97.6, 209	214, 359
	体重	< 40 kg	n	1	—
			mean（SD）	206（—）	—
			median	206	—
			25%~75%	206~206	—
			min, max	206, 206	—
	CL_{CR}	30 ≤ ~ ≤ 50 mL/min	n	71	56
			mean（SD）	136（14.0）	265（33.5）
			median	135	264
			25%~75%	127~145	244~290
			min, max	104, 168	163, 328
	CL_{CR}	< 30 mL/min	n	1	2
			mean（SD）	122（—）	274（21.1）
			median	122	274
			25%~75%	122~122	266~281
			min, max	122, 122	259, 289
	併用薬	P-gp 阻害薬	n	15	21
			mean（SD）	106（20.3）	225（45.6）
			median	106	231
			25%~75%	94.5~120	181~264
			min, max	63.7, 138	150, 291
	いずれかの因子 1 つ 体重 ≤ 60 kg、CL_{CR} ≤ 50 mL/min、又は P-gp 阻害薬併用		n	410	106
			mean（SD）	144（19.6）	260（39.9）
			median	142	263
			25%~75%	131~156	237~288
			min, max	63.7, 209	150, 359

—: not applicable.

表 2.7.2.5-20　急性症候性静脈血栓塞栓症患者の定常状態での薬物動態パラメータ予測値: 国際共同 VTE P3（全体集団）（4/8）

薬物動態パラメータ	サブグループ 因子	サブグループ 基準	統計量	30 mg N = 583	60 mg N = 3124
$C_{max,ss}$（ng/mL）	いずれかの因子 2 つ	体重＋CL_{CR}、CL_{CR} + P-gp 阻害薬、又は P-gp 阻害薬 + 体重	n	61	5
			mean（SD）	167（23.2）	305（21.3）
			median	167	310
			25%~75%	151~176	293~322
			min, max	128, 240	274, 326
	体重＋CL_{CR}		n	58	5
			mean（SD）	169（22.3）	305（21.3）
			median	168	310
			25%~75%	153~176	293~322
			min, max	132, 240	274, 326
	CL_{CR} + P-gp 阻害薬		n	3	—
			mean（SD）	132（4.22）	—
			median	131	—
			25%~75%	130~134	—
			min, max	128, 137	—
	P-gp 阻害薬 + 体重		n	—	—
			mean（SD）	—	—
			median	—	—
			25%~75%	—	—
			min, max	—	—
	因子 3 つ	体重＋CL_{CR} + P-gp 阻害薬	n	2	—
			mean（SD）	163（6.80）	—
			median	163	—
			25%~75%	160~165	—
			min, max	158, 167	—

—: not applicable.

表 2.7.2.5-20　急性症候性静脈血栓塞栓症患者の定常状態での薬物動態パラメータ予測値: 国際共同 VTE P3（全体集団）（5/8）

薬物動態パラメータ	サブグループ 因子	サブグループ 基準	統計量	30 mg N = 583	60 mg N = 3124
$C_{min,ss}$（ng/mL）			n	3707	
			mean（SD）	15.4（6.05）	
			median	14.4	
			25%~75%	11.3~18.6	
			min, max	2.99, 55.7	
			n	583	3124
			mean（SD）	11.7（5.20）	16.1（5.94）
			median	11.1	15.0
			25%~75%	7.51~15.0	11.8~19.1
			min, max	2.99, 29.7	4.72, 55.7
	体重	≤ 60 kg	n	323	27
			mean（SD）	9.34（3.46）	17.6（6.39）
			median	8.99	18.2
			25%~75%	6.54~12.0	13.0~21.2
			min, max	2.99, 20.4	8.64, 31.1
	体重	< 40 kg	n	1	—
			mean（SD）	10.1（—）	—
			median	10.1	—
			25%~75%	10.1~10.1	—
			min, max	10.1, 10.1	—
	CL_{CR}	30 ≤ ~ ≤ 50 mL/min	n	71	56
			mean（SD）	17.9（3.57）	31.9（4.66）
			median	17.0	30.7
			25%~75%	15.6~19.9	28.8~35.5
			min, max	10.7, 29.1	21.9, 41.9
	CL_{CR}	< 30 mL/min	n	1	2
			mean（SD）	24.5（—）	44.3（16.1）
			median	24.5	44.3
			25%~75%	24.5~24.5	38.6~50.0
			min, max	24.5, 24.5	32.9, 55.7
	併用薬	P-gp 阻害薬	n	15	21
			mean（SD）	11.2（3.77）	22.5（4.91）
			median	9.85	21.8
			25%~75%	8.98~12.2	18.4~27.2
			min, max	6.35, 21.3	14.9, 31.5
	いずれかの因子 1 つ 体重 ≤ 60 kg、CL_{CR} ≤ 50 mL/min、又は P-gp 阻害薬併用		n	410	106
			mean（SD）	10.9（4.79）	26.6（8.57）
			median	10.1	28.5
			25%~75%	7.15~13.8	20.3~31.3
			min, max	2.99, 29.1	8.64, 55.7

—: not applicable.

表 2.7.2.5-20　急性症候性静脈血栓塞栓症患者の定常状態での薬物動態パラメータ予測値: 国際共同 VTE P3（全体集団）（6/8）

薬物動態パラメータ	サブグループ 因子	サブグループ 基準	統計量	30 mg N = 583	60 mg N = 3124
$C_{min,ss}$（ng/mL）	いずれかの因子 2 つ	体重＋CL_{CR}、CL_{CR} + P-gp 阻害薬、又は P-gp 阻害薬 + 体重	n	61	5
			mean（SD）	18.3（4.36）	33.5（7.68）
			median	18.3	35.6
			25%~75%	15.2~21.1	31.1~36.6
			min, max	10.4, 29.3	21.8, 42.3
	体重＋CL_{CR}		n	58	5
			mean（SD）	18.1（4.37）	33.5（7.68）
			median	17.9	35.6
			25%~75%	15.1~21.0	31.1~36.6
			min, max	10.4, 29.3	21.8, 42.3
	CL_{CR} + P-gp 阻害薬		n	3	—
			mean（SD）	22.1（1.86）	—
			median	21.4	—
			25%~75%	21.0~22.8	—
			min, max	20.6, 24.2	—
	P-gp 阻害薬 + 体重		n	—	—
			mean（SD）	—	—
			median	—	—
			25%~75%	—	—
			min, max	—	—
	因子 3 つ	体重＋CL_{CR} + P-gp 阻害薬	n	2	—
			mean（SD）	26.8（4.18）	—
			median	26.8	—
			25%~75%	25.3~28.2	—
			min, max	23.8, 29.7	—

—: not applicable.

表 2.7.2.5-20　急性症候性静脈血栓塞栓症患者の定常状態での薬物動態パラメータ予測値: 国際共同 VTE P3（全体集団）（7/8）

薬物動態パラメータ	サブグループ 因子	サブグループ 基準	統計量	30 mg N = 583	60 mg N = 3124
$C_{av,ss}$（ng/mL）			n	3707	
			mean（SD）	65.5（15.0）	
			median	64.9	
			25%~75%	55.9~74.3	
			min, max	26.1, 126	
			n	583	3124
			mean（SD）	47.0（9.13）	69.0（13.3）
			median	46.6	67.4
			25%~75%	39.9~53.2	59.8~76.6
			min, max	26.1, 77.4	31.2, 126
	体重	≤ 60 kg	n	323	27
			mean（SD）	44.7（6.64）	84.1（11.1）
			median	44.3	84.7
			25%~75%	39.4~49.7	75.7~89.5
			min, max	30.3, 64.2	64.6, 107
	体重	< 40 kg	n	1	—
			mean（SD）	55.1（—）	—
			median	55.1	—
			25%~75%	55.1~55.1	—
			min, max	55.1, 55.1	—
	CL_{CR}	30 ≤ ~ ≤ 50 mL/min	n	71	56
			mean（SD）	54.2（5.05）	102（8.46）
			median	54.3	103
			25%~75%	50.7~57.2	96.2~107
			min, max	44.5, 66.9	78.6, 115
	CL_{CR}	< 30 mL/min	n	1	2
			mean（SD）	57.6（—）	118（12.4）
			median	57.6	118
			25%~75%	57.6~57.6	113~122
			min, max	57.6, 57.6	109, 126
	併用薬	P-gp 阻害薬	n	15	21
			mean（SD）	38.6（6.81）	80.7（13.7）
			median	37.3	85.6
			25%~75%	33.9~43.9	71.3~88.5
			min, max	26.1, 50.5	56.1, 102
	いずれかの因子 1 つ 体重 ≤ 60 kg、CL_{CR} ≤ 50 mL/min、又は P-gp 阻害薬併用		n	410	106
			mean（SD）	46.2（7.47）	93.3（14.4）
			median	46.3	96.0
			25%~75%	40.0~51.7	85.4~104
			min, max	26.1, 66.9	56.1, 126

—: not applicable.

表 2.7.2.5-20　急性症候性静脈血栓塞栓症患者の定常状態での薬物動態パラメータ予測値: 国際共同 VTE P3（全体集団）（8/8）

薬物動態パラメータ	サブグループ 因子	サブグループ 基準	統計量	30 mg N = 583	60 mg N = 3124
$C_{av,ss}$（ng/mL）	いずれかの因子 2 つ	体重＋CL_{CR}、CL_{CR} + P-gp 阻害薬、又は P-gp 阻害薬 + 体重	n	61	5
			mean（SD）	61.9（6.15）	113（7.21）
			median	61.0	114
			25%~75%	57.6~65.1	112~117
			min, max	49.9, 77.4	102, 121
	体重＋CL_{CR}		n	58	5
			mean（SD）	62.1（6.22）	113（7.21）
			median	61.3	114
			25%~75%	57.7~65.2	112~117
			min, max	49.9, 77.4	102, 121
	CL_{CR} + P-gp 阻害薬		n	3	—
			mean（SD）	58.0（2.45）	—
			median	57.2	—
			25%~75%	56.6~59.0	—
			min, max	56.1, 60.7	—
	P-gp 阻害薬 + 体重		n	—	—
			mean（SD）	—	—
			median	—	—
			25%~75%	—	—
			min, max	—	—
	因子 3 つ	体重＋CL_{CR} + P-gp 阻害薬	n	2	—
			mean（SD）	71.4（2.28）	—
			median	71.4	—
			25%~75%	70.6~72.2	—
			min, max	69.8, 73.0	—

—: not applicable.