

総合製品情報概要

 **ダビガトラン特異的中和剤** 薬価基準収載

プリズバインド[®] 静注液2.5g

イダルシズマブ(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) **Prizbind[®] Intravenous Solution 2.5g**

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

Contents

目次

● 開発の経緯	4
● 特徴(特性)	5
● 製品情報(Drug Information)	6
● 臨床成績	10
1. 国際共同第Ⅲ相試験(RE-VERSE AD試験)	10
● 薬物動態	27
1. 血中濃度	27
2. 代謝・排泄	28
3. 腎機能障害患者への投与	29
4. 肝機能障害患者への投与	31
5. 年齢および性別	32
6. 薬物相互作用	33
● 薬効薬理	34
1. 作用機序	34
2. 臨床薬理試験	35
3. 非臨床試験	45
● 安全性薬理試験及び毒性試験	54
1. 安全性薬理試験	54
2. 毒性試験	54
● 有効成分に関する理化学的知見	57
● 製剤学的事項	58
● 取扱い上の注意	58
● 包装	58
● 関連情報	59
● 主要文献	60
● 製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む)	61

開発の経緯

プリズバインド[®] 静注液2.5g(一般名: イダルシズマブ(遺伝子組換え))は、ベーリンガーインゲルハイム社が開発したダビガトラン特異的中和剤であり、ヒト化モノクローナル抗体のフラグメント(Fab)です。

ダビガトランは抗凝固作用を示す直接トロンビン阻害剤であり、プロドラッグであるダビガトランエテキシラートの活性本体で、非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中および全身性塞栓症の発症抑制に有効であることが明らかになっています。

ベーリンガーインゲルハイム社では、ダビガトランエテキシラートメタンサルホン酸塩(以下、プラザキサ)服用中の患者において、緊急を要する手術や重篤な出血のためにダビガトランの抗凝固作用を速やかに中和する薬剤が必要であることから、プリズバインドを開発しました。

本剤は、国内外の試験成績に基づき、「生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時、もしくは重大な出血が予想される緊急を要する手術又は処置の施行時におけるダビガトランの抗凝固作用の中和」を効能・効果として2016年9月に製造販売承認を取得しました。

1 ダビガトランに対して特異的に結合し、ダビガトランの抗凝固作用を本剤の投与完了直後に中和しました。
(P.35～40参照)

2 ダビガトランの抗凝固作用の中和以外に、凝固促進作用や抗凝固活性を示さず、血液凝固・線溶系に影響を与えませんでした。
(P.44、46参照)

3 緊急処置を必要とする患者、もしくは生命を脅かす出血を発現している患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(RE-VERSE AD試験)において、中和効果が認められました。
(P.10～26参照)

4 **安全性**
重大な副作用として、ショック、アナフィラキシーを含む過敏症状があらわれることがあります(0.2%)。
主な副作用は、1%未満に血小板減少症、脳血管発作、頭痛、心停止、心房血栓症、徐脈、上室性頻脈、深部静脈血栓症、低血圧、肺塞栓症、下痢、びらん性胃炎、発疹、四肢痛、溢出、注入部位疼痛が報告されています。
詳細は電子添文の副作用の項および臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

製品情報 (Drug Information)

この製品情報 (Drug Information) は、2023年11月改訂 (第4版) の電子添文に基づいて作成しました。「禁忌を含む注意事項等情報」の改訂に十分ご留意ください。

2. 禁忌

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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名		プリズバインド静注液2.5g	
成分・含量 (1バイアル50mL中)	有効成分	イダルシズマブ (遺伝子組換え) 2.5g	
	添加剤	氷酢酸	10.05mg
		ポリソルベート 20	10.00mg
		酢酸ナトリウム水和物	147.35mg
		D-ソルビトール	2004.20mg

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。

3.2 製剤の性状

販売名	プリズバインド静注液2.5g
性状・剤形	無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液 (水性注射剤)
pH	5.3～5.7
浸透圧比	約1 (生理食塩液に対する比)

4. 効能又は効果

以下の状況におけるダビガトランの抗凝固作用の中和

- 生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時
- 重大な出血が予想される緊急を要する手術又は処置の施行時

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤は、ダビガトランエテキシラートメタンサルホン酸塩の最終投与からの経過時間、患者背景(ダビガトランの薬物動態に影響する可能性がある腎機能及びP-糖タンパク阻害剤の併用等)等から、ダビガトラン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 手術又は処置に対して本剤を使用する場合、ダビガトランによる抗凝固作用の消失を待たずに緊急で行う必要があり、かつ、手技に伴う出血のリスクが高く、止血困難な場合に致死性的あるいは重篤な経過になるおそれがある手術又は処置に対してのみ使用すること。
- 5.3 本剤はダビガトランエテキシラートメタンサルホン酸塩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。

6. 用法及び用量

通常、成人にはイダルシズマブ(遺伝子組換え)として1回5g(1バイアル2.5g/50mLを2バイアル)を点滴静注又は急速静注する。ただし、点滴静注の場合は1バイアルにつき5～10分かけて投与すること。

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 ダビガトランの抗凝固作用を中和することにより血栓症のリスクが増加するため、止血後は、速やかに適切な抗凝固療法の再開を考慮すること。なお、ダビガトランエテキシラートメタンサルホン酸塩の投与は本剤の投与から24時間後に再開可能であり、他の抗凝固剤の投与は本剤投与後いつでも再開可能である。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 遺伝性フルクトース不耐症の患者

本剤投与による治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与すること。

本剤は添加物としてソルビトールを含有する。[15.1.2参照]

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。

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。

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。

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー (0.2%) :

ショック、アナフィラキシーを含む過敏症状があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	1%未満
血液及びリンパ系障害	血小板減少症
神経系障害	脳血管発作、頭痛
心臓障害	心停止、心房血栓症、徐脈、上室性頻脈
血管障害	深部静脈血栓症、低血圧
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	肺塞栓症
胃腸障害	下痢、びらん性胃炎
皮膚及び皮下組織障害	発疹
筋骨格系及び結合組織障害	四肢痛
一般・全身障害及び投与部位の状態	溢出、注入部位疼痛

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 目視による確認を行い、注射液に微粒子又は変色が認められる場合には使用しないこと。

14.1.2 本剤は防腐剤を含有していないため、バイアルは1回限りの使用とし、開封後は速やかに使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤を他の薬剤と混合しないこと。

14.2.2 本剤投与時に既存の静脈ラインを使用する場合は、他の薬剤との混合を避けるため、本剤の注入前後にラインを日局生理食塩液でフラッシュすること。

14.2.3 同じ点滴ルートを通じて、同時に他の薬剤の投与を行わないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 第I相試験でイダルシズマブが投与された被験者の8.5%(224例中19例)で、抗イダルシズマブ抗体反応が認められた¹⁾。国際共同第Ⅲ相試験でイダルシズマブが投与された患者の5.6%(501例中28例)で、抗イダルシズマブ抗体反応が認められた²⁾。

15.1.2 遺伝性フルクトース不耐症の患者に対する本剤の投与経験はないが、当該患者へのソルビトール非経口投与に関連して、低血糖、低リン酸血症、代謝性アシドーシス、尿酸増加、排泄及び合成能の低下に伴う急性肝不全及び死亡が報告されている^{3),4)}。[9.1.1参照]

臨床成績

「禁忌を含む注意事項等情報」等についてはP.6～9をご参照ください。
海外および国内の臨床成績が臨床データパッケージとして審査・評価されました。

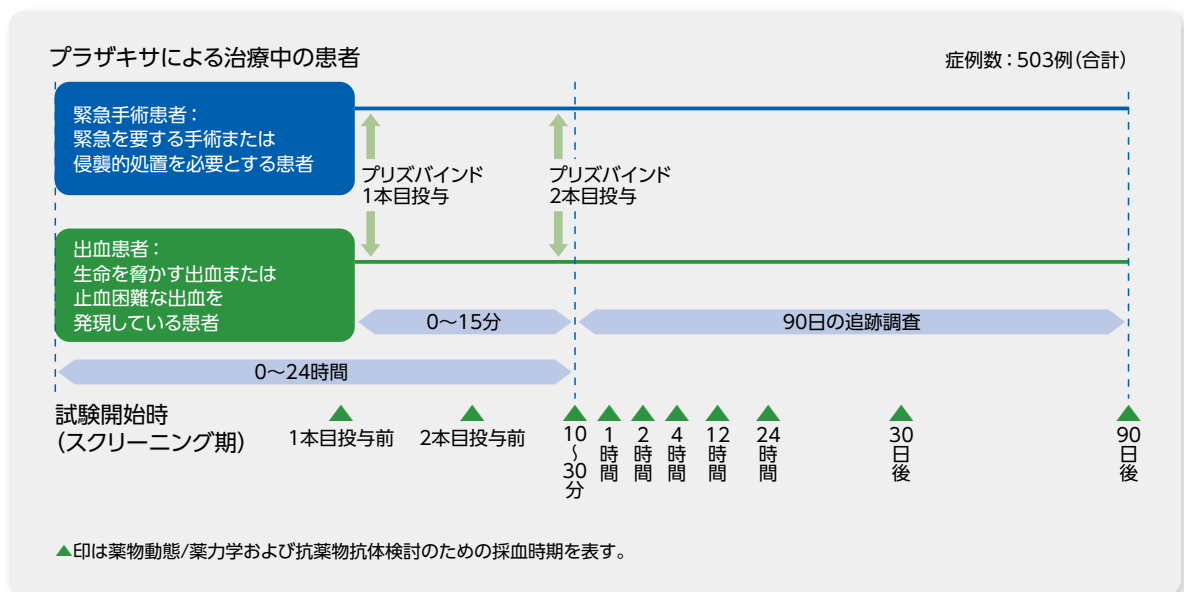
1. 国際共同第Ⅲ相試験 (RE-VERSE AD試験)^{5~8)} [日本人12例を含む503例]

The study of the REVERSal Effects of Idarucizumab in Patients on Active Dabigatran

- 5) Dubiel R. et al.: 社内資料 ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩で治療中の患者を対象とした国際共同第Ⅲ相症例集積試験(1321.3試験)総括報告書
6) Pollack CV Jr. et al.: Thromb Haemost 2015; 114(1): 198-205.
7) Pollack CV Jr. et al.: N Engl J Med 2015; 373(6): 511-520.
8) Pollack CV Jr. et al.: N Engl J Med 2017; 377(5): 431-441.
6)～8)はペーリンガーインゲルハイム社の支援により実施しました。

■ 試験概要

プラザキサによる治療中で、緊急手術/侵襲的処置を要する患者、もしくは生命を脅かす出血/止血困難な出血を発現している患者を対象に、ダビガトランの抗凝固作用に対するプリズバインドの中和効果および安全性について検討しました。



- 5) Dubiel R. et al.: 社内資料 ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩で治療中の患者を対象とした国際共同第Ⅲ相症例集積試験(1321.3試験)総括報告書
8) Pollack CV Jr. et al.: N Engl J Med 2017; 377(5): 431-441.

【デザイン】

非盲検、非対照、多施設共同試験

【対象】

プラザキサによる治療中の以下の患者503例(日本人12例含む)

- ・緊急手術患者群: 緊急を要する手術または侵襲的処置を必要とする患者202例
- ・出血患者群: 生命を脅かす出血または止血困難な出血を発現している患者301例

【方法】

プリズバインド(イダルシズマブとして2.5g)を15分以内の間隔で2回(計5g)、静脈内投与しました。

プラザキサの「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等については、最新の電子添文をご参照ください。

【登録基準】

- ・プラザキサ服用
- ・18歳以上(日本では同意取得時20歳以上)
- ・緊急手術患者群(出血は発現していないかもしれないが、出血以外の状態・疾患のために緊急の手術またはその他の侵襲的処置を要し、プラザキサの治療による抗凝固作用の残存が望ましくない患者)：十分な止血機能(凝固能)が求められる緊急(8時間以内に施行)手術/侵襲的処置を必要とする病態
- ・出血患者群(生命を脅かす出血または止血困難な出血を発現し、緊急の内科的治療または外科的処置を必要とする患者)：試験担当医師により中和剤が必要と判断された、顕在性出血

【評価項目】**有効性****主要評価項目：**

- ・希釈トロンビン時間(dTT)またはエカリン凝固時間(ECT)に基づいて評価するダビガトランの抗凝固作用に対する最大の中和効果^{*1}

最大の中和効果は、下記の計算式に基づいて算出し、その値が100%以上の場合を、抗凝固作用に対する完全な中和100%と定義。

$$\text{最大の中和効果} = \frac{\text{投与前の血液凝固検査値} - \text{投与後の血液凝固検査値の最低値}}{\text{投与前の血液凝固検査値} - 110\% \text{基準値上限}^{*2}} \times 100\%$$

副次評価項目：

- ・活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)およびトロンビン時間(TT)に基づくダビガトランの抗凝固作用に対する最大の中和効果^{*1}
- ・プリズバインド1本目投与完了から2本目投与完了4時間後までの間の非結合型総ダビガトラン血漿中濃度^{*3}の最低値
- ・出血患者群におけるプリズバインド1本目の投与開始から2本目の投与完了24時間後までの間で、止血確認に要した時間 など

その他の評価項目：

- ・緊急手術患者群における止血機能
- ・入院日数および集中治療室(ICU)滞在日数
- ・血液製剤の使用または輸血の実施
- ・プラザキサを含む抗凝固剤による抗凝固療法の再開 など

安全性

副作用、臨床検査値異常、出血・血栓性イベント、臨床的転帰(死亡)、抗薬物抗体 など

【解析計画】

本試験は、非盲検、非対照試験であり、主要評価項目は記述統計量を算出しました。年齢、性別、人種、地域、腎機能別等のサブグループ解析については、治療効果の一貫性を評価するための一部として実施しました。

※1：プリズバインド1本目投与完了から2本目の投与完了(2本目を投与しなかった場合は1本目の投与完了)4時間後までのいずれかの測定時点で各患者に認められた最大の中和効果について、中央検査機関で測定した血液凝固マーカーの値に基づいて評価した。

※2：基準値上限は2つの海外第I相試験のベースライン値の平均値+2×SD(標準偏差)とした。
健康成人に比べて患者間では値のばらつきが大きいため、計算式の指標として110%基準値上限を用いた。
なお、本試験では、100%基準値上限に基づく解析も行われた。

※3：非結合型総ダビガトラン血漿中濃度は、イダルシズマブおよび血漿蛋白のいずれにも結合していない濃度のこと。非結合型総ダビガトランはトロンピンに結合することが可能であるため、非結合型総ダビガトラン血漿中濃度はダビガトランの薬理活性を表すものと考えられる。

全集団における結果

患者背景

		緊急手術患者群 (n=202)	出血患者群 (n=301)	合計 (n=503)
年齢	中央値 [歳] (最小値, 最大値)	77 (21, 96)	79 (24, 96)	78 (21, 96)
性別	男性	102(50.5)	172(57.1)	274(54.5)
クレアチニンクリアランス ^{*1}	中央値 [mL/min] (最小値, 最大値)	56.0 (7.9, 198.7)	50.8 (6.1, 216.9)	52.6 (6.1, 216.9)
	30mL/min未満	38(18.8)	53(17.6)	91(18.1)
	30~50mL/min未満	41(20.3)	86(28.6)	127(25.2)
	50~80mL/min未満	68(33.7)	95(31.6)	163(32.4)
	80mL/min以上	50(24.8)	58(19.3)	108(21.5)
	不明	5(2.5)	9(3.0)	14(2.8)
ベースライン(投与前) dTT延長 ^{*2}		152(75.2)	244(81.1)	396(78.7)
ベースライン(投与前) ECT延長 ^{*2}		185(91.6)	276(91.7)	461(91.7)
人種または民族	白人	175(86.6)	239(79.4)	414(82.3)
	アジア人	8(4.0)	29(9.6)	37(7.4)
	ハワイ先住民、 太平洋諸国系	14(6.9)	16(5.3)	30(6.0)
	不明	5(2.5)	17(5.6)	22(4.4)
プラザキサの 投与理由	心房細動	190(94.1)	288(95.7)	478(95.0)
	整形外科術	3(1.5)	0(0.0)	3(0.6)
	静脈血栓塞栓症	4(2.0)	5(1.7)	9(1.8)
	その他	5(2.5)	8(2.7)	13(2.6)
プラザキサの 1日投与量 ^{*3}	110mg×2回	126(62.4)	185(61.5)	311(61.8)
	150mg×2回	57(28.2)	94(31.2)	151(30.0)
	その他	11(5.4)	3(1.0)	14(2.8)
プラザキサ 最終投与から プリズバインド 投与開始までの時間	中央値 [時間] (最小値, 最大値)	18.0 (2.6, 105.8)	14.6 (1.5, 90.4)	15.6 (1.5, 105.8)
主な合併症および 既往歴	高血圧	157(77.7)	237(78.7)	394(78.3)
	うっ血性心不全	65(32.2)	117(38.9)	182(36.2)
	糖尿病	57(28.2)	95(31.6)	152(30.2)
	冠動脈疾患	68(33.7)	110(36.5)	178(35.4)
	脳卒中の既往	36(17.8)	73(24.3)	109(21.7)
	一過性脳虚血発作の 既往	20(9.9)	27(9.0)	47(9.3)
	全身性塞栓症の既往	16(7.9)	20(6.6)	36(7.2)
	大出血の既往	10(5.0)	27(9.0)	37(7.4)
	活動性の癌	20(9.9)	23(7.6)	43(8.5)

※1: Cockcroft-Gault式による推算値

※2: 110%基準値上限を超えていた患者

※3: 75mg×2回の投与群は、承認外の用法および用量のため削除

例数(%)

5) Dubiel R. et al.: 社内資料: ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩で治療中の患者を対象とした国際共同第Ⅲ相症例集積試験(1321.3試験)総括報告書

8) Pollack CV Jr. et al.: N Engl J Med 2017; 377(5): 431-441.

■ 緊急手術患者群における手術および侵襲的処置の理由

緊急の手術または侵襲的処置の理由 ^{※1}	緊急手術患者群 ^{※2} (n=202)
腹部疾患または感染症	49
骨折または敗血症性関節炎	41
心臓血管関連	37
中枢神経系疾患	17
脾臓または肝臓疾患	14
呼吸器系疾患	14
腎臓または尿路疾患	11
敗血症	8
皮膚疾患	6

※1：5例以上を抜粋

※2：緊急手術患者群202名中5名が緊急手術または侵襲的処置が実施されなかった。

- 5) Dubiel R. et al.: 社内資料 ダビガトランエテキシラートメタンサルホン酸塩で治療中の患者を対象とした国際共同第Ⅲ相症例集積試験(1321.3試験)総括報告書
- 8) Pollack CV Jr. et al.: N Engl J Med 2017; 377(5): 431-441.

■ 出血患者群における出血の種類および部位

出血の種類・部位 [*]	出血患者群 (n=301)
消化管出血	137
頭蓋内出血	98
筋肉内出血	9
後腹膜出血	10
心膜内出血	7
関節内出血	5
その他	52
外傷	78

重複例あり

※：5例以上を抜粋

- 5) Dubiel R. et al.: 社内資料 ダビガトランエテキシラートメタンサルホン酸塩で治療中の患者を対象とした国際共同第Ⅲ相症例集積試験(1321.3試験)総括報告書
- 8) Pollack CV Jr. et al.: N Engl J Med 2017; 377(5): 431-441.

【プラザキサの電子添文(一部抜粋)】

1. 警告

本剤の投与により消化管出血等の出血による死亡例が認められている。本剤の使用にあたっては、出血の危険性を考慮し、本剤の投与の適否を慎重に判断すること。

本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されていないため、本剤投与中は、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。これらの徴候が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。

[2.3-2.5、7.2、8.1-8.4、8.8-8.10、8.12、9.1.1、9.1.2、13.1、13.2参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 透析患者を含む高度の腎障害(クレアチンクリアランス30mL/min未満)のある患者 [8.2、9.1.2、9.2.1、16.6.1参照]

2.3 出血症状のある患者、出血性素因のある患者及び止血障害のある患者 [出血を助長するおそれがある。] [1.、8.1、9.1.2参照]

2.4 臨床的に問題となる出血リスクのある器質的病変(6ヶ月以内の出血性脳卒中を含む)の患者 [1.、9.1.2参照]

2.5 脊椎・硬膜外カテーテルを留置している患者及び抜去後1時間以内の患者 [外傷性や頻回の穿刺や術後の硬膜外カテーテルの留置によって脊髄血腫や硬膜外血腫の危険性が増大する。] [1.、9.1.2参照]

2.6 イトラコナゾール(経口剤)を投与中の患者 [9.1.2、10.1参照]

4. 効能又は効果

非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制

6. 用法及び用量

通常、成人にはダビガトランエテキシラートとして1回150mg(75mgカプセルを2カプセル)を1日2回経口投与する。なお、必要に応じて、ダビガトランエテキシラートとして1回110mg(110mgカプセルを1カプセル)を1日2回投与へ減量すること。

■ 有効性の主要評価項目

● dTTまたはECTに基づくダビガトランの抗凝固作用に対する最大の中和効果：主要評価項目[※]

dTTおよびECTを用いて評価したプリズバインドによる最大の中和効果の中央値は、緊急手術患者群、出血患者群ともに100%でした。dTTに基づく最大の中和効果が100%であった患者の割合は、緊急手術患者群98.3%および出血患者群98.6%であり、ECTに基づく最大の中和効果が100%であった患者の割合は、それぞれ93.8%および95.5%でした。dTTおよびECTは緊急手術患者群、出血患者群ともにプリズバインド投与直後に110%基準値上限未満に低下しました。

※：プリズバインド投与患者503例のうち、中央検査機関で測定したdTTおよびECTのベースライン値がそれぞれの110%基準値上限を超えていた患者331例および445例を対象に解析。

中央検査機関で測定したdTTおよびECTに基づく最大の中和効果

		緊急手術患者群	出血患者群	合計
dTT	評価対象となった患者数	119(100.0)	212(100.0)	331(100.0)
	投与完了後4時間以内の最大の中和効果 [%]			
	中央値(95%信頼区間)	100(100, 100)	100(100, 100)	100(100, 100)
	最大の中和効果が100%、80%以上または50%以上であった患者の割合			
	100%	117(98.3)	209(98.6)	326(98.5)
	≥80%	118(99.2)	210(99.1)	328(99.1)
	≥50%	119(100.0)	212(100.0)	331(100.0)
ECT	評価対象となった患者数	176(100.0)	269(100.0)	445(100.0)
	投与完了後4時間以内の最大の中和効果 [%]			
	中央値(95%信頼区間)	100(100, 100)	100(100, 100)	100(100, 100)
	最大の中和効果が100%、80%以上または50%以上であった患者の割合			
	100%	165(93.8)	257(95.5)	422(94.8)
	≥80%	175(99.4)	267(99.3)	442(99.3)
	≥50%	175(99.4)	268(99.6)	443(99.6)

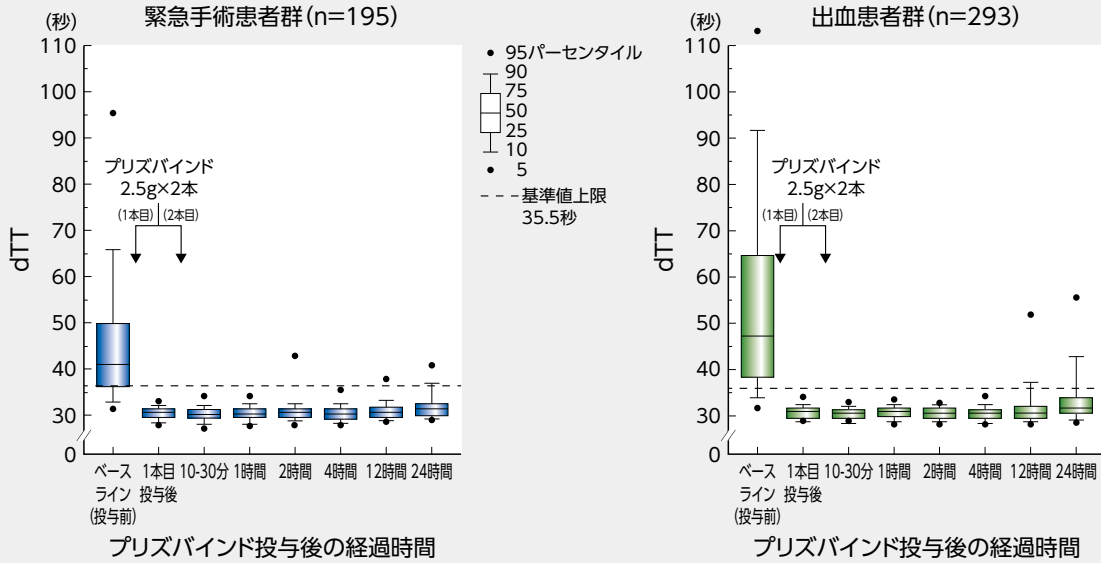
dTT：110%基準値上限=39.1秒、ECT：110%基準値上限=45.4秒

例数(%)

5) Dubiel R. et al.: 社内資料 ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩で治療中の患者を対象とした国際共同第Ⅲ相症例集積試験(1321.3試験)総括報告書

8) Pollack CV Jr. et al.: N Engl J Med 2017; 377(5): 431-441.

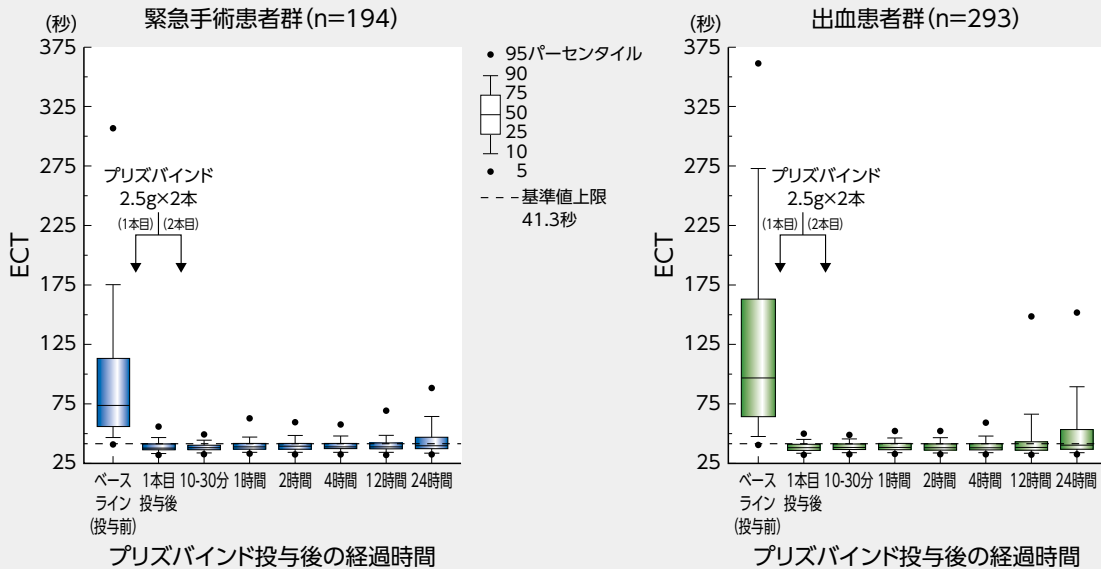
プリズバインド投与前後のdTTの時間推移：有効性の主要評価項目



主要評価項目は、dTTに基づいて評価したダビガトランの抗凝固作用に対する最大の中和効果である。プリズバインド1本目投与完了から2本目の投与完了4時間後までのいずれかの測定時点で各患者に認められた最大の中和効果について、中央検査機関で測定した血液凝固マーカーの値に基づいて評価した。プリズバインド投与前後のdTTの時間推移は治療上有益な情報であるため記載した。

- 5) Dubiel R. et al.: 社内資料 ダビガトランエテキシラートメタンシルホン酸塩で治療中の患者を対象とした国際共同第Ⅲ相症例集積試験(1321.3試験)総括報告書
- 8) Pollack CV Jr. et al.: N Engl J Med 2017; 377(5): 431-441.

プリズバインド投与前後のECTの時間推移：有効性の主要評価項目



主要評価項目は、ECTに基づいて評価したダビガトランの抗凝固作用に対する最大の中和効果である。プリズバインド1本目投与完了から2本目の投与完了4時間後までのいずれかの測定時点で各患者に認められた最大の中和効果について、中央検査機関で測定した血液凝固マーカーの値に基づいて評価した。プリズバインド投与前後のECTの時間推移は治療上有益な情報であるため記載した。

- 5) Dubiel R. et al.: 社内資料 ダビガトランエテキシラートメタンシルホン酸塩で治療中の患者を対象とした国際共同第Ⅲ相症例集積試験(1321.3試験)総括報告書
- 8) Pollack CV Jr. et al.: N Engl J Med 2017; 377(5): 431-441.

● aPTTおよびTTに基づくダビガトランの抗凝固作用に対する最大の中和効果：副次評価項目*

aPTTおよびTTを用いて評価したプリズバインドによる最大の中和効果の中央値は、緊急手術患者群および出血患者群とも100%でした。aPTTに基づく最大の中和効果が100%であった患者の割合は、緊急手術患者群91.8%および出血患者群96.1%であり、TTに基づく最大の中和効果が100%であった患者の割合は、それぞれ98.4%および98.9%でした。

※：プリズバインド投与患者503例のうち、中央検査機関で測定したaPTTおよびTTのペースライン値がそれぞれの110%基準値上限を超えていた患者327例および461例を対象に解析。

中央検査機関で測定したaPTTおよびTTに基づく最大の中和効果

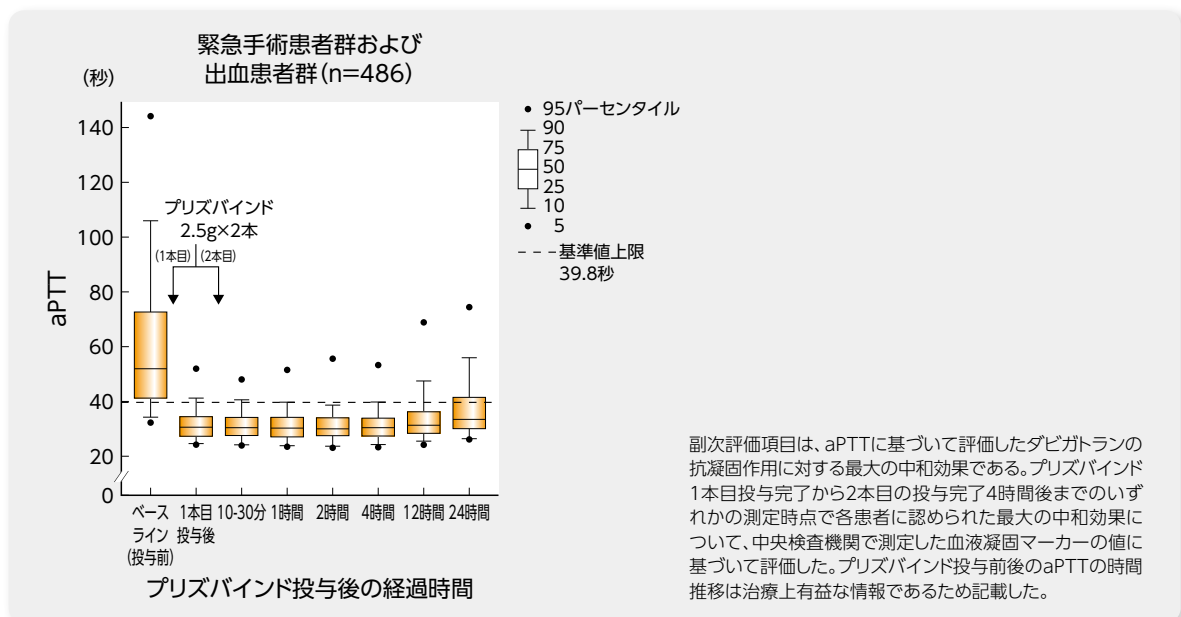
		緊急手術患者群	出血患者群	合計
aPTT	評価対象となった患者数	122(100.0)	205(100.0)	327(100.0)
	投与完了後4時間以内の最大の中和効果 [%]			
	中央値(95%信頼区間)	100(100, 100)	100(100, 100)	100(100, 100)
	最大の中和効果が100%、80%以上または50%以上であった患者の割合			
	100%	112(91.8)	197(96.1)	309(94.5)
	≥80%	119(97.5)	203(99.0)	322(98.5)
	≥50%	121(99.2)	204(99.5)	325(99.4)
TT	評価対象となった患者数	186(100.0)	275(100.0)	461(100.0)
	投与完了後4時間以内の最大の中和効果 [%]			
	中央値(95%信頼区間)	100(100, 100)	100(100, 100)	100(100, 100)
	最大の中和効果が100%、80%以上または50%以上であった患者の割合			
	100%	183(98.4)	272(98.9)	455(98.7)
	≥80%	185(99.5)	272(98.9)	457(99.1)
	≥50%	185(99.5)	274(99.6)	459(99.6)

aPTT：110%基準値上限=43.8秒、TT：110%基準値上限=15.6秒

例数(%)

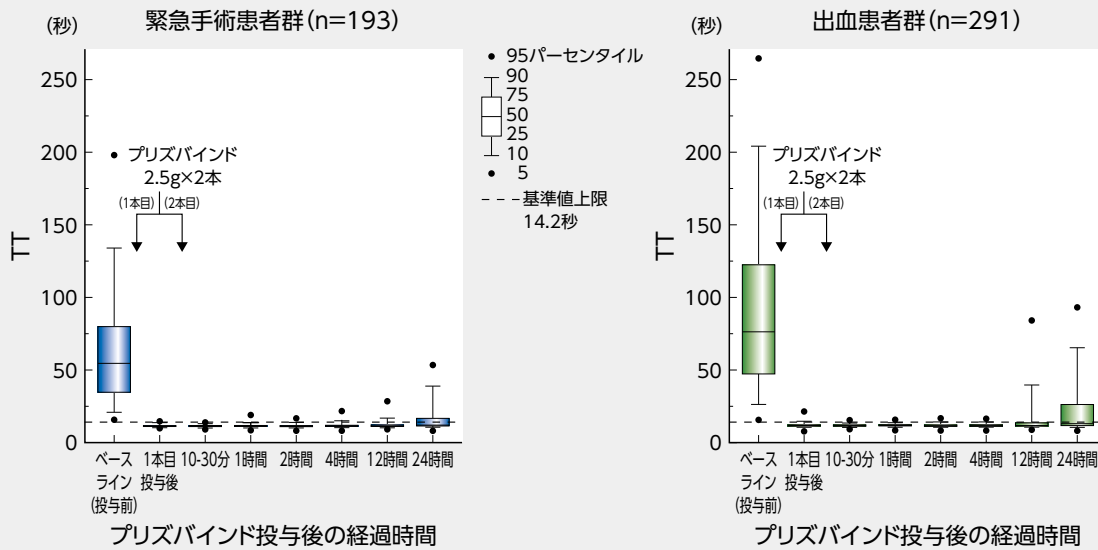
- 5) Dubiel R. et al.: 社内資料 ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩で治療中の患者を対象とした国際共同第Ⅲ相症例集積試験(1321.3試験)総括報告書
- 8) Pollack CV Jr. et al.: N Engl J Med 2017; 377(5): 431-441.

プリズバインド投与前後のaPTTの推移



- 5) Dubiel R. et al.: 社内資料 ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩で治療中の患者を対象とした国際共同第Ⅲ相症例集積試験(1321.3試験)総括報告書
- 8) Pollack CV Jr. et al.: N Engl J Med 2017; 377(5): 431-441.

プリズバインド投与前後のTTの推移



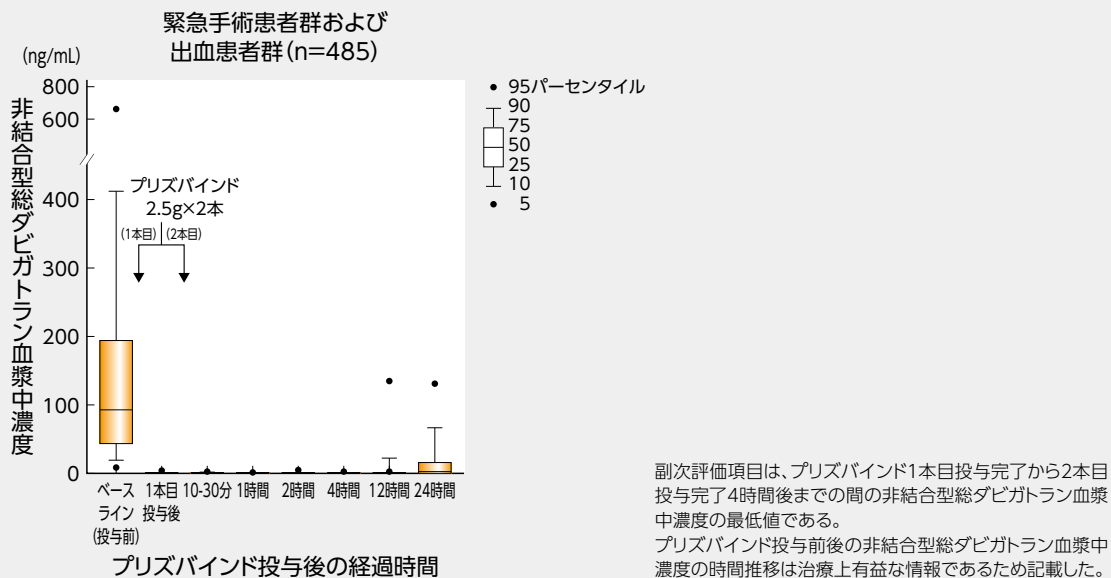
副次評価項目は、TTに基づいて評価したダビガトランの抗凝固作用に対する最大の中和効果である。プリズバインド1本目投与完了から2本目の投与完了4時間後までのいずれかの測定時点で各患者に認められた最大の中和効果について、中央検査機関で測定した血液凝固マーカーの値に基づいて評価した。プリズバインド投与前後のTTの時間推移は治療上有益な情報であるため記載した。

- 5) Dubiel R. et al.: 社内資料 ダビガトランエテキシラートメタンсульホン酸塩で治療中の患者を対象とした国際共同第Ⅲ相症例集積試験(1321.3試験)総括報告書
8) Pollack CV Jr. et al.: N Engl J Med 2017; 377(5): 431-441.

● 非結合型総ダビガトラン血漿中濃度：副次評価項目

プリズバインド投与完了後の非結合型総ダビガトラン血漿中濃度は、観察期間の24時間の間、患者の大部分で抗凝固活性がないあるいはほとんどないと考えられる濃度(20ng/mL未満)まで低下しました。薬物動態データを取得できた497例中114例(23%)の患者では投与後に再分布が認められましたが、そのうち67例は24時間の時点のみの濃度上昇でした。

プリズバインド投与前後の非結合型総ダビガトラン血漿中濃度の時間推移



- 5) Dubiel R. et al.: 社内資料 ダビガトランエテキシラートメタンсульホン酸塩で治療中の患者を対象とした国際共同第Ⅲ相症例集積試験(1321.3試験)総括報告書
8) Pollack CV Jr. et al.: N Engl J Med 2017; 377(5): 431-441.

● 出血患者群における止血確認に要した時間：副次評価項目

出血患者群301例のうち、頭蓋内出血患者98例を除く203例で止血までの時間が評価されました。24時間以内に止血が確認された患者は134例(67.7%)で、プリズバインド投与後の止血までの時間の中央値は2.5時間(95%信頼区間 2.2~3.9)でした。それ以外の69例では、2例で治療前に出血が止まり、67例で出血が確認できませんでした。

● 緊急手術患者群における止血機能：その他の評価項目

緊急手術患者群202例中197例が手術を受け、このうち184例(93.4%)がプリズバインド投与完了後の手術中に正常な止血が得られました。手術中に軽度の止血機能障害と判断された患者は10例(5.1%)、手術中に中等度の止血機能障害と判断された患者は3例(1.5%)であり、高度の止血機能障害は認められませんでした。

● 血液製剤の使用または輸血の実施：その他の評価項目

血液製剤を使用または輸血した患者は、緊急手術患者群79例(39.1%)、出血患者群201例(66.8%)でした。

輸血または血液製剤などによる対症療法

	緊急手術患者群 (n=202)	出血患者群 (n=301)	合計 (n=503)
対症療法使用患者数	79(39.1)	201(66.8)	280(55.7)
全血または血液成分使用患者	53(26.2)	185(61.5)	238(47.3)
全血	3(1.5)	9(3.0)	12(2.4)
新鮮凍結血漿	24(11.9)	58(19.3)	82(16.3)
クリオプレシピテート	4(2.0)	7(2.3)	11(2.2)
赤血球濃厚液	41(20.3)	165(54.8)	206(41.0)
血小板	9(4.5)	28(9.3)	37(7.4)
血漿製剤使用患者	8(4.0)	20(6.6)	28(5.6)
PCC(3因子含有)*	2(1.0)	3(1.0)	5(1.0)
PCC(4因子含有)	1(0.5)	10(3.3)	11(2.2)
rFVIIa	1(0.5)	3(1.0)	4(0.8)
aPCC	4(2.0)	5(1.7)	9(1.8)
血漿増量剤など使用患者	42(20.8)	69(22.9)	111(22.1)
血漿増量剤	24(11.9)	35(11.6)	59(11.7)
トラスネキサム酸	8(4.0)	35(11.6)	43(8.5)
アルブミン	19(9.4)	17(5.6)	36(7.2)
その他	2(1.0)	3(1.0)	5(1.0)

重複例あり

※：国内未承認

PCC：プロトロンビン複合体凝縮製剤、rFVIIa：遺伝子組換え活性化型第Ⅶ因子製剤、aPCC：活性化型プロトロンビン複合体凝縮製剤

5) Dubiel R. et al.: 社内資料「ダビガランエテキシラートメタンスルホン酸塩で治療中の患者を対象とした国際共同第Ⅲ相症例集積試験(1321.3試験)総括報告書

8) Pollack CV Jr. et al.: N Engl J Med 2017; 377(5): 431-441.

● プラザキサを含む抗凝固剤による抗凝固療法の再開：その他の評価項目

抗凝固療法を再開した患者の割合は、プリズバインド投与72時間以内では緊急手術患者群で135例(66.8%)、出血患者群で69例(22.9%)でした。

各薬剤の使用にあたっては、最新の電子添文をご参照ください。

■ 安全性

● 有害事象*

プリズバインド投与後5日間における重篤な有害事象の発現率は117例(23.3%)であり、緊急手術患者群51例(25.2%)、出血患者群66例(21.9%)でした。

重篤な有害事象は、せん妄(緊急手術患者群4例、出血患者群7例)、心停止(7例、1例)、敗血症(4例、3例)、敗血症性ショック(6例、1例)、肺炎(4例、0例)でした。

プリズバインド投与後5日間における死亡例は、緊急手術患者群16例、出血患者群19例でした。

※：投与中止に至った有害事象の例数および事象名、死亡例の事象名は文献に記載なし

プリズバインド投与後5日以内に発現した重篤な有害事象*

	緊急手術患者群 (n=202)	出血患者群 (n=301)	合計 (n=503)
重篤な有害事象の発現症例	51(25.2)	66(21.9)	117(23.3)
せん妄	4(2.0)	7(2.3)	11(2.2)
心停止	7(3.5)	1(0.3)	8(1.6)
敗血症	4(2.0)	3(1.0)	7(1.4)
敗血症性ショック	6(3.0)	1(0.3)	7(1.4)
心不全	2(1.0)	4(1.3)	6(1.2)
肺水腫	2(1.0)	4(1.3)	6(1.2)
呼吸器不全	3(1.5)	3(1.0)	6(1.2)
肺炎	4(2.0)	0(0.0)	4(0.8)
急性腎不全	2(1.0)	1(0.3)	3(0.6)
心原性ショック	2(1.0)	1(0.3)	3(0.6)
深部静脈血栓症	0(0.0)	3(1.0)	3(0.6)
頭蓋内出血	0(0.0)	3(1.0)	3(0.6)
多臓器不全症候群	2(1.0)	1(0.3)	3(0.6)
硬膜下血腫	0(0.0)	3(1.0)	3(0.6)
腹膜炎	2(1.0)	0(0.0)	2(0.4)
虚血性脳卒中	2(1.0)	0(0.0)	2(0.4)
ショック	2(1.0)	0(0.0)	2(0.4)

※：いずれかのグループにおいて発現率が1%以上であった重篤な有害事象 例数(%)

5) Dubiel R. et al.: 社内資料 ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩で治療中の患者を対象とした国際共同第Ⅲ相症例集積試験(1321.3試験)総括報告書

8) Pollack CV Jr. et al.: N Engl J Med 2017; 377(5): 431-441.

- **血栓性イベント**

血栓性イベントは、90日間で503例中34例に認められました。このうち12例はプリズバインド投与後5日以内に報告されました。残りの血栓性イベントはプリズバインド投与6日後から90日後までに認められました。

- **抗薬物抗体**

プリズバインド投与前、投与30日後、投与90日後のいずれかの時点で抗イダルシズマブ抗体が検出された患者の割合は5.6% (28/501例) でした。

参考資料 日本人患者における結果

- ◆承認審査では、日本人患者におけるプリズバインドの中和効果は、プリズバインドを日本人患者に投与したときの個々の患者データ(4例)から評価されました。
- ◆日本人患者データは4例という限られた症例データですが、適正使用情報提供のため掲載しました。
- ◆紹介した症例は臨床症例の一部を紹介したもので、すべての症例が同様な結果を示すわけではありません。

国内承認申請時のデータに含まれた患者243例のうち、日本人患者は4例であり、4例とも出血患者群でした。

患者背景

	症例1	症例2	症例3	症例4
患者群	出血患者群	出血患者群	出血患者群	出血患者群
出血の種類・部位	下部消化管出血	くも膜下出血	硬膜下血腫	下部尿路出血
年齢/性別/体重/身長	72歳/男性/ 63kg/164cm	82歳/女性/ 55kg/154cm	87歳/女性/ 44kg/140cm	79歳/男性/ 80kg/162cm
血清クレアチニン [mg/dL]	0.95	0.50	0.89	2.01
クレアチンクリアランス [mL/min]*	62.7	75.4	31.1	33.8
ベースライン(投与前) dTT値 [秒]	37.7	34.6	43.7	47.5
ベースライン(投与前) ECT値 [秒]	55.8	41.0	73.3	89.2
プラザキサの1日用量	110mg×2回	110mg×2回	110mg×1回	110mg×2回
プラザキサの投与理由	心房粗動	心房細動	心房細動	心房細動
プラザキサの最終投与から プリズバインド投与開始までの時間	11.7時間	21.1時間	21.6時間	29.7時間
合併症および既往歴	高血圧	高血圧、糖尿病、 脳卒中および全 身性塞栓症の既 往	高血圧、 脳卒中の既往	糖尿病、冠動脈 疾患、脳卒中お よび全身性塞栓 症の既往

* : Cockcroft-Gault式による推算値

- 5) Dubiel R. et al.: 社内資料 ダビガトランエテキシラートメタンサルホン酸塩で治療中の患者を対象とした国際共同第Ⅲ相症例集積試験(1321.3試験)総括報告書
- 8) Pollack CV Jr. et al.: N Engl J Med 2017; 377(5) : 431-441.

【プラザキサの電子添文(一部抜粋)】

4. 効能又は効果

非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制

6. 用法及び用量

通常、成人にはダビガトランエテキシラートとして1回150mg(75mgカプセルを2カプセル)を1日2回経口投与する。なお、必要に応じて、ダビガトランエテキシラートとして1回110mg(110mgカプセルを1カプセル)を1日2回投与へ減量すること。

■ 有効性

● dTTまたはECTに基づくダビガトランの抗凝固作用に対する最大の中和効果：主要評価項目^{※1}

dTTおよびECTを用いて評価したプリズバインドによる最大の中和効果は、dTT評価対象の症例3、4の2例およびECT評価対象の症例1、3、4の3例の日本人患者において100%であり、完全な中和^{※2}が認められました。日本人患者4例におけるプリズバインド投与完了直後のdTTおよびECTは、110%基準値上限未満でした。

※1：中央検査機関で測定したdTTおよびECTのベースライン(投与前)値がそれぞれの110%基準値上限を超えていた患者2例および3例を対象に解析。

※2：下記計算式に基づく値が100%を超えた場合、完全な中和と定義。

$$\left[\frac{\text{投与前の血液凝固検査値} - \text{投与後の血液凝固検査値の最低値}}{\text{投与前の血液凝固検査値} - 110\% \text{基準値上限}} \right] \times 100\%$$

日本人患者における最大の中和効果(中央検査機関で測定したdTTおよびECTを用いた評価) (n=4)

血液凝固マーカー	患者	投与前 [秒] (ベースライン)	投与後の最低値 [秒] (測定時点)	最大の中和効果 (110%基準値上限に基づく)
dTT	症例1	37.7	31.1 (投与完了2時間後)	NA
	症例2	34.6	32.4 (投与完了10~30分後、4時間後)	NA
	症例3	43.7	31.5 (投与完了1時間後)	100%
	症例4	47.5	30.1 (投与完了10~30分後)	100%
ECT	症例1	55.8	36.7 (投与完了2時間後)	100%
	症例2	41.0	34.2 (投与完了4時間後)	NA
	症例3	73.3	35.3 (2本目の投与直前)	100%
	症例4	89.2	34.6 (投与完了1時間後)	100%

dTT：110%基準値上限=39.1秒、ECT：110%基準値上限=45.4秒

NA：投与前の値が110%基準値上限以下の症例は有効性評価対象除外例として、算出せず。

5) Dubiel R. et al.: 社内資料「ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩で治療中の患者を対象とした国際共同第Ⅲ相症例集積試験(1321.3試験)総括報告書」

8) Pollack CV Jr. et al.: N Engl J Med 2017; 377(5): 431-441.

日本人患者におけるdTTの時間推移 (n=4)

患者	プリズバインド投与後の経過時間 [時間]							
	投与前 (ベースライン)	-1 ^{※1}	0 ^{※2}	1	2	4	12	24
症例1 [秒]	37.7	31.5	31.5	31.6	31.1	31.9	32.1	31.2
症例2 [秒]	34.6	32.8	32.4	32.5	32.5	32.4	32.2	32.1
症例3 [秒]	43.7	31.7	31.6	31.5	31.9	31.6	NOS	32.4
症例4 [秒]	47.5	31.2	30.1	30.8	31.1	31.6	30.5	30.6

110%基準値上限=39.1秒

NOS：サンプルなし

※1：2本目の投与直前

※2：投与完了10~30分後

主要評価項目は、dTTに基づいて評価したダビガトランの抗凝固作用に対する最大の中和効果である。プリズバインド1本目投与完了から2本目の投与完了4時間後までのいずれかの測定時点で各患者に認められた最大の中和効果について、中央検査機関で測定した血液凝固マーカーの値に基づいて評価した。プリズバインド投与前後のdTTの時間推移は治療上有益な情報であるため記載した。

5) Dubiel R. et al.: 社内資料「ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩で治療中の患者を対象とした国際共同第Ⅲ相症例集積試験(1321.3試験)総括報告書」

8) Pollack CV Jr. et al.: N Engl J Med 2017; 377(5): 431-441.

臨床成績

日本人患者におけるECTの時間推移

(n=4)

患者	プリズバインド投与後の経過時間 [時間]							
	投与前 (ベースライン)	-1 ^{*1}	0 ^{*2}	1	2	4	12	24
症例1 [秒]	55.8	37.3	37.6	37.4	36.7	40.3	35.8	39.0
症例2 [秒]	41.0	34.7	36.0	35.0	36.3	34.2	34.6	34.8
症例3 [秒]	73.3	35.3	36.5	42.9	36.5	35.9	NOS	41.0
症例4 [秒]	89.2	35.9	35.3	34.6	35.5	36.0	34.0	33.7

110%基準値上限=45.4秒

NOS: サンプルなし

※1: 2本目の投与直前

※2: 投与完了10~30分後

主要評価項目は、ECTに基づいて評価したダビガトランの抗凝固作用に対する最大の中和効果である。プリズバインド1本目投与完了から2本目の投与完了4時間後までのいずれかの測定時点で各患者に認められた最大の中和効果について、中央検査機関で測定した血液凝固マーカーの値に基づいて評価した。プリズバインド投与前後のECTの時間推移は治療上有益な情報であるため記載した。

- 5) Dubiel R. et al.: 社内資料 ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩で治療中の患者を対象とした国際共同第Ⅲ相症例集積試験(1321.3試験)総括報告書
8) Pollack CV Jr. et al.: N Engl J Med 2017; 377(5): 431-441.

● aPTTおよびTTに基づくダビガトランの抗凝固作用に対する最大の中和効果: 副次評価項目^{*1}

aPTTおよびTTを用いて評価したプリズバインドによる最大の中和効果は、aPTT評価対象の症例1、3、4の3例およびTT評価対象の症例1~4の4例の日本人患者において100%であり、完全な中和^{*2}が認められました。

※1: 中央検査機関で測定したaPTTおよびTTのベースライン値がそれぞれの110%基準値上限を超えていた患者3例および4例を対象に解析。

※2: 下記計算式に基づく値が100%を超えた場合、完全な中和と定義。

$$[(\text{投与前の血液凝固検査値} - \text{投与後の血液凝固検査値の最低値}) / (\text{投与前の血液凝固検査値} - 110\% \text{基準値上限})] \times 100\%$$

日本人患者における最大の中和効果(中央検査機関で測定したaPTTおよびTTを用いた評価)

(n=4)

血液凝固マーカー	患者	投与前 [秒] (ベースライン)	投与後の最低値 [秒] (測定時点)	最大の中和効果 (110%基準値上限に基づく)
aPTT	症例1	46.5	33.0 (投与完了2時間後)	100%
	症例2	33.4	29.0 (投与完了4時間後)	NA
	症例3	49.6	29.2 (2本目の投与直前)	100%
	症例4	54.0	26.6 (投与完了4時間後)	100%
TT	症例1	30.1	10.8 (投与完了2時間後)	100%
	症例2	22.0	10.8 (投与完了4時間後)	100%
	症例3	60.5	11.4 (投与完了10~30分後、4時間後)	100%
	症例4	55.5	9.6 (投与完了10~30分後、1時間後)	100%

aPTT: 110%基準値上限=43.8秒、TT: 110%基準値上限=15.6秒

NA: 投与前の値が110%基準値上限以下の症例は有効性評価対象除外例として、算出せず。

- 5) Dubiel R. et al.: 社内資料 ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩で治療中の患者を対象とした国際共同第Ⅲ相症例集積試験(1321.3試験)総括報告書
8) Pollack CV Jr. et al.: N Engl J Med 2017; 377(5): 431-441.

● 非結合型総ダビガトラン血漿中濃度：副次評価項目

日本人患者4例において、非結合型総ダビガトラン血漿中濃度はプリズバインド1本目投与完了後に定量下限(1ng/mL)未満まで低下し、投与完了24時間後まで持続しました。

日本人患者における非結合型総ダビガトラン血漿中濃度の時間推移

(n=4)

患者	プリズバインド投与後の経過時間 [時間]							
	投与前 (ベースライン)	-1 ^{※1}	0 ^{※2}	1	2	4	12	24
症例1 [ng/mL]	33.1	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
症例2 [ng/mL]	15.1	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
症例3 [ng/mL]	65.4	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	NOS	1.0
症例4 [ng/mL]	43.5	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0

NOS：サンプルなし

※1：2本目の投与直前

※2：投与完了10～30分後

副次評価項目は、プリズバインド1本目投与完了から2本目投与完了4時間後までの間の非結合型総ダビガトラン血漿中濃度の最低値である。プリズバインド投与前後の非結合型総ダビガトラン血漿中濃度の時間推移は治療上有益な情報であるため記載した。

5) Dubiel R. et al.: 社内資料「ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩で治療中の患者を対象とした国際共同第Ⅲ相症例集積試験(1321.3試験)総括報告書」

8) Pollack CV Jr. et al.: N Engl J Med 2017; 377(5): 431-441.

● 出血患者群における止血確認に要した時間：副次評価項目

くも膜下出血を発現した患者1例[※]を除く3例における止血確認に要した時間は2.0～24.8時間でした。

※：止血の評価不能のため、72時間で評価を打ち切った。

出血患者群における止血確認に要した時間

患者	出血の種類・部位	止血確認に要した時間
症例1	下部消化管出血	2.0時間
症例2	くも膜下出血	止血評価不能
症例3	硬膜下血腫	24.8時間
症例4	下部尿路出血	22.3時間

副次評価項目は、出血患者群におけるプリズバインド1本目の投与開始から2本目の投与完了24時間後までの間で、止血確認に要した時間である。24時間を超えるデータは、治療上有益な情報であるため記載した。

5) Dubiel R. et al.: 社内資料「ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩で治療中の患者を対象とした国際共同第Ⅲ相症例集積試験(1321.3試験)総括報告書」

8) Pollack CV Jr. et al.: N Engl J Med 2017; 377(5): 431-441.

● 入院日数およびICU滞在日数：その他の評価項目

入院日数は5～37日、ICU滞在日数は0～15日でした。

● 血液製剤の使用または輸血の実施：その他の評価項目

プリズバインド投与前に血液製剤を使用または輸血した患者は認められず、投与後に使用した患者は4例中2例でした。

● プラザキサを含む抗凝固剤による抗凝固療法の再開：その他の評価項目

抗血栓療法を再開した患者は4例中3例でした。このうち、プラザキサによる抗凝固療法を再開した患者は1例であり、プリズバインド投与24日後(起点はプリズバインド投与日)からプラザキサが投与されていました。プラザキサによる抗凝固療法再開前にヘパリンブリッジは実施されていませんでした。

■ 安全性

日本人患者4例に副作用は認められませんでした。プリズバインド投与と因果関係があると判定された出血・血栓性イベントの発現例および死亡例の報告はありませんでした。

日本人患者はいずれもプリズバインド投与前および投与後のすべての測定時で抗体陰性でした。

1. 血中濃度⁹⁾

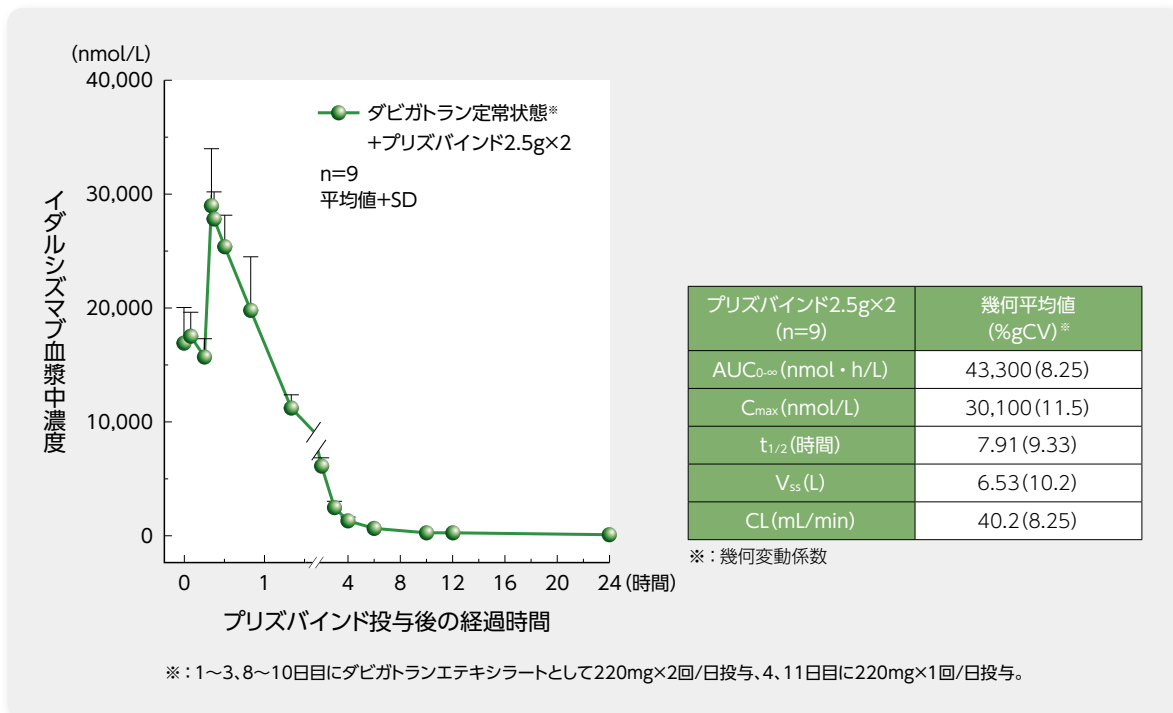
■ 単回投与

日本人健康成人男性9例に、ダビガトラン定常状態^{*}においてプリズバインド(イダルシズマブとして5g)を15分間隔で2回に分けて5分間急速静脈内投与したところ、イダルシズマブ血漿中濃度は約4時間でC_{max}の5%未満に低下しました。

^{*}: ダビガトランエテキシラートとして220mg×2回/日を3日間投与後、4日目に220mg×1回/日を投与し、3日間の休薬を経て220mg×2回/日を3日間(8~10日目)、11日目に220mg×1回/日を投与。

ダビガトランエテキシラートとして220mg×2回/日ならびに220mg×1回/日投与は、国内未承認です。

ダビガトラン定常状態におけるプリズバインド投与後のイダルシズマブ血漿中濃度の時間推移および薬物動態パラメータ



9) Imazu S. et al.: 社内資料 日本人健康被験者での安全性及び臨床薬理試験(1321.5試験) [承認時評価資料]

【プリズバインドの電子添文(一部抜粋)】

4. 効能又は効果

- 以下の状況におけるダビガトランの抗凝固作用の中和
- 生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時
 - 重大な出血が予想される緊急を要する手術又は処置の施行時

6. 用法及び用量

通常、成人にはイダルシズマブ(遺伝子組換え)として1回5g(1バイアル2.5g/50mLを2バイアル)を点滴静注又は急速静注する。ただし、点滴静注の場合は1バイアルにつき5~10分かけて投与すること。

【プラザキサの電子添文(一部抜粋)】

4. 効能又は効果

非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制

6. 用法及び用量

通常、成人にはダビガトランエテキシラートとして1回150mg(75mgカプセルを2カプセル)を1日2回経口投与する。なお、必要に応じて、ダビガトランエテキシラートとして1回110mg(110mgカプセルを1カプセル)を1日2回投与へ減量すること。

2. 代謝・排泄⁹⁾

日本人健康成人男性9例に、ダビガトラン定常状態^{*1)}においてプリズバインド(イダルシズマブとして5g)を15分間隔で2回に分けて5分間急速静脈内投与したところ、投与後4時間までに49.2%^{*2)}(幾何変動係数18.1%)が尿中に排泄され、4~24時間に排泄されたものは0.1%以下でした。

※1: ダビガトランエテキシラートとして220mg×2回/日を3日間投与後、4日目に220mg×1回/日を投与し、3日間の休薬を経て220mg×2回/日を3日間(8~10日目)、11日目に220mg×1回/日を投与。

※2: 幾何平均値

ダビガトランエテキシラートとして220mg×2回/日ならびに220mg×1回/日投与は、国内未承認です。

【プリズバインドの電子添文(一部抜粋)】

4. 効能又は効果

以下の状況におけるダビガトランの抗凝固作用の中和

- 生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時
- 重大な出血が予想される緊急を要する手術又は処置の施行時

6. 用法及び用量

通常、成人にはイダルシズマブ(遺伝子組換え)として1回5g(1バイアル2.5g/50mLを2バイアル)を点滴静注又は急速静注する。ただし、点滴静注の場合は1バイアルにつき5~10分かけて投与すること。

【プラザキサの電子添文(一部抜粋)】

1. 警告

本剤の投与により消化管出血等の出血による死亡例が認められている。本剤の使用にあたっては、出血の危険性を考慮し、本剤の投与の適否を慎重に判断すること。

本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されていないため、本剤投与中は、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。これらの徴候が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。

[2.3-2.5、7.2、8.1-8.4、8.8-8.10、8.12、9.1.1、9.1.2、13.1、13.2参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 透析患者を含む高度の腎障害(クレアチニンクリアランス30mL/min未満)のある患者 [8.2、9.1.2、9.2.1、16.6.1参照]
- 2.3 出血症状のある患者、出血性素因のある患者及び止血障害のある患者 [出血を助長するおそれがある。][1.、8.1、9.1.2参照]
- 2.4 臨床的に問題となる出血リスクのある器質的病変(6ヶ月以内の出血性脳卒中を含む)の患者 [1.、9.1.2参照]
- 2.5 脊椎・硬膜外カテーテルを留置している患者及び抜去後1時間以内の患者 [外傷性や頻回の穿刺や術後の硬膜外カテーテルの留置によって脊髄血腫や硬膜外血腫の危険性が増大する。][1.、9.1.2参照]
- 2.6 イトラコナゾール(経口剤)を投与中の患者 [9.1.2、10.1参照]

4. 効能又は効果

非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制

6. 用法及び用量

通常、成人にはダビガトランエテキシラートとして1回150mg(75mgカプセルを2カプセル)を1日2回経口投与する。なお、必要に応じて、ダビガトランエテキシラートとして1回110mg(110mgカプセルを1カプセル)を1日2回投与へ減量すること。

8. 重要な基本的注意

8.2 本剤は主に腎臓を介して排泄されるため、腎障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがある。本剤を投与する前に、必ず腎機能を確認すること。また、本剤投与中は適宜、腎機能検査を行い、腎機能の悪化が認められた場合には、投与の中止や減量を考慮すること。[1.、2.2、7.1、9.1.2、9.2.1、9.8、16.6.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 透析患者を含む高度の腎障害(クレアチニンクリアランス30mL/min未満)のある患者

本剤を投与しないこと。ダビガトランの血中濃度が上昇するおそれがある。[2.2、8.2、16.6.1参照]

3. 腎機能障害患者への投与

■ 外国人データ^{10,11)}

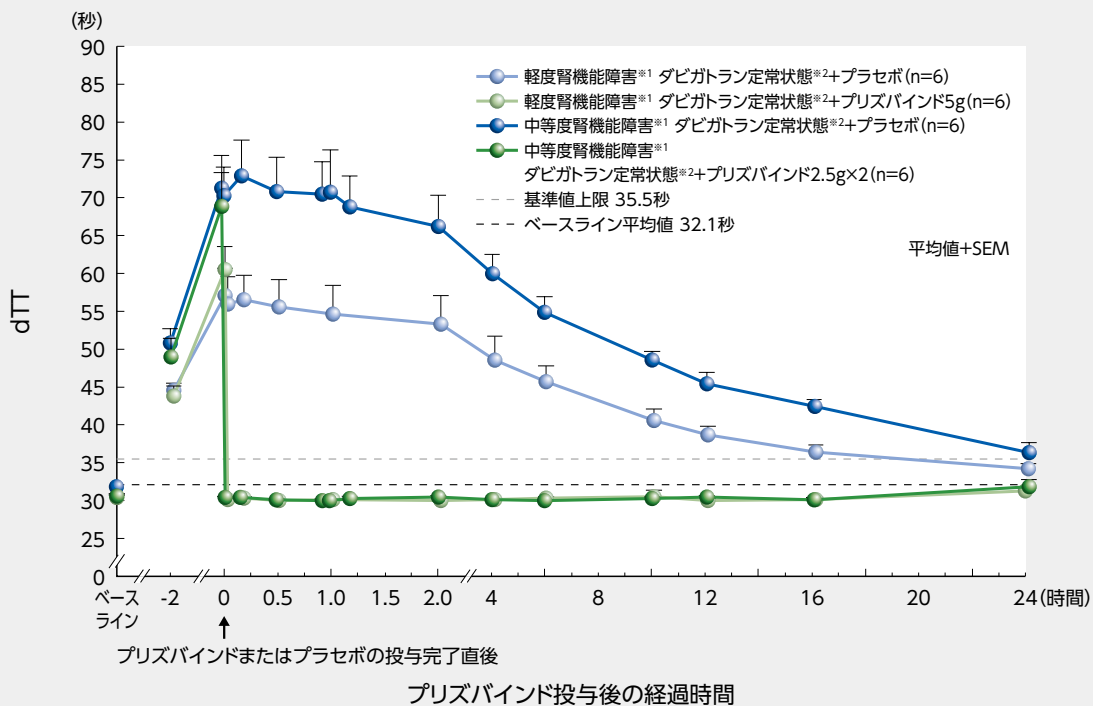
軽度腎機能障害を有する成人12例(クレアチニンクリアランス60mL/min以上90mL/min未満)、および中等度腎機能障害を有する成人6例(クレアチニンクリアランス30mL/min以上60mL/min未満)に、ダビガトラン定常状態^{*}においてそれぞれプリズバインド(イダルシズマブとして1gまたは5g)を5分間急速静脈内投与、および2.5gを1時間間隔で2回(計5g)、5分間急速静脈内投与したところ、軽度腎機能障害を有する成人と中等度腎機能障害を有する成人におけるdTTの推移は以下のとおりでした。

以下、プリズバインド(イダルシズマブとして5g、2.5g×2)またはプラセボを静脈内投与した被験者のデータのみを記載しています。なお、イダルシズマブとして1g投与は国内未承認のためデータを記載していません。

※：ダビガトランエテキシラートとして150mg×2回/日を3日間投与後、4日目に150mg×1回/日を投与。

ダビガトランエテキシラートとして150mg×1回/日投与は国内未承認です。

腎機能障害を有する成人におけるdTTの時間推移



※1：腎機能障害

軽度：クレアチニンクリアランス60~90mL/min未満

中等度：クレアチニンクリアランス30~60mL/min未満

クレアチニンクリアランスは、Cockcroft-Gault式による推算値

※2：1~3日目にダビガトランエテキシラートとして150mg×2回/日投与、4日目に150mg×1回/日投与。

11) Glund S. et al.: Clin Pharmacokinet 2017; 56(1): 41-54.
本試験は、ベリンガーインゲルハイム社の支援により実施しました。

■ 日本人および外国人の併合データ²⁾

プラザキサによる治療中で緊急手術/侵襲的処置を要する患者、もしくは生命を脅かす出血/止血困難な出血を発現している患者に、プリズバインド(イダルシズマブとして2.5g)を15分以内の間隔で2回(計5g)、急速静脈内投与しました。データが得られた411例の結果より、腎機能が正常な患者(クレアチニンクリアランス80mL/min以上、 C_{max} : 89例、 AUC_{0-24} : 76例)に比べて、軽度腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス50mL/min以上80mL/min未満)、中等度腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス30mL/min以上50mL/min未満)、高度腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス30mL/min未満)の C_{max} および AUC_{0-24} は、それぞれ20%、29%、33%(136例、109例、77例)、および38%、90%、146%(116例、96例、59例)上昇しました。

高度腎機能障害(クレアチニンクリアランス30mL/min未満)患者に対するプラザキサ投与は、禁忌です。

4. 肝機能障害患者への投与(外国人データ)⁵⁾

390例の患者から得られた結果より、肝機能が正常な患者(C_{max} : 322例、 AUC_{0-24} : 272例)に比べて、軽度肝機能障害患者(ASTあるいはALTの上昇が基準値上限の2倍未満)、中等度肝機能障害患者(ASTあるいはALTの上昇が基準値上限の2倍以上3倍未満)、高度肝機能障害患者(ASTあるいはALTの上昇が基準値上限の3倍以上)の C_{max} および AUC_{0-24} の変化は、それぞれ+1%、+4%、-2%(40例、4例、24例)、および-3%、+36%、+17%(34例、3例、21例)でした。

【プリズバインドの電子添文(一部抜粋)】

4. 効能又は効果

以下の状況におけるダビガトランの抗凝固作用の中和

- 生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時
- 重大な出血が予想される緊急を要する手術又は処置の施行時

6. 用法及び用量

通常、成人にはイダルシズマブ(遺伝子組換え)として1回5g(1バイアル2.5g/50mLを2バイアル)を点滴静注又は急速静注する。ただし、点滴静注の場合は1バイアルにつき5～10分かけて投与すること。

【プラザキサの電子添文(一部抜粋)】

1. 警告

本剤の投与により消化管出血等の出血による死亡例が認められている。本剤の使用にあたっては、出血の危険性を考慮し、本剤の投与の適否を慎重に判断すること。

本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されていないため、本剤投与中は、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。これらの徴候が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。

[2.3-2.5、7.2、8.1-8.4、8.8-8.10、8.12、9.1.1、9.1.2、13.1、13.2参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 透析患者を含む高度の腎障害(クレアチニンクリアランス30mL/min未満)のある患者 [8.2、9.1.2、9.2.1、16.6.1参照]
- 2.3 出血症状のある患者、出血性素因のある患者及び止血障害のある患者 [出血を助長するおそれがある。] [1.、8.1、9.1.2参照]
- 2.4 臨床的に問題となる出血リスクのある器質的病変(6ヶ月以内の出血性脳卒中を含む)の患者 [1.、9.1.2参照]
- 2.5 脊椎・硬膜外カテーテルを留置している患者及び抜去後1時間以内の患者 [外傷性や頻回の穿刺や術後の硬膜外カテーテルの留置によって脊髄血腫や硬膜外血腫の危険性が増大する。] [1.、9.1.2参照]
- 2.6 イトラコナゾール(経口剤)を投与中の患者 [9.1.2、10.1参照]

4. 効能又は効果

非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制

6. 用法及び用量

通常、成人にはダビガトランエテキシラートとして1回150mg(75mgカプセルを2カプセル)を1日2回経口投与する。なお、必要に応じて、ダビガトランエテキシラートとして1回110mg(110mgカプセルを1カプセル)を1日2回投与へ減量すること。

8. 重要な基本的注意

- 8.2 本剤は主に腎臓を介して排泄されるため、腎障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがある。本剤を投与する前に、必ず腎機能を確認すること。また、本剤投与中は適宜、腎機能検査を行い、腎機能の悪化が認められた場合には、投与の中止や減量を考慮すること。[1.、2.2、7.1、9.1.2、9.2.1、9.8、16.6.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 透析患者を含む高度の腎障害(クレアチニンクリアランス30mL/min未満)のある患者

本剤を投与しないこと。ダビガトランの血中濃度が上昇するおそれがある。[2.2、8.2、16.6.1参照]

5. 年齢および性別

■ 日本人および外国人の併合データ¹²⁾

国内外の第I相3試験のデータを用いた母集団薬物動態解析の結果より、イダルシズマブの薬物動態は、年齢および性別に影響を受けないことが示されました。

■ 外国人データ^{10,11)}

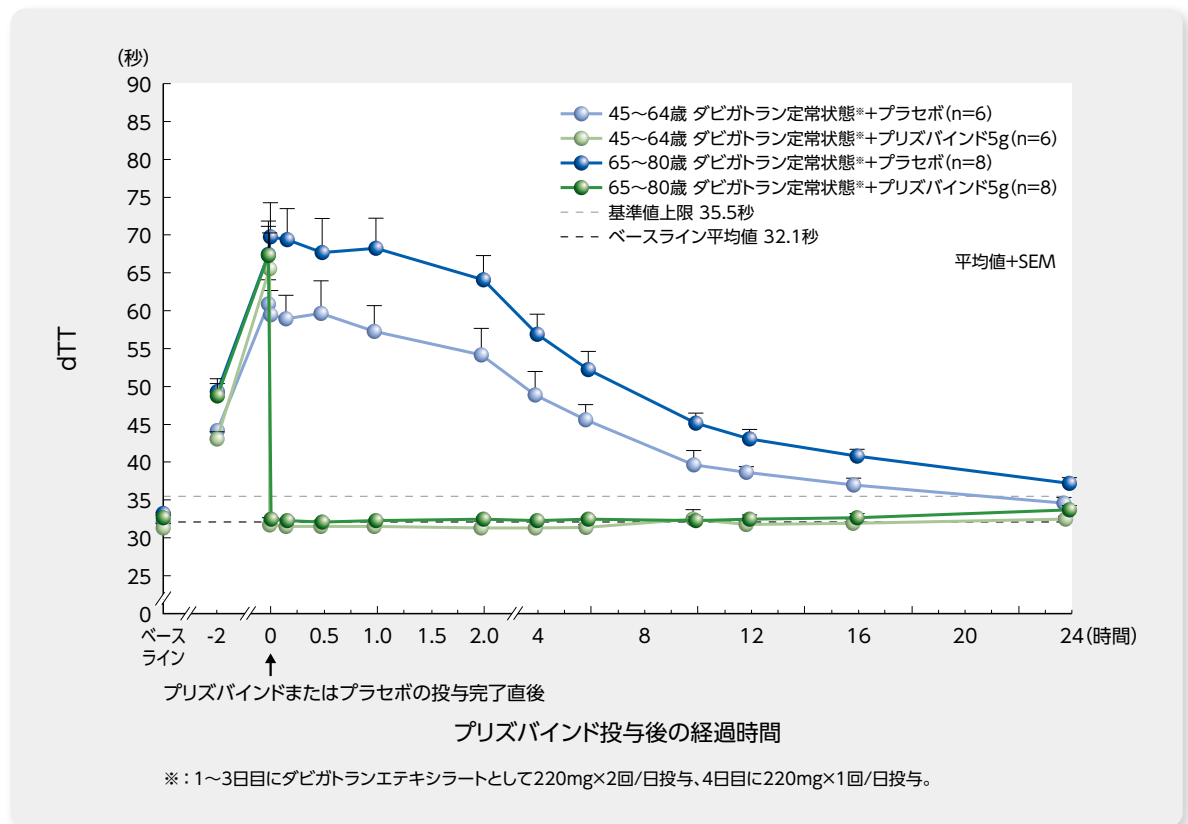
健康成人12例(45~64歳)、および高齢者16例(65~80歳)に、ダビガトラン定常状態^{*}においてそれぞれプリズバインド(イダルシズマブとして2.5gまたは5g)を5分間急速静脈内投与、および1gまたは5gを5分間急速静脈内投与したところ、健康成人と高齢者におけるdTTの推移は以下のとおりでした。

以下、プリズバインド(イダルシズマブとして5g)またはプラセボを投与した被験者のデータのみを記載しています。なお、イダルシズマブとして1g、2.5g投与は国内未承認のためデータを記載していません。

※：ダビガトランエテキシラートとして220mg×2回/日を3日間投与後、4日目に220mg×1回/日を投与。

ダビガトランエテキシラートとして220mg×2回/日ならびに220mg×1回/日投与は、国内未承認です。

健康成人および高齢者におけるdTTの時間推移



11) Glund S. et al.: Clin Pharmacokinet 2017; 56(1): 41-54. 本試験は、ベーリンガーインゲルハイム社の支援により実施しました。

6. 薬物相互作用

プリズバインドと他の薬剤との相互作用の臨床試験は実施されていません。非臨床試験で、血漿増量剤、凝固因子濃縮製剤、プラザキサ以外の市販抗凝固剤との薬理的相互作用は認められていません^{13~15)}。

【プリズバインドの電子添文(一部抜粋)】

4. 効能又は効果

以下の状況におけるダビガトランの抗凝固作用の中和

- 生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時
- 重大な出血が予想される緊急を要する手術又は処置の施行時

6. 用法及び用量

通常、成人にはイダルシズマブ(遺伝子組換え)として1回5g(1バイアル2.5g/50mLを2バイアル)を点滴静注又は急速静注する。ただし、点滴静注の場合は1バイアルにつき5~10分かけて投与すること。

【プラザキサの電子添文(一部抜粋)】

4. 効能又は効果

非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制

6. 用法及び用量

通常、成人にはダビガトランエテキシラートとして1回150mg(75mgカプセルを2カプセル)を1日2回経口投与する。なお、必要に応じて、ダビガトランエテキシラートとして1回110mg(110mgカプセルを1カプセル)を1日2回投与へ減量すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.8 高齢者

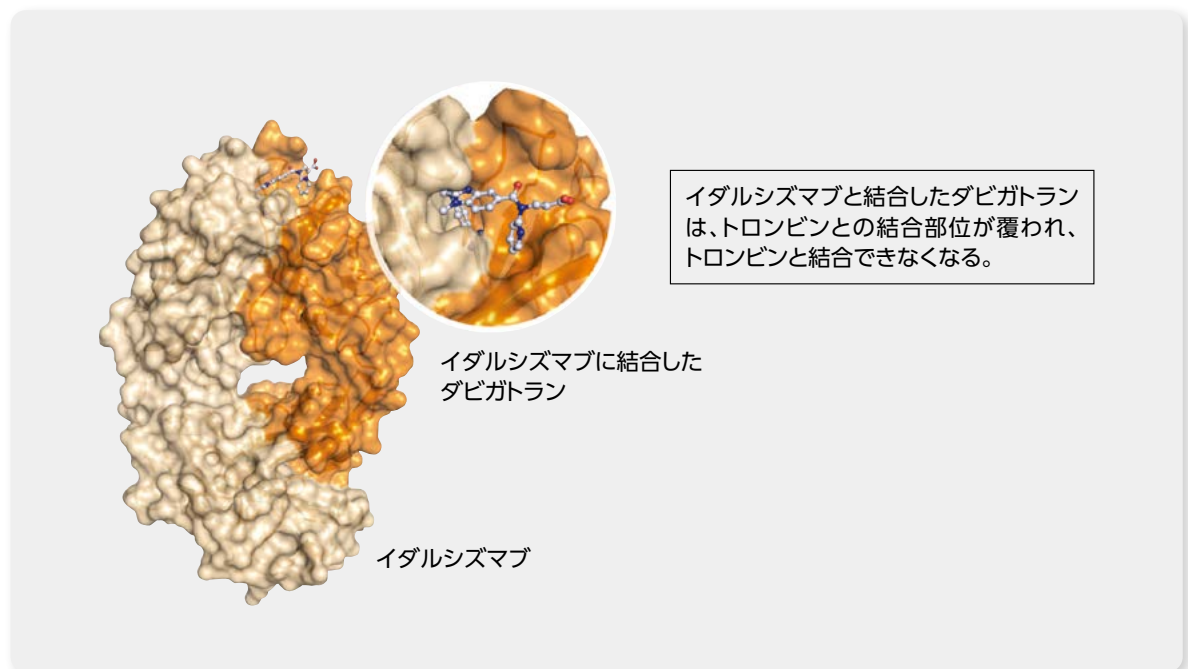
一般に腎機能が低下しダビガトランの血中濃度が上昇する可能性がある。[8.2、16.6.3参照]

1. 作用機序

(1) 作用機序

ヒト化モノクローナル抗体のフラグメント(Fab)であるイダルシズマブは、ダビガトランに直接かつ特異的に結合します。イダルシズマブは、ダビガトランのトロンビンへの結合を阻害することにより、ダビガトランの抗凝固作用を中和します。

ダビガトランとイダルシズマブの結合¹⁶⁾



16) Eikelboom JW. et al.: Circulation 2015; 132(25): 2412-2422.

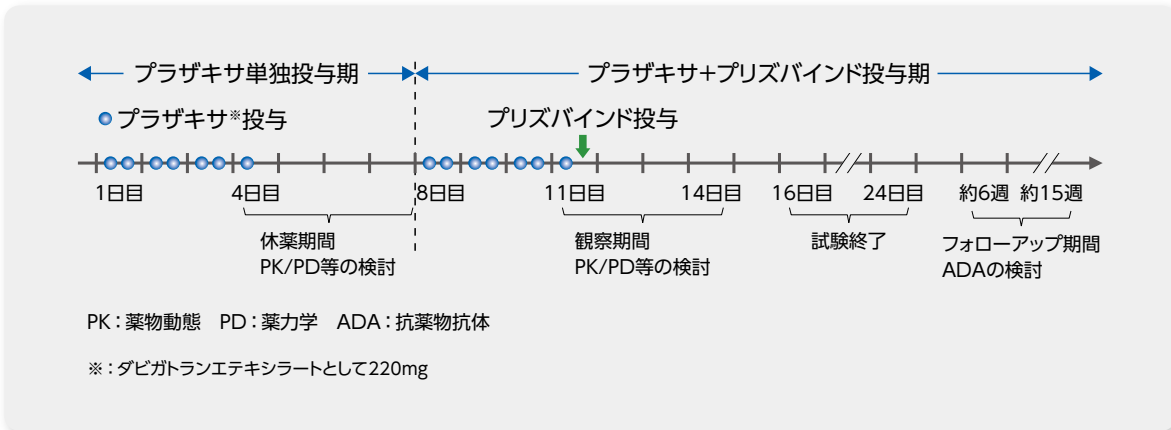
2. 臨床薬理試験

(1) 国内第I相試験⁹⁾

■ 試験概要

日本人健康成人男性を対象に、プリズバインドを単独静脈内投与したPart1とダビガトラン定常状態で静脈内投与したPart2において、プリズバインドの安全性、薬物動態およびダビガトランの抗凝固作用を中和する投与量を探索的に検討しました。

Part2の試験デザイン



9) Imazu S. et al.: 社内資料 日本人健康被験者での安全性及び臨床薬理試験(1321.5試験) [承認時評価資料]

【試験デザイン】

無作為化、二重盲検(用量群内)、群漸増法、プラセボ対照、単回投与試験

【対象】

20～45歳までの日本人健康成人男性48例(4用量群×12例 [プリズバインド9例、プラセボ3例])

【プリズバインドの電子添文(一部抜粋)】

4. 効能又は効果

以下の状況におけるダビガトランの抗凝固作用の中和

- 生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時
- 重大な出血が予想される緊急を要する手術又は処置の施行時

6. 用法及び用量

通常、成人にはイダルシズマブ(遺伝子組換え)として1回5g(1バイアル2.5g/50mLを2バイアル)を点滴静注又は急速静注する。ただし、点滴静注の場合は1バイアルにつき5～10分かけて投与すること。

【プラザキサの電子添文(一部抜粋)】

4. 効能又は効果

非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制

6. 用法及び用量

通常、成人にはダビガトランエテキシラートとして1回150mg(75mgカプセルを2カプセル)を1日2回経口投与する。なお、必要に応じて、ダビガトランエテキシラートとして1回110mg(110mgカプセルを1カプセル)を1日2回投与へ減量すること。

【方法】

ダビガトランエテキシラートとして220mg×2回/日を3日間経口投与し、4日目に220mg×1回/日を経口投与しました。その後、3日間休薬し(5～7日目)、8～10日目にダビガトランエテキシラートとして220mg×2回/日を再び3日間経口投与し、11日目に220mg×1回/日を経口投与しました。プラザキサ最終投与約2時間後にプリズバインド(イダルシズマブとして1g、2g、4g)を単回あるいは(イダルシズマブとして2.5g)15分間隔で2本(計5g)、またはプラセボを5分間急速静脈内投与しました。

以下、Part2の試験結果については、プリズバインド(イダルシズマブとして2.5g×2)またはプラセボを静脈内投与した被験者のデータのみを記載しています。なお、イダルシズマブとして1g、2g、4g投与は国内未承認のためデータを記載していません。

ダビガトランエテキシラートとして220mg×2回/日ならびに220mg×1回/日投与は、国内未承認です。

【評価項目】

主要評価項目：安全性(副作用)

副次評価項目：

- ・非結合型総ダビガトラン血漿中濃度
- ・血液凝固マーカー (dTT)に基づくダビガトランの抗凝固作用に対する中和効果 など

その他の評価項目：

- ・血液凝固マーカー (ECT、aPTT)に基づくダビガトランの抗凝固作用に対する中和効果 など

■ 安全性：主要評価項目

本試験において副作用は認められませんでした。

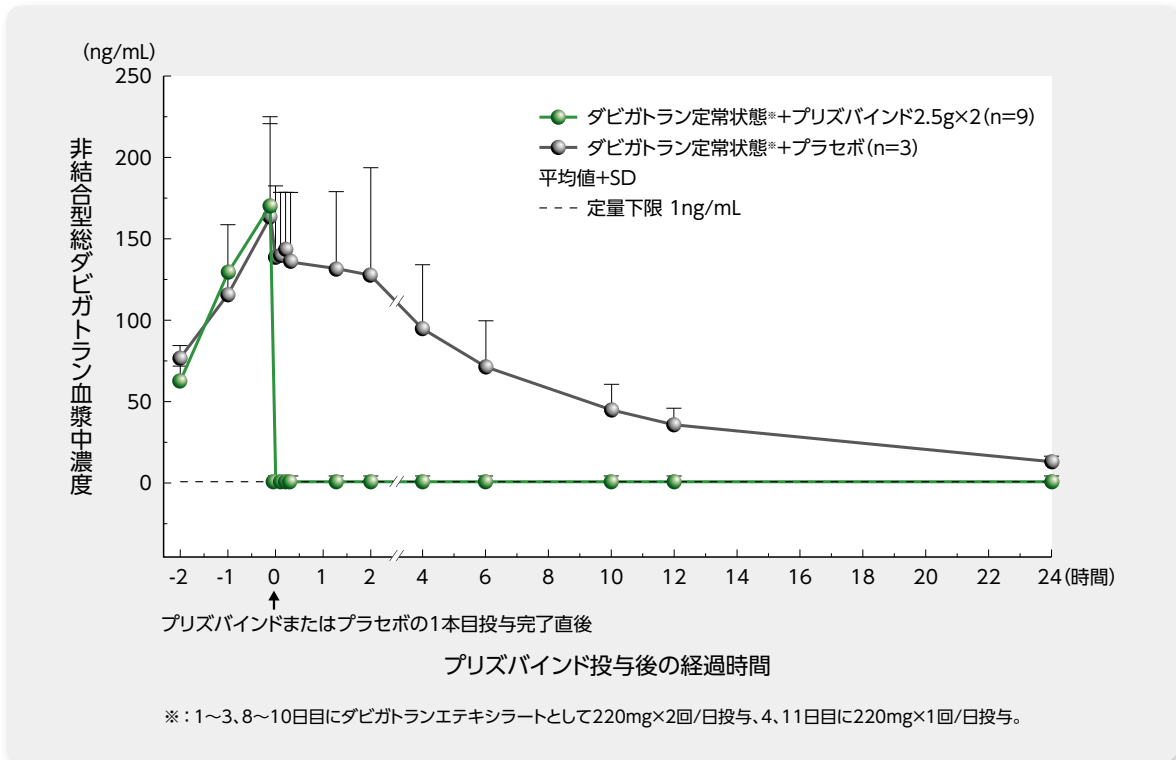
プリズバインド投与前、試験終了時、4週間追跡調査時および3ヵ月間追跡調査時のいずれかの時点で、抗イダルシズマブ抗体が検出されたのは、プリズバインドを投与された60例中14例(23%)[※]でした。

※：Part1でプリズバインドの投与を受けた被験者24例を加えた例数

■ 非結合型総ダビガトラン血漿中濃度：副次評価項目

プリズバインド投与後、非結合型総ダビガトラン血漿中濃度は投与完了直後に定量下限(1ng/mL)未満に低下しました。

ダビガトラン定常状態でプリズバインドを静脈内投与したときの非結合型総ダビガトラン血漿中濃度の時間推移



9) Imazu S. et al.: 社内資料 日本人健康被験者での安全性及び臨床薬理試験(1321.5試験) [承認時評価資料]

【プリズバインドの電子添文(一部抜粋)】

6. 用法及び用量

通常、成人にはイダルシズマブ(遺伝子組換え)として1回5g(1バイアル2.5g/50mLを2バイアル)を点滴静注又は急速静注する。ただし、点滴静注の場合は1バイアルにつき5～10分かけて投与すること。

【プラザキサの電子添文(一部抜粋)】

6. 用法及び用量

通常、成人にはダビガトランエテキシラートとして1回150mg(75mgカプセルを2カプセル)を1日2回経口投与する。なお、必要に応じて、ダビガトランエテキシラートとして1回110mg(110mgカプセルを1カプセル)を1日2回投与へ減量すること。

■ 血液凝固マーカー (dTT)に基づく

ダビガトランの抗凝固作用に対する中和効果：副次評価項目

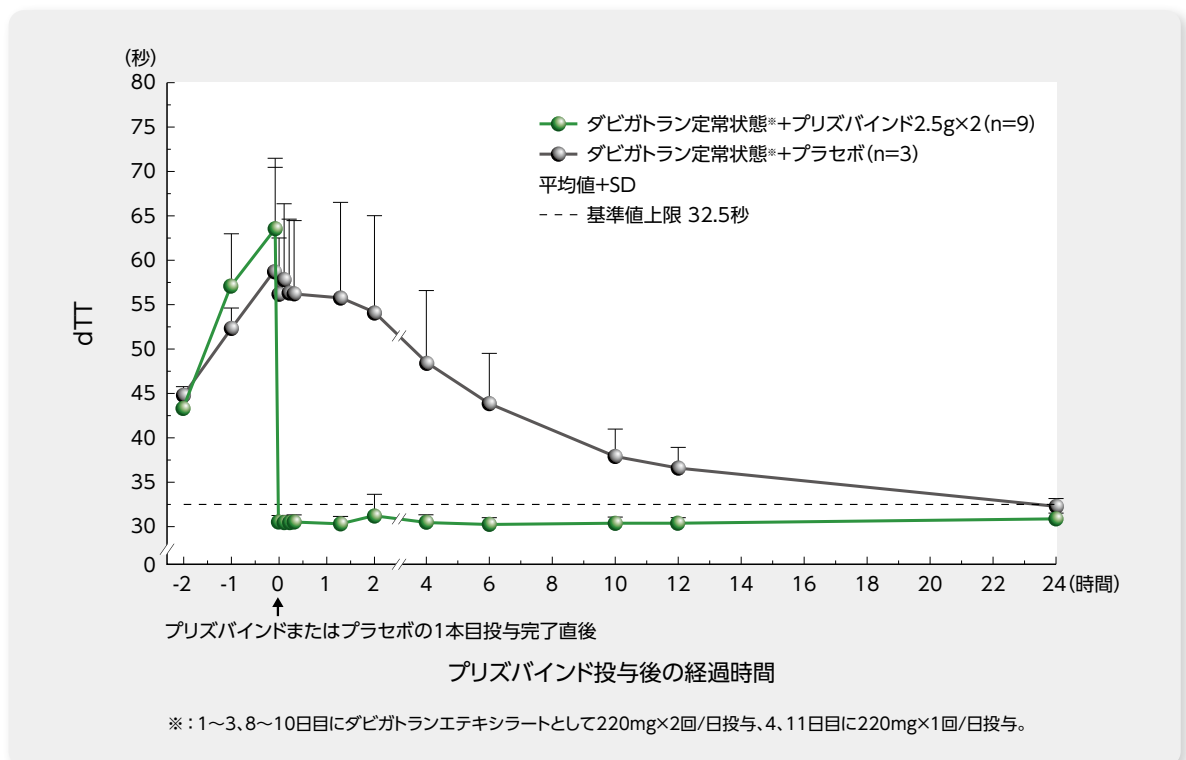
血液凝固マーカー (dTT)の凝固時間の延長が認められたダビガトラン定常状態下においてプリズバインドを投与したところ、投与完了直後に、延長した凝固時間は基準値上限^{※1}未滿に回復し、投与24時間後まで基準値上限内に維持されました。その結果、プリズバインドの中和効果^{※2}が示されました。

※1：ダビガトランおよびイダルシズマブ非存在下で測定した各患者のベースライン(投与前)値の平均値+2×SD(標準偏差)を各血液凝固マーカーの基準値上限とした。

※2：中和効果；迅速、完全かつ持続的な中和効果のことを示す。

迅速な中和：ダビガトランの抗凝固作用に対する中和効果がプリズバインド投与直後に認められた。完全な中和：血液凝固マーカーの平均値が基準値上限未滿に低下した。持続的な中和：血液凝固マーカーの平均値が観察期間の間、基準値上限未滿に維持された。

ダビガトラン定常状態下でプリズバインドを静脈内投与したときのdTTの時間推移



9) Imazu S. et al.: 社内資料 日本人健康被験者での安全性及び臨床薬理試験(1321.5試験) [承認時評価資料]

■ 血液凝固マーカー（ECT、aPTT）に基づく ダビガトランの抗凝固作用に対する中和効果：その他の評価項目

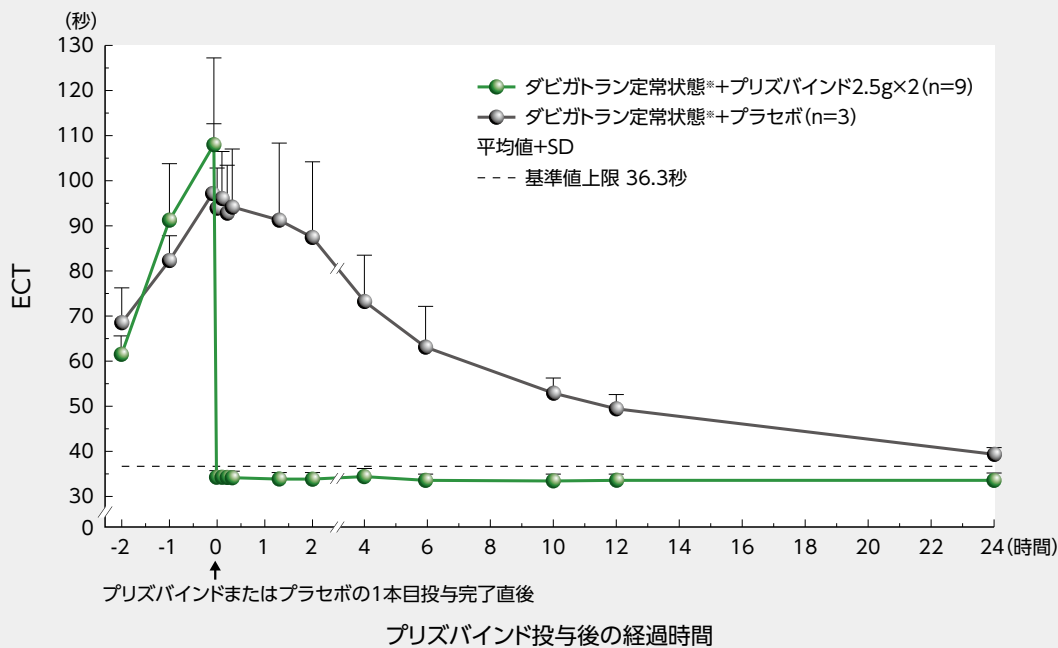
血液凝固マーカー（ECT、aPTT）の凝固時間の延長が認められたダビガトラン定常状態下においてプリズバインドを投与したところ、投与完了直後に、延長した凝固時間は基準値上限^{※1}未滿に回復し、投与24時間後まで基準値上限内に維持されました。その結果、プリズバインドの中和効果^{※2}が示されました。

※1：ダビガトランおよびイダルシズマブ非存在下で測定した各患者のベースライン(投与前)値の平均値+2×SD(標準偏差)を各血液凝固マーカーの基準値上限とした。

※2：中和効果；迅速、完全かつ持続的な中和効果のことを示す。

迅速な中和：ダビガトランの抗凝固作用に対する中和効果がプリズバインド投与直後に認められた、完全な中和：血液凝固マーカーの平均値が基準値上限未滿に低下した、持続的な中和：血液凝固マーカーの平均値が観察期間の間、基準値上限未滿に維持された。

ダビガトラン定常状態下でプリズバインドを静脈内投与したときのECTの時間推移



※：1～3、8～10日目にダビガトランエテキシラートとして220mg×2回/日投与、4、11日目に220mg×1回/日投与。

9) Imazu S. et al.: 社内資料 日本人健康被験者での安全性及び臨床薬理試験(1321.5試験) [承認時評価資料]

【プリズバインドの電子添文(一部抜粋)】

6. 用法及び用量

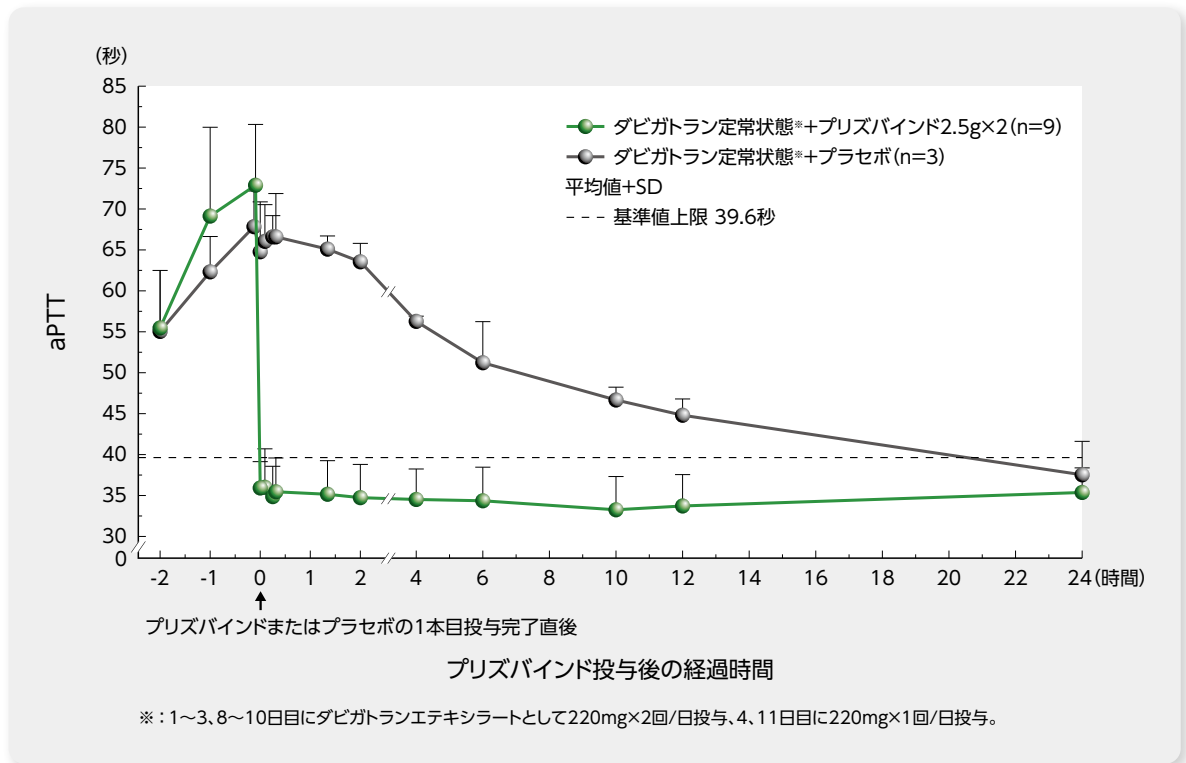
通常、成人にはイダルシズマブ(遺伝子組換え)として1回5g(1バイアル2.5g/50mLを2バイアル)を点滴静注又は急速静注する。ただし、点滴静注の場合は1バイアルにつき5～10分かけて投与すること。

【プラザキサの電子添文(一部抜粋)】

6. 用法及び用量

通常、成人にはダビガトランエテキシラートとして1回150mg(75mgカプセルを2カプセル)を1日2回経口投与する。なお、必要に応じて、ダビガトランエテキシラートとして1回110mg(110mgカプセルを1カプセル)を1日2回投与へ減量すること。

ダビガトラン定常状態でプリズバインドを静脈内投与したときのaPTTの時間推移



9) Imazu S. et al.: 社内資料 日本人健康被験者での安全性及び臨床薬理試験(1321.5試験) [承認時評価資料]

【プリズバインドの電子添文(一部抜粋)】

6. 用法及び用量

通常、成人にはイダルシズマブ(遺伝子組換え)として1回5g(1バイアル2.5g/50mLを2バイアル)を点滴静注又は急速静注する。ただし、点滴静注の場合は1バイアルにつき5~10分かけて投与すること。

【プラザキサの電子添文(一部抜粋)】

6. 用法及び用量

通常、成人にはダビガトランエテキシラートとして1回150mg(75mgカプセルを2カプセル)を1日2回経口投与する。なお、必要に応じて、ダビガトランエテキシラートとして1回110mg(110mgカプセルを1カプセル)を1日2回投与へ減量すること。

(2) 抗薬物抗体

■ 第I相試験 (海外および国内データ)^{9,10,17)}

国内外の第I相試験(海外データ：健康成人男性、高齢者を含む健康成人および腎機能障害を有する成人、国内データ：日本人健康成人男性)でプリズバインドの投与を受けた224例中19例(8.5%)において、プリズバインド投与後に抗イダルシズマブ抗体の発現が認められました。これら19例における抗体価の最高値^{*}分布は、以下のとおりでした。

※：抗体価の最高値から概算される抗体量は、イダルシズマブの投与量5gの0.1%以下に該当する(モル数での比較)。

第I相試験におけるプリズバインド投与後の抗イダルシズマブ抗体発現例

海外第 I 相試験 (健康成人男性)	7/118例
海外第 I 相試験 (高齢者を含む健康成人および腎機能障害を有する成人)	6/46例
国内第 I 相試験 (日本人健康成人男性)	6/60例
合計	19/224例 (8.5%)

9) Imazu S. et al.: 社内資料 日本人健康被験者での安全性及び臨床薬理試験(1321.5試験) [承認時評価資料]

10) Moschetti V. et al.: 社内資料 外国人被験者での安全性及び臨床薬理試験(1321.2試験) [承認時評価資料]

17) Moschetti V. et al.: 社内資料 外国人被験者での安全性及び臨床薬理試験(1321.1試験) [承認時評価資料]

第I相試験で抗イダルシズマブ抗体が認められた19例における抗体価の最高値分布

抗体価の最高値	1	2	4	8	10	16	40
被験者数	4	5	5	2	1	1	1

9) Imazu S. et al.: 社内資料 日本人健康被験者での安全性及び臨床薬理試験(1321.5試験) [承認時評価資料]

10) Moschetti V. et al.: 社内資料 外国人被験者での安全性及び臨床薬理試験(1321.2試験) [承認時評価資料]

17) Moschetti V. et al.: 社内資料 外国人被験者での安全性及び臨床薬理試験(1321.1試験) [承認時評価資料]

■ 国際共同第Ⅲ相試験⁵⁾

国際共同第Ⅲ相試験(RE-VERSE AD試験、日本人4例を含む243例の中間集計データ)では、いずれかの時点で抗イダルシズマブ抗体陽性が認められた患者は242例中8例(3.3%)でした。これら8例の抗体価は16以下であり、第I相3試験で発現した抗イダルシズマブ抗体反応が認められた19例における抗体価の最高値の分布範囲内でした。

プラザキサの「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等については、最新の電子添文をご参照ください。

(3) プリズバインドの再投与(海外データ)¹⁰⁾

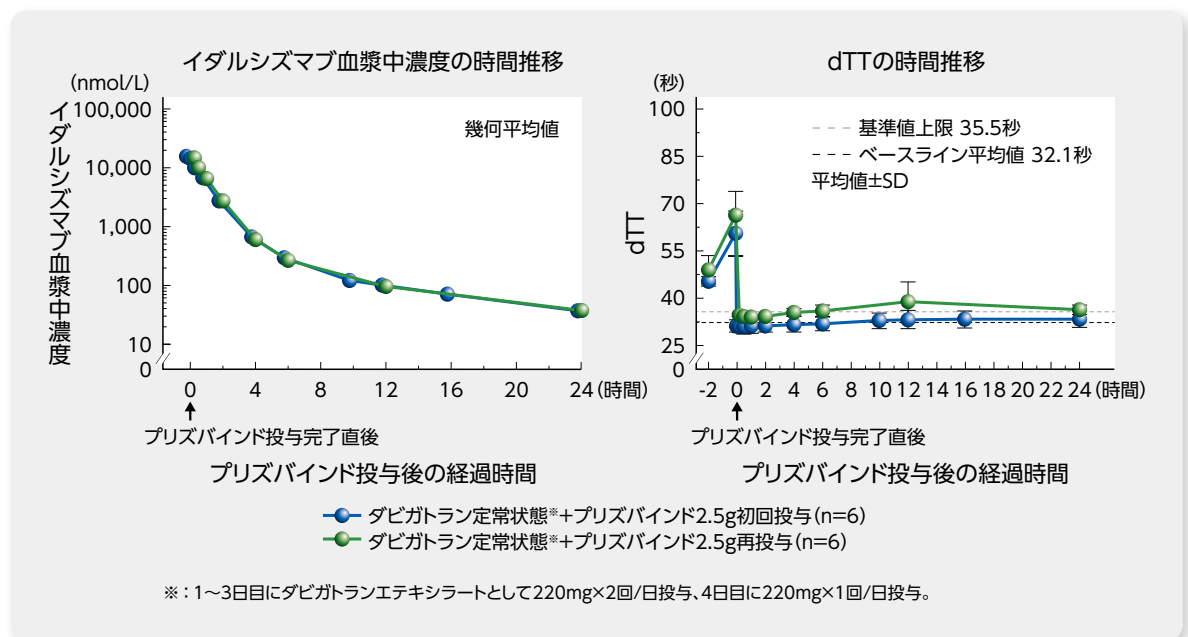
45～64歳の健康成人6例に、ダビガトラン定常状態^{*}においてプリズバインド(イダルシズマブとして2.5g)を初回投与し、その約2ヵ月後に再投与したときの有効性および安全性について検討しました。プリズバインド初回投与後および再投与後でイダルシズマブ血漿中濃度はほぼ同様に推移しました。また、初回投与後と再投与後において、dTTに基づいて評価したプリズバインドの中和効果に違いは認められませんでした。

プリズバインドの再投与を受けた6例は、プリズバインド投与前に抗イダルシズマブ抗体の発現は認められませんでした。このうち1例は、再投与後の追跡調査期間(3ヵ月間)の来院時において、プリズバインド投与後に抗イダルシズマブ抗体の発現が認められました。

^{*}: ダビガトランエテキシラートとして220mg×2回/日を3日間投与後、4日目に220mg×1回/日を投与。

ダビガトランエテキシラートとして220mg×2回/日ならびに220mg×1回/日投与、およびイダルシズマブとして2.5g投与は、国内未承認です。

プリズバインド初回投与後および再投与後におけるイダルシズマブ血漿中濃度とdTTの時間推移



10) Moschetti V. et al.: 社内資料 外国人被験者での安全性及び臨床薬理試験(1321.2試験) [承認時評価資料]

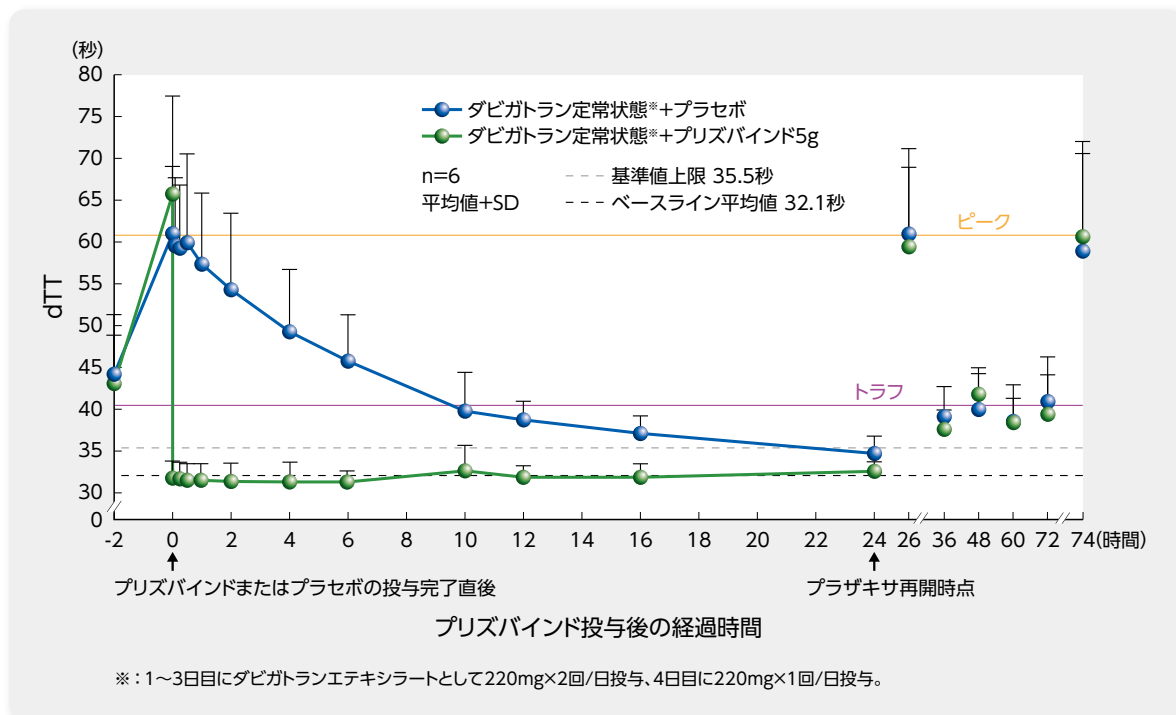
(4) プラザキサの再開 (海外データ)¹⁰⁾

45～64歳の外国人健康成人6例に、ダビガトラン定常状態^{*}においてプリズバインド(イダルシズマブとして5g)を静脈内投与し、その投与24時間後にプラザキサを再開し、ダビガトランの正常な抗凝固作用が得られるかを検討しました。プラザキサ再開後のdTTの推移は以下のとおりでした。

^{*} : ダビガトランエテキシラートとして220mg×2回/日を3日間投与後、4日目に220mg×1回/日を投与。

ダビガトランエテキシラートとして220mg×2回/日ならびに220mg×1回/日投与は、国内未承認です。

プリズバインド投与後およびプラザキサ再開後のdTTの時間推移



10) Moschetti V. et al.: 社内資料 外国人被験者での安全性及び臨床薬理試験(1321.2試験) [承認時評価資料]

【プリズバインドの電子添文(一部抜粋)】

4. 効能又は効果

- 以下の状況におけるダビガトランの抗凝固作用の中和
- 生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時
- 重大な出血が予想される緊急を要する手術又は処置の施行時

6. 用法及び用量

通常、成人にはイダルシズマブ(遺伝子組換え)として1回5g(1バイアル2.5g/50mLを2バイアル)を点滴静注又は急速静注する。ただし、点滴静注の場合は1バイアルにつき5～10分かけて投与すること。

【プラザキサの電子添文(一部抜粋)】

4. 効能又は効果

非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制

6. 用法及び用量

通常、成人にはダビガトランエテキシラートとして1回150mg(75mgカプセルを2カプセル)を1日2回経口投与する。なお、必要に応じて、ダビガトランエテキシラートとして1回110mg(110mgカプセルを1カプセル)を1日2回投与へ減量すること。

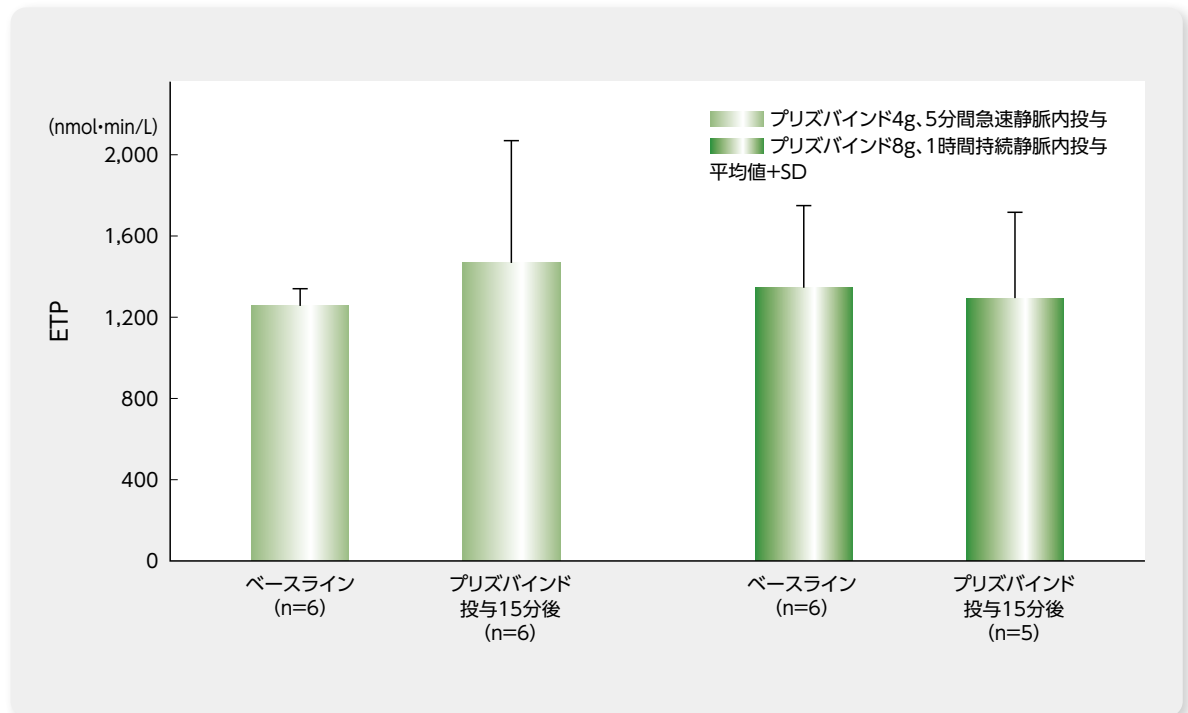
(5) 内因性トロンビン産生能に対する影響(海外データ)¹⁸⁾

外国人健康成人男性に、プリズバインド(イダルシズマブとして8g、1時間持続静脈内投与、6例)または4g(5分間急速静脈内投与、6例)を投与し、ベースライン時(投与前)および投与完了15分後に、内因性トロンビン産生能(ETP)を測定し、ETPに対するイダルシズマブの影響を検討しました。

プリズバインド投与前後のETPIは、以下のとおりでした。

イダルシズマブとして4g、8g投与は国内未承認です。

プリズバインド投与前後のETPの変化



18) Glund S. et al.: Thromb Haemost 2015; 113(5): 943-951.
本試験は、ベーリンガーインゲルハイム社の支援により実施しました。

【プリズバインドの電子添文(一部抜粋)】

4. 効能又は効果

- 以下の状況におけるダビガトランの抗凝固作用の中和
- 生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時
- 重大な出血が予想される緊急を要する手術又は処置の施行時

6. 用法及び用量

通常、成人にはイダルシズマブ(遺伝子組換え)として1回5g(1バイアル2.5g/50mLを2バイアル)を点滴静注又は急速静注する。ただし、点滴静注の場合は1バイアルにつき5～10分かけて投与すること。

3. 非臨床試験

(1) ダビガトランとの結合に関する評価 (*in vitro*)^{19~21)}

表面プラズモン共鳴 (SPR) 法を用いてイダルシズマブのダビガトランに対する結合親和性について検討しました。その結果、イダルシズマブのダビガトランに対する結合親和性 (解離定数 2.1 pM) は、ダビガトランのトロンビンに対する結合親和性 (解離定数 0.7 nM) に比べて約 300 倍高いことが示されました。

イダルシズマブ-ダビガトラン複合体の結合動態についても検討したところ、イダルシズマブとダビガトランの会合速度は非常に速く ($3.4 \pm 0.4 \times 10^5 / \text{Ms}$)、解離速度は遅く ($0.7 \pm 0.08 \times 10^{-6} / \text{s}$)、イダルシズマブ-ダビガトラン複合体の半減期は約 260 時間^{*}と推定されました。このことから、イダルシズマブ-ダビガトラン複合体は安定かつ不可逆的であると考えられました。

※：ダビガトラン定常状態 (1~3、8~10 日目にダビガトランエテキシラートとして 220 mg × 2 回 / 日投与、4、11 日目に 220 mg × 1 回 / 日投与) におけるプリズバインド投与後のイダルシズマブ血漿中濃度の半減期 ($t_{1/2}$) は、7.91 時間⁹⁾。

イダルシズマブのダビガトランに対する結合

	解離定数 (K_D)	会合速度 (K_a)	解離速度 (K_d)	イダルシズマブ- ダビガトラン複合体 半減期
イダルシズマブ	$2.1 \pm 0.6 \text{ pM}$	$3.4 \pm 0.4 \times 10^5 / \text{Ms}$	$0.7 \pm 0.08 \times 10^{-6} / \text{s}$	約 260 時間

平均値 ± SD、n=3

20) Schiele F. et al.: Blood 2013; 121 (18) : 3554-3562.

21) Litzemberger T. et al.: 社内資料 薬効薬理試験 (ダビガトランとの結合親和性) [承認時評価資料]

20) は、ベーリンガーインゲルハイム社の支援により実施しました。

(2) 様々なトロンビン基質に対する

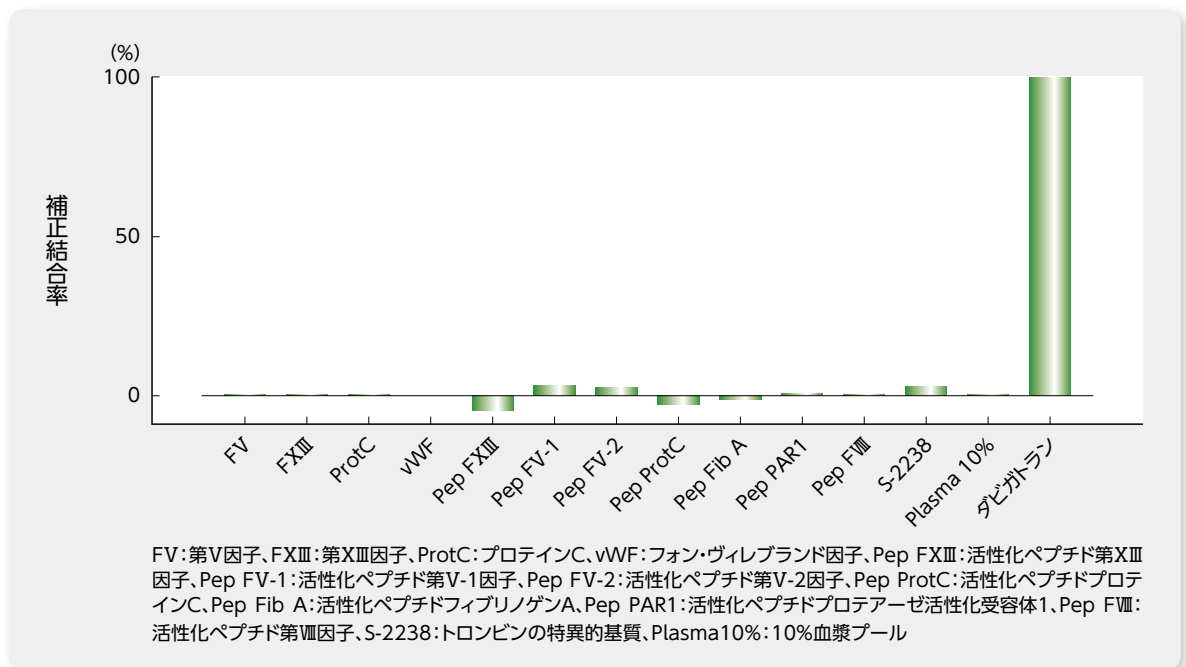
イダルシズマブの結合特性に関する検討 (*in vitro*)^{20, 22)}

イダルシズマブとトロンビンには複数の構造的類似性があるため、イダルシズマブにトロンビンと類似した結合特性または酵素活性があるかどうかを検討しました。

SPR法を用いて、様々なトロンビン基質に対するイダルシズマブの結合能を測定した結果、イダルシズマブはダビガトランを除いてこれらのトロンビン基質に結合しませんでした。

また、種々の凝固試験法を用いて、ヒト血漿中におけるイダルシズマブのダビガトラン結合部位のトロンビン様酵素活性を測定した結果、イダルシズマブが血漿または血小板に対して、トロンビン様酵素活性により血栓形成促進作用を示さないことが明らかになりました。

イダルシズマブの様々なトロンビン基質に対する結合能



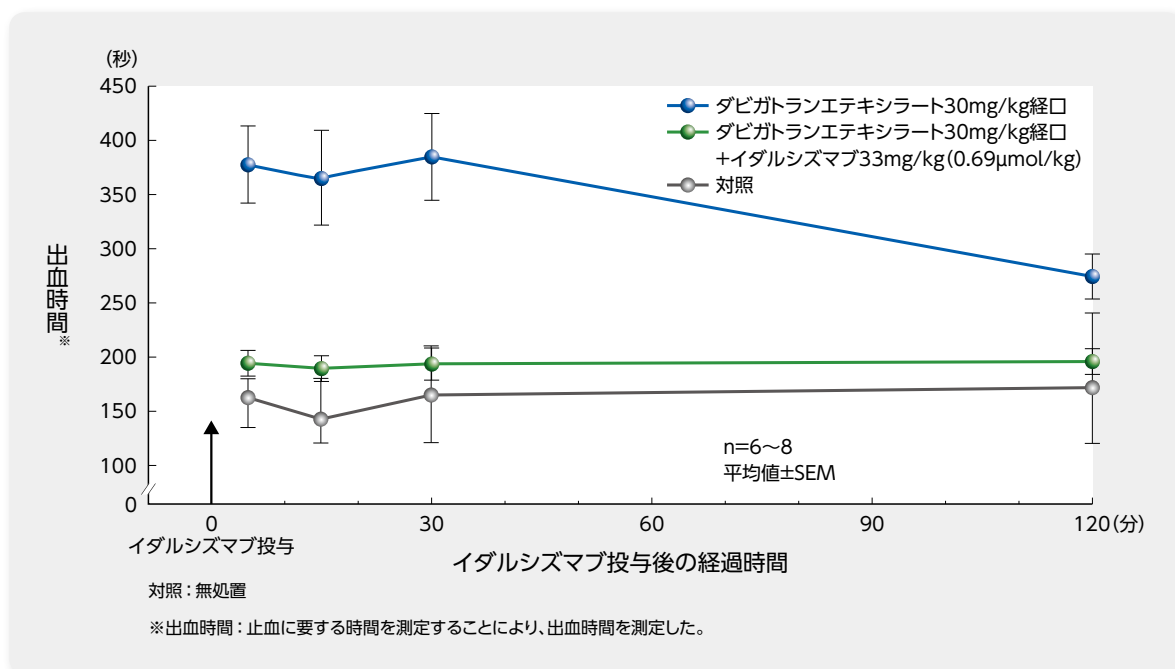
20) Schiele F. et al.: Blood 2013; 121(18): 3554-3562.

本試験は、バーリンガーインゲルハイム社の支援により実施しました。

(3)ダビガトランに関連する出血に対するイダルシズマブの影響(ラット)²³⁾

ラットにダビガトランエテキシラート30mg/kgを経口投与し、ダビガトラン血漿中濃度が最高値に達する時間に近い45分後に、イダルシズマブ33mg/kg(0.69 μ mol/kg)を単回静脈内投与しました。イダルシズマブ投与5、15、30、120分後に尾部に標準的切開処置を行い、止血に要する時間を測定しました。その結果、イダルシズマブの投与5分後には出血時間がダビガトランエテキシラートの投与を行っていない対照群と同程度まで短縮され、投与15、30、120分後の時点においても中和効果が維持されました。

ラット尾部切開モデルにおけるイダルシズマブ投与後の出血時間



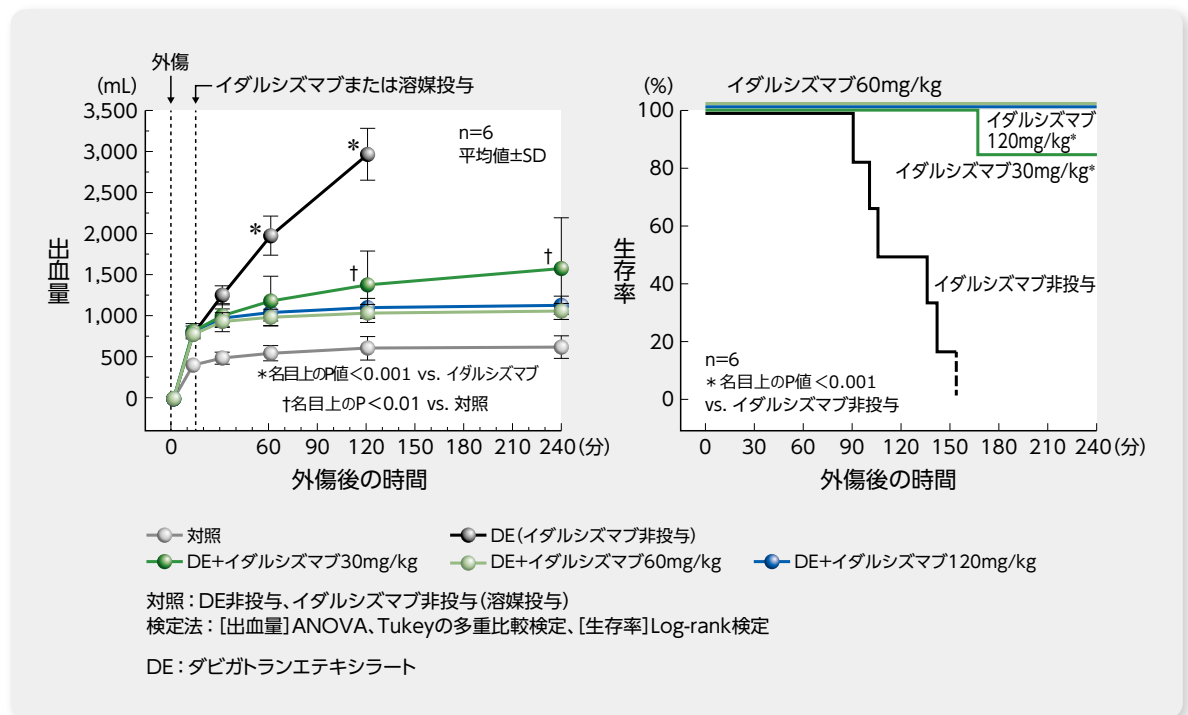
23) van Ryn J. et al.: 社内資料 薬効薬理試験(ラットにおけるダビガトラン関連出血に対する影響) [承認時評価資料]

(4) ダビガトランを用いた抗凝固療法下での外傷性出血に対する イダルシズマブの中和効果(ブタ)²⁴⁾

ブタにダビガトランエテキシラート30mg/kgを1日2回3日間経口投与した後、4日目に90分間の持続静脈内投与(0.77mg/kg/hで30分間、0.52mg/kg/hで60分間、総静脈内投与量0.905mg/kg)して、治療域を超える濃度としました。その後、標準的な鈍的肝外傷を誘起し、外傷性出血に及ぼすダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブの中和効果について検討しました。ダビガトランを投与した群では、イダルシズマブ投与後15分以内に止血が誘起されました。

また、生存率を検討したところ、すべてのイダルシズマブ投与群で生存期間が有意に改善され(名目上のP値<0.0001、Log-rank検定)、生存率はイダルシズマブ60、120mg/kg投与群で100%、30mg/kg投与群で83%でした。

ブタ鈍的肝外傷モデルにおけるイダルシズマブ投与後の累積出血量および生存率



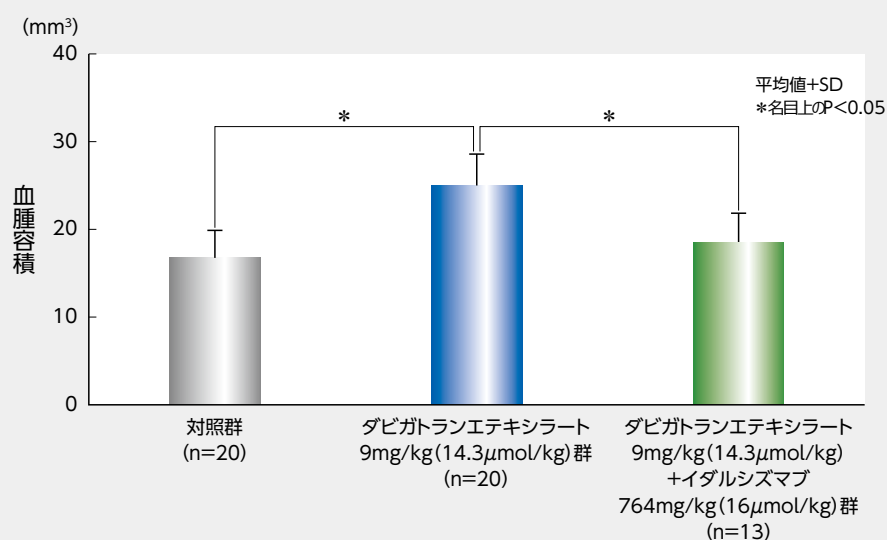
24) Spronk H. et al.: 社内資料 薬効薬理試験(ブタ鈍的肝外傷モデルにおける作用) [承認時評価資料]

(5) 頭蓋内出血モデルにおけるダビガトラン抗凝固療法下での血腫容積に対するイダルシズマブの影響(マウス)^{25, 26)}

マウスにダビガトランエテキシラート9mg/kg(14.3 μ mol/kg)を腹腔内投与し、ダビガトラン血漿中濃度を2,800ng/mL(5,936nM)としました。その後、頭蓋内出血を誘起し、イダルシズマブ764mg/kg(16 μ mol/kg)または生理食塩液を尾静脈に注入し、血腫容積を測定しました。

その結果、ダビガトランエテキシラート9mg/kg(14.3 μ mol/kg)の投与とほぼ等モル用量のイダルシズマブ764mg/kg(16 μ mol/kg)投与により、血腫容積が抗凝固療法を行っていない動物(対照群)と同等のレベルまで有意(名目上のP<0.05、ANOVA、Tukeyの多重比較検定)に減少しました。

マウス頭蓋内出血モデルにおけるイダルシズマブ投与後の血腫容積



対照：ダビガトランエテキシラート非投与、イダルシズマブ非投与
検定法：ANOVA、Tukeyの多重比較検定

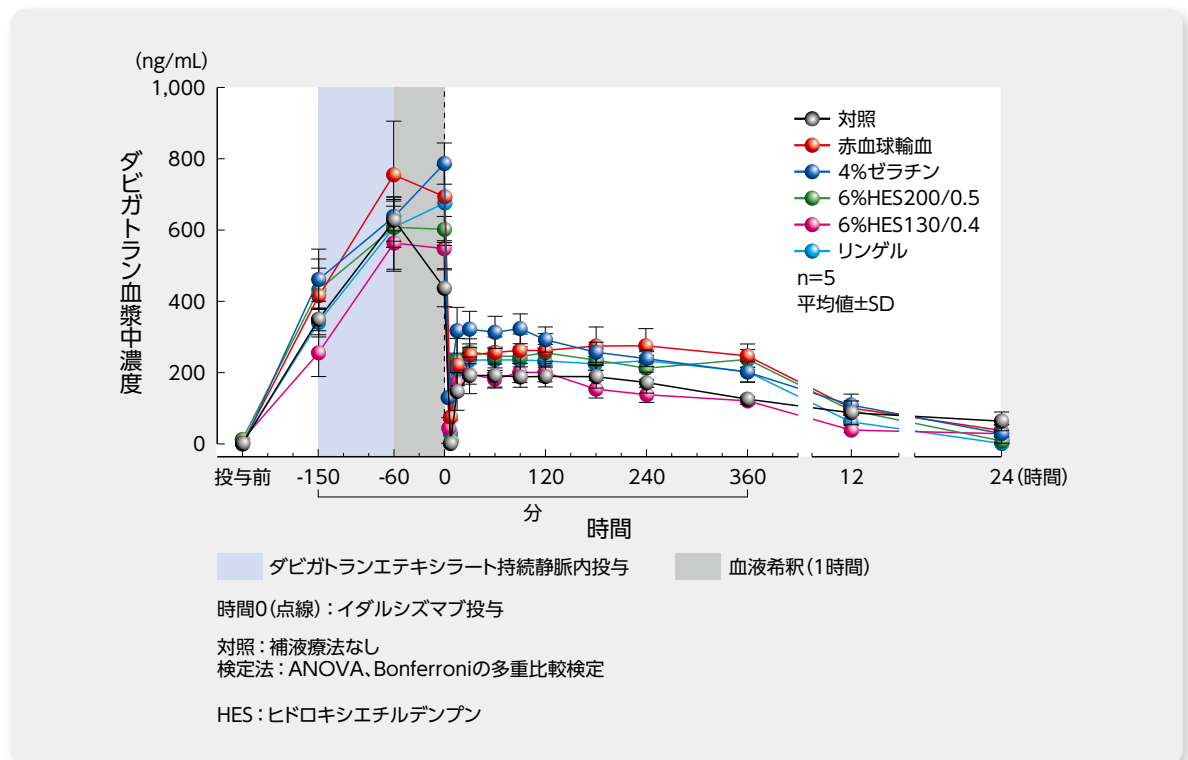
26) Na SY. et al.: Ann Neurol 2015; 78(1) : 137-141.
本試験は、ベーリンガーインゲルハイム社の支援により実施しました。

(6) イダルシズマブの中和効果に対する補液療法の影響(ブタ)¹³⁾

雄ブタにダビガトランエテキシラート30mg/kg×2回/日を3日間経口投与し、さらに持続静脈内投与(0.77mg/kg/hで30分+0.26mg/kg/hで60分)し、続いて、全血液量の約50%を採取して出血性ショックに似た状態にしました。その後、晶質液(リンゲル)、6%ヒドロキシエチルデンプン(HES)130/0.4、6% HES 200/0.5、4%ゼラチン、洗浄赤血球(RBC)輸血または血液希釈を行わない対照群のいずれかに無作為に割付けしました。血液希釈直後にイダルシズマブ30mg/kgを静脈内投与し、重度出血および出血性ショック下で様々な補液療法を併用しながらイダルシズマブを使用したとき、イダルシズマブのダビガトランへの結合に影響が生じるかどうかを検討しました。

全試験群においてダビガトラン血漿中濃度は、初期濃度620±20.6ng/mLから、イダルシズマブ投与後5分以内に44±85ng/mLに低下しました。イダルシズマブ投与15分後に再び血漿中ダビガトランが測定可能な濃度となり、30分後に最高値(242±95ng/mL)に達しました。その後、ダビガトラン血漿中濃度は再び低下し、イダルシズマブ投与24時間後には、27±48ng/mLとなりました。イダルシズマブ投与後24時間にわたり、種々の補液療法間でダビガトラン血漿中濃度に有意差は認められなかった(ANOVA、Bonferroniの多重比較検定)ことから、通常使用される様々な補液療法による50%血液希釈において、イダルシズマブによるダビガトランの抗凝固作用の中和に影響が生じることはないことが示されました。

補液療法下におけるイダルシズマブ投与後のダビガトラン血漿中濃度の時間推移



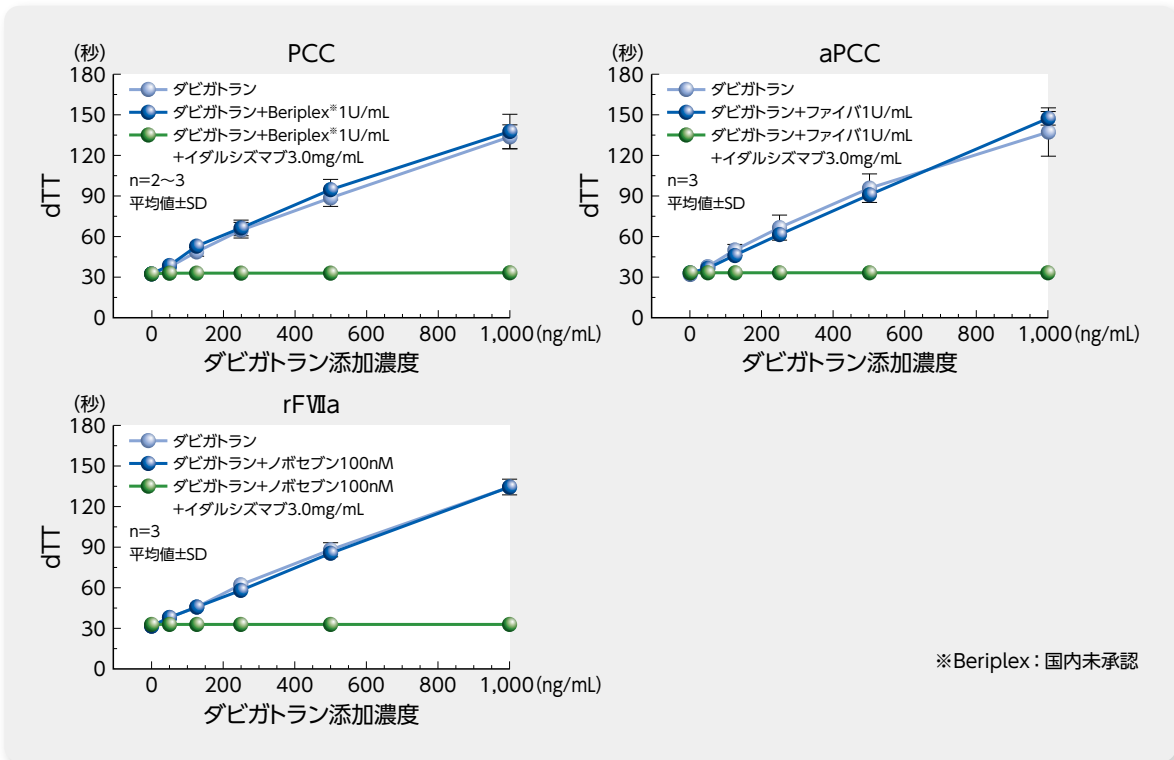
13) Spronk H. et al.: 社内資料 薬効薬理試験(ブタにおける血漿増量剤の影響) [承認時評価資料]

(7) イダルシズマブの中和効果に対する凝固因子濃縮製剤 (PCC、aPCC、rFVIIa) の影響 (*in vitro*)¹⁴⁾

3因子および4因子含有プロトロンビン複合体濃縮製剤 (PCC、1U/mL)、または遺伝子組換え活性型第Ⅶ因子製剤 (rFVIIa、100nM) を含むヒト血漿に様々な濃度のダビガトランを添加し、凝固因子濃縮製剤存在下におけるダビガトランの抗凝固作用について検討しました。ダビガトラン添加により濃度依存的にdTTが延長し、PCCおよびrFVIIa存在下においてもダビガトランのdTT延長作用に影響は認められませんでした。

また、ダビガトランを含むヒト血漿にイダルシズマブ3mg/mLを添加し、イダルシズマブの中和効果に対するPCC、活性型プロトロンビン複合体濃縮製剤 (aPCC) およびrFVIIaの影響について検討しました。イダルシズマブ添加によりダビガトランの抗凝固作用はベースライン (ダビガトラン添加前) まで中和され、凝固因子濃縮製剤 (PCC、aPCC、rFVIIa) はダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブの中和効果にも影響を及ぼさないことが示されました。

イダルシズマブの中和効果に対する凝固因子濃縮製剤の影響

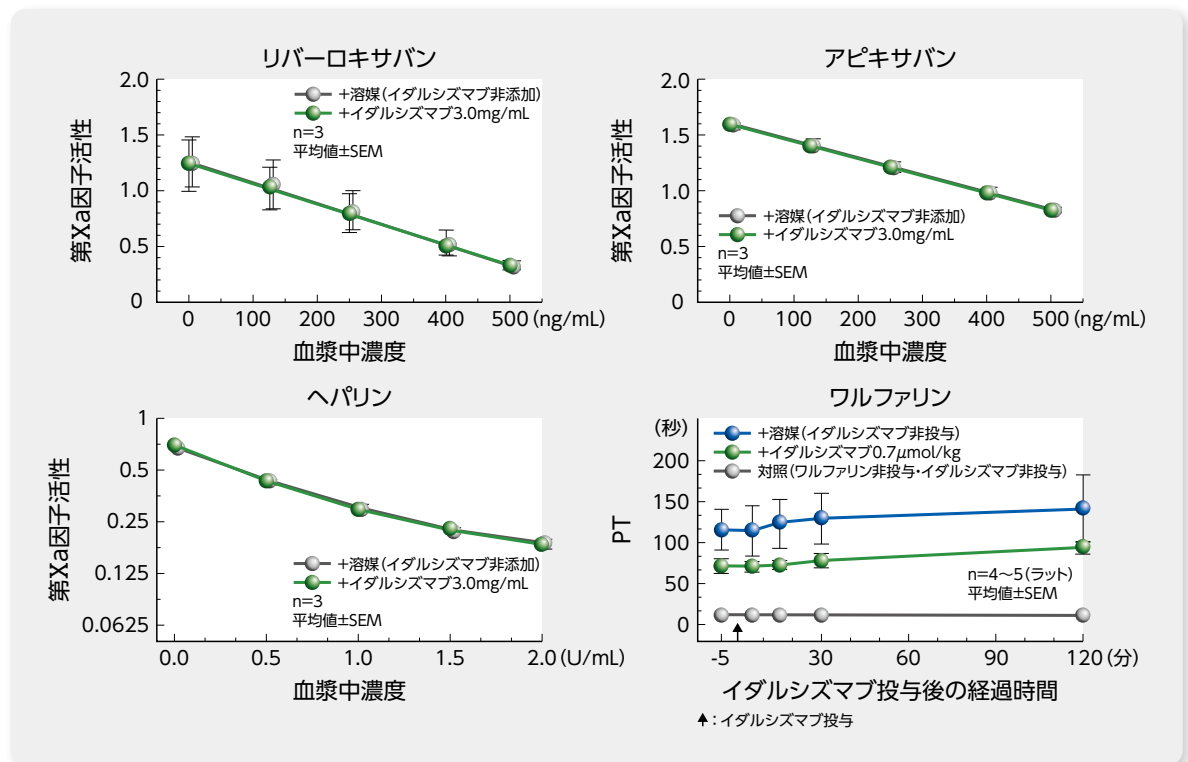


14) van Ryn J. et al.: 社内資料 薬効薬理試験 (*in vitro*での凝固因子濃縮製剤の影響) [承認時評価資料]

(8) 経口または非経口抗凝固剤の抗凝固作用に対する イダルシズマブの影響 (*in vitro*・*in vivo*)¹⁵⁾

様々な濃度のリバーロキサバン、アピキサバン、ヘパリンを含有するヒト血漿にイダルシズマブ3mg/mLを添加し、また、ワルファリン(0.5mg/kg)を3日間経口投与したラットにイダルシズマブ0.7 μ mol/kgを静脈内投与しました。第Xa因子阻害剤およびヘパリンでは発色アッセイ(第Xa因子活性)による光学濃度、ワルファリンではプロトロンビン時間(PT)を測定し、プラザキサ以外の抗凝固剤による抗凝固作用へのイダルシズマブの影響を検討しました。イダルシズマブは、ダビガトランと構造の異なる他の抗凝固剤(ビタミンK拮抗剤、第Xa因子阻害剤、ヘパリンなど)による抗凝固作用に対して影響を及ぼさないことが示されました。

経口・非経口抗凝固剤の抗凝固作用に対するイダルシズマブの影響



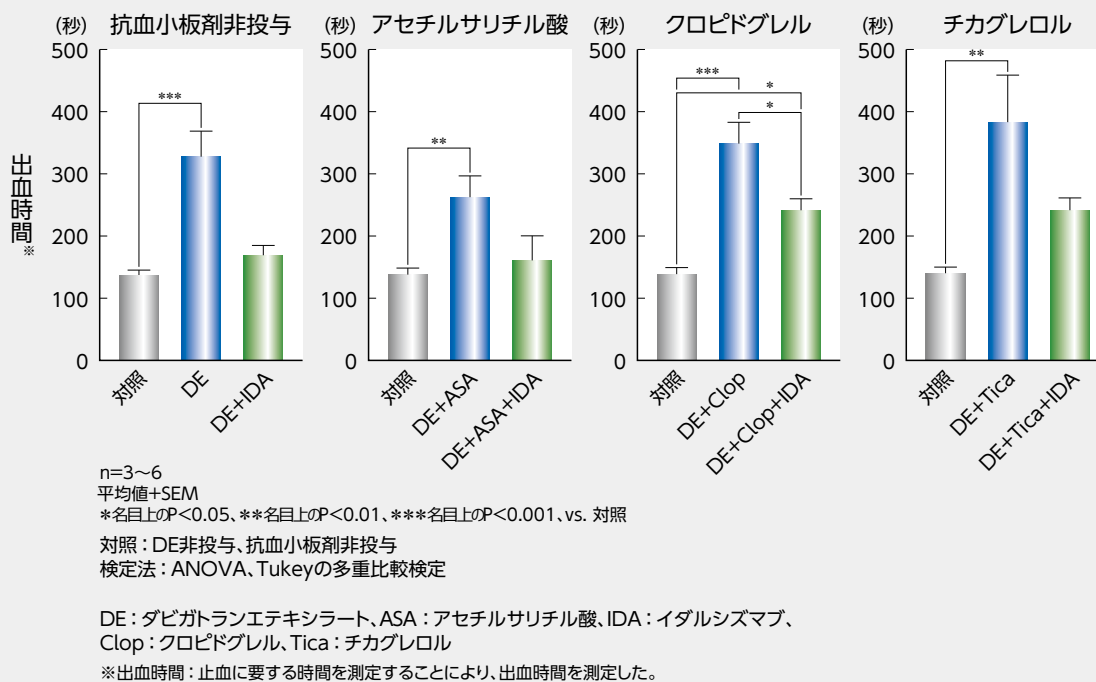
15) van Ryn J. et al.: 社内資料 薬効薬理試験(ヒト血漿及びラットにおける経口又は非経口抗凝固剤に対する影響) [承認時評価資料]

(9)ダビガトランおよび抗血小板剤に関連する出血時間延長に対するイダルシズマブの影響(ラット)²⁷⁾

ラットに抗血小板剤(アセチルサリチル酸100mg/kg、クロピドグレル4mg/kg、チカグレロル3mg/kg)を経口投与し、75分後にダビガトランエテキシラート30mg/kgを経口投与しました。さらにダビガトランエテキシラート投与の45分後にイダルシズマブ0.7 μ mol/kgまたは溶媒を静脈内投与しました。その後、尾部に標準的切開を行って出血時間を測定し、ダビガトランエテキシラートと抗血小板剤併用時における出血へのイダルシズマブの影響を検討しました。

ダビガトランエテキシラートと各抗血小板剤の併用投与により、出血時間は対照群の138 \pm 11秒に比べ、ダビガトランエテキシラート+アセチルサリチル酸群で260 \pm 36秒(名目上のP値<0.01、ANOVA、Tukeyの多重比較検定)、ダビガトランエテキシラート+クロピドグレル群で345 \pm 38秒(名目上のP<0.001、ANOVA、Tukeyの多重比較検定)、ダビガトランエテキシラート+チカグレロル群で383 \pm 77秒(名目上のP<0.01、ANOVA、Tukeyの多重比較検定)と有意に延長しました。イダルシズマブ静脈内投与後、ダビガトランエテキシラートと各抗血小板剤の併用投与によって誘発した出血時間の延長を部分的に回復させたただけでしたが、ダビガトラン単独によって誘発した出血時間の延長は、同用量のイダルシズマブによって対照群と同程度まで回復しました。

ラットにおけるダビガトランエテキシラート、抗血小板剤、イダルシズマブ併用投与時の出血時間



27) van Ryn J. et al.: 社内資料 薬効薬理試験(ラットにおける抗血小板剤関連出血に対する影響) [承認時評価資料]

安全性薬理試験及び毒性試験

1. 安全性薬理試験(ラット、アカゲザル)²⁸⁾

試験系	動物種/系統	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験結果
心血管系	雌雄アカゲザル	ダビガトランエテキシラート: 経口 イダルシズマブ: 静脈内	0, 12/500、 0/500*	影響なし
中枢神経系	雄ラット/RccHan TM : WIST	静脈内	0, 150, 500	影響なし
呼吸器系	雄ラット/Crl: WI(Han)	静脈内	0, 150, 500	影響なし

※: ダビガトランエテキシラート/イダルシズマブの投与量、経口投与1.5時間後に静脈内投与を実施した。

28) Armstrong R. et al.: 社内資料 安全性薬理試験 [承認時評価資料]

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験(ラット)²⁹⁾

雌雄ラット(RccHanTM: WIST)にイダルシズマブ0、50、175mg/kgを急速静脈内投与したところ、毒性所見は認められませんでした。

(2) 反復投与毒性試験(ラット、アカゲザル)^{30, 31)}

イダルシズマブまたはダビガトランエテキシラート/イダルシズマブをラットに4週間にわたり静脈内投与したところ、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、血液凝固検査、尿検査、器官重量、剖検および病理組織学的検査にイダルシズマブ投与に起因する毒性所見は認められませんでした。また、投与期間終了時に抗イダルシズマブ抗体が検出されましたが、トキシコキネティクスへの影響は認められませんでした。

イダルシズマブまたはダビガトランエテキシラート/イダルシズマブをサルに2週間にわたり静脈内投与したところ、一般状態、体重、眼科学的検査、心電図検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、器官重量、剖検および病理組織学的検査に毒性所見は認められず、イダルシズマブの静脈内投与中にも特記すべき所見は認められませんでした。また、イダルシズマブには血栓形成促進作用はなく、抗ダビガトラン抗体産生あるいは免疫複合体形成も認められませんでした。投与期間終了時に抗イダルシズマブ抗体が検出されましたが、トキシコキネティクスへの影響は認められませんでした。

動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg/日)*	無毒性量 (mg/kg/日)
雌雄ラット/ RccHan™:WIST	イダルシズマブを1日1回静脈内投与	4週間投与 +4週間回復	0, 150, 500	500
雌雄アカゲザル	1~4、15~18、29~32日目にダビガトランエテキシラートまたは溶媒を経口投与し、4、18、32日目のダビガトランエテキシラートまたは溶媒の経口投与1.5時間後にイダルシズマブを急速静脈内投与	2週間隔で 計3回	0/0, 0/30, 0/90, 0/175, 12/30, 12/90, 12/175	毒性所見なし
雌雄アカゲザル	1~5日目にダビガトランエテキシラートまたは溶媒を経口投与し、4~5日目のダビガトランエテキシラートまたは溶媒の経口投与1.5時間後にイダルシズマブを静脈内投与	2回投与 +2週間回復	0/0, 12/150, 12/500, 0/500, 12/0	イダルシズマブ単 独投与: 0/500 ダビガトランエテ キシラート/イダ ルシズマブ併用投 与: 12/150
(腎障害検討試験) 雌雄アカゲザル	1~5日目にダビガトランエテキシラートまたは溶媒を経口投与し、4~5日目のダビガトランエテキシラートまたは溶媒の経口投与1.5時間後にイダルシズマブを静脈内投与	2回投与 +2週間回復	0/0, 12/500, 0/500	イダルシズマブ単 独投与: 0/500 ダビガトランエテ キシラート/イダ ルシズマブ併用投 与: 12/500
雌雄アカゲザル	1~14日目にダビガトランエテキシラートまたは溶媒を経口投与し、その1.5時間後にイダルシズマブを静脈内投与、4週間の回復期間(15~42日目)を経て43~45日目にダビガトランエテキシラートを再投与	2週間投与 +4週間回復 +3日間 ダビガトラン エテキシラート 再投与	0/0, 12/150, 12/500, 0/500	イダルシズマブ単 独投与: 0/500 ダビガトランエテ キシラート/イダ ルシズマブ併用投 与: 12/500

*: サルを用いた反復投与毒性試験はダビガトランエテキシラート/イダルシズマブの投与量

30) Cheshier C. et al.: 社内資料 ラット反復投与毒性試験[承認時評価資料]

31) Lawrence R. et al.: 社内資料 サル反復投与毒性試験[承認時評価資料]

安全性薬理試験及び毒性試験

(3) その他の毒性試験^{32~34)}

試験項目	動物種/系統	投与方法	投与量 または適用濃度	試験結果
局所刺激性	ウサギ/NZW	左右耳介の 辺縁静脈周囲に注射	5mg	局所刺激性なし
組織交差反応性	ヒト、アカゲザル、 ラット/Crl: WI (Han) 組織	<i>in vitro</i>	0、2、10 μ g/mL	交差性なし
血液適合性	ヒト血液	<i>in vitro</i>	125 μ L	溶血性なし

32) Baxter GE. et al.: 社内資料 局所刺激性試験 [承認時評価資料]

33) Price-Schiavi SA. et al.: 社内資料 組織交差反応性試験 [承認時評価資料]

34) Doughty J. et al.: 社内資料 血液適合性試験 [承認時評価資料]

有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：イダルシズマブ(遺伝子組換え)(JAN)
(Idarucizumab(Genetical Recombination))(JAN)

分子量：47,782.03

本質：イダルシズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体のFab断片であり、マウス抗ダビガトラン抗体の相補性決定部、並びにヒトIgG1のフレームワーク部及び定常部からなる。イダルシズマブは、225個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ 1鎖)断片及び219個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ 鎖)から構成されるタンパク質である。

製剤学的事項

■ 製剤の安定性

試験	保存条件	保存期間／照射量	保存形態	結果	
長期保存試験	5℃	48ヵ月	ガラスバイアル+ゴム栓+フリップオフキャップ	変化なし	
加速試験	25℃, 60% R.H.	12ヵ月		9ヵ月で純度試験の規格外の変化が認められた。	
苛酷試験	温度	40℃, 75% R.H.		3ヵ月	1ヵ月で純度試験の規格外の変化が認められた。
	光	キセノンランプ (20℃)		120万lux・hr, 200W・h/m ² 以上	純度試験の規格外の変化が認められた。

取扱い上の注意

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)

貯 法：凍結を避けて2～8℃で保存

有効期間：48ヵ月

取扱い上の注意：外箱開封後は遮光して保存すること。

包装

プリズバインド[®]静注液2.5g(50mL)：2バイアル

関連情報

承認番号	22800AMX00709000
承認年月	2016年9月
薬価基準収載年月	2016年11月
販売開始年月	2016年11月
国際誕生年月	2015年10月
再審査期間満了年月	2024年9月
投薬期間制限医薬品に関する情報	厚生労働省告示第107号(平成18年3月6日付)で定められた「投与期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

主要文献

- 1) 社内資料 抗イダルシズマブ抗体の影響(2016年9月28日承認、CTD 2.7.4 4.4.1.6)
- 2) Glund S. et al.: J Thromb Haemost 2019; 17(8) : 1319-1328.
- 3) Ali M. et al.: J Med Genet 1998; 35(5) : 353-365.
- 4) Yasawy MI. et al.: World J Gastroenterol 2009; 15(19) : 2412-2413.
- 5) Dubiel R. et al.: 社内資料 ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩で治療中の患者を対象とした国際共同第Ⅲ相症例集積試験(1321.3試験)総括報告書
- 6) Pollack CV Jr. et al.: Thromb Haemost 2015; 114(1) : 198-205.
- 7) Pollack CV Jr. et al.: N Engl J Med 2015; 373(6) : 511-520.
- 8) Pollack CV Jr. et al.: N Engl J Med 2017; 377(5) : 431-441.
- 9) Imazu S. et al.: 社内資料 日本人健康被験者での安全性及び臨床薬理試験(1321.5試験) [承認時評価資料]
- 10) Moschetti V. et al.: 社内資料 外国人被験者での安全性及び臨床薬理試験(1321.2試験) [承認時評価資料]
- 11) Glund S. et al.: Clin Pharmacokinet 2017; 56(1) : 41-54.
- 12) Olson S. et al.: 社内資料 母集団薬物動態/薬力学解析 [承認時評価資料]
- 13) Spronk H. et al.: 社内資料 薬効薬理試験(ブタにおける血漿増量剤の影響) [承認時評価資料]
- 14) van Ryn J. et al.: 社内資料 薬効薬理試験(*in vitro*での凝固因子濃縮剤の影響) [承認時評価資料]
- 15) van Ryn J. et al.: 社内資料 薬効薬理試験(ヒト血漿及びラットにおける経口又は非経口抗凝固剤に対する影響) [承認時評価資料]
- 16) Eikelboom JW. et al.: Circulation 2015; 132(25) : 2412-2422.
- 17) Moschetti V. et al.: 社内資料 外国人被験者での安全性及び臨床薬理試験(1321.1試験) [承認時評価資料]
- 18) Glund S. et al.: Thromb Haemost 2015; 113(5) : 943-951.
- 19) Wienen W. et al.: Thromb Haemost 2007; 98(1) : 155-162.
- 20) Schiele F. et al.: Blood 2013; 121(18) : 3554-3562.
- 21) Litzenburger T. et al.: 社内資料 薬効薬理試験(ダビガトランとの結合親和性) [承認時評価資料]
- 22) Litzenburger T. et al.: 社内資料 薬効薬理試験(他のトロンビン基質に対するイダルシズマブの結合) [承認時評価資料]
- 23) van Ryn J. et al.: 社内資料 薬効薬理試験(ラットにおけるダビガトラン関連出血に対する影響) [承認時評価資料]
- 24) Spronk H. et al.: 社内資料 薬効薬理試験(ブタ鈍的肝外傷モデルにおける作用) [承認時評価資料]
- 25) Veltkamp R. et al.: 社内資料 薬効薬理試験(マウスにおける血腫容積に対する影響) [承認時評価資料]
- 26) Na SY. et al.: Ann Neurol 2015; 78(1) : 137-141.
- 27) van Ryn J. et al.: 社内資料 薬効薬理試験(ラットにおける抗血小板剤関連出血に対する影響) [承認時評価資料]
- 28) Armstrong R. et al.: 社内資料 安全性薬理試験 [承認時評価資料]
- 29) Cheshier C. et al.: 社内資料 単回投与毒性試験 [承認時評価資料]
- 30) Cheshier C. et al.: 社内資料 ラット反復投与毒性試験 [承認時評価資料]
- 31) Lawrence R. et al.: 社内資料 サル反復投与毒性試験 [承認時評価資料]
- 32) Baxter GE. et al.: 社内資料 局所刺激性試験 [承認時評価資料]
- 33) Price-Schiavi SA. et al.: 社内資料 組織交差反応性試験 [承認時評価資料]
- 34) Doughty J. et al.: 社内資料 血液適合性試験 [承認時評価資料]

製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む)

【製造販売元】

名称：日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

住所：〒141-6017 東京都品川区大崎2丁目1番1号

【文献請求先及び問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

DIセンター

〒141-6017 東京都品川区大崎2丁目1番1号 ThinkPark Tower

0120-189-779

(受付時間)9:00～18:00(土・日・祝日・弊社休業日を除く)



プリズバインド®