TABLE OF CONTENTS

略号一覧表 3
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要 5
1 背景および概観 5
1.1 Andexanet の概要 5
1.2 Andexanet 製剤の開発の概要 5
1.3 生体試料中薬物濃度分析法 8
1.3.1 薬物動態（PK）評価に用いた分析法 8
1.3.1.1 Andexanet 8
1.3.1.2 アピキサバン 8
1.3.1.3 リバーロキサバン 9
1.3.1.4 エドキサバン及び活性代謝物（D21-2393） 10
1.3.2 薬力学（PD）的評価に用いた分析法 10
1.3.2.1 抗 FXa 活性 11
1.3.2.2 トロンビン産生能 11
1.3.2.3 組織因子経路インヒビター（TFPI） 12
1.3.2.4 血液凝固因子 12
1.3.3 免疫原性評価に用いた分析法 12
1.3.3.1 Andexanet（最低希釈倍率 10 倍） 13
1.3.3.2 FX（最低希釈倍率 20 倍） 13
1.3.3.3 FXa（最低希釈倍率 20 倍） 14
1.3.3.4 宿主細胞由来蛋白（HCP）（最低希釈倍率 50 倍） 14
2 個々の試験結果の要約 15
2.1 Andexanet の生物薬剤学的評価に用いられた臨床試験の概要 15
2.1.1 12-502 試験モジュール 3：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、PK 及び PD を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験（モジュール 5.3.4.1-3）（*：本モジュールではエノキサパリン） 18
2.1.2 16-512 試験（Part 1）：健康被験者に新しい原薬製造工程（GEN2）で製造した andexanet を投与したときの PK、安全性及び忍容性を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照第 1 相試験（モジュール 5.3.1.2-1） 22
2.1.3 19-514 試験：健康被験者に新しい原薬製造工程（GEN2）で製造した andexanet を投与したときの薬物動態を従来の製造工程（GEN1）で製造した andexanet と比較するランダム化、オープンラベル、クロスオーバー第 1 相試験（モジュール 5.3.1.2-2） 24
3 全試験を通しての結果の比較と解析 26
3.1 剤形又は原薬製造工程が異なる andexanet 製剤の比較 26
3.1.1 異なる剤形の andexanet 製剤の比較 26
3.1.2 異なる原薬製造工程を用いて製造された andexanet 製剤の比較 26
3.2 異なる剤形及び原薬製造工程で製造された andexanet 製剤の免疫原性の評価 27

4 参考文献 28

LIST OF TABLES

Table 1: 臨床開発過程で使用された andexanet の剤形及び原薬製造工程 7
Table 2: Andexanet の生物薬剤学的評価に用いられた臨床試験の概要 16
Table 3: 液剤及び凍結乾燥製剤の静脈内ボーラス投与後の andexanet の PK パラメータ 20
Table 4: 16-512 試験（Part 1）における各コホートの内訳 22
Table 5: 19-514 試験における各コホートの投与計画 24
Table 6: Andexanet PK パラメータの製剤間（GEN1 製剤及び GEN2 製剤）での比較（同等性解析対象集団） 25
Table 7: 12-502 試験モジュール 3 における $AUC_{0-\infty}$及び投与量で標準化した $AUC_{0-\infty}$（$NAUC_{0-\infty}$） 26

LIST OF FIGURES

Figure 1: Day 6 における andexanet の血漿中濃度の経時推移［算術平均値（±SD）］ 19
Figure 2: Andexanet 又はプラセボ投与後の抗 FXa 活性の経時推移（平均値） 21

略号一覧表

略号	英語	日本語
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
aPTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AT-III	Antithrombin III	アンチトロンビン III
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	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-last}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to time of last quantifiable concentration	投与 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
BID	Twice daily	1 日 2 回
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Total body clearance	全身クリアランス
C_{max}	Maximum measured plasma concentration	最高血漿中濃度
CV	Coefficient of variation	変動係数
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光
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	—
GMR	Geometric mean ratio	幾何平均比
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来蛋白
HPLC/MS/MS	High performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry	高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
LLE	Liquid-liquid extraction	液液抽出
LLOQ	Lower limit of quantitation	定量下限
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
QD	Once daily	1 日 1 回
RFU	Relative fluorescence units	相対蛍光単位
SC	Subcutaneous	皮下
SD	Standard deviation	標準偏差
TAT	Thrombin-Antithrombin	トロンビン—アンチトロンビン複合体
TF	Tissue factor	組織因子

略号	英語	日本語
TF-CAT	Tissue factor induced calibrated automated Thrombogram	組織因子誘発による校正自動トロンボグラム
TFPI	Tissue factor pathway inhibitor	組織因子経路インヒビター
TGA	Thrombin generation assay	トロンビン生成試験
V_{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態の分布容積

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

1 背景および概観

1.1 Andexanet の概要

Andexanet alfa（以下、andexanet）は、ヒト血液凝固第 Xa 因子（以下、FXa）由来の遺伝子組換え蛋白で、直接作用型及び間接作用型FXa阻害剤に対する中和剤として開発された薬剤である。通常生体由来の血液凝固第 X 因子（以下、FX）を活性型 FX である FXa に変換するためには関連する生体内反応又は in vitro での処置が必要となるが、andexanet はチャイニーズハムスター卵巣（以下、CHO）細胞に直接発現させて得られるためその過程を必要とせず、また生体由来 FXa が有しているような触媒活性はない。Andexanet の分子量実測値は 41,097.0 Da である（【モジュール 3.2.S.1】）。

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 5.3.4.1-3）］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 3.2.S.2.6（GEN2）】及び【モジュール 2.3.S.2.6】）。GEN1 製剤と GEN2 製剤を比較するため、これまでに様々な in vitro 試験での評価が終了している（【モジュール 3.2.P.2.3（GEN2）】及び【モジュール 2.3.P.2.3】）。さらに健康被験者を対象とした臨床試験［19-514 試験（モジュール 5.3.1.2-2）］において、GEN1 製剤及び GEN2 製剤の薬物動態（以下、PK）の同等性を検討した結果、andexanet の投与 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、$AUC_{0-\infty}$）及び最高血漿中濃度（以下、C_{max}）の幾何平均比（以下、GMR）の両側 90%信頼区間（以下、CI）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（2.1.3 項参照）。

1.2 Andexanet 製剤の開発の概要

非臨床の薬理試験及び PK 試験では、研究開発用に製造した製剤（原薬製造工程：GEN1 プロセス 1）を使用して本薬の生物活性の特性を検討した。また、米国における治験許可申請（以下、IND）のために実施した非臨床毒性試験［医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）適用］においても、GEN1 プロセス 1 で製造した原薬を使った製剤（液剤）を使用した。初回臨床試験である 11-501 試験（モジュール 5.3.1.1-1）で使用した製剤（原薬製造工程：GEN1 プロセス 1）は、IND のために実施した非臨床毒性試験で使用した製剤（原薬製造工程：GEN1 プロセス 1）と同じ製造スケール及び類似の製造条件や精製方法を使用して同等の 3 mg/mL の液剤として製造された。

その後、製剤の長期の安定性を図る目的で新たに開発された凍結乾燥製剤では原薬製造工程が液剤での工程（GEN1 プロセス 1）から GEN1 プロセス 2 に変更され、andexanet の最終濃度が 10 mg/mL となるように注射用水に溶解して使用された。GEN1 プロセス 2 で製造した原薬を使ったこの凍結乾燥製剤は、凍結乾燥粉末の安定性を改善するためのマンニトールが添加されたこと

を除き、添加物は GEN1 プロセス 1 で製造した原薬を使った液剤と同一であった（【モジュール 3.2.P.2.2】）。その後、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（100 mg/vial）にした製剤（原薬製造工程：GEN1 プロセス 3）が開発され、14-505 試験及び 16-512 試験で使用された。

さらに、市販に向けた大規模スケールでの製造が可能な新たな原薬製造工程（GEN2）が開発された。GEN2 では既存の原薬製造工程（GEN1）で用いた同一細胞株の同一クローンが用いられたが、培地組成を変更するとともにアフィニティクロマトグラフィーによる精製工程を含めることで、生産性が向上した。凍結乾燥した最終製剤中の成分組成の詳細については、モジュール 2.3 を参照のこと。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。

Andexanet の生物薬剤学的評価を 3 試験（12-502 試験、16-512 試験及び 19-514 試験）で実施し、andexanet の剤形又は原薬製造工程における変更が安全性、忍容性、PK 及び薬力学（以下、PD）に及ぼす影響を評価した。第 2 相試験の 12-502 試験モジュール 3 から GEN1 プロセス 2 原薬を用いて製造した凍結乾燥製剤を導入し、andexanet の同一用量（210 mg）における液剤（原薬製造工程：GEN1 プロセス 1）と凍結乾燥製剤（原薬製造工程：GEN1 プロセス 2）の PK 及び PD を評価した。次に 16-512 試験では、既存の原薬製造工程（GEN1 プロセス 2 及びプロセス 3）で製造した原薬を使った製剤と市販用にスケールアップした新しい原薬製造工程（GEN2）で製造した原薬を使った製剤を用いて、健康被験者における andexanet の GEN1 製剤及び GEN2 製剤の PK 及び PD を比較した。また、19-514 試験では、健康被験者における andexanet の GEN1 製剤（プロセス 3）及び GEN2 製剤の PK の同等性を低用量及び高用量のそれぞれについて検討した。

各臨床試験で使用した andexanet の剤形及び原薬製造工程の一覧を Table 1 に示す。

Table 1: 臨床開発過程で使用された andexanet の剤形及び原薬製造工程

Study	Phase	Formulation	Drug Substance Manufacturing Process name
11-501	I	Frozen Liquid Formulation	GEN1（Process 1）
14-506	I	Lyophilized Formulation	GEN1（Process 2）
12-502 module 1	II	Frozen Liquid Formulation	GEN1（Process 1）
12-502 module 2	II	Frozen Liquid Formulation	GEN1（Process 1）
12-502 module 3	II	Frozen Liquid Formulation	GEN1（Process 1）
		Lyophilized Formulation	GEN1（Process 2）
12-502 module 4	II	Lyophilized Formulation	GEN1（Process 2）
14-503	III	Lyophilized Formulation	GEN1（Process 2）
14-504	III	Lyophilized Formulation	GEN1（Process 2）
16-512	I	Lyophilized Formulation	GEN1 (Process 2)
		Lyophilized Formulation	GEN1 (Process 3)
		Lyophilized Formulation	GEN2
16-508	II	Lyophilized Formulation	GEN2
14-505	IIIb/IV	Lyophilized Formulation	GEN1 (Process 2)
		Lyophilized Formulation	GEN1 (Process 3)
		Lyophilized Formulation	GEN2
19-514	I	Lyophilized Formulation	GEN1 (Process 3)
		Lyophilized Formulation	GEN2

Source: 【モジュール 3.2.S.2.6-2 (GEN1)、Table 3.2.S.2.6-2】, 【モジュール 3.2.P.2.3 (GEN2)、Table 3.2.P.2.3-19】
Abbreviation: GEN = generation

1.3 生体試料中薬物濃度分析法

1.3.1 薬物動態（PK）評価に用いた分析法

各臨床試験において、事前に設定した採取時点の血漿試料中の andexanet の濃度及び各 FXa 阻害剤の濃度（総濃度及び非結合型濃度）を測定した。

また、尿試料中の andexanet 濃度を各臨床試験で測定した。

1.3.1.1 Andexanet

血漿中濃度測定法

Andexanet の血漿中濃度の測定には、バリデートされた電気化学発光（以下、ECL）法を使用した（モジュール 5.3.1.4-1）。抗凝固剤としてクエン酸を用いて調製したヒト血漿試料中の andexanet の定量範囲は 12～1,800 ng/mL であった。測定内の精度［変動係数（以下、CV）］は 2.8%～10.4%であった。濃度 6.00 ng/mL（クエン酸血漿中 12.0 ng/mL）以上のバリデーション用 andexanet 試料で測定内の精度の判定基準を満たし、調製濃度に対する真度は 102.7%～115.2%であった。測定間の精度はいずれのバリデーション試料でも判定基準を満たし、真度は 96.3%～111.3%、精度は 3.8%～7.5%であった。血漿試料の最低希釈倍率が 2 倍で分析性能が最大となった。FX 及び FXa は 5 倍モル量まで andexanet の定量に影響を与えなかったことから、分析法は高い特異性を有していると考えられた。また、各 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）を andexanet の 5 倍モル量まで添加しても分析法に影響はなかった。

FX 及び FXa に対する抗体が andexanet の定量に干渉する可能性について評価した（モジュール 5.3.1.4-2）。FX 及び FXa のいずれかに対する抗体を添加した調製試料と、添加していない調製試料（対照）の定量結果を比較した。その結果、FX 及び FXa に対するいずれの抗体も 5 倍のモル量まで添加しても andexanet の定量に干渉しないことが示された。この試験では、血漿ではなく緩衝液でも最低希釈倍率 3 倍で検討し、血漿及び緩衝液のいずれにおいても同様の結果になることが確認された。

16-512 試験で採取した試料の分析では、分析法の精度の改善のためにいくつかの軽微な変更を行った（モジュール 5.3.1.4-3）。その一つとして行ったコーティングする一次抗体濃度の変更（1.5 µg/mL から 2.5 µg/mL）では、定量範囲が 12～1,800 ng/mL から 15～450 ng/mL に狭まったものの、精度が向上した。

尿中濃度測定法

血漿中濃度測定に用いた同一の ECL 法のバリデーションを実施し、尿中の andexanet の測定に用いた（モジュール 5.3.1.4-4）。血漿試料で必要な最低希釈倍率が 2 倍であったのに対し、尿試料で必要な最低希釈倍率は 5 倍であった。濃度 15～4,500 ng/mL のバリデーション用 andexanet 試料の測定内及び測定間の真度は 97.0%～120.4%であり、測定内及び測定間の精度は 1.6%～10.6%といずれのバリデーション試料でも判定基準を満たしていた。

1.3.1.2 アピキサバン

血漿中総濃度測定法

抗凝固剤としてクエン酸ナトリウムを用いて調製した血漿試料中のアピキサバン濃度は、液液抽出（以下、LLE）で前処理し、高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法（以下、HPLC/MS/MS）を用いて測定した。

試料中のアピキサバン濃度の定量範囲は 0.100～100 ng/mL であった。バリデーションの結果、測定内の真度は-5.6%～12.0%、精度は 4.8%～16.2%［定量下限（以下、LLOQ）の精度：16.2%］であった。測定間の真度は-3.3%～3.3%、精度は 5.3%～20.1%（LLOQ の精度：20.1%、その次の高値は 9.1%）であった（モジュール 5.3.1.4-5）。

血漿中非結合型濃度測定法（平衡透析法）

平衡透析法を用いて測定した血漿中のアピキサバンの蛋白結合率を用いて非結合分率を算出し、前述のバリデートされた測定法を用いて測定した血漿中のアピキサバンの総濃度を乗じて、血漿中のアピキサバンの非結合型濃度を算出した。

平衡透析法を用いた際の緩衝液中のアピキサバンの測定内の真度は±5.7%以内、精度は 4.5%以内であった。測定間の真度は±7.0%以内、精度は 5.1%以内であった。

尿中濃度測定法

尿中のアピキサバン濃度は、LLE で前処理し、HPLC/MS/MS を用いて測定した。定量範囲は 5.00～2,500 ng/mL であった。血漿中濃度測定で使用したものと同じ HPLC/MS/MS を使用した。

アピキサバンでは、測定内の真度は 2.0%～12.7%、精度は 3.4%～6.7%であった。測定間の真度は-3.6%～6.7%、精度は 6.9%～9.6%であった（モジュール 5.3.1.4-6）。

1.3.1.3 リバーロキサバン

血漿中総濃度測定法

抗凝固剤としてヒト K_2EDTA 又はクエン酸ナトリウムを用いて調製した血漿試料中のリバーロキサバン濃度は、LLE で前処理し、バリデートされた HPLC/MS/MS を用いて測定した。

試料中のリバーロキサバン濃度の定量範囲は 0.100～100 ng/mL であった。最新のバリデーションでの測定内の真度は-6.7%～-1.7%で、精度は 1.5%～12.3%であった。測定間の真度は-7.0%～3.3%、精度は 4.0%～12.3%であった（モジュール 5.3.1.4-7 及びモジュール 5.3.1.4-8）。

血漿中非結合型濃度測定法（平衡透析法）

平衡透析法を用いて測定した血漿中のリバーロキサバンの蛋白結合率を用いて非結合分率を算出し、前述のバリデートされた測定法を用いて測定した血漿中のリバーロキサバンの総濃度を乗じて、血漿中のリバーロキサバンの非結合型濃度を算出した。

平衡透析法を用いた際の緩衝液中のリバーロキサバンの測定内の真度は-1.7%～7.3%で、精度は 3.2%～7.7%であった。測定間の真度は-1.0%～0.3%で、精度は 3.8%～10.6%であった。

尿中濃度測定法

尿中のリバーロキサバン濃度は、LLE で前処理し、HPLC/MS/MS を用いて測定した。リバーロキサバンの定量範囲は 5.00～2,500 ng/mL であった。HPLC/MS/MS は、血漿中濃度測定で使用したものと同一のものを使用した。

尿中のリバーロキサバンの測定では、測定内の真度は-2.0%～4.4%で、精度は 1.3%～6.0%であった。測定間の真度は-1.0%～1.2%で、精度は 3.7%～6.5%であった（モジュール 5.3.1.4-9）。

1.3.1.4 エドキサバン及び活性代謝物（D21-2393）

エドキサバン及びヒトに特異的な活性代謝物（D21-2393）の総濃度は HPLC/MS/MS を用いて測定した。また、エドキサバン及び D21-2393 の非結合型濃度は、血漿蛋白結合率を平衡透析法により測定し、非結合型分率と総濃度を乗じてそれぞれ算出した。

総濃度測定法（エドキサバン及び D21-2393）

血漿中のエドキサバン濃度の測定には、HPLC/MS/MS を使用した。採血にはヘパリンリチウム又はクエン酸ナトリウム入り採血管を使用した。予備的に実施した血漿中の濃度測定においてヘパリンリチウムを用いたところ、非結合型濃度が正確に定量できなかったため、クエン酸ナトリウムに変更した（モジュール 5.3.1.4-10）。血漿中の総濃度については、いずれの抗凝固剤を使用しても正確に定量できることが、バリデーション結果から明らかになった（モジュール 5.3.1.4-11）。

抗凝固剤としてクエン酸ナトリウム又はヘパリンリチウムを用いて調製した血漿試料中のエドキサバン濃度は、LLE で前処理し、HPLC/MS/MS を用いて測定した。

試料中のエドキサバン及び D21-2393 の定量範囲は、それぞれ 1.00～1000 ng/mL 及び 0.100～100 ng/mL であった。バリデーションでのエドキサバンの測定内の真度は、ヘパリンリチウムを調製に用いた QC 試料では-3.0%～3.3%で、精度は 2.1%～5.8%であったのに対し、クエン酸ナトリウムを調製に用いた QC 試料の真度は-3.7%～1.0%で、精度は 2.1%～4.8%であった。バリデーションでの D21-2393 の測定内の真度は、ヘパリンリチウムを調製に用いた試料では-6.3%～16.0%（LLOQ の精度：16.0%、その次の高値は 13.0%）で精度は 3.3%～18.3%（LLOQ の精度：18.3%、その次の高値は 14.9%）であったのに対し、クエン酸ナトリウムを調製に用いた QC 試料の真度は-6.3%～16.0%で、精度は 1.8%～12.9%であった。バリデーションでのエドキサバンの測定間の真度は、ヘパリンリチウムを調製に用いた QC 試料では-3.7%～3.7%で、精度は 2.9%～5.2%であった。また、クエン酸ナトリウムを調製に用いた QC 試料の真度は-6.8%～-2.7%で、精度は 3.6%～7.0%であった。バリデーションでの D21-2393 の測定間の真度は、ヘパリンリチウムを調製に用いた QC 試料では-1.3%～3.0%で、精度は 4.4%～18.6%（LLOQ の精度：18.5%、その次の高値は 10.1%）であった。また、クエン酸ナトリウムを調製に用いた QC 試料の真度は-1.3%～3.0%で、精度は 5.3%～11.5%であった。

非結合型濃度測定法（平衡透析法）（エドキサバン及び D21-2393）

平衡透析法を用いて測定した血漿中のエドキサバン及び D21-2393 の蛋白結合率を用いて非結合分率をそれぞれ算出し、前述のバリデートされた測定法を用いて測定した、クエン酸ナトリウムを調製に用いた血漿中のエドキサバン及び D21-2393 の総濃度を乗じて、血漿中のエドキサバン及び D21-2393 の非結合型濃度をそれぞれ算出した。

平衡透析法を用いた際の緩衝液中のエドキサバンの測定内の真度は±7.1%以内で精度は 4.3%以内であった。測定間の真度は±6.8%以内で、精度は 6.9%以内であった。平衡透析法を用いた際の緩衝液中の D21-2393 の測定内の真度は±8.0%以内で、精度は 10.1%以内であった。また、測定間の真度は±7.7%以内で、精度は 8.3%以内であった。

1.3.2 薬力学（PD）的評価に用いた分析法

臨床試験では、様々な凝固及び抗凝固関連 PD マーカーを測定し、FXa 阻害剤の抗凝固作用を無効化するのに最適な andexanet の治療用量を検討した。第 3 相試験では抗 FXa 活性を主要評価

項目に用いた。抗 FXa 活性は andexanet の主要な効果の指標であり、臨床上のベネフィットを予測する上で適切なバイオマーカーと考えられた（【モジュール 2.7.2、3.5 項】）。トロンビン産生能がベースラインへ回復［抗凝固療法実施前のトロンビン平均値±1 標準偏差（以下、SD）］することは抗 FXa 活性の無効化の指標になると考えられることから、その他の重要な評価項目としてトロンビン産生能も評価した。抗 FXa 活性及びトロンビン産生能は、Portola Pharmaceuticals 社（以下、Portola 社）又は中央測定機関で測定した。組織因子経路インヒビター（以下、TFPI）を含む凝固及び抗凝固マーカーは、中央測定機関又は各医療機関で測定した。

1.3.2.1 抗 FXa 活性

抗 FXa 活性の分析法では、血漿中の FXa 発色基質ペプチドの開裂（変色）を利用し直接 FXa 活性を測定する。市販の測定キットの試薬を使用しているが、試料の希釈が andexanet の活性に及ぼす影響[1)]を最小限にするため一部改変し、バリデーションを実施した（モジュール 5.3.1.4-13、モジュール 5.3.1.4-14、モジュール 5.3.1.4-15 及びモジュール 5.3.1.4-16）。

本分析法では、臨床試験で採取する試料中に存在すると想定される各 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）を標準試料及び QC 試料に使用した。この分析法を使って、11-501 試験（モジュール 5.3.1.1-1）では ex vivo で andexanet がリバーロキサバンの抗 FXa 活性に及ぼす影響を、12-502 試験（FXa 阻害剤としてアピキサバン、リバーロキサバン及びエドキサバン）（モジュール 5.3.4.1-1、5.3.4.1-2 及び 5.3.4.1-4）及び 14-506 試験（FXa 阻害剤としてアピキサバン）（モジュール 5.3.3.1-1）では andexanet が各 FXa 阻害剤の抗 FXa 活性に及ぼす影響を評価した。

この分析法を別の測定機関に移管し、第 3 相試験［14-503 試験（モジュール 5.3.5.1-1）及び 14-504 試験（モジュール 5.3.5.1-2）］及び第 3b/4 相試験［14-505 試験（モジュール 5.3.5.1-3）］の一部として、FXa 阻害剤ごとに追加のバリデーションを実施した。その結果、アピキサバン、リバーロキサバン及びエドキサバンの定量範囲は、それぞれ 4.0～450.0 ng/mL、4.0～750.0 ng/mL 及び 4.0～720.0 ng/mL であった（モジュール 5.3.1.4-18、モジュール 5.3.1.4-19 及びモジュール 5.3.1.4-20）。その後、この分析法は 16-512 試験（モジュール 5.3.1.2-1）及び 16-508 試験（モジュール 5.3.5.1-5）においても用いられた。

血漿試料中の andexanet に対する抗体の中和活性の評価にも抗 FXa 活性の分析法を使用した（1.3.3.1 項参照）。この分析法は、andexanet が抗 FXa 活性を無効化する能力が対照と比較して減弱するかを判定できるよう、andexanet 及び FXa 阻害剤を含めて改変したもので、andexanet の抗 FXa 活性の無効化に対して抗体が起こす干渉の影響を評価した。この分析法を用いて、抗体陽性の血漿試料での中和活性及び抗体による干渉の両方を評価した。この分析法の性能及び干渉は市販の抗ヒト FX ポリクローナル抗体を代替の中和抗体として用いて評価した（モジュール 5.3.1.4-22）。

1.3.2.2 トロンビン産生能

組織因子（以下、TF）誘発によるトロンビン産生能の測定は、低分子 FXa 阻害剤及びエノキサパリンのようなアンチトロンビン III（以下、AT-III）依存性阻害剤を服用している患者の抗凝固能の評価に広く用いられている[2),3)]。

臨床試験では異なるトロンビン産生能の分析法を用いて、各 FXa 阻害剤によって誘導されるトロンビン産生能の阻害に対する無効化について検討した。1 つ目は相対蛍光単位（以下、RFU）

を用いた TF 誘発によるトロンビン生成試験（以下、TGA）で、その他は TF 誘発による校正自動トロンボグラム（以下、TF-CAT）であった。

TGA では、得られた RFU 値からトロンビンのキャリブレーター試薬を使わずにトロンビン産生の血漿中濃度時間曲線下面積（以下、AUC）に相当する数値を算出した。臨床試験で採取した検体を用いて TGA の追加のバリデーションを実施し、TGA における測定値の標準範囲及び各 FXa 阻害剤に対するプレートの許容基準を設定した。バリデーションの結果、TGA の精度は FXa 阻害剤非存在下では 16.9%、アピキサバン（250 ng/mL）存在下では 24.1%、リバーロキサバン（100 ng/mL）存在下では 25.0%であり、許容基準（±30%以内）を満たしていた（モジュール 5.3.1.4-25 及びモジュール 5.3.1.4-26）。この TGA は初期の第 1 相試験（11-501 試験及び 14-506 試験）及び第 2 相試験（12-502 試験）で使用した。

TF-CAT による FXa 阻害剤のトロンビン産生能に対する抗凝固作用の測定結果を、異なる測定機関の間で比較できるよう、この分析法のバリデーションを行った（モジュール 5.3.1.4-27）。内因性トロンビン産生能（以下、ETP）は産生され得るトロンビンの潜在的な総量を反映することから、評価項目として選択した。バリデーションの結果、TF-CAT における ETP 測定の精度は、アピキサバン存在下（100～150 ng/mL）では 9.93%、リバーロキサバン存在下（100～150 ng/mL）では 13.28%であり、許容基準（±20%以内）を満たしていた。この TF-CAT はその後の第 3 相試験（14-503 試験及び 14-504 試験）、第 3b/4 相試験（14-505 試験）、第 1 相試験（16-512 試験）及び第 2 相試験（16-508 試験）で使用した。

1.3.2.3 組織因子経路インヒビター（TFPI）

Andexanet は TFPI に結合し、TFPI の活性に影響を与えることが予想される。TFPI の機能活性は市販のキットを用いて測定した。この分析法は Portola 社が実施した第 1 相試験（11-501 試験）で採取した血漿試料の測定に使用するために、Portola 社がバリデーションを行った（モジュール 5.3.1.4-35）。その後、中央測定機関に移管し、バリデーションを実施した（モジュール 5.3.1.4-36）。

1.3.2.4 血液凝固因子

Andexanet の第 1、2 及び 3 相の臨床試験を通じ、血漿中における一連の血液凝固因子を中央測定機関で測定した。血液凝固マーカーとして、D-ダイマー（モジュール 5.3.1.4-37 及びモジュール 5.3.1.4-42）、プロトロンビンフラグメント 1+2（以下、F1+2）（モジュール 5.3.1.4-43）及びトロンビン—アンチトロンビン複合体（以下、TAT）（モジュール 5.3.1.4-38 及びモジュール 5.3.1.4-40）、AT-III 抗原（モジュール 5.3.1.4-49）及び凝固・線溶系経路におけるその他の関連蛋白の抗原濃度を分析した。Andexanet 及び FXa 阻害剤の存在による分析結果への干渉の可能性については、アピキサバン（モジュール 5.3.1.4-38、モジュール 5.3.1.4-44 及びモジュール 5.3.1.4-50）、リバーロキサバン（モジュール 5.3.1.4-39 及びモジュール 5.3.1.4-45）及びエドキサバン（モジュール 5.3.1.4-40 及びモジュール 5.3.1.4-46）を用いた第 2 相臨床試験（12-502 試験）の分析法のバリデーションで評価した。

1.3.3 免疫原性評価に用いた分析法

Andexanet に対する抗体及びその中和活性の有無を測定するための分析法を開発した。また、内因性の FX 及び FXa に対する抗体産生の有無を確認するための分析法も開発した。さらに、andexanet の製造に用いた特定の CHO 細胞株由来の抗原を使い、宿主細胞由来蛋白（以下、HCP）

に対する抗体産生の有無を確認するための分析法を開発し、バリデーションを実施した。内因性 FX 及び FXa と交差反応する中和抗体の産生の有無を確認するための分析法として改変した Bethesda 法［血漿中の FX 活性を測定するための活性化部分トロンボプラスチン時間（以下、aPTT）に基づく血液凝固能分析法］も開発し、バリデーションを実施した。

1.3.3.1 Andexanet（最低希釈倍率 10 倍）

抗薬物抗体（ADA）測定法及び感度分析

Andexanet に対する抗薬物抗体（以下、ADA）の LLOQ は、10 倍希釈した血漿試料中で 45.4 ng/mL であった。また、本測定法では andexanet 濃度が約 10.5 µg/mL 以下で andexanet に対する ADA の検出が可能であった（モジュール 5.3.1.4-53）。

中和抗体測定法

Andexanet に対する ADA の発現が確認された試料については、andexanet の FXa 阻害剤に対する結合能を阻害する可能性（中和活性）の有無についてさらに評価した。血漿試料は andexanet 投与前の時点か、それよりも後の andexanet 及び FXa 阻害剤が消失している時点で採取されたものであるため、本法では測定試料に andexanet 及び FXa 阻害剤の両方を添加した。

本中和活性の分析法については、アピキサバン（モジュール 5.3.1.4-18）、リバーロキサバン（モジュール 5.3.1.4-19）及びエドキサバン（モジュール 5.3.1.4-20）を使った抗 FXa 活性分析の項に含めた（1.3.2.1 項参照）。

1.3.3.2 FX（最低希釈倍率 20 倍）

FX に対する抗体の測定法及び感度分析

FX に対する抗体の LLOQ は、20 倍希釈した血漿試料中で 3.94 ng/mL であった。また、本測定法では FX 濃度が約 20.9 µg/mL 以下で FX に対する抗体の検出が可能であった（モジュール 5.3.1.4-54）。

FX に対する中和抗体の測定法（改変 Bethesda 法）

Bethesda 法を基に、試料中に残留する FX の活性を対照の血漿と比較して測定した。

各被験者における FX 濃度のばらつきによる測定のばらつきを減らすため、改変 Bethesda 法ではプールされた正常な血漿で試料を事前に 2 倍希釈し、FX を含まない血漿でさらに 2 倍希釈した。試料及び対照の血漿中における FX 活性（%FX）は FX の較正曲線を用いて aPTT により定量した。

中央測定機関で改変 Bethesda 法のバリデーションを実施した（モジュール 5.3.1.4-55）。代替の中和抗体として FX に対する市販の抗体を用いた本分析法は直接作用型 FX 活性の分析法として参照され、以下のような特徴を有していた：

- 測定は線形性を示し、正常なプール血漿に FX に対する抗体を添加した場合の測定可能な濃度範囲は 1～238 µg/mL（$R^2 = 0.937$）
- 正常なプール血漿に FX に対する抗体を添加した場合の分析法の LLOQ は 138.91 µg/mL（0.872 BU/mL）

FX に対する抗体の測定値（BU/mL）が濃度依存的に変化したのに対し、FIX 又は FVIII に対する抗体の測定値では濃度依存的な変化は認められなかったことから、この分析法は FX に対する

抗体の測定により適していることが示唆された。これは測定に使用した血漿中には FX が存在しないのに対し、FIX 及び FVIII の活性は正常レベルであったことに起因すると考えられた。本測定法では andexanet 又はリバーロキサバンの存在下で干渉が認められたが、日本人被験者対象の第 2 相試験である 16-508 試験では免疫原性評価を Day 20 及び Day 36 に行っており、andexanet 及びリバーロキサバンの濃度はそれぞれ非常に低値となっていると予想されることから、試料中の andexanet 及びリバーロキサバンが測定法に及ぼす干渉によって免疫原性の評価結果が偽陰性になった可能性は非常に低いと考えられた。一方、aPTT 分析法はアピキサバンの阻害に対する感度があまり高くないため、アピキサバンでは 500 ng/mL まで分析法への干渉が認められなかった。

1.3.3.3 FXa（最低希釈倍率 20 倍）

FXa に対する抗体の測定法及び感度分析

FXa に対する抗体の LLOQ は、20 倍希釈した血漿試料中で 55.7 ng/mL であった。また、本測定法では FXa 濃度が約 6.36 µg/mL 以下で FXa に対する抗体の検出が可能であった（モジュール 5.3.1.4-56）。

1.3.3.4 宿主細胞由来蛋白（HCP）（最低希釈倍率 50 倍）

HCP に対する抗体の測定法及び感度分析

HCP に対する抗体の LLOQ は、50 倍希釈した血漿試料中において、ヒト IgG に対する抗体については 13.1 ng/mL、ヒト IgM に対する抗体については 2.84 ng/mL であった。また、本測定法では andexanet 濃度が約 20 µg/mL 以下で HCP に対する抗体の検出が可能であった（モジュール 5.3.1.4-57）。

2　個々の試験結果の要約

2.1　Andexanet の生物薬剤学的評価に用いられた臨床試験の概要

Andexanet の生物薬剤学的評価に用いられた臨床試験の概要を Table 2 に示す。

Table 2: Andexanet の生物薬剤学的評価に用いられた臨床試験の概要

Study	Study Objective	Study Design	Treatments (Dose, Dosage Form, Route)	Subjects
12-502 (Module 3)	Safety and Tolerability, PK and PD Properties, as well as Immunogenicity of Andexanet when Co-Administered with Enoxaparin (40 mg SC QD)	Double-Blinded, Randomized, Placebo-Controlled, Ascending Single Dose Study of Andexanet	Cohort 1: 210 mg, 3 mg/mL injection formulation, IV	Healthy Subjects
			Cohort 2: 420 mg, 3 mg/mL injection formulation, IV	
			Cohort 3: 210 mg, 10 mg/mL resuspended lyophilized formulation, IV	
16-512 (Part 1)	Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of GEN2 Andexanet	Double-Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Study	Cohort 1, GEN1 Process 3: 880 mg, 10 mg/mL, resuspended lyophilized formulation, 400 mg IV bolus administered at 30 mg/min followed by 2-hr slow IV infusion at 4 mg/min	Healthy Subjects
			Cohort 2, GEN1 Process 3: 1760 mg, 10 mg/mL, resuspended lyophilized formulation, 800 mg IV bolus administered at 30 mg/min followed by 2-hr slow IV infusion at 8 mg/min	
			Cohort 3, GEN1 Process 2: 880 mg, 10 mg/mL, resuspended lyophilized formulation, 400 mg IV bolus administered at 30 mg/min followed by 2-hr slow IV infusion at 4 mg/min	
			Cohort 4, GEN2: 880 mg, 10 mg/mL, resuspended lyophilized formulation, 400 mg IV bolus administered at 30 mg/min followed by 2-hr slow IV infusion at 4 mg/min	
			Cohort 5, GEN2: 1760 mg, 10 mg/mL, resuspended lyophilized formulation, 800 mg IV bolus administered at 30 mg/min followed by 2-hr slow IV infusion at 8 mg/min	

Table 2: Andexanet の生物薬剤学的評価に用いられた臨床試験の概要

Study	Study Objective	Study Design	Treatments (Dose, Dosage Form, Route)	Subjects
19-514	PK Comparability of GEN1 and GEN2 Manufacturing Processes and Safety of Andexanet	Randomized, Open-Label, Cross-over Study	Cohort 1, GEN1 Process 3 and GEN2: 400 mg, 10 mg/mL, resuspended lyophilized formulation, 400 mg IV bolus administered at 30 mg/min	Healthy Subjects
			Cohort 2, GEN1 Process 3 and GEN2: 800 mg, 10 mg/mL, resuspended lyophilized formulation, 800 mg IV bolus administered at 30 mg/min	

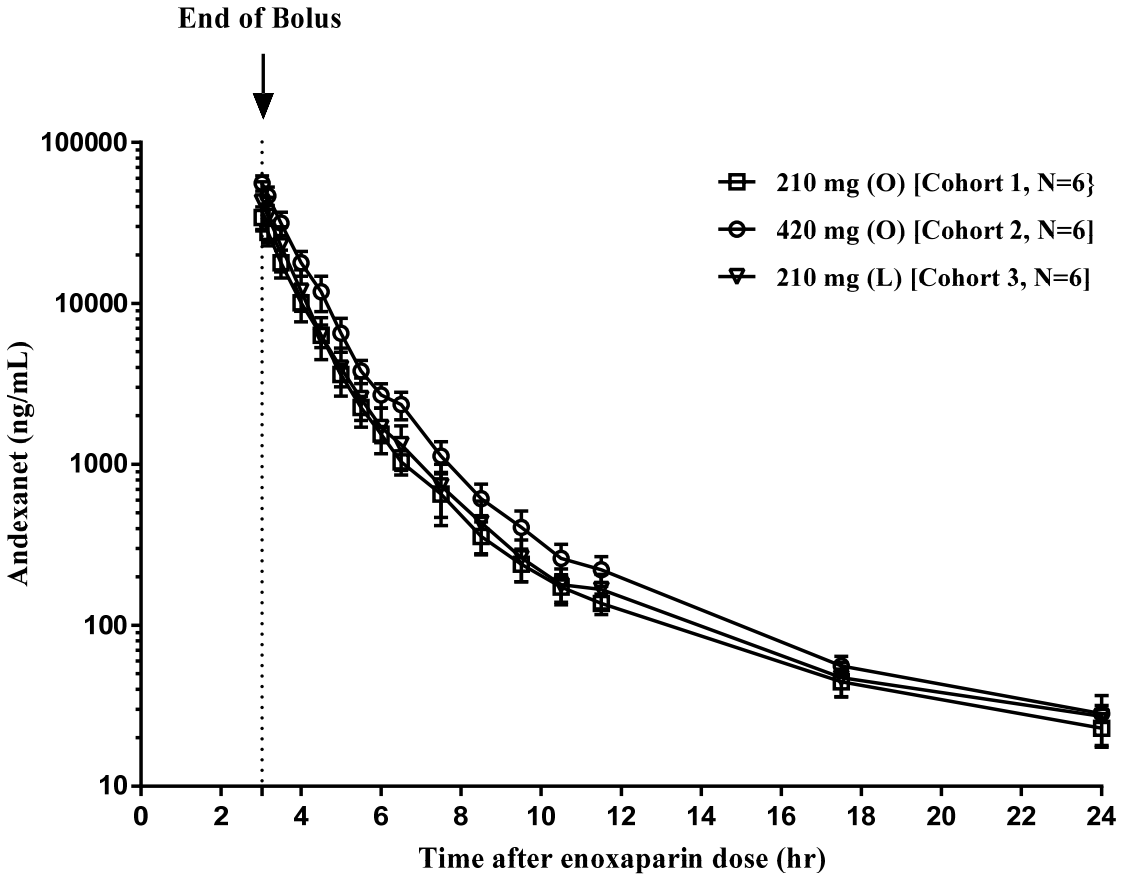
Source: 12-502 Clinical Study Report (Module 3), 16-512 Clinical Study Report (Part 1), 19-514 Clinical Study Report
Abbreviation: IV = intravenous, GEN = generation

2.1.1 12-502 試験モジュール 3：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、PK 及び PD を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験（モジュール 5.3.4.1-3）（*：本モジュールではエノキサパリン）

12-502 試験は健康被験者を対象に複数用量の andexanet を固定用量の FXa 阻害剤と併用投与した PK/PD 試験である。モジュール 1、2 及び 4 ではそれぞれ直接作用型 FXa 阻害剤のアピキサバン、リバーロキサバン及びエドキサバンを、モジュール 3 では間接作用型 FXa 阻害剤のエノキサパリンを使用した。モジュール 3 では、エノキサパリン 40 mg を 1 日 1 回 6 日間皮下投与し、エノキサパリン濃度が定常状態に到達した Day 6 に andexanet を 30 mg/min の速度で静脈内投与した。コホート 1 及びコホート 3 で使用した製剤はそれぞれ液剤（原薬製造工程：GEN1 プロセス 1）及び凍結乾燥製剤（原薬製造工程：GEN1 プロセス 2）で、投与量はいずれも 210 mg であった。また、コホート 2 では液剤（GEN1 プロセス 1）420 mg を同じ投与速度（30 mg/min）で投与した。Andexanet はエノキサパリン最終投与の 3 時間後［エノキサパリンの C_{max} 到達予測時点］に終了するようボーラス投与した。

コホート 1［液剤（GEN1 プロセス 1）210 mg］からコホート 3［凍結乾燥製剤（GEN1 プロセス 2）210 mg］の Day 6 における andexanet の血漿中濃度の経時推移［算術平均値（±SD）］を Figure 1 に示す。いずれのコホートにおいても andexanet 濃度は同様に 2 相性の消失を示した。異なる剤形［液剤（GEN1 プロセス 1）及び凍結乾燥製剤（GEN1 プロセス 2）］間で andexanet の血漿中濃度の経時推移は同様であることが示された。また、Figure 1 で SD が比較的小さかったことから、andexanet の液剤を静脈内投与したコホート（コホート 1 及びコホート 2）で被験者間変動が比較的小さいことが示された。

Figure 1: Day 6 における andexanet の血漿中濃度の経時推移［算術平均値（±SD）］



Source: 12-502 module 3 Clinical Study Report, Figure 1; Module 3: enoxaparin 40 mg SC QD on Days 1 through 6.
Note: Andexanet dose was administered such that the bolus dose ended 3 hours after the enoxaparin dose on Day 6.
Abbreviation: O = original liquid formulation; L = lyophilized and reconstituted formulation

液剤と凍結乾燥製剤をそれぞれ 210 mg 投与したときの PK パラメータには大きな差はみられなかった（Table 3）。凍結乾燥製剤の方が液剤よりも C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の CV がやや大きく、$AUC_{0-\infty}$の CV は凍結乾燥製剤では 32.0%、液剤では 13.3%であった。液剤の平均 $AUC_{0-\infty}$は 2 つの用量間で用量にほぼ比例した増加がみられた。定常状態の分布容積（以下、V_{ss}）及び全身クリアランス（以下、CL）の平均値は、2 つの用量間及び 2 つの製剤間で同程度であった。

以上の結果より、検討した 2 用量（210 mg 及び 420 mg）において液剤の曝露量が用量にほぼ比例して増加すること、及び 210 mg 単回投与時の液剤及び凍結乾燥製剤の曝露量が同程度であることが示された。

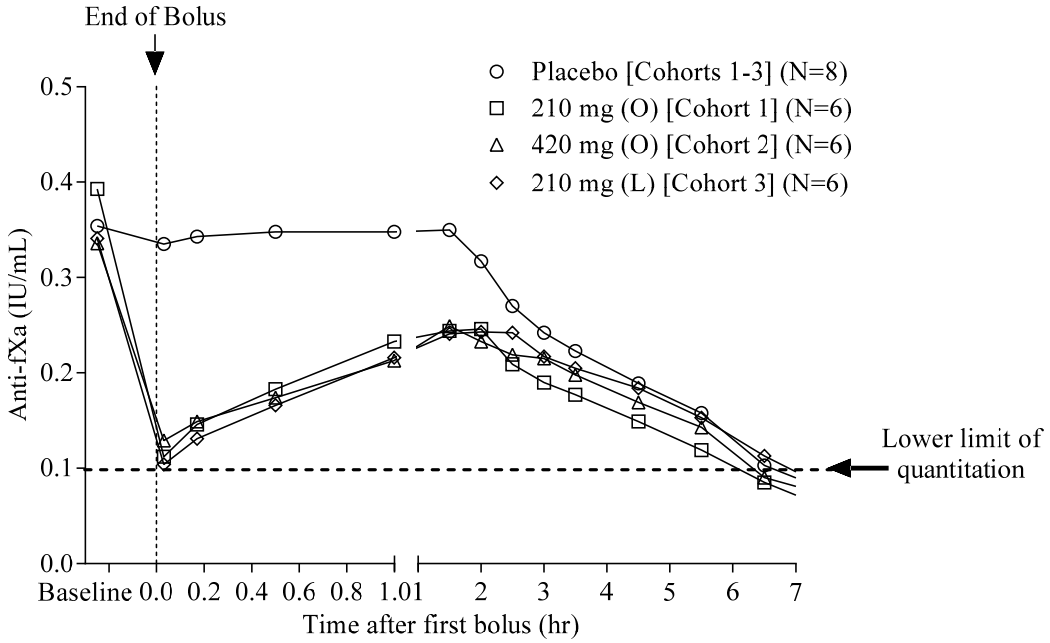
Table 3: 液剤及び凍結乾燥製剤の静脈内ボーラス投与後の andexanet の PK パラメータ

Pharmacokinetic Parameters	Andexanet Dose (N = 6/Cohort)		
	210 mg (O)	210 mg (L)	420 mg (O)
C_{max}[a] (ng/mL)	31,307 (24.2)	40,609 (35.7)	55,518 (11.2)
t_{max}[b] (hr)	0.18 (0.16, 0.35)	0.17 (0.17, 0.19)	0.29 (0.27, 0.54)
$AUC_{0-\infty}$[a] (ng•hr/mL)	33,392 (13.3)	39,341 (32.0)	63,346 (14.4)
$t_{1/2}$[c] (hr)	5.28 ± 1.99	8.36 ± 7.46	6.11 ± 2.34
CL[c] (L/hr)	6.34 ± 0.870	5.56 ± 1.76	6.69 ± 0.991
V_{ss}[c] (L)	9.86 ± 2.61	9.69 ± 4.16	9.62 ± 1.13

Source: 12-502 Clinical Study Report module 3, Table 14.2.4.1.3.4, Table 14.2.4.1.3.5, Table 14.2.4.1.3.6; Module 3: enoxaparin 40 mg SC QD on Days 1 through 6.
[a] C_{max} and $AUC_{0-\infty}$ = Geometric Mean (%CV)
[b] t_{max} = median (min, max)
[c] $t_{1/2}$, CL and V_{ss} = mean (± SD)
Abbreviation: L = lyophilized and reconstituted formulation; O = original liquid formulation; t_{max} = time of the maximum measured plasma concentration, $t_{1/2}$ = terminal elimination half life

抗凝固作用の無効化を評価する PD マーカーとして、抗 FXa 活性及びトロンビン産生能を評価した。2 つの用量間及び製剤間で、抗 FXa 活性の無効化作用に明らかな違いはなかった（Figure 2）。いずれの用量及び製剤においても、エノキサパリンの抗凝固作用は速やかに無効化され、トロンビン産生能はベースライン（エノキサパリン投与前の RFU 値）と同程度まで回復した（【モジュール 5.3.4.1-3、11.3.2 項】）。また、評価したその他の PD マーカー（D-ダイマー、F1+2 及び TAT）では、投与後に一時的な増加が認められたが、用量依存的な変化ではなかった。

Figure 2: Andexanet 又はプラセボ投与後の抗 FXa 活性の経時推移（平均値）



Source: 12-502 Clinical Study Report module 3, Figure 2; Module 3: enoxaparin 40 mg SC QD on Days 1 through 6.
Note: “Baseline” is defined as the time immediately prior to andexanet/placebo administration, which was administered such that the first bolus dose ended at 3 hours following the enoxaparin dose on Day 6. Baseline values following 210 mg (O), 420 mg (O), 210 mg (L) and pooled placebo groups were 0.39, 0.34, 0.34 and 0.35 IU/mL, respectively. Each data point represents mean value. Mean values for placebo groups were manually calculated.
Abbreviation: L = lyophilized and reconstituted formulation; O = original liquid formulation

FX や FXa に対する抗体発現がみられた被験者はいなかった。凍結乾燥製剤を投与した 6 例中 4 例に andexanet に対する ADA の発現が認められたが、抗体価は低く中和活性はなかった。抗体が確認された被験者 4 例のうち 2 例の抗体価は 10 倍（最低希釈倍率）を下回っていた。その他の 2 例のうち 1 例の被験者では Day 34 に 40 倍、Day 48 に 640 倍の抗体価が認められ、もう 1 例では Day 34 に 10 倍の抗体価が認められた。

2.1.2 16-512 試験（Part 1）：健康被験者に新しい原薬製造工程（GEN2）で製造した andexanet を投与したときの PK、安全性及び忍容性を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照第 1 相試験（モジュール 5.3.1.2-1）

16-512 試験の Part 1 では、アピキサバン及びリバーロキサバンを投与した被験者を対象として、GEN2 原薬を用いて製造した andexanet（以下、GEN2 製剤）の PK、PD、安全性及び忍容性を GEN1 プロセス 2 及びプロセス 3 原薬を用いて製造した andexanet（以下、GEN1 プロセス 2 製剤及び GEN1 プロセス 3 製剤）と比較した。

GEN1 における原薬の 2 つの異なる製法を andexanet の低用量で評価した。1 つ目は GEN1 プロセス 2 で、andexanet の臨床開発の過程で健康被験者を対象にした臨床試験で使用した製剤の原薬の製法であり、もう一方の GEN1 プロセス 3 は米国で最初に市販用製剤の原薬の製造工程として承認された製法であった。

2 つの異なる製法を比較するため、PK 及び PD の主要評価項目を選定した。PK の主要評価項目として andexanet の $AUC_{0-\infty}$、また PD の主要評価項目として抗 FXa 活性の変化率を評価した。なお、$AUC_{0-\infty}$の GMR の両側 90% CI が 0.80～1.25 に含まれれば GEN1 及び GEN2 製剤の製造工程の違いは PK に意味のある影響を及ぼさないと判断できることとした。安全性の評価項目としては、出血性事象、血栓性事象及び免疫原性について評価した。

本試験（Part 1）における各コホートの内訳を Table 4 に示す。

Table 4: 16-512 試験（Part 1）における各コホートの内訳

Part	Cohort	FXa Inhibitor	Andexanet	Andexanet Dosing Time	N (active/placebo)
1	1	Apixaban 5 mg PO BID	400 mg bolus + 4 mg/min 120 min infusion (GEN1 Process 3)	3 hr after the last dose of apixaban	10/0
	2	Rivaroxaban 20 mg PO QD	800 mg bolus + 8 mg/min 120 min infusion (GEN1 Process 3)	4 hr after the last dose of rivaroxaban	10/0
	3	Apixaban 5 mg PO BID	400 mg bolus + 4 mg/min 120 min infusion (GEN1 Process 2)	3 hr after the last dose of apixaban	10/0
	4	Apixaban 5 mg PO BID	400 mg bolus + 4 mg/min 120 min infusion (GEN2)	3 hr after the last dose of apixaban	10/3
	5	Rivaroxaban 20 mg PO QD	800 mg bolus + 8 mg/min 120 min infusion (GEN2)	4 hr after the last dose of rivaroxaban	10/3

Source: 16-512 Clinical Study Report
Abbreviation: BID = twice daily; PO = orally; QD = once daily; GEN = generation

本試験では、Day 1 にプラセボ群を含む各コホートの全被験者に FXa 阻害剤の投与を開始した。FXa 阻害剤は規定に従って andexanet の投与日まで投与を継続した。Andexanet は FXa 阻害剤最終

投与から Table 4 に示す規定の時間経過後に投与を開始した。

Andexanet の低用量コホート（コホート 1：アピキサバン投与、GEN1 プロセス 3 製剤 vs. コホート 4：アピキサバン投与、GEN2 製剤）では、GEN2 製剤と GEN1 プロセス 3 製剤それぞれの $AUC_{0-\infty}$の GMR の両側 90% CI が事前に設定した基準（0.80～1.25）を満たした一方で、低用量コホート（コホート 3：アピキサバン投与、GEN1 プロセス 2 製剤 vs. コホート 4：アピキサバン投与、GEN2 製剤）と高用量コホート（コホート 2：リバーロキサバン投与、GEN1 プロセス 3 製剤 vs. コホート 5：リバーロキサバン投与、GEN2 製剤）では、個々の曝露量範囲には重なりがみられたものの両側 90% CI は設定基準を満たさなかった。しかしながら、抗 FXa 活性のベースラインから nadir までの変化率については、GEN1 の両製剤（GEN1 プロセス 2 製剤及び GEN1 プロセス 3 製剤）に対する GEN2 製剤の GMR の両側 90% CI が andexanet の低用量、高用量のいずれにおいても設定基準を満たしていたことから、一部のコホートでみられた両製剤間の曝露量の違いは抗 FXa 活性のベースラインから nadir までの変化率に影響を与えないことが確認された。

2.1.3 19-514 試験：健康被験者に新しい原薬製造工程（GEN2）で製造した andexanet を投与したときの薬物動態を従来の製造工程（GEN1）で製造した andexanet と比較するランダム化、オープンラベル、クロスオーバー第 1 相試験（モジュール 5.3.1.2-2）

19-514 試験では、健康被験者を対象として、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、1 群 25 例（計 50 例／コホート）でクロスオーバー法により GEN2 製剤と GEN1 プロセス 3 製剤の PK の同等性を検討した。

Andexanet の $AUC_{0-\infty}$、投与 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度時間曲線下面積（以下、AUC_{0-last}）及び C_{max} の GMR の両側 90% CI を算出し、主要評価項目である $AUC_{0-\infty}$の GMR の両側 90% CI が 0.80～1.25 に含まれた場合は、GEN2 製剤及び GEN1 プロセス 3 製剤の製造工程の違いは PK に意味のある影響を及ぼさないと結論づけることとした。

本試験における各コホートの投与計画を Table 5 に示す。

Table 5: 19-514 試験における各コホートの投与計画

Cohort	Sequence	第 1 期	第 2 期	N
1	1A	400 mg bolus GEN1	400 mg bolus GEN2	25
(400 mg)	1B	400 mg bolus GEN2	400 mg bolus GEN1	25
2	2A	800 mg bolus GEN1	800 mg bolus GEN2	25
(800 mg)	2B	800 mg bolus GEN2	800 mg bolus GEN1	25

N = Number of subjects
Source: 19-514 study Clinical Study Report Table 1
Abbreviation: GEN = generation

Andexanet の 400 mg 及び 800 mg のいずれを投与したときでも、$AUC_{0-\infty}$、C_{max} 及び AUC_{0-last} の GMR の両側 90% CI はいずれも事前に設定した基準（0.8～1.25）を満たし、andexanet の GEN2 製剤と GEN1 製剤の同等性が示された（Table 6）。

Table 6: Andexanet PK パラメータの製剤間（GEN1 製剤及び GEN2 製剤）での比較（同等性解析対象集団）

Dependent Variable	GeoMean Test	GeoMean Ref	Ratio (%) (Test/Ref [a])	90% CI Lower	90% CI Upper	p Value [b]	ANOVA CV (%)
Cohort 1 (400 mg IV Bolus)							
$AUC_{0-\infty}$	62,100	62,500	99.52	96.24	102.91	0.8082	9.02
C_{max}	61,500	62,000	99.31	95.52	103.24	0.7651	11.38
AUC_{0-last}	62,000	62,200	99.72	96.70	102.83	0.8780	8.98
Cohort 2 (800 mg IV Bolus)							
$AUC_{0-\infty}$	127,000	127,000	100.41	96.24	104.75	0.8730	12.14
C_{max}	119,000	120,000	98.98	94.62	103.54	0.7037	13.35
AUC_{0-last}	128,000	126,000	101.75	97.56	106.11	0.4929	12.44

Ref = GEN1, Test = GEN2
Note: GeoMean is based on the LSM.
[a] GeoMean (Test)/GeoMean (Ref)
[b] For the difference in the treatment estimates. Significance was defined a priori as $p < 0.05$.
Source: 19-514 study Clinical Study Report Table 5
Abbreviation: IV = intravenous, GEN = generation

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 剤形又は原薬製造工程が異なる andexanet 製剤の比較

3.1.1 異なる剤形の andexanet 製剤の比較

臨床試験では液剤（原薬製造工程：GEN1 プロセス 1）と静脈内投与の前に溶解して使用する凍結乾燥製剤（原薬製造工程：GEN1 プロセス 2、GEN1 プロセス 3 及び GEN2）の 2 つの剤形が使用された。液剤（GEN1 プロセス 1）は、単回投与試験（11-501 試験）及び初期の第 2 相試験（12-502 試験モジュール 1 及びモジュール 2）の初期パートで使用し、第 2 相試験の後半（12-502 試験モジュール 3）から凍結乾燥製剤（GEN1 プロセス 2）を導入し、同一用量（210 mg）の液剤と比較を行った。

液剤（GEN1 プロセス 1）及び凍結乾燥製剤（GEN1 プロセス 2）を用いて、異なる剤形の製剤を直接比較した 12-502 試験モジュール 3 では、両製剤の PK に大きな違いは認められなかった。また、投与量で標準化した両製剤の AUC（以下、$NAUC_{0-\infty}$）は凍結乾燥製剤で 187.3 ng•hr/mL、液剤で 159.0 ng•hr/mL であり、類似していた。用量及び剤形別の $AUC_{0-\infty}$及び $NAUC_{0-\infty}$を Table 7 に示す。また、2 つの用量間及び製剤間で、抗 FXa 活性の無効化作用に明らかな違いはなかった（2.1.1 項参照）。

Table 7: 12-502 試験モジュール 3 における $AUC_{0-\infty}$及び投与量で標準化した $AUC_{0-\infty}$（$NAUC_{0-\infty}$）

Dose (mg)	Formulation/ Manufacturing Process	$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	CV (%)	$NAUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL/mg)[a]
210	Frozen liquid formulation (O)/ GEN1 Process1	33,392	13.3	159.0
420	Frozen liquid formulation (O)/ GEN1 Process1	63,346	14.4	150.8
210	Lyophilized Formulation (L)/ GEN1 Process 2	39,341	32.0	187.3

Source: 12-502 Clinical Study Report (Module 3), Table 14.2.4.1.3.4, Table 14.2.4.1.3.5, Table 14.2.4.1.3.6
[a] $NAUC_{0-\infty} = AUC_{0-\infty}$/Dose (mg)
Note: Study 12-502, Module 3 compared the original (O) liquid formulation to the lyophilized (L) formulation. Andexanet was administered to six healthy subjects at each dose level for each cohort.
$AUC_{0-\infty}$ and $NAUC_{0-\infty}$ = Geometric mean (%CV) of 6 healthy volunteers

3.1.2 異なる原薬製造工程を用いて製造された andexanet 製剤の比較

原薬製造工程についても変更が行われ、健康被験者を対象とした 16-512 試験の part 1 において、市販用に開発された新しい原薬製造工程（GEN2）と変更前の既存の原薬製造工程（GEN1 プロセス 2 及びプロセス 3）で製造された原薬を用いた製剤の PK、PD、安全性及び忍容性を比較した（2.1.2 項参照）。

PK については、低用量の andexanet を投与した 2 つの比較群のうち 1 群（GEN2 vs. GEN1 プロセス 3）で、GEN1 プロセス 3 製剤に対する GEN2 製剤の $AUC_{0-\infty}$の GMR が 1.04 とほぼ 1 であったのに対し、もう 1 群（GEN2 vs. GEN1 プロセス 2）では 1.4 と 1 を上回り、両側 90% CI は事前に設定した範囲から逸脱した。また高用量の andexanet を投与した比較群（GEN2 vs. GEN1 プロセス 3）においても、GEN1 プロセス 3 製剤に対する GEN2 製剤の $AUC_{0-\infty}$の GMR は 1.3 と 1 を上回り、両側 90% CI は事前に設定した範囲から逸脱した。一方、PD については、andexanet の低

用量と高用量のいずれの用量においても両製剤の抗 FXa 活性のベースラインから nadir までの変化率は同程度であり、本試験でみられた両製剤間の曝露量の違いは PD に影響を与えないことが確認された。

次に、健康被験者を対象とした 19-514 試験では、異なる原薬製造工程で製造された製剤間の $AUC_{0-\infty}$の GMR の両側 90% CI が 90%以上の検出力で 0.80～1.25 の範囲に含まれるために必要な被験者数を設定し、GEN2 製剤と GEN1 プロセス 3 製剤の PK の同等性をクロスオーバー法により検討した。Andexanet の低用量及び高用量のいずれを投与したときでも、$AUC_{0-\infty}$、C_{max} 及び AUC_{0-last} の GMR の両側 90% CI は全て事前に設定した基準を満たした（2.1.3 項参照）。

以上より、異なる原薬製造工程で製造された andexanet の GEN2 製剤と GEN1 製剤の PK の同等性が確認された。

3.2 異なる剤形及び原薬製造工程で製造された andexanet 製剤の免疫原性の評価

Andexanet の GEN1 製剤の液剤及び凍結乾燥製剤の両製剤間で観察された免疫原性の違いは、andexanet の凍結乾燥製剤投与後に andexanet に対する中和活性のない ADA の発現が低抗体価で認められたことのみであった［11-501 試験（モジュール 5.3.1.1-1）及び 12-502 試験モジュール 3（モジュール 5.3.4.1-3）］。液剤（原薬製造工程：GEN1 プロセス 1）が投与された単回投与試験の 11-501 試験では andexanet に対する ADA の発現は確認されなかった。同様に、液剤（原薬製造工程：GEN1 プロセス 1）を使用した 12-502 試験モジュール 3 の 2 つのコホートでも、andexanet に対する ADA の発現は確認されなかった。12-502 試験モジュール 3 の凍結乾燥製剤（原薬製造工程：GEN1 プロセス 2）を使用したコホートでは、低抗体価ではあるが andexanet に対する ADA の発現が 4 例に確認された。4 例中 2 例では、抗体価は 10 倍（最低希釈倍率）を下回っており、他の 2 例では測定可能な抗体価の抗体が認められた。その 2 例のうち 1 例の被験者では Day 34 に 40 倍、Day 48 に 640 倍の抗体価が認められ、もう 1 例では Day 34 に 10 倍の抗体価が認められた。また、andexanet に対する ADA の発現が確認されたいずれの被験者においても、andexanet に対する中和抗体はみられなかった。

GEN1 製剤（GEN1 プロセス 2 製剤及び GEN1 プロセス 3 製剤）と GEN2 製剤を比較した 16-512 試験（モジュール 5.3.1.2-1）では、GEN1 プロセス 2 製剤及び GEN1 プロセス 3 製剤投与後の被験者の 20%及び 18%においてそれぞれ ADA 発現が認められたが、GEN2 製剤投与被験者では投与後の ADA 発現は確認されなかった。

また、16-512 試験で GEN2 製剤を投与した被験者のうち 2 例に低抗体価［50 倍（最低希釈倍率）］の抗 HCP 抗体が認められており、そのうち 1 例は Day 20 に、もう 1 例は Day 32 に発現が認められた。

これまでに内因性の FX 又は FXa に対する中和抗体の発現は確認されていない。また、andexanet に対する ADA の発現が確認されたいずれの被験者においても、andexanet に対する中和抗体の発現は確認されていない（【モジュール 2.7.4】）。以上より、andexanet 製剤の剤形及び原薬製造工程に関わらず andexanet 投与により、内因性の FX 及び FXa に対する中和抗体や、andexanet に対する中和抗体が発現する可能性は低いと考えられた。

4 参考文献

1) Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, Karbarz MJ, Abe K, Lee G, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. Nat Med. 2013 Apr;19(4):446-51.

2) Baglin T. The measurement and application of thrombin generation. Br J Haematol. 2005 Sep;130(5):653-61.

3) Gerotziafas GT. Elalamy I. Depasse F. Perzborn E. Samama MM. *In vitro* inhibition of thrombin generation, after tissue factor pathway activation, by the oral, direct factor Xa inhibitor rivaroxaban. J Thromb Haemost. 2007 Apr;5(4):886-8.

TABLE OF CONTENTS

略号一覧表 7
2.7.2 臨床薬理の概要 8
1 背景および概観 8
2 個々の試験結果の要約 18
2.1 第 1 相試験 18
2.1.1 11-501 試験：血液凝固第 Xa 因子阻害剤の中和剤 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を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与、用量漸増試験（モジュール 5.3.1.1-1） 18
2.1.2 14-506 試験：アピキサバンを投与された非高齢及び高齢健康被験者を対象として andexanet の薬物動態を検討するオープンラベル試験（モジュール 5.3.3.1-1） 21
2.1.3 16-512 試験：健康被験者に新しい原薬製造工程で製造した andexanet を投与したときの薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験（モジュール 5.3.1.2-1） 23
2.2 第 2 相試験 29
2.2.1 12-502 試験モジュール 1：健康被験者に 4 種類の直接/間接作用型血液凝固第 Xa 因子阻害剤のいずれか（本モジュールではアピキサバン）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を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験（モジュール 5.3.4.1-1） 29
2.2.2 12-502 試験モジュール 2：健康被験者に 4 種類の直接/間接作用型血液凝固第 Xa 因子阻害剤のいずれか（本モジュールではリバーロキサバン）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を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験（モジュール 5.3.4.1-2） 37
2.2.3 12-502 試験モジュール 4：健康被験者に 4 種類の直接/間接作用型血液凝固第 Xa 因子阻害剤のいずれか（本モジュールではエドキサバン）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を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験（モジュール 5.3.4.1-4） 45
2.2.4 16-508 試験：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を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照第 2 相試験パート 1（モジュール 5.3.5.1-4）及びパート 2（モジュール 5.3.5.1-5） 51
2.2.4.1 16-508 試験パート 1 52
2.2.4.2 16-508 試験パート 2 58
2.3 第 3b/4 相試験 61
2.3.1 14-505 試験：FXa 阻害剤の投与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を評価するオープンラベル試験（モジュール 5.3.5.1-3） 61

3 全試験を通しての結果の比較と解析 64
3.1 Andexanet の薬理作用 64
3.2 Andexanet の薬物動態 64
3.3 FXa 阻害剤の薬物動態 66
3.3.1 Andexanet が FXa 阻害剤の薬物動態に及ぼす影響 66
3.3.2 FXa 阻害剤の薬物動態に影響を及ぼす要因 67
3.3.2.1 アピキサバン 67
3.3.2.2 リバーロキサバン 67
3.3.2.3 エドキサバン 67
3.4 内因性要因及び外因性要因の評価 68
3.4.1 内因性要因の影響 68
3.4.1.1 年齢 68
3.4.1.2 民族 68
3.4.1.3 体重 69
3.4.1.4 腎機能障害 69
3.4.2 外因性要因の影響 69
3.4.2.1 FXa 阻害剤 69
3.5 薬力学 69
3.5.1 抗 FXa 活性 69
3.5.2 非結合型 FXa 阻害剤濃度 71
3.5.3 抗 FXa 活性と非結合型 FXa 阻害剤濃度との相関 72
3.5.4 トロンビン産生能 73
3.6 ファーマコメトリクス解析 75
3.6.1 第 3 相試験での用法・用量設定のための PK-PD モデリング 75
3.6.1.1 PK-PD モデル及び解析データ 75
3.6.1.2 モデルに基づくシミュレーション 76
3.6.2 国内における申請用法・用量設定の検討 77
3.6.2.1 母集団薬物動態解析及び PK-PD モデルの解析データ 77
3.6.2.2 Andexanet の母集団薬物動態解析 80
3.6.2.3 Andexanet-アピキサバン薬物動態-薬力学モデル 84
3.6.2.4 Andexanet-リバーロキサバン薬物動態-薬力学モデル 86
3.6.2.5 Andexanet-エドキサバン薬物動態-薬力学モデル 88
3.6.2.6 急性大出血患者におけるシミュレーション 90
3.6.2.7 特殊集団におけるシミュレーション 92
3.6.3 第 3b/4 相試験の日本人患者における最終 PK-PD モデルの予測性能評価 94
3.7 申請用法・用量の設定根拠 96
3.7.1 第 3 相試験以降の用法・用量設定根拠 96
3.7.2 国内での用法・用量設定根拠 97
3.7.2.1 アピキサバン 98
3.7.2.2 リバーロキサバン 99
3.7.2.3 エドキサバン 99

4 特別な試験 101
5 参考文献 102

LIST OF TABLES

Table 1: 臨床薬理の評価及び参考に用いた試験の一覧 10
Table 2: 被験者数及び治験薬の用法・用量（11-501 試験） 18
Table 3: 血漿中 andexanet の薬物動態パラメータ（11-501 試験） 20
Table 4: 被験者数及び治験薬の用法・用量（14-506 試験） 21
Table 5: 血漿中 andexanet の薬物動態パラメータ（14-506 試験） 22
Table 6: Andexanet ボーラス投与終了時点の抗 FXa 活性（14-506 試験） 22
Table 7: 被験者数及び治験薬の用法・用量（16-512 試験） 23
Table 8: 血漿中 andexanet の薬物動態パラメータ（16-512 試験パート 1） 25
Table 9: 血漿中 andexanet の薬物動態パラメータ（16-512 試験パート 2 及び 3） 26
Table 10: Andexanet の用量補正後曝露量（16-512 試験パート 2 及び 3） 27
Table 11: 抗 FXa 活性のコホート間比較（16-512 試験） 28
Table 12: 被験者数及び治験薬の用法・用量（12-502 試験モジュール 1） 29
Table 13: 血漿中 andexanet の薬物動態パラメータ（12-502 試験モジュール 1） 31
Table 14: Andexanet 又はプラセボ投与前の血漿中アピキサバンの薬物動態パラメータ（12-502 試験モジュール 1） 33
Table 15: Andexanet ボーラス投与終了時点の薬力学的評価結果及び総アピキサバン濃度（12-502 試験モジュール 1） 35
Table 16: 被験者数及び治験薬の用法・用量（12-502 試験モジュール 2） 37
Table 17: 血漿中 andexanet の薬物動態パラメータ（12-502 試験モジュール 2） 39
Table 18: Andexanet 又はプラセボ投与前の血漿中リバーロキサバンの薬物動態パラメータ（12-502 試験モジュール 2） 41
Table 19: Andexanet ボーラス投与終了時点の薬力学的評価結果及び総リバーロキサバン濃度（12-502 試験モジュール 2） 43
Table 20: 被験者数及び治験薬の用法・用量（12-502 試験モジュール 4） 45
Table 21: 血漿中 andexanet の薬物動態パラメータ（12-502 試験モジュール 4） 47
Table 22: Andexanet 又はプラセボ投与前の血漿中エドキサバンの薬物動態パラメータ（12-502 試験モジュール 4） 48
Table 23: Andexanet ボーラス投与終了時点の薬力学的評価結果及び総エドキサバン濃度（12-502 試験モジュール 4） 49
Table 24: 被験者数及び治験薬の用法・用量（16-508 試験） 51
Table 25: 血漿中 Andexanet の薬物動態パラメータ（16-508 試験パート 1） 53
Table 26: 日本人被験者及び白人被験者での薬物動態パラメータ比較（16-508 試験パート 1、コホート 1 及び 5） 56
Table 27: 血漿中 Andexanet の薬物動態パラメータ（16-508 試験パート 2） 59
Table 28: Andexanet の用法用量（低用量又は高用量） 61
Table 29: 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） 62
Table 30: 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） 62

Table 31: FXa 阻害剤別の抗 FXa 活性及び非結合型 FXa 阻害剤濃度（14-505 試験：有効性解析対象集団）.....63
Table 32: Andexanet の直接作用型 FXa 阻害剤に対する結合親和性.....64
Table 33: 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.....66
Table 34: FXa 阻害剤の定常状態での薬物動態パラメータ.....66
Table 35: 新たに構築した母集団薬物動態モデル及び PK-PD モデル解析データ.....78
Table 36: Andexanet 母集団薬物動態最終モデル及び感度分析モデルのパラメータ推定値.....82
Table 37: Andexanet-アピキサバン薬物動態-薬力学モデルに用いた共変量効果.....84
Table 38: Andexanet-アピキサバン最終薬物動態-薬力学モデルのパラメータ推定値.....85
Table 39: Andexanet-リバーロキサバン薬物動態-薬力学モデルに用いた共変量効果の重み付き平均値.....86
Table 40: Andexanet-リバーロキサバン最終薬物動態-薬力学モデルのパラメータ推定値.....87
Table 41: Andexanet-エドキサバン薬物動態-薬力学モデルに用いた共変量効果.....88
Table 42: Andexanet-エドキサバン最終薬物動態-薬力学モデルのパラメータ推定値.....89
Table 43: アピキサバンを投与した急性大出血患者に andexanet を投与したときの抗 FXa 活性低下率の予測値.....90
Table 44: リバーロキサバンを投与した急性大出血患者に andexanet を投与したときの抗 FXa 活性低下率の予測値.....91
Table 45: エドキサバンを投与した急性大出血患者に andexanet を投与したときの抗 FXa 活性低下率の予測値.....91
Table 46: アピキサバン投与特殊集団（年齢：90 歳、体重：40 kg 又はクレアチニンクリアランス：30 mL/min）における andexanet 投与後の抗 FXa 活性低下率.....92
Table 47: リバーロキサバン投与特殊集団（年齢：90 歳、体重：40 kg 又はクレアチニンクリアランス：30 mL/min）における andexanet 投与後の抗 FXa 活性低下率.....93
Table 48: エドキサバン投与特殊集団（年齢：90 歳、体重：40 kg 又はクレアチニンクリアランス：30 mL/min）における andexanet 投与後の抗 FXa 活性低下率.....93
Table 49: 外部バリデーションに用いた Andexanet と各 FXa 阻害剤の解析データセットの要約.....94
Table 50: Andexanet の用法・用量.....96
Table 51: FXa 阻害剤ごとの andexanet の用量選択.....96
Table 52: 国内で承認されている経口 FXa 阻害剤の効能又は効果と用法及び用量.....98

LIST OF FIGURES

Figure 1: 血漿中 andexanet 濃度の経時推移（算術平均、11-501 試験）.....19
Figure 2: 血漿中 andexanet 濃度の経時推移（算術平均、14-506 試験）.....21
Figure 3: 血漿中 andexanet 濃度の経時推移（算術平均、12-502 試験モジュール 1）.....30
Figure 4: Andexanet 又はプラセボ投与後の抗 FXa 活性経時推移 （算術平均、12-502 試験モジュール 1）.....36
Figure 5: 血漿中 andexanet 濃度の経時推移（算術平均±SD、12-502 試験モジュール 2）...38
Figure 6: Andexanet 又はプラセボ投与後の抗 FXa 活性経時推移 （算術平均、12-502 試験モジュール 2）.....44
Figure 7: 血漿中 andexanet 濃度の経時推移（算術平均±SD、12-502 試験モジュール 4）...46
Figure 8: Andexanet 又はプラセボ投与後の抗 FXa 活性経時推移 （算術平均、12-502 試験モジュール 4）.....50
Figure 9: Andexanet の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の分布（16-508 試験パート 1、コホート 2～4）.....55
Figure 10: 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）.....57
Figure 11: 血漿中 andexanet 濃度の経時推移（算術平均+SD、16-508 試験日本人健康被験者）.....65
Figure 12: Andexanet 又はプラセボ投与後の抗 FXa 活性経時推移 （算術平均±/+SD、12-502 試験モジュール 1、2 及び 4）.....70
Figure 13: 抗 FXa 活性と非結合型 FXa 阻害剤濃度の相関.....72
Figure 14: Andexanet 又はプラセボ投与後のトロンビン産生能経時推移（算術平均±/+SD、12-502 試験モジュール 1、2 及び 4）.....73
Figure 15: Andexanet 及び FXa 阻害剤の薬物動態-薬力学モデル.....76
Figure 16: 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.....81
Figure 17: 日本人患者における各最終 PK-PD モデルの予測性能評価（pcVPCs） ＜左図：総 FXa 阻害剤濃度、右図：抗 FXa 活性＞.....95

略号一覧表

略号	英語	日本語
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	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-last}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to time of last quantifiable concentration	投与 0 時間から最終定量可能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
CL	Total body clearance	全身クリアランス
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
CLx	Central clearance of free FXa inhibitor	非結合型 FXa 阻害剤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
EOB	End of bolus	ボーラス投与終了時
EOI	End of infusion	点滴静注終了時
FXa	Factor Xa	血液凝固第 Xa 因子
GEN1	Generation 1	－
GEN2	Generation 2	－
GMR	Geometric mean ratio	幾何平均比
pcVPC	Prediction-corrected visual predictive check	母集団予測値による補正を行った視覚的事後予測性能評価
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PK-PD	Pharmacokinetics - pharmacodynamics	薬物動態－薬力学
QD	Once daily	1 日 1 回
SD	Standard deviation	標準偏差
$t_{1/2}$	Terminal elimination half life	消失半減期
t_{max}	Time of maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
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

2.7.2 臨床薬理の概要

1 背景および概観

Andexanet alfa（BMS-986244 又は PRT064445、以下 andexanet）は、血液凝固第 Xa 因子（以下、FXa）阻害剤に対する中和剤として開発された、遺伝子組換え改変ヒト FXa である。FXa 阻害剤に高い親和性で結合するが、活性部位のセリン残基をアラニンで置換することにより触媒活性を失うよう改変されている。Andexanet は血漿中の非結合型 FXa 阻害剤に結合し、生体由来 FXa から FXa 阻害剤を隔離するデコイ分子として働く。Andexanet が FXa 阻害剤に結合すると非結合型 FXa 阻害剤の濃度が低下し、FXa 阻害剤による抗凝固作用が無効化される結果、トロンビン産生能が正常化することが期待される。

本申請の臨床薬理の評価及び参考に用いた試験の一覧を Table 1 に示す。臨床薬理評価では、andexanet の用量と FXa 阻害剤の抗凝固作用無効化との関係を評価することに主眼を置いた。また 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 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 のみを単回ボー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直接作用型又は間接作用型 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。第 2 相試験（12-502 試験）では、直接作用型 FXa 阻害剤 3 剤（アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバン）と、間接作用型 FXa 阻害剤 1 剤（エノキサパリン）を定常状態に到達するまで健康被験者に投与し、その後 andexanet を投与したときの薬物動態とその中和効果を評価した。12-502 試験では、アピキサバン 5 mg 1 日 2 回（以下、BID）、リバーロキサバン 20 mg 1 日 1 回（以下、QD）及びエドキサバン 60 mg QD での andexanet の用量反応関係を評価した。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。アピキサバンとリバーロキサバンについてはこの PK-PD モデルから設定した用法・用量を用いて健康被験者を対象とした第 3 相試験（14-503 試験及び 14-504 試験）を実施し、ボーラス投与された andexanet がアピキサバン及びリバーロキサバンの抗凝固作用を無効化し、さらに点滴静注により無効化作用が持続することを確認した。これらの試験では複数の薬力学（以下、PD）バイオマーカーを評価し、andexanet の用量と血液凝固能正常化との関連性を検討した。

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 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、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。

本項では、低用量（400 mg 30 mg/min 静脈内ボーラス投与+4 mg/min 120 分間点滴静注）と高用量（800 mg 30 mg/min 静脈内ボーラス投与+8 mg/min 120 分間点滴静注）の andexanet の用法・用

量により、承認されている直接作用型 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）の抗凝固作用が無効化されることを、臨床薬理試験成績及び PK-PD モデリングに基づき提示する。なお、今回の andexanet の申請用法・用量にエノキサパリンが含まれていないため、エノキサパリンの試験成績は本項には提示していない。

Table 1: 臨床薬理の評価及び参考に用いた試験の一覧

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]
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
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

Table 1: 臨床薬理の評価及び参考に用いた試験の一覧

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]
16-512 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 をボーラス投与。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
		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 をボーラス投与。続いて andexanet（GEN1 製剤）960 mg を点滴静注（120 分）。	外国人健康被験者 11 例 Andexanet 11 例
		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 をボーラス投与。続いて andexanet（GEN1 製剤）480 mg を点滴静注（120 分）。	外国人健康被験者 10 例 Andexanet 10 例
		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

Table 1: 臨床薬理の評価及び参考に用いた試験の一覧

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]
16-512 米国 CSR (5.3.1.2-1) 参考資料 （再掲）	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 2	
		コホート 6（本概要に結果を含めない）：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

Table 1: 臨床薬理の評価及び参考に用いた試験の一覧

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]
16-512 米国 CSR (5.3.1.2-1) 参考資料 （再掲）	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 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（本概要に結果を含めない）: 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

Table 1: 臨床薬理の評価及び参考に用いた試験の一覧

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 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
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

Table 1: 臨床薬理の評価及び参考に用いた試験の一覧

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

Table 1: 臨床薬理の評価及び参考に用いた試験の一覧

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

Table 1: 臨床薬理の評価及び参考に用いた試験の一覧

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（実施中） 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 阻害剤の投与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）投与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 をボーラス投与。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 をボーラス投与。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］）

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] 安全性解析対象集団の被験者数
[b] 国内の実施医療機関では、エノキサパリン投与患者は試験に組み入れなかった

2 個々の試験結果の要約

2.1 第 1 相試験

2.1.1 11-501 試験：血液凝固第 Xa 因子阻害剤の中和剤 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を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与、用量漸増試験（モジュール 5.3.1.1-1）

本試験はランダム化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与、用量漸増試験で、健康被験者に andexanet 30～600 mg 又はプラセボを単回ボーラス投与した。各コホートの被験者数及び治験薬の用法・用量を Table 2 に示す。

Table 2: 被験者数及び治験薬の用法・用量（11-501 試験）

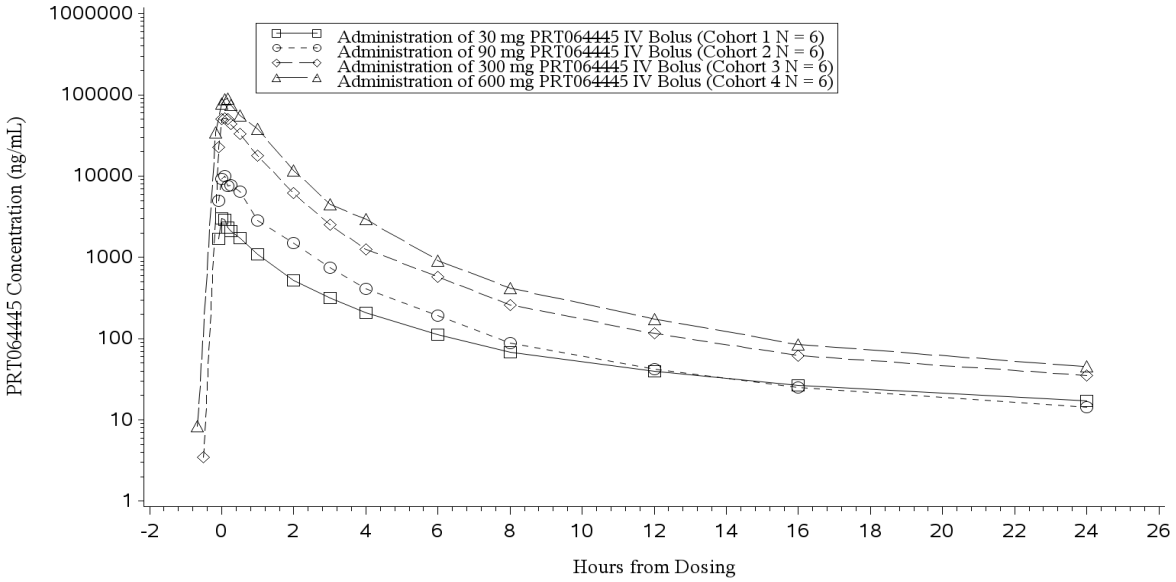
Cohort	Number of subjects[a] (active : placebo)	FXa inhibitor	Andexanet dose
1	8 (6 : 2)	NA	30 mg IV bolus over 10 minutes
2	8 (6 : 2)	NA	90 mg IV bolus over 10 minutes
3	8 (6 : 2)	NA	300 mg IV bolus over 10 minutes
4	8 (6 : 2)	NA	600 mg IV bolus over 20 minutes

Source: 11-501 Clinical Study Report.
Abbreviations: FXa = factor Xa; IV = intravenous; NA = not applicable.
[a] Safety analysis population.

コホート 1 の 1 例（被験者番号 [redacted]、andexanet 30 mg コホート）では、0 時間（投与終了時点）の血漿中 andexanet 濃度が、同じコホートの他の被験者と比較して約 10 倍高値を示した。0 時間以外の測定時点の濃度は他の被験者の濃度範囲と同程度であり、誤投与の形跡はなかった。このため、血漿中 andexanet 濃度及び PK パラメータでは、本被験者の 0 時間の濃度を含めた場合と除外した場合の 2 通りの集計を行い、除外した場合を主要な解析結果とした。

血漿中 andexanet の濃度推移を Figure 1 に示す。各群の血漿中 andexanet 濃度は投与終了直後に最高値に達し、その後 2 相性の消失プロファイルを示した。

Figure 1: 血漿中 andexanet 濃度の経時推移（算術平均、11-501 試験）



Source: 11-501 Clinical Study Report, Figure 1.
Note: 被験者番号 [redacted]（andexanet 30 mg コホート）の 0 hour 時点の濃度を除外した。

血漿中 andexanet の PK パラメータを Table 3 に示す。最高血漿中濃度（以下、C_{max}）及び血漿中濃度時間曲線下面積（以下、AUC）の平均値は、andexanet の用量増加に伴って増加した。終末相の消失半減期（以下、$t_{1/2}$）の平均値は 6.4～7.5 時間（以下、hr）であった。全身クリアランス（以下、CL）の平均値は 5.1～6.3 L/hr であり用量増加に伴ってやや減少する傾向がみられた。分布容積の平均値は 30 mg 及び 90 mg 投与後にそれぞれ 65.3 L 及び 67.3 L、600 mg 投与後に 48.5 L、定常状態の分布容積（以下、V_{ss}）の平均値は 30 mg 投与後に 25.0 L、600 mg 投与後に 7.8 L であり、いずれも用量の増加に伴って減少する傾向を示した。

なお、尿中 andexanet 濃度は各用量のいずれの測定時点においても、全被験者で定量下限未満であった。

Table 3: 血漿中 andexanet の薬物動態パラメータ（11-501 試験）

Pharmacokinetic Parameters	Cohort 1[a] (N = 6) 30 mg bolus GeoMean (GeoCV%)	Cohort 2 (N = 6) 90 mg bolus GeoMean (GeoCV%)	Cohort 3 (N = 6) 300 mg bolus GeoMean (GeoCV%)	Cohort 4 (N = 6) 600 mg bolus GeoMean (GeoCV%)
C_{max} (ng/mL)	3058.52 (12.4)	10097.24 (42.3)	51536.88 (23.8)	92405.68 (15.1)
t_{max}[b] (hr)	0.214 (0.17, 0.29)	0.227 (0.18, 0.29)	0.260 (0.17, 0.34)	0.506 (0.42, 0.52)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng•hr/mL)	4488.874 (10.2)	12024.62 (30.9)	59509.80 (24.7)	116290.2 (13.7)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•hr/mL)	4690.932 (10.5)	12196.16 (30.1)	59910.55 (24.5)	116773.6 (13.5)
$t_{1/2}$[c] (hr)	7.250 ± 2.1400	7.378 ± 2.2142	7.460 ± 1.5821	6.403 ± 1.8788
CL[c] (L/hr)	6.303 ± 0.68095	6.241 ± 0.91761	5.126 ± 1.1629	5.175 ± 0.63863
V_d[c] (L)	65.27 ± 17.614	67.29 ± 23.052	55.39 ± 19.891	48.49 ± 18.463
V_{ss}[c] (L)	24.95 ± 5.5773	14.80 ± 4.1589	8.272 ± 2.3977	7.818 ± 1.8110

Source: 11-501 Clinical Study Report, Tables 14.2.1.1.5 through 14.2.1.1.8.

[a] Without the 0 hour concentration value of Subject [redacted]

[b] t_{max} is presented as median (minimum, maximum)

[c] $t_{1/2}$, CL, V_d and V_{ss} are presented as arithmetic mean ± standard deviation

Abbreviations: N = number of subjects; GeoMean = geometric mean; GeoCV = geometric coefficient of variation; C_{max} = maximum plasma concentration; t_{max} = time of maximum plasma concentration; $AUC_{0\text{-last}}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to time of last quantifiable concentration; $AUC_{0\text{-}\infty}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinite time; $t_{1/2}$ = terminal elimination half life; CL = total body clearance; V_d = volume of distribution calculated as total body clearance/elimination rate constant; V_{ss} = volume of distribution at steady state.

2.1.2 14-506 試験：アピキサバンを投与された非高齢及び高齢健康被験者を対象として andexanet の薬物動態を検討するオープンラベル試験（モジュール 5.3.3.1-1）

本試験は、非高齢及び高齢健康被験者を対象としたオープンラベル試験であった。並行する 2 つのコホート（非高齢者コホート及び高齢者コホート）を設け、非高齢者コホートには 18～45 歳、高齢者コホートには 65 歳以上の被験者を各 10 例登録した。アピキサバン 2.5 mg を BID にて 3.5 日間経口投与した後、アピキサバン最終投与の 3 時間後（アピキサバンが C_{max} に到達すると予想される時点）に、andexanet 400 mg を約 30 mg/min の速度でボーラス投与した。各コホートの被験者数及び治験薬の用法・用量を Table 4 に示す。

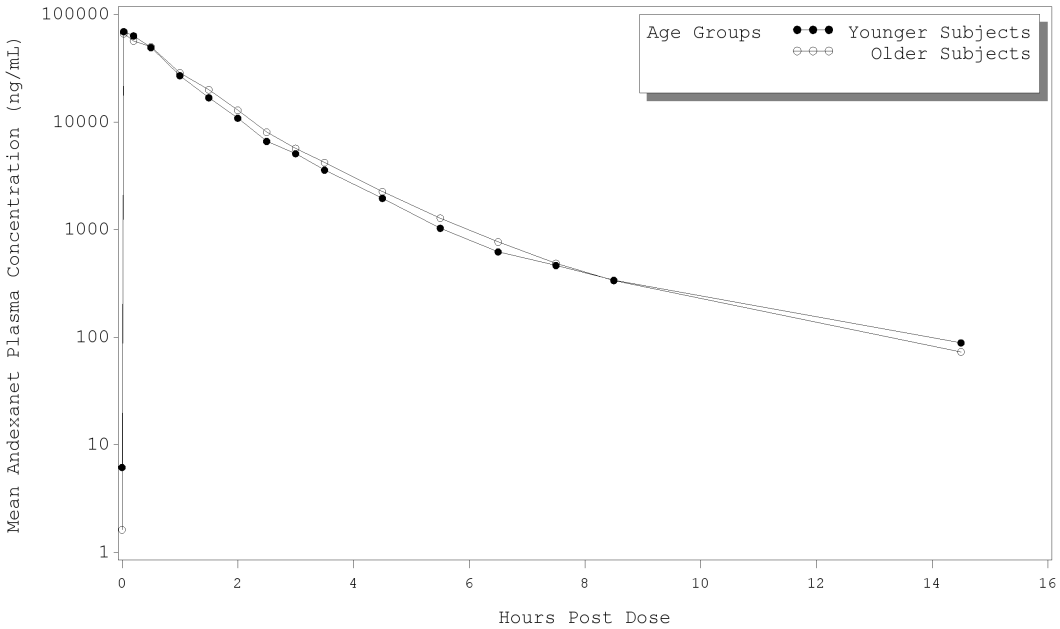
Table 4: 被験者数及び治験薬の用法・用量（14-506 試験）

Cohort	Number of subjects[a]	FXa inhibitor	Andexanet dose
Younger Subjects (18 - 45 Years)	10	Apixaban 2.5 mg BID for 3.5 days	400 mg IV bolus at 30 mg/min
Older Subjects (≥ 65 Years)	10		

Source: 14-506 Clinical Study Report.
Abbreviations: FXa = factor Xa; BID = twice daily; IV = intravenous.
[a] Safety analysis population.

血漿中 andexanet の濃度推移を Figure 2 に示す。血漿中 andexanet 濃度はボーラス投与終了直後の時点で最高値に達し、その後徐々に低下した。血漿中濃度の推移は非高齢者コホートと高齢者コホートでほぼ重なり合っていた。

Figure 2: 血漿中 andexanet 濃度の経時推移（算術平均、14-506 試験）



Source: 14-506 Clinical Study Report, Figure 2.

血漿中 andexanet の PK パラメータを Table 5 に示す。曝露の指標とした PK パラメータである投与 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、$AUC_{0-\infty}$）の幾何平均値の比（非高齢者コホート/高齢者コホート）は、0.987［90%信頼区間（以下、CI）：0.829、1.175］であり、非高齢者コホートと高齢者コホートで同程度であった。

Table 5: 血漿中 andexanet の薬物動態パラメータ（14-506 試験）

Parameter Statistic[a]	Younger Subjects (18 - 45 Years) (N = 10)	Older Subjects (≥ 65 Years) (N = 10)	Ratio of Younger Subjects to Older Subjects
$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)			
Geometric Mean	90425.76	91594.84	0.987
90% CI	(79948.63, 102275.9)	(80982.26, 103598.2)	(0.829, 1.175)
AUC_{0-last} (ng•hr/mL)			
Geometric Mean	90028.58	91312.55	0.986
90% CI	(79574.69, 101855.8)	(80709.57, 103308.5)	(0.828, 1.174)
C_{max} (ng/mL)			
Geometric Mean	69645.65	63754.40	1.092
90% CI	(61030.31, 79477.17)	(55867.82, 72754.28)	(0.906, 1.317)

Source: 14-506 Clinical Study Report, Table 8.
[a] Geometric means and confidence intervals obtained from a mixed model with a fixed effect for age group
Abbreviations: N = number of subjects; $AUC_{0-\infty}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinite time; AUC_{0-last} = area under the plasma concentration-time curve from time zero to time of last quantifiable concentration; C_{max} = maximum plasma concentration.

ボーラス投与終了時（以下、EOB）での抗 FXa 活性及びベースラインからの低下率を Table 6 に示す。ベースラインは andexanet 投与直前の時点とした。抗 FXa 活性のベースラインからの低下率は、非高齢者コホートでは 93.13%、高齢者コホートでは 88.58%であり、非高齢者と高齢者で同程度であった。

これらの結果から、非高齢者コホートと高齢者コホートの間で PK 及び PD に明らかな違いがないことが示唆された。

Table 6: Andexanet ボーラス投与終了時点の抗 FXa 活性（14-506 試験）

	Younger Subjects (18 - 45 Years) (N = 10)	Older Subjects (≥ 65 Years) (N = 10)
Anti-FXa Activity (ng/mL)		
Mean ± SD	1.96 ± 1.902	3.39 ± 1.367
% Change from Baseline	-93.13	-88.58

Source: 14-506 Clinical Study Report, Table 14.2.2.
Abbreviations: N = number of subjects; FXa = factor Xa; SD = standard deviation.

2.1.3 16-512 試験：健康被験者に新しい原薬製造工程で製造した andexanet を投与したときの薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験（モジュール 5.3.1.2-1）

本試験は新しい原薬製造工程（Generation 2、以下 GEN2）により製造した andexanet 製剤（GEN2 製剤）を投与したときの PK、PD、安全性及び忍容性を評価することを目的とした、健康被験者対象、ランダム化試験であった。各コホートの被験者数及び治験薬の用法・用量を Table 7 に示す。本試験は 3 パート 11 コホートで構成されており、パート 1（コホート 1～5）では主に従来の原薬製造工程（Generation 1、以下 GEN1）で製造した原薬を用いた andexanet 製剤（GEN1 プロセス 2 製剤及び GEN1 プロセス 3 製剤）と GEN2 製剤の PK 及び PD の類似性を検討し、パート 2 及び 3 ではプラセボを対照に GEN2 製剤の PD、安全性及び忍容性を評価した。FXa 阻害剤は Day 1～Day 4 に投与し、Day 4 の FXa 阻害剤の最終投与から約 3 又は 4 時間後（FXa 阻害剤が C_{max} に到達すると予想される時点）に、andexanet のボーラス投与に続いて点滴静注を実施した。パート 3 のコホート 11 では、FXa 阻害剤（エドキサバン）の最終投与 8 時間後に低用量の andexanet を投与した。

Table 7: 被験者数及び治験薬の用法・用量（16-512 試験）

Part	Cohort	FXa Inhibitor	Andexanet Dose	Andexanet Dosing Time	N[a] (active/ placebo)
1	1	Apixaban 5 mg PO BID	400 mg bolus + 4 mg/min 120 minute infusion (Generation 1 Process 3)	3 hours after last dose of apixaban	11/0
	2	Rivaroxaban 20 mg PO QD	800 mg bolus + 8 mg/min 120 minute infusion (Generation 1 Process 3)	4 hours after last dose of rivaroxaban	11/0
	3	Apixaban 5 mg PO BID	400 mg bolus + 4 mg/min 120 minute infusion (Generation 1 Process 2)	3 hours after last dose of apixaban	10/0
	4	Apixaban 5 mg PO BID	400 mg bolus + 4 mg/min 120 minute infusion (Generation 2)	3 hours after last dose of apixaban	11/3
	5	Rivaroxaban 20 mg PO QD	800 mg bolus + 8 mg/min 120 minute infusion (Generation 2)	4 hours after last dose of rivaroxaban	10/3
2	7	Edoxaban 60 mg PO QD	800 mg bolus + 8 mg/min 120 minute infusion (Generation 2)	3 hours after last dose of edoxaban	13/4
3	8	Apixaban 10 mg PO BID	800 mg bolus + 8 mg/min 120 minute infusion (Generation 2)	3 hours after last dose of apixaban	10/3
	9	Rivaroxaban 10 mg PO QD	400 mg bolus + 4 mg/min 120 minute infusion (Generation 2)	4 hours after last dose of rivaroxaban	10/3
	11	Edoxaban 60 mg PO QD	400 mg bolus + 4 mg/min 120 minute infusion (Generation 2)	8 hours after last dose of edoxaban	12/4

Source: 16-512 Clinical Study Report, Table 2.
Note: Cohort 6 and 10, which are enoxaparin cohorts, are not presented in this table.

Abbreviations: BID = twice daily; FXa = factor Xa; N = number of subjects; PO = orally; QD = once daily
[a] Safety analysis population.

パート 1（コホート 1～5）の GEN1 プロセス 2 製剤及び GEN1 プロセス 3 製剤と GEN2 製剤の PK 及び PD の類似性に関する評価結果の詳細は、生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要（【モジュール 2.7.1、2.1.2 項】）に示している。
血漿中 andexanet の PK パラメータを Table 8 及び Table 9 に示す。

Table 8: 血漿中 andexanet の薬物動態パラメータ（16-512 試験パート 1）

Pharmacokinetic Parameters	Andexanet Dose, GeoMean (GeoCV%)				
	Cohort 1 Apixaban 5 mg BID Low Dose Generation 1 Process 3 Andexanet (N = 10)	**Cohort 2 Rivaroxaban 20 mg QD High Dose Generation 1 Process 3 Andexanet (N = 11)**	**Cohort 3 Apixaban 5 mg BID Low Dose Generation 1 Process 2 Andexanet (N = 10)**	**Cohort 4 Apixaban 5 mg BID Low Dose Generation 2 Andexanet (N = 11)**	**Cohort 5 Rivaroxaban 20 mg QD High Dose Generation 2 Andexanet (N = 10)**
C_{max} (ng/mL)	79774.90 (24.4)	149457.20 (22.5)	62641.63 (28.9)	76619.54 (17.5)	206570.80 (18.8)
t_{max}[a] (hr)	0.27 (0.3, 2.2)	0.53 (0.5, 2.4)	0.32 (0.2, 1.0)	0.30 (0.3, 0.8)	0.53 (0.5, 2.6)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng•hr/mL)	203551.39 (20.3)	440939.50 (24.8)	157106.63 (22.7)	200161.85 (16.3)	572449.98 (16.0)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•hr/mL)	205209.91 (20.8)	441925.97 (24.8)	157964.54 (22.7)	200487.28 (16.3)	572942.49 (16.0)
$t_{1/2}$ (hr)	4.27 (38.5)	4.03 (28.7)	4.37 (68.9)	3.33 (15.0)	2.74 (20.0)
CL (L/hr)	4.29 (20.8)	3.98 (24.7)	5.57 (22.7)	4.39 (16.3)	3.07 (16.0)
V_{ss} (L)	5.07 (43.4)	4.08 (26.7)	6.65 (34.4)	4.41 (17.6)	2.96 (23.3)

Source: 16-512 Clinical Study Report, Table 14.2.1.2A.

[a] t_{max} is presented as median (minimum, maximum)

Abbreviations: BID = twice daily; QD = once daily; N = number of subjects; GeoMean = geometric mean; GeoCV = geometric coefficient of variation; C_{max} = maximum plasma concentration; t_{max} = time of maximum plasma concentration; $AUC_{0\text{-last}}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to time of last quantifiable concentration; $AUC_{0\text{-}\infty}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinite time; $t_{1/2}$ = terminal elimination half life; CL = total body clearance; V_{ss} = volume of distribution at steady state.

Table 9: 血漿中 andexanet の薬物動態パラメータ（16-512 試験パート 2 及び 3）

Pharmacokinetic Parameters	Andexanet Dose, GeoMean (GeoCV%)			
	Cohort 7 **Edoxaban 60 mg QD** **High Dose Generation 2** **Andexanet** **(N = 12)**	**Cohort 8** **Apixaban 10 mg BID** **High Dose Generation 2** **Andexanet** **(N = 10)**	**Cohort 9** **Rivaroxaban 10 mg QD** **Low Dose Generation 2** **Andexanet** **(N = 10)**	**Cohort 11** **Edoxaban 60 mg QD** **Low Dose Generation 2** **Andexanet** **(N = 12)**
C_{max} (ng/mL)	169049.25 (25.7)	199577.22 (22.8)	100939.81 (35.3)	93301.63 (24.2)
t_{max}[a] (hr)	0.53 (0.5, 2.4)	0.53 (0.5, 2.3)	0.25 (0.2, 1.0)	0.27 (0.3, 1.0)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng•hr/mL)	471525.85 (23.3)	581337.03 (22.7)	236234.10 (27.7)	222835.62 (25.4)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•hr/mL)	472196.04 (23.3)	582682.12 (22.6)	236558.04 (27.7)	223302.35 (25.3)
$t_{1/2}$ (hr)	3.71 (17.3)	3.52 (22.6)	3.57 (14.5)	3.22 (15.8)
CL (L/hr)	3.73 (23.2)	3.02 (22.6)	3.72 (27.7)	3.94 (25.3)
V_{ss} (L)	3.52 (31.3)	3.71 (22.2)	3.26 (56.1)	3.43 (22.0)

Source: 16-512 Clinical Study Report, Table 14.2.1.2B.
[a] t_{max} is presented as median (minimum, maximum)
Abbreviations: BID = twice daily; QD = once daily; N = number of subjects; GeoMean = geometric mean; GeoCV = geometric coefficient of variation; C_{max} = maximum plasma concentration; t_{max} = time of maximum plasma concentration; $AUC_{0\text{-last}}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to time of last quantifiable concentration; $AUC_{0\text{-}\infty}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinite time; $t_{1/2}$ = terminal elimination half life; CL = total body clearance; V_{ss} = volume of distribution at steady state.

パート 2 及び 3 において GEN2 製剤を投与したときの、用量で補正した $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値及び低用量コホートに対する高用量コホートでの $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（以下、GMR）を Table 10 に示す。用量で補正した $AUC_{0-\infty}$の GMR の 90% CI に 1 が含まれないことから、andexanet の曝露量は用量比を上回って増加することが示唆された。

Table 10: Andexanet の用量補正後曝露量（16-512 試験パート 2 及び 3）

Parameter	Andexanet High Dose (N = 22) Geometric Mean 95% CI	Andexanet Low Dose (N = 22) Geometric Mean 95% CI	High Dose vs. Low Dose Geometric Mean Ratio[a] 90% CI
Dose Normalized $AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL/mg)[b]	268.08 (238.88, 300.84)	226.13 (201.51, 253.77)	1.19 (1.03, 1.36)

Source: 16-512 Clinical Study Report, Table 12
[a] Geometric Mean Ratios (GMR) and the corresponding confidence intervals are presented as the ratio of geometric means of High dose/Low dose. The comparison is based on calculation based on a one-way analysis of covariance (ANCOVA) model with body weight as a covariate for log-transformed data. The GMR (and the corresponding CI) is calculated by exponentiating the mean difference between doses.
[b] Dose normalization was performed by dividing the exposure by total dose since we are using actual dose instead of planned dose.
Abbreviations: N = number of subjects; CI = Confidence interval; $AUC_{0-\infty}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinite time.

Andexanet（GEN2 製剤）を投与したときの、抗 FXa 活性のベースラインから最低値（ボーラス投与開始後 3 分から点滴静注終了後 5 分の間の最低値）までの変化率に基づき、高用量コホートと低用量コホートでの andexanet の PD の類似性を評価した（Table 11）。コホート間の抗 FXa 活性変化率の GMR の 90% CI を算出し、90% CI が事前に設定した基準（0.80～1.25）に含まれた場合に PD は類似していると評価した。

アピキサバン投与コホート（コホート 8 及び 4）及びリバーロキサバン投与コホート（コホート 5 及び 9）では、低用量コホートに対する高用量コホートでの抗 FXa 活性低下率の GMR の 90% CI が事前に設定した基準を満たした。エドキサバンを投与したコホート（コホート 7 及び 11）では 90% CI が事前に設定した基準と重なっていたが、その基準範囲内に完全には含まれなかった。

また、コホートごとのトロンビン産生能がベースライン値［Day 1 の FXa 阻害剤投与前の内因性トロンビン産生能平均値-標準偏差（以下、SD）と定義］を上回った被験者の割合は、いずれのコホートも 100%であった。

Table 11: 抗 FXa 活性のコホート間比較（16-512 試験）

	Apixaban		**Rivaroxaban**		**Edoxaban**	
	High Dose Cohort 8	Low Dose Cohort 4	High Dose Cohort 5	Low Dose Cohort 9	High Dose Cohort 7	Low Dose Cohort 11
n	10	11	10	10	13	11
% Change from Baseline to Nadir[a]	-97%	-93%	-96%	-92%	-80%	-63%
Geometric Mean Ratio[b]	1.05		1.04		1.18	
90% CI	1.04, 1.05		1.03, 1.06		1.06, 1.31	

Source: 16-512 Clinical Study Report, Table 16 and Tables 14.3.1.4A through 14.3.1.4C.

[a] Nadir is the smallest value between the period starting 3 minutes after the start of the andexanet bolus and ending 5 minutes after the end of the andexanet infusion for each subject.

[b] Geometric Mean Ratios (GMR) and the corresponding confidence intervals are presented as the ratio of geometric means of Cohort X/Cohort Y. For the apixaban comparisons, the GMR is calculated from a one-way ANCOVA model with body weight as a covariate for log-transformed data from Cohorts 4 and 8. The rivaroxaban and edoxaban comparison are based on a similar ANCOVA model for Cohorts 5 and 9, 7 and 11 respectively. All GMRs (and the corresponding CI) are calculated by exponentiating the model-based mean differences between cohorts.

Note: Baseline is the value collected at Day 4, prior to andexanet bolus dosing. Only subjects with both a baseline and a post-baseline assessment are presented in the table.

Abbreviations: FXa = factor Xa; n = number of observations; CI = confidence interval.

2.2 第 2 相試験

2.2.1 12-502 試験モジュール 1：健康被験者に 4 種類の直接/間接作用型血液凝固第 Xa 因子阻害剤のいずれか（本モジュールではアピキサバン）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を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験（モジュール 5.3.4.1-1）

本試験は、FXa 阻害剤（本モジュールではアピキサバン）が投与された被験者に、andexanet 又はプラセボを投与するランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。定常状態に達するまで被験者にアピキサバン 5 mg を BID にて 5.5 日間経口投与（Day 1～6）し、Day 6 に andexanet 又はプラセボを投与した。各コホートの被験者数及び治験薬の用法・用量を Table 12 に示す。Andexanet の初回ボーラス投与は、アピキサバンの最終投与後 3 時間（アピキサバンが C_{max} に到達すると予想される時点）に終了するよう実施した。その後コホート 4 及び 6 では点滴静注、コホート 5 では 2 回目のボーラス投与を実施した。

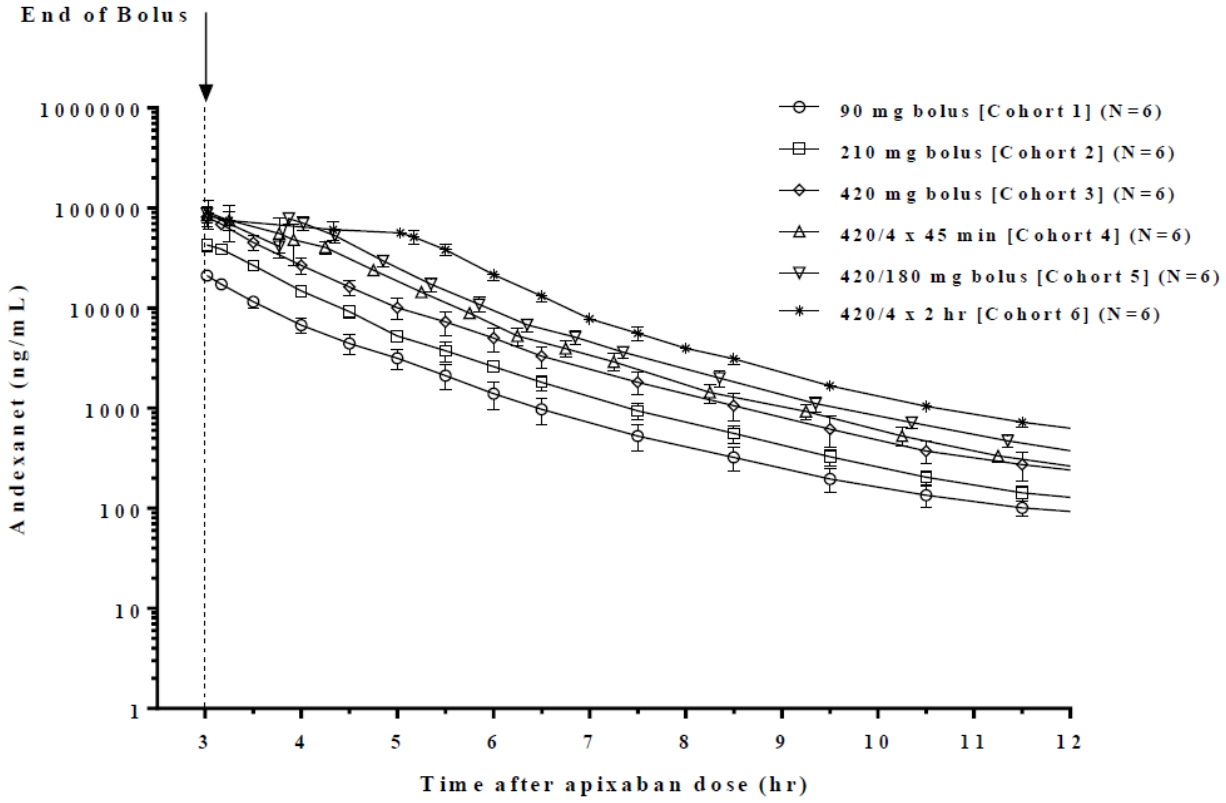
Table 12: 被験者数及び治験薬の用法・用量（12-502 試験モジュール 1）

Cohort	Number of subjects[a] (active : placebo)	FXa inhibitor	Andexanet dose notation	Dose Regimen
1	9 (6 : 3)	Apixaban 5 mg BID for 5.5 days (day 1 to 6)	90 mg bolus	Single 90 mg andexanet/placebo IV bolus over 3 minutes (~30 mg/min)
2	9 (6 : 3)		210 mg bolus	Single 210 mg andexanet/placebo IV bolus over 10 minutes (~30 mg/min)
3	9 (6 : 3)		420 mg bolus	Single 420 mg andexanet/placebo IV bolus over 14 minutes (~30 mg/min)
4	9 (6 : 3)		420/4×45 min	420 mg andexanet/placebo IV bolus over ~14 minutes (~30 mg/min) followed immediately by a 180 mg continuous IV infusion (4 mg/min over 45 minutes)
5	9 (6 : 3)		420/180	420 mg andexanet/placebo IV bolus over ~14 minutes (~30 mg/min) followed after 45 minutes by a second bolus of 180 mg over ~ 6 minutes (~30 mg/min)
6	9 (6 : 3)		420/4×2 hr	420 mg andexanet/placebo IV bolus over ~14 minutes (~30 mg/min) followed immediately by a 480 mg continuous IV infusion (4 mg/min over 2 hours)

Source: 12-502 Module 1 Clinical Study Report.
Abbreviations: FXa = factor Xa; BID = twice daily; IV = intravenous.
[a] Safety analysis population.

血漿中 andexanet の濃度推移を Figure 3 に示す。すべてのコホート（コホート 1～6）で、血漿中 andexanet 濃度は EOB 付近で最高値に達した。ボーラス投与終了後、血漿中 andexanet 濃度は 2 相性の消失プロファイルを示した。

Figure 3: 血漿中 andexanet 濃度の経時推移（算術平均、12-502 試験モジュール 1）



Source: 12-502 Module 1 Clinical Study Report, Figure 1.
Abbreviation: N = number of subjects.

血漿中 andexanet の PK パラメータを Table 13 に示す。Andexanet の $AUC_{0-\infty}$の平均値は、andexanet の用量増加に伴って増加した。各コホートで、andexanet の $t_{1/2}$ の平均値は 4.35～6.45 hr、CL の平均値は 3.93～4.70 L/hr であった。Andexanet の V_{ss} の平均値は、コホート 1（90 mg bolus）で 6.97 L、コホート 6（420/4×2 hr）で 4.01 L であった。尿中 andexanet 濃度は各用量のいずれの測定時点においても、全被験者で定量下限未満であった。

Table 13: 血漿中 andexanet の薬物動態パラメータ（12-502 試験モジュール 1）

Pharmacokinetic Parameters	Andexanet Dose, GeoMean (GeoCV%) (N = 6/Cohort)					
	Cohort 1	**Cohort 2**	**Cohort 3**	**Cohort 4**	**Cohort 5**	**Cohort 6**
	90 mg bolus	**210 mg bolus**	**420 mg bolus**	**420/4 x 45 min**	**420/180**	**420/4 x 2 hr**
C_{max} (ng/mL)	21064.8 (12.2)	42511.7 (12.9)	80761.1 (13.4)	91599.8 (21.6)	87621.2 (10.1)	87495.0 (28.8)
t_{max}[a] (hr)	0.07 (0.07, 0.08)	0.15 (0.14, 0.30)	0.27 (0.26, 0.29)	0.43 (0.25, 0.52)	0.27 (0.26, 0.31)	0.28 (0.27, 0.29)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng•hr/mL)	22937.9 (15.9)	48959.6 (8.0)	92278.0 (17.4)	129197 (17.4)	153998 (10.7)	210841 (15.1)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•hr/mL)	23129.3 (15.6)	49107.5 (7.9)	92424.6 (17.4)	129364 (17.3)	154149 (10.7)	211004 (15.1)
$t_{1/2}$[b] (hr)	5.51 ± 0.84	5.12 ± 1.66	5.02 ± 2.02	4.35 ± 1.40	5.79 ± 2.00	6.45 ± 0.41
CL[b] (L/hr)	3.93 ± 0.634	4.29 ± 0.331	4.60 ± 0.814	4.70 ± 0.887	ND	4.30 ± 0.608
V_{ss} [b] (L)	6.97 ± 1.42	6.18 ± 1.31	6.26 ± 0.742	5.11 ± 1.64	ND	4.01 ± 0.951

Source: 12-502 Module 1 Clinical Study Report, Tables 14.2.1.1.7.7 through 14.2.1.1.7.12.
[a] t_{max} is presented as median (minimum, maximum)
[b] $t_{1/2}$, CL and V_{ss} are presented as arithmetic mean ± standard deviation
Abbreviations: N = number of subjects; GeoMean = geometric mean; GeoCV = geometric coefficient of variation; C_{max} = maximum plasma concentration; t_{max} = time of maximum plasma concentration; $AUC_{0\text{-last}}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to time of last quantifiable concentration; $AUC_{0\text{-}\infty}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinite time; $t_{1/2}$ = terminal elimination half life; CL = total body clearance; V_{ss} = volume of distribution at steady state; ND = not determined as CL and V_{ss} calculations do not take into account the 45 minutes interval between doses.

Day 5（andexanet 又はプラセボの投与前）の血漿中総アピキサバン及び非結合型アピキサバンの PK パラメータを Table 14 に示す。PK パラメータは andexanet 群とプラセボ群で同様で、最高血漿中濃度到達時間（以下、t_{max}）の中央値は総アピキサバンが 2.01～3.01 hr、非結合型アピキサバンが 2.00～3.51 hr であった。また、PK の結果は報告されているアピキサバンの定常状態での PK パラメータと同程度であったことから、被験者のアピキサバン濃度は定常状態に達していたことが示唆された（3.3）。

Table 14: Andexanet 又はプラセボ投与前の血漿中アピキサバンの薬物動態パラメータ（12-502 試験モジュール 1）

Pharmacokinetic Parameters	Andexanet Dose (N = 6/Cohort)						Placebo[a] (N = 18)
	Cohort 1 90 mg bolus	Cohort 2 210 mg bolus	Cohort 3 420 mg bolus	Cohort 4 420/4 x 45 min	Cohort 5 420/180	Cohort 6 420/4 x 2 hr	
Total Apixaban, GeoMean (GeoCV%)							
C_{max} (ng/mL)	125.6 (21.8)	134.3 (27.1)	136.3 (10.8)	192.7 (23.7)	181.3 (25.5)	151.5 (13.0)	159.1 (14.2)
t_{max}[b] (hr)	2.51 (1.00, 4.01)	2.01 (2.00, 3.01)	2.01 (2.00, 5.00)	2.01 (2.00, 2.99)	2.51 (2.00, 3.01)	3.01 (2.00, 3.01)	2.01 (1.00, 3.03)
$AUC_{0-\tau}$[c] (ng•hr/mL)	878.35 (15.6)	914.00 (31.0)	969.73 (13.8)	1215.5 (19.3)	1250.7 (20.9)	1015.7 (10.8)	1055.9 (15.4)
CL/F[d] (L/hr)	5.75 ± 0.897	5.67 ± 1.52	5.20 ± 0.693	4.18 ± 0.820	4.07 ± 0.839	4.95 ± 0.544	4.79 ± 0.705
Unbound Apixaban, GeoMean (GeoCV%)							
C_{max} (ng/mL)	9.25 (28.7)	8.84 (34.2)	8.08 (27.9)	12.49 (16.6)	10.02 (34.2)	8.71 (17.9)	9.54 (23.6)
t_{max}[b] (hr)	3.02 (1.00, 4.00)	2.00 (1.00, 3.01)	2.51 (2.00, 6.01)	3.00 (2.01, 4.00)	3.51 (2.00, 4.00)	3.01 (2.00, 3.01)	2.01 (2.00, 4.01)

Source: 12-502, Module 1 Clinical Study Report, Tables 14.2.1.1.1.8 through 14.2.1.1.1.14 and Tables 14.2.1.1.2.8 through 14.2.1.1.2.14.

[a] Pooled placebo from Cohorts 1 through 6

[b] t_{max} is presented as median (minimum, maximum)

[c] τ = 12 hours

[d] CL/F is presented as arithmetic mean ± standard deviation

Abbreviations: N = number of subjects; GeoMean = geometric mean; GeoCV = geometric coefficient of variation; C_{max} = maximum plasma concentration; t_{max} = time of maximum plasma concentration; $AUC_{0-\tau}$ = area under the plasma concentration–time curve between dosing interval, where τ is 12 hours; CL/F = total oral clearance.

EOB での薬力学的評価結果及び総アピキサバン濃度を Table 15 に示す。抗 FXa 活性及び非結合型アピキサバン濃度のベースラインは Day 6 のアピキサバン投与後 3 時間（andexanet 又はプラセボ投与前）の時点とし、EOB での平均値とともにベースラインからの低下率を提示した。トロンビン産生能の回復はトロンビン産生が Day 1 のアピキサバン投与前の平均値－1SD（207909 rfu）以上となる場合と定義し、トロンビン産生能が回復した被験者の割合を提示した。EOB での抗 FXa 活性は andexanet の用量増加に伴って低下し、ベースラインに対する平均低下率はコホート 1（90 mg bolus）では 68%、コホート 2（210 mg bolus）では 79%、コホート 3～6（420 mg bolus を実施）では 93%～95%であったのに対し、プラセボ群では 7%であった。非結合型アピキサバン濃度の平均低下率も同様で、ベースラインに対する低下率はコホート 1（90 mg bolus）では 51%、コホート 2（210 mg bolus）では 54%、コホート 3～6（420 mg bolus を実施）では 72%～89%、プラセボ群では 5%であった。一方、総アピキサバン濃度は andexanet の用量増加に伴って増加し、EOB での各 420 mg bolus コホートでの andexanet 投与後の総アピキサバン濃度はプラセボ群の約 3 倍であった。トロンビン産生能の回復が認められた被験者の割合は、コホート 1（90 mg bolus）では 67%、コホート 2（210 mg bolus）では 83%、コホート 3（420 mg bolus）、コホート 4（420/4×45 min）及びコホート 6（420/4×2 hr）では 100%、コホート 5（420/180）では 83%、プラセボ群では 6%であった。

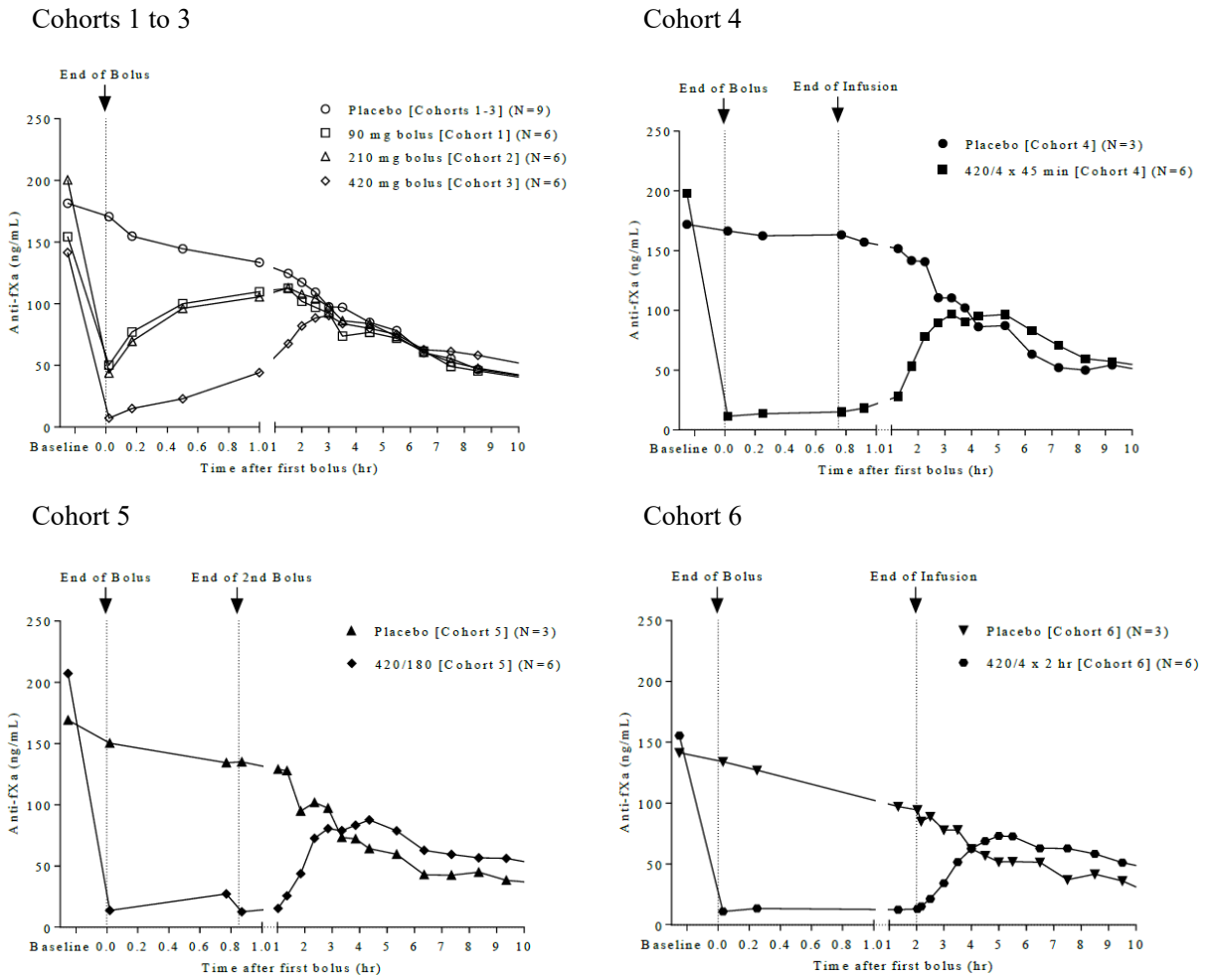
Table 15: Andexanet ボーラス投与終了時点の薬力学的評価結果及び総アピキサバン濃度（12-502 試験モジュール 1）

	Andexanet Dose (N = 6/Cohort)						Placebo[a] (N = 18)
	Cohort 1 90 mg bolus	Cohort 2 210 mg bolus	Cohort 3 420 mg bolus	Cohort 4 420/4 x 45 min	Cohort 5 420/180	Cohort 6 420/4 x 2 hr	
Anti-FXa Activity (ng/mL)							
Mean ± SD	50.40 ± 19.128	43.80 ± 24.587	7.35 ± 3.482	11.43 ± 2.872	13.88 ± 2.748	11.02 ± 1.788	159.92 ± 38.054[b]
% Change from Baseline	-67.79 ± 7.731	-78.51 ± 3.815	-95.04 ± 1.375	-94.03 ± 1.870	-93.07 ± 1.765	-92.82 ± 1.267	-7.06 ± 10.801[b]
Unbound Apixaban (ng/mL)							
Mean ± SD	3.83 ± 1.17	4.53 ± 2.61	2.25 ± 0.918	1.88 ± 0.214	1.10 ± 0.110	1.17 ± 0.314	8.37 ± 1.43
% Change from Baseline	-51 ± 12	-54 ± 7	-72 ± 7	-79 ± 6	-89 ± 3	-84 ± 6	-5 ± 14
Total Apixaban (ng/mL)							
Mean ± SD	176 ± 24.1	286 ± 76.0	326 ± 60.4	398 ± 54.9	439 ± 48.8	361 ± 44.1	133 ± 19.2
Number of Subjects Restored to Baseline Thrombin Generation (%)	4 (67)	5 (83)	6 (100)	6 (100)	5 (83)	6 (100)	1 (6)

Source: 12-502 Module 1 Clinical Study Report Tables 14.2.1.2.2.10.1 through 14.2.1.2.2.10.7, Table 23, Table 20, Table 21 and Table 24.
[a] Pooled placebo from Cohorts 1 through 6
[b] N = 17
Abbreviations: N = number of subjects; FXa = factor Xa; SD = standard deviation.

Day 6（andexanet 又はプラセボの投与後）の抗 FXa 活性の平均値の推移を Figure 4 に示す。Andexanet 群では抗 FXa 活性が速やか（初回ボーラス投与終了後 2 分）に低下した一方、プラセボ群では大きな低下はみられなかった。抗 FXa 活性のベースラインからの低下は、初回ボーラス投与終了後、コホート 1（90 mg bolus）では 45 分、コホート 2（210 mg bolus）では 1 時間、コホート 3（420 mg bolus）では 2.03 時間、コホート 4（420/4×45 min）では 2.85 時間、コホート 5（420/180）では 3.85 時間、コホート 6（420/4×2 hr）では 3.85 時間の時点までプラセボ群と比較して統計学的に有意であった（$p < 0.05$）。

Figure 4: Andexanet 又はプラセボ投与後の抗 FXa 活性経時推移
（算術平均、12-502 試験モジュール 1）



Source: 12-502 Module 1 Clinical Study Report, Figure 4.
Abbreviations: N = number of subjects; fXa = factor Xa.

2.2.2 12-502 試験モジュール 2：健康被験者に 4 種類の直接/間接作用型血液凝固第 Xa 因子阻害剤のいずれか（本モジュールではリバーロキサバン）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を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験（モジュール 5.3.4.1-2）

本試験は、FXa 阻害剤（本モジュールではリバーロキサバン）を投与された被験者に、andexanet 又はプラセボを投与するランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。定常状態に達するまで被験者にリバーロキサバン 20 mg を QD にて 6 日間経口投与し、Day 6 に andexanet 又はプラセボを投与した。各コホートの被験者数及び治験薬の用法・用量を Table 16 に示す。ボーラス投与はすべて、リバーロキサバンの最終投与後 3 時間（リバーロキサバンが C_{max} に到達すると予想される時点）に終了するよう実施した。その後コホート 4 及び 5 では点滴静注を実施した。

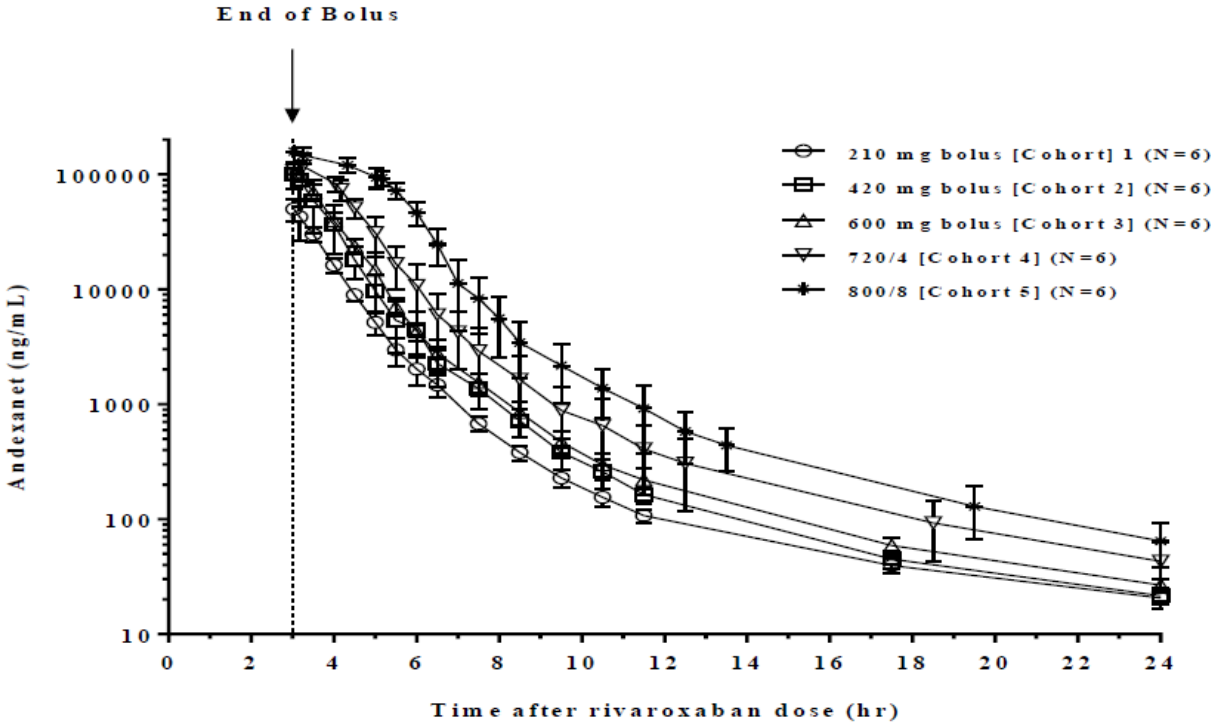
Table 16: 被験者数及び治験薬の用法・用量（12-502 試験モジュール 2）

Cohort	Number of subjects[a] (active : placebo)	FXa inhibitor	Andexanet dose notation	Dose Regimen
1	9 (6 : 3)	Rivaroxaban 20 mg QD for 6 days (day 1 to 6)	210 mg bolus	Single 210 mg andexanet/placebo IV bolus over 7 minutes (~30 mg/min)
2	9 (6 : 3)		420 mg bolus	Single 420 mg andexanet/placebo IV bolus over 14 minutes (~30 mg/min)
3	9 (6 : 3)		600 mg bolus	Single 600 mg andexanet/placebo IV bolus over 20 minutes (~30 mg/min)
4	9 (6 : 3)		720/4×1 hr	720 mg andexanet/placebo IV bolus over ~24 minutes (~30 mg/min) followed immediately by a 240 mg continuous IV infusion over 60 minutes (4 mg/min)
5	9 (6 : 3)		800/8×2 hr	800 mg andexanet/placebo IV bolus over ~27 minutes (~30 mg/min) followed immediately by a 960 mg continuous IV infusion over 120 minutes (8 mg/min)

Source: 12-502 Module 2 Clinical Study Report.
Abbreviations: FXa = factor Xa; QD = once daily; IV = intravenous.
[a] Safety analysis population.

血漿中 andexanet の濃度推移を Figure 5 に示す。いずれのコホートも血漿中 andexanet 濃度は EOB 付近で最高値に達し、ボーラス投与終了後に点滴静注を行うコホート 4 及び 5 でも同様であった。ボーラス投与終了後、血漿中 andexanet 濃度は 2 相性の消失プロファイルを示した。コホート 4 及び 5 ではボーラス投与終了後の点滴静注を行っている間も andexanet 濃度の低下がみられた。

Figure 5: 血漿中 andexanet 濃度の経時推移（算術平均±SD、12-502 試験モジュール 2）



Source: 12-502 Module 2 Clinical Study Report, Figure 1.
Abbreviation: N = number of subjects.

血漿中 andexanet の PK パラメータを Table 17 に示す。Andexanet の $AUC_{0-\infty}$の平均値は andexanet の用量増加に伴って増加した。$t_{1/2}$ の平均値は 3.91～6.47 hr、CL の平均値は 4.15～4.58 L/hr であった。Andexanet の V_{ss} の平均値はコホート 1（210 mg bolus）で 5.23 L、コホート 5（800/8×2 hr）で 3.34 L であった。尿中 andexanet 濃度は各用量のいずれの測定時点においても、全被験者で定量下限未満であった。

Table 17: 血漿中 andexanet の薬物動態パラメータ（12-502 試験モジュール 2）

Pharmacokinetic Parameters	Andexanet Dose, GeoMean (GeoCV%) (N = 6/Cohort)				
	Cohort 1 210 mg bolus	Cohort 2 420 mg bolus	Cohort 3 600 mg bolus	Cohort 4 700/4 x 1 hr	Cohort 5 800/8 x 2 hr
C_{max} (ng/mL)	49283.2 (23.2)	101273 (28.8)	109604 (6.2)	120182 (22.0)	157549 (24.2)
t_{max}[a] (hr)	0.17 (0.16, 0.41)	0.36 (0.29, 0.52)	0.51 (0.39, 0.83)	0.56 (0.44, 0.70)	0.52 (0.49, 0.73)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng•hr/mL)	50833.9 (14.2)	105569 (35.9)	132765 (8.8)	212486 (19.0)	422321 (19.7)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•hr/mL)	50989.5 (14.1)	105700 (35.9)	132907 (8.7)	212671 (19.0)	422436 (19.7)
$t_{1/2}$[b] (hr)	4.97 ± 0.74	3.91 ± 0.43	4.54 ± 1.65	6.47 ± 3.59	4.45 ± 0.58
CL[b] (L/hr)	4.15 ± 0.556	4.18 ± 1.51	4.53 ± 0.399	4.58 ± 0.837	4.23 ± 0.808
V_{ss}[b] (L)	5.23 ± 1.09	4.65 ± 1.69	5.39 ± 0.546	4.17 ± 0.797	3.34 ± 1.20

Source: 12-502 Module 2 Clinical Study Report, Tables 14.2.2.1.7.6 through 14.2.2.1.7.10
[a] t_{max} is presented as median (minimum, maximum)
[b] $t_{1/2}$, CL and V_{ss} are presented as arithmetic mean ± standard deviation
Abbreviations: N = number of subjects; GeoMean = geometric mean; GeoCV = geometric coefficient of variation; C_{max} = maximum plasma concentration; t_{max} = time of maximum plasma concentration; $AUC_{0\text{-last}}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to time of last quantifiable concentration; $AUC_{0\text{-}\infty}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinite time; $t_{1/2}$ = terminal elimination half life; CL = total body clearance; V_{ss} = volume of distribution at steady state

Day 5（andexanet 又はプラセボの投与前）の血漿中総リバーロキサバン及び非結合型リバーロキサバンの PK パラメータを Table 18 に示す。PK パラメータは andexanet 群とプラセボ群で同様で、t_{max} の中央値は、総リバーロキサバンが 3.01～4.00 hr、非結合型リバーロキサバンが 2.01～3.01 hr であった。また、得られた PK の結果は報告されているリバーロキサバンの定常状態での PK パラメータと同程度であったことから、被験者のリバーロキサバン濃度は定常状態に達していたことが示唆された（3.3）。

Table 18: Andexanet 又はプラセボ投与前の血漿中リバーロキサバンの薬物動態パラメータ（12-502 試験モジュール 2）

Pharmacokinetic Parameters	Andexanet Dose (N = 6/Cohort)					Placebo[a] (N = 15)
	Cohort 1 210 mg bolus	Cohort 2 420 mg bolus	Cohort 3 600 mg bolus	Cohort 4 700/4 x 1 hr	Cohort 5 800/8 x 2 hr	
Total Rivaroxaban, GeoMean (GeoCV%)						
C_{max} (ng/mL)	278.6 (16.4)	265.0 (16.5)	264.0 (21.8)	290.8 (31.2)	324.1 (9.7)	291.6 (27.2)
t_{max}[b] (hr)	3.01 (2.00, 5.00)	4.00 (2.01, 4.01)	3.01 (2.00, 4.00)	3.01 (1.00, 6.00)	3.01 (3.01, 4.04)	3.01 (1.00, 5.00)
$AUC_{0-\tau}$[c] (ng•hr/mL)	2127.9 (13.8)	1807.3 (13.5)	2003.2 (12.3)	2251.7 (24.6)	2457.5 (14.8)	2131.2 (26.5)
CL/F[d] (L/hr)	9.48 ± 1.40	11.2 ± 1.44	10.1 ± 1.23	9.08 ± 1.90	8.21 ± 1.12	9.69 ± 2.53
Unbound Rivaroxaban, GeoMean (GeoCV%)						
C_{max} (ng/mL)	23.49 (18.9)	23.93 (33.6)	24.23 (28.0)	26.80 (28.5)	30.79 (22.7)	26.50 (16.4)
t_{max}[b] (hr)	2.51 (2.01, 6.00)	3.00 (2.00, 4.01)	2.50 (2.00, 5.00)	2.52 (1.00, 7.00)	3.01(2.00, 4.04)	2.01 (1.00, 5.00)

Source: 12-502, Module 2 Clinical Study Report, Tables 14.2.2.1.1.7 through 14.2.2.1.1.12 and Tables 14.2.2.1.2.7 through 14.2.2.1.2.12.
[a] Pooled placebo from Cohorts 1 through 5
[b] t_{max} is presented as median (minimum, maximum)
[c] τ = 24 hours
[d] CL/F is presented as arithmetic mean ± standard deviation
Abbreviations: N = number of subjects; GeoMean = geometric mean; GeoCV = geometric coefficient of variation; C_{max} = maximum plasma concentration; t_{max} = time of maximum plasma concentration; $AUC_{0-\tau}$ = area under the plasma concentration–time curve between dosing interval, where τ is 24 hours; CL/F = total oral clearance.

EOB での薬力学的評価結果及び総リバーロキサバン濃度を Table 19 に示す。抗 FXa 活性及び非結合型リバーロキサバン濃度のベースラインはDay 6のリバーロキサバン投与後3時間（andexanet又はプラセボ投与前）の時点とし、EOB での平均値とともにベースラインからの低下率を提示した。トロンビン産生能の回復はトロンビン産生がDay 1のリバーロキサバン投与前の平均値－1SD（227000 rfu）以上となる場合と定義し、トロンビン産生能が回復した被験者の割合を提示した。EOB での抗 FXa 活性は andexanet の用量増加に伴って低下し、ベースラインに対する平均低下率はコホート 1（210 mg bolus）では 18%、コホート 2（420 mg bolus）では 51%、コホート 3（600 mg bolus）では 75%、コホート 4（720/4×1 hr）では 89%、コホート 5（800/8×2 hr）では 93%であったのに対し、プラセボ群では 22%の上昇がみられた。非結合型リバーロキサバン濃度にも同様の andexanet の用量増加に伴う低下がみられ、ベースラインに対する低下率はコホート 1（210 mg bolus）では 34%、コホート 2（420 mg bolus）では 52%、コホート 3（600 mg bolus）では 75%、コホート 4（720/4×1 hr）では 67%、コホート 5（800/8×2 hr）では 80%であった。一方、andexanet 投与後の総リバーロキサバン濃度は andexanet の用量増加に伴って増加し、コホート 5（800/8×2 hr）での EOB 時点の総リバーロキサバン濃度はプラセボ群の約 4.7 倍であった。トロンビン産生能の回復が認められた被験者の割合は、コホート 1（210 mg bolus）では 0%、コホート 2（420 mg bolus）では 33%、コホート 3（600 mg bolus）では 50%、コホート 4（720/4×1 hr）では 100%、コホート 5（800/8×2 hr）では 83%、及びプラセボ群では 0%であった。

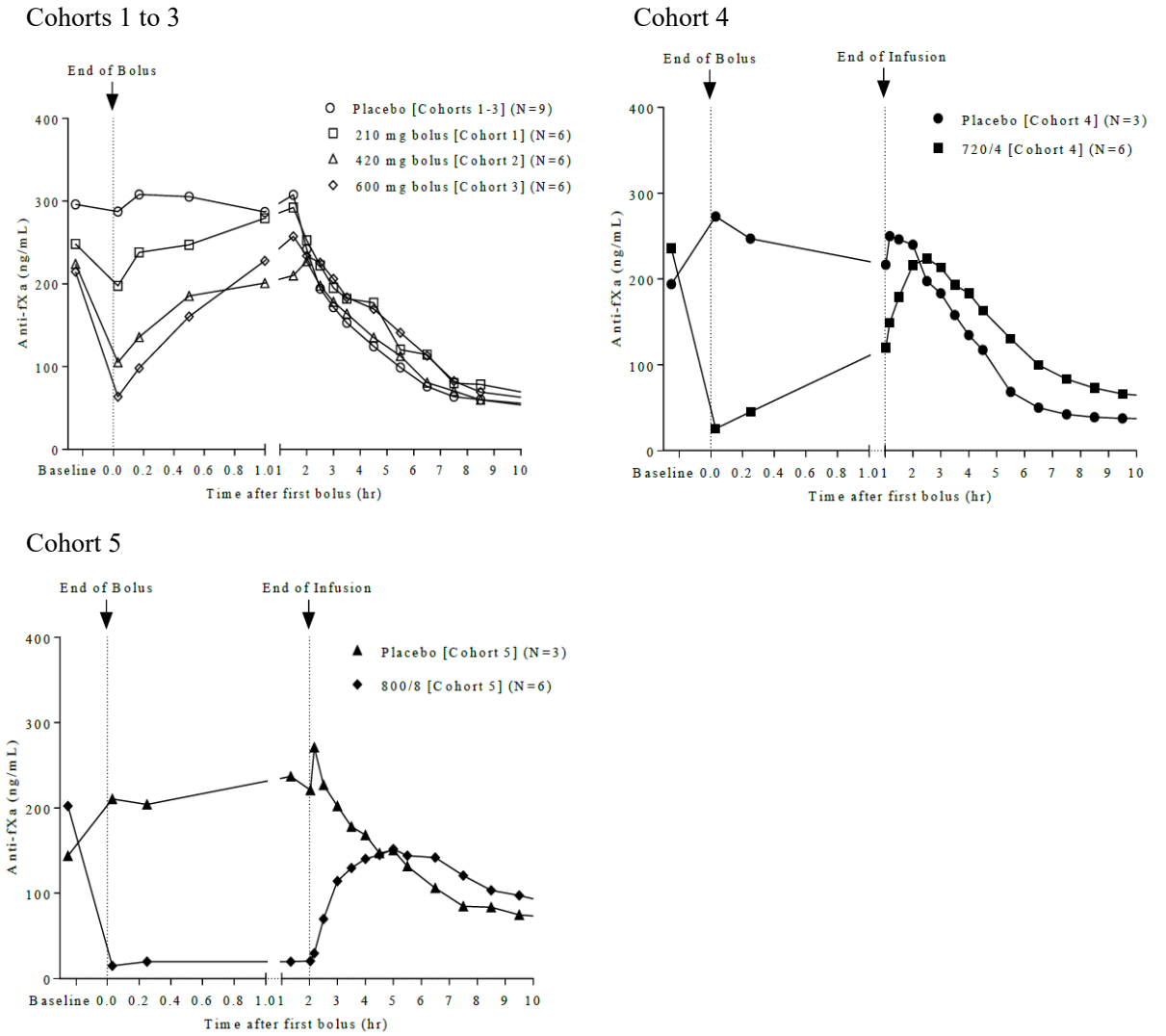
Table 19: Andexanet ボーラス投与終了時点の薬力学的評価結果及び総リバーロキサバン濃度（12-502 試験モジュール 2）

	Andexanet Dose (N = 6/Cohort)					Placebo[a] (N = 15)
	Cohort 1 210 mg bolus	Cohort 2 420 mg bolus	Cohort 3 600 mg bolus	Cohort 4 720/4 x 1 hr	Cohort 5 800/8 x 2 hr	
Anti-FXa Activity (ng/mL)						
Mean ± SD	197.67 ± 46.574	105.15 ± 42.300	63.60 ± 57.573	25.55 ± 15.908	15.08 ± 7.566	269.16 ± 81.853
% Change from Baseline	-18.09 ± 23.922	-50.59 ± 22.056	-75.26 ± 19.072	-88.91 ± 6.098	-92.72 ± 3.084	22.37 ± 42.247
Unbound Rivaroxaban (ng/mL)						
Mean ± SD	14.5 ± 3.06	9.42 ± 2.91	6.02 ± 5.25	7.28 ± 5.68	5.08 ± 3.32	24.3 ± 5.88
% Change from Baseline	-34 ± 22	-52 ± 18	-75 ± 16	-67 ± 24	-80 ± 12	NA
Total Rivaroxaban (ng/mL)						
Mean ± SD	662 ± 84.6	898 ± 126	1060 ± 344	1100 ± 167	1270 ± 288	271 ± 68.4
Number of Subjects Restored to Baseline Thrombin Generation (%)	0 (0)	2 (33)	3 (50)	6 (100)	5 (83)	0 (0)

Source: 12-502 Module 2 Clinical Study Report, Tables 14.2.2.2.2.10.1 through 14.2.2.2.2.10.6, Table 22, Table 19, Table 20 and Table 23.
[a] Pooled placebo from Cohorts 1 through 5
Abbreviations: N = number of subjects; FXa = factor Xa; SD = standard deviation.

Day 6（andexanet 又はプラセボの投与後）の抗 FXa 活性の平均値の推移を Figure 6 に示す。Andexanet 群では抗 FXa 活性が速やか（ボーラス投与終了後 2 分）に低下した一方、プラセボ群では大きな低下はみられなかった。抗 FXa 活性の低下の程度及び持続時間は andexanet の用法・用量に依存しており、抗 FXa 活性の低下が最も顕著であったコホート 5（800/8×2 hr）ではボーラス投与終了後 2 分で抗 FXa 活性が約 93%低下し、その後の点滴静注により抗 FXa 活性の低下はボーラス投与終了後 3 時間（点滴静注終了後 1 時間）まで持続した。抗 FXa 活性のベースラインからの低下は、ボーラス投与終了後、コホート 1（210 mg bolus）では 2 分、コホート 2（420 mg bolus）及びコホート 3（600 mg bolus）では 30 分、コホート 4（720/4×1 hr）では 1.5 時間（点滴静注終了後 30 分）、コホート 5（800/8×2 hr）では 3 時間（点滴静注終了後 1 時間）の時点までプラセボ群と比較して統計学的に有意であった（$p < 0.05$）。

Figure 6: Andexanet 又はプラセボ投与後の抗 FXa 活性経時推移
（算術平均、12-502 試験モジュール 2）



Source: 12-502 Module 2 Clinical Study Report, Figure 4.
Abbreviations: N = number of subjects; fXa = factor Xa.

2.2.3 12-502 試験モジュール 4：健康被験者に 4 種類の直接/間接作用型血液凝固第 Xa 因子阻害剤のいずれか（本モジュールではエドキサバン）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を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験（モジュール 5.3.4.1-4）

本試験は、FXa 阻害剤（本モジュールではエドキサバン）を投与された被験者に、andexanet 又はプラセボを投与するランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。定常状態に達するまで被験者にエドキサバン 60 mg を QD にて 6 日間経口投与し、Day 6 に andexanet 又はプラセボを投与した。各コホートの被験者数及び治験薬の用法・用量を Table 20 に示す。ボーラス投与はエドキサバンの最終投与後 3 時間（コホート 1 及び 2）又は 5 時間（コホート 3）に終了するよう実施した。その後コホート 2 では点滴静注を実施した。

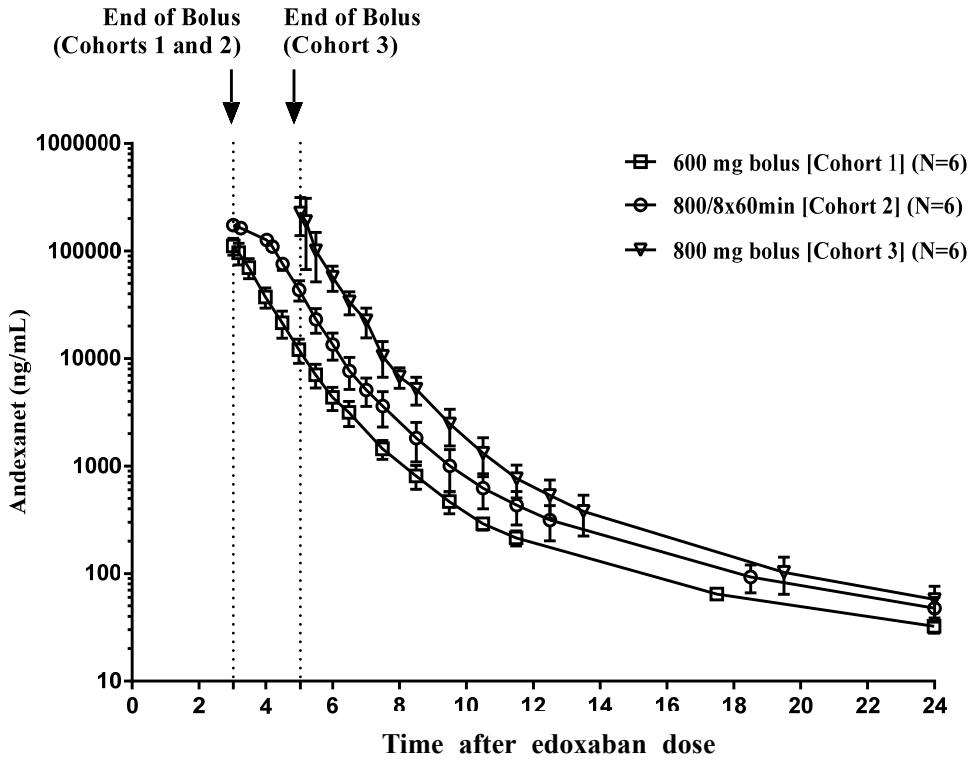
Table 20: 被験者数及び治験薬の用法・用量（12-502 試験モジュール 4）

Cohort	Number of subjects[a] (active : placebo)	FXa inhibitor	Andexanet dose notation	Dose Regimen
1	8 (6 : 2)	Edoxaban 60 mg QD for 6 days (day 1 to 6)	600 mg bolus	Single 600 mg andexanet/placebo IV bolus over ~20 minutes (~30 mg/min)
2	9 (6 : 3)		800/8×1 hr	800 mg andexanet/placebo IV bolus over ~27 minutes (~30 mg/min) followed immediately by a continuous infusion of 480 mg (8 mg/min over 60 min)
3	9 (6 : 3)		800 mg bolus	Single 800 mg andexanet/placebo IV bolus over ~27 minutes (~30 mg/min)

Source: 12-502 Module 4 Clinical Study Report, Table 2.
Abbreviations: FXa = factor Xa; QD = once daily; IV = intravenous.
[a] Safety analysis population.

血漿中 andexanet の濃度推移を Figure 7 に示す。いずれのコホートも血漿中 andexanet 濃度は EOB 付近で最高値に達し、ボーラス投与終了後に点滴静注を行うコホート 2 でも同様であった。ボーラス投与終了後、血漿中 andexanet 濃度は 2 相性の消失プロファイルを示した。コホート 2 ではボーラス投与終了後の点滴静注を行っている間も andexanet 濃度の低下がみられた。

Figure 7: 血漿中 andexanet 濃度の経時推移（算術平均±SD、12-502 試験モジュール 4）



Source: 12-502 Module 4 Clinical Study Report, Figure 1.
Abbreviation: N = number of subjects.

血漿中 andexanet の PK パラメータを Table 21 に示す。C_{max} 及び AUC の平均値は andexanet の用量増加に伴って増加した。CL の平均値はコホート 1（600 mg bolus）では 4.80 L/hr、コホート 3（800 mg bolus）では 3.57 L/hr であった。$t_{1/2}$ の平均値はコホート 1（600 mg bolus）では 8.21 hr、コホート 3（800 mg bolus）では 8.06 hr と同程度であった。V_{ss} の平均値はコホート 1（600 mg bolus）では 6.16 L、コホート 3（800 mg bolus）では 4.34 L であった。尿中 andexanet 濃度は各用量のいずれの測定時点においても、全被験者で定量下限未満であった。

Table 21: 血漿中 andexanet の薬物動態パラメータ（12-502 試験モジュール 4）

Pharmacokinetic Parameters	Andexanet Dose, GeoMean (GeoCV%) (N = 6/Cohort)		
	Cohort 1 600 mg bolus	Cohort 2 800/8 x 1 hr	Cohort 3 800 mg bolus
C_{max} (ng/mL)	110003 (17.6)	175126 (9.2)	217354 (45.4)
t_{max}[a] (hr)	0.38 (0.36, 0.40)	0.49 (0.49, 0.74)	0.50 (0.49, 0.85)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng•hr/mL)	126772 (19.8)	312578 (12.6)	232054 (30.3)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•hr/mL)	126989 (19.8)	312748 (12.6)	232230 (30.3)
$t_{1/2}$[b] (hr)	8.21 ± 6.08	6.90 ± 1.57	8.06 ± 3.24
CL[b] (L/hr)	4.80 ± 0.872	nc[c]	3.57 ± 0.995
V_{ss}[b] (L)	6.16 ± 1.96	nc[c]	4.34 ± 1.61

Source: 12-502 Module 4 Clinical Study Report, Tables 14.2.5.1.11.4 through 14.2.5.1.11.6.
[a] t_{max} is presented as median (minimum, maximum)
[b] $t_{1/2}$, CL and V_{ss} are presented as arithmetic mean ± standard deviation
[c] Not calculable, since parameter does not take into account the 45 minutes interval between doses
Abbreviations: N = number of subjects; GeoMean = geometric mean; GeoCV = geometric coefficient of variation; C_{max} = maximum plasma concentration; t_{max} = time of maximum plasma concentration; $AUC_{0\text{-last}}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to time of last quantifiable concentration; $AUC_{0\text{-}\infty}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinite time; $t_{1/2}$ = terminal elimination half life; CL = total body clearance; V_{ss} = volume of distribution at steady state; nc = not calculable.

Day 5（andexanet 又はプラセボの投与前）の血漿中総エドキサバン及び非結合型エドキサバンの PK パラメータを Table 22 に示す。PK パラメータは andexanet 群とプラセボ群で同様で、総エドキサバン濃度及び非結合型エドキサバン濃度の t_{max} の中央値は 1.00～2.00 hr であった。また、得られた PK の結果は報告されているエドキサバンの定常状態での PK パラメータと同程度であったことから、被験者のエドキサバン濃度は定常状態に達していたことが示唆された（3.3）。

Table 22: Andexanet 又はプラセボ投与前の血漿中エドキサバンの薬物動態パラメータ（12-502 試験モジュール 4）

Pharmacokinetic Parameters	Andexanet Dose (N = 6/Cohort)			Placebo[a] (N = 3-9)
	Cohort 1 600 mg bolus	Cohort 2 800/8 x 1 hr	Cohort 3 800 mg bolus	
Total Edoxaban, GeoMean (GeoCV%)				
C_{max} (ng/mL)	214.8 (57.0)	237.0 (35.0)	167.8 (42.8)	206.2 (27.9)[b]
t_{max}[c] (hr)	1.00 (0.99, 1.01)	1.00 (1.00, 1.01)	2.00 (1.00, 3.00)	1.00 (1.00, 2.00)[b]
$AUC_{0-\tau}$[d] (ng•hr/mL)	1603.9 (39.3)	1548.3 (15.7)	1223.5 (18.0)	1416.1 (18.5)[e]
CL/F[f] (L/hr)	39.6 ± 14.4	39.2 ± 6.15	49.7 ± 9.57	43.0 ± 8.72[e]
Unbound Edoxaban, GeoMean (GeoCV%)				
C_{max} (ng/mL)	nd[g]	nd[g]	100.3 (45.1)	96.13 (12.4)[h]
t_{max}[c] (hr)	nd[g]	nd[g]	1.50 (1.00, 2.00)	1.00 (1.00, 2.00)[h]

Source: 12-502 Module 4 Clinical Study Report, Tables 14.2.5.1.1.5 through 14.2.5.1.1.8 and Tables 14.2.5.1.2.3 through 14.2.5.1.2.4.
[a] Pooled placebo from Cohorts 1 through 3
[b] N = 9
[c] t_{max} is presented as median (minimum, maximum)
[d] τ = 24 hours
[e] N = 8
[f] CL/F is presented as arithmetic mean ± standard deviation
[g] Not determined due to insufficient plasma samples for analysis
[h] N = 3
Abbreviations: N = number of subjects; GeoMean = geometric mean; GeoCV = geometric coefficient of variation; C_{max} = maximum plasma concentration; t_{max} = time of maximum plasma concentration; $AUC_{0-\tau}$ = area under the plasma concentration–time curve between dosing interval; CL/F = total oral clearance; nd = not determined.

EOB での薬力学的評価結果及び総エドキサバン濃度を Table 23 に示す。抗 FXa 活性及び非結合型エドキサバン濃度のベースラインは Day 6 のエドキサバン投与後 3 時間（コホート 1 及び 2）又は 5 時間（コホート 3）（andexanet 又はプラセボ投与前）の時点とし、EOB での平均値とともにベースラインからの低下率を提示した。トロンビン産生能の回復はトロンビン産生が Day 1 のエドキサバン投与前の平均値－1SD（198679 rfu）以上となる場合と定義し、トロンビン産生能が回復した被験者の割合を提示した。

EOB での抗 FXa 活性は andexanet の用量増加に伴って低下し、ベースラインに対する低下率はコホート 1（600 mg bolus）では 52%、コホート 2（800/8×1 hr）では 73%、コホート 3（800 mg bolus）では 82%であったのに対し、プラセボ群では 21%であった。非結合型エドキサバン濃度にも同様の andexanet の用量増加に伴う低下がみられ、ベースラインに対する低下率はコホート 1（600 mg bolus）では 56%、コホート 2（800/8×1 hr）では 66%、コホート 3（800 mg bolus）では 76%であった。一方、総エドキサバン濃度は andexanet の用量増加に伴って増加し、800 mg ボーラス投与終了時点ではプラセボ群の約 13 倍であった。トロンビン産生能の回復が認められた被験者の割合は、コホート 1（600 mg bolus）では 17%、コホート 2（800/8×1 hr）及びコホート 3（800 mg bolus）では 100%、プラセボ群では 0%であった。

Table 23: Andexanet ボーラス投与終了時点の薬力学的評価結果及び総エドキサバン濃度（12-502 試験モジュール 4）

	Andexanet Dose (N = 6/Cohort)			Placebo[a] (N = 8)
	Cohort 1 600 mg bolus	**Cohort 2 800/8 x 1 hr**	**Cohort 3 800 mg bolus**	
Anti-FXa Activity (ng/mL)				
Mean ± SD	109.35 ± 76.234	50.88 ± 27.195	16.85 ± 6.161	155.24 ± 69.187
% Change from Baseline	-51.71 ± 15.95	-72.60 ± 8.35	-82.04 ± 6.66	-20.58 ± 11.47
Unbound Edoxaban (ng/mL)				
Mean ± SD	59.6 ± 33.1[b]	41.1 ± 19.7[b]	15.1 ± 7.52[c]	103 ± 55.4
% Change from Baseline	-56 ± 7	-66 ± 9	-76 ± 13	-18 ± 15
Total Edoxaban (ng/mL)				
Mean ± SD	1450 ± 424[b,f]	1680 ± 340[b]	1200 ± 228[c]	164 ± 91.4[b,d] 94.9 ± 14.9[c,e]
Number of Subjects Restored to Baseline Thrombin Generation (%)	1 (17)	6 (100)	6 (100)	0 (0)

Source: 12-502 Module 4 Clinical Study Report, Tables 14.2.4.2.2.10.1 through 14.2.4.2.2.10.4, Table 25, Table 21, Table 23 and Table 26.

[a] Pooled placebo from Cohorts 1 through 3. Placebo values for anti-FXa activity and unbound levels are from Cohort 1 and 2 only with N = 5.

[b] Anticoagulant plasma concentration measured 2 minutes after the end of andexanet bolus dose (3.03 hour after edoxaban dose)

[c] Anticoagulant plasma concentration measured 2 minutes after the end of andexanet bolus dose (5.03 hour after edoxaban dose)

[d] Pooled placebo from Cohorts 1 and 2 with N = 5.

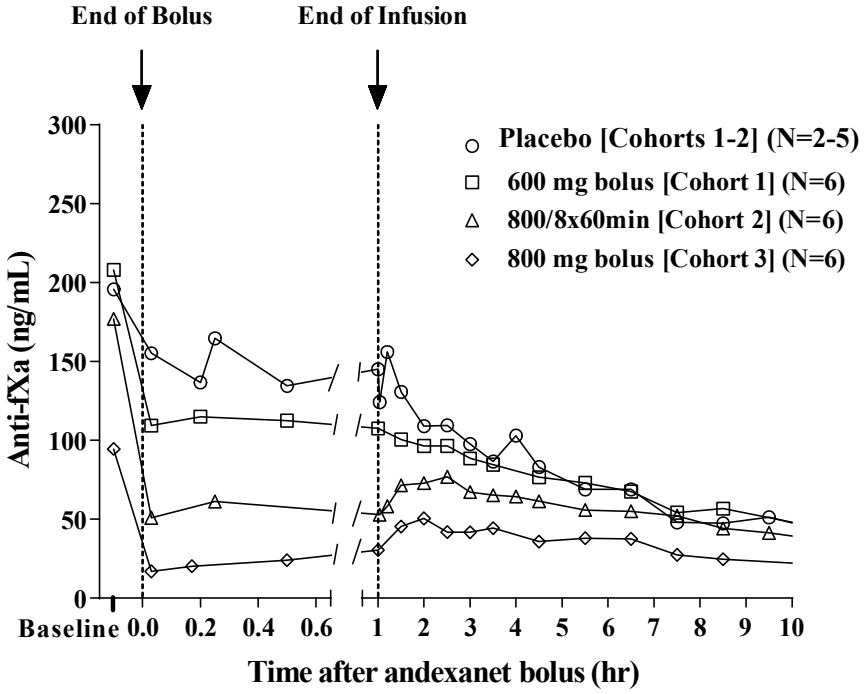
[e] Pooled placebo from Cohort 3 with N = 3.

[f] N = 5.

Abbreviations: N = number of subjects; FXa = factor Xa; SD = standard deviation.

Day 6（andexanet 又はプラセボの投与後）の抗 FXa 活性の平均値の推移を Figure 8 に示す。Andexanet 群では抗 FXa 活性が速やか（ボーラス投与終了後 2 分）に低下したが、プラセボ群での低下は andexanet 群に比べてわずかであった。抗 FXa 活性のベースラインからの低下は、ボーラス投与終了後、コホート 1（600 mg bolus）では 2 分、コホート 2（800/8 x 1 hr）では 1.5 時間（点滴静注終了後 0.5 時間）、コホート 3（800 mg bolus）では 1 時間の時点までプラセボ群と比較して統計学的に有意であった（$p < 0.05$）。

Figure 8: Andexanet 又はプラセボ投与後の抗 FXa 活性経時推移
（算術平均、12-502 試験モジュール 4）



Source: 12-502 Module 4 Clinical Study Report, Figure 5.
Note: The bolus andexanet/placebo doses were administered such that they ended at 3 hours (600 mg bolus and 800/8x60 min) or 5 hours (800 mg bolus) after the edoxaban dose on Day 6.
Abbreviations: N = number of subjects; fXa = factor Xa.

2.2.4 16-508 試験：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を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照第 2 相試験パート 1（モジュール 5.3.5.1-4）及びパート 2（モジュール 5.3.5.1-5）

本試験は、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 阻害剤を投与したときの andexanet の有効性、安全性、PK 及び PD を評価する単施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。

各コホートの被験者数及び治験薬の用法・用量を Table 24 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。

16-508 試験の有効性に関する評価結果は臨床的有効性の概要（【モジュール 2.7.3】）に記載した。

Table 24: 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[a] (active/ placebo)
1	1	Apixaban 5 mg BID	400 mg bolus + 4 mg/min 120 minute infusion (andexanet dosing at 3 hours post apixaban)	Japanese 6/3
	2	Rivaroxaban 15 mg BID	800 mg bolus + 8 mg/min 120 minute infusion (andexanet dosing at 4 hours post rivaroxaban)	Japanese 6/3
	3	Edoxaban 60 mg QD	800 mg bolus + 8 mg/min 120 minute infusion (andexanet dosing at 3 hours post edoxaban)	Japanese 8/4
	4	Edoxaban 60 mg QD	800 mg bolus + 8 mg/min 120 minute infusion (andexanet dosing at 90 minutes post edoxaban)	Japanese 8/4
	5	Apixaban 5 mg BID	400 mg bolus + 4 mg/min 120 minute infusion (andexanet dosing at 3 hours post apixaban)	Caucasian 6/3
2	6	Apixaban 10 mg BID	800 mg bolus + 8 mg/min 120 minute infusion (andexanet dosing at 3 hours post apixaban)	Japanese 6/3
	7	Edoxaban 30 mg QD	400 mg bolus + 4 mg/min 120 minute infusion (andexanet dosing at 90 minutes post edoxaban)	Japanese 8/4
	8	Apixaban 10 mg BID	400 mg bolus + 4 mg/min 120 minute infusion (andexanet dosing at 8 hours post apixaban)	Japanese 6/3
	9	Rivaroxaban 15 mg BID	400 mg bolus + 4 mg/min 120 minute infusion (andexanet dosing at 8 hours post rivaroxaban)	Japanese 10/5
	10	Edoxaban 60 mg QD	400 mg bolus + 4 mg/min 120 minute infusion (andexanet dosing at 8 hours post edoxaban)	Japanese 8/3

Source: 16-508 Clinical Study Report.
Abbreviations: BID = twice daily; FXa = factor Xa; N = number of subjects; QD = once daily
[a] Safety analysis population.

2.2.4.1 16-508 試験パート 1

パート 1（コホート 1～5）での andexanet の PK パラメータを Table 25 に示す。低用量コホート（コホート 1 及び 5）の $AUC_{0-\infty}$、投与 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度時間曲線下面積（以下、AUC_{0-last}）、C_{max} 及び t_{max} は同程度であった。高用量コホート（コホート 2～4）の $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、C_{max} 及び t_{max} にコホート間のばらつきが認められたものの大きな差はなかった。

Table 25: 血漿中 Andexanet の薬物動態パラメータ（16-508 試験パート 1）

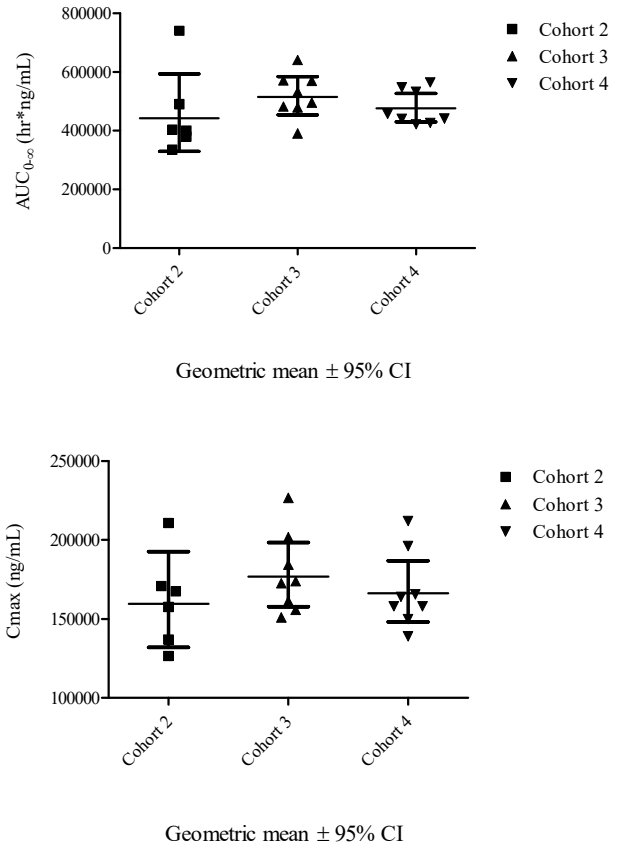
Parameter	Statistic	Cohort 1 Apixaban 5 mg BID Low Dose Andexanet (N=6)	Cohort 2 Rivaroxaban 15 mg BID High Dose Andexanet (N=6)	Cohort 3 Edoxaban 60 mg QD High Dose Andexanet (N=8)	Cohort 4 Edoxaban 60 mg QD High Dose Andexanet (N=8)	Cohort 5 Apixaban 5 mg BID Low Dose Andexanet (N=6)
$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	n	6	6	8	8	6
	Geometric Mean	262633.68	442158.49	515276.56	476135.36	269624.23
	Geometric CV%	14.12	28.61	15.07	12.11	23.06
AUC_{0-last} (ng•hr/mL)	n	6	6	8	8	6
	Geometric Mean	262135.70	441559.61	514668.26	475399.76	269273.68
	Geometric CV%	14.11	28.64	15.09	12.13	23.08
C_{max} (ng/mL)	n	6	6	8	8	6
	Geometric Mean	96213.60	159547.53	176917.51	166386.63	104260.69
	Geometric CV%	18.27	18.13	13.77	13.93	25.25
t_{max} (hr)	n	6	6	8	8	6
	Median	0.28	0.88	0.53	0.53	0.28
	Minimum	0.25	0.48	0.48	0.48	0.25
	Maximum	0.32	2.58	2.30	2.43	0.98
$t_{1/2}$ (hr)	n	6	6	8	8	6
	Geometric Mean	3.56	3.16	3.60	4.43	3.18
	Geometric CV%	8.54	16.33	9.85	13.48	13.94
CL (L/hr)	n	6	6	8	8	6
	Geometric Mean	3.35	3.98	3.42	3.70	3.26
	Geometric CV%	14.12	28.61	15.07	12.11	23.06
V_{ss} (L)	n	6	6	8	8	6
	Geometric Mean	3.65	4.52	3.42	3.65	3.19
	Geometric CV%	14.07	37.16	11.05	19.49	31.98

Source: 16-508 (Part 1) Clinical Study Report, Table 11.6.1.1-1.
Note: 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.

Abbreviations: AUC = area under the curve; BID = twice daily; CL = clearance; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; QD = once daily; $t_{1/2}$ = half-life; t_{max} = time to maximum observed concentration; V_{ss} = volume of distribution at steady-state; N = number of subjects in specific group; n = number of subjects with observation for the specific evaluable PK parameter.

パート 1 の高用量コホート（コホート 2～4）での $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均値（95% CI）並びに各被験者の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の分布を Figure 9 に示す。各パラメータの幾何平均値はコホート間で類似しており、各被験者での $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の分布はコホート間でおおむね重なっていた。

Figure 9: Andexanet の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の分布（16-508 試験パート 1、コホート 2～4）



Source: 16-508 (Part 1) Clinical Study Report, Figure 11.6.1.2-1.
Note: 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.
Abbreviations: AUC = area under the curve; BID = twice daily; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; QD = once daily.

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）での PK パラメータを比較した（Table 26）。コホート 1 とコホート 5 の PK パラメータの GMR（90% CI）は、$AUC_{0-\infty}$では 0.97（0.80, 1.19）、AUC_{0-last} では 0.97（0.80, 1.19）、C_{max} では 0.92（0.73, 1.16）であり、いずれの PK パラメータでも 90% CI に 1 が含まれていた。

Table 26: 日本人被験者及び白人被験者での薬物動態パラメータ比較（16-508 試験パート 1、コホート 1 及び 5）

Parameter	Statistic	Cohort 1 Apixaban Japanese	Cohort 5 Apixaban Caucasian	Cohort 1 vs. Cohort 5 Japanese/Caucasian
$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	n	6	6	
	Geometric Mean	262633.7	269624.2	
	90% CI	(228337.0, 302081.9)	(234414.6, 310122.4)	
	Geometric Mean Ratio[a]			0.97
	90% CI of GMR			(0.80, 1.19)
AUC_{0-last} (ng•hr/mL)	n	6	6	
	Geometric Mean	262135.7	269273.7	
	90% CI	(227885.2, 301533.9)	(234090.6, 309744.7)	
	Geometric Mean Ratio[a]			0.97
	90% CI of GMR			(0.80, 1.19)
C_{max} (ng/mL)	n	6	6	
	Geometric Mean	96213.6	104260.7	
	90% CI	(81911.5, 113012.9)	(88762.4, 122465.0)	
	Geometric Mean Ratio[a]			0.92
	90% CI of GMR			(0.73, 1.16)

Source: 16-508 (Part 1) Clinical Study Report, Table 11.6.1.3-1.

[a] Geometric Mean Ratios (GMR) and the corresponding confidence intervals are presented as the ratio of geometric means of Cohort 1/Cohort 5. The GMR is calculated from a one-way ANOVA model with race as a categorical variable for log-transformed data from Cohorts 1 and 5. The GMR (and the corresponding CI) is calculated by exponentiating the model-based mean differences between races.

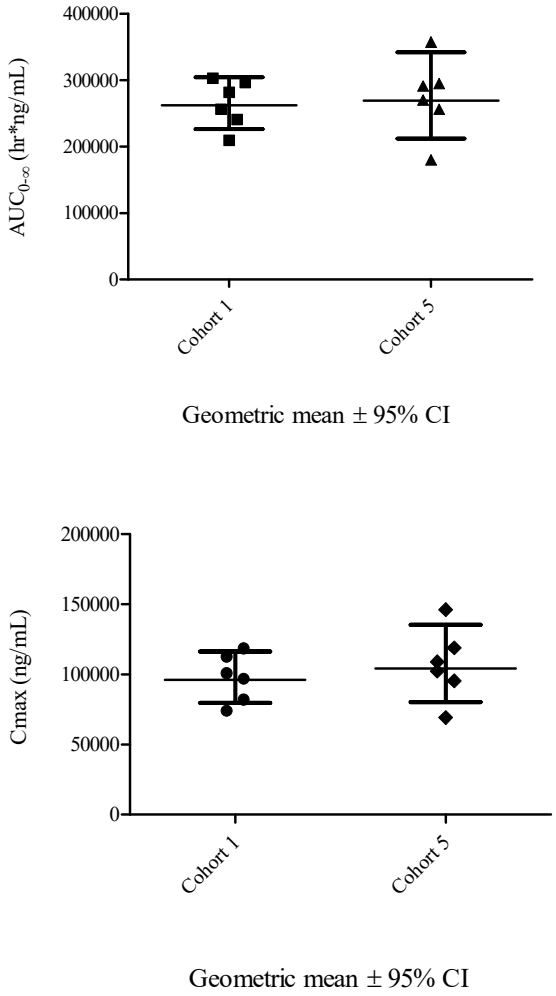
Note: Cohort 1 (Japanese) = apixaban (5 mg BID) + low dose andexanet at 3 hours post apixaban; Cohort 5 (Caucasian) = apixaban (5 mg BID) + low dose andexanet at 3 hours post apixaban.

Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; AUC = area under the curve; BID = twice daily; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; GMR = geometric mean ratio.

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）での $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均値（95% CI）並びに各被験者の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の分布を Figure 10 に示す。各パラメータの幾何平均値はコホート間で類似しており、各被験者での $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の分布はコホート間でおおむね重なっていた。

以上より、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。

Figure 10: 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: 16-508 (Part 1) Clinical Study Report, Figure 11.6.1.3-1.
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 = area under the curve; BID = twice daily; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration.

2.2.4.2 16-508 試験パート 2

パート 2（コホート 6～10）における andexanet の PK パラメータを Table 27 に示す。低用量コホート（コホート 7～10）の $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last} 及び C_{max} はコホート間で同程度であり、パート 1 の低用量コホート（コホート 1 及び 5）と大きな違いはなかった。高用量コホート（コホート 6）の $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last} 及び C_{max} はパート 1 の高用量コホート（コホート 2～4）よりもやや低値を示した。t_{max}、$t_{1/2}$、CL 及び V_{ss} はパート 1 と大きな違いはなかったが、$t_{1/2}$ や V_{ss} は被験者間のばらつきが大きかった。

Table 27: 血漿中 Andexanet の薬物動態パラメータ（16-508 試験パート 2）

Parameter	Statistic	Cohort 6 Apixaban 10 mg BID High Dose Andexanet (N=6)	Cohort 7 Edoxaban 30 mg QD Low Dose Andexanet (N=8)	Cohort 8 Apixaban 10 mg BID Low Dose Andexanet (N=6)	Cohort 9 Rivaroxaban 15 mg BID Low Dose Andexanet (N=10)	Cohort 10 Edoxaban 60 mg QD Low Dose Andexanet (N=8)
$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	n	6	8	6	10	8
	Geometric Mean	364279.24	239051.68	257836.02	220972.86	239939.86
	Geometric CV%	2.35	12.33	18.55	11.41	21.12
AUC_{0-last} (ng•hr/mL)	n	6	8	6	10	8
	Geometric Mean	362331.68	237617.60	257211.02	217495.96	239728.63
	Geometric CV%	2.37	12.18	18.55	9.13	21.13
C_{max} (ng/mL)	n	6	8	6	10	8
	Geometric Mean	138507.48	100177.55	102307.94	88463.94	100476.98
	Geometric CV%	10.04	11.09	16.35	15.67	22.78
t_{max} (hr)	n	6	8	6	10	8
	Median	0.48	0.30	0.30	0.28	0.25
	Minimum	0.48	0.25	0.25	0.25	0.25
	Maximum	0.67	0.32	0.30	0.98	0.30
$t_{1/2}$ (hr)	n	6	8	6	10	8
	Geometric Mean	5.26	9.40	3.89	7.56	2.06
	Geometric CV%	163.48	211.35	96.66	248.62	25.67
CL (L/hr)	n	6	8	6	10	8
	Geometric Mean	4.83	3.68	3.41	3.98	3.67
	Geometric CV%	2.35	12.33	18.55	11.41	21.12
V_{ss} (L)	n	6	8	6	10	8
	Geometric Mean	6.56	5.14	3.59	6.65	3.02
	Geometric CV%	75.53	85.21	25.35	143.99	28.63

Source: 16-508 (Part 2) Clinical Study Report, Table 11.6.1-1.
Note: 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.

Abbreviations: AUC = area under the curve; BID = twice daily; CL = clearance; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; QD = once daily; $t_{1/2}$ = half-life; t_{max} = time to maximum observed concentration; V_{ss} = volume of distribution at steady-state; N = number of subjects in specific group; n = number of subjects with observation for the specific evaluable PK parameter.

2.3 第 3b/4 相試験

2.3.1 14-505 試験：FXa 阻害剤の投与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を評価するオープンラベル試験（モジュール 5.3.5.1-3）

本試験は、FXa 阻害剤であるアピキサバン、リバーロキサバン、エドキサバン又はエノキサパリンのいずれか 1 剤が投与され、その後、急性大出血を発現した患者を対象とした、第 3b/4 相、多施設共同、前向きオープンラベル試験であった。なお、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投与患者は本試験に組み入れなかった。

試験参加の文書同意が得られ、適格性が確認された急性大出血患者に対して、andexanet のボーラス投与に続いて点滴静注が実施された。FXa 阻害剤の最終投与時期が明らかな場合には、最終投与後 18 時間以内に andexanet のボーラス投与を開始することとした。FXa 阻害剤の最終投与時期が不明な場合には、andexanet の投与前手順を完了した後に可能な限り速やかに、andexanet のボーラス投与を開始することとした。有害事象、生存状況及び免疫原性を Day 30（治験実施計画書改訂第 2 版で改訂されるまでは Day 45）の安全性追跡調査来院まで追跡した。

Andexanet の用法用量（低用量又は高用量）は 16-508 試験と同じとした（Table 28）。また、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）を Table 29 に示す。なお、20[redacted]年[redacted]月の[redacted]相談及び 16-508 試験のパート 1 の予備解析結果を踏まえ、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）は Table 30 のとおりとした。

Table 28: Andexanet の用法用量（低用量又は高用量）

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

Table 29: 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	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	
	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 30: 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	低用量
アピキサバン	5 mg 以下	低用量	
	5 mg 超/不明	高用量	
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

有効性解析対象集団（全体 347 例、日本人 14 例）での FXa 阻害剤別の抗 FXa 活性及び非結合型 FXa 阻害剤濃度を Table 31 に示す。
日本人部分集団での抗 FXa 活性及び非結合型 FXa 阻害剤濃度のベースラインから最低値までの変化率は、いずれの FXa 阻害剤においても全体集団の分布の範囲内にあり、両者に大きな違いは見られなかった。

Table 31: FXa 阻害剤別の抗 FXa 活性及び非結合型 FXa 阻害剤濃度（14-505 試験：有効性解析対象集団）

Variable	Statistic	全体集団			日本人集団		
		Apixaban	Rivaroxaban	Edoxaban	Apixaban	Rivaroxaban	Edoxaban
Anti-FXa Activity (ng/mL)	Patients (N)	172	130	28	5	5	4
On Treatment Nadir	Mean (SD)	18.5 (37.76)	37.3 (73.47)	63.5 (116.42)	10.5 (6.30)	7.4 (5.88)	14.8 (3.93)
	Median	10.0	10.8	24.4	12.7	4.4	14.8
	Min, Max	4.0, 297.2	4.0, 483.4	4.0, 597.9	4.0, 18.3	4.0, 17.7	11.2, 18.3
% Change from	Patients (N)	172	130	28	5	5	4
Baseline to Nadir	Mean (SD)	-90.9 (10.24)	-86.3 (20.56)	-65.8 (27.36)	-94.9 (1.13)	-96.0 (1.20)	-82.5 (5.27)
	Median	-93.3	-94.1	-71.3	-95.4	-96.1	-82.2
	Min, Max	-99.5, 0	-98.6, 34.0	-98.2, 9.5	-96.2, -93.7	-97.8, -94.5	-87.9, -77.7
Unbound FXa (ng/mL)	Patients (N)	170	130	26	5	5	4
On Treatment Nadir	Mean (SD)	2.1 (4.52)	3.5 (4.73)	26.2 (34.60)	1.0 (0.80)	0.8 (0.65)	4.7 (2.95)
	Median	0.9	1.5	16.1	1.0	0.5	3.8
	Min, Max	0.2, 47.6	0.2, 25.3	2.5, 167.0	0.3, 2.1	0.3, 1.9	2.5, 9.0
% Change from	Patients (N)	167	130	24	5	5	4
Baseline to Nadir	Mean (SD)	-83.1 (22.35)	-76.7 (36.94)	-72.4 (19.55)	-91.2 (6.06)	-92.4 (3.60)	-91.4 (3.25)
	Median	-90.0	-89.0	-74.8	-95.1	-92.7	-90.8
	Min, Max	-99.0, 0.0	-99.0, 238.4	-95.5, -20.2	-96.2, -84.5	-96.4, -87.4	-95.5, -88.4

Source: 14-505 Clinical Study Report, Table 14.2.1.1a, Table 14.2.1.1aJ, table14.2.4.1a, table14.2.4.1aJ, table14.2.4.1b, table14.2.4.1bJ, table14.2.4.1c, table14.2.4.1cJ

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 Andexanet の薬理作用

Andexanet は FXa 阻害剤に結合し、その結合親和性は生体由来 FXa と FXa 阻害剤間の親和性と同程度である。また、andexanet は各 FXa 阻害剤と化学量論的に 1 : 1 で結合し、投与直後から FXa 阻害剤の非結合型分画を減少させる（【モジュール 2.6.2】）。Andexanet の直接作用型 FXa 阻害剤に対する結合親和性を Table 32 に要約する。

Table 32: Andexanet の直接作用型 FXa 阻害剤に対する結合親和性

Inhibitor	K_d, Andexanet (nM)	K_i, FXa (nM)	K_d/K_i
Rivaroxaban	1.53	0.400 (reported)	3.83
Apixaban	0.58	0.100 (reported)	5.80
Edoxaban	0.95	0.122 (measured)	7.79

Source: 薬理試験の概要文【モジュール 2.6.2、2.1.1 項】
Abbreviations: FXa = factor Xa; K_d = dissociation constant of andexanet for each inhibitor determined by kinetic measurement; K_i = dissociation constant of FXa for each inhibitor either based on literature results or determined by kinetic measurement.

Andexanet は直接作用型 FXa 阻害剤に速やかに結合して生体由来 FXa 分子から隔離し、抗 FXa 活性を低下させ抗凝固作用を無効化する。Andexanet が FXa 阻害剤に結合して血漿中の非結合型 FXa 阻害剤濃度が低下すると、血管外の FXa 阻害剤が血管内に再分布する。そのため andexanet 投与初期に血液中に存在する FXa 阻害剤と血管内へ再分布した FXa 阻害剤の両方が andexanet との結合に寄与する。FXa 阻害剤の PK 特性は andexanet 存在下と非存在下で異なるため、andexanet 存在下での各 FXa 阻害剤の PK 特性を考慮した andexanet の用量選択が必要となる。

3.2 Andexanet の薬物動態

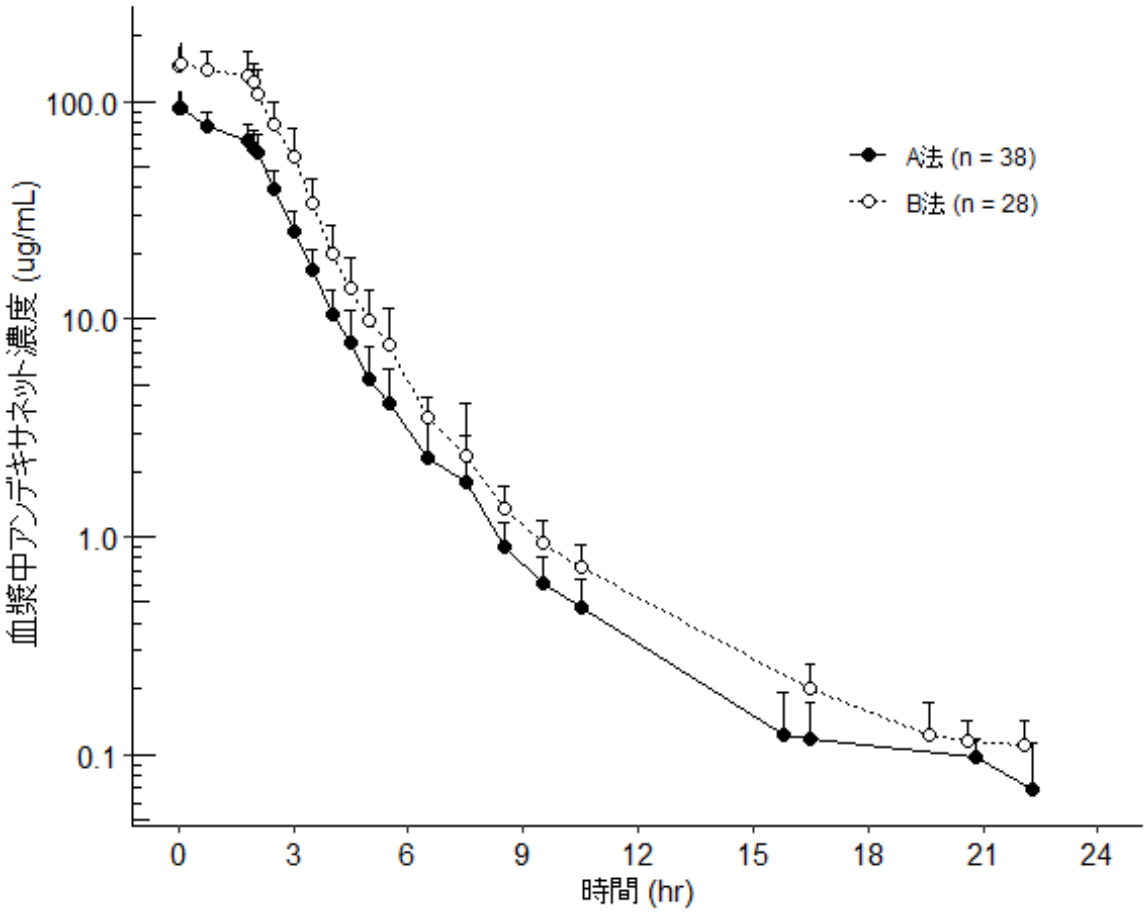
Andexanet は触媒活性を欠失するように修飾された遺伝子組換えヒト FXa で、相補的 DNA 配列に基づく 359 個のアミノ酸残基から構成される蛋白質製剤である。そのため、andexanet は他のタンパク質製剤と同様の機序、主に非特異的な異化作用により排泄されると考えられる。このような非特異的なクリアランス機序が andexanet で主に予想される排泄経路であり、andexanet は肝チトクローム P450 酵素による代謝を受けないと考えられるため、P450 酵素の遺伝的多型のような内因性の民族的要因の違いは andexanet の PK に影響を及ぼさないと考えられる。さらに andexanet は静脈内投与される薬剤であることから、その PK は胃腸環境（胃内水素イオン指数や食事など）の影響を受けないと考えられる。

第 2 相試験（12-502 試験）で確認された 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 [1)]。また $t_{1/2}$（3.91～8.21 hr）から、数日から数週間以上血漿中に存在し得るモノクローナル抗体等のタンパク質製剤とは異なり、andexanet は静脈内投与後比較的速やかに消失する。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。Andexanet の曝露量は用量比をやや上回ることが示されており、16-512 試験では低用量（400 mg ボーラス投与+4 mg/min 120 分点滴静注）に対する高用量（800 mg ボーラス投与+8 mg/min 120 分点滴静注）での用量補正した $AUC_{0-\infty}$の GMR は 1.19（90% CI：1.03～1.36）であった（2.1.3）。

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 の濃度推移（算術平均+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 11 及び Table 33 に示す。Andexanet の血漿中濃度はボー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 hr•µg/mL 及び 453 hr•µg/mL、C_{max} はそれぞれ 96.7 µg/mL 及び 161 µg/mL であった。CL、$t_{1/2}$ 及び V_{ss} は低用量と高用量で大きな違いはなかった。

Figure 11: 血漿中 andexanet 濃度の経時推移（算術平均+SD、16-508 試験日本人健康被験者）



Source: Andexanet Japanese PK Analysis Report, Figure 1.
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 33: 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) GeoMean (CV%)	Andexanet High Dose (N = 28) GeoMean (CV%)	Andexanet All (N = 66) GeoMean (CV%)
$AUC_{0-\infty}$ (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: Andexanet Japanese PK Analysis Report, Table 2.
[a] Not calculated due to including data at different doses
Abbreviations: N = number of subjects; GeoMean = geometric mean; CV = coefficient of variation; $AUC_{0-\infty}$ = 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.

3.3 FXa 阻害剤の薬物動態

公開資料に基づく各 FXa 阻害剤の PK パラメータを Table 34 に示す。V_{ss} はエドキサバンが他の 2 剤の 2 倍超の大きさを有し、血管外組織への分布が相対的に多いことを示唆している。CL もエドキサバンが他の 2 剤より大きく、$t_{1/2}$ は各 FXa 阻害剤で類似している。血漿蛋白結合率はエドキサバンが最も低く、エドキサバンの非結合型濃度が比較的高いことと関連している。

Andexanet の第 2 相試験（12-502 試験モジュール 1、2、4 及び 16-508 試験）での andexanet 又はプラセボ投与前（Day 5）の FXa 阻害剤の PK パラメータは、これらの定常状態での PK パラメータとおおむね類似していた。

Table 34: FXa 阻害剤の定常状態での薬物動態パラメータ

	$t_{1/2}$ (hr)[a]	V_{ss} (L)[b]	CL (L/hr)	Percent Plasma Protein Bound (%)
Apixaban	8.4 to 10.1	21	3.3	87
Rivaroxaban	7.7 to 8.7	50	10	92 to 95
Edoxaban	9.05	107	21.8	40.0 to 58.9

Source: The Japanese Journal of Therapeutic Drug Monitoring 33(3): 75-85, 2016.[2)]
[a] $t_{1/2}$ following multiple doses
[b] Volume of distribution at steady state following intravenous administration

3.3.1 Andexanet が FXa 阻害剤の薬物動態に及ぼす影響

Andexanet は血管外に分布する直接作用型 FXa 阻害剤を血管内に再分布させ、直接作用型 FXa 阻害剤の PK に影響を及ぼす。Andexanet の投与により血管内に再分布する直接作用型 FXa 阻害剤の量は、各薬剤の V_{ss} と関連する。臨床試験で andexanet を 90～800 mg 投与したとき、アピキサバン、リバーロキサバン及びエドキサバンの総濃度が andexanet の用量増加に伴って上昇した。報告されている V_{ss} は、アピキサバン 21 L、リバーロキサバン 50 L、エドキサバン 107 L で、アピキサバンが最も小さくエドキサバンが最も大きい（Table 34）。12-502 試験では andexanet ボーラス投与後の総 FXa 阻害剤濃度が、プラセボ群と比較してアピキサバンでは約 3 倍、リバーロキサバンでは約 4.7 倍、エドキサバンでは約 13 倍に増加し、増加の程度は V_{ss} が大きいほど大きか

った。

日本人及び白人健康被験者を対象とした 16-508 試験においても、andexanet ボーラス投与後の総 FXa 阻害剤濃度の増加がみられた。増加した総 FXa 阻害剤濃度は点滴静注中も持続し、点滴静注終了後に低下した。パート 1 のコホート 1（アピキサバン）及びコホート 2（リバーロキサバン）でのボーラス投与後の総 FXa 阻害剤濃度の幾何平均値はプラセボ群の 2.7 倍及び 3.6 倍、エドキサバンを投与したコホート 3 及び 4 ではプラセボ群の 13.4 倍及び 12.6 倍であり、外国人での第 2 相試験（12-502 試験）と同様の傾向であった（モジュール 5.3.5.1-4）。

3.3.2 FXa 阻害剤の薬物動態に影響を及ぼす要因

以下に、各 FXa 阻害剤の薬物動態に影響を及ぼす要因について述べる。ただし各 FXa 阻害剤の添付文書では、患者が FXa 阻害剤の曝露量を増加させる要因を持つ場合の減量基準が規定されている。したがって、このような日本人患者では添付文書の基準に従って用量調節が行われており、FXa 阻害剤の曝露量は当該要因を持たない日本人患者での曝露量と大きく異ならないと考えられる。

3.3.2.1 アピキサバン

アピキサバンの添付文書では、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に対する使用上の注意として、80 歳以上、体重 60 kg 以下及び血清クレアチニン 1.5 mg/dL 以上のうち 2 つ以上に該当する患者は出血リスクが高く、アピキサバンの血中濃度が上昇するおそれがあるため減量して投与することが規定されている [3)]。外国人試験において、年齢 21～40 歳の被験者及び 65～79 歳の被験者にアピキサバン 20 mg を単回投与したとき、AUC は高齢者の方が 32%高値を示した。また体重 50 kg 以下、65～85 kg 及び 120 kg 以上の被験者にアピキサバン 10 mg を単回投与したときの C_{max} 及び AUC は、65～85 kg 群と比較して 50 kg 以下群では約 30%及び約 20%高く、120 kg 以上群では約 30%及び約 20%低かった。腎機能障害を有する被験者への投与で、回帰モデルにより推定したアピキサバンの AUC はクレアチニンクリアランス（以下、CrCL）が正常な被験者と比較して、軽度の腎機能障害者（CrCL：51～80 mL/min）では 16%、中等度の腎機能障害者（CrCL：30～50 mL/min）では 29%、重度の腎機能障害者（CrCL：15～29 mL/min）では 44%増加した。

3.3.2.2 リバーロキサバン

リバーロキサバンの添付文書では、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目的とする場合、CrCL が 30～49 mL/min の患者では減量投与を行い、CrCL が 15～29 mL/min の患者では投与の適否を慎重に検討した上で減量投与を行うことが規定されている [4)]。海外試験において腎機能障害を有する被験者にリバーロキサバン 10 mg を単回投与したところ、AUC は CrCL が正常な被験者と比較して、軽度の腎機能障害者（CrCL : 50～79 mL/min）では 1.4 倍、中等度の腎機能障害者（CrCL：30～49 mL/min）では 1.5 倍、重度の腎機能障害者（CrCL：15～29 mL/min）では 1.6 倍に上昇した。

3.3.2.3 エドキサバン

エドキサバンの添付文書では、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又は静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制の場合、体重 60 kg 以下の患者に対して減

量して投与し、体重 60 kg 超の場合も腎機能、併用薬に応じて減量投与することが規定されている[5)]。体重 60 kg を超える患者で CrCL が 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下の患者では減量投与、CrCL が 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の患者では投与の適否を慎重に検討した上で減量投与を行うことが規定されている。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の場合は CrCL が 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満の患者で減量投与を考慮することが規定されている。海外試験において腎機能障害を有する被験者にエドキサバン 15 mg を単回投与したところ、CrCL の低下に伴って $t_{1/2}$ の延長と AUC の上昇がみられ、CrCL が 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の非弁膜症性心房細動患者での定常状態での AUC と C_{max} は、CrCL が 50 mL/min 以上の同疾患の患者と比較してそれぞれ 2 倍及び 1.6 倍に上昇すると推定された。

3.4 内因性要因及び外因性要因の評価

Andexanet の薬物動態に影響を及ぼす要因のうち、効果の一貫性に影響すると考えられるものはこれまでに特定されていない。以下に主要な内因性及び外因性要因について andexanet の曝露量に及ぼす影響を検討した結果を示す。

3.4.1 内因性要因の影響

3.4.1.1 年齢

14-506 試験では、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 andexanet の PK 及び PD を比較した（2.1.2）。その結果、平均血漿中濃度の経時推移はほぼ重なり合っており、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らないことが示唆された。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（モジュール 5.3.3.5-2）。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 $AUC_{0\text{-}24}$］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 5.3.3.5-3）。

3.4.1.2 民族

日本人及び白人健康被験者を対象とした 16-508 試験のパート 1 において、アピキサバン投与後に低用量の andexanet を投与したコホート 1（日本人被験者）及びコホート 5（白人被験者）の PK 及び PD を比較した。コホート 1 及びコホート 5 の $AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} の幾何平均値と個々の被験者でのパラメータの分布はコホート間で類似しており、GMR の 90% CI には 1 が含まれた（2.2.4.1）。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（以下、EOI）の最低値までの平均変化率は、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、14-505 試験の日本人患者での抗 FXa 活性及び非結合型 FXa 阻害剤濃度のベースラインから最低値までの変化率は、いずれの FXa 阻害剤においても全体集団の分布の範囲内にあり、両者に大きな違いは見られなかった。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 5.3.3.5-3）。

3.4.1.3 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±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（モジュール 5.3.3.5-2）。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 5.3.3.5-3）。

3.4.1.4 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 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±20%の範囲内であった（モジュール 5.3.3.5-2）。同様に、andexanet の予測曝露量（AUC_{0-24}）に CrCL による大きな違いは認められなかった（モジュール 5.3.3.5-3）。

3.4.2 外因性要因の影響

3.4.2.1 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に対する有意な共変量であったが、その影響は±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（モジュール 5.3.3.5-2）。同様に andexanet の予測曝露量（AUC_{0-24}）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 5.3.3.5-3）。

3.5 薬力学

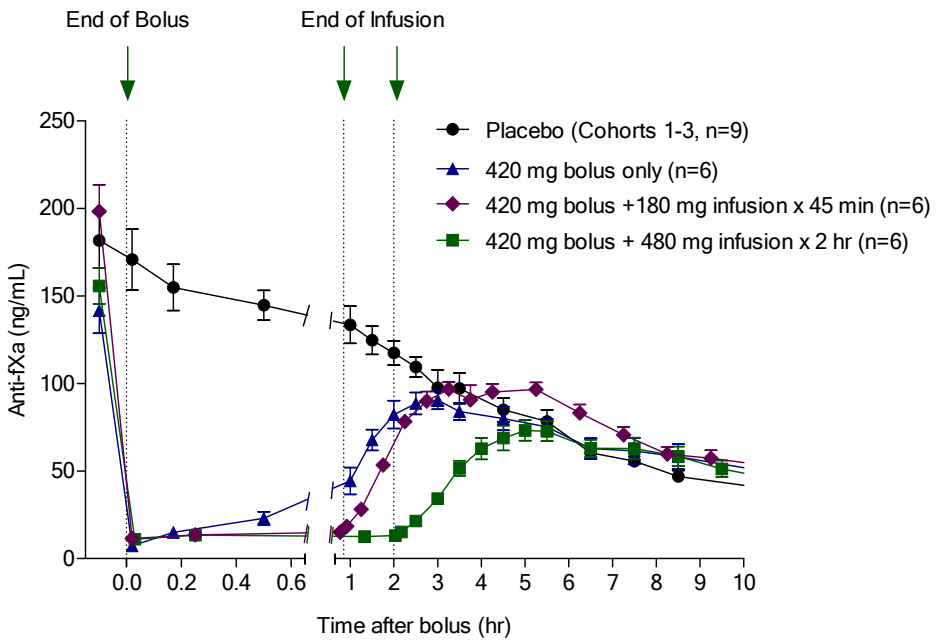
3.5.1 抗 FXa 活性

Andexanet は FXa 阻害剤に結合し、薬理活性を有する非結合型 FXa 阻害剤の血漿中濃度を低下させることで、FXa 阻害の阻害作用を選択的に無効化するよう設計されている。Andexanet の投与により FXa 阻害剤の薬理作用が無効化されていることの確認を目的として抗 FXa 活性の低下を評価した。

第 2 相試験の 12-502 試験では andexanet 投与後に抗 FXa 活性の速やかな（ボーラス投与終了後 2 分）低下がみられ、抗 FXa 活性の低下率や持続時間は用量・用法に依存した。ボーラス投与後の速やかな抗 FXa 活性低下の後に andexanet を点滴静注した場合、抗 FXa 活性の低下が維持された（Figure 12）。

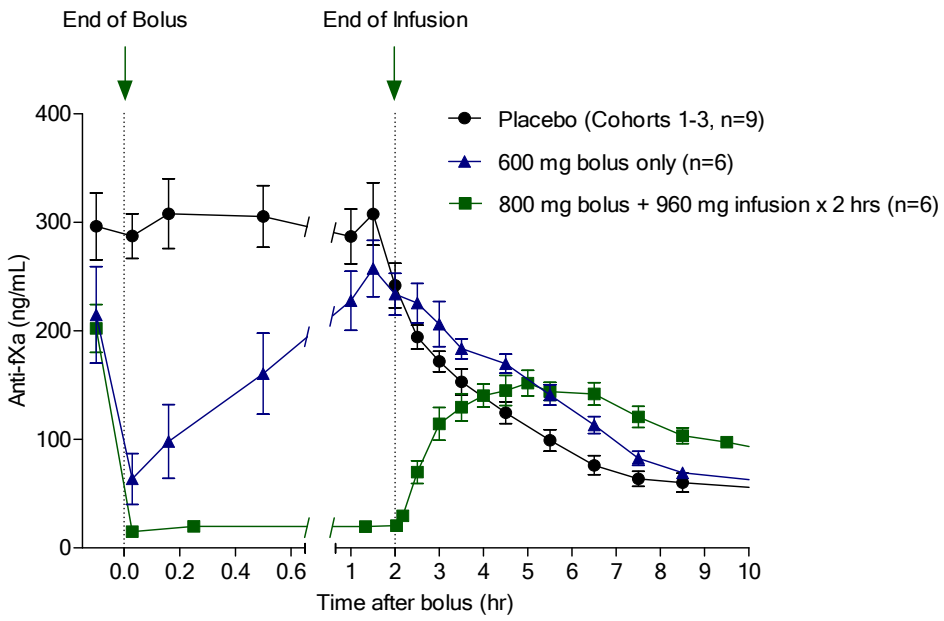
Figure 12: Andexanet 又はプラセボ投与後の抗 FXa 活性経時推移
（算術平均±/+SD、12-502 試験モジュール 1、2 及び 4）

A. Apixaban (Study 12-502, Module 1)



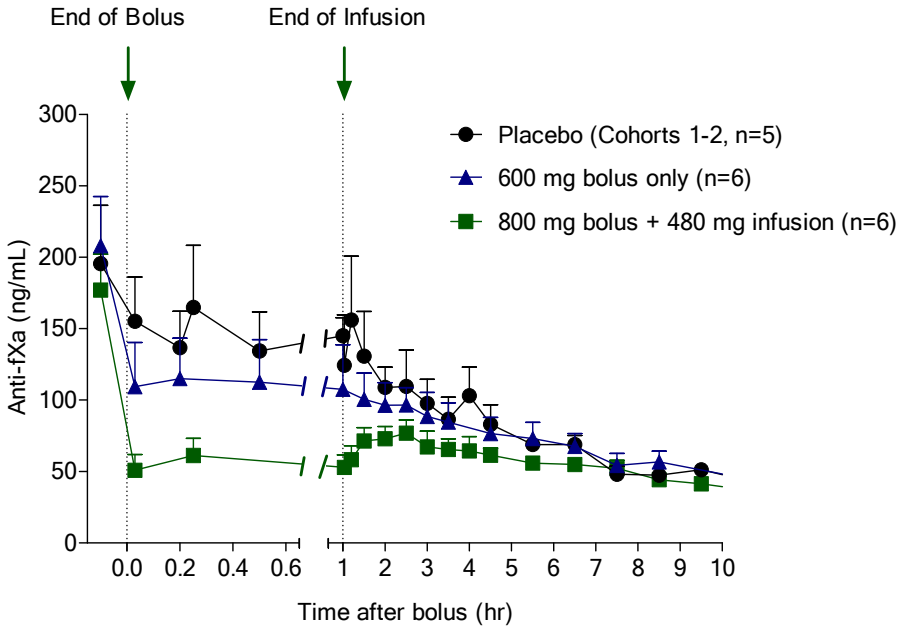
Source: 12-502, Module 1 Clinical Study Report, Table 14.2.1.2.2.10.3, Table 14.2.1.2.2.10.4, Table 14.2.1.2.2.10.6 and Table 14.2.1.2.2.10.7.

B. Rivaroxaban (Study 12-502, Module 2)



Source: 12-502, Module 2 Clinical Study Report, Table 14.2.2.2.2.10.3, Table 14.2.2.2.2.10.5 and Table 14.2.2.2.2.10.6.

C. Edoxaban (Study 12-502, Module 4)



Source: 12-502, Module 4 Clinical Study Report, Table 14.2.4.2.2.10.1, Table 14.2.4.2.2.10.2 and Table 14.2.4.2.2.10.4.

日本人及び白人健康被験者を対象とした 16-508 試験パート 1 では、andexanet 群において EOB での抗 FXa 活性の速やかな低下が認められ、点滴静注の間そのレベルが持続した。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）はいずれのコホートでもプラセボ群より有意に大きかった。パート 2 では、エドキサバン 30 mg QD 最終投与から 90 分後に低用量の andexanet を投与したコホート 7 において、EOB 最低値ではプラセボ群に対して有意な抗 FXa 活性の低下がみられたものの、主要評価項目である EOI 最低値までの抗 FXa 活性低下率についてはプラセボ群との間に統計学的有意差が認められなかった。コホート 7 を除く他のコホートでは EOI 最低値及び EOB 最低値ともにプラセボ群に対して有意な抗 FXa 活性の低下が認められた（【モジュール 2.7.3】）。

3.5.2 非結合型 FXa 阻害剤濃度

血漿中の総 FXa 阻害剤濃度は andexanet の用量に伴って上昇するが、非結合型 FXa 阻害剤濃度は低下する。12-502 試験では、andexanet 非存在下における定常状態での非結合型アピキサバンの C_{max} は 8.08～12.49 ng/mL であった（Table 14）。Andexanet 90 mg をボーラス投与した場合、EOB の非結合型アピキサバン濃度はベースラインから約 51%減少し 3.83 ng/mL となった。420 mg ボーラス投与した場合、EOB の非結合型濃度は 72%～89%減少し 1.10～2.25 ng/mL となった（Table 15）。定常状態での非結合型リバーロキサバンの C_{max} は 23.49～30.79 ng/mL であった（Table 18）。800 mg ボーラス投与した場合、EOB の非結合型濃度はベースラインから約 80%減少し 5.08 ng/mL となった（Table 19）。定常状態での非結合型エドキサバンの C_{max} は 96.13～100.3 ng/mL であった（Table 22）。600 mg ボーラス投与した場合、EOB の非結合型濃度はベースラインから 56%低下し 59.6 ng/mL となり、800 mg ボーラス投与では 66%～76%低下し 15.1～41.1 ng/mL となった（Table 23）。

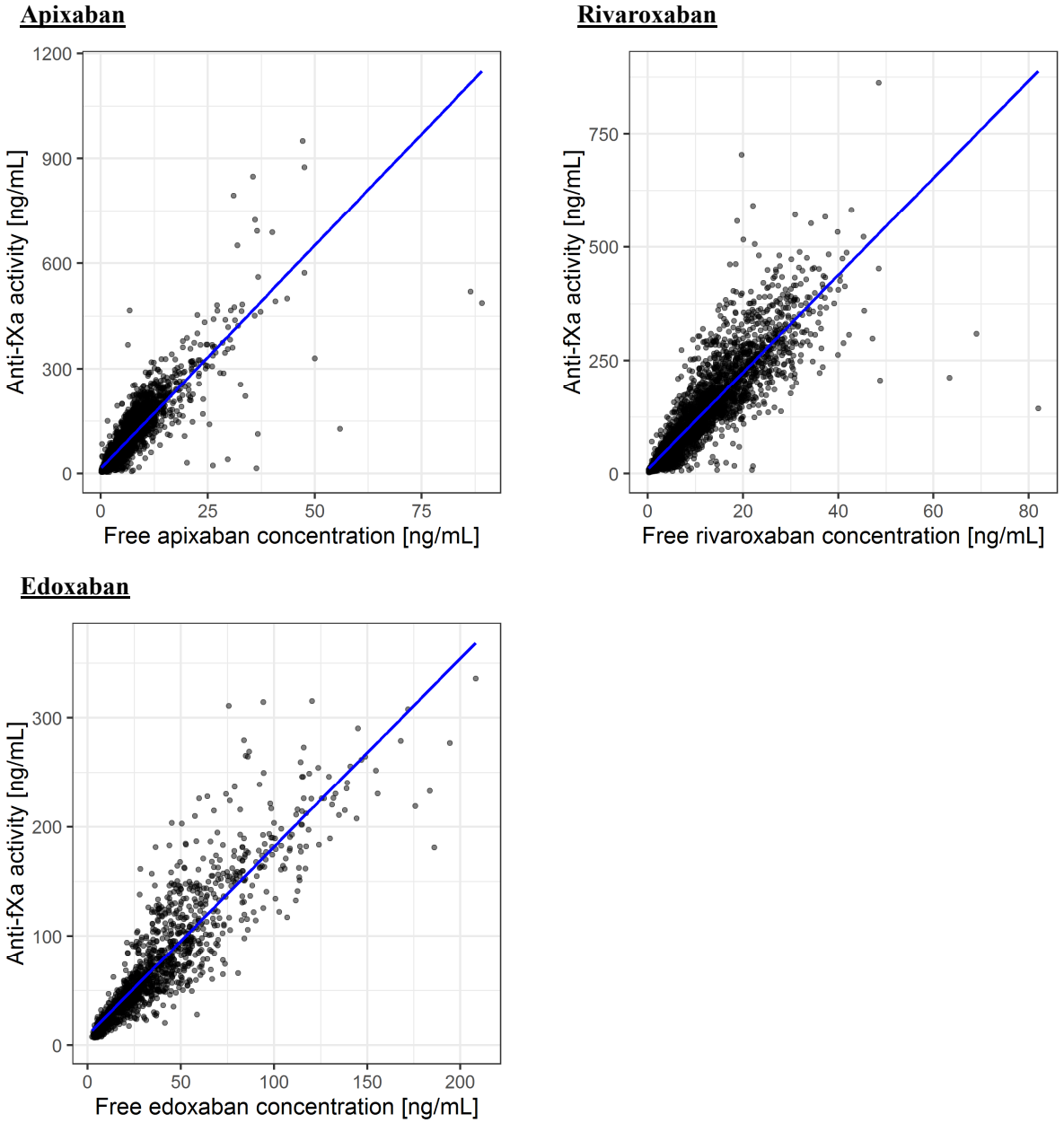
日本人及び白人健康被験者を対象とした 16-508 試験パート 1 及びパート 2 では、andexanet 群

において EOB 時点で非結合型 FXa 阻害剤濃度の速やかな低下が認められ、点滴静注の間そのレベルが持続した。非結合型 FXa 阻害剤濃度のベースラインから EOI 最低値又は EOB 最低値までの平均変化率は、いずれのコホートでもプラセボ群より大きかった（【モジュール 2.7.3】）。

3.5.3 抗 FXa 活性と非結合型 FXa 阻害剤濃度との相関

抗 FXa 活性と FXa 阻害剤の非結合型濃度との相関を Figure 13 に示す。各散布図には、第 1 相試験（16-512 試験）、第 2 相試験（12-502 試験及び 16-508 試験）及び第 3b/4 相試験（14-505 試験）のほか、アピキサバンには第 3 相 14-503 試験、リバーロキサバンには第 3 相 14-504 試験のデータが含まれる。いずれにおいても、抗 FXa 活性と FXa 阻害剤の非結合型濃度との間に正の相関がみられた（モジュール 5.3.3.5-3）。

Figure 13: 抗 FXa 活性と非結合型 FXa 阻害剤濃度の相関



Source: NC-18-0837-R0001-01 - Population PK and PK/PD analyses report addendum, Figure 14 through 16

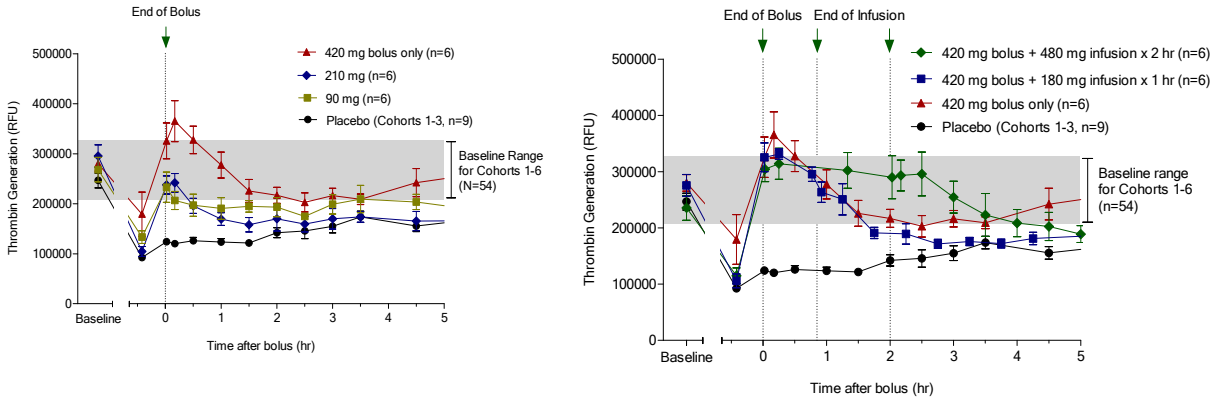
Note: Each plot includes data from 16-512 study, 16-508 study, 12-502 study and 14-505 study as well as 14-503 study for apixaban and 14-504 study for rivaroxaban.
Abbreviation: fXa=factor Xa

3.5.4 トロンビン産生能

トロンビンは、プロトロンビナーゼ複合体を形成する FXa がプロトロンビンをトロンビンに変換することで産生される。トロンビンは凝固経路の中でフィブリノーゲンがフィブリンに変換される最終段階に働くプロテアーゼで、血液凝固能を決定している。そのためトロンビン産生能を評価し、andexanet が抗 FXa 阻害剤の無効化作用を介して血液凝固能を回復させていることを検討した。その結果、トロンビン産生能は andexanet 投与後にベースライン（抗凝固剤投与前平均値±1SD）へ回復することが確認された。3 種類の直接作用型 FXa 阻害剤のいずれにおいても、抗 FXa 活性の回復とトロンビン産生能の正常化には andexanet の用法及び用量との関連がみられた。アピキサバンの血中濃度が定常状態（5 mg BID、5.5 日間投与）に達した後、andexanet 420 mg をボーラス投与し、さらに 4 mg/min の速度で点滴したところ、ほぼ全被験者でトロンビン産生能がベースラインに回復し、点滴を行っている間その状態が維持された（Figure 14, A）。リバーロキサバンの場合（20 mg QD、6 日間投与）、600 mg をボーラス投与したところトロンビン産生能がベースラインに回復したが、その効果は一時的であった。720 mg のボーラス投与と 4 mg/min の点滴を行った場合、トロンビン産生能のベースラインへの回復が認められたが、点滴を行っていてもその効果は一時的であった。しかし、800 mg のボーラス投与と 8 mg/min の点滴を行った場合、トロンビン産生能はベースラインへ回復し、点滴を持続する間は効果が維持された（Figure 14, B）。エドキサバンの場合（60 mg QD、6 日間投与）、800 mg のボーラス投与と 8 mg/min の点滴によりトロンビン産生能がベースラインへ回復し、60 分間の点滴を行っている間は効果が持続した（Figure 14, C）。

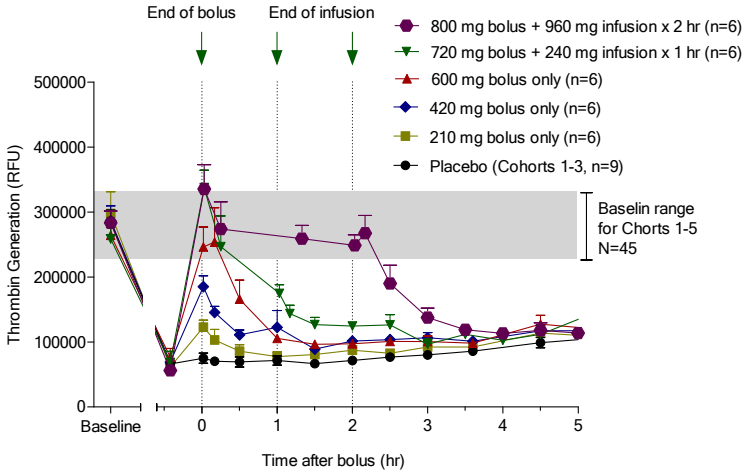
Figure 14: Andexanet 又はプラセボ投与後のトロンビン産生能経時推移
（算術平均±/+SD、12-502 試験モジュール 1、2 及び 4）

A. Apixaban



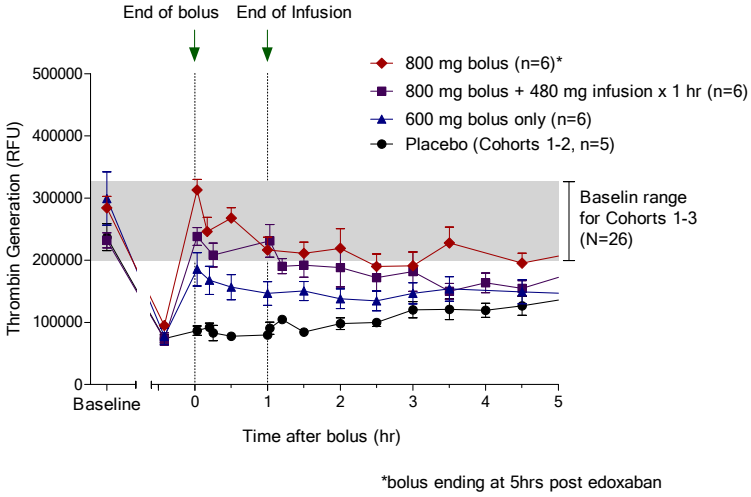
Source: 12-502, Module 1 Clinical Study Report, Tables 14.2.1.2.1.16.1 through 14.2.1.2.1.16.6, Tables 14.2.1.2.2.16.1 through 14.2.1.2.2.16.4, Table 14.2.1.2.2.16.6 and Table 14.2.1.2.2.16.7.

B. Rivaroxaban



Source: 12-502, Module 2 Clinical Study Report, Tables 14.2.2.2.1.16.1 through 14.2.2.2.1.16.6, Tables 14.2.2.2.2.16.1 through 14.2.2.2.2.16.6.

C. Edoxaban



Source: 12-502, Module 4 Clinical Study Report, Tables 14.2.4.2.1.16.1 through 14.2.4.2.1.16.4, Tables 14.2.4.2.2.16.1 through 14.2.4.2.2.16.4.

日本人及び白人健康被験者を対象とした 16-508 試験パート 1 及びパート 2 では、andexanet 群において各 FXa 阻害剤によって低下したトロンビン産生能が EOB 時点には速やかに上昇した。EOB 時点のトロンビン産生能は FXa 阻害剤投与前（Day 1）のベースラインを上回り、点滴静注の間そのレベルが持続した。また andexanet 群の全被験者でトロンビン産生能の EOB 最高値及び EOI 最高値がベースライン以上の値に回復した。

3.6 ファーマコメトリクス解析

3.6.1 第 3 相試験での用法・用量設定のための PK-PD モデリング

14-503 試験、14-504 試験及び 14-505 試験の用法・用量設定の検討に用いられたファーマコメトリクス解析（モジュール 5.3.3.5-1）を本項に提示する。

3.6.1.1 PK-PD モデル及び解析データ

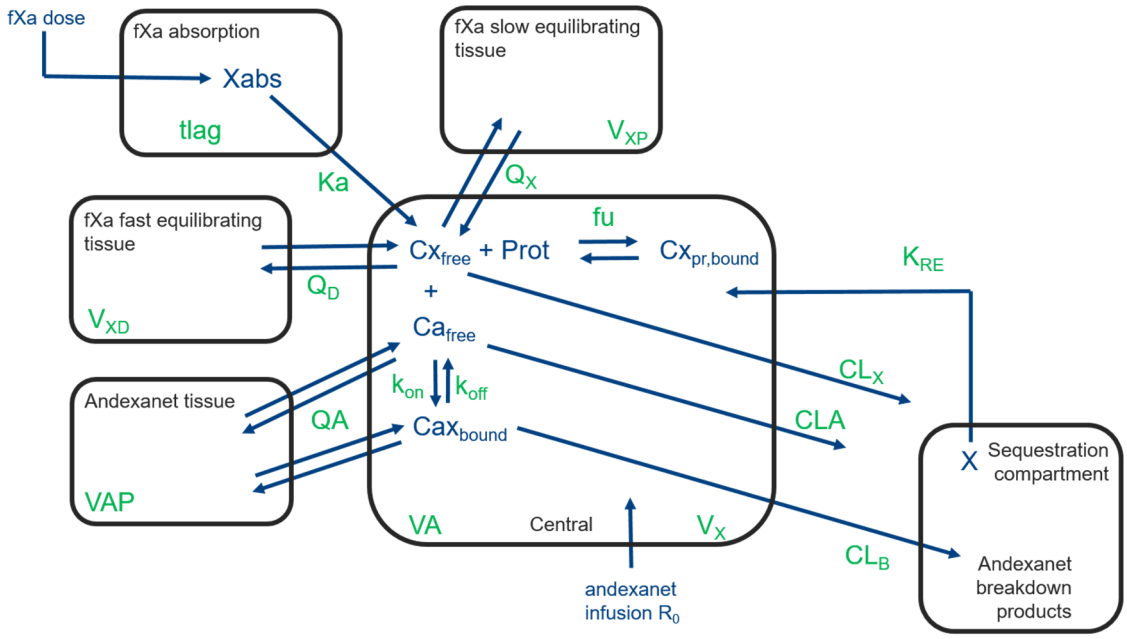
外国人健康被験者を対象とした 12-502 試験モジュール 1、2 及び 4 の臨床データを用いて、andexanet の血漿中濃度、FXa 阻害剤の血漿中総濃度及び非結合型濃度、並びに抗 FXa 活性に対する PK-PD モデルを構築した。本解析は、andexanet と各 FXa 阻害剤の結合による中和効果（抗 FXa 活性の低下）の用量-反応性を明らかにすることを目的とした。非線形混合効果モデル（以下、NONMEM）を用いて、3 つの FXa 阻害剤それぞれについて、andexanet の PK-PD モデルを構築し、パラメータを推定した。

モデル構築時の仮定は以下のとおりである。

- Andexanet の PK は FXa 阻害剤の影響を受けない
- Andexanet と FXa 阻害剤は 1:1 で結合する
- 結合は速やかに起こる
- FXa 阻害剤は非結合型のみが消失する

Andexanet 及び FXa 阻害剤の PK-PD モデルの概要を Figure 15 に示す。FXa 阻害剤の PK-PD モデルは、中央コンパートメントと 2 つの末梢コンパートメントの計 3 つのコンパートメントからなる。末梢コンパートメントの一方は中央コンパートメントとの間で速やかに平衡状態を形成する末梢組織コンパートメントで、andexanet 投与後に観察される血漿中 FXa 阻害剤総濃度の急激な上昇に関与する。もう一方は緩徐に平衡状態を形成する末梢組織コンパートメントである。Andexanet は中央コンパートメントに直接ボーラス投与した後、点滴静注が行われると仮定した。よって andexanet は投与直後には中央コンパートメントに存在するが、その後末梢コンパートメントとの間で平衡状態を形成する。Andexanet と FXa 阻害剤はいずれも中央コンパートメントから消失する。Andexanet は大部分が中央コンパートメントに分布するため、このモデルでは andexanet と FXa 阻害剤の結合を介した相互作用は中央コンパートメントのみで起こると仮定した。本解析は、第 3 相試験の用法・用量を設定するために平均的な母集団 PK-PD 関係を検討する目的で実施したことから、被験者間変動を考慮しない Naïve Pooled 法を用いた。

Figure 15: Andexanet 及び FXa 阻害剤の薬物動態-薬力学モデル



Source: QSAndexanet001 - PK-PD/ Exposure-Response Report Figure 6 and NC-18-0837-R0001 - Population PK and PK/PD analyses report Figure 1.
Abbreviations: Ca_{free}=concentration of free andexanet; Cax_{bound}=concentration of bound andexanet and fXa inhibitor; CLA=central clearance of free andexanet; CL_B=clearance of bound fXa-andexanet complex to sequestration; CL_X=clearance of free fXa inhibitor; Cx_{free}=concentration of free fXa inhibitor; $Cx_{pr,bound}$=concentration of fXa inihibitor bound to plasma protein; fu=unbound fraction of fXa to plasma protein; fXa=factor Xa inhibitor; Ka=absorption rate; k_{off}=dissociation rate between andexanet and free fXa inhibitor; k_{on}=association rate between andexanet and free fXa inhibitor; Prot=Concentration of plasma protein; QA=distributional clearance of andexanet; Q_D=intercompartmental clearance of free fXa inhibitor to the fast equilibrating compartment; K_{RE}=rate of return of free fXa inhibitor from sequestration; Q_X=slow distribution clearance (intercompartmental clearance of free fXa inhibitor to the slow equilibrating compartment); R_0=infusion rate of andexanet; tlag=lag time; VA=central volume of andexanet; VAP=peripheral volume of andexanet; V_X=central volume of fXa inhibitor; V_{XD}=fast equilibrating volume of fXa inhibitor; V_{XP}=slow equilibrating volume of fXa inhibitor; X=factor Xa inhibitor amount; Xabs=factor Xa inhibitor amount in the absorption compartment.

3.6.1.2 モデルに基づくシミュレーション

構築した PK-PD モデル（3.6.1.1）に基づき、一定の抗 FXa 活性の低下に必要な andexanet のボーラス及び点滴静注の投与量を、FXa 阻害剤の投与量及び FXa 阻害剤の最終投与からの経過時間ごとに予測した。シミュレーションに使用した各 FXa 阻害剤の用法・用量は、米国での承認用法・用量に基づき、アピキサバンは 5 mg BID 及び 10 mg BID、リバーロキサバンは 10 mg QD 及び 20 mg QD、並びにエドキサバンは 30 mg QD 及び 60 mg QD であった。その結果、andexanet の用法・用量として低用量（400 mg ボーラス投与+4 mg/min 持続点滴 120 min）と高用量（800 mg ボーラス投与+8 mg/min 持続点滴 120 min）を設定した場合、FXa 阻害剤の最終投与から 8 時間未満の場合、アピキサバン 10 mg、リバーロキサバン 20 mg 及びエドキサバン 60 mg に対しては高用量の andexanet 投与で、アピキサバン 5 mg、リバーロキサバン 10 mg 及びエドキサバン 30 mg に対しては低用量の andexanet 投与で十分な抗 FXa 活性の低下が得られると予測された。FXa 阻害剤の最終投与から 8 時間以上経過している場合には、いずれの抗 FXa 阻害剤に対しても低用量の andexanet を投与することで十分な抗 FXa 活性の低下が得られると予測された。

3.6.2 国内における申請用法・用量設定の検討

PK-PD モデルを新たに構築し、国内での申請用法・用量をサポートするために実施したファーマコメトリクス解析（モジュール 5.3.3.5-2 及びモジュール 5.3.3.5-3）の概要を本項に示す。

3.6.2.1 母集団薬物動態解析及び PK-PD モデルの解析データ

第 3 相試験の用法･用量設定の検討に用いた PK-PD モデル（3.6.1）で使用した第 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[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日カットオフ）のデータを用いて、新たに母集団薬物動態モデル及び PK-PD モデルを構築した（Table 35）。Andexanet の母集団薬物動態モデルでは 260 例、andexanet-アピキサバン PK-PD モデルでは 354 例、andexanet-リバーロキサバン PK-PD モデルでは 280 例及び andexanet-エドキサバン PK-PD モデルでは 91 例のデータを使用して解析を実施した。16-508 試験パート 2 及び 14-505 試験の日本人データを含む追加データは解析データセットに含めなかった。Andexanet 及び FXa 阻害剤の構造モデル及びモデルの仮定は 3.6.1.1 に示したモデルと同じであった。なお、3.6.1 に示した PK-PD モデルでは Naïve Pooled 法を用いたのに対し、更新した PK-PD モデルでは被験者間変動を考慮し、andexanet 及び FXa 阻害剤の PK に影響を及ぼす要因の検討も行った。

Table 35: 新たに構築した母集団薬物動態モデル及び PK-PD モデル解析データ

Study	**11-501 SAD**	**12-502**	**14-503**	**14-504**	**14-506**	**14-505**	**16-508 Part I**	**16-512**
Population	Healthy	Healthy	Healthy, 50-75 years	Healthy, 50-75 years	Healthy, young and elderly	Patients with acute major bleeding	Healthy, Japanese and Caucasian, 21-67 years	Healthy, 20-64 years
Drug(s) administered	Andexanet only	Andexanet, Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban	Andexanet, Apixaban	Andexanet, Rivaroxaban	Andexanet, Apixaban	Andexanet only[a]	Andexanet, Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban	Andexanet, Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban
Data Availability								
Andexanet concentration	Yes	Yes	No	No	Yes	No	Yes	Yes
Total and free rivaroxaban concentration	No	Yes	No	Yes	No	Yes	Yes	Yes
Total and free apixaban concentration	No	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes
Total and free edoxaban concentration	No	Yes	No	No	No	Yes	Yes	Yes
Anti-fXa activity	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes
Whether Included or Not Included in PK or PK/PD Analyses								
Included in andexanet PK model	Yes	Yes	No	No	Yes	No	Yes	Yes
Included in andexanet-rivaroxaban PK/PD models	No	Yes	No	Yes	No	Yes	Yes	Yes
Included in andexanet-apixaban PK/PD models	No	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes
Included in andexanet-edoxaban PK/PD models	No	Yes	No	No	No	Yes	Yes	Yes

Source: NC-18-0837-R0001 - Population PK and PK/PD analyses report, Table 2 and NC-18-0837-R0001-01 - Population PK and PK/PD analyses report addendum, Section 5.1.

[a] Study administered only andexanet but patients were receiving apixaban or rivaroxaban treatment.
Abbreviations: fXa=factor Xa; PD=pharmacodynamic(s); PK=pharmacokinetic(s); PK/PD=pharmacokinetic/pharmacodynamic; SAD=single ascending dose.

Andexanet の母集団薬物動態モデルでは以下の共変量を検討した。

- Andexanet の中央コンパートメントのクリアランス（以下、CLA）：年齢、体重、性別、人種（白人 vs. 黒人 vs. アジア人 vs. その他）、CrCL、FXa 阻害剤併用、原薬製造工程（GEN 1 プロセス 1 又は GEN 1 プロセス 2 vs. GEN 1 プロセス 3 又は GEN 2）、andexanet bolus 用量及び民族（ヒスパニック vs. ヒスパニック以外）
- Andexanet の中央コンパートメントの分布容積（以下、VA）：年齢、体重、BMI、性別、人種（白人 vs. 黒人 vs. アジア人 vs. その他）、FXa 阻害剤併用、原薬製造工程（GEN 1 プロセス 1 又は GEN 1 プロセス 2 vs. GEN 1 プロセス 3 又は GEN 2）、andexanet bolus 用量及び民族（ヒスパニック vs. ヒスパニック以外）

共変量と PK パラメータの関係は統計学的有意性（前進法：α=0.05 及び後退法：α=0.01）及び臨床的意義に基づき評価し、最終モデルを決定した。PK パラメータに対する民族（日本人又は日本人以外）の影響を評価するため、最終モデルの CLA 及び VA に民族（日本人又は日本人以外）の影響を追加して感度分析を実施した（3.4.1.2）。

FXa 阻害剤の母集団薬物動態モデルの共変量効果は、各 FXa 阻害剤の開発時に詳細に検討され、複数の文献報告がある。これらの母集団薬物動態モデルは andexanet の開発プログラムと比較してより大きな患者データセットを用いて構築されており、andexanet の投与が想定される患者集団に相当すると考えられることから、本 PK-PD モデルの FXa 阻害剤の共変量効果は文献情報も活用した。アピキサバンは非弁膜症性心房細動患者における母集団薬物動態モデル [6)]、リバーロキサバンは異なる患者集団における 3 報の母集団薬物動態モデル [7),8),9)]及びエドキサバンは非弁膜症性心房細動患者における母集団薬物動態モデル [10)]を参照した。リバーロキサバンの共変量効果については 3 つの異なる報告があることから、それぞれのデータセットの被験者数を考慮し、共変量効果の重み付き平均値を使用した。これらの文献情報をモデルに組み入れた後、必要に応じて andexanet プログラムのデータセットを用いて共変量効果を再評価した。

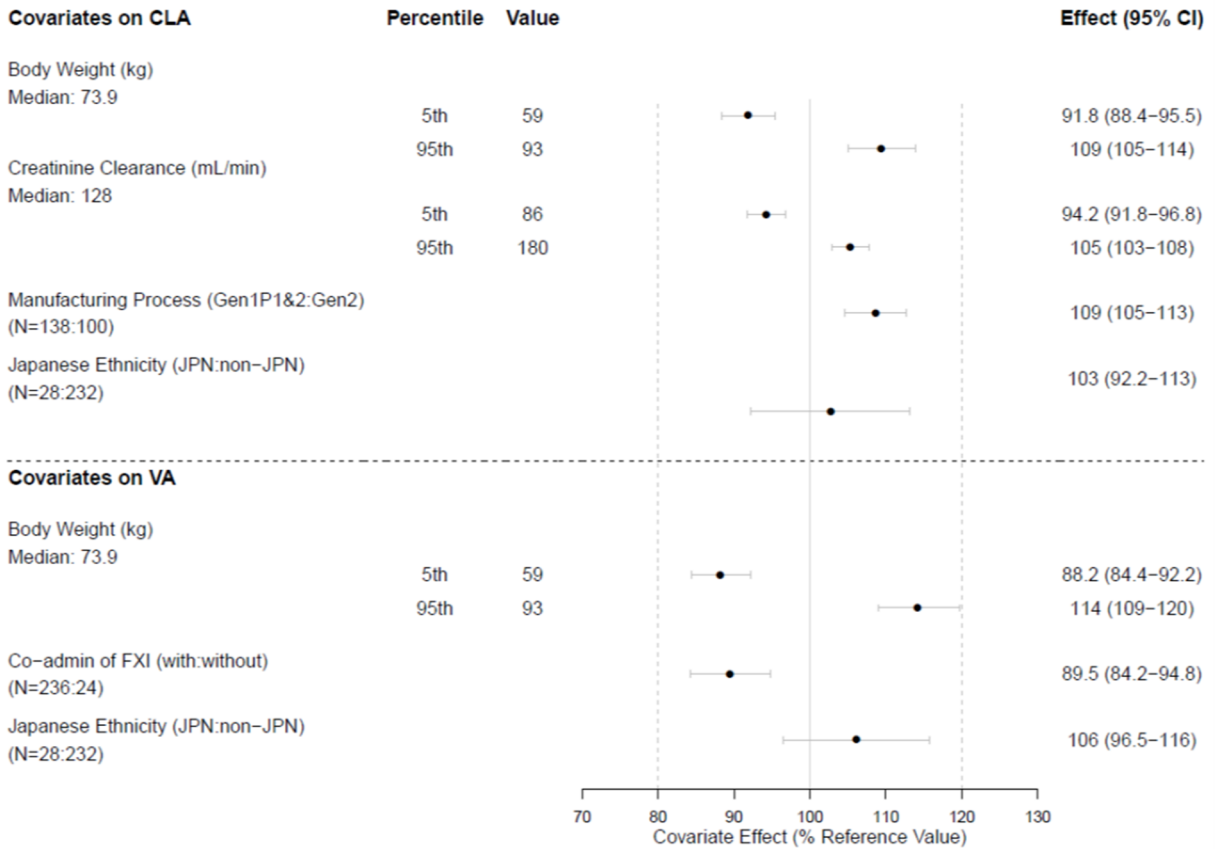
3.6.2.2 Andexanet の母集団薬物動態解析

3.6.1.1 に示した構造モデルに基づき Andexanet の母集団薬物動態の基本モデルを構築した。基本モデルの構築過程において、被験者間変動の考慮、共変量の予備検討、診断プロットによるモデル評価を行った。その結果、andexanet の CLA と VA について、andexanet ボーラス投与量との関連が認められたため、ボーラス投与量の CLA への影響を二値変数（≤100 mg 又は>100 mg）として、VA への影響を連続変数（線形効果）として、基本モデルに組み入れた。Andexanet ボーラス投与量が 100 mg より大きい場合に比べ 100 mg 以下である場合クリアランスは 29.9%低かった。一方、Andexanet ボーラス投与量が 100 mg 増加するにつれ分布容積は 4.89%減少することが示唆された。これらの共変量効果は基本モデルでの推定値に固定し、その後のモデル構築を行った。

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、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。また感度分析の結果、民族（日本人又は日本人以外）は andexanet の CLA 及び VA に対する有意な共変量ではなかった。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 16 に、最終モデル及び感度分析モデルのパラメータ推定値を Table 36 に提示する。CLA 及び VA の推定値は、各臨床試験で得られたノンコンパートメント解析による PK

パラメータ推定値とおおむね類似していた。

Figure 16: 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: NC-18-0837-R0001-01 - Population PK and PK/PD analyses report addendum, Figure 24
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; PK=pharmacokinetic(s); VA=central volume of andexanet.

Table 36: Andexanet 母集団薬物動態最終モデル及び感度分析モデルのパラメータ推定値

Parameter	Final PK Model		Ethnicity Incorporated to the Original Final PK Model	
	Estimate	95% CI (%RSE)	Estimate	95% CI (%RSE)
Clearance when andexanet bolus dose >100 mg: CLA (L/hr)	3.94	3.80, 4.07 (3.5)	3.94	3.80, 4.08 (3.4)
Maximal central volume when andexanet bolus dose approaches zero: VA (L)	6.36	5.93, 6.82 (7.2)	6.36	5.94, 6.81 (6.7)
Distributional clearance: QA (L/hr)	0.217	0.199, 0.237 (9.1)	0.217	0.199, 0.236 (8.3)
Tissue volume: VAP (L)	0.678	0.614, 0.748 (10.4)	0.681	0.617, 0.752 (9.4)
Capacity of saturable binding site: TMX	0.134	0.130, 0.139 (3.6)	0.134	0.130, 0.138 (3.1)
Dissociation rate from the saturable binding site: KOF (1/hr)	0.279	0.255, 0.304 (9.1)	0.278	0.255, 0.304 (8.4)
Association rate between andexanet and free fXa inhibitor: KON (1/hr)	148.4 fixed	-	148.4 fixed	-
Body weight effect on clearance: $CLAWT = (WT/73.9)^{\theta}$	0.371	0.201, 0.541 (23.4)	0.389	0.213, 0.565 (23.1)
Body weight effect on central volume: $VAWT = (WT/73.9)^{\theta}$	0.536	0.341, 0.731 (18.5)	0.572	0.368, 0.776 (18.2)
Creatinine clearance effect on clearance: $CLABCRCL = (BCRCL/128)^{\theta}$	0.149	0.0830, 0.215 (22.7)	0.149	0.0830, 0.215 (22.7)
Manufacturing process effect for Generation 1 Processes 1 and 2 on clearance: $CLAFORM1 = 1 + \theta$	0.0891	0.0490, 0.129 (22.9)	0.0867	0.0459, 0.127 (24.0)
fXa inhibitor effect on central volume: $VAFXI\ apixaban\|rivaroxaban\|edoxaban = 1 + \theta$	-0.0973	-0.150, -0.0440 (27.8)	-0.105	-0.158, -0.0523 (25.6)
Offset on logCLA when andexanet bolus dose ≤100 mg	0.299 fixed	–	0.299 fixed	–
Slope of logVA decrease with per 100 mg increase of andexanet bolus dose	0.0489 fixed	–	0.0489 fixed	–
Japanese ethnicity effect on clearance: CLAJPN1=1+θ	–	–	0.0267	-0.0776, 0.131 (199)
Japanese ethnicity effect on central volume: VAJPN1 =1+θ	–	–	0.0618	-0.0343, 0.158 (79.3)

Between-subject Random Effect	Estimate	%Shrinkage	Estimate	%Shrinkage
ηCLA %CV	21.1	2.01	21.0	1.35
ηVA-ηCLA correlation	r=0.728	-	r=0.814	-
ηVA %CV	26.1	5.43	25.9	5.34
ηVAP-ηCLA correlation	r=0.691	-	r=0.688	-
ηVAP-ηVA correlation	r=0.575	-	r=0.578	-
ηVAP %CV	52.9	6.14	52.4	5.53
ηQA-ηCLA correlation	r=0.451	-	r=0.449	-
ηQA-ηVAP correlation	r=0.615	-	r=0.606	-
ηQA %CV	56.2	12.4	56.0	12.2
Within-subject Random Effect	**Estimate**	**% Shrinkage**	**Estimate**	**% Shrinkage**
Additive error variance on andexanet concentration in log scale	0.0280	9.31	0.0279	9.31

Source: NC-18-0837-R0001-01 - Population PK and PK/PD analyses report addendum, Table 17.
Note: This is the final run excluding outliers. Estimates for andexanet bolus dose effects on offset on logCLA and slope of logVA became quite small and were imprecise following stepwise covariate search, and were therefore fixed to the final base model estimates. The %RSE was calculated based on parameters estimated on the log scale.
Abbreviations: -=not assessed; CI=confidence interval; CLA=central clearance of free andexanet; η=individual random subject effect; PK=pharmacokinetic(s); %RSE=percent relative standard error; VA=central volume of andexanet.

3.6.2.3 Andexanet-アピキサバン薬物動態-薬力学モデル

Andexanet-アピキサバン PK-PD モデルの構築では、非弁膜症性心房細動患者において過去に文献報告[6)]されているアピキサバンの母集団薬物動態モデルの共変量効果を PK-PD モデルに組み入れた（Table 37）。クリアランス及び分布容積等の構造モデルの PK-PD パラメータは、andexanet を評価した臨床試験のデータを用いて推定した。最終 PK-PD モデルのパラメータ推定値を Table 38 に示す。非結合型 FXa 阻害剤の中央コンパートメントのクリアランス（以下、CLx）に対する被験者集団の影響（出血患者 vs. 健康被験者）をモデルに組み入れた結果、CLx は出血患者で約 26%低いことが示唆され、この傾向は過去の文献報告[6)]とも一貫していた。

Table 37: Andexanet-アピキサバン薬物動態-薬力学モデルに用いた共変量効果

Covariate	PK Parameter	Covariate Effect	
		Magnitude	Reference Value
Apixaban dose	F	Exponential function (close to linear) with maximal decrease of 42% at 50 mg	F=1 at 2.5 mg
Evening dose	Ka	43.3% decrease	Morning/afternoon dosing
CrCL	CL_{XR}	CrCL/reference CrCL, when CrCL<150 mL/min; 150/reference CrCL, when CrCL≥150 mL/min	80 mL/min
Age	CL_{XNR}	$(\text{Age/reference age})^{-0.429}$	65 years
Female		21.6% lower	Male
Asian	CL_X	11.9% lower	Non-Asian
Body weight[a]	V_X and V_{XD}	$(\text{Body weight/reference body weight})^{0.79}$	70 kg

Source: NC-18-0837-R0001 - Population PK and PK/PD analyses report, Table 19
[a] Original reference applied this effect to the V_X.
Note: Covariate effects were adapted from the apixaban PK model by Cirincione et al[6)] that studied apixaban PK in healthy individuals and in patients with ACS and NVAF (N=4385).
Abbreviations: ACS=acute coronary syndrome; CrCL=creatinine clearance; CL_X=total central clearance where $CL_X=CL_{XR}+CL_{XNR}$; CL_{XNR}=non-renal component of central clearance; CL_{XR}=renal component of central clearance; F=apixaban absolute bioavailability; Ka=absorption rate constant; N=number of subjects; NVAF=non-valvular atrial fibrillation; PK=pharmacokinetic(s); PK/PD=pharmacokinetic/pharmacodynamic; V_X=central volume; V_{XD}=fast equilibrating volume.

Table 38: Andexanet-アピキサバン最終薬物動態-薬力学モデルのパラメータ推定値

Parameter		
Fixed effect	**Estimate**	**95% CI**
Absolute bioavailability of apixaban at dose of 2.5 mg: F	0.5 Fixed	–
Apixaban central clearance, renal component: CL_{XR} (L/hr)	11.7	9.4, 14.6
Apixaban central volume: V_X (L)	5.08	4.69, 5.5
Apixaban slow distributional clearance: Q_X (L/hr)	7.77	6.26, 9.64
Apixaban slow equilibrating tissue volume: V_{XP} (L)	96.6	82.8, 113
Apixaban absorption rate: Ka (1/hr)	1.5	1.27, 1.77
Lag time: tlag (hr)	0.558	0.508, 0.613
Fraction unbound of apixaban from plasma protein: fu	0.067	0.0666, 0.0674
Binding dissociation constant between andexanet and apixaban: Kd (μM)	0.00247	0.00243, 0.00252
Slope on free apixaban to anti-fXa activity: SL	14.3	13.8, 14.7
Apixaban fast distributional clearance: Q_D (L/hr)	22000 Fixed	
Apixaban fast equilibrating tissue volume: V_{XD} (L)	125	115, 136
Rate of free apixaban return from sequestration: K_{RE} (1/hr)	0.0616	0.0597, 0.0636
Rate of bound andexanet-apixaban to sequestration: CL_B (L/hr)	0.36	0.339, 0.381
Apixaban central clearance, non-renal component: CL_{XNR} (L/hr)	11.6	9.24, 14.6
Intercept for free apix to anti-fXa activity: Y_0 (ng/mL)	1.49	1.44, 1.54
Patient effect (Study 14-505 subjects) on central clearance CL_X: CL_X: $CL_X \times (1+\theta)$	-0.257	-0.347, -0.168
Between-subject Random effect (%CV)	**Estimate**	**% Shrinkage**
ηCL_X %CV[a]	40.5	3.38
ηCL_X-ηVx correlation	r=0.585	-
ηV_X %CV	33.6	18.0
ηCL_X-ηV_{XD} correlation	r=0.715	-
ηV_X-ηV_{XD} correlation	r=0.459	-
ηV_{XD} %CV	34.8	20.2
ηKa %CV	54.8	42.5
ηSL %CV	19.1	16.5
ηV_{XP} %CV	87.3	27.1
ηV_{XP}-ηQ_X correlation	r=0.663	-
ηQ_X %CV	117	25.1
Within-subject Random effect	**Estimate**	**% Shrinkage**
Additive error variance on total apixaban concentration for healthy subjects in log scale	0.0307	5.20
Additive error variance on free apixaban concentration for healthy subjects in log scale	0.0758	2.59
Additive error variance on anti-fXa activity for healthy subjects in log scale	0.0643	3.48
Additive error variance on total apixaban concentration for patients in log scale	0.0841	8.33
Additive error variance on free apixaban concentration for patients in log scale	0.174	6.66
Additive error variance on anti-fXa activity for patients in log scale	0.105	10.5

Source: NC-18-0837-R0001 - Population PK and PK/PD analyses report, Table 20

[a] Based on $CL_X = CL_{XR} + CL_{XNR}$

Abbreviations: %CV=percent coefficient of variation; apix=apixaban; CI=confidence interval; hr=hour; η=individual random subject effect; fXa=factor Xa; PK/PD=pharmacokinetic/pharmacodynamic.

3.6.2.4 Andexanet-リバーロキサバン薬物動態-薬力学モデル

Andexanet-リバーロキサバン PK-PD モデルの構築では、複数の患者集団において過去に文献報告[7),8),9)]されているリバーロキサバンの母集団薬物動態モデルの共変量効果の重み付き平均値を PK-PD モデルに組み入れた（Table 39）。クリアランス及び分布容積等の構造モデルの PK-PD パラメータは、andexanet を評価した臨床試験のデータを用いて推定した。最終 PK-PD モデルのパラメータ推定値を Table 40 に示す。CLx に対する被験者集団の影響（出血患者 vs. 健康被験者）をモデルに組み入れた結果、CLx は出血患者で約 12%低いことが示唆された。

Table 39: Andexanet-リバーロキサバン薬物動態-薬力学モデルに用いた共変量効果の重み付き平均値

Covariate	PK Parameter	Covariate Effect			
		DVT Population; N=870	ACS Population; N=2290	AF Population; N=161	Weighted Average
Age (year)	CL_X	0.69% decrease per 1 unit increase from 61 yr	1.1% decrease per 1 unit increase from 57 yr	1.1% decrease per 1 unit increase from 65 yr	0.99% decrease per 1 unit increase from 58 yr
	V_X and V_{XD}	0.486% decrease per 1 unit increase from 61 yr	0.707% decrease per 1 unit increase from 57 yr	0.133% decrease per 1 unit increase from 65 yr	0.62% decrease per 1 unit increase from 58 yr
Serum creatinine (mg/dL)	CL_X	2.69% decrease per 1 unit increase from 0.94 mg/dL	1.51% decrease per 1 unit increase from 0.95 mg/dL	1.94% decrease per 1 unit increase from 1.05 mg/dL	1.84% decrease per 1 unit increase from 0.951 mg/dL
Lean body mass (kg)	V_X and V_{XD}	0.82% increase per 1 unit increase from 56 kg	0.83% increase per 1 unit increase from 60.7 kg	1.18% increase per 1 unit increase from 56.6 kg	0.84% increase per 1 unit increase from 59.2 kg

Source: NC-18-0837-R0001 - Population PK and PK/PD analyses report, Table 17
Abbreviations: ACS=acute coronary syndrome; AF=atrial fibrillation; CL_X=central clearance; DVT=deep venous thrombosis; N=number of subjects; PK=pharmacokinetic(s); PK/PD=pharmacokinetic/pharmacodynamic; V_X=central volume; V_{XD}=fast equilibrating tissue volume.

Table 40: Andexanet-リバーロキサバン最終薬物動態-薬力学モデルのパラメータ推定値

Parameter		
Fixed effect	**Estimate**	**95% CI**
Rivaroxaban absolute bioavailability: F	0.9 Fixed	–
Rivaroxaban central clearance: CL_X (L/hr)	67.5	62.1, 73.4
Rivaroxaban central volume: V_X (L)	7.37	6.80, 7.99
Rivaroxaban slow distributional clearance: Q_X (L/hr)	27.7	22.7, 33.7
Rivaroxaban slow equilibrating tissue volume: V_{XP} (L)	205	175, 241
Rivaroxaban absorption rate: Ka (1/hr)	1.79	1.54, 2.08
Lag time: tlag (hr)	0.946	0.943, 0.950
Fraction unbound of rivaroxaban from plasma protein: fu	0.0917	0.0908, 0.0926
Binding dissociation constant between andexanet and rivaroxaban: Kd (μM)	0.00134	0.00129, 0.00139
Slope on free rivaroxaban to anti-fXa activity: SL	10.7	10.3, 11.1
Rivaroxaban fast distributional clearance: Q_D (L/hr)	22000 Fixed	–
Rivaroxaban fast equilibrating tissue volume: V_{XD} (L)	321	300, 343
Rate of free rivaroxaban return from sequestration: K_{RE} (1/hr)	0.548	0.430, 0.697
Distribution of bound andexanet-rivaroxaban to sequestration: CL_B (L/hr)	2.53	2.10, 3.04
Intercept for free rivaroxaban to anti-fXa activity: Y_0 (ng/mL)	1.41	1.37, 1.45
Patient effect (14-505 subjects) on CL_X: $CL_X \times (1+\theta)$	-0.122	-0.215, -0.0291
Between-subject Random Effect	**Estimate**	**% Shrinkage**
ηCL_X %CV	33.9	6.55
ηCL_X-ηVx correlation	r=0.156	–
ηV_X %CV	37.1	32.4
ηCL_X-ηV_{XD} correlation	r=0.495	–
ηV_X-ηV_{XD} correlation	r=0.309	–
ηV_{XD} %CV	23.9	38.2
ηKa %CV	117	28.2
ηSL %CV	18.5	15.5
ηK_{RE} %CV	84.4	38.0
ηCL_B %CV	53.0	40.2
ηV_{XP} %CV	79.0	24.1
ηV_{XP}-ηQ_X correlation	r=0.772	–
ηQ_X %CV	86.4	27.2
Within-subject Random Effect	**Estimate**	**% Shrinkage**
Additive error variance on total rivaroxaban concentration in log scale for healthy subjects (log[ng/mL])	0.0856	3.62
Additive error variance on free rivaroxaban concentration in log scale for healthy subjects (log[ng/mL])	0.0968	4.28
Additive error variance on anti-fXa activity in log scale for healthy subjects (log[ng/mL])	0.0803	5.30
Additive error variance on total rivaroxaban concentration in log scale for patients (log[ng/mL])	0.158	4.58
Additive error variance on free rivaroxaban concentration in log scale for patients (log[ng/mL])	0.161	10.1
Additive error variance on anti-fXa activity in log scale for patients (log[ng/mL])	0.0746	18.3

Source: NC-18-0837-R0001 - Population PK and PK/PD analyses report, Table 18
Abbreviations: %CV=percent coefficient of variation; CI=confidence interval; hr=hour; η=individual random subject effect; fXa=factor Xa; PK/PD=pharmacokinetic/pharmacodynamics.

3.6.2.5 Andexanet-エドキサバン薬物動態-薬力学モデル

Andexanet-エドキサバン PK-PD モデルの構築では、非弁膜症性心房細動患者において過去に文献報告[10)]されている共変量効果のうち、Table 41 に示す共変量をエドキサバンの PK-PD モデルに組み入れた。クリアランス及び分布容積等の構造モデルの PK-PD パラメータは、andexanet を評価した臨床試験データを用いて推定した。最終 PK-PD モデルのパラメータ推定値を Table 42 に示す。

Table 41: Andexanet-エドキサバン薬物動態-薬力学モデルに用いた共変量効果

Covariate	PK Parameter	Covariate Effect	
		Magnitude	Reference Value
CrCL	CL_{XR}	CrCL × 0.196, when CrCL < 90 mL/min 17.64 + (CrCL – 90) × 0.0503, when CrCL ≥ 90 mL/min	90 mL/min
Body mass[a]	CL_{XNR}	(Body mass/reference body mass)$^{0.75}$	70 kg
	V_X and V_{XD}	Body mass/reference body mass	70 kg
	Q_X	(Body mass/reference body mass)$^{0.75}$	70 kg
	V_{XP}	Body mass/reference body mass	70 kg

Source: NC-18-0837-R0001-01 - Population PK and PK/PD analyses report addendum, Table 10
[a] Original reference applied this effect to the V_X.
Note: Covariate effects were adapted from the edoxaban PK model by Krekels et al[10)] that studied edoxaban PK in healthy individuals and in patients with ACS and NVAF (N=4385).
Abbreviations: ACS=acute coronary syndrome; CrCL=creatinine clearance; CL_{XNR}=non renal component of central clearance; CL_{XR}=renal component of central clearance; N=number of patients; NVAF=nonvalvular atrial fibrillation; PK=pharmacokinetic(s); PK/PD=pharmacokinetic/pharmacodynamic; Q_X=inter-compartmental clearance; V_X=central volume; V_{XD}=fast equilibrating volume; V_{XP}=slow equilibrating volume.

Table 42: Andexanet-エドキサバン最終薬物動態-薬力学モデルのパラメータ推定値

Parameter	Estimate	95% CI (%RSE)
Absolute bioavailability of edoxaban: F	0.62	FIXED
Edoxaban central clearance, non-renal component: CL_{XNR} (L/hr)	28.2	24.5, 32.4 (14.9)
Edoxaban central volume: V_X (L)	5.85	5.02, 6.83 (16.8)
Edoxaban slow distributional clearance: Q_X (L/hr)	9.4	6.92, 12.8 (36.2)
Edoxaban slow equilibrating tissue volume: V_{XP} (L)	148	119, 183 (23.6)
Edoxaban absorption rate: Ka (1/hr)	2.18	FIXED
Lag time: tlag (hr)	0.25	FIXED
Fraction unbound of edoxaban from plasma protein: fu	0.565	0.56, 0.57 (0.9)
Binding dissociation constant between andexanet and edoxaban: Kd (μM)	0.00598	0.00555, 0.00643 (7.5)
Slope on free edoxaban to anti-fXa activity for Study 12-502 M4: SL_1	1.47	1.39, 1.55 (5.4)
Intercept for free edoxaban to anti-fXa activity for Study 12-502 M4: Y_{01} (ng/mL)	0.937	0.87, 1.0 (3.7)
Slope on free edoxaban to anti-fXa activity for Study 14-505, 16-508, or 16-512: SL_2	2.09	2.01, 2.17 (3.8)
Intercept for free edoxaban to anti-fXa activity for Studies 14-505, 16-508, or 16-512: Y_{02} (ng/mL)	1.78	1.47, 2.09 (8.9)
Edoxaban fast distributional clearance: Q_D (L/hr)	22000	FIXED
Edoxaban fast equilibrating tissue volume: V_{XD} (L)	268	240, 300 (11.9)
Rate of free edoxaban return from sequestration: K_{RE} (1/hr)	0.275	0.251, 0.3 (9.1)
Rate of bound andexanet-edoxaban to sequestration: CL_B (L/hr)	1.88	1.78, 1.97 (4.8)
Between-subject Random effect	**Estimate**	**% Shrinkage**
ηCL_X %CV[a]	26.7	1.8
ηCL_X-ηV_X correlation	r=0.381	-
ηV_X %CV	49.4	14.0
ηCL_X-ηV_{XD} correlation	r=0.36	-
ηV_X-ηV_{XD} correlation	r=0.628	-
ηV_{XD} %CV	38.0	5.4
ηSL %CV	10.7	13.7
ηV_{XP} %CV	73.1	9.4
ηV_{XP}-ηQ_X correlation	r=0.762	-
ηQ_X %CV	101	8.8
Within-subject Random Effect	**Estimate**	**% Shrinkage**
Additive error on total edoxaban concentration for healthy subjects in log scale	0.0508	2.9
Additive error on free edoxaban concentration for healthy subjects in log scale	0.0510	3.1
Additive error on anti-fXa activity for healthy subjects in log scale	0.0383	4.3
Additive error on total edoxaban concentration for patients in log scale	0.192	2.3

Source: NC-18-0837-R0001-01 - Population PK and PK/PD analyses report addendum, Table 11
[a] Based on $CL_X=CL_{XR} + CL_{XNR}$, where CL_{XR} is described in Table 41
Abbreviations: %CV=percent coefficient of variation; CI=confidence interval; hr=hour; η=individual random subject effect; fXa=factor Xa; PK/PD=pharmacokinetic/pharmacodynamic; RSE=relative standard error.

3.6.2.6 急性大出血患者におけるシミュレーション

Andexanet と各 FXa 阻害剤の最終 PK-PD モデルに基づき、急性大出血患者に andexanet を投与したときの抗 FXa 活性低下率を予測した。シミュレーションには、解析データセットに含まれる 14-505 試験の急性大出血患者の患者背景及び事後推定値をランダムに復元抽出して得られた 1000 例の仮想患者を使用した。解析データセットに含まれる 14-505 試験の急性大出血患者の体重、年齢及び CrCL の中央値（最小値、最大値）は 74.0 kg（39.0、145）、79.0 歳（24.0、97.0）及び 60.8 mL/min（6.84、168）であった。

各 FXa 阻害剤の国内での承認用法・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 活性低下率予測値を Table 43、Table 44 及び Table 45 に示す。EOI での抗 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。

Table 43: アピキサバンを投与した急性大出血患者に andexanet を投与したときの抗 FXa 活性低下率の予測値

Simulation Scenario			Percent Reduction of Anti-fXa Activity for Selected Percentiles of the Simulated Patients (N=1000)				
Apixaban Dosing	**Andexanet Dosing**	**Time Relative to Andexanet Dose**	**5th**	**20th**	**50th**	**80th**	**95th**
5 mg BID for 5 days	400/4, 3 hr after last apixaban dose	End of bolus	54.3	70.4	**84.1**	89.1	92.3
		End of infusion	53.8	67.3	**81.7**	87.1	91.7
	400/4, 8 hr after last apixaban dose	End of bolus	66.8	80.5	**88.5**	91.3	92.9
		End of infusion	58.6	75.9	**87.1**	90.2	92.2
10 mg BID for 5 days	800/8, 3 hr after last apixaban dose	End of bolus	64.5	82.3	**92.6**	95.1	96.4
		End of infusion	60.0	74.6	**89.2**	93.3	95.8
	400/4, 8 hr after last apixaban dose	End of bolus	38.7	53.7	**72.7**	85.1	91.6
		End of infusion	34.5	50.5	**69.8**	82.1	90.6

Source: NC-18-0837-R0001 - Population PK and PK/PD analyses report, Table 22
Note: 400/4 refers to a 400 mg bolus dose at 30 mg/min rate of administration followed by a 2-hr slow infusion of 4 mg/min; 800/8 refers to an 800 mg bolus dose at 30 mg/min rate of administration followed by a 2-hr slow infusion of 8 mg/min.
Abbreviations: BID=twice daily; fXa=factor Xa; hr=hour; N=number of subjects.

Table 44: リバーロキサバンを投与した急性大出血患者にandexanetを投与したときの抗FXa活性低下率の予測値

Simulation Scenario			Percent Reduction of Anti-fXa Activity for Selected Percentiles of the Simulated Patients (N=1000)				
Rivaroxaban Dosing	**Andexanet Dosing**	**Time Relative to Andexanet Dose**	**5th**	**20th**	**50th**	**80th**	**95th**
15 mg BID for 5 days	800/8, 3 hr after last rivaroxaban dose	End of bolus	47.9	61.8	**86.8**	93.4	96.9
		End of infusion	50.6	63.8	**86.7**	95.9	98.1
	400/4, 8 hr after last rivaroxaban dose	End of bolus	31.2	42.2	**72.1**	87.4	91.9
		End of infusion	38.0	53.8	**77.1**	91.6	94.9
15 mg QD for 5 days	800/8, 3 hr after last rivaroxaban dose	End of bolus	67.5	80.4	**91.8**	95.4	97.1
		End of infusion	67.3	78.6	**93.9**	97.0	98.2
	400/4, 8 hr after last rivaroxaban dose	End of bolus	44.2	58.3	**83.1**	90.7	93.2
		End of infusion	52.5	70.0	**85.8**	93.2	95.1

Source: NC-18-0837-R0001 - Population PK and PK/PD analyses report, Table 21, NC-18-0837-R0001-01 - Population PK and PK/PD analyses report addendum, Table 18
Note: 400/4 refers to a 400 mg bolus dose at 30 mg/min rate of administration followed by a 2-hr slow infusion of 4 mg/min; 800/8 refers to an 800 mg bolus dose at 30 mg/min rate of administration followed by a 2-hr slow infusion of 8 mg/min.
Abbreviations: BID=twice daily; fXa=factor Xa; hr=hour; N=number of subjects; QD=once daily.

Table 45: エドキサバンを投与した急性大出血患者にandexanetを投与したときの抗FXa活性低下率の予測値

Simulation Scenario			Percent Reduction of Anti-fXa Activity for Selected Percentiles of the Simulated Patients (N=1000)				
Edoxaban Dosing	**Andexanet Dosing**	**Time Relative to Andexanet Dose**	**5th**	**20th**	**50th**	**80th**	**95th**
30 mg QD for 5 days	400/4, 1.5 hours after last edoxaban dose	End of bolus	20.1	27.3	**38.6**	53.1	69.5
		End of infusion	44.4	51.9	**60.0**	67.4	74.8
	400/4, 3 hours after last edoxaban dose	End of bolus	26.3	35.5	**47.7**	63.3	75.7
		End of infusion	50.3	58.5	**66.8**	74.1	81.3
	400/4, 8 hours after last edoxaban dose	End of bolus	42.4	56.2	**69.1**	78	84.2
		End of infusion	57.3	67.2	**75.3**	81	85.9
60 mg QD for 5 days	800/8, 1.5 hours after last edoxaban dose	End of bolus	26.0	33.9	**46.7**	63.6	81.3
		End of infusion	49.0	56.7	**65.6**	73.1	80.8
	800/8, 3 hours after last edoxaban dose	End of bolus	33.9	44.2	**58.7**	75.5	87.0
		End of infusion	55.0	64	**73.2**	81.2	87.9
	400/4, 8 hours after last edoxaban dose	End of bolus	25.1	35.6	**51.8**	67.3	79.3
		End of infusion	41.4	52.7	**64.5**	75.2	83.0

Source: NC-18-0837-R0001-01 - Population PK and PK/PD analyses report addendum, Table 12
Note: 400/4 refers to a 400 mg bolus dose at 30 mg/min rate of administration followed by a 2-hr slow infusion of 4 mg/min; 800/8 refers to an 800 mg bolus dose at 30 mg/min rate of administration followed by a 2-hr slow infusion of 8 mg/min.
Abbreviations: fXa=factor Xa; hr=hour; N=number of subjects; QD=once daily.

3.6.2.7 特殊集団におけるシミュレーション

Andexanet と各 FXa 阻害剤の最終 PK-PD モデルに基づき、FXa 阻害剤の曝露量が上昇する要因を有する特殊集団における andexanet 投与後の抗 FXa 活性の低下率を予測した。シミュレーションで用いた参照被験者として、得られた患者背景データを用いて参照値を設定した被験者を仮定した。特殊集団のシミュレーションでは、参照被験者で設定された特定の共変量の値のみを特殊集団で想定される値（年齢：90 歳、体重：40 kg 又は CrCL：30 mL/min）に更新して特殊集団の被験者を構成し、FXa 阻害剤ごとに抗 FXa 活性の低下率を予測した。シミュレーションでは、各 FXa 阻害剤の添付文書で規定される用量調節因子による FXa 阻害剤の減量を考慮した。シミュレーションの結果を Table 46、Table 47 及び Table 48 に示す。いずれのシナリオにおいても参照被験者及び特殊集団での抗 FXa 活性の低下率に大きな差は認められず、年齢、体重又は腎機能による andexanet の用量調節は不要であると判断した。

Table 46: アピキサバン投与特殊集団（年齢：90 歳、体重：40 kg 又はクレアチニンクリアランス：30 mL/min）における andexanet 投与後の抗 FXa 活性低下率

Andexanet Dosing	Time From Last Apixaban Dose	Reference (Regular Apixaban Dose)	Age=90 yr (Regular Apixaban Dose)	BW=40 kg (Regular Apixaban Dose)	CrCL=30 mL/min (Regular Apixaban Dose)
		Percent Reduction of Anti-FXa Activity from Pre-andexanet Dosing to the End of The Andexanet Bolus/Infusion			
Apixaban 5 mg BID for 5 days					
400/4	3 hr	82.1/80.9	81.4/80.1	89.5/87.7	76.6/78.1
400/4	8 hr	87.8/86.5	87.3/86	93.1/91.7	84/84.4
Apixaban 10 mg BID for 5 days					
800/8	3 hr	91.8/88.7	91.4/88	95.5/93.5	88.6/86.4
400/4	8 hr	68.5/67.6	66.9/66.1	86.2/82.3	57.8/60.7

Source: NC-18-0837-R0001-01 - Population PK and PK/PD analyses report addendum, Table 26, Table 33, Table 41
Note: The reference patient is a patient with Age = 79 yr, BW = 74 kg and CrCL = 55.5 mL/min, which are typical values derived from bleeding patients.
Abbreviations: BW = body weight; CrCL = creatinine clearance; BID = twice daily; 400/4 = 400 mg bolus + 4 mg/min 120 minute infusion; 800/8 = 800 mg bolus + 8 mg/min 120 minute infusion.

Table 47: リバーロキサバン投与特殊集団（年齢：90 歳、体重：40 kg 又はクレアチニンクリアランス：30 mL/min）における andexanet 投与後の抗 FXa 活性低下率

Andexanet Dosing	Time From Last Rivaroxaban Dose	Reference (Regular Rivaroxaban Dose)	Age=90 yr (Regular Rivaroxaban Dose)	BW=40 kg (Regular Rivaroxaban Dose)	CrCL=30 mL/min (Reduced Rivaroxaban Dose)
		Percent Reduction of Anti-FXa Activity from Pre-andexanet Dosing to the End of The Andexanet Bolus/Infusion			
Rivaroxaban 15 mg QD (Reduced Dose: 10 mg QD) for 5 days					
800/8	3 hr	92.2/94.7	89.6/93.9	96.3/97	95.8/96.8
400/4	8 hr	84.2/89.0	78.8/86.5	92.7/93.6	89.2/92.6
Rivaroxaban 15 mg BID (Reduced Dose: 10 mg BID) for 5 days					
800/8	3 hr	84.9/90.3	78.5/87.1	94.7/95.6	93.8/95.7
400/4	8 hr	72.2/80.8	63.7/75.1	89.2/91	81.4/88.7

Source: NC-18-0837-R0001-01 - Population PK and PK/PD analyses report addendum, Table 25, Table 29, Table 39
Note: The reference patient is a patient with Age = 79 yr, BW = 74 kg and CrCL = 55.5 mL/min, which are typical values derived from bleeding patients.
Abbreviations: BW = body weight; CrCL = creatinine clearance; QD = once daily; BID = twice daily; 400/4 = 400 mg bolus + 4 mg/min 120 minute infusion; 800/8 = 800 mg bolus + 8 mg/min 120 minute infusion.

Table 48: エドキサバン投与特殊集団（年齢：90 歳、体重：40 kg 又はクレアチニンクリアランス：30 mL/min）における andexanet 投与後の抗 FXa 活性低下率

Andexanet Dosing	Time From Last Edoxaban Dose	Reference (Regular Edoxaban Dose)	Age=90 yr (Regular Edoxaban Dose)	BW=40 kg (Reduced Edoxaban Dose)	CrCL=30 mL/min (Reduced Edoxaban Dose)
		Percent Reduction of Anti-FXa Activity from Pre-andexanet Dosing to the End of The Andexanet Bolus/Infusion			
Edoxaban 60 mg QD (Reduced Dose: 30 mg QD) for 5 days					
800/8	3 hr	53.9/70.6	53.9/70.6	81.8/92.3	79.0/87.2
400/4	8 hr	45/62.9	45.0/62.9	74.7/86.3	63.0/76.4
Edoxaban 30 mg QD (Reduced Dose: 15 mg QD) for 5 days					
400/4	3 hr	44.1/64.7	44.1/64.7	67.7/86	64.6/78.5
400/4	8 hr	66.7/76.9	66.7/76.9	81.3/86.8	74.6/81.0

Source: NC-18-0837-R0001-01 - Population PK and PK/PD analyses report addendum, Table 27, Table 28, Table 35, Table 36, Table 42
Note: The reference patient is a patient with Age = 79 yr, BW = 74 kg and CrCL = 55.5 mL/min, which are typical values derived from bleeding patients.
Abbreviations: BW = body weight; CrCL = creatinine clearance; QD = once daily; 400/4 = 400 mg bolus + 4 mg/min 120 minute infusion; 800/8 = 800 mg bolus + 8 mg/min 120 minute infusion.

3.6.3 第 3b/4 相試験の日本人患者における最終 PK-PD モデルの予測性能評価

構築済みの Andexanet と各 FXa 阻害剤（アピキサバン、エドキサバン及びリバーロキサバン）の最終 PK-PD モデルに基づき、14-505 試験の日本人患者について Prediction-corrected visual predictive check (以下、pcVPC)を実施した。各 PK-PD モデルごとに外部バリデーション用の解析データセット（計 3 個）を作成した。各解析データセットは日本人患者（計 15 例）のみで構成され、その要約を Table 49 に示した。

Table 49: 外部バリデーションに用いた Andexanet と各 FXa 阻害剤の解析データセットの要約

Analyte	Number of subjects	Non-BLQ observations (BLQ observations)		
		Total FXI	Free FXI	Anti-FXa activity
Apixaban	6	36 (0)	33 (0)	31 (5)
Edoxaban	4	23 (0)	23 (0)	21 (0)
Rivaroxaban	5	30 (0)	29 (0)	26 (4)

Sources: NC-18-0837-R0001-02 - Population PK and PK/PD analyses report addendum 2, Table 1
Abbreviations: BLQ=below the limit of quantification; FXa=factor Xa; FXI=factor Xa inhibitor.

各解析データセットについて共変量効果を考慮した最終 andexanet PK モデルから推定された母集団 PK パラメータを用いて、日本人患者の PK を予測した。また、各解析データセットについて NONMEM の$ESTIMATION ブロックで MAXEVAL=0 を指定し、最終 PK-PD モデルを実行することにより、日本人患者の母集団 PD 予測値を得た。これら予測値は pcVPCs の母集団予測値による補正過程に用いられた。

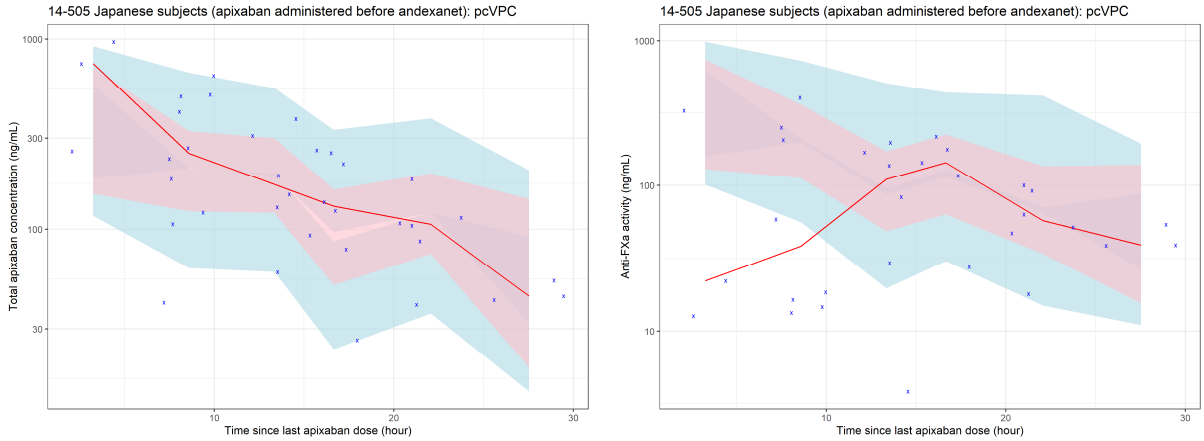
各最終 PK-PD モデルから 1000 データセット分の総 FXa 阻害剤濃度と抗 FXa 活性をシミュレーションし、14-505 試験の観測値のプロットと重ね合わせた pcVPCs を行いモデルの予測性能を視覚的に評価した（Figure 17）。

Andexanet と各 FXa 阻害剤の最終 PK-PD モデルには、日本人患者に特異的な共変量は含まれていなかった。しかしながら、Andexanet-アピキサバンの最終モデルには、非結合型アピキサバンの中央コンパートメントのクリアランスに対するアジア人の人種の影響が含まれており、アジア人被験者のクリアランスは非アジア人被験者と比較して 11.9%低かった（【3.6.2.3】）。

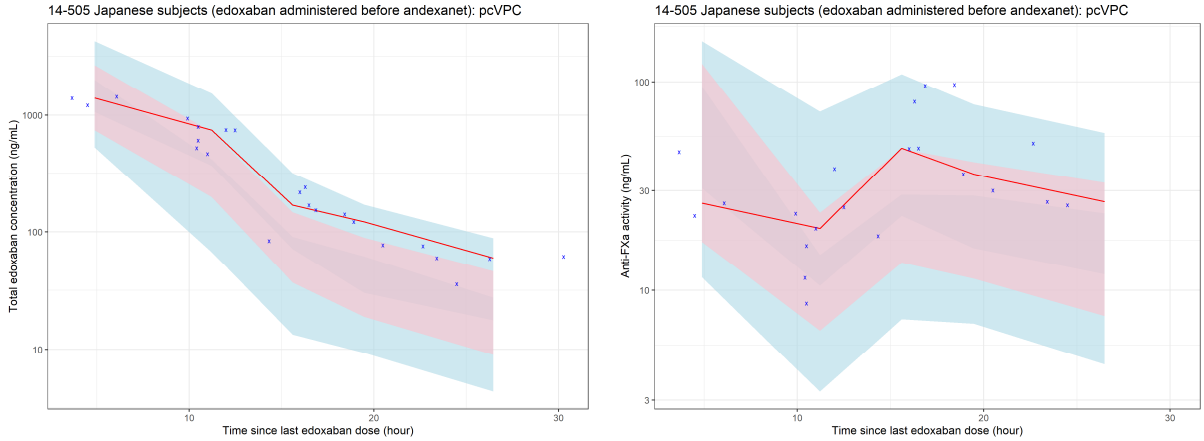
各最終モデルの予測性能評価の結果、14-505 試験の日本人患者数は限られていたものの、ほぼ全ての pcVPCs で観測値とモデル推定値の中央値は同様の推移を示し、観測値のプロットは推定値の 95%信頼区間内に概ね分布していた。

Figure 17: 日本人患者における各最終 PK-PD モデルの予測性能評価（pcVPCs）
＜左図：総 FXa 阻害剤濃度、右図：抗 FXa 活性＞

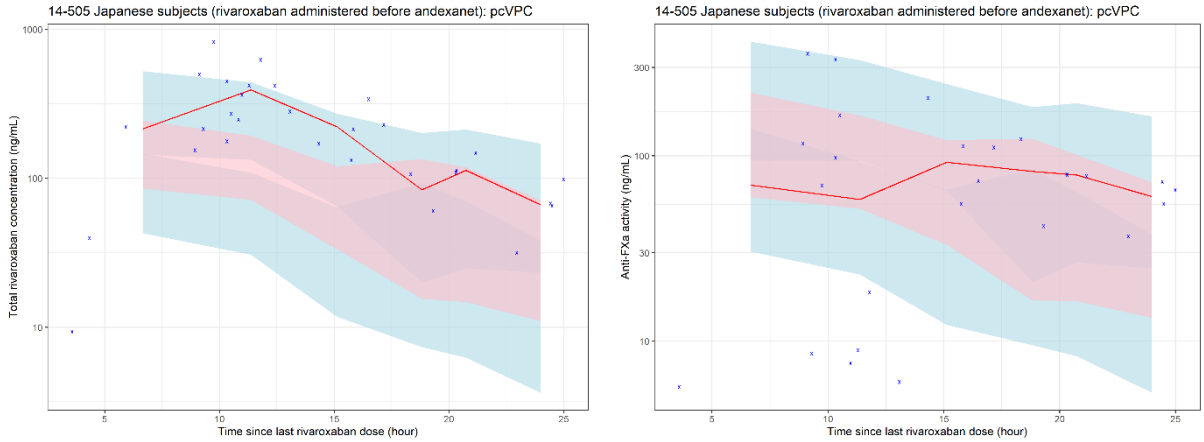
(1) Apixaban



(2) Edoxaban



(3) Rivaroxaban



Sources: NC-18-0837-R0001-02 - Population PK and PK/PD analyses report addendum 2, Figure 1, Figure 2 and Figure 3
Note: The solid red lines represent the medians of the observed data. Shaded regions encompass 95% of the simulated (N=1000) values of the predicted medians (red) and 2.5th and 97.5th percentiles (blue).
Abbreviations: FXa=factor Xa; pcVPC=prediction-corrected visual predictive check.

3.7 申請用法・用量の設定根拠

3.7.1 第 3 相試験以降の用法・用量設定根拠

Andexanet の第 3 相試験以降の用法・用量は Table 50 及び Table 51 の通りである。

Table 50: Andexanet の用法・用量

Dose	Initial IV Bolus	Follow-On IV Infusion
Low Dose	400 mg at a target rate of 30 mg/min	4 mg/min for up to 120 minutes
High Dose	800 mg at a target rate of 30 mg/min	8 mg/min for up to 120 minutes

Source: 14-505 Clinical Study Report（モジュール 5.3.5.1-3）

Table 51: FXa 阻害剤ごとの andexanet の用量選択

FXa Inhibitor	FXa Inhibitor Last Dose	Timing of FXa Inhibitor Last Dose Before Andexanet Initiation	
		< 8 Hours or Unknown	≥ 8 Hours
Rivaroxaban	≤ 10 mg	Low Dose	Low Dose
Rivaroxaban	> 10 mg / Unknown	High Dose	
Apixaban	≤ 5 mg	Low Dose	
Apixaban	> 5 mg / Unknown	High Dose	
Edoxaban	< 30 mg	Low Dose	
Edoxaban	≥ 30 mg / Unknown	High Dose	

Source: 14-505 Clinical Study Report（モジュール 5.3.5.1-3）

Andexanet の用法・用量は、各 FXa 阻害剤の承認用法・用量に対応し、かつ、緊急時の投与が想定される臨床において投与レジメンが必要以上に複雑になることを回避できるよう、400 mg のボーラス投与後に 4 mg/min の速度で 120 分間にわたる点滴を行う低用量レジメン、800 mg のボーラス投与後に 8 mg/min の速度で 120 分間にわたる点滴を行う高用量レジメンの 2 種類とした（Table 50）。高用量と低用量は、直前に服用していた FXa 阻害剤の種類及び用量に加え、FXa 阻害剤最終投与からの経過時間に基づいて選択することとした（Table 51）。

これらの用法・用量は、非臨床試験及び第 2 相試験（12-502 試験）（2.2.1、2.2.2 及び 2.2.3）の成績及びそのデータを用いて実施した PK-PD モデリング（3.6.1）に基づき設定した。12-502 試験モジュール 1 及びモジュール 2 において、抗 FXa 活性が 80%以上抑制されたときトロンビン産生能の回復が認められたことから、健康被験者を対象とした第 3 相試験（14-503 試験及び 14-504 試験）では 80%以上の抗 FXa 活性阻害を当該試験の有効性評価項目に含めた。エドキサバンは 12-502 試験モジュール 4 において、エドキサバン 60 mg 投与に対して 800 mg ボーラス投与+8 mg/min で 60 分間の点滴静注で、抗 FXa 活性の抑制がおおむね 70%以上のときトロンビン産生能の正常値への回復がみられた。PK-PD モデリングにより抗 FXa 活性の 70%低下に必要な andexanet のボーラス投与量及び点滴静注速度を予測したところ、エドキサバン最終投与からの経過時間が 8 時間未満の場合、60 mg に対しては高用量が必要であるが、30 mg に対しては低用量で目標とする抗 FXa 活性の低下が得られると予測された。FXa 阻害剤の最終投与から 8 時間以上経過している場合には FXa 阻害剤濃度は低下した状態にあり、いずれの抗 FXa 阻害剤に対しても低用量を投与することで目標とする抗 FXa 活性の低下が得られると予測された。

これらの結果を踏まえて andexanet の用法・用量を設定し、14-503 試験、14-504 試験及び 14-505 試験において用法・用量の妥当性を確認した（【モジュール 2.7.3】）。アピキサバン 5 mg 投与の 14-503 試験パート 2 で低用量レジメン、リバーロキサバン 20 mg 投与の 14-504 試験パート 2 で高用量レジメンにて andexanet を投与したところ、全例で 80%以上の抗 FXa 活性の低下及びトロンビン産生能の回復が認められた。さらに 14-505 試験で実際の急性大出血患者での有効性と安全性が確認された。

また、andexanet の点滴静注時間は 2 時間と設定している。FXa 阻害剤の治療下で大出血を呈している場合の止血に必要な andexanet の投与時間を直接ヒトで検討することは困難であるため、ブタ治療モデルを用いた検討を行った（【モジュール 2.6.2、2.2.1 項】）。その結果、当該ブタ重度多発性外傷モデルにおいて、andexanet のボーラス投与のみとボーラス投与+2 時間の点滴静注は同程度の失血量の減少及び生存維持効果を示し、一時的な抗凝固作用の阻害でも出血量を顕著に減少させることが示唆された。また、これらの結果から、安定した血栓が一旦形成されると抗 FXa 活性が andexanet のボーラス投与終了後にプラセボ群と同程度に戻った場合でも出血は増加しないことが示された。この結果から、ヒトにおいても大出血患者の止血には、andexanet はボーラス投与で十分である可能性が示唆された。しかし実臨床での患者の多様性に鑑み、ボーラス投与に加えて 2 時間の持続点滴を追加した用法・用量を設定した。

3.7.2 国内での用法・用量（案）、用法・用量に関連する注意（案）、及びその設定根拠

andexanet の申請用法・用量（案）及び用法・用量に関連する注意（案）を以下に示す。

用法・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。

用法・用量に関連する注意（案）

1. 本剤は、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、以下のとおり投与すること。

直接作用型第Xa因子阻害剤の種類	直接作用型第Xa因子阻害剤の最終投与時の1回投与量	直接作用型第Xa因子阻害剤の最終投与からの経過時間	
		8時間未満又は不明	8時間以上
アピキサバン	2.5mg、5mg	A法	A法
	10mg、不明	B法	
リバーロキサバン	10mg、15mg、不明	B法	
エドキサバン	15mg、30mg、60mg、不明	B法	

2. 再出血又は出血継続に対する本剤の追加投与の有効性及び安全性は確立していないため、他の止血処置を検討すること。

国内での andexanet の用法・用量（案）は、前項で述べた第 3 相試験以降の用法・用量に準じている。しかし FXa 阻害剤の用法・用量の一部が国内と海外では異なるため、国内の FXa 阻害剤の承認用法・用量を考慮した andexanet の用法・用量を設定した。国内で承認されている FXa 阻害剤（アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバン）の効能及び効果に対する用法及び用量を Table 52 に示す。

Table 52: 国内で承認されている経口 FXa 阻害剤の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→ 5 mg BID[a]	—	15 mg BID→ 15 mg QD[b]	—	60 mg QD[c]	30 mg QD
VTEp	—	—	—	—	30 mg QD	15 mg QD

Source: エリキュース®錠添付文書 [3]、イグザレルト®錠添付文書 [4]、リクシアナ®錠添付文書 [5]
[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
Note: 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。
Abbreviations: BID = 1 日 2 回、FXa = 血液凝固第 Xa 因子、QD = 1 日 1 回。

3.7.2.1 アピキサバン

国内でのアピキサバンの承認用法・用量は、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に対して 5 mg BID、静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制に対して最初の 7 日間に 10 mg BID、その後 5 mg BID である（Table 52）。アピキサバンの母集団薬物動態解析より、日本人の経口クリアランスは外国人と比較して約 15% 低いものの臨床的に意味のある差ではないことが示されており [6]、日本人での用量変更が必要はないとされている。したがって、アピキサバンに対する日本人の andexanet の用法・用量は 14-505 試験に準じて設定した。非弁膜症性心房細動に対してアピキサバンは 5 mg BID であるため、直前の投与からの経過時間にかかわらず通常用量が推奨される。静脈血栓塞栓症治療初期（7 日間）の 10 mg BID による高用量期間では、直前の投与からの経過時間が 8 時間未満の場合は高用量が推奨されるが、5 mg BID の低用量期間に移行後は非弁膜症性心房細動と同様に直前の投与からの経過時間にかかわらず通常用量が推奨される。

日本人及び白人健康被験者を対象とした 16-508 試験のコホート 1 では Day 1～6 にアピキサバン 5 mg BID 投与を実施し、アピキサバンの最終投与から 3 時間後に通常用量の andexanet を投与した。コホート 6 及びコホート 8 では Day 1～6 にアピキサバン 10 mg BID 投与を実施し、アピキサバンの最終投与からコホート 6 では 3 時間後に高用量の andexanet を投与し、コホート 8 では 8

時間後に通常用量の andexanet を投与した。その結果 EOB 時点で抗 FXa 活性の速やかな低下が認められ、点滴静注の間もそのレベルが持続した。アピキサバン投与により低下したトロンビン産生能は、andexanet 群全例でベースライン以上の値に回復した。したがってアピキサバンを投与した日本人被験者に対しても、通常用量と高用量の andexanet の用法・用量が適切であることが確認された（【モジュール 2.7.3】）。

3.7.2.2 リバーロキサバン

国内でのリバーロキサバンの承認用法・用量は、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には 15 mg QD、深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制には初期の 3 週間は 15 mg BID、その後 15 mg QD が承認されている（Table 52）。深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制の維持治療期や、非弁膜症性心房細動患者に対して海外ではより高用量の 20 mg QD が承認されている。リバーロキサバンは日本人と白人の間で PK に差があり、日本人心房細動患者に 15 mg QD で投与したときの曝露量は、白人に 20 mg QD で投与したときの曝露量に相当することが示されている [11)]。しかし 14-505 試験では、最終投与からの経過時間が 8 時間未満の場合はリバーロキサバン 10 mg 超に対して高用量の andexanet を選択することとしており、心房細動に対する国内外のリバーロキサバン用量の違いは国内での andexanet の用量設定に影響しない。また 10 mg が投与されるのは、腎機能障害患者に対して用量の減量が行われた場合である。腎機能障害を持つ日本人患者に 10 mg を投与したときの曝露量は、腎機能が正常な日本人患者での 15 mg の曝露量に相当することから [12)]、リバーロキサバン 10 mg が投与されていた場合の andexanet の用量は、腎機能障害のない日本人患者に 15 mg が投与されていた場合に準じることとした。したがって国内ではいずれの承認用量が投与されている場合も、リバーロキサバンの最終投与から 8 時間未満では高用量、8 時間以上では通常用量の andexanet を投与することとした。

日本人及び白人健康被験者を対象とした 16-508 試験のコホート 2 及びコホート 9 では Day 1～6 にリバーロキサバン 15 mg BID 投与を実施し、コホート 2 ではリバーロキサバンの最終投与から 4 時間後に高用量の andexanet を投与し、コホート 9 ではリバーロキサバンの最終投与から 8 時間後に通常用量の andexanet を投与した。その結果 EOB 時点で抗 FXa 活性の速やかな低下が認められ、点滴静注の間もそのレベルが持続した。リバーロキサバン投与により低下したトロンビン産生能は、andexanet 群全例でベースライン以上の値に回復した。したがってリバーロキサバンを投与した日本人被験者に対しても、通常用量と高用量の andexanet の用法・用量が適切であることが確認された（【モジュール 2.7.3】）。

3.7.2.3 エドキサバン

第 2 相試験 12-502 試験モジュール 4 において、エドキサバン 60 mg 投与を行った被験者に 800 mg ボーラス投与+8 mg/min で 60 分間の点滴静注を行ったところ、抗 FXa 活性の抑制がおおむね 70%以上のときトロンビン産生能の正常値への回復がみられた。PK-PD モデリングにより抗 FXa 活性の 70%低下に必要な andexanet のボーラス投与量及び点滴静注速度を予測したところ、エドキサバン最終投与からの経過時間が 8 時間未満の場合、60 mg に対しては高用量が必要であるが、30 mg に対しては通常用量で目標とする抗 FXa 活性の低下が得られると予測された。エドキサバン最終投与から 8 時間以上経過している場合には通常用量の andexanet で目標とする抗 FXa 活性の低下が得られると予測された。この結果をもとに患者を対象とした 14-505 試験での

andexanet の用法・用量を設定した。ただし海外では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に対するエドキサバン 30 mg 投与は未承認であり、エドキサバン 30 mg が投与されるのは非弁膜症性心房細動患者又は静脈血栓塞栓症患者で用量の減量が行われた場合であることから、14-505 試験ではエドキサバン 30 mg 投与患者で最終投与からの経過時間が 8 時間未満の場合は高用量の andexanet を投与することとした。14-505 試験では、エドキサバン投与患者においても止血効果が確認された（【モジュール 2.7.3】）。

なお、米国、欧州への承認申請時点では、急性出血患者を対象とした 14-505 試験でエドキサバン投与患者のデータが十分に収集されていなかったことから、米国及び欧州のいずれにおいても現時点でエドキサバンに対する andexanet の使用は承認されていない（米国：追加の申請中、欧州：追加の申請準備中）。

国内でのエドキサバンの承認用法・用量は、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、静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制には 60 mg QD、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には 30 mg QD が承認されている（Table 52）。12-502 試験モジュール 4 及び PK-PD モデリングの結果に基づき、最終投与からの経過時間が 8 時間未満の場合、エドキサバンの用量が 30 mg 超であれば高用量、30 mg 以下であれば通常用量、8 時間以上経過している場合には通常用量の andexanet を選択することとした。また、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、並びに静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制での 30 mg QD は減量規定に合致した場合の用量であり、体重、腎機能及び P 糖タンパク質阻害剤の併用に基づき 60 mg から 30 mg に減量される。減量規定により 30 mg QD が投与された場合は、これらの用量調節因子無しで 30 mg QD が投与された場合より曝露量が増加することが報告されている（エドキサバン申請資料概要 CTD 2.7.2、2014 年 9 月 26 日）。そのため下肢整形外科手術施行患者以外で 30 mg が投与されている場合は、最終投与からの経過時間が 8 時間未満では高用量の andexanet を選択することとした。下肢整形外科手術施行患者では、通常用量である 30 mg 及び腎機能障害患者を対象とした減量用量の 15 mg いずれの場合でも、最終投与からの経過時間が 8 時間未満では通常用量の andexanet が推奨される。

日本人及び白人健康被験者を対象とした 16-508 試験のコホート 3 及びコホート 4 では Day 1～6 にエドキサバン 60 mg QD 投与を実施し、コホート 3 ではエドキサバンの最終投与から 3 時間後、コホート 4 ではエドキサバンの最終投与から 90 分後にそれぞれ高用量の andexanet を投与した。コホート 7 では Day 1～6 にエドキサバン 30 mg QD、コホート 10 では Day 1～6 にエドキサバン 60 mg QD 投与を実施し、コホート 7 ではエドキサバンの最終投与から 90 分後、コホート 10 では 8 時間後にそれぞれ通常用量の andexanet を投与した。その結果コホート 7 において、EOB 最低値ではプラセボ群に対して有意な抗 FXa 活性の低下がみられたものの、主要評価項目である EOI 最低値までの抗 FXa 活性低下率についてはプラセボ群との間に統計学的有意差が認められなかった。他のエドキサバンコホートでは EOI 最低値及び EOB 最低値ともにプラセボ群に対して有意な抗 FXa 活性の低下が認められた。エドキサバン投与により低下したトロンビン産生能は、コホート 7 を含む andexanet 群の全例でベースライン以上の値に回復した。したがってエドキサバンを投与した日本人被験者に対しても、通常用量と高用量の andexanet の用法・用量が適切であることが示された（【モジュール 2.7.3】）。

4　特別な試験

特別な試験に該当する試験は実施していない。免疫原性の評価は、非臨床試験及び臨床試験での安全性評価の一部として実施した。臨床試験での免疫原性の評価結果は臨床的安全性の概要（【モジュール 2.7.4、3.3 項】）での検討結果を参照。

5 参考文献

1) Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm Res. 1993 Jul;10(7):1093-1095.
2) Oishi M, Imai Y, Echizen H. Review of the pharmacokinetic profiles of new oral anticoagulants (NOACs) on publicly accessible Japanese data source. Jpn J TDM. 2016;33(3):75-85.
3) エリキュース®錠 2.5 mg・5 mg 添付文書改訂（第 1 版）、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
4) イグザレルト®錠 10 mg・15 mg 添付文書改訂（第 2 版）、バイエル薬品株式会社、2020 年 2 月改訂
5) リクシアナ®錠 15 mg・30 mg・60 mg 添付文書改訂（第 1 版）、第一三共株式会社、2020 年 1 月改訂
6) Cirincione B, Kowalski K, Nielsen J, Roy A, Thanneer N, Byon W, Boyd R, Wang X, Leil T, LaCreta F, Ueno T, Oishi M, Frost C. Population pharmacokinetics of apixaban in subjects with nonvalvular atrial fibrillation. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2018;7(11):728-738.
7) Mueck W, Lensing AWA, Agnelli G, Decousus H, Prandoni P, Misselwitz F. Population pharmacokinetic analyses in patients treated for acute deep-vein thrombosis and exposure simulations in patients with atrial fibrillation treated for stroke prevention. Clin Pharmacokinet. 2011;50(10):675-686.
8) Xu XS, Moore K, Burton P, Stuyckens K, Mueck W, Rossenu S, Plotnikov A, Gibson M, Vermeulen A. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban in patients with acute coronary syndromes. Br J Clin Pharmacol. 2012;74(1):86-97.
9) Girgis IG, Patel MR, Peters GR, Moore KT, Mahaffey KW, Nessel CC, Halperin JL, Califf RM, Fox KAA, Becker RC. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban in patients with non-valvular atrial fibrillation: results from ROCKET AF. J Clin Pharmacol. 2014;54(8):917-927.
10) Krekels EHJ, Niebecker R, Karlsson MO, Miller R, Shimizu T, Karlsson KE, Ruff CT, Simonsson USH, Jönsson S. Population pharmacokinetics of edoxaban in patients with non-valvular atrial fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 study, a phase III clinical trial. Clin Pharmacokinet. 2016;55:1079-1090.
11) Tanigawa T, Kaneko M, Hashizume K, Kajikawa M, Ueda H, Tajiri M, Paolini JF, Mueck W. Model-based dose selection for phase III rivaroxaban study in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation. Drug Metab Pharmacokinet. 2013;28(1):59-70.
12) Kaneko M, Tanigawa T, Hashizume K, Kajikawa M, Tajiri M, Mueck W. Confirmation of model-based dose selection for a Japanese phase III study of rivaroxaban in non-valvular atrial fibrillation patients. Drug Metab Pharmacokinet. 2013;28(4):321-331.

TABLE OF CONTENTS

略号一覧表 9
2.7.3 臨床的有効性の概要 10
1 背景および概観 10
1.1 有効性評価に用いた試験 10
1.2 日本人を対象とした有効性評価の計画 15
1.2.1 有効性評価方法 15
1.2.1.1 対象集団 15
1.2.1.1.1 日本人健康被験者を対象とした有効性評価（16-508 試験） 15
1.2.1.1.2 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）を対象とした有効性評価（14-505 試験） 16
1.2.1.2 有効性評価項目 16
1.2.1.3 有効性評価項目の適切性 16
1.2.1.3.1 抗 FXa 活性（16-508 試験及び 14-505 試験の主要評価項目） 16
1.2.1.3.2 止血効果（14-505 試験の主要評価項目） 17
1.2.1.3.3 非結合型 FXa 阻害剤濃度（16-508 試験の副次評価項目、14-505 試験の探索的評価項目） 17
1.2.1.3.4 トロンビン産生能（16-508 試験の副次評価項目、14-505 試験の探索的評価項目） 17
1.3 その他の試験方法の詳細（試験別） 17
1.3.1 16-508 試験（パート 1 及びパート 2）［評価資料］ 17
1.3.1.1 試験デザイン 17
1.3.1.2 選択・除外基準 18
1.3.1.3 用法及び用量 18
1.3.1.4 有効性評価項目 19
1.3.1.5 統計解析 20
1.3.1.5.1 解析対象集団 20
1.3.1.5.2 有効性の解析 20
1.3.2 14-505 試験［評価資料］ 20
1.3.2.1 試験デザイン 20
1.3.2.2 選択・除外基準 20
1.3.2.3 用法及び用量 21
1.3.2.4 有効性評価項目 22
1.3.2.5 統計解析 23
1.3.2.5.1 解析対象集団 23
1.3.2.5.2 有効性の解析 23
1.3.3 14-503 試験［参考資料］ 24
1.3.4 14-504 試験［参考資料］ 25
2 個々の試験結果の要約 26
2.1 16-508 試験（パート 1）［評価資料］ 26

2.1.1 被験者の内訳 26
2.1.2 人口統計学的特性 29
2.1.3 有効性の主要評価項目（抗 FXa 活性のベースラインから EOI 最低値までの変化率） 32
2.1.3.1 Andexanet 群とプラセボ群の比較（コホート別） 32
2.1.3.2 Andexanet を投与した日本人被験者（コホート 1）と白人被験者（コホート 5）の比較 37
2.1.4 有効性の副次評価項目 39
2.1.4.1 抗 FXa 活性のベースラインから EOB 最低値までの変化率 39
2.1.4.1.1 Andexanet 群とプラセボ群の比較（コホート別） 39
2.1.4.1.2 Andexanet を投与した日本人被験者（コホート 1）と白人被験者（コホート 5）の比較 41
2.1.4.2 非結合型 FXa 阻害剤濃度のベースラインから EOB 最低値及び EOI 最低値までの変化率 41
2.1.4.2.1 Andexanet 群とプラセボ群の比較（コホート別） 41
2.1.4.2.2 Andexanet を投与した日本人被験者（コホート 1）と白人被験者（コホート 5）の比較 48
2.1.4.3 ETP のベースラインから EOB 最高値及び EOI 最高値までの変化量 50
2.1.4.3.1 Andexanet 群とプラセボ群の比較（コホート別） 50
2.1.4.3.2 Andexanet を投与した日本人被験者（コホート 1）と白人被験者（コホート 5）の比較 56
2.1.4.4 ETP の EOB 最高値及び EOI 最高値が基準範囲下限値以上の被験者の割合 58
2.1.4.4.1 Andexanet 群とプラセボ群の比較（コホート別） 58
2.1.4.4.2 Andexanet を投与した日本人被験者（コホート 1～4）と白人被験者（コホート 5）の比較 60
2.2 16-508 試験（パート 2）［評価資料］ 60
2.2.1 被験者の内訳 60
2.2.2 人口統計学的特性 63
2.2.3 有効性の主要評価項目（抗 FXa 活性のベースラインから EOI 最低値までの変化率） 67
2.2.3.1 Andexanet 群とプラセボ群の比較（コホート別） 67
2.2.4 有効性の副次評価項目 72
2.2.4.1 抗 FXa 活性のベースラインから EOB 最低値までの変化率 72
2.2.4.1.1 Andexanet 群とプラセボ群の比較（コホート別） 72
2.2.4.2 非結合型 FXa 阻害剤濃度のベースラインから EOB 最低値及び EOI 最低値までの変化率 74
2.2.4.2.1 Andexanet 群とプラセボ群の比較（コホート別） 74
2.2.4.3 ETP のベースラインから EOB 最高値及び EOI 最高値までの変化量 80
2.2.4.3.1 Andexanet 群とプラセボ群の比較（コホート別） 80
2.2.4.4 ETP の EOB 最高値及び EOI 最高値が基準範囲下限値以上の被験者の割合 86
2.2.4.4.1 Andexanet 群とプラセボ群の比較（コホート別） 86

2.3 14-505 試験［評価資料］ 88
2.3.1 被験者の内訳 88
2.3.2 人口統計学的特性 89
2.3.3 有効性の主要評価項目（抗 FXa 活性、止血効果） 91
2.3.3.1 抗 FXa 活性 91
2.3.3.1.1 事後解析 96
2.3.3.2 止血効果 99
2.3.4 有効性の副次評価項目 103
2.3.4.1 抗 FXa 活性の低下と止血効果の達成との関連性 103
2.3.5 有効性の探索的評価項目 105
2.3.5.1 非結合型 FXa 阻害剤濃度 105
2.3.5.2 ETP 106
2.3.5.3 データカットオフ後に入手した症例の結果 109
2.4 14-503 試験［参考資料］ 109
2.4.1 被験者の内訳 109
2.4.2 人口統計学的特性 109
2.4.3 有効性の主要評価項目 110
2.4.4 有効性の副次評価項目 111
2.5 14-504 試験［参考資料］ 112
2.5.1 被験者の内訳 112
2.5.2 人口統計学的特性 112
2.5.3 有効性の主要評価項目 113
2.5.4 有効性の副次評価項目 114
3 全試験を通しての結果の比較と解析 116
3.1 試験対象集団 116
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 118
3.2.1 FXa 阻害剤の抗 FXa 活性に対する中和効果 118
3.2.1.1 アピキサバンの抗 FXa 活性に対する中和効果 118
3.2.1.1.1 16-508 試験（パート 1：コホート 1 及び 5）［評価資料］ 118
3.2.1.1.2 16-508 試験（パート 2：コホート 6 及び 8）［評価資料］ 118
3.2.1.1.3 14-505 試験［評価資料］ 118
3.2.1.1.4 14-503 試験［参考資料］ 118
3.2.1.2 リバーロキサバンの抗 FXa 活性に対する中和効果 119
3.2.1.2.1 16-508 試験（パート 1：コホート 2）［評価資料］ 119
3.2.1.2.2 16-508 試験（パート 2：コホート 9）［評価資料］ 119
3.2.1.2.3 14-505 試験［評価資料］ 119
3.2.1.2.4 14-504 試験［参考資料］ 119
3.2.1.3 エドキサバンの抗 FXa 活性に対する中和効果 120
3.2.1.3.1 16-508 試験（パート 1：コホート 3 及び 4）［評価資料］ 120
3.2.1.3.2 16-508 試験（パート 2：コホート 7 及び 10）［評価資料］ 120
3.2.1.3.3 14-505 試験［評価資料］ 120

3.2.2 非結合型 FXa 阻害剤濃度の低下 120
3.2.2.1 非結合型アピキサバン濃度の低下 120
3.2.2.1.1 16-508 試験（パート 1：コホート 1 及び 5）［評価資料］ 120
3.2.2.1.2 16-508 試験（パート 2：コホート 6 及び 8）［評価資料］ 121
3.2.2.1.3 14-505 試験［評価資料］ 121
3.2.2.1.4 14-503 試験［参考資料］ 121
3.2.2.2 非結合型リバーロキサバン濃度の低下 121
3.2.2.2.1 16-508 試験（パート 1：コホート 2）［評価資料］ 121
3.2.2.2.2 16-508 試験（パート 2：コホート 9）［評価資料］ 122
3.2.2.2.3 14-505 試験［評価資料］ 122
3.2.2.2.4 14-504 試験［参考資料］ 122
3.2.2.3 非結合型エドキサバン濃度の低下 122
3.2.2.3.1 16-508 試験（パート 1：コホート 3 及び 4）［評価資料］ 122
3.2.2.3.2 16-508 試験（パート 2：コホート 7 及び 10）［評価資料］ 122
3.2.2.3.3 14-505 試験［評価資料］ 123
3.2.3 FXa 阻害剤によるトロンビン産生抑制に対する効果 123
3.2.3.1 アピキサバンによるトロンビン産生抑制に対する効果 123
3.2.3.1.1 16-508 試験（パート 1：コホート 1 及び 5）［評価資料］ 123
3.2.3.1.2 16-508 試験（パート 2：コホート 6 及び 8）［評価資料］ 123
3.2.3.1.3 14-505 試験［評価資料］ 124
3.2.3.1.4 14-503 試験［参考資料］ 124
3.2.3.2 リバーロキサバンによるトロンビン産生抑制に対する効果 124
3.2.3.2.1 16-508 試験（パート 1：コホート 2）［評価資料］ 124
3.2.3.2.2 16-508 試験（パート 2：コホート 9）［評価資料］ 124
3.2.3.2.3 14-505 試験［評価資料］ 125
3.2.3.2.4 14-504 試験［参考資料］ 125
3.2.3.3 エドキサバンによるトロンビン産生抑制に対する中和効果 125
3.2.3.3.1 16-508 試験（パート 1：コホート 3 及び 4）［評価資料］ 125
3.2.3.3.2 16-508 試験（パート 2：コホート 7 及び 10）［評価資料］ 125
3.2.3.3.3 14-505 試験［評価資料］ 126
3.2.4 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（14-505 試験［評価資料］） 126
3.2.4.1 アピキサバンによる治療中に発現した急性大出血に対する止血効果 126
3.2.4.2 リバーロキサバンによる治療中に発現した急性大出血に対する止血効果 126
3.2.4.3 エドキサバンによる治療中に発現した急性大出血に対する止血効果 126
3.3 部分集団の結果の比較 126
3.3.1 抗 FXa 活性（14-505 試験［評価資料］） 126
3.3.2 止血効果（14-505 試験［評価資料］） 127
3.3.3 日本人集団 128
4 国内で申請する用法及び用量に関する臨床情報の解析 130
4.1 16-508 試験（パート 1 及びパート 2）［評価資料］ 130

4.1.1 アピキサバン 130
4.1.2 リバーロキサバン 131
4.1.3 エドキサバン 131
4.2 14-505 試験［評価資料］ 132
4.2.1 アピキサバン 132
4.2.2 リバーロキサバン 132
4.2.3 エドキサバン 132
5 効果の持続 133
6 有効性の結論 134
7 参考文献 135

LIST OF TABLES

Table 1: 有効性評価に用いた試験の概略 12
Table 2: アピキサバン、リバーロキサバン又は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】 15
Table 3: 重要な有効性評価 16
Table 4: Andexanet の用法用量（低用量又は高用量） 18
Table 5: 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） 19
Table 6: 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） 21
Table 7: 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） 22
Table 8: 主な止血効果の判定基準（新基準）（14-505 試験） 22
Table 9: 被験者の内訳及び試験中止理由［16-508 試験（パート 1）：すべての被験者］ 27
Table 10: ベースライン時の人口統計学的特性［16-508 試験（パート 1）：安全性解析対象集団］ 30
Table 11: 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）］ 33
Table 12: 日本人及び白人被験者に andexanet を投与したときの抗 FXa 活性のベースラインから EOI 最低値までの平均変化率［16-508 試験（パート 1）：有効性解析対象集団］ 38
Table 13: 抗 FXa 活性のベースラインから EOB 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］ 40
Table 14: 日本人及び白人被験者に andexanet を投与したときの抗 FXa 活性のベースラインから EOB 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］ 41
Table 15: 非結合型 FXa 阻害剤濃度のベースラインから EOB 最低値及び 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］ 43

Table 16: 日本人及び白人被験者に andexanet を投与したときの非結合型アピキサバン濃度のベースラインから EOB 最低値及び 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］ 49
Table 17: ETP のベースラインから EOB 最高値及び EOI 最高値までの変化量［16-508 試験（パート 1）：有効性解析対象集団］ 51
Table 18: 日本人及び白人被験者に andexanet を投与したときの ETP のベースラインから EOB 最高値及び EOI 最高値までの変化量及び変化率［16-508 試験（パート 1）：有効性解析対象集団］ 57
Table 19: ETP の EOB 最高値及び EOI 最高値が基準範囲下限値以上の被験者の割合［16-508 試験（パート 1）：有効性解析対象集団］ 59
Table 20: 日本人及び白人被験者の andexanet 群の ETP の EOB 最高値及び EOI 最高値が基準範囲下限値以上の被験者の割合［16-508 試験（パート 1）：有効性解析対象集団］ 60
Table 21: 被験者の内訳及び試験中止理由［16-508 試験（パート 2）：すべての被験者］ 61
Table 22: ベースライン時の人口統計学的特性［16-508 試験（パート 2）：安全性解析対象集団］ 64
Table 23: 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］ 68
Table 24: 抗 FXa 活性のベースラインから EOB 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］ 73
Table 25: 非結合型 FXa 阻害剤濃度のベースラインから EOB 最低値及び 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］ 75
Table 26: ETP のベースラインから EOB 最高値及び EOI 最高値までの変化量［16-508 試験（パート 2）：有効性解析対象集団］ 81
Table 27: ETP の EOB 最高値及び EOI 最高値が基準範囲下限値以上の被験者の割合［16-508 試験（パート 2）：有効性解析対象集団］ 87
Table 28: 被験者の内訳及び解析対象集団の内訳（14-505 試験：安全性解析対象集団） 88
Table 29: ベースライン時の人口統計学的特性（14-505 試験：有効性解析対象集団） 89
Table 30: FXa 阻害剤別の抗 FXa 活性（14-505 試験：有効性解析対象集団） 92
Table 31: FXa 阻害剤別の抗 FXa 活性（14-505 試験：原資料を確認できなかった被験者 1 名を有効性解析対象集団から除外） 97
Table 32: 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） 101
Table 33: 各 FXa 阻害剤での止血効果別の抗 FXa 活性（14-505 試験：有効性解析対象集団、全体集団） 103
Table 34: 抗 FXa 活性と止血効果の関連性の要約（14-505 試験：有効性解析対象集団、全体集団） 104
Table 35: ベースライン時の人口統計学的特性（14-503 試験：安全性解析対象集団） 110
Table 36: 抗 FXa 活性のベースラインから最低値までの変化率（14-503 試験：mITT 集団） 111

Table 37: 副次評価項目の結果（14-503 試験：mITT 集団） 111
Table 38: ベースライン時の人口統計学的特性（14-504 試験：安全性解析対象集団） 113
Table 39: 抗 FXa 活性のベースラインから最低値までの変化率（14-504 試験：mITT 集団） 114
Table 40: 副次評価項目の結果（14-504 試験：mITT 集団） 115
Table 41: 有効性の評価に用いた試験の試験対象集団、FXa 阻害剤の種類、治験薬、並びに治験薬の用法及び用量（有効性の評価に用いた 4 試験：16-508 試験、14-505 試験、14-503 試験、14-504 試験） 117
Table 42: 出血部位別での抗 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） 127
Table 43: Andexanet 製剤別での止血効果（14-505 試験、有効性解析対象集団） 128
Table 44: 日本人被験者での有効性の主要評価項目（抗 FXa 活性のベースラインから最低値までの変化率）の結果（14-505 試験、有効性解析対象集団） 129
Table 45: 日本人被験者での有効性の主要評価項目（止血効果の達成）の結果（14-505 試験、有効性解析対象集団） 129
Table 46: 国内で申請する andexanet の用法及び用量 130

LIST OF FIGURES

Figure 1: Andexanet 又はプラセボを投与したときの抗 FXa 活性のベースラインに対する平均変化率の推移［16-508 試験（パート 1）：有効性解析対象集団］ 35
Figure 2: コホート 1（日本人）及びコホート 5（白人）で andexanet を投与したときの抗 FXa 活性のベースラインに対する平均変化率の推移［16-508 試験（パート 1）：有効性解析対象集団］ 39
Figure 3: Andexanet 又はプラセボを投与したときの非結合型 FXa 阻害剤濃度の平均値の推移［16-508 試験（パート 1）：有効性解析対象集団］ 46
Figure 4: コホート 1（日本人）及びコホート 5（白人）で andexanet を投与したときの非結合型アピキサバン濃度の平均値の推移［16-508 試験（パート 1）：有効性解析対象集団］ 50
Figure 5: Andexanet 又はプラセボを投与したときの ETP の平均値の推移［16-508 試験（パート 1）：有効性解析対象集団］ 54
Figure 6: コホート 1（日本人）及びコホート 5（白人）で andexanet を投与したときの ETP の平均値の推移［16-508 試験（パート 1）：有効性解析対象集団］ 58
Figure 7: Andexanet 又はプラセボを投与したときの抗 FXa 活性のベースラインに対する平均変化率の推移［16-508 試験（パート 2）：有効性解析対象集団］ 70
Figure 8: Andexanet 又はプラセボを投与したときの非結合型 FXa 阻害剤濃度の平均値の推移［16-508 試験（パート 2）：有効性解析対象集団］ 78
Figure 9: Andexanet 又はプラセボを投与したときの ETP の平均値の推移［16-508 試験（パート 2）：有効性解析対象集団］ 84
Figure 10: Andexanet を投与したときの抗 FXa 活性の推移（14-505 試験：有効性解析対象集団、全体集団） 94

Figure 11: Andexanet を投与したときの抗 FXa 活性の推移（14-505 試験：原資料を確認できなかった被験者 1 名を有効性解析対象集団から除外、全体集団） 99
Figure 12: Andexanet 点滴静注終了 12 時間後の止血効果及びその部分集団解析（14-505 試験：有効性解析対象集団、全体集団） 102
Figure 13: Andexanet を投与したときの非結合型 FXa 阻害剤濃度の推移［14-505 試験：有効性解析対象集団（エノキサパリン投与被験者を除く）、全体集団］ 105
Figure 14: Andexanet を投与したときの ETP の推移（14-505 試験：有効性解析対象集団、全体集団） 107

略号一覧表

略号	英語	日本語
AUC	Area under the concentration-time curve	曲線下面積
CI	Confidence interval	信頼区間
C_{max}	Maximum measured plasma concentration	最高血漿中濃度
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
EOB	End of bolus	ボーラス投与終了時
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
FXa	Factor Xa	活性化血液凝固第 X 因子（血液凝固第 Xa 因子）
GEN1	Generation 1	-
GEN2	Generation 2	-
mITT	Modified Intent-to-Treat	-
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
ROC	Receiver operating characteristic	受信者動作特性
SD	Standard deviation	標準偏差

2.7.3 臨床的有効性の概要

1 背景および概観

本概要では、血液凝固第 Xa 因子阻害剤（以下、FXa 阻害剤）による治療中に急性大出血を発現した患者に対する andexanet alfa（以下 andexanet）の臨床的有効性の概要を示す。

1.1 有効性評価に用いた試験

Andexanet の臨床的有効性の評価には、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、米国及び EU での申請時に提出され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：Generation 2（以下、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、薬物動態（以下、PK）及び安全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 及び安全性を評価
- 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 : Generation 1（以下、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ーラス投与（以下、ボーラス投与）のみ
  - パート 2：andexanet 又はプラセボのボー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 又はプラセボのボーラス投与のみ
  - パート 2：andexanet 又はプラセボのボーラス投与と点滴静注

有効性評価に用いた上記 4 試験の概略を Table 1 に示す。

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。治験薬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ともなう同等性／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（【モジュール 2.3.S.2.6】及び【モジュール 2.3.P.2.3】）、16-512 試験（モジュール 5.3.1.2-1）、19-514 試験（モジュール 5.3.1.2-2）によ

って GEN1 製剤と GEN2 製剤は同等／同質であると判断した。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が、日本人被験者にはすべて GEN2 製剤が投与された。参考資料 2 試験（14-503 試験及び 14-504 試験）では GEN1 製剤を使用した。

Table 1: 有効性評価に用いた試験の概略

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

Table 1: 有効性評価に用いた試験の概略

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

Table 1: 有効性評価に用いた試験の概略

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（2020 年 6 月 30 日データカットオフ） 北米、欧州及び日本 CSR (5.3.5.1-3) 評価資料	FXa 阻害剤の投与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]）投与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 をボーラス投与。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 をボーラス投与。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］）
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。	外国人健康被験者 33 例 Andexanet 24 例/ プラセボ 9 例
		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 32 例 Andexanet 24 例/ プラセボ 8 例
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。	外国人健康被験者 41 例 Andexanet 27 例/ プラセボ 14 例
		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 39 例 Andexanet 26 例/ プラセボ 13 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）が投与された被験者数
[b] 国内の実施医療機関では、エノキサパリン投与患者は試験に組み入れなかった。

1.2 日本人を対象とした有効性評価の計画

国内での andexanet の開発プログラムでは、国内で承認されている経口 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）の効能又は効果に対する通常の用法及び用量（Table 2）を用い、andexanet による中和効果を検討した。

第 2 相 16-508 試験では、日本人健康被験者を対象に FXa 阻害剤の抗凝固作用に対する andexanet の中和効果を確認した。なお、リバーロキサバンは、1 日 2 回と 1 日 1 回の用法があるが、曝露量のより高い上昇が予想される用法及び用量を用いることで andexanet の用量の妥当性を説明できると考えられることから、1 日 2 回の用法で検討した。

また、第 3b/4 相国際共同 14-505 試験（ANNEXA-4）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）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。本概要にはデータカットオフ時点（2020 年 6 月 30 日）で入手したデータを提示する。

以上の 2 試験（16-508 試験及び 14-505 試験）を評価資料とした。

Table 2: アピキサバン、リバーロキサバン又は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→5 mg BID[a]	—	15 mg BID→15 mg QD[b]	—	60 mg QD[c]	30 mg QD
VTEp	—	—	—	—	30 mg QD	15 mg QD

BID = 1 日 2 回、FXa = 血液凝固第 Xa 因子、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]

1.2.1 有効性評価方法

1.2.1.1 対象集団

1.2.1.1.1 日本人健康被験者を対象とした有効性評価（16-508 試験）

日本人及び白人健康被験者を対象として FXa 阻害剤を投与し、その血漿中濃度が定常状態に到達した後に andexanet の投与を行い、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。対象が健康人であったとしても、FXa 阻害剤の抗凝固作用が治療レベルで示され、抗 FXa 活性及びその他の凝固マーカーを測定することで FXa 阻害剤の抗凝固作用の無効化を直接測定できることから、健康被験者を対象に FXa 阻害剤の抗凝固作用に対する andexanet の中和効果を確認することは可能と考えられた。

Andexanet の実際の臨床使用の対象となる患者は、血栓症のリスクが高いために FXa 阻害剤による治療を受けている患者であり、当該患者集団で治療レベルの FXa 阻害剤の抗凝固作用を無効化することは血栓症のリスクを高めることに繋がる。そのため、急性大出血を発現している場合で FXa 阻害剤の中和が緊急的に必要とされる場合でない限り、患者集団を対象に臨床試験を行うことは適切でない。また、これら急性出血を発現している患者では、中和効果の詳細な検討（例：andexanet の投与を FXa 阻害剤の投与から一定時間後に行ったときの中和効果の検討など）は困難であると判断した。なお、海外第 3 相試験である 14-503 試験及び 14-504 試験でも外国人の健康被験者を対象に実施した。

1.2.1.1.2 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）を対象とした有効性評価（14-505 試験）

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。

1.2.1.2 有効性評価項目

日本人健康被験者を対象に FXa 阻害剤の抗凝固作用に対する andexanet の中和効果を検討した 16-508 試験、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（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検討した 14-505 試験の重要な有効性評価項目を Table 3 に要約する。

Table 3: 重要な有効性評価

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

1.2.1.3 有効性評価項目の適切性

Andexanet は遺伝子組換えによって修飾されたヒト FXa である。FXa 阻害剤存在下で非結合型 FXa 阻害剤の活性部位に結合し、非結合型 FXa 阻害剤濃度を低下させる。その結果、FXa 阻害剤の抗凝固作用の指標である抗 FXa 活性が低下し、止血作用に関連すると考えられているトロンビン産生能が回復する。

1.2.1.3.1 抗 FXa 活性（16-508 試験及び 14-505 試験の主要評価項目）

Andexanet の臨床的有効性を予測するための生物学的マーカー［薬力学（以下、PD）マーカー］として抗 FXa 活性を用いた。

既存の 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 活性は、これらの FXa 阻害剤による FXa 酵素活性阻害の直接的な指標であることから、抗 FXa 活性は 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。

1.2.1.3.2 止血効果（14-505 試験の主要評価項目）

止血効果を評価するための臨床評価法で十分にバリデートされたものはないと考えられている。また、出血はその解剖学的部位や機序、傷害の程度などの状況が様々であるため、ある 1 つの項目を測定することによって全タイプの出血に対する止血効果を評価することはできない。したがって、14-505 試験では、止血効果の判定基準[4)]（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。

この判定基準では、頭蓋内出血では頭部コンピュータ断層撮影（以下、CT）又は磁気共鳴画像法（以下、MRI）、視認できない出血では補正ヘモグロビン及びヘマトクリットを用いるなどしており、異なるタイプの出血に対する止血効果を異なる方法で評価することが可能である。止血効果の判定基準が CT/MRI や補正ヘモグロビンなどの客観的な測定項目に基づくため、止血効果の評価にバイアスが生じる可能性は低いと考えられる。

1.2.1.3.3 非結合型 FXa 阻害剤濃度（16-508 試験の副次評価項目、14-505 試験の探索的評価項目）

非結合型 FXa 阻害剤濃度も、FXa 阻害剤の抗凝固作用の無効化の指標となる重要な PD マーカーである。FXa 阻害剤の抗凝固作用に関与するのは血漿中の非結合型分画のみであること[5),6),7)]、また、非結合型 FXa 阻害剤濃度と抗 FXa 活性が、非結合型 FXa 阻害剤濃度の広い範囲内で相関することが明らかにされている【モジュール 2.7.2、3.5.3 項】ことから、非結合型 FXa 阻害剤濃度を抗 FXa 活性と合わせて評価することとした。

1.2.1.3.4 トロンビン産生能（16-508 試験の副次評価項目、14-505 試験の探索的評価項目）

止血作用の回復を表す PD マーカーとしてトロンビン産生能を用いた。トロンビンはフィブリン生成に至る凝固経路の最終段階のプロテアーゼであり、トロンビン産生能は、凝固能を表す生理学的に重要な指標である。

1.3 その他の試験方法の詳細（試験別）

1.3.1 16-508 試験（パート 1 及びパート 2）［評価資料］

1.3.1.1 試験デザイン

16-508 試験は、日本人及び白人健康被験者を対象に治療用量の 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）を投与したときの andexanet の有効性、安全性、PK 及び PD を評価する第 2 相、単施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。16-508 試験は 2 パート 10 コホートで構成された。

有効性の主要目的は、抗 FXa 活性を指標として、andexanet を投与したときの各 FXa 阻害剤の抗凝固作用の無効化をプラセボと比較することであった。有効性の副次目的は、非結合型 FXa 阻害剤濃度及びトロンビン産生能の回復を指標として、andexanet を投与したときの各 FXa 阻害剤

の抗凝固作用の無効化をプラセボと比較すること、並びに抗 FXa 活性、非結合型 FXa 阻害剤濃度及びトロンビン産生能の回復を指標として、andexanet を投与したときの各 FXa 阻害剤の抗凝固作用の無効化を日本人被験者と白人被験者で比較することであった（日本人被験者と白人被験者の比較は、アピキサバン投与被験者のみを対象）。

パート 1 では、日本人被験者を対象として 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共に、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として、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。

被験者は、パート 1 及び 2 のいずれのコホートでも、スクリーニング後にランダム化され、治験実施施設に約 10 日間入院し、FXa 阻害剤を Day 1～6 まで経口投与された。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。被験者は Day 10 に治験実施施設から退院し、Day 36（+3）までを安全性の追跡調査期間とした。

1.3.1.2 選択・除外基準

パート 1 及び 2 共に、治験担当医師が健康と判断した 18～75 歳で、選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも抵触しない者を 16-508 試験に組み入れた。なお、コホート 5 を除くすべてのコホートには日本人（父方の祖父母及び母方の祖父母のいずれも民族的に日本人である）を組み入れ、コホート 5 には白人を組み入れた。

パート 1 及び 2 の選択基準及び除外基準の詳細は【モジュール 5.3.5.1-4、Appendix 16.1.1】及び【モジュール 5.3.5.1-5、Appendix 16.1.1】に示す。

1.3.1.3 用法及び用量

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。

Andexanet の用法用量（低用量又は高用量）を Table 4 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 5 に示す。

Table 4: Andexanet の用法用量（低用量又は高用量）

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

Table 5: 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

1.3.1.4 有効性評価項目

主要評価項目

- 抗 FXa 活性のベースラインから点滴静注終了時の最低値（以下、EOI 最低値）［点滴静注開始後 110 分（終了前 10 分）、終了前 2 分又は終了後 5 分のいずれかで最も低い値］までの変化率

副次評価項目

- 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）（ボーラス投与終了後 2 分又は 5 分の値のいずれか低い方）までの変化率
- 非結合型 FXa 阻害剤濃度（ng/mL）のベースラインから EOB 最低値（ボーラス投与終了後 2 分又は 5 分の値のいずれか低い方）までの変化量
- 非結合型 FXa 阻害剤濃度（ng/mL）のベースラインから EOI 最低値［点滴静注開始後 110 分（終了前 10 分）、終了前 2 分又は終了後 5 分のいずれかで最も低い値］までの変化量
- トロンビン産生能のベースラインからボーラス投与終了時の最高値（以下、EOB 最高値）（ボーラス投与終了後 2 分又は 5 分の値のいずれか高い方）までの変化量
- トロンビン産生能の EOB 最高値（ボーラス投与終了後 2 分又は 5 分の値のいずれか高い方）

が基準範囲下限値以上の被験者の割合

- トロンビン産生能のベースラインから点滴静注終了時の最高値（以下、EOI 最高値）［点滴静注開始後 110 分（終了前 10 分）、終了前 2 分又は終了後 5 分のいずれかで最も高い値］までの変化量
- トロンビン産生能の EOI 最高値［点滴静注開始後 110 分（終了前 10 分）、終了前 2 分又は終了後 5 分のいずれかで最も高い値］が基準範囲下限値以上の被験者の割合

ベースラインは、Day 6 の andexanet 又はプラセボ投与直前の値とした。

1.3.1.5 統計解析

1.3.1.5.1 解析対象集団

有効性解析対象集団は、andexanet 又はプラセボを投与された被験者のうち、有効性評価項目がベースライン時に測定され、かつベースライン後に 1 回以上測定された被験者とした。なお、得られたデータに基づき、有効性評価項目ごとに有効性解析対象集団を設定した。

1.3.1.5.2 有効性の解析

主要評価項目を、2 標本の正確な Wilcoxon の順位和検定を用い、コホートごとに投与群間で比較した。すべての仮説検定を両側検定（有意水準 0.05）として実施した。それぞれのコホートを独立した集団とみなし、多重性の調整を不要とした。

副次評価項目では正式な仮説検定を実施しなかったが、治療効果の評価のために点推定値及び両側 95%信頼区間（以下、CI）を算出した。

1.3.2 14-505 試験［評価資料］

1.3.2.1 試験デザイン

14-505 試験は、FXa 阻害剤であるアピキサバン、リバーロキサバン、エドキサバン又はエノキサパリンのいずれか 1 剤が投与され、その後、急性大出血を発現した患者を対象とした、第 3b/4 相、多施設共同、前向きオープンラベル試験であった。なお、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本治験に組み入れなかった。

有効性の主要目的は、FXa 阻害剤に対する andexanet の抗 FXa 活性の低下及び止血効果を評価することであった。有効性の副次目的は、抗 FXa 活性の低下と止血効果の達成との関連性を評価することであった。

試験参加の文書同意が得られ、適格性が確認された急性大出血患者に対して、andexanet のボーラス投与に続いて点滴投与が実施された。FXa 阻害剤の最終投与時期が明らかな場合には、最終投与後 18 時間以内に andexanet のボーラス投与を開始することとした。FXa 阻害剤の最終投与時期が不明な場合には、andexanet の投与前手順を完了した後に可能な限り速やかに、andexanet のボーラス投与を開始することとした。有害事象、生存状況及び免疫原性を Day 30（治験実施計画書改訂第 2 版で改訂されるまでは Day 45）の安全性追跡調査来院まで追跡した。

1.3.2.2 選択・除外基準

Andexanet 投与前 18 時間以内に、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（エノキサパリンは 1 mg/kg/day 以上）のいずれか 1 剤が投与された、又は投与された

と考えられ、緊急に抗凝固状態の無効化を要する急性の顕性大出血を呈する患者を対象とした（国内の実施医療機関では、エノキサパリン投与患者は試験に組み入れなかった）。また、出血が頭蓋内又は脊髄内の患者は、CT 又は MRI 検査で出血が確認されていることとした。侵襲性がごくわずかな手術又は手技を除き、andexanet 点滴静注終了後 12 時間以内に手術を受ける予定の患者、Glasgow Coma Scale が 7 点未満又は脳内血腫容積の推定値が 60 cc 超の患者、スクリーニング前 2 週間以内に血栓性事象の診断を受けた患者等を除外した。

選択基準及び除外基準の詳細は【モジュール 5.3.5.1-3、Appendix 16.1.1】に示す。

1.3.2.3 用法及び用量

Andexanet の用法用量（低用量又は高用量）は 16-508 試験と同じとした（Table 4）。また、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）を Table 6 に示す。なお、20[redacted] 年 [redacted] 月の[redacted]相談及び 16-508 試験の予備解析結果を踏まえ、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）は Table 7 のとおりとした。

Table 6: 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	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	
	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 7: 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	低用量
アピキサバン	5 mg 以下	低用量	
	5 mg 超/不明	高用量	
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

Andexanet の再投与の検討基準

最初の andexanet 投与（ボーラス投与及びその後の点滴静注）を完了した後に、同じ部位又は別の部位で出血し（出血に関する規定は、【モジュール 5.3.5.1-3、Appendix 16.1.1】を参照）、かつ再投与の開始が andexanet 点滴静注終了後 24 時間以内になる場合のみ、andexanet の再投与（ボーラス投与後に点滴静注）の検討を可能とした。また、再投与する場合の andexanet の用法用量（低用量又は高用量）は Table 6 に従うこととしたが、日本人被験者に再投与する場合には、FXa 阻害剤の種類、用量及び投与時期にかかわらず andexanet の低用量を投与することとした。

1.3.2.4 有効性評価項目

主要評価項目

- 抗 FXa 活性のベースラインから最低値までの変化率
  - ベースライン：andexanet 投与直前の測定値
  - 最低値：andexanet のボーラス投与終了 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
- 止血効果の達成
  - 独立エンドポイント判定委員会が Table 8 に示す判定基準に従って判定した「Excellent」又は「Good」を止血効果の達成とした。

Table 8: 主な止血効果の判定基準（新基準）（14-505 試験）

- 頭蓋内出血
  - Excellent（有効である）：点滴静注終了 1 及び 12 時間後両方の血腫容積／最大厚のベースラインから 20%以下の増加
  - Good（有効である）：点滴静注終了 12 時間後の血腫容積／最大厚のベースラインから 20%超 35%以下の増加
  - Poor／None（有効でない）：点滴静注終了 12 時間後の血腫容積／最大厚のベースラインから 35%超の増加
- 消化管出血
  - Excellent（有効である）：点滴静注終了 12 時間後の補正ヘモグロビン／ヘマトクリット両方のベースラインより 10%以下の減少

Table 8: 主な止血効果の判定基準（新基準）（14-505 試験）

- Good（有効である）：点滴静注終了 12 時間後の補正ヘモグロビン／ヘマトクリット両方のベースラインより 10%超 20%以下の減少
- Poor／None（有効でない）：点滴静注終了 12 時間後の補正ヘモグロビン／ヘマトクリット両方の 20%超の減少

すべての種類の出血に関して、andexanet を再投与した場合や、血漿又は血液製剤及び／又は凝固因子製剤を 2 単位を超える用量で実施した場合、止血効果は「Poor／None」（有効でない）とみなす。

Note: 詳細な判定基準は、【モジュール 5.3.5.1-3、Appendix 16.1.1 の治験実施計画書改訂第 6 版】参照
Note: 本判定基準は、治験実施計画書改訂第 4 版で改訂され、視認できる出血及び筋骨格系の出血を除外する新基準となったが、国内の治験実施施設では新基準のみが適応された（旧基準は、【モジュール 5.3.5.1-3、Appendix 16.1.1 の治験実施計画書改訂第 3 版】参照）。

副次評価項目

- 2 つの主要評価項目の関連性を評価して、抗 FXa 活性の変化量を止血効果達成の予測因子として確立することとした。本目的を裏付けるための追加の評価項目は設定しなかった。

主な探索的評価項目

- Andexanet 投与後の非結合型 FXa 阻害剤濃度（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被験者）
- トロンビン産生能（ETP として測定）

なお、探索的評価項目の詳細は【モジュール 5.3.5.1-3、Appendix 16.1.1】に示す。

1.3.2.5 統計解析

1.3.2.5.1 解析対象集団

安全性解析対象集団は、andexanet が投与されたすべての被験者であった。

有効性解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち、以下のすべてに該当する被験者であった。

- 独立エンドポイント判定委員会によって出血に関する選択基準に合致すると判定された
- ベースライン時の抗 FXa 活性データを有する
- ベースライン時の抗 FXa 活性値が、アピキサバン投与被験者及びリバーロキサバン投与被験者では 75 ng/mL 以上、エドキサバン投与被験者では 40 ng/mL 以上、エノキサパリン投与被験者では 0.25 IU/mL 以上であった

1.3.2.5.2 有効性の解析

主要評価項目

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では、平均値、中央値、標準偏差（以下、SD）、最小値、最大値、及び中央値の両側 95%CI を算出した。中央値の両側 95%CI はノンパラメトリックな方法により算出した。中央値の両側 95%CI が 0 を含まない場合に、1 つ目の主要目的が達成されたものとみなした。

もう一方の主要評価項目である止血効果の達成は、独立エンドポイント判定委員会が「Excellent」又は「Good」と判定した場合を有効な止血（有効である）とし、有効な止血効果が得られた被験者の割合及びその正確な 95%CI を算出した。有効な止血効果が得られた被験者の割合が、専門家により意味のある止血効果とされた 50%を有意（$p < 0.05$）に上回った場合、andexanet による止血効果が確認されたものとみなした。片側（上側）p 値は正確な二項検定を用いて算出した。

第 I 種の過誤を維持するために、1 つ目の主要目的が達成された場合に、2 つ目の主要目的を評価した。

副次評価項目

副次目的である抗 FXa 活性の低下と止血効果の達成との関連性の評価には、止血効果の達成（「Excellent」又は「Good」を有効）をアウトカム、andexanet 投与中の最低値（閾値をアピキサバン、リバーロキサバン及びエドキサバンでは 30 ng/mL、エノキサパリンでは 0.10 IU/mL とする）を共変量とするロジスティック回帰モデルを用いた。また、エノキサパリン投与被験者を除外した集団及び頭蓋内出血患者に対する解析も実施した。解析の要約を以下に示す。

Model	Population	Reduced Model covariates	Full Model covariates
1	Efficacy, excluding patients with Non-Evaluable Hemostatic Efficacy due to Admin reason	None (intercept only model)	Indicator variable for on-treatment Nadir anti-fXa level < threshold*
2	Same as (1) except exclude Enoxaparin patients additionally	None (intercept only model)	Indicator variable for on-treatment Nadir anti-fXa level < threshold*
3	Same as (1) except exclude Enoxaparin patients additionally	None (intercept only model)	Log of on-treatment Nadir anti-fXa level
4	Same as (1) except exclude non-ICH patients additionally	Log of (baseline ICH volume +1), Indicator variable for Infratentorial involvement	Reduced Model covariates plus Indicator variable for on-treatment Nadir anti-fXa level < threshold*

ICH = Intracranial hemorrhage
*The threshold=30 ng/mL for apixaban, rivaroxaban and edoxaban, and 0.10 IU/mL for enoxaparin.

解析の結果としては、記述統計量、及びこれらのモデルから得られたオッズ比とその 95% CI 信頼区間及び p 値を示すこととした。Full モデルと Reduced モデルを尤度比検定により比較し、p 値が<0.05 の場合 Reduced モデルを棄却することとした。Receiver operating characteristic（以下、ROC）の曲線下面積（以下、AUC）とその 95% CI を算出した [8)]。

探索的評価項目

ベースラインからの変化量及び変化率では、平均値、中央値、SD、最小値、最大値、及び中央値の両側 95% CI を算出した。両側 95% CI の算出には主要評価項目と同じ方法を用いた。

1.3.3 14-503 試験［参考資料］

14-503 試験は、比較的高年齢（50～75 歳）の健康被験者を対象に、andexanet がアピキサバンの抗凝固作用を無効化することを確認すると共に、andexanet の安全性を評価することを目的としてデザインされた、第 3 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。

14-503 試験は 2 つのパートからなり、パート 1 ではボーラス投与のみ、パート 2 ではボーラス投与後に点滴静注を行った。各パートで被験者を割付比 3:1 で andexanet 又はプラセボにランダム化した。

Day 1 から Day 4 までアピキサバン 5 mg を 12 時間ごとに 3.5 日間経口投与した。Day 4 のアピ

キサバン投与 3 時間後［アピキサバンが定常状態で最高血漿中濃度（以下、C_{max}）付近に到達する時点］に、andexanet 群には andexanet 400 mg をボーラス投与、又は andexanet 400 mg をボーラス投与後に 480 mg を 120 分かけて点滴静注した（合計 880 mg の投与）。プラセボ群には、andexanet 群と同様の方法でプラセボを投与した。

抗凝固作用の無効化を、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（ETP として測定）に基づき評価した。主要評価項目は、抗 FXa 活性のベースラインから最低値（パート 1 では EOB 最低値、パート 2 では EOI 最低値）までの変化率であった。副次評価項目は、抗 FXa 活性のベースラインから EOB 最低値までの変化率（パート 2 のみ）、抗 FXa 活性が 80%以上低下した被験者の割合、非結合アピキサバン濃度の変化量、ETP の変化量及び ETP が基準範囲下限値以上の被験者の割合であった。

被験者は Day -1 から Day 8 まで治験実施施設に入院した。Day 8 の退院後、Day 43 まで外来で被験者の安全性をフォローした。個々の被験者の治験期間は、スクリーニング期間（Day -42～-1）の長さに応じて約 8～12 週であった。

パート 1 の結果に基づきパート 2 の被験者数と用法用量を確定できるようにするため、各パートの解析を別々に実施することとしたが、パート 2 の被験者数と用法用量に変更はなく、最初の計画どおりであった。

有効性の解析対象集団［modified Intent-to-Treat（以下、mITT）集団］は、ランダム化後に治験薬が投与され、ベースラインとボーラス投与終了後 2 分若しくは 5 分のうち少なくとも 1 時点（パート 1）又はベースラインと点滴静注開始後 110 分、終了前 2 分若しくは終了後 5 分のうち少なくとも 1 時点（パート 2）で測定値を有する被験者であった。

パート 1 及び 2 の両方で、有効性の主解析として主要評価項目を正確な Wilcoxon の順位和検定を用いて投与群間で比較した。副次評価項目の投与群間比較は、2 値変数については Fisher の直接確率検定で、ベースラインからの変化（連続変数）については正確な Wilcoxon の順位和検定で行った。すべての仮説検定は、有意水準 0.05 の両側検定として実施した。Gatekeeping 法による閉手順を用い、主要評価項目の投与群間の比較で帰無仮説が棄却されて andexanet の優越性が示された場合にのみ、副次評価項目を投与群間で比較した。副次評価項目の比較検定を実施する順序は、抗 FXa 活性のベースラインから EOB 最低値までの変化率（パート 2 のみ）、抗 FXa 活性が 80%以上低下した被験者の割合、非結合アピキサバン濃度の変化量、ETP の変化量、ETP が基準範囲下限値以上の被験者の割合とした。

1.3.4 14-504 試験［参考資料］

14-504 試験は、比較的高年齢（50～75 歳）の健康被験者を対象に、andexanet がリバーロキサバンの抗凝固作用を無効化することを確認すると共に、andexanet の安全性を評価することを目的としてデザインされた、第 3 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。

14-504 試験は 2 つのパートからなり、パート 1 ではボーラス投与のみ、パート 2 ではボーラス投与後に点滴静注を行った。各パートで被験者を割付比 2:1 で andexanet 又はプラセボにランダム化した。

Day 1 から Day 4 までリバーロキサバン 20 mg を 1 日 1 回、4 日間経口投与し、Day 4 のリバーロキサバン投与 4 時間後（リバーロキサバンが定常状態で C_{max} 付近に到達する時点）に、andexanet 群には andexanet 800 mg をボーラス投与、又は andexanet 800 mg をボーラス投与後に 960 mg を 120 分かけて点滴静注した（合計 1760 mg）。プラセボ群には、andexanet 群と同様の方法でプラセボ

を投与した。

抗凝固作用の無効化を、抗 FXa 活性、非結合型リバーロキサバン濃度及びトロンビン産生能（ETP として測定）に基づき評価した。主要評価項目は、抗 FXa 活性のベースラインから最低値（パート 1 では EOB 最低値、パート 2 では EOI 最低値）までの変化率であった。副次評価項目は、抗 FXa 活性のベースラインから EOB 最低値までの変化率（パート 2 のみ）、抗 FXa 活性が 80%以上低下した被験者の割合、非結合型リバーロキサバン濃度の変化量、ETP の変化量及び ETP が基準範囲下限値以上の被験者の割合であった。

被験者は Day -1 から Day 8 まで治験実施施設に入院した。Day 8 の退院後、Day 43 まで外来で被験者の安全性をフォローした。個々の被験者の治験期間は、スクリーニング期間（Day -42～-1）の長さに応じて約 8～12 週であった。

パート 1 の結果に基づきパート 2 の被験者数と用法用量を確定できるようにするため、各パートの解析は別々に実施することとしたが、パート 2 の被験者数と用法用量に変更はなく、最初の計画どおりであった。

有効性の解析対象集団（mITT 集団）は、ランダム化後に治験薬が投与され、ベースラインとボーラス投与終了後 2 分若しくは 5 分のうち少なくとも 1 時点（パート 1）又はベースラインと点滴静注開始後 110 分、終了前 2 分若しくは終了後 5 分のうち少なくとも 1 時点（パート 2）で測定値を有する被験者であった。

パート 1 及び 2 の両方で、有効性の主解析として主要評価項目を正確な Wilcoxon の順位和検定を用いて投与群間で比較した。副次評価項目の投与群間比較は、2 値変数については Fisher の直接確率検定で、ベースラインからの変化（連続変数）については正確な Wilcoxon の順位和検定で行った。すべての仮説検定は、有意水準 0.05 の両側検定として実施した。Gatekeeping 法による閉手順を用い、主要評価項目の投与群間の比較で帰無仮説が棄却されて andexanet の優越性が示された場合にのみ、副次評価項目を投与群間で比較した。副次評価項目について比較検定を実施する順序は、抗 FXa 活性のベースラインから EOB 最低値までの変化率（パート 2 のみ）、非結合型リバーロキサバン濃度の変化量、抗 FXa 活性が 80%以上低下した被験者の割合、ETP の変化量、ETP が基準範囲下限値以上の被験者の割合とした。

2　個々の試験結果の要約

2.1　16-508 試験（パート 1）［評価資料］

2.1.1　被験者の内訳

被験者の内訳及び試験中止理由をコホート及び投与群別に Table 9 に示す。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 例を安全性解析対象集団及び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。

Table 9: 被験者の内訳及び試験中止理由［16-508 試験（パート 1）：すべての被験者］

	Cohort 1 Apixaban 5 mg BID		Cohort 2 Rivaroxaban 15 mg BID		Cohort 3 Edoxaban 60 mg QD		Cohort 4 Edoxaban 60 mg QD		Cohort 5 Apixaban 5 mg BID	
	Low Dose		High Dose		High Dose		High Dose		Low Dose	
	Andexanet n (%)	Placebo n (%)	Andexanet n (%)	Placebo n (%)	Andexanet n (%)	Placebo n (%)	Andexanet n (%)	Placebo n (%)	Andexanet n (%)	Placebo n (%)
Subjects Received FXa Inhibitor	6	3	6	3	8	4	8	4	6	3
Subjects Randomized	6	3	6	3	8	4	8	4	6	3
Subjects Received Andexanet or Placebo [a]	6 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	3 (100.0)	8 (100.0)	4 (100.0)	8 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)	3 (100.0)
Final Study Disposition [b]										
Completed Andexanet/Placebo Treatment	6 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	3 (100.0)	8 (100.0)	4 (100.0)	8 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)	3 (100.0)
Completed the Study	6 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	3 (100.0)	8 (100.0)	4 (100.0)	7 (87.5)	4 (100.0)	6 (100.0)	3 (100.0)
Discontinued from the Study	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Reason for Discontinuation [b]										
Adverse Event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lost to Follow-Up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Informed Consent Withdrawn	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Non-Compliance With Study Drug	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Physician Decision	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Protocol Violation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject Decision to Discontinue	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lack of efficacy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Study Terminated by Sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Table 9: 被験者の内訳及び試験中止理由［16-508 試験（パート 1）：すべての被験者］

	Cohort 1 Apixaban 5 mg BID		Cohort 2 Rivaroxaban 15 mg BID		Cohort 3 Edoxaban 60 mg QD		Cohort 4 Edoxaban 60 mg QD		Cohort 5 Apixaban 5 mg BID	
	Low Dose		High Dose		High Dose		High Dose		Low Dose	
	Andexanet	Placebo	Andexanet	Placebo	Andexanet	Placebo	Andexanet	Placebo	Andexanet	Placebo
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Progressive Disease	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

BID = Twice daily; CSR = Clinical study report; FXa = Factor Xa; QD = Once daily.
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.
[a] %は、各投与群の FXa 阻害剤を投与された被験者数を分母として算出した。
[b] %は、各投与群の安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。
Source: 16-508 study (Part 1) CSR Table 10.1-1

2.1.2 人口統計学的特性

ベースライン時の人口統計学的特性をコホート及び投与群別に Table 10 に示す。コホート 1 から 4 の被験者はすべて日本人、コホート 5 は白人であった。

Table 10: ベースライン時の人口統計学的特性［16-508 試験（パート 1）：安全性解析対象集団］

		Cohort 1 Apixaban 5 mg BID		Cohort 2 Rivaroxaban 15 mg BID		Cohort 3 Edoxaban 60 mg QD		Cohort 4 Edoxaban 60 mg QD		Cohort 5 Apixaban 5 mg BID	
		Low Dose		High Dose		High Dose		High Dose		Low Dose	
		Andexanet	Placebo	Andexanet	Placebo	Andexanet	Placebo	Andexanet	Placebo	Andexanet	Placebo
	Statistic	(N=6)	(N=3)	(N=6)	(N=3)	(N=8)	(N=4)	(N=8)	(N=4)	(N=6)	(N=3)
Race	n	6	3	6	3	8	4	8	4	6	3
	White, [n (%)]	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	6 (100.0)	3 (100.0)
	Asian[a], [n (%)]	6 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	3 (100.0)	8 (100.0)	4 (100.0)	8 (100.0)	4 (100.0)	0 (0.00)	0 (0.00)
Sex	n	6	3	6	3	8	4	8	4	6	3
	Female, [n (%)]	3 (50.0)	2 (66.7)	4 (66.7)	1 (33.3)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (12.5)	0 (0.00)	3 (50.0)	1 (33.3)
	Male, [n (%)]	3 (50.0)	1 (33.3)	2 (33.3)	2 (66.7)	8 (100.0)	4 (100.0)	7 (87.5)	4 (100.0)	3 (50.0)	2 (66.7)
Age [years]	n	6	3	6	3	8	4	8	4	6	3
	Mean	44.00	52.00	46.83	55.33	42.38	36.75	33.13	33.00	35.00	30.33
	Standard Deviation	8.99	6.56	17.50	12.22	10.45	9.32	9.26	7.30	14.53	2.08
	Median	44.50	51.00	47.50	58.00	45.00	35.50	33.00	33.00	31.50	31.00
	Minimum	32.0	46.0	24.0	42.0	29.0	27.0	21.0	25.0	21.0	28.0
	Maximum	55.0	59.0	67.0	66.0	56.0	49.0	50.0	41.0	60.0	32.0
Weight [kg]	n	6	3	6	3	8	4	8	4	6	3
	Mean	60.73	71.10	62.85	61.37	70.61	67.53	68.95	70.98	67.63	69.67
	Standard Deviation	6.03	12.99	6.98	9.93	6.11	5.65	5.54	2.67	6.77	11.89
	Median	59.25	78.60	64.90	62.80	70.70	66.00	68.45	70.55	69.70	75.40
	Minimum	53.8	56.1	52.1	50.8	61.8	63.1	61.3	68.7	57.6	56.0
	Maximum	69.7	78.6	71.0	70.5	77.5	75.0	78.4	74.1	74.2	77.6

Table 10: ベースライン時の人口統計学的特性［16-508 試験（パート 1）：安全性解析対象集団］

		Cohort 1 Apixaban 5 mg BID		Cohort 2 Rivaroxaban 15 mg BID		Cohort 3 Edoxaban 60 mg QD		Cohort 4 Edoxaban 60 mg QD		Cohort 5 Apixaban 5 mg BID	
		Low Dose		High Dose		High Dose		High Dose		Low Dose	
		Andexanet	Placebo	Andexanet	Placebo	Andexanet	Placebo	Andexanet	Placebo	Andexanet	Placebo
	Statistic	(N=6)	(N=3)	(N=6)	(N=3)	(N=8)	(N=4)	(N=8)	(N=4)	(N=6)	(N=3)
Height [cm]	n	6	3	6	3	8	4	8	4	6	3
	Mean	165.48	170.07	158.67	166.70	171.80	168.30	171.21	170.88	164.08	170.23
	Standard Deviation	4.81	9.51	11.33	7.99	6.51	3.28	9.61	4.64	8.10	14.80
	Median	166.40	166.70	155.50	167.60	170.70	167.10	173.25	170.55	163.65	170.30
	Minimum	158.0	162.7	145.4	158.3	164.5	166.0	152.1	166.2	154.4	155.4
	Maximum	171.3	180.8	176.3	174.2	184.3	173.0	184.7	176.2	173.0	185.0
BMI [kg/m^2]	n	6	3	6	3	8	4	8	4	6	3
	Mean	22.17	24.50	25.00	22.03	24.03	23.83	23.65	24.38	25.13	24.00
	Standard Deviation	1.80	3.58	2.16	2.66	2.79	1.78	2.67	2.19	2.03	2.50
	Median	21.70	24.00	24.25	20.70	24.35	22.95	23.45	24.55	25.25	23.20
	Minimum	20.1	21.2	22.8	20.3	20.4	22.9	20.3	22.1	22.6	22.0
	Maximum	24.5	28.3	28.4	25.1	28.1	26.5	29.4	26.3	28.2	26.8

BID = Twice daily; BMI = Body mass index; CSR = Clinical study report; QD = Once daily.
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.
[a] アジア人はすべて日本人であった。
Source: 16-508 study (Part 1) CSR Table 11.2-1

2.1.3 有効性の主要評価項目（抗 FXa 活性のベースラインから EOI 最低値までの変化率）

2.1.3.1 Andexanet 群とプラセボ群の比較（コホート別）

Andexanet 群及びプラセボ群の抗 FXa 活性のベースラインから EOI 最低値までの変化率をコホート別に Table 11 に示す。

Andexanet は、すべてのコホート（コホート 1～5）で、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）の抗 FXa 活性をプラセボに対して有意に低下させた。

コホート 1（アピキサバン 5 mg 1 日 2 回、アピキサバンの最終投与 3 時間後に治験薬を投与）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は、andexanet 群で-93.83%及びプラセボ群で-26.33%であった。Andexanet 群とプラセボ群の抗 FXa 活性の平均変化率の差は-65.50%（p = 0.0238）であった。

コホート 2（リバーロキサバン 15 mg 1 日 2 回、リバーロキサバンの最終投与 4 時間後に治験薬を投与）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は、andexanet 群で-97.83%及びプラセボ群で-41.33%であった。Andexanet 群とプラセボ群の抗 FXa 活性の平均変化率の差は-61.00%（p = 0.0119）であった。

コホート 3（エドキサバン 60 mg 1 日 1 回、エドキサバンの最終投与 3 時間後に治験薬を投与）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は、andexanet 群で-77.25%及びプラセボ群で-47.75%であった。Andexanet 群とプラセボ群の抗 FXa 活性の平均変化率の差は-32.50%（p = 0.0081）であった。

コホート 4（エドキサバン 60 mg 1 日 1 回、エドキサバンの最終投与 90 分後に治験薬を投与）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は、andexanet 群で-70.50%及びプラセボ群で-34.00%であった。Andexanet 群とプラセボ群の抗 FXa 活性の平均変化率の差は-36.50%（p = 0.0081）であった。

コホート 5（アピキサバン 5 mg 1 日 2 回、アピキサバンの最終投与 3 時間後に治験薬を投与）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は、andexanet 群で-93.00%及びプラセボ群で-37.00%であった。Andexanet 群とプラセボ群の抗 FXa 活性の平均変化率の差は-59.00%（p = 0.0119）であった。

Table 11: 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 Apixaban 5 mg BID		Cohort 2 Rivaroxaban 15 mg BID		Cohort 3 Edoxaban 60 mg QD		Cohort 4 Edoxaban 60 mg QD		Cohort 5 Apixaban 5 mg BID	
	Low Dose		High Dose		High Dose		High Dose		Low Dose	
	Andexanet (N=6)	Placebo (N=3)	Andexanet (N=6)	Placebo (N=3)	Andexanet (N=8)	Placebo (N=4)	Andexanet (N=8)	Placebo (N=4)	Andexanet (N=6)	Placebo (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	

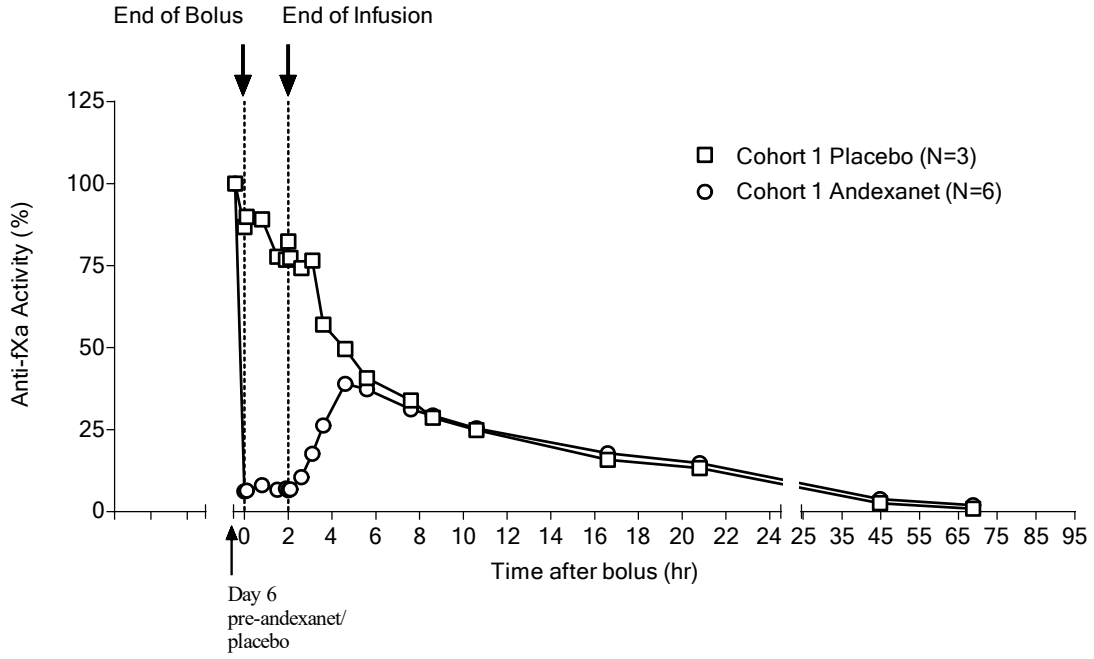
BID = Twice daily; CI = Confidence interval; CSR = Clinical study report; EOI = End of infusion; FXa = Factor Xa; QD = Once daily; SD = Standard deviation.
Cohort 1 (Japanese) = apixaban (5 mg BID) + low dose andexanet at 3 hours post apixaban.
Cohort 2 (Japanese) = rivaroxaban (15 mg BID) + high dose 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

また、andexanet 群及びプラセボ群の抗 FXa 活性のベースラインに対する平均変化率の推移をコホート別に Figure 1 に示す。

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、抗 FXa 活性はプラセボ群と同様の推移で低下した。

Figure 1: Andexanet 又はプラセボを投与したときの抗 FXa 活性のベースラインに対する平均変化率の推移［16-508 試験（パート 1）：有効性解析対象集団］

コホート 1（アピキサバン 5 mg BID、アピキサバンの最終投与 3 時間後に治験薬を投与、日本人）



コホート 2（リバーロキサバン 15 mg BID、リバーロキサバンの最終投与 4 時間後に治験薬を投与、日本人）

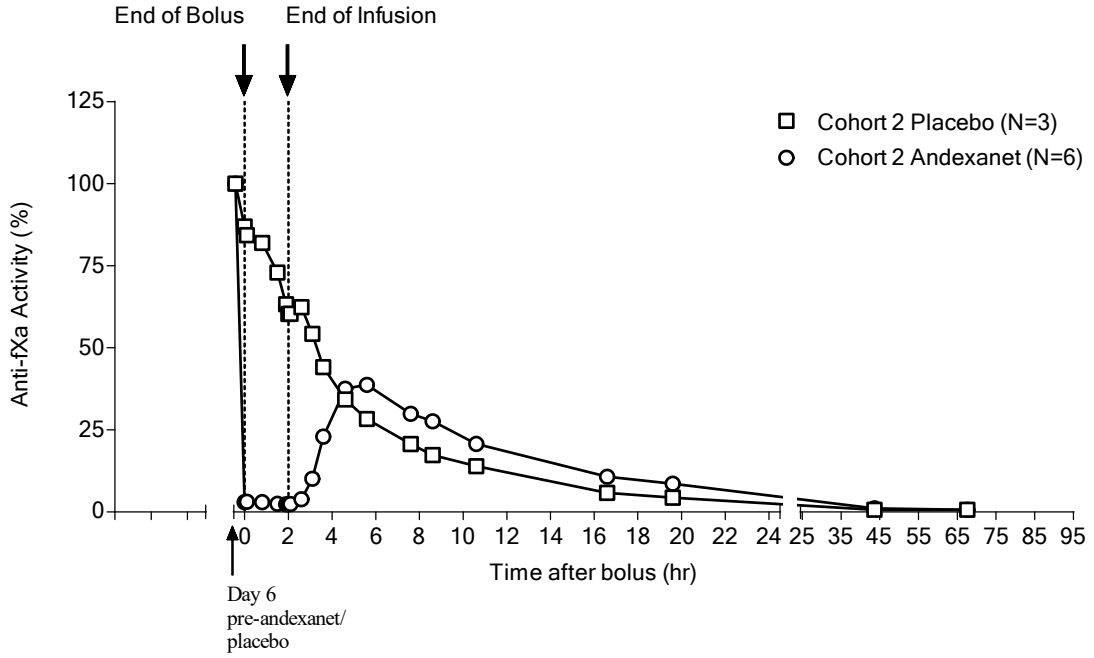
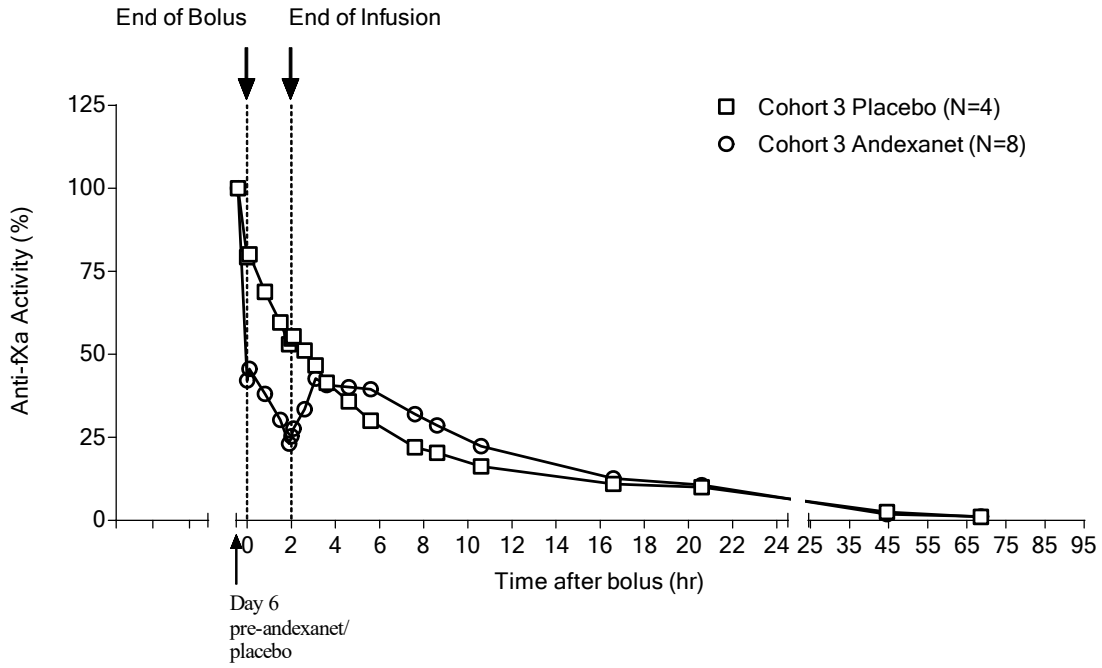


Figure 1: Andexanet 又はプラセボを投与したときの抗 FXa 活性のベースラインに対する平均変化率の推移［16-508 試験（パート 1）：有効性解析対象集団］（続き）

コホート 3（エドキサバン 60 mg QD、エドキサバンの最終投与 3 時間後に治験薬を投与、日本人）



コホート 4（エドキサバン 60 mg QD、エドキサバンの最終投与 90 分後に治験薬を投与、日本人）

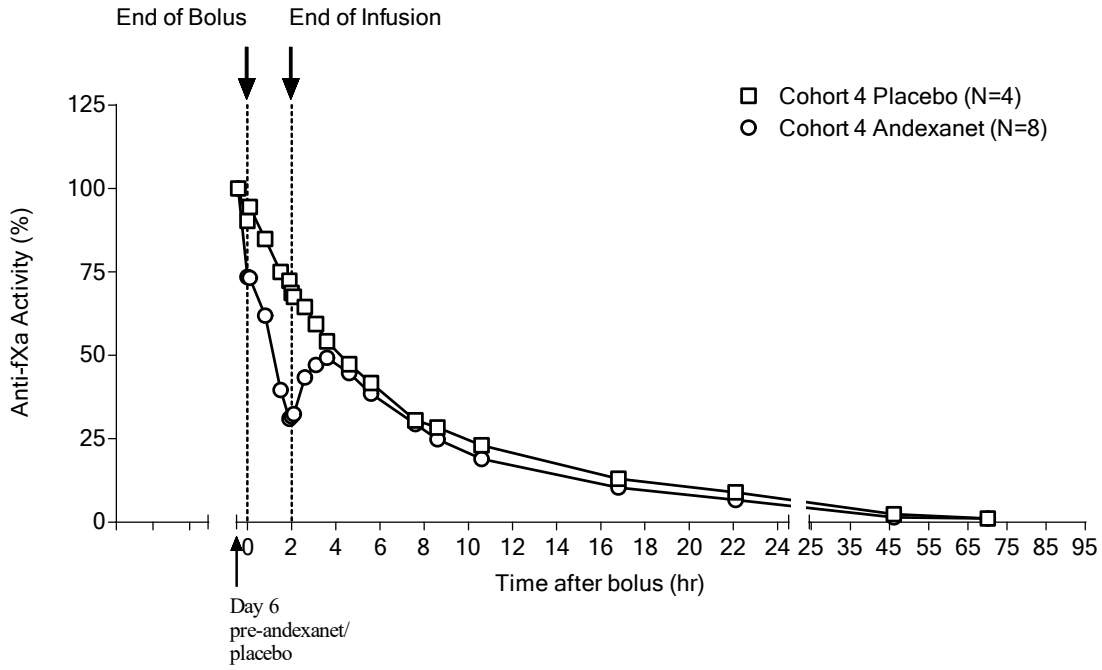
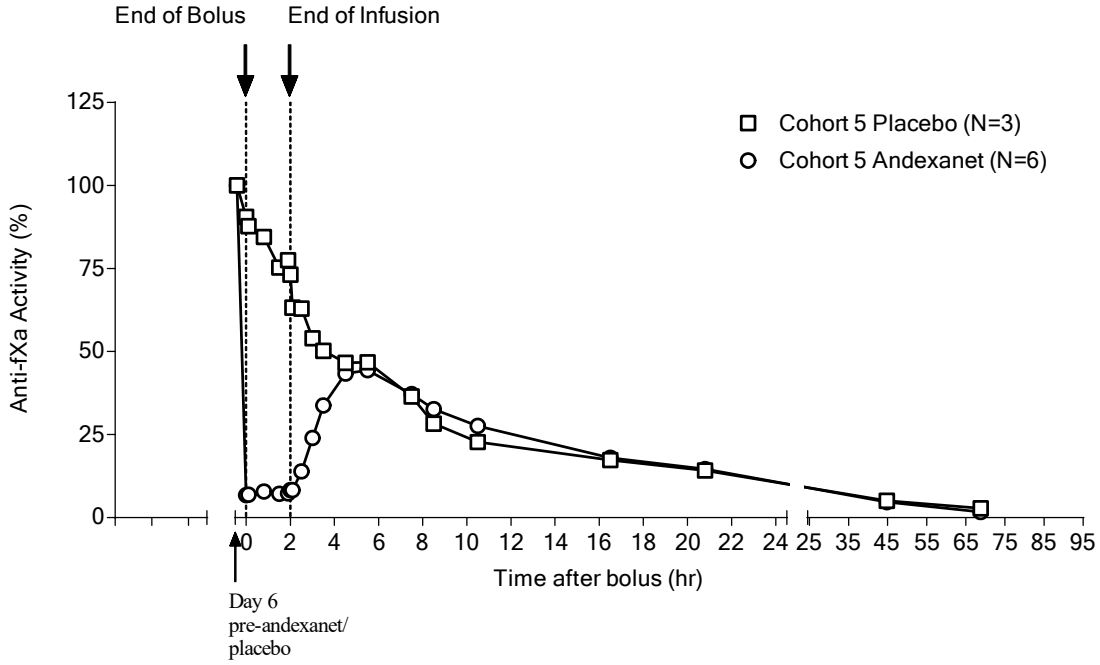


Figure 1: Andexanet 又はプラセボを投与したときの抗 FXa 活性のベースラインに対する平均変化率の推移［16-508 試験（パート 1）：有効性解析対象集団］（続き）

コホート 5（アピキサバン 5 mg BID、アピキサバンの最終投与 3 時間後に治験薬を投与、白人）



BID = Twice daily; CSR = Clinical study report; FXa = Factor Xa; QD = Once daily.
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.
Note: Day 6 の andexanet 又はプラセボの投与前及び投与後に抗 FXa 活性を測定した。抗 FXa 活性のベースライン（andexanet 又はプラセボ投与前）に対する平均変化率を図に示した。
Source: 16-508 study (Part 1) CSR Figure 11.5.1.1-1

2.1.3.2 Andexanet を投与した日本人被験者（コホート 1）と白人被験者（コホート 5）の比較

コホート 1（アピキサバン、日本人）及びコホート 5（アピキサバン、白人）の andexanet 群について、抗 FXa 活性のベースラインから EOI 最低値までの変化率を Table 12 に示す。

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は、コホート 1（アピキサバン、日本人）が-93.83%、コホート 5（アピキサバン、白人）が-93.00%であり、ほぼ同じであった。

Table 12: 日本人及び白人被験者に andexanet を投与したときの抗 FXa 活性のベースラインから EOI 最低値までの平均変化率［16-508 試験（パート 1）：有効性解析対象集団］

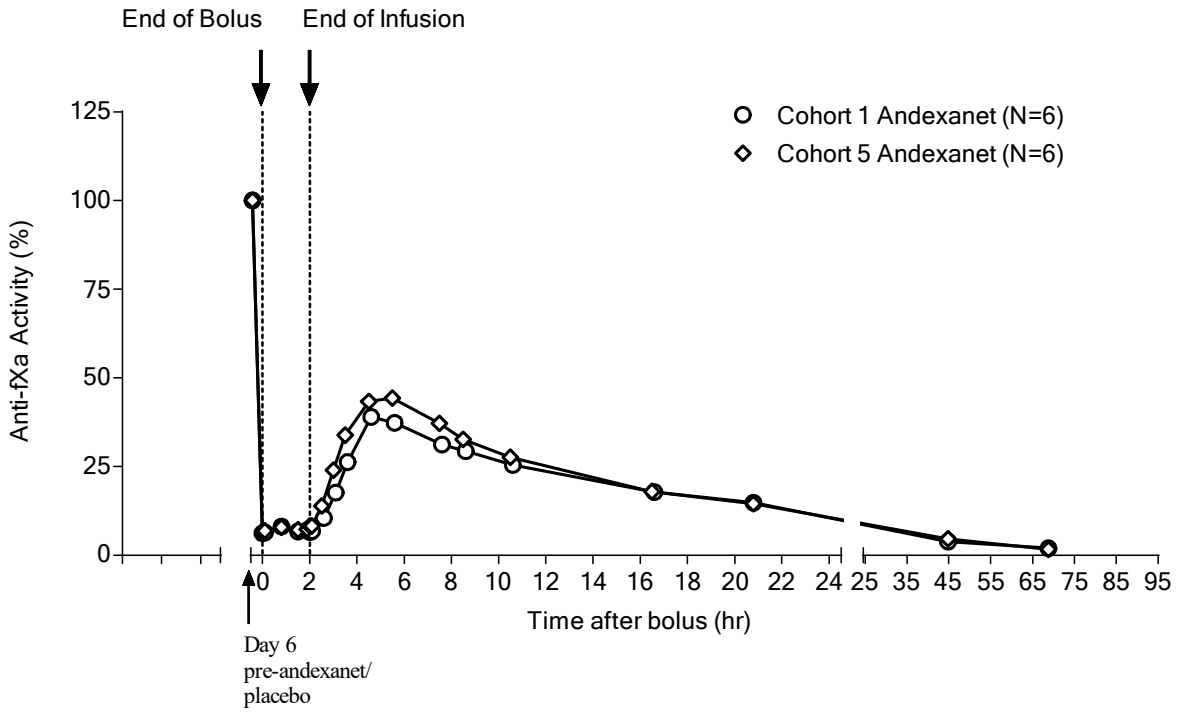
	Cohort 1 Apixaban Japanese	Cohort 5 Apixaban Caucasian	Cohort 1 vs. Cohort 5 Japanese - Caucasian
Percent change from baseline to EOI nadir[a]			
n	6	6	—
Mean[b]	-93.83	-93.00	—
90% CI	(-95.09, -92.58)	(-94.26, -91.74)	—
Mean difference[b]	—	—	-0.83
90% CI of mean difference	—	—	(-2.61, 0.94)

ANOVA = Analysis of variance; BID = Twice daily; CI = Confidence interval; CSR = Clinical study report; EOI = End of infusion; FXa = Factor Xa.
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.
n = 評価可能な抗 FXa 活性の測定値が得られた被験者数
[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] 平均変化率の差（コホート 1 - コホート 5）は人種を因子として one-way ANOVA モデルで算出した。
Source: 16-508 study (Part 1) CSR Table 11.5.1.1-3

また、コホート 1（アピキサバン、日本人）及びコホート 5（アピキサバン、白人）の andexanet 群について、抗 FXa 活性のベースラインに対する平均変化率の推移を Figure 2 に示す。

Andexanet 投与後の抗 FXa 活性（平均変化率）の推移はコホート 1（アピキサバン、日本人）とコホート 5（アピキサバン、白人）でほぼ同じであった。

Figure 2: コホート 1（日本人）及びコホート 5（白人）で andexanet を投与したときの抗 FXa 活性のベースラインに対する平均変化率の推移［16-508 試験（パート 1）：有効性解析対象集団］



BID = Twice daily; CSR = Clinical study report; FXa = Factor Xa.
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.
Note: Day 6 の andexanet 投与前及び投与後に抗 FXa 活性を測定した。抗 FXa 活性のベースライン（andexanet 投与前）に対する平均変化率を図に示した。
Source: 16-508 study (Part 1) CSR Figure 11.5.1.1-2

2.1.4 有効性の副次評価項目

2.1.4.1 抗 FXa 活性のベースラインから EOB 最低値までの変化率

2.1.4.1.1 Andexanet 群とプラセボ群の比較（コホート別）

Andexanet 群及びプラセボ群の抗 FXa 活性のベースラインから EOB 最低値までの変化率をコホート別に Table 13 に示す。

すべてのコホート（コホート 1～5）で、抗 FXa 活性のベースラインから EOB 最低値までの平均変化率（低下）は、andexanet 群がプラセボ群よりも大きかった。その群間差（andexanet 群 - プラセボ群）は、コホート 1 で-80.00%（95%CI：-83.00%、-77.00%）、コホート 2 で-79.50%（95%CI：-97.00%、-67.00%）、コホート 3 で-37.00%（95%CI：-66.00%、5.00%）、コホート 4 で-10.50%（95%CI：-59.00%、10.00%）、コホート 5 で-84.00%（95%CI：-87.00%、-71.00%）］であった。

Table 13: 抗 FXa 活性のベースラインから EOB 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 Apixaban 5 mg BID		Cohort 2 Rivaroxaban 15 mg BID		Cohort 3 Edoxaban 60 mg QD		Cohort 4 Edoxaban 60 mg QD		Cohort 5 Apixaban 5 mg BID	
	Low Dose		High Dose		High Dose		High Dose		Low Dose	
	Andexanet (N=6)	Placebo (N=3)	Andexanet (N=6)	Placebo (N=3)	Andexanet (N=8)	Placebo (N=4)	Andexanet (N=8)	Placebo (N=4)	Andexanet (N=6)	Placebo (N=3)
Percent change from baseline to EOB nadir[a]										
n	6	3	6	3	8	4	8	4	6	3
Mean	-94.00	-13.67	-97.17	-16.00	-59.25	-22.75	-28.63	-10.50	-93.50	-12.67
SD	1.26	1.53	0.98	14.11	26.14	15.76	24.40	12.07	0.84	7.37
Comparison of percent change from baseline to EOB nadir[a]										
n1/n2	6/3		6/3		8/4		8/4		6/3	
Location shift[b]	-80.00		-79.50		-37.00		-10.50		-84.00	
95% CI[b]	(-83.00, -77.00)		(-97.00, -67.00)		(-66.00, 5.00)		(-59.00, 10.00)		(-87.00, -71.00)	
Nominal p-value[c]	0.0256		0.0250		0.0740		0.1066		0.0219	

BID = Twice daily; CI = Confidence interval; CSR = Clinical study report; EOB = End of bolus; 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] EOB nadir を、各被験者のボーラス投与終了後 2 分及び 5 分の値のうち低い値とした。
[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] 両側 Wilcoxon の順位和検定
Source: 16-508 study (Part 1) CSR Table 11.5.1.2-1、Table 11.5.1.2-2

2.1.4.1.2 Andexanet を投与した日本人被験者（コホート 1）と白人被験者（コホート 5）の比較

コホート 1（アピキサバン、日本人）及びコホート 5（アピキサバン、白人）の andexanet 群について、抗 FXa 活性のベースラインから EOB 最低値までの変化率を Table 14 に示す。

Andexanet 群の抗 FXa 活性のベースラインから EOB 最低値までの平均変化率は、コホート 1（アピキサバン、日本人）が-94.00%、コホート 5（アピキサバン、白人）が-93.50%であり、ほぼ同じであった。

Table 14: 日本人及び白人被験者に andexanet を投与したときの抗 FXa 活性のベースラインから EOB 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 Apixaban Japanese	Cohort 5 Apixaban Caucasian	Cohort 1 vs. Cohort 5 Japanese - Caucasian
Percent change from baseline to EOB nadir[a]			
n	6	6	—
Mean[b]	-94.00	-93.50	—
90% CI	(-94.79, -93.21)	(-94.29, -92.71)	—
Mean difference[b]	—	—	-0.50
90% CI of mean difference	—	—	(-1.62, 0.62)

ANOVA = Analysis of variance; BID = Twice daily; CI = Confidence interval; CSR = Clinical study report; EOB = End of bolus; FXa = Factor Xa.
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.
n = 評価可能な抗 FXa 活性の測定値が得られた被験者数
[a] EOB nadir を、各被験者のボーラス投与終了後 2 分及び 5 分の値のうち低い値とした。
[b] 平均変化率の差（コホート 1 - コホート 5）は人種を因子として one-way ANOVA モデルで算出した。
Source: 16-508 study (Part 1) CSR Table 11.5.1.2-3

2.1.4.2 非結合型 FXa 阻害剤濃度のベースラインから EOB 最低値及び EOI 最低値までの変化率

2.1.4.2.1 Andexanet 群とプラセボ群の比較（コホート別）

Andexanet 群及びプラセボ群の非結合型 FXa 阻害剤濃度のベースラインから EOB 最低値及び EOI 最低値までの変化率をコホート別に Table 15 に示す。

すべてのコホート（コホート 1～5）で、非結合型 FXa 阻害剤濃度のベースラインから EOB 最低値までの平均変化率（低下）は、andexanet 群がプラセボ群よりも大きく、その群間差（andexanet 群 - プラセボ群）は、コホート 1 で-81.06%（95%CI：-92.99%、-71.96%）、コホート 2 で-69.15%（95%CI：-96.91%、-48.64%）、コホート 3 で-57.39%（95%CI：-72.07%、-40.03%）、コホート 4 で-54.96%（95%CI：-80.42%、-25.50%）、コホート 5 で-100.25%（95%CI：-133.08%、-84.48%）であった。同様に、ベースラインから EOI 最低値までの平均変化率（低下）も、andexanet 群がプラセボ群よりも大きく、その群間差（andexanet 群 - プラセボ群）は、コホート 1 で-59.39%（95%CI：-66.48%、-52.62%）、コホート 2 で-59.26%（95%CI：-70.34%、-26.94%）、コホート 3 で-36.76%（95%CI：-46.14%、-29.76%）、コホート 4 で-36.82%（95%CI：-55.81%、-20.46%）、コ

ホート 5 で-61.67%（95%CI：-75.82%、-43.78%）であった。以上のように、andexanet は非結合型 FXa 阻害剤濃度をプラセボよりも低下させた。

Table 15: 非結合型 FXa 阻害剤濃度のベースラインから EOB 最低値及び 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 Apixaban 5 mg BID		Cohort 2 Rivaroxaban 15 mg BID		Cohort 3 Edoxaban 60 mg QD		Cohort 4 Edoxaban 60 mg QD		Cohort 5 Apixaban 5 mg BID	
	Low Dose Andexanet (N=6)	Placebo (N=3)	High Dose Andexanet (N=6)	Placebo (N=3)	High Dose Andexanet (N=8)	Placebo (N=4)	High Dose Andexanet (N=8)	Placebo (N=4)	Low Dose Andexanet (N=6)	Placebo (N=3)
Percent change from baseline to EOB nadir[a]										
n	6	3	6	3	8	4	8	4	6	3
Mean	-92.83	-10.69	-97.20	-25.56	-74.88	-18.33	-58.97	-5.27	-94.68	11.25
SD	1.40	8.42	0.98	23.15	10.62	7.99	13.65	17.77	1.25	23.03
Comparison of percent change from baseline to EOB nadir[a]										
n1/n2	6/3		6/3		8/4		8/4		6/3	
Location shift[b]	-81.06		-69.15		-57.39		-54.96		-100.25	
95% CI[b]	(-92.99, -71.96)		(-96.91, -48.64)		(-72.07, -40.03)		(-80.42, -25.50)		(-133.08, -84.48)	
Nominal p-value[c]	0.0282		0.0282		0.0085		0.0085		0.0282	
Percent change from baseline to EOI nadir[d]										
n	6	3	6	3	8	4	8	4	6	3
Mean	-92.747	-33.153	-98.430	-46.260	-83.995	-46.548	-79.706	-41.183	-93.640	-33.217
SD	1.482	4.837	0.576	21.802	7.466	5.116	7.760	13.199	2.110	13.603
Comparison of percent change from baseline to EOI nadir[d]										
n1/n2	6/3		6/3		8/4		8/4		6/3	
Location shift[b]	-59.39		-59.26		-36.76		-36.82		-61.67	
95% CI[b]	(-66.48, -52.62)		(-70.34, -26.94)		(-46.14, -29.76)		(-55.81, -20.46)		(-75.82, -43.78)	
Nominal p-value[c]	0.0282		0.0282		0.0085		0.0085		0.0282	

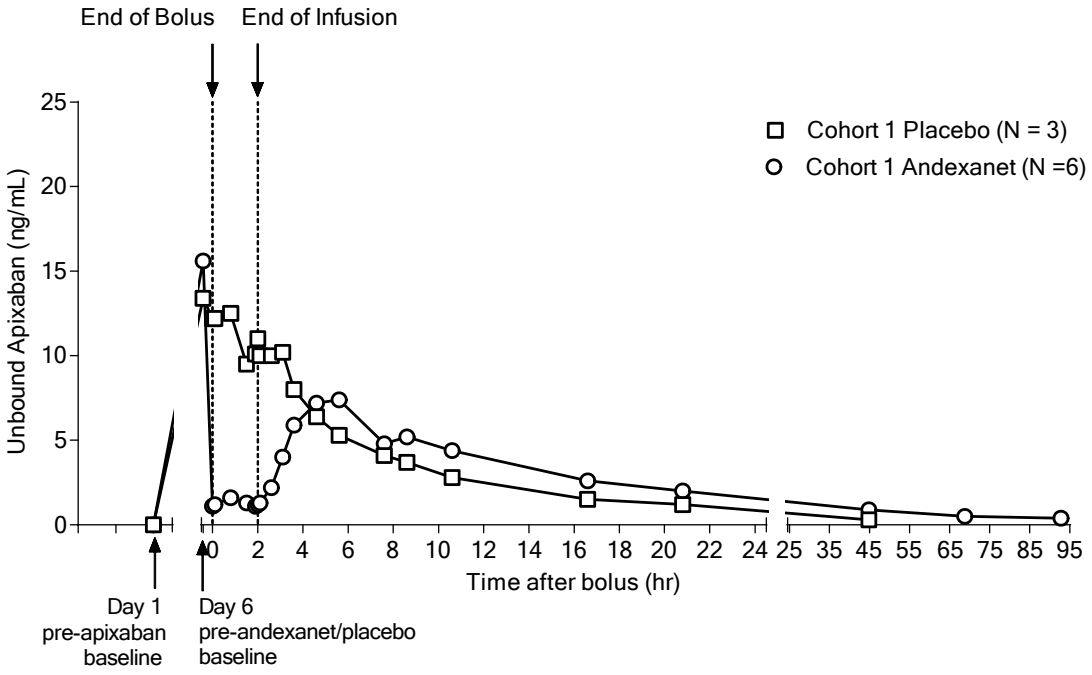
BID = Twice daily; CI = Confidence interval; CSR = Clinical study report; EOB = End of bolus; EOI = End of infusion; FXa = Factor Xa; QD = Once daily; SD = Standard deviation.
Cohort 1 (Japanese) = apixaban (5 mg BID) + low dose andexanet at 3 hours post apixaban.
Cohort 2 (Japanese) = rivaroxaban (15 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 = 評価可能な非結合型 FXa 阻害剤濃度の測定値が得られた被験者数
n1/n2 = Andexanet 群で評価可能な非結合型 FXa 阻害剤濃度の測定値が得られた被験者数/プラセボ群で評価可能な非結合型 FXa 阻害剤濃度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] EOB nadir を、各被験者のボーラス投与終了後 2 分及び 5 分の値のうち低い値とした。
[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] 両側 Wilcoxon の順位和検定
[d] 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。
Source: 16-508 study (Part 1) CSR Table 11.5.1.2-4、Table 11.5.1.2-5、Table 11.5.1.2-7、Table 11.5.1.2-8

また、andexanet 群又はプラセボ群の非結合型 FXa 阻害剤濃度の平均値の推移をコホート別に Figure 3 に示す。

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。

Figure 3: Andexanet 又はプラセボを投与したときの非結合型 FXa 阻害剤濃度の平均値の推移［16-508 試験（パート 1）：有効性解析対象集団］

コホート 1（アピキサバン 5 mg BID、アピキサバンの最終投与 3 時間後に治験薬を投与、日本人）



コホート 2（リバーロキサバン 15 mg BID、リバーロキサバンの最終投与 4 時間後に治験薬を投与、日本人）

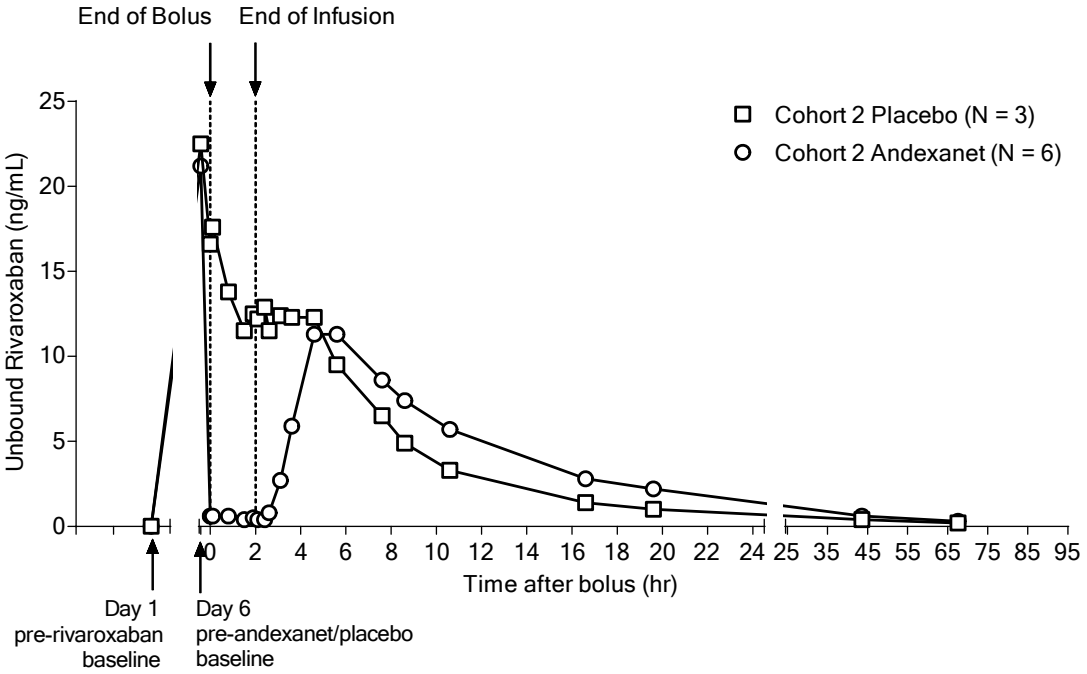
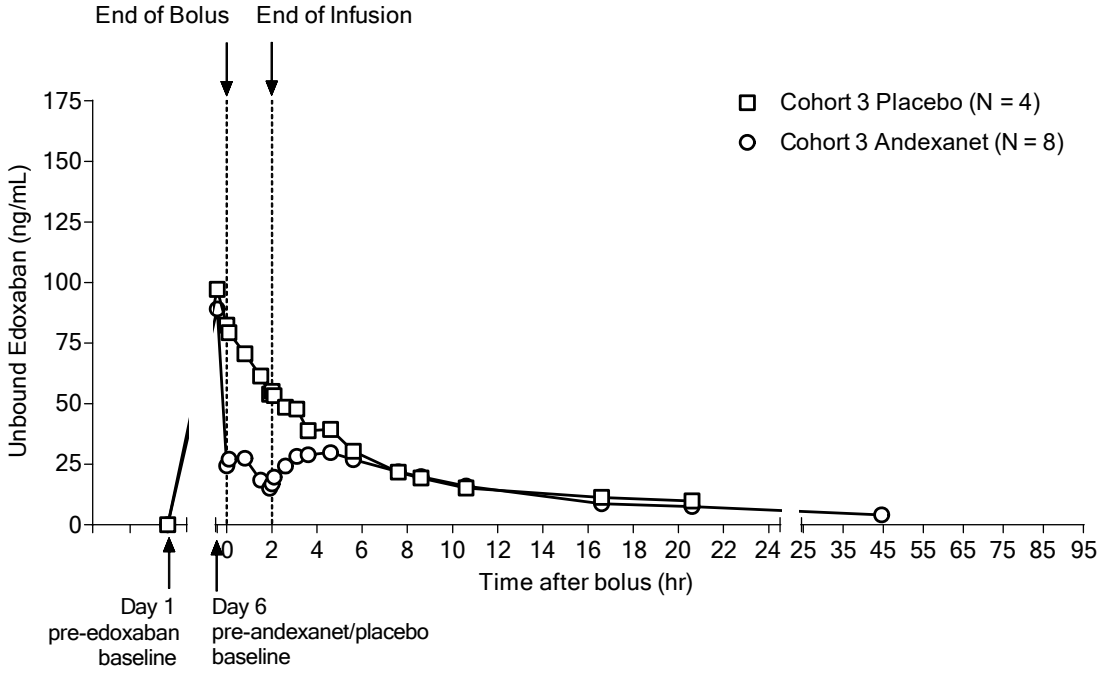


Figure 3: Andexanet 又はプラセボを投与したときの非結合型 FXa 阻害剤濃度の平均値の推移［16-508 試験（パート 1）：有効性解析対象集団］（続き）

コホート 3（エドキサバン 60 mg QD、エドキサバンの最終投与 3 時間後に治験薬を投与、日本人）



コホート 4（エドキサバン 60 mg QD、エドキサバンの最終投与 90 分後に治験薬を投与、日本人）

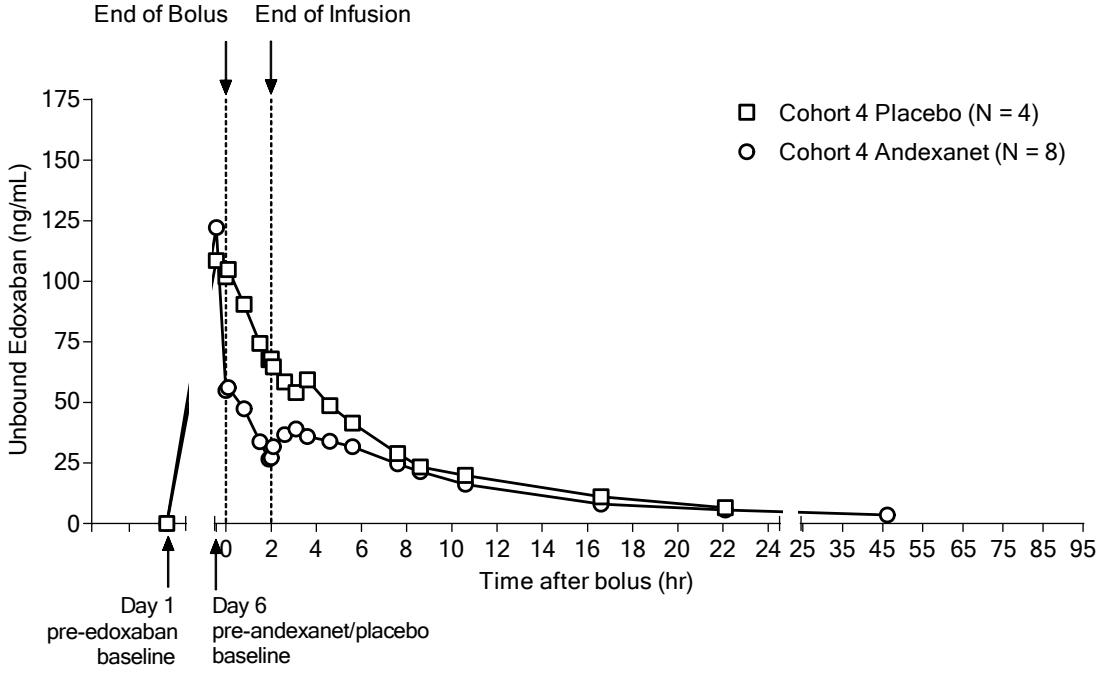
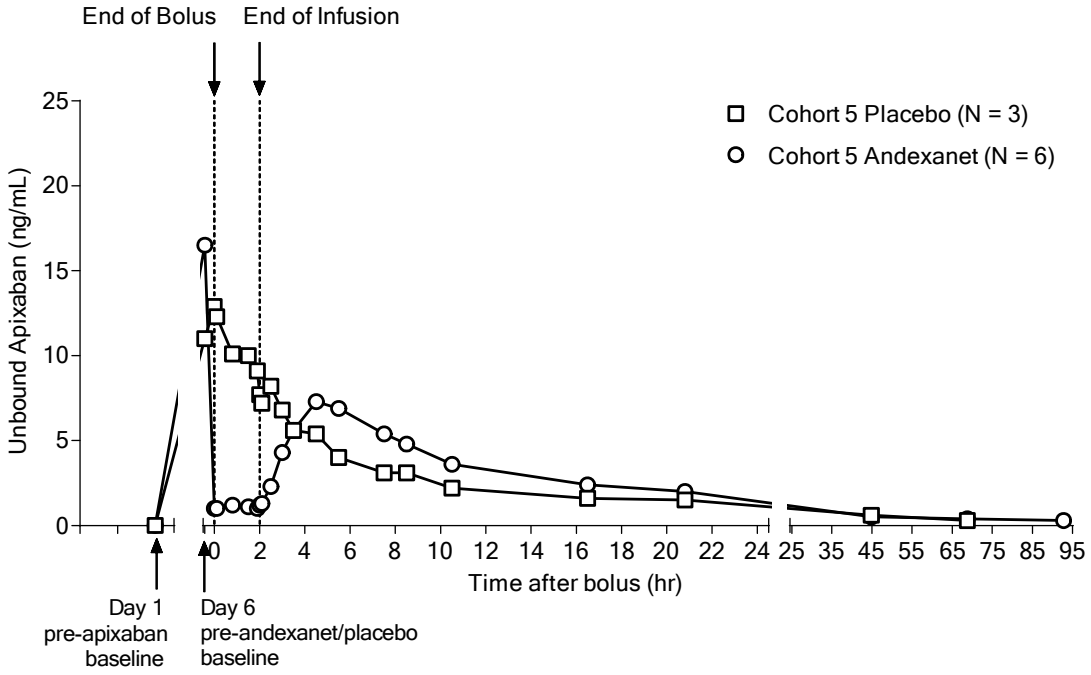


Figure 3: Andexanet 又はプラセボを投与したときの非結合型 FXa 阻害剤濃度の平均値の推移［16-508 試験（パート 1）：有効性解析対象集団］（続き）

コホート 5（アピキサバン 5 mg BID、アピキサバンの最終投与 3 時間後に治験薬を投与、白人）



BID = Twice daily; CSR = Clinical study report; FXa = Factor Xa; QD = Once daily.
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.
Note: Day 6 の andexanet 又はプラセボの投与前及び投与後に非結合型 FXa 阻害剤濃度を測定した。
Source: 16-508 study (Part 1) CSR Figure 11.5.1.2-1

2.1.4.2.2 Andexanet を投与した日本人被験者（コホート 1）と白人被験者（コホート 5）の比較

コホート 1（アピキサバン、日本人）及びコホート 5（アピキサバン、白人）の andexanet 群について、非結合型アピキサバン濃度のベースラインから EOB 最低値及び EOI 最低値までの変化率を Table 16 に示す。

Andexanet 群の非結合型アピキサバン濃度のベースラインから EOB 最低値までの平均変化率は、コホート 1（アピキサバン、日本人）が-92.83%、コホート 5（アピキサバン、白人）が-94.68%であり、ほぼ同じであった。また、ベースラインから EOI 最低値までの平均変化率も、コホート 1（アピキサバン、日本人）が-92.75%、コホート 5（アピキサバン、白人）が-93.64%であり、ほぼ同じであった。

Table 16: 日本人及び白人被験者にandexanetを投与したときの非結合型アピキサバン濃度のベースラインからEOB最低値及び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］

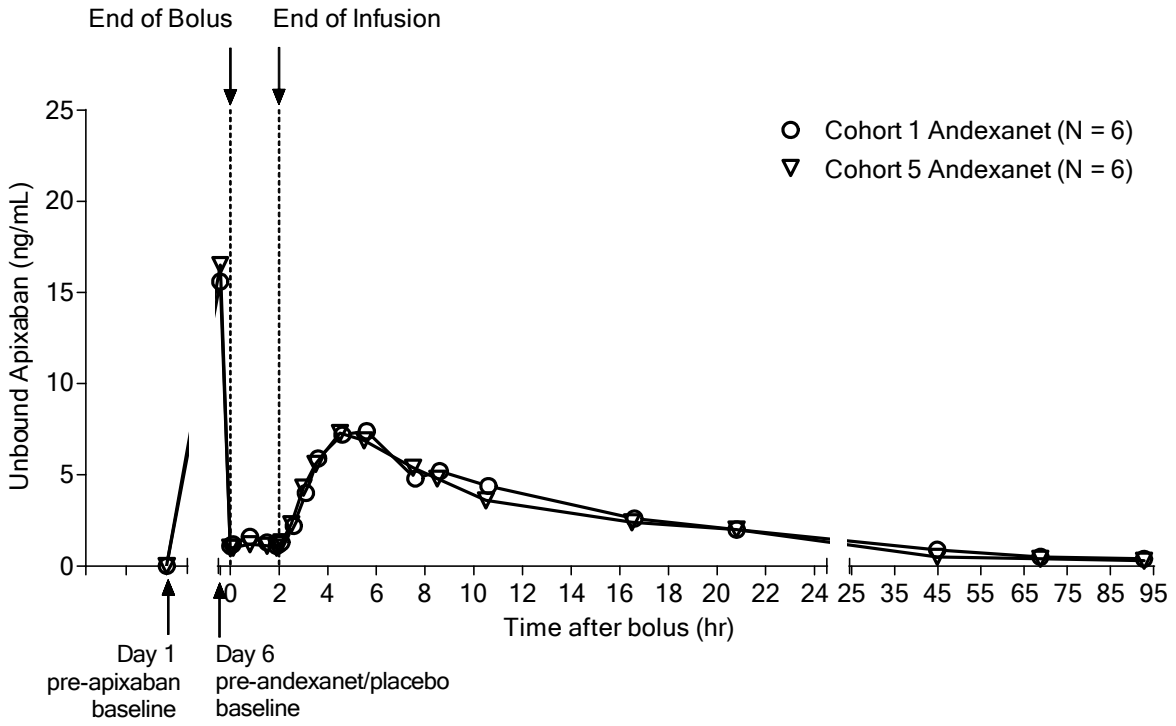
	Cohort 1 Apixaban Japanese	Cohort 5 Apixaban Caucasian	Cohort 1 vs. Cohort 5 Japanese - Caucasian
Percent change from baseline to EOB nadir[a]			
n	6	6	—
Mean[b]	-92.83	-94.68	—
90% CI	(-93.81, -91.85)	(-95.66, -93.70)	—
Mean difference[b]	—	—	1.85
90% CI of mean difference	—	—	(0.46, 3.24)
Percent change from baseline to EOI nadir[c]			
n	6	6	—
Mean[b]	-92.75	-93.64	—
90% CI	(-94.10, -91.40)	(-94.99, -92.29)	—
Mean difference[b]	—	—	0.89
90% CI of mean difference	—	—	(-1.01, 2.80)

ANOVA = Analysis of variance; BID = Twice daily; CI = Confidence interval; CSR = Clinical study report; EOB = End of bolus; EOI = End of infusion.
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.
n = 評価可能な非結合型アピキサバン濃度の測定値が得られた被験者数
[a] EOB nadir を、各被験者のボーラス投与終了後 2 分及び 5 分の値のうち低い値とした。
[b] 平均変化率の差（コホート 1 - コホート 5）は人種を因子として one-way ANOVA モデルで算出した。
[c] 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。
Source: 16-508 study (Part 1) CSR Table 11.5.1.2-6、Table 11.5.1.2-9

また、コホート 1（アピキサバン、日本人）及びコホート 5（アピキサバン、白人）の andexanet 群での非結合型アピキサバン濃度の平均値の推移を Figure 4 に示す。

Andexanet 投与後の非結合型アピキサバン濃度（平均値）の推移はコホート 1（アピキサバン、日本人）とコホート 5（アピキサバン、白人）でほぼ同じであった。

Figure 4: コホート 1（日本人）及びコホート 5（白人）で andexanet を投与したときの非結合型アピキサバン濃度の平均値の推移［16-508 試験（パート 1）：有効性解析対象集団］



BID = Twice daily; CSR = Clinical study report.
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.
Note: Day 6 の andexanet の投与前及び投与後に非結合型アピキサバン濃度を測定した。
Source: 16-508 study (Part 1) CSR Figure 11.5.1.2-2

2.1.4.3 ETP のベースラインから EOB 最高値及び EOI 最高値までの変化量

2.1.4.3.1 Andexanet 群とプラセボ群の比較（コホート別）

Andexanet 群及びプラセボ群の ETP のベースラインから EOB 最高値及び EOI 最高値までの変化量をコホート別に Table 17 に示す。

すべてのコホート（コホート 1～5）で、ETP のベースラインから EOB 最高値までの平均変化量は、andexanet 群がプラセボ群よりも大きく、その群間差（andexanet 群 - プラセボ群）は、コホート 1 で 965.09（95%CI：474.48、1377.35）nM•min、コホート 2 で 1127.29（95%CI：769.46、1575.02）nM•min、コホート 3 で 574.89（95%CI：307.65、1175.28）nM•min、コホート 4 で 715.34（95%CI：535.38、836.40）nM•min、コホート 5 で 1141.17（95%CI：964.03、1736.78）nM•min であった。同様に、ベースラインから EOI 最高値までの平均変化量も、andexanet 群がプラセボ群よりも大きく、その群間差（andexanet 群 - プラセボ群）はコホート 1 で 826.90（95%CI：505.40、1362.11）nM•min、コホート 2 で 1125.70（95%CI：873.87、1552.77）nM•min、コホート 3 で 538.84（95%CI：291.20、1077.46）nM•min、コホート 4 で 687.57（95%CI：500.92、902.73）nM•min、コホート 5 で 1012.45（95%CI：859.08、1352.05）nM•min であった。

Table 17: ETP のベースラインから EOB 最高値及び EOI 最高値までの変化量［16-508 試験（パート 1）：有効性解析対象集団］

	Cohort 1 Apixaban 5 mg BID		**Cohort 2 Rivaroxaban 15 mg BID**		**Cohort 3 Edoxaban 60 mg QD**		**Cohort 4 Edoxaban 60 mg QD**		**Cohort 5 Apixaban 5 mg BID**	
	Low Dose		**High Dose**		**High Dose**		**High Dose**		**Low Dose**	
	Andexanet (N=6)	**Placebo (N=3)**	**Andexanet (N=6)**	**Placebo (N=3)**	**Andexanet (N=8)**	**Placebo (N=4)**	**Andexanet (N=8)**	**Placebo (N=4)**	**Andexanet (N=6)**	**Placebo (N=3)**
Change from baseline to EOB peak[a] [nM•min]										
n	6	3	6	3	8	4	8	4	6	3
Mean	1121.71	191.82	1352.90	217.91	821.46	183.73	771.34	71.47	1313.78	74.40
SD	318.21	38.09	156.20	164.76	304.05	144.89	127.50	66.11	233.77	85.97
Comparison of change from baseline to EOB peak[a]										
n1/n2	6/3		6/3		8/4		8/4		6/3	
Location shift[b]	965.09		1127.29		574.89		715.34		1141.17	
95% CI[b]	(474.48, 1377.35)		(769.46, 1575.02)		(307.65, 1175.28)		(535.38, 836.40)		(964.03, 1736.78)	
Nominal p-value[c]	0.0282		0.0282		0.0085		0.0085		0.0282	
Change from baseline to EOI peak[d] [nM•min]										
n	6	3	6	3	8	4	8	4	6	3
Mean	1074.657	172.893	1360.998	207.330	912.675	321.318	922.533	223.735	1190.150	129.943
SD	344.9680	16.0560	178.7520	80.2900	289.8770	169.9790	129.5620	82.2950	165.2590	29.0510
Comparison of change from baseline to EOI peak[d]										
n1/n2	6/3		6/3		8/4		8/4		6/3	
Location shift[b]	826.90		1125.70		538.84		687.57		1012.45	
95% CI[b]	(505.40, 1362.11)		(873.87, 1552.77)		(291.20, 1077.46)		(500.92, 902.73)		(859.08, 1352.05)	
Nominal p-value[c]	0.0282		0.0282		0.0085		0.0085		0.0282	

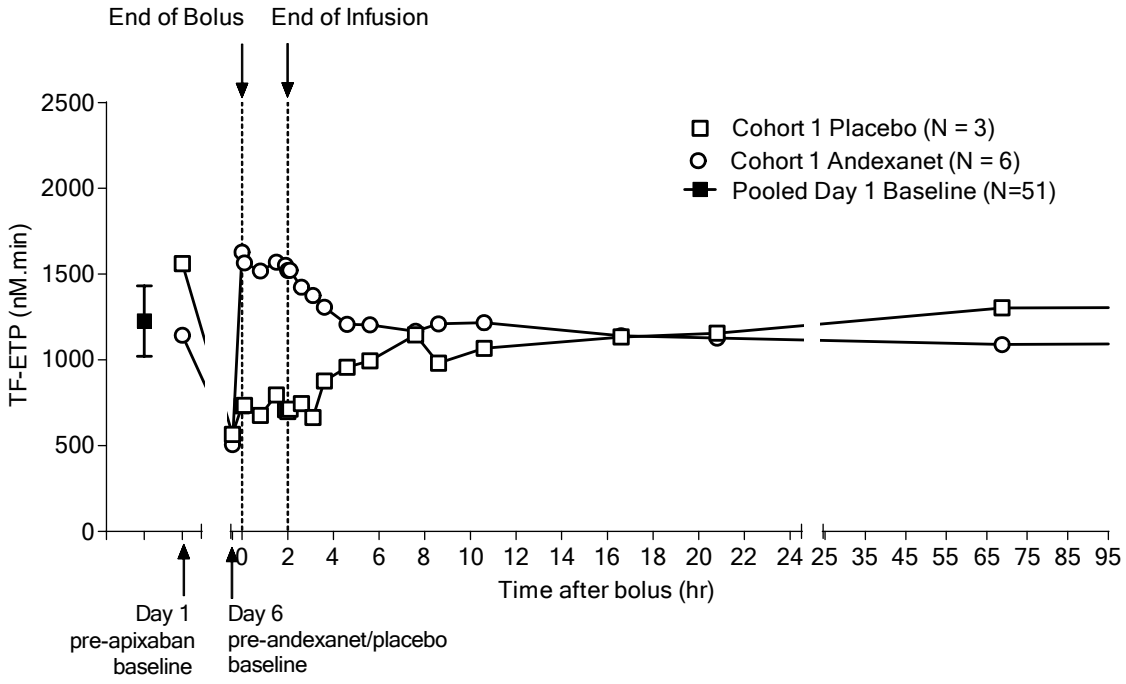
BID = Twice daily; CI = Confidence interval; CSR = Clinical study report; EOB = End of bolus; EOI = End of infusion; ETP = Endogenous thrombin potential; QD = Once daily; SD = Standard deviation.
Cohort 1 (Japanese) = apixaban (5 mg BID) + low dose andexanet at 3 hours post apixaban.
Cohort 2 (Japanese) = 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 ETP の測定値が得られた被験者数
n1/n2 = Andexanet 群で評価可能な ETP の測定値が得られた被験者数/プラセボ群で評価可能な ETP 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] EOB 最高値を、各被験者のボーラス投与終了後 2 分及び 5 分の値のうち高い値とした。
[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] 両側 Wilcoxon の順位和検定
[d] EOI 最高値を、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高い値とした。
Source: 16-508 study (Part 1) CSR Table 11.5.1.2-10、Table 11.5.1.2-11、Table 11.5.1.2-15、Table 11.5.1.2-16

また、andexanet 群及びプラセボ群の ETP の平均値の推移をコホート別に Figure 5 に示す。

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。

Figure 5: Andexanet 又はプラセボを投与したときの ETP の平均値の推移［16-508 試験（パート 1）：有効性解析対象集団］

コホート 1（アピキサバン 5 mg BID、アピキサバンの最終投与 3 時間後に治験薬を投与、日本人）



コホート 2（リバーロキサバン 15 mg BID、リバーロキサバンの最終投与 4 時間後に治験薬を投与、日本人）

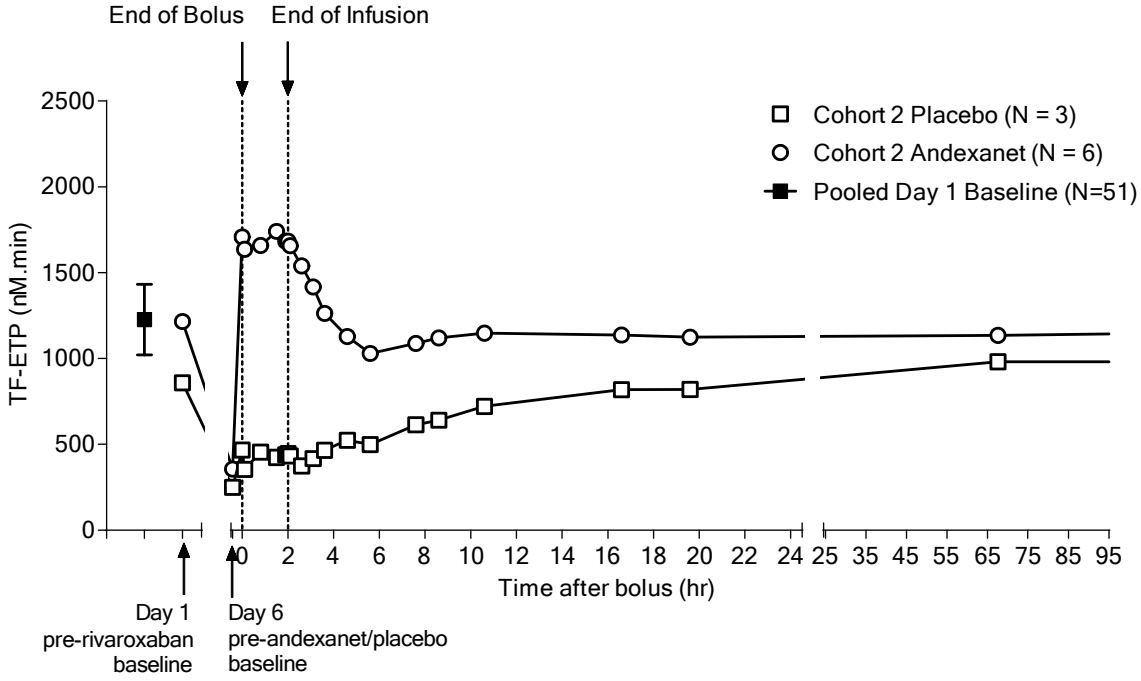
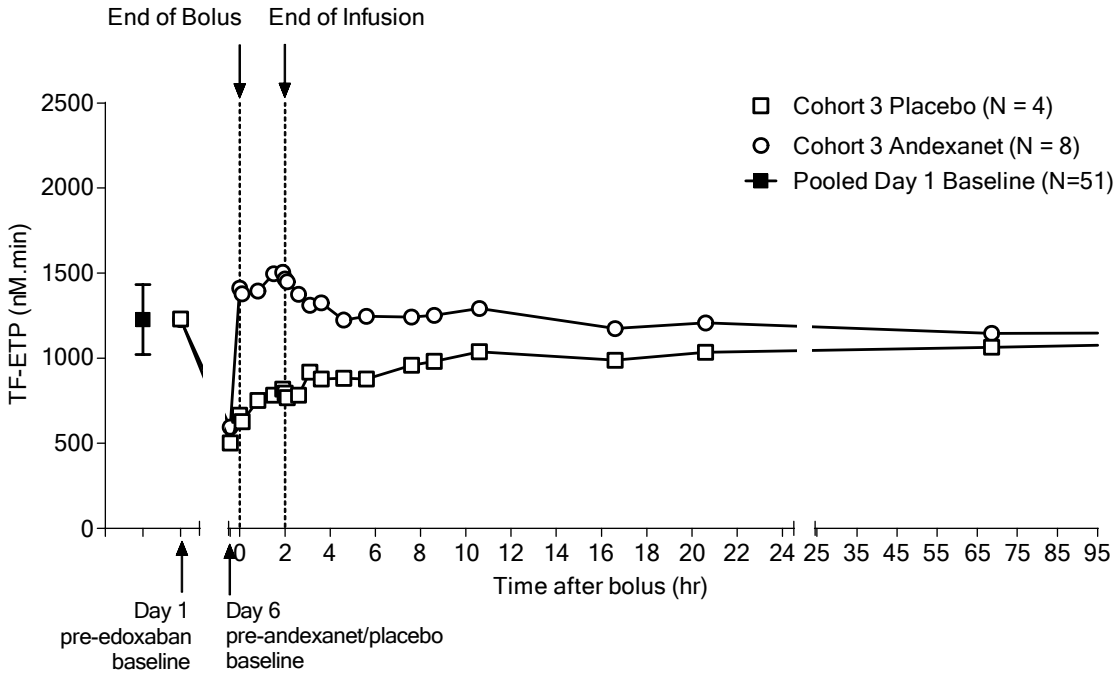


Figure 5: Andexanet 又はプラセボを投与したときの ETP の平均値の推移［16-508 試験（パート 1）：有効性解析対象集団］（続き）

コホート 3（エドキサバン 60 mg QD、エドキサバンの最終投与 3 時間後に治験薬を投与、日本人）



コホート 4（エドキサバン 60 mg QD、エドキサバンの最終投与 90 分後に治験薬を投与、日本人）

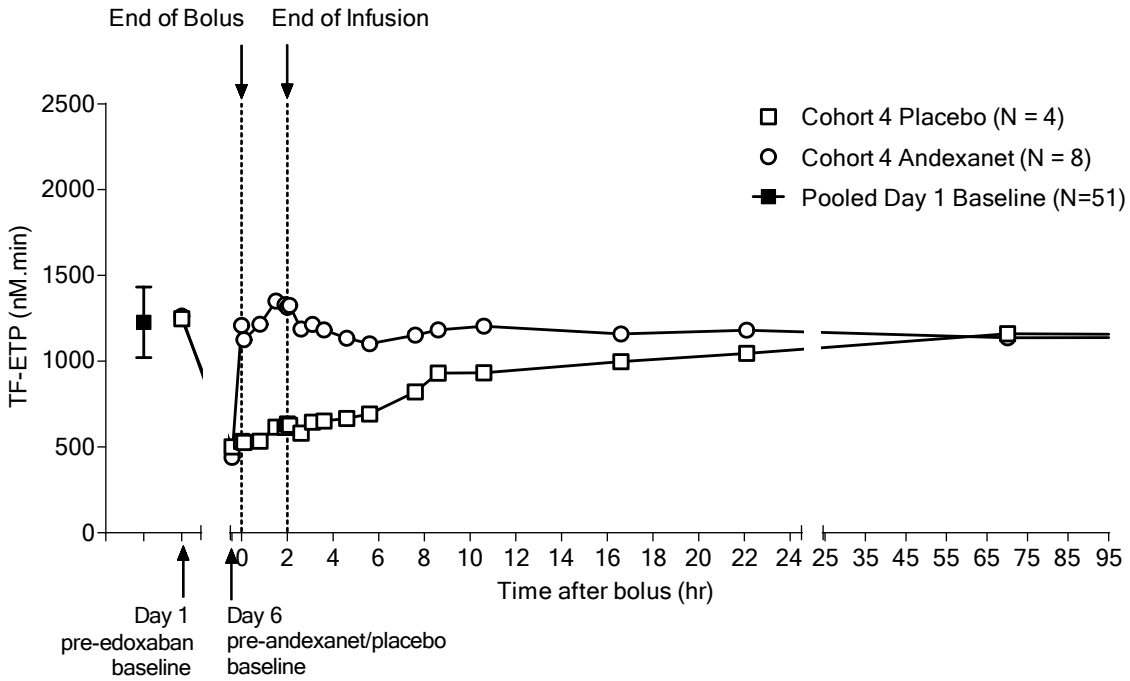
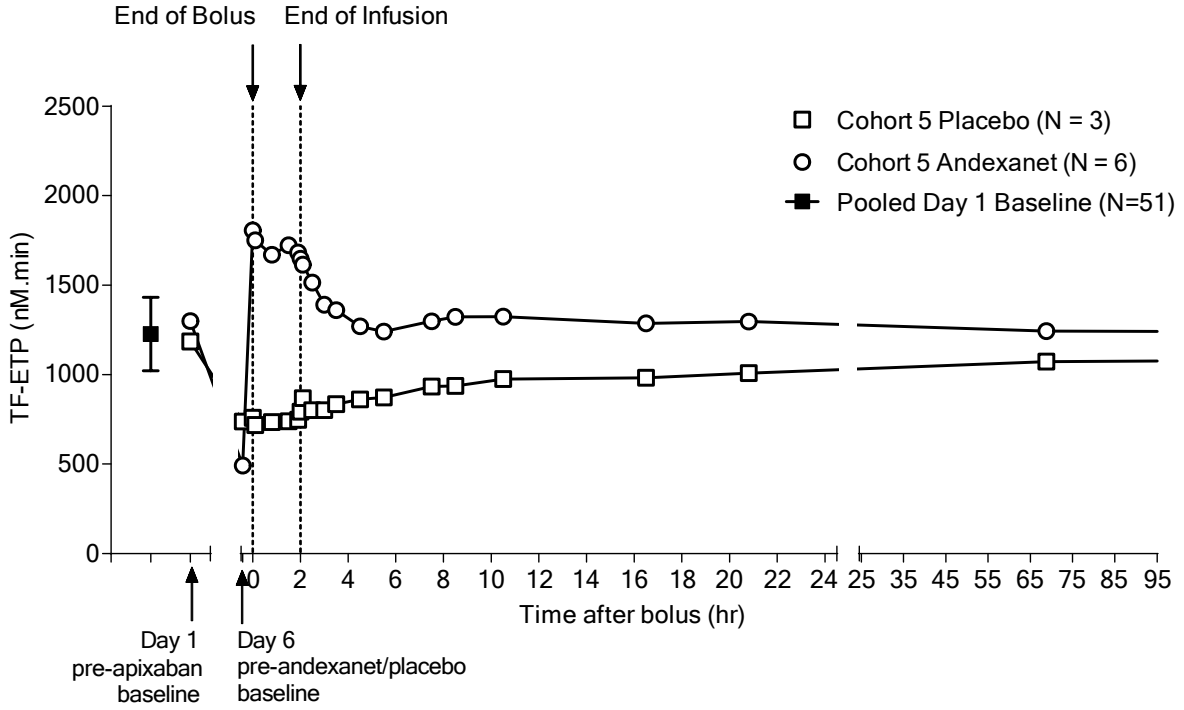


Figure 5: Andexanet 又はプラセボを投与したときの ETP の平均値の推移［16-508 試験（パート 1）：有効性解析対象集団］（続き）

コホート 5（アピキサバン 5 mg BID、アピキサバンの最終投与 3 時間後に治験薬を投与、白人）



BID = Twice daily; CSR = Clinical study report; ETP = Endogenous thrombin potential; QD = Once daily; TF-ETP = Tissue-factor endogenous thrombin potential.
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.
Note: Day 6 の andexanet 又はプラセボの投与前及び投与後に ETP を測定した。
Source: 16-508 study (Part 1) CSR Figure 11.5.1.2-3

2.1.4.3.2 Andexanet を投与した日本人被験者（コホート 1）と白人被験者（コホート 5）の比較

コホート 1（アピキサバン、日本人）及びコホート 5（アピキサバン、白人）の andexanet 群について、ETP のベースラインから EOB 最高値及び EOI 最高値までの変化量及び変化率を Table 18 に示す。

Andexanet 群の ETP のベースラインから EOB 最高値までの平均変化量は、コホート 1（アピキサバン、日本人）が 1121.71 nM•min、コホート 5（アピキサバン、白人）が 1313.78 nM•min であり、同様であった。また、平均変化率も、コホート 1（アピキサバン、日本人）が 245.33%、コホート 5（アピキサバン、白人）が 289.50%であり、同様であった。

Andexanet 群の ETP のベースラインから EOI 最高値までの平均変化量は、コホート 1（アピキサバン、日本人）が 1074.66 nM•min、コホート 5（アピキサバン、白人）が 1190.15 nM•min であり、同様であった。また、平均変化率も、コホート 1（アピキサバン、日本人）が 234.17%、コホート 5（アピキサバン、白人）が 262.17%であり、同様であった。

Table 18: 日本人及び白人被験者に andexanet を投与したときの ETP のベースラインから EOB 最高値及び EOI 最高値までの変化量及び変化率［16-508 試験（パート 1）：有効性解析対象集団］

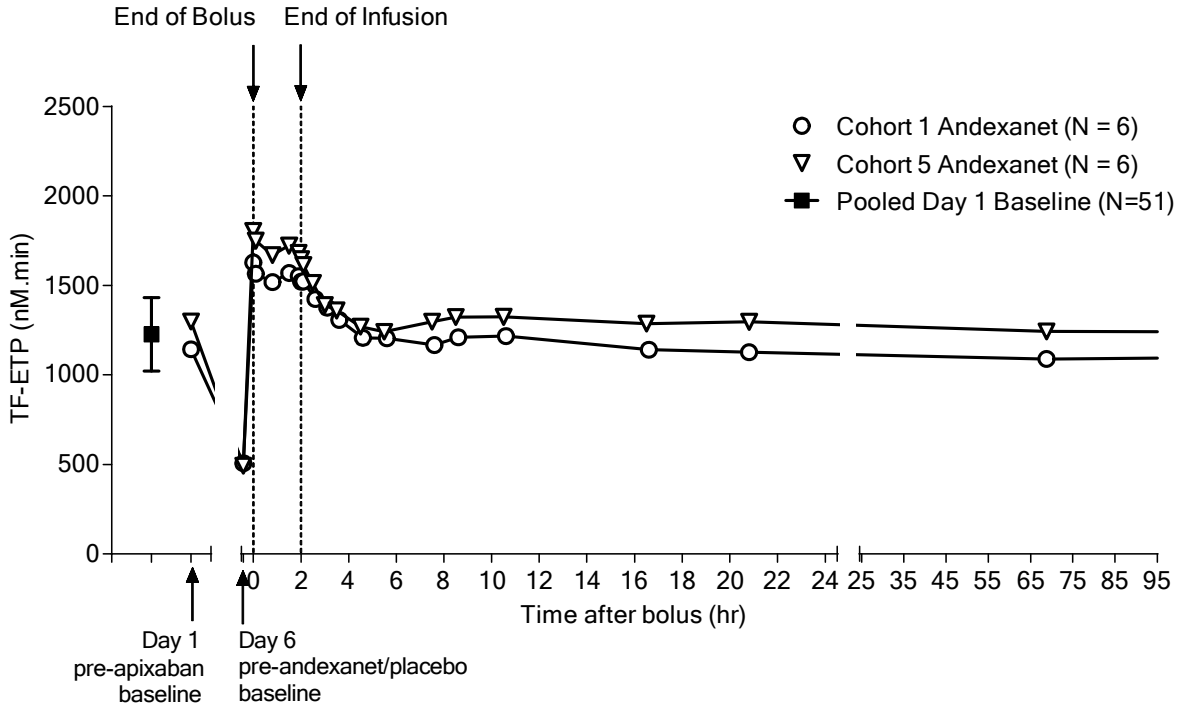
	Cohort 1 Apixaban Japanese	Cohort 5 Apixaban Caucasian	Cohort 1 vs. Cohort 5 Japanese - Caucasian
Change from baseline to EOB peak[a] [nM•min]			
n	6	6	—
Mean[b]	1121.71	1313.78	—
90% CI	(915.12, 1328.30)	(1107.19, 1520.37)	—
Mean difference[b]	—	—	-192.06
90% CI of mean difference	—	—	(-484.23, 100.10)
Percent change from baseline to EOB peak[a]			
n	6	6	—
Mean[b]	245.33	289.50	—
90% CI	(146.86, 343.81)	(191.02, 387.98)	—
Mean difference[b]	—	—	-44.17
90% CI of mean difference	—	—	(-183.43, 95.10)
Change from baseline to EOI peak[c] [nM•min]			
n	6	6	—
Mean[b]	1074.66	1190.15	—
90% CI	(874.52, 1274.79)	(990.02, 1390.28)	—
Mean difference[b]	—	—	-115.49
90% CI of mean difference	—	—	(-398.52, 167.54)
Percent change from baseline to EOI peak[c]			
n	6	6	—
Mean[b]	234.17	262.17	—
90% CI	(143.37, 324.96)	(171.37, 352.96)	—
Mean difference[b]	—	—	-28.00
90% CI of mean difference	—	—	(-156.41, 100.41)

ANOVA = Analysis of variance; BID = Twice daily; CI = Confidence interval; CSR = Clinical study report; EOB = End of bolus; EOI = End of infusion; ETP = Endogenous thrombin potential.
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.
n = 評価可能な ETP の測定値が得られた被験者数
[a] EOB 最高値を、各被験者のボーラス投与終了後 2 分及び 5 分の値のうち高い値とした。
[b] 平均変化量及び平均変化率の差（コホート 1 - コホート 5）は人種を因子として one-way ANOVA モデルで算出した。
[c] EOI 最高値を、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高い値とした。
Source: 16-508 study (Part 1) CSR Table 11.5.1.2-12、Table 11.5.1.2-17

また、コホート 1（アピキサバン、日本人）及びコホート 5（アピキサバン、白人）の andexanet 群について、ETP の平均値の推移を Figure 6 に示す。

Andexanet 投与後の ETP の平均値の推移はコホート 1（アピキサバン、日本人）とコホート 5（アピキサバン、白人）でほぼ同じであった。

Figure 6: コホート 1（日本人）及びコホート 5（白人）で andexanet を投与したときの ETP の平均値の推移［16-508 試験（パート 1）：有効性解析対象集団］



BID = Twice daily; CSR = Clinical study report; ETP = Endogenous thrombin potential; TF-ETP = Tissue-factor endogenous thrombin potential.
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.
Note: Day 6 の andexanet の投与前及び投与後に ETP を測定した。
Source: 16-508 study (Part 1) CSR Figure 11.5.1.2-4

2.1.4.4 ETP の EOB 最高値及び EOI 最高値が基準範囲下限値以上の被験者の割合

2.1.4.4.1 Andexanet 群とプラセボ群の比較（コホート別）

Andexanet 群及びプラセボ群で ETP の EOB 最高値及び EOI 最高値が基準範囲下限値以上の被験者の割合をコホート別に Table 19 に示す。

すべてのコホート（コホート 1～5）の andexanet 群で、ETP の EOB 最高値が基準範囲下限値以上の被験者の割合は 100%であり、ETP の EOI 最高値でも 100%であった。

プラセボ群には ETP の EOB 最高値が基準範囲下限値以上の被験者はいなかったが、ETP の EOI 最高値ではコホート 3 で 25.0%、コホート 5 で 33.3%の被験者が基準範囲下限値以上であった。

Table 19: ETP の EOB 最高値及び EOI 最高値が基準範囲下限値以上の被験者の割合［16-508 試験（パート 1）：有効性解析対象集団］

	Cohort 1 Apixaban 5 mg BID		Cohort 2 Rivaroxaban 15 mg BID		Cohort 3 Edoxaban 60 mg QD		Cohort 4 Edoxaban 60 mg QD		Cohort 5 Apixaban 5 mg BID	
	Low Dose Andexanet (N=6)	Placebo (N=3)	High Dose Andexanet (N=6)	Placebo (N=3)	High Dose Andexanet (N=8)	Placebo (N=4)	High Dose Andexanet (N=8)	Placebo (N=4)	Low Dose Andexanet (N=6)	Placebo (N=3)
Proportion of subjects with EOB peak ≥ lower limit of normal[a]										
n (%)	6 (100%)	0 (0.00%)	6 (100%)	0 (0.00%)	8 (100%)	0 (0.00%)	8 (100%)	0 (0.00%)	6 (100%)	0 (0.00%)
Proportion of subjects with EOI peak ≥ lower limit of normal[b]										
n (%)	6 (100%)	0 (0.00%)	6 (100%)	0 (0.00%)	8 (100%)	1 (25.0%)	8 (100%)	0 (0.00%)	6 (100%)	1 (33.3%)

BID = Twice daily; CSR = Clinical study report; EOB = End of bolus; EOI = End of infusion; ETP = Endogenous thrombin potential; 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 = ETP の EOB 最高値又は EOI 最高値が基準範囲下限値以上の被験者数。なお、ETP の基準範囲下限値は、すべての被験者（N=51）の Day 1 の FXa 阻害剤投与前の ETP の平均値 - SD とした（平均値 = 1227.69、SD = 206.30）。
[a] EOB 最高値を、各被験者のボーラス投与終了後 2 分及び 5 分の値のうち高い値とした。
[b] EOI 最高値を、各被験者の点滴静注開始後 110 分（終了前 10 分）、終了前 2 分又は終了後 5 分の値のうちで最も高い値とした。
Source: 16-508 study (Part 1) CSR Table 11.5.1.2-13、Table 11.5.1.2-18

2.1.4.4.2 Andexanet を投与した日本人被験者（コホート 1～4）と白人被験者（コホート 5）の比較

コホート 1～4（日本人）及びコホート 5（白人）の andexanet 群で、ETP の EOB 最高値及び EOI 最高値が基準範囲下限値以上の被験者の割合を Table 20 に示す。

ETP の EOB 最高値が基準範囲下限値以上の被験者の割合は、コホート 1～4（日本人）及びコホート 5（白人）とも 100%であり、ETP の EOI 最高値でも 100%であった。

Table 20: 日本人及び白人被験者の andexanet 群の ETP の EOB 最高値及び EOI 最高値が基準範囲下限値以上の被験者の割合［16-508 試験（パート 1）：有効性解析対象集団］

	Japanese	Caucasian
	Andexanet (N=28)	**Andexanet (N=6)**
Proportion of subjects with EOB peak ≥ lower limit of normal[a]		
n (%)	28 (100%)	6 (100%)
Proportion of subjects with EOI peak ≥ lower limit of normal[b]		
n (%)	28 (100%)	6 (100%)

CSR = Clinical study report; EOB = End of bolus; EOI = End of infusion; ETP = Endogenous thrombin potential; FXa = Factor Xa; SD = Standard deviation.
n = ETP の EOB 最高値又は EOI 最高値が基準範囲下限値以上の被験者数。なお、ETP の基準範囲下限値は、Day 1 の FXa 阻害剤投与前の ETP の平均値 - SD とした。日本人被験者の場合、すべての日本人被験者（N=42）の測定値を用いて計算し、平均値 = 1220.512、SD = 212.164 であった。白人被験者の場合、すべての白人被験者（N=9）の測定値を用いて計算し、平均値 = 1261.202、SD = 183.766 であった。
[a] EOB 最高値を、各被験者のボーラス投与終了後 2 分及び 5 分の値のうち高い値とした。
[b] EOI 最高値を、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高い値とした。
Source: 16-508 study (Part 1) CSR Table 11.5.1.2-14、Table 11.5.1.2-19

2.2 16-508 試験（パート 2）［評価資料］

2.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳及び試験中止理由をコホート及び投与群別に Table 21 に示す。本治験には日本人被験者 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、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及び有効性解析対象集団とした。

Table 21: 被験者の内訳及び試験中止理由［16-508 試験（パート 2）：すべての被験者］

	Cohort 6 Apixaban 10 mg BID		Cohort 7 Edoxaban 30 mg QD		Cohort 8 Apixaban 10 mg BID		Cohort 9 Rivaroxaban 15 mg BID		Cohort 10 Edoxaban 60 mg QD	
	High Dose		Low Dose		Low Dose		Low Dose		Low Dose	
	Andexanet n (%)	Placebo n (%)	Andexanet n (%)	Placebo n (%)	Andexanet n (%)	Placebo n (%)	Andexanet n (%)	Placebo n (%)	Andexanet n (%)	Placebo n (%)
Subjects Received FXa Inhibitor	6	3	8	4	6	3	10	5	8	4
Subjects Randomized	6	3	8	4	6	3	10	5	8	4
Discontinued Prior to Receiving Andexanet/Placebo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Reason for Discontinuation prior to Receiving Andexanet/Placebo										
Protocol Violation [a]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
Subjects Received Andexanet or Placebo [a]	6 (100.0)	3 (100.0)	8 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)	3 (100.0)	10 (100.0)	5 (100.0)	8 (100.0)	3 (75.0)
Final Study Disposition [b]										
Completed Andexanet/Placebo Treatment	6 (100.0)	3 (100.0)	8 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)	3 (100.0)	10 (100.0)	5 (100.0)	8 (100.0)	3 (100.0)
Completed the Study	5 (83.3)	3 (100.0)	8 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)	3 (100.0)	10 (100.0)	5 (100.0)	8 (100.0)	3 (100.0)
Discontinued from the Study	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Reason for Discontinuation [b]										
Adverse Event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lost to Follow-Up	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Informed Consent Withdrawn	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Non-Compliance With Study Drug	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Physician Decision	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Table 21: 被験者の内訳及び試験中止理由［16-508 試験（パート 2）：すべての被験者］

	Cohort 6 Apixaban 10 mg BID		Cohort 7 Edoxaban 30 mg QD		Cohort 8 Apixaban 10 mg BID		Cohort 9 Rivaroxaban 15 mg BID		Cohort 10 Edoxaban 60 mg QD	
	High Dose		Low Dose		Low Dose		Low Dose		Low Dose	
	Andexanet	Placebo	Andexanet	Placebo	Andexanet	Placebo	Andexanet	Placebo	Andexanet	Placebo
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Protocol Violation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject Decision to Discontinue	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lack of efficacy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Study Terminated by Sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Progressive Disease	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

BID = Twice daily; CSR = Clinical study report; FXa = Factor Xa; QD = Once daily.
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.
[a] %は、各投与群の FXa 阻害剤を投与された被験者数を分母として算出した。
[b] %は、各投与群の安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。
Source: 16-508 study (Part 2) CSR Table 10.1-1

2.2.2 人口統計学的特性

ベースライン時の人口統計学的特性をコホート及び投与群別に Table 22 に示す。本治験に組入れられた被験者はすべてアジア人（日本人）であった。

Table 22: ベースライン時の人口統計学的特性［16-508 試験（パート 2）：安全性解析対象集団］

		Cohort 6 Apixaban 10 mg BID		Cohort 7 Edoxaban 30 mg QD		Cohort 8 Apixaban 10 mg BID		Cohort 9 Rivaroxaban 15 mg BID		Cohort 10 Edoxaban 60 mg QD	
		High Dose		Low Dose		Low Dose		Low Dose		Low Dose	
	Statistic	Andexanet (N=6)	Placebo (N=3)	Andexanet (N=8)	Placebo (N=4)	Andexanet (N=6)	Placebo (N=3)	Andexanet (N=10)	Placebo (N=5)	Andexanet (N=8)	Placebo (N=3)
Race											
	n	6	3	8	4	6	3	10	5	8	3
	ASIAN[a] n (%)	6 (100.0)	3 (100.0)	8 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)	3 (100.0)	10 (100.0)	5 (100.0)	8 (100.0)	3 (100.0)
Sex											
	n	6	3	8	4	6	3	10	5	8	3
	Female n (%)	2 (33.3)	1 (33.3)	4 (50.0)	2 (50.0)	3 (50.0)	1 (33.3)	4 (40.0)	1 (20.0)	2 (25.0)	1 (33.3)
	Male n (%)	4 (66.7)	2 (66.7)	4 (50.0)	2 (50.0)	3 (50.0)	2 (66.7)	6 (60.0)	4 (80.0)	6 (75.0)	2 (66.7)
Age [years]											
	n	6	3	8	4	6	3	10	5	8	3
	Mean	44.17	42.33	38.13	47.75	42.17	46.33	49.70	33.60	30.13	39.00
	Standard Deviation	11.02	12.74	11.04	8.96	7.70	12.42	12.88	5.13	9.91	6.24
	Median	46.50	36.00	34.50	47.00	41.00	53.00	51.00	35.00	28.50	41.00
	Minimum	26.0	34.0	23.0	38.0	33.0	32.0	28.0	26.0	20.0	32.0
	Maximum	55.0	57.0	59.0	59.0	53.0	54.0	69.0	40.0	48.0	44.0
Height [cm]											
	n	6	3	8	4	6	3	10	5	8	3
	Mean	167.83	162.17	163.79	166.23	167.00	161.10	164.44	170.18	170.03	173.17
	Standard Deviation	3.50	7.26	6.74	5.96	5.96	6.94	6.75	10.60	7.12	3.29

Table 22: ベースライン時の人口統計学的特性［16-508 試験（パート 2）：安全性解析対象集団］

		Cohort 6 Apixaban 10 mg BID		Cohort 7 Edoxaban 30 mg QD		Cohort 8 Apixaban 10 mg BID		Cohort 9 Rivaroxaban 15 mg BID		Cohort 10 Edoxaban 60 mg QD	
		High Dose		Low Dose		Low Dose		Low Dose		Low Dose	
	Statistic	Andexanet (N=6)	Placebo (N=3)	Andexanet (N=8)	Placebo (N=4)	Andexanet (N=6)	Placebo (N=3)	Andexanet (N=10)	Placebo (N=5)	Andexanet (N=8)	Placebo (N=3)
	Median	167.10	159.40	162.85	165.50	167.80	158.80	161.65	168.10	170.35	174.60
	Minimum	164.3	156.7	155.2	159.9	158.5	155.6	155.6	156.6	159.0	169.4
	Maximum	172.1	170.4	176.0	174.0	172.5	168.9	174.8	181.4	179.9	175.5
Weight [kg]											
	n	6	3	8	4	6	3	10	5	8	3
	Mean	67.17	59.17	62.54	64.65	61.98	59.27	65.06	66.42	68.14	67.73
	Standard Deviation	8.78	8.78	6.53	5.84	7.18	10.66	7.44	3.60	7.65	3.21
	Median	69.75	56.40	61.85	63.30	60.35	55.00	65.20	66.20	69.40	66.40
	Minimum	53.0	52.1	55.0	59.7	52.6	51.4	52.1	62.9	55.9	65.4
	Maximum	77.1	69.0	72.5	72.3	70.4	71.4	77.4	70.6	79.4	71.4
BMI [kg/m²]											
	n	6	3	8	4	6	3	10	5	8	3
	Mean	23.78	22.40	23.26	23.42	22.23	22.70	24.02	23.10	23.50	22.60
	Standard Deviation	2.45	1.31	1.09	1.90	2.14	2.30	1.98	2.61	1.34	0.92
	Median	24.45	22.20	23.35	23.05	22.75	22.70	23.85	22.30	23.95	22.80
	Minimum	19.5	21.2	21.2	21.7	19.6	20.4	20.3	20.4	20.9	21.6
	Maximum	26.0	23.8	24.4	25.9	24.7	25.0	27.5	26.1	24.6	23.4

BID = Twice daily; BMI = Body mass index; CSR = Clinical study report; QD = Once daily.
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.
[a] アジア人はすべて日本人であった。
Source: 16-508 study (Part 2) CSR Table 11.2-1

2.2.3 有効性の主要評価項目（抗 FXa 活性のベースラインから EOI 最低値までの変化率）

2.2.3.1 Andexanet 群とプラセボ群の比較（コホート別）

Andexanet 群及びプラセボ群の抗 FXa 活性のベースラインから EOI 最低値までの変化率をコホート別に Table 23 に示す。

Andexanet は、コホート 6、8、9 及び 10 で、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）の抗 FXa 活性をプラセボに対して有意に低下させた。コホート 7 では、andexanet は、プラセボに対して有意ではないものの、FXa 阻害剤（エドキサバン）の抗 FXa 活性を低下させた。

コホート 6（アピキサバン 10 mg 1 日 2 回、アピキサバンの最終投与 3 時間後に治験薬を投与）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は、andexanet 群で-97.17%及びプラセボ群で-32.00%であった。Andexanet 群とプラセボ群の抗 FXa 活性の平均変化率の差は-66.00%（p = 0.0119）であった。

コホート 7（エドキサバン 30 mg 1 日 1 回、エドキサバンの最終投与 90 分後に治験薬を投与）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は、andexanet 群で-51.88%及びプラセボ群で-39.50%であった。Andexanet 群とプラセボ群の抗 FXa 活性の平均変化率の差は-15.50%（p = 0.2667）であった。

コホート 8（アピキサバン 10 mg 1 日 2 回、アピキサバンの最終投与 8 時間後に治験薬を投与）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は、andexanet 群で-92.33%及びプラセボ群で-25.33%であった。Andexanet 群とプラセボ群の抗 FXa 活性の平均変化率の差は-68.00%（p = 0.0238）であった。

コホート 9（リバーロキサバン 15 mg 1 日 2 回、リバーロキサバンの最終投与 8 時間後に治験薬を投与）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は、andexanet 群で-94.00%及びプラセボ群で-41.20%であった。Andexanet 群とプラセボ群の抗 FXa 活性の平均変化率の差は-56.50%（p = 0.0007）であった。

コホート 10（エドキサバン 60 mg 1 日 1 回、エドキサバンの最終投与 8 時間後に治験薬を投与）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は、andexanet 群で-65.63%及びプラセボ群で-28.67%であった。Andexanet 群とプラセボ群の抗 FXa 活性の平均変化率の差は-35.00%（p = 0.0121）であった。

Table 23: 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 Apixaban 10 mg BID		Cohort 7 Edoxaban 30 mg QD		Cohort 8 Apixaban 10 mg BID		Cohort 9 Rivaroxaban 15 mg BID		Cohort 10 Edoxaban 60 mg QD	
	High Dose		Low Dose		Low Dose		Low Dose		Low Dose	
	Andexanet (N=6)	Placebo (N=3)	Andexanet (N=8)	Placebo (N=4)	Andexanet (N=6)	Placebo (N=3)	Andexanet (N=10)	Placebo (N=5)	Andexanet (N=8)	Placebo (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

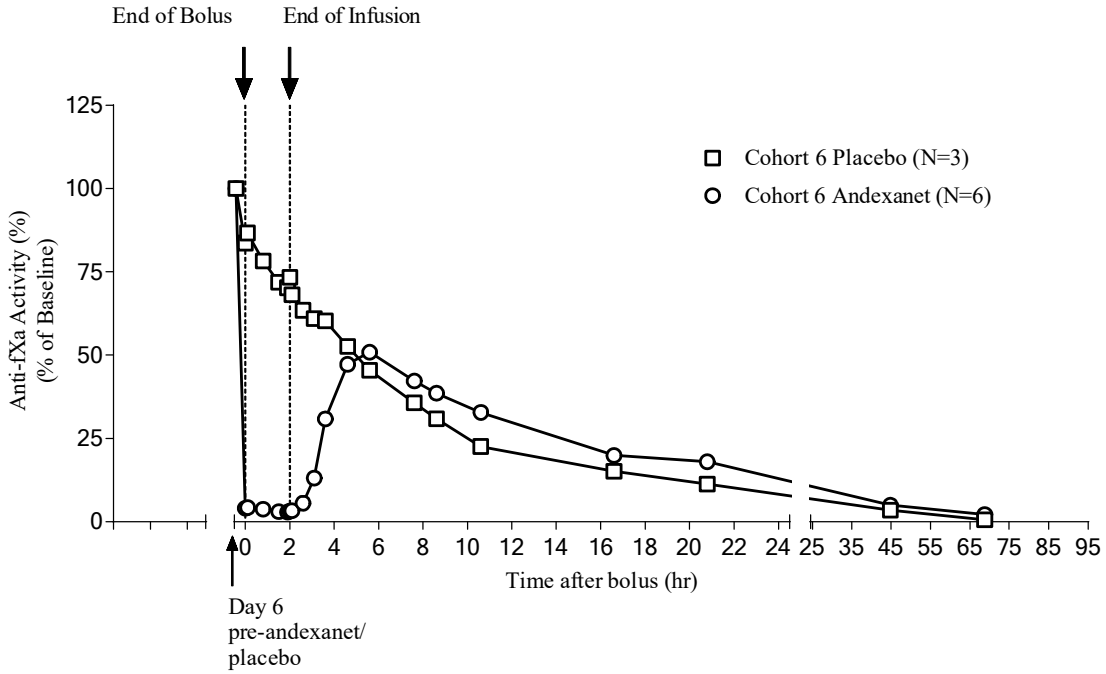
また、andexanet 群及びプラセボ群の抗 FXa 活性のベースラインに対する平均変化率の推移をコホート別に Figure 7 に示す。

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、抗 FXa 活性はプラセボ群と同様の推移で低下した。

Figure 7: Andexanet 又はプラセボを投与したときの抗 FXa 活性のベースラインに対する平均変化率の推移［16-508 試験（パート 2）：有効性解析対象集団］

コホート 6（アピキサバン 10 mg BID、アピキサバンの最終投与 3 時間後に治験薬を投与、日本人）



コホート 7（エドキサバン 30 mg QD、エドキサバンの最終投与 90 分後に治験薬を投与、日本人）

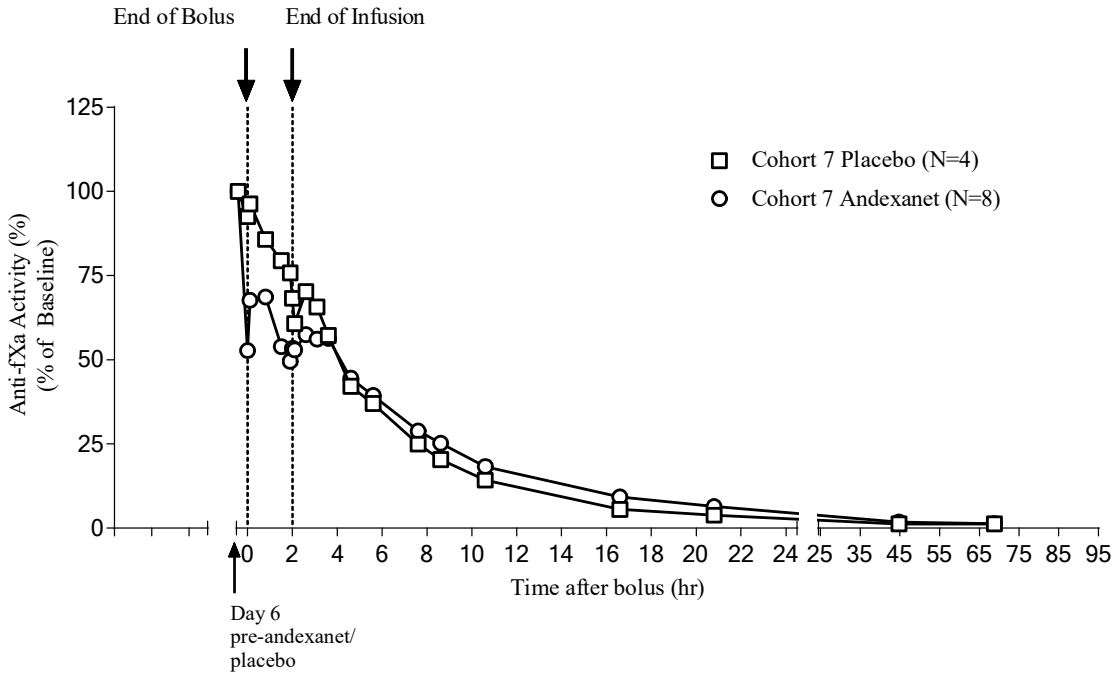
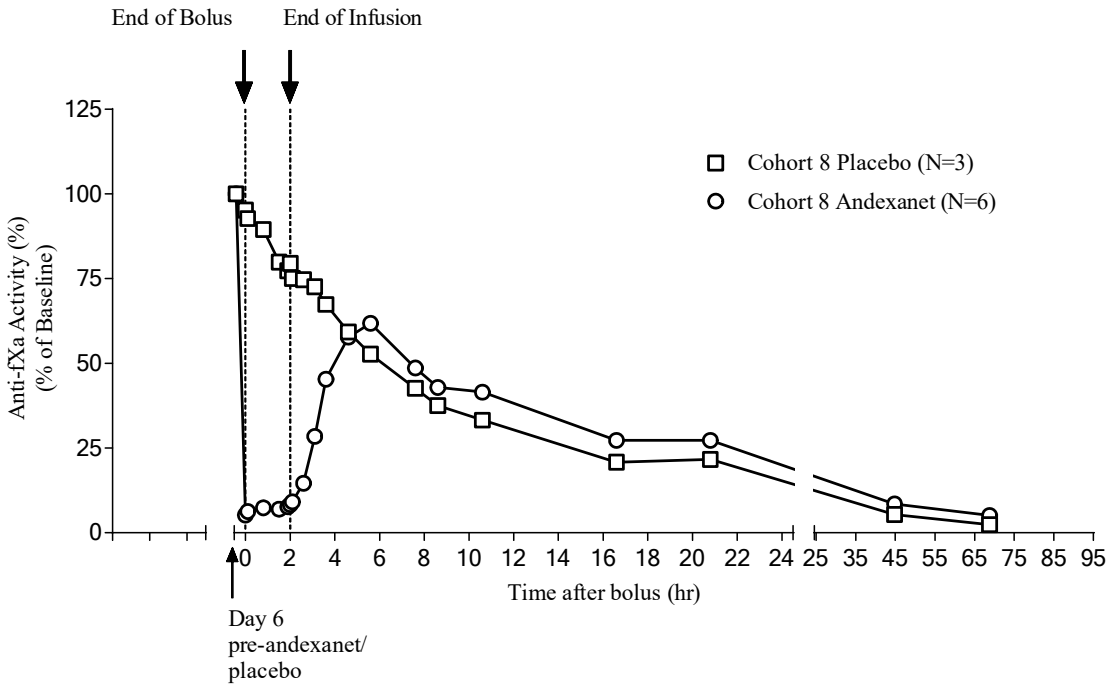


Figure 7: Andexanet 又はプラセボを投与したときの抗 FXa 活性のベースラインに対する平均変化率の推移［16-508 試験（パート 2）：有効性解析対象集団］（続き）

コホート 8（アピキサバン 10 mg BID、アピキサバンの最終投与 8 時間後に治験薬を投与、日本人）



コホート 9（リバーロキサバン 15 mg BID、リバーロキサバンの最終投与 8 時間後に治験薬を投与、日本人）

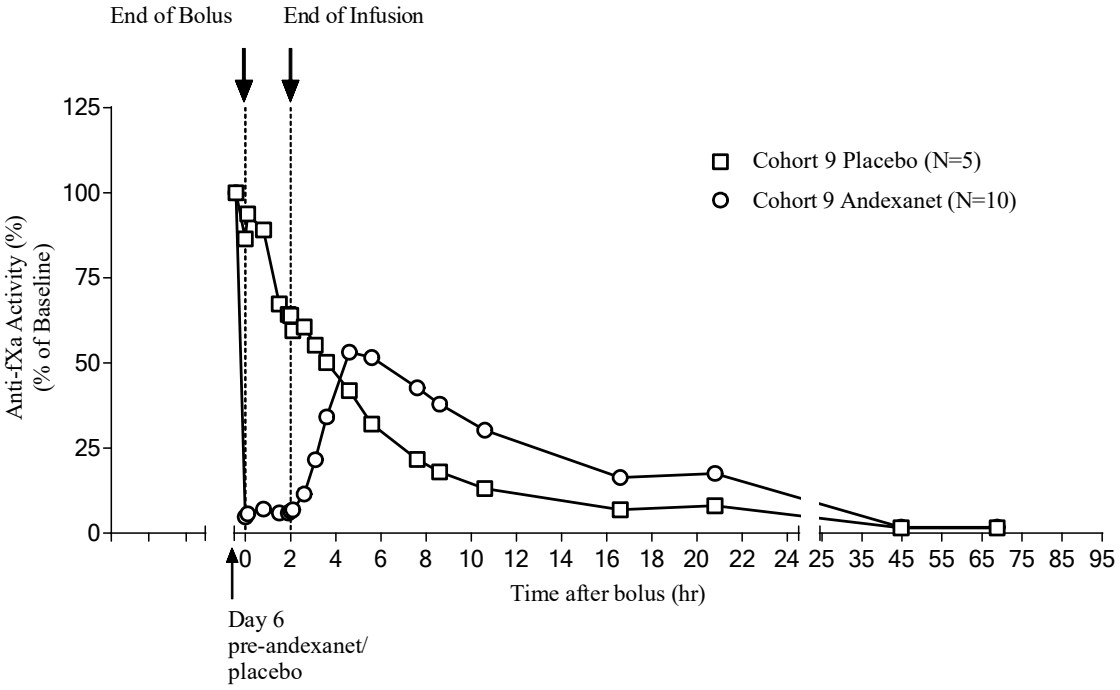
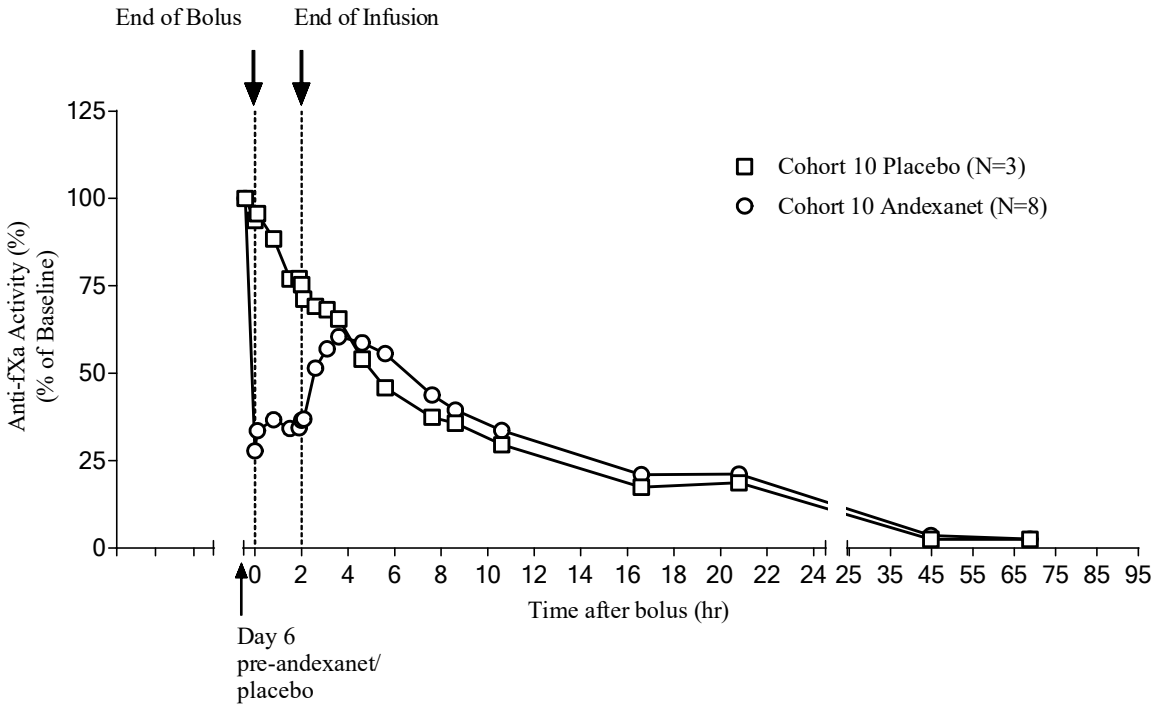


Figure 7: Andexanet 又はプラセボを投与したときの抗 FXa 活性のベースラインに対する平均変化率の推移［16-508 試験（パート 2）：有効性解析対象集団］（続き）

コホート 10（エドキサバン 60 mg QD、エドキサバンの最終投与 8 時間後に治験薬を投与、日本人）



BID = Twice daily; CSR = Clinical study report; FXa = Factor Xa; QD = Once daily.
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.
Note: Day 6 の andexanet 又はプラセボの投与前及び投与後に抗 FXa 活性を測定した。抗 FXa 活性のベースライン（andexanet 又はプラセボ投与前）に対する平均変化率を図に示した。
Source: 16-508 study (Part 2) CSR Figure 11.5.1.1-1

2.2.4 有効性の副次評価項目

2.2.4.1 抗 FXa 活性のベースラインから EOB 最低値までの変化率

2.2.4.1.1 Andexanet 群とプラセボ群の比較（コホート別）

Andexanet 群及びプラセボ群の抗 FXa 活性のベースラインから EOB 最低値までの変化率をコホート別に Table 24 に示す。

すべてのコホート（コホート 6～10）で、抗 FXa 活性のベースラインから EOB 最低値までの平均変化率（低下）は、andexanet 群がプラセボ群よりも大きかった。その群間差（andexanet 群 - プラセボ群）は、コホート 6 で-78.00%（95%CI：-83.00%、-74.00%）、コホート 7 で-50.00%（95%CI：-65.00%、0.00%）、コホート 8 で-89.50%（95%CI：-93.00%、-77.00%）、コホート 9 で-84.00%（95%CI：-86.00%、-69.00%）、コホート 10 で-65.00%（95%CI：-76.00%、-57.00%）であった。

Table 24: 抗 FXa 活性のベースラインから EOB 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 Apixaban 10 mg BID		Cohort 7 Edoxaban 30 mg QD		Cohort 8 Apixaban 10 mg BID		Cohort 9 Rivaroxaban 15 mg BID		Cohort 10 Edoxaban 60 mg QD	
	High Dose		Low Dose		Low Dose		Low Dose		Low Dose	
	Andexanet (N=6)	Placebo (N=3)	Andexanet (N=8)	Placebo (N=4)	Andexanet (N=6)	Placebo (N=3)	Andexanet (N=10)	Placebo (N=5)	Andexanet (N=8)	Placebo (N=3)
Percent change from baseline to EOB nadir[a]										
n	6	3	8	4	6	3	10	5	8	3
Mean	-96.00	-17.67	-47.38	-7.50	-94.50	-8.00	-95.30	-14.20	-72.00	-6.67
SD	0.89	3.51	26.33	5.00	1.05	7.00	1.49	7.85	5.73	4.62
Comparison of percent change from baseline to EOB nadir[a]										
n1/n2	6/3		8/4		6/3		10/5		8/3	
Location shift[b]	-78.00		-50.00		-89.50		-84.00		-65.00	
95% CI[b]	(-83.00, -74.00)		(-65.00, 0.00)		(-93.00, -77.00)		(-86.00, -69.00)		(-76.00, -57.00)	
p-value[c]	0.0262		0.0412		0.0269		0.0026		0.0181	

BID = Twice daily; CI = Confidence interval; CSR = Clinical study report; EOB = End of bolus; 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] EOB nadir を、各被験者のボーラス投与終了後 2 分及び 5 分の値のうち低い値とした。
[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] 両側 Wilcoxon の順位和検定
Source: 16-508 study (Part 2) CSR Table 11.5.1.2-1、Table 11.5.1.2-2

2.2.4.2 非結合型 FXa 阻害剤濃度のベースラインから EOB 最低値及び EOI 最低値までの変化率

2.2.4.2.1 Andexanet 群とプラセボ群の比較（コホート別）

Andexanet 群及びプラセボ群の非結合型 FXa 阻害剤濃度のベースラインから EOB 最低値及び EOI 最低値までの変化率をコホート別に Table 25 に示す。

すべてのコホート（コホート 6～10）で、非結合型 FXa 阻害剤濃度のベースラインから EOB 最低値までの平均変化率（低下）は、andexanet 群がプラセボ群よりも大きく、その群間差（andexanet 群 - プラセボ群）は、コホート 6 で-79.87%（95%CI：-86.36%、-65.74%）、コホート 7 で-65.02%（95%CI：-89.54%、-39.17%）、コホート 8 で-91.29%（95%CI：-128.88%、-60.83%）、コホート 9 で-81.49%（95%CI：-91.05%、-65.96%）、コホート 10 で-58.47%（95%CI：-110.86%、-46.12%）であった。同様に、ベースラインから EOI 最低値までの平均変化率（低下）は、andexanet 群がプラセボ群よりも大きく、その群間差（andexanet 群 - プラセボ群）は、コホート 6 で-67.63%（95%CI：-77.40%、-61.99%）、コホート 7 で-40.33%（95%CI：-59.77%、-11.17%）、コホート 8 で-59.18%（95%CI：-101.02%、-48.14%）、コホート 9 で-54.63%（95%CI：-59.14%、-41.19%）、コホート 10 で-38.14%（95%CI：-65.78%、-15.37%）であった。以上のように、andexanet は非結合型 FXa 阻害剤濃度をプラセボよりも低下させた。

Table 25: 非結合型 FXa 阻害剤濃度のベースラインから EOB 最低値及び 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 Apixaban 10 mg BID		Cohort 7 Edoxaban 30 mg QD		Cohort 8 Apixaban 10 mg BID		Cohort 9 Rivaroxaban 15 mg BID		Cohort 10 Edoxaban 60 mg QD	
	High Dose		Low Dose		Low Dose		Low Dose		Low Dose	
	Andexanet (N=6)	Placebo (N=3)	Andexanet (N=8)	Placebo (N=4)	Andexanet (N=6)	Placebo (N=3)	Andexanet (N=10)	Placebo (N=5)	Andexanet (N=8)	Placebo (N=3)
Percent change from baseline to EOB nadir[a]										
n	6	3	8	4	6	3	9	5	8	3
Mean	-93.60	-16.07	-65.47	-1.39	-92.01	1.37	-95.32	-15.88	-77.60	-6.10
SD	2.40	7.23	16.99	13.41	2.09	31.18	1.16	11.64	5.74	28.51
Comparison of percent change from baseline to EOB nadir[a]										
n1/n2	6/3		8/4		6/3		9/5		8/3	
Location shift[b]	-79.87		-65.02		-91.29		-81.49		-58.47	
95% CI[b]	(-86.36, -65.74)		(-89.54, -39.17)		(-128.88, -60.83)		(-91.05, -65.96)		(-110.86, -46.12)	
p-value[c]	0.0282		0.0085		0.0282		0.0034		0.0189	
Percent change from baseline to EOI nadir[d]										
n	6	3	8	4	6	3	10	5	8	3
Mean	-96.51	-27.35	-64.44	-26.65	-89.97	-19.96	-93.78	-41.67	-68.17	-28.63
SD	1.07	6.46	8.70	16.09	2.00	25.67	3.63	7.77	10.59	11.44
Comparison of percent change from baseline to EOI nadir[d]										
n1/n2	6/3		8/4		6/3		10/5		8/3	
Location shift[b]	-67.63		-40.33		-59.18		-54.63		-38.14	
95% CI[b]	(-77.40, -61.99)		(-59.77, -11.17)		(-101.02, -48.14)		(-59.14, -41.19)		(-65.78, -15.37)	
p-value[c]	0.0282		0.0085		0.0282		0.0027		0.0189	

BID = Twice daily; CI = Confidence interval; CSR = Clinical study report; EOB = End of bolus; 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 = 評価可能な非結合型 FXa 阻害剤濃度の測定値が得られた被験者数
n1/n2 = Andexanet 群で評価可能な非結合型 FXa 阻害剤濃度の測定値が得られた被験者数/プラセボ群で評価可能な非結合型 FXa 阻害剤濃度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] EOB nadir を、各被験者のボーラス投与終了後 2 分及び 5 分の値のうち低い値とした。
[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] 両側 Wilcoxon の順位和検定
[d] 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。
Source: 16-508 study (Part 2) CSR Table 11.5.1.2-3、Table 11.5.1.2-4、Table 11.5.1.2-5、Table 11.5.1.2-6

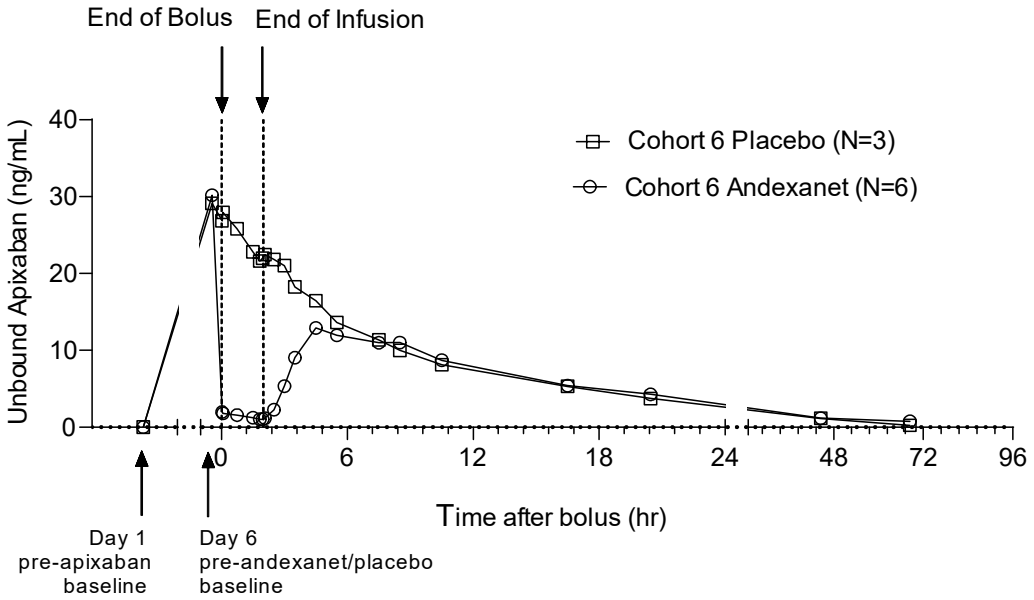
また、andexanet 群又はプラセボ群の非結合型 FXa 阻害剤濃度の平均値の推移をコホート別に Figure 8 に示す。

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。

Figure 8: Andexanet 又はプラセボを投与したときの非結合型 FXa 阻害剤濃度の平均値の推移［16-508 試験（パート 2）：有効性解析対象集団］

コホート 6（アピキサバン 10 mg BID、アピキサバンの最終投与 3 時間後に治験薬を投与、日本人）



コホート 7（エドキサバン 30 mg QD、エドキサバンの最終投与 90 分後に治験薬を投与、日本人）

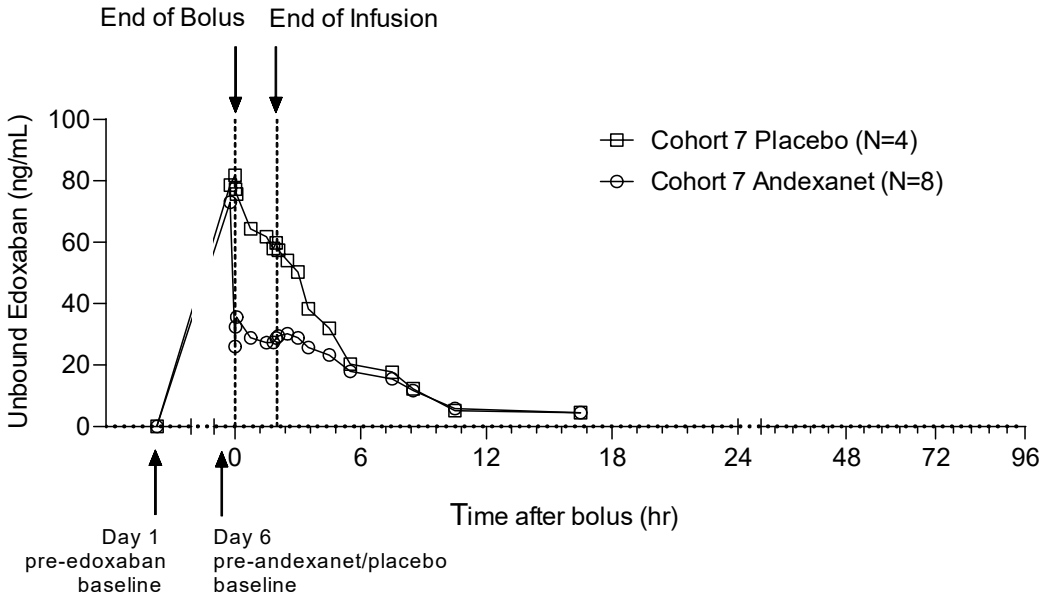
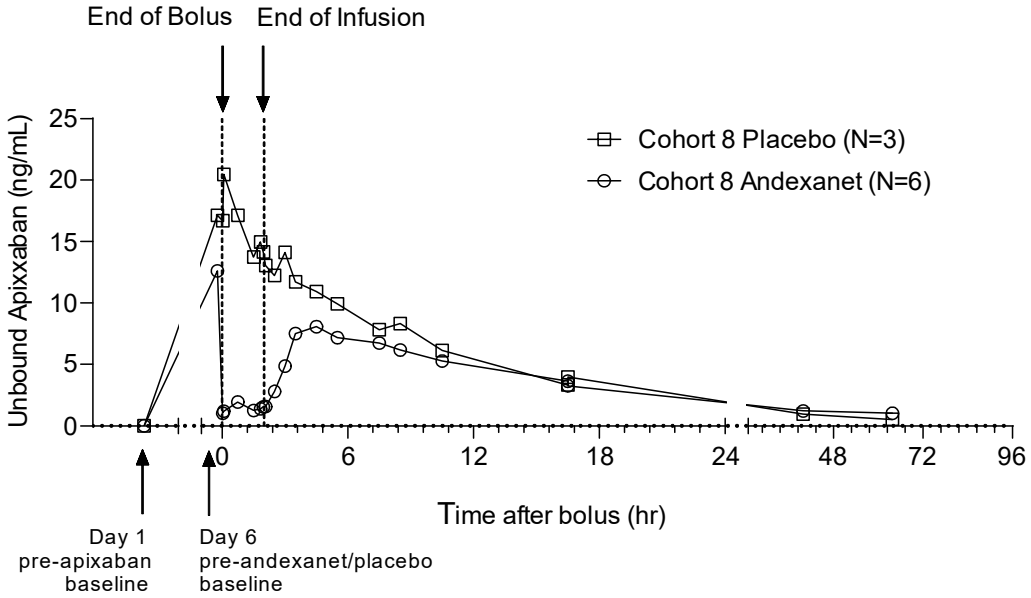


Figure 8: Andexanet 又はプラセボを投与したときの非結合型 FXa 阻害剤濃度の平均値の推移［16-508 試験（パート 2）：有効性解析対象集団］（続き）

コホート 8（アピキサバン 10 mg BID、アピキサバンの最終投与 8 時間後に治験薬を投与、日本人）



コホート 9（リバーロキサバン 15 mg BID、リバーロキサバンの最終投与 8 時間後に治験薬を投与、日本人）

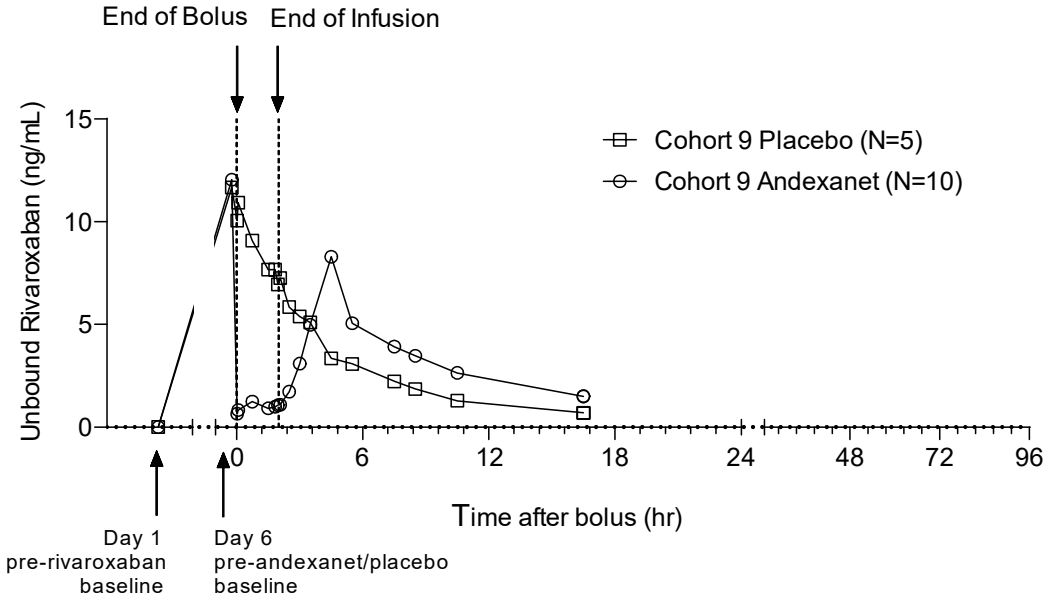
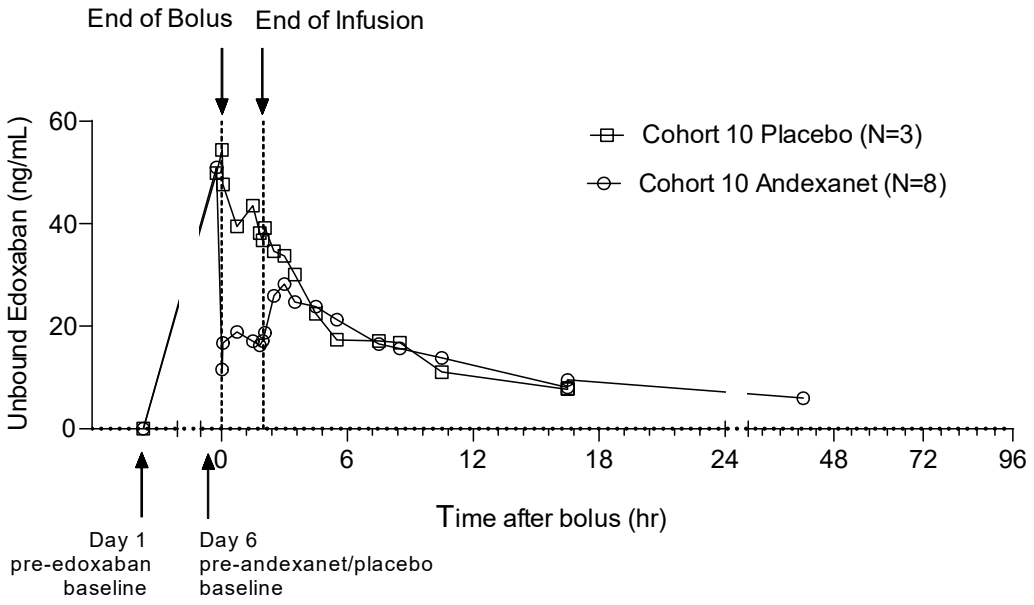


Figure 8: Andexanet 又はプラセボを投与したときの非結合型 FXa 阻害剤濃度の平均値の推移［16-508 試験（パート 2）：有効性解析対象集団］（続き）

コホート 10（エドキサバン 60 mg QD、エドキサバンの最終投与 8 時間後に治験薬を投与、日本人）



BID = Twice daily; CSR = Clinical study report; FXa = Factor Xa; QD = Once daily.
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.
Note: Day 6 の andexanet 又はプラセボの投与前及び投与後に非結合型 FXa 阻害剤濃度を測定した。
Source: 16-508 study (Part 2) CSR Figure 11.5.1.2-1

2.2.4.3 ETP のベースラインから EOB 最高値及び EOI 最高値までの変化量

2.2.4.3.1 Andexanet 群とプラセボ群の比較（コホート別）

Andexanet 群及びプラセボ群の ETP のベースラインから EOB 最高値及び EOI 最高値までの変化量をコホート別に Table 26 に示す。

すべてのコホート（コホート 6～10）で、ETP のベースラインから EOB 最高値までの平均変化量は、andexanet 群がプラセボ群よりも大きく、その群間差（andexanet 群 - プラセボ群）は、コホート 6 で 1198.83（95%CI：988.82、1670.30）nM•min、コホート 7 で 721.21（95%CI：585.92、1108.92）nM•min、コホート 8 で 1204.62（95%CI：1001.72、1471.45）nM•min、コホート 9 で 1180.50（95%CI：857.21、1296.02）nM•min、コホート 10 で 976.59（95%CI：585.99、1498.37） nM•min であった。同様に、ベースラインから EOI 最高値までの平均変化量も、andexanet 群がプラセボ群よりも大きく、その群間差（andexanet 群 - プラセボ群）はコホート 6 で 1057.27（95%CI：818.96、1634.30）nM•min、コホート 7 で 630.81（95%CI：421.78、1124.28）nM•min、コホート 8 で 925.84（95%CI：663.74、1216.28）nM•min、コホート 9 で 871.11（95%CI：631.67、1051.06）nM•min、コホート 10 で 874.44（95%CI：637.25、1412.21）nM•min であった。

Table 26: ETP のベースラインから EOB 最高値及び EOI 最高値までの変化量［16-508 試験（パート 2）：有効性解析対象集団］

	Cohort 6 Apixaban 10 mg BID		**Cohort 7 Edoxaban 30 mg QD**		**Cohort 8 Apixaban 10 mg BID**		**Cohort 9 Rivaroxaban 15 mg BID**		**Cohort 10 Edoxaban 60 mg QD**	
	High Dose		**Low Dose**		**Low Dose**		**Low Dose**		**Low Dose**	
	Andexanet (N=6)	**Placebo (N=3)**	**Andexanet (N=8)**	**Placebo (N=4)**	**Andexanet (N=6)**	**Placebo (N=3)**	**Andexanet (N=10)**	**Placebo (N=5)**	**Andexanet (N=8)**	**Placebo (N=3)**
Change from baseline to EOB peak[a] [nM•min]										
n	6	3	8	4	6	3	10	5	8	3
Mean	1272.11	-4.46	760.65	-6.57	1207.07	-12.44	1229.57	104.13	926.98	-46.72
SD	219.56	99.51	165.10	213.02	165.64	58.20	193.97	54.92	239.45	225.37
Comparison of change from baseline to EOB peak[a]										
n1/n2	6/3		8/4		6/3		10/5		8/3	
Location shift[b]	1198.83		721.21		1204.62		1180.50		976.59	
95% CI[b]	(988.82, 1670.30)		(585.92, 1108.92)		(1001.72, 1471.45)		(857.21, 1296.02)		(585.99, 1498.37)	
p-value[c]	0.0282		0.0085		0.0282		0.0027		0.0189	
Change from baseline to EOI peak[d] [nM•min]										
n	6	3	8	4	6	3	10	5	8	3
Mean	1217.14	64.13	798.90	99.50	1046.61	134.22	1126.46	273.17	823.25	-107.46
SD	271.87	115.75	118.04	272.82	193.48	13.58	180.95	75.00	228.21	180.05
Comparison of change from baseline to EOI peak[d]										
n1/n2	6/3		8/4		6/3		10/5		8/3	
Location shift[b]	1057.27		630.81		925.84		871.11		874.44	
95% CI[b]	(818.96, 1634.30)		(421.78, 1124.28)		(663.74, 1216.28)		(631.67, 1051.06)		(637.25, 1412.21)	
p-value[c]	0.0282		0.0085		0.0282		0.0027		0.0189	

BID = Twice daily; CI = Confidence interval; CSR = Clinical study report; EOB = End of bolus; EOI = End of infusion; ETP = Endogenous thrombin potential; 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 ETP の測定値が得られた被験者数
n1/n2 = Andexanet 群で評価可能な ETP の測定値が得られた被験者数/プラセボ群で評価可能な ETP 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] EOB 最高値を、各被験者のボーラス投与終了後 2 分及び 5 分の値のうち高い値とした。
[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] 両側 Wilcoxon の順位和検定
[d] EOI 最高値を、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高い値とした。
Source: 16-508 study (Part 2) CSR Table 11.5.1.2-7、Table 11.5.1.2-8、Table 11.5.1.2-10、Table 11.5.1.2-11

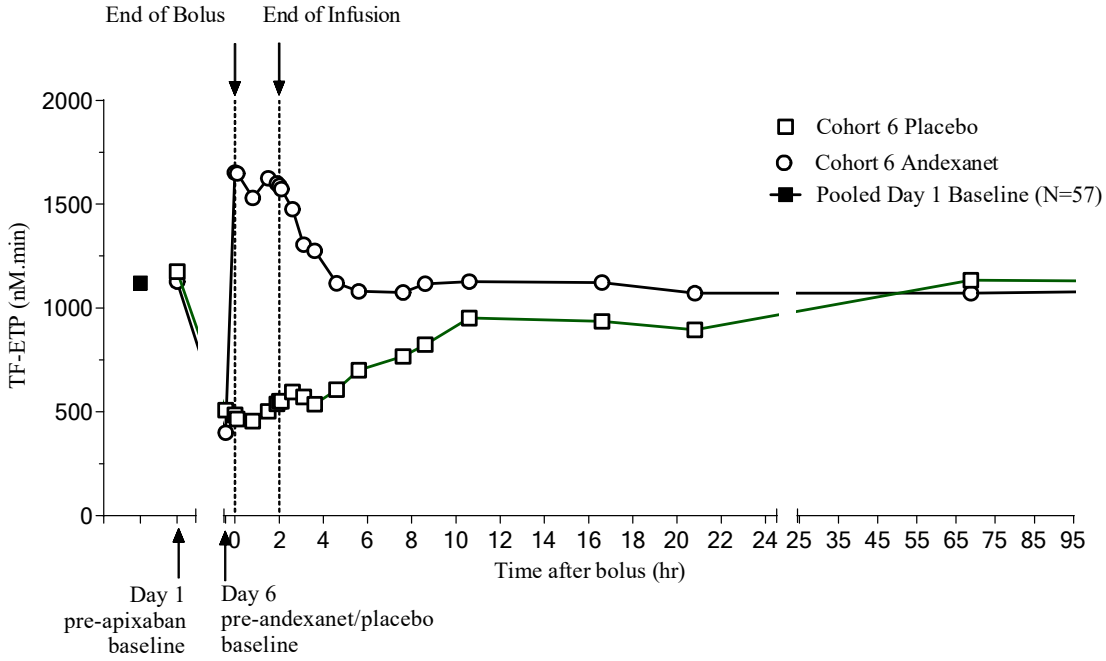
また、andexanet 群及びプラセボ群の ETP の平均値の推移をコホート別に Figure 9 に示す。

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。

Figure 9: Andexanet 又はプラセボを投与したときの ETP の平均値の推移［16-508 試験（パート 2）：有効性解析対象集団］

コホート 6（アピキサバン 10 mg BID、アピキサバンの最終投与 3 時間後に治験薬を投与、日本人）



コホート 7（エドキサバン 30 mg QD、エドキサバンの最終投与 90 分後に治験薬を投与、日本人）

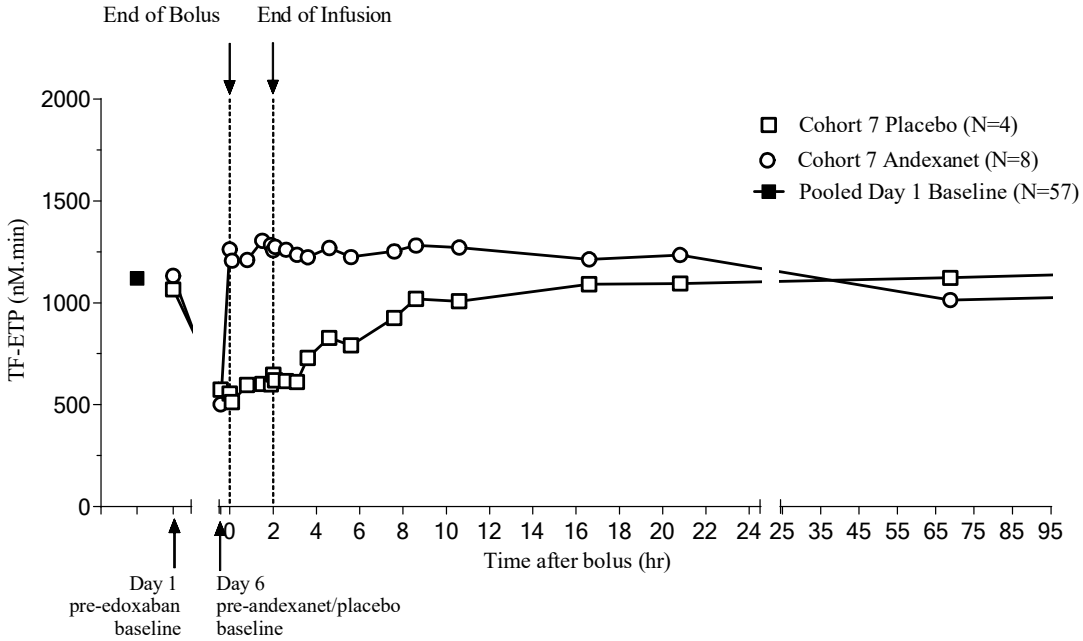
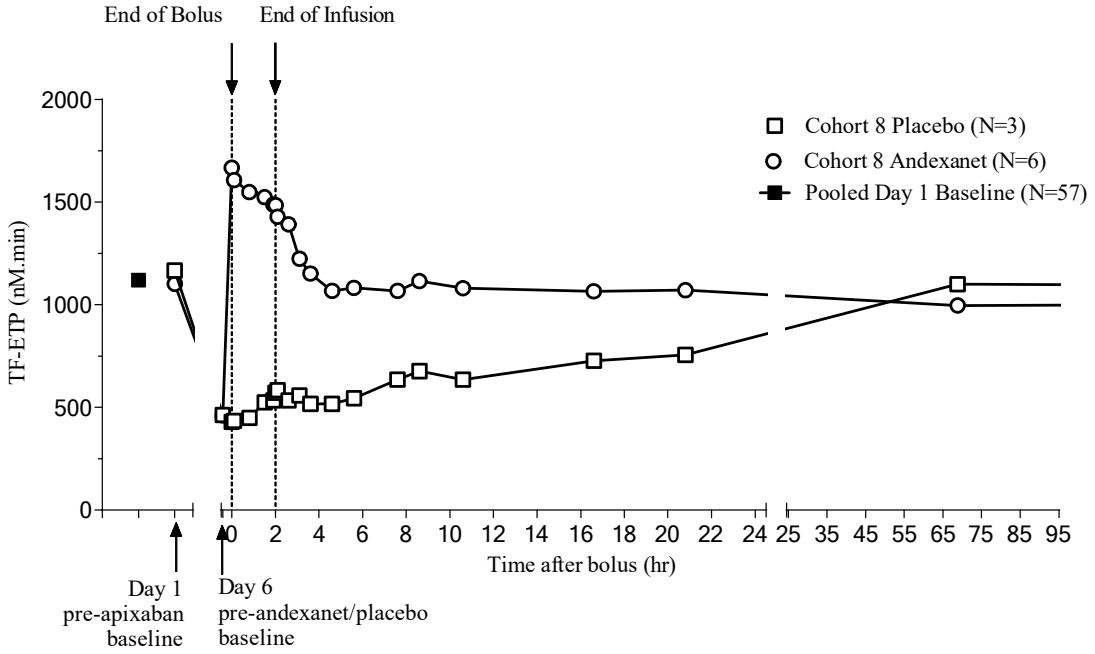


Figure 9: Andexanet 又はプラセボを投与したときの ETP の平均値の推移［16-508 試験（パート 2）：有効性解析対象集団］（続き）

コホート 8（アピキサバン 10 mg BID、アピキサバンの最終投与 8 時間後に治験薬を投与、日本人）



コホート 9（リバーロキサバン 15 mg BID、リバーロキサバンの最終投与 8 時間後に治験薬を投与、日本人）

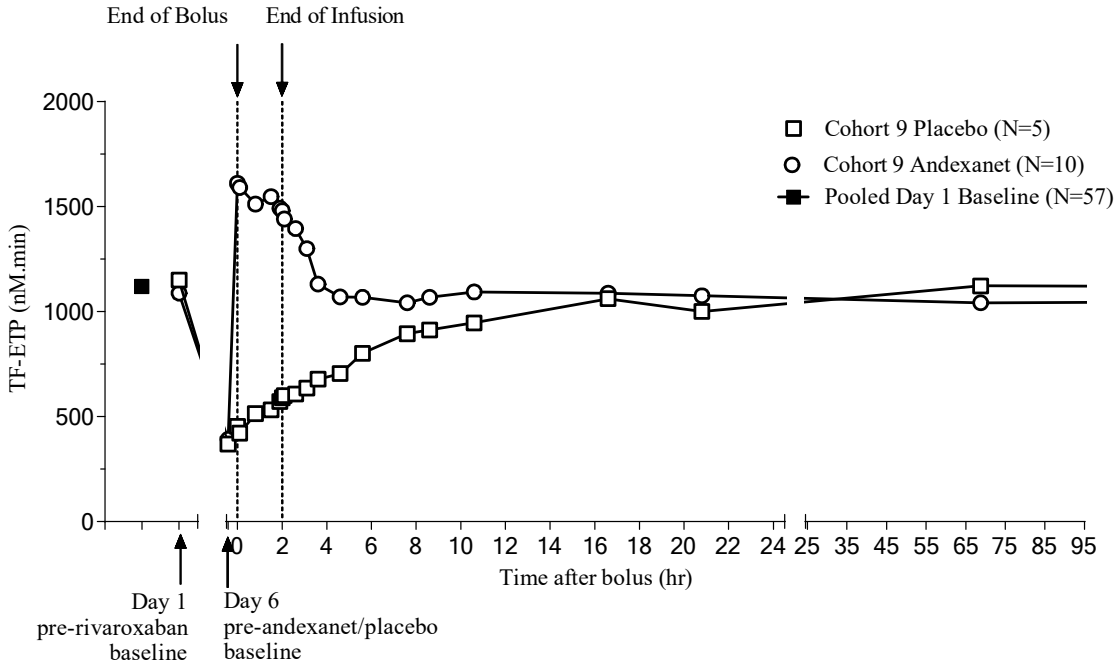
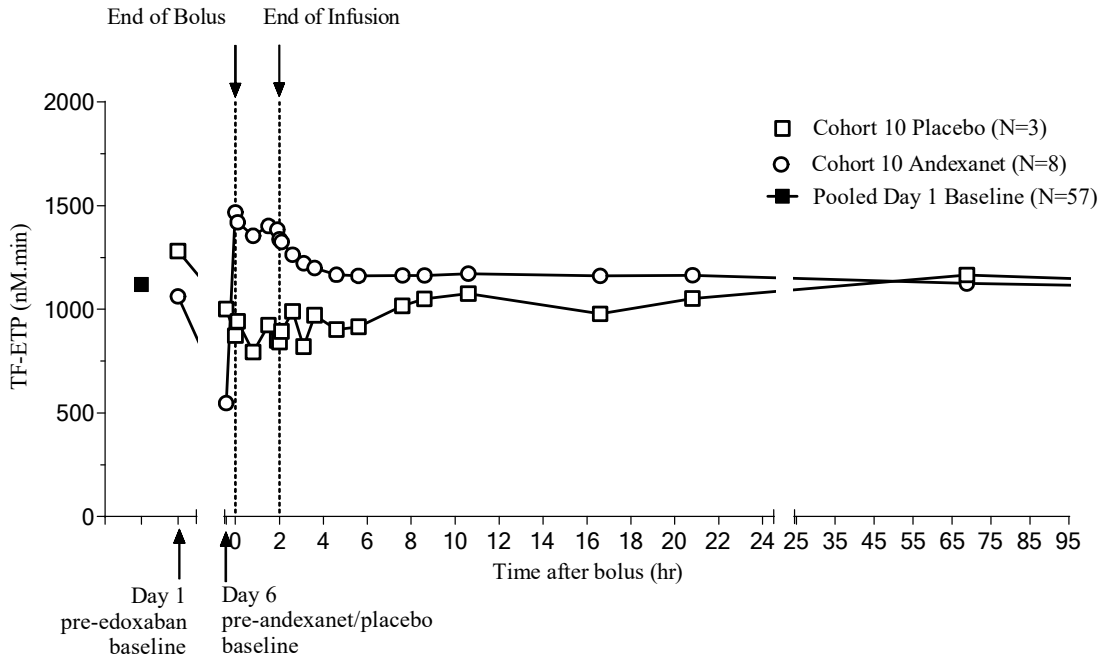


Figure 9: Andexanet 又はプラセボを投与したときの ETP の平均値の推移［16-508 試験（パート 2）：有効性解析対象集団］（続き）

コホート 10（エドキサバン 60 mg QD、エドキサバンの最終投与 8 時間後に治験薬を投与、日本人）



BID = Twice daily; CSR = Clinical study report; ETP = Endogenous thrombin potential; QD = Once daily; TF-ETP = Tissue-factor endogenous thrombin potential.
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.
Note: Day 6 の andexanet 又はプラセボの投与前及び投与後に ETP を測定した。
Source: 16-508 study (Part 2) CSR Figure 11.5.1.2-2

2.2.4.4 ETP の EOB 最高値及び EOI 最高値が基準範囲下限値以上の被験者の割合

2.2.4.4.1 Andexanet 群とプラセボ群の比較（コホート別）

Andexanet 群及びプラセボ群で ETP の EOB 最高値及び EOI 最高値が基準範囲下限値以上の被験者の割合をコホート別に Table 27 に示す。

Andexanet 群では、ETP の EOB 最高値が基準範囲下限値以上の被験者の割合は、コホート 6、8、9、10 で 100%、コホート 7 で 87.5%であった。ETP の EOI 最高値が基準範囲下限値以上の被験者の割合は、すべてのコホート（コホート 6～10）で 100%であった。

プラセボ群では、ETP の EOB 最高値が基準範囲下限値以上の被験者の割合は、コホート 6、7、8 及び 9 で 0%、コホート 10 で 66.7%であった。ETP の EOI 最高値が基準範囲下限値以上の被験者の割合は、コホート 6、8 及び 9 で 0%、コホート 7 で 25.0%、コホート 10 で 33.3%であった。

Table 27: ETP の EOB 最高値及び EOI 最高値が基準範囲下限値以上の被験者の割合［16-508 試験（パート 2）：有効性解析対象集団］

	Cohort 6 Apixaban 10 mg BID		Cohort 7 Edoxaban 30 mg QD		Cohort 8 Apixaban 10 mg BID		Cohort 9 Rivaroxaban 15 mg BID		Cohort 10 Edoxaban 60 mg QD	
	High Dose Andexanet (N=6)	Placebo (N=3)	Low Dose Andexanet (N=8)	Placebo (N=4)	Low Dose Andexanet (N=6)	Placebo (N=3)	Low Dose Andexanet (N=10)	Placebo (N=5)	Low Dose Andexanet (N=8)	Placebo (N=3)
Proportion of subjects with EOB peak ≥ lower limit of normal[a]										
n (%)	6 (100%)	0 (0.00%)	7 (87.5%)	0 (0.00%)	6 (100%)	0 (0.00%)	10 (100%)	0 (0.00%)	8 (100%)	2 (66.7%)
Proportion of subjects with EOI peak ≥ lower limit of normal[b]										
n (%)	6 (100%)	0 (0.00%)	8 (100%)	1 (25.0%)	6 (100%)	0 (0.00%)	10 (100%)	0 (0.00%)	8 (100%)	1 (33.3%)

BID = Twice daily; CSR = Clinical study report; EOB = End of bolus; EOI = End of infusion; ETP = Endogenous thrombin potential; 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 = ETP の EOB 最高値又は EOI 最高値が基準範囲下限値以上の被験者数。なお、ETP の基準範囲下限値は、すべての被験者（N=57）の Day 1 の FXa 阻害剤投与前の ETP の平均値 - SD とした（平均値 = 1120.80、SD = 163.16）。
[a] EOB 最高値を、各被験者のボーラス投与終了後 2 分及び 5 分の値のうち高い値とした。
[b] EOI 最高値を、各被験者の点滴静注開始後 110 分（終了前 10 分）、終了前 2 分又は終了後 5 分の値のうちで最も高い値とした。
Source: 16-508 study (Part 2) CSR Table 11.5.1.2-9、Table 11.5.1.2-12

2.3 14-505 試験［評価資料］

2.3.1 被験者の内訳

Andexanet が投与された 477 例（日本人 17 例）を安全性解析対象集団に含め、こ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）を有効性解析対象集団とした。

安全性解析対象集団での被験者及び解析対象集団の内訳を Table 28 に示す。

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。

Table 28: 被験者の内訳及び解析対象集団の内訳（14-505 試験：安全性解析対象集団）

Items	全体集団 Patients, n (%)	日本人集団 Patients, n (%)
Safety Population	477	17
Completed the Study[a]	392 (82.2)	16 (94.1)
Ongoing	3 (0.6)	
Discontinued from the Study[a]	82 (17.2)	1 (5.9)
Reasons for Discontinuation[a]		
Death	78 (16.4)	1 (5.9)
Early Withdrawal	2 (0.4)	0
Lost to Follow-up	1 (0.2)	0
Withdrawal of consent	1 (0.2)	0
Excluded from the Efficacy Population		
Reasons for Exclusion [b]	130	3
Baseline anti-fXa level below efficacy threshold	94 (72.3)	3 (100.0)
Missing baseline anti-fXa level	17 (13.1)	0
Did not meet the clinical bleeding inclusion criteria	14 (10.8)	0
Did not meet the clinical bleeding inclusion criteria and baseline or missing anti-fXa level below efficacy threshold	5 (3.8)	0
Efficacy Population	347	14
Not Included in the Analysis of Hemostatic Efficacy	7	0
Efficacy Population Included in the Analysis of Hemostatic Efficacy	340	14

[a] %は、安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。
[b] %は、有効性解析対象集団から除外された被験者数を分母として算出した。
Source: 14-505 study CSR Table 14.1.1.18, Table 14.1.1.18J

2.3.2 人口統計学的特性

有効性解析対象集団のベースライン時の人口統計学的特性を Table 29 に示す。

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%、エノキサパリンが 4.9%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。日本人にはすべて GEN2 製剤が投与された。

Table 29: ベースライン時の人口統計学的特性（14-505 試験：有効性解析対象集団）

	全体集団			日本人集団
	Generation 1 Patients	**Generation 2 Patients**	**All Patients**	**All Patients**
Parameter	**(N=177)**	**(N=170)**	**(N=347)**	**(N=14)**
Age (years)				
Patients (N)	177	170	347	14
Mean (SD)	76.3 (11.43)	79.3 (9.54)	77.8 (10.63)	75.9 (8.70)
Median	78.0	80.0	79.0	77.0
Min, Max	24.0, 97.0	33.0, 97.0	24.0, 97.0	58.0, 91.0
Age, n (%)				
<65 years	25 (14.1)	10 (5.9)	35 (10.1)	1 (7.1)
65-75 years	50 (28.2)	33 (19.4)	83 (23.9)	5 (35.7)
>75 years	102 (57.6)	127 (74.7)	229 (66.0)	8 (57.1)
Sex, n (%)				
Male	90 (50.8)	94 (55.3)	184 (53.0)	8 (57.1)
Female	87 (49.2)	76 (44.7)	163 (47.0)	6 (42.9)
Ethnicity, n (%)				
Not Hispanic or Latino	168 (94.9)	160 (94.1)	328 (94.5)	14 (100.0)
Hispanic or Latino	6 (3.4)	5 (2.9)	11 (3.2)	0
Unknown/Missing	3 (1.7)	5 (2.9)	8 (2.3)	0
Race, n (%)				
White	154 (87.0)	146 (85.9)	300 (86.5)	0
Black or African American	18 (10.2)	3 (1.8)	21 (6.1)	0
Other	3 (1.7)	17 (10.0)	20 (5.8)	14 (100.0)
Missing	2 (1.1)	4 (2.4)	6 (1.7)	0
Region, n (%)				
North America	127 (71.8)	25 (14.7)	152 (43.8)	0

Table 29: ベースライン時の人口統計学的特性（14-505 試験：有効性解析対象集団）

	全体集団			日本人集団
	Generation 1 Patients	**Generation 2 Patients**	**All Patients**	**All Patients**
Parameter	**(N=177)**	**(N=170)**	**(N=347)**	**(N=14)**
EU	50 (28.2)	131 (77.1)	181 (52.2)	0
Japan	0	14 (8.2)	14 (4.0)	14 (100.0)
FXa Inhibitor, n (%)				
Apixaban	—	—	172 (49.6)	5 (35.7)
Rivaroxaban	—	—	130 (37.5)	5 (35.7)
Edoxaban	—	—	28 (8.1)	4 (28.6)
Enoxaparin	—	—	17 (4.9)	0
Bleed Type, n (%)				
GI	51 (28.8)	27 (15.9)	78 (22.5)	0
ICH	109 (61.6)	138 (81.2)	247 (71.2)	14 (100.0)
Other	17 (9.6)	5 (2.9)	22 (6.3)	0
Weight (kg)				
Patients (N)	175	161	336	14
Mean (SD)	78.0 (21.23)	74.5 (16.34)	76.3 (19.10)	57.7 (14.02)
Median	73.2	73.0	73.0	58.1
Min, Max	41.3, 158.8	38.9, 132.0	38.9, 158.8	38.9, 90.0
Height (cm)				
Patients (N)	175	161	336	14
Mean (SD)	168.6 (10.20)	168.9 (9.93)	168.8 (10.06)	158.5 (10.91)
Median	170.0	170.0	170.0	162.0
Min, Max	139.7, 187.9	144.0, 195.0	139.7, 195.0	144.0, 176.0
BMI (kg/m^2)				
Patients (N)	173	161	334	14
Mean (SD)	27.2 (6.57)	26.0 (4.83)	26.6 (5.82)	22.8 (4.01)
Median	26.3	25.3	25.8	22.9
Min, Max	14.7, 56.6	17.3, 46.7	14.7, 56.6	17.9, 30.7

BMI = Body mass index; EU = European Union; GI = Gastrointestinal; ICH = Intracranial Hemorrhage; Max = Maximum; Min = Minimum; N = Number of subjects; SD = Standard Deviation.
Source: 14-505 study CSR Table 14.1.1.2, Table 14.1.1.2J, Table 14.1.1.3b

2.3.3 有効性の主要評価項目（抗 FXa 活性、止血効果）

2.3.3.1 抗 FXa 活性

有効性解析対象集団（全体 347 例、日本人 14 例）での FXa 阻害剤別の抗 FXa 活性を Table 30 に、有効性解析対象集団全体での andexanet を投与したときの抗 FXa 活性の中央値の推移を FXa 阻害剤別に Figure 10 に示す。

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 のボー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。

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 活性の有意な低下が確認された。

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、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。

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 5.3.5.1-3、Table 14.2.1.6aJ～Table 14.2.1.6dJ】）。

Table 30: FXa 阻害剤別の抗 FXa 活性（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)**
Baseline	Patients (N)	172	130	28	17	5	5	4
	Mean (SD)	173.1 (115.64)	243.2 (139.13)	150.0 (112.79)	0.56 (0.235)	203.8 (113.47)	187.1 (123.48)	89.7 (33.26)
	Median	146.9	213.5	121.1	0.48	215.1	180.8	87.9
	Min, Max	76.5, 950.0	75.0, 862.4	40.8, 580.4	0.27, 1.06	86.4, 335.0	79.9, 392.3	51.5, 131.5
	Median 95% CI	132.6, 163.9	180.8, 245.3	79.7, 160.9	0.41, 0.61	86.4, 335.0	79.9, 392.3	51.5, 131.5
	25th, 75th Percentile	99.4, 196.9	142.5, 298.7	70.3, 202.4	0.41, 0.61	91.0, 291.3	101.6, 180.8	66.1, 113.3
On Treatment Nadir	Patients (N)	172	130	28	17	5	5	4
	Mean (SD)	18.5 (37.76)	37.3 (73.47)	63.5 (116.42)	0.14 (0.060)	10.5 (6.30)	7.4 (5.88)	14.8 (3.93)
	Median	10.0	10.8	24.4	0.11	12.7	4.4	14.8
	Min, Max	4.0, 297.2	4.0, 483.4	4.0, 597.9	0.10, 0.32	4.0, 18.3	4.0, 17.7	11.2, 18.3
	Median 95% CI	8.3, 11.6	8.8, 13.5	18.0, 57.5	0.10, 0.16	4.0, 18.3	4.0, 17.7	11.2, 18.3
	25th, 75th Percentile	5.3, 17.0	6.3, 27.9	14.1, 62.2	0.10, 0.16	4.0, 13.4	4.0, 6.9	11.4, 18.2
Change from Baseline	Patients (N)	172	130	28	17	5	5	4
	Mean (SD)	-154.6 (98.70)	-205.8 (125.29)	-86.5 (70.94)	-0.41 (0.218)	-193.3 (108.01)	-179.7 (117.93)	-74.9 (31.04)
	Median	-136.2	-175.3	-65.4	-0.37	-201.7	-173.9	-73.1
	Min, Max	-870.3, 0	-692.7, 72.0	-251.2, 23.2	-0.89, -0.09	-322.3, -82.4	-374.6, -75.5	-113.2, -40.3
	Median 95% CI	-148.1, -121.3	-197.6, -149.9	-104.4, -45.2	-0.47, -0.29	-322.3, -82.4	-374.6, -75.5	-113.2, -40.3
	25th, 75th Percentile	-181.9, -90.4	-267.3, -112.1	-124.7, -41.2	-0.47, -0.29	-273.0, -87.0	-176.8, -97.6	-98.4, -51.5

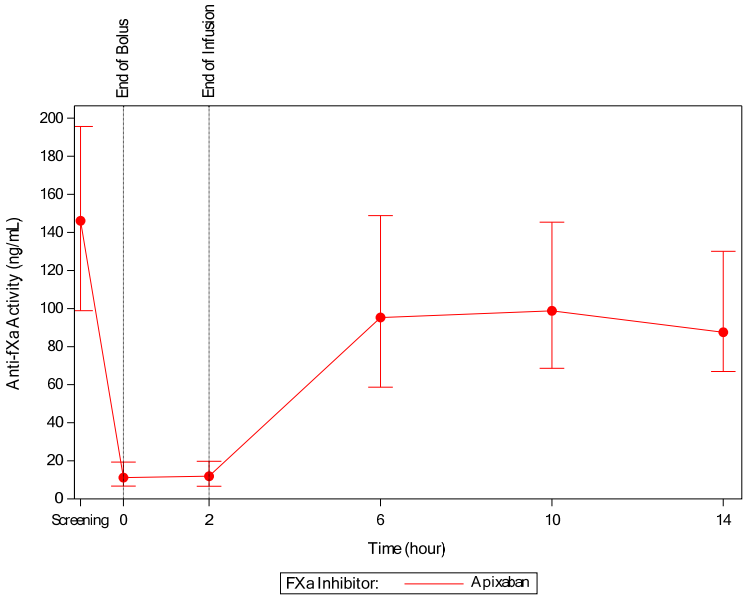
Table 30: FXa 阻害剤別の抗 FXa 活性（14-505 試験：有効性解析対象集団）

		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 のボーラス投与終了後 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

Figure 10: Andexanet を投与したときの抗 FXa 活性の推移（14-505 試験：有効性解析対象集団、全体集団）

アピキサバン投与被験者



リバーロキサバン投与被験者

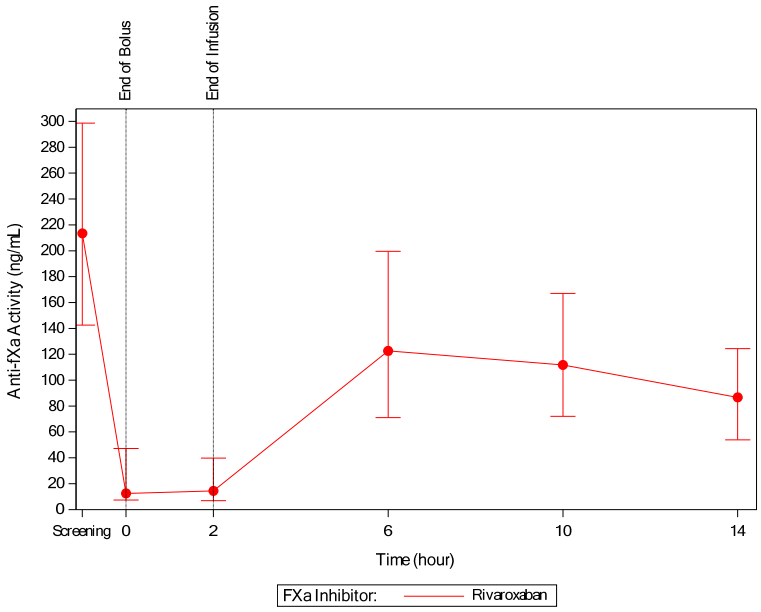
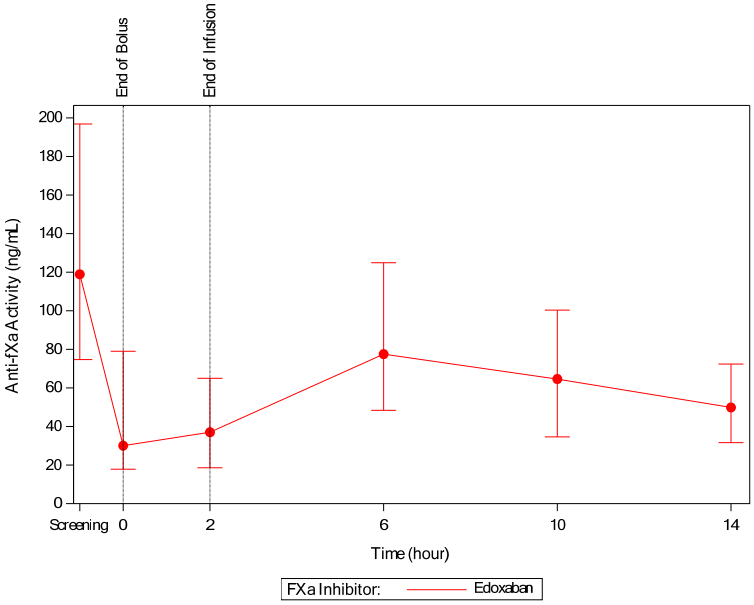
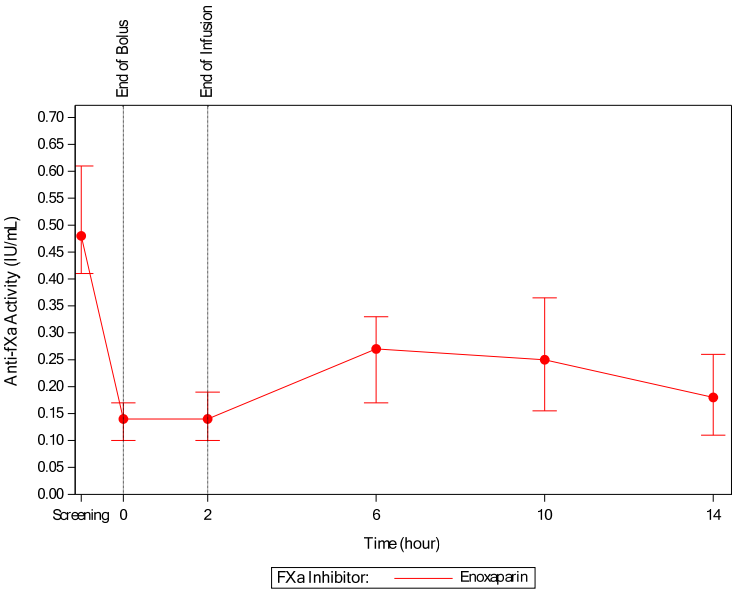


Figure 10: Andexanet を投与したときの抗 FXa 活性の推移（14-505 試験：有効性解析対象集団、全体集団）（続き）

エドキサバン投与被験者



エノキサパリン投与被験者



CSR = Clinical study report; FXa = Factor Xa.
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: 各時点の抗 FXa 活性の値を中央値（第一四分位数、第三四分位数）で示した。
Note: アピキサバン投与被験者 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 Figure 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。
Source: 14-505 study CSR Figure 6, Figure 7, Figure 8, Figure 9

2.3.3.1.1 事後解析

2020 年の企業再編に伴い、20[redacted] 年 [redacted] 月に本試験の SAS データを Portola Pharmaceuticals, Inc.のサーバーから Alexion 社のサーバーに移行する必要があり、データの一致性の確認を実施したところ、測定データの信頼性に関するリスクが懸念された。そのため Alexion 社が [redacted]に対して 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]～[redacted] 日に本試験における品質保証体制を評価する目的で監査を行った結果、本試験の主要評価項目データである抗 FXa 活性測定値に複数の潜在的なリスクが認められたことから、アレクシオンファーマ合同会社は厚生労働省に報告した。データの信頼性について再確認を実施した結果、5 例（被験者番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]）の外国人 6 検体で抗 FXa 活性測定値の原資料が確認できなかったため、この 5 例の抗 FXa 活性測定値の信頼性が保証できないと判断した。この 5 例のうち 1 例（リバーロキサバン投与被験者）が有効性解析対象集団に含まれていたため、この 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 活性の事後解析を実施した。本事後解析から、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（Table 31 及び Figure 11）。

被験者番号	[redacted]
年齢／性別	8[redacted] 歳、男性
国名	ベルギー
Andexanet の用法及び用量	A 法
FXa 阻害剤の種類	リバーロキサバン
FXa 阻害剤の投与量	20 mg QD
FXa 阻害剤の最終投与から Andexanet 初回投与までの時間	9.83 hours
止血効果	Excellent

Table 31: FXa 阻害剤別の抗 FXa 活性（14-505 試験：原資料を確認できなかった被験者 1 名を有効性解析対象集団から除外）

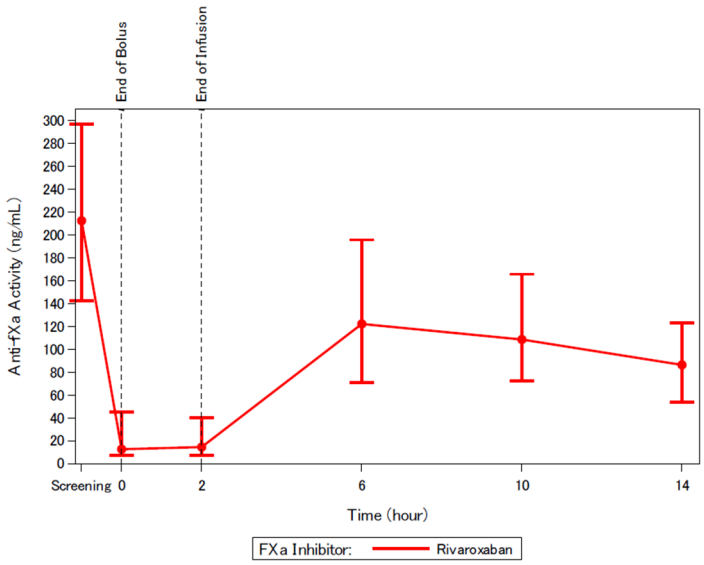
		全体集団				日本人集団		
Variable	**Statistic**	**Apixaban (ng/mL)**	**Rivaroxaban (ng/mL)**	**Edoxaban (ng/mL)**	**Enoxaparin (IU/mL)**	**Apixaban (ng/mL)**	**Rivaroxaban (ng/mL)**	**Edoxaban (ng/mL)**
Baseline	Patients (N)	172	129	28	17	5	5	4
	Mean (SD)	173.1 (115.64)	242.1 (139.11)	150.0 (112.79)	0.56 (0.235)	203.8 (113.47)	187.1 (123.48)	89.7 (33.26)
	Median	146.9	212.5	121.1	0.48	215.1	180.8	87.9
	Min, Max	76.5, 950.0	75.0, 862.4	40.8, 580.4	0.27, 1.06	86.4, 335.0	79.9, 392.3	51.5, 131.5
	Median 95% CI	132.6, 163.9	180.8, 245.3	79.7, 160.9	0.41, 0.61	86.4, 335.0	79.9, 392.3	51.5, 131.5
	25th, 75th Percentile	99.4, 196.9	142.5, 297.1	70.3, 202.4	0.41, 0.61	91.0, 291.3	101.6, 180.8	66.1, 113.3
On Treatment Nadir	Patients (N)	172	129	28	17	5	5	4
	Mean (SD)	18.5 (37.76)	37.3 (73.76)	63.5 (116.42)	0.14 (0.060)	10.5 (6.30)	7.4 (5.88)	14.8 (3.93)
	Median	10.0	10.7	24.4	0.11	12.7	4.4	14.8
	Min, Max	4.0, 297.2	4.0, 483.4	4.0, 597.9	0.10, 0.32	4.0, 18.3	4.0, 17.7	11.2, 18.3
	Median 95% CI	8.3, 11.6	8.8, 13.5	18.0, 57.5	0.10, 0.16	4.0, 18.3	4.0, 17.7	11.2, 18.3
	25th, 75th Percentile	5.3, 17.0	6.3, 27.6	14.1, 62.2	0.10, 0.16	4.0, 13.4	4.0, 6.9	11.4, 18.2
Change from Baseline	Patients (N)	172	129	28	17	5	5	4
	Mean (SD)	-154.6 (98.70)	-204.8 (125.15)	-86.5 (70.94)	-0.41 (0.218)	-193.3 (108.01)	-179.7 (117.93)	-74.9 (31.04)
	Median	-136.2	-173.9	-65.4	-0.37	-201.7	-173.9	-73.1
	Min, Max	-870.3, 0	-692.7, 72.0	-251.2, 23.2	-0.89, -0.09	-322.3, -82.4	-374.6, -75.5	-113.2, -40.3
	Median 95% CI	-148.1, -121.3	-195.8, -148.4	-104.4, -45.2	-0.47, -0.29	-322.3, -82.4	-374.6, -75.5	-113.2, -40.3
	25th, 75th Percentile	-181.9, -90.4	-261.7, -112.1	-124.7, -41.2	-0.47, -0.29	-273.0, -87.0	-176.8, -97.6	-98.4, -51.5

		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	129	28	17	5	5	4
	Mean (SD)	-90.9 (10.24)	-86.3 (20.64)	-65.8 (27.36)	-71.71 (14.261)	-94.9 (1.13)	-96.0 (1.20)	-82.5 (5.27)
	Median	-93.3	-94.2	-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

原資料を確認できなかった 1 名（リバーロキサバン投与被験者）を有効性解析対象集団から除外した。
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 のボーラス投与終了後 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 14.2.1.1n, Table 14.2.1.1aJ

Figure 11: Andexanet を投与したときの抗 FXa 活性の推移（14-505 試験：原資料を確認できなかった被験者 1 名を有効性解析対象集団から除外、全体集団）

リバーロキサバン投与被験者



原資料を確認できなかった 1 名（リバーロキサバン投与被験者）を有効性解析対象集団から除外した。
CSR = Clinical study report; FXa = Factor Xa.
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: 各時点の抗 FXa 活性の値を中央値（第一四分位数、第三四分位数）で示した。
Note: アピキサバン投与被験者 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 Figure 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。
Source: 14-505 study CSR Figure 14.2.1.1.2b

2.3.3.2 止血効果

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 の点滴静注終了 12 時間後の止血効果を Table 32 に、andexanet の点滴静注終了 12 時間後の有効な止血効果（「Excellent」又は「Good」）に対する部分集団別のフォレストプロットを Figure 12 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%）であった。正確な 95%CI の下限値が 50%を上回ったため、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（【モジュール 2.7.6.10、Table 14.2.2.9】）。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（【モジュール 5.3.5.1-3、Table 14.2.2.3J】）。

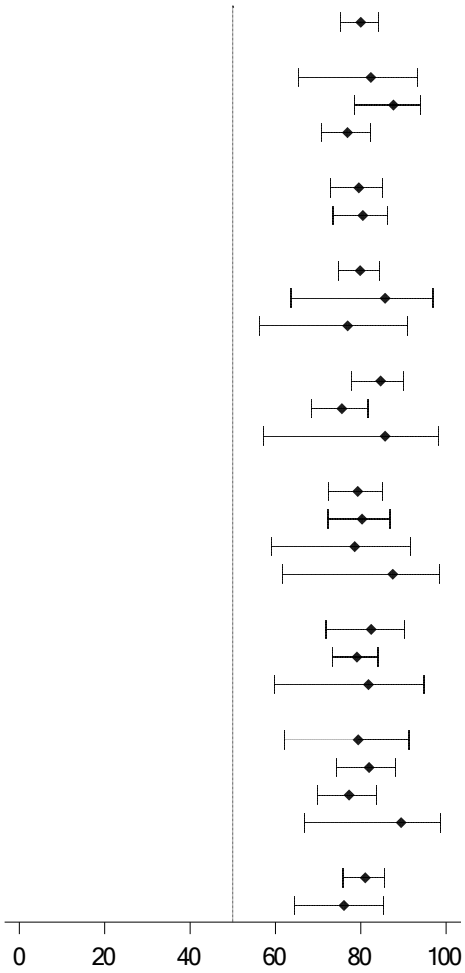
日本人集団では、止血効果として 11 例（78.6%）が「Excellent」、1 例（7.1%）が「Good」、2 例（14.3%）が「Poor/None」と判定され、有効な止血効果（「Excellent」又は「Good」）が得られた被験者の割合（正確な 95%CI）は 85.7%（57.2%、98.2%）であった。

Table 32: 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）

		全体集団					日本人集団				
			Hemostatic Efficacy					Hemostatic Efficacy			
Group	**Subgroup**	**Patients (N)**	**Excellent n (%)**	**Good n (%)**	**Excellent/ Good n (%)**	**Poor/ None n (%)**	**Patients (N)**	**Excellent n (%)**	**Good n (%)**	**Excellent/ Good n (%)**	**Poor/ None 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

Figure 12: Andexanet 点滴静注終了 12 時間後の止血効果及びその部分集団解析（14-505 試験：有効性解析対象集団、全体集団）



Subgroup	Patients (N)	Events n(%)	Exact 95% CI
Overall	340	272 (80.0)	(75.3, 84.1)
Age			
<65 years	34	28 (82.4)	(65.5, 93.2)
65 - 75 years	81	71 (87.7)	(78.5, 93.9)
>75 years	225	173 (76.9)	(70.8, 82.2)
Sex			
Male	181	144 (79.6)	(72.9, 85.2)
Female	159	128 (80.5)	(73.5, 86.4)
Race			
White	293	234 (79.9)	(74.8, 84.3)
Black or African American	21	18 (85.7)	(63.7, 97.0)
Other	26	20 (76.9)	(56.4, 91.0)
Region			
North America	150	127 (84.7)	(77.9, 90.0)
EU	176	133 (75.6)	(68.5, 81.7)
Japan	14	12 (85.7)	(57.2, 98.2)
FXa Inhibitor			
Apixaban	169	134 (79.3)	(72.4, 85.1)
Rivaroxaban	127	102 (80.3)	(72.3, 86.8)
Edoxaban	28	22 (78.6)	(59.0, 91.7)
Enoxaparin	16	14 (87.5)	(61.7, 98.4)
Bleed Type			
GI	74	61 (82.4)	(71.8, 90.3)
ICH	244	193 (79.1)	(73.5, 84.0)
Other	22	18 (81.8)	(59.7, 94.8)
eGFR			
< 30 mL/min	34	27 (79.4)	(62.1, 91.3)
30-< 60 mL/min	133	109 (82.0)	(74.4, 88.1)
>= 60 mL/min	154	119 (77.3)	(69.8, 83.6)
Missing	19	17 (89.5)	(66.9, 98.7)
Andexanet Dose			
Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	269	218 (81.0)	(75.8, 85.5)
High (800 mg bolus + 960 mg IV)	71	54 (76.1)	(64.5, 85.4)

CI = Confidence interval; CSR = Clinical study report; eGFR = Estimated glomerular filtration rate; FXa = Factor Xa; GI = Gastrointestinal; ICH = Intracranial Hemorrhage; IV = Intravenous administration.
Source: 14-505 study CSR Figure 10

2.3.4 有効性の副次評価項目

2.3.4.1 抗 FXa 活性の低下と止血効果の達成との関連性

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。

各 FXa 阻害剤での止血効果別の抗 FXa 活性を Table 33 に、止血効果が有効である（「Exellent」又は「Good」）と判定された被験者での抗 FXa 活性と止血効果の関連性の要約［止血効果が有効でない（「Poor/None」）と判定された被験者との比較］を Table 34 に示す。

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（「Exellent」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かったが［オッズ比：1.850、95%CI：1.010、3.388（p=0.046）］、ROC の 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。

Table 33: 各 FXa 阻害剤での止血効果別の抗 FXa 活性（14-505 試験：有効性解析対象集団、全体集団）

			Hemostatic Efficacy	
FXa Inhibitor	**Variable**	**Statistic**	**Excellent/Good**	**Poor/None**
Apixaban (ng/mL)	Baseline	Patients (N)	134	35
		Median 95% CI	146.3 (128.2, 163.9)	160.5 (118.0, 185.5)
	On Treatment Nadir	Patients (N)	134	35
		Median 95% CI	9.7 (8.1, 11.2)	11.3 (5.3, 16.7)
	Percent Change	Patients (N)	134	35
		Median 95% CI	-93.4 (-94.3, -92.6)	-93.3 (-95.3, -90.6)
Rivaroxaban (ng/mL)	Baseline	Patients (N)	102	25
		Median 95% CI	200.5 (172.7, 239.2)	291.7 (176.1, 309.4)
	On Treatment Nadir	Patients (N)	102	25
		Median 95% CI	9.7 (8.4, 11.5)	17.5 (8.4, 49.8)
	Percent Change	Patients (N)	102	25
		Median 95% CI	-94.6 (-95.2, -93.5)	-92.4 (-96.5, -85.0)
Edoxaban (ng/mL)	Baseline	Patients (N)	22	6
		Median 95% CI	110.5 (74.7, 160.9)	162.4 (61.9, 580.4)
	On Treatment Nadir	Patients (N)	22	6
		Median 95% CI	20.4 (13.2, 57.5)	53.7 (18.0, 597.9)
	Percent Change	Patients (N)	22	6
		Median 95% CI	-75.8 (-84.4, -65.2)	-65.2 (-85.3, 3.0)

Table 33: 各 FXa 阻害剤での止血効果別の抗 FXa 活性（14-505 試験：有効性解析対象集団、全体集団）

			Hemostatic Efficacy	
FXa Inhibitor	**Variable**	**Statistic**	**Excellent/Good**	**Poor/None**
Enoxaparin (IU/mL)	Baseline	Patients (N)	14	2
		Median 95% CI	0.48 (0.40, 0.61)	0.50 (0.43, 0.57)
	On Treatment Nadir	Patients (N)	14	2
		Median 95% CI	0.13 (0.10, 0.21)	0.11 (0.10, 0.11)
	Percent Change	Patients (N)	14	2
		Median 95% CI	-75.20 (-77.08, -65.91)	-78.44 (-82.46, -74.42)

CI = Confidence interval; CSR = Clinical study report; FXa = Factor Xa.
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。
Source: 14-505 study CSR Table 21

Table 34: 抗 FXa 活性と止血効果の関連性の要約（14-505 試験：有効性解析対象集団、全体集団）

Model #	**N**	**Variable**	**Parameter (SE)**	**Odds Ratio (95% CI)**	**P-value**	**AUC (95% CI)**	**Log Likelihood Ratio P-value**
Model 1	340	Nadir30 Anti-fXa Threshold	0.615 (0.309)	1.850 (1.010, 3.388)	0.046	0.5551 (0.4959, 0.6144)	0.051
Model 2	324	Nadir30 Anti-fXa Threshold	0.732 (0.320)	2.079 (1.111, 3.892)	0.022	0.5625 (0.5031, 0.6220)	0.026
Model 3	324	Log of On-treatment Nadir Anti-fXa Activity	-0.247 (0.123)	0.781 (0.614, 0.993)	0.044	0.5691 (0.4855, 0.6528)	0.047
Reduced Model 4	244	Log of Baseline ICH Volume	-0.143 (0.121)	0.867 (0.684, 1.100)	0.239	0.5609 (0.4751, 0.6467)	0.185
		Infratentorial Involvement	-0.203 (0.420)	0.816 (0.358, 1.860)	0.629	—	—
Full Model 4	244	Log of Baseline ICH Volume	-0.147 (0.122)	0.863 (0.680, 1.096)	0.227	0.5944 (0.5075, 0.6813)	—
		Infratentorial Involvement	-0.199 (0.422)	0.819 (0.359, 1.872)	0.636	—	—
		Nadir30 Anti-fXa Threshold	0.525 (0.387)	1.690 (0.792, 3.608)	0.175	—	—

CI = Confidence interval; CSR = Clinical study report; FXa = Factor Xa; ICH = Intracranial hemorrhage; SE = Standard error.
Note:ロジスティック回帰分析によって主要評価項目（参照グループ：［Poor/None］被験者）の P 値及び 95% CI を算出した。出血部位は独立エンドポイント判定委員会が判定した。

変数「Nadir30 Anti-fXa Activity」の参照グループを「投与中の抗 FXa 活性最低値 30 ng/mL 超」、「Infratentorial Involvement」の参照グループをベースライン時の「Infratentorial Involvement なし」とした。
Model 1：管理上の理由で止血効果評価が不能と判定された被験者を除外した。
Model 2：管理上の理由で止血効果評価が不能と判定された被験者、及びエノキサパリン投与被験者を除外した。
Model 3：管理上の理由で止血効果評価が不能と判定された被験者、及びエノキサパリン投与被験者を除外した。
Model 4：管理上の理由で止血効果評価が不能と判定された被験者、及び頭蓋内出血被験者以外の被験者を除外した。
Source: 14-505 study CSR Table 22

2.3.5 有効性の探索的評価項目

2.3.5.1 非結合型 FXa 阻害剤濃度

Andexanet を投与したときの非結合型 FXa 阻害剤濃度の推移を FXa 阻害剤別に Figure 13 に示す。

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 のボー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（Figure 13）と抗 FXa 活性の推移（Figure 10）は類似した。

Figure 13: Andexanet を投与したときの非結合型 FXa 阻害剤濃度の推移［14-505 試験：有効性解析対象集団（エノキサパリン投与被験者を除く）、全体集団］

アピキサバン投与被験者

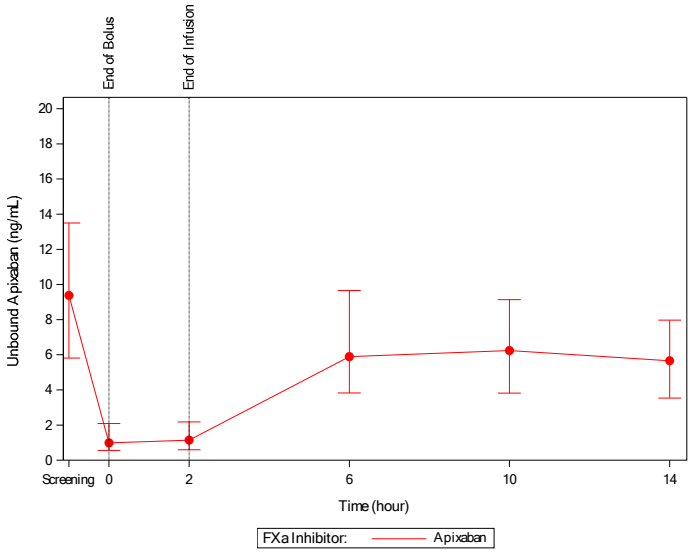
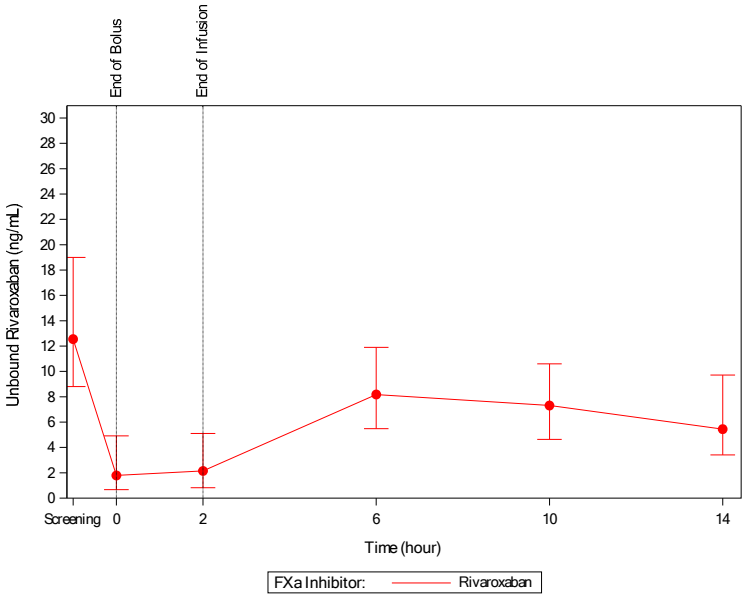
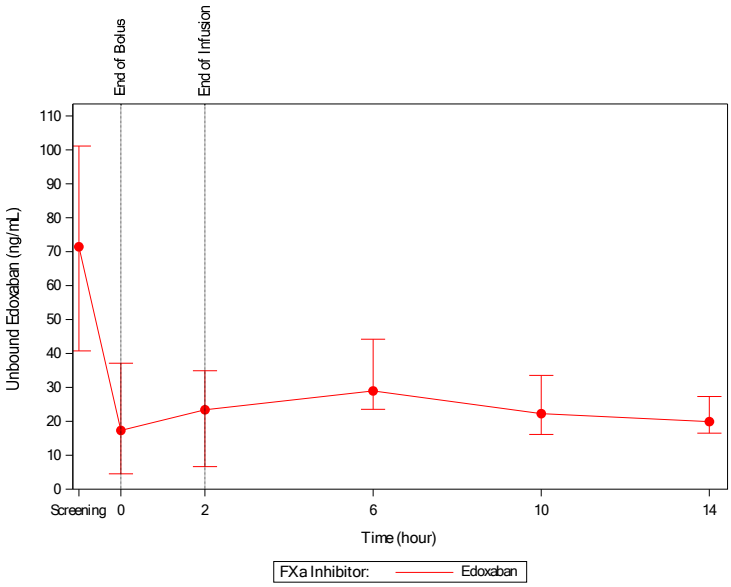


Figure 13: Andexanet を投与したときの非結合型 FXa 阻害剤濃度の推移［14-505 試験：有効性解析対象集団（エノキサパリン投与被験者を除く）、全体集団］（続き）

リバーロキサバン投与被験者



エドキサバン投与被験者



CSR = Clinical study report; FXa = Factor Xa.
Note: 非結合型 FXa 阻害剤濃度が 0.03125 ng/mL 未満の場合は 0.03125 ng/mL に置換した。
Note: 各時点の非結合型 FXa 阻害剤濃度を中央値（第一四分位数、第三四分位数）で示した。
Source: 14-505 study CSR Figure 11, Figure 12, Figure 13

2.3.5.2 ETP

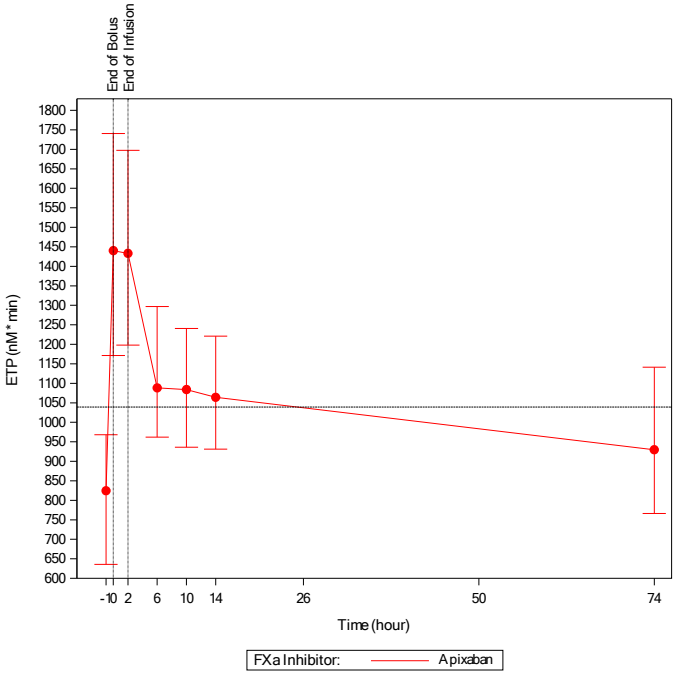
Andexanet を投与したときの ETP の推移を FXa 阻害剤別に Figure 14 に示す。

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［健康被験者を対象とした 14-503 試験及び 14-504 試験の ETP の平均値－SD

（1269 − 230 nM•min）]を下回っていた。Andexanet のボーラス投与後に 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。

Figure 14: Andexanet を投与したときの ETP の推移（14-505 試験：有効性解析対象集団、全体集団）

アピキサバン投与被験者



リバーロキサバン投与被験者

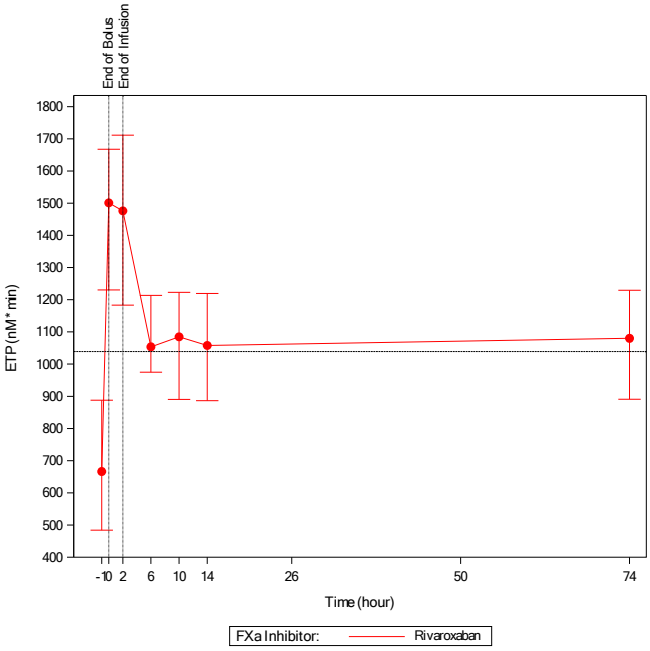
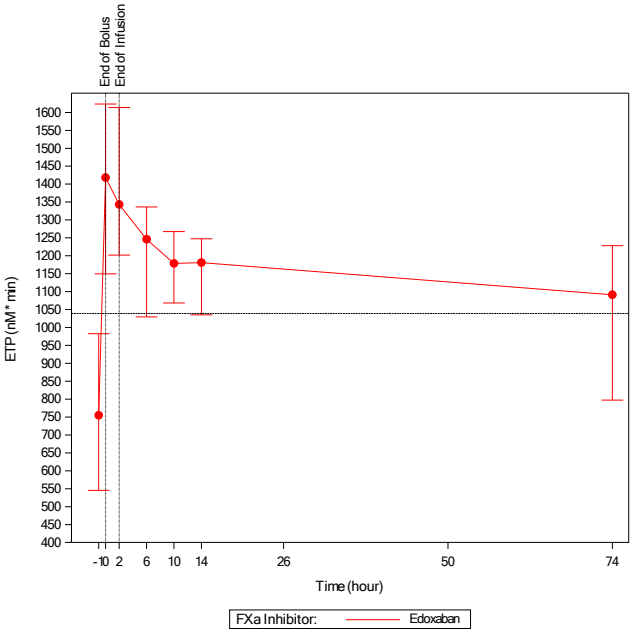
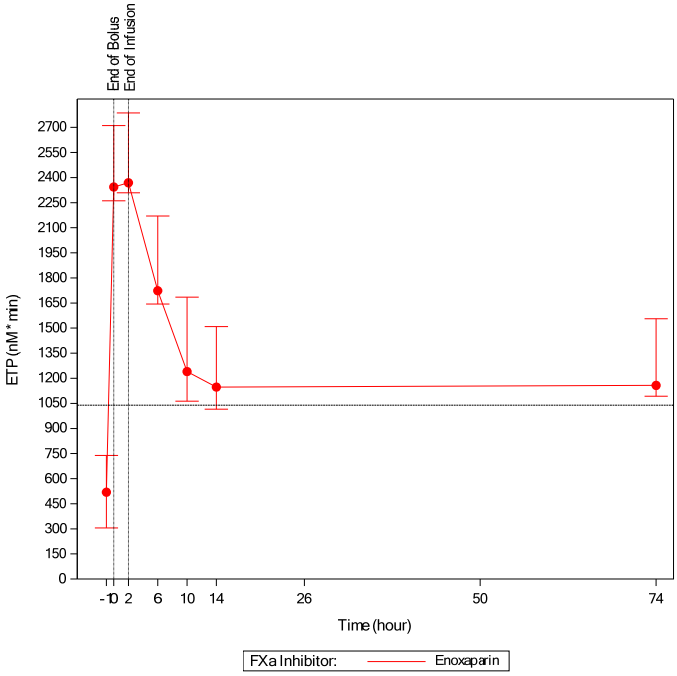


Figure 14: Andexanet を投与したときの ETP の推移（14-505 試験：有効性解析対象集団、全体集団）（続き）

エドキサバン投与被験者



エノキサパリン投与被験者



CSR = Clinical study report; ETP = Endogenous thrombin potential; FXa = Factor Xa; SD = Standard deviation.
Note: 各時点の ETP の値を中央値（第一四分位数、第三四分位数）で示した。
Note: スクリーニング時点を−1 時間とした。
Note: ETP が定量下限値未満の場合、0 に置換した。
Note: 破線の水平線は、ETP の基準範囲下限値（平均値 − SD：1269 − 230 nM•min）を示した。
Source: 14-505 study CSR Figure 14

2.3.5.3 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。

Pt ID	[redacted]	[redacted]
Age, sex	7[redacted], Women	6[redacted], Men
Bleeding type	ICH	ICH
Weight (kg)	6[redacted].5	6[redacted].0
FXa inhibitor	Rivaroxaban	Rivaroxaban
FXa inhibitor Dose(mg)	15.0 QD	15.0 QD
Time after last FXa-i doseing(hr)	7.3	8.0
Andexanet dose	800/8	400/4
Anti-FXa activity(ng/mL)（Baseline →Nadir）	369.2 -> 6.2	264.7 -> 15.1
% change of anti-FXa activity (%)	-98.32	-94.30
Hemostasis efficacy	Excellent	Excellent
Re-bleeding	No	No
Days to restart of anticoagulation treatment/used anticoagulant agent		3 days, Rivaroxaban

ICH = Intracranial hemorrhage

2.4 14-503 試験［参考資料］

2.4.1 被験者の内訳

パート 1 では 34 例にアピキサバンが投与され、34 例全例が andexanet 群（25 例）又はプラセボ群（9 例）にランダム化された。このうち、33 例（andexanet 群 24 例、プラセボ群 9 例）に治験薬が投与され、試験を完了した。残りの 1 例は andexanet 群にランダム化されたが投与されなかった。治験薬が投与された 33 名を安全性解析対象集団及び mITT 集団とした。

パート 2 では 34 例にアピキサバンが投与され、このうち 32 例が andexanet 群（24 例）又はプラセボ群（8 例）にランダム化された。ランダム化された 32 例全例に治験薬が投与されたことから、これらを安全性解析対象集団とした。また、mITT 集団は 31 例（andexanet 群 23 例、プラセボ群 8 例）としたが、andexanet 群の 1 例では治験薬の投与を開始したものの、点滴静注が中止され、同日の血液検体が採取されなかったことから、mITT 集団から除外された。

2.4.2 人口統計学的特性

パート 1 及びパート 2 の安全性解析対象集団でのベースライン時の人口統計学的特性を Table 35 に示す。

ベースライン時の人口統計学的特性は、各パートとも andexanet 群とプラセボ群で類似しており、パート 1 とパート 2 の間でも類似していた。

Table 35: ベースライン時の人口統計学的特性（14-503 試験：安全性解析対象集団）

Demographic or Baseline Parameter	Part 1			Part 2		
	Andexanet (N=24)	Placebo (N=9)	Total (N=33)	Andexanet (N=24)	Placebo (N=8)	Total (N=32)
Age, years						
Mean ± SD	61.0 ± 6.37	59.0 ± 3.54	60.4 ± 5.75	59.4 ± 7.83	59.5 ± 6.91	59.4 ± 7.50
Median (range)	60.0 (50, 73)	58.0 (55, 66)	59.0 (50, 73)	56.0 (50, 73)	58.5 (52, 70)	56.5 (50, 73)
Gender, n (%)						
Male	13 (54.2)	6 (66.7)	19 (57.6)	17 (70.8)	5 (62.5)	22 (68.8)
Female	11 (45.8)	3 (33.3)	14 (42.4)	7 (29.2)	3 (37.5)	10 (31.3)
Ethnicity, n (%)						
Hispanic or Latino	10 (41.7)	4 (44.4)	14 (42.4)	11 (45.8)	2 (25.0)	13 (40.6)
Non-Hispanic or Latino	14 (58.3)	5 (55.6)	19 (57.6)	13 (54.2)	6 (75.0)	19 (59.4)
Race, n (%)						
White	24 (100.0)	9 (100.0)	33 (100.0)	21 (87.5)	8 (100.0)	29 (90.6)
Black or African American	0	0	0	2 (8.3)	0	2 (6.3)
Asian	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (3.1)
Other	0	0	0	0	0	0
Body Mass Index, kg/m^2						
Mean ± SD	26.647 ± 2.5130	27.407 ± 2.5031	26.854 ± 2.4946	27.445 ± 2.0803	27.794 ± 2.3742	27.533 ± 2.1230
Median (range)	26.540 (22.76, 31.76)	27.200 (24.07, 31.19)	26.620 (22.76, 31.76)	27.405 (22.44, 31.13)	26.895 (25.18, 31.26)	27.405 (22.44, 31.26)

CSR = Clinical study report; SD = Standard deviation.
Source: 14-503 study CSR Table 6

2.4.3 有効性の主要評価項目

mITT 集団での抗 FXa 活性のベースラインから最低値までの変化率を Table 36 に示す。

アピキサバン 5 mg を 12 時間ごとに投与された被験者に、andexanet 400 mg をボーラス投与した場合（パート 1）及び 400 mg をボーラス投与後に 480 mg を 120 分かけて点滴静注した場合（パート 2）の抗 FXa 活性のベースラインから最低値までの変化率［平均値（SD）］は、パート 1 では-93.86%（1.650%）及びパート 2 では-92.34%（2.809%）であり、いずれのパートでもプラセボ群［パート 1：-20.71%（8.559%）及びパート 2：-32.70%（5.578%）］と比べて有意に低下した（$p < 0.0001$）。

Table 36: 抗 FXa 活性のベースラインから最低値までの変化率（14-503 試験：mITT 集団）

Percent change from baseline at the nadir[a]	Part 1 (n=33)		Part 2 (n=31)	
	Andexanet n=24	Placebo n=9	Andexanet n=23	Placebo n=8
Mean (SD)	-93.86 (1.650)	-20.71 (8.559)	-92.34 (2.809)	-32.70 (5.578)
Median (range)	-94.43 (-96.3, -89.7)	-18.95 (-31.6, -9.3)	-92.73 (-96.3, -83.4)	-33.01 (-40.1, -24.1)
Hodges-Lehman estimate of shift (95% CI)	-74.55 (-78.39, -66.28)		-59.50 (-64.10, -55.17)	
p-value	<0.0001[b]		<0.0001[b]	

CI = Confidence interval; CSR = Clinical study report; FXa = Factor Xa; mITT = Modified intent-to-treat; SD = Standard deviation.
Note: ベースラインは andexanet 又はプラセボのボーラス投与前の最終測定値とした。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] パート 1 では、当該 nadir を、各被験者のボーラス投与終了後 2 分及び 5 分の値のうち低い値とした。パート 2 では、当該 nadir を、各被験者の点滴静注開始 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] 正確な両側 Wilcoxon の順位和検定
Source: 14-503 study CSR Table 7

2.4.4 有効性の副次評価項目

mITT 集団での有効性の副次評価項目の結果を Table 37 に示す。パート 1 及び 2 のいずれも、主要評価項目と同様に、すべての副次評価項目で andexanet とプラセボとの間に有意な差が認められた。

Table 37: 副次評価項目の結果（14-503 試験：mITT 集団）

	Part 1 (N=33)			Part 2 (N=31)		
	Andexanet n=24	Placebo n=9	p-value	Andexanet n=23	Placebo n=8	p-value
Percent change from baseline in anti-FXa activity at the nadir[a] after the bolus, mean (SD), %	NA[b]	NA[b]	NA[b]	-93.49 (1.525)	-16.73 (4.104)	<0.0001
Occurrence of ≥80% reduction in anti-FXa activity from its baseline to nadir[c], n (%)	24 (100.0)	0	<0.0001	23 (100.0)	0	<0.0001
Change from baseline in free apixaban concentration at nadir[c], mean (SD), ng/mL	-9.338 (3.2043)	-1.854 (1.6152)	<0.0001	-6.480 (2.7814)	-2.964 (1.1567)	0.0002
Change in thrombin generation (ETP) from baseline to its peak[e], mean (SD), nM•min	1323.180 (335.4321)	88.182 (125.7621)	<0.0001	1193.060 (263.3471)	189.409 (184.7842)	<0.0001

Thrombin generation (ETP) above the lower limit[d] of the normal range at its peak[e], n (%)	24 (100.0)	1 (11.1)	<0.0001	23 (100.0)	2 (25.0)	<0.0001

CSR = Clinical study report; ETP = Endogenous thrombin potential; FXa = Factor Xa; mITT = Modified intent-to-treat; NA = Not applicable; SD = Standard deviation.
Note: ベースラインは andexanet 又はプラセボのボーラス投与前の最終測定値とした。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] パート 2 では、当該 nadir を、ボーラス投与終了後 2 分及び 5 分の値のうち低い値とした。
[b] パート 1 では主要評価項目であったため、その結果を 2.4.3 項に示した。
[c] パート 1 では、当該 nadir を、各被験者のボーラス投与終了後 2 分及び 5 分の値のうち低い値とした。パート 2 では、当該 nadir を、各被験者の点滴静注開始 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。
[d] 基準範囲下限値は、すべての被験者のアピキサバン投与開始前の ETP の平均値 - SD とした。パート 1 の ETP の基準範囲下限値は 956.13 nM•min であり、パート 2 では 1013.50 nM•min であった。
[e] パート 1 では、当該 peak を、各被験者のボーラス投与終了後 2 分、5 分及び 10 分の値のうちで最も高い値とした。パート 2 では、当該 peak を、各被験者の点滴静注開始 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高い値とした。
Source: 14-503 study CSR Table 10

2.5 14-504 試験［参考資料］

2.5.1 被験者の内訳

パート 1 では 41 例にリバーロキサバンが投与され、41 例全例が andexanet 群（27 例）又はプラセボ群（14 例）にランダム化された。ランダム化された 41 例全例に治験薬が投与され、試験を完了したことから、これら全例を安全性解析対象集団及び mITT 集団に含めた。

パート 2 では 39 例にリバーロキサバンが投与され、39 例全例が andexanet 群（26 例）又はプラセボ群（13 例）にランダム化された。ランダム化された 39 例全例に治験薬が投与され、このうち 37 例（andexanet 群 24 例、プラセボ群 13 例）が試験を完了した。Andexanet 群の 1 例では退院日である Day 8 までの試験手順を完了した後、被験者の申し出により試験を中止し、Day 33 に早期中止来院を実施した。また、別の andexanet 群の 1 例では Day 15 までの試験手順を完了した後、追跡不能のため試験を中止した。ランダム化され治験薬が投与された 39 例全例を安全性解析対象集団及び mITT 集団に含めた。

2.5.2 人口統計学的特性

パート 1 及びパート 2 の安全性解析対象集団でのベースライン時の人口統計学的特性を Table 38 に示す。

ベースライン時の人口統計学的特性は、各パートとも andexanet 群とプラセボ群でおおむね類似しており、パート 1 及びパート 2 の間でも類似していた。

Table 38: ベースライン時の人口統計学的特性（14-504 試験：安全性解析対象集団）

Demographic or Baseline Parameter	Part 1			Part 2		
	Andexanet (N=27)	Placebo (N=14)	Total (N=41)	Andexanet (N=26)	Placebo (N=13)	Total (N=39)
Age, years						
Mean ± SD	55.6 ± 3.79	54.4 ± 3.84	55.2 ± 3.79	57.0 ± 5.08	58.1 ± 5.45	57.3 ± 5.16
Median (range)	56.0 (50, 65)	53.5 (50, 64)	55.0 (50, 65)	56.0 (50, 68)	57.0 (52, 67)	57.0 (50, 68)
Gender, n (%)						
Male	18 (66.7)	8 (57.1)	26 (63.4)	15 (57.7)	7 (53.8)	22 (56.4)
Female	9 (33.3)	6 (42.9)	15 (36.6)	11 (42.3)	6 (46.2)	17 (43.6)
Ethnicity, n (%)						
Hispanic or Latino	9 (33.3)	4 (28.6)	13 (31.7)	10 (38.5)	4 (30.8)	14 (35.9)
Not Hispanic or Latino	18 (66.7)	10 (71.4)	28 (68.3)	16 (61.5)	9 (69.2)	25 (64.1)
Race, n (%)						
White	22 (81.5)	10 (71.4)	32 (78.0)	20 (76.9)	8 (61.5)	28 (71.8)
Black or African American	4 (14.8)	2 (14.3)	6 (14.6)	5 (19.2)	5 (38.5)	10 (25.6)
Asian	0	1 (7.1)	1 (2.4)	1 (3.8)	0	1 (2.6)
Other	1 (3.7)	1 (7.1)	2 (4.9)	0	0	0
Body Mass Index, kg/m^2						
Mean ± SD	26.961 ± 3.3680	25.935 ± 3.4102	26.610 ± 3.3757	27.820 ± 2.9524	27.622 ± 2.6152	27.754 ± 2.8113
Median (range)	26.570 (20.64, 32.04)	24.985 (21.14, 31.79)	26.430 (20.64, 32.04)	28.040 (21.61, 32.04)	27.720 (23.47, 31.48)	28.020 (21.61, 32.04)

CSR = Clinical study report; SD = Standard deviation.
Source: 14-504 study CSR Table 10

2.5.3 有効性の主要評価項目

mITT 集団での抗 FXa 活性のベースラインから最低値までの変化率を Table 39 に示す。

リバーロキサバン 20 mg が 24 時間ごとに投与された被験者に andexanet 800 mg をボーラス投与した場合（パート 1）及び 800 mg をボーラス投与後に 960 mg を 120 分かけて点滴静注した場合（パート 2）の抗 FXa 活性のベースラインから最低値までの変化率［平均値（SD）］は、パート 1 では-92.22%（10.697%）及びパート 2 では-96.72%（1.838%）であり、いずれのパートでもプラセボ群［パート 1：-18.39%（14.662%）及びパート 2：-44.75%（11.749%）］と比べて有意に低下した（$p < 0.0001$）。

Table 39: 抗 FXa 活性のベースラインから最低値までの変化率（14-504 試験：mITT 集団）

Percent Change from Baseline at the Nadir[a]	Part 1 (N=41)		Part 2 (N=39)	
	Andexanet n=27	Placebo n=13	Andexanet n=26	Placebo n=13
Mean (SD)	-92.22 (10.697)	-18.39 (14.662)	-96.72 (1.838)	-44.75 (11.749)
Median (range)	-94.28 (-97.0, -39.4)	-24.43 (-36.7, 12.3)	-96.62 (-100.0, -91.0)	-45.46 (-68.3, -27.8)
Hodges-Lehman estimate of shift (95% CI)	-70.14 (-85.43, -65.91)		-51.87 (-57.95, -47.03)	
P-value	<0.0001[b]		<0.0001[b]	

CI = Confidence interval; CSR = Clinical study report; FXa = Factor Xa; mITT = Modified intent-to-treat; SD = Standard deviation.
Note:ベースラインは andexanet 又はプラセボのボーラス投与前の最終測定値とした。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] パート 1 では、当該 nadir を、各被験者のボーラス投与終了後 2 分及び 5 分の値のうち低い値とした。パート 2 では、当該 nadir を、各被験者の点滴静注開始 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] 正確な両側 Wilcoxon の順位和検定
Source: 14-504 study CSR Table 11

2.5.4 有効性の副次評価項目

mITT 集団での有効性の副次評価項目の結果を Table 40 に示す。パート 1 及び 2 のいずれも、主要評価項目と同様に、すべての副次評価項目で andexanet とプラセボとの間に有意な差が認められた。

Table 40: 副次評価項目の結果（14-504 試験：mITT 集団）

	Part 1 (N=41)			Part 2 (N=39)		
	Andexanet n=27	**Placebo n=14**	**P-value**	**Andexanet n=26**	**Placebo n=13**	**P-value**
Percent change from baseline in anti-FXa activity at the nadir[a] after the bolus, mean (SD)	NA[b]	NA[b]	NA[b]	-95.34 (1.611)	-23.62 (10.309)	<0.0001
Occurrence of ≥80% reduction in anti-FXa activity from baseline to nadir[c] n (%)	26 (96.3)	0[d]	<0.0001	26 (100.0)	0	<0.0001
Change from baseline in free rivaroxaban concentration at nadir[c], mean (SD), ng/mL	-23.347 (6.2229)	-4.155 (2.8914)	<0.0001	-30.296 (8.1451)	-12.063 (5.2510)	<0.0001
Change in thrombin generation (ETP) from baseline to its peak[e], mean (SD), nM•min	1314.193 (331.1670)	173.861 (104.2528)	<0.0001	1510.368 (344.7691)	264.424 (140.6792)	<0.0001
Thrombin generation (ETP) above the lower limit of the normal range at its peak[e], n (%)	26 (96.3)	1 (7.1)	<0.0001	26 (100.0)	0	<0.0001

CSR = Clinical study report; ETP = Endogenous thrombin potential; FXa = Factor Xa; mITT = Modified intent-to-treat; NA = Not applicable; SD = Standard deviation.
Note: ベースラインは andexanet 又はプラセボのボーラス投与前の最終測定値とした。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] パート 2 では、当該 nadir を、ボーラス投与終了後 2 分及び 5 分の値のうち低い値とした。
[b] パート 1 では主要評価項目であったため、その結果を 2.5.3 項に示した。
[c] パート 1 では、当該 nadir を、各被験者のボーラス投与終了後 2 分及び 5 分の値のうち低い値とした。パート 2 では、当該 nadir を、各被験者の点滴静注開始 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。
[d] プラセボ群での評価対象例数は 13 例
[e] パート 1 では、当該 peak を、各被験者のボーラス投与終了後 2 分、5 分及び 10 分の間の値のうちで最も高い値とした。パート 2 では、当該 peak を、各被験者の点滴静注開始 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高い値とした。
Source: 14-504 study CSR Table 14

3　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　試験対象集団

Table 41 で示すとおり、有効性の評価に用いた 4 試験［16-508 試験（評価資料）、14-505 試験（評価資料）、14-503 試験（参考資料）及び 14-504 試験（参考資料）］の試験対象集団（健康被験者又は患者、年齢、日本人又は外国人）、FXa 阻害剤の種類（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）、治験薬（andexanet の GEN1 製剤、GEN2 製剤又は両方）、治験薬の用法（ボーラス投与、点滴静注又は両方）及び用量（低用量又は高用量）などに各試験間及び各試験内で違いがあるため、全試験を通しての結果の比較は困難である。したがって、本項では、andexanet の重要な有効性評価（FXa 阻害剤の抗 FXa 活性に対する中和効果、非結合型 FXa 阻害剤濃度の低下、FXa 阻害剤によるトロンビン産生抑制に対する効果、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）について、FXa 阻害剤の種類ごとに各試験の結果を総括した。

Table 41: 有効性の評価に用いた試験の試験対象集団、FXa 阻害剤の種類、治験薬、並びに治験薬の用法及び用量（有効性の評価に用いた 4 試験：16-508 試験、14-505 試験、14-503 試験、14-504 試験）

	Evaluation Materials					**Reference Materials**			
	16-508			**14-505**		**14-503**		**14-504**	
	Part 1		**Part 2**			**Part 1**	**Part 2**	**Part 1**	**Part 2**
	Cohorts 1 to 4	**Cohort 5**	**Cohorts 6 to 10**						
Subjects	Healthy Volunteers			Acute Major Bleeding Patients		Healthy Volunteers			
	18 to 75 years old			≥ 18 years old		50 to 75 years old			
	Japanese	Non-Japanese (Caucasian)	Japanese	Non-Japanese	Japanese	Non-Japanese		Non-Japanese	
FXa Inhibitor	Apixaban (Cohort 1), Rivaroxaban (Cohort 2), or Edoxaban (Cohorts 3 and 4)	Apixaban (Cohort 5)	Apixaban (Cohorts 6 and 8), Rivaroxaban (Cohort 9), or Edoxaban (Cohorts 7 and 10)	Apixaban, Rivaroxaban, Enoxaparin[a], or Edoxaban		Apixaban		Rivaroxaban	
Study Drug	Andexanet (GEN2) or Placebo			Andexanet (GEN 1 and GEN2)		Andexanet (GEN1) or Placebo		Andexanet (GEN1) or Placebo	
Dose of Study Drug	Low Dose (Cohort 1), or High Dose (Cohorts 2 to 4)	Low Dose (Cohort 5)	Low Dose (Cohorts 7 to 10), or High Dose (Cohort 6)	Low Dose or High Dose		Low Dose		High Dose	
Mode of Administration	Bolus + Infusion			Bolus + Infusion		Bolus only	Bolus + Infusion	Bolus only	Bolus + Infusion
Number of Subjects[b]	42	9	56	333	14	33	31	41	39

FXa = Factor Xa; GEN1 = Generation 1; GEN2 = Generation 2.
[a] 国内の実施医療機関では、エノキサパリン投与患者は試験に組み入れなかった。
[b] 有効性解析対象集団の被験者数

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1 FXa 阻害剤の抗 FXa 活性に対する中和効果

3.2.1.1 アピキサバンの抗 FXa 活性に対する中和効果

3.2.1.1.1 16-508 試験（パート 1：コホート 1 及び 5）［評価資料］

コホート 1（アピキサバン、日本人）及びコホート 5（アピキサバン、白人）の andexanet 群の抗 FXa 活性の推移はほぼ同じで、ボーラス投与終了時に抗 FXa 活性の速やかな低下が認められ、点滴静注の間、そのレベルが持続した（Figure 1、Figure 2）。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 4 時間でプラセボ群と同レベルになった後、プラセボ群と同様の推移を示した。

コホート 1（アピキサバン、日本人）及びコホート 5（アピキサバン、白人）の 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）はほぼ同じで、各々-93.83%（プラセボ群は-26.33%）及び-93.00%（プラセボ群は-37.00%）であり、いずれも抗 FXa 活性はプラセボ群より有意に低下した［p = 0.0238（コホート 1）、p = 0.0119（コホート 5）］（Table 11、Table 12）。また、andexanet 群の抗 FXa 活性のベースラインから EOB 最低値までの平均変化率もほぼ同じで、各々-94.00%（プラセボ群は-13.67%）及び-93.50%（プラセボ群は-12.67%）であり、いずれも抗 FXa 活性はプラセボ群より大きく低下した（Table 13、Table 14）。

3.2.1.1.2 16-508 試験（パート 2：コホート 6 及び 8）［評価資料］

コホート 6 及び 8（いずれもアピキサバン、日本人）の andexanet 群（コホート 6：高用量 andexanet、コホート 8：低用量 andexanet）では、ボーラス投与終了時に抗 FXa 活性の速やかな低下が認められ、点滴静注の間、そのレベルが持続した（Figure 7）。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 4 時間でプラセボ群と同レベルになった後、プラセボ群と同様の推移を示した。

コホート 6 及び 8（いずれもアピキサバン、日本人）の 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）は各々-97.17%（プラセボ群は-32.00%）及び-92.33%（プラセボ群は-25.33%）であり、いずれも抗 FXa 活性はプラセボ群より有意に低下した（p = 0.0119 及び p = 0.0238）（Table 23）。また、andexanet 群の抗 FXa 活性のベースラインから EOB 最低値までの平均変化率は各々-96.00%（プラセボ群は-17.67%）及び-94.50%（プラセボ群は-8.00%）であり、いずれも抗 FXa 活性のプラセボ群より大きく低下した（Table 24）。

3.2.1.1.3 14-505 試験［評価資料］

アピキサバン投与被験者で、andexanet ボーラス投与終了時に抗 FXa 活性の速やかな低下が認められ、点滴静注の間、そのレベルが持続した（Figure 10）。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。抗 FXa 活性のベースラインから最低値までの変化率（主要評価項目）の中央値は-93.3%（95%CI：-94.2%、-92.5%）であり、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（Table 30）。これらの結果は、健康被験者を対象とした 16-508 試験パート 1 及びパート 2 のアピキサバン投与被験者での結果（2.1.3.1 項、2.1.4.1.1 項、2.2.3.1 項及び 2.2.4.1.1 項）と同様であった。

3.2.1.1.4 14-503 試験［参考資料］

アピキサバンが投与された健康被験者を対象とした 14-503 試験の結果は、16-508 試験及び

14-505 試験（いずれも評価資料）の結果を支持するものであった。すなわち、比較的高年齢の健康被験者でも、アピキサバンの抗 FXa 活性に対する andexanet の中和効果は速やかであり、点滴静注の間も持続し、かつ可逆的であった（2.4.3 項、2.4.4 項）。

3.2.1.2 リバーロキサバンの抗 FXa 活性に対する中和効果

3.2.1.2.1 16-508 試験（パート 1：コホート 2）［評価資料］

コホート 2（リバーロキサバン、日本人）の andexanet 群で、ボーラス投与終了時に抗 FXa 活性の速やかな低下が認められ、点滴静注の間、そのレベルが持続した（Figure 1）。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 時間でプラセボ群と同レベルになった後、プラセボ群と同様の推移を示した。

コホート 2（リバーロキサバン、日本人）の 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-97.83%（プラセボ群は-41.33%）であり、その抗 FXa 活性はプラセボ群より有意に低下した（p = 0.0119）。また、andexanet 群の抗 FXa 活性のベースラインから EOB 最低値までの平均変化率も-97.17%（プラセボ群は-16.00%）であり、その抗 FXa 活性はプラセボ群より大きく低下した（Table 13）。

3.2.1.2.2 16-508 試験（パート 2：コホート 9）［評価資料］

コホート 9（リバーロキサバン、日本人）の andexanet 群で、ボーラス投与終了時に抗 FXa 活性の速やかな低下が認められ、点滴静注の間、そのレベルが持続した（Figure 7）。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 時間でプラセボ群と同レベルになった後、プラセボ群と同様の推移を示した。

コホート 9（リバーロキサバン、日本人）の 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-94.00%（プラセボ群は-41.20%）であり、その抗 FXa 活性はプラセボ群より有意に低下した（p = 0.0007）。また、andexanet 群の抗 FXa 活性のベースラインから EOB 最低値までの平均変化率も-95.30%（プラセボ群は-14.20%）であり、その抗 FXa 活性はプラセボ群より大きく低下した（Table 24）。

3.2.1.2.3 14-505 試験［評価資料］

リバーロキサバン投与被験者で、andexanet ボーラス投与終了時に抗 FXa 活性の速やかな低下が認められ、点滴静注の間、そのレベルが持続した（Figure 10）。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。抗 FXa 活性のベースラインから最低値までの変化率（主要評価項目）の中央値は-94.1%（95%CI：-95.1%、-93.0%）であり、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（Table 30）。これらの結果は、健康被験者を対象とした 16-508 試験パート 1 及びパート 2 のリバーロキサバン投与被験者での結果（2.1.3.1 項、2.1.4.1.1 項、2.2.3.1 項及び 2.2.4.1.1 項）と同様であった。

3.2.1.2.4 14-504 試験［参考資料］

リバーロキサバンが投与された健康被験者を対象とした 14-504 試験の結果は、16-508 試験及び 14-505 試験（いずれも評価資料）の結果を支持するものであった。すなわち、比較的高年齢の健康被験者でも、リバーロキサバンの抗 FXa 活性に対する andexanet の中和効果は速やかであり、点滴静注の間も持続し、かつ可逆的であった（2.5.3 項、2.5.4 項）。

3.2.1.3 エドキサバンの抗 FXa 活性に対する中和効果

3.2.1.3.1 16-508 試験（パート 1：コホート 3 及び 4）［評価資料］

コホート 3 及び 4（いずれもエドキサバン、日本人）の andexanet 群で、ボーラス投与終了時に抗 FXa 活性の速やかな低下が認められ、点滴静注の間も抗 FXa 活性はさらに低下した。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 時間でプラセボ群と同レベルになった後、プラセボ群と同様の推移を示した（Figure 1）。

コホート 3 及び 4（いずれもエドキサバン、日本人）の 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）は各々-77.25%（プラセボ群は-47.75%）及び-70.50%（プラセボ群は-34.00%）であり、いずれも抗 FXa 活性はプラセボ群より有意に低下した（p = 0.0081）（Table 11）。また、andexanet 群の抗 FXa 活性のベースラインから EOB 最低値までの平均変化率も各々-59.25%（プラセボ群は-22.75%）及び-28.63%（プラセボ群は-10.50%）であり、いずれも抗 FXa 活性はプラセボ群より大きく低下した（Table 13）。

3.2.1.3.2 16-508 試験（パート 2：コホート 7 及び 10）［評価資料］

コホート 7 及び 10（いずれもエドキサバン、日本人）の andexanet 群で、ボーラス投与終了時に抗 FXa 活性の速やかな低下が認められ、点滴静注の間、そのレベルは持続した（Figure 7）。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 時間でプラセボ群と同レベルになった後、プラセボ群と同様の推移を示した。

コホート 7 及び 10（いずれもエドキサバン、日本人）の 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）は各々-51.88%（プラセボ群は-39.50%）及び-65.63%（プラセボ群は-28.67%）であった。コホート 7 での andexanet 群の抗 FXa 活性はプラセボ群よりも低下したものの有意な差ではなく（p = 0.2667）、一方、コホート 10 での andexanet 群の抗 FXa 活性はプラセボ群より有意に低下した（p = 0.0121）（Table 23）。また、andexanet 群のベースラインから EOB 最低値までの平均変化率は各々-47.38%（プラセボ群は-7.50%）及び-72.00%（プラセボ群は-6.67%）であり、いずれも抗 FXa 活性はプラセボ群より大きく低下した（Table 24）。

3.2.1.3.3 14-505 試験［評価資料］

エドキサバン投与被験者で、andexanet ボーラス投与終了時に抗 FXa 活性の速やかな低下が認められ、点滴静注の間、そのレベルが持続した（Figure 10）。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。抗 FXa 活性のベースラインから最低値までの変化率（主要評価項目）の中央値は-71.3%（95%CI：-82.3%、-65.2%）であり、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（Table 30）。これらの結果は、健康被験者を対象とした 16-508 試験パート 1 及びパート 2 のエドキサバン投与被験者での結果（2.1.3.1 項、2.1.4.1.1 項、2.2.3.1 項及び 2.2.4.1.1 項）と同様であった。

3.2.2 非結合型 FXa 阻害剤濃度の低下

3.2.2.1 非結合型アピキサバン濃度の低下

3.2.2.1.1 16-508 試験（パート 1：コホート 1 及び 5）［評価資料］

コホート 1（アピキサバン、日本人）及びコホート 5（アピキサバン、白人）の andexanet 群での非結合型アピキサバン濃度の推移はほぼ同じであり、ボーラス投与終了時に非結合型アピキサバン濃度の速やかな低下が認められ、点滴静注の間、そのレベルが持続した（Figure 3、Figure 4）。

点滴静注終了後、非結合型アピキサバン濃度は経時的に上昇し、点滴静注終了後約 2 時間でプラセボ群と同レベルになった後、プラセボ群と同様の推移を示した。

コホート 1（アピキサバン、日本人）及びコホート 5（アピキサバン、白人）の andexanet 群の非結合型アピキサバン濃度のベースラインから EOB 最低値までの平均変化率はほぼ同じで、各々-92.83%（プラセボ群は-10.69%）及び-94.68%（プラセボ群は 11.25%）であり、また、andexanet 群のベースラインから EOI 最低値までの平均変化率もコホート 1（アピキサバン、日本人）及びコホート 5（アピキサバン、白人）でほぼ同じで、各々-92.747%（プラセボ群は-33.153%）及び-93.640%（プラセボ群は-33.217%）であった。いずれも非結合型アピキサバン濃度はプラセボ群より大きく低下した（Table 15、Table 16）。

3.2.2.1.2 16-508 試験（パート 2：コホート 6 及び 8）［評価資料］

コホート 6 及び 8（いずれもアピキサバン、日本人）の andexanet 群（コホート 6：高用量 andexanet、コホート 8：低用量 andexanet）で、ボーラス投与終了時に非結合型アピキサバン濃度の速やかな低下が認められ、点滴静注の間、そのレベルが持続した（Figure 8）。点滴静注終了後、非結合型アピキサバン濃度は経時的に上昇し、点滴静注終了後約 4 時間でプラセボ群と同レベルになった後、プラセボ群と同様の推移を示した。

コホート 6 及び 8（いずれもアピキサバン、日本人）の andexanet 群の非結合型アピキサバン濃度のベースラインから EOB 最低値までの平均変化率は各々-93.60%（プラセボ群は-16.07%）及び-92.01%（プラセボ群は 1.37%）、また、andexanet 群のベースラインから EOI 最低値までの平均変化率は各々-96.51%（プラセボ群は-27.35%）及び-89.97%（プラセボ群は-19.96%）であり、いずれも非結合型アピキサバン濃度はプラセボ群より大きく低下した（Table 25）。

3.2.2.1.3 14-505 試験［評価資料］

非結合型アピキサバン濃度は、andexanet のボー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（Figure 13）。

3.2.2.1.4 14-503 試験［参考資料］

アピキサバンが投与された健康被験者を対象とした 14-503 試験の結果は、16-508 試験及び 14-505 試験（いずれも評価資料）の結果を支持するものであった。すなわち、比較的高年齢の健康被験者でも、andexanet による非結合型アピキサバン濃度の低下は速やかであり、点滴静注の間も維持され、かつ可逆的であった（2.4.4 項）。

3.2.2.2 非結合型リバーロキサバン濃度の低下

3.2.2.2.1 16-508 試験（パート 1：コホート 2）［評価資料］

コホート 2（リバーロキサバン、日本人）の andexanet 群で、ボーラス投与終了時に非結合型リバーロキサバン濃度の速やかな低下が認められ、点滴静注の間、そのレベルが持続した（Figure 3）。点滴静注終了後、非結合型リバーロキサバン濃度は経時的に上昇し、点滴静注終了後約 2 時間でプラセボ群と同レベルになった後、プラセボ群と同様の推移を示した。

コホート 2（リバーロキサバン、日本人）の andexanet 群の非結合型リバーロキサバン濃度のベースラインから EOB 最低値までの平均変化率は-97.20%（プラセボ群は-25.56%）、また、andexanet 群のベースラインから EOI 最低値までの平均変化率は-98.430%（プラセボ群は-46.260%）であり、

いずれも非結合型リバーロキサバン濃度はプラセボ群より大きく低下した（Table 15）。

3.2.2.2.2 16-508 試験（パート 2：コホート 9）［評価資料］

コホート 9（リバーロキサバン、日本人）の andexanet 群で、ボーラス投与終了時に非結合型リバーロキサバン濃度の速やかな低下が認められ、点滴静注の間、そのレベルが持続した（Figure 8）。点滴静注終了後、非結合型リバーロキサバン濃度は経時的に上昇し、点滴静注終了後約 2 時間でプラセボ群と同レベルになった後、プラセボ群と同様の推移を示した。

コホート 9（リバーロキサバン、日本人）の andexanet 群の非結合型リバーロキサバン濃度のベースラインから EOB 最低値までの平均変化率は-95.32%（プラセボ群は-15.88%）、また、andexanet 群のベースラインから EOI 最低値までの平均変化率は-93.78%（プラセボ群は-41.67%）であり、いずれも非結合型リバーロキサバン濃度はプラセボ群より大きく低下した（Table 25）。

3.2.2.2.3 14-505 試験［評価資料］

非結合型リバーロキサバン濃度は、andexanet のボー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（Figure 13）。

3.2.2.2.4 14-504 試験［参考資料］

リバーロキサバンが投与された健康被験者を対象とした 14-504 試験の結果は、16-508 試験及び 14-505 試験（いずれも評価資料）の結果を支持するものであった。すなわち、比較的高年齢の健康被験者でも、andexanet による非結合型リバーロキサバン濃度の低下は速やかであり、点滴静注の間も維持され、かつ可逆的であった（2.5.4 項）。

3.2.2.3 非結合型エドキサバン濃度の低下

3.2.2.3.1 16-508 試験（パート 1：コホート 3 及び 4）［評価資料］

コホート 3 及び 4（いずれもエドキサバン、日本人）の andexanet 群で、ボーラス投与終了時に非結合型エドキサバン濃度の速やかな低下が認められ、点滴静注の間も非結合型エドキサバン濃度はさらに低下した（Figure 3）。点滴静注終了後、非結合型エドキサバン濃度は経時的に上昇し、点滴静注終了後約 4 時間でプラセボ群と同レベルになった後、プラセボ群と同様の推移を示した。

コホート 3 及び 4（いずれもエドキサバン、日本人）の andexanet 群の非結合型エドキサバン濃度のベースラインから EOB 最低値までの平均変化率は各々-74.88%（プラセボ群は-18.33%）及び-58.97%（プラセボ群は-5.27%）、また、andexanet 群のベースラインから EOI 最低値までの平均変化率は各々-83.995%（プラセボ群は-46.548%）及び-79.706%（プラセボ群は-41.183%）であり、いずれも非結合型エドキサバン濃度はプラセボ群より大きく低下した（Table 15）。

3.2.2.3.2 16-508 試験（パート 2：コホート 7 及び 10）［評価資料］

コホート 7 及び 10（いずれもエドキサバン、日本人）の andexanet 群で、ボーラス投与終了時に非結合型エドキサバン濃度の速やかな低下が認められ、点滴静注の間、そのレベルが持続した（Figure 8）。点滴静注終了後、非結合型エドキサバン濃度は経時的に上昇し、点滴静注終了後約 2～4 時間でプラセボ群と同レベルになった後、プラセボ群と同様の推移を示した。

コホート 7 及び 10（いずれもエドキサバン、日本人）の andexanet 群の非結合型エドキサバン濃度のベースラインから EOB 最低値までの平均変化率は各々-65.47%（プラセボ群は-1.39%）及

び-77.60%（プラセボ群は-6.10%）、また、andexanet 群のベースラインから EOI 最低値までの平均変化率は各々-64.44%（プラセボ群は-26.65%）及び-68.17%（プラセボ群は-28.63%）であり、いずれも非結合型エドキサバン濃度はプラセボ群より大きく低下した（Table 25）。

3.2.2.3.3 14-505 試験［評価資料］

非結合型エドキサバン濃度は、andexanet のボー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（Figure 13）。

3.2.3 FXa 阻害剤によるトロンビン産生抑制に対する効果

3.2.3.1 アピキサバンによるトロンビン産生抑制に対する効果

3.2.3.1.1 16-508 試験（パート 1：コホート 1 及び 5）［評価資料］

コホート 1（アピキサバン、日本人）及びコホート 5（アピキサバン、白人）の andexanet 群ではいずれも、アピキサバンによって低下した ETP が andexanet ボーラス投与終了時には速やかに上昇した。ボーラス投与終了時の ETP はアピキサバン投与前（Day 1）のベースラインを上回り、点滴静注の間、そのレベルが持続した（Figure 5、Figure 6）。Andexanet 群のすべての被験者で ETP の EOB 最高値及び EOI 最高値は基準範囲下限値以上であった（Table 19）。一方、プラセボ群では ETP の速やかな上昇は認められなかった。点滴静注終了後、andexanet 群の ETP は約 2 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。また、コホート 1（アピキサバン、日本人）及びコホート 5（アピキサバン、白人）の andexanet 群の ETP のベースラインから EOB 最高値までの平均変化量はほぼ同じで、各々1121.71 nM•min（プラセボ群は 191.82 nM•min）及び 1313.78 nM•min（プラセボ群は 74.40 nM•min）、また、andexanet 群のベースラインから EOI 最高値までの平均変化量もほぼ同じで、各々1074.66 nM•min（プラセボ群は 172.893 nM•min）及び 1190.15 nM•min（プラセボ群は 129.943 nM•min）であった。いずれも ETP はプラセボ群より大きく上昇した（Table 17、Table 18）。

また、コホート 1（アピキサバン、日本人）及びコホート 5（アピキサバン、白人）の andexanet 群の ETP のベースラインから EOB 最高値までの平均変化率は各々245.33%及び 289.50%であり、ベースラインから EOI 最高値までの平均変化率は各々234.17%及び 262.17%であった（Table 18）。

3.2.3.1.2 16-508 試験（パート 2：コホート 6 及び 8）［評価資料］

コホート 6 及び 8（いずれもアピキサバン、日本人）の andexanet 群で、アピキサバンによって低下した ETP が andexanet ボーラス投与終了時には速やかに上昇した。ボーラス投与終了時の ETP はアピキサバン投与前（Day 1）のベースラインを上回り、点滴静注の間、そのレベルが持続した（Figure 9）。Andexanet 群のすべての被験者で ETP の EOB 最高値及び EOI 最高値が基準範囲下限値以上であった（Table 27）。一方、プラセボ群では ETP の速やかな上昇は認められなかった。点滴静注終了後、andexanet 群の ETP は約 4 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。

コホート 6 及び 8（いずれもアピキサバン、日本人）の andexanet 群の ETP のベースラインから EOB 最高値までの平均変化量は各々1272.11 nM•min（プラセボ群は-4.46 nM•min）及び 1207.07 nM•min（プラセボ群は-12.44 nM•min）、また、andexanet 群のベースラインから EOI 最高値までの平均変化量は各々1217.14 nM•min（プラセボ群は 64.13 nM•min）及び 1046.61 nM•min（プラセボ群は 134.22 nM•min）であり、いずれも ETP はプラセボ群より大きく上昇した（Table 26）。

3.2.3.1.3 14-505 試験［評価資料］

アピキサバン投与被験者のベースライン時の ETP の中央値は基準範囲下限値を下回っており、出血中にアピキサバンの抗凝固作用が発現していたことが示唆された（Figure 14）。Andexanet のボーラス投与後に ETP は速やかに上昇し、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。

3.2.3.1.4 14-503 試験［参考資料］

アピキサバンが投与された健康被験者を対象とした 14-503 試験の結果は、16-508 試験及び 14-505 試験（いずれも評価資料）の結果を支持するものであった。すなわち、比較的高年齢の健康被験者でも、アピキサバンによるトロンビン産生抑制に対する andexanet の中和効果は速やかであり、点滴静注の間も持続し、かつ可逆的であった（2.4.4 項）。

3.2.3.2 リバーロキサバンによるトロンビン産生抑制に対する効果

3.2.3.2.1 16-508 試験（パート 1：コホート 2）［評価資料］

コホート 2（リバーロキサバン、日本人）の andexanet 群で、リバーロキサバンによって低下した ETP が andexanet ボーラス投与終了時には速やかに上昇した。ボーラス投与終了時の ETP はリバーロキサバン投与前（Day 1）のベースラインを上回り、点滴静注の間、そのレベルが持続した（Figure 5）。Andexanet 群のすべての被験者で ETP の EOB 最高値及び EOI 最高値が基準範囲下限値以上であった（Table 19）。一方、プラセボ群では ETP の速やかな上昇は認められなかった。点滴静注終了後、andexanet 群の ETP は約 4 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。

コホート 2（リバーロキサバン、日本人）の andexanet 群の ETP のベースラインから EOB 最高値までの平均変化量は 1352.90 nM•min（プラセボ群は 217.91 nM•min）、また、andexanet 群のベースラインから EOI 最高値までの平均変化量は 1360.998 nM•min（プラセボ群は 207.330 nM•min）であり、いずれも ETP はプラセボ群より大きく上昇した（Table 17）。

3.2.3.2.2 16-508 試験（パート 2：コホート 9）［評価資料］

コホート 9（リバーロキサバン、日本人）の andexanet 群で、リバーロキサバンによって低下した ETP が andexanet ボーラス投与終了時には速やかに上昇した。ボーラス投与終了時の ETP はリバーロキサバン投与前（Day 1）のベースラインを上回り、点滴静注の間、そのレベルが持続した（Figure 9）。Andexanet 群のすべての被験者で ETP の EOB 最高値及び EOI 最高値が基準範囲下限値以上であった（Table 27）。一方、プラセボ群では ETP の速やかな上昇は認められなかった。点滴静注終了後、andexanet 群の ETP は約 2 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。

コホート 9（リバーロキサバン、日本人）の andexanet 群の ETP のベースラインから EOB 最高値までの平均変化量は 1229.57 nM•min（プラセボ群は 104.13 nM•min）、また、andexanet 群のベースラインから EOI 最高値までの平均変化量は 1126.46 nM•min（プラセボ群は 273.17 nM•min）であり、いずれも ETP はプラセボ群より大きく上昇した（Table 26）。

3.2.3.2.3 14-505 試験［評価資料］

リバーロキサバン投与被験者のベースライン時の ETP の中央値は基準範囲下限値を下回っており、出血中にリバーロキサバンの抗凝固作用が発現していたことが示唆された（Figure 14）。Andexanet のボーラス投与後に ETP は速やかに上昇し、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。

3.2.3.2.4 14-504 試験［参考資料］

リバーロキサバンが投与された健康被験者を対象とした 14-504 試験の結果は、16-508 試験及び 14-505 試験（いずれも評価資料）の結果を支持するものであった。すなわち、比較的高年齢の健康被験者でも、リバーロキサバンによるトロンビン産生抑制に対する andexanet の中和効果は速やかであり、点滴静注の間も持続し、かつ可逆的であった（2.5.4 項）。

3.2.3.3 エドキサバンによるトロンビン産生抑制に対する中和効果

3.2.3.3.1 16-508 試験（パート 1：コホート 3 及び 4）［評価資料］

コホート 3 及び 4（いずれもエドキサバン、日本人）の andexanet 群で、エドキサバンによって低下した ETP が andexanet ボーラス投与終了時には速やかに上昇した。ボーラス投与終了時の ETP はエドキサバン投与前（Day 1）のベースラインと同程度まで回復し、点滴静注の間、そのレベルが持続した（Figure 5）。Andexanet 群のすべての被験者で ETP の EOB 最高値及び EOI 最高値が基準範囲下限値以上であった（Table 19）。一方、プラセボ群では ETP の速やかな上昇は認められなかった。点滴静注終了後、andexanet 群の ETP は約 2～4 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（Figure 5）。

コホート 3 及び 4（いずれもエドキサバン、日本人）の andexanet 群の ETP のベースラインから EOB 最高値までの平均変化量は各々 821.46 nM•min（プラセボ群は 183.73 nM•min）及び 771.34 nM•min（プラセボ群は 71.47 nM•min）、また、andexanet 群のベースラインから EOI 最高値までの平均変化量は各々 912.675 nM•min（プラセボ群は 321.318 nM•min）及び 922.533 nM•min（プラセボ群は 223.735 nM•min）であり、いずれも ETP はプラセボ群より大きく上昇した（Table 17）。

3.2.3.3.2 16-508 試験（パート 2：コホート 7 及び 10）［評価資料］

コホート 7 及び 10（いずれもエドキサバン、日本人）の andexanet 群で、エドキサバンによって低下した ETP が andexanet ボーラス投与終了時には速やかに上昇した。ボーラス投与終了時の ETP はエドキサバン投与前（Day 1）のベースラインと同程度に回復又は上回り、点滴静注の間、そのレベルは持続した（Figure 9）。一方、プラセボ群では ETP の速やかな上昇は認められなかった。点滴静注終了後、andexanet 群の ETP は約 2 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。また、andexanet 群での ETP の EOB 最高値が基準範囲下限値以上の被験者の割合は、コホート 7 で 87.5%及びコホート 10 で 100%であり、ETP の EOI 最高値が基準範囲下限値以上の被験者の割合は、コホート 7 及びコホート 10 で 100%であった（Table 27）。

コホート 7 及び 10（いずれもエドキサバン、日本人）の andexanet 群の ETP のベースラインから EOB 最高値までの平均変化量は各々 760.65 nM•min（プラセボ群は -6.57 nM•min）及び 926.98 nM•min（プラセボ群は -46.72 nM•min）、また、andexanet 群のベースラインから EOI 最高値までの平均変化量は各々 798.90 nM•min（プラセボ群は 99.50 nM•min）及び 823.25 nM•min（プラ

セボ群は-107.46 nM•min）であり、いずれも ETP はプラセボ群より大きく上昇した（Table 26）。

3.2.3.3.3 14-505 試験［評価資料］

エドキサバン投与被験者のベースライン時の ETP の中央値は基準範囲下限値を下回っており、出血中にエドキサバンの抗凝固作用が発現していたことが示唆された（Figure 14）。Andexanet のボーラス投与後に ETP は速やかに上昇し、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。

3.2.4 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（14-505 試験［評価資料］）

3.2.4.1 アピキサバンによる治療中に発現した急性大出血に対する止血効果

アピキサバン投与被験者で、andexanet 点滴静注終了 12 時間後に有効な止血効果（「Excellent」又は「Good」）が得られた被験者の割合（正確な 95%CI）は 79.3%（134/169 例）（72.4%、85.1%）であり、正確な 95%CI の下限値が 50%を上回った（Figure 12）。

3.2.4.2 リバーロキサバンによる治療中に発現した急性大出血に対する止血効果

リバーロキサバン投与被験者で、andexanet 点滴静注終了 12 時間後に有効な止血効果（「Excellent」又は「Good」）が得られた被験者の割合（正確な 95%CI）は 80.3%（102/127 例）（72.3%、86.8%）であり、正確な 95%CI の下限値が 50%を上回った（Figure 12）。

3.2.4.3 エドキサバンによる治療中に発現した急性大出血に対する止血効果

エドキサバン投与被験者で、andexanet 点滴静注終了 12 時間後に有効な止血効果（「Excellent」又は「Good」）が得られた被験者の割合（正確な 95%CI）は 78.6%（22/28 例）（59.0%、91.7%）であり、正確な 95%CI の下限値が 50%を上回った（Figure 12）。

3.3 部分集団の結果の比較

16-508 試験、14-503 試験及び 14-504 試験では部分集団解析を実施しなかった。

14-505 試験の部分集団解析の結果を以下に示す。

3.3.1 抗 FXa 活性（14-505 試験［評価資料］）

出血部位（頭蓋内出血、消化管出血、その他）別の抗 FXa 活性のベースラインから最低値までの変化率を Table 42 に示す。出血部位（頭蓋内出血、消化管出血、その他）別の抗 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は、アピキサバン投与被験者で-93.7%、-91.5%、-93.0%、リバーロキサバン投与被験者で-94.7%、-94.1%、-89.1%、エドキサバン投与被験者で-73.4%、-70.9%、該当なしであった。

また、抗 FXa 活性のベースラインから最低値までの変化率を andexanet 製剤（GEN1 製剤、GEN2 製剤）別に評価した。以下のとおり、いずれの FXa 阻害剤でも、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は GEN1 製剤と GEN2 製剤で同様であった（【モジュール 5.3.5.1-3、Table 14.2.1.6aJ、Table 14.2.1.6bJ 及び Table 14.2.1.6cJ】）。

- アピキサバン投与被験者：GEN1 製剤で-93.1%、GEN2 製剤で-93.7%

- リバーロキサバン投与被験者：GEN1 製剤で-92.3%、GEN2 製剤で-95.6%
- エドキサバン投与被験者：GEN1 製剤で-60.9%、GEN2 製剤で-71.3%

Table 42: 出血部位別での抗 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）

FXa inhibitor	Variable	Statistic	GI	ICH	Other
Apixaban	Percent Change	Patients (N)	29	133	10
		Mean (SD)	-87.3 (18.08)	-92.3 (4.89)	-82.9 (22.00)
		Median	-91.5	-93.7	-93.0
		Min, Max	-99.5, 0.0	-97.4, -67.4	-97.1, -40.7
		Median 95% CI	-93.9, -87.9	-94.5, -92.9	-96.4, -42.3
Rivaroxaban	Percent Change	Patients (N)	40	81	9
		Mean (SD)	-83.3 (25.71)	-88.6 (15.89)	-79.1 (30.18)
		Median	-94.1	-94.7	-89.1
		Min, Max	-98.3, 34.0	-98.6, 4.5	-94.9, 0.0
		Median 95% CI	-95.9, -90.3	-95.5, -93.3	-94.3, -79.8
Edoxaban	Percent Change	Patients (N)	6	22	0
		Mean (SD)	-59.8 (36.35)	-67.4 (25.20)	NA
		Median	-70.9	-73.4	NA
		Min, Max	-98.2, 3.0	-93.0, 9.5	NA
		Median 95% CI	-98.2, 3.0	-84.4, -65.1	NA
Enoxaparin	Percent Change	Patients (N)	3	11	3
		Mean (SD)	-77.33 (5.57)	-74.75 (6.76)	-54.98 (29.15)
		Median	-75.41	-75.41	-65.91
		Min, Max	-83.61, -72.97	-83.96, -62.96	-77.08, -21.95
		Median 95% CI	-83.61, -72.97	-79.41, -66.67	-77.08, -21.95

CI = Confidence interval; CSR = Clinical study report; FXa = Factor Xa; GI = Gastrointestinal; ICH = Intracranial Hemorrhage; Max = Maximum; Min = Minimum; NA = Not applicable; SD = Standard deviation.
Source: 14-505 study CSR Table 14.2.1.2a, Table 14.2.1.2b, Table 14.2.1.2c, Table 14.2.2d

3.3.2 止血効果（14-505 試験［評価資料］）

Andexanet 点滴静注終了 12 時間後の止血効果に対する部分集団別のフォレストプロットを Figure 12 に、andexanet 製剤別での止血効果を Table 43 に示す。

出血部位（頭蓋内出血、消化管出血、その他）別では、andexanet 点滴静注終了 12 時間後に有効な止血効果（「Excellent」又は「Good」）が得られた被験者の割合（正確な 95%CI）は、頭蓋内出血発現例で 79.1%（73.5%、84.0%）、消化管出血発現例で 82.4%（71.8%、90.3%）、その他の出血発現例で 81.8%（59.7%、94.8%）と同様であり、いずれの出血部位でも正確な 95%CI の下限値が 50%を上回った。

Andexanet 製剤（GEN1 製剤、GEN2 製剤）別では、andexanet 点滴静注終了 12 時間後に有効な止血効果（「Excellent」又は「Good」）が得られた被験者の割合（正確な 95%CI）は、GEN1 製剤で 81.6%（75.0%、87.1%）、GEN2 製剤で 78.3%（71.3%、84.3%）と同様であり、いずれの andexanet 製剤でも正確な 95%CI の下限値が 50%を上回った。

出血部位別及び andexanet 製剤別以外の部分集団解析の結果でも同様の結果が認められた。

Table 43: Andexanet 製剤別での止血効果（14-505 試験、有効性解析対象集団）

Population	Statistic	Generation 1 Patients	Generation 2 Patients	All Patients
Efficacy Population	Patients (N)	174	166	340
	Number (%)	142 (81.6)	130 (78.3)	272 (80.0)
	Exact 95% CI	(75.0, 87.1)	(71.3, 84.3)	(75.3, 84.1)
	Wald 95% CI	(75.9, 87.4)	(72.0, 84.6)	(75.7, 84.3)

CI = Confidence interval; CSR = Clinical study report.
Source: 14-505 study CSR Table 14.2.2.3J

3.3.3 日本人集団

2020 年 6 月 30 日のデータカットオフ時点で日本人 17 例のデータが収集された。17 例全員に andexanet が投与され、すべての被験者を安全性解析対象集団に含めた。この 17 例のうち、ベースライン時の抗 FXa 活性値が基準を満たした 14 例を有効性解析対象集団に含めた。有効性解析対象集団に含めた 14 例の有効性の主要評価項目の結果を Table 44（抗 FXa 活性のベースラインから最低値までの変化率）及び Table 45（止血効果の達成）に示す。

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。また、andexanet 点滴静注終了 12 時間後の止血効果は 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。

Table 44: 日本人被験者での有効性の主要評価項目（抗 FXa 活性のベースラインから最低値までの変化率）の結果（14-505 試験、有効性解析対象集団）

Variable	Statistic	Apixaban (ng/mL)	Rivaroxaban (ng/mL)	Edoxaban (ng/mL)
Baseline	Patients (N)	5	5	4
	Mean (SD)	203.8 (113.47)	187.1 (123.48)	89.7 (33.26)
	Median	215.1	180.8	87.9
	Min, Max	86.4, 335.0	79.9, 392.3	51.5, 131.5
	Median 95% CI	86.4, 335.0	79.9, 392.3	51.5, 131.5
	25th, 75th Percentile	91.0, 291.3	101.6, 180.8	66.1, 113.3
On Treatment Nadir	Patients (N)	5	5	4
	Mean (SD)	10.5 (6.30)	7.4 (5.88)	14.8 (3.93)
	Median	12.7	4.4	14.8
	Min, Max	4.0, 18.3	4.0, 17.7	11.2, 18.3
	Median 95% CI	4.0, 18.3	4.0, 17.7	11.2, 18.3
	25th, 75th Percentile	4.0, 13.4	4.0, 6.9	11.4, 18.2
Change from Baseline	Patients (N)	5	5	4
	Mean (SD)	-193.3 (108.01)	-179.7 (117.93)	-74.9 (31.04)
	Median	-201.7	-173.9	-73.1
	Min, Max	-322.3, -82.4	-374.6, -75.5	-113.2, -40.3
	Median 95% CI	-322.3, -82.4	-374.6, -75.5	-113.2, -40.3
	25th, 75th Percentile	-273.0, -87.0	-176.8, -97.6	-98.4, -51.5
Percent Change	Patients (N)	5	5	4
	Mean (SD)	-94.9 (1.13)	-96.0 (1.20)	-82.5 (5.27)
	Median	-95.4	-96.1	-82.2
	Min, Max	-96.2, -93.7	-97.8, -94.5	-87.9, -77.7
	Median 95% CI	-96.2, -93.7	-97.8, -94.5	-87.9, -77.7
	25th, 75th Percentile	-95.6, -93.8	-96.2, -95.5	-87.0, -78.0

CI = Confidence interval; CSR = Clinical study report; FXa = Factor Xa; Max = Maximum; Min = Minimum; SD = Standard deviation.
Source: 14-505 study CSR Table 14.2.1.1aJ

Table 45: 日本人被験者での有効性の主要評価項目（止血効果の達成）の結果（14-505 試験、有効性解析対象集団）

			Hemostatic Efficacy			
Group	Subgroup	Patients (N)	Excellent n (%)	Good n (%)	Excellent/Good n (%)	Poor/None n (%)
Overall		14	11 (78.6)	1 (7.1)	12 (85.7)	2 (14.3)
FXa Inhibitor	Apixaban	5	5 (100.0)	0	5 (100.0)	0
	Rivaroxaban	5	3 (60.0)	1 (20.0)	4 (80.0)	1 (20.0)
	Edoxaban	4	3 (75.0)	0	3 (75.0)	1 (25.0)

CSR = Clinical study report; FXa = Factor Xa.
Source: 14-505 study Table 14.2.2.2J, Table 14.2.2.8J

4 国内で申請する用法及び用量に関する臨床情報の解析

国内で申請する andexanet の用法及び用量を Table 46 に示す。国内での andexanet の用法及び用量は、16-508 試験及び 14-505 試験の試験結果に基づくと共に、FXa 阻害剤の用法及び用量の一部が国内と外国で異なるため、国内の FXa 阻害剤の承認用法及び用量を考慮して設定した。

Table 46: 国内で申請する andexanet の用法及び用量

用法及び用量
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。

国内で申請する用法及び用量に関する臨床情報の解析を以下に示す。

4.1 16-508 試験（パート 1 及びパート 2）［評価資料］

16-508 試験での andexanet の用法及び用量を Table 4 及び Table 5 に示す（なお、国内で申請する andexanet の用量は Table 46 で示す通常用量と高用量の 2 種類である）。16-508 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）の通常用量（Table 2）の血中濃度が C_{max} となる付近又は FXa 阻害剤の最終投与から 8 時間経過した時点での andexanet の中和効果を確認した。

パート 1 のコホート 1～5 では、各 FXa 阻害剤の汎用されている「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」に対する通常用量に対する andexanet の中和効果を確認した。なお、エドキサバンでの検討では、12-502 試験で検討された andexanet 投与時期（エドキサバンの最終投与 3 時間後）に治験薬を投与する群（コホート 3）及び国内の添付文書に基づき C_{max} 付近であるエドキサバンの最終投与 90 分後に治験薬を投与する群（コホート 4）の 2 コホートを設定した。また、各 FXa 阻害剤には減量時の用量が設定されているが、この用量に対する andexanet の中和効果は各 FXa 阻害剤の通常用量に対する andexanet の中和効果を確認することで網羅できると考えた。

パート 2 のコホート 6 及び 7 は、アピキサバンの「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」の初期用量である 10 mg 1 日 2 回及びエドキサバンの「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」の 30 mg 1 日 1 回に対する andexanet の中和効果を確認するために設定した。コホート 8～10 は、各 FXa 阻害剤の最終投与からの経過時間が 8 時間以上の場合の andexanet の低用量の妥当性を確認するために設定した。

以下に、16-508 試験の結果を要約する（詳細は 2 項及び 3 項を参照）。

4.1.1 アピキサバン

16-508 試験のパート 1 のコホート 1 の結果から、日本人被験者にアピキサバン 5 mg 1 日 2 回を 5.5 日間投与し、その最終投与 3 時間後に andexanet の低用量を投与したとき、抗 FXa 活性の低下、

非結合型アピキサバン濃度の低下及びトロンビン産生能の基準範囲への回復が認められ、その結果は白人被験者（コホート 5）と同様であった。

16-508 試験のパート 2 のコホート 6 及び 8 の結果から、日本人被験者にコホート 6 ではアピキサバン 10 mg 1 日 2 回を 5.5 日間投与し、その最終投与 3 時間後に andexanet の高用量を投与したとき、コホート 8 ではアピキサバン 10 mg 1 日 2 回を 5.5 日間投与し、その最終投与 8 時間後に andexanet の低用量を投与したとき、いずれも、抗 FXa 活性の低下、非結合型アピキサバン濃度の低下及びトロンビン産生能の基準範囲への回復が認められた。

したがって、アピキサバン投与患者に対し、国内で申請する andexanet の用法及び用量は妥当であることが示された。

4.1.2 リバーロキサバン

16-508 試験のパート 1 のコホート 2 の結果から、日本人被験者にリバーロキサバン 15 mg 1 日 2 回を 5.5 日間投与し、その最終投与 4 時間後に andexanet の高用量を投与したとき、抗 FXa 活性の低下、非結合型リバーロキサバン濃度の低下及びトロンビン産生能の基準範囲への回復が認められた。

16-508 試験のパート 2 のコホート 9 の結果から、日本人被験者にリバーロキサバン 15 mg 1 日 2 回を 5.5 日間投与し、その最終投与 8 時間後に andexanet の低用量を投与したとき、抗 FXa 活性の低下、非結合型リバーロキサバン濃度の低下及びトロンビン産生能の基準範囲への回復が認められた。

したがって、リバーロキサバン投与患者に対し、国内で申請する andexanet の用法及び用量は妥当であることが示された。

4.1.3 エドキサバン

16-508 試験のパート 1 のコホート 3 及び 4 の結果から、日本人被験者にエドキサバン 60 mg 1 日 1 回を 6 日間投与し、その最終投与 3 時間又は 90 分後に andexanet の高用量を投与したとき、抗 FXa 活性の低下、非結合型エドキサバン濃度の低下及びトロンビン産生能の基準範囲への回復が認められた。

16-508 試験のパート 2 のコホート 7 で、日本人被験者にエドキサバン 30 mg 1 日 1 回を 6 日間投与し、その最終投与 90 分後に andexanet の低用量を投与したとき、EOI での andexanet 群の抗 FXa 活性はプラセボ群より低下したものの、主要評価項目（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）は達成されず、andexanet 群とプラセボ群の差は有意でなかった（$p = 0.2667$）。しかし、andexanet 群の抗 FXa 活性のベースラインから EOB 最低値までの平均変化率（低下）（副次評価項目）並びに andexanet 群の非結合型エドキサバン濃度のベースラインから EOI 最低値及び EOB 最低値までの平均変化率（低下）はプラセボ群より大きかった（$p = 0.0412$ 並びに各々 $p = 0.0085$）。さらに、andexanet 群の ETP の EOI 最高値は、すべての被験者で基準値範囲下限値を上回り、また、andexanet 群の ETP の推移は、andexanet 投与開始後 24 時間にわたり一貫して基準値範囲下限値を上回った。上述の理由及び患者に投与する用量を必要以上に高くすべきでないという観点から、主要評価項目を達成しなかったものの、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のためにエドキサバン 30 mg 1 日 1 回が投与される患者には andexanet の低用量を選択することが妥当と考えた。

16-508 試験のパート 2 のコホート 10 では、日本人被験者にエドキサバン 60 mg 1 日 1 回を 6 日

間投与し、その最終投与 8 時間後に andexanet の低用量を投与したとき、抗 FXa 活性の低下、非結合型エドキサバン濃度の低下及びトロンビン産生能の基準範囲への回復が認められた。

したがって、エドキサバン投与患者に対し、国内で申請する andexanet の用法及び用量は妥当であることが示された。

4.2 14-505 試験［評価資料］

14-505 試験での andexanet の用法及び用量を Table 4 及び Table 6 に示す（14-505 試験の用法及び用量の設定根拠は【モジュール 2.7.2、3.7.1 項】を参照）。14-505 試験に参加するにあたっては、20[redacted]年[redacted]月の[redacted]相談及び 16-508 試験のパート 1 の予備解析結果を踏まえ、日本人患者に対する andexanet の用法及び用量を設定した。国内の実施医療機関での andexanet の用法及び用量を Table 4 及び Table 7 に示す。

以下に、14-505 試験の結果を要約する（詳細は 2 項及び 3 項を参照）。

4.2.1 アピキサバン

アピキサバン投与被験者で、andexanet 投与による抗 FXa 活性の低下、非結合型アピキサバン濃度の低下及びトロンビン産生能の基準範囲への回復が認められた。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 79.3%（134/169 例）（72.4%、85.1%）であった。また、当該良好な有効性は日本人集団でも認められた。したがって、アピキサバン投与患者に対し、国内で申請する andexanet の用法及び用量の妥当性が確認された。

4.2.2 リバーロキサバン

リバーロキサバン投与被験者で、andexanet 投与による抗 FXa 活性の低下、非結合型リバーロキサバン濃度の低下及びトロンビン産生能の基準範囲への回復が認められた。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 80.3%（102/127 例）（72.3%、86.8%）であった。また、当該良好な有効性は日本人集団でも認められた。したがって、リバーロキサバン投与患者に対し、国内で申請する andexanet の用法及び用量の妥当性が確認された。

4.2.3 エドキサバン

エドキサバン投与被験者で、andexanet 投与による抗 FXa 活性の低下、非結合型エドキサバン濃度の低下及びトロンビン産生能の基準範囲への回復が認められた。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 78.6%（22/28 例）（59.0%、91.7%）であった。また、当該良好な有効性は日本人集団でも認められた。したがって、エドキサバン投与患者に対し、国内で申請する andexanet の用法及び用量の妥当性が確認された。

以上、16-508 試験及び 14-505 試験の試験結果、各 FXa 阻害剤の抗 FXa 活性に対し、andexanet は設定された用法用量で日本人集団を含め良好な有効性を示した。また、安全性も大きな問題はなく、日本人特有の懸念も認められなかった（【モジュール 2.7.4、7 項】参照）。これらのことから、国内で申請する andexanet の用法及び用量は適切であると考えられる。

5　効果の持続

Andexanet は、非結合型 FXa 阻害剤に結合することで抗 FXa 活性を低下させ、トロンビン産生能の回復を促し、FXa 阻害剤の抗凝固作用を速やかに無効化する。これまでの健康被験者及び患者を対象とした臨床試験の結果から、andexanet のボーラス投与によって FXa 阻害剤の抗凝固作用を速やかに無効化でき、その後 120 分間の点滴静注によって無効化が持続することで、止血効果が発揮されることが示されている。

日本人及び白人健康被験者を対象とした 16-508 試験で、抗 FXa 活性及び非結合型 FXa 阻害剤濃度は、andexanet のボーラス投与によって速やかに低下し、andexanet の効果は点滴静注の間も持続した。点滴静注終了後に andexanet の効果は軽減し始め、抗 FXa 活性及び非結合型 FXa 阻害剤濃度は点滴静注終了後約 2～4 時間でプラセボ群と同レベルになることが確認された（Figure 1、Figure 3、Figure 7、Figure 8）。また、FXa 阻害剤によって抑制されたトロンビン産生能（ETP）は andexanet のボーラス投与によって速やかに回復し、andexanet の効果は点滴静注の間も持続した。点滴静注終了後に andexanet の効果は軽減し始め、トロンビン産生能（ETP）は経時的に低下した。トロンビン産生能（ETP）は点滴静注終了後約 4～8 時間に FXa 阻害剤投与前のレベル（かつプラセボより高いレベル又は同様のレベル）に復して安定し、そのレベルは少なくとも点滴静注終了後約 18～20 時間まで持続した（Figure 5、Figure 9）。

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 試験では、andexanet の投与によって有効な止血効果（「Excellent」又は「Good」）が得られた被験者は止血効果を評価できた有効性解析対象集団 340 例中 272 例（80.0%）であった（2.3.3.2 項）。FXa 阻害剤、出血部位、andexanet の用量（高用量、低用量）の部分集団別に評価した場合も有効な止血効果が得られた被験者の割合に大きな違いはなかった（Figure 12）。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た。その結果、再出血事象は 6 例に報告されたが、独立エンドポイント判定委員会が再出血事象を評価した結果、再出血は 1 例のみと判定された。日本人集団では再出血は認められなかった。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では、このうち 106 例は andexanet 投与後 1 時間以内の血腫の増大は認められず、さらに 100 例は andexanet 投与後 12 時間以内の血腫の増大が認められなかった。したがって、andexanet による止血効果の持続性が示唆された（【モジュール 5.3.5.1-3、Table 14.3.2.15d】）。

また、数日から数週間以上血漿中に存在し得るモノクローナル抗体などのタンパク質製剤とは異なり、andexanet はその消失半減期が約 5 時間であり、比較的速やかに体内から消失する【モジュール 2.7.2、3.2 項】。そのため、出血を発現した患者が医学的に良好な状態に回復すれば、直ちに FXa 阻害剤による抗凝固療法を再開することが可能である。

6　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）のプラセボに対する抗 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日本人被験者で認められ、日本人被験者に対しても 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が認められ、さらに止血効果でも良好な結果が得られた。

7 参考文献

1) エリキュース®錠 2.5 mg・5 mg 添付文書. 第 1 版, 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. 第 2 版, 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 1 版, 第一三共株式会社., 2020 年 1 月改訂.
4) Sarode R, Milling TJ Jr, Refaai MA, et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. Circulation 2013;128(11):1234-43.
5) Kubitza D, Becka M, Voith B, et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. Clin Pharmacol Ther 2005;78(4):412-21.
6) Mueck W, Schwers S, Stampfuss J. Rivaroxaban and other novel oral anticoagulants: pharmacokinetics in healthy subjects, specific patient populations and relevance of coagulation monitoring. Thromb J 2013;11(1):10.
7) Orfeo T, Butenas S, Brummel-Ziedins KE, et al. Anticoagulation by factor Xa inhibitors. J Thromb Haemost 2010;8(8):1745-53.
8) Hosmer DW, Lemeshow S. Assessing the Fit of the Model. In: Hosmer DW, Lemeshow S. Applied Logistic Regression. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons Inc.;2000. pp. 143-202.

TABLE OF CONTENTS

略号一覧表 7
2.7.4 臨床的安全性の概要 8
1 医薬品への曝露 8
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 8
1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験 8
1.1.2 安全性の評価項目及び解析方法 19
1.1.2.1 安全性の評価項目 19
1.1.2.2 安全性の解析方法 19
1.1.2.2.1 解析対象集団 19
1.1.2.2.2 有害事象の解析 19
1.1.2.2.3 有害事象以外の安全性評価項目の解析 20
1.2 全般的な曝露状況 20
1.2.1 16-508 試験（パート 1）［評価資料］ 20
1.2.2 16-508 試験（パート 2）［評価資料］ 23
1.2.3 14-505 試験［評価資料］ 26
1.2.4 19-514 試験［参考資料］ 27
1.2.5 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］ 29
1.2.6 11-501 試験［参考資料］ 33
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 33
1.3.1 16-508 試験（パート 1）［評価資料］ 33
1.3.2 16-508 試験（パート 2）［評価資料］ 36
1.3.3 14-505 試験［評価資料］ 39
1.3.4 19-514 試験［参考資料］ 41
1.3.5 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］ 43
1.3.6 11-501 試験［参考資料］ 45
2 有害事象 47
2.1 有害事象の概要 47
2.1.1 16-508 試験（パート 1）［評価資料］ 47
2.1.2 16-508 試験（パート 2）［評価資料］ 49
2.1.3 14-505 試験［評価資料］ 51
2.1.4 19-514 試験［参考資料］ 52
2.1.5 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
2.1.6 11-501 試験［参考資料］ 56
2.2 比較的よくみられる有害事象 56
2.2.1 16-508 試験（パート 1）［評価資料］ 56
2.2.2 16-508 試験（パート 2）［評価資料］ 56

2.2.3 14-505 試験［評価資料］ 56
2.2.4 19-514 試験［参考資料］ 56
2.2.5 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］ 56
2.2.6 11-501 試験［参考資料］ 57
2.3 治験薬と関連のある有害事象 57
2.3.1 16-508 試験（パート 1）［評価資料］ 57
2.3.2 16-508 試験（パート 2）［評価資料］ 57
2.3.3 14-505 試験［評価資料］ 57
2.3.4 19-514 試験［参考資料］ 58
2.3.5 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］ 58
2.3.6 11-501 試験［参考資料］ 58
2.4 死亡 58
2.4.1 16-508 試験（パート 1）［評価資料］ 58
2.4.2 16-508 試験（パート 2）［評価資料］ 58
2.4.3 14-505 試験［評価資料］ 59
2.4.4 19-514 試験［参考資料］ 60
2.4.5 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］ 61
2.4.6 11-501 試験［参考資料］ 61
2.5 その他の重篤な有害事象 61
2.5.1 16-508 試験（パート 1）［評価資料］ 61
2.5.2 16-508 試験（パート 2）［評価資料］ 61
2.5.3 14-505 試験［評価資料］ 61
2.5.4 19-514 試験［参考資料］ 61
2.5.5 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］ 62
2.5.6 11-501 試験［参考資料］ 62
2.6 その他の重要な有害事象 62
2.6.1 16-508 試験（パート 1）［評価資料］ 62
2.6.2 16-508 試験（パート 2）［評価資料］ 62
2.6.3 14-505 試験［評価資料］ 62
2.6.4 19-514 試験［参考資料］ 62
2.6.5 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］ 62
2.6.6 11-501 試験［参考資料］ 63
2.7 器官別又は症候群別有害事象の解析 63
2.7.1 16-508 試験（パート 1）［評価資料］ 63
2.7.2 16-508 試験（パート 2）［評価資料］ 63
2.7.3 14-505 試験［評価資料］ 63

2.7.4 19-514 試験［参考資料］ 65
2.7.5 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］ 65
2.7.6 11-501 試験［参考資料］ 65
2.8 個別有害事象の文章による説明 65
2.8.1 評価資料（16-508 試験及び 14-505 試験） 65
2.8.2 参考資料（16-512 試験、14-506 試験、12-502 試験、14-503 試験、14-504 試験及び 11-501 試験） 66
3 臨床検査値の評価 66
3.1 凝固検査 66
3.1.1 16-508 試験（パート 1）［評価資料］ 66
3.1.2 16-508 試験（パート 2）［評価資料］ 66
3.1.3 14-505 試験［評価資料］ 66
3.1.4 19-514 試験［参考資料］ 67
3.1.5 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］ 67
3.1.6 11-501 試験［参考資料］ 67
3.2 血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査 67
3.2.1 16-508 試験（パート 1）［評価資料］ 67
3.2.2 16-508 試験（パート 2）［評価資料］ 67
3.2.3 14-505 試験［評価資料］ 68
3.2.4 19-514 試験［参考資料］ 68
3.2.5 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］ 68
3.2.6 11-501 試験［参考資料］ 68
3.3 免疫原性 68
3.3.1 16-508 試験（パート 1）［評価資料］ 68
3.3.2 16-508 試験（パート 2）［評価資料］ 68
3.3.3 14-505 試験［評価資料］ 69
3.3.4 19-514 試験［参考資料］ 70
3.3.5 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］ 70
3.3.6 11-501 試験［参考資料］ 70
4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 71
4.1 バイタルサイン 71
4.1.1 16-508 試験（パート 1）［評価資料］ 71
4.1.2 16-508 試験（パート 2）［評価資料］ 71
4.1.3 14-505 試験［評価資料］ 71
4.1.4 19-514 試験［参考資料］ 71
4.1.5 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］ 71

4.1.6 11-501 試験［参考資料］ 72
4.2 心電図 72
4.2.1 16-508 試験（パート 1）［評価資料］ 72
4.2.2 16-508 試験（パート 2）［評価資料］ 72
4.2.3 14-505 試験［評価資料］ 72
4.2.4 19-514 試験［参考資料］ 72
4.2.5 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］ 72
4.2.6 11-501 試験［参考資料］ 72
4.3 身体的所見 73
4.3.1 16-508 試験（パート 1）［評価資料］ 73
4.3.2 16-508 試験（パート 2）［評価資料］ 73
4.3.3 14-505 試験［評価資料］ 73
4.3.4 参考資料（16-512 試験、19-514 試験、14-506 試験、12-502 試験、14-503 試験、14-504 試験及び 11-501 試験） 73
5 特別な患者集団及び状況下における安全性 73
5.1 内因性要因 73
5.1.1 年齢 73
5.1.1.1 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） 73
5.1.1.2 14-505 試験 73
5.1.2 性別 75
5.1.2.1 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） 75
5.1.2.2 14-505 試験 75
5.1.3 人種 76
5.1.3.1 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） 76
5.1.3.2 14-505 試験 76
5.2 外因性要因 78
5.3 薬物相互作用 78
5.4 妊娠及び授乳時の使用 78
5.5 小児での使用 78
5.6 過量投与 78
5.7 薬物乱用 78
5.8 離脱症状及び反跳現象 78
5.8.1 出血又は再出血 78
5.8.2 血栓性事象 79
5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 80
6 市販後データ 80
7 安全性の結論 81

8 参考文献 82

LIST OF TABLES

Table 1: 安全性評価に用いた臨床試験の概略 10
Table 2: 被験者の内訳及び試験中止理由［16-508 試験（パート 1）：すべての被験者］ 21
Table 3: 被験者の内訳及び試験中止理由［16-508 試験（パート 2）：すべての被験者］ 24
Table 4: 被験者の内訳及び試験中止理由（14-505 試験：安全性解析対象集団） 26
Table 5: 治験薬の投与状況（14-505 試験：安全性解析対象集団） 27
Table 6: 被験者の内訳及び試験中止理由（19-514 試験：安全性解析対象集団） 28
Table 7: 治験薬の投与状況（19-514 試験：安全性解析対象集団） 28
Table 8: 被験者の内訳及び試験中止理由（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：安全性解析対象集団） 30
Table 9: 治験薬の投与状況（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：安全性解析対象集団） 32
Table 10: 治験薬の投与状況（11-501 試験、安全性解析対象集団） 33
Table 11: ベースラインの人口統計学的特性［16-508 試験（パート 1）：安全性解析対象集団］ 34
Table 12: ベースラインの人口統計学的特性［16-508 試験（パート 2）：安全性解析対象集団］ 37
Table 13: ベースラインの人口統計学的特性（14-505 試験：安全性解析対象集団） 39
Table 14: FXa 阻害剤別の出血部位別の発現状況（14-505 試験：安全性解析対象集団） 41
Table 15: ベースラインの人口統計学的特性（19-514 試験：安全性解析対象集団） 42
Table 16: ベースラインの人口統計学的特性（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：安全性解析対象集団） 44
Table 17: ベースラインの人口統計学的特性（11-501 試験：安全性解析対象集団） 45
Table 18: 有害事象の概要［16-508 試験（パート 1）：安全性解析対象集団］ 48
Table 19: 有害事象の概要［16-508 試験（パート 2）：安全性解析対象集団］ 50
Table 20: 有害事象の概要（14-505 試験：安全性解析対象集団） 51
Table 21: 有害事象の概要（14-505 試験：安全性解析対象集団、全体集団での製剤別の内訳） 52
Table 22: 有害事象の概要（19-514 試験：安全性解析対象集団） 53
Table 23: 有害事象の概要（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：安全性解析対象集団） 55
Table 24: 死因（14-505 試験：安全性解析対象集団） 59
Table 25: 血栓性事象の発現状況（14-505 試験：安全性解析対象集団） 64
Table 26: 血栓性事象に対する予防投与としての抗凝固療法の再開状況と血栓性事象の発現割合（14-505 試験：安全性解析対象集団） 65
Table 27: Andexanet、FX、FXa 及び HCP に対する抗体の発現状況（14-505 試験：安全

性解析対象集団）.....70
Table 28: 年齢カテゴリー別の有害事象の概要（14-505 試験：安全性解析対象集団）.....74
Table 29: 性別の有害事象の概要（14-505 試験：安全性解析対象集団）.....75
Table 30: 人種別の有害事象の概要（14-505 試験：安全性解析対象集団）.....77

LIST OF FIGURES

Figure 1: 死亡の発現割合の部分集団解析結果（14-505 試験：安全性解析対象集団）.....60

略号一覧表

略号	英語	日本語
ACT	Activated clotting time	活性化凝固時間
aPTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
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	活性化血液凝固第 X 因子（血液凝固第 Xa 因子）
GEN1	Generation 1	-
GEN2	Generation 2	-
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来蛋白
ISS	Integrated Summary of Safety	-
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities terminology	国際医薬用語集
PADER	Periodic Adverse Drug Experience Report	-
PT	Prothrombin time	プロトロンビン時間
QTcF	QTc interval using Fridericia's method	Fridericia の式で補正した QT 間隔
SAP	Statistical analysis plan	統計解析計画書
TFPI	Tissue factor pathway inhibitor	組織因子経路インヒビター

2.7.4 臨床的安全性の概要

1 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験

Andexanet alfa（以下、andexanet）の臨床的安全性の評価には 9 試験を用いた。9 試験のうち 2 試験［16-508 試験及び 14-505 試験（ANNEXA-4）］を評価資料とし（いずれも日本人が参加）、外国人健康被験者を対象とした 7 試験（16-512 試験、19-514 試験、14-506 試験、12-502 試験、14-503 試験、14-504 試験及び 11-501 試験）を参考資料とした。

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（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。治験薬（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ともなう同等性／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】）。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 製剤の薬物動態、薬力学及び安全性を評価し、19-514 試験では、GEN1 製剤と GEN2 製剤の薬物動態を評価した。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。

【評価資料】

- 16-508 試験（第 2 相試験）：血液凝固第 Xa 因子（以下、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：GEN2 製剤）
- 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）

【参考資料】

- 16-512 試験（第 1 相試験）：FXa 阻害剤（アピキサバン、リバーロキサバン、エドキサバン又はエノキサパリン）が投与された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 製剤及び GEN2 製剤）
- 14-506 試験（第 1 相試験）：FXa 阻害剤（アピキサバン）が投与された非高齢及び高齢健康被験者を対象としたオープンラベル試験（andexanet：GEN1 製剤）
- 12-502 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、エドキサバン又はエノキサパリン）が投与された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）
- 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）
- 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）

- 11-501 試験（第 1 相試験）: 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、単回投与、用量漸増試験（コホート 1～4）（andexanet：GEN1 製剤）
- 19-514 試験（第 1 相試験）: 健康被験者を対象としたランダム化、オープンラベル、クロスオーバー試験（andexanet：GEN1 製剤及び GEN2 製剤）

安全性評価に用いた上記 9 試験の概略を Table 1 に示す。

評価資料の 16-508 試験は健康被験者を対象とした試験であり、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試験であった。いずれの試験にも日本人が参加した。ただし、14-505 試験で設定されている FXa 阻害剤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。また、14-505 試験に組み入れられたすべての日本人には GEN2 製剤が投与された。14-505 試験はデータカットオフ時点（2020 年 6 月 30 日）の結果を提示する。14-505 試験は現在症例の登録が終了しており、データカットオフ（2020 年 6 月 30 日）時点でデータが得られていない被験者は日本人症例の 2 例のみである。

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、当該 2.7.4 項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、個々の試験の結果でも示した。

Table 1: 安全性評価に用いた臨床試験の概略

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

Table 1: 安全性評価に用いた臨床試験の概略

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

Table 1: 安全性評価に用いた臨床試験の概略

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 をボーラス投与。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 をボーラス投与。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 をボーラス投与。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
		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 をボーラス投与。続いて andexanet（GEN1 製剤）960 mg を点滴静注（120 分）。	外国人健康被験者 11 例 Andexanet 11 例
		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 をボーラス投与。続いて andexanet（GEN1 製剤）480 mg を点滴静注（120 分）。	外国人健康被験者 10 例 Andexanet 10 例

Table 1: 安全性評価に用いた臨床試験の概略

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: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

Table 1: 安全性評価に用いた臨床試験の概略

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 : 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

Table 1: 安全性評価に用いた臨床試験の概略

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	アピキサバンが投与された非高齢（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

Table 1: 安全性評価に用いた臨床試験の概略

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。	外国人健康被験者 33 例 Andexanet 24 例/ プラセボ 9 例
		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 32 例 Andexanet 24 例/ プラセボ 8 例

Table 1: 安全性評価に用いた臨床試験の概略

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。	外国人健康被験者 41 例 Andexanet 27 例/ プラセボ 14 例
		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 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

Table 1: 安全性評価に用いた臨床試験の概略

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）が投与された被験者数
[b] 国内の実施医療機関では、エノキサパリンが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。

1.1.2 安全性の評価項目及び解析方法

1.1.2.1 安全性の評価項目

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を評価した。なお、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、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、これらの評価を計画しなかった。

安全性評価スケジュールは各試験の治験総括報告書に示す。

1.1.2.2 安全性の解析方法

1.1.2.2.1 解析対象集団

いずれの試験でも andexanet 又はプラセボが投与された全被験者を安全性解析対象集団とし、安全性を解析した。なお、前述のとおり、FXa 阻害剤が投与された健康被験者対象の 14-506 試験、12-502 試験、14-503 試験、14-504 試験、16-508 試験及び 16-512 試験を対象に併合解析を実施した。併合解析では、andexanet 群及びプラセボ群別の解析のほか、andexanet のボーラス投与のみを受けた被験者からなる andexanet ボーラス群（90 mg 又は 210 mg ボーラス群、400～420 mg ボーラス群、600～800 mg ボーラス群）及び andexanet のボーラス投与と点滴静注の両方を受けた被験者からなる andexanet ボーラス／点滴群（400～420 mg ボーラス／点滴群、720～800 mg ボーラス／点滴群）別に解析した。

1.1.2.2.2 有害事象の解析

Andexanet 又はプラセボの投与開始後に発現又は増悪した有害事象を解析対象とした。全有害事象、治験薬と関連のある有害事象、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を、国際医薬用語集（MedDRA）を用いて読み替え、器官別大分類及び基本語別に要約した。使用した MedDRA のバージョンは、11-501 試験及び 12-502 試験では 15.0、14-503 試験、14-504 試験及び 14-506 試験では 16.1、14-505 試験では 18.0、16-512 試験では 16.1、16-508 試験では 21.1、19-514 試験では 22.0、併合解析では 23.0 であった。

各試験の治験実施計画書に記載された定義に従い、治験責任医師が各有害事象の治験薬との関連性を 14-505 試験、及び 19-514 試験では「多分関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連ないらしい」、「関連なし」のいずれかで判定した。ただし、11-501 試験、14-506 試験、12-502 試験、14-503 試験、14-504 試験、16-508 試験及び 16-512 試験では「多分関連あり／関連あるかもしれない」、「関連ないらしい／関連なし」のいずれかで判定した。いずれの試験でも「多分関連あり」及び「関連あるかもしれない」と判定された有害事象を、治験薬と関連のある有害事象と定義した。なお、14-505 試験では、治験薬との関連性が判定されなかった有害事象も治験薬と関連のある有害事象に含めることとしたが、実際に治験薬との関連性が評価されなかった有害事象はなかった。

特に注目する有害事象の定義は試験ごとに異なったが、健康被験者を対象とした試験では、特に注目する有害事象に血栓性事象、中等度又は重度の infusion reaction が含まれた（特に注目する有害事象の定義の詳細は各試験の治験実施計画書を参照）。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 試験では、特に注目する有害事象として、血栓性事象を独立エンドポイント判定委員会が判定手順書に従って判定した。血栓性事象は、独立エンドポイント判定委員会が「脳血管発作」、「深部静脈血栓症」、「心筋梗塞」、「肺塞栓症」、「一過性脳虚血発作」

及び「全身性動脈塞栓症」に分類した。加えて、14-505 試験では、再出血事象及び死亡も独立エンドポイント判定委員会が判定した。

解析方法の詳細は各試験及び Integrated Summary of Safety（以下、ISS）（モジュール 5.3.5.3-1）の統計解析計画書（以下、SAP）に示す。

1.1.2.2.3 有害事象以外の安全性評価項目の解析

以下の臨床検査の結果を投与群別及び評価時点別に要約した。

- 凝固検査［組織因子経路インヒビター（以下、TFPI）活性、D-ダイマー、F1+2、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）、活性化凝固時間（以下、ACT）］
- 血液学的検査
- 血液生化学検査
- 尿検査
- 免疫原性［抗 andexanet 抗体、抗血液凝固第 X 因子（以下、抗 FX）抗体、抗 FXa 抗体及び抗宿主細胞由来蛋白（以下、HCP）抗体］

また、バイタルサイン、心電図及び身体的所見を投与群別及び評価時点別に要約した。なお、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、D-ダイマー及び 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、これらの評価を計画しなかった。

解析方法の詳細は各試験及び ISS（モジュール 5.3.5.3-1）の SAP に示す。

1.2 全般的な曝露状況

1.2.1 16-508 試験（パート 1）［評価資料］

被験者の内訳及び試験中止理由をコホート別及び投与群別に Table 2 に示す。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及び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。

Table 2: 被験者の内訳及び試験中止理由［16-508 試験（パート 1）：すべての被験者］

	Cohort 1 Apixaban 5 mg BID		Cohort 2 Rivaroxaban 15 mg BID		Cohort 3 Edoxaban 60 mg QD		Cohort 4 Edoxaban 60 mg QD		Cohort 5 Apixaban 5 mg BID	
	Low Dose		High Dose		High Dose		High Dose		Low Dose	
	Andexanet n (%)	Placebo n (%)	Andexanet n (%)	Placebo n (%)	Andexanet n (%)	Placebo n (%)	Andexanet n (%)	Placebo n (%)	Andexanet n (%)	Placebo n (%)
Subjects Received FXa Inhibitor	6	3	6	3	8	4	8	4	6	3
Subjects Randomized	6	3	6	3	8	4	8	4	6	3
Subjects Received Andexanet or Placebo[a]	6 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	3 (100.0)	8 (100.0)	4 (100.0)	8 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)	3 (100.0)
Final Study Disposition[b]										
Completed Andexanet/Placebo Treatment	6 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	3 (100.0)	8 (100.0)	4 (100.0)	8 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)	3 (100.0)
Completed the Study	6 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	3 (100.0)	8 (100.0)	4 (100.0)	7 (87.5)	4 (100.0)	6 (100.0)	3 (100.0)
Discontinued from the Study	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Reason for Discontinuation[b]										
Adverse Event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lost to Follow-Up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Informed Consent Withdrawn	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Non-Compliance With Study Drug	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Physician Decision	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Protocol Violation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject Decision to Discontinue	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lack of efficacy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Study Terminated by Sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Table 2: 被験者の内訳及び試験中止理由［16-508 試験（パート 1）：すべての被験者］

	Cohort 1 Apixaban 5 mg BID		Cohort 2 Rivaroxaban 15 mg BID		Cohort 3 Edoxaban 60 mg QD		Cohort 4 Edoxaban 60 mg QD		Cohort 5 Apixaban 5 mg BID	
	Low Dose		High Dose		High Dose		High Dose		Low Dose	
	Andexanet n (%)	Placebo n (%)	Andexanet n (%)	Placebo n (%)	Andexanet n (%)	Placebo n (%)	Andexanet n (%)	Placebo n (%)	Andexanet n (%)	Placebo n (%)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Progressive Disease	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

BID = Twice daily; CSR = Clinical study report; FXa = Factor Xa; QD = Once daily.
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.
[a] %は、各投与群の FXa 阻害剤が投与された被験者数を分母として算出した。
[b] %は、各投与群の安全性解析対象集団の被験者数（治験薬が投与された被験者数）を分母として算出した。
Source: 16-508 study (Part 1) CSR Table 10.1-1

1.2.2 16-508 試験（パート 2）［評価資料］

被験者の内訳及び試験中止理由をコホート別及び投与群別に Table 3 に示す。本治験には日本人 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及び有効性解析対象集団とした。

Table 3: 被験者の内訳及び試験中止理由［16-508 試験（パート 2）：すべての被験者］

	Cohort 6 Apixaban 10 mg BID		Cohort 7 Edoxaban 30 mg QD		Cohort 8 Apixaban 10 mg BID		Cohort 9 Rivaroxaban 15 mg BID		Cohort 10 Edoxaban 60 mg QD	
	High Dose		Low Dose		Low Dose		Low Dose		Low Dose	
	Andexanet n (%)	Placebo n (%)	Andexanet n (%)	Placebo n (%)	Andexanet n (%)	Placebo n (%)	Andexanet n (%)	Placebo n (%)	Andexanet n (%)	Placebo n (%)
Subjects Received FXa Inhibitor	6	3	8	4	6	3	10	5	8	4
Subjects Randomized	6	3	8	4	6	3	10	5	8	4
Discontinued Prior to Receiving Andexanet/Placebo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Reason for Discontinuation prior to Receiving Andexanet/Placebo										
Protocol Violation[a]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
Subjects Received Andexanet or Placebo[a]	6 (100.0)	3 (100.0)	8 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)	3 (100.0)	10 (100.0)	5 (100.0)	8 (100.0)	3 (75.0)
Final Study Disposition[b]										
Completed Andexanet/Placebo Treatment	6 (100.0)	3 (100.0)	8 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)	3 (100.0)	10 (100.0)	5 (100.0)	8 (100.0)	3 (100.0)
Completed the Study	5 (83.3)	3 (100.0)	8 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)	3 (100.0)	10 (100.0)	5 (100.0)	8 (100.0)	3 (100.0)
Discontinued from the Study	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Reason for Discontinuation[b]										
Adverse Event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lost to Follow-Up	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Informed Consent Withdrawn	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Non-Compliance With Study Drug	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Physician Decision	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Table 3: 被験者の内訳及び試験中止理由［16-508 試験（パート 2）：すべての被験者］

	Cohort 6 Apixaban 10 mg BID		Cohort 7 Edoxaban 30 mg QD		Cohort 8 Apixaban 10 mg BID		Cohort 9 Rivaroxaban 15 mg BID		Cohort 10 Edoxaban 60 mg QD	
	High Dose		Low Dose		Low Dose		Low Dose		Low Dose	
	Andexanet n (%)	Placebo n (%)	Andexanet n (%)	Placebo n (%)	Andexanet n (%)	Placebo n (%)	Andexanet n (%)	Placebo n (%)	Andexanet n (%)	Placebo n (%)
Pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Protocol Violation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject Decision to Discontinue	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lack of efficacy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Study Terminated by Sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Progressive Disease	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

BID = Twice daily; CSR = Clinical study report; FXa = Factor Xa; QD = Once daily.
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.
[a] %は、各投与群の FXa 阻害剤が投与された被験者数を分母として算出した。
[b] %は、各投与群の安全性解析対象集団の被験者数（治験薬が投与された被験者数）を分母として算出した。
Source: 16-508 study (Part 2) CSR Table 10.1-1

1.2.3 14-505 試験［評価資料］

本概要では、データカットオフ（2020 年 6 月 30 日）時点でデータが収集された 477 例（日本人 17 例を含む）の結果を示す。

被験者の内訳及び試験中止理由を Table 4 に、治験薬の投与状況を Table 5 に示す。

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 をボーラス投与後に 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 ボーラス投与後に 960 mg を 8 mg/min の速度で 120 分間かけて投与）が投与された。

安全性解析対象集団 477 例中 438 例（91.8%）がボーラ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。

日本人集団では 17 例のうち 13 例に andexanet の低用量が、4 例に高用量が投与された。17 例すべてがボーラ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。

Table 4: 被験者の内訳及び試験中止理由（14-505 試験：安全性解析対象集団）

	全体集団	日本人集団
Items	**Patients, n (%)**	**Patients, n (%)**
Safety Population	477	17
Completed the Study [1]	392 (82.2)	16 (94.1)
Ongoing [a]	3 (0.6)	0
Discontinued from the Study [1]	82 (17.2)	1 (5.9)
Reasons for Discontinuation [1]		
Death	78 (16.4)	1 (5.9)
Early Withdrawal[b]	2 (0.4)	0
Lost to Follow-up	1 (0.2)	0
Withdrawal of consent[c]	1 (0.2)	0
Excluded from the Efficacy Population		
Reasons for Exclusion [2]	130	3
Baseline anti-FXa level below efficacy threshold	94 (72.3)	3 (100.0)
Missing baseline anti-FXa level	17 (13.1)	0
Did not meet the clinical bleeding inclusion criteria	14 (10.8)	0
Did not meet the clinical bleeding inclusion criteria and baseline or missing anti-FXa level below efficacy threshold	5 (3.8)	0

FXa = Factor Xa.
[1] %は、安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。
[2] %は、有効性解析対象集団から除外された被験者数を分母として算出した。
[a] データカットオフ時点で、3 例の健康状態が確認できなかった。
[b] Day 1 以降、Day 30 より前の試験中止
[c] 投与 12 時間後の同意撤回
Source: 14-505 study CSR Table 14.1.1.18, Table 14.1.1.18J

Table 5: 治験薬の投与状況（14-505 試験：安全性解析対象集団）

		全体集団			日本人集団
Andexanet Dose	**Exposure**	**Generation 1 Patients (N=236) n (%)**	**Generation 2 Patients (N=241) n (%)**	**All Patients (N=477) n (%)**	**All Patients (N=17) n (%)**
Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	Patients (N)	206 (100.0)	175 (100.0)	381 (100.0)	13 (100.0)
	Complete	188 (91.3)	163 (93.1)	351 (92.1)	13 (100.0)
	Modified	0	2 (1.1)	2 (0.5)	0
	Interrupted	13 (6.3)	9 (5.1)	22 (5.8)	0
	Discontinued	5 (2.4)	1 (0.6)	6 (1.6)	0
High (800 mg bolus + 960 mg IV)	Patients (N)	30 (100.0)	66 (100.0)	96 (100.0)	4 (100.0)
	Complete	27 (90.0)	60 (90.9)	87 (90.6)	4 (100.0)
	Modified	2 (6.7)	3 (4.5)	5 (5.2)	0
	Interrupted	3 (10.0)	2 (3.0)	5 (5.2)	0
	Discontinued	0	1 (1.5)	1 (1.0)	0
Total	Patients (N)	236 (100.0)	241 (100.0)	477 (100.0)	17 (100.0)
	Complete	215 (91.1)	223 (92.5)	438 (91.8)	17 (100.0)
	Modified	2 (0.8)	5 (2.1)	7 (1.5)	0
	Interrupted	16 (6.8)	11 (4.6)	27 (5.7)	0
	Discontinued	5 (2.1)	2 (0.8)	7 (1.5)	0

CSR = Clinical study report; IV = Intravenous administration.
ボーラス投与と点滴静注のいずれかの記録がない被験者を投与中止例とした。
Source: 14-505 study CSR Table 14.3.1aJ, Table 14.3.1bJ

1.2.4 19-514 試験［参考資料］

被験者の内訳及び試験中止理由を Table 6 に、治験薬の投与状況を Table 7 に示す。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（Sequence 1A、2A 及び 2B で各 1 例）、同意撤回が 1 例（Sequence 1B）、尿中薬物検査陽性が 1 例（Sequence 2B）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。

Table 6: 被験者の内訳及び試験中止理由（19-514 試験：安全性解析対象集団）

Parameter	Statistic	1A (N=25)	1B (N=25)	2A (N=25)	2B (N=25)	Overall (N=100)
Completed Dosing, Period 1	n (%)	25 (100)	25 (100)	25 (100)	25 (100)	100 (100)
Completed Dosing, Period 2	n (%)	24 (96.0)	24 (96.0)	24 (96.0)	23 (92.0)	95 (95.0)
Non-Completers	n (%)	1 (4.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (8.0)	5 (5.0)
Reason for Early Termination						
Lost To Follow-Up	n (%)	1 (4.0)	0	1 (4.0)	1 (4.0)	3 (3.0)
Withdrawal By Subject	n (%)	0	1 (4.0)	0	0	1 (1.0)
Other	n (%)	0	0	0	1 (4.0)	1 (1.0)

n = number of subjects
1A = 400 mg bolus Generation 1 (Period 1) and 400 mg bolus Generation 2 (Period 2).
1B = 400 mg bolus Generation 2 (Period 1) and 400 mg bolus Generation 1 (Period 2).
2A = 800 mg bolus Generation 1 (Period 1) and 800 mg bolus Generation 2 (Period 2).
2B = 800 mg bolus Generation 2 (Period 1) and 800 mg bolus Generation 1 (Period 2).
Source: 19-514 study CSR Table 14.1.1.2

Table 7: 治験薬の投与状況（19-514 試験：安全性解析対象集団）

Parameter	Statistic	1A	1B	2A	2B
Subjects receiving any study drug	n (%)	25 (100)	25 (100)	25 (100)	25 (100)
Subjects who received full dosage of study drug in Period 1	n (%)	25 (100)	25 (100)	25 (100)	25 (100)
Subjects who received full dosage of study drug in Period 2	n (%)	24 (96.0)	24 (96.0)	25 (100)	24 (96.0)

n = number of subjects
1A = 400 mg bolus Generation 1 (Period 1) and 400 mg bolus Generation 2 (Period 2).
1B = 400 mg bolus Generation 2 (Period 1) and 400 mg bolus Generation 1 (Period 2).
2A = 800 mg bolus Generation 1 (Period 1) and 800 mg bolus Generation 2 (Period 2).
2B = 800 mg bolus Generation 2 (Period 1) and 800 mg bolus Generation 1 (Period 2).
Source: 19-514 study CSR Table 6

1.2.5 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］

被験者の内訳及び試験中止理由を治験薬の用法用量別の併合群ごとに Table 8 に示す。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。

被験者ごとの試験参加状況一覧は【モジュール 5.3.5.3-1、Listing 1】に示す。

Table 8: 被験者の内訳及び試験中止理由（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：安全性解析対象集団）

	Andexanet Bolus Only				Andexanet Bolus Plus Infusion				
	90 or 210 mg (N=30) n (%)	**400 - 420 mg (N=62) n (%)**	**600 - 800 mg (N=51) n (%)**	**Combined Bolus Only (N=143) n (%)**	**400 - 420 mg plus Infusion (N=146) n (%)**	**720 - 800 mg plus Infusion (N=128) n (%)**	**Combined Bolus plus Infusion (N=274) n (%)**	**Pooled Andexanet All Doses (N=417) n (%)**	**Pooled Placebo (N=156) n (%)**
Safety Population[a]	30	62	51	143	146	128	274	417	156
Final Study Disposition [b]									
Completed the Study	29 (96.7)	61 (98.4)	51 (100.0)	141 (98.6)	144 (98.6)	121 (94.5)	265 (96.7)	406 (97.4)	155 (99.4)
Discontinued from the Study	1 (3.3)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.4)	2 (1.4)	7 (5.5)	9 (3.3)	11 (2.6)	1 (0.6)
Reason for Discontinuation[b]									
Adverse Event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
Lost to Follow-up	1 (3.3)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.4)	1 (0.7)	4 (3.1)	5 (1.8)	7 (1.7)	0 (0.0)
Withdrawal by Subject	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	3 (2.3)	4 (1.5)	4 (1.0)	0 (0.0)

[a] Andexanet 又はプラセボが投与された全被験者
[b] %は、各併合群の安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。
Source: モジュール 5.3.5.3-1、Table 1

試験ごとの治験薬投与状況を Table 9 に示す。治験薬の用量及び用法（ボーラス投与又はボーラス投与と点滴静注）は、各試験で異なっていた。14-506 試験ではプラセボ群が設けられず、すべての被験者に andexanet が投与された。また、14-503 試験パート 2 の 1 例（andexanet ボーラス／点滴群）が有害事象（「輸注関連過敏反応」）、16-512 試験の 1 例（andexanet ボーラス／点滴群）が有害事象（「注入に伴う反応」）のため治験薬投与を中止した（本事象の詳細は 2.6.5 項を参照）。

被験者ごとの治験薬投与状況一覧は【モジュール 5.3.5.3-1、Listing 3】に示す。

Table 9: 治験薬の投与状況（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：安全性解析対象集団）

	Andexanet Bolus Only			Andexanet Bolus Plus Infusion					
	90 or 210 mg (N=30) n (%)	**400 - 420 mg (N=62) n (%)**	**600 - 800 mg (N=51) n (%)**	**Combined Bolus Only (N=143) n (%)**	**400 - 420 mg plus Infusion (N=146) n (%)**	**720 - 800 mg plus Infusion (N=128) n (%)**	**Combined Bolus plus Infusion (N=274) n (%)**	**Pooled Andexanet All Doses (N=417) n (%)**	**Pooled Placebo (N=156) n (%)**
Study 12-502									
12-502 Module 1	12 (40.0)	6 (9.7)	6 (11.8)	24 (16.8)	12 (8.2)	0 (0.0)	12 (4.4)	36 (8.6)	18 (11.5)
12-502 Module 2	6 (20.0)	6 (9.7)	6 (11.8)	18 (12.6)	0 (0.0)	12 (9.4)	12 (4.4)	30 (7.2)	15 (9.6)
12-502 Module 3	12 (40.0)	6 (9.7)	0 (0.0)	18 (12.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	18 (4.3)	9 (5.8)
12-502 Module 4	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (23.5)	12 (8.4)	0 (0.0)	6 (4.7)	6 (2.2)	18 (4.3)	8 (5.1)
Study 14-503									
14-503 Part 1	0 (0.0)	24 (38.7)	0 (0.0)	24 (16.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	24 (5.8)	9 (5.8)
14-503 Part 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	24 (16.4)	0 (0.0)	24 (8.8)	24 (5.8)	8 (5.1)
Study 14-504									
14-504 Part 1	0 (0.0)	0 (0.0)	27 (52.9)	27 (18.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	27 (6.5)	14 (9.0)
14-504 Part 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	26 (20.3)	26 (9.5)	26 (6.2)	13 (8.3)
Study 14-506	0 (0.0)	20 (32.3)	0 (0.0)	20 (14.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	20 (4.8)	0 (0.0)
Study 16-508									
16-508 Part 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (8.2)	22 (17.2)	34 (12.4)	34 (8.2)	17 (10.9)
16-508 Part 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	32 (21.9)	6 (4.7)	38 (13.9)	38 (9.1)	18 (11.5)
Study 16-512									
16-512 Part 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	54 (37.0)	44 (34.4)	98 (35.8)	98 (23.5)	20 (12.8)
16-512 Part 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (8.2)	12 (9.4)	24 (8.8)	24 (5.8)	7 (4.5)

Source: モジュール 5.3.5.3-1、Table 3

1.2.6 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。治験薬の投与状況を Table 10 に示す。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。

Table 10: 治験薬の投与状況（11-501 試験、安全性解析対象集団）

Cohort (Andexanet Dose)	Andexanet N	Andexanet Completed	Placebo N	Placebo Completed	Comment
1 (30 mg)	6	5	2	2	1 subject received 26.7 mg andexanet due to technical difficulties
2 (90 mg)	6	3	2	2	2 subjects received approximately 39.6 and 71.4 mg, respectively, due to AEs; 1 subject received approximately 89.4 mg due to 0.6 mg (0.2 mL) that was lost in the priming pump
3 (300 mg)	6	6	2	2	
4 (600 mg)	6	6	2	2	For 1 subject, the andexanet infusion rate was changed from 60 mg/min to 30 mg/min due to AEs

AE = Adverse event.
Source: 11-501 study CSR 12.1 項

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1 16-508 試験（パート 1）［評価資料］

ベースラインの人口統計学的特性をコホート別及び投与群別に Table 11 に示す。コホート 1 から 4 の被験者はすべて日本人、コホート 5 は白人であった。

Table 11: ベースラインの人口統計学的特性［16-508 試験（パート 1）：安全性解析対象集団］

		Cohort 1 Apixaban 5 mg BID		Cohort 2 Rivaroxaban 15 mg BID		Cohort 3 Edoxaban 60 mg QD		Cohort 4 Edoxaban 60 mg QD		Cohort 5 Apixaban 5 mg BID	
		Low Dose		High Dose		High Dose		High Dose		Low Dose	
		Andexanet	Placebo	Andexanet	Placebo	Andexanet	Placebo	Andexanet	Placebo	Andexanet	Placebo
	Statistic	(N=6)	(N=3)	(N=6)	(N=3)	(N=8)	(N=4)	(N=8)	(N=4)	(N=6)	(N=3)
Race	n	6	3	6	3	8	4	8	4	6	3
	White [n (%)]	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	6 (100.0)	3 (100.0)
	Asian[a] [n (%)]	6 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	3 (100.0)	8 (100.0)	4 (100.0)	8 (100.0)	4 (100.0)	0 (0.00)	0 (0.00)
Sex	n	6	3	6	3	8	4	8	4	6	3
	Female [n (%)]	3 (50.0)	2 (66.7)	4 (66.7)	1 (33.3)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (12.5)	0 (0.00)	3 (50.0)	1 (33.3)
	Male [n (%)]	3 (50.0)	1 (33.3)	2 (33.3)	2 (66.7)	8 (100.0)	4 (100.0)	7 (87.5)	4 (100.0)	3 (50.0)	2 (66.7)
Age [years]	n	6	3	6	3	8	4	8	4	6	3
	Mean	44.00	52.00	46.83	55.33	42.38	36.75	33.13	33.00	35.00	30.33
	Standard Deviation	8.99	6.56	17.50	12.22	10.45	9.32	9.26	7.30	14.53	2.08
	Median	44.50	51.00	47.50	58.00	45.00	35.50	33.00	33.00	31.50	31.00
	Minimum	32.0	46.0	24.0	42.0	29.0	27.0	21.0	25.0	21.0	28.0
	Maximum	55.0	59.0	67.0	66.0	56.0	49.0	50.0	41.0	60.0	32.0
Weight [kg]	n	6	3	6	3	8	4	8	4	6	3
	Mean	60.73	71.10	62.85	61.37	70.61	67.53	68.95	70.98	67.63	69.67
	Standard Deviation	6.03	12.99	6.98	9.93	6.11	5.65	5.54	2.67	6.77	11.89
	Median	59.25	78.60	64.90	62.80	70.70	66.00	68.45	70.55	69.70	75.40
	Minimum	53.8	56.1	52.1	50.8	61.8	63.1	61.3	68.7	57.6	56.0
	Maximum	69.7	78.6	71.0	70.5	77.5	75.0	78.4	74.1	74.2	77.6

Table 11: ベースラインの人口統計学的特性［16-508 試験（パート 1）：安全性解析対象集団］

		Cohort 1 Apixaban 5 mg BID		Cohort 2 Rivaroxaban 15 mg BID		Cohort 3 Edoxaban 60 mg QD		Cohort 4 Edoxaban 60 mg QD		Cohort 5 Apixaban 5 mg BID	
		Low Dose		High Dose		High Dose		High Dose		Low Dose	
		Andexanet	Placebo	Andexanet	Placebo	Andexanet	Placebo	Andexanet	Placebo	Andexanet	Placebo
	Statistic	(N=6)	(N=3)	(N=6)	(N=3)	(N=8)	(N=4)	(N=8)	(N=4)	(N=6)	(N=3)
Height [cm]	n	6	3	6	3	8	4	8	4	6	3
	Mean	165.48	170.07	158.67	166.70	171.80	168.30	171.21	170.88	164.08	170.23
	Standard Deviation	4.81	9.51	11.33	7.99	6.51	3.28	9.61	4.64	8.10	14.80
	Median	166.40	166.70	155.50	167.60	170.70	167.10	173.25	170.55	163.65	170.30
	Minimum	158.0	162.7	145.4	158.3	164.5	166.0	152.1	166.2	154.4	155.4
	Maximum	171.3	180.8	176.3	174.2	184.3	173.0	184.7	176.2	173.0	185.0
BMI [kg/m^2]	n	6	3	6	3	8	4	8	4	6	3
	Mean	22.17	24.50	25.00	22.03	24.03	23.83	23.65	24.38	25.13	24.00
	Standard Deviation	1.80	3.58	2.16	2.66	2.79	1.78	2.67	2.19	2.03	2.50
	Median	21.70	24.00	24.25	20.70	24.35	22.95	23.45	24.55	25.25	23.20
	Minimum	20.1	21.2	22.8	20.3	20.4	22.9	20.3	22.1	22.6	22.0
	Maximum	24.5	28.3	28.4	25.1	28.1	26.5	29.4	26.3	28.2	26.8

BID = Twice daily; BMI = Body mass index; CSR = Clinical study report; QD = Once daily.
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.
[a] アジア人はすべて日本人であった。
Source: 16-508 study (Part 1) CSR Table 11.2-1

1.3.2 16-508 試験（パート 2）［評価資料］

ベースラインの人口統計学的特性をコホート別及び投与群別に Table 12 に示す。本治験に組入れられた被験者はすべてアジア人（日本人）であった。

Table 12: ベースラインの人口統計学的特性［16-508 試験（パート 2）：安全性解析対象集団］

		Cohort 6 Apixaban 10 mg BID		Cohort 7 Edoxaban 30 mg QD		Cohort 8 Apixaban 10 mg BID		Cohort 9 Rivaroxaban 15 mg BID		Cohort 10 Edoxaban 60 mg QD	
		High Dose		Low Dose		Low Dose		Low Dose		Low Dose	
	Statistic	Andexanet (N=6)	Placebo (N=3)	Andexanet (N=8)	Placebo (N=4)	Andexanet (N=6)	Placebo (N=3)	Andexanet (N=10)	Placebo (N=5)	Andexanet (N=8)	Placebo (N=3)
Race	n	6	3	8	4	6	3	10	5	8	3
	ASIAN[a] [n (%)]	6 (100.0)	3 (100.0)	8 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)	3 (100.0)	10 (100.0)	5 (100.0)	8 (100.0)	3 (100.0)
Sex	n	6	3	8	4	6	3	10	5	8	3
	Female [n (%)]	2 (33.3)	1 (33.3)	4 (50.0)	2 (50.0)	3 (50.0)	1 (33.3)	4 (40.0)	1 (20.0)	2 (25.0)	1 (33.3)
	Male [n (%)]	4 (66.7)	2 (66.7)	4 (50.0)	2 (50.0)	3 (50.0)	2 (66.7)	6 (60.0)	4 (80.0)	6 (75.0)	2 (66.7)
Age [years]	n	6	3	8	4	6	3	10	5	8	3
	Mean	44.17	42.33	38.13	47.75	42.17	46.33	49.70	33.60	30.13	39.00
	Standard Deviation	11.02	12.74	11.04	8.96	7.70	12.42	12.88	5.13	9.91	6.24
	Median	46.50	36.00	34.50	47.00	41.00	53.00	51.00	35.00	28.50	41.00
	Minimum	26.0	34.0	23.0	38.0	33.0	32.0	28.0	26.0	20.0	32.0
	Maximum	55.0	57.0	59.0	59.0	53.0	54.0	69.0	40.0	48.0	44.0
Height [cm]	n	6	3	8	4	6	3	10	5	8	3
	Mean	167.83	162.17	163.79	166.23	167.00	161.10	164.44	170.18	170.03	173.17
	Standard Deviation	3.50	7.26	6.74	5.96	5.96	6.94	6.75	10.60	7.12	3.29
	Median	167.10	159.40	162.85	165.50	167.80	158.80	161.65	168.10	170.35	174.60
	Minimum	164.3	156.7	155.2	159.9	158.5	155.6	155.6	156.6	159.0	169.4
	Maximum	172.1	170.4	176.0	174.0	172.5	168.9	174.8	181.4	179.9	175.5

Table 12: ベースラインの人口統計学的特性［16-508 試験（パート 2）：安全性解析対象集団］

		Cohort 6 Apixaban 10 mg BID		Cohort 7 Edoxaban 30 mg QD		Cohort 8 Apixaban 10 mg BID		Cohort 9 Rivaroxaban 15 mg BID		Cohort 10 Edoxaban 60 mg QD	
		High Dose		Low Dose		Low Dose		Low Dose		Low Dose	
	Statistic	Andexanet (N=6)	Placebo (N=3)	Andexanet (N=8)	Placebo (N=4)	Andexanet (N=6)	Placebo (N=3)	Andexanet (N=10)	Placebo (N=5)	Andexanet (N=8)	Placebo (N=3)
Weight [kg]	n	6	3	8	4	6	3	10	5	8	3
	Mean	67.17	59.17	62.54	64.65	61.98	59.27	65.06	66.42	68.14	67.73
	Standard Deviation	8.78	8.78	6.53	5.84	7.18	10.66	7.44	3.60	7.65	3.21
	Median	69.75	56.40	61.85	63.30	60.35	55.00	65.20	66.20	69.40	66.40
	Minimum	53.0	52.1	55.0	59.7	52.6	51.4	52.1	62.9	55.9	65.4
	Maximum	77.1	69.0	72.5	72.3	70.4	71.4	77.4	70.6	79.4	71.4
BMI [kg/m^2]	n	6	3	8	4	6	3	10	5	8	3
	Mean	23.78	22.40	23.26	23.42	22.23	22.70	24.02	23.10	23.50	22.60
	Standard Deviation	2.45	1.31	1.09	1.90	2.14	2.30	1.98	2.61	1.34	0.92
	Median	24.45	22.20	23.35	23.05	22.75	22.70	23.85	22.30	23.95	22.80
	Minimum	19.5	21.2	21.2	21.7	19.6	20.4	20.3	20.4	20.9	21.6
	Maximum	26.0	23.8	24.4	25.9	24.7	25.0	27.5	26.1	24.6	23.4

BID = Twice daily; BMI = Body mass index; CSR = Clinical study report; QD = Once daily.
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.
[a] アジア人はすべて日本人であった。
Source: 16-508 study (Part 2) CSR Table 11.2-1

1.3.3 14-505 試験［評価資料］

ベースラインの人口統計学的特性を Table 13 に、FXa 阻害剤別の出血部位別の発現状況を Table 14 に示す。

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。

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。

日本人 17 例での年齢の中央値は 78.0 歳（範囲：58.0～91.0 歳）、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%であり、出血部位はすべて頭蓋内出血であった。日本人にはすべて GEN2 製剤が投与された。

Table 13: ベースラインの人口統計学的特性（14-505 試験：安全性解析対象集団）

	全体集団			日本人集団
Parameter	**Generation 1 Patients (N=236)**	**Generation 2 Patients (N=241)**	**All Patients (N=477)**	**All Patients (N=17)**
Age (years)				
Patients (N)	236	241	477	17
Mean (SD)	76.5 (11.14)	79.3 (10.00)	77.9 (10.66)	77.1 (8.88)
Median	78.0	80.0	79.0	78.0
Min, Max	24.0, 97.0	20.0, 97.0	20.0, 97.0	58.0, 91.0
Age, n (%)				
<65 years	31 (13.1)	15 (6.2)	46 (9.6)	1 (5.9)
65-75 years	67 (28.4)	49 (20.3)	116 (24.3)	6 (35.3)
>75 years	138 (58.5)	177 (73.4)	315 (66.0)	10 (58.8)
Sex, n (%)				
Male	124 (52.5)	135 (56.0)	259 (54.3)	10 (58.8)
Female	112 (47.5)	106 (44.0)	218 (45.7)	7 (41.2)
Ethnicity, n (%)				
Not Hispanic or Latino	222 (94.1)	227 (94.2)	449 (94.1)	17 (100.0)
Hispanic or Latino	8 (3.4)	8 (3.3)	16 (3.4)	0
Unknown/Missing	6 (2.5)	6 (2.5)	12 (2.5)	0
Race, n (%)				
White	202 (85.6)	212 (88.0)	414 (86.8)	0
Black or African American	26 (11.0)	3 (1.2)	29 (6.1)	0

Table 13: ベースラインの人口統計学的特性（14-505 試験：安全性解析対象集団）

	全体集団			日本人集団
	Generation 1 Patients	**Generation 2 Patients**	**All Patients**	**All Patients**
Parameter	**(N=236)**	**(N=241)**	**(N=477)**	**(N=17)**
Other	4 (1.7)	21 (8.7)	25 (5.2)	17 (100.0)
Missing	4 (1.7)	5 (2.1)	9 (1.9)	0
Region, n (%)				
North America	173 (73.3)	39 (16.2)	212 (44.4)	0
EU	63 (26.7)	185 (76.8)	248 (52.0)	0
Japan	0	17 (7.1)	17 (3.6)	17 (100.0)
Bleed Type, n (%)				
GI	68 (28.8)	41 (17.0)	109 (22.9)	0
ICH	143 (60.6)	186 (77.2)	329 (69.0)	17 (100.0)
Other	25 (10.6)	14 (5.8)	39 (8.2)	0
Weight (kg)				
Patients (N)	234	231	465	17
Mean (SD)	78.3 (20.58)	74.7 (16.19)	76.6 (18.60)	57.8 (14.35)
Median	74.7	74.7	74.7	56.2
Min, Max	39.0, 158.8	38.9, 132.0	38.9, 158.8	38.9, 90.0
Height (cm)				
Patients (N)	234	229	463	17
Mean (SD)	169.2 (10.92)	169.1 (10.05)	169.1 (10.49)	157.4 (10.98)
Median	170.0	170.0	170.0	160.0
Min, Max	139.7, 205.7	140.0, 195.0	139.7, 205.7	140.0, 176.0
BMI (kg/m^2)				
Patients (N)	232	229	461	17
Mean (SD)	27.2 (6.36)	26.0 (4.73)	26.6 (5.64)	23.1 (3.98)
Median	26.4	25.2	25.8	23.0
Min, Max	14.7, 56.6	16.2, 46.7	14.7, 56.6	17.9, 30.7

BMI = Body mass index; CSR = Clinical study report; GI = Gastrointestinal; ICH = Intracranial hemorrhage; Max = Maximum; Min = Minimum; SD = Standard deviation.
出血の種類は独立エンドポイント判定委員会によって判定された。
人種の「その他」にはアジア人、アメリカンインディアン又はアラスカ原住民が含まれる。
Source: 14-505 study CSR Table 14.1.1.3a, Table 14.1.1.2J

Table 14: FXa 阻害剤別の出血部位別の発現状況（14-505 試験：安全性解析対象集団）

FXa Inhibitor	Bleed Type	全体集団 n (%)	日本人集団 n (%)
All Patients	Total	477 (100.0)	17 (100.0)
	GI	109 (22.9)	0
	ICH	329 (69.0)	17 (100.0)
	Other	39 (8.2)	0
Apixaban	Total	245 (51.4)	6 (35.3)
	GI	43 (9.0)	0
	ICH	184 (38.6)	6 (35.3)
	Other	18 (3.8)	0
Rivaroxaban	Total	174 (36.5)	6 (35.3)
	GI	52 (10.9)	0
	ICH	105 (22.0)	6 (35.3)
	Other	17 (3.6)	0
Edoxaban	Total	36 (7.5)	5 (29.4)
	GI	7 (1.5)	0
	ICH	29 (6.1)	5 (29.4)
	Other	0	0
Enoxaparin	Total	22 (4.6)	0
	GI	7 (1.5)	0
	ICH	11 (2.3)	0
	Other	4 (0.8)	0

FXa = Factor Xa; GI = Gastrointestinal; ICH = Intracranial Hemorrhage (includes intracerebral, subdural and subarachnoid); n = number of subjects
出血の種類は独立エンドポイント判定委員会によって判定された。
Source: 14-505 study CSR Table 9, Table 14.1.1.2J

1.3.4 19-514 試験［参考資料］

ベースラインの人口統計学的特性を治療 Sequence 別に Table 15 に示す。

Table 15: ベースラインの人口統計学的特性（19-514 試験：安全性解析対象集団）

Parameter	Statistic	1A	1B	2A	2B	Overall
Age (years) at	n	25	25	25	25	100
Informed Consent	Mean (SD)	38.2 (7.79)	32.3 (9.00)	36.6 (8.34)	35.8 (7.90)	35.7 (8.43)
	Median (Min-Max)	39.0 (21-50)	30.0 (19-50)	35.0 (20-50)	35.0 (24-50)	35.0 (19-50)
Sex						
Female	n (%)	6 (24.0)	14 (56.0)	8 (32.0)	5 (20.0)	33 (33.0)
Male	n (%)	19 (76.0)	11 (44.0)	17 (68.0)	20 (80.0)	67 (67.0)
Ethnicity						
Hispanic or Latino	n (%)	7 (28.0)	11 (44.0)	10 (40.0)	11 (44.0)	39 (39.0)
Not Hispanic or Latino	n (%)	18 (72.0)	14 (56.0)	15 (60.0)	14 (56.0)	61 (61.0)
Race						
Black or African American	n (%)	13 (52.0)	10 (40.0)	14 (56.0)	12 (48.0)	49 (49.0)
White	n (%)	12 (48.0)	14 (56.0)	11 (44.0)	13 (52.0)	50 (50.0)
Multiple	n (%)	0	1 (4.0)	0	0	1 (1.0)
Height (cm) at Screening	Mean (SD)	173.03 (10.376)	166.73 (6.774)	170.91 (11.005)	170.28 (8.588)	170.24 (9.468)
	Median (Min-Max)	174.70 (150.6-194.2)	167.80 (154.7-179.3)	171.00 (151.4-190.8)	170.70 (149.1-188.0)	169.90 (149.1-194.2)
Weight (kg) at Screening	Mean (SD)	79.77 (12.873)	67.77 (8.781)	76.46 (12.646)	80.06 (10.734)	76.01 (12.267)
	Median (Min-Max)	78.70 (58.2-111.6)	65.70 (55.3-82.7)	73.10 (58.2-109.9)	80.50 (58.9-98.7)	74.65 (55.3-111.6)
BMI (kg/m^2) at Screening	Mean (SD)	26.52 (2.364)	24.36 (2.679)	26.13 (2.984)	27.54 (2.527)	26.14 (2.853)
	Median (Min-Max)	26.70(21.1-29.6)	24.00 (19.9-29.7)	26.20 (20.5-30.7)	27.80 (22.2-30.9)	26.50 (19.9-30.9)

1A = 400 mg bolus Generation 1 (Period 1) and 400 mg bolus Generation 2 (Period 2).
1B = 400 mg bolus Generation 2 (Period 1) and 400 mg bolus Generation 1 (Period 2).
2A = 800 mg bolus Generation 1 (Period 1) and 800 mg bolus Generation 2 (Period 2).
2B = 800 mg bolus Generation 2 (Period 1) and 800 mg bolus Generation 1 (Period 2).
Source: 19-514 study CSR Table 3

1.3.5 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］

ベースラインの人口統計学的特性を治験薬の用法用量別の併合群ごとに Table 16 に示す。性別、年齢、人種及び民族は andexanet 群とプラセボ群で類似しており、andexanet ボーラス群と andexanet ボーラス／点滴群でも人種以外は類似していた。

被験者ごとのベースラインの人口統計学的特性一覧は【モジュール 5.3.5.3-1、Listing 2】に示す。

Table 16: ベースラインの人口統計学的特性（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：安全性解析対象集団）

	Andexanet Bolus Only				Andexanet Bolus Plus Infusion				
	90 or 210 mg (N=30)	**400 - 420 mg (N=62)**	**600 - 800 mg (N=51)**	**Combined Bolus Only (N=143)**	**400 - 420 mg plus Infusion (N=146)**	**720 - 800 mg plus Infusion (N=128)**	**Combined Bolus plus Infusion (N=274)**	**Pooled Andexanet All Doses (N=417)**	**Pooled Placebo (N=156)**
SEX [n (%)]									
Female	6 (20.0)	22 (35.5)	21 (41.2)	49 (34.3)	55 (37.7)	46 (35.9)	101 (36.9)	150 (36.0)	49 (31.4)
Male	24 (80.0)	40 (64.5)	30 (58.8)	94 (65.7)	91 (62.3)	82 (64.1)	173 (63.1)	267 (64.0)	107 (68.6)
AGE (YEARS)									
N	30	62	51	143	146	128	274	417	156
Mean	34.6	49.7	46.0	45.2	41.7	42.5	42.1	43.2	43.3
Standard Deviation	7.03	15.84	11.92	14.16	13.79	12.94	13.38	13.72	12.62
Median	36.5	53.5	50.0	43.0	40.0	39.5	40.0	42.0	41.0
Minimum, Maximum	19, 45	23, 73	21, 65	19, 73	20, 73	21, 70	20, 73	19, 73	19, 70
RACE [n (%)]									
American Indian or Alaska	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (2.0)	2 (1.4)	1 (0.7)	2 (1.6)	3 (1.1)	5 (1.2)	0 (0.0)
Native									
Asian	0 (0.0)	6 (9.7)	0 (0.0)	6 (4.2)	43 (29.5)	37 (28.9)	80 (29.2)	86 (20.6)	33 (21.2)
Black or African American	2 (6.7)	7 (11.3)	6 (11.8)	15 (10.5)	19 (13.0)	35 (27.3)	54 (19.7)	69 (16.5)	16 (10.3)
White	28 (93.3)	48 (77.4)	43 (84.3)	119 (83.2)	80 (54.8)	53 (41.4)	133 (48.5)	252 (60.4)	106 (67.9)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.7)	3 (2.1)	1 (0.8)	4 (1.5)	5 (1.2)	1 (0.6)
ETHNICITY [n (%)]									
Hispanic or Latino	26 (86.7)	25 (40.3)	29 (56.9)	80 (55.9)	50 (34.2)	34 (26.6)	84 (30.7)	164 (39.3)	66 (42.3)
Not Hispanic or Latino	4 (13.3)	37 (59.7)	22 (43.1)	63 (44.1)	96 (65.8)	94 (73.4)	190 (69.3)	253 (60.7)	89 (57.1)
Not Reported	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)

Source: モジュール 5.3.5.3-1、Table 2

1.3.6 11-501 試験［参考資料］

ベースラインの人口統計学的特性を投与群別及び用量別に Table 17 に示す。

Table 17: ベースラインの人口統計学的特性（11-501 試験：安全性解析対象集団）

		Andexanet					
		30 mg	90 mg	300 mg	600 mg	Placebo	Overall
Trait		**N=6**	**N=6**	**N=6**	**N=6**	**N=8**	**N=32**
Gender	Female [n (%)]	2 (33)	3 (50)	2 (33)	4 (67)	6 (75)	17 (53)
	Male [n (%)]	4 (67)	3 (50)	4 (67)	2 (33)	2 (25)	15 (47)
Race[a]	American Indian/Alaska Native [n (%)]	0	1 (17)	0	0	0	1 (3)
	Black or African American [n (%)]	0	0	1 (17)	1 (17)	0	2 (6)
	White [n (%)]	4 (67)	5 (83)	4 (67)	5 (83)	8 (100)	26 (81)
	White, Black or African American [n (%)]	2 (33)	0	0	0	0	2 (6)
	White, Black or African American, American Indian/Alaska Native [n (%)]	0	0	1 (17)	0	0	1 (3)
Ethnicity	Hispanic or Latino [n (%)]	5 (83)	3 (50)	3 (50)	4 (67)	7 (88)	22 (69)
	Not Hispanic or Latino [n (%)]	1 (17)	3 (50)	3 (50)	2 (33)	1 (13)	10 (31)
Age (years)	Mean	27.0	33.7	38.2	35.8	37.5	34.6
	SD	5.33	6.28	11.79	9.22	7.35	8.69
	Median	28.5	34.5	40.5	35.5	40.0	35.0
	Minimum	20	22	23	20	21	20
	Maximum	33	41	50	46	43	50
Weight (kg)	Mean	72.95	85.33	76.50	74.23	77.81	77.39
	SD	6.123	15.211	9.455	7.358	6.954	9.777
	Median	73.15	78.90	75.00	71.90	76.45	75.90
	Minimum	66.0	72.2	64.0	67.9	70.4	64.0
	Maximum	79.0	109.0	90.4	87.0	93.6	109.0
Height (cm)	Mean	165.8	170.5	171.7	160.3	165.8	166.8
	SD	9.60	15.86	5.24	8.26	9.35	10.31
	Median	167.5	169.0	170.5	160.5	163.5	166.5
	Minimum	150	152	166	150	155	150
	Maximum	176	196	178	174	180	196

Table 17: ベースラインの人口統計学的特性（11-501 試験：安全性解析対象集団）

		Andexanet					
		30 mg	**90 mg**	**300 mg**	**600 mg**	**Placebo**	**Overall**
Trait		**N=6**	**N=6**	**N=6**	**N=6**	**N=8**	**N=32**
BMI (kg/m^2)	Mean	26.718	29.260	26.023	28.872	28.453	27.902
	SD	3.2107	2.2310	3.2226	2.1929	3.0114	2.9215
	Median	26.820	29.775	26.460	29.190	29.410	28.560
	Minimum	22.16	26.56	22.15	26.19	23.48	22.15
	Maximum	30.86	31.30	30.07	31.88	31.85	31.88

BMI = Body mass index; CSR = Clinical study report; SD = Standard deviation.
[a] 各被験者はスクリーニング時に複数の人種を申告可能であった。
Source: 11-501 study CSR Table 3

2　有害事象

2.1　有害事象の概要

2.1.1　16-508 試験（パート 1）［評価資料］

有害事象の概要をコホート別及び投与群別に Table 18 に示す。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（【モジュール 2.7.4、Appendix 9】）。この重篤な有害事象を除き、すべての有害事象の重症度は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。

Table 18: 有害事象の概要［16-508 試験（パート 1）：安全性解析対象集団］

	Cohort 1 Apixaban 5 mg BID		Cohort 2 Rivaroxaban 15 mg BID		Cohort 3 Edoxaban 60 mg QD		Cohort 4 Edoxaban 60 mg QD		Cohort 5 Apixaban 5 mg BID	
	Low Dose Andexanet (N=6) n (%)	Placebo (N=3) n (%)	High Dose Andexanet (N=6) n (%)	Placebo (N=3) n (%)	High Dose Andexanet (N=8) n (%)	Placebo (N=4) n (%)	High Dose Andexanet (N=8) n (%)	Placebo (N=4) n (%)	Low Dose Andexanet (N=6) n (%)	Placebo (N=3) n (%)
Number (%) of Subjects with										
TEAEs	1 (16.7)	2 (66.7)	3 (50.0)	1 (33.3)	1 (12.5)	1 (25.0)	3 (37.5)	1 (25.0)	4 (66.7)	0
TEAEs Related To Treatment	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0
Treatment Emergent SAEs	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0
Treatment Emergent SAEs Related to Treatment	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AEs resulting in discontinuations	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FATAL TEAEs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

AE = Adverse event; BID = Twice daily; CSR = Clinical study report; QD = Once daily; SAE = Serious adverse event; TEAE = Treatment emergent adverse event.
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.
Source: 16-508 study (Part 1) CSR Table 12.2.1-1

2.1.2 16-508 試験（パート 2）［評価資料］

有害事象の概要をコホート別及び投与群別に Table 19 に示す。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は軽度であった。

Table 19: 有害事象の概要［16-508 試験（パート 2）：安全性解析対象集団］

	Cohort 6 Apixaban 10 mg BID		Cohort 7 Edoxaban 30 mg QD		Cohort 8 Apixaban 10 mg BID		Cohort 9 Rivaroxaban 15 mg BID		Cohort 10 Edoxaban 60 mg QD	
	High Dose		Low Dose		Low Dose		Low Dose		Low Dose	
	Andexanet (N=6) n (%)	Placebo (N=3) n (%)	Andexanet (N=8) n (%)	Placebo (N=4) n (%)	Andexanet (N=6) n (%)	Placebo (N=3) n (%)	Andexanet (N=10) n (%)	Placebo (N=5) n (%)	Andexanet (N=8) n (%)	Placebo (N=3) n (%)
Number (%) of Subjects with										
TEAEs	2 (33.3)	1 (33.3)	2 (25.0)	0	3 (50.0)	0	2 (20.0)	0	1 (12.5)	0
TEAEs Related To Treatment	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0
Treatment Emergent SAEs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Treatment Emergent SAEs Related to Treatment	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AEs resulting in discontinuations	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fatal TEAEs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

AE = Adverse event; BID = Twice daily; CSR = Clinical study report; QD = Once daily; SAE = Serious adverse event; TEAE = Treatment emergent adverse event.
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.
Source: 16-508 study (Part 2) CSR Table 12.2.1-1

2.1.3 14-505 試験［評価資料］

有害事象の概要を Table 20（全体集団及び日本人集団）及び Table 21（全体集団での製剤別の内訳）に示す。安全性解析対象集団 477 例での有害事象の発現割合は 72.5%（346 例）であり、治験薬と関連のある有害事象の発現割合は 11.9%（57 例）であった。重篤な有害事象は 41.9%（200 例）に認められた。大部分の被験者に発現した有害事象の重症度は軽度又は中等度であり、有害事象の重症度別の発現割合は、軽度が 39.6%（189 例）、中等度が 34.6%（165 例）、重度が 16.6%（79 例）、生命を脅かす有害事象が 9.4%（45 例）、死亡に至った有害事象が 17.0%（81 例）であった（【モジュール 5.3.5.1-3、Table 14.3.1.3b1】）。特に注目する有害事象として、血栓性事象（独立エンドポイント判定委員会による判定）が 477 例中 50 例（10.5%）に、重度又は重篤な「注入に伴う反応」が 1 例（0.2%）に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象は 4 例に認められた。

全体として GEN1 製剤及び GEN2 製剤間で有害事象の発現状況に大きな差は認められなかった。

日本人の安全性解析対象集団での有害事象の発現割合は 76.5%（13 例）であり、治験薬と関連のある有害事象の発現割合は 11.8%（2 例）であった。重篤な有害事象の発現割合は 29.4%（5 例）であった。有害事象の重症度別では、軽度が 7 例、中等度が 2 例、重度が 3 例であり、生命を脅かす有害事象は認められなかった（【モジュール 5.3.5.1-3、Table 14.3.1.4o】）。死亡に至った有害事象は 5.9%（1 例）に認められた。日本人では、特に注目する有害事象として血栓性事象（独立エンドポイント判定委員会による判定）が 2 例に認められたが、「注入に伴う反応」は重症度又は重篤性にかかわらず認められなかった（【モジュール 5.3.5.1-3、Listing 16.2.7.14】）。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。

なお、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[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点）。

Table 20: 有害事象の概要（14-505 試験：安全性解析対象集団）

Parameter	全体集団 (N=477)	日本人集団 (N=17)
Treatment Emergent Adverse Event	346 (72.5)	13 (76.5)
Treatment-Related Adverse Event	57 (11.9)	2 (11.8)
Adverse Event Leading to Drug Discontinuation	4 (0.8)	0
Adverse Event Leading to Early Study Withdrawal	0	0
Adverse Event Special Interest	51 (10.7)	2 (11.8)
Severe or Serious Infusion Reactions	1 (0.2)	0
Thrombotic Event	50 (10.5)	2 (11.8)
Serious Adverse Event	200 (41.9)	5 (29.4)
Treatment-Related Serious Adverse Event	34 (7.1)	1 (5.9)
Fatal TEAE	81 (17.0)	1 (5.9)

CSR = Clinical study report; TEAE = Treatment emergent adverse event.
血栓性事象は独立エンドポイント判定委員会によって判定された。
Source: 14-505 study CSR Table 14.3.1.1, Table 14.3.1.1J

Table 21: 有害事象の概要（14-505 試験：安全性解析対象集団、全体集団での製剤別の内訳）

Parameter	Generation 1 Patients (N=236)	Generation 2 Patients (N=241)
Any TEAEs	160 (67.8)	186 (77.2)
TEAEs Related to Study Drug	25 (10.6)	32 (13.3)
Serious TEAEs	91 (38.6)	109 (45.2)
Serious Related TEAEs	13 (5.5)	21 (8.7)
Thrombotic Event	25 (10.6)	25 (10.4)
Adverse Event Special Interest	26 (11.0)	25 (10.4)
Fatal TEAEs	33 (14.0)	48 (19.9)
Deaths	33 (14.0)	48 (19.9)

CSR = Clinical study report; TEAE = Treatment emergent adverse event.
血栓性事象は独立エンドポイント判定委員会によって判定された。
Source: 14-505 study CSR Table 14.3.1.2J

2.1.4 19-514 試験［参考資料］

有害事象の概要を andexanet の GEN1 製剤、GEN2 製剤別に Table 22 に示す。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。

Table 22: 有害事象の概要（19-514 試験：安全性解析対象集団）

	Andexanet 400 mg Bolus Generation 1 (N=49)		Andexanet 400 mg Bolus Generation 2 (N=49)		Andexanet 800 mg Bolus Generation 1 (N=49)		Andexanet 800 mg Bolus Generation 2 (N=50)	
	Subjects	**Events**	**Subjects**	**Events**	**Subjects**	**Events**	**Subjects**	**Events**
Parameter	**n (%)**	**n**	**n (%)**	**n**	**n (%)**	**n**	**n (%)**	**n**
Any TEAE	11 (22.4)	16	10 (20.4)	14	17 (34.7)	27	15 (30.0)	22
Treatment-related TEAEs	3 (6.1)	4	5 (10.2)	6	10 (20.4)	15	9 (18.0)	12
Mild (Grade 1) TEAEs	10 (20.4)	15	9 (18.4)	12	17 (34.7)	27	15 (30.0)	22
Moderate (Grade 2) TEAEs	1 (2.0)	1	1 (2.0)	2	0	0	0	0
Any ≥Grade 3 TEAEs	0	0	0	0	0	0	0	0
Serious TEAEs	0	0	0	0	0	0	0	0
TEAEs Leading to Early Termination	0	0	0	0	0	0	0	0
AESIs	0	0	0	0	0	0	0	0

CSR = Clinical study report; TEAE = Treatment emergent adverse event.
Source: Study 19-514 CSR Table 14.3.1.1.

2.1.5 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］

有害事象の概要を治験薬の用法用量別の併合群ごとに Table 23 に示す。

Andexanet 群（417 例）とプラセボ群（156 例）で、有害事象の発現割合はそれぞれ 46.8%（195 例）、43.6%（68 例）であった。また、治験薬と関連のある有害事象の発現割合は andexanet 群 16.8%（70 例）、プラセボ群 12.2%（19 例）であり、治験薬投与開始後 1 時間以内に発現した有害事象の発現割合は andexanet 群 18.0%（75 例）、プラセボ群 13.5%（21 例）であった。

Andexanet の用法別［andexanet ボーラス群（143 例）、andexanet ボーラス／点滴群（274 例）］では、有害事象の発現割合は andexanet ボーラス群 58.7%（84 例）、andexanet ボーラス／点滴群 40.5%（111 例）であった。また、治験薬と関連のある有害事象の発現割合は andexanet ボーラス群 25.9%（37 例）、andexanet ボーラス／点滴群 12.0%（33 例）、治験薬投与開始後 1 時間以内に発現した有害事象の発現割合は andexanet ボーラス群 24.5%（35 例）、andexanet ボーラス／点滴群 14.6%（40 例）であった。

Andexanet ボーラス投与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（30 例）、400～420 mg ボーラス群（62 例）、600～800 mg ボーラス群（51 例）のそれぞれで 60.0%（18 例）、54.8%（34 例）、62.7%（32 例）であった。また、治験薬と関連のある有害事象の発現割合はそれぞれ 33.3%（10 例）、25.8%（16 例）、21.6%（11 例）であり、治験薬投与開始後 1 時間以内に発現した有害事象の発現割合はそれぞれ 23.3%（7 例）、27.4%（17 例）、21.6%（11 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（146 例）、720～800 mg ボーラス／点滴群（128 例）のそれぞれで 37.0%（54 例）、44.5%（57 例）であった。また、治験薬と関連のある有害事象の発現割合はそれぞれ 13.0%（19 例）、10.9%（14 例）であり、治験薬投与開始後 1 時間以内に発現した有害事象の発現割合はそれぞれ 15.8%（23 例）、13.3%（17 例）であった。いずれの用法用量でも死亡は認められなかったが、重篤な有害事象は 400～420 mg ボーラス／点滴群の 1 例に認められた。また、治験薬の投与中止に至った有害事象が 400～420 mg ボーラス／点滴群の 2 例［「輸注関連過敏反応」（軽度）、「注入に伴う反応」（中等度）］に認められた（本事象の詳細は 2.6.5 項を参照）。

Table 23: 有害事象の概要（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：安全性解析対象集団）

	Andexanet Bolus Only				Andexanet Bolus Plus Infusion				
	90 or 210 mg (N=30)	**400 - 420 mg (N=62)**	**600 - 800 mg (N=51)**	**Combined Bolus Only (N=143)**	**400 - 420 mg plus Infusion (N=146)**	**720 - 800 mg plus Infusion (N=128)**	**Combined Bolus plus Infusion (N=274)**	**Pooled Andexanet All Doses (N=417)**	**Pooled Placebo (N=156)**
Number (%) of Subjects with									
Any TEAE	18 (60.0)	34 (54.8)	32 (62.7)	84 (58.7)	54 (37.0)	57 (44.5)	111 (40.5)	195 (46.8)	68 (43.6)
Related to the Study Drug	10 (33.3)	16 (25.8)	11 (21.6)	37 (25.9)	19 (13.0)	14 (10.9)	33 (12.0)	70 (16.8)	19 (12.2)
TEAEs within the First Hour of Exposure to Study Drug	7 (23.3)	17 (27.4)	11 (21.6)	35 (24.5)	23 (15.8)	17 (13.3)	40 (14.6)	75 (18.0)	21 (13.5)
TEAEs of Special Interest	1 (3.3)	1 (1.6)	1 (2.0)	3 (2.1)	1 (0.7)	0	1 (0.4)	4 (1.0)	1 (0.6)
TEAEs Leading to Premature Discontinuation of Drug	0	0	0	0	2 (1.4)	0	2 (0.7)	2 (0.5)	0
Severe TEAEs	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0
Serious TEAEs	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0

Source: モジュール 5.3.5.3-1、Table 4、Table 5、Table 6、Table 7、Table 8、Table 9、Table 10

2.1.6 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。また、andexanet 30 mg 群の 1 例に重篤な有害事象（「肺炎」）が認められた（本事象の詳細は 2.5.6 項参照）。死亡又は重症度が重度の有害事象は認められなかった。

2.2 比較的よくみられる有害事象

2.2.1 16-508 試験（パート 1）［評価資料］

すべての有害事象をコホート別及び投与群別に【モジュール 2.7.6.11、Appendix 1】に示す。2 例以上に認められた有害事象は「頭痛」のみであり、andexanet 群の 3 例［コホート 3（エドキサバン投与、日本人）で 1 例、コホート 5（アピキサバン投与、白人）で 2 例］に認められた。

2.2.2 16-508 試験（パート 2）［評価資料］

すべての有害事象をコホート別及び投与群別に【モジュール 2.7.6.12、Appendix 1】に示す。2 例以上に認められた有害事象は「下痢」のみであり、andexanet 群の 2 例［コホート 8（アピキサバン投与）、日本人］に認められた。

2.2.3 14-505 試験［評価資料］

3%以上の被験者に認められた有害事象を【モジュール 2.7.4、Appendix 1】に、すべての有害事象を【モジュール 2.7.6.10、Appendix 1】（全体集団）及び【モジュール 2.7.6.10、Appendix 2】（日本人集団）に示す。全体（477 例）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」、「皮膚腫瘤」、「てんかん重積状態」（各 1 例）であった。

2.2.4 19-514 試験［参考資料］

すべての有害事象を andexanet の GEN1 製剤、GEN2 製剤別に【モジュール 2.7.4、Appendix 2】に示す。最もよくみられた有害事象は「頭痛」であり、その発現割合は 400 mg 投与時の GEN1 製剤で 4.1%（2/49 例）、GEN2 製剤で 4.1%（2/49 例）、800 mg 投与時の GEN1 製剤で 8.2%（4/49 例）、GEN2 製剤で 4.0%（2/50 例）であった。

2.2.5 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］

すべての有害事象を治験薬の用法用量別の併合群ごとに【モジュール 2.7.4、Appendix 3】に示す。

有害事象の発現割合は andexanet 群（417 例）で 46.8%（195 例）、プラセボ群（156 例）で 43.6%（68 例）であった。多く認められた有害事象は、「輸注関連過敏反応」［andexanet 群 9.1%（38 例）、プラセボ群 2.6%（4 例）］、「頭痛」［andexanet 群 6.5%（27 例）、プラセボ群 5.8%（9 例）］、「上気道感染」［andexanet 群 3.1%（13 例）、プラセボ群 2.6%（4 例）］、「注入に伴う反応」［andexanet

群 2.6%（11 例）、プラセボ群 1.3%（2 例）］であった。

Andexanet 群のうち、andexanet ボーラス群（143 例）での有害事象の発現割合は 58.7%（84 例）であり、多く認められた有害事象は「輸注関連過敏反応」（18.2%、26 例）、「頭痛」（10.5%、15 例）、「上気道感染」（4.9%、7 例）、「注入に伴う反応」（4.2%、6 例）であった。90 mg 又は 210 mg ボーラス群、400～420 mg ボーラス群、600～800 mg ボーラス群との間で有害事象の発現割合に大きな差は認められなかった。

Andexanet 群のうち、andexanet ボーラス／点滴群（274 例）での有害事象の発現割合は 40.5%（111 例）であり、多く認められた有害事象は「輸注関連過敏反応」（4.4%、12 例）、「頭痛」（4.4%、12 例）、「血管穿刺部位出血」（2.9%、8 例）、「上気道感染」及び「便秘」（各 2.2%、6 例）であった。400～420 mg ボーラス／点滴群と 720～800 mg ボーラス／点滴群との間で有害事象の発現割合に大きな差は認められなかった。

Andexanet ボーラス群（143 例）と andexanet ボーラス／点滴群（274 例）との間で、「頭痛」［（10.5%、15 例）、（4.4%、12 例）］及び「輸注関連過敏反応」［（18.2%、26 例）、（4.4%、12 例）］、「注入に伴う反応」［（4.2%、6 例）、（1.8%、5 例）］を除き、有害事象の種類に大きな差は認められなかった。

2.2.6 11-501 試験［参考資料］

すべての有害事象を投与群別に【モジュール 2.7.4、Appendix 4】に示す。最も多く発現した有害事象は「頭痛」及び「血管穿刺部位血腫」［各 4/32 例（13%）］であり、次いで「注入に伴う反応」［3/32 例（9%）］が多かった。

2.3 治験薬と関連のある有害事象

2.3.1 16-508 試験（パート 1）［評価資料］

治験薬と関連のある有害事象をコホート別及び投与群別に【モジュール 2.7.6.11、Appendix 2】に示す。治験薬と関連のある有害事象は、コホート 3 の andexanet 群の 1 例（日本人）に認められた「頭痛」のみであった。

2.3.2 16-508 試験（パート 2）［評価資料］

治験薬と関連のある有害事象をコホート別及び投与群別に【モジュール 2.7.6.12、Appendix 2】に示す。治験薬と関連のある有害事象は、コホート 7 の andexanet 群の 1 例（日本人）に認められた「発疹」のみであった。

2.3.3 14-505 試験［評価資料］

治験薬と関連のある有害事象を【モジュール 2.7.6.10、Appendix 3】（全体集団）及び【モジュール 2.7.6.10、Appendix 4】（日本人集団）に示す。治験薬と関連のある有害事象は安全性解析対象集団 477 例中 57 例（11.9%）に認められた。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。

日本人の安全性解析対象集団（17 例）では、治験薬と関連のある有害事象が 2 例に認められ、「肝機能異常」が 2 例、「低ナトリウム血症」及び「脳梗塞」が各 1 例であった。

2.3.4 19-514 試験［参考資料］

治験薬と関連のある有害事象を【モジュール 2.7.4、Appendix 5】に示す。治験薬と関連のある有害事象は安全性解析対象集団 100 例中 22 例（22.0%）に認められた。最もよくみられた治験薬と関連のある有害事象は「頭痛」（8 例）であり、その発現割合は 400 mg 投与時の GEN1 製剤で 4.1%（2/49 例）、GEN2 製剤で 2.0%（1/49 例）、800 mg 投与時の GEN1 製剤で 8.2%（4/49 例）、GEN2 製剤で 4.0%（2/50 例）であった。

2.3.5 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］

治験薬と関連のある有害事象を治験薬の用法用量別の併合群ごとに【モジュール 2.7.4、Appendix 6】に示す。治験薬と関連のある有害事象の発現割合は andexanet 群（417 例）で 16.8%（70 例）、プラセボ群（156 例）で 12.2%（19 例）であった。多く認められた治験薬と関連のある有害事象は、「輸注関連過敏反応」［andexanet 群 9.1%（38 例）、プラセボ群 2.6%（4 例）］及び「注入に伴う反応」［andexanet 群 2.6%（11 例）、プラセボ群 1.3%（2 例）］であった。

Andexanet ボーラス群（143 例）での治験薬と関連のある有害事象の発現割合は 25.9%（37 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「輸注関連過敏反応」（18.2%、26 例）であった。90 mg 又は 210 mg ボーラス群、400～420 mg ボーラス群、600～800 mg ボーラス群との間で治験薬と関連のある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。

Andexanet ボーラス／点滴群（274 例）での治験薬と関連のある有害事象の発現割合は 12.0%（33 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「輸注関連過敏反応」（4.4%、12 例）であった。400～420 mg ボーラス／点滴群と 720～800 mg ボーラス／点滴群との間で治験薬と関連のある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。

Andexanet ボーラス群（143 例）では、andexanet ボーラス／点滴群（274 例）と比較して治験薬と関連のある有害事象の発現割合が高く［（25.9%、37 例）、（12.0%、33 例）］、「輸注関連過敏反応」［（18.2%、26 例）、（4.4%、12 例）］の発現割合の差が大きかった。

2.3.6 11-501 試験［参考資料］

治験薬と関連のある有害事象は 32 例中 9 例に認められた。投与群別の内訳は、andexanet 30 mg 群で 2 例、90 mg 群で 3 例、300 mg 群で 2 例、600 mg 群で 2 例であり、プラセボ群では認められなかった。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（【モジュール 5.3.1.1-1、Table 14.3.1.3】）。

2.4 死亡

2.4.1 16-508 試験（パート 1）［評価資料］

死亡は認められなかった。

2.4.2 16-508 試験（パート 2）［評価資料］

死亡は認められなかった。

2.4.3 14-505 試験［評価資料］

死亡した被験者の一覧を【モジュール 2.7.4、Appendix 7】（独立エンドポイント判定委員会が判定）及び【モジュール 2.7.4、Appendix 8】（治験責任医師が判定）に、死因を Table 24 に示す。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（【モジュール 5.3.5.1-3、Table 14.3.2.5】）。

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。

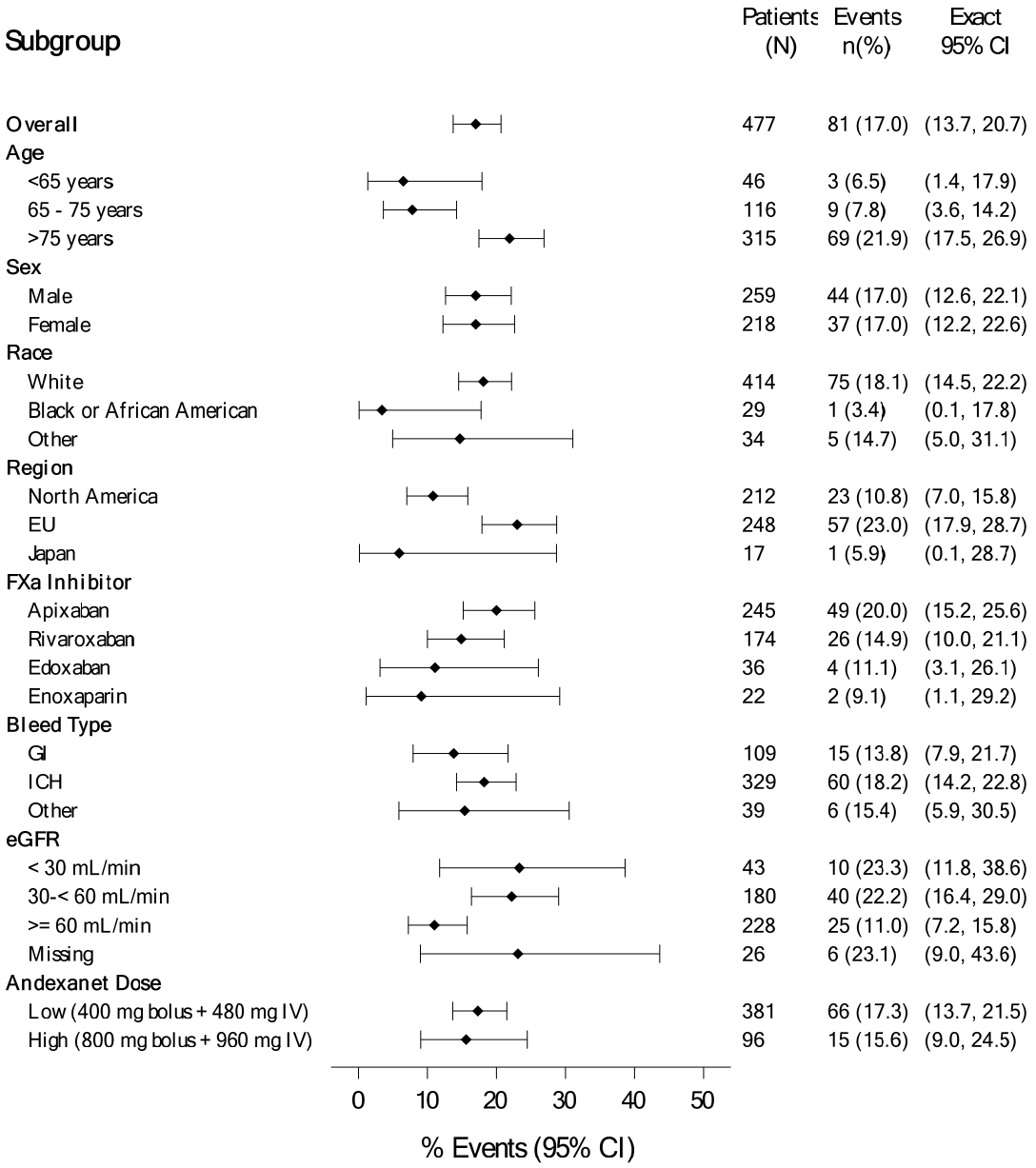
Table 24: 死因（14-505 試験：安全性解析対象集団）

	全体集団 (N=477)[a]	日本人集団 (N=17)
Reasons for Death	**n (%)**	**n (%)**
All Patients	81 (17.0)	1 (5.9)
Cardiovascular: Related to Bleeding	41 (8.6)	1 (5.9)
Cardiovascular: Not Related to Bleeding	20 (4.2)	0
Non-Cardiovascular	15 (3.1)	0
Uncertain	3 (0.6)	0
Unknown[b]	2 (0.4)	0

CSR = Clinical study report.
[a] 477 例中 6 例の生存状況は確認できず、生存と判断した。
[b] 独立エンドポイント判定委員会による判定が行われなかった被験者
Source: 14-505 study CSR Table 14.3.2.1a, Table 14.3.2.1aJ

死亡の発現割合に関する部分集団解析の結果を Figure 1 に示す。ほとんどの部分集団間で信頼区間に重複が認められた。

Figure 1: 死亡の発現割合の部分集団解析結果（14-505 試験：安全性解析対象集団）



CI = Confidence interval; CSR = Clinical study report; eGFR = Estimated glomerular filtration rate; FXa = Factor Xa; GI = Gastrointestinal; ICH = Intracranial hemorrhage; IV = Intravenous administration.
出血の種類は独立エンドポイント判定委員会によって判定された。
人種の「その他」にはアジア人、アメリカンインディアン又はアラスカ原住民、不明が含まれる。
Source: 14-505 study CSR Figure 14.3.1.1

死亡例に関する詳細な叙述を【モジュール 2.7.6.10、Appendix 5】に示す。

2.4.4 19-514 試験［参考資料］

死亡は認められなかった。

2.4.5 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］

死亡は認められなかった。

2.4.6 11-501 試験［参考資料］

死亡は認められなかった。

2.5 その他の重篤な有害事象

2.5.1 16-508 試験（パート 1）［評価資料］

重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を【モジュール 2.7.4、Appendix 9】に示す。重篤な有害事象として、コホート 5（白人）の andexanet 群の 1 例に「腎結石症」が認められた。本事象の重症度は重度、FXa 阻害剤及び治験薬との関連性は「関連ないらしい／関連なし」と判断された。当該被験者は Day 6（FXa 阻害剤投与開始日を Day 1 とした）に andexanet が投与され、その後 Day 25 に本事象を発症し、Day 36 に回復した。

2.5.2 16-508 試験（パート 2）［評価資料］

重篤な有害事象は認められなかった。

2.5.3 14-505 試験［評価資料］

重篤な有害事象の発現状況を【モジュール 2.7.4、Appendix 10】（全体集団）及び【モジュール 2.7.4、Appendix 11】（日本人集団）に示す。また、重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を【モジュール 2.7.4、Appendix 12】に示す。重篤な有害事象は安全性解析対象集団 477 例中 200 例（41.9%）に認められた。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。

治験薬と関連のある重篤な有害事象を【モジュール 2.7.4、Appendix 13】（全体集団）及び【モジュール 2.7.4、Appendix 14】（日本人集団）に示す。治験薬と関連のある重篤な有害事象は安全性解析対象集団 477 例中 34 例（7.1%）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重篤な有害事象は、「虚血性脳卒中」（1.3%、6 例）、「脳血管発作」、「肺塞栓症」及び「心筋梗塞」（各 0.8%、4 例）、「脳梗塞」（0.6%、3 例）、「脳虚血」、「急性心筋梗塞」及び「深部静脈血栓症」（各 0.4%、2 例）であった。

日本人の安全性解析対象集団 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。

2.5.4 19-514 試験［参考資料］

重篤な有害事象は認められなかった。

2.5.5 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］

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（2.5.1 項及び 2.5.2 項、【モジュール 2.7.4、Appendix 15】）。

2.5.6 11-501 試験［参考資料］

重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を【モジュール 2.7.4、Appendix 16】に示す。重篤な有害事象として andexanet 30 mg 群の 1 例に「肺炎」が認められたが、治験薬との関連性は「関連ないらしい／関連なし」と判断された。

2.6 その他の重要な有害事象

本項では、各試験で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象の解析結果を示す。

2.6.1 16-508 試験（パート 1）［評価資料］

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。

2.6.2 16-508 試験（パート 2）［評価資料］

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。

2.6.3 14-505 試験［評価資料］

治験薬の投与中止に至った有害事象を【モジュール 2.7.4、Appendix 17】に示す。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。これらの被験者の概要を以下に示す。

・1 例が低用量の andexanet のボーラス投与を完了したが、「突然死」発現のため点滴静注を受けなかった。

・1 例が重篤な「脳血管発作」を発現し、治験薬の投与中止に至った。

・1 例が重篤な「急性心筋梗塞」を発現し、治験薬の投与中止に至った。

・1 例が低用量の andexanet のボーラス投与開始 75 分後に重篤な「注入に伴う反応」（悪寒、重度の悪寒、高血圧、酸素飽和度低下、発熱、激越及び錯乱）が発現し、投与を中止した。

日本人集団 17 例では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。

2.6.4 19-514 試験［参考資料］

試験の早期中止に至った有害事象及びその他の重要な有害事象は認められなかった。

2.6.5 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］

併合解析対象集団で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象を治験薬の用法用量別の併合群ごとに【モジュール 2.7.4、Appendix 18】に示す。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

点滴静注中の中止であった。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。

2.6.6 11-501 試験［参考資料］

治験薬の投与中止に至った有害事象として「注入に伴う反応」が andexanet 90 mg 群の 2 例に認められた。

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。スクリーニング検査時及び投与前日の妊娠検査は陰性であったが、投与後 28 日目に血清 β-ヒト絨毛性ゴナドトロピンが 85.6 mIU/mL（基準範囲：0～29 mIU/mL）と陽性を示した。約 2 ヵ月後に来院した際の血清妊娠検査は陰性であった。本事象と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。

2.7 器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では、特に注目する有害事象の血栓性事象及び infusion reaction の解析結果を示す。特に注目する有害事象の定義は 1.1.2.2.2 項に示す。

2.7.1 16-508 試験（パート 1）［評価資料］

血栓性事象及び注入に伴う反応は認められなかった。

2.7.2 16-508 試験（パート 2）［評価資料］

血栓性事象及び注入に伴う反応は認められなかった。

2.7.3 14-505 試験［評価資料］

本治験で特に注目する有害事象は、血栓性事象、重度又は重篤な infusion reaction とした。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、治験薬の投与は中止となった。

また、477 例中 50 例（10.5%）に血栓性事象が認められた。日本人 17 例では「注入に伴う反応」は認められなかったが、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（【モジュール 5.3.5.1-3、Listing 16.2.7.2、Listing 16.2.7.6a】）。

血栓性事象発現例に関する詳細な叙述を【モジュール 2.7.6.10、Appendix 5】に示す。

出血部位別の血栓性事象の発現状況を Table 25 に示す。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。

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。

Table 25: 血栓性事象の発現状況（14-505 試験：安全性解析対象集団）

Group	GI (N=109)	ICH (N=329)	Other (N=39)	All Patients (N=477)
TE, n(%)	8 (7.3)	35 (10.6)	7 (17.9)	50 (10.5)
Age (years)				
Mean	74.6	81.7	75.4	79.7
Median	74.5	82.0	79.0	80.0
FXa Inhibitor				
Apixaban	3	17	4	24
Rivaroxaban	5	14	2	21
Edoxaban	0	4	0	4
Enoxaparin	0	0	1	1
TE Type[a]				
CVA	2	19	1	22
DVT	0	10	2	12
PE	2	1	2	5
MI	3	4	2	9
TIA	1	1	0	2
Indication for Anticoagulation				
Arterial Thromboembolism	0	1	1	2
Atrial Fibrillation	4	31	5	40
VTE	3	4	3	10
Other	1	0	2	3
Time to First TE (median, days)[b]	6	11	7	10
First TE Onset within				
0-12 hours (inclusive)	3	6	1	10
>12 hours and <4 days	1	6	2	9
4-30 days (inclusive)	4	23	4	31
Number of Patient Re-anticoagulated[c]	3	24	6	33
Within 30 days since TE onset	3	10	5	18
Prior to TE onset	0	14	1	15
Days to Re-anticoagulation (median)	19.0	2.0	12.5	4.0
Hospital Length of Stay (median, days)	2.5	13.7	13.4	10.9

CSR = Clinical study report; CVA = Cerebrovascular accident (stroke ischemic/uncertain classification); DVT =Deep vein thrombosis; FXa = Factor Xa; Gen 1 = Generation 1; Gen 2 = Generation 2; GI = Gastrointestinal; ICH = Intracranial Hemorrhage; MI = Myocardial infarction; PE = Pulmonary embolism; TE = Thrombotic event; TIA = Transient ischemic attack; VTE = Venous thromboembolism.
血栓性事象及び出血の種類は、独立エンドポイント判定委員会によって判定された。
[a] 同一被験者が複数の種類の血栓性事象を発現した場合には、最初に発現した血栓性事象の種類を要約に含めた。
[b] 初回の血栓性事象発現までの期間（日数）には投与日も含めた。
[c] 同一被験者が andexanet 投与前の抗凝固療法を複数の効能又は効果に対して受けていた場合もある。
Source: 14-505 study CSR Table 14.3.2.12a

血栓性事象に対する予防投与としての抗凝固療法の再開状況と血栓性事象の発現割合を出血部

位別に Table 26 に示す。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。

Table 26: 血栓性事象に対する予防投与としての抗凝固療法の再開状況と血栓性事象の発現割合（14-505 試験：安全性解析対象集団）

	Patients Using Anticoagulation as Prophylactics (N=308)		Patients Not Using Anticoagulation as Prophylactics (N=169)	
		TE After Restart		
Bleed Type	**No TE**	**Anticoagulation**	**No TE**	**TE**
All	293 (95.1)	15 (4.9)	134 (79.3)	35 (20.7)
GI	63 (20.5)	0	38 (22.5)	8 (4.7)
ICH	204 (66.2)	14 (4.5)	90 (53.3)	21 (12.4)
Other	26 (8.4)	1 (0.3)	6 (3.6)	6 (3.6)

CSR = Clinical study report; GI = Gastrointestinal; ICH = Intracranial hemorrhage; TE = Thrombotic event.
血栓性事象及び出血の種類は、独立エンドポイント判定委員会によって判定された。同一被験者が複数の種類の血栓性事象を発現した場合には、最初に発現した血栓性事象の種類を要約に含めた。
Source: 14-505 study CSR Table 14.3.2.13c

2.7.4 19-514 試験［参考資料］

血栓性事象及び infusion reaction は認められなかった。

2.7.5 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］

併合解析で特に注目する有害事象は、血栓性事象、中等度又は重度の infusion reaction とした。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 が andexanet 群（417 例）で 1.0%（4 例）に認められた（【モジュール 5.3.5.3-1、Table 5】）。

2.7.6 11-501 試験［参考資料］

「注入に伴う反応」が 32 例中 3 例に認められ、治験薬との関連性はいずれも「多分関連あり／関連あるかもしれない」と判断された。3 例中 2 例は andexanet 90 mg 群の被験者で、いずれも投与中止に至り、残りの 1 例は andexanet 600 mg 群の被験者で、投与速度の変更を要した。著しい血行動態の変化やアナフィラキシーはいずれの被験者でも認められなかった。血栓性事象は認められなかった。

2.8 個別有害事象の文章による説明

2.8.1 評価資料（16-508 試験及び 14-505 試験）

16-508 試験（パート 1）で認められた重篤な有害事象並びに 14-505 試験で認められた死亡及び重篤な有害事象に関する個別症例の詳細は、それぞれ【モジュール 5.3.5.1-4、14.5 項】及び【モジュール 2.7.6.10、Appendix 5】に示す。

2.8.2 参考資料（16-512 試験、14-506 試験、12-502 試験、14-503 試験、14-504 試験及び 11-501 試験）

11-501 試験で認められた重篤な有害事象に関する個別症例の詳細は【モジュール 5.3.1.1-1、12.3.1.2 項】に示す。

3 臨床検査値の評価

3.1 凝固検査

3.1.1 16-508 試験（パート 1）［評価資料］

TFPI 活性は、いずれのコホートでも andexanet ボーラス投与終了時に減少し最低レベルに達した。最低レベルは andexanet 点滴静注終了後数時間にわたって持続した。点滴静注終了後、TFPI 活性は徐々に増加し、プラセボ群と同レベルになった。日本人（コホート 1）と白人（コホート 5）との間で TFPI 活性の推移に大きな違いはみられなかった。プラセボ投与では TFPI 活性の減少は認められなかった。

D-ダイマー及び F1+2 は、いずれのコホートでも andexanet 投与開始から点滴静注終了後 73 時間まで増加した。日本人（コホート 1）と白人（コホート 5）との間で D-ダイマー及び F1+2 の推移に大きな違いは認められなかった。プラセボ投与では 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 は、いずれのコホートでも andexanet 群で短縮した。特に FXa 阻害剤投与による ACT 延長はすべてのコホートで andexanet 投与によって抑制された。Andexanet ボーラス投与終了時の ACT は FXa 阻害剤投与前のレベルまで戻り、その後の点滴静注の間も同レベルで推移した。点滴静注終了後に ACT は徐々に延長し、2～4 時間後にプラセボ群と同レベルになった。日本人（コホート 1）と白人（コホート 5）との間で ACT の推移に大きな違いはみられなかった。

16-508 試験（パート 1）の凝固検査結果の詳細は【モジュール 5.3.5.1-4、12.4.2.4 項】及び【モジュール 5.3.5.1-4、12.4.2.5 項】に示す。

3.1.2 16-508 試験（パート 2）［評価資料］

TFPI 活性は、いずれのコホートでも andexanet ボーラス投与終了時に減少し最低レベルに達した。最低レベルは andexanet 点滴静注終了後数時間にわたって持続した。その後、TFPI 活性は徐々に増加し、プラセボ群と同レベルになった。プラセボ投与では TFPI 活性の減少は認められなかった。

D-ダイマー及び F1+2 は、いずれのコホートでも andexanet 投与開始から点滴静注終了後 73 時間まで増加した。プラセボ投与では D-ダイマー及び F1+2 の増加は認められなかった。

16-508 試験（パート 2）の凝固検査結果の詳細は【モジュール 5.3.5.1-5、12.4.2.4 項】及び【モジュール 5.3.5.1-5、12.4.2.5 項】に示す。

3.1.3 14-505 試験［評価資料］

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（【モジュール 5.3.5.1-3、11.1.4.6.1 項】）。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。

3.1.4 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（【モジュール 5.3.1.2-2、12.4.4 項】）。

3.1.5 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（【モジュール 5.3.5.3-1、Table 12】、【モジュール 5.3.5.3-1、Listing 10】）。

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（【モジュール 5.3.5.3-1、Table 11】、【モジュール 5.3.5.3-1、Listing 9】）。

3.1.6 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。

11-501 試験の凝固検査結果の詳細は【モジュール 5.3.1.1-1、11.4.1.2 項】に示す。

3.2 血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査

3.2.1 16-508 試験（パート 1）［評価資料］

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なかった。各コホートでも andexanet 群とプラセボ群との間に臨床的に意味のある差は認められなかった。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異常値が認められたが、臨床的に意味のある異常ではないと考えられた（【モジュール 5.3.5.1-4、12.4 項】）。

3.2.2 16-508 試験（パート 2）［評価資料］

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なかった。各コホートでも andexanet 群とプラセボ群との間に臨床的に意味のある差は認められなかった。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異常値が認められたが、臨床的に意味のある異常ではないと考えられた（【モジュール 5.3.5.1-5、12.4 項】）。

3.2.3 14-505 試験［評価資料］

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（【モジュール 5.3.5.1-3、12.4.2 項】）。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。

3.2.4 19-514 試験［参考資料］

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。

3.2.5 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 試験のいずれの試験でも、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。

3.2.6 11-501 試験［参考資料］

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。

臨床検査関連の有害事象として、「好中球数減少」が 1 例（andexanet 300 mg 群）、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」及び「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」が 1 例（andexanet 600 mg 群、「自然流産」が発現した被験者）に認められたが、治験薬との関連性はいずれも「関連なし／関連ないらしい」であった。

3.3 免疫原性

3.3.1 16-508 試験（パート 1）［評価資料］

抗 andexanet 中和抗体が認められた被験者はいなかった。抗 andexanet 抗体が 2 例（コホート 2 の andexanet 群 1 例、コホート 3 の andexanet 群 1 例）で Day 36 に認められた［抗体価は 1:10（最小希釈倍率）］。別の 1 例（コホート 2 のプラセボ群）では Day 1 のプラセボ投与前に抗 andexanet 抗体が認められたが、プラセボ投与後では認められず、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 2 例［コホート 2 の andexanet 群 1 例（抗 andexanet 抗体が認められた被験者と同一被験者）、コホート 5 の andexanet 群 1 例］で Day 20 に認められた［抗体価は 1:50（最小希釈倍率）］。しかし、いずれの被験者も Day 1 及び Day 36 では陰性であり、これらの陽性反応は一過性であった（【モジュール 5.3.5.1-4、12.5 項】）。

3.3.2 16-508 試験（パート 2）［評価資料］

抗 andexanet 中和抗体が認められた被験者はいなかった。抗 andexanet 抗体が 3 例（コホート 7

の andexanet 群 1 例及びコホート 9 のプラセボ群 2 例）に認められた。コホート 7 の andexanet 群 1 例では andexanet 投与後に抗 andexanet 抗体が認められ、抗体価は Day 20 で 1:80、Day 36 で 1:160 であった。コホート 9 のプラセボ群 2 例では Day 1 のプラセボ投与前に抗 andexanet 抗体が認められ、このうち 1 例はプラセボ投与後の Day 20 及び Day 36 にも陽性を示し、これら 2 例の抗体価はいずれも 1:10 であった。抗 FX 抗体が認められた被験者はいなかった。

また、抗 FXa 中和抗体が認められた被験者はいなかったが、抗 FXa 抗体が 8 例（コホート 6 の andexanet 群 5 例及びプラセボ群 3 例）に認められた。8 例のうち 5 例（andexanet 群 3 例及びプラセボ群 2 例）では Day 1 の FXa 阻害剤及び治験薬投与前に抗 FXa 抗体が認められ、このうち 4 例（andexanet 群 2 例及びプラセボ群 2 例）が FXa 阻害剤及び治験薬投与後の Day 20 又は Day 36 にも陽性を示した。また、他の 3 例（コホート 6 の andexanet 群 2 例及びプラセボ群 1 例）は Day 1 に陰性であったが、Day 20 又は Day 36 に陽性を示した。抗体価は 8 例すべてで 1:20 であった。

さらに、抗 HCP 抗体が 2 例（コホート 7 の andexanet 群 1 例、コホート 8 の andexanet 群 1 例）に認められた。コホート 7 の andexanet 群 1 例では Day 36 に抗 HCP 抗体が認められ、抗体価は 1:3200 であった。コホート 8 の andexanet 群 1 例では Day 1、Day 20 及び Day 36 に抗 HCP 抗体が認められ、抗体価はいずれの時点でも 1:50 であった（【モジュール 5.3.5.1-5、12.5 項】）。

3.3.3 14-505 試験［評価資料］

Andexanet、FX、FXa 及び HCP に対する抗体の発現状況を Table 27 に示す。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）（【モジュール 5.3.5.1-3、Listing 16.2.8.1】）。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。

Table 27: Andexanet、FX、FXa 及び HCP に対する抗体の発現状況（14-505 試験：安全性解析対象集団）

			全体集団		日本人集団	
Antibody	**Assessment Time**	**Results[a]**	**n(%)**	**Number Tested**	**n(%)**	**Number Tested**
Anti-andexanet Antibodies	Baseline	Positive	11 (2.4)	467	0	17
		Titer 1:10	7 (1.5)	467	0	0
	Day 30/45	Positive	25 (8.0)	314	1 (5.9)	16
		Titer 1:10	9 (2.9)	314	1 (5.9)	16
Anti-fX Antibodies	Baseline	Positive	2 (0.4)	467	0	17
	Day 30	Positive	0	287	0	16
Anti-fXa Antibodies	Baseline	Positive	2 (0.4)	467	0	17
	Day 30	Positive	1 (0.3)	287	0	16
Anti-Host Cell Protein Antibodies	Baseline	Positive	7 (1.6)	448	0	4
	Day 30	Positive	7 (2.6)	271	0	4

FX = Factor X; FXa = Factor Xa.
[a] 抗体陽性には確定した結果をすべて含めた。最小希釈倍率は andexanet で 1:10、FX 及び FXa で 1:20、HCP で 1:50。
Source: 14-505 study CSR Table 14.3.4.1, Table 14.3.4.1J

3.3.4 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。

3.3.5 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】）。

3.3.6 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。

4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1　バイタルサイン

4.1.1　16-508 試験（パート 1）［評価資料］

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（【モジュール 5.3.5.1-4、12.6.1 項】）。

4.1.2　16-508 試験（パート 2）［評価資料］

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（【モジュール 5.3.5.1-5、12.6.1 項】）。

4.1.3　14-505 試験［評価資料］

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（【モジュール 5.3.5.1-3、12.5 項】）。

4.1.4　19-514 試験［参考資料］

バイタルサイン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なかった（【モジュール 5.3.1.2-2、12.5.1 項】）。

4.1.5　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］

いずれの試験でもバイタルサイン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大きな懸念は認められなかった。一部の被験者でバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数又は呼吸数）の異常が認められたが、その多くはベースラインからの変化が小さい、又は基準範囲からの逸脱の程度が小さいものであった。バイタルサインのベースラインからの変化に 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。一部の被験者ではバイタルサイン関連の有害事象が認められた。

各試験のバイタルサインの結果の詳細は、【モジュール 5.3.3.1-1、12.5.1 項】（14-506 試験）、【モジュール 5.3.4.1-1、12.5.1 項】（12-502 試験モジュール 1）、【モジュール 5.3.4.1-2、12.5.1 項】（12-502 試験モジュール 2）、【モジュール 5.3.4.1-3、12.5.1 項】（12-502 試験モジュール 3）、【モジュール 5.3.4.1-4、12.5.1 項】（12-502 試験モジュール 4）、【モジュール 5.3.5.1-1、12.5.1 項】（14-503 試験）、【モジュール 5.3.5.1-2、12.5.1 項】（14-504 試験）、【モジュール 5.3.5.1-4、12.6.1 項】（16-508 試験パート 1）、【モジュール 5.3.5.1-5、12.6.1 項】（16-508 試験パート 2）及び【モジュール 5.3.1.2-1、直接作用型 FXa 阻害剤投与コホートの総括報告書 12.7.1 項、エノキサパリン投与コホートの総括報告書 12.5.1 項】（16-512 試験）に示す。

4.1.6 11-501 試験［参考資料］

バイタルサインのベースラインからの変化に一定の傾向はみられず、臨床的な安全性上の懸念は認められなかった（【モジュール 5.3.1.1-1、12.5.1 項】）。

4.2 心電図

4.2.1 16-508 試験（パート 1）［評価資料］

Fridericia の式で補正した QT 間隔（以下、QTcF）異常は認められなかった。また、PR 異常が Day 10 に 1 例（コホート 4 の andexanet 群）、Day 36 に 2 例（コホート 2 及びコホート 4 の andexanet 群で各 1 例）に認められたが、臨床的に重要な異常とは判断されなかった。その他の心電図所見にも臨床的に重要な異常は認められなかった（【モジュール 5.3.5.1-4、12.6.2 項】）。

4.2.2 16-508 試験（パート 2）［評価資料］

QTcF 異常は認められなかった。PR 異常が Day 7 に 1 例（コホート 10 の andexanet 群）、Day 10 に 2 例（コホート 8 及び 10 の andexanet 群で各 1 例）、Day 36 に 1 例（コホート 8 の andexanet 群）に認められたが、臨床的に重要な異常とは判断されなかった。その他の心電図所見に臨床的に重要な異常は認められなかった（【モジュール 5.3.5.1-5、12.6.2 項】）。

4.2.3 14-505 試験［評価資料］

Andexanet が心電図に与える影響を評価しなかった。

4.2.4 19-514 試験［参考資料］

心電図データはベースラインのみ収集された。

4.2.5 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］

いずれの試験でも、心電図所見のベースラインからの変化に一定の傾向はみられず、臨床的な安全性上の懸念は認められなかった。ベースラインの心電図パラメータが正常であった被験者で臨床的に重要な異常へシフトした被験者はおらず、臨床的に重要な心電図関連の有害事象も認められなかった。また、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。

各試験の心電図所見の結果の詳細は、【モジュール 5.3.3.1-1、12.5.2 項】（14-506 試験）、【モジュール 5.3.4.1-1、12.5.2 項】（12-502 試験モジュール 1）、【モジュール 5.3.4.1-2、12.5.2 項】（12-502 試験モジュール 2）、【モジュール 5.3.4.1-3、12.6 項】（12-502 試験モジュール 3）、【モジュール 5.3.4.1-4、12.5.2 項】（12-502 試験モジュール 4）、【モジュール 5.3.5.1-1、12.5.2 項】（14-503 試験）、【モジュール 5.3.5.1-2、12.5.2 項】（14-504 試験）、【モジュール 5.3.5.1-4、12.6.2 項】（16-508 試験パート 1）、【モジュール 5.3.5.1-5、12.6.2 項】（16-508 試験パート 2）及び【モジュール 5.3.1.2-1、直接作用型 FXa 阻害剤投与コホートの総括報告書 12.7.2 項、エノキサパリン投与コホートの総括報告書 12.5.3 項】（16-512 試験）に示す。

4.2.6 11-501 試験［参考資料］

心電図所見のベースラインからの変化に一定の傾向はみられず、臨床的な安全性上の懸念は認

められなかった（【モジュール 5.3.1.1-1、12.5.2 項】）。

4.3 身体的所見

4.3.1 16-508 試験（パート 1）［評価資料］

身体的所見の異常がプラセボ群の 2 例（コホート 2 及びコホート 4 で各 1 例）に認められたが、andexanet 群では認められなかった（【モジュール 5.3.5.1-4、12.6.3 項】）。

4.3.2 16-508 試験（パート 2）［評価資料］

身体的所見の異常が andexanet 群及びプラセボ群の一部の被験者で認められたが、臨床的に重要な異常とは判断されなかった（【モジュール 5.3.5.1-5、12.6.3 項】）。

4.3.3 14-505 試験［評価資料］

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、身体的所見に関して評価を計画しなかった。

4.3.4 参考資料（16-512 試験、19-514 試験、14-506 試験、12-502 試験、14-503 試験、14-504 試験及び 11-501 試験）

いずれの試験でも身体的所見のベースラインからの変化に一定の傾向はみられず、臨床的な安全性上の懸念は認められなかった。

5 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 内因性要因

併合解析（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）及び 14-505 試験で認められた有害事象を年齢、性別及び人種別に解析した結果を示す。

5.1.1 年齢

5.1.1.1 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）

各年齢集団の被験者数は少なく、andexanet 群の有害事象の発現割合で年齢による明らかな傾向は認められなかった（【モジュール 5.3.5.3-1、Table 4、Table 4.1a～Table 4.1f】）。

5.1.1.2 14-505 試験

有害事象の概要を年齢カテゴリー別に Table 28 に示す。被験者数が比較的多い年齢集団である 60 歳以上では、有害事象の発現割合は 60～69 歳で 61.2%（30/49 例）、70～79 歳で 71.6%（116/162 例）、80～89 歳で 77.8%（151/194 例）、90～99 歳で 81.4%（35/43 例）であった。また、死亡、重篤な有害事象の発現割合は年齢層が高い集団ほど高くなる傾向がみられた。

Table 28: 年齢カテゴリー別の有害事象の概要（14-505 試験：安全性解析対象集団）

	Age (Years)								
	19-29 (N=2) n(%)	**30-39 (N=2) n(%)**	**40-49 (N=6) n(%)**	**50-59 (N=19) n(%)**	**60-69 (N=49) n(%)**	**70-79 (N=162) n(%)**	**80-89 (N=194) n(%)**	**90-99 (N=43) n(%)**	**All Patients (N=477) n(%)**
Total Number of Patients	2	2	6	19	49	162	194	43	477
Total Number of Events	2	2	10	39	106	312	465	109	1045
Number of Patients with at Least One TEAE	2 (100.0)	1 (50.0)	4 (66.7)	7 (36.8)	30 (61.2)	116 (71.6)	151 (77.8)	35 (81.4)	346 (72.5)
Related to the Study Drug	1 (50.0)	0	1 (16.7)	1 (5.3)	5 (10.2)	16 (9.9)	25 (12.9)	8 (18.6)	57 (11.9)
Thrombotic Events	0	0	0	1 (5.3)	7 (14.3)	15 (9.3)	20 (10.3)	7 (16.3)	50 (10.5)
Severe or Serious Infusion Reactions	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.2)
TEAEs Leading to Premature Discontinuation of Drug	0	0	0	0	0	1 (0.6)	3 (1.5)	0	4 (0.8)
Serious TEAEs	0	1 (50.0)	1 (16.7)	3 (15.8)	17 (34.7)	60 (37.0)	92 (47.4)	26 (60.5)	200 (41.9)
Serious Related TEAEs	0	0	1 (16.7)	0	3 (6.1)	9 (5.6)	16 (8.2)	5 (11.6)	34 (7.1)
Fatal TEAEs	0	0	0	1 (5.3)	4 (8.2)	13 (8.0)	43 (22.2)	20 (46.5)	81 (17.0)
Deaths	0	0	0	1 (5.3)	4 (8.2)	13 (8.0)	43 (22.2)	20 (46.5)	81 (17.0)

TEAE = Treatment emergent adverse event.
血栓性事象は独立エンドポイント判定委員会によって判定された。
Source: 14-505 study CSR Table 14.3.1.4b

5.1.2 性別

5.1.2.1 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）

Andexanet 群での有害事象の発現割合は、男性で 41.6%（111/267 例）、女性で 56.0%（84/150 例）であり、プラセボ群での有害事象の発現割合は、男性が 42.1%（45/107 例）、女性が 46.9%（23/49 例）であった（【モジュール 5.3.5.3-1、Table 4.2a、Table 4.2b】）。

5.1.2.2 14-505 試験

有害事象の概要を性別に Table 29 に示す。有害事象の発現割合は、男性で 69.9%（181/259 例）、女性で 75.7%（165/218 例）であり、大きな違いは認められなかった。男性で多く認められた有害事象（発現割合 3%以上）は「肺炎」［19/259 例（7.3%）］、「譫妄」［14/259 例（5.4%）］、「尿路感染」及び「高血圧」［各 11/259 例（4.2%）］、「発熱」［10/259 例（3.9%）］、「頭痛」及び「誤嚥性肺炎」［各 9/259 例（3.5%）］、「急性腎不全」［8/259 例（3.1%）］であり、女性に多く認められた有害事象（発現割合 3%以上）は「尿路感染」［39/218 例（17.9%）］、「肺炎」［20/218 例（9.2%）］、「低血圧」［14/218 例（6.4%）］、「低カリウム血症」［11/218 例（5.0%）］、「頭痛」、「悪心」、「呼吸不全」及び「発熱」［各 9/218 例（4.1%）］、「虚血性脳卒中」、「便秘」、「嘔吐」及び「低ナトリウム血症」［各 8/218 例（3.7%）］、「誤嚥性肺炎」、「痙攣発作」、「譫妄」及び「尿閉」［各 7/218 例（3.2%）］であった（【モジュール 5.3.5.1-3、Table 14.3.1.3e】）。また、死亡や重篤な有害事象の発現割合でも性別による大きな違いは認められなかった。

Table 29: 性別の有害事象の概要（14-505 試験：安全性解析対象集団）

	Male (N=259) n (%)	Female (N=218) n (%)	All Patients (N=477) n (%)
Total Number of Patients	259	218	477
Total Number of Events	483	562	1045
Number of Patients with at Least One TEAE	181 (69.9)	165 (75.7)	346 (72.5)
Related to the Study Drug	29 (11.2)	28 (12.8)	57 (11.9)
Thrombotic Events	20 (7.7)	30 (13.8)	50 (10.5)
Severe or Serious Infusion Reactions	1 (0.4)	0	1 (0.2)
TEAEs Leading to Premature Discontinuation of Drug	3 (1.2)	1 (0.5)	4 (0.8)
Serious TEAEs	107 (41.3)	93 (42.7)	200 (41.9)
Serious Related TEAEs	19 (7.3)	15 (6.9)	34 (7.1)
Fatal TEAEs	44 (17.0)	37 (17.0)	81 (17.0)
Deaths	44 (17.0)	37 (17.0)	81 (17.0)

TEAE = Treatment emergent adverse event.
血栓性事象は独立エンドポイント判定委員会によって判定された。
Source: 14-505 study CSR Table 14.3.1.4c

5.1.3 人種

5.1.3.1 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）

白人以外の人種の被験者数は少なく、andexanet 群の有害事象の発現割合で人種による明らかな傾向は認められなかった（【モジュール 5.3.5.3-1、Table 4.3a～Table 4.3e】）。

5.1.3.2 14-505 試験

有害事象の概要を人種別に Table 30 に示す。白人以外の人種の被験者数が少なかったため、人種間の適切な安全性の評価は困難と考えられた。有害事象の発現割合は、白人で 73.9%（306/414 例）、黒人又はアフリカ系アメリカ人で 44.8%（13/29 例））、アジア人で 76.2%（16/21 例）であった。また、重篤な有害事象の発現割合は白人で 43.0%（178/414 例）、黒人又はアフリカ系アメリカ人で 34.5%（10/29 例）、アジア人で 28.6%（6/21 例）であり、死亡の発現割合は白人で 18.1%（75/414 例）、黒人又はアフリカ系アメリカ人で 3.4%（1/29 例）、アジア人で 4.8%（1/21 例）であった。

Table 30: 人種別の有害事象の概要（14-505 試験：安全性解析対象集団）

	American Indian or Alaska Native (N=4) n (%)	Asian (N=21) n (%)	Black or African American (N=29) n (%)	White (N=414) n (%)	Missing (N=9) n (%)	All Patients (N=477) n (%)
Total Number of Patients	4	21	29	414	9	477
Total Number of Events	11	41	54	912	27	1045
Number of Patients with at Least One TEAE	4 (100.0)	16 (76.2)	13 (44.8)	306 (73.9)	7 (77.8)	346 (72.5)
Related to the Study Drug	2 (50.0)	4 (19.0)	2 (6.9)	47 (11.4)	2 (22.2)	57 (11.9)
Thrombotic Events	0	3 (14.3)	3 (10.3)	44 (10.6)	0	50 (10.5)
Severe or Serious Infusion Reactions	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
TEAEs Leading to Premature Discontinuation of Drug	0	0	0	4 (1.0)	0	4 (0.8)
Serious TEAEs	3 (75.0)	6 (28.6)	10 (34.5)	178 (43.0)	3 (33.3)	200 (41.9)
Serious Related TEAEs	1 (25.0)	2 (9.5)	2 (6.9)	29 (7.0)	0	34 (7.1)
Fatal TEAEs	1 (25.0)	1 (4.8)	1 (3.4)	75 (18.1)	3 (33.3)	81 (17.0)
Deaths	1 (25.0)	1 (4.8)	1 (3.4)	75 (18.1)	3 (33.3)	81 (17.0)

TEAE = Treatment emergent adverse event.
血栓性事象は独立エンドポイント判定委員会によって判定された。
Source: 14-505 study CSR Table 14.3.1.4d

5.2 外因性要因

外因性要因は解析されていない。

5.3 薬物相互作用

Andexanet の薬物間相互作用を評価するヒト又は動物を対象とした試験は実施されていない。

5.4 妊娠及び授乳時の使用

妊娠及び授乳時に使用したときの andexanet の影響を評価するヒト又は動物を対象とした試験は実施されていない。

5.5 小児での使用

小児に使用したときの andexanet の影響を評価する試験は実施されていない。

5.6 過量投与

Andexanet の過量投与の影響を評価する試験は実施されていない。Andexanet は医療従事者の管理監督のもとで投与されるため、意図的又は非意図的に過量投与されることは考えにくい。過量投与された場合は、andexanet の投与を中止し、一般的な処置を施すこと。他の薬剤の過量投与時と同様に、心機能、血中電解質及び水分量の維持を注意深く観察する等、一般的な管理項目に注意を払うこと。Andexanet の分子サイズを考慮すると、過量投与に対する処置として透析は効果的でないと考えられる。

5.7 薬物乱用

Andexanet は医療従事者の管理監督のもとで投与されるため、乱用の可能性は考えにくい。また、薬物依存に至るような andexanet の化学的又は薬理学的な知見は得られていない。

5.8 離脱症状及び反跳現象

5.8.1 出血又は再出血

Andexanet は Gla ドメインが欠失しているため、プロトロンビナーゼ複合体へ取り込まれず、抗凝固活性を示さない。これまでの非臨床試験及び臨床試験では andexanet によって出血が生じることは示されておらず、これは andexanet に抗凝固活性がないことと整合している。

Andexanet の作用機序から、離脱症状として再出血が生じる可能性が考えられる。Andexanet は血中で FXa 阻害剤と結合する。血管内で andexanet が FXa 阻害剤と結合すると、平衡状態を保つため非結合 FXa 阻害剤が血管外から血管内に移行し、血管外から移行した非結合 FXa 阻害剤にも andexanet が結合し得る。Andexanet の消失半減期は約 5 時間であり、通常の異化作用によって andexanet が血中から消失すると、残存している FXa 阻害剤が抗凝固剤として機能する。したがって、andexanet 消失後に FXa 阻害剤が高濃度で残存していた場合、理論上、再出血が起こる可能性がある。

健康被験者を対象とした臨床試験では活動性出血の徴候又は症状を有する者を対象から除外したため、再出血に関する評価は実施されなかった。

FXa 阻害剤による治療中に急性大出血を発現した患者を対象とした 14-505 試験では、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（6 例すべてが頭蓋内出血）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 点滴静注終了後 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。

また、14-505 試験ではベースラインの抗 FXa 活性が予測よりも高かった被験者が認められたが、これらの被験者でも全体集団と同程度の割合で有効な止血効果が得られた。

5.8.2 血栓性事象

Andexanet は血栓症リスクを最小限にするようにデザインされた薬剤である。Andexanet は FXa のアナログであるが、触媒活性に必要となる活性部位の主要な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ない。したがって andexanet 自体に凝固促進作用はない。さらに、andexanet は TFPI を除く主要な血漿中凝固因子とほとんど相互作用しない。

第 1 相試験である 11-501 試験で FXa 阻害剤が投与されていない健康被験者に andexanet を投与したとき、D-ダイマー及び F1+2 の一過性の増加が認められたものの、FXa 阻害剤非存在下で andexanet がトロンビン産生能に及ぼす影響は極めて小さかった。FXa 阻害剤存在下で、非臨床毒性試験（NC-11-0394 試験、NC-16-0757 試験）で D-ダイマーの増加が、第 2 相試験（12-502 試験）及び第 3 相試験（14-503 試験、14-504 試験）で D-ダイマー及び F1+2 の増加が認められたが、増加の程度は小さかった。健康被験者を対象としたすべての臨床試験で血栓性事象は認められなかった。

FXa 阻害剤による治療中に急性大出血を発現した患者を対象とした 14-505 試験で 477 例中 50 例（10.5%）に血栓性事象が認められ、その大部分は andexanet 投与後 4 日目以降に発現した。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（2.7.3 項）。

FXa 阻害剤による治療中に大出血を発現した患者で、抗凝固作用を無効化した後に血栓症が発現する可能性があることが文献に示されている [1)]。抗凝固療法を受けている患者に大出血が発現した場合、治療のために抗凝固療法を中断することによって血栓症リスクが増加することが、ランダム化臨床試験及び実臨床研究によって確認されている [2)]。大出血発現後に認められた血栓症の発現割合は、ワルファリン投与患者と非ビタミンK拮抗経口抗凝固剤投与患者で同程度であり、出血が発現していない患者よりも有意に高かった。抗凝固剤が投与された患者が非頭蓋内又は頭蓋内の大出血を発現した場合、その 30 日以内の血栓症リスクは、それぞれ出血が発現しなかった患者の約 12 倍又は約 22 倍であった [3)]。

これらのデータから抗凝固療法の中止に関するリスクが問題視され、抗凝固療法を要する基礎疾患（心房細動、脳卒中の既往、深部静脈血栓症、肺塞栓症等）に起因する血栓症リスクを低減するため、臨床的に実施可能であれば、抗凝固療法を再開する重要性が示された。脳卒中治療ガイドライン 2015［追補 2019］[4)]では、「抗血栓療法中に合併した脳出血症例において、血栓症および塞栓症発症の危険性が高い場合には、止血完了後に抗血栓療法の再開を考慮しても良いが、再開のタイミングについては十分な科学的根拠がない。」としている。

不整脈薬物治療ガイドライン（2020 年改訂版）[5)]では、「止血治療や手術や手技後に出血源や術部の止血の様子を考慮に入れて，抗凝固薬再開の適応があると判断した場合は，可及的すみやかに抗凝固療法を再開し，血栓・塞栓症を予防することに注意を払うべきである。」としている。

また、近年承認されたダビガトラン特異的中和剤であるイダルシズマブの添付文書の【重要な基本的注意】にも、「抗凝固作用を中和することにより血栓症のリスクが増加するため、止血後は、速やかに適切な抗凝固療法の再開を考慮すること」と記載されている [6)]。大出血が発現したワルファリン投与患者に対して抗凝固療法を再開することで血栓症リスク及び死亡リスクを低減することが示されている [7),8)]。14-505 試験でも、抗凝固剤の投与再開前に血栓性事象を発現した被験者の割合が高く、ダビガトラン投与中にコントロール不能又は致命的な出血を発現した患者を対象としたイダルシズマブの臨床試験でも同様の結果が得られている [9)]。このことから、大出血発現後に抗凝固療法を中止すると血栓症リスク及び死亡リスクが増加することが示された。

5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作又は精神機能の障害に対する andexanet の影響は明らかにされていない。Andexanet の半減期が短いこと、及び andexanet は医療従事者の管理監督のもとで投与されることから、自動車運転及び機械操作又は精神機能の障害に対する影響は少ないと考えられる。

6 市販後データ

Andexanet は、2018 年 5 月 3 日に米国で「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、その後 2019 年 4 月 26 日に 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た。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに収集した市販後データに基づく第 1 回から第 9 回の Periodic Adverse Drug Experience Report（以下、PADER）（モジュール 5.3.6-1、モジュール 5.3.6-2、モジュール 5.3.6-3、モジュール 5.3.6-4、モジュール 5.3.6-5、モジュール 5.3.6-6、モジュール 5.3.6-7、モジュール 5.3.6-8、モジュール 5.3.6-9）に添付した。現時点で得られている市販後データからは andexanet の有効性及び安全性に影響を及ぼす情報は確認されておらず、新たな安全性上の重大な懸念は特定されていない。

Andexanet の市販後データの収集及び評価は継続的な医薬品安全性監視活動として実施されており、各国の規制当局に定期的に報告されている。最新の市販後データ評価は第 9 回 PADER（モジュール 5.3.6-9）に示す。

7　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みられなかった。いずれの試験でも「血栓性事象」は発現せず、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。

8 参考文献

1) Niessner A, Tamargo J, Morais J, et al. Reversal strategies for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: a critical appraisal of available evidence and recommendations for clinical management a joint position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. Eur Heart J 2017;38(22):1710-6.
2) Sengupta N, Feuerstein JD, Patwardhan VR, et al. The Risks of Thromboembolism Vs. Recurrent Gastrointestinal Bleeding after Interruption of Systemic Anticoagulation in Hospitalized Inpatients With Gastrointestinal Bleeding: A Prospective Study. Am J Gastroenterol 2015;110(2):328-35.
3) Held C, Hylek EM, Alexander JH, et al. Clinical outcomes and management associated with major bleeding in patients with atrial fibrillation treated with apixaban or warfarin: insights from the ARISTOTLE trial. Eur Heart J 2015;36(20):1264-72.
4) 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］.
5) 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.
6) プリズバインド®静注液 2.5 g　添付文書　2020 年 11 月改訂（第 2 版）
7) Qureshi W, Mittal C, Patsias I, et al. Restarting Anticoagulation and Outcomes After Major Gastrointestinal Bleeding in Atrial Fibrillation. Am J Cardiol 2014;113(4):662-8.
8) Witt DM, Delate T, Garcia DA, et al. Risk of thromboembolism, recurrent hemorrhage, and death after warfarin therapy interruption for gastrointestinal tract bleeding. Arch Intern Med 2012;172(19):1484-91.
9) Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. N Engl J Med 2017;377(5):431-41.

Appendix 1: 3%以上の被験者に認められた有害事象（14-505 試験：安全性解析対象集団）

MedDRA Preferred Term	All Patients (N=477) n (%)
Patients with TEAE	346 (72.5)
尿路感染	50 (10.5)
肺炎	39 (8.2)
譫妄	21 (4.4)
低血圧	19 (4.0)
発熱	19 (4.0)
頭痛	18 (3.8)
高血圧	17 (3.6)
悪心	16 (3.4)
誤嚥性肺炎	16 (3.4)
便秘	15 (3.1)

CSR = Clinical study report; MedDRA = Medical dictionary for regulatory activities terminology; TEAE = Treatment emergent adverse event.
有害事象名は MedDRA バージョン 18.0 を用いて読み替え、MedDRA/J バージョン 18.0 を用いて翻訳した。
Source: 14-505 study CSR Table 14.3.1.3a2

Appendix 2: 全有害事象（19-514 試験：安全性解析対象集団）

	Treatment Group				
	Andexanet 400 mg bolus Generation 1 (N=49)	**Andexanet 400 mg bolus Generation 2 (N=49)**	**Andexanet 800 mg bolus Generation 1 (N=49)**	**Andexanet 800 mg bolus Generation 2 (N=50)**	**Overall (N=100)**
MedDRA Primary SOC **MedDRA PT**	**Subjects n (%)**	**Subjects n (%)**	**Subjects n (%)**	**Subjects n (%)**	**Subjects n (%)**
Any TEAE	11 (22.4)	10 (20.4)	17 (34.7)	15 (30.0)	40 (40.0)
神経系障害	3 (6.1)	3 (6.1)	8 (16.3)	4 (8.0)	15 (15.0)
頭痛	2 (4.1)	2 (4.1)	4 (8.2)	2 (4.0)	9 (9.0)
浮動性めまい	0	0	2 (4.1)	1 (2.0)	2 (2.0)
失神寸前の状態	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	2 (2.0)
感覚鈍麻	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.0)
錯感覚	0	1 (2.0)	0	0	1 (1.0)
傾眠	0	0	1 (2.0)	0	1 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (6.1)	1 (2.0)	4 (8.2)	4 (8.0)	12 (12.0)
疲労	0	0	1 (2.0)	2 (4.0)	3 (3.0)
血管穿刺部位疼痛	1 (2.0)	0	0	1 (2.0)	2 (2.0)
無力症	1 (2.0)	0	0	0	1 (1.0)
胸部不快感	0	0	1 (2.0)	0	1 (1.0)
冷感	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.0)
ゆったり感	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.0)
注入部位疼痛	0	0	1 (2.0)	0	1 (1.0)
非心臓性胸痛	0	0	1 (2.0)	0	1 (1.0)
末梢性浮腫	0	1 (2.0)	0	0	1 (1.0)

Appendix 2: 全有害事象（19-514 試験：安全性解析対象集団）

	Treatment Group				
MedDRA Primary SOC **MedDRA PT**	**Andexanet 400 mg bolus Generation 1 (N=49) Subjects n (%)**	**Andexanet 400 mg bolus Generation 2 (N=49) Subjects n (%)**	**Andexanet 800 mg bolus Generation 1 (N=49) Subjects n (%)**	**Andexanet 800 mg bolus Generation 2 (N=50) Subjects n (%)**	**Overall (N=100) Subjects n (%)**
血管穿刺部位出血	1 (2.0)	0	0	0	1 (1.0)
血管穿刺部位腫脹	1 (2.0)	0	0	0	1 (1.0)
胃腸障害	0	4 (8.2)	4 (8.2)	5 (10.0)	11 (11.0)
腹痛	0	1 (2.0)	2 (4.1)	0	3 (3.0)
悪心	0	1 (2.0)	0	2 (4.0)	3 (3.0)
アフタ性潰瘍	0	1 (2.0)	0	0	1 (1.0)
便秘	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (1.0)
鼓腸	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.0)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.0)
口唇痛	0	1 (2.0)	0	0	1 (1.0)
口唇腫脹	0	0	1 (2.0)	0	1 (1.0)
嘔吐	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.0)
筋骨格系および結合組織障害	3 (6.1)	2 (4.1)	5 (10.2)	1 (2.0)	11 (11.0)
背部痛	1 (2.0)	0	1 (2.0)	1 (2.0)	3 (3.0)
関節痛	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	2 (2.0)
四肢痛	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	2 (2.0)
四肢不快感	1 (2.0)	0	0	0	1 (1.0)
筋痙縮	0	1 (2.0)	0	0	1 (1.0)

Appendix 2: 全有害事象（19-514 試験：安全性解析対象集団）

	Treatment Group				
	Andexanet 400 mg bolus Generation 1 (N=49)	**Andexanet 400 mg bolus Generation 2 (N=49)**	**Andexanet 800 mg bolus Generation 1 (N=49)**	**Andexanet 800 mg bolus Generation 2 (N=50)**	**Overall (N=100)**
MedDRA Primary SOC **MedDRA PT**	**Subjects n (%)**	**Subjects n (%)**	**Subjects n (%)**	**Subjects n (%)**	**Subjects n (%)**
筋力低下	0	0	1 (2.0)	0	1 (1.0)
筋骨格痛	0	0	1 (2.0)	0	1 (1.0)
筋肉痛	0	0	1 (2.0)	0	1 (1.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	4 (4.0)
皮膚擦過傷	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	2 (2.0)
第 1 度熱傷	0	1 (2.0)	0	0	1 (1.0)
皮膚創傷	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (2.0)	2 (4.0)	3 (3.0)
咳嗽	0	0	1 (2.0)	0	1 (1.0)
咽頭障害	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.0)
咽頭の炎症	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.0)
眼障害	0	1 (2.0)	0	1 (2.0)	2 (2.0)
結膜出血	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.0)
結膜充血	0	1 (2.0)	0	0	1 (1.0)
感染症および寄生虫症	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	2 (2.0)
体部白癬	0	0	1 (2.0)	0	1 (1.0)
胃腸炎	1 (2.0)	0	0	0	1 (1.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	2 (2.0)

Appendix 2: 全有害事象（19-514 試験：安全性解析対象集団）

	Treatment Group				
	Andexanet 400 mg bolus Generation 1 (N=49)	**Andexanet 400 mg bolus Generation 2 (N=49)**	**Andexanet 800 mg bolus Generation 1 (N=49)**	**Andexanet 800 mg bolus Generation 2 (N=50)**	**Overall (N=100)**
MedDRA Primary SOC **MedDRA PT**	**Subjects n (%)**	**Subjects n (%)**	**Subjects n (%)**	**Subjects n (%)**	**Subjects n (%)**
皮膚乾燥	0	1 (2.0)	0	0	1 (1.0)
そう痒症	1 (2.0)	0	0	0	1 (1.0)
血管障害	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	2 (2.0)
ほてり	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	2 (2.0)
耳および迷路障害	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.0)
耳痛	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.0)
臨床検査	0	1 (2.0)	0	0	1 (1.0)
肝機能検査異常	0	1 (2.0)	0	0	1 (1.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (2.0)	0	0	0	1 (1.0)
メラノサイト性母斑	1 (2.0)	0	0	0	1 (1.0)
製品の問題	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.0)
医療機器内血栓	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.0)

CSR = Clinical study report; MedDRA = Medical dictionary for regulatory activities terminology; PT = Preferred term; SOC = System organ class; TEAE = Treatment emergent adverse event.
有害事象名は MedDRA バージョン 22.0 を用いて読み替え、MedDRA/J バージョン 22.0 を用いて翻訳した。
Source: 19-514 study CSR Table 14.3.1.2

Appendix 3: 全有害事象（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：安全性解析対象集団）

	Bolus Only				Bolus + Infusion				
System Organ Class Preferred Term	**90 or 210 mg (N=30)**	**400 - 420 mg (N=62)**	**600 - 800 mg (N=51)**	**Combined Bolus Only (N=143)**	**400 - 420 mg + Infusion (N=146)**	**720 - 800 mg + Infusion (N=128)**	**Combined Bolus + Infusion (N=274)**	**All Andexanet Doses (N=417)**	**Placebo (N=156)**
Number (%) of Subjects With >= 1 TEAE	18 (60.0%)	34 (54.8%)	32 (62.7%)	84 (58.7%)	54 (37.0%)	57 (44.5%)	111 (40.5%)	195 (46.8%)	68 (43.6%)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	2 (1.3%)
貧血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	2 (1.3%)
心臓障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	2 (0.7%)	2 (0.5%)	1 (0.6%)
動悸	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	2 (0.7%)	2 (0.5%)	1 (0.6%)
耳および迷路障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.6%)
耳不快感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
耳鳴	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
眼障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	2 (0.7%)	3 (0.7%)	2 (1.3%)
結膜充血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
眼刺激	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
眼充血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
羞明	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)

Appendix 3: 全有害事象（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：安全性解析対象集団）

	Bolus Only				Bolus + Infusion				
System Organ Class Preferred Term	90 or 210 mg (N=30)	400 - 420 mg (N=62)	600 - 800 mg (N=51)	Combined Bolus Only (N=143)	400 - 420 mg + Infusion (N=146)	720 - 800 mg + Infusion (N=128)	Combined Bolus + Infusion (N=274)	All Andexanet Doses (N=417)	Placebo (N=156)
霧視	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.6%)
硝子体浮遊物	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
胃腸障害	4 (13.3%)	2 (3.2%)	8 (15.7%)	14 (9.8%)	9 (6.2%)	8 (6.3%)	17 (6.2%)	31 (7.4%)	15 (9.6%)
腹部不快感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
腹部膨満	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.6%)
腹痛	0 (0.0%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	2 (1.3%)
下腹部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
上腹部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	2 (1.3%)
腹部圧痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	3 (1.9%)
アフタ性潰瘍	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
口唇のひび割れ	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
便秘	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.4%)	4 (3.1%)	6 (2.2%)	6 (1.4%)	3 (1.9%)
下痢	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (5.9%)	3 (2.1%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	5 (1.2%)	2 (1.3%)
口内乾燥	3 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (0.7%)	0 (0.0%)

Appendix 3: 全有害事象（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：安全性解析対象集団）

	Bolus Only				Bolus + Infusion				
System Organ Class Preferred Term	90 or 210 mg (N=30)	400 - 420 mg (N=62)	600 - 800 mg (N=51)	Combined Bolus Only (N=143)	400 - 420 mg + Infusion (N=146)	720 - 800 mg + Infusion (N=128)	Combined Bolus + Infusion (N=274)	All Andexanet Doses (N=417)	Placebo (N=156)
消化不良	1 (3.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.5%)	0 (0.0%)
心窩部不快感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
鼓腸	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
歯肉痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
歯肉腫脹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
血便排泄	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.6%)
口の感覚鈍麻	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
口唇乾燥	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
悪心	1 (3.3%)	2 (3.2%)	1 (2.0%)	4 (2.8%)	1 (0.7%)	2 (1.6%)	3 (1.1%)	7 (1.7%)	3 (1.9%)
歯痛	1 (3.3%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)	2 (1.3%)
嘔吐	1 (3.3%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	2 (1.4%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	4 (1.0%)	1 (0.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (13.3%)	4 (6.5%)	6 (11.8%)	14 (9.8%)	17 (11.6%)	18 (14.1%)	35 (12.8%)	49 (11.8%)	12 (7.7%)

Appendix 3: 全有害事象（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：安全性解析対象集団）

	Bolus Only				Bolus + Infusion				
System Organ Class Preferred Term	90 or 210 mg (N=30)	400 - 420 mg (N=62)	600 - 800 mg (N=51)	Combined Bolus Only (N=143)	400 - 420 mg + Infusion (N=146)	720 - 800 mg + Infusion (N=128)	Combined Bolus + Infusion (N=274)	All Andexanet Doses (N=417)	Placebo (N=156)
カテーテル留置部位漏出	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	2 (0.7%)	2 (0.5%)	0 (0.0%)
カテーテル留置部位出血	1 (3.3%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)	0 (0.0%)
カテーテル留置部位炎症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
カテーテル留置部位疼痛	0 (0.0%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	3 (0.7%)	1 (0.6%)
カテーテル留置部位静脈炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.6%)
胸部不快感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	2 (0.7%)	2 (0.5%)	0 (0.0%)
胸痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
悪寒	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
顔面痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
疲労	1 (3.3%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	2 (1.4%)	2 (1.4%)	3 (2.3%)	5 (1.8%)	7 (1.7%)	0 (0.0%)
冷感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)
熱感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.4%)	1 (0.8%)	3 (1.1%)	3 (0.7%)	0 (0.0%)
硬結	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)

Appendix 3: 全有害事象（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：安全性解析対象集団）

	Bolus Only				Bolus + Infusion				
System Organ Class Preferred Term	90 or 210 mg (N=30)	400 - 420 mg (N=62)	600 - 800 mg (N=51)	Combined Bolus Only (N=143)	400 - 420 mg + Infusion (N=146)	720 - 800 mg + Infusion (N=128)	Combined Bolus + Infusion (N=274)	All Andexanet Doses (N=417)	Placebo (N=156)
輸注関連過敏反応	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
注入部位血腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
注入部位出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
注入部位刺激感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
注入部位疼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	2 (0.5%)	0 (0.0%)
注入部位静脈炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
局所腫脹	0 (0.0%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (1.6%)	2 (0.7%)	3 (0.7%)	0 (0.0%)
小結節	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
末梢性浮腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.6%)
疼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
圧迫感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
圧痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
口渇	1 (3.3%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)	0 (0.0%)
血管穿刺部位血腫	1 (3.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.6%)

Appendix 3: 全有害事象（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：安全性解析対象集団）

	Bolus Only				Bolus + Infusion				
System Organ Class Preferred Term	90 or 210 mg (N=30)	400 - 420 mg (N=62)	600 - 800 mg (N=51)	Combined Bolus Only (N=143)	400 - 420 mg + Infusion (N=146)	720 - 800 mg + Infusion (N=128)	Combined Bolus + Infusion (N=274)	All Andexanet Doses (N=417)	Placebo (N=156)
血管穿刺部位出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (0.7%)	6 (4.1%)	2 (1.6%)	8 (2.9%)	9 (2.2%)	4 (2.6%)
血管穿刺部位疼痛	0 (0.0%)	2 (3.2%)	0 (0.0%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)	2 (1.6%)	3 (1.1%)	5 (1.2%)	6 (3.8%)
血管穿刺部位知覚異常	1 (3.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
血管穿刺部位反応	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.5%)	0 (0.0%)
血管穿刺部位腫脹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	2 (0.5%)	2 (1.3%)
感染症および寄生虫症	2 (6.7%)	4 (6.5%)	3 (5.9%)	9 (6.3%)	4 (2.7%)	12 (9.4%)	16 (5.8%)	25 (6.0%)	6 (3.8%)
毛包炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
胃腸炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.5%)	0 (0.0%)
歯肉炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
上咽頭炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	2 (0.7%)	2 (0.5%)	0 (0.0%)
口腔ヘルペス	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.6%)
咽頭炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
膿疱性皮疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
気道感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.5%)	0 (0.0%)

Appendix 3: 全有害事象（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：安全性解析対象集団）

	Bolus Only				Bolus + Infusion				
System Organ Class Preferred Term	**90 or 210 mg (N=30)**	**400 - 420 mg (N=62)**	**600 - 800 mg (N=51)**	**Combined Bolus Only (N=143)**	**400 - 420 mg + Infusion (N=146)**	**720 - 800 mg + Infusion (N=128)**	**Combined Bolus + Infusion (N=274)**	**All Andexanet Doses (N=417)**	**Placebo (N=156)**
副鼻腔炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
上気道感染	2 (6.7%)	4 (6.5%)	1 (2.0%)	7 (4.9%)	0 (0.0%)	6 (4.7%)	6 (2.2%)	13 (3.1%)	4 (2.6%)
ウイルス感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	11 (36.7%)	17 (27.4%)	10 (19.6%)	38 (26.6%)	9 (6.2%)	12 (9.4%)	21 (7.7%)	59 (14.1%)	22 (14.1%)
第 1 度熱傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
挫傷	0 (0.0%)	1 (1.6%)	1 (2.0%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.7%)	0 (0.0%)
擦過傷	0 (0.0%)	1 (1.6%)	1 (2.0%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)	2 (1.3%)
足骨折	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
体内異物	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
輸注関連過敏反応	5 (16.7%)	12 (19.4%)	9 (17.6%)	26 (18.2%)	5 (3.4%)	7 (5.5%)	12 (4.4%)	38 (9.1%)	4 (2.6%)
注入に伴う反応	2 (6.7%)	4 (6.5%)	0 (0.0%)	6 (4.2%)	3 (2.1%)	2 (1.6%)	5 (1.8%)	11 (2.6%)	2 (1.3%)
裂傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)
靭帯捻挫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
肉離れ	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	2 (0.7%)	2 (0.5%)	0 (0.0%)

Appendix 3: 全有害事象（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：安全性解析対象集団）

	Bolus Only				Bolus + Infusion				
System Organ Class Preferred Term	**90 or 210 mg (N=30)**	**400 - 420 mg (N=62)**	**600 - 800 mg (N=51)**	**Combined Bolus Only (N=143)**	**400 - 420 mg + Infusion (N=146)**	**720 - 800 mg + Infusion (N=128)**	**Combined Bolus + Infusion (N=274)**	**All Andexanet Doses (N=417)**	**Placebo (N=156)**
処置後紅斑	2 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)	1 (0.6%)
処置後血腫	2 (6.7%)	3 (4.8%)	0 (0.0%)	5 (3.5%)	0 (0.0%)	2 (1.6%)	2 (0.7%)	7 (1.7%)	5 (3.2%)
処置後出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
処置後そう痒感	3 (10.0%)	2 (3.2%)	0 (0.0%)	5 (3.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (1.2%)	5 (3.2%)
処置後腫脹	2 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)	0 (0.0%)
処置による疼痛	2 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)	2 (1.3%)
熱傷	1 (3.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
歯牙破折	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
創離開	0 (0.0%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
創傷出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
臨床検査	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
尿中白血球陽性	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)

Appendix 3: 全有害事象（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：安全性解析対象集団）

	Bolus Only				Bolus + Infusion				
System Organ Class Preferred Term	90 or 210 mg (N=30)	400 - 420 mg (N=62)	600 - 800 mg (N=51)	Combined Bolus Only (N=143)	400 - 420 mg + Infusion (N=146)	720 - 800 mg + Infusion (N=128)	Combined Bolus + Infusion (N=274)	All Andexanet Doses (N=417)	Placebo (N=156)
代謝および栄養障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.9%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	3 (0.7%)	0 (0.0%)
食欲減退	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.9%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)	0 (0.0%)
脱水	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	3 (10.0%)	8 (12.9%)	9 (17.6%)	20 (14.0%)	7 (4.8%)	9 (7.0%)	16 (5.8%)	36 (8.6%)	11 (7.1%)
関節痛	0 (0.0%)	3 (4.8%)	1 (2.0%)	4 (2.8%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	5 (1.2%)	1 (0.6%)
背部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (5.9%)	3 (2.1%)	2 (1.4%)	1 (0.8%)	3 (1.1%)	6 (1.4%)	3 (1.9%)
肋軟骨炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
側腹部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
関節可動域低下	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
関節腫脹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
筋痙縮	1 (3.3%)	2 (3.2%)	0 (0.0%)	3 (2.1%)	0 (0.0%)	4 (3.1%)	4 (1.5%)	7 (1.7%)	2 (1.3%)
筋攣縮	1 (3.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
筋力低下	1 (3.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
筋骨格系胸痛	0 (0.0%)	1 (1.6%)	1 (2.0%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.7%)	0 (0.0%)

Appendix 3: 全有害事象（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：安全性解析対象集団）

	Bolus Only				Bolus + Infusion				
System Organ Class Preferred Term	90 or 210 mg (N=30)	400 - 420 mg (N=62)	600 - 800 mg (N=51)	Combined Bolus Only (N=143)	400 - 420 mg + Infusion (N=146)	720 - 800 mg + Infusion (N=128)	Combined Bolus + Infusion (N=274)	All Andexanet Doses (N=417)	Placebo (N=156)
筋骨格痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
筋肉痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	2 (0.5%)	1 (0.6%)
頚部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
変形性関節症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.6%)
四肢痛	1 (3.3%)	2 (3.2%)	1 (2.0%)	4 (2.8%)	2 (1.4%)	1 (0.8%)	3 (1.1%)	7 (1.7%)	3 (1.9%)
滑液嚢腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
顎関節症候群	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
神経系障害	4 (13.3%)	11 (17.7%)	12 (23.5%)	27 (18.9%)	13 (8.9%)	14 (10.9%)	27 (9.9%)	54 (12.9%)	24 (15.4%)
浮動性めまい	2 (6.7%)	1 (1.6%)	2 (3.9%)	5 (3.5%)	2 (1.4%)	3 (2.3%)	5 (1.8%)	10 (2.4%)	4 (2.6%)
体位性めまい	0 (0.0%)	2 (3.2%)	2 (3.9%)	4 (2.8%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)	5 (1.2%)	3 (1.9%)
味覚不全	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
頭痛	1 (3.3%)	7 (11.3%)	7 (13.7%)	15 (10.5%)	7 (4.8%)	5 (3.9%)	12 (4.4%)	27 (6.5%)	9 (5.8%)
感覚鈍麻	1 (3.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
意識消失	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)

Appendix 3: 全有害事象（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：安全性解析対象集団）

	Bolus Only				Bolus + Infusion				
System Organ Class Preferred Term	**90 or 210 mg (N=30)**	**400 - 420 mg (N=62)**	**600 - 800 mg (N=51)**	**Combined Bolus Only (N=143)**	**400 - 420 mg + Infusion (N=146)**	**720 - 800 mg + Infusion (N=128)**	**Combined Bolus + Infusion (N=274)**	**All Andexanet Doses (N=417)**	**Placebo (N=156)**
片頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.6%)
神経圧迫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
末梢性ニューロパチー	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
錯感覚	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (1.9%)
失神寸前の状態	0 (0.0%)	2 (3.2%)	2 (3.9%)	4 (2.8%)	3 (2.1%)	2 (1.6%)	5 (1.8%)	9 (2.2%)	3 (1.9%)
下肢静止不能症候群	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
感覚障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
傾眠	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	2 (0.5%)	1 (0.6%)
失神	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.6%)
緊張性頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
振戦	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
トンネル状視野	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
精神障害	1 (3.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	2 (0.5%)	1 (0.6%)
不安	1 (3.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	2 (0.5%)	1 (0.6%)

Appendix 3: 全有害事象（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：安全性解析対象集団）

	Bolus Only				Bolus + Infusion				
System Organ Class Preferred Term	**90 or 210 mg (N=30)**	**400 - 420 mg (N=62)**	**600 - 800 mg (N=51)**	**Combined Bolus Only (N=143)**	**400 - 420 mg + Infusion (N=146)**	**720 - 800 mg + Infusion (N=128)**	**Combined Bolus + Infusion (N=274)**	**All Andexanet Doses (N=417)**	**Placebo (N=156)**
腎および尿路障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
腎結石症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
生殖系および乳房障害	1 (3.3%)	2 (3.2%)	0 (0.0%)	3 (2.1%)	0 (0.0%)	2 (1.6%)	2 (0.7%)	5 (1.2%)	1 (0.6%)
月経困難症	0 (0.0%)	2 (3.2%)	0 (0.0%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	2 (1.6%)	2 (0.7%)	4 (1.0%)	0 (0.0%)
月経過多	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
不規則月経	0 (0.0%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
不正子宮出血	1 (3.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (13.3%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	5 (3.5%)	2 (1.4%)	3 (2.3%)	5 (1.8%)	10 (2.4%)	2 (1.3%)
咳嗽	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
呼吸困難	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
鼻出血	2 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)	0 (0.0%)
喀血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.6%)
鼻閉	0 (0.0%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
口腔咽頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	2 (0.7%)	2 (0.5%)	1 (0.6%)

Appendix 3: 全有害事象（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：安全性解析対象集団）

	Bolus Only				Bolus + Infusion				
System Organ Class Preferred Term	90 or 210 mg (N=30)	400 - 420 mg (N=62)	600 - 800 mg (N=51)	Combined Bolus Only (N=143)	400 - 420 mg + Infusion (N=146)	720 - 800 mg + Infusion (N=128)	Combined Bolus + Infusion (N=274)	All Andexanet Doses (N=417)	Placebo (N=156)
湿性咳嗽	1 (3.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
アレルギー性鼻炎	1 (3.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	3 (10.0%)	6 (9.7%)	3 (5.9%)	12 (8.4%)	10 (6.8%)	7 (5.5%)	17 (6.2%)	29 (7.0%)	15 (9.6%)
皮膚嚢腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
接触皮膚炎	0 (0.0%)	4 (6.5%)	0 (0.0%)	4 (2.8%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	5 (1.2%)	8 (5.1%)
皮膚乾燥	0 (0.0%)	2 (3.2%)	0 (0.0%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)	1 (0.6%)
斑状出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	2 (0.5%)	1 (0.6%)
湿疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
紅斑	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	2 (1.6%)	3 (1.1%)	3 (0.7%)	0 (0.0%)
紅色汗疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
多汗症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.6%)
嵌入爪	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
丘疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
点状出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)

Appendix 3: 全有害事象（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：安全性解析対象集団）

	Bolus Only				Bolus + Infusion				
System Organ Class Preferred Term	90 or 210 mg (N=30)	400 - 420 mg (N=62)	600 - 800 mg (N=51)	Combined Bolus Only (N=143)	400 - 420 mg + Infusion (N=146)	720 - 800 mg + Infusion (N=128)	Combined Bolus + Infusion (N=274)	All Andexanet Doses (N=417)	Placebo (N=156)
そう痒症	3 (10.0%)	0 (0.0%)	2 (3.9%)	5 (3.5%)	1 (0.7%)	2 (1.6%)	3 (1.1%)	8 (1.9%)	4 (2.6%)
発疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (0.7%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	3 (0.7%)	0 (0.0%)
紅斑性皮疹	1 (3.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
丘疹性皮疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.6%)	2 (0.7%)	2 (0.5%)	0 (0.0%)
皮膚刺激	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	2 (0.5%)	0 (0.0%)
血管障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (0.7%)	4 (2.7%)	3 (2.3%)	7 (2.6%)	8 (1.9%)	0 (0.0%)
潮紅	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
血腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
起立性高血圧	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
蒼白	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
静脈炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.4%)	2 (1.6%)	4 (1.5%)	4 (1.0%)	0 (0.0%)

MedDRA = Medical dictionary for regulatory activities terminology; TEAE = Treatment emergent adverse event.
有害事象名は MedDRA バージョン 23.0 を用いて読み替え、MedDRA/J バージョン 23.0 を用いて翻訳した。基本語に該当しない事象は下層語で記載した。
Source: モジュール 5.3.5.3-1、Table 4

Appendix 4: 全有害事象（11-501 試験：安全性解析対象集団）

SOC MedDRA Preferred Term	Andexanet 30 mg (N=6) n (%)	 90 mg (N=6) n (%)	 300 mg (N=6) n (%)	 600 mg (N=6) n (%)	Placebo (N=8) n (%)	Overall (N=32) n (%)
Number of Subjects with ≥ 1 AE	3 (50)	5 (83)	3 (50)	2 (33)	4 (50)	17 (53)
胃腸障害	1 (17)	0	1 (17)	1 (17)	0	3 (9)
腹痛	0	0	0	1 (17)	0	1 (3)
下腹部痛	0	0	1 (17)	0	0	1 (3)
悪心	1 (17)	0	0	1 (17)	0	2 (6)
嘔吐	0	0	0	1 (17)	0	1 (3)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (33)	1 (17)	2 (33)	1 (17)	2 (25)	8 (25)
カテーテル留置部位紅斑	0	0	0	0	1 (13)	1 (3)
カテーテル留置部位出血	0	1 (17)	0	0	0	1 (3)
カテーテル留置部位浮腫	1 (17)	0	0	0	0	1 (3)
カテーテル留置部位疼痛	1 (17)	0	0	0	0	1 (3)
カテーテル留置部位関連反応	1 (17)	0	0	0	0	1 (3)
体温変動感	1 (17)	0	0	0	0	1 (3)
発熱	0	0	1 (17)	0	0	1 (3)
血管穿刺部位血腫	0	0	1 (17)	1 (17)	2 (25)	4 (13)
血管穿刺部位疼痛	0	0	0	0	1 (13)	1 (3)
感染症および寄生虫症	1 (17)	0	0	0	1 (13)	2 (6)
肺炎	1 (17)	0	0	0	0	1 (3)
上気道感染	0	0	0	0	1 (13)	1 (3)
傷害、中毒および処置合併症	0	2 (33)	0	1 (17)	1 (13)	4 (13)
顔面骨骨折	0	0	0	0	1 (13)	1 (3)
注入に伴う反応	0	2 (33)	0	1 (17)	0	3 (9)
臨床検査	0	0	1 (17)	1 (17)	0	2 (6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (17)	0	1 (3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (17)	0	1 (3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	1 (17)	0	1 (3)
好中球数減少	0	0	1 (17)	0	0	1 (3)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (33)	0	0	0	2 (6)
背部痛	0	1 (17)	0	0	0	1 (3)
筋肉痛	0	1 (17)	0	0	0	1 (3)
神経系障害	2 (33)	1 (17)	2 (33)	0	0	5 (16)
体位性めまい	1 (17)	0	0	0	0	1 (3)
頭痛	2 (33)	1 (17)	1 (17)	0	0	4 (13)
傾眠	0	0	1 (17)	0	0	1 (3)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	0	1 (17)	0	1 (3)

Appendix 4: 全有害事象（11-501 試験：安全性解析対象集団）

	Andexanet					
	30 mg	**90 mg**	**300 mg**	**600 mg**	**Placebo**	**Overall**
SOC	**(N=6)**	**(N=6)**	**(N=6)**	**(N=6)**	**(N=8)**	**(N=32)**
MedDRA Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
自然流産	0	0	0	1 (17)	0	1 (3)

AE = Adverse event; CSR = Clinical study report; MedDRA = Medical dictionary for regulatory activities terminology; SOC = System organ class.
有害事象名は MedDRA バージョン 15.0 を用いて読み替え、MedDRA/J バージョン 15.0 を用いて翻訳した。
Source: 11-501 study CSR Table 14.3.1.1

Appendix 5: 治験薬と関連のある有害事象（19-514 試験：安全性解析対象集団）

	Treatment Group				
	Andexanet 400 mg bolus Generation 1 (N=49)	**Andexanet 400 mg bolus Generation 2 (N=49)**	**Andexanet 800 mg bolus Generation 1 (N=49)**	**Andexanet 800 mg bolus Generation 2 (N=50)**	**Overall (N=100)**
MedDRA Primary SOC	**Subjects**	**Subjects**	**Subjects**	**Subjects**	**Subjects**
MedDRA PT	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Treatment Related TEAEs	3 (6.1)	5 (10.2)	10 (20.4)	9 (18.0)	22 (22.0)
神経系障害	2 (4.1)	1 (2.0)	6 (12.2)	4 (8.0)	11 (11.0)
頭痛	2 (4.1)	1 (2.0)	4 (8.2)	2 (4.0)	8 (8.0)
浮動性めまい	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (1.0)
感覚鈍麻	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.0)
傾眠	0	0	1 (2.0)	0	1 (1.0)
胃腸障害	0	3 (6.1)	3 (6.1)	0	6 (6.0)
腹痛	0	1 (2.0)	2 (4.1)	0	3 (3.0)
アフタ性潰瘍	0	1 (2.0)	0	0	1 (1.0)
便秘	0	0	1 (2.0)	0	1 (1.0)
悪心	0	1 (2.0)	0	0	1 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	2 (4.1)	3 (6.0)	5 (5.0)
疲労	0	0	1 (2.0)	2 (4.0)	3 (3.0)
胸部不快感	0	0	1 (2.0)	0	1 (1.0)
冷感	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.0)
ゆったり感	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	2 (4.0)	2 (2.0)

Appendix 5: 治験薬と関連のある有害事象（19-514 試験：安全性解析対象集団）

	Treatment Group				
	Andexanet 400 mg bolus Generation 1 (N=49)	**Andexanet 400 mg bolus Generation 2 (N=49)**	**Andexanet 800 mg bolus Generation 1 (N=49)**	**Andexanet 800 mg bolus Generation 2 (N=50)**	**Overall (N=100)**
MedDRA Primary SOC	**Subjects**	**Subjects**	**Subjects**	**Subjects**	**Subjects**
MedDRA PT	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
咽頭障害	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.0)
咽頭の炎症	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	2 (2.0)
皮膚乾燥	0	1 (2.0)	0	0	1 (1.0)
そう痒症	1 (2.0)	0	0	0	1 (1.0)
血管障害	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	2 (2.0)
ほてり	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	2 (2.0)
耳および迷路障害	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.0)
耳痛	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.0)
眼障害	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.0)
結膜出血	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.0)
臨床検査	0	1 (2.0)	0	0	1 (1.0)
肝機能検査異常	0	1 (2.0)	0	0	1 (1.0)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (2.0)	0	1 (1.0)
筋力低下	0	0	1 (2.0)	0	1 (1.0)

CSR = Clinical study report; MedDRA = Medical dictionary for regulatory activities terminology; PT = Preferred term; SOC = System organ class; TEAE = Treatment emergent adverse event.
有害事象名は MedDRA バージョン 22.0 を用いて読み替え、MedDRA/J バージョン 22.0 を用いて翻訳した。
Source: 19-514 study CSR Table 14.3.1.3

Appendix 6: 治験薬と関連のある有害事象（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：安全性解析対象集団）

	Bolus Only				Bolus + Infusion				
System Organ Class Preferred Term	**90 or 210 mg (N=30)**	**400 - 420 mg (N=62)**	**600 - 800 mg (N=51)**	**Combined Bolus Only (N=143)**	**400 - 420 mg + Infusion (N=146)**	**720 - 800 mg + Infusion (N=128)**	**Combined Bolus + Infusion (N=274)**	**All Andexanet Doses (N=417)**	**Placebo (N=156)**
Number (%) of Subjects With >= 1 TEAE	10 (33.3%)	16 (25.8%)	11 (21.6%)	37 (25.9%)	19 (13.0%)	14 (10.9%)	33 (12.0%)	70 (16.8%)	19 (12.2%)
心臓障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	2 (0.7%)	2 (0.5%)	0 (0.0%)
動悸	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	2 (0.7%)	2 (0.5%)	0 (0.0%)
耳および迷路障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
耳鳴	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
眼障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.6%)
眼充血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
硝子体浮遊物	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
胃腸障害	3 (10.0%)	1 (1.6%)	1 (2.0%)	5 (3.5%)	4 (2.7%)	1 (0.8%)	5 (1.8%)	10 (2.4%)	5 (3.2%)
腹部膨満	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
腹痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
下腹部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)

Appendix 6: 治験薬と関連のある有害事象（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：安全性解析対象集団）

	Bolus Only				Bolus + Infusion				
System Organ Class Preferred Term	**90 or 210 mg (N=30)**	**400 - 420 mg (N=62)**	**600 - 800 mg (N=51)**	**Combined Bolus Only (N=143)**	**400 - 420 mg + Infusion (N=146)**	**720 - 800 mg + Infusion (N=128)**	**Combined Bolus + Infusion (N=274)**	**All Andexanet Doses (N=417)**	**Placebo (N=156)**
上腹部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
腹部圧痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
便秘	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	2 (0.5%)	2 (1.3%)
下痢	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
口内乾燥	3 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (0.7%)	0 (0.0%)
鼓腸	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
口の感覚鈍麻	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
悪心	0 (0.0%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.5%)	1 (0.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (6.7%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	3 (2.1%)	2 (1.4%)	5 (3.9%)	7 (2.6%)	10 (2.4%)	3 (1.9%)
カテーテル留置部位炎症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
カテーテル留置部位静脈炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
胸部不快感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)

Appendix 6: 治験薬と関連のある有害事象（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：安全性解析対象集団）

	Bolus Only				Bolus + Infusion				
System Organ Class Preferred Term	90 or 210 mg (N=30)	400 - 420 mg (N=62)	600 - 800 mg (N=51)	Combined Bolus Only (N=143)	400 - 420 mg + Infusion (N=146)	720 - 800 mg + Infusion (N=128)	Combined Bolus + Infusion (N=274)	All Andexanet Doses (N=417)	Placebo (N=156)
悪寒	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
疲労	1 (3.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
冷感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)
注入部位刺激感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
注入部位疼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
口渇	1 (3.3%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)	0 (0.0%)
血管穿刺部位出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	2 (1.6%)	3 (1.1%)	3 (0.7%)	0 (0.0%)
血管穿刺部位疼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
上気道感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
傷害、中毒および処置合併症	5 (16.7%)	12 (19.4%)	9 (17.6%)	26 (18.2%)	7 (4.8%)	7 (5.5%)	14 (5.1%)	40 (9.6%)	6 (3.8%)
輸注関連過敏反応	5 (16.7%)	12 (19.4%)	9 (17.6%)	26 (18.2%)	5 (3.4%)	7 (5.5%)	12 (4.4%)	38 (9.1%)	4 (2.6%)
注入に伴う反応	2 (6.7%)	4 (6.5%)	0 (0.0%)	6 (4.2%)	3 (2.1%)	2 (1.6%)	5 (1.8%)	11 (2.6%)	2 (1.3%)

Appendix 6: 治験薬と関連のある有害事象（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：安全性解析対象集団）

	Bolus Only				Bolus + Infusion				
System Organ Class Preferred Term	90 or 210 mg (N=30)	400 - 420 mg (N=62)	600 - 800 mg (N=51)	Combined Bolus Only (N=143)	400 - 420 mg + Infusion (N=146)	720 - 800 mg + Infusion (N=128)	Combined Bolus + Infusion (N=274)	All Andexanet Doses (N=417)	Placebo (N=156)
処置後血腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (6.7%)	3 (4.8%)	0 (0.0%)	5 (3.5%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	6 (1.4%)	1 (0.6%)
背部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
筋痙縮	1 (3.3%)	2 (3.2%)	0 (0.0%)	3 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (0.7%)	1 (0.6%)
筋攣縮	1 (3.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
四肢痛	0 (0.0%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
神経系障害	1 (3.3%)	3 (4.8%)	1 (2.0%)	5 (3.5%)	5 (3.4%)	2 (1.6%)	7 (2.6%)	12 (2.9%)	8 (5.1%)
浮動性めまい	1 (3.3%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)	2 (1.3%)
体位性めまい	0 (0.0%)	1 (1.6%)	1 (2.0%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.7%)	3 (1.9%)
味覚不全	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
頭痛	0 (0.0%)	1 (1.6%)	1 (2.0%)	2 (1.4%)	3 (2.1%)	1 (0.8%)	4 (1.5%)	6 (1.4%)	3 (1.9%)
片頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
傾眠	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)

Appendix 6: 治験薬と関連のある有害事象（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：安全性解析対象集団）

	Bolus Only				Bolus + Infusion				
System Organ Class **Preferred Term**	**90 or 210 mg (N=30)**	**400 - 420 mg (N=62)**	**600 - 800 mg (N=51)**	**Combined Bolus Only (N=143)**	**400 - 420 mg + Infusion (N=146)**	**720 - 800 mg + Infusion (N=128)**	**Combined Bolus + Infusion (N=274)**	**All Andexanet Doses (N=417)**	**Placebo (N=156)**
振戦	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
トンネル状視野	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
咳嗽	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	1 (3.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	2 (0.7%)	3 (0.7%)	0 (0.0%)
そう痒症	1 (3.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
発疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
丘疹性皮疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)

MedDRA = Medical dictionary for regulatory activities terminology; TEAE = Treatment emergent adverse event.
有害事象名は MedDRA バージョン 23.0 を用いて読み替え、MedDRA/J バージョン 23.0 を用いて翻訳した。
Source: モジュール 5.3.5.3-1、Table 7

Appendix 7: 死亡した被験者の一覧（独立エンドポイント判定委員会判定）（14-505 試験）

Patient ID	Andexanet Dose	Bolus Start Date and Time	Date and Time of Death	Study Day of Death	Cause of Death
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-11:57	[redacted]-22:43	11	Uncertain
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-14:27	[redacted]-21:20	19	Cardiovascular: Related to Bleeding
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-12:50	[redacted]-19:14	15	Cardiovascular: Not Related to Bleeding
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-21:58	[redacted]-06:50	4	Cardiovascular: Related to Bleeding
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-19:51	[redacted]-07:30	6	Cardiovascular: Related to Bleeding
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-15:23	[redacted]-07:48	8	Cardiovascular: Related to Bleeding
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-19:15	[redacted]-22:22	22	Non-Cardiovascular
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-17:47	[redacted]	25	Cardiovascular: Not Related to Bleeding
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-16:15	[redacted]	35	Cardiovascular: Not Related to Bleeding
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-00:11	[redacted]-23:59	10	Non-Cardiovascular
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	[redacted]-22:30	[redacted]-08:42	13	Cardiovascular: Not Related to Bleeding
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-13:53	[redacted]-14:10	1	Cardiovascular: Not Related to Bleeding
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-18:28	[redacted]-07:12	10	Non-Cardiovascular
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-09:51	[redacted]-19:00	8	Cardiovascular: Related to Bleeding
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-19:54	[redacted]-	33	Uncertain
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-13:40	[redacted]-16:10	21	Cardiovascular: Not Related to Bleeding
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-17:00	[redacted]-16:08	18	Non-Cardiovascular
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-15:07	[redacted]-14:35	17	Cardiovascular: Not Related to Bleeding
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-12:33	[redacted]-13:45	8	Non-Cardiovascular
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-04:45	[redacted]-22:20	29	Uncertain
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-14:37	[redacted]-10:37	14	Cardiovascular: Not Related to Bleeding
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-11:36	[redacted]-07:34	11	Non-Cardiovascular
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-01:50	[redacted]-18:14	23	Non-Cardiovascular

Appendix 7: 死亡した被験者の一覧（独立エンドポイント判定委員会判定）（14-505 試験）

Patient ID	Andexanet Dose	Bolus Start Date and Time	Date and Time of Death	Study Day of Death	Cause of Death
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-17:50	[redacted]-05:30	12	Cardiovascular: Related to Bleeding
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-14:25	[redacted]-22:50	18	Non-Cardiovascular
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-15:40	[redacted]-13:00	21	Cardiovascular: Related to Bleeding
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-14:22	[redacted]-	39	Unknown[1]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-13:18	[redacted]-01:00	28	Cardiovascular: Not Related to Bleeding
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-17:06	[redacted]-11:05	3	Cardiovascular: Related to Bleeding
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-12:20	[redacted]-01:16	22	Cardiovascular: Related to Bleeding
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-17:27	[redacted]-01:23	3	Non-Cardiovascular
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-11:04	[redacted]-	22	Non-Cardiovascular
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-14:30	[redacted]-17:58	1	Cardiovascular: Not Related to Bleeding
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	[redacted]-17:50	[redacted]-00:00	23	Cardiovascular: Not Related to Bleeding
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-11:50	[redacted]-19:20	20	Cardiovascular: Related to Bleeding
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-09:00	[redacted]-	18	Cardiovascular: Related to Bleeding
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	[redacted]-12:46	[redacted]-05:50	14	Cardiovascular: Not Related to Bleeding
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-13:50	[redacted]-21:47	10	Cardiovascular: Not Related to Bleeding
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-14:24	[redacted]-03:03	22	Cardiovascular: Not Related to Bleeding
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-13:05	[redacted]-19:30	1	Cardiovascular: Related to Bleeding
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-01:58	[redacted]-11:38	2	Cardiovascular: Related to Bleeding
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	[redacted]-15:31	[redacted]-	33	Cardiovascular: Related to Bleeding
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	[redacted]-12:26	[redacted]-02:45	7	Cardiovascular: Related to Bleeding
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-06:54	[redacted]-01:10	15	Cardiovascular: Related to Bleeding
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	[redacted]-16:55	[redacted]-16:46	17	Cardiovascular: Related to Bleeding
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-20:35	[redacted]-18:45	26	Cardiovascular: Related to Bleeding

Appendix 7: 死亡した被験者の一覧（独立エンドポイント判定委員会判定）（14-505 試験）

Patient ID	Andexanet Dose	Bolus Start Date and Time	Date and Time of Death	Study Day of Death	Cause of Death
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-19:38	[redacted]-00:55	14	Cardiovascular: Related to Bleeding
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-21:32	[redacted]-21:42	4	Cardiovascular: Related to Bleeding
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-20:05	[redacted]-09:03	13	Cardiovascular: Related to Bleeding
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-18:52	[redacted]-06:14	5	Cardiovascular: Related to Bleeding
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	[redacted]-15:00	[redacted]-	19	Cardiovascular: Related to Bleeding
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-15:30	[redacted]-22:30	7	Cardiovascular: Related to Bleeding
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-03:28	[redacted]-04:20	6	Cardiovascular: Related to Bleeding
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	[redacted]-16:14	[redacted]-23:21	3	Non-Cardiovascular
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-12:15	[redacted]-19:52	2	Cardiovascular: Related to Bleeding
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-10:51	[redacted]-17:15	4	Cardiovascular: Not Related to Bleeding
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-14:09	[redacted]-02:30	28	Cardiovascular: Not Related to Bleeding
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	[redacted]-16:24	[redacted]-16:20	14	Cardiovascular: Related to Bleeding
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-13:35	[redacted]-21:25	1	Cardiovascular: Not Related to Bleeding
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-10:07	[redacted]-20:40	11	Cardiovascular: Related to Bleeding
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	[redacted]-12:12	[redacted]-04:30	4	Cardiovascular: Not Related to Bleeding
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-17:45	[redacted]-01:43	6	Non-Cardiovascular
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	[redacted]-12:23	[redacted]-23:14	25	Cardiovascular: Related to Bleeding
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-14:59	[redacted]-22:39	6	Cardiovascular: Related to Bleeding
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	[redacted]-15:10	[redacted]-	18	Cardiovascular: Related to Bleeding
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-22:06	[redacted]-12:18	15	Cardiovascular: Related to Bleeding
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	[redacted]-11:45	[redacted]-13:55	14	Cardiovascular: Related to Bleeding
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-21:40	[redacted]-10:45	2	Cardiovascular: Related to Bleeding
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	[redacted]-12:31	[redacted]-00:36	15	Cardiovascular: Related to Bleeding

Appendix 7: 死亡した被験者の一覧（独立エンドポイント判定委員会判定）（14-505 試験）

Patient ID	Andexanet Dose	Bolus Start Date and Time	Date and Time of Death	Study Day of Death	Cause of Death
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-18:23	[redacted]-04:30	42	Unknown[1]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-12:29	[redacted]-05:15	8	Cardiovascular: Related to Bleeding
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-11:48	[redacted]-13:30	12	Cardiovascular: Not Related to Bleeding
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-23:25	[redacted]-07:15	44	Cardiovascular: Not Related to Bleeding
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-15:05	[redacted]-09:30	19	Non-Cardiovascular
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-15:15	[redacted]-05:05	10	Non-Cardiovascular
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-15:30	[redacted]-10:32	9	Cardiovascular: Related to Bleeding
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-11:32	[redacted]-15:00	20	Cardiovascular: Related to Bleeding
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-11:30	[redacted]-16:35	11	Cardiovascular: Related to Bleeding
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	[redacted]-11:55	[redacted]-23:00	2	Cardiovascular: Related to Bleeding
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-19:05	[redacted]-09:30	16	Non-Cardiovascular
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-11:01	[redacted]-23:44	28	Cardiovascular: Related to Bleeding

[1] Deaths of two patients were not adjudicated.
Source: 14-505 study CSR Listing 16.2.7.5.2

Appendix 8: 死亡した被験者の一覧（治験責任医師判定）（14-505 試験）

Patient ID	Andexanet Dose	Bolus Start Date and Time	Date and Time of Death	Study Day of Death	Cause of Death[1]	Death Preceded by MI	Death Preceded by Stroke	Preceded by Pulmonary Embolism	Preceded by Deep Vein Thromboembolism	Preceded by Arterial Systemic Embolism
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-11:57	[redacted]-22:43	11	Other non-vascular cause					
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-14:27	[redacted]-21:20	19	Respiratory failure					
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-12:50	[redacted]-19:14	15	Sudden cardiac death (including unwitnessed)					
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-21:58	[redacted]-06:50	4	Bleeding other than hemorrhagic stroke					
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-19:51	[redacted]-07:30	6	Other non-vascular cause					
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-15:23	[redacted]-07:48	8	Accident or trauma					
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-19:15	[redacted]-22:22	22	Respiratory failure					
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-17:47	[redacted]-	25	Ischemic stroke		Yes			
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-16:15	[redacted]-	35	Sudden cardiac death (including unwitnessed)					

Appendix 8: 死亡した被験者の一覧（治験責任医師判定）（14-505 試験）

Patient ID	Andexanet Dose	Bolus Start Date and Time	Date and Time of Death	Study Day of Death	Cause of Death[1]	Death Preceded by MI	Death Preceded by Stroke	Preceded by Pulmonary Embolism	Preceded by Deep Vein Thromboembolism	Preceded by Arterial Systemic Embolism
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-00:11	[redacted]-23:59	10	Other non-vascular cause					
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	[redacted]-22:30	[redacted]-08:42	13	Ischemic stroke		Yes			
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-13:53	[redacted]-14:10	1	Sudden cardiac death (including unwitnessed)					
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-18:28	[redacted]-07:12	10	Respiratory failure					
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-09:51	[redacted]-19:00	8	Respiratory failure					
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-19:54	[redacted]-	33	Other non-vascular cause					
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-13:40	[redacted]-16:10	21	Cardiac mechanical / pump failure			Yes	Yes	
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-17:00	[redacted]-16:08	18	Respiratory failure					
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-15:07	[redacted]-14:35	17	Other cardiovascular cause					

Appendix 8: 死亡した被験者の一覧（治験責任医師判定）（14-505 試験）

Patient ID	Andexanet Dose	Bolus Start Date and Time	Date and Time of Death	Study Day of Death	Cause of Death[1]	Death Preceded by MI	Death Preceded by Stroke	Preceded by Pulmonary Embolism	Preceded by Deep Vein Thromboembolism	Preceded by Arterial Systemic Embolism
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-12:33	[redacted]-13:45	8	Accident or trauma					
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-04:45	[redacted]-22:20	29	Other cardiovascular cause					
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-14:37	[redacted]-10:37	14	Cardiac mechanical / pump failure					
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-11:36	[redacted]-07:34	11	Cancer					
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-01:50	[redacted]-18:14	23	Infection / sepsis					
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-17:50	[redacted]-05:30	12	Ischemic stroke		Yes			
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-14:25	[redacted]-22:50	18	Other non-vascular cause					
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-15:40	[redacted]-13:00	21	Other non-vascular cause					
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-14:22	[redacted]-	39	Other non-vascular cause					
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-13:18	[redacted]-01:00	28	Other non-vascular cause					

Appendix 8: 死亡した被験者の一覧（治験責任医師判定）（14-505 試験）

Patient ID	Andexanet Dose	Bolus Start Date and Time	Date and Time of Death	Study Day of Death	Cause of Death[1]	Death Preceded by MI	Death Preceded by Stroke	Preceded by Pulmonary Embolism	Preceded by Deep Vein Thromboembolism	Preceded by Arterial Systemic Embolism
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-17:06	[redacted]-11:05	3	Sudden cardiac death (including unwitnessed)	Yes				
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-12:20	[redacted]-01:16	22	Infection / sepsis					
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-17:27	[redacted]-01:23	3	Other non-vascular cause					
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-11:04	[redacted]-	22	Cancer					
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-14:30	[redacted]-17:58	1	Ischemic stroke		Yes			
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	[redacted]-17:50	[redacted]-00:00	23	Cardiac mechanical / pump failure					
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-11:50	[redacted]-19:20	20	Sudden cardiac death (including unwitnessed)					
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-09:00	[redacted]-	18	Infection / sepsis					
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	[redacted]-12:46	[redacted]-05:50	14	Sudden cardiac death (including unwitnessed)					

Appendix 8: 死亡した被験者の一覧（治験責任医師判定）（14-505 試験）

Patient ID	Andexanet Dose	Bolus Start Date and Time	Date and Time of Death	Study Day of Death	Cause of Death[1]	Death Preceded by MI	Death Preceded by Stroke	Preceded by Pulmonary Embolism	Preceded by Deep Vein Thromboembolism	Preceded by Arterial Systemic Embolism
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-13:50	[redacted]-21:47	10	Cardiac mechanical / pump failure					
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-14:24	[redacted]-03:03	22	Ischemic stroke		Yes			
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-13:05	[redacted]-19:30	1	Other cardiovascular cause					
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-01:58	[redacted]-11:38	2	Bleeding other than hemorrhagic stroke					
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	[redacted]-15:31	[redacted]-	33	Infection / sepsis					
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	[redacted]-12:26	[redacted]-02:45	7	Other non-vascular cause					
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-06:54	[redacted]-01:10	15	Other non-vascular cause					
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	[redacted]-16:55	[redacted]-16:46	17	Infection / sepsis					
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-20:35	[redacted]-18:45	26	Infection / sepsis					
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-19:38	[redacted]-00:55	14	Respiratory failure					

Appendix 8: 死亡した被験者の一覧（治験責任医師判定）（14-505 試験）

Patient ID	Andexanet Dose	Bolus Start Date and Time	Date and Time of Death	Study Day of Death	Cause of Death[1]	Death Preceded by MI	Death Preceded by Stroke	Preceded by Pulmonary Embolism	Preceded by Deep Vein Thromboembolism	Preceded by Arterial Systemic Embolism
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-21:32	[redacted]-21:42	4	Ischemic stroke		Yes			
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-20:05	[redacted]-09:03	13	Infection / sepsis					
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-18:52	[redacted]-06:14	5	Cardiac mechanical / pump failure					
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	[redacted]-15:00	[redacted]-	19	Other non-vascular cause					
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-15:30	[redacted]-22:30	7	Other non-vascular cause					
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-03:28	[redacted]-04:20	6	Other non-vascular cause					
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	[redacted]-16:14	[redacted]-23:21	3	Other non-vascular cause					
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-12:15	[redacted]-19:52	2	Myocardial Infarction	Yes				
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-10:51	[redacted]-17:15	4	Myocardial Infarction	Yes				
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-14:09	[redacted]-02:30	28	Ischemic stroke		Yes			

Appendix 8: 死亡した被験者の一覧（治験責任医師判定）（14-505 試験）

Patient ID	Andexanet Dose	Bolus Start Date and Time	Date and Time of Death	Study Day of Death	Cause of Death[1]	Death Preceded by MI	Death Preceded by Stroke	Preceded by Pulmonary Embolism	Preceded by Deep Vein Thromboembolism	Preceded by Arterial Systemic Embolism
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	[redacted]-16:24	[redacted]-16:20	14	Other non-vascular cause					
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-13:35	[redacted]-21:25	1	Other cardiovascular cause					
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-10:07	[redacted]-20:40	11	Ischemic stroke		Yes			
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	[redacted]-12:12	[redacted]-04:30	4	Ischemic stroke		Yes			
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-17:45	[redacted]-01:43	6	Infection / sepsis					
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	[redacted]-12:23	[redacted]-23:14	25	Cardiac mechanical / pump failure					
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-14:59	[redacted]-22:39	6	Hemorrhagic Stroke					
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	[redacted]-15:10	[redacted]-	18	Hemorrhagic Stroke					
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-22:06	[redacted]-12:18	15	Infection / sepsis		Yes			
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	[redacted]-11:45	[redacted]-13:55	14	Respiratory failure					

Appendix 8: 死亡した被験者の一覧（治験責任医師判定）（14-505 試験）

Patient ID	Andexanet Dose	Bolus Start Date and Time	Date and Time of Death	Study Day of Death	Cause of Death[1]	Death Preceded by MI	Death Preceded by Stroke	Preceded by Pulmonary Embolism	Preceded by Deep Vein Thromboembolism	Preceded by Arterial Systemic Embolism
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-21:40	[redacted]-10:45	2	Other non-vascular cause					
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	[redacted]-12:31	[redacted]-00:36	15	Infection / sepsis					
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-18:23	[redacted]-04:30	42	Hemorrhagic Stroke		Yes			
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-12:29	[redacted]-05:15	8	Hemorrhagic Stroke		Yes			
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-11:48	[redacted]-13:30	12	Ischemic stroke		Yes			
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-23:25	[redacted]-07:15	44	Other cardiovascular cause					
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-15:05	[redacted]-09:30	19	Other cardiovascular cause					
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-15:15	[redacted]-05:05	10	Infection / sepsis					
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-15:30	[redacted]-10:32	9	Hemorrhagic Stroke		Yes			

Appendix 8: 死亡した被験者の一覧（治験責任医師判定）（14-505 試験）

Patient ID	Andexanet Dose	Bolus Start Date and Time	Date and Time of Death	Study Day of Death	Cause of Death[1]	Death Preceded by MI	Death Preceded by Stroke	Preceded by Pulmonary Embolism	Preceded by Deep Vein Thromboembolism	Preceded by Arterial Systemic Embolism
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-11:32	[redacted]-15:00	20	Other non-vascular cause					
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-11:30	[redacted]-16:35	11	Other non-vascular cause					
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	[redacted]-11:55	[redacted]-23:00	2	Hemorrhagic Stroke					
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-19:05	[redacted]-09:30	16	Other non-vascular cause					
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	[redacted]-11:01	[redacted]-23:44	28	Respiratory failure					

[1] Cause of death comes from death form.
Source: 14-505 study CSR Listing 16.2.7.5.1

Appendix 9: 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧［16-508 試験（パート 1）］

Cohort	Treatment Group	Subject ID	Race	Sex	Age	Adverse Event (PT)	Onset Study Day[a]	AE Duration	AE Relationship[b] to FXaI	AE Relationship[b] to ADX/PB	AE Intensity	AE Type	AE Action[c] for FXaI	AE Action[c] for ADX/PB	Outcome[d]
5	Apixaban 5 mg	[redacted]	Caucasian	F	3[redacted]	頭痛	2	0	2	2	Mild	AE	II	II	A
	+ Andexanet					腎結石症	6	14D	2	2	Moderate	AE	II	II	A
	400 mg bolus +					腎結石症	20	11D	2	2	Severe	SAE	II	II	A
	480 mg infusion[e]														

ADX/PB = Andexanet or placebo; AE = Adverse event; CSR = Clinical study report; D = Day(s); F = Female; FXaI = Factor Xa inhibitor; ID = Identification; MedDRA = Medical dictionary for regulatory activities terminology; PT = Preferred term; SAE = Serious adverse event.
有害事象名は MedDRA バージョン 21.1 を用いて読み替え、MedDRA/J バージョン 21.1 を用いて翻訳した。
[a] Onset study day from study treatment with andexanet.
[b] 1 = Probable/Possible; 2 = Unlikely/Unrelated.
[c] I = Dose not changed; II = Not applicable; III = Drug withdrawn.
[d] A = Recovered/Resolved; B = Recovering/Resolving.
[e] Dosing 3 hours post-apixaban.
Source: 16-508 study Part 1 CSR Listing 16.2.4.1, Listing 16.2.4.3, Listing 16.2.7.1

Appendix 10: 重篤な有害事象（14-505 試験：安全性解析対象集団、全体集団）

MedDRA Primary System Organ Class Preferred Term	All Patients (N=477) n (%)
Patients with SAE	200 (41.9)
神経系障害	66 (13.8)
虚血性脳卒中	10 (2.1)
脳血管発作	8 (1.7)
頭蓋内出血	7 (1.5)
脳出血	5 (1.0)
脳梗塞	5 (1.0)
痙攣発作	5 (1.0)
神経学的代償不全	4 (0.8)
脳室内出血	3 (0.6)
脳浮腫	2 (0.4)
脳虚血	2 (0.4)
意識レベルの低下	2 (0.4)
頭蓋内静脈洞血栓症	2 (0.4)
失神	2 (0.4)
一過性脳虚血発作	2 (0.4)
意識変容状態	1 (0.2)
大脳基底核出血	1 (0.2)
脳底動脈血栓症	1 (0.2)
脳圧迫	1 (0.2)
頚動脈瘤	1 (0.2)
小脳梗塞	1 (0.2)
小脳虚血	1 (0.2)
脳血腫	1 (0.2)
脳室拡張	1 (0.2)
塞栓性脳卒中	1 (0.2)
脳症	1 (0.2)
てんかん	1 (0.2)
顔面不全麻痺	1 (0.2)
出血性卒中	1 (0.2)
頭痛	1 (0.2)
水頭症	1 (0.2)
腓骨神経麻痺	1 (0.2)
刺激反応遅滞	1 (0.2)
てんかん重積状態	1 (0.2)
くも膜下出血	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	45 (9.4)

Appendix 10: 重篤な有害事象（14-505 試験：安全性解析対象集団、全体集団）

MedDRA Primary System Organ Class Preferred Term	All Patients (N=477) n (%)
肺炎	20 (4.2)
敗血症	7 (1.5)
敗血症性ショック	4 (0.8)
尿路感染	3 (0.6)
蜂巣炎	2 (0.4)
下気道感染	2 (0.4)
中枢神経系脳室炎	1 (0.2)
膀胱炎	1 (0.2)
眼感染	1 (0.2)
埋込み部位感染	1 (0.2)
爪囲炎	1 (0.2)
気道感染	1 (0.2)
セラチア性菌血症	1 (0.2)
ブドウ球菌性敗血症	1 (0.2)
レンサ球菌性敗血症	1 (0.2)
硬膜下蓄膿症	1 (0.2)
気管切開部位感染	1 (0.2)
尿路性敗血症	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	37 (7.8)
呼吸不全	12 (2.5)
誤嚥性肺炎	8 (1.7)
肺塞栓症	8 (1.7)
急性呼吸不全	3 (0.6)
低酸素症	2 (0.4)
肺水腫	2 (0.4)
呼吸窮迫	2 (0.4)
急性肺水腫	1 (0.2)
気管支分泌物貯留	1 (0.2)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.2)
胸水	1 (0.2)
呼吸性アシドーシス	1 (0.2)
呼吸停止	1 (0.2)
心臓障害	36 (7.5)
心不全	6 (1.3)
急性心筋梗塞	5 (1.0)
心筋梗塞	5 (1.0)
心原性ショック	4 (0.8)

Appendix 10: 重篤な有害事象（14-505 試験：安全性解析対象集団、全体集団）

MedDRA Primary System Organ Class Preferred Term	All Patients (N=477) n (%)
心房細動	3 (0.6)
心停止	3 (0.6)
うっ血性心不全	3 (0.6)
右室不全	3 (0.6)
心房血栓症	2 (0.4)
徐脈	2 (0.4)
心筋虚血	2 (0.4)
心房粗動	1 (0.2)
房室ブロック	1 (0.2)
完全房室ブロック	1 (0.2)
心室血栓症	1 (0.2)
心肺停止	1 (0.2)
冠動脈疾患	1 (0.2)
洞結節機能不全	1 (0.2)
血管障害	17 (3.6)
深部静脈血栓症	5 (1.0)
低血圧	4 (0.8)
動脈硬化症	2 (0.4)
高血圧	2 (0.4)
大動脈十二指腸瘻	1 (0.2)
血腫	1 (0.2)
出血	1 (0.2)
腸骨動脈閉塞	1 (0.2)
出血性ショック	1 (0.2)
胃腸障害	15 (3.1)
胃腸出血	3 (0.6)
メレナ	2 (0.4)
上部消化管出血	2 (0.4)
腹痛	1 (0.2)
急性腹症	1 (0.2)
便秘	1 (0.2)
下痢	1 (0.2)
糞塊	1 (0.2)
大腸出血	1 (0.2)
直腸出血	1 (0.2)
嘔吐	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (2.7)

Appendix 10: 重篤な有害事象（14-505 試験：安全性解析対象集団、全体集団）

MedDRA Primary System Organ Class Preferred Term	All Patients (N=477) n (%)
多臓器不全	5 (1.0)
全身健康状態低下	3 (0.6)
死亡	1 (0.2)
歩行障害	1 (0.2)
心突然死	1 (0.2)
突然死	1 (0.2)
腫脹	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	12 (2.5)
硬膜下血腫	8 (1.7)
脳ヘルニア	1 (0.2)
頚椎骨折	1 (0.2)
注入に伴う反応	1 (0.2)
腰椎骨折	1 (0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	7 (1.5)
退形成星細胞腫	1 (0.2)
膀胱癌	1 (0.2)
脳新生物	1 (0.2)
消化管間質性腫瘍	1 (0.2)
遠隔転移を伴う肺癌	1 (0.2)
膵癌	1 (0.2)
遠隔転移を伴う前立腺癌	1 (0.2)
臨床検査	6 (1.3)
CSF 赤血球陽性	1 (0.2)
心電図 QT 延長	1 (0.2)
脳波異常	1 (0.2)
肝機能検査異常	1 (0.2)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.2)
トロポニン I 増加	1 (0.2)
血液およびリンパ系障害	5 (1.0)
ヘパリン起因性血小板減少症	2 (0.4)
貧血	1 (0.2)
出血性貧血	1 (0.2)
リンパ節症	1 (0.2)
腎および尿路障害	5 (1.0)
急性腎不全	3 (0.6)
腎不全	1 (0.2)
尿閉	1 (0.2)

Appendix 10: 重篤な有害事象（14-505 試験：安全性解析対象集団、全体集団）

MedDRA Primary System Organ Class Preferred Term	All Patients (N=477) n (%)
代謝および栄養障害	4 (0.8)
低カリウム血症	1 (0.2)
低ナトリウム血症	1 (0.2)
栄養障害	1 (0.2)
代謝症候群	1 (0.2)
精神障害	3 (0.6)
精神状態変化	2 (0.4)
身体疾患による精神障害	1 (0.2)
耳および迷路障害	2 (0.4)
難聴	1 (0.2)
回転性めまい	1 (0.2)
眼障害	1 (0.2)
複視	1 (0.2)
肝胆道系障害	1 (0.2)
虚血性肝炎	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.2)
筋骨格痛	1 (0.2)
社会環境	1 (0.2)
社会的入院	1 (0.2)
外科および内科処置	1 (0.2)
気管切開	1 (0.2)
脳室ドレナージ	1 (0.2)

CSR = Clinical study report; MedDRA = Medical dictionary for regulatory activities terminology; SAE = Serious adverse event.
有害事象名は MedDRA バージョン 18.0 を用いて読み替え、MedDRA/J バージョン 18.0 を用いて翻訳した。
Source: 14-505 study CSR Table 14.3.2.7a

Appendix 11: 重篤な有害事象（14-505 試験：安全性解析対象集団、日本人集団）

MedDRA Primary System Organ Class Preferred Term	All Patients (N=17) n (%)
Patients with SAE	5 (29.4)
神経系障害	3 (17.6)
脳梗塞	1 (5.9)
てんかん重積状態	1 (5.9)
くも膜下出血	1 (5.9)
感染症および寄生虫症	1 (5.9)
肺炎	1 (5.9)
傷害、中毒および処置合併症	1 (5.9)
硬膜下血腫	1 (5.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (5.9)
呼吸不全	1 (5.9)

CSR = Clinical study report; MedDRA = Medical dictionary for regulatory activities terminology; SAE = Serious adverse event.
有害事象名は MedDRA バージョン 18.0 を用いて読み替え、MedDRA/J バージョン 18.0 を用いて翻訳した。
Source: 14-505 study CSR Table 14.3.2.7aJ

Appendix 12: 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（14-505 試験）

Patient ID	Andexanet Dose	Adverse Event (PT)	Bolus Start Date and Time	Date and Time of Onset	Study Day of SAE	Severity of Event	Protocol defined SAE of Special Interest	Relationship to Andexanet Alfa	Action taken with Andexanet	Outcome of SAE	Date of Outcome
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	気管支分泌物貯留	[redacted]-17:47	[redacted]-00:00	9	Severe	No	Unlikely	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	多臓器不全	[redacted]-11:57	[redacted]-20:43	11	Fatal	No	Unrelated	Not Applicable	Fatal	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	低血圧	[redacted]-14:40	[redacted]-14:55	1	Life Threatening	No	Unlikely	Drug Interrupted	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	急性呼吸不全	[redacted]-15:41	[redacted]-14:58	36	Life Threatening	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved With Sequelae	[redacted]
		完全房室ブロック	[redacted]-15:41	[redacted]-00:00	17	Life Threatening	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
		心原性ショック	[redacted]-15:41	[redacted]-00:00	17	Life Threatening	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
		セラチア性菌血症	[redacted]-15:41	[redacted]-00:00	36	Life Threatening	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
		ヘパリン起因性血小板減少症	[redacted]-15:41	[redacted]-00:00	17	Life Threatening	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]

Appendix 12: 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（14-505 試験）

Patient ID	Andexanet Dose	Adverse Event (PT)	Bolus Start Date and Time	Date and Time of Onset	Study Day of SAE	Severity of Event	Protocol defined SAE of Special Interest	Relationship to Andexanet Alfa	Action taken with Andexanet	Outcome of SAE	Date of Outcome
		急性呼吸不全	[redacted]-15:41	[redacted]-00:00	17	Life Threatening	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved With Sequelae	[redacted]
		脳症	[redacted]-15:41	[redacted]-09:00	18	Severe	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
		脳症	[redacted]-15:41	[redacted]-14:58	36	Severe	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	頭蓋内出血	[redacted]-23:15	[redacted]-03:00	2	Life Threatening	No	Unrelated	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	脳新生物	[redacted]-17:18	[redacted]-	15	Life Threatening	No	Unrelated	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	腫脹	[redacted]-21:39	[redacted]-19:04	22	Mild	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
		敗血症	[redacted]-21:39	[redacted]-00:23	2	Life Threatening	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	頭蓋内出血	[redacted]-14:26	[redacted]-06:00	4	Life Threatening	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	膀胱炎	[redacted]-18:26	[redacted]-18:27	25	Mild	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]

Appendix 12: 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（14-505 試験）

Patient ID	Andexanet Dose	Adverse Event (PT)	Bolus Start Date and Time	Date and Time of Onset	Study Day of SAE	Severity of Event	Protocol defined SAE of Special Interest	Relationship to Andexanet Alfa	Action taken with Andexanet	Outcome of SAE	Date of Outcome
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	CSF 赤血球陽性	[redacted]-18:50	[redacted]-15:05	5	Severe	No	Unrelated	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
		難聴	[redacted]-18:50	[redacted]-16:30	9	Severe	No	Unrelated	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
		腓骨神経麻痺	[redacted]-18:50	[redacted]-08:00	21	Moderate	No	Unrelated	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	急性腎不全	[redacted]-14:27	[redacted]-04:27	2	Moderate	No	Unlikely	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
		代謝症候群	[redacted]-14:27	[redacted]-16:00	6	Severe	No	Unlikely	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
		低酸素症	[redacted]-14:27	[redacted]-15:03	7	Moderate	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
		高血圧	[redacted]-14:27	[redacted]-08:39	14	Mild	No	Unrelated	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
		誤嚥性肺炎	[redacted]-14:27	[redacted]-20:39	14	Fatal	No	Unrelated	Not Applicable	Fatal	[redacted]
		肺水腫	[redacted]-14:27	[redacted]-08:39	14	Moderate	No	Unrelated	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	出血性貧血	[redacted]-21:32	[redacted]-07:49	3	Moderate	No	Unrelated	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	

Appendix 12: 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（14-505 試験）

Patient ID	Andexanet Dose	Adverse Event (PT)	Bolus Start Date and Time	Date and Time of Onset	Study Day of SAE	Severity of Event	Protocol defined SAE of Special Interest	Relationship to Andexanet Alfa	Action taken with Andexanet	Outcome of SAE	Date of Outcome
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	徐脈	[redacted]-00:00	[redacted]-13:00	1	Mild	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	回転性めまい	[redacted]-01:35	[redacted]-14:00	1	Moderate	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
		複視	[redacted]-01:35	[redacted]-14:00	1	Moderate	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
		嘔吐	[redacted]-01:35	[redacted]-14:30	1	Moderate	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	精神状態変化	[redacted]-13:29	[redacted]-13:13	1	Life Threatening	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved With Sequelae	[redacted]
		出血	[redacted]-13:29	[redacted]-14:00	1	Life Threatening	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
		脳波異常	[redacted]-13:29	[redacted]-06:19	3	Moderate	No	Unrelated	Not Applicable	Unknown	
		メレナ	[redacted]-13:29	[redacted]-23:00	4	Moderate	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
		呼吸不全	[redacted]-13:29	[redacted]-11:30	5	Life Threatening	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved With Sequelae	[redacted]
		小脳梗塞	[redacted]-13:29	[redacted]-23:36	5	Life Threatening	Yes,Stroke	Unlikely	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
		低血圧	[redacted]-13:29	[redacted]-11:00	11	Life Threatening	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]

Appendix 12: 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（14-505 試験）

Patient ID	Andexanet Dose	Adverse Event (PT)	Bolus Start Date and Time	Date and Time of Onset	Study Day of SAE	Severity of Event	Protocol defined SAE of Special Interest	Relationship to Andexanet Alfa	Action taken with Andexanet	Outcome of SAE	Date of Outcome
		刺激反応遅滞	[redacted]-13:29	[redacted]-12:00	11	Life Threatening	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
		肺炎	[redacted]-13:29	[redacted]-19:00	11	Life Threatening	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	メレナ	[redacted]-04:11	[redacted]-12:00	6	Moderate	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	低ナトリウム血症	[redacted]-12:50	[redacted]-11:33	8	Mild	No	Unlikely	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
		精神状態変化	[redacted]-12:50	[redacted]-16:01	8	Moderate	No	Unlikely	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
		心停止	[redacted]-12:50	[redacted]-17:44	15	Fatal	No	Probable	Not Applicable	Fatal	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	痙攣発作	[redacted]-21:24	[redacted]-17:15	2	Moderate	No	Unlikely	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	血腫	[redacted]-18:19	[redacted]-06:41	18	Severe	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]

Appendix 12: 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（14-505 試験）

Patient ID	Andexanet Dose	Adverse Event (PT)	Bolus Start Date and Time	Date and Time of Onset	Study Day of SAE	Severity of Event	Protocol defined SAE of Special Interest	Relationship to Andexanet Alfa	Action taken with Andexanet	Outcome of SAE	Date of Outcome
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	深部静脈血栓症	[redacted]-18:36	[redacted]-13:25	10	Severe	Yes,Venous Thromboembolism	Unrelated	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
		深部静脈血栓症	[redacted]-18:36	[redacted]-15:08	27	Severe	Yes,Venous Thromboembolism	Unrelated	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	脳出血	[redacted]-21:58	[redacted]-03:00	2	Fatal	No	Unrelated	Not Applicable	Fatal	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	硬膜下血腫	[redacted]-05:40	[redacted]-12:00	14	Life Threatening	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	心筋虚血	[redacted]-00:45	[redacted]-00:51	2	Moderate	Yes,Myocardial Infarction	Unlikely	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	神経学的代償不全	[redacted]-19:51	[redacted]-17:32	4	Fatal	No	Unrelated	Not Applicable	Fatal	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	脳室内出血	[redacted]-18:13	[redacted]-08:44	2	Moderate	Yes,Re-bleeding	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]

Appendix 12: 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（14-505 試験）

Patient ID	Andexanet Dose	Adverse Event (PT)	Bolus Start Date and Time	Date and Time of Onset	Study Day of SAE	Severity of Event	Protocol defined SAE of Special Interest	Relationship to Andexanet Alfa	Action taken with Andexanet	Outcome of SAE	Date of Outcome
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	水頭症	[redacted]-15:23	[redacted]-18:05	1	Life Threatening	No	Unrelated	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
		神経学的代償不全	[redacted]-15:23	[redacted]-15:30	2	Life Threatening	No	Unrelated	Not Applicable	Fatal	[redacted]
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	埋込み部位感染	[redacted]-17:23	[redacted]-16:33	30	Moderate	No	Unrelated	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	肺塞栓症	[redacted]-17:14	[redacted]-15:38	24	Severe	Yes,Venous Thromboembolism	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
		慢性閉塞性肺疾患	[redacted]-17:14	[redacted]-10:00	40	Severe	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	呼吸不全	[redacted]-19:15	[redacted]-03:55	21	Fatal	No	Unrelated	Not Applicable	Fatal	[redacted]
		肺炎	[redacted]-19:15	[redacted]-03:55	21	Life Threatening	No	Unrelated	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	心肺停止	[redacted]-20:38	[redacted]-13:56	6	Life Threatening	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]

Appendix 12: 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（14-505 試験）

Patient ID	Andexanet Dose	Adverse Event (PT)	Bolus Start Date and Time	Date and Time of Onset	Study Day of SAE	Severity of Event	Protocol defined SAE of Special Interest	Relationship to Andexanet Alfa	Action taken with Andexanet	Outcome of SAE	Date of Outcome
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	虚血性脳卒中	[redacted]-17:47	[redacted]-	21	Fatal	Yes,Stroke	Unrelated	Not Applicable	Fatal	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	洞結節機能不全	[redacted]-09:06	[redacted]-14:38	27	Severe	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	呼吸不全	[redacted]-19:11	[redacted]-03:39	29	Life Threatening	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	うっ血性心不全	[redacted]-16:57	[redacted]-07:35	32	Severe	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	尿路感染	[redacted]-00:18	[redacted]-23:17	23	Moderate	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	死亡	[redacted]-16:15	[redacted]-	35	Fatal	No	Unrelated	Not Applicable	Fatal	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	急性呼吸不全	[redacted]-00:34	[redacted]-12:49	4	Life Threatening	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]

Appendix 12: 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（14-505 試験）

Patient ID	Andexanet Dose	Adverse Event (PT)	Bolus Start Date and Time	Date and Time of Onset	Study Day of SAE	Severity of Event	Protocol defined SAE of Special Interest	Relationship to Andexanet Alfa	Action taken with Andexanet	Outcome of SAE	Date of Outcome
		急性腎不全	[redacted]-00:34	[redacted]-07:12	4	Life Threatening	No	Possible	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	小脳虚血	[redacted]-12:18	[redacted]-03:01	18	Severe	Yes,Stroke	Unlikely	Not Applicable	Recovered/Resolved With Sequelae	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	トランスアミナーゼ上昇	[redacted]-13:40	[redacted]-09:53	27	Mild	No	Unlikely	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	冠動脈疾患	[redacted]-08:05	[redacted]-11:37	32	Severe	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	腎不全	[redacted]-07:56	[redacted]-20:50	14	Severe	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved With Sequelae	[redacted]
		便秘	[redacted]-07:56	[redacted]-07:38	35	Moderate	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	呼吸不全	[redacted]-14:49	[redacted]-03:00	9	Severe	No	Unlikely	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	硬膜下血腫	[redacted]-01:33	[redacted]-10:00	1	Moderate	No	Unrelated	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	

Appendix 12: 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（14-505 試験）

Patient ID	Andexanet Dose	Adverse Event (PT)	Bolus Start Date and Time	Date and Time of Onset	Study Day of SAE	Severity of Event	Protocol defined SAE of Special Interest	Relationship to Andexanet Alfa	Action taken with Andexanet	Outcome of SAE	Date of Outcome
		ヘパリン起因性血小板減少症	[redacted]-01:33	[redacted]-00:43	15	Mild	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	痙攣発作	[redacted]-00:05	[redacted]-09:11	2	Moderate	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved With Sequelae	[redacted]
		尿路性敗血症	[redacted]-00:05	[redacted]-	23	Severe	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	硬膜下蓄膿症	[redacted]-00:11	[redacted]-12:00	7	Fatal	No	Unrelated	Not Applicable	Fatal	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	心電図 QT 延長	[redacted]-17:38	[redacted]-	14	Moderate	No	Unrelated	Not Applicable	Unknown	
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	頚椎骨折	[redacted]-15:40	[redacted]-13:42	18	Severe	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	呼吸不全	[redacted]-23:46	[redacted]-00:00	15	Moderate	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]

Appendix 12: 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（14-505 試験）

Patient ID	Andexanet Dose	Adverse Event (PT)	Bolus Start Date and Time	Date and Time of Onset	Study Day of SAE	Severity of Event	Protocol defined SAE of Special Interest	Relationship to Andexanet Alfa	Action taken with Andexanet	Outcome of SAE	Date of Outcome
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	蜂巣炎	[redacted]-10:59	[redacted]-	32	Severe	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	頭痛	[redacted]-23:30	[redacted]-12:00	17	Moderate	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	虚血性脳卒中	[redacted]-22:30	[redacted]-04:00	2	Fatal	Yes,Stroke	Probable	Not Applicable	Fatal	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	突然死	[redacted]-13:53	[redacted]-14:10	1	Fatal	No	Possible	Drug Interrupted	Fatal	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	肺炎	[redacted]-18:28	[redacted]-10:09	3	Severe	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
		呼吸不全	[redacted]-18:28	[redacted]-11:00	4	Fatal	No	Unrelated	Not Applicable	Fatal	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	脳出血	[redacted]-09:51	[redacted]-11:03	1	Severe	No	Unlikely	Dose Not Changed	Not Recovered/Not Resolved	
		呼吸不全	[redacted]-09:51	[redacted]-	8	Fatal	No	Unrelated	Not Applicable	Fatal	[redacted]

Appendix 12: 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（14-505 試験）

Patient ID	Andexanet Dose	Adverse Event (PT)	Bolus Start Date and Time	Date and Time of Onset	Study Day of SAE	Severity of Event	Protocol defined SAE of Special Interest	Relationship to Andexanet Alfa	Action taken with Andexanet	Outcome of SAE	Date of Outcome
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	大腸出血	[redacted]-19:54	[redacted]-	5	Moderate	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
		動脈硬化症	[redacted]-19:54	[redacted]-	33	Fatal	No	Unlikely	Not Applicable	Fatal	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	頭蓋内静脈洞血栓症	[redacted]-15:27	[redacted]-13:08	27	Severe	Yes,Venous Thromboembolism	Unrelated	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
		脳血管発作	[redacted]-15:27	[redacted]-22:18	26	Moderate	Yes,Stroke	Unrelated	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
		痙攣発作	[redacted]-15:27	[redacted]-16:00	24	Moderate	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
		呼吸窮迫	[redacted]-15:27	[redacted]-16:00	24	Severe	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
		社会的入院	[redacted]-15:27	[redacted]-15:07	34	Mild	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	肺炎	[redacted]-13:40	[redacted]-08:07	19	Severe	No	Unrelated	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
		失神	[redacted]-13:40	[redacted]-08:07	19	Severe	No	Unrelated	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
		肺塞栓症	[redacted]-13:40	[redacted]-15:25	20	Life Threatening	Yes,Venous Thromboembolism	Unrelated	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
		心房血栓症	[redacted]-13:40	[redacted]-14:13	21	Life Threatening	No	Unrelated	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	

Appendix 12: 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（14-505 試験）

Patient ID	Andexanet Dose	Adverse Event (PT)	Bolus Start Date and Time	Date and Time of Onset	Study Day of SAE	Severity of Event	Protocol defined SAE of Special Interest	Relationship to Andexanet Alfa	Action taken with Andexanet	Outcome of SAE	Date of Outcome
		虚血性肝炎	[redacted]-13:40	[redacted]-06:51	21	Life Threatening	No	Unrelated	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
		深部静脈血栓症	[redacted]-13:40	[redacted]-10:00	21	Life Threatening	Yes,Venous Thromboembolism	Unrelated	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
		心原性ショック	[redacted]-13:40	[redacted]-13:00	21	Fatal	No	Unrelated	Not Applicable	Fatal	[redacted]
		心室血栓症	[redacted]-13:40	[redacted]-15:19	21	Life Threatening	No	Unrelated	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
		右室不全	[redacted]-13:40	[redacted]-15:19	21	Life Threatening	No	Unrelated	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	うっ血性心不全	[redacted]-04:11	[redacted]-19:23	17	Severe	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
		呼吸不全	[redacted]-04:11	[redacted]-11:10	19	Severe	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
		敗血症	[redacted]-04:11	[redacted]-15:58	19	Severe	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	肺塞栓症	[redacted]-10:45	[redacted]-20:18	20	Severe	Yes,Venous Thromboembolism	Unlikely	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
		尿路感染	[redacted]-10:45	[redacted]-18:44	12	Severe	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]

Appendix 12: 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（14-505 試験）

Patient ID	Andexanet Dose	Adverse Event (PT)	Bolus Start Date and Time	Date and Time of Onset	Study Day of SAE	Severity of Event	Protocol defined SAE of Special Interest	Relationship to Andexanet Alfa	Action taken with Andexanet	Outcome of SAE	Date of Outcome
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	胃腸出血	[redacted]-14:28	[redacted]-12:34	17	Life Threatening	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	肺炎	[redacted]-17:00	[redacted]-16:02	4	Fatal	No	Unrelated	Not Applicable	Fatal	[redacted]
		低酸素症	[redacted]-17:00	[redacted]-16:02	4	Life Threatening	No	Unrelated	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
		敗血症性ショック	[redacted]-17:00	[redacted]-07:44	13	Life Threatening	No	Unrelated	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
		急性肺水腫	[redacted]-17:00	[redacted]-16:02	4	Severe	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved With Sequelae	[redacted]
		肺水腫	[redacted]-17:00	[redacted]-16:02	4	Life Threatening	No	Unrelated	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	精神状態変化	[redacted]-17:00	[redacted]-07:17	2	Severe	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
		急性呼吸不全	[redacted]-17:00	[redacted]-07:00	2	Life Threatening	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
		呼吸窮迫	[redacted]-17:00	[redacted]-09:28	13	Life Threatening	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]

Appendix 12: 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（14-505 試験）

Patient ID	Andexanet Dose	Adverse Event (PT)	Bolus Start Date and Time	Date and Time of Onset	Study Day of SAE	Severity of Event	Protocol defined SAE of Special Interest	Relationship to Andexanet Alfa	Action taken with Andexanet	Outcome of SAE	Date of Outcome
		白血球増加症	[redacted]-17:00	[redacted]-16:55	1	Moderate	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	硬膜下血腫	[redacted]-00:52	[redacted]-12:28	9	Moderate	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	心原性ショック	[redacted]-15:07	[redacted]-09:00	17	Fatal	No	Unrelated	Not Applicable	Fatal	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	急性心筋梗塞	[redacted]-12:33	[redacted]-11:01	2	Life Threatening	Yes,Myocardial Infarction	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
		心停止	[redacted]-12:33	[redacted]-11:01	2	Life Threatening	No	Unrelated	Not Applicable	Fatal	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	意識レベルの低下	[redacted]-10:44	[redacted]-01:30	2	Severe	No	Possible	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
		脳梗塞	[redacted]-10:44	[redacted]-04:59	6	Severe	Yes,Stroke	Possible	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	貧血	[redacted]-14:46	[redacted]-14:36	31	Mild	No	Unrelated	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	

Appendix 12: 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（14-505 試験）

Patient ID	Andexanet Dose	Adverse Event (PT)	Bolus Start Date and Time	Date and Time of Onset	Study Day of SAE	Severity of Event	Protocol defined SAE of Special Interest	Relationship to Andexanet Alfa	Action taken with Andexanet	Outcome of SAE	Date of Outcome
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	肺塞栓症	[redacted]-18:00	[redacted]-22:24	1	Severe	Yes,Venous Thromboembolism	Possible	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
		深部静脈血栓症	[redacted]-18:00	[redacted]-01:50	18	Mild	Yes,Venous Thromboembolism	Possible	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
		心筋梗塞	[redacted]-18:00	[redacted]-08:23	3	Moderate	Yes,Myocardial Infarction	Possible	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
		虚血性脳卒中	[redacted]-18:00	[redacted]-10:37	3	Severe	Yes,Stroke	Possible	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	脳梗塞	[redacted]-18:43	[redacted]-07:54	7	Severe	Yes,Stroke	Possible	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	動脈硬化症	[redacted]-04:45	[redacted]-22:20	29	Fatal	No	Unrelated	Not Applicable	Fatal	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	うっ血性心不全	[redacted]-14:37	[redacted]-10:37	12	Fatal	No	Unrelated	Not Applicable	Fatal	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	低血圧	[redacted]-21:23	[redacted]-13:28	10	Severe	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]

Appendix 12: 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（14-505 試験）

Patient ID	Andexanet Dose	Adverse Event (PT)	Bolus Start Date and Time	Date and Time of Onset	Study Day of SAE	Severity of Event	Protocol defined SAE of Special Interest	Relationship to Andexanet Alfa	Action taken with Andexanet	Outcome of SAE	Date of Outcome
		心筋虚血	[redacted]-21:23	[redacted]-13:28	10	Mild	Yes,Myocardial Infarction	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	遠隔転移を伴う前立腺癌	[redacted]-11:36	[redacted]-	1	Fatal	No	Unlikely	Not Applicable	Fatal	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	歩行障害	[redacted]-12:06	[redacted]-07:00	9	Moderate	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	脳室内出血	[redacted]-00:00	[redacted]-16:00	4	Moderate	No	Unlikely	Not Applicable	Recovered/Resolved With Sequelae	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	頭蓋内静脈洞血栓症	[redacted]-13:28	[redacted]-12:00	12	Life Threatening	Yes,Venous Thromboembolism	Possible	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	消化管間質性腫瘍	[redacted]-21:11	[redacted]-10:49	2	Moderate	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	深部静脈血栓症	[redacted]-19:19	[redacted]-12:00	15	Mild	Yes,Venous Thromboembolism	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved With Sequelae	[redacted]

Appendix 12: 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（14-505 試験）

Patient ID	Andexanet Dose	Adverse Event (PT)	Bolus Start Date and Time	Date and Time of Onset	Study Day of SAE	Severity of Event	Protocol defined SAE of Special Interest	Relationship to Andexanet Alfa	Action taken with Andexanet	Outcome of SAE	Date of Outcome
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	敗血症性ショック	[redacted]-00:54	[redacted]-06:04	4	Life Threatening	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
		腹痛	[redacted]-00:54	[redacted]-	29	Moderate	No	Unrelated	Dose Not Changed	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	脳室内出血	[redacted]-01:50	[redacted]-08:53	1	Mild	No	Unrelated	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
		敗血症性ショック	[redacted]-01:50	[redacted]-08:04	22	Fatal	No	Unrelated	Not Applicable	Fatal	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	心房細動	[redacted]-19:01	[redacted]-22:48	3	Severe	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	脳浮腫	[redacted]-18:12	[redacted]-	7	Life Threatening	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved With Sequelae	[redacted]
		深部静脈血栓症	[redacted]-18:12	[redacted]-09:44	15	Severe	Yes,Venous Thromboembolism	Possible	Not Applicable	Recovered/Resolved With Sequelae	[redacted]
		肺塞栓症	[redacted]-18:12	[redacted]-	24	Severe	Yes,Venous Thromboembolism	Possible	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	

Appendix 12: 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（14-505 試験）

Patient ID	Andexanet Dose	Adverse Event (PT)	Bolus Start Date and Time	Date and Time of Onset	Study Day of SAE	Severity of Event	Protocol defined SAE of Special Interest	Relationship to Andexanet Alfa	Action taken with Andexanet	Outcome of SAE	Date of Outcome
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	虚血性脳卒中	[redacted]-17:50	[redacted]-05:30	12	Fatal	Yes,Stroke	Unlikely	Not Applicable	Fatal	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	気道感染	[redacted]-14:25	[redacted]-08:00	2	Fatal	No	Unrelated	Not Applicable	Fatal	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	全身健康状態低下	[redacted]-15:40	[redacted]-15:00	16	Fatal	No	Unrelated	Not Applicable	Fatal	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	全身健康状態低下	[redacted]-14:22	[redacted]-08:00	25	Severe	No	Unlikely	Not Applicable	Fatal	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	心不全	[redacted]-13:18	[redacted]-17:21	12	Life Threatening	No	Unrelated	Not Applicable	Fatal	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	出血性ショック	[redacted]-17:06	[redacted]-11:05	3	Fatal	No	Unrelated	Not Applicable	Fatal	[redacted]
		急性心筋梗塞	[redacted]-17:06	[redacted]-21:32	1	Life Threatening	Yes,Myocardial Infarction	Unrelated	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	

Appendix 12: 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（14-505 試験）

Patient ID	Andexanet Dose	Adverse Event (PT)	Bolus Start Date and Time	Date and Time of Onset	Study Day of SAE	Severity of Event	Protocol defined SAE of Special Interest	Relationship to Andexanet Alfa	Action taken with Andexanet	Outcome of SAE	Date of Outcome
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	硬膜下血腫	[redacted]-12:20	[redacted]-07:00	3	Life Threatening	No	Unrelated	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
		気管切開部位感染	[redacted]-12:20	[redacted]-07:00	21	Fatal	No	Unrelated	Not Applicable	Fatal	[redacted]
		リンパ節症	[redacted]-12:20	[redacted]-12:51	21	Severe	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	多臓器不全	[redacted]-17:27	[redacted]-01:23	3	Fatal	No	Unrelated	Not Applicable	Fatal	[redacted]
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	脳室ドレナージ	[redacted]-15:00	[redacted]-16:10	1	Severe	No	Unrelated	Dose Not Changed	Recovered/Resolved	[redacted]
		気管切開	[redacted]-15:00	[redacted]-15:00	8	Severe	No	Unrelated	Dose Not Changed	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	退形成星細胞腫	[redacted]-09:10	[redacted]-17:18	19	Severe	No	Unrelated	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	膵癌	[redacted]-11:04	[redacted]-	22	Fatal	No	Unrelated	Not Applicable	Fatal	[redacted]

Appendix 12: 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（14-505 試験）

Patient ID	Andexanet Dose	Adverse Event (PT)	Bolus Start Date and Time	Date and Time of Onset	Study Day of SAE	Severity of Event	Protocol defined SAE of Special Interest	Relationship to Andexanet Alfa	Action taken with Andexanet	Outcome of SAE	Date of Outcome
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	胃腸出血	[redacted]-19:49	[redacted]-10:11	5	Severe	No	Unrelated	Dose Not Changed	Recovered/Resolved	[redacted]
		胃腸出血	[redacted]-19:49	[redacted]-13:25	17	Severe	No	Unrelated	Dose Not Changed	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	脳血管発作	[redacted]-14:30	[redacted]-16:17	1	Fatal	Yes,Stroke	Probable	Drug Interrupted	Fatal	[redacted]
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	心房粗動	[redacted]-17:50	[redacted]-00:00	17	Severe	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
		心不全	[redacted]-17:50	[redacted]-00:00	23	Life Threatening	No	Unrelated	Not Applicable	Fatal	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	頭蓋内出血	[redacted]-19:55	[redacted]-14:33	2	Mild	Yes,Re-bleeding	Unlikely	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	神経学的代償不全	[redacted]-12:00	[redacted]-03:00	2	Life Threatening	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	心突然死	[redacted]-11:50	[redacted]-19:20	20	Fatal	No	Unrelated	Not Applicable	Fatal	[redacted]

Appendix 12: 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（14-505 試験）

Patient ID	Andexanet Dose	Adverse Event (PT)	Bolus Start Date and Time	Date and Time of Onset	Study Day of SAE	Severity of Event	Protocol defined SAE of Special Interest	Relationship to Andexanet Alfa	Action taken with Andexanet	Outcome of SAE	Date of Outcome
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	肺炎	[redacted]-09:00	[redacted]-	12	Fatal	No	Unrelated	Not Applicable	Fatal	[redacted]
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	心不全	[redacted]-12:46	[redacted]-05:50	14	Fatal	No	Unrelated	Not Applicable	Fatal	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	右室不全	[redacted]-13:50	[redacted]-04:00	10	Fatal	No	Unrelated	Not Applicable	Fatal	[redacted]
		呼吸性アシドーシス	[redacted]-13:50	[redacted]-04:00	2	Life Threatening	No	Unrelated	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	急性心筋梗塞	[redacted]-22:20	[redacted]-23:11	1	Life Threatening	Yes,Myocardial Infarction	Probable	Drug Interrupted	Recovered/Resolved With Sequelae	[redacted]
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	膀胱癌	[redacted]-09:37	[redacted]-09:12	23	Severe	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved With Sequelae	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	全身健康状態低下	[redacted]-22:34	[redacted]-11:02	5	Severe	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]

Appendix 12: 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（14-505 試験）

Patient ID	Andexanet Dose	Adverse Event (PT)	Bolus Start Date and Time	Date and Time of Onset	Study Day of SAE	Severity of Event	Protocol defined SAE of Special Interest	Relationship to Andexanet Alfa	Action taken with Andexanet	Outcome of SAE	Date of Outcome
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	眼感染	[redacted]-13:31	[redacted]-10:27	26	Severe	No	Unlikely	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
		右室不全	[redacted]-13:31	[redacted]-05:13	32	Moderate	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	急性心筋梗塞	[redacted]-17:30	[redacted]-21:19	11	Moderate	Yes,Myocardial Infarction	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	上部消化管出血	[redacted]-23:58	[redacted]-18:50	26	Severe	No	Unrelated	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	誤嚥性肺炎	[redacted]-10:40	[redacted]-18:04	8	Severe	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	胃腸出血	[redacted]-16:50	[redacted]-12:36	20	Severe	No	Unrelated	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	虚血性脳卒中	[redacted]-14:24	[redacted]-20:30	16	Fatal	Yes,Stroke	Possible	Not Applicable	Fatal	[redacted]

Appendix 12: 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（14-505 試験）

Patient ID	Andexanet Dose	Adverse Event (PT)	Bolus Start Date and Time	Date and Time of Onset	Study Day of SAE	Severity of Event	Protocol defined SAE of Special Interest	Relationship to Andexanet Alfa	Action taken with Andexanet	Outcome of SAE	Date of Outcome
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	爪囲炎	[redacted]-18:17	[redacted]-14:09	10	Severe	No	Unrelated	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
		腰椎骨折	[redacted]-18:17	[redacted]-11:34	16	Severe	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	ブドウ球菌性敗血症	[redacted]-21:40	[redacted]-14:24	6	Severe	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	頭蓋内出血	[redacted]-11:17	[redacted]-12:00	1	Life Threatening	No	Unrelated	Dose Not Changed	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	徐脈	[redacted]-13:05	[redacted]-14:30	1	Severe	No	Possible	Dose Not Changed	Not Recovered/Not Resolved	
		心停止	[redacted]-13:05	[redacted]-19:00	1	Fatal	No	Unrelated	Not Applicable	Fatal	[redacted]
		低血圧	[redacted]-13:05	[redacted]-14:30	1	Severe	No	Possible	Dose Not Changed	Not Recovered/Not Resolved	
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	頭蓋内出血	[redacted]-01:58	[redacted]-04:30	1	Fatal	No	Unrelated	Dose Not Changed	Fatal	[redacted]

Appendix 12: 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（14-505 試験）

Patient ID	Andexanet Dose	Adverse Event (PT)	Bolus Start Date and Time	Date and Time of Onset	Study Day of SAE	Severity of Event	Protocol defined SAE of Special Interest	Relationship to Andexanet Alfa	Action taken with Andexanet	Outcome of SAE	Date of Outcome
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	心筋梗塞	[redacted]-16:00	[redacted]-22:00	1	Life Threatening	Yes,Myocardial Infarction	Possible	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
		一過性脳虚血発作	[redacted]-16:00	[redacted]-18:00	10	Mild	Yes,Transient Ischemic Att	Unlikely	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	肺塞栓症	[redacted]-05:35	[redacted]-	10	Life Threatening	Yes,Venous Thromboembolism	Possible	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	心房血栓症	[redacted]-15:31	[redacted]-	7	Severe	Yes,Arterial Systemic Embo	Possible	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
		敗血症	[redacted]-15:31	[redacted]-	22	Fatal	No	Unrelated	Not Applicable	Fatal	[redacted]
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	肺炎	[redacted]-12:26	[redacted]-	2	Life Threatening	No	Unrelated	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
		遠隔転移を伴う肺癌	[redacted]-12:26	[redacted]-13:40	2	Severe	No	Unrelated	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
		多臓器不全	[redacted]-12:26	[redacted]-02:45	7	Fatal	No	Unrelated	Not Applicable	Fatal	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	脳ヘルニア	[redacted]-06:54	[redacted]-01:10	15	Fatal	No	Unrelated	Not Applicable	Fatal	[redacted]

Appendix 12: 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（14-505 試験）

Patient ID	Andexanet Dose	Adverse Event (PT)	Bolus Start Date and Time	Date and Time of Onset	Study Day of SAE	Severity of Event	Protocol defined SAE of Special Interest	Relationship to Andexanet Alfa	Action taken with Andexanet	Outcome of SAE	Date of Outcome
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	トロポニンI増加	[redacted]-16:55	[redacted]-05:20	2	Moderate	No	Possible	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
		敗血症	[redacted]-16:55	[redacted]-16:46	16	Fatal	No	Unlikely	Not Applicable	Fatal	[redacted]
		急性腹症	[redacted]-16:55	[redacted]-	16	Life Threatening	No	Unlikely	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	誤嚥性肺炎	[redacted]-20:35	[redacted]-	17	Fatal	No	Unrelated	Not Applicable	Fatal	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	呼吸不全	[redacted]-19:38	[redacted]-14:11	12	Fatal	No	Unrelated	Not Applicable	Fatal	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	頚動脈瘤	[redacted]-22:15	[redacted]-12:13	6	Moderate	No	Unrelated	Dose Not Changed	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	脳虚血	[redacted]-21:32	[redacted]-08:32	4	Fatal	Yes,Stroke	Possible	Not Applicable	Fatal	[redacted]
		頭蓋内出血	[redacted]-21:32	[redacted]-08:32	4	Life Threatening	Yes,Stroke	Unrelated	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	

Appendix 12: 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（14-505 試験）

Patient ID	Andexanet Dose	Adverse Event (PT)	Bolus Start Date and Time	Date and Time of Onset	Study Day of SAE	Severity of Event	Protocol defined SAE of Special Interest	Relationship to Andexanet Alfa	Action taken with Andexanet	Outcome of SAE	Date of Outcome
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	失神	[redacted]-12:50	[redacted]-15:58	29	Mild	No	Unrelated	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	栄養障害	[redacted]-09:35	[redacted]-12:00	30	Moderate	No	Unrelated	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	肺炎	[redacted]-20:05	[redacted]-14:30	2	Severe	No	Unrelated	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
		敗血症	[redacted]-20:05	[redacted]-09:02	13	Fatal	No	Unrelated	Not Applicable	Fatal	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	身体疾患による精神障害	[redacted]-10:34	[redacted]-	25	Moderate	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	呼吸不全	[redacted]-00:09	[redacted]-20:11	10	Life Threatening	No	Unrelated	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	心不全	[redacted]-18:52	[redacted]-05:50	5	Fatal	No	Unrelated	Not Applicable	Fatal	[redacted]

Appendix 12: 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（14-505 試験）

Patient ID	Andexanet Dose	Adverse Event (PT)	Bolus Start Date and Time	Date and Time of Onset	Study Day of SAE	Severity of Event	Protocol defined SAE of Special Interest	Relationship to Andexanet Alfa	Action taken with Andexanet	Outcome of SAE	Date of Outcome
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	急性腎不全	[redacted]-13:30	[redacted]-13:00	3	Severe	No	Unrelated	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	肺炎	[redacted]-15:00	[redacted]-	5	Fatal	No	Unrelated	Not Applicable	Fatal	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	肺炎	[redacted]-15:30	[redacted]-	3	Fatal	No	Unrelated	Not Applicable	Fatal	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	誤嚥性肺炎	[redacted]-03:28	[redacted]-14:00	2	Fatal	No	Unrelated	Not Applicable	Fatal	[redacted]
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	誤嚥性肺炎	[redacted]-16:14	[redacted]-08:00	3	Fatal	No	Unrelated	Not Applicable	Fatal	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	心筋梗塞	[redacted]-12:15	[redacted]-07:29	2	Life Threatening	Yes,Myocardial Infarction	Unlikely	Not Applicable	Fatal	[redacted]
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	肺炎	[redacted]-15:22	[redacted]-	10	Moderate	No	Unrelated	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	

Appendix 12: 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（14-505 試験）

Patient ID	Andexanet Dose	Adverse Event (PT)	Bolus Start Date and Time	Date and Time of Onset	Study Day of SAE	Severity of Event	Protocol defined SAE of Special Interest	Relationship to Andexanet Alfa	Action taken with Andexanet	Outcome of SAE	Date of Outcome
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	心不全	[redacted]-10:51	[redacted]-17:15	4	Fatal	No	Possible	Not Applicable	Fatal	[redacted]
		心筋梗塞	[redacted]-10:51	[redacted]-08:00	4	Life Threatening	Yes,Myocardial Infarction	Possible	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	肺炎	[redacted]-11:15	[redacted]-11:23	3	Moderate	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	筋骨格痛	[redacted]-13:10	[redacted]-13:53	15	Severe	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	硬膜下血腫	[redacted]-14:41	[redacted]-18:42	12	Moderate	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	脳梗塞	[redacted]-16:44	[redacted]-09:11	14	Severe	Yes,Stroke	Unlikely	Not Applicable	Recovered/Resolved With Sequelae	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	脳底動脈血栓症	[redacted]-14:09	[redacted]-08:15	23	Fatal	Yes,Stroke	Unrelated	Not Applicable	Fatal	[redacted]

Appendix 12: 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（14-505 試験）

Patient ID	Andexanet Dose	Adverse Event (PT)	Bolus Start Date and Time	Date and Time of Onset	Study Day of SAE	Severity of Event	Protocol defined SAE of Special Interest	Relationship to Andexanet Alfa	Action taken with Andexanet	Outcome of SAE	Date of Outcome
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	脳圧迫	[redacted]-16:24	[redacted]-	14	Fatal	No	Unrelated	Not Applicable	Fatal	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	心原性ショック	[redacted]-13:35	[redacted]-21:25	1	Fatal	No	Unrelated	Dose Not Changed	Fatal	[redacted]
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	脳血管発作	[redacted]-20:50	[redacted]-03:30	2	Moderate	Yes,Stroke	Probable	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	肺炎	[redacted]-10:07	[redacted]-09:30	2	Life Threatening	No	Unlikely	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
		虚血性脳卒中	[redacted]-10:07	[redacted]-09:30	5	Fatal	Yes,Stroke	Possible	Not Applicable	Fatal	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	虚血性脳卒中	[redacted]-17:13	[redacted]-20:08	1	Mild	Yes,Stroke	Probable	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	脳浮腫	[redacted]-17:04	[redacted]-20:00	3	Moderate	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]

Appendix 12: 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（14-505 試験）

Patient ID	Andexanet Dose	Adverse Event (PT)	Bolus Start Date and Time	Date and Time of Onset	Study Day of SAE	Severity of Event	Protocol defined SAE of Special Interest	Relationship to Andexanet Alfa	Action taken with Andexanet	Outcome of SAE	Date of Outcome
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	尿閉	[redacted]-11:30	[redacted]-15:00	1	Moderate	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	脳血管発作	[redacted]-12:12	[redacted]-08:02	2	Fatal	Yes,Stroke	Possible	Not Applicable	Fatal	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	脳虚血	[redacted]-13:34	[redacted]-15:49	16	Mild	Yes,Stroke	Possible	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	敗血症性ショック	[redacted]-17:45	[redacted]-20:00	5	Fatal	No	Unrelated	Not Applicable	Fatal	[redacted]
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	心不全	[redacted]-12:23	[redacted]-09:30	20	Fatal	No	Unrelated	Not Applicable	Fatal	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	頭蓋内出血	[redacted]-14:59	[redacted]-19:16	1	Fatal	Yes,Re-bleeding	Unrelated	Not Applicable	Fatal	[redacted]
		虚血性脳卒中	[redacted]-14:59	[redacted]-11:54	2	Severe	Yes,Stroke	Possible	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	

Appendix 12: 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（14-505 試験）

Patient ID	Andexanet Dose	Adverse Event (PT)	Bolus Start Date and Time	Date and Time of Onset	Study Day of SAE	Severity of Event	Protocol defined SAE of Special Interest	Relationship to Andexanet Alfa	Action taken with Andexanet	Outcome of SAE	Date of Outcome
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	意識レベルの低下	[redacted]-16:17	[redacted]-21:30	1	Severe	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved With Sequelae	[redacted]
		肺塞栓症	[redacted]-16:17	[redacted]-13:00	15	Life Threatening	Yes,Venous Thromboembolism	Possible	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	虚血性脳卒中	[redacted]-02:50	[redacted]-11:00	25	Severe	Yes,Stroke	Unlikely	Not Applicable	Recovered/Resolved With Sequelae	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	肺塞栓症	[redacted]-22:37	[redacted]-	31	Severe	Yes,Venous Thromboembolism	Unlikely	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
		肺炎	[redacted]-22:37	[redacted]-	13	Moderate	No	Unlikely	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	脳血管発作	[redacted]-15:10	[redacted]-	18	Fatal	No	Unrelated	Not Applicable	Fatal	[redacted]
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	脳血管発作	[redacted]-23:33	[redacted]-15:19	3	Mild	Yes,Stroke	Possible	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	

Appendix 12: 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（14-505 試験）

Patient ID	Andexanet Dose	Adverse Event (PT)	Bolus Start Date and Time	Date and Time of Onset	Study Day of SAE	Severity of Event	Protocol defined SAE of Special Interest	Relationship to Andexanet Alfa	Action taken with Andexanet	Outcome of SAE	Date of Outcome
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	塞栓性脳卒中	[redacted]-22:06	[redacted]-08:00	2	Severe	Yes,Stroke	Possible	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
		肺炎	[redacted]-22:06	[redacted]-08:00	2	Fatal	No	Unrelated	Not Applicable	Fatal	[redacted]
		てんかん	[redacted]-22:06	[redacted]-01:00	13	Severe	No	Unrelated	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	中枢神経系脳室炎	[redacted]-11:45	[redacted]-	7	Severe	No	Unrelated	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
		心筋梗塞	[redacted]-11:45	[redacted]-05:37	4	Severe	Yes,Myocardial Infarction	Possible	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
		呼吸不全	[redacted]-11:45	[redacted]-13:55	14	Fatal	No	Unrelated	Not Applicable	Fatal	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	呼吸停止	[redacted]-21:40	[redacted]-10:45	2	Fatal	No	Unrelated	Not Applicable	Fatal	[redacted]
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	レンサ球菌性敗血症	[redacted]-12:31	[redacted]-09:10	3	Moderate	No	Unlikely	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
		肺炎	[redacted]-12:31	[redacted]-	11	Life Threatening	No	Unlikely	Not Applicable	Unknown	
		多臓器不全	[redacted]-12:31	[redacted]-00:36	15	Fatal	No	Unrelated	Not Applicable	Fatal	[redacted]

Appendix 12: 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（14-505 試験）

Patient ID	Andexanet Dose	Adverse Event (PT)	Bolus Start Date and Time	Date and Time of Onset	Study Day of SAE	Severity of Event	Protocol defined SAE of Special Interest	Relationship to Andexanet Alfa	Action taken with Andexanet	Outcome of SAE	Date of Outcome
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	脳出血	[redacted]-18:23	[redacted]-11:05	31	Severe	Yes,Stroke	Unlikely	Not Applicable	Fatal	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	脳血管発作	[redacted]-12:29	[redacted]-09:00	7	Fatal	Yes,Stroke	Unrelated	Not Applicable	Fatal	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	肺炎	[redacted]-00:36	[redacted]-14:44	4	Moderate	No	Unlikely	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	硬膜下血腫	[redacted]-16:22	[redacted]-15:50	1	Life Threatening	No	Unlikely	Dose Not Changed	Recovered/Resolved With Sequelae	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	意識変容状態	[redacted]-19:05	[redacted]-00:30	3	Life Threatening	No	Unlikely	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	一過性脳虚血発作	[redacted]-01:12	[redacted]-16:00	15	Severe	Yes,Transient Ischemic Att	Possible	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	大動脈十二指腸瘻	[redacted]-22:27	[redacted]-11:50	3	Moderate	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]

Appendix 12: 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（14-505 試験）

Patient ID	Andexanet Dose	Adverse Event (PT)	Bolus Start Date and Time	Date and Time of Onset	Study Day of SAE	Severity of Event	Protocol defined SAE of Special Interest	Relationship to Andexanet Alfa	Action taken with Andexanet	Outcome of SAE	Date of Outcome
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	神経学的代償不全	[redacted]-13:07	[redacted]-14:11	1	Life Threatening	No	Unlikely	Dose Not Changed	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	注入に伴う反応	[redacted]-02:00	[redacted]-03:15	1	Moderate	Yes,Infusion Reaction	Probable	Drug Interrupted	Recovered/Resolved	[redacted]
		房室ブロック	[redacted]-02:00	[redacted]-21:38	21	Mild	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	硬膜下血腫	[redacted]-18:06	[redacted]-17:28	28	Moderate	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	腸骨動脈閉塞	[redacted]-23:55	[redacted]-20:06	7	Mild	No	Possible	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	大脳基底核出血	[redacted]-11:48	[redacted]-04:21	3	Life Threatening	Yes,Stroke	Unrelated	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
		脳梗塞	[redacted]-11:48	[redacted]-15:33	6	Fatal	Yes,Stroke	Unlikely	Not Applicable	Fatal	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	胸水	[redacted]-23:25	[redacted]-10:43	35	Fatal	No	Unlikely	Not Applicable	Fatal	[redacted]

Appendix 12: 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（14-505 試験）

Patient ID	Andexanet Dose	Adverse Event (PT)	Bolus Start Date and Time	Date and Time of Onset	Study Day of SAE	Severity of Event	Protocol defined SAE of Special Interest	Relationship to Andexanet Alfa	Action taken with Andexanet	Outcome of SAE	Date of Outcome
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	下気道感染	[redacted]-14:03	[redacted]-15:55	9	Moderate	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	肺炎	[redacted]-15:05	[redacted]-02:27	12	Life Threatening	No	Unrelated	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
		心房細動	[redacted]-15:05	[redacted]-03:00	19	Fatal	No	Unrelated	Not Applicable	Fatal	[redacted]
		敗血症	[redacted]-15:05	[redacted]-03:00	19	Life Threatening	No	Unlikely	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	直腸出血	[redacted]-10:17	[redacted]-15:00	16	Moderate	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	急性心筋梗塞	[redacted]-13:20	[redacted]-22:00	1	Severe	Yes,Myocardial Infarction	Possible	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
		心房細動	[redacted]-13:20	[redacted]-11:22	11	Moderate	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	誤嚥性肺炎	[redacted]-15:15	[redacted]-16:16	6	Life Threatening	No	Unlikely	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
		敗血症	[redacted]-15:15	[redacted]-16:16	6	Fatal	No	Unrelated	Not Applicable	Fatal	[redacted]

Appendix 12: 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（14-505 試験）

Patient ID	Andexanet Dose	Adverse Event (PT)	Bolus Start Date and Time	Date and Time of Onset	Study Day of SAE	Severity of Event	Protocol defined SAE of Special Interest	Relationship to Andexanet Alfa	Action taken with Andexanet	Outcome of SAE	Date of Outcome
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	肺炎	[redacted]-20:00	[redacted]-11:39	3	Moderate	No	Unlikely	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
		痙攣発作	[redacted]-20:00	[redacted]-23:24	4	Moderate	No	Unlikely	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
		蜂巣炎	[redacted]-20:00	[redacted]-23:16	19	Moderate	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
		下痢	[redacted]-20:00	[redacted]-15:26	23	Mild	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
		肺炎	[redacted]-20:00	[redacted]-14:37	39	Moderate	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	脳出血	[redacted]-15:30	[redacted]-19:09	1	Life Threatening	Yes,Stroke	Unlikely	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
		出血性卒中	[redacted]-15:30	[redacted]-10:32	9	Fatal	No	Unlikely	Not Applicable	Fatal	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	誤嚥性肺炎	[redacted]-11:32	[redacted]-15:00	20	Fatal	No	Unlikely	Not Applicable	Fatal	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	高血圧	[redacted]-20:20	[redacted]-08:00	13	Moderate	No	Unlikely	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
		肝機能検査異常	[redacted]-20:20	[redacted]-06:12	13	Moderate	No	Unlikely	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
		上部消化管出血	[redacted]-20:20	[redacted]-04:20	25	Moderate	No	Unlikely	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]

Appendix 12: 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（14-505 試験）

Patient ID	Andexanet Dose	Adverse Event (PT)	Bolus Start Date and Time	Date and Time of Onset	Study Day of SAE	Severity of Event	Protocol defined SAE of Special Interest	Relationship to Andexanet Alfa	Action taken with Andexanet	Outcome of SAE	Date of Outcome
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	誤嚥性肺炎	[redacted]-11:30	[redacted]-18:35	1	Fatal	No	Unlikely	Not Applicable	Fatal	[redacted]
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	硬膜下血腫	[redacted]-15:40	[redacted]-14:17	8	Life Threatening	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	尿路感染	[redacted]-16:50	[redacted]-22:06	16	Mild	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
		低カリウム血症	[redacted]-16:50	[redacted]-22:32	33	Mild	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
		糞塊	[redacted]-16:50	[redacted]-21:34	17	Mild	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	痙攣発作	[redacted]-18:56	[redacted]-15:20	10	Moderate	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
		下気道感染	[redacted]-18:56	[redacted]-14:00	11	Moderate	No	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
		虚血性脳卒中	[redacted]-18:56	[redacted]-12:43	11	Severe	Yes,Stroke	Unlikely	Not Applicable	Recovered/Resolved With Sequelae	[redacted]
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	脳血腫	[redacted]-11:55	[redacted]-12:34	1	Life Threatening	No	Unlikely	Dose Not Changed	Not Recovered/Not Resolved	

Appendix 12: 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（14-505 試験）

Patient ID	Andexanet Dose	Adverse Event (PT)	Bolus Start Date and Time	Date and Time of Onset	Study Day of SAE	Severity of Event	Protocol defined SAE of Special Interest	Relationship to Andexanet Alfa	Action taken with Andexanet	Outcome of SAE	Date of Outcome
		脳室拡張	[redacted]-11:55	[redacted]-02:23	2	Fatal	No	Unlikely	Not Applicable	Fatal	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	顔面不全麻痺	[redacted]-12:57	[redacted]-11:17	8	Mild	No	Unlikely	Not Applicable	Recovered/Resolved	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	脳血管発作	[redacted]-12:09	[redacted]-20:05	15	Severe	Yes,Stroke	Unrelated	Not Applicable	Recovered/Resolved With Sequelae	[redacted]
		脳出血	[redacted]-12:09	[redacted]-14:32	34	Severe	Yes,Stroke	Unlikely	Not Applicable	Recovered/Resolved With Sequelae	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	多臓器不全	[redacted]-19:05	[redacted]-04:30	9	Fatal	No	Unrelated	Not Applicable	Fatal	[redacted]
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	くも膜下出血	[redacted]-17:15	[redacted]-20:46	1	Severe	No	Unrelated	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	てんかん重積状態	[redacted]-11:40	[redacted]-	23	Moderate	No	Unrelated	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	脳梗塞	[redacted]-17:05	[redacted]-07:34	2	Severe	Yes,Stroke	Possible	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	

Appendix 12: 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（14-505 試験）

Patient ID	Andexanet Dose	Adverse Event (PT)	Bolus Start Date and Time	Date and Time of Onset	Study Day of SAE	Severity of Event	Protocol defined SAE of Special Interest	Relationship to Andexanet Alfa	Action taken with Andexanet	Outcome of SAE	Date of Outcome
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	硬膜下血腫	[redacted]-18:10	[redacted]-17:07	30	Moderate	No	Unrelated	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved	
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	肺炎	[redacted]-11:01	[redacted]-14:00	4	Severe	No	Unlikely	Not Applicable	Unknown	
		呼吸不全	[redacted]-11:01	[redacted]-10:30	22	Fatal	No	Unlikely	Not Applicable	Fatal	[redacted]

CSR = Clinical study report; ID = Identification; IV = Intravenous; PT = Preferred term; SAE = Serious adverse event.
有害事象名は MedDRA バージョン 18.0 を用いて読み替え、MedDRA/J バージョン 18.0 を用いて翻訳した。
Source: 14-505 study CSR Listing 16.2.7.3

Appendix 13: 治験薬と関連のある重篤な有害事象（14-505 試験：安全性解析対象集団、全体集団）

MedDRA Primary System Organ Class Preferred Term	All Patients (N=477) n (%)
Patients with Related SAE	34 (7.1)
神経系障害	18 (3.8)
虚血性脳卒中	6 (1.3)
脳血管発作	4 (0.8)
脳梗塞	3 (0.6)
脳虚血	2 (0.4)
意識レベルの低下	1 (0.2)
塞栓性脳卒中	1 (0.2)
頭蓋内静脈洞血栓症	1 (0.2)
一過性脳虚血発作	1 (0.2)
心臓障害	9 (1.9)
心筋梗塞	4 (0.8)
急性心筋梗塞	2 (0.4)
心房血栓症	1 (0.2)
徐脈	1 (0.2)
心停止	1 (0.2)
心不全	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (0.8)
肺塞栓症	4 (0.8)
血管障害	4 (0.8)
深部静脈血栓症	2 (0.4)
低血圧	1 (0.2)
腸骨動脈閉塞	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.2)
突然死	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.2)
注入に伴う反応	1 (0.2)
臨床検査	1 (0.2)
トロポニン I 増加	1 (0.2)
腎および尿路障害	1 (0.2)
急性腎不全	1 (0.2)

CSR = Clinical study report; MedDRA = Medical dictionary for regulatory activities terminology; SAE = Serious adverse event.
有害事象名は MedDRA バージョン 18.0 を用いて読み替え、MedDRA/J バージョン 18.0 を用いて翻訳した。
Source: 14-505 study CSR Table 14.3.2.7b

Appendix 14: 治験薬と関連のある重篤な有害事象（14-505 試験：安全性解析対象集団、日本人集団）

MedDRA Primary System Organ Class Preferred Term	All Patients (N=17) n (%)
Patients with Related SAE	1 (5.9)
神経系障害	1 (5.9)
脳梗塞	1 (5.9)

CSR = Clinical study report; MedDRA = Medical dictionary for regulatory activities terminology; SAE = Serious adverse event.
有害事象名は MedDRA バージョン 18.0 を用いて読み替え、MedDRA/J バージョン 18.0 を用いて翻訳した。
Source: 14-505 study CSR Table 14.3.2.7bJ

Appendix 15: 重篤な有害事象（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：安全性解析対象集団）

	Bolus Only				Bolus + Infusion				
System Organ Class Preferred Term	**90 or 210 mg (N=30)**	**400 - 420 mg (N=62)**	**600 - 800 mg (N=51)**	**Combined Bolus Only (N=143)**	**400 - 420 mg + Infusion (N=146)**	**720 - 800 mg + Infusion (N=128)**	**Combined Bolus + Infusion (N=274)**	**All Andexanet Doses (N=417)**	**Placebo (N=156)**
Number (%) of Subjects With >= 1 TEAE	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
腎および尿路障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
腎結石症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)

MedDRA = Medical dictionary for regulatory activities terminology; TEAE = Treatment emergent adverse event.
有害事象名は MedDRA バージョン 23.0 を用いて読み替え、MedDRA/J バージョン 23.0 を用いて翻訳した。
Source: モジュール 5.3.5.3-1、Table 10

Appendix 16: 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（11-501 試験）

Cohort	Treatment Group	Subject ID	Race	Sex	Age	Adverse Event (PT)	Onset Study Day[a]	AE Duration	AE Relationship[b]	AE Intensity	AE Type	AE Action	Outcome[c]
1	Andexanet 30 mg	[redacted]	White, Black or African American	M	2[redacted]	肺炎	20	14D	2	Moderate	SAE	N/A	A

AE = Adverse event; CSR = Clinical study report; D = Day(s); ID = Identification; M = Male; MedDRA = Medical dictionary for regulatory activities terminology; N/A = Not applicable; PT = Preferred term; SAE = Serious adverse event.
有害事象名は MedDRA バージョン 15.0 を用いて読み替え、MedDRA/J バージョン 15.0 を用いて翻訳した。
[a] Onset study day from study treatment with andexanet.
[b] 1 = Probable/Possible; 2 = Unlikely/Unrelated.
[c] A = Recovered/Resolved; B = Recovering/Resolving.
Source: 11-501 study CSR Listing 16.2.4.1, Listing 16.2.5.4.2, Listing 16.2.7.1, Listing 16.2.7.2.

Appendix 17: 治験薬の投与中止に至った有害事象（14-505 試験：安全性解析対象集団）

Patient ID	Andexanet Dose	Route of Administration	Reason for Dose Adjustment	Analysis Start Date/Time	Analysis End Date/Time	Change to study drug treatment	Preferred Term	Action taken with Andexanet	Discontinuation Start Date/Time	Time from Inform Consent to Death (Days)
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	Intravenous Bolus		[redacted]:13:53	[redacted]:14:06		突然死	Drug Interrupted	[redacted]:14:10	1
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	Intravenous Bolus		[redacted]:14:30	[redacted]:14:45		脳血管発作	Drug Interrupted	[redacted]:16:17	1
		Intravenous Drip	AE/SAE that in the investigator's opinion	[redacted]:14:45	[redacted]:16:25	Discontinued	脳血管発作	Drug Interrupted	[redacted]:16:17	1
[redacted]	High (800 mg bolus + 960 mg IV)	Intravenous Bolus		[redacted]:22:20	[redacted]:22:50		急性心筋梗塞	Drug Interrupted	[redacted]:23:11	
		Intravenous Drip	Intolerable AE/SAE that cannot be amellorated	[redacted]:22:50	[redacted]:23:11	Discontinued	急性心筋梗塞	Drug Interrupted	[redacted]:23:11	
[redacted]	Low (400 mg bolus + 480 mg IV)	Intravenous Bolus		[redacted]:02:00	[redacted]:02:20		注入に伴う反応	Drug Interrupted	[redacted]:03:15	

Appendix 17: 治験薬の投与中止に至った有害事象（14-505 試験：安全性解析対象集団）

Patient ID	Andexanet Dose	Route of Administration	Reason for Dose Adjustment	Analysis Start Date/Time	Analysis End Date/Time	Change to study drug treatment	Preferred Term	Action taken with Andexanet	Discontinuation Start Date/Time	Time from Inform Consent to Death (Days)
		Intravenous Drip	Infusion reaction	[redacted]:02:30	[redacted]:03:15	Discontinued	注入に伴う反応	Drug Interrupted	[redacted]:03:15	

CSR = Clinical study report; MedDRA = Medical dictionary for regulatory activities terminology; SAE = Serious adverse event.
有害事象名は MedDRA バージョン 18.0 を用いて読み替え、MedDRA/J バージョン 18.0 を用いて翻訳した。
Source: 14-505 study CSR Listing 16.2.7.2.1

Appendix 18: 治験薬の投与中止に至った有害事象（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：安全性解析対象集団）

	Bolus Only				Bolus + Infusion				
System Organ Class Preferred Term	90 or 210 mg (N=30)	400 - 420 mg (N=62)	600 - 800 mg (N=51)	Combined Bolus Only (N=143)	400 - 420 mg + Infusion (N=146)	720 - 800 mg + Infusion (N=128)	Combined Bolus + Infusion (N=274)	All Andexanet Doses (N=417)	Placebo (N=156)
Number (%) of Subjects With >= 1 TEAE	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	2 (0.5%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	2 (0.5%)	0 (0.0%)
輸注関連過敏反応	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
注入に伴う反応	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)

MedDRA = Medical dictionary for regulatory activities terminology; TEAE = Treatment emergent adverse event.
有害事象名は MedDRA バージョン 23.0 を用いて読み替え、MedDRA/J バージョン 23.0 を用いて翻訳した。
Source: モジュール 5.3.5.3-1、Table 8

2.7.5　参考文献

1　2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要で引用した参考文献

【モジュール 2.7.1、4 項】を参照のこと。

2　2.7.2 臨床薬理の概要で引用した参考文献

【モジュール 2.7.2、5 項】を参照のこと。

3　2.7.3 臨床的有効性の概要で引用した参考文献

【モジュール 2.7.3、7 項】を参照のこと。

4　2.7.4 臨床的安全性の概要で引用した参考文献

【モジュール 2.7.4、8 項】を参照のこと。