

TABLE OF CONTENTS

1	11-501 試験（外国人被験者対象、参考資料、モジュール 5.3.1.1-1）	2
2	16-512 試験（外国人被験者対象、参考資料、モジュール 5.3.1.2-1）	16
3	14-506 試験（外国人被験者対象、参考資料、モジュール 5.3.3.1-1）	39
4	12-502 試験モジュール 1（外国人被験者対象、参考資料、モジュール 5.3.4.1-1）	51
5	12-502 試験モジュール 2（外国人被験者対象、参考資料、モジュール 5.3.4.1-2）	67
6	12-502 試験モジュール 3（外国人被験者対象、参考資料、モジュール 5.3.4.1-3）	84
7	12-502 試験モジュール 4（外国人被験者対象、参考資料、モジュール 5.3.4.1-4）	99
8	14-503 試験（外国人被験者対象、参考資料、モジュール 5.3.5.1-1）	117
9	14-504 試験（外国人被験者対象、参考資料、モジュール 5.3.5.1-2）	133
10	14-505 試験（評価資料、モジュール 5.3.5.1-3）	149
11	16-508 試験パート 1（日本人及び外国人被験者対象、評価資料、モジュール 5.3.5.1-4）	282
12	16-508 試験パート 2（日本人被験者対象、評価資料、モジュール 5.3.5.1-5）	313
13	19-514 試験（参考資料、モジュール 5.3.1.2-2）	340

1 11-501 試験（外国人被験者対象、参考資料、モジュール 5.3.1.1-1）

試験の標題：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

治験実施施設及び地域：1 施設（米国）

試験期間： 試験開始日（最初の被験者の登録日）：2012 年 6 月 ■ 日
試験終了日（最後の被験者の完了日）：2012 年 ■ 月 ■ 日

試験の相：第 1 相

目的

- 1) 健康被験者に andexanet（化合物番号：PRT064445）を単回ボーラス投与し、安全性及び忍容性を評価する。
- 2) 健康被験者に andexanet を単回ボーラス投与し、薬物動態学的特性を評価する。
- 3) 健康被験者に andexanet を単回ボーラス投与し、薬力学的特性を評価する。
- 4) 健康被験者に andexanet を単回ボーラス投与し、免疫原性を評価する。

試験デザイン

本治験は単施設によるランダム化二重盲検、プラセボ対照、単回投与、用量漸増試験で、健康被験者に andexanet 又はプラセボを 10 分かけて単回ボーラス投与した。連続した 5 つのコホート（30、90、300、600 及び 990 mg 投与）に、合計約 40 例を組み入れる計画であった（990 mg 投与は実施しなかった）。各コホートで、8 例中 6 例が andexanet、2 例がプラセボの投与を受けた（最初の 2 例を andexanet 投与及びプラセボ投与にランダム化し、次いで残りの 6 例を割付比 5:1 で andexanet 投与及びプラセボ投与にランダム化した）。

各投与量で 2 例（andexanet 投与及びプラセボ投与各 1 例）を先行させ、同じコホートの他の被験者へ投与する 24 時間以上前に治験薬を投与した。残りの被験者は、1 日あたり 2 例を上限とし、投与時期をずらして投与した。各投与量とも、次の投与量へ増量する前に 3 日間以上の観察期間を設けることとした。

一連のコホートで漸増しながら andexanet 30、90、300、600 及び 990 mg を投与する計画であったが、治験担当医師と治験依頼者が合意した場合は、漸増の幅を小さくする、中間用量やより低用量を検討する、同じ投与量を繰り返すなど、試験中に投与量を変更できるものとした。また、ある投与量で忍容性が認められなかった場合は、以後の増量を中止することとした。

600 mg までの投与が終了した時点で、フィブリン分解産物（以下、D-ダイマー）、プロトロンビンフラグメント 1+2（以下、F1+2）及びトロンビン-アンチトロンビン複合体（以下、TAT）の用量依存的な増加が認められた。治験依頼者は治験を中断して非臨床試験を追加実施し、その結果に基づいて、単剤投与での 990 mg への増量は行わず、血液凝固第 Xa 因子（以下、FXa）阻害剤併用下で実施予定の第 2 相臨床試験へ移行することを決定した。したがって、本治験では 4 つのコホートに合計 32 例（各コホート 8 例）が登録された。

被験者は投与前日から投与後 24 時間まで治験実施施設に入院し、投与後 7、14 及び 28 日目に検査のため来院した。各被験者の治験参加期間は最大 8 週〔投与前のスクリーニング期間が 4 週、治験薬投与から入院期間を経て投与後 28 日目（治験終了時）の来院までが 4 週〕であった。

事前に規定したスケジュールに従って採血すると共に、治験期間を通じて臨床観察を行った。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：約 40 例

解析時：32 例〔薬物動態（以下、PK）24 例（andexanet 投与例のみ）、薬力学（以下、PD）32 例、安全性 32 例〕

対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

以下の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本治験に登録した。

選択基準

- 1) 18～50 歳の健康な男性又は女性で、所定の避妊法及び生殖制限を遵守することに同意した者。女性の場合はスクリーニング検査時及びベースラインの血清妊娠検査で陰性が確認できること。
- 2) 治験担当医師の判断で、既往歴、身体所見、心電図及びバイタルサインに臨床的に明らかな異常がない者。臨床検査値については、治験担当医師の判断で臨床的に著しい異常がなく、以下の項目は厳密に基準範囲内であること。
 - a) 血液凝固検査：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）、活性凝固時間（以下、ACT）
 - b) 血液学的検査：ヘマトクリット、ヘモグロビン
 - c) 肝機能検査：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、ALT）（基準範囲下限を下回ってもよいが、基準範囲上限を超えないこと）
- 3) Body mass index（以下、BMI）が 19～32 kg/m² かつ体重が 60 kg 以上の者。
- 4) 治験薬投与前 48 時間以内、入院期間中及び投与後 28 日目の終了時検査までアルコールを摂取しないことに同意した者。
- 5) 1 日あたりの喫煙量が紙巻きタバコ 4 本以下（又は同等量）であり、入院期間中の禁煙に同意した者。
- 6) 同意説明文書を読んで同意する能力があり、治験審査委員会又は倫理委員会が承認した同意書に署名した者。

除外基準

- 1) 出血性障害の既往歴（家族歴を含む）若しくは症候がある者、血管奇形を有する者、又は便潜血陽性を示した者。
- 2) 凝固亢進又は血栓症の既往歴（家族歴を含む）を有する者（例：深部静脈血栓症/肺塞栓症、第 V 因子ライデンキャリアー）。
- 3) 体液量の増加に対する被験者の感受性を高めることが知られている、（治験担当医師の判断で）臨床的に重要な心疾患、内分泌疾患、血液疾患、肝障害、免疫疾患、代謝疾患、泌尿器疾患、肺疾患、神経疾患、皮膚疾患、精神疾患、腎障害、その他の重大な疾患又は状態の既往歴を有する者。
- 4) 登録前 30 日以内に処方薬又は非合法薬物を使用した者。登録前 2 週以内に市販薬（栄養補助食品及びハーブ製品を含む）を使用した者も除外した。
- 5) 治験薬投与前 3 ヶ月以内に大手術、重度の外傷若しくは骨折の既往歴を有する者、又は投与後 1 ヶ月以内に手術を予定している者。

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

- 6) 治験薬投与前 3 ヶ月以内に 500 mL を超える献血を行った者。
- 7) 投与前日から起算して 30 日以内に他の治験に参加した者、又は当該薬剤の半減期の 5 倍以内に投与前日が含まれる者。
- 8) スクリーニング検査時又は投与前日の乱用薬物スクリーニングで陽性を示した者。
- 9) 薬物の代謝を妨げる可能性がある内科的又は外科的状态にある者。
- 10) いずれかの溶媒成分（トリス、アルギニン、塩酸、ショ糖及びポリソルベート）に対してアレルギーを有する者。
- 11) 授乳中の者。
- 12) 被験者の状態又はその治療が治験の実施に影響を及ぼす可能性があるか、被験者の状態が治験に参加することのリスクを増加させる可能性があるかと治験担当医師が判断した者。アルコール症、薬物依存又は乱用、精神疾患、てんかん及び原因不明のブラックアウトが該当するが、これらに限らない。

治験薬及び投与方法

被験薬、用法及び用量、投与期間

Andexanet 注射用製剤：3 mg/mL、10 mL/バイアル

Andexanet 投与にランダム化された被験者に対して、コホート 1 では 30 mg（10 mL）、コホート 2 では 90 mg（30 mL）、コホート 3 では 300 mg（100 mL）、コホート 4 では 600 mg（200 mL）の andexanet を 10 分かけて単回ボラス投与した。

ただし、コホート 4 では 2 例目の被験者で有害事象（注入に伴う反応）が発現し、注入速度を 60 mg/min（10 mL/min）から 30 mg/min（5 mL/min）へ変更したところ、症状が軽減した。このため、治験責任医師は、以後のすべての被験者で注入速度を 30 mg/min へ変更することとし、600 mg を 20 分かけて投与した。

対照薬、用法及び用量、投与期間

プラセボ：米国薬局方 生理食塩液（0.9%塩化ナトリウム注射液）

プラセボ投与にランダム化された被験者に対して、同じコホートの andexanet 投与の被験者に準じた用量及び注入速度で、米国薬局方 生理食塩液を単回ボラス投与した。

評価項目

薬物動態

血漿中 andexanet の PK パラメータ

以下の時点に採血し、血漿中 andexanet 濃度を測定した。ただし、投与終了後 168 時間の血漿は、検体量が不十分であったため分析しなかった。定量下限（以下、LLOQ）は 12.0 ng/mL であった。

投与開始前 1.5 時間以内、投与前 [コホート 1～3（投与時間 10 分）ではボラス投与終了前 0.08 時間、コホート 4（投与時間 20 分）ではボラス投与終了前 0.16 時間]、0 時間（ボラス投与終了直後）、投与終了後 0.08、0.17、0.25、0.5、1、2、3、4、6、8、12、16、24、168 時間
投与終了後 24 時間までの血漿中 andexanet 濃度の推移に基づき、実際の採血時間を用いて、ノンコンパートメント解析により以下の PK パラメータを算出した。算出には []（ [] ）を用いた。

最高血漿中濃度（以下、 C_{max} ）、最高血漿中濃度到達時間（以下、 t_{max} ）、投与 0 時間から 24 時間

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

までの血漿中濃度時間曲線下面積（以下、 AUC_{0-24} ）、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-t} ）、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、 $AUC_{0-\infty}$ ）、終末相の消失半減期（以下、 $t_{1/2}$ ）、終末相の消失速度定数（以下、 L_z ）、全身クリアランス（以下、CLT）、見かけの分布容積（以下、 V_d ）、定常状態の分布容積（以下、 V_{ss} ）

また、 $t_{1/2}$ （ $t_{1/2}$ 以上）を用いて、コンパートメント解析により分布相の $t_{1/2}$ を求めた。

尿中 andexanet の PK パラメータ

以下の期間に蓄尿し、尿量及び尿中 andexanet 濃度を測定した。LLOQ は 15.0 ng/mL であった。

投与終了後 0（ボラス投与終了直後）～2、2～4、4～8、8～12、12～24 時間

$t_{1/2}$ （ $t_{1/2}$ ）を用いて、尿中排泄量、累積尿中排泄量、腎クリアランス及び尿中排泄率を算出することとした。

薬力学

PD の評価項目は以下のとおりとした。

抗 FXa 活性、組織因子誘発性トロンビン産生能、D-ダイマー、F1+2、TAT、血液凝固第 X 因子（以下、FX）*、フィブリノーゲン（以下、Fg）*、組織因子経路インヒビター（以下、TFPI）*、アンチトロンビン III（以下、AT-III）*、補体成分 C3（以下、C3）、補体成分 C4（以下、C4）、血清補体価（以下、CH50）、希釈ラッセル蛇毒凝固時間（以下、dRVVT）、PT、aPTT、ACT

*：抗原量として測定

また、コホート 4 では、残余検体を用いて以下の PD マーカーを事後的に測定した。

非結合型 TFPI、TFPI 活性、可溶性組織因子（以下、sTF）、可溶性トロンボモジュリン（以下、sTM）、組織プラスミノゲン活性化因子（以下、tPA）、プラスミン・ $\alpha 2$ -アンチプラスミン複合体（以下、PAP）、血小板第 4 因子（以下、PF4）、腫瘍壊死因子（以下、TNF）

免疫原性

投与前日、投与日の投与前、投与後 14 及び 28 日目に採血し、抗 andexanet 抗体、抗ヒト FX 抗体及び抗ヒト FXa 抗体の有無を検討した。いずれかの抗体が陽性を示した検体では、血漿中 andexanet の機能活性を測定することにより、中和抗体出現の可能性を評価することとした。

安全性

安全性評価項目は、バイタルサイン、臨床検査値、身体所見、12 誘導心電図及び有害事象とした。

統計手法

被験者数の設定

コホートごとの被験者数及び andexanet 投与とプラセボ投与の割付比は、臨床的判断に基づき、本治験と同種の試験で一般的なものを設定した。計画被験者数は合計約 40 例（各コホート 8 例）であった。コホートごとに最初の 2 例を andexanet 投与及びプラセボ投与にランダム化し、次いで残りの 6 例を割付比 5:1 で andexanet 投与及びプラセボ投与にランダム化した。

薬物動態

血漿中 andexanet 濃度及び PK パラメータについて、投与量ごとに記述統計量〔被験者数、算術平均値、標準偏差（以下、SD）、標準誤差、最小値、中央値、最大値及び変動係数（以下、CV(%)）〕を算出した。AUC 及び $C_{\max}$ では幾何平均値及び幾何 CV(%)も求めた。血漿中 andexanet 濃度が LLOQ 未満の場合は、最初の定量可能時間までは 0、それ以外は欠測値として記述統計量を算出した。

血漿中 andexanet 濃度について、算術平均値の推移図、投与量ごとのスパゲッティプロット（全被験者の濃度推移を 1 枚にプロットした図）及び被験者ごとの推移図を作成した（スパゲッティプロットは片対数スケールのみ、それ以外は通常スケール及び片対数スケール）。

Andexanet の投与量を X 軸に、PK パラメータ（ $C_{\max}$ 、 AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ ）を連続変数として Y 軸にプロットした箱ひげ図を作成し、これらのパラメータのおおよその用量比例性を目視により評価した。

薬力学

PD 評価項目の測定値及びベースラインからの変化率について、各測定時点の記述統計量〔被験者数、算術平均値、SD、標準誤差、最小値、中央値、最大値及び CV(%)〕を投与群ごとに算出した。カテゴリカルデータでは頻度集計を行った。コホートにかかわらず、プラセボ投与例のデータは統合して解析した。ベースラインは、投与前日及び投与日の投与前（0 時間）の平均値とした。

測定値が LLOQ 未満の場合は、LLOQ の 1/2 として記述統計量を算出した。投与前日又は投与日の投与前の値が欠測であった場合は、両者の平均値の代わりにいずれか利用可能な値をベースラインとして、ベースラインからの変化率を求めた。

各項目の測定値及びベースラインからの変化率について、算術平均値の推移図、投与群ごとの全被験者の濃度推移のプロット図及び被験者ごとの推移図（いずれも通常スケール）を作成した。

PD 評価項目の解析では、仮説検定を計画しなかった。

安全性

安全性データは投与群及び測定時点ごとに集計した。連続データでは記述統計量（被験者数、平均値、SD、最小値、中央値及び最大値）を算出し、カテゴリカルデータでは頻度集計を行った。コホートにかかわらず、プラセボ投与例のデータは統合して解析した。

報告された有害事象を MedDRA Version 15.0 を用いて読み替え、各投与群及び全体の有害事象発現例数及び発現件数は基本語を用いて集計した。なお、特に断らない限り、有害事象は治験薬（andexanet 又はプラセボ）投与開始後に発現又は増悪した事象を示す。

臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図の測定値及びベースラインからの変化について、集計表を作成した。また、臨床検査値では、投与前後の変化を示すシフトテーブルを作成した。臨床検査の異常値及び再測定値の一覧表を作成した。

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

結果

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

合計 32 例が登録及びランダム化され、全 32 例が治験を完了した。Andexanet 又はプラセボの投与を受けた 32 例を PD 及び安全性の解析に採用し、andexanet の投与を受けた 24 例を PK の解析に採用した。

ベースラインの人口統計学的特性を [Table 2.7.6.1-1](#) に示す。

Table 2.7.6.1-1: ベースラインの人口統計学的特性

Trait		Andexanet				Placebo	Overall
		30 mg	90 mg	300 mg	600 mg		
N		6	6	6	6	8	32
Gender	Female	2 (33%)	3 (50%)	2 (33%)	4 (67%)	6 (75%)	17 (53%)
	Male	4 (67%)	3 (50%)	4 (67%)	2 (33%)	2 (25%)	15 (47%)
Race ^a	American Indian/Alaska Native	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
	Black or African American	0 (0%)	0 (0%)	1 (17%)	1 (17%)	0 (0%)	2 (6%)
	White	4 (67%)	5 (83%)	4 (67%)	5 (83%)	8 (100%)	26 (81%)
	White, Black or African American	2 (33%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (6%)
	White, Black or African American, American Indian/Alaska Native	0 (0%)	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
Ethnicity	Hispanic or Latino	5 (83%)	3 (50%)	3 (50%)	4 (67%)	7 (88%)	22 (69%)
	Not Hispanic or Latino	1 (17%)	3 (50%)	3 (50%)	2 (33%)	1 (13%)	10 (31%)
Age (yrs)	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

2.7.6 個々の試験のまとめ
 アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Table 2.7.6.1-1: ベースラインの人口統計学的特性

Trait	N	Andexanet				Placebo	Overall
		30 mg	90 mg	300 mg	600 mg		
		6	6	6	6	8	32
BMI	Mean	26.718	29.260	26.023	28.872	28.453	27.902
(kg/m ²)	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

^a Subjects were allowed to report multiple races at screening.

BMI = Body mass index

Source: 11-501 study CSR Table 3

曝露の状況

各コホート 8 例（andexanet 投与 6 例、プラセボ投与 2 例）、合計 32 例の被験者をコホート 1～4 に登録し、andexanet 又はプラセボを単回ボーラス投与した。Andexanet の投与量は、コホート 1 から順に 30、90、300 及び 600 mg であった。

全 32 例中 4 例では、以下に示す理由で治験薬の全量が投与されなかった。

- 被験者番号 ■■■（コホート 1、andexanet 30 mg 群）：技術的な問題
- 被験者番号 ■■■（コホート 2、andexanet 90 mg 群）：有害事象（注入に伴う反応）
- 被験者番号 ■■■（コホート 2、andexanet 90 mg 群）：有害事象（注入に伴う反応）
- 被験者番号 ■■■（コホート 2、andexanet 90 mg 群）：ポンプ内で投与液の一部が失われたため

薬物動態

血漿中 andexanet 濃度

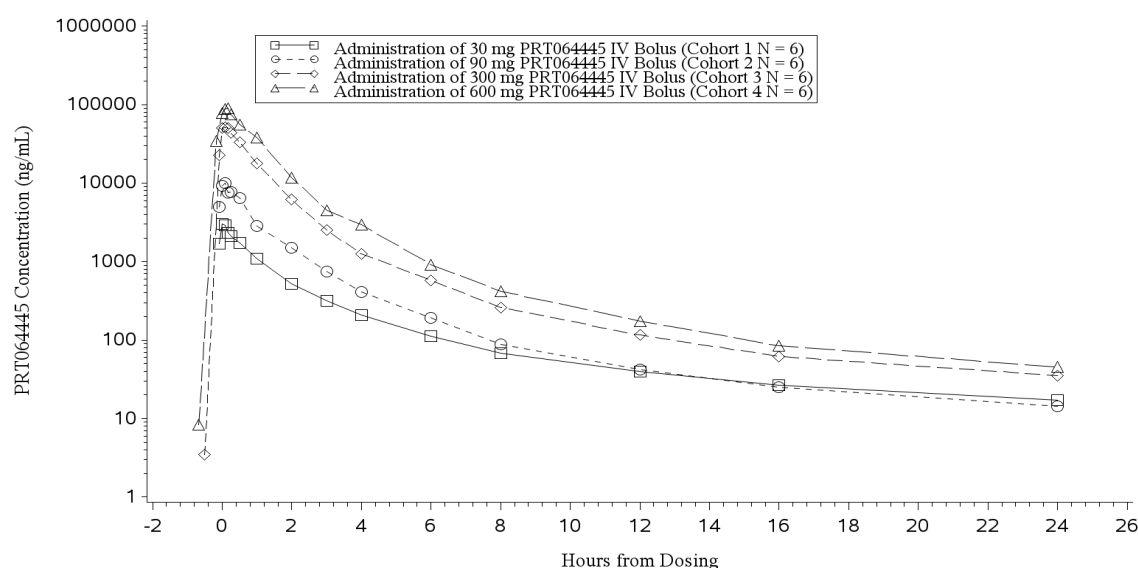
血漿中 andexanet 濃度の平均値の推移を [Figure 2.7.6.1-1](#) に示す。

なお、コホート 1 の 1 例（被験者番号 ■■■、andexanet 30 mg 群）では、0 時間（投与終了直後）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。本被験者の他の測定時点の濃度は妥当な範囲内にあり、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て以下に示した。

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Figure 2.7.6.1-1: 血漿中 andexanet（PRT064445）濃度の平均値の推移：片対数スケール（PK 解析対象集団）



Without the 0 hour concentration value of Subject XXXXXXXXXX
Source: 11-501 study CSR Figure 1

血漿中 andexanet の PK パラメータ

ノンコンパートメント解析により算出した血漿中 andexanet の PK パラメータを [Table 2.7.6.1-2](#) に示す。

- C_{max} 及び AUC の平均値は、andexanet の投与量の増加に伴ってほぼ比例的に増加した。
- 終末相の $t_{1/2}$ の平均値は 6.4～7.5 hr の範囲、CLT の平均値は 5.1～6.3 L/hr の範囲にあり、投与量にかかわらず同様であった。
- V_d の平均値は 30 及び 90 mg 投与後にそれぞれ 65.3 及び 67.3 L、600 mg 投与後に 48.5 L であり、投与量の増加に伴ってやや減少する傾向がみられた。また、 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、 V_d と同様に投与量の増加に伴って減少した。

Table 2.7.6.1-2: ノンコンパートメント解析により算出した血漿中 andexanet の PK パラメータ (PK 解析対象集団)

	Cohort 1 ^a (N = 6)	Cohort 2 (N = 6)	Cohort 3 (N = 6)	Cohort 4 (N = 6)
Pharmacokinetic				
Parameters	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD
C_{max} (ng/mL)	3078.35 ± 389.220	10779.47 ± 4113.716	52785.92 ± 13160.802	93288.30 ± 14212.071
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 ₀₋₂₄ (ng•hr/mL)	4564.204 ± 472.51849	12472.89 ± 3492.4875	61030.90 ± 15438.452	117230.5 ± 17385.398
AUC _{0-t} (ng•hr/mL)	4508.725 ±	12463.56 ±	61037.41 ±	117246.9 ±

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Table 2.7.6.1-2: ノンコンパートメント解析により算出した血漿中 andexanet の PK パラメータ (PK 解析対象集団)

	Cohort 1 ^a (N = 6)	Cohort 2 (N = 6)	Cohort 3 (N = 6)	Cohort 4 (N = 6)
Pharmacokinetic				
Parameters	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD
	471.64143	3474.0231	15439.284	17384.605
AUC _{0-∞} (ng•hr/mL)	4712.788 ± 507.68220	12621.60 ± 3445.4374	61428.90 ± 15442.566	117712.9 ± 17276.645
t _{1/2} (hr)	7.250 ± 2.1400	7.378 ± 2.2142	7.460 ± 1.5821	6.403 ± 1.8788
L _z (/hr)	0.1028 ± 0.030034	0.1087 ± 0.059644	0.09592 ± 0.017299	0.1142 ± 0.024816
CLT (L/hr)	6.303 ± 0.68095	6.241 ± 0.91761	5.126 ± 1.1629	5.175 ± 0.63863
V _d (L)	65.27 ± 17.614	67.29 ± 23.052	55.39 ± 19.891	48.49 ± 18.463
V _{ss} (L)	24.95 ± 5.5773	14.80 ± 4.1589	8.272 ± 2.3977	7.818 ± 1.8110

^a Without the 0 hour concentration value of Subject [REDACTED]

^b T_{max} is presented as Median (Minimum, Maximum)

Cohort 1 = Administration of 30 mg andexanet IV bolus

Cohort 2 = Administration of 90 mg andexanet IV bolus

Cohort 3 = Administration of 300 mg andexanet IV bolus

Cohort 4 = Administration of 600 mg andexanet IV bolus

IV = Intravenous

Source: 11-501 study CSR Table 4

コンパートメント解析により算出した血漿中 andexanet の分布相の t_{1/2} を Table 2.7.6.1-3 に示す。

- 分布相の t_{1/2} の平均値は、約 0.4 hr から約 0.8 hr の範囲にあった。投与量の増加に伴って延長する傾向がみられ、600 mg 投与時の値は 30 mg 投与時の値の約 2 倍であった。

Table 2.7.6.1-3: コンパートメント解析により算出した血漿中 andexanet の分布相の t_{1/2} (PK 解析対象集団)

	Cohort 1 ^a (N = 6)	Cohort 2 (N = 6)	Cohort 3 (N = 6)	Cohort 4 (N = 6)
Pharmacokinetic				
Parameter	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD
Distribution t _{1/2} (hr)	0.3867 ± 0.21311	0.5466 ± 0.34629	0.7091 ± 0.070702	0.8407 ± 0.12402

^a Without the 0 hour concentration value of Subject [REDACTED]

Cohort 1 = Administration of 30 mg andexanet IV bolus

Cohort 2 = Administration of 90 mg andexanet IV bolus

Cohort 3 = Administration of 300 mg andexanet IV bolus

Cohort 4 = Administration of 600 mg andexanet IV bolus

IV = Intravenous

Source: 11-501 study CSR Table 5

尿中 andexanet 濃度

- 尿中 andexanet 濃度はいずれの投与量でも全被験者の全測定時期で LLOQ 未満であったため、尿中 andexanet の PK パラメータを求めることはできなかった。

薬力学

特に断らない限り、以下には PD 評価項目（測定値又はベースラインからの変化率）の平均値

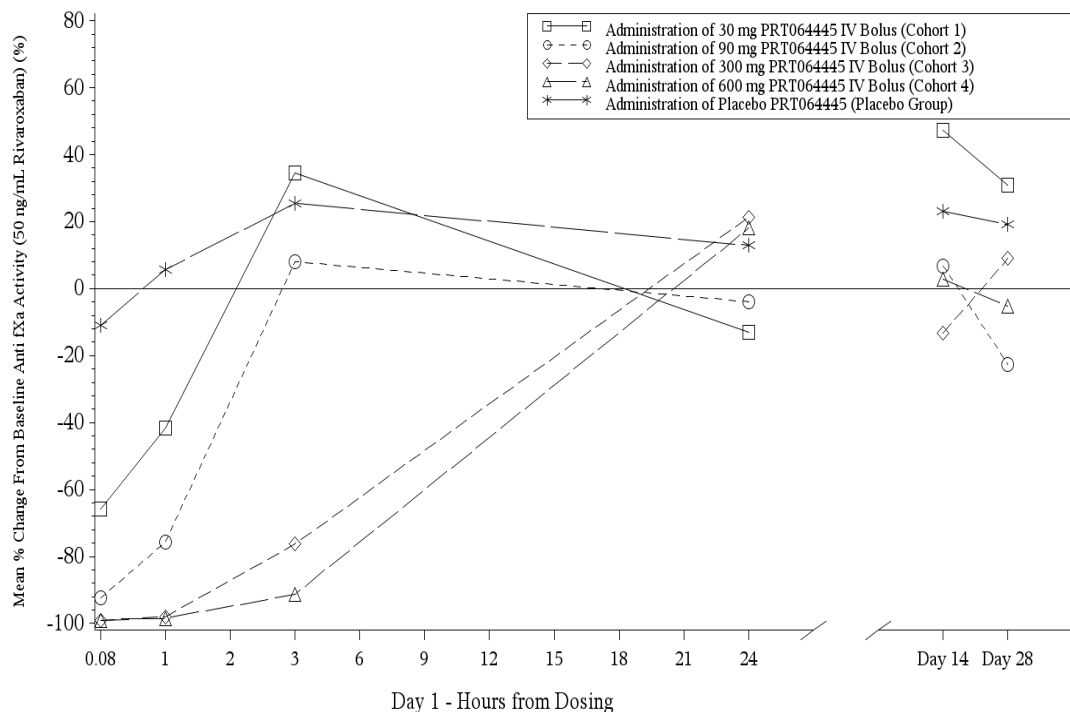
の推移を示す。

- Andexanet を投与した被験者の血漿を用いて、FXa 阻害剤リバーロキサバンの存在下、*ex vivo* で抗 FXa 活性を測定した結果、リバーロキサバンにより上昇した抗 FXa 活性が、90 mg 以上の投与群でベースラインと比較して 80%以上低下し、300 及び 600 mg 群では少なくとも投与後 3 時間まで抗 FXa 活性の低下が持続した (Figure 2.7.6.1-2)。また、andexanet を投与した被験者の血漿を用いて *ex vivo* でトロンビン産生能を測定したところ、トロンビン産生能の上昇（リバーロキサバンが引き起こすトロンビン産生阻害の抑制）が認められた (Figure 2.7.6.1-3)。プラセボ群ではこれらの作用は認められなかった。
- Andexanet を投与した被験者の血漿を用いて、抗凝固剤エノキサパリンの存在下、*ex vivo* でトロンビン産生能を測定した結果、andexanet 600 mg 群ではトロンビン産生能の上昇（エノキサパリンが引き起こすトロンビン産生阻害の抑制）が認められた。Andexanet 30 及び 90 mg 群のトロンビン産生能はプラセボ群と同様であった。
- Andexanet 投与後の D-ダイマー、F1+2 及び TAT は、ベースライン及びプラセボ群と比較して一過性に増加した。D-ダイマー及び F1+2 では、投与量の増加に伴ってベースラインからの変化率が大きくなった。
- Andexanet 投与後の TFPI は一過性に減少して、ベースライン及びプラセボ群を下回るレベルで推移し、投与量の増加に伴ってより減少する傾向が認められた。FX、Fg 及び AT-III の推移には、一定の傾向は認められなかった。
- C3、C4 及び CH50 のベースラインからの変化率の推移に、andexanet の投与量による違いはなく、プラセボ群と同様であった。
- dRVVT は治験薬投与後に延長し、投与後 14 日目のベースラインからの変化率は、andexanet の各投与群で 0.802%~12.918%、プラセボ群で 8.046%であった。
- Andexanet 投与後の PT、aPTT 及び ACT のベースラインからの変化率は、いずれも±10%以内であり、プラセボ群と同様であった。
- コホート 4 で andexanet 600 mg 投与後の各種 PD マーカーを事後的に測定した結果、TFPI（非結合型濃度及び活性）がベースライン及びプラセボ群と比較して投与後 24 時間まで低値を示したが、以後はベースライン付近へ回復した。同時に、tPA、PAP 及び TNF はベースラインからの変化率がプラセボ群より高値を、sTF、sTM 及び PF4 は低値を示した。

2.7.6 個々の試験のまとめ

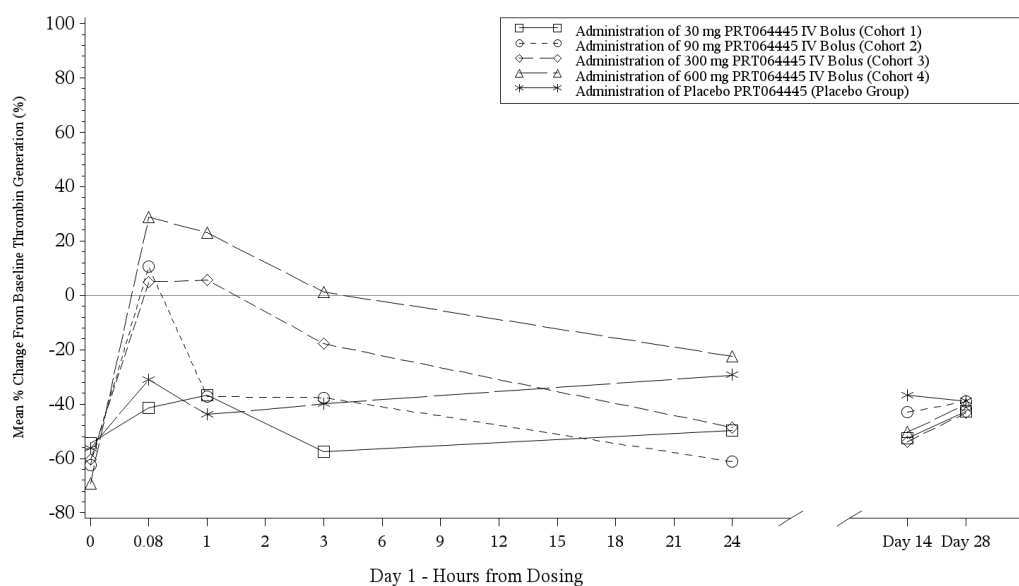
アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

Figure 2.7.6.1-2: Andexanet (PRT064445) 又はプラセボを投与した被験者の血漿に *ex vivo* でリバーロキサバン 50 ng/mL を添加したときの抗 FXa 活性の推移: ベースラインからの変化率 (%) の平均値 (PD 解析対象集団)



Source: 11-501 study CSR Figure 19

Figure 2.7.6.1-3: Andexanet (PRT064445) 又はプラセボを投与した被験者の血漿に *ex vivo* でリバーロキサバン 100 ng/mL を添加したときのトロンビン産生能の推移: ベースラインからの変化率 (%) の平均値 (PD 解析対象集団)



Source: 11-501 study CSR Figure 21

免疫原性

- Andexanet 又はプラセボを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 抗体は陽性を示さなかった。
- Andexanet 600 mg 群の 1 例では当初、抗 andexanet 抗体が陽性を示したが、再測定で陰性が確認された。本被験者では andexanet に対する中和活性は認められなかった。

安全性

有害事象の概要を Table 2.7.6.1-4 に示す。

- Andexanet 30～600 mg を単回投与したときの忍容性に問題はなかった。全 32 例が本治験を完了し、死亡及び重大な安全性上の問題は認められなかった。血栓性事象も発現しなかった。注入に伴う反応を除いて、本治験で発現した有害事象は一般に非特異的で、投与量との関係も認められなかった。
- 軽度又は中等度の非重篤な注入に伴う反応が 3 例で合計 15 件認められた。治験薬との因果関係はいずれも「関連あるかもしれない/多分関連あり」であった。3 例中 2 例は 90 mg 群の被験者で、いずれも投与中止に至り、1 例は 600 mg 群の被験者で、投与速度の変更を要した。注入に伴う反応の内容は潮紅、発汗、温感、呼吸音減弱、腰痛、動悸、胸部絞扼感、錯感覚、咳嗽及び呼吸困難であり、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。1 例では治療（ジフェンヒドラミンの単回経口投与）を要したが、2 例は処置なく回復した。
- 重篤な有害事象として、andexanet 30 mg 群の 1 例で肺炎が認められた。発現時期は治験薬投与後約 3 週目で、入院を要し、治験薬との因果関係は「関連なし/関連ないらしい」であった。
- Andexanet 600 mg 群の 1 例（21 歳の女性）で自然流産が報告された。スクリーニング検査時及び投与前日の血清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（以下、 β -hCG）が 85.6 mIU/mL（基準範囲：0～29 mIU/mL）と陽性を示した。約 2 ヶ月後に来院した際の血清妊娠検査は陰性（ β -hCG：0.0 mIU/mL）であった。治験担当医師は、本事象と治験薬との因果関係を「関連あるかもしれない/多分関連あり」と判定した。
- 32 例中 17 例（53%）で合計 51 件の有害事象が発現した。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。
- MedDRA の器官別大分類では「一般・全身障害および投与部位の状態」に分類される有害事象が最も多く、32 例中 8 例（25%）で合計 12 件発現した。12 件中 10 件は血管穿刺部位及び注入部位の有害事象であった。個々の有害事象では頭痛及び血管穿刺部位血腫（各 4 例、13%）が最も多く、次いで注入に伴う反応（3 例、9%）が多かった。51 件の有害事象のうち 44 件が軽度、7 件（注入に伴う反応及び顔面骨骨折が各 2 件、頭痛、悪心及び肺炎が各 1 件）が中等度であった。治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない/多分関連あり」と判定された有害事象は、51 件中 30 件であった。
- 臨床検査関連の有害事象は 2 例で認められた。内訳は好中球数減少が 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各 1 例（andexanet 600 mg 群の同一被験者、自然流産とも同一）であった。治験薬との因果関係はいずれも「関連なし/関連ないらしい」であった。肝酵素の増加は投与後 14 日目から認められ、ALT が 185 IU/L [基準範囲（10～

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

60 IU/L)、AST が 434 IU/L [基準範囲 (14~47 IU/L)]、クレアチンキナーゼ（以下、CK）が 19740 IU/L [基準範囲 (34~200 IU/L)] へ増加した。乳酸脱水素酵素 (LDH) の増加 (752 IU/L、基準範囲：125~248 IU/L) 及び CK-MB の増加 (29.49 ng/mL、基準範囲：0~2.8 ng/mL) も認められた。ビリルビン及びアルカリホスファターゼは正常であった。発現 7 日後には、ALT、AST 及び LDH は基準範囲内（それぞれ 47、25 及び 220 IU/L）へ、CK は基準範囲上限をわずかに超える程度 (201 IU/L) へ回復し、これらの酵素の増加はいずれも一過性であった。

- バイタルサイン、心電図、身体所見及び臨床検査値の推移に基づく安全性評価では、重要な所見は認められなかった。

Table 2.7.6.1-4: 有害事象の概要（安全性解析対象集団）

MedDRA Preferred Term Adverse Event ^a	Andexanet				Placebo (N = 8)	Overall (N = 32)
	30 mg (N = 6)	90 mg (N = 6)	300 mg (N = 6)	600 mg (N = 6)		
Number of Subjects Dosed	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	8 (100%)	32 (100%)
Number of Subjects With AEs	3 (50%)	5 (83%)	3 (50%)	2 (33%)	4 (50%)	17 (53%)
Number of Subjects Without AEs	3 (50%)	1 (17%)	3 (50%)	4 (67%)	4 (50%)	15 (47%)
Number of TEAEs	10	15	6	13	7	51
胃腸障害	1 (17%)	0 (0%)	1 (17%)	1 (17%)	0 (0%)	3 (9%)
腹痛	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)	1 (3%)
下腹部痛	0 (0%)	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
悪心	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)	2 (6%)
嘔吐	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (17%)	0 (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%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (13%)	1 (3%)
カテーテル留置部位出血	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
カテーテル留置部位浮腫	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
カテーテル留置部位疼痛	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	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%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
体温変動感	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
発熱	0 (0%)	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
血管穿刺部位血腫	0 (0%)	0 (0%)	1 (17%)	1 (17%)	2 (25%)	4 (13%)
血管穿刺部位疼痛	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (13%)	1 (3%)
感染症および寄生虫症	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (13%)	2 (6%)
肺炎	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
上気道感染	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (13%)	1 (3%)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0%)	2 (33%)	0 (0%)	1 (17%)	1 (13%)	4 (13%)
顔面骨折	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (13%)	1 (3%)
注入に伴う反応	0 (0%)	2 (33%)	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)	3 (9%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
 アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Table 2.7.6.1-4: 有害事象の概要（安全性解析対象集団）

MedDRA Preferred Term Adverse Event ^a	Andexanet				Placebo (N = 8)	Overall (N = 32)
	30 mg (N = 6)	90 mg (N = 6)	300 mg (N = 6)	600 mg (N = 6)		
臨床検査	0 (0%)	0 (0%)	1 (17%)	1 (17%)	0 (0%)	2 (6%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (17%)	0 (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 (0%)	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)	1 (3%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)	1 (3%)
好中球数減少	0 (0%)	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0%)	2 (33%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (6%)
背部痛	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
筋肉痛	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
神経系障害	2 (33%)	1 (17%)	2 (33%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (16%)
体位性めまい	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
頭痛	2 (33%)	1 (17%)	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (13%)
傾眠	0 (0%)	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
妊娠、産褥および周産期の状態	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)	1 (3%)
自然流産	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)	1 (3%)

^a AEs are classified according to System Organ Class (SOC) and Preferred Term of MedDRA Version 15.0.

AE = Adverse event, TEAE = Treatment emergent adverse event

Subjects with more than 1 AE (preferred term) are counted only once in the overall total, or if relevant, in the total by SOC.

Source: 11-501 study CSR Table 6

結論

- Andexanet をヒトに初めて投与した二重盲検プラセボ対照試験で、30～600 mg 単回投与時の安全性及び忍容性が確認された。死亡及び重大な安全性上の問題は認められず、血栓性事象も発現しなかった。軽度又は中等度の非重篤な注入に伴う反応が3例で発現したが、その他の有害事象は一般に非特異的で、投与量との関係も認められなかった。
- Andexanet の血漿中曝露量はほぼ用量比例的に増加し、終末相の $t_{1/2}$ の平均値は 6.4～7.5 hr の範囲にあった。尿中に andexanet が検出されなかったことから、腎クリアランスは andexanet の主要な消失経路ではないことが示唆された。
- Andexanet を投与した被験者の血漿を用いて、リバーロキサバンの存在下、抗 FXa 活性及びトロンビン産生能を *ex vivo* で検討したところ、リバーロキサバンにより上昇した抗 FXa 活性の用量依存的な低下と、トロンビン産生能の上昇（リバーロキサバンが引き起こすトロンビン産生阻害の抑制）が認められ、andexanet の作用機序と一致する結果であった。また、andexanet を投与した被験者では、TFPI の一過性の低下と、それに伴う D-ダイマー、F1+2 及び TAT の増加が認められ、andexanet が TFPI に結合することが示された。
- 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。

2 16-512 試験（外国人被験者対象、参考資料、モジュール 5.3.1.2-1）

試験の標題：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、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

治験実施施設及び地域：1 施設（米国）

試験期間： 試験開始日（最初の被験者の登録日）：2017 年 2 月 26 日
試験終了日（最後の被験者の完了日）：2017 年 9 月 ■ 日 [直接作用型抗血液凝固第 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）投与コホート]、2017 年 ■ 月 ■ 日 [間接作用型 FXa 阻害剤（以下、エノキサパリン）投与コホート]

試験の相：第 1 相

目的

パート 1

本治験のパート 1 の目的は、新しい原薬製造工程（Generation 2、以下、GEN2）で製造した andexanet を用いた製剤 [以下、andexanet（GEN2 製剤）] と従来の原薬製造工程（Generation 1、以下、GEN1）で製造した andexanet を用いた製剤 [以下、andexanet（GEN1 製剤）] を、FXa 阻害剤（アピキサバン及びリバーロキサバン）濃度が定常状態の健康被験者に投与したときの薬物動態（以下、PK）及び薬力学的作用（以下、PD）の同等性／同質性を示すこと並びに GEN2 製剤の PK、PD 及び安全性をプラセボと比較し、評価することであった。パート 1 の目的の詳細を Table 2.7.6.2-1 に示す。

Table 2.7.6.2-1: パート 1 の目的

項目		目的
薬物動態	主要目的	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-∞} ）を指標として、andexanet（GEN2 製剤）の PK を評価する。
	副次目的	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-t} ）、最高血漿中濃度（以下、C _{max} ）、最高血漿中濃度到達時間（以下、t _{max} ）、終末相の消失半減期（以下、t _{1/2} ）、クリアランス、定常状態の分布容積、終末相の消失速度定数（以下、Lz）の PK パラメータを指標として、andexanet（GEN2 製剤）の PK を評価する。
薬力学的作用	主要目的	抗 FXa 活性を PD の指標として、andexanet を投与したときの FXa 阻害剤の抗凝固作用の無効化を評価する。
	副次目的	● 非結合型 FXa 阻害剤濃度を PD の指標として、andexanet を投与したときの FXa 阻害剤の抗凝固作用の無効化を評価する。 ● トロンビン産生能の回復を PD の指標として、andexanet を投与したときの FXa 阻害剤の抗凝固作用の無効化を評価する。
探索的目的		● プロトロンビン時間（以下、PT）、活性化部分トロンボプラスチン時間（以下、aPTT）及び活性凝固時間（以下、ACT）を指標として、凝固活性の変化に及ぼす影響を評価する。
安全性		● Andexanet（GEN2 製剤）の安全性（出血性事象、血栓性事象及び免疫原性を含む）を評価する。

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

パート2 及びパート3

本治験のパート2 及び3 の目的は、FXa 阻害剤（アピキサバン、リバーロキサバン、エノキサパリン及びエドキサバン）の濃度が定常状態の健康被験者に GEN2 製剤を投与したときの GEN2 製剤の PK、PD 及び安全性をプラセボと比較し、評価することであった。パート2 及びパート3 の目的の詳細を [Table 2.7.6.2-2](#) に示す。

Table 2.7.6.2-2: パート2 及びパート3 の目的

項目	目的
薬物動態	● $AUC_{0-\infty}$を指標として、andexanet（GEN2 製剤）の PK を評価する。 ● AUC_{0-t}、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、クリアランス、定常状態の分布容積、L_z の PK パラメータを指標として、andexanet（GEN2 製剤）の PK を評価する。
薬力学的作用	● 抗 FXa 活性を PD の指標として、andexanet を投与したときの FXa 阻害剤の抗凝固作用の無効化を評価する。 ● 非結合型エドキサバン濃度を PD の指標として、andexanet を投与したときの FXa 阻害剤の抗凝固作用の無効化を評価する（エドキサバン投与コホートのみ）。 ● トロンビン産生能の回復を PD の指標として、andexanet を投与したときの FXa 阻害剤の抗凝固作用の無効化を評価する。 ● 抗血液凝固第 IIa 因子（以下、FIIa）活性を PD の指標として、andexanet を投与したときの抗 FIIa の抗凝固作用の無効化を評価する（エノキサパリン投与コホートのみ）。 ● PT、aPTT 及び ACT を指標として、凝固活性の変化に及ぼす影響を評価する。
安全性	● Andexanet（GEN2 製剤）の安全性（出血性事象、血栓性事象及び免疫原性を含む）を評価する。

試験デザイン

本治験はFXa阻害剤濃度が定常状態に達するまで投与された健康被験者を対象としたランダム化、二重盲検試験であった。

本治験では以下を評価した：

- Andexanet (GEN1 プロセス 2 製剤) 及び andexanet (GEN1 プロセス 3 製剤) と andexanet (GEN2 製剤) の PK 及び PD の類似性
- Andexanet (GEN2 製剤) による FXa 阻害剤の抗凝固作用の無効化（プラセボ対照）の程度
- Andexanet (GEN2 製剤) の安全性及び忍容性

本治験は3パート11コホートで構成された ([Table 2.7.6.2-3](#))。被験者は、いずれのコホートでも、スクリーニング及び登録後にランダム化され、治験実施施設に8日間入院し、FXa 阻害剤濃度が定常状態に達するように FXa 阻害剤を Day 1～4 まで投与された。パート1 及びパート2 では、Day 4 の FXa 阻害剤の最終投与から約3 又は4 時間後 (FXa 阻害剤の t_{max} 付近) に、andexanet のボラス投与に続いて点滴投与が実施された。パート3 では、FXa 阻害剤の最終投与8 時間後に低用量の andexanet を投与するコホート (コホート10 及び11) を含めた。被験者は Day 8 に治験実施施設から退院し、Day 32 (+3) まで安全性が観察された。

[Table 2.7.6.2-3](#) に示すコホートを設け、以下の PK 及び PD の類似性を比較した。

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

- アピキサバン 5 mg を 1 日 2 回投与したとき、その最終投与 3 時間後から andexanet（GEN1 プロセス 3 製剤）を低用量で投与した場合（コホート 1）と、andexanet（GEN2 製剤）を低用量で投与した場合（コホート 4）の PK 及び PD の比較（コホート 1 vs コホート 4）
- アピキサバン 5 mg を 1 日 2 回投与したとき、その最終投与 3 時間後から andexanet（GEN1 プロセス 2 製剤）を低用量で投与した場合（コホート 3）と、andexanet（GEN2 製剤）を低用量で投与した場合（コホート 4）の PK 及び PD の比較（コホート 3 vs コホート 4）
- リバーロキサバン 20 mg を 1 日 1 回投与したとき、その最終投与 4 時間後から andexanet（GEN1 プロセス 3 製剤）を高用量で投与した場合（コホート 2）と、andexanet（GEN2 製剤）を高用量で投与した場合（コホート 5）の PK 及び PD の比較（コホート 2 vs コホート 5）
- アピキサバン 10 mg を 1 日 2 回投与したときに、その最終投与 3 時間後から andexanet（GEN2 製剤）を高用量で投与した場合（コホート 8）と、アピキサバン 5 mg を 1 日 2 回投与したときに、その最終投与 3 時間後から andexanet（GEN2 製剤）を低用量で投与した場合（コホート 4）の PD の比較（コホート 8 vs コホート 4）
- リバーロキサバン 20 mg を 1 日 1 回投与したときに、その最終投与 4 時間後から andexanet（GEN2 製剤）を高用量で投与した場合（コホート 5）と、リバーロキサバン 10 mg を 1 日 1 回投与したときに、その最終投与 4 時間後から andexanet（GEN2 製剤）を低用量で投与した場合（コホート 9）の PD の比較（コホート 5 vs コホート 9）
- エノキサパリン 1 mg/kg を 1 日 2 回投与したときに、その最終投与 3 時間後から andexanet（GEN2 製剤）を高用量で投与した場合（コホート 6）と、エノキサパリン 1 mg/kg を 1 日 2 回投与したときに、その最終投与 8 時間後から andexanet（GEN2 製剤）を低用量で投与した場合（コホート 10）の PD の比較（コホート 6 vs コホート 10）
- エドキサバン 60 mg を 1 日 1 回投与したときに、その最終投与 3 時間後から andexanet（GEN2 製剤）を高用量で投与した場合（コホート 7）と、エドキサバン 60 mg を 1 日 1 回投与したときに、その最終投与 8 時間後から andexanet（GEN2 製剤）を低用量で投与した場合（コホート 11）の PD の比較（コホート 7 vs コホート 11）

コホート 1～3 ではプラセボ群を設けなかったためランダム化は不要であった。コホート 4 及び 5 では、andexanet（GEN2 製剤）をヒトへ初めて投与することから、被験者の安全を確保するため最初の 3 例にはオープンラベルで投与した。残りの 10 例を置換ブロック法によってランダム化し andexanet（GEN2 製剤）又はプラセボのいずれかに 7:3 の比で割り付けた。コホート 6～11 では被験者を andexanet 又はプラセボのいずれかに [Table 2.7.6.2-3](#) に示したとおり割り付けることとした。

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Table 2.7.6.2-3: 各コホートで投与が計画された薬剤、投与量、投与方法及び被験者数

Part	Cohort	FXa Inhibitor	Andexanet Dose	Andexanet Dosing Time	N (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	10/0
	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	10/0
	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	10/3
	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	6	Enoxaparin 1 mg/kg SC BID	800 mg bolus + 8 mg/min 120 minute infusion (Generation 2)	3 hours after last dose of enoxaparin	12/3
	7	Edoxaban 60 mg PO QD	800 mg bolus + 8 mg/min 120 minute infusion (Generation 2)	3 hours after last dose of edoxaban	12/4
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
	10	Enoxaparin 1 mg/kg SC BID	400 mg bolus + 4 mg/min 120 minute infusion (Generation 2)	8 hours after last dose of enoxaparin	12/3
	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

BID = Twice daily; CSR = Clinical study report; FXa = Factor Xa; N = Number of subjects; PO = Orally; QD = Once daily;
SC = Subcutaneously

Source: 16-512 study CSR (direct inhibitors) Table 2

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：144 例

解析時：直接作用型 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）投与コホート（コホート 1～5、7～9 及び 11）122 例 [PK 96 例（andexanet 投与例のみ）、PD 118 例、安全性 118 例]、エノキサパリン投与コホート（コホート 6 及び 10）31 例 [PK 24 例（andexanet 投与例のみ）、PD 31 例、安全性 31 例]

対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

以下の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志願者を本治験に登録した。

選択基準

- 1) 既往歴、身体所見（血圧及び脈拍数を含む）、12 誘導心電図及び臨床検査に基づき、治験担当医師が健康と判断した者。なお、適切にコントロールされた、安定した慢性疾患（コントロールされた高血圧症、インスリン非依存性糖尿病、変形性関節症、甲状腺機能低下症など）を有する者は、治験担当医師の臨床的判断に基づき登録可能とした。
- 2) 同意取得時の年齢が 18～75 歳の者。
- 3) 使用している栄養補助食品又は栄養補給剤を治験担当医師が確認し、治験担当医師の指示があった場合、治験期間中にそれらの使用を中止することに同意した者。標準的なマルチビタミン剤及びミネラル補給剤は使用可能とした。
- 4) 所定の避妊法及び生殖制限を遵守することに同意した者。女性はスクリーニング検査時及び Day -1 の妊娠検査で陰性が確認できること。
- 5) スクリーニング検査時及び Day -1 に収縮期血圧が 160 mmHg 未満かつ拡張期血圧が 90 mmHg 未満の者。
- 6) Day -1 の前 28 日以内の検査で以下の臨床検査値が基準範囲内の者。
 - a) PT、aPTT、ACT
 - b) ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数
- 7) Day -1 の前 28 日以内の検査で以下の臨床検査値が基準範囲上限の 2 倍以下の者。
 - a) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、総ビリルビン
- 8) Day -1 の前 28 日以内のスクリーニング検査で血清クレアチニンが 1.5 mg/dL 未満の者。
- 9) Body mass index（以下、BMI）が 19～30 kg/m²かつ体重が 50 kg 以上の者。
- 10) 入院期間中にアルコールを摂取しないことと、試験期間中に乱用薬物を使用しないことに同意した者。
- 11) 同意説明文書を読んで同意する能力があり、治験審査委員会又は独立倫理委員会が承認した同意書に署名した者。

除外基準

- 1) 過去に andexanet の投与を受けたことがある、又は本治験に参加したことがある者。
- 2) 異常出血の既往歴、活動性出血の徴候若しくは症状、又は出血の危険因子を有する者。
- 3) スクリーニング前 6 ヶ月以内又はスクリーニング期間中に採取した便検体が潜血陽性を示した者。
- 4) 血栓症の既往歴若しくは現病歴がある者、全身性の血栓症若しくは血栓性事象のリスク増

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

加を示唆する徴候若しくは症状を有する者、又は血栓症のリスクを増加させる可能性のある事象を所定の期間内に経験した者。

例：凝固亢進又はその疑い、静脈血栓塞栓症、深部静脈血栓症、脳卒中、心筋梗塞、癌（ただし悪性黒色腫以外の皮膚癌は登録可能とした）、心房細動、心不全、心筋症、静脈炎又は下肢浮腫の既往歴、Day -1 の前 2 ヶ月以内の大手術又は外傷、Day -1 の前 4 週以内の 2 時間以上の飛行機搭乗、全身性不動状態

- 5) 抗凝固剤又はアピキサバン、リバーロキサバン、エノキサパリン、又はエドキサバンの投与が禁忌/原則禁忌である者。
- 6) 投与経路を問わず、アスピリン（低用量アスピリンを含む）、サリチル酸塩、次サリチル酸塩、その他の抗血小板剤（例：チクロピジン、クロピドグレル）、非ステロイド性抗炎症剤、線維素溶解剤若しくは抗凝固剤の投与を Day -1 の前 7 日以内に 1 回でも受けた者、又は治験期間中に投与が必要となることが予想される者。
- 7) 投与経路を問わず、ホルモン避妊薬の投与、閉経後のホルモン補充療法（市販薬を含む）若しくはテストステロンの投与を Day -1 の前 4 週以内に受けた者、又は治験期間中にこれらが必要となることが予想される者。
- 8) 以下のいずれかに該当する凝固亢進又は血栓症の家族歴若しくは危険因子を有する者。
 - a) 血液凝固第 V 因子ライデンキャリアー又はホモ接合体
 - b) プロテイン C、プロテイン S 又はアンチトロンビン III 活性が基準範囲下限未満
- 9) 成人喘息若しくは慢性閉塞性肺疾患の既往歴を有する者、又は吸入剤を常用若しくは頓用している者。
- 10) 活動性の B 型肝炎ウイルス感染者、C 型肝炎ウイルス感染者、又はヒト免疫不全ウイルス 1 型若しくは 2 型感染者。
- 11) チトクローム P450 3A4 及び P 糖蛋白の両方の強力な阻害剤又は誘導剤の投与を Day -1 の前 7 日以内に受けた者、又は治験期間中に投与が必要となることが予想される者。
- 12) Day -1 の前 28 日以内に他の治験に参加している者、又は他の治験薬の最終投与後、当該薬剤の半減期の 5 倍以内に Day -1 が含まれる者。
- 13) Day -1 の乱用薬物又はアルコールスクリーニングで陽性を示し、かつ使用している処方薬から説明がつかない者。
- 14) 薬物（FXa 阻害剤又は andexanet）の代謝を妨げる可能性がある内科的又は外科的状态にある者。
- 15) いずれかの溶媒成分（トリス、アルギニン、ショ糖、塩酸、マンニトール及びポリソルベート 80）に対してアレルギーを有する者。
- 16) 大豆又は大豆製品にアレルギーを有する者。
- 17) 授乳中の者、又はスクリーニング時若しくは Day -1 の妊娠検査で陽性を示した者。
- 18) 被験者の状態又はその治療が治験の実施又は結果の解釈に影響を及ぼす可能性があるか、被験者の状態が治験に参加することのリスクを増加させる可能性があるとして治験担当医師が判断した者。アルコール症、薬物依存又は乱用、精神疾患、てんかん、原因不明のブラックアウトが該当するが、これらに限らない。
- 19) 両側の静脈路が十分に確保できないと治験実施施設の職員又は治験担当医師が判断した者。
- 20) 治験の実施手順を遵守する意志のない者。

治験薬・併用薬及び投与方法

被験薬、用法及び用量、投与期間

Andexanet 注射用製剤は 50 mg/バイアル（GEN1 プロセス 2）、100 mg/バイアル（GEN1 プロセス 3）又は 200 mg/バイアル（GEN2）の凍結乾燥製剤として Portola Pharmaceuticals, Inc.より供給された。凍結乾燥製剤は単回使用の type I バイアルとして供給され、使用前に注射用滅菌水を用いて 10 mg/mL に再溶解した。

低用量コホート（コホート 1、3、4、9、10 及び 11）では、FXa 阻害剤の最終投与 3 時間後（コホート 1、3 及び 4）、4 時間後（コホート 9）又は 8 時間後（コホート 10 及び 11）から andexanet 400 mg を約 30 mg/min の速度でボーラス投与し、その後、480 mg を約 4 mg/min の速度で 120 分かけて点滴静注した。

高用量コホート（コホート 2、5、6、7 及び 8）では、FXa 阻害剤の最終投与 3 時間後（コホート 6、7 及び 8）又は 4 時間後（コホート 2 及び 5）から andexanet 800 mg を約 30 mg/min の速度でボーラス投与し、その後、960 mg を約 8 mg/min の速度で 120 分かけて点滴静注した。

対照薬、用法及び用量、投与期間

コホート 4～11 では、実薬と外観及び包装が同一で、andexanet を除くすべての成分を含むプラセボの凍結乾燥製剤を対照薬として用いた。

プラセボを andexanet と同様にボーラス投与後に点滴静注した。

併用薬、用法及び用量、投与期間

市販のアピキサバン、リバーロキサバン、エドキサバン及びエノキサパリンを使用し、以下の投与スケジュールに従ってオープンラベルで 4 日間投与した。いずれの FXa 阻害剤も Day 4 の朝に最終投与を実施した。

- アピキサバン（コホート 1、3、4 及び 8）：5 mg（コホート 1、3 及び 4）又は 10 mg（コホート 8）を 12 時間ごとに空腹時に経口投与した。
- リバーロキサバン（コホート 2、5 及び 9）：20 mg（コホート 2 及び 5）又は 10 mg（コホート 9）を 1 日 1 回、朝食後に経口投与した。
- エドキサバン（コホート 7 及び 11）：60 mg を 1 日 1 回、朝の空腹時に経口投与した。
- エノキサパリン（コホート 6 及び 10）：1 mg/kg を 12 時間ごとに皮下投与した。

評価項目

薬物動態

血漿中 andexanet 濃度を Day 4 の複数時点、Day 5～7 の各 1 時点で測定し、ノンコンパートメント解析により以下の PK パラメータを算出した。主要 PK パラメータは $AUC_{0-\infty}$ とした。

- 終末相の消失半減期（以下、 $t_{1/2}$ ）、 t_{max} 、最高血漿中濃度（以下、 C_{max} ）、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-t} ）、 $AUC_{0-\infty}$ 、クリアランス、定常状態の分布容積、終末相の消失速度定数（以下、 L_z ）。

また、血漿中 FXa 阻害剤濃度を Day 1 の投与前、Day 4 の複数時点、Day 5～7 の各 1 時点で測定し、ノンコンパートメント解析により以下の PK パラメータを算出した。

- $t_{1/2}$ 、 t_{max} 、 C_{max} 、ボーラス投与終了 2 分後の血漿中濃度（ C_{bolus} ）、 AUC_{0-t} 、1 投与間隔の血漿中濃度時間曲線下面積（ AUC_{τ} ）、クリアランス、 L_z

薬力学的作用

凝固系に対する andexanet の作用を評価するため、試験期間中の各時点で血液検体を採取し、以下を評価した。

主要評価項目

- 抗 FXa 活性のベースラインからの変化率

副次評価項目

- 非結合型 FXa 阻害剤濃度のベースラインからの変化（アピキサバン、リバーロキサバン、エドキサバンのみ）
- トロンビン産生能のベースラインからの変化

探索的評価項目

- 抗 FIIa 活性のベースラインからの変化率（エノキサパリンのみ）
- PT、aPTT 及び ACT

安全性

- 有害事象、バイタルサイン、身体所見、静脈血栓塞栓症の臨床的評価、酸素飽和度、12 誘導心電図、便潜血
- 血液学的検査、生化学検査、尿検査、凝固マーカー [プロトロンビンフラグメント 1+2（以下、F1+2）、トロンビン-アンチトロンビン複合体（以下、TAT）及びフィブリン分解産物（以下、D-ダイマー）、フィブリノーゲン及び組織因子経路インヒビター（以下、TFPI）]
- 抗 andexanet 抗体、抗血液凝固第 X 因子（以下、FX）抗体、抗 FXa 抗体

統計手法

被験者数の設定

コホート 1～5 のコホート間の PK 比較では、製剤間の $AUC_{0-\infty}$ の比を 1、変動係数[以下、CV(%)]を 15%以下と仮定し、85%超の検出力で PK 類似性を示すために十分な被験者数である 10 例（各コホートの andexanet 投与例）を設定した。

アピキサバンを投与したコホート間の PD 比較（コホート 1 と 4 の比較、コホート 3 と 4 の比較、コホート 4 と 8 の比較）では、90%信頼区間（以下、CI）の下限値を 0.80 及び上限値を 1.25、CV(%)を 3%と仮定し、99%超の検出力で PD 類似性を示すことができる被験者数として 20 例（各コホートで 10 例）を設定した。なお、以上の仮定は、第 3 相試験（14-503 試験）のデータに基づき設定した。

リバーロキサバンを投与したコホート間の PD 比較（コホート 2 と 5 の比較、コホート 5 と 9 の比較）では、90% CI の下限値を 0.80 及び上限値を 1.25、CV(%)を 2%と仮定し、99%超の検出力で PD 類似性を示すことができる被験者数として 20 例（各コホートで 10 例）を設定した。なお、以上の仮定は、第 3 相試験（14-504 試験）のデータに基づき設定した。

エドキサバンを投与したコホート間の PD 比較（コホート 7 と 11 の比較）及びエノキサパリンを投与したコホート間の PD 比較（コホート 6 と 10 の比較）では、90%CI の下限値を 0.80 及び上限値を 1.25、CV(%)を 15%と仮定し、約 88%の検出力で PD 類似性を示すことができる被験者数として 24 例（各コホートで 12 例）を設定した。なお、以上の仮定は、第 2 相試験（12-502 試験）のデータに基づき設定した。

コホート 4～11 の各コホート内の PD 比較（andexanet とプラセボの比較）では、有意水準 5%

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

（両側）の下、群間差を Wilcoxon の順位和検定で 90%以上の確率で検出するための被験者数は、アピキサバン、リバーロキサバン又はエノキサパリンを投与したコホートでは 9 例（andexanet 6 例、プラセボ 3 例）、エドキサバンを投与したコホートでは 12 例（andexanet 8 例、プラセボ 4 例）であった。これらの前提は、第 2 相試験（12-502 試験）及び第 3 相試験（14-503 試験、14-504 試験）のデータに基づいた。

薬物動態

パート 1 では、andexanet の血漿中濃度をコホートごとに記述統計量〔被験者数、算術平均値、標準偏差、CV(%)、幾何平均値、幾何 CV(%)、中央値、最小値、最大値〕を用いて要約し、個々の被験者の血漿中濃度データを一覧にした。

以下のコホート間で andexanet（GEN1 プロセス 2 製剤及び GEN1 プロセス 3 製剤）と（GEN2 製剤）の PK を比較した。

- コホート 1 とコホート 4〔低用量 andexanet（GEN1 プロセス 3 製剤）と低用量 andexanet（GEN2 製剤）の比較〕
- コホート 3 とコホート 4〔低用量 andexanet（GEN1 プロセス 2 製剤）と低用量 andexanet（GEN2 製剤）の比較〕
- コホート 2 とコホート 5〔高用量 andexanet（GEN1 プロセス 3 製剤）と高用量 andexanet（GEN2 製剤）の比較〕

Andexanet 製剤間の PK 比較には、 $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の製剤間の比及びその 90%CI（両側）を用いた。コホート及び体重を共変量とした共分散分析モデルに基づき、 $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比の 90%CI を算出した。 $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比の 90%CI が 0.80～1.25 の範囲（類似性の許容範囲）に含まれた場合は、製造工程の違いは PK に影響しないと結論づけることとした。90%CI の下限値が 0.80 未満又は上限値が 1.25 超であった場合は、90%CI の幅並びに上限値及び下限値の大きさから評価することとした。

C_{max} 及び AUC_{0-t} についても幾何平均値の製剤間の比及びその 90%CI を同様に算出した。その他の PK パラメータについてはコホートごとに記述統計量のみを算出した。

パート 2 及び 3 では、andexanet の $AUC_{0-\infty}$ 、 C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均値及びその 95%CI を算出した。また、投与量で調整した $AUC_{0-\infty}$ の 2 用量間の差の平均値及びその 90%CI を算出し、用量比例性を評価した。PK パラメータはコホートごとに記述統計量を算出した。

薬力学的作用

コホート 1～5 で、PK の比較と同様に、andexanet（GEN1 プロセス 2 製剤）及び andexanet（GEN1 プロセス 3 製剤）の PD を andexanet（GEN2 製剤）の PD と比較した。抗 FXa 活性の変化率のコホート間の比の 90%CI（両側）を算出し、90%CI が類似性の許容範囲（0.80～1.25）に含まれた場合は、製造工程の違いは FXa 阻害剤投与後の抗 FXa 活性の変化率に臨床的に重要な影響を与えないと結論づけることとした。90%CI の下限値が 0.80 未満又は上限値が 1.25 超であった場合は、90%CI の幅並びに上限値及び下限値の大きさから評価することとした。また、andexanet（GEN2 製剤）の高用量コホートと低用量コホートの PD 比較（コホート 8 と 4 の比較、コホート 5 と 9 の比較、コホート 6 と 10 の比較、コホート 7 と 11 の比較）を同様に行った。

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

プラセボを対照としたコホート 4～11 で、各コホート内で andexanet（GEN2 製剤）とプラセボとの PD 比較は仮説検定を用いて行った。各コホートで PD 評価項目 [抗 FXa 活性、トロンビン産生能、非結合型 FXa 阻害剤濃度（アピキサバン、リバーロキサバン及びエドキサバン投与コホートのみ）、抗 FIIa 活性（エノキサパリン投与コホートのみ）] を Wilcoxon の順位和検定を用いて比較した。ベースラインからの変化率 [抗 FXa 活性、非結合型 FXa 阻害剤濃度（アピキサバン、リバーロキサバン及びエドキサバン投与コホートのみ）、抗 FIIa 活性（エノキサパリン投与コホートのみ）] 又は変化量（トロンビン産生能）の群間差について Hodges-Lehman 推定量及び 95%CI を算出した。両側検定での有意水準を 5%とした。

凝固活性（PT、aPTT 及び ACT）の変化量を投与群別及び時点別に要約した。

安全性

有害事象は国際医薬用語集バージョン 16.1 を用いて読み替え、投与群別、器官別大分類別及び基本語別に要約した。なお、特に断らない限り、有害事象は治験薬（andexanet 又はプラセボ）投与開始後に発現した事象を示す。

血液学的検査、生化学検査、尿検査及び凝固マーカー（D-ダイマー、F1+2、TAT 及び TFPI）を含む臨床検査値を投与群別及び時点別に要約した。

結果

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

本治験に組み入れられ、4 日間の FXa 阻害剤の投与を完了した被験者は、andexanet 又はプラセボのいずれかに割り付けられた。Andexanet 投与前に治験からドロップアウトした被験者、andexanet 投与が未完了であった被験者、又は PK 若しくは PD 解析用の血液検体が採取できなかった被験者（静脈アクセス上の問題に基づく）については、あらたに被験者を追加し、入れ替えた。

直接作用型 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）投与コホート（コホート 1～5、7～9 及び 11）の 122 例のうち、パート 1 に 61 例が組み入れられた。そのうち 59 例が治験薬の投与を受け、治験を完了した。パート 2（コホート 6 を除く）に 17 例が組み入れられた。17 例すべてが治験薬の投与を受けたが、1 例が追跡不能となり、1 例が治験を中止したため、治験を完了した被験者は 15 例であった。パート 3（コホート 10 を除く）に 44 例が組み入れられた。そのうち 42 例が治験薬の投与を受けたが、1 例が治験を中止したため、治験を完了した被験者は 41 例であった。直接作用型 FXa 阻害剤投与コホートでの組み入れ被験者数及び治験を完了した被験者数を Table 2.7.6.2-4 に示す。

エノキサパリン投与コホートでは、パート 2（コホート 6）に 16 例、パート 3（コホート 10）に 15 例が組み入れられた。コホート 6 では 16 例すべてに治験薬が投与され、治験を完了した。コホート 10 では 15 例すべてに治験薬が投与されたが、1 例が追跡不能となったため、治験を完了した被験者は 14 例であった。

Andexanet 又はプラセボが投与されたすべての被験者（直接作用型 FXa 阻害剤投与コホート：118 例、エノキサパリン投与コホート：31 例、以下同順）を安全性解析対象集団に含めた。Andexanet が投与され、血漿中 andexanet 濃度データが得られたすべての被験者（96 例、24 例）を PK 解析対象集団に含めた。Andexanet 又はプラセボが投与され、ベースラインの PD 評価及び評価可能なベースライン後の PD 評価が 1 回以上得られたすべての被験者を PD 解析対象集団に含めた。安

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

全性解析対象集団に含まれたすべての被験者（118 例、31 例）が PD 解析対象集団の対象となった。なお、得られたデータに基づき、PD 評価項目ごとに PD 解析対象集団を設定した。投与群別のベースラインの人口統計学的特性を [Table 2.7.6.2-5](#) 及び [Table 2.7.6.2-6](#) に示す。

Table 2.7.6.2-4: 直接作用型 FXa 阻害剤投与コホートの組み入れ被験者数及び治験を完了した被験者数

Part	Cohort	Andexanet	FXa Inhibitor	Planned Enrollment (active/placebo)	Additional Subjects (active/placebo)	Completed Study (active/placebo)
1	1	Generation 1	Apixaban	10/0	1/0	11/0
		Process 3	5 mg			
		Low dose	PO BID			
	2	Generation 1	Rivaroxaban	10/0	1/0	11/0
		Process 3	20 mg			
		High dose	PO QD			
	3	Generation 1	Apixaban	10/0	0/0	10/0
		Process 2	5 mg			
		Low Dose	PO BID			
	4	Generation 2	Apixaban	10/3	1/1	11/3
		Low dose	5 mg			
			PO BID			
	5	Generation 2	Rivaroxaban	10/3	1/0	10/3
		High dose	20 mg			
			PO QD			
2	7	Generation 2	Edoxaban	12/4	1/0	11/4
		High dose	60 mg			
			PO QD			
3	8	Generation 2	Apixaban	10/3	0/1	10/3
		High dose	10 mg			
			PO BID			
	9	Generation 2	Rivaroxaban	10/3	0/0	9/3
		Low dose	10 mg			
			PO QD			
	11	Generation 2	Edoxaban	12/4	1/0	12/4
		Low dose	60 mg			
			PO QD			
Total:				94/20	6/2	95/20

BID = Twice daily; CSR = Clinical study report; FXa = Factor Xa; PO = Orally; QD = Once daily

Source: 16-512 study CSR (direct inhibitors) Table 5

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Table 2.7.6.2-5: ベースラインの人口統計学的特性（パート 1～3、直接作用型 FXa 阻害剤投与
コホートの安全性解析対象集団）

Characteristic Statistic	Andexanet (N=98)	Placebo (N=20)
Sex		
Female	40 (40.8%)	7 (35.0%)
Male	58 (59.2%)	13 (65.0%)
Age (years)		
n	98	20
Mean	38.2	39.2
Standard Deviation	11.59	12.42
Median	35.0	36.0
Minimum, Maximum	20, 70	24, 64
Race		
American Indian or Alaska Native	1 (1.0%)	0
Asian	8 (8.2%)	0
Black or African American	37 (37.8%)	6 (30.0%)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0
White	49 (50.0%)	14 (70.0%)
Multiple	1 (1.0%)	0
Other	2 (2.0%)	0
Ethnicity		
Hispanic or Latino	31 (31.6%)	9 (45.0%)
Not Hispanic or Latino	67 (68.4%)	11 (55.0%)
Height (cm)		
n	98	20
Mean	170.37	171.72
Standard Deviation	8.931	7.064
Median	170.50	171.35
Minimum, Maximum	138.7, 193.0	161.8, 184.9
Weight (kg)		
n	98	20
Mean	75.40	76.27
Standard Deviation	10.891	14.040
Median	75.75	80.70
Minimum, Maximum	51.1, 97.7	53.2, 93.0

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Table 2.7.6.2-5: ベースラインの人口統計学的特性（パート 1～3、直接作用型 FXa 阻害剤投与コホートの安全性解析対象集団）

Characteristic Statistic	Andexanet (N=98)	Placebo (N=20)
BMI (kg/m ²)		
n	98	20
Mean	25.91	25.73
Standard Deviation	2.555	3.699
Median	26.10	27.35
Minimum, Maximum	19.9, 30.0	19.9, 29.7

BMI = Body mass index; CSR = Clinical study report; N, n = Number of subjects

Source: 16-512 study CSR (direct inhibitors) Table 9

Table 2.7.6.2-6: ベースラインの人口統計学的特性（エノキサパリン投与コホートの安全性解析対象集団）

Characteristic Statistic	Cohort 6		Cohort 10	
	High-Dose Generation 2		Low-Dose Generation 2	
	Andexanet (N=12)	Placebo (N=4)	Andexanet (N=12)	Placebo (N=3)
Sex	12	4	12	3
Female	5 (41.7%)	2 (50.0%)	7 (58.3%)	2 (66.7%)
Male	7 (58.3%)	2 (50.0%)	5 (41.7%)	1 (33.3%)
Age (years)				
n	12	4	12	3
Mean	40.6	41.5	41.6	38.3
Standard Deviation	10.32	7.23	15.68	14.22
Median	39.5	40.5	38.0	45.0
Minimum, Maximum	23, 57	35, 50	26, 67	22, 48
Race				
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0
Asian	3 (25.0%)	0	0	0
Black or African American	3 (25.0%)	1 (25.0%)	5 (41.7%)	1 (33.3%)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0
White	6 (50.0%)	3 (75.0%)	7 (58.3%)	2 (66.7%)
Multiple	0	0	0	0
Other	0	0	0	0

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Table 2.7.6.2-6: ベースラインの人口統計学的特性（エノキサパリン投与コホートの安全性解析対象集団）

Characteristic Statistic	Cohort 6		Cohort 10	
	High-Dose Generation 2		Low-Dose Generation 2	
	Andexanet (N=12)	Placebo (N=4)	Andexanet (N=12)	Placebo (N=3)
Ethnicity				
Hispanic or Latino	4 (33.3%)	1 (25.0)	1 (8.3)	2 (66.7%)
Not Hispanic or Latino	8 (66.7%)	3 (75.0%)	11 (91.7%)	1 (33.3%)
Height (cm)				
n	12	4	12	3
Mean	169.53	167.60	170.35	159.67
Standard Deviation	9.147	12.056	10.492	8.796
Median	172.55	166.95	166.00	161.80
Minimum, Maximum	154.8, 181.8	155.0, 181.5	157.8, 186.8	150.0, 167.2
Weight (kg)				
n	12	4	12	3
Mean	72.17	74.20	77.89	69.83
Standard Deviation	13.776	6.347	12.840	12.028
Median	64.90	75.25	75.80	72.80
Minimum, Maximum	60.5, 96.7	66.2, 80.1	55.1, 96.6	56.6, 80.1
BMI (kg/m ²)				
n	12	4	12	3
Mean	24.99	26.53	26.73	27.23
Standard Deviation	3.210	2.442	2.580	1.818
Median	25.15	25.90	27.40	27.80
Minimum, Maximum	20.4, 29.8	24.3, 30.0	21.7, 29.5	25.2, 28.7

BMI = Body mass index; CSR = Clinical study report; N, n = Number of subjects

Source: 16-512 study CSR (indirect inhibitor) Table 14.1.2.1

曝露の状況

直接作用型 FXa 阻害剤投与コホートでは、122 例の被験者が試験に登録され、このうち 118 例に andexanet（98 例）又はプラセボ（20 例）が投与され、115 例が Day 32 までの安全性調査を含めて試験を完了した。118 例中 111 例（94.1%）が andexanet（93 例）又はプラセボ（18 例）の投与を完了した。7 例の被験者が試験治療を中止又は中断した。有害事象によって試験治療を中止したのは 1 例 [コホート 1、andexanet（GEN1 プロセス 3 製剤）群] のみであった。

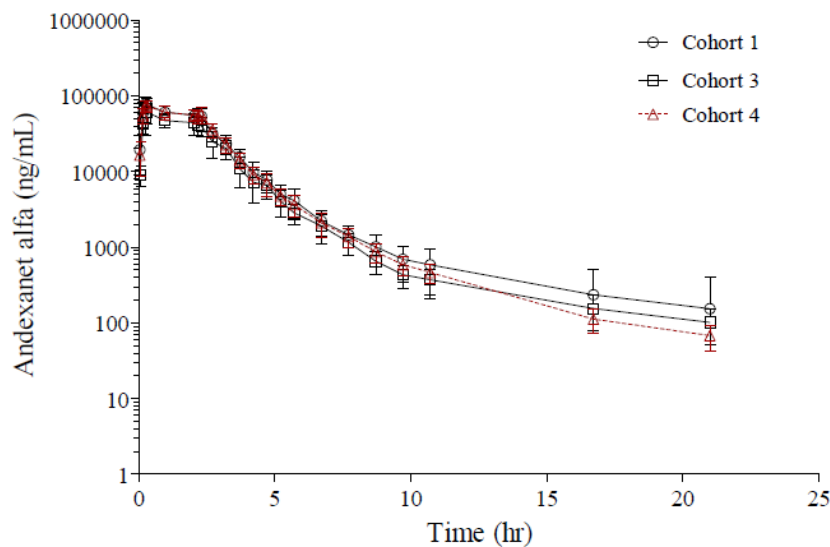
エノキサパリン投与コホートでは、31 例の被験者が試験に登録され、この 31 例全例が andexanet（24 例）又はプラセボ（7 例）が投与され、30 例が Day 32 までの安全性調査を含めて試験を完了した。31 例全例が andexanet（24 例）又はプラセボ（7 例）の投与を完了した。4 例の被験者が試験治療を中断した。試験治療を中止した被験者は認められなかった。

薬物動態

Andexanet 製剤間の PK 比較（直接作用型 FXa 阻害剤投与コホート）

パート 1 で低用量 andexanet を投与したコホート（コホート 1、3 及び 4）の andexanet 血漿中濃度の推移をコホート別に Figure 2.7.6.2-1 に示す。また、パート 1 で高用量 andexanet を投与したコホート（コホート 2 及び 5）の andexanet 血漿中濃度の推移をコホート別に Figure 2.7.6.2-2 に示す。

Figure 2.7.6.2-1: 低用量 andexanet を投与したコホート（コホート 1、3 及び 4）の andexanet 血漿中濃度の推移（パート 1、PK 解析対象集団）

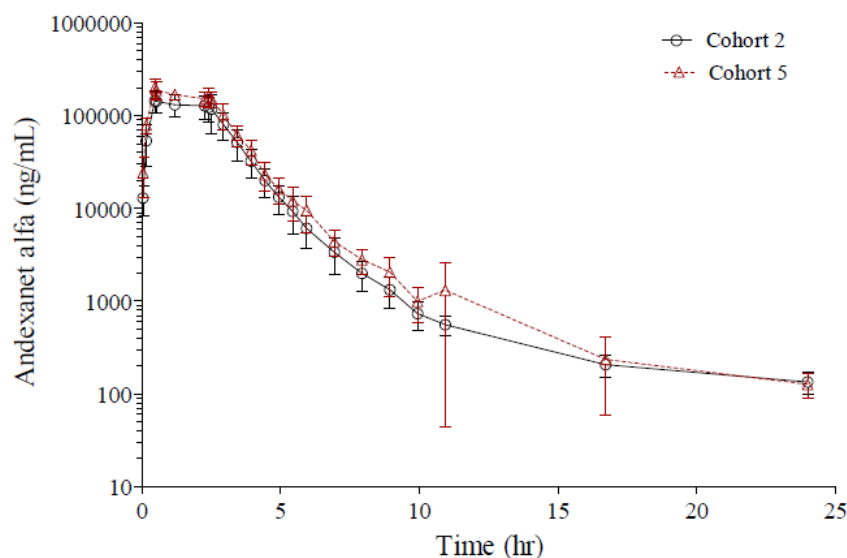


CSR = Clinical study report; PK = Pharmacokinetic

Legend: Cohort 1 subjects (10 subjects) received Generation 1 Process 3 andexanet, Cohort 3 subjects (10 subjects) received Generation 1 Process 2 andexanet and Cohort 4 subjects (11 subjects) received Generation 2 andexanet.

Source: 16-512 study CSR (direct inhibitors) Figure 1

Figure 2.7.6.2-2: 高用量 andexanet を投与したコホート（コホート 2 及び 5）の andexanet 血漿中濃度の推移（パート 1、PK 解析対象集団）



CSR = Clinical study report; PK = Pharmacokinetic

Note: Cohort 2 subjects (11 subjects) received Generation 1 Process 3 andexanet and Cohort 5 subjects (10 subjects) received Generation 2 andexanet.

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

received Generation 2 andexanet.

Source: 16-512 study CSR (direct inhibitors) Figure 3

また、andexanet の PK パラメータ ($AUC_{0-\infty}$ 、 AUC_{0-t} 及び C_{max}) を、パート 1 のコホート間（すなわち製剤間）で比較した結果を Table 2.7.6.2-7 に示す。

- 低用量 andexanet（GEN2 製剤、コホート 4）と低用量 andexanet（GEN1 プロセス 3 製剤、コホート 1）の $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比は 1.04（90%CI : 0.94, 1.14）であり、90%CI は事前に規定した類似性の許容範囲（0.80～1.25）内に完全に含まれた。
- 低用量 andexanet（GEN2 製剤、コホート 4）と低用量 andexanet（GEN1 プロセス 2 製剤、コホート 3）の $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比は 1.40（90%CI : 1.22, 1.61）であり、90%CI は事前に規定した類似性の許容範囲（0.80～1.25）と重なっていたが、その範囲内に完全には含まれなかった。
- 高用量 andexanet（GEN2 製剤、コホート 5）と高用量 andexanet（GEN1 プロセス 3 製剤、コホート 2）の $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比は 1.30（90%CI : 1.17, 1.45）であり、90%CI は事前に規定した類似性の許容範囲（0.80～1.25）と重なっていたが、その範囲内に完全には含まれなかった。

Table 2.7.6.2-7: Andexanet PK パラメータのコホート間比較（パート 1、PK 解析対象集団）

Parameter	Statistic	Cohort 4 vs. Cohort 1 Apixaban	Cohort 4 vs. Cohort 3 Apixaban	Cohort 5 vs. Cohort 2 Rivaroxaban
		Low Dose	Low Dose	High Dose
		Generation 2/ Generation 1	Generation 2/ Generation 1	Generation 2/ Generation 1
		Process 3	Process 2	Process 3
$AUC_{0-\infty}$ (h·ng/mL)	n1/n2	11/10	11/10	10/11
	Geometric Mean Ratio ^a	1.04	1.40	1.30
	90% CI	(0.94, 1.14)	(1.22, 1.61)	(1.17, 1.45)
AUC_{0-t} (h·ng/mL)	n1/n2	11/10	11/10	10/11
	Geometric Mean Ratio ^a	1.04	1.40	1.31
	90% CI	(0.95, 1.15)	(1.22, 1.62)	(1.18, 1.45)
C_{max} (ng/mL)	n1/n2	11/10	11/10	10/11
	Geometric Mean Ratio ^a	1.02	1.37	1.39
	90% CI	(0.90, 1.15)	(1.15, 1.62)	(1.26, 1.54)

AUC = Area under the curve; C_{max} = Maximum observed concentration; CI = Confidence interval; CSR = Clinical study report; n1/n2 = Number of observations in the first cohort/Number of observations in the second cohort; PK = Pharmacokinetic

^a Geometric Mean Ratios (GMR) and the corresponding confidence intervals are presented as the ratio of geometric means of Cohort X/Cohort Y. For the low dose comparisons, the GMR is calculated from a one-way analysis of covariance (ANCOVA) model with body weight as a covariate for log-transformed data for Cohort 1, 3, and 4. The high dose comparison is based on a similar ANCOVA model for Cohort 2 and 5 respectively. All GMRs (and the corresponding CI) are calculated by exponentiating the model-based mean differences between cohorts.

Source: 16-512 study CSR (direct inhibitors) Table 10

その他の PK 結果

直接作用型 FXa 阻害剤投与コホート

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

- パート1の低用量コホート（コホート1、3及び4）での andexanet の t_{max} は、いずれのコホートでも andexanet のボラス投与終了時点であり、消失速度はコホート間で同程度であった。
- Andexanet（GEN2 製剤）を投与したときの、投与量で調整した $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値は、高用量コホート（コホート7及び8）で 268.08（95%CI：238.88、300.84）h·ng/mL であり、低用量コホート（コホート9及び11）で 226.13（95%CI：201.51、253.77）h·ng/mL であった。投与量で調整した $AUC_{0-\infty}$ の高用量コホートと低用量コホートの幾何平均値の比は 1.19（90%CI：1.03、1.36）であり、用量比を上回る曝露の増加を示した。
- Andexanet（GEN1 製剤）を投与したときと同様に、アピキサバン、リバーロキサバン及びエドキサバン投与後に andexanet（GEN2 製剤）を投与したときの各 FXa 阻害剤の総血漿中濃度から求めた AUC 及び C_{max} は増加した。

エノキサパリン投与コホート

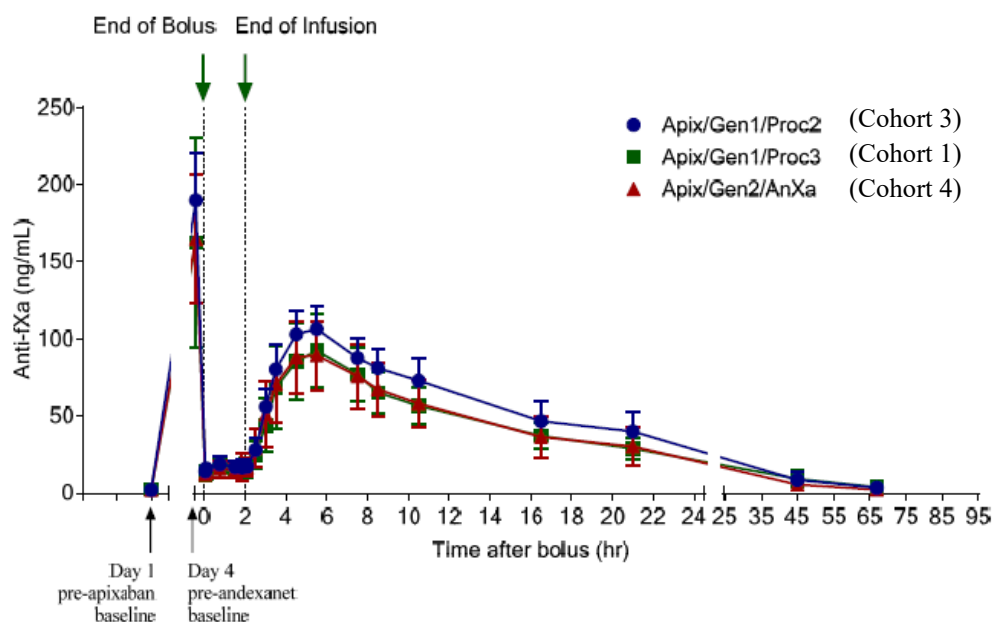
- Andexanet（GEN2 製剤）を投与したときの、投与量で調整した $AUC_{0-\infty}$ 、 AUC_{0-t} 、 C_{max} の高用量コホート（コホート6）と低用量コホート（コホート10）の幾何平均値の 90%CI にはいずれも 1 が含まれ、andexanet の薬物動態の用量比例性が示唆された。

薬力学的作用

Andexanet 製剤間の抗 FXa 活性の比較（直接作用型 FXa 阻害剤投与コホート）

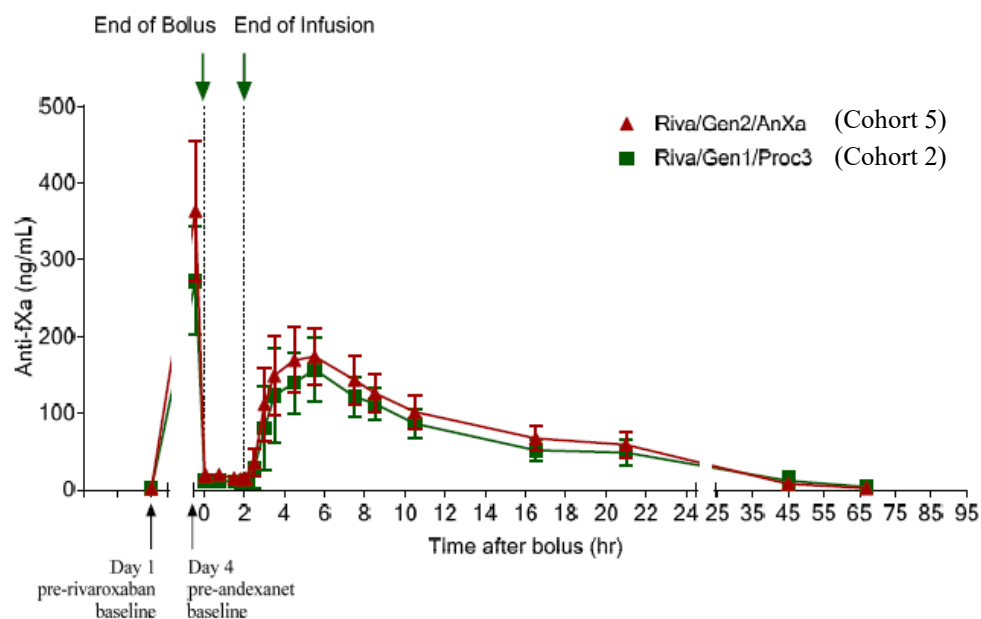
パート1で低用量 andexanet を投与したコホート（コホート1、3及び4）の抗 FXa 活性（平均値±標準偏差）の推移をコホート別に Figure 2.7.6.2-3 に示す。また、パート1で高用量 andexanet を投与したコホート（コホート2及び5）の抗 FXa 活性（平均値±標準偏差）の推移をコホート別に Figure 2.7.6.2-4 に示す。

Figure 2.7.6.2-3: 低用量 andexanet を投与したコホート（コホート1、3及び4）の抗 FXa 活性（平均値±標準偏差）の推移（パート1、PD 解析対象集団）



AnXa = Andexanet; Apix = Apixaban; CSR = Clinical study report; PD = Pharmacodynamic
Source: 16-512 study CSR (direct inhibitors) Figure 5

Figure 2.7.6.2-4: 高用量 andexanet を投与したコホート（コホート 2 及び 5）の抗 FXa 活性（平均値±標準偏差）の推移（パート 1、PD 解析対象集団）



AnXA = Andexanet; Riva = Rivaroxaban; CSR = Clinical study report; PD = Pharmacodynamic
Source: 16-512 study CSR (direct inhibitors) Figure 6

また、抗 FXa 活性のベースラインからの変化率を、パート 1 のコホート間（すなわち製剤間）で比較した結果を Table 2.7.6.2-8 に示す。

- 低用量 andexanet（GEN2 製剤、コホート 4）と低用量 andexanet（GEN1 プロセス 3 製剤、コホート 1）の抗 FXa 活性の変化率の幾何平均値の比は 1.04 (90%CI: 0.96, 1.11) であり、90%CI は事前に規定した類似性の許容範囲（0.80～1.25）内に完全に含まれた。
- 低用量 andexanet（GEN2 製剤、コホート 4）と低用量 andexanet（GEN1 プロセス 2 製剤、コホート 3）の抗 FXa 活性の変化率の幾何平均値の比は 1.01 (90%CI: 0.99, 1.02) であり、90%CI は事前に規定した類似性の許容範囲（0.80～1.25）内に完全に含まれた。
- 高用量 andexanet（GEN2 製剤、コホート 5）と高用量 andexanet（GEN1 プロセス 3 製剤、コホート 2）の抗 FXa 活性の変化率の幾何平均値の比は 0.99 (90%CI: 0.98, 1.01) であり、90%CI は事前に規定した類似性の許容範囲（0.80～1.25）内に完全に含まれた。

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Table 2.7.6.2-8: 抗 FXa 活性のベースラインからの変化率のコホート間比較（パート 1、PD 解析対象集団）

			Cohort 4 vs. Cohort 1 Apixaban Low Dose Generation 2/ Generation 1 Process 3	Cohort 4 vs. Cohort 3 Apixaban Low Dose Generation 2/ Generation 1 Process 2	Cohort 5 vs. Cohort 2 Rivaroxaban High Dose Generation 2/ Generation 1 Process 3
Parameter	Percent Change from Baseline to Nadir ^a	n1/n2	11/11	11/10	10/11
	Geometric mean Ratio ^b		1.04	1.01	0.99
	90% CI		(0.96, 1.11)	(0.99, 1.02)	(0.98, 1.01)

CI = Confidence interval; CSR = Clinical study report; n1/n2 = Number of observations in the first cohort/Number of observations in the second cohort; PD = Pharmacodynamic

Notes: Baseline is the value collected at Day 4, prior to Andexanet/Placebo bolus dosing. If this value is missing, then baseline is the value at Day 3, post FXa inhibitor dose. Only subjects with both a baseline and a post-baseline assessment are presented in the table.

^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 low dose comparisons, the GMR is calculated from a one-way analysis of covariance (ANCOVA) model with body weight as a covariate for log-transformed data from Cohorts 1, 3, and 4. The high dose comparison is based on a similar ANCOVA model for Cohorts 2 and 5. All GMRs (and the corresponding CI) are calculated by exponentiating the model-based mean differences between cohorts.

Source: 16-512 study CSR (direct inhibitors) Table 11

非結合型 FXa 阻害剤濃度（直接作用型 FXa 阻害剤投与コホート）

- パート 1 で andexanet を投与したときの非結合型 FXa 阻害剤濃度のベースラインから nadir までの変化率は、低用量コホート間（コホート 1 及び 4、コホート 3 及び 4）で同程度であり、高用量コホート間（コホート 2 及び 5）でも同程度であった。
- パート 1 のコホート間（すなわち製剤間）で、非結合型 FXa 阻害剤濃度のベースラインから nadir までの変化率の幾何平均値の比はいずれも 1 に近く、90%CI は 0.80～1.25 の範囲に完全に含まれた。
- パート 1～3 で低用量 andexanet（GEN2 製剤）又は高用量 andexanet（GEN2 製剤）を投与したコホートのすべてで、andexanet はプラセボと比較して非結合型 FXa 阻害剤濃度を有意に低下させた（いずれのコホートも $p < 0.05$ ）。

トロンビン産生能

直接作用型 FXa 阻害剤投与コホート

- Andexanet（GEN2 製剤）と andexanet（GEN1 プロセス 2 製剤又は GEN1 プロセス 3 製剤）を投与したときの組織因子内因性トロンビン産生能（以下、TF-ETP）は類似しており、トロンビン産生能の回復の程度及び時間は同程度であった。
- パート 1 のコホート間（すなわち製剤間）で、TF-ETP のベースラインから peak までの変化

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

率の幾何平均値の比は1に近かった。

- パート1～3で andexanet 投与後に TF-ETP がベースライン値（基準範囲下限）を上回った被験者の割合（使用した FXa 阻害剤）は 100%（アピキサバン、リバーロキサバン及びエドキサバン）であった。

エノキサパリン投与コホート

- エノキサパリン投与コホート（コホート6及び10）で、andexanet（GEN2 製剤）投与後に TF-ETP がベースライン値（基準範囲下限）を上回った被験者の割合は 100%であった。

抗 FXa 活性の PD 類似性

直接作用型 FXa 阻害剤投与コホート

- 高用量 andexanet（GEN2 製剤）及び低用量 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 nadir までの変化率に基づき PD 類似性を評価した。アピキサバンを投与したコホート（コホート8及び4）及びリバーロキサバンを投与したコホート（コホート5及び9）では、高用量 andexanet（GEN2 製剤）と低用量 andexanet（GEN2 製剤）を投与したときの幾何平均値の比の 90%CI が事前に規定した許容範囲内に完全に含まれた。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 が許容範囲と重なっていたが、その範囲内に完全には含まれなかった。

エノキサパリン投与コホート

- エノキサパリン投与コホートでは、高用量 andexanet（GEN2 製剤、コホート6）と低用量 andexanet（GEN2 製剤、コホート10）を投与したときの幾何平均値の比の 90%CI が事前に規定した許容範囲内に完全に含まれた。

抗 FXa 活性に対する効果

直接作用型 FXa 阻害剤投与コホート

- 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 nadir までの変化率は、低用量 andexanet（GEN2 製剤）又は高用量 andexanet（GEN2 製剤）を投与したコホート（コホート4、5、7～9及び11）のいずれでも、プラセボ群と比較して andexanet 群で統計学的に有意に大きく（ $p < 0.05$ ）、andexanet（GEN2 製剤）はアピキサバン（コホート4及び8）、リバーロキサバン（コホート5及び9）、エドキサバン（コホート7及び11）のいずれの抗 FXa 活性も減少させた。

エノキサパリン投与コホート

- エノキサパリン投与コホートでは、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 nadir までの変化率は、低用量 andexanet（コホート10）又は高用量 andexanet（コホート6）を投与したコホートのいずれでも、プラセボ群と比較して andexanet 群で統計学的に有意に大きく（ $p < 0.05$ ）、andexanet（GEN2 製剤）は、エノキサパリン（コホート6及び10）の抗 FXa 活性を減少させた。

抗 FIIa 活性（エノキサパリン投与コホート）

- エノキサパリン投与コホートでは、抗 FIIa 活性が認められたが、抗 FXa 活性と比較して低かった。Andexanet（GEN2 製剤）は、高用量（コホート6）又は低用量（コホート10）のいずれでも、検出下限付近までエノキサパリンの抗 FIIa 活性を減少させた。

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

凝固活性に対する影響

直接作用型 FXa 阻害剤投与コホート

- ACT は PT 及び aPTT よりも感度が高かった。アピキサバン 5 mg 又はリバーロキサバン 20 mg を 1 日 1 回投与したとき ACT の平均値は投与前と比較して延長したが、andexanet の投与によって、ACT の平均値は FXa 阻害剤投与前のレベルまで回復した。andexanet (GEN1 製剤) 投与時と andexanet (GEN2 製剤) 投与時で ACT の推移は同様であった。したがって、andexanet (GEN1 製剤) と andexanet (GEN2 製剤) の ACT への効果は強度及び持続期間のいずれでも同程度であった。
- アピキサバン、リバーロキサバン及びエドキサバン投与によって延長した ACT は、いずれも高用量及び低用量の andexanet 投与によって回復した。

エノキサパリン投与コホート

- エノキサパリン投与によって延長した ACT は、高用量及び低用量の andexanet 投与によって回復した。

安全性

直接作用型 FXa 阻害剤投与コホート

- 概して、いずれのコホートでも andexanet の投与は安全であり、忍容性に問題はなかった。
- 死亡、重篤な有害事象、血栓性事象又は重度の有害事象は認められなかった。
- コホートごとの有害事象の発現割合は、andexanet 群で 30.0%～54.5%、プラセボ群で 0%～66.7%であった。
- 低用量 andexanet の有害事象の発現割合 (30.0%～54.5%) と高用量 andexanet の有害事象の発現割合 (46.2%～54.5%) に大きな差は認められず、andexanet (GEN1 製剤) と andexanet (GEN2 製剤) との間にも大きな差は認められなかった (50.0%と 42.4%)。
- 有害事象の多くが andexanet 投与との関連性なしと判断された。
- 発現した有害事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であった。
- 注入部位又はカテーテル部位に関連する有害事象が多く認められた。
- 低用量 andexanet (GEN1 プロセス 3 製剤) が投与された 1 例で注入に伴う反応が認められた。本被験者は治験薬投与を中止したが、試験を完了した。本事象を除き、治験薬投与の中止に至った有害事象は認められなかった。
- 生化学検査、血液学的検査、尿検査、バイタルサイン、心電図、身体所見、深部静脈血栓症及び肺塞栓症の Wells スコア及び便潜血検査のベースラインからの変化に、andexanet (GEN1 製剤) 又は andexanet (GEN2 製剤) が投与された被験者間で臨床的に重要な差は認められなかった。低用量 andexanet 又は高用量 andexanet が投与された被験者間でも同様に、臨床的に重要な差は認められなかった。
- Andexanet (GEN1 製剤) 又は andexanet (GEN2 製剤) のいずれの投与後も TFPI 活性、非結合型 TFPI 及び総 TFPI の平均値は大幅に減少した。一過性の減少パターン及び減少の程度は andexanet (GEN1 製剤) と andexanet (GEN2 製剤) で同様であった。
- TAT、F1+2 及び D-ダイマーの平均値は、andexanet (GEN1 製剤) 又は andexanet (GEN2 製剤) のいずれの投与後も一過性の増加を示し、その後は全体のベースライン値の最大値以下まで回復した。一過性の増加パターン及び増加の程度は andexanet (GEN1 製剤) と andexanet (GEN2 製剤) で同様であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

- Andexanet が投与された被験者の少数で低抗体価の抗 andexanet 抗体が認められたが中和活性は認められなかった。抗 FX 抗体及び抗 FXa 抗体はみられなかった。

エノキサパリン投与コホート

- 死亡、重篤な有害事象、andexanet 投与と関連性ありと判断された有害事象、治験薬投与の中止に至った有害事象、血栓性事象又は重度の有害事象は認められなかった。
- 有害事象の発現割合は、コホート 6 では andexanet 群で 16.7%（2 例）、プラセボ群で 25.0%（1 例）、コホート 10 では andexanet 群で 16.7%（2 例）、プラセボ群で 33.3%（1 例）であった。
- 有害事象の重症度はすべて軽度であった。
- Andexanet による凝固マーカー（TAT、F1+2 及び D-ダイマー）に対する影響は、直接作用型 FXa 阻害剤投与コホートと同様であった。TAT、F1+2 及び D-ダイマーの平均値は、andexanet 投与後も一過性の増加を示し、その後は全体のベースライン値の最大値以下まで回復した。
- エノキサパリン投与によって、TFPI 活性、非結合型 TFPI 及び総 TFPI の平均値は増加したが、andexanet は低用量又は高用量のいずれでも TFPI 活性、非結合型 TFPI 及び総 TFPI の平均値を大幅に減少させた。この減少パターン及び減少の程度は直接作用型 FXa 阻害剤投与コホートと同様であった。
- エノキサパリン投与 4 日以降に AST 及び ALT の上昇が認められたが、andexanet 群とプラセボ群で AST 及び ALT の上昇の程度に大きな違いはなかった。
- 低用量 andexanet を投与した 1 例に低抗体価の抗 andexanet 抗体が認められたが中和活性は認められなかった。抗 FX 抗体及び抗 FXa 抗体はみられなかった。

結論

Andexanet（GEN1 製剤）と andexanet（GEN2 製剤）の類似性を評価するため PK と PD の 2 種の主要評価項目を選択した。PK の主要評価項目は andexanet を投与したときの $AUC_{0-\infty}$ であり、PD の主要評価項目は andexanet による抗 FXa 活性の無効化であった。

PK の主要評価項目である $AUC_{0-\infty}$ について、低用量 andexanet（GEN2 製剤）と低用量 andexanet（GEN1 プロセス 3 製剤）の $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比の 90%CI は、事前に規定した許容範囲内に完全に含まれ、PK の類似性が示された。しかし、高用量 andexanet（GEN2 製剤）と高用量 andexanet（GEN1 プロセス 3 製剤）の $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比の 90%CI は、許容範囲に重なっていたものの、その範囲内に完全には含まれなかった。しかし、PD で類似性が示されたことより、 $AUC_{0-\infty}$ の差は臨床的に意味のある影響を与えるものではないと考えられた。

PD の主要評価項目である抗 FXa 活性について、andexanet（GEN1 製剤）と andexanet（GEN2 製剤）の抗 FXa 活性の幾何平均値のベースラインからの変化率の比は 1 に非常に近く、高い一貫性を示したことから、andexanet（GEN1 製剤）及び andexanet（GEN2 製剤）の PD の類似性が示された。非結合型 FXa 阻害剤濃度及びトロンビン産生能の比較によって andexanet（GEN1 製剤）及び andexanet（GEN2 製剤）の類似性がさらに裏付けられた。PK の評価でみられた $AUC_{0-\infty}$ の製剤間の差は生物学的に明らかな影響を及ぼさなかった。

死亡、重篤な有害事象、重度の有害事象又は血栓性事象は認められなかった。治験薬と関連のある有害事象を含む有害事象の発現割合及び発現傾向は、コホート間及び投与群間で同様であった。TAT、F1+2 及び D-ダイマー、並びに TFPI の反応の傾向及び程度に andexanet（GEN1 製剤）

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

及び andexanet（GEN2 製剤）間で差は認められなかった。

免疫原性の評価では、andexanet（GEN1 製剤又は GEN2 製剤）が投与された被験者で低抗体価の抗 andexanet 抗体が認められたが中和活性は認められなかった。FX 又は FXa に対する交差反応は認められず、FX 又は FXa に対する中和抗体も検出されなかった。

本治験の結果から、andexanet（GEN1 製剤）と andexanet（GEN2 製剤）との間に臨床的に意味のある違いはないと判断した。

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

3 14-506 試験（外国人被験者対象、参考資料、モジュール 5.3.3.1-1）

試験の標題：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 alfa の薬物動態を検討するオープンラベル試験

治験実施施設及び地域：1 施設（米国）

試験期間： 試験開始日（最初の被験者のスクリーニング日）：20 年 月 日

試験終了日：20 年 月 日

試験の相：第 1 相

目的

主要目的

- 定常状態に達するまで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）の健康被験者に andexanet を投与し、併用投与時の andexanet の薬物動態学的特性を評価する。

副次目的

- 定常状態に達するまでアピキサバンを投与された非高齢及び高齢の健康被験者に andexanet を投与し、抗血液凝固第 Xa 因子（以下、FXa）活性が低下することを確認する。
- 上記被験者集団での andexanet の全般的な安全性を評価する。

試験デザイン

本治験は、健康被験者を対象とした単施設での前向きオープンラベル試験であった。並行する 2 群（非高齢者群及び高齢者群）を設け、非高齢者群には 18～45 歳、高齢者群には 65 歳以上の被験者を各 10 例登録した。

同意取得後、適格性が確認された被験者を治験実施施設に入院させ、アピキサバン 2.5 mg を 12 時間ごとに 7 回投与した。次いで、アピキサバン最終投与の 3 時間後〔アピキサバンが最高血漿中濃度（以下、 C_{max} ）に到達すると予想される時点〕に、andexanet 400 mg を約 30 mg/min の速度でボラス投与した。経時的に採血して血漿中 andexanet 濃度を測定すると共に、薬力学（以下、PD）の評価項目として抗 FXa 活性及びトロンビン産生能を測定した。

抗凝固剤であるアピキサバン投与中（Day 1～4）及び Day 4 の andexanet 投与後 3～4 日間は、被験者を入院管理下で観察した。退院後は Day 43 まで外来で被験者をフォローした。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時 20 例、解析時 20 例（非高齢者群 10 例、高齢者群 10 例）

対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

以下の選択基準を満たし、除外基準に抵触しない被験者を本治験に登録した。

選択基準

- 1) 非高齢者群では 18～45 歳、高齢者群では 65 歳以上の健康な男性又は女性で、所定の避妊法及び生殖制限を遵守することに同意した者。非高齢者群の女性は、スクリーニング検査時及びベースラインの妊娠検査で陰性が確認できること。
- 2) 既往歴、身体所見、心電図及びバイタルサインに基づき、治験担当医師が健康と判断した者。臨床検査値については、治験担当医師の判断で臨床的に著しい異常がなく、以下の項

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

目は厳密に基準範囲内であること。

- a) 血液凝固検査：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）、活性凝固時間（以下、ACT）
 - b) 肝機能検査：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、AST）/アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、ALT）（基準範囲下限を下回ってもよいが、基準範囲上限を超えないこと）
- 3) Body mass index（以下、BMI）が 19～60 kg/m² かつ体重が 55 kg 以上の者（治験開始後に治験実施計画書の誤記を修正し、BMI の許容範囲は 19～32 kg/m² となった）。
 - 4) 治験薬投与前 48 時間以内及び入院期間中にアルコールを摂取しないことに同意した者。
 - 5) 1 日あたりの喫煙量が紙巻きタバコ 4 本未満（又は同等量：噛みタバコは 1 週あたり 0.5 缶以下、葉巻は 1 日 1 本）であり、入院期間中にタバコ製品を使用しないことに同意した者。
 - 6) 同意説明文書を読んで同意する能力があり、治験審査委員会が承認した同意書に署名した者。

除外基準

- 1) 出血の既往歴（家族歴を含む）、症候若しくは危険因子を有する者（例：消化管出血の既往歴、既知の小嚢状動脈瘤/血管奇形）、又は登録前 6 ヶ月以内に採取した便検体が潜血陽性を示した者。
- 2) 抗凝固剤又はアピキサバンの投与が禁忌/原則禁忌である者。
- 3) 凝固亢進又は血栓症の既往歴（家族歴を含む）又は危険因子を有する者（例：深部静脈血栓症/肺塞栓症、第 V 因子ライデンキャリアー）。
- 4) 体液量の増加に対する被験者の感受性を高めることが知られている、（治験担当医師の判断で）臨床的に重要な心疾患、内分泌疾患、血液疾患、肝障害、免疫疾患、代謝疾患、泌尿器疾患、肺疾患、神経疾患、皮膚疾患、精神疾患、腎障害、その他の重大な疾患又は状態の既往歴を有する者。
- 5) 登録前 30 日以内に非合法薬物又は処方薬（経口避妊薬/ホルモン補充療法を含む）を使用した者。アセトアミノフェン（1000 mg/日まで）は使用できるものとした。登録前 2 週以内に市販薬（栄養補助食品及びハーブ製品を含む）を使用した者も除外した。
- 6) 治験薬投与前 3 ヶ月以内に大手術、重度の外傷若しくは骨折の既往歴を有する者、又は投与後 1 ヶ月以内に手術を予定している者。
- 7) 治験薬投与前 3 ヶ月以内に 500 mL を超える献血を行った者。
- 8) Day -1 の前 30 日以内に他の治験に参加した者、又は当該薬剤の半減期の 5 倍以内に Day -1 が含まれる者。
- 9) Day -1 の乱用薬物スクリーニングで陽性を示した者。
- 10) 薬物の吸収を妨げる可能性がある医学的又は外科的状態にある者。
- 11) いずれかの溶媒成分（トリス、アルギニン、塩酸、ショ糖及びポリソルベート 80）に対してアレルギーを有する者。
- 12) 授乳中の者。
- 13) 被験者の状態又はその治療が治験の実施に影響を及ぼす可能性があるか、被験者の状態が治験に参加することのリスクを増加させる可能性があるかと治験担当医師が判断した者。ア

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

ルコール症、薬物依存又は乱用、精神疾患、てんかん、原因不明のブラックアウトが該当するが、これらに限らない。

14) 過去に andexanet の治験に参加した者。

治験薬・併用薬及び投与方法

被験薬、用法及び用量、投与期間

Andexanet 注射用製剤 50 mg/バイアル

併用薬、用法及び用量、投与期間

アピキサバン（エリキュース®）2.5 mg/錠

すべての被験者に対して、アピキサバン 2.5 mg を 12 時間ごとに 7 回経口投与した後、最終投与の 3 時間後に andexanet 400 mg を約 30 mg/min の速度でボラス投与した。

評価項目

薬物動態

Day 4 に経時的に採血して血漿中 andexanet 濃度を測定し、ノンコンパートメント解析により薬物動態（以下、PK）パラメータを算出した。

- 採血時点（Day 4）：
アピキサバン投与前、アピキサバン投与後 3 時間（andexanet 投与開始直前）、andexanet 投与終了直後（2 分）、andexanet 投与終了後 0.2、0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4.5、5.5、6.5、7.5、8.5、14.5 時間
- 算出した PK パラメータ：
 C_{max} 、最高血漿中濃度到達時間（以下、 t_{max} ）、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、 $AUC_{0-\infty}$ ）、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-t} ）、消失半減期（以下、 $t_{1/2}$ ）、全身クリアランス（以下、CLT）、定常状態の分布容積（以下、 V_{ss} ）、終末相の消失速度定数（以下、 L_z ）

薬力学

経時的に採血して PD マーカーである抗 FXa 活性及びトロンビン産生能を測定し、抗凝固作用の無効化を評価した。

- 採血時点（Day 4）：
アピキサバン投与前、アピキサバン投与後 3 時間（andexanet 投与開始直前）、andexanet 投与終了直後（2 分）、andexanet 投与終了後 0.2、1、3、5.5、14.5 時間
また、上記に加えて、凝固活性の PD マーカーとして、フィブリン分解産物（以下、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）を測定した。

安全性

安全性評価項目は、有害事象、12 誘導心電図、バイタルサイン、酸素飽和度、身体所見、臨床検査値（通常の血液生化学検査、血液学的検査、血液凝固検査及び尿検査）、便潜血、抗 andexanet 抗体、抗血液凝固第 X 因子（以下、FX）抗体及び抗 FXa 抗体、並びに併用薬剤の使用とした。

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

なお、infusion reaction は、投与中又は投与直後に発現し、治験担当医師により因果関係が否定されない有害事象で、「infusion related reaction - XX」（XX は症状又は徴候）と報告された事象とし、国際医薬用語集（以下、MedDRA）基本語「注入に伴う反応」と読み替えた。また、Wells スコアを用いて静脈血栓塞栓症を評価した。

統計手法

被験者数の設定

過去に実施した andexanet の臨床試験（12-502 試験）で複数の群から得られた結果に基づき、本治験の被験者数を設定した。12-502 試験での $AUC_{0-\infty}$ の変動係数（以下、CV）は、各検体を 1 回ずつ測定した場合、約 0.10～0.17 であった。対数変換後の標準偏差（以下、SD）は CV とほぼ等しいため、これを用いてシミュレーションを行い、検出力を推定した。非高齢者群、高齢者群の被験者数を各 9 例とし、両群の平均値が同じと仮定して 10,000 回のシミュレーションを行ったところ、t 分布表の臨界値 1.75（自由度 16 の場合）を用いると、同等性が証明される確率は約 65%（CV = 0.17）から約 99%（CV = 0.10）の範囲と考えられた。真の平均値がやや異なれば検出力は更に低下するため、本治験の検出力で同等性が明確に証明できるかどうかは明らかでない。したがって、同等性が証明できない場合は、結論が曖昧になる可能性がある。

各群 9 例以上の被験者から完全なデータを得るため、非高齢者群及び高齢者群に各 10 例を登録することとした。

薬物動態

血漿中 andexanet 濃度の記述統計量（被験者数、算術平均値、SD、最小値、中央値、最大値）を非高齢者群・高齢者群別に算出した。 $AUC_{0-\infty}$ 、 C_{max} 及び AUC_{0-t} では、幾何平均値及び幾何 CV も求めた。

$AUC_{0-\infty}$ 、 C_{max} 及び AUC_{0-t} について、高齢者群に対する非高齢者群の比の両側 90% 信頼区間（以下、CI）を算出した。両側 90% CI は、対数変換後の値に正規近似を適用し、逆対数変換することにより算出した。以上の方法で求めた CI の上限値及び下限値を用いて、andexanet の PK に及ぼす年齢の影響を予備的に評価した。すなわち、両側 90% CI の上限値及び下限値が 0.80～1.25 の範囲内である場合、年齢はアピキサバン投与後の andexanet の PK に重要な影響を及ぼさないと結論づけることとした。一方、両側 90% CI の下限値が 0.80 を下回る場合又は上限値が 1.25 を上回る場合は、断定的な結論を導かず、CI の幅及び上限値/下限値の大きさに基づいて解釈することとした。主要な評価は $AUC_{0-\infty}$ に基づいて行い、副次的に C_{max} 及び AUC_{0-t} も検討した。

薬力学

記述統計量（被験者数、平均値、SD、最小値、中央値、最大値）を非高齢者群・高齢者群別に算出した。

血漿中 andexanet 濃度と抗 FXa 活性との関係及び血漿中 andexanet 濃度とトロンビン産生能との関係を検討するため、血漿中 andexanet 濃度を横軸に、抗 FXa 活性又はトロンビン産生能を縦軸にプロットして、散布図を作成した。

安全性

すべての安全性データを被験者ごとの一覧表で示した。連続変数は被験者数、平均値、SD、最

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

小値、中央値、最大値を用いて集計し、カテゴリカル変数は各カテゴリーに属する被験者数（%）を示した。有害事象は MedDRA Version 16.1 の器官別大分類及び基本語を用いて分類した。被験者ごとの一覧表にはデータベースに収集したすべての有害事象を含めたが、集計対象は andexanet 投与中又は投与後に発現又は悪化した有害事象のみとした。アピキサバン投与後から andexanet 投与前までに発現した有害事象の一覧表も作成した。

結果

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

健康被験者 20 例（非高齢者群 10 例、高齢者群 10 例）を登録し、全被験者が Day 43 までの本治験を完了した。20 例すべてを PK/PD 解析対象集団及び安全性解析対象集団に採用した。

ベースラインの人口統計学的特性を Table 2.7.6.3-1 に示す。

- 非高齢者群、高齢者群共に、男女同数（各 5 例）の被験者が登録された。
- 被験者の年齢の平均値（範囲）は、全体で 50.3（26～69）歳、非高齢者群で 33.1（26～42）歳、高齢者群で 67.4（65～69）歳であった。
- 人種は白人が 45%、アジア系が 30%、黒人又はアフリカ系が 25%であった。

Table 2.7.6.3-1: ベースラインの人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

Characteristic	Younger Subjects (18 - 45 Years)	Older Subjects (≥ 65 Years)	Total
Statistic	(N = 10)	(N = 10)	(N = 20)
GENDER			
Female	5 (50.0%)	5 (50.0%)	10 (50.0%)
Male	5 (50.0%)	5 (50.0%)	10 (50.0%)
AGE (YEARS)			
N	10	10	20
Mean	33.1	67.4	50.3
Standard Deviation	5.24	1.26	17.98
Median	32.5	67.5	53.5
Minimum, Maximum	26, 42	65, 69	26, 69
RACE			
Asian	3 (30.0%)	3 (30.0%)	6 (30.0%)
Black or African American	3 (30.0%)	2 (20.0%)	5 (25.0%)
White	4 (40.0%)	5 (50.0%)	9 (45.0%)
ETHNICITY			
Hispanic or Latino	1 (10.0%)	1 (10.0%)	2 (10.0%)
Not Hispanic or Latino	9 (90.0%)	9 (90.0%)	18 (90.0%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
 アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Table 2.7.6.3-1: ベースラインの人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

Characteristic Statistic	Younger Subjects (18 - 45 Years) (N = 10)	Older Subjects (≥ 65 Years) (N = 10)	Total (N = 20)
HEIGHT (cm)			
N	10	10	20
Mean	171.13	165.57	168.35
Standard Deviation	5.020	8.827	7.549
Median	171.10	164.40	169.90
Minimum, Maximum	161.6, 178.2	153.1, 178.9	153.1, 178.9
WEIGHT (kg)			
N	10	10	20
Mean	70.74	75.10	72.92
Standard Deviation	10.137	10.944	10.508
Median	69.10	76.35	71.55
Minimum, Maximum	58.9, 87.4	62.3, 97.9	58.9, 97.9
BODY MASS INDEX (kg/m ²)			
N	10	10	20
Mean	24.083	27.375	25.729
Standard Deviation	2.6142	3.1020	3.2630
Median	23.675	27.380	25.240
Minimum, Maximum	20.79, 28.25	22.18, 32.37	20.79, 32.37

Source: 14-506 study CSR Table 6

曝露の状況

- 治験実施計画書の規定に従い、20 例すべてがアピキサバン 2.5 mg を 7 回服用した。また、20 例すべてが andexanet 400 mg（40 mL）を約 30 mg/min の速度で 13～14 分かけてボーラス投与され、中断することなく完了した。

薬物動態

血漿中 andexanet 濃度の平均値の推移を非高齢者群・高齢者群別に [Figure 2.7.6.3-1](#)（通常スケール）及び [Figure 2.7.6.3-2](#)（片対数スケール）に示す。また、andexanet の PK パラメータを [Table 2.7.6.3-2](#) に示す。

血漿中 andexanet 濃度の推移

- 血漿中 andexanet 濃度の平均値は、非高齢者群、高齢者群共に、ボーラス投与終了後速やかに最高値に達した。
- 非高齢者群の血漿中 andexanet 濃度の平均値は、投与終了後 2 分に最高値 69,180.9 ng/mL（SD = 11,157.8）を示した後、時間と共に低下し、最終測定時点である投与終了後 14.5 時間には 88.7 ng/mL（SD = 40.2）となった。
- 高齢者群の血漿中 andexanet 濃度の平均値は、投与終了後 2 分に最高値 66,341.6 ng/mL

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

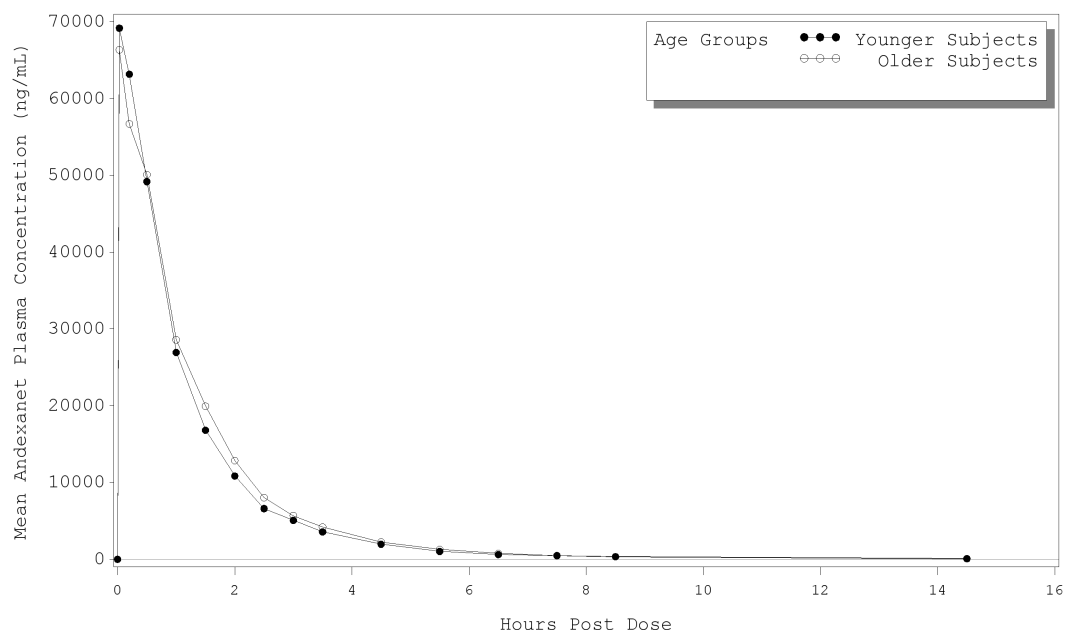
(SD = 21,002.2) を示した後に低下し、最終測定時点である投与終了後 14.5 時間には 73.0 ng/mL (SD = 19.9) となった。

- 血漿中 andexanet 濃度の平均値の推移図は、非高齢者群と高齢者群とではほぼ重なり合っており、andexanet の曝露量は年齢にかかわらず同程度であった。

Andexanet の PK パラメータ

- 主要な PK パラメータである $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 (非高齢者群/高齢者群、以下同様) は、0.987 (90% CI : 0.829, 1.175) であった。90% CI が事前に規定した同等性の許容域である 0.80 ~ 1.25 の範囲内であったことから、非高齢者群と高齢者群の曝露量は同等であることが示された。
- 副次的なパラメータである AUC_{0-t} でも、同様の傾向であることが確認された。 AUC_{0-t} の幾何平均値の比は 0.986 (90% CI : 0.828, 1.174) で、90% CI は同等性の許容域の範囲内であり、非高齢者群と高齢者群の曝露量は同等であることが示された。
- 非高齢者群の C_{max} は高齢者群と比較して高く、幾何平均値の比は 1.092 (90% CI : 0.906, 1.317) であった。体重と C_{max} の関連性が示唆されたため、事後解析として PK パラメータを体重で補正したところ、 $AUC_{0-\infty}$ 、 AUC_{0-t} 及び C_{max} の幾何平均値の比の 90% CI は、いずれも同等性の許容域の範囲内であった (Table 2.7.6.3-3)。
- C_{max} の CV は、高齢者群 (30.9%) の方が非高齢者群 (15.8%) より大きかった。

Figure 2.7.6.3-1: 血漿中 andexanet 濃度の推移 : 年齢別、通常スケール (PK/PD 解析対象集団)

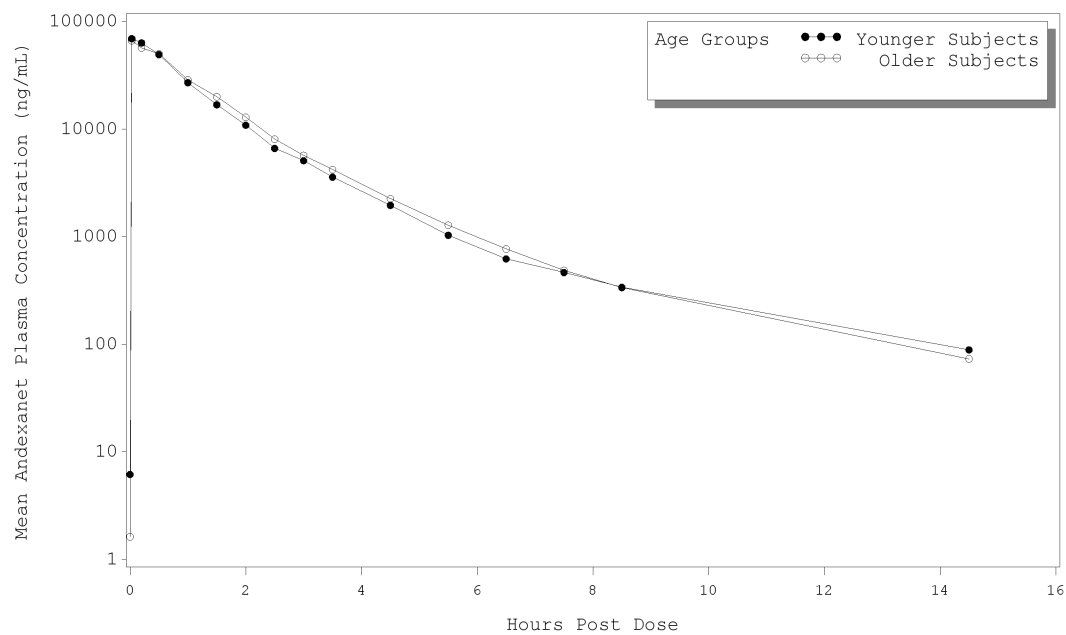


Source: 14-506 study CSR Figure 1

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Figure 2.7.6.3-2: 血漿中 andexanet 濃度の推移: 年齢別、片対数スケール (PK/PD 解析対象集団)



Source: 14-506 study CSR Figure 2

Table 2.7.6.3-2: Andexanet の PK パラメータ (PK/PD 解析対象集団)

Parameter ^a	Younger Subjects (18 - 45 Years) (N = 10)	Older Subjects (≥ 65 Years) (N = 10)	Ratio of Younger Subjects to Older Subjects
AUC_{0-∞} (h•ng/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-t} (h•ng/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)

^a Geometric means and CIs obtained from a mixed model with a fixed effect for age group

Source: 14-506 study CSR Table 8

2.7.6 個々の試験のまとめ
 アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Table 2.7.6.3-3: 体重補正後の andexanet の PK パラメータ：事後解析（PK/PD 解析対象集団）

Parameter ^a Statistic	Younger Subjects (18 - 45 Years) (N = 10)	Older Subjects (≥ 65 Years) (N = 10)	Ratio of Younger Subjects to Older Subjects
AUC _{0-∞} (h•ng/mL)			
Geometric Mean	87650.86	94494.61	0.928
CV %	14.5471	28.8449	
90% CI	(79683.32, 96415.07)	(85904.97, 103943.1)	(0.809, 1.063)
AUC _{0-t} (h•ng/mL)			
Geometric Mean	87254.44	94215.71	0.926
CV %	14.5880	28.9111	
90% CI	(79317.03, 95986.15)	(85645.05, 103644.1)	(0.808, 1.061)
C _{max} (ng/mL)			
Geometric Mean	67316.36	65960.44	1.021
CV %	15.8237	30.9094	
90% CI	(60869.42, 74446.12)	(59643.36, 72946.59)	(0.884, 1.179)

^a Geometric means, CV and CIs obtained from a mixed model with a fixed effect for age group and body weight at screening as a covariate

Source: 14-506 study CSR Table 9

薬力学

抗 FXa 活性

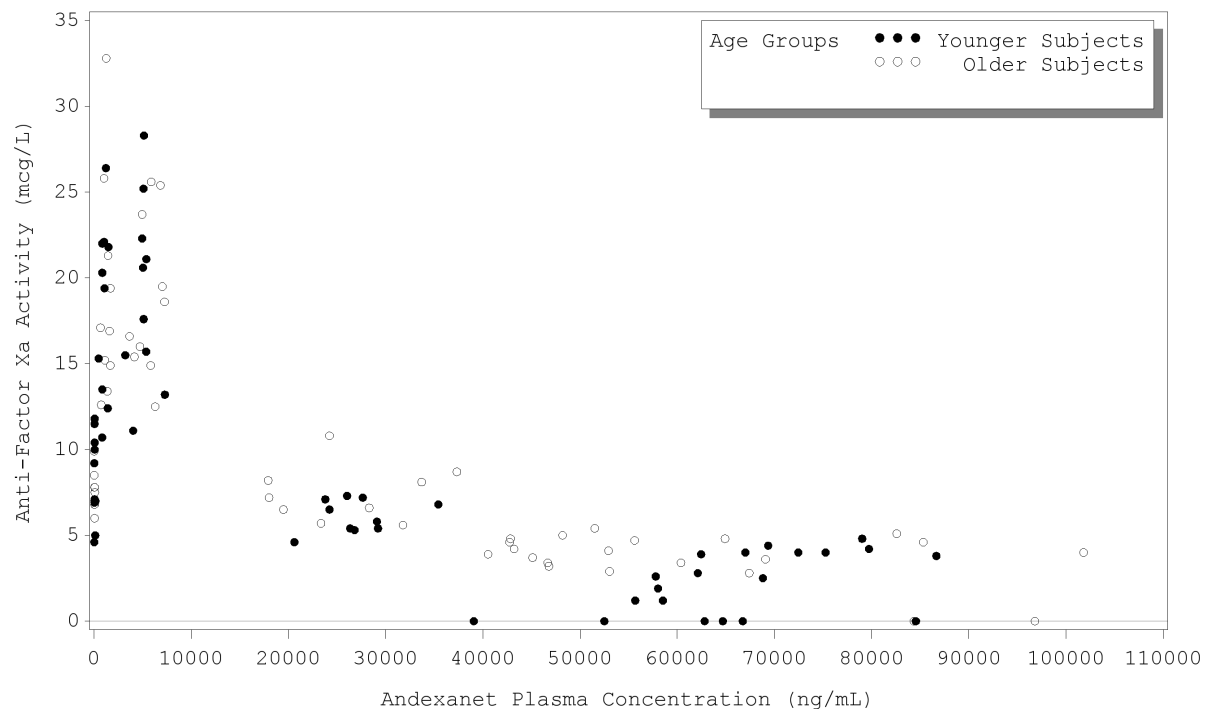
Day 4 の全 6 時点（andexanet 投与終了後 0～14.5 時間）の測定値を用い、血漿中 andexanet 濃度に対する抗 FXa 活性のプロットを Figure 2.7.6.3-3 に示す。

- 非高齢者群、高齢者群共に、血漿中 andexanet 濃度が高いほど抗 FXa 活性が低値を示した。
- 非高齢者群、高齢者群共に、多くの場合、血漿中 andexanet 濃度が 20,000 ng/mL を上回ると抗 FXa 活性は 10 µg/L を下回り、血漿中 andexanet 濃度が 40,000 ng/mL を上回ると抗 FXa 活性は 5 µg/L を下回った。

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Figure 2.7.6.3-3: 抗 FXa 活性と血漿中 andexanet 濃度との関係：年齢別、全 6 時点（PK/PD 解析対象集団）



Source: 14-506 study CSR Figure 3

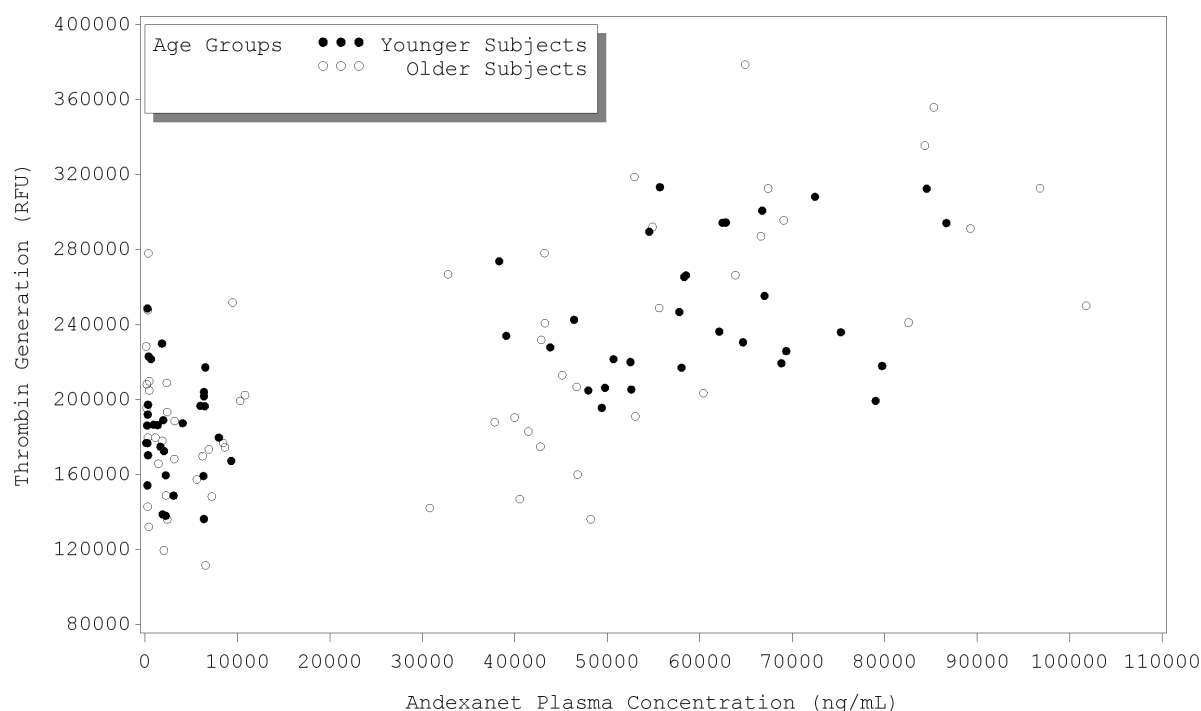
トロンビン産生能

- Day 4 の全 6 時点（andexanet 投与終了後 0～14.5 時間）の測定値を用い、血漿中 andexanet 濃度に対するトロンビン産生能のプロットを Figure 2.7.6.3-4 に示す。トロンビン産生能と血漿中 andexanet 濃度との関係を全 6 時点の測定値を用いてプロットした場合は、血漿中 andexanet 濃度が高いほどトロンビン産生能が高値を示した。
- トロンビン産生能と血漿中 andexanet 濃度との関係を測定時点ごとに別の図にプロットした場合は、各時点で観察された andexanet の作用が被験者間で類似しており、データ範囲が狭いことも一因となって、トロンビン産生能と血漿中 andexanet 濃度との間に明らかな関係は認められなかった。また、非高齢者群と高齢者群の明らかな違いもみられなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Figure 2.7.6.3-4: トロンビン産生能と血漿中 andexanet 濃度との関係：年齢別、全 6 時点 (PK/PD 解析対象集団)



Source: 14-506 study CSR Figure 4

フィブリン分解産物（D-ダイマー）及びプロトロンビンフラグメント 1+2

- 非高齢者群、高齢者群共に、andexanet 投与後に D-ダイマー及び F1+2 の一過性の上昇が認められた。多くの被験者で、D-ダイマー及び F1+2 は Day 5（andexanet 投与の翌日）まで基準範囲上限の 2 倍超を維持した後、Day 6 から低下して基準範囲上限の 2 倍未満となった。D-ダイマー及び F1+2 が上昇していた期間が長かった被験者は、非高齢者群に比べて高齢者群で多かった。

安全性

有害事象の概要を Table 2.7.6.3-4 に示す。

- 死亡、重篤な有害事象、重度の有害事象、血栓性事象、andexanet の投与中止又は中断を要した有害事象は認められなかった。
- 抗 FX 抗体及び抗 FXa 抗体はいずれの被験者でも発現しなかった。低抗体価の抗 andexanet 抗体が、3 例で Day 36（3 例共に 1:20）及び Day 43（各被験者で 1:10、1:20 及び 1:40）に認められたが、中和活性は認められなかった。
- 注入に伴う反応が非高齢者群の 2 例（症状・徴候はいずれも潮紅）及び高齢者群の 1 例（症状・徴候はピリピリ感）に認められた。いずれも軽度であり、治療を要さず、andexanet 投与に関する処置（投与速度の変更、投与中断など）も行われなかった。
- 高齢者群の女性被験者 1 例で、臨床的に重要な AST 及び ALT の逸脱（いずれも基準範囲上限の 3 倍未満）が認められた。ビリルビンの上昇は伴わなかった。AST 及び ALT は andexanet

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

投与前から上昇を始め、Day 8 まで上昇を続けた後、Day 15（andexanet 投与後 11 日目）に処置なく基準範囲内に回復した。

- 臨床検査値、心電図、バイタルサイン、酸素飽和度、身体所見に関して、andexanet の明らかな影響は認められなかった。

Table 2.7.6.3-4: 有害事象の概要（安全性解析対象集団）

Preferred Term	Younger Subjects (18 - 45 Years)	Older Subjects (≥ 65 Years)	Total (N = 20)
	(N = 10)	(N = 10)	
Number (%) Of Subjects Experiencing Any Adverse Event	7 (70.0%)	5 (50.0%)	12 (60.0%)
注入に伴う反応	2 (20.0%)	1 (10.0%)	3 (15.0%)
上気道感染	2 (20.0%)	1 (10.0%)	3 (15.0%)
皮膚乾燥	2 (20.0%)	0 (0.0%)	2 (10.0%)
月経困難症	2 (20.0%)	0 (0.0%)	2 (10.0%)
頭痛	1 (10.0%)	1 (10.0%)	2 (10.0%)
悪心	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)
嘔吐	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)
局所腫脹	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)
挫傷	0 (0.0%)	1 (10.0%)	1 (5.0%)
関節痛	0 (0.0%)	1 (10.0%)	1 (5.0%)
筋痙縮	0 (0.0%)	1 (10.0%)	1 (5.0%)
筋骨格系胸痛	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)
失神寸前の状態	0 (0.0%)	1 (10.0%)	1 (5.0%)
不規則月経	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)

Multiple occurrences of the same body system or preferred term for a subject were counted only once for each body system or preferred term.

Source: 14-506 study CSR Table 11

結論

- Andexanet の血漿中曝露量は、65 歳以上の高齢者と 18～45 歳の非高齢者とで同程度であった。
- 血漿中 andexanet 濃度と、andexanet の生物学的作用の主要なマーカーである抗 FXa 活性及びトロンビン産生能との間に、関連が認められた。
- Andexanet 投与後、ほとんどの被験者で D-ダイマー及び F1+2 の一過性の上昇が認められた。これらの知見の臨床的な重要性は明らかでない。
- 安全性に関する重要な所見は認められなかった。

4 12-502 試験モジュール 1（外国人被験者対象、参考資料、モジュール 5.3.4.1-1）

試験の標題：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*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

（*：本モジュールではアピキサバン）

治験実施施設及び地域：1 施設（米国）

試験期間： モジュール 1 開始日（最初の被験者の登録日）：2012 年 ■ 月 ■ 日

モジュール 1 終了日：20 ■ 年 ■ 月 ■ 日

試験の相：第 2 相

目的

4 種類の直接/間接作用型血液凝固第 Xa 因子（以下、FXa）阻害剤のいずれかを定常状態に達するまで投与された健康被験者を対象に、以下を評価する。

- 1) Andexanet 又はプラセボを 1～3 回連続ボーラス投与又は単回ボーラス投与後に点滴静注したときの安全性及び忍容性を評価する。
- 2) Andexanet 又はプラセボを 1～3 回連続ボーラス投与又は単回ボーラス投与後に点滴静注したときの以下の薬物動態（以下、PK）を評価する。
 - a) Andexanet 又はプラセボの投与前、投与中及び投与後で、使用した直接/間接作用型 FXa 阻害剤の PK（総薬物濃度及び非結合型薬物濃度）を評価する。
 - b) Andexanet の投与中及び投与後で、andexanet の PK を評価する。
- 3) Andexanet 又はプラセボを 1～3 回連続ボーラス投与又は単回ボーラス投与後に点滴静注したときの投与前、投与中及び投与後で、使用した直接/間接作用型 FXa 阻害剤の薬力学（以下、PD）を評価する。
- 4) Andexanet の免疫原性を評価する。

試験デザイン

本治験は、直接作用型 FXa 阻害剤のアピキサバン、リバーロキサバン若しくはエドキサバン又は間接作用型 FXa 阻害剤のエノキサパリンを定常状態に達するまで投与された被験者に、andexanet 又はプラセボを投与する単施設、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照試験であった。

定常状態に達するよう、被験者にアピキサバン 5 mg を 1 日 2 回 6 日間経口投与（Day 6 は朝のみ投与）し、Day 6 に「治験薬・併用薬及び投与方法」に示す用法・用量で andexanet 又はプラセボを投与した。初回ボーラス投与は、アピキサバンの最終投与後 3 時間 [アピキサバンが最高血漿中濃度（以下、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。

各コホートの被験者数は 9 例とし、割付比 6:3 で andexanet 又はプラセボにランダム化した。各被験者は 1 つの用法・用量でのみ治験薬の投与を受けることとした。被験者はアピキサバンの投与開始前日（Day -1）から 13 日間、治験実施施設に入院した。被験者を Day 13 まで入院でフォローした後、Day 48 まで外来でフォローした。

被験者が有害事象以外の理由で治験を早期中止した場合は、被験者を補充することとした。

次の用法・用量への移行は、1 つ前の用法・用量で投与を受けたすべての被験者で入院期間中（andexanet 又はプラセボの投与後 7 日目まで）の安全性データ（有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び心電図）の評価が完了し、6 例以上で特定の PD マーカー [プロトロンビンフラグメ

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

ント 1+2（以下、F1+2）、トロンビン-アンチトロンビン複合体（以下、TAT）及びフィブリン分解産物（以下、D-ダイマー）の評価が完了してから行った。独立安全性委員会がデータを評価し、次の用法・用量への移行を勧告した。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：約 54 例

解析時：andexanet の PK 36 例（andexanet 投与例のみ）、アピキサバンの PK 54 例、PD 54 例、安全性 54 例

対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

以下の選択基準を満たし、除外基準のいずれにも抵触しない被験者を本治験に登録した。

選択基準

- 1) 18～45 歳の健康な男性又は女性で、所定の避妊法及び生殖制限を遵守することに同意した者。女性は、スクリーニング検査時及びベースラインの血清妊娠検査で陰性が確認できること。
- 2) 治験担当医師の判断で、既往歴、身体所見、心電図及びバイタルサインに臨床的に明らかな異常がない者。臨床検査値については、治験担当医師の判断で臨床的に著しい異常がなく、以下の項目は厳密に基準範囲内であること。
 - a) 血液凝固検査：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）、活性凝固時間（以下、ACT）
 - b) 血液学的検査：ヘマトクリット、ヘモグロビン
 - c) 肝機能検査：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、ALT）（基準範囲下限を下回ってもよいが、基準範囲上限を超えないこと）
- 3) Body mass index（以下、BMI）が 19～30 kg/m² かつ体重が 60 kg 以上の者。
- 4) 治験薬投与前 48 時間以内から入院期間中及び治験終了時来院までアルコールを摂取しないことに同意した者。
- 5) 1 日あたりの喫煙量が紙巻きタバコ 4 本未満（又は同等量：噛みタバコは 1 週あたり 0.5 缶以下、葉巻は 1 日 1 本）であり、入院期間中の禁煙に同意した者。
- 6) 同意説明文書を読んで同意する能力があり、治験審査委員会又は倫理委員会が承認した同意書に署名した者。

除外基準

- 1) 出血の既往歴（家族歴を含む）、症候若しくは危険因子を有する者（例：消化管出血の既往、既知の小嚢状動脈瘤/血管奇形）又はランダム化前 6 ヶ月以内に採取した便検体が潜血陽性を示した者。
- 2) 抗凝固剤、アピキサバン、エノキサパリン、リバーロキサバン又はエドキサバンの投与が禁忌/原則禁忌である者。
- 3) 凝固亢進又は血栓症の既往歴（家族歴を含む）又は危険因子を有する者（例：深部静脈血栓症/肺塞栓症、第 V 因子ライデンキャリアー）。
- 4) 体液量の増加に対する被験者の感受性を高めることが知られている、（治験担当医師の判

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

断で）臨床的に重要な心疾患、内分泌疾患、血液疾患、肝障害、免疫疾患、代謝疾患、泌尿器疾患、肺疾患、神経疾患、皮膚疾患、精神疾患、腎障害、その他の重大な疾患又は状態の既往歴を有する者。

- 5) ランダム化前 30 日以内に処方薬（経口避妊薬/ホルモン補充療法を含む）又は非合法薬物を使用した者。ランダム化前 2 週以内に市販薬（栄養補助食品及びハーブ製品を含む）を使用した者も除外した。
- 6) 治験薬投与前 3 ヶ月以内に大手術、重度の外傷若しくは骨折の既往歴を有する者又は投与後 1 ヶ月以内に手術を予定している者。
- 7) 治験薬投与前 3 ヶ月以内に 500 mL を超える献血を行った者。
- 8) Day -1 の前 30 日以内に他の治験に参加した者、又は当該薬剤の半減期の 5 倍以内に Day -1 が含まれる者。
- 9) Day -1 の乱用薬物スクリーニングで陽性を示した者。
- 10) 薬物（抗凝固剤又は andexanet）の代謝を妨げる可能性がある内科的又は外科的状态にある者。
- 11) いずれかの溶媒成分（トリス、アルギニン、塩酸、ショ糖及びポリソルベート 80）に対してアレルギーを有する者。
- 12) 授乳中の者。
- 13) 被験者の状態又はその治療が治験の実施に影響を及ぼす可能性があるか、被験者の状態が治験に参加することのリスクを増加させる可能性があるとして治験担当医師が判断した者。アルコール症、薬物依存又は乱用、精神疾患、てんかん及び原因不明のブラックアウトが該当するが、これらに限らない。
- 14) 両側の静脈路が十分に確保できない者。

治験薬・併用薬及び投与方法

被験薬、用法及び用量、投与期間

Andexanet 注射用製剤 3 mg/mL、10 mL/バイアル

Andexanet にランダム化された被験者に対して、Day 6 に以下の用法・用量で投与した。初回ボラス投与はアピキサバンの最終投与後 3 時間に終了するよう実施した。

- コホート 1：andexanet 90 mg を 30 mg/min の速度で 3 分かけてボラス投与（90 bolus コホート、図表中では 90 mg bolus と表記）
- コホート 2：andexanet 210 mg を 30 mg/min の速度で 7 分かけてボラス投与（210 bolus コホート、図表中では 210 mg bolus と表記）
- コホート 3：andexanet 420 mg を 30 mg/min の速度で 14 分かけてボラス投与（420 bolus コホート、図表中では 420 mg bolus と表記）
- コホート 4：andexanet 420 mg を 30 mg/min の速度で 14 分かけてボラス投与後、180 mg を 4 mg/min の速度で 45 分かけて点滴静注（420/4 × 45 min コホート、図表中も同表記）
- コホート 5：andexanet 420 mg を 30 mg/min の速度で 14 分かけてボラス投与し、初回ボラス投与完了の 45 分後に 180 mg を 30 mg/min の速度で 6 分かけて再度ボラス投与（420/180 bolus コホート、図表中では 420/180 と表記）
- コホート 6：andexanet 420 mg を 30 mg/min の速度で 14 分かけてボラス投与後、480 mg を 4 mg/min の速度で 120 分かけて点滴静注（420/4 × 2 hr コホート、図表中も同表記）

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

対照薬、用法及び用量、投与期間

コホート 1～3：米国薬局方 0.9%塩化ナトリウム注射液

コホート 4～6：andexanet 注射用製剤の溶媒

プラセボにランダム化された被験者に対して、Day 6 に同じコホートの andexanet 投与の被験者に準じた用量及び注入速度でボーラス投与又は点滴静注した。初回ボーラス投与はアピキサバンの最終投与後 3 時間に終了するよう実施した。

併用薬、用法及び用量、投与期間

アピキサバン 5 mg フィルムコーティング錠

Day 1 から Day 6 まで、アピキサバン 5 mg 錠 1 錠を 12 時間ごとに空腹時に経口投与した。最終投与は Day 6 の朝に実施した。

評価項目

薬物動態

血漿中 andexanet 及びアピキサバンの PK

血漿中 andexanet 濃度測定用の血液検体を Day 6～8 の複数時点で採取し、以下の PK パラメータを算出した。

- C_{max} 、最高血漿中濃度到達時間（以下、 t_{max} ）、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-t} ）、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、 $AUC_{0-\infty}$ ）、終末相の消失半減期（以下、 $t_{1/2}$ ）、全身クリアランス（以下、CLT）、定常状態の分布容積（以下、 V_{ss} ）及び終末相の消失速度定数（以下、 L_z ）

血漿中アピキサバン濃度測定用の血液検体を Day 1 の投与前、Day 5～8 の複数時点並びに Day 9 及び 10 の各 1 時点で採取し、以下の PK パラメータを算出した。抗 FXa 活性は非結合型 FXa 阻害剤濃度と直接関連するため、本モジュールでは総アピキサバン及び非結合型アピキサバンの両方の血漿中濃度を測定した。

- C_{max} 、ボーラス投与終了後 2 分の血漿中濃度（以下、*C3.02）、 t_{max} 、経口クリアランス（以下、CL/F）、 AUC_{0-t} 、1 投与間隔の血漿中濃度時間曲線下面積（ AUC_t ）、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（ AUC_{0-24} ）、 $t_{1/2}$ 及び L_z

*502 試験のモジュール 2～4 の個々の試験のまとめではこれを「C3.03」と表記した。

Andexanet 及びアピキサバンの血漿中 PK パラメータは、血漿中濃度時間曲線に基づき、実際の採血時間を用いて、ノンコンパートメント解析により算出した。算出には XXXXXXXXXX (XXXXXXXXXX) を用いた。

尿中 andexanet 及びアピキサバンの PK

尿中 andexanet 及びアピキサバン濃度測定用の尿検体を Day 1 の投与前及び Day 5～9（蓄尿期間：6～12 時間ごと）に採取した。尿中 andexanet 濃度は、いずれの被験者もすべての蓄尿期間で定量下限未満であったため、PK パラメータを算出しなかった。尿中アピキサバンについて、以下の PK パラメータを算出した。

- 尿量、尿中濃度、尿中排泄量、累積尿中排泄量、腎クリアランス（以下、CL_r）及び尿中排

泄率

薬力学

抗凝固作用の無効化を評価するために、PD マーカー（抗 FXa 活性及びトロンビン産生能）測定用の血液検体を経時的に採取した。トロンビン産生能は、組織因子誘発性トロンビン産生能（単位：rfu）として測定した。また、凝固促進又は抗凝固活性に関する以下の PD マーカーも経時的に評価した。

- D-ダイマー、F1+2、TAT、総組織因子経路インヒビター（以下、TFPI）*及び非結合型 TFPI*、PT、aPTT、ACT、血液凝固第 X 因子（以下、FX）*、フィブリノーゲン（以下、Fg）*、アンチトロンビン III（以下、AT-III）*、希釈ラッセル蛇毒凝固時間（以下、dRVVT）、組織プラスミノゲン活性化因子（以下、tPA）、プラスミン・ $\alpha 2$ -アンチプラスミン複合体（以下、PAP）、トロンビン活性化線溶障害因子（以下、TAFI）、 β -トロンボグロブリン（以下、 β -TG）、血小板第 4 因子（以下、PF4）及び可溶性トロンボモジュリン（以下、sTM）

*：抗原量として測定

また、andexanet が出血パラメータに及ぼす影響を探索的に評価するため、標準的な 5 mm の皮膚パンチ生検を実施し、出血時間及び出血量を測定した。

安全性

安全性評価項目は、バイタルサイン、酸素飽和度、身体所見、静脈血栓塞栓症の臨床的評価、12 誘導心電図、有害事象、臨床検査〔血液生化学検査、血液学的検査、便潜血及び尿検査並びに抗体検査（抗 andexanet 抗体、抗 FX 抗体及び抗 FXa 抗体）〕とした。

なお、Infusion reaction は、投与中又は投与直後に発現し、治験担当医師により因果関係が否定されない有害事象で、「infusion related reaction - XX」（XX は症状又は徴候）と報告された事象とし、国際医薬用語集（以下、MedDRA）基本語「注入に伴う反応」と読み替えた。

統計手法

被験者数の設定

治験全体（4 種類のモジュール）で最大 144 例（治験実施計画書の改訂により、後に 162 例に変更）の登録を計画した。各モジュールの被験者数及び andexanet 投与とプラセボ投与の割付比は、臨床的判断に基づき、本治験と同種の治験で一般的なものを設定した。本モジュールには約 54 例を登録することとした。

薬物動態

血漿中濃度及び PK パラメータについて、コホートごとに記述統計量〔被験者数、算術平均値、標準偏差（以下、SD）、標準誤差、最小値、最大値、中央値及び変動係数（以下、CV(%)）〕を算出した。AUC 及び C_{max} では幾何平均値及び幾何 CV(%)も求めた。また、血漿中濃度について、算術平均値の推移図、コホートごとのスパゲッティプロット（全被験者の濃度推移を 1 枚にプロットした図）及び被験者ごとの推移図を作成した（スパゲッティプロットは片対数スケールのみ、それ以外は通常スケール及び片対数スケール）。

Day 6 の andexanet 又はプラセボの投与前及び投与後に、非結合型アピキサバン濃度を群間で比較した。比較では、投与群（andexanet 及びプラセボ）を 2 値変数、ベースライン値又は Day 6 の

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

アピキサバン投与前値を共変量とした共分散分析（以下、ANCOVA）を用いて、最小二乗平均値の差及び p 値を示した。

薬力学

各コホートで時点ごとに各 PD マーカーの記述統計量〔被験者数、算術平均値、SD、標準誤差、最小値、最大値、中央値及び CV(%)〕を算出した。カテゴリカル変数については頻度を集計した。プラセボ群の被験者のデータはすべて併合した。PD データはベースライン値で標準化し、ベースラインからの変化率又はベースラインに対する比(%)で表示した。特に断らない限り、andexanet 又はプラセボ投与後の PD 評価では、ベースラインを Day 6 の andexanet 又はプラセボ投与直前の値と定義した。

Day 6 の andexanet 又はプラセボの投与前及び投与後に、抗 FXa 活性を群間で比較し、トロンビン産生能を群内及び群間で比較した。群内比較には、対応のある t 検定を用いた。群間比較では、投与群（andexanet 及びプラセボ）を 2 値変数、Day 6 の投与前値を共変量とした ANCOVA を用いて、最小二乗平均値の差及び p 値を示した。

安全性

安全性の数値データ（バイタルサイン、酸素飽和度、心電図パラメータ及び臨床検査）のうち連続変数については、記述統計量（被験者数、平均値、SD、中央値、最小値、第 1 四分位点、第 3 四分位点及び最大値）を示した。カテゴリカル変数については頻度及び割合を示した。プラセボ群の被験者のデータはすべて併合した。既往歴、身体所見、静脈血栓塞栓症に対する Wells スコア及び併用薬は一覧にのみ示した。

報告された有害事象名を MedDRA Version 15.0 の器官別大分類及び基本語を用いて分類し、発現例数及び発現割合を andexanet の各投与群、andexanet 群全体及びプラセボ群全体について要約した。なお、特に断らない限り、本文書では andexanet 又はプラセボの投与開始後に発現した有害事象を示す。

結果

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

本モジュールでは 54 例がランダム化され、アピキサバンの投与を受けた。54 例すべてが andexanet（36 例）又はプラセボ（18 例）の投与を受け、本治験を完了した。

54 例すべてを PD、安全性及びアピキサバンの PK の解析に採用し、andexanet の投与を受けた 36 例すべてを andexanet の PK の解析に採用した。

各コホートの人口統計学的特性を [Table 2.7.6.4-1](#) に示す。

2.7.6 個々の試験のまとめ
 アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Table 2.7.6.4-1: 各コホートの人口統計学的特性

Trait	Cohort	Andexanet Dose						Placebo	Overall
		90 mg bolus	210 mg bolus	420 mg bolus	420/4x45 min	420/180	420/4x2hr		
	N	6	6	6	6	6	6	18	54
Gender	Female	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)	3 (50%)	3 (50%)	0 (0%)	1 (6%)	8 (15%)
	Male	6 (100%)	5 (83%)	6 (100%)	3 (50%)	3 (50%)	6 (100%)	17 (94%)	46 (85%)
Race	Black or African American	0 (0%)	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (4%)
	White	6 (100%)	6 (100%)	5 (83%)	6 (100%)	5 (83%)	6 (100%)	18 (100%)	52 (96%)
Ethnicity	Hispanic or Latino	6 (100%)	6 (100%)	3 (50%)	5 (83%)	5 (83%)	5 (83%)	13 (72%)	43 (80%)
	Not Hispanic or Latino	0 (0%)	0 (0%)	3 (50%)	1 (17%)	1 (17%)	1 (17%)	5 (28%)	11 (20%)
Age (yrs)	Mean	33.7	35.0	33.8	31.7	32.5	31.8	33.4	33.2
	SD	8.48	7.32	5.78	9.50	8.60	6.97	7.69	7.42
	Median	36.5	33.0	33.5	31.0	33.5	34.5	33.0	33.0
	Minimum	19	28	28	21	22	21	20	19
	Maximum	43	44	41	43	41	38	44	44
Weight (kg)	Mean	80.3	80.6	77.0	74.4	72.8	76.4	77.4	77.0
	SD	11.78	6.78	5.87	6.47	7.36	10.99	9.27	8.62
	Median	83.6	80.9	77.3	72.8	72.5	75.5	75.6	77.0
	Minimum	65	72	69	68	65	62	65	62
	Maximum	92	89	85	86	81	94	96	96
Height (cm)	Mean	172.67	168.83	169.00	163.00	165.83	170.50	173.67	170.09
	SD	6.282	7.223	6.633	8.786	10.870	9.975	9.456	9.081
	Median	173.50	169.50	167.50	165.00	164.50	167.50	173.00	169.50
	Minimum	161.0	160.0	163.0	152.0	150.0	160.0	154.0	150.0
	Maximum	179.0	178.0	180.0	173.0	182.0	189.0	194.0	194.0

2.7.6 個々の試験のまとめ
 アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Table 2.7.6.4-1: 各コホートの人口統計学的特性

Trait	Cohort	Andexanet Dose						Placebo	Overall
		90 mg bolus	210 mg bolus	420 mg bolus	420/4x45 min	420/180	420/4x2hr		
	N	6	6	6	6	6	6	18	54
BMI (kg/m ²)	Mean	26.842	28.208	26.922	28.032	26.530	26.220	25.762	26.671
	SD	2.8442	0.9444	0.5932	1.9144	2.3754	2.4484	3.0526	2.4712
	Median	27.060	28.000	27.025	28.405	25.565	26.540	26.585	27.150
	Minimum	21.99	27.14	26.15	25.67	24.47	21.69	19.45	19.45
	Maximum	29.87	29.74	27.73	29.98	29.69	28.81	29.84	29.98

Module 1: apixaban 5 mg BID PO on Days 1 through 6

BMI = Body mass index

Source: 12-502 study module 1 CSR Table 14.1.1.2.1

曝露の状況

54 例すべてが治験実施計画書で規定されたアピキサバンと andexanet 又はプラセボの投与を完了した。

薬物動態

Andexanet の PK

- 血漿中 andexanet 濃度は初回ボーラス投与終了後、双指数関数的に低下した。
- Andexanet の総曝露量 ($AUC_{0-\infty}$) の平均値は、andexanet の用量にほぼ比例して増加した。
- 各コホートで、andexanet の $t_{1/2}$ の平均値は 4.35～6.45 hr、CLT の平均値は 3.93～4.70 L/hr であった。
- Andexanet の V_{ss} の平均値は、90 bolus コホートで 6.97 L、420/4 × 2 hr コホートで 4.01 L であった。
- Andexanet の静脈内投与後、血漿中 andexanet 濃度の被験者間変動は比較的小さかった。
- 尿中 andexanet 濃度は、いずれの被験者もすべての蓄尿期間で定量下限未満であった。

総アピキサバン及び非結合同型アピキサバンの PK

Day 5（andexanet 又はプラセボの投与前日）

- Day 5 のアピキサバンの経口投与後、血漿中総アピキサバン及び非結合同型アピキサバン濃度は単指数関数的に低下した。
- 血漿中総アピキサバン及び非結合同型アピキサバン濃度の推移及び PK パラメータは andexanet 群とプラセボ群で同様であった。
- t_{max} の中央値は、総アピキサバンが 2.01～3.01 hr、非結合同型アピキサバンが 2.00～3.51 hr であった。
- 本治験で得られた PK の結果は、報告されているアピキサバンの PK パラメータとほぼ一致しており、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。

Day 6（andexanet 又はプラセボの投与日）

Day 6 の血漿中非結合同型アピキサバン濃度の推移を [Figure 2.7.6.4-1](#) に示す。また、andexanet 又はプラセボ投与前後の血漿中非結合同型アピキサバン濃度（平均値）を、投与前に対する投与後の低下率と共に [Table 2.7.6.4-2](#) に示す。

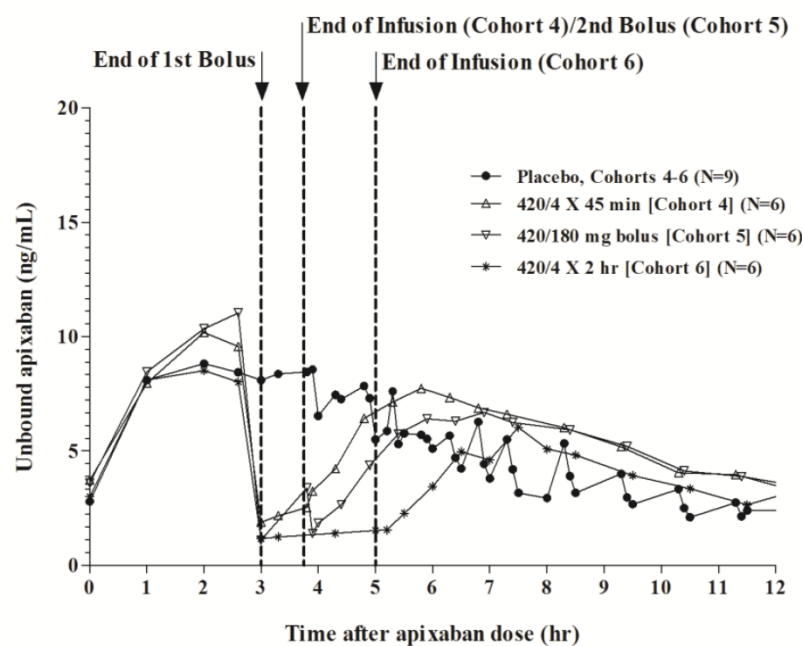
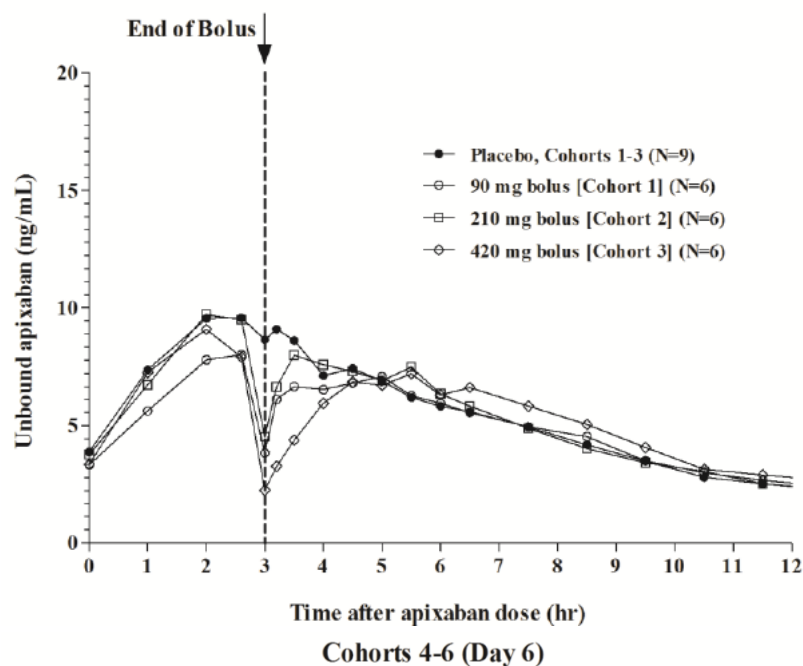
- Andexanet の投与後、血漿中非結合同型アピキサバン濃度は速やかかつ用量依存的に低下した。非結合同型アピキサバン濃度の低下は初回ボーラス投与終了後 2 分 (C3.02) でみられ、ベースライン及びプラセボ群と比較して有意に低下した。一方、総アピキサバン濃度 (C3.02 及び C_{max}) は上昇した。
- 420/4 × 2 hr コホートでは、非結合同型アピキサバン濃度の低下がボーラス投与終了後 3 時間 (点滴静注終了後 1 時間) まで持続した。Andexanet の投与後、非結合同型アピキサバン濃度の変化量は、初回ボーラス投与終了後の下記の時点でプラセボ群と有意な差は認められなかった。
 - 90 bolus コホート : 0.17 時間
 - 210 bolus コホート : 0.5 時間
 - 420 bolus コホート : 1 時間
 - 420/4 × 45 min コホート : 2.25 時間

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

- 420/180 bolus コホート : 2.35 時間
- 420/4 × 2 hr コホート : 3.5 時間
- Andexanet の投与後、アピキサバンの CL/F 及び CLr の両方が、Day 5 及びプラセボ群と比較して減少した。ただし、Day 5 及び Day 6 のアピキサバンの尿中排泄率は、コホート間及びコホート内で同程度であった。

Figure 2.7.6.4-1: Day 6 の andexanet 投与前後の非結合型アピキサバン濃度
Cohorts 1-3 (Day 6)



Module 1: apixaban 5 mg PO BID on Days 1 through 6.

Note: Andexanet/placebo first bolus dose was administered such that it ended 3 hours after the apixaban dose on Day 6.

Source: 12-502 study module 1 CSR Figure 2

2.7.6 個々の試験のまとめ
アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Table 2.7.6.4-2: Day 6 の andexanet 又はプラセボ投与前後の非結合型アピキサバン濃度

Mean ± SD		Andexanet Dose (N = 6/Cohort)						Placebo* (N = 18)
		90 mg bolus	210 mg bolus	420 mg bolus	420/4 x 45 min	420/180	420/4 x 2 hr	
Unbound Apixaban Conc.	Pre- andexanet/ placebo	8.00 ± 2.12	9.48 ± 3.77	7.90 ± 2.08	9.57 ± 2.43	11.0 ± 3.82	8.02 ± 2.25	9.00 ± 2.05
	C _{3.02} ^a	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

Module 1: apixaban 5 mg PO BID on Days 1 through 6

* Pooled placebo group from Cohorts 1 through 6

^a Concentration at 2 minutes after the end of andexanet/placebo first bolus dose

Note: Concentration values in table are presented as three significant figures; percentages are rounded to nearest whole numbers. Andexanet was administered such that the end of the first bolus dose was 3 hours after the apixaban dose on Day 6

Source: 12-502 study module 1 CSR Table 20

薬力学

抗 FXa 活性

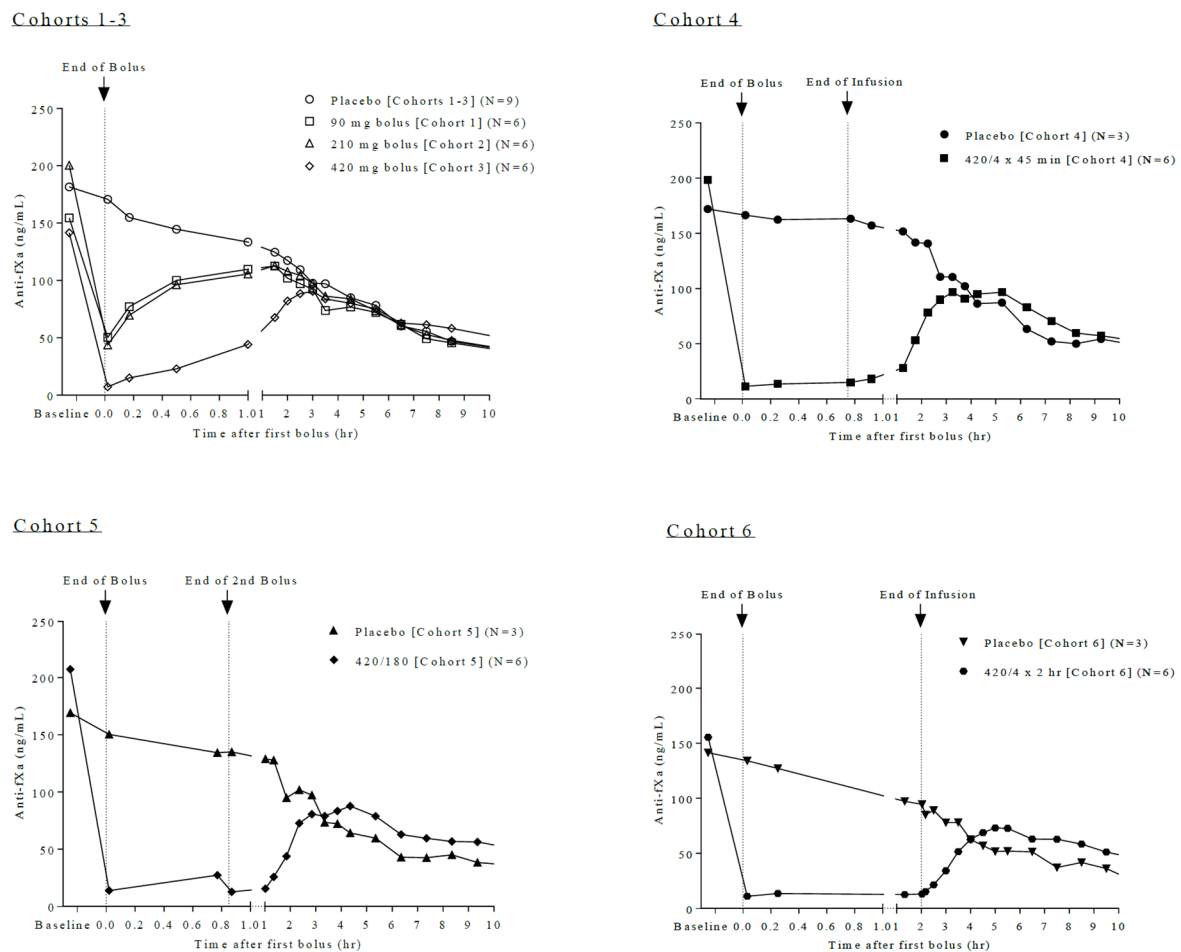
Day 6 の抗 FXa 活性の平均値の経時的変化を Figure 2.7.6.4-2 に示す。

- Andexanet 投与により抗 FXa 活性は速やかに（初回ボーラス投与終了後 2 分）ベースラインから低下した。一方、プラセボ群では抗 FXa 活性に大きな変化はみられなかった。
- 抗 FXa 活性の低下の程度及び持続時間は、andexanet の用法・用量に依存していた。抗 FXa 活性の低下は、420 bolus コホート、420/4 × 45 min コホート、420/180 bolus コホート及び 420/4 × 2 hr コホートで andexanet 420 mg をボーラス投与したときに最も顕著であった（約 93%～95%）。抗 FXa 活性の低下は、420/180 bolus コホートでは 2 回目のボーラス投与を実施することで初回ボーラス投与終了後 3.5～3.85 時間まで、420/4 × 2 hr コホートでは 2 時間の点滴静注を実施することで初回ボーラス投与終了後 3.5～3.85 時間まで持続した。
- Andexanet の投与後、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の下記の時点でプラセボ群と有意な差は認められなかった。
 - 90 bolus コホート：1 時間
 - 210 bolus コホート：1.5～1.85 時間
 - 420 bolus コホート：2.5～2.85 時間
 - 420/4 × 45 min コホート：3.0～3.35 時間
 - 420/180 bolus コホート：4.0～4.35 時間
 - 420/4 × 2 hr コホート：4.0～4.35 時間
- 非結合型アピキサバン濃度と抗 FXa 活性推移は類似した。

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Figure 2.7.6.4-2: Day 6 の andexanet 又はプラセボ投与後の抗 FXa 活性の平均値の経時的変化



Module 1: apixaban 5 mg BID PO on Days 1 through 6.

“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 apixaban dose on Day 6. Baseline values following 90 mg bolus, 210 mg bolus, 420 mg bolus, 420/4 x 45 min, 420/180, 420/4 x 2 hr and pooled placebo groups were 155, 200, 142, 198, 207, 156 and 171 ng/mL, respectively.

Each data point represents mean value. Mean values for placebo groups were manually calculated.

Source: 12-502 study module 1 CSR Figure 4

トロンビン産生能

Day 6 のトロンビン産生能の平均値の経時的変化を Figure 2.7.6.4-3 に示す。止血効果の指標として、トロンビン産生能が Day 1 のアピキサバン投与前の平均値 - 1SD 以上となることをトロンビン産生能の回復と定義した。

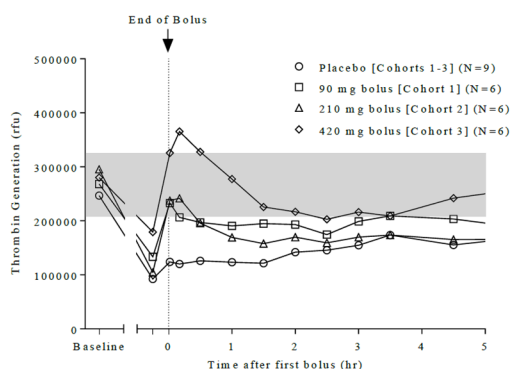
- アピキサバンの投与により低下していたトロンビン産生能が andexanet の投与によって上昇し、速やかな（初回ボラス投与終了後 2 分）トロンビン産生能の回復が認められた。
- トロンビン産生能の回復は andexanet の用法・用量に依存しており、420/4 x 2 hr コホートではトロンビン産生能の回復がボラス投与終了後 3 時間（点滴静注終了後 1 時間）まで持続した。
- プラセボ群でトロンビン産生能の平均値が回復の基準に達したのは初回ボラス投与終了後約 10.5 時間であった。また、プラセボ群で初回ボラス投与終了後 2 分にトロンビン産生能の回復が認められたのは 1 例であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

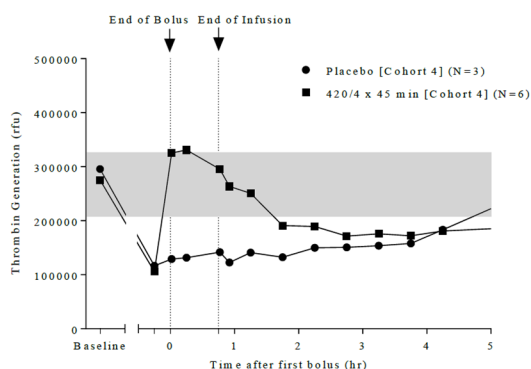
アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Figure 2.7.6.4-3: Day 6 の andexanet 又は プラセボ投与後の トロンビン産生能の平均値の経時変化

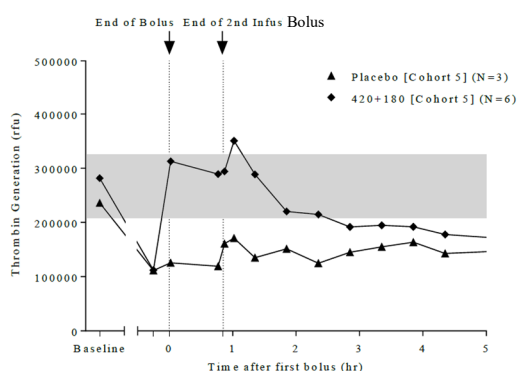
Cohorts 1-3



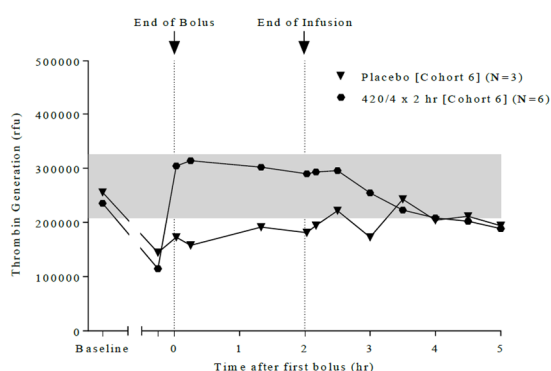
Cohort 4



Cohort 5



Cohort 6



Module 1: apixaban 5 mg BID PO on Days 1 through 6.

“Baseline” is defined as the time immediately prior to apixaban administration on Day 1 (Mean $\pm$ SD of 266733 ± 58824 rfu, N = 54).

Shaded region represents Day 1 pre-apixaban (Mean $\pm$ 1SD) values, i.e., 207909 to 325557 rfu.

Andexanet/placebo was administered such that the first bolus dose ended at 3 hours following the apixaban dose on Day 6. Each data point represents mean value. Mean values for placebo groups were manually calculated.

Source: 12-502 study module 1 CSR Figure 5

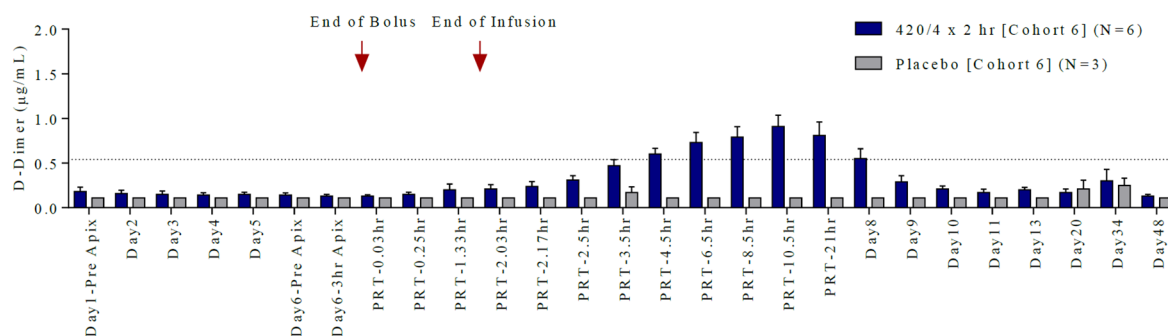
フィブリン分解産物（D-ダイマー）

- Andexanet の投与後、D-ダイマーの平均値は Day 1 のアピキサバン投与前と比較して用量依存的に増加し、初回ボラス投与終了後 36 時間以内に最大値に達した。
- Andexanet 群の D-ダイマーの最大値は、420/4 $\times$ 2 hr コホートのボラス投与終了後 10.5 時間（点滴静注終了後 8.5 時間）でみられた [平均値 (SD) : 0.912 (0.306) $\mu\text{g/mL}$]。
- Andexanet 群の D-ダイマーの平均値は、andexanet の投与後 3 日以内に Day 1 のアピキサバン投与前値 (Figure 2.7.6.4-4 の点線) 未満へ減少した。プラセボ群の D-ダイマーの平均値は、プラセボ投与後のすべての評価時点で Day 1 のアピキサバン投与前値未満で推移した。

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Figure 2.7.6.4-4: 420/4 × 2 hr コホートの Day 48 までの D-ダイマーの平均値の経時的変化



Module 1: apixaban 5 mg PO BID on Days 1 through 6.

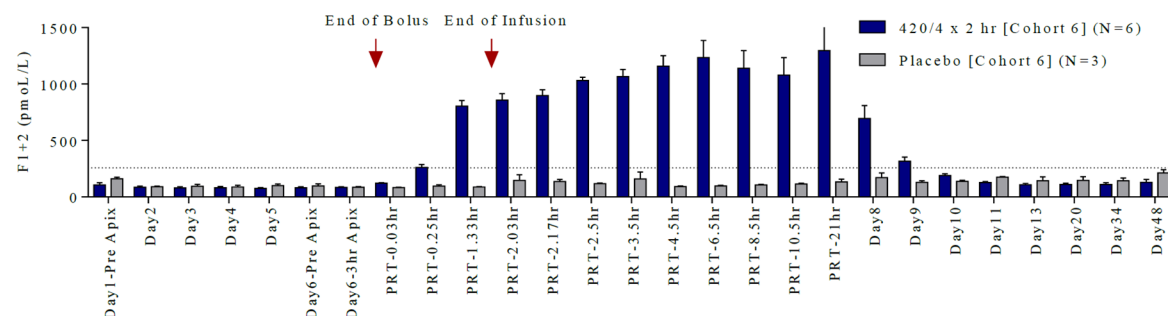
Each data point represents Mean (SEM) value. Mean (SEM) values for each placebo group were manually calculated. Day 1 pre-apixaban D-dimer value from 52 subjects in this study was 0.180 ± 0.180 µg/mL (Mean ± SD). Dotted line represents Day 1 pre-apixaban (Mean + 2SD) value, i.e., 0.540 µg/mL. PRT: andexanet; Apix: apixaban.

Source: 12-502 study module 1 CSR Figure 7

プロトロンビンフラグメント 1+2

- Andexanet の投与後、F1+2 の平均値は用量依存的に増加し、初回ボラス投与終了後 24 時間以内に最大値に達した。Andexanet 群の F1+2 の最大値は、420/4 × 2 hr コホートのボラス投与終了後 21 時間（点滴静注終了後 19 時間）でみられた [平均値 (SD) : 1300 (506) pmol/L]。
- Andexanet 群の F1+2 の平均値は、andexanet の投与後 4 日以内に Day 1 のアピキサバン投与前値 (Figure 2.7.6.4-5 の点線) 未満へ減少した。プラセボ群の F1+2 の平均値は、プラセボ投与後のすべての評価時点で Day 1 のアピキサバン投与前値未満で推移した。

Figure 2.7.6.4-5: 420/4 × 2 hr コホートの Day 48 までのプロトロンビンフラグメント 1+2 の平均値の経時的変化



Module 1: apixaban 5 mg PO BID on Days 1 through 6.

Each data point represents Mean (SEM) value. Mean (SEM) values for each placebo group were manually calculated. Day 1 pre-apixaban F1+2 value from 52 subjects in this study was 143 ± 56.9 pmol/L (Mean ± SD). Dotted line represents Day 1 pre-apixaban (Mean + 2SD) value, i.e., 257 pmol/L. PRT: andexanet; Apix: apixaban.

Source: 12-502 study module 1 CSR Figure 9

TAT

- Day 1 から Day 48 までの各評価時点で、andexanet 群の TAT の平均値にコホート内での変動がみられた。Andexanet の投与後、TAT の平均値はすべてのコホートで Day 1 のアピキサバン投与前と比較して増加したが、増加の程度は各コホートで異なった。Andexanet 群の TAT の最大値は、420 bolus コホートのボラス投与終了後 4.5 時間でみられた [平均値 (SD) : 53.2 (80.3) µg/L]。ただし、1 例の測定値 (214 µg/L) が同コホートの他の 5 例と比較して高

値であった。

- Andexanet 又はプラセボ投与後のほとんどの評価時点で、TAT の平均値は Day 1 のアピキサバン投与前値以下又は同程度であった。

総 TFPI 及び非結合型 TFPI

- Andexanet 群の総 TFPI 及び非結合型 TFPI の平均値は、すべてのコホートで初回ボーラス投与直後に減少したが、用量依存性は認められなかった。
- Andexanet 群の総 TFPI の平均値は、投与後 36 時間以内に Day 1 のアピキサバン投与前値以上まで回復した。プラセボ群の総 TFPI の平均値は、すべての評価時点で Day 1 のアピキサバン投与前値以上で推移した。

PT、aPTT 及び ACT

- Andexanet 又はプラセボの投与前の時点で、アピキサバンの投与による PT 及び aPTT への影響はほぼみられなかったため、andexanet の投与による影響もみられなかった。
- Andexanet 又はプラセボの投与前、アピキサバンの投与により ACT が約 20%～40%延長した。Andexanet の各用量群では、ACT の平均値は初回ボーラス投与終了後 2 分の時点で andexanet 投与前と比較して用量依存的に最大で約 31%短縮した。一方、プラセボ群では、初回ボーラス投与終了後 2 分の時点で ACT の平均値の短縮は約 3%であった。
- Andexanet の投与後、ACT のベースラインからの変化率の平均値は 6.5 時間以内にプラセボ群と同程度となった。

PAP

- Andexanet の投与後、PAP の平均値は用量依存的に増加し、その後、投与後 24 時間以内に Day 1 のアピキサバン投与前値未満へ回復した。一方、プラセボ群の PAP の平均値は、投与後のすべての評価時点で Day 1 のアピキサバン投与前値未満で推移した。

その他のバイオマーカー

- Andexanet の投与と FX、Fg、AT-III、 β -TG、sTM、dRVVT、tPA、TAFI 及び PF4 の平均値との間に明らかな関連性はなく、これらのバイオマーカーの変動はプラセボ群と同様であった。

出血時間及び出血量（パンチ生検）

- 皮膚パンチ生検を実施し、アピキサバンにより惹起された出血に対する andexanet の作用を探索的に評価した。Andexanet の投与により、すべてのコホートで皮膚パンチ生検後の出血時間が短縮し、90 bolus コホート、420 bolus コホート及び 420/4 × 2 hr コホートでは出血量が減少した。

安全性

- 死亡、重篤な有害事象、重度の有害事象、投与中止に至った有害事象、血栓性事象又は大出血イベントはみられなかった。
- 有害事象の発現割合は、andexanet 群 56%（20/36 例）及びプラセボ群 78%（14/18 例）であり、andexanet 群の方が低かった。いずれの事象にも明らかな用量依存性は認められなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

- MedDRA 標準検索式の「出血」に含まれる有害事象の発現割合は、andexanet 群 11% (4/36 例) 及びプラセボ群 28% (5/18 例) であった。主な事象は血管穿刺部位血腫及び処置後血腫であり、これら以外には血便排泄がプラセボ群の 1 例に、鼻出血が andexanet 群の 1 例にそれぞれ発現した。
- 最もよくみられた有害事象は注入に伴う反応であり、発現割合は andexanet 群 19% (7/36 例) 及びプラセボ群 11% (2/18 例) であった。明らかな用量依存性はみられなかった。注入に伴う反応はいずれも処置を要さず、すべての被験者が規定された治験薬投与を完了した。
- 注入に伴う反応として様々な徴候及び症状が報告されたが、最もよくみられた事象は乾性咳嗽、顔面潮紅、投与中の味覚異常及び呼吸困難であった。
- 治験薬の投与中断に至った注入に伴う反応が andexanet 群の 1 例に発現し、投与が 1.5 分間中断された。当該被験者には発汗（顔面）、呼吸困難、潮紅（顔面、首及び上胸部）、温感（顔面、首及び上胸部）及び単発性咳嗽が認められたが、ボラス投与再開後に再発又は悪化せず、いずれも 2 分以内に消失した。
- 臨床検査、心電図、バイタルサイン、身体所見に関して、andexanet の明らかな影響は認められなかった。
- 抗 FX 抗体又は抗 FXa 抗体はいずれの被験者でも発現しなかった。低抗体価の抗 andexanet 抗体が andexanet 群の 2/36 例に発現したが、中和活性は認められなかった。

上記の結果に基づき、andexanet 90～900 mg を単回ボラス投与、2 回ボラス投与又はボラス投与後に点滴静注したときの忍容性は良好であった。

結論

直接作用型 FXa 阻害剤アピキサバンを定常状態に達するまで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、用量漸増試験の結果、andexanet が速やかに非結合型アピキサバンと結合し、用量依存的に捕捉することで抗凝固作用を無効化し、トロンビン産生能が正常範囲に回復したことにより、止血機構の正常化が示された。

D-ダイマー、F1+2 及び TAT に一過性の用量依存的な増加がみられ、同時に TFPI が減少した。Andexanet 90～900 mg の忍容性は良好であった。重要な安全性所見は認められず、血栓性事象も認められなかった。

5 12-502 試験モジュール 2（外国人被験者対象、参考資料、モジュール 5.3.4.1-2）

試験の標題: 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*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

(*: 本モジュールではリバーロキサバン)

治験実施施設及び地域: 1 施設（米国）

試験期間: モジュール 2 開始日（最初の被験者の登録日）: 20 年 月 日

モジュール 2 終了日: 20 年 月 日

試験の相: 第 2 相

目的

4 種類の直接/間接作用型血液凝固第 Xa 因子（以下、FXa）阻害剤のいずれかを定常状態に達するまで投与された健康被験者を対象に、以下を評価する。

- 1) Andexanet 又はプラセボを 1～3 回連続ボーラス投与又は単回ボーラス投与後に点滴静注したときの安全性及び忍容性を評価する。
- 2) Andexanet 又はプラセボを 1～3 回連続ボーラス投与又は単回ボーラス投与後に点滴静注したときの以下の薬物動態（以下、PK）を評価する。
 - a) Andexanet 又はプラセボの投与前、投与中及び投与後で、使用した直接/間接作用型 FXa 阻害剤の PK（総薬物濃度及び非結合型薬物濃度）を評価する。
 - b) Andexanet の投与中及び投与後で、andexanet の PK を評価する。
- 3) Andexanet 又はプラセボを 1～3 回連続ボーラス投与又は単回ボーラス投与後に点滴静注したときの投与前、投与中及び投与後で、使用した直接/間接作用型 FXa 阻害剤の薬力学（以下、PD）を評価する。
- 4) Andexanet の免疫原性を評価する。

試験デザイン

本治験は、直接作用型 FXa 阻害剤のアピキサバン、リバーロキサバン若しくはエドキサバン又は間接作用型 FXa 阻害剤のエノキサパリンを定常状態に達するまで投与された被験者に、andexanet 又はプラセボを投与する単施設、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照試験であった。

定常状態に達するよう、被験者にリバーロキサバン 20 mg を 1 日 1 回 6 日間経口投与し、Day 6 に「治験薬・併用薬及び投与方法」に示す用法・用量で andexanet 又はプラセボを投与した。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最高血漿中濃度（以下、 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。

各コホートの被験者数は 9 例とし、割付比 6:3 で andexanet 又はプラセボにランダム化した。各被験者は 1 つの用法・用量でのみ治験薬の投与を受けることとした。被験者はリバーロキサバンの投与開始前日（Day -1）から 13 日間、治験実施施設に入院した。被験者を Day 13 まで入院でフォローした後、Day 48 まで外来でフォローした。

被験者が有害事象以外の理由で治験を早期中止した場合は、被験者を補充することとした。

次の用法・用量への移行は、1 つ前の用法・用量で投与を受けたすべての被験者で入院期間中（andexanet 又はプラセボの投与後 7 日目まで）の安全性データ（有害事象、臨床検査、バイタル

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

サイン及び心電図）の評価が完了し、6 例以上で特定の PD マーカー〔プロトロンビンフラグメント 1+2（以下、F1+2）、トロンビン-アンチトロンビン複合体（以下、TAT）及びフィブリン分解産物（以下、D-ダイマー）〕の評価が完了してから行った。独立安全性委員会がデータを評価し、次の用法・用量への移行を勧告した。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：約 45 例

解析時：andexanet の PK 30 例（andexanet 投与例のみ）、リバーロキサバンの PK 45 例、PD 45 例、安全性 45 例

対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

以下の選択基準を満たし、除外基準のいずれにも抵触しない被験者を本治験に登録した。

選択基準

- 1) 18～45 歳の健康な男性又は女性で、所定の避妊法及び生殖制限を遵守することに同意した者。女性は、スクリーニング検査時及びベースラインの血清妊娠検査で陰性が確認できること。
- 2) 治験担当医師の判断で、既往歴、身体所見、心電図及びバイタルサインに臨床的に明らかな異常がない者。臨床検査値については、治験担当医師の判断で臨床的に著しい異常がなく、以下の項目は厳密に基準範囲内であること。
 - a) 血液凝固検査：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）、活性凝固時間（以下、ACT）
 - b) 血液学的検査：ヘマトクリット、ヘモグロビン
 - c) 肝機能検査：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、ALT）（基準範囲下限を下回ってもよいが、基準範囲上限を超えないこと）
- 3) Body mass index（以下、BMI）が 19～30 kg/m² かつ体重が 60 kg 以上の者。
- 4) 治験薬投与前 48 時間以内から入院期間中及び治験終了時来院までアルコールを摂取しないことに同意した者。
- 5) 1 日あたりの喫煙量が紙巻きタバコ 4 本未満（又は同等量：噛みタバコは 1 週あたり 0.5 缶以下、葉巻は 1 日 1 本）であり、入院期間中の禁煙に同意した者。
- 6) 同意説明文書を読んで同意する能力があり、治験審査委員会又は倫理委員会が承認した同意書に署名した者。

除外基準

- 1) 出血の既往歴（家族歴を含む）、症候若しくは危険因子を有する者（例：消化管出血の既往、既知の小嚢状動脈瘤/血管奇形）又はランダム化前 6 ヶ月以内に採取した便検体が潜血陽性を示した者。
- 2) 抗凝固剤、アピキサバン、エノキサパリン、リバーロキサバン又はエドキサバンの投与が禁忌/原則禁忌である者。
- 3) 凝固亢進又は血栓症の既往歴（家族歴を含む）又は危険因子を有する者（例：深部静脈血

栓症/肺塞栓症、第 V 因子ライデンキャリアー）。

- 4) 体液量の増加に対する被験者の感受性を高めることが知られている、（治験担当医師の判断で）臨床的に重要な心疾患、内分泌疾患、血液疾患、肝障害、免疫疾患、代謝疾患、泌尿器疾患、肺疾患、神経疾患、皮膚疾患、精神疾患、腎障害、その他の重大な疾患又は状態の既往歴を有する者。
- 5) ランダム化前 30 日以内に処方薬（経口避妊薬/ホルモン補充療法を含む）又は非合法薬物を使用した者。ランダム化前 2 週以内に市販薬（栄養補助食品及びハーブ製品を含む）を使用した者も除外した。
- 6) 治験薬投与前 3 ヶ月以内に大手術、重度の外傷若しくは骨折の既往歴を有する者又は投与後 1 ヶ月以内に手術を予定している者。
- 7) 治験薬投与前 3 ヶ月以内に 500 mL を超える献血を行った者。
- 8) Day -1 の前 30 日以内に他の治験に参加した者、又は当該薬剤の半減期の 5 倍以内に Day -1 が含まれる者。
- 9) Day -1 の乱用薬物スクリーニングで陽性を示した者。
- 10) 薬物（抗凝固剤又は andexanet）の代謝を妨げる可能性がある内科的又は外科的状态にある者。
- 11) いずれかの溶媒成分（トリス、アルギニン、塩酸、ショ糖及びポリソルベート 80）に対してアレルギーを有する者。
- 12) 授乳中の者。
- 13) 被験者の状態又はその治療が治験の実施に影響を及ぼす可能性があるか、被験者の状態が治験に参加することのリスクを増加させる可能性があるとして治験担当医師が判断した者。アルコール症、薬物依存又は乱用、精神疾患、てんかん及び原因不明のブラックアウトが該当するが、これらに限らない。
- 14) 両側の静脈路が十分に確保できない者。

治験薬・併用薬及び投与方法

被験薬、用法及び用量、投与期間

Andexanet 注射用製剤 3 mg/mL、10 mL/バイアル

Andexanet にランダム化された被験者に対して、Day 6 に以下の用法・用量で投与した。ボラス投与はリバーロキサバンの最終投与後 3 時間に終了するように実施した。

- コホート 1：andexanet 210 mg を 30 mg/min の速度で 7 分かけてボラス投与（210 bolus コホート、図表中では 210 mg bolus と表記）
- コホート 2：andexanet 420 mg を 30 mg/min の速度で 14 分かけてボラス投与（420 bolus コホート、図表中では 420 mg bolus と表記）
- コホート 3：andexanet 600 mg を 30 mg/min の速度で 20 分かけてボラス投与（600 bolus コホート、図表中では 600 mg bolus と表記）
- コホート 4：andexanet 720 mg を 30 mg/min の速度で 24 分かけてボラス投与後、240 mg を 4 mg/min の速度で 60 分かけて点滴静注（720/4 × 1 hr コホート、図表中では 720/4 と表記）
- コホート 5：andexanet 800 mg を 30 mg/min の速度で 27 分かけてボラス投与後、960 mg を 8 mg/min の速度で 120 分かけて点滴静注（800/8 × 2 hr コホート、図表中では 800/8 と表記）

対照薬、用法及び用量、投与期間

Andexanet 注射用製剤の溶媒

プラセボにランダム化された被験者に対して、Day 6 に同じコホートの andexanet 投与の被験者に準じた用量及び注入速度でボーラス投与又は点滴静注した。ボーラス投与はリバーロキサバンの最終投与後 3 時間に終了するよう実施した。

併用薬、用法及び用量、投与期間

リバーロキサバン 20 mg 錠

Day 1～6 にリバーロキサバン 20 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回朝食後に経口投与した。最終投与は Day 6 の朝に実施した。

評価項目

薬物動態

血漿中 andexanet 及びリバーロキサバンの PK

血漿中 andexanet 濃度測定用の血液検体を Day 6～8 の複数時点で採取し、以下の PK パラメータを算出した。

- C_{max} 、最高血漿中濃度到達時間（以下、 t_{max} ）、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-t} ）、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、 $AUC_{0-\infty}$ ）、終末相の消失半減期（以下、 $t_{1/2}$ ）、全身クリアランス（以下、CLT）、定常状態の分布容積（以下、 V_{ss} ）及び終末相の消失速度定数（以下、 L_z ）

血漿中リバーロキサバン濃度測定用の血液検体を Day 1 の投与前、Day 5～8 の複数時点並びに Day 9 及び 10 の各 1 時点で採取し、以下の PK パラメータを算出した。抗 FXa 活性は非結合型 FXa 阻害剤濃度と直接関連するため、本モジュールでは総リバーロキサバン及び非結合型リバーロキサバンの両方の血漿中濃度を測定した。

- C_{max} 、ボーラス投与終了後 2 分の血漿中濃度（以下、C3.03）、 t_{max} 、経ロクリアランス（以下、CL/F）、 AUC_{0-t} 、1 投与間隔（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（ AUC_{τ} 又は AUC_{0-24} ）、 $t_{1/2}$ 及び L_z

Andexanet 及びリバーロキサバンの血漿中 PK パラメータは、血漿中濃度時間曲線に基づき、実際の採血時間を用いて、ノンコンパートメント解析により算出した。算出には XXXXXXXXXX (XXXXXXXXXX) を用いた。

尿中 andexanet 及びリバーロキサバンの PK

尿中 andexanet 及びリバーロキサバン濃度測定用の尿検体を Day 1 の投与前及び Day 5～9（蓄尿期間：6～12 時間ごと）に採取した。尿中リバーロキサバンについて、以下の PK パラメータを算出した。

- 尿量、尿中濃度、尿中排泄量、累積尿中排泄量、腎クリアランス（以下、CL_r）及び尿中排泄率

薬力学

抗凝固作用の無効化を評価するために、PD マーカー（抗 FXa 活性及びトロンビン産生能）測定用の血液検体を経時的に採取した。トロンビン産生能は、組織因子誘発性トロンビン産生能（単位：rfu）として測定した。また、凝固促進又は抗凝固活性に関する以下の PD マーカーも経時的に評価した。

- D-ダイマー、F1+2、TAT、総組織因子経路インヒビター（以下、TFPI）*及び非結合型 TFPI*、PT、aPTT、ACT、血液凝固第 X 因子（以下、FX）*、フィブリノーゲン（以下、Fg）*、アンチトロンビン III（以下、AT-III）*、希釈ラッセル蛇毒凝固時間（以下、dRVVT）、組織プラスミノゲン活性化因子（以下、tPA）、プラスミン・ α 2-アンチプラスミン複合体（以下、PAP）、トロンビン活性化線溶障害因子（以下、TAFI）、 β -トロンボグロブリン（以下、 β -TG）、血小板第 4 因子（以下、PF4）及び可溶性トロンボモジュリン（以下、sTM）

*：抗原量として測定

また、andexanet が出血パラメータに及ぼす影響を探索的に評価するため、標準的な 5 mm の皮膚パンチ生検を実施し、出血時間及び出血量を測定した。

安全性

安全性評価項目は、バイタルサイン、酸素飽和度、身体所見、静脈血栓塞栓症の臨床的評価、12 誘導心電図、有害事象、臨床検査〔血液生化学検査、血液学的検査、便潜血及び尿検査並びに抗体検査（抗 andexanet 抗体、抗 FX 抗体及び抗 FXa 抗体）〕とした。

なお、Infusion reaction は、投与中又は投与直後に発現し、治験担当医師により因果関係が否定されない有害事象で、「infusion related reaction - XX」（XX は症状又は徴候）と報告された事象とし、国際医薬用語集（以下、MedDRA）基本語「注入に伴う反応」と読み替えた。

統計手法

被験者数の設定

治験全体（4 種類のモジュール）で最大 144 例（治験実施計画書の改訂により、後に 162 例に変更）の登録を計画した。各モジュールの被験者数及び andexanet 投与とプラセボ投与の割付比は、臨床的判断に基づき、本治験と同種の治験で一般的なものを設定した。本モジュールには約 45 例を登録することとした。

薬物動態

血漿中濃度及び PK パラメータについて、コホートごとに記述統計量〔被験者数、算術平均値、標準偏差（以下、SD）、標準誤差、最小値、最大値、中央値及び変動係数（以下、CV(%)）〕を算出した。AUC 及び $C_{\max}$ では幾何平均値及び幾何 CV(%) も求めた。また、血漿中濃度について、算術平均値の推移図、コホートごとのスパゲッティプロット（全被験者の濃度推移を 1 枚にプロットした図）及び被験者ごとの推移図を作成した（スパゲッティプロットは片対数スケールのみ、それ以外は通常スケール及び片対数スケール）。

Day 6 の andexanet 又はプラセボの投与前及び投与後に、非結合型リバーロキサバン濃度を群間で比較した。比較では、投与群（andexanet 及びプラセボ）を 2 値変数、ベースライン値又は Day 6 のリバーロキサバン投与前値を共変量とした共分散分析（以下、ANCOVA）を用いて、最小二乗

平均値の差及び p 値を示した。

薬力学

各コホートで時点ごとに各 PD マーカーの記述統計量〔被験者数、算術平均値、SD、標準誤差、最小値、最大値、中央値及び CV(%)〕を算出した。カテゴリカル変数については頻度を集計した。プラセボ群の被験者のデータはすべて併合した。PD データはベースライン値で標準化し、ベースラインからの変化率又はベースラインに対する比(%)で表示した。特に断らない限り、andexanet 又はプラセボ投与後の PD 評価では、ベースラインを Day 6 の andexanet 又はプラセボ投与直前の値と定義した。

Day 6 の andexanet 又はプラセボの投与前及び投与後に、抗 FXa 活性を群間で比較し、トロンビン産生能を群内及び群間で比較した。群内比較には、対応のある t 検定を用いた。群間比較では、投与群（andexanet 及びプラセボ）を 2 値変数、Day 6 の投与前値を共変量とした ANCOVA を用いて、最小二乗平均値の差及び p 値を示した。

安全性

安全性の数値データ（バイタルサイン、酸素飽和度、心電図パラメータ及び臨床検査）のうち連続変数については、記述統計量（被験者数、平均値、SD、中央値、最小値、第 1 四分位点、第 3 四分位点及び最大値）を示した。カテゴリカル変数については頻度及び割合を示した。プラセボ群の被験者のデータはすべて併合した。既往歴、身体所見、静脈血栓塞栓症に対する Wells スコア及び併用薬は一覧にのみ示した。

報告された有害事象名を MedDRA Version 15.0 の器官別大分類及び基本語を用いて分類し、発現例数及び発現割合を andexanet の各投与群、andexanet 群全体及びプラセボ群全体について要約した。なお、特に断らない限り、本文書では andexanet 又はプラセボの投与開始後に発現した有害事象を示す。

結果

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

本モジュールでは 45 例がランダム化され、リバーロキサバンの投与を受けた。このうち、42 例が andexanet 又はプラセボの投与を受けた。800/8 × 2 hr コホートの 3 例は、輸液ポンプの不具合のため andexanet 又はプラセボの投与前に治験を中止した。このため、新たに 3 例を同コホートに補充し、リバーロキサバンの投与後に andexanet 又はプラセボを投与した。Andexanet 又はプラセボの投与を受けた計 45 例（andexanet 群 30 例、プラセボ群 15 例）のうち、42 例（andexanet 群 27 例、プラセボ群 15 例）が治験を完了した。Andexanet 群の 3 例は追跡不能のため治験を中止した。

45 例すべてを PD、安全性及びリバーロキサバンの PK の解析に採用し、andexanet の投与を受けた 30 例すべてを andexanet の PK の解析に採用した。

各コホートの人口統計学的特性を [Table 2.7.6.5-1](#) に示す。

2.7.6 個々の試験のまとめ
 アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Table 2.7.6.5-1: 各コホートの人口統計学的特性

Trait	Cohort	Andexanet Dose					Placebo	Overall
		210 mg bolus	420 mg bolus	600 mg bolus	720/4	800/8		
	N	6	6	6	6	8	16	48
Gender	Female	0 (0%)	1 (17%)	4 (67%)	0 (0%)	1 (13%)	3 (19%)	9 (19%)
	Male	6 (100%)	5 (83%)	2 (33%)	6 (100%)	7 (88%)	13 (81%)	39 (81%)
Race	American Indian / Alaska Native	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (4%)
	Black or African American	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (17%)	1 (13%)	0 (0%)	3 (6%)
	White	5 (83%)	5 (83%)	6 (100%)	4 (67%)	7 (88%)	16 (100%)	43 (90%)
Ethnicity	Hispanic or Latino	3 (50%)	6 (100%)	6 (100%)	3 (50%)	7 (88%)	13 (81%)	38 (79%)
	Not Hispanic or Latino	3 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (50%)	1 (13%)	3 (19%)	10 (21%)
Age (yrs)	Mean	35.7	35.7	34.2	35.2	32.9	38.2	35.8
	SD	3.33	9.07	7.25	5.04	8.10	6.69	6.79
	Median	37.0	37.5	36.5	37.0	35.5	40.0	37.5
	Minimum	31	23	21	26	21	19	19
	Maximum	39	45	40	39	43	45	45
Weight (kg)	Mean	77.9	73.2	72.2	80.2	79.2	76.4	76.6
	SD	7.20	7.35	4.53	9.90	9.56	9.33	8.49
	Median	79.9	70.8	71.9	83.4	81.0	73.7	73.6
	Minimum	69	67	68	63	67	62	62
	Maximum	88	88	81	89	96	93	96

2.7.6 個々の試験のまとめ
 アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Table 2.7.6.5-1: 各コホートの人口統計学的特性

Trait	Cohort	Andexanet Dose					Placebo	Overall
		210 mg bolus	420 mg bolus	600 mg bolus	720/4	800/8		
	N	6	6	6	6	8	16	48
Height (cm)	Mean	176.50	161.33	163.67	173.50	171.25	168.25	169.00
	SD	8.781	6.593	8.477	7.842	8.631	9.733	9.503
	Median	172.00	160.00	164.00	174.00	172.00	168.50	170.00
	Minimum	170.0	155.0	150.0	161.0	156.0	152.0	150.0
	Maximum	192.0	171.0	176.0	182.0	180.0	186.0	192.0
BMI (kg/m²)^a	Mean	25.022	28.010	27.067	26.667	26.896	26.981	26.822
	SD	1.9110	1.9242	2.7132	2.9305	2.2335	2.4365	2.3939
	Median	24.230	28.545	27.625	27.080	27.035	27.595	27.410
	Minimum	23.05	24.93	22.16	22.13	24.40	20.80	20.80
	Maximum	27.49	29.78	29.95	29.89	29.83	29.65	29.95

Module 2: rivaroxaban 20 mg QD PO on Days 1 through 6.

^a BMI = Body mass index.

Source: 12-502 study module 2 CSR Table 16

曝露の状況

45 例が治験実施計画書で規定されたリバーロキサバンと **andexanet** 又はプラセボの投与を完了した。

薬物動態

Andexanet の PK

- 血漿中 **andexanet** 濃度はボーラス投与終了後、双指数関数的に低下した。
- **Andexanet** の総曝露量 ($AUC_{0-\infty}$) の平均値は、**andexanet** の用量にほぼ比例して増加した。
- 各コホートで、**andexanet** の $t_{1/2}$ の平均値は 3.91~6.47 hr、CLT の平均値は 4.15~4.58 L/hr であった。
- **Andexanet** の V_{ss} の平均値は用量の増加に伴い減少し、600 bolus コホートで 5.39 L、800/8 × 2 hr コホートで 3.34 L であった。
- **Andexanet** の静脈内投与後、血漿中 **andexanet** 濃度の被験者間変動は比較的小さかった。

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

Day 5（**andexanet** 又はプラセボの投与前日）

- Day 5 のリバーロキサバンの経口投与後、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濃度は双指数関数的に低下した。
- 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濃度の推移及び PK パラメータは **andexanet** 群とプラセボ群で同様であった。
- 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。
- 本治験で得られた PK の結果は、報告されているリバーロキサバンの PK パラメータとほぼ一致しており、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。

Day 6（**andexanet** 又はプラセボの投与日）

Day 6 の血漿中非結合型リバーロキサバン濃度の推移を [Figure 2.7.6.5-1](#) に示す。また、**andexanet** 又はプラセボ投与直前及び直後の血漿中非結合型リバーロキサバン濃度（平均値）を、投与前に対する投与後の低下率と共に [Table 2.7.6.5-2](#) に示す。

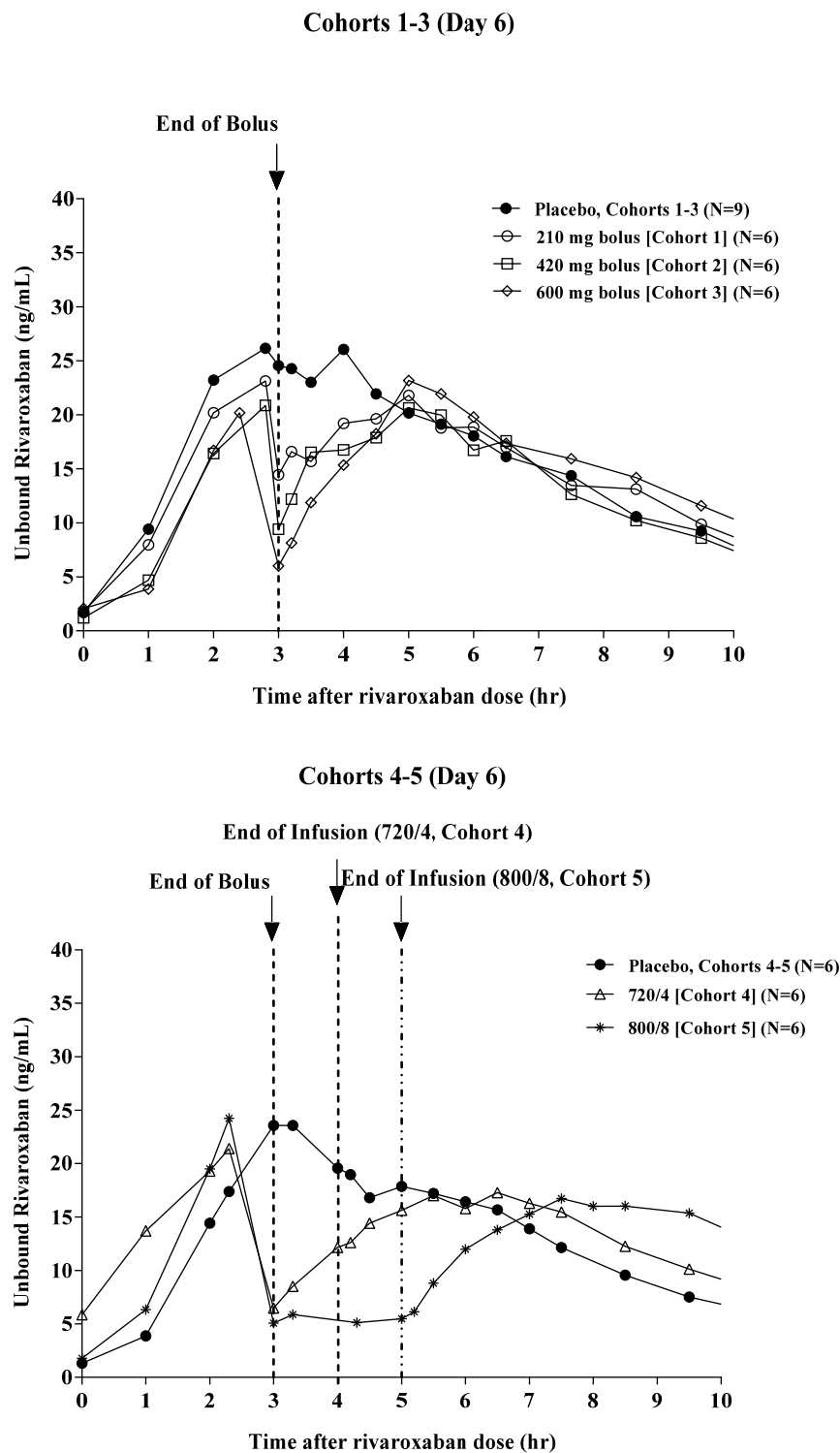
- **Andexanet** の投与後、血漿中非結合型リバーロキサバン濃度は速やかかつ用量依存的に低下した。非結合型リバーロキサバン濃度の低下はボーラス投与終了後 2 分（C3.03）でみられ、ベースライン及びプラセボ群と比較して有意に低下した。一方、総リバーロキサバン濃度（C3.03 及び C_{max} ）は用量依存的に上昇した。
- 800/8 × 2 hr コホートでは、非結合型リバーロキサバン濃度の低下がボーラス投与終了後 3 時間まで持続した。**Andexanet** の投与後、Day 6 のリバーロキサバン投与前値からの非結合型リバーロキサバン濃度の変化量は、ボーラス投与終了後の下記の時点でプラセボ群と比較して統計学的に有意であった ($p < 0.05$)。
 - 210 bolus コホート、420 bolus コホート及び 600 bolus コホート：2~30 分
 - 720/4 × 1 hr コホート：2 分~2 時間（ただし 1.17 時間を除く）
 - 800/8 × 2 hr コホート：2 分~3 時間
- **Andexanet** の投与後、リバーロキサバンの CL/F 及び CLr の両方が、Day 5 及びプラセボ群と

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

比較して用量依存的に減少した。ただし、Day 5 及び Day 6 のリバーロキサバンの尿中排泄率は、コホート間及びコホート内で同程度であった。

Figure 2.7.6.5-1: Day 6 の andexanet 投与前後の非結合型リバーロキサバン濃度



Module 2: rivaroxaban 20 mg QD PO on Days 1 through 6

Note: Andexanet/placebo bolus dose was administered such that it ended 3 hours after the rivaroxaban dose on Day 6.

Source: 12-502 study module 2 CSR Figure 2

2.7.6 個々の試験のまとめ
 アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Table 2.7.6.5-2: Day 6 の andexanet 又はプラセボ投与前後の非結合型リバーロキサバン濃度

Mean ± SD		Andexanet Dose (N = 6/Cohort)					Placebo* (N = 15)
		210 mg bolus	420 mg bolus	600 mg bolus	720/4	800/8	
Unbound Riva-rox aban Conc.	Pre-andexa net /Placebo	23.1 ± 5.59	20.9 ± 7.13	20.2 ± 9.83	22.1 ± 7.38	24.2 ± 8.50	21.8 ± 6.59
	C _{3.03}	14.5 ± 3.06	9.42 ± 2.91	6.02 ± 5.25	7.28 ± 5.68	5.08 ± 3.32	24.3 ± 5.88

Module 2: rivaroxaban 20 mg QD PO from Days 1 to 6

*Pooled placebo from Cohorts 1 through 5

C_{3.03}: Anticoagulant plasma concentration measured 2 minutes after the end of andexanet bolus dose

Note: Concentration values in table are presented as three significant figures; percentages are rounded to nearest whole numbers. Andexanet was administered so that the end of the bolus dose was 3 hours after the rivaroxaban dose on Day 6

Source: 12-502 study module 2 CSR Table 19

薬力学

抗 FXa 活性

Day 6 の抗 FXa 活性の平均値の経時的変化を Figure 2.7.6.5-2 に示す。

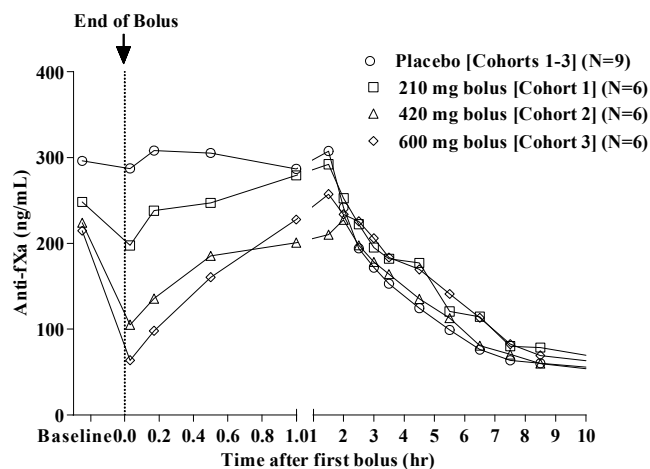
- Andexanet 投与により抗 FXa 活性は速やかに低下し、420 bolus コホート、600 bolus コホート、720/4 × 1 hr コホート及び 800/8 × 2 hr コホートのベースラインからボーラス投与終了後 2 分までの変化量は統計学的に有意であった（対応のある t 検定で $p < 0.05$ ）。一方、プラセボ群ではボーラス投与終了後 2 分で抗 FXa 活性が約 22%上昇した。
- 抗 FXa 活性の低下の程度及び持続時間は、andexanet の用法・用量に依存していた。抗 FXa 活性の低下が最も顕著であったのは 800/8 × 2 hr コホートのボーラス投与終了後 2 分（約 93%）であり、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。
- Andexanet の投与後、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の下記の時点でプラセボ群と比較して統計学的に有意であった（ $p < 0.05$ ）。
 - 210 bolus コホート：2 分
 - 420 bolus コホート及び 600 bolus コホート：2～30 分
 - 720/4 × 1 hr コホート：2 分～1.5 時間（点滴静注終了後 30 分）
 - 800/8 × 2 hr コホート：2 分～3 時間（点滴静注終了後 1 時間）
- 非結合型リバーロキサバン濃度と抗 FXa 活性推移は類似した。

2.7.6 個々の試験のまとめ

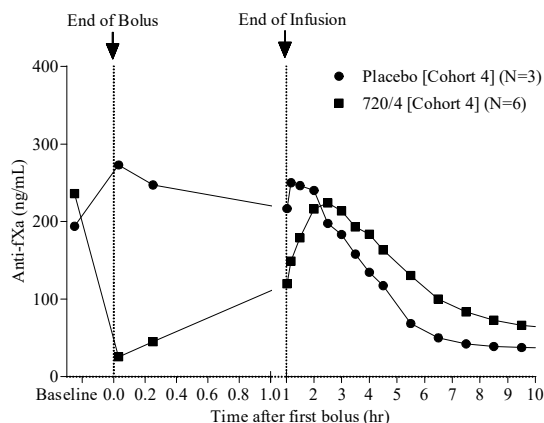
アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Figure 2.7.6.5-2: Day 6 の andexanet 又はプラセボ投与後の抗 FXa 活性の平均値の経時的変化

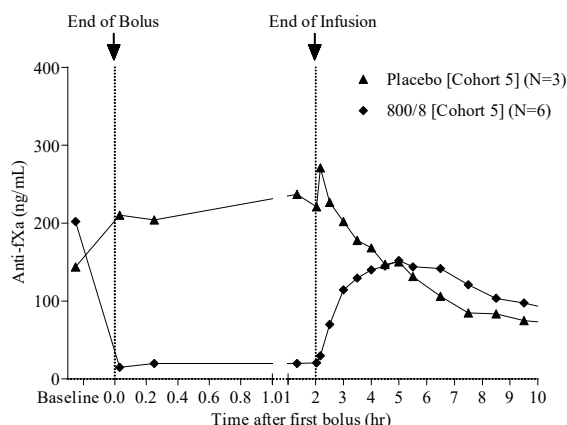
Cohorts 1-3



Cohort 4



Cohort 5



Module 2: rivaroxaban 20 mg QD PO on Days 1 through 6.

“Baseline” is defined as the time immediately prior to andexanet/placebo administration, which was administered such that the bolus dose ended at 3 hours following the rivaroxaban dose on Day 6. Baseline values following 210 mg bolus, 420 mg bolus, 600 mg bolus, 720/4, 800/8 and pooled placebo were 248, 224, 215, 236, 202 and 245 ng/mL, respectively.

Each data point represent mean value. Mean values for placebo groups were manually calculated.

Source: 12-502 study module 2 CSR Figure 4

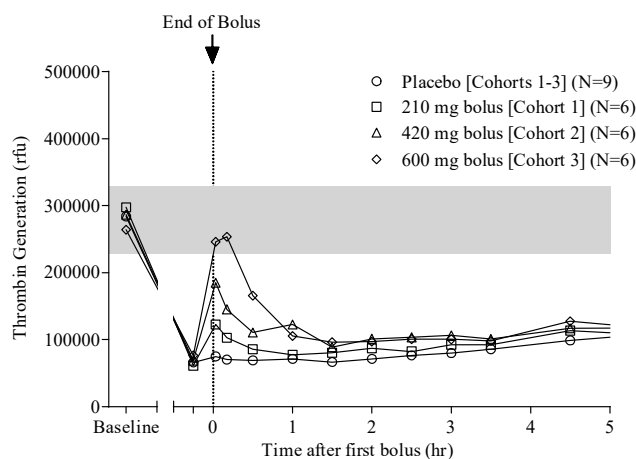
トロンビン産生能

Day 6 のトロンビン産生能の平均値の経時的变化を Figure 2.7.6.5-3 に示す。止血効果の指標として、トロンビン産生能が Day 1 のリバーロキサバン投与前の平均値 - 1SD 以上となることをトロンビン産生能の回復と定義した。

- Andexanet の投与後、速やかな（ボラス投与終了後 2 分）トロンビン産生能の回復傾向が認められた。
- トロンビン産生能の回復の程度及び持続時間は andexanet の用法・用量に依存しており、800/8 × 2 hr コホートではトロンビン産生能の回復が、ボラス投与終了後約 2 時間持続した。
- プラセボ群では、ボラス投与終了後 2 分でトロンビン産生能の回復は認められなかった。プラセボ群でトロンビン産生能の回復が認められたのはボラス投与終了後 1～2 日であった。

Figure 2.7.6.5-3: Day 6 の andexanet 又はプラセボ投与後のトロンビン産生能の平均値の経時的变化

Cohorts 1-3



Cohorts 4

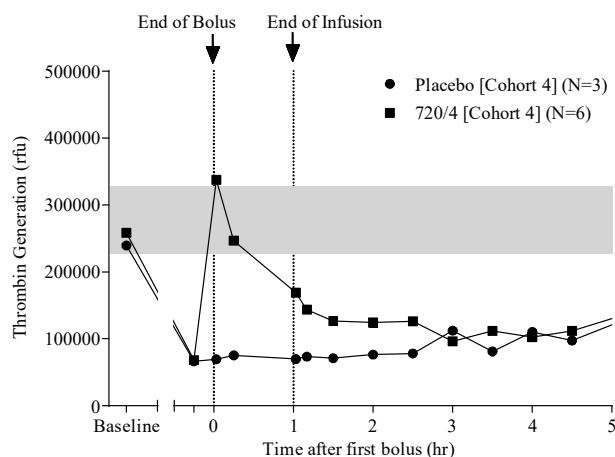
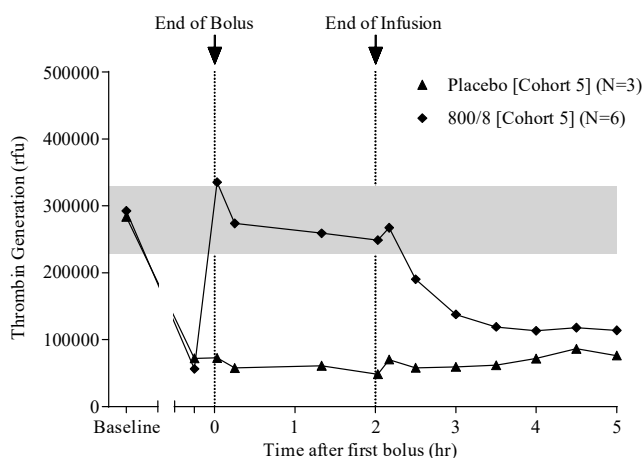


Figure 2.7.6.5-3: Day 6 の andexanet 又は プラセボ投与後の トロンビン産生能の平均値の経時的変化（続き）

Cohorts 5



Module 2: rivaroxaban 20 mg QD PO on Days 1 through 6.

“Baseline” is defined as the time immediately prior to rivaroxaban administration on Day 1 (Mean $\pm$ SD of 278000 $\pm$ 51600 rfu, N = 45).

Shaded region represent Day 1 pre-rivaroxaban (Mean $\pm$ 1SD) values, i.e. 227000 to 330000 rfu.

Andexanet/placebo was administered such that the bolus dose ended at 3 hours following the rivaroxaban dose on Day 6.

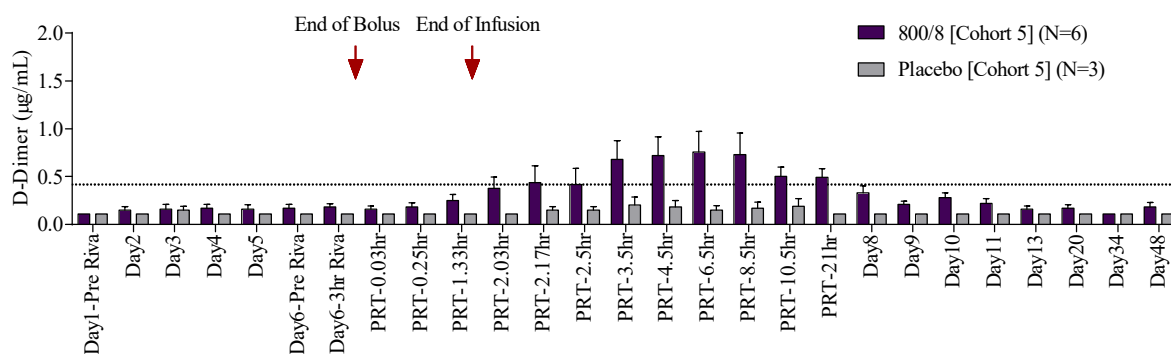
Each data point represent mean value. Mean values for placebo groups were manually calculated.

Source: 12-502 study module 2 CSR Figure 5

フィブリン分解産物（D-ダイマー）

- Andexanet の投与後、D-ダイマーの平均値は Day 1 のリバーロキサバン投与前と比較して用量依存的に増加し、ボラス投与終了後 9 時間以内に最大値に達した。
- Andexanet 群の D-ダイマーの最大値は、600 bolus コホートのボラス投与終了後 8.5 時間でみられた [平均値 (SD) : 0.892 (1.60) $\mu\text{g/mL}$]。ただし、1 例の測定値 (3.75 $\mu\text{g/mL}$) が同コホートの他の 4 例と比較して高値であった。
- Andexanet 群の D-ダイマーの平均値は、andexanet の投与後 48 時間以内に Day 1 のリバーロキサバン投与前値 (Figure 2.7.6.5-4 の点線) 未満へ減少した。プラセボ群の D-ダイマーの平均値は、プラセボ投与後のすべての評価時点で Day 1 のリバーロキサバン投与前値未満で推移した。

Figure 2.7.6.5-4: 800/8 $\times$ 2 hr コホートの Day 48 までの D-ダイマーの平均値の経時的変化



Module 2: rivaroxaban 20 mg QD PO on Days 1 through 6.

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

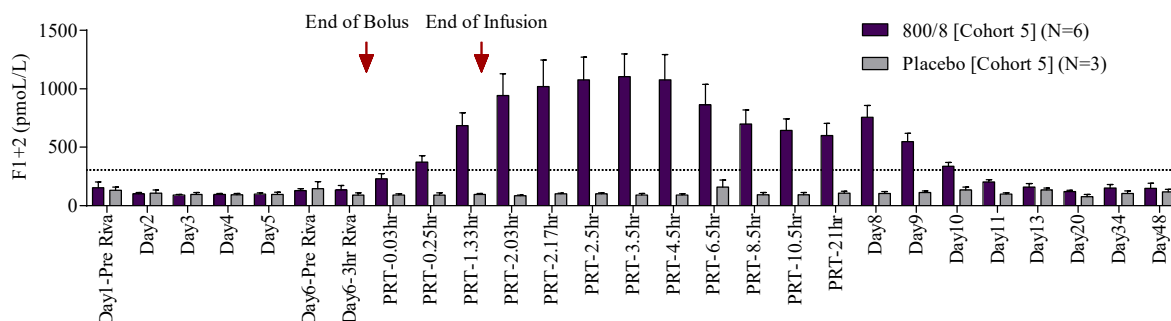
Each data point represent Mean (SEM) value. Dotted line represent Day 1 pre-rivaroxaban (Mean + 2SD) value, i.e. 0.420 µg/mL. PRT: andexanet; Riva: rivaroxaban.

Source: 12-502 study module 2 CSR Figure 7

プロトロンビンフラグメント 1+2

- Andexanet の投与後、F1+2 の平均値は用量依存的に増加し、ボラス投与終了後 48 時間以内に最大値に達した。Andexanet 群の F1+2 の最大値は、800/8 × 2 hr コホートのボラス投与終了後 3.5 時間（点滴静注終了後 1.5 時間）でみられた [平均値 (SD) : 1104 (475) pmol/L]。
- Andexanet 群の F1+2 の平均値は、andexanet の投与後 5 日以内に Day 1 のリバーロキサバン投与前値 (Figure 2.7.6.5-5 の点線) 未満へ減少した。プラセボ群の F1+2 の平均値は、プラセボ投与後のすべての評価時点で Day 1 のリバーロキサバン投与前値未満で推移した。

Figure 2.7.6.5-5: 800/8 × 2 hr コホートの Day 48 までのプロトロンビンフラグメント 1+2 の平均値の経時的変化



Module 2: rivaroxaban 20 mg QD PO on Days 1 through 6.

Each data point represent Mean (SE) value. Dotted line represent Day 1 pre-rivaroxaban (Mean + 2SD) value, i.e. 306 pmol/L. PRT: andexanet; Riva: rivaroxaban.

Source: 12-502 study module 2 CSR Figure 9

TAT

- Andexanet 群の TAT の平均値は、すべてのコホートで Day 1 のリバーロキサバン投与前と比較して増加したが、増加の程度は各コホートで異なった。Andexanet 群の TAT の最大値は、800/8 × 2 hr コホートのボラス投与終了後 2 時間（点滴静注終了時点）でみられた [平均値 (SD) : 22.3 (17.6) µg/L]。
- Andexanet 又はプラセボ投与後のすべての評価時点で、TAT の平均値は Day 1 のリバーロキサバン投与前値以下又は同程度であった。

総 TFPI 及び非結合型 TFPI

- Andexanet 群の総 TFPI 及び非結合型 TFPI の平均値は、すべてのコホートでボラス投与直後に減少したが、用量依存性は認められなかった。
- Andexanet 群の総 TFPI の平均値は、コホート 4 を除き、andexanet 投与後 9.5 時間以内に Day 1 のリバーロキサバン投与前値以上まで回復した。プラセボ群の総 TFPI の平均値は、すべての評価時点でおおむね Day 1 のリバーロキサバン投与前値以上で推移した。

PT、aPTT 及び ACT

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

- Andexanet 群の PT、aPTT 及び ACT の平均値は、すべてのコホートでボーラス投与終了後 2 分に用量依存的に短縮した。600 bolus コホート、720/4 × 1 hr コホート及び 800/8 × 2 hr コホートでは、ボーラス投与終了後 2 分で PT 及び ACT が基準範囲上限（それぞれ 11.6 sec 及び 150 sec）未満まで短縮した。一方、プラセボ群ではこれらのパラメータの短縮はみられなかった。
- Andexanet 群では、PT がベースラインから最大で約 17%短縮した [720/4 × 1 hr コホートのボーラス投与終了後 2 分、平均値 (SD) : 11.57 (0.635) sec]。一方、プラセボ群の PT の平均値は、ボーラス投与終了後 2 分で約 3%延長した [平均値 (SD) : 13.54 (0.642) sec]。
- Andexanet 群の 800/8 × 2 hr コホートで、ボーラス投与終了後 3.5 時間に、aPTT がベースラインから約 16% [平均値 (SD) : 32.8 (3.97) sec] 短縮した。一方、プラセボ群の aPTT の平均値は、ボーラス投与終了後 3.5 時間でベースラインと比較して変化しなかった [約 1%短縮、平均値 (SD) : 35.7 (4.55) sec]。
- Andexanet 群では、ACT がベースラインから最大で約 47%短縮した [720/4 × 1 hr コホートのボーラス投与終了後 2 分、平均値 (SD) : 121.8 (24.00) sec]。一方、プラセボ群の ACT の平均値は、ボーラス投与終了後 2 分で約 6%延長した [平均値 (SD) : 230.9 (30.41) sec]。

PAP

- Andexanet の投与後、PAP の平均値は用量依存的に増加し、その後、投与後 24 時間以内に Day 1 のリバーロキサバン投与前値未満へ回復した。一方、プラセボ群の PAP の平均値は、投与後のすべての評価時点で Day 1 のリバーロキサバン投与前値未満で推移した。

その他のバイオマーカー

- Andexanet の投与と FX、Fg、AT-III、β-TG、sTM、dRVVT、tPA、TAFI 及び PF4 の平均値との間に明らかな関連性はなく、これらのバイオマーカーの変動はプラセボ群と同様であった。

出血時間及び出血量（パンチ生検）

- 皮膚パンチ生検を実施し、リバーロキサバンにより惹起された出血に対する andexanet の作用を探索的に評価した。しかし、リバーロキサバンの投与後に一貫した出血時間の延長又は出血量の増加が認められず、いずれの指標でも andexanet の明らかな影響は認められなかった。

安全性

- 死亡、重篤な有害事象、重度の有害事象、投与中止に至った有害事象、血栓性事象又は大出血イベントはみられなかった。
- 有害事象の発現割合は、andexanet 群 73% (22/30 例) 及びプラセボ群 80% (12/15 例) と同程度であり、いずれの事象にも明らかな用量依存性は認められなかった。
- MedDRA 標準検索式の「出血」に含まれる有害事象の発現割合は、andexanet 群 17% (5/30 例) 及びプラセボ群 33% (5/15 例) であった。主な事象はカテーテル留置部位出血、血管穿刺部位血腫、処置後血腫及び斑状出血であり、これら以外には月経過多がプラセボ群の 1 例に、喀血（記載語：血液を帯びた痰）が andexanet 群の 1 例にそれぞれ発現した。
- 最もよくみられた有害事象は注入に伴う反応であった。発現割合は、andexanet 群 33% (10/30

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

例）及びプラセボ群 7%（1/15 例）であり、andexanet 群の方がプラセボ群よりも高かった。明らかな用量依存性はみられなかった。Andexanet 群の各 1 例に発現した顔の蕁麻疹及び手の冷感に対してそれぞれジフェンヒドラミン及びホットパックが使用され、それ以外の事象は処置を要さなかった。注入に伴う反応を発現した被験者はすべて、規定された治験薬投与を完了した。

- 注入に伴う反応として様々な徴候及び症状が報告されたが、最もよくみられた事象は熱感又は灼熱感、潮紅、不快感/疼痛、冷感及び呼吸困難であった。
- 治験薬の投与中断に至った注入に伴う反応が andexanet 群の 3 例に認められた。これらの事象は軽快し、ボーラス投与再開後に再発は認められなかった。投与中断に至った注入に伴う反応として全身性又は顔面の潮紅が 3 例に共通して認められたが、それ以外に共通する事象はなかった。
- 臨床検査、心電図、バイタルサイン、酸素飽和度、身体所見に関して、andexanet の明らかな影響は認められなかった。
- 抗 andexanet 抗体、抗 FX 抗体又は抗 FXa 抗体はいずれの被験者でも発現しなかった。

上記の結果に基づき、andexanet 210～1760 mg をボーラス投与又はボーラス投与後に点滴静注したときの忍容性は良好であった。

結論

直接作用型 FXa 阻害剤リバーロキサバンを定常状態に達するまで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、用量漸増試験の結果、andexanet が速やかに非結合型リバーロキサバンと結合し、用量依存的に捕捉することで抗凝固作用を無効化し、トロンビン産生能が正常範囲に回復したことにより、止血機構の正常化が示された。

D-ダイマー、F1+2 及び TAT に一過性の用量依存的な増加がみられ、同時に TFPI が減少した。Andexanet 210～1760 mg の忍容性は良好であった。重要な安全性所見は認められず、血栓性事象も認められなかった。

6 12-502 試験モジュール 3（外国人被験者対象、参考資料、モジュール 5.3.4.1-3）

試験の標題：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*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
（*：本モジュールではエノキサパリン）

治験実施施設及び地域：1 施設（米国）

試験期間： モジュール 3 開始日（最初の被験者の登録日）：20 年 月 日

モジュール 3 終了日：20 年 月 日

試験の相：第 2 相

目的

4 種類の直接/間接作用型血液凝固第 Xa 因子（以下、FXa）阻害剤のいずれかを定常状態に達するまで投与された健康被験者を対象に、以下を評価する。

- 1) Andexanet 又はプラセボを 1～3 回連続ボーラス投与又は単回ボーラス投与後に点滴静注したときの安全性及び忍容性を評価する。
- 2) Andexanet 又はプラセボを 1～3 回連続ボーラス投与又は単回ボーラス投与後に点滴静注したときの以下の薬物動態（以下、PK）を評価する。
 - a) Andexanet 又はプラセボの投与前、投与中及び投与後で、使用した直接/間接作用型 FXa 阻害剤の PK（総薬物濃度及び非結合型薬物濃度）を評価する。
 - b) Andexanet の投与中及び投与後で、andexanet の PK を評価する。
- 3) Andexanet 又はプラセボを 1～3 回連続ボーラス投与又は単回ボーラス投与後に点滴静注したときの投与前、投与中及び投与後で、使用した直接/間接作用型 FXa 阻害剤の薬力学（以下、PD）を評価する。
- 4) Andexanet の免疫原性を評価する。

試験デザイン

本治験は、直接作用型 FXa 阻害剤のアピキサバン、リバーロキサバン若しくはエドキサバン又は間接作用型 FXa 阻害剤のエノキサパリンを定常状態に達するまで投与された被験者に、andexanet 又はプラセボを投与する単施設、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照試験であった。

定常状態に達するよう、被験者にエノキサパリン 40 mg を 1 日 1 回 6 日間皮下投与し、Day 6 に「治験薬・併用薬及び投与方法」に示す用量及び製剤の andexanet 又はプラセボを投与した。ボーラス投与はすべて、エノキサパリンの最終投与後 3 時間 [エノキサパリンが最高血漿中濃度（以下、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。

各コホートの被験者数は 9 例とし、割付比 6:3 で andexanet 又はプラセボにランダム化した。各被験者は 1 つの用量・製剤でのみ治験薬の投与を受けることとした。被験者はエノキサパリンの投与開始前日（Day -1）から 13 日間、治験実施施設に入院した。被験者を Day 13 まで入院でフォローした後、Day 48 まで外来でフォローした。

被験者が有害事象以外の理由で治験を早期中止した場合は、被験者を補充することとした。

次の用法・用量への移行は、1 つ前の用量で投与を受けたすべての被験者で入院期間中（andexanet 又はプラセボの投与後 7 日目まで）の安全性データ（有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び心電図）の評価が完了し、6 例以上で特定の PD マーカー [プロトロンビンフラグメ

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

ント 1+2（以下、F1+2）、トロンビン-アンチトロンビン複合体（以下、TAT）及びフィブリン分解産物（以下、D-ダイマー）] の評価が完了してから行った。独立安全性委員会がデータを評価し、次の用法・用量への移行を勧告した。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：約 27 例

解析時：PD 26 例、andexanet の PK 18 例（andexanet 投与例のみ）、エノキサパリンの PK 26 例、andexanet/プラセボの安全性 26 例、エノキサパリンの安全性 27 例

対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

以下の選択基準を満たし、除外基準のいずれにも抵触しない被験者を本治験に登録した。

選択基準

- 1) 18～45 歳の健康な男性又は女性で、所定の避妊法及び生殖制限を遵守することに同意した者。女性は、スクリーニング検査時及びベースラインの血清妊娠検査で陰性が確認できること。
- 2) 治験担当医師の判断で、既往歴、身体所見、心電図及びバイタルサインに臨床的に明らかな異常がない者。臨床検査値については、治験担当医師の判断で臨床的に著しい異常がなく、以下の項目は厳密に基準範囲内であること。
 - a) 血液凝固検査：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）、活性凝固時間（以下、ACT）
 - b) 血液学的検査：ヘマトクリット、ヘモグロビン
 - c) 肝機能検査：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、ALT）（基準範囲下限を下回ってもよいが、基準範囲上限を超えないこと）
- 3) Body mass index（以下、BMI）が 19～30 kg/m² かつ体重が 60 kg 以上の者。
- 4) 治験薬投与前 48 時間以内から入院期間中及び治験終了時来院までアルコールを摂取しないことに同意した者。
- 5) 1 日あたりの喫煙量が紙巻きタバコ 4 本未満（又は同等量：噛みタバコは 1 週あたり 0.5 缶以下、葉巻は 1 日 1 本）であり、入院期間中の禁煙に同意した者。
- 6) 同意説明文書を読んで同意する能力があり、治験審査委員会又は倫理委員会が承認した同意書に署名した者。

除外基準

- 1) 出血の既往歴（家族歴を含む）、症候若しくは危険因子を有する者（例：消化管出血の既往、既知の小嚢状動脈瘤/血管奇形）又はランダム化前 6 ヶ月以内に採取した便検体が潜血陽性を示した者。
- 2) 抗凝固剤、アピキサバン、エノキサパリン、リバーロキサバン又はエドキサバンの投与が禁忌/原則禁忌である者。
- 3) 凝固亢進又は血栓症の既往歴（家族歴を含む）又は危険因子を有する者（例：深部静脈血栓症/肺塞栓症、第 V 因子ライデンキャリアー）。
- 4) 体液量の増加に対する被験者の感受性を高めることが知られている、（治験担当医師の判

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

断で）臨床的に重要な心疾患、内分泌疾患、血液疾患、肝障害、免疫疾患、代謝疾患、泌尿器疾患、肺疾患、神経疾患、皮膚疾患、精神疾患、腎障害、その他の重大な疾患又は状態の既往歴を有する者。

- 5) ランダム化前 30 日以内に処方薬（経口避妊薬/ホルモン補充療法を含む）又は非合法薬物を使用した者。ランダム化前 2 週以内に市販薬（栄養補助食品及びハーブ製品を含む）を使用した者も除外した。
- 6) 治験薬投与前 3 ヶ月以内に大手術、重度の外傷若しくは骨折の既往歴を有する者又は投与後 1 ヶ月以内に手術を予定している者。
- 7) 治験薬投与前 3 ヶ月以内に 500 mL を超える献血を行った者。
- 8) Day -1 の前 30 日以内に他の治験に参加した者、又は当該薬剤の半減期の 5 倍以内に Day -1 が含まれる者。
- 9) Day -1 の乱用薬物スクリーニングで陽性を示した者。
- 10) 薬物（抗凝固剤又は andexanet）の代謝を妨げる可能性がある内科的又は外科的状态にある者。
- 11) いずれかの溶媒成分（トリス、アルギニン、塩酸、ショ糖及びポリソルベート 80）に対してアレルギーを有する者。
- 12) 授乳中の者。
- 13) 被験者の状態又はその治療が治験の実施に影響を及ぼす可能性があるか、被験者の状態が治験に参加することのリスクを増加させる可能性があるとして治験担当医師が判断した者。アルコール症、薬物依存又は乱用、精神疾患、てんかん及び原因不明のブラックアウトが該当するが、これらに限らない。
- 14) 両側の静脈路が十分に確保できない者。

治験薬・併用薬及び投与方法

被験薬、用法及び用量、投与期間

コホート 1 及び 2 : andexanet 注射用製剤（3 mg/mL）、10 mL/バイアル [液剤（英語表記 : original (O)）]

コホート 3 : andexanet 注射用製剤（10 mg/mL）、50 mg/バイアルを注射用滅菌水 4.70 mL で再溶解、5 mL/バイアル [凍結乾燥製剤（英語表記 : lyophilized (L)）]

Andexanet にランダム化された被験者に対して、Day 6 に以下の用量をボラス投与した。ボラス投与はエノキサパリンの最終投与後 3 時間に終了するように実施した。

- コホート 1 : andexanet 210 mg (液剤) を 30 mg/min の速度で 7 分かけてボラス投与 (210 bolus コホート、図表中では 210 mg (O) と表記)
- コホート 2 : andexanet 420 mg (液剤) を 30 mg/min の速度で 14 分かけてボラス投与 (420 bolus コホート、図表中では 420 mg (O) と表記)
- コホート 3 : andexanet 210 mg (凍結乾燥製剤) を 30 mg/min の速度で 7 分かけてボラス投与 (210 (L) bolus コホート、図表中では 210 mg (L) と表記)

対照薬、用法及び用量、投与期間

コホート 1 及び 2 : andexanet 注射用製剤（液剤）の溶媒

コホート 3 : andexanet 注射用製剤（凍結乾燥製剤）の溶媒

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

プラセボにランダム化された被験者に対して、Day 6 に同じコホートの andexanet 投与の被験者に準じた用量及び注入速度でボーラス投与した。ボーラス投与はエノキサパリンの最終投与後 3 時間に終了するよう実施した。

併用薬、用法及び用量、投与期間

エノキサパリンナトリウム注射用製剤 40 mg/0.4 mL 単回投与用シリンジ

Day 1～6 にエノキサパリン 40 mg を 1 日 1 回食後に皮下投与した。最終投与は Day 6 の朝に実施した。

評価項目

薬物動態

血漿中 andexanet 及びエノキサパリンの PK

血漿中 andexanet 濃度測定用の血液検体を Day 6～8 の複数時点で採取し、以下の PK パラメータを算出した。

- C_{max} 、最高血漿中濃度到達時間（以下、 t_{max} ）、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-t} ）、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、 $AUC_{0-\infty}$ ）、終末相の消失半減期（以下、 $t_{1/2}$ ）、全身クリアランス（以下、CLT）、定常状態の分布容積（以下、 V_{ss} ）及び終末相の消失速度定数（以下、 L_z ）

血漿中エノキサパリン濃度測定用の血液検体を Day 1 の投与前、Day 5～8 の複数時点並びに Day 9 及び 10 の各 1 時点で採取し、以下の PK パラメータを算出した。エノキサパリンの血漿中濃度は、Rotachrom 測定法を用いて抗 FXa 活性として測定した。

- C_{max} 、ボーラス投与終了後 2 分の血漿中濃度（C3.03）、 t_{max} 、 AUC_{0-t} 、1 投与間隔（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（ AUC_{τ} 又は AUC_{0-24} ）、 $t_{1/2}$ 及び L_z

Andexanet 及びエノキサパリンの血漿中 PK パラメータは、血漿中濃度時間曲線又は抗 FXa 活性時間曲線に基づき、実際の採血時間を用いて、ノンコンパートメント解析により算出した。算出には [] () を用いた。

尿中 andexanet の PK

尿中 andexanet 濃度測定用の尿検体を Day 1 の投与前及び Day 5～9(蓄尿期間:6～12 時間ごと)に採取した。尿中 andexanet 濃度は、いずれの被験者もすべての蓄尿期間で定量下限未満であったため、PK パラメータを算出しなかった。エノキサパリンについては濃度測定用の尿検体を採取したが、測定は実施しなかった。

薬力学

抗凝固作用の無効化を評価するために、PD マーカー（抗 FXa 活性及びトロンビン産生能）測定用の血液検体を経時的に採取した。トロンビン産生能は、組織因子誘発性トロンビン産生能（単位：rfu）として測定した。また、凝固促進又は抗凝固活性に関する以下の PD マーカーも経時的に評価した。

- D-ダイマー、F1+2、TAT、総組織因子経路インヒビター（以下、TFPI）*及び非結合型 TFPI*

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

PT、aPTT、ACT、血液凝固第 X 因子（以下、FX）*、フィブリノーゲン（以下、Fg）*、アンチトロンビン III（以下、AT-III）*、希釈ラッセル蛇毒凝固時間（以下、dRVVT）、組織プラスミノゲン活性化因子（以下、tPA）、プラスミン・ $\alpha 2$ -アンチプラスミン複合体（以下、PAP）、トロンビン活性化線溶阻害因子（以下、TAFI）、 β -トロンボグロブリン（以下、 β -TG）、血小板第 4 因子（以下、PF4）及び可溶性トロンボモジュリン（以下、sTM）

*：抗原量として測定

また、andexanet が出血パラメータに及ぼす影響を探索的に評価するため、標準的な 5 mm の皮膚パンチ生検を実施し、出血時間及び出血量を測定した。

安全性

安全性評価項目は、バイタルサイン、酸素飽和度、身体所見、静脈血栓塞栓症の臨床的評価、12 誘導心電図、有害事象、臨床検査〔血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査並びに抗体検査（抗 andexanet 抗体、抗 FX 抗体及び抗 FXa 抗体）〕とした。

なお、Infusion reaction は、投与中又は投与直後に発現し、治験担当医師により因果関係が否定されない有害事象で、「infusion related reaction - XX」（XX は症状又は徴候）と報告された事象とし、国際医薬用語集（以下、MedDRA）基本語「注入に伴う反応」と読み替えた。

統計手法

被験者数の設定

治験全体（4 種類のモジュール）で最大 144 例（治験実施計画書の改訂により、後に 162 例に変更）の登録を計画した。各モジュールの被験者数及び andexanet 投与とプラセボ投与の割付比は、臨床的判断に基づき、本治験と同種の治験で一般的なものを設定した。本モジュールには約 27 例を登録することとした。

薬物動態

血漿中濃度及び PK パラメータについて、コホートごとに記述統計量〔被験者数、算術平均値、標準偏差（以下、SD）、標準誤差、最小値、最大値、中央値及び変動係数（以下、CV(%)）〕を算出した。AUC 及び C_{max} では幾何平均値及び幾何 CV(%) も求めた。また、血漿中濃度について、算術平均値の推移図、コホートごとのスパゲッティプロット（全被験者の濃度推移を 1 枚にプロットした図）及び被験者ごとの推移図を作成した（スパゲッティプロットは片対数スケールのみ、それ以外は通常スケール及び片対数スケール）。

薬力学

各コホートで時点ごとに各 PD マーカーの記述統計量〔被験者数、算術平均値、SD、標準誤差、最小値、最大値、中央値及び CV(%)〕を算出した。カテゴリカル変数については頻度を集計した。プラセボ群の被験者のデータはすべて併合した。PD データはベースライン値で標準化し、ベースラインからの変化率又はベースラインに対する比 (%) で表示した。特に断らない限り、andexanet 又はプラセボ投与後の PD 評価では、ベースラインを Day 6 の andexanet 又はプラセボ投与直前の値と定義した。

Day 6 の andexanet 又はプラセボの投与前及び投与後に、抗 FXa 活性を群間で比較し、トロンビン産生能を群内及び群間で比較した。群内比較には、対応のある t 検定を用いた。群間比較では、

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

投与群（andexanet 及びプラセボ）を 2 値変数、Day 6 の投与前値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）を用いて、最小二乗平均値の差及び p 値を示した。

安全性

安全性の数値データ（バイタルサイン、酸素飽和度、心電図パラメータ及び臨床検査）のうち連続変数については、記述統計量（被験者数、平均値、SD、中央値、最小値、第 1 四分位点、第 3 四分位点及び最大値）を示した。カテゴリーカル変数については頻度及び割合を示した。プラセボ群の被験者のデータはすべて併合した。既往歴、身体所見、静脈血栓塞栓症に対する Wells スコア及び併用薬は一覧にのみ示した。

報告された有害事象名を MedDRA Version 15.0 の器官別大分類及び基本語を用いて分類し、発現例数及び発現割合を andexanet の各投与群、andexanet 群全体及びプラセボ群全体について要約した。なお、特に断らない限り、本文書では andexanet 又はプラセボの投与開始後に発現した有害事象を示す。

結果

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

本モジュールでは 27 例がランダム化され、エノキサパリンの投与を受けた。このうち、18 例が andexanet、8 例がプラセボの投与を受けた。プラセボにランダム化された 1 例は、プラセボの投与前に有害事象のため治験を中止した。Andexanet 又はプラセボの投与を受けた 26 例すべてが治験を完了した。

エノキサパリンの投与を受けた 27 例すべてをエノキサパリンの安全性の解析に採用した。Andexanet 又はプラセボの投与を受けた 26 例すべてを PD、エノキサパリンの PK 及び andexanet 又はプラセボの安全性の解析に採用し、andexanet の投与を受けた 18 例すべてを andexanet の PK の解析に採用した。

各コホートの人口統計学的特性を [Table 2.7.6.6-1](#) に示す。

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Table 2.7.6.6-1: 各コホートの人口統計学的特性

Trait	Cohort	Andexanet Dose			Placebo	Overall
		210 mg (O)	420 mg (O)	210 mg (L)		
	N	6	6	6	9	27
Gender	Female	2 (33%)	0 (0%)	3 (50%)	5 (56%)	10 (37%)
	Male	4 (67%)	6 (100%)	3 (50%)	4 (44%)	17 (63%)
Race	Black or African American	0 (0%)	1 (17%)	1 (17%)	0 (0%)	2 (7%)
	White	6 (100%)	5 (83%)	5 (83%)	9 (100%)	25 (93%)
Ethnicity	Hispanic or Latino	6 (100%)	4 (67%)	5 (83%)	8 (89%)	23 (85%)
	Not Hispanic or Latino	0 (0%)	2 (33%)	1 (17%)	1 (11%)	4 (15%)
Age (yrs)	Mean	33.2	32.5	35.7	33.7	33.7
	SD	8.30	5.09	8.66	5.59	6.60
	Median	32.0	32.0	39.0	34.0	34.0
	Minimum	21	27	21	24	21
	Maximum	43	38	45	40	45
Weight (kg)	Mean	71.4	82.0	75.5	73.0	75.2
	SD	7.61	7.63	12.82	6.77	9.16
	Median	71.5	82.3	75.4	71.0	76.1
	Minimum	63	71	62	63	62
	Maximum	83	92	91	86	92
Height (cm)	Mean	167.83	176.50	163.33	167.11	168.52
	SD	5.707	11.095	11.673	8.343	9.963
	Median	167.50	175.00	162.50	170.00	170.00
	Minimum	159.0	162.0	149.0	156.0	149.0
	Maximum	176.0	195.0	179.0	181.0	195.0

2.7.6 個々の試験のまとめ
アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Table 2.7.6.6-1: 各コホートの人口統計学的特性

Trait	Cohort	Andexanet Dose			Placebo	Overall
		210 mg (O)	420 mg (O)	210 mg (L)		
	N	6	6	6	9	27
BMI (kg/m ²)	Mean	25.413	26.445	28.135	26.148	26.492
	SD	2.7362	3.2399	1.3458	2.2124	2.4991
	Median	25.530	26.870	28.530	26.040	26.280
	Minimum	20.58	21.54	25.69	23.23	20.58
	Maximum	28.28	29.62	29.41	29.61	29.62

Module 3: enoxaparin 40 mg SC QD on Days 1 through 6; O: original; L: lyophilized; BMI = Body mass index.
Source: 12-502 study module 3 CSR Table 15

曝露の状況

27 例が治験実施計画書で規定されたエノキサパリンの投与を完了し、このうち 26 例が andexanet 又はプラセボの投与を完了した。プラセボ群にランダム化された 1 例は有害事象のため治験を中止し、プラセボの投与を受けなかった。

薬物動態

Andexanet の PK

- 血漿中 andexanet 濃度はボーラス投与終了後、双指数関数的に低下した。
- Andexanet の PK は、液剤（210 bolus コホート）と凍結乾燥製剤（210 (L) bolus コホート）で同様であった。
- Andexanet の曝露量（ $C_{\max}$ 及び AUC）の平均値は、andexanet の用量増加に伴って増加した。
- Andexanet の V_{ss} 及び CLT の平均値は、用量又は製剤によらず同程度であった。
- 尿中 andexanet 濃度は、いずれの被験者もすべての蓄尿期間で定量下限未満であった。

エノキサパリンの PK

Day 5（andexanet 又はプラセボの投与前日）

- Day 5 のエノキサパリンの PK（抗 FXa 活性として測定）は、過去に報告されている定常状態のエノキサパリンの PK とほぼ一致していた。
- Day 5 のエノキサパリンの皮下投与後、血漿中抗 FXa 活性は単一指数関数的に低下した。
- 抗 FXa 活性の平均値の推移は andexanet 群とプラセボ群で同様であった。
- $C_{\max}$ 、AUC などの PK パラメータは、すべてのコホートで同程度であった。
- $t_{\max}$ の中央値は 2.50～3.00 hr であった。

Day 6（andexanet 又はプラセボの投与日）

- エノキサパリンの PK は Rotachrom 測定法を用いて抗 FXa 活性として評価した。この測定法では検体を高倍率で希釈する必要があるため、低値となる Day 6 の抗 FXa 活性を正確に定量するのに適さず、Day 6 のエノキサパリンの PK を解釈することができなかった。なお、抗 FXa 活性の PD 評価には、検体の希釈が最小限となるように調整した測定法を用いた。

薬力学

抗 FXa 活性

Day 6 の抗 FXa 活性の平均値の経時的変化を [Figure 2.7.6.6-1](#) に示す。

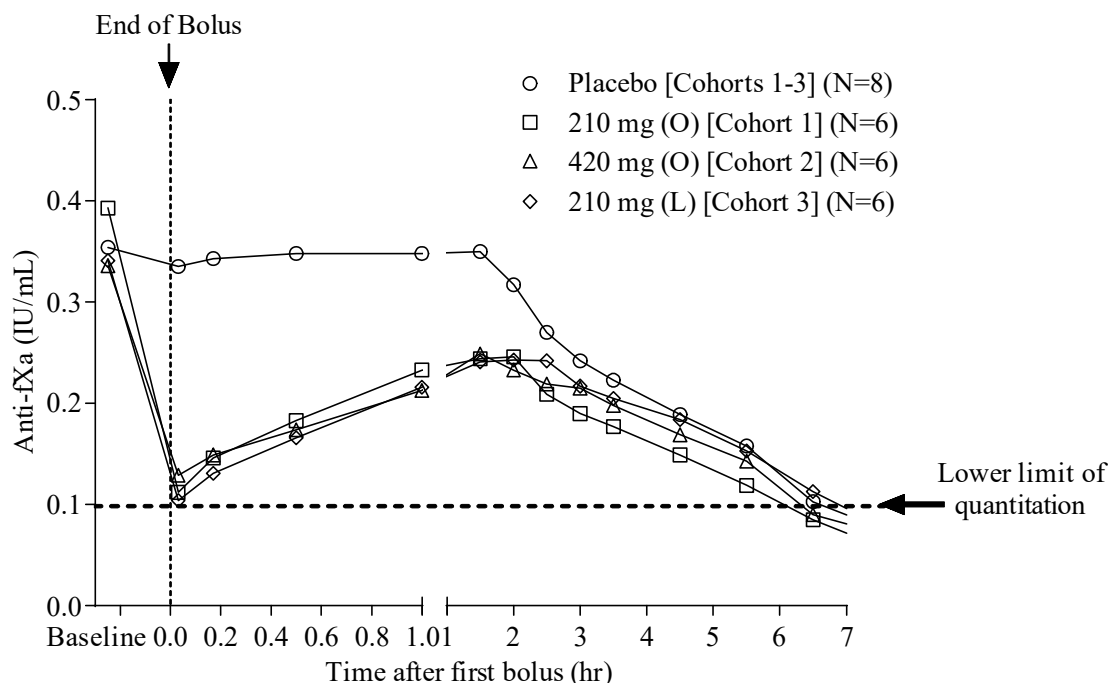
- Andexanet 投与により抗 FXa 活性は速やかに低下し（最大約 70%）、いずれのコホートでもベースラインからボーラス投与終了後 2 分までの変化量は統計学的に有意であった（対応のある t 検定で $p < 0.05$ ）。
- Andexanet 群ではボーラス投与終了後 2 分の抗 FXa 活性の平均値は 0.104～0.129 IU/mL であり、定量下限（0.100 IU/mL）に近かった。一方、プラセボ群ではボーラス投与終了後 2 分の抗 FXa 活性の平均値は 0.335 IU/mL であり、ベースラインの 0.354 IU/mL からほぼ変化しなかった。
- 用量間又は製剤間で、抗 FXa 活性に明らかな差は認められなかった。
- Andexanet の投与後、抗 FXa 活性のベースラインからの低下は、210 bolus コホートではボー

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

ラス投与終了後 3.5 時間まで、420 bolus コホート及び 210 (L) bolus コホートではボーラス投与終了後 2 時間まで、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 2.7.6.6-1: Day 6 の andexanet 又はプラセボ投与後の抗 FXa 活性の平均値の経時的変化



Module 3: enoxaparin 40 mg SC QD on Days 1 through 6. “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. O: original; L: lyophilized.

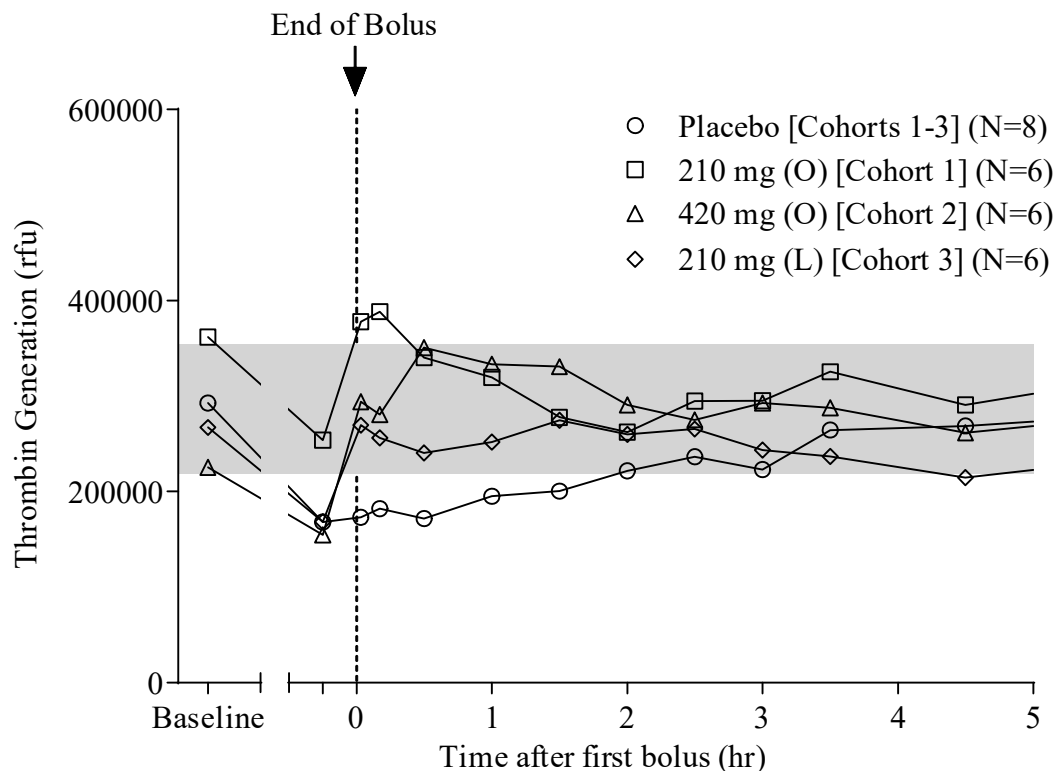
Source: 12-502 study module 3 CSR Figure 2

トロンビン産生能

Day 6 のトロンビン産生能の平均値の経時的変化を Figure 2.7.6.6-2 に示す。止血効果の指標として、トロンビン産生能が Day 1 のエノキサパリン投与前の平均値 - 1SD 以上となることをトロンビン産生能の回復と定義した。

- Andexanet の投与後、エノキサパリンにより低下していたトロンビン産生能が是正され、速やかな（ボーラス投与終了後 2 分）トロンビン産生能の回復がみられた。
- Andexanet 群のトロンビン産生能の平均値は、いずれのコホートでもボーラス投与終了後のほぼすべての時点で回復の基準を上回った。
- プラセボ群ではボーラス投与終了後 2 分でトロンビン産生能の回復は認められなかった。プラセボ群でトロンビン産生能の回復が認められたのはボーラス投与終了後 2 時間であった。

Figure 2.7.6.6-2: Day 6 の andexanet 又はプラセボ投与後のトロンビン産生能の平均値の経時的变化



Module 3: enoxaparin 40 mg SC QD on Days 1 through 6. “Baseline” is defined as the time immediately prior to enoxaparin administration on Day 1 (Mean ± SD of 287562 ± 68957 rfu, N = 27). Day 1 Mean ± SD baseline value (prior to enoxaparin) was manually calculated using individual subject data enrolled in this module.

Shaded region represents Day 1 pre-enoxaparin (Mean ± 1SD) values, i.e. 218605 to 356519 rfu.

Andexanet/placebo was administered such that the bolus dose ended at 3 hours following the enoxaparin dose on Day 6. Each data point represents mean value. Mean values for placebo groups were manually calculated.

O: original; L: lyophilized.

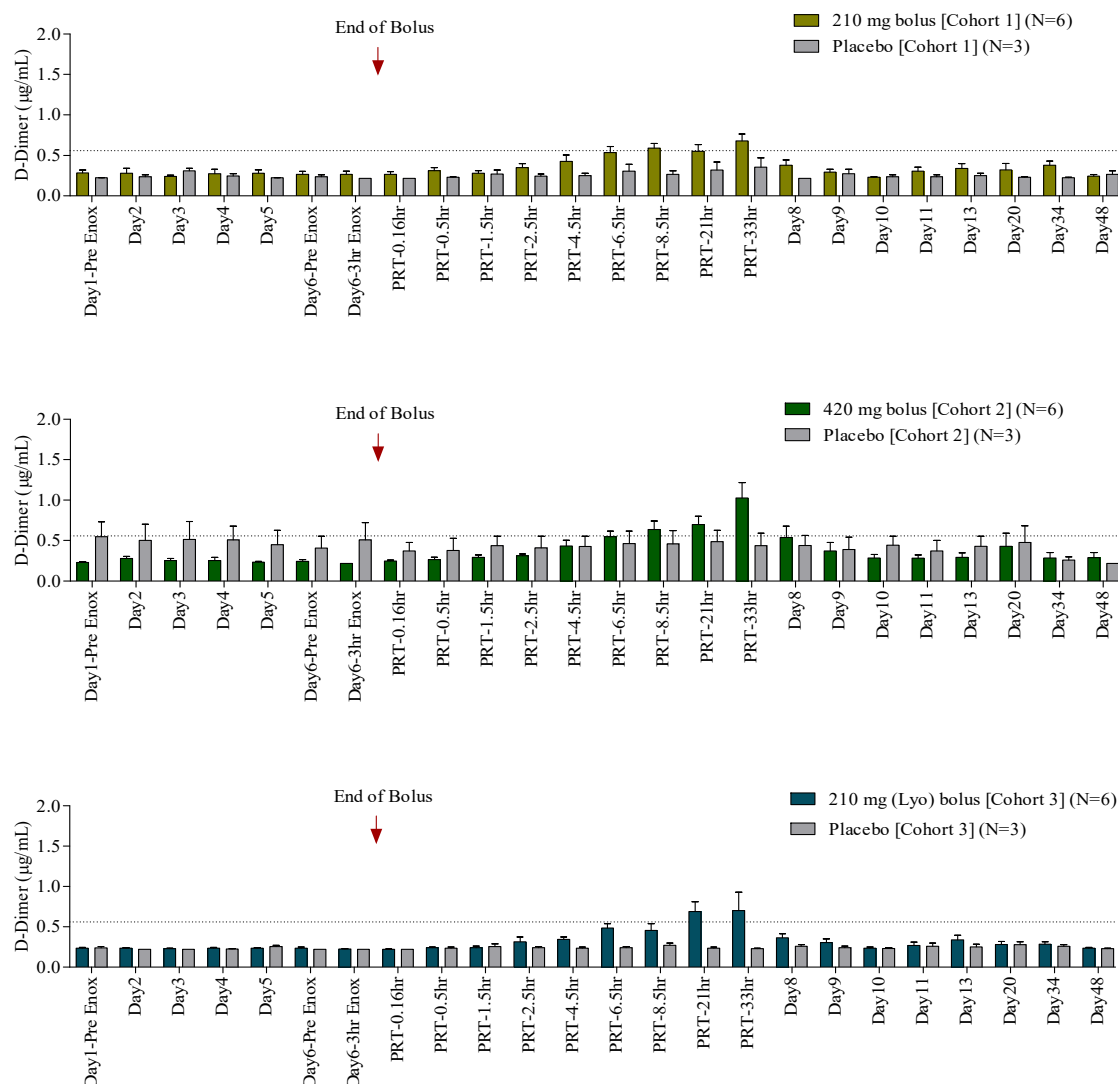
Source: 12-502 study module 3 CSR Figure 3

フィブリン分解産物（D-ダイマー）

各コホートについて、Day 48（andexanet 又はプラセボの投与後 42 日目）までの D-ダイマーの平均値の経時的变化を Figure 2.7.6.6-3 に示す。

- Andexanet の投与後、D-ダイマーの平均値は Day 1 のエノキサパリン投与前と比較して増加し、ボーラス投与終了後 33 時間で最大値に達した。D-ダイマーの増加に明らかな用量依存性はみられなかった。
- Andexanet 群の D-ダイマーの最大値は、420 bolus コホートのボーラス投与終了後 33 時間でみられた [平均値 (SD) : 1.028 (0.4602) µg/mL]。
- Andexanet 群の D-ダイマーの平均値は、andexanet の投与後 2 日以内 (Day 8 まで) に Day 1 のエノキサパリン投与前値 (Figure 2.7.6.6-3 の点線) 未満へ減少した。プラセボ群の D-ダイマーの平均値は、プラセボ投与後のすべての評価時点で Day 1 のエノキサパリン投与前値未満で推移した。

Figure 2.7.6.6-3: Day 48 までの D-ダイマーの平均値の経時的変化



Module 3: enoxaparin 40 mg SC QD on Days 1 through 6.

Each data point represents Mean (SEM) value. Mean (SEM) values for each placebo group were manually calculated. Day 1 pre-enoxaparin D-dimer value was 0.278 ± 0.140 µg/mL (Mean $\pm$ SD, N = 27). Day 1 Mean $\pm$ SD baseline value (prior to enoxaparin) was manually calculated using individual subject data enrolled in this module. Dotted line represents Day 1 pre-enoxaparin (Mean + 2SD) value, i.e. 0.558 µg/mL. PRT: andexanet; Enox: enoxaparin; O: original; L: lyophilized

Source: 12-502 study module 3 CSR Figure 4

プロトンビンフラグメント 1+2

各コホートについて、Day 48（andexanet 又はプラセボの投与後 42 日目）までの F1+2 の平均値の経時的変化を Figure 2.7.6.6-4 に示す。

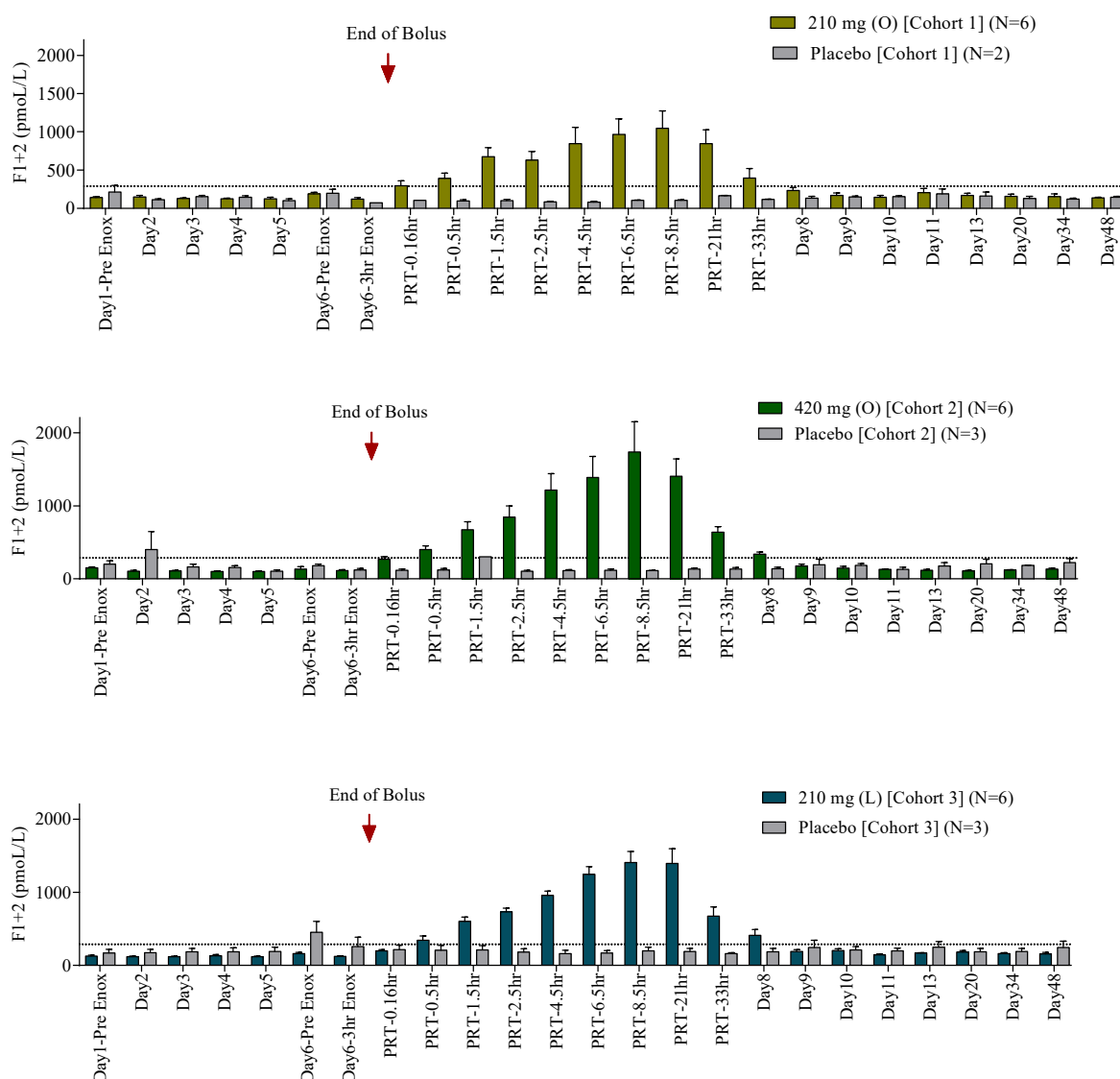
- Andexanet の投与後、F1+2 の平均値は Day 1 のエノキサパリン投与前と比較して増加し、ボース投与終了後 8.5 時間で最大値に達した。F1+2 の増加に明らかな用量依存性はみられなかった。
- Andexanet 群の F1+2 の最大値は、420 bolus コホートのボース投与終了後 8.5 時間でみられた [平均値 (SD) : 1740 (1020) pmol/L]。
- Andexanet の F1+2 の平均値は、andexanet の投与後 3 日以内 (Day 9 まで) に、Day 1 のエノキサパリン投与前値 (Figure 2.7.6.6-4 の点線) 未満へ減少した。プラセボ群の F1+2 の平均値

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

は、プラセボ投与後のすべての評価時点で Day 1 のエノキサパリン投与前値未満で推移した。

Figure 2.7.6.6-4: Day 48 までのプロトロンビンフラグメント 1+2 の平均値の経時的変化



Module 3: enoxaparin 40 mg SC QD on Days 1 through 6.

Each data point represents Mean (SEM) value. Mean (SEM) values for each placebo group were manually calculated. Day 1 pre-enoxaparin F1+2 value was 159 ± 65.8 pmol/L (Mean $\pm$ SD, N = 26). Day 1 Mean $\pm$ SD baseline value (prior to enoxaparin) was manually calculated using individual subject data enrolled in this module. Dotted line represents Day 1 pre-enoxaparin (Mean + 2SD) value, i.e. 290.7 pmol/L. PRT: andexanet; Enox: enoxaparin; O: original; L: lyophilized

Source: 12-502 study module 3 CSR Figure 5

TAT

- Day 1～48 で、TAT の平均値に経時的な変動がみられたが、明らかな用量依存性はみられなかった。
- Andexanet 群の TAT の平均値は、すべてのコホートで andexanet の投与後 24 時間以内に Day 1 のエノキサパリン投与前と比較して増加し、その後、24～48 時間以内（Day 7～8 まで）にプ

ラセボ群と同程度まで減少した。

- Andexanet 群の TAT の最大値は、210 bolus コホートのボーラス投与終了後 10 分でみられた [平均値 (SD) : 20.2 (18.6) $\mu\text{g/L}$]。ただし、1 例の測定値 (55.6 $\mu\text{g/L}$) が同コホートの他の 5 例 [平均値 (SD) : 13.2 (7.60) $\mu\text{g/L}$] と比較して高値であった。
- Andexanet 又はプラセボの投与後、TAT の平均値はほとんどの評価時点で Day 1 のエノキサパリン投与前値以下又は同程度であった。

総 TFPI 及び非結合型 TFPI

- 総 TFPI 及び非結合型 TFPI は、エノキサパリンの投与後 (Day 5 の投与後 3 時間及び Day 6 の andexanet 又はプラセボ投与前)、Day 1 のエノキサパリン投与前と比較して約 2~3 倍に増加した。
- Andexanet 群の総 TFPI 及び非結合型 TFPI の平均値は、すべてのコホートで投与後速やかに (ボーラス投与終了後 2 分) 減少したが、減少の程度に用量依存性はみられなかった。
- Andexanet 群の総 TFPI の平均値は、すべてのコホートでボーラス投与終了後 48 時間以内 (Day 8 まで) に Day 1 のエノキサパリン投与前値と同程度まで回復した。
- Andexanet 又はプラセボの投与後、総 TFPI の平均値はすべての評価時点で Day 1 のエノキサパリン投与前値を超えていた。

その他のバイオマーカー

- Andexanet の投与と PT、aPTT、ACT、FX、Fg、AT-III、 β -TG、sTM、dRVVT、tPA、PAP、TAFI 及び PF4 の平均値との間に明らかな関連性はなく、これらのバイオマーカーの変動はプラセボ群と同様であった。

出血時間及び出血量 (パンチ生検)

- 皮膚パンチ生検を実施し、エノキサパリンにより惹起された出血に対する andexanet の作用を探索的に評価した。皮膚パンチ生検後、420 bolus コホートでは andexanet の投与により出血時間が短縮し、他のコホートでも出血時間の短縮傾向がみられた。
- エノキサパリンの投与後に一貫した出血量の増加が認められなかったため、いずれのコホートでも andexanet 投与による出血量の減少は認められなかった。

安全性

- 死亡、重篤な有害事象、重度の有害事象、血栓性事象又は大出血イベントはみられなかった。
- プラセボにランダム化された 1 例が、Day 4 に中等度の有害事象 (斑状丘疹状皮疹) を発現し、治験を中止した。この被験者はエノキサパリンの投与を完了したが、プラセボのボーラス投与を受けなかった。
- 有害事象の発現割合は、andexanet 群 72% (13/18 例) 及びプラセボ群 63% (5/8 例) と同程度であった。全体及び基本語別で、有害事象の発現割合に用量依存性は認められなかった。
- MedDRA 標準検索式の「出血」に含まれる有害事象の発現割合は、andexanet 群 22% (4/18 例) 及びプラセボ群 13% (1/8 例) であった。事象の内訳は、処置後血腫 (生検部位の斑状出血)、処置後出血、不正子宮出血及び鼻出血であった。プラセボ群の被験者に発現した中等度の処置後出血 (パンチ生検部位の出血) を除き、重症度はいずれも軽度であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

- Andexanet 群で最もよくみられた有害事象は、注入に伴う反応及び処置後局所反応（各 22%、4/18 例）であった。
- 有害事象の重症度は、ほとんどが軽度であった。中等度の有害事象は andexanet 群の 1 例及びプラセボ群の 2 例のみに発現した。Andexanet との因果関係が否定できない中等度の有害事象は認められなかった。
- 注入に伴う反応の発現割合は、andexanet 群 22%（4/18 例）及びプラセボ群で 0%（0/8 例）であり、andexanet 群の方がプラセボ群よりも高かった。重症度はいずれも軽度であり、用量依存性はみられず、すべての被験者が治験薬の投与を完了した。処置を要した注入に伴う反応は 1 件のみであり、側頭部痛に対し、氷嚢による処置が行われた。
- 注入に伴う反応として様々な徴候及び症状が報告された。複数の被験者にみられた症状はなく、発現した事象は、接触時熱感、動悸感、味覚異常（ゴムのような味）、胸部圧迫感、不安、呼吸困難、顔面潮紅、冷感、手の接触時冷感、手の蒼白、圧迫感（咽喉）、孤立性咳嗽、冷湿（前頭部）、膨疹（左こめかみ）、熱感（頭部）、熱感（首後部）及び側頭部痛が各 1 件であった。
- 注入に伴う反応のため、andexanet 群の 1 例が治験薬の投与速度を減速し、その後投与を 4.5 分間中断した。ボーラス投与再開時点で顔面潮紅、手の接触時冷感及び手の蒼白が持続しており、投与再開後に新たに冷湿（前頭部）及び膨疹（左こめかみ）が発現した。いずれの事象も発現から 45 分以内に消失し、当該被験者は減速した投与速度で投与を完了した。
- Day 6 のエノキサパリン投与前に、ビリルビンの上昇を伴わない、一過性で非症候性のトランスアミナーゼの軽度上昇（正常範囲上限の 2 倍未満）がみられた（ALT：10/27 例、AST：6/27 例）。
- 臨床検査、心電図、バイタルサイン、身体所見に関して、andexanet の明らかな影響は認められなかった。
- 抗 FX 抗体及び抗 FXa 抗体はいずれの被験者でも発現しなかった。低～中抗体価の抗 andexanet 抗体が andexanet 群の 4/18 例に認められたが、中和活性は認められなかった。

上記の結果に基づき、andexanet 210 及び 420 mg をボーラス投与したときの忍容性は良好であった。

結論

間接作用型 FXa 阻害剤エノキサパリンを定常状態に達するまで皮下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、用量漸増試験の結果、andexanet がエノキサパリンの抗凝固作用を速やかかつ用量非依存的に無効化し、トロンビン産生能が正常範囲に回復したことにより、止血機構の正常化が示された。

D-ダイマー、F1+2 及び TAT に一過性の用量非依存的な増加がみられ、同時に TFPI が減少した。Andexanet 210 及び 420 mg ボーラス投与の忍容性は良好であった。重要な安全性所見は認められず、血栓性事象も認められなかった。

7 12-502 試験モジュール 4（外国人被験者対象、参考資料、モジュール 5.3.4.1-4）

試験の標題：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*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

（*：本モジュールではエドキサバン）

治験実施施設及び地域：1 施設（米国）

試験期間： モジュール 4 開始日（最初の被験者の登録日）：20 年 月 日

モジュール 4 終了日：2015 年 月 日

試験の相：第 2 相

目的

4 種類の直接/間接作用型血液凝固第 Xa 因子（以下、FXa）阻害剤のいずれかを定常状態に達するまで投与された健康被験者を対象に、以下を評価する。

- 1) Andexanet 又はプラセボを 1～3 回連続ボーラス投与又は単回ボーラス投与後に点滴静注したときの安全性及び忍容性を評価する。
- 2) Andexanet 又はプラセボを 1～3 回連続ボーラス投与又は単回ボーラス投与後に点滴静注したときの以下の薬物動態（以下、PK）を評価する。
 - a) Andexanet 又はプラセボの投与前、投与中及び投与後で、使用した直接/間接作用型 FXa 阻害剤の PK（総薬物濃度及び非結合型薬物濃度）を評価する。
 - b) Andexanet の投与中及び投与後で、andexanet の PK を評価する。
- 3) Andexanet 又はプラセボを 1～3 回連続ボーラス投与又は単回ボーラス投与後に点滴静注したときの投与前、投与中及び投与後で、使用した直接/間接作用型 FXa 阻害剤の薬力学（以下、PD）を評価する。
- 4) Andexanet の免疫原性を評価する。

試験デザイン

本治験は、直接作用型 FXa 阻害剤のアピキサバン、リバーロキサバン若しくはエドキサバン又は間接作用型 FXa 阻害剤のエノキサパリンを定常状態に達するまで投与された被験者に、andexanet 又はプラセボを投与する単施設、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照試験であった。

定常状態に達するよう、被験者にエドキサバン 60 mg を 1 日 1 回 6 日間経口投与し、Day 6 に「治験薬・併用薬及び投与方法」に示す用法・用量で andexanet 又はプラセボを投与した。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。

各コホートの被験者数は 9 例とし、割付比 6:3 で andexanet 又はプラセボにランダム化した。各被験者は 1 つの用法・用量でのみ治験薬の投与を受けることとした。被験者はエドキサバンの投与開始前日（Day -1）から 13 日間、治験実施施設に入院した。被験者を Day 13 まで入院でフォローした後、Day 48 まで外来でフォローした。

被験者が有害事象以外の理由で治験を早期中止した場合は、被験者を補充することとした。

次の用法・用量への移行は、1 つ前の用法・用量で投与を受けたすべての被験者で入院期間中（andexanet 又はプラセボの投与後 7 日目まで）の安全性データ（有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び心電図）の評価が完了し、6 例以上で特定の PD マーカー [プロトロンビンフラグメ

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

ント 1+2（以下、F1+2）、トロンビン-アンチトロンビン複合体（以下、TAT）及びフィブリン分解産物（以下、D-ダイマー）の評価が完了してから行った。独立安全性委員会がデータを評価し、次の用法・用量への移行を勧告した。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：約 27 例

解析時：andexanet の PK 18 例（andexanet 投与例のみ）、エドキサバン及びエドキサバンの活性代謝物 D21-2393 の PK 27 例（Day 5）及び 26 例（Day 6）、PD 26 例、andexanet 又はプラセボの安全性 26 例、エドキサバンの安全性 28 例

対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

以下の選択基準を満たし、除外基準のいずれにも抵触しない被験者を本治験に登録した。

選択基準

- 1) 18～45 歳の健康な男性又は女性で、所定の避妊法及び生殖制限を遵守することに同意した者。女性は、スクリーニング検査時及びベースラインの血清妊娠検査で陰性が確認できること。
- 2) 治験担当医師の判断で、既往歴、身体所見、心電図及びバイタルサインに臨床的に明らかな異常がない者。臨床検査値については、治験担当医師の判断で臨床的に著しい異常がなく、以下の項目は厳密に基準範囲内であること。
 - a) 血液凝固検査：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）、活性凝固時間（以下、ACT）
 - b) 血液学的検査：ヘマトクリット、ヘモグロビン
 - c) 肝機能検査：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、ALT）（基準範囲下限を下回ってもよいが、基準範囲上限を超えないこと）
- 3) Body mass index（以下、BMI）が 19～30 kg/m²かつ体重が 60 kg 以上の者。
- 4) 治験薬投与前 48 時間以内から入院期間中及び治験終了時来院までアルコールを摂取しないことに同意した者。
- 5) 1 日あたりの喫煙量が紙巻きタバコ 4 本未満（又は同等量：噛みタバコは 1 週あたり 0.5 缶以下、葉巻は 1 日 1 本）であり、入院期間中の禁煙に同意した者。
- 6) 同意説明文書を読んで同意する能力があり、治験審査委員会又は倫理委員会が承認した同意書に署名した者。

除外基準

- 1) 出血の既往歴（家族歴を含む）、症候若しくは危険因子を有する者（例：消化管出血の既往、既知の小嚢状動脈瘤/血管奇形）又はランダム化前 6 ヶ月以内に採取した便検体が潜血陽性を示した者。
- 2) 抗凝固剤、アピキサバン、エノキサパリン、リバーロキサバン又はエドキサバンの投与が禁忌/原則禁忌である者。
- 3) 凝固亢進又は血栓症の既往歴（家族歴を含む）又は危険因子を有する者（例：深部静脈血栓症/肺塞栓症、第 V 因子ライデンキャリアー）。

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

- 4) 体液量の増加に対する被験者の感受性を高めることが知られている、（治験担当医師の判断で）臨床的に重要な心疾患、内分泌疾患、血液疾患、肝障害、免疫疾患、代謝疾患、泌尿器疾患、肺疾患、神経疾患、皮膚疾患、精神疾患、腎障害、その他の重大な疾患又は状態の既往歴を有する者。
- 5) ランダム化前 30 日以内に処方薬（経口避妊薬/ホルモン補充療法を含む）又は非合法薬物を使用した者。ランダム化前 2 週以内に市販薬（栄養補助食品及びハーブ製品を含む）を使用した者も除外した。
- 6) 治験薬投与前 3 ヶ月以内に大手術、重度の外傷若しくは骨折の既往歴を有する者又は投与後 1 ヶ月以内に手術を予定している者。
- 7) 治験薬投与前 3 ヶ月以内に 500 mL を超える献血を行った者。
- 8) Day -1 の前 30 日以内に他の治験に参加した者、又は当該薬剤の半減期の 5 倍以内に Day -1 が含まれる者。
- 9) Day -1 の乱用薬物スクリーニングで陽性を示した者。
- 10) 薬物（抗凝固剤又は andexanet）の代謝を妨げる可能性がある内科的又は外科的状态にある者。
- 11) いずれかの溶媒成分（トリス、アルギニン、塩酸、ショ糖及びポリソルベート 80）に対してアレルギーを有する者。
- 12) 授乳中の者。
- 13) 被験者の状態又はその治療が治験の実施に影響を及ぼす可能性があるか、被験者の状態が治験に参加することのリスクを増加させる可能性があるとして治験担当医師が判断した者。アルコール症、薬物依存又は乱用、精神疾患、てんかん及び原因不明のブラックアウトが該当するが、これらに限らない。
- 14) 両側の静脈路が十分に確保できない者。

治験薬・併用薬及び投与方法

被験薬、用法及び用量、投与期間

Andexanet 注射用製剤（10 mg/mL）、50 mg/バイアルの凍結乾燥製剤を注射用滅菌水 4.70 mL で再溶解、5 mL/バイアル

Andexanet にランダム化された被験者に対して、Day 6 に以下の用法・用量で投与した。ボ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。

- コホート 1 : andexanet 600 mg を約 30 mg/min の速度で約 20 分かけてボラス投与（600 bolus コホート、図表中では 600 mg bolus と表記）
- コホート 2 : andexanet 800 mg を約 30 mg/min の速度で約 27 分かけてボラス投与後、480 mg を 8 mg/min の速度で 60 分かけて点滴静注（800/8 × 1 hr コホート、図表中では 800/8 × 60 min と表記）
- コホート 3 : andexanet 800 mg を約 30 mg/min の速度で約 27 分かけてボラス投与（800 bolus コホート、図表中では 800 mg bolus と表記）

対照薬、用法及び用量、投与期間

Andexanet 注射用製剤（5 mL/バイアル凍結乾燥製剤）の溶媒

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

プラセボにランダム化された被験者に対して、Day 6 に同じコホートの andexanet 投与の被験者に準じた用量及び注入速度でボーラス投与又は点滴静注した。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。

併用薬、用法及び用量、投与期間

エドキサバン 30 mg 錠

Day 1～6 にエドキサバン 30 mg 錠 2 錠を 1 日 1 回空腹時に経口投与した。最終投与は Day 6 の朝に実施した。

評価項目

薬物動態

血漿中 andexanet 及びエドキサバンの PK

血漿中 andexanet 濃度測定用の血液検体を Day 6～8 の複数時点で採取し、以下の PK パラメータを算出した。

- 最高血漿中濃度（以下、 C_{max} ）、最高血漿中濃度到達時間（以下、 t_{max} ）、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-t} ）、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（ $AUC_{0-\infty}$ ）、終末相の消失半減期（以下、 $t_{1/2}$ ）、全身クリアランス（以下、CLT）、定常状態の分布容積（以下、 V_{ss} ）及び終末相の消失速度定数（以下、 L_z ）

血漿中エドキサバン及び D21-2393 濃度測定用の血液検体を Day 1 の投与前、Day 5～8 の複数時点並びに Day 9 及び 10 の各 1 時点で採取し、以下の PK パラメータを算出した。ヒトのみで認められるエドキサバンの主要活性代謝物である D21-2393 は、エドキサバンと同程度の抗凝固作用を有し、健康被験者では親化合物の曝露量の 10%未満に相当する。抗 FXa 活性は非結合型 FXa 阻害剤濃度と直接相関し、また andexanet は総 FXa 阻害剤濃度及び非結合型 FXa 阻害剤濃度の両方に影響を及ぼすことが予測されるため、本モジュールでは血漿中エドキサバン及び D21-2393 の総薬物濃度及び非結合型薬物濃度の両方を測定した。

- C_{max} 、ボーラス投与終了後 2 分の血漿中濃度 [以下、C3.03（コホート 1 及び 2）又は C5.03（コホート 3）]、 t_{max} 、経口クリアランス（以下、CL/F。エドキサバンのみ）、 AUC_{0-t} 、1 投与間隔（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（ AUC_{τ} 又は AUC_{0-24} ）、 $t_{1/2}$ 及び L_z

Andexanet 及びエドキサバンの血漿中 PK パラメータは、血漿中濃度時間曲線に基づき、実際の採血時間を用いて、ノンコンパートメント解析により算出した。算出には () を用いた。

尿中 andexanet 及びエドキサバンの PK

尿中 andexanet 及びエドキサバン濃度測定用の尿検体を Day 1 の投与前及び Day 5（andexanet は Day 6）～9（蓄尿期間：6～12 時間ごと）に採取した。尿中 andexanet 濃度は、いずれの被験者もすべての蓄尿期間で定量下限未満であったため、PK パラメータを算出しなかった。尿中エドキサバンについて、以下の PK パラメータを算出した。

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

- 尿量、尿中濃度、尿中排泄量、累積尿中排泄量、腎クリアランス（以下、CLr）及び尿中排泄率

薬力学

抗凝固作用の無効化を評価するために、PD マーカー（抗 FXa 活性及びトロンビン産生能）測定用の血液検体を経時的に採取した。トロンビン産生能は、組織因子誘発性トロンビン産生能（単位：rfu）として測定した。また、凝固促進又は抗凝固活性に関する以下の PD マーカーも経時的に評価した。

- D-ダイマー、F1+2、TAT、総組織因子経路インヒビター（以下、TFPI）*及び非結合型 TFPI*、PT、aPTT、ACT、血液凝固第 X 因子（以下、FX）*、フィブリノーゲン（以下、Fg）*、アンチトロンビン III（以下、AT-III）*、希釈ラッセル蛇毒凝固時間（以下、dRVVT）、組織プラスミノゲン活性化因子（以下、tPA）、プラスミン・ $\alpha 2$ -アンチプラスミン複合体（以下、PAP）、トロンビン活性化線溶阻害因子（以下、TAFI）、 β -トロンボグロブリン（以下、 β -TG）、血小板第 4 因子（以下、PF4）及び可溶性トロンボモジュリン（以下、sTM）

*：抗原量として測定

安全性

安全性評価項目は、バイタルサイン、酸素飽和度、身体所見、静脈血栓塞栓症の臨床的評価、12 誘導心電図、有害事象、臨床検査〔血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査並びに抗体検査（抗 andexanet 抗体、抗 FX 抗体及び抗 FXa 抗体）〕とした。

なお、Infusion reaction は、投与中又は投与直後に発現し、治験担当医師により因果関係が否定されない有害事象で、「infusion related reaction - XX」（XX は症状又は徴候）と報告された事象とし、国際医薬用語集（以下、MedDRA）基本語「注入に伴う反応」と読み替えた。

統計手法

被験者数の設定

治験全体（4 種類のモジュール）で最大 144 例（治験実施計画書の改訂により、後に 162 例に変更）の登録を計画した。各モジュールの被験者数及び andexanet 投与とプラセボ投与の割付比は、臨床的判断に基づき、本治験と同種の治験で一般的なものを設定した。本モジュールには約 27 例を登録することとした。

薬物動態

血漿中濃度及び PK パラメータについて、コホートごとに記述統計量〔被験者数、算術平均値、標準偏差（以下、SD）、標準誤差、最小値、最大値、中央値及び変動係数（以下、CV(%)）〕を算出した。AUC 及び C_{max} では幾何平均値及び幾何 CV(%)も求めた。また、血漿中濃度について、算術平均値の推移図、コホートごとのスパゲッティプロット（全被験者の濃度推移を 1 枚にプロットした図）及び被験者ごとの推移図を作成した（スパゲッティプロットは片対数スケールのみ、それ以外は通常スケール及び片対数スケール）。

Day 6 の andexanet 又はプラセボの投与前及び投与後に、非結合型エドキサバン濃度を群間で比較した。比較では、投与群（andexanet 及びプラセボ）を 2 値変数、ベースライン値又は Day 6 のエドキサバン投与前値を共変量とした共分散分析（以下、ANCOVA）を用いて、最小二乗平均値

の差及び p 値を示した。

薬力学

各コホートで時点ごとに各 PD マーカーの記述統計量〔被験者数、算術平均値、SD、標準誤差、最小値、最大値、中央値及び CV(%)〕を算出した。カテゴリカル変数については頻度を集計した。プラセボ群の被験者のデータはすべて併合した。PD データはベースライン値で標準化し、ベースラインからの変化率又はベースラインに対する比 (%) で表示した。特に断らない限り、andexanet 又はプラセボ投与後の PD 評価では、ベースラインを Day 6 の andexanet 又はプラセボ投与直前の値と定義した。

Day 6 の andexanet 又はプラセボの投与前及び投与後に、抗 FXa 活性を群間で比較し、トロンビン産生能を群内及び群間で比較した。群内比較には、対応のある t 検定を用いた。群間比較では、投与群（andexanet 及びプラセボ）を 2 値変数、Day 6 の投与前値を共変量とした ANCOVA を用いて、最小二乗平均値の差及び p 値を示した。

安全性

安全性の数値データ（バイタルサイン、酸素飽和度、心電図パラメータ及び臨床検査）のうち連続変数については、記述統計量（被験者数、平均値、SD、中央値、最小値、第 1 四分位点、第 3 四分位点及び最大値）を示した。カテゴリカル変数については頻度及び割合を示した。プラセボ群の被験者のデータはすべて併合した。既往歴、身体所見、静脈血栓塞栓症に対する Wells スコア及び併用薬は一覧にのみ示した。

報告された有害事象名を MedDRA Version 15.0 の器官別大分類及び基本語を用いて分類し、発現例数及び発現割合を andexanet の各投与群、andexanet 群全体及びプラセボ群全体について要約した。なお、特に断らない限り、本文書では andexanet 又はプラセボの投与開始後に発現した有害事象を示す。

結果

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

本モジュールでは 27 例（andexanet 群 18 例、プラセボ群 9 例）がランダム化され、エドキサバンの投与を受けた。Andexanet 群の 18 例すべてが Day 6 に andexanet の投与を受けた。プラセボ群の 1 例は、個人的理由により Day 1 のエドキサバン投与後に治験を中止した。このため、当該被験者と同じコホートに新たに 1 例を補充した。プラセボ群の別の 1 例は、Day 5 に発現した有害事象のため、Day 6 のエドキサバン及びプラセボの投与を受けず、治験を中止した。計 26 例（andexanet 群 18 例、プラセボ群 8 例）が治験実施計画書で規定されたすべての投与を受け、治験を完了した。

Andexanet の投与を受けた 18 例すべてを andexanet の PK 解析に採用し、andexanet 又はプラセボの投与を受けた 26 例すべてをエドキサバン及び D21-2393 の PK 解析 (Day 6)、PD 解析、andexanet 又はプラセボの安全性解析に採用した。また、Day 5 のエドキサバンの投与を受けた 27 例すべてをエドキサバン及び D21-2393 の PK 解析 (Day 5) に採用し、エドキサバンの投与を少なくとも 1 回受けた 28 例すべてをエドキサバンの安全性解析に採用した。

各コホートの人口統計学的特性を [Table 2.7.6.7-1](#) に示す。

2.7.6 個々の試験のまとめ
 アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Table 2.7.6.7-1: 各コホートの人口統計学的特性

Trait	Cohort	Andexanet Dose			Placebo	Overall
		600 mg bolus	800/8x60 min	800 mg bolus		
	N	6	6	6	10	28
Gender	Female	2 (33%)	1 (17%)	3 (50%)	2 (20%)	8 (29%)
	Male	4 (67%)	5 (83%)	3 (50%)	8 (80%)	20 (71%)
Race	American Indian/Alaska Native	0 (0%)	1 (17%)	1 (17%)	0 (0%)	2 (7%)
	Asian	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)
	Black or African American	0 (0%)	0 (0%)	1 (17%)	2 (20%)	3 (11%)
	Native Hawaiian/Pacific Islander	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)
	White	6 (100%)	3 (50%)	4 (67%)	8 (80%)	21 (75%)
Ethnicity	Hispanic or Latino	5 (83%)	3 (50%)	4 (67%)	6 (60%)	18 (64%)
	Not Hispanic or Latino	1 (17%)	3 (50%)	2 (33%)	4 (40%)	10 (36%)
Age (yrs)	Mean	38.8	31.3	35.5	30.2	33.4
	SD	8.61	8.82	8.55	8.35	8.79
	Median	42.0	31.5	37.5	30.0	35.0
	Minimum	22	21	23	19	19
	Maximum	45	45	45	44	45
Height (cm)	Mean	172.8	173.2	173.2	174.6	173.6
	SD	12.19	11.23	9.45	9.62	9.94
	Median	176.0	176.5	169.5	172.0	173.5
	Minimum	157	152	165	161	152
	Maximum	185	183	191	194	194

2.7.6 個々の試験のまとめ
 アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Table 2.7.6.7-1: 各コホートの人口統計学的特性

Trait	Cohort	Andexanet Dose			Placebo	Overall
		600 mg bolus	800/8x60 min	800 mg bolus		
	N	6	6	6	10	28
Weight (kg)	Mean	83.13	85.65	76.87	75.35	79.55
	SD	11.687	11.710	12.323	8.676	11.097
	Median	87.90	88.30	73.65	75.10	79.75
	Minimum	66.4	64.7	62.8	63.0	62.8
	Maximum	95.2	96.0	97.3	89.2	97.3
BMI (kg/m ²) ^a	Mean	27.735	28.447	25.523	24.742	26.345
	SD	1.3040	0.8520	2.1299	2.4309	2.4024
	Median	28.085	28.130	26.355	25.125	26.840
	Minimum	25.59	27.60	21.68	21.10	21.10
	Maximum	29.18	29.60	27.22	28.29	29.60

Module 4: 60 mg edoxaban PO QD on Days 1 through 6

^a BMI = Body mass index

Source: 12-502 study module 4 CSR Table 18

曝露の状況

28 例が組み入れられ、エドキサバンの投与を受けた。このうち 26 例（andexanet 群 18 例、プラセボ群 8 例）が Day 1～6 に治験実施計画書で規定されたエドキサバンの投与をすべて受け、Day 6 に andexanet 又はプラセボの投与を完了した。プラセボ群では、1 例が Day 1 に個人的理由のため、1 例が Day 5 に発現した有害事象のため治験を中止し、プラセボの投与を受けなかった。

薬物動態

Andexanet の PK

- 血漿中 andexanet 濃度はボーラス投与終了後、双指数関数的に低下した。
- Andexanet の $C_{\max}$ 及び AUC は用量比をわずかに上回って増加した。このことと一致して、CLT の平均値は 600 bolus コホートで 4.80 L/hr、800 bolus コホートで 3.57 L/hr であった。
- Andexanet の $t_{1/2}$ の平均値は 600 bolus コホート（8.21 hr）と 800 bolus コホート（8.06 hr）で同程度であった。
- Andexanet の V_{ss} の平均値は 600 bolus コホートで 6.16 L、800 bolus コホートで 4.34 L であった。
- 尿中 andexanet 濃度は、いずれの被験者もすべての蓄尿期間で定量下限未満であった。

エドキサバン及び D21-2393（総薬物濃度及び非結合型薬物濃度）の PK

Day 5（andexanet 又はプラセボの投与前日）

- Day 5 のエドキサバンの経口投与後、エドキサバン及び D21-2393 の血漿中総薬物濃度及び非結合型薬物濃度は双指数関数的に低下した。
- エドキサバン及び D21-2393 の血漿中総薬物濃度及び非結合型薬物濃度の推移及び PK パラメータは andexanet 群とプラセボ群で同様であった。
- 総薬物濃度及び非結合型薬物濃度の $t_{\max}$ の中央値は、エドキサバンが 1.00～2.00 hr、D21-2393 が 2.00～3.00 hr であった。
- D21-2393 の曝露量はエドキサバンの曝露量の 10%未満であり、報告されている結果と同程度であった。
- 本治験で得られた PK の結果は、報告されているエドキサバンの PK パラメータとほぼ一致しており、定常状態に達していたことが示唆された。

Day 6（andexanet 又はプラセボの投与日）

- Day 6 の血漿中非結合型エドキサバン濃度の推移を [Figure 2.7.6.7-1](#) に、非結合型 D21-2393 濃度の推移を [Figure 2.7.6.7-2](#) にそれぞれ示す。また、andexanet 又はプラセボ投与直前及び直後の血漿中非結合型エドキサバン濃度（平均値）を [Table 2.7.6.7-2](#) に、非結合型 D21-2393 濃度を [Table 2.7.6.7-3](#) に、投与前に対する投与後の低下率と共にそれぞれ示す。
- Andexanet の投与後、血漿中非結合型エドキサバン及び D21-2393 濃度は速やかかつ用量依存的に低下した。非結合型エドキサバン濃度の低下はボーラス投与終了後 2 分でみられ、ベースライン及びプラセボ群と比較して有意に低下した。一方、血漿中総エドキサバン及び D21-2393 濃度は用量依存的に上昇した（プラセボ群と比較してそれぞれ最大で約 13 倍及び 9 倍）。
- 800/8 × 1 hr コホートでは非結合型エドキサバン濃度の平均値の持続的な低下が認められた。

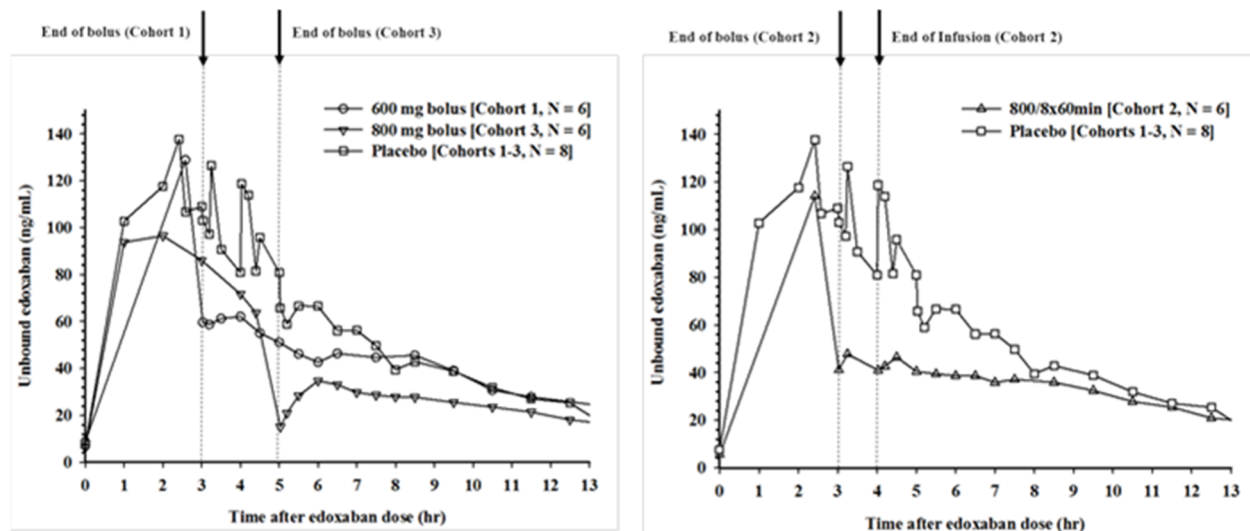
2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

非結合型 D21-2393 濃度の平均値は、ボーラス投与終了後約 2 時間（点滴静注終了後約 1 時間）までプラセボ群を下回った。また、800 bolus コホートでは、Day 6 のエドキサバン投与前値からの非結合型エドキサバン濃度の変化量は、ボーラス投与終了後 1 時間までプラセボ群と比較して統計学的に有意であった ($p < 0.05$)。

- Andexanet の投与後、エドキサバンの CL/F 及び CL_r の両方が、Day 5 及びプラセボ群と比較して用量依存的に減少した。ただし、Day 5 及び Day 6 のエドキサバンの尿中排泄率は、コホート間及びコホート内で同程度であった。

Figure 2.7.6.7-1: Day 6 の andexanet 投与前後の非結合型エドキサバン濃度

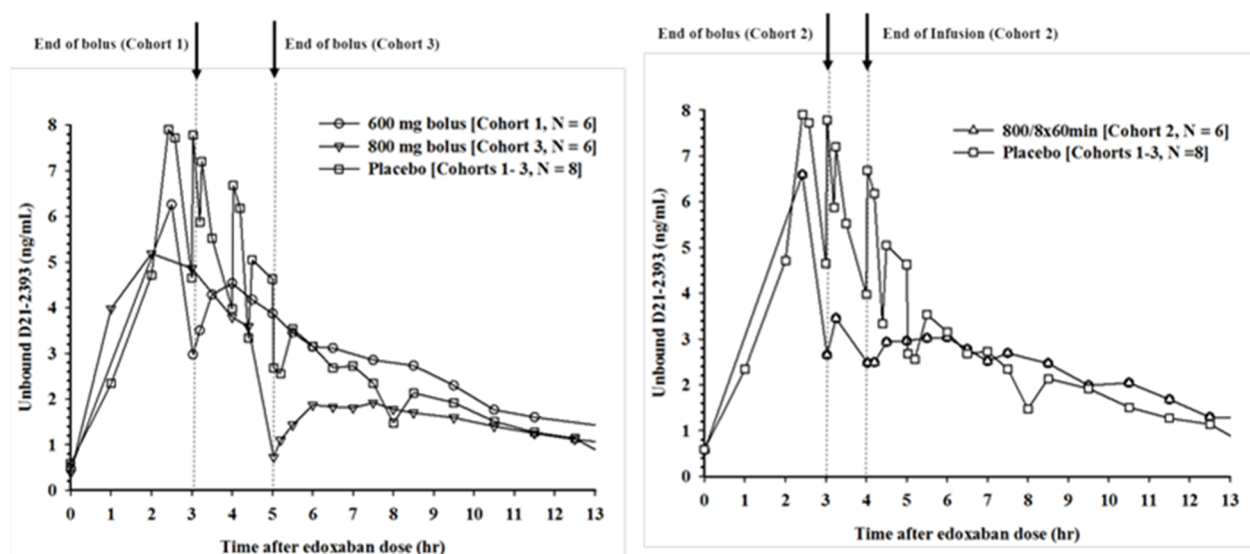


Module 4: 60 mg edoxaban PO QD on Days 1 through 6.

Andexanet was administered such that the bolus administration ended 3 hours (600 mg bolus and 800/8x60 min) or 5 hours (800 mg bolus) after the edoxaban dose on Day 6. Data represents mean concentration values following bolus doses (Cohorts 1 and 3, figure on left) or bolus + infusion dose (Cohort 2, figure on right).

Source: 12-502 study module 4 CSR Figure 2

Figure 2.7.6.7-2: Day 6 の andexanet 投与前後の非結合型 D21-2393 濃度



Module 4: 60 mg edoxaban PO QD on Days 1 through 6.

Andexanet was administered such that the bolus administration ended 3 hours (600 mg bolus and 800/8x60 min) or 5 hours (800 mg bolus) after the edoxaban dose on Day 6. Data represents mean concentration values following bolus doses

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

(Cohorts 1 and 3, figure on left) or bolus + infusion dose (Cohort 2, figure on right).

Source: 12-502 study module 4 CSR Figure 3

Table 2.7.6.7-2: Day 6 の andexanet 又はプラセボ投与前後の非結合型エドキサバン濃度

Mean ± SD ^a		Andexanet			Placebo ^b (N = 5)	Placebo ^c (N = 3)
		600 mg bolus (N = 5)	800/8x60 mi n (N = 6)	800 mg bolus (N = 6)		
Unbound Edoxaban Conc.	Pre-andexanet/ placebo	129 ± 47.4	114 ± 37.1	63.7 ± 13.3	125 ± 57.5	81.5 ± 26.9
	C3.03 or C5.03 (Concentration at 2 minutes after the end of andexanet/placebo bolus dose)	59.6 ± 33.1 ^d	41.1 ± 19.7 ^d	15.1 ± 7.52 ^e	103 ± 55.4 ^d	65.6 ± 10.5 ^e

Module 4: 60 mg edoxaban PO QD on Days 1 through 6.

^a Mean and SD values were manually calculated from individual data;

^b Placebo subjects from Cohorts 1 and 2;

^c Placebo subjects from Cohort 3;

^d Anticoagulant plasma concentration measured 2 minutes after the end of andexanet bolus dose at 3.03 hour post edoxaban dose;

^e Anticoagulant plasma concentration measured 2 minutes after the end of andexanet bolus dose at 5.03 hour post edoxaban dose;

Note: Concentration values in table are presented as three significant figures; percentages are rounded to nearest whole numbers. Andexanet was administered such that the bolus administration ended 3 hours (600 mg bolus and 800/8x60 min) or 5 hours (800 mg bolus) after the edoxaban dose on Day 6.

Source: 12-502 study module 4 CSR Table 21

Table 2.7.6.7-3: Day 6 の andexanet 又はプラセボ投与前後の非結合型 D21-2393 濃度

Mean ± SD ^a		Andexanet			Placebo ^b (N = 4)	Placebo ^c (N = 3)
		600 mg bolus (N = 4)	800/8x 60 min (N = 5)	800 mg bolus (N = 6)		
Unbound D21-2393 Conc.	Pre-andexanet/ placebo	6.26 ± 2.84	6.59 ± 3.31	3.59 ± 1.25	7.71 ± 2.89	3.34 ± 1.49
	C3.03 or C5.03 (Concentration at 2 minutes after the end of andexanet/ placebo bolus dose)	2.97 ± 1.07 ^d	2.65 ± 0.957 ^d	0.728 ± 0.321 ^e	7.78 ± 4.26 ^d	2.67 ± 0.977 ^e

Module 4: 60 mg edoxaban PO QD on Days 1 through 6.

^a Mean and SD values were manually calculated from individual data;

^b Placebo subjects from Cohorts 1 and 2;

^c Placebo subjects from Cohort 3;

^d Anticoagulant plasma concentration measured 2 minutes after the end of andexanet bolus dose (3.03 hour after edoxaban

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

dose);
e Anticoagulant plasma concentration measured 2 minutes after the end of andexanet bolus dose (5.03 hour after edoxaban dose);

Note: Concentration values in table are presented as three significant figures; percentages are rounded to nearest whole number. Andexanet was administered such that the bolus administration ended 3 hours (600 mg bolus and 800/8x60 min) or 5 hours (800 mg bolus) after the edoxaban dose on Day 6.

Source: 12-502 study module 4 CSR Table 22

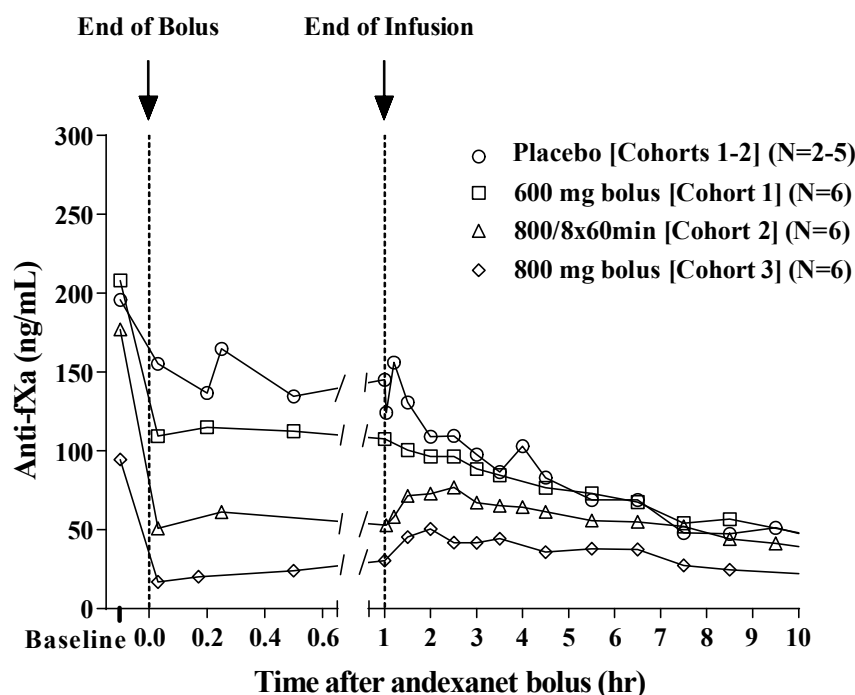
薬力学

抗 FXa 活性

Day 6 の抗 FXa 活性の平均値の経時的変化を Figure 2.7.6.7-3 に示す。

- Andexanet 投与により抗 FXa 活性は速やかに低下し (最大約 82%)、いずれのコホートでもベースラインからボラス投与終了後 2 分までの変化量は統計学的に有意であった (各コホートのプラセボ群との比較で $p < 0.05$)。一方、プラセボ群での抗 FXa 活性の低下率は 40%未満であった。
- Andexanet の投与後、抗 FXa 活性のベースラインからの変化量の平均値は、600 bolus コホートではボラス投与終了後 2 分、800/8 × 1 hr コホートではボラス投与終了後 1.5 時間 (点滴静注終了後 0.5 時間)、800 bolus コホートではボラス投与終了後 1 時間まで統計学的に有意であった (各コホートのプラセボ群との比較で $p < 0.05$)。
- 非結合型エドキサバン及び D21-2393 濃度と抗 FXa 活性の推移は類似した。

Figure 2.7.6.7-3: Day 6 の andexanet 又はプラセボ投与後の抗 FXa 活性の平均値の経時的変化



Module 4: edoxaban 60 mg PO QD on Days 1 through 6.

“Baseline” is defined as the time immediately prior to andexanet/placebo administration, which was administered such that the bolus dose ended at 3 hours (600 mg bolus and 800/8x60 min) or 5 hours (800 mg bolus) after the edoxaban dose on Day 6. Mean baseline anti-fXa activity values following 600 mg bolus, 800/8x60 min, 800 mg bolus, and placebo (Cohorts 1-2) groups were 208.13, 177.03, 94.62 and 195.66 ng/mL respectively. Each data point represents mean value.

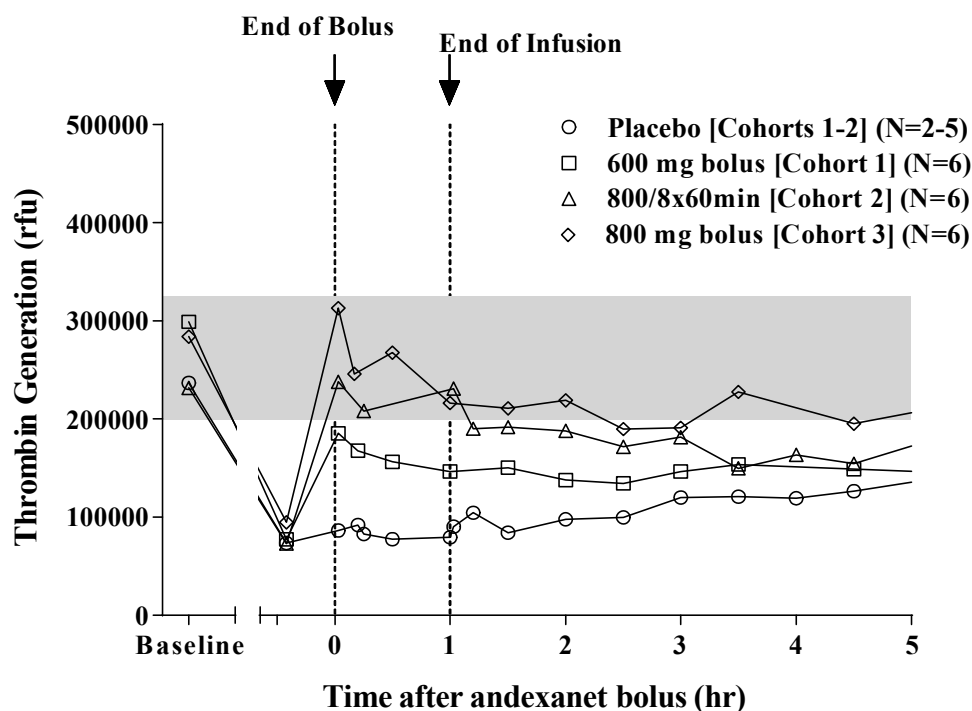
Source: 12-502 study module 4 CSR Figure 5

トロンビン産生能

Day 6 のトロンビン産生能の平均値の経時的変化を Figure 2.7.6.7-4 に示す。止血効果の指標として、トロンビン産生能が Day 1 のエドキサバン投与前の平均値 - 1SD 以上となることをトロンビン産生能の回復と定義した。

- エドキサバンの投与により低下していたトロンビン産生能が **andexanet** の投与によって上昇し、速やか（ボラス投与終了後 2 分）かつ用量依存的なトロンビン産生能の回復が認められた。
- 800 bolus コホートでは、**andexanet** の投与後速やかに（ボラス投与後 2 分）トロンビン産生能の回復が認められ、ボラス投与終了後 2 時間持続した [Figure 2.7.6.7-4 参照]。
- プラセボ群では、ボラス投与終了後 2 分でトロンビン産生能の回復は認められなかった。600 bolus コホート及び 800/8 × 1 hr コホートでプラセボを投与された被験者では、トロンビン産生能の回復が認められたのはボラス投与終了後約 33 時間であった。

Figure 2.7.6.7-4: Day 6 の **andexanet** 又はプラセボ投与後のトロンビン産生能の平均値の経時的変化



Module 4: edoxaban 60 mg PO QD on Days 1 through 6.

“Baseline” is defined as the time immediately prior to edoxaban administration on Day 1 (Mean $\pm$ SD of 262731 ± 64052 rfu, N = 26). Day 1 Mean $\pm$ SD baseline value (prior to edoxaban) was manually calculated using individual subject data enrolled in this module.

Shaded region represents Day 1 pre-edoxaban (Mean $\pm$ 1SD) values, i.e. 198679 to 326783 rfu.

Andexanet was administered such that the bolus administration ended 3 hours (600 mg bolus and 800/8x60 min) or 5 hours (800 mg bolus) after the edoxaban dose on Day 6. Each data point represents mean value.

Source: 12-502 study module 4 CSR Figure 6

フィブリン分解産物（D-ダイマー）

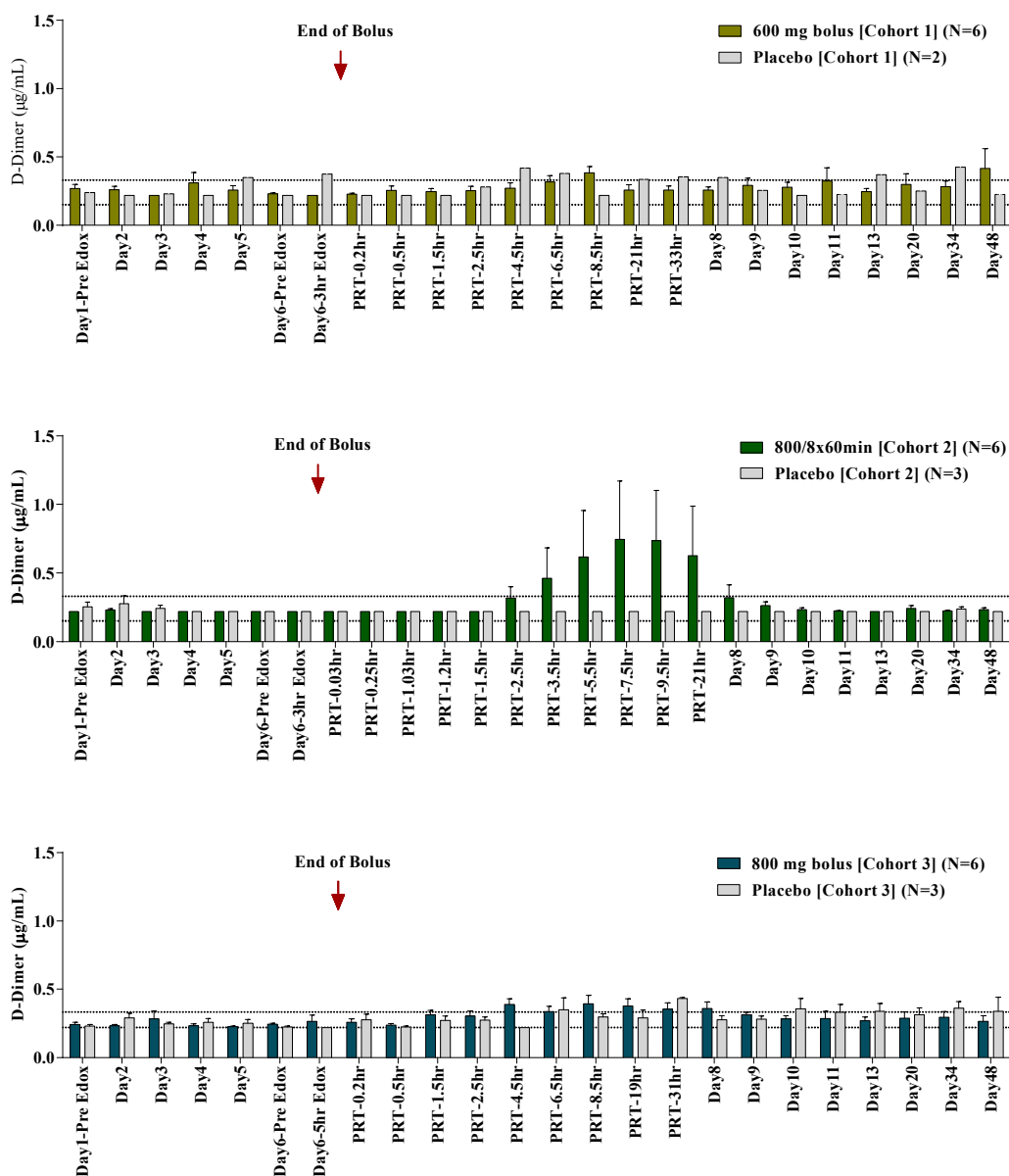
Day 48（**andexanet** 又はプラセボの投与後 42 日目）までの D-ダイマーの平均値の経時的変化を Figure 2.7.6.7-5 に示す。

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

- Andexanet の投与後、D-ダイマーの平均値は Day 1 のエドキサバン投与前と比較して用量依存的に増加し、ボラス投与終了後 12 時間以内に最大値に達した。
- Andexanet 群の D-ダイマーの平均値は、概して andexanet の投与後 2 日以内（Day 8 まで）に Day 1 のエドキサバン投与前値（Figure 2.7.6.7-5 の点線）未満へ減少した。プラセボ群の D-ダイマーの平均値は、プラセボ投与後のほとんどの評価時点で Day 1 のエドキサバン投与前値未満で推移した。

Figure 2.7.6.7-5: Day 48 までの D-ダイマーの平均値の経時的変化



Module 4: edoxaban 60 mg PO QD on Days 1 through 6.

Each data point represents Mean (SEM) value. Day 1 pre-edoxaban D-dimer value from 26 subjects in this study was 0.243 ± 0.0453 µg/mL (Mean $\pm$ SD). Day 1 Mean $\pm$ SD baseline value (prior to edoxaban) was manually calculated using individual subject data enrolled in this module. Top dotted line represents Day 1 pre-edoxaban (Mean + 2SD) value, i.e. 0.334 µg/mL. Andexanet was administered such that the bolus administration ended 3 hours (600 mg bolus and 800/8x60 min) or 5 hours (800 mg bolus) after the edoxaban dose on Day 6.

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

PRT: andexanet; Edox: edoxaban.

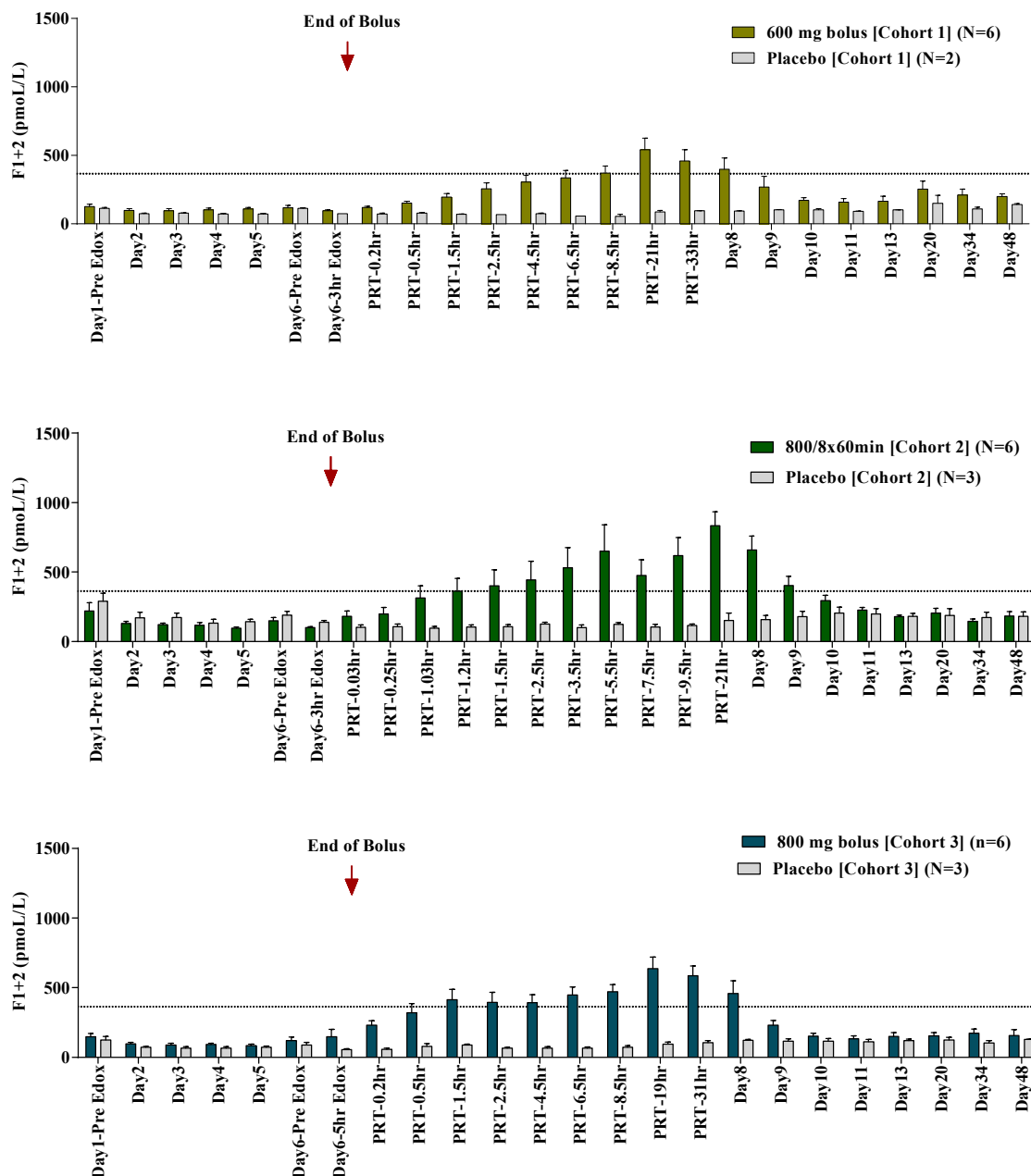
Source: 12-502 study module 4 CSR Figure 7

プロトロンビンフラグメント 1+2

Day 48（andexanet 又はプラセボの投与後 42 日目）までの F1+2 の平均値の経時的変化を [Figure 2.7.6.7-6](#) に示す。

- Andexanet の投与後、F1+2 の平均値は Day 1 のエドキサバン投与前と比較して増加し、ボーラス投与終了後 24 時間以内に最大値に達した。Andexanet 群の F1+2 の最大値は、800/8 × 1 hr コホートのボーラス投与終了後 21 時間でみられた。
- ボーラス投与が高用量（800 bolus コホート）の方が低用量（600 bolus コホート）よりも F1+2 の平均値の最大値が若干大きく、また早い時点から上昇が認められた。
- Andexanet 群の F1+2 の平均値は、概して andexanet の投与後 3 日以内（Day 9 まで）に Day 1 のエドキサバン投与前値（[Figure 2.7.6.7-6](#) の点線）未満へ減少した。プラセボ群の F1+2 の平均値は、プラセボ投与後のすべての評価時点で Day 1 のエドキサバン投与前値未満で推移した。

Figure 2.7.6.7-6: Day 48 までのプロトロンビンフラグメント 1+2 の平均値の経時的変化



Module 4: edoxaban 60 mg PO QD on Days 1 through 6.

Each data point represents Mean (SEM) value. Day 1 pre-edoxaban F1+2 value from 26 subjects in this study was 170 ± 98.3 pmol/L (Mean $\pm$ SD). Day 1 Mean $\pm$ SD baseline value (prior to edoxaban) was manually calculated using individual subject data enrolled in this module. Dotted line represents Day 1 pre-edoxaban (Mean + 2SD) value, i.e. 367 pmol/L. Andexanet was administered such that the bolus administration ended 3 hours (600 mg bolus and 800/8x60 min) or 5 hours (800 mg bolus) after the edoxaban dose on Day 6. PRT: andexanet; Edox: edoxaban

Source: 12-502 study module 4 CSR Figure 8

TAT

- TAT の変動に明らかな用量依存性はみられなかった。各コホートの TAT の平均値は、Day 1 から Day 48 までの各評価時点で変動した。
- Andexanet 群の TAT の平均値は、ほとんどのコホートで andexanet 投与後に Day 1 のエドキサ

バン投与前と比較して増加した。

総 TFPI 及び非結合型 TFPI

- Andexanet 群の総 TFPI 及び非結合型 TFPI の平均値は、すべてのコホートでボーラス投与直後に減少したが、用量依存性は認められなかった。
- Andexanet 群の総 TFPI の平均値は、投与後 24 時間以内に Day 1 のエドキサバン投与前値以上まで回復した。プラセボ群の総 TFPI の平均値は、すべての評価時点で Day 1 のエドキサバン投与前値超で推移した。

PT、aPTT 及び ACT

- Day 1 のエドキサバン投与前値と比較して、Day 5 又は Day 6 のエドキサバンの投与後 3 時間で PT 及び aPTT が最大で約 22～25%、ACT が最大で約 100%延長した。
- Andexanet の投与後、aPTT の変動に用量依存性は認められなかった。
- Andexanet 群では、ボーラス投与終了後 2 分の時点で、andexanet 投与直前と比較して PT 及び ACT の平均値がそれぞれ最大で約 7%及び 27%、用量依存的に短縮した。プラセボ群では、ボーラス投与終了後 2 分の時点で PT 及び ACT の平均値がそれぞれ最大で約 1%及び 5%短縮した。

その他のバイオマーカー

- Andexanet の投与と FX、Fg、AT-III、 β -TG、sTM、dRVVT、tPA、TAFI、PAP 及び PF4 の平均値との間に明らかな関連性はなく、これらのバイオマーカーの変動はプラセボ群と同様であった。

安全性

- 死亡、重篤な有害事象、重度の有害事象、血栓性事象又は大出血イベントはみられなかった。
- 有害事象の発現割合は、andexanet 群 61% (11/18 例) 及びプラセボ群 38% (3/8 例) と andexanet 群の方が高かった。全体及び基本語ごとの発現割合に明らかな用量依存性は認められなかった。
- プラセボ群の 1 例が個人的理由により Day 1 のエドキサバン投与後に治験を中止した。また、プラセボ群の別の 1 例が Day 5 に発現した有害事象（失神寸前の状態）のため治験薬の投与を受けず、Day 18 に安全性追跡調査を実施して治験を中止した。
- MedDRA 標準検索式の「出血」に含まれる有害事象の発現割合は、andexanet 群 22% (4/18 例) 及びプラセボ群 0% (0/8 例) であった。事象の内訳は、血管穿刺部位血腫（2 例）、血便排泄（1 例）及び斑状出血（左肘前の斑状出血、1 例）であった。用量依存性は認められなかった。
- 注入に伴う反応の発現割合は、andexanet 群 17% (3/18 例) 及びプラセボ群 13% (1/8 例) であった。治験薬の投与中止に至った注入に伴う反応は認められなかった。注入に伴う反応の発現に明らかな用量依存性は認められなかった。
- 注入に伴う反応の徴候及び症状として、動悸、心臓が喉にある感覚、そう痒症（鼠径部及び腋窩部）、前頭部痛、胸部圧迫感、顔面の紅斑、悪心、眼充血、呼吸困難感、顔面の温感及び頭部の腫脹感が報告された。これらのうち、andexanet 群で複数の被験者に認められたもの

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

はなかった。

- 治験薬の投与中断に至った注入に伴う反応がプラセボ群の 1 例に発現し、投与が約 25.5 分間中断された。当該被験者に認められた症状は、呼吸困難感（中等度）、顔面の紅斑、悪心、眼充血、胸部圧迫感、顔面の温感及び頭部の腫脹感（いずれも軽度）であった。これらの事象はすべて、ボラス投与開始後 4 分に発現し、1 分で消失した。バイタルサインに臨床的に重要な変化はみられなかった。
- 臨床検査、心電図、バイタルサイン、身体所見に関して、andexanet の明らかな影響は認められなかった。
- 抗 FX 抗体又は抗 FXa 抗体はいずれの被験者でも発現しなかった。Andexanet 群の 4/18 例に低～中抗体価の抗 andexanet 抗体が発現したが、中和活性は認められなかった。

上記の結果に基づき、andexanet を 600 mg 若しくは 800 mg ボラス投与又は 800 mg ボラス投与後に 480 mg 点滴静注したときの忍容性は良好であった。

結論

直接作用型 FXa 阻害剤エドキサバンを定常状態に達するまで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、用量漸増試験の結果、andexanet が速やかに非結合型抗凝固剤（エドキサバン及びその代謝物 D21-2393）と結合し、用量依存的に捕捉することで抗凝固作用を無効化し、トロンビン産生能が正常範囲に回復したことにより、止血機構の正常化が示された。

D-ダイマー及び F1+2 に一過性の増加がみられた。Andexanet 600～1280 mg の忍容性は良好であった。重要な安全性所見は認められず、血栓性事象も認められなかった。

8 14-503 試験（外国人被験者対象、参考資料、モジュール 5.3.5.1-1）

試験の標題：比較的高年齢の健康被験者を対象として 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を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照第 3 相試験

治験実施施設及び地域：1 施設（米国）

試験期間： 試験開始日（最初の被験者の登録日）：2014 年 3 月 ■ 日

試験終了日（最後の被験者の完了日）：20■ 年 ■ 月 ■ 日

試験の相：第 3 相

目的

主要目的

- 抗血液凝固第 Xa 因子（以下、FXa）活性に基づき、andexanet をボーラス投与したとき及びボーラス投与後に点滴静注したときの、アピキサバンの抗凝固作用の無効化をプラセボと比較する。

副次目的

- 非結合型アピキサバン濃度に基づき、andexanet をボーラス投与したとき及びボーラス投与後に点滴静注したときの、アピキサバンの抗凝固作用の無効化をプラセボと比較する。
- トロンビン産生能〔内因性トロンビン産生能（以下、ETP）として測定〕の回復に基づき、andexanet をボーラス投与したとき及びボーラス投与後に点滴静注したときの、アピキサバンの抗凝固作用の無効化をプラセボと比較する。
- アピキサバンによる抗凝固療法を受けた被験者を対象に、andexanet をボーラス投与したとき及びボーラス投与後に点滴静注したときの安全性（出血性事象、血栓性事象及び免疫原性を含む）を評価する。

試験デザイン

本治験は、比較的高年齢の健康被験者（50～75 歳）を対象に、andexanet がアピキサバンによる抗凝固作用を無効化することを確認し、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、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。本治験は 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、定常状態に達するよう被験者にアピキサバン 5 mg を 12 時間ごとに 3.5 日間経口投与した。その後、andexanet 群には Day 4 に 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。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〕に開始した。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は、抗 FXa 活性（有効性の主要な測定項目）並びに血漿中非結合型アピキサバン濃度及び ETP（有効性の副次的な測定項目）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（「評価項目」の項参照）までの変化率とした。

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 のデータを利用してパート 2 の被験者数を確認し、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。ただし、パート 2 の用法・用量はいずれも変更しなかった。

被験者数（計画時及び解析時）

パート 1

計画時：32 例（andexanet 群 24 例、プラセボ群 8 例）

安全性解析対象集団：33 例（andexanet 群 24 例、プラセボ群 9 例）

modified Intent-to-Treat（以下、mITT）集団：33 例（andexanet 群 24 例、プラセボ群 9 例）

パート 2

計画時：32 例（andexanet 群 24 例、プラセボ群 8 例）

安全性解析対象集団：32 例（andexanet 群 24 例、プラセボ群 8 例）

mITT 集団：31 例（andexanet 群 23 例、プラセボ群 8 例）

対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

選択基準

以下の選択基準を満たす被験者を本治験に登録した。

- (1) 既往歴、身体所見（血圧及び脈拍数を含む）、12 誘導心電図及び臨床検査に基づき、治験担当医師が健康と判断した者。なお、適切にコントロールされた、安定した慢性疾患（コントロールされた高血圧症、インスリン非依存性糖尿病、変形性関節症、甲状腺機能低下症など）を有する者は、治験担当医師の臨床的判断に基づき、治験依頼者のメディカルモニターの承認を経て登録可能とした。
- (2) 同意取得時の年齢が 50～75 歳の者。
- (3) 使用している栄養補助食品又は栄養補給剤を治験担当医師が確認し、治験担当医師の指示があった場合、治験期間中にそれらの使用を中止することに同意した者。標準的なマルチビタミン剤及びミネラル補給剤は使用可能とした。
- (4) 所定の避妊法及び生殖制限を遵守することに同意した者。女性はスクリーニング検査時及び Day -1 の妊娠検査で陰性が確認できること。
- (5) スクリーニング検査時及び Day -1 に収縮期血圧が 160 mmHg 未満かつ拡張期血圧が 92 mmHg 未満の者。
- (6) Day -1 の前 28 日以内の検査で以下の臨床検査値が基準範囲内の者。
 - 1) 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）、活性凝固時間（以下、ACT）
 - 2) ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数
- (7) Day -1 の前 28 日以内の検査で以下の臨床検査値が基準範囲上限の 2 倍以下の者。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、ALT）、総ビリルビン
- (8) Day -1 の前 28 日以内のスクリーニング検査で血清クレアチニンが 1.5 mg/dL 未満の者。
- (9) Body mass index（以下、BMI）が 19～32 kg/m²かつ体重が 60 kg 以上の者。
- (10) 入院期間中にアルコールを摂取しないことと、治験期間中に乱用薬物を使用しないことに同

意した者。

- (11) 同意説明文書を読んで同意する能力があり、治験審査委員会又は独立倫理委員会が承認した同意書に署名した者。

除外基準

以下の除外基準のいずれにも抵触しない被験者を本治験に登録した。

- (1) 過去に andexanet の投与を受けたことがある、又は本治験に参加したことがある者（プラセボを投与された場合も参加とみなす）。
- (2) 異常出血の既往歴、活動性出血の徴候若しくは症状、又は出血の危険因子を有する者。
- (3) スクリーニング前 6 ヶ月以内又はスクリーニング期間中に採取した便検体が潜血陽性を示した者。
- (4) 血栓症の既往歴若しくは現病歴がある者、全身性の血栓症若しくは血栓性事象のリスク増加を示唆する徴候若しくは症状を有する者、又は血栓症のリスクを増加させる可能性のある事象を所定の期間内に経験した者。
例：凝固亢進又はその疑い、静脈血栓塞栓症、深部静脈血栓症、脳卒中、心筋梗塞、癌（ただし悪性黒色腫以外の皮膚癌は登録可能とした）、心房細動、うっ血性心不全、心筋症、静脈炎又は下肢浮腫の既往歴、Day -1 の前 2 ヶ月以内の大手術又は外傷、Day -1 の前 4 週以内の 2 時間以上の飛行機搭乗、全身性不動状態
- (5) 抗凝固剤又はアピキサバンの投与が禁忌/原則禁忌である者。
- (6) 投与経路を問わず、アスピリン（低用量アスピリンを含む）、サリチル酸塩、次サリチル酸塩、その他の抗血小板剤（例：チクロピジン、クロピドグレル）、非ステロイド性抗炎症剤、線維素溶解剤若しくは抗凝固剤の投与を Day -1 の前 7 日以内に 1 回でも受けた者、又は治験期間中に投与が必要となることが予想される者。
- (7) 投与経路を問わず、ホルモン避妊薬の投与、閉経後のホルモン補充療法（市販薬を含む）若しくはテストステロンの投与を Day -1 の前 4 週以内に受けた者、又は治験期間中にこれらが必要となることが予想される者。
- (8) 以下のいずれかに該当する凝固亢進又は血栓症の家族歴若しくは危険因子を有する者。
 - 1) 血液凝固第 V 因子ライデンキャリアー又はホモ接合体
 - 2) プロテイン C、プロテイン S 又はアンチトロンビン III 活性が基準範囲下限未満
- (9) 成人喘息若しくは慢性閉塞性肺疾患の既往歴を有する者、又は吸入剤を常用若しくは頓用している者。
- (10) チトクローム P450 (CYP) 3A4 及び P 糖蛋白の両方の強力な阻害剤又は誘導剤の投与を Day -1 の前 7 日以内に受けた者、又は治験期間中に投与が必要となることが予想される者。
- (11) Day -1 の前 30 日以内に他の治験に参加した者、又は当該薬剤の半減期の 5 倍以内に Day -1 が含まれる者。
- (12) スクリーニング時又は Day -1 の乱用薬物スクリーニングで陽性を示し、かつ使用している処方薬から説明がつかない者。
- (13) 薬物（抗凝固剤又は andexanet）の代謝を妨げる可能性がある内科的又は外科的状态にある者。
- (14) いずれかの溶媒成分（トリス、アルギニン、ショ糖、塩酸、マンニトール及びポリソルベート 80）に対してアレルギーを有する者。
- (15) 授乳中の者、又はスクリーニング時若しくは Day -1 の妊娠検査で陽性を示した者。

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

- (16) 被験者の状態又はその治療が治験の実施又は結果の解釈に影響を及ぼす可能性があるか、被験者の状態が治験に参加することのリスクを増加させる可能性があるかと治験担当医師が判断した者。アルコール症、薬物依存又は乱用、精神疾患、てんかん、原因不明のブラックアウトが該当するが、これらに限らない。
- (17) 両側の静脈路が十分に確保できないと治験実施施設の職員が判断した者。
- (18) 治験の実施手順を遵守する意志のない者。

治験薬・併用薬及び投与方法

被験薬、用法及び用量、投与期間

Andexanet 注射用製剤 50 mg/バイアルが再溶解用の凍結乾燥製剤として Portola Pharmaceuticals, Inc より供給された。凍結乾燥製剤は使用前に注射用滅菌水を用いて 10 mg/mL に再溶解した。パート 1 では、andexanet 400 mg を約 30 mg/min の速度で約 13 分かけてボラス投与した。パート 2 では、andexanet 400 mg を約 30 mg/min の速度で約 13 分かけてボラス投与後、480 mg を 4 mg/min の速度で 120 分かけて点滴静注した。ボラス投与はアピキサバンの最終投与後 3 時間に開始した。

対照薬、用法及び用量、投与期間

実薬と外観及び包装が同一で、andexanet を除くすべての成分を含むプラセボの凍結乾燥製剤を対照薬として用いた。盲検化されたプラセボを、パート 1 では約 13 分かけてボラス投与し、パート 2 では約 13 分かけてボラス投与した後、120 分かけて点滴静注した。ボラス投与はアピキサバンの最終投与後 3 時間に開始した。

併用薬、用法及び用量、投与期間

市販のアピキサバン（5 mg 錠）を使用した。Day 1 から Day 4 の朝まで 12 時間ごとに、空腹時にアピキサバン 5 mg を室温の水道水約 240 mL と共に経口投与した。

評価項目

有効性

本治験の有効性評価項目を以下に示す。有効性評価項目のベースラインは、andexanet 又はプラセボの投与直前（Day 4 のアピキサバン投与後 3 時間）の測定値とした。また、ETP の基準範囲は、全被験者の Day 1 のアピキサバン投与前の平均値-1 標準偏差（以下、SD）と定義した。

パート 1

主要評価項目

- 抗 FXa 活性のベースラインから最低値（ボラス投与終了後 2 分又は 5 分の値のいずれか低い方）までの変化率

副次評価項目

- 抗 FXa 活性がベースラインから最低値（ボラス投与終了後 2 分又は 5 分の値のいずれか低い方）まで 80%以上低下した被験者の割合
- 非結合型アピキサバン濃度のベースラインから最低値（ボラス投与終了後 2 分又は 5 分の

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

値のいずれか低い方）までの変化量

- ETP のベースラインから最高値（ボラス投与終了後 2 分、5 分又は 10 分のいずれかで最も高い値）までの変化量
- ETP の最高値（ボラス投与終了後 2 分、5 分又は 10 分のいずれかで最も高い値）が基準範囲下限を上回った被験者の割合

パート 2

主要評価項目

- 抗 FXa 活性のベースラインから最低値〔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ラス投与後の最低値（ボラス投与終了後 2 分又は 5 分の値のいずれか低い方）までの変化率
- 抗 FXa 活性がベースラインから最低値〔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 80%以上低下した被験者の割合
- 非結合型アピキサバン濃度のベースラインから最低値〔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
- ETP のベースラインから最高値〔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
- ETP の最高値〔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〕が基準範囲下限を上回った被験者の割合

また、主要評価項目及び副次評価項目に加え、PT、aPTT 及び ACT の変化も評価した。

安全性

安全性評価項目は、有害事象、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、血液凝固検査及び尿検査）、バイタルサイン、酸素飽和度、12 誘導心電図、身体所見、Wells スコアによる静脈血栓塞栓症の評価、抗体〔抗 andexanet 抗体、抗血液凝固第 X 因子（以下、FX）抗体及び抗 FXa 抗体〕の出現とした。

なお、infusion reaction は、投与中又は投与直後に発現し、「infusion reaction - XX」（XX は被験者に認められた症状又は徴候）として収集された有害事象とし、国際医薬用語集（以下、MedDRA）基本語「注入に伴う反応」と読み替えた。さらに、各被験者に認められた症状又は徴候についても、該当する MedDRA 基本語に読み替えた。また、以下に示す有害事象を、特に注目する有害事象とした。

- 重症度を問わない静脈血栓塞栓症
- 中等度又は重度の infusion reaction
- AST 又は ALT が基準範囲上限の 3 倍超かつ総ビリルビンが基準範囲上限の 2 倍超
- 肝障害の症状又は徴候（例：黄疸）があり、かつ AST 若しくは ALT が基準範囲上限の 3 倍超又は総ビリルビンが基準範囲上限の 2 倍超

統計手法

被験者数の設定

主要評価項目の投与群間の比較には、正確な Wilcoxon の順位和検定を用いた。第 2 相試験（12-502 試験）で、抗 FXa 活性のベースラインから最低値までの変化率の平均値（SD）は、投与後 2 分で andexanet 群が-95.0% (1.4%) 及びプラセボ群が 11.4% (15.9%)、投与後 120 分で andexanet 群が-91.3% (2.3%) 及びプラセボ群が-33.4% (11.6%) であった。これらの結果を用いて本治験のパート 1 及びパート 2 の検出力を算出した。本治験のパート 1 及びパート 2 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群間差が 12-502 試験と同じと仮定すると、いずれのパートも本治験で 32 例を andexanet 群及びプラセボ群に割付比 3:1 でランダム化することで、99%超の検出力で群間差を検出できる。また、90%以上の検出力で群間差を検出するために必要な被験者数は、両パートとも andexanet 群 7 例及びプラセボ群 3 例と算出された。これらの被験者数及び検出力は、有意水準 0.05 の両側 Mann-Whitney 検定を用いて、真の分布が正規分布であるという保守的な仮定の下に算出した。本治験の用法・用量で更なる安全性データを得るため、また、本治験では適格性基準の幅が広くデータのばらつきが大きくなることが予想されるため、主要評価項目の群間差を十分な検出力で検出するために必要な被験者数よりも多くの被験者を登録することとした。

解析対象集団

- 安全性解析対象集団：安全性解析対象集団は、ランダム化後に治験薬（andexanet 又はプラセボ）が投与された被験者とした。すべての安全性解析は実際に投与された薬剤に基づいて実施した。
- 有効性解析対象集団（mITT 集団）：有効性の主要評価項目の主要解析対象集団（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）で抗 FXa 活性の測定値を有する被験者とした。すべての有効性解析は割り付けられた薬剤に基づいて実施した。

有効性

パート 1 及びパート 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。Gatekeeping 法による閉手順を用い、主要評価項目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、「評価項目」項での副次評価項目の記載順とした。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。

安全性

報告された有害事象を MedDRA Version 16.1 の器官別大分類及び基本語を用いて分類し、件数、例数及び発現割合を投与群別に要約した。なお、特に断らない限り、有害事象は治験薬（andexanet 又はプラセボ）の投与開始後に発現した事象を示す。

臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図の測定値及びベースラインからの変化量について、

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

投与群及び測定時点別の集計表を作成した。また、異常値がみられた被験者の数及び割合を示した。臨床検査値については、ベースラインから試験終了時までの変化を示すシフトテーブルも作成した。

静脈血栓塞栓症の評価及び抗体検査の結果、並びに心電図での異常所見及び身体所見を一覧に示した。

結果

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

パート 1 では、34 例がアピキサバンの投与を受け、34 例すべてが 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、andexanet 群にランダム化されたが投与を受けなかった 1 例を除く 33 例（andexanet 群 24 例、プラセボ群 9 例）が治験を完了し、安全性解析対象集団及び mITT 集団に採用された。

パート 2 では、34 例がアピキサバンの投与を受け、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。32 例すべてが治験を完了して安全性解析対象集団に採用され、このうち 31 例（andexanet 群 23 例、プラセボ群 8 例）が mITT 集団に採用された。Andexanet 群の 1 例は、点滴静注の途中で投与を中止し、同日の中止時以降の血液検体が採取されなかったため、mITT 集団から除外された。

ベースライン及び人口統計学的特性を [Table 2.7.6.8-1](#) に示す。

ベースライン及び人口統計学的特性は、andexanet 群とプラセボ群でおおむね同様であり、パート 1 とパート 2 で同様であった。

両パートで、被験者の過半数が男性、白人、非ヒスパニック/非ラテン系であり、BMI の平均値は約 27~28 kg/m² であった。平均年齢はパート 1 で約 60 歳（範囲：50~73 歳）、パート 2 で約 59 歳（範囲：50~73 歳）であった。

Table 2.7.6.8-1: ベースライン及び人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

Demographic Baseline Parameter	or	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 Latino	or	14 (58.3)	5 (55.6)	19 (57.6)	13 (54.2)	6 (75.0)	19 (59.4)

2.7.6 個々の試験のまとめ
アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Table 2.7.6.8-1: ベースライン及び人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

Demographic Baseline Parameter	or	Part 1			Part 2		
		Andexanet (N = 24)	Placebo (N = 9)	Total (N = 33)	Andexanet (N = 24)	Placebo (N = 8)	Total (N = 32)
Race, n (%)							
White		24 (100.0)	9 (100.0)	33 (100.0)	21 (87.5)	8 (100.0)	29 (90.6)
Black African-American	or	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)

SD = standard deviation.

Source: 14-503 study CSR Table 6

曝露の状況

パート 1 では、34 例が全 7 回のアピキサバンの投与を完了した。このうち 33 例（andexanet 群 24 例、プラセボ群 9 例）が、治験実施計画書で規定された andexanet 400 mg 又はプラセボのボーラス投与を完了した。Andexanet 群にランダム化された 1 例は、静脈路が確保できなかったため andexanet の投与を受けなかった。

パート 2 では、32 例が全 7 回のアピキサバンの投与を完了した。このうち 30 例（andexanet 群 23 例、プラセボ群 7 例）が、治験実施計画書で規定された andexanet 又はプラセボの投与を完了した。Andexanet 群の 1 例は有害事象（注入に伴う反応）のため治験薬の投与が中止された。プラセボ群の 1 例は有害事象発現のため投与が中断された。

有効性

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を [Table 2.7.6.8-2](#) に示す。

400 mg をボーラス投与したとき（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とき（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 andexanet 群-93.86% (1.650%) 及びプラセボ群-20.71% (8.559%)、パート 2 では andexanet 群-92.34% (2.809%) 及びプラセボ群-32.70% (5.578%) であり、いずれのパートでも andexanet 群とプラセボ群との間に有意差が認められた ($p < 0.0001$)。

安全性解析対象集団を対象に、ベースライン後の抗 FXa 活性が欠測であった場合はベースラインからの変化率を 0.0%とみなして感度分析を実施したところ、同様の結果が得られた。

2.7.6 個々の試験のまとめ
 アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Table 2.7.6.8-2: 抗 FXa 活性のベースラインから最低値までの変化率（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; mITT = modified intent-to-treat; SD = standard deviation.

^a Nadir for Part 1 is the smaller value for anti-FXa activity at the +2-minute or +5-minute time point after the completion of the andexanet bolus for each subject; nadir for Part 2 is the smallest value for anti-FXa activity at the 110-minute (10 minutes prior to the end of the infusion) time point, 2-minute time point before completion of the infusion, or the 5-minute time point after the completion of the infusion for each subject.

^b P-value obtained from a 2-sided exact Wilcoxon rank-sum test.

Notes: Baseline is the last assessment obtained prior to the bolus of andexanet or placebo. Only subjects with both a baseline and a postbaseline assessment are presented in the table.

Source: 14-503 study CSR Table 7

副次評価項目

副次評価項目の結果を [Table 2.7.6.8-3](#) に要約する。パート 1 及びパート 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 のプラセボに対する優越性が示された。

Table 2.7.6.8-3: 副次評価項目の結果（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, 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 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

ETP = endogenous thrombin potential; FXa = Factor Xa; mITT = modified intent-to-treat; NA = not applicable; SD = standard deviation.

^a For Part 2, nadir is the smaller value for anti-FXa activity at the +2-minute or +5-minute time point after the completion of the andexanet bolus.

^b This was the primary endpoint in Part 1 and is presented in the primary endpoint section.

^c For Part 1, nadir is the smaller value for anti-FXa activity at the +2-minute or +5-minute time point after the completion of the andexanet bolus; for Part 2, nadir is the smaller value for anti-FXa activity between the 110-minute time point (10 minutes prior to the end of the infusion) and the 5-minute time point after the end of the infusion (inclusive).

^d The lower limit of normal range was derived as the mean minus 1 standard deviation from all thrombin generation assessments prior to the first dose of apixaban. For Part 1, the lower limit of the derived normal range for endogenous thrombin potential was 956.13 nM•min. For Part 2, the lower limit of the derived normal range for endogenous thrombin potential was 1013.50 nM•min.

^e For Part 1, peak is the largest value for thrombin generation at the +2 minute, +5 minute, or +10 minute time point after the completion of the andexanet bolus for each subject; for Part 2, is the largest value for endogenous thrombin potential at the 110 minute (10 minutes prior to the end of the infusion) time point, 2-minute time point before completion of the andexanet infusion, or the 5 minute time point after the completion of the andexanet infusion for each subject.

Source: 14-503 study CSR Table 10

抗 FXa 活性

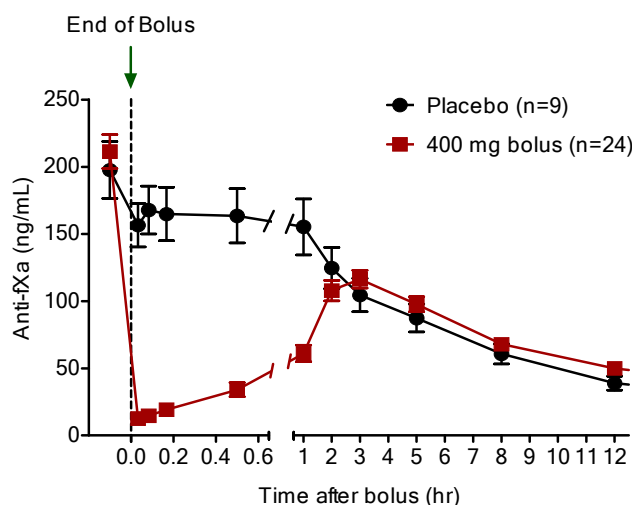
- パート 2 の抗 FXa 活性のベースラインからボラス投与後の最低値までの変化率 [平均値 (SD)] は、andexanet 群-93.49% (1.525%) 及びプラセボ群-16.73% (4.104%) であり、andexanet 群とプラセボ群との間に有意差が認められた ($p < 0.0001$)。
- 抗 FXa 活性がベースラインから 80%以上低下した被験者の割合は、パート 1 及びパート 2 の両方で andexanet 群 100%、プラセボ群 0%であった ($p < 0.0001$)。
- 抗 FXa 活性の経時的変化を Figure 2.7.6.8-1 (パート 1) 及び Figure 2.7.6.8-2 (パート 2) にそれぞれ示す。抗 FXa 活性に対する andexanet の作用は速やかであり、点滴静注中も維持され、かつ可逆的であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

- パート 1 では、ベースライン後の最初の測定時点（ボラス投与終了後 2 分）で、andexanet の投与による抗 FXa 活性の平均値の明らかな低下がみられた。その後、抗 FXa 活性は経時的に上昇し、ボラス投与終了後約 180 分でプラセボ群と同程度となった。
- パート 2 では、ベースライン後の最初の測定時点（ボラス投与終了後 2 分）で、andexanet の投与による抗 FXa 活性の平均値の明らかな低下がみられ、この低下は点滴静注の期間を通して維持された。その後、抗 FXa 活性は経時的に上昇し、点滴静注終了後約 300 分でプラセボ群と同程度となった。

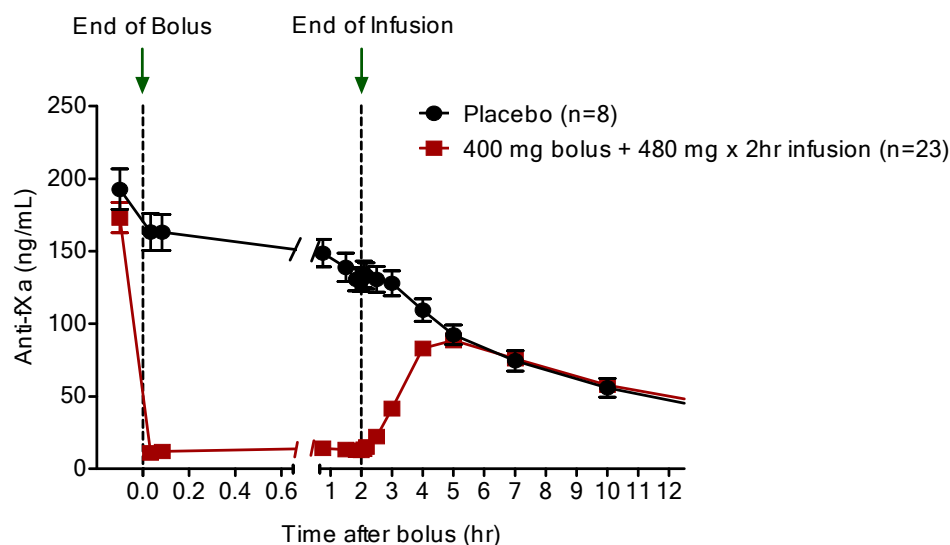
Figure 2.7.6.8-1: Andexanet 又はプラセボをボラス投与したときの抗 FXa 活性の経時的変化—パート 1 (mITT 集団)



Note: Anti-FXa activity was measured prior to and after andexanet or placebo administration on study Day 4. Dashed lines indicate the end of bolus. A break in the X axis was added to better visualize the immediate, short-term dynamics of anti-FXa activity following andexanet treatment. The points on the graph represent the mean anti-FXa activity level and error bars illustrate standard error.

Source: 14-503 study CSR Figure 5

Figure 2.7.6.8-2: Andexanet 又はプラセボをボラス投与後に点滴静注したときの抗 FXa 活性の経時的変化—パート 2 (mITT 集団)



2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Note: Anti-FXa activity was measured prior to and after andexanet or placebo administration on study Day 4. Dashed lines indicate the end of bolus or infusion. A break in the X axis was added to better visualize the immediate, short-term dynamics of anti-FXa activity following andexanet treatment. The points on the graph represent the mean anti-FXa activity level and error bars illustrate standard error.

Source: 14-503 study CSR Figure 6

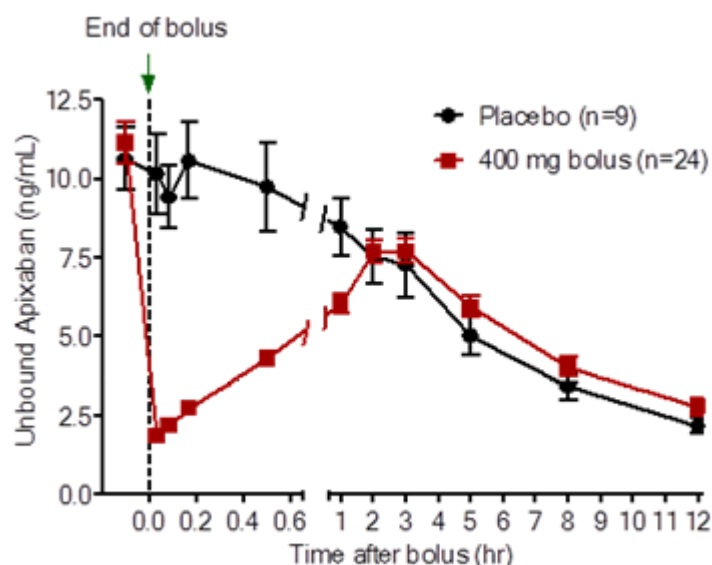
非結合型アピキサバン濃度

- 非結合型アピキサバン濃度のベースラインから最低値までの変化量 [平均値 (SD)] は、パート 1 では andexanet 群-9.338 (3.2043) ng/mL 及びプラセボ群-1.854 (1.6152) ng/mL、パート 2 では andexanet 群-6.480 (2.7814) ng/mL 及びプラセボ群-2.964 (1.1567) ng/mL であり、いずれのパートでも andexanet 群とプラセボ群との間に有意差が認められた（パート 1 で $p < 0.0001$ 、パート 2 で $p = 0.0002$ ）。
- パート 1 では、andexanet の投与により非結合型アピキサバン濃度の平均値 (SD) が、ベースラインの 11.147 (3.2686) ng/mL から最低値の 1.809 (0.5467) ng/mL まで低下した。
- パート 2 では、andexanet の投与により非結合型アピキサバン濃度の平均値 (SD) が、ベースラインの 7.870 (2.8329) ng/mL から最低値の 1.390 (0.4428) ng/mL まで低下した。
- 非結合型アピキサバン濃度の経時的变化を Figure 2.7.6.8-3 (パート 1) 及び Figure 2.7.6.8-4 (パート 2) にそれぞれ示す。非結合型アピキサバン濃度に対する andexanet の作用は速やかであり、点滴静注中も維持され、かつ可逆的であった。
- パート 1 では、ベースライン後の最初の測定時点（ボラス投与終了後 2 分）で、andexanet の投与による非結合型アピキサバン濃度の明らかな低下がみられた。その後、非結合型アピキサバン濃度は経時的に上昇し、ボラス投与終了後約 120 分でプラセボ群と同程度となった。
- パート 2 では、ベースライン後の最初の測定時点（ボラス投与終了後 2 分）で、andexanet の投与による非結合型アピキサバン濃度の明らかな低下がみられた。非結合型アピキサバン濃度の低下は点滴静注の期間を通して維持され、その後経時的に上昇し、ボラス投与終了後約 240 分でプラセボ群と同程度となった。
- 活性型の抗凝固剤の指標である非結合型アピキサバン濃度は、2.5 ng/mL 未満まで顕著に低下した。これは、アピキサバンの投与後 12 時間のトラフ濃度よりも低い濃度であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

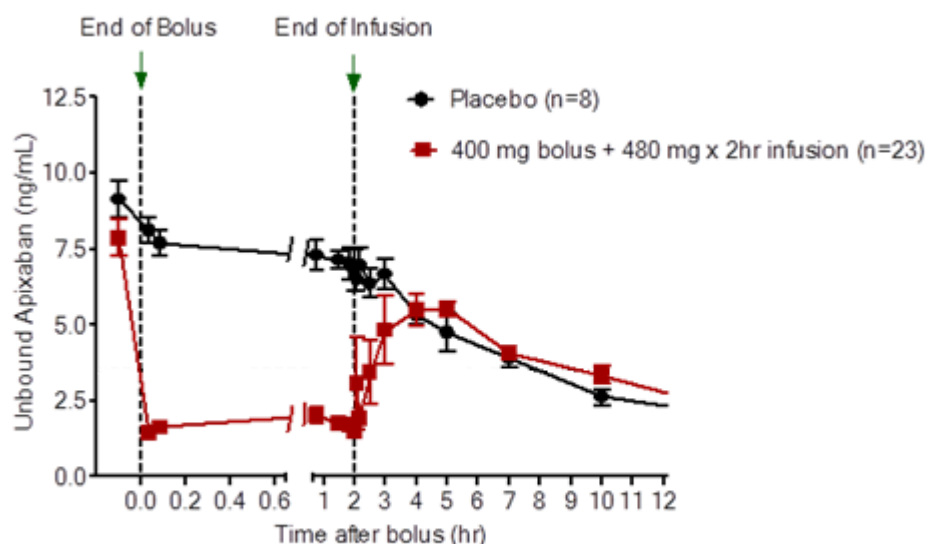
Figure 2.7.6.8-3: Andexanet 又はプラセボをボラス投与したときの非結合型アピキサバン濃度の経時的変化ーパート 1（mITT 集団）



Note: Plasma concentrations of unbound apixaban were measured prior to and after andexanet or placebo administration on study Day 4. A break in the X axis was added to better visualize the immediate, short-term dynamics of unbound inhibitor plasma concentration following andexanet treatment. The points on the graph represent the mean unbound inhibitor plasma concentrations and error bars illustrate standard error.

Source: 14-503 study CSR Figure 7

Figure 2.7.6.8-4: Andexanet 又はプラセボをボラス投与後に点滴静注したときの非結合型アピキサバン濃度の経時的変化ーパート 2（mITT 集団）



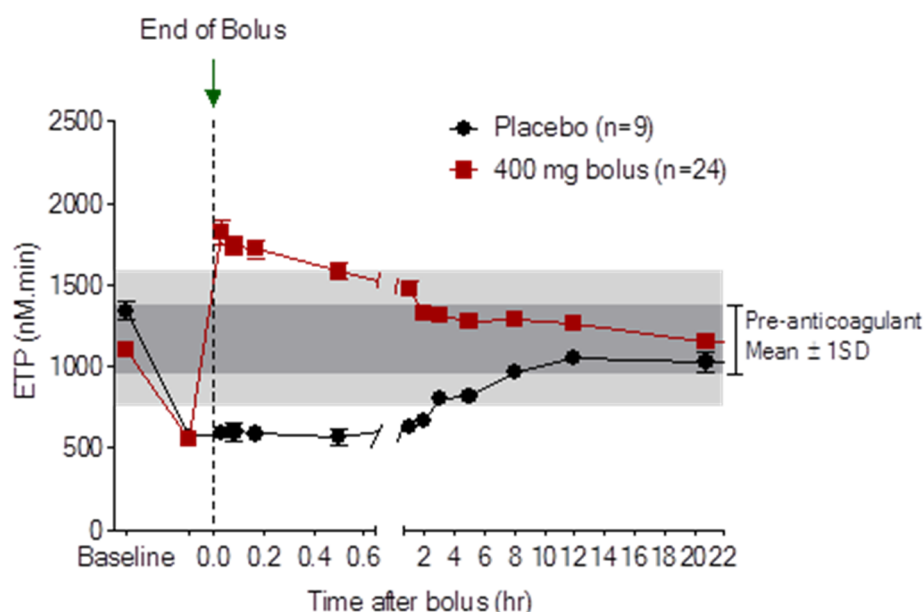
Note: Plasma concentrations of unbound apixaban were measured prior to and after andexanet or placebo administration on study Day 4. A break in the X axis was added to better visualize the immediate, short-term dynamics of unbound inhibitor plasma concentration following andexanet treatment. The points on the graph represent the mean unbound inhibitor plasma concentrations and error bars illustrate standard error.

Source: 14-503 study CSR Figure 8

ETP

- ETP のベースラインから最高値までの変化量 [平均値 (SD)] は、パート 1 では andexanet 群 1323.180 (335.4321) nM・min 及びプラセボ群 88.182 (125.7621) nM・min、パート 2 では andexanet 群 1193.060 (263.3471) 及びプラセボ群 189.409 (184.7842) nM・min であり、いずれのパートでも、andexanet 群とプラセボ群との間に有意差が認められた ($p < 0.0001$)。
- パート 1 では、andexanet の投与により ETP の平均値 (SD) がベースラインの 554.816 (157.7572) nM・min から最高値の 1877.996 (327.3612) nM・min まで上昇した。
- パート 2 では、andexanet の投与により ETP の平均値 (SD) がベースラインの 591.625 (178.1889) nM・min から最高値の 1784.686 (337.6707) nM・min まで上昇した。
- ETP の最高値が基準範囲下限を上回った被験者の割合は、パート 1 及びパート 2 の両方で andexanet 群の方がプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった ($p < 0.0001$)。基準範囲下限を上回った被験者の割合は、パート 1 では andexanet 群 100% 及びプラセボ群 11.1%、パート 2 では andexanet 群 100% 及びプラセボ群 25.0% であった。
- ETP の経時的変化を Figure 2.7.6.8-5 (パート 1) 及び Figure 2.7.6.8-6 (パート 2) にそれぞれ示す。ETP に対する andexanet の作用は速やかであり、点滴静注中も維持され、かつ可逆的であった。
- パート 1 では、ベースライン後の最初の測定時点（ボラス投与終了後 2 分）で、andexanet の投与による ETP の上昇がみられた。その後、ETP は経時的に緩やかに低下し、ボラス投与終了後約 21 時間でプラセボ群と同程度となった。
- パート 2 では、ベースライン後の最初の測定時点（ボラス投与終了後 2 分）で、andexanet の投与による ETP の上昇がみられ、この上昇は点滴静注の期間を通して維持された。その後、ETP は経時的に緩やかに低下し、点滴静注終了後 14 時間以降でプラセボ群と同程度となった。

Figure 2.7.6.8-5: Andexanet 又はプラセボをボラス投与したときの ETP の経時的変化－パート 1 (mITT 集団)



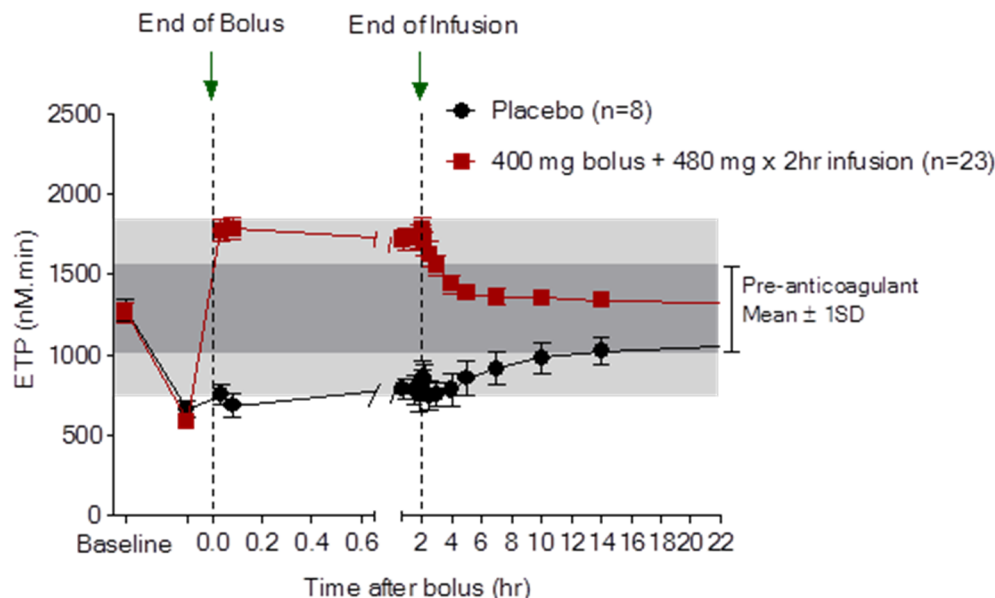
2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Note: Thrombin generation was assessed before and after administration of andexanet or placebo by measurement of endogenous thrombin potential (ETP). A break in the X axis was added to better visualize the immediate, short-term dynamics of ETP following andexanet treatment. The dark shaded area represents 1 standard deviation above and below the baseline mean. The light shaded area represents 2 standard deviations above and below the baseline mean. Baseline refers to ETP on Day 1 prior to any anticoagulant administration. A value greater than the baseline mean minus 1 standard deviation was prespecified to indicate restoration of thrombin generation and the other limits were included post hoc. The points on the graph represent the mean ETP value and error bars illustrate standard error.

Source: 14-503 study CSR Figure 9

Figure 2.7.6.8-6: Andexanet またはプラセボをボラス投与後に点滴静注したときの ETP の経時的变化ーパート 2 (mITT 集団)



Note: Thrombin generation was assessed before and after administration of andexanet or placebo by measurement of endogenous thrombin potential (ETP). A break in the X axis was added to better visualize the immediate, short-term dynamics of ETP following andexanet treatment. The dark shaded area represents 1 standard deviation above and below the baseline mean. The light shaded area represents 2 standard deviations above and below the baseline mean. Baseline refers to ETP on Day 1 prior to any anticoagulant administration. A value greater than the baseline mean minus 1 standard deviation was prespecified to indicate restoration of thrombin generation and the other limits were included post hoc. The points on the graph represent the mean ETP value and error bars illustrate standard error.

Source: 14-503 study CSR Figure 11

その他の評価項目

標準的な血液凝固検査項目である ACT でも、andexanet の投与によるアピキサバンの抗凝固作用の無効化が確認された。

安全性

- パート 1 及びパート 2 の両方で、andexanet の忍容性は良好であり、死亡、重篤な有害事象、重度の有害事象、血栓性事象、特に注目する有害事象はみられなかった。
- 蕁麻疹の既往歴を有する andexanet 群の 1 例が軽度の注入に伴う反応（蕁麻疹）により治験薬の投与を中止した。また、プラセボ群の 1 例が注入に伴う反応（悪心、浮動性めまい及び熱感）により治験薬の投与を中断した。これら 2 例を除くすべての被験者が治験薬の投与を完了した。
- 有害事象の発現割合は、パート 1 では andexanet 群 37.5% (9/24 例) 及びプラセボ群 66.7% (6/9 例)、パート 2 では andexanet 群 41.7% (10/24 例) 及びプラセボ群 50.0% (4/8 例) であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

- **Andexanet** 群でよくみられた有害事象（基本語）は、パート 1 では注入に伴う反応、頭痛及び接触性皮膚炎、パート 2 では血管穿刺部位出血及び注入に伴う反応であった。
- 最もよくみられた **andexanet** との関連のある有害事象（基本語）は注入に伴う反応であった。
- 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及び種類は投与群間で大きな違いは認められなかった。
- 注入に伴う反応の発現割合は、パート 1 では **andexanet** 群 12.5% (3/24 例) 及びプラセボ群 0% (0/9 例)、パート 2 では **andexanet** 群 16.7% (4/24 例) 及びプラセボ群 25.0% (2/8 例) であった。
- 注入に伴う反応に、**andexanet** 投与による明らかな増加は認められず、重度の事象は発現せず、被験者間で共通の症状はほとんどなかった。
- 血行動態や呼吸に影響を及ぼす事象はみられなかった。
- 発現した注入に伴う反応はいずれも軽度であり、治験担当医師により治験薬と関連ありと判定され、転帰は回復であった。
- 治験薬投与中止に至った注入に伴う反応が **andexanet** 群の 1 例に認められ、軽度の蕁麻疹であった。
- 全体として、いずれの投与群にも血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、バイタルサイン及び心電図の結果に特定の傾向又は臨床的安全性に関する懸念は認められなかった。
- 臨床検査又は心電図関連の有害事象は認められなかった。
- パート 1 及びパート 2 のいずれでも、抗 FX 抗体及び抗 FXa 抗体はみられなかった。**Andexanet** 群で、高抗体価（1:2560）の抗 **andexanet** 抗体がパート 2 で 24 例中 1 例に認められた他は、低抗体価（1:160 未満）の抗 **andexanet** 抗体がパート 1 で 25 例中 3 例、パート 2 で 24 例中 7 例に認められたが、中和活性は認められなかった。また、FX 又は FXa に対する交差反応性も認められなかった。
- パート 1 及びパート 2 の両方で、フィブリン分解産物（以下、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）の一過性の上昇がみられた。D-ダイマー及び F1+2 は **andexanet** の投与後、投与当日から上昇し始め、概して投与翌日に最大となり、大部分の被験者で 24～96 時間以内に基準範囲内まで低下した。治験期間を通して、静脈血栓塞栓症の臨床的評価を規定どおり繰り返し実施したところ、D-ダイマー及び F1+2 の上昇は無症候性であり、血栓性事象を発現した被験者はいなかった。

結論

FXa 阻害剤アピキサバンによる抗凝固療法を受け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、プラセボ対照試験の結果、**andexanet** (400 mg) はボーラス投与後、非結合型アピキサバンを捕捉することで抗 FXa 活性を速やかに低下させ、トロンビン産生能が正常範囲に回復したことにより、止血機構の正常化が示された。さらに、**andexanet** の点滴静注期間（4 mg/min、120 分間）を通して、抗凝固作用の無効化が維持された。臨床的に重要な安全性所見はみられず、血栓性事象も発現しなかった。

9 14-504 試験（外国人被験者対象、参考資料、モジュール 5.3.5.1-2）

試験の標題：比較的高年齢の健康被験者を対象として 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を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照第3相試験

治験実施施設及び地域：1 施設（米国）

試験期間： 試験開始日（最初の被験者の登録日）：2014 年 5 月 ■ 日

試験終了日（最後の被験者の完了日）：2015 年 ■ 月 ■ 日

試験の相：第3相

目的

主要目的

- 抗血液凝固第 Xa 因子（以下、FXa）活性に基づき、andexanet をボーラス投与したとき及びボーラス投与後に点滴静注したときの、リバーロキサバンの抗凝固作用の無効化をプラセボと比較する。

副次目的

- 非結合型リバーロキサバン濃度に基づき、andexanet をボーラス投与したとき及びボーラス投与後に点滴静注したときの、リバーロキサバンの抗凝固作用の無効化をプラセボと比較する。
- トロンビン産生能〔内因性トロンビン産生能（以下、ETP）として測定〕の回復に基づき、andexanet をボーラス投与したとき及びボーラス投与後に点滴静注したときの、リバーロキサバンの抗凝固作用の無効化をプラセボと比較する。
- リバーロキサバンによる抗凝固療法を受けた被験者を対象に、andexanet をボーラス投与したとき及びボーラス投与後に点滴静注したときの安全性（出血性事象、血栓性事象及び免疫原性を含む）を評価する。

試験デザイン

本治験は、比較的高年齢の健康被験者（50～75 歳）を対象に、andexanet がリバーロキサバンによる抗凝固作用を無効化することを確認し、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、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。本治験は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、定常状態に達するよう被験者にリバーロキサバン 20 mg を1日1回、4日間経口投与し、その後、andexanet 群には Day 4 に 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。ボーラス投与は、リバーロキサバンの最終投与後 4 時間〔リバーロ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〕に開始した。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は、抗 FXa 活性（有効性の主要な測定項目）並びに血漿中非結合型リバーロキサバン濃度及び ETP（有効性の副次的な測定項目）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（「評価項目」の項参照）までの変化率とした。

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 のデータを利用してパート 2 の被験者数を確認し、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。ただし、パート 2 の被験者数及び用法・用量はいずれも変更しなかった。

被験者数（計画時及び解析時）

パート 1

計画時：39 例（andexanet 群 26 例、プラセボ群 13 例）

安全性解析対象集団：41 例（andexanet 群 27 例、プラセボ群 14 例）

modified Intent-to-Treat（以下、mITT）集団：41 例（andexanet 群 27 例、プラセボ群 14 例）

パート 2

計画時：39 例（andexanet 群 26 例、プラセボ群 13 例）

安全性解析対象集団：39 例（andexanet 群 26 例、プラセボ群 13 例）

mITT 集団：39 例（andexanet 群 26 例、プラセボ群 13 例）

対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

選択基準

以下の選択基準を満たす被験者を本治験に登録した。

- (1) 既往歴、身体所見（血圧及び脈拍数を含む）、12 誘導心電図及び臨床検査に基づき、治験担当医師が健康と判断した者。なお、適切にコントロールされた、安定した慢性疾患（コントロールされた高血圧症、インスリン非依存性糖尿病、変形性関節症、甲状腺機能低下症など）を有する者は、治験担当医師の臨床的判断に基づき、治験依頼者のメディカルモニターの承認を経て登録可能とした。
- (2) 同意取得時の年齢が 50～75 歳の者。
- (3) 使用している栄養補助食品又は栄養補給剤を治験担当医師が確認し、治験担当医師の指示があった場合、治験期間中にそれらの使用を中止することに同意した者。標準的なマルチビタミン剤及びミネラル補給剤は使用可能とした。
- (4) 所定の避妊法及び生殖制限を遵守することに同意した者。女性はスクリーニング検査時及び Day -1 の妊娠検査で陰性が確認できること。
- (5) スクリーニング検査時及び Day -1 に収縮期血圧が 160 mmHg 未満かつ拡張期血圧が 92 mmHg 未満の者。
- (6) Day -1 の前 28 日以内の検査で以下の臨床検査値が基準範囲内の者。
 - 1) 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）、活性凝固時間（以下、ACT）
 - 2) ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数
- (7) Day -1 の前 28 日以内の検査で以下の臨床検査値が基準範囲上限の 2 倍以下の者。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、ALT）、総ビリルビン
- (8) Day -1 の前 28 日以内のスクリーニング検査時及び Day -1 に、Cockcroft-Gault 式に基づくクレアチニンクリアランスが 50 mL/min 以上の者。
- (9) Body mass index（以下、BMI）が 19～32 kg/m² かつ体重が 60 kg 以上の者。

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

- (10) 入院期間中にアルコールを摂取しないことと、治験期間中に乱用薬物を使用しないことに同意した者。
- (11) 同意説明文書を読んで同意する能力があり、治験審査委員会又は独立倫理委員会が承認した同意書に署名した者。

除外基準

以下の除外基準のいずれにも抵触しない被験者を本治験に登録した。

- (1) 過去に **andexanet** の投与を受けたことがある、又は本治験若しくは他の **andexanet** の試験に参加したことがある者（プラセボを投与された場合も参加とみなす）。
- (2) 異常出血の既往歴、活動性出血の徴候若しくは症状、又は出血の危険因子を有する者。
- (3) スクリーニング前 6 ヶ月以内又はスクリーニング期間中に採取した便検体が潜血陽性を示した者。
- (4) 血栓症の既往歴若しくは現病歴がある者、全身性の血栓症若しくは血栓性事象のリスク増加を示唆する徴候若しくは症状を有する者、又は血栓症のリスクを増加させる可能性のある事象を所定の期間内に経験した者。
例：凝固亢進又はその疑い、静脈血栓塞栓症、深部静脈血栓症、脳卒中、心筋梗塞、癌（ただし悪性黒色腫以外の皮膚癌は登録可能とした）、心房細動、うっ血性心不全、心筋症、静脈炎又は下肢浮腫の既往歴、Day -1 の前 2 ヶ月以内の大手術又は外傷、Day -1 の前 4 週以内の 2 時間以上の飛行機搭乗、全身性不動状態
- (5) 抗凝固剤又はリバーロキサバンの投与が禁忌/原則禁忌である者。
- (6) 投与経路を問わず、アスピリン（低用量アスピリンを含む）、サリチル酸塩、次サリチル酸塩、その他の抗血小板剤（例：チクロピジン、クロピドグレル）、非ステロイド性抗炎症剤、線維素溶解剤若しくは抗凝固剤の投与を Day -1 の前 7 日以内に 1 回でも受けた者、又は治験期間中に投与が必要となることが予想される者。
- (7) 投与経路を問わず、ホルモン避妊薬の投与、閉経後のホルモン補充療法（市販薬を含む）若しくはテストステロンの投与を Day -1 の前 4 週以内に受けた者、又は治験期間中にこれらが必要となることが予想される者。
- (8) 以下のいずれかに該当する凝固亢進又は血栓症の家族歴若しくは危険因子を有する者。
 - 1) 血液凝固第 V 因子ライデンキャリアー又はホモ接合体
 - 2) プロテイン C、プロテイン S 又はアンチトロンビン III 活性が基準範囲下限未満
- (9) 成人喘息若しくは慢性閉塞性肺疾患の既往歴を有する者、又は吸入剤を常用若しくは頓用している者。
- (10) P 糖蛋白を阻害しチトクローム P450（以下、CYP）3A4 を強力に阻害する薬剤又は P 糖蛋白を誘導し CYP3A4 を強力に誘導する薬剤の投与を Day -1 の前 7 日以内に受けた者、又は治験期間中に投与が必要となることが予想される者。
- (11) Day -1 の前 30 日以内に他の治験に参加した者、又は当該薬剤の半減期の 5 倍以内に Day -1 が含まれる者。
- (12) スクリーニング時又は Day -1 の乱用薬物スクリーニングで陽性を示し、かつ使用している処方薬から説明がつかない者。
- (13) 薬物（抗凝固剤又は **andexanet**）の代謝又は吸収を妨げる可能性がある内科的又は外科的状态にある者。

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

- (14) いずれかの溶媒成分（トリス、アルギニン、ショ糖、塩酸、マンニトール及びポリソルベート 80）に対してアレルギーを有する者。
- (15) 授乳中の者、又はスクリーニング時若しくは Day -1 の妊娠検査で陽性を示した者。
- (16) 被験者の状態又はその治療が治験の実施又は結果の解釈に影響を及ぼす可能性があるか、被験者の状態が治験に参加することのリスクを増加させる可能性があるかと治験担当医師が判断した者。アルコール症、薬物依存又は乱用、精神疾患、てんかん、原因不明のブラックアウトが該当するが、これらに限らない。
- (17) 両側の静脈路が十分に確保できないと治験実施施設の職員が判断した者。
- (18) 治験の実施手順を遵守する意志のない者。

治験薬・併用薬及び投与方法

被験薬、用法及び用量、投与期間

Andexanet 注射用製剤 50 mg/バイアルが再溶解用の凍結乾燥製剤として Portola Pharmaceuticals, Inc.より供給された。凍結乾燥製剤は使用前に注射用滅菌水を用いて 10 mg/mL に再溶解した。パート 1 では、andexanet 800 mg を約 30 mg/min の速度で約 27 分かけてボーラス投与した。パート 2 では、andexanet 800 mg を約 30 mg/min の速度で約 27 分かけてボーラス投与後、960 mg を 8 mg/min の速度で 120 分かけて点滴静注した。ボーラス投与はリバーロキサバンの最終投与後 4 時間に開始した。

対照薬、用法及び用量、投与期間

実薬と外観及び包装が同一で、andexanet を除くすべての成分を含むプラセボの凍結乾燥製剤を対照薬として用いた。盲検化されたプラセボを、パート 1 では約 27 分かけてボーラス投与し、パート 2 では約 27 分かけてボーラス投与した後、120 分かけて点滴静注した。ボーラス投与はリバーロキサバンの最終投与後 4 時間に開始した。

併用薬、用法及び用量、投与期間

市販のリバーロキサバン（20 mg 錠）を使用した。Day 1 から Day 4 の朝まで 24 時間ごとに、食後にリバーロキサバン 20 mg を室温の水道水約 240 mL と共に経口投与した。

評価項目

有効性

本治験の有効性評価項目を以下に示す。有効性評価項目のベースラインは、andexanet 又はプラセボの投与直前（Day 4 のリバーロキサバン投与後 4 時間）の測定値とした。また、ETP の基準範囲は、ランダム化された全被験者の Day 1 のリバーロキサバン投与前の平均値 ± 標準偏差（以下、SD）と定義した。

パート 1

主要評価項目

- 抗 FXa 活性のベースラインから最低値（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

副次評価項目

- 非結合型リバーロキサバン濃度のベースラインから最低値（ボラス投与終了後 2 分又は 5 分の値のいずれか低い方）までの変化量
- 抗 FXa 活性がベースラインから最低値（ボラス投与終了後 2 分又は 5 分の値のいずれか低い方）まで 80%以上低下した被験者の割合
- ETP のベースラインから最高値（ボラス投与終了後 2 分、5 分又は 10 分のいずれかで最も高い値）までの変化量
- ETP の最高値（ボラス投与終了後 2 分、5 分又は 10 分のいずれかで最も高い値）が基準範囲下限を上回った被験者の割合

パート 2

主要評価項目

- 抗 FXa 活性のベースラインから最低値〔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ラス投与後の最低値（ボラス投与終了後 2 分又は 5 分の値のいずれか低い方）までの変化率
- 非結合型リバーロキサバン濃度のベースラインから最低値〔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
- 抗 FXa 活性がベースラインから最低値〔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 80%以上低下した被験者の割合
- ETP のベースラインから最高値〔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
- ETP の最高値〔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〕が基準範囲下限を上回った被験者の割合

また、主要評価項目及び副次評価項目に加え、PT、aPTT 及び ACT の変化も評価した。

安全性

安全性評価項目は、有害事象、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、血液凝固検査及び尿検査）、バイタルサイン、酸素飽和度、12 誘導心電図、身体所見、Wells スコアによる静脈血栓塞栓症の評価、抗体〔抗 andexanet 抗体、抗血液凝固第 X 因子（以下、FX）抗体及び抗 FXa 抗体〕の出現とした。

なお、infusion reaction は、投与中又は投与直後に発現し、「infusion reaction - XX」（XX は被験者に認められた症状又は徴候）として収集された有害事象とし、国際医薬用語集（以下、MedDRA）基本語「注入に伴う反応」と読み替えた。さらに、各被験者に認められた症状又は徴候についても、該当する MedDRA 基本語に読み替えた。また、以下に示す有害事象を、特に注目する有害事象とした。

- 重症度を問わない静脈血栓塞栓症
- 中等度又は重度の infusion reaction

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

- AST 又は ALT が基準範囲上限の 3 倍超かつ総ビリルビンが基準範囲上限の 2 倍超
- 肝障害の症状又は徴候（例：黄疸）があり、AST 若しくは ALT が基準範囲上限の 3 倍超又は総ビリルビンが基準範囲上限の 2 倍超

統計手法

被験者数の設定

主要評価項目の投与群間の比較には、正確な Wilcoxon の順位和検定を用いた。第 2 相試験（12-502 試験）で、抗 FXa 活性のベースラインからの変化率の平均値（SD）は、投与後 2 分で andexanet 群が-78.0%（13.03%）及びプラセボ群が 59.8%（55.36%）、投与後 120 分で andexanet 群が-77.8%（13.24%）及びプラセボ群が 86.0%（80.48%）であった。これらの結果を用いて本試験のパート 1 及びパート 2 の検出力を算出した。本試験のパート 1 及びパート 2 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群間差が 12-502 試験と同じと仮定すると、いずれのパートも本試験で 39 例を andexanet 群及びプラセボ群に割付比 2:1 でランダム化することで、99% 超の検出力で群間差を検出できる。また、90%以上の検出力で群間差を検出するために必要な被験者数は、両パートとも andexanet 群 8 例及びプラセボ群 4 例と算出された。これらの被験者数及び検出力は、有意水準 0.05 の両側 Mann-Whitney 検定を用いて、真の分布が正規分布であるという保守的な仮定の下に算出した。本試験の用法・用量で更なる安全性データを得るため、また、本試験では適格性基準の幅が広くデータのばらつきが大きくなることが予想されるため、主要評価項目の群間差を十分な検出力で検出するために必要な被験者数よりも多くの被験者を登録することとした。

解析対象集団

- 安全性解析対象集団：安全性解析対象集団は、ランダム化後に治験薬（andexanet 又はプラセボ）が投与された被験者とした。すべての安全性解析は実際に投与された薬剤に基づいて実施した。
- 有効性解析対象集団（mITT 集団）：有効性の主要評価項目の主要解析対象集団（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）で抗 FXa 活性の測定値を有する被験者とした。すべての有効性解析は割り付けられた薬剤に基づいて実施した。

有効性

パート 1 及びパート 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。Gatekeeping 法による閉手順を用い、主要評価項目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、「評価項目」項での副次評価項目の記載順とした。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。

安全性

報告された有害事象を MedDRA Version 16.1 の器官別大分類及び基本語を用いて分類し、件数、例数及び発現割合を投与群別に要約した。なお、特に断らない限り、有害事象は治験薬（andexanet 又はプラセボ）の投与開始後に発現した事象を示す。

臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図の測定値及びベースラインからの変化量について、投与群及び測定時点別の集計表を作成した。また、異常値がみられた被験者の数及び割合を示した。臨床検査値については、ベースラインから試験終了時までの変化を示すシフトテーブルも作成した。

静脈血栓塞栓症の評価及び抗体検査の結果、並びに心電図及び身体検査でみられた異常所見を一覧に示した。

結果

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

パート 1 では、41 例がリバーロキサバンの投与を受け、41 例すべてが andexanet 群（27 例）又はプラセボ群（14 例）にランダム化された。41 例すべてが治験を完了し、安全性解析対象集団及び mITT 集団に採用された。

パート 2 では、39 例がリバーロキサバンの投与を受け、39 例すべてが andexanet 群（26 例）又はプラセボ群（13 例）にランダム化された。このうち 37 例（andexanet 群 24 例、プラセボ群 13 例）が治験を完了した。Andexanet 群の 1 例は、退院日である Day 8 までの治験手順を完了した後、被験者の申し出により治験を中止し、Day 33 に早期中止来院を実施した。Andexanet 群の別の 1 例は、Day 15 までの治験手順を完了した後、追跡不能のため治験を中止した。安全性解析対象集団及び mITT 集団には、ランダム化された 39 例すべてが採用された。

ベースライン及び人口統計学的特性を [Table 2.7.6.9-1](#) に示す。

ベースライン及び人口統計学的特性は、andexanet 群とプラセボ群でおおむね同様であり、パート 1 とパート 2 で同様であった。

両パートで、被験者の過半数が男性、白人、非ヒスパニック/非ラテン系であり、BMI の平均値は 27~28 kg/m² であった。平均年齢はパート 1 で約 55 歳（範囲：50~65 歳）、パート 2 で約 57 歳（範囲：50~68 歳）であった。

Table 2.7.6.9-1: ベースライン及び人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

Demographic 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)

2.7.6 個々の試験のまとめ
 アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Table 2.7.6.9-1: ベースライン及び人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

Demographic Baseline Parameter	Part 1			Part 2		
	Andexanet (N=27)	Placebo (N=14)	Total (N=41)	Andexanet (N=26)	Placebo (N=13)	Total (N=39)
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)

SD = standard deviation.

Source: 14-504 study CSR Table 10

曝露の状況

パート 1 では、41 例が全 4 回のリバーロキサバンの投与を完了した。このうち 38 例（andexanet 群 25 例、プラセボ群 13 例）が、治験実施計画書で規定された andexanet 800 mg 又はプラセボのボーラス投与を完了した。Andexanet 群の 2 例及びプラセボ群の 1 例は、技術的エラー（活栓からの漏出）のため治験薬の投与量が規定を下回った。

パート 2 では、39 例が全 4 回のリバーロキサバンの投与を受け、39 例すべて（andexanet 群 26 例、プラセボ群 13 例）が、治験実施計画書で規定された andexanet 800 mg 又はプラセボのボーラス投与と andexanet 960 mg 又はプラセボの点滴静注を完了した。

有効性

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を Table 2.7.6.9-2 に示す。

リバーロキサバン 20 mg/日の投与を受けた被験者に、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 andexanet 群-92.22%(10.697%) 及びプラセボ群-18.39%(14.662%)、パート 2 では andexanet 群-96.72%(1.838%) 及びプラセボ群-44.75% (11.749%) であり、いずれのパートでも andexanet 群とプラセボ群との

2.7.6 個々の試験のまとめ
アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

間に有意差が認められた（ $p < 0.0001$ ）。

Table 2.7.6.9-2: 抗 FXa 活性のベースラインから最低値までの変化率（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; mITT = modified intent-to-treat; SD = standard deviation.

^a For Part 1, nadir is the smaller value for anti-FXa activity at the +2-minute or +5-minute time point after the completion of the andexanet bolus for each subject. For Part 2, nadir is the smallest value for anti-FXa activity at the 110 minute (10 minutes prior to the end of the infusion) time point, 2-minute time point before completion of the infusion, or the 5 minute time point after the completion of the infusion for each subject.

^b p-value obtained from a two-sided exact Wilcoxon rank-sum test.

Notes: Baseline is the last assessment obtained prior to the bolus dose of andexanet or placebo. Only subjects with both a baseline and a post-baseline assessment are presented in the table.

Source: 14-504 study CSR Table 11

副次評価項目

副次評価項目の結果を Table 2.7.6.9-3 に要約する。パート 1 及びパート 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 のプラセボに対する優越性が示された。

Table 2.7.6.9-3: 副次評価項目の結果（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 , mean (SD)	NA	NA	NA	-95.34 (1.611)	-23.62 (10.309)	<0.0001
Occurrence of ≥80% reduction in anti-FXa activity from baseline to nadir ^b , n (%)	26 (96.3)	0 ^c	<0.0001	26 (100)	0	<0.0001
Change from baseline in free rivaroxaban concentration at nadir ^b , 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 ^d , 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 ^d , n (%)	26 (96.3)	1 (7.1)	<0.0001	26 (100)	0	<0.0001

ETP = endogenous thrombin potential; mITT = modified intent-to-treat; NA = not applicable; SD = standard deviation.

^a In Part 2, nadir is the smaller value for anti-FXa activity at the +2-minute or +5-minute time point after the completion of the andexanet bolus for each subject.

^b For Part 1, nadir is the smaller value at the +2-minute or +5-minute time point after the completion of the andexanet bolus for each subject. For Part 2, nadir is the smallest value at the 110 minute (10 minutes prior to the end of the infusion) time point, 2-minute time point before completion of the infusion, or the 5-minute time point after the completion of the infusion for each subject.

^c 13 subjects in the placebo group had the requisite number of readings to be included.

^d In Part 1, the peak was defined as the largest value for thrombin generation (ETP) between the +2-minute time point and the +10-minute time point after the completion of the andexanet bolus. In Part 2, the peak was defined as the largest value for thrombin generation (ETP) at the 110-minute (10 minutes prior to the end of the infusion) time point, 2-minute time point before completion of the andexanet infusion, or the 5-minute time point after the completion of the andexanet infusion for each subject.

Notes: Baseline was the last assessment obtained prior to the bolus dose of andexanet or placebo. Only subjects with both a baseline and a post-baseline assessment are presented in the table.

Source: 14-504 study CSR Table 14

抗 FXa 活性

- パート 2 の抗 FXa 活性のベースラインからボーラス投与後の最低値までの変化率 [平均値 (SD)] は、andexanet 群-95.34% (1.611%) 及びプラセボ群-23.62% (10.309%) であり、andexanet 群とプラセボ群との間に有意差が認められた ($p < 0.0001$)。
- 抗 FXa 活性がベースラインから 80%以上低下した被験者の割合は、andexanet 群ではパート 1 及びパート 2 でそれぞれ 96.3%、100%、プラセボ群ではパート 1 及びパート 2 の両方で 0% であった (いずれも $p < 0.0001$)。
- 抗 FXa 活性の経時的変化を Figure 2.7.6.9-1 (パート 1) 及び Figure 2.7.6.9-2 (パート 2) にそれぞれ示す。抗 FXa 活性に対する andexanet の作用は速やかであり、点滴静注中も維持され、かつ可逆的であった。
- パート 1 では、ベースライン後の最初の測定時点 (ボーラス投与終了後 2 分) で、andexanet

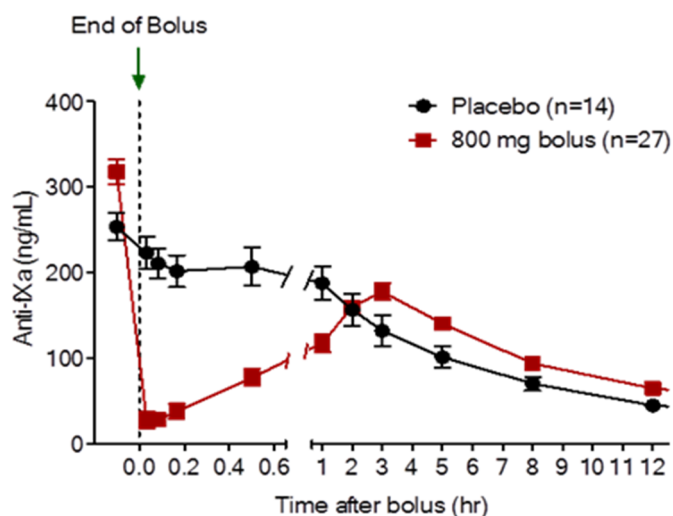
2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

の投与による抗 FXa 活性の平均値の低下がみられた。その後、抗 FXa 活性は経時的に上昇し、ボラス投与終了後約 120 分でプラセボ群と同程度となった。

- パート 2 では、ベースライン後の最初の測定時点（ボラス投与終了後 2 分）で、andexanet の投与による抗 FXa 活性の平均値の明らかな低下がみられ、この低下は点滴静注の期間を通して維持された。その後、抗 FXa 活性は経時的に上昇し、点滴静注終了後約 120 分でプラセボ群と同程度となった。その後、抗 FXa 活性はプラセボ群と同程度の速度で低下した。

Figure 2.7.6.9-1: Andexanet 又はプラセボをボラス投与したときの抗 FXa 活性の経時的変化ーパート 1 (mITT 集団)

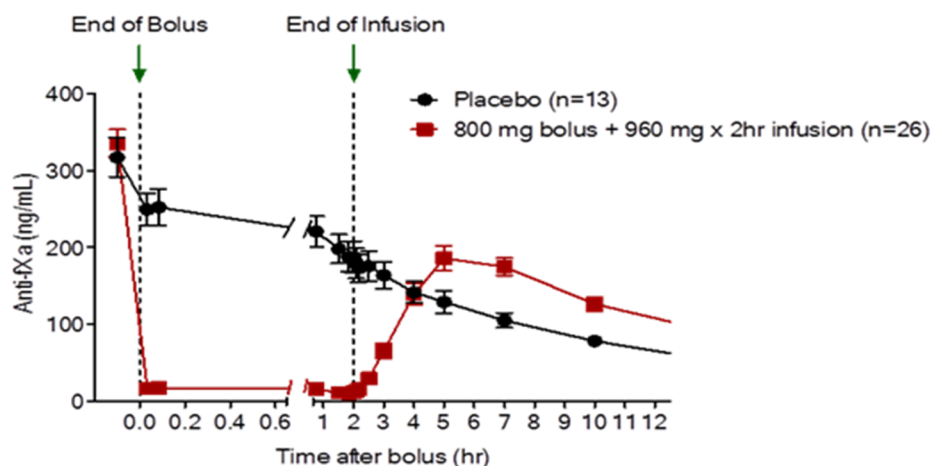


Note: Anti-FXa activity was measured prior to and after andexanet or placebo administration on study Day 4. Dashed lines indicate the end of bolus. A break in the X axis was added to better visualize the immediate, short-term dynamics of anti-FXa activity following andexanet treatment. The points on the graph represent the mean anti-FXa activity level and error bars illustrate standard error.

FXa = Factor Xa, hr = hour.

Source: 14-504 study CSR Figure 5

Figure 2.7.6.9-2: Andexanet 又はプラセボをボラス投与後に点滴静注したときの抗 FXa 活性の経時的変化ーパート 2 (mITT 集団)



Note: Anti-FXa activity was measured prior to and after andexanet or placebo administration on study Day 4. Dashed lines indicate the end of bolus or infusion. A break in the X axis was added to better visualize the immediate, short-term dynamics

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

of anti-FXa activity following andexanet treatment. The points on the graph represent the mean anti-FXa activity level and error bars illustrate standard error.

FXa = Factor Xa; hr = hour.

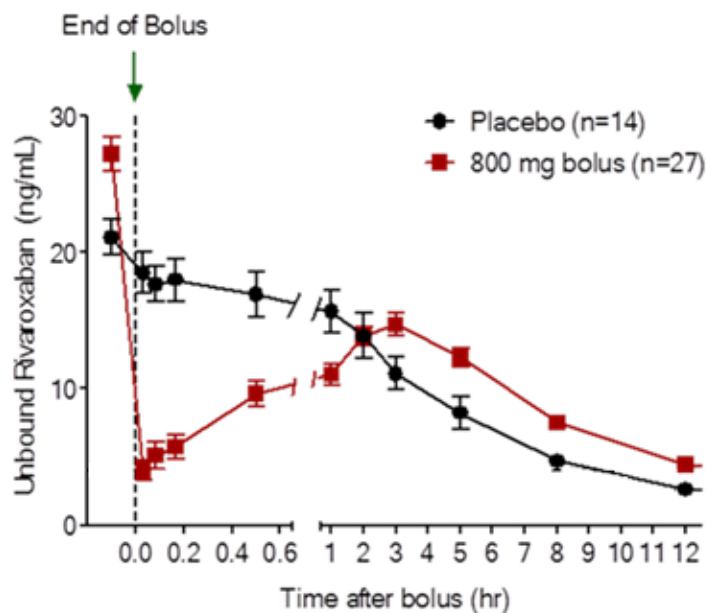
Source: 14-504 study CSR Figure 6

非結合型リバーロキサバン濃度

- 非結合型リバーロキサバン濃度のベースラインから最低値までの変化量 [平均値 (SD)] は、パート 1 では andexanet 群-23.347 (6.2229) ng/mL 及びプラセボ群-4.155 (2.8914) ng/mL、パート 2 では andexanet 群-30.296 (8.1451) ng/mL 及びプラセボ群-12.063 (5.2510) ng/mL であり、いずれのパートでも andexanet 群とプラセボ群との間に有意差が認められた ($p < 0.0001$)。
- パート 1 では、andexanet の投与により非結合型リバーロキサバン濃度の平均値 (SD) が、ベースラインの 27.255 (6.4689) ng/mL から最低値の 3.908 (3.7777) ng/mL まで低下した。
- パート 2 では、andexanet の投与により非結合型リバーロキサバン濃度の平均値 (SD) が、ベースラインの 32.196 (8.0874) ng/mL から最低値の 1.900 (1.3259) ng/mL まで低下した。
- 非結合型リバーロキサバン濃度の経時的变化を [Figure 2.7.6.9-3](#) (パート 1) 及び [Figure 2.7.6.9-4](#) (パート 2) にそれぞれ示す。Andexanet のボーラス投与後、非結合型リバーロキサバン濃度の低下は速やかであり、プラセボ群のトラフ値（投与後 24 時間値）付近まで低下した。非結合型リバーロキサバン濃度の低下は点滴静注中も維持され、かつ可逆的であった。
- パート 1 では、ベースライン後の最初の測定時点（ボーラス投与終了後 2 分）で、andexanet の投与による非結合型リバーロキサバン濃度の明らかな低下がみられた。その後、非結合型リバーロキサバン濃度は経時的に上昇し、ボーラス投与終了後約 120 分でプラセボ群と同程度となった。
- パート 2 では、ベースライン後の最初の測定時点（ボーラス投与終了後 2 分）で、andexanet の投与による非結合型リバーロキサバン濃度の低下がみられた。非結合型リバーロキサバン濃度の低下は点滴静注の期間を通して維持され、その後経時的に上昇し、ボーラス投与終了後約 240 分でプラセボ群と同程度となった。

2.7.6 個々の試験のまとめ
 アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Figure 2.7.6.9-3: Andexanet 又はプラセボをボラス投与したときの非結合型リバーロキサバン濃度の経時的変化ーパート 1（mITT 集団）

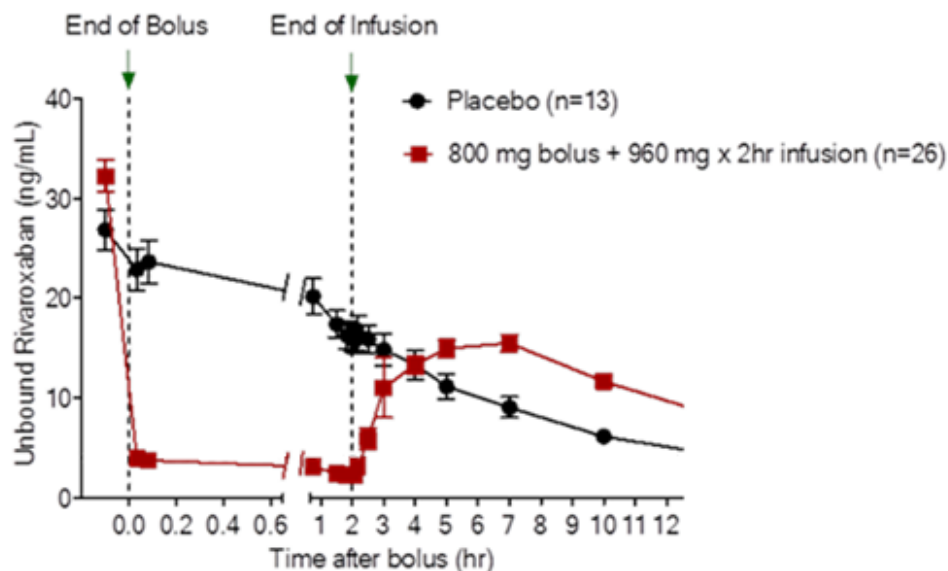


Note: Plasma concentrations of unbound rivaroxaban were measured prior to and after andexanet or placebo administration on study Day 4. A break in the X axis was added to better visualize the immediate, short-term dynamics of unbound inhibitor plasma concentration following andexanet treatment. The points on the graph represent the mean unbound inhibitor plasma concentrations and error bars illustrate standard error.

hr = hour; mITT = modified intent-to-treat.

Source: 14-504 study CSR Figure 7

Figure 2.7.6.9-4: Andexanet 又はプラセボをボラス投与後に点滴静注したときの非結合型リバーロキサバン濃度の経時的変化ーパート 2（mITT 集団）



Note: Plasma concentrations of unbound rivaroxaban were measured prior to and after andexanet or placebo administration on study Day 4. A break in the X axis was added to better visualize the immediate, short-term dynamics of unbound inhibitor plasma concentration following andexanet treatment. The points on the graph represent the mean unbound inhibitor plasma concentrations and error bars illustrate standard error.

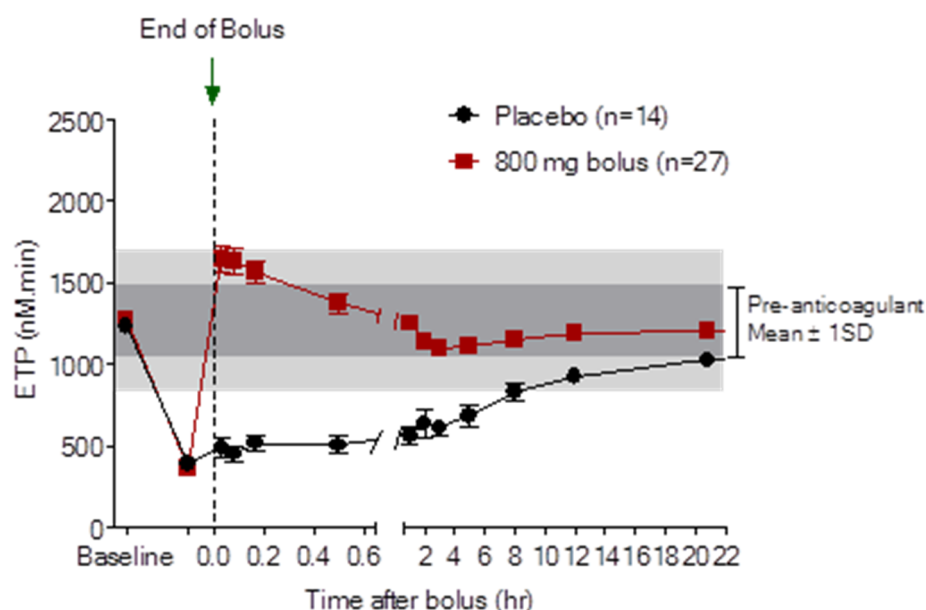
hr = hour; mITT = modified intent-to-treat.

Source: 14-504 study CSR Figure 8

ETP

- ETP のベースラインから最高値までの変化量 [平均値 (SD)] は、パート 1 では andexanet 群 1314.193 (331.1670) nM・min 及びプラセボ群 173.861 (104.2528) nM・min、パート 2 では andexanet 群 1510.368 (344.7691) nM・min 及びプラセボ群 264.424 (140.6792) nM・min であり、いずれのパートでも、andexanet 群とプラセボ群との間に有意差が認められた ($p < 0.0001$)。
- パート 1 では、andexanet の投与により ETP の平均値 (SD) がベースラインの 369.285 (118.3030) nM・min から最高値の 1683.477 (392.0881) nM・min まで上昇した。
- パート 2 では、andexanet の投与により ETP の平均値 (SD) がベースラインの 384.956 (159.1684) nM・min から最高値の 1895.324 (284.4943) nM・min まで上昇した。
- ETP の最高値が基準範囲下限を上回った被験者の割合は、パート 1 及びパート 2 の両方でプラセボ群よりも andexanet 群の方が統計学的に有意に高かった ($p < 0.0001$)。ETP の最高値が基準範囲下限を上回った被験者の割合は、パート 1 では andexanet 群 96.3%、プラセボ群 7.1%、パート 2 では andexanet 群 100%、プラセボ群 0%であった。
- ETP の経時的変化を Figure 2.7.6.9-5 (パート 1) 及び Figure 2.7.6.9-6 (パート 2) にそれぞれ示す。ETP に対する andexanet の作用は速やかであり、点滴静注中も維持され、かつ可逆的であった。
- パート 1 では、ベースライン後の最初の測定時点（ボラス投与終了後 2 分）で、andexanet の投与による ETP の上昇がみられた。その後、ETP は経時的に緩やかに低下し、ボラス投与終了後約 22 時間でプラセボ群と同程度となった。
- パート 2 では、ベースライン後の最初の測定時点（ボラス投与終了後 2 分）で、andexanet の投与による ETP の上昇がみられ、この上昇は点滴静注の期間を通して維持された。その後、ETP は経時的に低下し、ボラス投与終了後約 14 時間でプラセボ群と同程度となった。

Figure 2.7.6.9-5: Andexanet 又はプラセボをボラス投与したときの ETP の経時的変化－パート 1 (mITT 集団)



2.7.6 個々の試験のまとめ

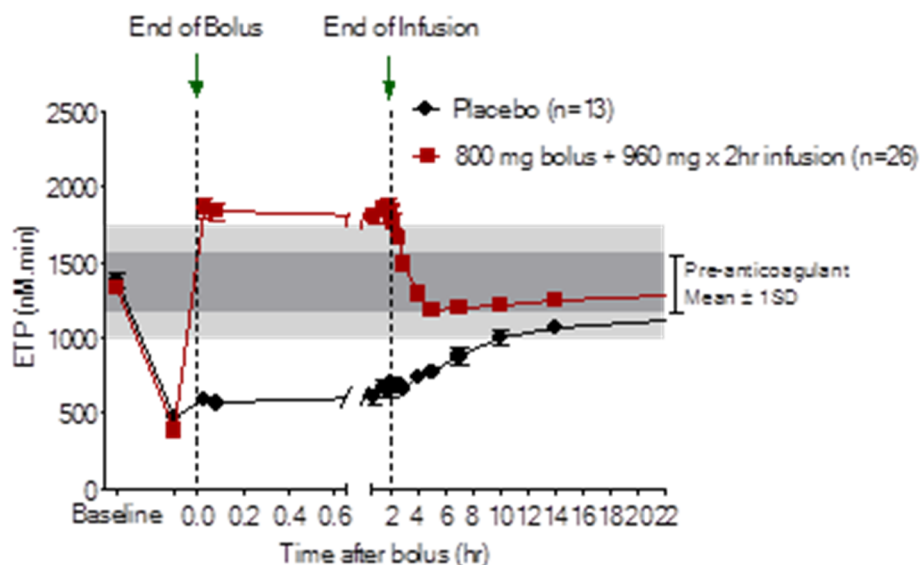
アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Note: Thrombin generation was assessed before and after administration of andexanet or placebo by measurement of endogenous thrombin potential (ETP). A break in the X axis was added to better visualize the immediate, short-term dynamics of ETP following andexanet treatment. The dark shaded area represents 1 standard deviation above and below the baseline mean. The light shaded area represents 2 standard deviations above and below the baseline mean. Baseline refers to ETP on Day 1 prior to any anticoagulant administration. A value greater than the baseline mean minus 1 standard deviation was prespecified to indicate restoration of thrombin generation and the other limits were included post hoc. The points on the graph represent the mean ETP value and error bars illustrate standard error.

hr = hour; SD = standard deviation.

Source: 14-504 study CSR Figure 9

Figure 2.7.6.9-6: Andexanet またはプラセボをボラス投与後に点滴静注したときの ETP の経時の変化ーパート 2 (mITT 集団)



Note: Thrombin generation was assessed before and after administration of andexanet or placebo by measurement of endogenous thrombin potential (ETP). A break in the X axis was added to better visualize the immediate, short-term dynamics of ETP following andexanet treatment. The dark shaded area represents 1 standard deviation above and below the baseline mean. The light shaded area represents 2 standard deviations above and below the baseline mean. Baseline refers to ETP on Day 1 prior to any anticoagulant administration. A value greater than the baseline mean minus 1 standard deviation was prespecified to indicate restoration of thrombin generation and the other limits were included post hoc. The points on the graph represent the mean ETP value and error bars illustrate standard error.

hr = hour; SD = standard deviation.

Source: 14-504 study CSR Figure 11

その他の評価項目

標準的な血液凝固検査項目である ACT、PT 及び aPTT でも、andexanet の投与によるリバーロキサバンの抗凝固作用の無効化が確認された。

安全性

- パート 1 及びパート 2 の両方で、andexanet の忍容性は良好であり、死亡、重篤な有害事象、重度の有害事象、有害事象による治験の中止、血栓性事象、特に注目する有害事象はみられなかった。
- 有害事象の発現割合は、パート 1 では andexanet 群 44.4% (12/27 例) 及びプラセボ群 28.6% (4/14 例)、パート 2 では andexanet 群 42.3% (11/26 例) 及びプラセボ群 46.2% (6/13 例) であった。
- Andexanet 群でよくみられた有害事象（基本語）は、パート 1 では注入に伴う反応、パート 2

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

では筋痙縮及び便秘であった。

- 最もよくみられた **andexanet** との関連のある有害事象（基本語）は注入に伴う反応であった。
- 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、パート 1 では、**andexanet** 群 25.9% (7/27 例) 及びプラセボ群 0% (0/14 例)、パート 2 では、**andexanet** 群 0% (0/26 例) 及びプラセボ群 7.7% (1/13 例) であった。
- 注入に伴う反応の発現割合は、パート 1 では **andexanet** 群 18.5% (5/27 例) 及びプラセボ群 0% (0/14 例) であり、パート 2 ではいずれの投与群でもみられなかった。これらの事象が **andexanet** 投与により明らかに増加することはなかった。
- 被験者間で共通の症状はほとんどなかった。
- 血行動態や呼吸に影響を及ぼす事象はみられなかった。
- 発現した注入に伴う反応はいずれも軽度であり、治験担当医師により治験薬と関連ありと判定され、転帰は回復であった。
- 注入に伴う反応のために治験薬の投与を中止した被験者は認められなかった。
- 全体として、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査及び心電図の結果に特定の傾向又は臨床的安全性に関する懸念は認められなかった。
- 一過性の血圧低下が認められ、プラセボ群と比較して **andexanet** 群で多かった。
- 臨床検査又は心電図関連の有害事象は認められなかった。
- パート 1 及びパート 2 のいずれでも、抗 FX 抗体及び抗 FXa 抗体はみられなかった。**Andexanet** 群で、低抗体価の抗 **andexanet** 抗体がパート 1 で 27 例中 4 例、パート 2 で 26 例中 2 例に認められたが、中和活性は認められなかった。
- フィブリン分解産物（D-ダイマー）及びプロトロンビンフラグメント 1+2 の一過性の上昇が Day 4 の **andexanet** 投与後に多くみられたが、投与後 24～96 時間以内に回復した。

結論

FXa 阻害剤リバーロキサバンによる抗凝固療法を受け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、プラセボ対照試験の結果、**andexanet** (800 mg) はボーラス投与後、非結合型リバーロキサバンを速やかに捕捉することで FXa 阻害剤の抗凝固作用を無効化し、トロンビン産生能が正常範囲に回復したことにより、止血機構の正常化が示された。さらに、**andexanet** の点滴静注期間（8 mg/min、120 分間）を通して、抗凝固作用の無効化が維持された。臨床的に重要な安全性所見はみられず、血栓性事象も発現しなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

10 14-505 試験（評価資料、モジュール 5.3.5.1-3）

試験の標題：血液凝固第 Xa 因子阻害剤の投与中に急性大出血を発現した患者を対象とする
andexanet alfa の前向きオープンラベル試験（ANNEXA-4）

治験実施施設及び地域：9 ヲ国 102 施設（北米、欧州及び日本）

試験期間： 試験開始日（最初の患者の登録日）：2015 年 4 月 10 日

データカットオフ日：2020 年 6 月 30 日

試験の相：第 3b/4 相

目的

有効性の主要目的

- 血液凝固第 Xa 因子（以下、FXa）阻害剤投与中の FXa 活性抑制下で急性大出血を発現した患者を対象に、andexanet 投与後の抗 FXa 活性の低下を評価する。
- Andexanet 投与後の止血効果を評価する。

有効性の副次目的

- FXa 阻害剤投与中の FXa 活性抑制下で急性大出血を発現した患者を対象に、抗 FXa 活性の低下と止血効果の達成との関連性を評価する。

有効性の探索的目的

- 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中の患者を対象に andexanet 投与後の非結合型 FXa 阻害剤濃度の低下を評価する。
- トロンビン産生能に対する andexanet の効果を評価する。
- 組織因子経路インヒビター（以下、TFPI）値に対する andexanet の影響を評価する。
- アンチトロンビン III 値に対する andexanet の影響を評価する。
- 抗第 IIa 因子（以下、FIIa）活性に対する andexanet の影響を評価する（エノキサパリン投与患者のみ）。
- 血腫増大のリスクが高い頭蓋内出血被験者に対する止血効果を検討する。
- 赤血球輸血の施行状況を検討する。
- その他の血液製剤及び止血剤の使用状況を検討する。
- Andexanet 投与後の再出血の発現状況を評価する。
- 頭蓋内出血被験者を対象に、andexanet 投与後の臨床状態の変化を検討する。

安全性の目的

- 有害事象、血栓性事象、死亡、バイタルサイン、臨床検査、並びに血液凝固第 X 因子（以下、FX）、FXa 及び andexanet に対する抗体を含む andexanet の全般的な安全性を評価する。
- 30 日間のすべての死亡（死因を問わない）を評価する。

試験デザイン

本治験は、FXa 阻害剤（アピキサバン、リバーロキサバン、エドキサバン又はエノキサパリン）のいずれか 1 剤を投与中に急性大出血を発現した患者を対象として、andexanet を投与した多施設

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

共同、前向き、オープンラベル、単群試験であった。なお、当該試験で設定されているエノキサパリンの投与量は日本では未承認であることから、国内の治験実施施設ではエノキサパリン投与患者はこの試験に組み入れなかった。

治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** を約 15～30 分かけてボラス投与し、続いて 120 分かけて点滴静注した。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** のボラス投与を開始しなければならないこととした。FXa 阻害剤の最終投与時期が不明な場合には、文書同意を取得し **andexanet** の投与前手順が完了した後、可能な限り速やかに **andexanet** のボラス投与を開始しなければならないこととした。直前に投与されていた FXa 阻害剤の種類、用量及び投与時期に応じて、**andexanet** を低用量又は高用量でボラス投与し、続いて点滴静注した。

抗 FXa 活性の測定及び止血効果を裏付ける診断評価（例：画像検査、ヘモグロビン値）では、**andexanet** のボラス投与開始直前のデータをベースラインとした。**Andexanet** 投与後の評価では、**andexanet** の点滴静注終了時点を 0 時間とし、**andexanet** の点滴静注終了時から 12 時間にわたり有効性を評価した。視認できる出血及び筋骨格系出血に対しては **andexanet** 点滴静注終了 1、4、8 及び 12 時間後に臨床的に評価し、頭蓋内出血に対しては点滴静注終了 1 及び 12 時間後に頭部コンピュータ断層撮影（以下、CT）又は頭部磁気共鳴画像法（以下、MRI）、modified Rankin Score で評価した。視認できない出血に対しては **andexanet** の点滴静注の間及び点滴静注終了から 12 時間の規定された時点に輸血で補正したヘモグロビン及びヘマトクリット値で評価した。なお、治験実施計画書改訂第 4 版からは、視認できる出血及び筋骨格系出血を本治験の評価対象から除外した。

有害事象及び生存状況を Day 30 の安全性追跡調査来院時まで追跡した（改訂第 2 版の施行前は Day 45）。

独立エンドポイント判定委員会は、出血に関する選択基準への適格性、止血効果、死亡、血栓性事象の疑いがある事象、再出血を判定した。止血効果では、点滴静注終了 12 時間後に様々な出血部位に対して [Table 2.7.6.10-4](#) に示す判定基準に従い、「Excellent」、「Good」、「Poor/None」の 3 段階で判定した。

また、独立データ安全性モニタリング委員会が手順書に記載されたスケジュールに従ってすべての安全性データを確認した。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：500 例

解析時：安全性解析対象集団 477 例（うち日本人 17 例）、有効性解析対象集団 347 例（うち日本人 14 例）

対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

以下の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患者を本治験に登録した。

選択基準

- 1) 患者自身又はその医学的代理人（又は法定代理人）が本治験の内容及びリスクについて十分な説明を受け、スクリーニング前に文書による同意を行っていること。
- 2) スクリーニング時点で 18 歳以上の患者。

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

- 3) 緊急に抗凝固作用の無効化を要する急性の顕性大出血を呈する患者。緊急に抗凝固作用の無効化を要する急性大出血とは、以下のうち1つ以上を満たす場合と定義する。
 - 生命を脅かす可能性のある急性の顕性出血。例えば、血行動態悪化の徴候又は症状として、他に説明のつかない重度の低血圧、皮膚灌流圧低下、精神錯乱、尿量減少などを呈する場合。
 - ヘモグロビン値の2 g/dL以上の減少又はヘモグロビンのベースライン値が不明な場合にはヘモグロビン値8 g/dL以下の急性の顕性出血。
 - 重要部位又は臓器（心嚢内、頭蓋内又は脊髄内など）での急性出血。
- 4) 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。
- 5) 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る患者。国内の治験実施施設では、当該選択基準を「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（エドキサバンは最終投与量が30 mg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る患者」とした。
- 6) 頭蓋内出血患者の場合には、ベースラインの画像評価後2時間以内に andexanet の投与開始が十分に見込めること。

除外基準

- 1) 侵襲性がごくわずかな手術又は手技（例：内視鏡検査、気管支鏡検査、中心静脈ライン、穿頭孔など）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。
- 2) 以下のいずれかに該当する頭蓋内出血患者。
 - a) Glasgow Coma Scale スコア：7点未満
 - b) 脳内血腫容積の推定値：CT又はMRI評価で60 cc超
- 3) 視認できる出血、筋骨格系出血又は関節内出血を有する患者。
- 4) 推定余命が1ヵ月未満の患者。
- 5) 最近（スクリーニング前2週間以内）に、次に示すような血栓性事象の診断を受けた患者：静脈血栓塞栓症（例：深部静脈血栓症、肺塞栓症、脳静脈血栓症）、心筋梗塞（トロポニン上昇を含む）、播種性血管内凝固、脳血管発作、一過性脳虚血発作、不安定狭心症による入院又は重度の末梢血管疾患。
- 6) スクリーニング時点で重度の敗血症又は敗血症性ショックがみられる患者。
- 7) 妊娠中又は授乳中の女性患者。
- 8) スクリーニング前7日以内に以下の薬剤又は血液製剤のいずれかを投与された患者。
 - a) ビタミンK拮抗薬（例：ワーファリン）
 - b) ダビガトラン
 - c) 乾燥濃縮人プロトロンビン複合体製剤（例：ケイセントラ®）又は遺伝子組換え活性型血液凝固第VIIa因子製剤（例：ノボセブン®）
 - d) 全血製剤、血漿分画製剤注：血小板製剤又は濃厚赤血球製剤の投与は除外基準にあたらな
- 9) 他の治験薬投与からスクリーニング時までの期間が30日未満の患者。
- 10) スクリーニングからandexanet 点滴静注終了12時間後までの間に乾燥濃縮人プロトロンビ

2.7.6 個々の試験のまとめ アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

ン複合体製剤、新鮮凍結血漿製剤又は血液凝固第 VIIa 因子製剤の投与を予定している患者。

国内の治験実施施設では、除外基準の最後に「なお、本剤の成分に重篤な過敏症が生じる可能性を考慮し、既往歴を踏まえ慎重に確認すること。」を追加した。

治験薬及び投与方法

Andexanet 注射用製剤は 50 mg/バイアル、100 mg/バイアル又は 200 mg/バイアルの凍結乾燥製剤として Portola Pharmaceuticals, Inc.より供給された。凍結乾燥製剤は単回使用の type I バイアルとして供給され、使用前に注射用滅菌水を用いて 10 mg/mL に再溶解した。

Andexanet の用法用量（低用量又は高用量）を Table 2.7.6.10-1 に示し、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）の使い分けを Table 2.7.6.10-2 に示す。また、本邦では、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）を別途 Table 2.7.6.10-3 のとおりとした。

Table 2.7.6.10-1: 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 の目標速度でボラス投与後、480 mg を 4 mg/min の速度で 120 分かけて点滴静注する。
高用量	Andexanet 800 mg を 30 mg/min の目標速度でボラス投与後、960 mg を 8 mg/min の速度で 120 分かけて点滴静注する。

Table 2.7.6.10-2: 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

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

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Table 2.7.6.10-3: 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

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

FXa = 血液凝固第 Xa 因子

Andexanet の再投与の検討基準

最初の andexanet 投与（ボラス投与とそれに続く点滴静注）を完了した後に、同じ部位又は別の部位で出血し、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（ボラス投与とそれに続く点滴静注）の検討を可能とした。また、再投与する場合の andexanet の用量（低用量又は高用量）は Table 2.7.6.10-2 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。

評価項目

有効性

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 2.7.6.10-4 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。

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Table 2.7.6.10-4: 止血効果の判定基準（新基準）

- 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
 - 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。

探索的評価項目

- Andexanet のボラス投与開始から andexanet の点滴静注終了 12 時間後までに赤血球輸血を 1 回以上施行した被験者数
- Andexanet 投与後の非結合型 FXa 阻害剤濃度の低下（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を対象）
- Andexanet のボラス投与開始から andexanet の点滴静注終了 12 時間後までに赤血球輸血された被験者 1 例あたりの単位数
- 本治験で規定した血液製剤及び／又は止血剤の使用法以外の使用状況
- Andexanet 投与後の再出血の発現状況 [最初の andexanet 投与で有効な止血効果（「Excellent」又は「Good」）が得られ、かつ、最初の andexanet 点滴静注終了後 24 時間以内に同じ部位又は別の部位で出血した場合を再出血と定義した]
- トロンビン産生能 [組織因子内因性トロンビン産生能（以下、TF-ETP）として測定] を指標とした andexanet による抗凝固作用の無効化
- Andexanet 投与前後の非結合型及び総 TFPI 値
- Andexanet 投与前後のアンチトロンビン III 値
- Andexanet 投与前後の抗 FIIa 活性値（エノキサパリン投与被験者のみ）
- 血腫増大のリスクが高い頭蓋内出血被験者での止血効果の達成

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

- Andexanet の点滴静注終了後 1 時間、12 時間及び 30 日時点での Glasgow Coma Scale スコアのベースラインからの変化量（頭蓋内出血被験者のみ）
- Andexanet の点滴静注終了後 1 時間、12 時間及び 30 日時点での modified Rankin Score のベースラインからの変化量（頭蓋内出血被験者のみ）
- Andexanet の点滴静注終了後 1 時間、12 時間及び 30 日時点での米国国立衛生研究所脳卒中評価スケールのベースラインからの変化量（頭蓋内出血被験者のみ）

安全性

安全性評価項目は、有害事象（独立エンドポイント判定委員会が判定した死亡及び血栓性事象を含む）、バイタルサイン、臨床検査及び免疫原性とした。

統計手法

被験者数の設定

止血効果の達成（主要評価項目の 1 つ）に基づき被験者数を検討した。有効な止血効果（「Excellent」又は「Good」）が 61%の被験者で得られると仮定した。有効性評価可能例 162 例では、有効な止血効果が得られる被験者の割合の両側 95%信頼区間（以下、CI）の下限が 50%を上回る確率（検出力）は 80%となる。

約 30%の被験者は、ベースライン時の抗 FXa 活性が有効性解析対象集団の定義（アピキサバン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）に該当せず、有効性の主要解析から除外されることが予想された。また、被験者の最大 5%が andexanet とは無関係な理由により有効性評価可能例から除外されると予想され、登録被験者数を 250 例に設定した。さらに、頭蓋内出血患者を 110 例以上登録することから、必要な有効性評価可能例数を確保するため、被験者数を 350 例に設定した。

その後、被験者登録方針の変更、各地域の規制当局からの要求、又は新たな知見に基づき、被験者数を調整することを検討し、これらの要因による被験者数の増加に備えて、登録被験者数を 500 例に設定した。

解析対象集団

- 安全性解析対象集団：andexanet が投与されたすべての被験者とした。
- 有効性解析対象集団：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とした。
 - 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 活性が、アピキサバン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

有効性

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

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

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有意（ $p < 0.05$ ）に 50%を上回った場合、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 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 AUC とその 95%CI を算出した。

探索的評価項目での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。中央値の両側 95%CI の算出には主要評価項目と同じ方法を用いた。

部分集団解析

有効性解析対象集団を対象とし、主要評価項目である止血効果の部分集団解析を実施した。評価する部分集団は、性別（男性、女性）、人種（5 例未満の人種はすべて併合）、年齢（65 歳未満、

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

65 歳以上 75 歳以下、75 歳超）、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、エノキサパリン）、出血部位（頭蓋内出血、消化管出血、その他）、andexanet の用量 [低用量(400 mg ボーラス投与 + 480 mg 点滴静注)、高用量(800 mg ボーラス投与 + 960 mg 点滴静注)]、地域（北米、ヨーロッパ、日本）、腎機能（クレアチニン・クリアランス 50 mL/min 未満、50 mL/min 以上）とした。

安全性

有害事象は国際医薬用語集バージョン 18.0 を用いて読み替え、器官別大分類別及び基本語別に要約した。なお、特に断らない限り、有害事象は治験薬投与開始後に発現した事象を示す。

独立エンドポイント判定委員会は、死亡、血栓性事象が疑われると治験担当医師が報告したすべての事象を判定した。

臨床検査値（血液学的検査項目）のベースラインからの変化及びバイタルサインのベースラインからの変化を要約した。

結果

本モジュール 2.7.6 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ていた 477 例（日本人 17 例を含む）の結果を示す。なお、これら被検者の他に、データカットオフ後に 2 例（いずれも日本人）のデータが得られており、当該データは本解析には含めず、個々に結果を示すこととした。

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

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た。

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

解析対象集団の定義に従い、477 例中 347 例（日本人 17 例中 14 例）を有効性解析対象集団に含めた。

安全性及び有効性の解析対象集団でのベースライン及び人口統計学的特性を [Table 2.7.6.10-5](#)（全体集団）及び [Table 2.7.6.10-6](#)（日本人集団）に示す。また、安全性解析対象集団全体での FXa 阻害剤別の出血部位別の発現状況を [Table 2.7.6.10-7](#) に示す。

安全性解析対象集団全体でのスクリーニング時の年齢の中央値は 79.0 歳（範囲：20.0～97.0 歳）であった。ほとんどが白人（86.8%）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。FXa 阻害剤の最終投与時間を確認できた被験者は 463 例であり、これら被験者の FXa 阻害剤の最終投与から andexanet 投与開始までの時間の中央値は 11.42 時間であった（平均値 ± SD : 11.74 ± 4.743 時間）。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。なお、有効性解析対象集団全体でのベースライン及び人口統計学的特性は、安全性解析対象集団と類似していた。

日本人の安全性解析対象集団でのスクリーニング時の年齢の中央値は 78.0 歳（範囲：58.0～91.0

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

歳）であり、性別では男性 58.8%、女性 41.2%であった。Andexanet 投与前に投与されていた FXa 阻害剤は、アピキサバンが 35.3%、リバーロキサバンが 35.3%、エドキサバンが 29.4%、エノキサパリンが 0%であった。日本人集団での出血部位はすべて頭蓋内出血であった。

Table 2.7.6.10-5: ベースライン及び人口統計学的特性（安全性及び有効性解析対象集団、全体集団）

Parameter	Safety Population (N=477)	Efficacy Population (N=347)
Age (years)		
Patients (N)	477	347
Mean (SD)	77.9 (10.66)	77.8 (10.63)
Median	79.0	79.0
Min, Max	20.0, 97.0	24.0, 97.0
Age, n (%)		
< 65 years	46 (9.6)	35 (10.1)
65-75 years	116 (24.3)	83 (23.9)
> 75 years	315 (66.0)	229 (66.0)
Sex, n (%)		
Male	259 (54.3)	184 (53.0)
Female	218 (45.7)	163 (47.0)
Ethnicity, n (%)		
Not Hispanic or Latino	449 (94.1)	328 (94.5)
Hispanic or Latino	16 (3.4)	11 (3.2)
Unknown/Missing	12 (2.5)	8 (2.3)
Race, n (%)		
White	414 (86.8)	300 (86.5)
Black or African American	29 (6.1)	21 (6.1)
Other	25 (5.2)	20 (5.8)
Missing	9 (1.9)	6 (1.7)
Region, n (%)		
North America	212 (44.4)	152 (43.8)
EU	248 (52.0)	181 (52.2)
Japan	17 (3.6)	14 (4.0)
FXa Inhibitor, n (%)		
Apixaban	245 (51.4)	172 (49.6)
Rivaroxaban	174 (36.5)	130 (37.5)
Edoxaban	36 (7.5)	28 (8.1)
Enoxaparin	22 (4.6)	17 (4.9)
Bleed Type, n (%)		
GI	109 (22.9)	78 (22.5)

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Table 2.7.6.10-5: ベースライン及び人口統計学的特性（安全性及び有効性解析対象集団、全体集団）

Parameter	Safety Population (N=477)	Efficacy Population (N=347)
ICH	329 (69.0)	247 (71.2)
Other	39 (8.2)	22 (6.3)
BMI (kg/m ²)		
Patients (N)	461	334
Mean (SD)	26.6 (5.64)	26.6 (5.82)
Median	25.8	25.8
Min, Max	14.7, 56.6	14.7, 56.6

BMI = Body mass index; EU = European Union; FXa = Factor Xa; GI = Gastrointestinal; ICH = Intracranial hemorrhage; Max = Maximum; Min = Minimum; N = Number of subjects; SD = Standard deviation

Notes: Data cutoff date: 30Jun2020. The Safety Population includes all patients who received any amount of andexanet. The Efficacy Population includes all patients who received any amount of andexanet, met clinical bleeding criteria, and had a baseline anti-FXa level of ≥ 75 ng/mL for patients receiving apixaban and rivaroxaban, ≥ 40 ng/mL for edoxaban, or ≥ 0.25 IU/mL for enoxaparin.

Bleed type was adjudicated by the Endpoint Adjudication Committee.

Asian patients and American Indian or Alaska Native patients are reported as other.

Source: 14-505 study CSR Table 8

Table 2.7.6.10-6: ベースライン及び人口統計学的特性（安全性及び有効性解析対象集団、日本人集団）

Parameter	Safety Population (N=17)	Efficacy Population (N=14)
Age (years)		
Patients (N)	17	14
Mean (SD)	77.1 (8.88)	75.9 (8.70)
Median	78.0	77.0
Min, Max	58.0, 91.0	58.0, 91.0
Age, n (%)		
< 65 years	1 (5.9)	1 (7.1)
65-75 years	6 (35.3)	5 (35.7)
> 75 years	10 (58.8)	8 (57.1)
Sex, n (%)		
Male	10 (58.8)	8 (57.1)
Female	7 (41.2)	6 (42.9)
FXa Inhibitor, n (%)		
Apixaban	6 (35.3)	5 (35.7)
Rivaroxaban	6 (35.3)	5 (35.7)
Edoxaban	5 (29.4)	4 (28.6)
Enoxaparin	0	0
Bleed Type, n (%)		
ICH	17 (100.0)	14 (100.0)

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Table 2.7.6.10-6: ベースライン及び人口統計学的特性（安全性及び有効性解析対象集団、日本人集団）

Parameter	Safety Population (N=17)	Efficacy Population (N=14)
BMI (kg/m ²)		
Patients (N)	17	14
Mean (SD)	23.1 (3.98)	22.8 (4.01)
Median	23.0	22.9
Min, Max	17.9, 30.7	17.9, 30.7

BMI = Body mass index; FXa = Factor Xa; ICH = Intracranial hemorrhage; Max = Maximum; Min = Minimum; N = Number of subjects; SD = Standard deviation

Notes: Data cutoff date: 30Jun2020. The Safety Population includes all patients who received any amount of andexanet. The Efficacy Population includes all patients who received any amount of andexanet, met clinical bleeding criteria, and had a baseline anti-fXa level of ≥ 75 ng/mL for patients receiving apixaban and rivaroxaban, ≥ 40 ng/mL for edoxaban, or ≥ 0.25 IU/mL for enoxaparin.

Bleed type was adjudicated by the Endpoint Adjudication Committee.

Asian patients and American Indian or Alaska Native patients are reported as other.

Source: 14-505 study_Table 14.1.1.2J

Table 2.7.6.10-7: FXa 阻害剤別の出血部位別の発現状況（安全性解析対象集団、全体集団）

FXa Inhibitor	Bleed Type	All Patients n (%)
All Patients	Total	477 (100.0)
	GI	109 (22.9)
	ICH	329 (69.0)
	Other	39 (8.2)
Apixaban	Total	245 (51.4)
	GI	43 (9.0)
	ICH	184 (38.6)
	Other	18 (3.8)
Rivaroxaban	Total	174 (36.5)
	GI	52 (10.9)
	ICH	105 (22.0)
	Other	17 (3.6)
Edoxaban	Total	36 (7.5)
	GI	7 (1.5)
	ICH	29 (6.1)
	Other	0
Enoxaparin	Total	22 (4.6)
	GI	7 (1.5)
	ICH	11 (2.3)
	Other	4 (0.8)

FXa = Factor Xa; GI = Gastrointestinal; ICH = Intracranial hemorrhage (includes intracerebral, subdural and subarachnoid); n = Number of subjects

Notes: Data cutoff date: 30Jun2020. The Safety Population includes all patients who received any amount of andexanet.

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Bleed type was adjudicated by the Endpoint Adjudication Committee.
Source: 14-505 study CSR Table 9

曝露の状況

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。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。

日本人の安全性解析対象集団では、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。

有効性の主要評価

抗 FXa 活性のベースラインから最低値までの変化率

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 2.7.6.10-8（全体集団）及び Table 2.7.6.10-9（日本人集団）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-93.3%（-94.2%、-92.5%）、リバーロキサバン投与被験者で-94.1%（-95.1%、-93.0%）、エドキサバン投与被験者で-71.3%（-82.3%、-65.2%）及びエノキサパリン投与被験者で-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。

Table 2.7.6.10-8: FXa 阻害剤別の抗 FXa 活性（有効性解析対象集団、全体集団）

Variable	Statistic	Apixaban	Rivaroxaban	Edoxaban	Enoxaparin
		(ng/mL)	(ng/mL)	(ng/mL)	(IU/mL)
Baseline	Patients (N)	172	130	28	17
	Mean (SD)	173.1 (115.64)	243.2 (139.13)	150.0 (112.79)	0.56 (0.235)
	Median	146.9	213.5	121.1	0.48
	Min, Max	76.5, 950.0	75.0, 862.4	40.8, 580.4	0.27, 1.06
	Median 95% CI	132.6, 163.9	180.8, 245.3	79.7, 160.9	0.41, 0.61
	25th, 75th Perc	99.4, 196.9	142.5, 298.7	70.3, 202.4	0.41, 0.61
On Treatment Nadir	Patients (N)	172	130	28	17
	Mean (SD)	18.5 (37.76)	37.3 (73.47)	63.5 (116.42)	0.14 (0.060)
	Median	10.0	10.8	24.4	0.11
	Min, Max	4.0, 297.2	4.0, 483.4	4.0, 597.9	0.10, 0.32
	Median 95% CI	8.3, 11.6	8.8, 13.5	18.0, 57.5	0.10, 0.16
	25th, 75th Perc	5.3, 17.0	6.3, 27.9	14.1, 62.2	0.10, 0.16

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Table 2.7.6.10-8: FXa 阻害剤別の抗 FXa 活性（有効性解析対象集団、全体集団）

Variable		Statistic	Apixaban (ng/mL)	Rivaroxaban (ng/mL)	Edoxaban (ng/mL)	Enoxaparin (IU/mL)
Change from Baseline	Patients (N)		172	130	28	17
	Mean (SD)		-154.6 (98.70)	-205.8 (125.29)	-86.5 (70.94)	-0.41 (0.218)
	Median		-136.2	-175.3	-65.4	-0.37
	Min, Max		-870.3, 0	-692.7, 72.0	-251.2, 23.2	-0.89, -0.09
	Median 95% CI		-148.1, -121.3	-197.6, -149.9	-104.4, -45.2	-0.47, -0.29
	25th, 75th Perc		-181.9, -90.4	-267.3, -112.1	-124.7, -41.2	-0.47, -0.29
Percent Change	Patients (N)		172	130	28	17
	Mean (SD)		-90.9 (10.24)	-86.3 (20.56)	-65.8 (27.36)	-71.71 (14.261)
	Median		-93.3	-94.1	-71.3	-75.41
	Min, Max		-99.5, 0	-98.6, 34.0	-98.2, 9.5	-83.96, -21.95
	Median 95% CI		-94.2, -92.5	-95.1, -93.0	-82.3, -65.2	-79.17, -66.67
	25th, 75th Perc		-95.3, -90.4	-96.4, -87.2	-84.5, -63.1	-79.17, -66.67

CI = Confidence interval; FXa = Factor Xa; N = Number of subjects; Perc = Percentile; SD = Standard deviation

Notes: Data cutoff date: 30Jun2020. The Efficacy Population includes all patients who received any amount of andexanet, met clinical bleeding criteria, and had a baseline anti-FXa level of ≥ 75 ng/mL for patients receiving apixaban and rivaroxaban, ≥ 40 ng/mL for edoxaban, or ≥ 0.25 IU/mL for enoxaparin. Values >950 ng/mL were replaced with 950 ng/mL (the upper limit of quantitation). Values <4 ng/mL (or <0.10 IU/mL for enoxaparin) were replaced with 4 ng/mL (or 0.10 IU/mL) (the lower limit of quantitation), respectively.

For patients with missing values for nadir, change and percent change were imputed as zero. The 95% CI for the median is based on distribution free method.

Patient [REDACTED] was in the apixaban group, but was reported as the rivaroxaban group in the laboratory results. The patient is summarized in the apixaban group.

The on-treatment nadir is the minimum value observed from start of andexanet administration (30 minutes after bolus) to 30 minutes before end of infusion. If results of both timepoints are missing, then it is equal to the baseline value.

Source: 14-505 study CSR Table 13

Table 2.7.6.10-9: FXa 阻害剤別の抗 FXa 活性（有効性解析対象集団、日本人集団）

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 Perc		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 Perc		4.0, 13.4	4.0, 6.9	11.4, 18.2

2.7.6 個々の試験のまとめ
 アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Table 2.7.6.10-9: FXa 阻害剤別の抗 FXa 活性（有効性解析対象集団、日本人集団）

Variable		Statistic	Apixaban (ng/mL)	Rivaroxaban (ng/mL)	Edoxaban (ng/mL)
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 Perc		-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 Perc		-95.6, -93.8	-96.2, -95.5	-87.0, -78.0

CI = Confidence interval; FXa = Factor Xa; N = Number of subjects; Perc = Percentile; SD = Standard deviation

Notes: Data cutoff date: 30Jun2020. The Efficacy Population includes all patients who received any amount of andexanet, met clinical bleeding criteria, and had a baseline anti-FXa level of ≥ 75 ng/mL for patients receiving apixaban and rivaroxaban, ≥ 40 ng/mL for edoxaban, or ≥ 0.25 IU/mL for enoxaparin. Values >950 ng/mL were replaced with 950 ng/mL (the upper limit of quantitation). Values < 4 ng/mL (or < 0.10 IU/mL for enoxaparin) were replaced with 4 ng/mL (or 0.10 IU/mL) (the lower limit of quantitation), respectively.

For patients with missing values for nadir, change and percent change were imputed as zero. The 95% CI for the median is based on distribution free method.

The on-treatment nadir is the minimum value observed from start of andexanet administration (30 minutes after bolus) to 30 minutes before end of infusion. If results of both timepoints are missing, then it is equal to the baseline value.

Source: 14-505 study Table 14.2.1.1aJ

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 2.7.6.10-1 に示す。

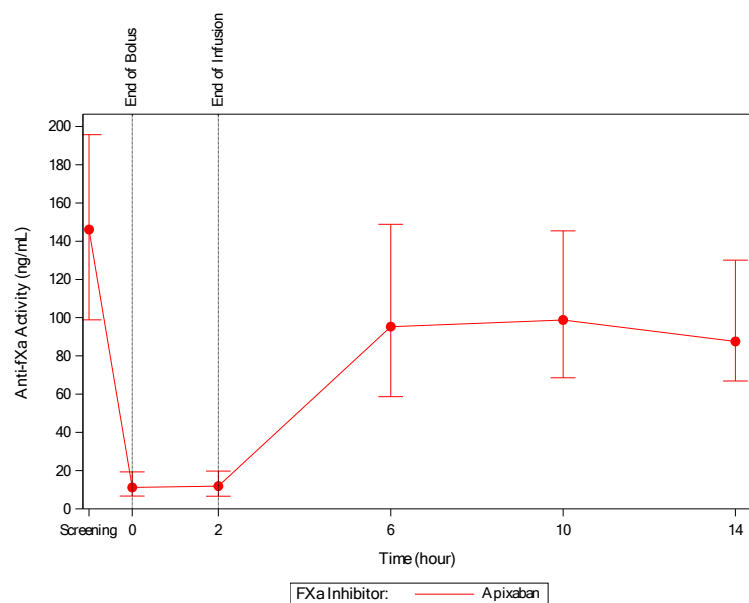
いずれの FXa 阻害剤でも、andexanet のボラス投与後に抗 FXa 活性の中央値は速やかに低下し、点滴静注の間、そのレベルは維持された。点滴静注終了から 4 時間後まで抗 FXa 活性は緩やかに上昇した。

2.7.6 個々の試験のまとめ

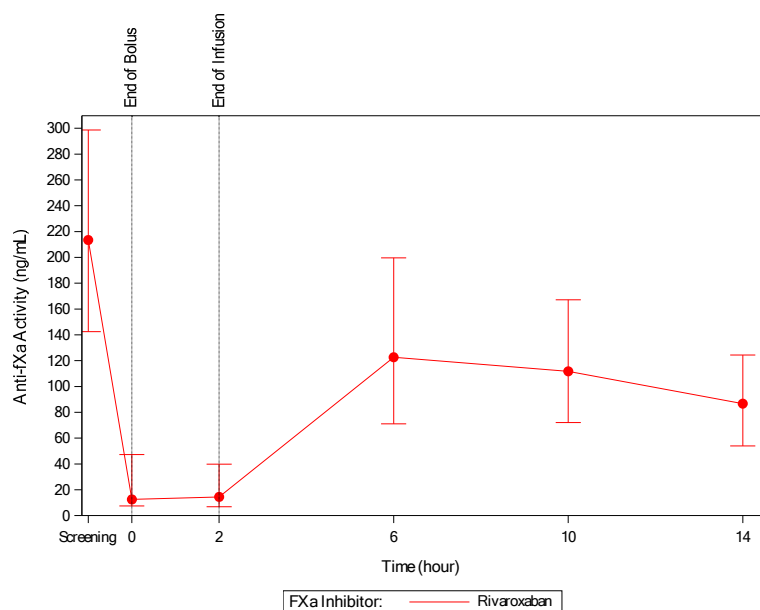
アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Figure 2.7.6.10-1: 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投与被験者に andexanet を投与したときの抗 FXa 活性の推移（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

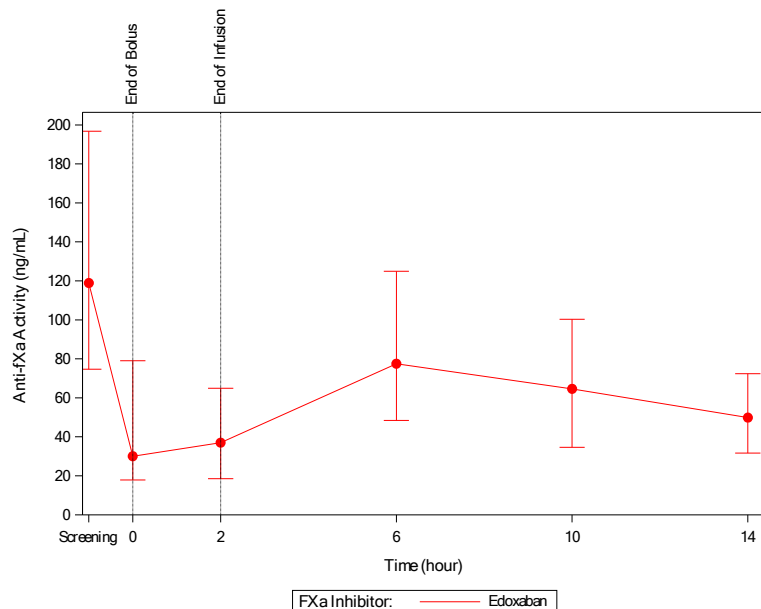


2.7.6 個々の試験のまとめ

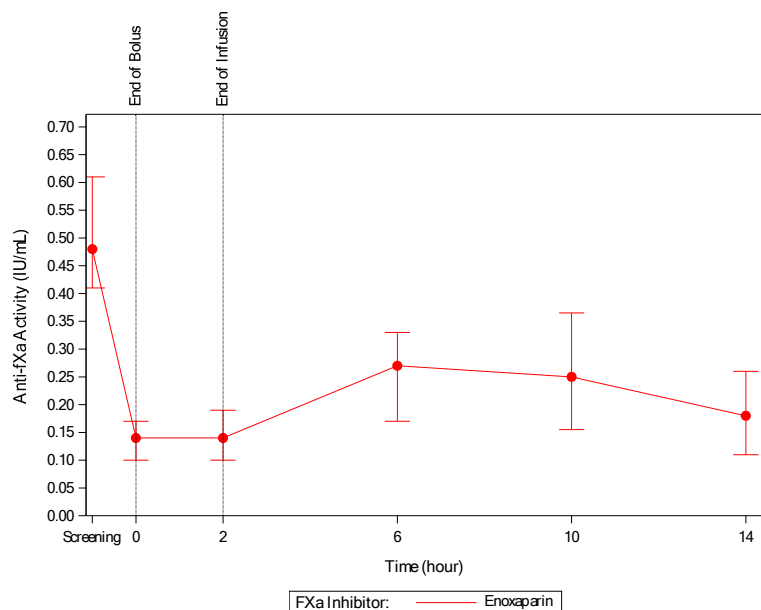
アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Figure 2.7.6.10-1: 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投与被験者に andexanet を投与したときの抗 FXa 活性の推移（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



FXa = Factor Xa

Notes: Data cutoff date: 30Jun2020. The Efficacy Population includes all patients who received any amount of andexanet, met clinical bleeding criteria, and had a baseline anti-FXa level of ≥ 75 ng/mL for patients receiving apixaban and rivaroxaban, ≥ 40 ng/mL for edoxaban, or ≥ 0.25 IU/mL for enoxaparin.

Values > 950 ng/mL were replaced with 950 ng/mL (the upper limit of quantitation). Values < 4 ng/mL (or < 0.10 IU/mL for enoxaparin) were replaced with 4 ng/mL (or 0.10 IU/mL) (the lower limit of quantitation), respectively. Time course of Anti-FXa activity is shown as [median, 25th, 75th percentiles] at each time. Patient [REDACTED] was in the apixaban group, but was reported as the rivaroxaban group in the laboratory results. The patient is summarized in the apixaban group.

Source: 14-505 study CSR Figure 6, Figure 7, Figure 8, and Figure 9

なお、有効性解析対象集団全体に対して、抗 FXa 活性のベースラインからの変化率を andexanet

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

製造工程（GEN1 製剤及び GEN2 製剤）別に評価した。その結果、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の GEN1 製剤（87 例）で-93.1%、GEN2 製剤（85 例）で-93.7%、リバーロキサバン投与被験者の GEN1 製剤（75 例）で-92.3%、GEN2 製剤（55 例）で-95.6%、エドキサバン投与被験者の GEN1 製剤（2 名）で-60.9%、GEN2 製剤（26 名）で-71.3%、エノキサパリン投与被験者の GEN1 製剤（13 名）で-76.09%、GEN2 製剤（4 名）で-69.82%であった。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。

止血効果の達成

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 2.7.6.10-10（全体集団）及び Table 2.7.6.10-11（日本人集団）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 2.7.6.10-2 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。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。

また、独立エンドポイント判定委員会によって管理上の理由から評価が不能と判定された 7 例を止血効果「Poor/None」として取り扱った感度分析でも同様の結果が得られた。部分集団解析の結果でも全体集団と同様の結果が認められた。加えて、andexanet 製造工程の違いによる明らかな影響も認められなかった。

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

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Table 2.7.6.10-10: Andexanet の点滴静注終了 12 時間後の止血効果（有効性解析対象集団、全体集団）

Group	Subgroup	Patients (N)	Hemostatic Efficacy			
			Excellent n (%)	Good n (%)	Excellent/Good n (%)	Poor/None n (%)
Overall		340	232 (68.2)	40 (11.8)	272 (80.0)	68 (20.0)
FXa Inhibitor	Apixaban	169	115 (68.0)	19 (11.2)	134 (79.3)	35 (20.7)
	Rivaroxaban	127	82 (64.6)	20 (15.7)	102 (80.3)	25 (19.7)
	Edoxaban	28	22 (78.6)	0	22 (78.6)	6 (21.4)
	Enoxaparin	16	13 (81.3)	1 (6.3)	14 (87.5)	2 (12.5)

FXa = Factor Xa; N, n = Number of subjects

Notes: Data cutoff date: 30JUN2020. The Efficacy Population includes all patients who received any amount of andexanet, met clinical bleeding criteria, and had a baseline anti-FXa level of ≥ 75 ng/mL for patients receiving apixaban and rivaroxaban, ≥ 40 ng/mL for edoxaban, or ≥ 0.25 IU/mL for enoxaparin.

Patients were adjudicated as non-evaluable for clinical reasons are included in the Efficacy Population and were considered as having Poor/None hemostatic efficacy.

Patients adjudicated as non-evaluable for administrative reasons were excluded.

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

Table 2.7.6.10-11: Andexanet の点滴静注終了 12 時間後の止血効果（有効性解析対象集団、日本人集団）

Group	Subgroup	Patients (N)	Hemostatic Efficacy			
			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)

FXa = Factor Xa; N, n = Number of subjects

Notes: Data cutoff date: 30JUN2020. The Efficacy Population includes all patients who received any amount of andexanet, met clinical bleeding criteria, and had a baseline anti-FXa level of ≥ 75 ng/mL for patients receiving apixaban and rivaroxaban, ≥ 40 ng/mL for edoxaban, or ≥ 0.25 IU/mL for enoxaparin.

Patients were adjudicated as non-evaluable for clinical reasons are included in the Efficacy Population and were considered as having Poor/None hemostatic efficacy.

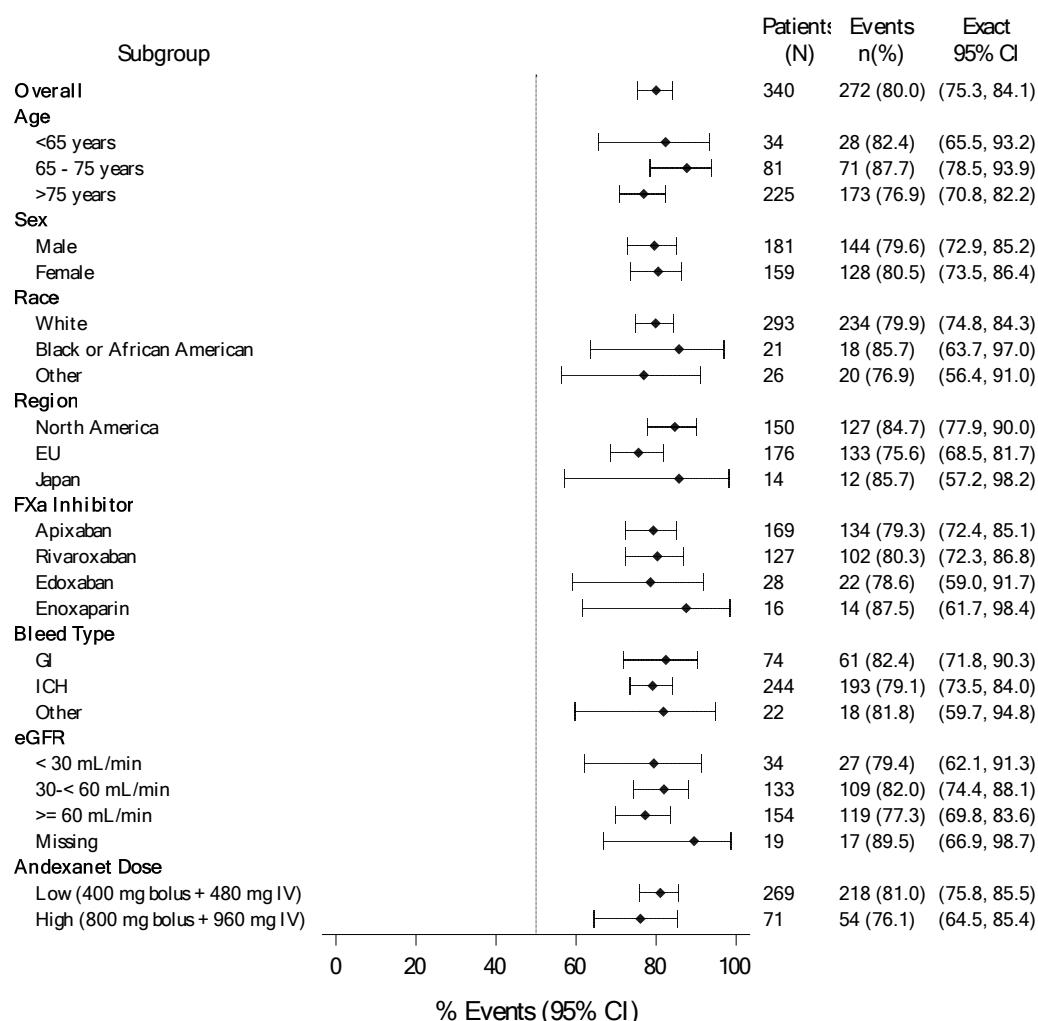
Patients adjudicated as non-evaluable for administrative reasons were excluded.

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

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Figure 2.7.6.10-2: Andexanet の点滴静注終了 12 時間後の有効な止血効果（「Excellent」又は「Good」）に対する部分集団解析（有効性解析対象集団、全体集団）



CI = Confidence interval; eGFR = Estimated glomerular filtration rate; FXa = Factor Xa; GI = Gastrointestinal; ICH = Intracranial hemorrhage; IV = Intravenous(ly); N = Number of subjects

Notes: Data cutoff date: 30Jun2020. The Efficacy Population includes all patients who received any amount of andexanet, met clinical bleeding criteria, and had a baseline anti-fXa level of ≥ 75 ng/mL for apixaban and rivaroxaban, ≥ 40 ng/mL for edoxaban, or ≥ 0.25 IU/mL for enoxaparin.

Bleed type was adjudicated by the Endpoint Adjudication Committee.

Patients were adjudicated as non-evaluable for clinical reasons are included in the Efficacy Population and were considered as having Poor/None hemostatic efficacy.

Patients adjudicated as non-evaluable for administrative reasons were excluded.

Asian, American Indian or Alaska Native, or missing are reported as other.

*Above threshold includes patients whose baseline anti-fXa value is at or above the threshold (rivaroxaban ≥ 75 ng/mL, apixaban ≥ 75 ng/mL, edoxaban ≥ 40 ng/mL, enoxaparin ≥ 0.25 IU/mL). Below threshold includes patients who baseline anti-fXa value is below the threshold.

Source: 14-505 study CSR Figure 10

有効性の副次評価

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 2.7.6.10-12 に、止血効果が有効である（「Excellent」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 2.7.6.10-13 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（「Excellent」又は「Good」）と判定され、かつ抗 FXa 活性が臨床上の閾値未満に低下していた被験者のオッズは、有効でない（「Poor/None」）と判定された被験者のオッズと比較して統計学的有意に高かったが〔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 2.7.6.10-12: 各 FXa 阻害剤での止血効果別の抗 FXa 活性（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)
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)

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Table 2.7.6.10-12: 各 FXa 阻害剤での止血効果別の抗 FXa 活性（有効性解析対象集団、全体集団）

FXa Inhibitor	Variable	Statistic	Hemostatic Efficacy	
			Excellent/Good	Poor/None
	Percent Change	Patients (N) Median 95% CI	14 -75.20 (-77.08, -65.91)	2 -78.44 (-82.46, -74.42)

CI = Confidence interval

Notes: The Efficacy Population includes all patients who received any amount of andexanet, met clinical bleeding criteria, and had an anti-fXa level of ≥ 75 ng/mL for apixaban and rivaroxaban, ≥ 40 ng/mL for edoxaban, and ≥ 0.25 IU/mL for enoxaparin.

Values > 950 ng/mL were replaced with 950 ng/mL (the upper limit of quantitation). Values < 4 ng/mL (or < 0.10 IU/mL for enoxaparin) were replaced with 4 ng/mL (or 0.10 IU/mL) (the lower limit of quantitation), respectively.

Patients were adjudicated as non-evaluable for clinical reasons are included in the Efficacy Population and were considered as having Poor/None hemostatic efficacy.

Patients adjudicated as non-evaluable for administrative reasons were excluded.

For patients with missing values for nadir, change and percent change were imputed as zero. The 95% CI for the median is based on distribution free method.

Source: 14-505 study CSR Table 21

Table 2.7.6.10-13: 抗 FXa 活性と止血効果の関連性の要約（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; FXa = Factor Xa; ICH = Intracranial hemorrhage

Notes: The Efficacy Population includes all patients who received any amount of andexanet, met clinical bleeding criteria, and had a baseline anti-fXa level of ≥ 75 ng/mL for apixaban and rivaroxaban, ≥ 40 ng/mL for edoxaban, and ≥ 0.25 IU/mL for enoxaparin.

Note: P-value and 95% confidence interval were computed for the primary endpoint (Excellent/Good vs. Poor/None hemostatic efficacy) using a logistic regression. Bleed type was adjudicated by the Endpoint Adjudication Committee.

Reference group of Nadir30 Anti-fXa Activity is on-treatment Nadir Anti-fXa Activity > 30 . Reference group of Infratentorial Involvement is no baseline infratentorial involvement.

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Model 1: excludes patients with hemostatic efficacy not evaluable due to administrative reasons.

Model 2: excludes patients with hemostatic efficacy not evaluable due to administrative reasons; excludes enoxaparin patients.

Model 3: excludes patients with hemostatic efficacy not evaluable due to administrative reasons; excludes enoxaparin patients.

Model 4: excludes patients with hemostatic efficacy not evaluable due to administrative reasons; excludes non-ICH patients (ie: GI and Other bleeds).

Source: 14-505 study CSR Table 22

有効性の探索的評価

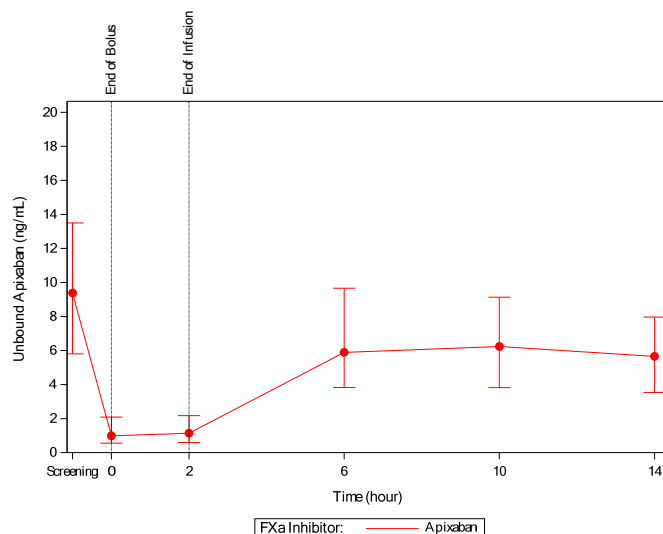
非結合型 FXa 阻害剤濃度

有効性解析対象集団全体での andexanet を投与したときの非結合型アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバン濃度の推移を Figure 2.7.6.10-3 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 2.7.6.10-3）と抗 FXa 活性の推移（Figure 2.7.6.10-1）は類似した。

Figure 2.7.6.10-3: Andexanet を投与したときの非結合型アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバン濃度の推移（有効性解析対象集団、全体集団）

アピキサバン投与被験者

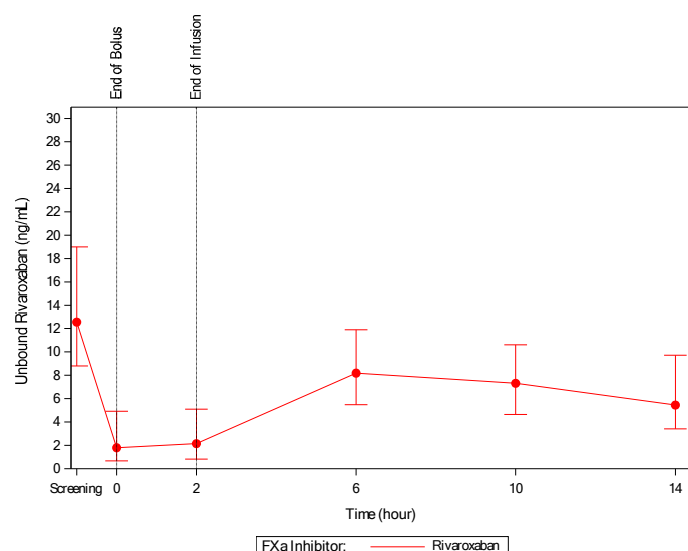


2.7.6 個々の試験のまとめ

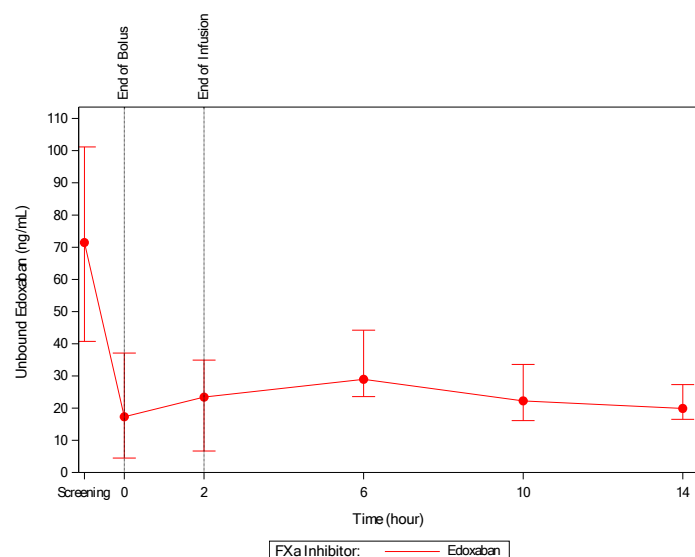
アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Figure 2.7.6.10-3: Andexanet を投与したときの非結合型アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバン濃度の推移（有効性解析対象集団、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



FXa = Factor Xa

Notes: The Efficacy Population includes all patients who received any amount of andexanet, met clinical bleeding criteria, and had a baseline anti-fXa level of ≥ 75 ng/mL for apixaban and rivaroxaban, ≥ 40 ng/mL for edoxaban, and ≥ 0.25 IU/mL for enoxaparin.

Values reported as <0.03125 ng/mL was replaced with 0.03125 ng/mL. Time course of Unbound Inhibitor is shown as [median, 25th, 75th percentiles] at each time.

Source: 14-505 study CSR Figure 11, Figure 12, Figure 13

トロンビン産生能

有効性解析対象集団全体での andexanet を投与したときの FXa 阻害剤別の TF-ETP の推移を Figure 2.7.6.10-4 に示す。

いずれの FXa 阻害剤でも、ベースライン時の TF-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 TF-ETP の平均値 - SD

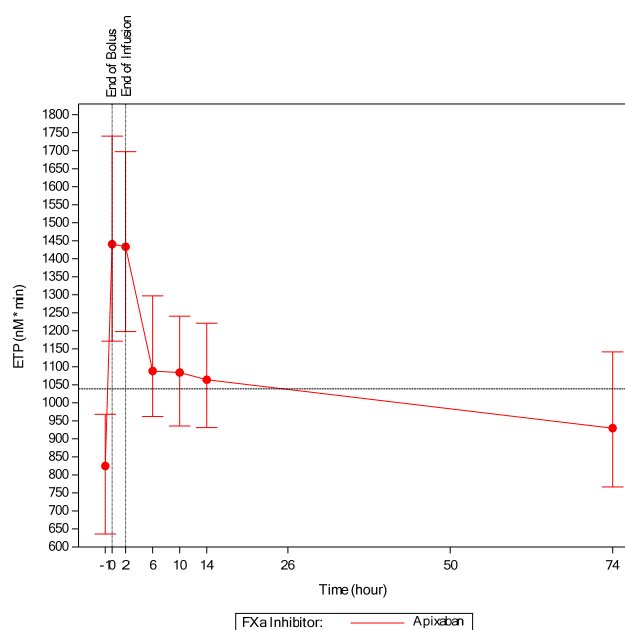
2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

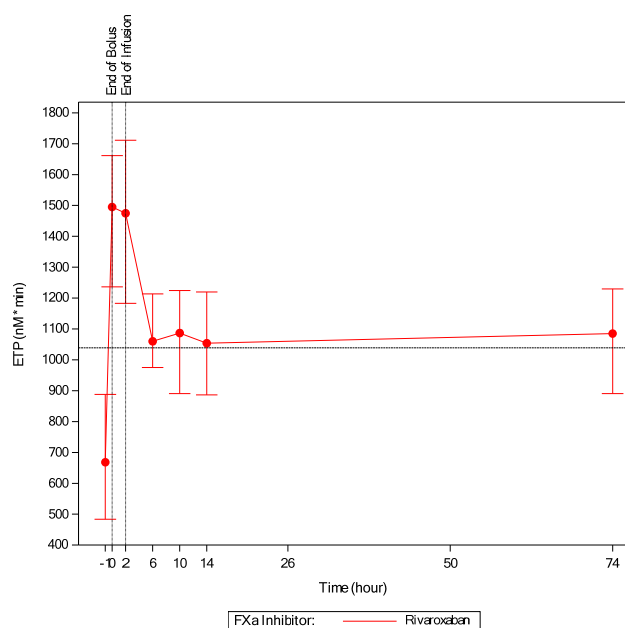
(1269 – 230 nM•min)、New England Journal of Medicine (2016), 375:1131-41] を下回っていた。Andexanet のボラス投与後に TF-ETP は速やかに上昇して、その中央値は基準範囲下限値を上回り、点滴静注の間はそのレベルを持続した。点滴静注終了後は TF-ETP の低下がみられ、その中央値は基準範囲下限値付近を推移した。

Figure 2.7.6.10-4: 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投与被験者に andexanet を投与したときの TF-ETP の推移（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

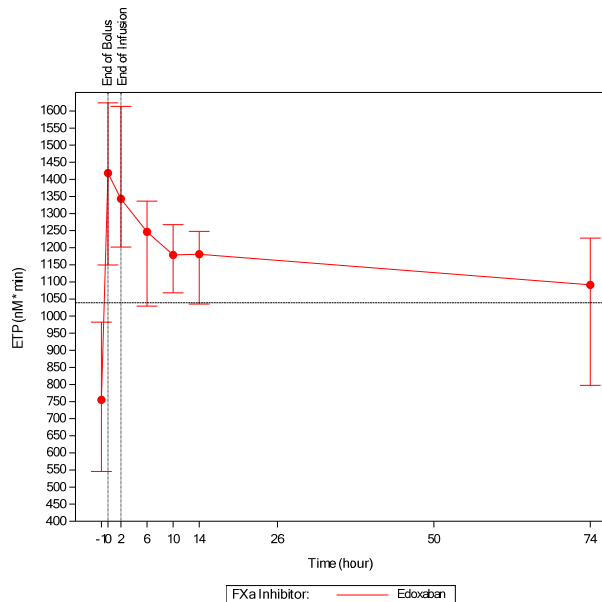


2.7.6 個々の試験のまとめ

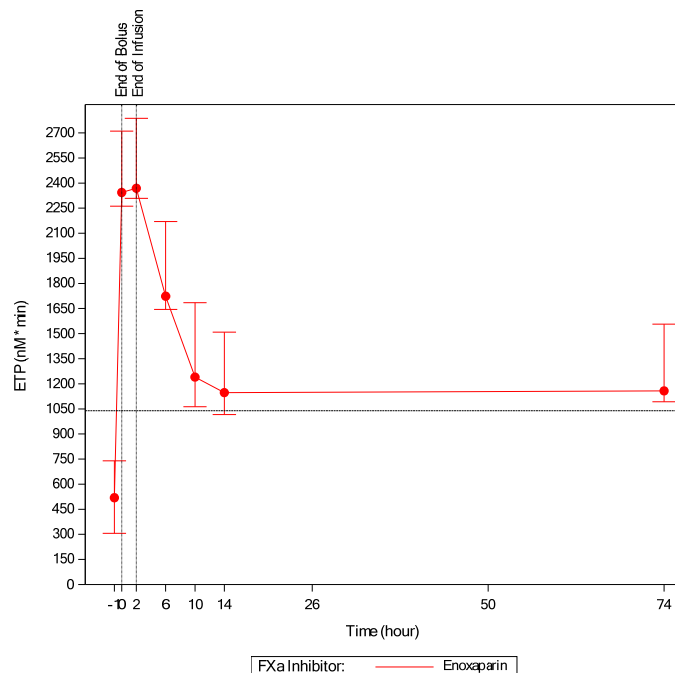
アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Figure 2.7.6.10-4: 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投与被験者に andexanet を投与したときの TF-ETP の推移（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



ETP = Endogenous thrombin potential; FXa = Factor Xa

The Efficacy Population includes all patients who received any amount of andexanet, met clinical bleeding criteria, and had a baseline anti-FXa level of ≥ 75 ng/mL for apixaban and rivaroxaban, ≥ 40 ng/mL for edoxaban, and ≥ 0.25 IU/mL for enoxaparin.

Time course of ETP is shown as [median, 25th, 75th percentiles] at each time. -1 hour indicates the screening timepoint.

Endogenous Thrombin Potential values identified by the lab as below measurement capacity (BMC) were replaced with zeros.

The horizontal dashed line indicates the lower bound of the pre-anticoagulated normal value for ETP of 1269 nM*min minus

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

the SD of 230 as presented in the New England Journal of Medicine (2016), 375:1131-41.

Source: 14-505 study CSR Figure 14

再出血

- 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。独立エンドポイント判定委員会がこれら6例の再出血事象を評価した結果、1例のみが再出血と判定された。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。

TFPI 活性

- 安全性解析対象集団全体でのアピキサバン、リバーロキサバン、エドキサバン又はエノキサパリン投与被験者にandexanetを投与したときのベースライン時のTFPI活性の中央値(95%CI)は1.3 U/mL (1.2, 1.4)であり、点滴静注終了時に0.4 U/mL (0.4, 0.4)まで低下し、点滴静注終了後3日目 (Day 3) にベースライン時と同程度の値 [1.2 U/mL (1.2, 1.3)] となった。

安全性

安全性解析対象集団477例（日本人17名）を対象に安全性を評価した。安全性の評価結果の要約を以下に示す。なお、有害事象のTableとして、全有害事象の発現状況をAppendix 1（全体集団）及びAppendix 2（日本人集団）に、治験薬と関連のある有害事象の発現状況をAppendix 3（全体集団）及びAppendix 4（日本人集団）に、治験薬と関連のある死亡及び血栓性事象を発現した被験者の詳細をAppendix 5に示した。

- 安全性解析対象集団全体（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。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。
- 日本人の安全性解析対象集団（17例）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。重篤な有害事象は29.4%（5例）に認められた。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。死亡に至った有害事象の発現割合は5.9%（1例）であった。
- 安全性解析対象集団全体での基本語別の主な有害事象（発現割合3%以上）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。日本人集団では、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」、「皮膚腫瘍」、「てんかん重積状態」（各1例）であった。
- 安全性解析対象集団全体で本治験期間中に81例（17.0%）が死亡し、その死因（独立エンド

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

ポイント判定委員会が判定）は、心血管系事象が 61 例、非心血管系事象が 15 例、不明が 3 例、未判定が 2 例であった。もともと、急性大出血を発現した患者は血管危険因子を有していること、その死亡率は全体的に高いこと及び予後不良であることを踏まえると、これらの結果は当該患者集団で予測される死亡の発現パターンと合致していた。また、本治験での頭蓋内出血被験者の死亡率は 18.2%であり、FXa 阻害剤に関連する頭蓋内出血患者で近年報告されている値と比べて低かった。日本人集団での死亡は 1 例に認められ、その死因は心血管系事象であった。

- 安全性解析対象集団全体で認められた基本語別の主な重篤な有害事象（発現被験者数 5 例以上）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）、並びに脳出血、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。重篤な有害事象の発現パターンは、急性大出血を発現した患者集団で予期できる範囲内であった。日本人集団では重篤な有害事象は 5 例に認められ、「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。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象は安全性解析対象集団全体で 4 例（突然死、脳血管発作、急性心筋梗塞、注入に伴う反応が各 1 例）に認められた。日本人集団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。
- 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%）に発現し、重篤な「注入に伴う反応」が 477 例中 1 例（0.2%）に認められた。日本人集団での血栓性事象は 2 例（脳梗塞及び一過性脳虚血発作が各 1 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。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。
- 血液学的検査、血圧及び心拍数に臨床上的安全性の懸念は認められなかった。
- Andexanet 投与後に抗 andexanet 抗体（低抗体価を含む）が 25 例に、低抗体価の抗 FXa 抗体が 1 例に認められたが、中和活性は認められなかった。抗 FX 抗体が認められた被験者はいなかった。また、データカットオフ時点で andexanet、FX 及び FXa に対する中和抗体が認められた被験者はいなかった。また、7 例に抗 HCP 抗体が認められた。日本人集団では、andexanet 投与後に抗 andexanet 抗体（低抗体価）が 1 例に認められたが、中和活性は認められなかった。また、抗 FX 抗体、抗 FXa 抗体及び抗 HCP 抗体は認められなかった。
- 安全性を andexanet の製造工程別に評価した結果、有害事象の発現状況で GEN1 製剤と GEN2 製剤に大きな違いは認められなかった。
- 有害事象の部分集団解析を実施した結果、いずれの部分集団でもその安全性は全体集団と類似した。日本人集団での安全性プロファイルも全体集団と類似しており、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。

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

データカットオフ後に入手した症例の結果

2020年6月30日のデータカットオフ後にデータを入手した日本人症例2例の結果を以下に示す。いずれの症例でも有害事象は認められず（20■■年■■月■■日時点）、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。当該データは、2020年6月30日付データカットオフ時点の結果と同様であり、特に留意すべきものはなかった。

Pt ID	■■■■	■■■■
Age, sex	7■■, Women	6■■, Men
Bleeding type	ICH	ICH
Weight (kg)	6■■.5	6■■.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

結論

FXa 阻害剤を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、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。また、andexanet による良好な止血効果も確認された。日本人集団でも全体集団と一貫した結果が得られた。

Andexanet の忍容性は良好であり、日本人特有の安全性上の大きな問題も認められなかった。

以上、急性大出血を発現した患者に対し、andexanet はベネフィットとリスクの観点で有用であると考えられた。

2.7.6 個々の試験のまとめ
アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Appendix 1: 全有害事象（安全性解析対象集団、全体集団）

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)
急性腎不全	13 (2.7)
深部静脈血栓症	13 (2.7)
低カリウム血症	13 (2.7)
呼吸不全	13 (2.7)
尿閉	13 (2.7)
嘔吐	12 (2.5)
虚血性脳卒中	11 (2.3)
心房細動	10 (2.1)
低ナトリウム血症	10 (2.1)
痙攣発作	10 (2.1)
敗血症	10 (2.1)
硬膜下血腫	10 (2.1)
激越	9 (1.9)
貧血	9 (1.9)
徐脈	9 (1.9)
脳血管発作	9 (1.9)
血腫	8 (1.7)
頭蓋内出血	8 (1.7)
末梢性浮腫	8 (1.7)
肺塞栓症	8 (1.7)
心不全	7 (1.5)
嚥下障害	7 (1.5)
転倒	7 (1.5)
血尿	7 (1.5)
頻脈	7 (1.5)
血小板減少症	7 (1.5)

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Appendix 1: 全有害事象（安全性解析対象集団、全体集団）

MedDRA Preferred Term	All Patients (N=477)
	n(%)
うっ血性心不全	6 (1.3)
脳出血	6 (1.3)
精神状態変化	6 (1.3)
神経学的代償不全	6 (1.3)
心室性頻脈	6 (1.3)
急性心筋梗塞	5 (1.0)
急性呼吸不全	5 (1.0)
関節痛	5 (1.0)
心房血栓症	5 (1.0)
脳浮腫	5 (1.0)
脳梗塞	5 (1.0)
てんかん	5 (1.0)
高血糖	5 (1.0)
多臓器不全	5 (1.0)
心筋梗塞	5 (1.0)
尿失禁	5 (1.0)
背部痛	4 (0.8)
心原性ショック	4 (0.8)
蜂巣炎	4 (0.8)
胸痛	4 (0.8)
膀胱炎	4 (0.8)
うつ病	4 (0.8)
下痢	4 (0.8)
塞栓性脳卒中	4 (0.8)
鼻出血	4 (0.8)
胃腸出血	4 (0.8)
全身健康状態低下	4 (0.8)
出血	4 (0.8)
肝機能異常	4 (0.8)
低酸素症	4 (0.8)
不眠症	4 (0.8)
肺感染	4 (0.8)
胸水	4 (0.8)
腎不全	4 (0.8)
敗血症性ショック	4 (0.8)
腹痛	3 (0.6)
動脈硬化症	3 (0.6)

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Appendix 1: 全有害事象（安全性解析対象集団、全体集団）

MedDRA Preferred Term	All Patients (N=477)
	n(%)
体温上昇	3 (0.6)
心停止	3 (0.6)
脱水	3 (0.6)
呼吸困難	3 (0.6)
紅斑	3 (0.6)
便失禁	3 (0.6)
真菌感染	3 (0.6)
血便排泄	3 (0.6)
ヘモグロビン減少	3 (0.6)
高ナトリウム血症	3 (0.6)
高血圧クリーゼ	3 (0.6)
低アルブミン血症	3 (0.6)
低マグネシウム血症	3 (0.6)
脳室内出血	3 (0.6)
栄養障害	3 (0.6)
メレナ	3 (0.6)
酸素飽和度低下	3 (0.6)
そう痒症	3 (0.6)
肺水腫	3 (0.6)
発疹	3 (0.6)
直腸出血	3 (0.6)
落ち着きのなさ	3 (0.6)
右室不全	3 (0.6)
ブドウ球菌感染	3 (0.6)
失神	3 (0.6)
血栓性静脈炎	3 (0.6)
表在性血栓性静脈炎	3 (0.6)
トランスアミナーゼ上昇	3 (0.6)
一過性脳虚血発作	3 (0.6)
四肢静脈血栓症	3 (0.6)
下腹部痛	2 (0.4)
誤嚥	2 (0.4)
心房粗動	2 (0.4)
血圧上昇	2 (0.4)
気管支炎	2 (0.4)
頸動脈狭窄	2 (0.4)
脳アミロイド血管障害	2 (0.4)

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Appendix 1: 全有害事象（安全性解析対象集団、全体集団）

MedDRA Preferred Term	All Patients (N=477)
	n(%)
脳虚血	2 (0.4)
胸部不快感	2 (0.4)
慢性閉塞性肺疾患	2 (0.4)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	2 (0.4)
難聴	2 (0.4)
褥瘡性潰瘍	2 (0.4)
意識レベルの低下	2 (0.4)
浮動性めまい	2 (0.4)
脳波異常	2 (0.4)
甲状腺機能正常症候群	2 (0.4)
歩行障害	2 (0.4)
ヘパリン起因性血小板減少症	2 (0.4)
帯状疱疹	2 (0.4)
水頭症	2 (0.4)
高熱	2 (0.4)
低カルシウム血症	2 (0.4)
低リン酸血症	2 (0.4)
注入に伴う反応	2 (0.4)
頭蓋内静脈洞血栓症	2 (0.4)
鉄欠乏性貧血	2 (0.4)
頸静脈血栓症	2 (0.4)
白血球増加症	2 (0.4)
下気道感染	2 (0.4)
筋骨格痛	2 (0.4)
心筋虚血	2 (0.4)
頸部痛	2 (0.4)
四肢痛	2 (0.4)
呼吸窮迫	2 (0.4)
睡眠障害	2 (0.4)
くも膜下出血	2 (0.4)
気管切開部位感染	2 (0.4)
トロポニン T 増加	2 (0.4)
上部消化管出血	2 (0.4)
尿量減少	2 (0.4)
上腹部痛	1 (0.2)
アシネトバクター検査陽性	1 (0.2)
急性腹症	1 (0.2)

2.7.6 個々の試験のまとめ
アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Appendix 1: 全有害事象（安全性解析対象集団、全体集団）

MedDRA Preferred Term	All Patients (N=477)
	n(%)
急性肺水腫	1 (0.2)
アカシジア	1 (0.2)
意識変容状態	1 (0.2)
健忘	1 (0.2)
肛門括約筋無緊張症	1 (0.2)
退形成星細胞腫	1 (0.2)
無嗅覚	1 (0.2)
不安	1 (0.2)
大動脈瘤	1 (0.2)
大動脈十二指腸瘻	1 (0.2)
失語症	1 (0.2)
無呼吸発作	1 (0.2)
細菌性関節炎	1 (0.2)
関節障害	1 (0.2)
無気肺	1 (0.2)
房室ブロック	1 (0.2)
完全房室ブロック	1 (0.2)
細菌尿	1 (0.2)
バレット食道	1 (0.2)
大脳基底核出血	1 (0.2)
脳底動脈血栓症	1 (0.2)
膀胱癌	1 (0.2)
水疱	1 (0.2)
血中クレアチニン増加	1 (0.2)
血中鉄減少	1 (0.2)
血中リン減少	1 (0.2)
血中カリウム減少	1 (0.2)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (0.2)
精神緩慢	1 (0.2)
脳圧迫	1 (0.2)
脳ヘルニア	1 (0.2)
脳新生物	1 (0.2)
呼吸音異常	1 (0.2)
気管支分泌物貯留	1 (0.2)
灼熱感	1 (0.2)
滑液包炎	1 (0.2)
中枢神経系脳室炎	1 (0.2)

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Appendix 1: 全有害事象（安全性解析対象集団、全体集団）

MedDRA Preferred Term	All Patients (N=477)
	n(%)
CSF 赤血球陽性	1 (0.2)
カンピロバクター胃腸炎	1 (0.2)
心室血栓症	1 (0.2)
心肺停止	1 (0.2)
頸動脈瘤	1 (0.2)
カテーテル留置部位血腫	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)
脳脊髄液漏	1 (0.2)
頸椎骨折	1 (0.2)
胆嚢炎	1 (0.2)
胆石症	1 (0.2)
胆汁うっ滞	1 (0.2)
軟骨石灰化症	1 (0.2)
慢性腎臓病	1 (0.2)
凝血異常	1 (0.2)
大腸炎	1 (0.2)
昏睡尺度異常	1 (0.2)
錯乱状態	1 (0.2)
結膜出血	1 (0.2)
冠動脈疾患	1 (0.2)
腎クレアチニン・クリアランス	1 (0.2)
死亡	1 (0.2)
食欲減退	1 (0.2)
認知症	1 (0.2)
齲歯	1 (0.2)
接触性皮膚炎	1 (0.2)
コントロール不良の糖尿病	1 (0.2)
心房拡張	1 (0.2)
複視	1 (0.2)
失見当識	1 (0.2)
注意力障害	1 (0.2)
口内乾燥	1 (0.2)
硬膜裂傷	1 (0.2)
消化不良	1 (0.2)

2.7.6 個々の試験のまとめ
アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Appendix 1: 全有害事象（安全性解析対象集団、全体集団）

MedDRA Preferred Term	All Patients (N=477)
	n(%)
排尿困難	1 (0.2)
心電図 QT 延長	1 (0.2)
電解質失調	1 (0.2)
静脈塞栓症	1 (0.2)
脳症	1 (0.2)
精巣上体炎	1 (0.2)
眼球突出症	1 (0.2)
錐体外路障害	1 (0.2)
期外収縮	1 (0.2)
溢出	1 (0.2)
眼感染	1 (0.2)
顔面不全麻痺	1 (0.2)
糞塊	1 (0.2)
放屁	1 (0.2)
水分過負荷	1 (0.2)
尾骨骨折	1 (0.2)
胃炎	1 (0.2)
消化管間質性腫瘍	1 (0.2)
真菌性性器感染	1 (0.2)
性器発疹	1 (0.2)
耐糖能障害	1 (0.2)
痛風	1 (0.2)
尿道部痛	1 (0.2)
血液学的検査異常	1 (0.2)
出血性貧血	1 (0.2)
出血性卒中	1 (0.2)
痔核	1 (0.2)
幻視	1 (0.2)
ヘリコバクター感染	1 (0.2)
不全片麻痺	1 (0.2)
肝酵素上昇	1 (0.2)
脂肪肝	1 (0.2)
単純ヘルペス	1 (0.2)
高コレステロール血症	1 (0.2)
高カリウム血症	1 (0.2)
過敏症	1 (0.2)
甲状腺機能亢進症	1 (0.2)

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Appendix 1: 全有害事象（安全性解析対象集団、全体集団）

MedDRA Preferred Term	All Patients (N=477)
	n(%)
聴力低下	1 (0.2)
低血糖症	1 (0.2)
過小食	1 (0.2)
腸骨動脈閉塞	1 (0.2)
埋込み部位感染	1 (0.2)
抗利尿ホルモン不適合分泌	1 (0.2)
失禁	1 (0.2)
感染	1 (0.2)
嵌入爪	1 (0.2)
単径ヘルニア	1 (0.2)
初期不眠症	1 (0.2)
注射部位紅斑	1 (0.2)
国際標準比増加	1 (0.2)
腹腔内血腫	1 (0.2)
虚血性肝炎	1 (0.2)
裂傷	1 (0.2)
大腸出血	1 (0.2)
大腸ポリープ	1 (0.2)
白血球減少症	1 (0.2)
肝機能検査異常	1 (0.2)
意識消失	1 (0.2)
腰椎骨折	1 (0.2)
遠隔転移を伴う肺癌	1 (0.2)
肺障害	1 (0.2)
リンパ節症	1 (0.2)
リンパ浮腫	1 (0.2)
髄膜炎	1 (0.2)
細菌性髄膜炎	1 (0.2)
身体疾患による精神障害	1 (0.2)
代謝性アシドーシス	1 (0.2)
代謝症候群	1 (0.2)
僧帽弁閉鎖不全症	1 (0.2)
筋力低下	1 (0.2)
ネフローゼ症候群	1 (0.2)
神経因性膀胱	1 (0.2)
浮腫	1 (0.2)
食道痙攣	1 (0.2)

2.7.6 個々の試験のまとめ
アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Appendix 1: 全有害事象（安全性解析対象集団、全体集団）

MedDRA Preferred Term	All Patients (N=477)
	n(%)
食道炎	1 (0.2)
口腔カンジダ症	1 (0.2)
起坐呼吸	1 (0.2)
骨端症	1 (0.2)
疼痛	1 (0.2)
膀胱癌	1 (0.2)
錯感覚	1 (0.2)
爪囲炎	1 (0.2)
心膜炎	1 (0.2)
末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.2)
末梢冷感	1 (0.2)
腓骨神経麻痺	1 (0.2)
静脈炎	1 (0.2)
血小板数減少	1 (0.2)
気腹	1 (0.2)
脳卒中後うつ病	1 (0.2)
湿性咳嗽	1 (0.2)
遠隔転移を伴う前立腺癌	1 (0.2)
アレルギー性そう痒症	1 (0.2)
肺動脈圧上昇	1 (0.2)
肺高血圧症	1 (0.2)
ラ音	1 (0.2)
そう痒性皮疹	1 (0.2)
腎動脈狭窄症	1 (0.2)
呼吸性アシドーシス	1 (0.2)
呼吸停止	1 (0.2)
気道感染	1 (0.2)
セラチア性菌血症	1 (0.2)
出血性ショック	1 (0.2)
洞結節機能不全	1 (0.2)
副鼻腔手術	1 (0.2)
皮膚病変	1 (0.2)
皮膚腫瘍	1 (0.2)
刺激反応遅滞	1 (0.2)
社会的入院	1 (0.2)
傾眠	1 (0.2)
変形性脊椎症	1 (0.2)

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Appendix 1: 全有害事象（安全性解析対象集団、全体集団）

MedDRA Preferred Term	All Patients (N=477)
	n(%)
ブドウ球菌性敗血症	1 (0.2)
てんかん重積状態	1 (0.2)
レンサ球菌性敗血症	1 (0.2)
昏迷	1 (0.2)
硬膜下蓄膿症	1 (0.2)
硬膜下ヒグローム	1 (0.2)
心突然死	1 (0.2)
突然死	1 (0.2)
自殺念慮	1 (0.2)
腫脹	1 (0.2)
収縮期高血圧	1 (0.2)
頻脈性不整脈	1 (0.2)
気管切開	1 (0.2)
トロポニン I 増加	1 (0.2)
トロポニン増加	1 (0.2)
上気道感染	1 (0.2)
尿路性敗血症	1 (0.2)
脳室ドレナージ	1 (0.2)
回転性めまい	1 (0.2)
霧視	1 (0.2)

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。

Data cutoff date: 30Jun2020

Source: 14-505 study CSR Table 14.3.1.3g

2.7.6 個々の試験のまとめ
アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Appendix 2: 全有害事象（安全性解析対象集団、日本人集団）

MedDRA Preferred Term	All Patients (N=17) n(%)
	n(%)
Patients with TEAE	13 (76.5)
肝機能異常	4 (23.5)
便秘	3 (17.6)
低ナトリウム血症	2 (11.8)
尿路感染	2 (11.8)
失語症	1 (5.9)
心房細動	1 (5.9)
脳浮腫	1 (5.9)
脳出血	1 (5.9)
脳梗塞	1 (5.9)
譫妄	1 (5.9)
排尿困難	1 (5.9)
高カリウム血症	1 (5.9)
低アルブミン血症	1 (5.9)
裂傷	1 (5.9)
髄膜炎	1 (5.9)
肺炎	1 (5.9)
発熱	1 (5.9)
呼吸不全	1 (5.9)
皮膚腫瘍	1 (5.9)
てんかん重積状態	1 (5.9)
くも膜下出血	1 (5.9)
硬膜下血腫	1 (5.9)
一過性脳虚血発作	1 (5.9)
嘔吐	1 (5.9)

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。

Data cutoff date: 30Jun2020

Source: 14-505 study CSR Table 14.3.1.3gJ

2.7.6 個々の試験のまとめ
アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Appendix 3: 治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団、全体集団）

MedDRA Preferred Term	All Patients (N=477)
	n (%)
Patients with Related TEAE	57 (11.9)
虚血性脳卒中	7 (1.5)
頭痛	5 (1.0)
脳血管発作	4 (0.8)
心筋梗塞	4 (0.8)
発熱	4 (0.8)
肺塞栓症	4 (0.8)
脳梗塞	3 (0.6)
塞栓性脳卒中	3 (0.6)
心房血栓症	3 (0.6)
深部静脈血栓症	3 (0.6)
悪心	3 (0.6)
脳虚血	2 (0.4)
急性心筋梗塞	2 (0.4)
徐脈	2 (0.4)
頸静脈血栓症	2 (0.4)
肝機能異常	2 (0.4)
注入に伴う反応	2 (0.4)
意識レベルの低下	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)
心停止	1 (0.2)
心不全	1 (0.2)
頻脈	1 (0.2)
低血圧	1 (0.2)
腸骨動脈閉塞	1 (0.2)
口内乾燥	1 (0.2)
放屁	1 (0.2)
嘔吐	1 (0.2)
突然死	1 (0.2)
トロポニン I 増加	1 (0.2)
トロポニン T 増加	1 (0.2)
急性腎不全	1 (0.2)
血尿	1 (0.2)
血小板減少症	1 (0.2)
低ナトリウム血症	1 (0.2)
譫妄	1 (0.2)

2.7.6 個々の試験のまとめ
アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Appendix 3: 治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団、全体集団）

	All Patients (N=477)
MedDRA Preferred Term	n (%)
そう痒症	1 (0.2)

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。

Data cutoff date: 30Jun2020

Source: 14-505 study CSR Table 14.3.1.5a

2.7.6 個々の試験のまとめ
アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Appendix 4: 治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団、日本人集団）

	All Patients
	(N=17)
MedDRA Preferred Term	n (%)
Patients with Related TEAE	2 (11.8)
肝機能異常	2 (11.8)
低ナトリウム血症	1 (5.9)
脳梗塞	1 (5.9)

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。

Data cutoff date: 30Jun2020

Source: 14-505 study CSR Table 14.3.1.5aJ

Appendix 5: 死亡及び血栓性事象の叙述

14-505 試験で認められた死亡例 81 例及び血栓性事象発現例 50 例の詳細を治験薬との関連性の有無別に以下に示す。治験薬と関連のある死亡例及び治験薬と関連のある血栓性事象発現例については臨床概要も以下に含める。治験薬と関連のない死亡例及び治験薬と関連のない血栓性事象発現例については臨床概要を【[モジュール 5.3.5.1-3](#)、[Section 14.3.1](#)】に示す。なお、臨床概要では、andexanet の投与開始日を Day 1 とした。

1 治験薬と関連のある死亡

1.1 被験者 ID : ██████████

Patient Identifier: ██████████		Country: United States
Event: 心停止 (Fatal, Probable, DAY 15), 低カリウム血症 (Mild, Unrelated, DAY 2), 低ナトリウム血症 (Mild, Unlikely, DAY 8), 精神状態変化 (Moderate, Unlikely, DAY 8), 尿路感染 (Mild, Unrelated, DAY 9)		
Reason(s) for Narrative:	☒ Death ☐ Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN1)		Date of First Dose: ██████████ 20██████
FXa inhibitor: Rivaroxaban, 20 mg, once daily	Site of Bleeding: ICH (subarachnoid hemorrhage)	
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 16 h 50 min	aXa level at Screening: 52.1 ng/mL	
Age: 71 years	Gender: Male	Race: White
Relevant Medical History: New onset subarachnoid hemorrhage (SAH), prior parietal lobe infarction, atrial fibrillation, speech difficulty, altered mental status and hypertension. The patient did not have a history of hypercholesterolemia or seizures.		
Relevant Concomitant Medications: Lipitor (atorvastatin calcium), Tikosyn (dofetilide), Pepcid (famotidine), Keppra (levetiracetam), loratadine, sodium chloride, nicardipine, Colace (docusate sodium), Senokot S (senna alexandrina), hydralazine, labetalol, furosemide and acetaminophen with hydrocodone.		
臨床概要： 本被験者は、andexanet 投与前の Day -79 から Day -1 まで、心房細動に対して Xarelto（リバーロキサバン）20 mg を 1 日 1 回投与されていた。 Day 1 に、本被験者は突発性の高度の後頭部痛を発症し、これが悪化したため、数時間後に救急診療部に来院した。大きな前交通動脈瘤の破裂に起因するくも膜下出血と診断され、コイル塞栓術が実施された。救急処置室の治療医は、本出血は Xarelto 投与に関連すると判断した。スクリーニング検査時（andexanet 投与前）、ヘモグロビン 14.2.x g/dL、ヘマトクリット 42%、血小板数 211、血圧 137/98 mmHg、心拍数 79 回/分、呼吸数 19 回/分で、血行動態悪化の兆候はみられなかった。本被験者は、スクリーニング後に本治験に組み入れられ、本出血の治療を受けた。 同日、本被験者には andexanet が低用量で投与された。12 時 50 分から 13 時 4 分まで andexanet 400 mg がボラス投与され、13 時 12 分から 14 時 32 分まで andexanet 480 mg が点滴静注された。また、濃厚赤血球製剤 1 単位が投与された。 Day 7（入院中）頃から本被験者の精神状態に漸増漸減現象（waxing and waning mental status）がみられるようになった。 Day 8 に、ナトリウム濃度は 125~129 mmol/L であった [抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（以下、SIADH）による低ナトリウム血症と報告された]。頭部コンピュータ断層撮影（以下、CT）検査で、水頭症及び急性出血はみられず、くも膜下出血には改善の傾向がみられた。本被験者の妻によると、本被験者は錯乱や見当識障害の程度が以前よりも進み、衰弱し足元がふらついているようであった。妻は「Xarelto が原因ではないかと心配し」、循環器専門医の診察を希望した。本被験者に譫妄が発現した（精神状態変化と報告された）ため、注意深く観察することとなった。脳波検査で傾眠状態並びに覚醒及び睡眠活動異常がみられ、軽度から中等度の広範な非特異的脳機能障害の所見（ただし、発作はみられず）と一致した。同日の夜、本被験者は薬剤投与を拒否した。		

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Day 9 に、頭部磁気共鳴血管造影（以下、MRA）検査が実施され、前交通動脈瘤の残存がないことが確認された。本被験者は SIADH と診断された。脳の損傷及び炎症が SIADH の原因となることは希でない。そのため、治験担当医師は、下垂体後葉又は視床下部の近位に存在する出血及び炎症に起因する SIADH の可能性が高いと考えた。

Day 10 に、心房細動に対して Eliquis（アピキサバン、5 mg、1 日 2 回経口投与）の投与を開始した。

Day 11 に、本被験者の状態は著しく改善したが、譫妄が継続しており、非協力的であった。持続性の譫妄は、低ナトリウム血症、消失中の代謝性脳症、消失中のくも膜下出血、及び尿路感染（大腸菌が検出されたため抗生物質が投与された）に起因する可能性が高かった。痙攣発作及び脳卒中は認められなかった。

Day 15 の 14 時 18 分、本被験者は退院しリハビリテーション施設に移った。リハビリテーション施設へ移った数時間後、突然、本被験者は発汗、錯乱及び蒼白状態に陥り、17 時 43 分頃、心停止し無反応状態に至った。救急医療班が心肺蘇生を開始し、本被験者は救急処置室へ搬送されたが、無脈で Glasgow Coma Score は 3 であった。本被験者は心停止を複数回繰り返し、そのたびに心肺蘇生を受けた。直ちに挿管が行われ、末梢挿入中心静脈カテーテル経路及び 2 本の骨内経路によって静脈アクセスが確保された。濃厚赤血球製剤 1 単位が投与され、その後バソプレシン、アミオダロン及び生理食塩水 4 L が投与された。中心経路は左大腿静脈に設置された。これらの処置中、本被験者の脈拍は断続的に回復した。肺塞栓症又は胸腹部血管に関する他の深刻な危険性よりも、頭蓋内出血が喫緊の問題であった。CT 検査中に心停止が再発し、心肺蘇生が開始されたが心静止した。ベッドサイドの超音波計で心臓活動の消失が確認された。

同日 19 時 14 分、死亡が宣告された。死因は、くも膜下出血の合併症による心停止であった。剖検は行われなかった。

Andexanet に対する処置は、精神状態変化、SIADH による低ナトリウム血症及び心停止の発現前に andexanet 投与を完了したため、「該当せず」であった。精神状態変化及び SIADH による低ナトリウム血症の転帰は回復中／消失中であった。心停止の転帰は致命的であった。

治験担当医師は、精神状態変化の重症度を中等度、SIADH による低ナトリウム血症の重症度を軽度と判断し、いずれも重篤（入院期間の延長のため）で、基礎疾患に起因するものであり、andexanet に関連なしと判断した。心停止を重篤な事象（転帰が死亡のため）とし、andexanet に関連あるかもしれないと判断するとともに、andexanet、Xarelto（Day -1 に最終投与）又はアピキサバン（Day 10 に 1 日 2 回 5 mg の投与を再開）に起因する可能性も説明した。また、本被験者が再出血を起こした可能性があるとして記録した。さらに、抗凝固作用の無効化によって症状発現前の血栓が形成され、2 週間後に広範囲の肺塞栓症又は冠動脈血栓症などとして臨床的に示された可能性があるとして記録した。治験担当医師は、心停止後に画像診断を実施しておらず、本被験者の家族が剖検を拒否したため、死因は不明であると述べた。治験担当医師によると、本被験者に痙攣発作及び高コレステロール血症の既往歴はなく、過去 5 年以内に脳卒中又は心筋梗塞の発症はなかった。

関連する検査結果

Day 1

頭部非造影 CT 検査：トルコ鞍上部脳動脈瘤からの血液漏出による急性くも膜下出血を認めた。浸潤性実質性腫瘍、実質性血腫又は脳実質外に液貯留の所見はなかった。急性皮質梗塞もみられなかった。

Day 4

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

CT 検査：前交通動脈瘤に対するコイル塞栓術後の状況及びくも膜下出血の全体的な体積縮小がみられた。水頭症の悪化及び領域的な梗塞はみられなかった。

Day 8

CT 検査：急性出血はみられなかった。くも膜下出血の残存が少量認められた。これらの所見から、水頭症又は急性梗塞がなく改善中／消失中であることが示された。しかし、前頭頭頂の両側及び後頭部に小さな虚血領域が認められた。

脳波検査：傾眠状態並びに覚醒及び睡眠異常がみられた。

Day 9

頭部 MRA 検査：前交通動脈瘤の残存は認められなかった。

1.2 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: United States
Event: 虚血性脳卒中 (Fatal, Probable, DAY 2)		
Reason(s) for Narrative:	☒ Death ☒ Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 800 mg bolus + 960 mg IV (GEN1)		Date of First Dose: [REDACTED] 20[REDACTED]
FXa inhibitor: Rivaroxaban, 15 mg, once daily	Site of Bleeding: IC - Subdural hematoma from blunt trauma	
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 4 h 39 min	aXa level at Screening: 362.3 ng/mL	
Age: 9[REDACTED] years	Gender: Female	Race: White
Relevant Medical History: Stroke ([REDACTED], 20[REDACTED]), TIA, atrial fibrillation, congestive heart failure, hypertension, hyperlipidemia, and diabetes.		
Relevant Concomitant Medications: Antidepressant, Atenolol, Atorvastatin, Valsartan, Aspirin, Loop, melatonin, acetaminophen, atrovent, colace, polyethylene glycol, omeprazole, tramadol, calcium carbonate.		
臨床概要： スクリーニング検査時（andexanet 投与前）、ヘモグロビン 12.4 g/dL（12.0～16.0 g/dL）、ヘマトクリット 35.7%（35%～47%）、血小板数 $170 \times 10^9/L$ （140～400）、クレアチニン 0.6 mg/dL、尿素窒素（以下、BUN）6.0 mg/dL であった。ランダム割付け時、血圧 200/72 mmHg、心拍数 66、呼吸数 18 であった。体重 5[REDACTED].4 kg、身長 15[REDACTED].5 cm であった。 Day 1 に、本被験者には andexanet が高用量で投与された。午後 10 時 30 分に andexanet 800 mg がボラス投与され、Day 2 の午前 1 時 0 分に andexanet 960 mg の点滴静注が問題なく完了した。また、ボラス投与前及び点滴静注後に生理食塩水が投与された。本被験者は andexanet 投与後に抗凝固療法を再開しなかった。 Day 2 の午前 2 時 35 分、CT 検査が実施され、CT 所見は「左大脳鎌周辺にある硬膜下血腫の大きさは安定しており、左小脳天幕に沿った硬膜下での血液の増加は血流の再分布を示していると考えられる」であった。 同日午前 4 時 0 分（andexanet 投与開始 5 時間 30 分後かつ投与完了 3 時間後）、本被験者の状態が「良好」であることが最後に確認され、午前 7 時 30 分、片麻痺及び失語症が認められた。 同日午前 11 時 12 分の核磁気共鳴画像（以下、MRI）検査で、脳卒中の所見が確認され、前頭葉左前部に広範な急性非出血性梗塞、尾状核頭部に非出血性梗塞が認められた。		

2.7.6 個々の試験のまとめ
 アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Day 3 以降、本被験者の神経学的状態は変化なかった。
 Day 5 に、ホスピスに転院した。
 治験担当医師は、虚血性脳卒中は andexanet に多分関連ありと判断した。
 Day 13 の午前 8 時 42 分（ホスピスケア期間中）、本被験者は死亡した。死因は、脳卒中後に発現した硬膜下血腫であった。

1.3 被験者 ID : ██████████

Patient Identifier: ██████████		Country: United States
Event: 突然死 (Fatal, Possible, DAY 1)		
Reason(s) for Narrative:	☒ [X] Death ☐ [] Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN1)		Date of First Dose: ██████████-20██████
FXa inhibitor: Apixaban, 5 mg, twice daily		Site of Bleeding: GI
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 17 h 53 min		aXa level at Screening: 258.2 ng/mL
Age: 8 ████████ years	Gender: Male	Race: White
Relevant Medical History: Severe LV (left ventricular) dysfunction, silent myocardial infarction, congestive heart failure, dyslipidemia, anemia, hypertension, heart disease, atrial fibrillation paroxysmal, intermittent sharp chest pain, shortness of breath on exertion, generalized weakness, vitamin B12 deficiency, diabetes mellitus, diabetic peripheral neuropathy, benign prostatic hyperplasia and chronic hemorrhoids. Recent atrial fibrillation resulted in acute exacerbation of heart failure and it was noted that he likely would not do well with further episodes of atrial fibrillation. Drug allergies included penicillin and sulfa.		
Relevant Concomitant Medications: Gabapentin, Glyburide (glibenclamide), metformin, Aspirin (acetylsalicylic acid), lisinopril, spironolactone, metoprolol, tamsulosin and Nitrostat (glyceryl trinitrate). He took 6 nitroglycerin tablets at home on the night of ██████████-20██████.		
臨床概要： Day 1 に、本被験者は労作性の鋭い胸痛（断続的に 1 ヶ月間継続していた）を訴え、救急医療班によって自宅から救急診療部へ搬送された。鋭い痛みであったが放散痛ではなかった。救急車中でニトログリセリン舌下錠及びアスピリン 325 mg が投与され、救急診療部へ到着した時には胸痛は消失していた。皮膚は蒼白で、暗色のタール状便が認められた。経鼻カニューレを介して 2 L の酸素吸入を受けたが、救急医療班による 3 回の静脈確保の試みは成功しなかった。本被験者は 2 日後に心臓カテーテル検査を受ける予定であった。本被験者は労作時の息切れ及び全身衰弱を訴えた。家族によると、入院前 3 日間、本被験者はいつもの様子でなく、錯乱し、活動の低下及び記憶力減退がみられた。本被験者は、浮動性めまい、悪心、嘔吐、下痢及び腹痛を否定した。 同日 12 時 3 分 26 秒の心電図検査で、洞性頻脈を示唆する 104 回/分の拍動が認められた。ポータブル胸部 X 線検査で、右肺に非常に小さなうっ血を伴う滲出、左肺にうっ血を伴う滲出の形跡が認められ、また、右肺底部で優位な間質性浮腫の存在が推定された。臨床的所見／問題を記入する表に、上部消化管出血、胸痛及び非 ST 上昇型心筋梗塞を含めた。血糖 201 mg/dL（基準範囲：60～100）、マグネシウム 1.4 mg/dL（基準範囲：1.6～2.5）、血中尿素 25 mg/dL（基準範囲：8～23）、二酸化炭素濃度 21 mmol/L（基準範囲：22～29）、糸球体ろ過速度（以下、GFR）60 mL/min（基準範囲：60 超）、ヘマトクリット 25%（基準範囲：40～52）、ヘモグロビン 7.6 g/dL（基準範囲：11.6～16.3）、赤血球数 $3.09 \times 10^3 / \mu\text{L}$		

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

（基準範囲：4.50～5.90）であった。

同日 12 時 27 分、トロポニン濃度は 0.27 ng/mL（基準範囲：0.00～0.08）であった。本被験者は、切迫した又は生命を脅かす悪化が起こる可能性が高い状態にあり、救命救急対応が必要であった。

胸痛による入院時に、家族が既往歴又は心臓に関する最近の通院について提供できる情報はほぼなかった。救急車中でのニトログリセリン及びアセチルサリチル酸による胸痛の治療が奏効し、救急診療部への到着時まで胸痛は消失した。救急診療部で実施した心電図検査で、虚血性の変化（ST 低下）があると救急診療部の医師は評価した。濃黒色のタール状便が認められ、ヘモグロビンは 7.6 であり、直腸指診で鮮紅色の血液が認められた。救急診療部の医師は治験チームに連絡を取り、治験コーディネーターが本被験者のスクリーニングのために到着した。

同日 12 時 23 分、スクリーニング中にトロポニン濃度測定のための採血が行われ、トロポニン濃度の高値が andexanet 投与前に判明した。循環器専門医が呼び出され、心電図は「洞性頻脈（sinus tach）」を示しているが虚血の有無を確認できないと評価した。トロポニン濃度上昇は「ヘモグロビン低値による軽度の虚血が原因の可能性がある」と治験チームに説明した。スクリーニング検査時（andexanet 投与前）、ヘモグロビン 7.2 g/dL、ヘマトクリット 24.4%、血小板数 279、クレアチニン 1.2、BUN 0.4 であった。皮膚灌流圧低下、呼吸困難及び低血圧といった血行動態悪化の所見が認められた。

本被験者は本治験に登録された。治験コーディネーターがボーラス投与の準備を終えたとき、本被験者は「まるで突き刺されているようだ」と叫び、自身の胸をわしづかみし始めた。治験コーディネーターは、高度の胸痛を訴えた被験者に話しかけた救急診療部の看護師に注意喚起した。治験コーディネーターは、この痛みの症状は非定型であり胃腸などが原因の可能性がある」と報告した（発汗及び放散痛はなかったが、ヘモグロビン低値によると考えられる顕著な蒼白状態が持続していた）。

同日 13 時 51 分、andexanet ボーラス投与用に設置された静脈投与ラインから、モルヒネ 4 mg が投与された。Andexanet はモルヒネ投与 2 分後から投与開始された。治験コーディネーターは、本被験者がモルヒネ投与後 1 分以内に「鎮まった」、また座った状態で眠りに落ちたと記録した。

同日、本被験者には andexanet が低用量で投与された。同日 13 時 53 分（アピキサバン最終投与の約 17 時間 53 分後）から andexanet 400 mg がボーラス投与され、14 時 6 分にボーラス投与が完了した。ボーラス投与中、呼吸は正常であった。

同日 14 時 6 分の少し前に、ボーラス投与終了時にベッドの柵を下げて臨床検査の採血をするため、ベッドの柵を下げるのを妨げていた腕と足を移動するよう、治験担当看護師が本被験者に依頼し、本被験者はそれに応じた。治験担当看護師は輸液バッグを繋ぎ、ボーラス投与終了時点での臨床検査用の血液を採取するため、駆血帯を巻いた。治験担当看護師は本被験者に「今から針を刺します」と伝えしたが無反応であった。治験担当看護師は本被験者の名前を呼び、揺らし、sternal rub を実施したが、本被験者は音及び刺激に無反応であった。治験担当看護師は援助を求め、救急診療部の看護師及び救急診療部の医師がベッドサイドに到着した。心臓モニターは心拍数 50 台の徐脈を示し（リズムストリップは記録されなかった）、脈拍は検知されなかった。バッグ・バルブ・マスクを用いた酸素吸入が行われた。予定されていた andexanet の点滴静注は実施されなかった。本被験者は入院時に「蘇生措置拒否」の意思を示したため、心肺蘇生は控えられた。

同日 14 時 10 分、本被験者は死亡した。剖検は行われなかった。

治験チームは、本治験への登録及び andexanet 投与前に、本被験者及び家族から最小限の既往歴しか聴取できず、本被験者を治療していた循環器専門医からの情報がなかった。治験チームは本被験者の死亡の数日後に、循環器専門医の診療録を要求し受領した。診療録には、andexanet 投与開始月の 1 年 10

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

ヵ月前の月に本被験者は胸痛及びうっ血性心不全で入院し、心エコー検査で左室駆出率（以下、LVEF）は 25%～30%であり、区域壁の異常を伴っていたと記されていた。負荷試験では大きな前壁中隔梗塞域及び下壁梗塞域が認められた。本被験者は心臓カテーテル検査を拒否した。本被験者は andexanet 投与開始月の前月に息切れ、心不全及び下肢浮腫の悪化のため再入院するまで、経過観察のために循環器専門医を受診しておらず、再入院時に頻拍性心房細動であることが判明した。入院中は利尿治療も行われた。心エコー検査で、LVEF 15%～20%、左室拡張及び数回の壁運動異常が認められ、左室機能不全の悪化が示された。心エコー検査の結果から左房内の血栓又は腫瘍が示唆され、その後の経食道心エコー検査で 1.6～1.7 cm の左房粘液腫であることが認められた。本被験者は追加の心機能評価を拒否した。Day -20 に本被験者が循環器専門医を再受診した時には、わずかな労作で高度の息切れが認められた。再受診時の記録には「心房細動及び下肢浮腫は再発していなかった」とあった。

既往歴

1. 心筋梗塞（無症候性）
2. 糖尿病
3. うっ血性心不全
4. 糖尿病性末梢性ニューロパチー
5. ビタミン B12 欠乏
6. 脂質異常症
7. 貧血
8. 良性前立腺肥大症
9. 非喫煙者であり非飲酒

心電図：心拍数 90 で洞調律であり、右脚ブロックが認められた。Day -42（入院時）の心電図と比較して ST 部分の変化はなかった。

治療:Day 3 に予定されていた心臓カテーテル検査のために、Eliquis の投与が開始された（CHADS VASc スコアは 4 以上であった）。心房細動が再発した場合は、必要に応じてアミオダロン（Amiodarone）の投与を検討することとした。

ボーラス投与開始後に状態が悪化し、ボーラス投与後に予定されていた点滴静注は行われなかった。濃厚赤血球製剤を投与しようとしたが、投与のための時間的余裕がなかった。

Andexanet に対する処置は、ボーラス投与を完了したため、「投与に変更なし」であった。点滴静注が行われなかったため、andexanet の投与は完了しなかった。その他の処置として非薬物療法が実施された。突然死の転帰は「死亡」であった。

治験担当医師は、「突然死（観察下）」の重症度及び重篤度分類を致命的と判断し、andexanet に関連あるかもしれないと判断した（andexanet のボーラス投与完了直後に突然死亡したため）。

本被験者は andexanet 投与後に抗凝固療法を再開せず、Day 1 に死亡した。

1.4 被験者 ID :

Patient Identifier:	Country: Germany
Event: 脳血管発作 (Fatal, Probable, DAY 1)	
Reason(s) for Narrative:	[X] Death

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

		[X] Thrombotic Event
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN2)		Date of First Dose: 20
FXa inhibitor: Apixaban, 2.5 mg, twice daily		Site of Bleeding: GI
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 6 h 30 min		aXa level at Screening: 114.3 ng/mL
Age: 8 years	Gender: Female	Race: White
Relevant Medical History: Stable and unstable angina, atrial fibrillation, bleeding, coronary artery bypass graft surgery, cancer, chronic anemia, congestive heart failure, diabetes, disseminated intravascular coagulation, diverticulitis, gastrointestinal angiodysplasia, hyperlipidemia, hypertension, inflammatory bowel disease, posterior myocardial infarction, peptic ulcer, renal dysfunction, severe peripheral vascular disease, transient ischemic attack, venous thromboembolism: deep vein thrombosis, venous thromboembolism: pulmonary embolism, cerebral ischemia of basal ganglia on the right, chronic renal failure, osteoporosis, chronic obstructive pulmonary disease, colon diverticulosis, depression, urinary retention, stroke, coronary percutaneous transluminal coronary angioplasty/atherectomy/percutaneous coronary intervention, triple vessel coronary disease (coronary artery disease), peripheral arterial occlusive disease (femoral type stage 11b), carotid thromboendarterectomy, aortocoronary bypass surgery, and high grade stenosis of the right distal common artery including the carotid bifurcation.		
Relevant Concomitant Medications: Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, alpha blockers, anti-coagulation, anti-platelet, antibiotics, bisphosphonates, calcium channel blockers, cyclooxygenase-2 inhibitors, cholinesterase inhibitor, diuretics, digitoxin, quetiapine, sertraline, Melperone, citalopram, valsartan, nebivolol, amlodipine, Jonosteril, apixaban, insulin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, nitrates, oral hypoglycemics, phosphodiesterase type 5 inhibitor, pain reliever/anti-inflammatory, proton pump inhibitors, statins, Dekristol (cholecalciferol), Foster (beclomethasone and formoterol), nepresol, Novaminsulfon/Novalgin (metamizole), Spiriva (tiotropium bromide), and pravastatin.		
臨床概要： Day 1 の 11 時 21 分、消化管出血が疑われたため、本被験者は救急診療部に来院した。本被験者によると、数週間にわたって脱力感があったが、血便又は吐血はみられなかった。バイタルサインは安定しており（検査値は提供されなかった）、わずかに頻脈及び頻呼吸がみられた。触診では、腹部は柔らかく、疼痛はなかった。暗色便がみられ、潜血試験の結果は陽性であった。ヘモグロビン 6.4 g/dL（基準範囲：12～15.6 g/dL）、ヘマトクリット 20.5%（基準範囲：35.5%～45.5%）、トロポニン I（陽性）386.29 ng/L（基準範囲：47.34 ng/L 未満）、クレアチンキナーゼ 25 U/L（基準範囲：34～145 U/L）、尿素 80 mg/dL（基準範囲：19～49 mg/dL）であった。 本被験者にはアピキサバン 2.5 mg が 1 日 2 回投与されており、その最終投与日は Day 1 であった。同日、本被験者には andexanet が低用量で投与され、14 時 30 分から 14 時 45 分まで andexanet 400 mg がボーラス投与され、14 時 45 分から 16 時 25 分まで andexanet 420 mg が点滴静注された。濃厚赤血球製剤 1 単位が投与された。 同日、本被験者は生命を脅かす脳卒中（入院を要する事象）を発症し、集中治療室に入院した。16 時 17 分に、突然、本被験者は眼球偏位及び激越を呈した。心電図検査で、心房細動による頻脈が認められ、心拍数 80 回/分、R 波増高は正常、I、II、aVR、V5～V6 誘導において著明な ST 低下は認められなかった。血圧は 140/80 mmHg で安定していた。脳 CT 検査で、脳卒中の再発が認められ、頭蓋内出血の所見はなかった。Day -116 に実施した検査結果（ベースラインの結果は提供されなかった）には		

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

なかった新たな病変が認められ、右頭頂部の 2 箇所新たな脳実質の欠損に伴う顕著な微小血管の変化が認められた。急性虚血はみられなかったが、より小さな虚血が新たに発現した可能性は否定されなかった。胸部・腹部 CT 検査で、盲腸の出血巣（管腔内腹部出血に合致する）、大量の胸水（肺両側、下葉での無気肺形成を伴う）、両側上葉を中心とする浸潤性変化、及び顕著な静脈硬化（腹腔動脈、上腸間膜動脈、右総大腿動脈／浅大腿動脈、及び左浅大腿動脈の石灰化狭窄を伴う）が認められた。脳卒中を発症したため、治験薬の投与を中断した。同日、集中治療室に戻った後、進行性の徐脈及び低血圧が発現した（検査値は報告されなかった）。モルヒネを使用した緩和ケアを開始した。

17 時 58 分に、本被験者は心停止し、高度の虚血性劇症型脳卒中に起因する臓器不全により死亡した。剖検は行われなかった。

治験担当医師は、脳卒中を、生命を脅かすものであり被験者が入院したため重篤、重症度は致命的、andexanet に多分関連ありと判断し、他の原因として治験手順を説明した。

1.5 被験者 ID :

Patient Identifier:		Country: Germany
Event: 虚血性脳卒中 (Fatal, Possible, DAY 16), 尿路感染 (Moderate, Unrelated, DAY 2)		
Reason(s) for Narrative:		☒ Death ☒ Thrombotic Event
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN2)		Date of First Dose: 20
FXa inhibitor: Apixaban, 5 mg, twice daily		Site of Bleeding: ICH Intracerebral
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 6 h 54 min		aXa level at Screening: 261.9 ng/mL
Age: 8 years	Gender: Female	Race: White
Relevant Medical History: Stable and unstable angina, atrial fibrillation, bleeding, coronary artery bypass graft surgery, chronic anemia, congestive heart failure, coronary percutaneous transluminal coronary angioplasty/atherectomy/percutaneous coronary intervention, diabetes mellitus type 2, disseminated intravascular coagulation, diverticulitis, endometrium cancer, gastrointestinal angiodysplasia, Helicobacter pylori, hyperlipidemia, hypertension, inflammatory bowel disease, myocardial infarction, peptic ulcer, renal dysfunction, stroke, transient ischemic attack, venous thromboembolism: deep vein thrombosis, venous thromboembolism: pulmonary embolism, atrial fibrillation, severe peripheral vascular disease, cerebellar intracranial bleeding with suspected ischemic posterior infarct, left hemianopsia, dizziness, nausea, urinary tract infection, and fibular artery and anterior tibial artery with leg ischemia.		
Relevant Concomitant Medications: Ramipril ratiopharm (ramipril), angiotensin-converting enzyme inhibitor, angiotensin II receptor blockers, alpha-blockers, enoxaparin, anti-coagulation, anti-platelet, antibiotics, cefpodoxime, antidepressant, bisoprolol, bisphosphonates, lercanidipine, Bisoprolol ratiopharm (bisoprolol fumarate), Corifeo (lercanidipine hydrochloride), cholinesterase inhibitor, Jonosteril, cyclooxygenase-2 inhibitor, digitalis, Xipamide ratiopharm (xipamide), diuretics, estrogen replacement, Eliquis (apixaban), fibrates, insulin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, nitrates, Novalgin (metamizole sodium), opioids, metformin, Xelevia (sitagliptin), allopurinol, kalium, pantoprazole, phosphodiesterase type 5 inhibitor, pain reliever/anti-inflammatory, proton pump inhibitors, SimvaHEXAL (simvastatin), and statins.		
臨床概要: 本被験者には血液凝固第 Xa 因子（以下、FXa）阻害剤のアピキサバン 5 mg が 1 日 2 回投与されてお		

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

り、その最終投与日は Day 1 であった。同日、本被験者には andexanet が低用量で投与され、14 時 24 分から 14 時 39 分まで andexanet 400 mg がボラス投与され、14 時 40 分から 16 時 45 分まで andexanet 480 mg が点滴静注された。スクリーニング以降、全血分画、血漿分画又は血小板は投与されなかった。同日、頭部 CT 検査で、第 4 脳室に至る分枝と病巣周囲の浮腫帯を伴って、左小脳に実質性出血が新たに認められた。

Day 2 に、本被験者は、アピキサバンの投与中に小脳の頭蓋内出血を発症し、入院中であった（詳細不明）。

Day 8 に実施した経食道心エコー検査で、血栓を示す所見は認められなかった。

Day 9 に再度実施した頭部 CT 検査で、再吸収域に出血が認められたが、脳室への侵入やインピンジメントの急性徴候はみられなかった。尿培養（日付不明）で大腸菌が 1 million/mL 検出され、セフトロキシムが Day 5 から Day 8 まで投与された。

Day 16、本被験者は虚血性脳卒中を発症（入院を要する事象）した。同日 19 時 45 分頃、頭蓋内出血発現後に普段どおり、本被験者は就寝した。また、その日の午後に本被験者が散歩に出かけた際、認知機能に制限はなかった。その夜、本被験者は右完全片麻痺を呈し、新たに失語症に陥り、嘔吐を 1 回認めた。その後、本被験者は救急処置室に来院した。来院時のバイタルサインは、血圧 157/73 mmHg、心拍数 61 回/分、体温 35.4°C、呼吸数 21 回/分、酸素飽和度 98%（酸素 2 L 投与下）、血糖 261 mg/dL（基準範囲は提供されなかった）であった。診察で、眼瞼運動失行が疑われ、左方注視運動を伴う斜偏位（左より右が下方）、広範囲な非流暢性失語症を認め、言語の表出はなかった。腕の固有反射+/-、膝蓋骨及びアキレス腱反射+/-、バビンスキー反射+/-（右片麻痺）、寝たきりの段階であり、感覚器の評価はできなかった。経過中、本被験者は傾眠状態にあり、思考の志向性／形式／内容の評価はできなかった。感情的であり、精神運動状態は落ち着きがなく、意欲低下に伴う多様相性の右側空間無視が疑われた。心電図検査で、洞調律 63 回/分、R 波増高は正常であった。22 時 40 分に実施した頭部 CT 検査及び頭頸部血管造影検査で、すでに初期の段階で明瞭となっていた中大脳動脈の梗塞と軽度の浮腫性腫脹に伴って、左 M1 部の急性閉塞が認められた。頭蓋内出血の新たな発現を示す所見はみられず、以前に認められた左小脳出血は大幅に減少していた。右側頭部の陳旧性病変は、Day 9 に実施した頭部 CT 検査時と変わらなかった。検査時、インピンジメントの徴候はみられなかったが、広範囲弱い低濃度域が左半球の中大脳動脈領域から中大脳動脈内の高吸収域まで新たに認められ、また、左視床・橋に明瞭な低濃度域が新たに示された。本被験者は、虚血性脳卒中（グレード 4）と診断され、入院した。22 時 51 分に実施した臨床検査で、クレアチニン 1.17 mg/dL（基準範囲：0.6～1.1 mg/dL）、GFR 47 mL/min/1.73 m²（基準範囲：60～160 mL/min/1.73 m²）、アラニンアミノトランスフェラーゼ 47 U/L/37°C（基準範囲：34 U/L/37°C 以下）、クレアチニンキナーゼ 29 U/L/37°C（基準範囲：34～145 U/L/37°C）、乳酸脱水素酵素 280 U/L（基準範囲：80～248 U/L）、C 反応性タンパク質定量 0.78 mg%（基準範囲：0.0～0.5 mg%）、白血球数 10.8 nL（基準範囲：3.7～10.1 nL）、好中球数 78.2%（基準範囲：39%～74%）、絶対好中球数 8.43 nL（基準範囲：1.6～7.0 nL）、リンパ球数 14.1%（基準範囲：15%～45%）、好酸球数 0.4%（基準範囲：0.6%～7.3%）であった。本被験者の希望で保存療法が実施され、メトクロプラミド及び Jonosteril が投与された。23 時 59 分、神経内科医の診察で、出血の既往があるため溶解療法が実施できないため、血栓切除術が適応となった。

Day 17 に、本被験者は退院し、脳卒中の集中治療室がある他院の神経外科に、医師に付き添われて救急車で転院した。入院時、本被験者は、痛み刺激で覚醒するのみであり、寝たきりで傾眠状態にあった。同日、全身麻酔下で血栓切除術を実施したが、広範囲（long-segment）な総頸動脈閉塞があったた

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

め手術は不首尾に終わった。処置後、本被験者は麻酔科の集中治療病棟に入院した。入院時、本被験者は挿管され、調節呼吸下にあった。瞳孔左右差なし、対光反射あり、バイタルサインは、血圧 150/70 mmHg、心拍数 48 回/分であった。臨床検査で、保持パラメータの上昇に伴って（腎機能以外の検査値は提供されなかった）、腎機能は 65 mL/hr（基準範囲は提供されなかった）に低下した。酸素分圧 156 mmHg、二酸化炭素分圧 44.6 mmHg、吸気酸素分画 0.4（単位は提供されなかった）、呼気終末陽圧 5 cm H₂O であった。酸塩基平衡の調節は良好であった。尿試験紙で、白血球及び亜硝酸塩陽性が示された。症状がみられなかったため、抗生物質による治療は開始されず、培養検査結果はその時点で保留となった。6 時間後、本被験者は平熱となり、反射能は正常で、問題なく抜管可能となった。触診で、左半身では反応が適度にあり、片麻痺は右半身で認められた。一方、開眼はなく、若干、下方注視がみられた。

Day 18 の 4 時 41 分に実施した臨床検査で、クレアチニン 1.12 mg/dL（基準範囲：0.5～0.9 mg/dL）、ヘモグロビン 11.1 g/dL（基準範囲：12～16 g/dL）、ヘマトクリット 35.1%（基準範囲：36%～46%）、プロトロンビン時間（以下、PT）27 秒（基準範囲：26～37 秒）、国際標準化比（以下、INR）1.02（基準範囲：0.5～1.2）であった。本被験者の予後不良が告知され、親族は、さらに集中的な医学的治療を実施せず、本被験者を地元近くの医療機関に再転院させるよう要望した。転院時、Jonosteril、エソメプラゾール、及びインスリンが投与され、メタミゾール、ビソプロロール、及びシンバスタチンが継続して投与された。レルカニジピン、ラミブリル、及びキシパミドは休薬した。栄養（詳細不明）は経管栄養を介して摂取された。同日、本被験者は、最初に入院した医療機関に転院した。

Day 22 の 3 時 3 分に、本被験者は、虚血性脳卒中（グレード 5）により死亡した。剖検は行われなかった。死亡診断書によると、死因は、呼吸不全を伴う低酸素症と脳卒中／脳出血の結果生じた心停止であった。脳卒中発症後に重度の制約を伴う身体機能の低下がみられたため、死亡は自然死と判断された。

治験担当医師は、虚血性脳卒中を、入院のため重篤、重症度は致命的、andexanet に関連あるかもしれないと判断し、他の原因として基礎疾患を説明した。

1.6 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: Germany
Event: 脳虚血 (Fatal, Possible, DAY 4), 頭蓋内出血 (Life Threatening, Unrelated, DAY 4), 血小板減少症 (Moderate, Possible, DAY 4), 浮腫 (Mild, Unrelated, DAY 1), 多尿 (Mild, Unrelated, DAY 2), 食欲減退 (Mild, Unrelated, DAY 2), 心房粗動 (Moderate, Unrelated, DAY 2), 血栓性静脈炎 (Mild, Unrelated, DAY 2)		
Reason(s) for Narrative:		☒ Death ☐ Thrombotic Event
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN2)		Date of First Dose: [REDACTED] 20 [REDACTED]
FXa inhibitor: Rivaroxaban, 15 mg, once daily		Site of Bleeding: ICH Intracerebral
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 13 h 32 min		aXa level at Screening: 4 ng/mL
Age: 9 [REDACTED] years	Gender: Female	Race: White
Relevant Medical History: Unstable and stable angina, bleeding, coronary artery bypass grafting surgery, cancer, chronic anemia, coronary percutaneous transluminal coronary angioplasty/atherectomy/percutaneous coronary intervention, diabetes, disseminated intravascular coagulation, diverticulitis, gastrointestinal		

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

angiodysplasia, *Helicobacter pylori*, hyperlipidemia, hypertension, inflammatory bowel disease, myocardial infarction, peptic ulcer, renal dysfunction, severe peripheral vascular disease, stroke, transient ischemic attack, venous thromboembolism: deep vein thrombosis, venous thromboembolism: pulmonary embolism, atrial fibrillation, congestive heart failure, arterial hypertension, hyperuricemia, asymptomatic cholecystolithiasis, chronic renal failure stage 3, hypothyroidism, chronic pain syndrome, status post fracture of the anterior and posterior pelvic ring on the left, and status post knee “TEP” on both sides.

Relevant Concomitant Medications: Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blocker, alpha-blockers, enoxaparin, dalteparin, anti-platelet, amoxicillin/clavulanic acid, antibiotics, antidepressant, bisoprolol, bisphosphonates, amlodipine, cholinesterase inhibitor, Ringer’s solution, cyclooxygenase-2 inhibitor, digitalis, torasemide, estrogen replacement, rivaroxaban, fibrates, insulin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, nitrates, fentanyl, morphine sulfate, oral hypoglycemics, calcium colecalciferol, febuxostat, levothyroxine, potassium, amoxiclav, dexamethasone, ondansetron, pantoprazole, potassium chloride, phosphodiesterase type 5 inhibitor, pain reliever/anti-inflammatory, proton pump inhibitors, simvastatin, statins, and mirtazapine.

臨床概要：

Day -5 に、本被験者は、頻脈性心房細動のため入院した。頻脈性心房細動は、突き刺すようであり、時に体動に関連し、右胸痛を伴った。本被験者は、全身健康状態を悪化させ、咳嗽が1週間続き、白色痰を呈していた。また、本被験者は急性尿路感染と診断されており（日付不明）、アモキシシリン／クラバン酸の投与が開始された。尿培養を実施したが、結果は提供されなかった。心房細動の治療のためβ遮断薬（詳細不明）が増量され、平均心拍数が正常化した。心エコー検査（日付不明）で、明瞭な心房の拡張が目立ち、それ以外は一般的な通常所見がみられ、CHA₂DS₂-VASc スコアは4点〔うっ血性心不全、高血圧、年齢（2点）、糖尿病、脳卒中／一過性脳虚血発作（2点）、血管疾患〕であった。抗凝固治療として、Fragmin（ダルテパリン）が投与され、その後、リバーロキサバンに切り替えられた。

Day 1 に、本被験者は浴室から出る際に倒れ込んだ。その後、本被験者は、頭痛、反復性嘔吐を伴う悪心、めまい感を訴えた。本被験者の症状に改善がみられないため、頭部 CT 検査を実施した結果、脳脊髄液循環障害の兆候はみられなかったが、右小脳出血が認められた。そのため、本被験者は緊急入院し、神経外科／麻酔科の集中治療病棟に移された。入院時、本被験者は覚醒しており、見当識は十分に保たれ、感覚運動障害はみられなかった。同日、併用薬であるカリウム及びフェンタニルパッチの投与が中止された。同日夕方、エノキサパリン 40 mg の投与が開始された。CT 検査を再度実施した結果、以前に外部で実施した画像検査の所見と一致し、右小脳の頭蓋内出血が認められ、病巣周囲に微細な浮腫と脳脊髄液の流出がみられた。4 時間後及び 12 時間後に CT 検査を再度実施したが、所見に変化はみられなかった。四肢にわずかな浮腫がみられたが、経過を通して、心肺系は安定していた。神経学検査では、軽度の右側拮抗運動反復障害及び発語不明瞭が認められた。

本被験者には FXa 阻害剤のリバーロキサバン 15 mg が 1 日 1 回投与されており、その最終投与日は Day 1 の 8 時であった。同日、本被験者には andexanet が低用量で投与され、21 時 32 分から 21 時 47 分まで andexanet 400 mg がボラス投与され、21 時 47 分から 23 時 47 分まで andexanet 480 mg が点滴静注された。スクリーニング以降、全血分画、血漿分画、血小板、又は濃厚赤血球製剤は投与されなかった。

Day 2、レボチロキシンの投与が中止され、翌日、エノキサパリンが 80 mg に増量された。Day 3

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

（andexanet 投与開始 48 時間後）、本被験者は全身状態の悪化を呈し、血液検体の採取を拒否した。同日、併用被疑薬であるエノキサパリンを含め、すべての併用薬の投与が中止された。

Day 4 の朝、本被験者は急に意識が戻らなくなった。同日 8 時 32 分、意識レベルの低下により CT 検査を実施し、本被験者に頭蓋内出血（生命を脅かす事象）及び脳虚血の進行が認められた。頭部 CT 検査で頭蓋内（小脳）出血の大幅な増加がみられ、第 4 脳室の圧迫及び脳脊髄液の蓄積を伴い、下垂した扁桃による初期嵌入の徴候と新たな脳虚血領域がみられた。本被験者の全身状態と本被験者が高齢であることを考慮したうえ、家族の希望によって、集中治療は妥当でないと判断された。疼痛のため、対症療法としてモルヒネが投与された。同日の 21 時 42 分、本被験者は、脳虚血の進行及び調節機能の中樞障害により死亡した。死亡時に、頭蓋内出血進行の転帰は、回復せずと報告された。剖検は行われなかった。

治験担当医師は、脳虚血の進行を、死亡のため重篤、重症度は致命的、andexanet に関連あるかもしれないと判断し、頭蓋内出血の進行を、生命を脅かすもので重篤、重症度は生命を脅かすもの、andexanet に関連なしと判断し、他の原因として併発疾患を説明した。治験担当医師は、エノキサパリンを併用被疑薬と判断した。

1.7 被験者 ID : ██████████

Patient Identifier: ██████████		Country: Germany
Event: 心不全 (Fatal, Possible, DAY 4), 心筋梗塞 (Life Threatening, Possible, DAY 4)		
Reason(s) for Narrative:	☒ Death ☐ Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN2)		Date of First Dose: ██████████ 20██████
FXa inhibitor: Apixaban, 2.5 mg, twice daily		Site of Bleeding: ICH
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 14 h 51 min		aXa level at Screening: 96.5 ng/mL
Age: 71 years	Gender: Male	Race: White
Relevant Medical History: Ischemic cardiomyopathy with LAD stent placements (20██████ and 20██████), hypertension, atrial fibrillation, renal failure and diabetes mellitus.		
Relevant Concomitant Medications: Enoxaparin, pantoprazole and tazobactam.		
臨床概要： スクリーニング検査時（andexanet 投与前）、ヘモグロビン 9.9 g/dL、ヘマトクリット 29%、血小板数 $198 \times 10^9/L$ であった。 Day 1 に、本被験者には andexanet が低用量で投与された。午前 10 時 51 分から andexanet 400 mg がボラス投与され、午後 13 時 10 分に andexanet 480 mg の点滴静注が完了した。 Day 4 の午前 8 時 0 分、無症候性の心筋トロポニン T 増加が認められた。午後 3 時 0 分から低血圧状態（収縮期血圧 90 mmHg）になった。また、最大 130 回/分の頻脈を認めた。意識障害が発現した後、血圧はさらに低下して収縮期血圧が 60 mmHg となった。心電図で ST 上昇は認められず、トロポニン T 1.53 ng/mL（基準範囲：0.014 ng/mL 未満）であった。ヘモグロビン 8.8 g/dL、クレアチニン 3.7 mg/dL、GFR 16 mL/min であった。胸部造影 CT 検査で肺塞栓症の所見はなく、頭部 CT 検査で頭蓋内出血部の変化はみられなかった。 同日午後 5 時 10 分、本被験者は循環停止に至り、午後 5 時 15 分に死亡した。 有害事象として、Day 4 の午前 8 時 0 分に発現した「心筋梗塞」及び Day 4 の午後 5 時 15 分に発現し		

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

た「心不全とみられる症状による死亡」が報告された。本被験者の意思によって、一次救命処置及び二次救命処置は実施されなかった。剖検は拒否されたため行われなかった。死因は「心不全とみられる症状による死亡」であった。

Andexanet に対する処置は、当該事象の発現前に andexanet の投与を完了したため、「該当せず」であった。「心不全とみられる症状による死亡」の転帰は致命的、「心筋梗塞」の転帰は「回復せず／消失せず」であった。

治験担当医師は、「心不全とみられる症状による死亡」を重篤（死亡のため）、「心筋梗塞」を重篤（生命を脅かす事象）と判断した。いずれの事象も andexanet に多分関連あり／関連あるかもしれないと判断し、基礎疾患に起因する可能性も説明した。

治験依頼者は、「心筋梗塞」を andexanet の治験薬概要書から予期される有害事象と考え、本被験者の基礎疾患である虚血性心筋症におそらく関連があり、andexanet に関連あるかもしれないと判断した。

「心不全とみられる症状による死亡」は、andexanet の治験薬概要書から予期されない有害事象であり、同日の早い時間に発現した「心筋梗塞」におそらく関連があると判断した。

本被験者は Day 1 の andexanet 投与後に抗凝固療法を再開し、死亡までの間にエノキサパリン 20 mg が 1 回投与された。

1.8 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: Germany
Event: 肺炎 (Life Threatening, Unlikely, DAY 2), 虚血性脳卒中 (Fatal, Possible, DAY 5)		
Reason(s) for Narrative:	☒ Death ☒ Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN2)		Date of First Dose: [REDACTED] 20[REDACTED]
FXa inhibitor: Rivaroxaban, 20 mg, once daily	Site of Bleeding: ICH Intracerebral	
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 16 h 7 min	aXa level at Screening: 111.6 ng/mL	
Age: 9[REDACTED] years	Gender: Female	Race: White
Relevant Medical History: Stable and unstable angina, coronary artery bypass graft surgery, cancer, chronic anemia, congestive heart failure, coronary percutaneous transluminal coronary angioplasty/atherectomy/percutaneous coronary intervention, diabetes, disseminated intravascular coagulation, diverticulitis, gastrointestinal angiodysplasia, Helicobacter pylori, hyperlipidemia, arterial hypertension, inflammatory bowel disease, myocardial infarction, peptic ulcer, renal dysfunction, severe peripheral vascular disease, transient ischemic attack, venous thromboembolism: deep vein thrombosis, venous thromboembolism: pulmonary embolism, atrial fibrillation, intracranial bleeding (left side 20[REDACTED]), and stroke.		
Relevant Concomitant Medications: Ramipril, angiotensin II receptor blockers, alpha-blockers, Mono-emborex (certoparin sodium), anti-coagulation, anti-platelet, Unacid, antibiotics, antidepressant, metoprolol, beta blockers, bisphosphonates, calcium channel blockers, cholinesterase inhibitor, Ringer's solution, cyclooxygenase-2 inhibitor, hydrochlorothiazide, estrogen replacement, rivaroxaban, fibrates, insulin rapid, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, diclofenac sodium, nitrates, opioids, morphine sulfate, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, oral hypoglycemics, atrovent, clonidine, nepresol, Perenterol, potassium chloride, Atrovent (ipratropium bromide), Novaminsulfon (metamizole), Pantozol (pantoprazole), bisoprolol, phosphodiesterase type 5 inhibitor, Novalgin (caffeine/paracetamol/propyphenazone), statins, Novodigal		

2.7.6 個々の試験のまとめ
アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

(acetyldigoxin), Beloc (propranolol), potassium chloride, urapidil, and Nepresol (dihydralazine).

臨床概要：

本被験者には FXa 阻害剤のリバーロキサバン 20 mg が 1 日 1 回投与されており、その最終投与日は Day -1 であった。Day 1 に、本被験者には andexanet が低用量で投与され、10 時 7 分から 10 時 22 分まで andexanet 400 mg がボラス投与され、10 時 22 分から 12 時 22 分まで andexanet 480 mg が点滴静注された。濃厚赤血球製剤は投与されなかった。

Day 2 の 9 時 30 分、本被験者は肺炎（生命を脅かす事象）を発症した。同日、呼吸指数は高値（検査値は報告されなかった）で、呼吸機能が悪化した。臨床検査で、白血球数 14.3 g/L、C 反応性タンパク質 82.57 mg/L（基準範囲は報告されなかった）であった。胸部 X 線検査で、左全肺の浸潤「ヴィジランスの変動」が認められ、肺炎と診断された。肺炎に対して、Unacid の投与が開始された。

日付不明日、感染パラメータ（詳細不明）が低下したが、C 反応性タンパク質（45.9 mg/dL）はほんのわずかに改善したと判断された。臨床上の著しい改善はみられなかったものの、抗生物質治療は変更しなかった。

Day 5 の 9 時 30 分に、本被験者は虚血性脳卒中（入院を要する、顕著な障害・機能不全に陥る事象）を発症した。同日朝に、本被験者は「ヴィジランス」の悪化を呈し、昏睡状態に陥り、右瞳孔の不同が認められた。バイタルサインは、血圧 147/69 mmHg、心拍数 60 回/分であった。ヘモグロビンは 12.0 g/dL であった。頭部 CT 検査（非造影）で、中大脳動脈領域の後部に新たな両側後頭虚血性脳卒中を認めた。基底核領域に認められた脳内出血の大きさは、Day 2 に実施した検査時と変わらなかった（ベースラインの結果は提供されなかった）。頭蓋内出血、脳卒中、及び肺炎が積み重なり、本被験者は依然として昏睡状態にあった。本被験者の生前の意思表示により、侵襲的又は集中的な処置は実施されなかった。

Day 11 に、虚血性脳卒中により本被験者は死亡した。診断所見及び医学的状态を総合的に考慮し、延命処置は実施されなかった。剖検は行われなかった。

死亡時に、肺炎の転帰は消失せずであった。

治験担当医師は、肺炎を、生命を脅かすもので重篤、重症度は生命を脅かすもの、andexanet に関連ないらしいと判断し、他の原因として基礎疾患を説明した。

治験担当医師は、虚血性脳卒中を、顕著な障害・機能不全に陥るものであり被験者が入院したため重篤、重症度は致命的、andexanet に関連あるかもしれないと判断した。他の原因は提供されなかった。

1.9 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: Germany
Event: 脳血管発作 (Fatal, Possible, DAY 2)		
Reason(s) for Narrative:		☒ Death ☒ Thrombotic Event
Study Medication: Andexanet 800 mg bolus + 960 mg IV (GEN 2)		Date of First Dose: [REDACTED] 20 [REDACTED]
FXa inhibitor: Rivaroxaban, 15 mg, once daily		Site of Bleeding: GI and Urinary
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 3 h 42 min		aXa level at Screening: 41.4 ng/mL
Age: 8 [REDACTED] years	Gender: Female	Race: White
Relevant Medical History: Atrial fibrillation, previous erosive hemorrhagic gastritis, stage 2 chronic kidney failure and obesity.		

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Relevant Concomitant Medications: Lioran (Lyrica) (pregabalin), nebivolol, torasemide, Pantoprazol (pantoprazole), "Kalinov", Dekristol (colecalfiferol), Movicol (macrogol, potassium chloride, sodium bicarbonate and sodium chloride), Duloxetine (duloxetine hydrochloride) and Folsäure (folic acid).

臨床概要：

本被験者は心房細動に対して Day -153 から Xarelto（リバーロキサバン）15 mg を1日3回投与されており、その最終投与日は Day 1 であった。

Day 1 に、本被験者は急性出血性ショックのため入院した。入院時、応答反応はあったが、見当識障害を有し、全身状態がやや低下して、軽度の安静時呼吸困難（呼吸数は約 22 回/分）がみられ、皮膚が非常に蒼白で、黄疸の可能性があった。確実に不整脈であり、4/6 systole、2 度の心内修復術に加え、経皮的な心筋血行再建術を胸骨右傍部から受けていた。

潜血試験の結果は陽性であった。

入院時の心電図検査で、心房細動、顕著な左軸偏位、胸壁伝導による R 波伝播遅延、及び V5～V6 に微小な ST 低下が認められ、心拍数 85 回/分、PQ 間隔 180 ms、QRS 間隔 100 ms、QT 間隔 400 ms（正常値）であり、再分極過程は正常であった。

胸部 X 線検査で、肺気腫、肺静脈のうっ血を本質的に伴わないが左肺底区域にうっ血性浸潤を伴う広範囲の心肥大、左肺門部の血管のうっ血が認められた。大動脈は伸長及び硬化を呈した。

経胸壁心エコー検査で、左室の拡大を伴わない（43 mm）軽度の左室ポンプ機能障害、僧帽弁閉鎖不全（グレード 2～3）、顕著な大動脈弁硬化、大動脈弁狭窄（中等度から高度）を伴う複合した大動脈弁不全、大動脈弁閉鎖不全（グレード 2）、左房拡大（45 mm）、右室拡大（42 mm）、三尖弁閉鎖不全（中等度）が認められた。LVEF 50%、拡張期圧 45 mmHg であった。肺塞栓症の可能性は否定された。腹部エコー検査で脂肪肝炎が認められた。左腎の大きさは正常であったが上極に大きな嚢胞（約 11 cm）が認められた。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 177 U/L（基準範囲：10～35）、クレアチンホスホキナーゼ 579 U/L（基準範囲：26～192）、クレアチニン 124 µmol/L（基準範囲：44～80）、ヘマトクリット 18.7%（基準範囲：37～44）、ヘモグロビン 3.7 mmol/L（基準範囲：7.39～9.06）、赤血球数 $2.29 \times 10^6/\mu\text{L}$ （基準範囲：3.92～5.08）、トロポニン T 0.017 ng/mL（基準範囲：0.014 未満）、白血球数 $19.91 \times 10^3/\mu\text{L}$ （基準範囲：4.49～12.68）、平均赤血球容積 81.7 fL（基準範囲：80～96）であった。

スクリーニング時（andexanet 投与前）、ヘモグロビン 3.7 mmol/dL、ヘマトクリット 18.7%、血小板数 $151 \times 10^9/\text{L}$ であった。

同日、本被験者には andexanet が高用量で投与された。12 時 12 分から 12 時 42 分まで andexanet 800 mg がボラス投与され、12 時 42 分から 14 時 42 分まで andexanet 960 mg が点滴静注された。濃厚赤血球製剤 2 単位が投与された。血液型は O 型 Rh (-) であった。酸素流量 4 L/min で酸素療法を行った。輸血中、血圧 100/60 mmHg、心拍数 96 回/分、体温 37.3°C、呼吸数 20 回/分であった。

Day 2 の朝、脳梗塞の兆候を示し、脳卒中を発症し昏睡状態になった。頭部 CT 検査で、脳梗塞が発見された。病変部位の画像特性から、脳梗塞は急性又は亜急性であることが示された。新たな頭蓋内出血の兆候はみられなかったが、両側の小脳半球及び両側の後部血流ラインに最近発現した低濃度領域が認められ、亜急性虚血と一致した。本被験者は言語的刺激に無反応になり、臨床的に昏睡状態となった。瞼は受動的に開き、眼球は「振り子のように」動き、目を据えることができなかった。脳幹卒中（少なくとも早期の間脳症候群）の兆候があることが疑われた。CT 画像で後部血流領域（小脳の両側及び視床の両側後部）及び両側の正中部に急性塞栓性脳卒中が認められた。脳卒中の治療のためへ

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

パリンが静脈内投与された（10000 IU を 24 時間かけて投与）。複合的な病的状態にあり、期待生存期間が極めて短いものとされたため、モルヒネを使用した緩和ケアを実施することに家族は同意した。

Day 4 に、本被験者は死亡した。剖検は行われなかった。

Andexanet に対する処置は「投与に変更なし」であった。

治験担当医師は、脳卒中の重症度は生命を脅かすもので、重篤な事象（生命を脅かすものであり死亡に至った）であり、脳卒中は andexanet に関連あるかもしれないと判断し、併発疾患に起因する可能性も説明した。

本被験者は andexanet 投与後から死亡までに抗凝固療法を再開しなかった。

2 治験薬と関連のある血栓性事象

2.1 被験者 ID : [REDACTED]

1.2 被験者 ID : [REDACTED] を参照。

2.2 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: United States
Event: 意識レベルの低下 (Severe, Possible, DAY 2), 脳梗塞 (Severe, Possible, DAY 6)		
Reason(s) for Narrative:	☐ Death ☒ Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN1)		Date of First Dose: [REDACTED] 20[REDACTED]
FXa inhibitor: Rivaroxaban, 20 mg, once daily		Site of Bleeding: ICH
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 17 h 14 min		aXa level at Screening: 291.8 ng/mL
Age: 7[REDACTED] years	Gender: Male	Race: Black or African American
Relevant Medical History: Left thalamic hemorrhage with intraventricular extension, hydrocephalus, diabetes mellitus, acute respiratory failure, obesity, atrial fibrillation, coagulopathy, hypertension, hyperlipidemia, functional quadriplegia and aspiration pneumonia "N6VT" (ventilation with moderate N=6 tidal volume).		
Relevant Concomitant Medications: Ofirmev (acetaminophen), Ancef/Kefzol (cefazolin), Normodyne (labetalol), Zestril/Prinivil (lisinopril), Lopressor (metoprolol tartrate), Cardene (nicardipine) and Protonix (pantoprazole).		
臨床概要 : Andexanet 投与前のリバーロキサバン最終投与日は Day -1 であった。 スクリーニング検査時 (andexanet 投与前)、ヘモグロビン 13.7 g/dL、ヘマトクリット 41.6%、血小板数 112、クレアチニン 1.1 mg/dL、ランダム割付け時、血圧 178/93 mmHg、心拍数 60 回/分、呼吸数 19 回/分であった。顕著な右半身の脱力感がみられ、血行動態悪化の所見が認められた。 Day 1 に、本被験者にはandexanetが低用量で投与された。10 時 44 分から 11 時 4 分までandexanet 400 mg をボーラス投与し、11 時 5 分から 13 時 8 分までandexanet 480 mg を点滴静注した。 点滴静注終了時の評価で、バイタルサインは正常範囲内（血圧 123/66 mmHg、心拍数 82 回/分、呼吸数 17 回/分、体温 98.4°F）であったが、嗜眠が認められた。Andexanet 投与 1 時間後、4 時間後、8 時間後及び 12 時間後の評価（最後の評価は Day 2 の 0 時 0 分）でも、再度嗜眠が認められた。血圧は、140/83 mmHg（andexanet 投与 1 時間後）、127/75 mmHg（同 4 時間後）、129/73 mmHg（同 8 時間後）及び 96/50 mmHg（同 12 時間後）であった。この間にニカルジピンの投与が開始された。濃厚赤血球製剤は投与されなかった。 Day 2（andexanet 点滴静注終了後）に、意識レベルが低下し始めた。脳室拡張及び水頭症を伴った左視床出血が認められたため、脳室開窓術が推奨され実施された。左前頭穿頭孔から脳脊髄液を吸引すると共に、外シャントを留置した。本被験者はこれらの処置に良好な忍容性を示し、合併症を発症することはなかった。CT 検査で明らかな血腫の増大及び脳室拡大は認められなかった。脳波検査で無症状性痙攣発作の所見は認められなかった。新たな薬剤投与は行われなかった。 Day 6 に、頭部非造影 CT 検査で次の所見が認められた。 ● Day 2 の検査時と比較した場合のわずかな脳室縮小 ● 安定した左視床血腫		

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

- くも膜下隣接部位の小出血
- 第3脳室に対する持続性の軽度の腫瘍効果
- 脳室内の小出血に変化なし（従属右房に血液あり）
- 新たな右前頭部放線冠梗塞（2 cm）
- 脳室、脳槽及び脳溝に容積減少を示す顕著な所見
- 微小血管疾患を示唆する集密的な脳室周囲の吸収値低下
- 内頸動脈海綿状区域内の動脈硬化性プラーク

本被験者は、意識レベルの低下後かつ andexanet 投与後に、Kcentra、局所トロンビン、フィトナジオン及びセファゾリンを投与された。セファゾリンは予防的に投与された。脳内出血のため入院期間が延長された可能性はあるが、意識レベルの低下のため入院期間が延長されたかは不明である。本報告書作成時点で、本被験者は脳内出血のため抗凝固療法の対象でなかった。収縮期血圧は、高血圧治療薬によって 140 未満に維持された。

Day 14 に、CT 検査で左視床出血による部分的な吸収（吸収量は不明）が認められた。脳内出血は安定しており、脳室の大きさも安定していた。

Andexanet に対する処置は、当該事象の発現前に投与を完了したため、「該当せず」であった。放線冠梗塞及び意識レベルの低下の転帰は回復せずであった。意識レベルの低下は改善した。

治験担当医師は、放線冠梗塞（高度かつ生命を脅かすもの）及び意識レベルの低下〔高度かつ重篤（入院期間の延長のため）〕を andexanet と関連ありと判断した。また、意識レベルの低下は頭蓋内出血及び水頭症に起因するものではなかったと判断した。治験担当医師は、抗凝固剤無効化中の心房細動に起因する潜在的な脳卒中が、これらの事象の原因かもしれないと考えている。

2.3 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: United States
Event: 肺塞栓症 (Severe, Possible, DAY 1), 深部静脈血栓症 (Mild, Possible, DAY 18), 心筋梗塞 (Moderate, Possible, DAY 3), 虚血性脳卒中 (Severe, Possible, DAY 3)		
Reason(s) for Narrative:	☐ Death ☒ Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN1)		Date of First Dose: [REDACTED] 20[REDACTED]
FXa inhibitor: Apixaban, 5 mg, twice daily	Site of Bleeding: GI and Urinary	
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 11 h	aXa level at Screening: 94.2 ng/mL	
Age: 8[REDACTED] years	Gender: Male	Race: White
Relevant Medical History: Pulmonary emboli (PE) (20[REDACTED], 20[REDACTED]), deep vein thrombosis (DVT) (20[REDACTED], 20[REDACTED]), at least 1 PE and 1 DVT occurred while on apixaban, cerebrovascular accident (20[REDACTED]), transient ischemic attack (TIA), seizures, head injury, dementia, pulmonary nodule (20[REDACTED]), stage 3 chronic kidney disease, diverticulitis, diverticulum of the bladder, chronic UTI, neuropathy, hypertension, hypercholesterolemia, shortness of breath, benign prostatic hyperplasia and enlarged prostate with urinary retention. Drug allergies included paroxetine (rash/itching), prednisone (photosensitivity), and olanzapine (rash/itching).		
Relevant Concomitant Medications: Ecotrin (acetylsalicylic acid), Keflex (cephalexin), Coreg (carvedilol), Cipro (ciprofloxacin), Aricept (donepezil hydrochloride), Advair (fluticasone and salmetrol), Lasix (furosemide), Neurontin (gabapentin), Synthroid (levothyroxine sodium), Mendalamine (methanamine		

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

madelate), Trileptal (oxcarbazepine), Istalol (timolol maleate), and Ultram (tramadol hydrochloride). He has drug allergies to Paxil, prednisone and Zyprexa.

臨床概要：

Day 1 に、本被験者は多量の血便を伴った左下腹部痛（来院の約 2 時間前に発現）を訴え、救命救急センターを受診した。赤血球数 3.62 及び 3.18（基準範囲：4.31～5.48×10¹²/L）、ヘモグロビン 10.7 及び 9.5（基準範囲：13.5～17.00 g/dL）、ヘマトクリット 33.0 及び 29.2（基準範囲：40.1%～50.1%）、血小板数 266 及び 231（基準範囲：150～400×10⁹/L）、PT 10.6（基準範囲：9.3～12.4 秒）、INR 1.0、活性化部分トロンボプラスチン時間（以下、aPTT）26.1（基準範囲：23～30）であり、トロポニン I は基準範囲をわずかに超えた 0.06（基準範囲：0.00～0.05 ng/mL）であった。救命救急センターに滞在中、多量の血便があり、浮動性めまい及び頭部ふらふら感を訴えたため、濃厚赤血球製剤 2 単位が輸血された。本被験者は下部消化管出血と診断された。

スクリーニング検査時（andexanet 投与前）、ヘモグロビン 9.5 g/d、ヘマトクリット 29.2%、血小板数 231×10⁹/L であった。

同日 16 時 40 分、本治験に登録された。andexanet 投与前、血圧 114/65 mm/Hg、心拍数 85 回/分、呼吸数 18 回/分であった。本被験者には andexanet が低用量で投与された。

同日午後 6 時 0 分に andexanet 400 mg がボラス投与され、午後 8 時 15 分に andexanet 480 mg の点滴静注が完了した。

同日午後 9 時 15 分 [点滴静注完了 1 時間後（すなわち andexanet 投与開始 3 時間 15 分後）]、胸痛に続いて左腕脱力が発現した。

同日午後 9 時 20 分、心電図検査で、洞調律及び第 1 度房室ブロックが認められた。心拍数 65 回/分、PR 間隔 218 ms、QRS 間隔 82 ms、QT 間隔/補正 QT 間隔（以下、QTc）406/422 ms、P 軸 74、R 軸 47、T 軸 79 であったが、他の点では正常な心電図であった。Day -163 の心電図と比較すると、第 2 度であった房室ブロックが第 1 度へと改善していた。

同日、出血が認められたため詳細な胸部 CT 検査が指示された。大動脈瘤及び大動脈解離は認められなかったが、右肺下葉基底部の後部及び側部に軽度の右室ストレインを示唆する塞栓が認められた。肺尖部に胸膜肥厚が確認された。胸水及び気胸は認められなかった。頭部 CT 検査では、急性頭蓋内出血は否定された。腹部及び骨盤の非造影 CT 検査では、andexanet 投与開始の 7 年前の検査時と同様に、肺底部に少数のごく小さな小結節を伴う軽度の癒痕性無気肺が認められた。僧帽弁石灰化及び大動脈弁石灰化が確認された。肝臓中心部の嚢胞（1.4 cm）も以前の検査時と同様であった。右腎に、腎萎縮を伴う新たな又は増大した外方増殖性病変（1.1 cm）が認められた。CT 検査では憩室炎の所見はなかったが、広範な高度の S 状結腸憩室症が存在した。腸閉塞の所見は認められなかった。広範な血管石灰化が認められた。膀胱のびまん性肥厚が認められ、非特異的膀胱炎の可能性があると判断された。本被験者はその症状及び以上の検査結果から肺塞栓症と診断された。本被験者は痛みに対してモルヒネを投与され、血圧及び心拍数のコントロールのためにラベタロールを投与された。胃腸出血のため抗凝固療法を再開できなかった。本被験者はさらなる治療のために集中治療室に移された。

Day 2 の 1 時 4 分、5 時 27 分、9 時 8 分、Day 3 の 6 時 20 分のヘモグロビンは各々 10.1、9.5、9.3、8.7 g/dL（基準範囲：13.5～17.0）、ヘマトクリットは各々 30.4%、28.8%、27.8%、26.2%（基準範囲：40.1～50.1）、血小板数は各々 168×10⁹、163×10⁹、143×10⁹、128×10⁹/L（基準範囲：150～400）であった。Day 2 の 15 時 26 分のトロポニン I は 29.18 ng/mL であり、危険なレベルであった。

Day 2 に、心エコー検査で軽度の求心性左室肥大が認められた。LVEF は正常で、壁運動異常なし、心

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

臓内腫瘍及び血栓なし、顕著な狭窄性弁膜症及び弁閉鎖不全なし、右室収縮期圧上昇なしであった。同日 14 時 40 分の心電図で異常がみられ、第 1 度房室ブロックを伴う洞性徐脈が認められた。心拍数 56 回/分、PR 間隔 210 ms、QRS 間隔 78 ms、QT 間隔/QTc 432/416 ms、P 軸 5、R 軸 18、T 軸 112 で、非特異的 T 波異常が認められた。Day 1 の心電図と比較すると、下壁誘導では T 波振幅が減少しており、側壁誘導では非特異的 T 波異常が明らかであった。

循環器専門医の評価で非 ST 上昇型心筋梗塞と結論付けられ、アセチルサリチル酸 81 mg 及び Lipitor（アトルバスタチン）を継続し、下大静脈フィルターを留置する指示が出された。

同日、本被験者は左腕脱力のため神経内科も受診した。検査の結果、左視野欠損及び左に decreased NLF が認められ、左上肢強度は 4/5 であった。中大脳動脈右枝に虚血性脳卒中が疑われた。

Day 3 での、頭部 MRI 検査結果に対する神経学的所見は、心原性脳塞栓症が疑われる、両側、前側及び後側血行路の複数の比較的小さな急性虚血性脳卒中であった。

Day 4 に、トロポニン I は 18.80 ng/mL であった。血管外科受診時の所見には、胃腸出血、MRI 検査結果に基づく両側脳卒中、両側下肢深部静脈血栓症の既往歴、デュプレックス超音波検査結果に基づく慢性的な静脈不全、慢性的な右肺塞栓症、憩室症（胃腸出血の原因かもしれない）及び非 ST 上昇型心筋梗塞が含まれていた。

Day 5 に、トロポニン I は 10.70 ng/mL であった。

同日 11 時 14 分の心電図検査で洞性徐脈が認められ、心拍数 59 回/分、PR 間隔 208 ms、QRS 間隔 82 ms、QT 間隔/QTc 436/431 ms、P 軸 77、R 軸 13、T 軸 105 で、非特異的 T 波異常が認められた。Day 2 の心電図から特に変化はみられなかった。

同日、下大静脈フィルターが留置された。

Day 10 に、本被験者は退院し、リハビリテーション施設に移った。退院時の処方薬はアセチルサリチル酸（アスピリン）のみであり、抗凝固療法は実施されなかった。

Day 17 に、本被験者は約 1 週間前に左腕の痛みが発現したと訴えた。ドプラ超音波検査で左上肢に大きな深部静脈血栓が認められた。

Day 18 に、本被験者は救急処置室に来院し、息切れ（救急処置室に訪れる 4 時間前に発現）、咳嗽、並びに左腕の痛み及び腫脹を訴えた。トロポニン I は 0.06 ng/mL（基準範囲：0.00～0.05）であった。PT 11.2（基準範囲：9.3～12.4 秒）、INR 1.1、aPTT 21.7（基準範囲：23.0～30.0）であった。左上肢のドプラ超音波検査が指示された。

同日、心電図検査が実施され、Day 5 の心電図と比較すると、PR 間隔の延長が認められた。身体所見で呼吸の困難性及び頻脈傾向はみられず、状態は良好であった。左腕基部の腱に圧痛があり、遠位部に浮腫が認められた。左手の握力は弱いが存在した。下肢に微小な浮腫が認められた。左半身に軽度の脱力感が認められた。本被験者は左上肢深部静脈血栓症と診断され、再度入院した。ヘパリンの静脈内投与が開始された。胸部ポータブル X 線画像で急性像はみられず、左肺底部に小さな滲出の癍痕像が認められた。胃腸出血の兆候はみられなくなったため、Lovonox（エノキサパリン）の投与が再開された。

Day 19 及び Day 20 の心電図検査で特に変化はみられなかった。

Day 20 に、上肢静脈一測性デュプレックス超音波検査を実施し、左腋窩静脈に急性深部静脈血栓が認められ、左尺側皮静脈並びに上腕及び前腕の橈側皮静脈に表在性上腕静脈血栓が認められた。

Day 16、Day 18 の 2 時 45 分、Day 18 の 6 時 9 分、Day 20 のヘモグロビンは各々 8.0、8.6、8.6、8.1 g/dL、ヘマトクリットは各々 25.3%、27.4%、26.2%、25.4%で、血小板数は正常範囲内であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Day 22 に、Lovenox（エノキサパリン）の投与は Coumadin（ワルファリン）の経口投与に変更された。
Day 26 に、本被験者は退院し、安定した状態で長期療養施設に移った。

Day 36 に、本被験者は 30 日間の追跡調査のため受診し、Coumadin の服薬を毎日継続していた。腕の痛み及び腫脹は消失していた。深部静脈血栓症の永久的な消失を確認するためのドプラ超音波検査による追跡調査を受けなかった。本被験者の日常活動に、深部静脈血栓症の再発を示すような変化があったかどうかは不明であり記録されていない。

Andexanet に対する処置は、当該事象の発現前に andexanet の投与を完了したため、「該当せず」であった。本報告書作成時点で、肺塞栓症、虚血性脳卒中及び心筋梗塞は未消失であった。左上肢深部静脈血栓症は消失中であった。

治験担当医師は、肺塞栓症及び虚血性脳卒中を高度と判断した。肺塞栓症を重篤（入院のため）、虚血性脳卒中を重要な医学的事象と判断した。心筋梗塞の重症度を中等度と判断し、重要な医学的事象と考えた。左上肢深部静脈血栓症は軽度で重篤（入院のため）と判断した。4 件の事象すべてが治験実施計画書に規定された特に注目する有害事象であった。治験担当医師は、これら 4 件の事象を andexanet に関連あるかもしれない／多分関連ありと判断し、基礎疾患に起因する可能性も説明した。

治験依頼者は、肺塞栓症、虚血性脳卒中及び心筋梗塞を andexanet に関連あるかもしれない（時間的関係があるため）と判断したが、andexanet の作用機序をもとに因果関係の妥当性を説明できるとは言い難い。これらの事象は、本被験者の過去の肺塞栓、慢性深部静脈血栓、脳血管発作及び一過性脳虚血発作を誘発した基礎疾患の経過におそらく関連がある。過去の肺塞栓及び深部静脈血栓はアピキサバンの投与中に発現した。深部静脈血栓症は治験実施計画書で特に注目する有害事象に分類されている。治験依頼者は深部静脈血栓症を andexanet に関連ないらしいと判断している。深部静脈血栓症が発現するまでの時間は、andexanet の作用時間をはるかに超えており、andexanet の作用機序をもとに因果関係の妥当性を説明できるとは言い難い。肺塞栓症、虚血性脳卒中、心筋梗塞及び深部静脈血栓症は、andexanet の治験薬概要書からは予期されない事象である。

本被験者は Day 20 から抗凝固療法を再開し、ワルファリン 4 mg を 17 回及びアスピリン 81 mg を 17 回投与された。

2.4 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: United States
Event: 脳梗塞 (Severe, Possible, DAY 7)		
Reason(s) for Narrative:	☐ Death ☒ Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 800 mg bolus + 960 mg IV (GEN1)		Date of First Dose: [REDACTED] 20 [REDACTED]
FXa inhibitor: Enoxaparin, 50 mg, twice daily	Site of Bleeding: Pericardial bleed	
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 5 h 41 min	aXa level at Screening: 0.44 IU/mL	
Age: 8 [REDACTED] years	Gender: Male	Race: White
Relevant Medical History: Recent CABG surgery, atrial fibrillation, hypertension, hyperlipidemia, diabetes and prior tobacco use.		
Relevant Concomitant Medications: Insulin, lisinopril, metoprolol, verapamil, atorvastatin, bumex, albumin, NTG, dopamine, potassium chloride, levoquin, loop, morphine sulfate, propofol, piperacillin, biguanides, bumetanide, solumedrol, and lasix.		

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

臨床概要：

Day -8 に、本被験者はメイズ手術（左心耳閉鎖）を伴う 5 箇所冠動脈バイパス手術のため入院した。冠動脈バイパス手術中、本被験者には濃厚赤血球製剤が投与された。プロトロンビン複合体製剤又は新鮮凍結血漿は投与されなかった。

手術翌日に抜管され、状態は良好であったが、Day -6 に BiPAP を要し、集中治療室サイコースを呈した。最善を尽くしたものの挿管は長期にわたり、抜管は困難であった。

Day -5 に、BiPAP を取り外し、本被験者は胸痛を訴えた。本被験者には心房細動の病歴があったことから、心原性塞栓症の発症抑制のため手術後に治療用量の Lovenox が投与されていた。CT 検査で右下葉の浸潤影が認められ、再度挿管された。

Day 1 に、血胸及び心嚢血腫が発現した。心嚢内出血と診断され、同日、本被験者は集中治療室に移った。当該時点でエノキサパリン 1 mg/kg が 12 時間ごとに 4 日間投与されており、最終投与は Day 1 の午後 1 時 2 分であった。本被験者には過去に心房細動及び静脈血栓塞栓症の発症抑制のためエノキサパリン 50 mg が 1 日 2 回投与されていた。

本被験者に対して、andexanet 治療の適格性評価が実施された。スクリーニング検査時、ヘモグロビン 9.6 g/dL、ヘマトクリット 29.4%、血小板数 $196 \times 10^9/L$ 、クレアチニン 1.3 mg/dL、BUN 60 mg/dL であった。血圧 119/51 mm/Hg、心拍数 86 回/分、呼吸数 10 回/分であり、発熱は認められなかった。本被験者の尿量は少なく、血行動態悪化の所見が認められた。CT 検査で中等度の心嚢液貯留及び両側性胸水が認められた。

同日、本被験者には andexanet が高用量で投与された。午後 6 時 43 分に andexanet 800 mg がボーラス投与され、午後 9 時 4 分に andexanet 960 mg の点滴静注が問題なく完了した。

Day 1 の 22 時 15 分（andexanet 投与 1 時間 30 分後）及び Day 2 の午前 1 時 10 分（andexanet 投与 4 時間 30 分後）、尿顕微鏡検査で血液陽性であった。Day 1 に、心嚢内出血のため濃厚赤血球製剤 2 単位が投与された。

本被験者は andexanet 投与後に抗凝固療法を再開しなかった。

Day 7 の午前 7 時 54 分に、右側の虚脱、不全片麻痺及びしびれが発現し、MRI で右脳半球、左脳半球及び後頭蓋窩に出血性及び非出血性の急性及び亜急性性梗塞が多発性に認められたことから、脳卒中と診断された。いくつかの陳旧性梗塞には、点状微小出血を示す点状領域が認められた。放射線科医は、転移性疾患ではなく両側性の心原性塞栓事象である可能性が高いと判断した。

同日、頭部 MRA 検査で、高度の狭窄又は動脈閉塞の兆候を示す前方循環の増大が認められた。概して、MRA 検査はモーションアーチファクトが生じ、流入効果が消失したため、制約のある検査方法であった。動脈瘤の所見は認められなかった。右椎骨動脈及び左後大脳動脈の流入効果が小さく、中大脳動脈遠位部の評価には限界があった。当該事象に対する治療には気管切開及び胃瘻留置が含まれた。

Day 9 に、当該事象は消失し、同日に本被験者はリハビリテーションのため高度看護施設に移った。治験担当医師は左脳半球梗塞、右脳半球梗塞及び後頭蓋窩の出血性梗塞を andexanet に関連ないらしいと判断した。

2.5 被験者 ID：

Patient Identifier:	Country: United States
Event: 頭蓋内静脈洞血栓症 (Life Threatening, Possible, DAY 12)	
Reason(s) for Narrative:	[] Death

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

[X] Thrombotic Event		
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN1)		Date of First Dose: 20
FXa inhibitor: Rivaroxaban, 20 mg, once daily	Site of Bleeding: ICH	
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 16 h 28 min	aXa level at Screening: 85.4 ng/mL	
Age: 6 years	Gender: Male	Race: Black or African American
Relevant Medical History: Recent hospitalization for non-aneurysmal subarachnoid hemorrhage, bradycardia (normal variant due to regular exercise (martial arts, crossfit), pulmonary embolism versus pneumonia, medical recommendation for life-long anticoagulation, proximal DVT [treated with Xarelto (rivaroxaban)] and chronic underlying ulnar neuropathy. Father died of brain stem hemorrhage.		
Relevant Concomitant Medications: Acetaminophen, Colace (docusate sodium), Lyrica (pregabalin), nimodipine, oxycodone, Oxycontin (oxycodone hydrochloride), Peridex (dexamethasone), Phenergan (promethazine), Tears Naturale (dextran) and multivitamin.		
臨床概要： スクリーニング検査時（andexanet 投与前）、ヘモグロビン 13.4 g/dL、ヘマトクリット 38.5%、血小板数 $186 \times 10^9/L$ であった。本被験者には andexanet が低用量で投与された。Day 1 の午後 1 時 28 分に andexanet 400 mg がボーラス投与され、午後 3 時 33 分に andexanet 480 mg の点滴静注が完了した。Day 7 に、本被験者は抗凝固療法を受けずに退院した。Andexanet 投与後の追跡調査時の画像で、くも膜下に目視可能な出血は認められなかった。 Day 12 に、オキシコドンで軽減しない持続性の頭痛が発現し始めた。翌日も頭痛が持続し、悪心及び光線過敏が認められた。 Day 13 に、本被験者は病院を検査受診した。Glasgow Coma Scale スコアは 15 で、米国国立衛生研究所脳卒中評価スケールは 0 であった。頭頸部血管 CT 検査（造影及び非造影）で、上矢状洞全体に急性完全閉塞性血栓、内側左横静脈洞中のほぼ閉塞性の血栓（90%以上の狭窄を伴う）、内側右横静脈洞中のほぼ閉塞性の血栓（80%～90%の狭窄を伴う）、及び頸静脈球直下の左頸静脈に完全閉塞性血栓（急性静脈洞血栓）が認められた。根底にある原因はおそらく過凝固状態であるが、因果関係は不明であった。ヘパリン点滴を開始し、その後最終的には Coumadin の投与を開始した。 Day 14 に、本被験者に新たに複視が発現した。神経内科で静脈洞血栓症の症状としての両側第 6 神経麻痺が指摘された。本被験者は高度の頭痛に対して麻薬を投与されていた。血栓症は andexanet によるものではなく、本被験者の基礎的背景がもつリスクに起因すると思われると医師は指摘した。血小板数は $223 \times 10^3/mcL$（基準範囲：132～400）であった。 Day 15 に、本被験者は起き上がる時の腰の不快感を訴えた。本事象は静脈血栓症による体液排出の低下によると思われる。医師は、本事象は andexanet によるものではないと思われると報告したが、Xarelto の無効化を正確に測定できなかったと述べた。 Day 18 に、本被験者の複視は消失し、頭痛は改善した。血小板数は $219 \times 10^3/mcL$ であった。 Day 19 に、ヘパリン投与によって INR は 1.0 から 1.1 になった。入院中にワルファリンへ移行することを目指した。ワルファリンへ移行後、INR が 2 に到達するまで 3～6 ヶ月間ワルファリンの投与を継続し、再評価することとした。 Day 20 に、本被験者は眼振、複視及び側方注視を訴えた。INR 1.1、血小板数 $236 \times 10^3/mcL$ であった。 Day 22 に、MRI／磁気共鳴静脈造影検査で、血栓の残存があるものの、上矢状洞及び横静脈洞の血流再開が認められた。頭部 MRI 検査では虚血は認められず、出血所見もなかった。INR 1.4（目標値は 2		

2.7.6 個々の試験のまとめ
 アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

～3)、血小板数 $237 \times 10^3/\text{mcL}$ であった。第6神経麻痺は消失していた。

同日、急性静脈洞血栓症は消失し、本被験者は退院した。自宅で服用予定の薬剤には、アセトアミノフェン、局所クロルヘキシジン、docusate、エノキサパリン、複合ビタミン剤、妊婦用複合ビタミン剤、潤滑点眼液、オキシコドン、プレガバリン及びワルファリンが含まれた。

Andexanet に対する処置は、急性静脈洞血栓症の発現前に andexanet の投与を完了したため、「該当せず」であった。

治験担当医師は、急性静脈洞血栓症の重症度及び重篤度を生命を脅かすもので、andexanet に関連あるかもしれない／多分関連ありと判断し、基礎疾患に起因する可能性も説明した。

治験依頼者は、急性静脈洞血栓症は本被験者の基礎的な過凝固状態、深部静脈血栓症の既往及び潜在的な肺塞栓症におそらく関連があり、本事象発現前に抗凝固療法を約10日間受けなかったことによって誘発されたと考えた。副作用プロファイルに深部血栓性静脈炎の希な発症を含む Lyrica（プレガバリン）の併用が関係している可能性もある。治験依頼者は急性静脈洞血栓症を特に注目する有害事象とみなし、以下の理由から andexanet に関連ないらしいと判断する：Andexanet の終末相の T-HALF は平均値が6.5～7.5時間で、分布相の T-HALF は平均値が約0.4～0.8時間（24～48分）である。分布相の T-HALF の平均値は投与量の増加に伴い延長するようであり、600 mg 投与時は30 mg 投与時の約2倍であった（各々0.84時間及び0.39時間）。有効 T-HALF（血漿中濃度時間曲線下面積の80%超を構成する0～6時間から算出）は1時間前後と推定される。さらに、andexanet の作用機序は、非結合型直接型 FXa 阻害剤との結合による、天然の FXa に対する FXa 阻害剤の結合及び阻害の阻止である。抗凝固作用の無効化は、FXa 阻害剤の捕捉及び正常な止血機序の回復によるものであり、andexanet が血栓形成を誘発するためではない。

本被験者はDay 16から抗凝固療法を再開し、抗凝固剤ワルファリン5 mg の1回投与が開始され、Day 22 にエノキサパリン80 mg の1回投与に切り替えられた。

2.6 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: Belgium
Event: 血尿 (Mild, Unrelated, DAY 6), 脳浮腫 (Life Threatening, Unrelated, DAY 7), 深部静脈血栓症 (Severe, Possible, DAY 15), 肺塞栓症 (Severe, Possible, DAY 24)		
Reason(s) for Narrative:	☐ Death ☒ Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN1)		Date of First Dose: [REDACTED] 20[REDACTED]
FXa inhibitor: Rivaroxaban, 15 mg, once daily	Site of Bleeding: ICH	
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 10 h 12 min	aXa level at Screening: 253.9 ng/mL	
Age: 7[REDACTED] years	Gender: Male	Race: Asian
Relevant Medical History: Atrial fibrillation, a stroke in 20[REDACTED], kidney cancer, hypertension, renal dysfunction, and remote tobacco use.		
Relevant Concomitant Medications: Dexmedetomidine, propofol, remifentanyl, bisoprolol, diazepam, levetiracetam, levothyroxine, molsidomine, Pantoprazol (pantoprazole sodium sesquihydrate), paracetamol, perindopril, rocuronium, nicardipine, temocillin, amlodipine, Enoxaparine sodique (enoxaparin sodium), flucloxacillin, furosemide, losartan, omeprazole, Kaliumchloride (potassium chloride), moxonidine, Emconcor (bisoprolol fumarate) and Duovent (fenoterol hydrobromide, ipratropium bromide).		

臨床概要：

本被験者には、andexanet 投与開始月にリバーロキサバン 15 mg の 1 日 1 回投与が開始されており（投与開始日不明）、その最終投与日は Day 1 であった。

Day 1 に、本被験者は脳内出血を発症し、集中治療室に入院した。スクリーニング検査時（andexanet 投与前）、ヘモグロビン 14.2 g/dL、ヘマトクリット 42.3%であった。

同日、本被験者には andexanet が低用量で投与された。午後 6 時 12 分に andexanet 400 mg がボラス投与され、午後 8 時 30 分に andexanet 480 mg の点滴静注が完了した。濃厚赤血球製剤は投与されなかった。

Day 5 に、本被験者は「一般病棟」に移り、CT 検査が実施された（検査結果は提供されなかった）。

Day 7 に、CT 検査で以下の所見が得られた。これらの所見に Day 5 の CT 検査時からの変化はなかったと報告された。

- 右前頭部実質内の大出血
- 右側脳室前角の腫瘍効果
- わずかな正中線左偏位
- 右前側頭葉の出血性挫傷域
- 両側側脳室後角の脳室内の出血
- 脳室系の内径
- 小脳テント上下両側に点在するくも膜下の出血
- 頭蓋骨折の既往

進行性の傾眠があり、選択的穿頭術（頭蓋減圧術）が実施された。血腫の体積は増加していなかったが、病変周囲に浮腫が認められた。病変周囲の浮腫は新たな出血事象ではなかった。

同日、高血圧に対して Rydene（ニカルジピン塩酸塩）の投与が開始された。被験者は病変周囲の浮腫から回復したがその後遺症が発現した。

Andexanet に対する処置は、病変周囲の浮腫の発現前に andexanet の投与を完了したため、「該当せず」であった。

治験担当医師は、病変周囲の浮腫を重篤（入院のため）、重篤度及び重症度を生命を脅かすもので、本事象を andexanet に関連ないらしい／関連なしと判断し、基礎疾患に起因する可能性も説明した。

治験依頼者は、本事象は andexanet の治験薬概要書に記載されていないと考え、関連なしという治験担当医師の判断に同意した。

Day 14 に、本被験者の左腕に腫脹及び痛みが発現した。心エコー検査で左鎖骨下静脈及び腋窩静脈に深部静脈血栓が認められた。

Day 15 に、本被験者は左腕に深部静脈血栓症が発現したため入院した。深部静脈血栓症に対し、エノキサパリン 80 mg 及び経口アセチルサリチル酸 80 mg の投与が開始された。

Day 24 に、胸部造影 CT 検査で心臓の拡大及びわずかな量の心嚢液が認められた。左下葉動脈枝に肺塞栓症、右肺に中等度の胸水（隣接した肺実質に圧迫性無気肺を伴う約 3 cm の fluid differences あり）も認められた。本被験者には持続性の呼吸困難が認められた。

Day 26 に、本被験者は肺塞栓症に対して Clexane（エノキサパリン）120 mg を皮下投与された。

Day 42 に、肺塞栓症及び左腕の深部静脈血栓症は消失したとみなされ、本被験者は退院した。

Andexanet に対する処置は、肺塞栓症及び深部静脈血栓症の発現前に andexanet の投与を完了したため、「該当せず」であった。本報告書作成時点で、肺塞栓症及び深部静脈血栓症の転帰は不明であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

治験担当医師は、肺塞栓症を生命を脅かすもので高度と判断し、左腕の深部静脈血栓症を重篤（入院のため）で高度と判断した。肺塞栓症及び深部静脈血栓症を andexanet に関連あるかもしれない／多分関連ありと報告した。治験担当医師は、その他の要因について言及しなかった。

治験依頼者は、これらの事象は andexanet の治験薬概要書に記載されていないと考え、またこれらの事象は andexanet に関連ないらしいと判断した。基礎疾患（腎臓癌を含む）が寄与因子又は他に考えられる原因であると考えた。

本被験者は抗凝固療法を再開し、andexanet 投与後、退院時、及び Day 30 の追跡調査時までエノキサパリン 40 mg を 16 回及び 60 mg を 23 回投与された。

2.7 被験者 ID : [REDACTED]

1.4 被験者 ID : [REDACTED] を参照。

2.8 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: Germany
Event: 急性心筋梗塞 (Life Threatening, Probable, DAY 1), 急性腎不全 (Mild, Unrelated, DAY 3)		
Reason(s) for Narrative:	☐ Death ☒ Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 800 mg bolus + 960 mg IV (GEN2)		Date of First Dose: [REDACTED] 20 [REDACTED]
FXa inhibitor: Apixaban, 5 mg, twice daily		Site of Bleeding: ICH Intracerebral
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 12 h 20 min		aXa level at Screening: 81.8 ng/mL
Age: 7 [REDACTED] years	Gender: Male	Race: White
Relevant Medical History: Stable and unstable angina, atrial fibrillation, bleeding, coronary artery bypass grafting surgery, cancer, chronic anemia, congestive heart failure, coronary percutaneous transluminal coronary angioplasty/atherectomy/percutaneous coronary intervention, diabetes, disseminated intravascular coagulation, diverticulitis, gastrointestinal angiodysplasia, Helicobacter pylori, hyperlipidemia, hypertension, inflammatory bowel disease, myocardial infarction, peptic ulcer, renal dysfunction, severe peripheral vascular disease, stroke, transient ischemic attack, venous thromboembolism: deep vein thrombosis, and venous thromboembolism: pulmonary embolism.		
Relevant Concomitant Medications: Ramipril, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, alpha-blockers, anti-coagulation, certoparin, ASA (aspirin), clopidogrel, anti-platelet, antibiotics, bisoprolol, metoprolol, calcium channel blockers, amlodipine, cholinesterase inhibitor, cyclooxygenase-2 inhibitor, digitalis, furosemide, hydrochlorothiazide, fibrates, insulin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, nitrates, morphine sulfate, oxymorphone hydrochloride, morphine sulfate, oral hypoglycemics, clonidine, Kalinor, metoclopramide, moxonidine, urapidil, tirofiban, dexamethasone, ondansetron, nitroglycerin spray, phosphodiesterase type 5 inhibitor, atorvastatin, and simvastatin.		
臨床概要： Day 1 に、本被験者は右片麻痺を発現した。CT 検査で、内包後脚に小規模な脳内出血が認められた。本被験者には FXa 阻害剤のアピキサバン 5 mg が 1 日 2 回投与されており、その最終投与日は Day 1 であった。同日、本被験者には andexanet が高用量で投与され、22 時 20 分から 22 時 50 分まで andexanet 800 mg がボラス投与され、22 時 50 分から 23 時 11 分まで andexanet 168 mg が点滴静注された。濃		

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

厚赤血球製剤は投与されなかった。andexanet の点滴静注中、本被験者は、突然、悪心を呈し、左腕に圧迫感を覚えた。呼吸困難又は胸痛はみられなかった。オンダンセトロンの治療により悪心は軽減せず、アレルギーが疑われ、デキサメタゾンが投与されたが改善はみられなかった。トロポニンは陰性（0.023 ng/mL、基準範囲：0.056 ng/mL 未満）であったが、心電図検査で ST 上昇型心筋梗塞が認められた。ST 上昇型心筋梗塞（生命を脅かす事象）と診断された後、andexanet の点滴静注は中断された。治験薬の投与が再開されたかは不明であった。本被験者には、当初、アピキサバン 2.5 mg が投与されており、低用量が投与されるべきであったが、実際には高用量が投与された。心筋梗塞の疼痛のため、ヘパリン及び「MSI」が投与され、冠動脈カテーテルの結果が至急照会された。冠動脈造影の報告書では、右冠動脈中位及び遠位に 80%～90%の狭窄、左冠動脈に 40%の狭窄が示された。Day -1 に、本被験者は、冠動脈カテーテルを施行し、右冠動脈にステントが留置された。全経過を通して、本被験者は症状がないままであったが、血行動態上の問題はなく、再分極障害のみが認められた。ステント留置後に本被験者は回復し、集中治療室から循環器科の普通病棟に移された。トロポニン値は、Day 3 で 105.840 ng/mL（ステント留置後の高値陽性）、Day 9 で 9.391 ng/mL であった。

Day 6、ST 上昇型心筋梗塞の転帰は、後遺症（詳細不明）ありで回復であった。

治験担当医師は、ST 上昇型心筋梗塞を、生命を脅かすものであり被験者が入院したため重篤、重症度は生命を脅かすもの、andexanet に多分関連ありと判断し、他の原因として基礎心臓疾患を説明した。

2.9 被験者 ID : [REDACTED]

1.5 被験者 ID : [REDACTED] を参照。

2.10 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: Germany
Event: 心筋梗塞 (Life Threatening, Possible, DAY 1), 一過性脳虚血発作 (Mild, Unlikely, DAY 10), 尿路感染 (Moderate, Unrelated, DAY 1)		
Reason(s) for Narrative:	☐ Death ☒ Thrombotic Event	
Study Medication: Anandexanet 800 mg bolus + 960 mg IV (GEN2)		Date of First Dose: [REDACTED] 20[REDACTED]
FXa inhibitor: Apixaban, 2.5 mg, twice daily		Site of Bleeding: ICH Subdural
Last Dose of Anticoagulant to Anandexanet: 8 h		aXa level at Screening: 129.5 ng/mL
Age: 8[REDACTED] years	Gender: Female	Race: White
Relevant Medical History: Stable and unstable angina, atrial fibrillation, bleeding, coronary artery bypass graft surgery, cancer, chronic anemia, congestive heart failure, coronary percutaneous transluminal coronary angioplasty/atherectomy/percutaneous coronary intervention, diabetes, disseminated intravascular coagulation, diverticulitis, gastrointestinal angiodysplasia, Helicobacter pylori, hyperlipidemia, hypertension, inflammatory bowel disease, myocardial infarction, peptic ulcer, renal dysfunction, severe peripheral vascular disease, stroke, transient ischemic attack, venous thromboembolism: deep vein thrombosis and pulmonary embolism, and coronary heart disease.		
Relevant Concomitant Medications: Ramipril, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, candesartan, alpha-blockers, anti-coagulation, heparin, acetyl salicylic acid (aspirin), ticagrelor, clopidogrel, anti-platelet, antibiotics, bisoprolol, beta blockers, bisphosphonates, amlodipine,		

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

lercanidipine, calcium channel blockers, cholinesterase inhibitor, jonosteril, digitalis, diuretics, torasemide, estrogen replacement, apixaban, fibrates, insulin, nitrates, opioids, oral hypoglycemics, cangrelor, vitamin B1, arterenol, atropine, cangrelor, sodium chloride, Viani Diskus (salmeterol/fluticasone), phosphodiesterase type 5 inhibitor, atorvastatin, statins, and fenofibrate.

臨床概要：

Day 1 に、転倒後、本被験者は外傷性の硬膜下出血及びくも膜下出血を発現し、脳卒中の治療室に入院した。

本被験者にはアピキサバン 2.5 mg が 1 日 2 回投与されており、その最終投与日は Day 1 であった。同日、本被験者には andexanet が高用量で投与され、16 時から 16 時 33 分まで andexanet 800 mg がボラス投与され、16 時 35 分から 18 時 26 分まで andexanet 960 mg が点滴静注された。濃厚赤血球製剤は投与されなかった。同日、andexanet の投与後、本被験者は呼吸困難、狭心症、及び ST 上昇を伴う心筋梗塞（生命を脅かす、入院を要する事象）を発現した。本被験者は左胸痛を呈し、トロポニン陽性（0.06 µg/L、基準範囲：0.04 µg/L 以下）、脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント 4635 ng/L（基準範囲：0～300 ng/L）、D ダイマー 4.5 µg/mL（基準範囲：0～0.5 µg/mL）であった。アセチルサリチル酸が直ちに投与され、本被験者は治療のため心カテーテル室に移された。

Day 4 に、心筋梗塞は消失した。

Day 10 に、本被験者は軽度の一過性脳虚血発作（入院を要する事象）を発症した。顔面麻痺、片麻痺、及び構音障害を伴う卒中症候群が認められた。CT 検査で問題はみられず、経食道心エコー検査で左心耳に血栓組織は認められなかった。症状は、2 時間以内に完全に消退し、抗凝固療法を受けていない状況下での既往の心房細動を伴う一過性脳虚血発作と判断された。脳卒中の治療室で経過観察を開始した。入院時、新たな神経学的症状は認められなかった。

Day 11 に、一過性脳虚血発作は消失した。

Day 15 に、全身状態が安定し、本被験者はリハビリテーション病院に転院した。電解質及び血圧の検査を受け、該当する場合には降圧薬をさらに調節するよう勧められた。

治験担当医師は、心筋梗塞を、入院のため重篤、重症度は生命を脅かすもの、andexanet に関連あるかもしれないと判断し、他の原因として併発疾患（以前に診断された冠動脈性心疾患）を説明した。

治験担当医師は、一過性脳虚血発作を、入院のため重篤、重症度は軽度、andexanet に関連ないらしいと判断した。他の原因は提供されなかった。

2.11 被験者 ID：

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: Germany
Event: 譫妄 (Moderate, Unrelated, DAY 1), 肺塞栓症 (Life Threatening, Possible, DAY 10), 誤嚥性肺炎 (Moderate, Unrelated, DAY 13)		
Reason(s) for Narrative:		☐ Death ☒ Thrombotic Event
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN2)		Date of First Dose: [REDACTED] 20 [REDACTED]
FXa inhibitor: Apixaban, 5 mg, once daily		Site of Bleeding: ICH Intracerebral
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 9 h 35 min		aXa level at Screening: 241.6 ng/mL
Age: 8 [REDACTED] years	Gender: Male	Race: White
Relevant Medical History: Stable and unstable angina, bleeding, coronary artery bypass grafting surgery,		

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

chronic anemia, congestive heart failure, coronary percutaneous transluminal coronary angioplasty/atherectomy/percutaneous coronary intervention, diabetes, disseminated intravascular coagulation, diverticulitis, gastrointestinal angiodysplasia, Helicobacter pylori, hyperlipidemia, hypertension, inflammatory bowel disease, myocardial infarction, peptic ulcer, prostate cancer, renal dysfunction, severe peripheral vascular disease, stroke, transient ischemic attack, venous thromboembolism: deep vein thrombosis, venous thromboembolism: pulmonary embolism, atrial fibrillation, atrial flutter, coronary heart disease, chronic back pain, and alcohol abuse.

Relevant Concomitant Medications: Allopurinol, alpha blockers, angiotensin II receptor blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, anticoagulation, antiplatelet, antibiotics, antidepressant, apixaban, beta blockers, bisoprolol, bisphosphonates, calcium channel blockers, cholinesterase inhibitor, Clexane, Cordarex, cyclooxygenase-2 inhibitor, digitalis, enoxaparin, estrogen replacement, fibrates, Ginkgo, haloperidol, low dose heparin, insulin, Jonosteril, Kalinor, Laxans, lercanidipine, lorazepam, magnesium, melatonin, metamizole, metoclopramide, midazolam, Motilium, nitrates, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, normal saline, opioids, oral hypoglycemics, pain reliever/anti-inflammatory, pantoprazole, Pantozol (pantoprazole sodium sesquihydrate), paracetamol, phosphodiesterase type 5 inhibitor, piritramide, pregabalin, Dociton (propranolol hydrochloride), proton pump inhibitors, quetiapine, Sirdalud (tizanidine hydrochloride), statins, Thomapyrine (acetylsalicylic acid/cafeine/paracetamol), Tilidin (naloxone hydrochloride/tilidine hydrochloride), Torem (torasemide), vitamin B1, and Voltaren.

臨床概要：

本被験者には FXa 阻害剤のアピキサバン 5 mg が 1 日 1 回投与されており、その最終投与日は Day -1 の 20 時であった。Day 1 に、本被験者には andexanet が低用量で投与され、5 時 35 分から 5 時 50 分まで andexanet 400 mg がボーラス投与され、5 時 50 分から 7 時 50 分まで andexanet 480 mg が点滴静注された。スクリーニング以降、全血分画、血漿分画、血小板、及び濃厚赤血球製剤は投与されなかった。同日（Day 1）、本被験者に中等度の譫妄が認められた。

Day 10 に、本被験者は生命を脅かす肺動脈塞栓症（入院を要する事象）を発現した。同日、本被験者は、呼吸困難及び頻脈を呈し、胸部 CT 検査で、多区域性肺動脈塞栓症が認められた。本被験者は、頭葉脳内出血や集中治療室での治療で身体を動かすことができない状態にあるなど、塞栓症のリスク因子を有していた。関連する臨床検査値の報告はなかった。肺塞栓症に対して、ヘパリンの静脈内投与が開始された。

Day 13 に、本被験者に中等度の誤嚥性肺炎が認められた。

Day 15 に、肺塞栓症は消失した。同日、本被験者は退院し、リハビリテーションを開始し、ヘパリンの投与を継続した。

Day 19 に、誤嚥性肺炎は消失した。

Day 34、心臓 CT 検査で、出血の再吸収が認められた。ヘパリンの投与は中止された。アピキサバンを 5 mg 1 日 1 回投与に減量して再開するよう提言された。

本報告書作成時点で、譫妄の転帰は消失せずであった。

治験担当医師は、肺動脈塞栓症を、生命を脅かすものであり被験者が入院したため重篤、重症度は生命を脅かすもの、andexanet に関連あるかもしれないと判断した。他の原因は提供されなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ
アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

2.12 被験者 ID : [REDACTED]

1.6 被験者 ID : [REDACTED] を参照。

2.13 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: Germany
Event: 脳血管発作 (Moderate, Probable, DAY 2), 気管支炎 (Moderate, Unlikely, DAY 14), 気管支炎 (Moderate, Unrelated, DAY 25), 血栓性静脈炎 (Moderate, Unrelated, DAY 5)		
Reason(s) for Narrative:	☐ Death ☒ Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 800 mg bolus + 960 mg IV (GEN2)		Date of First Dose: [REDACTED] 20 [REDACTED]
FXa inhibitor: Rivaroxaban, 20 mg, once daily		Site of Bleeding: ICH
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: Unknown		aXa level at Screening: 297.1 ng/mL
Age: 8 [REDACTED] years	Gender: Female	Race: White
Relevant Medical History: Atrial fibrillation, congestive heart failure, hypertension, dementia and hypothyreosis.		
Relevant Concomitant Medications: Torasemide, memantine, bisoprolol, carbimazol, Vigantoletten (cholecalciferol), urapidil and Nepresol (hydralazine hydrochloride).		
臨床概要 : 本被験者にはリバーロキサバン 20 mg/日が投与されており（投与開始日は不明）、その最終投与日は Day 1 であった。 ベースライン時、ヘモグロビン 14 g/dL、ヘマトクリット 40%、血小板数 $269 \times 10^9/L$ 、クレアチニン $64 \mu\text{mol/L}$ であった。 Day 1 に、本被験者には andexanet が高用量で投与された。20 時 50 分から 21 時 20 分まで andexanet 800 mg がボラス投与され、21 時 20 分から 23 時 20 分まで andexanet 960 mg が点滴静注された。濃厚赤血球製剤は投与されなかった。 同日、本被験者は入院した。 Day 2 に、脳卒中が発現した。不全片麻痺の悪化、意識低下及び無関心状態を伴う神経障害が認められ、傾眠状態であった。 同日 4 時 52 分、MRI 検査の拡散強調画像で、虚血性脳卒中が複数の動脈（両側前大脳動脈／中大脳動脈、左側後大脳動脈、両側小脳）に認められた。 同日 12 時 42 分の MRI 検査では、小脳に虚血性脳卒中の拡大、両側中大脳動脈領域に虚血性脳卒中の区画が認められ、右視床出血のわずかな増加が認められた。 Day 3 に、虚血性脳卒中の症状は臨床的にもはや認められず、脳卒中は消失したと考えられた。 Day 6 に、本被験者は入院の延長が不要であったため退院した。脳卒中に対して特別な治療は実施されなかった。 Andexanet に対する処置は「該当せず」であり、脳卒中の転帰は「消失」であった。 治験担当医師は、脳卒中を重篤で「重要な医学的事象」であり、andexanet と関連ありと判断した。 治験依頼者は、脳卒中を andexanet の治験薬概要書から予期される事象と考え、関連あるかもしれないという治験担当医師の判断に同意した。 本被験者は抗凝固療法を再開し、Day 3 にヘパリン 0.5 mL を 1 回投与された。		

2.14 被験者 ID : [REDACTED]

1.8 被験者 ID : [REDACTED] を参照。

2.15 被験者 ID : [REDACTED]

1.9 被験者 ID : [REDACTED] を参照。

2.16 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: Germany
Event: 虚血性脳卒中 (Severe, Possible, DAY 2), 頭蓋内出血 (Fatal, Unrelated, DAY 1), 急性腎不全 (Moderate, Unrelated, DAY 2), 頭痛 (Moderate, Unlikely, DAY 1), 高血糖 (Mild, Unrelated, DAY 1), 低カルシウム血症 (Mild, Unrelated, DAY 3), 低カリウム血症 (Mild, Unrelated, DAY 2), 低血圧 (Moderate, Unrelated, DAY 1), 悪心 (Mild, Possible, DAY 1), 昏迷 (Severe, Unlikely, DAY 1), 尿路感染 (Moderate, Unrelated, DAY 2), 嘔吐 (Mild, Unlikely, DAY 1)		
Reason(s) for Narrative:		☒ Death ☒ Thrombotic Event
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN 2)		Date of First Dose: [REDACTED] 20[REDACTED]
FXa inhibitor: Apixaban, 2.5 mg, twice daily		Site of Bleeding: ICH
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 7 h 29 min		aXa level at Screening: 88.9 ng/mL
Age: 8[REDACTED] years	Gender: Female	Race: White
Relevant Medical History: Atrial fibrillation, deep vein thrombosis left leg, hypercholesteremia, osteoporosis, spontaneous fracture of the 12th thoracic and lumbar vertebra, cervical spine syndrome, gonarthrosis right, coxarthrosis right hip, carpal tunnel syndrome right, Heberden's arthrosis, reflux esophagitis, antrum gastritis, achalasia, hiatus hernia, liver cysts, steatosis hepatitis, acute hearing loss, tinnitus, and hay fever allergies.		
Relevant Concomitant Medications: Urapidil, norepinephrine, propofol, sufentanil, insulin, Elyte (glucose, potassium chloride, sodium citrate acid), rocuronium, fentanyl, ondansetron, pantoprazole, paracetamol, furosemide, simvastatin, calcium, Vitamin D (ergocalciferol), Fraxiparine (nadroparin calcium), denosumab, uridine monophosphate, Vitamin B-12 (cyanocobalamin), Folate (folic acid), ginkgo biloba leaves, metamizole, metoprolol, heparin, potassium chloride and Sterofundin (calcium chloride dehydrate/magnesium chloride hexahydrate/potassium chloride/sodium lactate).		
臨床概要 : 本被験者には深部静脈血栓症に対して Day -112 からアピキサバン 2.5 mg が 1 日 2 回投与されており、その最終投与日は Day 1 であった。 Day 1 に、本被験者は頭痛、左不全片麻痺及び構語障害を発症し、入院した。CT 検査で、中脳中心部に進行性の頭蓋内出血（最大 18 mm に拡大）が認められた。心電図検査で心房細動が認められた。本被験者は本治験に参加した。 同日、本被験者には andexanet が低用量で投与された。2 時 59 分から 3 時 22 分まで andexanet 400 mg がボーラス投与され、3 時 24 分から 5 時 24 分まで andexanet 480 mg が点滴静注された。頭部 CT 検査で、中脳中心部に頭蓋内出血の進行（最大 28 mmm に拡大）が認められた。Andexanet の再投与が決定され、同日に andexanet が再投与された。8 時 17 分から 8 時 38 分まで andexanet 400 mg がボーラス		

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

投与され、8 時 40 分から 10 時 40 分まで andexanet 480 mg が点滴静注された。濃厚赤血球製剤は投与されなかった。午後 8 時 45 分（Andexanet の再投与後）、Glasgow Coma Scale が 6 へ低下し、午後 9 時 30 分、本被験者は挿管された。

Day 2 に、虚血性脳卒中が発現した。頭部 MRI 検査で、出血の絶え間ない継続、小脳テント上下境界部に新たな多数の亜急性脳卒中、及び右尾状核頭部に脳卒中が認められた。虚血性脳卒中は心房細動による微小血栓塞栓症が関係している可能性が高かった。

Day 3 に、aPTT 43.6 秒（基準範囲：26.0～40.0）、ヘマトクリット 0.314 L/L（基準範囲：0.350～0.455）、ヘモグロビン 10.6 g/dL（基準範囲：11.8～15.8）、INR 1.18（基準範囲：0.90～1.25）、血小板数 160/nL（基準範囲：150～370）、赤血球数 3.8/pL（基準範囲：3.9～5.2）、白血球数 11.40/nL（基準範囲：3.90～10.50）であった。

Day 4 に、aPTT 40.9 秒、ヘマトクリット 0.333 L/L、ヘモグロビン 11.2 g/dL、INR 1.14、血小板数 149/nL、赤血球数 4.0/pL、白血球数 12.42/nL であった。

同日の頭部 CT 検査で、皮質両側の境界域脳卒中について、小脳テント上下の皮質の脳卒中分界が以前よりも顕著で明瞭であることが認められた。本被験者は、気管切開術及び経皮内視鏡的胃瘻造設術を実施され、寝たきりになり、持続的で広範囲な看護が必要になるとみられた。

本被験者は、完全に介護に頼る生活（技術的手段を含む）を受け入れないという意思を表示していたため、家族は本被験者に緩和ケアのみを受けさせることに決めた。

同日、本被験者の根治的治療は打ち切れ、午後 8 時 50 分、抜管され（自発呼吸良好）、すべての薬物療法が中止された。緩和ケアには、モルヒネ及び sufentanil によるストレスシールドイングが含まれた。本被験者の予後は、持続性の左側不全片麻痺／四肢不全麻痺を伴う出血、嚥下障害、構語障害及び覚醒不良／昏睡であった。

Day 6 の午後 22 時 29 分、本被験者は死亡した。

Andexanet に対する処置は、当該事象の発現前に andexanet の投与を完了したため、「該当せず」であった。脳卒中の転帰は、死亡時に「継続中」であった。中脳の頭蓋内出血の転帰は「致命的」であった。治験担当医師は、虚血性脳卒中を andexanet に関連あるかもしれないと判断した。その理由として、治験担当医師は、アピキサバンの効果と拮抗させるため andexanet が投与され、低血圧と心房細動による微小血栓塞栓症が鑑別診断として認められたためと述べた。治験担当医師は致命的な事象である「進行性の中脳の頭蓋内出血」を andexanet に関連なしと判断した。

治験依頼者は、虚血性脳卒中及び中脳の頭蓋内出血（複数の脳梗塞に続発、andexanet 投与前から存在）を andexanet に関連なしと判断し、アピキサバンが投与されていたベースライン併発疾患、深部静脈血栓症の既往、低血圧、及び微小血栓塞栓症（心房細動が要因）におそらく関連があると判断した。

Andexanet の作用機序をもとに、虚血性脳卒中及び中脳の頭蓋内出血と andexanet との因果関係を説明できるとは言い難い。

2.17 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]	Country: Germany
Event: 意識レベルの低下 (Severe, Unrelated, DAY 1), 低血圧 (Moderate, Unrelated, DAY 1), 低カリウム血症 (Moderate, Unrelated, DAY 2), 高血糖 (Moderate, Unrelated, DAY 1), 低ナトリウム血症 (Moderate, Unrelated, DAY 7), 便秘 (Moderate, Unrelated, DAY 14), 深部静脈血栓症 (Moderate, Possible, DAY 15), 肺塞栓症 (Life Threatening, Possible, DAY 15), 頸静脈血栓症 (Moderate, Possible, DAY 16), 低	

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

血圧 (Moderate, Unrelated, DAY 8), 尿路感染 (Moderate, Unrelated, DAY 26), アシネトバクター検査陽性 (Moderate, Unrelated, DAY 19), 気管切開部位感染 (Moderate, Unrelated, DAY 24)		
Reason(s) for Narrative:		☐ Death ☒ Thrombotic Event
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN2)		Date of First Dose: 20
FXa inhibitor: Edoxaban, 60 mg, once daily		Site of Bleeding: ICH
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 9 h 17 min		aXa level at Screening: 160.2 ng/mL
Age: 6 years	Gender: Female	Race: White
Relevant Medical History: Myelodysplastic syndrome, schizophrenia, hyperlipidemia, paroxysmal atrial fibrillation, epilepsy, atypical intracerebral hemorrhage, ischemic infarction of cerebral anterior, left leg vein thrombosis, myeloproliferative syndrome/myeloproliferative neoplasms and suicide attempt due to reactive depression and myeloproliferative neoplasm with thrombocythemia under therapy.		
Relevant Concomitant Medications: Lixiana (edoxaban tosilate), lamotrigine, Pantozol (pantoprazole sodium sesquihydrate), bisoprolol, simvastatin, Roferon (interferon alfa-2A), Tavor (lorazepam), Orfiril (valproate sodium), Ebrantil (urapidil), piperacillin & tazobactam, Tranexamic (tranexamic acid), Nexium Mups (esomeprazole magnesium), ramipril, paracetamol, phytomenadione, bisacodyl, Scopalamine (hyoscine butylbromide), metoprolol, hydroxycarbamide, and Cefotaxim (cefotaxime sodium).		
臨床概要： 本被験者には Day -14 から FXa 阻害剤リクシアナ（エドキサバントシル酸塩）60 mg が 1 日 1 回投与されており、その最終投与は Day 1 の午前 7 時 0 分であった。 Day 1 の午前 12 時 52 分、本被験者はリハビリテーション施設から医療機関に入院した。 同日の午前 12 時 52 分（入院時）に、頭頸部の CT 血管造影を伴う頭部 CT 検査で、広範な病巣周囲浮腫を伴う亜急性の右前頭部の出血、及びそれに伴う右前頭葉の大脳鎌下ヘルニアが認められた。血管病変の兆候は認められなかった。顕著な白質脳症が認められ、微小血管によるものである可能性が最も高いと考えられた。この時点で本被験者は傾眠状態であり、行動不能であった。 重篤な有害事象に関連するベースラインの臨床検査値は提供されなかった。スクリーニング検査時（andexanet 投与前）、ヘモグロビン 10.70、ヘマトクリット 51.4%、血小板数 577、クレアチニン 57.0 µmol/L、BUN 25 であった。 同日、本被験者には抗凝固作用の無効化のために andexanet が低用量で投与された。午後 4 時 17 分から午後 4 時 31 分まで andexanet 400 mg がボラス投与され、午後 4 時 32 分から午後 6 時 29 分まで andexanet 480 mg が点滴静注された。スクリーニング以降、全血分画、血漿分画又は血小板は投与されなかった。濃厚赤血球製剤は投与されなかった。 同日の午後 7 時 29 分に、頭部 MRI 検査で、右前頭脳底部での吸収過程にある占拠性出血、及び早期の大脳鎌下ヘルニアが依然として認められた。出血後欠損である可能性が最も高いと考えられる小領域及び微小出血の兆候が複数認められ、脳アミロイド血管症が疑われた。 同日の午後 9 時 30 分、リハビリテーション施設で高度かつ重篤な有害事象である意識レベルの低下が発現し、本被験者は医療機関に入院した。本事象は、出血による病巣周囲浮腫と関連する可能性があった。同日、Tavor（ロラゼパム）、ラモトリギン、Pantozol（pantoprazole sodium sesquihydrate）、ビソプロロール及びシンバスタチンの投与が中止された。必要に応じてラシックス（フロセミド）の静脈内投与が開始された。呼吸保護のために挿管が必要と考えられた。挿管中、筋弛緩のためにロクロニ		

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

ウム臭化物 50 mg が 1 日 1 回静脈内投与され、鎮静のためにプロポフォール 60 mg が投与された。また、換気中、鎮静のためにミダゾラム及び sufentanil が必要に応じて静脈内投与され、鎮静に伴う低血圧に対し Arterenol (norepinephrine hydrochloride) が投与された。

Day 2 の午前 7 時 28 分（7 時 30 分とも記載）に、意識レベルの低下の臨床症状が認められたため、頭部 CT 検査が実施された。右前頭部の脳出血及びヘルニアが疑われた。頭部 CT 検査で、右前頭部の実質内出血は若干縮小したと考えられた。1 cm 未満の軽度の前頭の正中偏位を伴う、吸収による病巣周囲浮腫が依然として認められた。その他、右側頭部、右後頭部の大脳縦裂及び左側頭底部の小型の実質内出血の境界は、前回の MRI 検査で確認されたもののみであった。新たな続発出血は認められなかった。

これらの検査結果に基づき、左後頭部及び左側頭部の出血はいずれも目視不能と考えられた。すなわち、これらは（判読不能の）アミロイド血管症に続発する陳旧性出血であり、再出血とは明らかに異なる。

初回の報告書作成時点で、本被験者は鎮静下で昏睡状態であった。

本事象の継続中、以下の薬剤の使用が開始された。

Day 2 に、胃腸潰瘍の発症抑制のためネキシウム（エソメプラゾール）の投与が開始された。

Day 4 に、ラモトリギン 175 mg/日の投与が再開され、Orfiril（バルプロ酸ナトリウム）の用量が 1800 mg/日に変更された。

Day 5 に、血栓症の発症抑制のため Innohep（tinzaparin sodium）3500 の連日皮下投与が開始された。

Day 6 に、動脈性高血圧のため Ramipril 2.5 mg/日が投与された。

Day 7 に、気管内チューブが気管カニューレに変更された。

Day 9 に、頭部 CT 検査で縮小及び吸収過程にある右前頭部出血の残存が認められた。微小血管は明瞭であり、陳旧性の虚血後欠損が認められ、右頭頂後頭部に約 10 mm の小型の円蓋部髄膜腫が疑われた。新たな頭蓋内出血又は梗塞境界の兆候は認められなかった。脳脊髄液のうっ滞は認められなかった。

Day 11 に、Ramipril が 5.0 mg/日に増量された。

Day 13 に、気管切開が実施された。気管切開に伴う鎮静のためにロクロニウム臭化物 50 mg 及びプロポフォールが静脈内投与され、必要に応じて低血圧に対し Arterenol の静脈内投与が開始された。また、シンバスタチンの投与が再開され、便秘の発症抑制のため、モビコール（マクロゴール 3350、塩化カリウム、炭酸水素ナトリウム、塩化ナトリウム）の投与が開始された。

Day 14 に、モビコール、sufentanil、ビソプロロール、Ramipril 及び Innohep の投与が中止され、ネキシウムが 20 mg/日に減量された。便秘に対し Milax（グリセロール）座薬が投与された。

Day 15 の午前 12 時 31 分に、下肢静脈エコー検査が実施され、右大腿部の深部静脈血栓症が認められた。同日の 13 時 0 分頃に、本被験者は低酸素及び循環障害（低血圧）を呈した。本被験者は低酸素を呈し、聴診で肺に異常は認められなかった。新たに診断された右脚の深部静脈血栓症及び骨髓異形成症候群の既往に基づき、肺塞栓症が疑われた。この経過中、本被験者は覚醒していたが、外部刺激には反応しなかった。疼痛反応等の反応は認められなかった。血栓症に対してヘパリンの投与が開始された。1 日投与量は、血液の部分トロンボプラスチン時間（以下、PTT）に基づき完全ヘパリン化が得られる量であった。14 時 34 分に、胸部 CT 検査で、両肺の全葉に区域及び亜区域の血栓物質を伴う、肺下葉動脈の右側から中央部及び左側の顕著な両側肺動脈塞栓が認められ、肺高血圧症及び右心負荷の兆候も認められた。同日、非造影頭部 CT 検査で、縮小及び吸収過程にある右前頭部の脳内出血の残存が認められ、新たな急性の頭蓋内病変は認められなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

肺動脈塞栓症のため換気を要し、ヘパリンの点滴静注及び増量ノルアドレナリンの点滴静注が開始された。同日、その他の治療として、低カリウム血症に対し Kalinor（塩化カリウム）大さじ 1 杯の単回経口投与、低ナトリウム血症に対し塩化ナトリウム 3 カプセルの経口投与、低カルシウム血症の発症抑制のため Calcium Sandoz（グルコン酸カルシウム）500 mg の経口投与、脳卒中の発症抑制のためアセチルサリチル酸 100 mg の投与が開始された。循環補助のため、長期換気が行われ、ノルアドレナリンが投与された。

Day 16 に、長期換気及びノルアドレナリン投与はいずれも中止された。同日の午前 11 時 0 分に、腕及び脚の静脈のエコー検査が実施され、右内頸静脈の血栓症が認められた。

Day 22 に、ヘパリンの投与が中止され、tinzaparin 8000 IE の皮下投与が開始された。

Day 30 の午前 12 時 21 分に、MRI 検査で右側の脳内出血は減少し、新たな出血の兆候は認められなかった。同日（Day 30 の治験終了時の追跡調査と報告された）、意識レベルの低下の転帰は後遺症ありで回復／消失と判断された。後遺症は、コミュニケーション不可、無動性無言、気管カニューレを介した自発呼吸及び経皮内視鏡胃瘻管を介した栄養であった。本治験終了時、右大腿部の深部静脈血栓症及び右内頸静脈の血栓症はいずれも、tinzaparin 8000 IE/日の投与下で継続中であった。肺動脈塞栓症の転帰は継続中と判断された。

Day 41 に、本被験者は退院し、リハビリテーション施設に移った（肺動脈塞栓症は未回復であり、追加情報は不要であった）。

Andexanet に対する処置は、本事象の発現前に andexanet の投与を完了したため、「該当せず」であった。肺動脈塞栓症、右大腿部の深部静脈血栓症及び右内頸静脈の血栓症の転帰は未消失であった。意識レベルの低下の転帰は後遺症ありで回復／消失と判断された。

治験担当医師は、肺動脈塞栓症の重篤度及び重症度を生命を脅かすもので、andexanet に関連あるかもしれない／多分関連ありと判断した。他の原因は提供されなかった。

治験担当医師は、意識レベルの低下を重篤（生命を脅かすため）、重症度はグレード 3・高度で andexanet に関連なし／関連ないらしいと判断した。他の原因はなしと報告された。

治験担当医師は、右大腿部の深部静脈血栓症を非重篤で重症度は中等度、特に注目する有害事象で andexanet に関連あるかもしれないと判断した。

治験担当医師は、右内頸静脈の血栓症を非重篤で重症度は中等度、特に注目する有害事象で andexanet に関連あるかもしれないと判断した。

治験依頼者は、治験担当医師の因果関係の判断に同意し、意識レベルの低下を andexanet に関連なし／関連ないらしいと考えた。

治験依頼者は、治験担当医師の因果関係の判断に同意し、肺動脈塞栓症を andexanet に関連あるかもしれない／多分関連ありと考えた。

本被験者は andexanet 投与後、退院時及び Day 30 の追跡調査時までに経口抗凝固療法は再開しなかった。

2.18 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: Germany
Event: 塞栓性脳卒中 (Severe, Possible, DAY 2), 肺炎 (Fatal, Unrelated, DAY 2), てんかん (Severe, Unrelated, DAY 13)		
Reason(s) for Narrative:		[X] Death

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

			[X] Thrombotic Event
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN2)		Date of First Dose: 20	
FXa inhibitor: Apixaban, 2.5 mg, twice daily		Site of Bleeding: ICH Subdural	
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 8 h 6 min		aXa level at Screening: 116.1 ng/mL	
Age: 8 years	Gender: Male	Race: White	
Relevant Medical History: Stable and unstable angina, atrial fibrillation, bleeding, coronary artery bypass grafting surgery, cancer, chronic anemia, congestive heart failure, coronary percutaneous transluminal coronary angioplasty/atherectomy/ percutaneous coronary intervention, diabetes, disseminated intravascular coagulation, diverticulitis, gastrointestinal angiodysplasia, Helicobacter pylori, hyperlipidemia, hypertension, inflammatory bowel disease, myocardial infarction, peptic ulcer, renal dysfunction, severe peripheral vascular disease, stroke, transient ischemic attack, venous thromboembolism: deep vein thrombosis, and venous thromboembolism: pulmonary embolism.			
Relevant Concomitant Medications: Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blocker, alpha blockers, anticoagulation, antiplatelet, ceftriaxone, antidepressant, beta blockers, bisoprolol, bisphosphonates, calcium channel blockers, cholinesterase inhibitor, Ringer's solution, cyclooxygenase-2 inhibitor, digitalis, diuretics, torasemide, estrogen replacement, apixaban, fibrates, insulin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, nitrates, opioids, morphine sulfate, oral hypoglycemics, Olimel peri (nutrition), levetiracetam, lorazepam, omeprazole, phosphodiesterase type 5 inhibitor, pain reliever/anti-inflammatory, acetaminophen, proton pump inhibitors, esomeprazole, statins and acetraxaphane.			
臨床概要： 本被験者には FXa 阻害剤のアピキサバン 2.5 mg が 1 日 2 回投与されており、その最終投与日は Day 1 の 14 時であった。本被験者は、入院直前に、神経学的状態の急性悪化を伴って、硬膜下出血を認めた。同日（Day 1）、本被験者には andexanet が低用量で投与され、22 時 6 分から 22 時 21 分まで andexanet 400 mg がボーラス投与され、22 時 21 分から Day 2 の 0 時 21 分まで andexanet 480 mg が点滴静注された。スクリーニング以降、全血分画、血漿分画又は血小板は投与されなかった。また、濃厚赤血球製剤は投与されなかった。 Day 2 の 8 時、本被験者は肺炎及び高度の塞栓性脳卒中（入院を要する事象）を発現した。本被験者の臨床上の悪化は明らかで、右腕麻痺の徴候及びヴィジランスの変動が示された。同日 9 時 11 分、心血管 CT 検査で、既存の硬膜下出血が認められ、再出血又は新たな脳卒中の徴候はみられなかった。治験担当医師によると、塞栓性脳卒中の徴候は、ごく初期の段階に見つけることはできず、一定期間が過ぎた後に見つかることが普通である。そのため、治験担当医師は、臨床的に当該事象が発現した時間は、臨床上の悪化を認めた時刻（Day 2 の 8 時）と考えた。硬膜下出血があるため、塞栓性脳卒中に対する治療は実施できなかった。C 反応性タンパク質の値は基本的に安定しており、白血球数は明らかに増加傾向にあった（検査値は報告されなかった）。気管支肺感染である可能性が高く、抗生物質（詳細不明）が投与された。翌日、本被験者は徐々に回復し、より覚醒した状態となったが、神経学的障害は持続していた。 Day 4 に、心血管 CT 検査で、左視床まで至る左後部に塞栓性脳卒中が示され、視床梗塞を伴う後大脳動脈の完全梗塞が認められた。外科治療の適応はなかった。本被験者は、右腕の完全麻痺は継続し、右側半盲であった。 Day 5、言語医学検査中、嚥下可能であった。			

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Day 6、本被験者は、挨拶時に「おはよう」と発話でき、求められれば左腕を挙げることも可能であった。経皮的内視鏡下胃瘻造設術の施行について、本被験者の家族との話し合いを開始した。同日、中心静脈カテーテルが留置された。同日、意識レベルの低下及び肺炎の徴候が認められ、占拠性病変及びうっ血が疑われたため、仰臥位胸部 X 線検査が実施された。胸部 X 線検査の結果、臥床状態で心拡大が認められ、急性肺うっ血はみられず、左基底側領域で透明性の低下が広範囲に認められ、左横隔膜側面との境界は不明瞭であり、左基底浸潤が鑑別診断された。胸水はみられず、異物所見は以前の検査時と変わらなかった。

Day 9、経皮的内視鏡下胃瘻造設管の留置を家族が希望し、消化器専門医に助言を求めた。

Day 11、本被験者はヴィジランスが低下して傾眠から昏睡状態に陥り、微熱を呈した。同日、胸部 X 線検査で、左肺浸潤の所見が認められた。血液培養試料を採取し（結果は報告されなかった）、ピペラシリン／タゾバクタム Kabi の投与を開始した。非造影 CT 検査が要請され、仰臥位胸部 X 線検査が追加で実施されたが、結果は提供されなかった。

Day 13、本被験者に高度のてんかん発作（入院を要する事象）が認められた。レベチラセタムの投与が開始された。同日、本被験者の家族は、経皮的内視鏡下胃瘻造設管の留置を実施しないことを決め、緩和ケア（手術、蘇生又は集中治療の非実施）を希望した。予後不良を伴う神経学的障害があり、本被験者の生前の意思表示があったため、肺炎によって本被験者の臨床状態が引き続き悪化しても、延命処置や治療の拡大は行わないこととした。

Day 15 の 12 時 38 分、本被験者は肺炎により死亡した。剖検は行われなかった。死亡時に、塞栓性脳卒中及びてんかん発作の転帰は消失せずであった。

治験担当医師は、塞栓性脳卒中を、入院のため重篤、重症度は高度、andexanet に関連あるかもしれないと判断した。他の原因は提供されなかった。

治験担当医師は、肺炎を、本被験者が死亡したため重篤、重症度は致命的、andexanet に関連なしと判断した。他の原因は提供されなかった。

治験担当医師は、てんかん発作を、入院のため重篤、重症度は高度、andexanet に関連なしと判断した。他の原因は提供されなかった。

2.19 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: Netherlands
Event: 一過性脳虚血発作 (Severe, Possible, DAY 15)		
Reason(s) for Narrative:		☐ Death ☒ Thrombotic Event
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN1)		Date of First Dose: [REDACTED] 20 [REDACTED]
FXa inhibitor: Rivaroxaban, 20 mg, once daily		Site of Bleeding: GI and Urinary
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 14 h 12 min		aXa level at Screening: 198.1 ng/mL
Age: 6 [REDACTED] years	Gender: Female	Race: White
Relevant Medical History: Acute IPL (infero-postero-lateral) myocardial infarction treated with PTCA (percutaneous transluminal coronary angioplasty) of RCX (ramus Circumflexus) (20 [REDACTED]), Concentric LVH (left ventricular hypertrophy), inferior/posterior/inferoseptal akinesia (20 [REDACTED]: echo heart), mild MI (myocardial infarction), aspecific thoracic pain symptoms (20 [REDACTED], 20 [REDACTED], 20 [REDACTED]: cardiac ER), reveal placed (implantable cardiac monitor insertion) (20 [REDACTED]), HNP (Herniated nucleus pulposus) surgery, intestinal surgery, traumatic		

2.7.6 個々の試験のまとめ
アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

mandibular fracture, hypertenstion and alcohol abuse.

Relevant Concomitant Medications: Amlodipine and atorvastatin.

臨床概要：

本被験者にはリバーロキサバン 20 mg が「1 日 1 回（1dd1）」投与されており（投与開始日不明）、その最終投与は Day -1 の 11 時 0 分であった。

スクリーニング検査時（andexanet 投与前）、クレアチニン 58 $\mu\text{mol/L}$ 、INR 1.7、総ビリルビン 7 $\mu\text{mol/L}$ 、ヘモグロビン 4.3 mmol/dL、ヘマトクリット 20%、血小板数 $91 \times 10^9/\text{L}$ であった。Andexanet 投与前に濃厚赤血球製剤が投与された。

Day 1 に、本被験者には andexanet が低用量で投与された。1 時 12 分から 1 時 27 分まで andexanet 400 mg がボラス投与され、1 時 33 分から 3 時 33 分まで andexanet 480 mg が点滴静注された。同日、濃厚赤血球製剤 4 単位が投与された。Andexanet 投与後に抗凝固療法及び抗血小板療法は実施されなかった。

Day 15 の、午後 4 時から午後 8 時の間に、本被験者から 2 件の神経学的愁訴があった。1 件目は表出性失語症（3 分間）であり、自然消失した。2 件目は右手の脱力（15 分間）であり、こちらも自然消失した。

同日、一過性脳虚血発作が発現した。CT 検査では出血及び虚血の兆候は認められなかった。心電図検査では洞調律が認められた。

全身の身体所見から、2 件の一過性神経障害は、左半球の病状であり、一過性脳虚血発作、及び脳転移（一過性腫瘍発作／てんかん）によるものと結論付けられた。本被験者には Day 1 に高度の出血が発現していたため、抗血小板療法は実施されなかった。本被験者は入院こそしなかったが、一過性脳虚血発作は医学的に重要と考えられた。同日中に一過性脳虚血発作は消失した。脳転移の評価のため MRI 検査が Day 21 に予定されたが、被験者の状態が膵臓癌の影響で急速に悪化したため、MRI 検査は実施しなかった。

Andexanet に対する処置は、一過性脳虚血発作の発現前に andexanet の投与を完了したため、「該当せず」であった。

治験担当医師は、一過性脳虚血発作を、医学的に重要で、高度で、andexanet と関連ありと判断した。

治験依頼者は、一過性脳虚血発作は andexanet の治験薬概要書に記載されていないと考え、また andexanet に関連ないらしいと判断した。基礎疾患が原因である可能性が高いと考えた。

治験担当医師は、今回の一過性脳虚血発作を、高度、医学的に重要であるため重篤、andexanet に関連あるかもしれない／多分関連ありと判断し、基礎疾患に起因する可能性も説明した。一過性脳虚血発作は、治験実施計画書で特に注目する有害事象と規定された「血栓性又は塞栓性事象」である。

治験依頼者は、一過性脳虚血発作を andexanet 投与に関連ないらしい／関連なしと判断した。膵臓癌の既往を考慮し、また、andexanet 投与後に抗凝固療法を再開しなかったことを考慮したためである。さらに、第 1 相試験（11-501 試験）で、andexanet の分布相の T-HALF は平均値がおおよそ 24～48 分であり、終末相の T-HALF は 6.5～7.5 時間であることが判明した。Andexanet 投与開始と一過性脳虚血発作の症状発現には 14 日間の時間的な差があった。一過性脳虚血発作は andexanet の治験薬概要書に記載されておらず予期されない事象である。現在入手可能な情報は、現時点で andexanet の安全性プロファイルに影響を与えない。

本被験者は、andexanet 投与後、退院時及び Day 30 の追跡調査時まで、抗凝固療法を再開しなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ
アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

2.20 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: United Kingdom
Event: 急性心筋梗塞 (Severe, Possible, DAY 1), 心房細動 (Moderate, Unrelated, DAY 11)		
Reason(s) for Narrative:	☐ Death ☒ Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN1)		Date of First Dose: [REDACTED] 20 [REDACTED]
FXa inhibitor: Apixaban, 5 mg, twice daily	Site of Bleeding: GI and Urinary	
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 18 h 50 min	aXa level at Screening: 88.2 ng/mL	
Age: 7 [REDACTED] years	Gender: Male	Race: White
Relevant Medical History: Congestive heart failure, paroxysmal atrial fibrillation (PAF) diagnosed 3-4 years ago, atrial fibrillation since [REDACTED]-20 [REDACTED] and benign prostatic hypertrophy. Body mass index (BMI) was in normal range at 22.9, no history of hypertension, non-smoker, and no known history of thrombosis. Per family, physical activity had decreased in recent months and family cardiac history was unknown. Historical drug included sotalol.		
Relevant Concomitant Medications: Not provided.		
臨床概要： 本被験者には、andexanet 投与開始月の 12 ヶ月前の月に心房細動に対してアピキサバン 5 mg の投与が開始されており（投与開始日不明）、その最終投与は Day -1 の 16 時 30 分であった。 スクリーニング検査時（andexanet 投与前）、ヘモグロビン 12 g/dL、ヘマトクリット 36%、血小板数 $173 \times 10^9/L$ であった。 Day 1 に、本被験者には andexanet が低用量で投与された。13 時 20 分から 13 時 40 分まで andexanet 400 mg がボラス投与され、13 時 40 分から 15 時 40 分まで andexanet 480 mg が点滴静注された。濃厚赤血球製剤は投与されなかった。 同日 22 時 0 分、本被験者は胸痛を発症し入院した。トロポニン I 3565 ng/L（基準範囲：0～39）であった。心電図で、巨大陰性 T 波が認められた（V4 誘導～V6 誘導）。本被験者は、頻回心室応答を伴う心房細動と関連した高度の胸痛及び肉眼的血尿と診断された。泌尿器科チームの診察を受け、本被験者は医学的に管理されることが決定された。本被験者はさらなる治療のために循環器科に移された。 同日開始した血液培養で、溶血、黄疸及び脂肪血症は認められなかった。非 ST 上昇型心筋梗塞が認められたため、経口アスピリン（アセチルサリチル酸）300 mg 及び経口クロピドグレル 300 mg が投与された。また、ニトログリセリン舌下スプレー及びフォンダパリヌクス静脈内投与製剤が投与された。実施日は不明であるが心電図検査で、QRS 間隔延長を伴う左室肥大が認められた。さらに、心内膜下損傷及び心内膜下前外側損傷の可能性を示唆する ST 異常が認められた。他の薬物療法にはジゴキシン（500 mg）静脈内投与、経口アトルバスタチン、デュタステリド、アルフゾシン、トラネキサム酸が含まれており、TED anti-embolism stockings（弾性ストッキング）が推奨された。 同日、胸痛は消失した。 Day 2 に、コレステロール 2.7（基準範囲：3.5～5.0 mmol/L）、高密度リポタンパク質（以下、HDL）コレステロール 0.7（基準範囲：0.90～2.00 mmol/L）、総コレステロール/HDL コレステロール比 3.9（基準範囲：0～4.5）であった。 Day 5 に、アスピリン及びクロピドグレルの投与は中止され、アピキサバン 5 mg の投与が再開された。 Day 6 に、非 ST 上昇型心筋梗塞は消失し、本被験者は退院し帰宅した。		

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Day 11 に、本被験者は中等度の頻回心室応答を伴う心房細動のため再入院した。朝食後に消化不良症状及びおくびが発現し、激しい胸部不快感を引き起こした。入院時の運動耐容能はわずかであり、本被験者はアミオダロン 300 mg を静脈内投与された。入院中、直近の非 ST 上昇型心筋梗塞の既往のため直流式除細動は実施されず、直近の著しい血尿のため抗凝固療法は実施されなかった。悪化する狭心症の管理を目的とした冠動脈バイパス移植術を含む、様々な治療の選択肢について本被験者と話し合い、薬物療法が採用された。

Day 12 に、本被験者に経口アミオダロン 600 mg が投与された。

同日、トロポニン I は 223 であり、心拍数は安定し、頻回心室応答を伴う心房細動は消失し、本被験者は退院した。退院時処方、経口アミオダロンの投与量を 200 mg 1 日 3 回から減量するレジメンであった（1 週目は 200 mg 1 日 3 回、2 週目は 200 mg 1 日 2 回、3 週目は 200 mg 1 日 1 回、4 週目以降は維持用量として 100 mg 1 日 1 回を継続）。本被験者はかかりつけ医の経過観察を受けるよう助言された。

泌尿器科検査が完了後、血管造影検査の今後の実施可能性が検討されることとされた。

Andexanet に対する処置は、当該事象の発現前に andexanet の投与を完了したため、「該当せず」であった。本報告書作成時点で、胸痛、非 ST 上昇型心筋梗塞、及び頻回心室応答を伴う心房細動の転帰は消失と考えられた。

治験担当医師は、胸痛を、重要な医学的事象であり被験者が入院したため重篤で、重症度は高度と判断した。胸痛を andexanet に関連あるかもしれない／多分関連ありと考え、併発疾患に起因する可能性も説明した。非 ST 上昇型心筋梗塞を、重要な医学的事象で、重症度は高度で、andexanet に関連あるかもしれない／多分関連ありと判断し、併発疾患に起因する可能性も説明した。頻回心室応答を伴う心房細動を、入院のため重篤で、重症度は中等度で、andexanet に関連なし／関連ないらしいと判断し、基礎疾患に起因する可能性も説明した。

本被験者は andexanet 投与後の Day 11 に抗凝固療法を再開し、退院時及び Day 30 の追跡調査時までにアピキサバン 5 mg を 46 回投与された。

2.21 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: Japan
Event: 脳梗塞 (Severe, Possible, DAY 2), 発熱 (Moderate, Unrelated, DAY 1), 高カリウム血症 (Moderate, Unlikely, DAY 11), 皮膚腫瘍 (Mild, Unrelated, DAY 7), 低ナトリウム血症 (Moderate, Unlikely, DAY 21), 低アルブミン血症 (Mild, Unlikely, DAY 4), 肝機能異常 (Mild, Possible, DAY 2)		
Reason(s) for Narrative:		☐ Death ☒ Thrombotic Event
Study Medication: Andexanet 800 mg bolus + 960 mg IV (GEN2)		Date of First Dose: [REDACTED] 20[REDACTED]
FXa inhibitor: Edoxaban, 30 mg, once daily		Site of Bleeding: ICH
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: Unknown		aXa level at Screening: 35.9 ng/mL
Age: 8[REDACTED] years	Gender: Female	Race: Japanese
Relevant Medical History: Sick sinus syndrome, atrial fibrillation, head hit, unconsciousness, and contusion.		
Relevant Concomitant Medications: Lixiana OD (edoxaban tosilate), amlodipin, Maintate (bisoprolol fumarate), magnesium oxide, pitavastatin calcium, omeprazole, betahistine mesilate, celecox, Ediolol (eldecalcitol), Mohrus 1 (ketoprofen), dopamine hydrochloride, Primperan (metoclopramide hydrochloride) and		

2.7.6 個々の試験のまとめ
アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Solacet D (glucose, sodium chloride).

臨床概要：

本被験者には andexanet 投与前に、andexanet 投与開始月の 1 年 3 ヶ月前の月から andexanet 投与開始月（日付不明）まで、エドキサバン 30 mg が投与された。治験担当医師はエドキサバンが Day -1 に投与されたことを確認したが、エドキサバンが Day 1 の朝に投与されたかは不明であった。

Day -1（時刻不明）に、本被験者は転倒して頭部を軽く打った。翌日、意識消失により救急搬送された。ベースラインの単純頭部 CT 検査で、左前頭葉に直径 3 cm の脳挫傷による脳内出血が確認された。

Andexanet 投与開始時、本被験者の意識レベルは Glasgow Coma Scale 15 であった。

スクリーニング検査時（andexanet 投与前）、ヘモグロビン 7.40、ヘマトクリット 24.4%、血小板数 167、クレアチニン 1.3 mg/dL、BUN 38.1 であった。

Day 1 に、本被験者にはオープンラベル試験で andexanet が高用量で投与された。17 時 5 分から 17 時 31 分まで andexanet 800 mg がボラス投与され、17 時 31 分から 19 時 45 分まで andexanet 960 mg が点滴静注された。濃厚赤血球製剤は投与されなかった。スクリーニング以降、全血分画、血漿分画又は血小板は投与されなかった。

Day 2 の午前 7 時 34 分に、脳梗塞（障害、入院、医学的に重要）が発現した。Andexanet 投与完了から 12 時間後に、本被験者の意識レベルは最も低くなり、この時点での Glasgow Coma Scale は 6 であった。同日、CT 検査で両側の前頭葉及び右小脳に複数の脳梗塞が確認された。同日、MRI 検査で左前頭葉及び右小脳に急性脳梗塞が疑われ、広範な拡散制限領域が認められた。また、大脳及び小脳の両側散在性に皮質、及び深部白質に点状及び線状の拡散制限領域を認め、急性脳梗塞が疑われた。本事象は、心原性やアテローム血栓性梗塞及びスパズムなどに起因すると判断された。CT 検査で、左前頭葉に直径約 4 cm の脳内血腫が認められた。両側の前頭葉底部の周囲に外傷性くも膜下出血が認められた。脳挫傷による左前頭葉底部の低吸収域に著変は認められなかった。両側の側脳室に血腫が認められた。血腫は前回と比較して減少していた。左前頭葉及び右小脳半球にわずかな低吸収域が認められ、急性脳梗塞が疑われた。

Day 2 の 7 時 34 分に、組織プラスミノゲンアクチベーターの点滴静注又は血管内血栓除去術のいずれを実施するかが検討され、抗凝固療法が選択された。同日、脳梗塞に対し、胃管を介したエドキサバン 30 mg の 1 日 1 回の投与が再開された。

Day 5 に、CT 検査で左前頭葉に脳内血腫（主軸：約 4 cm）、前頭葉底部周囲に外傷性くも膜下出血が認められた。左前頭葉底部の脳挫傷に起因する低吸収域に顕著な変化は認められなかった。左前頭葉及び右小脳半球にわずかな低吸収域が認められ、急性脳梗塞の可能性が示された。概して、CT 検査の結果は依然として過去の結果と同様であった。

Day 9 の CT 検査では、全体的に Day 5 の CT 検査からの変化は認められなかった。すなわち、左前頭葉前部の挫傷による血腫の高吸収域（主軸：42 mm）が複数の低吸収域に囲まれていた。急性梗塞による低吸収域が左前頭葉内側、右前頭葉後部外側、右前頭葉後部、右頭頂葉及び小脳両側に認められた。外傷性くも膜下出血による小型の高吸収域が右前頭葉前部及び右頭頂葉の脳溝に認められた。大脳縦裂の急性硬膜下血腫による高吸収域が認められた。

Day 32 に、Day 30 の来院が実施された。意識レベルは、Glasgow Coma Scale 10 であった。左前頭葉前部の血腫の濃度は過去の CT 検査（Day 9）よりも低かった。梗塞による低吸収域が左前頭葉内側、右前頭葉後部外側、右前頭葉後部内側、右頭頂葉及び小脳両側に認められた。外傷性くも膜下出血は消失した。大脳縦裂の急性硬膜下血腫はほぼ消失した。CT 検査で新たな病変は認められなかった。CT

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

検査で脳梗塞の所見は不明瞭であった。CT 検査で脳梗塞の所見は消失したが、Modified Rankin Scale は依然として 5 であった。本被験者は組織プラスミノゲンアクチベーターの点滴静注及び血管内血栓除去術のいずれも実施していないことが確認された。

Day 39 に、本被験者は別の病院に移された。直近の 1 ヶ月間、本被験者の状態は安定しており、本事象の性質を考慮すると回復する見込みはないことから、本事象の転帰は回復せず／消失せずと判断された。なお、治験担当医師は、本被験者はエドキサバンの投与下（投与中止された）で外傷性の脳内出血を発現したと判断した。

Andexanet に対する処置は「該当せず」であった。

治験担当医師は、脳梗塞を andexanet と関連ありと判断した。治験担当医師は、本被験者は洞不全症候群のため、元々脳梗塞が生じやすいものの、本事象と andexanet との関連性は andexanet の薬理作用に基づき除外できないと報告した。

治験依頼者は、脳梗塞を andexanet と関連なしと判断した。

治験依頼者 Medical Evaluation でのコメント：本治験への登録中、本被験者は脳梗塞のため入院していた。高齢及び心房細動による基礎的な血栓塞栓性リスクが、脳梗塞の重要な因子であった。したがって、本事象は andexanet に関連なしと判断された。

治験依頼者は、脳梗塞は andexanet の治験薬概要書に記載されていると考え、andexanet と関連ありと考えた。

3 治験薬と関連のない死亡

3.1 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: United States
Event: 多臓器不全 (Fatal, Unrelated, DAY 11)		
Reason(s) for Narrative:	☒ Death ☐ Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN1)		Date of First Dose: [REDACTED]
FXa inhibitor: Apixaban, 5 mg, twice daily	Site of Bleeding: GI and urinary	
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 15 h 57 min	aXa level at Screening: Not available	
Age: 6 years	Gender: Male	Race: White
Relevant Medical History: Obesity, obstructive sleep apnea, severe peripheral vascular disease (status-post right below-the-knee amputation in [REDACTED] 20[REDACTED]), coronary PTCA/atherectomy/PCI, atrial fibrillation, hypertension, hyperlipidemia, Type II diabetes mellitus (on insulin pump), atrial flutter, end-stage renal disease (on hemodialysis), and past tobacco use. He had failure to thrive during hospitalization in [REDACTED] 20[REDACTED].		
Relevant Concomitant Medications: Aspirin, insulin, LOOP, fentanyl, vancomycin, ondansetron, lidocaine, finasteride, gabapentin, iacosapent, loratadine, omeprazole, oxycodone, sertaline.		

3.2 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: United States
Event: 急性腎不全 (Moderate, Unlikely, DAY 2), 高血圧 (Mild, Unrelated, DAY 14), 低酸素症 (Moderate, Unrelated, DAY 7), 代謝症候群 (Severe, Unlikely, DAY 6), 誤嚥性肺炎 (Fatal, Unrelated, DAY 14), 肺水腫 (Moderate, Unrelated, DAY 14), 発熱 (Mild, Possible, DAY 1), 血小板減少症 (Mild, Unlikely, DAY 3), 表在性血栓性静脈炎 (Mild, Unlikely, DAY 4)		
Reason(s) for Narrative:	☒ Death ☐ Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN2)		Date of First Dose: [REDACTED] 20[REDACTED]
FXa inhibitor: Enoxaparin, 70 mg, twice daily	Site of Bleeding: ICH	
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 16 h 27 min	aXa level at Screening: 0.61 IU/mL	
Age: 8 years	Gender: Male	Race: -
Relevant Medical History: Pulmonary embolism, hyperlipidemia, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), coronary artery disease status post (s/p) coronary artery bypass graft (CABG), hypertension, hyperlipidemia, acute urinary tract infection, bladder cancer, cerebral infarction, chronic pain of the right knee and COPD exacerbation. The patient has a drug allergy to penicillin.		
Relevant Concomitant Medications: Trandate (labetalol), Crestor (rosuvastatin calcium), Capoten (captopril), Vasotec (enalapril maleate), Hydralazine, Seroquel (quetiapine fumarate), Avodart (dutasteride), Flomax (morniflumate), Duoneb (ipratropium bromide, salbutamol sulfate), Advair diskus (fluticasone, salmeterol), Lopressor (metoprolol tartrate), Maxipeme (cefepime hydrochloride), protamine, Prevnar 13 (pneumococcal vaccine), heparin, Pepcid (famotidine), Colace (docusate sodium), Senokot (sennosides), Xylocaine (lidocaine), Phos-nak (potassium phosphate, sodium phosphate monobasic), melatonin, Beneprotein (whey protein), Levaquin (levofloxacin), sodium chloride, Vancocin (vancomycin hydrochloride), Cardene (nicardipine)		

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

hydrochloride), Tylenol (acetaminophen), Omnipaque (iohexol) and Gadavist (gadobutrol).

3.3 被験者 ID : ██████████

Patient Identifier: ██████████		Country: United States
Event: 脳出血 (Fatal, Unrelated, DAY 2)		
Reason(s) for Narrative:	☒ Death ☐ Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN1)		Date of First Dose: ████████20██
FXa inhibitor: Rivaroxaban, 20 mg, once daily	Site of Bleeding: ICH	
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 13 h 58 min	aXa level at Screening: 112.7 ng/mL	
Age: 8██ years	Gender: Male	Race: White
Relevant Medical History: Stroke (██████-20██), CHF ██████-20██, CABG surgery, Coronary PTCA/atherectomy/PCI, HTN, diabetes, chronic anemia, COPD and prior tobacco use.		
Relevant Concomitant Medications: Antidepressant, metoprolol, biguanides, nicardipine, flovent, cyanocobalamin, tamsulosin, lidocaine, etomidate, rocuronium bromide, Zofran, propofol, atorvastatin, captopril, vancomycin, carvedilol, insulin, fentanyl, mannitol, nitroprusside sodium, norepinephrine, phenylephrine, cefepime, labetalol, docusate, furosemide, glycopyrrolate, liquid protein, lorazepam, norepinephrine, normal saline, scopolamine patch, senna liquid, acetaminophen, morphine.		

3.4 被験者 ID : ██████████

Patient Identifier: ██████████		Country: United States
Event: 呼吸音異常 (Mild, Unrelated, DAY 2), 低カリウム血症 (Mild, Unrelated, DAY 2), 神経学的代償不全 (Fatal, Unrelated, DAY 4)		
Reason(s) for Narrative:	☒ Death ☐ Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN2)		Date of First Dose: ████████20██
FXa inhibitor: Apixaban, 2.5 mg, twice daily	Site of Bleeding: ICH	
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: Unknown	aXa level at Screening: 50.4 ng/mL	
Age: 9██ years	Gender: Male	Race: White
Relevant Medical History: Atrial Fibrillation, Hypertension, Hyperlipidemia, Renal Dysfunction, Diverticulitis and Cancer (kidney) bleeding		
Relevant Concomitant Medications: Fluocinonide, triamcinolone, Diprolene (betamethasone dipropionate), Tenormin (atenolol), nystatin, lisinopril, Zocor (simvastatin), Keppra (levetiracetam), Zofran (ondansetron), Succinylcholine (suxamethonium chloride), Amidate (etomidate), Trandate (labetalol hydrochloride), Sublimaze (fentanyl), vancomycin, Diprivan (propofol), Cardene (nicardipine hydrochloride), lidocaine, iopamidol, bisacodyl, insulin, Peridex (dexamethasone), Tylenol (paracetamol), potassium chloride, Pepcid (aluminum hydroxide gel, dried, magnesium carbonate), pneumococcal vaccine, Privilin (lisinopril), amino acids, Lopressor (metoprololtartrate), transderm-scop (hyoscine) and Glycopyrrolate (glycopyrronium).		

2.7.6 個々の試験のまとめ
アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

3.5 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: United States
Event: 水頭症 (Life Threatening, Unrelated, DAY 1), 神経学的代償不全 (Life Threatening, Unrelated, DAY 2)		
Reason(s) for Narrative:	☒ Death ☐ Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN1)		Date of First Dose: [REDACTED]-20[REDACTED]
FXa inhibitor: Apixaban, 2.5 mg, twice daily	Site of Bleeding: ICH	
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 7 h 23 min	aXa level at Screening: 141.9 ng/mL	
Age: 6[REDACTED] years	Gender: Male	Race: White
Relevant Medical History: DVT, PE and HTN.		
Relevant Concomitant Medications: Propranolol, amlodipine, nicardipine, mannitol, Norvasc (amlodipine), Folvite (folic acid), Thera-VM (multivitamins), Revia (naltrexone), Inderal (propranolol), Flomax (tamsulosin) and Vitamin B1 (thiamine) and oxycodone.		

3.6 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: United States
Event: 肺炎 (Life Threatening, Unrelated, DAY 21), 呼吸不全 (Fatal, Unrelated, DAY 21)		
Reason(s) for Narrative:	☒ Death ☐ Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN1)		Date of First Dose: [REDACTED]-20[REDACTED]
FXa inhibitor: Apixaban, 2.5 mg, twice daily	Site of Bleeding: GI bleed	
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 10 h 15 min	aXa level at Screening: 152.1 ng/mL	
Age: 8[REDACTED] years	Gender: Female	Race: White
Relevant Medical History: Stroke [REDACTED]-20[REDACTED], DVT (20[REDACTED]), CHF [REDACTED]-20[REDACTED], A-fib, HTN, hyperlipidemia, renal dysfunction, chronic anemia, diverticulitis, and upper GI bleeding ([REDACTED]-20[REDACTED]), heart failure, paroxysmal atrial fibrillation on anticoagulation, anemia, hemorrhoids, chronic kidney disease, pneumonia (HCAP), gastrointestinal bleeding with Eliquis reversal, gastrointestinal ulcer, valvular heart disease, deep vein thrombosis bilateral soleal, on anticoagulation, and allergy to bee stings. Surgical history included hysterectomy, lower extremity vein stripping, colonoscopy, and tonsillectomy. Patient is a former smoker 1.50 packs/DAY for 50 years (quit date [REDACTED]-19[REDACTED]).		
Relevant Concomitant Medications: Metoprolol, amlodipine, simvastatin, loop, hydralazine, ferrous sulfate, albuterol, budesonide, arformoterol, ipratropium bromide, flecainide, polyethylene glycol, omeprazole, calcium carbonate.		

3.7 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: United States
Event: 虚血性脳卒中 (Fatal, Unrelated, DAY 21)		
Reason(s) for Narrative:	☒ Death ☒ Thrombotic Event	

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN2)		Date of First Dose: [REDACTED] 20 [REDACTED]
FXa inhibitor: Apixaban, 2.5 mg, twice daily	Site of Bleeding: ICH	
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 8 h 47 min	aXa level at Screening: 319.0 ng/mL	
Age: 9 [REDACTED] years	Gender: Female	Race: White
Relevant Medical History: Intraparenchymal hematoma of the brain, hemorrhagic stroke, intraparenchymal hemorrhage of brain, acute cerebellar hemorrhage, accelerated hypertension, hypothyroidism, atrial fibrillation and narcolepsy.		
Relevant Concomitant Medications: Coreg (carvedilol), Catapres (clonidine), Lasix (furosemide), Levothroid (levothyroxine), Prinivil (lisinopril), modafinil, potassium chloride and zolpidem.		

3.8 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: United States
Event: 死亡 (Fatal, Unrelated, DAY 35)		
Reason(s) for Narrative:	☒ [X] Death ☐ [] Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN1)		Date of First Dose: [REDACTED] 20 [REDACTED]
FXa inhibitor: Rivaroxaban, 20 mg, once daily	Site of Bleeding: GI and Urinary	
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 9 h 45 min	aXa level at Screening: 288.3 ng/mL	
Age: 7 [REDACTED] years	Gender: Male	Race: Black or African American
Relevant Medical History: Multiple bilateral pulmonary emboli ([REDACTED] 20 [REDACTED]), human immunodeficiency virus (HIV) disease, hypertension, anemia (last hemoglobin was 7.7 in [REDACTED]-20 [REDACTED]), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), pain disorder, fatigue, opioid dependence, neuropathy, chest pain, arthritis, esophagitis hiatal hernia, gastritis, duodenal ulcer and gastrointestinal (GI) bleeds. Previous procedures included an esophagogastroduodenoscopy ([REDACTED]-20 [REDACTED] and [REDACTED]-20 [REDACTED]). Historical drug included Zaroxolyn.		
Relevant Concomitant Medications: Xanax (alprazolam), Norvasc (amlodipine besylate), Combivent (ipratropium bromide, salbutamol sulfate), Reyataz (atazanavir sulfate), diclofenac sodium, Truvada (emtricitabine with tenofovir disoproxil fumarate), ferrous sulfate, Neurontin (gabapentin), Prinivil (lisinopril dihydrate), morphine (MSIR), Lovaza (omega-3 acid ethyl ester), Effexor (venlafaxine hydrochloride), Ventolin HFA (salbutamol sulfate), Norvir (ritonavir), Carafate (sucralfate), Incruse Ellipta inhaler (umeclidinium bromide), Hypotears (polyvinyl alcohol-ovidone).		

3.9 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: United States
Event: 高ナトリウム血症 (Moderate, Unrelated, DAY 1), 栄養障害 (Moderate, Unrelated, DAY 2), 細菌性髄膜炎 (Severe, Unrelated, DAY 8), 呼吸不全 (Severe, Unrelated, DAY 1), 敗血症 (Severe, Unrelated, DAY 1), 硬膜下蓄膿症 (Fatal, Unrelated, DAY 7)		
Reason(s) for Narrative:	☒ [X] Death ☐ [] Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN1)		Date of First Dose: [REDACTED] 20 [REDACTED]
FXa inhibitor: Rivaroxaban, 20 mg, once daily	Site of Bleeding: ICH	

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 15 h 11 min		aXa level at Screening: 308.1 ng/mL	
Age: 71 years	Gender: Male		Race: White
Relevant Medical History: Atrial fibrillation, hypertension, and prior tobacco use.			
Relevant Concomitant Medications: Antidepressant, PDE5 inhibitor (i.e. Viagra, Levitra, Cialis), potassium chloride, vitamin B complex, bisoprolol, hydrochlorothiazide, diazepam, Tambocor, tiotropium, telavancin, vancomycin, ceftriaxone, Zosyn, Avinza, Keppra, etomidate, lorazepam, phytonadine, propofol, rally pack in sodium chloride, rocuronium, acebutolol, NaCl, thiamine, albuterol, clonidine, famotidine, flecainide, rally pack, antibiotics, insulin, ampicillin, labetalol, Norvasc, fentanyl, atropine, clonidine, electrolytes, heparin, K-Phos Neutral, magnesium oxide, psyllium, senna, docusate, valium, atorvastatin.			

3.10 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: United States	
Event: 肺炎 (Severe, Unrelated, DAY 3), 呼吸不全 (Fatal, Unrelated, DAY 4), 尿閉 (Moderate, Unrelated, DAY 3)			
Reason(s) for Narrative:		☒ Death ☐ Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN1)		Date of First Dose: [REDACTED] 20 [REDACTED]	
FXa inhibitor: Apixaban, 5 mg, twice daily		Site of Bleeding: ICH	
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 8 h 28 min		aXa level at Screening: < 0.4 ng/mL	
Age: 7 [REDACTED] years	Gender: Female		Race: White
Relevant Medical History: Atrial fibrillation, hypertension and cancer.			
Relevant Concomitant Medications: Amiodarone, amitriptyline, atorvastatin, Azo cranberry (ascorbic acid, calcium phosphate, lactobacillus nos, vaccinium macrocarpon), carvedilol, lisinopril, minocycline, omeprazole, Percocet (oxycodone hydrochloride, oxycodone terephthalate, paracetamol), prednisone, primidone, sertraline, tramadol, nicardipine and oxygen.			

3.11 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: United States	
Event: 脑出血 (Severe, Unlikely, DAY 1), 呼吸不全 (Fatal, Unrelated, DAY 8), 心室性頻脈 (Moderate, Unlikely, DAY 1)			
Reason(s) for Narrative:		☒ Death ☐ Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN1)		Date of First Dose: [REDACTED] 20 [REDACTED]	
FXa inhibitor: Apixaban, 5 mg, twice daily		Site of Bleeding: ICH	
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 11 h 51 min		aXa level at Screening: 288.5 ng/mL	
Age: 7 [REDACTED] years	Gender: Female		Race: White
Relevant Medical History: Dizziness/vertigo, cerebrovascular accident (CVA) without paresis, hyperlipidemia, peripheral vascular disease (PVD), pacemaker, atherosclerosis, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), Gastroesophageal reflux disease (GERD), diverticulosis, breast cancer with chemotherapy (20 [REDACTED]), hypertension and atrial flutter.			

2.7.6 個々の試験のまとめ
 アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

Relevant Concomitant Medications: Pletal (cilostazol).

3.12 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: United States
Event: 動脈硬化症 (Fatal, Unlikely, DAY 33), 大腸出血 (Moderate, Unrelated, DAY 5)		
Reason(s) for Narrative:	☒ Death ☐ Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN2)		Date of First Dose: [REDACTED] 20 [REDACTED]
FXa inhibitor: Apixaban, 2.5 mg, twice daily	Site of Bleeding: GI and Urinary	
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 10 h 54 min	aXa level at Screening: 33.30 ng/mL	
Age: 9 [REDACTED] years	Gender: Male	Race: White
Relevant Medical History: Paroxysmal atrial fibrillation, prostate gland neoplasm malignant, deep vein thrombosis (DVT) of left upper extremity, right fractured humerus s/p fall in splint, right upper extremity edema, colonic diverticulosis with hemorrhage, depression, cellulitis of leg and arm, osteoarthritis, hyperlipidemia, irritable bowel syndrome, prostatic hyperplasia with urinary obstruction, low urinary tract infection (catheter), fungal dermatitis, and cholelithiasis.		
Relevant Concomitant Medications: Protonix (omeprazole) and ertraline.		

3.13 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: United States
Event: 急性腎不全 (Mild, Unrelated, DAY 20), 心房細動 (Moderate, Unrelated, DAY 3), 心房血栓症 (Life Threatening, Unrelated, DAY 21), 心室血栓症 (Life Threatening, Unrelated, DAY 21), 心原性ショック (Fatal, Unrelated, DAY 21), 胸部不快感 (Mild, Unrelated, DAY 13), 凝血異常 (Severe, Unrelated, DAY 19), 深部静脈血栓症 (Life Threatening, Unrelated, DAY 21), うつ病 (Mild, Unrelated, DAY 4), うつ病 (Severe, Unrelated, DAY 9), 呼吸困難 (Severe, Unrelated, DAY 9), 便失禁 (Mild, Unrelated, DAY 9), 血腫 (Moderate, Unrelated, DAY 2), 高血糖 (Moderate, Unrelated, DAY 19), 低カルシウム血症 (Moderate, Unrelated, DAY 19), 低カリウム血症 (Mild, Unrelated, DAY 19), 低ナトリウム血症 (Severe, Unrelated, DAY 19), 低血圧 (Moderate, Unrelated, DAY 19), 低血圧 (Mild, Unrelated, DAY 15), 低酸素症 (Mild, Unrelated, DAY 20), 虚血性肝炎 (Life Threatening, Unrelated, DAY 21), 白血球増加症 (Mild, Unrelated, DAY 6), 精神状態変化 (Mild, Unrelated, DAY 19), 代謝性アシドーシス (Moderate, Unrelated, DAY 20), ネフローゼ症候群 (Severe, Unrelated, DAY 9), 起坐呼吸 (Severe, Unrelated, DAY 9), 酸素飽和度低下 (Mild, Unrelated, DAY 1), 胸水 (Mild, Unrelated, DAY 21), 肺炎 (Severe, Unrelated, DAY 19), 肺塞栓症 (Life Threatening, Unrelated, DAY 20), 右室不全 (Life Threatening, Unrelated, DAY 21), 副鼻腔手術 (Mild, Unrelated, DAY 5), 自殺念慮 (Moderate, Unrelated, DAY 14), 失神 (Severe, Unrelated, DAY 19), 血小板減少症 (Mild, Unrelated, DAY 20), トランスアミナーゼ上昇 (Mild, Unrelated, DAY 6), 尿路感染 (Mild, Unrelated, DAY 1), 心室性頻脈 (Moderate, Unrelated, DAY 6)		
Reason(s) for Narrative:	☒ Death ☒ Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN1)		Date of First Dose: [REDACTED] 20 [REDACTED]
FXa inhibitor: Apixaban, 10 mg, twice daily	Site of Bleeding: Other non-visible	

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

	(retroperitoneal bleed)	
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 16 h 36 min		aXa level at Screening: Not available
Age: 8 years	Gender: Female	Race: White
Relevant Medical History: A transient ischemic attack (20), recent deep vein thrombosis at PICC line site (20), recent onset atrial fibrillation (20), hypertension, hyperlipidemia, new onset renal dysfunction (20) (nephrotic syndrome and mild change disease) and skin cancer.		
Relevant Concomitant Medications: Alpha-blockers, antidepressant, acetaminophen, DuoNeb (albuterol-ipratropium), cholecalciferol (vitamin D3), cyclosporine 0.05% ophthalmic solution, enoxaparin, levothyroxine, melatonin, nystatin, prednisone, tramadol, zinc sulfate, Loop, amlodipine, montelukast, multiple vitamin, omega 3 fish oil, atorvastatin, Insulin, Fentanyl, amiodarone, bisacodyl, methohexital, midazolam, ondansetron, senna-docusate, hydrocodone, pantoprazole, diltiazem, cyclosporine, Preparation H (phenylephrine-shark liver oil-mineral oil-petrolatum), polyethylene glycol, sodium chloride 3% nebulizer solution, Digitalis, Estrogen replacement, Ceftaroline, Gemifloxacin, cephtriaxone, sulfamethoxazole-trimethoprim, albumin, alteplase, calcium gluconate, cosyntropin, docusate sodium, heparin, midodrine, norepinephrine, phenazopyridine, potassium chloride, sodium chloride 0.9% infusion, sodium chloride 3% solution infusion, technetium Tc-99 m macroaggregated albumin, tizanidine, vasopressin, xenon Xe-133 gas.		

3.14 被験者 ID :

Patient Identifier:		Country: United States
Event: 急性肺水腫 (Severe, Unrelated, DAY 4), 低酸素症 (Life Threatening, Unrelated, DAY 4), 肺炎 (Fatal, Unrelated, DAY 4), 肺水腫 (Life Threatening, Unrelated, DAY 4), 敗血症性ショック (Life Threatening, Unrelated, DAY 13)		
Reason(s) for Narrative:		☒ Death ☐ Thrombotic Event
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN1)		Date of First Dose: 20
FXa inhibitor: Apixaban, 2.5 mg, twice daily		Site of Bleeding: GI bleed
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 19 h 00 min		aXa level at Screening: 101.1 ng/mL
Age: 8 years	Gender: Male	Race: White
Relevant Medical History: CABG surgery, atrial fibrillation, insulin-dependent diabetes mellitus, renal dysfunction, chronic anemia, prostate adenocarcinoma (status post radiation 19), multiple episodes of lower gastrointestinal bleeding over the last 20 years due to radiation proctitis, hypertension, left ventricular hypertrophy, acute kidney injury, 2-vessel coronary artery disease (CAD) renal artery sclerosis, myelodysplasia and stage III chronic kidney disease. Surgical history includes a permanent pacemaker (PPM) for syncope, CAD status post coronary artery bypass graft surgery with AV replacement (20), and abdominal aortic aneurysm with endovascular aortic repair (20).		
Relevant Concomitant Medications: Polymyxin, latanoprost, Combigan, tamsulosin, trazodone, insulin, esomeprazole, piperacillin, vancomycin, Loop, Nitrostat, Aspirin, DuoNeb, norepinephrine, potassium, Robitussin, Seroquel, Sublimaze.		

2.7.6 個々の試験のまとめ
アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

3.15 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: United States
Event: 無呼吸発作 (Severe, Unrelated, DAY 2), 心原性ショック (Fatal, Unrelated, DAY 17), 頭痛 (Severe, Unrelated, DAY 11)		
Reason(s) for Narrative:	☒ Death ☐ Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN1)		Date of First Dose: [REDACTED]-20[REDACTED]
FXa inhibitor: Apixaban, 2.5 mg, twice daily		Site of Bleeding: ICH
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 16 h 07 min		aXa level at Screening: 117.7 ng/mL
Age: 8[REDACTED] years	Gender: Female	Race: White
Relevant Medical History: Atrial fibrillation, congestive heart failure ([REDACTED]-20[REDACTED]), CABG surgery, hypertension, renal dysfunction, and peptic ulcer.		
Relevant Concomitant Medications: Nitrates, carvedilol, Loop, amiodarone, divalproic acid, paroxetine, gabapentin, nicardipine, levetiracetam, DuoNeb, levothyroxine, potassium chloride, pantoprazole, amlodipine, atropine, epinephrine, labetalol, norepinephrine, propofol.		

3.16 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: United States
Event: 急性心筋梗塞 (Life Threatening, Unrelated, DAY 2), 心停止 (Life Threatening, Unrelated, DAY 2)		
Reason(s) for Narrative:	☒ Death ☒ Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN1)		Date of First Dose: [REDACTED]-20[REDACTED]
FXa inhibitor: Apixaban, 2.5 mg, twice daily		Site of Bleeding: Muscular/Skeletal Non-Visible: Intra-articular
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 16 h 33 min		aXa level at Screening: 49.1 ng/mL
Age: 8[REDACTED] years	Gender: Female	Race: White
Relevant Medical History: MI, atrial fibrillation, Renal Failure and COPD, PE ([REDACTED]-20[REDACTED]), CHF ([REDACTED]-20[REDACTED]), hypertension, colon cancer, prior tobacco use.		
Relevant Concomitant Medications: Digitalis, lorazepam, metoclopramide, tiotropium, gabapentin, fentanyl, acetaminophen, aspirin, vasopressin, propofol, piperacillin, vancomycin, heparin, epoetin alfa, sevelamer, pantoprazole.		

3.17 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: United States
Event: 動脈硬化症 (Fatal, Unrelated, DAY 29)		
Reason(s) for Narrative:	☒ Death ☐ Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN1)		Date of First Dose: [REDACTED]-20[REDACTED]
FXa inhibitor: Rivaroxaban, 20 mg, once daily		Site of Bleeding: Other Non-Visible

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 11 h 45 min		aXa level at Screening: Not available	
Age: 7 years	Gender: Male		Race: White
Relevant Medical History: Small cell lung cancer and colon cancer (both over 10 years ago), chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and extensive coronary artery disease (CAD). He was not a surgical candidate for CAD and remained on medication management.			
Relevant Concomitant Medications: Sodium chloride, naloxone hydrochloride, pantoprazole sodium, acetaminophen, acetylcysteine, docusate sodium, formoterol fumarate/mometasone furoate, albuterol sulfate and ipratropium bromide, metoclopramide hydrochloride, gabapentin, escitalopram oxalate, polyethylene glycol (macrogol), atorvastatin calcium, lidocaine, warfarin sodium, oxycodone and acetaminophen, metoprolol tartrate, morphine sulfate and methylprednisolone sodium succinate.			

3.18 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: United States			
Event: うっ血性心不全 (Fatal, Unrelated, DAY 12)					
Reason(s) for Narrative:		☒ Death ☐ Thrombotic Event			
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN1)		Date of First Dose: [REDACTED] 20 [REDACTED]			
FXa inhibitor: Apixaban, 2.5 mg, twice daily		Site of Bleeding: GI and Urinary			
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 19 h 07 min		aXa level at Screening: 36.3 ng/mL			
Age: 9 [REDACTED] years		Gender: Male		Race: White	
Relevant Medical History: Atrial fibrillation, congestive heart failure, hypertension, renal dysfunction, chronic anemia, and bleeding.					
Relevant Concomitant Medications: Ipratropium bromide/albuterol sulfate, amiodarone hydrochloride, atorvastatin calcium, bumetanide, ceftriaxone sodium, furosemide, haloperidol lactate, insulin, metoprolol succinate, pantoprazole sodium, sodium chloride, sucralfate and oxygen.					

3.19 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: United States	
Event: 遠隔転移を伴う前立腺癌 (Fatal, Unlikely, DAY 1)			
Reason(s) for Narrative:		[X] Death	
		[] Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN2)			Date of First Dose: [REDACTED] 20 [REDACTED]
FXa inhibitor: Apixaban, 5 mg, twice daily		Site of Bleeding: GI and Urinary	
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 14 h 36 min		aXa level at Screening: 212.1 ng/mL	
Age: 8 [REDACTED] years	Gender: Male		Race: White
Relevant Medical History: Fall with hip fracture about 1.5 months prior to study entry, prostate cancer diagnosed in 20 [REDACTED] with metastasis to lung and bone, atrial fibrillation for which he was prescribed Eliquis (apixaban), heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF), dihydrolipoamide dehydrogenase deficiency (DLD), coronary artery disease (CAD), hypothyroidism, dementia, hypertension, and iron deficiency (anemia). The patient was an ex-smoker.			

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

Relevant Concomitant Medications: Amiodarone, folic acid, levothyroxine, melatonin, miconazole topical, tamsulosin, digitalis, morphine, pantoprazole, and metoprolol.

3.20 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: United States
Event: 敗血症性ショック (Fatal, Unrelated, DAY 22), 血尿 (Moderate, Possible, DAY 3), 脳室内出血 (Mild, Unrelated, DAY 1), 尿閉 (Mild, Unlikely, DAY 4)		
Reason(s) for Narrative:	☒ Death ☐ Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN1)		Date of First Dose: [REDACTED] 20[REDACTED]
FXa inhibitor: Apixaban, 2.5 mg, twice daily	Site of Bleeding: ICH	
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 17 h 20 min	aXa level at Screening: Not available	
Age: 8[REDACTED] years	Gender: Male	Race: American Indian or Alaska Native
Relevant Medical History: Atrial fibrillation, diabetes, renal dysfunction, chronic anemia, GI angiodysplasia, peptic ulcer, diverticulitis, inflammatory bowel disease, helicobacter pylori, prostate cancer and bleeding (Barretts).		
Relevant Concomitant Medications: Esomeprazole, metoprolol, amoxicillin.		

3.21 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: Belgium
Event: 虚血性脳卒中 (Fatal, Unlikely, DAY 12)		
Reason(s) for Narrative:	☒ Death ☒ Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN2)		Date of First Dose: [REDACTED] 20[REDACTED]
FXa inhibitor: Rivaroxaban, 20 mg, once daily	Site of Bleeding: ICH	
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 9 h 50 min	aXa level at Screening: 383.4 ng/mL	
Age: 8[REDACTED] years	Gender: Male	Race: White
Relevant Medical History: Myocardial Infarction, CABG Surgery, Severe Peripheral Vascular Disease, Atrial Fibrillation, Angina Stable, Hypertension, Hyperlipidemia and Renal Dysfunction.		
Relevant Concomitant Medications: Cholinesterase inhibitor, ibuprofen, nebivolol, atorvastatin, and nicardipine.		

3.22 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: Belgium
Event: 気道感染 (Fatal, Unrelated, DAY 2)		
Reason(s) for Narrative:	☒ Death ☐ Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN1)		Date of First Dose: [REDACTED] 20[REDACTED]

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

FXa inhibitor: Apixaban, 5 mg, twice daily		Site of Bleeding: ICH
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 6 h 25 min		aXa level at Screening: 262.6 ng/mL
Age: 8 years	Gender: Male	Race: White
Relevant Medical History: An intracerebral hemorrhage, benign prostatic hyperplasia (BPH), vasectomy, rectal fistula, diabetes, glaucoma in the right eye, polymyalgia rheumatica, mild pancytopenia, myelodysplastic syndrome (MDS), carpal tunnel release, cerebrovascular accident (CVA) with diplopia, pyogenic granuloma nail fold, hemodynamically significant degenerative aortic valve disease and minimal myocardial infarction (MI), and chronic myelomonocytic leukemia (CMML, evolved from MDS). Past procedures included aortic valve replacement and mitral valve replacement which were complicated by postoperative ventricular fibrillation (VF).		
Relevant Concomitant Medications: Metoprolol, nicardipine, amlodipine, perindopril, Furose (furosemide), Parac (paracetamol), pantoprazole, insulin, Duovent (fenoterol hydrobromide, ipratropium bromide), Konakion (phytomenadione), Dipidolor (piritramide), thiamine, Phenergan (promethazine), Duotrav (timolol maleate, travoprost), Duratears (dextran 70, hypromellose), Haldol (haloperidol), Cernevit multivitamin, vitamin C, Addaven (lorazepam), folic acid, Blephagel (ethylene glycol, polyvinyl alcohol, propylene glycol, sodium borate) and Ultra K (potassium gluconate).		

3.23 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: Belgium
Event: 全身健康状態低下 (Fatal, Unrelated, DAY 16)		
Reason(s) for Narrative:	☒ Death ☐ Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN1)		Date of First Dose: [REDACTED] 20 [REDACTED]
FXa inhibitor: Rivaroxaban, 20 mg, once daily		Site of Bleeding: ICH
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 17 h 40 min		aXa level at Screening: 99.8 ng/mL
Age: 8 years	Gender: Female	Race: White
Relevant Medical History: Atrial fibrillation.		
Relevant Concomitant Medications: Bisoprolol lercanidipine, valsartan, and naproxen.		

3.24 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: Belgium
Event: 全身健康状態低下 (Severe, Unlikely, DAY 25), 尿路感染 (Moderate, Unlikely, DAY 8)		
Reason(s) for Narrative:	☒ Death ☐ Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN1)		Date of First Dose: [REDACTED] 20 [REDACTED]
FXa inhibitor: Rivaroxaban, 15 mg, once daily		Site of Bleeding: ICH
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 7 h 22 min		aXa level at Screening: 266.1 ng/mL
Age: 8 years	Gender: Female	Race: White
Relevant Medical History: Vascular dementia (Mini-Mental State (MMS) was at 20/30 in 20 [REDACTED], frontal		

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

dysexecutive syndrome), atrial fibrillation, hypertension, ischemic colitis, hypothyroidism, stenosis of the lumbar spine affecting L3L4L5, chronic lumbar pain caused by facet joint syndrome and neck pain from osteoarthritis. Surgical history included placement of pacemaker, right total hip prosthesis, bilateral total knee prosthesis, left total hip prosthesis and hysterectomy.

Relevant Concomitant Medications: L-thyroxine (levothyroxine), valsartan, Cordarone (amiodarone hydrochloride), Isoten (bisoprolol fumarate), and Amlor (amlodipine besilate).

3.25 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: Belgium
Event: 心不全 (Life Threatening, Unrelated, DAY 12)		
Reason(s) for Narrative:		☒ Death ☐ Thrombotic Event
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN1)		Date of First Dose: [REDACTED] 20 [REDACTED]
FXa inhibitor: Rivaroxaban, 15 mg, once daily		Site of Bleeding: Non-Visible
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 17 h 48 min		aXa level at Screening: 198.3 ng/mL
Age: 9 [REDACTED] years	Gender: Male	Race: White
Relevant Medical History: Stroke, atrial fibrillation, heart failure, and hypertension.		
Relevant Concomitant Medications: Nebivolol, lisinopril, furosemide, Pantomed (dexpanthenol), L-thyroxine (levothyroxine) and morphine.		

3.26 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: Germany
Event: 急性心筋梗塞 (Life Threatening, Unrelated, DAY 1), 出血性ショック (Fatal, Unrelated, DAY 3)		
Reason(s) for Narrative:		☒ Death ☒ Thrombotic Event
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN1)		Date of First Dose: [REDACTED] 20 [REDACTED]
FXa inhibitor: Rivaroxaban, 20 mg, once daily		Site of Bleeding: GI and Urinary
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 11 h 06 min		aXa level at Screening: 309.4 ng/mL
Age: 6 [REDACTED] years	Gender: Male	Race: White
Relevant Medical History: Myocardial infarction, severe peripheral vascular disease, atrial fibrillation, congestive heart failure, hypertension, diabetes, and renal dysfunction.		
Relevant Concomitant Medications: Insulin, metoprolol, ramipril, aspirin, clopidogrel, hydrochlorothiazide, torasemide, and metformin.		

3.27 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: Germany
Event: 硬膜下血腫 (Life Threatening, Unrelated, DAY 3), 気管切開部位感染 (Fatal, Unrelated, DAY 21), リンパ節症 (Severe, Unrelated, DAY 21)		
Reason(s) for Narrative:		☒ Death

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

			☐ Thrombotic Event		
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN2)				Date of First Dose: 20	
FXa inhibitor: Apixaban, 2.5 mg, twice daily			Site of Bleeding: ICH		
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 4 h 20 min			aXa level at Screening: 82.0 ng/mL		
Age: 8 years		Gender: Female		Race: White	
Relevant Medical History: Not provided.					
Relevant Concomitant Medications: Not provided.					

3.28 被験者 ID :

Patient Identifier:			Country: Germany		
Event: 多臓器不全 (Fatal, Unrelated, DAY 3)					
Reason(s) for Narrative:			☒ Death ☐ Thrombotic Event		
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN2)				Date of First Dose: 20	
FXa inhibitor: Edoxaban, 30 mg, once daily			Site of Bleeding: GI		
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 9 h 27 min			aXa level at Screening: 580.4 ng/mL		
Age: 8 years		Gender: Female		Race: White	
Relevant Medical History: Acute decompensation of chronic cardiac insufficiency with ischemic heart disease, status post MitraClip procedure, status post pacemaker insertion, coronary artery disease, status post percutaneous coronary intervention (PCI) in the left anterior descending, permanent atrial fibrillation, arterial hypertension, hyperlipidemia and chronic kidney disease (stage III).					
Relevant Concomitant Medications: Lixiana (edoxaban), metoprolol, Delix (ramipril), Xipamid (xipamide), Torasemid (torasemide) and vitamin B12.					

3.29 被験者 ID :

Patient Identifier:			Country: Germany		
Event: 膀胱癌 (Fatal, Unrelated, DAY 22)					
Reason(s) for Narrative:			☒ Death ☐ Thrombotic Event		
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN2)				Date of First Dose: 20	
FXa inhibitor: Apixaban, 2.5 mg, twice daily			Site of Bleeding: GI		
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 13 h 4 min			aXa level at Screening: 132.6 ng/mL		
Age: 7 years		Gender: Male		Race: White	
Relevant Medical History: Stable and unstable angina, atrial fibrillation, bleeding, coronary artery bypass grafting surgery, chronic anemia, congestive heart failure, diabetes, disseminated intravascular coagulation, diverticulitis, gastrointestinal angiodysplasia, Helicobacter pylori, hyperlipidemia, hypertension, inflammatory bowel disease, peptic ulcer, renal dysfunction, severe peripheral vascular disease, stroke, transient ischemic attack, venous thromboembolism: deep vein thrombosis, venous thromboembolism: pulmonary embolism, non-ST-elevation myocardial infarction, coronary percutaneous transluminal coronary					

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

angioplasty/atherectomy/percutaneous coronary intervention, pancreatic tail carcinoma, pulmonary embolism, status post gastrointestinal hemorrhage, chronic renal failure, liver failure with coagulation compromise, pneumonia, clear cell left kidney carcinoma with nephrectomy, varicose veins both legs, car accident years ago, right eye replacement, and nicotine abuse.

Relevant Concomitant Medications: Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, valsartan, alpha-blockers, heparin, anti-coagulation, acetylsalicylic acid (aspirin), anti-platelet, clopidogrel, bacitracin, piperacillin, antibiotics, tacobactam, antidepressant, beta blockers, bisphosphonates, channel blockers, cholinesterase inhibitor, sterofundin, cyclooxygenase-2 inhibitor, digitalis, diuretics, estrogen replacement, apixaban, fibrates, insulin, nonsteroidal anti-inflammatory agents, nitrates, opioids, oral hypoglycemics, Ezetrol, Pantozol, valsartan, phosphodiesterase type 5 inhibitor, acetaminophen, pain reliever/anti-inflammatory, pantoprazole, proton pump inhibitors, statins, and atorvastatin.

3.30 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: Germany
Event: 激越 (Mild, Unrelated, DAY 2), 心房粗動 (Severe, Unrelated, DAY 17), 心不全 (Life Threatening, Unrelated, DAY 23), メレナ (Mild, Unrelated, DAY 2), 悪心 (Mild, Unrelated, DAY 23)		
Reason(s) for Narrative:	☒ Death ☐ Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 800 mg bolus + 960 mg IV (GEN1)		Date of First Dose: [REDACTED] 20 [REDACTED]
FXa inhibitor: Enoxaparin, 60 mg, twice daily		Site of Bleeding: ICH
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 8 h 50 min		aXa level at Screening: 1.02 IU/mL
Age: 5 [REDACTED] years	Gender: Male	Race: White
Relevant Medical History: Diabetes mellitus, mechanical aortic valve and mitral valves because of endocarditis, coronary heart disease, use of CRT-D device (Cardiac resynchronization therapy), atherosclerosis, epilepsy, chronic renal insufficiency with substitution of renal pelvis, benign enlargement of the prostate and hypertension.		
Relevant Concomitant Medications: ASS (acetylsalicylic acid), simvastatin, Timonil (carbamazepine), Diovan (valsartan) and Amaryl (glimepiride).		

3.31 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: Germany
Event: 高血糖 (Mild, Unrelated, DAY 1), 低カリウム血症 (Mild, Unrelated, DAY 1), 便秘 (Mild, Unrelated, DAY 4), アカシジア (Mild, Unrelated, DAY 2), 出血 (Mild, Unrelated, DAY 1), 浮腫 (Mild, Unrelated, DAY 2), 発熱 (Mild, Unrelated, DAY 1), 肺炎 (Mild, Unrelated, DAY 1), 心突然死 (Fatal, Unrelated, DAY 20), 痙攣発作 (Mild, Unrelated, DAY 18),		
Reason(s) for Narrative:	☒ Death ☐ Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN2)		Date of First Dose: [REDACTED] 20 [REDACTED]
FXa inhibitor: Apixaban, 2.5 mg, twice daily		Site of Bleeding: ICH Intracerebral
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 17 h 20 min		aXa level at Screening: 88.7 ng/mL

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

Age: 8 years	Gender: Female	Race: White
Relevant Medical History: Age-related macular degeneration, stable and unstable angina, arterial hypertension, atrial fibrillation, bleeding, cancer, chronic anemia, chronic pain syndrome, congestive heart failure, coronary artery bypass graft surgery, coronary percutaneous transluminal coronary angioplasty/atherectomy/percutaneous coronary intervention, diabetes, disseminated intravascular coagulation, diverticulitis, epilepsy, fecal incontinence, gastrointestinal angiodysplasia, Helicobacter pylori, hyperlipidemia, hypertension, hyperuricemia, inflammatory bowel disease, myocardial infarction, peptic ulcer, renal dysfunction, severe peripheral vascular disease, social circumstances of being a permanent resident in a nursing home, status post pelvic ring fracture with difference in the leg circumference (right greater than left), stroke, transient ischemic attack, urinary incontinence, vascular dementia, venous thromboembolism: deep vein thrombosis, and venous thromboembolism: pulmonary embolism.		
Relevant Concomitant Medications: Urapidil, angiotensin-converting enzyme inhibitors, Micardis Plus (hydrochlorothiazide/telmisartan), hydrochlorothiazide, telmisartan, angiotensin II receptor blockers, alpha blockers, enoxaparin, anticoagulation, antiplatelet, antibiotics, antidepressant, beta blockers, bisoprolol, bisphosphonates, Adalat, amlodipine, calcium channel blockers, cholinesterase inhibitor, Ringer's solution, cyclooxygenase-2 inhibitor, digitalis, hydrochlorothiazide, diuretics, estrogen replacement, apixaban (Eliquis), fibrates, insulin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, nitrates, Tilicomp (naloxone hydrochloride/tilidine hydrochloride), opioids, oral hypoglycemics, allopurinol, potassium chloride, levetiracetam, lorazepam, dihydralazine, metamizole, naloxone, phosphodiesterase type 5 inhibitors, paracetamol, proton pump inhibitors, statins, and simvastatin.		

3.32 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: Germany	
Event: 肺炎 (Fatal, Unrelated, DAY 12)			
Reason(s) for Narrative:		☒ Death ☐ Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN2)		Date of First Dose: [REDACTED] 20 [REDACTED]	
FXa inhibitor: Apixaban, 5 mg, twice daily		Site of Bleeding: ICH	
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 13 h		aXa level at Screening: 298.1 ng/mL	
Age: 8 [REDACTED] years	Gender: Male		Race: White
Relevant Medical History: Stroke, CABG surgery, atrial fibrillation, hypertension and diabetes.			
Relevant Concomitant Medications: Bisoprolol, amiodipine, simvastatin, enalapril, torasemide and kalinor.			

3.33 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]	Country: Germany
Event: 心不全 (Fatal, Unrelated, DAY 14), 電解質失調 (Mild, Unrelated, DAY 10), てんかん (Moderate, Unrelated, DAY 9), 高血圧 (Moderate, Unrelated, DAY 1), 悪心 (Mild, Unrelated, DAY 3), 酸素飽和度低下 (Moderate, Unrelated, DAY 3), 誤嚥性肺炎 (Mild, Unrelated, DAY 13), 腎不全 (Mild, Unrelated, DAY 11)	
Reason(s) for Narrative:	☒ Death

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

☐ Thrombotic Event		
Study Medication: Andexanet 800 mg bolus + 960 mg IV (GEN2)		Date of First Dose: 20
FXa inhibitor: Apixaban, 5 mg, twice daily		Site of Bleeding: ICH
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 5 h 46 min		aXa level at Screening: 144.5 ng/mL
Age: 9 years	Gender: Female	Race: White
Relevant Medical History: Transient ischemic attack, known cardiomyopathy, atrial fibrillation and hypertension.		
Relevant Concomitant Medications: Nexium (esomeprazole magnesium), metoprolol, candesartan, Kalinor (potassium chloride), amlodipine, furosemide, Novalgin (caffeine, paracetamol, propyphenazone), Calcium D3 (calcium bicarbonate/ colecalciferol), Movicol (macrogol/potassium chloride/sodium bicarbonate/sodium chloride), spironolactone, and Keppra (levetiracetam).		

3.34 被験者 ID :

Patient Identifier:		Country: Germany
Event: 呼吸性アシドーシス (Life Threatening, Unrelated, DAY 2), 右室不全 (Fatal, Unrelated, DAY 10)		
Reason(s) for Narrative:	☒ Death ☐ Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN2)		Date of First Dose: 20
FXa inhibitor: Apixaban, 5 mg, twice daily		Site of Bleeding: GI and Urinary
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 17 h 50 min		aXa level at Screening: 153.5 ng/mL
Age: 8 years	Gender: Female	Race: White
Relevant Medical History: Atrial fibrillation, tricuspid insufficiency with right heart failure, hypertension, intracranial bleeding in 20.		
Relevant Concomitant Medications: Bisoprolol, amlodipine, furosemide, xipamide, melperone, and spironolactone.		

3.35 被験者 ID :

Patient Identifier:		Country: Germany
Event: 徐脈 (Severe, Possible, DAY 1), 心停止 (Fatal, Unrelated, DAY 1), 低血圧 (Severe, Possible, DAY 1)		
Reason(s) for Narrative:	☒ Death ☐ Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN2)		Date of First Dose: 20
FXa inhibitor: Apixaban, 2.5 mg, twice daily		Site of Bleeding: ICH Intracerebral
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 5 h 5 min		aXa level at Screening: 73.6 ng/mL
Age: 9 years	Gender: Female	Race: White
Relevant Medical History: Stable and unstable angina, bleeding, coronary artery bypass grafting surgery, cancer, chronic anemia, coronary percutaneous transluminal coronary angioplasty/atherectomy/percutaneous coronary intervention, diabetes, disseminated intravascular coagulation, diverticulitis, gastrointestinal		

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

angiodysplasia, Helicobacter pylori, hyperlipidemia, arterial hypertension, inflammatory bowel disease, myocardial infarction, peptic ulcer, renal dysfunction, severe peripheral vascular disease, stroke, transient ischemic attack, venous thromboembolism: deep vein thrombosis, venous thromboembolism: pulmonary embolism, atrial fibrillation, congestive heart failure, atherosclerosis, dementia, chronic venous insufficiency, hypothyreosis, and heart failure with history of decompensation.

Relevant Concomitant Medications: Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, valsartan, alpha blockers, anticoagulation, antiplatelet, antibiotics, antidepressant, beta blockers, bisoprolol, bisphosphonates, calcium channel blockers, cholinesterase inhibitor, cyclooxygenase-2 inhibitor, digitalis, diuretics, torasemide, estrogen replacement, apixaban, fibrates, insulin, nonsteroidal anti-inflammatory agents, nitrates, opioids, oral hypoglycemics, glycerol trinitrates, ondansetron, urapidil, magnesium, potassium, levothyroxine, metamizole, vitamin B12 (cyanocobalamin), phosphodiesterase type 5 inhibitor, pain reliever/anti-inflammatory, proton pump inhibitors, statins, atorvastatin, and citalopram.

3.36 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: Germany
Event: 頭蓋内出血 (Fatal, Unrelated, DAY 1)		
Reason(s) for Narrative:	☒ Death ☐ Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN2)		Date of First Dose: [REDACTED] 20[REDACTED]
FXa inhibitor: Apixaban, 2.5 mg, twice daily		Site of Bleeding: ICH Intracerebral
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 5 h 58 min		aXa level at Screening: 81.1 ng/mL
Age: 9[REDACTED] years	Gender: Female	Race: White
Relevant Medical History: Stable and unstable angina, bleeding, coronary artery bypass graft surgery, cancer, chronic anemia, coronary percutaneous transluminal coronary angioplasty/atherectomy/percutaneous coronary intervention, diabetes, disseminated intravascular coagulation, diverticulitis, gastrointestinal angiodysplasia, Helicobacter pylori, hyperlipidemia, hypertension, inflammatory bowel disease, myocardial infarction, peptic ulcer, renal dysfunction, severe peripheral vascular disease, stroke, transient ischemic attack, venous thromboembolism: deep vein thrombosis, venous thromboembolism: pulmonary embolism, atrial fibrillation, congestive heart failure, cardiac decompensation, and ventricular heart failure.		
Relevant Concomitant Medications: Angiotensin-converting enzyme inhibitor, enalapril, angiotensin receptor blockers, alpha-blockers, anti-coagulation, anti-platelet, antibiotics, antidepressant, beta blockers, metoprolol, bisphosphonates, calcium channel blockers, cholinesterase inhibitor, normal saline, Jonosteril, cyclooxygenase-2 inhibitor, digitalis, diuretics, torasemide, estrogen replacement, apixaban, fibrates, insulin, metamizole, nitrates, morphine sulfate, opioids, oral hypoglycemics, dopamine, Dekristol (cholecalciferol), digitoxin, folic acid, oxycodone, pantoprazole, zolpidem, phosphodiesterase type-5 inhibitor, pain reliever/anti-inflammatory, proton pump inhibitors, statins, and Digimerck (digoxin).		

3.37 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: Germany
Event: 心房血栓症 (Severe, Possible, DAY 7), 敗血症 (Fatal, Unrelated, DAY 22), 胸水 (Moderate,		

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

Unrelated, DAY 4), 膀胱炎 (Mild, Unrelated, DAY 2), 肺炎 (Moderate, Unrelated, DAY 4), 低アルブミン血症 (Mild, Unrelated, DAY 4), 胆嚢炎 (Mild, Unrelated, DAY 6), 大腸炎 (Mild, Unrelated, DAY 6), 腎動脈狭窄症 (Mild, Unrelated, DAY 6), 大動脈瘤 (Mild, Unrelated, DAY 6)		
Reason(s) for Narrative:		☒ Death ☐ Thrombotic Event
Study Medication: Andexanet 800 mg bolus + 960 mg IV (GEN2)		Date of First Dose: 20
FXa inhibitor: Rivaroxaban, 15 mg, once daily		Site of Bleeding: ICH Intracerebral
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 7 h 31 min		aXa level at Screening: 286.6 ng/mL
Age: 8 years	Gender: Male	Race: White
Relevant Medical History: Stable and unstable angina, atrial fibrillation, bleeding, coronary artery bypass graft surgery, cancer, chronic anemia, congestive heart failure, coronary percutaneous transluminal coronary angioplasty/atherectomy/percutaneous coronary intervention, diabetes, disseminated intravascular coagulation, diverticulitis, gastrointestinal angiodysplasia, Helicobacter pylori, hyperlipidemia, hypertension, inflammatory bowel disease, Non ST segment elevation myocardial infarction, peptic ulcer, renal dysfunction, severe peripheral vascular disease, stroke, transient ischemic attack, venous thromboembolism: deep vein thrombosis, venous thromboembolism: pulmonary embolism, 3-vessel coronary heart disease, acute-on-chronic renal failure, chronic kidney insufficiency, status post pancytopenia (during methotrexate/azathioprine therapy), dementia, pemphigus vulgaris, basal pneumonia (bilateral), urinary tract infection with Citrobacter koseri, delirium, and status post herpes zoster.		
Relevant Concomitant Medications: Ramipril, angiotensin II receptor blockers, alpha-blockers, anti-coagulation, heparin, anti-platelet, amoxicillin, ceftriaxone, metronidazole, piperacillin, tazobactam, antibiotics, antidepressant, beta blockers, metoprolol, bisphosphonates, calcium channel blockers, cholinesterase inhibitor, normal saline, Jonosteril, cyclooxygenase-2 inhibitor, digitalis, Torem (torasemide), diuretics, estrogen replacement, rivaroxaban, fibrates, insulin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, nitrates, piritramid, oral hypoglycemics, ionosteril, metamizole, Risperal (risperidone), tamsulosin, L-thyroxine, morphine, prednisolone, Sterofundin, tamsulosin, memantine, pantoprazole, phosphodiesterase type 5 inhibitor, acetaminophen, pain reliever/anti-inflammatory, Pantozol (pantoprazole sodium sesquihydrate), proton pump inhibitor, simvastatin, and statins.		

3.38 被験者 ID :

Patient Identifier:		Country: Germany
Event: 肺炎 (Life Threatening, Unrelated, DAY 2), 遠隔転移を伴う肺癌 (Severe, Unrelated, DAY 2), 多臓器不全 (Fatal, Unrelated, DAY 7)		
Reason(s) for Narrative:		☒ Death ☐ Thrombotic Event
Study Medication: Andexanet 800 mg bolus + 960 mg IV (GEN2)		Date of First Dose: 20
FXa inhibitor: Edoxaban, 60 mg, once daily		Site of Bleeding: ICH Intracerebral
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 4 h 26 min		aXa level at Screening: 196.8 ng/mL
Age: 8 years	Gender: Male	Race: White
Relevant Medical History: Stable and unstable angina, bleeding, coronary artery bypass grafting surgery,		

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

chronic anemia, congestive heart failure, coronary percutaneous transluminal coronary angioplasty/atherectomy/percutaneous coronary intervention, diabetes, disseminated intravascular coagulation, diverticulitis, gastrointestinal angiodysplasia, Helicobacter pylori, hyperlipidemia, arterial hypertension, inflammatory bowel disease, status post myocardial infarction, peptic ulcer, prostate cancer, renal dysfunction, severe peripheral vascular disease, transitory ischemic attacks in vertebrobasilar flow area, venous thromboembolism: deep vein thrombosis, venous thromboembolism: pulmonary embolism, stroke, Gleason 7 with radiotherapy, status post resection of various basal cell carcinomas of the face, paramedian pons infarction on the left with unclear onset, coronary heart disease, intermittent atrial fibrillation, status post corticonuclear cataract, and presumably lung cancer (unknown at time of enrollment).

Relevant Concomitant Medications: Ramipril, angiotensin-converting enzyme inhibitor, angiotensin II receptor blocker, alpha blockers, heparin, anticoagulation, antiplatelet, piperacillin, tazobactam, antibiotics, antidepressant, beta blockers, bisphosphonates, calcium channel blockers, cholinesterase inhibitor, Jonosteril, normal saline, cyclooxygenase-2 inhibitor, digitalis, diuretics, estrogen replacement, edoxaban, fibrates, insulin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, nitrates, opioids, oral hypoglycemics, metamizole, urapidil, human albumin, levomepromazine, mirtazapine, sodium picosulfate, Perazin neuraxpharm (perazine dimalonate), risperidone, omeprazole, mirtazapine, phosphodiesterase type 5 inhibitor, pain reliever/anti-inflammatory, pantoprazole, proton pump inhibitors, atorvastatin, statins, clonidine (Catapresan), and lorazepam.

3.39 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: Germany
Event: 脳ヘルニア (Fatal, Unrelated, DAY 15), 腎クレアチニン・クリアランス (Mild, Unrelated, DAY 2), 嘔吐 (Moderate, Unlikely, DAY 1)		
Reason(s) for Narrative:		☒ Death ☐ Thrombotic Event
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN2)		Date of First Dose: [REDACTED] 20 [REDACTED]
FXa inhibitor: Apixaban, 2.5 mg, twice daily		Site of Bleeding: ICH
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 12 h 54 min		aXa level at Screening: 65.0 ng/mL
Age: 8 [REDACTED] years	Gender: Female	Race: White
Relevant Medical History: Atrial fibrillation, hypertension, and hyperlipidemia.		
Relevant Concomitant Medications: Bisoprolol, fluvastatin, ramipril and metamizol.		

3.40 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: Germany
Event: 嘔吐 (Mild, Unlikely, DAY 1), トロポニン I 増加 (Moderate, Possible, DAY 2), 譫妄 (Moderate, Unlikely, DAY 2), 肺感染 (Moderate, Unlikely, DAY 3), 敗血症 (Fatal, Unlikely, DAY 16), 急性腹症 (Life Threatening, Unlikely, DAY 16)		
Reason(s) for Narrative:		☒ Death ☐ Thrombotic Event
Study Medication: Andexanet 800 mg bolus + 960 mg IV (GEN2)		Date of First Dose: [REDACTED] 20 [REDACTED]
FXa inhibitor: Rivaroxaban, 20 mg, once daily		Site of Bleeding: ICH Intracerebral

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 7 h 25 min		aXa level at Screening: 269.1 ng/mL	
Age: 7 years	Gender: Male		Race: White
Relevant Medical History: Stable and unstable angina, paroxysmal atrial fibrillation, bleeding, coronary artery bypass graft surgery, cancer, chronic anemia, congestive heart failure, diabetes, disseminated intravascular coagulation, diverticulitis, GI angiodysplasia, Helicobacter pylori, hyperlipidemia, hypertension, inflammatory bowel disease, myocardial infarction, peptic ulcer, renal dysfunction, severe peripheral vascular disease, stroke, transient ischemic attack, venous thromboembolism: deep vein thrombosis, venous thromboembolism: pulmonary embolism, coronary percutaneous transluminal coronary angioplasty/atherectomy/percutaneous coronary intervention, arterial hypertension, bradycardia-tachycardia syndrome, pacemaker implantation, cardiac catheterization, revealing ostial stenosis of a small diagonal branch, hemorrhagic gastritis, hiatus hernia, cholecystectomy, stenosis of the cecum and ascending colon, sigmoid diverticulitis, stenosis at the origins of the renal arteries bilaterally, heart failure with dyspnea on exertion, chronic obstructive pulmonary disease, coronary angiography, carotid plaques bilaterally, convulsive syncope (DD seizure), polypectomy in rectum, transurethral resection of the prostate, tonsillectomy, appendectomy, depression, chronic pain syndrome of the spinal column, and kyphoplasty TS 8-LS 5.			
Relevant Concomitant Medications: Angiotensin-converting enzyme inhibitors, valsartan, angiotensin II receptor blockers, alpha-blockers, enoxaparin, anti-coagulation, anti-platelet, ampicillin, sulbactam, antibiotics, antidepressant, bisoprolol, beta blockers, bisphosphonates, calcium channel blockers, nitrendipine, cholinesterase inhibitor, Ringer’s solution, cyclooxygenase-2 inhibitor, digitalis, hydrochlorothiazide, diuretics, estrogen replacement, rivaroxaban, fibrates, insulin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, ibuprofen, nitrates, opioids, oral hypoglycemics, Anoro (umeclidinium bromide/vilanterol trifenate), Calcivit D (calcium carbonate/colecalciferol), risperidone, Torem (torasemide), salbutamol, Novaminsulfon (metamizole), PDE5 inhibitor, pain reliever/anti-inflammatory, proton pump inhibitors, statins, amitriptylin, and urapidil.			

3.41 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: Germany	
Event: 下腹部痛 (Mild, Unrelated, DAY 2), 不眠症 (Mild, Unrelated, DAY 2), 発熱 (Mild, Unrelated, DAY 3), 肺感染 (Moderate, Unrelated, DAY 4), 誤嚥性肺炎 (Fatal, Unrelated, DAY 17), てんかん (Moderate, Unrelated, DAY 18)			
Reason(s) for Narrative:		☒ Death ☐ Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN2)		Date of First Dose: [REDACTED] 20[REDACTED]	
FXa inhibitor: Rivaroxaban, 15 mg, once daily		Site of Bleeding: ICH Intracerebral	
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 12 h 35 min		aXa level at Screening: 212.5 ng/mL	
Age: 9[REDACTED] years	Gender: Male		Race: White
Relevant Medical History: Stable and unstable angina, bleeding, coronary artery bypass graft surgery, cancer, chronic anemia, coronary percutaneous transluminal coronary angioplasty/atherectomy/percutaneous coronary intervention, type 2 diabetes mellitus, disseminated intravascular coagulation, diverticulitis, gastrointestinal angiodysplasia, Helicobacter pylori, hyperlipidemia, arterial hypertension, inflammatory bowel disease, myocardial infarction, peptic ulcer, renal dysfunction, severe peripheral vascular disease, stroke, transient			

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

ischemic attack, venous thromboembolism: deep vein thrombosis, venous thromboembolism: pulmonary embolism, atrial fibrillation, congestive heart failure, mixed subcortical vascular dementia, right hemiparesis, global aphasia, dysphagia, indwelling bladder catheter, systemic epilepsy, atherosclerotic heart disease, triple vessel disease, hypothyroidism, hypercholesterolemia and dysarthria.

Relevant Concomitant Medications: Angiotensin-converting enzyme inhibitor, candesartan, alpha blockers, anti-coagulation, enoxaparin, anti-platelet, antibiotics, ampicillin, piperacillin, antidepressant, metoprolol, bisphosphonates, lercanidipine, calcium channel blockers, cholinesterase inhibitor, normal saline, cyclooxygenase-2 inhibitor, digitalis, torasemide, estrogen replacement, Xarelto (rivaroxaban), fibrates, insulin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, nitrates, opioids, metformin, L-Thyrox (levothyroxine sodium), melperon, paracetamol, levetiracetam, ciprofloxacin, phosphodiesterase 5 inhibitor, pain reliever/anti-inflammatory, pantoprazole, proton pump inhibitors, simvastatin, statins, Metohexal (metoprolol tartrate), and mirtazapine.

3.42 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: Germany
Event: 譫妄 (Moderate, Unrelated, DAY 2), 肺炎 (Moderate, Unrelated, DAY 3), 呼吸不全 (Fatal, Unrelated, DAY 12)		
Reason(s) for Narrative:	☒ Death ☐ Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN2)		Date of First Dose: [REDACTED] 20[REDACTED]
FXa inhibitor: Apixaban, 2.5 mg, twice daily	Site of Bleeding: ICH Subarachnoid	
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 9 h 38 min	aXa level at Screening: 112 ng/mL	
Age: 9[REDACTED] years	Gender: Male	Race: White
Relevant Medical History: Stable and unstable angina, atrial fibrillation, bleeding, coronary artery bypass grafting surgery, cancer, chronic anemia, coronary percutaneous transluminal coronary angioplasty/atherectomy/percutaneous coronary intervention, diabetes, disseminated intravascular coagulation, diverticulitis, gastrointestinal angiodysplasia, Helicobacter pylori, hyperlipidemia, hypertension, inflammatory bowel disease, myocardial infarction, peptic ulcer, renal dysfunction, severe peripheral vascular disease, stroke, transient ischemic attack, venous thromboembolism: deep vein thrombosis, venous thromboembolism: pulmonary embolism, congestive heart failure, chronic obstructive pulmonary disease GOLD 3, home oxygen, arterial hypertension, polycythemia vera, status post decompression of a chronic subdural hematoma, and status post cerebral ischemia.		
Relevant Concomitant Medications: Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, alpha-blockers, anti-coagulation, enoxaparin, anti-platelet, ampicillin, antibiotics, antidepressant, beta blockers, bisphosphonates, amlodipine, calcium channel blockers, cholinesterase inhibitor, 5% dextrose (glucose), normal saline, cyclooxygenase-2 inhibitor, digitalis, diuretics, digitoxin, torasemide, estrogen replacement, apixaban, fibrates, insulin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, nitrates, opioids, morphine sulfate, oral hypoglycemics, lorazepam, hydroxycarbamide, paracetamol, risperidone, metamizole, betahistine, folic acid, glycopyrronium, indacaterol, Pantozol, phosphodiesterase type 5 inhibitor, pain reliever/anti-inflammatory, acetaminophen, pantoprazole, proton pump inhibitors, atorvastatin, statins, and		

2.7.6 個々の試験のまとめ
アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

simvastatin.

3.43 被験者 ID : ██████████

Patient Identifier: ██████████		Country: Germany
Event: 肺炎 (Severe, Unrelated, DAY 2), 敗血症 (Fatal, Unrelated, DAY 13)		
Reason(s) for Narrative:	☒ Death ☐ Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN2)		Date of First Dose: ██████████ 20██████
FXa inhibitor: Rivaroxaban, 20 mg, once daily	Site of Bleeding: ICH	
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 10 h 35 min	aXa level at Screening: 171.0 ng/mL	
Age: 7████ years	Gender: Female	Race: White
Relevant Medical History: Severe peripheral vascular disease, atrial fibrillation, congestive heart failure, hypertension, hyperlipidemia, diabetes and renal dysfunction.		
Relevant Concomitant Medications: Metoprolol, amlodipine, valsartan, torasemide, simvastatin, insulin and Dekristol (cholecalciferol).		

3.44 被験者 ID : ██████████

Patient Identifier: ██████████		Country: Germany
Event: 心不全 (Fatal, Unrelated, DAY 5)		
Reason(s) for Narrative:	☒ Death ☐ Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN2)		Date of First Dose: ██████████ 20██████
FXa inhibitor: Edoxaban, 60 mg, once daily	Site of Bleeding: ICH	
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 9 h 52 min	aXa level at Screening: 243.0 ng/mL	
Age: 8████ years	Gender: Male	Race: White
Relevant Medical History: Suspected pulmonary metastases with CUP syndrome, s/p cholangitis due to choledocholithiasis with papillotomy and placement of stent, heart failure, CHD (with hypokinesia of anterior wall), persistent atrial fibrillation treated with edoxaban, corpus gastritis, gonarthrosis right, Baker's cyst left, arterial hypertension, diabetes mellitus type 2, s/p apoplexy and history of adiposity, currently cachexia, exsiccosis, atopic dermatitis and s/p hip TEP due to femoral neck fracture.		
Relevant Concomitant Medications: Enalapril, metformin, bisoprolol, fenistil, Januvia, zolpidem and lactulose.		

3.45 被験者 ID : ██████████

Patient Identifier: ██████████		Country: Germany
Event: 肺炎 (Fatal, Unrelated, DAY 5), 慢性腎臓病 (Mild, Unrelated, DAY 5)		
Reason(s) for Narrative:	☒ Death ☐ Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 800 mg bolus + 960 mg IV (GEN2)		Date of First Dose: ██████████ 20██████

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

FXa inhibitor: Rivaroxaban, 15 mg, once daily		Site of Bleeding: ICH Intracerebral
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 6 h 45 min		aXa level at Screening: 445.9 ng/mL
Age: 7 years	Gender: Male	Race: White
Relevant Medical History: Stable and unstable angina, bleeding, coronary artery bypass graft surgery, cancer, chronic anemia, congestive heart failure, coronary percutaneous transluminal coronary angioplasty/atherectomy/percutaneous coronary intervention, diabetes, disseminated intravascular coagulation, diverticulitis, gastrointestinal angiodysplasia, Helicobacter pylori, hyperlipidemia, hypertension, inflammatory bowel disease, myocardial infarction, peptic ulcer, renal dysfunction, transient ischemic attack, venous thromboembolism: deep vein thrombosis, venous thromboembolism: pulmonary embolism, atrial fibrillation, stroke, and severe peripheral vascular disease.		
Relevant Concomitant Medications: Ramipril, angiotensin-converting enzyme inhibitor, angiotensin II receptor blocker, alpha blockers, enoxaparin, anti-coagulation, anti-platelet, antibiotics, tazobactam, antidepressant, beta blockers, bisphosphonates, calcium channel blockers, cholinesterase inhibitor, cyclooxygenase-2 inhibitor, digitalis, furosemide, diuretics, torasemide, estrogen replacement, rivaroxaban, fibrates, insulin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, nitrates, opioids, morphine sulfate, oral hypoglycemics, allopurinol, Nexium, Novamin, paracetamol, Robinul, xipamide, clarithromycin, Unacid, acetylcysteine, Mucosolvan, Apidra, Dekristol, Levemir, pregabalin, phosphodiesterase 5 inhibitor, pain reliever/anti-inflammatory, pantoprazole, proton pump inhibitors, and simvastatin.		

3.46 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: Germany
Event: 肺炎 (Fatal, Unrelated, DAY 3)		
Reason(s) for Narrative:	☒ Death ☐ Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN2)		Date of First Dose: [REDACTED] 20 [REDACTED]
FXa inhibitor: Apixaban, 2.5 mg, twice daily		Site of Bleeding: ICH Intracerebral
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 8 h		aXa level at Screening: 167.2 ng/mL
Age: 8 years	Gender: Male	Race: White
Relevant Medical History: Stable and unstable angina, bleeding, 2-vessel coronary heart disease, dual bypass with stent insertion, coronary artery bypass grafting surgery, chronic anemia, colon cancer, coronary percutaneous transluminal coronary angioplasty/atherectomy/percutaneous coronary intervention, diabetes, disseminated intravascular coagulation, diverticulitis, gastrointestinal angiodysplasia, Helicobacter pylori, hyperlipidemia, uncontrolled hypertension, inflammatory bowel disease, myocardial infarction, peptic ulcer, chronic renal failure stage III, severe peripheral vascular disease, transient ischemic attack, venous thromboembolism: deep vein thrombosis, venous thromboembolism: pulmonary embolism, chronic heart failure New York Heart Association Class III, stroke, atrial fibrillation, right upper lobe pneumonia, recurrent phases of exsiccosis, increased marasmus, chronic diarrhea within the scope of functional cause due to status post gastrectomy and colonic resection due to transverse colon tumor, sacroiliac joint and coxarthrosis, and mild dementia.		
Relevant Concomitant Medications: Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor		

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

blockers, candesartan, valsartan, alpha blockers, anticoagulation, antiplatelet, acetylsalicylic acid (aspirin), ceftriaxone, tazobactam, antibiotics, antidepressant, bisoprolol, beta blockers, bisphosphonates, calcium channel blockers, cholinesterase inhibitor, cyclooxygenase-2 inhibitor, digitalis, furosemide, diuretics, estrogen replacement, apixaban, fibrates, insulin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, nitrates, morphine sulfate, oral hypoglycemics, paracetamol, phosphodiesterase type 5 inhibitor, metamizole, pain reliever/anti-inflammatory, proton pump inhibitors, statins, simvastatin, and enoxaparin.

3.47 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: Germany
Event: 誤嚥性肺炎 (Fatal, Unrelated, DAY 2)		
Reason(s) for Narrative:	☒ Death ☐ Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN2)		Date of First Dose: [REDACTED] 20 [REDACTED]
FXa inhibitor: Rivaroxaban, 20 mg, once daily		Site of Bleeding: ICH
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 17 h 58 min		aXa level at Screening: 58.3 ng/mL
Age: 8 [REDACTED] years	Gender: Male	Race: White
Relevant Medical History: Stroke, atrial fibrillation, hypertension, diabetes and cancer.		
Relevant Concomitant Medications: Morphine, midazolam, Novalgin (caffeine, paracetamol, propyphenazone) and haloperidol.		

3.48 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: Germany
Event: 誤嚥性肺炎 (Fatal, Unrelated, DAY 3)		
Reason(s) for Narrative:	☒ Death ☐ Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 800 mg bolus + 960 mg IV (GEN2)		Date of First Dose: [REDACTED] 20 [REDACTED]
FXa inhibitor: Apixaban, 5 mg, twice daily		Site of Bleeding: ICH
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 7 h 44 min		aXa level at Screening: 144.2 ng/mL
Age: 8 [REDACTED] years	Gender: Female	Race: White
Relevant Medical History: Atrial fibrillation and hypertension.		
Relevant Concomitant Medications: Bisoprolol, pantoprazole, metoprolol, furosemide, torasemide, hydrochlorothiazide, enoxaparin, vitamin b1, metamizol, ondansetron, pipamperon, Bercanyl, Risperdal, Haldol, Tacobac, ACC, digoxin, and midazolam.		

3.49 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: Germany
Event: 心筋梗塞 (Life Threatening, Unlikely, DAY 2)		
Reason(s) for Narrative:	☒ Death ☒ Thrombotic Event	

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN2)		Date of First Dose: 20
FXa inhibitor: Apixaban, 2.5 mg, twice daily	Site of Bleeding: ICH	
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 17 h 15 min	aXa level at Screening: 198.0 ng/mL	
Age: 9 years	Gender: Female	Race: White
Relevant Medical History: Myocardial infarction, coronary PTCA/atherectomy/PCI, atrial fibrillation, hypertension, and diabetes.		
Relevant Concomitant Medications: Ipratropium bromide/albuterol sulfate, amiodarone hydrochloride, atorvastatin calcium, bumetanide, ceftriaxone sodium, furosemide, haloperidol lactate, insulin aspart, metoprolol succinate, pantoprazole sodium, sodium chloride, sucralfate and oxygen.		

3.50 被験者 ID :

Patient Identifier:		Country: Germany
Event: 譫妄 (Moderate, Unrelated, DAY 2), 塞栓性脳卒中 (Severe, Probable, DAY 6), 心房血栓症 (Severe, Probable, DAY 11), 脳アミロイド血管障害 (Moderate, Unrelated, DAY 6), 脳底動脈血栓症 (Fatal, Unrelated, DAY 23), 尿路感染 (Moderate, Unrelated, DAY 6), 胸水 (Mild, Unrelated, DAY 11)		
Reason(s) for Narrative:		☒ Death ☒ Thrombotic Event
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN2)		Date of First Dose: 20
FXa inhibitor: Apixaban, 5 mg, twice daily	Site of Bleeding: ICH Intracerebral	
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 14 h 39 min	aXa level at Screening: Not available	
Age: 8 years	Gender: Female	Race: White
Relevant Medical History: Stable and unstable angina, bleeding, coronary artery bypass grafting surgery, cancer, chronic anemia, congestive heart failure, coronary percutaneous transluminal coronary angioplasty/atherectomy/percutaneous coronary intervention, diabetes, disseminated intravascular coagulation, diverticulitis, gastrointestinal angiodysplasia, Helicobacter pylori, hyperlipidemia, hypertension, inflammatory bowel disease, myocardial infarction, peptic ulcer, renal dysfunction, severe peripheral vascular disease, transient ischemic attack, venous thromboembolism: deep vein thrombosis, venous thromboembolism: pulmonary embolism, stroke, atrial fibrillation, dementia, and aortic aneurysm.		
Relevant Concomitant Medications: Angiotensin-converting enzyme inhibitors, ramipril, candesartan, angiotensin II receptor blocker, alpha-blockers, anti-coagulation, certoparin, anti-platelet, antibiotics, bisoprolol, Bisohexal (bisoprolol), beta blockers, bisphosphonates, calcium channel blockers, amlodipine, Jonosteril, cyclooxygenase-2 inhibitor, digitalis, diuretics, estrogen replacement, apixaban, fibrates, insulin, NSAIDs, nitrates, opioids, oral hypoglycemics, clonidine, flumazenil, lamotrigine, midazolam, propofol, Keppra, urapidil, phosphodiesterase type 5 inhibitor, acetaminophen, proton pump inhibitors, and statins.		

3.51 被験者 ID :

Patient Identifier:		Country: Germany
Event: 脳圧迫 (Fatal, Unrelated, DAY 14), 注意力障害 (Severe, Unrelated, DAY 1), 肺炎 (Moderate, Unrelated, DAY 1)		
Reason(s) for Narrative:		☒ Death

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

			☐ Thrombotic Event		
Study Medication: Andexanet 800 mg bolus + 960 mg IV (GEN2)				Date of First Dose: [REDACTED] 20 [REDACTED]	
FXa inhibitor: Rivaroxaban, 20 mg, once daily			Site of Bleeding: ICH Intracerebral		
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 7 h 54 min			aXa level at Screening: 403.7 ng/mL		
Age: 8 [REDACTED] years		Gender: Female		Race: White	
Relevant Medical History: Stable and unstable angina, bleeding, coronary artery bypass grafting surgery, cancer, chronic anemia, congestive heart failure, diabetes, disseminated intravascular coagulation, diverticulitis, gastrointestinal angiodysplasia, Helicobacter pylori, hyperlipidemia, hypertension, inflammatory bowel disease, myocardial infarction, peptic ulcer, renal dysfunction, severe peripheral vascular disease, transient ischemic attack, venous thromboembolism: deep vein thrombosis, venous thromboembolism: pulmonary embolism, stroke, atrial fibrillation, and coronary percutaneous transluminal coronary angioplasty/atherectomy/percutaneous coronary intervention.					
Relevant Concomitant Medications: Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, valsartan, alpha blockers, heparin, anticoagulation, antiplatelet, Unacid (sultamicillin tosilate), antidepressant, beta blockers, metoprolol, bisphosphonates, calcium channel blockers, calcium cholinesterase inhibitor, Ringer's solution, cyclooxygenase-2 inhibitor, digitalis, torasemide, estrogen replacement, rivaroxaban, fibrates, insulin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, nitrates, opioids, oral hypoglycemics, Atrovent (ipratropium bromide), dihydralazine, molsidomine, salbutamol, Ebrantil (urapidil), phosphodiesterase type 5 inhibitor, acetaminophen, metamizole, pantoprazole, atorvastatin, Fragmin P Forte (dalteparin sodium), Pantozol (pantoprazole sodium sesquihydrate), calcium chloride, clindamycin, and ceftriaxone.					

3.52 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: Germany	
Event: 心原性ショック (Fatal, Unrelated, DAY 1)			
Reason(s) for Narrative:		☒ Death ☐ Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN2)		Date of First Dose: [REDACTED] 20 [REDACTED]	
FXa inhibitor: Apixaban, 5 mg, once daily		Site of Bleeding: Other	
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 18 h 35 min		aXa level at Screening: 80.8 ng/mL	
Age: 8 [REDACTED] years		Gender: Male	
Race: White			
Relevant Medical History: Stable and unstable angina, paroxysmal atrial fibrillation, bleeding, coronary artery bypass graft surgery, chronic anemia, congestive heart failure, coronary percutaneous transluminal coronary angioplasty/atherectomy/percutaneous coronary intervention, diabetes, disseminated intravascular coagulation, diverticulitis, gastrointestinal angiodysplasia, Helicobacter pylori, hyperlipidemia, hypertension, inflammatory bowel disease, myocardial infarction, peptic ulcer, prostate cancer, renal dysfunction, severe peripheral vascular disease, stroke, transient ischemic attack, venous thromboembolism: deep vein thrombosis, venous thromboembolism: pulmonary embolism, type A dissection with surgery for 54 mm diameter thoracic aneurysm (not traumatic), coronary sclerosis three vessel disease, pericardial effusion, status/post prostatic carcinoma with resection and adjuvant radiotherapy, osteoporosis, renal cysts, lumbar scoliosis, syncope, bradycardia, angina pectoris, back pain, and status post sternal fracture (traffic accident).			

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

Relevant Concomitant Medications: Angiotensin-converting enzyme inhibitors, Delix (ramipril), angiotensin II receptor blockers, alpha-blockers, anti-coagulation, anti-platelet, antibiotics, antidepressant, beta blockers, bisphosphonates, amlodipine hexal, calcium channel blockers, cholinesterase inhibitor, platelets, cyclooxygenase-2 inhibitor, digitalis, HCT Hexal (hydrochlorothiazide), diuretics, estrogen replacement, Eliquis (apixaban), fibrates, insulin, non-steroidal anti-inflammatory drugs, Ibuflam (ibuprofen), nitrates, opioids, oral hypoglycemics, phosphodiesterase type 5 inhibitor, pain reliever/anti-inflammatory, Pantozol (pantoprazole), proton pump inhibitors, atorvastatin, and statins.

3.53 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: Germany
Event: 敗血症性ショック (Fatal, Unrelated, DAY 5), 不全片麻痺 (Moderate, Unrelated, DAY 1)		
Reason(s) for Narrative:	☒ Death ☐ Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN2)		Date of First Dose: [REDACTED] 20[REDACTED]
FXa inhibitor: Apixaban, 5 mg, twice daily		Site of Bleeding: ICH Intracerebral
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 10 h 15 min		aXa level at Screening: 22.7 ng/mL
Age: 8[REDACTED] years	Gender: Male	Race: White
Relevant Medical History: Stable and unstable angina, bleeding, coronary artery bypass grafting surgery, chronic anemia, congestive heart failure, coronary percutaneous transluminal coronary angioplasty/atherectomy/percutaneous coronary intervention, diabetes mellitus, disseminated intravascular coagulation, diverticulitis, gastrointestinal angiodysplasia, Helicobacter pylori, hyperlipidemia, arterial hypertension, inflammatory bowel disease, myocardial infarction, peptic ulcer, renal dysfunction, severe peripheral vascular disease, stroke, transient ischemic attack, venous thromboembolism: deep vein thrombosis, venous thromboembolism: pulmonary embolism, esophagus cancer, and atrial fibrillation.		
Relevant Concomitant Medications: Enalapril, ramipril, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, alpha blockers, anticoagulation, enoxaparin, antiplatelet, antibiotics, piperacillin, antidepressant, metoprolol, bisoprolol, bisphosphonates, calcium channel blockers, cholinesterase inhibitor, sterofundin, cyclooxygenase-2 inhibitor, digitalis, diuretics, furosemide, estrogen replacement, apixaban, fibrates, insulin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, nitrates, opioids, sufentanil, oral hypoglycemics, metformin, carbamazepine, Dexdor (dexmedetomidine hydrochloride), haloperidol, Kalinor (potassium hydrochloride), amiodarone, argipressin, clonidine, hydrocortisone, Inzolen, midazolam, Movicol (macrogol/potassium chloride/sodium chloride/sodium bicarbonate), nitrendipine, noradrenaline, propofol, Suprarenin, urapidil, betahistine, buprenorphine, tolperisone, phosphodiesterase type 5 inhibitor, metamizole, pantoprazole, and statins.		

3.54 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: Germany
Event: 心不全 (Fatal, Unrelated, DAY 20), 誤嚥性肺炎 (Moderate, Unrelated, DAY 6), 肺水腫 (Moderate, Unrelated, DAY 11)		
Reason(s) for Narrative:	☒ Death	

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

			[] Thrombotic Event		
Study Medication: Andexanet 800 mg bolus + 960 mg IV (GEN2)				Date of First Dose: 20	
FXa inhibitor: Rivaroxaban, 15 mg, once daily			Site of Bleeding: ICH Intracerebral		
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: Unknown			aXa level at Screening: 57.6 ng/mL		
Age: 8 years		Gender: Male		Race: White	
Relevant Medical History: Stable and unstable angina, bleeding, coronary artery bypass grafting surgery, chronic anemia, coronary percutaneous transluminal coronary angioplasty/atherectomy/percutaneous coronary intervention, diabetes mellitus, disseminated intravascular coagulation, diverticulitis, gastrointestinal angiodysplasia, Helicobacter pylori, hyperlipidemia, arterial hypertension, inflammatory bowel disease, larynx cancer, myocardial infarction, peptic ulcer, renal dysfunction, severe peripheral vascular disease, transient ischemic attack, venous thromboembolism: deep vein thrombosis, venous thromboembolism: pulmonary embolism, congestive heart failure, stroke, atrial fibrillation, chronic obstructive pulmonary disease, vertebrobasilar ischemia, status post goiter surgery, and hypothyroidism.					
Relevant Concomitant Medications: Captopril, ramipril, angiotensin-converting-enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, alpha-blockers, anti-coagulation, certoparin sodium, anti-platelet, antibiotics, ampicillin, azithromycin, piperacillin, sulbactam, antidepressant, beta blockers, metoprolol, bisphosphonates, calcium channel blockers, cholinesterase inhibitor, normal saline, Sterofundin, cyclooxygenase-2 inhibitor, digitalis, diuretics, bendroflumethiazide, torasemide, estrogen replacement, Xarelto (rivaroxaban), fibrates, insulin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, nitrates, opioids, oral hypoglycemics, Dexdor, urapidil, acetazolamide, allopurinol, atrovent, doxazosin, furosemide, L-thyroxine, lactulose, Laxans, levetiracetam, pantoprazole, prednisolone, salbutamol, clonidine, novaminsulfon, phosphodiesterase type 5 inhibitor, metamizole, proton pump inhibitors, statins, simvastatin, hydrochlorothiazide (HCT), esomeprazole, Corvadil (amlodipine besylate), xipamide, atrovent and salbutamol (Ipratropium bromide), budesonide, morphine sulfate, carvedilol, and enoxaparin.					

3.55 被験者 ID :

2.16 被験者 ID : を参照。

3.56 被験者 ID :

Patient Identifier:		Country: Germany	
Event: 脳血管発作 (Fatal, Unrelated, DAY 18)			
Reason(s) for Narrative:		[X] Death [] Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 800 mg bolus + 960 mg IV (GEN2)		Date of First Dose: 20	
FXa inhibitor: Apixaban, 5 mg, twice daily		Site of Bleeding: ICH	
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 7 h 40 min		aXa level at Screening: 63.2 ng/mL	
Age: 8 years		Gender: Male	
Race: White			
Relevant Medical History: CABG Surgery, Coronary PTCA/Atherectomy/PCI, Atrial Fibrillation, Hypertension, Hyperlipidemia and Bleeding.			
Relevant Concomitant Medications: Bisoprolol, simvastatin, ramipril, metamizol and torasemide.			

2.7.6 個々の試験のまとめ
アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

3.57 被験者 ID : [REDACTED]
2.18 被験者 ID : [REDACTED] を参照。

3.58 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: Germany
Event: 中枢神経系脳室炎 (Severe, Unrelated, DAY 7), 心筋梗塞 (Severe, Possible, DAY 4), 呼吸不全 (Fatal, Unrelated, DAY 14), 肺炎 (Moderate, Unrelated, DAY 7), 尿路感染 (Moderate, Unrelated, DAY 7), 胆汁うっ滞 (Moderate, Unrelated, DAY 8), 便秘 (Mild, Unrelated, DAY 2), 低ナトリウム血症 (Mild, Unrelated, DAY 2), 低カリウム血症 (Moderate, Unrelated, DAY 2), 低血圧 (Moderate, Unrelated, DAY 13)		
Reason(s) for Narrative:	☒ Death ☐ Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 800 mg bolus + 960 mg IV (GEN2)		Date of First Dose: [REDACTED] 20[REDACTED]
FXa inhibitor: Rivaroxaban, 20 mg, once daily	Site of Bleeding: ICH Intracerebral	
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 3 h	aXa level at Screening: 74.9 ng/mL	
Age: 8[REDACTED] years	Gender: Female	Race: White
Relevant Medical History: Stable and unstable angina, paroxysmal atrial fibrillation, coronary artery bypass grafting surgery, cancer, chronic anemia, congestive heart failure, coronary percutaneous transluminal coronary angioplasty/atherectomy/percutaneous coronary intervention, diabetes mellitus, disseminated intravascular coagulation, diverticulitis, gastrointestinal angiodysplasia, Helicobacter pylori, hyperlipidemia, arterial hypertension, inflammatory bowel disease, myocardial infarction, peptic ulcer, renal dysfunction, severe peripheral vascular disease, transient ischemic attack, venous thromboembolism: deep vein thrombosis, venous thromboembolism: pulmonary embolism, hypertensive thalamic bleeding (left and right), stroke, herpes zoster, reflux esophagitis, hip replacement (right and left), periprosthetic left femur fracture, gonarthrosis (both sides), leg edema (both sides), macular degeneration, and chronic pain syndrome.		
Relevant Concomitant Medications: Angiotensin-converting enzyme inhibitors, candesartan, angiotensin II receptor blocker, alpha-blockers, enoxaparin, anticoagulation, antiplatelet, antibiotics, ampicillin, ciprofloxacin, cefazolin, antidepressant, metoprolol, beta blockers, bisphosphonates, calcium channel blockers, cholinesterase inhibitor, Ringer's solution, cyclooxygenase-2 inhibitor, digitalis, torasemide, diuretics, estrogen replacement, Xarelto (rivaroxaban), fibrates, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, nitrates, opioids, fentanyl, oral hypoglycemics, alteplase, esomeprazole, furosemide, ipratropium bromide, potassium chloride, lercanidipine, metamizole, sodium chloride, naloxone, norepinephrine, paracetamol, propofol, salbutamol, sufentanil, urapidil, cafedrin, clonidine, esketamine, insulin, lorazepam, macrogol, metoclopramide, morphine sulfate, sodium picosulfate, midazolam, rocuronium, hydromorphone, pantoprazole, tiotropium, phosphodiesterase type 5 inhibitor, pain reliever/anti-inflammatory, proton pump inhibitors, statins, cinnarizine/dimenhydrinate, and desloratadine.		

3.59 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]	Country: Germany
Event: 呼吸停止 (Fatal, Unrelated, DAY 2), 房室ブロック (Severe, Unrelated, DAY 1)	

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

Reason(s) for Narrative:		☒ Death ☐ Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN2)		Date of First Dose: [REDACTED] 20 [REDACTED]	
FXa inhibitor: Rivaroxaban, 20 mg, once daily		Site of Bleeding: ICH Intracerebral	
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 13 h 40 min		aXa level at Screening: Not available	
Age: 8 [REDACTED] years	Gender: Male		Race: White
Relevant Medical History: Stable and unstable angina, bleeding, coronary artery bypass grafting surgery, cancer, chronic anemia, congestive heart failure, coronary percutaneous transluminal coronary angioplasty/atherectomy/percutaneous coronary intervention, diabetes mellitus (type 2), disseminated intravascular coagulation, diverticulitis, gastrointestinal angiodysplasia, Helicobacter pylori, hyperlipidemia, arterial hypertension, inflammatory bowel disease, myocardial infarction, peptic ulcer, renal dysfunction, severe peripheral vascular disease, stroke, transient ischemic attack, venous thromboembolism: deep vein thrombosis, venous thromboembolism: pulmonary embolism, atrial fibrillation, and Parkinson's disease.			
Relevant Concomitant Medications: Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blocker, losartan, alpha-blockers, anticoagulation, antiplatelet, antibiotics, antidepressant, beta blockers, bisphosphonates, calcium channel blockers, cholinesterase inhibitor, cyclooxygenase-2 inhibitor, digitalis, diuretics, hydrochlorothiazide, estrogen replacement, rivaroxaban, fibrates, insulin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, nitrates, fentanyl, opioids, oral hypoglycemics, metformin, sitagliptin, epinephrine, midazolam, propofol, remifentanyl, norepinephrine, dobutamine, rocuronium bromide, sufentanyl, carbidopa, colecalciferol, levodopa, phosphodiesterase type 5 inhibitor, pain reliever/anti-inflammatory, proton pump inhibitors, statins, and simvastatin.			

3.60 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: Germany	
Event: レンサ球菌性敗血症 (Moderate, Unlikely, DAY 3), 激越 (Moderate, Unlikely, DAY 1), 体温上昇 (Moderate, Unlikely, DAY 2), 肺炎 (Life Threatening, Unlikely, DAY 11), 多臓器不全 (Fatal, Unrelated, DAY 15)			
Reason(s) for Narrative:		☒ Death ☐ Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 800 mg bolus + 960 mg IV (GEN2)		Date of First Dose: [REDACTED] 20 [REDACTED]	
FXa inhibitor: Rivaroxaban, 15 mg, once daily		Site of Bleeding: ICH Subdural	
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 4 h 31 min		aXa level at Screening: 99 ng/mL	
Age: 9 [REDACTED] years	Gender: Female		Race: White
Relevant Medical History: Stable and unstable angina, paroxysmal atrial fibrillation, bleeding, coronary artery bypass grafting surgery, cancer, chronic anemia, congestive heart failure, coronary percutaneous transluminal coronary angioplasty/atherectomy/percutaneous coronary intervention, diabetes, disseminated intravascular coagulation, diverticulitis, gastrointestinal angiodysplasia, Helicobacter pylori, hyperlipidemia, arterial hypertension, inflammatory bowel disease, myocardial infarction, peptic ulcer, renal dysfunction, severe peripheral vascular disease, stroke, transient ischemic attack, venous thromboembolism: deep vein thrombosis, venous thromboembolism: pulmonary embolism, and heart insufficiency.			

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

Relevant Concomitant Medications: Angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, angiotensin II receptor blocker, alpha blockers, enoxaparin, heparin, anticoagulation, antiplatelet, piperacillin, tazobactam, antibiotics, antidepressant, metoprolol, beta blockers, bisoprolol, bisphosphonates, calcium channel blockers, amlodipine, cholinesterase inhibitor, cyclooxygenase-2 inhibitor, digitalis, furosemide, diuretics, torasemide, estrogen replacement, rivaroxaban, fibrates, insulin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, nitrates, Avinza, piritramide, opioids, oral hypoglycemics, macrogol, zopiclone, Novaminsulfon, pipamperone, phosphodiesterase type 5 inhibitor, paracetamol, pain reliever/anti-inflammatory, proton pump inhibitors, and statins.

3.61 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: France
Event: 脳浮腫 (Severe, Unrelated, DAY 8), 脳出血 (Severe, Unlikely, DAY 31), 悪心 (Mild, Unrelated, DAY 29), 頸部痛 (Mild, Unrelated, DAY 9), 末梢性浮腫 (Mild, Unrelated, DAY 10), 口腔カンジダ症 (Mild, Unrelated, DAY 25), 上気道感染 (Moderate, Unrelated, DAY 17), 嘔吐 (Mild, Unrelated, DAY 17)		
Reason(s) for Narrative:	☒ Death ☐ Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN1)		Date of First Dose: [REDACTED] 20[REDACTED]
FXa inhibitor: Apixaban, 2.5 mg, twice daily		Site of Bleeding: ICH
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 9 h 8 min		aXa level at Screening: 65.2 ng/mL
Age: 8[REDACTED] years	Gender: Male	Race: -
Relevant Medical History: Mixed ischemic heart disease that had started by inferior myocardial necrosis in 19[REDACTED], cardiac bypass (19[REDACTED]), heart rhythm disease with placement of a pacemaker (19[REDACTED]) and single-chamber defibrillator in 20[REDACTED] for prevention of rhythm disorders due to the significant LV dysfunction (ejection fraction at 30%), heart valve disease with moderate calcific aortic stenosis (CAS) of about 1 cm ² and pulmonary arterial hypertension (PAH) at 50 mmHg, atrial flutter (treated by radiofrequency in 20[REDACTED]) and peripheral artery disease (PAD), short prosthetic bypass graft of the right common femoral artery (20[REDACTED]), heart failure (20[REDACTED] and 20[REDACTED]), ischemic stroke in the right Sylvian fissure ([REDACTED] 20[REDACTED]) with lacunar state and vertebral compression (20[REDACTED]).		
Relevant Concomitant Medications: Nocorandil, tamsulosine, enoxaparin, levetiracetam, macrogol, Vitamin A dulcis (retinol), Normacol (sulfamethoxazole and trimethoprim), sodium bicarbonate, paraffin oil, amoxicillin and clavunate, metoclopramide, zopiclone, ipratropium, salbutamol, fluconazole, polyvinyl alcohol, amphotericin B, scopolamine hydrobromide, oxygen, glucose 5% and a blood transfusion.		

3.62 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: France
Event: 脳血管発作 (Fatal, Unrelated, DAY 7)		
Reason(s) for Narrative:	☒ Death ☐ Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN2)		Date of First Dose: [REDACTED] 20[REDACTED]
FXa inhibitor: Apixaban, 2.5 mg, twice daily		Site of Bleeding: ICH
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 17 h 59 min		aXa level at Screening: 12.2 ng/mL

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

Age: 9 years	Gender: Male	Race: -
Relevant Medical History: Rhythmic cardiomyopathy, prostate neoplasia, adenocarcinoma of the right colon treated with colectomy and chemotherapy, wet AMD of left eye with neo-vascularization, asthma, and anxiety depressive disorder.		
Relevant Concomitant Medications: Cordarone, budesonide, formoterol fumarate, cholecalciferol, calcium, scopolamine, enoxaparin, clavulanic acid, potassium, diazepam, and bicalutamide.		

3.63 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: United Kingdom
Event: 大脳基底核出血 (Life threatening, Unrelated, DAY 3), 脳梗塞 (Fatal, Unlikely, DAY 6)		
Reason(s) for Narrative:	☒ Death	
	☒ Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN1)		Date of First Dose: [REDACTED] 20 [REDACTED]
FXa inhibitor: Apixaban, 5 mg, twice daily		Site of Bleeding: ICH – subarachnoid (Subarachnoid)
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 4 h 48 min		aXa level at Screening: 146.5 ng/mL
Age: 6 [REDACTED] years	Gender: Female	Race: White
Relevant Medical History: Unprovoked deep venous thrombosis (DVT), bilateral incidental adrenal nodules on computed tomography (CT) scan during DVT assessment and benign right superficial parotidectomy and prior tobacco use.		
Relevant Concomitant Medications: Metraminol, levofloxacin, metaminol, potassium chloride, Vitamin K.		

3.64 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: United Kingdom	
Event: 慢性閉塞性肺疾患 (Moderate, Unlikely, DAY 35), 酸素飽和度低下 (Moderate, Unlikely, DAY 35), 胸水 (Fatal, Unlikely, DAY 35)			
Reason(s) for Narrative:		☒ Death ☐ Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN1)		Date of First Dose: [REDACTED] 20 [REDACTED]	
FXa inhibitor: Apixaban, 5 mg, twice daily		Site of Bleeding: ICH – subdural (Subdural)	
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 15 h 25 min		aXa level at Screening: 286.9 ng/mL	
Age: 8 [REDACTED] years	Gender: Male		Race: White
Relevant Medical History: Stable angina, hyperlipidemia, chronic anemia, lower GI bleeding, right-sided pleural effusion, heart failure, Type 2 diabetes mellitus, myocardial ischemia (IHD), hypertension, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), mild pulmonary hypertension, left ventricular impairment (ejection fraction [EF] 26%), severely impaired right ventricle (RV), left bundle-branch block, (LBBB), stroke –previous transient ischemic attack (TIA), atrial fibrillation, methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in leg wound, peri-rectal (PR) bleed and had a permanent pacemaker. The patient had established community DNAR (do not attempt resuscitation).			
Relevant Concomitant Medications: Bisoprolol, nitrates (oral or topical), biguanides, ferrous sulfate,			

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

paracetamol, salbutamol, simvastatin, augmentin, Loop (diuretic), isosorbide dinitrate, Sando-K, ramipril, amisulpride, thiamine.

3.65 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: United Kingdom
Event: 心房細動 (Fatal, Unrelated, DAY 19), 肺炎 (Life Threatening, Unrelated, DAY 12), 敗血症 (Life Threatening, Unlikely, DAY 19)		
Reason(s) for Narrative:	☒ Death ☐ Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN1)		Date of First Dose: [REDACTED] 20[REDACTED]
FXa inhibitor: Apixaban, 2.5 mg, twice daily	Site of Bleeding: GI – rectal-hemorrhoidal	
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 7 h 05 min	aXa level at Screening: 146.1 ng/mL	
Age: 8[REDACTED] years	Gender: Male	Race: White
Relevant Medical History: A drug allergy to pravastatin (Pravachol), a cholecystectomy on an unspecified date, a coronary artery bypass graft on an unspecified date, atrial fibrillation (AF), an inferior myocardial infarction in 20[REDACTED], congestive cardiac failure (CCF), hypertension and memory impairment. Surgical history includes prosthetic heart valve.		
Relevant Concomitant Medications: Candesartan, bisoprolol, digitalis, diuretics (Loop and potassium sparing), nitrates (oral or topical), isosorbide mononitrate, nicorandil, quetiapine, amoxicillin, tazocin, metoclopramide, paracetamol, omeprazole, meropenem, diazepam, furosemide, spironolactone, acetaminophen.		

3.66 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: United Kingdom
Event: 誤嚥性肺炎 (Life Threatening, Unlikely, DAY 6), 敗血症 (Fatal, Unrelated, DAY 6)		
Reason(s) for Narrative:	☒ Death ☐ Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN1)		Date of First Dose: [REDACTED] 20[REDACTED]
FXa inhibitor: Apixaban, 2.5 mg, twice daily	Site of Bleeding: Non-visible	
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 17 h 15 min	aXa level at Screening: 207.9 ng/mL	
Age: 9[REDACTED] years	Gender: Female	Race: White
Relevant Medical History: Hypertension, deep vein thrombosis (DVT), vascular dementia, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), recurrent falls, normocytic anaemia, depression, atrial fibrillation, worsening renal function.		
Relevant Concomitant Medications: Chlorhexidine gluconate, dalteparin, citalopram, digoxin and graduated compression stockings.		

3.67 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: United Kingdom
Event: 脳出血 (Life Threatening, Unlikely, DAY 1), 出血性卒中 (Fatal, Unlikely, DAY 9)		

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

Reason(s) for Narrative:		☒ Death ☐ Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN1)		Date of First Dose: [REDACTED] 20 [REDACTED]	
FXa inhibitor: Rivaroxaban, 15 mg, once daily		Site of Bleeding: ICH	
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 6 h 30 min		aXa level at Screening: 320.2 ng/mL	
Age: 7 [REDACTED] years	Gender: Female	Race: White	
Relevant Medical History: Mixed dementia, stroke, diabetes and hypertension. The patient did not have any known allergies.			
Relevant Concomitant Medications: Omeprazole, duloxetine, ramipril, valsartan, simvastatin, pioglitazone and GTN (glimepiride).			

3.68 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: United Kingdom	
Event: 誤嚥性肺炎 (Fatal, Unlikely, DAY 20)			
Reason(s) for Narrative:		☒ Death ☐ Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN1)		Date of First Dose: [REDACTED] 20 [REDACTED]	
FXa inhibitor: Apixaban, 2.5 mg, twice daily		Site of Bleeding: ICH	
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 15 h 2 min		aXa level at Screening: 164.2 ng/mL	
Age: 9 [REDACTED] years	Gender: Female	Race: White	
Relevant Medical History: Upper GI bleeding, transient ischemic attack, atrial fibrillation, hypertension, and hyperlipidemia.			
Relevant Concomitant Medications: -			

3.69 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: United Kingdom	
Event: 誤嚥性肺炎 (Fatal, Unlikely, DAY 1), 頻脈 (Mild, Unlikely, DAY 1), 嘔吐 (Mild, Unlikely, DAY 1)			
Reason(s) for Narrative:		☒ Death ☐ Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN1)		Date of First Dose: [REDACTED] 20 [REDACTED]	
FXa inhibitor: Apixaban, 5 mg, twice daily		Site of Bleeding: ICH	
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 18 h 30 min		aXa level at Screening: 50.0 ng/mL	
Age: 7 [REDACTED] years	Gender: Male	Race: White	
Relevant Medical History: -			
Relevant Concomitant Medications: -			

3.70 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: United Kingdom	
Event: 脳血腫 (Life Threatening, Unlikely, DAY 1), 脳室拡張 (Fatal, Unlikely, DAY 2)			

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

Reason(s) for Narrative:		☒ Death ☐ Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 800 mg bolus + 960 mg IV (GEN2)		Date of First Dose: [REDACTED] 20 [REDACTED]	
FXa inhibitor: Apixaban, 5 mg, twice daily		Site of Bleeding: ICH	
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 3 h 55 min		aXa level at Screening: 253.2 ng/mL	
Age: 8 [REDACTED] years	Gender: Male	Race: White	
Relevant Medical History: Heart failure and atrial fibrillation.			
Relevant Concomitant Medications: Furosemide, digoxin, bisoprolol, candesartan, and indomethacin.			

3.71 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: United Kingdom	
Event: 細菌性関節炎 (Severe, Unrelated, DAY 2), 多臓器不全 (Fatal, Unrelated, DAY 9)			
Reason(s) for Narrative:		☒ Death ☐ Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN1)		Date of First Dose: [REDACTED] 20 [REDACTED]	
FXa inhibitor: Apixaban, 2.5 mg, twice daily		Site of Bleeding: ICH	
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: Unknown		aXa level at Screening: 89.0 ng/mL	
Age: 8 [REDACTED] years	Gender: Female	Race: White	
Relevant Medical History: Renal issues ([REDACTED]-20 [REDACTED])			
Relevant Concomitant Medications: -			

3.72 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: Japan	
Event: 肺炎 (Severe, Unlikely, DAY 4), 呼吸不全 (Fatal, Unlikely, DAY 22), 肝機能異常 (Mild, Possible, DAY 5), 低ナトリウム血症 (Mild, Possible, DAY 15)			
Reason(s) for Narrative:		☒ Death ☐ Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN2)		Date of First Dose: [REDACTED] 20 [REDACTED]	
FXa inhibitor: Edoxaban, 30 mg, once daily		Site of Bleeding: ICH Intracerebral	
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 16 h 31 min		aXa level at Screening: 80.6 ng/mL	
Age: 9 [REDACTED] years	Gender: Female	Race: Japanese	
Relevant Medical History: Stable and unstable angina, atrial fibrillation, bleeding, coronary artery bypass grafting surgery, cancer, chronic anemia, congestive heart failure, coronary percutaneous transluminal coronary angioplasty/atherectomy/percutaneous coronary intervention, diabetes, disseminated intravascular coagulation, diverticulitis, gastrointestinal angiodysplasia, Helicobacter pylori, hyperlipidemia, hypertension, inflammatory bowel disease, myocardial infarction, peptic ulcer, renal dysfunction, severe peripheral vascular disease, stroke, transient ischemic attack, venous thromboembolism: pulmonary embolism, venous thromboembolism: deep vein thrombosis, cardiac thrombosis, fever, and cerebral hemorrhage.			
Relevant Concomitant Medications: Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor			

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

blockers, alpha-blockers, anticoagulation, antiplatelet, antibiotics, vancomycin, antidepressant, beta blockers, bisphosphonates, calcium channel blockers, nicardipine hydrochloride, normal saline, Soldem 3a (glucose/potassium chloride/sodium chloride/sodium lactate), cyclooxygenase-2 inhibitor, digitalis, diuretics, estrogen replacement, Lixiana (edoxaban), fibrates, carbazochrome sodium sulfonate hydrate, Transamin (tranexamic acid), insulin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, nitrates, opioids, oral hypoglycemics, famotidine, Vitamedin (cyanocobalamin/pyridoxine hydrochloride/thiamine hydrochloride), L-carbocysteine, ambroxol hydrochloride, white petrolatum, Calonal (acetaminophen), Paldes (clobetasone butyrate), Alesion (epinastine hydrochloride), heparinoid, Magmitt (magnesium oxide), pantethine, rebamipide, terbinafine hydrochloride, phosphodiesterase type 5 inhibitor, pain reliever/anti-inflammatory, acetaminophen, proton pump inhibitors, statins, and Otsuka MV (ascorbic acid/biotin/colecalciferol/cyanocobalamin/folic acid/nicotinamide/panthenol/phytomenadione/pyridoxine hydrochloride/retinol/riboflavin sodium phosphate/thiamine hydrochloride/tocopheryl acetate).

4 治験薬と関連のない血栓性事象

4.1 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: United States
Event: 急性呼吸不全 (Life Threatening, Unrelated, DAYS 17 and 36), 完全房室ブロック (Life Threatening, Unrelated, DAY 17), 心原性ショック (Life Threatening, Unrelated, DAY 17), 深部静脈血栓症 (Moderate, Unrelated, DAY 23), 脳症 (Severe, Unrelated, DAYS 18 and 36), 血腫 (Moderate, Unrelated, DAY 17), ヘパリン起因性血小板減少症 (Life Threatening, Unrelated, DAY 17), セラチア性菌血症 (Life Threatening, Unrelated, DAY 36), 尿路感染 (Mild, Unrelated, DAY 27)		
Reason(s) for Narrative:		☐ Death ☒ Thrombotic Event
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN1)		Date of First Dose: [REDACTED] 20 [REDACTED]
FXa inhibitor: Rivaroxaban, 20 mg, once daily		Site of Bleeding: ICH
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 18 h 41 min		aXa level at Screening: 190.8 ng/mL
Age: 8 [REDACTED] years	Gender: Male	Race: White
Relevant Medical History: Atrial fibrillation, hypertension, hyperlipidemia, prior tobacco use, aortic stenosis, osteoarthritis and hypothyroidism.		
Relevant Concomitant Medications: Cholecalciferol, atorvastatin, allopurinol, cefuroxime, mupirocin, levothyroxine, tamsulosin, pantoprazole, celecoxib, diltiazem, tramadol and Aspirin (acetylsalicylic acid).		

4.2 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: United States
Event: 深部静脈血栓症 (Moderate, Unlikely, DAY 11), 頭蓋内出血 (Life Threatening, Unrelated, DAY 4)		
Reason(s) for Narrative:		☐ Death ☒ Thrombotic Event
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN1)		Date of First Dose: [REDACTED] 20 [REDACTED]
FXa inhibitor: Apixaban, 5 mg, twice daily		Site of Bleeding: ICH
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 17 h 9 min		aXa level at Screening: 97.9 ng/mL
Age: 6 [REDACTED] years	Gender: Male	Race: White
Relevant Medical History: A non-smoker with a history of atrial fibrillation (s/p cardioversion [REDACTED]/20 [REDACTED] and [REDACTED]/20 [REDACTED] (currently on BB and xarelto)), anxiety, benign prostatic hyperplasia, depression, hyperlipidemia, hypertensive disorder, mitral regurgitation, obstructive sleep apnea syndrome, patent foramen ovale (noted on ECHO), pneumothorax, past clavicle fracture and left clavicle plate surgical repair.		
Relevant Concomitant Medications: Catapres (clonidine), Toprol XL (metoprolol succinate), Lopressor (metoprolol tartrate), Norvasc (amlodipine besilate), Colace (docusate sodium), polyethylene, Wellbutrin (bupropion hydrochloride), Trandate (labetalol hydrochloride), Sublimaze (fentanyl), oxycodone, Feiba (factor VIII inhibitor bypassing fraction), Zocor (simvastatin), hydralazine, Akwa Tears (dextran), Rocephin (ceftriaxone sodium), Peridex (dexamethasone), Lovenox (enoxaparin sodium), mannitol, sodium chloride, Lidoderm (lidocaine), Vancocin (vancomycin hydrochloride), Cardene (nicardipine hydrochloride), Diprivan (propofol), Precedex (dexmedetomidine hydrochloride), Tylenol (paracetamol), Zofran (ondansetron), Seroquel (quetiapine fumarate), Omnipaque (iohexol), Gadavist (gadobutrol), Reglan (metoclopramide), Dulcolax		

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

(bisacodyl), Polyethylene Glycol (macrogol), Senokot (sennoside A+B), Mag-ox (magnesium oxide), magnesium sulfate, Zemuron (rocuronium bromide) and potassium chloride.

4.3 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: United States
Event: 便秘 (Moderate, Unrelated, DAY 4), 深部静脈血栓症 (Severe, Unrelated, DAYS 10 and 27), 嚥下障害 (Moderate, Unrelated, DAY 2), 筋力低下 (Moderate, Unrelated, DAY 6), 末梢性浮腫 (Mild, Unrelated, DAY 8)		
Reason(s) for Narrative:		☐ Death ☒ Thrombotic Event
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN1)		Date of First Dose: [REDACTED] 20[REDACTED]
FXa inhibitor: Rivaroxaban, 20 mg, once daily		Site of Bleeding: ICH
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 10 h 36 min		aXa level at Screening: 370.6 ng/mL
Age: 7[REDACTED] years	Gender: Female	Race: White
Relevant Medical History: Deep vein thrombosis, massive pulmonary embolism 5 years ago (s/p IVC filter and warfarin, switched to Rivaroxaban from warfarin), hypertension and renal dysfunction.		
Relevant Concomitant Medications: Acebutolol, acetaminophen, oxycodone, labetalol, amlodipine, and nicardipine.		

4.4 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: United States
Event: 低マグネシウム血症 (Mild, Unrelated, DAY 2), 低ナトリウム血症 (Mild, Unrelated, DAY 4), 低血圧 (Moderate, Unrelated, DAY 3), 心筋虚血 (Moderate, Unlikely, DAY 2), 硬膜下ヒグローム (Mild, Unrelated, DAY 4)		
Reason(s) for Narrative:		☐ Death ☒ Thrombotic Event
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN1)		Date of First Dose: [REDACTED] 20[REDACTED]
FXa inhibitor: Rivaroxaban, 10 mg, once daily		Site of Bleeding: ICH
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 15 h 45 min		aXa level at Screening: 116.9 ng/mL
Age: 9[REDACTED] years	Gender: Male	Race: White
Relevant Medical History: Not provided.		
Relevant Concomitant Medications: Labetalol, diltiazem, hydrochlorothiazide, lisinopril, magnesium oxide, omeprazole, pravastatin, pyridoxine, Kayexalate (sodium polystyrene sulfonate), thiamine and zolpidem.		

4.5 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: United States
Event: そう痒性皮膚疹 (Mild, Unrelated, DAY 3), 転倒 (Mild, Unrelated, DAY 12), 肺塞栓症 (Severe, Unrelated, DAY 24), 慢性閉塞性肺疾患 (Severe, Unrelated, DAY 40), 高血圧クリーゼ (Moderate, Unrelated, DAY 1)		

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

Reason(s) for Narrative:		☐ Death ☒ Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 800 mg bolus + 960 mg IV (GEN1)		Date of First Dose: [REDACTED] 20 [REDACTED]	
FXa inhibitor: Rivaroxaban, 20 mg, once daily		Site of Bleeding: GI - Hematemesis	
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 6 h 59 min		aXa level at Screening: 160.9 ng/mL	
Age: 7 [REDACTED] years	Gender: Female	Race: White	
Relevant Medical History: Hypertension, skin cancer, and prior tobacco use.			
Relevant Concomitant Medications: Calmoseptine, amlodipine, carbidopa-levodopa, omeprazole, zolpidem, labetalol, hydralazine, lorazepam, pantoprazole, diphenhydramine, fentanyl, ondansetron, versed, and acetaminophen.			

4.6 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: United States	
Event: 塞栓性脳卒中 (Mild, Unlikely, DAY 8), 静脈塞栓症 (Mild, Unlikely, DAY 14), 精神状態変化 (Moderate, Unrelated, DAY 2), 精神状態変化 (Severe, Unrelated, DAY 4), 尿路感染 (Severe, Unrelated, DAY 4)			
Reason(s) for Narrative:		☐ Death ☒ Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN1)		Date of First Dose: [REDACTED] 20 [REDACTED]	
FXa inhibitor: Rivaroxaban, 10 mg, once daily		Site of Bleeding: ICH	
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: Unknown		aXa level at Screening: 33.2 ng/mL	
Age: 8 [REDACTED] years	Gender: Female	Race: White	
Relevant Medical History: Hypothyroidism, Raynaud's disease, Lyme disease, fatigue, breast cancer, restless leg syndrome (RLS) and atrial fibrillation. Drug allergies included Bextra (valdecoxib), prednisone, Prolia (denosumab), sulfa antibiotics and Voltaren (diclofenac sodium). The patient was also allergic to latex and mushrooms (mushroom extract complex).			
Relevant Concomitant Medications: Haldol (haloperidol), Niferex (polysaccharide-iron complex), Rocephin (ceftriaxone sodium), sodium chloride, Rythmol (propafenone), Keppra (levetiracetam), Pepcid (famotidine), Colace (docusate sodium), Senokot (senna), Toprol XL (metoprolol succinate), Synthroid (levothyroxine sodium), Mirapex (pramipexole), potassium chloride, morphine, Zofran (ondansetron), Apresoline (hydralazine hydrochloride), Trandate (labetalol hydrochloride), Tylenol (acetaminophen), Natural balance tears (hydroxypropyl methylcellulose), Miralax (polyethylene glycol), Dulcolax (bisacodyl), Norco (hydrocodone-acetaminophen), Proventil (albuterol), Norvasc (amlodipine besylate) and Seroquel (quetiapine fumarate).			

4.7 被験者 ID : [REDACTED]

3.7 被験者 ID : [REDACTED] を参照。

4.8 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: United States	
Event: 小脳虚血 (Severe, Unlikely, DAY 18)			

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

Reason(s) for Narrative:		☐ Death ☒ Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN1)		Date of First Dose: [REDACTED] 20 [REDACTED]	
FXa inhibitor: Rivaroxaban, 20 mg, once daily		Site of Bleeding: ICH	
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 18 h 18 min		aXa level at Screening: 13.1 ng/mL	
Age: 8 [REDACTED] years	Gender: Female	Race: White	
Relevant Medical History: An allergy to iodinated contrast media - IV dye, a hysterectomy, cholecystectomy, cardiac surgery, arthritis, coronary artery disease, falls, hard of hearing, hypertension, subdural hematoma, thyroid disease, closed fracture of left scapula, paroxysmal atrial fibrillation and left leg numbness.			
Relevant Concomitant Medications: Probiotics (bifidobacterium bifidum, bifidobacterium lactis, bifidobacterium longum, lactobacillus acidophilus, lactobacillus rhamnosus), Synthroid (levothyroxine sodium), Lopressor (metoprolol tartrate), Prilosec (omeprazole), Restoril (chlormezanone), Lipitor (atorvastatin calcium), Tylenol (paracetamol), Colace (docusate sodium), Apresoline (hydralazine hydrochloride), Norco (hydrocodone bitartrate, paracetamol), magnesium sulfate in dextrose, and Zofran (ondansetron).			

4.9 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: United States	
Event: 硬膜下血腫 (Moderate, Unrelated, DAY 1), 鼻出血 (Mild, Unrelated, DAY 18), ヘパリン起因性血小板減少症 (Mild, Unrelated, DAY 15), 帯状疱疹 (Mild, Unrelated, DAY 10), 深部静脈血栓症 (Mild, Unrelated, DAY 3), 血小板減少症 (Mild, Unrelated, DAY 15), 下痢 (Mild, Unrelated, DAY 14), 単純ヘルペス (Moderate, Unrelated, DAY 17), 鼻出血 (Moderate, Unrelated, DAY 18), 脳脊髄液漏 (Moderate, Unrelated, DAY 2), 白血球増加症 (Moderate, Unrelated, DAY 10), 栄養障害 (Moderate, Unrelated, DAY 6), 貧血 (Moderate, Unrelated, DAY 9), 高血糖 (Mild, Unrelated, DAY 7), 硬膜下血腫 (Moderate, Unrelated, DAY 1), 急性呼吸不全 (Severe, Unrelated, DAY 1)			
Reason(s) for Narrative:		☐ Death ☒ Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN1)		Date of First Dose: [REDACTED] 20 [REDACTED]	
FXa inhibitor: Apixaban, 5 mg, twice daily		Site of Bleeding: Visible - Facial Bleeding	
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 17 h 33 min		aXa level at Screening: 55.9 ng/mL	
Age: 5 [REDACTED] years	Gender: Male	Race: White	
Relevant Medical History: A recent DVT ([REDACTED]-20 [REDACTED]) and hypertension.			
Relevant Concomitant Medications: Lisinopril, bystolic, clindamycin, fentanyl, pepcid, propofol, heparin, bacitracin, cefepime, vancomycin, clindamycin, labetalol, loop, fentanyl, methadone HCl, diazepam, gabapentin, haloperidol, levetiracetam, miconazole, ondansetron, valacyclovir, and oxycodone.			

4.10 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: United States	
Event: 痙攣発作 (Moderate, Unrelated, DAY 2), 深部静脈血栓症 (Moderate, Unrelated, DAY 29), 尿路性敗血症 (Severe, Unrelated, DAY 23), 硬膜下血腫 (Moderate, Unrelated, DAY 21), 背部痛 (Moderate, Unrelated, DAY 21), 精神状態変化 (Severe, Unrelated, DAY 21), 失神 (Mild, Unrelated, DAY 5), 低リン			

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

酸血症 (Mild, Unrelated, DAY 6), 下痢 (Mild, Unrelated, DAY 6)		
Reason(s) for Narrative:		☐ Death ☒ Thrombotic Event
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN1)		Date of First Dose: 20
FXa inhibitor: Apixaban, 2.5 mg, twice daily		Site of Bleeding: ICH
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 14 h 5 min		aXa level at Screening: 91.3 ng/mL
Age: 8 years	Gender: Female	Race: White
Relevant Medical History: Atrial fibrillation, hypertension and colon cancer.		
Relevant Concomitant Medications: Valproic acid, vimpat, metoprolol, hydrochlorothiazide, magnesium oxide, omeprazole, potassium chloride, ceftriaxone, triamterene, fentanyl, keppra, levetriacetam, phytonodione, saccharomyces boulardis, tramadol, lacosamide, pantoprazole, Amoxicillin, ceftriaxone, loperamide divalproex, lorazepam, and quetiapine.		

4.11 被験者 ID :

Patient Identifier:		Country: United States
Event: 深部静脈血栓症 (Moderate, Unrelated, DAY 20), 尿路感染 (Moderate, Unrelated, DAY 5), 心電図 QT 延長 (Moderate, Unrelated, DAY 14), 低カリウム血症 (Mild, Unrelated, DAY 2)		
Reason(s) for Narrative:		☐ Death ☒ Thrombotic Event
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN1)		Date of First Dose: 20
FXa inhibitor: Apixaban, 2.5 mg, twice daily		Site of Bleeding: ICH
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 6 h 38 min		aXa level at Screening: 132.6 ng/mL
Age: 8 years	Gender: Female	Race: White
Relevant Medical History: Paroxysmal atrial fibrillation, kidney stones, high cholesterol, stress incontinence, bronchial atresia, cognitive communication deficit and arthritis. Surgical history included total right knee arthroplasty, adenoidectomy, joint replacement and right shoulder replacement. She is allergic to atorvastatin, cephalexin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin and codeine.		
Relevant Concomitant Medications: Zylprim, vitamin D3, Lasix, Keppra, melatonin, Klor-con M10, Senna-S, Zocor, Tylenol, Milk of Magnesia, Dulcolax, Miralax and trazodone.		

4.12 被験者 ID :

Patient Identifier:		Country: United States
Event: 頭蓋内静脈洞血栓症 (Severe, Unrelated, DAY 27), 脳血管発作 (Moderate, Unrelated, DAY 26), 痙攣発作 (Moderate, Unrelated, DAY 24), 呼吸窮迫 (Severe, Unrelated, DAY 24), 社会的入院 (Mild, Unrelated, DAY 34)		
Reason(s) for Narrative:		☐ Death ☒ Thrombotic Event
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN2)		Date of First Dose: 20
FXa inhibitor: Apixaban, 5 mg, twice daily		Site of Bleeding: ICH

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 3 h 27 min		aXa level at Screening: 195.7 ng/mL	
Age: 71 years	Gender: Male		Race: White
Relevant Medical History: Epilepsy, meningioma resection (2011) and chronic atrial fibrillation.			
Relevant Concomitant Medications: Peridex (dexamethasone), Cardizem (diltiazem), Cerebyx (fosphenytoin sodium), Lasix (furosemide), Dilaudid (hydromorphone hydrochloride), Vimpat (lacosamide), Keppra (levetiracetam), Synthroid (levothyroxine sodium), Lopressor (metoprolol tartrate), Prilosec (omeprazole), Protonix (omeprazole), Robinul (glycopyrronium bromide), Dextrose (glucose), heparin and sodium chloride.			

4.13 被験者 ID : [REDACTED]

3.13 被験者 ID : [REDACTED] を参照。

4.14 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: United States	
Event: 肺塞栓症 (Severe, Unlikely, DAY 20), 尿路感染 (Severe, Unrelated, DAY 12)			
Reason(s) for Narrative:		[] Death [X] Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN1)			Date of First Dose: [REDACTED] 20[REDACTED]
FXa inhibitor: Rivaroxaban, 20 mg, once daily		Site of Bleeding: Retroperitoneal	
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 16 h 45 min		aXa level at Screening: 190.1 ng/mL	
Age: 7[REDACTED] years	Gender: Male		Race: White
Relevant Medical History: Stroke (with no obvious residual weakness), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), depression, lower abdominal pain, atelectasis of the right lower lobe, type 2 diabetes mellitus (controlled), obstructive sleep apnea, appendectomy, hernia repair, stroke, atrial fibrillation, hypertension, hyperlipidemia and diabetes.			
Relevant Concomitant Medications: Carvedilol, diltiazem, percocet, pramipexole, proair, protonix, pulmicort, spiriva, tikosyn, atorvastatin, morphine sulfate, hydromorphone, pantoprazole, oxycodone, hydrocodone, and coumadin.			

4.15 被験者 ID : [REDACTED]

3.16 被験者 ID : [REDACTED] を参照。

4.16 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: United States	
Event: 低血圧 (Severe, Unrelated, DAY 10), 急性腎不全 (Moderate, Unrelated, DAY 10), 高血圧 (Moderate, Unrelated, DAY 13), 心筋虚血 (Mild, Unrelated, DAY 10)			
Reason(s) for Narrative:		[] Death [X] Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN2)		Date of First Dose: [REDACTED] 20[REDACTED]	
FXa inhibitor: Apixaban, 5 mg, once daily		Site of Bleeding: GI and Urinary	
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 13 h 53 min		aXa level at Screening: 169.1 ng/mL	

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

Age: 7 years	Gender: Male	Race: White
Relevant Medical History: Ischemic cardiomyopathy, gout, hyperlipidemia, atrial fibrillation, heart failure, hypertension, old inferior wall myocardial infarction, anemia, chronic kidney disease, former smoker and a recent GI bleed, for which he was just discharged on [REDACTED]-20[REDACTED].		
Relevant Concomitant Medications: Pantoprazole, allopurinol, carvedilol, furosemide and hydralazine.		

4.17 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: United States
Event: 深部静脈血栓症 (Mild, Unrelated, DAY 15)		
Reason(s) for Narrative:	☐ Death ☒ Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN1)		Date of First Dose: [REDACTED] 20[REDACTED]
FXa inhibitor: Apixaban, 5 mg, once daily		Site of Bleeding: ICH
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 8 h 19 min		aXa level at Screening: 8.8 ng/mL
Age: 7[REDACTED] years	Gender: Male	Race: Black or African American
Relevant Medical History: Atrial fibrillation, hypertension, hyperlipidemia and diabetes.		
Relevant Concomitant Medications: Atorvastatin, Cartia XT (diltiazem), clotrimazole- bethamethasone, furosemide, glimepiride, hydrocodone, acetaminophen (hydrocodone/paracetamol), Klor-Con (potassium chloride), Losartan+hydrochlorothiazide (losartan potassium), metformin hydrochloride, metoprolol tartrate, pioglitazone hydrochloride, prednisone, simvastatin, tamsulosin hydrochloride, travatan (travaprost) and Xarelto (rivaroxaban).		

4.18 被験者 ID : [REDACTED]

3.21 被験者 ID : [REDACTED] を参照。

4.19 被験者 ID : [REDACTED]

3.26 被験者 ID : [REDACTED] を参照。

4.20 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: Germany
Event: 深部静脈血栓症 (Moderate, Unlikely, DAY 7), 発熱 (Mild, Unrelated, DAY 5)		
Reason(s) for Narrative:	[] Death	
	[X] Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 800 mg bolus + 960 mg IV (GEN1)		Date of First Dose: [REDACTED] 20[REDACTED]
FXa inhibitor: Rivaroxaban, 15 mg, once daily		Site of Bleeding: Other (retroperitoneal)
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 6 h 55 min		aXa level at Screening: 41.7 ng/mL
Age: 6[REDACTED] years	Gender: Male	Race: White
Relevant Medical History: Thrombophlebitis and current tobacco use.		
Relevant Concomitant Medications: Dipidolor, ibuprofen, pantoprazole, L-thyroxine, and novalgin.		

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

4.21 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: Germany
Event: 低カリウム血症 (Mild, Unrelated, DAY 1), 背部痛 (Mild, Unrelated, DAY 2), 発熱 (Mild, Unrelated, DAY 2), 尿路感染 (Mild, Unrelated, DAY 2), 深部静脈血栓症 (Moderate, Unrelated, DAY 14), 心不全 (Mild, Unrelated, DAY 4), 肺炎 (Mild, Unrelated, DAY 4), 落ち着きのなさ (Mild, Unrelated, DAY 7), 末梢性浮腫 (Mild, Unrelated, DAY 5), 尿失禁 (Mild, Unrelated, DAY 2)		
Reason(s) for Narrative:		☐ Death ☒ Thrombotic Event
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN2)		Date of First Dose: [REDACTED] 20[REDACTED]
FXa inhibitor: Apixaban, 5 mg, twice daily		Site of Bleeding: ICH Intracerebral
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 12 h 15 min		aXa level at Screening: 135.4 ng/mL
Age: 8[REDACTED] years	Gender: Female	Race: White
Relevant Medical History: Atrial fibrillation, apoplexy and pulmonary embolism.		
Relevant Concomitant Medications: Delix (ramipril), metoprolol, Simva (simvastatin) and Torem (toasemide).		

4.22 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: Germany
Event: 痔出血 (Mild, Unrelated, DAY 3), 急性心筋梗塞 (Moderate, Unrelated, DAY 11)		
Reason(s) for Narrative:		☐ Death ☒ Thrombotic Event
Study Medication: Andexanet 800 mg bolus + 960 mg IV (GEN2)		Date of First Dose: [REDACTED] 20[REDACTED]
FXa inhibitor: Rivaroxaban, 20 mg, once daily		Site of Bleeding: GI - gastric
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 7 h 30 min		aXa level at Screening: 412.4 ng/mL
Age: 7[REDACTED] years	Gender: Female	Race: White
Relevant Medical History: Stable and unstable angina, atrial fibrillation, bleeding, breast cancer, chronic anemia, congestive heart failure, diabetes, disseminated intravascular coagulation, diverticulitis, gastrointestinal angiodysplasia, Helicobacter pylori, hyperlipidemia, arterial hypertension, inflammatory bowel disease, peptic ulcer, renal dysfunction, stroke, transient ischemic attack, venous thromboembolism: deep vein thrombosis, myocardial infarction, coronary artery bypass grafting surgery, coronary percutaneous transluminal coronary angioplasty/atherectomy/percutaneous coronary intervention, severe peripheral vascular disease, venous thromboembolism: pulmonary embolism, lumbar spinal canal stenosis, mixed crural ulcer on left lower leg with stasis dermatitis on legs and intolerance to clopidogrel and ticlopidine, and a former nicotine abuse (30 pack years).		
Relevant Concomitant Medications: Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blocker, alpha blockers, anticoagulation, rivaroxaban, clopidogrel, beta blockers, bisoprolol, bisphosphonates, calcium channel blockers, cholinesterase inhibitor, cyclooxygenase-2 inhibitor, digitalis, furosemide, diuretics, estrogen replacement, fibrates, insulin, nitrates, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, opioids, oral hypoglycemics, ezetimibe, phosphodiesterase type 5 inhibitor, and atorvastatin.		

2.7.6 個々の試験のまとめ
アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

4.23 被験者 ID : [REDACTED]

2.10 被験者 ID : [REDACTED] を参照。

4.24 被験者 ID : [REDACTED]

3.49 被験者 ID : [REDACTED] を参照。

4.25 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]		Country: Germany
Event: 硬膜下血腫 (Moderate, Unrelated, DAY 4), うっ血性心不全 (Severe, Unrelated, DAY 5), 肺炎 (Severe, Unrelated, DAY 5), 尿路感染 (Moderate, Unrelated, DAY 3), 脳梗塞 (Severe, Unlikely, DAY 14)		
Reason(s) for Narrative:	☐ Death ☒ Thrombotic Event	
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN2)		Date of First Dose: [REDACTED] 20[REDACTED]
FXa inhibitor: Rivaroxaban, 15 mg, once daily	Site of Bleeding: ICH Subarachnoid	
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 8 h 14 min	aXa level at Screening: 56.8 ng/mL	
Age: 8[REDACTED] years	Gender: Female	Race: White
Relevant Medical History: Stable and unstable angina, bleeding, coronary artery bypass grafting surgery, cancer, chronic anemia, congestive heart failure, coronary percutaneous transluminal coronary angioplasty/atherectomy/percutaneous coronary intervention, diabetes, disseminated intravascular coagulation, diverticulitis, gastrointestinal angiodysplasia, Helicobacter pylori, hyperlipidemia, hypertension, inflammatory bowel disease, myocardial infarction, peptic ulcer, renal dysfunction, severe peripheral vascular disease, stroke, transient ischemic attack, venous thromboembolism: deep vein thrombosis, venous thromboembolism: pulmonary embolism, atrial fibrillation, and hyperthyreosis.		
Relevant Concomitant Medications: Ramipril, angiotensin receptor II blockers, alpha blockers, Mono-Embolex, Arixtra (fondaparinux sodium), anticoagulation, antiplatelet, ceftriaxone, clindamycin, antibiotics, antidepressant, Metohexal (metoprolol), beta blockers, bisphosphonates, calcium channel blockers, amlodipine, cholinesterase inhibitor, Jonosteril, cyclooxygenase-2 inhibitor, digitalis, torasemide, diuretics, estrogen replacement, Xarelto (rivaroxaban), fibrates, insulin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, nitrates, opioids, oral hypoglycemics, carbimazole, ipratropium bromide, paracetamol, Alfason Crelo EMU, melperone, Novaminsulfon, quetiapine, phosphodiesterase type 5 inhibitor, proton pump inhibitors, and statins.		

4.26 被験者 ID : [REDACTED]

3.50 被験者 ID : [REDACTED] を参照。

4.27 被験者 ID : [REDACTED]

1.8 被験者 ID : [REDACTED] を参照。

4.28 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]	Country: Germany
Event: 頭痛 (Mild, Possible, DAY 1), 高コレステロール血症 (Mild, Unrelated, DAY 1), 痙攣発作	

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

(Moderate, Unlikely, DAY 2), 血小板減少症 (Mild, Unlikely, DAY 11), 膀胱炎 (Mild, Unlikely, DAY 5), 落ち着きのなさ (Mild, Unlikely, DAY 7), 傾眠 (Moderate, Unlikely, DAY 4), 脳アミロイド血管障害 (Moderate, Unlikely, DAY 11), 虚血性脳卒中 (Severe, Unlikely, DAY 25)		
Reason(s) for Narrative:		☐ Death ☒ Thrombotic Event
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN2)		Date of First Dose: 20
FXa inhibitor: Apixaban, 2.5 mg, twice daily		Site of Bleeding: ICH Intracerebral
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 8 h 50 min		aXa level at Screening: 96 ng/mL
Age: 7 years	Gender: Female	Race: White
Relevant Medical History: Stable and unstable angina, paroxysmal atrial fibrillation, bleeding, coronary artery bypass graft surgery, cancer, chronic anemia, congestive heart failure, coronary percutaneous transluminal coronary angioplasty/atherectomy/percutaneous coronary intervention, diabetes, disseminated intravascular coagulation, diverticulitis, gastrointestinal angiodysplasia, Helicobacter pylori, hyperlipidemia, hypertension, inflammatory bowel disease, myocardial infarction, peptic ulcer, renal dysfunction, severe peripheral vascular disease, stroke, transient ischemic attack, venous thromboembolism: deep vein thrombosis, venous thromboembolism: pulmonary embolism, status post (S/P) intracerebral hemorrhage close to the superomedial margin of the cerebral hemisphere on the right, hemiparesis on the left with focus on the leg, focal status epilepticus, myoclonus, cognitive disturbance, urinary incontinence, fecal incontinence, Barthel Index for early rehabilitation: -75 to 30 points, respiratory syncytial virus (RSV) infection, S/P pneumonia, pleural empyema, chronic renal insufficiency, sarcopenia, presbycusis, S/P intubation, S/P sub-ileus and S/P hepatitis C.		
Relevant Concomitant Medications: Enalapril, angiotensin II receptor blocker, alpha blockers, anti-coagulant, anti-platelet, antibiotics, antidepressant, bisoprolol, bisphosphonates, amlodipine, cholinesterase inhibitor, cyclooxygenase 2 inhibitor, digitalis, diuretics, estrogen replacement, Eliquis (apixaban), fibrates, insulin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, nitrates, opioids, oral hypoglycemics, levetiracetam, loracepam, valproate sodium, clotrimazol, Dipiperone (pipamperone hydrochloride), Lyrica (pregabalin), pantoprazole, phosphodiesterase 5 inhibitor, pain reliever/anti-inflammatory, atorvastatin, statins, Movicol, Mono-Embolex (certoparin sodium), Kalinor (potassium chloride), and Bifiteral (lactulose).		

4.29 被験者 ID :

3.63 被験者 ID : を参照。

4.30 被験者 ID :

Patient Identifier:		Country: United Kingdom
Event: 痙攣発作 (Moderate, Unrelated, DAY 10), 下気道感染 (Moderate, Unrelated, DAY 11), 虚血性脳卒中 (Severe, Unlikely, DAY 11)		
Reason(s) for Narrative:		☐ Death ☒ Thrombotic Event
Study Medication: Andexanet 800 mg bolus + 960 mg IV (GEN2)		Date of First Dose: 20
FXa inhibitor: Edoxaban, 60 mg, once daily		Site of Bleeding: ICH
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 6 h 56 min		aXa level at Screening: 89.7 ng/mL

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Age: 71 years	Gender: Female	Race: White
Relevant Medical History: Stroke, atrial fibrillation and breast cancer.		
Relevant Concomitant Medications: Digoxin, citalopram, metoclopramide, lactulose, amlodipine and Ensure Plus.		

4.31 被験者 ID : [REDACTED]

Patient Identifier: [REDACTED]	Country: Japan
Event: 一過性脳虚血発作 (Mild, Unrelated, DAY 1)	
Reason(s) for Narrative:	☐ Death ☒ Thrombotic Event
Study Medication: Andexanet 400 mg bolus + 480 mg IV (GEN2)	Date of First Dose: [REDACTED] 20[REDACTED]
FXa inhibitor: Edoxaban, 30 mg, once daily	Site of Bleeding: ICH Subdural
Last Dose of Anticoagulant to Andexanet: 10 h 10 min	aXa level at Screening: 95.1 ng/mL
Age: 71 years	Gender: Female
Race: Japanese	
Relevant Medical History: Stable and unstable angina, bleeding, coronary artery bypass grafting surgery, chronic anemia, congestive heart failure, coronary percutaneous transluminal coronary angioplasty/atherectomy/percutaneous coronary intervention, diabetes, disseminated intravascular coagulation, diverticulitis, gastrointestinal angiodysplasia, Helicobacter pylori, hyperlipidemia, hypertension, inflammatory bowel disease, multiple myeloma cancer, myocardial infarction, peptic ulcer, renal dysfunction, severe peripheral vascular disease, transient ischemic attack, venous thromboembolism: deep vein thrombosis, venous thromboembolism: pulmonary embolism, atrial fibrillation, stroke, chronic gastritis, chronic pain, urinary frequency, bronchial asthma, pantothenic acid deficiency, inflammation (location not specified), peripheral neuropathy, constipation, and iron deficiency anemia.	
Relevant Concomitant Medications: Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, alpha blockers, anticoagulation, apixaban, antiplatelet, antibiotics, antidepressant, beta blockers, bisphosphonates, amlodipine, nicardipine hydrochloride, cholinesterase inhibitor, glucose, normal saline, Ringer's solution, cyclooxygenase-2 inhibitor, digitalis, diuretics, estrogen replacement, edoxaban tosilate hydrate, fibrates, insulin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, nitrates, opioids, oral hypoglycemics, aciclovir, azilsartan, fluticasone furoate, gadobutrol, sulfamethoxazole, trimethoprim, vilanterol trifenate, bortezomib, dexamethasone, iopamidol, magnesium oxide, montelukast sodium, sodium picosulfate hydrate, solifenacin succinate, zoledronic acid hydrate, acetaminophen, bromfenac sodium hydrate, cholecalciferol, duloxetine hydrochloride, esomeprazole, esomeprazole magnesium hydrate/dihydrate, fluorometholone, limaprost alfadex, lubiprostone, magnesium carbonate, mecobalamin, mosapride citrate hydrate/dihydrate, moxifloxacin hydrochloride, Neurotropin (rabbit vaccinia extract), pantethine, precipitated calcium carbonate, pregabalin, rebamipide, sodium ferrous citrate, tramadol hydrochloride, phosphodiesterase type 5 inhibitor, pain reliever/anti-inflammatory, omeprazole, statins, and sodium citrate.	

11 16-508 試験パート 1（日本人及び外国人被験者対象、評価資料、モジュール 5.3.5.1-4）

試験の標題：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）

治験実施施設及び地域：1施設（米国）

試験期間： 試験開始日（最初の被験者の登録日）：2017年9月■日

試験終了日（最後の被験者の完了日）：20■年■月■日

試験の相：第2相

目的

本治験の目的は、健康被験者を対象に直接作用型の経口血液凝固第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）を定常状態に達するまで投与し、以下を評価することであった。

有効性の主要目的

- 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。

有効性の副次目的

- 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。
- 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、日本人及び白人被験者のandexanetの薬力学（以下、PD）を比較する（アピキサバン投与例のみ）。

薬物動態の目的

- 日本人被験者を対象にandexanetの薬物動態（以下、PK）を評価する。
- 日本人及び白人被験者のandexanetのPKを比較する。

安全性の目的

- 日本人被験者を対象にandexanetの安全性を評価する。

試験デザイン

本治験は、日本人健康被験者及び白人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。

本治験は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、日本人被験者と白人被験者との類似性を評価した（Table 2.7.6.11-1）。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と異なる時間から治験薬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。本項では、パート1の結果を示す。

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

被験者はスクリーニング後に割付比 2:1 で andexanet 又はプラセボにランダム化された。被験者は、治験実施施設に約 10 日間入院し、アピキサバン 5 mg を 1 日 2 回、リバーロキサバン 15 mg を 1 日 2 回、又はエドキサバン 60 mg を 1 日 1 回のいずれかを 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) まで安全性が観察された。

Table 2.7.6.11-1: パート 1 の各コホートで投与が計画された薬剤、投与量、投与方法及び被験者数

Cohort	FXa Inhibitor	Andexanet	N (Active/Placebo)
1	apixaban	400 mg bolus + 4 mg/min 120 minute infusion/	Japanese 9 (6/3)
	5 mg BID	placebo (andexanet dosing at 3 hours post-apixaban)	
2	rivaroxaban	800 mg bolus + 8 mg/min 120 minute infusion/	Japanese 9 (6/3)
	15 mg BID	placebo (andexanet dosing at 4 hours post-rivaroxaban)	
3	edoxaban	800 mg bolus + 8 mg/min 120 minute infusion/	Japanese 12 (8/4)
	60 mg QD	placebo (andexanet dosing at 3 hours post-edoxaban)	
4	edoxaban	800 mg bolus + 8 mg/min 120 minute infusion/	Japanese 12 (8/4)
	60 mg QD	placebo (andexanet dosing at 90 minutes post-edoxaban)	
5	apixaban	400 mg bolus + 4 mg/min 120 minute infusion/	Caucasian 9 (6/3)
	5 mg BID	placebo (andexanet dosing at 3 hours post-apixaban)	

BID = Twice daily; CSR = Clinical study report; FXa = Factor Xa; QD = Once daily

Source: 16-508 study (Part 1) CSR Table 9.1-1

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：51 例

解析時：有効性解析対象集団 51 例、安全性解析対象集団 51 例、PK 解析対象集団 34 例

対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

以下の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被験者を本治験に登録した。

選択基準

- 1) 既往歴、身体所見（血圧及び脈拍数を含む）、12 誘導心電図及び臨床検査に基づき、治験担当医師が健康と判断した者。なお、適切にコントロールされた、安定した慢性疾患（コントロールされた高血圧症、インスリン非依存性糖尿病、変形性関節症、甲状腺機能低下症など）を有する者は、治験担当医師の臨床的判断に基づき登録可能とした。
- 2) コホート 5 を除くすべてのコホートでは、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）。コホート 5 では白人。
- 3) 同意取得時の年齢が 18～75 歳の者。
- 4) 使用している栄養補助食品又は栄養補給剤を治験担当医師が確認し、治験担当医師の指示があった場合、治験期間中にそれらの使用を中止することに同意した者。標準的なマルチビタミン剤及びミネラル補給剤は使用可能とした。

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

- 5) 所定の避妊法及び生殖制限を遵守することに同意した者。女性はスクリーニング検査時及び Day -1 の妊娠検査で陰性が確認できること。
- 6) スクリーニング検査時及び Day -1 に収縮期血圧が 160 mmHg 未満かつ拡張期血圧が 90 mmHg 未満の者。
- 7) Day -1 の前 45 日以内の検査で以下の臨床検査値が基準範囲内の者。
 - a) プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、活性凝固時間
 - b) ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数
- 8) Day -1 の前 45 日以内の検査で以下の臨床検査値が基準範囲上限の 2 倍以下の者。
 - a) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、総ビリルビン
- 9) Day -1 の前 45 日以内のスクリーニング検査で血清クレアチニンが 1.5 mg/dL 未満の者。
- 10) スクリーニング検査時に Body mass index（以下、BMI）が 30 kg/m² 以下かつ体重が 50～80 kg の者。コホート 3、4 及び 10 では体重が 60 kg 以上の者。
- 11) 入院期間中にアルコールを摂取しないことと、治験期間中に乱用薬物を使用しないことに同意した者。
- 12) 同意説明文書を読んで同意する能力があり、治験審査委員会又は独立倫理委員会が承認した同意書に署名した者。

除外基準

- 1) 過去に andexanet の投与を受けたことがある、又は本治験に参加したことがある者（プラセボの投与を含む）。
- 2) 異常出血の既往歴、活動性出血の徴候若しくは症状、又は出血の危険因子を有する者。
- 3) スクリーニング前 6 ヶ月以内又はスクリーニング期間中に採取した便検体が潜血陽性を示した者。
- 4) 血栓症の既往歴若しくは現病歴がある者、全身性の血栓症若しくは血栓性事象のリスク増加を示唆する徴候若しくは症状を有する者、又は血栓症のリスクを増加させる可能性のある事象を所定の期間内に経験した者。

例：凝固亢進又はその疑い、静脈血栓塞栓症、深部静脈血栓症、脳卒中、心筋梗塞、癌（ただし悪性黒色腫以外の皮膚癌は登録可能とした）、心房細動、心不全、心筋症、静脈炎又は下肢浮腫の既往歴、Day -1 の前 2 ヶ月以内の大手術又は外傷、Day -1 の前 4 週以内の 1 フライトあたりの予定搭乗時間が 6 時間以上の飛行機搭乗、全身性不動状態
- 5) 抗凝固剤又はアピキサバン、リバーロキサバン若しくはエドキサバンの投与が禁忌/原則禁忌である者。
- 6) 投与経路を問わず、アスピリン（低用量アスピリンを含む）、サリチル酸塩、次サリチル酸塩、その他の抗血小板剤（例：チクロピジン、クロピドグレル）、非ステロイド性抗炎症剤、線維素溶解剤若しくは抗凝固剤の投与を Day -1 の前 7 日以内に 1 回でも受けた者、又は治験期間中に投与が必要となることが予想される者。
- 7) ホルモン避妊薬の投与（投与経路を問わず）、閉経後のホルモン補充療法（市販薬を含む）若しくはテストステロンの投与を Day -1 の前 4 週以内に受けた者、又は治験期間中に投与が必要となることが予想される者。
- 8) 以下のいずれかに該当する凝固亢進又は血栓症の家族歴若しくは危険因子を有する者。

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

- a) 血液凝固第 V 因子ライデンキャリアー又はホモ接合体
- b) プロテイン C、プロテイン S 又はアンチトロンビン III 活性が基準範囲下限未満
- 9) 成人喘息若しくは慢性閉塞性肺疾患の既往歴を有する者、又は吸入剤を常用若しくは頓用している者。
- 10) 活動性の B 型肝炎ウイルス感染者、C 型肝炎ウイルス感染者、又はヒト免疫不全ウイルス 1 型若しくは 2 型感染者。
- 11) チトクローム P450 3A4（アピキサバン及びリバーロキサバンのコホートのみ）及び P 糖蛋白（すべてのコホート）の強力な阻害剤又は誘導剤の投与を Day -1 の前 7 日以内に受けた者、又は治験期間中に投与が必要となることが予想される者。
- 12) Day -1 の前 45 日以内に他の治験に参加している者、又は他の治験薬の投与後、当該薬剤の半減期の 5 倍以内に Day -1 が含まれる者。
- 13) Day -1 の乱用薬物のスクリーニングで陽性を示し、かつ使用している処方薬から説明がつかない者。
- 14) 薬物（抗凝固剤又は andexanet）の代謝を妨げる可能性がある内科的又は外科的状态にある者。
- 15) いずれかの溶媒成分（トリス、アルギニン、ショ糖、塩酸、マンニトール及びポリソルベート 80）に対してアレルギーを有する者。
- 16) 大豆又は大豆製品にアレルギーを有する者。
- 17) 授乳中の者、又はスクリーニング時若しくは Day -1 の妊娠検査で陽性を示した者。
- 18) 被験者の状態又はその治療が治験の実施又は結果の解釈に影響を及ぼす可能性があるか、被験者の状態が治験に参加することのリスクを増加させる可能性があるとして治験担当医師が判断した者。アルコール症、薬物依存又は乱用、精神疾患、てんかん、原因不明のブラックアウトが該当するが、これらに限らない。
- 19) 両側の静脈路が十分に確保できないと治験実施施設の職員が判断した者。
- 20) 治験の実施手順を遵守する意志のない者。

治験薬・併用薬及び投与方法

被験薬、用法及び用量、投与期間

Andexanet 注射用製剤（200 mg/バイアル）は凍結乾燥製剤として Portola Pharmaceuticals, Inc. より供給された。凍結乾燥製剤を使用前に注射用滅菌水を用いて再溶解した。

低用量コホート（コホート 1 及び 5）では、FXa 阻害剤の最終投与 3 時間後から andexanet 400 mg を約 30 mg/min の速度でボラス投与し、その後、480 mg を約 4 mg/min の速度で 120 分かけて点滴静注した。

高用量コホート（コホート 2、3 及び 4）では、FXa 阻害剤の最終投与 90 分後（コホート 4）、3 時間後（コホート 3）又は 4 時間後（コホート 2）から andexanet 800 mg を約 30 mg/min の速度でボラス投与し、その後、960 mg を約 8 mg/min の速度で 120 分かけて点滴静注した。

対照薬、用法及び用量、投与期間

実薬と外観及び包装が同一で、andexanet を除くすべての成分を含むプラセボの凍結乾燥製剤を対照薬として用いた。

プラセボを andexanet と同様にボラス投与後に点滴静注した。

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

併用薬、用法及び用量、投与期間

市販のアピキサバン、リバーロキサバン及びエドキサバンを使用し、以下の投与スケジュールに従ってオープンラベルで6日間投与した。いずれのFXa阻害剤もDay 6の朝に最終投与を実施した。

- アピキサバン（コホート1及び5）：5 mgを12時間ごとに空腹時に経口投与した。
- リバーロキサバン（コホート2）：15 mgを12時間ごとに食後に経口投与した。
- エドキサバン（コホート3及び4）：60 mgを1日1回、朝の空腹時に経口投与した。

評価項目

有効性

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ラス投与終了時の最低値（以下、EOB最低値）（ボラス投与終了後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ラス投与終了時の最高値（以下、EOB最高値）（ボラス投与終了後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。

安全性

安全性評価項目は、有害事象、バイタルサイン、身体所見、静脈血栓塞栓症の臨床的評価、酸素飽和度、12誘導心電図、便潜血、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、血液凝固検査及び免疫原性とした。

薬物動態

血漿中andexanet濃度をDay 6の複数時点、Day 7～9の各1時点で測定し、ノンコンパートメント解析により以下のPKパラメータを算出した。

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

- 終末相の消失半減期（以下、 $t_{1/2}$ ）、最高血漿中濃度到達時間（以下、 t_{max} ）、最高血漿中濃度（以下、 C_{max} ）、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-t} ）、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、 $AUC_{0-\infty}$ ）、クリアランス（以下、CL）、定常状態の分布容積（以下、 V_{ss} ）、終末相の消失速度定数（以下、 L_z ）
日本人被験者（コホート 1）と白人被験者（コホート 5）の PK の比較には、以下の PK パラメータを用いた。
- $t_{1/2}$ 、 C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、CL、 V_{ss} 、 L_z
血漿中 FXa 阻害剤濃度を Day 1 の FXa 阻害剤投与前、Day 5 及び Day 6 の複数時点、Day 7～10 の各 1 時点で測定し、以下の PK パラメータを算出した。
- $t_{1/2}$ 、 t_{max} 、 C_{max} 、ボラス投与終了 2 分後の血漿中濃度（以下、 C_{bolus} ）、 AUC_{0-t} 、1 投与間隔の血漿中濃度時間曲線下面積（以下、 AUC_{τ} ）、経口 CL、 L_z

統計手法

被験者数の設定

コホート 1 及び 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）では、14-503 試験パート 2 の結果に基づき、抗 FXa 活性のベースラインからの変化率の平均値（SD）を andexanet 群で-90%（5%）、プラセボ群で-35%（10%）と仮定した。この場合、有意水準 5%（両側）の下、群間差を 2 標本の正確な Wilcoxon の順位検定で 90%以上の確率で検出するための被験者数は 9 例（実薬群 6 例、プラセボ群 3 例）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）では、14-504 試験パート 2 の結果に基づき、抗 FXa 活性のベースラインからの変化率の平均値（SD）を andexanet 群で-90%（5%）、プラセボ群で-45%（15%）と仮定した。この場合、有意水準 5%（両側）の下、群間差を 2 標本の正確な Wilcoxon の順位検定で 90%以上の確率で検出するための被験者数は 9 例（実薬群 6 例、プラセボ群 3 例）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）では、12-502 試験モジュール 4 の結果に基づき、抗 FXa 活性のベースラインからの変化率の平均値（SD）を andexanet 群で-70%（6%）、プラセボ群で-40%（15%）と仮定した。この場合、有意水準 5%（両側）の下、群間差を 2 標本の正確な Wilcoxon の順位検定で 90%以上の確率で検出するための被験者数は 12 例（実薬群 8 例、プラセボ群 4 例）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）では、12-502 試験のデータを用いて開発した PK-PD モデルに基づき、抗 FXa 活性のベースラインからの変化率の平均値（SD）を andexanet 群で-70%（15%）、プラセボ群で-30%（15%）と仮定した。この場合、有意水準 5%（両側）の下、群間差を 2 標本の正確な Wilcoxon の順位検定で 90%以上の確率で検出するための被験者数は 12 例（実薬群 8 例、プラセボ群 4 例）であった。

解析対象集団

- 安全性解析対象集団：andexanet 又はプラセボを投与されたすべての被験者とした。安全性解析を実際に投与された薬剤に基づいて実施した。
- 有効性解析対象集団：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。有効性解

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

析を被験者が割り付けられた投与群に基づいて実施した。

- PK 解析対象集団：andexanet の投与を完了し、血漿中濃度の欠測が 3 時点以下の被験者とした。主要な PK パラメータである $AUC_{0-\infty}$ の算出には、 t_{max} 後に 3 時点以上で評価可能な血漿中濃度が測定されていることを必要とした。

有効性

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 5%）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。

安全性

有害事象は国際医薬用語集バージョン 21.1 を用いて読み替え、投与群別、器官別大分類別及び基本語別に要約した。なお、特に断らない限り、有害事象は治験薬（andexanet 又はプラセボ）投与開始後に発現した事象を示す。

血液学的検査、血液生化学検査、尿検査及び血液凝固検査を含む臨床検査値を投与群別及び時点別に要約した。

結果

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

被験者の内訳及び治験中止理由をコホート別及び投与群別に [Table 2.7.6.11-2](#) に示す。

日本人被験者 42 例（コホート 1～4）及び白人被験者 9 例（コホート 5）の計 51 例が組み入れられ、コホートごとに andexanet 群又はプラセボ群にランダム化された。

51 例全例が治験薬（andexanet 又はプラセボ）の投与を完了した。51 例のうち 50 例が治験を完了した。コホート 4 の andexanet 群の 1 例が追跡期間に治験を中止した。治験中止理由は「被験者の判断」であった。

51 例全例を有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団に含めた。34 例を PK 解析対象集団に含めた。

ベースライン時の人口統計学的特性をコホート別及び投与群別に [Table 2.7.6.11-3](#) 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。

2.7.6 個々の試験のまとめ
 アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Table 2.7.6.11-2: 被験者の内訳及び治験中止理由（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 (%)
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)
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)

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

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 Percentages based on the number of subjects within treatment who received the specific FXa inhibitor for the cohort.

^b Percentages based on the number of subjects within treatment in the Safety Analysis Population.

Source: 16-508 study (Part 1) CSR Table 10.1-1

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Table 2.7.6.11-3: ベースライン時の人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

		Cohort 1		Cohort 2		Cohort 3		Cohort 4		Cohort 5	
		Apixaban		Rivaroxaban		Edoxaban		Edoxaban		Apixaban	
		5 mg BID		15 mg BID		60 mg QD		60 mg QD		5 mg BID	
		Low Dose		High Dose		High Dose		High Dose		Low Dose	
		Andexanet	Placebo	Andexanet	Placebo	Andexanet	Placebo	Andexanet	Placebo	Andexanet	Placebo
		(N=6)	(N=3)	(N=6)	(N=3)	(N=8)	(N=4)	(N=8)	(N=4)	(N=6)	(N=3)
Sex	Statistic										
	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
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

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Table 2.7.6.11-3: ベースライン時の人口統計学的特性（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 (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)
Statistic											
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
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)

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 All subjects shown as “Asian” are Japanese.

Source: 16-508 study (Part 1) CSR Table 11.2-1

曝露の状況

51 例すべての被験者が規定量の FXa 阻害剤を投与され、その後の治験薬投与を完了した。コホート 5 のプラセボ群の 1 例がボーラス投与を中断し、その後の点滴静注を完了した。この被験者を治験薬投与完了例とみなした。

有効性

主要評価項目

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 2.7.6.11-4](#) に示す (andexanet 群とプラセボ群との平均変化率の差を「Location shift」と表記)。

以下に示すとおり、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。

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Table 2.7.6.11-4: 抗 FXa 活性のベースラインから EOI 最低値までの変化率（有効性解析対象集団）

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

BID = Twice daily; CI = Confidence interval; CSR = Clinical study report; EOI = End of infusion; FXa = Factor Xa; PD = Pharmacodynamic(s); 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 = Number of subjects with observation for the specific evaluable PD parameter.

n1/n2 = Number of observations in Andexanet arm/Number of observations in the placebo arm.

Note: Baseline is defined as the value observed for Day 6 pre-Andexanet treatment. Only subjects with both a baseline and a post-baseline assessment are presented in the table.

^a Nadir is the smallest value between the period starting 110 minutes after the start of the Andexanet infusion and ending 5 minutes after the end of the Andexanet infusion for each subject.

^b Location Shift and corresponding Confidence Intervals calculated based on the Hodges Lehmann procedure.

^c p-value from a two-sided exact Wilcoxon Rank Sum test.

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

2.7.6 個々の試験のまとめ

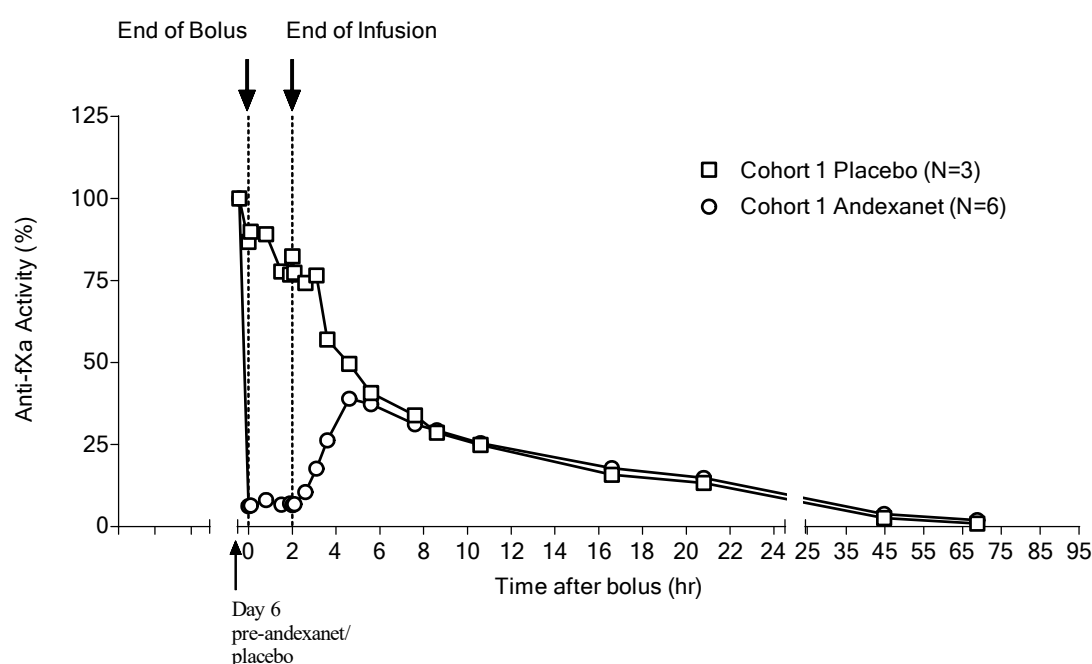
アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

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 2.7.6.11-1 に示す。

すべてのコホート（コホート 1～5）の andexanet 群で、ボラス投与終了時に抗 FXa 活性（平均変化率）の速やかな低下がみられ、点滴静注の間、そのレベルが持続又はさらに低下した。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 2～4 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程度の速度で低下した。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。

Figure 2.7.6.11-1: 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（有効性解析対象集団）

Cohort 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）

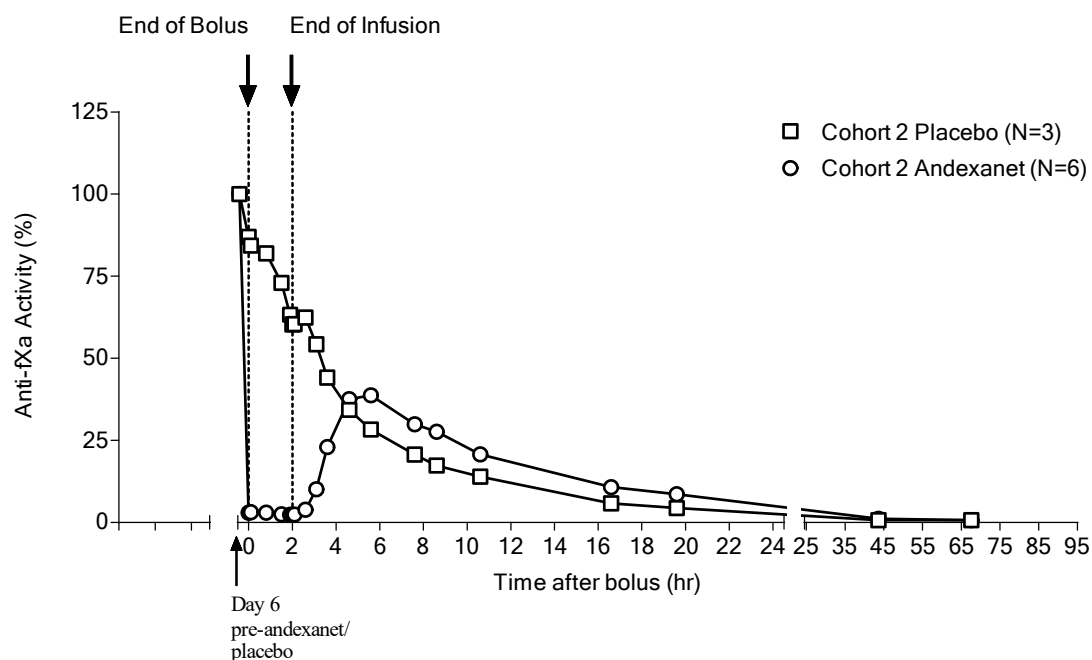


2.7.6 個々の試験のまとめ

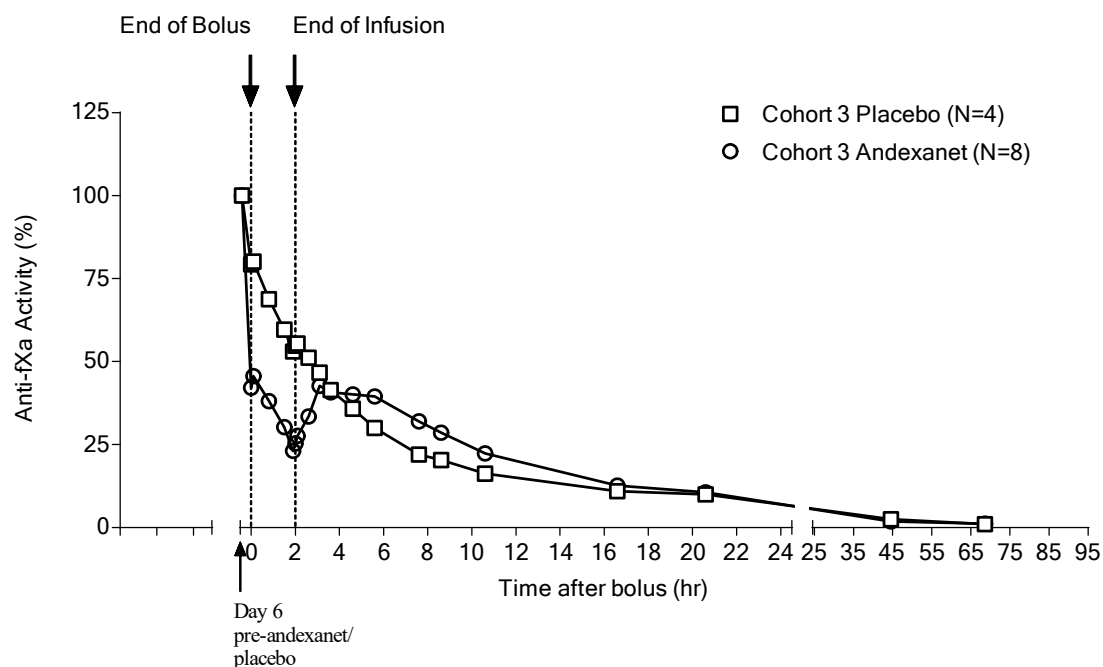
アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Figure 2.7.6.11-1: 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（有効性解析対象集団）（続き）

Cohort 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)



Cohort 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)

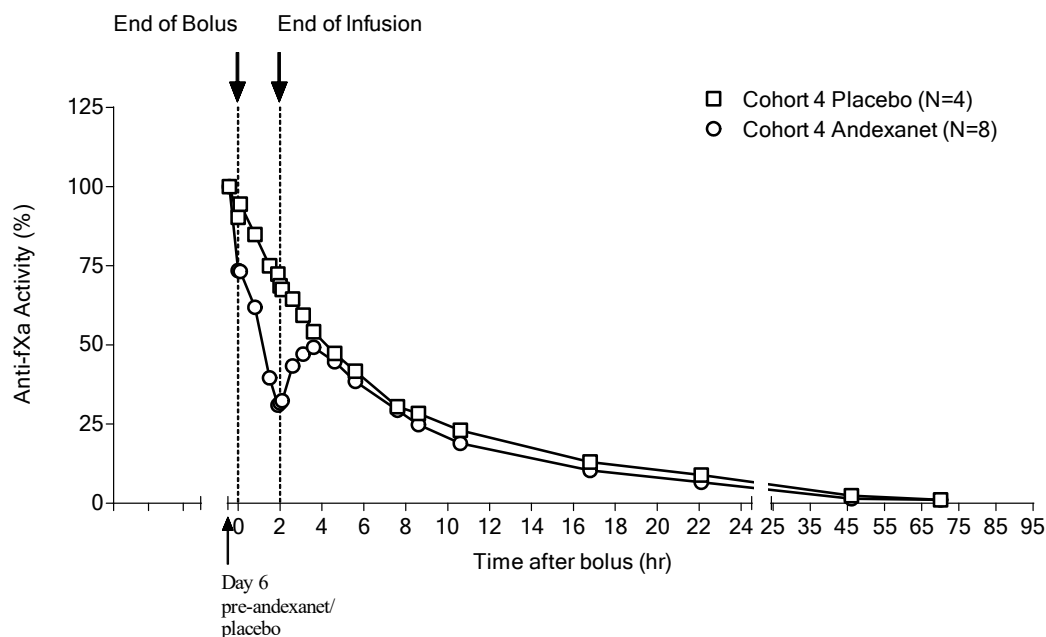


2.7.6 個々の試験のまとめ

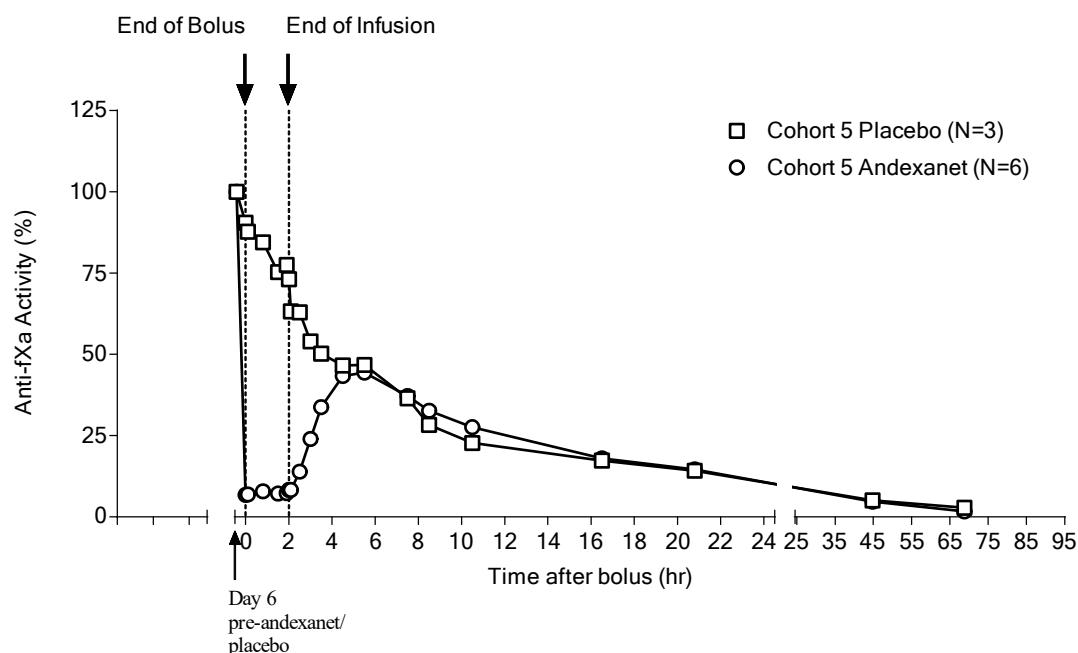
アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Figure 2.7.6.11-1: 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（有効性解析対象集団）（続き）

Cohort 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）



Cohort 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: Anti-fXa activity was measured prior to and after andexanet or placebo administration on study Day 6. Data were shown as percent of anti-fXa activity compared to pre-andexanet/placebo baseline.

Source: 16-508 study (Part 1) CSR Figure 11.5.1.1-1

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

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 2.7.6.11-5](#) 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 2.7.6.11-5: 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 最低値までの変化率（有効性解析対象集団）

	Cohort 1	Cohort 5	
	Apixaban	Apixaban	Cohort 1 vs. Cohort 5
	Japanese	Caucasian	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; PD = Pharmacodynamic(s)

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 = Number of subjects with observation for the specific evaluable PD parameter.

^a EOI Nadir is the smallest value for Anti-FXa activity between the period starting 110 minutes after the start of the Andexanet infusion and ending 5 minutes after the end of the Andexanet infusion for each subject.

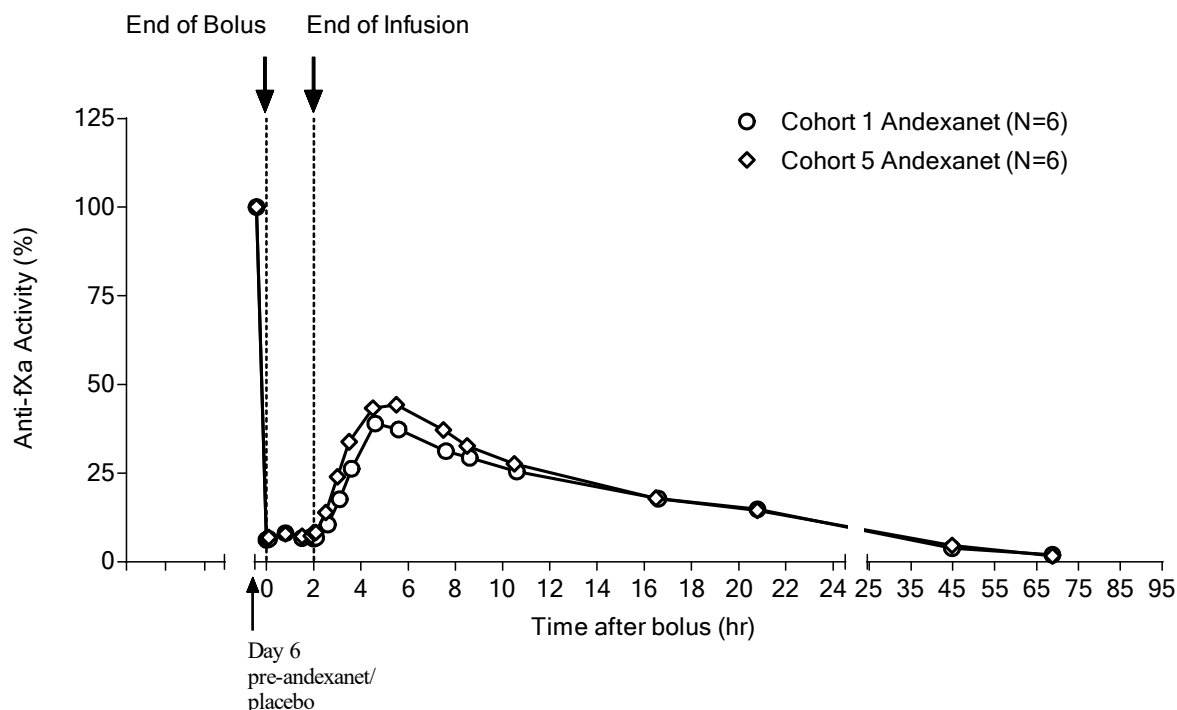
^b The Mean Differences (Cohort 1 - Cohort 5) are calculated from a one-way ANOVA model with race as a factor.

Source: 16-508 study (Part 1) CSR Table 11.5.1.1-3

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 2.7.6.11-2](#) に示す。

Andexanet 投与後の抗 FXa 活性のベースラインに対する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 2.7.6.11-2: 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に対する平均変化率の推移（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: Anti-FXa activity was measured prior to and after andexanet administration on study Day 6. Data were shown as percent of anti-FXa activity compared to pre-andexanet baseline.

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

副次評価項目

抗 FXa 活性のベースラインから EOB 最低値までの変化率

- 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、andexanet 群がプラセボ群よりも数値的に大きかった。その群間差（andexanet 群 - プラセボ群）は、コホート 1 では -80.00% (95%CI: -83.00%, -77.00%)、コホート 2 では -79.50% (95%CI: -97.00%, -67.00%)、コホート 3 では -37.00% (95%CI: -66.00%, 5.00%)、コホート 4 では -10.50% (95%CI: -59.00%, 10.00%)、コホート 5 では -84.00% (95%CI: -87.00%, -71.00%) であり、すべてのコホートで、andexanet はボラス投与終了時に FXa 阻害剤の抗 FXa 活性をプラセボよりも高いレベルで低下させた。
- 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、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。

非結合型 FXa 阻害剤濃度のベースラインから EOB 最低値までの変化率

- 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は、andexanet 群がプラセボ群よりも数値的に大きかった。その群間差（andexanet 群 - プラセボ群）は、コホート 1 では -81.06% (95%CI: -92.99%, -71.96%)、コホート 2 では -69.15% (95%CI: -96.91%, -48.64%)、コホート 3 では -57.39% (95%CI: -72.07%, -40.03%)、コホ

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

- ート 4 では -54.96%（95%CI：-80.42%、-25.50%）、コホート 5 では -100.25%（95%CI：-133.08%、-84.48%）であり、すべてのコホートで、andexanet はボーラス投与終了時に非結合型 FXa 阻害剤濃度をプラセボよりも高いレベルで低下させた。
- 非結合型 FXa 阻害剤濃度の平均値の推移では、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速やかな低下がみられた。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。
 - 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。Andexanet 投与後の非結合型アピキサバン濃度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。

非結合型 FXa 阻害剤濃度のベースラインから EOI 最低値までの変化率

- 非結合型 FXa 阻害剤濃度のベースラインから EOI 最低値までの平均変化率は、andexanet 群がプラセボ群よりも数値的に大きかった。その群間差（andexanet 群 - プラセボ群）は、コホート 1 では -59.39%（95%CI：-66.48%、-52.62%）、コホート 2 では -59.26%（95%CI：-70.34%、-26.94%）、コホート 3 では -36.76%（95%CI：-46.14%、-29.76%）、コホート 4 では -36.82%（95%CI：-55.81%、-20.46%）、コホート 5 では -61.67%（95%CI：-75.82%、-43.78%）であり、すべてのコホートで、andexanet は点滴静注終了時に非結合型 FXa 阻害剤濃度をプラセボよりも高いレベルで低下させた。
- 非結合型 FXa 阻害剤濃度の平均値の推移では、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低下した非結合型 FXa 阻害剤濃度のレベルが、点滴静注の間、持続又はさらに低下した。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程度の速度で低下した。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。
- Andexanet 群の非結合型アピキサバン濃度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 -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。Andexanet ボーラス投与終了後も、非結合型アピキサバン濃度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。

TF-ETP のベースラインから EOB 最高値までの変化量

- TF-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数値的に大きかった。その群間差（andexanet 群 - プラセボ群）は、コホート 1 では 965.09（95%CI: 474.48, 1377.35）nM・min、コホート 2 では 1127.29（95%CI: 769.46, 1575.02）nM・min、コホート 3 では 574.89（95%CI: 307.65, 1175.28）nM・min、コホート 4 では 715.34（95%CI: 535.38, 836.40）nM・min、コホート 5 では 1141.17（95%CI: 964.03, 1736.78）nM・min であった。
- TF-ETP の平均値の推移では、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 TF-ETP がボーラス投与終了時には速やかに上昇した。TF-ETP はボー

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

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回復又は上回っていた。Andexanet 群でみられた TF-ETP の速やかな上昇はプラセボ群ではみられなかった。

- Andexanet 群の TF-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、同程度であった。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、同程度であった。Andexanet 投与後の TF-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。

TF-ETP のベースラインから EOI 最高値までの変化量

- TF-ETP のベースラインから EOI 最高値までの平均変化量は、andexanet 群がプラセボ群よりも数値的に大きかった。その群間差（andexanet 群 - プラセボ群）は、コホート 1 では 826.90（95%CI: 505.40、1362.11）nM・min、コホート 2 では 1125.70（95%CI: 873.87、1552.77）nM・min、コホート 3 では 538.84（95%CI: 291.20、1077.46）nM・min、コホート 4 では 687.57（95%CI: 500.92、902.73）nM・min、コホート 5 では 1012.45（95%CI: 859.08、1352.05）nM・min であった。
- TF-ETP の平均値の推移では、すべてのコホート（コホート 1～5）の andexanet 群で、ボラス投与終了時に上昇した TF-ETP のレベルが、点滴静注の間、持続した。点滴静注終了後は、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。Andexanet 群でみられた TF-ETP の速やかな上昇はプラセボ群ではみられなかった。
- Andexanet 群の TF-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、同程度であった。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、同程度であった。Andexanet ボラス投与終了後も、TF-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。

TF-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

- すべてのコホート（コホート 1～5）の andexanet 群で、TF-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、TF-ETP の EOI 最高値でも 100%であった。
- プラセボ群には TF-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、TF-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。
- Andexanet 群で、TF-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、TF-ETP の EOI 最高値でも 100%であった。

薬物動態

Andexanet の PK

Andexanet 投与後の andexanet 血漿中濃度（平均値+SD）の推移をコホート別に [Figure 2.7.6.11-3](#) に示す。すべてのコホート（コホート 1～5）で、andexanet 血漿中濃度はボラス投与終了時付

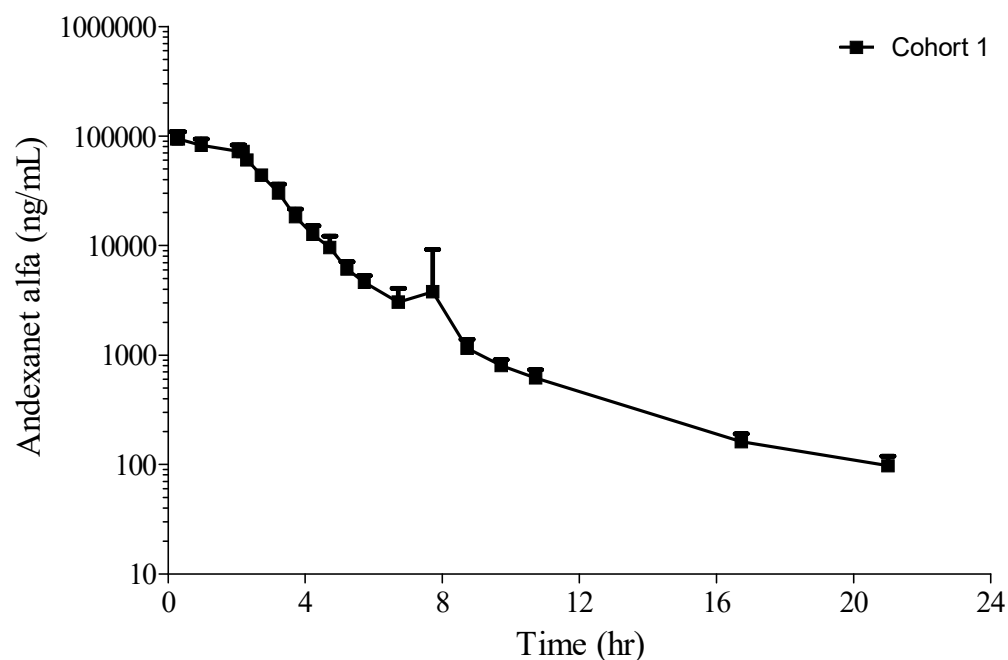
2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

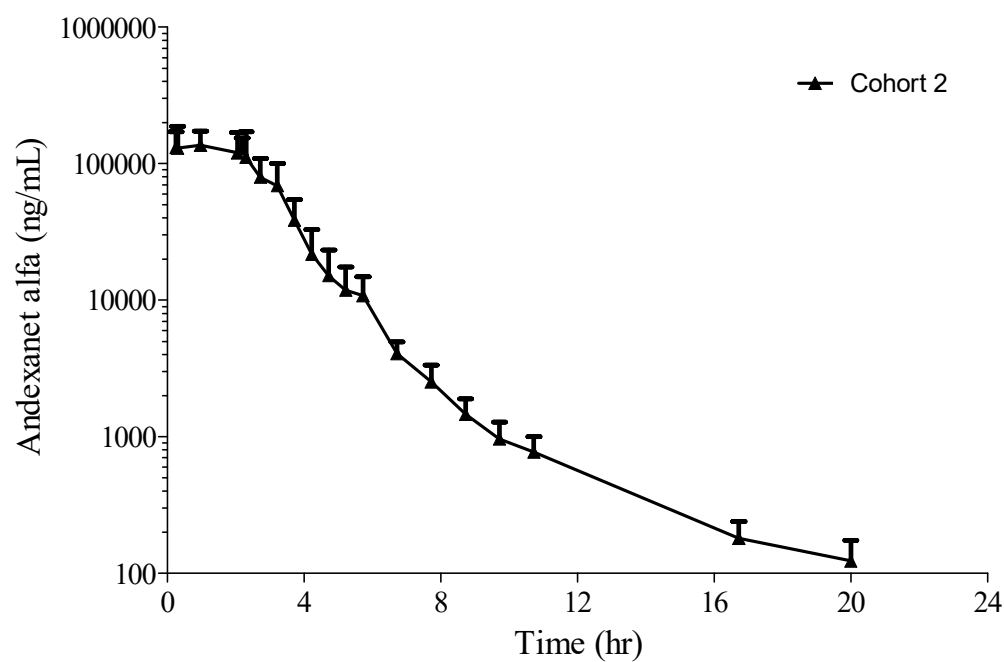
近で C_{max} に到達した。点滴静注終了後、andexanet 血漿中濃度は双指数関数的に低下した。

Figure 2.7.6.11-3: Andexanet 血漿中濃度（平均値+SD）の推移（PK 解析対象集団）

Cohort 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 andexanet を投与、日本人）



Cohort 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 andexanet を投与、日本人）

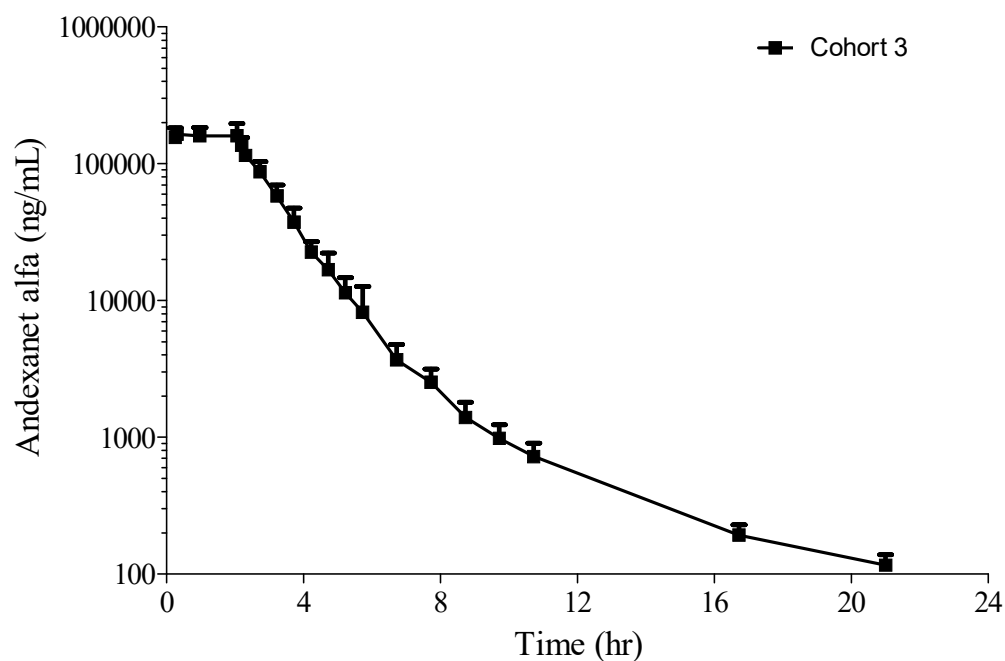


2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

Figure 2.7.6.11-3: Andexanet 血漿中濃度 (平均値+SD) の推移 (PK 解析対象集団) (続き)

Cohort 3 (エドキサバン 60 mg QD、エドキサバン最終投与 3 時間後に andexanet を投与、日本人)



Cohort 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 andexanet を投与、日本人)

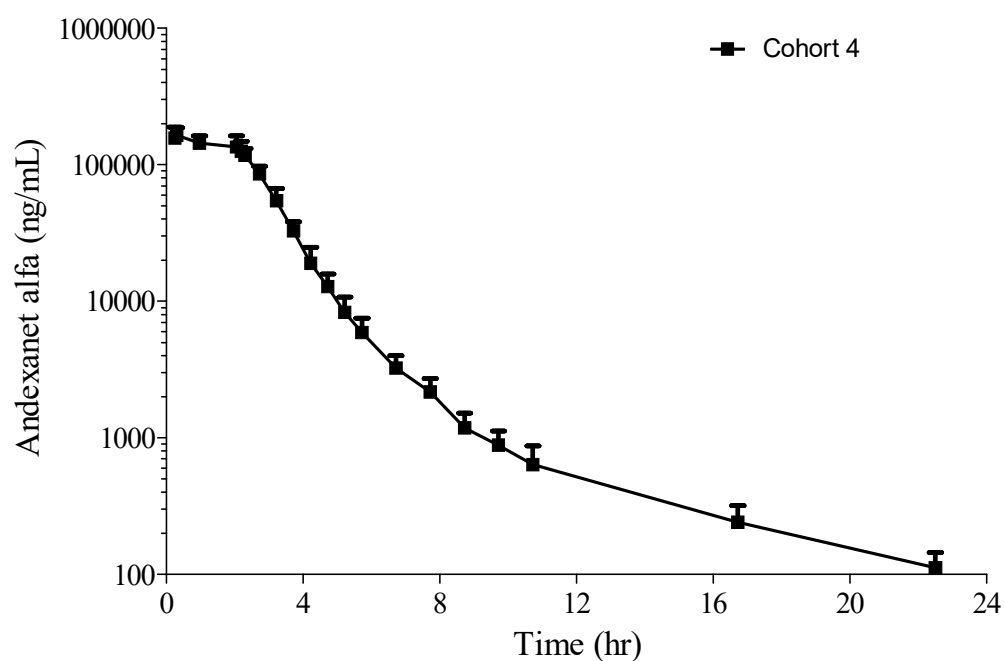
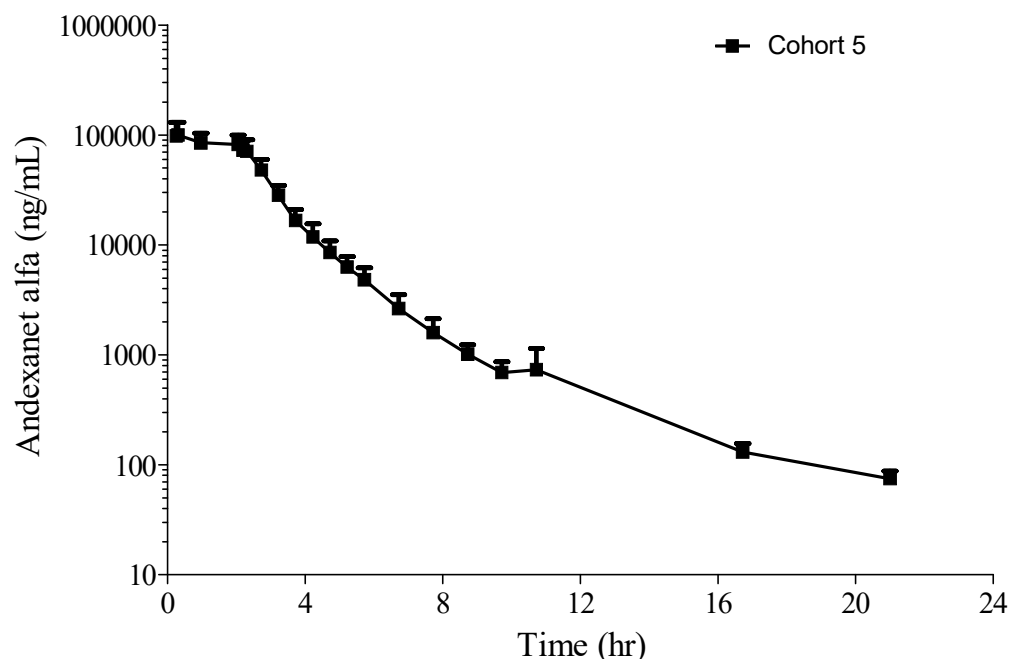


Figure 2.7.6.11-3: Andexanet 血漿中濃度（平均値+SD）の推移（PK 解析対象集団）（続き）

Cohort 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 andexanet を投与、白人）



BID = Twice daily; CSR = Clinical study report; PK = Pharmacokinetic(s); 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.
 Note: Data shown are the mean and SD (positive direction only) for each timepoint (N = 6 or 8).
 Source: 16-508 study (Part 1) CSR Figure 11.6.1.1-1

Andexanet の PK パラメータ ($AUC_{0-\infty}$ 、 AUC_{0-t} 、 C_{max} 、 t_{max} 、 $t_{1/2}$ 、CL 及び V_{ss}) をコホート別に Table 2.7.6.11-6 に示す。

低用量コホート（コホート 1 及び 5）の $AUC_{0-\infty}$ 、 AUC_{0-t} 、 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-t} 、 C_{max} 及び t_{max} にばらつきが認められたものの大きな差はなかった。

すべてのコホート（コホート 1～5）での $t_{1/2}$ の幾何平均値は 3.16～4.43 h、CL の幾何平均値は 3.26～3.98 L/h、 V_{ss} の幾何平均値は 3.19～4.52 L であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ
 アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Table 2.7.6.11-6: Andexanet の PK パラメータ（PK 解析対象集団）

Parameter	Statistic	Cohort 1	Cohort 2	Cohort 3	Cohort 4	Cohort 5
		Apixaban	Rivaroxaban	Edoxaban	Edoxaban	Apixaban
		5 mg BID	15 mg BID	60 mg QD	60 mg QD	5 mg BID
		Low Dose Andexanet (N=6)	High Dose Andexanet (N=6)	High Dose Andexanet (N=8)	High Dose Andexanet (N=8)	Low Dose Andexanet (N=6)
AUC _{0-∞} (h·ng/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-t} (h·ng/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} (h)	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} (h)	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

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Table 2.7.6.11-6: Andexanet の PK パラメータ（PK 解析対象集団）

Parameter	Statistic	Cohort 1	Cohort 2	Cohort 3	Cohort 4	Cohort 5
		Apixaban	Rivaroxaban	Edoxaban	Edoxaban	Apixaban
		5 mg BID	15 mg BID	60 mg QD	60 mg QD	5 mg BID
		Low Dose Andexanet (N=6)	High Dose Andexanet (N=6)	High Dose Andexanet (N=8)	High Dose Andexanet (N=8)	Low Dose Andexanet (N=6)
CL (L/h)	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

AUC = Area under the curve; BID = Twice daily; CL = Clearance; C_{max} = Maximum observed concentration; CSR = Clinical study report; CV = Coefficient of variation; PK = Pharmacokinetic(s); QD = Once daily; t_{1/2} = Half-life; t_{max} = Time to maximum observed concentration; V_{ss} = Volume of distribution at steady-state

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 = Number of subjects in specific group; n = Number of subjects with observation at specific time point.

Source: 16-508 study (Part 1) CSR Table 11.6.1.1-1

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Andexanet の PK パラメータ（ $AUC_{0-\infty}$ 、 AUC_{0-t} 及び C_{max} ）を、コホート 1（日本人）とコホート 5（白人）の間で比較した結果を Table 2.7.6.11-7 に示す。

$AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比は 0.97 (90%CI : 0.80, 1.19)、 AUC_{0-t} の幾何平均値の比は 0.97 (90%CI : 0.80, 1.19)、 C_{max} の幾何平均値の比は 0.92 (90%CI : 0.73, 1.16) であり、いずれの PK パラメータも 90%CI に 1 が含まれた。

Table 2.7.6.11-7: Andexanet PK パラメータの日本人と白人被験者の比較（PK 解析対象集団）

Parameter	Statistic	Cohort 1	Cohort 5	Cohort 1 vs. Cohort 5
		Apixaban Japanese	Apixaban Caucasian	
$AUC_{0-\infty}$ (h·ng/mL)	n	6	6	
	Geometric Mean ^a	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-t} (h·ng/mL)	n	6	6	
	Geometric Mean ^a	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 ^a	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)

ANOVA = Analysis of variance; AUC = Area under the curve; BID = Twice daily; CI = Confidence interval; C_{max} = Maximum observed concentration; CSR = Clinical study report; GMR = Geometric mean ratio; PK = Pharmacokinetic(s)

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.

^a 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.

Source: 16-508 study (Part 1) CSR Table 11.6.1.3-1

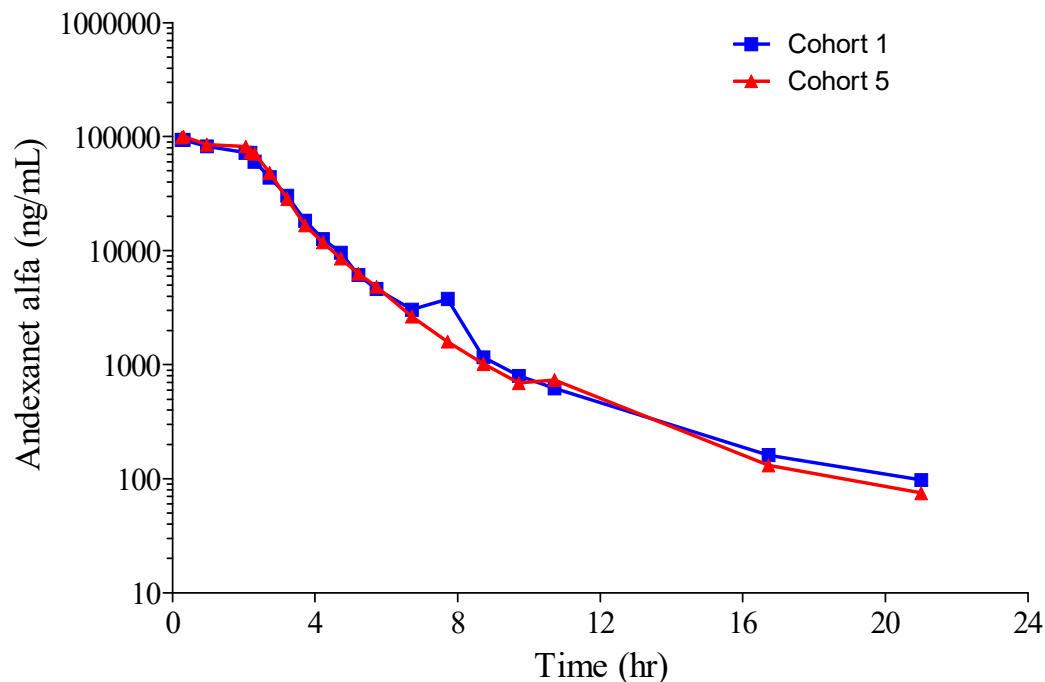
2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

コホート 1（日本人）及びコホート 5（白人）の andexanet 投与後の andexanet 血漿中濃度（平均値）の推移を Figure 2.7.6.11-4 に示す。

Andexanet 血漿中濃度の平均値の推移はコホート 1（日本人）とコホート 5（白人）で類似していた。

Figure 2.7.6.11-4: 日本人及び白人被験者に andexanet を投与したときの andexanet 血漿中濃度（平均値）の推移（PK 解析対象集団）



BID = Twice daily; CSR = Clinical study report; PK = Pharmacokinetic(s)

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: Data shown are the mean for each timepoint (N=6).

Source: 16-508 study (Part 1) CSR Figure 11.6.1.3-2

FXa 阻害剤の PK

すべてのコホート（コホート 1～5）の andexanet 群で、各 FXa 阻害剤の総血漿中濃度から求めた AUC_{τ} 、 AUC_{0-t} 、 C_{max} 及び C_{bolus} の幾何平均値は、プラセボ群よりも約 2 倍又はそれ以上大きかった。特にコホート 3 及び 4（エドキサバン）の andexanet 群では、これらの PK パラメータの幾何平均値はプラセボ群よりも約 5 倍以上大きかった。

安全性

すべての有害事象をコホート別及び投与群別に Appendix 1 に示す。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 Appendix 2 に示す。

本治験のパート 1 では、34 例が治療量の FXa 阻害剤を投与された後、低用量又は高用量の andexanet を投与された。全体として、低用量及び高用量の andexanet はいずれも忍容性に問題はなく、特記すべき安全性の懸念もみられなかった。

- コホートごとの有害事象の発現割合は、andexanet 群で 12.5%（1/8 例）～66.7%（4/6 例）、プ

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

- ラセボ群で 0% (0/3 例) ～66.7% (2/3 例) であり、投与群間で大きな差は認められなかった。
- 治験薬と関連のある有害事象がコホート 3 の andexanet 群の 1 例に 1 件（頭痛）認められた。本事象の重症度は軽度と判定され、転帰は消失であった。
 - 重篤な有害事象がコホート 5 の andexanet 群の白人被験者 1 例に 1 件（腎結石症）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」と判定された。
 - 死亡、治験薬投与の中止に至った有害事象、その他の重要な有害事象（血栓性事象を含む）は認められなかった。
 - 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、血液凝固検査）の結果に一定の傾向及び臨床上の安全性の懸念は認められなかった。
 - 抗血液凝固第 X 因子（以下、FX）抗体、抗 FXa 抗体又は抗 FX/FXa 中和抗体が認められた被験者はいなかった。
 - プラセボ群の 1 例（コホート 2）で、プラセボ投与前に andexanet に対する抗体が認められたが [抗体価は 1:10（最小希釈倍率）]、プラセボ投与後は認められなかった。Andexanet 群の 2 例（コホート 2 及びコホート 3 の各 1 例）で Day 36 に抗 andexanet 抗体が認められた [いずれも抗体価は 1:10（最小希釈倍率）] が、抗 andexanet 中和抗体が認められた被験者はいなかった。
 - Andexanet 群の 2 例 [コホート 2 の 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 1 例] で、Day 20 に抗宿主細胞由来蛋白（以下、HCP）抗体が認められたが [いずれも抗体価は 1:50（最小希釈倍率）]、いずれの被験者も Day 1 及び Day 36 では抗 HCP 抗体が認められなかった。

結論

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）の抗凝固作用の無効化に対する andexanet 投与の有効性が日本人被験者で示された。日本人被験者に andexanet を投与したときの安全性は良好であり、忍容性に問題はなかった。また、日本人被験者と白人被験者で有効性、安全性及び PK プロファイルに意味のある違いは認められなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Appendix 1: 全有害事象（安全性解析対象集団）

	Cohort 1		Cohort 2		Cohort 3		Cohort 4		Cohort 5	
	Apixaban		Rivaroxaban		Edoxaban		Edoxaban		Apixaban	
	5 mg BID		15 mg BID		60 mg QD		60 mg QD		5 mg BID	
	Low Dose		High Dose		High Dose		High Dose		Low Dose	
	Andexanet	Placebo	Andexanet	Placebo	Andexanet	Placebo	Andexanet	Placebo	Andexanet	Placebo
System Organ Class	(N=6)	(N=3)	(N=6)	(N=3)	(N=8)	(N=4)	(N=8)	(N=4)	(N=6)	(N=3)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Number (%) of subjectswith TEAE	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
胃腸障害	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嘔吐	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0
カテーテル留置部位疼痛	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
注入部位疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0
感染症および寄生虫症	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	2 (25.0%)	1 (25.0%)	1 (16.7%)	0
上咽頭炎	0	0	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	0	0	1 (25.0%)	0	0
咽頭炎	0	0	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	0	0
膿疱性皮疹	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (12.5%)	0	0	0
足骨折	0	0	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	0	0
肉離れ	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (33.3%)	2 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0
関節痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Appendix 1: 全有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	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)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
肋軟骨炎	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	0	0
筋痙縮	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	0	0
変形性関節症	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	0	0
四肢痛	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	0	1 (33.3%)	0	0	1 (12.5%)	0	0	0	2 (33.3%)	0
頭痛	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	0	0	2 (33.3%)	0
片頭痛	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0
腎結石症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (25.0%)	0	0	0	0
接触皮膚炎	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	0	0	0	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	0
血管障害	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	0	0
静脈炎	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	0	0

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

BID = Twice daily; QD = Once daily; 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.

TEAE = Any adverse event that occurred or worsened after Andexanet/Placebo dosing.

Note: Multiple occurrences of the same body system or preferred term for a subject were counted only once for each body system or preferred term.

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。

Source: 16-508 study (Part 1) CSR Table 12.2.2-1

Appendix 2: 試験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）

	Cohort 1		Cohort 2		Cohort 3		Cohort 4		Cohort 5	
	Apixaban		Rivaroxaban		Edoxaban		Edoxaban		Apixaban	
	5 mg BID		15 mg BID		60 mg QD		60 mg QD		5 mg BID	
	Low Dose		High Dose		High Dose		High Dose		Low Dose	
	Andexanet	Placebo	Andexanet	Placebo	Andexanet	Placebo	Andexanet	Placebo	Andexanet	Placebo
System Organ Class	(N=6)	(N=3)	(N=6)	(N=3)	(N=8)	(N=4)	(N=8)	(N=4)	(N=6)	(N=3)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Number (%) of subjects with TEAE	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	0	0	0	0
神経系障害	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	0	0	0	0
頭痛	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	0	0	0	0

BID = Twice daily; QD = Once daily; 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.

TEAE = Any adverse event that occurred or worsened after Andexanet/Placebo dosing.

Note: Only TEAEs deemed probably or possibly related to Andexanet/placebo by the investigator are displayed in this table.

Note: Multiple occurrences of the same body system or preferred term for a subject were counted only once for each body system or preferred term.

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。

Source: 16-508 study (Part 1) CSR Table 14.4.1.4

12 16-508 試験パート2（日本人被験者対象、評価資料、モジュール 5.3.5.1-5）

試験の標題：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2）

治験実施施設及び地域：1 施設（米国）

試験期間： 試験開始日（最初の被験者の登録日）：20 年 月 日

試験終了日（最後の被験者の完了日）：2019 年 8 月 13 日

試験の相：第2相

目的

本治験のパート2の目的は、健康被験者を対象に直接作用型の経口血液凝固第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）を定常状態に達するまで投与し、以下を評価することであった。

有効性の主要目的

- 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。

有効性の副次目的

- 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。

薬物動態の目的

- 日本人被験者を対象に andexanet の薬物動態（以下、PK）を評価する。

安全性の目的

- 日本人被験者を対象に andexanet の安全性を評価する。

試験デザイン

本治験は、日本人健康被験者及び白人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 及び薬力学（以下、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。

本治験は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、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と異なる時間から治験薬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（Table 2.7.6.12-1）。本項では、パート2の結果を示す。

被験者はスクリーニング後に割付比2:1でandexanet又はプラセボにランダム化された。被験者は、治験実施施設に約10日間入院し、アピキサバン10mgを1日2回、リバーロキサバン15mgを1日2回、又はエドキサバン30mg若しくは60mgを1日1回のいずれかをDay1～6まで経口投与された。Day6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、

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

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) まで安全性が観察された。

Table 2.7.6.12-1: パート 2 の各コホートで投与が計画された薬剤、投与量、投与方法及び被験者数

Cohort	FXa Inhibitor	Andexanet	N (Active/Placebo)
6	apixaban	800 mg bolus + 8 mg/min 120 minute infusion/	Japanese 9 (6/3)
	10 mg BID	placebo (andexanet dosing at 3 hours post-apixaban)	
7	edoxaban	400 mg bolus + 4 mg/min 120 minute infusion/	Japanese 12 (8/4)
	30 mg QD	placebo (andexanet dosing at 90 minutes post-edoxaban)	
8	apixaban	400 mg bolus + 4 mg/min 120 minute infusion/	Japanese 9 (6/3)
	10 mg BID	placebo (andexanet dosing at 8 hours post-apixaban)	
9	rivaroxaban	400 mg bolus + 4 mg/min 120 minute infusion/	Japanese 15 (10/5)
	15 mg BID	placebo (andexanet dosing at 8 hours post-rivaroxaban)	
10	edoxaban	400 mg bolus + 4 mg/min 120 minute infusion/	Japanese 12 (8/4)
	60 mg QD	placebo (andexanet dosing at 8 hours post-edoxaban)	

BID = Twice daily; CSR = Clinical study report; FXa = Factor Xa; QD = Once daily

Source: 16-508 study (Part 2) CSR Table 9.1-1

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：57 例

解析時：有効性解析対象集団 56 例、安全性解析対象集団 56 例、PK 解析対象集団 38 例

対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

以下の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被験者を本治験に登録した。

選択基準

- 1) 既往歴、身体所見（血圧及び脈拍数を含む）、12 誘導心電図及び臨床検査に基づき、治験担当医師が健康と判断した者。なお、適切にコントロールされた、安定した慢性疾患（コントロールされた高血圧症、インスリン非依存性糖尿病、変形性関節症、甲状腺機能低下症など）を有する者は、治験担当医師の臨床的判断に基づき登録可能とした。
- 2) コホート 5 を除くすべてのコホートでは、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）。コホート 5 では白人。
- 3) 同意取得時の年齢が 18～75 歳の者。
- 4) 使用している栄養補助食品又は栄養補給剤を治験担当医師が確認し、治験担当医師の指示があった場合、治験期間中にそれらの使用を中止することに同意した者。標準的なマルチビタミン剤及びミネラル補給剤は使用可能とした。
- 5) 所定の避妊法及び生殖制限を遵守することに同意した者。女性はスクリーニング検査時及び Day -1 の妊娠検査で陰性が確認できること。
- 6) スクリーニング検査時及び Day -1 に収縮期血圧が 160 mmHg 未満かつ拡張期血圧が 90 mmHg 未満の者。

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

- 7) Day -1 の前 45 日以内の検査で以下の臨床検査値が基準範囲内の者。
 - a) プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、活性凝固時間
 - b) ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数
- 8) Day -1 の前 45 日以内の検査で以下の臨床検査値が基準範囲上限の 2 倍以下の者。
 - a) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、総ビリルビン
- 9) Day -1 の前 45 日以内のスクリーニング検査で血清クレアチニンが 1.5 mg/dL 未満の者。
- 10) スクリーニング検査時に Body mass index（以下、BMI）が 30 kg/m² 以下かつ体重が 50～80 kg の者。
- 11) 入院期間中にアルコールを摂取しないことと、治験期間中に乱用薬物を使用しないことに同意した者。
- 12) 同意説明文書を読んで同意する能力があり、治験審査委員会又は独立倫理委員会が承認した同意書に署名した者。

除外基準

- 1) 過去の治験又は本治験で andexanet の投与を受けたことがある者。本治験依頼者による過去の治験又は本治験のパート 1 に参加したが、プラセボを投与された者は、本治験のパート 2 に登録可能とした。
- 2) 異常出血の既往歴、活動性出血の徴候若しくは症状、又は出血の危険因子を有する者。
- 3) スクリーニング前 6 ヶ月以内又はスクリーニング期間中に採取した便検体が潜血陽性を示した者。
- 4) 血栓症の既往歴若しくは現病歴がある者、全身性の血栓症若しくは血栓性事象のリスク増加を示唆する徴候若しくは症状を有する者、又は血栓症のリスクを増加させる可能性のある事象を所定の期間内に経験した者。

例：凝固亢進又はその疑い、静脈血栓塞栓症、深部静脈血栓症、脳卒中、心筋梗塞、癌（ただし悪性黒色腫以外の皮膚癌は登録可能とした）、心房細動、心不全、心筋症、静脈炎又は下肢浮腫の既往歴、Day -1 の前 2 ヶ月以内の大手術又は外傷、Day -1 の前 4 週以内の 1 フライトあたりの予定搭乗時間が 6 時間以上の飛行機搭乗、全身性不動状態。ただし、6 時間以上飛行機に搭乗した者のうち、以下のすべてに該当した者は登録可能とした：(i) 50 歳未満、(ii) 本治験への登録（Day 1）の 72 時間以上前にフライトを終えた、(iii) フライト前に深部静脈血栓症の予防のための適切な指導を受けた。
- 5) 抗凝固剤又はアピキサバン、リバーロキサバン若しくはエドキサバンの投与が禁忌/原則禁忌である者。
- 6) 投与経路を問わず、アスピリン（低用量アスピリンを含む）、サリチル酸塩、次サリチル酸塩、その他の抗血小板剤（例：チクロピジン、クロピドグレル）、非ステロイド性抗炎症剤、線維素溶解剤若しくは抗凝固剤の投与を Day -1 の前 7 日以内に 1 回でも受けた者、又は治験期間中に投与が必要となることが予想される者。
- 7) ホルモン避妊薬の投与（投与経路を問わず）、閉経後のホルモン補充療法（市販薬を含む）若しくはテストステロンの投与を Day -1 の前 4 週以内に受けた者、又は治験期間中に投与が必要となることが予想される者。
- 8) 以下のいずれかに該当する凝固亢進又は血栓症の家族歴若しくは危険因子を有する者。

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

- a) 血液凝固第 V 因子ライデンキャリアー又はホモ接合体
- b) プロテイン C、プロテイン S 又はアンチトロンビン III 活性が基準範囲下限未満
- 9) 成人喘息若しくは慢性閉塞性肺疾患の既往歴を有する者、又は吸入剤を常用若しくは頓用している者。
- 10) 活動性の B 型肝炎ウイルス感染者、C 型肝炎ウイルス感染者、又はヒト免疫不全ウイルス 1 型若しくは 2 型感染者。
- 11) チトクローム P450 3A4（アピキサバン及びリバーロキサバンのコホートのみ）及び P 糖蛋白（すべてのコホート）の強力な阻害剤又は誘導剤の投与を Day -1 の前 7 日以内に受けた者、又は治験期間中に投与が必要となることが予想される者。
- 12) Day -1 の前 45 日以内に他の治験に参加している者、又は他の治験薬の投与後、当該薬剤の半減期の 5 倍以内に Day -1 が含まれる者。
- 13) Day -1 の乱用薬物のスクリーニングで陽性を示し、かつ使用している処方薬から説明がつかない者。
- 14) 薬物（抗凝固剤又は andexanet）の代謝を妨げる可能性がある内科的又は外科的状态にある者。
- 15) いずれかの溶媒成分（トリス、アルギニン、ショ糖、塩酸、マンニトール及びポリソルベート 80）に対してアレルギーを有する者。
- 16) 大豆又は大豆製品にアレルギーを有する者。
- 17) 授乳中の者、又はスクリーニング時若しくは Day -1 の妊娠検査で陽性を示した者。
- 18) 被験者の状態又はその治療が治験の実施又は結果の解釈に影響を及ぼす可能性があるか、被験者の状態が治験に参加することのリスクを増加させる可能性があるとして治験担当医師が判断した者。アルコール症、薬物依存又は乱用、精神疾患、てんかん、原因不明のブラックアウトが該当するが、これらに限らない。
- 19) 両側の静脈路が十分に確保できないと治験実施施設の職員が判断した者。
- 20) 治験の実施手順を遵守する意志のない者。

治験薬・併用薬及び投与方法

被験薬、用法及び用量、投与期間

Andexanet 注射用製剤（200 mg/バイアル）は凍結乾燥製剤として Portola Pharmaceuticals, Inc. より供給された。凍結乾燥製剤を使用前に注射用滅菌水を用いて再溶解した。

高用量コホート（コホート 6）では、FXa 阻害剤の最終投与 3 時間後から andexanet 800 mg を約 30 mg/min の速度でボラス投与し、その後、960 mg を約 8 mg/min の速度で 120 分かけて点滴静注した。

低用量コホート（コホート 7～10）では、FXa 阻害剤の最終投与 90 分後（コホート 7）又は 8 時間後（コホート 8～10）から andexanet 400 mg を約 30 mg/min の速度でボラス投与し、その後、480 mg を約 4 mg/min の速度で 120 分かけて点滴静注した。

対照薬、用法及び用量、投与期間

実薬と外観及び包装が同一で、andexanet を除くすべての成分を含むプラセボの凍結乾燥製剤を対照薬として用いた。

プラセボを andexanet と同様にボラス投与後に点滴静注した。

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

併用薬、用法及び用量、投与期間

市販のアピキサバン、リバーロキサバン及びエドキサバンを使用し、以下の投与スケジュールに従ってオープンラベルで6日間投与した。いずれのFXa阻害剤もDay6の朝に最終投与を実施した。

- アピキサバン（コホート6及び8）：10 mgを12時間ごとに空腹時に経口投与した。
- リバーロキサバン（コホート9）：15 mgを12時間ごとに食後に経口投与した。
- エドキサバン（コホート7及び10）：30 mg（コホート7）又は60 mg（コホート10）を1日1回、朝の空腹時に経口投与した。

評価項目

有効性

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ラス投与終了時の最低値（以下、EOB最低値）（ボラス投与終了後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ラス投与終了時の最高値（以下、EOB最高値）（ボラス投与終了後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、Day6のandexanet又はプラセボ投与直前の値とした。

安全性

安全性評価項目は、有害事象、バイタルサイン、身体所見、静脈血栓塞栓症の臨床的評価、酸素飽和度、12誘導心電図、便潜血、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、血液凝固検査及び免疫原性とした。

薬物動態

血漿中 andexanet 濃度を Day 6 の複数時点、Day 7～9 の各 1 時点で測定し、ノンコンパートメント解析により以下の PK パラメータを算出した。

- 終末相の消失半減期（以下、 $t_{1/2}$ ）、最高血漿中濃度到達時間（以下、 t_{max} ）、最高血漿中濃度（以下、 C_{max} ）、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-t} ）、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、 $AUC_{0-\infty}$ ）、クリアランス（以下、CL）、定常状態の分布容積（以下、 V_{ss} ）、終末相の消失速度定数（以下、 L_z ）

血漿中 FXa 阻害剤濃度を Day 1 の FXa 阻害剤投与前、Day 5 及び Day 6 の複数時点、Day 7～10 の各 1 時点で測定し、以下の PK パラメータを算出した。

- $t_{1/2}$ 、 t_{max} 、 C_{max} 、ボーラス投与終了 2 分後の血漿中濃度、 AUC_{0-t} 、1 投与間隔の血漿中濃度時間曲線下面積、経口 CL、 L_z

統計手法

被験者数の設定

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）では、16-512 試験コホート 8 の結果に基づき、抗 FXa 活性のベースラインからの変化率の平均値（SD）を andexanet 群で-95%（10%）、プラセボ群で-40%（10%）と仮定した。この場合、有意水準 5%（両側）の下、群間差を 2 標本の正確な Wilcoxon の順位和検定で 90%以上の確率で検出するための被験者数は 9 例（実薬群 6 例、プラセボ群 3 例）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）では、16-508 試験コホート 4 の結果に基づき、用量比例性を考慮し、抗 FXa 活性のベースラインからの変化率の平均値（SD）を andexanet 群で-70%（15%）、プラセボ群で-35%（15%）と仮定した。この場合、有意水準 5%（両側）の下、群間差を 2 標本の正確な Wilcoxon の順位和検定で約 90%の確率で検出するための被験者数は 12 例（実薬群 8 例、プラセボ群 4 例）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）では、PK-PD モデルに基づき、抗 FXa 活性のベースラインからの変化率の平均値（SD）を andexanet 群で-90%（10%）と仮定した。また、16-512 試験のコホート 8 の結果に基づき、抗 FXa 活性のベースラインからの変化率の平均値（SD）をプラセボ群で-50%（10%）と仮定した。この場合、有意水準 5%（両側）の下、群間差を 2 標本の正確な Wilcoxon の順位和検定で 90%以上の確率で検出するための被験者数は 9 例（実薬群 6 例、プラセボ群 3 例）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）では、PK-PD モデルに基づき、抗 FXa 活性のベースラインからの変化率の平均値（SD）を andexanet 群で-85%（15%）と仮定した。また、16-508 試験コホート 2 の結果に基づき、抗 FXa 活性のベースラインからの変化率の平均値（SD）をプラセボ群で-55%（15%）と仮定した。この場合、有意水準 5%（両側）の下、群間差を 2 標本の正確な Wilcoxon の順位和検定で約 87%の確率で検出するための被験者数は 15 例（実薬群 10 例、プラセボ群 5 例）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）では、16-512 試験コホート 11 の結果に基づき、抗 FXa 活性のベースラインからの変化率の平均値（SD）を andexanet 群で-65%（10%）、プラセボ群で-40%（10%）と仮定した。この場合、有意水準 5%（両側）の下、群間差を 2 標本の正確な Wilcoxon の順位和検定で 90%以上の確率で検出するための被験者数は 12 例（実薬群 8 例、プラセボ群 4 例）であった。

解析対象集団

- 安全性解析対象集団：andexanet 又はプラセボを投与されたすべての被験者とした。安全性解析を実際に投与された薬剤に基づいて実施した。
- 有効性解析対象集団：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。有効性解析を被験者が割り付けられた投与群に基づいて実施した。
- PK 解析対象集団：andexanet の投与を完了し、血漿中濃度の欠測が 3 時点以下の被験者とした。主要な PK パラメータである $AUC_{0-\infty}$ の算出には、 t_{max} 後に 3 時点以上で評価可能な血漿中濃度が測定されていることを必要とした。

有効性

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 5%）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。

安全性

有害事象は国際医薬用語集バージョン 21.1 を用いて読み替え、投与群別、器官別大分類別及び基本語別に要約した。なお、特に断らない限り、有害事象は治験薬（andexanet 又はプラセボ）投与開始後に発現した事象を示す。

血液学的検査、血液生化学検査、尿検査及び血液凝固検査を含む臨床検査値を投与群別及び時点別に要約した。

結果

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

被験者の内訳及び治験中止理由をコホート別及び投与群別に [Table 2.7.6.12-2](#) に示す。

57 例（コホート 6～10）が組み入れられ、コホートごとに andexanet 群又はプラセボ群にランダム化された。

57 例のうち 56 例が治験薬（andexanet 又はプラセボ）を投与された。56 例が治験薬の投与を完了し、そのうち 55 例が治験を完了した。コホート 10 の 1 例はプラセボ群にランダム化されたが、プラセボを投与されなかった。治験中止理由は「治験実施計画書からの逸脱」であった。また、コホート 6 の andexanet 群の 1 例が治験薬の投与を完了したが、その後、「追跡不能」のため治験中止となった。

治験薬を投与された 56 例全例を有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団に含めた。38 例を PK 解析対象集団に含めた。

ベースライン時の人口統計学的特性をコホート別及び投与群別に [Table 2.7.6.12-3](#) に示す。

2.7.6 個々の試験のまとめ
 アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Table 2.7.6.12-2: 被験者の内訳及び治験中止理由（すべての被験者）

	Cohort 6		Cohort 7		Cohort 8		Cohort 9		Cohort 10	
	Apixaban		Edoxaban		Apixaban		Rivaroxaban		Edoxaban	
	10 mg BID		30 mg QD		10 mg BID		15 mg BID		60 mg QD	
	High Dose		Low Dose		Low Dose		Low Dose		Low Dose	
	Andexanet	Placebo	Andexanet	Placebo	Andexanet	Placebo	Andexanet	Placebo	Andexanet	Placebo
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	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)

2.7.6 個々の試験のまとめ
 アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Table 2.7.6.12-2: 被験者の内訳及び治験中止理由（すべての被験者）

	Cohort 6		Cohort 7		Cohort 8		Cohort 9		Cohort 10	
	Apixaban		Edoxaban		Apixaban		Rivaroxaban		Edoxaban	
	10 mg BID		30 mg QD		10 mg BID		15 mg BID		60 mg QD	
	High Dose		Low Dose		Low Dose		Low Dose		Low Dose	
	Andexanet	Placebo	Andexanet	Placebo	Andexanet	Placebo	Andexanet	Placebo	Andexanet	Placebo
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	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 Percentages are based on the number of subjects within treatment who received the specific FXa inhibitor for the cohort.

^b Percentages are based on the number of subjects within treatment in the Safety Analysis Population.

Source: 16-508 study (Part 2) CSR Table 10.1-1

2.7.6 個々の試験のまとめ
 アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Table 2.7.6.12-3: ベースライン時の人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

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

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Table 2.7.6.12-3: ベースライン時の人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

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

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 All subjects shown as “Asian” are Japanese.

Source: 16-508 study (Part 2) CSR Table 11.2-1

曝露の状況

56 例が規定量の FXa 阻害剤を投与され、その後の治験薬投与を完了した。コホート 6 の andexanet 群の 1 例で点滴静注中及びコホート 7 の andexanet 群の 1 例でボーラス投与中に投与を中断したが、最終的に規定量の andexanet が投与されたため、これらの被験者は治験薬投与完了例とした。

有効性

主要評価項目

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 2.7.6.12-4](#) に示す (andexanet 群とプラセボ群との平均変化率の差を「Location shift」と表記)。

以下に示すとおり、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。

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Table 2.7.6.12-4: 抗 FXa 活性のベースラインから EOI 最低値までの変化率（有効性解析対象集団）

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

BID = Twice daily; CI = Confidence interval; CSR = Clinical study report; EOI = End of infusion; FXa = Factor Xa; PD = Pharmacodynamic(s); 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 = Number of subjects with observation for the specific evaluable PD parameter.

n1/n2 = Number of observations in Andexanet arm/Number of observations in the placebo arm.

Note: Baseline is defined as the value observed for Day 6 pre-Andexanet treatment. Only subjects with both a baseline and a post-baseline assessment are presented in the table.

^a Nadir is the smallest value for Anti-FXa activity between the period starting 110 minutes after the start of the Andexanet infusion and ending 5 minutes after the end of the Andexanet infusion for each subject.

^b Location Shift and corresponding Confidence Intervals are calculated based on the Hodges Lehmann procedure.

^c p-value from a two-sided exact Wilcoxon Rank Sum test.

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

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

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 2.7.6.12-1](#) に示す。

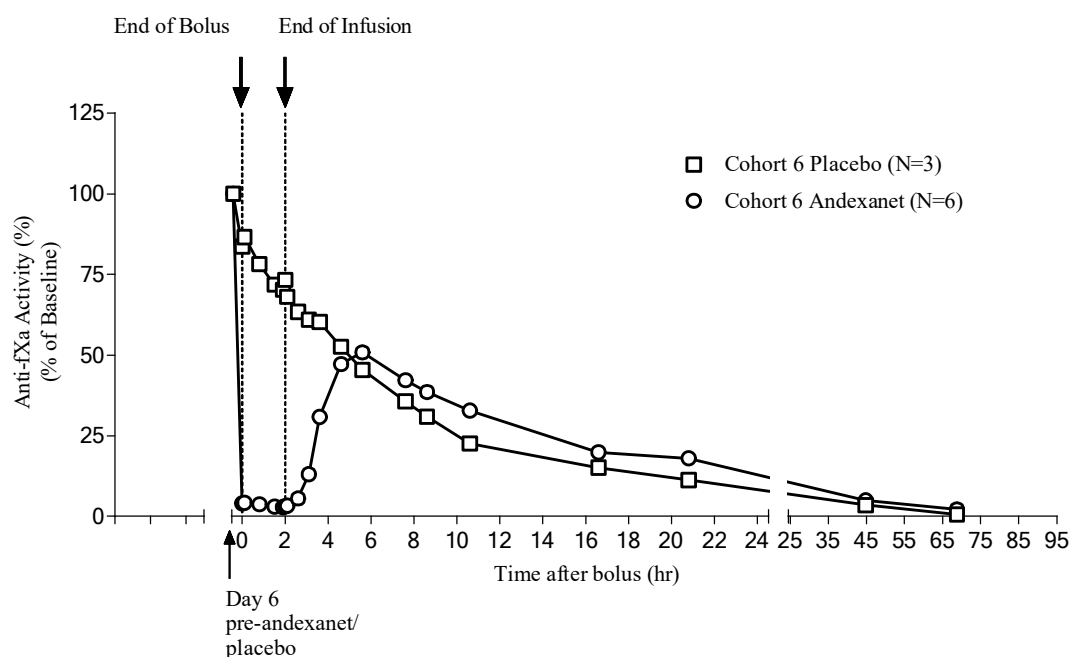
すべてのコホート（コホート 6～10）の andexanet 群で、ボラス投与終了時に抗 FXa 活性（平均変化率）の速やかな低下がみられ、点滴静注の間、そのレベルが持続した。点滴静注終了後、抗 FXa 活性は経時的に上昇し、点滴静注終了後約 2～4 時間でプラセボ群と同レベルになった。その後、抗 FXa 活性はプラセボ群と同程度の速度で低下した。プラセボ群では、FXa 阻害剤の消失に伴い抗 FXa 活性が徐々に低下したが、andexanet 群でみられた速やかな低下はみられなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

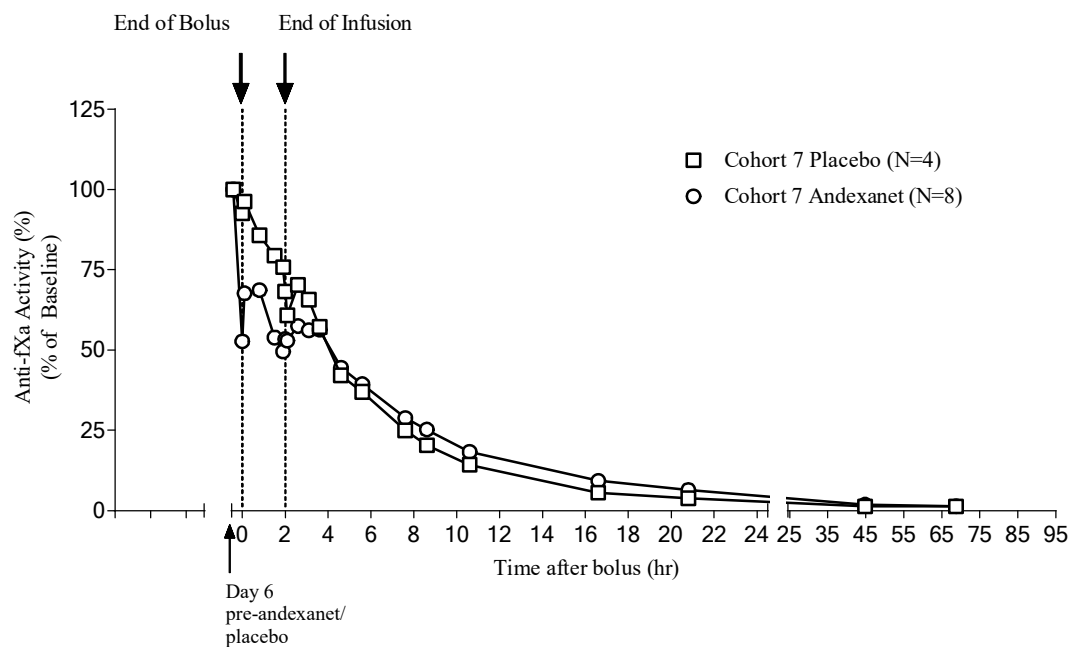
アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Figure 2.7.6.12-1: Andexanet また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（有効性解析対象集団）

Cohort 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）



Cohort 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）

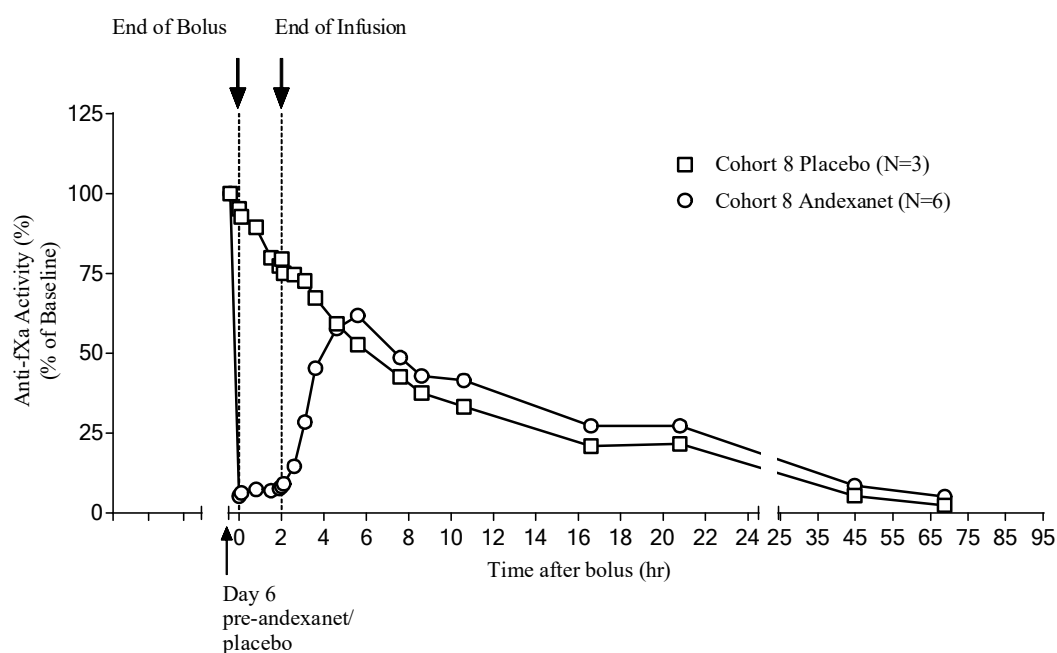


2.7.6 個々の試験のまとめ

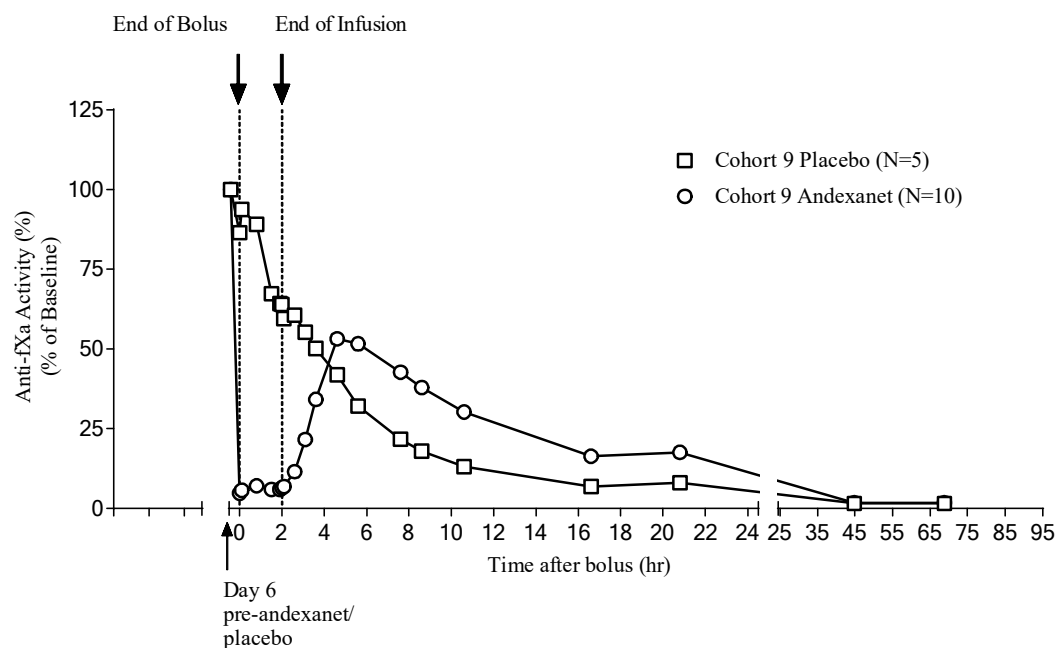
アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Figure 2.7.6.12-1: 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（有効性解析対象集団）（続き）

Cohort 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）



Cohort 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）

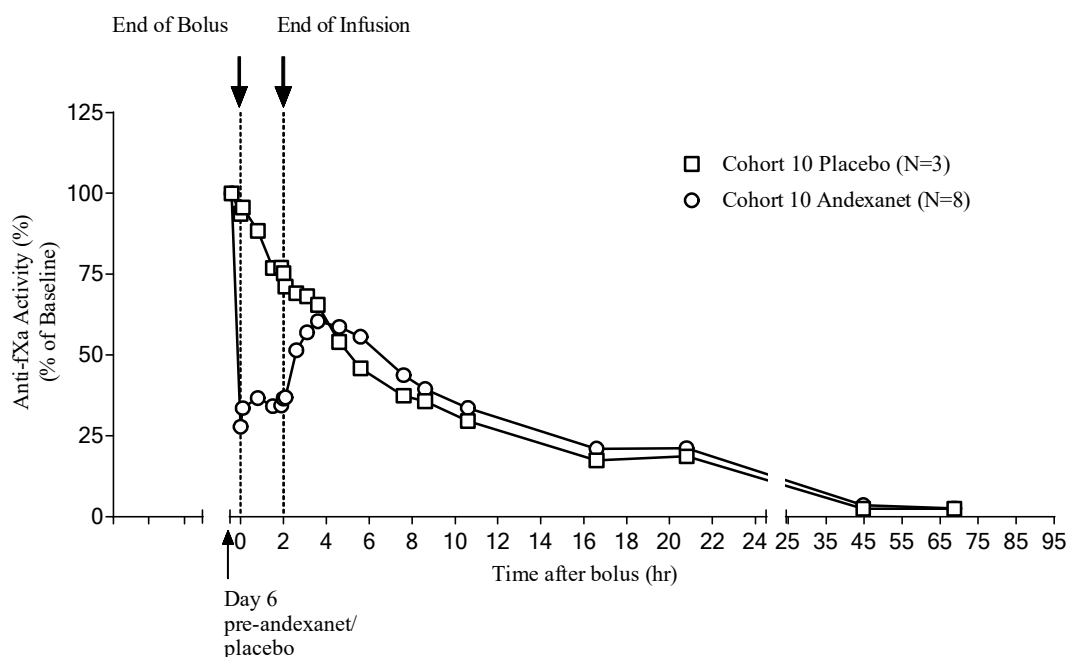


2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Figure 2.7.6.12-1: 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（有効性解析対象集団）（続き）

Cohort 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）



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: Anti-fXa activity was measured prior to and after andexanet or placebo administration on study Day 6. Data were shown as percent of anti-fXa activity compared to pre-andexanet/placebo baseline.

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

副次評価項目

抗 FXa 活性のベースラインから EOB 最低値までの変化率

- 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、andexanet 群がプラセボ群よりも数値的に大きかった。その群間差（andexanet 群 - プラセボ群）は、コホート 6 では -78.00% (95%CI : -83.00%、-74.00%)、コホート 7 では -50.00% (95%CI : -65.00%、0.00%)、コホート 8 では -89.50% (95%CI : -93.00%、-77.00%)、コホート 9 では -84.00% (95%CI : -86.00%、-69.00%)、コホート 10 では -65.00% (95%CI : -76.00%、-57.00%) であり、すべてのコホートで、andexanet はボーラス投与終了時に FXa 阻害剤の抗 FXa 活性をプラセボよりも高いレベルで低下させた。

非結合型 FXa 阻害剤濃度のベースラインから EOB 最低値までの変化率

- 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は、andexanet 群がプラセボ群よりも数値的に大きかった。その群間差（andexanet 群 - プラセボ群）は、コホート 6 では -79.87% (95%CI : -86.36%、-65.74%)、コホート 7 では -65.02% (95%CI : -89.54%、-39.17%)、コホート 8 では -91.29% (95%CI : -128.88%、-60.83%)、コホ

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

ート 9 では -81.49%（95%CI：-91.05%、-65.96%）、コホート 10 では -58.47%（95%CI：-110.86%、-46.12%）であり、すべてのコホートで、andexanet はボラス投与終了時に非結合型 FXa 阻害剤濃度をプラセボよりも高いレベルで低下させた。

- 非結合型 FXa 阻害剤濃度の平均値の推移では、すべてのコホート（コホート 6～10）の andexanet 群で、ボラス投与終了時に速やかな低下がみられた。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。

非結合型 FXa 阻害剤濃度のベースラインから EOI 最低値までの変化率

- 非結合型 FXa 阻害剤濃度のベースラインから EOI 最低値までの平均変化率は、andexanet 群がプラセボ群よりも数値的に大きかった。その群間差（andexanet 群 - プラセボ群）は、コホート 6 では -67.63%（95%CI：-77.40%、-61.99%）、コホート 7 では -40.33%（95%CI：-59.77%、-11.17%）、コホート 8 では -59.18%（95%CI：-101.02%、-48.14%）、コホート 9 では -54.63%（95%CI：-59.14%、-41.19%）、コホート 10 では -38.14%（95%CI：-65.78%、-15.37%）であり、すべてのコホートで、andexanet は点滴静注終了時に非結合型 FXa 阻害剤濃度をプラセボよりも高いレベルで低下させた。
- 非結合型 FXa 阻害剤濃度の平均値の推移では、すべてのコホート（コホート 6～10）の andexanet 群で、ボラス投与終了時に低下した非結合型 FXa 阻害剤濃度のレベルが、点滴静注の間、持続した。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程度の速度で低下した。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。

TF-ETP のベースラインから EOB 最高値までの変化量

- TF-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数値的に大きかった。その群間差（andexanet 群 - プラセボ群）は、コホート 6 では 1198.83（95%CI：988.82、1670.30）nM・min、コホート 7 では 721.21（95%CI：585.92、1108.92）nM・min、コホート 8 では 1204.62（95%CI：1001.72、1471.45）nM・min、コホート 9 では 1180.50（95%CI：857.21、1296.02）nM・min、コホート 10 では 976.59（95%CI：585.99、1498.37）nM・min であった。
- TF-ETP の平均値の推移では、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 TF-ETP がボラス投与終了時には速やかに上昇した。TF-ETP はボラス投与終了時に FXa 阻害剤投与前（Day 1）のベースラインをおおむね上回っていた。Andexanet 群でみられた TF-ETP の速やかな上昇はプラセボ群ではみられなかった。

TF-ETP のベースラインから EOI 最高値までの変化量

- TF-ETP のベースラインから EOI 最高値までの平均変化量は、andexanet 群がプラセボ群よりも数値的に大きかった。その群間差（andexanet 群 - プラセボ群）は、コホート 6 では 1057.27（95%CI：818.96、1634.30）nM・min、コホート 7 では 630.81（95%CI：421.78、1124.28）nM・min、コホート 8 では 925.84（95%CI：663.74、1216.28）nM・min、コホート 9 では 871.11（95%CI：631.67、1051.06）nM・min、コホート 10 では 874.44（95%CI：637.25、1412.21）nM・min であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

- TF-ETP の平均値の推移では、すべてのコホート（コホート 6～10）の andexanet 群で、ボラス投与終了時に上昇した TF-ETP のレベルが、点滴静注の間、持続した。点滴静注終了後は、約 2～4 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。Andexanet 群でみられた TF-ETP の速やかな上昇はプラセボ群ではみられなかった。

TF-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

- Andexanet 群では、TF-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 及び 10 で 100%、コホート 7 で 87.5%であった。TF-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、TF-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。TF-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。

薬物動態

Andexanet の PK

Andexanet 投与後の andexanet 血漿中濃度（平均値+SD）の推移をコホート別に [Figure 2.7.6.12-2](#) に示す。すべてのコホート（コホート 6～10）で、andexanet 血漿中濃度はボラス投与終了時付近で C_{max} に到達した。点滴静注終了後、andexanet 血漿中濃度は双指数関数的に低下した。

Figure 2.7.6.12-2: Andexanet 血漿中濃度（平均値+SD）の推移（PK 解析対象集団）

Cohort 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）

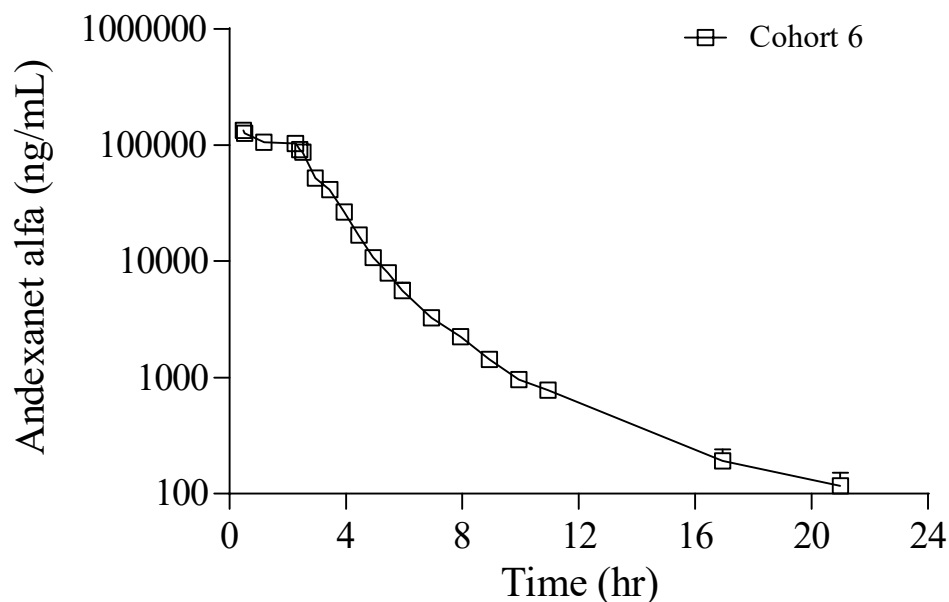
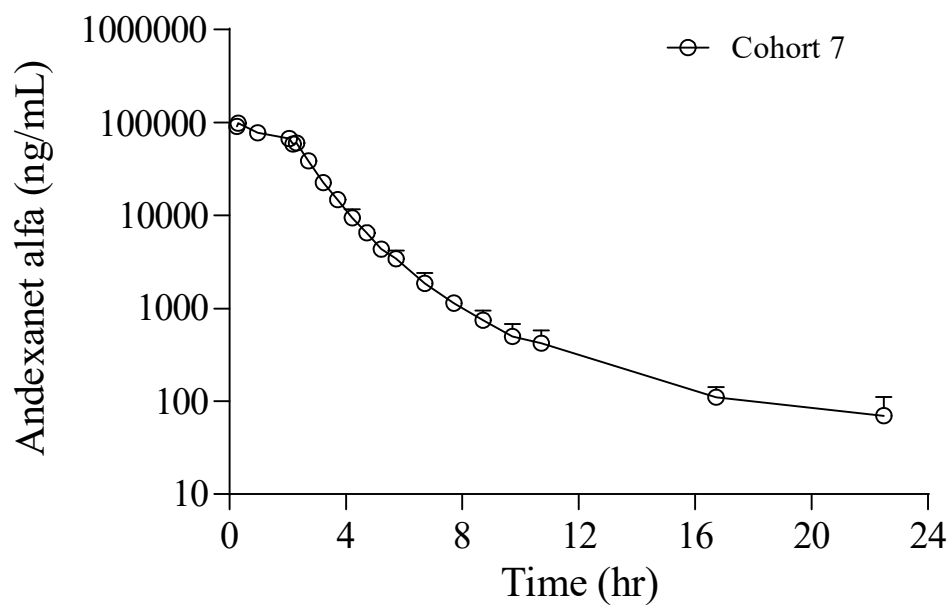
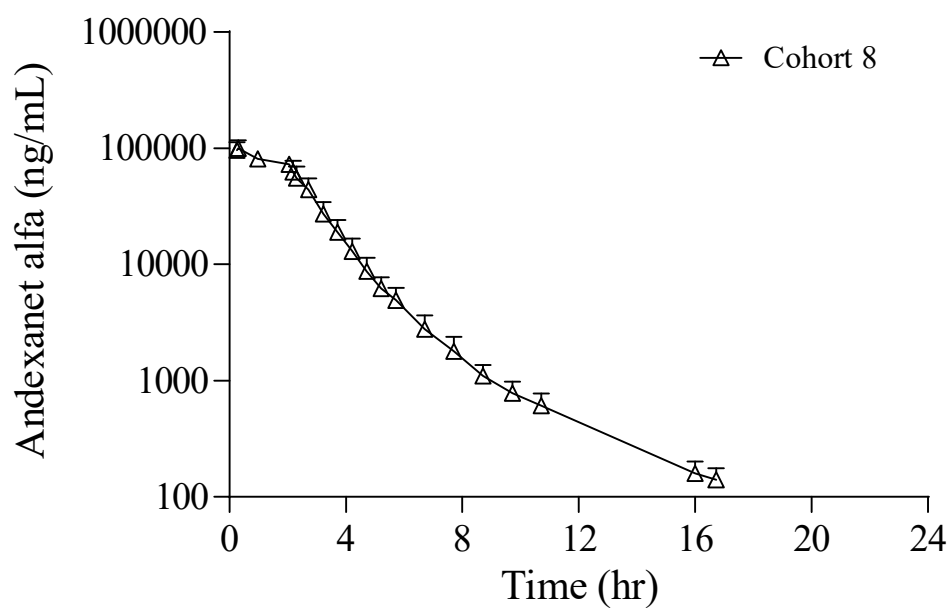


Figure 2.7.6.12-2: Andexanet 血漿中濃度 (平均値+SD) の推移 (PK 解析対象集団) (続き)
Cohort 7 (エドキサバン 30 mg QD、エドキサバンの最終投与 90 分後に治験薬を投与)



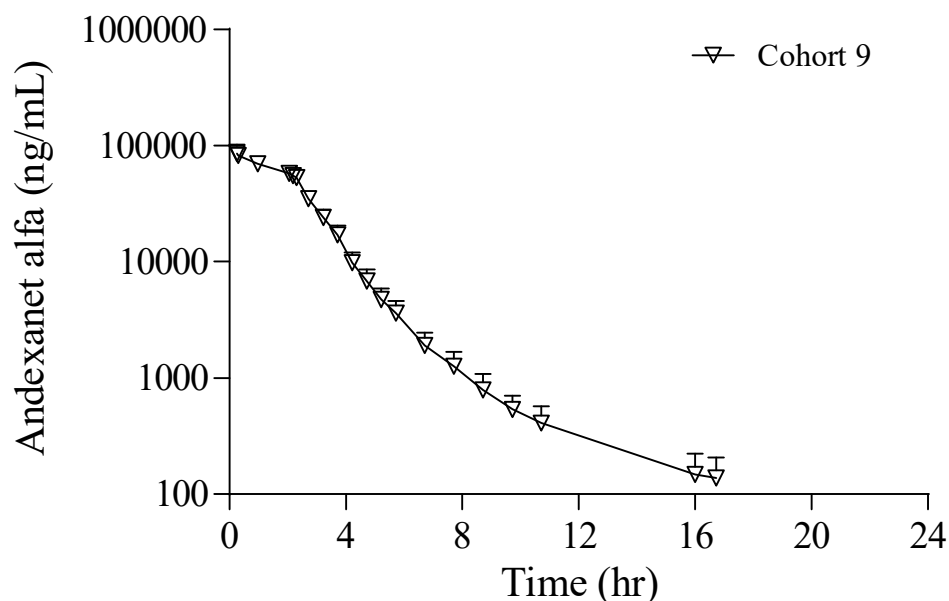
Cohort 8 (アピキサバン 10 mg BID、アピキサバンの最終投与 8 時間後に治験薬を投与)



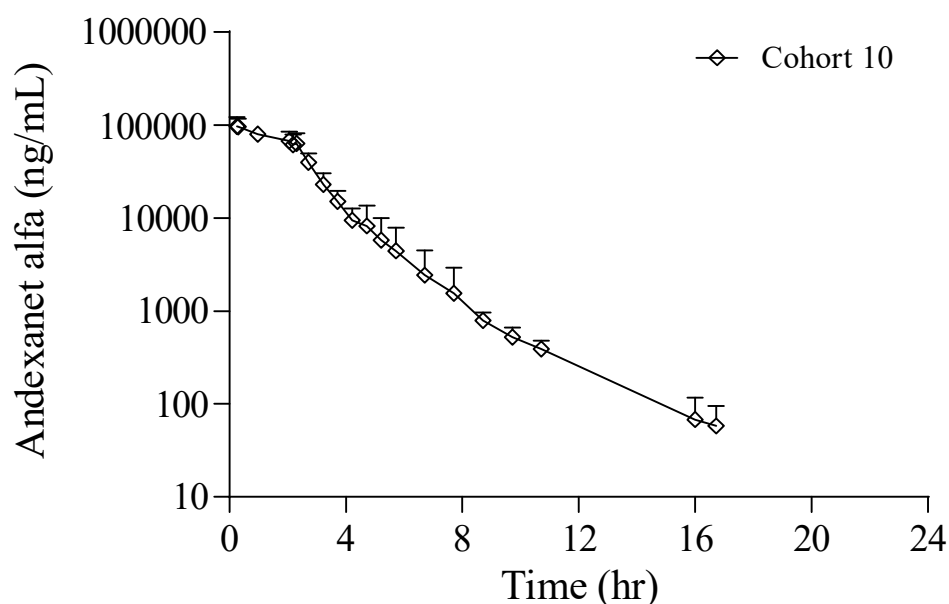
2.7.6 個々の試験のまとめ
 アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

Figure 2.7.6.12-2: Andexanet 血漿中濃度 (平均値+SD) の推移 (PK 解析対象集団) (続き)

Cohort 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)



Cohort 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)



BID = Twice daily; CSR = Clinical study report; PK = Pharmacokinetic(s); 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.

Note: Data shown are the mean and SD (positive direction only) for each timepoint (N = 6, 8 or 10).

Source: 16-508 study (Part 2) CSR Figure 11.6.1-1

Andexanet の PK パラメータ ($AUC_{0-\infty}$ 、 AUC_{0-t} 、 C_{max} 、 t_{max} 、 $t_{1/2}$ 、CL 及び V_{ss}) をコホート別に Table 2.7.6.12-5 に示す。

2.7.6 個々の試験のまとめ
 アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Table 2.7.6.12-5: Andexanet の PK パラメータ（PK 解析対象集団）

Parameter	Statistic	Cohort 6	Cohort 7	Cohort 8	Cohort 9	Cohort 10
		Apixaban	Edoxaban	Apixaban	Rivaroxaban	Edoxaban
		10 mg BID	30 mg QD	10 mg BID	15 mg BID	60 mg QD
		High Dose Andexanet (N=6)	Low Dose Andexanet (N=8)	Low Dose Andexanet (N=6)	Low Dose Andexanet (N=10)	Low Dose Andexanet (N=8)
AUC _{0-∞} (h·ng/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-t} (h·ng/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} (h)	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} (h)	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

2.7.6 個々の試験のまとめ
 アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Table 2.7.6.12-5: Andexanet の PK パラメータ（PK 解析対象集団）

Parameter	Statistic	Cohort 6	Cohort 7	Cohort 8	Cohort 9	Cohort 10
		Apixaban	Edoxaban	Apixaban	Rivaroxaban	Edoxaban
		10 mg BID	30 mg QD	10 mg BID	15 mg BID	60 mg QD
		High Dose Andexanet (N=6)	Low Dose Andexanet (N=8)	Low Dose Andexanet (N=6)	Low Dose Andexanet (N=10)	Low Dose Andexanet (N=8)
CL (L/h)	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

AUC = Area under the curve; BID = Twice daily; CL = Clearance; C_{max} = Maximum observed concentration; CSR = Clinical study report; CV = Coefficient of variation; PK = Pharmacokinetic(s); QD = Once daily; t_{1/2} = Half-life; t_{max} = Time to maximum observed concentration; V_{ss} = Volume of distribution at steady-state

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 = Number of subjects in specific group; n = Number of subjects with observation for the specific evaluable PK parameter.

Source: 16-508 study (Part 2) CSR Table 11.6.1-1

FXa 阻害剤の PK

すべてのコホート（コホート 6～10）で、andexanet 投与後に FXa 阻害剤の総血漿中濃度が上昇した。

安全性

すべての有害事象をコホート別及び投与群別に [Appendix 1](#) に示す。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 [Appendix 2](#) に示す。

本治験のパート 2 では、38 例が治療用量の FXa 阻害剤を投与された後、低用量又は高用量の andexanet を投与された。全体として、低用量及び高用量の andexanet はいずれも忍容性に問題はなく、特記すべき安全性の懸念もみられなかった。

- コホートごとの有害事象の発現割合は、andexanet 群で 12.5%（1/8 例）～50.0%（3/6 例）、プラセボ群で 0%～33.3%（1/3 例）であり、投与群間で有害事象の発現割合、種類及び重症度に臨床的に意味のある差は認められなかった。
- 治験薬と関連のある有害事象がコホート 7 の andexanet 群の 1 例に 1 件（発疹）認められた。本事象の重症度は軽度と判定され、転帰は消失であった。
- 死亡、重篤な有害事象、治験薬投与の中止に至った有害事象、その他の重要な有害事象（血栓性事象を含む）は認められなかった。
- 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、血液凝固検査）の結果に一定の傾向及び臨床的に意味のある安全性の懸念は認められなかった。
- 血液凝固第 X 因子、FXa 又は andexanet に対する中和抗体が認められた被験者はいなかった。Andexanet 群の 2 例で Day 36 に抗宿主細胞由来蛋白（以下、HCP）抗体が認められたが、そのうち 1 例では Day 1 にも抗 HCP 抗体が認められていた。2 例に認められた抗 HCP 抗体は、いずれも低力価であった。

結論

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）の抗凝固作用の無効化に対する andexanet 投与の有効性が日本人被験者で示された。日本人被験者に andexanet を投与したときの安全性は良好であり、忍容性に問題はなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Appendix 1: 全有害事象（安全性解析対象集団）

	Cohort 6		Cohort 7		Cohort 8		Cohort 9		Cohort 10	
	Apixaban		Edoxaban		Apixaban		Rivaroxaban		Edoxaban	
	10 mg BID		30 mg QD		10 mg BID		15 mg BID		60 mg QD	
	High Dose		Low Dose		Low Dose		Low Dose		Low Dose	
System Organ Class	Andexanet	Placebo	Andexanet	Placebo	Andexanet	Placebo	Andexanet	Placebo	Andexanet	Placebo
	(N=6)	(N=3)	(N=8)	(N=4)	(N=6)	(N=3)	(N=10)	(N=5)	(N=8)	(N=3)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Number (%) of subjects with TEAE	2 (33.3%)	1 (33.3%)	2 (25.0%)	0	3 (50.0%)	0	2 (20.0%)	0	1 (12.5%)	0
胃腸障害	1 (16.7%)	0	0	0	2 (33.3%)	0	0	0	0	0
上腹部痛	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アフタ性潰瘍	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	0	0
下痢	0	0	0	0	2 (33.3%)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (12.5%)	0	1 (16.7%)	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位疼痛	0	0	1 (12.5%)	0	0	0	0	0	0	0
血管穿刺部位出血	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上気道感染	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	0
筋肉痛	0	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	0
神経系障害	1 (16.7%)	1 (33.3%)	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	0
浮動性めまい	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	0	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	0
末梢性ニューロパチー	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Appendix 1: 全有害事象（安全性解析対象集団）

	Cohort 6		Cohort 7		Cohort 8		Cohort 9		Cohort 10	
	Apixaban		Edoxaban		Apixaban		Rivaroxaban		Edoxaban	
	10 mg BID		30 mg QD		10 mg BID		15 mg BID		60 mg QD	
	High Dose		Low Dose		Low Dose		Low Dose		Low Dose	
	Andexanet	Placebo	Andexanet	Placebo	Andexanet	Placebo	Andexanet	Placebo	Andexanet	Placebo
System Organ Class	(N=6)	(N=3)	(N=8)	(N=4)	(N=6)	(N=3)	(N=10)	(N=5)	(N=8)	(N=3)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (12.5%)	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (12.5%)	0
湿疹	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	0	0
点状出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5%)	0
発疹	0	0	1 (12.5%)	0	0	0	0	0	0	0

BID = Twice daily; CSR = Clinical study report; QD = Once daily; 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.

TEAE = Any adverse event that occurred or worsened after Andexanet/Placebo dosing.

Note: Multiple occurrences of the same body system or preferred term for a subject were counted only once for each body system or preferred term.

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。

Source: 16-508 study (Part 2) CSR Table 12.2.2-1

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Appendix 2: 治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）

	Cohort 6		Cohort 7		Cohort 8		Cohort 9		Cohort 10	
	Apixaban		Edoxaban		Apixaban		Rivaroxaban		Edoxaban	
	10 mg BID		30 mg QD		10 mg BID		15 mg BID		60 mg QD	
	High Dose		Low Dose		Low Dose		Low Dose		Low Dose	
	Andexanet	Placebo	Andexanet	Placebo	Andexanet	Placebo	Andexanet	Placebo	Andexanet	Placebo
System Organ Class	(N=6)	(N=3)	(N=8)	(N=4)	(N=6)	(N=3)	(N=10)	(N=5)	(N=8)	(N=3)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Number (%) of subjects with TEAE	0	0	1 (12.5%)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (12.5%)	0	0	0	0	0	0	0
発疹	0	0	1 (12.5%)	0	0	0	0	0	0	0

BID = Twice daily; CSR = Clinical study report; QD = Once daily; 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.

TEAE = Any adverse event that occurred or worsened after Andexanet/Placebo dosing.

Note: Only TEAEs deemed probably or possibly related to Andexanet/placebo by the investigator are displayed in this table.

Note: Multiple occurrences of the same body system or preferred term for a subject were counted only once for each body system or preferred term.

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。

Source: 16-508 study (Part 2) CSR Table 14.4.1.4

13 19-514 試験（参考資料、モジュール 5.3.1.2-2）

試験の標題：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を従来の製造工程で製造した **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

治験実施施設及び地域：1 施設（米国）

試験期間： 試験開始日（最初の被験者の登録日）：20■■年■■月■■日
試験終了日（最後の被験者の完了日）：20■■年■■月■■日

試験の相：第 1 相

目的

薬物動態の主要目的

- 新しい原薬製造工程（Generation 2、以下、GEN2）で製造した **andexanet** の製剤（以下、GEN2 製剤）の薬物動態（以下、PK）を従来の原薬製造工程（Generation 1、以下、GEN1）で製造した **andexanet** のプロセス 3 製剤（以下、GEN1 製剤）と比較する。

安全性の目的

- **Andexanet** の安全性（出血性事象、血栓性事象及び免疫原性を含む）を評価する。

試験デザイン

本治験は健康被験者を対象とした単施設、ランダム化、オープンラベル、クロスオーバー試験であった。

本治験では以下を評価した：

- **Andexanet** の GEN1 製剤と GEN2 製剤の PK の類似性
- 健康被験者での **andexanet** の安全性

本治験はクロスオーバーデザインであり、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** (GEN1 製剤)、第 2 期に **andexanet** (GEN2 製剤) を投与] 又は B [第 1 期に **andexanet** (GEN2 製剤)、第 2 期に **andexanet** (GEN1 製剤) を投与] のいずれかに被験者をランダム化した (Table 2.7.6.13-1)。Andexanet はいずれも単回ボラス投与され、第 1 期と第 2 期の間には、Washout 期間として、低用量（コホート 1）では 7 日、高用量（コホート 2）では 14 日を設定した。

被験者は、第 1 期は投与前日（Day -1）から治験実施施設に 5 日間入院し、Day 5 に退院した。第 2 期は Day 7 から Day 12（コホート 1）又は Day 14 から Day 19（コホート 2）まで再入院し、その後退院した。いずれのコホートでも Day 42 (+3) まで外来で追跡調査した。第 2 期の開始時期は理由を問わず最長 7 日まで延期可能とした。Andexanet の血漿中薬物動態は投与 48 時間後まで、安全性は治験期間をとおして評価した。

2.7.6 個々の試験のまとめ
アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Table 2.7.6.13-1: 各コホート及び治療 Sequence での投与計画

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

N = Number of subjects

Source: 19-514 study CSR Table 1

被験者数（計画時及び解析時）

計画時: 計 100 例 [コホート 1 (400 mg) の GEN1 製剤 50 名、GEN2 製剤 50 名、コホート 2 (800 mg) の GEN1 製剤 50 名、GEN2 製剤 50 名]

解析時:

PK: コホート 1 (400 mg) の GEN1 製剤 49 名、GEN2 製剤 49 名、コホート 2 (800 mg) の GEN1 製剤 49 名、GEN2 製剤 50 名

安全性: コホート 1 (400 mg) の GEN1 製剤 49 名、GEN2 製剤 49 名、コホート 2 (800 mg) の GEN1 製剤 49 名、GEN2 製剤 50 名

対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

以下の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被験者を本治験に登録した。

選択基準

- 既往歴、身体所見（血圧及び脈拍数を含む）、12 誘導心電図及び臨床検査に基づき、治験担当医師が健康と判断した者。なお、適切にコントロールされた、安定した慢性疾患（コントロールされた高血圧症、インスリン非依存性糖尿病、変形性関節症、甲状腺機能低下症など）を有する者は、治験担当医師の臨床的判断に基づき登録可能とした。
- 同意取得時の年齢が 18～50 歳の者。
- 使用している栄養補助食品又は栄養補給剤を治験担当医師が確認し、治験担当医師の指示があった場合、治験期間中にそれらの使用を中止することに同意した者。標準的なマルチビタミン剤及びミネラル補給剤は使用可能とした（ビタミン K 含有製剤は不可）。
- 所定の避妊法及び生殖制限を遵守することに同意した者。女性はスクリーニング検査時及び Day -1 の妊娠検査で陰性が確認できること。
- スクリーニング検査時及び Day -1 に収縮期血圧が 160 mmHg 未満かつ拡張期血圧が 90 mmHg 未満の者。
- Day -1 の前 42 日以内の検査で血液学的検査値及び血液凝固検査値が以下を満たす者。
 - ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数：基準範囲内
 - プロトロンビン時間（以下、PT）：9.2～13.0 秒、活性化部分トロンボプラスチン時間（以下、aPTT）：23.5～33.0 秒、活性凝固時間（以下、ACT）：112～160 秒、フィブリン分解産物（以下、D ダイマー）：基準範囲内（基準範囲上限を上回った場合は、2 回目の採血を行い、再検査できることとした。選択基準には再検査の値を使用）
- Day -1 の前 42 日以内の検査で以下の臨床検査値が基準範囲上限の 2 倍以下の者。
 - アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、総

ビリルビン

- 8) Day -1 の前 42 日以内のスクリーニング検査で血清クレアチニンが 1.5 mg/dL 未満の者。
- 9) Body mass index（以下、BMI）が 19.0～31.0 kg/m² かつ体重が 50 kg 以上の者。
- 10) 入院期間中にアルコールを摂取しないことと、治験期間中に乱用薬物を使用しないことに同意した者。
- 11) 同意説明文書を読んで同意する能力があり、治験審査委員会又は独立倫理委員会が承認した同意書に署名した者。

除外基準

- 1) 過去に andexanet の投与を受けたことがある、又は本治験に参加したことがある者。
- 2) 異常出血の既往歴、活動性出血の徴候若しくは症状、又は出血の危険因子を有する者。
- 3) スクリーニング前 6 ヶ月以内又はスクリーニング期間中に採取した便検体が潜血陽性を示した者。
- 4) 血栓症の既往歴若しくは現病歴がある者、全身性の血栓症若しくは血栓性事象のリスク増加を示唆する徴候若しくは症状を有する者、又は血栓症のリスクを増加させる可能性のある事象を所定の期間内に経験した者。
例：凝固亢進又はその疑い、静脈血栓塞栓症、深部静脈血栓症、脳卒中、心筋梗塞、癌（ただし悪性黒色腫以外の皮膚癌は登録可能とした）、心房細動、心不全、心筋症、静脈炎又は下肢浮腫の既往歴、Day -1 の前 2 ヶ月以内の大手術又は外傷、Day -1 の前 4 週以内の 6 時間以上の飛行機搭乗、全身性不動状態
- 5) 投与経路を問わず、アスピリン（低用量アスピリンを含む）、サリチル酸塩、次サリチル酸塩、その他の抗血小板剤（例：チクロピジン、クロピドグレル）、非ステロイド性抗炎症剤、線維素溶解剤若しくは抗凝固剤の投与を Day -1 の前 7 日以内に 1 回でも受けた者、又は治験期間中に投与が必要となることが予想される者。
- 6) 投与経路を問わず、ホルモン避妊薬の投与、閉経後のホルモン補充療法（市販薬を含む）若しくはテストステロンの投与を Day -1 の前 4 週以内に受けた者、又は治験期間中にこれらが必要となることが予想される者。
- 7) 以下のいずれかに該当する凝固亢進又は血栓症の家族歴若しくは危険因子を有する者。
 - a) 血液凝固第 V 因子ライデンキャリアー又はホモ接合体
 - b) プロテイン C、プロテイン S 又はアンチトロンビン III 活性が基準範囲下限未満
- 8) 成人喘息若しくは慢性閉塞性肺疾患の既往歴を有する者、又は吸入剤を常用若しくは頓用している者。
- 9) 活動性の B 型肝炎ウイルス感染者、C 型肝炎ウイルス感染者、又はヒト免疫不全ウイルス 1 型若しくは 2 型感染者。
- 10) Day -1 の前 28 日以内に他の治験に参加している者、又は他の治験薬の最終投与後、当該薬剤の半減期の 5 倍以内に Day -1 が含まれる者。
- 11) Day -1 の乱用薬物又はアルコールスクリーニングで陽性を示し、かつ使用している処方薬から説明がつかない者。
- 12) 薬物（andexanet）の代謝を妨げる可能性がある内科的又は外科的状态にある者。
- 13) いずれかの溶媒成分（トリス、アルギニン、ショ糖、塩酸、マンニトール及びポリソルベート 80）に対してアレルギーを有する者。

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

- 14) 大豆又は大豆製品にアレルギーを有する者。
- 15) 授乳中の者、又はスクリーニング時若しくは Day -1 の妊娠検査で陽性を示した者。
- 16) 被験者の状態又はその治療が治験の実施又は結果の解釈に影響を及ぼす可能性があるか、被験者の状態が治験に参加することのリスクを増加させる可能性があるかと治験担当医師が判断した者。アルコール症、薬物依存又は乱用、精神疾患、てんかん、原因不明のブラックアウトが該当するが、これらに限らない。
- 17) 両側の静脈路が十分に確保できないと治験実施施設の職員又は治験担当医師が判断した者。
- 18) 治験の実施手順を遵守する意志のない者。

治験薬・併用薬及び投与方法

被験薬、用法及び用量、投与期間

Andexanet 注射用製剤は 100 mg/バイアル（GEN1）又は 200 mg/バイアル（GEN2）の凍結乾燥製剤として Portola Pharmaceuticals, Inc. より供給された。凍結乾燥製剤は使用前に注射用滅菌水を用いて再溶解した。

コホート 1 では、andexanet の 400 mg を約 30 mg/min の速度でボラス投与し、コホート 2 では、800 mg を約 30 mg/min の速度でボラス投与した。

評価項目

薬物動態

以下の PK パラメータをノンコンパートメント解析によって算出した。

- 投与 0 時間から無限時間までの血漿中濃度時間曲線下面積（以下、 $AUC_{0-\infty}$ ）、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-t} ）、最高血漿中濃度（以下、 C_{max} ）、終末相の消失半減期（以下、 $t_{1/2}$ ）、最高血漿中濃度到達時間（以下、 t_{max} ）、クリアランス、定常状態の分布容積、終末相の消失速度定数（以下、 L_z ）。

薬物動態の主要評価項目は $AUC_{0-\infty}$ 、副次評価項目は C_{max} 及び AUC_{0-t} であった。

安全性

安全性では以下の項目を評価した。

- 有害事象、バイタルサイン、身体所見、静脈血栓塞栓症の臨床的評価、酸素飽和度、便潜血
- 血液学的検査、生化学検査
- 抗 andexanet 抗体、抗血液凝固第 X 因子（以下、FX）抗体、抗血液凝固第 Xa 因子（以下、FXa）抗体
- 凝固マーカー [D-ダイマー、プロトロンビンフラグメント 1+2（以下、F1+2）、組織因子経路インヒビター（以下、TFPI）、トロンビン-アンチトロンビン III（以下、TAT）]

統計手法

被験者数の設定

製剤間の $AUC_{0-\infty}$ の比を 1.0、個体内の変動係数 [以下、CV(%)] を 30% と想定すると、90% 以上の検出力で製剤間の比の 90% 信頼区間（以下、CI）が同等性基準（0.80～1.25）を満たすため

に必要な各コホートの被験者数は 40 例であった。脱落や欠測値などを考慮し、各コホートで 50 例（本治験全体で 100 例）と設定した。

薬物動態

対数変換後の andexanet の PK パラメータを用い、 $AUC_{0-\infty}$ （主要評価項目）、 AUC_{0-t} 及び C_{max} の最小二乗平均値に基づく幾何平均値の比の 90%CI を算出し、andexanet 製剤間の PK を比較した。 $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比の 90%CI が 0.80~1.25 の範囲に含まれた場合は、製造工程の違いは PK に影響しないと結論づけることとした。90%CI の下限値が 0.80 未満又は上限値が 1.25 超であった場合は、90%CI の幅並びに上限値及び下限値の大きさから評価することとした。

安全性

有害事象は国際医薬用語集バージョン 22.0 を用いて読み替え、各コホートの製剤別、器官別大分類別及び基本語別に要約した。なお、特に断らない限り、有害事象は andexanet 投与開始後に発現した事象を示す。

血液学的検査、生化学検査及び凝固マーカーの実測値及びベースラインからの変化量（連続データ）は記述統計量を各コホートの製剤別及び時点別に示した。凝固マーカーの記述統計量は治療 Sequence 別でも示した。各測定値（連続データ）は各臨床検査の基準範囲に基づき分類した。すべての血液学的検査及び生化学検査で基準範囲に関するベースラインから最終来院日までのシフトテーブルを各コホートの製剤別に示した。臨床検査値の異常値は要約した。

結果

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

本治験では、計 100 例が登録され、2 つのコホート（1 又は 2）のさらに 2 種類の治療 Sequence（A 又は B）のうちの 1 つに各 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、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 が投与されたすべての被験者 100 例を安全性解析対象集団に含めた。少なくとも 1 つの投与期を完了し、andexanet のボーラス投与を完了し、PK 評価に影響を及ぼす治験薬実施計画書からの逸脱がないすべての被験者 100 例を PK 解析対象集団に含めた。

治療 Sequence の第 1 期、第 2 期のいずれも完了し、規定の投与速度でボーラス投与を完了し、PK 評価に影響を及ぼす治験薬実施計画書からの逸脱がなく、かつ AUC_{0-t} を算出するために十分な PK 用の検体（欠測は最小限）を有するすべての被験者 97 例を製剤間の同等性を評価する同等性評価対象集団とした。

治療 Sequence 別のベースラインの人口統計学的特性を [Table 2.7.6.13-2](#) に示す。

2.7.6 個々の試験のまとめ
 アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Table 2.7.6.13-2: ベースラインの人口統計学的特性（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

曝露の状況

Andexanet の低用量 (400 mg) が GEN1 製剤で 49 名、GEN2 製剤で 49 名に投与され、高用量 (800 mg) が GEN1 製剤で 49 名、GEN2 製剤で 50 名に投与された。治療 Sequence 別の治験薬の曝露状況は Table 2.7.6.13-3 に示す。

Table 2.7.6.13-3: 治験薬の曝露の状況（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

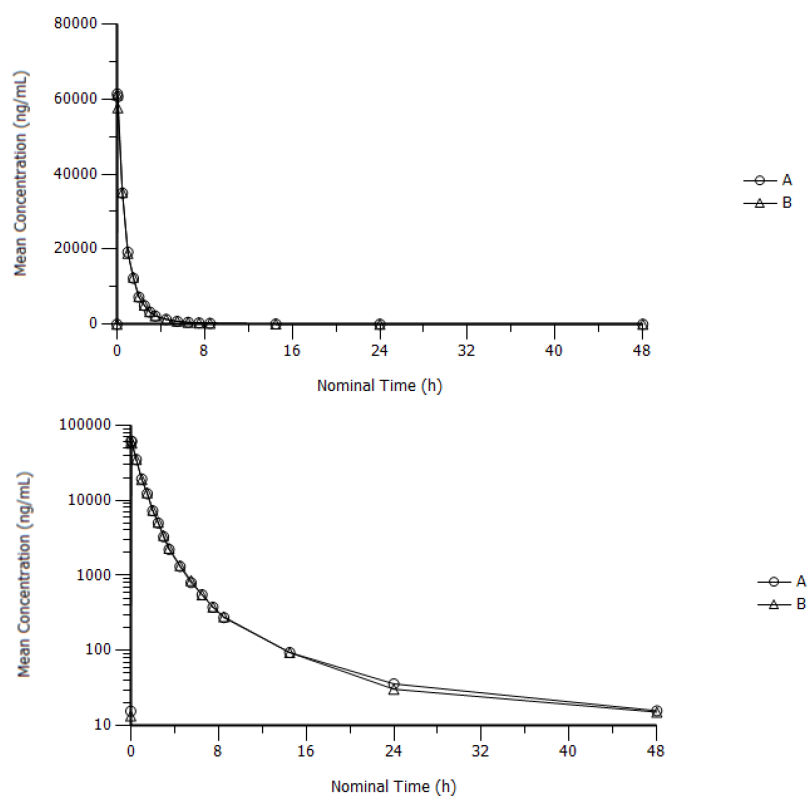
薬物動態

Andexanet 製剤間の PK 比較

Andexanet の GEN1 製剤又は GEN2 製剤を用いて 400 mg ボーラス投与したときの血漿中 andexanet 濃度（幾何平均値）の推移を Figure 2.7.6.13-1 に、800 mg ボーラス投与したときの血漿中 andexanet 濃度（幾何平均値）の推移を Figure 2.7.6.13-2 に示す。いずれの用量でも、血漿中 andexanet 濃度の平均値は、ボーラス投与終了 2～5 分後（ボーラス投与終了後の 1 又は 2 回目の測定時点）に最高値を示した後、双指数関数的に低下した。また、いずれの用量でも、ほとんどの被験者で投与 48 時間後の血漿中 andexanet 濃度が検出下限値未満となった。なお、両用量のいずれの製剤も投与後 48 時間以内に血漿中 andexanet 濃度の平均値が検出下限未満にはならなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ
アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

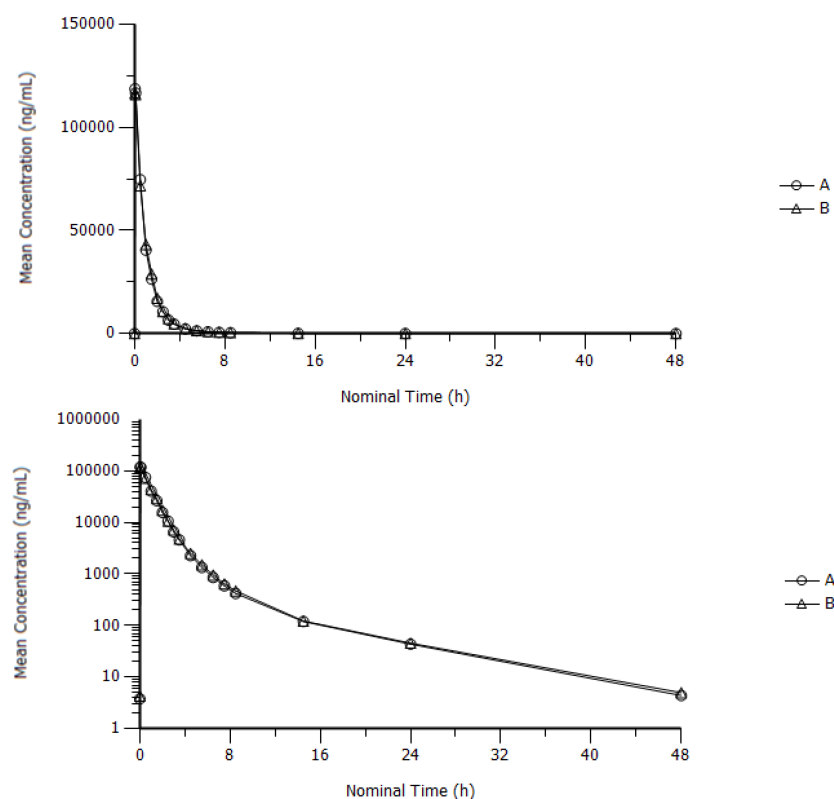
Figure 2.7.6.13-1: Andexanet（Generation 1 及び Generation 2 製剤）の 400 mg をボラス投与したときの血漿中 andexanet 濃度の平均値の推移（コホート 1、PK 解析対象集団）（上：線形スケール、下：片対数スケール）



A = 400 mg IV bolus Generation1; B = 400 mg IV bolus Generation 2
Source: 19-514 study CSR Figure 1

2.7.6 個々の試験のまとめ
 アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Figure 2.7.6.13-2: Andexanet（Generation 1 及び Generation 2 製剤）の 800 mg をボラス投与したときの血漿中 andexanet 濃度の平均値の推移（コホート 2、PK 解析対象集団）（上：線形スケール、下：片対数スケール）



A = 800 mg IV bolus Generation 1; B = 800 mg IV bolus Generation 2
 Source: 19-514 study CSR Figure 2

対数変換した andexanet の PK パラメータ ($AUC_{0-\infty}$ 、 C_{max} 及び AUC_{0-t}) を、製剤間で比較した結果をコホート別に Table 2.7.6.13-4 に示す。Andexanet の 400 mg（コホート 1）及び 800 mg（コホート 2）のいずれを投与したときでも、 $AUC_{0-\infty}$ 、 C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比の 90%CI は事前に規定した同等性の許容範囲（0.80～1.25）内に完全に含まれ、andexanet の GEN2 製剤と GEN1 製剤の同等性が示された。

Table 2.7.6.13-4: Andexanet PK パラメータの製剤間（Generation 1 製剤及び Generation 2 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-t}	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-t}	128,000	126,000	101.75	97.56	106.11	0.4929	12.44

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Ref = Generation 1, Test = Generation 2

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 CSR Table 5

安全性

本試験で、andexanet の GEN1 製剤又は GEN2 製剤の 400 mg を投与したときの安全性を各 49 名、及び GEN1 製剤又は GEN2 製剤の 800 mg を投与したときの安全性をそれぞれ 49 名、50 名で評価した。安全性の結果を以下に示す。

- 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、試験薬との関連性が否定できない有害事象は 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、試験薬との関連性が否定できない有害事象は 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。
- 最もよくみられた基本語別の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 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。
- 血液学的検査及び生化学検査で臨床的に重要な変化は認められなかった。凝固マーカーは用量依存的な一過性の変化を示したが、andexanet の再投与による凝固マーカーの相乗的变化は認められなかった。免疫原性では、抗 andexanet 抗体が認められた被験者の割合 (Table 2.7.6.13-5) 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。

2.7.6 個々の試験のまとめ

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Table 2.7.6.13-5: Andexanet に対する抗体の発現状況（安全性解析対象集団）

Cohort	Sequence	Visit/Timepoint	Subjects With a Titer Value	Number of Samples
1	1A	Period 1 Predose (Day -1)	0 (0.0)	25
	1B		0 (0.0)	25
2	2A		0 (0.0)	25
	2B		0 (0.0)	25
1	1A	Day 7	1 (4.2)	24
	1B		0 (0.0)	24
2	2A	Day 14	3 (12.0)	25
	2B		0 (0.0)	25
1	1A	End of Study/Early Termination	5 (20.8)	24
	1B		5 (20.8)	24
2	2A		7 (29.2)	24
	2B		2 (8.3)	24

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 13

- バイタルサイン又は酸素飽和度に臨床的に重要な変化やシグナルは認められなかった。また、肺塞栓症及び深部静脈血栓症は認められなかった。

以上、andexanet の GEN1 製剤、GEN2 製剤はいずれも良好な忍容性を示し、両製剤の安全性プロファイルに大きな違いは認められなかった。

結論

Andexanet の GEN1 製剤及び GEN2 製剤を健康被験者に複数の用量（400 mg 又は 800 mg）で投与したとき、いずれの用量でも GEN1 製剤と GEN2 製剤は同等であり、製剤間で andexanet の曝露量に大きな違いはないと考えられた。

また、安全性評価では、GEN1 製剤と GEN2 製剤はいずれも忍容性は良好であり、製剤間で安全性プロファイルに大きな違いは認められなかった。