

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

直接作用型第Xa因子阻害剤中和剤

薬価基準収載

**オンデキサ<sup>®</sup>** 静注用 200mg

(アンデキサネット アルファ)

アンデキサネット アルファ(遺伝子組換え)製剤

生物由来製品、処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)

剤形	注射剤(バイアル)
製剤の規制区分	生物由来製品 処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	1バイアル中 アンデキサネット アルファ(遺伝子組換え) 207mg 含有
一般名	和名: アンデキサネット アルファ(遺伝子組換え)(JAN) 洋名: Andexanet Alfa (Genetical Recombination)(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日: 2022年3月28日 薬価基準収載年月日: 2022年5月25日 販売開始年月日: 2022年5月25日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売: アレクシオンファーマ合同会社 製造: Alexion Pharmaceuticals, Inc. (米国) 販売: アストラゼネカ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター 〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号 TEL.0120-189-115 <a href="https://www.astrazeneca.co.jp">https://www.astrazeneca.co.jp</a> 医療関係者向けホームページ (MediChannel) <a href="https://med.astrazeneca.co.jp/">https://med.astrazeneca.co.jp/</a>

本IFは2022年3月作成(第1版)の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# IF 利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

(2020 年 4 月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5.臨床成績」や「X II.参考資料」、「X III.備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

#### 4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	77
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	77
2. 製品の治療学的特性	2	2. 禁忌内容とその理由	77
3. 製品の製剤学的特性	2	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	77
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	77
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	5. 重要な基本的注意とその理由	77
6. RMPの概要	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	78
II. 名称に関する項目	4	7. 相互作用	79
1. 販売名	4	8. 副作用	80
2. 一般名	4	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	84
3. 構造式又は示性式	5	10. 過量投与	84
4. 分子式及び分子量	5	11. 適用上の注意	85
5. 化学名（命名法）又は本質	6	12. その他の注意	86
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	6	IX. 非臨床試験に関する項目	87
III. 有効成分に関する項目	7	1. 薬理試験	87
1. 物理化学的性質	7	2. 毒性試験	89
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7	X. 管理的事項に関する項目	90
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7	1. 規制区分	90
IV. 製剤に関する項目	8	2. 有効期間	90
1. 剤形	8	3. 包装状態での貯法	90
2. 製剤の組成	8	4. 取扱い上の注意	90
3. 添付溶解液の組成及び容量	8	5. 患者向け資材	90
4. 力価	9	6. 同一成分・同効薬	90
5. 混入する可能性のある夾雑物	9	7. 国際誕生年月日	90
6. 製剤の各種条件下における安定性	9	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	90
7. 調製法及び溶解後の安定性	10	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容	90
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	90
9. 溶出性	11	11. 再審査期間	91
10. 容器・包装	11	12. 投薬期間制限に関する情報	91
11. 別途提供される資材類	11	13. 各種コード	91
12. その他	11	14. 保険給付上の注意	91
V. 治療に関する項目	12	XI. 文献	92
1. 効能又は効果	12	1. 引用文献	92
2. 効能又は効果に関連する注意	12	2. その他の参考文献	93
3. 用法及び用量	13	XII. 参考資料	94
4. 用法及び用量に関連する注意	14	1. 主な外国での発売状況	94
5. 臨床成績	15	2. 海外における臨床支援情報	96
VI. 薬効薬理に関する項目	66	XIII. 備考	98
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	66	1. 調剤・服薬支援に際して 臨床判断を行うにあたっての参考情報	98
2. 薬理作用	66	2. その他の関連資料	98
VII. 薬物動態に関する項目	72		
1. 血中濃度の推移	72		
2. 薬物速度論のパラメータ	73		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	74		
4. 吸収	74		
5. 分布	74		
6. 代謝	76		
7. 排泄	76		
8. トランスポーターに関する情報	76		
9. 透析等による除去率	76		
10. 特定の背景を有する患者	76		
11. その他	76		

## 略語表

略語	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
ACT	Activated clotting time	活性凝固時間
aPTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
ATIII	Anti-Thrombin III	アンチトロンビンIII
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>0-∞</sub>	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity	投与後0時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
CL	Total body clearance	全身クリアランス
CLA	Central clearance of free andexanet	第Xa因子阻害剤非結合形アンデキサネット アルファの中央コンパートメントのクリアランス
C <sub>max</sub>	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
EOB	End of bolus	ボラス投与終了時
EOI	End of infusion	点滴静注終了時
ETP	Endogenous thrombin potential	内因性トロンビン産生能
F1+2	Prothrombin fragment 1+2	プロトロンビンフラグメント1+2
FXa	Factor Xa	血液凝固第Xa因子
GEN1	Generation 1	従来の原薬製造工程
GCS	Glasgow Coma Scale	—
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来蛋白
K <sub>d</sub>	Dissociation Constant	解離定数
K <sub>i</sub>	Inhibition Constant	酵素・阻害剤複合体の解離定数
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH国際医薬用語集
mITT	modified Intent-to-Treat	—
mRS	modified Rankin Scale	—
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale	米国国立衛生研究所脳卒中評価スケール
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PK-PD	Pharmacokinetic-pharmacodynamic	薬物動態-薬力学
PT	Prothrombin time	プロトロンビン時間
ROC	Receiver Operating Characteristic	受信者動作特性
SD	Standard deviation	標準偏差
t <sub>1/2</sub>	Terminal elimination half life	消失半減期
TAT	Thrombin-Antithrombin	トロンビン-アンチトロンビン複合体
TF	Tissue Factor	組織因子
TFPI	Tissue factor pathway inhibitor	組織因子経路インヒビター
t <sub>max</sub>	Time of maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
VA	Central volume of andexanet	アンデキサネット アルファの中央コンパートメントの分布容積
V <sub>ss</sub>	Volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

オンデキサ®静注用 200mg [一般名：アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)] は、米国の Portola Pharmaceuticals, Inc. (以下、Portola 社) で開発されたヒト第 Xa 因子の遺伝子組換え改変デコイタンパク質で、第 Xa 因子阻害剤に対する中和剤である。本剤が第 Xa 因子阻害剤に結合することで、その非結合形濃度が減少し、第 Xa 因子阻害剤の第 Xa 因子阻害活性が低下した (*in vitro*)<sup>1-3)</sup>。その一方で、本剤は血漿由来第 Xa 因子が有する膜結合領域ドメインが欠失しているため抗凝固作用は示さず、また、活性部位のセリンがアラニンに置換されているため凝固促進作用も示さなかった (*in vitro*)<sup>4)</sup>。

近年、心房細動に伴う虚血性脳卒中や静脈血栓塞栓症の発症抑制や再発抑制に第 Xa 因子阻害剤が広く用いられているが、抗凝固療法中に頭蓋内出血や消化管出血などの出血性合併症が一定の割合で発現することが知られている。しかしこれまでは、第 Xa 因子阻害剤投与下で生命を脅かす出血又は止血困難な出血が発現した場合に、第 Xa 因子阻害剤に対する中和剤がなかった。

本剤は、米国において 2012 年より臨床試験が開始され、健康成人を対象とした臨床試験 (第 I 相：11-501 試験、14-506 試験及び 16-512 試験、第 II 相：12-502 試験、第 III 相：14-503 試験及び 14-504 試験)、及び第 Xa 因子阻害剤による治療中に急性大出血を発現した患者を対象とした国際共同第 IIIb/IV 相試験 (14-505 試験/ANNEXA-4 試験)\*が行われた。これらの成績に基づき、米国では 2018 年 5 月、迅速承認制度により「リバーロキサバン又はアピキサバン投与中の患者における、生命を脅かす又はコントロールできない出血に対する抗凝固作用の中和」を効能又は効果として世界で最初に承認を取得した。また、欧州では、2019 年 4 月に「直接作用型第 Xa 因子阻害剤 (アピキサバン又はリバーロキサバン) 投与中の成人患者で、生命を脅かす又はコントロールできない出血に対する抗凝固作用の中和」を効能又は効果として承認された。

国内での開発としては、日本人健康成人を対象に含む第 II 相臨床試験 (16-508 試験) が、Portola 社により 2017 年 9 月から開始された。また、2018 年 9 月より、第 Xa 因子阻害剤による治療中に急性大出血を発現した患者を対象とした国際共同第 IIIb/IV 相試験 (14-505 試験/ANNEXA-4 試験)\*が実施された。これらの試験において、直接作用型第 Xa 因子阻害剤 3 剤 (アピキサバン、リバーロキサバン及びエドキサバントシル酸塩水和物) に対する中和剤としての本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、2022 年 3 月、「直接作用型第 Xa 因子阻害剤 (アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバントシル酸塩水和物) 投与中の患者における、生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時の抗凝固作用の中和」を効能又は効果として製造販売承認を取得した。

なお、本剤は「直接作用型第 Xa 因子阻害剤 (アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバン) 投与中の患者における、生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時の抗凝固作用の中和」の適応について 2019 年 11 月 19 日付で希少疾病用医薬品に指定されている。

\*14-505 試験/ANNEXA-4 試験は、米国及び欧州では Portola 社が、日本ではブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社が実施した。その後、2020 年 7 月 2 日に Alexion 社が Portola 社を買収したことに伴い、日本での承認申請はアレクシオンファーマ合同会社が行うこととなった。

## 2. 製品の治療学的特性

- 日本で初めての直接作用型第 Xa 因子阻害剤（アピキサバン、リバーロキサバン及びエドキサバン）に対する中和剤で、直接作用型第 Xa 因子阻害剤に結合し、これらの抗凝固作用を中和した（*in vitro*）。  
 （「VI. 2. 薬理作用」の項参照）
- 生体由来の第 Xa 因子が持つ凝固促進作用は除かれており、また抗凝固作用は示さなかった（*in vitro*）。  
 （「VI. 2. 薬理作用」の項参照）
- 静脈内投与により中和効果を発揮し、点滴静注により効果を維持する薬剤である。
- 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した国際共同第 IIIb/IV相試験（14-505 試験/ANNEXA-4 試験）において、抗第 Xa 因子活性の有意な低下及び止血効果が認められた\*。  
 （「V. 5. (4) 検証的試験 ①14-505 試験」の項参照）
- 安全性

重大な副作用として、虚血性脳卒中（1.5%）、脳血管発作、心筋梗塞、肺塞栓症（各 0.8%）、脳梗塞、塞栓性脳卒中、心房血栓症、深部静脈血栓症（各 0.6%）、脳虚血、急性心筋梗塞、頸静脈血栓症（各 0.4%）、一過性脳虚血発作、腸骨動脈閉塞（各 0.2%）等の血栓塞栓症があらわれることがある。

また、潮紅、熱感、咳嗽、呼吸困難等の Infusion reaction（0.4%）があらわれることがある。その他の副作用は、心停止、発熱（1%未満）が報告されている。

（「VIII. 8. 副作用」の項参照）

\*本剤で承認されているものとは異なる基準により用法及び用量が選択された患者が含まれている（リバーロキサバン最終投与時の1回投与量 10mg 以下 [最終投与から 8 時間未満又は不明] の患者で A 法が選択されており、エドキサバン最終投与時の1回投与量 30mg 未満 [最終投与から 8 時間未満又は不明] の患者で A 法が選択されている）。

注）本剤の承認されている効能又は効果は、「直接作用型第 Xa 因子阻害剤（アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバントシル酸塩水和物）投与中の患者における、生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時の抗凝固作用の中和」、本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人には、直接作用型第 Xa 因子阻害剤の種類、最終投与時の1回投与量、最終投与からの経過時間に応じて、アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）として、以下の A 法又は B 法の用法及び用量で静脈内投与する。A 法：400mg を 30mg/分の速度で静脈内投与し、続いて 480mg を 4mg/分の速度で 2 時間静脈内投与する。B 法：800mg を 30mg/分の速度で静脈内投与し、続いて 960mg を 8mg/分の速度で 2 時間静脈内投与する。」である。

## 3. 製品の製剤学的特性

該当しない

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（「I. 概要に関する項目 6. RMPの概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	・医療従事者向け資料：適正使用ガイド （「XIII. 備考」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について （令和4年5月24日 保医発0524第3号） （「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照）

本剤は、「直接作用型第 Xa 因子阻害剤（アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバン）投与中の患者における、生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時の抗凝固作用の中和」を予定効能又は効果として、2019 年（令和元年）11 月 19 日に厚生労働大臣により希少疾病医薬品の指定（指定番号（31 薬）第 445 号）を受けている。

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 承認条件

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMP の概要

### 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
血栓性事象 Infusion reaction	抗体産生 再出血	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

#### ↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動 ・副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）
追加の医薬品安全性監視活動 ・市販直後調査 ・一般使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

#### ↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動 ・添付文書による情報提供
追加のリスク最小化活動 ・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

オンデキサ<sup>®</sup>静注用 200mg

#### (2) 洋名

ONDEXXYA<sup>®</sup> for Intravenous Injection 200mg

#### (3) 名称の由来

特になし

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）（JAN）

#### (2) 洋名（命名法）

Andexanet Alfa (Genetical Recombination) (JAN)

andexanet alfa (INN)

#### (3) ステム（Stem）

不明

### 3. 構造式又は示性式

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

軽鎖 (L鎖) ANSFLFWNKY KGDGQCETSP CQNQGKCKDG LGEYTCTCLE GFEGKNCLEF  
TRKLCSLDNG DCDQFCHEEQ NSVVCSCARG YTLADNGKAC IPTGPYPCGK  
QTLER

重鎖 (H鎖) IVGGQECKDG ECPWQALLIN EENEGFCGGT ILSEFYILTA AHCLYQAKRF  
KVRVGDRNTE QEEGGEAVHE VEVVIKHNRF TKETYDFDIA VLRLKTPITF  
RMNVAPACLP ERDWAESTLM TQKTGIVSGF GRTHEKGRQS TRLKMLEVPY  
VDRNSCKLSS SFIITQNMFC AGYDTKQEDA CQGDAGGPHV TRFKDTYFVT  
GIVSWGEGCA RKGKGYIYTK VTAFLKWIDR SMKTRGLPKA KSHAPEVITS  
SPLK

L鎖D29：部分的β-ヒドロキシ化

L鎖S72, H鎖T249：糖鎖結合

L鎖R105：部分的R又はRK付加

H鎖K254：部分的プロセシング

L鎖C98-H鎖C108：ジスルフィド結合

糖鎖部分 (主な糖鎖の推定構造)

軽鎖 (L鎖) S72

Glc

重鎖 (H鎖) T249

NeuAc<sub>0-2</sub> { Gal-GalNAc

### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>1750</sub>H<sub>2707</sub>N<sub>489</sub>O<sub>540</sub>S<sub>27</sub> (タンパク質部分、2本鎖)

H鎖：C<sub>1260</sub>H<sub>1971</sub>N<sub>351</sub>O<sub>375</sub>S<sub>14</sub>

L鎖：C<sub>490</sub>H<sub>738</sub>N<sub>138</sub>O<sub>165</sub>S<sub>13</sub>

分子量：約 41,000

## 5. 化学名（命名法）又は本質

本質：アンデキサネット アルファは、遺伝子組換えヒト活性型血液凝固第 X 因子（FXa）類縁体であり、L 鎖は、FXa の L 鎖の 1～5 番目及び 40～139 番目のアミノ酸に相当し、H 鎖の 185 番目のアミノ酸残基は Ala に置換されている。アンデキサネット アルファはチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。アンデキサネット アルファは 105 個のアミノ酸残基からなる L 鎖及び 254 個のアミノ酸残基からなる H 鎖で構成される糖タンパク質（分子量：約 41,000）である。

## 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発番号：BMS-986244、ALXN2070

CAS 登録番号：1262449-58-0

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

本品は容易に検出される不溶性異物を認めない液であり、日局一般試験法<2.61>濁度試験法に従い試験するとき濁度は濁りの比較液 IV 以下、日局一般試験法<2.65>色の比較試験法に従い試験するとき色調は色の比較液 BY3 より濃くない。

##### (2) 溶解性

該当しない

##### (3) 吸湿性

該当しない

##### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当しない

##### (5) 酸塩基解離定数

該当しない

##### (6) 分配係数

該当しない

##### (7) その他の主な示性値

浸透圧：437～510mOsm/kg

pH：7.5～8.1 (10mg/mL 日局注射用水)

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	-60℃以下/遮光	10000L PETG 製ボトル	48 ヶ月間 (60 ヶ月まで実施)	規格内
加速試験	2～8℃	10000L PETG 製ボトル	3 ヶ月間	規格内

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

電荷プロファイル (カルボキシペプチダーゼ処理イオン交換液体クロマトグラフ法)

定量法：

- ① 生物活性 (直接力価)
- ② 生物活性 (間接力価)
- ③ 定量法 (蛋白質量)

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

注射剤（用時溶解して用いる凍結乾燥製剤）

#### (2) 製剤の外観及び性状

白色～微黄白色の塊又は粉末（凍結乾燥製剤）

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

pH：7.5～8.1（10mg/mL 日局注射用水）

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約 0.8（10mg/mL 日局注射用水）

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含有量及び添加物

販売名	オンデキサ静注用 200mg	
有効成分	1 バイアル中 アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）	207mg
添加剤	1 バイアル中 トロメタモール トロメタモール塩酸塩 L-アルギニン塩酸塩 精製白糖 D-マンニトール ポリソルベート 80	6.7mg 7.6mg 98mg 207mg 518mg 2.1mg

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

本剤は調製時の損失を考慮に入れ、1 バイアルからアンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）200mg を注射するに足る量を確保するために過量充填されている。

#### (2) 電解質の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

#### 4. 力価

直接作用型第 Xa 因子阻害剤結合活性：0.61～1.23Units/mg 蛋白質

間接作用型第 Xa 因子阻害剤結合活性：0.06～0.15Units/mg 蛋白質

#### 5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤に混在する可能性のある夾雑物は、有効成分の製造工程不純物（合成中間体、副生成物）及び製剤由来分解生成物である。

#### 6. 製剤の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存期間/光照射量	保存形態	結果
長期保存試験		2～8°C/遮光	36 ヶ月	20mL ガラスバイアル正置	規格内
加速試験		25±2°C/60±5%RH /遮光	6 ヶ月		規格内
苛酷試験	温度	40±2°C/75±5%RH /遮光	3 ヶ月		規格内
	光	25±2°C/60±5%RH 曝光、二次包装（市販包装）による遮光	総照度 120 万 lx・h 以上、総近紫外放射 エネルギー 200W・ h/m <sup>2</sup> 以上照射		曝光した試料において高分子種及び不溶性微粒子の増加を認めたが、いずれも判定基準に適合した。

測定項目：含量、外観変化、pH など

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法：

〈適用上の注意 薬剤調製時の注意〉

<b>14.適用上の注意</b>
<b>14.1 薬剤調製時の注意</b>
14.1.1 投与に必要なバイアル数を準備する。本剤は無菌的に調製を行うこと。
14.1.2 20G 以上の注射針を装着した注射筒を用いて、1 バイアルあたり 20mL の注射用水で溶解し、10mg/mL の濃度とする。
14.1.3 注射針をゴム栓の中央に刺入し、気泡が生じないように注射用水をバイアルの壁面に沿って流れるように静かに注入する。
14.1.4 バイアルを立てた状態でゆっくりと溶液を回転させて完全に溶解する。バイアルは振とうしないこと。
14.1.5 溶解液は無色～微黄色の澄明～わずかに乳白光を呈する液である。溶解液に微粒子や変色がないか目視で確認すること。微粒子又は変色が認められた場合には使用しないこと。
14.1.6 20G 以上の注射針を装着した注射筒を用いて、投与量に応じて必要量の溶解液をバイアルから採取する。バイアルから採取した溶解液は希釈せずに使用すること。点滴バッグによる投与を行う場合は、ポリオレフィン製又はポリ塩化ビニル製の点滴バッグを用いることが望ましい。
14.1.7 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。

注射用水による希釈後の安定性

ガラスバイアルにて注射用水により希釈後 2～8℃で 16 時間保存し、ポリオレフィン製、またはポリ塩化ビニル製バックに移し替えて 15～25℃で 8 時間保存し、それぞれの条件下での安定性を検討した。

ガラスバイアルで希釈後の安定性

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え) 濃度	希釈液	保存形態	保存条件及び期間	結果
10mg/mL	注射用水	ガラスバイアル	保存条件：2～8℃ 期間：16 時間	変化なし

試験項目：含量、pH、浸透圧、不溶性微粒子

ポリオレフィン製、またはポリ塩化ビニル製バックに移し替えた後の安定性

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え) 濃度	希釈液	保存形態	保存条件及び期間	結果
10mg/mL	注射用水	ポリオレフィン製バッグ	保存条件：15～25℃ 期間：8 時間	変化なし
		ポリ塩化ビニル製バッグ		

試験項目：含量、pH、浸透圧、不溶性微粒子

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

## 9. 溶出性

該当しない

## 10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

1 バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル：20mL ガラスバイアル

栓：日本薬局方一般試験法<7.03>輸液用ゴム栓試験法に適合したクロロブチルゴム栓

キャップ：ポリプロピレン製フリップオフキャップ付きアルミニウムシール

## 11. 別途提供される資材類

該当しない

## 12. その他

種々の孔径のフィルターを用いた吸着性及び透過性を評価した結果に基づき、輸液ポンプ又はシリンジポンプを用い、蛋白結合性の低い 0.2 又は 0.22 $\mu\text{m}$  のインラインフィルター（ポリエーテルスルホン製等）を通して投与すること。

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### 4. 効能又は効果

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

(解説)

本剤の効能又は効果は、日本人及び白人健康成人を対象とした第Ⅱ相試験(16-508試験)、及び直接作用型第 Xa 因子阻害剤による治療中に急性大出血を発現した患者を対象とした国際共同第Ⅲb/Ⅳ相試験(14-505試験/ANNEXA-4試験)において、直接作用型第 Xa 因子阻害剤(アピキサバン、リバーロキサバン及びエドキサバントシル酸塩水和物)の抗凝固作用に対する本剤の速やかかつ良好な中和作用が確認されたことから設定した。

(「V. 5. 臨床成績」の項参照)

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤は直接作用型第 Xa 因子阻害剤(アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバントシル酸塩水和物)の種類、最終投与時の1回投与量、最終投与からの経過時間、患者背景(直接作用型第 Xa 因子阻害剤の薬物動態に影響する可能性がある腎機能等)等から、直接作用型第 Xa 因子阻害剤による抗凝固作用が発現している期間であることが推定される患者にのみ使用すること。

5.2 本剤はアピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバントシル酸塩水和物以外の抗凝固剤による抗凝固作用の中和には使用しないこと。

(解説)

5.1 本剤の効果は、体内に直接作用型第 Xa 因子阻害剤(アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバントシル酸塩水和物)が存在し、抗凝固作用を発揮している場合にのみ期待できる。そのため、本剤投与に際し、直接作用型第 Xa 因子阻害剤の種類、最終投与時の1回投与量、最終投与からの経過時間及び直接作用型第 Xa 因子阻害剤の薬物動態に影響する可能性がある患者背景を考慮し、直接作用型第 Xa 因子阻害剤による抗凝固作用が発現している患者を対象とする必要があるため注意喚起として設定した。

5.2 アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバントシル酸塩水和物以外の抗凝固剤投与中の患者における本剤の有効性及び安全性は確立していないため設定した。

### 3. 用法及び用量

#### 6. 用法及び用量

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

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

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

（解説）

第 II 相試験（用量漸増試験）12-502 試験において、アピキサバン 5mg1 日 2 回投与（モジュール 1）、リバーロキサバン 20mg1 日 1 回投与（モジュール 2）、エドキサバン 60mg1 日 1 回投与（モジュール 4）に対する本剤の用量反応関係を評価するとともに、12-502 試験のデータを用いて薬物動態-薬力学（PK-PD）モデルを構築し、各直接作用型第 Xa 因子阻害剤を中和する本剤の用法及び用量を検討した。その後、健康成人を対象とした海外第 III 相試験の 14-503 試験パート 2（A 法）及び 14-504 試験パート 2（B 法）において用法及び用量の妥当性を確認し、国際共同第 IIIb/IV 相試験の 14-505 試験/ANNEXA-4 試験で、第 Xa 因子阻害剤による治療中に急性大出血を発現した患者（日本人患者を含む）における有効性と安全性が確認された。また、日本人及び外国人健康成人を対象とした第 II 相試験 16-508 試験で、日本人患者における用法及び用量の適切性について検討した。これら 16-508 試験及び 14-505 試験/ANNEXA-4 試験の試験結果、並びに国内の直接作用型第 Xa 因子阻害剤の承認用法及び用量を考慮して本剤の用法及び用量を設定した。

#### 4. 用法及び用量に関連する注意

##### 7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤は、直接作用型第 Xa 因子阻害剤の種類、最終投与時の 1 回投与量、最終投与からの経過時間に応じて、以下のとおり投与すること。

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

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

(解説)

7.1 16-508 試験及び 14-505 試験/ANNEXA-4 試験の試験結果に基づくとともに、国内の直接作用型第 Xa 因子阻害剤の承認用法及び用量を考慮して設定した。

7.2 14-505 試験/ANNEXA-4 試験において本剤が追加投与された例は少なく、出血継続例に対する追加投与時の有用性は明らかではないことから、出血が継続している場合には本剤の追加投与よりも他の止血処置を検討するよう、設定した。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

#### 評価資料

試験区分	試験番号 (実施地域)	試験の 目的	試験デザイン	対象	投与方法 <sup>*1,2</sup>
海外 第II相	16-508 パート 1 (米国)	有効性 安全性 薬物動態 薬力学	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照	日本人及び外国人 健康成人 51 例 (日本人 42 例) : 本剤 34 例 プラセボ 17 例	<u>A 法群</u> : コホート 1、5 直接作用型第 Xa 因子阻害剤 <sup>※</sup> の最終投与 3 時間後から A 法で本剤又はプラセボを投与  <u>B 法群</u> : コホート 2、3、4 直接作用型第 Xa 因子阻害剤 <sup>※</sup> の最終投与 4 時間後 (コホート 2)、3 時間後 (コホー ト 3)、又は 90 分後 (コホート 4) から B 法で本剤又はプラセボを投与  ※直接作用型第 Xa 因子阻害剤は以下の 用法及び用量で 6 日目朝まで経口投与 ・アピキサバン (コホート 1、5) : 5mg を 1 日 2 回空腹時投与 ・リバーロキサバン (コホート 2) : 15mg を 1 日 2 回食後投与 ・エドキサバン (コホート 3、4) : 60mg を 1 日 1 回朝食時投与
海外 第II相	16-508 パート 2 (米国)	有効性 安全性 薬物動態 薬力学	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照	日本人健康成人 56 例 : 本剤 38 例 プラセボ 18 例	<u>A 法群</u> : コホート 7~10 直接作用型第 Xa 因子阻害剤 <sup>※</sup> 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 A 法で本剤又はプラセボを投与  <u>B 法群</u> : コホート 6 直接作用型第 Xa 因子阻害剤 <sup>※</sup> の最終投与 3 時間後から B 法で本剤又はプラセボを投与  ※直接作用型第 Xa 因子阻害剤は以下の 用法及び用量で 6 日目朝まで経口投与 ・アピキサバン (コホート 6、8) : 10mg を 1 日 2 回空腹時投与 ・リバーロキサバン (コホート 9) : 15mg を 1 日 2 回食後投与 ・エドキサバン (コホート 7、10) : 30mg (コホート 7) 又は 60mg (コ ホート 10) を 1 日 1 回朝食時投与
国際共同 第IIIb/IV相	14-505 (北米、欧 州、日本)	有効性 安全性	多施設共同 非盲検 単群	第 Xa 因子阻害剤の 投与中に緊急に抗 凝固作用の中和を 要する急性大出血 を発現した患者 477 例 (日本人 17 例)	第 Xa 因子阻害剤 (アピキサバン、リバー ロキサバン、エドキサバン、エノキサパ リン <sup>*3</sup> ) の種類、最終投与時の 1 回投与量、 最終投与からの経過時間に応じて、A 法 もしくは B 法にて本剤を投与

\*1 A 法 : 400mg を 30mg/分の速度で静脈内投与し、続いて 480mg を 4mg/分の速度で 2 時間点滴静注

B 法 : 800mg を 30mg/分の速度で静脈内投与し、続いて 960mg を 8mg/分の速度で 2 時間点滴静注

\*2 各臨床試験に用いた製剤 : 16-508 試験パート 1 及びパート 2 では市販用製剤、14-505 試験/ANNEXA-4 試験では研究開発用の原薬製造工程で製造された製剤 (GEN1 製剤) 又は市販用製剤

\*3 14-505 試験/ANNEXA-4 試験で設定されているエノキサパリンの投与量は国内で未承認であることから、国内の実施医療機関ではエノキサパリン投与患者は組み入れなかった。

参考資料

試験区分	試験番号 (実施地域)	概要	試験デザイン	対象	投与方法*1,2
海外第 I 相臨床薬理試験	11-501 (米国)	健康成人に本剤を単回投与したときの安全性、薬物動態及び薬力学の検討	単施設 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 単回投与 用量漸増	外国人健康成人 32 例： 本剤 24 例 プラセボ 8 例	30mg、90mg、300mg 又は 600mg の本剤又はプラセボを 10 分かけて静脈内投与
	14-506 (米国)	アピキサバン投与の非高齢 (18~45 歳) 及び高齢 (65 歳以上) 健康成人における本剤の薬物動態の検討	単施設 非盲検	外国人健康成人 20 例： 非高齢者 10 例 高齢者 10 例	アピキサバン 2.5mg を 12 時間毎 7 回経口投与した後、最終投与の 3 時間後に本剤 400mg を約 30mg/分の速度で静脈内投与
	16-512 パート 1 (米国)	直接作用型第 Xa 因子阻害剤の血漿中濃度が定常状態の健康成人における、本剤市販用製剤と従来の原薬製造工程で製造した製剤の PK 及び PD の比較、並びに市販用製剤の PK、PD 及び安全性の検討	単施設 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照	外国人健康成人 149 例： 本剤 122 例 プラセボ 27 例  パート 1 (コホート 1~5) : 59 例 本剤 53 例 プラセボ 6 例  パート 2 (コホート 6、7) : 33 例 本剤 25 例 プラセボ 8 例  パート 3 (コホート 8~11) : 57 例 本剤 44 例 プラセボ 13 例	<u>A 法群</u> : コホート 1、3、4 アピキサバン <sup>※</sup> の最終投与 3 時間後から A 法で本剤 (コホート 1、3 は GEN1 製剤 <sup>*2</sup> 、コホート 4 は市販用製剤)、又はプラセボ (コホート 4 のみ) を投与  <u>B 法群</u> : コホート 2、5 リバーロキサバン <sup>※</sup> の最終投与 4 時間後から B 法で本剤 (コホート 2 は GEN1 製剤 <sup>*2</sup> 、コホート 5 は市販用製剤)、又はプラセボ (コホート 5 のみ) を投与  <sup>※</sup> 直接作用型第 Xa 因子阻害剤は以下の用法及び用量で 4 日目朝まで経口投与 ・アピキサバン： 5mg を 12 時間毎空腹時投与 ・リバーロキサバン： 20mg を 1 日 1 回朝食後投与
	16-512 パート 2 パート 3 (米国)	第 Xa 因子阻害剤の血漿中濃度が定常状態の健康成人に投与したときの、本剤 (市販用製剤) の PK、PD 及び安全性の検討			<u>A 法群</u> : コホート 9、10、11 第 Xa 因子阻害剤 <sup>※</sup> の最終投与 4 時間後 (コホート 9)、又は 8 時間後 (コホート 10、11) から A 法で本剤又はプラセボを投与  <u>B 法群</u> : コホート 6、7、8 第 Xa 因子阻害剤 <sup>※</sup> の最終投与 3 時間後から B 法で本剤又はプラセボを投与  <sup>※</sup> 第 Xa 因子阻害剤は以下の用法及び用量で 4 日目朝まで投与 ・アピキサバン (コホート 8) : 10mg を 12 時間毎空腹時経口投与 ・リバーロキサバン (コホート 9) : 10mg を 1 日 1 回朝食後経口投与 ・エドキサバン (コホート 7、11) : 60mg を 1 日 1 回朝空腹時経口投与 ・エノキサパリン (コホート 6、10) : 1mg/kg を 12 時間毎皮下投与

\*1 A 法 : 400mg を 30mg/分の速度で静脈内投与し、続いて 480mg を 4mg/分の速度で 2 時間点滴静注

B 法 : 800mg を 30mg/分の速度で静脈内投与し、続いて 960mg を 8mg/分の速度で 2 時間点滴静注

\*2 各臨床試験に用いた製剤 : 11-501 試験、14-506 試験、16-512 試験パート 1 のコホート 1~3 では研究開発用の原薬製造工程で製造された GEN1 製剤、16-512 試験パート 1 のコホート 4、5、パート 2 及びパート 3 では市販用製剤

参考資料（続き）

試験区分	試験番号 (実施地域)	概要	試験デザイン	対象	投与方法*1
海外第 I 相生物薬剤学試験	19-514 (米国)	本剤市販用製剤と GEN1 製剤の PK の同等性の検討、及び安全性の評価	単施設 ランダム化 非盲検 クロスオーバー	外国人健康成人 100 例	コホート 1 : GEN1 製剤→市販用製剤の順、又は市販用製剤→GEN1 製剤の順に 400mg を約 30mg/分 の速度で静脈内投与  コホート 2 : GEN1 製剤→市販用製剤の順、又は市販用製剤→GEN1 製剤の順に 800mg を約 30mg/分 の速度で静脈内投与  なお、第 1 期と第 2 期の間は、コホート 1 では 7 日、コホート 2 では 14 日の Washout 期間を設定
海外第 II 相臨床薬理試験	12-502 モジュール 1 (米国)	アピキサバンの血漿中濃度が定常状態の健康成人に本剤を投与したときの安全性、薬物動態及び薬力学の検討	単施設 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 用量漸増	外国人健康成人 54 例 : 本剤 36 例 プラセボ 18 例	アピキサバン 1 回 5mg を 12 時間毎に空腹時経口投与し、6 日目朝最終投与の約 3 時間後 <sup>*2</sup> に本剤又はプラセボを以下の用法及び用量で投与 <u>コホート 1~3</u> : 90mg、210mg 又は 420mg を 30mg/分 の速度で静脈内投与 <u>コホート 4</u> : 420mg を 30mg/分 の速度で静脈内投与後、180mg を 45 分間点滴静注 <u>コホート 5</u> : 420mg を 30mg/分 の速度で静脈内投与、45 分後に 180mg を同速度で静脈内投与 <u>コホート 6</u> : 420mg を 30mg/分 の速度で静脈内投与後、480mg を 2 時間点滴静注
	12-502 モジュール 2 (米国)	リバーロキサバンの血漿中濃度が定常状態の健康成人に本剤を投与したときの安全性、薬物動態及び薬力学の検討	単施設 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 用量漸増	外国人健康成人 45 例 : 本剤 30 例 プラセボ 15 例	リバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回朝食後に経口投与し、6 日目の最終投与の約 3 時間後 <sup>*2</sup> に本剤又はプラセボを以下の用法及び用量で投与 <u>コホート 1~3</u> : 210mg、420mg 又は 600mg を 30mg/分 の速度で静脈内投与 <u>コホート 4</u> : 720mg を 30mg/分 の速度で静脈内投与後、240mg を 1 時間点滴静注 <u>コホート 5</u> : 800mg を 30mg/分 の速度で静脈内投与後、960mg を 2 時間点滴静注
	12-502 モジュール 3 (米国)	エノキサパリンの血漿中濃度が定常状態の健康成人に本剤を投与したときの安全性、薬物動態及び薬力学の検討	単施設 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 用量漸増	外国人健康成人 27 例 : 本剤 18 例 プラセボ 9 例	エノキサパリン 40mg を 1 日 1 回食後に皮下投与し、6 日目朝最終投与後の約 3 時間後 <sup>*3</sup> に本剤又はプラセボを以下の用法及び用量で投与 <u>コホート 1</u> : 210mg (液剤) を 30mg/分 の速度で静脈内投与 <u>コホート 2</u> : 420mg (液剤) を 30mg/分 の速度で静脈内投与 <u>コホート 3</u> : 210mg (凍結乾燥製剤) を 30mg/分 の速度で静脈内投与

\*1 各臨床試験に用いた製剤：19-514 試験は研究開発用の原薬製造工程で製造された GEN1 製剤と市販用製剤、12-502 試験モジュール 1~3 では GEN1 製剤

\*2 初回静脈内投与を直接作用型第 Xa 因子阻害剤の最終投与後 3 時間に終了するよう実施

\*3 初回静脈内投与を第 Xa 因子阻害剤の最終投与後 3 時間に終了するよう実施

参考資料（続き）

試験区分	試験番号 (実施地域)	概要	試験デザイン	対象	投与方法*1
海外第II相臨床薬理試験	12-502 モジュール4 (米国)	エドキサバンの血漿中濃度が定常状態の健康成人に本剤を投与したときの安全性、薬物動態及び薬力学の検討	単施設 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 用量漸増	外国人健康成人 26例： 本剤18例 プラセボ8例	エドキサバン 60mg を1日1回空腹時経口投与し、6日目朝最終投与の約3時間後*2（コホート1、2）又は5時間後*3（コホート3）に本剤又はプラセボを以下の用法及び用量で投与 コホート1、3：600mg 又は 800mg を30mg/分の速度で静脈内投与 コホート2：800mg を30mg/分の速度で静脈内投与後、480mg を1時間点滴静注
海外第III相試験	14-503 (米国)	比較的高年齢の健康成人（50～75歳）において本剤がアピキサバンによる抗凝固作用を中和することの確認、及び本剤の安全性の評価	単施設 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照	比較的高年齢の外国人健康成人 65例： パート1：33例 本剤24例 プラセボ9例 パート2：32例 本剤24例 プラセボ8例	アピキサバン 5mg を12時間毎に空腹時経口投与し、4日目朝の最終投与3時間後から本剤又はプラセボを以下の用法及び用量で投与 ・パート1：400mg を30mg/分の速度で静脈内投与 ・パート2：400mg を30mg/分の速度で静脈内投与後、480mg を4mg/分の速度で2時間点滴静注
	14-504 (米国)	比較的高年齢の健康成人（50～75歳）において本剤がリバーロキサバンによる抗凝固作用を中和することの確認、及び本剤の安全性の評価	単施設 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照	比較的高年齢の外国人健康成人 80例： パート1：41例 本剤27例 プラセボ14例 パート2：39例 本剤26例 プラセボ13例	リバーロキサバン 20mg を1日1回朝食後に経口投与し、4日目朝の最終投与4時間後から本剤又はプラセボを以下の用法及び用量で投与 ・パート1：800mg を30mg/分の速度で静脈内投与 ・パート2：800mg を30mg/分の速度で静脈内投与後、960mg を8mg/分の速度で2時間点滴静注

\*1 各臨床試験に用いた製剤：12-502 試験モジュール4、14-503 試験及び14-504 試験は研究開発用の原薬製造工程で製造された GEN1 製剤

\*2 初回静脈内投与を直接作用型第 Xa 因子阻害剤の最終投与後3時間に終了するよう実施

\*3 初回静脈内投与を直接作用型第 Xa 因子阻害剤の最終投与後5時間に終了するよう実施

## (2) 臨床薬理試験

### 1) 忍容性試験

#### ① 単回投与試験

##### ・海外第1相試験（11-501 試験、外国人データ）<sup>5)</sup>

対象：外国人健康成人 32 例

方法：4 つの投与量群（30mg、90mg、300mg 及び 600mg）に各 8 例を組み入れ、8 例中 6 例を本剤群、2 例をプラセボ群として、最初の 2 例を両群にランダム化して先行投与した後、残りの 6 例を 5：1 の割合で本剤群とプラセボ群にランダム化した。本剤及びプラセボはいずれも 10 分かけて単回静脈内投与した。なお、600mg 群では 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 60mg/分から 30mg/分へ変更したところ症状が軽減したことから、以後のすべての被験者で注入速度を 30mg/分へ変更することとし、600mg を 20 分かけて投与した。

結果：有害事象は本剤群で 24 例中 13 例（54.2%）、プラセボ群で 8 例中 4 例（50.0%）に発現した。本剤群における有害事象の発現割合は、30mg 群 50.0%（3/6 例）、90mg 群 83.3%（5/6 例）、300mg 群 50.0%（3/6 例）、600mg 群 33.3%（2/6 例）であった。主な有害事象は、本剤群が頭痛（16.7%、4 例）、注入に伴う反応（12.5%、3 例）、悪心、血管穿刺部位血腫（各 8.3%、各 2 例）、プラセボ群が血管穿刺部位血腫（25%、2 例）であった。

副作用（治験薬と「多分関連あり／関連あるかもしれない」と判定された有害事象）は、本剤群で 9 例（37.5%）に認められ、プラセボ群では認められなかった。本剤群における副作用の発現割合は、30mg 群 33.3%（2/6 例）、90mg 群 50.0%（3/6 例）、300mg 群 33.3%（2/6 例）、600mg 群 33.3%（2/6 例）で、2 例以上に認められた副作用は、注入に伴う反応（90mg 群 2 例、600mg 群 1 例）及び頭痛（30mg 群 2 例、300mg 群 1 例）であった。注入に伴う反応の 3 例中、90mg 群の 2 例は投与中止に至り、600mg 群の 1 例は投与速度の変更を要した。注入に伴う反応の事象は潮紅、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、著しい血行動態の変化やアナフィラキシーは認められなかった。

投与中止に至った有害事象は、本剤 90mg 群の 2 例にみられた注入に伴う反応のみであった。

重篤な有害事象は、本剤 30mg 群で 1 例に肺炎が認められたが、治験薬との関連性は「関連ないらしい／関連なし」と判定された。

死亡及び血栓性事象は認められなかった。

その他の重要な有害事象として、本剤 600mg 群の 1 例に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妊娠検査は陰性であったが、投与後 28 日目に陽性を示し、約 2 ヶ月後の来院時は陰性であった。治験薬との関連性は「多分関連あり／関連あるかもしれない」と判定された。

凝固検査については、本剤投与後に D-ダイマー及びプロトロンビンフラグメント 1+2（F1+2）の一過性の増加が認められた。

血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査、バイタルサイン、心電図所見、身体的所見のベースラインからの変化に一定の傾向はみられず、臨床的な安全性上の懸念は認められなかった。

本剤又はプラセボが投与されたいずれの被験者でも、抗アンデキサネット アルファ抗体、抗第 X 因子抗体及び抗第 Xa 因子抗体は認められなかった。

注) 本剤の承認されている効能又は効果は、「直接作用型第 Xa 因子阻害剤（アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバントシル酸塩水和物）投与中の患者における、生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時の抗凝固作用の中和」、本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人には、直接作用型第 Xa 因子阻害剤の種類、最終投与時の 1 回投与量、最終投与からの経過時間に応じて、アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）として、以下の A 法又は B 法の用法及び用量で静脈内投与する。A 法：400mg を 30mg/分の速度で静脈内投与し、続いて 480mg を 4mg/分の速度で 2 時間静脈内投与する。B 法：800mg を 30mg/分の速度で静脈内投与し、続いて 960mg を 8mg/分の速度で 2 時間静脈内投与する。」である。

## ・海外第 I 相試験 (16-512 試験、外国人データ) <sup>6)</sup>

対象：外国人健康成人 149 例

方法：本試験は 3 パート 11 コホートで構成された。被験者は、いずれのコホートでも、第 Xa 因子阻害剤を 4 日目朝まで投与し、パート 1 (コホート 1~5) 及びパート 2 (コホート 6、7) では、第 Xa 因子阻害剤の最終投与から約 3 時間又は 4 時間後に、パート 3 (コホート 8~11) では最終投与から約 3 時間、4 時間又は 8 時間後に、本剤又はプラセボ (コホート 4~11 のみ) を、A 法又は B 法\*で投与した (各コホートにおける第 Xa 因子阻害剤及び本剤の投与方法は、次ページ参照)。コホート 4 及び 5 では、本剤の市販用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 例には非盲検にて投与し、残りの被験者を本剤群とプラセボ群にランダム化した。

\***A 法** 400mg を 30mg/分の速度で静脈内投与し、続いて 480mg を 4mg/分の速度で 2 時間点滴静注

**B 法** 800mg を 30mg/分の速度で静脈内投与し、続いて 960mg を 8mg/分の速度で 2 時間点滴静注

結果：(直接作用型第 Xa 因子阻害剤を投与したコホート 1~5、7~9 及び 11 の結果について示す。)

いずれのコホートでも、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。

有害事象の発現割合は、本剤 GEN1 製剤集団で 50.0% (16/32 例)、本剤市販用製剤集団で 42.4% (28/66 例)、プラセボ群で 25.0% (5/20 例) であり、本剤の製剤間で差は認められなかった。また、本剤の用法及び用量別では、A 法 (低用量) 30.0%~54.5%、B 法 (高用量) 46.2%~54.5% であり、用法及び用量で差はなかった。

コホート別の有害事象の発現割合は、本剤群で 30.0%~54.5%、プラセボ群で 0%~66.7%であった。本剤群の内訳は、コホート 1 (アピキサバン、GEN1 製剤 A 法) が 54.5% (6/11 例)、コホート 2 (リバーロキサバン、GEN1 製剤 B 法) が 54.5% (6/11 例)、コホート 3 (アピキサバン、GEN1 製剤 A 法) が 40.0% (4/10 例)、コホート 4 (アピキサバン、市販用製剤 A 法) が 36.4% (4/11 例)、コホート 5 (リバーロキサバン、市販用製剤 B 法) が 50.0% (5/10 例)、コホート 7 (エドキサバン、市販用製剤 B 法) が 46.2% (6/13 例)、コホート 8 (アピキサバン、市販用製剤 B 法) が 50.0% (5/10 例)、コホート 9 (リバーロキサバン、市販用製剤 A 法) が 30.0% (3/10 例)、コホート 11 (エドキサバン、市販用製剤 A 法) が 41.7% (5/12 例) であった。

主な有害事象は、注入部位又はカテーテル部位に関連する事象で、コホート 1 (GEN1 製剤、A 法) の 1 例に注入に伴う反応が認められ投与を中止したが、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、本剤の GEN1 製剤集団又は市販用製剤集団で臨床的に重要な差は認められなかった。また、本剤の用法及び用量別でも差はなかった。

凝固検査では、本剤投与後、GEN1 製剤集団及び市販用製剤集団のいずれも、組織因子経路インヒビター (TFPI) 活性、非結合形 TFPI 及び総 TFPI 平均値が一過性に減少し、トロンビン-アンチトロンビン複合体 (TAT)、プロトロンビンフラグメント 1+2 (F1+2) 及びフィブリン分解産物 (D-ダイマー) 平均値が一過性の増加を示した。

本剤が投与された被験者の少数で低抗体価の抗アンデキサネット アルファ抗体が認められたが、中和活性は認められなかった。抗第 X 因子抗体及び抗第 Xa 因子抗体はみられなかった。

注) 本剤の承認されている効能又は効果は、「直接作用型第 Xa 因子阻害剤 (アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバントシル酸塩水和物) 投与中の患者における、生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時の抗凝固作用の中和」である。

## ② 反復投与試験

該当資料なし

## 2) 薬力学試験

### ・海外第 I 相試験 (16-512 試験、外国人データ) <sup>6)</sup>

対象：外国人健康成人 149 例

方法：本試験は 3 パート 11 コホートで構成された。被験者は、いずれのコホートでも第 Xa 因子阻害剤を 4 日目朝まで投与し、以下の通り A 法又は B 法で本剤又はプラセボ (コホート 4~11 のみ) を投与した。

<パート 1>

A 法群：コホート 1、3、4

アピキサバン (5mg を 12 時間毎空腹時経口投与) の最終投与 3 時間後から A 法で本剤 (コホート 1、3 は GEN1 製剤、コホート 4 は市販用製剤)、又はプラセボ (コホート 4 のみ) を投与

**A 法** 400mg を 30mg/分の速度で静脈内投与し、続いて 480mg を 4mg/分の速度で 2 時間点滴静注

B 法群：コホート 2、5

リバーロキサバン (20mg を 1 日 1 回朝食後経口投与) の最終投与 4 時間後から B 法で本剤 (コホート 2 は GEN1 製剤、コホート 5 は市販用製剤)、又はプラセボ (コホート 5 のみ) を投与

**B 法** 800mg を 30mg/分の速度で静脈内投与し、続いて 960mg を 8mg/分の速度で 2 時間点滴静注

<パート 2 (コホート 6、7) 及びパート 3 (コホート 8~11) >

A 法群：コホート 9、10、11

第 Xa 因子阻害剤<sup>\*</sup>の最終投与 4 時間後 (コホート 9)、又は 8 時間後 (コホート 10、11) から A 法で本剤又はプラセボを投与

**A 法** 400mg を 30mg/分の速度で静脈内投与し、続いて 480mg を 4mg/分の速度で 2 時間点滴静注

B 法群：コホート 6、7、8

第 Xa 因子阻害剤<sup>\*</sup>の最終投与 3 時間後から B 法で本剤又はプラセボを投与

**B 法** 800mg を 30mg/分の速度で静脈内投与し、続いて 960mg を 8mg/分の速度で 2 時間点滴静注

※パート 2 及びパート 3 における第 Xa 因子阻害剤の用法及び用量

- ・アピキサバン (コホート 8)：10mg を 12 時間毎空腹時経口投与
- ・リバーロキサバン (コホート 9)：10mg を 1 日 1 回朝食後経口投与
- ・エドキサバン (コホート 7、11)：60mg を 1 日 1 回朝空腹時経口投与
- ・エノキサパリン (コホート 6、10)：1mg/kg を 12 時間毎皮下投与 (国内未承認の用法及び用量)

評価項目：主要評価項目；抗第 Xa 因子活性 (ベースライン<sup>\*1</sup> から最低値<sup>\*2</sup> までの変化率)

副次評価項目；非結合形第 Xa 因子阻害剤濃度 (ベースライン<sup>\*1</sup> から最低値<sup>\*2</sup> までの変化)

及びトロンビン産生能 (ベースライン<sup>\*1</sup> から最高値<sup>\*3</sup> までの変化)

探索的評価項目；凝固活性への影響

\*1 4 日目の本剤又はプラセボ投与前の値

\*2 静脈内投与開始 3 分後から点滴静注終了後 5 分までの間の最低値

\*3 静脈内投与開始 3 分後から点滴静注終了後 5 分までの間の最高値

結果：エノキサパリンの用法及び用量は国内未承認のためアピキサバン、リバーロキサバン、エドキサバンを投与したコホート 1～5、7～9 及び 11 の結果について示す。

#### 抗第 Xa 因子活性

- ・パート 1 の A 法群において、コホート 1 及びコホート 3 (GEN1 製剤) に対するコホート 4 (市販用製剤) の抗第 Xa 因子活性変化率の幾何平均値の比はそれぞれ 1.04 (90%信頼区間：0.96～1.11)、及び 1.01 (90%信頼区間：0.99～1.02) であり、いずれも 90%信頼区間は事前に規定した類似性の許容範囲 (0.80～1.25) 内であった。
- ・パート 1 の B 法群において、コホート 2 (GEN1 製剤) に対するコホート 5 (市販用製剤) の抗第 Xa 因子活性変化率の幾何平均値の比は 0.99 (90%信頼区間：0.98～1.01) で、90%信頼区間は事前に規定した類似性の許容範囲 (0.80～1.25) 内であった。
- ・パート 1～3 の市販用製剤コホートにおいて、A 法群 (コホート 4、9、11) 又は B 法群 (コホート 5、7、8) のいずれでも抗第 Xa 因子活性変化率はプラセボ群と比較し本剤群で統計学的に有意に大きく ( $P<0.05$ )、本剤はアピキサバン (コホート 4、8)、リバーロキサバン (コホート 5、9)、エドキサバン (コホート 7、11) のいずれの抗第 Xa 因子活性も減少させた。

#### 非結合形第 Xa 因子阻害剤濃度

- ・パート 1 において、本剤投与による非結合形第 Xa 因子阻害剤濃度の変化率は、A 法群のコホート間及び B 法群のコホート間のいずれでも同程度であった。
- ・パート 1 において、A 法群及び B 法群のいずれも、GEN1 製剤コホートに対する市販用製剤コホートの非結合形第 Xa 因子阻害剤濃度の変化率の幾何平均値の比は 1 に近く、90%信頼区間は事前に規定した類似性の許容範囲 (0.80～1.25) 内であった。
- ・パート 1～3 の市販用製剤コホートにおいて、A 法群又は B 法群のすべてのコホートで、本剤はプラセボと比較して非結合形第 Xa 因子阻害剤濃度を有意に低下させた (いずれも  $P<0.05$ )。

#### トロンビン産生能

- ・本剤市販用製剤と GEN1 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 (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 において、GEN1 製剤コホートに対する市販用製剤コホートの TF-ETP 変化率の幾何平均値の比は 1 に近かった。
- ・パート 1～3 において、本剤投与後に 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、いずれの直接作用型第 Xa 因子阻害剤 (アピキサバン、リバーロキサバン及びエドキサバン) でも 100%であった。

#### 凝固活性に対する影響

- ・活性凝固時間 (ACT) は、プロトロンビン時間 (PT) 及び活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) よりも感度が高かった。
- ・本剤市販用製剤と GEN1 製剤を投与したときの ACT の推移は同様であった。
- ・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 A 法及び B 法による本剤投与により回復した。

注) 本剤の承認されている効能又は効果は、「直接作用型第 Xa 因子阻害剤 (アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバントシル酸塩水和物) 投与中の患者における、生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時の抗凝固作用の中和」である。

### 3) QT/QTc 評価試験

該当資料なし

(3) 探索的試験

1) 海外第II相試験（16-508 試験パート 1、日本人及び外国人データ）<sup>7)</sup>

目的	16-508 試験は 2 パート 10 コホートで構成される。パート 1（コホート 1～5）では、直接作用型第 Xa 因子阻害剤（アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバン）の血漿中濃度が定常状態に達した日本人及び白人健康成人を対象に、本剤の有効性（各直接作用型第 Xa 因子阻害剤の抗凝固作用の中和）を、抗第 Xa 因子活性、非結合形第 Xa 因子阻害剤濃度及びトロンビン産生能の回復を指標として検討するとともに、本剤の薬物動態、安全性、日本人被験者と白人被験者との類似性を評価する。
試験デザイン	単施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験
対象	日本人及び外国人健康成人 51 例（日本人 42 例を含む）（本剤 34 例、プラセボ 17 例）
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・既往歴、身体所見、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 18～75 歳の成人（適切に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の慢性疾患を有する者は、治験担当医師の臨床的判断により登録可能）</li> <li>・コホート 5 は白人、それ以外のコホートは日本人（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）</li> <li>・スクリーニング時に BMI が 30kg/m<sup>2</sup> 以下かつ体重が 50～80kg の者（コホート 3、4 は体重 60kg 以上）</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・異常出血の既往歴、活動性出血の徴候もしくは症状、又は出血の危険因子を有する者、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便潜血陽性を示した者</li> <li>・血栓症の既往歴もしくは現病歴がある者、全身性の血栓症もしくは血栓性事象のリスク増加を示唆する徴候も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、治験前日の前 2 ヶ月以内の大手術又は外傷、治験前日の前 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〕</li> <li>・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、線維素溶解剤もしくは抗凝固剤の投与を治験前日の前 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</li> <li>・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）もしくはテストステロンの投与を治験前日の前 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</li> <li>・凝固亢進又は血栓症の家族歴もしくは危険因子を有する者、成人喘息もしくは慢性閉塞性肺疾患の既往歴を有する者、又は吸入剤を常用もしくは頓用している者</li> <li>・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）のいずれかに対してアレルギーを有する者、大豆又は大豆製品にアレルギーを有する者、授乳中の者、両側の静脈路が十分に確保できない者</li> </ul>
投与方法	<p>コホート 1 及び 2 は日本人健康成人各 9 例、コホート 3 及び 4 は日本人健康成人各 12 例、コホート 5 は白人健康成人 9 例を対象とし、各コホートで被験者を本剤群又はプラセボ群に 2：1 の割合でランダム化し、直接作用型第 Xa 因子阻害剤<sup>*</sup>を 6 日目の朝まで経口投与後、本剤又はプラセボを以下の用法及び用量で投与した。</p> <p><u>A 法群：コホート 1、5</u> 直接作用型第 Xa 因子阻害剤<sup>*</sup>の最終投与 3 時間後から本剤又はプラセボを A 法で投与 <b>A 法</b> 400mg を 30mg/分の速度で静脈内投与し、続いて 480mg を 4mg/分の速度で 2 時間点滴静注</p> <p><u>B 法群：コホート 2、3、4</u> 直接作用型第 Xa 因子阻害剤<sup>*</sup>の最終投与 4 時間後（コホート 2）、3 時間後（コホート 3）、又は 90 分後（コホート 4）から本剤又はプラセボを B 法で投与 <b>B 法</b> 800mg を 30mg/分の速度で静脈内投与し、続いて 960mg を 8mg/分の速度で 2 時間点滴静注</p> <p><sup>*</sup>直接作用型第 Xa 因子阻害剤の用法及び用量</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・アピキサバン（コホート 1、5）：5mg を 12 時間毎空腹時投与</li> <li>・リバーロキサバン（コホート 2）：15mg を 12 時間毎食後投与</li> <li>・エドキサバン（コホート 3、4）：60mg を 1 日 1 回朝空腹時投与</li> </ul>

主要評価項目	<p>コホート別の抗第 Xa 因子活性の中和効果：抗第 Xa 因子活性のベースライン*から点滴静注終了時の最低値 [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</p> <p>*ベースラインは、6 日目の本剤又はプラセボ投与直前の値</p>																																																																																																																																																																																																																																																
副次評価項目 (有効性)	<ul style="list-style-type: none"> <li>抗第 Xa 因子活性：ベースラインから静脈内投与終了時の最低値 (EOB 最低値：静脈内投与終了後 2 分又は 5 分の値のいずれか低い方) までの変化率</li> <li>非結合形第 Xa 因子阻害剤濃度：ベースラインから EOB 最低値及び EOI 最低値までの変化率</li> <li>トロンビン産生能：ベースラインから静脈内投与終了時の最高値 (EOB 最高値：静脈内投与終了後 2 分又は 5 分の値のいずれか高い方) までの変化量、ベースラインから点滴静注終了時の最高値 [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、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</li> </ul>																																																																																																																																																																																																																																																
他の評価項目	薬物動態（日本人被験者と白人被験者の比較を含む）、安全性																																																																																																																																																																																																																																																
解析計画	<p>解析対象集団</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>安全性解析対象集団：本剤又はプラセボを投与されたすべての被験者</li> <li>有効性解析対象集団：本剤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（得られたデータに基づき、有効性評価項目毎に有効性解析対象集団を設定）</li> <li>PK 解析対象集団：本剤の投与を完了し、血漿中濃度の欠測が 3 時点以下の被験者</li> </ul> <p>有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>主要評価項目は、2 標本の正確な Wilcoxon 順位和検定を用いコホート毎に投与群間で比較した（両側検定、有意水準 5%）。各コホートを独立した集団とし、多重性の調整は行わなかった。</li> <li>人種を因子とした一元配置分散分析モデルを用いコホート 1（日本人）及びコホート 5（白人）の本剤群について、群間平均差及び 90%信頼区間を算出した。</li> <li>副次評価項目は、正式な仮説検定は実施せず、点推定値及び両側 95%信頼区間を算出した。</li> </ul>																																																																																																																																																																																																																																																
結果	有効性	<患者背景（健康成人）>																																																																																																																																																																																																																																															
		<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3"></th> <th colspan="2">コホート 1</th> <th colspan="2">コホート 2</th> <th colspan="2">コホート 3</th> <th colspan="2">コホート 4</th> <th colspan="2">コホート 5</th> </tr> <tr> <th colspan="2">アピキサバン 5mg1 日 2 回</th> <th colspan="2">リバーロキサパ ン 15mg1 日 2 回</th> <th colspan="2">エドキサバン 60mg1 日 1 回</th> <th colspan="2">エドキサバン 60mg1 日 1 回</th> <th colspan="2">アピキサバン 5mg1 日 2 回</th> </tr> <tr> <th>本剤 A 法群</th> <th>プラセボ 群</th> <th>本剤 B 法群</th> <th>プラセボ 群</th> <th>本剤 B 法群</th> <th>プラセボ 群</th> <th>本剤 B 法群</th> <th>プラセボ 群</th> <th>本剤 A 法群</th> <th>プラセボ 群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>健康成人例数</td> <td>6</td> <td>3</td> <td>6</td> <td>3</td> <td>8</td> <td>4</td> <td>8</td> <td>4</td> <td>6</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>性別</td> <td></td> </tr> <tr> <td>女性</td> <td>3</td> <td>2</td> <td>4</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>3</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>男性</td> <td>3</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>8</td> <td>4</td> <td>7</td> <td>4</td> <td>3</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>年齢, 歳</td> <td></td> </tr> <tr> <td>平均値±SD</td> <td>44.00± 8.99</td> <td>52.00± 6.56</td> <td>46.83± 17.50</td> <td>55.33± 12.22</td> <td>42.38± 10.45</td> <td>36.75± 9.32</td> <td>33.13± 9.26</td> <td>33.00± 7.30</td> <td>35.00± 14.53</td> <td>30.33± 2.08</td> </tr> <tr> <td>中央値 (最小値,最大 値)</td> <td>44.50 (32.0,55.0)</td> <td>51.00 (46.0,59.0)</td> <td>47.50 (24.0,67.0)</td> <td>58.00 (42.0,66.0)</td> <td>45.00 (29.0,56.0)</td> <td>35.50 (27.0,49.0)</td> <td>33.00 (21.0,50.0)</td> <td>33.00 (25.0,41.0)</td> <td>31.50 (21.0,60.0)</td> <td>31.00 (28.0,32.0)</td> </tr> <tr> <td>体重, kg</td> <td></td> </tr> <tr> <td>平均値±SD</td> <td>60.73± 6.03</td> <td>71.10± 12.99</td> <td>62.85± 6.98</td> <td>61.37± 9.93</td> <td>70.61± 6.11</td> <td>67.53± 5.65</td> <td>68.95± 5.54</td> <td>70.98± 2.67</td> <td>67.63± 6.77</td> <td>69.67± 11.89</td> </tr> <tr> <td>中央値 (最小値,最大 値)</td> <td>59.25 (53.8,69.7)</td> <td>78.60 (56.1,78.6)</td> <td>64.90 (52.1,71.0)</td> <td>62.80 (50.8,70.5)</td> <td>70.70 (61.8,77.5)</td> <td>66.00 (63.1,75.0)</td> <td>68.45 (61.3,78.4)</td> <td>70.55 (68.7,74.1)</td> <td>69.70 (57.6,74.2)</td> <td>75.40 (56.0,77.6)</td> </tr> <tr> <td>身長, cm</td> <td></td> </tr> <tr> <td>平均値±SD</td> <td>165.48± 4.81</td> <td>170.07± 9.51</td> <td>158.67± 11.33</td> <td>166.70± 7.99</td> <td>171.80± 6.51</td> <td>168.30± 3.28</td> <td>171.21± 9.61</td> <td>170.88± 4.64</td> <td>164.08± 8.10</td> <td>170.23± 14.80</td> </tr> <tr> <td>中央値 (最小値,最大 値)</td> <td>166.40 (158.0, 171.3)</td> <td>166.70 (162.7, 180.8)</td> <td>155.50 (145.4, 176.3)</td> <td>167.60 (158.3, 174.2)</td> <td>170.70 (164.5, 184.3)</td> <td>167.10 (166.0, 173.0)</td> <td>173.25 (152.1, 184.7)</td> <td>170.55 (166.2, 176.2)</td> <td>163.65 (154.4, 173.0)</td> <td>170.30 (155.4, 185.0)</td> </tr> <tr> <td>BMI, kg/m<sup>2</sup></td> <td></td> </tr> <tr> <td>平均値±SD</td> <td>22.17±1.80</td> <td>24.50±3.58</td> <td>25.00±2.16</td> <td>22.03±2.66</td> <td>24.03±2.79</td> <td>23.83±1.78</td> <td>23.65±2.67</td> <td>24.38±2.19</td> <td>25.13±2.03</td> <td>24.00±2.50</td> </tr> <tr> <td>中央値 (最小値,最大 値)</td> <td>21.70 (20.1,24.5)</td> <td>24.00 (21.2,28.3)</td> <td>24.25 (22.8,28.4)</td> <td>20.70 (20.3,25.1)</td> <td>24.35 (20.4,28.1)</td> <td>22.95 (22.9,26.5)</td> <td>23.45 (20.3,29.4)</td> <td>24.55 (22.1,26.3)</td> <td>25.25 (22.6,28.2)</td> <td>23.20 (22.0,26.8)</td> </tr> <tr> <td>人種</td> <td></td> </tr> <tr> <td>白人</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>6</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>日本人</td> <td>6</td> <td>3</td> <td>6</td> <td>3</td> <td>8</td> <td>4</td> <td>8</td> <td>4</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>		コホート 1		コホート 2		コホート 3		コホート 4		コホート 5		アピキサバン 5mg1 日 2 回		リバーロキサパ ン 15mg1 日 2 回		エドキサバン 60mg1 日 1 回		エドキサバン 60mg1 日 1 回		アピキサバン 5mg1 日 2 回		本剤 A 法群	プラセボ 群	本剤 B 法群	プラセボ 群	本剤 B 法群	プラセボ 群	本剤 B 法群	プラセボ 群	本剤 A 法群	プラセボ 群	健康成人例数	6	3	6	3	8	4	8	4	6	3	性別											女性	3	2	4	1	0	0	1	0	3	1	男性	3	1	2	2	8	4	7	4	3	2	年齢, 歳											平均値±SD	44.00± 8.99	52.00± 6.56	46.83± 17.50	55.33± 12.22	42.38± 10.45	36.75± 9.32	33.13± 9.26	33.00± 7.30	35.00± 14.53	30.33± 2.08	中央値 (最小値,最大 値)	44.50 (32.0,55.0)	51.00 (46.0,59.0)	47.50 (24.0,67.0)	58.00 (42.0,66.0)	45.00 (29.0,56.0)	35.50 (27.0,49.0)	33.00 (21.0,50.0)	33.00 (25.0,41.0)	31.50 (21.0,60.0)	31.00 (28.0,32.0)	体重, kg											平均値±SD	60.73± 6.03	71.10± 12.99	62.85± 6.98	61.37± 9.93	70.61± 6.11	67.53± 5.65	68.95± 5.54	70.98± 2.67	67.63± 6.77	69.67± 11.89	中央値 (最小値,最大 値)	59.25 (53.8,69.7)	78.60 (56.1,78.6)	64.90 (52.1,71.0)	62.80 (50.8,70.5)	70.70 (61.8,77.5)	66.00 (63.1,75.0)	68.45 (61.3,78.4)	70.55 (68.7,74.1)	69.70 (57.6,74.2)	75.40 (56.0,77.6)	身長, cm											平均値±SD	165.48± 4.81	170.07± 9.51	158.67± 11.33	166.70± 7.99	171.80± 6.51	168.30± 3.28	171.21± 9.61	170.88± 4.64	164.08± 8.10	170.23± 14.80	中央値 (最小値,最大 値)	166.40 (158.0, 171.3)	166.70 (162.7, 180.8)	155.50 (145.4, 176.3)	167.60 (158.3, 174.2)	170.70 (164.5, 184.3)	167.10 (166.0, 173.0)	173.25 (152.1, 184.7)	170.55 (166.2, 176.2)	163.65 (154.4, 173.0)	170.30 (155.4, 185.0)	BMI, kg/m <sup>2</sup>											平均値±SD	22.17±1.80	24.50±3.58	25.00±2.16	22.03±2.66	24.03±2.79	23.83±1.78	23.65±2.67	24.38±2.19	25.13±2.03	24.00±2.50	中央値 (最小値,最大 値)	21.70 (20.1,24.5)	24.00 (21.2,28.3)	24.25 (22.8,28.4)	20.70 (20.3,25.1)	24.35 (20.4,28.1)	22.95 (22.9,26.5)	23.45 (20.3,29.4)	24.55 (22.1,26.3)	25.25 (22.6,28.2)	23.20 (22.0,26.8)	人種											白人	0	0	0	0	0	0	0	0	6	3	日本人	6	3	6	3	8	4	8	4	0
	コホート 1			コホート 2		コホート 3		コホート 4		コホート 5																																																																																																																																																																																																																																							
	アピキサバン 5mg1 日 2 回			リバーロキサパ ン 15mg1 日 2 回		エドキサバン 60mg1 日 1 回		エドキサバン 60mg1 日 1 回		アピキサバン 5mg1 日 2 回																																																																																																																																																																																																																																							
	本剤 A 法群	プラセボ 群	本剤 B 法群	プラセボ 群	本剤 B 法群	プラセボ 群	本剤 B 法群	プラセボ 群	本剤 A 法群	プラセボ 群																																																																																																																																																																																																																																							
健康成人例数	6	3	6	3	8	4	8	4	6	3																																																																																																																																																																																																																																							
性別																																																																																																																																																																																																																																																	
女性	3	2	4	1	0	0	1	0	3	1																																																																																																																																																																																																																																							
男性	3	1	2	2	8	4	7	4	3	2																																																																																																																																																																																																																																							
年齢, 歳																																																																																																																																																																																																																																																	
平均値±SD	44.00± 8.99	52.00± 6.56	46.83± 17.50	55.33± 12.22	42.38± 10.45	36.75± 9.32	33.13± 9.26	33.00± 7.30	35.00± 14.53	30.33± 2.08																																																																																																																																																																																																																																							
中央値 (最小値,最大 値)	44.50 (32.0,55.0)	51.00 (46.0,59.0)	47.50 (24.0,67.0)	58.00 (42.0,66.0)	45.00 (29.0,56.0)	35.50 (27.0,49.0)	33.00 (21.0,50.0)	33.00 (25.0,41.0)	31.50 (21.0,60.0)	31.00 (28.0,32.0)																																																																																																																																																																																																																																							
体重, kg																																																																																																																																																																																																																																																	
平均値±SD	60.73± 6.03	71.10± 12.99	62.85± 6.98	61.37± 9.93	70.61± 6.11	67.53± 5.65	68.95± 5.54	70.98± 2.67	67.63± 6.77	69.67± 11.89																																																																																																																																																																																																																																							
中央値 (最小値,最大 値)	59.25 (53.8,69.7)	78.60 (56.1,78.6)	64.90 (52.1,71.0)	62.80 (50.8,70.5)	70.70 (61.8,77.5)	66.00 (63.1,75.0)	68.45 (61.3,78.4)	70.55 (68.7,74.1)	69.70 (57.6,74.2)	75.40 (56.0,77.6)																																																																																																																																																																																																																																							
身長, cm																																																																																																																																																																																																																																																	
平均値±SD	165.48± 4.81	170.07± 9.51	158.67± 11.33	166.70± 7.99	171.80± 6.51	168.30± 3.28	171.21± 9.61	170.88± 4.64	164.08± 8.10	170.23± 14.80																																																																																																																																																																																																																																							
中央値 (最小値,最大 値)	166.40 (158.0, 171.3)	166.70 (162.7, 180.8)	155.50 (145.4, 176.3)	167.60 (158.3, 174.2)	170.70 (164.5, 184.3)	167.10 (166.0, 173.0)	173.25 (152.1, 184.7)	170.55 (166.2, 176.2)	163.65 (154.4, 173.0)	170.30 (155.4, 185.0)																																																																																																																																																																																																																																							
BMI, kg/m <sup>2</sup>																																																																																																																																																																																																																																																	
平均値±SD	22.17±1.80	24.50±3.58	25.00±2.16	22.03±2.66	24.03±2.79	23.83±1.78	23.65±2.67	24.38±2.19	25.13±2.03	24.00±2.50																																																																																																																																																																																																																																							
中央値 (最小値,最大 値)	21.70 (20.1,24.5)	24.00 (21.2,28.3)	24.25 (22.8,28.4)	20.70 (20.3,25.1)	24.35 (20.4,28.1)	22.95 (22.9,26.5)	23.45 (20.3,29.4)	24.55 (22.1,26.3)	25.25 (22.6,28.2)	23.20 (22.0,26.8)																																																																																																																																																																																																																																							
人種																																																																																																																																																																																																																																																	
白人	0	0	0	0	0	0	0	0	6	3																																																																																																																																																																																																																																							
日本人	6	3	6	3	8	4	8	4	0	0																																																																																																																																																																																																																																							

<主要評価項目>

コホート別の抗第 Xa 因子活性の中和効果

- すべてのコホートにおいて、本剤は直接作用型第 Xa 因子阻害剤（アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバン）の抗第 Xa 因子活性をプラセボに対して有意に低下させた。
- 本剤群の抗第 Xa 因子活性のベースラインから EOI 最低値までの平均変化率は、日本人（コホート 1、アピキサバン）と白人（コホート 5）で同等であった。

抗第 Xa 因子活性のベースラインから EOI 最低値までの変化率

コホート	本剤法群 (n)	変化率 (%)	群間差	P 値 <sup>b</sup>
			[95%信頼区間] <sup>a</sup>	
コホート 1 (アピキサバン 5mg)	本剤 A 法群 (n=6)	-93.83 ± 2.14	-65.50 [-78.00, -58.00]	0.0238
	プラセボ群 (n=3)	-26.33 ± 7.37		
コホート 2 (リバーロキサバン 15mg)	本剤 B 法群 (n=6)	-97.83 ± 0.75	-61.00 [-65.00, -44.00]	0.0119
	プラセボ群 (n=3)	-41.33 ± 10.21		
コホート 3 (エドキサバン 60mg)	本剤 B 法群 (n=8)	-77.25 ± 11.74	-32.50 [-47.00, -9.00]	0.0081
	プラセボ群 (n=4)	-47.75 ± 11.50		
コホート 4 (エドキサバン 60mg)	本剤 B 法群 (n=8)	-70.50 ± 13.58	-36.50 [-62.00, -9.00]	0.0081
	プラセボ群 (n=4)	-34.00 ± 12.75		
コホート 5 (アピキサバン 5mg)	本剤 A 法群 (n=6)	-93.00 ± 1.10	-59.00 [-70.00, -38.00]	0.0119
	プラセボ群 (n=3)	-37.00 ± 14.73		

平均値 ± SD

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

a 本剤群とプラセボ群との平均変化率の差及びその信頼区間の算出には Hodges-Lehmann 法を用いた

b 正確な両側 Wilcoxon 順位和検定

抗第 Xa 因子活性のベースラインから EOI 最低値までの変化率（日本人と白人の比較）

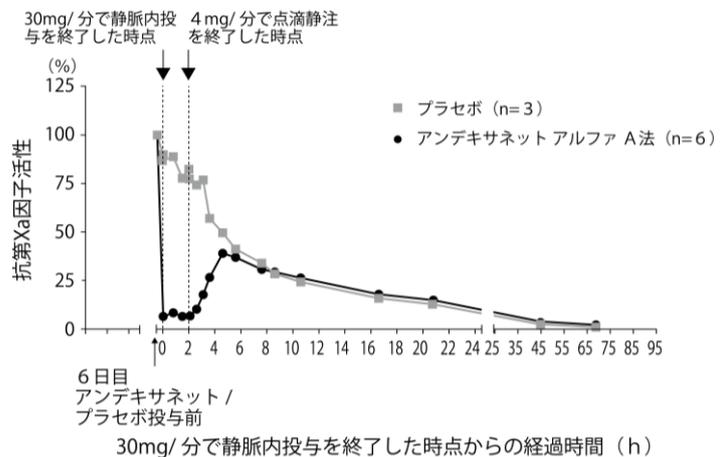
	コホート 1 (日本人, n=6)	コホート 5 (白人, n=6)
変化率 (%)	-93.83	-93.00
平均値 [90%信頼区間]	[-95.09, -92.58]	[-94.26, -91.74]
コホート間平均差 <sup>a</sup> [90%信頼区間]	-0.83 [-2.61, 0.94]	

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

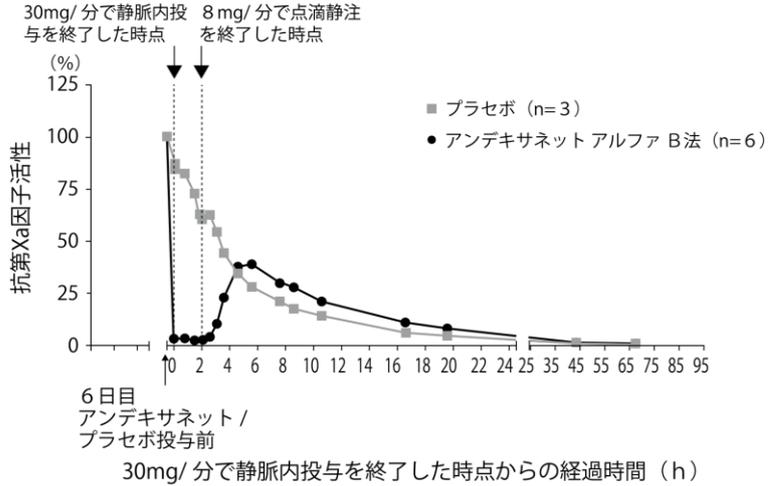
a 平均差（コホート 1-コホート 5）は、人種を因子とした一元配置分散分析モデルより算出

抗第 Xa 因子活性のベースラインに対する平均変化率の推移

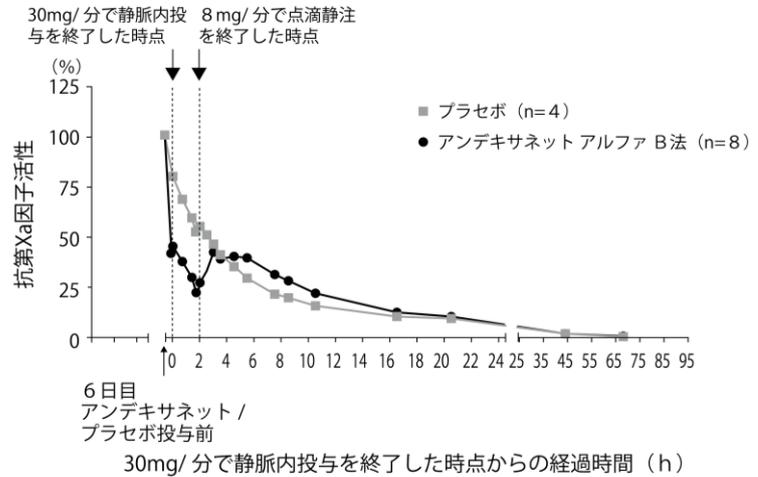
コホート 1  
(アピキサバン 5 mg を  
1 日 2 回投与、  
アピキサバンの最終投与 3 時  
間後に本剤又はプラセボを A  
法で投与、日本人)



コホート 2  
(リバーロキサバン 15mg を  
1日2回投与、リバーロキサ  
バンの最終投与4時間後に本  
剤又はプラセボをB法で投与、  
日本人)



コホート 3  
(エドキサバン60mgを1日1  
回投与、エドキサバンの最終  
投与3時間後に本剤又はプラ  
セボをB法で投与、日本人)



< 副次評価項目 >

抗第 Xa 因子活性のベースラインから EOB 最低値までの変化率

- すべてのコホートにおいて、抗第 Xa 因子活性のベースラインから EOB 最低値までの平均変化率は、本剤群がプラセボ群よりも高値であった。
- 本剤群の抗第 Xa 因子活性のベースラインから EOB 最低値までの平均変化率は、日本人 (コホート 1、アピキサバン ; -94.00%) と白人 (コホート 5、アピキサバン ; -93.50%) で同等であった。

抗第 Xa 因子活性のベースラインから EOB 最低値までの変化率

		変化率 (%)	群間差 [95%信頼区間] <sup>a</sup>
コホート 1 (アピキサバン 5mg)	本剤 A 法群 (n=6)	-94.00±1.26	-80.00 [-83.00, -77.00]
	プラセボ群 (n=3)	-13.67±1.53	
コホート 2 (リバーロキサバン 15mg)	本剤 B 法群 (n=6)	-97.17±0.98	-79.50 [-97.00, -67.00]
	プラセボ群 (n=3)	-16.00±14.11	
コホート 3 (エドキサバン 60mg)	本剤 B 法群 (n=8)	-59.25±26.14	-37.00 [-66.00, 5.00]
	プラセボ群 (n=4)	-22.75±15.76	
コホート 4 (エドキサバン 60mg)	本剤 B 法群 (n=8)	-28.63±24.40	-10.50 [-59.00, 10.00]
	プラセボ群 (n=4)	-10.50±12.07	
コホート 5 (アピキサバン 5mg)	本剤 A 法群 (n=6)	-93.50±0.84	-84.00 [-87.00, -71.00]
	プラセボ群 (n=3)	-12.67±7.37	

平均値±SD

EOB 最低値：静脈内投与終了後 2 分又は 5 分の値のいずれか低い方

<sup>a</sup> 本剤群とプラセボ群との平均変化率の差及びその信頼区間の算出には Hodges-Lehmann 法を用いた

非結合形第 Xa 因子阻害剤濃度のベースラインから EOB 最低値及び EOI 最低値までの変化率

- すべてのコホートにおいて、本剤は非結合形第 Xa 因子阻害剤濃度をプラセボより低下させた。
- 本剤群の非結合形第 Xa 因子阻害剤濃度のベースラインから EOB 最低値及び EOI 最低値までの変化率は、日本人（コホート 1、アピキサバン；それぞれ-92.83%、-92.75%）と白人（コホート 5、アピキサバン；それぞれ-94.68%、-93.64%）で同等であった。

非結合形第 Xa 因子阻害剤濃度のベースラインから EOB 最低値までの変化率

		変化率 (%)	群間差 [95%信頼区間] <sup>a</sup>
コホート 1 (アピキサバン 5mg)	本剤 A 法群 (n=6)	-92.83±1.40	-81.06
	プラセボ群 (n=3)	-10.69±8.42	[-92.99, -71.96]
コホート 2 (リバーロキサバン 15mg)	本剤 B 法群 (n=6)	-97.20±0.98	-69.15
	プラセボ群 (n=3)	-25.56±23.15	[-96.91, -48.64]
コホート 3 (エドキサバン 60mg)	本剤 B 法群 (n=8)	-74.88±10.62	-57.39
	プラセボ群 (n=4)	-18.33±7.99	[-72.07, -40.03]
コホート 4 (エドキサバン 60mg)	本剤 B 法群 (n=8)	-58.97±13.65	-54.96
	プラセボ群 (n=4)	-5.27±17.77	[-80.42, -25.50]
コホート 5 (アピキサバン 5mg)	本剤 A 法群 (n=6)	-94.68±1.25	-100.25
	プラセボ群 (n=3)	11.25±23.03	[-133.08, -84.48]

平均値±SD

EOB 最低値：静脈内投与終了後 2 分又は 5 分の値のいずれか低い方

<sup>a</sup> 本剤群とプラセボ群との平均変化率の差及びその信頼区間の算出には Hodges-Lehmann 法を用いた

非結合形第 Xa 因子阻害剤濃度のベースラインから EOI 最低値までの変化率

		変化率 (%)	群間差 [95%信頼区間] <sup>a</sup>
コホート 1 (アピキサバン 5mg)	本剤 A 法群 (n=6)	-92.75±1.48	-59.39
	プラセボ群 (n=3)	-33.15±4.84	[-66.48, -52.62]
コホート 2 (リバーロキサバン 15mg)	本剤 B 法群 (n=6)	-98.43±0.58	-59.26
	プラセボ群 (n=3)	-46.26±21.80	[-70.34, -26.94]
コホート 3 (エドキサバン 60mg)	本剤 B 法群 (n=8)	-84.00±7.47	-36.76
	プラセボ群 (n=4)	-46.55±5.12	[-46.14, -29.76]
コホート 4 (エドキサバン 60mg)	本剤 B 法群 (n=8)	-79.71±7.76	-36.82
	プラセボ群 (n=4)	-41.18±13.20	[-55.81, -20.46]
コホート 5 (アピキサバン 5mg)	本剤 A 法群 (n=6)	-93.64±2.11	-61.67
	プラセボ群 (n=3)	-33.22±13.60	[-75.82, -43.78]

平均値±SD

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

<sup>a</sup> 本剤群とプラセボ群との平均変化率の差及びその信頼区間の算出には Hodges-Lehmann 法を用いた

トロンビン産生能

- すべてのコホートにおいて、内因性トロンビン産生能 (TF-ETP) のベースラインから EOB 最高値及び EOI 最高値までの変化量は本剤群がプラセボ群より大きかった。
- 本剤群の内因性トロンビン産生能のベースラインから EOB 最高値及び EOI 最高値までの変化量は、日本人 (コホート 1、アピキサバン) と白人 (コホート 5、アピキサバン) で同様であった。
- すべてのコホートの本剤群で、内因性トロンビン産生能の 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は、いずれも 100%であった。

内因性トロンビン産生能 (TF-ETP) のベースラインから EOB 最高値までの変化量

		変化量 (nM・分)	群間差 [95%信頼区間] <sup>a</sup>
コホート 1 (アピキサバン 5mg)	本剤 A 法群 (n=6)	1121.71±318.21	965.09 [474.48, 1377.35]
	プラセボ群 (n=3)	191.82±38.09	
コホート 2 (リバーロキサバン 15mg)	本剤 B 法群 (n=6)	1352.90±156.20	1127.29 [769.46, 1575.02]
	プラセボ群 (n=3)	217.91±164.76	
コホート 3 (エドキサバン 60mg)	本剤 B 法群 (n=8)	821.46±304.05	574.89 [307.65, 1175.28]
	プラセボ群 (n=4)	183.73±144.89	
コホート 4 (エドキサバン 60mg)	本剤 B 法群 (n=8)	771.34±127.50	715.34 [535.38, 836.40]
	プラセボ群 (n=4)	71.47±66.11	
コホート 5 (アピキサバン 5mg)	本剤 A 法群 (n=6)	1313.78±233.77	1141.17 [964.03, 1736.78]
	プラセボ群 (n=3)	74.40±85.97	

平均値±SD

EOB 最高値：静脈内投与終了後 2 分又は 5 分の値のいずれか高い方

a 本剤群とプラセボ群との平均変化量の差及びその信頼区間の算出には Hodges-Lehmann 法を用いた

内因性トロンビン産生能 (TF-ETP) のベースラインから EOI 最高値までの変化量

		変化量 (nM・分)	群間差 [95%信頼区間] <sup>a</sup>
コホート 1 (アピキサバン 5mg)	本剤 A 法群 (n=6)	1074.66±344.97	826.90 [505.40, 1362.11]
	プラセボ群 (n=3)	172.89±16.06	
コホート 2 (リバーロキサバン 15mg)	本剤 B 法群 (n=6)	1361.00±178.75	1125.70 [873.87, 1552.77]
	プラセボ群 (n=3)	207.33±80.29	
コホート 3 (エドキサバン 60mg)	本剤 B 法群 (n=8)	912.68±289.88	538.84 [291.20, 1077.46]
	プラセボ群 (n=4)	321.32±169.98	
コホート 4 (エドキサバン 60mg)	本剤 B 法群 (n=8)	922.53±129.56	687.57 [500.92, 902.73]
	プラセボ群 (n=4)	223.74±82.30	
コホート 5 (アピキサバン 5mg)	本剤 A 法群 (n=6)	1190.15±165.26	1012.45 [859.08, 1352.05]
	プラセボ群 (n=3)	129.94±29.05	

平均値±SD

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

a 本剤群とプラセボ群との平均変化量の差及びその信頼区間の算出には Hodges-Lehmann 法を用いた

内因性トロンビン産生能 (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

		EOB 最高値が基準範囲 下限値以上の例数 (%)	EOI 最高値が基準範囲 下限値以上の例数 (%)
コホート 1 (アピキサバン 5mg)	本剤 A 法群 (n=6)	6 (100)	6 (100)
	プラセボ群 (n=3)	0	0
コホート 2 (リバーロキサバン 15mg)	本剤 B 法群 (n=6)	6 (100)	6 (100)
	プラセボ群 (n=3)	0	0
コホート 3 (エドキサバン 60mg)	本剤 B 法群 (n=8)	8 (100)	8 (100)
	プラセボ群 (n=4)	0	1 (25)
コホート 4 (エドキサバン 60mg)	本剤 B 法群 (n=8)	8 (100)	8 (100)
	プラセボ群 (n=4)	0	0
コホート 5 (アピキサバン 5mg)	本剤 A 法群 (n=6)	6 (100)	6 (100)
	プラセボ群 (n=3)	0	1 (33.3)

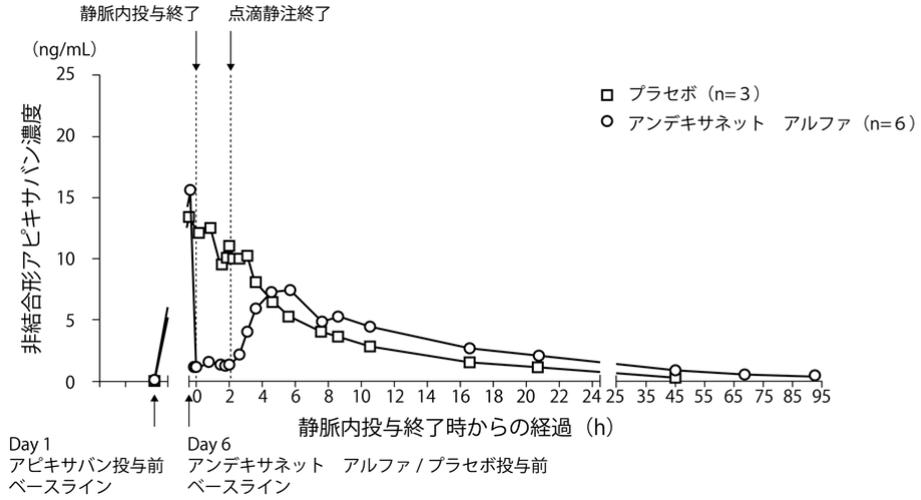
EOB 最高値：静脈内投与終了後 2 分又は 5 分の値のいずれか高い方

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

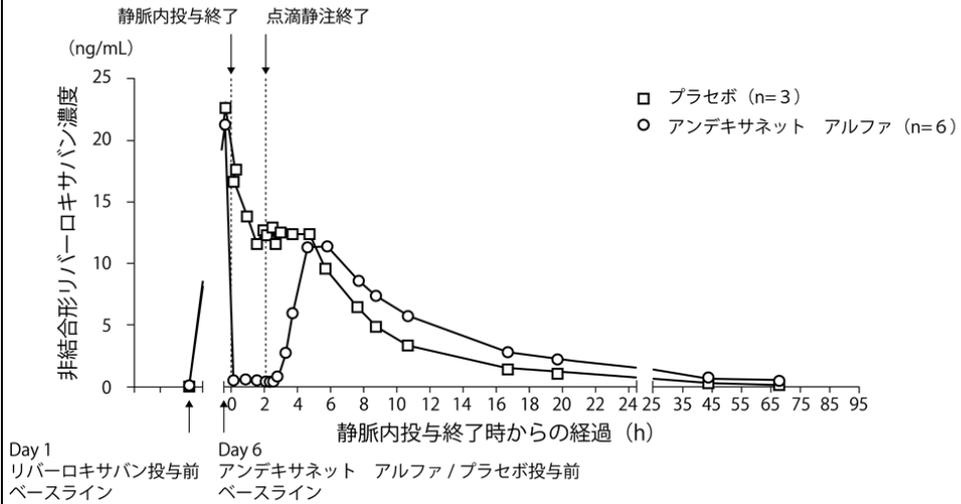
\*内因性トロンビン産生能の基準範囲下限値は、すべての被験者 (N=51) の 1 日目の直接作用型第 Xa 因子阻害剤投与前の内因性トロンビン産生能の平均値-SD (平均値=1227.69、SD=206.30)

アンデキサネット アルファ又はプラセボを投与したときの  
非結合形第 Xa 因子阻害剤濃度の平均値の推移

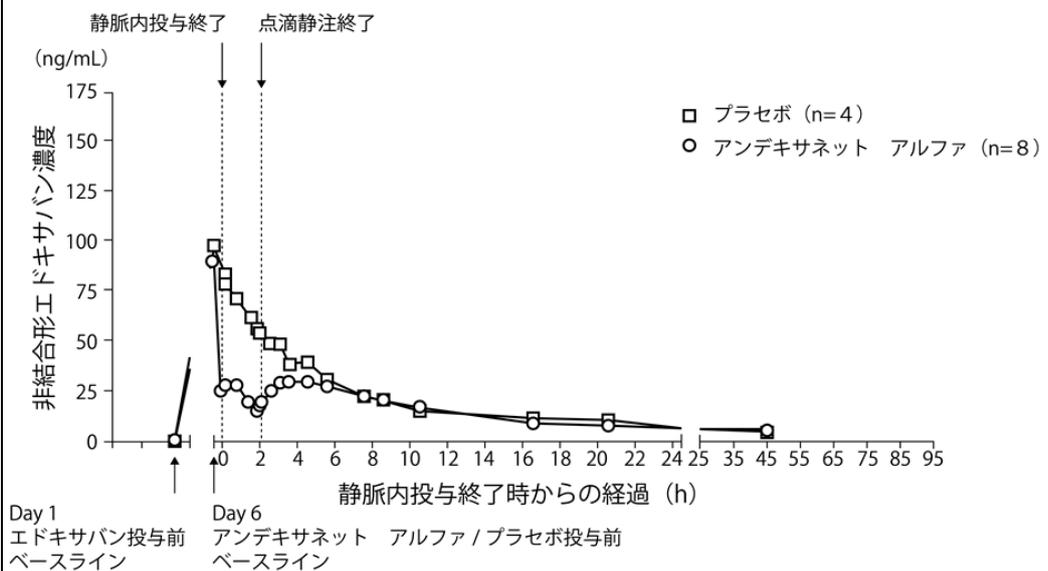
コホート 1 (アピキサバン 5mgBID、アピキサバンの最終投与 3 時間後に治験薬を投与、日本人)



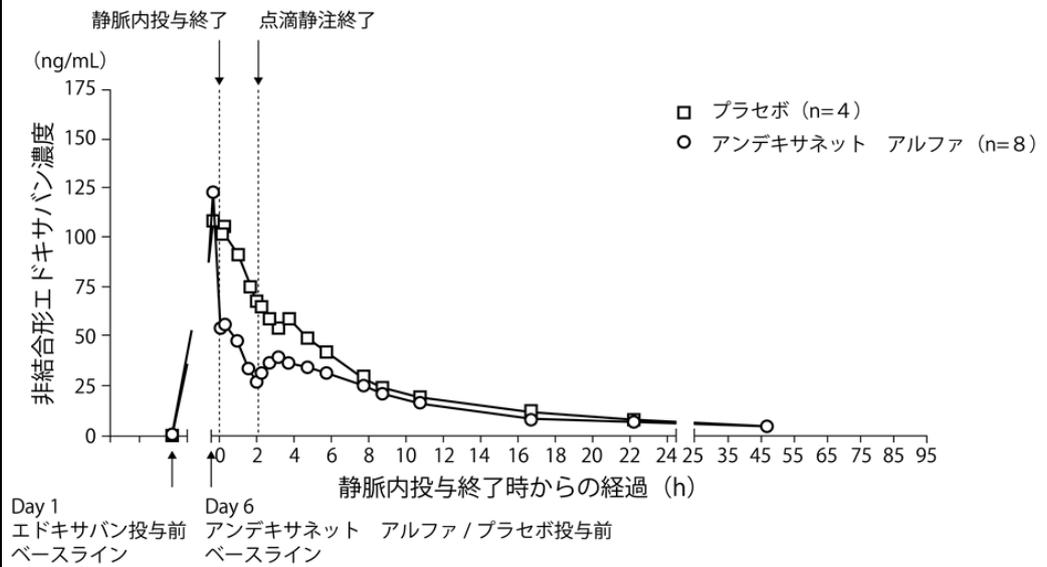
コホート 2 (リバーロキサバン 15mgBID、リバーロキサバンの最終投与 4 時間後に治験薬を投与、日本人)



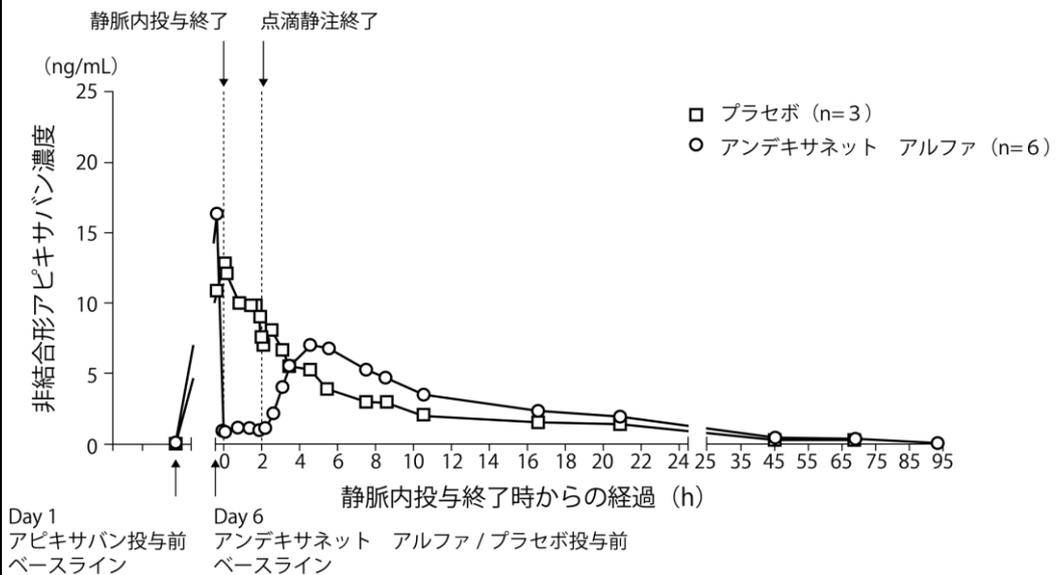
コホート 3 (エドキサバン 60mgQD、エドキサバンの最終投与 3 時間後に治験薬を投与、日本人)



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

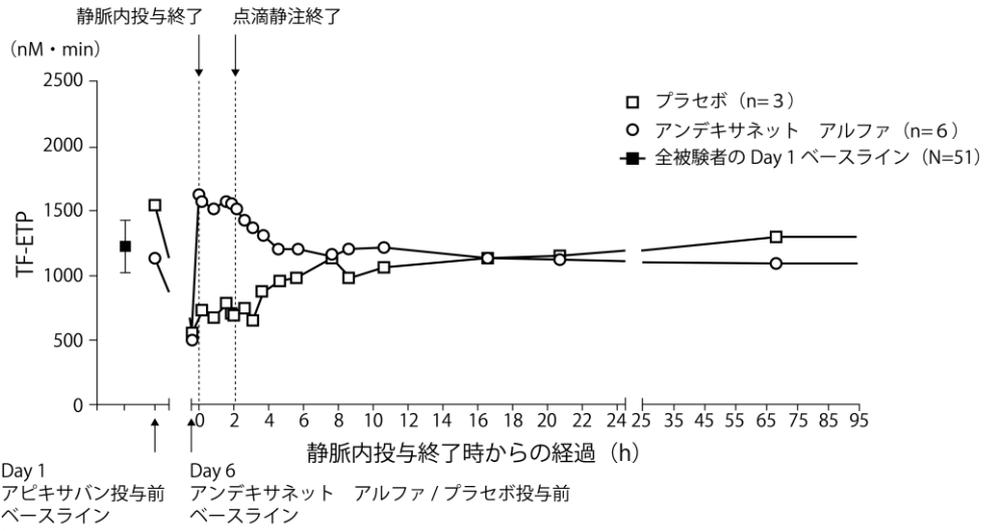


コホート 5 (アピキサバン 5mgBID、アピキサバンの最終投与 3 時間後に治験薬を投与、白人)

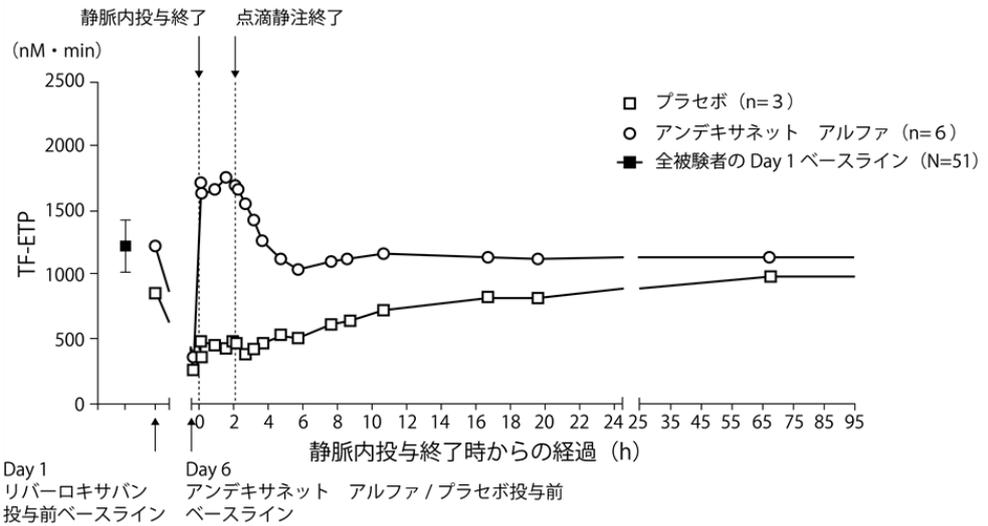


アンデキサネット アルファ又はプラセボを投与したときの TF-ETP の平均値の推移

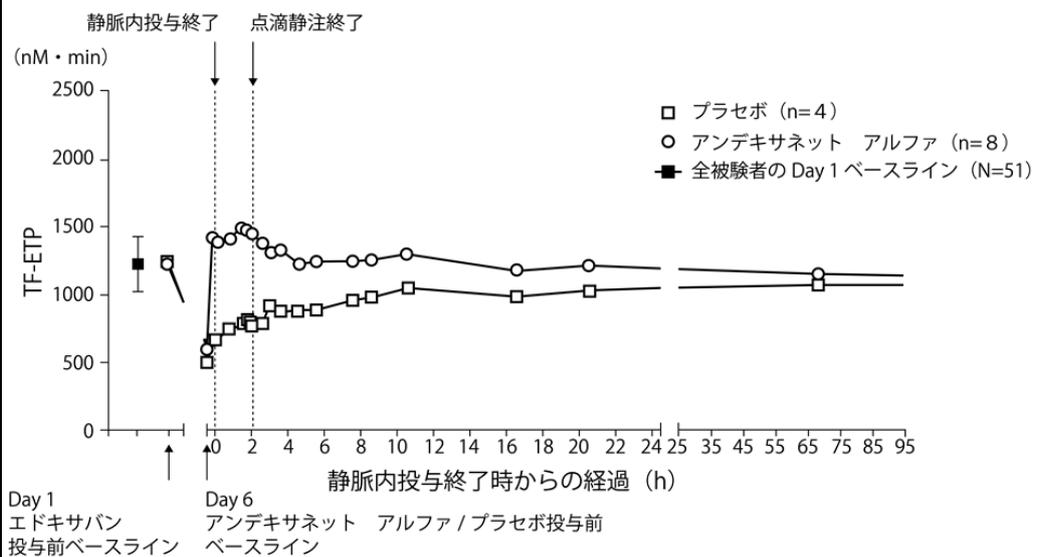
コホート 1 (アピキサバン 5mgBID、アピキサバンの最終投与 3 時間後に治験薬を投与、日本人)



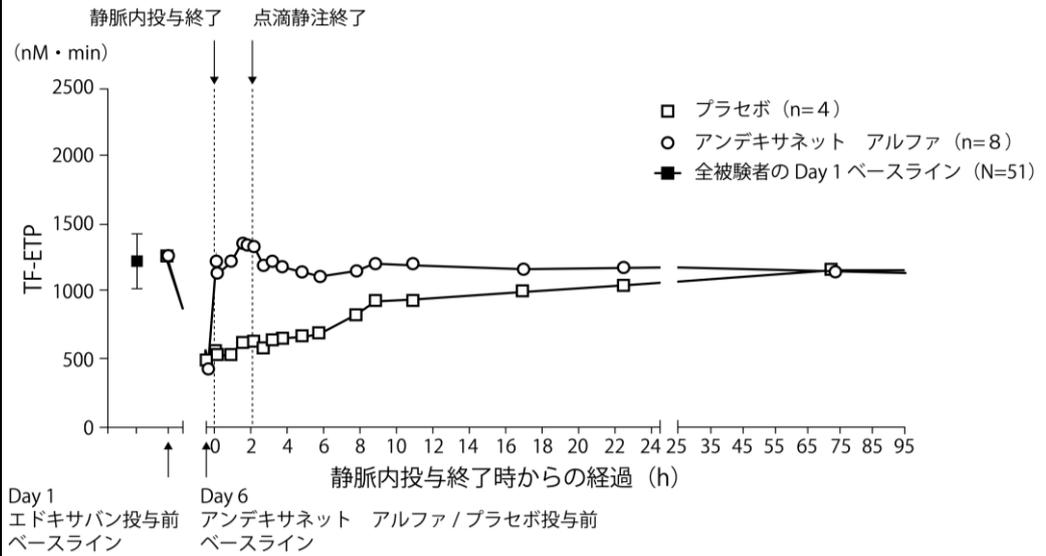
コホート 2 (リバーロキサバン 15mgBID、リバーロキサバンの最終投与 4 時間後に治験薬を投与、日本人)



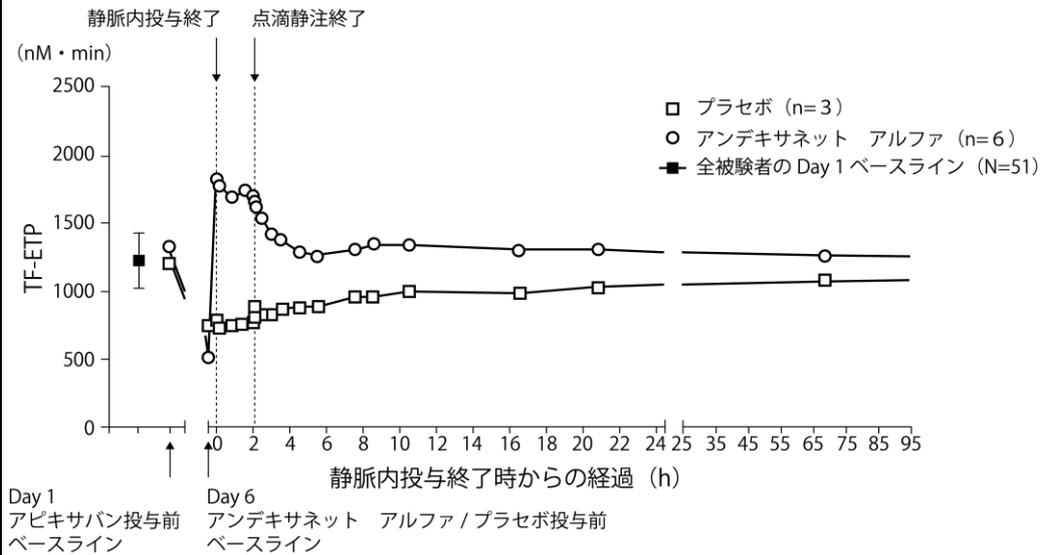
コホート 3 (エドキサバン 60mgQD、エドキサバンの最終投与 3 時間後に治験薬を投与、日本人)



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



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



PK

- すべてのコホートで、血漿中アンデキサネット アルファ濃度は、静脈内投与終了時付近で  $C_{max}$  に到達し、点滴静注終了後に双指数関数的に低下した。
- A 法群のコホート 1 (日本人) 及びコホート 5 (白人) で、血漿中アンデキサネット アルファ濃度推移は類似しており、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $AUC_{0-t}$ 、 $C_{max}$  及び  $t_{max}$  は同程度であった。 $AUC_{0-\infty}$  の幾何平均比は 0.97 [90%信頼区間: 0.80, 1.19]、 $AUC_{0-t}$  の幾何平均比は 0.97 [90%信頼区間: 0.80, 1.19]、 $C_{max}$  の幾何平均比は 0.92 [90%信頼区間: 0.73, 1.16] であり、いずれの PK パラメータも 90%信頼区間に 1 が含まれた。
- B 法群では、コホート 2~4 で  $AUC_{0-\infty}$ 、 $AUC_{0-t}$ 、 $C_{max}$  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。
- 全体 (コホート 1~5) における  $t_{1/2}$  の平均値は 3.20~4.46h、CL の平均値は 3.34~4.10L/h、 $V_{ss}$  の平均値は 3.33~4.77L であった。

安全性評価	<p>有害事象</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>有害事象の発現割合は、本剤群 35.3% (12/34 例)、プラセボ群 29.4% (5/17 例) であった。本剤群のコホート別の有害事象の発現割合は、コホート 1 が 16.7% (1/6 例)、コホート 2 が 50.0% (3/6 例)、コホート 3 が 12.5% (1/8 例)、コホート 4 が 37.5% (3/8 例)、コホート 5 が 66.7% (4/6 例) であった。</li> <li>本剤群の主な有害事象 (2 例以上発現) は、頭痛 (3/34 例、8.8%) であった。</li> <li>副作用 (治験薬と関連のある有害事象) は、コホート 3 (エドキサバン投与、日本人) の本剤群 1 例 (頭痛) のみであった。</li> <li>重篤な有害事象は、コホート 5 (アピキサバン投与、白人) の本剤群に 1 例、腎結石症が認められた。直接作用型第 Xa 因子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。</li> <li>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。</li> <li>死亡、治験薬投与の中止に至った有害事象、血栓性事象を含むその他の重要な有害事象は認められなかった。</li> </ul> <p>免疫原性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>抗アンデキサネット アルファ中和抗体が認められた被験者はいなかった。</li> <li>抗アンデキサネット アルファ抗体が 2 例 (コホート 2 の本剤群 1 例、コホート 3 の本剤群 1 例) で 36 日目に認められた [抗体価は 1 : 10 (最小希釈倍率)]。別の 1 例 (コホート 2 のプラセボ群) で 1 日目のプラセボ投与前に抗アンデキサネット アルファ抗体が認められたが、プラセボ投与後では認められず、偽陽性と考えられた。</li> <li>抗第 X 因子抗体及び抗第 Xa 因子抗体が認められた被験者はいなかった。</li> <li>HCP 抗体が本剤群の 2 例 [コホート 2 の 1 例 (抗アンデキサネット アルファ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、20 日目に認められたが [いずれも抗体価は 1 : 50 (最小希釈倍率)]、いずれの被験者も 1 日目及び 36 日目では陰性であり、これらの陽性反応は一過性であった。</li> </ul>
-------	---

注) 本剤の承認されている効能又は効果は、「直接作用型第 Xa 因子阻害剤 (アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバントシル酸塩水和物) 投与中の患者における、生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時の抗凝固作用の中和」である。

2) 海外第II相試験 (16-508 試験パート2、日本人データ) <sup>8)</sup>

目的	16-508 試験は2パート10コホートで構成される。パート2 (コホート6~10) では、パート1と異なる用量で直接作用型第Xa因子阻害剤 (アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバン) を投与した場合又はパート1と異なる時間から治験薬の投与を開始した場合の、日本人被験者に対する有効性、薬物動態及び安全性を評価する。
試験デザイン	単施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験
対象	日本人健康成人 56 例 (本剤 38 例、プラセボ 18 例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・18~75歳の日本人 (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)</li> <li>・既往歴、身体所見、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 (適切に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の慢性疾患を有する者は、治験担当医師の臨床的判断により登録可能)</li> <li>・スクリーニング時にBMIが30kg/m<sup>2</sup>以下かつ体重が50~80kgの者</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・異常出血の既往歴、活動性出血の徴候もしくは症状、又は出血の危険因子を有する者、スクリーニング前6ヵ月以内又はスクリーニング期間中に便潜血陽性を示した者</li> <li>・血栓症の既往歴/現病歴がある者、全身性の血栓症もしくは血栓性事象のリスク増加を示唆する徴候/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 (悪性黒色腫以外の皮膚癌は登録可)、心房細動、心不全、心筋症、静脈炎又は下肢浮腫の既往歴、治験前日の前2ヵ月以内の大手術又は外傷、治験前日の前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]</li> <li>・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、線維素溶解剤もしくは抗凝固剤の投与を治験前日の前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</li> <li>・ホルモン避妊薬の投与 (投与経路を問わず)、閉経後ホルモン補充療法 (市販薬を含む) もしくはテストステロンの投与を治験前日の前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</li> <li>・凝固亢進又は血栓症の家族歴もしくは危険因子を有する者、成人喘息もしくは慢性閉塞性肺疾患の既往歴を有する者、又は吸入剤を常用もしくは頓用している者</li> <li>・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) のいずれかに対してアレルギーを有する者、大豆又は大豆製品にアレルギーを有する者、授乳中の者、両側の静脈路が十分に確保できない者</li> </ul>
投与方法	<p>コホート6及び8は9例、コホート7及び10は12例、コホート9は15例の日本人健康成人を対象とし、各コホートで被験者を本剤群又はプラセボ群に2:1の割合でランダム化し、直接作用型第Xa因子阻害剤を6日目の朝まで経口投与後、本剤又はプラセボを以下の用法及び用量で投与した。</p> <p><b>A 法群: コホート7~10</b>  直接作用型第Xa因子阻害剤<sup>*</sup>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) から本剤又はプラセボをA法で投与  <b>A 法</b> 400mgを30mg/分の速度で静脈内投与し、続いて480mgを4mg/分の速度で2時間点滴静注</p> <p><b>B 法群: コホート6</b>  直接作用型第Xa因子阻害剤<sup>*</sup>の最終投与3時間後から本剤又はプラセボをB法で投与  <b>B 法</b> 800mgを30mg/分の速度で静脈内投与し、続いて960mgを8mg/分の速度で2時間点滴静注</p> <p>※直接作用型第Xa因子阻害剤の用法及び用量</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・アピキサバン (コホート6、8): 10mgを12時間毎空腹時投与</li> <li>・リバーロキサバン (コホート9): 15mgを12時間毎食後投与</li> <li>・エドキサバン (コホート7、10): 30mg (コホート7) 又は60mg (コホート10) を1日1回朝空腹時投与</li> </ul>

主要評価項目	<p>抗第 Xa 因子活性：抗第 Xa 因子活性のベースライン*から点滴静注終了時の最低値 [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</p> <p>*ベースラインは、6 日目の本剤又はプラセボ投与直前の値</p>																																																																																																																																																																																																																																					
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>抗第 Xa 因子活性：ベースラインから静脈内投与終了時の最低値（EOB 最低値：静脈内投与終了後 2 分又は 5 分の値のいずれか低い方）までの変化率</li> <li>非結合形第 Xa 因子阻害剤濃度：ベースラインから EOB 最低値及び EOI 最低値までの変化率</li> <li>トロンビン産生能：ベースラインから静脈内投与終了時の最高値（EOB 最高値：静脈内投与終了後 2 分又は 5 分の値のいずれか高い方）までの変化量、ベースラインから点滴静注終了時の最高値 [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、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</li> </ul>																																																																																																																																																																																																																																					
解析計画	<p>解析対象集団</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>安全性解析対象集団：本剤又はプラセボを投与されたすべての被験者</li> <li>有効性解析対象集団：本剤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（得られたデータに基づき、有効性評価項目毎に有効性解析対象集団を設定）</li> </ul> <p>有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>主要評価項目は、2 標本の正確な Wilcoxon 順位和検定を用いコホート毎に投与群間で比較した（両側検定、有意水準 5%）。各コホートを独立した集団とし、多重性の調整は行わなかった。</li> <li>副次評価項目は、正式な仮説検定は実施せず、点推定値及び両側 95%信頼区間を算出した。</li> </ul>																																																																																																																																																																																																																																					
結果	<p>&lt;患者背景（健康成人）&gt;</p> <table border="1" data-bbox="387 922 1407 1765"> <thead> <tr> <th rowspan="3"></th> <th colspan="2">コホート 6</th> <th colspan="2">コホート 7</th> <th colspan="2">コホート 8</th> <th colspan="2">コホート 9</th> <th colspan="2">コホート 10</th> </tr> <tr> <th colspan="2">アピキサバン 10mg/日 2 回</th> <th colspan="2">エドキサバン 30mg/日 1 回</th> <th colspan="2">アピキサバン 10mg/日 2 回</th> <th colspan="2">リバーロキサパン 15mg/日 2 回</th> <th colspan="2">エドキサバン 60mg/日 1 回</th> </tr> <tr> <th>本剤 B 法群</th> <th>プラセボ 群</th> <th>本剤 A 法群</th> <th>プラセボ 群</th> <th>本剤 A 法群</th> <th>プラセボ 群</th> <th>本剤 A 法群</th> <th>プラセボ 群</th> <th>本剤 A 法群</th> <th>プラセボ 群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>健康成人例数</td> <td>6</td> <td>3</td> <td>8</td> <td>4</td> <td>6</td> <td>3</td> <td>10</td> <td>5</td> <td>8</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>性別</td> <td></td> </tr> <tr> <td>女性</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>4</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>1</td> <td>4</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>男性</td> <td>4</td> <td>2</td> <td>4</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>2</td> <td>6</td> <td>4</td> <td>6</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>年齢, 歳</td> <td></td> </tr> <tr> <td>平均値±SD</td> <td>44.17± 11.02</td> <td>42.33± 12.74</td> <td>38.13± 11.04</td> <td>47.75± 8.96</td> <td>42.17± 7.70</td> <td>46.33± 12.42</td> <td>49.70± 12.88</td> <td>33.60± 5.13</td> <td>30.13± 9.91</td> <td>39.00± 6.24</td> </tr> <tr> <td>中央値 (最小値,最大 値)</td> <td>46.50 (26.0, 55.0)</td> <td>36.00 (34.0, 57.0)</td> <td>34.50 (23.0, 59.0)</td> <td>47.00 (38.0, 59.0)</td> <td>41.00 (33.0, 53.0)</td> <td>53.00 (32.0, 54.0)</td> <td>51.00 (28.0, 69.0)</td> <td>35.00 (26.0, 40.0)</td> <td>28.50 (20.0, 48.0)</td> <td>41.00 (32.0, 44.0)</td> </tr> <tr> <td>体重, kg</td> <td></td> </tr> <tr> <td>平均値±SD</td> <td>67.17± 8.78</td> <td>59.17± 8.78</td> <td>62.54± 6.53</td> <td>64.65± 5.84</td> <td>61.98± 7.18</td> <td>59.27± 10.66</td> <td>65.06± 7.44</td> <td>66.42± 3.60</td> <td>68.14± 7.65</td> <td>67.73± 3.21</td> </tr> <tr> <td>中央値 (最小値,最大 値)</td> <td>69.75 (53.0, 77.1)</td> <td>56.40 (52.1, 69.0)</td> <td>61.85 (55.0, 72.5)</td> <td>63.30 (59.7, 72.3)</td> <td>60.35 (52.6, 70.4)</td> <td>55.00 (51.4, 71.4)</td> <td>65.20 (52.1, 77.4)</td> <td>66.20 (62.9, 70.6)</td> <td>69.40 (55.9, 79.4)</td> <td>66.40 (65.4, 71.4)</td> </tr> <tr> <td>身長, cm</td> <td></td> </tr> <tr> <td>平均値±SD</td> <td>167.83± 3.50</td> <td>162.17± 7.26</td> <td>163.79± 6.74</td> <td>166.23± 5.96</td> <td>167.00± 5.96</td> <td>161.10± 6.94</td> <td>164.44± 6.75</td> <td>170.18± 10.60</td> <td>170.03± 7.12</td> <td>173.17± 3.29</td> </tr> <tr> <td>中央値 (最小値,最大 値)</td> <td>167.10 (164.3, 172.1)</td> <td>159.40 (156.7, 170.4)</td> <td>162.85 (155.2, 176.0)</td> <td>165.50 (159.9, 174.0)</td> <td>167.80 (158.5, 172.5)</td> <td>158.80 (155.6, 168.9)</td> <td>161.65 (155.6, 174.8)</td> <td>168.10 (156.6, 181.4)</td> <td>170.35 (159.0, 179.9)</td> <td>174.60 (169.4, 175.5)</td> </tr> <tr> <td>BMI, kg/m<sup>2</sup></td> <td></td> </tr> <tr> <td>平均値±SD</td> <td>23.78±2.45</td> <td>22.40±1.31</td> <td>23.26±1.09</td> <td>23.42±1.90</td> <td>22.23±2.14</td> <td>22.70±2.30</td> <td>24.02±1.98</td> <td>23.10±2.61</td> <td>23.50±1.34</td> <td>22.60±0.92</td> </tr> <tr> <td>中央値 (最小値,最大 値)</td> <td>24.45 (19.5, 26.0)</td> <td>22.20 (21.2, 23.8)</td> <td>23.35 (21.2, 24.4)</td> <td>23.05 (21.7, 25.9)</td> <td>22.75 (19.6, 24.7)</td> <td>22.70 (20.4, 25.0)</td> <td>23.85 (20.3, 27.5)</td> <td>22.30 (20.4, 26.1)</td> <td>23.95 (20.9, 24.6)</td> <td>22.80 (21.6, 23.4)</td> </tr> <tr> <td>人種</td> <td></td> </tr> <tr> <td>日本人</td> <td>6</td> <td>3</td> <td>8</td> <td>4</td> <td>6</td> <td>3</td> <td>10</td> <td>5</td> <td>8</td> <td>3</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">SD：標準偏差</p>		コホート 6		コホート 7		コホート 8		コホート 9		コホート 10		アピキサバン 10mg/日 2 回		エドキサバン 30mg/日 1 回		アピキサバン 10mg/日 2 回		リバーロキサパン 15mg/日 2 回		エドキサバン 60mg/日 1 回		本剤 B 法群	プラセボ 群	本剤 A 法群	プラセボ 群	健康成人例数	6	3	8	4	6	3	10	5	8	3	性別											女性	2	1	4	2	3	1	4	1	2	1	男性	4	2	4	2	3	2	6	4	6	2	年齢, 歳											平均値±SD	44.17± 11.02	42.33± 12.74	38.13± 11.04	47.75± 8.96	42.17± 7.70	46.33± 12.42	49.70± 12.88	33.60± 5.13	30.13± 9.91	39.00± 6.24	中央値 (最小値,最大 値)	46.50 (26.0, 55.0)	36.00 (34.0, 57.0)	34.50 (23.0, 59.0)	47.00 (38.0, 59.0)	41.00 (33.0, 53.0)	53.00 (32.0, 54.0)	51.00 (28.0, 69.0)	35.00 (26.0, 40.0)	28.50 (20.0, 48.0)	41.00 (32.0, 44.0)	体重, kg											平均値±SD	67.17± 8.78	59.17± 8.78	62.54± 6.53	64.65± 5.84	61.98± 7.18	59.27± 10.66	65.06± 7.44	66.42± 3.60	68.14± 7.65	67.73± 3.21	中央値 (最小値,最大 値)	69.75 (53.0, 77.1)	56.40 (52.1, 69.0)	61.85 (55.0, 72.5)	63.30 (59.7, 72.3)	60.35 (52.6, 70.4)	55.00 (51.4, 71.4)	65.20 (52.1, 77.4)	66.20 (62.9, 70.6)	69.40 (55.9, 79.4)	66.40 (65.4, 71.4)	身長, cm											平均値±SD	167.83± 3.50	162.17± 7.26	163.79± 6.74	166.23± 5.96	167.00± 5.96	161.10± 6.94	164.44± 6.75	170.18± 10.60	170.03± 7.12	173.17± 3.29	中央値 (最小値,最大 値)	167.10 (164.3, 172.1)	159.40 (156.7, 170.4)	162.85 (155.2, 176.0)	165.50 (159.9, 174.0)	167.80 (158.5, 172.5)	158.80 (155.6, 168.9)	161.65 (155.6, 174.8)	168.10 (156.6, 181.4)	170.35 (159.0, 179.9)	174.60 (169.4, 175.5)	BMI, kg/m <sup>2</sup>											平均値±SD	23.78±2.45	22.40±1.31	23.26±1.09	23.42±1.90	22.23±2.14	22.70±2.30	24.02±1.98	23.10±2.61	23.50±1.34	22.60±0.92	中央値 (最小値,最大 値)	24.45 (19.5, 26.0)	22.20 (21.2, 23.8)	23.35 (21.2, 24.4)	23.05 (21.7, 25.9)	22.75 (19.6, 24.7)	22.70 (20.4, 25.0)	23.85 (20.3, 27.5)	22.30 (20.4, 26.1)	23.95 (20.9, 24.6)	22.80 (21.6, 23.4)	人種											日本人	6	3	8	4	6	3	10	5	8	3						
	コホート 6		コホート 7		コホート 8		コホート 9		コホート 10																																																																																																																																																																																																																													
	アピキサバン 10mg/日 2 回		エドキサバン 30mg/日 1 回		アピキサバン 10mg/日 2 回		リバーロキサパン 15mg/日 2 回		エドキサバン 60mg/日 1 回																																																																																																																																																																																																																													
	本剤 B 法群	プラセボ 群	本剤 A 法群	プラセボ 群	本剤 A 法群	プラセボ 群	本剤 A 法群	プラセボ 群	本剤 A 法群	プラセボ 群																																																																																																																																																																																																																												
健康成人例数	6	3	8	4	6	3	10	5	8	3																																																																																																																																																																																																																												
性別																																																																																																																																																																																																																																						
女性	2	1	4	2	3	1	4	1	2	1																																																																																																																																																																																																																												
男性	4	2	4	2	3	2	6	4	6	2																																																																																																																																																																																																																												
年齢, 歳																																																																																																																																																																																																																																						
平均値±SD	44.17± 11.02	42.33± 12.74	38.13± 11.04	47.75± 8.96	42.17± 7.70	46.33± 12.42	49.70± 12.88	33.60± 5.13	30.13± 9.91	39.00± 6.24																																																																																																																																																																																																																												
中央値 (最小値,最大 値)	46.50 (26.0, 55.0)	36.00 (34.0, 57.0)	34.50 (23.0, 59.0)	47.00 (38.0, 59.0)	41.00 (33.0, 53.0)	53.00 (32.0, 54.0)	51.00 (28.0, 69.0)	35.00 (26.0, 40.0)	28.50 (20.0, 48.0)	41.00 (32.0, 44.0)																																																																																																																																																																																																																												
体重, kg																																																																																																																																																																																																																																						
平均値±SD	67.17± 8.78	59.17± 8.78	62.54± 6.53	64.65± 5.84	61.98± 7.18	59.27± 10.66	65.06± 7.44	66.42± 3.60	68.14± 7.65	67.73± 3.21																																																																																																																																																																																																																												
中央値 (最小値,最大 値)	69.75 (53.0, 77.1)	56.40 (52.1, 69.0)	61.85 (55.0, 72.5)	63.30 (59.7, 72.3)	60.35 (52.6, 70.4)	55.00 (51.4, 71.4)	65.20 (52.1, 77.4)	66.20 (62.9, 70.6)	69.40 (55.9, 79.4)	66.40 (65.4, 71.4)																																																																																																																																																																																																																												
身長, cm																																																																																																																																																																																																																																						
平均値±SD	167.83± 3.50	162.17± 7.26	163.79± 6.74	166.23± 5.96	167.00± 5.96	161.10± 6.94	164.44± 6.75	170.18± 10.60	170.03± 7.12	173.17± 3.29																																																																																																																																																																																																																												
中央値 (最小値,最大 値)	167.10 (164.3, 172.1)	159.40 (156.7, 170.4)	162.85 (155.2, 176.0)	165.50 (159.9, 174.0)	167.80 (158.5, 172.5)	158.80 (155.6, 168.9)	161.65 (155.6, 174.8)	168.10 (156.6, 181.4)	170.35 (159.0, 179.9)	174.60 (169.4, 175.5)																																																																																																																																																																																																																												
BMI, kg/m <sup>2</sup>																																																																																																																																																																																																																																						
平均値±SD	23.78±2.45	22.40±1.31	23.26±1.09	23.42±1.90	22.23±2.14	22.70±2.30	24.02±1.98	23.10±2.61	23.50±1.34	22.60±0.92																																																																																																																																																																																																																												
中央値 (最小値,最大 値)	24.45 (19.5, 26.0)	22.20 (21.2, 23.8)	23.35 (21.2, 24.4)	23.05 (21.7, 25.9)	22.75 (19.6, 24.7)	22.70 (20.4, 25.0)	23.85 (20.3, 27.5)	22.30 (20.4, 26.1)	23.95 (20.9, 24.6)	22.80 (21.6, 23.4)																																																																																																																																																																																																																												
人種																																																																																																																																																																																																																																						
日本人	6	3	8	4	6	3	10	5	8	3																																																																																																																																																																																																																												

<主要評価項目>

抗第 Xa 因子活性のベースラインから EOI 最低値までの変化率

・本剤は、コホート 6、8、9 及び 10 で、直接作用型第 Xa 因子阻害剤（アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバン）の抗第 Xa 因子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、抗第 Xa 因子活性のベースラインから EOI 最低値までの平均変化率は、本剤群-51.88% 及びプラセボ群-39.50%であり、本剤群とプラセボ群の抗第 Xa 因子活性の平均変化率の差は -15.50% (P=0.2667) であった。

抗第 Xa 因子活性のベースラインから EOI 最低値までの変化率

		変化率 (%)	群間差 [95%信頼区間] <sup>a</sup>	P 値 <sup>b</sup>
コホート 6 (アピキサバン 10mg)	本剤 B 法群 (n=6)	-97.17±0.75	-66.00 [-68.00, -61.00]	0.0119
	プラセボ群 (n=3)	-32.00±2.65		
コホート 7 (エドキサバン 30mg)	本剤 A 法群 (n=8)	-51.88±11.10	-15.50 [-38.00, 17.00]	0.2667
	プラセボ群 (n=4)	-39.50±21.19		
コホート 8 (アピキサバン 10mg)	本剤 A 法群 (n=6)	-92.33±1.97	-68.00 [-74.00, -59.00]	0.0238
	プラセボ群 (n=3)	-25.33±5.13		
コホート 9 (リバーロキサバン 15mg)	本剤 A 法群 (n=10)	-94.00±2.71	-56.50 [-65.00, -39.00]	0.0007
	プラセボ群 (n=5)	-41.20±12.99		
コホート 10 (エドキサバン 60mg)	本剤 A 法群 (n=8)	-65.63±8.23	-35.00 [-53.00, -24.00]	0.0121
	プラセボ群 (n=3)	-28.67±4.73		

平均値±SD

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

a 本剤群とプラセボ群との平均変化率の差及びその信頼区間の算出には Hodges-Lehmann 法を用いた

b 正確な両側 Wilcoxon 順位和検定

<副次評価項目>

抗第 Xa 因子活性のベースラインから EOB 最低値までの変化率

・抗第 Xa 因子活性のベースラインから EOB 最低値までの平均変化率の群間差（本剤群-プラセボ群）は、コホート 6 で-78.00%、コホート 7 で-50.00%、コホート 8 で-89.50%、コホート 9 で-84.00%、コホート 10 で-65.00%であった。

抗第 Xa 因子活性のベースラインから EOB 最低値までの変化率

		変化率 (%)	群間差 [95%信頼区間] <sup>a</sup>
コホート 6 (アピキサバン 10mg)	本剤 B 法群 (n=6)	-96.00±0.89	-78.00 [-83.00, -74.00]
	プラセボ群 (n=3)	-17.67±3.51	
コホート 7 (エドキサバン 30mg)	本剤 A 法群 (n=8)	-47.38±26.33	-50.00 [-65.00, 0.00]
	プラセボ群 (n=4)	-7.50±5.00	
コホート 8 (アピキサバン 10mg)	本剤 A 法群 (n=6)	-94.50±1.05	-89.50 [-93.00, -77.00]
	プラセボ群 (n=3)	-8.00±7.00	
コホート 9 (リバーロキサバン 15mg)	本剤 A 法群 (n=10)	-95.30±1.49	-84.00 [-86.00, -69.00]
	プラセボ群 (n=5)	-14.20±7.85	
コホート 10 (エドキサバン 60mg)	本剤 A 法群 (n=8)	-72.00±5.73	-65.00 [-76.00, -57.00]
	プラセボ群 (n=3)	-6.67±4.62	

平均値±SD

EOB 最低値：静脈内投与終了後 2 分又は 5 分の値のいずれか低い方

a 本剤群とプラセボ群との平均変化率の差及びその信頼区間の算出には Hodges-Lehmann 法を用いた

非結合形第 Xa 因子阻害剤濃度のベースラインから EOB 最低値及び EOI 最低値までの変化率  
 ・非結合形第 Xa 因子阻害剤濃度のベースラインから EOB 最低値及び EOI 最低値までの平均変化率の群間差（本剤群-プラセボ群）は、それぞれコホート 6 で-79.87、-67.63%、コホート 7 で-65.02、-40.33%、コホート 8 で-91.29、-59.18%、コホート 9 で-81.49、-54.63%、コホート 10 で-58.47、-38.14%であった。

非結合形第 Xa 因子阻害剤濃度のベースラインから EOB 最低値までの変化率

		変化率 (%)	群間差 [95%信頼区間] <sup>a</sup>
コホート 6 (アピキサバン 10mg)	本剤 B 法群 (n=6)	-93.60±2.40	-79.87
	プラセボ群 (n=3)	-16.07±7.23	[-86.36, -65.74]
コホート 7 (エドキサバン 30mg)	本剤 A 法群 (n=8)	-65.47±16.99	-65.02
	プラセボ群 (n=4)	-1.39±13.41	[-89.54, -39.17]
コホート 8 (アピキサバン 10mg)	本剤 A 法群 (n=6)	-92.01±2.09	-91.29
	プラセボ群 (n=3)	1.37±31.18	[-128.88, -60.83]
コホート 9 (リバーロキサバン 15mg)	本剤 A 法群 (n=9)	-95.32±1.16	-81.49
	プラセボ群 (n=5)	-15.88±11.64	[-91.05, -65.96]
コホート 10 (エドキサバン 60mg)	本剤 A 法群 (n=8)	-77.60±5.74	-58.47
	プラセボ群 (n=3)	-6.10±28.51	[-110.86, -46.12]

平均値±SD

EOB 最低値：静脈内投与終了後 2 分又は 5 分の値のいずれか低い方

a 本剤群とプラセボ群との平均変化率の差及びその信頼区間の算出には Hodges-Lehmann 法を用いた

非結合形第 Xa 因子阻害剤濃度のベースラインから EOI 最低値までの変化率

		変化率 (%)	群間差 [95%信頼区間] <sup>a</sup>
コホート 6 (アピキサバン 10mg)	本剤 B 法群 (n=6)	-96.51±1.07	-67.63
	プラセボ群 (n=3)	-27.35±6.46	[-77.40, -61.99]
コホート 7 (エドキサバン 30mg)	本剤 A 法群 (n=8)	-64.44±8.70	-40.33
	プラセボ群 (n=4)	-26.65±16.09	[-59.77, -11.17]
コホート 8 (アピキサバン 10mg)	本剤 A 法群 (n=6)	-89.97±2.00	-59.18
	プラセボ群 (n=3)	-19.96±25.67	[-101.02, -48.14]
コホート 9 (リバーロキサバン 15mg)	本剤 A 法群 (n=10)	-93.78±3.63	-54.63
	プラセボ群 (n=5)	-41.67±7.77	[-59.14, -41.19]
コホート 10 (エドキサバン 60mg)	本剤 A 法群 (n=8)	-68.17±10.59	-38.14
	プラセボ群 (n=3)	-28.63±11.44	[-65.78, -15.37]

平均値±SD

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

a 本剤群とプラセボ群との平均変化率の差及びその信頼区間の算出には Hodges-Lehmann 法を用いた

トロンビン産生能

- すべてのコホートにおいて、内因性トロンビン産生能 (TF-ETP) のベースラインから EOB 最高値及び EOI 最高値までの変化量は本剤群がプラセボ群より大きかった。
- 本剤群において、内因性トロンビン産生能の 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、8~10 で 100%、コホート 7 で 87.5%であった。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で 100%であった。

内因性トロンビン産生能 (TF-ETP) のベースラインから EOB 最高値までの変化量

		変化量 (nM・分)	群間差 [95%信頼区間] <sup>a</sup>
コホート 6 (アピキサバン 10mg)	本剤 B 法群 (n=6)	1272.11±219.56	1198.83 [988.82, 1670.30]
	プラセボ群 (n=3)	-4.46±99.51	
コホート 7 (エドキサバン 30mg)	本剤 A 法群 (n=8)	760.65±165.10	721.21 [585.92, 1108.92]
	プラセボ群 (n=4)	-6.57±213.02	
コホート 8 (アピキサバン 10mg)	本剤 A 法群 (n=6)	1207.07±165.64	1204.62 [1001.72, 1471.45]
	プラセボ群 (n=3)	-12.44±58.20	
コホート 9 (リバーロキサバン 15mg)	本剤 A 法群 (n=10)	1229.57±193.97	1180.50 [857.21, 1296.02]
	プラセボ群 (n=5)	104.13±54.92	
コホート 10 (エドキサバン 60mg)	本剤 A 法群 (n=8)	926.98±239.45	976.59 [585.99, 1498.37]
	プラセボ群 (n=3)	-46.72±225.37	

平均値±SD

EOB 最高値：静脈内投与終了後 2 分又は 5 分の値のいずれか高い方

a 本剤群とプラセボ群との平均変化量の差及びその信頼区間の算出には Hodges-Lehmann 法を用いた

内因性トロンビン産生能 (TF-ETP) のベースラインから EOI 最高値までの変化量

		変化量 (nM・分)	群間差 [95%信頼区間] <sup>a</sup>
コホート 6 (アピキサバン 10mg)	本剤 B 法群 (n=6)	1217.14±271.87	1057.27 [818.96, 1634.30]
	プラセボ群 (n=3)	64.13±115.75	
コホート 7 (エドキサバン 30mg)	本剤 A 法群 (n=8)	798.90±118.04	630.81 [421.78, 1124.28]
	プラセボ群 (n=4)	99.50±272.82	
コホート 8 (アピキサバン 10mg)	本剤 A 法群 (n=6)	1046.61±193.48	925.84 [663.74, 1216.28]
	プラセボ群 (n=3)	134.22±13.58	
コホート 9 (リバーロキサバン 15mg)	本剤 A 法群 (n=10)	1126.46±180.95	871.11 [631.67, 1051.06]
	プラセボ群 (n=5)	273.17±75.00	
コホート 10 (エドキサバン 60mg)	本剤 A 法群 (n=8)	823.25±228.21	874.44 [637.25, 1412.21]
	プラセボ群 (n=3)	-107.46±180.05	

平均値±SD

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

a 本剤群とプラセボ群との平均変化量の差及びその信頼区間の算出には Hodges-Lehmann 法を用いた

内因性トロンビン産生能 (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

		EOB 最高値が基準範囲 下限値以上の例数 (%)	EOI 最高値が基準範囲 下限値以上の例数 (%)
コホート 6 (アピキサバン 10mg)	本剤 B 法群 (n=6)	6 (100)	6 (100)
	プラセボ群 (n=3)	0	0
コホート 7 (エドキサバン 30mg)	本剤 A 法群 (n=8)	7 (87.5)	8 (100)
	プラセボ群 (n=4)	0	1 (25.0)
コホート 8 (アピキサバン 10mg)	本剤 A 法群 (n=6)	6 (100)	6 (100)
	プラセボ群 (n=3)	0	0
コホート 9 (リバーロキサバン 15mg)	本剤 A 法群 (n=10)	10 (100)	10 (100)
	プラセボ群 (n=5)	0	0
コホート 10 (エドキサバン 60mg)	本剤 A 法群 (n=8)	8 (100)	8 (100)
	プラセボ群 (n=3)	2 (66.7)	1 (33.3)

EOB 最高値：静脈内投与終了後 2 分又は 5 分の値のいずれか高い方

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

\*内因性トロンビン産生能の基準範囲下限値は、すべての被験者 (N=57) の 1 日目の直接作用型第 Xa 因子阻害剤投与前の内因性トロンビン産生能の平均値-SD (平均値=1120.80、SD=163.16)

安全性評価	<p>有害事象</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>有害事象の発現割合は、本剤群 26.3% (10/38 例)、プラセボ群 5.6% (1/18 例) であった。本剤群のコホート別の有害事象の発現割合は、コホート 6 が 33.3% (2/6 例)、コホート 7 が 25.0% (2/8 例)、コホート 8 が 50.0% (3/6 例)、コホート 9 が 20.0% (2/10 例)、コホート 10 が 12.5% (1/8 例) であった。</li> <li>本剤群の主な有害事象 (2 例以上発現) は、下痢 (2/38 例、5.3%) であった。</li> <li>副作用 (治験薬と関連のある有害事象) は、コホート 7 (エドキサバン投与) の本剤群 1 例 (発疹) のみであった。</li> <li>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、血栓性事象を含むその他の重要な有害事象は認められなかった。</li> <li>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。</li> </ul> <p>免疫原性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>抗アンデキサネット アルファ中和抗体、抗第 Xa 因子中和抗体が認められた被験者はいなかった。</li> <li>抗アンデキサネット アルファ抗体が 3 例 (コホート 7 の本剤群 1 例及びコホート 9 のプラセボ群 2 例) に認められた。コホート 7 の本剤群 1 例は、本剤投与後に抗アンデキサネット アルファ抗体が認められ、抗体価は 20 日目で 1 : 80、36 日目で 1 : 160 であった。コホート 9 のプラセボ群 2 例は 1 日目のプラセボ投与前に抗アンデキサネット アルファ抗体が認められ、このうち 1 例はプラセボ投与後の 20 日目及び 36 日目にも陽性を示し、これら 2 例の抗体価はいずれも 1 : 10 であった。</li> <li>抗第 X 因子抗体が認められた被験者はいなかった。</li> <li>抗第 Xa 因子抗体が 8 例 (コホート 6 の本剤群 5 例及びプラセボ群 3 例) に認められた。8 例のうち 5 例 (本剤群 3 例及びプラセボ群 2 例) は 1 日目の直接作用型第 Xa 因子阻害剤及び治験薬投与前に抗第 Xa 因子抗体が認められ、このうち 4 例 (本剤群 2 例及びプラセボ群 2 例) が直接作用型第 Xa 因子阻害剤及び治験薬投与後の 20 日目又は 36 日目にも陽性を示した。他の 3 例 (コホート 6 の本剤群 2 例及びプラセボ群 1 例) は 1 日目で陰性であったが、20 日目又は 36 日目に陽性を示した。抗体価は 8 例すべてで 1 : 20 であった。</li> <li>抗 HCP 抗体が 2 例 (コホート 7 の本剤群 1 例、コホート 8 の本剤群 1 例) に認められた。コホート 7 の本剤群 1 例は 36 日目に抗 HCP 抗体が認められ、抗体価は 1 : 3200 であった。コホート 8 の本剤群 1 例は 1 日目、20 日目及び 36 日目に抗 HCP 抗体が認められ、抗体価はいずれの時点でも 1 : 50 であった。</li> </ul>
-------	---

注) 本剤の承認されている効能又は効果は、「直接作用型第 Xa 因子阻害剤 (アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバントシル酸塩水和物) 投与中の患者における、生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時の抗凝固作用の中和」、本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人には、直接作用型第 Xa 因子阻害剤の種類、最終投与時の 1 回投与量、最終投与からの経過時間に応じて、アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え) として、以下の A 法又は B 法の用法及び用量で静脈内投与する。A 法 : 400mg を 30mg/分の速度で静脈内投与し、続いて 480mg を 4mg/分の速度で 2 時間静脈内投与する。B 法 : 800mg を 30mg/分の速度で静脈内投与し、続いて 960mg を 8mg/分の速度で 2 時間静脈内投与する。」である。

3) 海外第II相試験 (12-502 試験モジュール 1、海外データ) <sup>9)</sup>

目的	アピキサバンを定常状態に達するまで投与された被験者を対象に、本剤又はプラセボを 1～3 回連続静脈内投与又は単回静脈内投与後に点滴静注したときの安全性、アピキサバン及び本剤の薬物動態 (PK)、アピキサバンの薬力学 (PD)、免疫原性を評価する。
試験デザイン	単施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増試験
対象	外国人健康成人 54 例 (本剤 36 例、プラセボ 18 例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・18～45 歳で、既往歴、身体所見、心電図、バイタルサイン及び臨床検査に基づき治験担当医師が健康と判断した男性又は女性</li> <li>・BMI が 19～30kg/m<sup>2</sup>かつ体重が 60kg 以上</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・出血の既往歴/家族歴、症候もしくは危険因子を有する者 (例: 消化管出血の既往、既知の小囊状動脈瘤/血管奇形)、又はランダム化前 6 ヶ月以内に便潜血陽性を示した者</li> <li>・凝固亢進又は血栓症の既往歴/家族歴、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)</li> <li>・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、及びランダム化前 2 週以内に市販薬 (栄養補助食品、ハーブ製品を含む) を使用した者</li> <li>・治験薬投与前 3 ヶ月以内に 500mL を超える献血を行った者</li> <li>・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) のいずれかに対してアレルギーを有する者、授乳中の者、両側の静脈路が十分に確保できない者</li> </ul>
投与方法	<p>アピキサバン 5mg を 1 日 2 回 (12 時間毎)、6 日間 (6 日目は朝のみ) 経口投与し、最終投与後、約 3 時間後*に本剤又はプラセボを以下の用法及び用量で投与した。</p> <p>各コホートの被験者は 9 例とし、本剤群又はプラセボ群に 6 : 3 の割合でランダム化した。</p> <p>*初回静脈内投与をアピキサバンの最終投与後 3 時間に終了するように実施</p> <p>コホート 1 : 90mg を 30mg/分で 3 分かけて静脈内投与 (90mg)</p> <p>コホート 2 : 210mg を 30mg/分で 7 分かけて静脈内投与 (210mg)</p> <p>コホート 3 : 420mg を 30mg/分で 14 分かけて静脈内投与 (420mg)</p> <p>コホート 4 : 420mg を 30mg/分で静脈内投与後、180mg を 4mg/分で 45 分間点滴静注 (420+180mg /45 分)</p> <p>コホート 5 : 420mg を 30mg/分で静脈内投与し、45 分後に 180mg を 30mg/分で 6 分かけて静脈内投与 (420+180mg)</p> <p>コホート 6 : 420mg を 30mg/分で静脈内投与後、480mg を 4mg/分で 2 時間点滴静注 (420+480mg/2 時間)</p>
主な評価項目	<p>PK : 血漿中アンデキサネット アルファ及びアピキサバン濃度など</p> <p>PD : 抗第 Xa 因子活性、トロンビン産生能 (組織因子誘発性トロンビン産生能) など</p> <p>安全性 : 有害事象、臨床検査、身体所見、心電図など</p>
結果	<p><b>PK/PD</b></p> <p><u>抗第 Xa 因子活性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤投与により抗第 Xa 因子活性はベースラインから低下した。一方、プラセボ群では抗第 Xa 因子活性に大きな変化はみられなかった。</li> <li>・本剤静脈内投与終了時点での抗第 Xa 因子活性は本剤の用量増加に伴って低下し、ベースラインからの変化率は、コホート 3～6 (初回静脈内投与量が 420mg) で顕著であった (約-93%～-95%)。</li> <li>・抗第 Xa 因子活性の低下は、コホート 5 (420+180mg) では 2 回目の静脈内投与を実施することで初回静脈内投与終了後 3.5～3.85 時間まで、コホート 6 (420+480mg/2 時間) では 2 時間の点滴静注を実施することで初回静脈内投与終了後 3.5～3.85 時間まで持続した。</li> </ul> <p><u>トロンビン産生能</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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本剤の投与によって上昇し、トロンビン産生能の回復が認められた。</li> <li>・トロンビン産生能の回復は本剤の用法及び用量に依存しており、トロンビン産生能の回復が認められた被験者の割合は、コホート 1 で低かった。また、コホート 6 (420+480mg/2 時間) ではトロンビン産生能の回復が静脈内投与終了後 3 時間 (点滴静注終了後 1 時間) まで持続した。</li> </ul> <p><u>アピキサバン濃度</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・非結合形アピキサバン濃度は本剤の用量増加に伴って低下した。一方、総アピキサバン濃度は本剤の用量増加に伴って増加し、静脈内投与終了時の総アピキサバン濃度はコホート 3～6 (初回静脈内投与量が 420mg) でプラセボ群の約 3 倍であった。</li> </ul>

本剤静脈内投与終了時点の薬力学的評価結果及び血漿中アピキサバン濃度

	抗第 Xa 因子活性 上段：活性 (ng/mL) 下段：変化率 (%) *	非結合形アピキサバン濃度 上段：濃度 (ng/mL) 下段：変化率 (%) *	総アピキサバン濃度 (ng/mL)	トロンビン産生能が回復した被験者 n (%)
本剤 (各 n=6)				
コホート 1 (90mg)	50.40±19.13 -67.8±7.7	3.83±1.17 -51±12	176±24.1	4(67)
コホート 2 (210mg)	43.80±24.59 -78.5±3.8	4.53±2.61 -54±7	286±76.0	5(83)
コホート 3 (420mg)	7.35±3.48 -95.0±1.4	2.25±0.92 -72±7	326±60.4	6(100)
コホート 4 (420+180mg/45分)	11.43±2.87 -94.0±1.9	1.88±0.21 -79±6	398±54.9	6(100)
コホート 5 (420+180mg)	13.88±2.75 -93.1±1.8	1.10±0.11 -89±3	439±48.8	5(83)
コホート 6 (420+480mg/2時間)	11.02±1.79 -92.8±1.3	1.17±0.31 -84±6	361±44.1	6(100)
プラセボ (n=18) <sup>a</sup>	159.92±38.05 <sup>b</sup> -7.1±10.8 <sup>b</sup>	8.37±1.43 -5±14	133±19.2	1(6)

平均値±SD

\*下段：ベースラインからの変化率

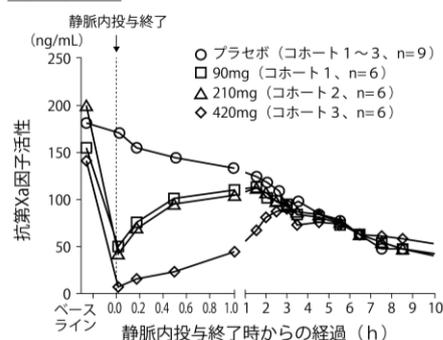
a コホート 1～6 のプラセボ投与例の合計

b n=17

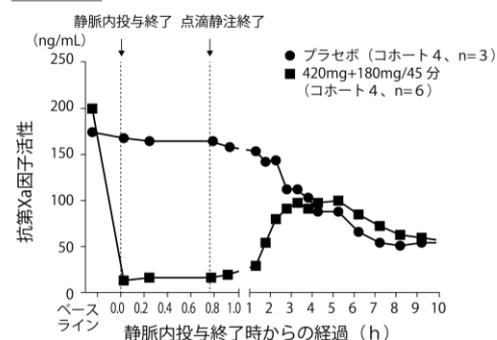
- ・抗第 Xa 因子活性及び非結合形アピキサバン濃度のベースラインは 6 日目のアピキサバン投与後 3 時間 (本剤又はプラセボ投与前) の時点
- ・トロンビン産生能の回復はトロンビン産生が 1 日目のアピキサバン投与前の平均値-1SD (207909RFU) 以上となる場合と定義

抗第 Xa 因子活性平均値の経時的変化

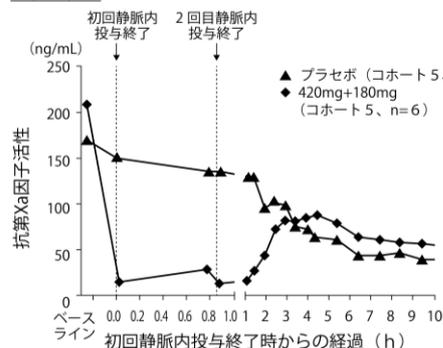
コホート 1～3



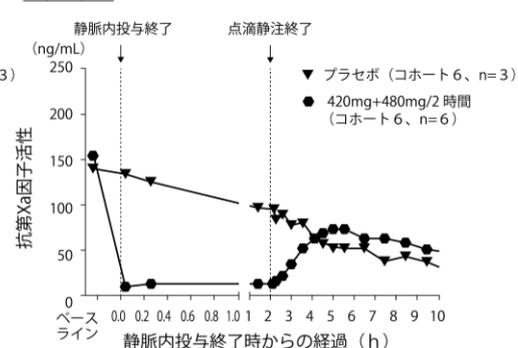
コホート 4



コホート 5



コホート 6



	<p style="text-align: center;">トロンビン産生能の経時的変化</p> <p style="text-align: center;">血漿中アンデキサネット アルファ濃度の経時的変化</p>
<p style="text-align: center;">安全性</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・有害事象の発現割合は、本剤群 56% (20/36 例)、プラセボ群 78% (14/18 例) であった。</li> <li>・主な有害事象は注入に伴う反応で、発現割合は本剤群 19% (7/36 例)、プラセボ群 11% (2/18 例) であった。</li> <li>・注入に伴う反応として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。</li> <li>・出血 (MedDRA 標準検索式) に含まれる有害事象の発現割合は、本剤群 11% (4/36 例)、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、これら以外には血便排泄がプラセボ群で 1 例、鼻出血が本剤群で 1 例に発現した。</li> <li>・いずれの有害事象にも明らかな用量依存性は認められなかった。</li> <li>・死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、血栓性事象又は大出血事象はみられなかった。</li> <li>・臨床検査、心電図、バイタルサイン、身体所見に関して本剤の明らかな影響は認められなかった。</li> <li>・抗第 X 因子抗体又は抗第 Xa 因子抗体は発現しなかった。低抗体価の抗アンデキサネット アルファ抗体が本剤群の 2 例に発現したが、中和活性は認められなかった。</li> </ul>

注) 本剤の承認されている効能又は効果は、「直接作用型第 Xa 因子阻害剤 (アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバントシル酸塩水和物) 投与中の患者における、生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時の抗凝固作用の中和」、本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人には、直接作用型第 Xa 因子阻害剤の種類、最終投与時の 1 回投与量、最終投与からの経過時間に応じて、アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え) として、以下の A 法又は B 法の用法及び用量で静脈内投与する。A 法: 400mg を 30mg/分の速度で静脈内投与し、続いて 480mg を 4mg/分の速度で 2 時間静脈内投与する。B 法: 800mg を 30mg/分の速度で静脈内投与し、続いて 960mg を 8mg/分の速度で 2 時間静脈内投与する。」である。

4) 海外第II相試験 (12-502 試験モジュール 2、海外データ) <sup>10)</sup>

目的	リバーロキサバンを定常状態に達するまで投与された被験者を対象に、本剤又はプラセボを 1～3 回連続静脈内投与又は単回静脈内投与後に点滴静注したときの安全性、リバーロキサバン及び本剤の薬物動態 (PK)、リバーロキサバンの薬力学 (PD)、免疫原性を評価する。
試験デザイン	単施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増試験
対象	外国人健康成人 45 例 (本剤 30 例、プラセボ 15 例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・18～45 歳で、既往歴、身体所見、心電図、バイタルサイン及び臨床検査に基づき治験担当医師が健康と判断した男性又は女性</li> <li>・BMI が 19～30kg/m<sup>2</sup> かつ体重が 60kg 以上</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・出血の既往歴/家族歴、症候も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 ヶ月以内に便潜血陽性を示した者</li> <li>・凝固亢進又は血栓症の既往歴/家族歴、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)</li> <li>・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、及びランダム化前 2 週以内に市販薬 (栄養補助食品、ハーブ製品を含む) を使用した者</li> <li>・治験薬投与前 3 ヶ月以内に 500mL を超える献血を行った者</li> <li>・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) のいずれかに対してアレルギーを有する者、授乳中の者、両側の静脈路が十分に確保できない者</li> </ul>
投与方法	<p>リバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回朝食後に 6 日間経口投与し、6 日目朝の最終投与後、約 3 時間後*に本剤又はプラセボを以下の用法及び用量で投与した。 各コホートの被験者は 9 例とし、本剤群又はプラセボ群に 6 : 3 の割合でランダム化した。</p> <p>*初回静脈内投与を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</p> <p>コホート 1 : 210mg を 30mg/分で 7 分かけて静脈内投与 (210mg) コホート 2 : 420mg を 30mg/分で 14 分かけて静脈内投与 (420mg) コホート 3 : 600mg を 30mg/分で 20 分かけて静脈内投与 (600mg) コホート 4 : 720mg を 30mg/分で 24 分かけて静脈内投与後、240mg を 4mg/分で 1 時間点滴静注 (720+240mg/1 時間) コホート 5 : 800mg を 30mg/分で 27 分かけて静脈内投与後、960mg を 8mg/分で 2 時間点滴静注 (800+960mg/2 時間)</p>
主な評価項目	<p>PK : 血漿中アンデキサネット アルファ及びリバーロキサバン濃度など PD : 抗第 Xa 因子活性、トロンビン産生能 (組織因子誘発性トロンビン産生能) など 安全性 : 有害事象、臨床検査、身体所見、心電図など</p>
結果	<p><b>PK/PD</b></p> <p><u>抗第 Xa 因子活性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤投与により抗第 Xa 因子活性は速やかに低下し、ベースラインから静脈内投与終了後 2 分までの変化量はコホート 2～5 (420mg、600mg、720+240mg/1 時間、800+960mg/2 時間) で統計学的に有意であった (対応のある t 検定で P&lt;0.05)。</li> <li>・本剤静脈内投与終了時点での抗第 Xa 因子活性は本剤の用量増加に伴って低下し、ベースラインからの変化率はコホート 5 (800+960mg/2 時間) で最も顕著であった (約-93%)。一方、プラセボ群では静脈内投与終了後 2 分で抗第 Xa 因子活性が約 22%上昇した。</li> </ul> <p><u>トロンビン産生能</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤投与後、トロンビン産生能の回復傾向が認められた。</li> <li>・トロンビン産生能の回復は本剤の用法及び用量に依存しており、トロンビン産生能の回復が認められた被験者の割合は、コホート 1 及び 2 (210mg、420mg) で低かった (0～約 33%)。また、コホート 5 (800+960mg/2 時間) ではトロンビン産生能の回復が静脈内投与終了後 2 時間持続した。</li> </ul> <p><u>血漿中リバーロキサバン濃度</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・非結合形リバーロキサバン濃度は本剤の用量増加に伴って低下した。一方、総リバーロキサバン濃度は本剤の用量増加に伴って増加し、静脈内投与終了時の総リバーロキサバン濃度はコホート 5 (800+960mg/2 時間) でプラセボ群の約 4.7 倍であった。</li> </ul>

本剤静脈内投与終了時点の薬力学的評価結果及びリバーロキサバン濃度

	抗第 Xa 因子活性 上段：活性 (ng/mL) 下段：変化率 (%) *	非結合形リバーロキサバン濃度 上段：濃度 (ng/mL) 下段：変化率 (%) *	総リバーロキサバン濃度 (ng/mL)	トロンビン産生能が回復した被験者 n (%)
本剤 (各 n=6)				
コホート 1 (210mg)	197.67±46.57 -18.1±23.9	14.5±3.06 -34±22	662±84.6	0(0)
コホート 2 (420mg)	105.15±42.30 -50.6±22.1	9.42±2.91 -52±18	898±126	2(33)
コホート 3 (600mg)	63.60±57.57 -75.3±19.1	6.02±5.25 -75±16	1060±344	3(50)
コホート 4 (720+240mg/1時間)	25.55±15.91 -88.9±6.1	7.28±5.68 -67±24	1100±167	6(100)
コホート 5 (800+960mg/2時間)	15.08±7.57 -92.7±3.1	5.08±3.32 -80±12	1270±288	5(83)
プラセボ (n=15) <sup>a</sup>	269.16±81.85 22.4±42.2	24.3±5.88 NA	271±68.4	0(0)

平均値±SD

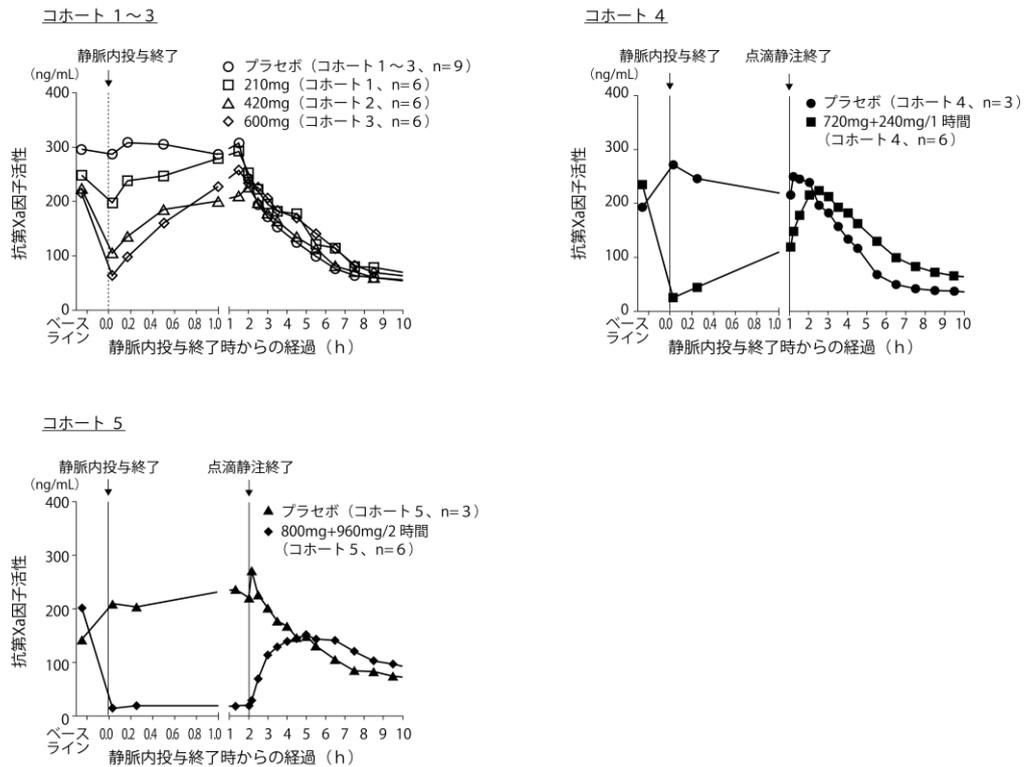
NA：該当データなし

\*下段：ベースラインからの変化率

<sup>a</sup> コホート 1～5 のプラセボ投与例の合計

- ・抗第 Xa 因子活性及び非結合形リバーロキサバン濃度のベースラインは、6 日目のリバーロキサバン投与後 3 時間 (本剤又はプラセボ投与前) の時点
- ・トロンビン産生能の回復はトロンビン産生が 1 日目のリバーロキサバン投与前の平均値-1SD (227000RFU) 以上となる場合と定義

抗第 Xa 因子活性平均値の経時的变化



	<p style="text-align: center;">トロンビン産生能の経時的変化</p> <p style="text-align: center;">血漿中アンデキサネット アルファ濃度の経時的変化</p>
<p style="text-align: center;">安全性</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・有害事象の発現割合は、本剤群 73% (22/30 例)、プラセボ群 80% (12/15 例) であった。</li> <li>・主な有害事象は注入に伴う反応で、発現割合は本剤群 33% (10/30 例)、プラセボ群 7% (1/15 例) であった。</li> <li>・注入に伴う反応として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。</li> <li>・出血 (MedDRA 標準検索式) に含まれる有害事象の発現割合は、本剤群 17% (5/30 例)、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、咯血 (記載語: 血液を帯びた痰) が本剤群の 1 例に発現した。</li> <li>・いずれの有害事象にも明らかな用量依存性は認められなかった。</li> <li>・死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、血栓性事象又は大出血事象はみられなかった。</li> <li>・臨床検査、心電図、バイタルサイン、身体所見に関して本剤の明らかな影響は認められなかった。</li> <li>・抗アンデキサネット アルファ抗体、抗第 X 因子抗体又は抗第 Xa 因子抗体の発現はなかった。</li> </ul>

注) 本剤の承認されている効能又は効果は、「直接作用型第 Xa 因子阻害剤 (アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバントシル酸塩水和物) 投与中の患者における、生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時の抗凝固作用の中和」、本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人には、直接作用型第 Xa 因子阻害剤の種類、最終投与時の 1 回投与量、最終投与からの経過時間に応じて、アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え) として、以下の A 法又は B 法の用法及び用量で静脈内投与する。A 法: 400mg を 30mg/分の速度で静脈内投与し、続いて 480mg を 4mg/分の速度で 2 時間静脈内投与する。B 法: 800mg を 30mg/分の速度で静脈内投与し、続いて 960mg を 8mg/分の速度で 2 時間静脈内投与する。」である。

5) 海外第II相試験 (12-502 試験モジュール 4、海外データ) <sup>1)</sup>

目的	エドキサバンを定常状態に達するまで投与された被験者を対象に、本剤又はプラセボを 1~3 回連続静脈内投与又は単回静脈内投与後に点滴静注したときの安全性、エドキサバン及び本剤の薬物動態 (PK)、エドキサバンの薬力学 (PD)、免疫原性を評価する。
試験デザイン	単施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増試験
対象	外国人健康成人 26 例 (本剤 18 例、プラセボ 8 例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・18~45 歳で、既往歴、身体所見、心電図、バイタルサイン及び臨床検査に基づき治験担当医師が健康と判断した男性又は女性</li> <li>・BMI が 19~30kg/m<sup>2</sup> かつ体重が 60kg 以上</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・出血の既往歴/家族歴、症候も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 ヶ月以内に便潜血陽性を示した者</li> <li>・凝固亢進又は血栓症の既往歴/家族歴、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)</li> <li>・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、及びランダム化前 2 週以内に市販薬 (栄養補助食品、ハーブ製品を含む) を使用した者</li> <li>・治験薬投与前 3 ヶ月以内に 500mL を超える献血を行った者</li> <li>・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) のいずれかに対してアレルギーを有する者、授乳中の者、両側の静脈路が十分に確保できない者</li> </ul>
投与方法	<p>エドキサバン 60mg を 1 日 1 回空腹時に 6 日間経口投与し、6 日目朝の最終投与後、約 3 時間後* (コホート 1、2) 又は 5 時間後* (コホート 3) に本剤又はプラセボを以下の用法・用量で投与した。各コホートの被験者は 9 例とし、本剤群又はプラセボ群に 6:3 の割合でランダム化した。</p> <p>*初回静脈内投与をエドキサバンの最終投与後 3 時間又は 5 時間に終了するように実施</p> <p>コホート 1: 600mg を 30mg/分で 20 分かけて静脈内投与 (600mg)</p> <p>コホート 2: 800mg を 30mg/分で 27 分かけて静脈内投与後、480mg を 8mg/分で 1 時間点滴静注 (800+480mg/1 時間)</p> <p>コホート 3: 800mg を 30mg/分で 27 分かけて静脈内投与 (800mg)</p>
主な評価項目	<p>PK: 血漿中アンデキサネット アルファ及びエドキサバン濃度など</p> <p>PD: 抗第 Xa 因子活性、トロンビン産生能 (組織因子誘発性トロンビン産生能) など</p> <p>安全性: 有害事象、臨床検査、身体所見、心電図など</p>
結果	<p><b>PK/PD</b></p> <p><u>抗第 Xa 因子活性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤投与により抗第 Xa 因子活性は速やかに低下し、ベースラインから静脈内投与終了後 2 分までの変化量はいずれのコホートでも統計学的に有意であった (各コホート P&lt;0.05 vs プラセボ)。</li> <li>・抗第 Xa 因子活性のベースラインからの変化量は、静脈内投与終了後、コホート 1 (600mg) では 2 分、コホート 2 (800+480mg/1 時間) では 1.5 時間 (点滴静注終了後 0.5 時間)、コホート 3 (800mg) では 1 時間の時点までプラセボ群と比較して統計学的に有意であった (各コホート P&lt;0.05)。</li> </ul> <p><u>トロンビン産生能</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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本剤の投与によって上昇し、用量依存的なトロンビン産生能の回復が認められた。</li> <li>・コホート 3 (800mg) では、本剤投与後トロンビン産生能の回復が認められ、静脈内投与終了後 2 時間持続した。</li> <li>・コホート 2 (800+480mg/1 時間) では、トロンビン産生能の回復が 1 時間点滴静注の間持続した。</li> </ul> <p><u>血漿中エドキサバン濃度</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤投与後、血漿中非結合形エドキサバン及びエドキサバンの主要活性代謝物 D21-2393 濃度は速やかかつ用量依存的に低下した。非結合形エドキサバン濃度の低下は静脈内投与終了後 2 分で見られ、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。</li> <li>・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、プラセボ群と比較してそれぞれ最大で約 13 倍及び 9 倍であった。</li> </ul>

本剤静脈内投与終了時点の薬力学的評価結果及びエドキサバン濃度

	抗第 Xa 因子活性 上段：活性 (ng/mL) 下段：変化率 (%) *	非結合形エドキサバン濃度 上段：濃度 (ng/mL) 下段：変化率 (%) *	総エドキサバン濃度 (ng/mL)	トロンビン産生能が回復した被験者 n (%)
本剤 (各 n=6)				
コホート 1 (600mg)	109.35±76.23 -51.7±16.0	59.6±33.1 <sup>b</sup> -56±7	1450±424 <sup>b,f</sup>	1(17)
コホート 2 (800mg+480mg/1 時間)	50.88±27.20 -72.6±8.4	41.1±19.7 <sup>b</sup> -66±9	1680±340 <sup>b</sup>	6(100)
コホート 3 (800mg)	16.85±6.16 -82.0±6.7	15.1±7.52 <sup>c</sup> -76±13	1200±228 <sup>c</sup>	6(100)
プラセボ (n=8 <sup>a</sup> )	155.24±69.19 -20.6±11.5	103±55.4 -18±15	164±91.4 <sup>b,d</sup> 94.9±14.9 <sup>c,e</sup>	0(0)

平均値±SD

\*下段：ベースラインからの変化率

a コホート 1~3 のプラセボ投与例の合計

b 本剤静脈内投与終了 2 分後 (エドキサバン投与 3.03 時間後) の測定値

c 本剤静脈内投与終了 2 分後 (エドキサバン投与 5.03 時間後) の測定値

d コホート 1 及び 2 (n=5)

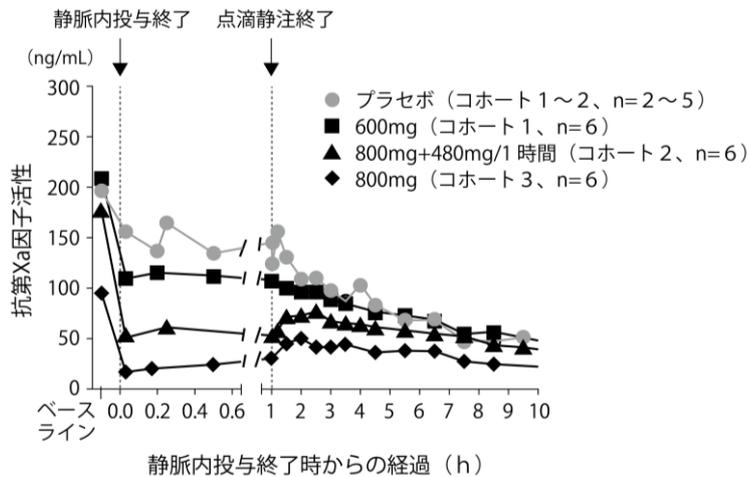
e コホート 3 のみ (n=3)

f n=5

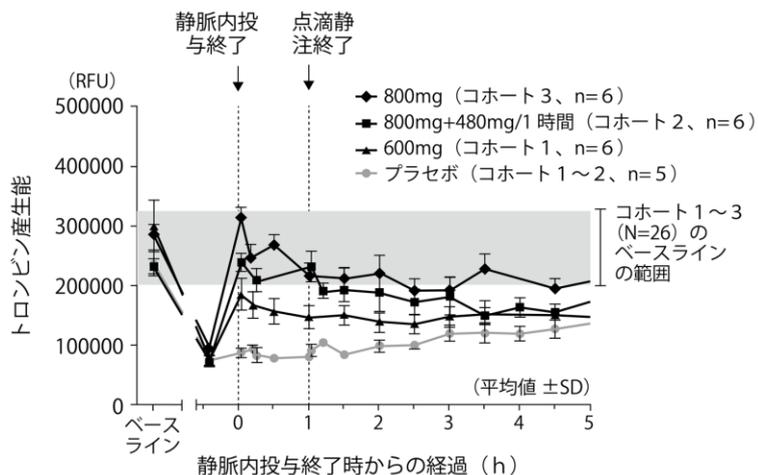
・抗第 Xa 因子活性及び非結合形エドキサバン濃度のベースラインは、6 日目のエドキサバン投与後 3 時間 (コホート 1 及び 2) 又は 5 時間後 (コホート 3) (本剤又はプラセボ投与前) の時点

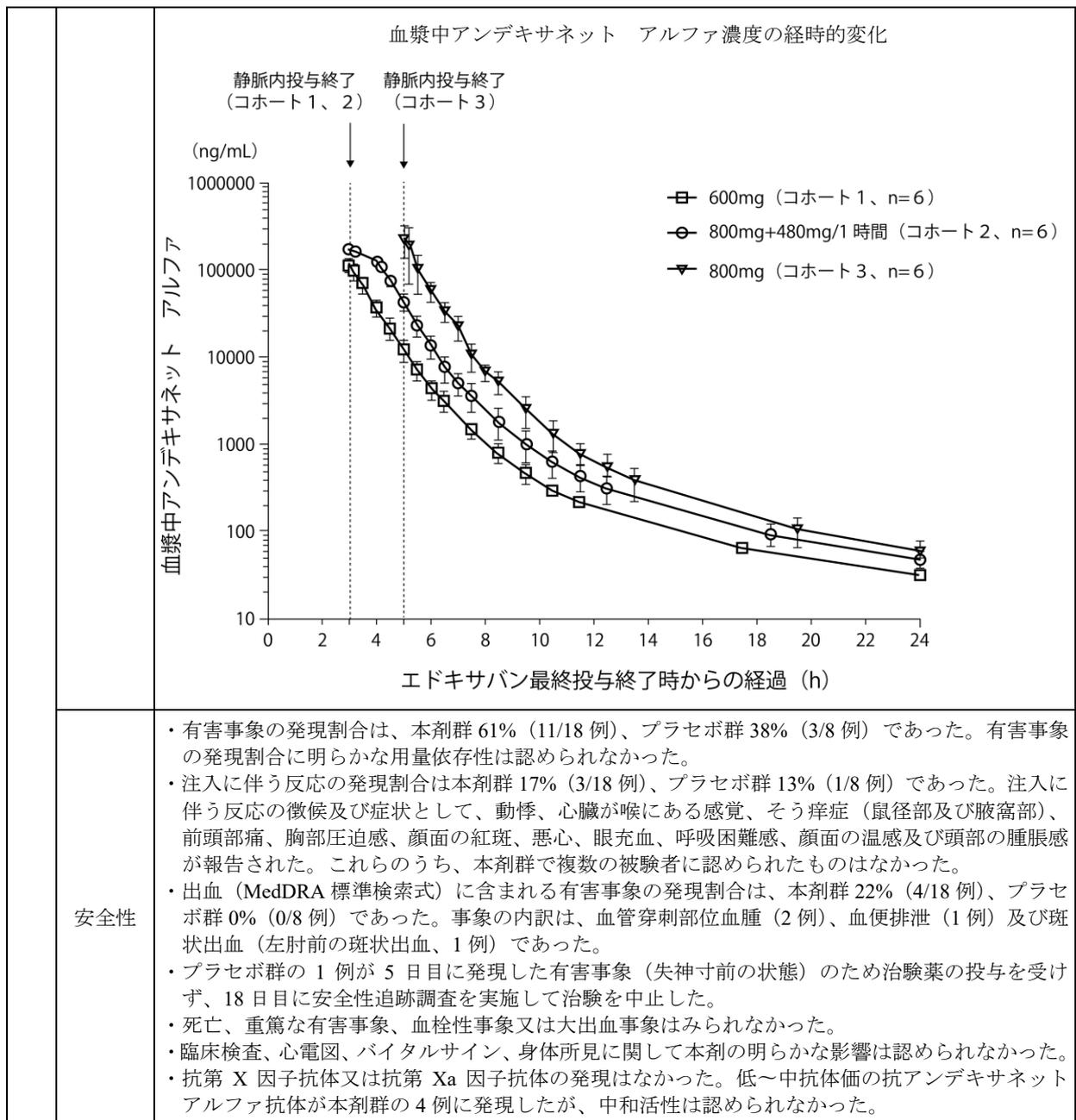
・トロンビン産生能の回復はトロンビン産生が 1 日目のエドキサバン投与前の平均値-1SD (198979RFU) 以上となる場合と定義

抗第 Xa 因子活性平均値の経時的変化



トロンビン産生能の経時的変化





注) 本剤の承認されている効能又は効果は、「直接作用型第 Xa 因子阻害剤 (アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバントシル酸塩水和物) 投与中の患者における、生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時の抗凝固作用の中和」、本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人には、直接作用型第 Xa 因子阻害剤の種類、最終投与時の 1 回投与量、最終投与からの経過時間に応じて、アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え) として、以下の A 法又は B 法の用法及び用量で静脈内投与する。A 法: 400mg を 30mg/分の速度で静脈内投与し、続いて 480mg を 4mg/分の速度で 2 時間静脈内投与する。B 法: 800mg を 30mg/分の速度で静脈内投与し、続いて 960mg を 8mg/分の速度で 2 時間静脈内投与する。」である。

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

##### ① 国際共同第IIIb/IV相試験（14-505 試験/ANNEXA-4 試験、日本人及び外国人データ）<sup>12,13)</sup>

目的	第 Xa 因子阻害剤投与中の第 Xa 因子活性抑制下で急性大出血を発現した患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、前向き、非盲検、単群試験
対象	第 Xa 因子阻害剤の投与中に緊急に抗凝固作用の中和を要する急性大出血を発現した患者 477 例（日本人 17 例を含む）
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"><li>・ 緊急に抗凝固作用の中和を要する急性大出血を呈する 18 歳以上の患者 ※緊急に抗凝固作用の中和を要する急性大出血は、以下のうち 1 つ以上を満たす場合と定義<ul style="list-style-type: none"><li>i) 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</li><li>ii) ヘモグロビン値の 2g/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 8g/dL 以下の急性の顕性出血</li><li>iii) 重要部位又は臓器（心臓内、頭蓋内又は脊髄内など）での急性出血</li></ul></li><li>・ 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</li><li>・ 本剤投与前 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 1mg/kg/日以上）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（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組み入れないこととした）</li><li>・ 頭蓋内出血患者は、ベースラインの画像評価後 2 時間以内に本剤の投与開始が十分に見込めること</li></ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"><li>・ 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、アンデキサネット アルファ点滴静注終了後 12 時間以内に手術を受ける予定の患者</li><li>・ 次のいずれかに該当する頭蓋内出血患者：Glasgow Coma Scale スコアが 7 点未満、又は脳内血腫容積の推定値が CT 又は MRI 評価で 60cc 超</li><li>・ 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</li><li>・ 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、推定余命が 1 ヶ月未満の患者、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の患者、妊娠中又は授乳中の患者</li><li>・ スクリーニング前 7 日以内に、ビタミン K 拮抗薬（例：ワーファリン）、ダビガトラン、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：ノボセプン®）、全血製剤、血漿分画製剤のいずれかを投与された患者（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ぬ）</li><li>・ スクリーニングから本剤点滴静注終了 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</li><li>・ 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。</li></ul>

<p>投与方法</p>	<p>第 Xa 因子阻害剤の種類、最終投与時の 1 回投与量、最終投与からの経過時間に応じて、以下のとおり A 法もしくは B 法にて本剤（GEN1 製剤又は市販用製剤）を投与した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>本剤の用法及び用量 <ul style="list-style-type: none"> <li>A 法 400mg を 30mg/分 の速度で静脈内投与し、続いて 480mg を 4mg/分 の速度で 2 時間点滴静注</li> <li>B 法 800mg を 30mg/分 の速度で静脈内投与し、続いて 960mg を 8mg/分 の速度で 2 時間点滴静注</li> </ul> </li> <li>第 Xa 因子阻害剤の種類、用量及び投与時期毎の本剤の用法及び用量 <table border="1" data-bbox="416 427 1425 842"> <thead> <tr> <th rowspan="2">第 Xa 因子阻害剤の種類</th> <th colspan="2" rowspan="2">直前の第 Xa 因子阻害剤の用量</th> <th colspan="2">第 Xa 因子阻害剤の最終投与からの経過時間</th> </tr> <tr> <th>8 時間未満又は不明</th> <th>8 時間以上</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">アピキサバン</td> <td colspan="2">5mg 以下</td> <td>A 法</td> <td rowspan="6">A 法</td> </tr> <tr> <td colspan="2">5mg 超/不明</td> <td>B 法</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">リバーロキサバン*1</td> <td>海外</td> <td>10mg 以下</td> <td>A 法</td> </tr> <tr> <td></td> <td>10mg 超/不明</td> <td>B 法</td> </tr> <tr> <td></td> <td>国内</td> <td>10mg 以上/不明</td> <td>B 法</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">エドキサバン</td> <td>海外</td> <td>30mg 未満</td> <td>A 法</td> </tr> <tr> <td></td> <td>30mg 以上/不明</td> <td>B 法</td> </tr> <tr> <td></td> <td>国内</td> <td>30mg 以上/不明</td> <td>B 法</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">エノキサパリン*2</td> <td>海外</td> <td>40mg 以下</td> <td>A 法</td> </tr> <tr> <td></td> <td>40mg 超/不明</td> <td>B 法</td> </tr> </tbody> </table> </li> </ul> <p>*1 リバーロキサバンの用法及び用量は、国内では適応患者によって 10mg～15mg を 1 日 1 回又は 2 回投与が設定されているが、欧米では適応患者によって 2.5mg～20mg を 1 日 1 回又は 2 回投与が設定されている。</p> <p>*2 エノキサパリンの投与量（1mg/kg/日以上）は国内で未承認であることから、国内の実施医療機関ではエノキサパリン投与患者は組み入れなかった。</p>	第 Xa 因子阻害剤の種類	直前の第 Xa 因子阻害剤の用量		第 Xa 因子阻害剤の最終投与からの経過時間		8 時間未満又は不明	8 時間以上	アピキサバン	5mg 以下		A 法	A 法	5mg 超/不明		B 法	リバーロキサバン*1	海外	10mg 以下	A 法		10mg 超/不明	B 法		国内	10mg 以上/不明	B 法	エドキサバン	海外	30mg 未満	A 法		30mg 以上/不明	B 法		国内	30mg 以上/不明	B 法	エノキサパリン*2	海外	40mg 以下	A 法		40mg 超/不明	B 法
第 Xa 因子阻害剤の種類	直前の第 Xa 因子阻害剤の用量				第 Xa 因子阻害剤の最終投与からの経過時間																																								
			8 時間未満又は不明	8 時間以上																																									
アピキサバン	5mg 以下		A 法	A 法																																									
	5mg 超/不明		B 法																																										
リバーロキサバン*1	海外	10mg 以下	A 法																																										
		10mg 超/不明	B 法																																										
	国内	10mg 以上/不明	B 法																																										
エドキサバン	海外	30mg 未満	A 法																																										
		30mg 以上/不明	B 法																																										
	国内	30mg 以上/不明	B 法																																										
エノキサパリン*2	海外	40mg 以下	A 法																																										
		40mg 超/不明	B 法																																										
<p>主要評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>第 Xa 因子阻害剤別の抗第 Xa 因子活性の中和効果：抗第 Xa 因子活性のベースライン（本剤投与直前の測定値）から最低値（本剤静脈内投与終了 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最低値）までの変化率</li> <li>点滴静注終了 12 時間後の止血効果：独立エンドポイント判定委員会が下記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みなす</li> </ul> <p>止血効果の判定基準（新基準）</p> <table border="1" data-bbox="416 1211 1425 1592"> <tbody> <tr> <td rowspan="3">頭蓋内出血</td> <td>Excellent (有効である)</td> <td>点滴静注終了 1 及び 12 時間後両方の血腫容積あるいは最大厚のベースラインから 20%以下の増加</td> </tr> <tr> <td>Good (有効である)</td> <td>点滴静注終了 12 時間後の血腫容積あるいは最大厚のベースラインから 20%超 35%以下の増加</td> </tr> <tr> <td>Poor/None (有効でない)</td> <td>点滴静注終了 12 時間後の血腫容積あるいは最大厚のベースラインから 35%超の増加</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">消化管出血</td> <td>Excellent (有効である)</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>Good (有効である)</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>Poor/None (有効でない)</td> <td>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</td> </tr> </tbody> </table> <p>*すべての種類の出血に関して、本剤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</p>	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あるいは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 時間後の血腫容積あるいは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 時間後の血腫容積あるいは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																														
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あるいは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 時間後の血腫容積あるいは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 時間後の血腫容積あるいは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																																											
<p>副次評価項目</p>	<p>2 つの主要評価項目の関連性（抗第 Xa 因子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）</p>																																												

<p>探索的 評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤の静脈内投与開始から点滴静注終了 12 時間後までに赤血球輸血を 1 回以上施行した患者数、並びに患者 1 例あたりの単位数</li> <li>・非結合形第 Xa 因子阻害剤濃度（アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバンが投与された患者を対象）</li> <li>・本治験で規定した血液製剤及び／又は止血剤の使用状況</li> <li>・本剤投与後の再出血の発現状況 [最初の本剤投与で有効な止血効果（「Excellent」又は「Good」）が得られ、かつ、最初の本剤点滴静注終了後 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]</li> <li>・トロンビン産生能 [組織因子内因性トロンビン産生能（TF-ETP）として測定]（本剤による抗凝固作用の中和）</li> <li>・本剤投与前後の非結合形及び総組織因子経路インヒビター（TFPI）値、アンチトロンビン III 値、抗第 IIa 活性値（エノキサパリン投与患者のみ）</li> <li>・血腫増大のリスクが高い頭蓋内出血患者での止血効果の達成</li> <li>・本剤の点滴静注終了後 1 時間、12 時間及び 30 日時点での Glasgow Coma Scale（GCS）スコア、modified Rankin Scale（mRS）及び米国国立衛生研究所脳卒中評価スケール（NIHSS）のベースラインからの変化量（頭蓋内出血患者のみ）</li> </ul>
<p>解析計画</p>	<p>解析対象集団</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・安全性解析対象集団：本剤が投与されたすべての患者</li> <li>・有効性解析対象集団：安全性解析対象集団のうち、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、かつベースライン時の抗第 Xa 因子活性データがあり、かつベースライン時の抗第 Xa 因子活性が、アピキサバン及びリバーロキサバン投与患者では 75ng/mL 以上、エドキサバン投与患者では 40ng/mL 以上、エノキサパリン投与患者では 0.25IU/mL 以上の患者</li> <li>・サブグループ解析：主要評価項目のサブグループ解析を実施した。評価するサブグループは、第 Xa 因子阻害剤別の抗第 Xa 因子活性の中和効果で日本人集団、止血効果で日本人集団、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、65 歳以上 75 歳以下、75 歳超）、第 Xa 因子阻害剤の種類（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）、本剤の用量（A 法 [400mg 静脈内投与+480mg 点滴静注]、B 法 [800mg 静脈内投与+960mg 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 &lt;30mL/分、30~&lt;60mL/分、≥60mL/分）とした。</li> </ul> <p>有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・主要評価項目：①第 Xa 因子阻害剤別の抗第 Xa 因子活性の中和効果：抗第 Xa 因子活性のベースラインから最低値までの変化率は、平均値、SD、中央値、及び中央値の両側 95%信頼区間（ノンパラメトリック法に基づく）を算出し、両側 95%信頼区間が 0 を含まない場合に有意な低下が認められたものとみなした。第 Xa 因子阻害剤の種類（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）について独立した集団として解析を行った。②止血効果：「Excellent」又は「Good」の判定を「有効な止血効果」と定義し、「有効な止血効果」が得られた患者の割合とその 95%信頼区間（二項分布に基づく正確な信頼区間）を算出し、「有効な止血効果」が得られた患者の割合が 50%を上回り有意（<math>P &lt; 0.05</math>、片側 P 値は正確な二項検定を用いて算出）であることが確認された場合に、本剤による止血効果が確認されたものとみなした。①と②は階層的検定手順を用い、①が達成された場合に②を評価する。</li> <li>・副次評価項目：2 つの主要評価項目の関連性：止血効果の達成をアウトカム、本剤投与中の最低値（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 30ng/mL、エノキサパリンでは 0.10IU/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、抗第 Xa 因子活性の低下と止血効果の達成との関連性について評価した（エノキサパリン投与患者を除外した集団及び頭蓋内出血患者集団を対象とした解析も実施）。解析結果は、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%信頼区間及び P 値を示した。受信者動作特性（ROC）の AUC とその 95%信頼区間を算出した。</li> <li>・探索的評価項目：探索的評価項目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、及び中央値の両側 95%信頼区間を算出した。中央値の両側 95%信頼区間の算出には主要評価項目と同じ方法を用いた。</li> <li>・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することを予め定めた。</li> </ul>

結果	<p>&lt;患者背景&gt;            データカットオフ日 2020年6月30日時点で、477例（日本人17例）が本試験に組み入れられ本剤の投与を受けた（安全性解析対象集団）。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）が有効性解析対象集団に含まれた。            なお、これらの患者の他に、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いるが、当該データは本解析には含めていない。</p>				
	人口統計学的特性				
		全体集団		日本人集団	
		安全性解析対象集団 (N=477)	有効性解析対象集団 (N=347)	安全性解析対象集団 (N=17)	有効性解析対象集団 (N=14)
	年齢, 歳				
	中央値(最小値, 最大値)	79 (20, 97)	79 (24, 97)	78 (58, 91)	77 (58, 91)
	年齢分布, n (%)				
	<65歳	46 (9.6)	35 (10.1)	1 (5.9)	1 (7.1)
	65~75歳	116 (24.3)	83 (23.9)	6 (35.3)	5 (35.7)
	>75歳	315 (66.0)	229 (66.0)	10 (58.8)	8 (57.1)
	性別, n (%)				
	男性	259 (54.3)	184 (53.0)	10 (58.8)	8 (57.1)
	女性	218 (45.7)	163 (47.0)	7 (41.2)	6 (42.9)
	クレアチニンクリアランス*, n (%)				
	<30mL/分	43 (9.0)	34 (9.8)	1 (5.9)	0
	30~<60mL/分	180 (37.7)	135 (38.9)	8 (47.1)	7 (50.0)
	60~<90mL/分	137 (28.7)	100 (28.8)	6 (35.3)	5 (35.7)
	≥90mL/分	91 (19.1)	59 (17.0)	2 (11.8)	2 (14.3)
	不明	26 (5.5)	19 (5.5)	0	0
	地域, n (%)				
	北米	212 (44.4)	152 (43.8)		
	EU	248 (52.0)	181 (52.2)		
	日本	17 (3.6)	14 (4.0)		
	人種, n (%)				
	白人	414 (86.8)	300 (86.5)		
	黒人/アフリカ系米国人	29 (6.1)	21 (6.1)		
	その他	25 (5.2)	20 (5.8)		
	不明	9 (1.9)	6 (1.7)		
	第Xa因子阻害剤, n (%)				
	アピキサバン	245 (51.4)	172 (49.6)	6 (35.3)	5 (35.7)
リバーロキサバン	174 (36.5)	130 (37.5)	6 (35.3)	5 (35.7)	
エドキサバン	36 (7.5)	28 (8.1)	5 (29.4)	4 (28.6)	
エノキサパリン	22 (4.6)	17 (4.9)	0	0	
出血の種類, n (%)					
消化管出血	109 (22.9)	78 (22.5)	0	0	
頭蓋内出血	329 (69.0)	247 (71.2)	17 (100.0)	14 (100.0)	
その他	39 (8.2)	22 (6.3)	0	0	
BMI, kg/m <sup>2</sup>					
症例数	461	334	17	14	
中央値(最小値, 最大値)	25.8 (14.7, 56.6)	25.8 (14.7, 56.6)	23.0 (17.9, 30.7)	22.9 (17.9, 30.7)	
	*Cockcroft-Gault 式による推算値				
	<p>&lt;主要評価項目&gt;            第Xa因子阻害剤別の抗第Xa因子活性の中和効果  <input type="checkbox"/>全体集団（主要評価項目）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>有効性解析対象集団のうち、エノキサパリンが投与された患者を除く集団において、いずれの第Xa因子阻害剤を投与した患者でも第Xa因子阻害剤別の抗第Xa因子活性の中和効果（抗第Xa因子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%信頼区間は0を含まず、本剤による第Xa因子阻害剤の抗第Xa因子活性の有意な低下が認められた。</li> <li>いずれの第Xa因子阻害剤を投与した患者でも、本剤静脈内投与後には抗第Xa因子活性が低下し、本剤点滴静注の間はそのレベルが維持され、点滴静注終了から4時間後まで抗第Xa因子活性は緩やかに上昇した。</li> </ul>				

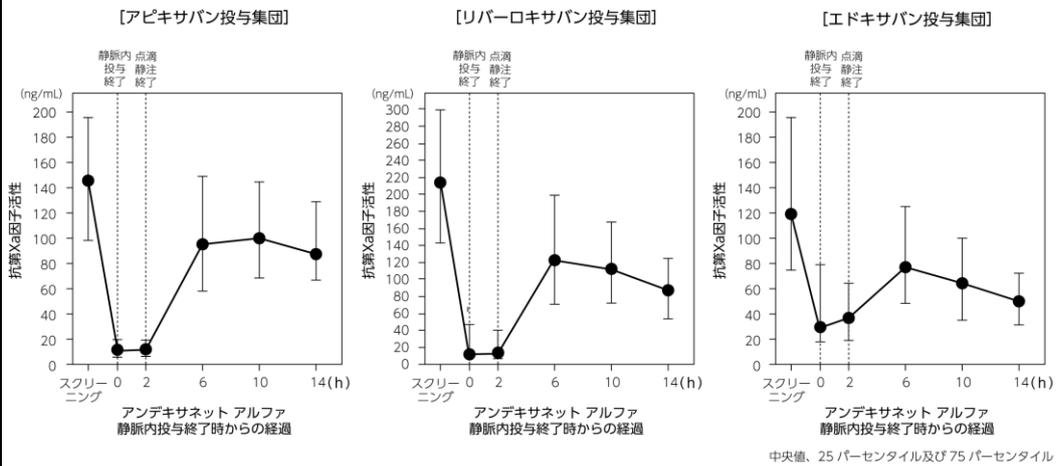
第 Xa 因子阻害剤別の抗第 Xa 因子活性  
(原資料を確認できなかった被験者 1 名を有効性解析対象集団から除外、全体集団)

	n	抗第 Xa 因子活性 (ng/mL)		変化量 (ng/mL)	変化率 (%)
		ベースライン	治療中最低値		
アピキサバン	172	146.9 [132.6, 163.9]	10.0 [8.3, 11.6]	-136.2 [-148.1, -121.3]	-93.3 [-94.2, -92.5]
リバーロキサバン	129	212.5 [180.8, 245.3]	10.7 [8.8, 13.5]	-173.9 [-195.8, -148.4]	-94.2 [-95.1, -93.0]
エドキサバン	28	121.1 [79.7, 160.9]	24.4 [18.0, 57.5]	-65.4 [-104.4, -45.2]	-71.3 [-82.3, -65.2]

中央値 [95%信頼区間]

- ・本剤で承認されている投与対象とは異なるため、エノキサパリン投与集団の結果は掲載していない。
  - ・原資料を確認できなかった 1 名 (リバーロキサバン投与被験者) を有効性解析対象集団から除外した。
- 注 1: 抗第 Xa 因子活性が 950ng/mL 超の場合は 950ng/mL (定量上限値) に置換し、4ng/mL 未満の場合は 4ng/mL (定量下限値) に置換した。投与中最低値が欠測の場合は変化率を 0 で補完した。
- 注 2: 中央値の 95%信頼区間は、ノンパラメトリック法によって算出した。

抗第 Xa 因子活性の推移  
(原資料を確認できなかった被験者 1 名を有効性解析対象集団から除外、全体集団)



- ・本剤で承認されている投与対象とは異なるため、エノキサパリン投与集団の結果は掲載していない。
- ・原資料を確認できなかった 1 名 (リバーロキサバン投与被験者) を有効性解析対象集団から除外した。

□日本人集団 (サブグループ解析)

- ・日本人の有効性解析集団 14 例では、第 Xa 因子阻害剤別の抗第 Xa 因子活性の中和効果 [抗第 Xa 因子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%信頼区間)] は、アピキサバン投与集団で -95.4% (-96.2%, -93.7%)、リバーロキサバン投与集団で -96.1% (-97.8%, -94.5%)、エドキサバン投与集団で -82.2% (-87.9%, -77.7%) であった。

第 Xa 因子阻害剤別の抗第 Xa 因子活性 (有効性解析対象集団、日本人集団)

	n	抗第 Xa 因子活性 (ng/mL)		変化量 (ng/mL)	変化率 (%)
		ベースライン	治療中最低値		
アピキサバン	5	215.1 [86.4, 335.0]	12.7 [4.0, 18.3]	-201.7 [-322.3, -82.4]	-95.4 [-96.2, -93.7]
リバーロキサバン	5	180.8 [79.9, 392.3]	4.4 [4.0, 17.7]	-173.9 [-374.6, -75.5]	-96.1 [-97.8, -94.5]
エドキサバン	4	87.9 [51.5, 131.5]	14.8 [11.2, 18.3]	-73.1 [-113.2, -40.3]	-82.2 [-87.9, -77.7]

中央値 [95%信頼区間]

点滴静注終了 12 時間後の止血効果

□全体集団（主要評価項目）

- ・有効性解析対象集団 347 例のうち、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 例を除く 340 例が有効な止血効果の解析対象となった。
- ・340 例のうち、エノキサパリンが投与された 16 例を除く 324 例において、点滴静注終了 12 時間後の「有効な止血効果」（「Excellent」又は「Good」）が得られた患者の割合は 79.6%（95%信頼区間：74.8%, 83.9%）であり、正確な 95%信頼区間の下限値が 50%を上回ったため、本剤による有効な止血効果が確認された。
- ・本剤の用量別において「有効な止血効果」が得られた患者の割合は、A 法 81.1%（214/264 例、95%信頼区間：75.8%, 85.6%）、B 法 73.3%（44/60 例、95%信頼区間：60.3%, 83.9%）であった。

本剤点滴静注終了 12 時間後の止血効果（全体集団）

	N	Excellent n (%)	Good n (%)	有効な止血効果（Excellent/Good）	
				n (%)	[95%信頼区間]
全体	324	219 (67.6)	39 (12.0)	258 (79.6)	[74.8, 83.9]

□第 Xa 因子阻害剤別（サブグループ解析）

- ・第 Xa 因子阻害剤別の有効な止血効果が得られた患者の割合（95%信頼区間）は、アピキサバン投与集団で 79.3%（72.4%, 85.1%）、リバーロキサバン投与集団で 80.3%（72.3%, 86.8%）、エドキサバン投与集団で 78.6%（59.0%, 91.7%）であった。

本剤点滴静注終了 12 時間後の止血効果（第 Xa 因子阻害剤別）

	N	Excellent n (%)	Good n (%)	有効な止血効果（Excellent/Good）	
				n (%)	[95%信頼区間]
アピキサバン	169	115 (68.0)	19 (11.2)	134 (79.3)	[72.4, 85.1]
リバーロキサバン	127	82 (64.6)	20 (15.7)	102 (80.3)	[72.3, 86.8]
エドキサバン	28	22 (78.6)	0	22 (78.6)	[59.0, 91.7]

本剤で承認されている投与対象とは異なるため、エノキサパリン投与集団の結果は掲載していない。

□日本人集団（サブグループ解析）

- ・日本人の有効性解析集団 14 例において、点滴静注終了 12 時間後の「有効な止血効果」（「Excellent」又は「Good」）が得られた患者の割合は 85.7%（95%信頼区間：57.2%, 98.2%）であった。

本剤点滴静注終了 12 時間後の止血効果（日本人集団）

	N	Excellent n (%)	Good n (%)	有効な止血効果（Excellent/Good）	
				n (%)	[95%信頼区間]
全体	14	11 (78.6)	1 (7.1)	12 (85.7)	[57.2, 98.2]

本剤点滴静注終了 12 時間後の止血効果（日本人集団、第 Xa 因子阻害剤別）

	N	Excellent n	Good n	有効な止血効果（Excellent/Good）	
				n	n
アピキサバン	5	5	0	5	
リバーロキサバン	5	3	1	4	
エドキサバン	4	3	0	3	

<副次評価項目>

2 つの主要評価項目の関連性

- ・止血効果を評価できた有効性解析対象集団 340 例を対象に、独立エンドポイント判定委員会の判定に基づき、止血効果を有効である（「Excellent」又は「Good」）、有効でない（「Poor/None」）に分類し、ロジスティック回帰モデルを用い抗第 Xa 因子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、かつ抗第 Xa 因子活性が臨床上の閾値未満に低下していた患者のオッズは、有効でない（「Poor/None」）と判定された患者のオッズと比較して統計学的に有意に高かった（オッズ比：1.850 [95%信頼区間：1.010, 3.388]、P=0.046、ロジスティック回帰モデル）が、ROC の AUC は 0.5551（95%信頼区間：0.4959, 0.6144）であった。

安全性

有害事象

□全体集団

- ・有害事象の発現割合は 72.5% (346/477 例) で、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。
- ・治験薬と関連のある有害事象 (副作用) の発現割合は 11.9% (57/477 例) で、主な副作用は、虚血性脳卒中 1.5% (7 例)、頭痛 1.0% (5 例)、脳血管発作、心筋梗塞、肺塞栓症、発熱が各 0.8% (各 4 例)、脳梗塞、塞栓性脳卒中、心房血栓症、深部静脈血栓症、悪心各 0.6% (各 3 例) であった。
- ・重篤な有害事象は 41.9% (200/477 例) に認められた。主な重篤な有害事象 (発現例数 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。
- ・重篤な副作用の発現割合は 7.1% (34/477 例) で、主な重篤な副作用 (発現例数 3 例以上) は虚血性脳卒中 (1.3%、6 例)、脳血管発作、心筋梗塞及び肺塞栓症 (各 0.8%、4 例)、脳梗塞 (0.6%、3 例) であった。
- ・死亡が 81 例 (17.0%) 報告された。死因 (独立エンドポイント判定委員会が判定) は、心血管系事象 61 例 (12.8%)、非心血管系事象 15 例 (3.1%)、不明 3 例 (0.6%)、未判定 2 例 (0.4%) であった。81 例中 9 例 (1.9%) (虚血性脳卒中 0.6% [3 例]、脳血管発作 0.4% [2 例]、心停止、突然死、脳虚血、心不全が各 0.2% [1 例]) が本剤と「関連あり (probable/possible)」と判定された。
- ・本剤の投与中止に至った副作用は 4 例であった (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)。
- ・血栓性事象 (独立エンドポイント判定委員会による判定) は 50 例 (10.5%) に認められ、このうち治験薬と関連のある血栓性事象は 21 例 (4.4%) であった。
- ・血液学的検査、血圧及び心拍数に臨床上の安全性の懸念は認められなかった。
- ・用法及び用量別の副作用の発現割合について、A 法では 10.2% (39/381 例)、B 法では 18.8% (18/96 例) であった。

□日本人集団

- ・日本人安全性解析対象集団 (17 例) における有害事象の発現割合は 76.5% (13 例) であった。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、皮膚腫瘍及びてんかん重積状態 (各 1 例) であった。
- ・副作用の発現割合は 11.8% (2 例) で、肝機能異常が 2 例、脳梗塞及び低ナトリウム血症が各 1 例に認められた。
- ・重篤な有害事象の発現割合は 29.4% (5 例) で、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 例であった。
- ・血栓性事象は 2 例 (脳梗塞、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。
- ・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。
- ・死亡に至った有害事象は 1 例 (5.9%) に認められ、死因は心血管系事象であった。
- ・用法及び用量別の副作用の発現割合について、A 法では 7.7% (1/13 例)、B 法では 25.0% (1/4 例) であった。

用法・用量別の安全性 (安全性解析対象集団、全体集団、日本人集団)

	全体集団		日本人集団	
	A 法	B 法	A 法	B 法
有害事象	72.4 (276/381)	72.9 (70/96)	84.6 (11/13)	50.0 (2/4)
副作用	10.2 (39/381)	18.8 (18/96)	7.7 (1/13)	25.0 (1/4)
死亡に至った有害事象	17.3 (66/381)	15.6 (15/96)	7.7 (1/13)	0 (0/4)
重篤な有害事象	41.2 (157/381)	44.8 (43/96)	30.8 (4/13)	25.0 (1/4)
血栓性事象	10.2 (39/381)	11.5 (11/96)	7.7 (1/13)	25.0 (1/4)
Infusion reaction	0.5 (2/381)	0 (0/96)	0 (0/13)	0 (0/4)

患者割合% (症例数/解析対象例数)

死亡に至った副作用（全体集団）

事象	年齢/性別	用法 用量	出血部位	副作用 発現日 <sup>a</sup>	死亡日 <sup>a</sup>	関連性 <sup>b</sup>
心停止	70歳代 男性	A法	頭蓋内	15日目	15日目	probable
虚血性脳卒中	90歳代 女性	B法	硬膜下	2日目	13日目	probable
突然死	80歳代 男性	A法	消化管	1日目	1日目	possible
脳血管発作	80歳代 女性	A法	消化管	1日目	1日目	probable
虚血性脳卒中	80歳代 女性	A法	頭蓋内	16日目	22日目	possible
脳虚血	90歳代 女性	A法	頭蓋内	4日目	4日目	possible
心不全	70歳代 男性	A法	頭蓋内	4日目	4日目	possible
虚血性脳卒中	90歳代 女性	A法	頭蓋内	5日目	11日目	possible
脳血管発作	80歳代 女性	B法	消化管、尿路	2日目	4日目	possible

a 本剤の投与開始日を1日目とした

b probable：多分関連あり possible：関連する可能性あり

免疫原性

□全体集団

- ・本剤投与後30日目又は45日目に抗アンデキサネット アルファ抗体（低抗体価を含む）が25例に、低抗体価の抗第Xa因子抗体が1例に認められたが、抗アンデキサネット アルファ中和抗体、抗第Xa因子中和抗体は認められず、抗第X因子抗体が認められた患者はいなかった。
- ・本剤投与後30日目で、抗HCP抗体が7例に認められた。

□日本人集団

- ・本剤投与後30日目に抗アンデキサネット アルファ抗体（低抗体価）が1/17例に認められた。
- ・抗第X因子抗体、抗第Xa因子抗体及び抗HCP抗体は認められなかった。

<p>血栓性事象に対する予防投与としての抗凝固療法の再開状況と血栓性事象の発現状況</p> <p>・本剤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患者は 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患者は 169 例であり、このうち 35 例（20.7%）に血栓性事象が発現した。</p>				
<p>血栓性事象に対する予防投与としての抗凝固療法の再開状況と 血栓性事象の発現割合（安全性解析対象集団）</p>				
出血の種類	予防投与として抗凝固療法を再開した患者 (n=308)		予防投与として抗凝固療法を再開しなかった患者 (n=169)	
	血栓性事象 発現なし n (%)	再開後に 血栓性事象発現 n (%)	血栓性事象 発現なし n (%)	血栓性事象発現 n (%)
全症例	293 (95.1)	15 (4.9)	134 (79.3)	35 (20.7)
消化管出血	63 (20.5)	0	38 (22.5)	8 (4.7)
頭蓋内出血	204 (66.2)	14 (4.5)	90 (53.3)	21 (12.4)
その他	26 (8.4)	1 (0.3)	6 (3.6)	6 (3.6)
<p>血栓性事象及び出血の種類は、独立エンドポイント判定委員会によって判定された。同一患者が複数の種類の血栓性事象を発現した場合には、最初に発現した血栓性事象の種類を要約に含めた。</p>				
<p>本剤投与終了から抗凝固療法再開までの期間別の予防投与としての 抗凝固療法再開症例数及び血栓性事象の発現状況（安全性解析対象集団）</p>				
本剤投与終了から 抗凝固療法再開までの期間	n	抗凝固療法再開後に血栓性事象が 発現した患者 n (%)		
1 日以内	19	1 (5.3)		
1 日超 4 日未満	132	8 (6.1)		
4 日以上 8 日未満	90	3 (3.3)		
8 日以上 15 日未満	39	1 (2.6)		
15 日以上 22 日未満	16	2 (12.5)		
22 日以上 30 日以下	8	0		
30 日超	4	0		

注) 本剤の承認されている効能又は効果は、「直接作用型第 Xa 因子阻害剤（アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバントシル酸塩水和物）投与中の患者における、生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時の抗凝固作用の中和、本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人には、直接作用型第 Xa 因子阻害剤の種類、最終投与時の 1 回投与量、最終投与からの経過時間に応じて、アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）として、以下の A 法又は B 法の用法及び用量で静脈内投与する。A 法：400mg を 30mg/分の速度で静脈内投与し、続いて 480mg を 4mg/分の速度で 2 時間静脈内投与する。B 法：800mg を 30mg/分の速度で静脈内投与し、続いて 960mg を 8mg/分の速度で 2 時間静脈内投与する。」である。

②海外第Ⅲ相試験（14-503 試験、外国人データ）<sup>14,15)</sup>

目的	比較的高年齢の健康成人（50～75 歳）において本剤がアピキサバンによる抗凝固作用を中和することを確認するとともに、本剤の安全性を評価する。
試験デザイン	単施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験
対象	比較的高年齢の外国人健康成人 65 例（50～75 歳） パート 1：modified Intent-to-Treat (mITT) 集団 33 例（本剤群 24 例、プラセボ群 9 例） 安全性解析対象集団 33 例（本剤群 24 例、プラセボ群 9 例） パート 2：mITT 集団 31 例（本剤群 23 例、プラセボ群 8 例） 安全性解析対象集団 32 例（本剤群 24 例、プラセボ群 8 例）
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>既往歴、身体所見、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 50～75 歳の者（適切に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の慢性疾患を有する者は、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）</li> <li>BMI が 19～32kg/m<sup>2</sup>かつ体重が 60kg 以上の者</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>異常出血の既往歴、活動性出血の徴候もしくは症状、又は出血の危険因子を有する者、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便潜血陽性を示した者</li> <li>血栓症の既往歴もしくは現病歴がある者、全身性の血栓症もしくは血栓性事象のリスク増加を示唆する徴候も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、治験前日の前 2 ヶ月以内の大手術又は外傷、治験前日の前 4 週以内の 2 時間以上の飛行機搭乗、全身性不動状態〕</li> <li>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</li> <li>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）、非ステロイド性炎症剤、線維素溶解剤もしくは抗凝固剤の投与を治験前日の前 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</li> <li>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）もしくはテストステロンの投与を治験前日の前 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</li> <li>凝固亢進又は血栓症の家族歴もしくは危険因子を有する者、成人喘息もしくは慢性閉塞性肺疾患の既往歴を有する者、又は吸入剤を常用もしくは頓用している者</li> <li>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）のいずれかに対してアレルギーを有する者、授乳中の者、両側の静脈路が十分に確保できない者</li> </ul>
投与方法	<p>本試験は 2 つのパートからなり、パート 1 では静脈内投与のみ、パート 2 では静脈内投与後に点滴静注を行った。</p> <p>各パートで被験者を本剤群又はプラセボ群に 3：1 の割合でランダム化し、1 日目から 4 日目まで定常状態に達するよう被験者にアピキサバン 5mg を 12 時間毎に空腹時経口投与後、4 日目朝の最終投与 3 時間後から本剤又はプラセボを以下の用法及び用量で投与した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>パート 1：400mg を 30mg/分の速度で静脈内投与</li> <li>パート 2：400mg を 30mg/分の速度で静脈内投与後、480mg を 4mg/分の速度で 2 時間点滴静注</li> </ul>
主要評価項目	<p>パート 1</p> <p>抗第 Xa 因子活性のベースラインから最低値（静脈内投与終了後 2 分又は 5 分の値のいずれか低い方）までの変化率</p> <p>パート 2</p> <p>抗第 Xa 因子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</p>
副次評価項目	<p>パート 1</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>抗第 Xa 因子活性の推移</li> <li>抗第 Xa 因子活性がベースラインから最低値（静脈内投与終了後 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 等</li> </ul> <p>パート 2</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>抗第 Xa 因子活性の推移</li> <li>抗第 Xa 因子活性のベースラインから静脈内投与後の最低値（静脈内投与終了後 2 分又は 5 分の値のいずれか低い方）までの変化率 等</li> </ul>

他の評価項目	安全性																																																																																																																																				
解析計画	<p>解析対象集団</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・安全性解析対象集団：ランダム化後に本剤又はプラセボが投与された被験者（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）</li> <li>・有効性解析対象集団（mITT 集団）：ランダム化後に本剤又はプラセボが投与され、ベースラインと静脈内投与終了後 2 分もしくは 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 分もしくは終了後 5 分のうち少なくとも 1 時点（パート 2）で抗第 Xa 因子活性の測定値を有する被験者（すべての有効性解析は割付けられた薬剤に基づいて実施）</li> </ul> <p>有効性</p> <p>&lt;主要評価項目&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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。</li> <li>・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。</li> </ul> <p>&lt;副次評価項目&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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。</li> </ul>																																																																																																																																				
結果	<p>&lt;患者背景（安全性解析対象集団、健康成人）&gt;</p> <table border="1" data-bbox="384 887 1441 1800"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">パート 1</th> <th colspan="3">パート 2</th> </tr> <tr> <th>本剤群 (n=24)</th> <th>プラセボ群 (n=9)</th> <th>合計 (N=33)</th> <th>本剤群 (n=24)</th> <th>プラセボ群 (n=8)</th> <th>合計 (N=32)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>年齢, 歳</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>平均値±SD</td> <td>61.0±6.37</td> <td>59.0±3.54</td> <td>60.4±5.75</td> <td>59.4±7.83</td> <td>59.5±6.91</td> <td>59.4±7.50</td> </tr> <tr> <td>中央値 (最小値, 最大値)</td> <td>60.0 (50, 73)</td> <td>58.0 (55, 66)</td> <td>59.0 (50, 73)</td> <td>56.0 (50, 73)</td> <td>58.5 (52, 70)</td> <td>56.5 (50, 73)</td> </tr> <tr> <td>性別, n (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>男性</td> <td>13 (54.2)</td> <td>6 (66.7)</td> <td>19 (57.6)</td> <td>17 (70.8)</td> <td>5 (62.5)</td> <td>22 (68.8)</td> </tr> <tr> <td>女性</td> <td>11 (45.8)</td> <td>3 (33.3)</td> <td>14 (42.4)</td> <td>7 (29.2)</td> <td>3 (37.5)</td> <td>10 (31.3)</td> </tr> <tr> <td>民族, n (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ヒスパニックもしくはラテンアメリカ系</td> <td>10 (41.7)</td> <td>4 (44.4)</td> <td>14 (42.4)</td> <td>11 (45.8)</td> <td>2 (25.0)</td> <td>13 (40.6)</td> </tr> <tr> <td>ヒスパニックもしくはラテンアメリカ系以外</td> <td>14 (58.3)</td> <td>5 (55.6)</td> <td>19 (57.6)</td> <td>13 (54.2)</td> <td>6 (75.0)</td> <td>19 (59.4)</td> </tr> <tr> <td>人種, n (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>白人</td> <td>24 (100.0)</td> <td>9 (100.0)</td> <td>33 (100.0)</td> <td>21 (87.5)</td> <td>8 (100.0)</td> <td>29 (90.6)</td> </tr> <tr> <td>黒人もしくは アフリカ系アメリカ人</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>2 (8.3)</td> <td>0</td> <td>2 (6.3)</td> </tr> <tr> <td>アジア人</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (4.2)</td> <td>0</td> <td>1 (3.1)</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>BMI, kg/m<sup>2</sup></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>平均値±SD</td> <td>26.647 ±2.5130</td> <td>27.407 ±2.5031</td> <td>26.854 ±2.4946</td> <td>27.445 ±2.0803</td> <td>27.794 ±2.3742</td> <td>27.533 ±2.1230</td> </tr> <tr> <td>中央値 (最小値, 最大値)</td> <td>26.540 (22.76, 31.76)</td> <td>27.200 (24.07, 31.19)</td> <td>26.620 (22.76, 31.76)</td> <td>27.405 (22.44, 31.13)</td> <td>26.895 (25.18, 31.26)</td> <td>27.405 (22.44, 31.26)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">SD : 標準偏差</p>		パート 1			パート 2			本剤群 (n=24)	プラセボ群 (n=9)	合計 (N=33)	本剤群 (n=24)	プラセボ群 (n=8)	合計 (N=32)	年齢, 歳							平均値±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	中央値 (最小値, 最大値)	60.0 (50, 73)	58.0 (55, 66)	59.0 (50, 73)	56.0 (50, 73)	58.5 (52, 70)	56.5 (50, 73)	性別, n (%)							男性	13 (54.2)	6 (66.7)	19 (57.6)	17 (70.8)	5 (62.5)	22 (68.8)	女性	11 (45.8)	3 (33.3)	14 (42.4)	7 (29.2)	3 (37.5)	10 (31.3)	民族, n (%)							ヒスパニックもしくはラテンアメリカ系	10 (41.7)	4 (44.4)	14 (42.4)	11 (45.8)	2 (25.0)	13 (40.6)	ヒスパニックもしくはラテンアメリカ系以外	14 (58.3)	5 (55.6)	19 (57.6)	13 (54.2)	6 (75.0)	19 (59.4)	人種, n (%)							白人	24 (100.0)	9 (100.0)	33 (100.0)	21 (87.5)	8 (100.0)	29 (90.6)	黒人もしくは アフリカ系アメリカ人	0	0	0	2 (8.3)	0	2 (6.3)	アジア人	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (3.1)	その他	0	0	0	0	0	0	BMI, kg/m <sup>2</sup>							平均値±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	中央値 (最小値, 最大値)	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)
	パート 1			パート 2																																																																																																																																	
	本剤群 (n=24)	プラセボ群 (n=9)	合計 (N=33)	本剤群 (n=24)	プラセボ群 (n=8)	合計 (N=32)																																																																																																																															
年齢, 歳																																																																																																																																					
平均値±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																																																																																																																															
中央値 (最小値, 最大値)	60.0 (50, 73)	58.0 (55, 66)	59.0 (50, 73)	56.0 (50, 73)	58.5 (52, 70)	56.5 (50, 73)																																																																																																																															
性別, n (%)																																																																																																																																					
男性	13 (54.2)	6 (66.7)	19 (57.6)	17 (70.8)	5 (62.5)	22 (68.8)																																																																																																																															
女性	11 (45.8)	3 (33.3)	14 (42.4)	7 (29.2)	3 (37.5)	10 (31.3)																																																																																																																															
民族, n (%)																																																																																																																																					
ヒスパニックもしくはラテンアメリカ系	10 (41.7)	4 (44.4)	14 (42.4)	11 (45.8)	2 (25.0)	13 (40.6)																																																																																																																															
ヒスパニックもしくはラテンアメリカ系以外	14 (58.3)	5 (55.6)	19 (57.6)	13 (54.2)	6 (75.0)	19 (59.4)																																																																																																																															
人種, n (%)																																																																																																																																					
白人	24 (100.0)	9 (100.0)	33 (100.0)	21 (87.5)	8 (100.0)	29 (90.6)																																																																																																																															
黒人もしくは アフリカ系アメリカ人	0	0	0	2 (8.3)	0	2 (6.3)																																																																																																																															
アジア人	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (3.1)																																																																																																																															
その他	0	0	0	0	0	0																																																																																																																															
BMI, kg/m <sup>2</sup>																																																																																																																																					
平均値±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																																																																																																																															
中央値 (最小値, 最大値)	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)																																																																																																																															

<主要評価項目>

抗第 Xa 因子活性のベースラインから最低値までの変化率

- 抗第 Xa 因子活性のベースラインから最低値までの平均変化率は、パート 1 では本剤群-93.86%及びプラセボ群-20.71%、パート 2 では本剤群-92.34%及びプラセボ群-32.70%であり、いずれのパートでも本剤群とプラセボ群との間に有意差が認められた (P<0.0001)。

抗第 Xa 因子活性のベースラインから最低値までの変化率 (mITT 集団)

		変化率 (%)		群間差 <sup>c</sup> [95%信頼区間]	P 値 <sup>d</sup>
		平均値±SD	中央値 [最小値, 最大値]		
パート 1 <sup>a</sup>	本剤群 (n=24)	-93.86±1.650	-94.43 [-96.3, -89.7]	-74.55 [-78.39, -66.28]	<0.0001
	プラセボ群 (n=9)	-20.71±8.559	-18.95 [-31.6, -9.3]		
パート 2 <sup>b</sup>	本剤群 (n=23)	-92.34±2.809	-92.73 [-96.3, -83.4]	-59.50 [-64.10, -55.17]	<0.0001
	プラセボ群 (n=8)	-32.70±5.578	-33.01 [-40.1, -24.1]		

a ベースライン値と静脈内投与終了後 2 分又は 5 分の値のいずれか低い方の値との比較

b ベースライン値と点滴静注開始後 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との比較

c 本剤群とプラセボ群との平均変化率の差及びその信頼区間の算出には Hodges-Lehmann 法を用いた

d 正確な両側 Wilcoxon 順位和検定

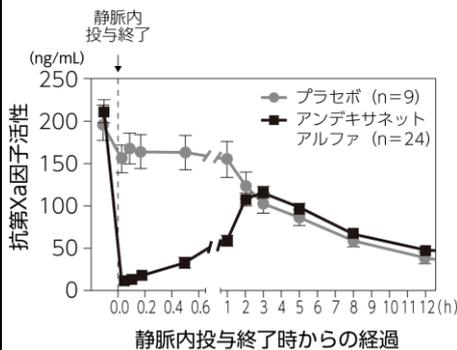
<副次評価項目>

抗第 Xa 因子活性の推移

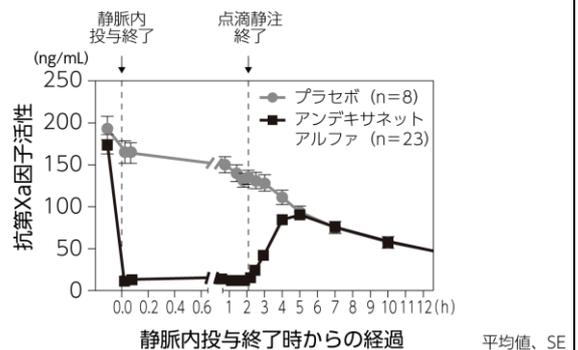
- パート 1 では、ベースライン後の最初の測定時点 (静脈内投与終了後 2 分) で、本剤の投与による抗第 Xa 因子活性の平均値の低下がみられた。その後、抗第 Xa 因子活性は経時的に上昇し、静脈内投与終了後約 180 分でプラセボ群と同程度となった。
- パート 2 では、ベースライン後の最初の測定時点 (静脈内投与終了後 2 分) で、本剤の投与による抗第 Xa 因子活性の平均値の低下がみられ、この低下は点滴静注の期間を通して維持された。その後、抗第 Xa 因子活性は経時的に上昇し、点滴静注終了後約 300 分でプラセボ群と同程度となった。

抗第 Xa 因子活性の推移 (mITT 集団)

・パート 1



・パート 2



安全性	<p>有害事象</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>有害事象の発現割合は、パート1では本剤群 37.5% (9/24 例) 及びプラセボ群 66.7% (6/9 例)、パート2では本剤群 41.7% (10/24 例) 及びプラセボ群 50.0% (4/8 例) であった。</li> <li>本剤群でよくみられた有害事象は、パート1では注入に伴う反応 3 例 (12.5%)、頭痛及び接触性皮膚炎 3 例 (12.5%)、パート2では血管穿刺部位出血 4 例 (16.7%) 及び注入に伴う反応 4 例 (16.7%) であった。</li> <li>副作用の発現割合は、パート1では本剤群で 16.7% (4/24 例)、プラセボ群で 0% (0/9 例)、パート2では本剤群で 29.2% (7/24 例)、プラセボ群で 25.0% (2/8 例) であった。主な副作用は、パート1では本剤群で注入に伴う反応が 12.5% (3 例)、パート2では本剤群で注入に伴う反応が 16.7% (4 例)、便秘が 8.3% (2 例)、プラセボ群で注入に伴う反応が 25.0% (2 例) であった。</li> <li>蕁麻疹の既往歴を有する本剤群の 1 例が軽度の注入に伴う反応 (蕁麻疹) により本剤の投与を中止した。</li> <li>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。</li> <li>パート1及びパート2の両方で死亡、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。</li> </ul> <p>抗体の出現</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>パート1及びパート2のいずれでも、抗第 X 因子抗体及び抗第 Xa 因子抗体はみられなかった。</li> <li>本剤群で、高抗体価 (1 : 2560) の抗アンデキサネット アルファ抗体がパート2で 24 例中 1 例に認められた他は、低抗体価 (1 : 160 未満) の抗アンデキサネット アルファ抗体がパート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。</li> <li>第 X 因子又は第 Xa 因子に対する交差反応性は認められなかった。</li> </ul>
-----	---

注) 本剤の承認されている効能又は効果は、「直接作用型第 Xa 因子阻害剤 (アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバントシル酸塩水和物) 投与中の患者における、生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時の抗凝固作用の中和」、本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人には、直接作用型第 Xa 因子阻害剤の種類、最終投与時の 1 回投与量、最終投与からの経過時間に応じて、アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え) として、以下の A 法又は B 法の用法及び用量で静脈内投与する。A 法 : 400mg を 30mg/分の速度で静脈内投与し、続いて 480mg を 4mg/分の速度で 2 時間静脈内投与する。B 法 : 800mg を 30mg/分の速度で静脈内投与し、続いて 960mg を 8mg/分の速度で 2 時間静脈内投与する。」である。

③海外第Ⅲ相試験（14-504 試験、外国人データ）<sup>15,16)</sup>

目的	比較的高年齢の健康成人（50～75 歳）において本剤がリバーロキサバンによる抗凝固作用を中和することを確認するとともに、本剤の安全性を評価する。
試験デザイン	単施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験
対象	比較的高年齢の外国人健康成人 80 例（50～75 歳） パート 1：mITT 集団 41 例（本剤群 27 例、プラセボ群 14 例） 安全性解析対象集団 41 例（本剤群 27 例、プラセボ群 14 例） パート 2：mITT 集団 39 例（本剤群 26 例、プラセボ群 13 例） 安全性解析対象集団 39 例（本剤群 26 例、プラセボ群 13 例）
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>既往歴、身体所見、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 50～75 歳の者（適切に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の慢性疾患を有する者は、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）</li> <li>BMI が 19～32kg/m<sup>2</sup>かつ体重が 60kg 以上の者</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>異常出血の既往歴、活動性出血の徴候もしくは症状、又は出血の危険因子を有する者、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便潜血陽性を示した者</li> <li>血栓症の既往歴もしくは現病歴がある者、全身性の血栓症もしくは血栓性事象のリスク増加を示唆する徴候も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、治験前日の前 2 ヶ月以内の大手術又は外傷、治験前日の前 4 週以内の 2 時間以上の飛行機搭乗、全身性不動状態〕</li> <li>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</li> <li>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）、非ステロイド性炎症剤、線維素溶解剤もしくは抗凝固剤の投与を治験前日の前 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</li> <li>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）もしくはテストステロンの投与を治験前日の前 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</li> <li>凝固亢進又は血栓症の家族歴もしくは危険因子を有する者、成人喘息もしくは慢性閉塞性肺疾患の既往歴を有する者、又は吸入剤を常用もしくは頓用している者</li> <li>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）のいずれかに対してアレルギーを有する者、授乳中の者、両側の静脈路が十分に確保できない者</li> </ul>
投与方法	<p>本試験は 2 つのパートからなり、パート 1 では静脈内投与のみ、パート 2 では静脈内投与後に点滴静注を行った。</p> <p>各パートで被験者を本剤群又はプラセボ群に 2：1 の割合でランダム化し、1 日目から 4 日目まで定常状態に達するよう被験者にリバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回朝食後に経口投与後、4 日目朝の最終投与 4 時間後から本剤又はプラセボを以下の用法及び用量で投与した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>パート 1：800mg を 30mg/分の速度で静脈内投与</li> <li>パート 2：800mg を 30mg/分の速度で静脈内投与後、960mg を 8mg/分の速度で 2 時間点滴静注</li> </ul>
主要評価項目	<p><u>パート 1</u>          抗第 Xa 因子活性のベースラインから最低値（静脈内投与終了後 2 分又は 5 分の値のいずれか低い方）までの変化率</p> <p><u>パート 2</u>          抗第 Xa 因子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</p>
副次評価項目	<p><u>パート 1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>抗第 Xa 因子活性の推移</li> <li>抗第 Xa 因子活性がベースラインから最低値（静脈内投与終了後 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 等</li> </ul> <p><u>パート 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>抗第 Xa 因子活性の推移</li> <li>抗第 Xa 因子活性のベースラインから静脈内投与後の最低値（静脈内投与終了後 2 分又は 5 分の値のいずれか低い方）までの変化率 等</li> </ul>

他の評価項目	安全性																																																																																																																																				
解析計画	<p>解析対象集団</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・安全性解析対象集団：ランダム化後に本剤又はプラセボが投与された被験者（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）</li> <li>・有効性解析対象集団（mITT 集団）：ランダム化後に本剤又はプラセボが投与され、ベースラインと静脈内投与終了後 2 分もしくは 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 分もしくは終了後 5 分のうち少なくとも 1 時点（パート 2）で抗第 Xa 因子活性の測定値を有する被験者（すべての有効性解析は割付けられた薬剤に基づいて実施）</li> </ul> <p>有効性</p> <p>&lt;主要評価項目&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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。</li> <li>・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。</li> </ul> <p>&lt;副次評価項目&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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。</li> </ul>																																																																																																																																				
結果	<p>&lt;患者背景（安全性解析対象集団、健康成人）&gt;</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">パート 1</th> <th colspan="3">パート 2</th> </tr> <tr> <th>本剤群 (n=27)</th> <th>プラセボ群 (n=14)</th> <th>合計 (N=41)</th> <th>本剤群 (n=26)</th> <th>プラセボ群 (n=13)</th> <th>合計 (N=39)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>年齢, 歳</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>平均値±SD</td> <td>55.6±3.79</td> <td>54.4±3.84</td> <td>55.2±3.79</td> <td>57.0±5.08</td> <td>58.1±5.45</td> <td>57.3±5.16</td> </tr> <tr> <td>中央値 (最小値, 最大値)</td> <td>56.0 (50, 65)</td> <td>53.5 (50, 64)</td> <td>55.0 (50, 65)</td> <td>56.0 (50, 68)</td> <td>57.0 (52, 67)</td> <td>57.0 (50, 68)</td> </tr> <tr> <td>性別, n (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>男性</td> <td>18 (66.7)</td> <td>8 (57.1)</td> <td>26 (63.4)</td> <td>15 (57.7)</td> <td>7 (53.8)</td> <td>22 (56.4)</td> </tr> <tr> <td>女性</td> <td>9 (33.3)</td> <td>6 (42.9)</td> <td>15 (36.6)</td> <td>11 (42.3)</td> <td>6 (46.2)</td> <td>17 (43.6)</td> </tr> <tr> <td>民族, n (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ヒスパニックもしくは ラテンアメリカ系</td> <td>9 (33.3)</td> <td>4 (28.6)</td> <td>13 (31.7)</td> <td>10 (38.5)</td> <td>4 (30.8)</td> <td>14 (35.9)</td> </tr> <tr> <td>ヒスパニックもしくは ラテンアメリカ系以外</td> <td>18 (66.7)</td> <td>10 (71.4)</td> <td>28 (68.3)</td> <td>16 (61.5)</td> <td>9 (69.2)</td> <td>25 (64.1)</td> </tr> <tr> <td>人種, n (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>白人</td> <td>22 (81.5)</td> <td>10 (71.4)</td> <td>32 (78.0)</td> <td>20 (76.9)</td> <td>8 (61.5)</td> <td>28 (71.8)</td> </tr> <tr> <td>黒人もしくは アフリカ系アメリカ人</td> <td>4 (14.8)</td> <td>2 (14.3)</td> <td>6 (14.6)</td> <td>5 (19.2)</td> <td>5 (38.5)</td> <td>10 (25.6)</td> </tr> <tr> <td>アジア人</td> <td>0</td> <td>1 (7.1)</td> <td>1 (2.4)</td> <td>1 (3.8)</td> <td>0</td> <td>1 (2.6)</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>1 (3.7)</td> <td>1 (7.1)</td> <td>2 (4.9)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>BMI, kg/m<sup>2</sup></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>平均値±SD</td> <td>26.961 ±3.3680</td> <td>25.935 ±3.4102</td> <td>26.610 ±3.3757</td> <td>27.820 ±2.9524</td> <td>27.622 ±2.6152</td> <td>27.754 ±2.8113</td> </tr> <tr> <td>中央値 (最小値, 最大値)</td> <td>26.570 (20.64, 32.04)</td> <td>24.985 (21.14, 31.79)</td> <td>26.430 (20.64, 32.04)</td> <td>28.040 (21.61, 32.04)</td> <td>27.720 (23.47, 31.48)</td> <td>28.020 (21.61, 32.04)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">SD : 標準偏差</p>		パート 1			パート 2			本剤群 (n=27)	プラセボ群 (n=14)	合計 (N=41)	本剤群 (n=26)	プラセボ群 (n=13)	合計 (N=39)	年齢, 歳							平均値±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	中央値 (最小値, 最大値)	56.0 (50, 65)	53.5 (50, 64)	55.0 (50, 65)	56.0 (50, 68)	57.0 (52, 67)	57.0 (50, 68)	性別, n (%)							男性	18 (66.7)	8 (57.1)	26 (63.4)	15 (57.7)	7 (53.8)	22 (56.4)	女性	9 (33.3)	6 (42.9)	15 (36.6)	11 (42.3)	6 (46.2)	17 (43.6)	民族, n (%)							ヒスパニックもしくは ラテンアメリカ系	9 (33.3)	4 (28.6)	13 (31.7)	10 (38.5)	4 (30.8)	14 (35.9)	ヒスパニックもしくは ラテンアメリカ系以外	18 (66.7)	10 (71.4)	28 (68.3)	16 (61.5)	9 (69.2)	25 (64.1)	人種, n (%)							白人	22 (81.5)	10 (71.4)	32 (78.0)	20 (76.9)	8 (61.5)	28 (71.8)	黒人もしくは アフリカ系アメリカ人	4 (14.8)	2 (14.3)	6 (14.6)	5 (19.2)	5 (38.5)	10 (25.6)	アジア人	0	1 (7.1)	1 (2.4)	1 (3.8)	0	1 (2.6)	その他	1 (3.7)	1 (7.1)	2 (4.9)	0	0	0	BMI, kg/m <sup>2</sup>							平均値±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	中央値 (最小値, 最大値)	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)
	パート 1			パート 2																																																																																																																																	
	本剤群 (n=27)	プラセボ群 (n=14)	合計 (N=41)	本剤群 (n=26)	プラセボ群 (n=13)	合計 (N=39)																																																																																																																															
年齢, 歳																																																																																																																																					
平均値±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																																																																																																																															
中央値 (最小値, 最大値)	56.0 (50, 65)	53.5 (50, 64)	55.0 (50, 65)	56.0 (50, 68)	57.0 (52, 67)	57.0 (50, 68)																																																																																																																															
性別, n (%)																																																																																																																																					
男性	18 (66.7)	8 (57.1)	26 (63.4)	15 (57.7)	7 (53.8)	22 (56.4)																																																																																																																															
女性	9 (33.3)	6 (42.9)	15 (36.6)	11 (42.3)	6 (46.2)	17 (43.6)																																																																																																																															
民族, n (%)																																																																																																																																					
ヒスパニックもしくは ラテンアメリカ系	9 (33.3)	4 (28.6)	13 (31.7)	10 (38.5)	4 (30.8)	14 (35.9)																																																																																																																															
ヒスパニックもしくは ラテンアメリカ系以外	18 (66.7)	10 (71.4)	28 (68.3)	16 (61.5)	9 (69.2)	25 (64.1)																																																																																																																															
人種, n (%)																																																																																																																																					
白人	22 (81.5)	10 (71.4)	32 (78.0)	20 (76.9)	8 (61.5)	28 (71.8)																																																																																																																															
黒人もしくは アフリカ系アメリカ人	4 (14.8)	2 (14.3)	6 (14.6)	5 (19.2)	5 (38.5)	10 (25.6)																																																																																																																															
アジア人	0	1 (7.1)	1 (2.4)	1 (3.8)	0	1 (2.6)																																																																																																																															
その他	1 (3.7)	1 (7.1)	2 (4.9)	0	0	0																																																																																																																															
BMI, kg/m <sup>2</sup>																																																																																																																																					
平均値±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																																																																																																																															
中央値 (最小値, 最大値)	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)																																																																																																																															

<主要評価項目>

抗第 Xa 因子活性のベースラインから最低値までの変化率

- 抗第 Xa 因子活性のベースラインから最低値までの平均変化率は、パート 1 では本剤群-92.22%及びプラセボ群-18.39%、パート 2 では本剤群-96.72%及びプラセボ群-44.75%であり、いずれのパートでも本剤群とプラセボ群との間に有意差が認められた (P<0.0001)。

抗第 Xa 因子活性のベースラインから最低値までの変化率 (mITT 集団)

		変化率 (%)		群間差 <sup>c</sup> [95%信頼区間]	P 値 <sup>d</sup>
		平均値±SD	中央値 [最小値, 最大値]		
パート 1 <sup>a</sup>	本剤群 (n=27)	-92.22±10.697	-94.28 [-97.0, -39.4]	-70.14 [-85.43, -65.91]	<0.0001
	プラセボ群 (n=13)	-18.39±14.662	-24.43 [-36.7, 12.3]		
パート 2 <sup>b</sup>	本剤群 (n=26)	-96.72±1.838	-96.62 [-100.0, -91.0]	-51.87 [-57.95, -47.03]	<0.0001
	プラセボ群 (n=13)	-44.75±11.749	-45.46 [-68.3, -27.8]		

a ベースライン値と静脈内投与終了後 2 分又は 5 分の値のいずれか低い方の値との比較

b ベースライン値と点滴静注開始後 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との比較

c 本剤群とプラセボ群との平均変化率の差及びその信頼区間の算出には Hodges-Lehmann 法を用いた

d 正確な両側 Wilcoxon 順位和検定

<副次評価項目>

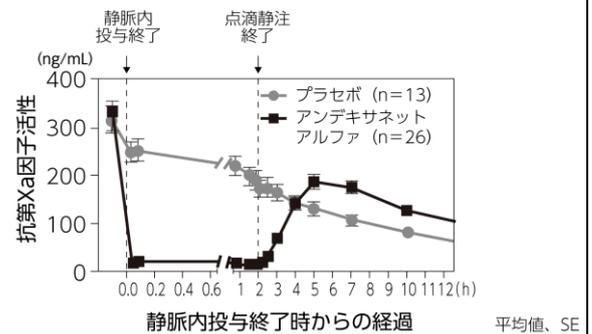
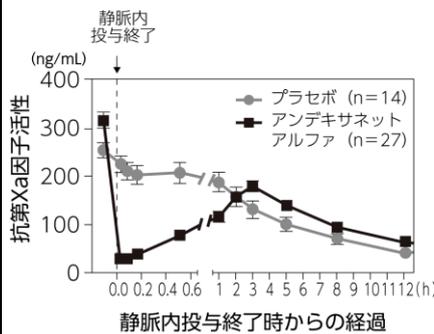
抗第 Xa 因子活性の推移

- パート 1 では、ベースライン後の最初の測定時点 (静脈内投与終了後 2 分) で、本剤の投与による抗第 Xa 因子活性の平均値の低下がみられた。その後、抗第 Xa 因子活性は経時的に上昇し、静脈内投与終了後約 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 (静脈内投与終了後 2 分) で、本剤の投与による抗第 Xa 因子活性の平均値の低下がみられ、この低下は点滴静注の期間を通して維持された。その後、抗第 Xa 因子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、抗第 Xa 因子活性はプラセボ群と同程度の速度で低下した。

抗第 Xa 因子活性の推移 (mITT 集団)

・パート 1

・パート 2



安全性	<p>有害事象</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>有害事象の発現割合は、パート1では本剤群 44.4% (12/27 例) 及びプラセボ群 28.6% (4/14 例)、パート2では本剤群 42.3% (11/26 例) 及びプラセボ群 46.2% (6/13 例) であった。</li> <li>本剤群でよくみられた有害事象は、パート1では注入に伴う反応 5 例 (18.5%)、パート2では筋痙縮 3 例 (11.5%) であった。</li> <li>副作用の発現割合は、パート1では本剤群で 18.5% (5/27 例)、プラセボ群で 7.1% (1/14 例)、パート2では本剤群で 3.8% (1/26 例)、プラセボ群で 15.4% (2/13 例) であった。副作用は、パート1では本剤群で注入に伴う反応が 18.5% (5 例)、プラセボ群で腹痛が 7.1% (1 例)、パート2では本剤群で動悸が 3.8% (1 例)、プラセボ群で筋痙攣、眩暈が各 7.7% (各 1 例) であった。</li> <li>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。</li> <li>パート1及びパート2の両方で死亡、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。</li> </ul> <p>抗体の出現</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>パート1及びパート2のいずれでも、抗第 X 因子抗体及び抗第 Xa 因子抗体はみられなかった。</li> <li>本剤群で、低抗体価の抗アンデキサネット アルファ抗体がパート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。</li> </ul>
-----	---

注) 本剤の承認されている効能又は効果は、「直接作用型第 Xa 因子阻害剤 (アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバントシル酸塩水和物) 投与中の患者における、生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時の抗凝固作用の中和」、本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人には、直接作用型第 Xa 因子阻害剤の種類、最終投与時の 1 回投与量、最終投与からの経過時間に応じて、アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え) として、以下の A 法又は B 法の用法及び用量で静脈内投与する。A 法: 400mg を 30mg/分の速度で静脈内投与し、続いて 480mg を 4mg/分の速度で 2 時間静脈内投与する。B 法: 800mg を 30mg/分の速度で静脈内投与し、続いて 960mg を 8mg/分の速度で 2 時間静脈内投与する。」である。

## 2) 安全性試験

該当資料なし

## (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

## (6) 治療的使用

### 1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

一般使用成績調査 (実施予定)

### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

「I. 概要に関する項目 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 (1) 承認条件」の項を参照

## (7) その他

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

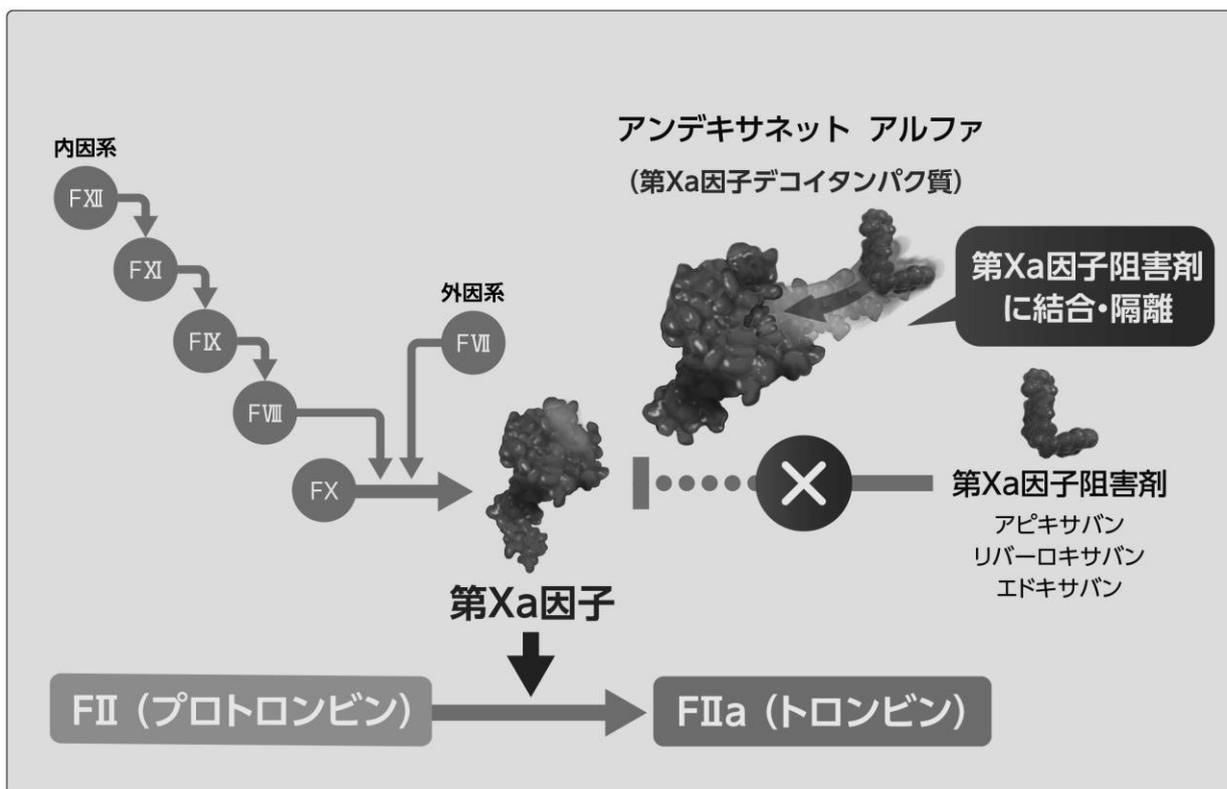
### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

なし

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>1-4)</sup>

アンデキサネット アルファはヒト第 Xa 因子の遺伝子組換え改変デコイタンパク質で、第 Xa 因子のデコイ（おとり）として作用し、第 Xa 因子阻害剤に結合して第 Xa 因子阻害剤の内在性第 Xa 因子への結合を阻害する。その結果、第 Xa 因子阻害剤の非結合形濃度が減少し、抗第 Xa 因子活性が中和される (*in vitro*)<sup>1,2)</sup>。これにより、プロトロンビン活性に必要なプロトロンビナーゼ複合体中の第 Xa 因子活性が回復した (*in vitro*)<sup>3)</sup>。一方で、アンデキサネット アルファは、第 Xa 因子の活性部位であるセリンをアラニンに置換しているため、プロトロンビンを活性化させる触媒作用はなく、生体由来の第 Xa 因子が持つ凝固促進作用は除かれている。また、遺伝子組換えにより  $\gamma$ -カルボキシグルタミン酸 (Gla) ドメインが欠失しており、プロトロンビナーゼ複合体への取り込みが起こらないため、抗凝固作用は示さなかった (*in vitro*)<sup>4)</sup>。

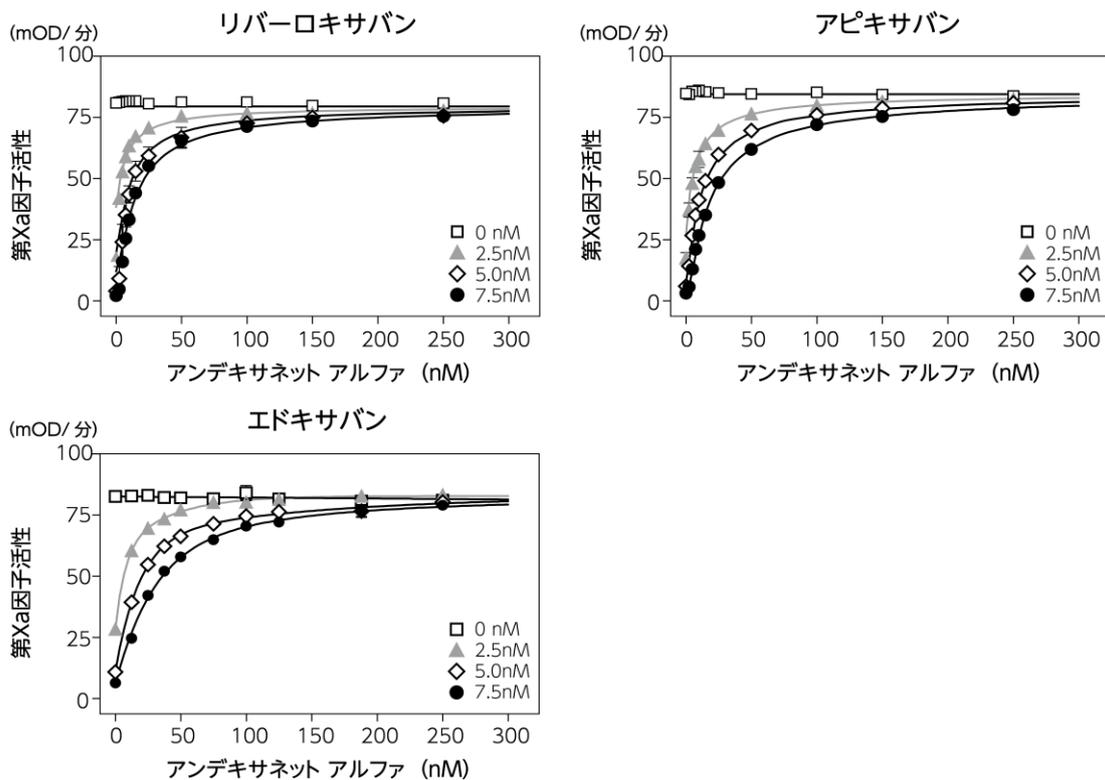


(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 直接作用型第 Xa 因子阻害剤に対するアンデキサネット アルファの結合性 (in vitro) <sup>2,17-19)</sup>

精製ヒト第 Xa 因子 (3nM)、各種濃度の直接作用型第 Xa 因子阻害剤 (0、2.5、5.0、7.5nM) 及びアンデキサネット アルファをプレインキュベーションした後、凝固・線溶系酵素の活性測定基質 SPECTROZYME® FXa (100µM) を添加し、残存する第 Xa 因子活性を測定した。その結果、アンデキサネット アルファはリバーロキサバン、アピキサバン及びエドキサバンによる第 Xa 因子阻害を対照と比較して用量依存的に中和した。これらの速度論的プロファイルの解析から、各直接作用型第 Xa 因子阻害剤に対するアンデキサネット アルファの結合親和性 ( $K_d$ ) は 0.5~1.5nmol/L の範囲であった。

直接作用型第 Xa 因子阻害剤の阻害活性に対するアンデキサネット アルファによる用量依存的な中和



アンデキサネット アルファの直接作用型第 Xa 因子阻害剤に対する結合親和性 ( $K_d$  値)

直接作用型第 Xa 因子阻害剤	$K_d, AnXa$ (nM)	$K_i, 第 Xa 因子$ (nM)	$K_d/K_i$
リバーロキサバン	1.53	0.400 <sup>17)</sup>	3.83
アピキサバン	0.58	0.100 <sup>18)</sup>	5.80
エドキサバン	0.95	0.122 <sup>*</sup>	7.79

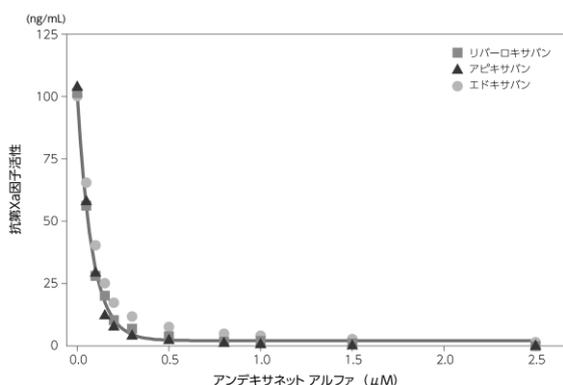
$K_d$ : 解離定数、AnXa: アンデキサネット アルファ、 $K_i$ : 阻害定数

\*エドキサバンの見かけの  $K_i$  は 0.561nM と報告されているが、これは 0.7nM のヒト第 Xa 因子の存在下で測定されたものである<sup>19)</sup>。直接作用型第 Xa 因子阻害剤との結合を考慮すると、エドキサバンの  $K_i$  値は  $\leq 0.211nM$  と推定される

## 2) ヒト血漿中での直接作用型第 Xa 因子阻害剤による抗第 Xa 因子活性の中和 (*in vitro*)<sup>20)</sup>

ヒト血漿に各直接作用型第 Xa 因子阻害剤（リバーロキサバン、アピキサバン及びエドキサバン、各 100ng/mL）と各種濃度のアンデキサネット アルファを加えてプレインキュベーションした後、市販のヘパリンアッセイキット（Coamatic Heparin、DiaPharma 社）の試薬及び第 Xa 因子発色基質（S2732）を用いて血漿中の残存抗第 Xa 因子（ウシ第 Xa 因子）活性を測定した。その結果、アンデキサネット アルファは直接作用型第 Xa 因子阻害剤の抗第 Xa 因子活性を用量依存的に中和した。

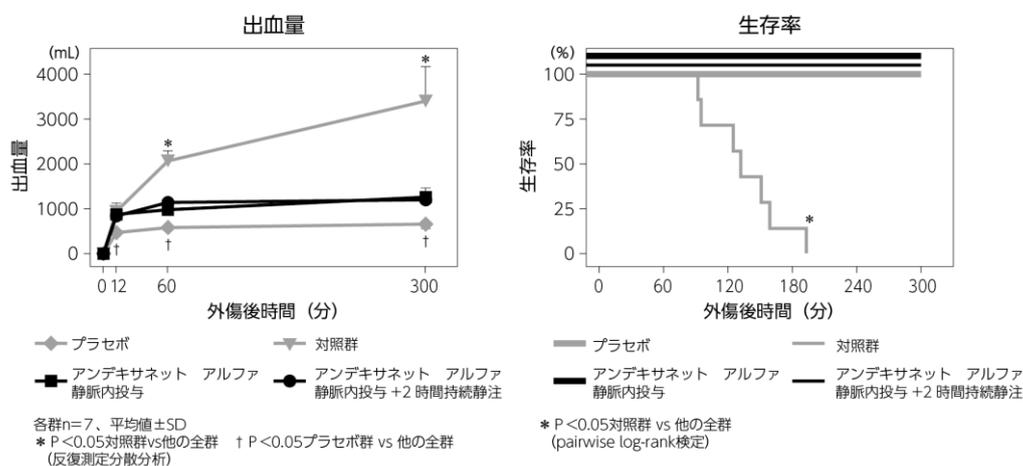
ヒト血漿中での直接作用型第 Xa 因子阻害剤の抗第 Xa 因子活性のアンデキサネット アルファによる中和



## 3) アピキサバンに関連する出血に対するアンデキサネット アルファの作用（ブタ）<sup>21,22)</sup>

ブタにアピキサバン（20mg、1日1回、n=21）又はプラセボ（n=7）を4日間経口投与した後、鈍的肝外傷及び両側大腿骨骨折を惹起して、アピキサバン群はさらにアンデキサネット アルファ 1000mg 静脈内投与群、1000mg 静脈内投与後 10mg/分で2時間持続静注群、又は対照（溶媒）群に1:1:1の割合にランダム化してそれぞれを投与し、5時間又は死亡まで血行動態及び凝固マーカーを評価するとともに、出血量及び生存率を検討した。その結果、出血量（平均値±SD）は、プラセボ群と比較してアピキサバン群で創傷12分後に有意に増加した（888±133mL vs 472±58mL、P<0.01、反復測定分散分析）。その後、対照群は出血量が経時的に 3403±766mL まで増加して、全例が失血死に至った（平均生存時間 135分）。一方、アンデキサネット アルファの2群は、対照群に比べ総出血量が有意に減少し（静脈内投与単独群で63%減少、静脈内投与+持続静注群で65%減少、いずれも P<0.0001、反復測定分散分析）、全例が試験期間中生存した。

アピキサバン（20mg、1日1回）又はプラセボ投与下ブタ多発性外傷モデルにおけるアンデキサネット アルファ投与後の累積出血量及び生存率

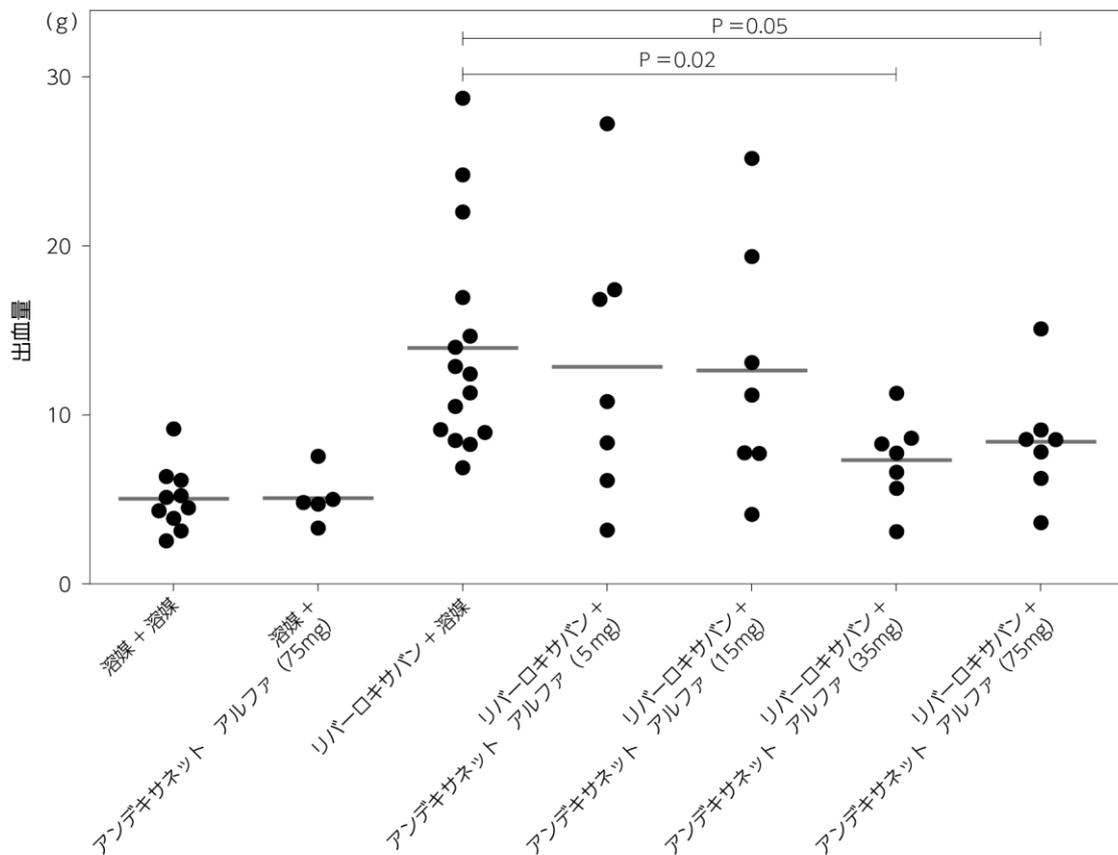


4) リバーロキサバンに関連する出血に対するアンデキサネット アルファの作用 (ウサギ)<sup>23)</sup>

雄性ウサギ (各群 n=5~15) に溶媒又はリバーロキサバン (0.5mg/kg) を静脈内投与し、20 分後に開腹して、その 10 分後、肝臓に創傷を施した。最初の 10 分間の出血経過後、リバーロキサバン群にはアンデキサネット アルファ 5、15、35 又は 75mg、又は溶媒を 5 分間静脈内投与し、さらに 30 分間 (合計 35 分間) 出血量を測定した。

最初の 10 分間の平均出血量はリバーロキサバン投与の 5 群で 6.4~9.1g であった。その後の出血量 (平均値±SD) は、溶媒+溶媒群が 5.1±1.9g に対し、リバーロキサバン+溶媒群は 14.0±6.4g に有意に増加した (P<0.001、対応のない t 検定)。一方、アンデキサネット アルファ 35mg 群は 7.3±2.6g、75mg 群は 8.4±3.5g で、いずれもリバーロキサバン+溶媒群に比べ有意に減少した (それぞれ P=0.02 及び P=0.05、対応のない t 検定)。アンデキサネット アルファ 5mg 群及び 15mg 群では、いずれもリバーロキサバン+溶媒群に比べ出血量は減少しなかった (ともに P=0.7、対応のない t 検定)。

リバーロキサバン (0.5mg/kg) 又は溶媒投与下ウサギ肝損傷モデルにおける  
アンデキサネット アルファ投与後の出血量

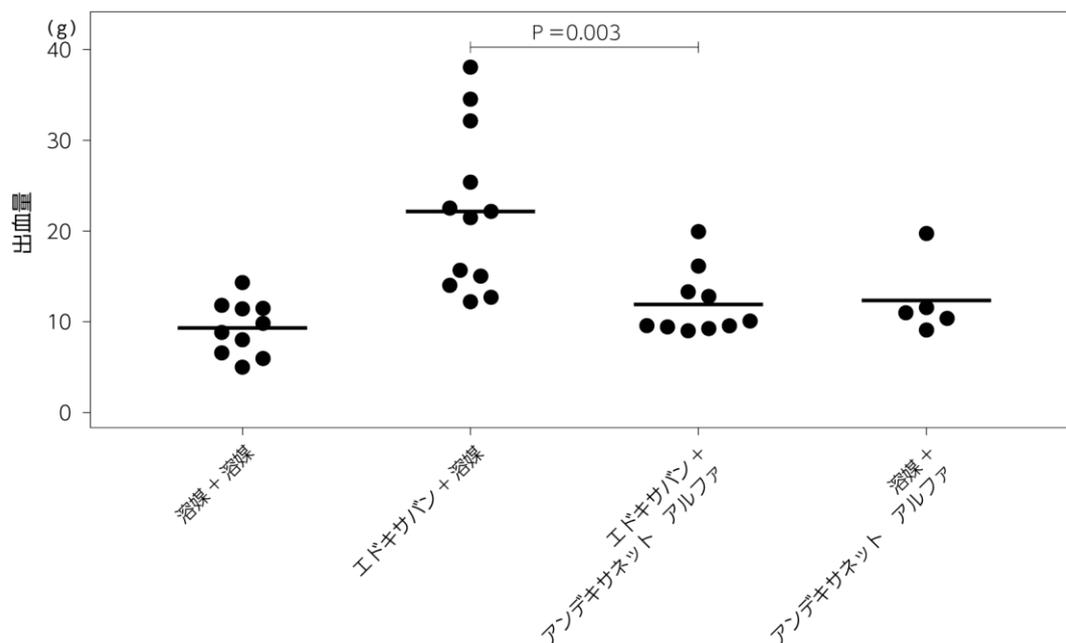


5) エドキサバンに関連する出血に対するアンデキサネット アルファの作用 (ウサギ) <sup>24)</sup>

雄性ウサギ (各群 n=5~12) にエドキサバン (1mg/kg) 又は溶媒を投与し、その 20 分後にアンデキサネット アルファ 75mg 又は溶媒を 5 分間かけて静脈内投与した。アンデキサネット アルファ投与終了時、肝臓に創傷を施し、15 分間ガーゼで血液を採取して出血量を測定した。

出血量は、溶媒+溶媒群で  $9.3 \pm 3.0g$ 、エドキサバン+溶媒群で  $22.2 \pm 8.9g$  であった。一方、エドキサバン+アンデキサネット アルファ 75mg 投与群の出血量は  $11.9 \pm 3.7g$  であり、エドキサバン+溶媒群と比較して有意に減少した ( $P=0.003$ 、対応のない t 検定)。

エドキサバン (1mg/kg) 又は溶媒投与下ウサギ肝損傷出血に対する  
アンデキサネット アルファ予防投与による影響



6) その他 <sup>25)</sup>

アンデキサネット アルファは、組織因子経路インヒビター (TFPI) への結合を介したTFPIの阻害作用も有し、組織因子 (TF) 誘導性トロンビン産生を亢進する可能性がある。

### (3) 作用発現時間・持続時間

#### 1) 作用発現時間

日本人及び白人健康被験者を対象とした 16-508 試験の、本剤静脈内投与終了時の評価（ベースラインから静脈内投与終了後 2 分又は 5 分のいずれかの値\*までの変化）において、抗第 Xa 因子活性及び非結合形第 Xa 因子阻害剤濃度の低下、並びにトロンビン産生能の回復が認められた。

\*抗第 Xa 因子活性及び非結合型第 Xa 因子阻害剤の濃度：ベースラインから静脈内投与終了時の最低値（静脈内投与終了後 2 分又は 5 分のいずれか低い値）までの変化率

トロンビン産生能：ベースラインから静脈内投与終了時の最高値（静脈内投与終了後 2 分又は 5 分のいずれか高い値）までの変化量

（「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照）

#### 2) 作用持続時間

日本人及び白人健康被験者を対象とした 16-508 試験において、本剤投与により低下した抗第 Xa 因子活性及び非結合形第 Xa 因子阻害剤濃度は、点滴静注終了後約 2～4 時間でプラセボ群と同レベルになることが示されている。また、本剤投与による直接作用型第 Xa 因子阻害剤で抑制されたトロンビン産生能の回復は、点滴静注終了後に経時的に低下し、点滴静注終了後約 4～8 時間に直接作用型第 Xa 因子阻害剤投与前のレベル（かつプラセボより高いレベル又は同様のレベル）に回復して安定し、そのレベルは少なくとも点滴静注終了後約 18～20 時間まで持続した。

（「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照）

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与（19-514 試験、16-508 試験 パート1 及びパート2）<sup>7,8,26)</sup>

外国人健康成人に本剤 400mg もしくは 800mg を単回静脈内投与したときのアンデキサネット アルファの薬物動態パラメータを以下に示す<sup>26)</sup>。

投与量 (mg)	例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (µg•h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (L/h)	V <sub>ss</sub> (L)
400	49	62.4 (13.2)	62.7 (13.6) <sup>a</sup>	3.90 (0.994) <sup>a</sup>	6.66 (1.40) <sup>a</sup>	9.78 (2.49) <sup>a</sup>
800	50	122 (28.1)	131 (31.2) <sup>b</sup>	4.32 (0.806) <sup>b</sup>	6.50 (1.79) <sup>b</sup>	9.31 (2.96) <sup>b</sup>

算術平均値（標準偏差）、a：42例、b：46例

C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度、AUC<sub>0-∞</sub>：投与後0時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、t<sub>1/2</sub>：消失半減期、CL：全身クリアランス、V<sub>ss</sub>：定常状態における分布容積

直接作用型第Xa因子阻害剤（アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバン）の血漿中濃度が定常状態に到達した日本人健康成人にアンデキサネット アルファをA法もしくはB法で単回投与したときのアンデキサネット アルファの薬物動態パラメータを以下に示す<sup>7,8)</sup>。

直接作用型第Xa因子阻害剤		本剤の用法・用量	例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (µg•h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (L/h)	V <sub>ss</sub> (L)
種類	用法・用量							
アピキサバン	5mg1日2回	A法 <sup>a</sup>	6	97.5 (17.1)	265 (35.8)	3.57 (0.32)	3.38 (0.49)	3.68 (0.53)
	10mg1日2回	A法 <sup>d</sup>	6	103 (15.7)	261 (45.8)	5.70 (7.09)	3.46 (0.67)	3.69 (0.94)
	10mg1日2回	B法 <sup>a</sup>	6	139 (14.2)	364 (8.51)	11.7 (20.6)	4.83 (0.11)	8.44 (8.43)
リバーロキサバン	15mg1日2回	A法 <sup>d</sup>	10	89.5 (14.6)	222 (26.5)	23.3 (45.1)	4.00 (0.43)	14.9 (29.1)
	15mg1日2回	B法 <sup>b</sup>	6	162 (29.6)	458 (147)	3.20 (0.51)	4.10 (1.00)	4.77 (1.71)
エドキサバン	30mg1日1回	A法 <sup>c</sup>	8	101 (11.5)	241 (29.0)	19.4 (22.3)	3.71 (0.46)	6.62 (5.18)
	60mg1日1回	A法 <sup>d</sup>	8	103 (23.9)	244 (49.1)	2.13 (0.61)	3.74 (0.81)	3.12 (0.88)
	60mg1日1回	B法 <sup>a</sup>	8	178 (25.4)	520 (75.9)	3.62 (0.36)	3.45 (0.53)	3.44 (0.37)
	60mg1日1回	B法 <sup>c</sup>	8	168 (24.3)	479 (59.1)	4.46 (0.59)	3.72 (0.44)	3.71 (0.69)

算術平均値（標準偏差）、a：直接作用型第Xa因子阻害剤の最終投与3時間後、b：直接作用型第Xa因子阻害剤の最終投与4時間後、c：直接作用型第Xa因子阻害剤の最終投与90分後、d：直接作用型第Xa因子阻害剤の最終投与8時間後

C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度、AUC<sub>0-∞</sub>：投与後0時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、t<sub>1/2</sub>：消失半減期、CL：全身クリアランス、V<sub>ss</sub>：定常状態における分布容積

A法：400mgを30mg/分の速度で静脈内投与し、続いて480mgを4mg/分の速度で2時間静脈内投与する。B法：800mgを30mg/分の速度で静脈内投与し、続いて960mgを8mg/分の速度で2時間静脈内投与する。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響<sup>27)</sup>

ファーマコメトリクス解析の結果、直接作用型第 Xa 因子阻害剤（アピキサバン、リバーロキサバン及びエドキサバン）の併用はアンデキサネット アルファの中央コンパートメントの分布容積に対する有意な共変量であったが、その影響は±20%の範囲内であり、臨床的に意味のある影響はないと考えられた。同様にアンデキサネット アルファの予測曝露量（AUC<sub>0-24</sub>）には直接作用型第 Xa 因子阻害剤の種類によらず併用の有無による大きな違いは認められず、アンデキサネット アルファのクリアランスへの影響はほとんどないと考えられた。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメント解析

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

外国人健康成人 99 例に本剤 400mg 又は 800mg を単回静脈内投与したときの全身クリアランスは、400mg 投与で 6.66L/h、800mg 投与で 6.50L/h であった。

日本人健康成人 66 例に本剤を A 法又は B 法で単回静脈内投与したときの全身クリアランスは、A 法で 3.66L/h、B 法で 3.89L/h であった。

（「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

(5) 分布容積

外国人健康成人 99 例に本剤 400mg 又は 800mg を単回静脈内投与したときの定常状態における分布容積は、400mg 投与で 9.78L、800mg 投与で 9.31L であった。

日本人健康成人 66 例に本剤を A 法又は B 法で単回静脈内投与したときの定常状態における分布容積は、A 法で 4.4L、B 法で 4.25L であった。

（「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

(6) その他

該当しない

### 3. 母集団（ポピュレーション）解析<sup>7,28-30)</sup>

#### (1) 解析方法

アンデキサネット アルファの PK は線形 2-コンパートメントモデルで、第 Xa 因子阻害剤の PK はアンデキサネット アルファ投与後の血漿中総濃度の上昇に関与する末梢コンパートメントを追加で考慮した 1 次吸収過程を伴う線形 3-コンパートメントモデルで記述した。

#### (2) パラメータ変動要因<sup>7,28-30)</sup>

アンデキサネット アルファの母集団薬物動態モデルは、日本人及び外国人健康被験者を対象とした臨床試験（11-501 試験、12-502 試験、14-506 試験、16-508 パート 1 試験及び 16-512 試験）における計 260 例（男性 169 例、女性 91 例、白人 154 例、黒人/アフリカ系アメリカ人 50 例、アジア人 43 例、その他 13 例）（うち日本人 28 例）から得られた 4911 点の血漿中アンデキサネット アルファ濃度データを用いて、母集団 PK 解析を実施した。

最終モデルにおける臨床的に意義のある共変量は、中央コンパートメントの分布容積 (VA) (アンデキサネット アルファ静脈内投与量が 100mg 増加するにつれ分布容積は 4.89%減少)、及び中央コンパートメントのクリアランス (CLA) (アンデキサネット アルファ静脈内投与量が 100mg 以下で 29.9%低下) に対するアンデキサネット アルファの静脈内投与量のみであった<sup>28)</sup>。

アピキサバンを投与した高齢者 (65 歳以上) と非高齢者 (18~45 歳) 間でのアンデキサネット アルファの PK を比較した 14-506 試験では、PK パラメータである投与 0 時間から無限時間までの血漿中濃度時間曲線下面積 ( $AUC_{0-\infty}$ ) の幾何平均値の比 (非高齢者/高齢者) と 90%信頼区間は、0.987 (0.829, 1.175) であった<sup>29)</sup>。

16-508 試験 (パート 1) の低用量コホートであるコホート 1 (日本人健康成人) 及びコホート 5 (白人健康成人) において、コホート 1 とコホート 5 の PK パラメータの幾何平均比 (90%信頼区間) は、 $AUC_{0-\infty}$  では 0.97 (0.80, 1.19)、投与 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度時間曲線下面積 ( $AUC_{0-last}$ ) では 0.97 (0.80, 1.19)、 $C_{max}$  では 0.92 (0.73, 1.16) であり、いずれの PK パラメータでも 90%信頼区間に 1 が含まれていた<sup>7)</sup>。

体重、クレアチニンクリアランスは CLA 及び VA に対する有意な共変量であったが、その影響は±20% の範囲内であった<sup>30)</sup>。

### 4. 吸収

該当しない

### 5. 分布

#### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

#### (2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

#### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

#### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路<sup>31)</sup>

アンデキサネット アルファは遺伝子組換えヒト第 Xa 因子で、359 個のアミノ酸残基から構成される蛋白質製剤である。そのため、アンデキサネット アルファは他の蛋白質製剤と同様、異化代謝されると考えられる。

### (2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

該当資料なし

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当しない

## 7. 排泄

該当資料なし

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

## 11. その他

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

一般的な注意事項として、本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者を禁忌に設定した。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は、医学的に適切と判断される標準的対症療法の実施とともに使用すること。

8.2 止血後は、血栓塞栓症のリスクを低減するため、患者の状態を十分に観察し、抗凝固療法の再開の有益性と再出血のリスクを評価した上で、できる限り速やかに適切な抗凝固療法の再開を考慮すること。 [11.1.1 参照]

(解説)

8.1 患者の状態に応じて標準的対症療法を実施の上で投与するよう設定した。

8.2 本剤投与後は患者の基礎疾患による血栓塞栓症のリスクを低減するため、止血後は患者の状態を十分に観察し、抗凝固療法の再開を考慮するよう設定した。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 血栓塞栓症のリスクの高い患者

以下のような患者等では血栓塞栓症の危険性が増大するおそれがあるため、本剤投与の可否は治療上の有益性と危険性を考慮して判断すること。これらの患者は臨床試験において除外されている。[11.1.1 参照]

- ・出血性イベントの発現前7日以内に乾燥濃縮人プロトロンビン複合体製剤、遺伝子組換え活性化型血液凝固第VII因子製剤、全血製剤、新鮮凍結血漿又は血漿分画製剤の投与を受けた患者
- ・出血性イベントの発現前2週間以内に血栓塞栓症又は播種性血管内凝固の診断を受けた患者

(解説)

9.1.1 国際共同第IIIb/IV相臨床試験(14-505 試験/ANNEXA-4 試験)においてこれらの患者は対象から除外されているが、本剤は生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時に投与されることから、本剤投与により期待されるベネフィットが出血リスクを上回ると予想される場合にのみ投与するよう設定した。

### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

### (3) 肝機能障害患者

設定されていない

### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

### (5) 妊婦

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

(解説)

非臨床試験成績等がなく、妊娠、胎児及び出生児への影響が不明であることから設定した。

### (6) 授乳婦

#### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(解説)

本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはなく、ヒトで哺乳中の児における影響が不明であることから設定した。

### (7) 小児等

#### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

小児等を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。

### (8) 高齢者

設定されていない

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

### (2) 併用注意とその理由

設定されていない

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 血栓塞栓症

虚血性脳卒中（1.5%）、脳血管発作、心筋梗塞、肺塞栓症（各 0.8%）、脑梗塞、塞栓性脳卒中、心房血栓症、深部静脈血栓症（各 0.6%）、脳虚血、急性心筋梗塞、頸静脈血栓症（各 0.4%）、一過性脳虚血発作、腸骨動脈閉塞（各 0.2%）等の血栓塞栓症があらわれることがある。 [8.2、9.1.1 参照]

###### 11.1.2 Infusion reaction (0.4%)

潮紅、熱感、咳嗽、呼吸困難等の Infusion Reaction があらわれることがある。

(解説)

国際共同第IIIb/IV相臨床試験（14-505 試験/ANNEXA-4 試験）の結果に基づき設定した。なお、発現割合は 14-505 試験/ANNEXA-4 試験において治験薬と関連のある有害事象から算出した。

### 11.1.1 血栓性塞栓症

第 Xa 因子阻害剤投与中に大出血を発現した患者に本剤を投与する場合、以下の理由により血栓性事象のリスクが高くなると考えられる。

- ・第 Xa 因子阻害剤を服用している患者は、血栓性塞栓症の予防又は治療を要する基礎疾患を 1 つ又は複数有しており、根本的に血栓性事象のリスクが高くなる。
- ・第 Xa 因子阻害剤に対する本剤の中和効果により、基礎疾患に起因する血栓性事象のリスクが高くなる。
- ・出血事象自体がトロンビンの増加を伴う凝固亢進の原因となる。
- ・出血事象により、抗凝固療法が数日又は数週間中断されることがある。

また、本剤と内因性抗凝固因子である組織因子経路インヒビター (TFPI) が相互作用することで D-ダイマー及びプロトロンビンフラグメント 1+2 (F1+2) が増加し、血液凝固を促進している可能性がある。14-505 試験/ANNEXA-4 試験において、血栓性事象と判定された有害事象の発現割合は 10.5% (50/477 例) であった。なお、日本人では 17 例中 2 例に血栓性事象 (「脳梗塞」及び「一過性脳虚血発作」) が各 1 例を認めた (データカットオフ日: 2020 年 6 月 30 日)。当該脳梗塞に関する症例概要は以下のとおりである。

#### 【事象名: 脳梗塞、80 歳代・女性】

エドキサバン投与中に転倒し、脳挫傷による脳内出血を認めた。本剤が高用量で投与され、投与終了から 12 時間後に脳梗塞を認めた。CT 及び MRI 検査にて急性脳梗塞が疑われ、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。発現時、Glasgow Coma Scale は 6 であった。同日、胃管を介したエドキサバン 30mg の 1 日 1 回の投与が再開された。脳梗塞発現 30 日後、意識レベルは Glasgow Coma Scale 10 であった。CT 検査にて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。本患者には、組織プラスミノゲンアクチベーター点滴静注及び血管内血栓除去術のいずれも実施されなかった。脳梗塞発現 37 日後、脳梗塞の転帰は回復せずと判断され、転院となった。

止血後は、血栓性塞栓症のリスクを低減するため、患者の状態を十分に観察し、抗凝固療法の再開の有益性と再出血のリスクを評価した上で、できる限り速やかに適切な抗凝固療法の再開を考慮すること。アンデキサネット アルファの消失半減期は約 5 時間であり、比較的速やかに体内から消失するため、患者が医学的に良好な状態に回復すれば直ちに直接作用型第 Xa 因子阻害剤による抗凝固療法を再開することが可能である (適正使用ガイド参照)。

### 11.1.2 Infusion reaction

14-505 試験/ANNEXA-4 試験において、infusion reaction は 2 例 (0.4%) に認められた。1 例は軽度で、本剤の投与は変更されず回復した。1 例に重篤かつ中等度の infusion reaction が発現し、本剤の持続注入は中止された。ジフェンヒドラミン、プレドニゾン、ハロペリドール、パラセタモール及び酸素補給で治療され回復した。

## (2) その他の副作用

11.2 その他の副作用	
	1%未満
心臓障害	心停止
一般・全身障害及び投与部位の状態	発熱

(解説)

国際共同第IIIb/IV相臨床試験（14-505 試験/ANNEXA-4 試験）の結果に基づき、企業中核データシートにて副作用と特定された事象を記載した。なお、発現割合は 14-505 試験/ANNEXA-4 試験において治験薬と関連のある有害事象から算出した。

◆副作用一覧表

国際共同第IIIb/IV相臨床試験（14-505 試験/ANNEXA-4 試験）において認められた副作用（治験薬と関連のある有害事象）の発現例数・発現割合一覧を示す。

副作用の発現割合は 11.9%（57/477 例）であった。主な副作用は、虚血性脳卒中 1.5%（7/477 例）、頭痛 1.0%（5/477 例）、脳血管発作、心筋梗塞、肺塞栓症、発熱各 0.8%（4/477 例）、脳梗塞、塞栓性脳卒中、心房血栓症、深部静脈血栓症、悪心各 0.6%（3/477 例）であった。日本人患者（17 例）では副作用は、11.8%（2/17 例）に認められ、肝機能異常 2 例、脳梗塞、低ナトリウム血症各 1 例が認められた。

安全性解析対象集団症例数	477
副作用発現症例数 (%)	57 (11.9)
副作用の種類	副作用発現症例数 (%)
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)

副作用の種類	副作用発現症例数 (%)
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)
そう痒症	1 (0.2)

MedDRA/J ver. 18.0

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

抗第 Xa 因子活性測定法によっては、本剤投与下では、第 Xa 因子阻害剤がアンデキサネット アルファから解離することにより、高い抗第 Xa 因子活性が検出され、アンデキサネット アルファの中和活性が大幅に過小評価される可能性がある。治療モニタリングは、止血の達成、再出血及び有害事象（血栓塞栓性イベント）等の臨床パラメータに基づき行うこと。

（解説）

活性測定の見本の希釈倍率によっては、アンデキサネット アルファに結合していた第 Xa 因子阻害剤が解離することで、高い抗第 Xa 因子活性が検出されることがあるため、設定した。

## 10. 過量投与

設定されていない

## 11. 適用上の注意

### 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 投与に必要なバイアル数を準備する。本剤は無菌的に調製を行うこと。

14.1.2 20G以上の注射針を装着した注射筒を用いて、1バイアルあたり20mLの注射用水で溶解し、10mg/mLの濃度とする。

14.1.3 注射針をゴム栓の中央に刺入し、気泡が生じないように注射用水をバイアルの壁面に沿って流れるように静かに注入する。

14.1.4 バイアルを立てた状態でゆっくりと溶液を回転させて完全に溶解する。バイアルは振とうしないこと。

14.1.5 溶解液は無色～微黄色の澄明～わずかに乳白光を呈する液である。溶解液に微粒子や変色がないか目視で確認すること。微粒子又は変色が認められた場合には使用しないこと。

14.1.6 20G以上の注射針を装着した注射筒を用いて、投与量に応じて必要量の溶解液をバイアルから採取する。バイアルから採取した溶解液は希釈せずに使用すること。点滴バッグによる投与を行う場合は、ポリオレフィン製又はポリ塩化ビニル製の点滴バッグを用いることが望ましい。

14.1.7 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。

### 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 輸液ポンプ又はシリンジポンプを用い、蛋白結合性の低い0.2又は0.22 $\mu$ mのインラインフィルター（ポリエーテルスルホン製等）を通して投与すること。

14.2.2 他の薬剤と混合しないこと。

(解説)

本剤の臨床試験で用いられた手順をもとに、調製時、投与時の注意を設定した。

本剤は、直接作用型第Xa因子阻害剤の種類、最終投与時の1回投与量、最終投与からの経過時間に応じて、以下のとおり投与すること。

A法：400mgを30mg/分の速度で静脈内投与し、続いて480mgを4mg/分の速度で2時間静脈内投与する。(必要なバイアル数：計5本、静脈内投与2本+持続点滴投与3本)

B法：800mgを30mg/分の速度で静脈内投与し、続いて960mgを8mg/分の速度で2時間静脈内投与する。(必要なバイアル数：計9本、静脈内投与4本+持続点滴投与5本)

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

14.1.6 本剤は、点滴バッグ又はシリンジポンプにより投与すること。

14.2.2 他剤との配合変化は検討していない。他の薬剤を同じ投与経路で同時に投与することの妥当性を裏付ける適合性データはないため、既存の静注ラインを使用すること、及び同じ点滴ルートを紹介して同時に他の薬剤の投与を実施することは推奨しない。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 第 Xa 因子阻害剤で治療中の患者を対象とした日本人を含む臨床試験において、本剤投与後 30 日目又は 45 日目のアンデキサネット アルファ及び第 Xa 因子に対する抗体測定例における陽性率は、それぞれ 8.0% (25/314 例) 及び 0.3% (1/287 例) であったが、いずれも中和抗体は認められなかった。

15.1.2 本剤はヘパリンの抗凝固作用を阻害する可能性がある。手術前の本剤投与により手術中のヘパリン抵抗性を示した症例が海外にて報告されている。

(解説)

15.1.1 国際共同第IIIb/IV相臨床試験 (14-505 試験/ANNEXA-4 試験) の結果に基づき記載した。一般的に、抗薬物抗体は効果欠如及び過敏反応への関与が知られているため、設定した。

15.1.2 ヘパリンを使用する緊急外科的処置の前に本剤が投与され (適用外使用)、本剤がヘパリンの抗凝固作用に影響したと考えられる症例が海外で報告されていることから、設定した。

#### 【症例 1】

心房細動にてリバーロキサバン服用中に腹部大動脈瘤を発症した 70 歳代男性患者。血管内動脈瘤修復術が予定され、術前にアンデキサネット アルファが投与された (400mg 静脈内投与及び 4mg/分を 100 分かけての投与)。処置中、患者は未分画ヘパリン 8000 ユニットを投与された。患者の活性化凝固時間 (ACT) は期待通りの結果が得られなかったため (ヘパリン投与前; 144 秒、ヘパリン投与後; 132 秒)、合計 6000 ユニットのヘパリンが投与されたが、ACT に反応は見られなかった (132 秒)。その時点で、アンデキサネット アルファ投与は中止され、新鮮凍結血漿を 1 ユニット投与した。術後 (アンデキサネット アルファ投与中止から約 1 時間後)、患者の ACT は 152 秒であった。

#### 【症例 2】

心房細動にてアピキサバン服用中に大動脈起部仮性動脈瘤を発症した 40 歳代男性患者。脳卒中及び上行大動脈解離にて全弓部置換術の既往あり。緊急の大動脈基部修復術が予定され、術前 11 時間前にアンデキサネット アルファが投与された (400mg 静脈内投与及び 4mg/分で 120 分間投与)。手術直前に採取した抗第 Xa 因子活性が上昇していると考えられたため、1 回目と同用量のアンデキサネット アルファが手術切開時に投与された。体外循環を開始する前に、ACT が 450 秒に到達するために未分画ヘパリン 80000 ユニットを要した (アンデキサネット アルファ投与は体外循環開始時までには完了していた)。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

	動物種 (系統)	評価項目・方法	投与方法	性別 例数	結果
呼吸器系 <sup>32)</sup>	ラット (SD)	一般状態、呼吸機能 (投与 24 時間後までの 1 回換気量、呼吸数 及び分時換気量)	3、10 及び 30mg/kg を、 10mL/kg の投与用量で 3 分間かけて単回静脈 内投与	雄 各群 8	影響は認められな かった。
中枢神経系 <sup>33)</sup>	ラット (SD)	改変 Irwin 法総合観察 評価 (ホームケージ内 観察、手持ち観察、 オープンフィールド 観察及び誘発行動)	3、10 及び 30mg/kg を、 10mL/kg の投与用量で 単回静脈内投与	雄 各群 6	投与後 24 時間まで死 亡や一般状態の変化 はみられず、いずれの 評価項目でも影響は 認められなかった。
心血管系 <sup>34)</sup>	麻酔下 カニクイザル	多誘導 ECG	6、20 及び 60mg/kg/日 (2 分割し、1 日 2 回 投与) で、3 日に 1 回、 合計 10 回、毎回 2 分 間かけて静脈内投与	雌 各群 5  雄 各群 5	異常は認められな かった。
	覚醒下 カニクイザル	ECG (体外ジャケット 式テレメトリ)、血圧	6、20 及び 60mg/kg/日 (2 分割し、1 日 2 回 投与) で、3 日に 1 回、 合計 10 回、毎回 2 分 間かけて静脈内投与	雌 各群 5  雄 各群 5	異常は認められな かった。

(3) その他の薬理試験

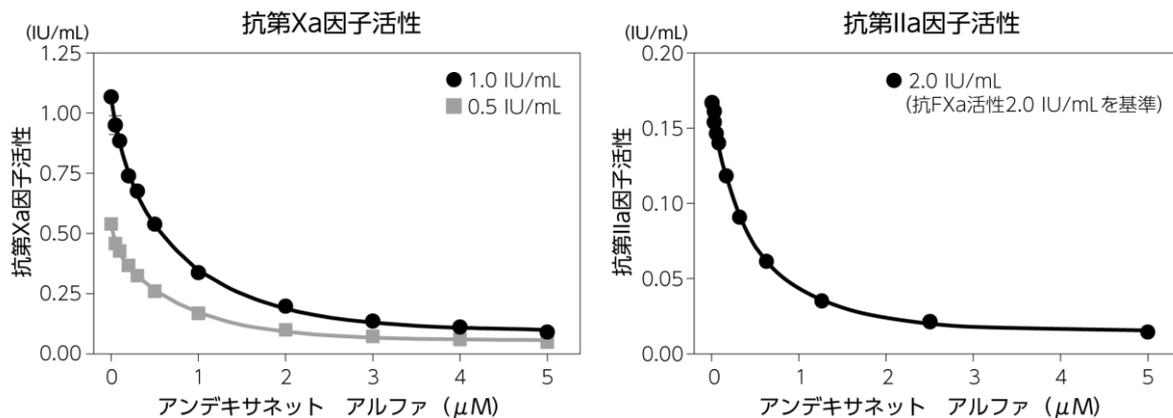
1) ヒト血漿中での間接作用型第 Xa 因子阻害剤による抗第 Xa 因子活性及び抗第 IIa 因子活性の中和 (*in vitro*)<sup>35)</sup> 【参考情報】

ヒト血漿に各間接作用型第 Xa 因子阻害剤 (0.5~1.0IU/mL 又は 1.0µg/mL) と各種濃度のアンデキサネット アルファを加えてプレインキュベーションした後、市販のヘパリンアッセイキット (Coamatic Heparin、DiaPharma 社) の試薬及び第 Xa 因子発色基質 (S2732) を用いて残存する第 Xa 因子 (ウシ第 Xa 因子) 活性を測定した。

その結果、アンデキサネット アルファは ATIII 依存性間接作用型第 Xa 因子阻害剤であるエノキサパリンの抗第 Xa 因子活性を用量依存的に中和した。

また、ヒト血漿を用いた抗第 IIa 因子活性発色アッセイにおいて、アンデキサネット アルファはエノキサパリンの抗第 IIa 因子活性も用量依存的に中和した。

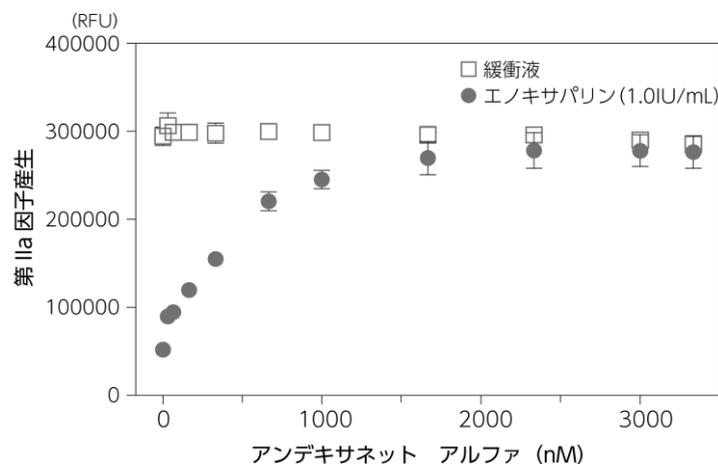
アンデキサネット アルファによるエノキサパリンの抗第 Xa 因子活性及び抗第 IIa 因子活性の中和



2) ヒト血漿中での第 IIa 因子産生の回復 (*in vitro*)<sup>36)</sup> 【参考情報】

ヒト血漿、エノキサパリン (1.0IU/mL) 及び各種濃度のアンデキサネット アルファをインキュベーションし、第 IIa 因子の蛍光基質である Z-Gly-Gly-Arg-7-アミノ-4-メチルクマリン (Z-GGR-AMC、100µmol/L) 及び CaCl<sub>2</sub> (15mmol/L) の混合液並びに TF (0.1nmol/L、Innovin) を含む反応混合液 (総量 100µL) を用いて第 IIa 因子産生を測定した。その結果、アンデキサネット アルファはエノキサパリンによる第 IIa 因子産生阻害を用量依存的に中和した。

ヒト血漿中におけるエノキサパリンの第 IIa 因子産生阻害の中和



## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験<sup>37)</sup>

動物種／系統	性別／例数	投与経路	投与量	無毒性量	概略致死量
サル／ カニクイザル	雄 5 雌 5	静脈内	60mg/kg/日 (1回 30mg/kg を 4 時間間隔で 2 回投与)	60mg/kg/日	>60mg/kg/日

### (2) 反復投与毒性試験<sup>38,39)</sup>

動物種	性別／例数	投与期間／ 投与経路	投与量	無毒性量	主な所見
ラット／ SD <sup>38)</sup>	各群 雄 10 又は 15 雌 10 又は 15	14 日間 静脈内	0、6、20、60mg/kg/日 (0、3、10、 30mg/kg を 1 日 2 回投与)	60mg/kg/日	特記すべき所見 なし
サル／ カニクイザル <sup>39)</sup>	各群 雄 5 雌 5	14 日間 静脈内	3 日毎に 0、6、20、60mg/kg/日 (0、 3、10、30mg/kg を 1 日 2 回投与)	60mg/kg/日	特記すべき所見 なし

### (3) 遺伝毒性試験

ICH ガイドライン S6 (R1) に基づき、遺伝毒性試験は実施していない (アンデキサネット アルファは、標準的な医薬品に対する懸念の原因となる有機結合分子を有さない標準的なバイオテクノロジー応用蛋白質である)。

### (4) がん原性試験

ICH ガイドライン S6 (R1)、S1C 及び S1A に基づき、がん原性試験は実施していない (アンデキサネット アルファは、単回投与で使用される製品であること、がん原性はないと考えられる第 Xa 因子を修飾した蛋白質製剤であること、発がんリスクを増加させる免疫調節作用や免疫抑制作用を有する可能性は低いこと、血管コンパートメントのみに分布して速やかに排泄され有効半減期は約 4~5 時間であること、などからがん原性試験は不要と考えられる)。

### (5) 生殖発生毒性試験

アンデキサネット アルファの生殖発生毒性試験は、FDA (2013 年 12 月 3 日) 及び CHMP (2014 年 4 月 23 日) により不要と判断されていることから実施していない (アンデキサネット アルファは、内在性蛋白質 (第 Xa 因子) を改変したバイオテクノロジー応用医薬品であること、有効半減期が約 4~5 時間と非常に短いこと、主に生殖能のない高齢患者集団に処方されること、などから生殖発生毒性試験は不要と考えられる)。

### (6) 局所刺激性試験<sup>40)</sup>

各毒性試験で局所刺激性を評価したところ、静脈内投与部位に有害所見は認められなかった。

### (7) その他の特殊毒性

追加の毒性試験は実施していない。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：オンデキサ<sup>®</sup>静注用 200mg 生物由来製品、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

※注意-医師等の処方箋により使用すること

有効成分：アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

### 2. 有効期間

有効期間：36 ヶ月

### 3. 包装状態での貯法

凍結を避け、2～8℃で保存

### 4. 取扱い上の注意

設定されていない

### 5. 患者向け資材

・患者向医薬品ガイド：該当なし

・くすりのしおり：作成予定

### 6. 同一成分・同効薬

なし

### 7. 国際誕生年月日

2018年5月3日（米国）

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2022年3月28日

承認番号：30400AMX00178000

薬価基準収載年月日：2022年5月25日

販売開始年月日：2022年5月25日

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

#### 11. 再審査期間

10年：2022年3月28日～2032年3月27日（希少疾病用医薬品）

#### 12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

#### 13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（13桁）番号	レセプト電算コード
オンデキサ <sup>®</sup> 静注用 200mg	3399414D1022	3399414D1022	1991628010101	629916201

#### 14. 保険給付上の注意

（令和4年5月24日 保医発0524第3号）抜粋

「使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について」

##### 3 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について

###### (6) オンデキサ静注用 200mg

本剤の効能又は効果に関連する注意において、「本剤は直接作用型第 Xa 因子阻害剤（アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバントシル酸塩水和物）の種類、最終投与時の 1 回投与量、最終投与からの経過時間、患者背景（直接作用型第 Xa 因子阻害剤の薬物動態に影響する可能性がある腎機能等）等から、直接作用型第 Xa 因子阻害剤による抗凝固作用が発現している期間であることが推定される患者にのみ使用すること。」及び「本剤はアピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバントシル酸塩水和物以外の抗凝固剤による抗凝固作用の中和には使用しないこと。」とされているので、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

ア 直接作用型第 Xa 因子阻害剤の種類、最終投与時の 1 回投与量及び最終投与からの経過時間

イ 本剤の投与が必要と判断した理由

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 社内資料： *in vitro* 試験 作用機序 (2022年3月承認、CTD 2.4.2.1.1) 【ML-9924-JP-0019】
- 2) 社内資料： *in vitro* 試験 各種 FXa 阻害剤との結合性 (2022年3月承認、CTD 2.6.2.2.1.1) 【ML-9924-JP-0014】
- 3) 社内資料： *in vitro* 試験 ヒト血漿中での IIa 産生の回復 (2022年3月承認、CTD 2.6.2.2.1.3) 【ML-9924-JP-0014】
- 4) 社内資料： *in vitro* 試験 凝固促進及び抗凝固作用 (2022年3月承認、CTD 2.6.2.3.1.6) 【ML-9924-JP-0020】
- 5) 社内資料： 11-501 試験 (2022年3月承認、CTD 2.7.6.1) 【ML-9924-JP-0008】
- 6) 社内資料： 16-512 試験 (2022年3月承認、CTD 2.7.6.2) 【ML-9924-JP-0009】
- 7) 社内資料： 16-508 試験 (パート1) (2022年3月承認、CTD 2.7.6.11) 【ML-9924-JP-0003】
- 8) 社内資料： 16-508 試験 (パート2) (2022年3月承認、CTD 2.7.6.12) 【ML-9924-JP-0004】
- 9) 社内資料： 12-502 試験 (モジュール1) (2022年3月承認、CTD 2.7.6.4) 【ML-9924-JP-0010】
- 10) 社内資料： 12-502 試験 (モジュール2) (2022年3月承認、CTD 2.7.6.5) 【ML-9924-JP-0011】
- 11) 社内資料： 12-502 試験 (モジュール4) (2022年3月承認、CTD 2.7.6.7) 【ML-9924-JP-0012】
- 12) 社内資料： 14-505 試験 (2022年3月承認、CTD 2.7.6.10) 【ML-9924-JP-0001】
- 13) Connolly SJ, et al. N Engl J Med. 2019 ; 380(14) : 1326-1335. (PMID : 30730782) 【ML-9924-JP-0002】
- 14) 社内資料： 14-503 試験 (2022年3月承認、CTD 2.7.6.8) 【ML-9924-JP-0005】
- 15) Siegal DM, et al. N Engl J Med. 2015 ; 373(25) : 2413-2424. (PMID : 26559317) 【ML-9924-JP-0007】
- 16) 社内資料： 14-504 試験 (2022年3月承認、CTD 2.7.6.9) 【ML-9924-JP-0006】
- 17) Perzborn E, et al. J Thromb Haemost. 2005 ; 3(3) : 514-521. (PMID : 15748242) 【ML-9924-JP-0021】
- 18) Pinto D, et al. J Med Chem. 2007 ; 50(22) : 5339-5356. (PMID : 17914785) 【ML-9924-JP-0022】
- 19) Furugohri T, et al. J Thromb Haemost. 2008 ; 6(9) : 1542-1549. (PMID : 18624979) 【ML-9924-JP-0023】
- 20) 社内資料： *in vitro* 試験 ヒト血漿中での FXa 阻害剤による抗 FXa 活性の無効化 (2022年3月承認、CTD 2.6.2.2.1.2) 【ML-9924-JP-0014】
- 21) 社内資料： ブタ治療的モデルーアピキサバンに対する作用 (2022年3月承認、CTD 2.6.2.2.2.1) 【ML-9924-JP-0015】
- 22) Grottke O, et al. Br J Anaesth. 2019 ; 123(2) : 186-195. (PMID : 31202564) 【ML-9924-JP-0016】
- 23) 社内資料： ウサギ治療的モデルーリバーロキサバンに対する作用 (2022年3月承認、CTD 2.6.2.2.2.1) 【ML-9924-JP-0017】
- 24) 社内資料： ウサギ予防的モデルーエドキサバンに対する作用 (2022年3月承認、CTD 2.6.2.2.2.1) 【ML-9924-JP-0018】
- 25) 社内資料： *in vitro* 試験 FXa 阻害剤の存在下及び非存在下における TFPI との相互作用 (2022年3月承認、CTD 2.6.2.3.1.5) 【ML-9924-JP-0024】
- 26) 社内資料： 19-514 試験 (2022年3月承認、CTD 2.7.6.13) 【ML-9924-JP-0013】
- 27) 社内資料： 外因性要因の影響 FXa 阻害剤 (2022年3月承認、CTD 2.7.2.3.4.2.1) 【ML-9924-JP-0025】
- 28) 社内資料： 母集団薬物動態解析 (2022年3月承認、CTD 2.7.2.3.6.2.2) 【ML-9924-JP-0026】
- 29) 社内資料： 14-506 試験 (2022年3月承認、CTD 2.7.6.3) 【ML-9924-JP-0036】
- 30) 社内資料： 内因性要因の影響 (2022年3月承認、CTD 2.5.3.2.1) 【ML-9924-JP-0027】
- 31) 社内資料： 薬物動態 (2022年3月承認、CTD 2.7.2.3.2) 【ML-9924-JP-0028】
- 32) 社内資料： *in vivo* 安全性薬理試験 呼吸器系に関する安全性薬理試験 (NC-11-0395-R0001) (2022年3月承認、CTD 2.6.2.4.1.1) 【ML-9924-JP-0029】
- 33) 社内資料： *in vivo* 安全性薬理試験 中枢神経系に関する安全性薬理試験 (NC-11-0396-R0001) (2022年3月承認、CTD 2.6.2.4.1.2) 【ML-9924-JP-0029】
- 34) 社内資料： *in vivo* 安全性薬理試験 心血管系に関する安全性薬理試験 (NC-11-0394-R0001) (2022年3月承認、CTD 2.6.2.4.1.3) 【ML-9924-JP-0029】
- 35) 社内資料： *in vitro* 試験 ヒト血漿中での ATIII 依存性阻害剤による抗 FXa 活性の無効化 (2022年3月承認、CTD 2.6.2.3.1.2) 【ML-9924-JP-0030】
- 36) 社内資料： *in vitro* 試験 ヒト血漿中での IIa 産生の回復 (2022年3月承認、2.6.2.3.1.3) 【ML-9924-JP-0031】

- 37) 社内資料：サル単回投与毒性試験 (NC-13-0545) (2022 年 3 月承認、CTD 2.6.6.2) 【ML-9924-JP-0032】
- 38) 社内資料：ラット反復投与毒性試験 (NC-11-0397) (2022 年 3 月承認、CTD 2.6.6.3.1) 【ML-9924-JP-0033】
- 39) 社内資料：サル反復投与毒性試験 (NC-11-0394) (2022 年 3 月承認、CTD 2.6.6.3.2) 【ML-9924-JP-0034】
- 40) 社内資料：局所刺激性試験 (2022 年 3 月承認、CTD 2.6.6.7) 【ML-9924-JP-0035】

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本剤は、2018年5月3日に米国で、2019年4月26日に欧州で承認され、2022年5月現在、30ヵ国以上で承認されている。

#### 外国における承認状況

米国の添付文書（2022年5月現在）

販売名	ANDEXXA®（凝固因子 Xa（組換え）、不活性化 zhzo）																													
剤型	静注用凍結乾燥粉末																													
規格・含量	ANDEXXA は、200mg 単回使用バイアルに充填される白色～灰白色の凍結乾燥粉末として供給される。																													
効能・効果	<p>ANDEXXA は、リバーロキサバン又はアピキサバンを投与した患者が生命を脅かす又はコントロール不能な出血のため抗凝固作用を無効化させる必要がある場合に適応を有する。この適応は、健常者における抗 FXa 活性のベースラインからの変化に基づいて迅速承認されている。止血の改善は確立されていない。この適応において継続的な承認を得るには、患者における止血の改善を示す試験結果が条件になる可能性がある。</p> <p><i>使用に関する制限事項</i></p> <p>ANDEXXA は、アピキサバン又はリバーロキサバン以外の FXa 阻害剤に関連する出血の治療に有効であることは示されておらず適応も有していない。</p>																													
用法・用量	<p>静脈内投与</p> <p><b>用量</b></p> <p>2通りの投与レジメンがある（表1参照）。追加用量の安全性及び有効性は確立されていない。</p> <p style="text-align: center;">表1：ANDEXXA 投与レジメン</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>用量*</th> <th>初期 IV ボーラス</th> <th>持続点滴静注</th> <th>200mg バイアルの総数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>低用量</td> <td>30mg/分の目標速度で 400mg</td> <td>120分まで 4mg/分 (480mg)</td> <td>5 (2 バイアル ボーラス+3 バイアル点滴注入)</td> </tr> <tr> <td>高用量</td> <td>30mg/分の目標速度で 800mg</td> <td>120分まで 8mg/分 (960mg)</td> <td>9 (4 バイアル ボーラス+5 バイアル点滴注入)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*複数回の投与の安全性と有効性は評価されていない。</p> <p>ANDEXXA の推奨用量は特定の FXa 阻害剤、FXa 阻害剤の用量、及び患者の FXa 阻害剤の最終投与からの時間によって決まる（表2参照）。</p> <p>表2：リバーロキサバン又はアピキサバンの用量に基づく ANDEXXA の用量（ANDEXXA の投与開始前の FXa 阻害剤の最終投与の時期）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>FXa 阻害剤</th> <th>FXa 阻害剤最終投与</th> <th>8時間未満又は不明</th> <th>8時間以上</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">リバーロキサバン</td> <td>10mg 以下</td> <td>低用量</td> <td rowspan="4" style="text-align: center;">低用量</td> </tr> <tr> <td>10mg 超又は不明</td> <td>高用量</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">アピキサバン</td> <td>5mg 以下</td> <td>低用量</td> </tr> <tr> <td>5mg 超又は不明</td> <td>高用量</td> </tr> </tbody> </table>			用量*	初期 IV ボーラス	持続点滴静注	200mg バイアルの総数	低用量	30mg/分の目標速度で 400mg	120分まで 4mg/分 (480mg)	5 (2 バイアル ボーラス+3 バイアル点滴注入)	高用量	30mg/分の目標速度で 800mg	120分まで 8mg/分 (960mg)	9 (4 バイアル ボーラス+5 バイアル点滴注入)	FXa 阻害剤	FXa 阻害剤最終投与	8時間未満又は不明	8時間以上	リバーロキサバン	10mg 以下	低用量	低用量	10mg 超又は不明	高用量	アピキサバン	5mg 以下	低用量	5mg 超又は不明	高用量
用量*	初期 IV ボーラス	持続点滴静注	200mg バイアルの総数																											
低用量	30mg/分の目標速度で 400mg	120分まで 4mg/分 (480mg)	5 (2 バイアル ボーラス+3 バイアル点滴注入)																											
高用量	30mg/分の目標速度で 800mg	120分まで 8mg/分 (960mg)	9 (4 バイアル ボーラス+5 バイアル点滴注入)																											
FXa 阻害剤	FXa 阻害剤最終投与	8時間未満又は不明	8時間以上																											
リバーロキサバン	10mg 以下	低用量	低用量																											
	10mg 超又は不明	高用量																												
アピキサバン	5mg 以下	低用量																												
	5mg 超又は不明	高用量																												

欧州の添付文書（2022年5月現在）

販売名	静注用 Ondexxya 200mg 粉末																																				
剤型	静注用粉末 白色～灰白色の凍結乾燥粉末																																				
規格・含量	1バイアル中にアンデキサネット アルファ*200mg を含有する。 溶解後は、溶液 1mL 中にアンデキサネット アルファ 10mg を含有する。 *アンデキサネット アルファはチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞で組換え DNA 技術によって生産される。																																				
効能・効果	直接作用型第 Xa 因子阻害剤（アピキサバン又はリバーロキサバン）を投与した成人患者が生命を脅かす又はコントロール不能な出血のため抗凝固作用を無効化させる必要がある場合に適応を有する。																																				
用法・用量	<p>病院内での使用に限る。</p> <p><u>用量</u> アンデキサネット アルファは、約 30mg/分を 15 分（低用量）又は 30 分（高用量）の目標速度で静脈内ボラスとして投与後、4mg/分（低用量）又は 8mg/分（高用量）を 120 分持続点滴する（表 1 参照）。</p> <p style="text-align: center;">表 1：投与レジメン</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>初期 IV ボーラス</th> <th>持続点滴静注</th> <th>200mg バイアルの総数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>低用量</td> <td>30mg/分の目標速度で 400mg</td> <td>4mg/分で 120 分 (480mg)</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>高用量</td> <td>30mg/分の目標速度で 800mg</td> <td>8mg/分で 120 分 (960mg)</td> <td>9</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>アピキサバンの無効化</u> Ondexxya の推奨用法・用量は、抗凝固作用の無効化時のアピキサバンの投与量、及び患者のアピキサバンの最終投与からの時間によって決まる（表 2 参照）。</p> <p style="text-align: center;">表 2：アピキサバンの無効化に関する投与の概要</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">直接作用型第 Xa 因子阻害剤</th> <th rowspan="2">最終投与量</th> <th colspan="2">Ondexxya 開始前の最終投与の時期</th> </tr> <tr> <th>8 時間未満又は不明</th> <th>8 時間以上</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">アピキサバン</td> <td>5mg 以下</td> <td>低用量</td> <td rowspan="2">低用量</td> </tr> <tr> <td>5mg 超又は不明</td> <td>高用量</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>リバーロキサバンの無効化</u> Ondexxya の推奨用法・用量は、抗凝固作用の無効化時のリバーロキサバンの投与量、及び患者のリバーロキサバンの最終投与からの時間によって決まる（表 3 参照）。</p> <p style="text-align: center;">表 3：リバーロキサバンの無効化に関する投与の概要</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">直接作用型第 Xa 因子阻害剤</th> <th rowspan="2">最終投与量</th> <th colspan="2">Ondexxya 開始前の最終投与の時期</th> </tr> <tr> <th>8 時間未満又は不明</th> <th>8 時間以上</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">リバーロキサバン</td> <td>10mg 以下</td> <td>低用量</td> <td rowspan="2">低用量</td> </tr> <tr> <td>10mg 超又は不明</td> <td>高用量</td> </tr> </tbody> </table>		初期 IV ボーラス	持続点滴静注	200mg バイアルの総数	低用量	30mg/分の目標速度で 400mg	4mg/分で 120 分 (480mg)	5	高用量	30mg/分の目標速度で 800mg	8mg/分で 120 分 (960mg)	9	直接作用型第 Xa 因子阻害剤	最終投与量	Ondexxya 開始前の最終投与の時期		8 時間未満又は不明	8 時間以上	アピキサバン	5mg 以下	低用量	低用量	5mg 超又は不明	高用量	直接作用型第 Xa 因子阻害剤	最終投与量	Ondexxya 開始前の最終投与の時期		8 時間未満又は不明	8 時間以上	リバーロキサバン	10mg 以下	低用量	低用量	10mg 超又は不明	高用量
	初期 IV ボーラス	持続点滴静注	200mg バイアルの総数																																		
低用量	30mg/分の目標速度で 400mg	4mg/分で 120 分 (480mg)	5																																		
高用量	30mg/分の目標速度で 800mg	8mg/分で 120 分 (960mg)	9																																		
直接作用型第 Xa 因子阻害剤	最終投与量	Ondexxya 開始前の最終投与の時期																																			
		8 時間未満又は不明	8 時間以上																																		
アピキサバン	5mg 以下	低用量	低用量																																		
	5mg 超又は不明	高用量																																			
直接作用型第 Xa 因子阻害剤	最終投与量	Ondexxya 開始前の最終投与の時期																																			
		8 時間未満又は不明	8 時間以上																																		
リバーロキサバン	10mg 以下	低用量	低用量																																		
	10mg 超又は不明	高用量																																			

本邦における承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

効能又は効果

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

用法及び用量

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

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

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

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦への投与に関する情報

米国及び欧州の添付文書における妊婦への投与に関する内容は以下のとおりである。

○米国添付文書（2022年5月現在）

#### 妊婦

##### リスクの要約

関連リスクについて患者に情報提供できるような、妊婦を対象にした適切な対照を置いた ANDEXXA の比較試験は行われていない。ANDEXXA の動物を用いた生殖発生試験は実施されていない。

米国の一般集団では、臨床的に確認された妊娠症例における重大な先天性欠損及び流産が発生する推定背景リスクは、それぞれ2%～4%並びに15%～20%である。

陣痛又は分娩

陣痛及び分娩中における ANDEXXA の安全性と有効性の評価は行われていない。

#### 授乳

##### リスクの要約

ヒト乳汁中の ANDEXXA の存在、授乳幼児に及ぼす影響、又は乳汁分泌に及ぼす影響に関する情報は無い。

授乳がもたらす発達及び健康上の有益性を、母体の ANDEXXA に対する臨床的必要性、及び ANDEXXA 又は母体の基礎疾患が授乳幼児に及ぼす有害な作用の可能性と併せて検討すること。

○欧州添付文書（2022年5月現在）

#### 生殖能、妊娠及び授乳

##### 妊娠

妊婦におけるアンデキサネット アルファを使用したデータは得られていない。動物を用いた試験では、生殖毒性に関して十分な情報は得られていない。アンデキサネット アルファの投与は、妊娠中又は避妊法を用いていない妊娠の可能性のある女性には推奨されない。

##### 授乳

アンデキサネット アルファがヒト乳汁中に排泄されるかどうかは明らかではない。新生児/乳児へのリスクは除外できない。アンデキサネット アルファの投与中は授乳を中止すること。

##### 生殖能

アンデキサネット アルファがヒトの生殖能に及ぼす影響についてのデータは得られていない。

本邦における妊婦、産婦、授乳婦等への投与に関する内容は以下のとおりである。

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある患者には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

#### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

## (2) 小児等への投与に関する情報

米国及び欧州の添付文書における小児への投与に関する内容は以下のとおりである。

○米国添付文書（2022年5月現在）

### 小児への投与

小児集団における ANDEXXA の安全性及び有効性の試験は行われていない。

○欧州添付文書（2022年5月現在）

### 特殊集団

小児集団：小児及び青年におけるアンデキサネット アルファの安全性及び有効性は確立していない。  
データは得られていない。

本邦における小児等への投与に関する特定の背景を有する患者に関する注意の記載は以下のとおりである。

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

## XIII. 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

該当しない

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

### 2. その他の関連資料

医療従事者向け資料

適正使用ガイド (<https://med.astrazeneca.co.jp/safety/OND.html>)

総合製品情報概要 ([https://med.astrazeneca.co.jp/medical/product/ond\\_overview.html](https://med.astrazeneca.co.jp/medical/product/ond_overview.html))

IF215\_02

2022 年 5 月改訂