Boehringer Ingelheim

第 2 部 CTD の概要

JAN あるいは販売名：	イダルシズマブ（遺伝子組換え）
剤形・含量：	注射剤・50 mg/mL
文書名：	2.4 非臨床試験の概括評価
文書作成日：	17 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
略語一覧及び用語の定義 3
1. 非臨床試験計画概略 4
2. 薬理試験 6
2.1 効力を裏付ける試験 6
2.2 副次的薬理試験 7
2.3 安全性薬理試験 8
2.4 薬力学的薬物相互作用試験 8
3. 薬物動態試験 9
3.1 分析法 9
3.2 吸収及び薬物動態 9
3.3 分布 11
3.4 代謝 11
3.5 排泄 11
3.6 薬物動態学的薬物相互作用 12
3.7 その他の薬物動態試験 13
4. 毒性試験 14
4.1 動物種，投与量及び試験デザインの選択根拠 15
4.2 毒性試験概要 16
4.3 腎臓への影響 18
4.3.1 イダルシズマブの消失 18
4.3.2 イダルシズマブ－ダビガトラン複合体の消失 18
4.4 全身曝露量の比較 19
5. 総括及び結論 21
6. 付録：モジュール 4 内で項を削除した根拠 24

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

略語一覧及び用語の定義

ACT	activated clotting time	活性化凝固時間
aPCC	activated prothrombin complex concentrates	活性型プロトロンビン複合体濃縮製剤
AUC_{0-24}	area under the concentration-time curve from time 0 to 24 h	投与後時間 0 から 24 までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	area under the concentration-time curve from time zero to infinity	投与後時間 0 から無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積
b.i.d.	bis in die (twice a day)	1 日 2 回
CL	clearance	全身クリアランス
CHO	Chinese Hamster Ovary	チャイニーズハムスター卵巣
C_{max}	maximum concentration	最高血漿中濃度
DE	dabigatran etexilate	ダビガトランエテキシラート
DEMS	dabigatran etexilate methanesulfonate	ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
Fab	monoclonal antibody fragment	モノクローナル抗体フラグメント
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品安全性試験実施基準
HFI	hereditary fructose intolerance	遺伝性フルクトース不耐症
ICH	International Conference on Harmonization	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
kDa	kiloDalton	キロダルトン
LC-MS/MS	liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析法
MCB	Master Cell Bank	マスターセルバンク
MoE	multiples of exposure	曝露安全域
MRT	mean residence time	平均滞留時間
ND	not determined	算出せず
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level	無毒性量
PCC	prothrombin complex concentrates	プロトロンビン複合体濃縮製剤
PD	pharmacodynamics	薬力学
PK	pharmacokinetics	薬物動態
SD	standard deviation	標準偏差
$t_{1/2}$	half-life	半減期
TCR	tissue cross-reactivity	組織交差反応性
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
Vss	steady-state volume of distribution	定常状態における分布容積
WCB	working cell bank	ワーキングセルバンク

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

1. 非臨床試験計画概略

イダルシズマブ（BI 社コード = BI 655075）は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（DE）の活性本体である。イダルシズマブは，DE 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。予定されている臨床用量は 5 g であり，1 回のイベントに対する 1 日量として静脈内投与する。50 mg/mL 製剤を合計 100 mL 投与する。

イダルシズマブは軽鎖フラグメントと重鎖フラグメントから構成され，重鎖フラグメントの 225 位のシステイン残基と軽鎖フラグメントの 219 位のシステイン残基の間のジスルフィド結合により共有結合している。イダルシズマブはチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞内で直接 Fab として発現させることにより製造する。イダルシズマブの市販予定製剤の原薬は Master Cell Bank [redacted] (MCB*) 由来の Working Cell Bank で産生されることから，サルの主毒性試験である 2 週間反復静脈内投与毒性試験では MCB* 由来の原薬を使用した。その他の主毒性試験では初代細胞株を用いた Working Cell Bank [redacted] (WCB*)由来の原薬を使用した。すべての毒性試験について，使用した原薬の由来を［CTD 2.6.7_4.B 項］に示す。MCB* は WCB* の作製に用いた [redacted] から作製されている。MCB* 及び WCB* 由来の原薬及び製剤間で分析的同等性が立証されていることから，毒性試験で使用した被験製剤は市販予定製剤と同品質のものである。

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，DE 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。

*: 新薬承認情報提供時に置き換えた

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

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。遺伝毒性試験，がん原性試験及び生殖発生毒性試験は実施しなかった。

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

2. 薬理試験

2.1 効力を裏付ける試験

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に対して非常に高い親和性で結合するヒト化抗体フラグメントである［CTD 4.2.1.1-08_n00231289］。イダルシズマブのダビガトランに対する結合親和性（K_D）は 2.1 pM であり，トロンビンのダビガトランに対する結合親和性 0.7 nM に比べて約 300 倍高かった［CTD 4.2.1.1-08_n00231289, CTD 4.3-03_P13-05131, CTD 4.3-01_P07-07983］。イダルシズマブとダビガトランの結合は，その形成の会合速度が速く解離速度が非常に遅いため，本質的に不可逆的である。このように高い結合親和性を示す理由の 1 つとして，イダルシズマブとダビガトランの結合部位がトロンビンとダビガトランの結合部位と類似性を有するためと考えられた［CTD 2.6.2_2.1 項］。

しかし，*in vitro* 及び *ex vivo* 試験の結果，イダルシズマブはトロンビン基質には結合せず，トロンビン様酵素活性を示さなかった［CTD 4.2.1.1-07_n00233139］。また，イダルシズマブは単独で血漿タンパク質に結合せず，ダビガトランと複合体を形成した場合にも血漿タンパク質に結合しなかった［CTD 4.2.1.1-08_n00231289］。イダルシズマブの作用機序は，血漿又は全血中でダビガトランに特異的に結合し不活性化させることにより，ダビガトランの抗凝固作用を中和することである［CTD 4.2.1.1-03_n00226711］。イダルシズマブとダビガトラン，及びイダルシズマブとダビガトラングルクロン酸抱合体の間にはいずれも 1 : 1 の化学量論的関係が存在し，総ダビガトランの抗凝固作用を完全に中和するためには，等モル以上のイダルシズマブが必要である。

イダルシズマブを添加すると，ダビガトランの抗凝固作用が速やかに中和されることが *in vitro* 及び *in vivo* で明らかになっている。イダルシズマブ投与後，ダビガトランの抗凝固作用は数分以内に阻害され，血漿中に等モル濃度以上のイダルシズマブが存在する場合，その効果が維持された［CTD 4.2.1.1-03_n00226711, CTD 4.2.1.1-04_n00227451］。イダルシズマブによってダビガトランの抗凝固作用が中和されると，フィブリンの沈着が正常に回復した［CTD 4.2.1.1-14_n00237740］。複数の出血モデルにおいて，イダルシズマブによってダビガトランの抗凝固作用を中和することで，速やかな止血効果が得られた［CTD 4.2.1.1-04_n00227451, CTD 4.2.1.1-11_n00231240］。重度の致命的な抗凝固剤に関連する出血及び外傷性出血においても，イダルシズマブによるダビガトランの抗凝固作用の中和と出血阻止の間には相関関係が存在した。この相関関係は，希釈トロンビン時間（dTT），エカリン凝固時間（ECT），活性化凝固時間（ACT）などを測定する全血及び血漿凝固検査，並びに thromboelastometry（全血凝固線溶分析）で評価されるダビガトランの抗凝固作用の中和においても反映していた。ラット及びブタ出血モデル，並びにマウス頭蓋内出血モデルにおいて，血漿中ダビガトラン濃度が 1000 ng/mL を超える状況で認められる抗凝固作用が得られた［CTD 4.2.1.1-05_n00234943, CTD 4.2.1.1-01_n00237737, CTD 4.2.1.1-11_n00231240］。ダビガトラン濃度が高いにもかかわらず，イダルシズマブによってダビガトランの抗凝固作用及び関連する出血作用を完全に阻害することが可能であった。また，投与するイダルシズマブの総用量が重要であり，1 回投与か 2 回投与（60 分間隔）かは影響せず，ダビガトランの身体負荷量と等モル以上のイダルシズマブを投与する限り，投与方法に関係なく同様の中和効果が得られた。

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

ラット，ブタ及びサルにイダルシズマブを投与したとき，液体クロマトグラフィータンデム質量分析法（LC-MS/MS）法により測定した血漿中ダビガトラン濃度は最大 10 倍上昇した［CTD 4.2.1.1-04_n00227451, CTD 4.2.1.1-11_n00231240, CTD 4.2.2.2-05_U13-3539］。これらの濃度はダビガトラン及びその代謝物の濃度を反映しており，さらに遊離型及び結合型（イダルシズマブ又は血漿タンパク質に結合）の両方（総ダビガトラン）が含まれる。しかし，活性型ダビガトランの存在を示す抗凝固作用はほとんど認められず，この総ダビガトラン濃度はイダルシズマブに結合したダビガトラン及びその活性代謝物に相当することが示唆された。これらのダビガトラン濃度上昇は，血液コンパートメント内でイダルシズマブに結合することで，血管外コンパートメントから血液コンパートメントへと活性型ダビガトランが移行し，新たな平衡状態が確立されたことを意味している。血液中に非結合型イダルシズマブが残存する限り，血中のイダルシズマブがダビガトランで飽和するか，又は血管外コンパートメントのダビガトランが枯渇するまで，このダビガトランの血管外コンパートメントから血液コンパートメントへの移行は継続すると考えられる。イダルシズマブ濃度がダビガトランの等モル濃度以下である場合，イダルシズマブ投与約 30～60 分後に非常に低濃度の活性型ダビガトランが再出現する。これは，血管外コンパートメントから血漿へと戻り，イダルシズマブの用量が等モル未満であるためにイダルシズマブに結合していない残存の活性型ダビガトランの再平衡状態を意味する。

また，ブタ二重外傷モデルにおいて［CTD 4.2.1.1-10_n00238140］，イダルシズマブが等モル濃度未満であり，イダルシズマブ投与 30～60 分後で残存する活性型ダビガトランの抗凝固作用が再出現した場合であっても，止血状態が既に定着し血液塊が形成されていれば，さらなる出血が生じないことが示され，出血は新たな外傷部位のみで起こった。

膠質液及び晶質液による 50%血液希釈条件下で，イダルシズマブとダビガトランの結合に変化は認められなかった［CTD 4.2.1.1-09_n00230830］。

これらの薬理試験の結果から，イダルシズマブはダビガトランに特異的な強力かつ不可逆的な阻害剤であることが示された。イダルシズマブは特異的にダビガトランの抗凝固作用を中和することにより，正常な止血機能を回復させる作用を示し，その結果として，創傷部に正常な血餅が形成され，ダビガトラン投与に伴う出血が停止する。

2.2 副次的薬理試験

イダルシズマブはダビガトランに特異的に結合するよう設計され，それ自体に酵素活性はない。イダルシズマブにトロンビン様作用がないことは，作用機序に焦点を当てた効力を裏付ける試験の一部で検討されており［CTD 2.6.2_2.3 項］，*in vivo* で血栓形成促進作用がないことは毒性試験及び臨床試験の一部で確認されている［CTD 2.6.6 項及び CTD 2.7.1 項］。また，作用機序から予想されるように，直接作用型第 Xa 因子阻害剤，ヘパリン，ビタミン K 拮抗薬又はその他の市販されている直接トロンビン阻害剤によって誘導される抗凝固作用に対して，イダルシズマブは影響を及ぼさなかった［CTD 4.2.1.2-01_n00237733 及び CTD 2.6.2_3.1 項］。

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

2.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験では，ラット及びサルにイダルシズマブを最高 500 mg/kg の用量で静脈内投与したときの作用，及びサルに DE/イダルシズマブを 12/500 mg/kg の用量で経口／静脈内投与したときの作用を検討した。ラットを用いた安全性薬理試験において，中枢神経系及び呼吸器系に対するイダルシズマブに関連した影響は認められなかった［CTD 4.2.1.3-01_U12-3330，CTD 4.2.3.2-02_U12-3327］。また，サルを用いた *in vivo* 心血管系試験において，心電図波形に投与に関連した所見は認められなかった［CTD 4.2.3.2-03_U12-3328］。したがって，ヒトにイダルシズマブを投与しても，呼吸器系，中枢神経系及び心血管系に関連する有害事象が発現する可能性は低いと考えられる。これらの試験の詳細については，［CTD 2.6.2_4 項］に記載する。

2.4 薬力学的薬物相互作用試験

イダルシズマブはダビガトランに特異的に結合するよう設計され，他の薬剤と相互作用を示さないと予想される。イダルシズマブと抗血小板薬又は凝固因子濃縮製剤との相互作用の可能性について検討した。抗血小板薬と DE の併用投与を受けているラットにイダルシズマブを投与したとき，出血時間の延長が部分的に回復されただけであったことから，イダルシズマブは抗血小板薬に関連する出血を阻害しないことが示された［CTD 4.2.1.4-01_n00238041 及び CTD 2.6.2_5.1 項］。3 因子及び 4 因子含有プロトロンビン複合体濃縮製剤（PCC），活性型プロトロンビン複合体濃縮製剤（aPCC）及び遺伝子組換え活性型第 VII 因子製剤（rFVIIa）は，イダルシズマブとダビガトランの結合に対して影響を及ぼさなかった［CTD 4.2.1.4-02_n00238187 及び CTD 2.6.2_5.2 項］。

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

3. 薬物動態試験

ラット（Crl:WI(Han)）及びサル（アカゲ）におけるダビガトラン併用又は非併用時のイダルシズマブ薬物動態及び尿中排泄を検討し，ヒトと比較した。これらのラット及びサルは，毒性試験で使用した動物種である。また，イダルシズマブとダビガトランの相互作用を記述する semi-mechanistic モデルを開発した。さらに，イダルシズマブの消失における腎臓の寄与を評価するために，5/6 腎摘出ラットモデルを用いて，ダビガトラン及びイダルシズマブの PK/PD に及ぼす腎機能障害の影響を評価する試験を実施した。

3.1 分析法

イダルシズマブ，ダビガトラン（非抱合型）及び総ダビガトラン（ダビガトラン及びそのグルクロン酸抱合体の合計）の血漿及び尿中濃度を測定するための分析法を開発した。また，抗イダルシズマブ抗体及び抗ダビガトラン抗体を検出するための分析法，並びに抗凝固活性及びプロトロンビン活性を測定するための分析法も開発した。GLP 適用毒性試験には，バリデートした分析法を用いた［CTD 2.6.4_2 項］。

3.2 吸収及び薬物動態

イダルシズマブは静脈内投与用のタンパク質製剤であるため，その生物学的利用率は 100%である。

ダビガトラン又は DE と併用又は非併用で，ラットにイダルシズマブを静脈内投与及びサルに 10 分間静脈内持続投与したときの薬物動態を検討した。得られた薬物動態パラメータをヒトを対象とした最初の試験（試験 1321.1）の結果と比較した（表 3.2: 1）。

ラット，サル及びヒトにおいて，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に対して，ダビガトラン，DE 又はダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸（DEMS）併用の影響は認められなかった。いずれにおいても，イダルシズマブは短い初期相半減期（ラットで約 0.2 時間，サルで約 0.4 時間，ヒトで約 0.75 時間）と中等度の終末相半減期（ラット及びサルで約 5 時間，ヒトで約 8 時間）からなる二相性の血漿中濃度－時間推移を示した。イダルシズマブの曝露量は用量に応じて増加し，ほぼ用量比例性を示した。サル及びヒトにおいて，イダルシズマブの全身クリアランス（CL）は用量にかかわらずほぼ一定であった。また，サルのすべての投与期間を通して CL はほぼ一定であった。 CL はラット>サル>ヒトであり，CL におけるアロメトリックな関係［CTD 4.3-06_R08-1581］と一致していた。また，定常状態における分布容積（V_{ss}）は，全用量及びヒトを含む全動物種を通してほぼ一定であった。V_{ss} は小さく，血漿容積をわずかに上回る程度であった。平均滞留時間（MRT）はすべての動物種で短く，ラットで約 0.6 時間，サルで 1.1～1.4 時間，ヒトで 2.0～2.7 時間であった。これは，静脈内投与したイダルシズマブが主に血漿中濃度－時間推移の初期相で速やかに消失したことと一致していた。

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

表 3.2: 1 イダルシズマブの薬物動態パラメータの種間比較（ダビガトラン静脈内投与，DE 経口投与又は DEMS 経口投与と併用又は非併用時）

PK Parameter	Rat CTD 4.2.2.2-01_U12-3083		Monkey (Exploratory study) CTD 4.2.3.2-01_U12-3326		Monkey (PK/PD) CTD 4.2.2.2-05_U13-3539	Human (Trial 1321.1) CTD 5.3.4.1-01_U13-1773	
Dose (mg/kg)	20		30, 90, 175		30, 30+30, 60, 60+60	12.5, 25, 50 mg/kg (scaled from 1, 2, 4 g)	
	w/o dabigatran [a]	w/ dabigatran [b]	w/o DE [c]	w/ DE [c, d]	w/ DE [d, e]	w/o DEMS [f]	w/ DEMS [g]
CL (mL/min/kg)	1.95 ± 0.494	2.33	0.873 ± 0.0464	1.01 ± 0.114	0.902 ± 0.177	0.559, 0.531, 0.674	0.673, 0.524, 0.564
V_{ss} (L/kg)	0.0688 ± 0.0291	0.0771	0.0576 ± 0.00692	0.0671 ± 0.0110	0.0763 ± 0.0265	0.066, 0.076, 0.103	0.079, 0.086, 0.080
MRT (h)	0.570 ± 0.0943	0.550	1.11 ± 0.165	1.12 ± 0.251	1.38 ± 0.227	1.96, 2.37, 2.55	1.95, 2.74, 2.35
Initial $t_{1/2}$ (h)	0.241 ± 0.0202	0.198	0.394 ± 0.0399	0.420 ± 0.0458	ND [h]	0.751, 0.773, 0.725	0.708, 0.755, 0.733
Terminal $t_{1/2}$ (h)	5.81 ± 0.481	5.15	4.26 ± 0.439	4.92 ± 0.632	5.64 ± 0.585	4.54 [i], 7.42, 8.11	4.97 [i], 8.99, 7.92

[a] 平均値±SD（n=3）。イダルシズマブのみを静脈内投与した群から連続サンプリングにより試料を採取した。
[b] コンポジットサンプリング（各時点 n=3）に基づいて算出したパラメータであるため，SD は算出していない。ふたつの分析対象物質（イダルシズマブ及びダビガトラン）を測定する場合，血液量の制限から，コンポジットサンプリングにより試料を採取した。イダルシズマブ投与 15 分前に，ダビガトラン（0.2 mg/kg，イダルシズマブと等モル）を静脈内投与した。
[c] 平均値±SD（n=6）。3 つの投与期のサル 2 例のデータを平均した。DE= ダビガトランエテキシラート。
[d] 3 つの投与期のそれぞれにおいて，サルに DE を 12 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回 4 日間経口投与し，最終 DE 投与後にイダルシズマブを静脈内持続投与した。
[e] 平均値±SD（n=23）。3 つの投与期（イダルシズマブ単回投与又は 1.5 時間の間隔で 2 回投与）のサル 8 例のデータを平均した。ただし，最終投与期のサル 1 例は早期脱落のため，データは得られなかった。
[f] 幾何平均値（n=6／群）。CL 及び V_{ss} は，平均体重約 80 kg として補正した。DEMS= ダビガトランエテキシラート メタンスルホン酸。
[g] 幾何平均値（n=8～9／群）。CL 及び V_{ss} は，平均体重約 80 kg として補正した。
[h] ND=算出せず。
[i] 投与後 16 時間以降の濃度は定量限界未満となり，終末相を適切に推定することができなかったため，1 g 投与後の終末相半減期は過小評価されている可能性がある。

3 つの投与期のサル PK/PD 試験［CTD 4.2.2.2-05_U13-3539］において，すべてのサルに DE を経口投与した後，4，11 及び 33 日目にイダルシズマブを静脈内持続投与した。第 3 投与期前の 30 日目の時点で，サル 8 例中 6 例で抗イダルシズマブ抗体が検出された。33 日目の最終イダルシズマブ投与後の曝露量及び有効性に対して，この抗イダルシズマブ抗体は影響を及ぼさなかった。これはイダルシズマブ濃度に比べて抗イダルシズマブ抗体濃度がはるかに低かったためと考えられた。

ラット及びサルを用いた毒性試験の一環として，イダルシズマブのトキシコキネティクス（TK）及び免疫原性を評価した。詳細な TK データについては，毒性試験の概要文［CTD 2.6.6_3 項］及び毒性試験の概要表［CTD 2.6.7_3 項］に記載する。イダルシズマブの曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-24}）は用量にほぼ比例して増加し，ダビガトラン非併用のラットで 4 週間，DE の併用にかかわらずサルで 2 週間にわたり，1 日 1 回反復投与後のイダルシズマブの曝露量に変化はみられず一定に維

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

持された。イダルシズマブの曝露量に性差は認められなかった。また，DE を前経口投与しても，サルにおけるイダルシズマブの曝露量に影響は認められなかった。

ラットで 4 週間，サルで 2 週間にわたり，イダルシズマブを 1 日 1 回反復投与したとき，抗イダルシズマブ抗体が検出された。抗イダルシズマブ抗体が存在しても，ラット及びサルにおけるイダルシズマブの曝露量に影響はなく，同様に，サルにおけるイダルシズマブの有効性にも影響しなかった。

3.3 分布

イダルシズマブの組織分布について検討するための特別な *in vivo* 試験は実施しなかった。

イダルシズマブはヒト化抗ダビガトラン IgG 抗体の Fab であり，異物であるダビガトランに特異的に結合するよう設計されているため，特異的な組織への結合はないと予想される。イダルシズマブの TCR 試験の結果，ラット，サル及びヒト組織においてイダルシズマブに特異的な染色は認められなかった（4.2 項）［CTD 4.2.3.7.7-01_U12-3331］。ラット，サル及びヒトでのイダルシズマブの V_{ss} は小さく，血漿容積をわずかに上回る程度であり（表 3.2: 1），血管腔以外へのイダルシズマブの分布は限られていることが示唆された。さらに，イダルシズマブは速やかに消失し（表 3.2: 1），ラットで 4 週間［CTD 4.2.3.2-02_U12-3327］，サルで 2 週間［CTD 4.2.3.2-05_n00230533 及び CTD 2.6.7_3 項］にわたり 1 日 1 回反復投与しても血漿中濃度の蓄積性はみられなかった。以上の結果から，イダルシズマブの組織分布は限定的であることが示された。さらに，イダルシズマブはヒトでの反復投与を意図していないため，イダルシズマブの詳細な組織分布試験を実施する必要はないと考えられた。

3.4 代謝

イダルシズマブの代謝について特別な試験は実施しなかった。ICH S6（R1）に準拠して，バイオテクノロジー応用医薬品としての特性評価を行った。

他のタンパク質医薬品同様，イダルシズマブはアミノ酸へ分解される異化作用と尿中への直接排泄により消失すると予想される。ラット及びサルにイダルシズマブを投与したときの尿中イダルシズマブ排泄率は約 10～20%に過ぎず，残り（80～90%）は異化作用によって消失したと推定された。このことは，マウス［CTD 4.3-17_R14-1440 及び CTD 4.3-16_R14-1439］及びヒト［CTD 4.3-15_R14-1438］に静脈内投与した放射性標識抗体（Fab を含む）は，主に腎臓に取り込まれた後，腎臓内で異化作用を受けると報告した文献と一致している。

3.5 排泄

ラット及びサルに投与したイダルシズマブは速やかに消失し，投与量の一部分（10～20%）のみが直接尿中に排泄された。最終的に尿中に排泄されたイダルシズマブの大部分は，投与後の早期採取期間中に回収された。サルにイダルシズマブを投与したときの尿中排泄率は，検討した 30～120 mg/kg（1.5 時間の間隔で 60 mg/kg の 10 分間静脈内持続投与を 2 回）のすべての用量で同程度であり，ダビガトランが存在しても変化はみられなかった［CTD 2.6.5_13 項］。

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

分子量が 60 kDa 未満のタンパク質の場合，糸球体濾過及び近位尿細管での再取込み後の腎臓での異化作用を介した消失が大きく寄与すると報告されている［CTD 4.3-09_R13-0058］。イダルシズマブは分子量 47.8 kDa の Fab であり，主に腎臓を介して消失する。中等度の腎機能障害モデルである 5/6 腎摘出ラットでは，対照ラットに比べて血漿中イダルシズマブの CL が 56%低下し［CTD 2.6.4_8.1 項及び CTD 2.6.5_16 項］，腎臓を介したイダルシズマブの消失が確認された。5/6 腎摘出ラットでイダルシズマブの CL が大きく低下したことは，尿細管細胞でのイダルシズマブの再取込み及び異化作用，並びに尿中への直接排泄を含むすべての腎クリアランスの律速段階である糸球体濾過速度が低下したことを反映すると考えられた。ラットにおけるイダルシズマブの尿中排泄は，主要な消失経路ではない（投与量の約 15%）ことから，5/6 腎摘出ラットモデルにおけるイダルシズマブの大幅な CL 低下は，主に腎臓での異化クリアランスの低下によると考えられた。このことは，低分子タンパク質の腎臓からの消失に関する文献報告と一致している［CTD 4.3-09_R13-0058］。

ヒトに投与したイダルシズマブも速やかに消失し，種々の用量を通して CL はほぼ一定であった。被験者間の変動は大きかったものの，イダルシズマブの尿中排泄率の幾何平均値は，用量 1000 mg では 10.7%，用量 4000 mg では 38.9%であり，用量の増加とともに上昇する傾向が認められた［CTD 5.3.4.1-01_U13-1773 及び CTD 2.7.2］。一般にタンパク質の腎消失における律速段階は糸球体濾過であり，これは受動的過程であるため飽和することはない［CTD 4.3-09_R13-0058］。このことは，ヒトを含む各動物種で，全用量を通してイダルシズマブの CL はほぼ一定であったことと一致する。糸球体濾過を受けたイダルシズマブは，飽和性の受容体を介したエンドサイトーシスによって近位尿細管細胞に取り込まれて異化作用を受けるか，又は未変化体として直接尿中に排泄される。ヒトに高用量のイダルシズマブを投与したときに尿中未変化体排泄率が上昇したことから，高用量では尿細管への再取込みが飽和する結果，尿細管細胞で異化作用を受ける割合が低下することが示唆された。

3.6 薬物動態学的薬物相互作用

非臨床試験動物種を用いたイダルシズマブの薬物動態学的相互作用試験は，ダビガトランを除き実施しなかった。イダルシズマブは異物（ダビガトラン）を標的とする抗体フラグメントであり，サイトカイン又はサイトカインモジュレーターではないことから，薬物相互作用試験に関する Food and Drug Administration（FDA）ドラフトガイダンス（薬物－治療用タンパク質の相互作用の項）での記述に準じた。イダルシズマブとダビガトランの間の薬物動態学的相互作用について，以下で概説する。

ラット及びサルにおいて，イダルシズマブの血漿中濃度－時間推移，薬物動態パラメータ及び尿中排泄率はダビガトランの静脈内投与又は DE の経口投与による影響を受けず，イダルシズマブ－ダビガトラン複合体の分布及び排泄動態がイダルシズマブ自身と同じであることが示された。

イダルシズマブは高い親和性でダビガトランに特異的に結合し，その抗凝固活性を中和させることを意図して設計された。したがって，ダビガトランの薬物動態及び薬力学に対するイダルシズマブの影響が予想された。血漿中でイダルシズマブがダビガトランと結合することにより，イ

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

ダルシズマブは用量依存的に活性型ダビガトランの血漿中濃度を低下させた。また，イダルシズマブに結合していないダビガトラン及びそのグルクロン酸抱合体の組織と血漿の間での平衡状態が崩れるため，ダビガトラン及び総ダビガトランの血漿中濃度の上昇が観察された。同様の結果が検討したすべての動物種を通して認められた（2.1 項）。この再分布現象は，抗ジゴキシン Fab 投与直後の組織から血漿へのジゴキシンの再分布など，特異的 Fab 存在下で他の抗原についても報告されている［CTD 4.3-08_R12-4112］。しかし，ラット及びサルにおいて，イダルシズマブはダビガトラン及び総ダビガトランの尿中排泄率を変化させなかった。このことから，イダルシズマブに結合したダビガトランも速やかに尿中に排泄されることが示唆された。

サルの PK/PD データを用い，イダルシズマブとダビガトランーイダルシズマブ複合体の分布及び排泄動態が同じであるという仮定ーすなわち，ダビガトランがイダルシズマブに結合すると，その動態はイダルシズマブによって制御される仮定に基づき，イダルシズマブとダビガトランの間の相互作用を表す semi mechanistic モデルを開発した。本モデルを用いて，ヒト初回投与試験における PK/PD 関係を予測し，イダルシズマブの有効量を推定することができた。また，本モデルにより，サル，ブタ及びヒト血漿中でダビガトランがイダルシズマブに結合すると，活性型ダビガトランの血漿中濃度が用量依存的に低下すると同時に，組織からの再分布により総ダビガトランの血漿中濃度が上昇することを再現できた［CTD 2.6.4_3.4 項］。

3.7 その他の薬物動態試験

5/6 腎摘出ラットでは，偽処置ラットに比べて，ダビガトラン及びイダルシズマブの CL がそれぞれ 48%及び 56%低下したことから，ダビガトラン及びイダルシズマブの消失に腎臓が重要な役割を果たしていることが示された［CTD 4.2.2.7-01_U13-3340 及び CTD 2.6.5_16 項］。等モル量のイダルシズマブを投与することにより，静脈内投与したダビガトランの抗凝固活性が完全に中和されることが，5/6 腎摘出ラットでも確認された。正常ラット又は偽処置ラットに比べて，腎機能障害ラットでは，イダルシズマブ及びダビガトランの濃度が上昇し，このことは腎機能障害ラットでイダルシズマブ及びダビガトランの CL が低下したことと一致していた［CTD 4.2.2.7-02_U13-3577 及び CTD 2.6.5_16 項］。

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

4. 毒性試験

イダルシズマブのヒトにおける安全性を評価するために，一連の一般毒性試験，局所忍容性試験及び TCR 試験を実施した。それら非臨床毒性試験の概要を表 4:1 に示す。また，非臨床毒性試験と 5 g を投与した日本人健康被験者臨床試験 1321.5［CTD 5.3.4.1-03_c03026940］及び外国人 45~64 歳健康被験者臨床試験 1321.2 ［CTD 5.3.4.1-02_c02742738］で得られた C_{max} 及び AUC の比較も合わせて表 4:1 に示す。GLP 適用試験で用いたイダルシズマブ原薬は臨床試験及び市販予定製剤の原薬と同品質のものであり，原薬と製剤のバッチ情報を［CTD 2.6.7_4.B 項］に示す。

表 4: 1 イダルシズマブの非臨床毒性試験概要

試験の種類 (GLP 適否)	動物種	DE/イダルシズマブ [mg/kg]	主な成績	Lot 番号	CTD 番号 _資料番号
単回投与（否）	ラット	0/0, 0/50, 0/175	毒性所見なし	E1739F01	CTD 4.2.3.1-01 _U12-3325
4 週間投与 +4 週間回復（適）	ラット	0/0, 0/150, 0/500 [a]	NOAEL: 0/500 mg/kg/日 MoE C_{max}: 6/7, AUC: 2/2	DAB-FTOX-01	CTD 4.2.3.2-02 _U12-3327
漸増投与（否）	サル	0/0, 0/30, 0/90, 0/175, 12/30, 12/90, 12/175	毒性所見なし	E1739F01	CTD 4.2.3.2-01 _U12-3326
2 回投与 +2 週間回復（適）	サル	0/0, 12/150, 12/500, 0/500, 12/0 [b]	NOAEL: 0/500 mg/日 MoE $C_{max:}$: 8/9, AUC: 5/6 NOAEL: 12/150 mg/日 MoE C_{max}: 2/2, AUC:1/ 1	DAB-FTOX-01	CTD 4.2.3.2-03 _U12-3328
腎障害検討試験 2 回投与 +2 週間回復（適）	サル	0/0, 12/500, 0/500 [b]	NOAEL: 0/500 mg/kg/日 MoE C_{max}: 5/6, AUC: 4/5 NOAEL: 12/500 mg/kg/日 MoE C_{max}:5/7, AUC: 4/5	DAB-FTOX-02	CTD 4.2.3.2-04 _U13-3538
2 週間投与 +4 週間回復 +3 日間 DE 再投与（適）	サル	0/0, 12/150, 12/500, 0/500 [c]	NOAEL: 0/500 mg/kg/日 MoE C_{max}: 6/7, AUC: 4/5 NOAEL: 12/500 mg/kg/日 MoE C_{max}: 5/7, AUC: 4/5	207733	CTD 4.2.3.2-05 _n00230533
血管周囲局所忍容性（適）	ウサギ	イダルシズマブ/ 0, 5 mg	局所刺激性なし	207733	CTD 4.2.3.6-01 _U13-3997
TCR（適）	ヒト，ラット，サル 組織	イダルシズマブ/ 0, 2, 10 µg/mL	交差性なし	DAB-FTOX-01	CTD4.2.3.7.7-01 _U12-3331
溶血性（否）	ヒト血液	0.5 mL 血液にイダルシズマブ/0, 55 mg/mL で 125 µL	溶血性なし	DAB-FTOX-01	CTD4.2.3.7.7-02 _U12-3289

a: イダルシズマブ を 1 日 1 回静脈内投与。
b: DE 又は溶媒を Day 1-5 に経口投与。Day 4-5 には DE 又は溶媒を経口投与 1.5 時間後にイダルシズマブ を静脈内投与。
c: Day 1-14 に DE 又は溶媒を経口投与し，その 1.5 時間後にイダルシズマブを静脈内投与。Day 43-45 に DE を再投与。
MoE（曝露安全域）: 健康被験者を対象に算出（日本人/外国人 45~64 歳）(CTD 5.3.4.1-03_ c03026940/CTD 5.3.4.1-02_ c02742738)

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

4.1 動物種，投与量及び試験デザインの選択根拠

イダルシズマブの非臨床毒性試験はラット及びサルで実施したが，サルを用いた試験では DE との併用投与時の毒性についても評価した。ラットにおけるダビガトランの半減期は約 1 時間であるのに対し［CTD 4.2.3.7.7-05_U98-2257］，サルではダビガトランの半減期が 6 時間であったことから［CTD 4.2.3.7.7-06_U99-1092］，ダビガトランの半減期が 10 時間であるヒトの安全性評価にサルは最も適した動物種であると考えられている。また，ヒトと同様にサルはダビガトランの活性代謝物であるグルクロン酸抱合体を生成するが，ラットでこの代謝物はごく微量しか検出されない［CTD 4.2.2.2-03_U04-1627］。ヒトとサルにおけるこれらダビガトラン代謝過程の類似性に加えて，ダビガトランは薬理学的，薬力学的，薬物動態学的及び毒性学的見地からサルで詳細に研究されていることから，サルをイダルシズマブの非臨床安全性評価に用いる非げっ歯類として選択することには科学的妥当性があるといえる。本申請にあたって実施した非臨床毒性試験においては，動物福祉の観点から研究目的の使用動物数を減らすために，毒性及びトキシコキネティクス（TK）に関する評価に加えて，イダルシズマブを DE と併用投与したときの薬力学的評価及び薬物動態学的評価も合わせて探索した。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を測定することで，TK，血液凝固並びに免疫複合体の形成・沈着に関する考察の一助とした。また，FDA の指示に従って，抗ダビガトラン抗体の生成の有無及びイダルシズマブによって生じる血栓形成促進作用の有無についてもサルを用いて検討した。

ラット及びサルを用いて，それぞれ単回静脈内投与及び用量漸増静脈内投与による GLP 非適用毒性試験を実施した。その結果，両試験において容量 10 mL/kg で静脈内ボーラス投与したときの忍容性が確認された。サルの漸増静脈内投与試験で DE を 12 mg/kg/日で経口投与したときの総ダビガトラン曝露量（ダビガトランとグルクロン酸抱合体の総計）は，ヒトに最大推奨臨床用量である 300 mg/日（150 mg b.i.d）を投与したときの総ダビガトラン曝露量と同程度であることが示された［CTD 2.6.7_5 項］。また，サルにおいて，総ダビガトラン量とイダルシズマブの血漿中濃度の間に 1 : 1 の化学量論的関係が存在することが証明された。イダルシズマブの 175 mg/kg 単剤投与はラット及びサルに毒性所見を生じることがなく，また，DE/イダルシズマブの 12/175 mg/kg 併用投与はサルに毒性所見を生じせしめなかった。これらの試験成績により DE とイダルシズマブの相互作用が推測され，引き続き実施した GLP 適用試験の用量を選択した。

ラット及びサルを用いた主毒性試験では，反復静脈内ボーラス投与最大容量は 10 mL/kg と考えられ注射液濃度が 50 mg/mL であることから，最大投与可能用量である 500 mg/kg/日をイダルシズマブの最高用量とした。ラットの 4 週間反復静脈内投与試験，サルの 2 つの 2 回静脈内投与試験及びサルの 2 週間反復静脈内投与試験を GLP 適用毒性試験として実施した。また，それぞれの試験には回復期間を設けた。これらラット及びサルの反復静脈内投与毒性試験で得られたイダルシズマブの 500 mg/kg/日における TK は，イダルシズマブの 5 g 単回投与を受けた外国人 45~64 歳健康被験者における C_{max} の約 6~9 倍，AUC の約 2~6 倍を示し，イダルシズマブの 2.5 g を短時間内に 2 回投与を受けた日本人健康被験者における C_{max} の約 5~8 倍，AUC の約 2~5 倍を示した（表 4: 1 ，表 4.4: 1）。

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

4.2 毒性試験概要

ラット 4 週間及びサル 2 週間反復静脈内投与毒性試験におけるイダルシズマブの NOAEL は，最高用量の 500 mg/kg/日であった。また，サルに DE/イダルシズマブを 2 週間併用投与したときの NOAEL は，やはり最高用量の 12/500 mg/kg/日であった。いずれの動物種においても，曝露量はおおむね用量に比例して増加し，雌雄差は認められず，反復投与で蓄積性はなく，サルにおいてはイダルシズマブの TK に DE 投与の影響は認められなかった。一般状態, 体重, 血液学的検査, 血液生化学的検査，尿検査，眼科学的検査，心電図検査，器官重量，剖検及び病理組織学的検査において投与に関連した変化はいずれの動物種にも認められなかった。イダルシズマブ及びダビガトランはいずれも主に腎臓を介して排泄されることから，腎臓の評価には特に注意を払った。しかし，すべての試験で，ラット及びサルともに投与に関連した腎臓所見はみられず，したがって，ヒトで腎臓に有害事象が生じる可能性は低いと考えられた。

サルに DE を投与すると凝固指標が延長したが, イダルシズマブを投与することで, 予想通り, ダビガトランの抗凝固作用が中和された。毒性試験で投与した用量での抗凝固作用に対する中和効果は持続的であり，イダルシズマブ投与後の凝固指標は正常範囲内に維持された。

ラット 4 週間及びサル 2 週間反復静脈内投与毒性試験におけるイダルシズマブの C_{max} 及び AUC は，イダルシズマブの 5 g 単回投与を受けた外国人 45~ 64 歳健康被験者あるいはイダルシズマブの 2.5 g を短時間内に 2 回投与を受けた日本人健康被験者における C_{max} の 6 倍以上，AUC の 2 倍以上を示したことからその毒性評価に適切なものと考えられた（表 4: 1 ，表 4.4: 1）。サルにおけるダビガトラン/総ダビガトラン濃度は，ヒトに最大推奨臨床用量である 300 mg/日（150 mg b.i.d）の DE を投与したときの濃度を反映していた［CTD 2.6.7_3 項］。

イダルシズマブ及び抗イダルシズマブ抗体のいずれも，ラット及びサルの凝固指標に影響を与えなかった。さらに，サルにイダルシズマブを投与しても血栓形成促進作用は認められなかった［CTD 2.6.6_3.2.5 項］。

ラット及びサルを用いた毒性試験において投与期間中に抗イダルシズマブ抗体が形成されてもイダルシズマブの TK 及びその有効性に影響はみられず，抗イダルシズマブ抗体に起因する毒性作用も認められなかった。ラット及びサルの腎糸球体に免疫複合体の沈着を示唆する病変は認められず，サル 2 週間反復静脈内投与毒性試験における腎臓の免疫組織化学的検査で，免疫複合体の沈着を示す所見は認められなかった。また，サル 2 週間反復静脈内投与毒性試験において，投与に伴って循環免疫複合体濃度が上昇することはなかった。抗イダルシズマブ抗体に起因する唯一の所見は，PK/PD 試験で DE+イダルシズマブの間欠的投与を受けたサル 8 例中 1 例で第 3 相目のイダルシズマブ投与中に認められた過敏症であった［CTD 2.6.6_9.2 項］。しかし，イダルシズマブの間欠的投与を受けたサル，並びに連日反復投与を受けたラット及びサルにおいて，DE との併用あるいは抗イダルシズマブ抗体形成のいかんにかかわらず，急性輸液反応又は他の免疫原性を示唆する所見は認められなかった。健康成人被験者が二度のイダルシズマブ投与を受けた事例が少なく，また，患者での事例がないことから 1 例のサルに生じた過敏症のヒトへの外挿性については必ずしも明らかでないが，これまで得られた情報を総合すると，イダルシズマブのヒトにおける免疫原性は低いと考えられる。

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

サル 2 週間反復静脈内投与毒性試験で抗ダビガトラン抗体の生成を示す一貫した証拠は認められなかった［CTD 2.6.6_3.2.5 項］。ダビガトランはイダルシズマブに結合することでハプテンとして機能し，抗体産生を促すことを考慮したが，ダビガトランの機能検査，抗ダビガトラン抗体測定，DE 再投与後の補体測定，循環血中免疫複合体測定及び免疫組織化学的な免疫複合体沈着検査結果から，その作用は認められなかった。したがって，ヒトで抗ダビガトラン抗体が生成する可能性は非常に低いと考えられる。

イダルシズマブの正常ヒト組織に対する交差反応性を評価するため，TCR 試験を実施した［CTD 2.6.6_8.1 項］。FDA 及び European Medicines Agency（EMA）ガイドラインに従って，ヒトドナー3 人由来の標準組織にイダルシズマブを 2 及び 10 μg/mL で曝露した結果，いずれの組織においても，イダルシズマブ特異的染色は認められず，ヒトで off target 結合が起こる可能性は低いことが示された。また，毒性試験で認められる可能性のある所見の解釈に役立つように，同試験，同方法でラット及びサル由来の組織についても評価したところ，いずれの動物種においても組織結合性は認められなかった。

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は良好であり［CTD 2.6.6_7 項］，*in vitro* でヒト血液に溶血を生じることはなかった［CTD 2.6.6_8.2 項］。

イダルシズマブは CHO 細胞により産生されるバイオテクノロジー応用医薬品に該当することから ICH S6 (R1)に従って遺伝毒性試験は実施していない。また，ICH M3（R2）及び S1A に加えて，イダルシズマブの予定処方が緊急時に 1 日限りで 5 g 静脈内投与に限定されることから，慢性毒性試験及びがん原性試験は実施していない。イダルシズマブは Fcγ を持たない Fab であること，緊急時のみに処方される一事象対処薬であること，ICH S6(R1)及び DE の妊婦における使用上の注意喚起などを総合的に判断した結果，イダルシズマブの生殖発生毒性試験は実施していない。

イダルシズマブ製剤中で 不純物A* が不純物となる可能性がある。これは精製工程における担体であり，体重 50 kg の成人に 5 g のイダルシズマブを投与した場合，原薬中の 不純物A* 5 ng/mg での安全性が示された。［CTD 2.6.6_8.3.1 項］。

非経口製剤及び眼科用製剤中の溶出物及び抽出物に関する 2013 年公表の PQRI Working Group ガイダンスに従って溶出物及び抽出物を評価した［CTD 4.3-14_R14-1312］。イダルシズマブ製剤の製造設備からの溶出物を検出するための試験の結果，毒性試験で安全性評価が必要な溶出物はないと判断された［CTD 2.6.6_8.4.1 項］。また，容器・施栓系由来の抽出物及びバイアル空隙部分の揮発物質について安全性を評価した結果，許容限度内であると考えられた［CTD 2.6.6_8.4.2 項］。

イダルシズマブの市販予定製剤には添加剤として D-ソルビトール（220 mM），酢酸ナトリウム（25 mM）及びポリソルベート 20（0.02%）が含まれるが，これらはいずれも非経口タンパク製剤で使用される標準的添加剤であり，その含量は安全性の限度内である。一方，D-ソルビトールは遺伝性フルクトース不耐症（HFI）の患者にとって懸念の対象となる可能性があることから，各国の規制要件に応じて製剤中にD-ソルビトールが含まれることの使用上の注意を添付文書に記

*:新薬承認情報定常時に置き換えた

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

載して注意喚起することが推奨される。しかし，イダルシズマブは緊急時のみに一事象処方されることから，患者にとっての利益は，使用に伴う危険性を上回ると考えられる。

4.3 腎臓への影響

ダビガトラン及びイダルシズマブは主に腎臓を介して排泄されるため，腎臓の安全性には特に注意して評価した。ラット 4 週間［CTD 2.6.6_3.1.1 項］及びサル 2 週間［CTD 2.6.6_3.2.5 項］反復静脈内投与毒性試験において腎臓に毒性所見は認められなかった。サルを用いた第一回目の 2 回静脈内投与毒性試験で 1 例に腎障害を疑わせる所見がみられたが［CTD 2.6.6_3.2.3 項］，同様の所見がサルの第二回目の 2 回静脈内投与毒性試験［CTD 2.6.6_3.2.4 項］及びサルの 2 週間反復静脈内投与毒性試験［CTD 2.6.6_3.2.5 項］で認められなかったことから，第一回目の 2 回静脈内投与毒性試験で 1 例のサルにみられた腎臓関連所見は DE あるいはイダルシズマブ投与に起因したものではないと判断された。結論として，ラット及びサルにイダルシズマブ又は DE/イダルシズマブを投与しても，ヒトにイダルシズマブを投与したときに腎臓に対する安全性を懸念させるような所見は認められなかった。

4.3.1 イダルシズマブの消失

イダルシズマブは分子量 47.8 kDa の抗体フラグメントであり，ダビガトラン又はそのグルクロン酸抱合体に結合すると，分子量は約 48.3 kDa に増加する。したがって，イダルシズマブ及びイダルシズマブーダビガトラン複合体は，受動的な糸球体濾過に続いて，腎臓での再取込み，異化作用及び尿中排泄を介して体内から消失する。イダルシズマブは受容体を介するエンドサイトーシスによって近位尿細管細胞に取り込まれると推察されている。タンパク質の再取込みは，近位尿細管細胞の管腔側細胞内コンパートメントに存在するメガリン及びキュビリン受容体を介して起こる可能性が考えられる［CTD 4.3-18_R14-1441］。この仮説は，ラット及びサルの尿中イダルシズマブ濃度及びサルの免疫組織化学染色の結果によって支持される。

20 mg/kg のイダルシズマブを静脈内投与したラット及び 30 又は 60 mg/kg のイダルシズマブを 1 回又は 2 回（1.5 時間間隔）静脈内投与したサルの尿中排泄を検討した結果，未変化体の尿中排泄率は低い（投与量の 10～20%）ことが明らかになった［CTD 2.6.4_6 項］。

サル 2 週間反復静脈内投与毒性試験で実施した腎臓の免疫組織化学的検査で，イダルシズマブの静脈内投与 24 時間以内には腎近位尿細管上皮にイダルシズマブの染色反応が観察されたものの休薬期間後には消失した。［CTD 2.6.6_9.1 項］。これらの結果を総合して，イダルシズマブは腎糸球体を介して排泄され，メガリン及びキュビリン受容体に結合して近位尿細管細胞内に取り込まれ，リソソーム内でアミノ酸へと分解されるという機構が支持される［CTD 4.3-18_R14-1441］。

4.3.2 イダルシズマブーダビガトラン複合体の消失

イダルシズマブーダビガトラン複合体及びイダルシズマブーダビガトラングルクロン酸抱合体複合体は腎糸球体によって濾過され，これらの大部分はイダルシズマブ単独の場合と同様，エンドサイトーシスによって近位尿細管細胞に取り込まれると推定される。また，リソソーム内でイ

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

ダルシズマブが分解されると，ダビガトラン又はそのグルクロン酸抱合体がイダルシズマブの結合ポケットから遊離すると予想される。しかし，近位尿細管細胞でダビガトランが再び血流中に入ることによる抗凝固活性の再発及び毒性所見は確認されていない［CTD 2.6.6_9.1 項，CTD 4.2.3.2-05_n00230533］。さらに，イダルシズマブ－ダビガトラン複合体の消失はイダルシズマブの消失メカニズムに依存すると考えられることから，ダビガトランを単独投与した動物に比べて，ダビガトラン及びイダルシズマブを併用投与した動物では，尿中へのダビガトランの排泄がわずかに遅延した。

4.4 全身曝露量の比較

薬物動態試験の概要文［CTD 2.6.4_2 項］で解説するように，イダルシズマブ及びダビガトラン／総ダビガトランを定量することにより，全身曝露量の評価を行った。イダルシズマブの定量には ELISA 法を使用し，ダビガトラン及び総ダビガトランの定量には LC-MS/MS 法を使用した。

イダルシズマブの TK は，ラット及びサルにおいて雌雄差は認められず，反復投与で蓄積性はなく，サルにおいては DE 投与の影響は認められなかった。ラット 4 週間及びサル 2 週間反復静脈内投与毒性試験で抗イダルシズマブ抗体が検出されたが，イダルシズマブの TK に影響は認められなかった。サルにイダルシズマブを投与すると総ダビガトラン濃度が上昇したが［CTD 2.6.4_3.2 項］，抗凝固作用はイダルシズマブによって中和された。動物におけるイダルシズマブの C_{max} 及び AUC と，健康被験者及び腎機能障害患者における C_{max} 及び AUC との比較を表 4.4: 1 に示す。また，ヒトと動物のイダルシズマブ及び総ダビガトランの C_{max} 及び AUC を別途示す［CTD 2.6.7_3 項］。

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

表 4.4: 1 主要毒性試験におけるイダルシズマブあるいはダビガトランエテキシラート／イダルシズマブを投与したときのイダルシズマブの曝露量とヒト曝露量との比較

		曝露安全域				
		日本人	外国人			
		健康被験者 [a]	健康被験者		腎障害患者	
			45-64 歳 [b]	高齢 [c]	軽度 [d]	中等度 [e]
ラット:イダルシズマブ 4 週間投与 CTD 4.2.3.2-02_U12-3327						
NOAEL (mg/kg/日)	500					
C_{max} (nM)	181,500	6	7	6	6	7
AUC_{0-24} (nM·h)	107,500	2	2	2	2	2
サル:イダルシズマブ 2 回投与 CTD 4.2.3.2-03_U12-3328						
NOAEL (mg/kg/日)	0/500					
C_{max} (nM)	235,000	8	9	8	7	9
AUC_{0-24} (nM·h)	223,000	5	6	5	4	3
サル:イダルシズマブ 2 回投与 CTD 4.2.3.2-04_U13-3538						
NOAEL (mg/kg/日)	0/500					
C_{max} (nM)	159,500	5	6	6	5	6
AUC_{0-24} (nM·h)	173,500	4	5	4	3	3
サル:イダルシズマブ 2 週間投与 CTD 4.2.3.2-05_n00230533						
NOAEL (mg/kg/日)	0/500					
C_{max} (nM)	174,500	6	7	6	5	7
AUC_{0-24} (nM·h)	202,000	4	5	5	4	3
サル: DE/イダルシズマブ 2 回投与 CTD 4.2.3.2-04_U13-3538						
NOAEL (mg/kg/日)	12/500					
C_{max} (nM)	163,000	5	7	6	5	6
AUC_{0-24} (nM·h)	171,000	4	5	4	3	3
サル: DE/イダルシズマブ 2 週間投与 CTD 4.2.3.2-05_n00230533						
NOAEL (mg/kg/日)	12/500					
C_{max} (nM)	172,500	5	7	6	5	7
AUC_{0-24} (nM·h)	202,000	4	5	5	4	3

a: 2.5+2.5 g, C_{max}: 30100 nM, $AUC_{0-\infty}$: 43300 nM·h (CTD 5.3.4.1-03_c03026940)
b: 5 g, C_{max}: 25000 nM, $AUC_{0-\infty}$: 37000 nM·h (CTD 5.3.4.1-02_c02742738)
c: 5 g, C_{max}: 28300 nM, $AUC_{0-\infty}$: 43900 nM·h (CTD 5.3.4.1-02_c02742738)
d: 5 g, C_{max}: 32100 nM, $AUC_{0-\infty}$: 53100 nM·h (CTD 5.3.4.1-02_c02742738)
e: 2.5+2.5 g, C_{max}: 25,600 nM, $AUC_{0-\infty}$: 67,900 nM·h (CTD 5.3.4.1-02_c02742738)

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

5. 総括及び結論

ダビガトランの抗凝固作用を中和するために用いるイダルシズマブの推奨臨床用量は 1 日 5 g である。イダルシズマブの 5 g 単回投与を受けた外国人 45～64 歳健康被験者の C_{max} は 25000 nM，$AUC_{0-\infty}$は 37000 nM·h［CTD 5.3.4.1-02_ c02742738］，また，2.5 g を短時間内に 2 回投与を受けた日本人健康被験者における C_{max} は 30100 nM，$AUC_{0-\infty}$は 43300 nM·h［CTD 5.3.4.1-03_ c03026940］であった。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に迅速かつ非常に高い親和性で結合するヒト化抗体フラグメントである。イダルシズマブが等モル濃度以上の場合，その中和効果は本質的に不可逆的である。

イダルシズマブによってダビガトランの抗凝固作用が中和されることにより，正常なフィブリン沈着が回復した。複数の出血モデルにおいて，イダルシズマブによってダビガトランの抗凝固作用を中和することで，速やかな止血効果が得られ，ブタを用いた重度の致命的な抗凝固剤に関連する出血及び外傷性出血においても，抗凝固作用の中和と止血作用の間に相関関係が認められている。これらの結果から，ヒトにおいてダビガトランの抗凝固作用を即時的に中和する必要がある外傷などの緊急事態にイダルシズマブを使用することが支持された。

ラット，サル及びブタにおいて，ダビガトランの抗凝固活性が中和された後，血漿コンパートメント及び血管外コンパートメントの間で総ダビガトランの新たな平衡状態が確立され，総ダビガトランの血漿中濃度が最大 10 倍上昇した。再平衡状態の動物において，イダルシズマブが総ダビガトランの等モル濃度未満であった場合，低濃度の遊離型ダビガトランが血漿中に再出現することにより，新たな創傷部位から出血が起こったが，止血状態が既に定着した創傷部位では，出血は起こらなかった。これらの結果から，緊急手術などの状況では，ダビガトランの抗凝固作用を持続的かつ確実に中和するのに十分な用量のイダルシズマブを投与する必要があることが立証された。また，低濃度のダビガトランによって，いったん止血した創傷部位で新たな多量出血が起こることはないことも立証された。

ラット及びブタ出血モデル，並びにマウス頭蓋内出血モデルにおいて，ヒトの治療域を超えるダビガトランの抗凝固作用が得られ，イダルシズマブの投与は，単回投与又は 2 回分割投与にかかわらず，ダビガトランの抗凝固作用及び関連する出血作用を完全に阻害することが可能であった。これらの試験から，治療域を超えるダビガトランの血漿中濃度下であってもヒトでの緊急時にイダルシズマブを使用することが支持された。

イダルシズマブのダビガトラン結合部位はトロンビンのダビガトラン結合部位と類似していたが，イダルシズマブはトロンビン基質には結合せず，トロンビン様酵素活性を示さなかった。このことは毒性試験の結果からも裏付けられており，ラット又はサルにイダルシズマブを 500 mg/kg まで投与しても凝固指標に変化は認められなかった。さらに，サルにイダルシズマブを投与しても血栓形成促進作用は認められなかった。これらの結果を総合すると，ヒトにイダルシズマブを投与しても凝固系に意図しない影響が生じる可能性は低いことが示された。

多量出血のような緊急事態では，凝固能を促進し血液量を回復するため，様々な処置が講じられる。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は，緊急時に凝固を促進するために使用される PCC，aPCC，rFVIIa のような薬剤の影響を受けず，輸液による 50%血液希釈

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

条件下でも，イダルシズマブとダビガトランの結合に違いは認められなかった。したがって，これらの処置を行っても，イダルシズマブの中和効果に影響が生じることはないと考えられる。

イダルシズマブは，標準的併用投与を用いる抗凝固療法を受けている患者で抗血小板薬に関連して起こった出血に対して影響することなく，他の経口又は非経口抗凝固薬に関連する抗凝固作用にも影響しなかったことから，ダビガトランによる抗凝固作用の制御に対するイダルシズマブの特異性が裏付けられた。

イダルシズマブ又はダビガトランと結合したイダルシズマブの動態は，主に受動的な腎糸球体濾過及び受容体を介した腎臓への再取込み及び異化作用を含むイダルシズマブの消失経路によって制御される。これは，イダルシズマブ及びダビガトランーイダルシズマブ複合体の血漿中濃度ー時間推移，薬物動態パラメータ，イダルシズマブ及び総ダビガトランの尿中排泄に関する非臨床試験結果に加えて，免疫組織化学的検査によって近位尿細管上皮内にイダルシズマブが確認されたことからも裏付けられている。これら非臨床試験結果から，ダビガトランーイダルシズマブ複合体の消失メカニズムが明らかになり，ヒトにおいても同様と考えられた。

サルの PK/PD データを用い，イダルシズマブとダビガトランーイダルシズマブ複合体の分布及び排泄動態が同様であるという仮定のもと，イダルシズマブとダビガトランの間の相互作用を記述する semi-mechanistic モデルを開発した。このモデルを用いて，ヒト初回投与試験における PK/PD 関係を予測し，イダルシズマブの有効量を推定することができた。

5/6 腎摘出ラットを用いた非臨床試験から，イダルシズマブの消失には腎臓が大きく寄与することが示され，腎機能障害患者についても予想されるように腎クリアランスが低下していた。イダルシズマブはダビガトランに対して高い親和性で結合するため，消失が遅延するかどうかに関係なく，腎機能障害患者におけるダビガトランの抗凝固活性の中和効果は持続的であると考えられた。

ラット 4 週間及びサル 2 週間反復静脈内投与毒性試験におけるイダルシズマブの NOAEL は，最高用量の 500 mg/kg/日であった。また，サルに DE/イダルシズマブを 2 週間併用投与したときの NOAEL は，やはり最高用量の 12/500 mg/kg/日であった。一般状態，体重，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，眼科学的検査，心電図検査，器官重量，剖検及び病理組織学的検査において投与に関連した変化はいずれの動物種にも認められなかった。これらラット及びサルの反復静脈内投与毒性試験で得られたイダルシズマブの 500 mg/kg/日における TK は，イダルシズマブの 5 g 単回投与を受けた外国人 45~64 歳健康被験者における C_{max} の約 6~9 倍，AUC の約 2~6 倍を示し，イダルシズマブの 2.5 g を短時間内に 2 回投与を受けた日本人健康被験者における C_{max} の約 5~8 倍，AUC の約 2~5 倍を示した。

DE 及びイダルシズマブの排泄経路を考慮して，非臨床毒性試験では，腎臓に対する影響に特に注意を払った。サルに 2 週間にわたってイダルシズマブを単剤投与又は DE と併用投与しても腎臓に毒性所見は認められなかった。DE/イダルシズマブを 12/500 mg/kg/日で 2 回投与した第一回目の 2 回静脈内投与毒性試験で 1 例のサルに認められた腎関連所見は，その発現状況や病変の進行を投与と関連付けることができず，同じ試験法で実施した第二回目の 2 回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同様の所見がみられなかったことを考慮すると，第

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

一回目の 2 回静脈内投与毒性試験で 1 例のサルに認められた腎関連所見はイダルシズマブ投与に起因するものでなく，この動物の既存の病変に付随したものと結論された。

ラット 4 週間及びサル 2 週間反復静脈内投与毒性試験で抗イダルシズマブ抗体が検出されたが，TK に対する影響はなく，毒性が誘発されることもなく，また，免疫複合体形成あるいはその組織沈着もみられず，したがって試験結果の解釈に影響を与えなかった。さらに，イダルシズマブを間欠的に投与しても，毒性所見は認められなかった。一方，3 相の投与期間を設けた PK/PD 試験でサルに DE +イダルシズマブを間欠的に投与したところ，第 3 相のイダルシズマブ静脈内持続投与中に 8 例中 1 例で過敏症が発現した。サルを用いた他の反復静脈内投与毒性試験では同様の所見は認められなかった。健康成人被験者が二度のイダルシズマブ投与を受けた事例が少なく，また，患者での事例がないことから 1 例のサルに生じた過敏症のヒトへの外挿性については必ずしも明らかでないが，これまで得られた情報を総合すると，イダルシズマブのヒトにおける免疫原性は低いと考えられる。

サルに DE/イダルシズマブを 2 週間にわたり投与しても，抗ダビガトラン抗体が生成された可能性は極めて低いと結論付けられた。したがって，ヒトで抗ダビガトラン抗体が生成する可能性は非常に低いと考えられる。

TCR 試験において，イダルシズマブのヒト組織への交差反応性は認められなかった。

イダルシズマブの市販予定製剤に含まれている添加剤は標準的添加剤であり，いずれの含量も安全性が確認されている。また，ヒト血液に溶血を生じることも，動物で局所刺激を誘発することもなかった。しかし，添加剤の一つである D-ソルビトールは HFI 患者にとって懸念の対象となる可能性があることから，各国の規制要件に応じて，製剤中に D-ソルビトールが含まれることの使用上の注意を添付文書に記載して注意喚起することが推奨される。市販予定製剤に含まれる不純物である 不純物A* の規格設定値には妥当性が立証されており，製造設備並びに容器・施栓系由来の溶出物・抽出物・揮発物質の値は安全限度内であると考えられた。

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ー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て，C_{max} 及び AUC のそれぞれで約 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。

以上，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。

*:新薬承認情報定常時に置き換えた

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

6. 付録：モジュール 4 内で項を削除した根拠

4.2.2.3 分布

イダルシズマブの組織分布について検討するための特別な *in vivo* 試験は実施しなかった。

イダルシズマブはヒト化抗ダビガトラン IgG 抗体の Fab であり，ダビガトランに特異的に結合するよう設計されているので，組織への特異的な結合はないと予想された。このことは TCR 試験で確認されており，検討したラット，サル及びヒト組織でイダルシズマブ特異的な染色は認められなかった（4.2 項）［CTD 4.2.3.7.7-01_U12-3331］。ラット，サル及びヒトでのイダルシズマブの V_{ss} は小さく，血漿容積をわずかに上回る程度であり（表 3.2: 1），血管腔以外へのイダルシズマブの分布は限られていることが示唆された。さらに，イダルシズマブは速やかに消失し（表 3.2: 1），ラットで 4 週間［CTD 4.2.3.2-02_U12-3327］，サルで 2 週間［CTD 4.2.3.2-05_n00230533 及び CTD 2.6.7_3 項］にわたり 1 日 1 回反復投与しても蓄積はみられなかった。これらの結果から，イダルシズマブの組織分布は限定的であり，さらに，ヒトでイダルシズマブを反復投与することは想定されないので，イダルシズマブの詳細な組織分布試験を実施する必要はないと考えられた。

4.2.2.4 代謝

イダルシズマブの代謝について特別な試験は実施しなかった。ICH S6（R1）に従って，バイオテクノロジー応用医薬品としての特性評価を行った。

4.2.2.5 排泄

排泄試験は，ラット及びサルを用いた PK/PD 試験，並びにサルを用いた探索的用量漸増試験と合わせて実施した。これらの排泄試験の結果については，CTD 4.2.2.2 項の「吸収」に示した報告書［CTD 4.2.2.2-01_U12-3083，CTD 4.2.2.2-05_U13-3539］及び CTD 4.2.3.2 項の「反復投与毒性試験」に示した報告書［CTD 4.2.3.2-01_U12-3326］に含まれている。

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）

イダルシズマブとダビガトランの間の薬物動態学的相互作用試験は，ラット及びサルを用いた PK/PD 試験，並びにサルを用いた探索的用量漸増試験と合わせて実施した。これらの相互作用試験の結果については，CTD 4.2.2.2 項の「吸収」に示した報告書［CTD 4.2.2.2-01_U12-3083，CTD 4.2.2.2-05_U13-3539，CTD 4.2.2.2-06_n00234295］及び CTD 4.2.3.2 項の「反復投与毒性試験」に示した報告書［CTD 4.2.3.2-01_U12-3326］に含まれている。

4.2.3.3 遺伝毒性試験

イダルシズマブは CHO 細胞により産生されるバイオテクノロジー応用医薬品に該当することから ICH S6 (R1)に従って遺伝毒性試験は実施していない。

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

4.2.3.4　　がん原性試験

イダルシズマブは緊急時にダビガトランの抗凝固作用を中和する必要が生じた際にのみ処方される一事象対処薬であり，その使用は単回投与に限定されるため，ICH S1A でがん原性試験実施対象とされている 6 カ月以上あるいは長期に間欠的に使用する医薬品に該当しない。また，ラット及びサルを用いた毒性試験でがん原性を懸念させる増殖性所見はみられていない。さらに，イダルシズマブ投与に際し患者が医療機器ないしは製剤に長期間接触することもない。したがって，イダルシズマブのがん原性試験は実施していない。

4.2.3.5　　生殖発生毒性試験

イダルシズマブは Fcγ を持たない Fab であること，緊急時のみに処方される一事象対処薬であること，ICH S6(R1)及び DEMS の妊婦における使用上の注意喚起などを総合的に判断した結果，イダルシズマブの生殖発生毒性試験は実施していない。