

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

ダビガトラン特異的中和剤

プリズバインド[®] 静注液2.5g**Prizbind[®] Intravenous Solution 2.5g**

イダルシズマブ（遺伝子組換え）製剤

®=登録商標

剤形	注射剤
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50mL中 イダルシズマブ（遺伝子組換え）を2.5g含有する。
一般名	和名：イダルシズマブ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Idarucizumab（Genetical Recombination）（JAN）
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日：2016年9月28日
薬価基準収載年月日	薬価基準収載年月日：2016年11月18日
販売開始年月日	販売開始年月日：2016年11月18日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 DIセンター TEL：0120-189-779 医療関係者向けホームページ http://www.bij-kusuri.jp/

本IFは2023年11月作成の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。
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。

医薬品インタビューフォーム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か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、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「XII. 参考資料」、「XIII. 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・表現には医薬品、医療機器等品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規制や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オプ・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. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的特性…………… 1
3. 製品の製剤学的特性…………… 1
4. 適正使用に関して周知すべき特性…………… 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項…………… 2
6. RMP の概要…………… 2

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 3
2. 一般名…………… 3
3. 構造式又は示性式…………… 3
4. 分子式及び分子量…………… 3
5. 化学名（命名法）又は本質…………… 3
6. 慣用名，別名，略号，記号番号…………… 3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 4
3. 有効成分の確認試験法，定量法…………… 4

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 5
2. 製剤の組成…………… 5
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 5
4. 力価…………… 6
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 6
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 6
7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 6
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）…………… 6
9. 溶出性…………… 6
10. 容器・包装…………… 6
11. 別途提供される資材類…………… 7
12. その他…………… 7

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 8
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 8
3. 用法及び用量…………… 9
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 9
5. 臨床成績…………… 10

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群…………… 42
2. 薬理作用…………… 42

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移…………… 47
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 48
3. 母集団（ポピュレーション）解析…………… 49
4. 吸収…………… 49
5. 分布…………… 49
6. 代謝…………… 49
7. 排泄…………… 50
8. トランスポーターに関する情報…………… 50
9. 透析等による除去率…………… 50
10. 特定の背景を有する患者…………… 50
11. その他…………… 51

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…………… 52
2. 禁忌内容とその理由…………… 52
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由…………… 52
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由…………… 52
5. 重要な基本的注意とその理由…………… 52
6. 特定の背景を有する患者に関する注意…………… 53
7. 相互作用…………… 54
8. 副作用…………… 54
9. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 56
10. 過量投与…………… 56
11. 適用上の注意…………… 56
12. その他の注意…………… 56

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験…………… 58
2. 毒性試験…………… 60

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分…………… 62
2. 有効期間…………… 62
3. 包装状態での貯法…………… 62
4. 取扱い上の注意…………… 62
5. 患者向け資材…………… 56
6. 同一成分・同効薬…………… 62
7. 国際誕生年月日…………… 62
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…………… 62
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…………… 62
10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容…………… 62
11. 再審査期間…………… 62
12. 投薬期間制限医薬品に関する情報…………… 63
13. 各種コード…………… 63
14. 保険給付上の注意…………… 63

XI. 文献

1. 引用文献…………… 64
2. その他の参考文献…………… 65

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況…………… 66
2. 海外における臨床支援情報…………… 67

XIII. 備考

- その他の関連資料…………… 69

I. 概要に関する項目

1. 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、ダビガトランに対して高い親和性で結合し、抗凝固作用を中和することを目的としてベーリンガーインゲルハイム社が開発したヒト化モノクローナル抗体フラグメント (Fab) である。

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及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る。

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スルホン酸塩 (以下、プラザキサカプセル) 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、本剤を開発した。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た。

海外においては、2015 年 10 月に米国、11 月に EU で承認されている。

2. 製品の治療学的特性

- 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する。

(「V. 5. 臨床成績」の項参照)

- 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ない。

(「VI. 2. 薬理作用」の項参照)

- 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た。

(「V. 5. (5) 患者・病態別試験」の項参照)

- 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る (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、溢血、注入部位疼痛が報告されている。

(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

I. 概要に関する項目

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」の項を参照すること)
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 https://www.boehringerplus.jp/product-pages/prizbind 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	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

医薬品リスク管理計画：

本剤の「医薬品リスク管理計画」は PMDA ホームページに公表されている。

「RMP 提出品目一覧」

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html>

(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】
・ショック, アナフィラキシー	・免疫原性 ・血栓塞栓症	・本剤の再投与
↓上記に基づく安全性監視のための活動		↓上記に基づくリスク最小化のための活動
医薬品安全性監視計画の概要		リスク最小化計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動		通常のリスク最小化活動
有効性に関する調査・試験の計画の概要		追加のリスク最小化活動
該当なし		・医療関係者向け資料 (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

プリズバインド[®]静注液 2.5g

(2) 洋 名

Prizbind[®] Intravenous Solution 2.5g

(3) 名称の由来

PRazaxa と IdaruciZumab が BIND (結合) して効果を発揮する薬剤であることから PRIZBIND と命名した。

2. 一般名

(1) 和 名 (命名法)

イダルシズマブ (遺伝子組換え) (JAN)

(2) 洋 名 (命名法)

Idarucizumab (Genetical Recombination) (JAN), Idarucizumab (INN)

(3) ス テ ム

ヒト化モノクローナル抗体 : -zumab

3. 構造式又は示性式

イダルシズマブは、225 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ1 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。

4. 分子式及び分子量

分子式 : C₂₁₃₁H₃₂₉₉N₅₅₅O₆₇₁S₁₁ (2 本鎖)

分子量 : 47,782.03

5. 化学名 (命名法) 又は本質

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 (γ1 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。

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

開発番号 : BI 655075

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液である。

(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

該当資料なし

(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

pH：5.3～5.7

浸透圧：270～330 mOsm/kg

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	結果	保存形態
長期保存試験	-20℃	36 カ月	変化なし	ステンレス容器
中間的試験	5℃	12 カ月	12 カ月で純度試験が規格外となった。 9 カ月までは規格内であった。	
加速試験	25℃, 60%R.H.	6 カ月	1 カ月で純度試験が規格外となった。	
苛酷試験 (温度)	40℃, 75%R.H.	3 カ月	0.5 カ月で純度試験が規格外となった。	ポリエチレン製 バッグ

測定項目：性状，浸透圧，pH，純度試験，力価，定量法等

3. 有効成分の確認試験法，定量法

確認試験法

液体クロマトグラフィー

定量法

紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

剤形：水性注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

性状：無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液

容器：ガラスバイアル

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：5.3～5.7

浸透圧：270～330mOsm/kg

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分

1 バイアル 50mL 中イダルシズマブ（遺伝子組換え）を 2.5g 含有する。

添加剤

1 バイアル 50mL 中

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
----------	-----------

(2) 電解質等の濃度

「IV. 2. (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」の項参照

(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

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

目的物質由来不純物

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	結果	保存形態
長期保存試験		5°C	48 カ月	変化なし	ガラスバイアル +ゴム栓 +フリップオフ キャップ
加速試験		25°C, 60%R.H.	12 カ月	9 カ月で純度試験が規格外となった。 6 カ月までは規格内であった。	
苛酷試験	温度	40°C, 75%R.H.	3 カ月	1 カ月で純度試験が規格外となった。 0.5 カ月までは規格内であった。	
	光	キセノン ランプ (20°C)	120 万 lux・hr, 200W・h/m ² 以上	純度試験が規格外となった。	

測定項目：性状，浸透圧，pH，不溶性異物，不溶性微粒子，純度試験，力価，定量法等

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

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

プリズバインド®静注液 2.5g (50mL) : 2 バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル：ガラス

ゴム栓：ブチルゴム

フリップオフキャップ：アルミニウム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 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

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、ダビガトランエテキシラートメタンス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ス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。

（解説）

■健康被験者（日本人を含む）及び腎機能障害を有する被験者を対象とした第I相臨床3試験（1321.5試験¹⁾、1321.1試験²⁾並びに1321.2試験³⁾）及び患者を対象とした第III相試験（1321.3試験⁴⁾、⁵⁾）の中間集計結果⁶⁾から、本剤5gの静脈内投与によって、健康被験者、高齢被験者、腎機能障害のある被験者及び生命を脅かす出血又は止血困難な出血若しくは緊急手術又は処置を必要とする患者のほとんどでダビガトランの抗凝固作用が迅速かつ完全に中和されることが示されたことから設定した。

■<効能又は効果に関連する注意>の5.1

イダルシズマブの効果は、体内に一定量以上のダビガトランが存在し、抗凝固作用を発揮している場合にのみ期待できる。ダビガトランの残存量は、ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩（プラザキサカプセル）最終投与からの経過時間によりある程度推定できるが、ダビガトランの消失はP-糖タンパク質を介した尿細管分泌や腎血流量（糸球体濾過速度）の影響を受けやすい。これらのことから血漿中にダビガトランがどの程度存在するかを推定して、イダルシズマブの投与を判断するための情報について記載した。

■<効能又は効果に関連する注意>の5.2

本剤の手術又は処置に対する適切な投与対象は、ダビガトランの抗凝固作用の速やかな中和が必要と判断される患者であり、かつ、重大な出血が予想される手術又は処置のみである。

■<効能又は効果に関連する注意>の 5.3

本剤はダビガトランの抗凝固作用を特異的に中和する薬剤であり、他の抗凝固剤による抗凝固作用の中和は期待できない。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

1321.3 試験⁴⁾では、本剤の用量は完全中和用量（overwhelming dose）に基づいて、用量を設定した。ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩による臨床試験（RE-LY 試験）の患者で実際に観察されたダビガトランのピーク濃度及びトラフ濃度範囲データを用いて母集団薬物動態モデルにより解析した結果、本剤 5g を投与することにより、RE-LY 試験の中等度腎機能障害を有する患者の 99% で中和が達成されると推定された。RE-LY 試験では試験全体と日本人患者集団で、ダビガトランの血漿中濃度に用量調節を要するような薬物動態の差異はないことが示されており、本剤の用法・用量は日本人患者においても外挿可能であると考えた。また、1321.3 試験⁴⁾の中間集計の日本人集団は 4 名と限られた例数であるものの、日本人集団と全体集団の PK（イダルシズマブ、非結合型総ダビガトラン）及び PD（dTT, ECT, aPTT, TT）*に大きな違いはなかった。また、安全性に関しても、日本人 4 名で本剤と因果関係があると判定された有害事象、免疫反応に基づく有害事象、血栓性イベントは報告されておらず、これまでのところ日本人で安全性の懸念は認められていない。したがって、全体集団の結果の日本人集団への外挿は可能と考えた。さらに、1321.5 試験¹⁾における日本人健康被験者での本剤の中和効果及び有害事象に関する成績の傾向が、1321.1 試験²⁾の成績と大きな矛盾がなかったことより目標とする適応症における用法・用量は日本においても適応可能と判断した。

* dTT：希釈トロンビン時間，ECT：エカリン凝固時間，aPTT：活性化部分トロンボプラスチン時間，TT：トロンビン時間

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

評価資料

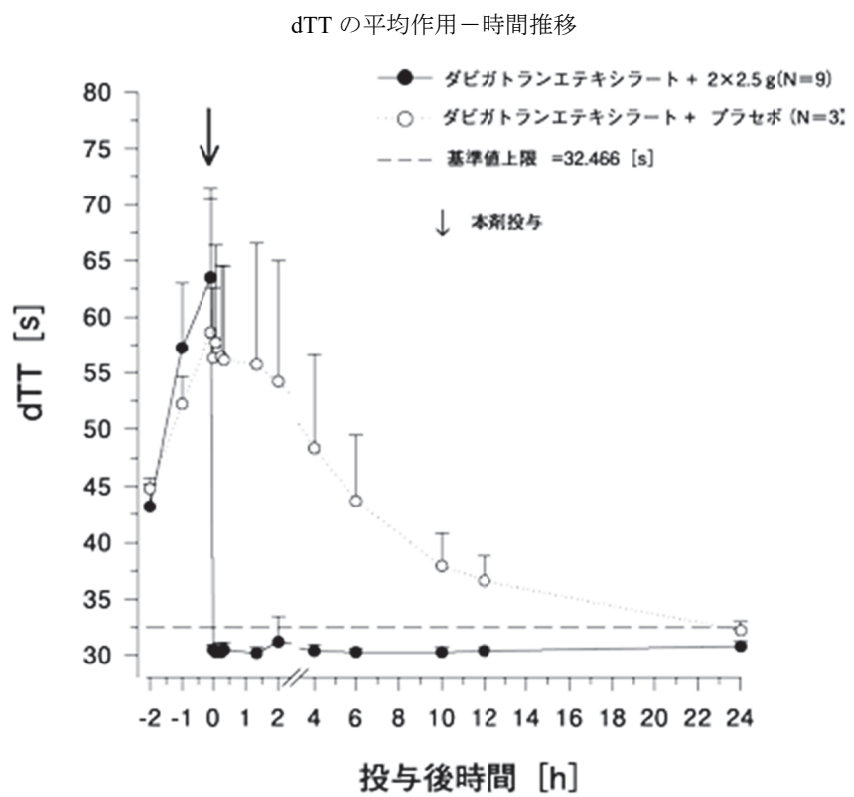
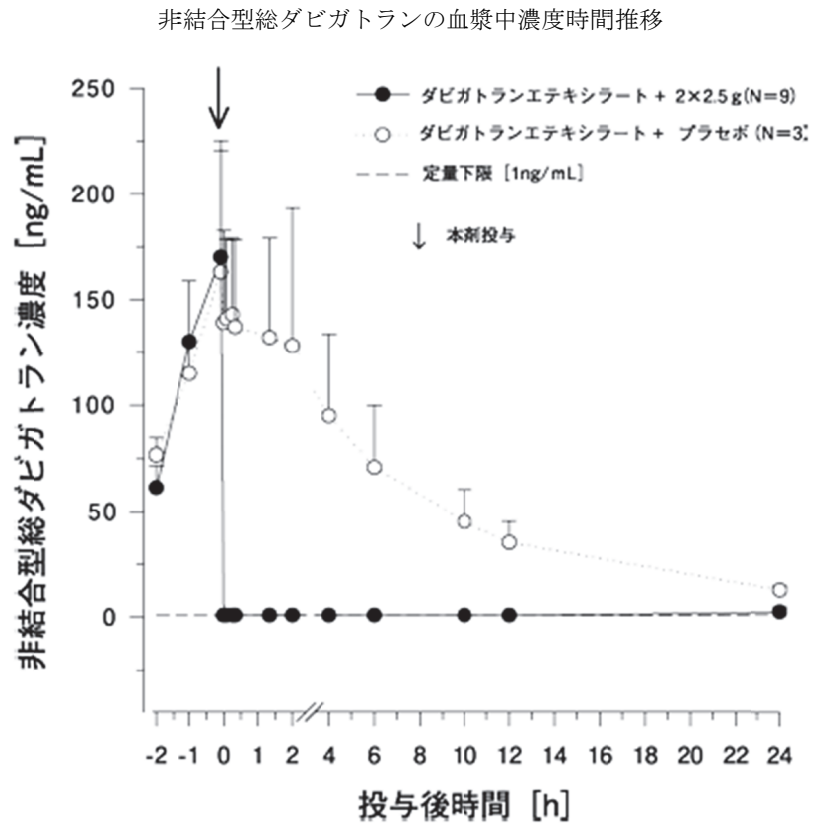
	試験区分	試験デザイン	目的	投与方法	対象
国内臨床試験	第I相	ランダム化, 二重盲検(用量群内), プラセボ対照, 群漸増法, 単回投与試験 (I321.5 試験) ¹⁾	本剤の単独静脈内投与での安全性及び忍容性の検討, 本剤の薬物動態及びダビガトランの薬物動態/薬力学パラメータに対する本剤の検討	Part 1: 単回漸増投与。イダルシズマブとして1, 2及び4gを5分間ボーラス静脈内投与並びにイダルシズマブとして8gを1時間持続静脈内投与 Part 2: ダビガトランの定常状態でイダルシズマブとして1, 2及び4g, 並びに2.5g 2回(15分間隔)を5分間ボーラス静脈内投与	日本人健康男性被験者 80名
海外臨床試験	第I相	ランダム化, 二重盲検(用量群内), プラセボ対照, 群漸増法, 単回投与試験 (I321.1 試験) ²⁾	本剤を静脈内投与した場合の安全性, 忍容性及び薬物動態の検討	Part 1: 単回漸増投与。イダルシズマブとして20mg~8gを1時間持続静脈内投与, 並びにイダルシズマブとして1, 2及び4gを5分間ボーラス静脈内投与 Part 2: 探索的用量設定。ダビガトランの定常状態でイダルシズマブとして1, 2及び4gを5分間ボーラス静脈内投与 Part 3: 探索的用量設定。ダビガトランの定常状態でイダルシズマブとして5gを5分間ボーラス静脈内投与し, その1時間後に2.5gを5分間ボーラス静脈内投与	健康男性被験者 157名
	第I相	ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照, 単回投与, 群内2期クロスオーバー試験 (I321.2 試験) ³⁾	本剤の静脈内投与での安全性, 忍容性, 薬物動態及び薬力学の検討並びに投与量の検討	各治験薬投与期間にダビガトランの定常状態でイダルシズマブとして2.5及び5g(健康被験者), 1及び5g(高齢健康被験者及び軽度腎機能障害を有する被験者), 並びに2.5g 2回(1時間間隔)(中等度腎機能障害を有する被験者)を5分間ボーラス静脈内投与 追加検討: 本剤投与完了24時間後, 健康被験者にダビガトランエテキシラートの投与を再開, 2期目終了2カ月後, 健康被験者2.5g投与群に本剤を再投与	健康被験者, 高齢健康被験者及び腎機能障害を有する被験者 46名
国際共同臨床試験	第III相	非盲検, 非対照, 多施設共同, 症例集積試験 (I321.3 試験) ⁶⁾ (中間報告)	ダビガトランの抗凝固作用に対する本剤の中和効果の検討	イダルシズマブとして2.5g 2回(15分以内の投与間隔), 計5gを静脈内投与	ダビガトランエテキシラートによる治療中の患者 243名(日本人患者4名含む)

(2) 臨床薬理試験

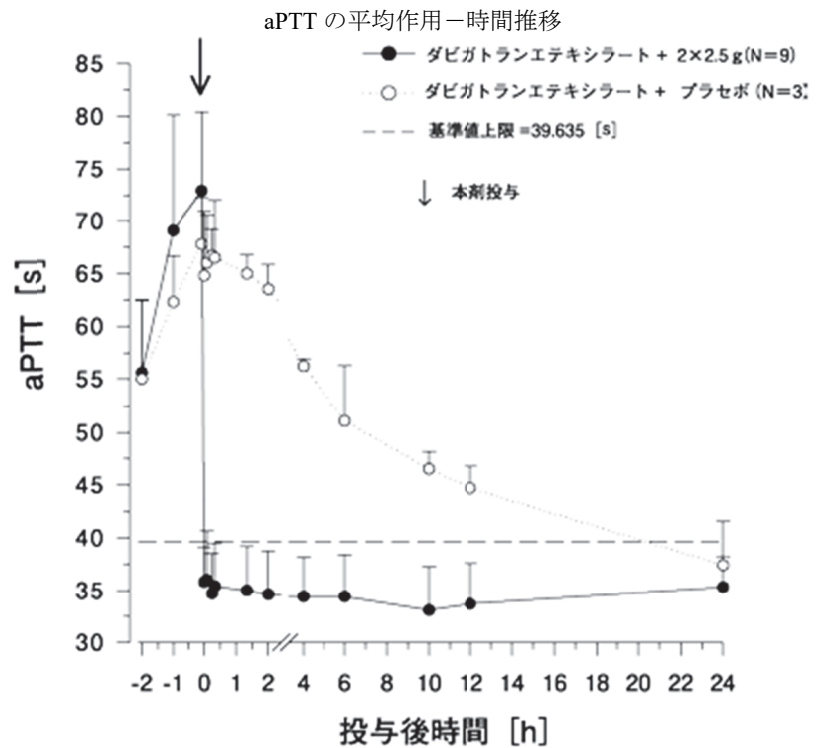
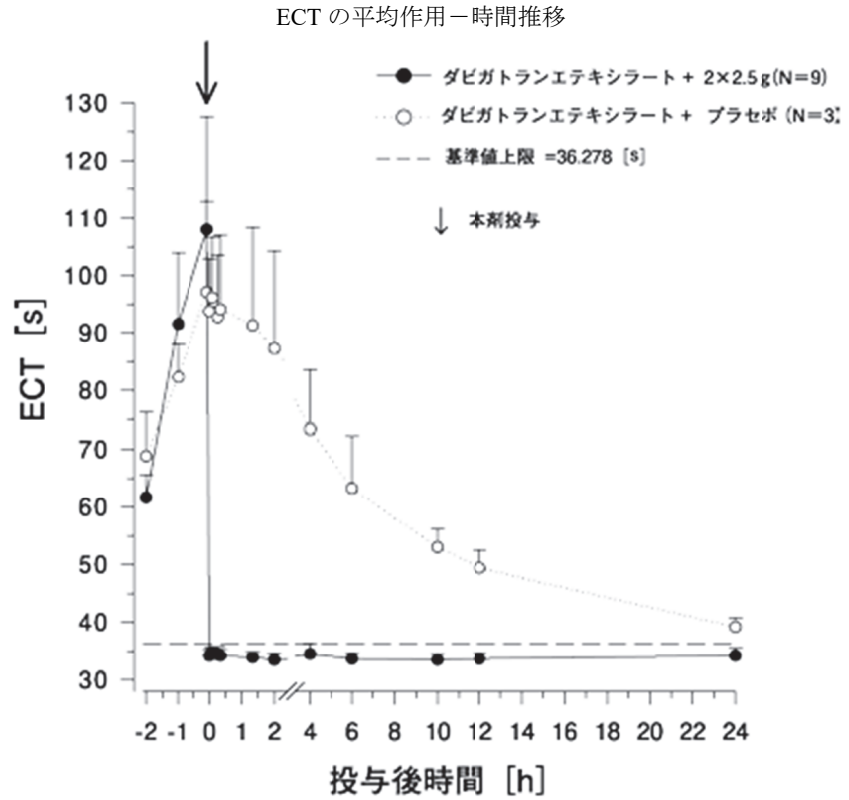
1) 国内第 I 相臨床試験 (1321.5 試験) ¹⁾

目的	日本人健康男性を対象とした本剤の単独静脈内投与 (Part 1) 及びダビガトランの定常状態 (Part 2) での安全性及び忍容性の検討, 本剤の薬物動態及びダビガトランの薬物動態/薬力学パラメータに対する本剤の異なる用量を投与した効果の検討
試験デザイン	ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照, 群漸増法, 単回投与試験
対象	20~45 歳までの日本人健康男性 (80 名) Part 1 : 32 名, Part 2 : 48 名
主な選択基準	1. 20~45 歳までの日本人健康男性 2. BMI 18.5~25.0kg/m ²
主な除外基準	1. 治験薬投与前 2 カ月以内又は治験中に治験薬投与を伴う他の臨床試験に参加したもの 2. 診察で基準から逸脱した所見及び臨床的に問題となる所見が認められたもの 3. 臨床的に問題となる合併症が確認されたもの (該当する被験者群では, 軽度又は中等度腎機能障害を除く) 4. 消化管の外科手術歴 (虫垂切除術を除く) のあるもの 5. 中枢神経系疾患 (てんかんなど), 精神障害又は神経障害があるもの 6. 問題となる起立性低血圧, 失神発作又は黒くらみの既往歴があるもの 7. 慢性感染症又は問題となる急性感染症に罹患しているもの 等
投与方法	Part 1 : 単回漸増投与。イダルシズマブとして 1, 2 及び 4g を 5 分間かけてボーラス静脈内投与並びにイダルシズマブとして 8g を 1 時間持続静脈内投与 Part 2 : ダビガトランの定常状態*でイダルシズマブとして 1, 2, 4g 及び 5g (2.5g を 15 分間隔で 2 回) を 5 分間かけてボーラス静脈内投与 * ダビガトランエテキシラート 1 回 220mg を 1 日 2 回, 3 日間経口投与し, 4 日目に 1 回経口投与約 2 時間後にイダルシズマブを投与
主要評価項目	安全性及び忍容性 本剤単独投与時 (Part 1) 又はダビガトランの定常状態での本剤投与時 (Part 2) に治験薬との因果関係がありと判定された有害事象が発現した被験者数 (%)
副次的評価項目	C _{max} , t _{max} , AUC _{0-∞} 等の薬物動態パラメータ
結果 (有効性)	Part 2 日本人健康成人男性 9 名に本剤 5g を 15 分間隔で 2 回に分けて 5 分間静脈内投与完了直後, 非結合型総ダビガトランの血漿中濃度は定量下限 (1ng/mL) 未満に低下した。非結合型総ダビガトランの濃度は, イダルシズマブに結合していない総ダビガトラン濃度 (ダビガトランとそのグルクロン酸抱合体の総和を表す) を表し, ダビガトランが有する抗凝固作用に対する本剤の中和効果の指標である。 ダビガトランは, 抗凝固作用の目安となる dTT, TT, aPTT 及び ECT 等の血液凝固マーカーの凝固時間を延長させる。本剤投与後にこれらの検査値が基準内であれば, 抗凝固活性が中和されていると考えられる。ダビガトランの定常状態にある日本人健康成人男性 9 名に本剤 5g を 15 分間隔で 2 回に分けて 5 分間静脈内投与したときの血漿中非結合型総ダビガトラン濃度時間推移及び血液凝固マーカー (dTT, ECT 及び aPTT) の平均作用-時間推移を以下に示す。なお, 日本人を対象とした第 I 相試験のベースライン値から算出した「平均値+2×SD」を血液凝固マーカーの基準値上限とした。

結果
(有効性)
(つづき)



結果
(有効性)
(つづき)



V. 治療に関する項目

<p>結果 (有効性) (つづき)</p>	<p>ダビガトランの定常状態にある日本人健康成人男性に本剤 1~4g を単回静脈内投与したときの血液凝固マーカー (dTT, ECT, aPTT, TT) の効果-時間曲線下面積比 (AUEC_{above,2-12} 比, 本剤投与後/本剤投与前) の平均値を以下に示す。血液凝固マーカーの AUEC_{above,2-12} 比の平均値が用量依存的に低下したことから、ダビガトランの抗凝固作用に対する中和効果が示された。</p> <p style="text-align: center;">血液凝固マーカーの AUEC_{above,2-12} 比の平均値 [SD]</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="5" style="text-align: center;">AUEC_{above,2-12} 比 (本剤投与後/本剤投与前)</th> </tr> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">プラセボ群</th> <th style="text-align: center;">本剤 1g 群</th> <th style="text-align: center;">本剤 2g 群</th> <th style="text-align: center;">本剤 4g 群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>dTT</td> <td style="text-align: center;">1.16 [0.615]</td> <td style="text-align: center;">0.29 [0.157]</td> <td style="text-align: center;">0.13 [0.121]</td> <td style="text-align: center;">0.02 [0.018]</td> </tr> <tr> <td>ECT</td> <td style="text-align: center;">1.26 [0.679]</td> <td style="text-align: center;">0.35 [0.139]</td> <td style="text-align: center;">0.15 [0.130]</td> <td style="text-align: center;">0.01 [0.015]</td> </tr> <tr> <td>aPTT</td> <td style="text-align: center;">1.26 [0.550]</td> <td style="text-align: center;">0.47 [0.192]</td> <td style="text-align: center;">0.18 [0.176]</td> <td style="text-align: center;">0.05 [0.108]</td> </tr> <tr> <td>TT</td> <td style="text-align: center;">1.09 [0.388]</td> <td style="text-align: center;">0.40 [0.183]</td> <td style="text-align: center;">0.15 [0.225]</td> <td style="text-align: center;">0.00 [0.002]</td> </tr> </tbody> </table>	AUEC _{above,2-12} 比 (本剤投与後/本剤投与前)						プラセボ群	本剤 1g 群	本剤 2g 群	本剤 4g 群	dTT	1.16 [0.615]	0.29 [0.157]	0.13 [0.121]	0.02 [0.018]	ECT	1.26 [0.679]	0.35 [0.139]	0.15 [0.130]	0.01 [0.015]	aPTT	1.26 [0.550]	0.47 [0.192]	0.18 [0.176]	0.05 [0.108]	TT	1.09 [0.388]	0.40 [0.183]	0.15 [0.225]	0.00 [0.002]
AUEC _{above,2-12} 比 (本剤投与後/本剤投与前)																															
	プラセボ群	本剤 1g 群	本剤 2g 群	本剤 4g 群																											
dTT	1.16 [0.615]	0.29 [0.157]	0.13 [0.121]	0.02 [0.018]																											
ECT	1.26 [0.679]	0.35 [0.139]	0.15 [0.130]	0.01 [0.015]																											
aPTT	1.26 [0.550]	0.47 [0.192]	0.18 [0.176]	0.05 [0.108]																											
TT	1.09 [0.388]	0.40 [0.183]	0.15 [0.225]	0.00 [0.002]																											
<p>結果 (安全性)</p>	<p>試験全体で、被験者 60 名に本剤が投与されたが、本試験の主要評価項目である治験薬との因果関係があると判定された有害事象は報告されなかった。 死亡又は重篤な有害事象は認められなかった。</p>																														

注) 本剤の承認された用法・用量は次のとおりである。

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。

2) 海外第 I 相臨床試験 (1321.1 試験)²⁾ (外国人データ)

目的	健康男性被験者を対象とした、本剤を単独静脈内投与した場合 (Part 1) 及びダビガトランの定常状態で本剤を静脈内投与した場合 (Part 2 及び Part 3) の安全性、忍容性及び薬物動態の検討
試験デザイン	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、群漸増法、単回投与試験
対象	18~45 歳の健康男性被験者 (157 名) Part 1 : 110 名 Part 2 : 35 名 Part 3 : 12 名
主な選択基準	1. 18~45 歳の健康男性被験者 2. BMI 18.5~29.9
主な除外基準	1. 治験薬投与前 2 カ月以内又は治験中に治験薬投与を伴う他の臨床試験に参加したもの 2. 診察で基準から逸脱した所見及び臨床的に問題となる所見が認められたもの 3. 臨床的に問題となる合併症が確認されたもの (該当する被験者群では、軽度又は中等度腎機能障害を除く) 4. 消化管の外科手術歴 (虫垂切除術を除く) のあるもの 5. 中枢神経系疾患 (てんかんなど)、精神障害又は神経障害があるもの 6. 問題となる起立性低血圧、失神発作又は黒くらみの既往歴があるもの 7. 慢性感染症又は問題となる急性感染症に罹患しているもの 等
投与方法	Part 1 : 単回漸増投与。イダルシズマブとして 20mg~8g を 1 時間持続静脈内投与、並びにイダルシズマブとして 1, 2 及び 4g を 5 分間かけてボーラス静脈内投与 Part 2 : 探索的用量設定。ダビガトランの定常状態でイダルシズマブとして 1, 2 及び 4g を 5 分間かけてボーラス静脈内投与 Part 3 : 探索的用量設定。ダビガトランの定常状態でイダルシズマブとして 5g を 5 分間かけてボーラス静脈内投与し、その 1 時間後に 2.5g を 5 分間かけてボーラス静脈内投与 * ダビガトランエテキシラート 1 回 220mg を 1 日 2 回、3 日間経口投与し、4 日目に 1 回経口投与 1 時間 55 分後にイダルシズマブを投与
主要評価項目	安全性及び忍容性 本剤単独投与時 (Part 1) 又はダビガトランの定常状態での本剤投与時 (Part 2 及び Part 3) に治験薬との因果関係がありと判定された有害事象が発現した被験者数 (%)
副次的評価項目	C_{max} , t_{max} , $AUC_{0-\infty}$ 等の薬物動態パラメータ
結果 (有効性)	イダルシズマブの C_{max} 及び曝露量 ($AUC_{0-\infty}$) の幾何平均値は、用量に比例して増加した。イダルシズマブ未変化体の尿中排泄率は用量依存的に上昇した。本剤の単独投与 (Part 1) とダビガトランの定常状態での投与 (Part 2 及び 3) の間に、イダルシズマブの PK (尿中排泄を含む) に顕著な違いは認められなかった。 ダビガトランの定常状態で本剤 2g 以上静脈内投与したとき、非結合型総ダビガトラン血漿中濃度の幾何平均は、72 時間の観察期間を通じて 10ng/mL 未満に維持された。 本剤の単独投与は血液凝固マーカーに対して明らかな影響を及ぼさなかった。又、ダビガトラン定常状態で本剤 2g 以上投与したとき、非結合型総ダビガトラン血漿中濃度の低下に伴い、dTT 及び aPTT による評価で、ダビガトランの抗凝固作用の迅速、完全かつ持続的な中和効果が認められた。

<p>結果 (安全性)</p>	<p>治験薬との因果関係がありと判定された有害事象は、Part 1 では 110 名中 5 名 (4.5%) に発現した。その内訳はプラセボ群 27 名中 2 名 (四肢痛, 上腹部痛及び胸痛, 各 1 件), イダルシズマブ群 83 名中 3 名 (2g 群で 2 名 (頭痛及び紅斑, 各 1 件), 8g 群で 1 名 (片頭痛)) であった。</p> <p>治験薬との因果関係がありと判定された有害事象は、Part 2 では 35 名中 5 名 (14.3%) に発現した。その内訳は治験薬投与前 (ダビガトランエテキシラートの前投与期間中) 35 名中 4 名 (血尿 3 件, 鼻出血 1 件), イダルシズマブ群 26 名中 1 名 (1g 群で注入部位紅斑及び熱感) であった。</p> <p>治験薬との因果関係がありと判定された有害事象は、Part 3 では 12 名中 2 名 (16.7%) に発現した。その内訳はプラセボ群 3 名中 1 名 (2 回目投与時に注入部位血腫), イダルシズマブ群 9 名中 1 例 (2 回目投与時に鼻出血) であった。</p> <p>いずれのパートでも、治験薬と因果関係ありとされた有害事象の発現頻度と治験薬の間に用量相関性は認められなかった。 高度の又は重篤な有害事象は認められなかった。</p> <p><u>QT/QTc 評価試験</u></p> <p>時間をマッチさせたイダルシズマブ群とプラセボ群の平均値の差 (ベースライン値による調整後) の最大変化量を用いて、QT, QTcF 又は心拍数の評価を行った結果、臨床的に問題となる所見は認められなかった。反復測定分析の結果、プラセボで調整したベースラインからの QTcF 変化量の両側 90%信頼区間の上限はすべての時点で 10ms 未満であることが明らかになった。</p>
---------------------	---

注) 本剤の承認された用法・用量は次のとおりである。

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) 海外第 I 相臨床試験 (1321.2 試験)³⁾ (外国人データ)

目的	健康被験者、高齢健康被験者及び軽度又は中等度の腎機能障害を有する被験者を対象とした、本剤の静脈内投与の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学の検討並びにダビガトランの抗凝固作用を中和する本剤の投与量の検討
試験デザイン	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与、群内 2 期クロスオーバー試験
対象	下記の 4 種類の対象集団の被験者を対象とした (46 名)。 45～64 歳の健康被験者 (12 名) 65～80 歳の高齢健康被験者 (16 名) 45～80 歳の軽度腎機能障害を有する被験者 ($60\text{mL}/\text{min} \leq \text{CrCL} < 90\text{mL}/\text{min}$) (12 名) 45～80 歳の中等度腎機能障害を有する被験者 ($30\text{mL}/\text{min} \leq \text{CrCL} < 60\text{mL}/\text{min}$) (6 名)
主な選択基準	1. 上記対象者 2. BMI $18.5 \sim 29.9 \text{ kg}/\text{m}^2$ (健康被験者) BMI $18.5 \sim 32 \text{ kg}/\text{m}^2$ (高齢健康被験者、軽度又は中等度腎機能障害被験者)
主な除外基準	1. 治験薬投与前 2 カ月以内又は治験中に治験薬投与を伴う他の臨床試験に参加したもの 2. 診察で基準から逸脱した所見及び臨床的に問題となる所見が認められたもの 3. 臨床的に問題となる合併症が確認されたもの (該当する被験者群では、軽度又は中等度腎機能障害を除く) 4. 消化管の外科手術歴 (虫垂切除術を除く) のあるもの 5. 中枢神経系疾患 (てんかんなど)、精神障害又は神経障害があるもの 6. 問題となる起立性低血圧、失神発作又は黒くらみの既往歴があるもの 7. 慢性感染症又は問題となる急性感染症に罹患しているもの 等
投与方法	各治験薬投与期間にダビガトランの定常状態 [*] でイダルシズマブとして 2.5 及び 5g (健康被験者)、1 及び 5g (高齢健康被験者及び軽度腎機能障害を有する被験者)、並びに 2.5g を 1 時間間隔で 2 回 (中等度腎機能障害を有する被験者) をそれぞれ 5 分間かけてボラス静脈内投与 追加検討： 本剤投与完了 24 時間後にダビガトランエテキシラートの投与を再開 (健康被験者 2.5g 投与群) クロスオーバー投与 2 期目終了 2 カ月後にイダルシズマブを再投与 (健康被験者 2.5g 投与群) [*] ダビガトランエテキシラート 1 回 220mg (健康被験者、高齢健康被験者) 又は 150mg (軽度腎機能障害被験者、中等度腎機能障害被験者) を 1 日 2 回、3 日間経口投与し、4 日目に 1 回経口投与 1 時間 55 分後にイダルシズマブを投与
主要評価項目	1. ダビガトランによる抗凝固作用に対する本剤の中和効果を dTT 及び ECT の凝固パラメータの値に基づき、dTT 又は ECT のいずれか 1 つ以上の検査値が本剤投与終了後 10 分以内に任意に設定した基準値上限 (ULN) 未満に低下するかどうかを評価した。 2. 薬剤 (ダビガトランエテキシラート、本剤又はプラセボ) との因果関係がありと判定された有害事象が発現した被験者数 (%)
副次的評価項目	65～80 歳の健康高齢被験者及び軽度又は中等度の腎機能障害を有する被験者での本剤の薬物動態パラメータ

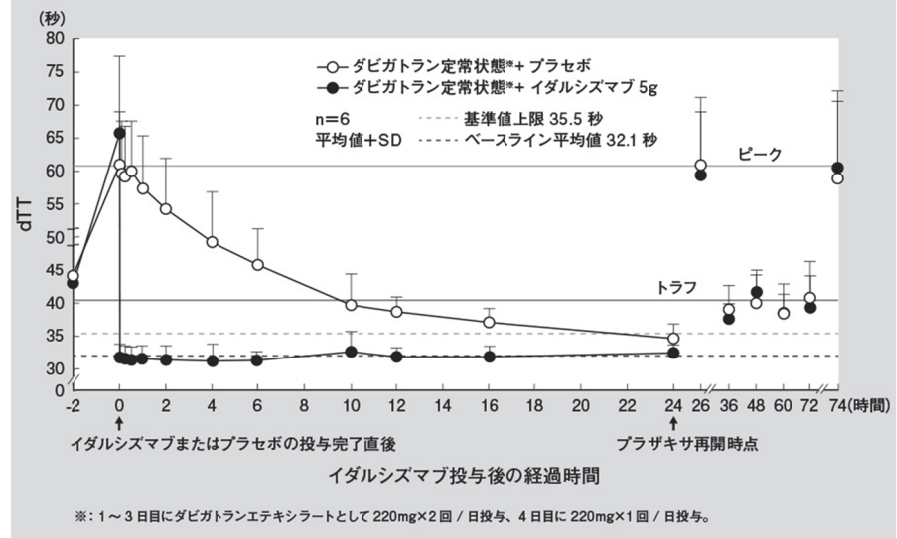
結果
(有効性)

dTT 及び ECT のいずれの評価においても、本剤の投与終了後に検討したすべての投与群のすべての被験者でダビガトランによる抗凝固作用の中和が認められた。一方、プラセボ投与後はすべての被験者で中和は示されなかった。

(1) ダビガトランエテキシラートの再開

プラセボ又は本剤投与終了 24 時間後に、ダビガトランエテキシラートを再投与した後の dTT, ECT, aPTT 及び TT のベースライン値に対する比は、本剤投与前のトラフ値及びダビガトランエテキシラート投与 2 時間後の値と大きく変わらなかった。

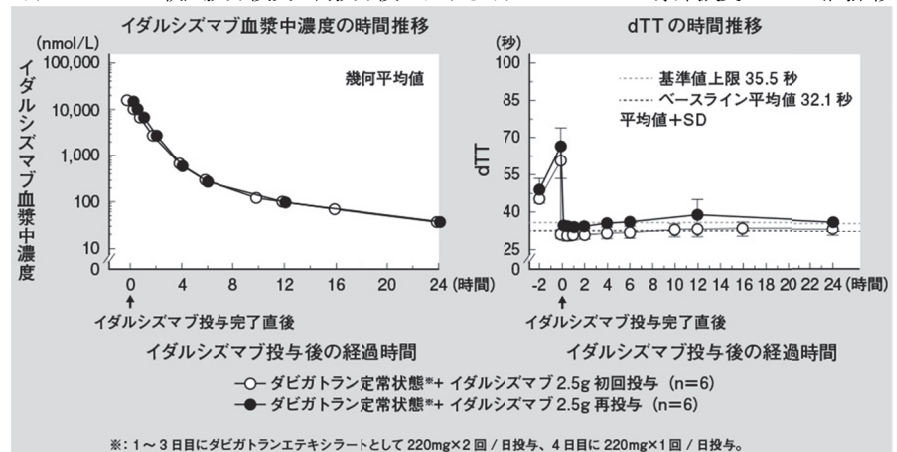
イダルシズマブ投与後及びダビガトランエテキシラート再開後の dTT 時間推移



(2) イダルシズマブの再投与

クロスオーバー投与 2 期目の終了約 2 カ月後にイダルシズマブを再投与した時の dTT, ECT, aPTT, TT の評価による中和効果は、初回の本剤投与時の中和効果と同程度だった。

イダルシズマブ初回投与後及び再投与後におけるイダルシズマブ血漿中濃度と dTT 時間推移



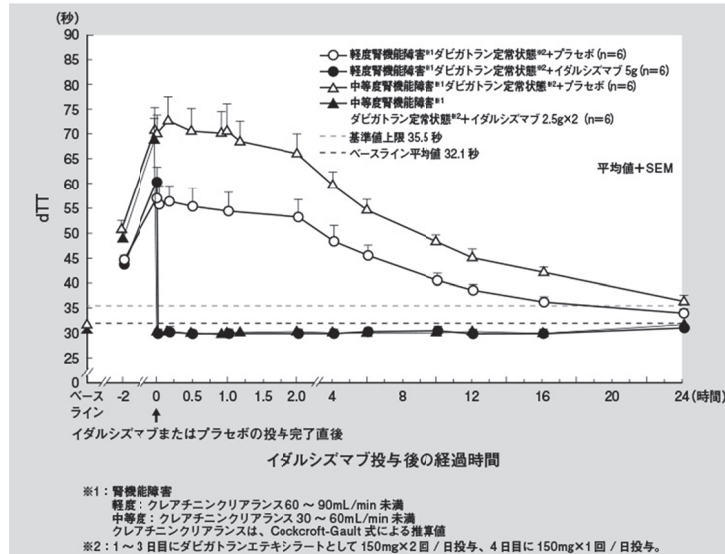
(3) 腎機能障害患者への投与

ダビガトラン定常状態下における軽度腎機能障害を有する成人に本剤 5g, 中等度腎機能障害を有する成人に本剤 2.5g×2 回を投与し, dTT を検討した。その結果, 両群いずれも本剤投与直後に dTT は ULN (35.5 秒) 未満に低下し, 中和効果は観察期間 24 時間にわたって持続した。

結果

(有効性)
(つづき)

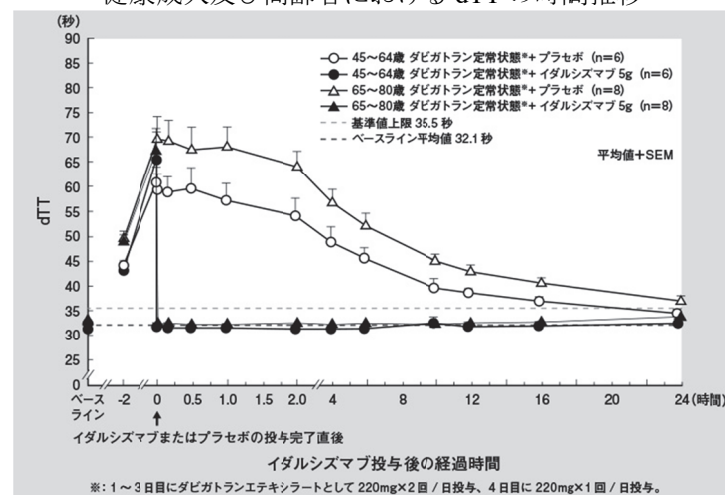
腎機能障害を有する成人における dTT 時間推移



(4) 健康成人及び高齢者への投与

ダビガトラン定常状態下において高齢者 (65~80 歳) 及び健康成人 (45~64 歳) に本剤 5g を投与し、dTT を検討した。その結果、両群いずれも本剤投与直後に dTT は ULN (35.5 秒) 未満に低下し、中和効果は観察期間 24 時間にわたって持続した。

健康成人及び高齢者における dTT の時間推移



結果

(安全性)

治験薬と因果関係のある有害事象は、被験者 46 名中 6 名 (13.0%) で観察された。その内訳は治験薬投与前 (ダビガトランエテキシラートの前投与期間中) 2 名 (4.3%) (鼻出血), 本剤 5g が投与された軽度腎機能障害被験者 2 名 (4.3%) (鼻出血及び変色便, 注射部位血腫), プラセボ投与後 3 名 (6.5%) (斑状出血, 注入に伴う反応, 歯肉出血及び注射部位血腫) であった。死亡又は重篤な有害事象は認められなかった。

QT/QTc 評価試験

時間をマッチさせたイダルシズマブ群とプラセボ群の平均値の差 (ベースライン値による調整後) の最大変化量を用いて、QT, QTcF 又は心拍数の評価を行った結果、臨床的に問題となる所見は認められなかった。反復測定分析の結果、プラセボで調整したベースラインからの QTcF 変化量の両側 90% 信頼区間の上限はすべての時点で 10ms 未満であることが明らかになった。

注) 本剤の承認された用法・用量は次のとおりである。

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。

4) 抗イダルシズマブ抗体

①第 I 相試験^{1,2,3)}

国内外の 3 つの第 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及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）で本剤を投与された 224 名中 19 名（8.5%）に，抗イダルシズマブ抗体反応が認められた。これら 19 名における抗体価の最高値*分布は，以下のとおりであった。

*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 相試験における本剤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 名
海外第 I 相試験 （高齢者を含む健康成人及び腎機能障害を有する成人）	6/46 名
国内第 I 相試験（日本人健康成人男性）	6/60 名
合 計	19/224 名（8.5%）

第 I 相試験の抗イダルシズマブ抗体発現例（N=19）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

②国際共同第 III 相試験^{4,5)}

国際共同第 III 相試験（RE-VERSE AD 試験，日本人 12 例を含む 503 例のデータ）では，イダルシズマブの投与を受け，イダルシズマブ抗体の評価が可能であった患者 501 例のうち，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 28 例（5.6%）であった。

5) 外国人健康成人男性における内因性トロンビン産生能（ETP）に対するイダルシズマブの影響（海外第 I 相試験）^{2,7)}

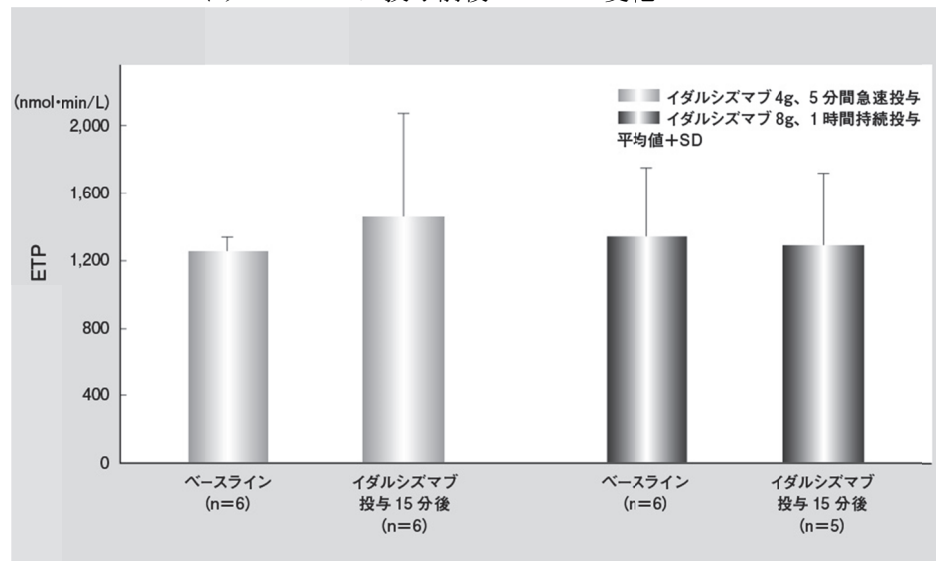
外国人健康成人男性に，本剤 8g（1 時間点滴静注，N=6）又は 4g（5 分間急速静注，N=6）を投与し，ベースライン時（投与前）及び投与完了 15 分後に，ETP を測定した。

その結果，イダルシズマブ投与前後で大きな違いはなく，ETP に対する本剤の影響は認められなかった。このことから，イダルシズマブには血栓形成促進作用がないことが示唆された。

注）本剤の承認された用法・用量は次のとおりである。

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。

イダルシズマブ投与前後の ETP の変化



(3) 用量反応探索試験

「V. 5. (2)1) 国内第 I 相臨床試験 (1321.5 試験), 2) 海外第 I 相臨床試験 (1321.1 試験) (外国人データ), 3) 海外第 I 相臨床試験 (1321.2 試験) (外国人データ)」の項参照

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

(5) 患者・病態別試験

日本人患者を含む国際共同第 III 相試験 (1321.3 試験) ⁶⁾ (中間解析*)

* : 最終解析の結果は「V. 5. (6) 治療的使用」の項参照

目的	ダビガトランエテキシラートによる治療中患者を対象とした、ダビガトランの抗凝固作用に対する本剤の中和効果の検討
試験デザイン	非盲検, 非対照, 多施設共同, 症例集積試験
対象	ダビガトランエテキシラートによる治療中の患者で生命を脅かす又は止血困難な出血を発現した患者 (出血患者群) 若しくは緊急手術又は処置を要する患者 (緊急手術患者群) 243 名 (うち, 日本人 4 名)
主な選択基準	ダビガトランエテキシラートによる抗凝固療法を継続中であることが確認されており, かつ以下のグループのいずれかの基準を満たし, 文書による同意が得られた 18 歳以上 (日本では同意取得時に 20 歳以上) の患者 緊急手術患者群 : ダビガトランエテキシラートによる治療中の患者で, 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又はその他の侵襲的処置を要し, ダビガトランエテキシラートの治療による抗凝固作用の残存が望ましくない患者 出血患者群 : ダビガトランエテキシラートによる治療中の患者で, 生命を脅かす出血又は止血困難な出血を発現しており, 緊急の内科的治療又は外科的処置を必要とした患者
主な除外基準	緊急手術患者群 : <ul style="list-style-type: none"> ・必要とする手術又は処置が待機的である場合, 又は止血困難若しくは対処治療が不能な出血の発現リスクが低い場合 ・既知の過敏症 (薬物又はその賦形剤を含む) を有するなど, 治験薬の使用が禁忌である患者 (遺伝性フルクトース不耐症の患者はソルビトールに反応する場合があるので除外することとした) 出血患者群 : <ul style="list-style-type: none"> ・標準的な対症療法で対処治療が可能な小出血 (鼻出血, 血尿など) を発現している患者 ・出血の臨床的徴候がみられない患者 ・既知の過敏症 (薬物又はその賦形剤を含む) を有するなど, 治験薬の使用が禁忌である患者 (遺伝性フルクトース不耐症の患者はソルビトールに反応する場合があるので除外することとした)
投与方法	イダルシズマブ注射剤 1 バイアル (イダルシズマブとして 2.5g を含有) を 15 分以内の間隔で 2 回, イダルシズマブ計 5.0g を静脈内投与した。
主要評価項目	本剤投与完了後 4 時間以内のダビガトランの抗凝固作用に対する本剤の最大の中和効果を, 中央検査機関で測定した dTT 及び ECT の値を用い, それぞれの 110% 基準値上限 (ULN) に基づいて評価した。
副次的評価項目	1. 本剤の 1 回目の投与完了から 2 回目の投与完了 4 時間後までのいずれかの時点で各患者にみられた中央検査機関で測定した TT 及び aPTT に基づく最大中和効果 2. 本剤の 1 回目の投与開始から 2 回目の投与完了 24 時間後までの間で, 止血に要した時間 (出血患者群のみ)。出血の重症度を, 投与開始前及び投与完了後の複数の時点で評価する。手術中及び手術終了 24 時間後までの大出血の発現 (緊急手術患者群のみ) 3. 本剤の 1 回目の投与完了から 2 回目の投与完了 4 時間後までのいずれかの時点での非結合型 (遊離型) 総ダビガトランの最低血漿中濃度 ($C_{\min,1}$)

副次的評価項目 (つづき)	<p>その他の評価項目</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 死亡率 2. 入院日数及び集中治療室 (ICU) 滞在日数 3. 頭蓋内出血 (ICH) 患者を対象とした CT スキャンを用いて評価した出血量 4. 1 回目の投与完了から 2 回目の投与完了 4 時間後までのいずれかの時点で測定した dTT 及び ECT の正常化 (非結合型総) ダビガトランの血漿中濃度が 20ng/mL 以下 (1321.1 試験及び 1321.2 試験から得られた dTT と非結合型総ダビガトラン血漿中濃度の回帰曲線に基づいて決定した) に相当する dTT 及び ECT の値 5. dTT 及び ECT を指標として、本剤の 1 回目の投与完了から、ダビガトランの抗凝固作用に対する完全な (100%) 中和効果が認められるまでに要した時間 6. dTT 及び ECT を指標として、本剤の 1 回目の投与完了から、ダビガトランの抗凝固作用に対する 80% 以上及び 50% 以上の中和効果が認められるまでに要した時間 7. aPTT の変化を指標とした実施医療機関で測定したダビガトランの抗凝固活性 8. ベースラインから本剤の 1 回目の投与完了及び 2 回目の投与完了の 30 分後までのいずれかの時点の dTT 及び ECT に基づく中和効果 9. 本剤の 1 回目の投与完了から 2 回目の投与完了 4 時間後までのいずれかの時点の活性化凝固時間 (ACT) に基づく中和効果 (心臓カテーテル治療を受けた患者を対象とした。これらの患者の抗凝固活性の評価には ACT を用いた。) 10. ダビガトランエテキシラート又はその他の抗凝固薬による抗凝固療法の再開 <p>緊急手術患者群のみ：</p> <ol style="list-style-type: none"> 11. 出血の発現：治験責任 (分担) 医師は次のように出血を評価した。治療中に正常な止血が得られた出血、出血量又は出血の質により治療中に軽度の止血障害と判断された出血 (わずかな滲出性出血など)、治療中に中等度の止血障害と判断された出血 (止血可能な出血など) 及び治療中に高度の止血障害と判断された出血 (高度の止血困難な出血など) <p>出血患者群のみ：</p> <ol style="list-style-type: none"> 12. 本剤投与後の血液製剤の使用 (新鮮凍結血漿 [FFP], 濃厚赤血球, 血小板, 血漿増量剤, トラネキサム酸, クリオプレシピテート, プロトロンビン複合体製剤 [PCC], 活性型第 VII 因子製剤及びその他の止血薬) 13. 透析の使用 14. ヘマトクリット及びヘモグロビンのベースラインからの変化 (本中間集計では評価していない項目を含む)
安全性評価項目	<ol style="list-style-type: none"> 1. 有害事象 (局所忍容性を含む有害事象, 重篤な有害事象, 治験薬と因果関係があると判断された有害事象, 中止及び死亡に至った有害事象), 有害事象収集により評価する免疫反応及び死亡率 2. 臨床検査 (肝及び腎機能, 血液学的検査, 生化学検査, 血液凝固検査, サイトカイン並びに抗薬物抗体など) 3. 血栓性イベント (虚血性脳卒中, 心筋梗塞, 肺塞栓症, 深部静脈血栓症及び全身性塞栓症) 及び臨床的転帰 4. バイタルサイン (血圧及び脈拍数)

V. 治療に関する項目

患者背景 (中間解析)				
		緊急手術患者 群 (N=106)	出血患者群 (N=137)	合計
年齢[歳], 中央値 (最小値-最大値)		76.5 (50-96)	78.0 (47-94)	77.0 (47-96)
男性		51 (48.1)	77 (56.2)	128 (52.7)
クレアチニン クリアランス*1 (mL/min)	中央値 (最小値-最大値)	56.0 (7.9-192.9)	50.1 (8.2-186.8)	52.2 (7.9-192.9)
	30未満	24 (22.6)	27 (19.7)	51 (21.0)
	30-50未満	19 (17.9)	36 (26.3)	55 (22.6)
	50-80未満	30 (28.3)	39 (28.5)	69 (28.4)
	80以上 不明	30 (28.3) 3 (2.8)	26 (19.0) 9 (6.6)	56 (23.0) 12 (4.9)
ベースライン (投与前) dTT 延長 (秒) *3		60 (56.6)	96 (70.0)	156 (64.2)
ベースライン (投与前) ECT 延長 (秒) *3		91 (85.8)	125 (91.2)	216 (88.9)
人種又は 民族	アジア人	5 (4.7)	13 (9.5)	18 (7.4)
	黒人/アフリカ系米国人	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (0.8)
	ハワイ先住民太平洋諸国系	6 (5.7)	8 (5.8)	14 (5.8)
	白人	92 (86.8)	109 (79.6)	201 (82.7)
	不明	3 (2.8)	5 (3.6)	8 (3.3)
ダビガト ランの投 与理由	心房細動	100 (94.3)	130 (94.9)	230 (94.7)
	整形外科術	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
	静脈血栓塞栓症	3 (2.8)	2 (1.5)	5 (2.1)
	その他	2 (1.9)	5 (3.6)	7 (2.9)
ダビガト ランの 1 日投与量	110mg x 2 回	66 (62.3)	85 (62.0)	151 (62.1)
	150mg x 2 回	32 (30.2)	38 (27.7)	70 (28.8)
	その他	8 (7.5)	13 (9.5) *2	21 (8.6)
ダビガト ランの最終投 与から本剤 初回投与ま での時間	中央値[時間]	19.8	13.9	15.8
	12 時間未満	30 (28.3)	50 (36.5)	80 (32.9)
	12-24 時間未満	32 (30.2)	58 (42.3)	90 (37.0)
	24-48 時間未満	33 (31.1)	25 (18.2)	58 (23.9)
	48 時間以上	11 (10.4)	4 (2.9)	15 (6.2)
非結合型総ダビガトラン血漿中濃度 (ng/mL), 中央値 (最小値-最大値)		65.1 (1-2.880)	106 (1-2.590)	80.8 (1-2.880)
主な合併 症及び既 往歴	高血圧	82 (77.4)	110 (80.3)	192 (79.0)
	うっ血性心不全	35 (33.0)	53 (38.7)	88 (36.2)
	糖尿病	27 (25.5)	42 (30.7)	69 (28.4)
	冠動脈疾患	31 (29.2)	53 (38.7)	84 (34.6)
	脳卒中の既往	15 (14.2)	40 (29.2)	55 (22.6)
	一過性脳虚血発作の既往	11 (10.4)	17 (12.4)	28 (11.5)
	全身性塞栓症の既往	9 (8.5)	9 (6.6)	18 (7.4)
	大出血の既往	3 (2.8)	9 (6.6)	12 (4.9)
	活動性の癌	13 (12.3)	11 (8.0)	24 (9.9)

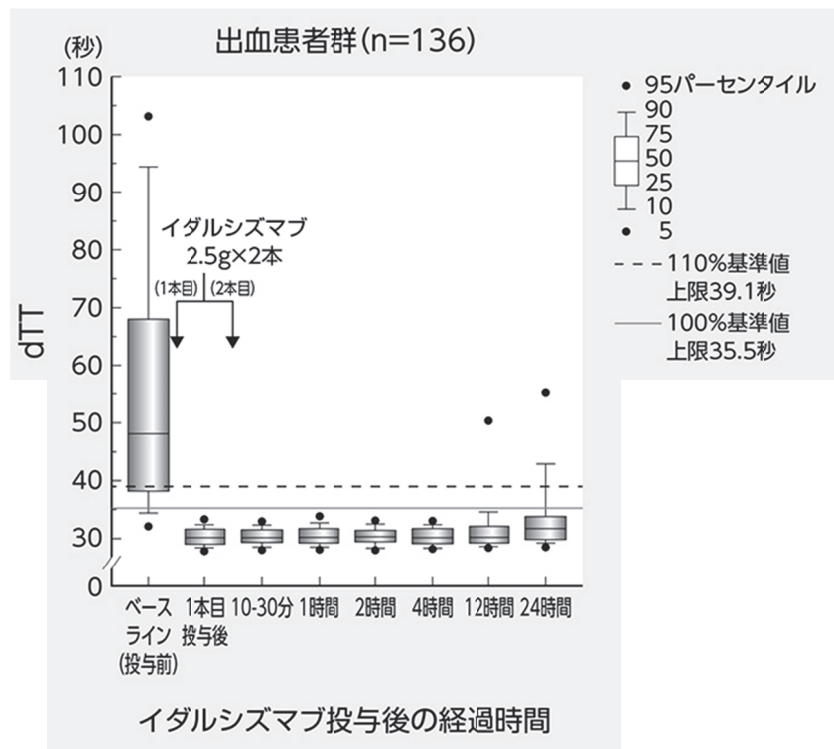
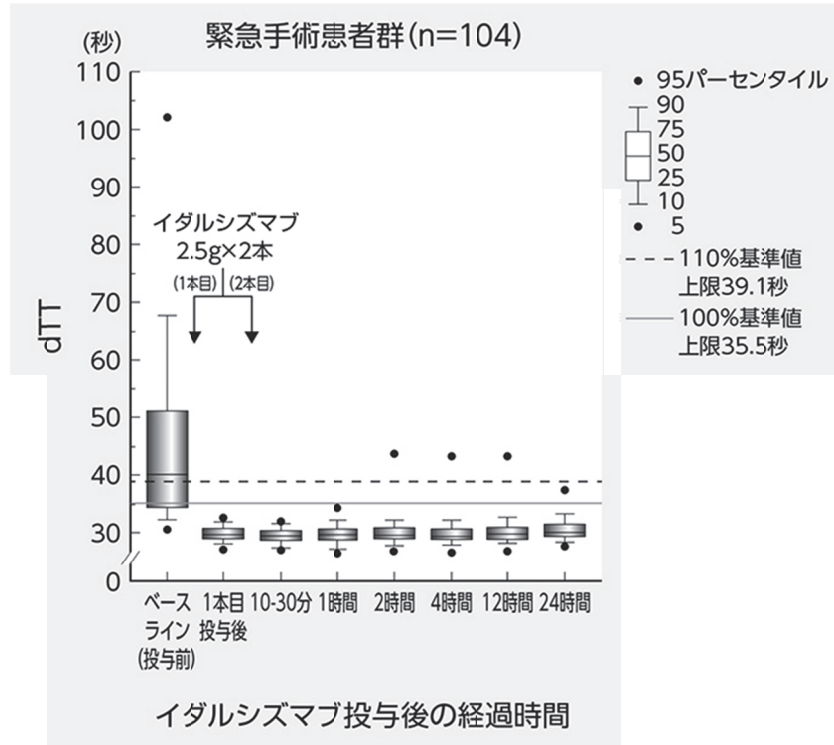
*1 Cockcroft-Gault 式による推算値
*2 誤入力のため、2名のデータは「その他」として集計されているが、治験登録時に「110mg×2」であることが確認されている。
*3 110%基準値上限を超えていた患者

患者背景 (中間解析) (つづき)	緊急の手術, 侵襲的処置の理由*	緊急手術患者群** (N=106)	出血の種類・部位	出血患者群 (N=137)
	骨折 急性胆嚢炎/胆石症/黄疸 創傷感染/感染性関節炎 急性腎不全/透析のためのカテーテル留置 ヘルニア修復	19 7 6 5 4	消化管出血 頭蓋内出血 後腹膜出血 心膜内出血 関節内出血 筋肉内出血	62 43 5 5 3 3
	その他: 各3 急性虫垂炎, 開腹, ペースメーカー植込み, 気胸, 内臓器官の穿孔疑い, 小腸閉塞, 脊柱管狭窄症減圧術		その他 外傷	24 31
	* 3例以上を抜粋 **緊急手術患者群 106名中 101名が緊急手術又は侵襲的処置が実施された。			
日本人患者における患者背景 (中間解析)				
	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	下部脳路出血
年齢/性別/体重/身長	72歳/男 /63kg/164cm	82歳/女 /55kg/154cm	87歳/女 /44kg/140cm	79歳/男 /80kg/162cm
血清クレアチン (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 dTT 値(秒)	37.7	34.6	43.7	47.5
ベースライン ECT 値(秒)	55.8	41.0	73.3	89.2
ダビガトランの1日投与量	110mg x 2回	110mg x 2回	110mg x 1回	110mg x 2回
ダビガトランの投与理由	心房粗動	心房細動	心房細動	心房細動
ダビガトランの最終投与から本剤初回投与までの時間	11.7時間	21.1時間	21.6時間	29.7時間
合併症及び既往歴	高血圧	高血圧, 糖尿病, 脳卒中及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, 脳卒中及び全身性塞栓症の既往
*Cockcroft-Gault 式による推算値				

結果 (有効性) (中間解析)	主要評価項目及び副次評価項目 (中間解析) 中央検査機関で測定した dTT, ECT, aPTT 及び TT を用いて評価した 中和効果の要約 (中間解析)				
			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 (%)	60(100.0)	96(100.0)	156(100.0)
		本剤投与完了後 4 時間以内の最大の中和効果の中央値 (95%信頼区間)	100 (100, 100)	100 (100, 100)	100 (100, 100)
		最大の中和効果が 100%, 80%以上又は 50%以上であった患者の割合 [N (%)]			
		100% ≥80% ≥50%	58(96.7) 59(98.3) 60(100.0)	94(97.9) 95(99.0) 96(100.0)	152(97.4) 154(98.7) 156(100.0)
	ECT	評価対象となった患者数 (%)	91(100.0)	125(100.0)	216(100.0)
		本剤投与完了後 4 時間以内の最大の中和効果の中央値 (95%信頼区間)	100 (100, 100)	100 (100, 100)	100 (100, 100)
		最大の中和効果が 100%, 80%以上又は 50%以上であった患者の割合 [N (%)]			
		100% ≥80% ≥50%	85(93.4) 90(98.9) 90(98.9)	120(96.0) 124(99.2) 124(99.2)	205(94.9) 214(99.1) 214(99.1)
	aPTT	評価対象となった患者数 (%)	64(100.0)	94(100.0)	158(100.0)
		本剤投与完了後 4 時間以内の最大の中和効果の中央値 (95%信頼区間)	100 (100, 100)	100 (100, 100)	100 (100, 100)
		最大の中和効果が 100%, 80%以上又は 50%以上であった患者の割合 [N (%)]			
		100% ≥80% ≥50%	60(93.8) 62(96.9) 63(98.4)	90(95.7) 92(97.9) 93(98.9)	150(94.9) 154(97.5) 156(98.7)
	TT	評価対象となった患者数 (%)	97(100.0)	129(100.0)	226(100.0)
		本剤投与完了後 4 時間以内の最大の中和効果の中央値 (95%信頼区間)	100 (100, 100)	100 (100, 100)	100 (100, 100)
		最大の中和効果が 100%, 80%以上又は 50%以上であった患者の割合 [N (%)]			
		100% ≥80% ≥50%	94(96.9) 96(99.0) 96(99.0)	128(99.2) 128(99.2) 128(99.2)	222(98.2) 224(99.1) 224(99.1)
	<p>中和効果の評価は、本剤投与後に 1 回以上血液凝固検査値が得られ、かつ、投与前の値が 110% ULN を超える患者を対象とした。</p> <p>中和効果は下記の式により算出した。算出した値が 100% 以上の場合、100% と示した。</p> <p>中和効果の計算式：$\{(投与前の血液凝固検査値 - 投与後の血液凝固検査値) / (投与前の血液凝固検査値 - 110\%ULN)\} \times 100\%$</p>				

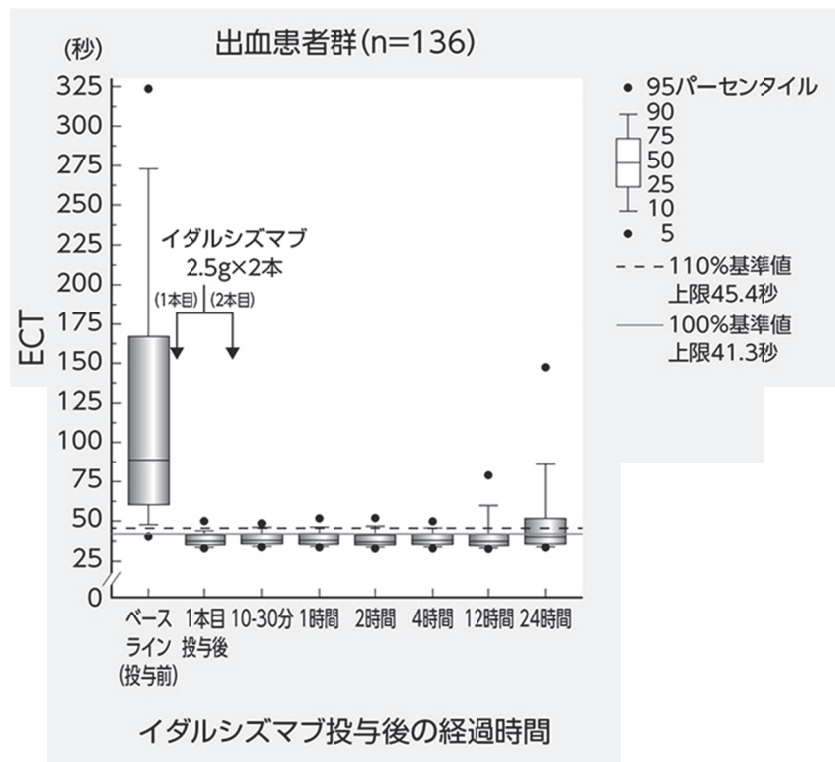
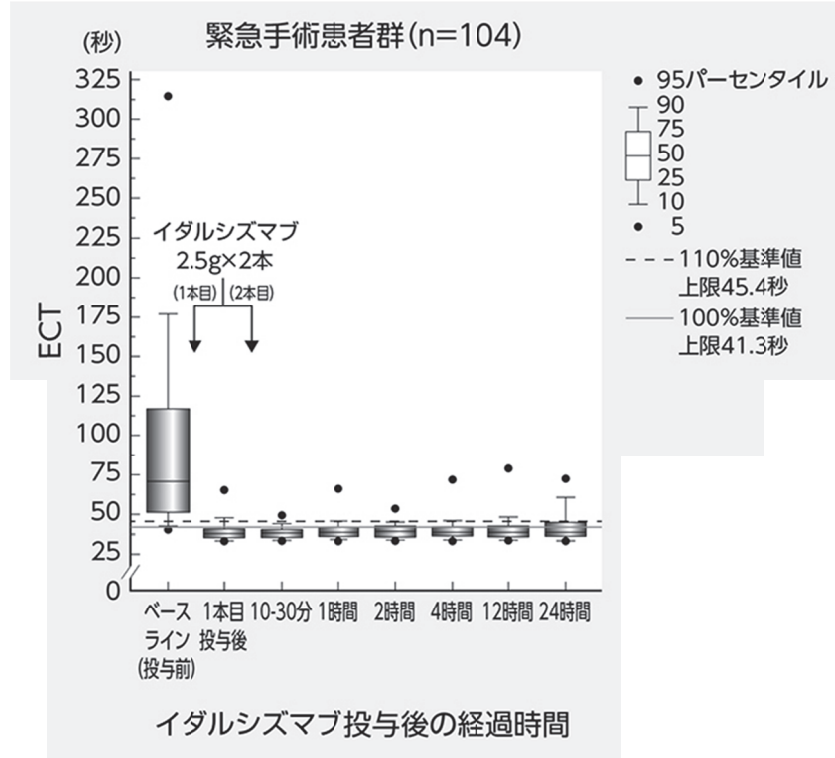
結果
(有効性)
(中間解析)
(つづき)

イダルシズマブ投与前後の dTT の時間推移 (中間解析)



結果
(有効性)
(中間解析)
(つづき)

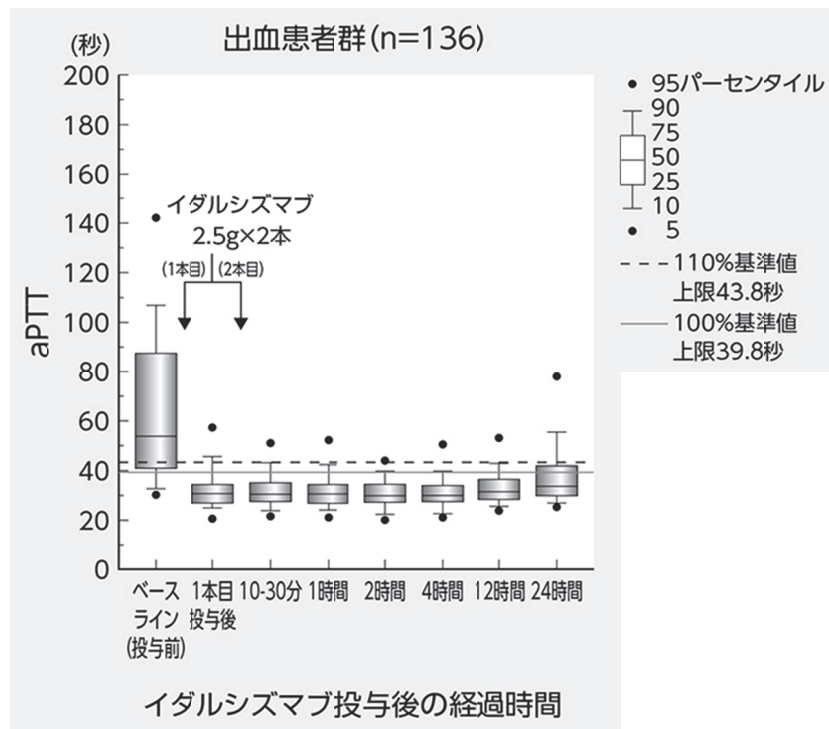
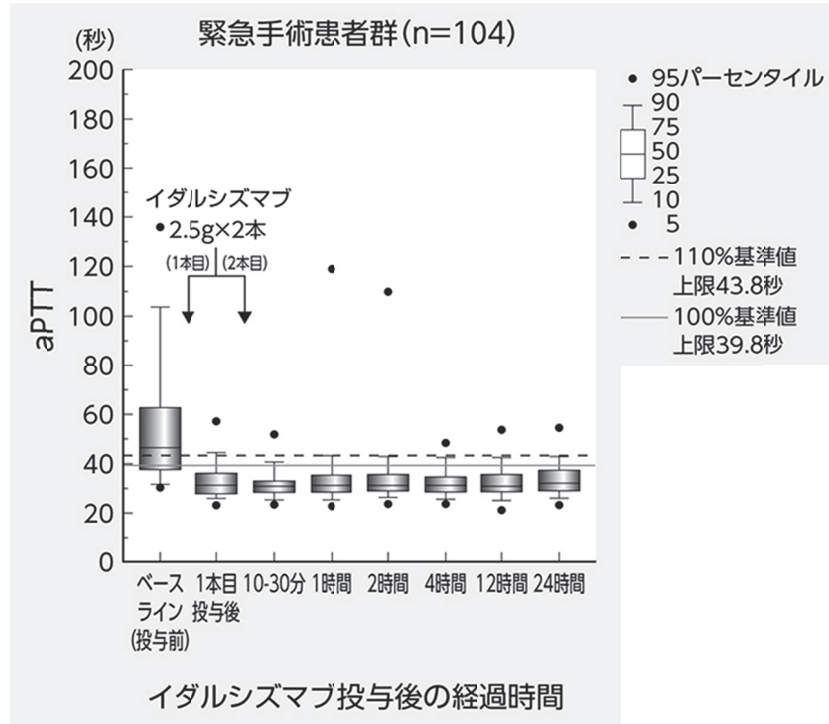
イダルシズマブ投与前後の ECT の時間推移 (中間解析)



結果

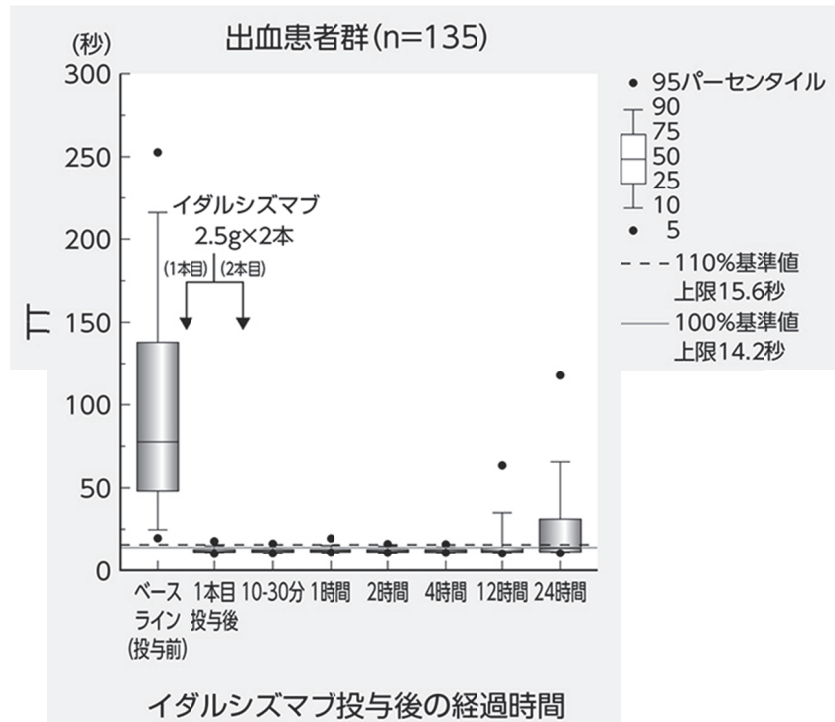
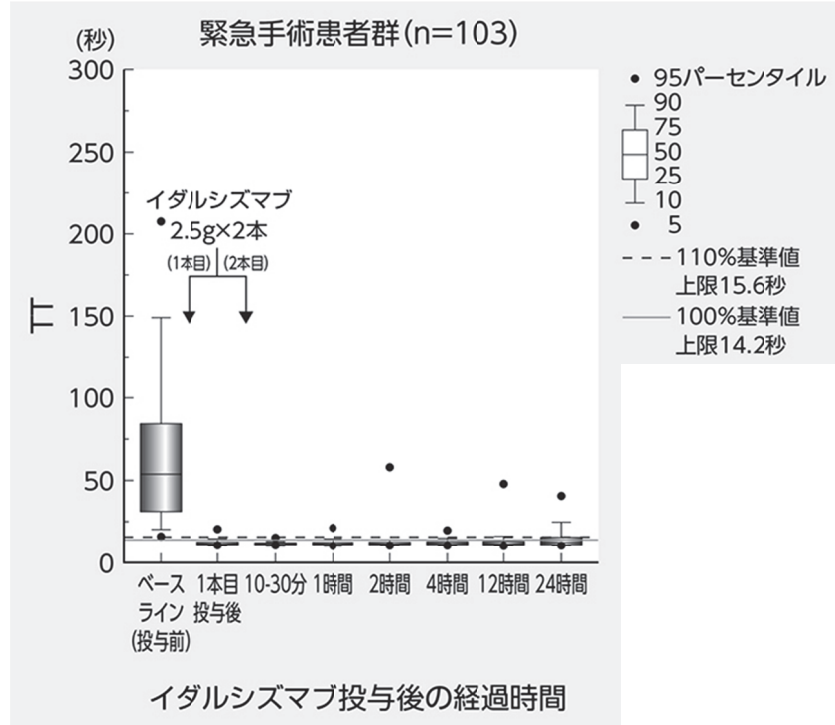
(有効性)
(中間解析)
(つづき)

イダルシズマブ投与前後の aPTT の時間推移 (中間解析)



結果
(有効性)
(中間解析)
(つづき)

イダルシズマブ投与前後の TT の時間推移 (中間解析)



結果 (有効性) (中間解析) (つづき)	日本人患者における dTT の時間推移 (中間解析)								
	患者 (n=4)	イダルシズマブ投与後の経過時間 (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								
	日本人患者における ECT の時間推移 (中間解析)								
患者 (n=4)	イダルシズマブ投与後の経過時間 (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									
その他の副次評価項目 (中間解析)									
<p>本剤投与後の非結合型総ダビガトラン血漿中濃度は、非結合型総ダビガトランの薬物動態データが得られた患者 238 名のうち 2 名を除くすべての患者で、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) まで低下した。</p> <p>さらに、出血患者群の 137 名を対象に止血に要した時間を評価した。本剤 5g 投与後に止血の判定ができなかった 32 名 (23.4%) を除く 105 名 (76.6%) では全例で止血が確認され、24 時間以内に止血された患者は 77 名 (56.2%)、72 時間以内に止血された患者は 92 名 (67.2%) であった。止血に要した時間の中央値は 10.0 時間であった。</p> <p>また、緊急手術患者群の 106 名中 101 名で侵襲的処置中の止血機能が評価され、92.1% (93/101 名) の患者で「正常又は期待どおりの止血」と報告された。</p> <p>日本人患者 (4 名) については評価対象としたすべての患者で dTT (2 名)、ECT (3 名)、aPTT (3 名) 及び TT (4 名) のいずれにおいても最大の中和効果は 100% であった。</p>									

結果 (有効性) (中間解析) (つづき)	血液製剤などによる対症療法 (中間解析)							
		緊急手術患者群 (N=106)			出血患者群 (N=137)			合計 (N=243)
		N(%)	投与前	投与後*	N(%)	投与前	投与後	N(%)
血液製剤等使用患者数	47(44.3)	16	41	92(67.2)	51	80	139(57.2)	
新鮮凍結血漿	17(16.0)	5	12	33(24.1)	13	26	50(20.6)	
赤血球濃厚液	30(28.3)	7	27	79(57.7)	42	66	109(44.9)	
血小板	6(5.7)	1	5	14(10.2)	2	12	20(8.2)	
血漿増量剤	14(13.2)	4	12	18(13.1)	5	16	32(13.2)	
トラネキサム酸	4(3.8)	1	3	17(12.4)	11	8	21(8.6)	
クリオプレシピテート	3(2.8)	0	3	4(2.9)	1	3	7(2.9)	
PCC** (3因子含有) ※	1(0.9)	1	0	3(2.2)	3	1	4(1.6)	
PCC** (4因子含有)	2(1.9)	1	1	4(2.9)	3	1	6(2.5)	
rFVIIa**	0(0.0)	0	0	1(0.7)	1	0	1(0.4)	
全血	2(1.9)	0	2	7(5.1)	1	6	9(3.7)	
aPCC**	3(2.8)	1	2	1(0.7)	0	1	4(1.6)	
その他	0(0.0)	0	0	2(1.5)	1	1	2(0.8)	

重複例あり
*イダルシズマブ投与後及び手術・侵襲的処置実施後
**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VII因子製剤，
aPCC：活性化型プロトロンビン複合体凝縮製剤 ※国内未承認

結果 (安全性) (中間解析)	(中間解析)																																																																																				
	<p>治験薬と因果関係のある有害事象は、被験者 243 名中 13 名 (5.3%) に発現した。重篤な有害事象は 243 名中 115 名 (47.3%)，死亡に至った有害事象は 243 名中 56 名 (23.0%) に発現した。</p> <p>血栓性イベントは、243 例中 13 例に認められ、このうち治験薬との因果関係ある血栓性イベントは 2 名にみられ、このうち 1 名はイダルシズマブ投与約 45 分後に脳血管発作を発現し、もう 1 名はイダルシズマブ投与 10 日目に肺塞栓症及び心房内血栓を 11 日目に深部静脈血栓症を発現した。これらの治験薬と因果関係がある血栓性イベントは、本試験の患者集団での血栓性イベントの潜在的リスクを反映していると考えられた。いずれの患者も治験薬と因果関係がある血栓性イベントの発現時点で抗凝固療法を再開していなかった。</p> <p>日本人患者 (4 名) で出血イベント・血栓性イベント発現例及び死亡例は報告されていない。また、抗イダルシズマブ抗体データが得られた投与前 (4 名)，30 日間追跡調査時 (4 名) 及び 90 日間追跡調査時 (3 名) のいずれにおいても抗イダルシズマブ抗体反応は認められなかった。</p> <p style="text-align: center;">血栓性イベント (中間解析)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>本剤投与後の期間 (日) *1</th> <th>年齢 (歳) / 性別</th> <th>血栓性イベント*2</th> <th>グループ</th> <th>原疾患</th> <th>抗凝固療法再開の有無</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1*3</td> <td>54/男性*4</td> <td>虚血性脳卒中</td> <td>緊急手術患者群</td> <td>血栓除去術</td> <td>無</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>94/女性</td> <td>DVT</td> <td>出血患者群</td> <td>消化管出血</td> <td>無</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>75/男性</td> <td>DVT+PE</td> <td>出血患者群</td> <td>消化管出血</td> <td>無</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>94/男性</td> <td>虚血性脳卒中</td> <td>緊急手術患者群</td> <td>股関節全置換</td> <td>有</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>83/男性</td> <td>心筋梗塞</td> <td>出血患者群</td> <td>消化管出血</td> <td>無</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>82/女性</td> <td>DVT</td> <td>緊急手術患者群</td> <td>急性胆嚢炎</td> <td>無</td> </tr> <tr> <td>10-11*5</td> <td>85/男性*4</td> <td>PE+AT+DVT</td> <td>出血患者群</td> <td>頭蓋内出血</td> <td>無</td> </tr> <tr> <td>14</td> <td>86/女性</td> <td>心筋梗塞</td> <td>出血患者群</td> <td>頭蓋内出血</td> <td>無</td> </tr> <tr> <td>20</td> <td>86/女性</td> <td>PE</td> <td>出血患者群</td> <td>頭蓋内出血</td> <td>無</td> </tr> <tr> <td>25</td> <td>72/女性</td> <td>虚血性脳卒中</td> <td>緊急手術患者群</td> <td>膝関節感染症</td> <td>無⁶</td> </tr> <tr> <td>32</td> <td>83/女性</td> <td>DVT+PE</td> <td>出血患者群</td> <td>頭蓋内出血</td> <td>無</td> </tr> <tr> <td>75</td> <td>68/男性</td> <td>虚血性脳卒中</td> <td>出血患者群</td> <td>消化管出血</td> <td>無</td> </tr> <tr> <td>86</td> <td>74/男性</td> <td>DVT</td> <td>緊急手術患者群</td> <td>股関節再置換</td> <td>無</td> </tr> </tbody> </table> <p>*1 起点 (1 日目) はイダルシズマブ投与日 *2 DVT：深部静脈血栓症 PE：肺塞栓症 AT：心房内血栓 *3 イダルシズマブ投与完了 45 分後 *4 イダルシズマブと因果関係があると判定 *5 10 日目肺塞栓症及び心房内血栓，11 日目深部静脈血栓症 *6 本症例は、イダルシズマブ投与後 7 日目にクレキサシ (エノキサパリンナトリウム) が再開</p>	本剤投与後の期間 (日) *1	年齢 (歳) / 性別	血栓性イベント*2	グループ	原疾患	抗凝固療法再開の有無	1*3	54/男性*4	虚血性脳卒中	緊急手術患者群	血栓除去術	無	3	94/女性	DVT	出血患者群	消化管出血	無	3	75/男性	DVT+PE	出血患者群	消化管出血	無	4	94/男性	虚血性脳卒中	緊急手術患者群	股関節全置換	有	7	83/男性	心筋梗塞	出血患者群	消化管出血	無	8	82/女性	DVT	緊急手術患者群	急性胆嚢炎	無	10-11*5	85/男性*4	PE+AT+DVT	出血患者群	頭蓋内出血	無	14	86/女性	心筋梗塞	出血患者群	頭蓋内出血	無	20	86/女性	PE	出血患者群	頭蓋内出血	無	25	72/女性	虚血性脳卒中	緊急手術患者群	膝関節感染症	無 ⁶	32	83/女性	DVT+PE	出血患者群	頭蓋内出血	無	75	68/男性	虚血性脳卒中	出血患者群	消化管出血	無	86	74/男性	DVT	緊急手術患者群	股関節再置換	無
本剤投与後の期間 (日) *1	年齢 (歳) / 性別	血栓性イベント*2	グループ	原疾患	抗凝固療法再開の有無																																																																																
1*3	54/男性*4	虚血性脳卒中	緊急手術患者群	血栓除去術	無																																																																																
3	94/女性	DVT	出血患者群	消化管出血	無																																																																																
3	75/男性	DVT+PE	出血患者群	消化管出血	無																																																																																
4	94/男性	虚血性脳卒中	緊急手術患者群	股関節全置換	有																																																																																
7	83/男性	心筋梗塞	出血患者群	消化管出血	無																																																																																
8	82/女性	DVT	緊急手術患者群	急性胆嚢炎	無																																																																																
10-11*5	85/男性*4	PE+AT+DVT	出血患者群	頭蓋内出血	無																																																																																
14	86/女性	心筋梗塞	出血患者群	頭蓋内出血	無																																																																																
20	86/女性	PE	出血患者群	頭蓋内出血	無																																																																																
25	72/女性	虚血性脳卒中	緊急手術患者群	膝関節感染症	無 ⁶																																																																																
32	83/女性	DVT+PE	出血患者群	頭蓋内出血	無																																																																																
75	68/男性	虚血性脳卒中	出血患者群	消化管出血	無																																																																																
86	74/男性	DVT	緊急手術患者群	股関節再置換	無																																																																																

結果 (安全性) (中間解析) (つづき)	されたが、血栓性イベントが起こった際には中止されていたため、抗凝固療法の再開はなし				
	死亡例（中間解析）				
	事象	年齢（歳） /性別	グル ープ*	投与から死亡ま での期間（日）	因果関係 の有無
脳腫瘍、頭蓋内出血	83/女性	A	59	無	
パーキンソン病	80/男性	A	18	無	
硬膜下血腫	79/男性	A	5	無	
頭蓋内出血	84/女性	A	34	無	
全身健康状態低下	83/男性	A	6	無	
気道感染	88/女性	A	2	無	
心不全	60/男性	A	1	無	
全身健康状態低下	87/男性	A	1	無	
胃腸出血	77/男性	A	1	無	
うっ血性心不全	73/男性	A	1	無	
心肺停止	81/男性	A	0	無	
脳浮腫	69/男性	A	2	無	
敗血症性ショック，心停止	89/女性	A	1	無	
肺水腫	83/女性	A	1	無	
脳損傷	69/男性	A	5	無	
突然死	93/女性	A	1	無	
敗血症性ショック	72/女性	A	2	無	
呼吸不全	60/男性	A	1	無	
肺炎	66/男性	A	2	無	
頭蓋内出血	77/男性	A	1	無	
大動脈瘤破裂	81/男性	A	1	無	
心原性ショック	72/女性	A	1	無	
意識レベルの低下，肺臓炎	68/男性	A	7	無	
うっ血性心不全	94/女性	A	15	無	
肺出血	78/女性	A	1	無	
肺炎	77/男性	A	10	無	
脳出血	80/女性	A	1	無	
心筋梗塞	83/男性	A	1	無	
肺炎	86/女性	A	1	無	
腹膜炎，出血性貧血	82/女性	B	1	無	
腸管穿孔	96/男性	B	1	無	
悪性新生物進行	80/男性	B	13	無	
多臓器不全	87/男性	B	1	無	
循環虚脱	93/男性	B	1	無	
心停止	78/女性	B	1	無	
ショック	88/女性	B	1	無	
急性心不全	87/女性	B	12	無	
全身健康状態低下	70/女性	B	2	無	
尿路性敗血症	71/女性	B	1	無	
敗血症性ショック	87/女性	B	1	無	
敗血症性ショック	67/男性	B	3	無	
膵癌	76/男性	B	4	無	
肺炎	94/男性	B	6	無	
甲状腺出血，腸出血，腎出血	72/女性	B	1	無	
心停止	73/女性	B	1	無	
心停止	82/女性	B	1	無	
脳梗塞	72/女性	B	2	無	
ショック	60/男性	B	1	無	
敗血症性ショック，心原性ショック	64/男性	B	1	無	
腸管虚血，外科手術不成功	66/女性	B	1	無	
心嚢液貯留	77/男性	B	47	無	
敗血症，消化管壊死	72/男性	B	1	無	
肺炎，敗血症性ショック	73/女性	B	3	無	
敗血症性ショック	72/女性	B	38	無	
うっ血性心不全	87/女性	B	14	無	
全身健康状態低下	90/女性	B	6	無	

*グループ A：出血患者群 グループ B：緊急手術患者群

(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

① 【日本人患者を含む国際共同第 III 相試験（1321.3 試験）（製造販売後臨床試験）】
申請時の中間集計の最終結果^{4,5)}

目的	ダビガトランエテキシラートによる治療中患者を対象とした，ダビガトランの抗凝固作用に対する本剤の中和効果の検討
対象	ダビガトランエテキシラートによる治療中の患者で生命を脅かす又は止血困難な出血を発現した患者（出血患者群）若しくは緊急手術又は処置を要する患者（緊急手術患者群）503名（うち，日本人12名）
投与方法	イダルシズマブ注射剤 1 バイアル（イダルシズマブとして 2.5g を含有）を 15 分以内の間隔で 2 回，イダルシズマブ計 5.0g を静脈内投与した。
主要評価項目	本剤投与完了後 4 時間以内のダビガトランの抗凝固作用に対する本剤の最大の中和効果を，中央検査機関で測定した dTT 及び ECT の値を用い，それぞれの 110% 基準値上限（ULN）に基づいて評価した。
副次的評価項目	<ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤の 1 回目の投与完了から 2 回目の投与完了 4 時間後までのいずれかの時点で各患者にみられた中央検査機関で測定した TT 及び aPTT に基づく最大中和効果 2. 本剤の 1 回目の投与開始から 2 回目の投与完了 24 時間後までの間で，止血に要した時間（出血患者群のみ）。出血の重症度を，投与開始前及び投与完了後の複数の時点で評価する。手術中及び手術終了 24 時間後までの大出血の発現（緊急手術患者群のみ） 3. 本剤の 1 回目の投与完了から 2 回目の投与完了 4 時間後までのいずれかの時点での非結合型（遊離型）総ダビガトランの最低血漿中濃度（$C_{\min,1}$）

副次的評価項目 (つづき)	<p>その他の評価項目</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 死亡率 2. 入院日数及び集中治療室 (ICU) 滞在日数 3. 頭蓋内出血 (ICH) 患者を対象とした CT スキャンを用いて評価した出血量 4. 1 回目の投与完了から 2 回目の投与完了 4 時間後までのいずれかの時点で測定した dTT 及び ECT の正常化 (非結合型総) ダビガトランの血漿中濃度が 20ng/mL 以下 (1321.1 試験及び 1321.2 試験から得られた dTT と非結合型総ダビガトラン血漿中濃度の回帰曲線に基づいて決定した) に相当する dTT 及び ECT の値 5. dTT 及び ECT を指標として、本剤の 1 回目の投与完了から、ダビガトランの抗凝固作用に対する完全な (100%) 中和効果が認められるまでに要した時間 6. dTT 及び ECT を指標として、本剤の 1 回目の投与完了から、ダビガトランの抗凝固作用に対する 80% 以上及び 50% 以上の中和効果が認められるまでに要した時間 7. aPTT の変化を指標とした実施医療機関で測定したダビガトランの抗凝固活性 8. ベースラインから本剤の 1 回目の投与完了及び 2 回目の投与完了の 30 分後までのいずれかの時点の dTT 及び ECT に基づく中和効果 9. 本剤の 1 回目の投与完了から 2 回目の投与完了 4 時間後までのいずれかの時点の活性化凝固時間 (ACT) に基づく中和効果 (心臓カテーテル治療を受けた患者を対象とした。これらの患者の抗凝固活性の評価には ACT を用いた。) 10. ダビガトランエテキシラート又はその他の抗凝固薬による抗凝固療法の再開 <p>緊急手術患者群のみ：</p> <ol style="list-style-type: none"> 11. 出血の発現：治験責任 (分担) 医師は次のように出血を評価した。治療中に正常な止血が得られた出血，出血量又は出血の質により治療中に軽度の止血障害と判断された出血 (わずかな滲出性出血など)，治療中に中等度の止血障害と判断された出血 (止血可能な出血など) 及び治療中に高度の止血障害と判断された出血 (高度の止血困難な出血など) <p>出血患者群のみ：</p> <ol style="list-style-type: none"> 12. 本剤投与後の血液製剤の使用 (新鮮凍結血漿 [FFP]，濃厚赤血球，血小板，血漿増量剤，トラネキサム酸，クリオプレシピテート，プロトロンビン複合体製剤 [PCC]，活性型第 VII 因子製剤及びその他の止血薬) 13. 透析の使用 14. ヘマトクリット及びヘモグロビンのベースラインからの変化
安全性評価項目	<ol style="list-style-type: none"> 1. 有害事象 (局所忍容性を含む有害事象，重篤な有害事象，治験薬と因果関係があると判断された有害事象，中止及び死亡に至った有害事象)，有害事象収集により評価する免疫反応及び死亡率 2. 臨床検査 (肝及び腎機能，血液学的検査，生化学検査，血液凝固検査，サイトカイン並びに抗薬物抗体など) 3. 血栓性イベント (虚血性脳卒中，心筋梗塞，肺塞栓症，深部静脈血栓症及び全身性塞栓症) 及び臨床的転帰 4. バイタルサイン (血圧及び脈拍数)

V. 治療に関する項目

患者背景 (最終解析)		緊急手術患者 群 (N=202)	出血患者群 (N=301)	合計
		年齢[歳], 中央値 (最小値-最大値)	77 (21-96)	79 (24-96)
男性		102 (50.5)	172 (57.1)	274 (54.5)
クレアチニン クリアランス*1 (mL/min)	中央値 (最小値-最大値)	56.0 (7.9-198.7)	50.8 (6.1-216.9)	52.6 (6.1-216.9)
	30未満	38 (18.8)	53 (17.6)	91 (18.1)
	30-50未満	41 (20.3)	86 (28.6)	127 (25.2)
	50-80未満	68 (33.7)	95 (31.6)	163 (32.4)
	80以上 不明	50 (24.8) 5 (2.5)	58 (19.3) 9 (3.0)	108 (21.5) 14 (2.8)
ベースライン (投与前) dTT 延長 (秒) *2		152 (75.2)	244 (81.1)	396 (78.7)
ベースライン (投与前) ECT 延長 (秒) *2		185 (91.6)	276 (91.7)	461 (91.7)
人種又は 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)
ダビガト ランの投 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)
ダビガト ランの 1 日投与量	75mg x 2回	8 (4.0)	16 (5.3)	24 (4.8)
	110mg x 2回	126 (62.4)	185 (61.5)	311 (61.8)
	150mg x 2回	57 (28.2)	94 (31.2)	151 (30.0)
	その他	11 (5.4)	3 (1.0)	14 (2.8)
ダビガト ランの最終投 与から本剤 初回投与ま 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 症及び既 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		例数 (%)		
*2 110%基準値上限を超えていた患者				

患者背景 (最終解析) (つづき)	緊急の手術, 侵襲的処置の理由*			
	緊急手術患者 群** (N=202)	出血の種類・ 部位*	出血患者群 (N=301)	
腹部疾患または感染症	49	消化管出血	137	
骨折または敗血症性関節炎	41	頭蓋内出血	98	
心臓血管関連	37	筋肉内出血	9	
中枢神経系疾患	17	後腹膜出血	10	
膵臓または肝臓疾患	14	心膜内出血	7	
呼吸器系疾患	14	関節内出血	5	
腎臓または尿路疾患	11	その他	52	
敗血症	8	外傷	78	
皮膚疾患	6			

* 5 例以上を抜粋 重複例あり

**緊急手術患者群 202 名中 5 名が緊急手術又は侵襲的処置が実施されなかった。

日本人患者における患者背景 (中間解析時の 4 例)

	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 /63kg/164cm	82 歳/女 /55kg/154cm	87 歳/女 /44kg/140cm	79 歳/男 /80kg/162cm
血清クレアチン (mg/dL)	0.95	0.50	0.89	2.01
クレアチニンクリアランス (mL/min) *	62.7	75.4	31.1	33.8
ダビガトランの 1 日投与量	110mg x 2 回	110mg x 2 回	110mg x 1 回	110mg x 2 回
ダビガトランの投与理由	心房粗動	心房細動	心房細動	心房細動
ダビガトランの最終投与から本剤初回投与までの時間	11.7 時間	21.1 時間	21.6 時間	29.7 時間
合併症及び既往歴	高血圧	高血圧, 糖尿病, 脳卒中及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, 脳卒中及び全身性塞栓症の既往

*Cockcroft-Gault 式による推算値

V. 治療に関する項目

患者背景 (最終解析) (つづき)	日本人患者における患者背景 (中間解析データに含まれない 8 例: その 1)				
		症例 5	症例 6	症例 7	症例 8
	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	脳出血	脳出血	下部消化管出血	くも膜下出血
	年齢/性別/体重/身長	81 歳/男 /70kg/160cm	79 歳/女 /68kg/150cm	81 歳/男 /46kg/156cm	74 歳/女 /56kg/154cm
	血清クレアチン (mg/dL)	0.88	0.59	0.74	0.79
	クレアチニンクリアランス (mL/min) *	65.3	83.1	50.5	55.0
	ダビガトランの1日投与量	110mg x 2 回	110mg x 2 回	110mg x 2 回	110mg x 2 回
	ダビガトランの投与理由	心房細動	心房細動	心房細動	心房細動
	ダビガトランの最終投与から本剤初回投与までの時間	24.1 時間	8.5 時間	10.2 時間	6.9 時間
	合併症及び既往歴	高血圧, 脳卒中の既往, 全身性塞栓症の既往	高血圧, 糖尿病	一過性脳虚血発作の既往, 大出血	うっ血性心不全
	*Cockcroft-Gault 式による推算値				
	日本人患者における患者背景 (中間解析データに含まれない 8 例: その 2)				
		症例 9	症例 10	症例 11	症例 12
	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	脳出血	上部消化管出血	硬膜下血腫	右脳脊髄出血	
年齢/性別/体重/身長	75 歳/男 /67kg/NA	75 歳/男 /68kg/168cm	71 歳/男 /82kg/172cm	73 歳/女 /51kg/155cm	
血清クレアチン (mg/dL)	0.84	0.85	0.92	0.64	
クレアチニンクリアランス (mL/min) *	71.8	72.3	85.6	63.1	
ダビガトランの1日投与量	NA	110mg x 2 回	110mg x 2 回	110mg x 2 回	
ダビガトランの投与理由	心房細動	心房細動	深部静脈血栓症	心房細動	
ダビガトランの最終投与から本剤初回投与までの時間	NA	23.9 時間	6.4 時間	7.7 時間	
合併症及び既往歴	高血圧	高血圧, うっ血性心不全	高血圧, 脳卒中の既往, 全身性塞栓症の既往	高血圧, うっ血性心不全, 冠動脈疾患	
*Cockcroft-Gault 式による推算値					

結果 (有効性)	主要評価項目及び副次評価項目 (最終解析) 中央検査機関で測定した dTT, ECT, aPTT 及び TT を用いて評価した 中和効果の要約				
		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)
		本剤投与完了後 4 時間以内の最大の中和効果の中央値 (95%信頼区間)	100 (100, 100)	100 (100, 100)	100 (100, 100)
		最大の中和効果が 100%, 80%以上又は 50%以上であった患者の割合 [N (%)]			
		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)
		本剤投与完了後 4 時間以内の最大の中和効果の中央値 (95%信頼区間)	100 (100, 100)	100 (100, 100)	100 (100, 100)
		最大の中和効果が 100%, 80%以上又は 50%以上であった患者の割合 [N (%)]			
		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)
aPTT	評価対象となった患者数 (%)	122(100.0)	205(100.0)	327(100.0)	
	本剤投与完了後 4 時間以内の最大の中和効果の中央値 (95%信頼区間)	100 (100, 100)	100 (100, 100)	100 (100, 100)	
	最大の中和効果が 100%, 80%以上又は 50%以上であった患者の割合 [N (%)]				
	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)	
	本剤投与完了後 4 時間以内の最大の中和効果の中央値 (95%信頼区間)	100 (100, 100)	100 (100, 100)	100 (100, 100)	
	最大の中和効果が 100%, 80%以上又は 50%以上であった患者の割合 [N (%)]				
	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)	

中和効果の評価は、本剤投与後に 1 回以上血液凝固検査値が得られ、かつ、投与前の値が 110% ULN を超える患者を対象とした。
中和効果は下記の式により算出した。算出した値が 100% 以上の場合、100% と示した。
中和効果の計算式： $\{(投与前の血液凝固検査値 - 投与後の血液凝固検査値) / (投与前の血液凝固検査値 - 110\%ULN)\} \times 100\%$

本剤投与はダビガトランの抗凝固作用の中和に有効 (ECT, dTT, aPTT, TT による評価で最大の中和効果の中央値は 100%) であることが示された。

<p>結果 (有効性) (つづき)</p>	<p>その他の副次評価項目 (最終解析) 本剤投与後、患者の大部分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、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) で、薬物動態データを取得できた 497 例中 114 例 (23%) の患者の投与後に再分布が認められたが、そのうち 114 例中 67 例は 24 時間の時点のみの濃度上昇であった。</p> <p>日本人患者 (12 名) については評価対象としたすべての患者で dTT (8 名), ECT (10 名), aPTT (9 名) 及び TT (11 名) のいずれにおいても最大の中和効果は 100%であった。</p> <p style="text-align: center;">輸血又は血液製剤などによる対症療法 (最終解析)</p> <table border="1" data-bbox="512 618 1385 1218"> <thead> <tr> <th></th> <th>緊急手術患者群 (N=202)</th> <th>出血患者群 (N=301)</th> <th>合計 (N=503)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>対処療法使用患者数</td> <td>79(39.1)</td> <td>201(66.8)</td> <td>280(55.7)</td> </tr> <tr> <td>全血又は血液成分使用患者</td> <td>53(26.2)</td> <td>185(61.5)</td> <td>238(47.3)</td> </tr> <tr> <td> 全血</td> <td>3(1.5)</td> <td>9(3.0)</td> <td>12(2.4)</td> </tr> <tr> <td> 新鮮凍結血漿</td> <td>24(11.9)</td> <td>58(19.3)</td> <td>82(16.3)</td> </tr> <tr> <td> クリオプレシビテート</td> <td>4(2.0)</td> <td>7(2.3)</td> <td>11(2.2)</td> </tr> <tr> <td> 赤血球濃厚液</td> <td>41(20.3)</td> <td>165(54.8)</td> <td>206(41.0)</td> </tr> <tr> <td> 血小板</td> <td>9(4.5)</td> <td>28(9.3)</td> <td>37(7.4)</td> </tr> <tr> <td>血漿製剤使用患者</td> <td>8(4.0)</td> <td>20(6.6)</td> <td>28(5.6)</td> </tr> <tr> <td> PCC* (3 因子含有) ※</td> <td>2(1.0)</td> <td>3(1.0)</td> <td>5(1.0)</td> </tr> <tr> <td> PCC* (4 因子含有)</td> <td>1(0.5)</td> <td>10(3.3)</td> <td>11(2.2)</td> </tr> <tr> <td> rFVIIa*</td> <td>1(0.5)</td> <td>3(1.0)</td> <td>4(0.8)</td> </tr> <tr> <td> aPCC*</td> <td>4(2.0)</td> <td>5(1.7)</td> <td>9(1.8)</td> </tr> <tr> <td>血漿増量剤など使用患者</td> <td>42(20.8)</td> <td>69(22.9)</td> <td>111(22.1)</td> </tr> <tr> <td> 血漿増量剤</td> <td>24(11.9)</td> <td>35(11.6)</td> <td>59(11.7)</td> </tr> <tr> <td> トラネキサム酸</td> <td>8(4.0)</td> <td>35(11.6)</td> <td>43(8.5)</td> </tr> <tr> <td> アルブミン</td> <td>19(9.4)</td> <td>17(5.6)</td> <td>36(7.2)</td> </tr> <tr> <td> その他</td> <td>2(1.0)</td> <td>3(1.0)</td> <td>5(1.0)</td> </tr> </tbody> </table> <p>重複例あり *PCC：プロトロンビン複合体凝縮製剤，rFVIIa：遺伝子組換え活性型第Ⅶ因子製剤， aPCC：活性型プロトロンビン複合体凝縮製剤 ※国内未承認</p>		緊急手術患者群 (N=202)	出血患者群 (N=301)	合計 (N=503)	対処療法使用患者数	79(39.1)	201(66.8)	280(55.7)	全血又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)	クリオプレシビテート	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)
	緊急手術患者群 (N=202)	出血患者群 (N=301)	合計 (N=503)																																																																						
対処療法使用患者数	79(39.1)	201(66.8)	280(55.7)																																																																						
全血又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)																																																																						
クリオプレシビテート	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)																																																																						
<p>結果 (安全性)</p>	<p>(最終解析) 治験薬と因果関係のある有害事象は、被験者 503 名中 31 名 (6.2%) に発現した。重篤な有害事象は 503 名中 117 名 (23.3%)，死亡に至った有害事象は 503 名中 43 名 (8.5%) に発現した。</p> <p>血栓性イベントは、90 日間で 503 例中 34 例に認められた。このうち 12 例はイダルシズマブ投与後 5 日以内に報告された。残りの血栓性イベントはイダルシズマブ投与 6 日後から 90 日後までに認められた。</p> <p>特定された安全性の徴候はなかった。本剤投与によるダビガトランの抗凝固作用の中和後の血栓リスクは抗凝固療法を必要とする患者が有する血栓リスクと一貫しており、本剤による血栓性イベントの頻度は低いことが示された。また、過敏症や免疫原性の徴候も見られなかった。この最終データとその結論は中間集計の結果と一貫していた⁵⁾。</p>																																																																								

②【ダビガトランの抗凝固作用の中和を行う人道的見地から実施される治験 (1321.14 試験) (製造販売後臨床試験)】

対象：ダビガトランエテキシラートによる治療中の患者で生命を脅かす又は止血困難な出血を
発現した患者 (出血患者群) 若しくは緊急手術又は処置を要する患者 (緊急手術患者群)
(上部消化管に止血困難な出血を発現し、緊急処置を要した日本人患者 1 例のみ登録)

方法：本剤 1 バイアルを 15 分以内の間隔で 2 回、本剤計 5.0 g を静脈内投与

結果：本治験は、人道的見地から実施される治験 (拡大治験) として実施し、有効性を検証する評価項目を設定していない。治療薬治療期間中に有害事象は発現せず、本剤の安全性及び忍容性が認められた。

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

【プリズバインド静注液 2.5g 使用成績調査（全例調査）】

本剤（臨床試用医薬品を含む）が使用された症例を対象として、臨床使用実態下での本剤の安全性及び有効性を検討することを目的とし実施した。

実施計画書に記載された観察期間は4週間とし、平成28年9月から令和4年2月まで全例調査方式にて実施された。登録期間中1402例が登録され、うち814例が登録のみ調査への移行までに登録され、調査票の回収及び固定がなされた。固定症例814例のうち、安全性解析対象症例は813例（出血群547例、緊急手術・処置群244例、出血かつ緊急手術・処置群16例、その他6例）、有効性解析対象症例は802例であった。本剤投与の理由となった出血部位は頭蓋内出血が211例（37.5%）が最も多く、次いで消化管出血135例（24.0%）、心膜内出血106例（18.8%）であった。緊急手術・処置群の内容は頭蓋内出血や脳梗塞などの脳神経手術・処置が115例（44.9%）と最も多く、次いで大動脈解離などの心血管手術・処置40例（15.6%）、胆のう炎や消化管穿孔などの腹部手術・処置39例（15.2%）であった。

安全性解析対象症例における副作用発現症例率は3.69%（30/813例）だった。主な副作用は、「神経系障害」が最も多く11例、次いで「血管障害」が6例、「胃腸障害」が4例報告された。また、本調査の安全性検討事項として本剤の重要な特定されたリスク（ショック、アナフィラキシー）及び重要な潜在的リスク（免疫原性、血栓塞栓症）を設定していたが、報告された該当する症例においては特記すべき傾向はなく、新たな措置をとる必要があると考えられる事象はなかった。

本調査の有効性は、最大の中和効果の中央値及びその他の四分位数とした。中和効果については有効性解析対象症例802例のうち、投与前のaPTT値が施設基準値上限を超えていた症例において本剤の中和効果を評価した。評価対象となる症例のうち、最大の中和効果を算出可能であった症例は103例であった。算出した中和効果が100%以上となった場合は、抗凝固作用に関する完全な中和とし、最大の中和効果を「100%」、100%未満であった症例は実数値とした。評価対象症例103例の中央値は100%（四分位範囲：82.50～100%）であり、65例（63.11%、65/103例）が完全な中和効果を示した。安全性及び有効性について新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

(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

イダルシズマブは、血漿中のダビガトラン及びそのグルクロン酸抱合代謝物と高い親和性で特異的に結合するヒトモノクローナル抗体フラグメント (Fab) であり、ダビガトラン及びそのグルクロン酸抱合代謝物の抗凝固作用を中和する^{8, 9)}。In vitro 試験により、イダルシズマブとダビガトランが複合体を形成する際の会合速度は速く、解離速度は遅いため、複合体は安定であることが示されている^{8, 9, 10)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

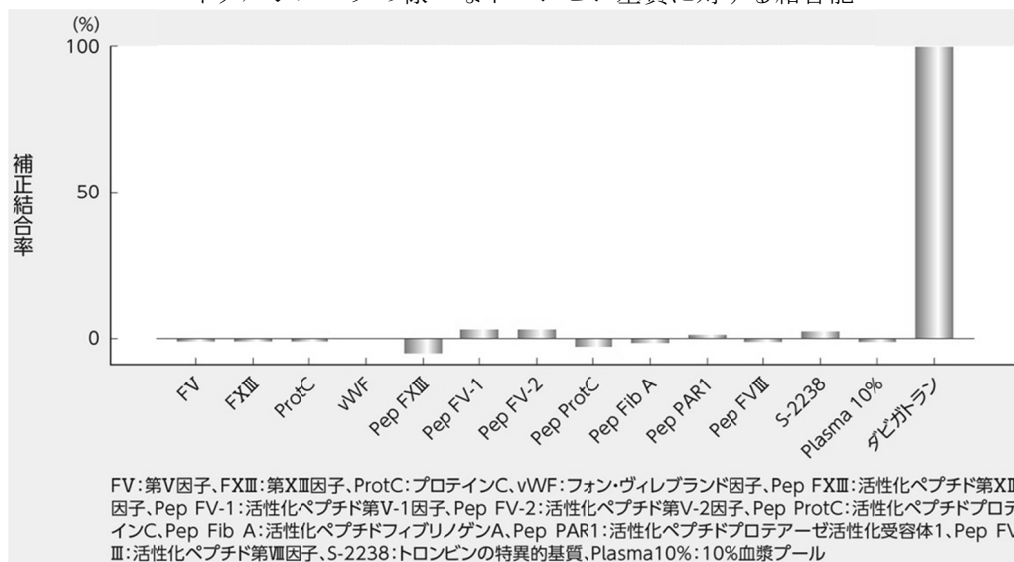
1) 様々なトロンビン基質に対するイダルシズマブの結合特性に関する検討 (in vitro)^{9, 11)}

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又は酵素活性があるかどうかを in vitro で検討した。

表面プラズモン共鳴 (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なかった。

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又は血小板に対して、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った。

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

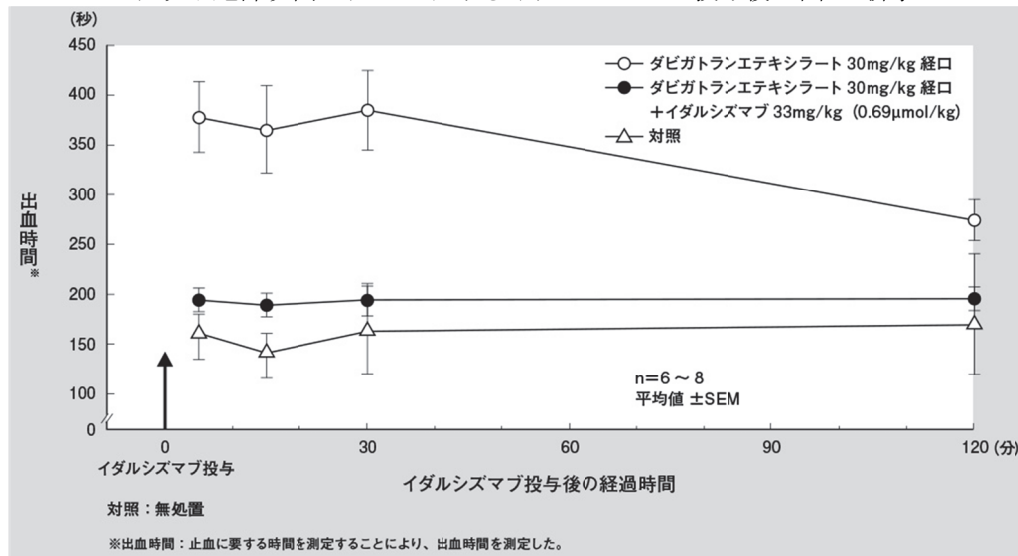


2) ダビガトランに関連する出血に対するイダルシズマブの影響 (ラット)¹²⁾

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、血漿中ダビガトラン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。

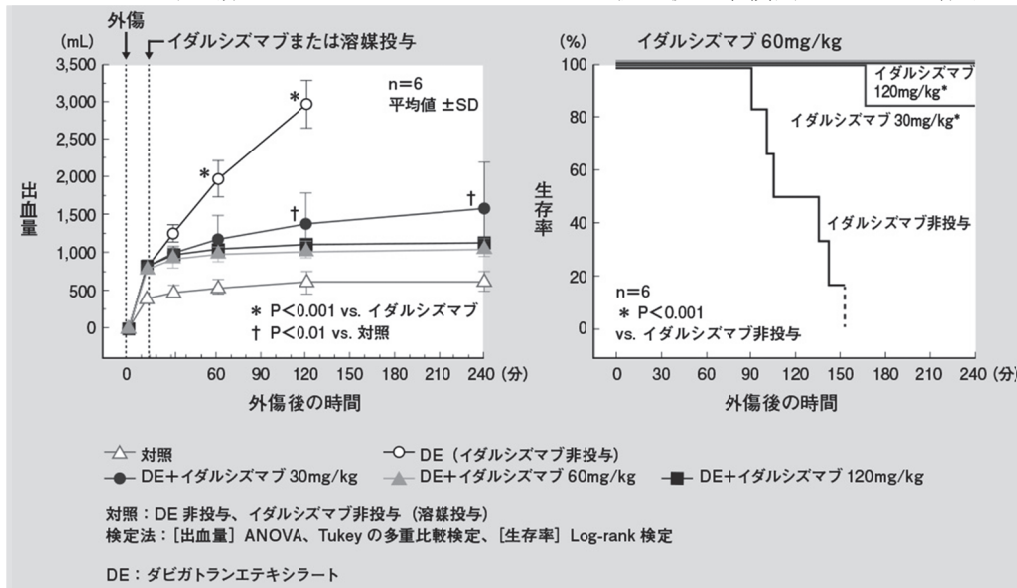
その結果、イダルシズマブの投与 5 分後には出血時間がダビガトランエテキシラートの投与を行っていない対照群と同程度まで短縮され、投与 15, 30, 120 分後の時点においても中和効果が維持された。

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

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 (ブタ)¹³⁾

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 日目にダビガトランを 90 分間の静脈内持続投与 (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) により投与し、治療域を超える濃度とした。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た。ダビガトランを投与した群は、イダルシズマブ投与後 15 分以内に止血が誘起された。

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及び生存率

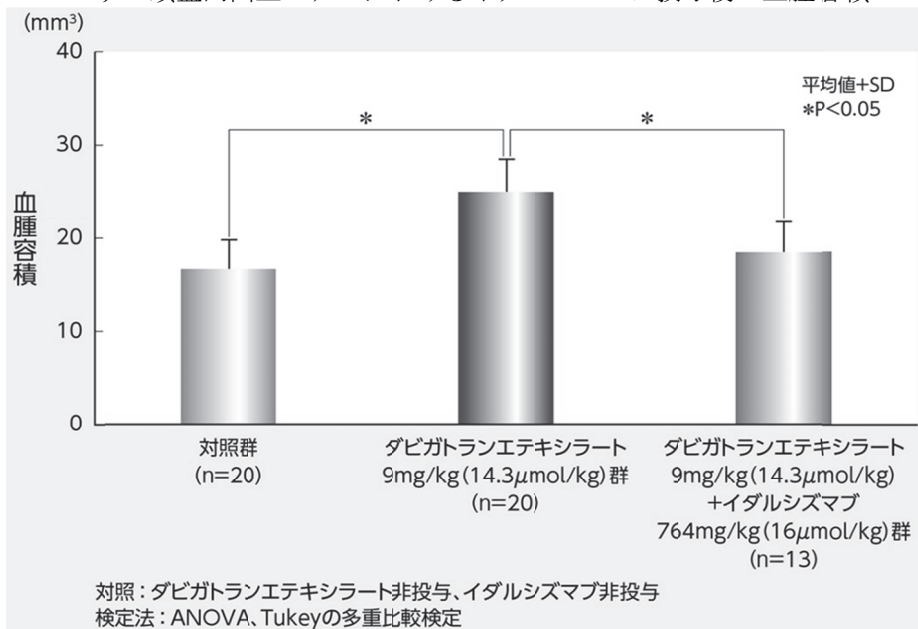


4) 頭蓋内出血モデルにおけるダビガトラン抗凝固療法下での血腫容積に対するイダルシズマブの影響 (マウス)¹⁴⁾

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、血漿中ダビガトラン濃度を 2,800ng/mL (5,936nM) とした。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) 又は生理食塩水を尾静脈に注入し、血腫容積を測定した。

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に減少した。

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

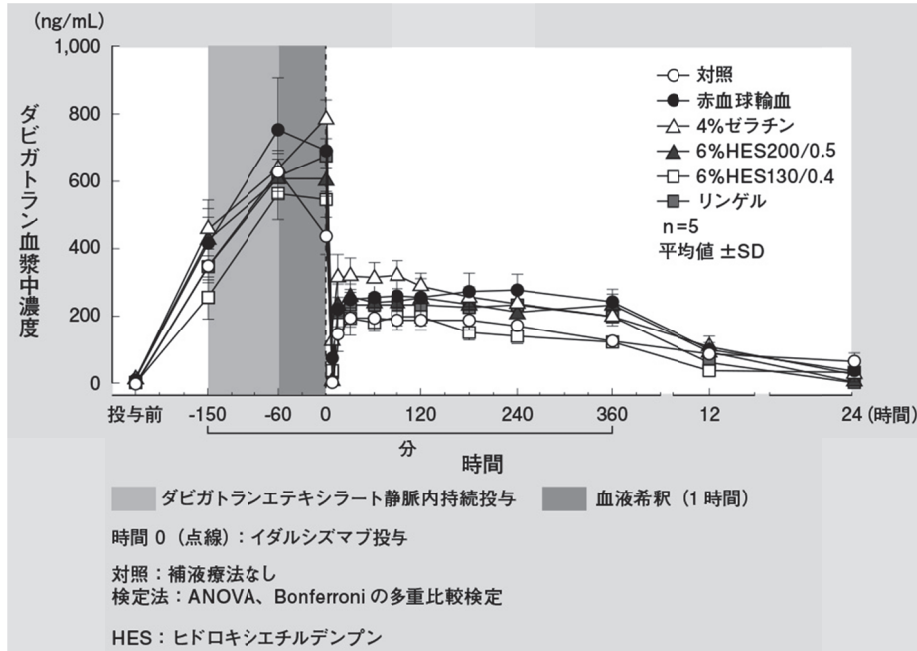


5) イダルシズマブの中和効果に対する補液療法の影響 (ブタ)¹⁵⁾

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、さらにダビガトランを静脈内持続投与(0.77mg/kg/hで30分+0.26mg/kg/hで60分)し、その後、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た。その後、晶質液、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)輸血又は血液希釈を行わない対照処置群のいずれかに動物を無作為割付けした。血液希釈直後にイダルシズマブ 30mg/kgを静脈内投与し、重度出血及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た。

その結果、全試験群において、血漿中ダビガトラン濃度は、初期濃度 620 ± 20.6 ng/mL (範囲 253~1089ng/mL) から、イダルシズマブ投与後5分以内に 44 ± 85 ng/mL に低下した。また、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血漿中ダビガトラン濃度に有意差は認められなかった。したがって、通常使用される様々な補液療法による50%血液希釈によって、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証明された。

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の血漿中濃度の時間推移



(3) 作用発現時間・持続時間¹⁶⁾

1) 作用発現時間

第 I 相試験で、本剤投与開始後 4 時間以内に完全中和を達成した被験者については、基本的に本剤の 5 分間ボラス静脈内投与終了時に完全中和が認められ、中和に要した時間の中央値は、投与後最初の試料を採取した実際の時間に応じて、約 5~6 分であった (第 I 相試験併合)。

2) 作用持続時間

第 I 相試験で、完全中和を達成した被験者の中和の持続時間中央値は、主要パラメータである dTT 及び ECT、並びに副次パラメータである aPTT いずれも 72 時間であった (第 I 相試験併合)。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

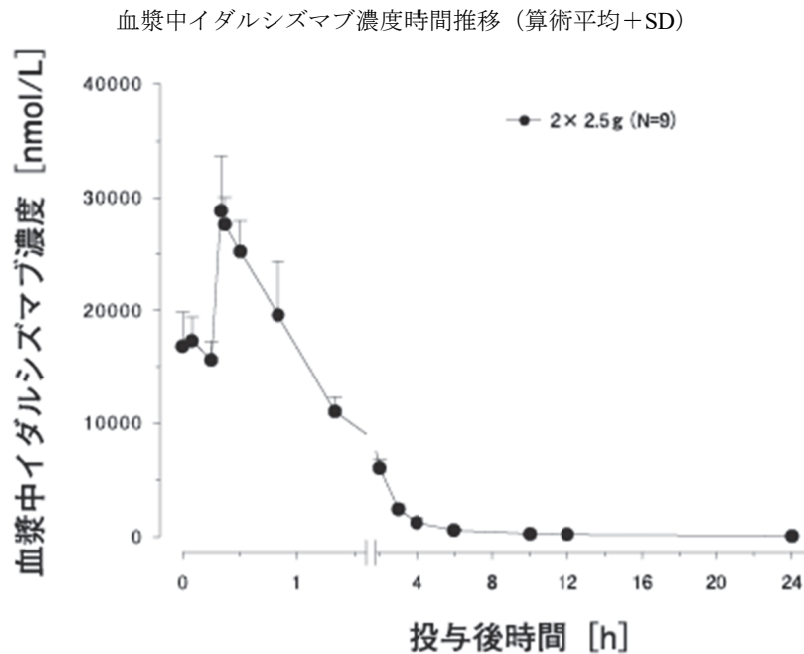
(1) 治療上有効な血中濃度

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 (1321.5 試験)¹⁾

ダビガトランの定常状態 (ダビガトランエテキシラートとして 220mg を 1 日 2 回投与) にある日本人健康成人男性 9 名に本剤 5g を 15 分間隔で 2 回に分けて 5 分間静脈内投与したときの本剤の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。本剤の血漿中濃度は約 4 時間で C_{max} の 5% 未満に低下した。ダビガトラン非存在下で本剤 1~8g を単回投与したとき、 $AUC_{0-\infty}$ は用量に比例して増加した。



イダルシズマブの薬物動態パラメータ

イダルシズマブ 5g (N=9)	幾何平均値 (%gCV) ^{a)}
AUC _{0-∞} [nmol・h/L]	43,300(8.25)
C _{max} [nmol/L]	30,100(11.5)
t _{1/2} [h]	7.91(9.33)
V _{ss} [L]	6.53(10.2)
CL[mL/min]	40.2(8.25)

a) gCV は幾何変動係数を表す

注) 本剤の承認された用法・用量は次のとおりである。

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。

2) 性差 ¹⁷⁾

男性と女性の間で本剤の薬物動態に顕著な違いは認められなかった。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響 ^{15, 18, 19)}

併用薬の影響

本剤と他の薬剤との臨床的相互作用試験は実施されていないが、イダルシズマブの薬物動態特性とダビガトランと特異的に結合する特性から、他の薬剤と臨床的に問題となるような相互作用は予想されない。

非臨床試験で、血漿増量剤、凝固因子濃縮製剤、ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩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ない。（「IX. 1. (3)その他の薬理試験」の項参照）

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

薬物動態パラメータはノンコンパートメント解析を用いて解析した。

(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

「VII. 1. (2) 1) 単回投与（1321.5 試験）」の項参照

(5) 分布容積

「VII. 1. (2) 1) 単回投与（1321.5 試験）」の項参照

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

3 コンパートメントモデル

(2) パラメータ変動要因

健康被験者及び軽度又は中等度の腎機能障害を有する被験者を対象とした 3 試験（1321.1, 1321.2, 1321.5）から得られた血漿中濃度に基づき、非線形混合効果モデルを用いてイダルシズマブ、ダビガトラン並びにイダルシズマブ-ダビガトラン複合体の薬物動態を記述した。イダルシズマブの薬物動態に影響する因子として、クリアランスに対する人種の影響（日本人で約 11%低い）が認められたが、その曝露への影響は小さくなく、臨床的に考慮すべき影響ではないと考えられた。なお、イダルシズマブの薬物動態は、性別及び年齢による有意な影響を受けないことが示された。¹⁷⁾

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²⁰⁾

イダルシズマブ及びイダルシズマブとダビガトランの複合体はアルブミン及びその他の血漿蛋白質に結合しない。

6. 代謝(1) 代謝部位及び代謝経路²¹⁾

尿中排泄されなかったイダルシズマブの代謝・排泄機序は評価されていないが、イダルシズマブはヒト化モノクローナル抗体フラグメント（Fab）であることから、尿中排泄の残りは主に腎でペプチド及びアミノ酸に異化代謝され、蛋白の生合成経路に組み込まれると考えられる。

(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

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比，存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

イダルシズマブは主に腎臓を介して排泄される。

(2) 排泄率¹⁾

ダビガトランの定常状態（ダビガトランエテキシラートとして 220mg を 1 日 2 回投与）にある日本人健康成人男性 9 名に本剤 5g を 15 分間隔で 2 回に分けて静脈内投与したときに、投与後 4 時間までに 49.2%（gCV18.1%）が尿中に排泄され、4～24 時間に排泄されたものは 0.1% 以下であった。

ダビガトラン（アシルグルクロン酸抱合体を含む）の尿中排泄率は 26 時間後まで一過性の低下が認められるものの、74 時間後まででは本剤投与群とプラセボ投与群での尿中排泄率は同様であった。

(3) 排泄速度

「VII. 1. (2) 1) 単回投与（1321.5 試験）」の項参照

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

(1) 腎機能障害（外国人データ）

411 名の患者から得られた結果より、正常の腎機能患者（クレアチニンクリアランス（CrCL）80mL/min 以上， C_{max} は N=89， AUC_{0-24} は N=76）に比べて、軽度の腎機能障害患者（CrCL 50mL/min 以上 80mL/min 未満），中等度の腎機能障害患者（CrCL 30mL/min 以上 50mL/min 未満），高度の腎機能障害患者（CrCL 30mL/min 未満）の C_{max} 及び AUC_{0-24} は、それぞれ 20%，29%，33%（N=136，109，77）及び 38%，90%，146%（N=116，96，59）上昇した²²⁾。

(2) 肝機能障害（外国人データ）

390 例の患者から得られた結果より、肝機能正常患者（ C_{\max} は $N=322$ 、 AUC_{0-24} は $N=272$ ）に比べて、軽度の肝機能障害患者（AST あるいは ALT の上昇が基準値上限の 2 倍未満）、中等度の肝機能障害患者（AST あるいは ALT の上昇が基準値上限の 2 倍以上 3 倍未満）、高度の肝機能障害患者（AST あるいは ALT の上昇が基準値上限の 3 倍以上）の C_{\max} 及び AUC_{0-24} の変化は、+1%、+4%、-2%（ $N=40$ 、4、24）及び-3%、+36%、+17%（ $N=34$ 、3、21）であった⁴⁾。

(3) 高齢者¹⁷⁾

年齢 45～64 歳の健康被験者（12 名）と 65～80 歳の高齢健康被験者（16 名）を比較したときに、本剤の主要な薬物動態パラメータに問題となる年齢の影響は認められなかった。

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

該当しない

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）

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、過敏症を起こす可能性があることから、一般的な注意として設定した。本剤の投与に際しては患者又は家族から問診を行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合には、本剤を投与しないこと。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」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

設定されていない

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 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ス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。

（解説）

8.1 本剤は患者の状態に応じて血液凝固因子を補充又は凝固カスケードを活性化させることができる血液製剤などの既存の治療法に上乗せで使用されるものであることから記載した。

8.2 抗凝固療法を行わないことは、患者を基礎疾患又は症状による血栓性リスクにさらすことになるため記載した。

本剤投与により患者が臨床的に安定し、かつ十分な止血が達成された場合、以下の点に留意して適切な抗凝固療法を再開することができる。

●ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩は、本剤投与から 24 時間後に再開可能である。

●他の抗凝固剤は、本剤投与後いつでも開始可能である。

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. 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]

(解説)

ソルビトールに関連して急性肝不全及び死亡が報告されていることから、一般的な注意として設定した。

(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)

妊婦、産婦への投与は検討されていないため、安全性は確立していないことから記載した。

(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)

授乳婦への投与は検討されていないため、安全性は確立していないことから記載した。

(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)

これまでに国内では、小児を対象とした試験は実施していないことから記載した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

「VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照

(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

11.1.1 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。

(2) その他の副作用

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

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国際共同第 III 相臨床試験における副作用発現割合一覧（最終解析）

	緊急手術患者群	出血患者群	合計
症例数	202	301	503
副作用等の発現症例数	8	23	31
副作用等の発現症例率	4.0%	7.6%	6.2%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（%）		
血液およびリンパ系障害	1(0.5)	1(0.3)	2(0.4)
凝血異常	1(0.5)	0(0.0)	1(0.2)
血小板減少症	0(0.0)	1(0.3)	1(0.2)
免疫系障害	0(0.0)	1(0.3)	1(0.2)
アナフィラキシーショック	0(0.0)	1(0.3)	1(0.2)
代謝および栄養障害	0(0.0)	2(0.7)	2(0.4)
低カリウム血症	0(0.0)	1(0.3)	1(0.2)
低リン血症	0(0.0)	1(0.3)	1(0.2)
神経系障害	1(0.5)	5(1.7)	6(1.2)
頭痛	0(0.0)	2(0.7)	2(0.4)
虚血性脳卒中	1(0.5)	0(0.0)	1(0.2)
脳幹出血	0(0.0)	1(0.3)	1(0.2)
脳血管発作	0(0.0)	1(0.3)	1(0.2)
浮動性めまい	0(0.0)	1(0.3)	1(0.2)
心臓障害	4(2.0)	3(1.0)	7(1.4)
徐脈	1(0.5)	1(0.3)	2(0.4)
急性心筋梗塞	1(0.5)	0(0.0)	1(0.2)
心停止	1(0.5)	0(0.0)	1(0.2)
うっ血性心不全	1(0.5)	0(0.0)	1(0.2)
心房血栓症	0(0.0)	1(0.3)	1(0.2)
心筋虚血	0(0.0)	1(0.3)	1(0.2)
上室性頻脈	0(0.0)	1(0.3)	1(0.2)
血管障害	1(0.5)	5(1.7)	6(1.2)
低血圧	1(0.5)	3(1.0)	4(0.8)
深部静脈血栓症	0(0.0)	1(0.3)	1(0.2)
末梢動脈閉塞性疾患	0(0.0)	1(0.3)	1(0.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1(0.5)	2(0.7)	3(0.6)
低酸素症	1(0.5)	0(0.0)	1(0.2)
肺塞栓症	0(0.0)	1(0.3)	1(0.2)
肺高血圧症	0(0.0)	1(0.3)	1(0.2)
胃腸障害	1(0.5)	1(0.3)	2(0.4)
下痢	1(0.5)	0(0.0)	1(0.2)
びらん性胃炎	0(0.0)	1(0.3)	1(0.2)
皮膚および皮下組織障害	0(0.0)	1(0.3)	1(0.2)
発疹	0(0.0)	1(0.3)	1(0.2)
筋骨格系および結合組織障害	0(0.0)	1(0.3)	1(0.2)
四肢痛	0(0.0)	1(0.3)	1(0.2)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

一般・全身障害および投与部位の状態	1(0.5)	3(1.0)	4(0.8)
溢出	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
投与部位漏出	1(0.5)	1(0.3)	1(0.2)
注入部位疼痛	0(0.0)	1(0.3)	1(0.2)
発熱	0(0.0)	1(0.3)	1(0.2)
臨床検査	3(1.5)	0(0.0)	3(0.6)
低酸素症	1(0.5)	0(0.0)	1(0.2)
肺塞栓症	1(0.5)	0(0.0)	1(0.2)
肺高血圧症	1(0.5)	0(0.0)	1(0.2)

各グループの患者の総数を分母として割合を算出した。

本剤最終投与後 90 日以内に発現した有害事象を集計した。

ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J） ver.18.0 の器官別大分類及び基本語で集計した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

<p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤投与前の注意</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>14.2 薬剤投与時の注意</p> <p>14.2.1 本剤を他の薬剤と混合しないこと。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
--

（解説）

14.1.1 投与前に微粒子や変色がないことを確認すること。

14.1.2 本剤は防腐剤を含まないため、開封後は速やかに使用すること。

14.2 他の薬剤と混合した場合の安全性は確認されていないため、本剤の点滴静注に際しては、他剤を混合したり、同時に注射したりしないこと。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

<p>15. その他の注意</p> <p>15.1 臨床使用に基づく情報</p>
--

- 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²³⁾。
- 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²²⁾。
- 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^{24,25)}。[9.1.1 参照]

（解説）

- 15.1.1 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及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）において，イダルシズマブの投与を受けた 224 例中 19 例（8.5%）に，抗イダルシズマブ抗体の発現が認められた。
- これら 19 例における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）。このような低濃度の抗体が，イダルシズマブの中和効果に及ぼす影響はわずかであると考えられた。また，約 12%（283 例中 33 例）にイダルシズマブ投与前にイダルシズマブに交差反応を示す **Pre-existing** 抗体が認められたが，イダルシズマブの薬物動態及び中和効果に及ぼす明らかな影響は認められなかった。また，国際共同第 III 相試験（RE-VERSE AD 試験，日本人 12 例を含む 503 例）において，イダルシズマブの投与を受け，イダルシズマブ抗体の評価が可能であった 501 例中 28 例（5.6%）に，抗イダルシズマブ抗体の発現が認められた。抗体価は低く，抗イダルシズマブ抗体の産生によるイダルシズマブの薬物動態および薬力学への影響は認められなかった。
- なお，有害事象と抗体産生に明らかな相関は確認されていない。
- 15.1.2 遺伝性フルクトース不耐症患者に対するソルビトール投与に関する文献報告があることから記載した。

（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

「IV. 薬効薬理に関する項目」を参照すること。

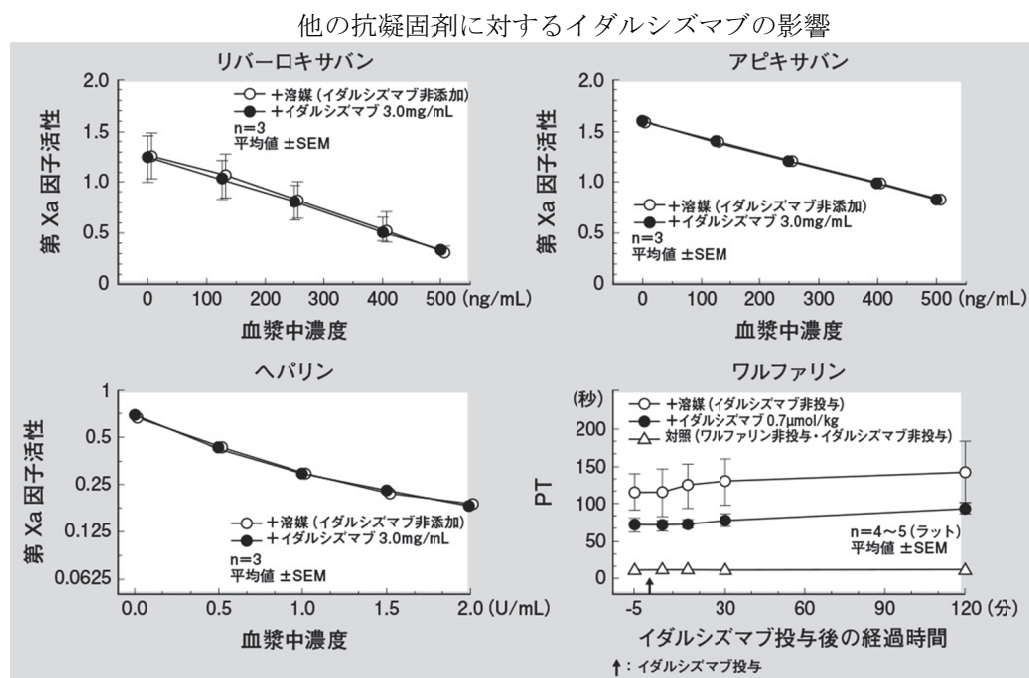
(2) 安全性薬理試験²⁶⁾

安全性薬理試験では、ラット及びサルにイダルシズマブを最高 500mg/kg の用量で静脈内投与したときの作用、及びサルにダビガトラン/イダルシズマブを 12/500mg/kg の用量で経口/静脈内投与したときの作用を検討した。ラットを用いた中枢神経系評価試験、呼吸器系評価試験において、中枢神経系及び呼吸器系に対するイダルシズマブに関連した影響は認められなかった。また、サルを用いた心血管系評価試験において、心電図波形に投与に関連した所見は認められなかった。したがって、ヒトにイダルシズマブを投与しても、呼吸器系、中枢神経系及び心血管系に関連する有害事象が発現する可能性は低いと考えられる。

(3) その他の薬理試験

1) 他の抗凝固剤に対するイダルシズマブの影響¹⁹⁾

In vitro 及び *in vivo* 試験において、他の抗凝固剤（ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩以外の市販直接トロンビン阻害剤、ヘパリン及び低分子量ヘパリン、ワルファリンのようなビタミン K 拮抗剤、リバーロキサバン及びアピキサバンのような経口第 Xa 因子阻害剤など）による抗凝固作用に対して、イダルシズマブは影響を及ぼさなかった。

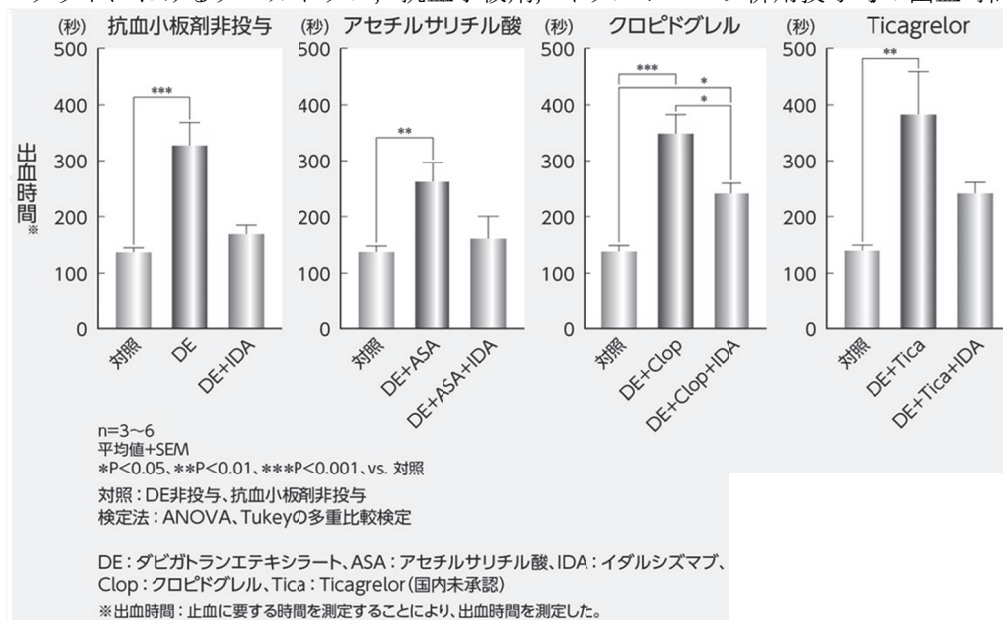
2) イダルシズマブと抗血小板剤又は凝固因子濃縮剤との相互作用^{18, 27)}

薬力学的薬物相互作用試験として、イダルシズマブと抗血小板剤又は凝固因子濃縮剤との相互作用の可能性について検討した。

ダビガトラン及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を評価した²⁶⁾。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、

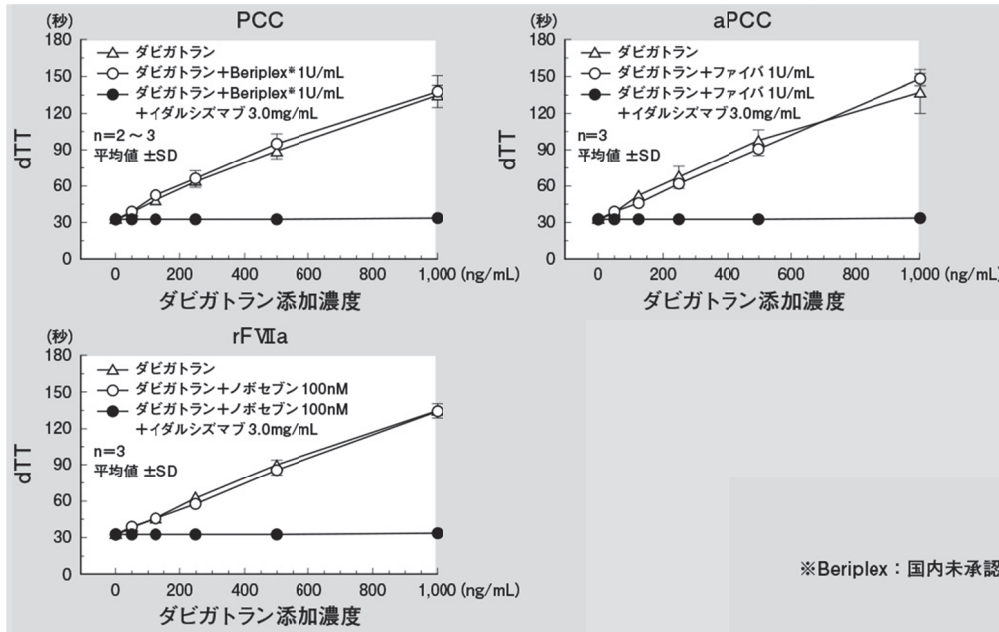
Ticagrelor 3mg/kg) を経口投与し、75 分後にダビガトランエテキシラート 30mg/kg を経口投与した。さらにダビガトランエテキシラート投与の 45 分後にイダルシズマブ 0.7 μ mol/kg 又は溶媒を静脈内投与した。その後、尾部に標準的切開を行って出血時間を測定し、ダビガトランと抗血小板剤併用時における出血へのイダルシズマブの影響を検討した。ダビガトランエテキシラートと各抗血小板剤の併用投与により、出血時間は対照群の 138 \pm 11 秒に比べ、ダビガトランエテキシラート+アセチルサリチル酸群で 260 \pm 36 秒、ダビガトランエテキシラート+クロピドグレル群で 345 \pm 38 秒、ダビガトランエテキシラート+Ticagrelor 群で 383 \pm 77 秒と有意に延長した。イダルシズマブの静脈内投与は、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だけであったが、ダビガトランエテキシラート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た。

ラットにおけるダビガトラン、抗血小板剤、イダルシズマブ併用投与時の出血時間



さらに、3 因子及び 4 因子含有プロトロンビン複合体濃縮製剤 (PCC)、活性型プロトロンビン複合体濃縮製剤 (aPCC) 及び遺伝子組換え活性型第 VII 因子製剤 (rFVIIa) について、イダルシズマブによるダビガトラン中和作用への影響を dTT を用いて *in vitro* で検討した¹⁷⁾。PCC (1 U/mL) 又は rFVIIa (100nM) を含むヒト血漿に複数濃度のダビガトランを添加し、これらの凝固因子濃縮製剤存在下でダビガトランの抗凝固作用に影響が生じるかどうかを検討した。次にダビガトランを含む血漿にイダルシズマブ (3mg/mL) を添加し、PCC、aPCC 及び rFVIIa の凝固作用に対する影響を評価した。その結果、ダビガトランの濃度依存的 dTT 延長作用及びイダルシズマブによるダビガトランの中和効果に対して、PCC、aPCC 及び rFVIIa は影響を及ぼさなかった。

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



2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験²⁸⁾

雌雄 RccHanTM : WIST ラット各 10 例/群にイダルシズマブを 0, 50 及び 175mg/kg で静脈内に単回ボーラス投与し, 48 時間後に剖検した。一般状態, 体重, 血液学的検査, 血液凝固検査, 器官重量, 剖検, 病理組織学的検査において毒性所見はみられなかった。血液生化学的検査ではトリグリセリドが雄の 50 及び 175mg/kg 群で, それぞれ対照群の 1.5 及び 1.8 倍に増加した。

(2) 反復投与毒性試験^{29, 30)}

雌雄 RccHanTM : WIST ラット各 15 例/群にイダルシズマブを 0, 150 及び 500mg/kg/日 で 4 週間にわたり静脈内投与した。その結果, 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, 剖検及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みられなかった。投与期間終了時に抗イダルシズマブ抗体が検出されたが, トキシコキネティクスへの影響はなかった。本試験におけるイダルシズマブの無毒性量は 500mg/kg/日 と考えられ, 投与期間終了時における雌雄合わせた C_{max} は 181,500nM, AUC_{0-24} は 107,500nM · h であった。

雌雄 アカゲザル各 5 例/群にダビガトランエテキシラート/イダルシズマブを 0/0, 0/500, 12/150 及び 12/500mg/kg/日 で, それぞれ経口及び静脈内に 2 週間反復投与し, その後に設けた 4 週間回復期間に続き, さらにダビガトランエテキシラートを再度 3 日間経口投与した。その結果, 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, 剖検及び病理組織学的検査に毒性所見はみられず, 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なかった。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なかった。投与期間終了時に抗イダルシズマブ抗体が検出されたが, トキシコキネティクスへの影響はなかった。イダルシズマブの無毒性量は単剤投与又はダビガトランエテキシラート 12mg/kg/日 との併用投与のいずれでも 500mg/kg/日 と判断され, 雌雄合わせた投与期間終了時のイダルシズマブの C_{max} はダビガトランエテキシラ

ト/イダルシズマブの0/500mg/kg/日で174,500nM, 12/500mg/kg/日で172,500nM, また, AUC₀₋₂₄は0/500mg/kg/日と12/500mg/kg/日ともに202,000nM・hであった。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験³¹⁾

イダルシズマブの市販製剤（酢酸ナトリウム 25mM, ソルビトール 220mM と 0.02%ポリソルベート 20 からなる pH5.5 の溶液にイダルシズマブを 50mg/mL で溶解）による局所忍容性を, ラット及びサルを用いた反復静脈内投与毒性試験と, ウサギを用いた血管周囲投与試験の注射部位を病理組織学的に検査することで評価した。その結果, いずれの試験においてもイダルシズマブの市販製剤による局所刺激性はみられなかった。

(7) その他の特殊毒性

1) 組織交差反応性試験³²⁾

ヒト化 IgG2a Fab であるイダルシズマブのヒト組織への交差反応性を評価した。その結果, イダルシズマブに特異的な交差反応性はヒト組織, ラット組織あるいはサル組織のいずれにも認められなかった。

2) 血液適合性試験³³⁾

0.5mL のヒト血液を 125µL のイダルシズマブ市販製剤とインキュベーションしても溶血は生じなかった。

3) アカゲザルを用いた薬物動態/薬力学試験³⁴⁾

雄アカゲザル4例/群を用いて, ダビガトランエテキシラート12mg/kg/日+イダルシズマブ30mg/kg及びダビガトランエテキシラート12mg/kg/日+イダルシズマブ60mg/kgの2群に3相（第1相：Day1-4, 第2相：Day8-11, 第3相：Day30-33）の投与期間を設けたダビガトランエテキシラート+イダルシズマブのPK/PD試験を実施した。サルには各投与相でダビガトランエテキシラートを12mg/kg/日で4日間経口投与し, 4日目のダビガトランエテキシラート投与後にイダルシズマブを第1相（Day4）及び第3相（Day33）では30又は60mg/kgで10分間静脈内持続投与を1回, また, 第2相（Day11）では30又は60mg/kgで10分間静脈内持続投与を1.5時間間隔で2回実施した。第3相のイダルシズマブ30mg/kg群の1例が持続投与開始7分後に虚脱に陥った。他の7例には異常を認めなかった。虚脱に陥った動物には呼吸速迫及び頻脈が観察され, 可視粘膜は蒼白化した。これらの症状は酸素吸入と補液により緩和したものの, 依然として正常に復さなかったことから動物福祉の観点より安楽殺を選択した。これらの症状がイダルシズマブの投与中に発現したことは, サルにヒト化Fabを繰り返し投与したときに起こり得る抗イダルシズマブ抗体に起因する即時型過敏症を示唆するものと考えられた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：プリズバインド®静注液 2.5g

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）

有効成分：イダルシズマブ（遺伝子組換え）

生物由来製品

2. 有効期間

有効期間：48 カ月

3. 包装状態での貯法

貯法：凍結を避けて 2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：先発医薬品，一物二名称の製品はない。

同 効 薬：なし

7. 国際誕生年月日

2015 年 10 月 16 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

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
プリズバインド® 静注液 2.5g	2016 年 9 月 28 日	22800AMX00709000	2016 年 11 月 18 日	2016 年 11 月 18 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

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 (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
プリズバインド® 静注液 2.5g	3399412A1027	3399412A1027	125103601	622510301

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 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) (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 2.7.6.1) [0005001186]
- 2) 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) (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 2.7.6.1) [0005001187]
- 3) Glund S. *et al.* : Clin Pharmacokinet. 2017 ; 56(1) : 41-54. (PMID: 27317414) [0005001188]
- 4) 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[0006000327]
- 5) Charles VP, Jr. : N Engl J Med . 2017 ; 377(5) : 431-41. (PMID: 28693366) [0005001736]
- 6) 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) (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 2.7.6.1) [0005001189]
- 7) Glund S. *et al.* : Thromb Haemost. 2015 ; 113(5) : 943-51. (PMID: 25789661) [0005001190]
- 8) Eikelboom JW. *et al.* : Circulation. 2015 ; 132(25) : 2412-22. (PMID: 26700008) [0005001191]
- 9) Schiele F. *et al.* : Blood. 2013 ; 121(18) : 3554-62. (PMID: 23476049) [0005001192]
- 10) 社内資料 薬効薬理試験 (ダビガトランとの結合親和性) (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 2.6.2.2) [0005001193]
- 11) 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) (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 2.6.2.2) [0005001194]
- 12) 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) (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 2.6.2.2) [0005001195]
- 13) 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) (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 2.6.2.2) [0005001196]
- 14) Na SY. *et al.* : Ann Neurol. 2015 ; 78(1) : 137-41. (PMID: 25899749) [0005001197]
- 15) 社内資料 薬効薬理試験 (ブタにおける血漿増量剤の影響) (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 2.6.2.2) [0005001198]
- 16) 社内資料 第 I 相試験併合解析 (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 2.7.2.3) [0005001201]
- 17) 社内資料 母集団薬物動態/薬力学解析 (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 2.7.2.2) [0005001202]
- 18) 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) (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 2.7.2.2) [0005001199]
- 19) 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) (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 2.7.2.2) [0005001200]
- 20) 社内資料 血漿蛋白結合試験 (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 2.7.2.3) [0005001203]
- 21) Meibohm B. *et al.* : J Clin Pharmacol. 2012 ; 52 : 54S-62S. (PMID: 22232754) [0005001204]
- 22) Glund S.*et al.* : J Thromb Haemost.2019 ; 17 : 1319-1328. (PMID: 31050868) [0005003052]
- 23) 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) [0006000328]
- 24) Ali M. *et al.* : J Med Genet. 1998 ; 35 : 353-65. (PMID: 9610797) [0005001205]
- 25) Yasawy MI. *et al.* : World J Gastroenterol. 2009 ; 15 (19) : 2412-13. (PMID: 19452588) [0005001206]
- 26) 社内資料 安全性薬理試験 (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 2.6.2.4) [0005001207]
- 27) 社内資料 薬効薬理試験 (ラットにおける抗血小板薬関連出血に対する影響) (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 2.6.2.2) [0005001208]
- 28) 社内資料 単回投与毒性試験 (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 2.6.6.2) [0005001209]
- 29) 社内資料 ラット反復投与毒性試験 (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 2.6.6.3) [0005001210]
- 30) 社内資料 サル反復投与毒性試験 (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 2.6.6.3) [0005001211]
- 31) 社内資料 局所刺激性試験 (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 2.6.6.7) [0005001212]
- 32) 社内資料 組織交差反応性試験 (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 2.6.6.8) [0005001213]

- 33) 社内資料 血液適合性試験 (2016年9月28日承認, CTD 2.6.6.8) [0005001214]
- 34) 社内資料 サル薬物動態/薬力学試験 (2016年9月28日承認, CTD 2.6.6.3) [0005001215]

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

米国では2015年10月に承認され、発売されている。EUでは2015年11月に承認され、ドイツ、オーストリア、イギリス、スイスなどで発売されている。そのほかニュージーランド、オーストラリア、カナダ、韓国など、日本を含め世界84ヵ国で販売されている。(2023年11月現在)

本邦の電子添文における承認された効能・効果、用法・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。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

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

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。

主な外国での発売状況（2023年11月現在）

国名	米国
販売名	PRAXBIND [®] 注， 静脈内投与用
承認年	2015年
剤形・含量	注射液：単回使用のバイアルに入った2.5g/50mL溶液
効能・効果	PRAXBIND [®] は、Pradaxaの投与を受ける患者において以下の状況でダビガトランの抗凝固作用の中和が必要な場合に適応される： <ul style="list-style-type: none"> ・緊急手術/緊急処置 ・生命を脅かす又は止血困難な出血
用法・用量	(1)推奨用量 <ul style="list-style-type: none"> ・PRAXBIND[®]の推奨用量は、5gであり、これは2.5g/50mLのイダルシズマブを含有する2本のバイアルとして供給される。2本のバイアルは一つの箱に梱包される。 ・さらに5gのPRAXBIND[®]を追加投与することを裏付けるデータは限定的である。 (3)投与方法 <ul style="list-style-type: none"> 5gの用量（2.5gを含有するバイアル2本）を以下のとおり静脈内投与する。 ・2回の連続する点滴又は ・シリンジを使用して両バイアルを1瓶ずつ連続して注射するボラス注射。
国名	EU
販売名	Praxbind [®] 2.5g/50mL 注射/注入液
承認年	2015年
剤形・含量	注射/注入液：1バイアルは50mL中に2.5gのイダルシズマブを含有する。
効能・効果	Praxbind [®] はダビガトランに特異的な中和剤であり、Pradaxa（ダビガトランエテキシラート）の投与を受け、以下の状況でダビガトランの抗凝固作用の迅速な中和を必要としている成人患者に適応する。 <ul style="list-style-type: none"> ・緊急手術/緊急処置 ・生命を脅かす又は止血困難な出血
用法・用量	<u>推奨用量</u> Praxbind [®] の推奨用量は5gである（2バイアル×2.5g/50mL）。 Praxbind [®] 5gの追加投与は、以下の状況において考慮することができる。 <ul style="list-style-type: none"> ・凝固時間の延長を伴う臨床的に問題となる出血の再発、又は ・再出血した場合に生命にかかわる可能性があり凝固時間の延長が認められる場合、又は ・2回目の緊急手術/緊急処置が必要とされ、凝固時間の延長が認められる場合。 <u>投与方法</u> Praxbind [®] （2バイアル×2.5g/50mL）は、1バイアルにつきそれぞれ5～10分かけて静脈内に2バイアルを連続して点滴又はボラス注射する。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦の電子添文における「9.5 妊婦， 9.6 授乳婦」の記載は以下のとおりであり、米国、オーストラリアの添付文書の記載とは異なる。

特定の背景を有する患者に関する注意

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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2022年2月)	<p>8.1 Pregnancy <i>Risk Summary</i> There are no available data on PRAXBIND use in pregnant women to inform a drug-associated risk of major birth defects and miscarriage. Animal reproductive and development studies have not been conducted with idarucizumab. It is also not known whether PRAXBIND[®] can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproduction capacity. PRAXBIND[®] should be given to a pregnant woman only if clearly needed.</p> <p>The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. Adverse outcomes in pregnancy occur regardless of the health of the mother or the use of medications. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.</p> <p>8.2 Lactation <i>Risk Summary</i> There are no data on the effects of PRAXBIND[®] on the breastfed child or on milk production.</p> <p>It is not known whether idarucizumab is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when PRAXBIND[®] is administered to a nursing woman.</p> <p>The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for PRAXBIND[®] and any potential adverse effects on the breastfed child from PRAXBIND[®] or from the underlying maternal condition.</p>
オーストラリアの 添付文書 (2023年7月)	<p>4.6 FERTILITY, PREGNANCY AND LACTATION Effects on fertility Studies to assess the potential effects of idarucizumab on fertility have not been performed. Treatment-related changes to reproductive tissues of either sex were not seen during repeat dose intravenous toxicity studies of up to four weeks in the rat and two weeks in monkeys. Additionally, no idarucizumab binding to human reproductive tissues was observed in a tissue cross-reactivity study. Therefore, preclinical results do not suggest a risk to fertility or embryo-fetal development.</p> <p>Use in pregnancy (Category B2*¹) There are no data for the use of idarucizumab in pregnant women. Reproductive and developmental toxicity studies have not been performed, given the nature and the intended clinical use of the medicinal product. Idarucizumab may be used during pregnancy, if the expected clinical benefit outweighs the potential risks.</p> <p>Use in lactation It is unknown whether idarucizumab is excreted in human milk.</p> <p>* 1 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage..</p>

(2) 小児等に関する記載

本邦の電子添文における「9.7 小児等への投与」の記載は以下のとおりであり、米国及びEUの添付文書の記載とは異なる。

特定の背景を有する患者に関する注意

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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2022年2月)	8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness have not been established in pediatric patients.
EUの添付文書 (2023年7月)	4.2 Posology and method of administration <i>Special populations</i> <i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of Praxbind in children below the age of 18 years have not been established.

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

該当資料なし

2. その他の関連資料

RMP：追加のリスク最小化活動として作成されている資料

・医療従事者向け資料：

プリズバインド[®]静注液 2.5g 適正使用ガイド

<https://www.bij-kusuri.jp/>

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/3399412>



日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

(文献請求先)

DI センター

〒141-6017 東京都品川区大崎 2-1-1

ThinkPark Tower

TEL: 0120-189-779, FAX: 0120-189-255

〈受付時間〉9:00～18:00(土・日・祝日・弊社休業日を除く)