プリズバインド静注液 2.5g

に関する資料

当該資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は，日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社に帰属するものであり，当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

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：	1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
文書作成日：	24 August 2016

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
略号一覧表 3
1.　起原又は発見の経緯 4
2.　開発の経緯 4
2.1　品質に関する試験の概略 4
2.2　非臨床試験成績の概略 5
2.3　臨床試験成績の概略 6
2.4　特徴および有用性 7

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

略号一覧表

aPTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	area under the concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
C_{max}	maximum concentration	最高血漿中濃度
dTT	diluted thrombin time	希釈トロンビン時間
ECT	ecarin clotting time	エカリン凝固時間
Fab	monoclonal antibody fragment	モノクローナル抗体フラグメント
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level	無毒性量
PD	pharmacodynamics	薬力学
PK	pharmacokinetics	薬物動態
RH	relative humidity	相対湿度
SD	standard deviation	標準偏差
TCR	tissue cross-reactivity	組織交差反応性
TT	thrombin time	トロンビン時間
ULN	upper limit of normal range	正常範囲上限

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

1. 起原又は発見の経緯

イダルシズマブ（開発記号：BI 655075）はベーリンガーインゲルハイム社が開発した，ダビガトランの抗凝固作用を中和することを目的として設計されたヒト化抗体フラグメント（Fab）である。ダビガトランは強力な抗凝固作用を示す直接トロンビン阻害剤であり，プロドラッグであるダビガトランエテキシラートの活性本体である。イダルシズマブは，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治療中に生命を脅かす出血又は止血困難な出血を発現している若しくは緊急手術／処置を要する患者で，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。

2. 開発の経緯

海外において，品質に関する試験及び非臨床試験を実施し，2012 年 9 月から健康被験者を対象とした第 I 相試験（1321.1 試験），2013 年 9 月から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（1321.2 試験）をそれぞれ実施した。2014 年 6 月からは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治療中の患者で，止血困難な出血を発現している又は緊急の手術若しくはその他の侵襲的処置を要する患者を対象とした第 III 相症例集積試験（1321.3 試験）を実施した。

国内では，2014 年 1 月から健康被験者を対象とした第 I 相試験（1321.5 試験）を実施した後，上述の 1321.3 試験に参加した。

2.1 品質に関する試験の概略

本剤は，等張化された緩衝液中に濃度 50 mg/mL でイダルシズマブが溶解している静注用注射液であり，防腐剤は含んでいない。25 mmol/L 酢酸ナトリウム，220 mmol/L D-ソルビトール及び 0.2 g/L ポリソルベート 20 からなる緩衝液にイダルシズマブが溶解され, pH 5.5 に調整されている，無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液である。本剤の容器及び施栓系は，50 mL の無色透明のバイアルに注射液を充填した後，ゴム栓とアルミ製フリップオフキャップで密封したものである。

本剤の安定性について，長期保存試験（5±[redacted]°C），加速試験（25±[redacted]°C/60±[redacted]%RH）及び苛酷試験（40±[redacted]°C/75±[redacted]%RH）を実施した。試験には[redacted] ロットを使用し，[redacted]のほか，[redacted]，[redacted]及び[redacted]が含まれている。

[redacted]のうちロット[redacted]，[redacted] 及び[redacted] は，[redacted]で[redacted]により製造したイダルシズマブ原薬を用いて，[redacted]を用いて製造したものである。また，ロット[redacted] は，原薬の[redacted]で[redacted]により製造したイダルシズマブ原薬を用いて，[redacted]充填機や打栓機を用いて製造したものである。

これらの[redacted]については，長期保存試験は[redacted] カ月まで，加速試験は[redacted] カ月まで試験を実施する予定で，現在，長期保存試験は 24 カ月まで，加速試験は 12 カ月まで完了している。これらのロットについては，苛酷条件下で 3 カ月保存したデータも取得している。

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

[redacted] は，原薬の[redacted]により製造したイダルシズマブ原薬を用いて，[redacted]を用いて製造したものである。これら[redacted]ロットについて，現在，長期保存試験は[redacted]カ月まで，苛酷条件下で[redacted]カ月保存したデータを取得している。また，ロット[redacted]については，加速条件下[redacted]カ月保存したデータを取得している。

本剤は，申請する保存条件（5±[redacted]°C）で高い安定性が立証されている。この温度で保存したとき，いずれの試験項目についても著しい変化は認められず，試験結果は規格に適合していた。基準ロットのこれまでに得られている安定性データからは，本剤は5±[redacted]°C で[redacted]カ月まで安定性であると予測されている。

本剤の苛酷試験として，40±[redacted]°C/75±[redacted]%RH での保存，[redacted]及び光安定性試験が実施されている。試験の結果，本剤は光の影響を受けやすく，保存に際し遮光する必要性が示された。[redacted]では，[redacted]品質に影響のないことが示された。

以上，これまでの安定性データに基づいて，本剤を 5±[redacted]°C で保存した場合の有効期間を 24 カ月に設定する。本剤は凍結不可とし，遮光のため，外箱に入れて保管する必要がある。

2.2 非臨床試験成績の概略

非臨床薬理試験では，ダビガトラン及び同等の薬理活性を有するグルクロン酸抱合代謝物に対するイダルシズマブの特異性及び親和性，*in vitro* 及び *in vivo* におけ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阻害作用，並びにイダルシズマブが他のトロンビン基質に結合して誘発する血栓形成促進作用について検討した。さらに，大型動物外傷モデルを用いて，ダビガトランに関連する血液喪失に対するイダルシズマブの作用を検討した。また，ダビガトラン以外の抗凝固薬及び抗血小板薬に対するイダルシズマブの作用，若しくは血液希釈時又は凝固因子濃縮製剤存在下におけるイダルシズマブのダビガトランへの結合に対する影響についても検討した。

非臨床薬物動態試験は，ダビガトラン存在下又は非存在下でラット及びサルにイダルシズマブを投与したときの薬物動態（PK），薬力学（PD）及び尿中排泄について検討するとともに，ダビガトラン又は総ダビガトラン（ダビガトランとそのグルクロン酸抱合体の合計）の PK/PD 及び尿中排泄に対する種々のイダルシズマブ用法用量の影響について検討できるようデザインされた。さらに，5/6 腎摘出ラットモデルを用いて，イダルシズマブ及びダビガトランの PK/PD 及び尿中排泄に及ぼす腎機能障害の影響についても検討した。

主要な非臨床毒性試験は，ICH S6（R1）及び M3（R2）に従って Good Laboratory Practice（GLP）適用下で実施し，ラット及びサルにそれぞれ 4 週間及び 2 週間にわたりイダルシズマブを 1 日 1 回投与したときの毒性作用を評価した。イダルシズマブの臨床用途はダビガトランの抗凝固作用を中和することであるため，サルの試験では，ダビガトランエテキシラートとイダルシズマブを併用投与したときの毒性についても検討した。心血管系，呼吸器系及び中枢神経系に対する影響を評価するための安全性薬理試験を実施した。GLP 適用毒性試験は市販予定製剤と同じ注射剤を用いて実施した。組織交差反応性（Tissue cross-reactivity : TCR）試験を実施して，イダルシズマブのヒト組織への交差反応性について検討するとともに，ラット及びサル組織への交差反応性に

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

ついても検討した。また，イダルシズマブの市販予定製剤を静脈内及び血管周囲に投与したときの局所忍容性，及びヒト血液に対する溶血作用についても検討した。一般毒性試験では標準的検査項目に加えて，抗イダルシズマブ抗体及び抗ダビガトラン抗体の形成，血栓形成促進作用，凝固指標，循環免疫複合体及び免疫複合体の評価も行った。

結論として，非臨床試験において，イダルシズマブがダビガトランによる抗凝固作用を中和し，止血効果を発揮することが示された。イダルシズマブの中和作用は即時的かつ本質的に不可逆的であることから，生命を脅かす又は止血困難な出血事象が発現したとき，若しくは緊急手術／処置が必要な場合に，イダルシズマブはダビガトランの抗凝固作用を速やかに中和する有効な薬剤となり得る。ラット及びサルにおいて，イダルシズマブ及びイダルシズマブ－ダビガトラン複合体はイダルシズマブの薬物動態によって制御されると考えられ，腎臓を介して速やかに消失することから，必要に応じてヒトで抗凝固療法を再開することができる。ラットの 4 週間反復静脈内投与毒性試験及びサルの 2 週間反復静脈内投与毒性試験で得られた NOAEL は，日本人健康被験者を対象とした C_{max} 及び AUC のそれぞれ約 5～6 倍及び約 2～4 倍の曝露安全域を示し，予定臨床用量における日本人での安全性が担保された。

これらの非臨床試験で得られたイダルシズマブの有効性，薬物動態及び安全性データから，日本人にイダルシズマブを 5 g の用量で投与することの妥当性が裏付けられた。

2.3 臨床試験成績の概略

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 3 つの第 I 相試験（1321.1 試験，1321.2 試験及び 1321.5 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。

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 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，患者と健康被験者の腎機能の違いを考慮して，健康被験者には 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

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

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。

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。

日本人を含む患者を対象とした 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メタンスルホン酸塩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。中間集計での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。

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。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%）。

これらのことから，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メタンスルホン酸塩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唆された。

2.4 特徴および有用性

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 3 つの第 I 相試験（1321.1 試験，1321.2 試験及び 1321.5 試験）及び患者を対象として実施中の 1321.3 試験の中間集計結果から，イダルシ

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

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。また，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。

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，1321.3 試験では，イダルシズマブは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～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。

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

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：	1.6 外国における使用状況等に関する資料
文書作成日：	16 August 2016

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
1.　外国における使用状況 3
2.　企業中核データシート 3
3.　EU 添付文書 3
4.　米国添付文書 3

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

1. 外国における使用状況

2015 年 10 月に米国，11 月に欧州でそれぞれ承認されている。このほか，ニュージーランド，韓国，マカオ，カナダ，オーストラリアでそれぞれ承認されている。（2016 年 5 月 31 日現在）

2. 企業中核データシート

本剤の企業中核データシートである CCDS（[redacted]）を添付する。

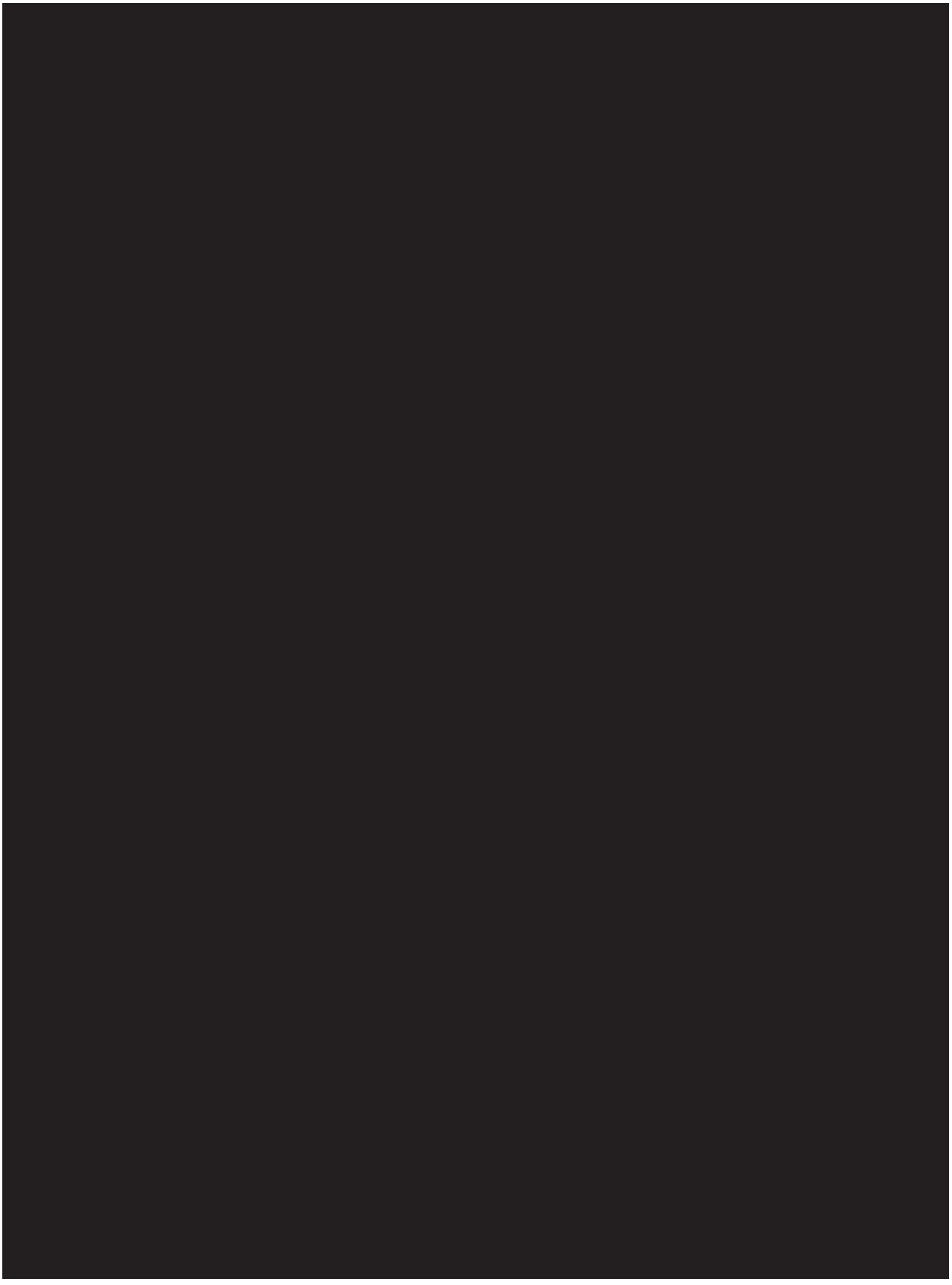
3. EU 添付文書

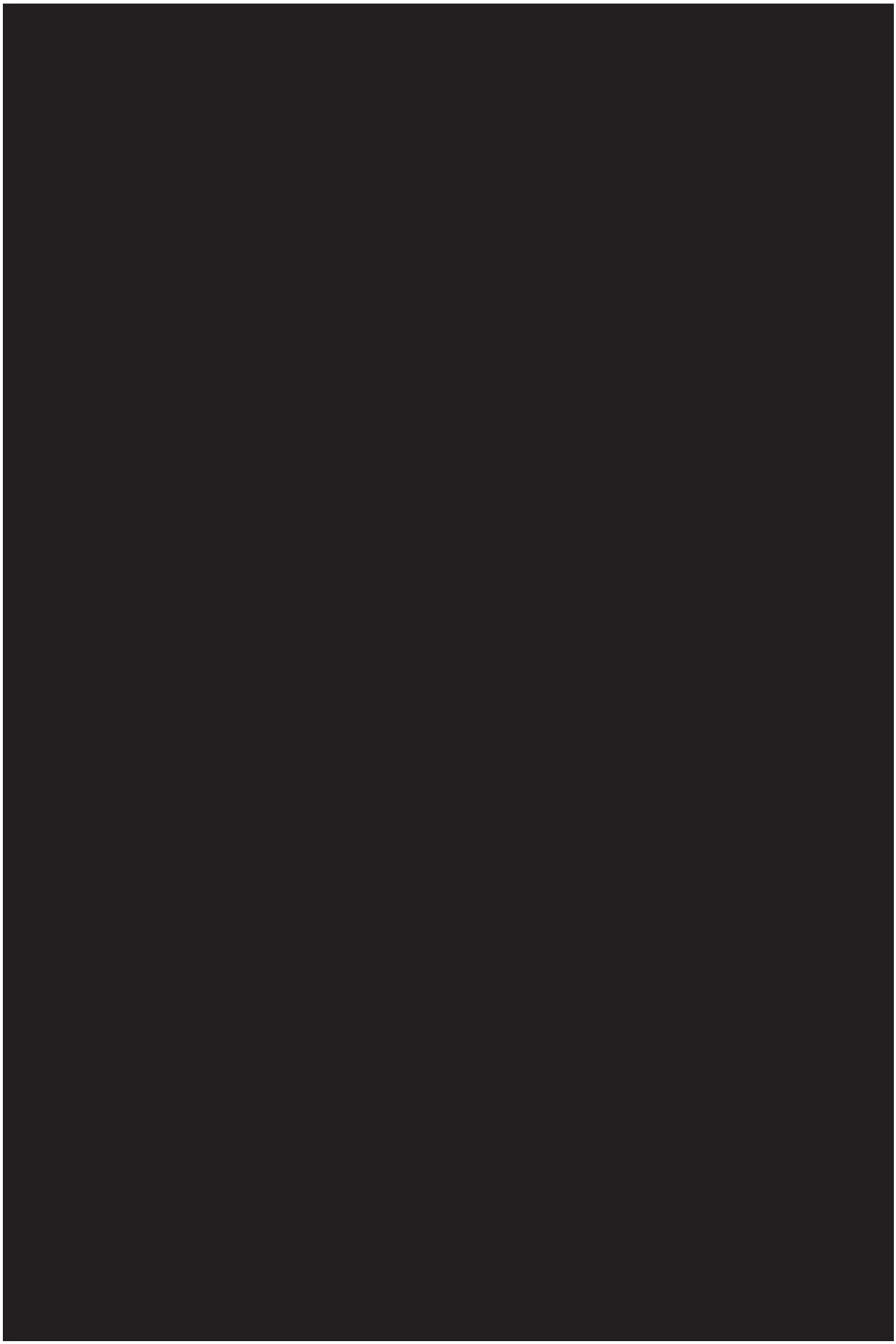
2015 年 11 月に承認された EU 添付文書及び邦訳を添付する。

4. 米国添付文書

2015 年 10 月に承認された米国添付文書及び邦訳を添付する。

COMPANY CORE DATA SHEET





ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Praxbind 2.5 g/50 mL solution for injection/infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each mL of solution for injection/infusion contains 50 mg idarucizumab.

Each vial contains 2.5 g idarucizumab in 50 mL.

Idarucizumab is produced by recombinant DNA technology in Chinese Hamster Ovary cells.

Excipients with known effect:
Each 50 mL vial contains 2 g sorbitol and 25 mg sodium (see section 4.4).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection/infusion

Clear to slightly opalescent, colourless to slightly yellow solution.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Praxbind is a specific reversal agent for dabigatran and is indicated in adult patients treated with Pradaxa (dabigatran etexilate) when rapid reversal of its anticoagulant effects is required:

- For emergency surgery/urgent procedures
- In life-threatening or uncontrolled bleeding.

4.2 Posology and method of administration

Restricted to hospital use only.

Posology

The recommended dose of Praxbind is 5 g (2x2.5 g/50 mL).

In a subset of patients, recurrence of plasma concentrations of unbound dabigatran and concomitant prolongation of clotting tests have occurred up to 24 hours after administration of idarucizumab (see section 5.1).

Administration of a second 5 g dose of Praxbind may be considered in the following situations:

- recurrence of clinically relevant bleeding together with prolonged clotting times, or
- if potential re-bleeding would be life-threatening and prolonged clotting times are observed, or
- patients require a second emergency surgery/urgent procedure and have prolonged clotting times.

Relevant coagulation parameters are activated Partial Thromboplastin Time (aPTT), diluted Thrombin Time (dTT) or Ecarin Clotting Time (ECT) (see section 5.1).

A maximum daily dose has not been investigated.

Restarting Antithrombotic Therapy

Pradaxa (dabigatran etexilate) treatment can be re-initiated 24 hours after administration of Praxbind, if the patient is clinically stable and adequate haemostasis has been achieved.

After administration of Praxbind, other antithrombotic therapy (e.g. low-molecular weight heparin) can be started at any time, if the patient is clinically stable and adequate haemostasis has been achieved.

Absence of antithrombotic therapy exposes patients to the thrombotic risk of their underlying disease or condition.

Patients with renal impairment

No dose adjustment is required in renally impaired patients. Renal impairment did not impact the reversal effect of idarucizumab.

Patients with hepatic impairment

No dose adjustment is required in hepatically impaired patients (see section 5.2).

Elderly

No dose adjustment is required in elderly patients aged 65 years and above (see section 5.2).

Paediatric population

The safety and efficacy of Praxbind in children below the age of 18 years have not yet been established. No data are available.

Method of administration

Intravenous use.

Praxbind (2x2.5 g/50 mL) is administered intravenously as two consecutive infusions over 5 to 10 minutes each or as a bolus injection.

For additional instructions for use and handling see section 6.6.

4.3 Contraindications

None.

4.4 Special warnings and precautions for use

Idarucizumab binds specifically to dabigatran and reverses its anticoagulant effect. It will not reverse the effects of other anticoagulants (see section 5.1).

Praxbind treatment can be used in conjunction with standard supportive measures, which should be considered as medically appropriate.

Hypersensitivity

The risk of using Praxbind in patients with known hypersensitivity (e.g. anaphylactoid reaction) to idarucizumab or to any of the excipients needs to be weighed cautiously against the potential benefit of such an emergency treatment. If an anaphylactic reaction or other serious allergic reaction occurs, administration of Praxbind should be discontinued immediately and appropriate therapy initiated.

Hereditary fructose intolerance

The recommended dose of Praxbind contains 4 g sorbitol as an excipient. In patients with hereditary fructose intolerance, parenteral administration of sorbitol has been associated with reports of hypoglycemia, hypophosphatemia, metabolic acidosis, increase in uric acid, acute liver failure with breakdown of excretory and synthetic function, and death. Therefore, in patients with hereditary fructose intolerance the risk of treatment with Praxbind must be weighed against the potential benefit of such an emergency treatment. If Praxbind is administered in these patients, intensified medical care during Praxbind exposure and within 24 hours of exposure is required.

Thromboembolic Events

Patients being treated with dabigatran have underlying disease states that predispose them to thromboembolic events. Reversing dabigatran therapy exposes patients to the thrombotic risk of their underlying disease. To reduce this risk, resumption of anticoagulant therapy should be considered as soon as medically appropriate (see section 4.2).

Urinary protein testing

Praxbind causes transient proteinuria as a physiologic reaction to renal protein overflow after bolus/short term application of 5g idarucizumab intravenously (see section 5.2). The transient proteinuria is not indicative of renal damage, which should be taken into account for urine testing.

Sodium content

This medicinal product contains 2,2 mmol (or 50 mg) sodium per dose. To be taken into consideration by patients on a controlled sodium diet.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No formal interaction studies with Praxbind and other medicinal products have been performed. Based on the pharmacokinetic properties and the high specificity in binding to dabigatran, clinically relevant interactions with other medicinal products are considered unlikely.

Preclinical investigations with idarucizumab have shown no interactions with

- volume expanders.
- coagulation factor concentrates, such as prothrombin complex concentrates (PCCs, e.g. 3 factor and 4 factor), activated PCCs (aPCCs) and recombinant factor VIIa.
- other anticoagulants (e.g. thrombin inhibitors other than dabigatran, Factor Xa inhibitors including low-molecular weight heparin, vitamin K-antagonists, heparin). Thus idarucizumab will not reverse the effects of other anticoagulants.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no data for the use of Praxbind in pregnant women. Reproductive and developmental toxicity studies have not been performed, given the nature and the intended clinical use of the medicinal product. Praxbind may be used during pregnancy, if the expected clinical benefit outweighs the potential risks.

Breast-feeding

It is unknown whether idarucizumab is excreted in human milk.

Fertility

There are no data on the effect of Praxbind on fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Not relevant.

4.8 Undesirable effects

The safety of Praxbind has been evaluated in 224 healthy subjects as well as 123 patients in an ongoing phase III trial, who had uncontrolled bleeding or required emergency surgery or procedures and were under treatment with Pradaxa (dabigatran etexilate).

No adverse reactions have been identified.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

There is no clinical experience with overdoses of Praxbind.

The highest single dose of Praxbind studied in healthy subjects was 8 g. No safety signals have been identified in this group.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: not yet assigned, ATC code: not yet assigned

Mechanism of action

Idarucizumab is a specific reversal agent for dabigatran. It is a humanized monoclonal antibody fragment (Fab) that binds to dabigatran with very high affinity, approximately 300-fold more potent than the binding affinity of dabigatran for thrombin. The idarucizumab-dabigatran complex is characterised by a rapid on-rate and extremely slow off-rate resulting in a very stable complex. Idarucizumab potently and specifically binds to dabigatran and its metabolites and neutralises their anticoagulant effect.

Clinical efficacy and safety

Three randomised, double-blind, placebo-controlled Phase I studies in 283 subjects (224 treated with idarucizumab) were conducted to assess the safety, efficacy, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of idarucizumab, given alone or after administration of dabigatran etexilate. The investigated population consisted of healthy subjects and subjects exhibiting specific population characteristics covering age, body weight, race, sex and renal impairment. In these studies the doses of idarucizumab ranged from 20 mg to 8 g and the infusion times ranged from 5 minutes to 1 hour.

Representative values for pharmacokinetic and pharmacodynamics parameters were established on the basis of healthy subjects aged 45-64 years receiving 5 g idarucizumab (see sections 5.1 and 5.2).

A prospective, open-label, non-randomized, uncontrolled study (RE-VERSE AD) is currently ongoing to investigate the treatment of adult patients who presented with dabigatran-related life-threatening or uncontrolled bleeding (Group A) or who required emergency surgery or urgent procedures (Group B). The primary endpoint was the maximum percentage reversal of the anticoagulant effect of dabigatran within 4 hours after the administration of idarucizumab, based on central laboratory determination of dilute thrombin time (dTT) or ecarin clotting time (ECT). A key secondary endpoint is the restoration of haemostasis.

An interim analysis of RE-VERSE AD included data for 123 patients: 66 patients with serious bleeding (Group A) and 57 requiring an urgent procedure (Group B). Approximately half of the patients in each group were male. The median age was 77 years and the median creatinine clearance was 61 mL/min. Approximately 68% of patients in Group A and 63% of patients in Group B had been treated with dabigatran 110 mg twice daily. Results of central laboratory evaluations were available for a subset of 90 patients (51 in Group A, 39 in Group B).

Most patients (>89%), in both Groups A and B, achieved complete reversal of the anticoagulant effect of dabigatran as measured by dTT or ECT in the first 4 hours after administration of 5 g idarucizumab. Reversal effects were evident immediately after administration.

Figure 1 – Reversal of dabigatran-induced clotting time prolongation determined by dTT in 90 patients from the RE-VERSE AD study

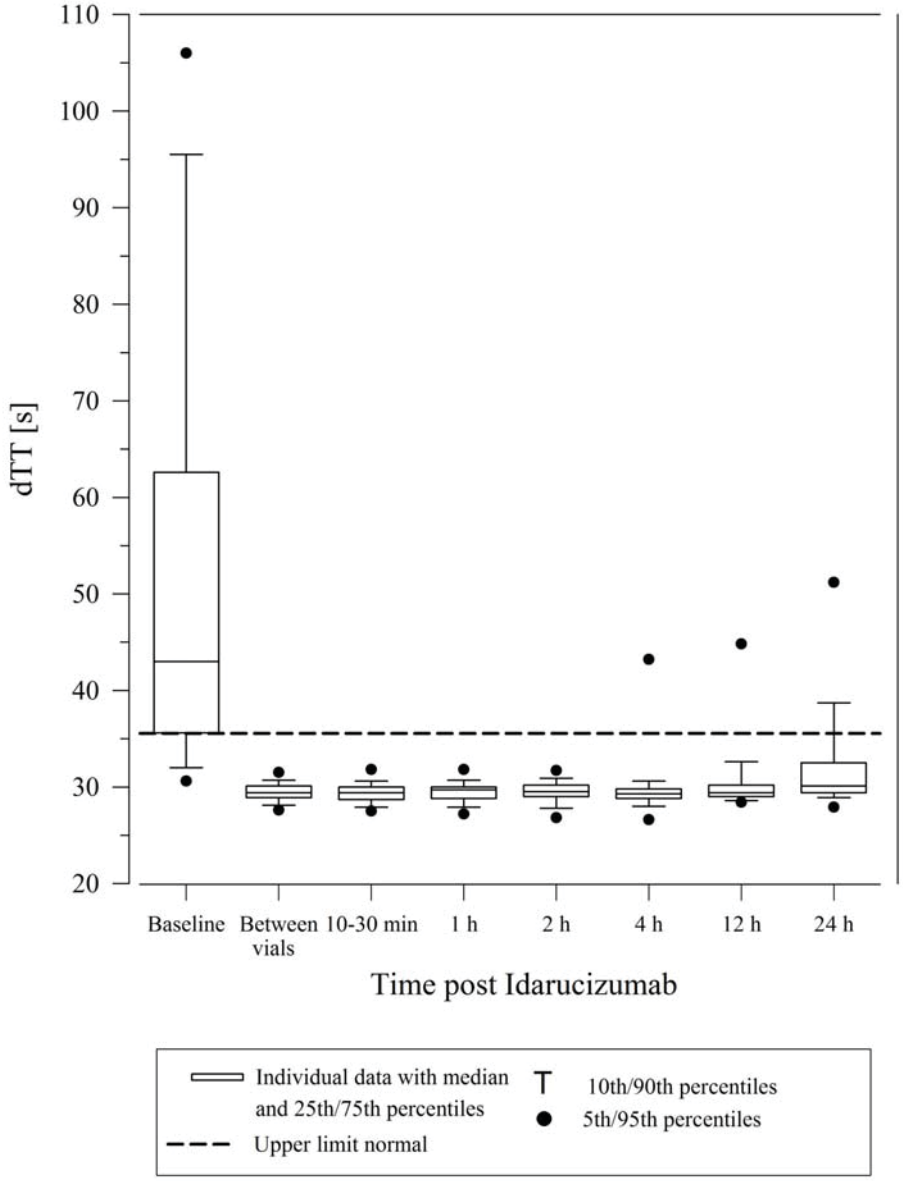
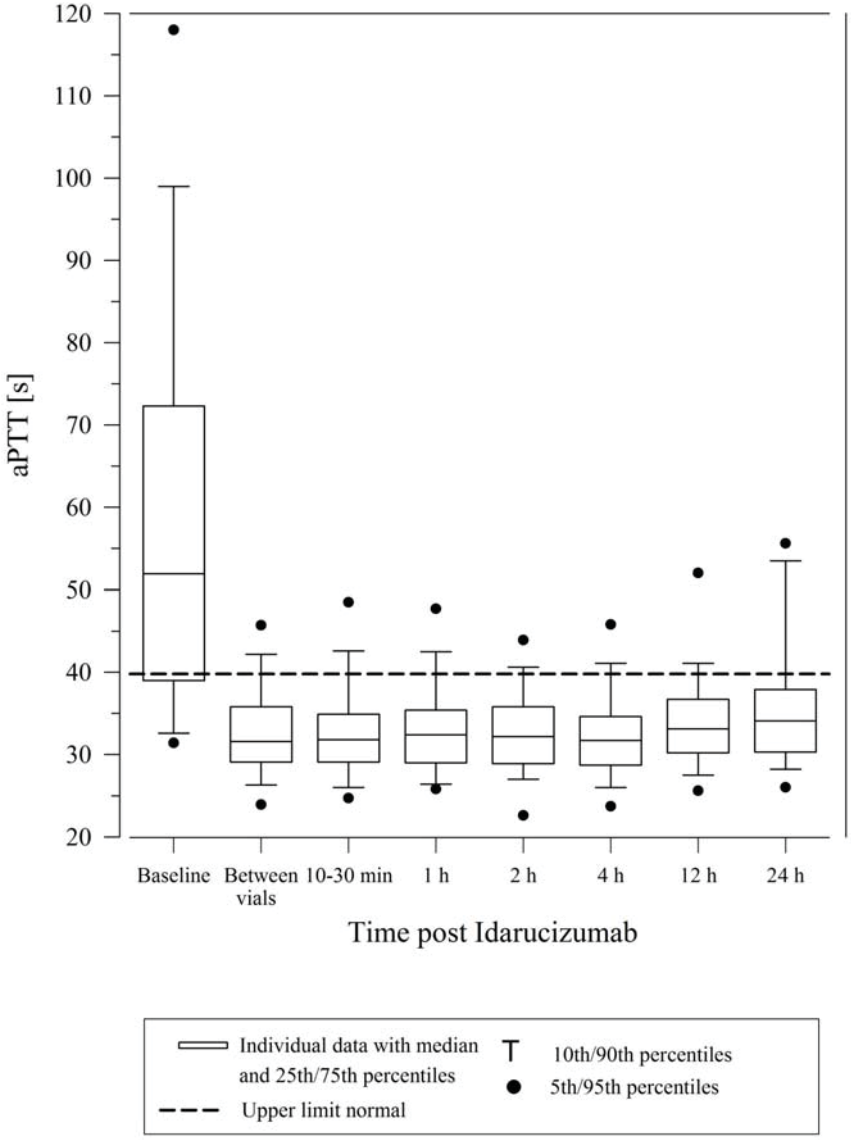


Figure 2 – Reversal of dabigatran-induced clotting time prolongation determined by aPTT in 90 patients from the RE-VERSE AD study



Restoration of haemostasis was achieved in 91% of evaluable patients who had serious bleeding and normal haemostasis was observed in 92% of patients who required an urgent procedure.

Of the total 123 patients, 26 patients died; each of these deaths could be attributed either as a complication of the index event or associated with co-morbidities. Thrombotic events were reported in 5 patients, none of which were on antithrombotic therapy at the time of the event, and in each of these cases, the thrombotic event could be attributed to the underlying medical condition of the patient. Mild symptoms of potential hypersensitivity (pyrexia, bronchospasm, hyperventilation, rash or pruritus) were reported. A causal relationship to idarucizumab could not be established. Further adverse events, reported in greater than or equal to 5% of patients, were hypokalemia (9/123; 7%), delirium (9/123; 7%), constipation (8/123; 7%), pyrexia (7/123; 6%), pneumonia (7/123; 6%).

Pharmacodynamic effects

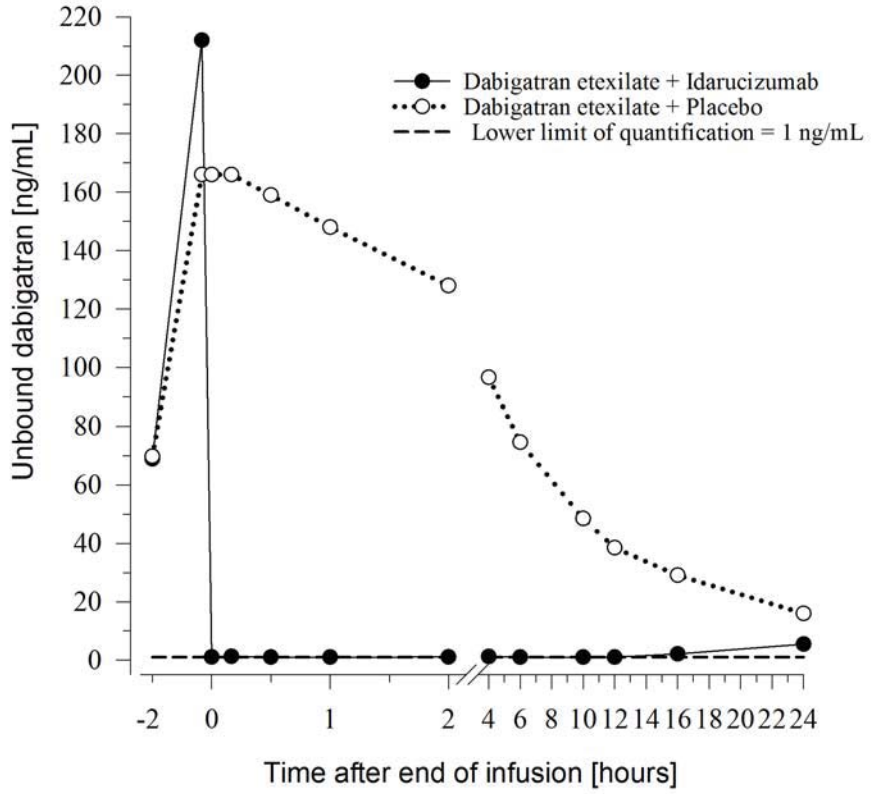
The pharmacodynamics of idarucizumab after administration of dabigatran etexilate were investigated in 141 subjects in Phase I studies, of which data for a representative subgroup of 6 healthy subjects aged 45 to 64 years receiving a dose of 5 g as intravenous infusion are presented. The median peak dabigatran exposure in the investigated healthy subjects was in the range of a twice daily administration of 150 mg dabigatran etexilate in patients.

Effect of idarucizumab on the exposure and anticoagulant activity of dabigatran

Immediately after the administration of idarucizumab, the plasma concentrations of unbound dabigatran were reduced by more than 99 %, resulting in levels with no anticoagulant activity.

The majority of the patients showed sustained reversal of dabigatran plasma concentrations up to 12 hours (>90%). In a subset of patients, recurrence of plasma levels of unbound dabigatran and concomitant elevation of clotting tests was observed, possibly due to re-distribution of dabigatran from the periphery. This occurred 2-24 hours after administration of idarucizumab mainly at timepoints ≥12 hours.

Figure 3 – Plasma-levels of unbound dabigatran in the representative group of healthy subjects (administration of idarucizumab or placebo at 0 h)



Dabigatran prolongs the clotting time of coagulation markers such as diluted Thrombin Time (dTT), Thrombin Time (TT), activated Partial Thromboplastin Time (aPTT) and Ecarin Clotting Time (ECT), which provide an approximate indication of the anticoagulation intensity. A value in the normal range after administration of idarucizumab indicates that a patient is no longer anticoagulated. A value above the normal range may reflect residual active dabigatran or other clinical conditions e.g., presence of other drugs or transfusion coagulopathy. These tests were used to assess the anticoagulant effect of dabigatran. A complete and sustained reversal of dabigatran-induced clotting time prolongation was observed immediately after the idarucizumab infusion, lasting over the entire observation period of at least 24 h.

Figure 4 – Reversal of dabigatran-induced clotting time prolongation determined by dTT in the representative group of healthy subjects (administration of idarucizumab or placebo at 0 h)

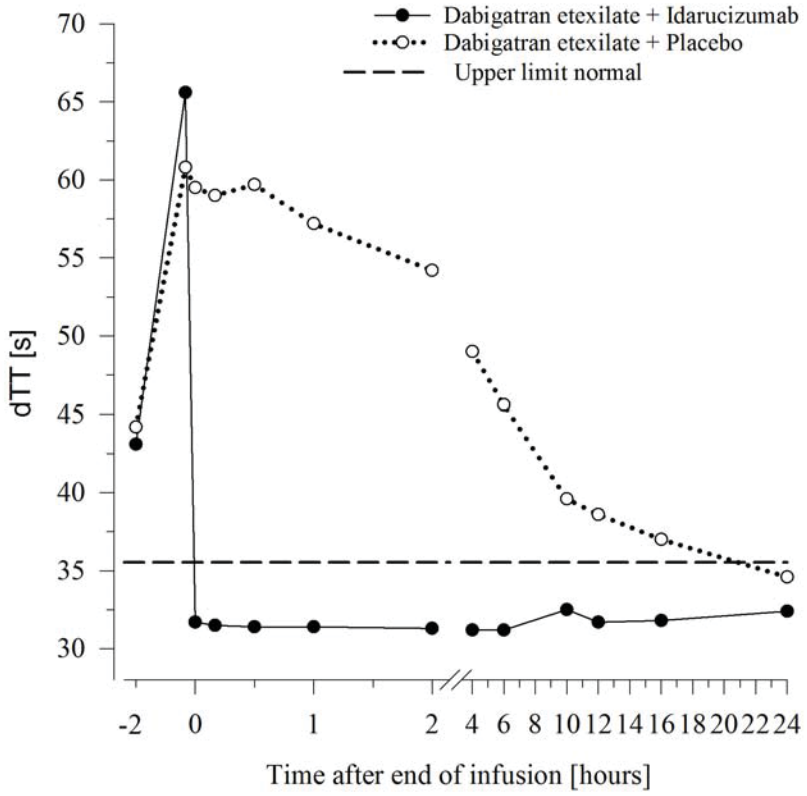
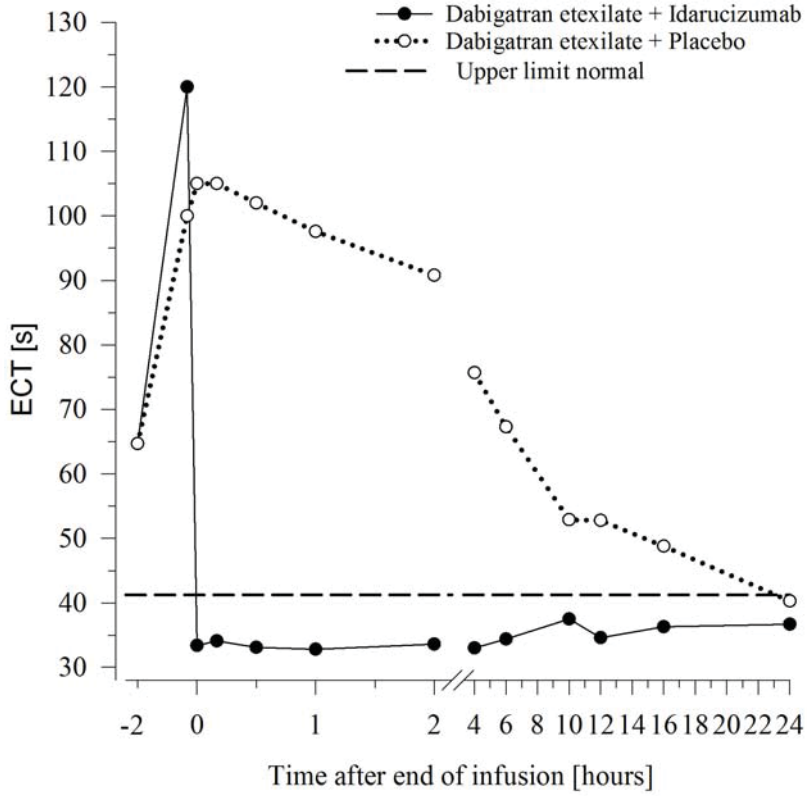


Figure 5 – Reversal of dabigatran-induced clotting time prolongation determined by ECT in the representative group of healthy subjects (administration of idarucizumab or placebo at 0 h)



Thrombin generation parameters

Dabigatran exerts pronounced effects on parameters of the endogenous thrombin potential (ETP). Idarucizumab treatment normalised both thrombin lag time ratio and time to peak ratio to baseline levels as determined 0.5 to 12 hours after the end of the idarucizumab infusion. Idarucizumab alone has shown no procoagulant effect measured as ETP. This suggests that idarucizumab has no prothrombotic effect.

Re-administration of dabigatran etexilate

24 hours after the idarucizumab infusion, re-administration of dabigatran etexilate resulted in expected anticoagulant activity.

Immunogenicity

Serum samples from 283 subjects (224 treated with idarucizumab) were tested for antibodies to idarucizumab before and after treatment.

Pre-existing antibodies with cross-reactivity to idarucizumab were detected in approximately 13 % (36/283) of the subjects. No impact on the pharmacokinetics or the reversal effect of idarucizumab or hypersensitivity reactions were observed in these subjects.

Treatment-emergent anti-idarucizumab antibodies with low titers were observed in 4 % (9/224) of the subjects suggesting a low immunogenic potential of idarucizumab. In a subgroup of 6 subjects, idarucizumab was administered a second time, two months after the first administration. No anti-idarucizumab antibodies were detected in these subjects prior to the second administration. In one subject, treatment-emergent anti-idarucizumab antibodies were detected after the second administration.

Preclinical pharmacodynamics

A trauma model in pigs was performed using a blunt liver injury after dosing with dabigatran to achieve supratherapeutic concentrations of about 10-fold of human plasma levels. Idarucizumab effectively and rapidly reversed the life-threatening bleeding within 15 min after the injection. All pigs survived at idarucizumab doses of approximately 2.5 and 5 g. Without idarucizumab, the mortality in the anticoagulated group was 100 %.

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Praxbind in one or more subsets of the paediatric population in the prevention and treatment of dabigatran associated haemorrhage (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetics of idarucizumab were investigated in 224 subjects in Phase I studies, of which data for a representative subgroup of 6 healthy subjects aged 45 to 64 years receiving a dose of 5 g as intravenous infusion are presented.

Distribution

Idarucizumab exhibited multiphasic disposition kinetics and limited extravascular distribution. Following the intravenous infusion of a 5 g dose, the geometric mean volume of distribution at steady state (V_{ss}) was 8.9 L (geometric coefficient of variation (gCV) 24.8 %).

Biotransformation

Several pathways have been described that may contribute to the metabolism of antibodies. All of these pathways involve biodegradation of the antibody to smaller molecules, i.e. small peptides or amino acids, which are then reabsorbed and incorporated in the general protein synthesis.

Elimination

Idarucizumab was rapidly eliminated with a total clearance of 47.0 mL/min (gCV 18.4 %), an initial half-life of 47 minutes (gCV 11.4 %) and a terminal half-life of 10.3 h (gCV 18.9 %). After intravenous administration of 5 g idarucizumab, 32.1 % (gCV 60.0 %) of the dose was recovered in urine within a collection period of 6 hours and less than 1 % in the following 18 hours. The remaining part of the dose is assumed to be eliminated via protein catabolism, mainly in the kidney.

After treatment with idarucizumab proteinuria has been observed. The transient proteinuria is a physiologic reaction to renal protein overflow after bolus/short term application of 5g idarucizumab intravenously. The transient proteinuria usually peaked about 4 h after idarucizumab administration and normalised within 12-24 hours. In single cases the transient proteinuria persisted for more than 24 hours.

Patients with renal impairment

In Phase I studies Praxbind has been investigated in subjects with a creatinine clearance ranging from 44 to 213 mL/min. Subjects with a creatinine clearance below 44 mL/min have not been studied in Phase I.

Depending on the degree of renal impairment the total clearance was reduced compared to healthy subjects, leading to an increased exposure of idarucizumab.

Based on pharmacokinetic data from 68 patients with different degrees of renal function (median creatinine clearance 19.2 - 126 mL/min) it is estimated that mean idarucizumab exposure ($AUC_{0–24h}$) increases by 26% in patients with mild (CrCl 60-90 mL/min), by 78% in moderate (30-60 mL/min) and by 199% in severe (0-30 mL/min) renal impairment. Since dabigatran is also excreted primarily via the kidneys, increases in the exposure to dabigatran are also seen with worsening renal function.

Based on these data and the extent of reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in patients, renal impairment does not appear to impact the reversal effect of idarucizumab, although the conclusion for patients with severe renal impairment is drawn from only a small subset of patients.

Patients with hepatic impairment

Praxbind has not been studied in patients with hepatic impairment. Antibody fragments are known to be eliminated mainly by proteolytic catabolism in the kidney. An impact of hepatic impairment on the pharmacokinetics of idarucizumab is not expected.

Older people/Sex/Race

Based on population pharmacokinetic analyses, sex, age, and race do not have a clinically meaningful effect on the pharmacokinetics of idarucizumab.

5.3 Preclinical safety data

Preclinical data reveal no special hazard for humans based on repeated dose toxicity studies of up to four weeks in rats and two weeks in monkeys. Safety pharmacology studies have demonstrated no effects on the respiratory, central nervous or cardiovascular system.

Studies to evaluate the mutagenic and carcinogenic potential of idarucizumab have not been performed. Based on its mechanism of action and the characteristics of proteins no carcinogenic or genotoxic effects are anticipated.

Studies to assess the potential reproductive effects of idarucizumab have not been performed. No treatment-related effects have been identified in reproductive tissues of either sex during repeat dose intravenous toxicity studies of up to four weeks in the rat and two weeks in monkeys. Additionally, no idarucizumab binding to human reproductive tissues was observed in a tissue cross-reactivity study. Therefore, preclinical results do not suggest a risk to fertility or embryo-fetal development.

No local irritation of the blood vessel was observed after i.v. or paravenous administration of idarucizumab. The idarucizumab formulation did not produce haemolysis of human whole blood in vitro.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

sodium acetate trihydrate
acetic acid
sorbitol
polysorbate 20
water for injection

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

24 months.

After opening the vial, chemical and physical in-use stability of idarucizumab has been demonstrated for 1 hour at room temperature.

From a microbiological point of view, unless the method of opening precludes the risk of microbial contamination, the product shall be used immediately after opening. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2 °C-8 °C).

Do not freeze.

Store in the original package in order to protect from light.

Prior to use, the unopened vial may be kept at room temperature (25 °C) for up to 48 hours, if stored in the original package in order to protect from light, or up to 6 hours when exposed to light.

For storage conditions after opening of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

50 mL solution in a glass vial (type I glass), with a butyl rubber stopper, an aluminium cap and a label with integrated hanger.

Pack size of 2 vials.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Parenteral medicinal products such as Praxbind should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration.

Praxbind must not be mixed with other medicinal products. A pre-existing intravenous line may be used for administration of Praxbind. The line must be flushed with sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) solution for injection prior to and at the end of infusion. No other infusion should be administered in parallel via the same intravenous access.

Praxbind is for single-use only and does not contain preservatives (see section 6.3).

No incompatibilities between Praxbind and polyvinyl chloride, polyethylene or polyurethane infusion sets or polypropylene syringes have been observed.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Germany

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/15/1056/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation:

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

別添 I

製品特性概要

▼本医薬品はさらなるモニタリングの対象となる。これにより，新たな安全性情報を速やかに識別できる。医療専門家はあらゆる疑われる副作用について報告する必要がある。副作用の報告方法については 4.8 項を参照のこと。

1. 医薬品の名称

Praxbind 2.5g/50 mL 注射／注入液

2. 定性的及び定量的組成

1 mL の注射／注入液は 50 mg のイダルシズマブを含有する。

1 バイアルは 50 mL 中に 2.5 g のイダルシズマブを含有する。

イダルシズマブは，組換え DNA 技術を用いてチャイニーズハムスター卵巣細胞から産生される。

添加物及び既知の作用：
各 50 mL バイアルは 2 g のソルビトール及び 25 mg のナトリウムを含有する（4.4 項参照）。

全ての添加物の一覧については 6.1 項を参照のこと。

3. 剤形

注射／注入液

無色から微黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する溶液。

4. 臨床的特性

4.1 適応症

Praxbind はダビガトランに特異的な中和剤であり，Pradaxa（ダビガトランエテキシラート）の投与を受け，以下の状況でダビガトランの抗凝固作用の迅速な中和を必要としている成人患者に適応する。

- 緊急手術／緊急処置
- 生命を脅かす又は止血困難な出血

4.2 用法・用量

病院内での使用に限る。

薬量学

Praxbind の推奨用量は 5g である（2 x 2.5 g/50 mL）。

一部の患者において，非結合型ダビガトランの血漿中濃度の再上昇とそれに付随した凝固時間の延長がイダルシズマブの投与後 24 時間までに発生している（5.1 項参照）。

Praxbind 5g の追加投与は，以下の状況において考慮することができる。

- 凝固時間の延長を伴う臨床的に問題となる出血の再発，又は
- 再出血した場合に生命にかかわる可能性があり凝固時間の延長が認められる場合，又は
- 2 回目の緊急手術／緊急処置が必要とされ，凝固時間の延長が認められる場合。

凝固能に関するパラメータは，活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT），希釈トロンビン時間（dTT）又はエカリン凝固時間（ECT）である（5.1 項参照）。

最大 1 日用量は検討されていない。

抗血栓療法の再開

Pradaxa（ダビガトランエテキシラート）投与は，患者が臨床的に安定し，かつ十分な止血が達成されている場合，Praxbind の投与から 24 時間後に再開することができる。

患者が臨床的に安定し，かつ十分な止血が達成されている場合，Praxbind 投与後いつでも別の抗血栓療法（例，低分子量ヘパリン）を開始できる。

抗血栓療法を行わないことは，患者を基礎疾患又は症状による血栓リスクにさらすことになる。

腎機能障害患者

腎機能障害患者に対して用量調節を行う必要はない。腎機能障害はイダルシズマブの中和作用に影響を及ぼさなかった。

肝機能障害患者

肝機能障害患者に対して用量調節を行う必要はない（5.2 項参照）。

高齢者

65 歳以上の高齢者に対して用量調節を行う必要はない（5.2 項参照）。

小児集団

18歳未満の小児におけるPraxbindの安全性及び有効性はまだ確立されていない。利用できるデータはない。

投与方法

静脈内投与。

Praxbind（2 x 2.5 g/50 mL）は，1 バイアルにつきそれぞれ 5～10 分かけて静脈内に 2 バイアルを連続して点滴又はボーラス注射する。

使用及び取扱い方法のさらなる説明については 6.6 項を参照のこと。

4.3　禁忌

なし。

4.4　特別な警告及び使用上の注意

イダルシズマブはダビガトランに特異的に結合し，その抗凝固作用を中和させる。イダルシズマブはその他の抗凝固薬の作用を中和することはない（5.1 項参照）。

Praxbind 投与は，医学的に適切であると判断される標準的支持療法と併用できる。

過敏症

イダルシズマブ又はその他いずれかの添加物に対する既知の過敏症（例，アナフィラキシー反応）を有する患者においては，Praxbind 投与のリスクをそのような緊急治療の潜在的ベネフィットと慎重に比較検討する必要がある。アナフィラキシー反応又は他の重篤なアレルギー反応が生じた場合，直ちに Praxbind 投与を中止して，適切な療法を開始すること。

遺伝性フルクトース不耐症

Praxbind の推奨用量は添加物として 4 g のソルビトールを含有する。遺伝性フルクトース不耐症の患者におけるソルビトール非経口投与に関連して，低血糖，低リン酸血症，代謝性アシドーシス，尿酸増加，排泄及び合成能の低下を伴う急性肝不全，及び死亡が報告されている。したがって，遺伝性フルクトース不耐症の患者においては，Praxbind 投与のリスクをそのような緊急治療の潜在的ベネフィットと比較検討する必要がある。これらの患者に対して Praxbind を投与する場合, Praxbind 曝露中及び曝露の 24 時間以内は，集中医療が必要とされる。

血栓塞栓性事象

ダビガトラン投与患者は，血栓塞栓事象の素因となる基礎疾患を有している。ダビガトランの作用を中和することは，患者を基礎疾患の血栓リスクにさらすこととなる。本リスクを低減するため，医学的に適切と判断され次第速やかに，抗凝固療法の再開を考慮すべきである（4.2 項参照）。

尿蛋白検査

Praxbind は, イダルシズマブ 5g の静脈内ボーラス／短時間投与後の腎蛋白質のオーバーフローに対する生理学的反応として一過性蛋白尿を引き起こす（5.2 項参照）。一過性蛋白尿は腎障害を暗示するものではないが，尿検査においては考慮すべきである。

ナトリウム含量

本剤は，用量あたり 2.2 mmol（又は 50 mg）のナトリウムを含有する。食事中のナトリウムが制限される患者では考慮すること。

4.5　他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

Praxbind と他の医薬品との相互作用を検討する正式な試験は実施されていない。薬物動態的特性及びダビガトランに対する高い結合親和性に基づき，他の医薬品との臨床的に重要な相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。

イダルシズマブの非臨床試験から，以下の薬物との相互作用はないことが示されている。

- 血漿増量剤。
- 凝固因子濃縮製剤（例，プロトロンビン複合体濃縮製剤［PCC，例，第 3 因子及び第 4 因子］，活性型 PCC 製剤［aPCC］及び遺伝子組換え第 VIIa 因子製剤）。
- 他の抗凝固剤（例，ダビガトラン以外のトロンビン阻害剤，低分子量ヘパリンを含む第 Xa 因子阻害剤，ビタミン K 拮抗剤，ヘパリン）。したがって，イダルシズマブはその他の抗凝固薬の作用を中和することはない。

4.6　受胎能，妊娠及び授乳

妊娠

妊婦における Praxbind 使用に関するデータはない。本剤の特性及び意図する臨床使用を考慮し，生殖発生毒性試験は実施していない。予測される臨床的ベネフィットが潜在的リスクを上回る場合は，妊娠中に Praxbind を使用してもよい。

授乳

イダルシズマブがヒト乳汁中に移行するかどうかは不明である。

受胎能

Praxbind が受胎能に及ぼす影響に関するデータはない（5.3 項参照）。

4.7　運転及び機械操作能力への影響

該当せず。

4.8　副作用

健康被験者224例，並びに進行中の第3相試験においてPradaxa（ダビガトランエテキシラート）の投与下で止血困難な出血が認められた，又は緊急手術又は緊急処置が必要となった被験者123例を対象にPraxbindの安全性の評価が行われている。

副作用は特定されていない。

疑われる副作用の報告

医薬品認可後に疑われる副作用を報告することは重要である。これにより，当該医薬品のベネフィット／リスクのバランスの継続的なモニタリングが可能となる。医療専門家は，付録Vに記載した国内の報告システムを介してあらゆる疑われる副作用を報告する必要がある。

4.9　過量投与

Praxbind 過量投与の臨床経験はない。

健康被験者を対象に検討された Praxbind の最高単回用量は 8 g であった。このグループにおいて安全性シグナルは特定されなかった。

5.　薬理学的特性

5.1　薬力学的特性

薬効分類：未定。ATC コード：未定。

作用機序

イダルシズマブはダビガトランに特異的な中和剤である。イダルシズマブは，非常に高い親和性（ダビガトランのトロンビンに対する結合親和性の約 300 倍）でダビガトランと結合するヒト化モノクローナル抗体フラグメント（Fab）である。イダルシズマブ-ダビガトラン複合体は，急速な結合速度（on-rate）及び非常に遅い分離速度（off-rate）によって特徴付けられ，その結果，非常に安定している複合体となっている。イダルシズマブは，ダビガトラン及びその代謝物と強力かつ特異的に結合し，それらの抗凝固作用を中和させる。

臨床的有効性及び安全性

イダルシズマブ単独投与又はダビガトランエテキシラート投与後のイダルシズマブ投与の安全性，有効性，忍容性，薬物動態及び薬力学を評価する目的で，被験者 283 例（224 例がイダルシズマブ投与を受けた）を対象に，無作為化，二重盲検，プラセボ対照第 I 相試験 3 試験を実施した。評価対象集団は，健康被験者及び特定の集団特性（年齢，体重，人種，性別及び腎機能障害）を有する被験者で構成された。これらの試験において，イダルシズマブの用量は 20 mg～8 g の範囲にわたり，投与時間は 5 分から 1 時間の範囲にわたった。

薬物動態学的及び薬力学パラメータの代表的数値を，イダルシズマブ 5 g の投与を受けた，45～64 歳の健康被験者に基づいて確立した（5.1 項及び 5.2 項参照）。

ダビガトランに関連して生命を脅かす又は止血困難な出血を呈している成人患者（グループ A），緊急手術又は緊急処置を必要としている成人患者（グループ B）の治療について検討する，前向き，非盲検，非無作為化，非対照試験（RE-VERSE AD）が現在進行中である。この試験の主要評価項目は，中央検査機関によって特定された希釈トロンビン時間（dTT）又はエカリン凝固時間（ECT）に基づく，イダルシズマブの投与 4 時間後におけるダビガトランの抗凝固作用の中和効果の最大割合であった。重要な副次評価項目は止血の回復である。

RE-VERSE AD の中間解析には，重篤な出血が認められた被験者 66 例（グループ A）及び緊急処置が必要とされた被験者 57 例（グループ B）の合計 123 例のデータが含まれた。各グループの被験者の約半数は男性であった。年齢中央値は 77 歳であり，クレアチニンクリアランスの中央値は 61 mL/分であった。グループ A の約 68%の被験者及びグループ B の 63%の被験者に対してダビガトラン 110 mg が 1 日 2 回投与された。中央検査機関の測定結果は，被験者サブセットの 90 例に関して得られている（グループ A51 例，グループ B39 例）。

グループ A 及び B ともに両グループの大多数の被験者（>89%）において，5 g のイダルシズマブの投与 4 時間後，dTT 又は ECT による測定でダビガトランの抗凝固作用の完全な中和が達成された。中和作用は，投与後に直ちに認められた。

図1 - RE-VERSE AD試験からの被験者90例を対象としてdTTによって特定されたダビガトラン誘発凝固時間延長の中和効果

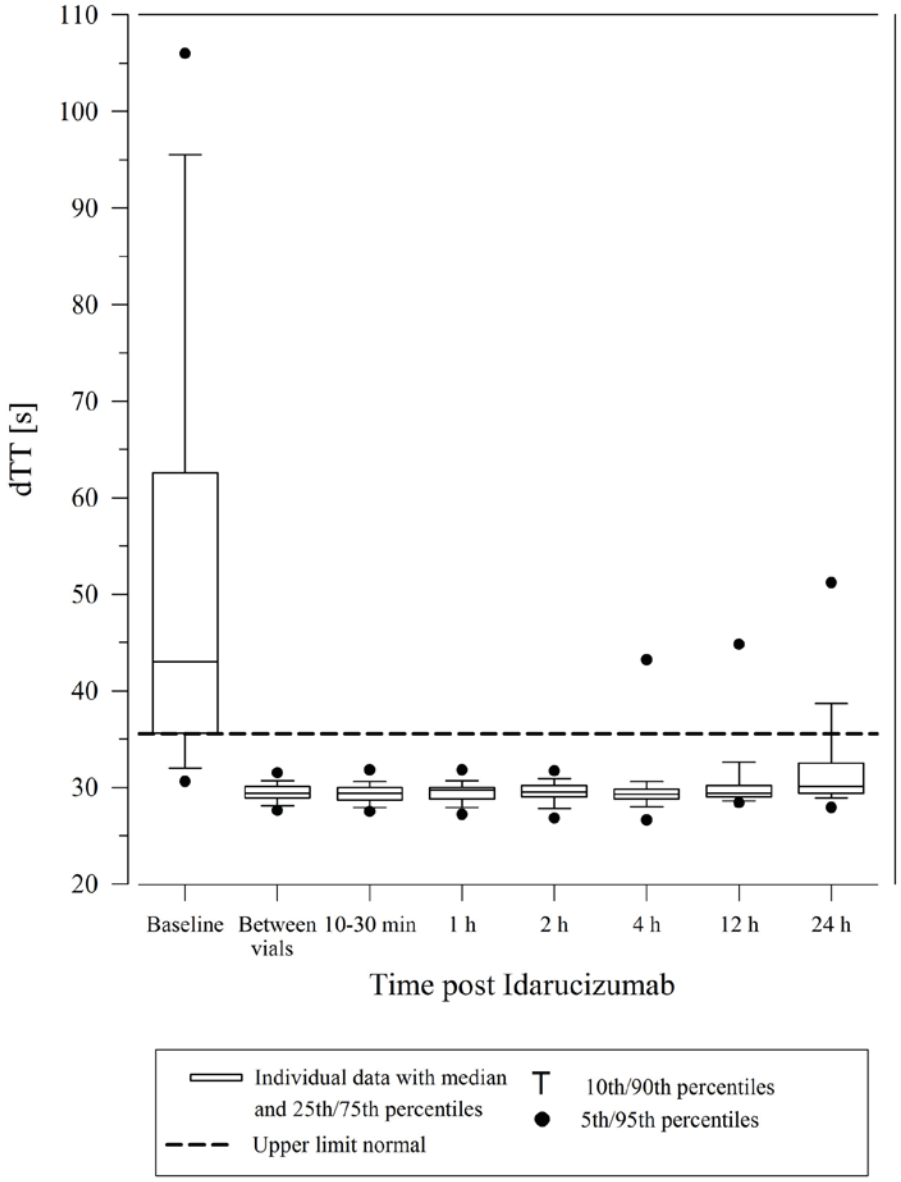
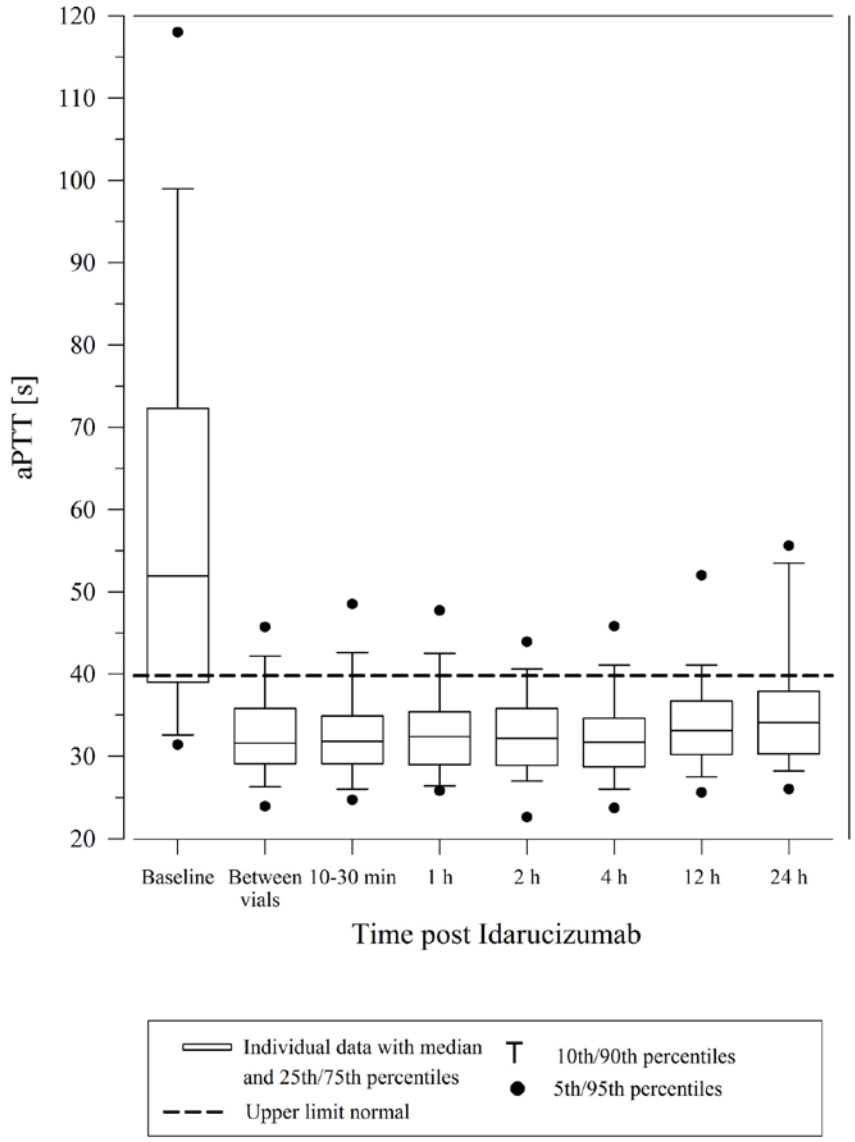


図2 - RE-VERSE AD試験からの被験者90例を対象としてaPTTによって特定されたダビガトラン誘発凝固時間延長の中和効果



重篤な出血を呈した評価可能な患者の 91%において止血の回復が達成され，緊急処置を必要とした 92%の患者において正常な止血が認められた。

計 123 例の被験者のうち 26 例が死亡した。これらの死亡は，すべて原疾患に関連しているか又は合併症に起因すると判断された。血栓事象は被験者 5 例において認められたが，全例が事象発生時に抗血栓療法を受けておらず，血栓事象は患者の基礎疾患に起因していると判断された。潜在的過敏症の軽度の症状（発熱，気管支痙攣，過換気，発疹又はそう痒症）が報告された。イダルシズマブとの因果関係は確立されなかった。5%以上の被験者において報告されたその他の有害事象は，低カリウム血症（9/123；7%），せん妄（9/123；7%），便秘（8/123；7%），発熱（7/123；6%），肺炎（7/123；6%）であった。

薬力学的作用

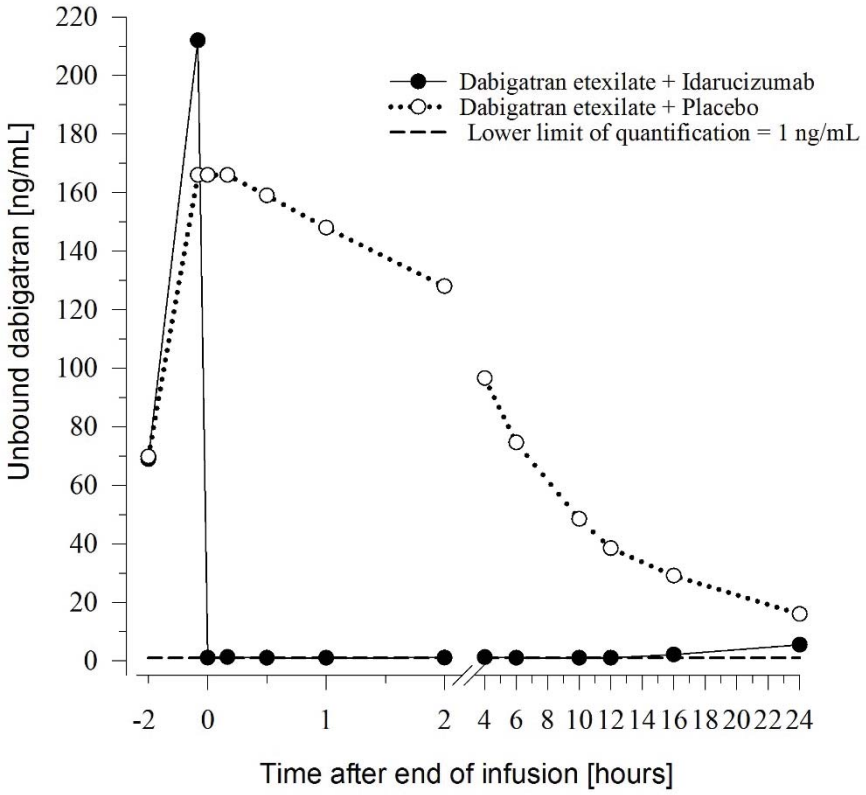
141 例の被験者を対象とした第 I 相試験においてダビガトランエテキシラート投与後のイダルシズマブの薬力学について検討されており，これらの被験者のうちのイダルシズマブ 5g の静脈内投与を受けた 45～64 歳の健康被験者 6 例からなる代表的サブグループのデータを示す。対象の健康被験者におけるダビガトランの最高曝露量の中央値は，患者に対するダビガトランエテキシラート 150 mg 1 日 2 回投与で観察された曝露量の範囲内であった。

ダビガトランの曝露量及び抗凝固活性に与えるイダルシズマブの影響

イダルシズマブ投与直後，非結合型ダビガトランの血漿中濃度の減少は 99%を超え，抗凝固活性がないレベルに至った。

大多数の患者において，最長 12 時間に及ぶダビガトラン血漿中濃度の持続する中和が示された（>90%）。患者のサブセットにおいて，非結合ダビガトランの血漿中濃度の再上昇とそれに付随した凝固検査値の上昇が認められたが，末梢からのダビガトランの再分布に起因する可能性がある。これは，イダルシズマブの投与から 2～24 時間後，主に，12 時間以降の時点で発生した。

図 3－健康被験者の代表グループにおける非結合ダビガトランの血漿中濃度（0 時間時点でイダルシズマブ又はプラセボを投与）



ダビガトランは，抗凝固強度の近似指標を提供する，希釈トロンビン時間（dTT），トロンビン時間（TT），活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）及びエカリン凝固時間（ECT）などの凝固マーカーの凝固時間を延長させる。イダルシズマブ投与後の基準値範囲内の数値は，患者は血液凝固が阻害されていないことを示唆する。基準値範囲を超える数値は，残留する活性ダビガトラン又はその他の臨床状況（例，他の薬剤又は輸血凝固障害の存在）を反映している可能性がある。これらの検査をダビガトランの抗凝固作用の評価に使用した。イダルシズマブ投与直後に，ダビガトランによって誘発された凝固時間延長の完全かつ持続的な中和が観察され，この効果は観察時間全体（24 時間以上）にわたって続いた。

図4－健康被験者の代表グループにおけるdTTで判定した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（0時間時点でイダルシズマブ又はプラセボを投与）

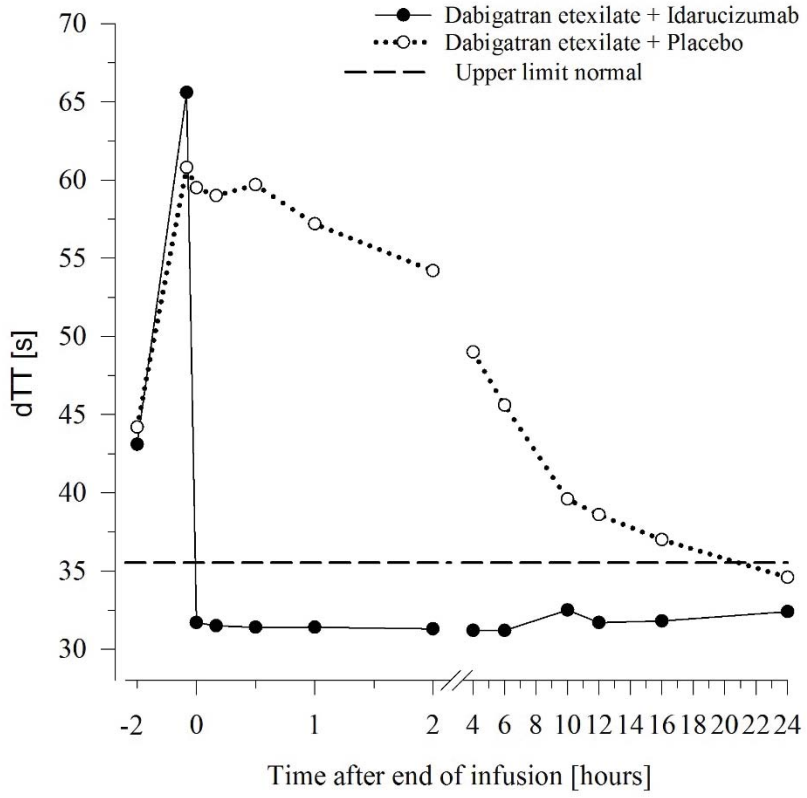
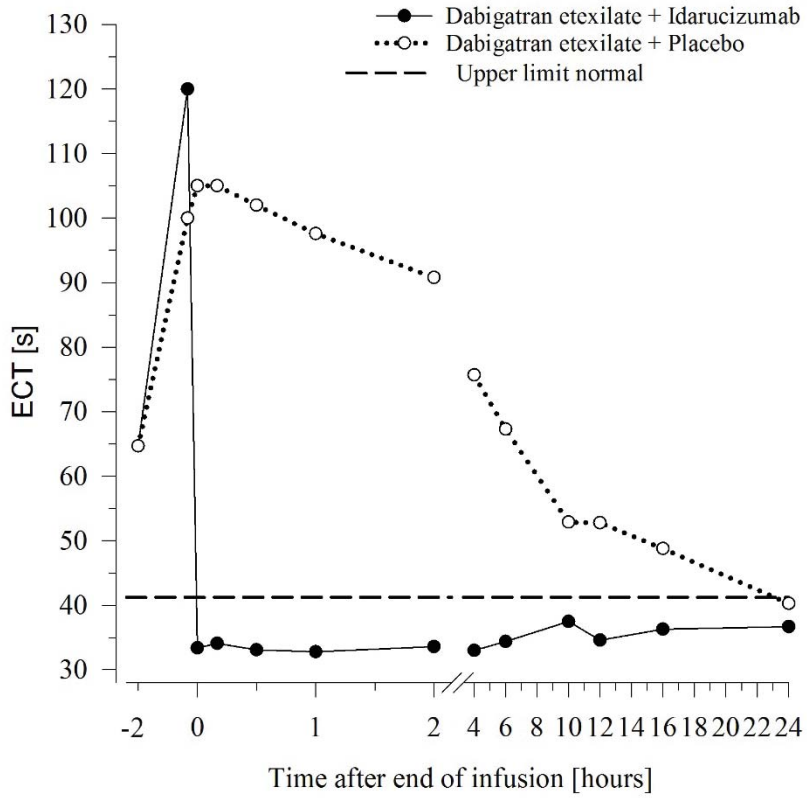


図5－健康被験者の代表グループにおけるECTで判定したダビガトランによって誘発された凝固時間延長の中和効果（0時間時点でイダルシズマブ又はプラセボを投与）



トロンビン産生パラメータ

ダビガトランは，内因性トロンビン産生能（ETP）パラメータに顕著な影響を及ぼす。イダルシズマブ投与は，イダルシズマブ投与終了から 0.5～12 時間後に測定された，トロンビンのベースライン値に対する遅延時間比（lag time ratio）とピーク到達時間比（time to peak ratio）の両方を正常化させた。イダルシズマブ単独では，ETP として測定される凝血促進効果を示さなかった。これは，イダルシズマブに血栓形成促進の作用はないことを示唆している。

ダビガトランエテキシラートの再投与

イダルシズマブ投与の 24 時間後にダビガトランエテキシラートを再投与したところ，予想どおりの抗凝固活性が示された。

免疫原性

被験者 283 例（224 例がイダルシズマブ投与を受けた）から採取した血清検体を用いて投与前及び投与後のイダルシズマブに対する抗体について検査した。

被験者の約 13 %（283 例中 36 例）において，イダルシズマブへの交差反応性による既存の抗体が検出された。これらの被験者において，イダルシズマブの薬物動態又は中和作用への影響，又は過敏症反応は観察されなかった。

被験者の4 %（224例中9例）に，試験治療下で発現した低力価の抗イダルシズマブ抗体が観察され，イダルシズマブの免疫原性は低いことが示唆された。被験者6例のサブグループにおいて，初回投与から2カ月後にイダルシズマブの2回目の投与を行った。2回目の投与前に，これらの被験者に抗イダルシズマブ抗体は検出されなかった。被験者1例において，2回目の投与後に試験治療下で発現した抗イダルシズマブ抗体が検出された。

非臨床薬力学

ヒト臨床血漿中濃度の約10倍を達成するようダビガトランを投与した鈍的肝損傷によるブタの外傷モデルについて検討した。イダルシズマブは注射後15分以内で致命的な出血を効果的かつ迅速に中和させた。約2.5及び5 gのイダルシズマブですべてのブタが生存した。イダルシズマブを使用しない場合の抗凝固処置グループの死亡率は100 %であった。

欧州医薬品庁は，ダビガトランに関連する出血の予防及び治療において，小児集団の 1 つ以上のサブセットにおける Praxbind 試験結果の提出義務を延期した（小児への投与に関する情報については 4.2 項を参照）。

5.2　薬物動態特性

224 例の被験者を対象とした第 I 相試験においてイダルシズマブの薬物動態について検討されており，これらの被験者のうちイダルシズマブ 5 g の静脈内投与を受けた 45～64 歳の健康被験者 6 例からなる代表的サブグループのデータを示す。

<u>分布</u>

イダルシズマブは，多相性の体内動態及び限定的な脈管外分布を示した。5 g の静脈内投与後，定常状態分布容積（V_{ss}）の幾何平均値は 8.9 L（幾何変動係数［gCV］は 24.8%）であった。

生体内変化

抗体代謝に寄与する可能性のあるいくつかの経路が記述されている。これらの経路はいずれも抗体をより小さい分子（すなわち，小さなペプチド又はアミノ酸）へと生分解する。これらの分子はその後に再吸収されて，全身の蛋白合成に組み込まれる。

排泄

イダルシズマブは迅速に排泄され，総クリアランスは 47.0 mL/min（gCV は 18.4 %），最初の半減期は 47 分（gCV は 11.4 %）及び終末相半減期は 10.3 時間（gCV は 18.9 %）であった。イダルシズマブ 5 g を静脈内投与後，6 時間の回収期間で用量の 32.1 %（gCV は 60.0 %）が尿中で回収され，続く 18 時間での回収は 1 %未満であった。用量の残りの部分は，主に腎臓において蛋白異化作用を介して排泄されると考えられる。

イダルシズマブの投与後，蛋白尿が認められた。一過性蛋白尿は，イダルシズマブ 5 g の静脈内ボーラス／短時間投与後の腎蛋白質のオーバーフローに対する生理学的反応である。一過性蛋白尿は，通常，イダルシズマブ投与の約 4 時間後にピークに達し，12～24 時間以内に正常化した。1 例において，一過性蛋白尿が 24 時間以上持続した。

腎機能障害患者

第 I 相試験において，クレアチニンクリアランスが 44～213 mL/min の範囲である被験者を対象に Praxbind を検討した。第 I 相試験ではクレアチニンクリアランスが 44 mL/min 未満の被験者を検討しなかった。

健康被験者に比較して，腎機能障害の程度に応じて総クリアランスは減少し，イダルシズマブの曝露量の増加に結びついた。

腎機能の程度が異なる 68 例の患者（クレアチニンクリアランス中央値 19.2～126 mL/分）からの薬物動態データに基づき，イダルシズマブの平均曝露（$AUC_{0\text{-}24}$ 時間）は，軽度の腎機能障害（CrCl 60～90 mL/分）を有する患者では 26%，中等度の腎機能障害（CrCl 30～60 mL/分）を有する患者では 78%，重度の腎機能障害（CrCl 0～30 mL/分）を有する患者では 199%増加すると推定された。また，ダビガトランの主要排泄経路に腎臓が含まれるため，腎機能の低下でもダビガトランへの曝露の増加が認められる。

高度の腎機能障害患者に関する結論はごく少数のサブセットに基づくものであるが，これらのデータ及び患者におけるダビガトランの抗凝固作用の中和効果の程度に基づき，腎機能障害はイダルシズマブの中和作用に影響しないと考えられる。。

肝機能障害患者

Praxbind は肝機能障害患者において検討されていない。抗体フラグメントは，腎臓での蛋白異化作用によって主に排泄されることが知られている。肝機能障害がイダルシズマブの薬物動態に影響するとは考えられない。

高齢集団／性別／人種

母集団薬物動態解析に基づき，性別，年齢及び人種はイダルシズマブの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさない。

5.3　非臨床安全性データ

非臨床データから，ラットで最大 4 週間及びサルで最大 2 週間にわたる反復毒性試験に基づき，ヒトへの特別な危険はないことが明らかとなっている。安全性に関する薬理学試験からは，呼吸器系，中枢神経系又は心血管系への影響はないことが示されている。

イダルシズマブの変異原性及びがん原性を評価する試験は実施されていない。その作用機序及び蛋白特性に基づき，がん原性又は遺伝毒性的影響は予想されない。

イダルシズマブの生殖能への影響を評価する試験は実施されていない。ラットで最大 4 週間及びサルで最大 2 週間にわたる反復静脈内投与毒性試験中に，雄雌を問わず，生殖組織に投与関連の影響は特定されなかった。さらに，組織交差反応性試験において，ヒト生殖組織と結合しているイダルシズマブは観察されなかった。したがって，非臨床結果は，受胎能又は胚・胎児発生へのリスクを示唆していない。

イダルシズマブの静脈内又は静脈傍投与後に血管の局所刺激感は報告されなかった。イダルシズマブ製剤は，*in vitro* でヒトの全血溶血をもたらさなかった。

6. 製剤学的特性

6.1 添加物一覧

酢酸ナトリウム三水和物
酢酸
ソルビトール
ポリソルベート 20
注射用水

6.2 配合禁忌

本剤を他の医薬品と混合してはならない。

6.3 保管期限

24 カ月間

バイアルの開封後，イダルシズマブの使用中の化学的及び物理的安定性は室温で 1 時間であることが示されている。

微生物学的視点から，微生物汚染のリスクを排除する開封方法である場合を除き，本製剤は開封後直ちに使用するものとする。直ちに使用しない場合，開封後の保管時間及び使用前の状態に対して使用者が責任を負う。

6.4 保管に関する特別な注意

冷蔵庫（2 ～8 ℃）で保管する。

凍結させないこと。

遮光のため，元の包装で保管すること。

使用前に，開封していないバイアルは，遮光された元の包装で保管されている場合は最大 48 時間，光にさらされた場合は 6 時間まで，室温（25 ℃）で保持できる。

本剤の開封後の保管条件については 6.3 項を参照のこと。

6.5　容器の性質及び内容

ブチルゴム栓，アルミニウムキャップ及びハンガーラベルがセットされたガラス製バイアル（1 型ガラス）に入った 50 mL 溶液。

1 パックはバイアル 2 本入りである。

6.6　廃棄及びその他の取扱いに関する特別な注意

Praxbind のような非経口医薬品は，投与前に微粒子状物質及び変色について目視検証すること。

Praxbind を他の医薬品と混合してはならない。Praxbind 投与に既存の静脈ラインを使用することができる。投与前及び投与後に，ラインを塩化ナトリウム 9 mg/mL（0.9%）注射液で洗い流さなければならない。同じ静脈アクセスを介して，同時に他の投与を行わないこと。

Praxbind は単回使用であり，防腐剤を含有しない（6.3 項参照）。

Praxbind とポリ塩化ビニル，ポリエチレン又はポリウレタン注入セット又はポリプロピレン注射器との不適合性は観察されなかった。

7.　販売承認取得者

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Germany

8.　販売承認番号

EU/1/15/1056/001

9.　初回承認／承認更新の日付

初回承認日：

10.　文書の改訂日

本医薬品に関する詳細情報は，欧州医薬品庁のウェブサイト（http://www.ema.europa.eu）から入手できる。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use PRAXBIND safely and effectively. See full prescribing information for PRAXBIND.

PRAXBIND® (idarucizumab) injection, for intravenous use
Initial U.S. Approval: 2015

----------INDICATIONS AND USAGE----------
PRAXBIND is a humanized monoclonal antibody fragment (Fab) indicated in patients treated with Pradaxa® when reversal of the anticoagulant effects of dabigatran is needed:

- For emergency surgery/urgent procedures
- In life-threatening or uncontrolled bleeding (1)

This indication is approved under accelerated approval based on a reduction in unbound dabigatran and normalization of coagulation parameters in healthy volunteers. Continued approval for this indication may be contingent upon the results of an ongoing cohort case series study. (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------
For intravenous use only.

- The recommended dose of PRAXBIND is 5 g, provided as two separate vials each containing 2.5 g/50 mL idarucizumab. (2.1)
- There is limited data to support administration of an additional 5 g of PRAXBIND. (2.1)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------
Injection: 2.5 g/50 mL solution in a single-use vial (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

- None (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- *Thromboembolic Risk:* Reversing dabigatran therapy exposes patients to the thrombotic risk of their underlying disease. Resume anticoagulant therapy as soon as medically appropriate. (2.4, 5.1)
- *Re-elevation of Coagulation Parameters:* In patients with elevated coagulation parameters and reappearance of clinically relevant bleeding or requiring a second emergency surgery/urgent procedure, an additional 5 g dose of PRAXBIND may be considered. (5.2)
- *Hypersensitivity reactions:* Discontinue administration and evaluate. (5.3)
- *Risks of Serious Adverse Reactions in Patients with Hereditary Fructose Intolerance due to Sorbitol Excipient:* Patients with hereditary fructose intolerance may be at risk of adverse reactions. (5.4)

----------ADVERSE REACTIONS----------

- In healthy volunteers, the most frequently reported adverse reactions in greater than or equal to 5% of subjects treated with idarucizumab was headache. (6.1)
- In patients, the most frequently reported adverse reactions in greater than or equal to 5% of patients treated with idarucizumab were hypokalemia, delirium, constipation, pyrexia, and pneumonia. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. at (800) 542-6257 or (800) 459-9906 TTY or FDA at 1-800-FDA-1088 or *www.fda.gov/medwatch*.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: 10/2015

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Recommended Dose
2.2 Preparation
2.3 Administration
2.4 Restarting Antithrombotic Therapy
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Thromboembolic Risk
5.2 Re-elevation of Coagulation Parameters
5.3 Hypersensitivity Reactions
5.4 Risks of Serious Adverse Reactions in Patients with Hereditary Fructose Intolerance due to Sorbitol Excipient
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Immunogenicity
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Renal Impairment
8.7 Hepatic Impairment
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
16.1 How Supplied
16.2 Storage and Handling
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

PRAXBIND is indicated in patients treated with Pradaxa when reversal of the anticoagulant effects of dabigatran is needed:

- For emergency surgery/urgent procedures
- In life-threatening or uncontrolled bleeding

This indication is approved under accelerated approval based on a reduction in unbound dabigatran and normalization of coagulation parameters in healthy volunteers *[see Clinical Studies (14)]*. Continued approval for this indication may be contingent upon the results of an ongoing cohort case series study.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

For intravenous use only.

2.1 Recommended Dose

The recommended dose of PRAXBIND is 5 g, provided as two separate vials each containing 2.5 g/50 mL idarucizumab (see Figure 1).

There is limited data to support administration of an additional 5 g of PRAXBIND *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

2.2 Preparation

- Ensure aseptic handling when preparing the infusion.
- Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit.
- Once solution has been removed from the vial, administration should begin promptly or within 1 hour.

2.3 Administration

- Do not mix with other medicinal products. Use aseptic technique when administering PRAXBIND.
- Intravenously administer the dose of 5 g (2 vials, each contains 2.5 g) as
    - Two consecutive infusions (see Figure 2) or
    - Bolus injection by injecting both vials consecutively one after another via syringe (see Figure 3).
- A pre-existing intravenous line may be used for administration of PRAXBIND. The line must be flushed with sterile 0.9% Sodium Chloride Injection, USP solution prior to infusion. No other infusion should be administered in parallel via the same intravenous access.
- PRAXBIND treatment can be used in conjunction with standard supportive measures, which should be considered as medically appropriate *[see Clinical Pharmacology (12.2)]*.



Figure 1 Recommended dose of PRAXBIND provided as two vials.



Figure 2 Two consecutive infusions by hanging vials.



Figure 3 Inject both vials consecutively via syringe.

2.4 Restarting Antithrombotic Therapy

Patients being treated with dabigatran therapy have underlying disease states that predispose them to thromboembolic events. Reversing dabigatran therapy exposes patients to the thrombotic risk of their underlying disease. To reduce this risk, resumption of anticoagulant therapy should be considered as soon as medically appropriate.

Idarucizumab is a specific reversal agent for dabigatran, with no impact on the effect of other anticoagulant or antithrombotic therapies.

Pradaxa treatment can be initiated 24 hours after administration of PRAXBIND *[see Clinical Pharmacology (12.2)]*.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

PRAXBIND is a sterile, preservative-free, colorless to slightly yellow, clear to slightly opalescent solution available as:

Injection: 2.5 g/50 mL solution in a single-use vial.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Thromboembolic Risk

Patients being treated with dabigatran therapy have underlying disease states that predispose them to thromboembolic events. Reversing dabigatran therapy exposes patients to the thrombotic risk of their underlying disease. To reduce this risk, resumption of anticoagulant therapy should be considered as soon as medically appropriate *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

5.2 Re-elevation of Coagulation Parameters

In a limited number of patients in the clinical program, between 12 and 24 hours after administration of 5 g idarucizumab, elevated coagulation parameters (e.g., activated partial thromboplastin time (aPTT) or ecarin clotting time (ECT)) have been observed *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

If reappearance of clinically relevant bleeding together with elevated coagulation parameters is observed after administration of 5 g PRAXBIND, administration of an additional 5 g dose of PRAXBIND may be considered. Similarly, patients who require a second emergency surgery/urgent procedure and have elevated coagulation parameters may receive an additional 5 g dose of PRAXBIND.

The safety and effectiveness of repeat treatment with PRAXBIND have not been established *[see Clinical Pharmacology (12.2)]*.

5.3 Hypersensitivity Reactions

There is insufficient clinical experience with PRAXBIND in patients to evaluate risk of hypersensitivity to idarucizumab. In clinical studies adverse events possibly indicative of hypersensitivity reactions where a possible relationship could not be excluded were reported *[see Adverse Reactions (6.1)]*. The risk of using PRAXBIND in patients with known hypersensitivity (e.g., anaphylactoid reaction) to idarucizumab or to any of the excipients needs to be weighed cautiously against the potential benefit of such an emergency treatment. If an anaphylactic reaction or other serious allergic reaction occurs, immediately discontinue administration of PRAXBIND and institute appropriate treatment.

5.4 Risks of Serious Adverse Reactions in Patients with Hereditary Fructose Intolerance due to Sorbitol Excipient

In patients with the condition of hereditary fructose intolerance who have received parenteral administration of sorbitol, serious adverse reactions, including fatal reactions, have been reported. Reactions have included hypoglycemia, hypophosphatemia, metabolic acidosis, increase in uric acid, acute liver failure with breakdown of excretory and synthetic function.

The recommended dose of PRAXBIND contains 4 g sorbitol as an excipient. When prescribing PRAXBIND to patients with hereditary fructose intolerance consider the combined daily metabolic load of sorbitol/fructose from all sources, including PRAXBIND and other drugs containing sorbitol. The minimum amount of sorbitol at which serious adverse reactions may occur in these patients is not known.

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are described in more detail elsewhere in the labeling:

- Thromboembolic Risk *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Hypersensitivity Reactions *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Risks of Serious Adverse Reactions in Patients with Hereditary Fructose Intolerance due to Sorbitol Excipient *[see Warnings and Precautions (5.4)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice.

Three clinical trials in healthy volunteers have been completed, in which 224 subjects were treated with idarucizumab. In these trials during the treatment period the overall frequency of adverse events was similar between idarucizumab-treated subjects (55/224, 25%) and placebo-treated subjects (26/105, 25%). Among those subjects treated with idarucizumab, adverse reactions reported in greater than or equal to 5% of subjects was headache (12/224, 5%).

In the interim analysis of the RE-VERSE AD™ (RE-VERSal Effects of idarucizumab on Active Dabigatran) trial, a total of 123 dabigatran-treated patients were administered idarucizumab either because they required an emergency surgery or urgent procedure, or because they presented with life-threatening or uncontrolled bleeding *[see Clinical Studies (14)]*. Adverse reactions reported in greater than or equal to 5% of patients were: hypokalemia (9/123, 7%), delirium (9/123, 7%), constipation (8/123, 7%), pyrexia (7/123, 6%), pneumonia (7/123, 6%). Of the total, 26 patients died, 11 within the first day after idarucizumab dosing; each of these deaths could be attributed either as a complication of the index event or associated with co-morbidities.

Thromboembolic Events

In the interim analysis of the RE-VERSE AD trial, 5 of 123 patients reported thrombotic events, 1 patient 2 days after treatment with idarucizumab and 4 patients 7 days or more after treatment with idarucizumab. None of these patients were on antithrombotic therapy at the time of the event, and in each of these cases, the thrombotic event could be attributed to the underlying medical condition of the patient *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Hypersensitivity

Pyrexia, bronchospasm, hyperventilation, rash, and pruritus have been reported in clinical trials with idarucizumab *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

6.2 Immunogenicity

As with all proteins there is a potential for immunogenicity with idarucizumab. Using an electro-chemiluminescence (ECL) based assay, plasma samples from 283 subjects (224 treated with idarucizumab) were tested for antibodies cross-reacting with idarucizumab. Pre-existing antibodies with cross-reactivity to idarucizumab were detected in approximately 13% (36/283) of the subjects. The majority of pre-existing antibodies were shown to have low titers. No impact on the pharmacokinetics or the reversal effect of idarucizumab or hypersensitivity reactions were observed in these subjects. Treatment-emergent possibly persisting anti-idarucizumab antibodies with low titers were observed in 4% (9/224) of the subjects treated with idarucizumab.

The epitope specificity of antibodies to idarucizumab was characterized using probe molecules. For pre-existing antibodies, 97% (35/36) had specificity for the C-terminus, a region of idarucizumab to which dabigatran does not bind. For treatment emergent possibly persisting antibodies, 56% (5/9) had specificity for the C-terminus, 22% (2/9) had specificity for the variable region, 11% (1/9) had mixed specificity and 11% (1/9) was indeterminate.

Detection of antibody formation is dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody positivity may be influenced by several factors including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to idarucizumab with the incidence of antibodies to other products may be misleading.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no adequate and well-controlled studies of PRAXBIND in pregnant women to inform on associated risks. Animal reproductive and development studies have not been conducted with idarucizumab. It is also not known whether PRAXBIND can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproduction capacity. PRAXBIND should be given to a pregnant woman only if clearly needed.

The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Clinical Considerations

Labor or Delivery

PRAXBIND has not been studied for use during labor and delivery. Safety and effectiveness of PRAXBIND during labor and delivery have not been studied in clinical trials.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the effects of PRAXBIND on the breastfed child or on milk production.

It is not known whether idarucizumab is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when PRAXBIND is administered to a nursing woman.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for PRAXBIND and any potential adverse effects on the breastfed child from PRAXBIND or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness have not been established in pediatric patients.

8.5 Geriatric Use

A total of 111 (90%) patients treated with idarucizumab in the case series trial were 65 years of age and older, and 74 (60%) were 75 years of age and older. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these subjects and younger subjects, and other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out.

8.6 Renal Impairment

Renal impairment did not impact the reversal effect of idarucizumab *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. No dose adjustment is required in renally impaired patients.

8.7 Hepatic Impairment

No formal studies of PRAXBIND in patients with hepatic impairment have been conducted.

11 DESCRIPTION

Idarucizumab is a humanized monoclonal antibody fragment (Fab) derived from an IgG1 isotype molecule, whose target is the direct thrombin inhibitor dabigatran. Using recombinant expression technology, idarucizumab is produced in a well characterized recombinant (mammalian) CHO cell line and is purified using standard technology. Idarucizumab is composed of a light chain of 219 amino acids and a heavy chain fragment of 225 amino acids, covalently linked together by one disulfide bond between cysteine 225 of the heavy chain fragment and cysteine 219 of the light chain, and has an estimated molecular mass of approximately 47,766 Daltons.

PRAXBIND (idarucizumab) is a sterile, preservative-free, colorless to slightly yellow, clear to slightly opalescent solution for intravenous administration. PRAXBIND (idarucizumab) is supplied in 2 single-use vials, each containing 2.5 g of idarucizumab in 50 mL formulated as a buffered, isotonic, solution containing acetic acid glacial (10.05 mg), polysorbate 20 (10 mg), sodium acetate trihydrate (147.35 mg), sorbitol (2004.20 mg), and water for injection with an osmolality of 270-330 mOsm/kg and a pH of 5.3-5.7.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Idarucizumab is a specific reversal agent for dabigatran. It is a humanized monoclonal antibody fragment (Fab) that binds to dabigatran and its acylglucuronide metabolites with higher affinity than the binding affinity of dabigatran to thrombin, neutralizing their anticoagulant effect.

12.2 Pharmacodynamics

In healthy subjects aged 45 to 64 years, the plasma concentrations of unbound dabigatran were reduced to below the lower limit of quantification immediately after the administration of 5 g idarucizumab. Subjects' diluted thrombin time (dTT), ECT, aPTT, thrombin time (TT), and activated clotting time (ACT) parameters returned to baseline levels (see Figure 4 and Figure 5). This reduction of dabigatran plasma concentration was observed over the entire observation period of at least 24 hours. Similar findings were also observed in elderly subjects (aged 65 to 80 years) as well as subjects with mild and moderate renal impairment *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

In a limited number of patients, re-distribution of dabigatran from the periphery to plasma led to re-elevation of dTT, ECT, aPTT, and TT *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Re-dosing with 2.5 g idarucizumab in 6 healthy subjects aged 45-64 years at 2 months after first infusion revealed no differences in safety and no indication of allergic reactions *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

No changes in the pharmacokinetics or pharmacodynamics of dabigatran were noted upon re-initiation 24 hours after the administration of idarucizumab *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

Figure 4 Plasma-Levels of Unbound Dabigatran in the Representative Group of Healthy Subjects (Administration of Idarucizumab or Placebo at 0 h)

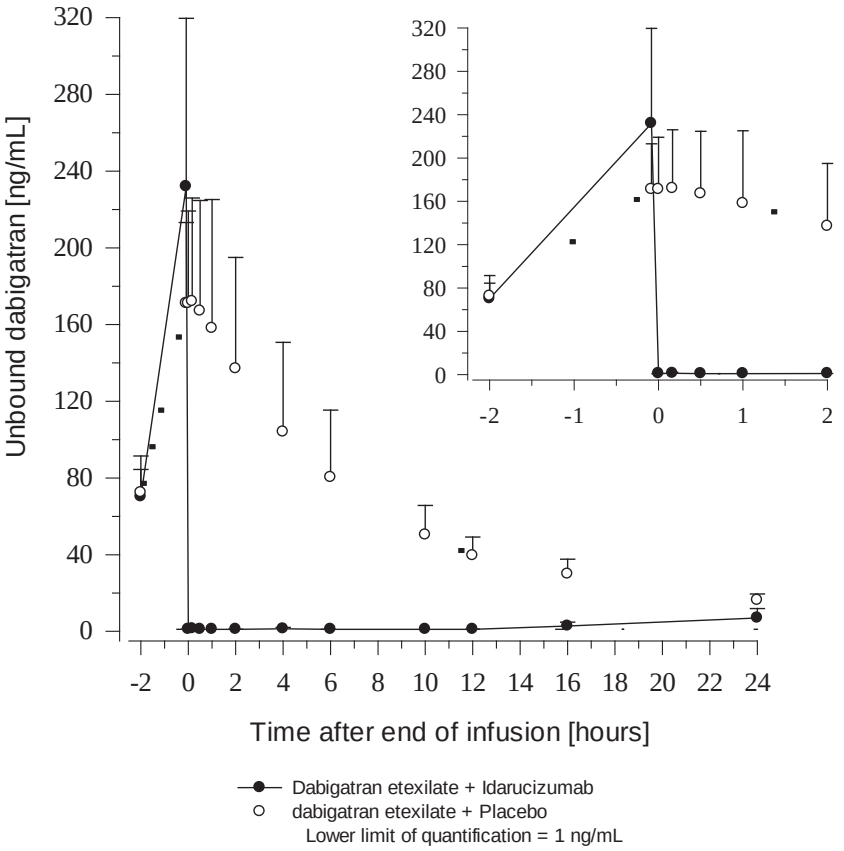
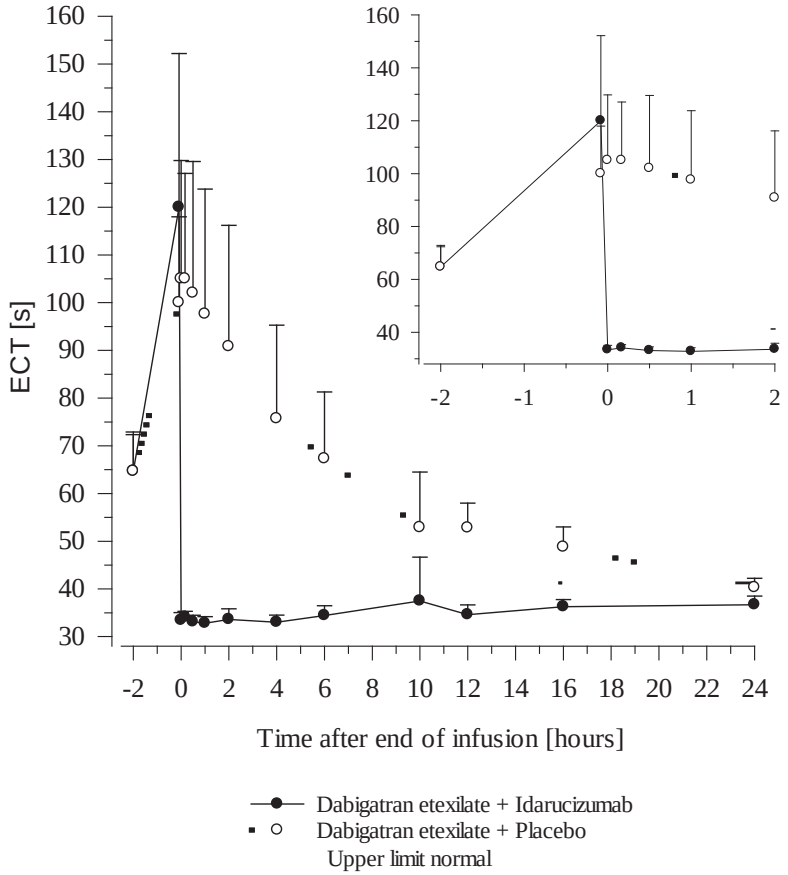


Figure 5 Change of ECT from Baseline in the Representative Group of Healthy Subjects (Administration of Idarucizumab or Placebo at 0 h)



Thrombin Generation Parameters
Idarucizumab alone has shown no procoagulant effect measured as endogenous thrombin potential (ETP).

Cardiac Electrophysiology
Clinical trials with idarucizumab in healthy subjects measured heart rate and electrocardiogram (ECG) parameters (waveform morphology, P wave duration, and PR, QRS, QT, and QTc intervals). There were no clinically relevant abnormal findings related to ECG.

Drug Interactions
In vitro Assessment of Drug Interactions
In vitro data suggest that the inhibition of dabigatran by idarucizumab is not affected by coagulation factor concentrates [3- or 4-factor prothrombin complex concentrates (PCCs), activated PCC, or recombinant Factor VIIa].

Assessment of Drug Interactions in Animal Studies
The potential effect of the binding of idarucizumab to dabigatran in the presence of volume replacement agents (e.g., crystalloids, colloids, and retransfusion of washed red blood cells) was investigated in swine. The results of this study suggest that neutralization of dabigatran anticoagulant activity is not influenced by 50% hemodilution with routinely used volume replacement strategies.

12.3 Pharmacokinetics
There were no obvious differences in the idarucizumab plasma concentration time profiles when idarucizumab was administered alone or after pretreatment with dabigatran. A dose-dependent increase in the fraction of unchanged idarucizumab excreted in urine was observed.

Distribution
Idarucizumab exhibited multiphasic disposition kinetics and limited extravascular distribution. Following the intravenous infusion of a 5 g dose, the geometric mean volume of distribution at steady state (V_{ss}) was 8.9 L (geometric coefficient of variation (gCV 24.8%)).

Elimination
Idarucizumab was rapidly eliminated with a total clearance of 47.0 mL/min (gCV 18.4%), an initial half-life of 47 minutes (gCV 11.4%), and a terminal half-life of 10.3 h (gCV 18.9%). After intravenous administration of 5 g idarucizumab, 32.1% (gCV 60.0%) of the dose was recovered in urine within a collection period of 6 hours and less than 1% in the following 18 hours. The remaining part of the dose is assumed to be eliminated via protein catabolism, mainly in the kidney.

Metabolism
Several pathways have been described that may contribute to the metabolism of antibodies. All of these pathways involve biodegradation of the antibody to smaller molecules, i.e., small peptides or amino acids which are then reabsorbed and incorporated in the general protein synthesis.

Specific Populations
Age, Sex, Race and Body Weight

Age, sex, race (Caucasian vs Asian) and body weight had no clinically important effect on systemic exposure of idarucizumab based on population pharmacokinetic analyses in a healthy volunteer cohort of 201 males and 19 females.

Renal Impairment
Idarucizumab has been studied in 12 subjects with mild renal impairment (creatinine clearance ≥60 to <90 mL/min, by Cockcroft-Gault equation) and 6 subjects with moderate impairment (creatinine clearance ≥30 to <60 mL/min). Compared to healthy subjects, the total clearance was reduced, leading to an increase in idarucizumab's area under the curve (AUC) by 43.5% and 83.5% in mild and moderate renal impairment, respectively *[see Use in Specific Populations (8.6)]*.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No carcinogenicity or genotoxicity studies have been conducted with idarucizumab. No animal studies have been performed to evaluate the potential effects of idarucizumab on fertility in males or females or on reproduction and development.

14 CLINICAL STUDIES

The safety and effectiveness of PRAXBIND has been investigated in pharmacokinetic/pharmacodynamic trials with healthy volunteers and in an ongoing single cohort case series trial with dabigatran-treated patients who have life-threatening or uncontrolled bleeding, or who require emergency surgery or urgent procedure (RE-VERSE AD).

Healthy Volunteers
Three randomized, placebo-controlled trials in a total of 283 subjects assessed the safety, dose-response, and effect of idarucizumab on reducing unbound dabigatran and coagulation parameters. Of the 283 subjects, 224 received at least one dose of idarucizumab. These trials included 19 females and 30 subjects aged 65 years or older (median age 36 years).

The tables below summarize the idarucizumab effect on coagulation parameters dTT, aPTT, ECT, TT, and ACT over time for 14 subjects treated in one of the healthy volunteer trials. Fourteen subjects received dabigatran 220 mg orally twice daily for three days and an additional single 220 mg dose of dabigatran on day four, two hours before receiving idarucizumab. Idarucizumab was administered as one 5 g intravenous infusion over five minutes. Table 1 shows the results of the idarucizumab treatment group and Table 2 shows the results of the placebo treatment group.

Table 1 Change in Coagulation Parameters in 14 Dabigatran-exposed Subjects Treated with 5 g Idarucizumab

Clotting Assay (Mean and Standard Deviation)	Pre-Idarucizumab (N=14)	End of infusion of Idarucizumab (N=14)	24 hours after Idarucizumab (N=14)
dTT [s]	66.6 (12.0)	32.1 (1.38)	33.0 (1.69)
aPTT [s]	67.8 (14.5)	29.2 (4.74)	31.9 (5.71)
ECT [s]	122 (42.2)	34.7 (1.92)	38.8 (2.86)
TT [s]	127 (62.6)	12.5 (0.786)	19.3 (5.14)
ACT [s]	236 (47.6)	116 (7.71)	140 (10.1)

Table 2 Change in Coagulation Parameters in 14 Dabigatran-exposed Subjects Treated with Placebo

Clotting Assay (Mean and Standard Deviation)	Pre-Placebo (N=14)	End of infusion of Placebo (N=14)	24 hours after Placebo (N=14)
dTT [s]	64.7 (9.82)	65.3 (12.1)	36.1 (2.48)
aPTT [s]	65.2 (14.0)	66.5 (13.2)	37.0 (7.10)
ECT [s]	117 (29.8)	122 (32.9)	44.7 (5.39)
TT [s]	132 (35.4)	147 (46.7)	39.5 (11.8)
ACT [s]	219 (44.7)	216 (50.5)	148 (15.1)

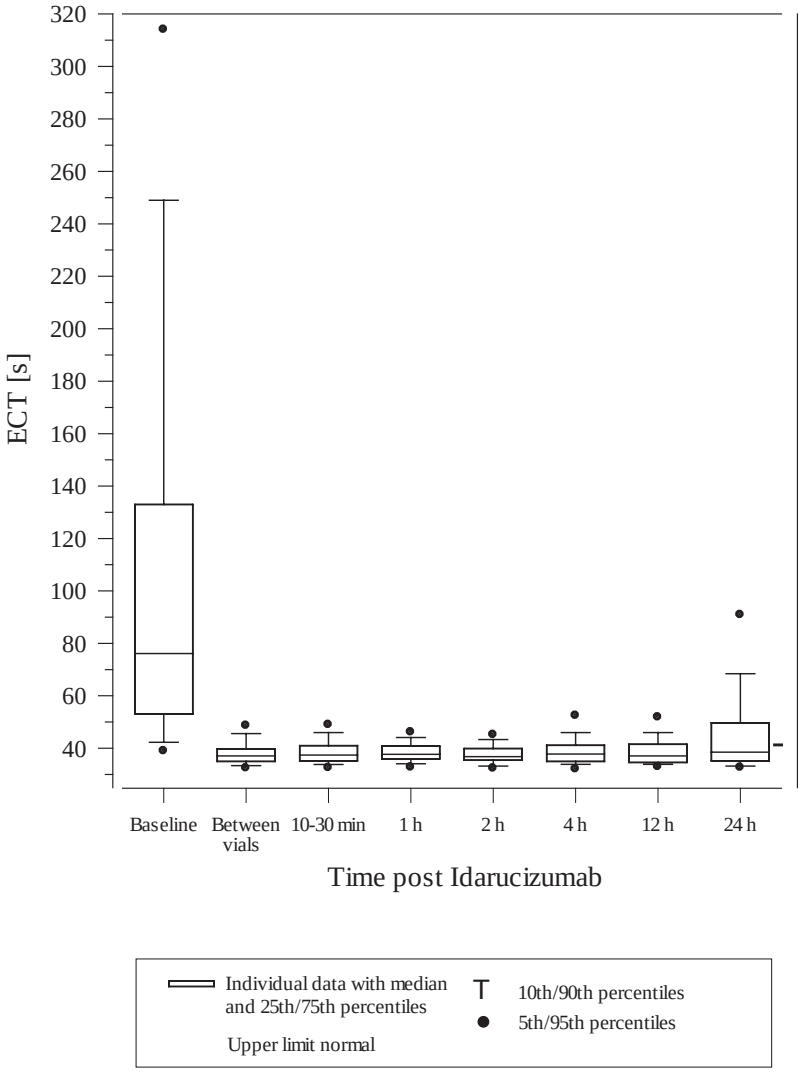
The effect of idarucizumab on reducing unbound dabigatran in healthy volunteers is summarized in section 12.2, Pharmacodynamics.

RE-VERSE AD Patient Experience
In an ongoing single cohort case series trial, 5 g idarucizumab was administered to patients treated with dabigatran who presented with dabigatran-related life-threatening or uncontrolled bleeding (Group A) or who required emergency surgery or urgent procedures (Group B). The primary endpoint was the maximum percentage reversal of the pharmacodynamic anticoagulant effect of dabigatran within 4 hours after the administration of idarucizumab, based on central laboratory determination of dTT or ECT.

An interim analysis of the ongoing single cohort case series trial included data for 123 patients: 66 patients with serious bleeding (Group A) and 57 requiring an urgent procedure (Group B). Approximately half of the patients in each group were male. The median age was 77 years and the median creatinine clearance was 55 mL/min. Approximately 67% of patients in Group A and 63% of patients in Group B had been treated with dabigatran 110 mg BID. Results of central laboratory evaluations were available for a subset of 90 patients (51 in Group A, 39 in Group B).

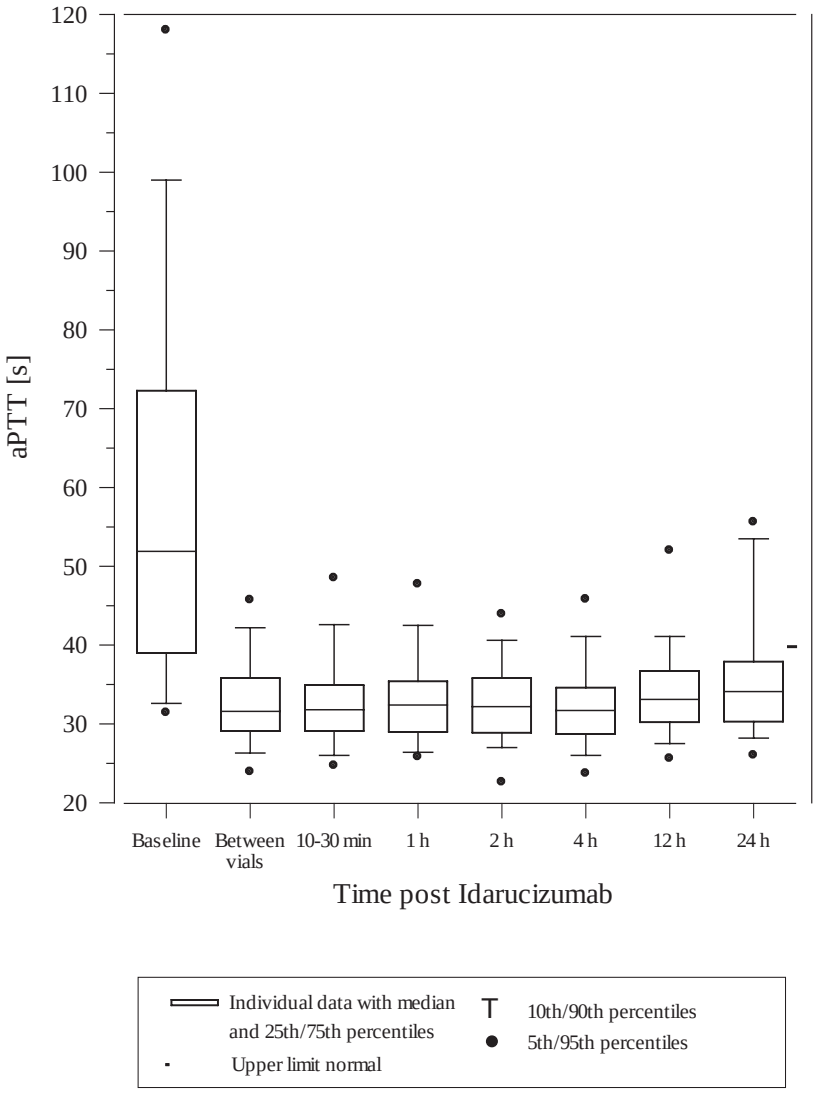
Among the 90 patients with available data, the median maximum reversal of the pharmacodynamic anticoagulant effect of dabigatran as measured by ECT or dTT in the first 4 hours after administration of 5 g idarucizumab was 100%, with most patients (>89%) achieving complete reversal. Reversal of the pharmacodynamics effects was evident immediately after administration. Results for Groups A and B were similar. In a limited number of patients, between 12 and 24 hours after administration of 5 g idarucizumab, elevated coagulation parameters (e.g., aPTT or ECT) have been observed. ECT measures over the 24-hour observation time are shown in Figure 6.

Figure 6 Change of ECT from Baseline in 90 Dabigatran-exposed Patients



Activated partial thromboplastin time (aPTT) showed similar results to ECT (see Figure 7).

Figure 7 Change of aPTT from Baseline in 90 Dabigatran-exposed Patients



16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

- PRAXBIND is a sterile, preservative-free, colorless to slightly yellow, clear to slightly opalescent solution supplied as 2 single-use vials each containing 2.5 g/50 mL of idarucizumab.

- NDC number 0597-0197-05: Carton containing two 2.5 g/50 mL vials.

16.2 Storage and Handling

- Store PRAXBIND vials in the refrigerator at 2ºC to 8ºC (36ºF to 46ºF). Do not freeze. Do not shake.

- Prior to use, the unopened vial may be kept at room temperature 25°C (77°F) for up to 48 hours, if stored in the original package in order to protect from light, or up to 6 hours when exposed to light.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Thromboembolic Risk

Inform patients that reversing dabigatran therapy exposes them to the thromboembolic risk of their underlying disease. To reduce this risk, resumption of anticoagulant therapy should be considered as soon as the patient is sufficiently stable *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Recurrence of Bleeding

Inform patients to get immediate medical attention for any signs or symptoms of bleeding *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Hypersensitivity Reactions
Inform patients of signs and symptoms of allergic hypersensitivity reactions such as anaphylactoid reactions that may be experienced during or after injection of PRAXBIND *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Risk of Serious Adverse Reactions in Patients with Hereditary Fructose Intolerance due to Sorbitol Excipient
Inform patients with hereditary fructose intolerance (HFI) that PRAXBIND contains sorbitol. Parenteral administration of sorbitol in patients who have HFI has been associated with reports of hypoglycemia, hypophosphatemia, metabolic acidosis, increase in uric acid, acute liver failure with breakdown of excretory and synthetic function, and death and may occur during or after injection of PRAXBIND *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.
Ridgefield, CT 06877 USA
US License No. 2006

Product of Germany

Licensed from:
Boehringer Ingelheim International GmbH

Copyright © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH
ALL RIGHTS RESERVED

IT6116AJ162015
306804-01

IT6374A
10010082/01

処方情報の主要部分
これらの重要事項は，PRAXBIND を安全かつ効果的に使用するために必要なすべての情報を示すものではない。PRAXBIND の全文版処方情報を参照すること。

PRAXBIND®（イダルシズマブ）注，静脈内投与用
米国における初回承認：2015 年

適応及び用途

PRAXBIND は，Pradaxa®の投与を受ける患者において以下の状況でダビガトランの抗凝固作用の中和が必要な場合に適応されるヒト化モノクローナル抗体フラグメント（Fab）である：

- 緊急手術／緊急処置
- 生命を脅かす又はコントロールされていない出血（1）

本適応は，健康被験者における非結合型ダビガトランの減少及び血液凝固パラメータの正常化に基づく迅速承認手続きによって承認されている。本適応の継続した承認は，進行中のコホート症例集積試験の結果によって変更される可能性がある。（1）

用法・用量

静脈内投与専用。

- PRAXBIND の推奨用量は，5 g であり，これは 2.5 g/50 mL のイダルシズマブを含有する 2 本のバイアルとして供給される。（2.1）
- さらに 5 g の PRAXBIND を追加投与することを裏付けるデータは限定的である。（2.1）

剤形及び強度

注射液：単回使用のバイアルに入った 2.5 g/50 mL 溶液（3）

禁忌

- なし（4）

警告及び使用上の注意

- *血栓塞栓リスク：*ダビガトランの作用を中和させることは，患者を基礎疾患の血栓リスクにさらすこととなる。医学的に適切と判断され次第速やかに，抗凝固療法を再開すること。（2.4，5.1）
- *凝固パラメータの再上昇：*凝固パラメータが高く，かつ，臨床的に問題となる出血が再発した，又は緊急手術／緊急処置を再度必要とする患者では，PRAXBIND をさらに 5 g 投与することを考慮できる。（5.2）
- *過敏症反応：*投与を中止して評価すること。（5.3）
- *遺伝性フルクトース不耐症を有する患者におけるソルビトール添加剤に起因する重篤な副作用のリスク：*遺伝性フルクトース不耐症を有する患者は，副作用のリスクにさらされている可能性がある。（5.4）

副作用

- 健康被験者では，イダルシズマブの投与を受けた被験者の 5%以上において認められた副作用で最も頻繁に認められたものは頭痛であった。（6.1）
- 患者では，イダルシズマブの投与を受けた患者の 5%以上において認められた副作用で最も頻繁に認められたものは低カリウム血症，せん妄，便秘，発熱及び肺炎であった。（6.1）

副作用が疑われる場合には，Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.（(800) 542-6257 又は (800) 459-9906 TTY）もしくは FDA（1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch）まで報告すること。

「17 患者カウンセリング情報」を参照すること。

改訂日：2015 年 10 月

全文版処方情報：目次*

1 適応及び用途
2 用法・用量
2.1 推奨用量
2.2 調製方法
2.3 投与
2.4 抗血栓療法の再開
3 剤形及び含量
4 禁忌
5 警告及び使用上の注意
5.1 血栓塞栓リスク
5.2 凝固パラメータの再上昇
5.3 過敏症反応
5.4 遺伝性フルクトース不耐症を有する患者におけるソルビトール添加剤に起因する重篤な副作用のリスク
6 副作用
6.1 臨床試験経験
6.2 免疫原性
8 特定集団における使用
8.1 妊婦
8.2 授乳婦
8.4 小児等への投与
8.5 高齢者への投与
8.6 腎機能障害
8.7 肝機能障害
11 組成・性状
12 臨床薬理
12.1 作用機序
12.2 薬力学
12.3 薬物動態
13 非臨床毒性
13.1 がん原性，変異原性，生殖障害
14 臨床成績
16 供給形態・貯法及び取り扱い方法
16.1 供給形態
16.2 貯法及び取り扱い方法
17 患者カウンセリング情報

*処方情報全文から省略されたセクションおよびサブセクションは掲示していない。

全文版処方情報

1　適応及び用途

PRAXBIND は，Pradaxa の投与を受ける患者において以下の状況でダビガトランの抗凝固作用の中和が必要な場合に適応される：

- 緊急手術／緊急処置
- 生命を脅かす又はコントロールされていない出血

本適応は，健康被験者における非結合型ダビガトランの減少及び血液凝固パラメータの正常化に基づく迅速承認手続きによって承認されている*［臨床試験（14）を参照］*。本適応の継続した承認は，進行中のコホート症例集積試験の結果によって変更される可能性がある。

2　用法・用量

静脈内投与専用。

2.1 推奨用量

PRAXBIND の推奨用量は，5 g であり，これは 2.5 g/50 mL のイダルシズマブを含有する 2 本のバイアルとして供給される（図 1 を参照）。

さらに 5 g の PRAXBIND を追加投与することを裏付けるデータは限定的である。*［警告及び使用上の注意（5.2）を参照］*。

2.2 調製方法

- 点滴の準備は，必ず，無菌操作で行うこと。
- 非経口医薬品は，可能な場合，投与前に微粒状物質及び変色について目視検証すること。
- 溶液をバイアルから取り出した後は，直ちに，又は 1 時間以内に投与を開始すべきである。

2.3 投与

- 他の医薬品と混合しないこと。PRAXBIND の投与は無菌操作で行うこと。
- 5 g の用量（2.5 g を含有するバイアル 2 本）を以下のとおり静脈内投与する。
    - 2 回の連続する点滴（図 2 を参照）又は
    - シリンジを使用して両バイアルを 1 瓶ずつ連続して注射するボーラス注射（図 3 を参照）。
- PRAXBIND 投与に既存の静脈ラインを使用することができる。点滴前には，必ず，ラインを米国薬局方無菌 0.9%生理食塩液注射液でフラッシュすること。同じ静脈アクセスを介して，同時に他の投与を行わないこと。
- PRAXBIND 投与は，医学的に適切であると判断される標準的支持療法と併用できる*［臨床薬理（12.2）を参照］*。



図 1　PRAXBIND の推奨用量は 2 本のバイアルとして提供される。



図 2　バイアルを懸架した 2 回連続での点滴。



図 3　シリンジを使用した両バイアルの連続注射。

2.4 抗血栓療法の再開

ダビガトラン投与患者は，血栓塞栓事象の素因となる基礎疾患を有している。ダビガトランの作用を中和させることは，患者を基礎疾患の血栓リスクにさらすこととなる。本リスクを低減するため，医学的に適切と判断され次第速やかに，抗凝固療法の再開を考慮すべきである。

イダルシズマブは，ダビガトランに特異的な中和薬であり，他の抗凝固薬又は抗血栓治療の作用には影響しない。

Pradaxa の投与は，PRAXBIND の投与 24 時間後に開始することができる*［臨床薬理（12.2）を参照］*。

3　剤形及び含量

PRAXBIND は，保存剤を含有しない無菌の無色から微黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する溶液であり，以下のとおり供給される：

注射液：単回使用のバイアルに入った 2.5 g/50 mL 溶液。

4　禁忌
なし。

5　警告及び使用上の注意

5.1 血栓塞栓リスク
ダビガトラン投与患者は，血栓塞栓事象の素因となる基礎疾患を有している。ダビガトランの作用を中和させることは，患者を基礎疾患の血栓リスクにさらすこととなる。本リスクを低減するため，医学的に適切と判断され次第速やかに，抗凝固療法の再開を考慮すべきである*［用法・用量（2.4）を参照］*。

5.2 凝固パラメータの再上昇
臨床プログラムの少数の患者において，5gのイダルシズマブの投与12及び24時間後に，凝固パラメータ（例：活性化部分トロンボプラスチン時間［aPTT］又はエカリン凝固時間［ECT］）の上昇が認められている*［用法・用量（2.1）を参照］*。

5 gのPRAXBINDの投与後に凝固パラメータの上昇を伴う臨床的に問題となる出血の再発が認められる場合には，PRAXBINDをさらに5 g追加投与することを考慮できる。同様に，2回目の緊急手術／緊急処置を必要とし，かつ，凝固パラメータの上昇が認められる患者には，5 gのPRAXBINDを追加投与することができる。

PRAXBINDの再投与の安全性及び有効性は確立されていない*［臨床薬理（12.2）を参照］*。

5.3 過敏症反応
患者におけるPRAXBINDの臨床経験は，イダルシズマブに対する過敏症のリスクを評価するためには不十分である。臨床試験では，関連性の可能性を排除することができない過敏症反応を潜在的に示唆する有害事象が報告された*［副作用（6.1）を参照］*。イダルシズマブ又はその他いずれかの添加剤に対する既知の過敏症（例，アナフィラキシー反応）を有する患者においては，PRAXBIND投与のリスクをそのような緊急治療の潜在的ベネフィットと比較検討する必要がある。アナフィラキシー反応又はその他の重篤なアレルギー反応が発生した場合，直ちにPRAXBINDの投与を中止して，適切な治療を開始すること。

5.4 遺伝性フルクトース不耐症を有する患者におけるソルビトール添加剤に起因する重篤な副作用のリスク
ソルビトールの非経口投与を受けた遺伝性フルクトース不耐症を有する患者では，致死性反応を含む重篤な副作用が報告されている。反応には，低血糖，低リン酸血症，代謝性アシドーシス，尿酸増加，排泄及び合成能の低下を伴う急性肝不全が含まれる。

PRAXBINDの推奨用量は添加剤として4 gのソルビトールを含有する。遺伝性フルクトース不耐症を有する患者へのPRAXBINDの処方では，PRAXBIND及び他薬剤を含め，1日のすべてのソースからのソルビトール／フルクトースの合計代謝負荷を考慮すること。これらの患者において重篤な副作用を引き起こす可能性があるソルビトールの最小量は不明である。

6　副作用
以下の重篤な有害反応は，添付文書の他項目において詳述されている：
- 血栓塞栓リスク*［警告及び使用上の注意（5.1）を参照］*
- 過敏症反応*［警告及び使用上の注意（5.3）を参照］*
- 遺伝性フルクトース不耐症を有する患者におけるソルビトール添加剤に起因する重篤な副作用のリスク*［警告及び使用上の注意（5.4）を参照］*

6.1 臨床試験経験
臨床試験は様々な条件下で実施されているため，ある薬剤の臨床試験において認められた副作用の発現率を他薬剤の臨床試験における発現率と直接比較することはできず，また，これらの発現率が実際の臨床における発現率を反映しない可能性がある。

健康被験者を対象とした3つの臨床試験は完了しており，これらの試験においては224例の被験者に対してイダルシズマブが投与された。これらの試験の治療期間中における有害事象の全発現率は，イダルシズマブ投与被験者（55/224，25%）とプラセボ投与被験者（26/105，25%）で同様であった。イダルシズマブ投与被験者において，5%以上の被験者において報告された副作用は頭痛（12/224，5%）であった。

RE-VERSE AD™（活性型ダビガトランに対するイダルシズマブの中和作用）試験の中間解析では，ダビガトラン投与患者の計123例において，緊急手術又は緊急処置が必要とされたため，あるいは，生命を脅かす，又は止血困難な出血が認められたため，イダルシズマブが投与された*［臨床成績（14）を参照］*。5%以上の患者において報告された副作用は，低カリウム血症（9/123；7%），せん妄（9/123；7%），便秘（8/123；7%），発熱（7/123；6%），肺炎（7/123；6%）であった。全死亡患者26例中11例はイダルシズマブ投与後1日以内に死亡していた。これらの死亡は，すべて，原疾患に関連しているか又は合併症に起因すると判断された。

血栓塞栓イベント
RE-VERSE AD試験の中間解析において，123例中5例の患者においてイダルシズマブ投与後に血栓イベントが報告されている。1例はイダルシズマブ投与2日後，4例はイダルシズマブ投与7日後以降に発症していた。全患者がイベント発生時に抗血栓療法を受けておらず，各血栓イベントは患者の基礎疾患に起因している可能性があると判断された*［警告及び使用上の注意（5.1）を参照］*。

過敏症
発熱，気管支痙攣，過換気，発疹及びそう痒症が，イダルシズマブの臨床試験において報告されている*［警告及び使用上の注意（5.3）を参照］*。

6.2 免疫原性
他の蛋白質と同様，イダルシズマブには免疫原性の可能性がある。283例の被験者（イダルシズマブ投与被験者224例）からの血漿サンプルを電気化学発光（ECL）による定量分析を使用してイダルシズマブと交差反応する抗体について検査した。被験者の約13%（283例中 36 例）において，イダルシズマブへの交差反応性による既存の抗体が検出された。既存の抗体の大多数は力価が低いことが示された。これらの被験者において，イダルシズマブの薬物動態や中和作用への影響，又は過敏症反応は観察されなかった。イダルシズマブ投与被験者の4%（9/224）において，試験治療下で発現した持続する可能性がある，低力価の抗イダルシズマブ抗体が観察された。

イダルシズマブに対する抗体のエピトープ特異性はプローブ分子を使用して特徴付けられた。既存の抗体については，97%（35/36）にダビガトランが結合しないイダルシズマブの領域である C 末端に対する特異性が認められた。試験治療下で発現した持続する可能性がある抗体については，56%（5/9）に C 末端に対する特異性，22%（2/9）に可変領域に対する特異性，11%（1/9）に混合性の特異性が認められ，11%（1/9）では不確定であった。

抗体形成の検出は，定量分析の感度及び特異性に依存する。さらに，認められた抗体陽性の発現率は，定量分析法，サンプルの取り扱い，サンプル採集の時期，併用薬及び基礎疾患を含むいくつかの要因によって影響される可能性がある。これらの理由から，イダルシズマブに対する抗体の発現率を他製品に対する抗体の発現率と比較することは誤解をまねく可能性がある。

8　特定集団における使用

8.1 妊婦

リスクの概要

PRAXBIND の妊娠に関連するリスクについて充分な対照試験は実施されていない。イダルシズマブの動物を対象とした生殖及び発生試験は実施されていない。また，PRAXBIND の妊婦への投与時における胎児への危害，あるいは生殖能力への影響については不明である。妊婦への PRAXBIND の投与は，明らかに必要な場合にのみ行うべきである。

本集団における重大な先天異常及び流産の背景リスクは不明である。米国一般人口において，臨床的に認められた妊娠における重大な先天異常及び流産の推定背景リスクは，それぞれ，2～4%及び 15～20%である。

臨床における考慮点

分娩又は出産

PRAXBIND は，分娩及び出産中における使用について検討されていない。分娩，出産時における PRAXBIND の安全性及び有効性は臨床試験において検討されていない。

8.2 授乳婦

リスクの概要

PRAXBIND の授乳児又は乳汁分泌への影響に関するデータはない。

イダルシズマブのヒト乳汁中への移行については不明である。多くの薬剤がヒト乳汁中に移行するため，PRAXBIND の授乳婦への投与は慎重に行うべきである。

発達及び健康における授乳の有益性は，母親の PRAXBIND の臨床的必要性，及び PRAXBIND による又は母親の基礎疾患による授乳児への悪影響の可能性とともに考慮すべきである。

8.4 小児等への投与

小児患者における安全性及び有効性は確立されていない。

8.5 高齢者への投与

症例集積試験においてイダルシズマブが投与された患者の計 111 例は 65 歳以上（90%）であり，74 例（60%）は 75 歳以上であった。これらの被験者とより若い被験者との間で全体的に安全性又は有効性における差は認められず，また，報告されている他の臨床経験では，高齢及び若年患者において効果の差は認められていないが，一部の高齢患者において感受性が高い可能性を否定することはできない。

8.6 腎機能障害

腎機能障害は，イダルシズマブの中和作用に影響を及ぼさなかった*［臨床薬理（12.3）を参照］*。腎機能障害患者に対して用量調節を行う必要はない。

8.7 肝機能障害

肝機能障害患者を対象とした PRAXBIND の正式な試験は実施されていない。

11　組成・性状

イダルシズマブは，IgG1 アイソタイプ分子に由来するヒト化モノクローナル抗体フラグメント（Fab）であり，直接的なトロンビン阻害剤であるダビガトランを標的とする。イダルシズマブは，表現型遺伝子組換え技術を使用して，性質が解明されている組換え（哺乳類）CHO 細胞系において生産され，標準技術を使用して精製される。イダルシズマブは，219 個のアミノ酸からなる L 鎖と 225 個のアミノ酸からなる H 鎖フラグメントから構成され，これらは H 鎖フラグメントのシステイン 225 と L 鎖のシステイン 219 の間における 1 つのジスルフィド結合によって共有結合され，推定分子量は約 47,766 ダルトンである。

PRAXBIND（イダルシズマブ）は，保存剤を含有しない無菌の無色から微黄色，澄明又はわずかに乳白光を呈する静脈内投与用溶液である。PRAXBIND（イダルシズマブ）は，氷酢酸（10.05 mg），ポリソルベート 20（10 mg），酢酸ナトリウム三水和物（147.35 mg），ソルビトール（2004.20 mg）及び水を含有するイダルシズマブ 2.5 g の緩衝等張注射液 50 mL が入った 2 個の単回使用バイアルで供給される。なお，重量オスモル濃度は 270～330 mOsm/kg であり，pH は 5.3～5.7 である。

12　臨床薬理

12.1　作用機序

イダルシズマブはダビガトランに特異的な中和剤である。イダルシズマブはダビガトランに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，そのアシルグルクロニド代謝産物はダビガトランのトロンビンに対する結合親和性よりも高い親和性を有し，抗凝固作用を中和する。

12.2　薬力学

45～64 歳の健康被験者において，非結合型ダビガトランの血漿中濃度は，イダルシズマブ 5 g 投与直後における定量下限未満へ低下した。被験者の希釈トロンビン時間（dTT），ECT，aPTT，トロンビン時間（TT）及び活性化凝固時間（ACT）パラメータはベースラインレベ

ルに戻った（図 4 及び図 5 を参照）。このダビガトラン血漿中濃度の低下は，観察期間全体の 24 時間以上にわたって認められた。高齢被験者（65～80 歳），そして，軽度及び中等度の腎機能障害を有する被験者においても同様の結果が認められた*［臨床薬理（12.3）を参照］*。

少数の患者において，ダビガトランの末梢から血漿への再分布により，dTT，ECT，aPTT 及び TT が再上昇した*［警告及び使用上の注意（5.2）を参照］*。

45～64 歳の健康被験者 6 例に対する初回投与から 2 カ月後におけるイダルシズマブ 2.5 g の再投与では，安全性に差は認められず，アレルギー反応は示されなかった*［臨床薬理（12.3）を参照］*。

イダルシズマブ投与から 24 時間後における再開後のダビガトランの薬物動態又は薬力学に変化は認められなかった*［用法・用量（2.4）を参照］*。

図 4　　健康被験者の代表グループにおける非結合型ダビガトランの血漿中濃度（0 時間時点でイダルシズマブ又はプラセボを投与）

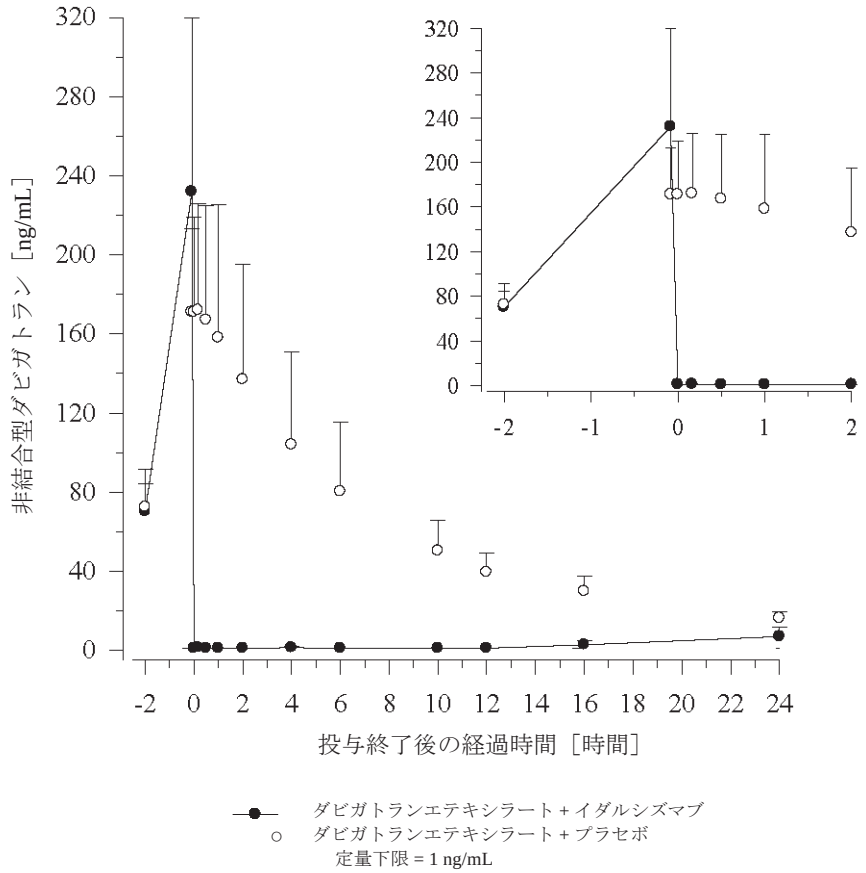
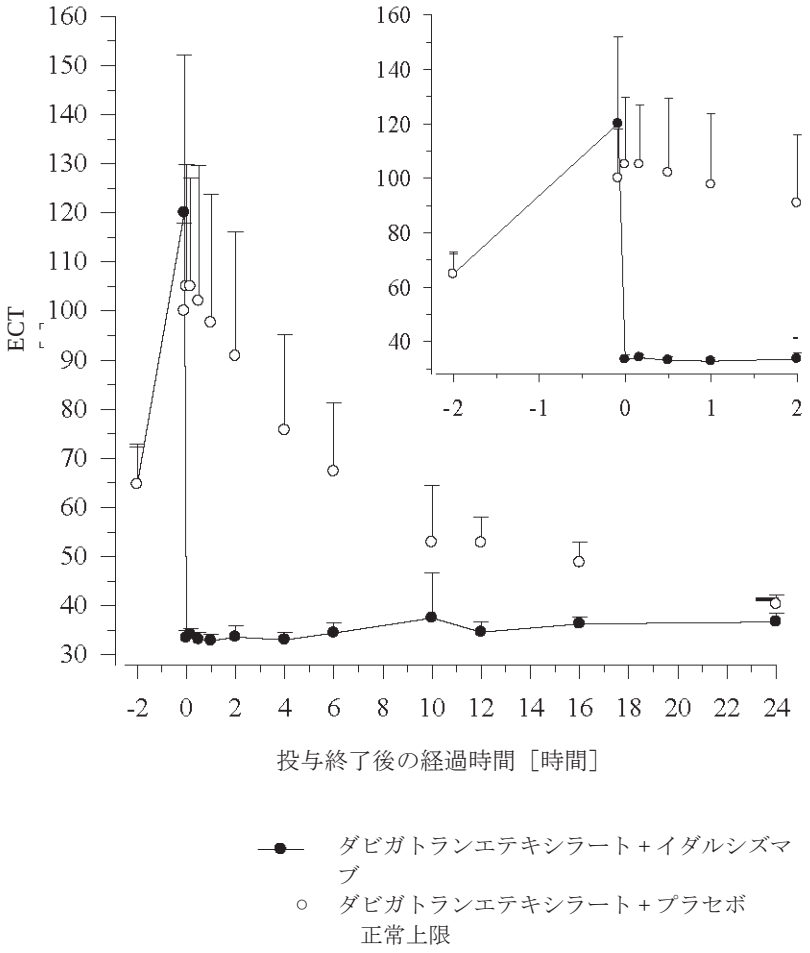


図 5　　健康被験者の代表的グループにおける ECT のベースラインからの変化（0 時間の時点でイダルシズマブ又はプラセボを投与）



トロンビン産生パラメータ
イダルシズマブ単剤では，内因性トロンビン産生能（ETP）として測定される凝血促進効果を示さなかった。

心臓電気生理学
健康被験者を対象としたイダルシズマブの臨床試験では，心拍数及び心電図（ECG）パラメータ（波形形態学，P 波持続時間及び PR，QRS，QT 及び QTc 間隔）が測定された。ECG に関して臨床的に問題となる異常所見は認められなかった。

相互作用
薬剤相互作用の *in vitro* 評価
in vitro データは，イダルシズマブによるダビガトランの阻害が凝固因子の濃縮［第 III 又は第 IV 因子プロトロンビン複合体濃縮製剤（PCC），活性 PCC 又は組換え第 VIIa 因子］に影響されないことを示す。

動物実験による薬剤相互作用の評価
容量置換剤（例：晶質，コロイド及び洗浄赤血球の再帰輸血）の存在下におけるダビガトランへのイダルシズマブの結合の潜在的な影響はブタにおいて検討されている。本試験の結果は，ダビガトラン抗凝固活性の中和が通常使用される容積置換戦略による 50%の血液希釈の影響を受けないことを示す。

12.3　　薬物動態
イダルシズマブの単剤投与とダビガトランによる前治療後の投与においてイダルシズマブの血漿中濃度の経時的な特性に明白な差は認められなかった。尿中に排泄されるイダルシズマブ未変化体の分画に用量依存的増加が認められた。

分布
イダルシズマブは，多相性の体内動態及び限定的な脈管外分布を示した。5 g の静脈内投与後，定常状態分布容積（Vss）の幾何平均値は 8.9 L（幾何変動係数［gCV］は 24.8%）であった。

排泄
イダルシズマブは迅速に排泄され，総クリアランスは 47.0 mL/min（gCV は 18.4%），最初の半減期は 47 分（gCV は 11.4%）及び終末相半減期は 10.3 時間（gCV は 18.9%）であった。イダルシズマブ 5 g を静脈内投与後，6 時間の回収期間で用量の 32.1%（gCV は 60.0%）が尿中で回収され，続く 18 時間での回収は 1%未満であった。用量の残りの部分は，主に腎臓において蛋白異化作用を介して排泄されると考えられる。

代謝
抗体代謝に寄与する可能性のあるいくつかの経路が記述されている。これらの経路はいずれも抗体をより小さい分子（すなわち，小さなペプチド又はアミノ酸）へと生分解する。これらの分子はその後に再吸収されて，全身の蛋白合成に組み込まれる。

特定集団

年齢，性別，人種及び体重

201 例の男性及び 19 例の女性からなる健康被験者のコホートを対象とした母集団薬物動態解析によると，イダルシズマブの全身曝露において年齢，性別，人種（白人対アジア人）及び体重による臨床的に重要な影響は認められなかった。

腎機能障害を有する患者への投与

イダルシズマブは，軽度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス≧60～<90 mL/分，Cockcroft-Gault 式）を有する 12 例及び中等度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス≥30～<60 mL/分）を有する 6 例の被験者を対象として検討されている。健康被験者と比較して総クリアランスが低下し，結果，イダルシズマブの血漿中濃度時間曲線下面積（AUC）は，軽度及び中等度の腎機能障害被験者において，それぞれ，43.5%及び 83.5%増加した*［特定集団への投与（8.6）参照］*。

13　非臨床毒性

13.1 がん原性，変異原性，生殖障害

イダルシズマブのがん原性又は遺伝毒性試験は実施されていない。男性又は女性の受胎能又は生殖及び発生に対する影響の可能性を評価するための動物実験は実施されていない。

14　臨床成績

PRAXBIND の安全性及び有効性は，健康被験者を対象とした薬物動態／薬力学試験及びダビガトランの投与後に生命を脅かす，又は止血困難な出血が認められる，あるいは，緊急手術又は緊急処置を必要とする患者を対象として進行中の単一コホート症例集積試験（RE-VERSE AD）において検討されている。

健康被験者

3 つの無作為化プラセボ対照試験では，計 283 例の被験者において，安全性，用量反応性及びイダルシズマブの非結合型ダビガトラン及び凝固パラメータを低下させる作用を評価している。被験者 283 例中 224 例に対して少なくとも 1 回のイダルシズマブの投与が実施された。これらの試験には，女性が 19 例，65 歳以上の被験者が 30 例含まれた（年齢中央値 36 歳）。

下表に，健康被験者を対象とした試験の 1 つにおいて投与を受けた 14 例の被験者におけるイダルシズマブの凝固パラメータ（dTT，aPTT，ECT，TT 及び ACT）に対する影響を要約する。14 例の被験者には，3 日間，ダビガトラン 220 mg を 1 日 2 回経口投与し，4 日目のイダルシズマブ投与 2 時間前に，さらにダビガトラン 220 mg の単回投与を行った。イダルシズマブは，5 g の 5 分間の静脈内点滴として 1 回投与された。イダルシズマブ投与群の結果を表 1，プラセボ投与群の結果を表 2 に示す。

表 1　　ダビガトランへの曝露後にイダルシズマブ 5 g の投与を受けた被験者 14 例における凝固パラメータの変化

凝固定量分析（平均及び標準偏差）	イダルシズマブ投与前 (N=14)	イダルシズマブ投与終了時 (N=14)	イダルシズマブ投与 24 時間後 (N=14)
dTT [s]	66.6 (12.0)	32.1 (1.38)	33.0 (1.69)
aPTT [s]	67.8 (14.5)	29.2 (4.74)	31.9 (5.71)
ECT [s]	122 (42.2)	34.7 (1.92)	38.8 (2.86)
TT [s]	127 (62.6)	12.5 (0.786)	19.3 (5.14)
ACT [s]	236 (47.6)	116 (7.71)	140 (10.1)

表 2　　ダビガトランへの曝露後にプラセボ投与を受けた被験者 14 例における凝固パラメータの変化

凝固定量分析（平均及び標準偏差）	プラセボ投与前 (N=14)	プラセボ投与終了時 (N=14)	プラセボ投与 24 時間後(N=14)
dTT [s]	64.7 (9.82)	65.3 (12.1)	36.1 (2.48)
aPTT [s]	65.2 (14.0)	66.5 (13.2)	37.0 (7.10)
ECT [s]	117 (29.8)	122 (32.9)	44.7 (5.39)
TT [s]	132 (35.4)	147 (46.7)	39.5 (11.8)
ACT [s]	219 (44.7)	216 (50.5)	148 (15.1)

健康被験者におけるイダルシズマブの非結合型ダビガトランの減少作用についてはセクション 12.2「薬力学」に要約する。

RE-VERSE AD 対象患者における経験

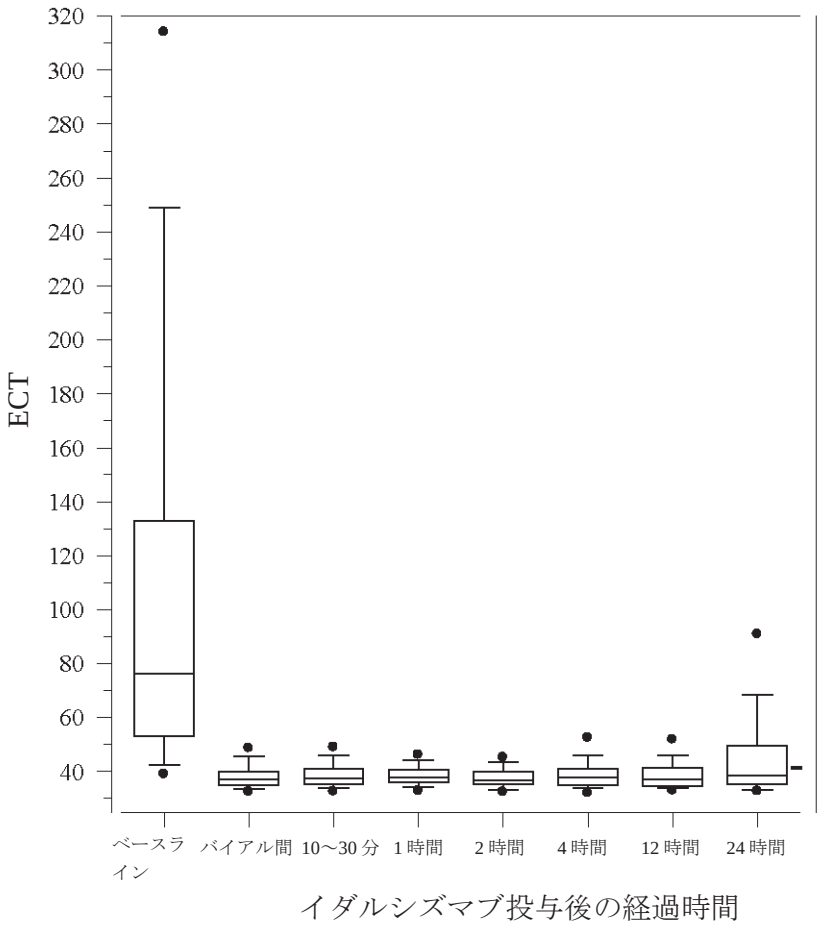
進行中の単一コホート症例集積試験では，ダビガトラン投与後に生命を脅かす，又は止血困難な出血が認められた患者（グループ A）及び緊急手術又は緊急処置を必要とした患者（グループ B）に対して 5 g のイダルシズマブが投与された。主要評価項目は，中央検査機関によって測定された希釈トロンビン時間（dTT）又はエカリン凝固時間（ECT）に基づく，イダルシズマブの投与 4 時間後におけるダビガトランの抗凝固作用の中和効果の最大割合であった。

進行中の単一コホート症例集積試験の中間解析には，重篤な出血が認められた被験者 66 例（グループ A）及び緊急処置が要求された被験者 57 例（グループ B）の計 123 例のデータが含まれた。各群の被験者の約半数は男性であった。年齢中央値は 77 歳であり，クレアチニンクリアランスの中央値は 55 mL/分であった。グループ A の約 67%の被験者及びグループ B の 63%の被験者に対してダビガトラン 110 mg が 1 日 2 回投与された。中央検査機関の測定結果は，被験者サブセットの 90 例に関して得られている（グループ A 51 例，グループ B39 例）。

データが利用可能であった 90 例の患者では，5 g のイダルシズマブの投与後 4 時間における ECT 又は dTT によって測定されるダビガトランの薬力学的抗凝固作用の最大中和の中央値は 100%であり，ほとんどの患者において（>89%）完全な中和が達成された。薬力学作用の

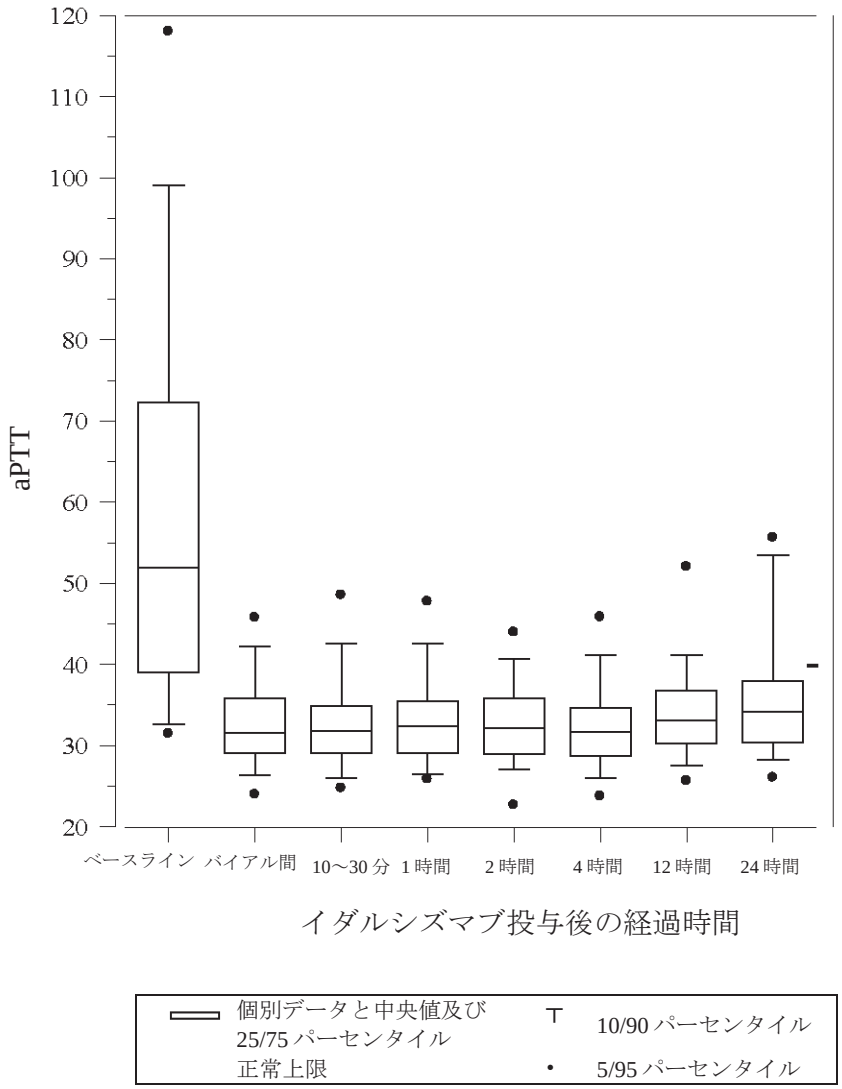
中和は，投与直後から顕著であった。グループ A 及びグループ B の結果は同様であった。少数の患者において，イダルシズマブ 5 g の投与 12～24 時間後に凝固パラメータ（例：aPTT 又は ECT）の上昇が認められた。24 時間の観察時間における ECT の測定値を図 6 に示す。

図 6　　ダビガトラン投与患者 90 例における ECT のベースラインからの変化



活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）は，ECT と同様の結果を示した（図 7 参照）。

図 7　　ダビガトラン投与患者 90 例における aPTT のベースラインからの変化



16　　供給形態・貯法及び取り扱い方法

16.1 供給形態

- PRAXBIND は，保存剤を含有しない無菌の無色から微黄色，澄明又はわずかに乳白光を呈する溶液であり，2 本のイダルシズマブ 2.5 g/50 mL を含有する単回使用バイアルに入った状態で提供される。
- NDC 番号 0597-0197-05：2 本の 2.5 g/50 mL バイアル入りカートン。

16.2 貯法及び取り扱い方法

- PRAXBIND バイアルは冷蔵庫において 2～8℃（36～46°F）で保管すること。凍結させないこと。振盪しないこと。
- 使用前に，開封していないバイアルは，遮光された元の包装で保管されている場合は最大 48 時間，光にさらされた場合は 6 時間まで，室温 25°C（77°F）で保持できる。

17　　患者カウンセリング情報

血栓塞栓リスク

患者に対して，ダビガトランの作用を中和することは基礎疾患の血栓リスクにさらされることになることを知らせること。本リスクを軽減するため，患者が充分に安定し次第速やかに，抗凝固療法の再開を考慮すべきである*［警告及び使用上の注意（5.1）を参照］*。

出血の再発

患者に対して，出血の徴候又は症状が認められた場合には直ちに医療機関を受診するように指示すること*［警告及び使用上の注意（5.2）を参照］*。

過敏症反応

患者に対して，PRAXBIND の投与時又は投与後に発生する可能性があるアナフィラキシー様反応などのアレルギー又は過敏症反応の徴候及び症状について説明すること*［警告及び使用上の注意（5.3）を参照］*。

遺伝性フルクトース不耐症を有する患者におけるソルビトール賦形剤に起因する重篤な副作用のリスク

遺伝性フルクトース不耐症（HFI）を有する患者に対してはPRAXBINDにソルビトールが含まれることを知らせること。HFIを有する患者に対するソルビトールの非経口投与では，低血糖，低リン酸血症，代謝性アシドーシス，尿酸の増加，排泄及び合成能の低下を伴う急性肝不全及び死亡が報告されており，これらはPRAXBINDの投与中又は投与後に発生する可能性がある*［警告及び使用上の注意（5.4）を参照］*。

Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.
Ridgefield, CT 06877 USA
米国承認番号 2006

ドイツ製品

ライセンス供与者：
Boehringer Ingelheim International GmbH

Copyright © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH
転載禁止

IT6116AJ162015
306804-01

IT6374A
10010082/01

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

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：	1.7 同種同効品一覧表
文書作成日：	18 August 2016

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

1.7 同種同効品一覧表 1
目　次 2
1.　同種同効品一覧表 3

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

1. 同種同効品一覧表

本剤はダビガトランの特異的中和剤として開発されたヒト化抗体フラグメントである。本剤の予定される効能・効果及び薬理作用から同種同効品はない。

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

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：	1.8-01 設定根拠
文書作成日：	24 August 2016

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
1.　効能・効果の設定根拠 3
2.　用法・用量の設定根拠 4
3.　使用上の注意の設定根拠 5

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

1. 効能・効果の設定根拠

【効能・効果】

以下の状況におけるダビガトランの抗凝固作用の中和

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

設定根拠

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 試験，1321.2 試験及び 1321.5 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（1321.3 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。

なお，1321.3 試験の中間集計では，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。

以上の臨床試験成績に基づき設定した。

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

2. 用法・用量の設定根拠

【用法・用量】

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

設定根拠

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で治療中の患者で，生命を脅かす出血又は止血困難な出血を発現時若しくは重大な出血が予想される緊急を要する手術又は処置の施行時に，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。用法用量は，1 回 5 g を点滴静注又は急速静注する。

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，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の臨床試験（RE-LY 試験）で実際に観察されたダビガトランのピーク濃度及びトラフ濃度範囲データを用いて母集団薬物動態モデルにより解析した結果，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健康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法用量は日本においても適応可能と判断した。

また，本剤が適応となる患者は緊急で生命を脅かす可能性のある臨床状態にあることから，可能な限り早く投与し，ダビガトランの抗凝固作用を中和することが有益であると考え，短時間の点滴静注又は急速静注とした。

以上の臨床試験成績並びに本剤の投与状況を考慮して設定した。

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

3. 使用上の注意の設定根拠

禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

設定根拠

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合，過敏症を起こす可能性があることから，一般的な注意として設定した。

1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
遺伝性フルクトース不耐症の患者
［本剤は添加物としてソルビトールを含有する。本剤投与による治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与すること。「その他の注意」の項参照］

設定根拠

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

2．重要な基本的注意
(1) 本剤は、医学的に適切と判断される標準的対症療法の実施とともに使用すること。
(2) ダビガトランの抗凝固作用を中和することにより血栓症のリスクが増加するため、止血後は、速やかに適切な抗凝固療法の再開を考慮すること。なお、ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の投与は本剤の投与から 24 時間後に再開可能であり、他の抗凝固剤の投与は本剤投与後いつでも再開可能である。

設定根拠

(1) 本剤は患者の状態に応じて血液凝固因子を補充又は凝固カスケードを活性化させることができる血液製剤などの既存の治療法に上乗せで使用されるものであることから設定した。
(2) 抗凝固療法を行わないことは，患者を基礎疾患又は症状による血栓性リスクにさらすことになるため設定した。

3．副作用
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に生命を脅かす又は止血困難な出血が認められた患者、あるいは緊急を要する手術又は処置が必要となった患者を対象とした第 III 相国際共同症例集積試験（中間集計）において、日本人 4 例を含む 243 例に本剤が投与された。243 例中、副作用が報告された症例は 13 例（5.3%）であった。（承認時）

(1) 重大な副作用
ショック、アナフィラキシー（頻度不明[注)]）：ショック、アナフィラキシーを含む過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

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

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

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

注）第 III 相国際共同症例集積試験の中間集計以降に海外において認められている副作用のため頻度不明

設定根拠

日本人患者を含む国際共同第 III 相症例集積試験（1321.3 試験）の中間集計及び海外において認められている副作用に基づき設定した。

4．妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
［妊婦及び授乳婦における使用経験はない。］

(2) 授乳中の婦人に投与する場合は授乳を中止させること。
［イダルシズマブがヒト母乳中へ移行するかどうかは不明である。］

設定根拠

妊婦，産婦，授乳婦への投与は検討されておらず，安全性は確立していないため記載した。

5．小児等への投与

小児等に対する安全性及び有効性は確立していない。
［使用経験がない。］

設定根拠

小児を対象とした試験は実施していないため記載した。

6．適用上の注意

(1) 投与前

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

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

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

(2) 投与時

1）本剤を他の薬剤と混合しないこと。

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

3）同じ点滴ルートを介して、同時に他の薬剤の投与を行わないこと。

(3) 保存時

凍結を避け、2～8℃で、遮光のため外箱に入れた状態で保存すること。

設定根拠

薬剤投与時の一般的な注意及び本剤の安定性に関する特性を考慮して設定した。また，他の薬剤と混合した場合の安全性は確認されていない。

7. その他の注意

(1) 第 I 相試験でイダルシズマブが投与された被験者の 8.5%（224 例中 19 例）で、抗イダルシズマブ抗体反応が認められた。

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

設定根拠

本剤の国内外の臨床試験成績並びに遺伝性フルクトース不耐症患者に対するソルビトール投与に関する文献報告があることから設定した。

第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

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：	1.8-02　添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること

文書作成日：	23 August 2016	**Page 1 of 7**

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
添付文書（案）.....3

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

添付文書（案）

日本標準商品分類番号
873399

承認番号	
薬価収載	201X 年 XX 月
販売開始	201X 年 XX 月
国際誕生	2015 年 10 月

貯法	遮光し、凍結を避けて 2～8℃で保存
使用期限	外箱、容器に使用期限を表示

ダビガトラン特異的中和剤

生物由来製品、処方箋医薬品注)

プリズバインド®静注液 2.5g

Prizbind® Intravenous Solution 2.5g

イダルシズマブ（遺伝子組換え）製剤

®＝登録商標

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名		プリズバインド静注液 2.5g
成分・含量（1 バイアル 50mL 中）		
	有効成分	イダルシズマブ（遺伝子組換え）2.5g
	添加物	氷酢酸 10.05mg ポリソルベート 20 10.00mg 酢酸ナトリウム水和物 147.35mg D-ソルビトール 2004.20mg
性状・剤形		無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液（注射剤）
pH		5.3～5.7
浸透圧		270～330 mOsm/kg

本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

【効能・効果】
以下の状況におけるダビガトランの抗凝固作用の中和

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

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

(1) 本剤は、ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の最終投与からの経過時間、患者背景（ダビガトランの薬物動態に影響する可能性がある腎機能及び P-糖タンパク阻害剤の併用等）等から、ダビガトランによる抗凝固作用が発現している期間であることが推定される患者にのみ使用すること。

(2) 手術又は処置に対して本剤を使用する場合、ダビガトランによる抗凝固作用の消失を待たずに緊急で行う必要があり、かつ、手技に伴う出血のリスクが高く、止血困難な場合に致死的あるいは重篤な経過になるおそれがある手術又は処置に対してのみ使用すること。

(3) 本剤はダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩以外の抗凝固剤による抗凝固作用の中和には使用しないこと。

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

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

遺伝性フルクトース不耐症の患者

［本剤は添加物としてソルビトールを含有する。本剤投与による治療上の有益性が危険性を

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

上回ると判断された場合にのみ投与すること。［「その他の注意」の項参照］

2. 重要な基本的注意

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

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

3. 副作用

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に生命を脅かす又は止血困難な出血が認められた患者、あるいは緊急を要する手術又は処置が必要となった患者を対象とした第 III 相国際共同症例集積試験（中間集計）において、日本人 4 例を含む 243 例に本剤が投与された。243 例中、副作用が報告された症例は 13 例（5.3%）であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

ショック、アナフィラキシー（頻度不明[注)]）：ショック、アナフィラキシーを含む過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

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

注）第 III 相国際共同症例集積試験の中間集計以降に海外において認められている副作用のため頻度不明

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［妊婦及び授乳婦における使用経験はない。］

(2) 授乳中の婦人に投与する場合は授乳を中止させること。［イダルシズマブがヒト母乳中へ移行するかどうかは不明である。］

5. 小児等への投与

小児等に対する安全性及び有効性は確立していない。

［使用経験がない。］

6. 適用上の注意

(1) 投与前

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

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

(2) 投与時

1）本剤を他の薬剤と混合しないこと。

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

3）同じ点滴ルートを介して、同時に他の薬剤の投与を行わないこと。

(3) 保存時

凍結を避け、2～8℃で、遮光のため外箱に入れた状態で保存すること。

7. その他の注意

(1) 第 I 相試験でイダルシズマブが投与された被験者の 8.5%（224 例中 19 例）で、抗イダルシズマブ抗体反応が認められた。

(2) 遺伝性フルクトース不耐症の患者に対する本剤の投与経験はないが、当該患者へのソルビトール非経口投与に関連して、低血糖、低リン酸血症、代謝性アシドーシス、尿酸増加、排泄及び合成能の低下に伴う急性肝不全及び死亡が報告されている[1, 2]。

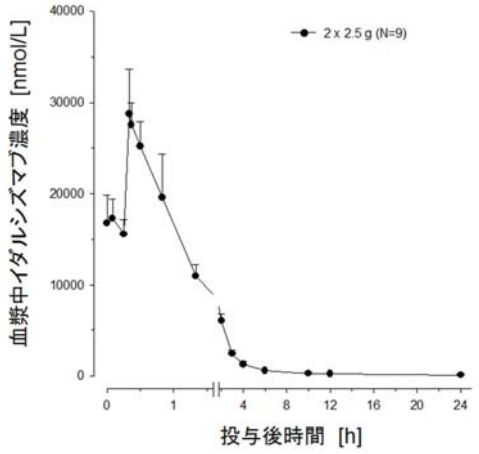
【薬物動態】

1. 血中濃度[3)]

ダビガトランの定常状態（ダビガトランエテキシラートとして 220mg を 1 日 2 回投与）にある日

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

本人健康成人男性 9 例に本剤 5g を 15 分間隔で 2 回に分けて 5 分間静脈内投与したときのイダルシズマブの血漿中濃度時間推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。イダルシズマブの血漿中濃度は約 4 時間で C_{max} の 5%未満に低下した。ダビガトラン非存在下で本剤 1~8g を単回投与したとき、$AUC_{0-\infty}$は用量に比例して増加した。



血漿中イダルシズマブ濃度時間推移（算術平均+SD）

イダルシズマブの薬物動態パラメータ

イダルシズマブ5g (N=9)	幾何平均値 (% gCV)[a]
$AUC_{0-\infty}$ [nmol·h/L]	43300 (8.25)
C_{max} [nmol/L]	30100 (11.5)
$t_{1/2}$ [h]	7.91 (9.33)
V_{ss} [L]	6.53 (10.2)
CL [mL/min]	40.2 (8.25)

a) gCV は幾何変動係数を表す

2. 腎機能障害患者 [4)]

183 例の患者から得られた結果より、正常の腎機能患者（クレアチニンクリアランス（CrCL）80mL/min 超、C_{max} は N=53、AUC_{0-24} は N=44）に比べて、軽度の腎機能障害患者（CrCL 50mL/min 超 80mL/min 以下）、中等度の腎機能障害患者（CrCL 30mL/min 超 50mL/min 以下）、高度の腎機能障害患者（CrCL 30mL/min 以下）の C_{max} 及び AUC_{0-24} は、それぞれ 12%、21%、28%（N=65、54、51）及び 28%、79%、152%（N=58、45、36）上昇した。

3. 年齢及び性別 [5)]

母集団薬物動態解析の結果、イダルシズマブの薬物動態は、年齢及び性別による有意な影響を受けなかった。

【臨床成績】

ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩で治療中の患者を対象とした日本人を含む国際共同第 III 相症例集積試験 [4)]

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）若しくは緊急手術又は処置を要する患者（グループ B）を対象として、本剤 1 バイアルを 15 分以内の間隔で 2 回計 5g を静脈内投与し、ダビガトランの抗凝固作用に対する本剤の中和効果及び安全性の検討を目的とした日本人を含む国際共同第 III 相症例集積試験における中間集計では患者 243 例（うち、日本人 4 例）を対象とした。主要評価項目として、本剤投与完了後 4 時間以内のダビガトランの抗凝固作用に対する本剤の最大の中和効果を、中央検査機関で測定した dTT（希釈トロンビン時間）及び ECT（エカリン凝固時間）の値を用い、それぞれの 110%基準値上限（ULN）に基づいて評価した。その結果、以下の成績が得られた。

中央検査機関で測定した dTT 及び ECT を用いて評価した中和効果の要約

		グループ A	グループ B	合計
dTT	評価対象となった患者数	96	60	156
	本剤投与完了後 4 時間以内の最大の中和効果の中央値（95%信頼区間）	100 (100, 100)	100 (100, 100)	100 (100, 100)
	最大の中和効果が 100%であった患者の割合 [N(%)]	94 (97.9)	58 (96.7)	152 (97.4)
ECT	評価対象となった患者数	125	91	216
	本剤投与完了後 4 時間以内の最大の中和効果の中央値（95%信頼区間）	100 (100, 100)	100 (100, 100)	100 (100, 100)
	最大の中和効果が 100%であった患者の割合 [N(%)]	120 (96.0)	85 (93.4)	205 (94.9)

中和効果の評価は、イダルシズマブ投与後に 1 回以上血液凝固検査値が得られ、かつ、投与前の値が 110% ULN を超える患者を対象とした。

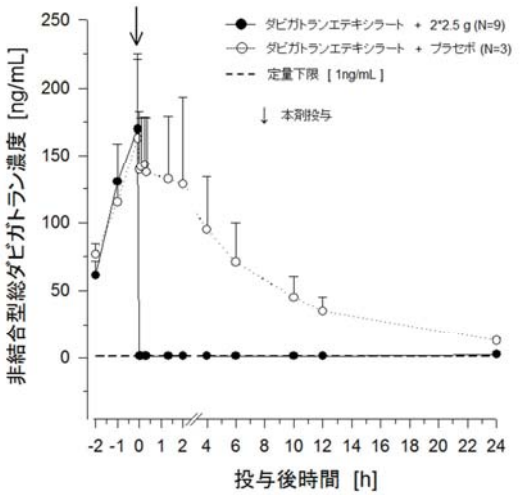
中和効果は下記の式により算出した。算出した値が 100%以上の場合、100%と示した。

中和効果の計算式：｛（投与前の血液凝固検査値 − 投与後の血液凝固検査値）/（投与前の血液凝固検査値 −110% ULN）｝× 100%

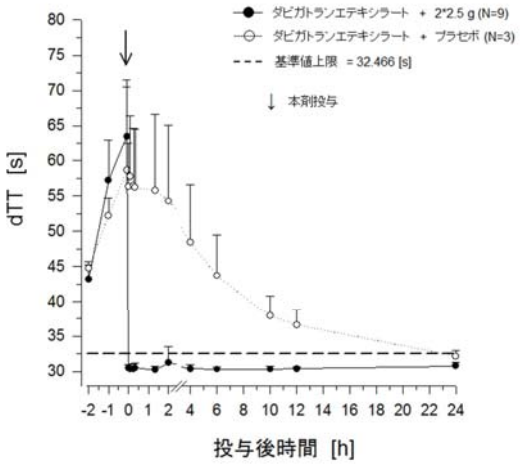
Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

日本人患者（4 例）については評価対象としたすべての患者で dTT（2 例）及び ECT（3 例）のいずれにおいても最大の中和効果は 100%であった。

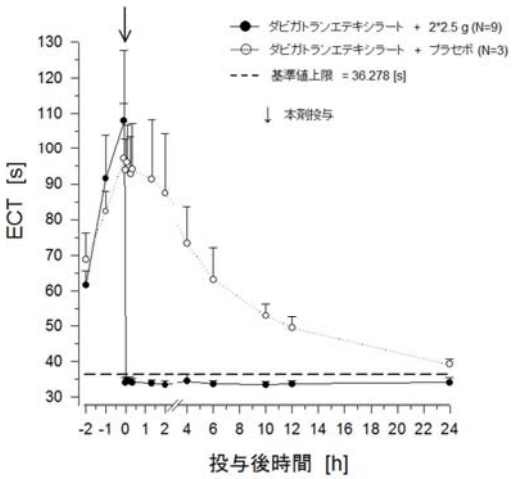
本試験では、ほとんどの患者では、血漿中ダビガトランは本剤投与終了後から持続的に中和されたが、一部の患者では主に本剤投与 12 時間以上経過後に末梢からのダビガトランの再分布によると考えられる、非結合型総ダビガトラン濃度、血液凝固マーカー値の上昇が認められた。



非結合型総ダビガトランの血漿中濃度時間推移（算術平均＋SD、総ダビガトランはダビガトランとそのグルクロン酸抱合体の総和を表す）



dTT の平均作用－時間推移（算術平均＋SD）



ECT の平均作用－時間推移（算術平均＋SD）

【薬効薬理】

1. 作用機序

イダルシズマブは、ダビガトラン及びそのグルクロン酸抱合代謝物と高い親和性で特異的に結合するヒト化モノクローナル抗体フラグメント（Fab）であり、ダビガトラン及びそのグルクロン酸抱合代謝物の抗凝固作用を中和する [6)]。*In vitro* 試験により、イダルシズマブとダビガトランが複合体を形成する際の会合速度は速く、解離速度は遅いため、複合体は安定であることが示されている [6, 7)]。

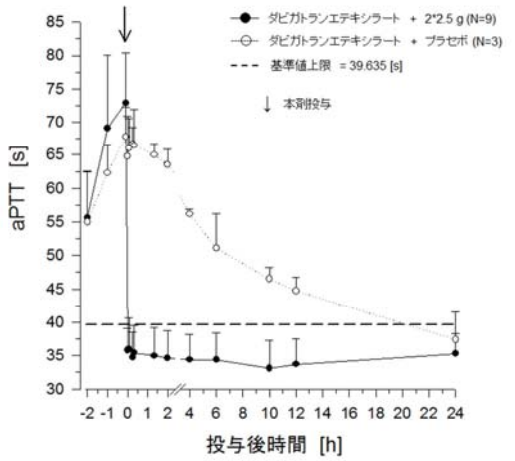
2. 薬理作用

イダルシズマブによるダビガトランの中和効果

(1) ヒトの治療域を超える血漿中濃度を達成するようダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩（経口）及びダビガトラン（静脈内）を投与したブタに鈍的肝外傷を誘起し、外傷性出血に及ぼすダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブの中和効果について検討したところ、イダルシズマブ注射後 5 分以内に dTT、ECT 及び aPTT（活性化部分トロンボプラスチン時間）はベースライン値に戻り、15 分以内に止血が誘起された [8)]。

(2) ダビガトランの定常状態にある（ダビガトランエテキシラートとして 220mg を 1 日 2 回投与）日本人健康成人男性 9 例に本剤 5g を 15 分間隔で 2 回に分けて 5 分間静脈内投与したときの血漿中非結合型総ダビガトラン濃度時間推移及び血液凝固マーカー（dTT、ECT 及び aPTT）の平均作用-時間推移を以下に示す（各推移の 0 時間時点はイダルシズマブ又はプラセボの 1 回目の投与終了に該当）。なお、日本人を対象とした第 I 相試験のベースライン値から算出した「平均値+2×SD」を血液凝固マーカーの基準値上限とした [3)]。

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



aPTT の平均作用－時間推移（算術平均＋SD）

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：イダルシズマブ（遺伝子組換え）（JAN）
Idarucizumab (Genetical Recombination)（JAN）
分子量：47,782.03
本質：イダルシズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体の Fab 断片であり、マウス抗ダビガトラン抗体の相補性決定部、並びにヒト IgG1 のフレームワーク部及び定常部からなる。イダルシズマブは、225 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）断片及び 219 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）から構成されるタンパク質である。

【承認条件】

XXXX

【包装】

プリズバインド®静注液 2.5g（50mL）
2 バイアル

【主要文献】

1) Ali M. et al.：J Med Genet 1998;35:353-365
2) Yasawy MI. et al.：World J Gastroenterol 2009;15(19):2412-13
3) Imazu S. et al.：社内資料　日本人健康被験者での安全性及び臨床薬理試験
4) Dubiel R. et al.：社内資料　ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩で治療中の患者を対象とした国際共同第 III 相症例集積試験
5) Olson S. et al.：社内資料　母集団薬物動態／薬力学解析
6) Schiele F. et al.：Blood. 2013;121(18):3554-62
7) Litzenburger T. et al.：社内資料　薬効薬理試験（ダビガトランとの結合親和性）
8) Spronk H. et al.：社内資料　薬効薬理試験（ブタ鈍的肝外傷モデルにおける作用）

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
DI センター
〒141-6017　東京都品川区大崎 2 丁目 1 番 1 号 ThinkPark Tower
0120-189-779
（受付時間）9:00～18:00（土・日・祝日・弊社休業日を除く）

製造販売
日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
東京都品川区大崎 2 丁目 1 番 1 号

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

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：	1.9 一般的名称に係る文書
文書作成日：	18 August 2016

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
1. 国内の一般的名称（JAN） 3
2. 国際一般的名称（INN） 4
3. 試験名称 4
4. 販売名 4

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

1. 国内の一般的名称（JAN）

平成 27 年 8 月 6 日付薬食審査発 0806 第 1 号により以下のように通知された。

日本名：イダルシズマブ（遺伝子組換え）

英名：Idarucizumab (Genetical Recombination)

イダルシズマブは，遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体の Fab 断片であり，マウス抗ダビガトラン抗体の相補性決定部，並びにヒト IgG1 のフレームワーク部及び定常部からなる．イダルシズマブは，225 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）断片及び 219 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）から構成されるタンパク質である．

Idarucizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody Fab fragment composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-dabigatran monoclonal antibody and framework regions and constant regions derived from human IgG1. Idarucizumab is a protein composed of an H-chain (γ1-chain) fragment consisting of 225 amino acid residues and an L-chain (κ-chain) consisting of 219 amino acid residues.

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L 鎖
DVVMTQSPLS LPVTLGQPAS ISCKSSQSLL YTDGKTYLYW FLQRPGQSPR

RLIYLVSKLD SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCLQSTHFP

HTFGGGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK

VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE

VTHQGLSSPV TKSFNRGEC

H 鎖断片
QVQLQESGPG LVKPSETLSL TCTVSGFSLT SYIVDWIRQP PGKGLEWIGV

IWAGGSTGYN SALRSRVSIT KDTSKNQFSL KLSSVTAADT AVYYCASAAY

YSYYNYDGFA YWGQGTLVTV SSASTKGPSV FPLAPSSKST SGGTAALGCL

VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTVPSSSLGT

QTYICNVNHK PSNTKVDKKV EPKSC

L 鎖 C219 – H 鎖断片 C225：ジスルフィド結合

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

2. 国際一般的名称（INN）

idarucizumab

Recommended INN: List 71, WHO Drug Information, Vol. 28, No. 1, 2014

3. 試験名称

BI 655075

4. 販売名

プリズバインド静注液 2.5 g

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

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：	1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
文書作成日：	18 August 2016

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

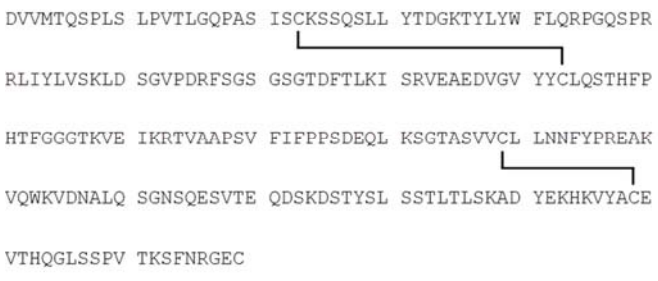
Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

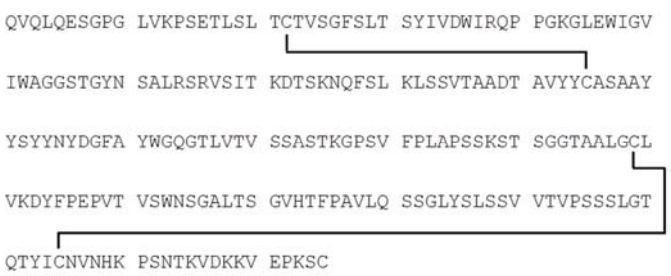
目　次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ.....1
目　次.....2
1.　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ.....3

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

1. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td colspan="3">イダルシズマブは，遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体の Fab 断片であり，マウス抗ダビガトラン抗体の相補性決定部，並びにヒト IgG1 のフレームワーク部及び定常部からなる。イダルシズマブは，225 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）断片及び 219 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）から構成されるタンパク質である．</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td colspan="3">アミノ酸配列及びジスルフィド結合：
L 鎖


H 鎖断片


L 鎖 C219 － H 鎖断片 C225：ジスルフィド結合</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td colspan="3">以下の状況におけるダビガトランの抗凝固作用の中和
• 生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時
• 重大な出血が予想される緊急を要する手術又は処置の施行時</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td colspan="3">通常，成人にはイダルシズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 5 g（1 バイアル 2.5g/50mL を 2 バイアル）を点滴静注又は急速静注する。ただし，点滴静注の場合は 1 バイアルにつき 5～10 分かけて投与すること。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td colspan="3">市販名：プリズバインド静注液 2.5 g</td></tr>
<tr><td rowspan="7">毒性</td><td colspan="3">単回投与：イダルシズマブ</td></tr>
<tr><td>動物種
投与経路</td><td>投与量
(mg/kg)</td><td>主な試験結果</td></tr>
<tr><td>ラット
静脈内</td><td>0, 50, 175</td><td>概略の致死量：♂♀ >175 mg/kg</td></tr>
<tr><td colspan="3">反復投与：イダルシズマブ</td></tr>
<tr><td>動物種
投与経路/投与期間</td><td>投与量
（mg/kg/日）</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td>ラット
静脈内/4 週間</td><td>0, 150, 500</td><td>血漿中尿素・クレアチニン：減少
無毒性量：500 mg/kg/日</td></tr>
<tr><td colspan="3">反復投与：ダビガトランエテキシラート／イダルシズマブ</td></tr>
</table>

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

	動物種 投与経路/投与期間	投与量 （mg/kg/日）	主な所見
	サル 経口/静脈内/2 週間	0/0, 0/500, 12/150, 12/500	特記所見なし 無毒性量：12/500 mg/kg/日
副作用	副作用が報告された症例：243 例中 13 例（5.3%）		
	内訳： 血小板減少症（0.4%） 脳血管発作（0.4%） 頭痛（0.4%） 心停止（0.4%） 心房血栓症（0.4%） 徐脈（0.4%） 上室性頻脈（0.4%） 深部静脈血栓症（0.4%）		低血圧（0.4%） 肺塞栓症（0.4%） 下痢（0.4%） びらん性胃炎（0.4%） 発疹（0.4%） 四肢痛（0.4%） 溢出（0.4%） 注入部位疼痛（0.4%）
会社	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社		

別紙様式 1

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

一般名：	イダルシズマブ（遺伝子組換え）
販売名：	プリズバインド®静注液 2.5 g
申請者：	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
効能・効果：	以下の状況におけるダビガトランの抗凝固作用の中和 • 生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時 • 重大な出血が予想される緊急を要する手術又は処置の施行時
用法・用量：	通常，成人にはイダルシズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 5 g（1 バイアル 2.5g/50mL を 2 バイアル）を点滴静注又は急速静注する。ただし，点滴静注の場合は 1 バイアルにつき 5～10 分かけて投与すること。
生物由来原料等の使用の有無	■使用→使用している場合は以下の欄を記入 □不使用
使用した生物由来原料等	□ヒト由来細胞・組織、□ヒト由来成分（血液、尿、その他）、■動物由来細胞・組織、■動物由来成分（血液、その他） 原材料名；チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO 細胞）
生物由来原料等の使用目的	■宿主細胞、■培地添加物、□その他の製造原材料、 □製剤添加物、□その他（　　）
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	合致する基準の告示・通知等があれば引用 ✓ 「生物由来原料基準」（厚生労働省告示第 375 号，平成 26 年 9 月 26 日） ✓ 「生物由来原料基準の運用について」（薬食審査発 1002 第 1 号，薬食機参発 1002 第 5 号，平成 26 年 10 月 2 日通知） ✓ ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価（ICH ガイドライン Q5A）
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	別紙様式 2 参照
ウイルスクリアランス試験結	別紙様式 2 参照

果の概要：	
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	別紙様式 2 参照

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称	チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO 細胞）
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、■動物細胞組織、□動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、■宿主細胞、□培地添加物、 □その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	イダルシズマブの宿主細胞である CHO 細胞の[redacted]は接着細胞として[redacted]より譲り受けた。この細胞をベーリンガーインゲルハイム社において[redacted]中にて浮遊状態で増殖する細胞に馴化させた。この培養細胞から[redacted]を経てマスターセルバンク（MCB）及びワーキングセルバンク（WCB）を構築した。MCB 及び WCB について特性解析を実施し，その無菌性，内在性・外来性ウイルスを含まないことを確認している。さらに，*in vitro* 細胞齢の上限（LIVCA）を決定するために構築した生産終了後のセルバンク（PPCB）においても未知の内在性ウイルスが検出されなかった（別添 1 参照）。各セルバンクは液体窒素の気相にて保管している。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	該当なし
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別添 2 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別添 3 参照

別添 1

各セルバンク（MCB，WCB 及び PPCB）について，無菌試験，内在性及び外来性ウイルスの確認並びに確認試験を行った。MCB，WCB 及び PPCB の試験結果を表 1-1，表 1-2 及び表 1-3 にそれぞれ示す。

いずれのセルバンクもすべての試験が判定基準に適合しており，無菌（細菌及び真菌の増殖を認めない）であり，マイコプラズマは含まれず，アイソザイム分析で CHO 細胞由来であることが示された。また A 型レトロウイルス様粒子を除いてウイルスは検出されなかった。確認試験ではイダルシズマブの H 鎖及び L 鎖をコードする塩基配列が正しく組み込まれていることが示された。また，PPCB について未知の内在性ウイルスは検出されなかった。

これらの結果から，イダルシズマブの製造プロセスは外来性ウイルスに汚染されにくいことが担保された。

表 1-1　　マスターセルバンク（MCB Lot [redacted]）の試験結果

試験項目	判定基準	結果
ウイルス否定試験		
無菌試験	生育を認めない	適合 生育を認めなかった。
マイコプラズマ否定試験	検出せず	適合 検出されなかった。
ウイルス安全性試験		
in vitro 外来性ウイルス試験（[redacted] 日間，細胞：[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]）	検出せず	適合 検出されなかった。
S^+L^- アッセイによる非同種指向性マウスレトロウイルスの検出	検出せず	適合 検出されなかった。
XC-プラークアッセイによる同種指向性マウスレトロウイルスの検出	検出せず	適合 検出されなかった。
乳飲みマウス，成熟マウス，モルモット及び孵化鶏卵を用いた外来性ウイルスの検出	検出せず	適合 検出されなかった。
定量的透過型電子顕微鏡によるウイルス，真菌，酵母，細菌及びマイコプラズマの検出	レトロウイルス粒子以外の混入を認めない	適合 A 型レトロウイルス粒子以外の混入を認めなかった。
レトロウイルス逆転写酵素活性	結果報告	適合 陰性であった。
[redacted] を用いたマウス抗体産生試験	検出せず	適合 検出されなかった。
ハムスター抗体産生試験	検出せず	適合 検出されなかった。
[redacted] を用いたブタウイルス汚染検出の *in vitro* アッセイ	検出せず	適合 検出されなかった。
[redacted] を用いたウシポリオーマウイルス（BPyV）の検出	検出せず	適合 検出されなかった。
[redacted] を用いたウシ／ブタサーコウイルス（PCV）の検出	検出せず	適合 検出されなかった。
ウシウイルス検出の *in vitro* アッセイ	検出せず	適合 検出されなかった。
[redacted] を用いたウシロタウイルスの検出	検出せず	適合 検出されなかった。
ヒツジウイルス検出の *in vitro* アッセイ	検出せず	適合 検出されなかった。
確認試験		
アイソザイム分析	チャイニーズハムスターと一致する	適合 チャイニーズハムスター由来であった。
cDNA 配列の確認	H 鎖及び L 鎖の塩基配列が発現ベクターに組み込まれた配列と一致する	適合 H 鎖及び L 鎖の塩基配列は発現ベクターに組み込まれた配列と一致した。

表 1-2　　ワーキングセルバンク（WCB Lot [redacted]）の試験結果

試験項目	判定基準	結果
ウイルス否定試験		
無菌試験	生育を認めない	適合 生育を認めなかった。
マイコプラズマ否定試験	検出せず	適合 検出されなかった。
ウイルス安全性試験		
in vitro 外来性ウイルス試験 （[redacted] 日間，細胞：[redacted]）	検出せず	適合 検出されなかった。
乳飲みマウス，成熟マウス，モルモット及び孵化鶏卵を用いた外来性ウイルスの検出	検出せず	適合 検出されなかった。
確認試験		
アイソザイム分析	チャイニーズハムスターと一致する	適合 チャイニーズハムスター由来であった。
cDNA 配列の確認	H 鎖及び L 鎖の塩基配列が発現ベクターに組み込まれた配列と一致する	適合 H 鎖及び L 鎖の塩基配列は発現ベクターに組み込まれた配列と一致した。

表 1-3　　生産培養終了後のセルバンク（PPCB [redacted]）の試験結果

試験項目	評価基準	結果
ウイルス否定試験		
無菌試験	生育を認めない	適合 生育を認めなかった。
マイコプラズマ否定試験	検出せず	適合 検出されなかった。
ウイルス安全性試験		
in vitro 外来性ウイルス試験（[redacted] 日間，細胞：[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]）	検出せず	適合 検出されなかった。
S^+L^- アッセイによる非同種指向性マウスレトロウイルスの検出	検出せず	適合 検出されなかった。
XC-プラークアッセイによる同種指向性マウスレトロウイルスの検出	検出せず	適合 検出されなかった。
乳飲みマウス，成熟マウス，モルモット及び孵化鶏卵を用いた外来性ウイルスの検出	検出せず	適合 検出されなかった。
定量的透過型電子顕微鏡によるウイルス，真菌，酵母，細菌及びマイコプラズマの検出	レトロウイルス粒子以外の混入を認めない	適合 A 型レトロウイルス粒子以外の混入を認めなかった。
レトロウイルス逆転写酵素活性	結果報告	適合 検出されなかった。

表 1-3　　生産培養終了後のセルバンク（PPCB [redacted]）の試験結果（続き）

試験項目	評価基準	結果
確認試験		
アイソザイム分析	チャイニーズハムスターと一致する	適合 チャイニーズハムスター由来であった。
cDNA 配列の確認	H 鎖及び L 鎖の塩基配列が発現ベクターに組み込まれた配列と一致する	適合 H 鎖及び L 鎖の塩基配列は発現ベクターに組み込まれた配列と一致した。

別添 2

イダルシズマブ原薬の製造工程の流れを図 2-1 に示す。ウイルス不活化／除去に寄与する工程を太枠で囲んだ。

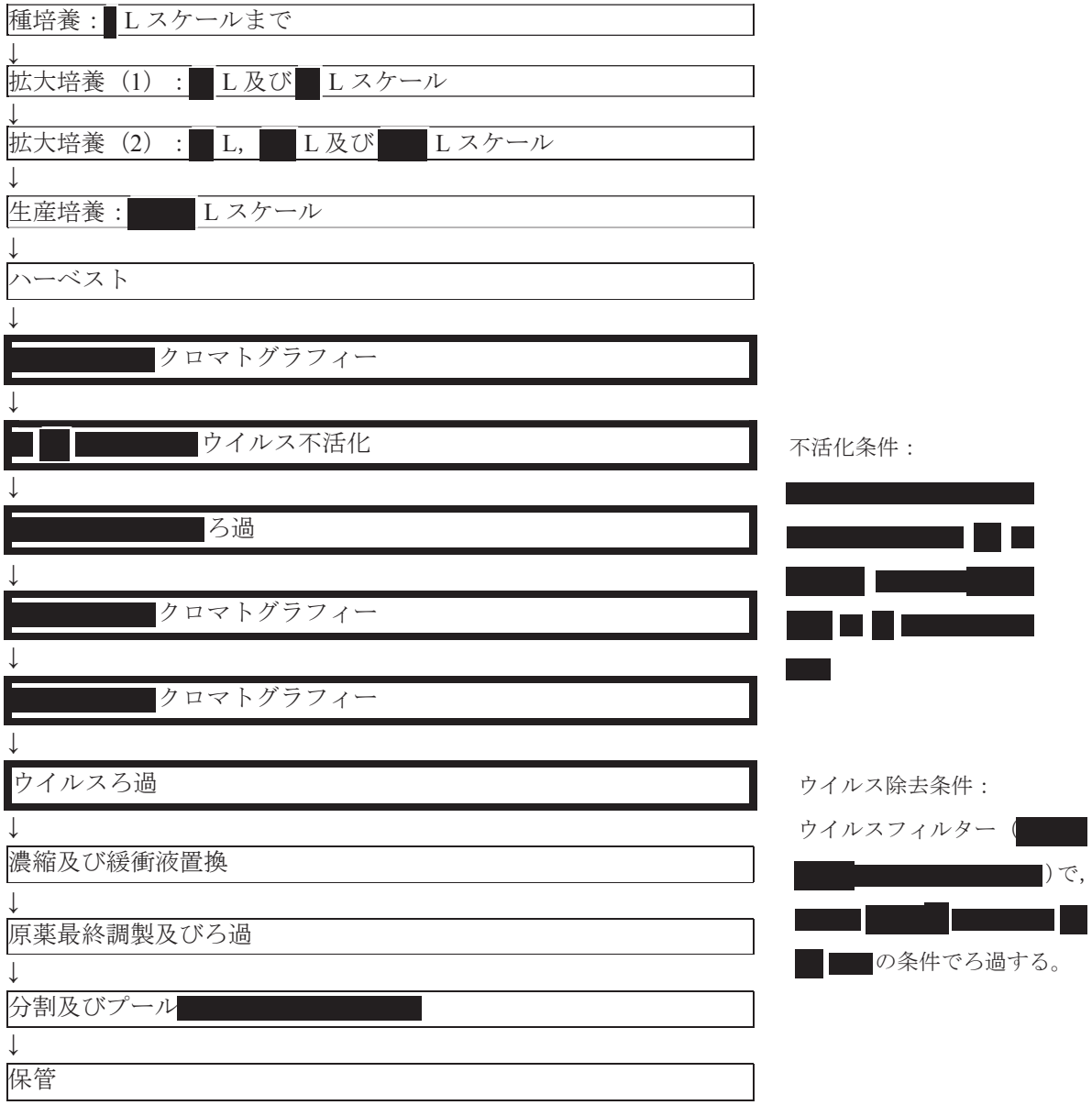


図 2-1　　イダルシズマブ原薬の製造工程の流れ

別添 3

ウイルスクリアランス試験では表 3-1 に示す 4 種類のウイルスを用いた。

表 3-1　　ウイルスクリアランス試験に使用したウイルス

ウイルス	名称	科	ゲノム	サイズ (nm)	外被	抵抗性
MuLV	マウス白血病ウイルス	Retro	ss-RNA	80～110	有	低
PRV	狂犬病ウイルス	Herpes	ds-DNA	120～200	有	中
Reo-3	レオウイルス 3 型	Reo	ds-RNA	60～80	無	中
MVM	マウスマイニュートウイルス	Parvo	ss-DNA	20～26	無	高

イダルシズマブの精製工程のうち，ウイルスの不活化／除去に寄与すると考えられる[redacted]クロマトグラフィー工程，ウイルス不活化工程，[redacted]クロマトグラフィー工程及びウイルスろ過工程について評価した。ウイルスクリアランス試験には[redacted]を用いた。ウイルスクリアランス試験の結果を表 3-2 に示す。

[redacted]

試験の結果，[redacted]クロマトグラフィー，ウイルス不活化，[redacted]クロマトグラフィー及びウイルスろ過の各工程を経て，MuLV は 20.01 $\log_{10}$ 以上，PRV は 18.95 $\log_{10}$ 以上，Reo-3 は 17.03 $\log_{10}$ 以上，MVM は 16.24 $\log_{10}$ 以上のウイルス除去能を有することが示された。

表 3-2　　ウイルスクリアランス試験の結果

Unit operations	Virus	Virus reduction factor [log_{10}]							
		MuLV		PRV		REO-3		MVM	
		Run 1	Run 2	Run 1	Run 2	Run 1	Run 2	Run 1	Run 2
[redacted] chromatography (不純物A*)		[redacted]							
[redacted] chromatography (不純物A*) [redacted]									
[redacted] chromatography ([redacted])									
Nanofiltration ([redacted])									
Cumulative virus reduction factor	min [redacted]	≥20.01		≥18.95		≥17.03		≥16.24	

[redacted]

*:新薬承認情報提供時に置き換えた

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3）

CTD番号	タイトル	評価/参考の別
3.2.S 原薬（品名、製造業者）		
3.2.S.1 一般情報		
3.2.S.1.1 名称		
3.2.S.1.1-01	[redacted]	評価
3.2.S.1.2 構造		
3.2.S.1.2-01	[redacted]	評価
3.2.S.1.3 一般特性		
3.2.S.1.3-01	[redacted]	評価
3.2.S.2 製造		
3.2.S.2.1 製造業者		
3.2.S.2.1-01	[redacted]	評価
3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール		
3.2.S.2.2-01	[redacted]	評価
3.2.S.2.2-02		評価
3.2.S.2.3 原材料の管理		
3.2.S.2.3-01	[redacted]	評価
3.2.S.2.3-02		評価
3.2.S.2.3-03		評価
3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理		
3.2.S.2.4-01	[redacted]	評価
3.2.S.2.4-02		評価
3.2.S.2.4-03		評価
3.2.S.2.4-04		評価
3.2.S.2.4-05		評価
3.2.S.2.4-06		評価
3.2.S.2.4-07		評価
3.2.S.2.4-08		評価
3.2.S.2.4-09		評価
3.2.S.2.4-10		評価
3.2.S.2.4-11		評価
3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価		
3.2.S.2.5-01	[redacted]	評価
3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯		
3.2.S.2.6-01	[redacted]	評価
3.2.S.3 特性		
3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明		
3.2.S.3.1-01	[redacted]	評価
3.2.S.3.1-02		評価
3.2.S.3.2 不純物		
3.2.S.3.2-01	[redacted]	評価
3.2.S.4 原薬の管理		
3.2.S.4.1 規格及び試験方法		
3.2.S.4.1-01	[redacted]	評価
3.2.S.4.1-02		評価
3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）		
3.2.S.4.2-01	[redacted]	評価
3.2.S.4.2-02		評価
3.2.S.4.2-03		評価
3.2.S.4.2-04		評価
3.2.S.4.2-05		評価
3.2.S.4.2-06		評価

CTD番号	タイトル	評価/参考の別
3.2.S.4.2-07	[redacted]	評価
3.2.S.4.2-08		評価
3.2.S.4.2-09		評価
3.2.S.4.2-10		評価
3.2.S.4.2-11		評価
3.2.S.4.2-12		評価
3.2.S.4.2-13		評価
3.2.S.4.2-14		評価
3.2.S.4.2-15		評価
3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション		
3.2.S.4.3.01	[redacted]	評価
3.2.S.4.3-02		評価
3.2.S.4.3-03		評価
3.2.S.4.3-04		評価
3.2.S.4.3-05		評価
3.2.S.4.3-06		評価
3.2.S.4.3-07		評価
3.2.S.4.3-08		評価
3.2.S.4.3-09		評価
3.2.S.4.3-10		評価
3.2.S.4.3-11		評価
3.2.S.4.4 ロット分析		
3.2.S.4.4-01	[redacted]	評価
3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性		
3.2.S.4.5-01	[redacted]	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質		
3.2.S.5-01	[redacted]	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系		
3.2.S.6-01	[redacted]	評価
3.2.S.6-02		評価
3.2.S.7 安定性		
3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論		
3.2.S.7.1-01	[redacted]	評価
3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施		
3.2.S.7.2-01	[redacted]	評価
3.2.S.7.3 安定性データ		
3.2.S.7.3-01	[redacted]	評価
3.2.S.7.3-02		評価
3.2.P 製剤		
3.2.P.1 製剤及び処方		
3.2.P.1-01	[redacted]	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯		
3.2.P.2-01	[redacted]	評価
3.2.P.2-02		評価
3.2.P.3 製造		
3.2.P.3.1 製造者		
3.2.P.3.1-01	[redacted]	評価
3.2.P.3.2 製造処方		
3.2.P.3.2-01	[redacted]	評価
3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール		
3.2.P.3.3-01	[redacted]	評価
3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理		
3.2.P.3.4-01	[redacted]	評価
3.2.P.3.4-02		評価

CTD番号	タイトル	評価/参考の別
3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価		
3.2.P.3.5-01	[redacted]	評価
3.2.P.4 添加剤の管理		
3.2.P.4.1 規格及び試験方法		
3.2.P.4.1-01	[redacted]	評価
3.2.P.5 製剤の管理		
3.2.P.5.1 規格及び試験方法		
3.2.P.5.1-01	[redacted]	評価
3.2.P.5.1-02		評価
3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）		
3.2.P.5.2-01	[redacted]	評価
3.2.P.5.2-02		評価
3.2.P.5.2-03		評価
3.2.P.5.2-04		評価
3.2.P.5.2-05		評価
3.2.P.5.2-06		評価
3.2.P.5.2-07		評価
3.2.P.5.2-08		評価
3.2.P.5.2-09		評価
3.2.P.5.2-10		評価
3.2.P.5.2-11		評価
3.2.P.5.2-12		評価
3.2.P.5.2-13		評価
3.2.P.5.2-14		評価
3.2.P.5.2-15		評価
3.2.P.5.2-16		評価
3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション		
3.2.P.5.3-01	[redacted]	評価
3.2.P.5.3-02		評価
3.2.P.5.3-03		評価
3.2.P.5.3-04		評価
3.2.P.5.3-05		評価
3.2.P.5.3-06		評価
3.2.P.5.3-07		評価

CTD番号	タイトル	評価/参考の別
3.2.P.5.3-08	[redacted]	評価
3.2.P.5.3-09		評価
3.2.P.5.4 ロット分析		
3.2.P.5.4-01	Batch Analyses Idarucizumab solution for injection/infusion 50 mg/mL (q00205223-03)	評価
3.2.P.5.5 不純物の特性		
3.2.P.5.5-01	Impurities Idarucizumab solution for injection/infusion 50 mg/mL (q00205224-01)	評価
3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性		
3.2.P.5.6-01	[redacted]	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質		
3.2.P.6-01	[redacted]	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系		
3.2.P.7-01	[redacted]	評価
3.2.P.7-02		評価
3.2.P.7-03		評価
3.2.P.7-04		評価
3.2.P.7-05		評価
3.2.P.7-06		評価
3.2.P.7-07		評価
3.2.P.8 安定性		
3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論		
3.2.P.8.1-01	[redacted]	評価
3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施		
3.2.P.8.2-01	[redacted]	評価
3.2.P.8.3 安定性データ		
3.2.P.8.3-01	[redacted]	評価
3.2.P.8.3-02		評価
3.2.A その他		
3.2.A.1 製造施設及び設備		
3.2.A.1-01	[redacted]	評価
3.2.A.1-02		評価
3.2.A.1-03		評価
3.2.A.1-04		評価
3.2.A.1-05		評価
3.2.A.1-06		評価
3.2.A.1-07		評価
3.2.A.1-08		評価
3.2.A.1-09		評価
3.2.A.1-10		評価
3.2.A.1-11		評価
3.2.A.1-12		評価
3.2.A.1-13		評価
3.2.A.1-14		評価
3.2.A.1-15		評価
3.2.A.1-16		評価
3.2.A.1-17		評価
3.2.A.1-18		評価
3.2.A.1-19		評価
3.2.A.1-20		評価
3.2.A.1-21		評価

CTD番号	タイトル	評価/参考の別
3.2.A.1-22	[redacted]	評価
3.2.A.1-23		評価
3.2.A.1-24		評価
3.2.A.1-25		評価
3.2.A.1-26		評価
3.2.A.1-27		評価
3.2.A.1-28		評価
3.2.A.1-29		評価
3.2.A.1-30		評価
3.2.A.1-31		評価
3.2.A.1-32		評価
3.2.A.1-33		評価
3.2.A.1-34		評価
3.2.A.1-35		評価
3.2.A.1-36		評価
3.2.A.1-37		評価
3.2.A.1-38		評価
3.2.A.1-39		評価
3.2.A.1-40		評価
3.2.A.1-41		評価
3.2.A.1-42		評価
3.2.A.1-43		評価
3.2.A.1-44		評価
3.2.A.1-45		評価
3.2.A.1-46		評価
3.2.A.1-47		評価
3.2.A.1-48		評価
3.2.A.1-49		評価
3.2.A.1-50		評価
3.2.A.1-51		評価
3.2.A.1-52		評価
3.2.A.1-53		評価
3.2.A.1-54		評価
3.2.A.1-55		評価
3.2.A.1-56		評価
3.2.A.1-57		評価
3.2.A.1-58		評価
3.2.A.1-59		評価
3.2.A.1-60		評価
3.2.A.1-61		評価
3.2.A.1-62		評価
3.2.A.1-63		評価
3.2.A.1-64		評価
3.2.A.1-65		評価
3.2.A.1-66		評価
3.2.A.1-67		評価
3.2.A.1-68		評価
3.2.A.1-69		評価
3.2.A.1-70		評価
3.2.A.1-71		評価
3.2.A.1-72		評価
3.2.A.1-73		評価
3.2.A.1-74		評価
3.2.A.1-75		評価
3.2.A.1-76		評価
3.2.A.1-77		評価
3.2.A.1-78		評価
3.2.A.1-79		評価
3.2.A.1-80		評価
3.2.A.1-81		評価
3.2.A.1-82		評価

CTD番号	タイトル	評価/参考の別
3.2.A.1-83	[redacted]	評価
3.2.A.1-84		評価
3.2.A.1-85		評価
3.2.A.1-86		評価
3.2.A.1-87		評価
3.2.A.1-88		評価
3.2.A.1-89		評価
3.2.A.1-90		評価
3.2.A.1-91		評価
3.2.A.1-92		評価
3.2.A.1-93		評価
3.2.A.1-94		評価
3.2.A.1-95		評価
3.2.A.1-96		評価
3.2.A.1-97		評価
3.2.A.1-98		評価
3.2.A.1-99		評価
3.2.A.1-100		評価
3.2.A.1-101		評価
3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価		
3.2.A.2-1	[redacted]	評価
3.2.A.2-2		評価
3.2.A.2-3		評価
3.2.A.2-4		評価
3.2.A.2-5		評価
3.2.A.2-6		評価
3.2.A.2-7		評価
3.2.A.2-8		評価
3.2.A.2-9		評価
3.2.A.2-10		評価
3.2.A.2-11		評価
3.2.A.2-12		評価
3.2.A.2-13		評価
3.2.A.2-14		評価
3.2.A.2-15		評価
3.2.A.2-16		評価
3.2.A.2-17		評価
3.2.A.2-18		評価
3.2.A.2-19		評価
3.2.A.2-20		評価
3.2.A.2-21		評価
3.2.A.2-22		評価
3.2.A.2-23		評価
3.2.A.2-24		評価
3.2.A.2-25		評価
3.2.A.2-26		評価
3.2.A.2-27		評価
3.2.A.2-28		評価
3.2.A.2-29		評価
3.2.A.2-30		評価
3.2.A.2-31		評価
3.2.A.2-32		評価
3.2.A.2-33		評価
3.2.A.2-34		評価
3.2.A.2-35		評価
3.2.A.2-36		評価
3.2.A.2-37		評価
3.2.A.2-38		評価

CTD番号	タイトル	評価/参考の別
3.2.A.2-39	[redacted]	評価
3.2.A.2-40		評価
3.2.A.2-41		評価
3.2.A.2-42		評価
3.2.A.2-43		評価
3.2.A.2-44		評価
3.2.A.2-45		評価
3.2.A.2-46		評価
3.2.A.2-47		評価
3.2.A.2-48		評価
3.2.A.2-49		評価
3.2.A.2-50		評価
3.2.A.2-51		評価
3.2.A.2-52		評価
3.2.A.2-53		評価
3.2.A.2-54		評価
3.2.A.2-55		評価
3.2.A.2-56		評価
3.2.A.2-57		評価
3.2.A.2-58		評価
3.2.A.2-59		評価
3.2.A.2-60		評価
3.2.A.2-61		評価
3.2.A.2-62		評価
3.2.A.2-63		評価
3.2.A.2-64		評価
3.2.A.2-65		評価
3.2.A.2-66		評価
3.2.A.2-67		評価
3.2.A.2-68		評価
3.2.A.2-69		評価

CTD番号	タイトル	評価/参考の別
3.2.A.2-70	[redacted]	評価
3.2.A.2-71		評価
3.2.A.2-72		評価
3.2.A.2-73		評価
3.2.A.2-74		評価
3.2.A.2-75		評価
3.2.A.2-76		評価
3.2.A.2-77		評価
3.2.A.2-78		評価
3.2.A.2-79		評価
3.2.A.2-80		評価
3.2.A.2-81		評価
3.2.A.2-82		評価
3.2.A.2-83		評価
3.2.A.2-84		評価
3.2.A.2-85		評価
3.2.A.2-86		評価
3.2.A.2-87		評価
3.2.A.2-88		評価
3.2.A.2-89		評価
3.2.A.2-90		評価
3.2.A.2-91		評価
3.2.A.2-92		評価
3.2.R 各極の要求資料		
3.2.R-01	[redacted]	評価

CTD番号	タイトル	評価/参考の別
4.2 試験報告書		
4.2.1 薬理試験		
4.2.1.1 効力を裏付ける試験		
4.2.1.1-01	[redacted]	評価
4.2.1.1-03		評価
4.2.1.1-04		評価
4.2.1.1-05		評価
4.2.1.1-07		評価
4.2.1.1-08		評価
4.2.1.1-09		評価
4.2.1.1-10		評価
4.2.1.1-11		評価
4.2.1.1-12		評価
4.2.1.1-14		評価
4.2.1.2 副次的薬理試験		
4.2.1.2-01	[redacted]	評価
4.2.1.3 安全性薬理試験		
4.2.1.3-01	[redacted]	評価
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験		
4.2.1.4-01	[redacted]	評価
4.2.1.4-02		評価
4.2.2 薬物動態試験		
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書		
4.2.2.1-01	[redacted]	評価
4.2.2.1-02		評価
4.2.2.1-03		評価
4.2.2.1-04		評価
4.2.2.1-05		評価
4.2.2.1-06		評価
4.2.2.1-07		評価
4.2.2.1-08		評価
4.2.2.1-09		評価
4.2.2.1-10		評価

CTD番号	タイトル	評価/参考の別
4.2.2.1-11	[redacted]	評価
4.2.2.1-12		評価
4.2.2.1-13		評価
4.2.2.1-14		評価
4.2.2.1-15		評価
4.2.2.1-16		評価
4.2.2.1-17		評価
4.2.2.1-18		評価
4.2.2.1-19		評価
4.2.2.1-20		評価
4.2.2.2 吸収		
4.2.2.2-01	[redacted]	評価
4.2.2.2-02		参考
4.2.2.2-03		参考
4.2.2.2-04		評価
4.2.2.2-05		評価
4.2.2.2-06		評価
4.2.2.2-07		評価
4.2.2.7 その他の薬物動態試験		
4.2.2.7-01	[redacted]	評価
4.2.2.7-02		評価
4.2.3 毒性試験		
4.2.3.1 単回投与毒性試験		
4.2.3.1-01	[redacted]	参考
4.2.3.2 反復投与毒性試験		
4.2.3.2-01	[redacted]	参考
4.2.3.2-02		評価
4.2.3.2-03		評価
4.2.3.2-04		評価
4.2.3.2-05		評価
4.2.3.6 局所刺激性試験		
4.2.3.6-01	[redacted]	評価
4.2.3.7 その他の毒性試験		
4.2.3.7.7 その他の試験		

CTD番号	タイトル	評価/参考の別
4.2.3.7.7-01	[redacted]	評価
4.2.3.7.7-02		評価
4.2.3.7.7-03		参考
4.2.3.7.7-04		参考
4.2.3.7.7-05		参考
4.2.3.7.7-06		参考
4.3 参考文献		
4.3-01	Wienen W, Stassen JM, Priepke H, Ries UJ, Hauel N. In-vitro profile and ex-vivo anticoagulant activity of the direct thrombin inhibitor dabigatran and its orally active prodrug, dabigatran etexilate. Thromb Haemost. 2007;98:155-162.	参考
4.3-02	Ryn J van, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wienen W, Feuring M, et al. Dabigatran etexilate - a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. Thromb Haemost. 2010;103(6):1116-1127.	参考
4.3-03	Schiele F, Ryn J van, Canada K, Newsome C, Sepulveda E, Park J, et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. Blood. 2013;121(18):3554-3562.	参考
4.3-04	Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, et al. European Heart Rhythm Association practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace. 2013;15(5):625-651.	参考
4.3-05	Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernandez-Mondejar E, et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. Crit Care (Lond). 2013;17(2):R76.	参考
4.3-06	Boxenbaum H, Ronfeld R. Interspecies pharmacokinetic scaling and the Dedrick plots. Am J Physiol. 1983;245:R768-R775.	参考
4.3-07	Ali M, Rellos P, Cox TM. Hereditary fructose intolerance. J Med Genet. 1998;35:353-365.	参考
4.3-08	Ujhelyi MR, Robert S. Pharmacokinetic aspects of digoxin-specific Fab therapy in the management of digitalis toxicity. Clin Pharmacokinet. 1995;28(6):483-493.	参考
4.3-09	Meibohm B, Zhou H. Characterizing the impact of renal impairment on the clinical pharmacology of biologics. J Clin Pharmacol. 2012;52:54S-62S.	参考
4.3-10	Mock DM, Perman JA, Thaler MM, Morris RC. Chronic fructose intoxication after infancy in children with hereditary fructose intolerance: a cause of growth retardation. N Engl J Med. 1983;309(13):764-770.	参考
4.3-11	Cox TM. Therapeutic use of fructose: professional freedom, 'pharmacovigilance' and Europe. Q J Med. 1995;88:225-227.	参考
4.3-12	Cox TM. Iatrogenic deaths in hereditary fructose intolerance. Arch Dis Child. 1993;69:413-415.	参考
4.3-13	Greaves P. Histopathology of preclinical toxicity studies: interpretation and relevance in drug safety studies. 4th ed. Amsterdam: Elsevier; 2012.	参考
4.3-14	Paskiet D, Jenke D, Ball D, Houston C, Norwood DL, Marcovic I. The Product Quality Research Institute (PQRI) leachables and extractables working group initiatives for parenteral and ophthalmic drug product (PODP). PDA J Pharm Sci Technol. 2013;67(5):430-447.	参考
4.3-15	Behr TM, Becker WS, Sharkey RM, Juweid ME, Dunn RM, Bair HJ, et al. Reduction of renal uptake of monoclonal antibody fragments by amino acid infusion. J Nucl Med. 1996;37(5):829-833.	参考
4.3-16	Behr TM, Sharkey RM, Juweid ME, Blumenthal RD, Dunn RM, Griffith GL, et al. Reduction of the renal uptake of radiolabeled monoclonal antibody fragments by cationic amino acids and their derivatives. Cancer Res. 1995;55(17):3825-3834.	参考
4.3-17	Tsai W, Li L, Williams LE, Anderson AL, Raubitschek AA, Shively JE. Metabolism and renal clearance of 111In-labeled DOTA-conjugated antibody fragments. Bioconjug Chem. 2001;12(2):264-270.	参考
4.3-18	Christensen EI, Birn H, Storm T, Weyer K, Nielsen R. Endocytic receptors in the renal proximal tubule. Physiology. 2012;27(4):223-236.	参考
4.3-19	Grottke O, Braunschweig T, Philippen B, Gatzweiler KH, Gronloh N, Staat M, et al. A new model for blunt liver injuries in the swine. Eur Surg Res. 2010;44(2):65-73.	
4.3-20	Jamar S, Evenepoel P, Kuypers D, Maes B, Vanrenterghem Y. A young patient with unexplained acute hepatorenal dysfunction. Nephrol Dial Transplant. 2003;18(6):1220-1222.	参考
4.3-21	DeSilva B, Smith W, Weiner R, Kelley M, Smolec J, Lee B, et al. Recommendations for the bioanalytical method validation of ligand-binding assays to support pharmacokinetic assessments of macromolecules. Pharmacol Res. 2003;20(11):1885-1900.	参考

第5部（モジュール5）

CTD番号	タイトル	評価/参考の別
5.2 全臨床試験一覧表		
5.2-01	臨床試験一覧表	
5.3 試験報告書及び関連情報		
5.3.1 生物薬剤学試験報告書		
5.3.1.4生物学的及び理化学的分析法検討報告書		
5.3.1.4-01	[redacted]	参考
5.3.1.4-02		参考
5.3.1.4-03		参考
5.3.1.4-04		参考
5.3.1.4-05		参考
5.3.1.4-06		参考
5.3.1.4-07		参考
5.3.1.4-08		参考
5.3.1.4-09		参考
5.3.1.4-10		参考
5.3.1.4-11		参考
5.3.1.4-12		参考
5.3.1.4-13		参考
5.3.1.4-14		参考
5.3.1.4-15		参考
5.3.1.4-16		参考
5.3.1.4-17		参考
5.3.1.4-18		参考
5.3.1.4-19		参考
5.3.1.4-20		参考
5.3.1.4-21		参考
5.3.1.4-22		参考
5.3.1.4-23		参考
5.3.1.4-24		参考

CTD番号	タイトル	評価/参考の別
5.3.1.4-25	[redacted]	参考
5.3.1.4-26		参考
5.3.1.4-27		参考
5.3.1.4-28		参考
5.3.1.4-29		参考
5.3.1.4-30		参考
5.3.1.4-31		参考
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書		
5.3.3.5ポピュレーションPK試験報告書		
5.3.3.5-01	[redacted]	評価
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書		
5.3.4.1健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書		
5.3.4.1-01	Randomised, double-blind, placebo-controlled Phase I study in healthy male volunteers to investigate safety, tolerability and pharmacokinetics of single rising doses of BI 655075 (part 1) and to explore the dose of BI 655075 effective to reverse dabigatran anticoagulant activity (part 2)	評価
5.3.4.1-02	Randomised, double-blind, placebo-controlled, two-way crossover Phase Ib study to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of BI 655075 and to establish the efficacy of BI 655075 in reversal of dabigatran anticoagulant activity in volunteers	評価
5.3.4.1-03	Randomised, double-blind within dose groups, placebocontrolled Phase I trial in healthy Japanese male volunteers to investigate safety, tolerability and pharmacokinetics of different doses of BI 655075 (part 1) and to explore the effective dose of BI 655075 to reverse dabigatran anticoagulant activity (part 2)	評価
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書		
5.3.5.2非対照試験報告書		
5.3.5.2-01	A Phase III, case series clinical study of the reversal of the anticoagulant effects of dabigatran by intravenous administration of 5.0 g idarucizumab (BI 655075) in patients treated with dabigatran etexilate who have uncontrolled bleeding or require emergency surgery or procedures. RE-VERSE-AD (A study of the RE-VERSal Effects of Idarucizumab on Active Dabigatran) trial.	参考
5.3.5.2-02	A Phase III, case series clinical study of the reversal of the anticoagulant effects of dabigatran by intravenous administration of 5.0g idarucizumab (BI 655075) in patients treated with dabigatran etexilate who have uncontrolled bleeding or require emergency surgery or procedures. RE-VERSE-AD (A study of the RE-VERSal Effects of Idarucizumab on Active Dabigatran) trial. Interim analysis based on request from Japanese regulatory authorities	評価
5.3.5.2-03	[redacted]	評価
5.3.5.2-04		評価
5.3.5.3複数の試験成績を併せて解析した報告書		
5.3.5.3-01	Integrated Summary of Clinical Efficacy	評価
5.3.5.3-02	Integrated Summary of Clinical Safety	評価
5.3.5.3-03	[redacted]	参考
5.4参考文献		
5.4-01	Guidance for industry: drug-induced liver injury: premarketing clinical evaluation (July 2009). Silver Spring: U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). 2009.	参考

CTD番号	タイトル	評価/参考の別
5.4-02	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. 2011;123:2363-2372.	参考
5.4-03	Liesenfeld KH, Lehr T, Dansirikul C, Reilly PA, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al. Population pharmacokinetic analysis of the oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with non-valvular atrial fibrillation from the RE-LY trial. J Thromb Haemost. 2011;9(11):2168-2175.	参考
5.4-04	Dansirikul C, Lehr T, Liesenfeld KH, Haertter S, Staab A. A combined pharmacometric analysis of dabigatran etexilate in healthy volunteers and patients with atrial fibrillation or undergoing orthopaedic surgery. Thromb Haemost. 2012;107(4):775-785.	参考
5.4-05	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. 2012;43(6):1151-1517.	参考
5.4-06	Original in Japanese. Website: kk-kyowa.co.jp/stroke/ (access date: 11 January 2015); In: Japan Stroke Society. Japanese guidelines for the management of stroke 2015. 2015;173-174.	参考
5.4-07	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. 2012;108(3):583-585.	参考
5.4-08	Weitz JI, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Periprocedural management and approach to bleeding in patients taking dabigatran. Circulation. 2012;126(20):2428-2432.	参考
5.4-09	Toth J, Gan G, Ryn J van, Dursema H, Isler J, Coble K, et al. Reversal of dabigatran's anticoagulant activity in the monkey by a specific antidote and pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling. 54th Ann Mtg of the American Society of Hematology (ASH), Atlanta, 8 - 11 Dec 2012. Blood. 2012;120(21):Abstr 22.	参考
5.4-10	Toth J, Gan G, Ryn J van, Dursema H, Isler J, Coble K, et al. Reversal of dabigatran's anticoagulant activity in the monkey by a specific antidote and pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling. 38th Int Stroke Conf 2013 and State-of-the-Art Stroke Nursing Symp, Honolulu, 6 - 8 Feb 2013. Stroke. 2013;44(2):Abstr WP273.	参考
5.4-11	Pare G, Eriksson N, Lehr T, Connolly S, Eikelboom J, Ezekowitz MD, et al. Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding. Circulation. 2013;127(13):1404-1412.	参考
5.4-12	Liesenfeld KH, Staab A, Haertter S, Formella S, Clemens A, Lehr T. Pharmacometric characterization of dabigatran hemodialysis. Clin Pharmacokinet. 2013;52(6):453-462.	参考
5.4-13	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. 2014;63(4):321-328.	参考
5.4-14	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. 2013;128(21):2325-2332.	参考
5.4-15	Schaeftlein A, Maas H, Reilly PA, Staab A, Lehr T. Population modeling of the relationship between the pharmacokinetics of the oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate and coagulation biomarkers in patients with non-valvular atrial fibrillation from the RE-LY trial. 23rd Ann Mtg of the Population Approach Group in Europe (PAGE), Alicante, 10 - 13 Jun 2014. 2014;Page 23,, Abstr 3101.	参考
5.4-16	Guidance for industry: bioanalytical method validation. Website: fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceCom plianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070107.pdf (access date: 19 October 2011) ; U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. 2001.	参考
5.4-17	Lewandrowski EL, Cott EM van, Gregory K, Jang IK, Lewandrowski KB. Clinical evaluation of the i-STAT kaolin activated clotting time (ACT) test in different clinical settings in a large academic urban medical center: comparison with the Medtronic ACT Plus. Am J Clin Pathol. 2011;135:741-748.	参考
5.4-18	Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, Barrett YC, Bowsher R, Finco-Kent D, et al. Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products. J Pharm Biomed Anal. 2008;48(5):1267-1281.	参考

CTD番号	タイトル	評価/参考の別
5.4-19	Balthasar J, Fung HL. Utilization of antidrug antibody fragments for the optimization of intraperitoneal drug therapy: studies using digoxin as a model drug. J Pharmacol Exp Ther. 1994;268(2):734-739.	参考
5.4-20	Guidelines for pharmacotherapy of atrial fibrillation (JCS 2013). Original in Japanese. Website: j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_inoue_h.pdf (access date: 3 November 2015) ; Japanese Circulation Society (JCS). 2013.	参考
5.4-21	Ryn J van, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wienen W, Feuring M, et al. Dabigatran etexilate - a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. Thromb Haemost. 2010;103(6):1116-1127.	参考
5.4-22	Meibohm B, Zhou H. Characterizing the impact of renal impairment on the clinical pharmacology of biologics. J Clin Pharmacol. 2012;52:54S-62S.	参考
5.4-23	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.	参考
5.4-24	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.	参考
5.4-25	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.	参考
5.4-26	Lindahl TL, Wallstedt M, Gustafsson KM, Persson E, Hillarp A. More efficient reversal of dabigatran inhibition of coagulation by activated prothrombin complex concentrate or recombinant factor VIIa than by four-factor prothrombin complex concentrate. Thromb Res. 2015;135(3):544-547.	参考
5.4-27	Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E, Stangier J, Roth W. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. Drug Metab Dispos. 2008;36(2):386-399.	参考
5.4-28	Ali M, Rellos P, Cox TM. Hereditary fructose intolerance. J Med Genet. 1998;35:353-365.	参考

提出しない資料

M3 品質に関する文書	
3.3	参考文献
M4 非臨床試験報告書	
4.2.2.3	分布
4.2.2.4	代謝
4.2.2.5	排泄
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
4.2.3.3	遺伝毒性試験
4.2.3.4	がん原性試験
4.2.3.5	生殖発生毒性試験
M5 臨床試験報告書	
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
5.3.1.3	*In vitro*-*In vivo*の関連を検討した試験報告書
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.3.1	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.4.2	患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書
5.3.5.4	その他の臨床試験報告書
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書
5.3.7	患者データー覧表及び症例記録