第 2 部 CTD の概要

JAN あるいは販売名：	イダルシズマブ（遺伝子組換え）
剤形・含量：	注射剤・50 mg/mL
文書名：	2.5 臨床に関する概括評価
文書作成日：	2016 年 8 月 24 日

Proprietary confidential information
© 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved.
This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

目　次

目　次 2
略語一覧及び用語の定義 4
1.　製剤開発の根拠 5
1.1　薬理学的分類 5
1.2　目標とする適応症 5
1.3　目標適応症での申請医薬品の使用を支持する科学的背景 5
1.4　臨床開発計画 8
2.　生物薬剤学に関する概括評価 15
3.　臨床薬理に関する概括評価 15
3.1　薬物動態 15
3.1.1　健康被験者及び腎機能障害を有する被験者での薬物動態 15
3.1.2　患者における薬物動態 17
3.1.3　内因性要因 19
3.1.4　外因性要因 20
3.2　薬力学 20
3.2.1　健康被験者及び腎機能障害を有する被験者での薬力学 20
3.2.2　患者における薬力学 22
3.2.3　日本人患者と外国人患者 24
3.2.4　用量設定の根拠及び用量－反応関係 24
3.2.5　他の医薬品との臨床的 PD 相互作用 27
3.2.6　ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩又は他の抗血栓薬の再開 27
3.2.7　イダルシズマブの再投与 27
4.　有効性の概括評価 28
4.1　臨床開発計画 28
4.2　第 I 相試験における有効性 28
4.3　患者での有効性 30
4.3.1　主要評価項目 31
4.3.2　副次評価項目及びその他の評価項目 32
4.3.3　用量－反応関係及び用量設定の根拠 37
4.3.4　日本人患者での有効性 37
4.3.4.1　主要評価項目 37
4.3.4.2　副次評価項目及びその他の評価項目 38
5.　安全性の概括評価 40
5.1　健康被験者及び腎機能障害を有する被験者での安全性 41
5.1.1　健康被験者及び腎機能障害を有する被験者での曝露量及び人口統計学的特性 41
5.1.2　健康被験者での有害事象 42

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

5.1.3 その他の安全性評価 44
5.1.4 免疫原性 44
5.2 患者での安全性 45
5.2.1 人口統計学的特性 45
5.2.2 死亡 46
5.2.3 出血イベント 49
5.2.4 血栓性イベント 50
5.2.5 その他の重篤な有害事象 52
5.2.6 その他の有害事象 53
5.2.7 免疫原性 54
5.2.8 臨床検査値 57
5.2.9 バイタルサイン 58
5.2.10 日本人患者での安全性 58
5.2.11 1321.3 試験の[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点のカットオフデータに関する概要 59
6. ベネフィットとリスクに関する結論 61
7. 参考文献 64

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

略語一覧及び用語の定義

ACT	活性化凝固時間
ADA	抗薬物抗体
aPTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUEC	効果－時間曲線下面積
BA	バイオアベイラビリティ
BE	生物学的同等性
C_{max}	最高血漿中濃度
C_{min}	最低血漿中濃度
CrCL	クレアチニンクリアランス
CT	コンピューター断層撮影法
CTD	コモン・テクニカル・ドキュメント
dTT	希釈トロンビン時間
ECT	エカリン凝固時間
Fab	ヒト化モノクローナル抗体フラグメント
HFI	遺伝性フルクトース不耐症
ICU	集中治療室
Ida	イダルシズマブ
Kd	解離定数
LLOQ	定量下限
mTT	改良版トロンビン時間
NOAEL	無毒性量
PD	薬力学
PK	薬物動態
POC	ポイントオブケア検査
PRT%	血漿カルシウム再加時間
PT	プロトロンビン時間
PT-INR	国際標準化プロトロンビン比
QT	心電図の Q 波の始まりから T 波の終わりまでの時間
QTc	心拍数で補正した QT 間隔
SD	標準偏差
TPN	完全非経口栄養法
TT	トロンビン時間
ULN	正常範囲上限

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1. 製剤開発の根拠

1.1 薬理学的分類

イダルシズマブはダビガトランに対して非常に高い親和性で結合するヒト化モノクローナル抗体フラグメント（Fab）であり，その結合親和性はトロンビンに対するダビガトランの結合親和性に比べて約 300 倍高い。イダルシズマブとダビガトランの複合体は，結合速度が速く，解離速度が非常に遅く，ほぼ不可逆的に結合する。ダビガトランはダビガトランエテキシラートの経口投与後の活性代謝物であり，トロンビンに競合的かつ可逆的に結合し，トロンビンに依存するフィブノゲンからフィブリンへの変換を阻害することにより，強力な抗凝固剤として作用する。したがって，イダルシズマブはダビガトラン及びその代謝物に対して強力かつ特異的に結合することにより，その抗凝固作用を中和する［CTD 4.2.1.1-08_n00231289，CTD 4.3-03_P13-05131］。

1.2 目標とする適応症

ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩を服用中の患者で，以下の場合など，ダビガトランの抗凝固作用を速やかに中和する必要がある場合に適用される。

- 生命を脅かす出血又は止血困難な出血
- 緊急手術又は処置

1.3 目標適応症での申請医薬品の使用を支持する科学的背景

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®）は，直接トロンビン阻害剤であるダビガトランの経口プロドラッグであり，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。心房細動患者では，脳卒中のリスクがあり，心房細動に起因する脳卒中は致死的又は高度の後遺症が残り得る重篤な疾病であることから，ダビガトランエテキシラートなどの抗凝固療法は脳卒中予防のために重要である。

抗凝固療法は，様々な臨床場面での病的な血栓形成の治療及び予防の中心となっている。しかし，あらゆる抗凝固剤では共通して，潜在的な出血リスクがある。

心房細動患者約 18,000 名が参加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虚血性脳卒中の予防を目的として実施された第 III 相試験である RE-LY 試験でダビガトランエテキシラート 150 mg 1 日 2 回投与を受けた患者における大出血発現割合は年間約 3%であり，その半分（1.5%）は生命を脅かす出血に分類され［CTD 1.13］，稀な症例（0.2%）として，致死的な出血も発現した［CTD 5.4-02_P11-06151］。

本邦ではダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の 2011 年 3 月の発売以降，同剤を服用した患者で，致死的な出血を含む生命を脅かす出血が発現した患者が報告されたため，2011 年 8 月には安全性速報を発出し，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩投与中の出血の発現に対する注意喚起をした。また，プラザキサ第 7 回安全性定期報告（調査単位期間：2014 年 9 月 18 日～2015 年 9 月 17 日）では，大出血に該当する重篤な副作用は 27 名 28 件に認められ，その発現割合は 0.42%（6408 名中 27 名，年間発現割合は 0.28%）であり，出血による死亡例は 3 名であった。この結果から予測される出血イベントの発現割合は，RE-LY 試験でみられた発現割

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

合に比べて高いものではなく，また発売当初に比べ，重篤な出血の報告は減少している。しかしながら，重篤な出血が発現した場合は，死に至ることもあり，少数例であってもダビガトランの抗凝固作用を迅速に中和する効果的な処置法が求められる。

心房細動患者を対象とした RE-LY 試験では，緊急手術の年間施行割合は，ダビガトランエテキシラート 150 mg 投与群及びダビガトランエテキシラート 110 mg 投与群でそれぞれ 1.5%及び 1.7%であった。出血を発現していないものの完全な止血機能を要する大手術を実施する場合や出血の危険性が高い患者を対象に手術や侵襲的処置を実施する場合には，ダビガトランの抗凝固作用の残存による手術又は処置実施中の過度の出血リスクを最小限に抑えるため，ダビガトランの抗凝固作用の中和が有用である。緊急性の低い待機的手術の場合は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を一時的に中止し，ダビガトランの薬効が消失したと考えられる時間が経過後に，手術や侵襲的処置を実施することが可能であるが，緊急に処置が必要となる緊急の場合は，ダビガトランの抗凝固作用の迅速な中和が必要となる。ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩を服用している患者は高齢者が多く，心房細動に加え，複数の疾患を合併している患者においてはその合併症の悪化などにより緊急手術が必要となる場合がある。また，交通事故後の手術のような緊急処置を要する患者でもダビガトランの抗凝固作用の迅速な中和が必要な場合があると考えられる。

このように，ダビガトランエテキシラートで治療中に出血を発現した患者又は出血を発現していなくても緊急手術/処置を要する患者ではダビガトランの抗凝固作用の中和が必要となる場合がある。ダビガトランの抗凝固作用を迅速に中和することが可能な薬剤があれば，このような患者の止血機能を迅速に回復させることが期待できると考えられる。

現在のところ，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩を服用中の患者で，生命を脅かす出血を含む重篤な出血が発現した場合の急性期の治療法は，支持療法，輸血又は血液製剤の投与，及び適応可能な患者では，ダビガトランの除去を目的とした血液透析に限られている［CTD 5.4-08_P12-13111，CTD 5.4-14_P13-12677］。さらに，対象患者において，既存の治療法のすべてを選択できるわけではなく，出血の部位や種類，患者の状態，医療機関により選択できる治療法は限られる。

本邦では 2015 年に改訂された最新の脳卒中治療ガイドラインにおいて，抗血栓療法に伴う脳出血の治療として「非ビタミン K 阻害経口抗凝固薬に関しては，内服後早期の場合は経口活性炭による除去，腎機能障害患者のダビガトラン内服例においては血液透析，プロトロンビン複合体（保険適用外）の使用を考慮してもよい」とされているが，推奨レベルはグレード C1（上記の治療を行うことを考慮してもよいが，十分な科学的根拠はない）である［CTD 5.4-06_ R16-0202］。

また，心房細動治療（薬物）ガイドライン（2013 年改訂版）では，出血時の対応として，早急に効果を是正する必要がある場合に活性炭投与，胃洗浄，血液透析，乾燥ヒト血液凝固第 IX 因子複合体製剤（保険適応外），遺伝子組換え第 VII 因子製剤（保険適応外）及び新鮮凍結血漿の投与が記載されているが，推奨レベルはクラス IIb（エビデンス，見解から有用性，有効性がそれほ

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ど確立されていない）である［CTD 5.4-20_R15-5604］。以下に既存の治療法の有用性と問題点を示した。

- 活性炭の経口投与及び胃洗浄

  ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩は経口投与後に，消化管から吸収され，血漿中及び肝臓のエステラーゼにより加水分解され，ダビガトランとなる。したがって，消化管から吸収される前であれば，活性炭の投与によりダビガトランエテキシラートは消化管内で活性炭に吸着され，活性炭は便とともに排泄されるためダビガトランを除去できる可能性がある。同様にダビガトランエテキシラートが吸収される前であれば，胃洗浄により除去することができる可能性がある。しかし，ダビガトランは空腹時での投与では約 2 時間，食後での投与は約 4 時間で最高血漿中濃度に達するため，活性炭の使用及び胃洗浄は服用後数時間以内に限定される。

- 血液透析

  ダビガトランは蛋白結合率が低く，2～3 時間の血液透析により，血漿中ダビガトランの約 60%が除去されると報告されている［CTD 5.4-12_P13-04186，CTD 5.4-24_P13-01830］。しかしながら，ダビガトランを完全に除去するには 10 時間以上の時間を要すると予想される。また，血液透析はすべての医療機関で実施できるわけではなく，処置を受けられない患者が生じる可能性がある。さらに，透析を開始するまでに時間を要する。

- プロトロンビン複合体製剤（血液凝固第 IX 因子複合体製剤），遺伝子組換え活性型第 VII 因子製剤及び新鮮凍結血漿

  本邦で使用されているプロトロンビン複合体製剤（血液凝固第 IX 因子複合体製剤）には凝固因子として第 II 因子，第 VII 因子，第 IX 因子及び第 X 因子の 4 因子を含む。遺伝子組換え活性型第 VII 因子製剤は第 VII 因子を含む。また，新鮮凍結血漿にはすべての凝固因子を含む。血液凝固因子を含む製剤を投与することで，血液凝固因子が血中に補充され，血液凝固能が活性化されることで出血が抑制されることが期待される。プロトロンビン複合体製剤（血液凝固第 IX 因子複合体製剤）及び遺伝子組換え活性型第 VII 因子製剤は有用性を示唆する非臨床及び *ex vivo* の実験的エビデンスがあるものの［CTD 5.4-25_P12-08773，CTD 5.4-26_P15-00780］，臨床上これらの製剤の有用性及び適切な使用方法は確立されていない。動物実験（ブタ）では，ダビガトランエテキシラートを投与後，イダルシズマブ及びプロトロンビン複合体製剤投与によるダビガトランの抗凝固作用の中和効果を *ex vivo* で検討されている。プロトロンビン時間及び凝固線溶分析装置 ROTEM による評価では，プロトロンビン複合体製剤投与によりダビガトランの抗凝固作用を中和することが示されたが，活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）による評価では中和されなかった。また，プロトロンビン複合体製剤投与はトロンビン産生を亢進することが示唆され，血栓リスクが懸念される。遺伝子組換え活性型第 VII 因子製剤及び新鮮凍結血漿もプロトロンビン複合体製剤と同様に血液凝固カスケードを亢進するため，血栓発現のリスクが懸念される。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

上記のように，既存の治療法で臨床的に確立しているエビデンスは少なく，利用できる医療機関が限られる又は効果発現までにある程度時間を要する方法に限られる。現在のところ，ダビガトランの薬理作用を直接かつ特異的に中和できる治療法は存在しない。安全にダビガトランの抗凝固作用を中和できる中和剤があれば，生命を脅かす出血を含む重篤な出血が発現した患者では適切な治療が可能となり，緊急処置を要する患者では外科的な処置に伴うリスクが軽減し，ダビガトランエテキシラートを用いる抗凝固療法の安全性プロファイルがさらに向上することが期待される。イダルシズマブの薬理作用は既存の治療法と異なり，ダビガトランに特異的に結合し，ダビガトランの抗凝固作用を迅速に中和することが可能なため，出血の部位や種類及び緊急処置の種類を問わずダビガトランの中和が必要な場合に使用可能な治療法となる可能性がある。

イダルシズマブはダビガトランに非常に高い親和性（解離定数［K_d］= 2.1 pM）で結合することにより，ダビガトランの抗凝固作用を直接的かつ特異的に速やかに中和する。この親和性は，ダビガトランのトロンビンに対する結合親和性（K_d = 0.7 nM）に比べて約 300 倍高い。このようにイダルシズマブはダビガトランに対して高い親和性を示すため，ダビガトランはトロンビンよりもイダルシズマブに選択的に結合する。動的平衡状態下で，トロンビンに結合したダビガトラン又は血漿中タンパク質に結合したダビガトランは，非結合型ダビガトランと平衡状態となり，その後，遊離型イダルシズマブに速やかに結合する。イダルシズマブ自身に薬理作用はないことが明らかになっており，また，凝固カスケードに関与する因子又はその他の抗血栓薬には結合しないことが非臨床試験データで立証されている［CTD 4.2.1.2-01_n00237733，CTD 4.2.1.1-07_n00233139］。

このように，イダルシズマブは従来の治療法とは異なり，ダビガトランに特異的に作用し，迅速かつ完全にダビガトランの抗凝固作用の中和が可能であり，自身には凝固作用を有しないという特徴を持つ薬剤として開発を進めた。

1.4 臨床開発計画

本臨床開発計画は，健康被験者及び腎機能障害被験者を対象とした第 I 相 3 試験（1321.1 試験，1321.2 試験及び 1321.5 試験）並びに患者を対象として実施中の第 III 相症例集積試験（1321.3 試験）から構成した。健康被験者を対象とした第 I 相試験では，検討した用量範囲（20 mg～8 g）でイダルシズマブの安全性を検討すると同時に，ダビガトランによる抗凝固作用に対する用量依存的な中和効果についても検討した。つまり，安全性及び用量反応関係を評価する試験と Proof of concept 試験を統合して，実施した。1321.1 試験では外国人健康被験者を対象に実施した。これらの試験では，合計 283 名の被験者を登録し，224 名にイダルシズマブを少なくとも 1 回投与した。また，イダルシズマブの対象となる患者は，比較的高齢で，腎機能障害を有する患者が多い。よって 1321.2 試験では，このような内因性要因の影響を評価するため，65 歳以上の高齢被験者及び軽度又は中等度腎機能障害を有する被験者コホートを組み入れた。1321.5 試験は日本人健康被験者でのイダルシズマブ投与時の安全性及び有効性を検討することを目的とした試験である。イダルシズマブの臨床試験の概要を以下の表に示す。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.4: 1 イダルシズマブの臨床試験の概要

試験番号［参照先］	試験デザイン	N[1]	試験の記述／投与方法	被験者の種類
第 I 相試験				
1321.1 ［CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験］ （ベルギー） （2012 年 9 月 20 日～2013 年 11 月 29 日）	ランダム化，二重盲検，プラセボ対照（用量群内）	157 名 イダルシズマブの投与例数 118 名	Part 1：単回漸増投与。イダルシズマブとして 20 mg～8 g 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 4 g 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 4 g 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 5 g を 5 分間ボーラス静脈内投与し，その 1 時間後に 2.5 g を 5 分間ボーラス静脈内投与	健康男性
1321.2 ［CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験］ （ベルギー） （2013 年 9 月 18 日～2014 年 8 月 5 日）	ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，群内 2 期クロスオーバー，単回投与	46 名 イダルシズマブの投与例数 46 名	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 5 g（健康被験者），1 及び 5 g（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 2.5 g 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：イダルシズマブ投与完了 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，イダルシズマブ初回投与約 2 カ月後，健康被験者 2.5 g 投与群にイダルシズマブを再投与	健康被験者（45～64 歳），高齢健康被験者（65～80 歳），又は軽度腎機能障害（CrCL 60～90 mL/min）若しくは中等度腎機能障害（CrCL 30～60 mL/min）を有する被験者
1321.5 ［CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験］ （日本） （2014 年 1 月 10 日～2014 年 8 月 10 日）	ランダム化，二重盲検（用量群内），プラセボ対照，群漸増法	80 名 イダルシズマブの投与例数 60 名	Part 1：単回漸増投与。イダルシズマブとして 1，2 及び 4 g 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 8 g 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 4 g，並びに 2.5 g 2 回（15 分間隔）で 5 分間ボーラス静脈内投与	日本人健康男性
第 III 相試験				
1321.3 （中間報告のカットオフ日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日［243 名］） ［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験］ （世界 34 カ国） （2014 年 6 月 1 日～継続中）	非盲検，非対照，症例集積	243 名 [2]	イダルシズマブとして 2.5 g を 2 回（15 分以内の間隔），計 5 g 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で，止血困難な出血を発現している（グループ A）又は緊急の手術若しくはその他の侵襲的処置を要する（グループ B）患者

1 投与被験者数
2 ただし，患者 ID グループ B の 1 名（患者 ID 4800101）はイダルシズマブを投与された後に予定されていた手術をキャンセルし治験を中止したため，血液凝固パラメータ，イダルシズマブの血漿中濃度及び非結合型総ダビガトランの血漿中濃度，並びに抗薬物抗体のデータは収集されなかった 。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

イダルシズマブの臨床開発計画では，対象とする集団においてダビガトランの抗凝固作用の中和を薬理学的に示し，また，血漿中で血漿タンパク蛋白質及びイダルシズマブに結合していない抗凝固作用を有する非結合型総ダビガトラン濃度の低下を示すデータを収集することとした。これは，イダルシズマブ投与により，複数の凝固パラメータでダビガトランによる抗凝固作用の中和を示すこと及び非結合型総ダビガトラン濃度の低下を併せることによって，中和効果を確認することができると考えたことに基づいている。ダビガトランの抗凝固作用を中和することは，対象とする患者の止血機能を回復させ，その結果，臨床的転帰を改善することが期待できると考えられる。

患者を対象とした第 III 相症例集積試験（1321.3 試験）は，対象患者でのイダルシズマブの安全性及び中和効果を検討することを目的として実施中である。日本の承認申請では，[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点のデータに基づき，イダルシズマブが投与され，かつイダルシズマブ及び非結合型総ダビガトランの血漿中濃度，並びに血液凝固パラメータ（希釈トロンビン時間［dTT］，エカリン凝固時間［ECT］，活性化部分トロンボプラスチン時間［aPTT］及びトロンビン時間［TT］）の検体が中央検査機関に送付された患者 243 名（日本人患者 4 名を含む）に対して中間集計を実施した。ただし，1 名（患者 ID 4800101）については，途中で治験を中止した際に血液サンプルが破棄されたため，薬物動態（PK），薬力学（PD）及び抗薬物抗体（ADA）のデータは収集されなかったが，この患者の安全性は評価した。

1321.3 試験は，第 III 相，非盲検，非対照，多施設共同，症例集積試験であり，ダビガトランエテキシラートによる治療中の患者を対象とし，イダルシズマブ 2.5 g を含む注射剤 1 バイアルを 15 分以内の間隔で 2 回，イダルシズマブ計 5 g を静脈内投与した際の評価を行った。対象患者集団には，年齢が 18 歳（本邦では 20 歳）を超えていることに加えて，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又は緊急手術又は処置を要する患者が含まれる。

1321.3 試験は 2014 年 6 月に開始し，2～3 年間で 200～300 名の患者に投与する計画で開始し，[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点では 34 カ国 349 施設で実施中である。その後，[redacted] 年 [redacted] 月末に治験実施計画書が改訂され，目標症例数は，参加各国の規制当局が求める投与患者数に達するまで又は参加国で本剤が市販されるまでとし，約 500 名に変更された。本試験の主要評価項目は，中央検査機関による凝固パラメータの評価（ECT 及び dTT）に基づくダビガトランの抗凝固作用の中和効果である。また，その他の凝固パラメータ（TT，aPTT）も評価する。臨床的転帰についても集計するが，比較対照試験ではない本試験の性質上，臨床的転帰に関する結論に制約が生じる可能性がある。1321.3 試験に参加する患者は緊急処置を必要とし，生命を脅かす出血や致死的な出血が発現している場合もあり，このような出血イベントを止めるには対症療法だけでは不十分な場合がある。したがって，1321.3 試験では，対照群（イダルシズマブを使用せず対症療法のみ）の設定は倫理的に受け入れられないと判断したため，すべての患者にイダルシズマブを投与し，複数の治療法の併用可能な試験デザインとした。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

規制当局によるガイダンス及び助言

本薬の開発計画及び承認申請に先立ち，独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下，機構）との対面助言を実施した。

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に [redacted] [redacted] 相談を実施した。主な相談内容は，[redacted] であった。表 1.4: 2 に機構からの主な意見及び助言と，それに対する開発計画への反映結果を示す。

表 1.4: 2 機構からの主な意見／助言と，それに対する開発計画への反映（[redacted] [redacted] 相談）

No	機構の意見／助言	開発計画への反映
1	[redacted]	
2		

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.4: 2 機構からの主な意見／助言と，それに対する開発計画への反映（[redacted]相談）（続き）

3	[redacted]
4	[redacted]
5	[redacted]

引用元：CTD 1.13

[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談を実施した。主な相談内容は，[redacted]

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

[redacted]であった。表 1.4: 3 に，機構からの主な意見及び助言と，それに対する開発計画への反映結果を示す。

表 1.4: 3 機構からの主な意見／助言と，それに対する開発計画への反映（[redacted]相談）

No	機構の意見／助言	開発計画への反映
1	[redacted]	
2		

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.4: 3 機構からの主な意見／助言と，それに対する開発計画への反映（[redacted]相談）（続き）

3	[redacted]
4	[redacted]

引用元：CTD 1.13

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2. 生物薬剤学に関する概括評価

イダルシズマブは静脈内注射用の 50 mg/mL 水溶液として，50 mL バイアルに充填されている。本剤は冷蔵保存（2～8℃）とし，バイアルから取り出して室温に放置した場合，1 時間以内に投与しなければならない。1 回の投与には，50 mL バイアル 2 本（2×2.5 g）必要である。全用量 5 g を 2 回に分けて 5～10 分間の静脈内投与又はボーラス静脈内投与する。

本剤は静脈内に投与されるため，バイオアベイラビリティに関連する問題が安全性に影響することはない。添加剤として，ソルビトールが 40.1 mg/mL の濃度で含まれている。推奨用量である 5 g のイダルシズマブを投与したとき，約 4 g のソルビトールが投与されることになるため，遺伝性フルクトース不耐症（HFI）患者の忍容性が問題となる可能性がある（5.1.3 項）。

3. 臨床薬理に関する概括評価

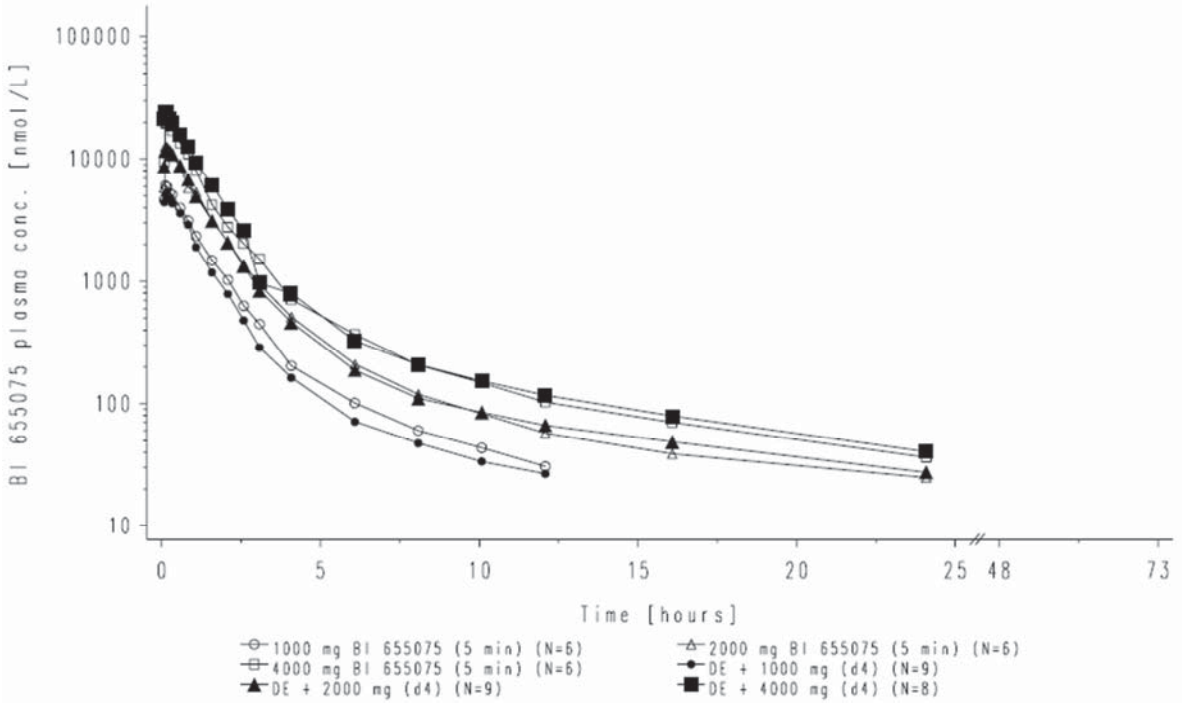
3.1 薬物動態

イダルシズマブは静脈内に投与する低分子量蛋白質である。第 I 相 3 試験（1321.1，1321.2 及び 1321.5 試験）でイダルシズマブを静脈内投与したときの薬物動態について詳細な検討が行われ，モノクローナル抗体の Fab フラグメントの薬物動態に対する予想と合致する結果が得られている。

3.1.1 健康被験者及び腎機能障害を有する被験者での薬物動態

第 I 相 3 試験すべてでイダルシズマブの薬物動態について評価し，いずれの試験でも同様の結果が得られている。イダルシズマブは急速な初期相の半減期（約 45 分間）とその後の緩徐な終末相半減期（5～11 時間）からなる少なくとも二相性の血漿中濃度－時間推移を示した。血漿中イダルシズマブの薬物動態はダビガトランの存在による影響を受けなかった。血漿中濃度は投与後 5 時間以内に最高血漿中濃度（C_{max}）の 10%未満に低下した。1321.1 試験でイダルシズマブ 1，2 及び 4 g を投与したときの血漿中濃度－時間推移を次の図 3.1.1: 1 に示す。中心コンパートメントの分布容積は 5～8 L と推定され，総血漿容積約 3 L に比べてやや大きい。広い用量範囲（20 mg～8 g）で，イダルシズマブの最高血漿中濃度及び総曝露量は用量に比例して上昇し，初期相の半減期及び全身クリアランスなどの PK パラメータはほぼ一定である［CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Table 11.5.2.2.1: 1］。このような薬物動態特性は，静脈内投与後のイダルシズマブ又はイダルシズマブ－ダビガトラン複合体の速やかな消失と合致している。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



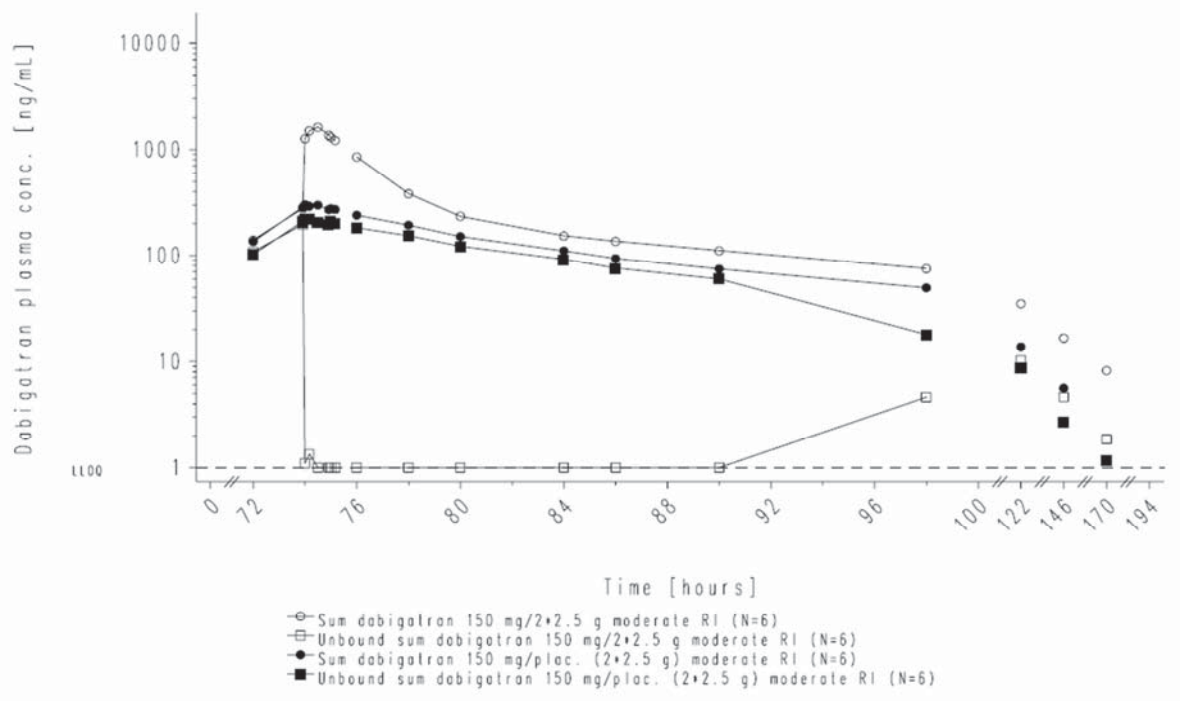
引用元：CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Figure 11.5.2.1.1: 1

図 3.1.1: 1　ダビガトランエテキシラート 220 mg の 1 日 2 回併用投与又は単独でイダルシズマブ 1～4 g を単回 5 分間ボーラス静脈内投与したときの血漿中イダルシズマブ濃度－時間推移（幾何平均値，片対数軸，1321.1 試験）

健康被験者及び腎機能障害を有する被験者を対象とした第 I 相 3 試験で得られた特記すべき所見の 1 つとして，イダルシズマブの尿中排泄が用量依存的であったことが挙げられる。高用量ほど，イダルシズマブの尿中排泄率は高かった。これは，腎臓での異化作用及び尿細管での再取込み過程が飽和したことに起因すると考えられる。しかし，全身クリアランスは用量に依存せず一定で，消失に対する実質的な影響はなかった。なお，日本人健康被験者では，ダビガトランの存在下で，イダルシズマブの尿中排泄率が上昇したが，ダビガトランの有無による全身クリアランスへの影響はなかった。

5 分間のイダルシズマブのボーラス静脈内投与直後には，非結合型総ダビガトランの血漿中濃度は定量下限（LLOQ）付近まで速やかに低下した。非結合型総ダビガトランの血漿中濃度は，薬力学的マーカーと密接に関連して推移は並行した。1 g を超える用量では，観察期間全体（24～72 時間）を通して，非結合型総ダビガトラン濃度が LLOQ 付近に維持され，ダビガトランに対する中和は持続した。1321.2 試験で，腎機能障害を有する被験者にダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩をダビガトランエテキシラートとして 150 mg 1 日 2 回投与後イダルシズマブ 5 g 又はプラセボを投与したときの総ダビガトラン及び非結合型総ダビガトランの血漿中濃度推移を図 3.1.1: 2 に示す。なお，腎機能障害を有する被験者の血漿中ダビガトラン濃度は，正常な腎機能の被験者に比べて高かった。腎機能障害の影響に関するより詳細な考察については，3.1.2 項を参照のこと。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



LLOQ = 1 ng/mL（非結合型総ダビガトラン）
引用元：CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Figure 15.6.5.3.4: 14

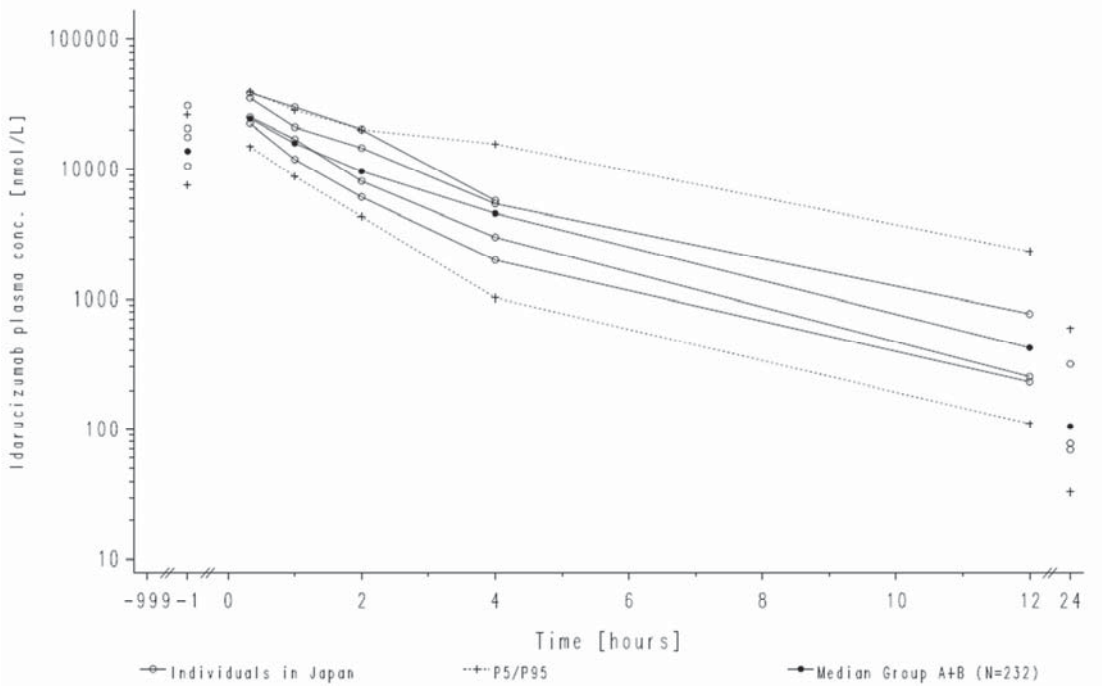
図 3.1.1: 2　中等度腎機能障害を有する被験者にダビガトランエテキシラート 150 mg 1 日 2 回反復経口投与及びイダルシズマブ 2.5+2.5 g 又はプラセボ静脈内投与後の総ダビガトラン及び非結合型総ダビガトランの血漿中濃度－時間推移（幾何平均値，1321.2 試験）

3.1.2　患者における薬物動態

患者における薬物動態は，進行中の 1321.3 試験で評価している。1321.3 試験では，緊急時又は生命を脅かす状況で処置が行われたため，イダルシズマブ濃度測定用に，投与後 24 時間で最大 7 時点しか採血されていない。ほとんどの患者で，イダルシズマブの血漿中濃度は投与後 10～30 分後にピークに達し，急速な消失を示した。投与後 24 時間の時点まで，ほとんどの患者で血漿中濃度は検出された。全体的に，患者でのイダルシズマブの血漿中濃度推移は健康被験者の薬物動態と同様であった。日本人患者 4 名のイダルシズマブの血漿中濃度は患者全体の濃度値の 5～95 パーセンタイルにほぼ含まれており，薬物動態パラメータにも大きな違いはなかった（図 3.1.2: 1）。

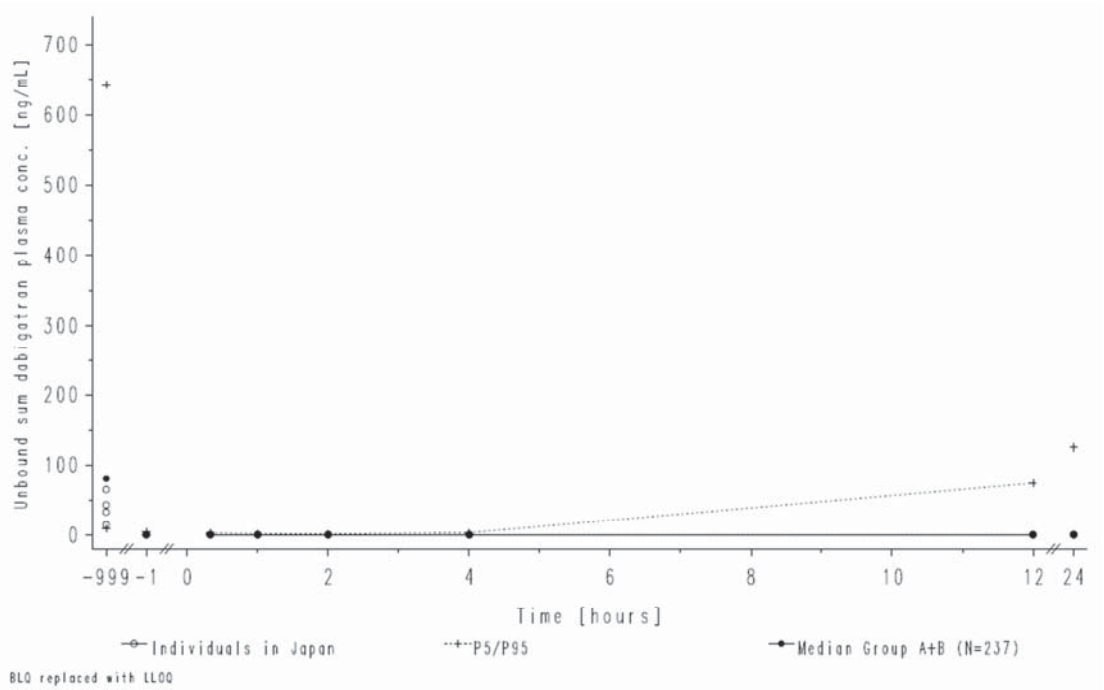
患者における腎機能障害の影響について検討したところ，イダルシズマブの曝露（$AUC_{0\text{-}24}$）とクレアチニンクリアランスが相関し，腎機能が低下すると曝露が上昇する傾向が示された。これより，患者においてもイダルシズマブの消失は腎機能に依存することが明らかになった［CTD 2.7.2_2.3.1 項］。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Figure 15.6.5.3.2: 14

図 3.1.2: 1　　患者全体と日本人患者 4 名の血漿中イダルシズマブ濃度の時間推移の比較



引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Figure 15.6.5.3.2: 15

図 3.1.2: 2　　患者全体と日本人患者 4 名の非結合型総ダビガトラン濃度の時間推移の比較

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

3.1.3 内因性要因

イダルシズマブの薬物動態（PK）は年齢，性別，人種，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩との併用投与などの内因性要因による影響を受けなかった［CTD 2.7.2_1.1 項］。イダルシズマブの PK に対する肝機能障害の影響に関するデータは得られていないが，一般的に Fab は主に腎臓を介して排泄又は異化されることから，肝機能障害はイダルシズマブの PK に影響しないと予想される。妊婦及び授乳婦におけるデータはない。

予想どおり，腎機能障害を有する被験者でのイダルシズマブの薬物動態は，クリアランスが低下し（中等度腎機能障害で約 45%の低下），これに対応して曝露量が増加する（約 84%の増加）ことが確認された［CTD 2.7.2_表 2.1.2: 2］。イダルシズマブのクリアランスが低下する結果，健康被験者に比べて血漿中濃度－時間推移は全体的に延長した。また，曝露量の増加は，より長い間ダビガトランに結合できるイダルシズマブが存在することを意味し，イダルシズマブ投与後に非結合型総ダビガトラン濃度は低く維持されることから，腎機能障害を有する被験者においてもダビガトランの中和効果は維持される［CTD 2.7.2_図 3.3.3: 3，表 3.3.3: 2］。また，患者においても腎機能の低下とともに本剤の総クリアランスは低下し，正常の腎機能患者（90 mL/min 以上）に比べて，軽度の腎機能障害患者（60 mL/min 以上 90 mL/min 未満），中等度の腎機能障害患者（30 mL/min 以上 60 mL/min 未満），高度の腎機能障害患者（30 mL/min 未満）の $AUC_{0\text{-}24}$ は，それぞれ 36%，77%，175%上昇した［CTD 2.7.2_表 2.3.1: 2］。

ダビガトラン及びイダルシズマブはいずれも腎臓を介して排泄されることから，イダルシズマブによるダビガトランの中和効果を考える上で，腎機能は重要な内因性要因である。ダビガトランの抗凝固作用を中和するために中和剤を必要とする可能性のあるダビガトランエテキシラートで治療中の患者は，高齢者で腎機能が低下している傾向があり，腎機能の低下自体でダビガトランの血漿中濃度が上昇すると考えられる［CTD 1.13］。実際，大出血が認められた患者では，出血のない患者に比べてダビガトラン濃度は約 40%高く［CTD 5.4-13_P13-12662］，この原因の一部は，年齢，腎機能及び出血リスクの相互作用によると考えられる。したがって，対象集団のうち，出血中の患者及びイダルシズマブを必要とする患者の多くは腎機能が低下していると考えられる。急性腎不全など，ダビガトランが全くあるいはほとんど消失しない高度の状況では，血漿中総ダビガトラン濃度が非常に高くなり，RE-LY 試験のトラフ濃度の 90 パーセンタイルに相当する 215 ng/mL 以上になることがあるため，［CTD 5.4-13_P13-12662］イダルシズマブの治療量は，RE-LY 試験でみられた最高濃度（すなわち，中等度腎機能障害を有する患者での濃度の 99 パーセンタイル）を完全に中和するという方針に基づいて設定した（用量設定に関する詳細な根拠については，3.2.1 項）。

これらを考慮すると，高度腎機能障害を有する患者では，ダビガトラン濃度が上昇する一方，イダルシズマブのクリアランスも低下するので，イダルシズマブ濃度は上昇し，より多くのイダルシズマブがダビガトランと結合することができる。イダルシズマブのダビガトランに対する高い結合親和性から，ダビガトランは迅速かつ完全にイダルシズマブに結合し，抗凝固作用の中和は持続すると考えられる。また，結合動態から判断して，イダルシズマブ－ダビガトラン複合体は解離しないと予想される。これまでに得られた腎機能障害を有する被験者及び患者の知見から，

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

予定治療用量であるイダルシズマブ 5 g を投与すると完全な中和効果が得られることが示されている。イダルシズマブが投与される可能性がある対象集団において，腎機能障害は重要な特徴ではあるが，腎機能が正常な被験者よりも中和効果が低下することはない。ダビガトラン濃度が 1000 ng/mL を上回るような例外的にダビガトラン濃度が高い場合にのみ, 5 g のイダルシズマブの結合能を超えると考えられる。RE-LY 試験では，これまでにこのような事例は認められていないが，文献では報告されており，1321.3 試験では 9 名の患者でイダルシズマブ投与前のダビガトラン濃度のベースライン値が 1000 ng/mL を超えた。［CTD 5.4-07_P12-08320, CTD 5.4-13_P13-12662, CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Section 11.3.3］。

1321.5 試験では，日本人健康被験者のイダルシズマブの血漿曝露量は，白人健康男性被験者よりもわずかに高かったが，体重で補正した後の差は無視できる程度で，日本人健康被験者と外国人健康被験者の曝露に違いは認められなかった。

3.1.4 外因性要因

喫煙，併用薬，食事など，イダルシズマブの薬物動態に影響を及ぼす可能性がある外因性要因について，直接検討した臨床試験はない。イダルシズマブは血漿蛋白質に結合せず，別の抗凝固薬や抗血栓薬などその他の標的となり得る分子との結合について，これまでに報告されていない［CTD 4.2.1.2-01_n00237733］。したがって，他の薬剤と薬物動態学的相互作用は生じないと予想される。出血を発現した患者にイダルシズマブを投与する場合，一部の患者には，血液製剤（新鮮凍結血漿，赤血球濃厚液又は全血，濃縮プロトロンビン複合体製剤，活性型第 VII 因子製剤，血小板，クリオプレシピテート，血漿増量剤）が投与されることもある。これらの薬剤は，凝固因子及び出血に影響を及ぼす可能性があるが，非臨床データから判断して，イダルシズマブとの直接的相互作用が起こることはないと予想される［CTD 4.2.1.1-08_n00231289］。同様に，ダビガトラン以外の抗血栓薬を使用して，活性型ダビガトランとの間に薬理学的相互作用が起こった場合は，抗凝固作用が亢進する可能性があるが，イダルシズマブと直接的な相互作用が生じることはないと考えられる。*In vitro* 試験において，イダルシズマブはビタミン K 拮抗剤，直接型及び間接型第 Xa 因子阻害薬, その他の直接トロンビン阻害薬の抗凝固作用を阻害しないことが明らかになっている。薬物相互作用の可能性に関するより詳細な評価については，［CTD 2.7.2_3.7.1 項］に示す。

3.2 薬力学

3.2.1 健康被験者及び腎機能障害を有する被験者での薬力学

健康被験者及び腎機能障害を有する被験者を対象とした第 I 相 3 試験（1321.1, 1321.2 及び 1321.5 試験）で，ダビガトランの抗凝固作用を反映する薬力学的検査（バイオマーカー検査）を実施した。これらはイダルシズマブの有効性を示す主要データである。これらのデータは，補足的な非結合型総ダビガトラン及び総ダビガトランの薬物動態解析を併せて，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を示す重要な根拠である。

1321.1，1321.2 及び 1321.5 試験と患者を対象とした 1321.3 試験すべてにおいて，4 種類の血液凝固検査（dTT, ECT, aPTT 及び TT）は中央測定機関 1 カ所で実施された。活性化凝固時間（ACT）

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

も測定したが，これは Point of Care（POC）として実施されるベッドサイド検査であり，中央測定機関で実施できないため，有用性は限られている。ACT は通常，ヘパリン療法のモニターに利用される。

dTT 及び ECT はばらつきが小さく，血漿中ダビガトラン濃度との相関性が高いことから，有効性を立証するための重要なバイオマーカーである。治験実施国の規制当局の要件に基づいて，患者における有効性の主要マーカーとして，ECT 及び dTT の両方を選択した。これに加えて，多くの病院で広く臨床使用されている aPTT, TT 及びある種の臨床環境（心臓カテーテル検査室など）で使用されている ACT などその他のバイオマーカーも測定した。

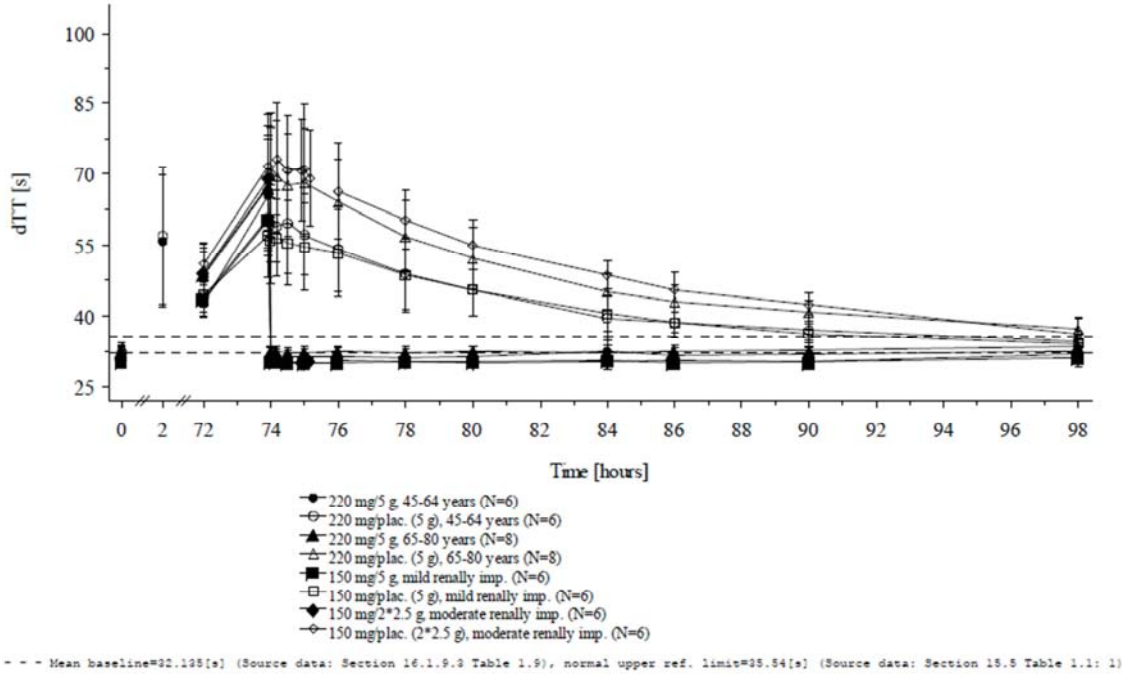
すべての第 I 相 3 試験で, dTT 及び ECT の変化に基づく完全な中和効果が示された［CTD 2.7.2_表 2.1，3.4.3 項］。1321.2 試験では，イダルシズマブ 1，2.5 及び 5 g で中和効果が示され，高齢者及び腎機能障害を有する男性及び女性被験者においても中和効果が明らかになった。1321.2 試験のすべての被験者の中和効果を次の表 3.2.1: 1 に示す。また図 3.2.1: 1 に，45～64 歳の健康被験者，65～85 歳の高齢健康被験者及び腎機能障害を有する被験者など様々な投与群ごとに，dTT に基づく中和効果を示した。2.5 g 以上のイダルシズマブの投与を受けたすべての投与群において，迅速，完全かつ持続的な中和効果が示された。

表 3.2.1: 1　dTT 及び ECT に基づくダビガトランによって誘発された凝固時間延長の中和効果が得られた例数とその割合（1321.2 試験）

Treatment group	dTT		ECT	
	Placebo N (%)	Idarucizumab N (%)	Placebo N (%)	Idarucizumab N (%)
By dose				
1 g, N=14	0	14 (100)	0	14 (100)
2.5 g, N=6	0	6 (100)	0	6 (100)
5 g, N=26	0	26 (100)	0	26 (100)
By subject group				
Healthy subjects (45 to 64 years), N=12	0	12 (100)	0	12 (100)
Elderly subjects (65 to 80 years), N=16	0	16 (100)	0	16 (100)
Subjects with mild renal impairment (45 to 80 years), N=12	0	12 (100)	0	12 (100)
Subjects with moderate renal impairment (45 to 80 years), N=6	0	6 (100)	0	6 (100)

引用元：CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Table 11.2.3.1: 1

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



引用元 CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Figure 11.2.3.2: 2

図 3.2.1: 1　45～64 歳の健康被験者，65～80 歳の高齢健康被験者及び腎機能障害を有する被験者に対してダビガトラン定常状態時にイダルシズマブ 5 g 又は対応するプラセボを投与したときの 98 時間までの dTT の平均作用－時間推移（平均値±SD］）。イダルシズマブは 73:55 に投与した。（1321.2 試験）

中央測定機関で実施した 4 種類の血液凝固検査の結果は，いずれも同様に，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を示した。1321.1，1321.2，1321.5 試験それぞれにおいても，これらすべての検査で中和効果が示され，ばらつき及び方法の相違による違いは小さかった。第 I 相試験で得られたこれら 4 種類の血液凝固検査のデータの併合解析から，ダビガトランの抗凝固作用が迅速，完全かつ持続的に中和されることが示された［CTD 2.7.2_3.4.3.2 項］。試験全体及び様々な検査法を通して同様の結果が一貫して得られたことから，治療量のイダルシズマブを投与したときの中和効果が明確に示された。

日本人健康被験者及び外国人被験者のいずれにおいても，計 5 g のイダルシズマブを投与すると，ダビガトランによって誘発される凝固時間延長は，迅速，完全かつ持続的に中和された。

3.2.2　患者における薬力学

1321.3 試験は現在試験実施中であり，[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点のデータを用いて中間集計を実施した。この中間集計では，243 名中 242 名の患者でダビガトランの薬理学的効果（dTT，ECT，aPTT 及び TT）に関する中央検査機関の評価が得られた。ただし，ID 4800101 については，途中で治験を中止した際に血液サンプルが破棄されたため PK，PD データがない。

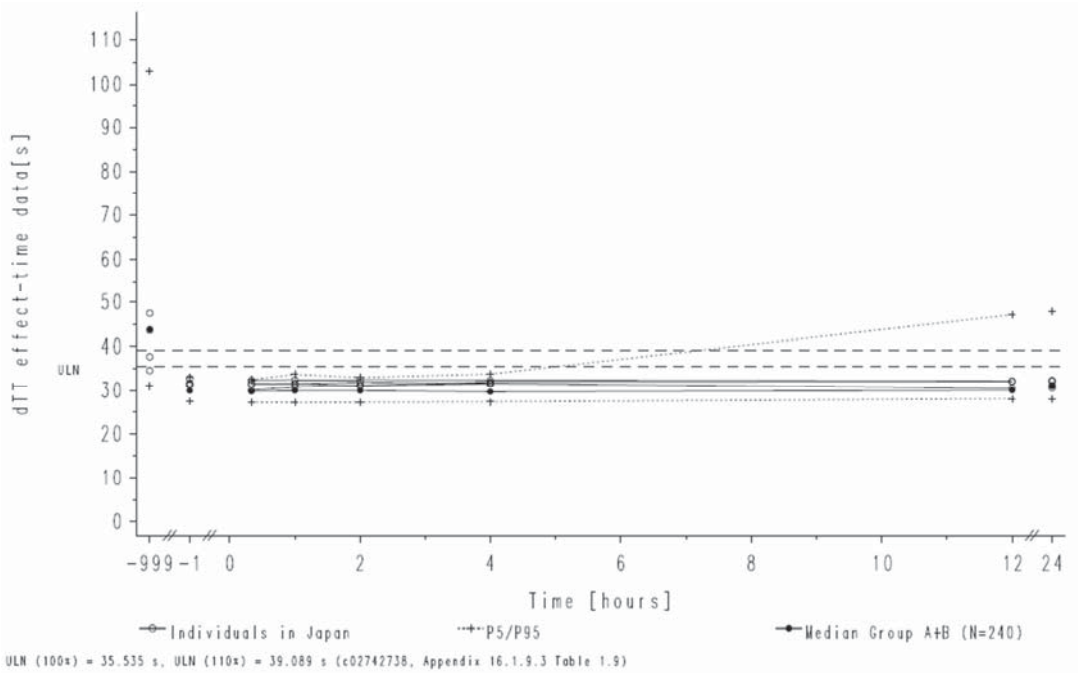
Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

主要評価項目であるECT及びdTTを用いたイダルシズマブの投与後4時間以内の最大中和効果の評価の結果（110%正常範囲上限［ULN］），最大中和効果の中央値は100%で，約95%の患者で中和効果が認められた。副次評価項目であるaPTT及びTTでも同様に，約95%以上の被験者で中和効果が認められた（4.3.1及び4.3.2項）。

イダルシズマブ投与前のダビガトランの曝露のばらつきを反映して，凝固マーカーのベースライン値のばらつきは大きかった。イダルシズマブの1回目の投与後に，dTTとECTの凝固時間は顕著に短縮し，ほとんどすべての患者でダビガトランの抗凝固作用に対する中和効果が認められた。非結合型ダビガトランの組織から血漿への再分布に伴って，17～42%の被験者で凝固時間は再びULNを超えた。また，副次評価項目のaPTTとTTについても同様の結果が得られた。

1 回目のイダルシズマブ投与後，非結合型総ダビガトランの濃度は，ほぼすべての患者で20 ng/mL以下に低下し，その後多くは，24時間の観察期間を通して，抗凝固活性がない，あるいはほとんどないと考えられる閾値である20 ng/mL未満であった。20 ng/mLを超える非結合型ダビガトランの再分布は，程度に差があるがイダルシズマブ投与後の様々な時点で53名の患者（22%）に認められた。イダルシズマブ投与12～24時間後に認められ，ベースラインのダビガトラン濃度の高い患者の方が，より早い時点で非結合型ダビガトランの再分布が認められた。

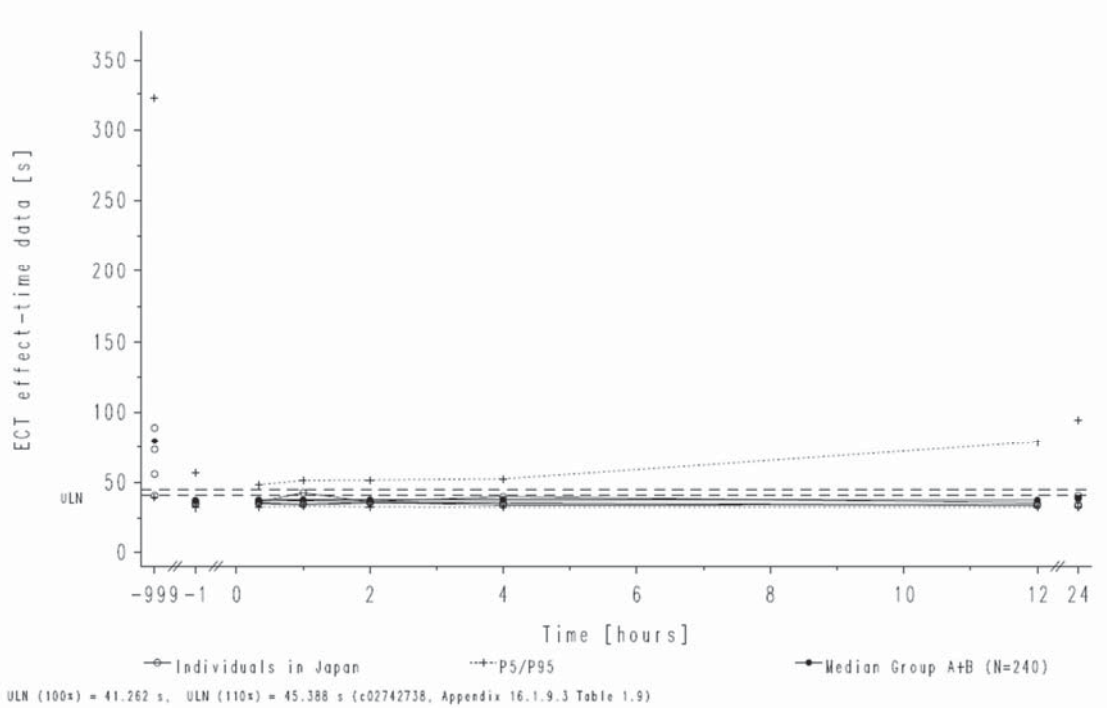
1321.3 試験の中間集計から得られた中和効果のデータは，イダルシズマブのダビガトランの抗凝固作用の中和効果を支持するものであった。



時点0はイダルシズマブの投与終了時点，-999は投与前，-1は1回目と2回目の投与の間の時点を意味する
引用元： CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Figure 15.7.5.3.2: 5

図 3.2.2: 1 患者全体と日本人患者4名のdTT作用－時間推移の比較（1321.3試験）

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



時点 0 はイダルシズマブの投与終了時点，-999 は投与前，-1 は 1 回目と 2 回目の投与の間の時点を意味する
引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Figure 15.7.5.3.2: 6

図 3.2.2: 2 患者全体と日本人患者 4 名の ECT 作用－時間推移の比較（1321.3 試験）

3.2.3 日本人患者と外国人患者

日本人患者 4 名のイダルシズマブの血漿中濃度は，全体集団の濃度値の 5～95 パーセンタイルにほぼ含まれており，薬物動態パラメータにも全体集団との間に大きな違いはなかった。また，イダルシズマブ投与後，非結合型ダビガトランは日本人，全体集団いずれも LLOQ 付近（1 ng/mL）に低下し（図 3.1.2: 2），凝固マーカーに基づくイダルシズマブの中和効果にも違いはなく（図 3.2.2: 1 及び図 3.2.2: 2），いずれにおいても迅速，完全かつ持続的な中和効果が認められた［CTD 2.7.2_2.3.1 項］。以上より，限られた例数ではあるものの，日本人患者と全体集団の PK，PD に大きな違いはなく，1321.3 試験の成績の日本人への外挿を支持する裏付けとなった。

3.2.4 用量設定の根拠及び用量－反応関係

ある特定のダビガトラン曝露と様々な用量のイダルシズマブに対するバイオマーカー反応及び非結合型総ダビガトラン濃度の低下に基づいて，患者での臨床用量を設定し，用量－反応関係を示した。臨床的転帰のデータは，用量の推定には使用しなかった。

用量設定の根拠

非臨床試験及び PK モデルから，イダルシズマブは 1：1 の化学量論的関係でダビガトランに結合すること，また，ダビガトランの体内総量を計算し，これと等モルのイダルシズマブを投与することにより，完全な中和が達成されることが示された［CTD 5.3.3.5-01_c02910069］。ダビガトランの分子量は 471 Da であるのに対して，イダルシズマブの分子量は 47.8 kDa とほぼ 100 倍の差がある。RE-LY 試験でダビガトランエテキシラート 150 mg 1 日 2 回投与を受けた分布容積（66.7 L）

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

及び血漿中濃度（C_{max} = 213 ng/mL）の典型的な患者におけるダビガトランの体内総量は，213 ng/mL×66.7 L = 14 mg である［CTD 5.3.5.3-03，CTD 5.4-03_P11-11867］。1：1 の化学量論的関係があり，他の組織に結合しないことから，RE-LY 試験の平均的患者で最高血漿中濃度におけるダビガトラン量中央値を完全に中和するために必要なイダルシズマブは，約 100×14 mg = 約 1.4 g と算出される。

RE-LY 試験の患者におけるダビガトラン濃度又は体内総量のデータの分布には，幅がある。RE-LY 試験におけるダビガトラン濃度の 90%信頼区間は，用量及びその他の人口統計学的要因によって，5 倍以上の変動があり［CTD 5.4-13_P13-12662］，体内総量の多い患者では，完全な中和を達成するのにより多くのイダルシズマブが必要となる。また，イダルシズマブを投与する対象集団の一部，例えば，緊急処置を必要とする生命を脅かす出血又は止血困難な出血を発現する患者は，高齢で，腎機能が低下し，ダビガトラン濃度が高くなる傾向がある。

各患者の体内総量の推定値に基づいて，個々の患者のイダルシズマブ用量を設定することが理想であるが，ダビガトランを直接測定する検査法，あるいは汎用性が高く，迅速にダビガトラン濃度を推定する信頼性の高い方法はまだ存在しない。治験実施医療機関内での aPTT 測定により，患者が血液凝固抑制状態にあるかどうかを確認することができる可能性があるが，この検査法の正確性は不十分であり［CTD 2.7.2_3.4.3.1.2 項］，ダビガトラン量を推定することはできない。一方，dTT 検査値は，ダビガトラン濃度と線形に相関し，aPTT よりも正確であるが，迅速な検査法として，この方法は広範に利用できず，一部の国では使用登録されていない。ECT 検査値も，ダビガトラン濃度と線形に相関するが，一般的に利用できない。本邦では dTT 及び ECT は研究用試薬としてのみ使用されている。

したがって，イダルシズマブの治療量を設定する際に，以下の事項を考慮した。

- 安全性の問題によるイダルシズマブ用量の制限はない。
- できるだけ多くの薬理学的に活性なダビガトランに結合する抗体フラグメントを使用することにより，ダビガトランを中和することを目標とする。
- 出血を発現した患者又は緊急手術を要する患者の体内の総ダビガトランの量のばらつきは大きい。
- 抗凝固作用と血漿中濃度（例えば，INR とワルファリンの関係）の関係から，迅速にダビガトラン濃度を推定できる信頼性の高い，一般的に利用できる検査法はなく，また，医療機関内で測定した aPTT 値はばらつきが非常に大きい。

その結果，用量の設定として以下の 2 つの方針が考えられる。

1. RE-LY 試験の患者における平均ダビガトラン濃度に基づいて用量を設定し，出血を発現した患者又は緊急手術を要する患者を治療した後，臨床的な反応に基づいて，必要に応じて再投与を行う。
2. RE-LY 試験で血漿中濃度が高かった患者集団の中でも特に高い血漿中濃度（例えば，中等度腎機能障害を有する被験者で認められた濃度の 99 パーセンタイル）に基づいて用量を設定する。この方法では，体内総量は最高になる。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

止血を視覚的に確認する，あるいはダビガトランの抗凝固作用の中和を臨床検査などで定量的に評価する（方針 1）ことは困難なので，2 の「完全中和用量（overwhelming dose）」の方針を選択した。臨床徴候の信頼性は低く，個々の出血患者に投与すべき用量を決定するための迅速かつ正確な臨床検査で，利用可能なものは限られていることから，この「ほとんどの患者で 1 回投与」は実際的な解決法である。したがって，特定の検査が利用可能であるかどうかに関係なく，どのような医療機関であっても，出血のある患者又は緊急手術を受ける患者にイダルシズマブを使用できるように，この完全中和用量（overwhelming dose）に基づく用量設定を選択した。

2 の方針に基づき，RE-LY 試験の実際に観察された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，イダルシズマブ 5 g 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（モル過剰量）と推定された。したがって，患者に対する予定治療用量はイダルシズマブ 5 g である。ただし，中等度腎機能障害患者におけるダビガトランのトラフ濃度及びピーク濃度の 99 パーセンタイル値は，それぞれ 543 及び 861 ng/mL であり，これを超える濃度の場合には，完全な中和が達成されない可能性がある。

用量－反応関係

1321.1，1321.2 及び 1321.5 試験において，イダルシズマブ 1～5 g の用量範囲でのバイオマーカーの正常化を確認することにより，用量－反応関係が示された[CTD 2.7.2_表 2.1.1: 5 及び 2.1.3: 2]。例として，1321.5 試験のデータを表 3.2.4: 1 に示す。

表 3.2.4: 1 血液凝固検査測定値 dTT，ECT，aPTT，TT 及び ACT の効果－時間曲線下面積（$AUEC_{above,2-12}$）の比（11 日目／4 日目）の算術平均値（1321.5 試験）

$AUEC_{above,2-12}$ [h]	Ratio of Day 11/Day 4 [SD] Idarucizumab 1000 to 4000 mg				Idarucizumab 2500+2500 mg	
	DE 220 mg + placebo	DE 220 mg + Ida 1 g	DE 220 mg + Ida 2 g	DE 220 mg +Ida 4 g	DE 220 mg + 2 doses of placebo	DE 220 mg + Ida 2.5+2.5 g
dTT	1.16 [0.615]	0.29 [0.157]	0.13 [0.121]	0.02 [0.018]	0.79 [0.430]	0.01 [0.011]
ECT	1.26 [0.679]	0.35 [0.139]	0.15 [0.130]	0.01 [0.015]	0.84 [0.386]	0.01 [0.007]
aPTT	1.26 [0.550]	0.47 [0.192]	0.18 [0.176]	0.05 [0.108]	0.88 [0.161]	0.02 [0.044]
TT	1.09 [0.388]	0.40 [0.183]	0.15 [0.225]	0.00 [0.002]	0.85 [0.322]	0.00 [0.002]
ACT	1.73 [1.897]	0.33 [0.133]	0.09 [0.143]	0.00 [0.004]	0.89 [0.340]	0.01 [0.029]

DE：ダビガトランエテキシラート，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，ACT：活性化凝固時間，Ida：イダルシズマブ
引用元：CTD 2.7.2_表 2.1.3: 2

バイオマーカーに基づく抗凝固作用の中和効果の判定は，非結合型総ダビガトラン濃度の薬物動態によって，さらに裏付けることができる。抗凝固作用に対する中和効果を示す際，非結合型

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

総ダビガトランの血漿中濃度は低下する［CTD 2.7.2_表 3.3.3: 1］。凝固測定に加えて，非結合型総ダビガトランを定量することは，それぞれ独立した重要な中和効果の検証法となる。抗凝固作用に関して認められたイダルシズマブの用量－反応関係は，非結合型総ダビガトラン濃度推移でも示される。イダルシズマブ 1 g を投与すると，完全な中和が認められた後，非結合型総ダビガトラン濃度が上昇し，これと並行して，抗凝固作用が部分的に再出現した［CTD 2.7.2_図 2.1.1: 1］。

中和効果の持続時間もイダルシズマブの用量に依存した。治療量を下回る 1 g では，迅速かつ完全な中和効果が認められた約 30 分後に非結合型総ダビガトラン濃度が上昇し，抗凝固検査値も上昇した。上昇したダビガトラン濃度は，トラフ濃度のレベルを下回る値であり，非結合型総ダビガトランが末梢コンパートメントから中心コンパートメントへと再分布したときに，ダビガトランと結合可能な遊離型イダルシズマブが存在しないため，ダビガトランの抗凝固作用が再出現したと考えられる。

3.2.5 他の医薬品との臨床的 PD 相互作用

イダルシズマブと他の医薬品との相互作用の検討を目的とした臨床試験は実施していない。薬物動態学的特性及びダビガトランに対する高い結合特異性に基づくと，他の医薬品との間に臨床的に問題となる相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。非臨床試験から，血漿増量剤，凝固因子濃縮製剤及びダビガトラン以外の抗凝固薬との間に相互作用はないことが明らかになっている。

3.2.6 ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩又は他の抗血栓薬の再開

1321.2 試験において，2.5 又は 5 g のイダルシズマブ（又はプラセボ）投与 24 時間後に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を再開した。投与再開時の非結合型総ダビガトランのトラフ及びピーク血漿中濃度，並びに dTT，ECT，aPTT 及び TT のベースラインに対する比は，イダルシズマブ投与前と同様であった。これらのデータから，イダルシズマブ投与から 24 時間後にはイダルシズマブの影響を受けることなく，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を再開できることが示唆された。脳卒中又はその他の血栓性イベントのリスクがある患者では，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩又は他の抗血栓薬の投与を再開することが治療上重要である。

一方，イダルシズマブの中和作用はダビガトランに特異的であることから，別の抗血栓薬，例えば，低分子量ヘパリン，ワルファリン又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薬剤投与の開始に対して影響を与えるものではないと考えられ，医師の臨床的判断に従い投与開始可能である。

3.2.7 イダルシズマブの再投与

RE-LY 試験では，大出血を経験した患者の 10～15%が試験期間中（平均期間 2.0 年）に 2 回目の大出血を発現した。出血経験があり，出血に対する治療を受けた一部の患者では，後に緊急手術が必要になる可能性が考えられ，数日後，数カ月後又は数年後に 2 回目のイダルシズマブ投与

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

がされる可能性が考えられる。その場合，理論的に，イダルシズマブに対する過敏性反応又は免疫反応が生じるリスクがある。1321.2 試験で，健康被験者の一部の投与群（N=6）に対して，初回イダルシズマブ 2.5 g 投与の約 2 カ月後に 2 回目の 2.5 g 投与が行われた。1 回目と 2 回目の投与の中和効果に問題となるような違いは認められず，イダルシズマブの全身曝露量及び全身クリアランスについても違いは認められなかった。被験者 6 名中 1 名で 2 回目の投与後にイダルシズマブに対する抗薬物抗体（ADA）が検出されたが，アレルギー反応は認められなかった。免疫原性に関する潜在的リスクについては，5.1.4 及び 5.2.7 項を参照のこと。1321.3 試験では，イダルシズマブ投与 24 時間後に 2 名の患者にイダルシズマブ 5 g が追加投与された。詳細は［CTD 2.7.3_5.3 項］に記載する。

4. 有効性の概括評価

4.1 臨床開発計画

イダルシズマブに関して実施した臨床試験の概要は，1.4 項，臨床開発計画を参照のこと。

4.2 第 I 相試験における有効性

健康被験者及び腎機能障害を有する被験者を対象としたすべての第 I 相 3 試験で実施したイダルシズマブの有効性の評価では，被験者にダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩を前投与し，ダビガトランの定常状態でイダルシズマブを静脈内投与した。その後凝固パラメータ（dTT, ECT, aPTT 及び TT）を測定し，ダビガトランの抗凝固作用に対する中和効果を検討した。

1321.1 試験では外国人健康被験者を対象とし，1321.5 試験では日本人健康被験者を対象としており，これらの試験から人種の影響を評価した。また，イダルシズマブの対象となる患者は比較的高齢で，腎機能障害を有する患者が多いことから，外国人被験者を対象とした 1321.2 試験では，このような内因性要因の影響を評価するため 65 歳以上の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も組み入れた。

RE-LY 試験の患者集団にダビガトランエテキシラートとして 150 mg 1 日 2 回を投与した際の定常状態の最高血漿中ダビガトラン濃度と同程度のダビガトラン濃度を得るために，1321.1 試験，1321.2 試験及び 1321.5 試験での健康被験者には，ダビガトランエテキシラートとして 220 mg 1 日 2 回を 3 日間投与，4 日目にはイダルシズマブの投与 2 時間前に 220 mg 1 回投与した。ダビガトランは主に腎排泄されるため，患者と健康成人の腎機能の違いを考慮して，健康成人には 150 mg よりも高い用量である 220 mg 1 日 2 回を投与することとした。1321.2 試験での腎機能障害を有する被験者には，患者と同じ用量のダビガトランエテキシラート 150 mg 1 日 2 回を 3 日間投与し，4 日目にはイダルシズマブの投与 2 時間前に 150 mg 1 回投与した。中和効果の判定には，個々の血液凝固マーカーで設定した正常値上限（ULN）を設定した。1321.1 試験及び 1321.5 試験では，投与前測定値（ダビガトランの非存在下）の「平均+2×標準偏差（SD）」を用いて ULN を算出し，1321.2 試験では，非結合型総ダビガトラン血漿中濃度とそれぞれの血液凝固マーカー間の薬物動態（PK）／薬力学（PD）相関により決定された血漿中濃度 20 ng/mL に相当する凝固時間を用いて ULN を算出した。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

その結果，すべての試験でイダルシズマブの静脈内投与後に，ダビガトランによる抗凝固作用は迅速かつ完全に中和されることが凝固マーカー（dTT，ECT，aPTT 及び TT）によって示された。中和効果とイダルシズマブの用量の間には用量－反応関係が認められた。またイダルシズマブ投与後に非結合型総ダビガトラン血漿中濃度は LLOQ 未満に低下した［CTD 2.7.2_2.1 項］。以下に個々の試験の結果の概要を示す。

1321.1 試験では，外国人健康被験者を対象にダビガトランの定常状態でイダルシズマブ 1，2，4 又は 7.5 g（5 g 投与後の 1 時間後に 2.5 g）を投与した。いずれの投与群でもイダルシズマブの静脈内投与によりダビガトランによる抗凝固作用の迅速かつ完全な中和が示された。イダルシズマブ 2 g 以上の用量では持続的なダビガトランの抗凝固作用の中和が認められた。非結合型ダビガトラン血漿中濃度は迅速に LLOQ 未満に低下した。イダルシズマブ 2 g 以上の用量では，静脈内投与後に非結合型総ダビガトラン血漿中濃度は 72 時間の観察期間を通じて，10 ng/mL 未満に維持された。

1321.2 試験では，外国人健康被験者，高齢健康被験者，軽度又は中等度腎機能障害を有する被験者を対象にダビガトランの定常状態でイダルシズマブ 1，2.5 又は 5 g を投与した。また，イダルシズマブ 2.5 g が投与された健康被験者にはイダルシズマブ投与 24 時間後に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を再開した。さらに，この投与群はイダルシズマブ 2.5 g が再投与された。イダルシズマブの投与後に，すべての被験者でダビガトランによる抗凝固作用の迅速かつ完全な中和が示された。イダルシズマブ 5 g の投与後には，持続的な中和効果が観察された。凝固マーカー値はイダルシズマブ 2.5 g 及び 5 g の投与で同様の結果であったことから，より高用量のイダルシズマブ 5 g の投与は完全中和を達成するのに十分な用量（overwhelming dose）であると考えられた。イダルシズマブのダビガトランによる抗凝固作用の中和効果は腎機能，年齢及び性別による影響を受けなかった。イダルシズマブの初回投与と 2 カ月後の再投与で中和効果に違いはみられなかった。イダルシズマブの投与 24 時間後に，再びダビガトランの抗凝固作用が得られることが示された。

1321.5 試験では，日本人健康被験者を対象にダビガトランの定常状態でイダルシズマブ 1，2，4 又は 5 g（2.5 g を 15 分間隔で 2 回）投与した。イダルシズマブ 4 g 以上の用量で持続的な中和効果が認められた。イダルシズマブ投与後に非結合型総ダビガトラン血漿中濃度は LLOQ 未満に低下した。

第 I 相 3 試験の被験者の多くは若齢（年齢の平均値：36.0 歳）で，健康状態はほぼ良好であった。一方で，本剤の投与対象となる患者は比較的高齢で腎機能障害を有する患者が多いことから，1321.2 試験では，このような内因性要因の影響を評価するため 65 歳以上の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も組み入れた。第 I 相 3 試験に参加した被験者のうち，腎機能障害を有する被験者以外は健康な被験者であった。したがって，被験者の人口統計学的特性のほとんどは，高齢で複数の合併症のある対象患者とは異なっていることから被験者と対象患者では有害事象のプロファイルに違いが生じる可能性がある。さらに対象患者は生命が脅かされる状況又は臨床的に致死的な状況にあり，入院加療を受けていることから，多くの有害事象及び高度の事象が発現していることが考えられる。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

日本人と白人の健康被験者での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の比較

1321.1 試験及び 1321.5 試験では，ダビガトランエテキシラートとして 220 mg を 1 日 2 回，計 7 回（3.5 日間）の反復投与後にイダルシズマブ 1，2 又は 4 g を日本人又は白人の健康被験者にそれぞれ単回静脈内投与した。またイダルシズマブ 5 g 又は 7.5 g を，日本人の被験者には 2.5 g を 15 分間隔で 2 回静脈内投与し，白人の被験者には初回に 5 g を 2 回目に 2.5 g を 15 分間隔で静脈内投与した。その結果，イダルシズマブの 4 g 以上の投与後には，いずれの人種でも血液凝固マーカー（dTT，ECT 及び aPTT）が ULN 以下に回復したことから，日本人又は白人のいずれにおいても迅速かつ完全で持続的な中和が達成された。

薬力学に基づく本剤の有効性は，臨床薬理の概要［CTD 2.7.2_3.4 項］で概説するとともに，3 項で考察する。

4.3 患者での有効性

1321.3 試験では，イダルシズマブ 2.5 g を含む注射剤 1 バイアルを 15 分以内の間隔で 2 回，イダルシズマブ計 5 g を静脈内投与し，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。対象となった患者は，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（グループ A）又は緊急手術又は処置を要する患者（グループ B）であった。本試験の主な目的はイダルシズマブ 5 g によりダビガトランの抗凝固作用の中和が可能であることを薬理学的に示すことであった。また，副次評価項目及びその他の評価項目に含まれる主な項目として，非結合型総ダビガトラン血漿中濃度，止血に要した時間（グループ A の出血を発現した患者が対象）及び侵襲的処置中の止血機能（グループ B の緊急手術を要する患者が対象）を評価した。本試験は現在も継続中であり，日本の承認申請には，[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点のデータを用いて中間集計を行った。中間集計で有効性の解析対象患者は 243 名（日本人患者 4 名含む）で，その内訳はグループ A の 137 名（日本人患者 4 名含む）及びグループ B の 106 名であった。本試験で有効性の解析対象となった患者は，治験薬を 1 回以上投与され，かつイダルシズマブ及び非結合型総ダビガトランの血漿中濃度，並びに血液凝固パラメータ（dTT，ECT，aPTT 及び TT）の測定に用いられる検体が中央検査機関に送付された患者 243 名であったが，このうち 1 名（患者 ID 4800101）については，途中で治験を中止した際に血液サンプルが破棄されたため，PK，PD 及び ADA のデータは収集されなかった。

グループ A の出血患者 137 名に認められたベースライン時の出血の部位の主な内訳は，消化管出血が 62 名及び頭蓋内出血が 43 名であった。グループ B の緊急手術／侵襲的処置を要した患者 106 名中 101 名の疾患の主な内訳は，骨折が 19 名，急性胆嚢炎，胆石症又は黄疸が 7 名，関節・創傷感染が 6 名，急性腎機能不全に伴う透析のカテーテル配置が 5 名及びヘルニア修復が 4 名であった。

治験に組み入れられた患者は高齢（年齢の中央値：77.0 歳）で，軽度～高度な腎機能障害（クレアチニンクリアランス値 80 mL/min 未満）が 243 名中 175 名にみられ，ベースライン時のクレ

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

アチニンクリアランスの中央値はそれぞれ 50.1 mL/min（グループ A）及び 56.0 mL/min（グループ B）であった。出血患者の腎機能障害には，循環血液量減少性ショック又は血行動態不安定による腎機能の悪化と考えられる事象が含まれた。13 名（静脈血栓塞栓症：5 名，整形外科手術：1 名及びその他：7 名）を除くすべての患者（94.7%）が心房細動による虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の予防を目的として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を受けた。患者は高齢の心房細動患者であり，広範な合併症がほぼすべての患者（95.9%）にみられた。

4.3.1 主要評価項目

dTT 又は ECT に基づく中和効果

主要評価項目である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の判定は，イダルシズマブの 1 回目の投与完了から最後の投与完了 4 時間後までのいずれかの時点でみられた最大の中和効果を，中央検査機関で測定した dTT 又は ECT の値を用い，それぞれの 110% ULN に基づいて評価した。評価対象患者は，イダルシズマブを投与された 243 名のうち，dTT 及び ECT のベースライン値がそれぞれ 110% ULN を超えていた患者 156 名及び 216 名であった。中央検査機関で測定した dTT 及び ECT のいずれによる評価でも最大の中和効果の中央値は 100%であった［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.2.1.1.1: 1，Table 15.2.1.2.1: 1］。ダビガトランの抗凝固作用に対する完全な中和効果は，dTT の評価対象患者 156 名中 152 名（97.4%）に，ECT の評価対象患者 216 名中 205 名（94.9%）に認められ，2 グループでともに高かった（グループ A の dTT：97.9%，グループ B の dTT：96.7%；グループ A の ECT：96.0%，グループ B の ECT：93.4%）。なお 110% ULN と同様に 100% ULN を用いた場合でも，dTT 及び ECT による最大の中和効果の中央値はいずれも 100%であった［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_ Table 15.2.1.1.1: 2，Table 15.2.1.2.1: 2］。

110%ULN を用いた評価で完全な中和効果がみられなかった dTT の評価対象患者 156 名中 4 名及び ECT の評価対象患者 216 名中 11 名のうち，2 名以外（dTT の評価対象患者 2 名及び ECT の評価対象患者 9 名）はイダルシズマブの最終の投与完了 4 時間後までのいずれかの時点で少なくとも 80%以上の中和効果を示した［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.2.1.1.1: 1，Table 15.2.1.2.1: 1］。80%以上の中和効果を示さなかったグループ B の患者 2 名（患者 ID 3200107 及び 1100601）はベースライン時の総ダビガトラン濃度が非常に高く（それぞれ 3600 及び 3440 ng/mL），これらの値は RE-LY 試験でダビガトランエテキシラート 150 mg の 1 日 2 回投与を受けた患者の最高濃度（1000 ng/mL）の 3 倍超の値であった［CTD 5.4-13_P13-12662］。イダルシズマブ投与後にはこれらの患者 2 名の非結合型総ダビガトラン濃度は一時的に低下したが，その後上昇し（治験薬投与 1 時間後の値はそれぞれ 1260 及び 1230 ng/mL），イダルシズマブ 5 g の投与による抗凝固作用に対する完全な中和は達成されなかった。

このように，稀な例であるが，ベースライン時にダビガトラン血漿中濃度が，イダルシズマブの用量設定の根拠となったダビガトランの最高血漿中濃度（861 ng/mL）を超える場合は，イダルシズマブ 5 g 投与でも完全な中和が達成できない可能性がある（3.2.7 項）。しかし，このような稀なケースを除いてイダルシズマブ 5 g の投与は，ダビガトランエテキシラートによる治療中で生命を脅かす出血又は止血困難な出血を発現した患者（グループ A），及び緊急手術又は侵襲的

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

処置を要する患者（グループ B）の多くにおいてダビガトランによる抗凝固作用を完全に中和することが示唆された。

4.3.2 副次評価項目及びその他の評価項目

aPTT 及び TT に基づく中和効果

主要評価項目で用いた血液凝固パラメータの dTT 及び ECT に加え，他 2 種類の血液凝固パラメータである aPTT 及び TT を指標として各患者にみられた最大の中和効果の評価を行った。中和効果の判定は，主要評価項目の評価基準と同様にイダルシズマブの 1 回目の投与完了から最後の投与完了 4 時間後までのいずれかの時点で各患者にみられた最大の中和効果を，中央検査機関で測定した aPTT 又は TT の値を用いて，それぞれの 110% ULN に基づいて評価した。その結果， 最大の中和効果の中央値は aPTT 及び TT のいずれにおいても 100%（それぞれの 95%信頼区間：100～100）であり，aPTT の評価対象の 158 名中 150 名（94.9%）に，TT の評価対象の 226 名中 222 名（98.2%）に完全な中和が認められた。また完全な中和を示した患者の割合は各パラメータの 2 グループでともに高かった（グループ A の aPTT：95.7%，グループ B の aPTT：93.8%；グループ A の TT：99.2%，グループ B の TT：96.9%）。したがって，イダルシズマブ 5 g の投与は，ほぼすべての対象患者においてダビガトランの抗凝固作用を完全に中和することが aPTT 及び TT を指標とした評価でも示された。この結果は主要評価項目の dTT 及び ECT に基づいた中和効果の評価を裏付けるものであった。なお 110% ULN と同様に 100% ULN を用いた場合でも，aPTT 及び TT による最大の中和効果の中央値はいずれも 100%であった。

実施医療機関で測定した aPTT の変化

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を臨床的に判断する指標の 1 つとして医療現場では aPTT 検査を行うことが考えられることから，本試験においても中央検査機関での aPTT 検査に加え，実施医療機関で測定した aPTT に基づいて抗凝固作用に対する中和効果を評価した。本試験では，実施医療機関において投与前，イダルシズマブ 1 回目の投与後，2 回目の投与 30 分後，12 時間後の aPTT を実施医療機関で測定した。その結果，実施医療機関で測定したベースライン時の aPTT 値は患者間でばらつきが大きかったが（aPTT の中央値：45.9 秒，範囲 20.6～40.6 秒［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.7.1.1.12: 3］），最大の中和効果の中央値は中央検査機関での評価と同様に 100%（95%信頼区間：100～100）であった。また実施医療機関でも完全な中和効果は高い割合で患者に認められた。実施医療機関での評価の対象患者 174 名中 122 名（70.1%）に完全な中和がみられた（グループ A： 71.0%，グループ B：68.9%）。医療機関によって測定法のわずかな違いやばらつきがあるため，治験実施医療機関と中央検査機関の測定値が合致しない場合も考えられるが，1321.3 試験の結果より，イダルシズマブのダビガトランの抗凝固作用に対する中和効果を評価する指標として実施医療機関の aPTT は有用であると考えられる。

止血に要した時間（グループ A）及び出血の発現（グループ B）

グループ A の生命を脅かす出血又は止血困難な出血を発現した患者 137 名を対象に止血に要した時間を測定した。137 名のうちイダルシズマブ 5 g 投与後に止血の判定ができなかった 32 名

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

（23.4%）を除く 105 名（76.6%）で止血が確認された。止血の判定ができなかった 32 名中 26 名は，出血部位を可視化又は特定できなかったため，治験中のいずれの時点でも止血の評価が不能であった。残りの 6 名は治験に登録された翌日までに死亡（頭蓋内出血が 2 名，胃腸出血［部位不明］，大動脈解離破裂，腹部大動脈瘤破裂，関節内出血及び血行動態不安定が各 1 名）したため，出血の評価は行われなかった。評価対象患者 104 名では止血に要した時間の中央値は 10.0 時間（測定範囲：0.1～1496.8 時間）であり，55 名（40.1%）では投与後 12 時間以内に，半数以上の患者（77 名，56.2%）では投与後 24 時間以内に止血がみられた。なお，筋肉内出血又は頭蓋内出血のような閉鎖空間で発症している内出血は出血部位の特定が困難な場合があり，止血の判定はできなかった。また頭蓋内出血では出血進行をコンピューター断層撮影法（CT）スキャンのみで逐次評価することは不可能であった。

グループ B の 106 名のうち 101 名で侵襲的処置中の患者での止血機能が評価され，101 名中 93 名（92.1%）で担当医師により正常な止血であったと判定された。正常な止血がみられなかった 8 名のうち 7 名（6.9%）は軽度，1 名（1.0%）は中等度の止血障害と判定された。なおイダルシズマブの 1 回目投与から手術までの時間の中央値は 3.1 時間（範囲：-0.2～26.4 時間；［注］マイナスの値は，2 名の患者でイダルシズマブ投与前に手術が開始されたことを示唆する）であった。したがって，イダルシズマブ投与後に多くの患者で止血が確認され，手術部位の正常な止血機能が確認された患者が多いことが示され，イダルシズマブの中和効果は止血時間及び止血機能からも示唆された。

治験薬投与+投与後期間（1 回目の治験薬投与から 90 日後まで）に発現した出血イベントの概要は 5.2.3 項を参照のこと。

非結合型総ダビガトラン

1 回目の投与後，非結合型総ダビガトランの濃度は，2 名を除くすべての患者で 20 ng/mL 以下に低下し，投与終了の 4 時間後までの非結合型総ダビガトランの最低血漿中濃度（C_{min}）が 1 ng/mL を超えたのは 238 名中 22 名であった。多くの患者の非結合型ダビガトランの血漿中濃度は，24 時間の観察期間を通して，抗凝固活性がない，あるいはほとんどないと考えられる閾値である 20 ng/mL 未満であった。20 ng/mL を超える非結合型ダビガトランの再分布は，53 名の患者（22%）に，イダルシズマブ投与後の様々な時点，程度で認められた。ベースラインのダビガトラン濃度の高い患者の方が，より早い時点で非結合型ダビガトランの再分布が認められた。

入院日数及び集中治療室（ICU）の滞在日数

患者 243 名中 237 名の入院日数が算出された。入院日数の中央値は 11.0 日（測定値の範囲：1～108 日）で，集中治療室（ICU）の滞在日数の中央値は 3.0 日（測定値の範囲：1～44 日）であった。入院日数の中央値（グループ A：10.0 日，グループ B：13.0 日）及び ICU の滞在日数（グループ A：3.0 日，グループ B：2.0 日）の中央値に 2 グループ間で顕著な違いはみられなかった。

イダルシズマブ投与後の血液製剤の使用（グループ A）

イダルシズマブの投与前及び投与後に血液製剤を使用した患者は，243 名中それぞれ 67 名（投与前：27.6%）及び 121 名（投与後：49.8%）であり，予想どおり，その多くが出血を発現したグループ A の患者（投与前：67 名中 51 名，投与後：121 名中 80 名）であった。全患者の 5%以上

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

に使用された主な血液製剤は，投与前では濃厚赤血球（20.2%，49 名）及び新鮮冷凍血漿（7.4%，18 名），投与後では濃厚赤血球（38.3%，93 名），新鮮冷凍血漿（15.6%，38 名），血漿増量剤（11.5%，28 名）及び血小板（7.0%，17 名）でありイダルシズマブの投与前後で使用した血液製剤は類似していた。

透析の使用（グループ A）

出血を発現したグループ A の全患者 137 名のうち，イダルシズマブの投与後に透析を受けた患者は 4 名（2.9%）であった。透析を受けた 4 名に頭蓋内出血を発現した患者はみられなかった。

ヘマトクリット値及びヘモグロビン値のベースラインからの変化（グループ A）

グループ A で解析対象となった患者 113 名（ヘマトクリット）及び 115 名（ヘモグロビン）でのヘマトクリット値及びヘモグロビン値のベースラインからの最大変化の中央値は，ヘマトクリットでは-1.1%（範囲：-19.0～18.0），ヘモグロビンでは-2.0 g/L（範囲：-61.0～64.0）であり，イダルシズマブ投与後のヘマトクリット及びヘモグロビン値はベースライン時とほぼ同等であった。この結果は，輸血が行われたこと及びイダルシズマブ投与後に止血されたことの組み合わせによる可能性が考えられた。グループ A の患者のうち，原疾患として頭蓋内出血を発現していた患者ではヘマトクリット及びヘモグロビンの減少傾向がみられたが，原疾患として消化管出血及びその他の出血を発現していた患者では同様の傾向はみられなかった。頭蓋内出血を発現していた患者のうち解析対象となった 34 名（ヘマトクリット）及び 35 名（ヘモグロビン）では，ベースラインからの最大変化の中央値は，ヘマトクリットでは-2.9%（範囲：-10.8～2.2%），ヘモグロビンでは-11.0 g/L（範囲：-35.0～6.0 g/L）でありそれぞれに減少がみられた。ヘマトクリット及びヘモグロビン値の変化は患者の臨床状態により大きく異なると考えらえるため，一定の傾向はみられなかった。

ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩又はその他の抗凝固薬による治療の再開

抗凝固薬による治療は患者 243 名中 194 名（79.8%）で再開され，治療を再開した患者割合はグループ A（137 名中 98 名，71.5%）と比較してグループ B（106 名中 96 名，90.6%）で高く，再開までの時間の中央値もグループ B で短かった（グループ A：3.8 日 グループ B：1.0 日）。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を再開した 102 名（42.0%）の多くは緊急手術／侵襲的処置を要するグループ B の患者（グループ A：36 名，26.3%；グループ B：66 名，62.3%）であり，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再開までの時間の中央値は，出血を発現したグループ A（15.0 日）と比較してグループ B（7.8 日）で短かった。

臨床的転帰：死亡

患者の原疾患及び合併症は多様であり，患者 243 名中 233 名（95.9%）が合併症を発現していることからイダルシズマブを投与した患者の臨床的な予後の改善にイダルシズマブが寄与しているかどうかを直接的に評価することは困難である。しかし，イダルシズマブの治療を受けた患者の臨床的転帰は，安全な治療介入，止血及び救命を評価する指標となることから，本試験では患者の臨床的転帰（死亡）を集計した。

イダルシズマブの投与を受けた患者 243 名中 56 名（23.0%）がイダルシズマブ投与後から 90 日までの間に死亡した。このうち 19 名はイダルシズマブ投与 1 日後までに発現又は悪化した有害

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

事象によりその後死亡した（グループ A：137 名中 7 名，グループ B：106 名中 12 名）。死亡例の内訳を 5.2.2 項に示す。グループ A の死亡例は 29 名（21.2%）であった［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.3.1.2: 7］。このうち，出血イベントによる死亡は 7 名であった。これら 7 名中 5 名が出血性脳卒中による死亡であった。出血性脳卒中により死亡した 5 名のうち，4 名は原疾患が頭蓋内出血であり，残り 1 名（患者 ID 6400207，77 歳男性）は組入れ時に心嚢内出血を有しており，治験薬投与 1 日後に頭蓋内出血を発現した。頭蓋内出血による死亡例数は限られており，また頭蓋内出血の評価を逐次 CT スキャンなどで行うことは困難であったことから，イダルシズマブによる抗凝固作用の中和効果と頭蓋内出血患者の臨床的転帰の相関性について述べることはできなかった。グループ B の死亡例は 27 名（25.5%）であった［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.3.1.2: 7］。このうち，出血イベントによる死亡は 2 名であった。

1321.3 試験では対照群を設定しておらず，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効果と既存療法を比較して死亡率の改善について言及することはできない。

ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の過量投与

本試験では[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩を過量投与した患者が 1 名（患者 ID 3200102）報告された。過量投与の概要を以下に記述する。

2014 年 6 月 8 日，68 歳の女性患者は，約 125 個のプラザキサカプセルを摂取し自殺を図った。患者は近郊の病院から治験実施医療機関に搬送された。実施医療機関で患者の腎機能は正常（クレアチニンクリアランス「CrCL］：90 mL/min）であることが確認され，ダビガトランの除去を目的とした血液透析を行う準備として透析カテーテルの挿入手術が施行された。その後，患者は 1321.3 試験に登録され，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約 6 時間後に，血液透析を行うことなくイダルシズマブ 2.5 g を 15 分以内の間隔で 2 回静脈内投与した。投与前の aPTT（実施医療機関で測定）は 75.0 秒（基準値範囲：25.1～36.5 秒）であった。最初のバイアル（イダルシズマブ 2.5 g）投与直後の aPTT 値は 26 秒であり，その後 3 日間に測定されたすべての測定時点で aPTT 値は基準値範囲内に維持されていた。

実施医療機関での検査結果と同様に，中央検査機関で実施された血液凝固検査の結果に基づく評価においても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が認められた。中央検査機関で測定された ECT（307.0 秒），dTT（106.0 秒），aPTT（94.8 秒）及び TT（187.0 秒）測定値は，イダルシズマブ投与前ではいずれも ULN を超える値を示したが，イダルシズマブの最初のバイアル投与直後にはすべての血液凝固パラメータの値は ULN 以下に回復した。

同患者の非結合型総ダビガトランの血漿中濃度は，イダルシズマブ投与前の時点では 643 ng/mL であったが，イダルシズマブの投与直後には LLOQ（1 ng/mL）まで低下し，投与後 2 時間にわたり維持された。イダルシズマブ投与 4 時間後及び 12 時間後の非結合型総ダビガトラン濃度はそれぞれ 31 及び 42 ng/mL まで上昇した。なお，心房細動患者を対象とした RE-LY 試験で測定されたダビガトラン 150 mg を 1 日 2 回投与した患者の非結合型総ダビガトランの血漿中トラフ濃度及びピーク濃度の中央値は，それぞれ 93 及び 184 ng/mL であり［CTD 5.4-13_P13-12662］，RE-LY 試験で測定された値と比較して同患者のイダルシズマブ投与前の非結合型総ダビガトランの血漿中濃度は顕著に高かった。同患者の TT 値及び ECT 値は，イダルシズマブ投与 4 時間後及び 12 時間

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

後では ULN をわずかに超える範囲まで上昇した。この上昇はダビガトランが消化管から持続的に吸収されたことを示唆するものか，又は末梢コンパートメントからの再分布に起因するものかは不明であった。患者は ICU で 2 日間の治療を受け，入院から 3 日後に退院した。入院中に出血の発現はみられなかった［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Section 15.4.3］。

このダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の過量投与は極端なケースであるが，腎機能が顕著に低下した場合などは，ダビガトランの血漿中濃度が極端に高くなる状況が起こり得ることも考えられる［CTD 5.3.5.2-02 1321.3 試験_Table 11.3.3: 1］。上記の女性患者では，ダビガトランの抗凝固作用を迅速かつ完全に中和することにより，侵襲性処置（血液透析）を回避することができた。このように非結合型総ダビガトランの高い血漿中濃度が測定された場合でもダビガトランによる抗凝固作用の中和は可能であった。

イダルシズマブの追加投与

1321.3 試験では，[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点のデータに含められた患者 243 名のうち，出血を継続又は再発現した患者 2 名（患者 ID 6400307 及び 3200401）にイダルシズマブが追加投与された。追加投与に際してはこれらの 2 名を別の患者 ID（それぞれ患者 ID 6400308 及び 3200402）で登録することにより，イダルシズマブ 5 g を追加投与されたときのデータを記録した。追加投与に関する有効性データは解析に含めなかったが，安全性データはすべて解析に含めた。1321.3 試験の治験実施計画書では，週，月又は年単位で時間経過した後での本治験への再登録には備えていたが，1 回の入院期間内での再登録は予期していなかった。

患者 ID 6400307/6400308 及び 3200401/3200402 の 2 名とも，イダルシズマブ 5 g の初回投与後に一時的な中和効果が認められ，血液凝固時間が正常範囲へ回復し止血する傾向がみられたが，その後，再出血がみられた。追加のイダルシズマブ 5 g 投与直前は非結合型総ダビガトラン濃度の再上昇及び凝固時間の延長が認められたが，追加のイダルシズマブ 5 g 投与後には中和及び止血が認められた［CTD 2.7.3_5.3 項］。注目すべき点として，患者 ID 6400307/6400308 及び 3200401/3200402 の 2 名のベースライン時のクレアチニンクレアランスはそれぞれ 29.0 mL/min 及び 25.7 mL/min で高度の腎機能障害を有していた。高度の腎機能障害は，ダビガトラン濃度を上昇させる可能性のある危険因子の 1 つであることから，こうした患者では臨床経過を観察することが望ましいと考える。

なお，試験開始時の治験実施計画書では 1 回の入院期間内でのイダルシズマブの追加投与の規定はなかったが，中間集計のカットオフ後の [redacted] 年 [redacted] 月末に治験実施計画書が改訂され，入院中の稀な事例として，例えば最初のイダルシズマブ 5 g 投与 2～24 時間後に出血の再発現又は追加の緊急手術が必要で実施医療機関での血液凝固検査の再測定により凝固時間の延長が認められた場合は 5 g の追加投与が認められると追記された。

このイダルシズマブ計 10 g 投与の安全域は非臨床データにより検討した。非臨床試験で得られたイダルシズマブの血漿中濃度及び曝露量のデータはヒトに 5～10 g を投与したときの安全性を裏付けている。1321.2 試験では，イダルシズマブ 5 g 投与時の平均 C_{max} 及び血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）$_{0\text{-}24}$ は，それぞれ 25000 nM 及び 37000 nM·h であり，非臨床試験で動物に反復投与したときの無毒性量（NOAEL）は，ヒトでのこれらの値と比べると，それぞれ 7 倍及び 3～5

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

倍高い値を示した。イダルシズマブ 10 g を 5 g 初回投与 24 時間以降に再度 5 g を投与する方法で追加投与した場合，この投与スケジュールはラットにおける 4 週間及びサルにおける 2 週間非臨床試験の反復投与したときに該当することから，これら反復投与非臨床試験の NOAEL から算出される安全域に変動はない。イダルシズマブ 10 g を一括投与した場合，PK モデルからヒトにおける C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は，それぞれ 60361 nM 及び 85263 nM·h と予測され，非臨床試験での動物の NOAEL から算出される安全域は，それぞれ 3 倍及び 1～2 倍高い値に減少する。クレアチニンクリアランスが低下した場合（例えば CrCL = 40 mL/min），ヒトと非臨床試験動物種間の最高血漿中濃度の安全域は 2 倍に減少するが，曝露量の安全域に影響はないと考えられる。

4.3.3 用量－反応関係及び用量設定の根拠

用量設定の根拠及び用量－反応関係に関する考察は，3.2.4 項に記述した。

4.3.4 日本人患者での有効性

1321.3 試験に参加した日本人患者は[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で 4 名（男女各 2 名）であった。4 名ともに生命を脅かす出血又は止血困難な出血を発現した患者（グループ A）であった。出血の種類・部位は下部消化管出血，くも膜下出血，硬膜下血腫及び下部尿路出血であった。日本人患者 4 名の人口統計学的特性は試験全体と大きな差はなかった。4 名の患者はいずれも高齢（年齢の範囲：72～87 歳）で，軽度～中等度の腎機能障害（CrCL 値 80 mL/min 未満）がみられた（CrCL 測定値の範囲：31.1～75.4 mL/min）。日本人 4 名の詳細な患者背景は［CTD 2.7.3_表 4.4.1.1: 1］を参照のこと。

4.3.4.1 主要評価項目

イダルシズマブ投与前の dTT 値は 2 名で，ECT は 1 名で 110% ULN 未満であったため，dTT による評価は 2 名，ECT による評価は 3 名を対象とした。対象としたすべての患者でイダルシズマブの 1 回目の投与完了から最後の投与完了（2 回目を投与しなかった場合は 1 回目の投与完了）4 時間後までのいずれかの時点でみられた最大の中和効果は 100%であり，完全な中和が認められた。したがって，日本人患者においてもイダルシズマブはダビガトランによる抗凝固作用を中和することが示唆された。日本人患者 4 名の主要評価項目の結果を表 4.3.4.1: 1 に示す。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 4.3.4.1: 1　　1321.3 試験での日本人患者 4 名の主要評価項目の結果

パラメータ	患者 ID	投与前の値	投与後[1]の最低値［測定時点］	最大の中和効果 110% ULN に基づく	最大の中和効果 100% ULN に基づく
dTT（秒）	8102701	37.7	31.1［投与完了 2 時間後］	NA	100%
	8101001	34.6	32.4［投与完了 10～30 分後，投与完了 4 時間後］	NA	NA
	8100601	43.7	31.5［投与完了 1 時間後］	100%	100%
	8101301	47.5	30.1［投与完了 10～30 分後］	100%	100%
ECT（秒）	8102701	55.8	36.7［投与完了 2 時間後］	100%	100%
	8101001	41.0	34.2［投与完了 4 時間後］	NA	NA
	8100601	73.3	35.3［2 回目の投与直前］	100%	100%
	8101301	89.2	34.6［投与完了 1 時間後］	100%	100%

中央検査機関での測定値
dTT の 110% ULN=39.09 秒，100% ULN=35.54 秒；ECT の 110% ULN=45.39 秒，100% ULN=41.26 秒
ULN：健康被験者及び腎機能障害を有する被験者を対象とした 1321.1 試験及び 1321.2 試験から算出した正常範囲上限
NA：投与前の値が ULN の 110%（110% ULN）又は ULN（100% ULN）以下のため，算出せず。
最大の中和効果は下記の式により算出し，100%以上の数値となった場合は，完全な中和として 100%とした。
最大の中和効果の計算式：｛（投与前の血液凝固検査値 － 投与後の血液凝固検査値の最低値）/（投与前の血液凝固検査値 －ULN の 110%又は ULN）｝× 100%
1　1321.3 試験では，主要評価項目として，イダルシズマブの 1 回目の投与完了から最後の投与完了 4 時間後までのいずれかの時点でみられた最大の中和効果を，中央検査機関で測定した dTT 及び ECT の値に基づいて評価した。
引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.7.1.1.2: 1，Table 15.7.1.1.2: 3，Appendix 16.2.6_Listing 9

4.3.4.2　副次評価項目及びその他の評価項目

aPTT 及び TT に基づく中和効果

aPTT 及び TT を指標として日本人患者 3 名を対象に最大の中和効果を評価した。中和効果の判定は，主要評価項目の評価基準と同様にイダルシズマブの 1 回目の投与完了から最後の投与完了 4 時間後までのいずれかの時点で各患者にみられた最大の中和効果を，中央検査機関で測定した aPTT 又は TT の値を用いて，それぞれの 110% ULN に基づいて評価した。その結果，すべての日本人患者 3 名の最大の中和効果は 100%であり，完全な中和が認められた。したがって，イダルシズマブ 5 g の投与は，日本人の対象患者においてもダビガトランの抗凝固作用を完全に中和することが aPTT 及び TT を指標とした評価でも示された。

治験実施医療機関で測定した aPTT の変化

治験実施医療機関で測定した aPTT の値を用い，ダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブの最大の中和効果を，治験実施医療機関の基準値に基づいて評価した。治験実施医療機関の正常基準範囲に基づいたときの評価対象患者は 2 名であり，このうち 1 名の最大の中和効果は

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

100%，もう 1 名の最大の中和効果は 82.3%であった［CTD 2.7.3_表 4.4.2.2: 2］。治験実施医療機関によって測定法のわずかな違いやばらつきがあることから，治験実施医療機関と中央検査機関の測定値は完全に合致しなかったが，治験実施医療機関で測定した aPTT 値に基づいた評価においても日本人患者 2 名で抗凝固作用に対する高い中和効果が認められた。

止血に要した時間（グループ A）

日本人患者で止血に要した時間を評価した。4 名中 2 名で 24 時間以内の止血が達成され（1.97 時間［患者 ID 8102701］及び 22.28 時間［患者 ID 8101301］）他の 2 名でも 72 時間以内に止血が達成された（24.83 時間［患者 ID 8100601］及び 72.00 時間［患者 ID 8101001］）。したがって，日本人患者でも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は出血した患者の止血に対しても有用であることが示唆された。

非結合型総ダビガトランの血漿中濃度

日本人患者 4 名のイダルシズマブ投与前の非結合型総ダビガトランの血漿中濃度は 15.1～65.4 ng/mL であり，全患者 237 名の中央値の 80.8 ng/mL（測定値の範囲：1.00～2880 ng/mL）と比較して低かった。その理由として，ダビガトランエテキシラートの 1 日投与量が患者全体（患者全体の 62.1%：220 mg，患者全体の 28.8%：300 mg）と比較して日本人患者（3 名：220 mg，1 名：110 mg）で低かったこと及び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イダルシズマブの 1 回目投与までの時間が患者全体（中央値：15.83 時間）と比較して日本人患者（それぞれ 11 時間 40 分，21 時間 5 分，21 時間 33 分及び 29 時間 43 分）で長かったことが考えられる。

日本人患者 4 名のいずれの患者においても，イダルシズマブの 1 回目の投与直後に非結合型総ダビガトランの血漿中濃度は LLOQ（1 ng/mL）未満まで低下し，非結合型総ダビガトランの血漿中濃度は，イダルシズマブ投与 24 時間後まで LLOQ の値が持続した。したがって，日本人患者での抗凝固作用に対するイダルシズマブの中和効果は持続することが示唆された。

臨床的転帰：死亡

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点のデータでは日本人患者 4 名に死亡例は報告されていない。

入院日数及び集中治療室の滞在日数

日本人患者 4 名のうち，くも膜下出血を発現した患者（患者 ID 8101001）では入院日数（37 日）及び集中治療室（ICU）の滞在日数（15 日）ともに，243 名の患者全体の平均値（それぞれ 17.8 日及び 5.6 日［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.2.3.2: 1］）よりも長かったが，その他の日本人患者 3 名ではいずれの日数も，患者全体の平均値より短かった。

血液製剤の使用又は輸血（グループ A）

日本人患者 4 名では，血液製剤又は輸血がイダルシズマブ投与前に使用された患者はおらず，イダルシズマブ投与後に使用された患者は 2 名であった。

透析の使用（グループ A）

1321.3 試験では，Visit 4（2 回目のイダルシズマブの投与 6 日後 ±3 日）までの透析の使用を調査した結果，日本人患者 4 名では，透析を使用した患者はいなかった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ヘマトクリット値及びヘモグロビン値のベースラインからの変化

日本人患者 4 名のいずれの患者でも，ベースラインからイダルシズマブ 2 回目投与完了 24 時間後のヘマトクリット値及びヘモグロビン値の推移に，臨床的に問題となる変動は認められなかった。

ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩又はその他の抗凝固薬による抗凝固療法の再開

日本人患者 4 名中 3 名では，抗凝固療法が再開された。このうち，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を再開した患者は 1 名であり，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩は，イダルシズマブの投与 23 日後から投与された。その他の抗凝固薬による抗凝固療法を開始した患者では，1 名にクロピドグレルがイダルシズマブの投与 3 日後から投与された。また，別の 1 名にはアスピリンがイダルシズマブの投与 1 日後から投与された［CTD 2.7.3_Table 4.4.2.2: 9］。

日本人患者 4 名と全患者 243 名での有効性の比較

1321.3 試験の主要評価項目である最大の中和効果の評価では，中央検査機関で測定した dTT 及び ECT の値を用い，それぞれ 110% ULN に基づいて評価した結果，中間報告で評価された患者全体の 97.4%（dTT）及び 94.9%（ECT）及び評価対象となった全日本人患者に最大の中和効果がみられた。したがって，主要評価項目の結果は患者全体と日本人患者で同様であると考えた。また，最大の中和がみられた患者全体の 97.4%（dTT）及び 94.9%（ECT）の患者と日本人評価対象患者（dTT：2 名，ECT：3 名）のいずれにおいてもイダルシズマブ投与後数分以内にダビガトランの抗凝固作用は完全に中和され，24 時間後でも中和効果は患者全体の約 80%及び評価対象となった全日本人患者で維持されていた。さらに，その他の血液凝固マーカー（aPTT［中央検査機関及び実施医療機関で測定］及び TT［中央検査機関で測定］）を指標とした最大の中和効果の評価においても，患者全体と日本人患者ともに主要評価項目である dTT 及び ECT で得られた最大の中和効果を裏付けるものであった。イダルシズマブ投与後の非結合型総ダビガトラン血漿中濃度は，患者全体及び日本人患者ともに速やかに LLOQ 未満に低下した。出血した患者で止血に要した時間は患者全体のほとんど及び日本人患者全員ともに 72 時間以内であった。このように中間報告で評価された患者全体と日本人患者の有効性の結果は薬力学，薬物動態，臨床的転帰及びその他の評価項目のいずれにおいても一貫していた。

5. 安全性の概括評価

イダルシズマブの安全性プロファイルは，イダルシズマブを少なくとも 1 回投与した健康被験者及び腎機能障害を有する被験者を対象とした第 I 相試験 3 試験（1321.1，1321.2 及び 1321.5 試験）の被験者 224 名（日本人 60 名含む），及び患者を対象とした第 III 相症例集積試験（1321.3 試験）の患者 243 名（日本人 4 名含む）を対象に評価した。

第 I 相 3 試験での安全性評価では，重篤な有害事象，治験中止に至った有害事象，高度な有害事象及び用量依存的な有害事象，因果関係がある有害事象及び発現割合の高い有害事象について検討した。さらに，ダビガトラン及びイダルシズマブは主に腎臓を介して排泄されること，また対象患者は高齢で腎機能が低下していることを考慮し，イダルシズマブの投与被験者で腎機能が

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

悪化する傾向がみられるかどうかを検討した。その他の安全性として，臨床的に問題となる臨床検査値変動及びバイタルサイン（脈拍及び血圧）で問題となる変動の有無について述べた。また，イダルシズマブは免疫原性を持つ可能性のあるモノクローナル抗体フラグメントであることから，抗薬物抗体（ADA）の形成などの免疫原性の可能性について検討した。

イダルシズマブの治療対象となる患者は，ダビガトランエテキシラートによる治療中の患者であり，比較的高齢でダビガトランエテキシラートの主な適応である心房細動に加え，腎機能障害を含む複数の疾患を合併している場合が多い。また，イダルシズマブの治療対象となる出血関連の副作用のうち，特に医療上重視される事象は出血性脳卒中や頭蓋内出血で死亡に至る場合も少なくない。したがって，「患者での安全性」の項では，1321.3 試験で安全性の評価対象となった患者の人口統計学的特性に続き，試験でみられた死亡について記述した。さらに，特に注目すべき有害事象として，出血イベント，血栓性イベント及び過敏症との関連が示唆される有害事象（過敏症との関連が示唆される有害事象は免疫原生の項に記述した）について検討した。イダルシズマブはダビガトランのみに特異的に結合するヒト化抗体フラグメントであり，凝固カスケードを促進することなく抗凝固作用を中和することから，血栓性リスクが低いことが非臨床試験の結果などから示唆された［CTD 4.3-03_P13-05131］。1321.3 試験においてもイダルシズマブの血栓性リスクについて記述した。その後，その他の重篤な有害事象として，比較的発現割合の高い重篤な有害事象及び治験薬との因果関係がある重篤な有害事象について述べた。その他の有害事象として，比較的よくみられる有害事象及び腎機能障害に関連する有害事象に注目し，器官別大分類の「腎および尿路障害」に分類される有害事象について検討した。免疫原性の検討では，抗薬物抗体の陽性反応を示した患者，過敏症との関連が示唆される有害事象及びアナフィラキシーについて述べた。さらに臨床検査値では，出血の指標としてヘモグロビン及びヘマトクリットの減少，薬物性肝障害が疑われる患者（potential cases of Hy’s law）及び治験実施計画書で定義した有害事象として肝機能パラメータの変動によって定義された肝障害について検討した。最後に，日本人患者の安全性を試験全体との比較を含めて示した。

5.1 健康被験者及び腎機能障害を有する被験者での安全性

5.1.1 健康被験者及び腎機能障害を有する被験者での曝露量及び人口統計学的特性

健康被験者を対象とした第 I 相 3 試験では被験者 283 名が登録され，イダルシズマブを少なくとも 1 回投与された 224 名を解析対象とした。イダルシズマブの用量の範囲は 20 mg～8 g であった。ほとんどの被験者（201 名，89.7%）の投与量が 1 g 以上であり，35 名（15.6%）に予定治療用量である 5 g が投与され，62 名（27.7%）に 5 g 超が投与された。投与量が 1 g 未満であった被験者は 23 名（10.3%）であった。イダルシズマブ 5 g 投与の受けた被験者全員にダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩が前投与された。イダルシズマブの投与方法には 1 時間持続静脈内投与及び 5 分間ボーラス静脈内投与の両方が含まれていた。第 I 相 3 試験に参加した健康被験者には，高齢（65～80 歳）の被験者が 30 名，及び軽度（19 名）又は中等度（1 名）の腎機能障害を有する被験者が含まれていた。第 I 相 3 試験の被験者全体の平均年齢は 36 歳であり，女性は 6.7%（19 名）であった［CTD 2.7.4_表 1.2.2.1: 1～2，表 1.3.2.1: 1］。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

第 I 相 3 試験の被験者は，全体的に若齢の健康成人がほとんどであり，ベースライン時にみられた合併症を有していた被験者は少数であった。一方で，実臨床ではイダルシズマブの対象患者は高齢で，複数の合併症があり，緊急処置を必要とする患者であると予想された。第 I 相試験では若齢の健康被験者を対象としてイダルシズマブの安全性プロファイルを評価したことで，背景疾患による影響を最小限に抑えることが可能であった。有害事象が発現した場合でも，他の要因による交絡が生じる可能性は低かった。被験者 300 名からなる投与集団は，発現割合 1%の有害事象は少なくとも 95%以上の確率で 1 件検出可能である。第 I 相 3 試験では合計で被験者 224 名にイダルシズマブを投与したことから，発現割合の比較的低い有害事象を検出できると予測した。

5.1.2 健康被験者での有害事象

イダルシズマブを投与した健康被験者 224 名にみられた有害事象の概要から，本薬の良好な安全性プロファイルが明らかになった。イダルシズマブ投与群の被験者で重篤な有害事象，有害事象による治験中止，高度な有害事象及び用量依存的な有害事象並びに因果関係がある有害事象の発現傾向はみられなかった。第 I 相 3 試験で発現した有害事象を投与群別に併合した一覧表（表 5.1.2: 1）から，プラセボ又はダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩単独投与群及びその他の比較対照群と比べて，イダルシズマブ投与群で発現割合が顕著に高い有害事象はなかった。イダルシズマブ群で比較的発現割合の高かった有害事象は，頭痛（5.4%），皮膚刺激（2.7%），浮動性めまい（2.2%）及び背部痛（1.8%）であった。頭痛の発現割合はプラセボ群（1.9%）と比較してイダルシズマブ群（5.4%）で高かったが，ダビガトランエテキシラート群（7.8%）と比べて低かった。イダルシズマブ投与群の皮膚刺激，浮動性めまい及び背部痛の発現割合は，プラセボ投与群と比べて高かったが，これらの事象を発現した被験者数が少なかった（12 名以下）ため，結論を導き出すことはできなかった［CTD 2.7.4_表 2.1.1.2.1: 1～2］。なお，第 I 相 3 試験のうち，日本人健康被験者を対象とした 1321.5 試験では，イダルシズマブの予定治療用量 5 g を超える 8 g を 1 時間持続静脈内投与された被験者 6 名を含む 60 名にイダルシズマブ（1～8 g の単回投与又は 2.5 g × 2 回投与）が投与された。この試験でイダルシズマブを投与された日本人健康被験者に報告された有害事象はなかった。したがって，被験者数は限られるが，イダルシズマブ 1 g～8 g が投与された日本人健康被験者に特記すべき安全性に関する懸念はみられなかった。

腎機能

腎機能障害を有する被験者では，イダルシズマブのクリアランスが低下し，曝露量が増加するが，曝露量の増加は，ダビガトランに結合できるイダルシズマブの量が増加することを意味する。したがって，こうした変化はイダルシズマブによるダビガトランの抗凝固作用に対する中和効果にマイナスの影響を及ぼすことはなかった（3.1.3 項）。

イダルシズマブが腎臓の尿細管で再吸収される際に，イダルシズマブは他の内因性蛋白質と競合するため，内因性タンパク蛋白質（アルブミン，IgG 及び α-1 ミクログロブリン）の尿中排泄率が用量依存的に増加する。これは低分子量蛋白が尿細管で再吸収される機構が飽和したことによるものと考える。したがって，イダルシズマブの投与後には内因性蛋白質の尿中排泄率の増加が認められたが，この増加は一過性であり一定時間経過後に尿中蛋白質濃度はベースライン値に回

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

復する。第 I 相試験では，急性尿細管障害又は腎機能低下を示唆するグルコース値の上昇などの変化は認められなかった（尿蛋白排泄に関する詳細な解説については，［CTD 2.7.4_3 項］）。さらに，健康被験者の有害事象プロファイルから腎機能の悪化を示唆する要因は認められなかった。上記より，腎機能障害の悪化はイダルシズマブの潜在的な安全性リスクではないと考える。

表 5.1.2: 1　第 I 相試験 3 試験全体で投与期間中（投与開始～投与後 5 日から 14 日後まで）にいずれかの投与群の少なくとも 2 名の被験者で報告された有害事象（基本語レベル，Ida/DE+Ida 群の発現割合順）

		Placebo		イダルシズマブ		Total	
	DE[1]	Placebo alone	DE+placebo	Ida alone	DE+Ida	Placebo/DE+placebo	Ida/ DE+Ida
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Number of subjects	141 (100)	35 (100)	70 (100)	107 (100)	117 (100)	105 (100)	224 (100)
Subjects with any AEs	43 (30.5)	12 (34.3)	14 (20.0)	29 (27.1)	26 (22.2)	26 (24.8)	55 (24.6)
Headache (頭痛)	11 (7.8)	2 (5.7)	0	9 (8.4)	3 (2.6)	2 (1.9)	12 (5.4)
Skin irritation (皮膚刺激)	2 (1.4)	2 (5.7)	0	3 (2.8)	3 (2.6)	2 (1.9)	6 (2.7)
Dizziness (浮動性めまい)	2 (1.4)	1 (2.9)	0	1 (0.9)	4 (3.4)	1 (1.0)	5 (2.2)
Back pain (背部痛)	1 (0.7)	1 (2.9)	1 (1.4)	4 (3.7)	0	2 (1.9)	4 (1.8)
Nasopharyngitis (鼻咽頭炎)	0	1 (2.9)	1 (1.4)	2 (1.9)	1 (0.9)	2 (1.9)	3 (1.3)
Diarrhoea (下痢)	4 (2.8)	0	1 (1.4)	2 (1.9)	1 (0.9)	1 (1.0)	3 (1.3)
Constipation (便秘)	0	0	0	1 (0.9)	2 (1.7)	0	3 (1.3)
Fatigue (疲労)	1 (0.7)	0	1 (1.4)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (1.0)	2 (0.9)
Pain in extremity (四肢痛)	1 (0.7)	1 (2.9)	0	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (1.0)	2 (0.9)
Injection site haematoma (注射部位血腫)	0	0	1 (1.4)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (1.0)	2 (0.9)
Migraine (片頭痛)	0	0	0	2 (1.9)	0	0	2 (0.9)
Musculoskeletal stiffness (筋骨格硬直)	0	0	0	2 (1.9)	0	0	2 (0.9)
Myalgia (筋肉痛)	1 (0.7)	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	2 (0.9)
Asthenia (無力症)	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.7)	0	2 (0.9)
Epistaxis (鼻出血)	3 (2.1)	1 (2.9)	1 (1.4)	0	1 (0.9)	2 (1.9)	1 (0.4)
Nausea (悪心)	4 (2.8)	0	1 (1.4)	1 (0.9)	0	1 (1.0)	1 (0.4)
Paraesthesia (錯感覚)	2 (1.4)	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)
Abdominal pain (腹痛)	3 (2.1)	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.4)
Chest pain (胸痛)	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	2 (1.9)	0
Anxiety (不安)	2 (1.4)	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.0)	0
Presyncope (失神寸前の状態)	5 (3.5)	0	0	0	0	0	0
Abdominal discomfort (腹部不快感)	4 (2.8)	0	0	0	0	0	0
Haematuria (血尿)	3 (2.1)	0	0	0	0	0	0

クロスオーバー試験である 1321.2 試験の被験者は，複数の投与群で集計されている。

1　1321.2 試験の被験者全員並びに 1321.1 及び 1321.5 試験の一部の被験者には，イダルシズマブ／プラセボ投与前にダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩が前投与された。これらの被験者は，ダビガトラン群及びランダム化割付けされた各投与群のイダルシズマブ／プラセボ群の両群に集計されている。

引用元：CTD 2.7.4_表 2.1.1.2.1: 1

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

5.1.3 その他の安全性評価

臨床検査のデータから臨床的に問題となるような臨床検査値の変動はみられなかった。尿蛋白濃度の一時的な上昇が用量依存的にみられたが，24 時間以内にベースライン値まで回復した。第 I 相試験を通して，バイタルサイン（脈拍，血圧）を測定したが，臨床的に問題となる測定値の変動は検出されなかった。イダルシズマブの投与後，連続モニタリングを含む詳細な 12 誘導心電図の測定を実施したが，臨床的に問題となる変化及び投与に関連した時間間隔の変化は認められなかった。

イダルシズマブ 5 g を含有する注射用液剤は，添加剤としてソルビトール 4 g を含有している。HFI の患者にソルビトールを非経口投与したときに報告された有害事象は，低血糖，低リン酸血症，代謝性アシドーシス，尿酸増加，排泄機能及び合成機能の破壊並びに死亡を伴う急性肝不全であった。したがって，HFI 患者を対象にイダルシズマブを用いる緊急治療を行う際は，治療から得られるベネフィットとリスクを推定し，比較評価する必要がある［CTD 5.4-28_R08-4274］。

5.1.4 免疫原性

健康被験者を対象とした第 I 相 3 試験では，イダルシズマブ及びダビガトランに対する抗薬物抗体の測定は，ベースライン時，試験終了時（2～11 日目），投与 4 週間後及び投与 3 カ月後に採取した血漿検体を用いて行った。1321.2 試験では，被験者 6 名に対して，イダルシズマブの初回投与 2 カ月後に再投与を行ったため，採血時点が追加された。

<u>抗イダルシズマブ抗体</u>

第 I 相 3 試験で産生頻度は異なるが，いずれの試験でも抗イダルシズマブ抗体の産生で同様の傾向が認められた。プラセボ又はイダルシズマブの投与を受けた被験者の 0～17.5%（全体で 33/283 名，11.7%）に治験薬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。検出された抗体は概して非特異的で低い抗体価を示し，イダルシズマブの C 末端に結合することが明らかになった。既存の抗イダルシズマブ抗体がイダルシズマブの PK 及び PD に明白な影響を及ぼすことはなかった。

一部の被験者では，治療により発現した抗イダルシズマブ抗体が一時的（1 回又は 2 回［1 名］の来院時のみ）に陽性を示した。検出された抗体の抗体価は低く，イダルシズマブの C 末端に結合することが明らかとなった。224 名中 10 名（4.5%）の被験者で，治療により発現した抗イダルシズマブ抗体が持続的と思われる頻度で検出された（1321.1 試験の被験者 118 名中 1 名，1321.2 試験の 46 名中 5 名及び 1321.5 試験の 60 名中 4 名）。

治療により発現した抗イダルシズマブ抗体の発現割合は低く，抗体価も低かったことから，イダルシズマブの免疫原性は低いと考えた。抗体価が低く，イダルシズマブの投与量 5 g が非常に高用量（最高血漿中濃度は約 20000 nmol/L に達する）であることを考慮すると，イダルシズマブの結合部位で抗イダルシズマブ抗体による干渉が生じたとしても，抗凝固作用の中和効果に対する影響はないと予想される。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1321.2 試験の被験者 6 名を対象に，イダルシズマブの初回投与 2 カ月後に 2 回目の投与が行われた。2 回目の投与前に 6 名から抗イダルシズマブ抗体は検出されなかった。2 回目の投与後に治療により発現した抗イダルシズマブ抗体が 1 名から検出された。

抗ダビガトラン抗体

抗ダビガトラン抗体の検査では，改良版トロンビン時間（mTT）を指標とした検査を行った。本検査では 5%の確率で偽陽性が発生することが予想された。各 3 試験で一部の被験者（141 名中 10 名，7.1%）で投与前来院時に pre-existing 抗体が検出され，これらの陽性反応は偽陽性であると考えられた。その理由として，偽陽性と判定された測定値には変動がみられ，測定値は全体的に mTT の閾値に近く，さらに偽陽性と判定された検査値のほとんどが mTT の閾値に近似していたことが挙げられる。さらに予測される偽陽性率と，認められた偽陽性の割合が近似していたこと，また多くの被験者がダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩投与前の時点又は 1 回の採血時点のみで陽性と判定されたことから，イダルシズマブに結合したダビガトランの免疫原性を示唆する明らかな要因は認められなかった。

5.2 患者での安全性

5.2.1 人口統計学的特性

1321.3 試験で安全性の解析対象となった患者は，イダルシズマブ 5 g を静脈内投与された 243 名であった。安全性の解析にあたり，治験薬投与期間をイダルシズマブの 1 回目の投与から最後の投与 1 日後まで，治験薬投与+投与後期間をイダルシズマブの 1 回目の投与から最後の投与 90 日後までと定義した。

1321.3 試験でイダルシズマブを投与した患者集団は高齢で（年齢の中央値：77.0 歳，年齢の範囲：47.0～96.0 歳），ほぼ半数がが男性で（52.7%），軽度以上の腎機能障害を有する患者が 243 名中 175 名認められた（CrCL の中央値：52.2 mL/min，CrCL の範囲：7.9～192.9 mL/min）。腎機能障害の指標である CrCL の中央値はグループ B と比較してグループ A で低かった（CrCL の中央値：56.0 mL/min［グループ B］，50.1 mL/min［グループ A］）。肝機能の指標であるビリルビン及びトランスアミナーゼの値はほとんどの患者で正常範囲内であったが，25～30%の患者のベースライン時に異常値がみられた。ベースライン時のビリルビン値が ULN の 3 倍超であった被験者は，グループ B の 106 名中 5 名（4.7%）にみられ，ベースライン時のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）値が ULN の 3 倍超であった被験者はグループ A の 137 名中 5 名（3.6%）及びグループ B の 10 名（9.4%）にみられた。

既往歴のうち全患者 233 名の 10%以上にみられた事象は，高血圧（79.0%），うっ血性心不全（36.2%），冠動脈疾患（34.6%），糖尿病（28.4%），脳卒中（22.6%）及び一過性脳虚血発作（11.5%）であり，脳卒中の発現割合はグループ B（14.2%）よりもグループ A（29.2%）で高かった。ベースライン時に全患者の 10%以上にみられた合併症は，心房細動（40.3%），脂質異常症（13.6%）慢性閉塞性肺疾患（14.8%）及び変形性関節症（14.0%）であった。

ダビガトランエテキシラートによる治療では，243 名中 151 名（62.1%）がダビガトランエテキシラートとして 110 mg 1 日 2 回投与を受け，70 名（28.8%）がダビガトランエテキシラートとし

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

て 150 mg 1 日 2 回投与を受けていた，残りの 21 名はダビガトランエテキシラートとして 75 mg 1 日 2 回投与又はその他の用量の投与を受けていた。ダビガトランエテキシラートの主な適応症は，心房細動患者での脳卒中の予防であった。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イダルシズマブの初回投与までの期間の平均値は 21 時間（範囲 1～106 時間）であり，グループ A（平均値：17 時間）と比較してグループ B（25 時間）で長かった［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.1.3: 2，Table 15.1.3: 5］。

なお，心房細動患者を対象とした RE-LY 試験の人口統計学的特性と比較して，1321.3 試験の患者は高齢で，女性の割合が高く，患者はより高度の腎機能障害を有しており，低体重であった。合併症の割合はほぼ同程度であった［CTD 5.4-23_P09-11669］。

5.2.2 死亡

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点のデータでは，患者 243 名中 56 名（グループ A：137 名中 29 名［21.2%］，グループ B：106 名中 27 名［25.5%］）が治験薬投与+投与後期間中（1 回目の治験薬投与から治験薬投与 90 日後まで）に死亡した（表 5.2.2: 1）。このうち死亡に至った有害事象で 2 名以上の患者にみられた事象は，敗血症性ショック（7 名），肺炎（5 名），心停止（4 名），頭蓋内出血（3 名），うっ血性心不全（3 名），心原性ショック（2 名）及びショック（2 名）であった。治験薬投与+投与後期間に発現した有害事象で死亡した患者一覧は［CTD 2.7.4_表 2.1.2.6: 1］を参照のこと。

グループ A の死亡例 29 名のうち 7 名が出血による死亡例であった。7 名のうち 5 名が出血性脳卒中による死亡例であり，5 名のうち 4 名の原疾患は頭蓋内出血であった。残りの 1 名（患者 ID 6400207）の原疾患は心嚢出血であった。出血による死亡例の残りの 2 名中 1 名（患者 ID 6400220：78 歳の女性患者）は治験薬投与 1 日後にみられた肺出血（原疾患）の悪化による死亡であり，他の 1 名（患者 ID 3400501：77 歳の女性患者）は治験薬投与 56 日後にみられた消化管出血による死亡であった。なお，同患者の原疾患は不明であったが，消化管出血を発現する約 2 カ月前から抗凝固剤による治療を再開していた。グループ A の頭蓋内出血の患者の死亡する可能性は比較的高いことが予測されており［CTD 5.4-05_P12-04462］，本試験に参加した頭蓋内出血の患者 43 名のうち死亡した患者は 12 名（27.9%）であった。一方で胃腸出血の患者 62 名のうち死亡した患者は 10 名（16.1%）であった。

グループ B の死亡例 27 名（25.5%）のうち出血イベントによる死亡は 2 名であり，以下の事象がそれぞれ報告された：腹膜炎並びに出血性貧血（患者 ID 1006901）及び甲状腺出血，腸出血並びに腎出血（患者 ID 4401101）。いずれの事象も原疾患に関連しており，治験責任医師によりイダルシズマブとの因果関係はないと判定された。

死亡に至った血栓性イベントは 2 名であり，その内訳はグループ A では心筋梗塞が 1 名，グループ B では脳梗塞が 1 名であった。グループ A の 1 名（患者 ID 6400516，83 歳男性）は，イダルシズマブ投与 6 日目に心筋梗塞を発現し，同日死亡した。グループ B の 1 名（患者 ID 6400104，72 歳女性）は，イダルシズマブ投与 24 日目に脳梗塞を発現し，イダルシズマブ投与 26 日目に死亡した。投与されたイダルシズマブは投与 24 時間後までにほとんどが体外に排泄されるため，虚

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

血性脳卒中の発現にイダルシズマブが影響した可能性は極めて小さいと考える。血栓性イベントの死亡例 2 名の概要は［CTD 2.7.4_2.1.2.9 項］を参照のこと。

死亡例 56 名のうち，死因である有害事象とイダルシズマブに因果関係があると治験責任医師が判断した事象は，1 名に報告された心停止のみであった。報告された心停止の叙述を以下に概説する。

- 患者 ID 6100401（グループ B）に報告された心停止

82 歳の女性患者は悪性の心タンポナーデの治療に心膜穿刺術を実施することになり 2014 年 12 月 18 日に治験に登録された。登録時にみられた主な合併症は，腎不全，肺カルチノイド腫瘍，胸水，慢性閉塞性肺疾患，三尖弁逆流及び癌であった。同患者は心房細動を発現していたためダビガトランエテキシラート 110 mg の 1 日 2 回投与を受けていた。同日の午前 3 時，心膜穿刺術が施行され，イダルシズマブが投与された。患者には血圧低下の継続及び意識消失が認められ，同日の夕方に死亡した。治験責任医師は，患者の死因は明確でないことから，治験薬と心停止の因果関係を否定することはできないと判断した［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Section 15.4.3］。ベーリンガーインゲルハイム社は，当局報告の企業判断としては患者の心停止と治験薬（ダビガトランエテキシラート及びイダルシズマブ）の因果関係の可能性があると判断した。一方で，複数の合併症を有し悪性の心タンポナーデに罹患した 82 歳の女性患者に心膜穿刺術が実施されたことを考慮すると，患者が 24 時間以内に死亡したことは，想定される範囲内であった。

他の死亡例 55 名の死因である有害事象と治験薬の因果関係はいずれも治験責任医師により否定された。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 5.2.2: 1　1321.3 試験で治験薬投与+投与後期間に死亡に至った重篤な有害事象を発現した患者割合（治験薬投与集団）

	Group A		Group B		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of subjects	137	(100.0)	106	(100.0)	243	(100.0)
Total with adverse events leading to death	29	(21.2)	27	(25.5)	56	(23.0)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	6	(4.4)	9	(8.5)	15	(6.2)
Septic shock (敗血症性ショック)	2	(1.5)	5	(4.7)	7	(2.9)
Pneumonia（肺炎）	3	(2.2)	2	(1.9)	5	(2.1)
Peritonitis（腹膜炎）	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
Sepsis（敗血症）	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
Urosepsis（尿路性敗血症）	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
Respiratory tract infection（気道感染）	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) （良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む)）	0	(0.0)	2	(1.9)	2	(0.8)
Malignant neoplasm progression（悪性新生物進行）	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
Pancreatic carcinoma（膵癌）	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
Blood and lymphatic system disorders（血液およびリンパ系障害）	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
Haemorrhagic anaemia（出血性貧血）	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
Endocrine disorders（内分泌障害）	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
Thyroid haemorrhage（甲状腺出血）	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
Nervous system disorders（神経系障害）	8	(5.8)	1	(0.9)	9	(3.7)
Haemorrhage intracranial（頭蓋内出血）	3	(2.2)	0	(0.0)	3	(1.2)
Cerebral infarction（脳梗塞）	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
Brain injury（脳損傷）	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Brain mass（脳腫瘤）	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Brain oedema（脳浮腫）	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Cerebral haemorrhage（脳出血）	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Depressed level of consciousness（意識レベルの低下）	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Parkinson's disease（パーキンソン病）	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Cardiac disorders（心臓障害）	7	(5.1)	7	(6.6)	14	(5.8)
Cardiac arrest（心停止）	1	(0.7)	3	(2.8)	4	(1.6)
Cardiac failure congestive（うっ血性心不全）	2	(1.5)	1	(0.9)	3	(1.2)
Cardiac failure acute（急性心不全）	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
Cardiogenic shock（心原性ショック）	1	(0.7)	1	(0.9)	2	(0.8)
Pericardial effusion（心嚢液貯留）	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
Cardiac failure（心不全）	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Cardio-respiratory arrest（心肺停止）	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Myocardial infarction（心筋梗塞）	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Vascular disorders（血管障害）	1	(0.7)	3	(2.8)	4	(1.6)
Shock (ショック)	0	(0.0)	2	(1.9)	2	(0.8)

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 5.2.2: 1　1321.3 試験で治験薬投与+投与後期間に死亡に至った重篤な有害事象を発現した患者割合（治験薬投与集団）（続き）

	Group A		Group B		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Circulatory collapse (循環虚脱)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
Aortic aneurysm rupture（大動脈瘤破裂）	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	4	(2.9)	0	(0.0)	4	(1.6)
Pneumonitis (肺臓炎)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Pulmonary haemorrhage（肺出血）	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Pulmonary oedema （肺水腫）	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Respiratory failure (呼吸不全)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	1	(0.7)	4	(3.8)	5	(2.1)
Gastrointestinal necrosis（消化管壊死）	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
Intestinal haemorrhage（腸出血）	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
Intestinal ischaemia（腸管虚血）	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
Intestinal perforation（腸管穿孔）	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
Gastrointestinal haemorrhage（胃腸出血）	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Renal and urinary disorders（腎および尿路障害）	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
Renal haemorrhage（腎出血）	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	3	(2.2)	4	(3.8)	7	(2.9)
General physical health deterioration（全身健康状態低下）	2	(1.5)	2	(1.9)	4	(1.6)
Multi-organ failure（多臓器不全）	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
Surgical failure（外科手術不成功）	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
Sudden death（突然死）	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Injury, poisoning and procedural complications（傷害、中毒および処置合併症）	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Subdural haematoma（硬膜下血腫）	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)

Group A：出血患者，Group B：手術患者
引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.3.1.2: 7

5.2.3　出血イベント

出血イベントは, 部位にかかわらず治験薬投与+投与後期間中にグループ A の 137 名中 46（33.6%）に，グループ B の 106 名中 20 名（18.9%）に発現した。報告されたすべての出血イベントは治験薬と因果関係はないと治験責任医師により判断された。出血イベントのほとんどが患者の原疾患・原疾患の悪化，又は抗凝固療法を再開後に発現した事象であった。出血イベントの約半数が軽度であった。出血性卒中はグループ A の 11 名（8%）に発現し（グループ B では出血性卒中の発現はみられなかった），このうち 10 名に発現した出血性卒中は原疾患である頭蓋内出血の悪化によるものであった。残りの 1 名に報告された出血イベントはイダルシズマブ投与 1 日後に新たに発現した頭蓋内出血であった。この患者（患者 ID 6400207）は 77 歳の男性患者で，合併症とし

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

て高血圧及び心嚢内出血を有し，頭蓋内出血が発現する 1 日前に抗凝固療法としてヘパリンを開始した。

5.2.4 血栓性イベント

血栓性イベントは，MedDRA 標準検索式などで虚血性脳卒中，心筋梗塞，肺塞栓症，深部静脈血栓症，全身性塞栓症のいずれかに分類される有害事象とあらかじめ定義した。このうち全身性塞栓症の発現はみられなかった。治験薬投与+投与後期間に血栓性イベントは 13 名（グループ A で 8 名，グループ B で 5 名）にみられた。血栓性イベントを発現した患者 ID の一覧を表 5.2.4: 1 に，各患者の叙述の概要を［CTD 2.7.4_2.1.2.9 項］に示す。

報告されたすべての血栓性イベントは重篤な有害事象であった。13 名中 1 名（患者 ID 4300401）に報告された血栓性イベントは抗凝固療法の実施中に発現した事象であったが，他の 12 名では血栓性イベント発現時に抗凝固療法は行われていなかった。13 名中 11 名に報告された血栓性イベントとイダルシズマブの因果関係は治験責任医師により否定され，残りの 2 名（患者 ID 4900501 及び 8520201）に報告された血栓性イベント（イダルシズマブ投与 1 日後に発現した虚血性脳卒中［ID 4900501］，並びにイダルシズマブ投与後約 10 日後に発現した心房血栓症，肺塞栓症及び深部静脈血栓症［ID8520201］）はイダルシズマブとの因果関係があると判断された。

本試験で報告された血栓性イベントはイダルシズマブの血栓形成促進作用に起因している可能性は低いと考える。その理由として，ほとんどの血栓性イベントはイダルシズマブ投与から長期間（13 名のうち 9 名の血栓性イベントはイダルシズマブ投与 1 週間～86 日後）が経過した後に発現していること，血栓性イベントを発現した患者 1 名（患者 ID 4300401）を除き，いずれも抗血栓療法を受けていないこと（表 5.2.4: 1），患者には心房細動患者の脳卒中リスクである心不全，高血圧，糖尿病及び脳梗塞又は一過性脳虚血発作の既往［CTD 5.4-20_R15-5604］などの複数の合併症が認められたこと，並びに第 I 相試験の健康被験者ではイダルシズマブには凝固促進作用はないことが示されていることが挙げられる。

イダルシズマブと因果関係があると治験責任医師により判断された 2 名の血栓性イベントを以下に概説する。なお，いずれの患者でも血栓性イベントは抗凝固療法の再開前に発現した。

<u>イダルシズマブと因果関係があると判断された血栓性イベント</u>

- 患者 ID 4900501（グループ B）

54 歳の白人男性患者は，イダルシズマブ投与中に重篤な有害事象である脳血管発作を発現した。ベースライン時にみられた合併症には高血圧及び糖尿病が含まれており，脳卒中の既往があった。2015 年 4 月 1 日に虚血性脳卒中（原疾患）を発現し，緊急の血栓除去術を目的として実施医療機関に入院した。ベースライン時の測定値は以下であった：血圧 154/100 mmHg，脈拍数 73 bpm，aPTT 値 37 秒（基準範囲：25～33 秒），及び非結合型総ダビガトラン濃度 89.9 ng/mL。同日に組換え型組織プラスミノーゲン活性化因子 35 mg が投与されたが，患者が心房細動を既往しておりダビガトランエテキシラート 150 mg の 1 日 2 回投与を受けていたことが明らかになった時点で，組換え型組織プラスミノーゲン活性化因子の投与は中断された。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 5 時間後にイダルシズマブの 1 回目投与（11:42AM～11:50AM）

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

が行われ，その後 2 回目投与（11:56AM～12:00PM）が行われた。イダルシズマブの 2 回目投与が行われた約 30 分～40 分後に神経学的症状が著しく悪化し，原疾患である脳卒中が再発した。イダルシズマブの 1 回目投与後の aPTT 値は 25 秒であり，2 回目投与 10～30 分後の aPTT 値は 24 秒であった。非結合型総ダビガトラン濃度は 24 時間を通して LLQQ 付近に維持された。脳卒中の再発により左片麻痺及び失語症が認められた。同日，ヘパリンによる抗凝固療法を再開した。翌日（2015 年 4 月 2 日）に患者は回復し，2015 年 4 月 5 日に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抗凝固療法を再開した。

- 患者 ID 8520201（グループ A）

85 歳のアジア人男性患者は，イダルシズマブ投与約 10 日後に心房内血栓，肺塞栓症及び深部静脈血栓症を発現した。2014 年 7 月 21 日，患者は自宅で滑って転倒後，重篤な有害事象であるくも膜下・頭蓋内出血（原疾患）を発現し入院した。ベースライン時のバイタルサイン，ヘモグロビン及びヘマトクリット値は正常範囲内であったが，aPTT 値は 46 秒（基準範囲：28.8～39.5 秒）であった。ベースライン時の非結合型総ダビガトラン濃度は 12.5 ng/mL であった。患者の合併症として心房細動，胃腸出血，高脂血症，高血圧，神経学的障害及び 2 型糖尿病が確認された。入院時に行った臨床検査からサルモネラ（C 群）の増殖が確認され，抗生物質が投与された。同日，イダルシズマブが投与され aPTT 値は 39.7 秒に減少し，その後 12 時間を通して維持された。非結合型総ダビガトラン濃度は 24 時間を通して LLQQ 付近に維持された。2014 年 7 月 30 日（イダルシズマブ投与 9 日後），サルモネラ性菌血症の精査のため，骨盤部及び腹部血管造影 CT 検査，並びに大動脈造影 CT 検査が実施され，肺塞栓症を伴う右心房での血栓形成が疑われた。2014 年 7 月 31 日，両下肢のドップラー超音波検査の結果，両側膝下深部静脈血栓症の所見が認められた。抗凝固療法は，いずれの事象発現時でも再開されておらず，2014 年 8 月 9 日にエノキサパリンナトリウムが開始され，2014 年 8 月 11 日にダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩が再開された。 2014 年 9 月 6 日，患者は肺塞栓症，深部静脈血栓症，右心房内血栓から回復し，同日退院した。

治験実施計画書では，適切な止血が行われた後，臨床医が必要と判断した場合は速やかに抗血栓療法（ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩，低分子量ヘパリン，ワルファリン又はその他の抗血栓薬）を再開するよう指示していたが，上記の患者では再出血の懸念を考慮して，抗血栓療法を行うことなく長時間が経過していたと推定される。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 5.2.4: 1 1321.3 試験で治験薬投与+投与後期間に血栓性イベントを発現した患者一覧（治験薬投与集団）

患者 ID	グループ	血栓性イベント	発現日 [a]	抗凝固療法の有無
1009901	A	深部静脈血栓症	3	無
8520202	B	深部静脈血栓症	8	無
2700101	B	深部静脈血栓症	86	無
6400302	A	深部静脈血栓症+肺塞栓症	3	無 [b]
1003501	A	深部静脈血栓症+肺塞栓症	32	無
8520201	A	深部静脈血栓症+肺塞栓症+心房内血栓	11，10	無
8520302	A	肺塞栓症	20	無
6400405	A	虚血性脳卒中	75	無
4900501	B	虚血性脳卒中	1	無
4300401	B	虚血性脳卒中	4	有
6400104	B	虚血性脳卒中	25	有 [c]
6400516	A	心筋梗塞	7	無
8520301	A	心筋梗塞	14	無

a イダルシズマブ投与日を起点日「1」とした場合の血栓性イベントの発現日
b 血栓性イベントの発現日と抗凝固療法の再開日が同日のケース
c CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 12.2.1.2.2: 1 では抗凝固療法「有」と記載されているが, CTD 2.7.6_付録 1.1.7 の記述のとおり「無」であることを確認した。
引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Appendix 16.2.7，Listing 1.2，Section 15.4.3

5.2.5 その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は，イダルシズマブ投与 90 日後までに 243 名中 115 名（47.3%，グループ A：48.2%，グループ B：46.2%）で報告された［CTD 2.7.4_2.1.2.7 項］。このうち，いずれかのグループで発現割合が 5%以上の重篤な有害事象は，肺炎（グループ A：5.8%，グループ B：3.8%），敗血症ショック（グループ A：1.5%，グループ B：5.7%）及び心停止（グループ A：0.7%，グループ B：5.7%）であった。イダルシズマブとの因果関係があると判断された重篤な有害事象は 3 名に報告され，その内訳は心停止を発現した患者 1 名（5.2.2 項，患者 ID 6100401）及び血栓性イベントを発現した 2 名（5.2.3 項，患者 ID 4900501 及び 8520201）であった（表 5.2.5: 1）。他の重篤な有害事象はイダルシズマブによる治療の対象となった原疾患及び患者の合併症に起因すると考えた。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 5.2.5: 1 1321.3 試験で治験薬投与+投与後期間に治験薬と因果関係があると判断された重篤な有害事象を発現した患者割合（治験薬投与集団）

System organ class/ Preferred term	Group A N	Group A (%)	Group B N	Group B (%)	Total N	Total (%)
Number of subjects	137	(100.0)	106	(100.0)	243	(100.0)
Total with related serious adverse events	1	(0.7)	2	(1.9)	3	(1.2)
Nervous system disorders（神経系障害）	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
Cerebrovascular accident（脳血管発作）	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
Cardiac disorders（心臓障害）	1	(0.7)	1	(0.9)	2	(0.8)
Cardiac arrest（心停止）	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
Atrial thrombosis（心房血栓症）	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Vascular disorders（血管障害）	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Deep vein thrombosis（深部静脈血栓症）	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器，胸郭および縦隔障害）	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Pulmonary embolism（肺塞栓症）	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)

引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.3.1.2: 5

5.2.6 その他の有害事象

治験薬投与+投与後期間に解析対象患者 243 名中 212 名（87.2%）に少なくとも 1 件以上有害事象が報告された。その内訳はグループ A の 137 名中 125 名（91.2%），グループ B の 106 名中 87 名（82.1%）であった。報告された有害事象のうち，発現割合が 5%以上の事象はグループ A の発熱（10.2%），末梢性浮腫（8.0%），血尿（5.8%），便秘（11.7%），悪心（5.8%），頭痛（10.2%），せん妄（7.3%），低カリウム血症（9.5%），貧血（5.8%），尿路感染（14.6%），肺炎（10.2%）であり，グループ B ではヘモグロビン減少（5.7%），便秘（10.4%），悪心（10.4%），下痢（8.5%），低血圧（9.4%），心停止（5.7%），貧血（5.7%），尿路感染（8.5%），肺炎（8.5%）及び敗血症性ショック（5.7%）であった。治験薬との因果関係があると判定された有害事象は 243 名中 13 名（5.3%，グループ A：6.6%，グループ B：3.8%）に報告され，基本語レベルの事象ではそれぞれ患者 1 名からの報告であり，治験薬と因果関係があるとされた有害事象の発現に一定の傾向はみられなかった。

腎及び尿路障害の有害事象は患者 243 名中 33 名（13.6%）で報告された。このうちいずれかのグループで発現割合が 2%以上の事象は，血尿（グループ A：5.8%，グループ B：2.8%）,腎不全（グループ A：0.7%，グループ B：3.8%）及び尿閉（グループ A：2.2%，グループ B：0.9%）だった。尿閉は全体で 4 名に報告されており，このうち治験薬投与 1 日後まで発現した尿閉は患者 1 名にみられた。同患者は尿閉に加え貧血も併発しており，クレアチニン濃度を上昇させかつ腎不全を誘発する可能性のあるセファゾリンが投与されていたことから，尿閉の発現は貧血とセフ

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ァゾリンの投与に起因する可能性がある。33 名に報告されたいずれの事象も治験薬との因果関係は治験責任医師によって否定された。

患者を対象とした本試験で得られた腎及び尿路障害の有害事象プロファイルは，健康被験者及び腎機能障害を有する被験者を対象とした第 I 相試験 3 試験の結果を裏付ける内容であり，腎機能の悪化を示唆する要因は認められなかった。

5.2.7 免疫原性

イダルシズマブは低分子タンパク質であるため，理論的には過敏性反応が発現する可能性があり，特にイダルシズマブを反復投与した場合にはその可能性が高くなることが考えられる。

1321.3 試験ではイダルシズマブに対する抗薬物抗体の測定は，ベースライン時，イダルシズマブ投与 4 週間後及び投与 3 カ月後に採取した血漿検体を用いて行った。抗イダルシズマブ抗体に陽性反応を示した患者一覧を表 5.2.7: 1 に示す。抗イダルシズマブ抗体は解析対象となった 242 名中 8 名にベースライン時を含むいずれかの時点で抗イダルシズマブ抗体が検出された。イダルシズマブ投与前のベースライン時では 5 名に pre-existing 抗体が検出され，イダルシズマブとの交差反応がみられた。このうち 3 名ではベースライン時を含むすべての測定ポイントで抗体が検出されたことから，これらは持続的な抗体反応である可能性があると考えた。（ただし，3 名中 2 名に投与 4 週間後又は／及び 3 カ月後に欠損値あり）。交差反応がみられた残りの 2 名中 1 名（患者 ID 6400507）はベースライン時のみ抗体が検出され，もう 1 名（患者 ID 1100301）はベースライン時及び投与 4 週間後に検出されたが 2 名共に 3 カ月後には検出されなかったことから，抗体反応は一過性であると考えた。治験薬投与後に発現した抗イダルシズマブ抗体は 3 名（患者 ID 3580501，1100302 及び 6400112）に認められ，このうち 1 名（（患者 ID 1100302）は投与 4 週間後の測定ポイントのみに抗体が検出された一過性の反応であった。残りの 2 名では抗イダルシズマブ抗体は測定された最終ポイント（患者 ID 6400112：投与 4 週間後［投与 3 カ月後は検体未採取］，患者 ID 3580501：投与 3 カ月後）にのみ検出された（持続的である可能性がある抗体反応）。イダルシズマブに対して抗体陽性反応を示した検体の力価はいずれも低かった。またイダルシズマブ抗体が検出された 8 名のうち 1 名に過敏症との関連が示唆される有害事象である軽度の紅斑性皮疹がみられたが，治験責任医師によりイダルシズマブとの因果関係は否定された。他の 7 名にはイダルシズマブに対する過敏症との関連が示唆される有害事象はみられなかった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 5.2.7: 1　1321.3 試験で抗イダルシズマブ抗体に陽性反応を示した患者一覧（治験薬投与集団）

Patient #	Assay	Assay response Baseline	30 day	90 day	Comments
Group A					
3200114	ADA titer	8	1	1	Pre-existing, possibly persistent response
	BI 655080	-13.8	-22.9	-31.6	Anti-C-terminus
	BI 655093	93.7	90.5	90.6	
3580501	ADA	0	0	4	Treatment emergent, possibly persistent
	BI 655080			-0.7	Anti-C-terminus
	BI 655093			84.1	
6400507	ADA titer	8	0	0	Pre-existing, transient response
	BI 655080	-29.4			Anti-C-terminus
	BI 655093	93.3			
Group B					
1100301	ADA titer	2	1	0	Pre-existing, transient response
	BI 655080	1.5	-14.9		Anti-C-terminus
	BI 655093	83.9	67.3		
1100302	ADA titer	0	8	0	Treatment emergent, transient response
	BI 655080		50.2		Mixed specificity
	BI 655093		88.8		
3580303	ADA titer	4	4	missing	Pre-existing, possibly persistent response
	BI 655080	-7.8	-11.9		Anti-C-terminus
	BI 655093	88.5	88		
6400112	ADA	0	8	missing	Treatment emergent, possibly persistent response
	BI 655080		3.9		Mixed specificity
	BI 655093		87.6		
6400223	ADA titer	16	missing	missing	Pre-existing, possibly persistent response
	BI 655080	-10.4			Anti-C-terminus
	BI 655093	98.7			

ADA：基本的な抗薬物抗体分析（抗体価を表示），BI 655080：2 つのイダルシズマブ Fab フラグメントを含む全長 IgG 抗体を用いるエピトープ特異性分析（結果はシグナル阻害率［%］として表示）
BI 655093：イダルシズマブと全く同じ定常領域を持つが，可変領域が異なる Fab を用いるエピトープ特異性分析（結果はシグナル阻害率［%］として表示）
引用元：CTD 5.3.5.2-04_Table 15.8.1: 3

本試験で報告された有害事象のうち，イダルシズマブに対する過敏症との関連が示唆される事象を表 5.2.7: 2 に示す。治験薬を投与した患者 30 名（12.3%）に過敏症との関連が示唆される有害事象がみられ，このうち 6 名（2.5%）にみられた過敏症との関連が示唆される事象は治験薬投与期間中（治験薬投与 1 日後まで）に発現した［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.3.1.1: 9］。治験薬投与+投与後期間にみられた過敏症との関連が示唆される有害事象のうち，1%超の患者に報告された事象は，そう痒症，発疹，呼吸窮迫及び呼吸不全であった。1%超の患者に報告された過敏症との関連が示唆される有害事象のうちイダルシズマブとの因果関係があると治験責任医師が判断した事象はグループ A の 1 名（患者 ID 4500302）にみられた発疹のみであった。同事象は治験薬投与 3 日後に 48 歳の患者に発現した軽度の発疹でありその後回復した。患者 30 名に報告されたすべての過敏症との関連が示唆される有害事象のうち，重篤な有害事象は以下の 6 件であった：循環虚脱，ショック（2 名に発現），肺臓炎及び呼吸不全（2 名に発現）。6 件の重篤な事象

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

はいずれも患者の原疾患に起因するものであり，治験薬との因果関係は治験責任医師により否定された［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Appendix 16.2.7_Listing 1.2］。

表 5.2.7: 2　1321.3 試験で治験薬投与+投与後期間に過敏症との関連が示唆される有害事象を発現した患者割合（治験薬投与集団）

	Group A		Group B		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	137	(100.0)	106	(100.0)	243	(100.0)
Total with adverse events	125	(91.2)	87	(82.1)	212	(87.2)
Hypersensitivity（過敏症）	16	(11.7)	14	(13.2)	30	(12.3)
Blister（水疱）	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
Bronchospasm（気管支痙攣）	2	(1.5)	0	(0.0)	2	(0.8)
Circulatory collapse（循環虚脱）	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
Erythema（紅斑）	1	(0.7)	1	(0.9)	2	(0.8)
Generalised oedema（全身性浮腫）	1	(0.7)	1	(0.9)	2	(0.8)
Genital swelling（性器腫脹）	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
Localised oedema（限局性浮腫）	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
Mouth ulceration（口腔内潰瘍形成）	1	(0.7)	1	(0.9)	2	(0.8)
Pneumonitis（肺臓炎）	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Pruritus（そう痒症）	4	(2.9)	0	(0.0)	4	(1.6)
Rash（発疹）	1	(0.7)	2	(1.9)	3	(1.2)
Rash erythematous（紅斑性皮疹）	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
Rash pustular（膿疱性皮疹）	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
Respiratory arrest（呼吸停止）	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Respiratory distress（呼吸窮迫）	2	(1.5)	1	(0.9)	3	(1.2)
Respiratory failure（呼吸不全）	3	(2.2)	0	(0.0)	3	(1.2)
Scrotal oedema（陰嚢浮腫）	1	(0.7)	1	(0.9)	2	(0.8)
Shock（ショック）	0	(0.0)	2	(1.9)	2	(0.8)
Tracheostomy（気管切開）	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
Urticaria（蕁麻疹）	1	(0.7)	1	(0.9)	2	(0.8)

引用：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.3.1.2: 14

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点のデータベースでは，アナフィラキシー様反応は 243 名の患者のいずれにもみられなかった。その後，同日の中間集計以降に治験責任医師よりアナフィラキシーショックの疑いのある有害事象が患者 1 名に報告されたため，同事象の経過を以下に概説する。なお，

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

この患者は[redacted]年[redacted]月[redacted]日以降に本試験に参加し治験薬を投与されたため，中間集計の対象患者には含まれていない。

アナフィラキシーショックの疑いのある有害事象を発現した患者（ID:8200601）

韓国人の 77 歳の女性患者は，突然の頭痛，構音障害，及び左腕脱力の症状を伴い集中治療室を訪れた。頭部 CT によりダビガトランが原因の頭頂側頭部の脳内出血が確認された。心房細動のためダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩使用歴があり本治験の対象として適格と判断し，患者の家族に治験参加の同意を得た（年月日不明）。[redacted]年[redacted]月[redacted]日，21 時 30 分まで患者は有害事象を発現することなく新鮮凍結血漿の投与を受けた。[redacted]翌日*，0 時 7 分から 11 分にかけて治験薬が投与された。同日 0 時 10 分，治験薬の 1 回目のバイアルが投与された直後に患者は嘔吐し意識は軽度な嗜眠状態から昏睡に低下した。同日 0 時 17 分，血圧は 69/44 mmHg に低下し，その後測定不能となった。同事象は，直ちに生命を脅かすような状態であることから重篤と判断された。心電図の監視により，遅い心室応答及び非常に弱まった大腿脈拍を伴う心房細動と両まぶたの発疹が明らかになった。治験責任医師はこれらの有害事象をアナフィラキシーショックとして報告した。エピネフリン 1 mg の静脈内投与及び晶質液である生理食塩液の急速ボーラス静脈内投与が直ちに実施された。数分後，重篤な後遺症なしに血圧値は正常に回復し，患者は意識を回復して治験薬注入前と同様の軽度な嗜眠状態に戻った。同日 16 時 54 分，完全非経口栄養法（TPN）が開始され，19 時 26 分に中止された。同日 18 時 00 分，発疹，そう痒及び蕁麻疹様皮疹を伴う低血圧を発現した。治験責任医師は，これらの事象をアナフィラキシーショックの再発と判断した。そう痒及び発疹は，TPN の中止及び抗ヒスタミン薬の投与により改善した。TPN の再開後，患者は発疹及び蕁麻疹を再発したため，TPN を再度中止した。

[redacted]2日後*の追跡調査では，正常な血圧（平均動脈圧 65 mmHg 超）を保つために静脈内ノルエピネフリンが連続注入されたのち漸減されその後投与は中止された。[redacted]3日後*，患者は蕁麻疹，アナフィラキシーショック，発疹及びそう痒から回復した。治験責任医師は，アナフィラキシーショック，蕁麻疹，発疹及びそう痒と治験薬の因果関係があると判断した［治験薬 副作用 症例票，識別番号：K-15040763］。

5.2.8 臨床検査値

1321.3 試験の臨床検査値の評価では，ベースライン時からイダルシズマブ投与中及び投与終了後での臨床検査値の変動，個々の患者での変化及び個々の臨床的に問題となる異常について行った。臨床検査値の変動で最も頻繁にみられた傾向は，グループ B のヘモグロビン及びヘマトクリットの低下，血小板の変動（グループ A では減少，グループ B では上昇）及び一部の血液凝固パラメータ値の減少（PRT%，aPTT，プロトロンビン時間［PT］，国際標準化プロトロンビン比［PT-INR］）であった。本治験に登録された患者は高齢でかつ複数の合併症を有しており，またイダルシズマブ及び特定の血液製剤（グループ A の患者では，グループ B の患者と比較して約 2 倍の濃厚赤血球がイダルシズマブの投与後に投与された）が使用されていることを考慮すると，本試験で観察された臨床検査値変動は予測される範囲内であった。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

本試験でみられた臨床的に重要な臨床検査値変動の多くは血液学的検査値の減少であり，またグループ A で発現割合が高かったことから血液学的検査値の減少は主に出血に起因するものと考える。さらに，認められた臨床的に重要な臨床検査値変動のほとんどは患者の原疾患及び合併症に起因するものであった。10 名以上の患者でみられた臨床的に重要な臨床検査値変動は，低赤血球数（35 名），低ヘモグロビン値（38 名），低ヘマトクリット値（36 名），低アルブミン値（19 名），血清グルコース濃度増加（17 名），クレアチンキナーゼ増加（16 名），総蛋白低値（13 名），血小板低値（12 名）及びビリルビン増加（10 名）であった。

肝機能への影響は，報告された臨床検査値も含めて検討した。

Potential cases of Hy’s law の基準に該当する肝機能検査値上昇は 3 名（患者 ID 3200105，3400201 及び 6400219）にみられたが，これらの患者でみられた肝機能検査値の高値は，合併症に関連したものであった。治験実施計画書で定義した重要な有害事象（肝機能パラメータの変動によって定義された肝障害）は 2 名（患者 ID 3301601 及び 6400216）にみられた。これら 2 名にみられたアラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中ビリルビン増加を含む肝機能検査値上昇はすべて患者の合併症に起因する可能性が高いと考えた。

5.2.9 バイタルサイン

1321.3 試験で測定したバイタルサイン（拡張期血圧，収縮期血圧及び脈拍数）において，患者集団の不安定な容体と一貫して，試験期間中に変動がみられたものの，イダルシズマブ投与後の測定値に注目すべき傾向はみられなかった。

5.2.10 日本人患者での安全性

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに 1321.3 試験に参加した日本人患者 4 名の安全性を評価した。

人口統計学的特性

日本人の人口統計学的特性は 4.3.4 項及び［CTD 2.7.3_表 4.4.1.1: 1］を参照のこと。

死亡

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で日本人患者 4 名で死亡例は報告されていない。

血栓性イベント

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点のデータに含まれる日本人患者 4 名で治験薬投与+投与後期間（1 回目の治験薬投与から治験薬投与 90 日後まで）に血栓性イベント（虚血性脳卒中，心筋梗塞，肺塞栓症，深部静脈血栓症又は全身性塞栓症）の発現は報告されていない。

その他の有害事象

治験薬投与+投与後期間に日本人患者 4 名全員で少なくとも 1 件以上の有害事象が報告された。高度及び重篤な有害事象並びに治験薬と因果関係があると判定された有害事象はみられなかった。日本人患者 4 名にみられた有害事象は以下の計 10 件であった。譫妄，失神（患者 ID 8100601），尿路感染，低カリウム血症，咳痰増加，多尿，血圧低下，ヘモグロビン減少（患者 ID 8101001），腹痛（患者 ID 8101301）及び腸出血（患者 ID 8102701）。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

免疫原性

[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点のデータには，日本人患者 4 名すべてのイダルシズマブ投与前，30 日間追跡調査時の抗イダルシズマブ抗体データ及び 1 名（患者 ID 8101001：検体未採取）を除く 3 名の 90 日間追跡調査時の抗イダルシズマブ抗体データが利用可能であった。日本人患者 4 名はいずれもイダルシズマブ投与前及び投与後のすべての測定時で抗体陰性であった。［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.8.1: 1］。また免疫反応に基づく有害事象はいずれの日本人患者にもみられなかった。

日本人患者 4 名と全患者 243 名での安全性の比較

1321.3 試験では，[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点では，治験薬投与+投与後期間に有害事象は 243 名中 212 名で報告され，そのうちイダルシズマブと因果関係があると判定された有害事象は 13 名で報告された。日本人患者に報告された有害事象 10 件であり，いずれもイダルシズマブとの因果関係は否定された。死亡例については 1321.3 試験では 243 名中 56 名で報告されたが，日本人患者 4 名に死亡例は報告されなかった。血栓性イベントは 1321.3 試験では 243 名中 13 名に発現したが，日本人患者 4 名では発現しなかった。免疫反応に基づく有害事象でイダルシズマブに対する過敏症との関連が示唆される有害事象は 1321.3 試験では 243 名中 30 名に発現したが，日本人患者 4 名ではなかった。これらのことから日本人症例は 4 名と少数であるものの，全患者 243 名と比較し，臨床的に問題となる安全性の知見は認められなかった。

5.2.11 1321.3 試験の[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点のカットオフデータに関する概要

本剤の承認申請にあたっては 1321.3 試験の治験総括報告書（中間報告）を主たる臨床試験成績の資料としている。本治験総括報告書は，4 例目の日本人患者（[redacted]年[redacted]月[redacted]日登録及び治験薬投与開始）と同日までに治験薬を投与した 243 名の患者を対象集団とし，すべての日本人患者の治験薬投与 29 日後来院（Visit 5）のデータを含む[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点のデータに基づいて作成した。

データクリーニングはすべての対象となる eCRF の入力，問い合わせ（query）によるデータ変更の完了，治験責任医師による電子署名による完了という，データクリーニングプロセスに基づき実施した。具体的には，[redacted]年[redacted]月[redacted]日にデータクリーニングを完了するために データカット前月*

より各プロセスの完了をすべての治験チームメンバー，治験参加施設へ周知徹底した。加えて，進捗状況より，特に完了の困難さが判明した施設の eCRF のクリーニングに関しては，治験チームは データカット4日前* に更なる徹底の指示を行った。

しかしながら，数多くの国の施設が参加している本試験の特徴に加え，すべての患者への投与が終了した状況下でのデータクリーニングではないため，報告の対象としている患者のデータが随時更新されることから，[redacted]月[redacted]日時点で，243 名の対象集団の eCRF には未作成の eCRF（以下，Missing eCRF page）が 1 ページ（0.01%），データ問い合わせが完了していない query（以下，Open query）が 14（0.06 query/patient），電子署名が完了していない eCRF（以下 Non-approved eCRF page）が 847 ページ（4.31%）存在していた。

*:新薬承認情報提供時に置換えた

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

そのため，治験チームは，上記データの詳細に関して検討を行い，Missing eCRF page，Open query は本試験のデータの品質保証をする上で顕著な影響を与えるものではないこと，Non-approved eCRF page に関してはその後のモニタリングによりデータの正確性の確認が十分行われていることを確認した。したがって，これらの eCRF データを解析から除外する恣意的な操作を行うことよりも，[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で得られているすべてのデータを含めることは安全性の観点からも適切であると考えた。以上のことより，[redacted] 月 [redacted] 日時点のデータに基づいて 1321.3 試験の治験総括報告書（中間報告）及び承認申請資料を作成することは可能と判断した。

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点での Missing eCRF page，Open query，Non-approved eCRF page それぞれに対してはクリーニング活動を継続した。その後，データカット53日後* 時点でデータを抽出し，[redacted] 月 [redacted] 日時点でクリーニング作業が完了していなかったデータに関して，事後的に評価に対する影響を検討した。その結果，すべての対象となる eCRF を入力し，問い合わせ（query）によるデータ変更を完了の上，治験責任医師による電子署名が完了するという，品質保証プロセスを最終的に完了した。加えて，[redacted] 月 [redacted] 日時点の Missing eCRF page，Open query， Non-approved eCRF について，その後に発生した変更点を評価し，いずれも試験成績への顕著な影響を及ぼすものではなく，申請データの品質及び信頼性を損なうものではないことを確認した。検討結果の詳細は［CTD 5.3.5.2-03］を参照のこと。

従って，[redacted] 月 [redacted] 日時点のデータに基づいて作成された治験総括報告書（中間報告）は，承認申請資料としての品質・信頼性を有していると判断した。

*:新薬承認情報提供時に置換えた

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

6. ベネフィットとリスクに関する結論

心房細動患者では，脳卒中のリスクがあり，心房細動に起因する脳卒中は致死的又は高度の後遺症が残り得る重篤な疾病であることから，ダビガトランエテキシラートなどの抗凝固療法は脳卒中予防のために重要である。しかしながら，すべての抗凝固剤には共通して潜在的な出血リスクがあり，ダビガトランエテキシラートで治療中の患者でも生命を脅かす出血や致死的な出血が報告されている。RE-LY 試験での大出血の年間発現割合は約 3%であり，これに基づくと，生命を脅かす出血及び止血困難な出血の年間発生割合は 2.5%未満と推定される。また，RE-LY 試験のデータに基づくと，緊急手術の年間発生割合は約 1.5～2%と推定される。また，プラザキサ第 7 回安全性定期報告では，大出血に該当する重篤な副作用は 27 名 28 件に認められ，その発現割合は 0.42%（6408 名中 27 名，年間発現割合は 0.28%）であり，この結果から予測される出血イベントの発現割合は，RE-LY 試験でみられた発現割合に比べて高いものではなく，また発売当初に比べ，重篤な出血の報告は減少している。しかしながら，重篤な出血が発現した場合は，死に至ることもあり，ダビガトランの抗凝固作用を迅速に中和する薬剤が求められる。イダルシズマブはダビガトランエテキシラートによる治療中で，生命を脅かす又は止血困難な出血を発現している患者若しくは緊急を要する手術又は処置を必要とする患者においてダビガトランによる抗凝固作用を中和することを目的とした注射剤である。イダルシズマブは，少量の出血の患者又は標準的支持療法で十分に止血可能な患者での使用を意図したものではない。本剤の使用は，救急診療部又はその他の救命救急施設に限られると予想される。本項では健康被験者を対象とした 3 試験及び患者を対象として実施中の試験の中間集計の成績から得られたイダルシズマブのベネフィット・リスクの評価，目標とする適応症における用量及び投与方法，代替治療法と比較した場合のベネフィットとリスク及び日本人における用量及び投与方法などを示す。

<u>ベネフィットの要約</u>

健康被験者及び腎機能障害を有する被験者を対象とした第 I 相 3 試験及び患者を対象として実施中の第 III 相症例集積試験の中間集計結果から，イダルシズマブ 5 g 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緊急処置を必要とする患者において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。

イダルシズマブによるダビガトランの抗凝固作用に対する中和効果は，複数の異なる凝固パラメータを用いて確認され，同時に非結合型総ダビガトラン血漿中濃度を測定することにより示された。この中和効果には用量依存性があり，患者の体内に存在するダビガトラン量に依存することも示された。1321.3 試験でのイダルシズマブ 5 g の投与量は，RE-LY 試験で認められた血漿中ダビガトラン濃度に基づき，中等度腎機能障害を有する 99%の患者でダビガトランの抗凝固作用を完全に中和するのに十分であると予測された結果に基づき，設定された。イダルシズマブ 5 g の投与は，ダビガトランエテキシラートによる治療中で生命を脅かす出血又は止血困難な出血を発現した患者及び緊急手術又は侵襲的処置を要する患者の多くにおいてダビガトランによる抗凝固作用を完全に中和することが示された。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1321.3 試験では対照群を設定しておらず，また，本剤の適応となる患者の原疾患及び合併症は多様であり，臨床的転帰は患者の臨床状態により大きく異なることから，イダルシズマブを投与した患者の臨床的な予後の改善にイダルシズマブが寄与しているかどうかを直接的に評価することは困難である。1321.3 試験では，出血を発現した患者の止血に要した時間及び手術の際の止血機能が評価された。その結果，出血した患者では，多くの患者でイダルシズマブ投与後に止血が確認され，緊急手術が必要だった多くの患者でイダルシズマブ投与後に手術部位での正常な止血機能が確認され，止血時間及び止血機能からもイダルシズマブの中和効果が示された。

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を臨床的に判断する指標の 1 つとして医療現場では aPTT 検査を行うことが考えられ，1321.3 試験では中央検査機関と治験実施医療機関での評価結果が一貫していたことから，実施医療機関の aPTT はイダルシズマブのダビガトランの抗凝固作用に対する中和効果を評価する指標として利用可能であると考えられる。

既存の治療法と比較した場合のベネフィット

イダルシズマブは既存の治療法と作用機序が異なり，ダビガトランに直接かつ特異的に結合し，その抗凝固作用の中和が可能である。既存の治療法でダビガトランを除去する方法としては，血液透析又は活性炭の経口投与が挙げられる。しかしながら，活性炭の経口投与は，ダビガトランの消化管からの吸収前に限られるため，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩服用後数時間以内に限定される。また，血液透析は透析のために専用の設備を必要とし，さらにダビガトランを除去には数時間以上の時間を要する。一方，イダルシズマブは，1321.3 試験では，ダビガトラエテキシラートメタンスルホン酸塩服用後数時間～数十時間経過した患者に投与され，大部分の患者でイダルシズマブの投与終了直後にダビガトランの抗凝固作用の中和が可能であり，止血時間及び止血機能などの評価からも，中和が可能であることが示唆された。さらにイダルシズマブは注射剤のため，静脈内投与により迅速かつ簡単に投与可能である。

また，1321.3 試験では，生命を脅かす出血や緊急処置を必要とする患者を対象としており，このような緊急時の状況の患者では複数の治療法を併用することにより，救命率の向上が期待されることから，すべての患者にイダルシズマブを投与し，複数の治療法の併用可能な試験デザインとした。イダルシズマブの薬理作用機序は既存の治療とは異なるため，出血を発現した患者において，イダルシズマブと既存の治療と併用することが可能であり，イダルシズマブと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を併用することでこのような患者の救命率の向上が期待できる可能性がある。

リスクの要約

イダルシズマブは，健康被験者において，非常に良好な安全性プロファイルを示した。イダルシズマブを投与した被験者において，重篤な有害事象，有害事象による治験中止，高度な有害事象は認められず，また，用量依存的な有害事象及び副作用は認められなかった。また，1321.3 試験での患者における所見として，イダルシズマブが投与された患者の有害事象は多くの患者で報告されたが，イダルシズマブと因果関係のある有害事象は稀であった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

患者 243 名中 56 名が，診察時に認められた合併症又はその後，試験中に認められた事象により死亡したが，この死亡した患者の割合は，生命を脅かす事象を発現した高リスク患者集団で予想されるものであった。

イダルシズマブはトロンビンと類似した結合様式でダビガトランと結合するため，トロンビン様作用を有する可能性があるが，非臨床試験ではイダルシズマブに凝固作用はないことが確認されている。1321.3 試験では，患者 13 名に血栓性イベントが発現したが，ほとんどの血栓性イベントはイダルシズマブ投与から長時間が経過した後に発現しており，血栓性イベントを発現した患者は 1 名を除きいずれも抗血栓療法を受けておらず，これらの患者には心房細動患者における脳卒中の危険因子（心不全，高血圧，糖尿病，及び脳梗塞又は一過性脳虚血発作の既往）である複数の合併症が認められた。これらのことから，健康被験者における評価及び非臨床データと一致して，患者へのイダルシズマブ投与は血栓形成促進作用を示すものではなかったと考える。

イダルシズマブの投与は当該患者に抗薬物抗体反応を起こす可能性がある。第 I 相 3 試験（1321.1, 1321.2 及び 1321.5 試験）においてイダルシズマブあるいはダビガトランに対する抗体形成は投与後 3 カ月までのフォローアップ期間を通じて分析され，第 I 相 3 試験で産生頻度は異なるが，いずれの試験でも抗イダルシズマブ抗体の産生で同様の傾向が認められた。有害事象の頻度と抗体形成との明らかな関連性はなかった。また，イダルシズマブ投与後に発現した抗イダルシズマブ抗体の発現割合は低く，抗体価も低かったことから，イダルシズマブの免疫原性は低いと考えた。さらに，1321.3 試験では抗イダルシズマブ抗体は解析対象となった 242 名中 8 名にベースライン時を含むいずれかの時点で抗イダルシズマブ抗体が検出された。イダルシズマブ抗体が検出された 8 名のうち 1 名に過敏症との関連が示唆される有害事象である軽度の紅斑性皮疹がみられたが，治験責任医師によりイダルシズマブとの因果関係は否定された。他の 7 名にはイダルシズマブに対する過敏症との関連が示唆される有害事象はみられなかった。また，抗体価が低く，イダルシズマブの投与量 5 g が非常に高用量（最高血漿中濃度は約 20,000 nmol/L に達する）であることを考慮すると，イダルシズマブの結合部位で抗イダルシズマブ抗体による干渉が生じたとしても，抗凝固作用の中和効果に対する影響はないと予想される。

イダルシズマブは IgG1 抗体から調製されたヒト化モノクローナル抗体フラグメント（Fab）である。ヒト血液内に修飾タンパク質が存在する場合はアレルギー反応の発現のリスクがある。1321.3 試験の中間成績では 6 件の重篤な過敏症との関連が示唆される有害事象が報告されたがいずれも患者の原疾患に起因するものであり，治験薬との因果関係は治験責任医師により否定された。

<u>目標とする適応症における用量及び投与方法</u>

イダルシズマブはダビガトランに特異的な中和剤であり，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩服用中の患者で，生命を脅かす出血又は止血困難な出血を発現若しくは緊急手術又は処置を要し，ダビガトランの抗凝固作用を速やかに中和する必要がある場合に適用される。用量及び投与方法は，1 回 5 g を静脈内に 5～10 分かけて静脈内投与又はボーラス注射する。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

日本人における用量及び投与方法

1321.3 試験では，イダルシズマブの用量は完全中和用量（overwhelming dose）に基づく用量設定を選択し，RE-LY 試験の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,イダルシズマブ 5 g 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は明らかな差はないことが示されており，イダルシズマブ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 及び PD 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 名でイダルシズマブ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 試験における日本人被験者でのイダルシズマブ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量及び投与方法は日本においても適応可能と判断した。なお，中間成績では，1321.3 試験に登録された日本人患者は 4 名ともに，生命を脅かす出血又は止血困難な出血を発現した患者（グループ A）であったが，試験全体ではグループ A と緊急手術又は処置を要する患者（グループ B）の患者背景に大きな違いはなく，イダルシズマブの中和効果は両グループで示されたことから，日本人の緊急手術又は処置を要する患者においてもイダルシズマブによる中和効果が期待されると考える。

結論

ダビガトランエテキシラートによる治療中で緊急手術又はその他の侵襲性処置を必要とする患者，若しくは生命を脅かす又は止血困難な出血を発現した患者において，イダルシズマブ 5 g はダビガトランの抗凝固作用の中和に有効であり，良好な安全性プロファイルが示された。このように，イダルシズマブはベネフィットがリスクを上回ると考えられ，全く新しい作用機序の中和剤で既存の治療法と併用可能であり，簡単に投与可能でダビガトランの抗凝固作用を迅速かつ完全に中和できるため，イダルシズマブが適応となる患者の予後の改善，救命及び治療介入の安全性の向上に寄与できると考える。

7. 参考文献

P09-11669 Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-1151.

P11-06151 Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy (RE-LY) trial. Circulation 123, 2363 - 2372 (2011).

P11-11867 Liesenfeld KH, Lehr T, Dansirikul C, Reilly PA, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al. Population pharmacokinetic analysis of the oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

in patients with non-valvular atrial fibrillation from the RE-LY trial. J Thromb Haemost 9 (11), 2168 - 2175 (2011).

P12-04462 Hart RG, Diener HC, Yang S, Connolly SJ, Wallentin L, Reilly PA, et al. Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran: the RE-LY trial. Stroke, Published online before print April 5, 2012, doi: 10.1161/STROKEAHA.112.650614. Stroke 43 (6), 1151 - 1517 (2012).

P12-08320 Lillo-le Louet A, Wolf M, Soufir L, Galbois A, Dumenil AS, Offenstadt G, et al. Life-threatening bleeding in four patients with an unusual excessive response to dabigatran: implications for emergency surgery and resuscitation. Thromb Haemost 108 (3), 583 - 585 (2012).

P12-08773 Pragst I, Zeitler SH, Doerr B, Kaspereit FJ, Herzog E, Dickneite G, et al. Reversal of dabigatran anticoagulation by prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) in a rabbit model. J Thromb Haemost. 2012;10(9):1841-1848.P12-13111 Weitz JI, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Periprocedural management and approach to bleeding in patients taking dabigatran. Circulation 126 (20), 2428 - 2432 (2012).

P13-01830 Khadzhynov D, Wagner F, Formella S, Wiegert E, Moschetti V, Slowinski T, et al. Effective elimination of dabigatran by haemodialysis: a phase I single-centre study in patients with end-stage renal disease. Thromb Haemost. 2013;109:596-605.

P13-04186 Liesenfeld KH, Staab A, Haertter S, Formella S, Clemens A, Lehr T. Pharmacometric characterization of dabigatran hemodialysis. Clin Pharmacokinet. 2013;52(6):453-462

P13-05131 Schiele F, van Ryn J, Canada K, Newsome C, Sepulveda E, Park J, et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. Blood 121 (18), 3554 - 3562 (2013).

P13-12662 Reilly PA, Lehr T, Haertter S, Connolly SJ, Yusuf S, Eikelboom JW, et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients in the RE-LY trial. J Am Coll Cardiol 63 (4), 321 - 328 (2014).

P13-12677 Majeed A, Hwang HG, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Wallentin L, et al. Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin. Circulation 128 (21), 2325 - 2332 (2013).

P15-00780 Majeed A, Hwang HG, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Wallentin L, et al. Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin. Circulation 128 (21), 2325 - 2332 (2013).R08-4274 Ali M, Rellos P, Cox TM. Hereditary fructose intolerance. J Med Genet. 1998;35:353-365.

R15-5604 Inoue H, et al. Guidelines for Pharmacotherapy of Atrial Fibrillation (JCS 2013). Japanese Circulation Society (JCS) (2013).

R16-0202 Committee of Japanese guideline for stroke in the Japan stroke society. Japanese guidelines for the management of stroke 2015. Kyowakikaku; 2015.