

TABLE OF CONTENTS

略号一覧表.....	5
2.5 臨床に関する概括評価.....	6
1 製品開発の根拠.....	6
1.1 薬理学的分類.....	6
1.2 目標適応症の臨床的／病態生理学的側面.....	6
1.3 申請する目標適応症及び用法用量.....	8
1.4 目標適応症に関する臨床試験.....	9
1.5 規制当局による助言.....	20
1.6 参考文献.....	21
2 生物薬剤学に関する概括評価.....	22
3 臨床薬理に関する概括評価.....	23
3.1 薬物動態.....	23
3.1.1 Andexanet の薬物動態.....	23
3.1.2 日本人健康被験者での薬物動態.....	24
3.2 内因性要因及び外因性要因の評価.....	26
3.2.1 内因性要因の影響.....	26
3.2.1.1 年齢.....	26
3.2.1.2 民族.....	26
3.2.1.3 体重.....	27
3.2.1.4 腎機能障害.....	28
3.2.2 外因性要因の影響.....	28
3.2.2.1 FXa 阻害剤.....	28
3.3 ファーマコメトリクス解析.....	28
4 有効性の概括評価.....	30
4.1 健康被験者での有効性.....	31
4.1.1 試験デザイン.....	31
4.1.1.1 16-508 試験〔評価資料〕.....	31
4.1.1.2 14-503 試験及び 14-504 試験〔参考資料〕.....	32
4.1.2 被験者の内訳及び人口統計学的特性.....	33
4.1.2.1 16-508 試験〔評価資料〕.....	33
4.1.2.2 14-503 試験及び 14-504 試験〔参考資料〕.....	34
4.1.3 FXa 阻害剤の抗 FXa 活性に対する中和効果.....	34
4.1.3.1 16-508 試験〔評価資料〕.....	34
4.1.3.2 14-503 試験及び 14-504 試験〔参考資料〕.....	37
4.1.4 非結合型 FXa 阻害剤濃度の低下.....	37
4.1.4.1 16-508 試験〔評価資料〕.....	37
4.1.4.2 14-503 試験及び 14-504 試験〔参考資料〕.....	37
4.1.5 FXa 阻害剤によるトロンビン産生抑制に対する効果.....	38
4.1.5.1 16-508 試験〔評価資料〕.....	38

2.5 臨床に関する概括評価 アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

4.1.5.2	14-503 試験及び 14-504 試験 [参考資料]	38
4.2	患者での有効性（14-505 試験 [評価資料]）	39
4.2.1	試験デザイン	39
4.2.2	被験者の内訳及び人口統計学的特性	40
4.2.3	FXa 阻害剤の抗 FXa 活性に対する中和効果（主要評価項目）	40
4.2.3.1	事後解析	43
4.2.4	FXa 阻害剤による治療中に発現した急性大出血に対する止血効果（主要評価項目）	43
4.2.5	抗 FXa 活性の低下と止血効果の達成との関連性（副次評価項目）	45
4.2.6	非結合型 FXa 阻害剤濃度の低下	45
4.2.7	FXa 阻害剤によるトロンビン産生抑制に対する効果	45
4.2.8	データカットオフ後に入手した症例の結果	45
4.3	有効性の結論	46
5	安全性の概括評価	47
5.1	健康被験者での安全性	47
5.1.1	曝露状況及び人口統計学的特性	47
5.1.1.1	16-508 試験 [評価資料]	47
5.1.1.2	19-514 試験 [参考資料]	48
5.1.1.3	14-506 試験、12-502 試験、14-503 試験、14-504 試験、16-508 試験及び 16-512 試験（併合解析）[参考資料]	48
5.1.1.4	11-501 試験 [参考資料]	48
5.1.2	有害事象	49
5.1.2.1	16-508 試験 [評価資料]	49
5.1.2.2	19-514 試験 [参考資料]	49
5.1.2.3	14-506 試験、12-502 試験、14-503 試験、14-504 試験、16-508 試験及び 19-514 試験（併合解析）[参考資料]	50
5.1.2.4	11-501 試験 [参考資料]	50
5.1.3	臨床検査値	51
5.1.3.1	16-508 試験 [評価資料]	51
5.1.3.2	19-514 試験 [参考資料]	51
5.1.3.3	14-506 試験、12-502 試験、14-503 試験、14-504 試験、16-508 試験及び 16-512 試験（併合解析）[参考資料]	52
5.1.3.4	11-501 試験 [参考資料]	52
5.1.4	免疫原性	52
5.1.4.1	16-508 試験 [評価資料]	52
5.1.4.2	19-514 試験 [参考資料]	53
5.1.4.3	14-506 試験、12-502 試験、14-503 試験、14-504 試験、16-508 試験及び 16-512 試験（併合解析）[参考資料]	53
5.1.4.4	11-501 試験 [参考資料]	53
5.1.5	安全性に関する他の観察項目	53
5.1.5.1	16-508 試験 [評価資料]	53

2.5 臨床に関する概括評価
アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

5.1.5.2	19-514 試験 [参考資料]	54
5.1.5.3	14-506 試験、12-502 試験、14-503 試験、14-504 試験、16-508 試験及び 16-512 試験（併合解析） [参考資料]	54
5.1.5.4	11-501 試験 [参考資料]	54
5.2	患者での安全性（14-505 試験 [評価資料]）	54
5.2.1	曝露状況及び人口統計学的特性.....	54
5.2.2	有害事象.....	55
5.2.2.1	死亡	55
5.2.2.2	その他の重篤な有害事象.....	56
5.2.2.3	重要な有害事象.....	56
5.2.2.4	特に注目する有害事象.....	56
5.2.2.4.1	Infusion reaction	56
5.2.2.4.2	血栓性事象.....	56
5.2.2.5	再出血.....	57
5.2.3	臨床検査値.....	57
5.2.4	免疫原性.....	57
5.2.5	安全性に関する他の観察項目	58
5.2.6	データカットオフ後に入手した症例の結果.....	58
5.3	海外での市販後使用経験.....	58
5.4	安全性の結論.....	58
6	ベネフィットとリスクに関する結論.....	60
6.1	治療の背景.....	60
6.1.1	疾患又は症状.....	60
6.1.2	現行の治療.....	60
6.2	目標適応症に対する andexanet のベネフィット.....	61
6.3	目標適応症に対する andexanet のリスク	62
6.4	ベネフィット・リスク評価.....	62
6.5	参考文献.....	64
7	参考文献.....	65

LIST OF TABLES

Table 2.5.1-1:	アピキサバン、リバーロキサバン、エドキサバンの国内で承認されている【効能又は効果】と【用法及び用量】	7
Table 2.5.1-2:	目標適応症に関する andexanet の臨床試験一覧.....	11
Table 2.5.3-1:	被験者数及び治験薬の用法・用量（16-508 試験）	24
Table 2.5.3-2:	16-508 試験日本人健康被験者における andexanet の薬物動態パラメータ	26
Table 2.5.4-1:	重要な有効性評価項目（16-508 試験、14-505 試験）	31
Table 2.5.4-2:	Andexanet の用法用量（低用量又は高用量）（16-508 試験）	32
Table 2.5.4-3:	コホートごと（FXa 阻害剤の種類と用法及び用量ごと）の andexanet の用法用量（低用量又は高用量のいずれか）及び投与時期（16-508 試験）	32
Table 2.5.4-4:	試験デザインの概要（14-503 試験、14-504 試験）	33
Table 2.5.4-5:	抗 FXa 活性のベースラインから EOI 最低値までの変化率 [16-508 試験（パート 1）：有効性解析対象集団]	35
Table 2.5.4-6:	抗 FXa 活性のベースラインから EOI 最低値までの変化率 [16-508 試験（パート 2）：有効性解析対象集団]	36
Table 2.5.4-7:	FXa 阻害剤の種類、用量及び投与時期ごとの andexanet の用法用量（低用量又は高用量のいずれか）の使い分け（14-505 試験）	39
Table 2.5.4-8:	本邦での FXa 阻害剤の種類、用量及び投与時期ごとの andexanet の用法用量（低用量又は高用量のいずれか）の使い分け（14-505 試験）	40
Table 2.5.4-9:	FXa 阻害剤別の抗 FXa 活性のベースラインから最低値までの変化率（14-505 試験：有効性解析対象集団）	42
Table 2.5.4-10:	Andexanet の点滴静注終了 12 時間後の止血効果（14-505 試験：有効性解析対象集団）	44

LIST OF FIGURES

Figure 2.5.1-1:	ヒト血液凝固第 X 因子及び andexanet の構造	6
Figure 2.5.3-1:	血漿中 andexanet 濃度経時推移（算術平均+SD、16-508 試験日本人健康被験者）	25
Figure 2.5.3-2:	Andexanet の AUC _{0-∞} 及び C _{max} の比較（16-508 試験パート 1、コホート 1 及び 5）	27
Figure 2.5.3-3:	Andexanet の母集団薬物動態感度分析モデルにおける共変量の薬物動態パラメータへの影響	29

2.5 臨床に関する概括評価 アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

略号一覧表

略号	英語	日本語
ACT	Activated clotting time	活性凝固時間
aPTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinite time	投与 0 時間から無限時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
AUC ₀₋₂₄	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hours	投与 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
BID	Twice daily	1 日 2 回
CI	Confidence interval	信頼区間
CLA	Central clearance of free andexanet	FXa 阻害剤非結合型 andexanet の中央コンパートメントのクリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CrCL	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
EOB	End of bolus	ボラス投与終了時
EOI	End of infusion	点滴静注終了時
ETP	Endogenous thrombin potential	内因性トロンビン産生能
F1+2	Prothrombin fragment 1+2	プロトロンビンフラグメント 1+2
FX	Factor X	血液凝固第 X 因子
FXa	Factor Xa	血液凝固第 Xa 因子
GEN1	Generation 1	-
GEN2	Generation 2	-
NOAC	Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants	非ビタミン K 拮抗経口抗凝固剤
PADER	Periodic Adverse Drug Experience Report	-
PCC	Prothrombin complex concentrate	プロトロンビン複合体濃縮製剤
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PK-PD	Pharmacokinetic - pharmacodynamic	薬物動態-薬力学
PT	Prothrombin time	プロトロンビン時間
QD	Once daily	1 日 1 回
SD	Standard deviation	標準偏差
TFPI	Tissue factor pathway inhibitor	組織因子経路インヒビター
t _{1/2}	Terminal elimination half life	消失半減期
VA	Central volume of andexanet	andexanet の中央コンパートメントの分布容積
V _{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態の分布容積

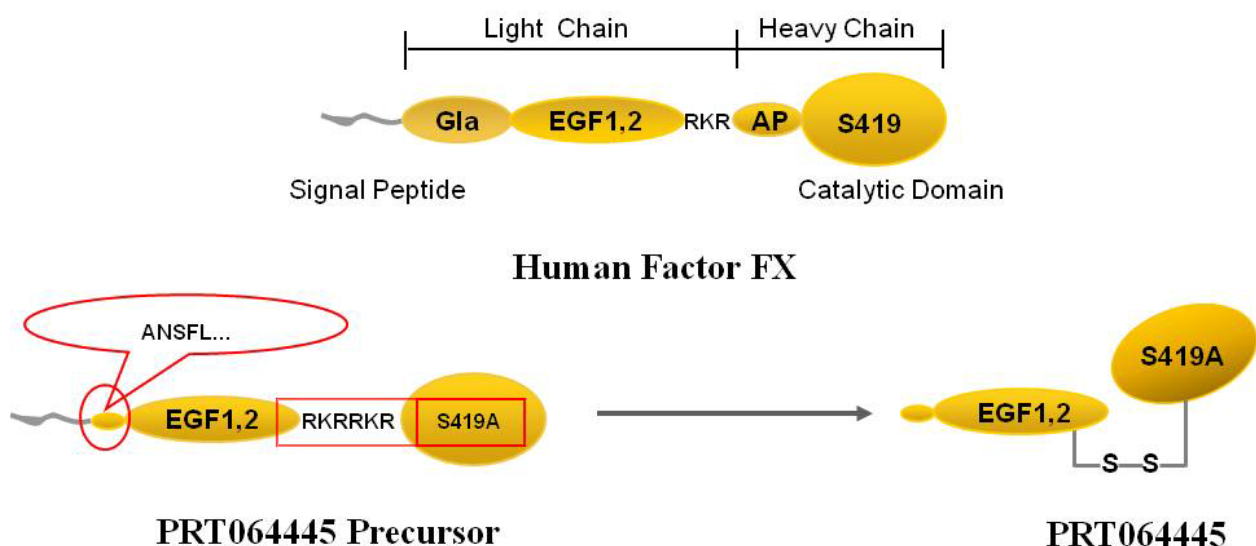
2.5 臨床に関する概括評価

1 製品開発の根拠

1.1 薬理学的分類

Andexanet alfa（以下、andexanet）はヒト血液凝固第 Xa 因子（以下、FXa）の遺伝子組換え改変デコイタンパク質であり、チャイニーズハムスター卵巣細胞発現系で産生される。Andexanet は FXa 阻害剤に結合するが、抗凝固作用も凝固促進作用も持たないよう設計されている。すなわち、andexanet では、血漿由来血液凝固第 X 因子（以下、FX）が有する膜結合領域ドメイン（Gla ドメイン）が欠失しているため、抗凝固作用を示さない。また、触媒活性部位のセリン残基がアラニンに置換されているため、プロトロンビンをトロンビンに転換させることができず、凝固促進作用を示さない（Figure 2.5.1-1）。

Figure 2.5.1-1: ヒト血液凝固第 X 因子及び andexanet の構造



EGF = epidermal growth factor; FX = factor X; Gla = gamma-carboxyglutamic acid; RKRRKR = hexapeptide used to link the modified light and heavy chains of human factor X to generate the recombinant andexanet peptide; S419 = serine at amino acid position 419; S419A = substitution of alanine for serine at amino acid position 419
PRT064445 は andexanet の開発コードである。

Andexanet は FXa のデコイ（おとり）分子として機能する新規の作用機序を有し、国内で承認されている FXa 阻害剤 3 剤（アピキサバン、リバーロキサバン及びエドキサバン）すべてに対して中和作用を示す国内初の画期的な FXa 阻害剤の中和剤である。Andexanet は血中の FXa 阻害剤と高い親和性をもって結合（化学量論的に 1 : 1 の比で FXa 阻害剤の活性部位と結合）することで FXa と FXa 阻害剤との結合を阻害し、FXa 阻害剤の抗凝固活性レベル（抗 FXa 活性として直接的に測定される）を低下させ、FXa 阻害剤によって抑制されていた止血プロセスを正常化させる。

1.2 目標適応症の臨床的／病態生理学的側面

心房細動に伴う虚血性脳卒中や、静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症や肺血栓塞栓症）は、高齢化によりその有病率が上昇し、死亡や寝たきりの原因になるなど、その重篤性から高齢化社会での大きな課題である。その発症抑制や再発抑制には経口抗凝固剤であるワルファリンが用いられ

2.5 臨床に関する概括評価

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

ていたが、近年、非ビタミン K 拮抗経口抗凝固剤（以下、NOAC）と呼ばれる抗トロンビン薬のダビガトランや FXa 阻害剤のアピキサバン、リバーロキサバン、エドキサバンが承認され、その使用が広がっている。しかし、特に FXa 阻害剤投与下で緊急な中和が必要な場合、中和剤が存在していないことから、新たに中和剤を開発する必要性が高まっている。

現在国内で承認され、andexanet の中和対象となる FXa 阻害剤のアピキサバン、リバーロキサバン、エドキサバンの【効能又は効果】と【用法及び用量】を Table 2.5.1-1 に示す。

Table 2.5.1-1: アピキサバン、リバーロキサバン、エドキサバンの国内で承認されている【効能又は効果】と【用法及び用量】

【効能又は効果】	【用法及び用量】					
	アピキサバン		リバーロキサバン		エドキサバン	
	通常用量	減量用量	通常用量	減量用量	通常用量	減量用量
NVAF	5 mg BID	2.5 mg BID	15 mg QD	10 mg QD	60 mg QD ^c	30 mg QD
VTEt	10 mg BID→	-	15 mg BID→	-	60 mg QD ^c	30 mg QD
	5 mg BID ^a		15 mg QD ^b			
VTEp	-	-	-	-	30 mg QD	15 mg QD

BID = 1 日 2 回、QD = 1 日 1 回

NVAF は効能又は効果としての「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」を示す。

VTEt は効能又は効果としての「静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制」を示す。

VTEp は効能又は効果としての「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」を示す。

^a 成人にはアピキサバン 1 回 10 mg を 1 日 2 回、7 日間経口投与した後、1 回 5 mg を 1 日 2 回経口投与

^b 成人には深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期 3 週間はリバーロキサバン 15 mg を 1 日 2 回食後に経口投与し、その後は 15 mg を 1 日 1 回食後に経口投与

^c 体重 60 kg 以下では通常用量は 30 mg

Source: エリキュース[®]添付文書¹⁾、イグザレルト[®]添付文書²⁾、リクシアナ[®]添付文書³⁾

抗凝固療法に伴う出血が一定の割合で発症することは現時点で不可避である。心房細動患者を対象とした第 3 相試験で、FXa 阻害剤を投与されている患者での大出血の発現率は ARISTOTLE 試験（アピキサバン投与）で 2.13%/年⁴⁾、ROCKET AF 試験（リバーロキサバン投与）で 3.6/100 人・年⁵⁾、ENGAGE AF-TIMI 48 試験（エドキサバン投与）の高用量群で 2.75%/年、低用量群で 1.61%/年⁶⁾であった。また、国内で製造販売後調査として実施された XAPASS 試験（リバーロキサバン投与）で大出血の発現率は 1.8/100 人・年⁷⁾、STANDARD 試験（アピキサバン投与）で大出血の発現率は 2.36%/年⁸⁾、ETNA-AF-Japan 試験（エドキサバン投与）で大出血の発現率は 1.02%/年⁹⁾であった。

FXa 阻害剤投与に伴う出血に対しては、以下の脳卒中治療ガイドライン 2015 [追補 2019]¹⁰⁾ 及び 2020 年改訂版不整脈薬物治療ガイドライン¹¹⁾に記載されているとおり、FXa 阻害剤に対する中和剤は国内で承認されていないが、不整脈薬物治療ガイドラインでは「心房細動患者における抗凝固療法中の出血時の対応」として、早急に FXa 阻害剤の効果を是正する必要がある場合の andexanet の投与が推奨されている [推奨クラス IIa (エビデンス、見解から有効、有用である可能性が高い)、エビデンスレベル C (専門家の意見が一致しているもの、または標準的治療)]。

2.5 臨床に関する概括評価 アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

脳卒中治療ガイドライン 2015 [追補 2019]「抗血栓療法に伴う脳出血」
凝固系第 Xa 因子阻害薬（リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバン）の作用を特異的に阻害する薬剤は現時点で臨床応用には至っていないが、内服後数時間以内であれば経口活性炭による薬剤除去が有効と考えられる（レベル 4）。ワルファリン同様 NOAC に関連した脳出血に対しても新鮮凍結血漿投与は推奨されておらず、PCC の有用性が示唆されている（レベル 4）。ただし 12 人の健常男性を用いたランダム化試験において PT、APTT などの血液凝固検査で評価する限り、PCC 50 IU/kg（Cofact [®] 、Sanquin Blood Supply）の投与はリバーロキサバン（20 mg 2 回/日、2 日半内服）の効果抑制には有効であったが、ダビガトラン（150 mg 2 回/日、2 日半内服）に対しては無効であったとする報告がみられる（レベル 3）。
2020 年改訂版不整脈薬物治療ガイドライン「出血時の対応」（止血・中和薬など）
Xa 阻害薬の効果を是正する必要がある場合は、中和薬の andexanet alfa（2020 年 3 月現在未承認）や ciraparantag（2020 年 3 月現在未承認）の投与が考えられる。Andexanet alfa は凝固第 X 因子のデコイ蛋白で、一定量静注後、点滴静注することで是正効果を持続させることができる。Xa 阻害薬の種類に応じて投与量が異なる。米国では 2018 年 5 月にリバーロキサバンとアピキサバンに対して中和薬として承認された。わが国ではすべての Xa 阻害薬に対する中和薬として開発が進められている。ciraparantag は低分子化合物で、Xa 阻害薬のみならずトロンビン阻害薬やヘパリンの中和作用も示唆され注目されているが、開発は遅れている。

上述したように、抗凝固療法として FXa 阻害剤が最も広く臨床使用されているにもかかわらず、FXa 阻害剤による治療中に発現した生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時の治療に使用する中和剤は国内で承認されていない。したがって、FXa 阻害剤の抗 FXa 活性を直接的に無効化する中和剤に対するメディカルニーズは極めて高い。

1.3 申請する目標適応症及び用法用量

Andexanet は FXa 阻害剤に関連する出血発症時に抗 FXa 活性を直接的に無効化する薬剤として設計された（1.1 項）。Andexanet は国内で承認されている FXa 阻害剤 3 剤（アピキサバン、リバーロキサバン及びエドキサバン）に対して高い親和性で結合することで FXa との結合を阻害し、有効性を発揮すると考えられる。実際に in vitro アッセイ、in vivo 試験及び臨床試験で、andexanet による抗 FXa 活性の無効化が認められている^{12),13)}。また、出血モデルを用いた非臨床試験では、andexanet の止血効果が凝固因子補充療法〔遺伝子組換え活性型第 VII 因子、3 因子含有プロトロンビン複合体濃縮製剤（以下、PCC）、4 因子含有 PCC など〕よりも優れていることが示されている（13-0561-R0001、14-0573-R0001）。以上から、抗凝固療法として最も広く用いられている 3 剤の FXa 阻害剤に対して新規の作用機序による国内初の画期的な中和剤として、andexanet がメディカルニーズを満たすことが期待される。

Andexanet は、米国で 2013 年 11 月に breakthrough therapy に、また 2015 年 2 月に orphan drug に指定され、2018 年 5 月に「patients treated with rivaroxaban or apixaban, when reversal of anticoagulation is needed due to life-threatening or uncontrolled bleeding」を効能又は効果として世界で最初に承認された。その後 2019 年 4 月に EU で「adult patients treated with a direct factor Xa (FXa) inhibitor (apixaban or rivaroxaban) when reversal of anticoagulation is needed due to life-threatening or uncontrolled bleeding」を効能又は効果として承認されている。

今回、国内で申請する andexanet の【効能又は効果（案）】（目標適応症）と【用法及び用量（案）】

2.5 臨床に関する概括評価

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

は以下のとおりである（なお、【用法及び用量（案）】の妥当性については【[モジュール 2.7.3](#)】を参照のこと）。

効能又は効果（案）

直接作用型第 Xa 因子阻害剤（アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバントシル酸塩水和物）投与中の患者における、生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時の抗凝固作用の中和

用法及び用量（案）

通常、成人には、直接作用型第 Xa 因子阻害剤の種類、最終投与時の 1 回投与量、最終投与からの経過時間に応じて、アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）として、以下の A 法又は B 法の用法及び用量で静脈内投与する。

A 法：400 mg を 30 mg/分の速度で静脈内投与し、続いて 480 mg を 4 mg/分の速度で 2 時間静脈内投与する。

B 法：800 mg を 30 mg/分の速度で静脈内投与し、続いて 960 mg を 8 mg/分の速度で 2 時間静脈内投与する。

1.4 目標適応症に関する臨床試験

本申請資料に含めた andexanet の臨床試験を [Table 2.5.1-2](#) に示す。

日本人被験者を含む以下の試験を評価資料とした。

- 第 2 相試験（16-508 試験）：健康被験者を対象
- 国際共同第 3b/4 相試験 [14-505 試験（ANNEXA-4）]：FXa 阻害剤による治療中に急性大出血を発現した患者を対象

これら 2 試験では、国内で承認されている FXa 阻害剤（アピキサバン、リバーロキサバン、エドキサバン）の効能又は効果に対する通常の用法及び用量（[Table 2.5.1-1](#)）を用い、andexanet の中和効果を検討した。

16-508 試験は、FXa 阻害剤が投与された日本人及び白人の健康被験者を対象としたランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。16-508 試験では、日本人及び白人健康被験者での andexanet の有効性（FXa 阻害剤の抗凝固作用の無効化）、薬物動態（以下、PK）及び安全性を評価した。

14-505 試験は、FXa 阻害剤による治療中に急性大出血を発現した患者を対象に、FXa 阻害剤の抗凝固作用に対する andexanet の中和効果及び止血効果を評価するオープンラベル試験である。対象には日本人患者も含まれているが、設定されているエノキサパリンの投与量（1 mg/kg/day 以上）が国内で未承認であることから、国内の実施医療機関ではエノキサパリンが投与された患者を組み入れなかった。欧米では既に登録を終了しており、本申請時点では国内 2 症例のみ進行中である。本申請資料では、データカットオフ時点（2020 年 6 月 30 日）で収集されたデータを提示する。

また、外国人健康被験者を対象とした以下の 7 試験を参考資料に含めた。

- 11-501 試験（第 1 相試験）：andexanet を単剤投与する、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与、用量漸増試験
- 14-506 試験（第 1 相試験）：FXa 阻害剤が投与された非高齢被験者と高齢被験者での andexanet の PK を比較評価したオープンラベル試験
- 12-502 試験（第 2 相試験）：FXa 阻害剤の抗凝固作用の無効化に適切な用量を検討したランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験

2.5 臨床に関する概括評価

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

- 14-503 試験（第 3 相試験）：12-502 試験で決定した用量で FXa 阻害剤（アピキサバン）の抗凝固作用の無効化を評価したランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験
- 14-504 試験（第 3 相試験）：12-502 試験で決定した用量で FXa 阻害剤（リバーロキサバン）の抗凝固作用の無効化を評価したランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験
- 16-512 試験（第 1 相試験）：製造工程の異なる andexanet の PK、薬力学（以下、PD）、及び安全性を評価したランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験
- 19-514 試験（第 1 相試験）：製造工程の異なる andexanet の PK を評価したランダム化、オープンラベル、クロスオーバー試験

11-501 試験及び 19-514 試験では FXa 阻害剤を投与せず andexanet を投与、それ以外の 5 試験では FXa 阻害剤を投与し、定常状態に達した後に andexanet を投与した。また、第 3 相試験（14-503 試験及び 14-504 試験）の対象集団には、andexanet の臨床使用の対象集団に近似させるため、中高年（50～75 歳）の健康被験者を含めた。

Andexanet 原薬製造工程の変更について

臨床試験実施中に培養工程のスケールアップなどを目的として andexanet 原薬の製造工程を変更した。そのため、andexanet を、従来の原薬製造工程（Generation 1、以下 GEN1）で製造した GEN1 製剤から新しい原薬製造工程（Generation 2、以下 GEN2）で製造した GEN2 製剤に切り替えた。

Andexanet の切り替えにあたっては「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の製造工程の変更にもなう同等性／同質性評価について（平成 17 年 4 月 26 日、薬食審査発第 0426001 号）」[日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）Q5E] に従い、原薬及び製剤の分析試験によって GEN1 製剤と GEN2 製剤は同等／同質であると判断した（【[モジュール 2.3.S.2.6](#)】及び【[モジュール 2.3.P.2.3](#)】）。また、16-512 試験で GEN1 製剤と GEN2 製剤の PK、PD 及び安全性を評価し、さらに 19-514 試験でも GEN1 製剤と GEN2 製剤の PK を評価した結果、GEN1 製剤と GEN2 製剤は同等であると判断した。

評価資料の 16-508 試験では GEN2 製剤を使用した。14-505 試験では GEN1 製剤と GEN2 製剤の両方を使用した。14-505 試験に組み入れられたすべての日本人被験者には GEN2 製剤が投与された。その他の 5 試験（14-506 試験、12-502 試験、14-503 試験、14-504 試験及び 11-501 試験）では GEN1 製剤を使用した。

なお、FXa 阻害剤が投与された健康被験者を対象とした 14-506 試験、12-502 試験、14-503 試験、14-504 試験、16-508 試験及び 16-512 試験の 6 試験の安全性は併合解析によって評価した。一方、14-505 試験、19-514 試験及び 11-501 試験は対象集団又は投与条件が異なっていたため、併合解析には含めず、個々の試験の結果を示すこととした。評価資料の 16-508 試験は上記併合解析に含まれたが、個々の試験の結果も示した。

2.5 臨床に関する概括評価

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Table 2.5.1-2: 目標適応症に関する andexanet の臨床試験一覧

治験番号 実施国・地域 報告書・資料の種類	試験の目的 試験デザイン 試験の相	治験薬の用法及び用量	被験者、被験者数 ^a 被験者の内訳 ^a
16-508 パート 1 米国 CSR (5.3.5.1-4) 評価資料	日本人健康被験者及び白人健康被験者を対象として andexanet を投与したときの有効性、安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学の評価 ランダム化、二重盲検、プラセボ対照 第 2 相試験	コホート 1：アピキサバン 5 mg を 1 日 2 回 5.5 日間経口投与。その最終投与 3 時間後から andexanet（GEN2 製剤）400 mg 又はプラセボをボーラス投与。続いて andexanet（GEN2 製剤）480 mg 又はプラセボを点滴静注（120 分）。	日本人健康被験者 9 例 Andexanet 6 例/ プラセボ 3 例
		コホート 2：リバーロキサバン 15 mg を 1 日 2 回 5.5 日間経口投与。その最終投与 4 時間後から andexanet（GEN2 製剤）800 mg 又はプラセボをボーラス投与。続いて andexanet（GEN2 製剤）960 mg 又はプラセボを点滴静注（120 分）。	日本人健康被験者 9 例 Andexanet 6 例/ プラセボ 3 例
		コホート 3：エドキサバン 60 mg を 1 日 1 回 6 日間経口投与。その最終投与 3 時間後から andexanet（GEN2 製剤）800 mg 又はプラセボをボーラス投与。続いて andexanet（GEN2 製剤）960 mg 又はプラセボを点滴静注（120 分）。	日本人健康被験者 12 例 Andexanet 8 例/ プラセボ 4 例
		コホート 4：エドキサバン 60 mg を 1 日 1 回 6 日間経口投与。その最終投与 90 分後から andexanet（GEN2 製剤）800 mg 又はプラセボをボーラス投与。続いて andexanet（GEN2 製剤）960 mg 又はプラセボを点滴静注（120 分）。	日本人健康被験者 12 例 Andexanet 8 例/ プラセボ 4 例
		コホート 5：アピキサバン 5 mg を 1 日 2 回 5.5 日間経口投与。その最終投与 3 時間後から andexanet（GEN2 製剤）400 mg 又はプラセボをボーラス投与。続いて andexanet（GEN2 製剤）480 mg 又はプラセボを点滴静注（120 分）。	外国人健康被験者 9 例 Andexanet 6 例/ プラセボ 3 例

2.5 臨床に関する概括評価

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Table 2.5.1-2: 目標適応症に関する andexanet の臨床試験一覧

治験番号 実施国・地域 報告書・資料の種類	試験の目的 試験デザイン 試験の相	治験薬の用法及び用量	被験者、被験者数 ^a 被験者の内訳 ^a
16-508 パート 2 米国 CSR (5.3.5.1-5) 評価資料	日本人健康被験者及び白人健康被験者を対象として andexanet を投与したときの有効性、安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学の評価 ランダム化、二重盲検、プラセボ対照 第 2 相試験	コホート 6: アピキサバン 10 mg を 1 日 2 回 5.5 日間経口投与。その最終投与 3 時間後から andexanet (GEN2 製剤) 800 mg 又はプラセボをボーラス投与。続いて andexanet (GEN2 製剤) 960 mg 又はプラセボを点滴静注 (120 分)。	日本人健康被験者 9 例 Andexanet 6 例/ プラセボ 3 例
		コホート 7: エドキサバン 30 mg を 1 日 1 回 6 日間経口投与。その最終投与 90 分後から andexanet (GEN2 製剤) 400 mg 又はプラセボをボーラス投与。続いて andexanet (GEN2 製剤) 480 mg 又はプラセボを点滴静注 (120 分)。	日本人健康被験者 12 例 Andexanet 8 例/ プラセボ 4 例
		コホート 8: アピキサバン 10 mg を 1 日 2 回 5.5 日間経口投与。その最終投与 8 時間後から andexanet (GEN2 製剤) 400 mg 又はプラセボをボーラス投与。続いて andexanet (GEN2 製剤) 480 mg 又はプラセボを点滴静注 (120 分)。	日本人健康被験者 9 例 Andexanet 6 例/ プラセボ 3 例
		コホート 9: リバーロキサバン 15 mg を 1 日 2 回 5.5 日間経口投与。その最終投与 8 時間後から andexanet (GEN2 製剤) 400 mg 又はプラセボをボーラス投与。続いて andexanet (GEN2 製剤) 480 mg 又はプラセボを点滴静注 (120 分)。	日本人健康被験者 15 例 Andexanet 10 例/ プラセボ 5 例
		コホート 10: エドキサバン 60 mg を 1 日 1 回 6 日間経口投与。その最終投与の 8 時間後から andexanet (GEN2 製剤) 400 mg 又はプラセボをボーラス投与。続いて andexanet (GEN2 製剤) 480 mg 又はプラセボを点滴静注 (120 分)。	日本人健康被験者 11 例 Andexanet 8 例/ プラセボ 3 例

2.5 臨床に関する概括評価

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Table 2.5.1-2: 目標適応症に関する andexanet の臨床試験一覧

治験番号 実施国・地域 報告書・資料の種類	試験の目的 試験デザイン 試験の相	治験薬の用法及び用量	被験者、被験者数 ^a 被験者の内訳 ^a
14-505 北米、欧州及び日本（データカットオフ：2020 年 6 月 30 日） CSR (5.3.5.1-3) 評価資料	FXa 阻害剤による治療中に急性大出血を発現した患者に andexanet を投与したときの有効性及び安全性の評価 オープンラベル 第 3b/4 相試験	FXa 阻害剤（アピキサバン、リバーロキサバン、エドキサバン、エノキサパリン ^b ）による治療中に急性大出血を発現した患者に対して、以下のいずれかで andexanet を投与。 ・低用量：Andexanet（GEN1 製剤又は GEN2 製剤）400 mg をボラス投与。続いて 480 mg を点滴静注（120 分）。 ・高用量：Andexanet（GEN1 製剤又は GEN2 製剤）800 mg をボラス投与。続いて 960 mg を点滴静注（120 分）。	日本人及び外国人患者 Andexanet 477 例 （全体 [日本人]：アピキサバン 245 例 [6 例] / リバーロキサバン 174 例 [6 例] / エドキサバン 36 例 [5 例] / エノキサパリン 22 例 [0 例]）
16-512 米国 CSR (5.3.1.2-1) 参考資料	健康被験者を対象とした andexanet（GEN2 製剤）投与時の薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性の評価 ランダム化、二重盲検、プラセボ対照（コホート 1～3 を除く） 第 1 相試験	パート 1 コホート 1：アピキサバン 5 mg を 1 日 2 回 3.5 日間経口投与。その最終投与 3 時間後から andexanet（GEN1 製剤）400 mg をボラス投与。続いて andexanet（GEN1 製剤）480 mg を点滴静注（120 分）。 コホート 2：リバーロキサバン 20 mg を 1 日 1 回 4 日間経口投与。その最終投与 4 時間後から andexanet（GEN1 製剤）800 mg をボラス投与。続いて andexanet（GEN1 製剤）960 mg を点滴静注（120 分）。 コホート 3：アピキサバン 5 mg を 1 日 2 回 3.5 日間経口投与。その最終投与 3 時間後から andexanet（GEN1 製剤）400 mg をボラス投与。続いて andexanet（GEN1 製剤）480 mg を点滴静注（120 分）。	外国人健康被験者 11 例 Andexanet 11 例 外国人健康被験者 11 例 Andexanet 11 例 外国人健康被験者 10 例 Andexanet 10 例

2.5 臨床に関する概括評価

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Table 2.5.1-2: 目標適応症に関する andexanet の臨床試験一覧

治験番号 実施国・地域 報告書・資料の種類	試験の目的 試験デザイン 試験の相	治験薬の用法及び用量	被験者、被験者数 ^a 被験者の内訳 ^a
		コホート 4：アピキサバン 5 mg を 1 日 2 回 3.5 日間経口投与。その最終投与 3 時間後から andexanet（GEN2 製剤）400 mg 又はプラセボをボーラス投与。続いて andexanet（GEN2 製剤）480 mg 又はプラセボを点滴静注（120 分）。	外国人健康被験者 14 例 Andexanet 11 例/ プラセボ 3 例
		コホート 5：リバーロキサバン 20 mg を 1 日 1 回 4 日間経口投与。その最終投与 4 時間後から andexanet（GEN2 製剤）800 mg 又はプラセボをボーラス投与。続いて andexanet（GEN2 製剤）960 mg 又はプラセボを点滴静注（120 分）。	外国人健康被験者 13 例 Andexanet 10 例/ プラセボ 3 例
パート 2			
		コホート 6（本概括評価に結果を含めない）：エノキサパリン 1 mg/kg を 1 日 2 回 3.5 日間皮下投与。その最終投与 3 時間後から andexanet（GEN2 製剤）800 mg 又はプラセボをボーラス投与。続いて andexanet（GEN2 製剤）960 mg 又はプラセボを点滴静注（120 分）。	外国人健康被験者 16 例 Andexanet 12 例/ プラセボ 4 例
		コホート 7：エドキサバン 60 mg を 1 日 1 回 4 日間経口投与。その最終投与 3 時間後から andexanet（GEN2 製剤）800 mg 又はプラセボをボーラス投与。続いて andexanet（GEN2 製剤）960 mg 又はプラセボを点滴静注（120 分）。	外国人健康被験者 17 例 Andexanet 13 例/ プラセボ 4 例

2.5 臨床に関する概括評価

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Table 2.5.1-2: 目標適応症に関する andexanet の臨床試験一覧

治験番号 実施国・地域 報告書・資料の種類	試験の目的 試験デザイン 試験の相	治験薬の用法及び用量	被験者、被験者数 ^a 被験者の内訳 ^a
パート 3			
		コホート 8: アピキサバン 10 mg を 1 日 2 回 3.5 日間経口投与。その最終投与 3 時間後から andexanet (GEN2 製剤) 800 mg 又はプラセボをボーラス投与。続いて andexanet (GEN2 製剤) 960 mg 又はプラセボを点滴静注 (120 分)。	外国人健康被験者 13 例 Andexanet 10 例/ プラセボ 3 例
		コホート 9: リバーロキサバン 10 mg を 1 日 1 回 4 日間経口投与。その最終投与 4 時間後から andexanet (GEN2 製剤) 400 mg 又はプラセボをボーラス投与。続いて andexanet (GEN2 製剤) 480 mg 又はプラセボを点滴静注 (120 分)。	外国人健康被験者 13 例 Andexanet 10 例/ プラセボ 3 例
		コホート 10 (本概括評価に結果を含めない): エノキサパリン 1 mg/kg を 1 日 2 回 3.5 日間皮下投与。その最終投与 8 時間後から andexanet (GEN2 製剤) 400 mg 又はプラセボをボーラス投与。続いて andexanet (GEN2 製剤) 480 mg 又はプラセボを点滴静注 (120 分)。	外国人健康被験者 15 例 Andexanet 12 例/ プラセボ 3 例
		コホート 11: エドキサバン 60 mg を 1 日 1 回 4 日間経口投与。その最終投与 8 時間後から andexanet (GEN2 製剤) 400 mg 又はプラセボをボーラス投与。続いて andexanet (GEN2 製剤) 480 mg 又はプラセボを点滴静注 (120 分)。	外国人健康被験者 16 例 Andexanet 12 例/ プラセボ 4 例

2.5 臨床に関する概括評価

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Table 2.5.1-2: 目標適応症に関する andexanet の臨床試験一覧

治験番号 実施国・地域 報告書・資料の種類	試験の目的 試験デザイン 試験の相	治験薬の用法及び用量	被験者、被験者数 ^a 被験者の内訳 ^a
14-506 米国 CSR (5.3.3.1-1) 参考資料	アピキサバンを投与された非高齢（18-45 歳）及び高齢（65 歳以上）健康被験者を対象とした andexanet の薬物動態の検討 オープンラベル 第 1 相試験	アピキサバン 2.5 mg を 1 日 2 回 3.5 日間経口投与。その後 andexanet（GEN1 製剤）400 mg をボーラス投与。	外国人健康被験者 20 例 非高齢者 10 例/ 高齢者 10 例
12-502 モジュール 1 米国 CSR (5.3.4.1-1) 参考資料	健康被験者に 4 種類の直接/間接作用型 FXa 阻害剤のいずれかを定常状態に達するまで投与した後に andexanet を静脈内投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学の評価 ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増 第 2 相試験	アピキサバン 5 mg を 1 日 2 回 5.5 日間経口投与。その後以下のいずれかで andexanet（GEN1 製剤）又はプラセボを投与。 ● 90 mg ボーラス投与 ● 210 mg ボーラス投与 ● 420 mg ボーラス投与 ● 420 mg ボーラス投与後に 180 mg を点滴静注（45 分） ● 420 mg ボーラス投与後に 180 mg ボーラス投与 ● 420 mg ボーラス投与後に 480 mg を点滴静注（120 分）	外国人健康被験者 54 例 Andexanet 36 例/ プラセボ 18 例
12-502 モジュール 2 米国 CSR (5.3.4.1-2) 参考資料	同上	リバーロキサバン 20 mg を 1 日 1 回 6 日間経口投与。その後以下のいずれかで andexanet（GEN1 製剤）又はプラセボを投与。 ● 210 mg ボーラス投与 ● 420 mg ボーラス投与 ● 600 mg ボーラス投与 ● 720 mg ボーラス投与後に 240 mg を点滴静注（60 分） ● 800 mg ボーラス投与後に 960 mg を点滴静注（120 分）	外国人健康被験者 45 例 Andexanet 30 例/ プラセボ 15 例

2.5 臨床に関する概括評価

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Table 2.5.1-2: 目標適応症に関する andexanet の臨床試験一覧

治験番号 実施国・地域 報告書・資料の種類	試験の目的 試験デザイン 試験の相	治験薬の用法及び用量	被験者、被験者数 ^a 被験者の内訳 ^a
12-502 モジュール 3 米国 CSR (5.3.4.1-3) 参考資料	同上	エノキサパリン 40 mg を 1 日 1 回 6 日間皮下投与。その後以下のいずれかで andexanet（GEN1 製剤）又はプラセボを投与。 ● 210 mg ボーラス投与（液剤） ● 210 mg ボーラス投与（凍結乾燥製剤） ● 420 mg ボーラス投与（液剤）	外国人健康被験者 27 例 Andexanet 18 例/ プラセボ 9 例 ^c
12-502 モジュール 4 米国 CSR (5.3.4.1-4) 参考資料	同上	エドキサバン 60 mg を 1 日 1 回 6 日間経口投与。その後以下のいずれかで andexanet（GEN1 製剤）又はプラセボを投与。 ● 600 mg ボーラス投与 ● 800 mg ボーラス投与後に 480 mg を点滴静注（60 分） ● 800 mg ボーラス投与	外国人健康被験者 26 例 Andexanet 18 例/ プラセボ 8 例
14-503 米国 CSR (5.3.5.1-1) 参考資料	比較的高年齢の健康被験者（50-75 歳）を対象とした andexanet 静脈内投与時の安全性及びアピキサバンの抗凝固作用の無効化の評価 ランダム化、二重盲検、プラセボ対照 第 3 相試験	パート 1：アピキサバン 5 mg を 1 日 2 回 3.5 日間経口投与。その後 andexanet（GEN1 製剤）400 mg 又はプラセボをボーラス投与。 パート 2：アピキサバン 5 mg を 1 日 2 回 3.5 日間経口投与。その後 andexanet（GEN1 製剤）400 mg 又はプラセボをボーラス投与。続いて andexanet（GEN1 製剤）480 mg 又はプラセボを点滴静注（120 分）。	外国人健康被験者 33 例 Andexanet 24 例/ プラセボ 9 例 外国人健康被験者 32 例 Andexanet 24 例/ プラセボ 8 例

2.5 臨床に関する概括評価

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Table 2.5.1-2: 目標適応症に関する andexanet の臨床試験一覧

治験番号 実施国・地域 報告書・資料の種類	試験の目的 試験デザイン 試験の相	治験薬の用法及び用量	被験者、被験者数 ^a 被験者の内訳 ^a
14-504 米国 CSR (5.3.5.1-2) 参考資料	比較的高年齢の健康被験者（50-75歳）を対象とした andexanet 静脈内投与時の安全性及びリバーロキサバン の抗凝固作用の無効化の評価 ランダム化、二重盲検、プラセボ対照 第3相試験	パート1：リバーロキサバン 20 mg を1日1回4日間経口投与。 その後 andexanet（GEN1 製剤）800 mg 又はプラセボをボーラス投与。 パート2：リバーロキサバン 20 mg を1日1回4日間経口投与。 その後 andexanet（GEN1 製剤）800 mg 又はプラセボをボーラス投与。続いて andexanet（GEN1 製剤）960 mg 又はプラセボを点滴静注（120分）。	外国人健康被験者 41 例 Andexanet 27 例/ プラセボ 14 例 外国人健康被験者 39 例 Andexanet 26 例/ プラセボ 13 例
11-501 米国 CSR (5.3.1.1-1) 参考資料	健康被験者を対象として FXa 阻害剤の中和剤 andexanet をボーラス投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学の評価 ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与、用量漸増 第1相試験	Andexanet（GEN1 製剤）30 mg、90 mg、300 mg 若しくは 600 mg 又はプラセボをボーラス投与。	外国人健康被験者 32 例 Andexanet 24 例/ プラセボ 8 例

2.5 臨床に関する概括評価

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Table 2.5.1-2: 目標適応症に関する andexanet の臨床試験一覧

治験番号 実施国・地域 報告書・資料の種類	試験の目的 試験デザイン 試験の相	治験薬の用法及び用量	被験者、被験者数 ^a 被験者の内訳 ^a
19-514 米国 CSR (5.3.1.2-2) 参考資料	健康被験者を対象とした andexanet（GEN2 製剤）投与時の薬物動態を andexanet（GEN1 製剤）と比較 ランダム化、オープンラベル、クロスオーバー 第 1 相試験	コホート 1、治療 Sequence 1A：第 1 期に andexanet（GEN1 製剤）400 mg をボーラス投与。第 2 期に andexanet（GEN2 製剤）400 mg をボーラス投与。	外国人健康被験者 25 例 Andexanet 25 例
		コホート 1、治療 Sequence 1B：第 1 期に andexanet（GEN2 製剤）400 mg をボーラス投与。第 2 期に andexanet（GEN1 製剤）400 mg をボーラス投与。	外国人健康被験者 25 例 Andexanet 25 例
		コホート 2、治療 Sequence 2A：第 1 期に andexanet（GEN1 製剤）800 mg をボーラス投与。第 2 期に andexanet（GEN2 製剤）800 mg をボーラス投与。	外国人健康被験者 25 例 Andexanet 25 例
		コホート 2、治療 Sequence 2B：第 1 期に andexanet（GEN2 製剤）800 mg をボーラス投与。第 2 期に andexanet（GEN1 製剤）800 mg をボーラス投与。	外国人健康被験者 25 例 Andexanet 25 例

CSR = 治験総括報告書、FXa = 血液凝固第 Xa 因子、GEN1 製剤 = 従来の原薬製造工程で製造した andexanet、GEN2 製剤 = 新しい原薬製造工程で製造した andexanet

^a 治験薬（andexanet 又はプラセボ）を投与された被験者数

^b 国内の実施医療機関では、エノキサパリンを投与された患者を試験の対象に含めなかった。

^c 抗凝固薬投与期間中に発現した有害事象のためにプラセボの投与が行われなかった 1 例を含む。

1.5 規制当局による助言

[illegible]

1.6 参考文献

- 1) エリキュース®錠 2.5 mg・5 mg 添付文書. ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社, ファイザー株式会社. 2020 年 1 月改訂.
- 2) イグザレルト®錠 10 mg・15 mg 添付文書. バイエル薬品株式会社. 2020 年 2 月改訂.
- 3) リクシアナ®錠 15 mg・30 mg・60 mg 添付文書. 第一三共株式会社. 2020 年 1 月改訂.
- 4) Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(11):981-92.
- 5) Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(10):883-91.
- 6) Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369(22):2093-104.
- 7) Ikeda T, Ogawa S, Kitazono T, et al. Real-world outcomes of the Xarelto Post-Authorization Safety & Effectiveness Study in Japanese Patients with Atrial Fibrillation (XAPASS). *J Cardiol* 2019;74(1):60-6.
- 8) Inoue H, Umeyama M, Yamada T, et al. Safety and effectiveness of apixaban in Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation in clinical practice: A regulatory postmarketing surveillance, the STANDARD study. *J Arrhythm* 2019;35(3):506-14.
- 9) Yamashita T, Koretsune Y, Nagao T, Shiosakai K. Safety and effectiveness of edoxaban in Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation: Final report of a two-year postmarketing surveillance study (ETNA-AF-Japan). *J Arrhythm* 2021;37(2):370-83.
- 10) 日本脳卒中学会脳卒中ガイドライン [追補 2019] 委員会. 脳卒中治療ガイドライン 2015 [追補 2019].
- 11) 日本循環器学会. 2020 年改訂版不整脈薬物治療ガイドライン.
- 12) Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med* 2013;19(4):446-51.
- 13) Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med* 2015;373(25):2413-24.

2 生物薬剤学に関する概括評価

Andexanet alfa（以下、andexanet）の製剤開発では、大きな変更が2回行われた。最初に行われた大きな変更は液剤から凍結乾燥製剤への剤形の変更で、蛋白の安定性を確保し、緊急治療を想定した迅速な調製及び投与を可能にする目的で第2相試験（12-502 試験モジュール3【[モジュール 2.7.1、2.1.1 項](#)】）の際に変更された。その際に andexanet の原薬製造工程についても、既存の原薬製造工程（Generation 1、以下、GEN1）のプロセス1（液剤の製造に使用）からプロセス2（凍結乾燥製剤の製造に使用）への変更が行われた。さらに、原薬製造工程を変更するとともに、調製のために必要なバイアル数を減らす目的で1バイアルあたりの充填量を倍にした製剤（原薬製造工程：GEN1 プロセス3）が開発された。次に行われた大きな変更は andexanet の原薬製造工程における変更で、GEN1 の培地及び精製法を変更して新しい原薬製造工程（Generation 2、以下、GEN2）とし、市販に向けた大規模スケールでの製造が可能となった（【[モジュール 2.7.1、1.2 項](#)】）。

Andexanet の臨床試験を実施するにあたり、生体試料中の andexanet 濃度及び各ヒト血液凝固第Xa 因子（以下、FXa）阻害剤濃度の測定、凝固及び抗凝固関連薬力学（以下、PD）マーカー測定、及び免疫原性評価に用いた分析法のバリデーションを実施し、いずれの分析法も十分な分析性能を有していることが確認された（【[モジュール 2.7.1、1.3 項](#)】）。

Andexanet の生物薬剤学的評価を3試験（12-502 試験モジュール3【[モジュール 2.7.1、2.1.1 項](#)】、16-512 試験【[モジュール 2.7.1、2.1.2 項](#)】及び19-514 試験【[モジュール 2.7.1、2.1.3 項](#)】）で実施し、12-502 試験モジュール3では異なる剤形の andexanet 製剤（液剤及び凍結乾燥製剤）を、16-512 試験及び19-514 試験では異なる原薬製造工程を用いて製造した andexanet 製剤（GEN1 製剤及びGEN2 製剤）をそれぞれ評価した。12-502 試験モジュール3において、薬物動態（以下、PK）の評価項目として投与0時間から無限時間までの血漿中濃度時間曲線下面積（以下、 $AUC_{0-\infty}$ ）、PDの評価項目として抗FXa活性の無効化作用を評価したところ、液剤と凍結乾燥製剤との間に大きな違いは認められなかった（【[モジュール 2.7.1、3.1.1 項](#)】）。16-512 試験ではGEN1 製剤及びGEN2 製剤のPK及びPDを評価した結果、 $AUC_{0-\infty}$ はGEN1 製剤よりGEN2 製剤の方がやや増加する傾向が認められたものの、抗FXa活性の無効化作用は同程度であった。19-514 試験では、GEN1 製剤及びGEN2 製剤のPKの同等性をクロスオーバー法により検討した結果、andexanet の $AUC_{0-\infty}$ 及び最高血漿中濃度（ C_{max} ）の幾何平均比の両側90%信頼区間はいずれも事前に設定した基準（0.8～1.25）を満たし、andexanet のGEN1 製剤とGEN2 製剤の同等性が示された（【[モジュール 2.7.1、3.1.2 項](#)】）。なお、andexanet の臨床試験で日本人被験者に投与されている andexanet 製剤及び国内で市販予定の andexanet 製剤はいずれもGEN2 製剤であり、米国及びEUでは既に承認を取得し、市販されている。

3 臨床薬理に関する概括評価

3.1 薬物動態

本申請の臨床薬理の評価及び参考資料として、第1相3試験(11-501試験、14-506試験及び16-512試験)、第2相2試験(12-502試験モジュール1、モジュール2及びモジュール4並びに16-508試験)、第3b/4相1試験(14-505試験)を用いた。Andexanet alfa（以下、Andexanet）は生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時に単回投与し、生体内に残存する血液凝固第Xa因子（以下、FXa）阻害剤の抗凝固作用を速やかに無効化する薬剤として開発されている。そのため臨床試験では単回投与により評価し、原則として臨床使用上想定されない反復投与による評価は実施しなかった。初めてヒトに投与する臨床試験である11-501試験では、健康被験者を対象にandexanetのみを単回ボラス投与したときの薬物動態（以下、PK）を検討した。11-501試験以外の臨床薬理評価では、定常状態に到達したFXa阻害剤に対するandexanetの中和効果を評価できるように試験がデザインされた。12-502試験モジュール1では、アピキサバン5mg1日2回（以下、BID）、モジュール2ではリバーロキサバン20mg1日1回（以下、QD）及びモジュール4ではエドキサバン60mgQDでのandexanetの用量反応関係性を評価した。さらに、12-502試験データを用いて薬物動態-薬力学（以下、PK-PD）モデルを構築し、各直接作用型FXa阻害剤を無効化するandexanetの用法・用量を検討した。

その後実施した第1相試験の16-512試験では、市販に向けた大規模スケールでの製造が可能な原薬製造工程への変更がandexanetのPK及び薬力学（以下、PD）に及ぼす影響、さらに市販用製剤のPK、PD及び安全性を評価した。第2相試験の16-508試験では、日本人健康被験者にandexanetを投与したときのPK、PD及び安全性を評価し、日本人患者に対するandexanetの推奨用法・用量を検討するとともに、これらの評価項目での日本人被験者と白人被験者との類似性を評価した。さらにこれらの臨床試験データを用いて前述のPK-PDモデルを更新し、臨床試験では評価困難な集団のPK及びPDを予測するとともに、日本人被験者での用法・用量の適切性について検討した。また、第3b/4相試験の14-505試験では、FXa阻害剤による治療中に急性大出血を発現した患者（日本人患者を含む）にandexanetを投与したときの有効性、安全性、PK及びPDを評価し、各FXa阻害剤濃度と抗FXa活性について、観測値の日本人部分集団と全体集団の比較や構築済みのPK-PDモデルに基づく予測値と観測値との比較によりモデルの予測性能を評価した。

3.1.1 Andexanetの薬物動態

12-502試験で確認された定常状態の分布容積（以下、 V_{ss} ：3.34～6.97 L）から、静脈内投与されたandexanetは主に血漿中に分布することが示唆される。また消失半減期（以下、 $t_{1/2}$ ：3.91～8.21 hr）から、andexanetは静脈内投与後比較的速やかに消失することが明らかになった。さらに11-501試験及び12-502試験の結果から、andexanetは未変化体として尿中に排泄されないことが示唆された。16-512試験では、低用量（400mgボラス投与+4mg/min120分点滴静注）に対する高用量（800mgボラス投与+8mg/min120分点滴静注）での、用量補正した投与0時間から無限時間までの血漿中濃度時間曲線下面積（以下、 $AUC_{0-\infty}$ ）の幾何平均値比は1.19〔90%信頼区間（以下、CI）：1.03～1.36〕であり、andexanetの曝露量は用量比をやや上回ることが示唆された（【モジュール2.7.2、3.2項】）。

3.1.2 日本人健康被験者での薬物動態

16-508 試験では日本人及び白人の健康被験者を対象に、治療用量の直接作用型 FXa 阻害剤を定常状態に到達するまで投与し、その後低用量又は高用量の andexanet を投与したときの有効性、安全性、PK 及び PD を評価した。

各コホートの被験者数及び治験薬の用法・用量を Table 2.5.3-1 に示す。本試験は 2 パート 10 コホートで構成された。パート 1（コホート 1～5）では、日本人被験者に対する andexanet の有効性（FXa 阻害剤の抗凝固作用の無効化）、PK 及び安全性を評価するとともに、これらの評価項目での日本人被験者と白人被験者との類似性を評価した。パート 2（コホート 6～10）では、パート 1 と異なる用量で FXa 阻害剤を投与した場合又はパート 1 と異なる時間から andexanet を投与開始した場合の、日本人被験者に対する有効性、PK 及び安全性を評価した。各 FXa 阻害剤は Day 1～6 に経口投与した。Day 6 の朝の FXa 阻害剤の投与後、各コホートであらかじめ定められた時間に、andexanet 又はプラセボのボーラス投与に続いて点滴静注が実施された。

Table 2.5.3-1: 被験者数及び治験薬の用法・用量（16-508 試験）

Part	Cohort	FXa Inhibitor	Andexanet Dose	N(active/ placebo)
1	1	Apixaban	400 mg bolus + 4 mg/min 120 minute infusion	Japanese 6/3
		5 mg BID	(andexanet dosing at 3 hours post apixaban)	
	2	Rivaroxaban	800 mg bolus + 8 mg/min 120 minute infusion	Japanese 6/3
		15 mg BID	(andexanet dosing at 4 hours post rivaroxaban)	
	3	Edoxaban	800 mg bolus + 8 mg/min 120 minute infusion	Japanese 8/4
		60 mg QD	(andexanet dosing at 3 hours post edoxaban)	
	4	Edoxaban	800 mg bolus + 8 mg/min 120 minute infusion	Japanese 8/4
		60 mg QD	(andexanet dosing at 90 minutes post edoxaban)	
	5	Apixaban	400 mg bolus + 4 mg/min 120 minute infusion	Caucasian 6/3
		5 mg BID	(andexanet dosing at 3 hours post apixaban)	
2	6	Apixaban	800 mg bolus + 8 mg/min 120 minute infusion	Japanese 6/3
		10 mg BID	(andexanet dosing at 3 hours post apixaban)	
	7	Edoxaban	400 mg bolus + 4 mg/min 120 minute infusion	Japanese 8/4
		30 mg QD	(andexanet dosing at 90 minutes post edoxaban)	
	8	Apixaban	400 mg bolus + 4 mg/min 120 minute infusion	Japanese 6/3
		10 mg BID	(andexanet dosing at 8 hours post apixaban)	
	9	Rivaroxaban	400 mg bolus + 4 mg/min 120 minute infusion	Japanese 10/5
		15 mg BID	(andexanet dosing at 8 hours post rivaroxaban)	
	10	Edoxaban	400 mg bolus + 4 mg/min 120 minute infusion	Japanese 8/3
		60 mg QD	(andexanet dosing at 8 hours post edoxaban)	

Source: 臨床薬理の概要【モジュール 2.7.2、2.2.4 項】

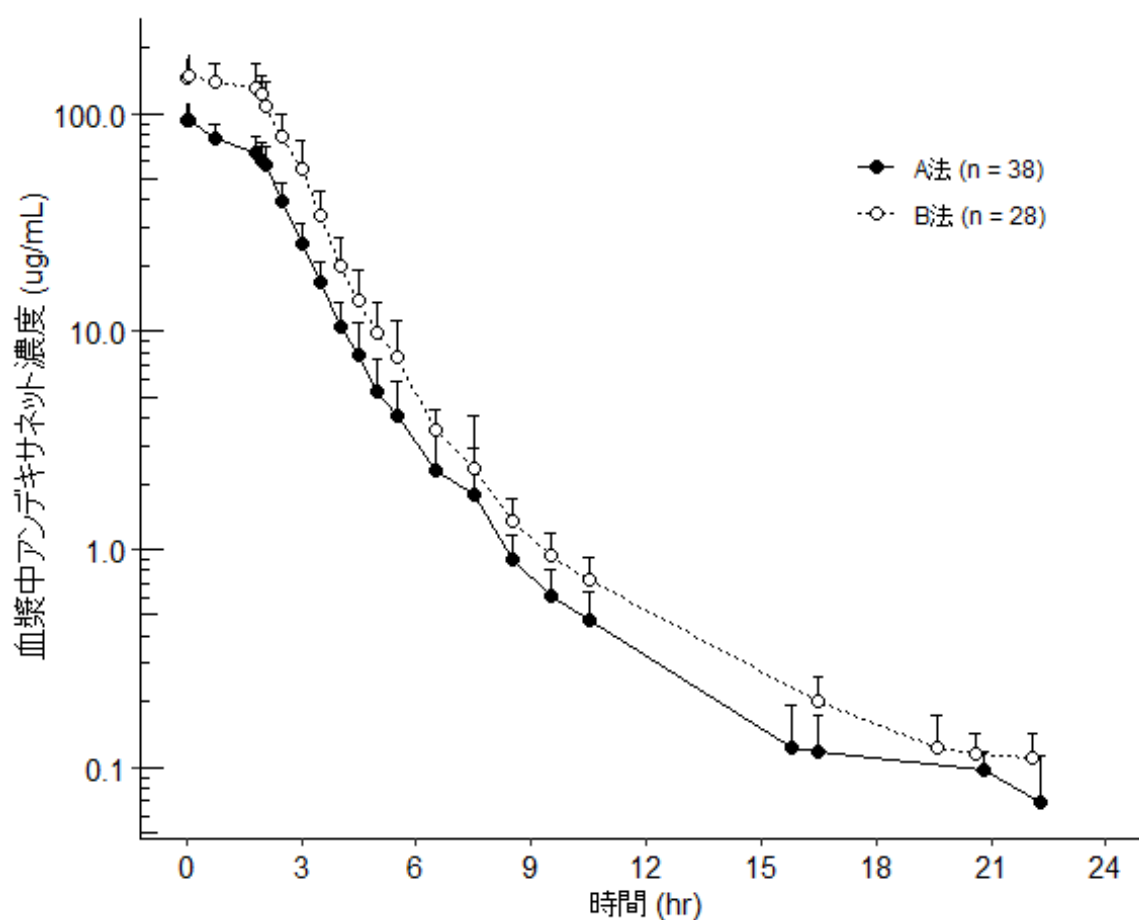
Abbreviations: BID = twice daily; FXa = factor Xa; N = number of subjects; QD = once daily.

2.5 臨床に関する概括評価

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

16-508 試験パート 1 及びパート 2 の日本人健康被験者の PK データを統合し、低用量又は高用量の andexanet を投与したときの血漿中 andexanet 濃度推移 [算術平均+標準偏差 (以下、SD)] 及び PK パラメータの幾何平均値 (%変動係数) をそれぞれ Figure 2.5.3-1 及び Table 2.5.3-2 に示す。Andexanet の血漿中濃度はボラス投与直後に最高値に達した。点滴静注の間は緩徐な低下傾向がみられ、点滴静注終了後に 2 相性の消失プロファイルを示した。低用量及び高用量での $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ $241 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 及び $453 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 、最高血漿中濃度 (以下、 $C_{\max}$) はそれぞれ $96.7 \mu\text{g/mL}$ 及び $161 \mu\text{g/mL}$ であった。全身クリアランス、 $t_{1/2}$ 及び V_{ss} は低用量と高用量で大きな違いはなかった (【モジュール 2.7.2、3.2 項】)。

Figure 2.5.3-1: 血漿中 andexanet 濃度経時推移 (算術平均+SD、16-508 試験日本人健康被験者)



Source: モジュール 2.7.2 Figure 11

Note: A 法 = low dose andexanet (400 mg bolus + 4 mg/min 120 minute infusion); B 法 = high dose andexanet (800 mg bolus + 8 mg/min 120 minute infusion).

Abbreviations: SD = standard deviation; n = number of subjects; hr = hour.

Table 2.5.3-2: 16-508 試験日本人健康被験者における andexanet の薬物動態パラメータ

Parameter	Andexanet Low Dose (N = 38)	Andexanet High Dose (N = 28)	Andexanet All (N = 66)
	GeoMean (CV%)	GeoMean (CV%)	GeoMean (CV%)
AUC _{0-∞} (μg•hr/mL)	241 (15.8)	453 (21.2)	NC ^a
CL (L/hr)	3.66 (16.1)	3.89 (19.2)	3.75 (17.8)
C _{max} (μg/mL)	96.7 (17.3)	161 (16.5)	NC ^a
t _{1/2} (hr)	4.81 (215)	4.03 (172)	4.46 (224)
V _{ss} (L)	4.4 (215)	4.25 (86.3)	4.34 (193)

Source: モジュール 2.7.2 Table 33

^a Not calculated due to including data at different doses

Abbreviations: N = number of subjects; GeoMean = geometric mean; CV = coefficient of variation; AUC_{0-∞} = area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinite time; CL = total body clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; t_{1/2} = terminal elimination half life; V_{ss} = volume of distribution at steady state.

3.2 内因性要因及び外因性要因の評価

3.2.1 内因性要因の影響

3.2.1.1 年齢

アピキサバンを投与した高齢者（65 歳以上）と非高齢者（18～45 歳）間での andexanet の PK 及び PD を比較した 14-506 試験では、平均血漿中濃度の経時推移はほぼ重なり合っており、血漿中濃度時間曲線下面積（AUC）は同程度であった。C_{max} は非高齢者の方がやや高値であったが、PK パラメータを体重で補正したところ C_{max} は高齢者と非高齢者の間で同程度となった。したがって C_{max} の差は体重に基づくものであり、年齢の違いに基づくものではないことが示唆された。抗 FXa 活性低下率は高齢者と非高齢者で同程度であった。よって年齢は andexanet の PK に影響を及ぼさず、PD も年齢により大きく異なることが示唆された。また、ファーマコメトリクス解析の結果、年齢は andexanet のクリアランス及び中央コンパートメントの分布容積に対する有意な共変量ではなかった。Andexanet の予測曝露量（投与 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積、以下 AUC₀₋₂₄）に年齢による大きな違いは認められなかった（【モジュール 2.7.2、3.4.1.1 項】）。

3.2.1.2 民族

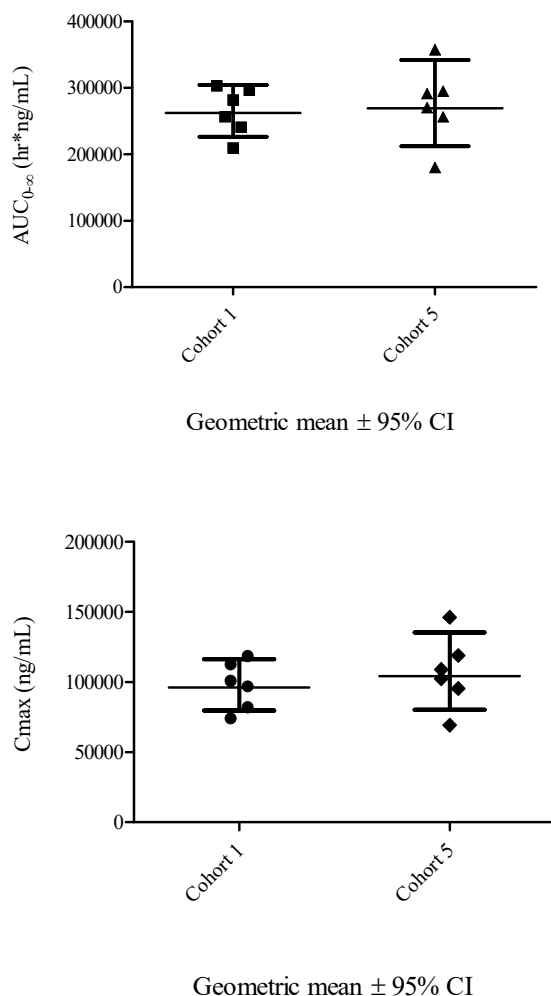
16-508 試験パート 1 の低用量コホートであるコホート 1（日本人被験者）及びコホート 5（白人被験者）における AUC_{0-∞}及び C_{max} の幾何平均値（95%CI）並びに各被験者での AUC_{0-∞}及び C_{max} の分布を Figure 2.5.3-2 に示す。各パラメータ幾何平均値はコホート間で類似しており、各被験者での AUC_{0-∞}及び C_{max} の分布はコホート間でおおむね重なっていた。よって andexanet の PK は日本人被験者と白人被験者の間で明らかな差はないと考えられた。さらに 16-508 試験の主要評価項目である抗 FXa 活性のベースラインから点滴静注終了時の最低値までの平均変化率は、アピキサバン 5 mg BID 投与を実施したコホート 1（日本人被験者）では－93.83%、コホート 5（白人被験者）では－93.00%と同程度であった（【モジュール 2.7.3、2.1.3 項】）。抗 FXa 活性、非結合型アピキサバン濃度及びトロンビン産生能のいずれの副次的評価項目でも日本人と白人で差はみられなかった（【モジュール 2.7.3、2.1.4 項】）。

また、ファーマコメトリクス解析の結果、民族（日本人又は日本人以外）は andexanet のクリ

2.5 臨床に関する概括評価 アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

アランス及び中央コンパートメントの分布容積に対する有意な共変量ではなかった。Andexanet の予測曝露量 (AUC_{0-24}) に民族による大きな違いは認められなかった（【モジュール 2.7.2、3.4.1.2 項】）。

Figure 2.5.3-2: Andexanet の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の比較（16-508 試験パート 1、コホート 1 及び 5）



Source: [モジュール 2.7.2](#) Figure 10

Note: Cohort 1 (Japanese) = apixaban (5 mg BID) + low dose andexanet at 3 hours post apixaban; Cohort 5 (Caucasian) = apixaban (5 mg BID) + low dose andexanet at 3 hours post apixaban.

Abbreviations: $AUC_{0-\infty}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinite time; BID = twice daily; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma concentration.

3.2.1.3 体重

ファーマコメトリクス解析の結果、体重は andexanet のクリアランス及び中央コンパートメントの分布容積に対する有意な共変量であったが、その影響は $\pm 20\%$ の範囲内であり、臨床的に意味のある影響はないと考えられた。同様に andexanet の予測曝露量 (AUC_{0-24}) に体重による大きな違いは認められなかった（【モジュール 2.7.2、3.4.1.3 項】）。

3.2.1.4 腎機能障害

腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験は実施していない。腎機能が andexanet の PK に及ぼす影響はファーマコメトリクス解析により検討した。急性大出血患者を対象とした 14-505 試験では andexanet の血漿中濃度を測定していないことから、andexanet の PK 解析は健康被験者のデータのみを使用しており、解析に使用した健康被験者のクレアチニンクリアランス（以下、CrCL）の中央値（範囲）は 128 mL/min（64.1 mL/min、224 mL/min）であった。ファーマコメトリクス解析の結果、CrCL は andexanet のクリアランスに対する有意な共変量であったが、検討した CrCL の範囲においてその影響は $\pm 20\%$ の範囲内であった。同様に、andexanet の予測曝露量（AUC₀₋₂₄）に CrCL による大きな違いは認められなかった（【モジュール 2.7.2、3.4.1.4 項】）。

3.2.2 外因性要因の影響

3.2.2.1 FXa 阻害剤

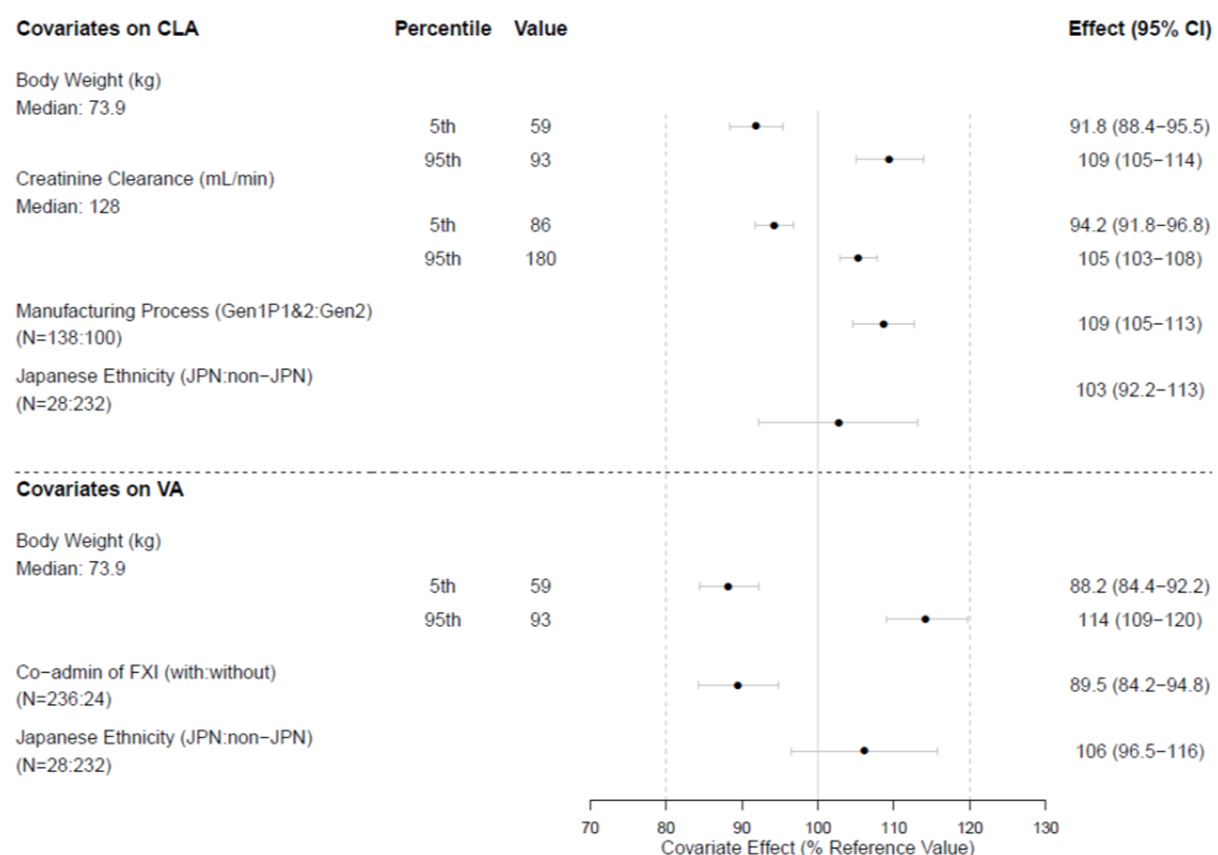
ファーマコメトリクス解析の結果、FXa 阻害剤（アピキサバン、リバーロキサバン及びエドキサバン）の併用は andexanet の中央コンパートメントの分布容積（以下、VA）に対する有意な共変量であったが、その影響は $\pm 20\%$ の範囲内であり、臨床的に意味のある影響はないと考えられた。同様に andexanet の予測曝露量（AUC₀₋₂₄）には FXa 阻害剤の種類によらず併用の有無による大きな違いは認められず、andexanet のクリアランスへの影響はほとんどないと考えられた（【モジュール 2.7.2、3.4.2.1 項】）。

3.3 ファーマコメトリクス解析

第 2 相試験（12-502 試験）モジュール 1、2 及び 4 の外国人健康被験者データに加え、外国人健康被験者を対象とした第 1 相試験（11-501 試験、14-506 試験及び 16-512 試験）及び第 3 相試験（14-503 試験及び 14-504 試験）並びに日本人及び白人健康被験者を対象とした第 2 相試験（16-508 試験）パート 1 及び急性大出血患者を対象とした第 3b/4 相試験（14-505 試験、20██ 年 █ 月 █ 日カットオフ）のデータを使用して、andexanet の母集団薬物動態モデル及び 3 つの FXa 阻害剤（アピキサバン、リバーロキサバン及びエドキサバン）それぞれの andexanet の PK-PD モデルを構築した。母集団薬物動態モデル及び PK-PD モデルの構築過程及び結果の詳細は（【モジュール 2.7.2、3.6 項】）に提示する。

母集団薬物動態モデルにおける共変量探索の結果、andexanet の PK パラメータと有意な関連が認められ最終モデルに組み入れられた共変量は、andexanet の中央コンパートメントのクリアランス（以下、CLA）に対する体重、CrCL、andexanet 原薬製造工程及び andexanet ボーラス投与量 100 mg 超の影響並びに VA に対する体重、FXa 阻害剤併用及び andexanet ボーラス投与量 100 mg 毎の増加の影響であった。感度分析モデルにおける共変量の PK パラメータへの影響を Figure 2.5.3-3 に提示する。

Figure 2.5.3-3: Andexanet の母集団薬物動態感度分析モデルにおける共変量の薬物動態パラメータへの影響



Source: モジュール 2.7.2 Figure 16

Abbreviations: CI=confidence interval; CLA=central clearance of free andexanet; FXI=fXa inhibitor; FXA=fXa=factor Xa; Gen1P1&2 = generation 1 processes 1 and 2; Gen2 = generation 2; JPN=Japanese; Non-JPN = non-Japanese; VA = central volume of andexanet.

構築した PK-PD モデルを用いて、各 FXa 阻害剤を国内での承認用法・用量を定常状態に到達するまで投与された仮想患者に対して、andexanet を申請用法・用量で投与したときの抗 FXa 活性低下率を予測した。各 FXa 阻害剤投与後に申請用法・用量の andexanet を投与したときの、点滴静注終了時の抗 FXa 活性低下率の中央値は、アピキサバン 5 mg BID 又は 10 mg BID では 69.8%～89.2%、リバーロキサバン 15 mg QD 又は 15 mg BID では 77.1%～93.9%、エドキサバン 30 mg QD 又は 60 mg QD では 60.0%～75.3%であった。

4 有効性の概括評価

Andexanet の臨床の有効性の評価は、日本人被験者が参加した 2 試験（16-508 試験及び 14-505 試験）を評価資料として用いた。16-508 試験は健康被験者を対象とした第 2 相試験であり、14-505 試験は FXa 阻害剤による治療中に急性大出血を発現した患者を対象とした国際共同第 3b/4 相試験であった。また、外国人健康被験者対象の第 3 相試験 2 試験（14-503 試験及び 14-504 試験）を参考資料として用いた。

- 16-508 試験（第 2 相試験）：FXa 阻害剤（アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバン）が投与された日本人及び白人健康被験者を対象としたランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験（andexanet：GEN2 製剤）
 - パート 1（コホート 1～5）：日本人健康被験者に対する有効性、PK、薬力学（以下、PD）、安全性及び忍容性を評価すると共に、日本人健康被験者と白人健康被験者との類似性を検討
 - パート 2（コホート 6～10）：パート 1 と異なる用量で FXa 阻害剤を投与した場合又はパート 1 と異なる時間から治験薬を投与開始した場合の日本人健康被験者に対する有効性、PK、PD、安全性及び忍容性を評価
- 14-505 試験 [国際共同第 3b/4 相試験（ANNEXA-4）]：FXa 阻害剤（アピキサバン、リバーロキサバン、エドキサバン又はエノキサパリン）による治療中に急性大出血を発現した患者（日本人患者を含む）を対象としたオープンラベル試験（andexanet：GEN1 製剤及び GEN2 製剤）
- 14-503 試験（第 3 相試験）：FXa 阻害剤（アピキサバン）が投与された比較的高年齢の健康被験者を対象としたランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験（andexanet：GEN1 製剤）
 - パート 1：andexanet 又はプラセボの静脈内ボラス投与（以下、ボラス投与）のみ
 - パート 2：andexanet 又はプラセボのボラス投与と静脈内点滴投与（以下、点滴静注）
- 14-504 試験（第 3 相試験）：FXa 阻害剤（リバーロキサバン）が投与された比較的高年齢の健康被験者を対象としたランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験（andexanet：GEN1 製剤）
 - パート 1：andexanet 又はプラセボのボラス投与のみ
 - パート 2：andexanet 又はプラセボのボラス投与と点滴静注

評価資料である 16-508 試験及び 14-505 試験の重要な有効性評価項目を [Table 2.5.4-1](#) に示す。

16-508 試験及び 14-505 試験の重要な有効性評価項目は、抗 FXa 活性、非結合型 FXa 阻害剤濃度、トロンビン産生能 [内因性トロンビン産生能（以下、ETP）として測定] であり、いずれの試験でも抗 FXa 活性の変化率を主要評価項目とした。既存の FXa 阻害剤の抗 FXa 活性は、FXa 酵素活性阻害の直接的な指標であることから、FXa 阻害剤の抗凝固作用の無効化の指標として適切と考えられた。さらに、14-505 試験では止血効果も主要評価項目として評価した。また、参考資料（14-503 試験、14-504 試験）の重要な有効性評価項目は、抗 FXa 活性、非結合型 FXa 阻害剤濃度、トロンビン産生能（ETP として測定）であった。

Table 2.5.4-1: 重要な有効性評価項目（16-508 試験、14-505 試験）

重要な有効性評価項目	16-508 試験	14-505 試験
抗 FXa 活性の変化率	P	P
止血効果	—	P
非結合型 FXa 阻害剤濃度	S	E
トロンビン産生能の変化量	S	E
トロンビン産生能が基準範囲下限値以上の被験者の割合	S	—

FXa = 血液凝固第 Xa 因子

P: 主要評価項目、S: 副次評価項目、E: 探索的評価項目

なお、臨床試験実施中に培養工程のスケールアップなどを目的として andexanet 原薬の製造工程を変更したため、治験薬（andexanet）を、従来の原薬製造工程で製造した GEN1 製剤から新しい原薬製造工程で製造した GEN2 製剤に切り替えた。評価資料の 16-508 試験では GEN2 製剤を使用し、14-505 試験では GEN1 製剤と GEN2 製剤の両方を使用した。参考資料の 14-503 試験及び 14-504 試験では GEN1 製剤を使用した。

4.1 健康被験者での有効性

4.1.1 試験デザイン

4.1.1.1 16-508 試験 [評価資料]

16-508 試験は、日本人及び白人健康被験者を対象とした第 2 相、単施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験であり、FXa 阻害剤（アピキサバン、リバーロキサバン、エドキサバン）を投与し、その血漿中濃度が定常状態に到達した後に andexanet を投与し、FXa 阻害剤の抗凝固作用に対する andexanet の中和効果を評価した。本治験は 2 パート 10 コホートで構成され、パート 1 では日本人被験者を対象に andexanet の有効性（FXa 阻害剤の抗凝固作用の無効化）をプラセボと比較するとともに、日本人被験者と白人被験者との類似性を検討した。パート 2 では日本人被験者を対象に、パート 1 と異なる用量で FXa 阻害剤を投与した場合又はパート 1 と異なる時間から治験薬を投与開始した場合の andexanet による FXa 阻害剤の抗凝固作用の無効化をプラセボと比較した。

16-508 試験の主要評価項目は、抗 FXa 活性のベースラインから EOI 最低値までの変化率であった。副次評価項目としては、抗 FXa 活性のベースラインからボーラス投与終了時の最低値（以下、EOB 最低値）までの変化率、非結合型 FXa 阻害剤濃度の変化量、トロンビン産生能の変化量、トロンビン産生能が基準範囲下限値以上の被験者の割合を評価した。

Andexanet の用法用量（低用量又は高用量）を Table 2.5.4-2 に示す。また、コホートごと（FXa 阻害剤の種類と用法及び用量ごと）の andexanet の用法用量（低用量又は高用量のいずれか）及び投与時期を Table 2.5.4-3 に示す。

被験者には、コホートごとにあらかじめ定められた FXa 阻害剤が Day 1～6 まで経口投与され、Day 6 の朝の FXa 阻害剤投与後（すなわち、FXa 阻害剤の最終投与後）、コホートごとにあらかじめ定められた時間に andexanet 又はプラセボが投与された。

2.5 臨床に関する概括評価 アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Table 2.5.4-2: Andexanet の用法用量（低用量又は高用量）（16-508 試験）

用量	用法
低用量	Andexanet 400 mg を 30 mg/min の目標速度でボラス投与後、480 mg を 4 mg/min の速度で 120 分かけて点滴静注する。
高用量	Andexanet 800 mg を 30 mg/min の目標速度でボラス投与後、960 mg を 8 mg/min の速度で 120 分かけて点滴静注する。

Table 2.5.4-3: コホートごと（FXa 阻害剤の種類と用法及び用量ごと）の andexanet の用法用量（低用量又は高用量のいずれか）及び投与時期（16-508 試験）

パート	コホート	人種	FXa 阻害剤の種類と用法及び用量	Andexanet の用量	Andexanet の投与時期
1	1	日本人	アピキサバン 5 mg、1 日 2 回	低用量	アピキサバンの最終投与 3 時間後
	2	日本人	リバーロキサバン 15 mg、1 日 2 回	高用量	リバーロキサバンの最終投与 4 時間後
	3	日本人	エドキサバン 60 mg、1 日 1 回	高用量	エドキサバンの最終投与 3 時間後
	4	日本人	エドキサバン 60 mg、1 日 1 回	高用量	エドキサバンの最終投与 90 分後
	5	白人	アピキサバン 5 mg、1 日 2 回	低用量	アピキサバンの最終投与 3 時間後
2	6	日本人	アピキサバン 10 mg、1 日 2 回	高用量	アピキサバンの最終投与 3 時間後
	7	日本人	エドキサバン 30 mg、1 日 1 回	低用量	エドキサバンの最終投与 90 分後
	8	日本人	アピキサバン 10 mg、1 日 2 回	低用量	アピキサバンの最終投与 8 時間後
	9	日本人	リバーロキサバン 15 mg、1 日 2 回	低用量	リバーロキサバンの最終投与 8 時間後
	10	日本人	エドキサバン 60 mg、1 日 1 回	低用量	エドキサバンの最終投与 8 時間後

FXa = 血液凝固第 Xa 因子

4.1.1.2 14-503 試験及び 14-504 試験 [参考資料]

14-503 試験及び 14-504 試験の試験デザインの概要を [Table 2.5.4-4](#) に示す。

2.5 臨床に関する概括評価 アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Table 2.5.4-4: 試験デザインの概要（14-503 試験、14-504 試験）

14-503 試験		14-504 試験
対象	比較的高年齢（50～75 歳）の健康被験者	比較的高年齢（50～75 歳）の健康被験者
FXa 阻害剤	種類	アピキサバン
	用法及び用量	5 mg 1 日 2 回、3.5 日間経口投与
Andexanet	種類	GEN1 製剤
	投与時期	アピキサバンの最終投与 3 時間後
	用法及び用量	リバーロキサバンの最終投与 4 時間後
	パート 1	パート 1
	400 mg 又はプラセボをボーラス投与	800 mg 又はプラセボをボーラス投与
	パート 2	パート 2
	400 mg 又はプラセボをボーラス投与、続いて 480 mg 又はプラセボを点滴静注（120 分）	800 mg 又はプラセボをボーラス投与、続いて 960 mg 又はプラセボを点滴静注（120 分）
評価項目	抗 FXa 活性、 非結合型アピキサバン濃度、 ETP	抗 FXa 活性、 非結合型リバーロキサバン濃度、 ETP

ETP = 内因性トロンビン産生能、FXa = 血液凝固第 Xa 因子、GEN1 製剤 = 従来の原薬製造工程で製造した andexanet
Source: モジュール 2.7.3、1.3.3 項及び 1.3.4 項

4.1.2 被験者の内訳及び人口統計学的特性

4.1.2.1 16-508 試験 [評価資料]

パート 1（コホート 1～5）

計 51 例が組み入れられ、その内訳は日本人 42 例（コホート 1～4）及び白人 9 例（コホート 5）であった。51 例すべてに治験薬が投与され、これら 51 例を有効性解析対象集団とした。51 例すべてが治験薬の投与を完了し、このうち 50 例が試験を完了した。コホート 4 の andexanet 群の 1 例が追跡調査期間中に試験を中止した。試験中止理由は「被験者の判断」であった。

パート 1 の被験者の内訳及び人口統計学的特性の詳細を【モジュール 2.7.3、2.1.1 項及び 2.1.2 項】に示す。

パート 2（コホート 6～10）

日本人被験者 57 例（コホート 6～10）が組み入れられ、FXa 阻害剤の投与が開始された。その後、57 例中 56 例に治験薬が投与され、全員が投与を完了した。残りの 1 例は、コホート 10 のプラセボ群に割り付けられたが、治験薬は投与されなかった。治験薬が投与された 56 例中 55 例が試験を完了し、1 例（コホート 6 の andexanet 群）が試験を中止した（試験中止理由は「追跡不能」）。治験薬が投与された 56 例を有効性解析対象集団とした。

パート 2 の被験者の内訳及び人口統計学的特性の詳細を【モジュール 2.7.3、2.2.1 項及び 2.2.2 項】に示す。

4.1.2.2 14-503 試験及び 14-504 試験 [参考資料]

14-503 試験の被験者の内訳及び人口統計学的特性の詳細を【[モジュール 2.7.3、2.4.1 項](#)】及び【[モジュール 2.7.3、2.4.2 項](#)】に、14-504 試験の被験者の内訳及び人口統計学的特性の詳細を【[モジュール 2.7.3、2.5.1 項](#)】及び【[モジュール 2.7.3、2.5.2 項](#)】に示す。

14-503 試験及び 14-504 試験の人口統計学的特性は、パート 1 及びパート 2 とともに andexanet 群とプラセボ群でおおむね類似しており、パート 1 とパート 2 との間でも類似していた。

4.1.3 FXa 阻害剤の抗 FXa 活性に対する中和効果

4.1.3.1 16-508 試験 [評価資料]

パート 1（コホート 1～5）

andexanet 群の抗 FXa 活性のベースラインから EOI 最低値までの平均変化率（主要評価項目）は、コホート 1（アピキサバン）で-93.83%、コホート 2（リバーロキサバン）で-97.83%、コホート 3（エドキサバン）で-77.25%、コホート 4（エドキサバン）で-70.50%、コホート 5（アピキサバン）で-93.00%であり、すべてのコホートでプラセボ群よりも有意に大きかった（ $p = 0.0081 \sim 0.0238$ ）（[Table 2.5.4-5](#)）。また、コホート 1（アピキサバン、日本人）とコホート 5（アピキサバン、白人）での平均変化率もほぼ同じであった。

抗 FXa 活性の推移としては、すべてのコホート（コホート 1～5）の andexanet 群で、ボラス投与終了時に抗 FXa 活性（平均変化率）の速やかな低下がみられ、点滴静注の間、そのレベルは持続又はさらに低下した。Andexanet 群でみられた抗 FXa 活性の速やかな低下はプラセボ群ではみられなかった。点滴静注終了後、抗 FXa 活性は経時的に上昇し、点滴静注終了後約 2～4 時間（ボラス投与終了後約 4～6 時間）でプラセボ群と同レベルになった。その後、抗 FXa 活性はプラセボ群と同様の推移で低下した（【[モジュール 2.7.3、Figure 1](#)】）。

パート 1 の抗 FXa 活性の結果の詳細を【[モジュール 2.7.3、2.1.3 項](#)及び、[2.1.4.1 項](#)】に示す。

パート 2（コホート 6～10）

andexanet 群の抗 FXa 活性のベースラインから EOI 最低値までの平均変化率（主要評価項目）は、コホート 6（アピキサバン）で-97.17%、コホート 7（エドキサバン）で-51.88%、コホート 8（アピキサバン）で-92.33%、コホート 9（リバーロキサバン）で-94.00%、コホート 10（エドキサバン）で-65.63%であり、コホート 7 以外のすべてのコホートでプラセボ群よりも有意に大きかった（ $p = 0.0007 \sim 0.0238$ ）。コホート 7（エドキサバン）では有意ではなかったものの（ $p = 0.2667$ ）、プラセボ群よりも大きかった（[Table 2.5.4-6](#)）。

抗 FXa 活性の推移としては、すべてのコホート（コホート 6～10）の andexanet 群で、ボラス投与終了時に抗 FXa 活性（平均変化率）の速やかな低下がみられ、点滴静注の間、そのレベルは持続した。Andexanet 群でみられた抗 FXa 活性の速やかな低下はプラセボ群ではみられなかった。点滴静注終了後、抗 FXa 活性は経時的に上昇し、点滴静注終了後約 2～4 時間（ボラス投与終了後約 4～6 時間）でプラセボ群と同レベルになった。その後、抗 FXa 活性はプラセボ群と同様の推移で低下した（【[モジュール 2.7.3、Figure 7](#)】）。

パート 2 の抗 FXa 活性の結果の詳細を【[モジュール 2.7.3、2.2.3 項](#)及び [2.2.4.1 項](#)】に示す。

以上、16-508 試験のパート 1（コホート 1～5）及びパート 2（コホート 6～10）の結果、FXa 阻害剤の抗 FXa 活性に対する andexanet の中和効果が日本人被験者で確認され、その程度は白人被験者とほぼ同じであると考えられた。

2.5 臨床に関する概括評価

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Table 2.5.4-5: 抗 FXa 活性のベースラインから EOI 最低値までの変化率 [16-508 試験（パート 1）：有効性解析対象集団]

	Cohort 1		Cohort 2		Cohort 3		Cohort 4		Cohort 5	
	Apixaban		Rivaroxaban		Edoxaban		Edoxaban		Apixaban	
	5 mg BID		15 mg BID		60 mg QD		60 mg QD		5 mg BID	
	Low dose		High dose		High dose		High dose		Low dose	
	andexanet	Placebo	andexanet	Placebo	andexanet	Placebo	andexanet	Placebo	andexanet	Placebo
	(N=6)	(N=3)	(N=6)	(N=3)	(N=8)	(N=4)	(N=8)	(N=4)	(N=6)	(N=3)
Percent change from baseline to EOI nadir ^a										
n	6	3	6	3	8	4	8	4	6	3
Mean	-93.83	-26.33	-97.83	-41.33	-77.25	-47.75	-70.50	-34.00	-93.00	-37.00
SD	2.14	7.37	0.75	10.21	11.74	11.50	13.58	12.75	1.10	14.73
Comparison of percent change from baseline to EOI nadir ^a										
n1/n2	6/3		6/3		8/4		8/4		6/3	
Location shift ^b	-65.50		-61.00		-32.50		-36.50		-59.00	
95% CI ^b	(-78.00, -58.00)		(-65.00, -44.00)		(-47.00, -9.00)		(-62.00, -9.00)		(-70.00, -38.00)	
p-value ^c	0.0238		0.0119		0.0081		0.0081		0.0119	

BID = Twice daily; CI = Confidence interval; CSR = Clinical study report; EOI = End of infusion; FXa = Factor Xa; QD = Once daily; SD = Standard deviation.

Cohort 1 (Japanese) = apixaban (5 mg BID) + low dose andexanet at 3 hours post apixaban.

Cohort 2 (Japanese) = rivaroxaban (15 mg BID) + high dose andexanet at 4 hours post rivaroxaban.

Cohort 3 (Japanese) = edoxaban (60 mg QD) + high dose andexanet at 3 hours post edoxaban.

Cohort 4 (Japanese) = edoxaban (60 mg QD) + high dose andexanet at 90 minutes post edoxaban.

Cohort 5 (Caucasian) = apixaban (5 mg BID) + low dose andexanet at 3 hours post apixaban.

n = 評価可能な抗 FXa 活性の測定値が得られた被験者数

n1/n2 = Andexanet 群で評価可能な抗 FXa 活性の測定値が得られた被験者数/プラセボ群で評価可能な抗 FXa 活性の測定値が得られた被験者数

Note: ベースラインは Day 6 の andexanet 投与前の測定値とした。ベースライン及びベースライン後の両方の測定値が得られた被験者のみを対象とした。

^a EOI nadir を、各被験者の点滴静注開始後 110 分（終了前 10 分）、終了前 2 分及び終了後 5 分の値のうちで最も低い値とした。

^b Location shift（andexanet 群とプラセボ群との平均変化率の差）及びその CI の算出には Hodges-Lehmann 法を用いた。

^c 正確な両側 Wilcoxon の順位和検定

Source: 16-508 study (Part 1) CSR Table 11.5.1.1-1、Table 11.5.1.1-2

2.5 臨床に関する概括評価

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Table 2.5.4-6: 抗 FXa 活性のベースラインから EOI 最低値までの変化率 [16-508 試験（パート 2）：有効性解析対象集団]

	Cohort 6		Cohort 7		Cohort 8		Cohort 9		Cohort 10	
	Apixaban		Edoxaban		Apixaban		Rivaroxaban		Edoxaban	
	10 mg BID		30 mg QD		10 mg BID		15 mg BID		60 mg QD	
	High Dose		Low Dose		Low Dose		Low Dose		Low Dose	
	Andexanet	Placebo	Andexanet	Placebo	Andexanet	Placebo	Andexanet	Placebo	Andexanet	Placebo
	(N=6)	(N=3)	(N=8)	(N=4)	(N=6)	(N=3)	(N=10)	(N=5)	(N=8)	(N=3)
Percent change from baseline to EOI nadir ^a										
n	6	3	8	4	6	3	10	5	8	3
Mean	-97.17	-32.00	-51.88	-39.50	-92.33	-25.33	-94.00	-41.20	-65.63	-28.67
SD	0.75	2.65	11.10	21.19	1.97	5.13	2.71	12.99	8.23	4.73
Comparison of percent change from baseline to EOI nadir ^a										
n1/n2	6 / 3		8 / 4		6 / 3		10 / 5		8 / 3	
Location shift ^b	-66.00		-15.50		-68.00		-56.50		-35.00	
95% CI ^b	(-68.00, -61.00)		(-38.00, 17.00)		(-74.00, -59.00)		(-65.00, -39.00)		(-53.00, -24.00)	
p-value ^c	0.0119		0.2667		0.0238		0.0007		0.0121	

BID = Twice daily; CI = Confidence interval; CSR = Clinical study report; EOI = End of infusion; FXa = Factor Xa; QD = Once daily; SD = Standard deviation.

Cohort 6 (Japanese) = apixaban (10 mg BID) + high dose andexanet at 3 hours post apixaban.

Cohort 7 (Japanese) = edoxaban (30 mg QD) + low dose andexanet at 90 minutes post edoxaban.

Cohort 8 (Japanese) = apixaban (10 mg BID) + low dose andexanet at 8 hours post apixaban.

Cohort 9 (Japanese) = rivaroxaban (15 mg BID) + low dose andexanet at 8 hours post rivaroxaban.

Cohort 10 (Japanese) = edoxaban (60 mg QD) + low dose andexanet at 8 hours post edoxaban.

n = 評価可能な抗 FXa 活性の測定値が得られた被験者数

n1/n2 = Andexanet 群で評価可能な抗 FXa 活性の測定値が得られた被験者数/プラセボ群で評価可能な抗 FXa 活性の測定値が得られた被験者数

Note: ベースラインは Day 6 の andexanet 投与前の測定値とした。ベースライン及びベースライン後の両方の測定値が得られた被験者のみを対象とした。

^a EOI nadir を、各被験者の点滴静注開始後 110 分（終了前 10 分）、終了前 2 分及び終了後 5 分の値のうちで最も低い値とした。

^b Location shift（andexanet 群とプラセボ群との平均変化率の差）及びその CI の算出には Hodges-Lehmann 法を用いた。

^c 正確な両側 Wilcoxon の順位和検定

Source: 16-508 study (Part 2) CSR Table 11.5.1.1-1、Table 11.5.1.1-2

4.1.3.2 14-503 試験及び 14-504 試験 [参考資料]

14-503 試験

アピキサバンの抗 FXa 活性は、パート 1（ボーラス投与のみ）及びパート 2（ボーラス投与後に点滴静注）とも、andexanet 投与によって速やかに低下した。抗 FXa 活性のベースラインから最低値までの平均変化率は、パート 1 の andexanet 群では-93.86%、パート 2 の andexanet 群では-92.34%であり、いずれのパートでもプラセボ群よりも andexanet 群で有意に低下した（ $p < 0.0001$ ）。14-503 試験の抗 FXa 活性の結果の詳細を【モジュール 2.7.3、2.4.3 項及び 2.4.4 項】に示す。

14-504 試験

リバーロキサバンの抗 FXa 活性は、パート 1（ボーラス投与のみ）及びパート 2（ボーラス投与後に点滴静注）とも、andexanet 投与によって速やかに低下した。抗 FXa 活性のベースラインから最低値までの平均変化率は、パート 1 の andexanet 群では-92.22%、パート 2 の andexanet 群では-96.72%であり、いずれのパートでもプラセボ群よりも andexanet 群で有意に低下した（ $p < 0.0001$ ）。14-504 試験の抗 FXa 活性の結果の詳細を【モジュール 2.7.3、2.5.3 項及び 2.5.4 項】に示す。

4.1.4 非結合型 FXa 阻害剤濃度の低下

4.1.4.1 16-508 試験 [評価資料]

パート 1（コホート 1～5）

すべてのコホート（コホート 1～5）の andexanet 群で、ボーラス投与終了時に非結合型 FXa 阻害剤濃度（平均値）の速やかな低下がみられ、点滴静注の間、そのレベルは持続又はさらに低下した。Andexanet 群でみられた非結合型 FXa 阻害剤濃度の速やかな低下はプラセボ群ではみられなかった。点滴静注終了後、非結合型 FXa 阻害剤濃度は経時的に上昇し、点滴静注終了後約 2～4 時間（ボーラス投与終了後約 4～6 時間）でプラセボ群と同レベルになった。その後、非結合型 FXa 阻害剤濃度はプラセボ群と同様の推移で低下した。

パート 1 の非結合型 FXa 阻害剤濃度の結果の詳細を【モジュール 2.7.3、2.1.4.2 項】に示す。

パート 2（コホート 6～10）

すべてのコホート（コホート 6～10）の andexanet 群で、ボーラス投与終了時に非結合型 FXa 阻害剤濃度（平均値）の速やかな低下がみられ、点滴静注の間、そのレベルは持続した。Andexanet 群でみられた非結合型 FXa 阻害剤濃度の速やかな低下はプラセボ群ではみられなかった。

点滴静注終了後、非結合型 FXa 阻害剤濃度は経時的に上昇し、点滴静注終了後約 2～4 時間（ボーラス投与終了後約 4～6 時間）でプラセボ群と同レベルになった。その後、非結合型 FXa 阻害剤濃度はプラセボ群と同様の推移で低下した。

パート 2 の非結合型 FXa 阻害剤濃度の結果の詳細を【モジュール 2.7.3、2.2.4.2 項】に示す。

4.1.4.2 14-503 試験及び 14-504 試験 [参考資料]

14-503 試験

パート 1（ボーラス投与のみ）及びパート 2（ボーラス投与後に点滴静注）とも、主要評価項目と同様に、非結合型アピキサバン濃度の変化量で andexanet とプラセボとの間に有意な差が認められた。14-503 試験の非結合型アピキサバン濃度の結果の詳細を【モジュール 2.7.3、2.4.4 項】に示す。

14-504 試験

パート 1（ボーラス投与のみ）及びパート 2（ボーラス投与後に点滴静注）とも、主要評価項目と同様に、非結合型リバーロキサバン濃度の変化量で **andexanet** とプラセボとの間に有意な差が認められた。14-504 試験の非結合型リバーロキサバン濃度の結果の詳細を【[モジュール 2.7.3、2.5.4 項](#)】に示す。

4.1.5 FXa 阻害剤によるトロンビン産生抑制に対する効果

4.1.5.1 16-508 試験 [評価資料]

パート 1（コホート 1～5）

すべてのコホート（コホート 1～5）の **andexanet** 群で、FXa 阻害剤によって低下した ETP（平均値）が **andexanet** ボーラス投与終了時には速やかに上昇した。ETP はボーラス投与終了時に FXa 阻害剤投与前（Day 1）のベースラインと同程度に戻る又はそれを上回り、点滴静注の間、そのレベルは持続した。**Andexanet** 群でみられた ETP の速やかな上昇はプラセボ群ではみられなかった。点滴静注終了後、ETP は約 2～4 時間（ボーラス投与終了後約 4～6 時間）まで経時的に低下し、その後、プラセボ群と同レベルになった。

パート 1 の ETP の結果の詳細を【[モジュール 2.7.3、2.1.4.3 項](#)及び [2.1.4.4 項](#)】に示す。

パート 2（コホート 6～10）

すべてのコホート（コホート 6～10）の **andexanet** 群で、FXa 阻害剤によって低下した ETP（平均値）が **andexanet** ボーラス投与終了時には速やかに上昇した。ETP はボーラス投与終了時に FXa 阻害剤投与前（Day 1）のベースラインと同程度に戻る又はそれを上回り、点滴静注の間、そのレベルは持続した。**Andexanet** 群でみられた ETP の速やかな上昇はプラセボ群ではみられなかった。

点滴静注終了後、ETP は約 2～4 時間（ボーラス投与終了後約 4～6 時間）までおおむね経時的に低下し、その後、プラセボ群と同レベルになった。

パート 2 の ETP の結果の詳細を【[モジュール 2.7.3、2.2.4.3 項](#)及び [2.2.4.4 項](#)】に示す。

4.1.5.2 14-503 試験及び 14-504 試験 [参考資料]

14-503 試験

ETP の変化量は、パート 1（ボーラス投与のみ）及びパート 2（ボーラス投与後に点滴静注）ともに、**andexanet** とプラセボとの間に有意な差が認められた。14-503 試験の ETP の結果の詳細を【[モジュール 2.7.3、2.4.4 項](#)】に示す。

14-504 試験

ETP の変化量は、パート 1（ボーラス投与のみ）及びパート 2（ボーラス投与後に点滴静注）ともに、**andexanet** とプラセボとの間に有意な差が認められた。14-504 試験の ETP の結果の詳細を【[モジュール 2.7.3、2.5.4 項](#)】に示す。

4.2 患者での有効性（14-505 試験 [評価資料]）

14-505 試験はデータカットオフ（2020 年 6 月 30 日）時点で得られた結果を提示する。

4.2.1 試験デザイン

Andexanet の実臨床での患者集団、すなわち FXa 阻害剤による治療中に急性大出血を発現した患者（日本人患者を含む）を対象に、FXa 阻害剤の抗凝固作用に対する andexanet の中和効果及び止血効果を評価した。FXa 阻害剤による治療を受けており、FXa 阻害剤の最終投与から 18 時間以内（不明を含む）に andexanet の投与が可能な患者を組み入れた。ただし、14-505 試験で設定されているエノキサパリンの投与量（1 mg/kg/day 以上）は国内で未承認であることから、国内の実施医療機関ではエノキサパリンが投与された患者は組み入れなかった。

主要評価項目は、抗 FXa 活性のベースラインから最低値（andexanet のボラス投与終了 5 分後から点滴静注終了 10 分後までの間の測定値のうちの最低値）までの変化率、及び止血効果の達成であった。副次評価項目としては、抗 FXa 活性の低下と止血効果の達成との関連性、主な探索的評価項目は非結合型 FXa 阻害剤濃度、トロンビン産生能を評価した。なお、止血効果の評価では、止血効果の判定基準【モジュール 2.7.3、Table 8】に基づき、出血部位ごとに独立エンドポイント判定委員会が、「Excellent」、「Good」又は「Poor/None」で止血効果を判定した。「Excellent」又は「Good」を止血効果の達成とした。

14-505 試験で用いた andexanet の用法及び用量は 16-508 試験と同じであり（Table 2.5.4-2）、低用量又は高用量の 2 種類である。Table 2.5.4-7 で示すとおり、FXa 阻害剤の種類、用量及び投与時期に応じて、低用量又は高用量のいずれかを選択した（設定根拠は【モジュール 2.7.2、3.7.1 項】を参照）。

なお、国内の実施医療機関での FXa 阻害剤の種類、用量及び投与時期ごとの andexanet の用法用量（低用量又は高用量）は、20 年 月の 相談及び 16-508 試験の予備解析結果を踏まえ、Table 2.5.4-8 のとおりとした。

Table 2.5.4-7: FXa 阻害剤の種類、用量及び投与時期ごとの andexanet の用法用量（低用量又は高用量のいずれか）の使い分け（14-505 試験）

FXa 阻害剤の種類	直前の FXa 阻害剤の 用量	FXa 阻害剤の投与時期 (直前の FXa 阻害剤投与からの経過時間)	
		8 時間未満又は不明	8 時間以上
リバーロキサバン	10 mg 以下	低用量	
	10 mg 超/不明	高用量	
アピキサバン	5 mg 以下	低用量	
	5 mg 超/不明	高用量	
エノキサパリン	40 mg 以下	低用量	低用量
	40 mg 超/不明	高用量	
エドキサバン	30 mg 未満	低用量	
	30 mg 以上/不明	高用量	
不明	不明	高用量	

FXa = 血液凝固第 Xa 因子

Table 2.5.4-8: 本邦での FXa 阻害剤の種類、用量及び投与時期ごとの andexanet の用法用量（低用量又は高用量のいずれか）の使い分け（14-505 試験）

FXa 阻害剤の種類	直前の FXa 阻害剤の 用量	FXa 阻害剤の投与時期 (直前の FXa 阻害剤投与からの経過時間)	
		8 時間未満又は不明	8 時間以上
リバーロキサバン	10 mg 以上/不明	高用量	
アピキサバン	5 mg 以下	低用量	
	5 mg 超/不明	高用量	低用量
エドキサバン	30 mg 以上/不明	高用量	
不明	不明	高用量	

FXa = 血液凝固第 Xa 因子

4.2.2 被験者の内訳及び人口統計学的特性

Andexanet は 477 例（日本人 17 例）に投与された。本治験を完了したのは 477 例中 392 例（82.2%）、継続中は 3 例（0.6%）、中止したのは 82 例（17.2%）であった。中止理由は、死亡（78 例）、追跡不能（1 例）、早期中止（2 例）、同意撤回（1 例）であった。日本人で本治験を完了したのは 17 例中 16 例（94.1%）、中止したのは 1 例（5.9%）であり、その中止理由は死亡であった。

Andexanet が投与された 477 例（日本人 17 例）のうち、有効性解析対象集団の基準に合致した 347 例（日本人 14 例）を対象に有効性を評価した。有効性解析対象集団 347 例での年齢の中央値は 79.0 歳（範囲：24.0～97.0 歳）であった。大部分 [86.5%（300 例）] が白人で、性別では男性が 53.0%、女性が 47.0%であった。Andexanet 投与前に投与されていた FXa 阻害剤は、アピキサバンが 49.6%、リバーロキサバンが 37.5%、エドキサバンが 8.1%であった。出血部位は、頭蓋内出血が 71.2%と最も多く、次いで消化管出血が 22.5%、その他が 6.3%であった。

日本人の有効性解析対象集団 14 例での年齢の中央値は 77.0 歳（範囲：58.0～91.0 歳）、性別では男性が 57.1%（8 例）、女性が 42.9%（6 例）であった。Andexanet 投与前に投与されていた FXa 阻害剤は、アピキサバンが 35.7%（5 例）、リバーロキサバンが 37.5%（5 例）、エドキサバンが 28.6%（4 例）であり、出血部位はすべて頭蓋内出血であった。

14-505 試験の被験者の内訳及び人口統計学的特性の詳細を【[モジュール 2.7.3](#)、[2.3.1 項](#)及び [2.3.2 項](#)】に示す。

4.2.3 FXa 阻害剤の抗 FXa 活性に対する中和効果（主要評価項目）

有効性解析対象集団全体での抗 FXa 活性の中央値は、いずれの FXa 阻害剤でも、andexanet のボラス投与後に速やかに低下し、点滴静注の間、そのレベルは維持された。点滴静注終了から 4 時間後まで抗 FXa 活性は緩やかに上昇した（【[モジュール 2.7.3](#)、[Figure 10](#)】）。

有効性解析集団全体での抗 FXa 活性のベースラインから最低値までの変化率の中央値（95%CI）は、アピキサバン投与被験者（172 例）で -93.3%（-94.2%、-92.5%）、リバーロキサバン投与被験者（130 例）で -94.1%（-95.1%、-93.0%）、エドキサバン投与被験者（28 例）で -71.3%（-82.3%、-65.2%）、エノキサパリン投与被験者（17 例）で -75.41%（-79.17%、-66.67%）であった。いずれの FXa 阻害剤でも、変化率の中央値の 95%CI が 0 を含まず、andexanet による FXa 阻害剤の抗 FXa 活性の低下が確認された（[Table 2.5.4-9](#)）。

日本人集団では、抗 FXa 活性のベースラインから最低値までの変化率の中央値（95%CI）は、

2.5 臨床に関する概括評価

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

アピキサバン投与被験者で-95.4%（-96.2%、-93.7%）、リバーロキサバン投与被験者で-96.1%（-97.8%、-94.5%）、エドキサバン投与被験者で-82.2%（-87.9%、-77.7%）であった（Table 2.5.4-9）。

なお、抗 FXa 活性のベースラインからの変化率を andexanet 製造工程（GEN1 製剤及び GEN2 製剤）別に評価した結果、全体として、FXa 活性に対する andexanet 製造工程の違いによる明らかな影響は認められなかった（【モジュール 2.7.3、3.3.1 項】）。

14-505 試験の抗 FXa 活性の結果の詳細を【モジュール 2.7.3、2.3.3.1 項及び 3.3.1 項】に示す。

2.5 臨床に関する概括評価

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Table 2.5.4-9: FXa 阻害剤別の抗 FXa 活性のベースラインから最低値までの変化率（14-505 試験：有効性解析対象集団）

		全体集団				日本人集団		
Variable	Statistic	Apixaban (ng/mL)	Rivaroxaban (ng/mL)	Edoxaban (ng/mL)	Enoxaparin (IU/mL)	Apixaban (ng/mL)	Rivaroxaban (ng/mL)	Edoxaban (ng/mL)
Percent Change	Patients (N)	172	130	28	17	5	5	4
	Mean (SD)	-90.9 (10.24)	-86.3 (20.56)	-65.8 (27.36)	-71.71 (14.261)	-94.9 (1.13)	-96.0 (1.20)	-82.5 (5.27)
	Median	-93.3	-94.1	-71.3	-75.41	-95.4	-96.1	-82.2
	Min, Max	-99.5, 0	-98.6, 34.0	-98.2, 9.5	-83.96, -21.95	-96.2, -93.7	-97.8, -94.5	-87.9, -77.7
	Median 95% CI	-94.2, -92.5	-95.1, -93.0	-82.3, -65.2	-79.17, -66.67	-96.2, -93.7	-97.8, -94.5	-87.9, -77.7
	25th, 75th Percentile	-95.3, -90.4	-96.4, -87.2	-84.5, -63.1	-79.17, -66.67	-95.6, -93.8	-96.2, -95.5	-87.0, -78.0

CI = Confidence interval; CSR = Clinical study report; FXa = Factor Xa; SD = Standard deviation.

Note: 抗 FXa 活性が 950 ng/mL 超の場合は 950 ng/mL（定量上限値）に置換し、4 ng/mL 未満の場合は 4 ng/mL（定量下限値）に置換した。

Note: 最低値、変化量及び変化率が欠測の場合は 0 で補完した。

Note: 中央値の 95%CI を、ノンパラメトリックな方法によって算出した。

Note: アピキサバン投与被験者の 1 例の臨床検査結果がリバーロキサバン投与被験者として報告された。本 Table では、本被験者をアピキサバン投与被験者として取り扱った。

Note: andexanet 投与中の最低値を andexanet のボラス投与終了後 30 分以内から点滴静注終了前 30 分以内までの間の測定値のうちの最低値とした。

Source: 14-505 study CSR Table 14.2.1.1a, Table 14.2.1.1aJ

4.2.3.1 事後解析

抗 FXa 活性測定値の原資料が確認できなかった 1 例を除外した有効性解析対象集団（全体 346 例、日本人 14 例）での FXa 阻害剤別の抗 FXa 活性について事後解析を実施した。抗 FXa 活性測定値の原資料が確認できなかった 1 例を除外した有効性解析対象集団（全体 346 例、日本人 14 例）での事後解析の結果、いずれの FXa 阻害剤でも、変化率の中央値の 95%CI が 0 を含まず、andexanet による FXa 阻害剤の抗 FXa 活性の有意な低下が確認された（[モジュール 2.7.3、2.3.3.1.1 項](#)）。

4.2.4 FXa 阻害剤による治療中に発現した急性大出血に対する止血効果（主要評価項目）

有効性解析対象集団 347 例（日本人 14 例）のうち、管理上の理由で評価が不能と判定された 7 例を除く 340 例（日本人 14 例）を対象に、独立エンドポイント判定委員会による有効な止血効果（andexanet 点滴静注終了 12 時間後に有効な止血効果として「Excellent」又は「Good」と判定された被験者の割合）を評価した。Andexanet 点滴静注終了 12 時間後の止血効果を [Table 2.5.4-10](#) に示す。

340 例全体では、止血効果として 232 例（68.2%）が「Excellent」、40 例（11.8%）が「Good」、68 例（20.0%）が「Poor/None」と判定され、有効な止血効果（「Excellent」又は「Good」）が得られた被験者の割合（正確な 95%CI）は 80.0%（75.3%、84.1%）であり、andexanet による良好な止血効果が確認された。また、FXa 阻害剤別の有効な止血効果（「Excellent」又は「Good」）が得られた被験者の割合（正確な 95%CI）は、アピキサバン投与被験者で 79.3%（72.4%、85.1%）、リバーロキサバン投与被験者で 80.3%（72.3%、86.8%）、エドキサバン投与被験者で 78.6%（59.0%、91.7%）、エノキサパリン投与被験者で 87.5%（61.7%、98.4%）であった。さらに、独立エンドポイント判定委員会によって管理上の理由から評価が不能と判定された 7 例を止血効果「Poor/None」として取り扱った感度分析でも同様の結果が得られた。部分集団解析の結果でも全体集団と同様の結果が認められた。加えて、andexanet 製造工程の違いによる明らかな影響も認められなかった。

日本人集団では、止血効果として 11 例（78.6%）が「Excellent」、1 例（7.1%）が「Good」、2 例（14.3%）が「Poor/None」と判定され、有効な止血効果（「Excellent」又は「Good」）が得られた被験者の割合（正確な 95%CI）は 85.7%（57.2%、98.2%）であった。

14-505 試験の止血効果の結果の詳細を【[モジュール 2.7.3、2.3.3.2 項](#)及び [3.3.2 項](#)】に示す。

2.5 臨床に関する概括評価

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Table 2.5.4-10: Andexanet の点滴静注終了 12 時間後の止血効果（14-505 試験：有効性解析対象集団）

Group	Subgroup	全体集団					日本人集団				
		Hemostatic Efficacy					Hemostatic Efficacy				
		Patients (N)	Excellent	Good	Excellent/ Good	Poor/ None	Patients (N)	Excellent	Good	Excellent/ Good	Poor/ None
			n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Overall		340	232 (68.2)	40 (11.8)	272 (80.0)	68 (20.0)	14	11 (78.6)	1 (7.1)	12 (85.7)	2 (14.3)
FXa Inhibitor	Apixaban	169	115 (68.0)	19 (11.2)	134 (79.3)	35 (20.7)	5	5 (100.0)	0	5 (100.0)	0
	Rivaroxaban	127	82 (64.6)	20 (15.7)	102 (80.3)	25 (19.7)	5	3 (60.0)	1 (20.0)	4 (80.0)	1 (20.0)
	Edoxaban	28	22 (78.6)	0	22 (78.6)	6 (21.4)	4	3 (75.0)	0	3 (75.0)	1 (25.0)
	Enoxaparin	16	13 (81.3)	1 (6.3)	14 (87.5)	2 (12.5)	0	NA	NA	NA	NA

CSR = Clinical study report; FXa = Factor Xa; N, n = Number of subjects, NA = Not applicable.

臨床上の理由で評価が不能と判定された被験者の止血効果を「Poor/None」として取り扱い、止血効果評価例に含めることとした。

管理上の理由で評価が不能と判定された被験者は止血効果評価例から除外した。

Source: 14-505 study CSR Table 19, Table 14.2.2.8, Table 14.2.2.2J, Table 14.2.2.8J

4.2.5 抗 FXa 活性の低下と止血効果の達成との関連性（副次評価項目）

止血効果を評価できた有効性解析対象集団 340 名を対象に、抗 FXa 活性の低下と止血効果の達成との関連性を評価した。

独立エンドポイント判定委員会の判定に基づき、止血効果を有効（「Excellent」又は「Good」）、有効でない（「Poor/None」）に分類し、ロジスティック回帰分析を実施して、抗 FXa 活性の低下と止血効果の達成との関連性を評価した。その結果、止血効果が有効である（「Excellent」又は「Good」）と判定され、かつ抗 FXa 活性が臨床上の閾値未満に低下していた被験者のオッズは、有効でない（「Poor/None」）と判定された被験者のオッズと比較して統計学的有意に高く、オッズ比（95%CI）は 1.850（1.010、3.388）であったが（ $p=0.046$ ）、Receiver operating characteristic（ROC）の曲線下面積（AUC）（95%CI）は 0.5551（0.4959、0.6144）であり、0.5 をわずかに上回る程度であった。

14-505 試験の抗 FXa 活性の低下と止血効果の達成との関連性の結果の詳細を【[モジュール 2.7.3、2.3.4.1 項](#)】に示す。

4.2.6 非結合型 FXa 阻害剤濃度の低下

非結合型アピキサバン濃度、非結合型リバーロキサバン濃度及び非結合型エドキサバン濃度は、andexanet のボラス投与開始と同時に速やかに低下し、低濃度の状態が点滴静注終了時まで維持された。また、アピキサバン投与被験者、リバーロキサバン投与被験者及びエドキサバン投与被験者のいずれでも、非結合型 FXa 阻害剤濃度の推移と抗 FXa 活性の推移は類似した。

14-505 試験の FXa 阻害剤濃度の結果の詳細を【[モジュール 2.7.3、2.3.5.1 項](#)】に示す。

4.2.7 FXa 阻害剤によるトロンビン産生抑制に対する効果

いずれの FXa 阻害剤投与被験者でも、ベースライン時の ETP の平均値及び中央値は、基準範囲下限値を下回っていた。Andexanet のボラス投与後に ETP は速やかに上昇して、その中央値は基準範囲下限値を上回り、点滴静注の間はそのレベルを持続した。点滴静注終了後は ETP の低下がみられ、その中央値は基準範囲下限値付近を推移した。

14-505 試験の ETP の結果の詳細を【[モジュール 2.7.3、2.3.5.2 項](#)】に示す。

4.2.8 データカットオフ後に入手した症例の結果

有効性解析対象集団 347 例の他に、データカットオフ後に 2 例（いずれも日本人）の有効性データが得られており、いずれの症例でも andexanet 投与後に抗 FXa 活性は減少し、良好な止血効果が示された。

4.3 有効性の結論

日本人被験者が参加した2試験（16-508試験、14-505試験）を評価資料とし、外国人被験者を対象とした2つの第3相試験（14-503試験、14-504試験）を参考資料として、andexanetの有効性を評価した。

16-508試験で、andexanetによるFXa阻害剤（アピキサバン、リバーロキサバン、エドキサバン）の抗FXa活性の低下、非結合型FXa阻害剤濃度の低下、トロンビン産生能の回復が日本人被験者で認められ、andexanetがFXa阻害剤の抗凝固作用を中和することが示された。また、日本人被験者で認められたFXa阻害剤の抗凝固作用に対するandexanetの中和効果は白人被験者と同様であった。16-508試験の有効性の結果は、外国人被験者を対象にした14-503試験及び14-504試験の結果とも同様であった。

FXa阻害剤（アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバン）による治療中に急性大出血を発現した患者を対象とした14-505試験でも、andexanetによるFXa阻害剤（アピキサバン、リバーロキサバン、エドキサバン）の抗FXa活性の低下が認められ、被験者の大部分に有効な止血効果（「Excellent」又は「Good」）が認められた。さらに、非結合型FXa阻害剤濃度の低下、トロンビン産生能の回復が認められた。したがって、当該患者集団でも、andexanetがFXa阻害剤の抗凝固作用を中和することが示唆された。また、日本人集団でも全体集団と一貫した結果が得られた。

以上より、andexanetはFXa阻害剤（アピキサバン、リバーロキサバン、エドキサバン）の抗凝固作用に対して優れた中和効果を有し、その結果、良好な止血効果が得られることが示唆された。

5 安全性の概括評価

Andexanet の臨床的安全性の評価は、健康被験者を対象とした第 1 相試験 4 試験（11-501 試験、14-506 試験、16-512 試験及び 19-514 試験）、第 2 相試験 2 試験（12-502 試験、16-508 試験）及び第 3 相試験 2 試験（14-503 試験、14-504 試験）、並びに FXa 阻害剤による治療中に急性大出血を発現した患者を対象とした第 3b/4 相試験 1 試験（14-505 試験）の計 9 試験の結果を用いて評価した。このうち、日本人被験者が参加した 16-508 試験（第 2 相試験）及び 14-505 試験（国際共同第 3b/4 相試験）の 2 試験を評価資料とし、外国人健康被験者を対象としたその他 7 試験を参考資料とした。

安全性評価項目は有害事象、臨床検査値（凝固検査、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、免疫原性）、バイタルサイン、心電図及び身体的所見であった。なお、急性大出血を発現した患者を対象とした 14-505 試験では、独立エンドポイント判定委員会が血栓性事象と死亡を評価し、一方、D-ダイマー及びプロトロンビンフラグメント 1+2（以下、F1+2）、血液生化学検査、尿検査、心電図データ及び身体的所見に関しては、これらの評価を計画しなかった。

また、FXa 阻害剤が投与された健康被験者を対象とした 14-506 試験、12-502 試験、14-503 試験、14-504 試験、16-512 試験の 5 試験に上述の 16-508 試験を加えた計 6 試験では併合解析を実施し、モジュール 2.7.4 ではこの併合解析の結果を示すこととした。一方、14-505 試験、19-514 試験及び 11-501 試験は対象集団又は投与条件が異なっていたため、併合解析には含めず、個々の試験の結果を示すこととした。評価資料の 16-508 試験は上記併合解析に含まれたが、個々の試験の結果も示した。

なお、臨床試験実施中に培養工程のスケールアップなどを目的として andexanet 原薬の製造工程を変更したため、治験薬（andexanet）を、従来の原薬製造工程で製造した GEN1 製剤から新しい原薬製造工程で製造した GEN2 製剤に切り替えた。評価資料の 16-508 試験では GEN2 製剤を使用し、14-505 試験では GEN1 製剤と GEN2 製剤の両方を使用した。参考資料の 16-512 試験では GEN1 製剤と GEN2 製剤の PK、PD 及び安全性を評価し、19-514 試験では、GEN1 製剤と GEN2 製剤の PK を評価した。その他の参考資料 5 試験（14-506 試験、12-502 試験、14-503 試験、14-504 試験及び 11-501 試験）では GEN1 製剤を使用した。

安全性の評価に関する詳細を【[モジュール 2.7.4、1.1 項](#)】に示す。

5.1 健康被験者での安全性

健康被験者を対象とした 8 試験（14-506 試験、12-502 試験、14-503 試験、14-504 試験、16-508 試験、16-512 試験、19-514 試験及び 11-501 試験）の結果を示す。

5.1.1 曝露状況及び人口統計学的特性

5.1.1.1 16-508 試験 [評価資料]

パート 1 では計 51 例が組み入れられ、その内訳は日本人 42 例（コホート 1～4）及び白人 9 例（コホート 5）であった。51 例すべてに治験薬が投与された（andexanet 34 例、プラセボ 17 例）。これら 51 例を安全性解析対象集団とした。51 例すべてが治験薬の投与を完了し、このうち 50 例が試験を完了した。コホート 4 の andexanet 群の 1 例が追跡調査期間中に試験を中止し、その試験中止理由は「被験者の判断」であった。

パート 2 では日本人 57 例が組み入れられ、FXa 阻害剤の投与が開始された。その後、このうち 56 例に治験薬が投与され（andexanet 38 例、プラセボ 18 例）、全員が投与を完了した。残りの 1

例は、コホート 10 のプラセボ群に割り付けられたが、治験薬は投与されなかった。治験薬が投与された 56 例中 55 例が試験を完了し、1 例（コホート 6 の andexanet 群）が試験を中止した（試験中止理由は「追跡不能」）。治験薬が投与された 56 例を安全性解析対象集団とした。

16-508 試験のパート 1 及びパート 2 の曝露状況の詳細を【[モジュール 2.7.4、1.2.1 項](#)】及び【[モジュール 2.7.4、1.2.2 項](#)】、人口統計学的特性の詳細を【[モジュール 2.7.4、1.3.1 項](#)】及び【[モジュール 2.7.4、1.3.2 項](#)】に示す。

5.1.1.2 19-514 試験 [参考資料]

本治験では、計 100 例が登録され、低用量（コホート 1：400 mg）と高用量（コホート 2：800 mg）の 2 種類の用量コホートそれぞれに対し、治療 Sequence の A（第 1 期に andexanet の GEN1 製剤、第 2 期に GEN2 製剤を投与）又は B（第 1 期に GEN2 製剤、第 2 期に GEN1 製剤を投与）のいずれかに各 25 例ずつランダムに割り付けられた。治療 Sequence の第 1 期で 100 例すべてに治験薬が投与され、第 2 期で 97 例に治験薬が投与された。本治験を完了したのは 95 例であり、5 例が中止となった。本治験を中止した 5 例の中止理由は、追跡不能が 3 例（コホート 1 の Sequence A、コホート 2 の Sequence A 及び B が各 1 例）、同意撤回が 1 例（コホート 1 の Sequence B）、尿中薬物検査陽性が 1 例（コホート 2 の Sequence B）であった。Andexanet が一度でも投与された被験者 100 例すべてを安全性解析対象集団に含めた。

19-514 試験の曝露状況及び人口統計学的特性の詳細を【[モジュール 2.7.4、1.2.4 項](#)】及び【[モジュール 2.7.4、1.3.4 項](#)】に示す。

5.1.1.3 14-506 試験、12-502 試験、14-503 試験、14-504 試験、16-508 試験及び 16-512 試験（併合解析）[参考資料]

6 試験の併合解析では、573 例に治験薬が投与されたことから（andexanet 417 例、プラセボ 156 例）、これら 573 例を併合解析の安全性解析対象集団とした。

試験を完了したのは andexanet 群の 417 例中 406 例（97.4%）、プラセボ群 156 例中 155 例（99.4%）であり、andexanet 群の 11 例（追跡不能 7 例、同意撤回 4 例）、プラセボ群の 1 例（有害事象）が試験を中止した。

用法用量別の andexanet ボーラス群で試験を完了したのは、90 mg 又は 210 mg ボーラス群 30 例中 29 例（96.7%）、400～420 mg ボーラス群 62 例中 61 例（98.4%）、600～800 mg ボーラス群 51 例中 51 例（100%）であり、90 mg 又は 210 mg ボーラス群の 1 例（追跡不能）及び 400～420 mg ボーラス群の 1 例（追跡不能）が試験を中止した。

用法用量別の andexanet ボーラス／点滴群で試験を完了したのは、400～420 mg ボーラス／点滴群 146 例中 144 例（98.6%）、720～800 mg ボーラス／点滴群 128 例中 121 例（94.5%）であり、400～420 mg ボーラス／点滴群の 2 例（追跡不能 1 例、同意撤回 1 例）及び 720～800 mg ボーラス／点滴群の 7 例（追跡不能 4 例、同意撤回 3 例）が試験を中止した。

当該併合解析の曝露状況及び人口統計学的特性の詳細を【[モジュール 2.7.4、1.2.5 項](#)】及び【[モジュール 2.7.4、1.3.5 項](#)】に示す。

5.1.1.4 11-501 試験 [参考資料]

被験者 32 例に登録及びランダム化後に治験薬が投与されたことから（andexanet 24 例、プラセボ 8 例）、これら 32 例を安全性解析対象集団とした。28 例（andexanet 20 例、プラセボ 8 例）で

治験薬の全量が投与されたが、残りの4例では有害事象（2例、いずれも「注入に伴う反応」）又は技術的な問題（2例）のため、治験薬の全量が投与されなかった。また、andexanet 600 mg 群の1例では投与中に発現した有害事象（「注入に伴う反応」）のため投与速度の変更が必要となった。治験薬の全量が投与されなかった被験者及び投与速度の変更が必要となったこれらの被験者も試験への参加を継続して治験実施計画書に規定された手順を終了し、32例すべてが試験を完了した。

11-501 試験の曝露状況及び人口統計学的特性の詳細を【[モジュール 2.7.4、1.2.6 項](#)】及び【[モジュール 2.7.4、1.3.6 項](#)】に示す。

5.1.2 有害事象

5.1.2.1 16-508 試験 [評価資料]

パート1では、有害事象の発現割合は andexanet 群とプラセボ群で同程度であった。死亡、治験薬の投与中止に至った有害事象及び特に注目する有害事象は認められなかった。重篤かつ重度の有害事象はコホート5（アピキサバン投与、白人）の andexanet 群の1例に認められた「腎結石症」のみであった。その他の有害事象の重症度はすべて軽度又は中等度であった。治験薬と関連のある有害事象はコホート3（エドキサバン投与、日本人）の andexanet 群の1例に認められた「頭痛」のみであった。

パート2では、死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び特に注目する有害事象は認められなかった。治験薬と関連のある有害事象はコホート7（エドキサバン投与）の andexanet 群の1例に認められた「発疹」のみであった。すべての有害事象の重症度が軽度であった。

16-508 試験（パート1）及び16-508 試験（パート2）の有害事象の概要を【[モジュール 2.7.4、2.1.1 項](#)】及び【[モジュール 2.7.4、2.1.2 項](#)】、比較的良好にみられる有害事象を【[モジュール 2.7.4、2.2.1 項](#)】及び【[モジュール 2.7.4、2.2.2 項](#)】、治験薬と関連のある有害事象を【[モジュール 2.7.4、2.3.1 項](#)】及び【[モジュール 2.7.4、2.3.2 項](#)】、死亡を【[モジュール 2.7.4、2.4.1 項](#)】及び【[モジュール 2.7.4、2.4.2 項](#)】、その他の重篤な有害事象を【[モジュール 2.7.4、2.5.1 項](#)】及び【[モジュール 2.7.4、2.5.2 項](#)】、その他の重要な有害事象を【[モジュール 2.7.4、2.6.1 項](#)】及び【[モジュール 2.7.4、2.6.2 項](#)】、器官別又は症候群別有害事象の解析を【[モジュール 2.7.4、2.7.1 項](#)】及び【[モジュール 2.7.4、2.7.2 項](#)】に示す。

5.1.2.2 19-514 試験 [参考資料]

Andexanet の400 mg を投与したときの有害事象の発現割合は GEN1 製剤で22.4%（11/49例）、GEN2 製剤で20.4%（10/49例）であり、治験薬と関連のある有害事象の発現割合は GEN1 製剤で6.1%（3/49例）、GEN2 製剤で10.2%（5/49例）であった。また、800 mg を投与したときの有害事象の発現割合は GEN1 製剤で34.7%（17/49例）、GEN2 製剤で30.0%（15/50例）であり、治験薬と関連のある有害事象の発現割合は GEN1 製剤で20.4%（10/49例）、GEN2 製剤で18.0%（9/50例）であった。Andexanet のいずれの製剤、いずれの用量でも、死亡、重篤な有害事象、重度の有害事象、血栓性事象又は試験中止に至った有害事象は認められず、ほとんどの有害事象は軽度であった。

19-514 試験の有害事象の概要を【[モジュール 2.7.4、2.1.4 項](#)】、比較的良好にみられる有害事象を【[モジュール 2.7.4、2.2.4 項](#)】、治験薬と関連のある有害事象を【[モジュール 2.7.4、2.3.4 項](#)】、死

亡を【モジュール 2.7.4、2.4.4 項】、その他の重篤な有害事象を【モジュール 2.7.4、2.5.4 項】、その他の重要な有害事象を【モジュール 2.7.4、2.6.4 項】、器官別又は症候群別有害事象の解析を【モジュール 2.7.4、2.7.4 項】に示す。

5.1.2.3 14-506 試験、12-502 試験、14-503 試験、14-504 試験、16-508 試験及び 19-514 試験（併合解析）[参考資料]

全体での有害事象の発現割合は andexanet 群で 46.8% (195/417 例)、プラセボ群で 43.6% (68/156 例) であった。また、andexanet 群の中で、用法別の有害事象の発現割合は andexanet ボーラス群で 58.7% (84/143 例)、andexanet ボーラス／点滴群で 40.5% (111/274 例) であった。

Andexanet ボーラス群の中での用量別の有害事象の発現割合は、90 mg 又は 210 mg ボーラス群で 60.0% (18/30 例)、400～420 mg ボーラス群で 54.8% (34/62 例)、600～800 mg ボーラス群で 62.7% (32/51 例) であった。

Andexanet ボーラス／点滴静注投与での用量別の有害事象の発現割合は、400～420 mg ボーラス／点滴群で 37.0% (54/146 例)、720～800 mg ボーラス／点滴群で 44.5% (57/128 例) であった。

治験薬と関連のある有害事象の発現割合は andexanet 群で 16.8% (70/417 例)、プラセボ群で 12.2% (19/156 例) であり、最も多く認められた治験薬と関連のある有害事象は、いずれの群でも「輸注関連過敏反応」であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 2 例に発現し、その内容として「輸注関連過敏反応」が andexanet ボーラス／点滴群の 1 例に、「注入に伴う反応」が andexanet ボーラス／点滴群の 1 例に認められた。いずれもボーラス投与後の点滴静注中における中止であった。いずれの事象も治験薬との関連性は「多分関連あり／関連あるかもしれない」と判断された。

重篤な有害事象としては、andexanet ボーラス／点滴群の 1 例に「腎結石症」が認められた。死亡は認められなかった。

特に注目する有害事象（併合解析では、血栓性事象、中等度又は重度の infusion reaction と定義）として、血栓性事象は andexanet 群、プラセボ群のいずれの群でも認められなかった。中等度以上の infusion reaction は andexanet 群（417 例）で 1.0%（4 例）に認められた。

当該併合解析での有害事象の概要を【モジュール 2.7.4、2.1.5 項】、比較的によくみられる有害事象を【モジュール 2.7.4、2.2.5 項】、治験薬と関連のある有害事象を【モジュール 2.7.4、2.3.5 項】、死亡を【モジュール 2.7.4、2.4.5 項】、その他の重篤な有害事象を【モジュール 2.7.4、2.5.5 項】、その他の重要な有害事象を【モジュール 2.7.4、2.6.5 項】、器官別又は症候群別有害事象の解析を【モジュール 2.7.4、2.7.5 項】に示す。

5.1.2.4 11-501 試験 [参考資料]

有害事象は 32 例中 17 例（53.1%）に発現した。投与群別の内訳は、andexanet 30 mg 群で 6 例中 3 例、90 mg 群で 6 例中 5 例、300 mg 群で 6 例中 3 例、600 mg 群で 6 例中 2 例、プラセボ群で 8 例中 4 例であった。

治験薬と関連のある有害事象は 9 例に認められた。2 例以上に認められた治験薬と関連のある有害事象は、「注入に伴う反応」（andexanet 90 mg 群 2 例、600 mg 群 1 例）及び「頭痛」（andexanet 30 mg 群 2 例、300 mg 群 1 例）であった。

重篤な有害事象としては、andexanet 30 mg 群の 1 例に「肺炎」が認められた。死亡は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象として、andexanet 90 mg 群の 2 例に「注入に伴う反応」が認められた。その他の重要な有害事象として、andexanet 600 mg 群の 1 例に化学妊娠が認められ、「自然流産」として報告された（治験薬との関連性は「多分関連あり／関連あるかもしれない」）。

「注入に伴う反応」は 32 例中 3 例に認められ、治験薬との関連性はいずれも「関連あるかもしれない／多分関連あり」であった。血栓性事象は認められなかった。死亡又は重症度が重度の有害事象は認められなかった。

11-501 試験の有害事象の概要を【モジュール 2.7.4、2.1.6 項】、比較的良好にみられる有害事象を【モジュール 2.7.4、2.2.6 項】、治験薬と関連のある有害事象を【モジュール 2.7.4、2.3.6 項】、死亡を【モジュール 2.7.4、2.4.6 項】、その他の重篤な有害事象を【モジュール 2.7.4、2.5.6 項】、その他の重要な有害事象を【モジュール 2.7.4、2.6.6 項】、器官別又は症候群別有害事象の解析を【モジュール 2.7.4、2.7.6 項】に示す。

5.1.3 臨床検査値

5.1.3.1 16-508 試験 [評価資料]

パート 1 では、いずれのコホートの andexanet 群でも、andexanet ボーラス投与終了時に組織因子経路インヒビター（以下、TFPI）活性の減少、プロトロンビン時間（以下、PT）、活性化部分トロンボプラスチン時間（以下、aPTT）及び活性凝固時間（以下、ACT）の短縮、D-ダイマー及び F1+2 の増加が認められた。プラセボ群では投与後に変化は認められなかった。Andexanet 群でのこれらの変化は一過性であり、andexanet 点滴静注終了後、徐々にプラセボ群と同程度のレベルになった。これらの凝固検査値の推移は日本人被験者と白人被験者で同様であった。上記以外の臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）で、ベースライン値からの変化に一定の傾向は認められず、臨床的な安全性上の懸念はなかった。

パート 2 では、いずれのコホートの andexanet 群でも、andexanet ボーラス投与終了時に TFPI 活性の減少、D-ダイマー及び F1+2 の増加が認められた。プラセボ群では投与後に変化は認められなかった。Andexanet 群でのこれらの変化は一過性であり、andexanet 点滴静注終了後、徐々にプラセボ群と同程度のレベルになった。上記以外の臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）で、ベースライン値からの変化に一定の傾向は認められず、臨床的な安全性上の懸念はなかった。

16-508 試験のパート 1 及びパート 2 の臨床検査値の詳細を【モジュール 2.7.4、3.1.1 項】、【モジュール 2.7.4、3.1.2 項】、【モジュール 2.7.4、3.2.1 項】及び【モジュール 2.7.4、3.2.2 項】に示す。

5.1.3.2 19-514 試験 [参考資料]

Andexanet の GEN1 製剤又は GEN2 製剤の投与後、D-ダイマー及び F1+2 はベースライン値から一過性に増加し、TFPI 活性は減少した。血液学的検査及び血液生化学検査のベースライン値からの変化に一定の傾向は認められず、臨床的な安全性上の懸念は認められなかった。なお、治験薬投与後の尿検査は実施されなかった。

19-514 試験の臨床検査値の詳細を【モジュール 2.7.4、3.1.4 項】及び【モジュール 2.7.4、3.2.4 項】に示す。

5.1.3.3 14-506 試験、12-502 試験、14-503 試験、14-504 試験、16-508 試験及び 16-512 試験（併合解析）[参考資料]

D-ダイマー及び F1+2 が基準範囲上限の 2 倍超に増加した被験者の割合は、andexanet 群で高かった。Andexanet 群でみられたこの増加は一過性であり、Day 3 以降の増加はほとんど認められなかった。また、andexanet ボーラス群と andexanet ボーラス／点滴群との間では、いずれの評価時点でも、D-ダイマー及び F1+2 が基準範囲上限の 2 倍超に増加した被験者の割合に大きな差は認められず、andexanet の用量による差も認められなかった。

PT、aPTT 及び ACT は、andexanet 群で短縮が認められた。Andexanet 群では、andexanet 投与 21～30 分後に ACT が最も大きく短縮し、301～480 分後にはプラセボ群と同レベルになった。いずれの評価時点でも、andexanet ボーラス群と andexanet ボーラス／点滴群との間で、PT、aPTT 及び ACT のベースライン値からの変化量に大きな差は認められなかった。Andexanet の用量による差も認められなかった。

血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査のベースライン値からの変化に一定の傾向は認められず、臨床的な安全性上の懸念はみられなかった。一部の被験者で血液学的検査、血液生化学検査又は尿検査の値が正常値から異常値へシフトしたが、いずれの異常値もベースライン値からの変化量が小さい、又は基準範囲からの逸脱の程度が小さいものであった。血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査のベースライン値からの変化量に andexanet 群とプラセボ群との間で差は認められず、andexanet の用量に依存する違いも認められなかった。

当該併合解析の臨床検査値の詳細を【[モジュール 2.7.4、3.1.5 項](#)】及び【[モジュール 2.7.4、3.2.5 項](#)】に示す。

5.1.3.4 11-501 試験 [参考資料]

D-ダイマー及び F1+2 は、andexanet 投与後にベースライン値から一過性に増加した。また、andexanet の用量の増加（600 mg まで）に伴ってベースライン値からの変化率も増大した。プラセボ群では D-ダイマー及び F1+2 の増加は認められなかった。

PT、aPTT 及び ACT では、andexanet 投与後のベースライン値からの変化率はいずれの用量でも ±10%以内であり、プラセボ群と同程度であった。

上記以外の臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）で、ベースライン値からの変化に一定の傾向は認められず、臨床的な安全性上の懸念はなかった。

11-501 試験の臨床検査値の詳細を【[モジュール 2.7.4、3.1.6 項](#)】及び【[モジュール 2.7.4、3.2.6 項](#)】に示す。

5.1.4 免疫原性

5.1.4.1 16-508 試験 [評価資料]

パート 1 で、抗 andexanet 中和抗体が認められた被験者はいなかった。Andexanet 群 2 例及びプラセボ群 1 例に抗 andexanet 抗体が認められたが、プラセボ群の 1 例は偽陽性と考えられた。抗 FX 抗体及び抗 FXa 抗体が認められた被験者はいなかった。また、抗 HCP 抗体が andexanet 群 2 例に認められた。

パート 2 で、抗 andexanet 中和抗体が認められた被験者はいなかった。Andexanet 群 1 例及びプラセボ群 2 例に抗 andexanet 抗体が認められた。また、抗 FXa 中和抗体が認められた被験者はいなかったが、andexanet 群 5 例及びプラセボ群 3 例に抗 FXa 抗体が認められた。抗 FX 抗体が認め

られた被験者はいなかった。また、抗 HCP 抗体が andexanet 群 2 例に認められた。

16-508 試験のパート 1 及びパート 2 の免疫原性の詳細を【モジュール 2.7.4、3.3.1 項】及び【モジュール 2.7.4、3.3.2 項】に示す。

5.1.4.2 19-514 試験 [参考資料]

抗 andexanet 抗体が認められた被験者の割合は過去の試験と比べて高かったが、抗体陽性の割合やその抗体価の強さは andexanet の再投与で予測されるものであった。また、FX や FXa に対する中和抗体が認められた被験者はいなかった。

19-514 試験の免疫原性の詳細を【モジュール 2.7.4、3.3.4 項】に示す。

5.1.4.3 14-506 試験、12-502 試験、14-503 試験、14-504 試験、16-508 試験及び 16-512 試験（併合解析）[参考資料]

抗 andexanet 抗体が認められた被験者の割合は、andexanet 又はプラセボ投与前（Day 1）が 1.7%（10/573 例）、andexanet 又はプラセボ投与中は Day 12～20 が 3.3%（18/542 例）、Day 28～36 が 4.6%（26/561 例）、Day 43～48 が 6.4%（21/329 例）であった（【モジュール 5.3.5.3-1、Table 13】）。いずれの試験でも、抗 FX 抗体が認められた被験者はいなかった。抗 FXa 抗体が認められた被験者の割合は、andexanet 又はプラセボ投与前（Day 1）が 0.9%（5/573 例）、andexanet 又はプラセボ投与中は Day 12～20 が 1.1%（6/542 例）、Day 28～36 が 0.9%（5/560 例）、Day 43～48 が 0%（0/329 例）であった。抗 HCP 抗体が認められた被験者の割合は、andexanet 又はプラセボ投与前（Day 1）が 0.4%（1/256 例）、andexanet 又はプラセボ投与中は Day 12～20 が 1.8%（4/228 例）、Day 28～36 が 1.1%（3/263 例）、Day 43～48 が 0%（0/8 例）であった。modified Bethesda 法で抗 FX/FXa 中和抗体が認められた被験者はいなかった（【モジュール 5.3.5.3-1、Table 14】及び【モジュール 2.7.4、3.3.5 項】）。

5.1.4.4 11-501 試験 [参考資料]

Andexanet 又はプラセボが投与されたいずれの被験者でも、抗 andexanet 抗体、抗 FX 抗体及び抗 FXa 抗体は認められなかった。

11-501 試験の免疫原性の詳細を【モジュール 2.7.4、3.3.6 項】に示す。

5.1.5 安全性に関する他の観察項目

5.1.5.1 16-508 試験 [評価資料]

パート 1 で、一部の被験者に血圧又は心拍数の異常が認められたが、生理的変動の範囲内と考えられた。心電図所見に臨床的に重要な異常は認められなかった。

パート 2 で、一部の被験者に血圧、心拍数又は酸素飽和度の異常が認められたが、生理的変動の範囲内と考えられた。心電図所見に臨床的に重要な異常は認められなかった。

16-508 試験のパート 1 及びパート 2 のバイタルサインの詳細を【モジュール 2.7.4、4.1.1 項】及び【モジュール 2.7.4、4.1.2 項】、心電図の詳細を【モジュール 2.7.4、4.2.1 項】及び【モジュール 2.7.4、4.2.2 項】、身体的所見の詳細を【モジュール 2.7.4、4.3.1 項】及び【モジュール 2.7.4、4.3.2 項】に示す。

5.1.5.2 19-514 試験 [参考資料]

バイタルサイン、心電図所見及び身体的所見のベースラインからの変化に一定の傾向は認められず、臨床的な安全性上の懸念はなかった。

19-514 試験のバイタルサインの詳細を【モジュール 2.7.4、4.1.4 項】、心電図の詳細を【モジュール 2.7.4、4.2.4 項】、身体的所見の詳細を【モジュール 2.7.4、4.3.4 項】に示す。

5.1.5.3 14-506 試験、12-502 試験、14-503 試験、14-504 試験、16-508 試験及び 16-512 試験（併合解析） [参考資料]

14-506 試験、12-502 試験、14-503 試験、14-504 試験、16-508 試験及び 16-512 試験の併合解析で、バイタルサイン、心電図所見及び身体的所見のベースラインからの変化に一定の傾向は認められず、臨床的な安全性上の懸念はなかった。バイタルサイン及び心電図所見に andexanet 群とプラセボ群との間で差は認められず、andexanet の用量に依存する違いも認められなかった。

当該併合解析のバイタルサインの詳細を【モジュール 2.7.4、4.1.5 項】、心電図の詳細を【モジュール 2.7.4、4.2.5 項】、身体的所見の詳細を【モジュール 2.7.4、4.3.4 項】に示す。

5.1.5.4 11-501 試験 [参考資料]

バイタルサイン、心電図所見及び身体的所見のベースラインからの変化に一定の傾向は認められず、臨床的な安全性上の懸念はなかった。

11-501 試験のバイタルサインの詳細を【モジュール 2.7.4、4.1.6 項】、心電図の詳細を【モジュール 2.7.4、4.2.6 項】、身体的所見の詳細を【モジュール 2.7.4、4.3.4 項】に示す。

5.2 患者での安全性（14-505 試験 [評価資料]）

2020 年 6 月 30 日のデータカットオフ時点でデータが収集された 477 例（日本人被験者 17 例を含む）の結果を提示する。なお、被験者の内訳及び解析対象集団の内訳を【モジュール 2.7.4、Table 4】に示す。

5.2.1 曝露状況及び人口統計学的特性

Andexanet が投与された 477 例（日本人 17 名）を安全性解析対象集団に含めた。安全性解析対象集団 477 例のうち 381 例に andexanet の低用量（400 mg をボース投与後に 480 mg を 4 mg/min の速度で 120 分間かけて投与）が、96 例に高用量（800 mg ボース投与後に 960 mg を 8 mg/min の速度で 120 分間かけて投与）が投与された。また、14-505 試験では、andexanet の 2 製剤（GEN1 製剤又は GEN2 製剤）が使用されており、GEN1 製剤は 236 例、GEN2 製剤は 241 例に投与された。

安全性解析対象集団 477 例中 438 例（91.8%）がボース投与及び点滴静注を完了し、27 例（5.7%）が投与中断、7 例（1.5%）が投与変更、7 例（1.5%）が投与中止となった。本治験を完了したのは 477 例中 392 例（82.2%）、継続中は 3 例（0.6%）、中止したのは 82 例（17.2%）であり、中止理由は死亡（78 例）、追跡不能（1 例）、早期中止（2 例）、同意撤回（1 例）であった。

日本人集団では 17 例すべてに andexanet の GEN2 製剤が投与され、13 例に andexanet の低用量が、4 例に高用量が投与された。17 例すべてがボース投与及び点滴静注を完了した。日本人で本治験を完了したのは 17 例中 16 例（94.1%）、中止したのは 1 例（5.9%）であり、中止理由は死亡であった。

安全性解析対象集団全体での年齢の中央値は 79.0 歳（範囲：20.0～97.0 歳）であった。大部分 [86.8% (414/477 例)] が白人で、性別では男性 54.3%、女性 45.7%であった。Andexanet 投与前に投与されていた FXa 阻害剤の内訳は、アピキサバンが 51.4%、リバーロキサバンが 36.5%、エドキサバンが 7.5%、エノキサパリンが 4.6%であった。出血部位は、頭蓋内出血が 69.0%と最も多く、次いで消化管出血が 22.9%、その他が 8.2%であった。

日本人 17 例での年齢の中央値は 78.0 歳（範囲：58.0～91.0 歳）であり、性別では男性 58.8%、女性 41.2%であった。Andexanet 投与前に投与されていた FXa 阻害剤の内訳は、アピキサバン 35.3%、リバーロキサバン 35.3%、エドキサバン 29.4%、エノキサパリンが 0%であった。14-505 試験で設定されているエノキサパリンの投与量（1 mg/kg/day 以上）は本邦で未承認であることから、国内の実施医療機関ではエノキサパリン投与患者は 14-505 試験に組み入れなかった。出血部位は 17 例のいずれも頭蓋内出血であった。

14-505 試験の曝露状況及び人口統計学的特性の詳細を【モジュール 2.7.4、1.2.3 項】及び【モジュール 2.7.4、1.3.3 項】に示す。

5.2.2 有害事象

有害事象の発現割合は安全性解析対象集団全体で 72.5% (346/477 例) であった。全体で 3%以上の被験者に認められた有害事象は、「尿路感染」(10.5%、50 例)、「肺炎」(8.2%、39 例)、「譫妄」(4.4%、21 例)、「低血圧」及び「発熱」(各 4.0%、19 例)、「頭痛」(3.8%、18 例)、「高血圧」(3.6%、17 例)、「悪心」及び「誤嚥性肺炎」(各 3.4%、16 例)、「便秘」(3.1%、15 例)であった。日本人で発現したほとんどの有害事象は外国人でも認められた。日本人集団 (17 例) のみで認められた有害事象は「肝機能異常」(4 例)、「失語症」、「排尿困難」、「高カリウム血症」、「裂傷」、「髄膜炎」、「皮膚腫瘍」、「てんかん重積状態」(各 1 例) であった。

治験薬と関連のある有害事象の発現割合は安全性解析対象集団全体で 11.9% (57/477 例) であった。全体で 3 例以上に認められた治験薬と関連のある有害事象は、「虚血性脳卒中」(1.5%、7 例)、「頭痛」(1.0%、5 例)、「脳血管発作」、「心筋梗塞」、「発熱」及び「肺塞栓症」(各 0.8%、4 例)、「脳梗塞」、「塞栓性脳卒中」、「心房血栓症」、「深部静脈血栓症」及び「悪心」(各 0.6%、3 例) であった。日本人では、治験薬と関連のある有害事象として、「肝機能異常」が 2 例、「低ナトリウム血症」及び「脳梗塞」が各 1 例に発現した。

14-505 試験の有害事象の概要を【モジュール 2.7.4、2.1.3 項】、比較的によくみられる有害事象を【モジュール 2.7.4、2.2.3 項】、治験薬と関連のある有害事象を【モジュール 2.7.4、2.3.3 項】、年齢、性別及び人種別の有害事象の概要を【モジュール 2.7.4、5.1 項】に示す。

5.2.2.1 死亡

全体で 477 例中 81 例 (17.0%) が試験期間中に死亡した。死因（独立エンドポイント判定委員会が判定）は、心血管事象が 61 例、非心血管系事象が 15 例であった。死亡までの期間の中央値は 14.0 日であり、範囲は 1～44 日であった。日本人 17 例での死亡は 1 例に認められ、その死因は心血管系事象であった。

出血部位別では、頭蓋内出血被験者の 18.2% (60/329 例)、消化管出血被験者の 13.8% (15/109 例) が死亡した。

性別（男性、女性）、FXa 阻害剤（アピキサバン、リバーロキサバン、エドキサバン、エノキサパリン）、出血部位（消化管出血、頭蓋内出血、その他）及び andexanet 用量（低用量、高用量）

を層別因子とした部分集団解析の結果、いずれの因子でも部分集団間で CI に重複が認められ、これらの因子が死亡の発現割合に影響しないことが示唆された。

14-505 試験の死亡の詳細を【[モジュール 2.7.4](#)、[2.4.3 項](#)】に示す。

5.2.2.2 その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現割合は安全性解析対象集団全体で 41.9% (200/477 例) であった。5 例以上に認められた重篤な有害事象は、「肺炎」(4.2%、20 例)、「呼吸不全」(2.5%、12 例)、「虚血性脳卒中」(2.1%、10 例)、「脳血管発作」、「誤嚥性肺炎」、「肺塞栓症」及び「硬膜下血腫」(各 1.7%、8 例)、「頭蓋内出血」及び「敗血症」(各 1.5%、7 例)、「心不全」(1.3%、6 例)、「脳出血」、「脳梗塞」、「痙攣発作」、「急性心筋梗塞」、「心筋梗塞」、「深部静脈血栓症」及び「多臓器不全」(各 1.0%、5 例) であった。治験薬との関連のある重篤な有害事象は 477 例中 34 例 (7.1%) に認められた。

日本人 (17 例) での重篤な有害事象の発現割合は 29.4% (5 例) であり、「脳梗塞」、「てんかん重積状態」、「くも膜下出血」、「肺炎」、「硬膜下血腫」及び「呼吸不全」が各 1 例に発現した。治験薬と関連のある重篤な有害事象は「脳梗塞」のみであった。

14-505 試験の重篤な有害事象の詳細を【[モジュール 2.7.4](#)、[2.5.3 項](#)】に示す。

5.2.2.3 重要な有害事象

重要な有害事象として、治験薬の投与中止に至った有害事象は安全性解析対象集団 477 例中 4 例 (いずれも外国人) に発現し、その内容は「突然死」、「脳血管発作」、「急性心筋梗塞」及び「注入に伴う反応」が各 1 例であった。

14-505 試験の重要な有害事象の詳細を【[モジュール 2.7.4](#)、[2.6.3 項](#)】に示す。

5.2.2.4 特に注目する有害事象

5.2.2.4.1 Infusion reaction

安全性解析対象集団 477 例のうち、1 例 (0.2%) に重篤な「注入に伴う反応」が認められた。本事象は治験薬の投与中止に至った有害事象であった。日本人 17 例では「注入に伴う反応」は認められなかった。

5.2.2.4.2 血栓性事象

血栓性事象の発現割合は、安全性解析対象集団全体で 10.5% (50/477 例) であり、出血部位別では頭蓋内出血被験者で 10.6% (35/329 例)、消化管出血で 7.3% (8/109 例)、その他で 17.9% (7/39 例) であった。血栓性事象としては脳血管発作及び深部静脈血栓症が多く認められた。血栓性事象の発現状況に、出血部位 (消化管出血、頭蓋内出血、その他) 及び FXa 阻害剤 (アピキサバン、リバーロキサバン、エドキサバン、エノキサパリン) による差は認められなかった。日本人では 17 例中 2 例に血栓性事象 (「脳梗塞」及び「一過性脳虚血発作」) が各 1 例) が認められた。

Andexanet 投与から初回の血栓性事象発現までの期間の中央値は安全性解析対象集団全体で 10 日であった。血栓性事象の大部分 (31/50 例) が andexanet 投与後 4 日目以降に発現した。頭蓋内出血被験者で血栓性事象発現までの期間が長く、中央値が 11 日であった。

Andexanet 投与後に血栓性事象に対する予防投与として抗凝固剤を再開した被験者は 308 例であり、このうち血栓性事象 (独立エンドポイント判定委員会によって判定) が発現したのは 15

例（4.9%）であった。一方、血栓性事象に対する予防投与として抗凝固剤を再開しなかった被験者は169例であり、このうち35例（20.7%）に血栓性事象が発現した。

14-505試験の血栓性事象の詳細を【[モジュール 2.7.4、2.7.3 項](#)】に示す。

5.2.2.5 再出血

治験実施計画書改訂第4版以降で、有効性評価項目に再出血が追加された。その結果、再出血事象は6例に報告された。独立エンドポイント判定委員会がこれら6例の再出血事象を評価した結果、1例のみが再出血と判定された。

ベースライン時に1つのコンパートメントの脳内出血が認められた127例を対象とした事後解析の結果、andexanet投与後1時間以内に血腫の増大が認められなかった被験者は106例であり、このうち100例ではandexanet投与後の12時間以内に血腫の増大は認められなかったことから、andexanetによる止血効果の持続性が示唆された。

14-505試験の再出血の詳細を【[モジュール 2.7.3、5 項](#)】に示す。

5.2.3 臨床検査値

TFPI活性は、andexanet点滴静注終了時に減少し、点滴静注終了後3日目にベースライン時と同レベルになった。D-ダイマー及びF1+2に対しては、14-505試験では急性大出血を発現した患者を対象としたため、これらの評価を計画しなかった。

血液学的検査（ヘモグロビン）のベースライン値からの変化に臨床的な安全性上の懸念は認められなかった。また、血液生化学検査及び尿検査に対しては、14-505試験では急性大出血を発現した患者を対象としたため、これらの評価を計画しなかった。

14-505試験の臨床検査値の詳細を【[モジュール 2.7.4、3.1.3 項](#)】及び【[モジュール 2.7.4、3.2.3 項](#)】に示す。

5.2.4 免疫原性

Andexanet投与後30日目（Day 30）又は45日目（Day 45）に抗体測定用検体が得られた314例のうち、抗andexanet中和抗体が認められた被験者はいなかった。一方、低抗体価を含む抗andexanet抗体が25例に認められた。

また、andexanet投与後30日目（Day 30）に抗体測定用検体が得られた287例のうち、andexanet投与後に抗FX抗体が認められた被験者はいなかった。

さらに、andexanet投与後30日目（Day 30）に抗体測定用検体が得られた287例のうち、抗FXa中和抗体が認められた被験者はいなかったが、低抗体価の抗FXa抗体が1例に認められた（Day 30、抗体価は1:20）。本被験者には抗andexanet抗体も認められた（Day 30、抗体価は1:5120）。

Day 30に抗HCP抗体測定用検体が得られた271例中7例に抗HCP抗体が認められた。7例中5例の抗体価が1:50（最小希釈倍率）であり、残りの2例の抗体価はそれぞれ1:400及び1:100であった。

日本人では17例中1例で、Day 30に抗andexanet抗体が認められたが、低抗体価であった（抗体価は1:10）。抗FX抗体、抗FXa抗体及び抗HCP抗体が認められた日本人被験者はいなかった。

14-505試験の免疫原性の詳細を【[モジュール 2.7.4、3.3.3 項](#)】に示す。

5.2.5 安全性に関する他の観察項目

頭蓋内出血被験者ではベースラインの血圧が高い傾向がみられたが、andexanet 投与後、血圧が低下する傾向が認められた。頭蓋内出血以外の被験者では血圧に大きな変化は認められなかった。また、出血部位にかかわらず、andexanet 投与後に心拍数がわずかに減少する傾向が認められた。頭蓋内出血被験者と頭蓋内出血以外の被験者で心拍数の推移に明らかな違いは認められなかった。

14-505 試験のバイタルサインの詳細を【モジュール 2.7.4、4.1.3 項】に示す。

5.2.6 データカットオフ後に入手した症例の結果

安全性解析対象集団 477 例の他に、データカットオフ後に 2 例（いずれも日本人）の安全性データが得られており、いずれの症例でも有害事象は認められなかった（20■年■月■日時点）。

5.3 海外での市販後使用経験

2018 年 5 月 3 日に米国で andexanet が世界で初めて承認されて以降、20■年■月■日までに収集した市販後データに基づき、第 1 回から第 9 回の Periodic Adverse Drug Experience Report (PADER) が提出されている。現時点で得られている市販後データからは andexanet の安全性プロファイルに影響を及ぼす重大な懸念は新たに特定されていない。

5.4 安全性の結論

Andexanet の安全性は、健康な日本人及び外国人を対象とした 16-508 試験、FXa 阻害剤による治療中に急性大出血を発現した患者を対象とした国際共同第 3b/4 相 14-505 試験、及び健康な外国人を対象とした 7 つの臨床試験（16-512 試験、19-514 試験、14-506 試験、12-502 試験、14-503 試験、14-504 試験、11-501 試験）で評価した。

健康被験者を対象とした臨床試験の結果、andexanet の安全性に大きな問題はなく、良好な忍容性が示された。特に、日本人の健康被験者では、死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。また、andexanet 製剤（GEN1 製剤、GEN2 製剤）間でも有害事象の種類及び発現割合に大きな差は認められなかった。血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、バイタルサイン、心電図及び身体的所見でも、ベースラインからの変化に臨床的な安全性上の大きな懸念は認められなかった。いずれの試験でも「血栓性事象」は認められず、andexanet、FX 及び FXa に対する中和抗体も認められなかった。

FXa 阻害剤による治療中に急性大出血を発現した患者対象の国際共同 14-505 試験の結果、全体での主な有害事象として「尿路感染」、「肺炎」、「譫妄」、「低血圧」及び「発熱」が認められたが、発現した有害事象の多くは軽度又は中等度であった。また、日本人集団で発現した有害事象の多くは外国人でも認められており、日本人特有の安全性上の大きな問題は認められなかった。全体で死亡が 17.0%（81/477 例）、重篤な有害事象が 41.9%（200/477 例）に認められたが、急性大出血患者は血管系疾患の危険因子を有し、死亡のリスクが高く予後不良であること、また、対象とした被験者が高齢であったこと等から、予測された結果の範囲内と考えられた。治験薬の投与中止に至った有害事象は 4 例（すべて外国人）に認められた。さらに、本治験では、「重度又は重篤な infusion reaction」及び「血栓性事象」を特に注目すべき有害事象として評価したが、「重度又は重篤な infusion reaction」は全体で 477 例中 1 例（外国人、重篤）のみに発現した。「血栓性事象」は 477 例中 50 例（10.5%）に認められた（このうち 2 例が日本人）。抗凝固剤再開後に血栓性事象（独立エンドポイント判定委員会によって判定）が発現したのは 15 例であった。なお、本

2.5 臨床に関する概括評価

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

治験では2つの andexanet 製剤（GEN1 製剤、GEN2 製剤）が使用されたが、有害事象の発現状況に対して製剤間で大きな差は認められなかった。

また、国際共同 14-505 試験では、血液学的検査及びバイタルサインのベースラインからの変化でも臨床的な安全性上の大きな懸念は認められなかった。一部の被験者に低抗体価を含む抗 andexanet 抗体、抗 FXa 抗体又は抗 HCP 抗体が認められたが、andexanet、FX 及び FXa の中和抗体は認められなかった。

以上、健康被験者及び FXa 阻害剤による治療中に急性大出血を発現した患者を対象とした臨床試験の結果、andexanet の安全性に大きな問題はなく、忍容性も良好であることが示された。また、日本人特有の安全上の大きな問題も認められなかった。

6 ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療の背景

6.1.1 疾患又は症状

心房細動に伴う虚血性脳卒中や、静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症や肺血栓塞栓症）は、高齢化によりその有病率が上昇することが知られており、死亡や寝たきりの原因になるなど、その重篤性から高齢化社会での大きな課題である。その発症抑制や再発抑制にはこれまで経口抗凝固剤であるワルファリンが用いられていたが、近年、NOAC と呼ばれる抗トロンビン薬のダビガトランや、FXa 阻害剤のアピキサバン、リバーロキサバン、エドキサバンが相次いで承認され、その使用が広がっている。

このように新たな抗凝固療法の使用が広がっている中、それに伴う出血が一定の割合で発症することは現時点で不可避である。心房細動患者を対象とした第3相試験で、FXa 阻害剤を投与されている患者での大出血の発現率はARISTOTLE 試験（アピキサバン投与）で2.13%/年¹⁾、ROCKET AF 試験（リバーロキサバン投与）で3.6/100 人・年²⁾、ENGAGE AF-TIMI 48 試験（エドキサバン投与）の高用量群で2.75%/年、低用量群で1.61%/年³⁾であった。また、国内で製造販売後調査として実施されたXAPASS 試験（リバーロキサバン投与）での大出血の発現率は1.8/100 人・年⁴⁾、STANDARD 試験（アピキサバン投与）での大出血の発現率は2.36%/年⁵⁾、ETNA-AF-Japan 試験（エドキサバン投与）で大出血の発現率は1.02%/年⁶⁾であった。

6.1.2 現行の治療

FXa 阻害剤による治療中に発現した生命を脅かす出血又は止血困難な出血に対しては、現在国内で承認されている治療薬（中和剤）はない。したがって、抗凝固療法としてFXa 阻害剤が最も広く臨床使用されているにもかかわらず、中和剤が存在しないことは当該疾患のアンメットメディカルニーズであり、中和剤の新たな開発が強く求められている。

なお、2020 年改訂版不整脈薬物治療ガイドライン⁷⁾では、「心房細動患者における抗凝固療法中の出血時の対応」として、早急にFXa 阻害剤の効果を是正する必要がある場合には、国内未承認であるもののandexanet の投与が推奨されている[推奨クラス IIa（エビデンス、見解から有効、有用である可能性が高い）、エビデンスレベル C（専門家の意見が一致しているもの、または標準的治療）]。

6.2 目標適応症に対する andexanet のベネフィット

今回、国内で申請する andexanet の【効能又は効果】（目標適応症）は以下のとおりである。

【効能又は効果】

直接作用型第 Xa 因子阻害剤（アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバントシル酸塩水和物）投与中の患者における、生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時の抗凝固作用の中和

目標適応症に対する andexanet のベネフィットを以下に要約する。

FXa 阻害剤の抗凝固作用に対する速やかな中和作用

日本人及び白人の健康被験者を対象とした第 2 相 16-508 試験（有効性解析対象集団 パート 1：日本人 42 例、白人 9 例、パート 2：日本人 56 例）の結果から、国内で承認されている FXa 阻害剤 3 剤（アピキサバン、リバーロキサバン及びエドキサバン）に対して andexanet による抗 FXa 活性の低下、非結合型 FXa 阻害剤濃度の低下、トロンビン産生能の回復が確認され、andexanet が FXa 阻害剤の抗凝固作用を速やかに中和することが示された。また、日本人被験者で認められた FXa 阻害剤の抗凝固作用に対する andexanet の中和効果は白人被験者と同様であった。全体として、抗凝固作用は andexanet ボーラス投与終了時に速やかに低下し、点滴静注終了時までそのレベルを持続又はさらに低下した。andexanet 点滴静注終了 2～4 時間後には抗 FXa 活性及び非結合型 FXa 阻害剤濃度はプラセボと同レベルに戻った。トロンビン産生能は andexanet ボーラス投与終了時に速やかに基準範囲下限値以上まで上昇し、その効果は点滴静注の間も持続した（【モジュール 2.7.3、3.2 項】）。

FXa 阻害剤による治療中に急性大出血を発現した患者を対象とした第 3b/4 相 14-505 試験（有効性解析対象集団 347 例、このうち日本人 14 例）でも andexanet の投与後に速やかな抗 FXa 活性の低下が認められ、非結合型 FXa 阻害剤濃度の低下、トロンビン産生能の回復も認められた。主要評価項目の 1 つである抗 FXa 活性のベースラインから最低値までの変化率の中央値（95%CI）はアピキサバン投与例 172 例で-93.3%（-94.2%、-92.5%）、リバーロキサバン投与例 130 例で-94.1%（-95.1%、-93.0%）、エドキサバン投与例 28 例で-71.3%（-82.3%、-65.2%）であった（【モジュール 2.7.3、2.3.3.1 項】）。また、日本人集団でも全体集団と一貫した結果が得られた。

有効な止血効果

FXa 阻害剤による治療中に急性大出血を発現した患者を対象とした 14-505 試験で andexanet の止血効果が評価された（評価対象 340 例、このうち日本人 14 例）。その結果、有効な止血効果（独立エンドポイント判定委員会によって「Excellent」又は「Good」と判定）が得られた被験者の割合（正確な 95%CI）は 80.0%（75.3%、84.1%）であった。FXa 阻害剤別では、アピキサバン投与被験者で 79.3%（72.4%、85.1%）、リバーロキサバン投与被験者で 80.3%（72.3%、86.8%）、エドキサバン投与被験者で 78.6%（59.0%、91.7%）に有効な止血効果が認められた。日本人集団でも有効な止血効果は 85.7%（57.2%、98.2%）に認められ、全体集団と一貫した結果が得られた（【モジュール 2.7.3、2.3.3.2 項】）。

以上、健康被験者及び急性大出血を発現した患者を対象とした臨床試験の結果から、andexanet（高用量、低用量）は、国内で承認されている FXa 阻害剤 3 剤（アピキサバン、リバーロキサバ

ン及びエドキサバン）の抗凝固作用に対して、中和効果を有することが示された。

また、andexanet の消失半減期は約 5 時間であり、比較的速やかに体内から消失することから、患者の状態が医学的に適切になり次第、早期に抗凝固剤の投与を再開することが可能である。

6.3 目標適応症に対する anexasnet のリスク

Andexasnet 使用時の主なリスクとして、以下に示すとおり、血栓性事象、抗体産生及び再出血の発現の可能性が挙げられる。しかし、これらのリスクに対しては、andexanet が適正使用されることで、管理可能な範囲と考えられる。これらのリスクを適切に管理するため、通常の医薬品安全性監視活動として副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）、追加の医薬品安全性監視活動として特定使用成績調査を計画している。通常のリスク最小化活動として添付文書による情報提供を計画している。

血栓性事象

健康被験者を対象とした第 1 相、第 2 相及び第 3 相試験では、andexanet の投与後に F1+2 及び D-ダイマーが増加し、同時期に TFPI 活性が減少した。Andexasnet は、TFPI と結合するため、TFPI 活性が阻害されることによって凝固が促進する可能性がある。なお、andexanet の F1+2 及び D-ダイマーに対する影響は、FXa 阻害剤の存在下では減弱した。

免疫原性

Andexasnet の臨床試験で一部の被験者に低力価の抗 anexasnet 抗体が認められたが、中和抗体は認められていない。

再出血

14-505 試験では、治験実施計画書改訂第 4 版で有効性評価項目に再出血が追加され、再出血事象を評価した結果、6 例に報告された。独立エンドポイント判定委員会がこれら 6 例の再出血事象を評価した結果、1 例のみが再出血と判定された。

6.4 ベネフィット・リスク評価

Andexasnet は、FXa 阻害剤 3 剤（アピキサバン、リバーロキサバン及びエドキサバン）の抗凝固作用の中和剤としてデザインされたヒト FXa の遺伝子組換え改変デコイタンパク質である。日本人及び白人の健康被験者を対象とした 16-508 試験、及び日本人を含む FXa 阻害剤（アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバン）による治療中に急性大出血を発現した患者を対象とした 14-505 試験で、andexanet による FXa 阻害剤（アピキサバン、リバーロキサバン、エドキサバン）の抗 FXa 活性の低下が認められ、さらに、非結合型 FXa 阻害剤濃度の低下、トロンビン産生能の回復も確認された。また、14-505 試験では、患者の大部分に有効な止血効果（「Excellent」又は「Good」）が認められた。これらの結果は日本人集団でも認められており、全体集団と一貫した結果が得られた。

Andexasnet の安全性は全体として良好であり、忍容性も高かった。また、日本人集団特有の安全性上の大きな問題も認められなかった。Andexasnet 使用時の主なリスクとしては、血栓性事象、免疫原性及び再出血の発現の可能性が挙げられ、14-505 試験では血栓性事象が認められたが、試

2.5 臨床に関する概括評価

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

試験対象集団の臨床プロファイルから予測されるものであった。また、免疫原性では、現在までに得られている結果から **andexanet**、FX 及び FXa に対する中和抗体は認められていない。さらに、**Andexanet** による中和後、抗凝固剤が高濃度で残存していた場合には再出血が起こる可能性も否定できないが、これらのリスクは添付文書での注意喚起及びリスク最小化計画で管理可能と考えられる。

以上、現在国内で FXa 阻害剤に対する中和剤が存在していないという医療実態、及び本申請資料で示された抗凝固作用に対する **andexanet** の良好な中和効果、安全性、忍容性の結果を踏まえると、**andexanet** による治療のベネフィットはリスクを上回り、**andexanet** は FXa 阻害剤に対する極めて有用な中和剤となると考えられる。

6.5 参考文献

- 1) Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(11):981-92.
- 2) Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(10):883-91.
- 3) Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369(22):2093-104.
- 4) Ikeda T, Ogawa S, Kitazono T, et al. Real-world outcomes of the Xarelto Post-Authorization Safety & Effectiveness Study in Japanese Patients with Atrial Fibrillation (XAPASS). *J Cardiol* 2019;74(1):60-6.
- 5) Inoue H, Umeyama M, Yamada T, et al. Safety and effectiveness of apixaban in Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation in clinical practice: A regulatory postmarketing surveillance, the STANDARD study. *J Arrhythm* 2019;35(3):506-14.
- 6) Yamashita T, Koretsune Y, Nagao T, Shiosakai K. Safety and effectiveness of edoxaban in Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation: Final report of a two-year postmarketing surveillance study (ETNA-AF-Japan). *J Arrhythm* 2021;37(2):370-83.
- 7) 日本循環器学会. 2020 年改訂版不整脈薬物治療ガイドライン.

7 参考文献

本概括評価で引用した参考文献は、各項の最後に示す。