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：	2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
文書作成日：	2016 年 8 月 24 日

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

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

目　次

目　次 2
略語一覧及び用語の定義 4
1. 背景及び概観 6
1.1 製剤開発 6
1.1.1 原薬 6
1.1.2 物理化学的特性 6
1.1.3 原薬の製造方法 6
1.2 製剤 7
1.2.1 製剤の組成及び製造 7
1.2.2 製剤の管理 7
1.2.3 光安定性 7
1.2.4 使用時適合性 8
1.2.5 有効期間 8
1.2.6 臨床試験で使用したロット 8
1.3 生体試料測定法の開発 8
1.3.1 概要 8
1.3.2 イダルシズマブの測定 11
1.3.3 ダビガトラン関連分析対象物質の測定 15
1.3.3.1 血漿及び尿中の（非抱合型）ダビガトラン及び総ダビガトラン 15
1.3.3.2 ヒト血漿中の非結合型ダビガトラン及び非結合型総ダビガトラン 18
1.3.3.3 Hemoclot®アッセイによる活性型ダビガトラン濃度の測定 20
1.3.4 凝固パラメータ 23
1.3.4.1 希釈トロンビン時間（Hemoclot®） 23
1.3.4.2 エカリン凝固時間（ECT） 35
1.3.4.3 活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT） 42
1.3.4.4 トロンビン凝固時間（TT） 48
1.3.4.5 活性化凝固時間（ACT） 54
1.3.5 抗イダルシズマブ抗体 55
1.3.6 探索的検討 59
1.3.6.1 血栓マーカー 59
1.3.6.1.1 Calibrated Automated Thrombography（CAT） 59
1.3.6.1.2 プロトロンビンフラグメント 1+2 及び D-ダイマー 62
1.3.6.2 抗ダビガトラン抗体 65
1.3.6.2.1 抗ダビガトラン中和抗体分析 65
1.3.6.2.2 放射性免疫沈降法 70
1.3.6.3 その他の分析法 71
1.3.6.3.1 shed blood 試験及びフィブリノペプチド A の分析 71

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

1.3.6.3.2 Washed blood 試験 73
2. 個々の試験結果の要約 74
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 74
4. 付録 75
4.1 本文で参照したが，含まれない表 75
4.2 本文で参照したが，含まれない図 76

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

(HP)LC-MS/MS	=	（高速）液体クロマトグラフィータンデム質量分析法
(k)Da	=	（キロ）ダルトン
°C	=	セルシウス温度
µ	=	マイクロ
µg	=	マイクログラム
^{14}C	=	放射性炭素 14
^{3}H	=	トリチウム
a2MT	=	トロンビン-α2 マクログロブリン複合体
ACT	=	活性化凝固時間
ADA	=	抗薬物抗体
AMC	=	アミノメチルクマリン
aPTT	=	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	=	血漿中濃度-時間曲線下面積
BA	=	バイオアベイラビリティ
BE	=	生物学的同等性
BIP	=	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
$CaCl_2$	=	塩化カルシウム
CAT	=	Calibrated Automated Thrombography
CGE	=	キャピラリーゲル電気泳動
CHO	=	チャイニーズハムスター卵巣
CI	=	信頼区間
CMC	=	化学・製造及び品質管理
CTD	=	コモン・テクニカル・ドキュメント
CV	=	変動係数
Da	=	ダルトン
DRC	=	用量-反応曲線
dTT	=	希釈トロンビン時間
ECL	=	電気化学発光
ECT	=	エカリン凝固時間
EDTA	=	エチレンジアミン四酢酸
ELISA	=	酵素結合免疫吸着測定法
ETP	=	内因性トロンビン産生能
EU	=	欧州連合
Fab	=	モノクローナル抗体フラグメント
FEU	=	フィブリノーゲン換算量
FMA	=	蛍光ミセル分析法
FPA	=	フィブリノペプチド A
g	=	グラム
H(h)	=	時間
H_2O_2	=	過酸化水素
HC	=	重鎖
HiQC	=	高濃度 QC 試料
HRP	=	ホースラディッシュペルオキシダーゼ
i.v.	=	静脈内
Idarucizumab	=	BI 655075
IgG	=	免疫グロブリン G
ISR	=	Incurred sample reanalysis（定量値の再現性確認のため，異なる日に別の分析単位で投与後試料を再分析すること）
L	=	リッター
LAL	=	カブトガニ血球抽出成分
LC	=	軽鎖
LLOQ	=	定量下限

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

LoQC	=	低濃度 QC 試料
M	=	モル濃度
MAD	=	中央絶対偏差
MCB	=	マスターセルバンク
MeQC	=	中濃度 QC 試料
mg	=	ミリグラム
min	=	分
mL	=	ミリリッター
mm	=	ミリメートル
mM	=	ミリモル濃度
MRD	=	Minimal required dilution
MSD	=	メソスケールディスカバリー
n	=	観測数
n.a.	=	該当せず
Nab/nAB	=	中和抗体
NaCl	=	塩化ナトリウム
ng	=	ナノグラム
nm	=	ナノメートル
OD	=	吸光度
PD	=	薬力学
PEG	=	ポリエチレングリコール
pH	=	水素イオン濃度
PK	=	薬物動態
pmol	=	ピコモル
PPP	=	乏血小板血漿
QC	=	QC 試料
QCD(x)	=	ダビガトラン x ng/mL を添加した QC 試料
R^2 (r^2)	=	線形回帰係数
RIPA	=	放射性免疫沈降法
RLU	=	相対発光量
s	=	秒
SD	=	標準偏差
SOP	=	標準操作手順書
TMB	=	テトラメチルベンジジン
TT	=	トロンビン時間
U(IU)	=	単位（国際単位）
ULOQ	=	定量上限
US(A)	=	米国
UV	=	紫外線
WCB	=	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. 背景及び概観

適応症

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の投与を受けている患者で，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以下の場合に適用される。

- 生命を脅かす出血／止血困難な出血を発現した患者
- 緊急手術／侵襲的処置を要する患者

概観

イダルシズマブはアイソタイプ IgG1 分子に由来するダビガトランに対するヒト化抗体フラグメント（Fab）である。イダルシズマブ注射液 50 mg/mL は，ボーラス静脈内投与又は短時間点滴静注用の注射液として使用される。ダビガトランの抗凝固作用の中和に必要な有効量は，総投与量として 5 g であると推定されている。1 バイアル（50 mL）中のイダルシズマブ濃度が 50 mg/mL であることから，投与容量として 2 バイアルが必要である。

1.1 製剤開発

1.1.1 原薬

マウスに[redacted]を行い，ダビガトランに特異的に結合するマウス抗体を選択して，マウス抗ダビガトランモノクローナル抗体を産生させた。その後，ヒト化し，Fab としてフラグメント化したものが最適候補品となった。ヒト化抗体フラグメントであるイダルシズマブは，ベーリンガーインゲルハイム社で開発したチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞に発現させ，標準的な哺乳類細胞培養及びウイルス不活化及び除去工程を含むタンパク質精製工程を経て製造する。詳細は［CTD 3.2_S.2.2-01，CTD 3.2_S.2.2-02］に示す。

1.1.2 物理化学的特性

イダルシズマブは軽鎖（アミノ酸残基数 219 個）及び重鎖断片（アミノ酸残基数 225 個）から構成され，重鎖断片の 225 番目と軽鎖の 219 番目のシステイン残基間のジスルフィド結合により共有結合している。イダルシズマブの推定分子量は 47782.03Da である［CTD 3.2_S.1.2-01］。

1.1.3 原薬の製造方法

最初の臨床試験用原薬の製造方法は，[redacted] 製造所で開発された（CMC1）。CMC1 は[redacted] を出発原料とし，[redacted] L スケールの[redacted]培養で製造した。次に，[redacted]に工程を最適化した原薬の製造方法（CMC2）を開発した。CMC1 から CMC2 への変更では，[redacted]，[redacted]，これらの変更に必要な工程パラメータの調整を行った。[redacted]の製造方法（CMC3）では，[redacted] を使用するほか，CMC2 から[redacted]を行った（[redacted]）。

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

原薬製造方法の概要を表 1.1.3: 1 に，また，臨床試験用製剤に用いた原薬ロットの概要は表 4.1: 1 に示す。非臨床試験に用いた原薬の製造方法は［CTD 3.2_S.2.6-01］に示す。

表 1.1.3: 1 第 I 相及び第 III 相臨床試験用治験薬並びに市販予定製剤の製造に用いる原薬製造方法の概要[注)]

Name	CMC1	CMC2	CMC3
Site	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scale	[redacted] L	[redacted] L	[redacted] L
Cell Bank	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Drug Product	20 mL liquid formulation in 50 mL glass vial [redacted]	50 mL liquid formulation in 50 mL glass vial [redacted]	50 mL liquid formulation in 50 mL glass vial [redacted]

引用元：CTD 3.2.S.2.6-01_Table 1，Table 4
注）[redacted]

1.2 製剤

1.2.1 製剤の組成及び製造

イダルシズマブ注射液 50 mg/mL（以下，本剤と称する）は，無色～わずかに黄色の澄明又はわずかに乳白色の溶液であり，容量 50 mL のバイアルに表示量分の 50.0 mL が充填されている。本剤は，原薬濃度 50 mg/mL の等張緩衝液として製剤化されており，防腐剤を含んでいない。本剤は，添加剤として酢酸ナトリウム（25 mM），D-ソルビトール（220 mM）及びポリソルベート 20（0.2 g/L，0.02%）を含み，pH 5.5 に調整されている。本剤の容器及び施栓系は，非経口投与に適したガラスバイアル，ゴム栓及びアルミニウム製キャップで構成されている。

選択した市販予定製剤は，すべての臨床試験及びほぼすべての前臨床試験において使用されている。さらに，一次包装の構成要素も治験薬と市販予定製剤で同一である。唯一，充填量を 20 mL/バイアルから臨床用量である 50 mL/バイアルに変更した。充填量の異なる二つの製剤を使用したのは 1321.1 試験だけであり，その他の臨床試験ではすべて充填量 50 mL の製剤を使用している（表 4.1: 1）。したがって，治験薬と市販予定製剤を対象にした相対的バイオアベイラビリティ試験又は生物学的同等性試験は実施していない。

製剤バルクの製造工程は，原薬製造の最終工程で得たイダルシズマブ溶液の解凍（凍結保存されている場合），除菌ろ過，無菌環境下でのバイアル充填，打栓及びアルミキャップの巻き締め工程で構成される。充填後のバイアルは，外観の全数検査をした後，2～8°C で保存する。

1.2.2 製剤の管理

製剤の出荷時の規格及び試験方法の概要は［CTD 3.2_P.5.1-02］に示す。

1.2.3 光安定性

イダルシズマブは曝光により[redacted]ことから，本剤は遮光保存する必要がある。予定されている二次包装材料で十分に遮光することができる［CTD 3.2_P.8.3-01］。

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

[redacted]を想定して，[redacted]を評価した。[redacted]評価した結果，[redacted]ないことが示された。これにより，[redacted]安定であることが確認された。

1.2.4 使用時適合性

本剤について，[redacted]適合性試験を実施した。この試験では，[redacted]器具と本剤の適合性を検討した。その結果，[redacted]，検討した器具と本剤との適合性が示された［CTD 3.2_P.2-01］。

1.2.5 有効期間

本剤を 2～8℃ で保存したときの有効期間は，これまでに得られている安定性データに基づき，24 * カ月である［CTD 3.2_P.8.1-01］。

1.2.6 臨床試験で使用したロット

イダルシズマブの開発中に実施した臨床試験で使用した製剤ロットの概要を表 4.1: 1 に示す。詳細は［CTD 3.2_P.2-02］に示す。

製剤開発及びその他の CMC に関する詳細は，［CTD 2.3］を参照のこと。

1.3 生体試料測定法の開発

1.3.1 概要

イダルシズマブの臨床開発中に使用した生体試料測定法及びバイオマーカー測定法について，以下に記載する。臨床試験で使用した測定法の概要を表 1.3.1: 1 に示す。

*: 新薬承認情報提供時に修正した

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

表 1.3.1: 1 イダルシズマブの臨床開発計画での薬物動態及び薬力学的評価項目の測定の概要

Analyte/measurement	Matrix	1321.1	1321.2	1321.5	1321.3
Pharmacokinetic measurements					
Idarucizumab	Plasma and urine	X	X	X	X
Sum dabigatran	Plasma and urine	X	X	X	X
Unbound sum dabigatran	Plasma	X	X	X	X
Unconjugated dabigatran	Plasma and urine	X		X	
Unbound dabigatran	Plasma	X		X	
Active dabigatran	Back-calculated from dTT	X		X	
Pharmacodynamics - Coagulation					
dTT	Plasma	X	X	X	X
ECT	Plasma	X	X	X	X
aPTT	Plasma	X	X	X	X
TT	Plasma	X	X	X	X
ACT	Whole blood (bedside)	X	X	X	(X)
Pharmacodynamics – Expl. thrombosis marker					
ETP	Plasma	X	X	X	
D-Dimer	Plasma	X		X	
F1+2	Plasma	X		X	
Pharmacodynamics – Exploratory bleeding assays					
Shed blood	Whole blood (wound site)	X			
Washed blood	Whole blood (wound site)	X			
Anti-drug antibodies					
Anti-idarucizumab	Screening, confirmation, titer	X	X	X	X
	Neutralising[1]	X	X	X	X
	Epitope specificity	X	X	X	X
Anti-dabigatran	Neutralising (modified TT)	X	X	X	X
	RIPA[2]	X	X		

1 臨床試験の試料測定から，予想外に非常に高い見かけの偽陽性率が明らかになった。したがって，この分析法について再調査を行い，最適化の必要性について検討した。1321.1 試験のデータは，当該試験の治験総括報告書に報告されている。1321.1，1321.2 及び 1321.5 試験のデータについては，試験全体を通して別の報告書に示す（CTD 5.3.1.4-18_c03014538）。

2 RIPA =放射性免疫沈降法。臨床試験の試料分析から，予想外に非常に高い見かけの偽陽性率が明らかになった。1321.1 及び 1321.2 試験のデータは，試験全体を通して別の報告書に示す（CTD 5.3.1.4-17_c03014558）。

ダビガトランに関連する分析対象物質で「総」ダビガトラン（sum dabigatran）及び「非抱合型」ダビガトラン（unconjugated dabigatran）は，ダビガトランエテキシラートの臨床開発計画で使用されてきた，「総」ダビガトラン（total dabigatran）及び「フリー体」ダビガトラン（free dabigatran）とそれぞれ同一で，十分に確立されている。これらの分析対象物質の定量前に超遠心分離の手順を導入し，それぞれの非結合型画分（「非結合型総」ダビガトラン及び「非結合型」ダビガトラン）を定量することができる。イダルシズマブはすべてのダビガトランに関連する抗凝固作用を中和する。「総」ダビガトラン及び「非結合型総」ダビガトランは，ダビガトラン及び活性を有するダビガトラングルクロン酸抱合体の両方から構成され，重要な分析対象物質であると考えら

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

れる（図 1.3.1: 1）。「非抱合体型」ダビガトラン及び「非結合型」ダビガトランには，ダビガトランの第 II 相代謝物が含まれないので，比較的重要ではないと考えられる。

さらに，活性型ダビガトランは Hemoclot®直接トロンビン阻害剤アッセイによる薬力学的 dTT 測定値から算出した。

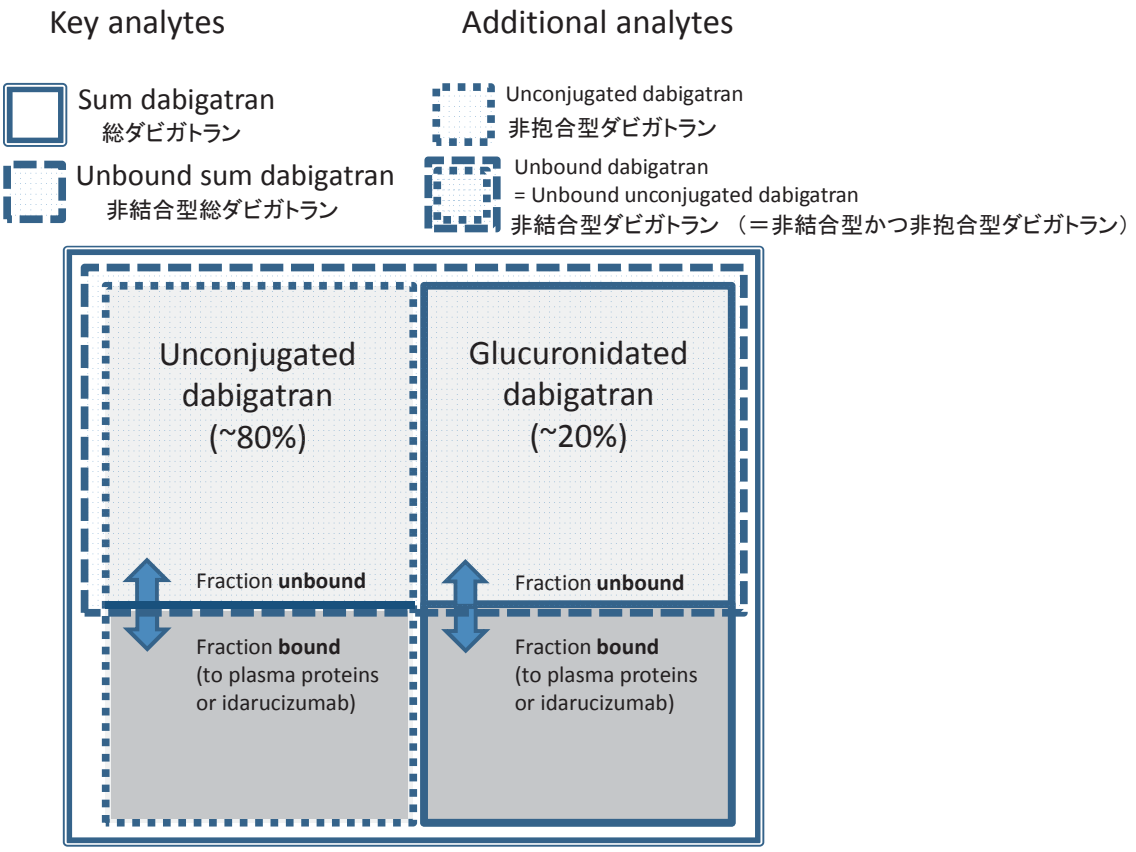


図 1.3.1: 1　ベースラインにおけるダビガトラン分析対象物質の概要。イダルシズマブが存在すると，結合型画分が増加し，非結合型画分が減少する。

ダビガトランの抗凝固作用の中和については，ダビガトランの抗凝固作用に高感度であることが知られている凝固測定法を用いて評価した。また，ダビガトランに対するイダルシズマブの中和作用が内因性トロンビン産生能（ETP）に及ぼす影響についても評価した。

さらに，ダビガトラン非存在下において，イダルシズマブ投与前及び投与後に，探索的な血栓マーカーである ETP，D-ダイマー及びプロトロンビンフラグメント 1+2 を測定し，イダルシズマブ自身の血栓形成促進作用及び血栓形成抑制作用を評価した。

出血時のダビガトランの作用に対する中和能について検討するため，shed blood 試験（フィブリノペプチド A［FPA］）及び washed blood 試験を実施した。

また，抗イダルシズマブ抗体の測定及び特性の評価を行うための測定法を開発した。さらに，2 種類の探索的測定法を用いて，抗ダビガトラン抗体産生の可能性についても検討した。

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

1.3.2 イダルシズマブの測定

イダルシズマブ定量用の酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）

イダルシズマブの臨床開発プログラムで，ヒト血漿中［CTD 5.3.1.4-08_n00231365］及び尿中［CTD 5.3.1.4-10_n00231366］のイダルシズマブの定量に特異的かつ高感度な ELISA 法を[redacted]（米国，[redacted]）で開発し，バリデーションを行った。さらに，遊離型イダルシズマブの測定法（すなわち，ダビガトランに結合していないイダルシズマブに特異的な方法）開発の実現可能性についても評価した。この経緯については，本項の最後に記載する。

臨床開発のために開発し，バリデーションを行ったイダルシズマブの定量法の概要を表 1.3.2: 1 に示す。

表 1.3.2: 1 ヒト試料中イダルシズマブ濃度の測定法の開発及びバリデーション

Year [1]	項目	Matrix	Lab	理由	Reference
2014	イダルシズマブの測定法開発及びフルバリデーション	Plasma	[redacted]	first-in-human 試験のための測定法開発	CTD 5.3.1.4-08_n00231365
2014	イダルシズマブのフリーザーでの長期安定性の追加	Plasma	[redacted]	フリーザーでの安定性を 376 日まで延長	CTD 5.3.1.4-09_n00237435
2014	イダルシズマブの測定法開発及びフルバリデーション	Urine	[redacted]	first-in-human 試験のための測定法開発	CTD 5.3.1.4-10_n00231366
2014	選択性試験の追加とフリーザーでの長期安定性の延長の検討	Urine	[redacted]	腎障害者の血漿での選択性の評価と追加安定性試験（延長できなかった）	CTD 5.3.1.4-11_n00237436

1 年次報告書を最終化した。

血漿中及び尿中イダルシズマブ濃度測定法では，以下の手順を用いた。すなわち，マイクロタイタープレートをノンブロッキング抗イダルシズマブイディオタイプ抗体（クローン 5H4）でコーティングした。一晩インキュベーションした後，プレートをブロッキングし（非特異的結合を最小限にするための処理），洗浄した。適切なマトリックス（血漿又は尿）を用いて，検量線用標準試料及び QC サンプルを調製した。検量線用標準試料，QC サンプル及び測定試料はそれぞれ希釈してダビガトランを添加した後，コーティングしたプレートでインキュベートした。なお，ダビガトラン存在下ではイダルシズマブに対するクローン 5H4 の親和性が上昇することから，ダビガトランを添加した。飽和濃度のダビガトラン（測定法開発中に決定した）を用いることにより，試料全体を通して，イダルシズマブに対する 5H4 の親和性が一定になるようにした。5H4 によって捕捉されたイダルシズマブは，HRP 標識抗ヒト IgG 抗体及びテトラメチルベンジジン（TMB）を用いて検出し，プレートリーダーを用いて測定した。検量線は 5 パラメータロジスティックモデルにフィッテイングした。この測定法の定量下限（LLOQ）は，血漿及び尿いずれについても，1 µg/mL であった。

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

血漿中及び尿中濃度測定法のバリデーション結果，真度，精度，選択性及び希釈直線性はあらかじめ規定した許容基準を満たしていた。各測定法のバリデーション結果の要約を表 1.3.2: 2 及び表 1.3.2: 3 に示す。このほかのバリデーションの結果については，各方法の引用元を参照のこと。

表 1.3.2: 2 ヒト血漿中イダルシズマブ濃度測定用の ELISA 法のバリデーション結果の要約

Analyte:		Idarucizumab	Internal standard:		Not applicable
Matrix:		Human EDTA plasma	Detection method:		ELISA
Standard curve range:		1000 to 10000 ng/mL	Assay volume:		90 µL
Regression type:		5 parameter logistic	Selectivity/recovery:		Normal (healthy), hemolized, lipemic, renal impairment, and Japanese[1] human plasma
Room temperature plasma stability:		28 h	Refrigerator stability:		70 h
Freeze/thaw stability, (-60 to -80°C):		6 cycles	Long-term freezer stability:		376 days (-15 to -30°C) 376 days (-60 to -80°C)
Average recovery:		Not tested	Ability to dilute:		4000-fold dilution
Matrix	QC name	Concentration	Idarucizumab		
			Rel. err. [%]	Precision [%]	Tot. err. [%]
Plasma	LLOQ QC	1000 ng/mL	3.5	10.0	13.5
	Low QC	3000 ng/mL	0.9	10.5	11.4
	Mid QC	5000 ng/mL	0.8	9.8	10.6
	High QC	7500 ng/mL	2.9	14.5	17.4
	ULOQ QC	10000 ng/mL	3.3	14.2	17.5
	Dil linearity	4000000 ng/mL	10.8	5.3	16.1

1 日本人被験者の血漿での選択性については，1321.5 試験の測定報告書に示す（CTD 5.3.1.4-28_c03018596）。
引用元：CTD 5.3.1.4-08_n00231365，CTD 5.3.1.4-09_n00237435

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

表 1.3.2: 3 ヒト尿中イダルシズマブ濃度測定用の ELISA 法のバリデーション結果の要約

Analyte:		Idarucizumab	Internal standard:		Not applicable
Matrix:		Human Urine	Detection method:		ELISA
Standard curve range:		1000 to 10000 ng/mL	Assay volume:		90 µL
Regression type:		5 parameter logistic	Selectivity/recovery:		Normal (healthy), renal impairment, and Japanese[1] human urine
Room temperature plasma stability:		25 h	Refrigerator stability:		68 h
Freeze/thaw stability, (-60 to -80°C):		6 cycles	Long-term freezer stability:		189 days (-60 to -80°C)
Average recovery:		Not tested	Ability to dilute:		5000-fold dilution
Matrix	QC name	Concentration	Idarucizumab		
			Rel. err. [%]	Precision [%]	Tot. err. [%]
Urine	LLOQ QC	1000 ng/mL	8.9	8.6	17.5
	Low QC	3000 ng/mL	-0.9	7.4	8.3
	Mid QC	5000 ng/mL	1.3	7.7	9.0
	High QC	7500 ng/mL	-3.7	5.6	9.3
	ULOQ QC	10000 ng/mL	-1.6	5.6	7.2
	Dil linearity	5000000 ng/mL	6.6	6.8	13.4

1 日本人被験者の尿における選択性については, 1321.5 試験の測定報告書に示す（CTD 5.3.1.4-28_c03018596）。
引用元：CTD 5.3.1.4-10_n00231366，CTD 5.3.1.4-11_n00237436

1321.1，1321.2，1321.3 及び 1321.5 試験では，上述の血漿中及び尿中濃度測定法を使用した。各試験内で，いずれも定量性能データはすべての許容基準を満たしていた。さらに，これらの各臨床試験で，incurred sample reanalysis（ISR）を実施した。ISR の測定結果について，以下に要約する（表 1.3.2: 4）。これらの結果から，ヒト血漿及びヒト尿中濃度測定に用いたいずれの測定法も信頼性が高く，良好な再現性を示すことが明らかになった。

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

表 1.3.2: 4 臨床試験のイダルシズマブ濃度測定に関して実施した incurred sample reanalysis（ISR）の概要

Protocol	Matrix	Lab	Total number of samples analyzed	Number of incurred samples analyzed	Number incurred as % of total	% above 30% different	% within 30%	Comments
1321.1	Human plasma	[redacted]	3387	275	8.1	10.2	89.8	Passed acceptance criteria (≥ two-thirds within 30% of mean)
	Human urine		950	82	8.6	17.1	82.9	Passed acceptance criteria (≥ two-thirds within 30% of mean)
1321.2	Human plasma		1448	124	8.6	4.8	95.2	Passed acceptance criteria (≥ two-thirds within 30% of mean)
	Human urine		668	64	9.6	31.3	68.8 [1]	Passed acceptance criteria (≥ two-thirds within 30% of mean)
1321.3	Human plasma		1836	223	12.1	7.6	92.4	Passed acceptance criteria (≥ two-thirds within 30% of mean)
1321.5	Human plasma		1636	155	9.5	9.7	90.3	Passed acceptance criteria (≥ two-thirds within 30% of mean)
	Human urine		636	67	10.5	4.5	95.5	Passed acceptance criteria (≥ two-thirds within 30% of mean)

1 1321.2 試験の測定報告書に記載したように，検討の結果，ISR のうち 1 回はテクニカルエラーがあったことが明らかになった。その結果を除外すると，ISR の 45 試料中 36 試料（80%）が許容基準を満たしていた。

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

1.3.3 ダビガトラン関連分析対象物質の測定

ヒト血漿及び尿中の（非抱合型）ダビガトラン，並びに総ダビガトラン（ダビガトラン及び薬理学的に活性なグルクロン酸抱合体の合算）を定量するための特異的かつ高感度な HPLC-MS/MS 法（高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析法）を開発し，バリデーションを行った。なお，（非抱合型）ダビガトラン及び総ダビガトランは，マトリクス中に存在するそれぞれの分析対象物質の結合型及び非結合型を合算した濃度を意味する。

さらに，ヒト血漿中の非結合型ダビガトラン及び非結合型総ダビガトラン（すなわち，イダルシズマブ及び血漿タンパク質のいずれにも結合していない分析対象物質の「遊離型」画分）を定量するため，2 種類の方法を開発し，バリデーションを行った。これら 6 種類の方法は，開発業務受託機関である [redacted]（[redacted]，ドイツ）で確立した。

1.3.3.1 血漿及び尿中の（非抱合型）ダビガトラン及び総ダビガトラン

加水分解を伴わない非抱合型ダビガトラン（BIBR 953 ZW と同義語）及び抱合体のアルカリ加水分解を伴う総ダビガトラン（SUM BIBR 953 ZW と同義語）の定量に次の方法を用いた。注目すべき点として，この試料処理手順により，ダビガトランとイダルシズマブの結合が切断されるので，抽出回収率はイダルシズマブの存在による影響を受けない。したがって，これらの定量法により，非結合型と結合型を合算した，それぞれ，非抱合型ダビガトラン及び総ダビガトランの濃度が測定される。

すべての方法の全体の原理は以下のとおりである。

- 一定分量の試料に安定同位体標識した内標準物質である［$^{13}C_6$］ダビガトランを添加する。
- 希釈した水酸化ナトリウムを添加し，インキュベートすることによりダビガトランのアシルグルクロン酸抱合体をアルカリ加水分解する。（これは総ダビガトランを定量する場合にのみ適用される手順で，ダビガトランを定量する際には省略する。）
- 希釈した塩酸を添加し，インキュベートすることにより試料を酸性化し，ダビガトランとイダルシズマブの結合を切断する。
- オンライン固相抽出法（カラムスイッチング）により試料を抽出する。
- 逆相分析カラムを用いてグラジエントモードでクロマトグラフ分析を行う。
- MS/MS 法によりダビガトランを定量するため，ダビガトランは m/z 472 → 289，内標準物質は m/z 478 → 295 のプリカーサーイオンから生成したプロダクトイオンをモニターした。さらに，m/z 648 → 289 でダビガトランのグルクロン酸抱合体を定性的にモニターした。総ダビガトランを定量する際には必ず，アルカリ加水分解後にダビガトラングルクロン酸抱合体のピークがないことを確認した。

イダルシズマブ存在下及び非存在下ですべての方法について検討し，あらかじめ規定した許容基準（すなわち，LLOQ での真度及び精度は 20%以内，その他の濃度における真度及び精度は 15%以内）をすべて満たしていることを確認した［CTD 5.4-16_R01-0476］。

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

EDTA カリウムヒト血漿中の非抱合型ダビガトラン

EDTA（エチレンジアミン四酢酸）カリウムヒト血漿中の非抱合型ダビガトランを測定する方法［CTD 5.3.1.4-02_U13-1181］を確立し，ダビガトラン濃度範囲 5.00～5000 ng/mL でバリデーションを行った。イダルシズマブ存在下及び非存在下における LLOQ，低濃度，中濃度及び高濃度 QC 試料（5.00，15.0，400 及び 4000 ng/mL）の測定バッチ間（n=18）の精度（%）及び真度（%バイアス）の最大値を表 1.3.3.1: 1 に示す。

表 1.3.3.1: 1　　イダルシズマブ存在下及び非存在下における EDTA カリウムヒト血漿中の非抱合型ダビガトラン濃度測定法の精度及び真度

Analyte: unconjugated dabigatran	Max. CV (%)	Max. bias (%)
Without idarucizumab	4.3	-4.1
With 14.3 µg/mL idarucizumab	4.9	-6.6
With 1430 µg/mL idarucizumab	7.9	-4.3

バリデーションの結果，真度，精度，選択性，直線性及び回収率はあらかじめ規定した許容基準を満たしていた。EDTA カリウムヒト血漿中で分析対象物質は，ベンチトップ条件（氷浴中）で少なくとも 6 時間，4°C で少なくとも 72 時間（オートサンプラー中の処理試料），凍結／融解 3 サイクル，及び凍結保存（-75 ± 15°C）で 217 日間安定であった。

この測定法を 1321.1 及び 1321.5 試験で使用した。各試験内での分析法の妥当性に関する定量性能データは，すべての許容基準を満たしていた。さらに，1321.1 及び 1321.5 試験において，ISR として測定した試料のそれぞれ 100%（76/76）及び 99.1%（107/108）で，ISR と最初に測定した値の乖離度はそれぞれの平均値の± 20%以内であったことから，許容可能な定量値の再現性が示された。

EDTA カリウムヒト血漿中の総ダビガトラン

EDTA カリウムヒト血漿中の総ダビガトランを測定する方法［CTD 5.3.1.4-03_U13-1183］を確立し，ダビガトラン濃度範囲 5.00～5000 ng/mL でバリデーションを行った。イダルシズマブ存在下及び非存在下における LLOQ，低濃度，中濃度及び高濃度 QC 試料（5.00，15.0，400 及び 4000 ng/mL）の測定バッチ間（n=18）精度（%）及び真度（%バイアス）の最大値を表 1.3.3.1: 2 に示す。

表 1.3.3.1: 2　　イダルシズマブ存在下及び非存在下における EDTA カリウムヒト血漿中の総ダビガトラン濃度測定法の精度及び真度

Analyte: sum dabigatran	Max. CV (%)	Max. bias (%)
Without idarucizumab	5.3	-2.9
With 14.3 µg/mL idarucizumab	5.6	-3.3
With 1430 µg/mL idarucizumab	6.4	-2.2

sum dabigatran: 総ダビガトラン

バリデーションの結果，真度，精度，選択性，直線性及び回収率はあらかじめ規定した許容基準を満たしていた。EDTA カリウムヒト血漿中で分析対象物質は，ベンチトップ条件（氷浴中）

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

で少なくとも 6 時間，4°C で少なくとも 11 日間（オートサンプラー中の処理試料），凍結／融解 3 サイクル，及び凍結保存（-75 ± 15°C）で 214 日間安定であった。

この測定法を 1321.1，1321.2，1321.3 及び 1321.5 試験で使用した。各試験内での分析法の妥当性に関する定量性能データは，すべての許容基準を満たしていた。さらに，1321.1，1321.2，1321.3 及び 1321.5 試験において，ISR として測定した試料のそれぞれ 100%（76/76），94.8%（91/96），97.0%（163/168）及び 100%（108/108）で，ISR と最初に測定した値の乖離度はそれぞれの平均値の± 20%以内であったことから，許容可能な定量値の再現性が示された。

ヒト尿中の非抱合型ダビガトラン

ヒト尿中の非抱合型ダビガトランを測定する方法［CTD 5.3.1.4-04_U13-1979］を確立し，ダビガトラン濃度範囲 20.0～10000 ng/mL でバリデーションを行った。イダルシズマブ存在下及び非存在下における LLOQ，低濃度，中濃度及び高濃度 QC 試料（20.0，60.0，750 及び 7500 ng/mL）の測定バッチ間（n=18）の精度（%）及び真度（%バイアス）の最大値を表 1.3.3.1: 3 に示す。

表 1.3.3.1: 3　　イダルシズマブ存在下及び非存在下におけるヒト尿中の非抱合型ダビガトラン濃度測定法の精度及び真度

Analyte: unconjugated dabigatran	Max. CV (%)	Max. bias (%)
Without idarucizumab	4.4	8.4
With 28.6 µg/mL idarucizumab	6.1	-4.4
With 1430 µg/mL idarucizumab	6.8	4.1

バリデーションの結果，真度，精度，選択性，直線性及び回収率はあらかじめ規定した許容基準を満たしていた。ヒト尿中で分析対象物質は，ベンチトップ条件（氷浴中）で少なくとも 6 時間，冷蔵保存（5 ± 3°C）で少なくとも 26 時間，4°C で少なくとも 72 時間（オートサンプラー中の処理試料），凍結／融解 3 サイクル，及び凍結保存（-75 ± 15°C）で 130 日間安定であった。

この測定法を 1321.1 及び 1321.5 試験で使用した。各試験内での分析法の妥当性に関する定量性能データは，すべての許容基準を満たしていた。さらに，1321.1 及び 1321.5 試験において，ISR として測定した試料のそれぞれ 93.5%（58/62）及び 100%（56/56）で，ISR と最初に測定した値の乖離度はそれぞれの平均値の± 20%以内であったことから，許容可能な定量値の再現性が示された。

ヒト尿中の総ダビガトラン

ヒト尿中の総ダビガトランを測定する方法［CTD 5.3.1.4-05_U13-1980］を確立し，ダビガトラン濃度範囲 20.0～10000 ng/mL でバリデーションを行った。イダルシズマブ存在下及び非存在下における LLOQ，低濃度，中濃度及び高濃度 QC 試料（20.0，60.0，750 及び 7500 ng/mL）の日間精度（%）（n=18）及び真度（%バイアス）の最大値を表 1.3.3.1: 4 に示す。

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

表 1.3.3.1: 4　イダルシズマブ存在下及び非存在下におけるヒト尿中の総ダビガトラン濃度測定法の精度及び真度

Analyte: sum dabigatran	Max. CV (%)	Max. bias (%)
Without idarucizumab	6.6	-5.3
With 28.6 µg/mL idarucizumab	7.6	-8.0
With 1430 µg/mL idarucizumab	8.1	-7.1

sum dabigatran: 総ダビガトラン

バリデーションの結果，真度，精度，選択性，直線性及び回収率はあらかじめ規定した基準を満たしていた。ヒト尿中で分析対象物質は，ベンチトップ条件（氷浴中）で少なくとも 6 時間，冷蔵保存（5 ± 3°C）で少なくとも 26 時間，4°C で少なくとも 168 時間（オートサンプラー中の処理試料），凍結／融解 3 サイクル，及び凍結保存（-75 ± 15°C）で 101 日間安定であった。

この測定法を 1321.1，1321.2 及び 1321.5 試験で使用した。各試験内での分析法の妥当性に関する定量性能データは，すべての許容基準を満たしていた。さらに，1321.1，1321.2 及び 1321.5 試験において，ISR として測定した試料のそれぞれ 88.7%（55/62），89.5%（68/76）及び 100%（56/56）で，ISR と最初に測定した値の乖離度はそれぞれの平均値の± 20%以内（再測定値と初回測定値の比較）であったことから，許容可能な定量値の再現性が示された。

1.3.3.2　ヒト血漿中の非結合型ダビガトラン及び非結合型総ダビガトラン

非結合型（総）ダビガトラン（すなわち，イダルシズマブ及び血漿タンパク質のいずれにも結合していない（総）ダビガトラン）濃度を測定するため，限外濾過法を用いて非結合型分析対象物質とタンパク質に結合した分析対象物質を分離した。基本的に限外濾過装置には，分画分子量 30 kDa 以上の分子を保持する選択透過性膜が組み込まれていた。規定した条件での遠心分離により，非結合型薬物を含む血漿試料の水性成分を強制的にこの膜に通し，限外濾液中（下層）に回収した。一方，分子量が 30 kDa を超える高分子量分子（例えば，イダルシズマブ並びにアルブミン及び α1-酸性糖タンパク質などの血漿タンパク質）は限外濾過膜によって保持されるので，これらのタンパク質に結合した低分子量分子は保持層（上層）に捕捉された。

この限外濾過段階における非特異的結合は無視し得る程度であり，良好な再現性を示した［CTD 5.3.1.4-06_U13-2033，CTD 5.3.1.4-07_n00238332］。

得られた血漿限外濾液中の非結合型ダビガトラン及び非結合型総ダビガトランを以下の手順に従って HPLC-MS/MS 法により定量した。

- 一定分量の試料に安定同位体標識した内標準物質である［$^{13}C_6$］ダビガトランを添加する。
- 希釈した水酸化ナトリウムを添加し，インキュベートすることによりダビガトランのアシルグルクロン酸抱合体をアルカリ加水分解する。その後，希釈した塩酸を添加することにより，試料を酸性化する。（これは，非結合型総ダビガトランを定量する場合にのみ適用される手順で，非結合型ダビガトランを定量する際には省略する）
- ギ酸アンモニウム緩衝液を添加する（この段階は，非結合型ダビガトランを定量する場合にのみ適用される手順で，非結合型総ダビガトランを定量する際には省略する）

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

- オンライン固相抽出法（カラムスイッチング）により試料を抽出する。
- 逆相分析カラムを用いてグラジエントモードでクロマトグラフ分析を行う。
- MS/MS 法によりダビガトランを定量するため，ダビガトランは m/z 472 → 289，内標準物質は m/z 478 → 295 のプリカーサーイオンから生成したプロダクトイオンをモニターした。さらに，m/z 648 → 289 でダビガトランのグルクロン酸抱合体を定性的にモニターした。非結合型総ダビガトランを定量する際には必ず，アルカリ加水分解後にダビガトラングルクロン酸抱合体のピークがないことを確認した。

この方法は，あらかじめ規定した許容基準（すなわち，LLOQ での真度及び精度は 20%以内で，その他の濃度における真度及び精度は 15%以内）を満たしていた［CTD 5.4-16_R01-0476］。

EDTA カリウムヒト血漿由来の限外濾液中の非結合型ダビガトラン

EDTA カリウムヒト血漿由来の限外濾液中の非結合型ダビガトランを測定する方法［CTD 5.3.1.4-06_U13-2033］を確立し，ダビガトラン濃度範囲 1.00～400 ng/mL でバリデーションを行った。LLOQ，低濃度，中濃度及び高濃度 QC 試料（1.00，3.00，30.0 及び 320 ng/mL）の日間精度（%）（n=18）及び真度（%バイアス）の最大値を表 1.3.3.2: 1 に示す。

表 1.3.3.2: 1　EDTA カリウムヒト血漿由来の限外濾液中の非結合型ダビガトラン濃度測定法の精度及び真度

Analyte: unbound dabigatran	Max. CV (%)	Max. bias (%)
	5.3	11.8

バリデーションの結果，真度，精度，選択性，直線性及び回収率はあらかじめ規定した基準を満たしていた。EDTA カリウムヒト血漿由来の限外濾液中で分析対象物質は，ベンチトップ条件（氷浴中）で少なくとも 6 時間，4°C で少なくとも 144 時間（オートサンプラー中の処理試料），凍結／融解 3 サイクル，及び凍結保存（-75 ± 15°C）で 153 日間安定であった。

この測定法を 1321.1 及び 1321.5 試験で使用した。各試験内での分析法の妥当性に関する定量性能データはすべての許容基準を満たしていた。さらに，1321.1 及び 1321.5 試験において，ISR として測定した試料のそれぞれ 100%（76/76）及び 99.1%（107/108）で，ISR と最初に測定した値の乖離度はそれぞれの平均値の± 20%以内であったことから，許容可能な定量値の再現性が示された。

EDTA カリウムヒト血漿由来の限外濾液中の非結合型総ダビガトラン

EDTA カリウムヒト血漿由来の限外濾液中の非結合型総ダビガトランを測定する方法［CTD 5.3.1.4-07_n00238332］を確立し，ダビガトラン濃度範囲 1.00～400 ng/mL でバリデーションを行った。LLOQ，低濃度，中濃度及び高濃度 QC 試料（1.00，3.00，30.0 及び 320 ng/mL）の日間精度（%）（n=18）及び真度（%バイアス）の最大値をに示す。

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

表 1.3.3.2: 2 EDTA カリウムヒト血漿由来の限外濾液中の非結合型総ダビガトラン濃度測定法の精度及び真度

Analyte: unbound sum dabigatran	Max. CV (%)	Max. bias (%)
	3.3	11.5

sum dabigatran: 総ダビガトラン

バリデーションの結果，真度，精度，選択性，直線性及び回収率はあらかじめ規定した基準を満たしていた。EDTA カリウムヒト血漿由来の限外濾液中で分析対象物質は，ベンチトップ条件（氷浴中）で少なくとも 6 時間，4°C で少なくとも 144 時間（オートサンプラー中の処理試料），凍結／融解 3 サイクル，及び凍結保存（-75 ± 15°C）で 147 日間安定であった。

この測定法を 1321.1，1321.2，1321.3 及び 1321.5 試験で使用した。各試験内での分析法の妥当性に関する定量性能データは，すべての許容基準を満たしていた。さらに，1321.1，1321.2，1321.3 及び 1321.5 試験において，ISR として測定した試料のそれぞれ 100%（76/76），95.8%（92/96），97.6%（164/168）及び 90.7%（98/108）で，ISR と最初に測定した値の乖離度はそれぞれの平均値の± 20%以内であったことから，許容可能な定量値の再現性が示された。

1.3.3.3 Hemoclot®アッセイによる活性型ダビガトラン濃度の測定

較正された Hemoclot®アッセイを用いて，薬力学的に活性なダビガトラン，すなわち，イダルシズマブ及び血漿タンパク質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血漿中濃度を探索的に評価した。Hemoclot®の方法及び性能について，1.3.4.1 項で詳細に解説する。

市販されているダビガトラン検量線用標準試料（Hyphen BioMed，フランス）又は一定量のダビガトランをプールしたクエン酸正常血漿に添加して調製した検量線用試料を用いて，測定ごとに検量線を作成した。1321.1 試験では，MC10PLUS 血液凝固測定装置で得られた希釈トロンビン凝固時間を用いて，検量線パラメータからクエン酸血漿中のダビガトラン濃度を計算した。一方，1321.5 試験では，STAGO の STA-R 分析装置を用いて自動化された Hemoclot®アッセイを実施した。測定は，メーカーの使用説明書に従って，適宜，手順に修正を加えて実施した。

STA-R 分析装置を用いた Hemoclot®の測定法バリデーションの要約

STA-R Evolution 自動血液凝固分析装置（STAGO Deutschland GmbH，Duesseldorf，ドイツ）を用いて，クエン酸ヒト血漿中のダビガトラン濃度を測定する Hemoclot®直接トロンビン阻害剤アッセイ（HYPHEN BioMed France, CK002K/L）のバリデーションを行った。バリデーションは，[redacted]（[redacted]，ドイツ）において，標準的プロトコル（1 : 8 希釈）及び低濃度範囲プロトコル（0.9%NaCl を用いて血漿を 1 : 4 希釈）で実施した［CTD 5.3.1.4-24_n00237219］。

この方法には，0.9% NaCl によるヒトクエン酸処理血漿の自動希釈，セルへの注入，及び 37°C での 240 秒間インキュベーションが含まれる。一定量の希釈した高純度ヒト α トロンビンを添加することにより，凝固を開始させた。

二次多項式関数に検量線を当てはめ，濃度 25.5～486 ng/mL の検量線を作成した。検量線用試料及び対照試料中の実際のダビガトラン濃度を LC-MS/MS 法により測定した［CTD

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

5.3.1.4-26_U11-2250］。LC-MS/MS 法により得られた実際のダビガトラン濃度を用いて真度を計算した。逆算した検量線用標準試料（n=24）の真度は 92.6～102%，精度は 2.5～10.7%であった。

定量下限（LLOQ）は 25.5 ng/mL であり，N=24 での真度は 97.9%，精度は 10.7%であった。

定量上限（ULOQ）は市販されている最高濃度の Hyphen BioMed 検量線用試料であるダビガトラン 486 ng/mL であり，N=24 での真度は 99.6%，精度は 2.8%であった。

標準プロトコル（1 : 8 希釈試料）で 10 回分析ラン（3 重測定の平均値）を行ったときの真度は，ダビガトラン 62.5 ng/mL の QC 試料（QCD63）で 84.6～109.2%，125 ng/mL の QC 試料（QCD125）で 92.3～102.7%，326 ng/mL の QC 試料（QCD326）で 103.7～115.8%であった。

また，繰り返し精度（日内精度）は QCD63，QCD125 及び QCD326 でそれぞれ 5.2%，2.5%及び 3.0%であった。このように，真度（目標濃度の 85～115%以内）及び精度（15%以下）は許容基準を満たしていた。

日間精度は 3.9～8.7%であった。標準プロトコルの日間真度は，QCD63 における 97.3%から QCD326 における 111.4%の範囲であった。このように，真度（85～115%以内）及び精度（15%以下）は許容基準を満たしていた。

また，低濃度範囲プロトコルで分析（三重測定の平均値）を 10 回行ったときの真度は，ダビガトラン 20 ng/mL の QC 試料（QCD20）で 77.3～95.3%, 41 ng/mL の QC 試料（QCD40）で 81.5～94.9%, 63 ng/mL の QC 試料（QCD63）で 85.7～102.9%であった。

また，低濃度範囲プロトコルでの日間精度は 5.6～8.3%，日間真度は 86.8～95.0%の範囲であった。真度（20%以内）及び精度（15%以下）は許容基準を満たしていた。

検討した濃度において，ヘモグロビン，ビリルビン及び脂質は Hemoclot®アッセイに干渉しなかった。

クロスバリデーション試料［CTD 5.3.1.4-24_n00237219］

ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩を投与した被験者の実試料を用いて，クロスバリデーションを実施した。線形最小二乗回帰分析及び差分プロット分析を用いて，ダビガトラン濃度範囲 33.8～249 ng/mL（n=36）で，STA-R Evolution 血液凝固分析装置を用いた Hemoclot®アッセイにより逆算したダビガトラン濃度と，バリデートされた LC-MS/MS 法により得られたダビガトラン濃度を比較した［CTD 5.3.1.4-25_U11-2826，CTD 5.3.1.4-26_U11-2250］。許容基準は，線形回帰直線の R^2 が>0.8，傾きが 0.85～1.15 とし，試験法の平均バイアスが 15%未満（標準法からの偏差）であるときに同等とみなすこととした。ダビガトラン 50 ng/mL を超える濃度（Hemoclot®による測定）では，同等に関する基準を満たしていた。Hemoclot® STA-R 法と参照となる LC-MS/MS 法の関係について以下に示す［CTD 5.3.1.4-24_n00237219］。

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

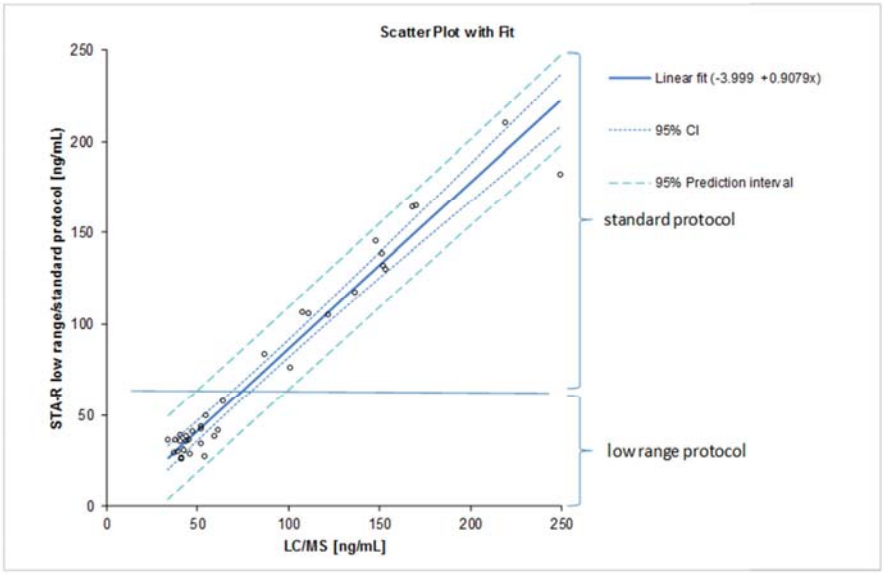
n	36 (cases excluded: 14 due to missing values)

R^2	0.9593
Adjusted R^2	0.9581
SE	10.91

Term	Coefficient	95% CI	SE	t statistic	DF	p
Intercept	-3.999	-10.721 to 2.724	3.3078	-1.21	34	0.2351
Slope	0.9079	0.8427 to 0.9731	0.03209	28.30	34	<0.0001

STA-R low range/standard protocol [ng/mL) = -3.999 + 0.9079LC/MS [ng/mL]

Source of variation	Sum squares	DF	Mean square	F statistic	p
Model	95390.40	1	95390.40	800.72	<0.0001
Residual	4050.43	34	119.13		
Total	99440.84	35			



引用元：CTD 5.3.1.4-24_n00237219

図 1.3.3.3: 1　STA-R 血液凝固分析装置を用いて逆算した濃度と LC-MS/MS 法を用いて逆算した濃度の比較（n=36）。標準プロトコル（逆算した濃度が 62.5 ng/mL 以上である場合）及び低濃度範囲プロトコル（逆算した濃度が 62.5 ng/mL 未満である場合）により得られた結果を考慮している。

STAGO STA-R Evolution 自動血液凝固分析装置を用いた Hemoclot®直接トロンビン阻害剤アッセイは，濃度範囲 25.5～486 ng/mL のダビガトランの測定に適している。健康被験者のダビガトランの試料 50 検体を用いて測定法を比較したところ［CTD 5.3.1.4-24_n00237219］，ダビガトラン 50 ng/mL 以上の濃度で合致し，標準となる LC-MS 法と Hemoclot®アッセイは許容基準を満たした。

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

1.3.4 凝固パラメータ

エカリン凝固時間（ECT）及び希釈トロンビン時間（dTT）（例えば，Hemoclot®直接トロンビン阻害剤アッセイ，Hyphen BioMed，フランス）は，直接トロンビン阻害剤であるダビガトランの抗凝固作用を直接評価する尺度となる。

ECT 及び dTT の延長と血漿中ダビガトラン濃度は線形の相関があり，これらの延長はプロドラッグであるダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩を投与したときの血漿中ダビガトラン濃度を直接反映している。ダビガトランはグルクロン酸抱合を受けて，薬理学的に活性なグルクロン酸抱合体を生成する。ECT 及び dTT アッセイは，ダビガトランのグルクロン酸抱合体（ダビガトランと同じ薬理活性を示す）に対して感受性を示す。したがって，ECT 及び dTT の延長は，血漿中のダビガトラン未変化体及びその活性代謝物両方を評価することとなる。

患者を対象とした深部静脈血栓症及び脳卒中の予防に関する臨床試験で，ダビガトランの薬力学的効果を評価するのに ECT 及び dTT が使用されてきた。

ECT 及び dTT と血漿中の活性型ダビガトラン濃度との間に直接的な相関が認められることから，1321.1，1321.2，1321.3 及び 1321.5 試験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中和効果の検討に ECT と dTT が用いられ，ダビガトランの抗凝固作用の中和の程度及び持続時間を評価する主要パラメータとして使用された。

ECT 及び dTT に加えて，凝固パラメータである活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）及びトロンビン時間（TT）も測定されてきた。また，1321.1 及び 1321.5 試験では，活性型ダビガトラン濃度を探索的に求めるため，Hemoclot®dTT も使用された。その他の凝固パラメータについては，血漿中ダビガトラン濃度の定量的評価には使用されなかった。すべての測定は，バリデートされた方法を用いて，中央検査機関で実施したが，活性化凝固時間（ACT）の測定は i-STAT Point of Care デバイス（Abbot Point of Care Inc.）を用いて，メーカーの使用説明書に従って，治験施設で実施した。TT，aPTT 及び ACT は，中和効果を評価する副次的な薬理学的評価項目である。

1.3.4.1 希釈トロンビン時間（Hemoclot®）

市販されている Hemoclot®アッセイ（HYPHEN BioMed，Neuville sur Oise，フランス）は，ダビガトランに対する使用においてバリデートされている。Hemoclot®アッセイ（dTT）は欧州連合（EU）では承認されている。一方，米国（US）や日本では承認されていないが，研究用試薬として利用することができる。この検査では，光学的又は機械的検出システムを有する標準的分析装置が使用される。

検討したダビガトラン最高濃度 4000 nM（1885 ng/mL）まで，希釈トロンビン凝固時間とダビガトラン濃度の間は線形で，感度も良好であった［CTD 5.3.1.4-21_U08-2155］。

測定手順：

メーカーの使用説明書に従って，dTT を用いて，ダビガトランによるトロンビン阻害を評価した。血漿試料を生理食塩水で 8 倍希釈した（血漿試料 50 µL+0.9%NaCl 350 µL。なお，この 8 倍希釈の影響に関する考察については，「平衡透析」の項を参照）。正常プール血漿 100 µL を添加し

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

た後，一定量の高純度ヒトαトロンビンを添加することにより，凝固を開始させた。測定した凝固時間は試料中のダビガトラン濃度に直接的に相関する。

実試料の希釈や正常プール血漿の添加により，血漿中の干渉成分（例えば，ヘモグロビン又は脂肪酸）及び凝固因子（例えば，プロトロンビン濃度）の変動による影響を軽減できると考えられる。

希釈トロンビンアッセイを実施した中央検査機関では，以下に示すように，10 チャンネル血液凝固分析装置（Merlin MC10PLUS）を用いて分析を行った。

希釈試料（血漿試料 50 µL+0.9%NaCl 350 µL）50 µL を試験管に入れた後，正常プール血漿 100 µL を添加し，この混合液を 37°C で 2 分間インキュベートした。カルシウム及びヒトトロンビン 100 µL を添加することにより，測定を開始した。トロンビン添加から，凝血塊生成までの経過時間を測定した。ダビガトランエテキシラートによる抗凝固療法を受けている患者での希釈トロンビン時間の評価に，Hemoclot®dTT アッセイは適切であるかどうか判断するため，適格性バリデーションを実施した［CTD 5.3.1.4-21_U08-2155］。その結果について，以下に要約する。

- ダビガトランの検量線は 0～4000 nM（1885 ng/mL）の濃度範囲で直線性を示した。
- Hyphen BioMed 社から市販されているダビガトラン標準品を用いて検量線を作成した場合，dTT アッセイの測定範囲は 50～500 ng/mL である。ブランク上限及び検出限界に関する正式な評価は実施されていない。
- ダビガトラン検量線の切片は 29.2 秒，傾きは 0.054 秒/nM であったことから，定量感度は十分であり，ベースライン（ブランク試料の凝固時間）から 2000 nM（943 ng/mL）の間で凝固時間が約 5 倍に延長することが示された。線形回帰係数 R^2 は 0.99 であった。
- dTT アッセイの総精度は 4.7～12.0%であり，日内精度は 1.2～3.1%，日間精度は 4～10%と算出された。
- 二重分析を 1 日あたり 2 回，5 日間実施したときのダビガトラン標準試料の総精度，日内（Within run）精度及び日間（Between run）精度を以下の表に示す。

表 1.3.4.1: 1　　Hemoclot®アッセイによる希釈トロンビン時間の精度

Dabigatran concentration [nM] (ng/mL)	Total precision CV (%)	Within run CV (%)	Between run CV (%)
Blank	2.9	2.1	2.0
100 (47.15)	4.7	2.6	4.0
500 (235.8)	12.0	3.1	10.0
1500 (707.3)	10.2	1.2	5.7

引用元：CTD 5.3.1.4-21_U08-2155_Summary Table：1

- 日間精度は，ブランク試料における 2.0%から 500 nM ダビガトランにおける 10%の範囲であった。
- ダビガトランの日間精度は 0.3～8.3%であった。

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

- 2 種類の凝固分析装置を用い，2 つの検査機関で dTT アッセイによる凝固時間の一貫性を検討した結果，バイアスの平均値は 6.6%（95%信頼区間：-6.0～19.2%）であった。2 カ所の異なる検査機関で得られた結果は合致し，許容できることが示された。
- 逆算した QC 試料濃度のバイアスにより，ダビガトラン Hemoclot®凝固アッセイの真度を評価した。定量限界であるダビガトラン 100 nM（47.15 ng/mL）のバイアスの平均値は-20.7%，500 nM（235.8 ng/mL）で 13.7%，1500 nM（707.3 ng/mL）で 5.6%であり，酵素（すなわち，トロンビン）阻害アッセイで許容される程度と判断された。
- 個別ブランク試料 6 検体並びにダビガトラン 100, 500 及び 1500 nM 添加試料の凝固反応（マトリックス効果）にばらつきは認められなかった。
- 凝固時間分析用のダビガトラン血漿試料は，室温及び 4°C で少なくとも 24 時間安定であった。
- また，凝固時間測定用のダビガトラン血漿試料は，凍結／融解 4 サイクル，及び-20°C で少なくとも 12 カ月であった。1 検体のダビガトラン血漿試料で繰り返し凝固時間を測定することが可能である。

平衡透析：

希釈トロンビン時間（dTT）アッセイを用いて，非結合型ダビガトランの抗凝固作用を測定するためには，8 倍希釈が必要である。この 8 倍希釈によって，イダルシズマブ（BI 655075）存在下での抗凝固作用の測定にマイナスの影響がないことを立証するため，*in vitro* 平衡透析試験を実施した［CTD 5.3.1.4-01_U12-3425］。ブランクヒト血漿に 8 種類の濃度の組合せで ^{14}C-ダビガトラン及びイダルシズマブを添加し，生理食塩水による 8 倍希釈あり又はなしで，イダルシズマブに結合していない ^{14}C-ダビガトラン濃度を測定することにより，8 倍希釈でダビガトラン-イダルシズマブ複合体が解離するかどうか評価した。結果の要約を表 1.3.4.1: 2 に示す。

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

表 1.3.4.1: 2 BI 655075（イダルシズマブ）存在下，8 倍希釈あり又はなしで実施した ^{14}C-ダビガトランの平衡透析の結果

Spiked conc. on Donor side (nM)		Dilution factor	Measured result, mean (SOP)		
			Dabigatran conc. (nM)		Dilution effect [b]
^{14}C-dabigatran	BI 655075		Donor side	Receiver side [a]	
600	0	no dilution	270 (5)	266 (12)	1.00
		8-fold	33.7 (0.7)	33.4 (0.3)	
1500	1000	no dilution	1157 (25)	113 (3)	1.00
		8-fold	143 (4)	14.1 (0.3)	
3300	3000	no dilution	2762 (45)	41.8 (3)[c]	1.22
		8-fold	363 (13)	6.3 (0.3)[c]	
6000	1000	no dilution	3177 (80)	2152 (112)	0.98
		8-fold	396 (10)	264 (14)	
6000	2000	no dilution	3621 (98)	1665 (54)	0.98
		8-fold	453 (12)	205 (4)	
6000	3000	no dilution	4126 (78)	1133 (58)	1.01
		8-fold	525(13)	144 (3)	
6000	6000	no dilution	5058 (85)	73 (2) [c]	1.08
		8-fold	669 (15)	9.8 (0.2) [c]	
6000	12000	no dilution	4954 (132)	81 (4) [c]	1.16
		8-fold	669 (18)	12 (0.3) [c]	

a レシーバー側の濃度は BI 655075 非結合型濃度。レシーバー側のマトリックスは非添加血漿（± 8 倍希釈）。
b 8 倍希釈時のレシーバー側のダビガトラン濃度測定値（希釈係数 8 で補正）と無希釈時のレシーバー側濃度の比（例えば，8 * 264 / 2152 = 0.98）。
c ^{14}C-不純物 3.4%が存在していたため，非結合型ダビガトラン濃度は過大評価されている可能性が高い。

生理食塩水で 8 倍希釈しても，イダルシズマブ存在下におけるダビガトランのヒト血漿中非結合型分率に顕著な変化がなかったことから，8 倍希釈によるダビガトラン-イダルシズマブ複合体の解離は無視し得る程度であることが立証された。

1321.1 試験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中和効果の評価（dTT アッセイの性能）

1321.1 試験において，中央検査機関である [redacted]（[redacted]，ドイツ）で確立しバリデートされた方法を用いて，ダビガトランにより誘発された抗凝固作用の中和評価に Hemoclot® dTT アッセイを適用した。分析は上述したように，血液凝固分析装置を用いて実施した。

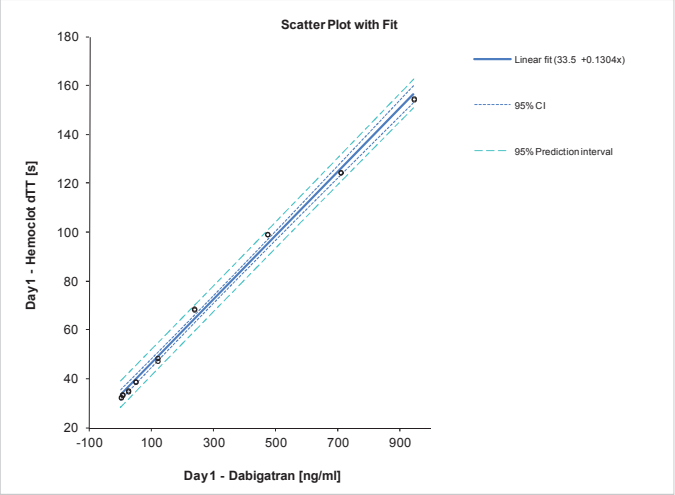
臨床測定での dTT アッセイの分析性能は以下のとおりである。

実試料は 12 バッチ（測定日）で測定した。用時調製した検量線用標準試料及び QC 試料を用いて，バッチ間の dTT アッセイ性能を比較評価した。dTT を測定する場合，市販されている Hyphen BioMed 社製の検量線用標準試料及び QC 試料，並びに中央検査機関である [redacted] でダビガトランを添加した血漿試料を使用した。Hyphen 社製の検量線用標準試料及び QC 試料を LC-MS/MS 法で測定して定量した実際のダビガトラン濃度を用いて QC 試料の真度を評価した［CTD 5.3.1.4-26_U11-2250］。

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

希釈トロンビン時間（dTT）の検量線－プール血漿を用いて調製した標準試料

濃度 0（ブランク），4.72，23.5，47.2，117，236，472，707 及び 943 ng/mL のダビガトランを添加した試料を標準試料として使用した。測定バッチ毎に線形回帰分析を実施して求めた，切片，傾き及び相関係数を以下の図に示す。



引用元：CTD 5.3.1.4-30_n00244409

図 1.3.4.1: 1　　正常プール血漿にダビガトラン標準品を添加して作成した典型的な dTT 検量線。線形回帰直線，95%信頼区間及び予測限界。

正常プール血漿に濃度 4.72～943 ng/mL のダビガトランを添加し，測定日毎に作成した検量線の要約統計量を次の表に示す。

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

表 1.3.4.1: 3　1321.1 試験の dTT アッセイにおいて作成した 12 本の検量線の傾き，切片及び回帰係数の要約。正常プール血漿を用いて調製した標準試料。

linear regression [redacted] dTT Calibrators			
day	slope [s*ng/ml)	intercept [s]	R^2
1	0.1304	33.50	0.9971
2	0.1276	33.24	0.9988
3	0.1286	32.64	0.9980
4	0.1232	33.80	0.9974
5	0.1249	32.98	0.9970
6	0.1283	32.63	0.9977
7	0.1103	33.36	0.9921
8	0.1169	33.19	0.9957
9	0.1160	33.17	0.9940
10	0.1243	35.79	0.9949
11	0.1189	37.17	0.9936
12	0.1241	36.62	0.9947
mean	0.1228	34.01	0.9959
sdv	0.0058	1.51	0.0020
%CV	4.74	4.45	0.20
min	0.1103	32.63	0.9921
max	0.1304	37.17	0.9988

引用元：CTD 5.3.1.4-30_n00244409

傾き及び切片の CV はそれぞれ，4.7%及び 4.5%であったことから，12 バッチの回帰分析パラメータのばらつきは小さいことが示された。線形回帰直線の R^2 は 0.9921～0.9988 であり，回帰直線の当てはまりが良好であることが示された。

Hyphen BioMed 社製の濃度 0（ブランク），44.1，133，270 及び 530 ng/mL の検量線用標準試料（異なるロットの濃度平均値）を毎回測定した。検量線用試料のダビガトラン濃度は LC-MS/MS 法で求め，バッチ毎の回帰分析には，この実際の濃度を使用した［CTD 5.3.1.4-26_U11-2250］。

Hyphen BioMed 社製の検量線用標準試料を用いて作成した検量線の要約統計量を以下の表に示す。

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

表 1.3.4.1: 4　1321.1 試験において作成した 12 本の検量線の傾き，切片及び回帰係数の要約。市販のダビガトラン検量線用標準試料（Hyphen BioMed）。

linear regression Hyphen dTT Calibrators

day	slope [s*ng/ml)	intercept [s]	R^2
1	0.1398	34.01	0.9978
2	0.1307	34.68	0.9978
3	0.1287	33.55	0.9977
4	0.1285	33.11	0.9978
5	0.1467	33.17	0.9979
6	0.1467	33.16	0.9990
7	0.1165	33.93	0.9906
8	0.1221	34.45	0.9931
9	0.1222	33.95	0.9934
10	0.1398	34.69	0.9971
11	0.1309	36.69	0.9979
12	0.1369	35.23	0.9988
mean	0.1325	34.22	0.9966
sdv	0.0093	0.99	0.0026
%CV	7.02	2.89	0.26
min	0.1165	33.11	0.9906
max	0.1467	36.69	0.9990

引用元：CTD 5.3.1.4-30_n00244409

傾き及び切片の CV はそれぞれ，7.0%及び 2.9%であったことから，12 バッチの回帰分析パラメータのばらつきは小さいことが示された。線形回帰直線の R^2 は 0.9906～0.9990 であり，回帰直線の当てはまりが良好であることが示された。

結論として，市販の検量線用標準試料を用いて作成した dTT 検量線と正常プール血漿にダビガトランを添加して調製した標準試料を用いて作成した dTT 検量線は同等であり，2013 年 2 月～9 月にかけて実施した 12 回の測定を通して，高い再現性を示した。

dTT アッセイの真度，検量線用標準試料

濃度 4.72～943 ng/mL のダビガトランを添加した正常プール血漿中のダビガトラン標準濃度から逆算することにより，dTT アッセイの真度を算出した。ダビガトラン標準試料濃度から逆算した真度の平均値は 23.5 ng/mL における 51.0%から 235.8 ng/mL の 109.9%の範囲であった。

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

表 1.3.4.1: 5　12 バッチのダビガトラン標準試料の二重測定で得られたダビガトラン濃度に対する相対偏差により評価した dTT アッセイの平均真度（1321.1 試験）。ダビガトラン添加正常プール血漿

Dabigatran target conc. [ng/mL]	Dabigatran calc. conc. [ng/mL]	CV %	Accuracy [%]
943.0	915.0	1.4	97.0
707.3	713.6	2.5	100.9
471.5	506.5	2.4	107.4
235.8	259.0	3.7	109.9
117.9	124.3	5.5	105.5
47.15	38.3	7.9	81.3
23.50	12.0	32.8	51.0
4.72	-7.1	71.8	n.c.

trial 1321.1　n.c.: not calculated

引用元：CTD 5.3.1.4-30_n00244409

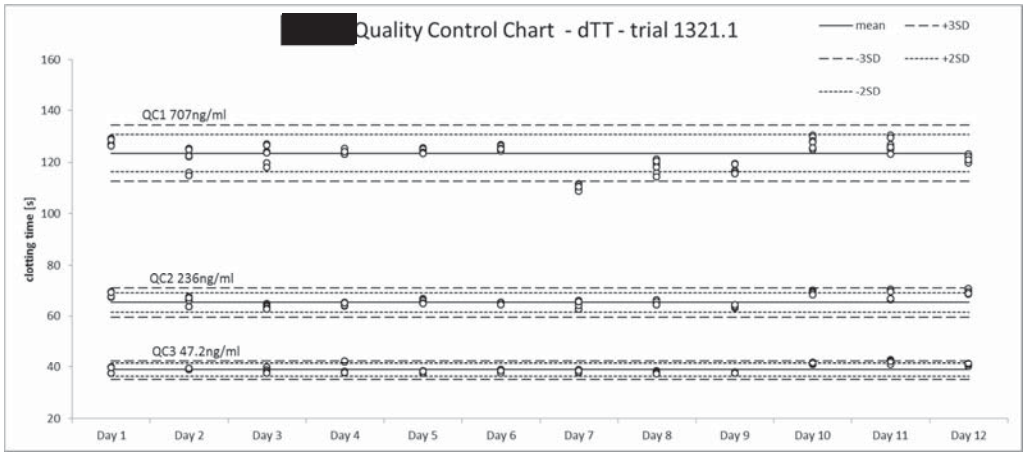
濃度範囲 47.15～943 ng/mL 内で dTT に基づいて算出したダビガトラン濃度の平均偏差は，目標濃度の 20%未満であり，線形回帰直線の当てはまりが良好であることが示された。逆算した標準試料濃度のばらつきは，最低濃度 23.5 及び 4.72 ng/mL で大きく，CV はそれぞれ 32.8 及び 71.8%であった。最低濃度の検量線用標準試料の真度は± 20%という許容基準を満たしていなかった。

希釈トロンビン時間の QC チャート

正常血漿に添加して調製した QC 試料及び市販の Hyphen BioMed 社製ダビガトラン QC 試料について QC チャートを作成した。1321.1 試験の試料分析時に，適切なダビガトラン濃度範囲をカバーする 3 濃度の QC 試料を毎回測定した。

Hemoclot® dTT アッセイの QC チャートを以下に示す。1～4 日目の QC 試料（n=22）の測定値を用いて，標準偏差（SD），並びに許容限度である± 2×SD 及び± 3×SD を計算した。通常，各濃度につき QC 試料を N=6 毎回測定した。

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

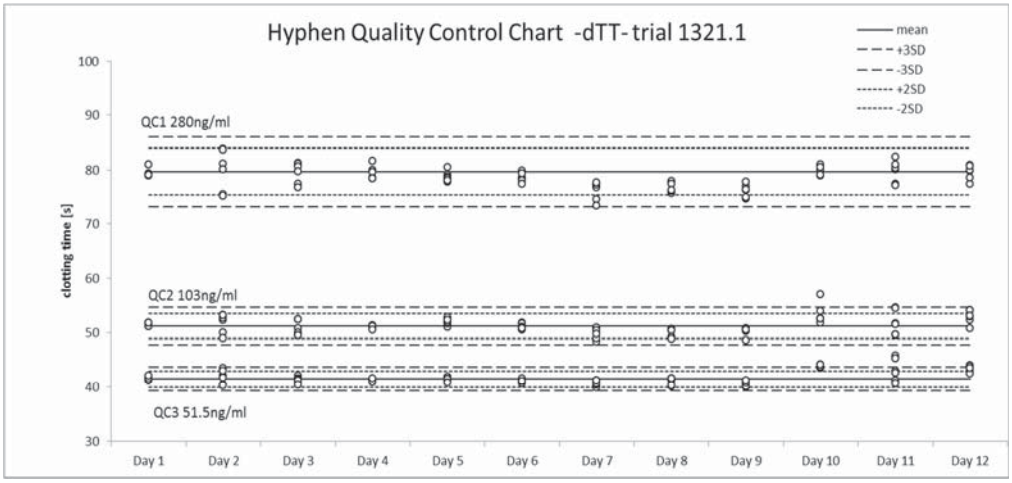


引用元：CTD 5.3.1.4-30_n00244409

図 1.3.4.1: 2　正常プール血漿に添加して調製したダビガトラン QC 試料の dTT の QC チャート。QC 試料の平均凝固時間及び許容限度値± 2SD 又は± 3SD（引用元データ： 1321.1 試験測定報告書）

12 日間の分析で測定した QC 試料から，定量値に一定の傾向が示されることはなかった。ほぼすべての QC 試料が± 2SD の範囲内であり，707 ng/mL ダビガトラン 1 検体（7 日目）のみが± 3SD の許容限度値外であった。

市販の QC 試料（ダビガトラン 51.5，103 及び 280 ng/mL）からも，類似した結果が得られた。Hyphen BioMed 社製検量線標準試料を用いた場合の QC チャートを以下に示す。



引用元：CTD 5.3.1.4-30_n00244409

図 1.3.4.1: 3　市販のダビガトラン QC 試料（Hyphen BioMed，フランス）の dTT の QC チャート。QC 試料の凝固時間及び許容限度値± 2SD 又は± 3SD（引用元データ：1321.1 試験測定報告書）

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

結論として，dTT の QC チャートから，2013 年 2 月～9 月の分析期間を通して一定の傾向は認められなかった。1 検体を除くすべての QC 試料が± 3SD の許容限度内であった。

dTT アッセイ精度

1 日 1 回 11 日間，6 重測定による QC 試料の分析を実施することにより，dTT アッセイの総精度，日内精度（併行精度）及び日間精度を算出した。CV は 5%未満であり，Hemoclot® dTT アッセイの精度は良好であることが示された。

表 1.3.4.1: 6　　dTT アッセイの総精度，日内精度及び日間精度

Hemoclot dTT		
n	66	
Days	11	(days excluded: 1 due to missing values)
Runs per day	1	
Replicates per run	6	

[redacted] **QC1 707 ng/ml**	
Mean [s]	**121.78**
Precision	CV
Total	4.5%
Repeatability	1.9%
Between day	4.0%

Hyphen QC1 280 ng/ml	
Mean [s]	**78.56**
Precision	CV
Total	2.8%
Repeatability	2.2%
Between day	1.7%

[redacted] **QC2 236 ng/ml**	
Mean [s]	**65.90**
Precision	CV
Total	3.6%
Repeatability	1.6%
Between day	3.2%

Hyphen QC2 103 ng/ml	
Mean [s]	**51.32**
Precision	CV
Total	3.2%
Repeatability	2.5%
Between day	2.0%

[redacted] **QC3 47.2 ng/ml**	
Mean [s]	**39.07**
Precision	CV
Total	4.4%
Repeatability	2.2%
Between day	3.9%

Hyphen QC3 51.5 ng/ml	
Mean [s]	**41.73**
Precision	CV
Total	3.3%
Repeatability	2.0%
Between day	2.6%

引用元：CTD 5.3.1.4-30_n00244409

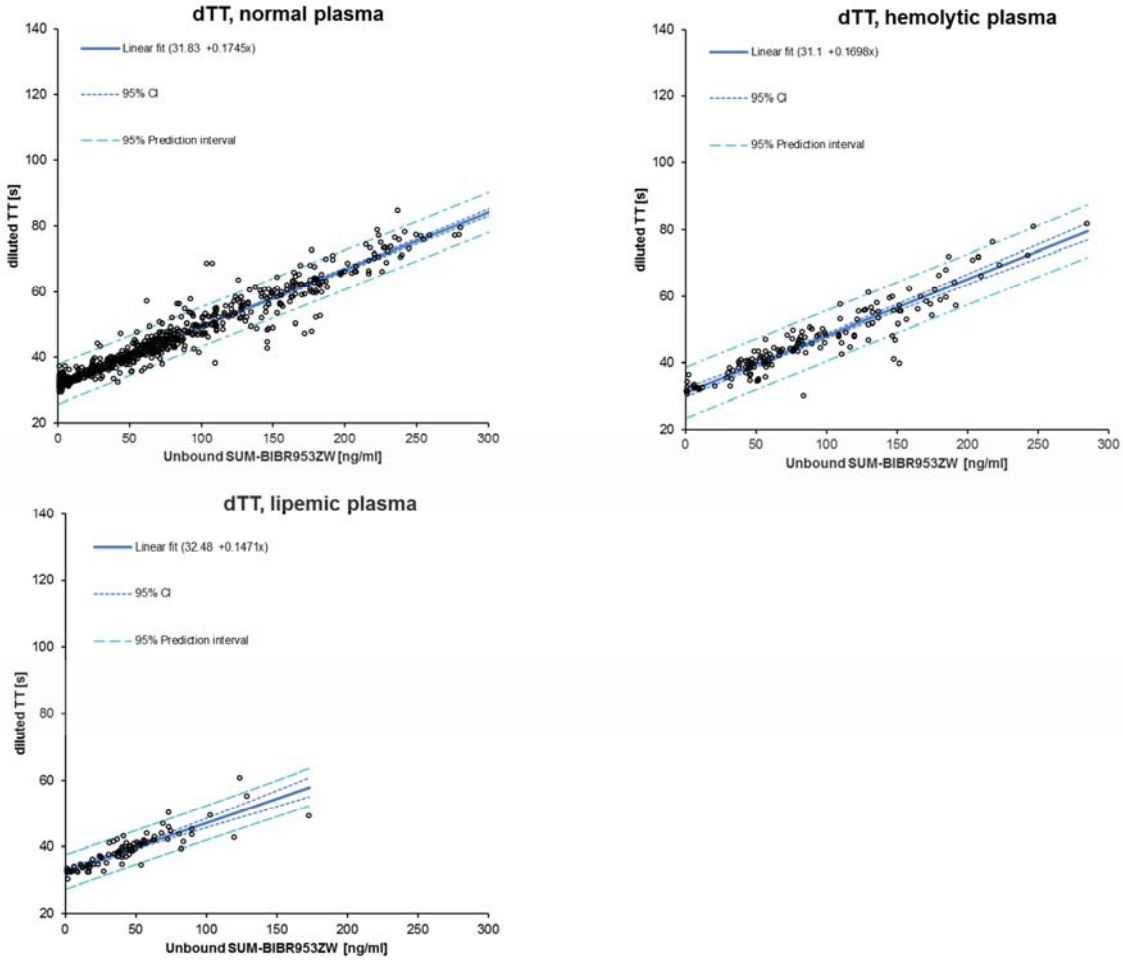
dTT に対する溶血及び高脂血漿の影響

dTT に対する溶血及び高脂血漿の干渉作用について，目にみえる夾雑物のない正常血漿試料と明らかに溶血した血漿試料及び脂質を多く含む血漿試料（高脂血漿）の凝固時間分析とダビガトラン濃度の関係を比較することにより検討した。両干渉因子の存在については，測定者が目視により評価し，原データファイルのそれぞれのコメント欄に記録した。

明らかに溶血した血漿試料及び脂質を多く含む血漿試料の希釈トロンビン時間を，それぞれの血漿中総ダビガトラン濃度に対してプロットし，線形回帰分析により傾き及び切片を算出した。

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

正常血漿における傾き及び切片と，溶血及び高脂血漿で得られた傾き及び切片を比較した。Hemoclot®に対する干渉物質の影響があれば，ベースライン凝固時間が変化するか，回帰直線の傾きが変動することにより明らかになる，すなわち，干渉物質が存在する血漿と正常血漿の間で所定のダビガトラン濃度における凝固時間に違いが生じることになる。



引用元： CTD 5.3.1.4-30_n00244409

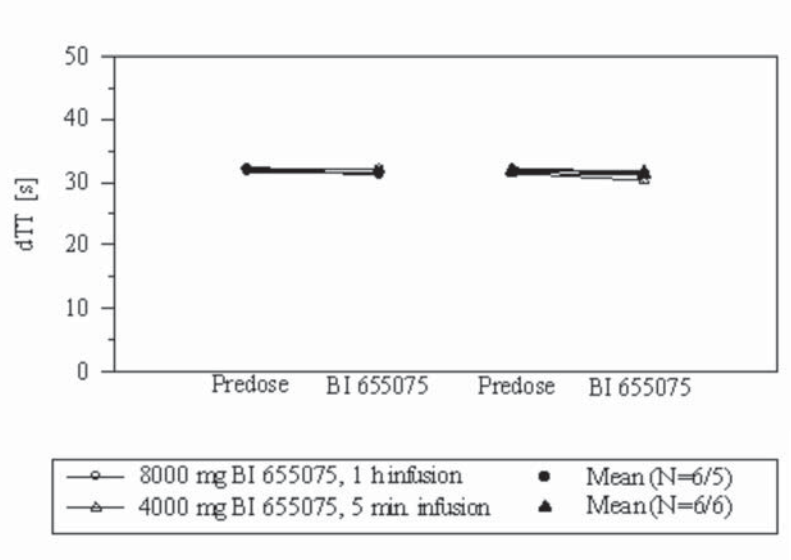
図 1.3.4.1: 4　　正常血漿，溶血血漿及び高脂血漿における dTT とダビガトラン濃度の関係

PK/dTT 回帰直線の切片は，正常血漿，溶血血漿及び高脂血漿試料のそれぞれで 31.83，31.1 及び 32.48 秒であり，Hemoclot®dTT のベースラインに対して溶血及び高脂質が問題となる影響を及ぼさないことが示された。また，回帰直線の傾きは正常血漿で 0.1745 であるのに対して，溶血血漿及び高脂血漿で 0.1698 及び 0.1471 であり，正常血漿の傾きの± 15%（0.1483～0.2007）の範囲内又は高脂血漿ではこれに近い値であったことから，正常血漿と同等であると考えられた。

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

dTT のベースラインに対するイダルシズマブの影響の評価

1321.1 試験で，ダビガトラン非存在下でのベースライン Hemoclot® dTT に対する高濃度イダルシズマブの影響を検討した。ベースライン及びイダルシズマブ 8 g 1 時間持続静脈内投与又は 4 g 5 分間ボーラス静脈内投与 15 分後の dTT 平均値及び個別値を次の図に示す。イダルシズマブ存在下及び非存在下における dTT 凝固時間に違いはなく，dTT の個体内及び個体間変動は非常に小さかった。



引用元：CTD 5.3.4.1-01_c02093109_Figure 11.5.3.2: 1

図 1.3.4.1: 5　ベースライン及びイダルシズマブ 8 g 1 時間持続静脈内投与（用量群 10）又は 4 g 5 分間ボーラス静脈内投与（用量群 13）15 分後に測定した血液凝固パラメータ dTT，1321.1 試験

dTT アッセイ性能の要約

dTT 凝固時間の延長は，LC-MS/MS 法により測定したダビガトランの血漿中濃度-時間推移と平行し，血漿中ダビガトラン濃度と線形に相関した。感度も良好であった。

dTT と活性型ダビガトランの血漿中濃度は直接関連することから，この分析法を用いて，ダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブの中和効果が検討されてきた。最初のヒト試験である 1321.1 試験で算出した分析性能を以下に要約する。

Hemoclot® dTT アッセイの再現性は良好であり，測定日ごとに作成した検量線の傾き及び切片の CV は小さく，7%及び 5%未満であった。

Hemoclot® dTT アッセイにより，12 日間反復測定した QC 試料の測定値に一定の傾向は認められなかった。1 検体を除くすべての QC 試料の結果が± 3SD の許容限度内であった。

dTT アッセイの精度は良好であり，総精度，日内精度及び日間精度は 5%未満であった。

定量真度を評価するため，QC 試料の目標濃度からの相対偏差平均値を算出した。目標濃度からの偏差が 15%未満，定量限界では 20%未満であり，許容範囲であった。定量限界の 4 検体の QC

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

試料で目標濃度からの偏差が 20%を超えた以外は，Hemoclot®dTT アッセイは，真度に関する許容基準を満たした。

健康被験者に最高 8 g のイダルシズマブを投与したときとイダルシズマブ非存在下である投与前の dTT に違いはなかった。

正常クエン酸処理血漿と比較して，健康被験者から得られた溶血血漿及び高脂血漿に dTT に対して問題となる干渉作用は認められなかった。

1.3.4.2 エカリン凝固時間（ECT）

中央検査機関である[redacted]，ドイツ）で確立した，エカリン凝固時間（ECT）アッセイ［CTD 5.3.1.4-19_U01-1676］の測定法を用いて，ダビガトランエテキシラート及びイダルシズマブの臨床試験で得られたすべての試料のエカリン凝固時間を測定した。

ECT アッセイでは，ノコギリヘビ（Saw scaled Viper；*Echis carinatus*）の毒液由来のメタロプロテアーゼであるエカリン（プロトロンビンの Arg 320 で特異的に切断することにより，プロトロンビンからメイゾトロンビンを生成させる）を使用する。ダビガトランなどの直接トロンビン阻害剤は，メイゾトロンビンのトロンビン様活性を阻害することにより，血漿試料中での凝血塊の生成を遅延させる。

メイゾトロンビンの凝固活性は比較的低く，等モル濃度のトロンビンの約 10%に相当し，トロンビン活性を直接測定する方法よりも感度は低い。修正を加えないトロンビン時間アッセイは，高濃度のダビガトラン血漿中濃度を測定するには，感度が高すぎることが示された。

臨床的に適切なダビガトラン濃度範囲をカバーする最大 9 濃度のダビガトラン標準試料とともに実試料を分析した。さらに，ECT の分析性能を評価するため，通常，毎回の分析前，分析中及び分析終了時に QC 試料を分析した。

ECT アッセイ手順：

バリデートされたエカリン凝固時間アッセイ［CTD 5.3.1.4-19_U01-1676］は，検査機関の標準操作手順書（SOP）に従って，10 チャンネル血液凝固分析装置 MC10PLUS（ABW GmbH，ドイツ）を用いて実施した。

試料を 37°C の水浴中で融解し，よく混和した後，1000 g_f で 3 分間遠心分離した。試料の品質を目視により確認し，特記事項がある場合は（例えば，凝血塊，溶血，高脂質）記録した。ダビガトラン濃度範囲 0（ブランク）～471.52 ng/mL の検量線用標準試料及び濃度 141.46 ng/mL の QC 試料をよく混和し，37°C の水浴中で 5 分間インキュベートした。その後，実試料，検量線用標準試料又は QC 試料 75 µL をセルに入れ，次に，イミダゾール／ベロナール緩衝液（イミダゾール緩衝液とベロナール緩衝液の 1：0.77 混合液）75 µL を添加した。この混合液を 37°C で 2 分間インキュベートした。エカリン（6 IU/mL）75 µL を添加することにより，測定を開始した。エカリン添加から凝血塊生成までの経過時間をエカリン凝固時間として記録し，評価した。

検討した最高濃度 1000 nM（471.52 ng/mL）まで，ECT とダビガトラン濃度は線形に相関した。

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

1321.1 試験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中和効果の評価（ECT アッセイの性能）

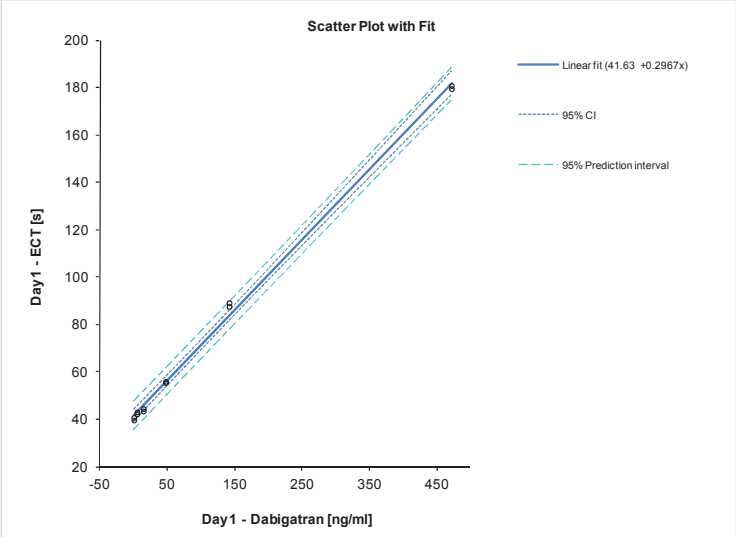
イダルシズマブの最初のヒト試験である 1321.1 試験において，ECT アッセイを用いて，ダビガトランの抗凝固作用の中和について評価した。ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩及びその中和剤であるイダルシズマブを投与した健康被験者から採取した試料を用いて，ECT アッセイの性能を評価し，以下に要約する。

1321.1 試験において，ダビガトランにより誘発された抗凝固作用の中和評価のため，中央検査機関である [redacted] （[redacted]，ドイツ）で確立しバリデートした方法を用いて ECT を測定した。分析は上述したように，血液凝固分析装置を用いて実施した。

実試料は 12 バッチ（測定日）で測定した。プール血漿を用いて用時調製した検量線用標準試料及び QC 試料を用いて，バッチ間の ECT アッセイ性能を比較評価した。

エカリン凝固時間（ECT）の検量線－プール血漿を用いて調製した標準試料

プール血漿に濃度 0（ブランク），4.72，14.16，47.15，141.46 及び 471.52 ng/mL のダビガトランを添加した。線形回帰分析を実施し，切片，傾き及び相関係数を求めた。



引用元：CTD 5.3.1.4-30_n00244409

図 1.3.4.2: 1　正常プール血漿にダビガトラン標準品を添加して作成した典型的な ECT 検量線。線形回帰直線，95%信頼区間及び予測限界。

検量線の傾きから，血漿中ダビガトラン濃度の測定において，ECT アッセイの感度が十分であることが示された。

正常プール血漿に濃度 4.72～471.52 ng/mL のダビガトランを添加して作成した検量線の要約統計量を表 1.3.4.2: 1 に示す。

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

表 1.3.4.2: 1　1321.1 試験の ECT アッセイにおいて作成した 12 本の検量線の傾き，切片及び回帰係数の要約。正常プール血漿を用いて調製した標準試料。

linear regression ECT Calibrators

day	slope [s*ng/ml)	intercept [s]	R^2
1	0.2967	41.63	0.9978
2	0.2851	43.55	0.9977
3	0.3055	42.73	0.9990
4	0.2996	40.43	0.9994
5	0.2988	42.06	0.9993
6	0.3012	42.12	0.9993
7	0.3253	40.83	0.9985
8	0.3625	38.44	0.9996
9	0.3370	40.65	0.9978
10	0.3772	35.58	0.9991
11	0.3904	39.65	0.9997
12	0.3838	40.54	0.9999
mean	0.3303	40.68	0.9989
sdv	0.0369	2.03	0.0008
%CV	11.18	4.99	0.08
min	0.2851	35.58	0.9977
max	0.3904	43.55	0.9999

引用元：CTD 5.3.1.4-30_n00244409

傾き及び切片の CV はそれぞれ，11%及び 5%であったことから，12 バッチの検量線パラメータのばらつきは小さいことが示された。線形回帰直線の R^2 は 0.9977～0.9999 であり，線形関数による回帰直線の当てはまりが良好であることが示された。

結論として，2013 年 2 月～9 月にかけて実施した 1321.1 試験の 12 回の測定を通して，ECT の検量線は高い再現性を示すことが明らかになった。

ECT アッセイの真度，検量線用標準試料

濃度 4.72～471.52 ng/mL のダビガトランを添加した正常プール血漿中のダビガトラン標準濃度から逆算することにより，ECT アッセイの真度を算出した。ダビガトラン標準試料濃度から逆算した真度の平均値は 14.16 ng/mL における 88.3%から 141.46 ng/mL の 104.3%の範囲であった。

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

表 1.3.4.2: 2　12 バッチのダビガトラン標準試料の二重測定で得られたダビガトラン濃度に対する相対偏差により評価した ECT アッセイの平均真度（1321.1 試験）。ダビガトラン添加正常プール血漿

Dabigatran target conc. [ng/mL]	Dabigatran calc. conc. [ng/mL]	CV %	Accuracy [%]
471.5	469.6	0.8	99.6
141.5	147.6	5.7	104.3
47.15	48.19	6.0	102.2
14.16	12.51	18.3	88.3
4.72	4.74	66.0	100.5

trial 1321.1

引用元： CTD 5.3.1.4-30_n00244409

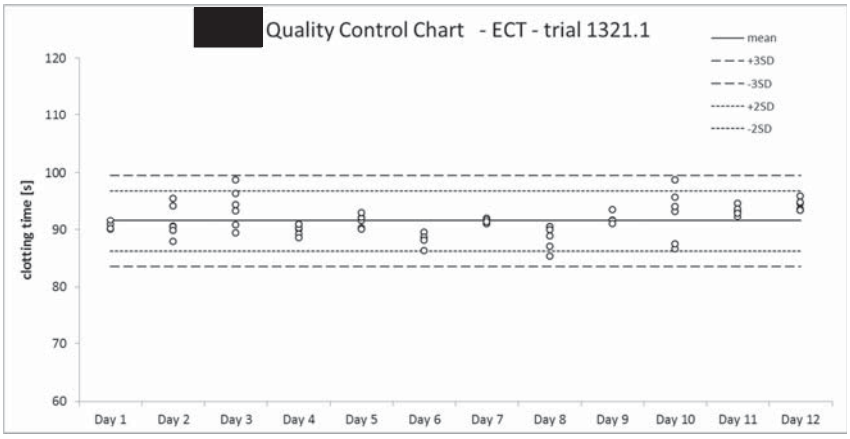
濃度範囲 4.72～471.52 ng/mL 内で ECT に基づいて算出したダビガトラン濃度の平均偏差は，目標濃度の 15%未満であり，線形回帰直線の当てはまりが良好であることが示された。逆算した標準試料濃度のばらつきは，最低濃度 4.72 ng/mL で大きく，CV は 66%であった。

ECT アッセイの QC チャート

正常血漿に添加して調製したダビガトラン濃度 141.5 ng/mL の QC 試料について，QC チャートを作成した。1321.1 試験の実試料測定時に QC 試料を毎回測定し，分析性能の経時推移をモニターした。

ECT アッセイの QC チャートを以下に示す。1～4 日目の QC 試料（n=22）の測定値を用いて，SD，並びに許容限度である± 2×SD 及び± 3×SD を計算した。通常，各測定日につき 6 つの QC 試料を測定した。

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



引用元：CTD 5.3.1.4-30_n00244409

図 1.3.4.2: 2　　濃度 141.46 ng/mL のダビガトラン QC 試料の ECT の QC チャート。
1～4 日目の QC 試料の平均凝固時間± 2SD 又は± 3SD（n=22）

ECT の QC チャートから, 分析期間を通して, 定量値に一定の傾向が示されることはなかった。QC 試料は 2013 年 2 月～9 月に分析し，すべての QC 試料で± 3SD の許容基準を満たした。

ECT アッセイ精度

濃度 141.46 ng/mL の QC 試料を 1 日 1 回 10 日間，6 重測定により分析することにより，ECT アッセイの総精度，日内精度（併行精度）及び日間精度を算出した。CV は 3%未満であり，ECT アッセイの精度は良好であることが示された。

表 1.3.4.2: 3　　ECT アッセイの総精度，日内精度及び日間精度

ECT		
n	60	
Days	10	(days excluded: 2 due to missing values)
Runs per day	1	
Replicates per run	6	

[redacted] **QC1 141.46 ng/ml**	
Mean [s]	**91.90**
Precision	CV
Total	2.9%
Repeatability	2.5%
Between day	1.6%

引用元：CTD 5.3.1.4-30_n00244409

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

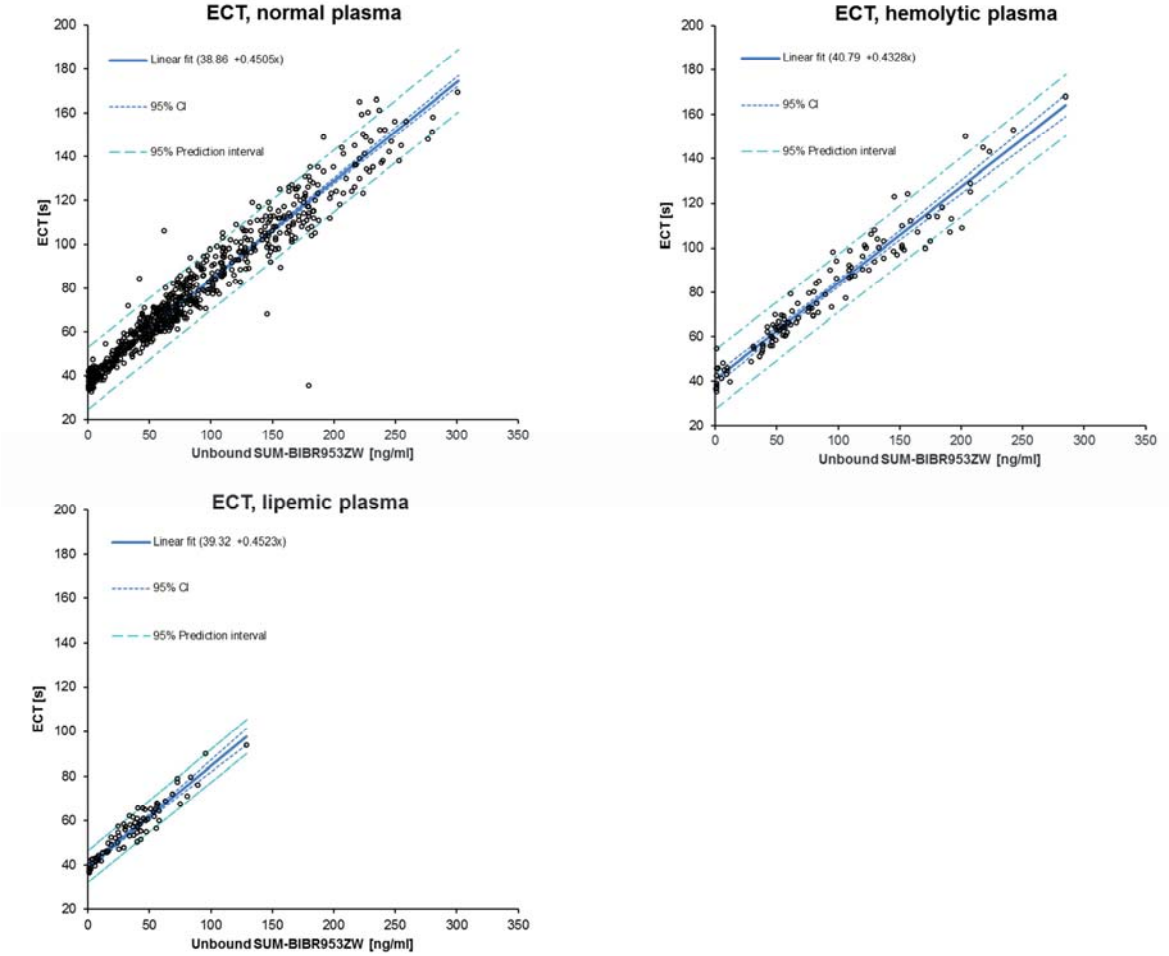
ECT アッセイの真度，QC 試料

測定した QC 試料の濃度値を検量線から算出することにより，真度を評価した。QC 試料は 6 重測定し，ダビガトラン濃度からの平均偏差を計算した。濃度からの偏差が 15%未満であることを許容基準とした。12 日間測定したすべての QC 試料濃度の平均偏差は，許容基準を満たしていた。

12 回の測定日のうち 5 回 ECT の QC 試料は± 15%の許容基準を満たさなかったが，濃度 141.46 ng/mL の± 20%以内であった。平均真度は 109.5%であり，97.2～118.7%の範囲であった。

ECT に対する溶血及び高脂血漿の影響

dTT 同様，以下に示すように，明らかに溶血した血漿試料及び脂質を多く含む血漿試料（高脂血漿）の ECT 測定値を血漿中ダビガトラン濃度に対してプロットし，線形回帰分析により，PK/PD 相関の傾き及び切片を算出した。



引用元：CTD 5.3.1.4-30_n00244409

図 1.3.4.2: 3　　正常血漿，溶血血漿及び高脂血漿における ECT 及びダビガトラン濃度（非結合型総ダビガトラン）の関係

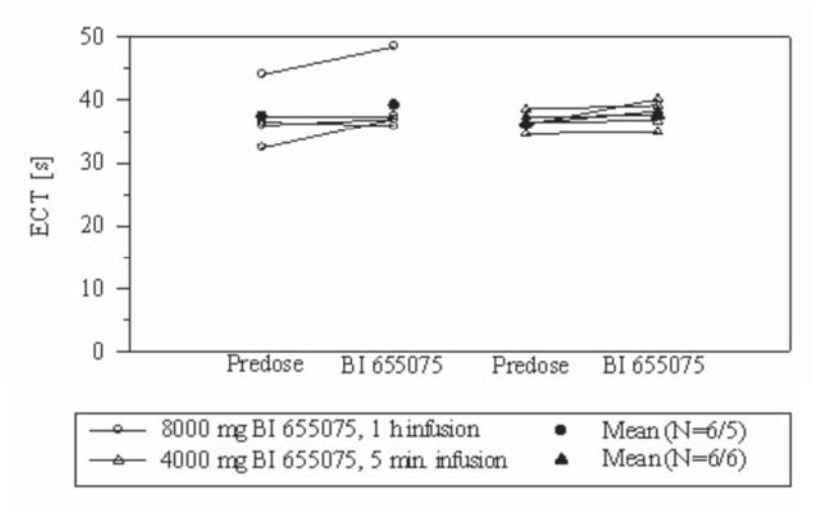
Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

PK/ECT 回帰直線の切片は，正常血漿，溶血血漿及び高脂血漿試料のそれぞれで 38.86，40.79 及び 39.92 秒であり，ECT のベースラインに対して溶血及び高脂質は問題となる影響を及ぼさないことが示された。また，回帰直線の傾きは正常血漿で 0.4505 であったのに対して，溶血血漿及び高脂血漿で 0.4328 及び 0.4532 であり，正常血漿の傾きの± 15%（0.3829～0.5181）の範囲内であったことから，正常血漿と同等であると考えられた。

以上より，正常クエン酸処理血漿と比較して，1321.1 試験の健康被験者から得られた溶血血漿及び高脂血漿は ECT の測定に対して問題となる影響を及ぼさなかった。

ECT のベースラインに対するイダルシズマブの影響の評価

1321.1 試験で，ダビガトラン非存在下での ECT に対する高濃度イダルシズマブの影響を検討した。ベースライン及びイダルシズマブ 8 g 1 時間持続静脈内投与又は 4 g 5 分間ボーラス静脈内投与 15 分後の ECT の個別値及び平均値を次の図に示す。イダルシズマブ存在下及び非存在下における ECT に違いはなく，ECT の個体内及び個体間変動は小さかった。



引用元：CTD 5.3.4.1-01_c02093109_Figure 11.5.3.2: 1

図 1.3.4.2: 4　ベースライン及びイダルシズマブ 8 g 1 時間持続静脈内投与（用量群 10）又は 4 g 5 分間ボーラス静脈内投与（用量群 13）15 分後に測定した血液凝固パラメータ ECT，1321.1 試験。

ECT アッセイ性能の要約及び結論

ECT と活性型ダビガトランの血漿中濃度は直接関連することから，ECT を用いて，ダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブの中和効果を検討した。

ECT アッセイの再現性は良好であり，測定日ごとに作成した検量線の傾き及び切片の CV は小さく，それぞれ 11%及び 5%未満であった。

12 日間測定した QC 試料の測定値に一定の傾向は認められなかった。すべての QC 試料の結果が± 3SD の許容限度内であった。

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

ECT アッセイの精度は良好であり，総精度，日内精度及び日間精度は 3%未満であった。

定量真度を評価するため，QC 試料の目標濃度からの相対偏差平均値を算出し，偏差が 15%未満のとき許容できると判断した。12 回の測定日のうち 5 回 ECT QC 試料は± 15%の許容基準を満たさなかったが，すべて± 20%以内であった。

正常クエン酸処理血漿と比較して，健康被験者から得られた溶血血漿及び高脂血漿に問題となる干渉作用は認められなかった。

全体として，ダビガトランによって誘発される凝固時間延長に対するダビガトランの中和剤であるイダルシズマブの中和効果を評価するのに，ECT アッセイは適していると考えられた。

1.3.4.3 活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）

活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）は，血液凝固第 I 因子（フィブリノーゲン），第 II 因子，第 V 因子，第 VIII 因子，第 IX 因子，第 X 因子，第 XI 因子及び第 XII 因子が関与する凝固カスケードの内因性経路を標的とする。リン脂質及び接触因子活性化剤存在下でカルシウム再添加により，凝固が開始される。抗凝固剤存在下でのトロンビン生成及びその後の凝血塊生成までの経過時間を測定する。

イダルシズマブの臨床試験では，中和剤であるイダルシズマブを投与したときのダビガトランの抗凝固作用に対する中和効果に関する探索的な副次評価項目として，aPTT を使用した。

aPTT アッセイ手順：

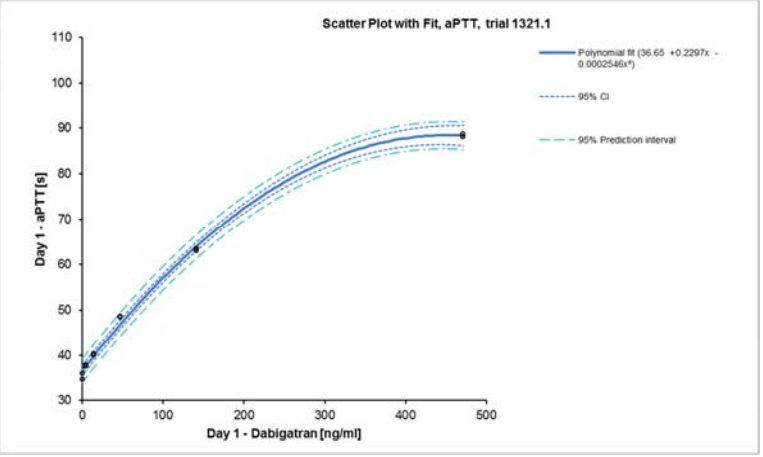
中央検査機関である [redacted]（[redacted]，ドイツ）において，当該検査機関の SOP に従って，バリデートされた方法［CTD 5.3.1.4-20_U04-3340］を用いて，薬力学的パラメータである aPTT を測定した。

試料，ダビガトラン濃度範囲 0（ブランク）～471.52 ng/mL の検量線用標準試料及び濃度 141.46 ng/mL の QC 試料をよく混和した後，37°C の水浴中で 5 分間インキュベートした。aPTT アッセイは，以下に示すように，10 チャンネル血液凝固分析装置を用いて実施した。すなわち，血漿 75 µL をセルに入れ，次に Kaolin-Cephalin 試薬 75 µL を添加した。この混合液を連続撹拌しながら，37°C で 3 分間インキュベートした。0.025 M の $CaCl_2$ 75 µL を添加することにより，測定を開始した。$CaCl_2$ 添加から凝血塊生成までの経過時間を秒単位で測定し，データを取った。aPTT とダビガトラン濃度の間に曲線関係が認められ，以下に示すように，データを二次多項式の回帰曲線に当てはめた（$R^2 > 0.99$）。

aPTT アッセイの検量線－プール血漿を用いて調製した標準試料

ダビガトラン濃度（x 軸）に対して aPTT（y 軸）をプロットした散布図を作成し，二次多項式を当てはめた曲線（実線）及び母集団における当てはまりの程度を表す 95%信頼区間（点線）を示す。また，今後，観測値が分布する可能性の高い 95%予測間隔（破線）を示す。

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



引用元：CTD 5.3.1.4-30_n00244409

図 1.3.4.3: 1　　検量線用試料の血液凝固パラメータ aPTT とダビガトラン濃度の関係

濃度 0（ブランク），4.72，14.16，47.15，141.46 及び 471.52 ng/mL のダビガトランを添加した正常プール血漿を用いて作成した aPTT と dabigatran の関係を表す検量線の要約統計量を表 1.3.4.3: 1 に示す。

表 1.3.4.3: 1　　1321.1 試験の aPTT アッセイにおいて作成した 12 本の検量線の傾き，切片及び回帰係数の要約。正常プール血漿を用いて調製した標準試料。

	2^{nd} order polynomal regression $y=ax^2+bx+c$			
day	a	b	c	R^2
1	-0.0002546	0.230	36.652	0.9973
2	-0.0002735	0.237	37.693	0.9930
3	-0.0002446	0.224	36.707	0.9944
4	-0.0002259	0.216	37.425	0.9937
5	-0.0002369	0.221	36.380	0.9946
6	-0.0002426	0.227	38.249	0.9931
7	-0.0002861	0.252	35.852	0.9944
8	-0.0002525	0.241	37.169	0.9949
9	-0.0002613	0.249	36.542	0.9916
10	-0.0002604	0.256	39.731	0.9938
11	-0.0002532	0.250	37.970	0.9962
12	-0.0002575	0.251	36.532	0.9965
mean	-0.0002541	0.2378	37.24	0.9945
sdv	0.0000153	0.0134	1.01	0.0015
%CV	6.03	5.62	2.72	0.15
min	-0.0002861	0.2163	35.85	0.9916
max	-0.0002259	0.2556	39.73	0.9973

引用元： CTD 5.3.1.4-30_n00244409

回帰直線パラメータの CV が小さく，2.7～6%であるとともに，r^2 平均値が 0.9945（0.15%）であったことから，非常に再現性の高い検量線であり，二次多項式の当てはまりが良好であることが示された。

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

aPTT アッセイの真度，検量線用標準試料

濃度 4.72～471.52 ng/mL のダビガトランを添加した正常プール血漿中のダビガトラン標準濃度から逆算することにより，aPTT アッセイの真度を算出した。

逆算したダビガトラン標準試料濃度の平均偏差は 4.72 ng/mL における 7.7%から 14.16 ng/mL における-8.0%の範囲であった。

表 1.3.4.3: 2　12 バッチのダビガトラン標準試料の二重測定で得られたダビガトラン濃度に対する相対偏差により評価した aPTT アッセイの平均真度（1321.1 試験）。ダビガトラン添加正常プール血漿

Dabigatran target conc. [ng/mL]	Dabigatran calc. conc. [ng/mL]	CV %	Accuracy [%]
471.5	471.1	1.8	99.9
141.5	142.1	2.5	100.4
47.15	47.2	7.9	100.0
14.16	13.0	12.8	92.0
4.72	5.1	20.5	107.7

aPTT, trial 1321.1

引用元：CTD 5.3.1.4-30_n00244409

濃度範囲 4.72～471.52 ng/mL 内で aPTT に基づいて算出したダビガトラン濃度の平均偏差は, 目標濃度の 15%未満であり，線形回帰直線の当てはまりが良好であることが示された。

aPTT アッセイの真度，QC 試料

QC 試料の分析を行い, それぞれの検量線からその濃度を算出することにより, 真度を評価した。QC 試料は 6 重測定し，ダビガトラン濃度からの平均偏差を計算した。濃度からの偏差が 15%未満であることを許容基準とした。12 日間測定したすべての QC 試料濃度の平均偏差は，許容基準を満たしていた。

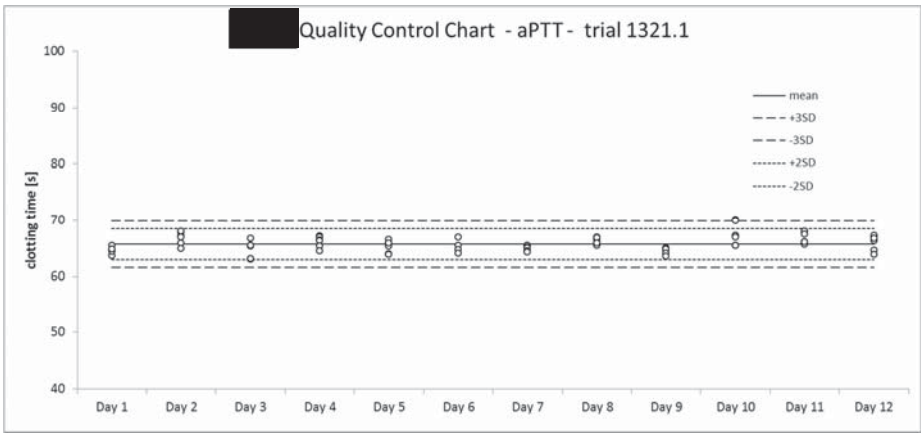
12 回の測定日のうち 4 回，aPTT の QC 試料は± 15%の許容基準を満たさなかったが，濃度 141.46 ng/mL の± 25%以内であった。平均真度は 108%であり，89.7～124.2%の範囲であった。

aPTT アッセイの QC 管理チャート

正常血漿に添加して調製したダビガトラン濃度 141.46 ng/mL の aPTT QC 試料について，QC チャートを作成した。1321.1 試験の実試料測定時に QC 試料を毎回測定し，分析性能の経時推移をモニターした。

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

aPTT アッセイの QC チャートを以下に示す。1～4 日目の QC 試料（n=22）の測定値を用いて，SD，並びに許容限度である± 2×SD 及び± 3×SD を計算した。通常，各測定日につき 6 つの QC 試料を測定した。



引用元：CTD 5.3.1.4-30_n00244409

図 1.3.4.3: 2　1321.1 試験の濃度 141.46 ng/mL のダビガトラン QC 試料の aPTT の QC チャート。1～4 日目の QC 試料の平均凝固時間（n=22）及び± 2SD 又は± 3SD（1321.1 試験測定報告書）

aPTT の QC チャートから, 分析期間を通して, 定量値に一定の傾向が示されることはなかった。QC 試料は 2013 年 2 月～9 月に分析した。0 日目の 2 検体の QC 試料で+3SD の上限に近い値が得られた以外は，すべての QC 試料で± 3SD の許容限度内の結果が得られた。

aPTT アッセイ精度，　1321.1 試験

濃度 141.46 ng/mL のダビガトラン QC 試料を 1 日 1 回 10 日間，6 重測定を行い，aPTT アッセイの総精度，日内精度（併行精度）及び日間精度を算出した。総精度は 3%未満であり，ダビガトランを添加した正常ヒトプール血漿による aPTT アッセイの精度は良好であることが示された。日内精度（併行精度）及び日間精度はそれぞれ，1.8%及び 1.3%であった。

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

表 1.3.4.3: 3　　aPTT アッセイの総精度，日内精度及び日間精度

aPTT		
n	60	
Days	10	(days excluded: 2 due to missing values)
Runs per day	1	
Replicates per run	6	

[redacted] **QC1 141.46 ng/ml**		
Mean [s]	**65.90**	
Precision		CV
Total		2.3%
Repeatability		1.8%
Between day		1.3%

引用元：CTD 5.3.1.4-30_n00244409

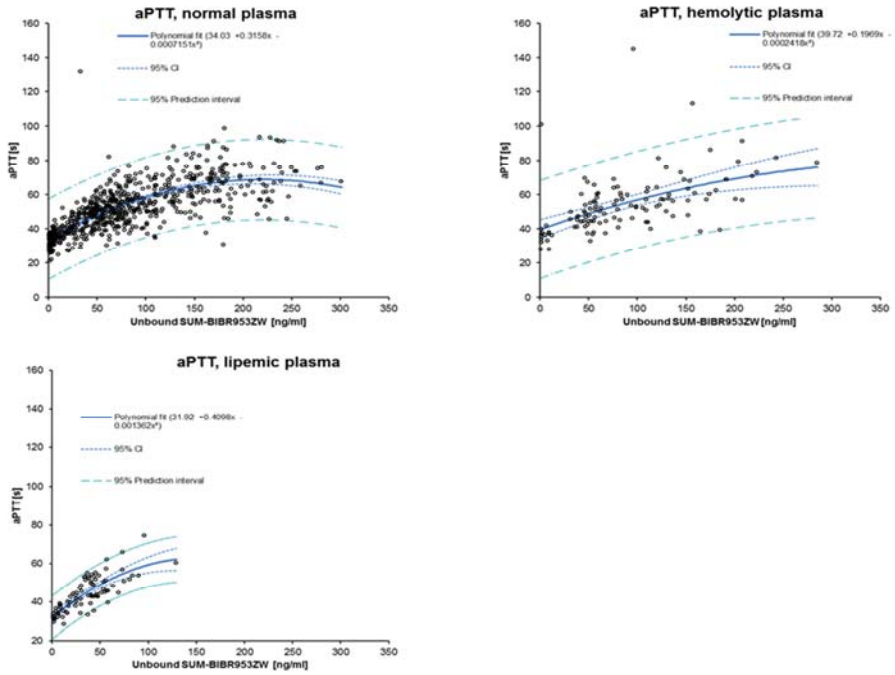
全体として，ダビガトランを添加した正常血漿の aPTT アッセイの CV は 3%未満で，許容可能な定量精度が示された。

aPTT に対する溶血及び高脂血漿の影響

dTT 及び ECT 同様，以下に示すように，明らかに溶血した血漿試料及び脂質を多く含む血漿試料（高脂血漿）の aPTT 測定値を血漿中ダビガトラン濃度に対してプロットし，二次多項式による回帰分析により，PK/PD 相関の傾き及び切片を算出した。

PK/aPTT 回帰直線の切片，傾き及び二次項に関して，正常血漿，溶血血漿及び高脂血漿の間でわずかに違いが認められた。しかし，データのばらつきが大きく，1321.1 試験の健康被験者由来の正常血漿，溶血血漿及び高脂血漿の間でデータの分布が重なっていたことを考慮すると，正常クエン酸処理血漿と比較して，溶血及び高脂血漿は aPTT 測定値に対して問題となる影響を及ぼすことはないと考えられる。

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

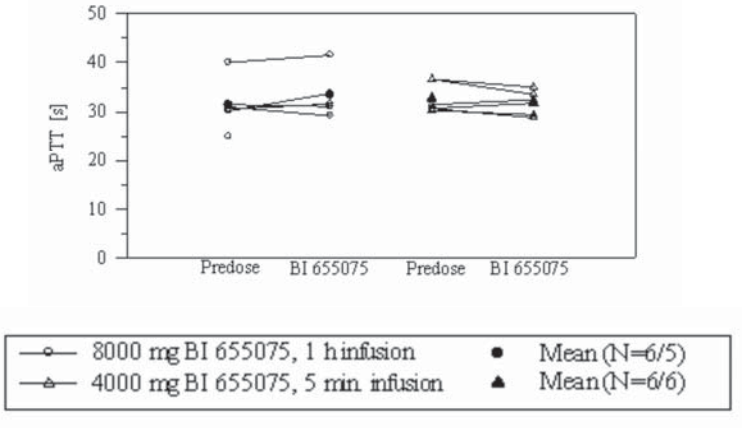


引用元：CTD 5.3.1.4-30_n00244409

図 1.3.4.3: 3　正常血漿，溶血血漿及び高脂血漿における aPTT 及びダビガトラン濃度（非結合型総 BIBR 953 ZW）の関係

aPTT のベースラインに対するイダルシズマブの影響の評価

1321.1 試験で，ダビガトラン非存在下での aPTT に対する高濃度イダルシズマブの影響を検討した。ベースライン及びイダルシズマブ 8 g 1 時間持続静脈内投与又は 4 g 5 分間ボーラス静脈内投与 15 分後の aPTT 個別値及び平均値を以下の図に示す。イダルシズマブ存在下及び非存在下における aPTT に違いはなく，aPTT の個体内及び個体間変動は軽度から中等度であった。



引用元：CTD 5.3.4.1-01_c02093109_Figure 11.5.3.2: 1

図 1.3.4.3: 4　ベースライン及びイダルシズマブ 8 g 1 時間持続静脈内投与（用量群 10）又は 4 g 5 分間ボーラス静脈内投与（用量群 13）15 分後に測定した血液凝固パラメータ aPTT，1321.1 試験。

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

1.3.4.4 トロンビン凝固時間（TT）

血漿試料中のフィブリノーゲンをフィブリンに変換し，凝血塊の生成を促進させるためには，一定時間に特定量のトロンビンが必要である。凝血塊の生成に要する時間は試料中のトロンビン量及びトロンビン阻害剤の濃度に影響される。トロンビン凝固時間（TT）アッセイは，血漿試料中のトロンビン活性を直接評価し，直接トロンビン阻害剤の活性を直接評価する尺度となる。

TT アッセイ手順：

TT アッセイ［CTD 5.3.1.4-19_U01-1676］は，中央検査機関である[redacted]（[redacted]，ドイツ）において，当該研究機関の SOP に従って実施された。

最初に，トロンビン試薬のバイアル（Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH，Eschborn，ドイツ）に緩衝液 5 mL を添加して内容物を溶解する。測定前に，溶解した試薬溶液をそのまま 37°C まで加熱した。実試料，ダビガトラン濃度範囲 0（ブランク）～471.52 ng/mL の検量線用標準試料及び濃度 141.46 ng/mL の QC 試料を振盪することなく，よく混和し，37°C の水浴中で 5 分間インキュベートした。TT アッセイは，以下に示すように，10 チャンネル血液凝固分析装置を用いて実施した。すなわち，血漿試料，標準試料及び QC 試料を試験管に入れ，37°C で 1 分間インキュベートした。トロンビン試薬 200 µL を添加することにより，凝血塊の生成を開始した。トロンビン試薬の添加から凝血塊生成までの経過時間をトロンビン凝固時間として記録し，評価した。

検討した最高濃度である 471.52 ng/mL まで, TT とダビガトラン濃度の間に非線形の相関が認められた。ダビガトラン濃度が約 200 ng/mL を超えると，PK/PD 曲線は平坦化し，ダビガトラン濃度上昇に対する感度が低下した。これは Siemens のトロンビン試薬に特異的な特徴である。

1321.1 試験における TT アッセイ性能

イダルシズマブの最初のヒト試験である 1321.1 試験において，TT アッセイを用いて，ダビガトランの抗凝固作用の中和について評価した。ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩及びその中和剤であるイダルシズマブを投与した健康被験者から採取した試料を用いて，TT アッセイの性能を評価した結果を以下で概説する。

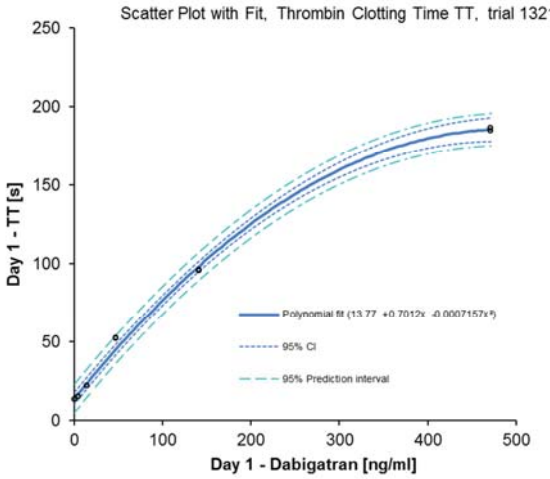
1321.1 試験において，ダビガトランにより誘発された抗凝固作用の中和評価のため，中央検査機関である[redacted]（[redacted]，ドイツ）で確立しバリデートした方法を用いて TT を測定した。分析は上述したように，血液凝固分析装置を用いて実施した。

12 バッチ（測定日）の試料を測定した。プール血漿を用いて用時調製した検量線用標準試料及び QC 試料を用いて，バッチ間の TT アッセイ性能を比較評価した。

トロンビン時間の検量線－プール血漿を用いて調製した標準試料

プール血漿にそれぞれ，濃度 0（ブランク），4.72，14.16，47.15，141.46 及び 471.52 ng/mL のダビガトランを添加した。

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



引用元：CTD 5.3.1.4-30_n00244409

図 1.3.4.4: 1　　正常プール血漿にダビガトラン標準品を添加して作成した典型的な TT 検量線。二次多項式フィッティング，95%信頼区間及び予測限界。

検量線の傾きから，血漿中ダビガトラン濃度の測定において，TT アッセイは高感度であることが示された。TT とダビガトラン濃度の間に曲線関係が認められ，以下に示すように，データを二次多項式の回帰曲線に当てはめた（$R^2 > 0.99$）。

ダビガトラン濃度（x 軸）に対して TT（y 軸）をプロットした散布図を作成し，二次多項式を当てはめた曲線（実線），並びに 95%信頼区間（点線）及び 95%予測間隔（破線）を示す。

濃度 4.72～471.52 ng/mL のダビガトランを添加した正常プール血漿を用いて作成した検量線の要約統計量を次の表に示す。

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

表 1.3.4.4: 1　1321.1 試験の TT アッセイにおいて作成した 12 本の検量線の傾き，切片及び回帰係数の要約。正常プール血漿を用いて調製した標準試料。

2nd order polynomial regression TT $y=ax^2+bx+c$				
day	a	b	c	R^2
1	-0.0007157	0.701	13.772	0.9971
2	-0.0006732	0.701	13.901	0.9972
3	-0.0008718	0.795	14.234	0.9979
4	-0.0008076	0.770	13.469	0.9982
5	-0.0009546	0.865	12.345	0.9996
6	-0.0007172	0.727	13.648	0.9983
7	-0.0008159	0.775	13.291	0.9980
8	-0.0006795	0.740	14.084	0.9977
9	-0.0009053	0.809	12.595	0.9991
10	-0.0008031	0.785	15.211	0.9986
11	-0.0010217	0.898	15.956	0.9972
12	-0.0007808	0.782	15.133	0.9985
mean	-0.0008122	0.7789	13.97	0.9981
sdv	0.0001052	0.0570	1.01	0.0007
%CV	12.95	7.32	7.25	0.07
min	-0.0010217	0.7012	12.35	0.9971
max	-0.0006732	0.8975	15.96	0.9996

引用元：CTD 5.3.1.4-30_n00244409

傾き及び切片の CV は約 7%であり，12 バッチの検量線パラメータのばらつきは小さいことが示された。線形回帰直線の R^2 は 0.9971～0.9996 であり，線形関数による回帰直線の当てはまりが良好であることが示された。

結論として，2013 年 2 月～9 月に測定した 1321.1 試験の 12 の分析バッチを通して，TT の検量線は高い再現性を示すことが明らかになった。TT はダビガトランに対して非常に高い感受性を示し，血漿中ダビガトラン濃度が 10～20 ng/mL と低い場合であっても，凝固時間の顕著な延長が認められた。ダビガトランを添加したプール血漿試料を定量するときの精度と真度は適切である。さらに，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の投与前に採取した試料における TT の個体間変動は小さかった。しかし，健康被験者及び患者に薬物を投与した後の試料では，ダビガトランに対する TT の反応にばらつきが認められた（図 1.3.4.4: 3）。

TT アッセイの真度，検量線用標準試料

目標濃度 4.72～471.52 ng/mL のダビガトランを添加した正常プール血漿中のダビガトラン標準濃度から逆算することにより，TT アッセイの真度を算出した。

逆算したダビガトラン標準試料濃度の目標濃度からの平均偏差は 4.72 ng/mL における 11%から 14.16 ng/mL の-27%の範囲であった。

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

表 1.3.4.4: 2　12 バッチのダビガトラン標準試料の二重測定で得られたダビガトラン濃度に対する相対偏差により評価した TT アッセイの平均真度（1321.1 試験）。ダビガトラン添加正常プール血漿

Dabigatran target conc. [ng/mL]	Dabigatran calc. conc. [ng/mL]	CV %	Accuracy [%]
471.5	471.0	0.6	99.9
141.5	143.8	2.3	101.7
47.15	44.9	9.2	95.2
14.16	10.3	7.3	73.0
4.72	5.2	14.7	110.8

TT, trial 1321.1

引用元：CTD 5.3.1.4-30_n00244409

濃度範囲 4.72～471.52 ng/mL 内で TT に基づいて算出したダビガトラン濃度の平均偏差は, 逆算により一貫して過小評価された濃度 14.16 ng/mL 以外は，目標濃度の 15%未満であった。ダビガトラン濃度範囲の低濃度付近で二次多項式による回帰直線の当てはまりが良好ではなかったが, TT 法が血漿中ダビガトラン濃度の定量的評価に用いられることはなかったため, 許容可能と考えられた。

TT アッセイの真度，QC 試料

QC 試料の分析を行い, それぞれの検量線からその濃度を算出することにより, 真度を評価した。QC 試料は 6 重測定し，ダビガトラン濃度からの平均偏差を計算した。濃度からの偏差が 15%未満であることを許容基準とした。12 日間測定したすべての QC 試料濃度の平均偏差は，この許容基準を満たしていた。

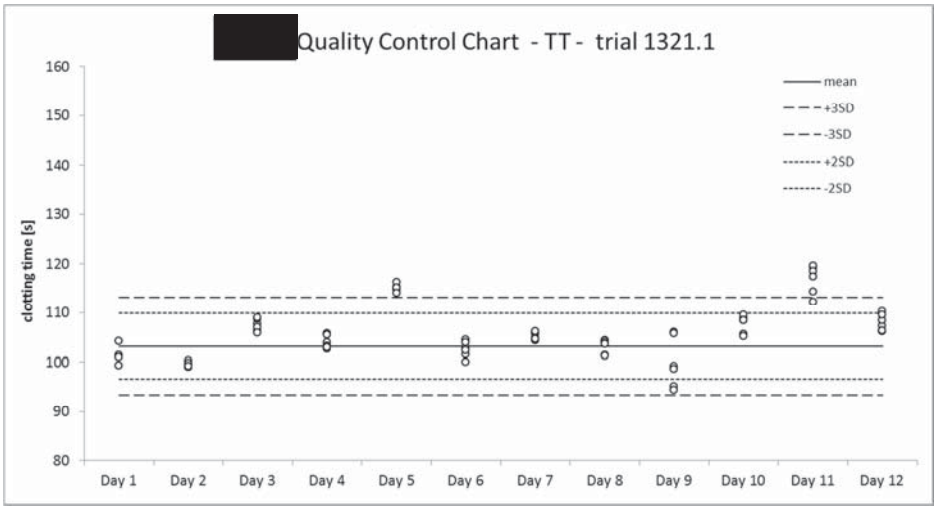
1321.1 試験のすべてのバッチ（12 日間）において，すべての TT の QC 試料（ダビガトラン 141.46 ng/mL）は許容基準である± 15%以内であった。平均真度は 102%であり，範囲は 91.3～110.7%であった。

TT アッセイの QC チャート

正常血漿に添加して調製したダビガトラン濃度 141.46 ng/mL の TT の QC 試料について，QC チャートを作成した。1321.1 試験の試料分析時に QC 試料を毎回測定し，分析性能の経時推移をモニターした。

TT アッセイの QC チャートを以下に示す。1～4 日目の QC 試料の測定値を用いて，SD，並びに許容基準である± 2×SD 及び± 3×SD を計算した。通常，各測定日につき 6 つの QC 試料を測定した。

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



引用元：CTD 5.3.1.4-30_n00244409

図 1.3.4.4: 2　　濃度 141.46 ng/mL のダビガトラン QC 試料の TT の QC チャート。1～4 日目の QC 試料の平均凝固時間及び± 2SD 又は± 3SD

TT の QC チャートから，分析期間を通して，定量値に一定の傾向が示されることはなかった。QC 試料は 2013 年 2 月～9 月に分析した。総じて QC 試料で± 3SD の許容限度内の結果が得られた。例外的に，5 及び 11 日目の測定では，1 検体を除くすべての QC 試料で+3SD の上限を超える値が得られ，TT アッセイの日間変動が大きいことが示された。

TT アッセイ精度，1321.1 試験

濃度 141.46 ng/mL のダビガトラン QC 試料を 1 日 1 回 10 日間，6 重測定を行い，TT アッセイの総精度，日内精度（併行精度）及び日間精度を算出した。総精度は 5.6%であり，ダビガトランを添加した正常ヒトプール血漿による TT アッセイの精度は許容範囲内であることが示された。日内精度（併行精度）及び日間精度はそれぞれ，2.0%及び 5.2%であり，dTT，ECT 及び aPTT アッセイよりも高かった。

表 1.3.4.4: 3　　TT アッセイの総精度，日内精度及び日間精度

TT		
n	66	
Days	11	(days excluded: 1 due to missing values)
Runs per day	1	
Replicates per run	6	

[redacted] **QC1 141.46 ng/ml**	
Mean [s]	**106.32**
Precision	CV
Total	5.6%
Repeatability	2.0%
Between day	5.2%

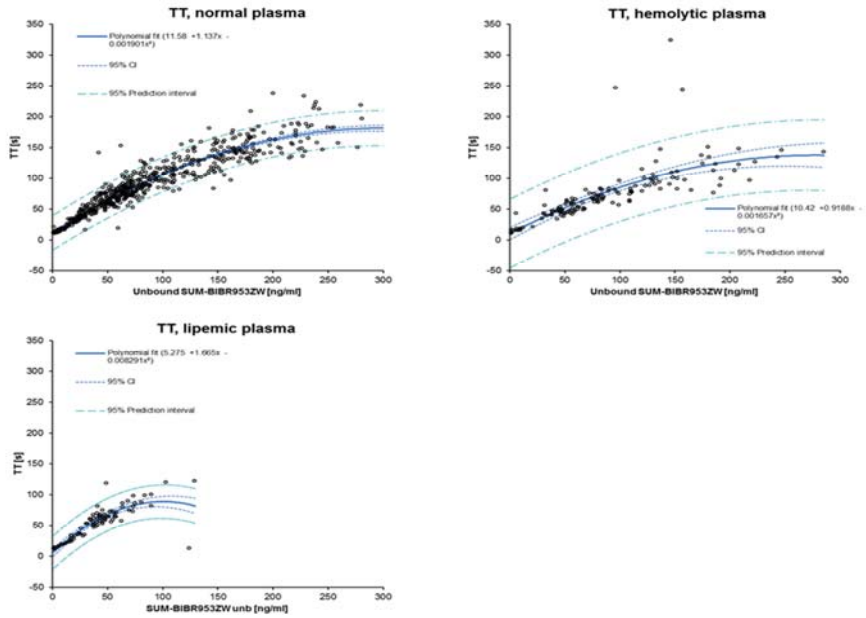
引用元：CTD 5.3.1.4-30_n00244409

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

TT に対する溶血及び高脂血漿の影響

dTT，aPTT 及び ECT 同様，以下に示すように，明らかに溶血した血漿試料及び脂質を多く含む血漿試料（高脂血漿）の TT 測定値を血漿中ダビガトラン濃度に対してプロットし，二次多項式による回帰分析により，その PK/PD 関係の傾き，切片及び二次項を算出した。

PK/TT 回帰直線の切片，傾き及び二次項は，正常血漿と溶血血漿で同等であった。95%予測区間が大きかったことから示されるように，溶血血漿で大きなばらつきが認められた。高脂血漿の PK/PD 関係に関する回帰直線の傾き及び切片は，正常血漿及び溶血血漿の傾き及び切片から著しく外れていた。しかし，データのばらつきが大きく，1321.1 試験の健康被験者由来の正常血漿，溶血血漿及び高脂血漿の間でデータの分布が重なっていたことを考慮すると，正常クエン酸処理血漿と比較して，溶血及び高脂血漿は TT 測定値に対して問題となる影響を及ぼさないと考えられる。



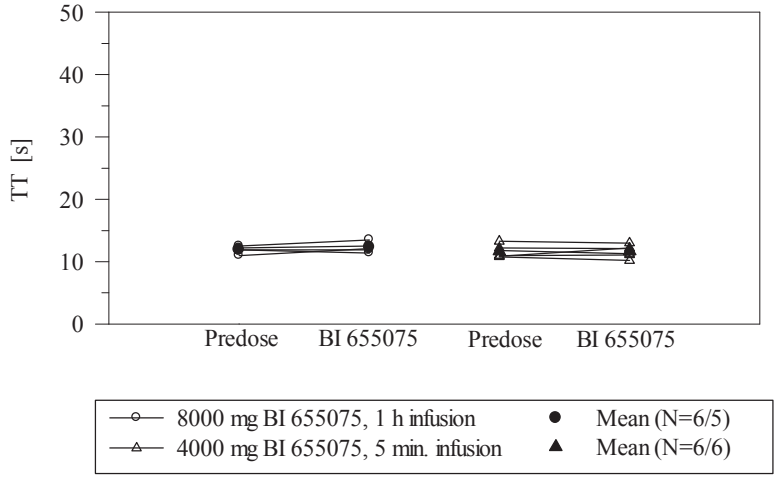
引用元：CTD 5.3.1.4-30_n00244409

図 1.3.4.4: 3　正常血漿，溶血血漿及び高脂血漿における TT 及びダビガトラン濃度（非結合型総 BIBR 953 ZW）の関係

TT のベースラインに対するイダルシズマブの影響の評価

ダビガトラン非存在下での TT に対する高濃度イダルシズマブの影響について，1321.1 試験で検討した。ベースライン及びイダルシズマブ 8 g 1 時間持続静脈内投与又は 4 g 5 分間ボーラス静脈内投与 15 分後の TT 個別値及び平均値を次の図に示す。イダルシズマブ存在下及び非存在下における TT に違いはなく，TT の個体内及び個体間変動は小さかった。

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



引用元：CTD 5.3.4.1-01_c02093109_Figure 11.5.3.2: 1

図 1.3.4.4: 4　　ベースライン及びイダルシズマブ 8 g 1 時間持続静脈内投与（用量群 10）又は 4 g 5 分間ボーラス静脈内投与（用量群 13）15 分後に測定した血液凝固パラメータ TT，1321.1 試験。

1.3.4.5　活性化凝固時間（ACT）

活性化凝固時間（ACT）は凝固カスケードの内因性経路の活性化後，全血凝固に必要な時間を測定する。この検査はほぼ Point of Care (POC)で実施され，主にヘパリンによる抗凝固療法のモニターに使用される（特に，部分トロンボプラスチン時間を用いることができないほどヘパリン濃度が高い場合）。また，ダビガトランなどのトロンビン阻害剤の抗凝固作用を評価する場合にも ACT を使用することができる。

ACT では，カオリンなどの内因性凝固カスケードの活性化剤を用いて凝固カスケードを開始させた後，凝固に必要な時間を測定する。基準範囲及び治療目標範囲は方法によって異なる。様々な方法で得られた ACT の結果に互換性はない。

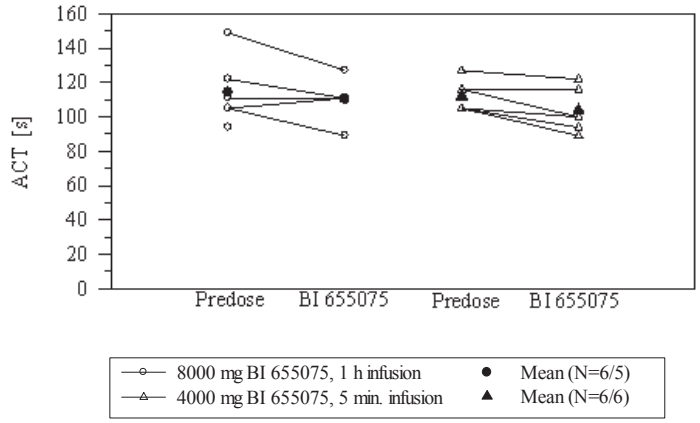
Abbott i-STAT（Abbott Point of Care, Princeton, NJ）ACT では，トロンビン基質を使用し，トロンビンがこの基質を切断することによって生じる電気化学的変化を検出する。

1321.1，1321.2，1321.3 及び 1321.5 試験では，医療機関の担当者が Abbott i-STAT デバイスを用いて，メーカーの使用説明書に従って ACT を測定した。真度及び精度のようなバリデーションのパラメータは，ダビガトランの定量的分析として使用されることのないこの POC デバイスには当てはまらないため，Abbott i-STAT デバイスを用いる ACT の測定法バリデーションは行わなかった。

<u>ACT のベースラインに対するイダルシズマブの影響の評価</u>

1321.1 試験で，ダビガトラン非存在下での ACT に対する高濃度イダルシズマブの影響を検討した。ベースライン及びイダルシズマブ 8 g 1 時間持続静脈内投与又は 4 g 5 分間ボーラス静脈内投与 15 分後の ACT 個別値及び平均値を以下の図に示す。イダルシズマブ存在下及び非存在下における ACT に違いはなく，ACT の個体内及び個体間変動は中等度であった。

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



引用元：CTD 5.3.4.1-01_c02093109_Figure 11.5.3.2: 1

図 1.3.4.5: 1　ベースライン及びイダルシズマブ 8 g 1 時間持続静脈内投与（用量群 10）又は 4 g 5 分間ボーラス静脈内投与（用量群 13）15 分後に測定した血液凝固パラメータ ACT，1321.1 試験。

Calibrated Automated Thrombography （CAT）（Thrombinoscope®による CAT）

1321.1，1321.2 及び 1321.5 試験において，ダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブの中和効果について，CAT パラメータに基づいて検討した。

この CAT 法の手法及び分析性能については，1.3.6.1.1 項に示す。

1.3.5　抗イダルシズマブ抗体

イダルシズマブの臨床開発プログラムで，ヒト血漿中の抗イダルシズマブ抗体（抗薬物抗体又は ADA）を検出し，特性評価を行うためのイムノアッセイ法を[redacted]（米国，[redacted]）で開発し，バリデーションを行った。臨床試験での抗イダルシズマブ抗体の検出及び特性評価に使用した測定法の開発及びバリデーションの概要を表 1.3.5: 1 に示す。

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

表 1.3.5: 1 ヒト血漿中の抗イダルシズマブ抗体の検出及び特性評価のための測定法の開発及びバリデーション

Year [1]	項目	Matrix	Lab	理由	Reference
2014	抗イダルシズマブ抗体のスクリーニング，確認及び抗体価測定法の開発並びにバリデーション	Plasma	[redacted]	first-in-human 試験のための測定法開発	CTD 5.3.1.4-12_n00231367
2014	エピトープ特異性の測定法；ポリクローナル抗体陽性対照試料に対する分析の感度	Plasma		ADA の特性評価と測定法の向上	CTD 5.3.1.4-13_n00237437
2014	抗イダルシズマブ中和抗体の測定法の開発並びにバリデーション	Plasma		first-in-human 試験のための測定法開発	CTD 5.3.1.4-14_n00231368]
2014	フリーザー中での長期安定性	Plasma		中和 ADA の安定性の延長	CTD 5.3.1.4-15_n00237438

1 年次報告書を最終化した。

スクリーニング，確認及び抗体価測定法

ヒト血漿中のイダルシズマブに対する抗薬物抗体（ADA）を検出するため，ブリッジング電気化学発光（ECL）測定法を開発し，バリデーションを行った［CTD 5.3.1.4-12_n00231367，CTD 5.3.1.4-13_n00237437］。Drug tolerance （測定に影響がないイダルシズマブの共存濃度の上限）を向上させるため，方法に酸解離を組み入れた。トリス塩基，ビオチン標識イダルシズマブ及び Sulfo-TAG 標識イダルシズマブを含む混合液に酸性化した試料を加えた。この試料を添加した混合液をインキュベートし，標識イダルシズマブと ADA の間で複合体を形成させた。この標識イダルシズマブ-ADA 複合体をストレプトアビジンでコーティングしたプレートに移し，プレート上に捕捉した。プレートを洗浄し，プレートの各ウェルにリード緩衝液を添加し，Meso Scale Discovery（MSD）装置を用いてプレートの読み取りを行った。ADA 陽性対照として，マウスを用いてイダルシズマブに対して産生させた抗イディオタイプモノクローナル抗体（2C6）を使用した。

スクリーニング陽性となった試料について，試料にイダルシズマブを添加してこの分析法で再分析を行い，反応の特異性を確認した。陽性と確認された試料は，この分析法を用いて様々な希釈倍率で再分析を行い，ADA 抗体価を算出した。陽性と確認された試料に関してはさらに，以下に記載するするエピトープ特異性及び抗イダルシズマブ中和抗体分析法を用いた評価も実施した。

この方法のバリデーション結果から，正規化係数（normalisation factor），スクリーニング時のカットポイント，陽性対照の性能，精度，選択性（マトリックス効果），Drug tolerance，確認時のカットポイント，分析感度，抗体価測定，位置効果，安定性などの抗薬物抗体測定法のバリデーションパラメータに関して目標とする許容基準を決定した。バリデーション結果を要約して表 1.3.5: 2 に示す。

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

表 1.3.5: 2 抗イダルシズマブ抗体スクリーニング法のバリデーション結果の要約

Analyte:		Anti-idarucizumab antibodies	Positive control:	Blocking anti-idiotype antibody 2C6
Matrix:		Human EDTA plasma	Detection method:	ECL
Positive control concentrations:		12 and 300 ng/mL	Assay volume (MRD):	20 µL (no MRD prior to acid dissociation step)
Normalisation factor:		+ 80.2 RLU	Confirmatory cut point:	84.7% inhibition
Sensitivity (monoclonal PC, screening assay):		11.5 ng/mL	Sensitivity (monoclonal PC, (confirmatory assay):	30 ng/mL
Sensitivity (polyclonal PC, screening assay):		81.3 ng/mL		
Drug tolerance for ADA positive control at 250 ng/mL:		≤ 7,500 ng/mL idarucizumab	Selectivity:	Normal (healthy) and renal impairment human plasma
Room temperature plasma stability:		24 h	Refrigerator stability:	3 days
Freeze/thaw stability, (-60 to -80°C):		10 cycles	Long-term freezer stability:	180 days (-15 to -30°C) 336 days (-60 to -80°C)
Matrix	QC name	Concentration	Anti-idarucizumab antibody (2C6)	
			Precision [%]	
Plasma	Neg. control	0 ng/mL	12.0	
	Low PC	12 ng/mL	4.8	
	Mid PC	25 ng/mL	9.2	
	High PC	300 ng/mL	9.5	

引用元：CTD 5.3.1.4-12_n00231367，CTD 5.3.1.4-13_n00237437

エピトープ特異性分析

上述した方法で ADA 陽性と確認された実試料について，エピトープ特異性評価を実施した。エピトープ特異性は，上述した ECL 法の競合フォーマット（確認分析と同様）を用いて評価した。この方法では，ECL 法の ADA シグナルに対するイダルシズマブ関連分子の阻害能を評価した。2 つのイダルシズマブ Fab フラグメントを含む全長 IgG1 抗体である BI 655080 及びイダルシズマブと全く同じ定常領域（C_H1 及び C_L）を持つが，可変領域が異なる Fab である BI 655093 を用いた。BI 655080 のみによって反応が阻害された場合，イダルシズマブの可変領域に結合する抗薬物抗体の存在が示唆され，BI 655080 及び BI 655093 の両方によって反応が阻害された場合，イダルシズマブの定常領域に結合する ADA の存在が示唆される。BI 655093 のみによって反応が阻害された場合，イダルシズマブの C 末端又はその付近に結合する ADA の存在が示唆される。この C 末端又はその付近のエピトープは，BI 655093 には存在するものの，BI 655080 では C_H2 及び C_H3 が付加されているため，消失している。

エピトープ特異性分析は既に陽性と確認されている ADA 反応の特性評価に使用されたことから，この分析法ではカットポイントは用いなかった。結果は BI 655080 及び／又は BI 655093 によるシグナルの阻害率（%）として報告する。この分析法に関する陽性対照には，クローン 2C6（BI 655080 と交差反応するブロッキング抗イダルシズマブ抗体）並びにイダルシズマブ及び BI 655093 と交差反応するヤギ抗ヒト IgG 抗体が含まれる。

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

抗イダルシズマブ中和抗体分析

この ECL 法は，ヒト血漿中に存在する抗イダルシズマブ中和抗体を検出するために開発された［CTD 5.3.1.4-14_n00231368，CTD 5.3.1.4-15_n00237438］。この方法の原理は，イダルシズマブ中和 ADA が，ビオチン標識ダビガトランと MSD プレートのウェルに固相化したイダルシズマブの結合に競合することに基づいている。既にスクリーニングが行なわれ，上述したスクリーニング分析で陽性と確認された試料に関してこの分析を行った。まず，MULTI-ARRAY® 96 ウェルプレートにイダルシズマブを固相化し，洗浄及びブロッキングを行った。希釈した対照試料及び試料をプレートに加え，プレートをインキュベートすることにより，試料中に存在する抗イダルシズマブ抗体をウェルに固相化したイダルシズマブに結合させた。試料のインキュベーション及びプレートの洗浄後，ビオチン標識ダビガトランを添加した。プレートをインキュベートして，ビオチン標識ダビガトランをウェル上のブロックされていないイダルシズマブに結合させた。次に，ストレプトアビジン Sulfo-TAG を用いて，捕捉されたビオチン標識ダビガトランを検出した。プレートを洗浄し，プレートの各ウェルにリード緩衝液を添加し，MSD 装置を用いてプレートの読み取りを行った。陰性対照試料の反応との比較で，バリデーション中に決定したカットポイント（阻害率）に比べて高い阻害率を示した試料を抗イダルシズマブ中和抗体陽性と判断した。

このイダルシズマブに対する中和抗体（Nab）方法のバリデーションの結果から，イダルシズマブ正規化係数，カットポイント，システム適合性（対照の性能），精度，選択性（又はマトリックス効果），Drug tolerance，分析感度及び抗体価評価，並びに陽性対照の安定性を含むバリデーションパラメータに関して目標とする許容基準を決定した。バリデーションの結果を要約して表 1.3.5: 3 に示す。

1321.1 試験試料の分析中，見かけの偽陽性率は約 12%であったが，1321.2 試験での偽陽性率は 50%を超えると予想され，この分析法及び結果についてみなおした。1321.1，1321.2 及び 1321.5 試験の中和抗体 ADA の結果については，臨床試験全体を通した別の報告書に示す［CTD 5.3.1.4-18_c03014538］。

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

表 1.3.5: 3 抗イダルシズマブ抗体中和分析法のバリデーション結果の要約

Analyte:		Neutralising anti-idarucizumab antibodies	Positive control:	Blocking anti-idiotype antibody 2C6
Matrix:		Human EDTA plasma	Detection method:	ECL
Positive control concentrations:		904 and 4,824 ng/mL	Assay volume (MRD):	50 µL
Normalisation factor:		874 RLU	Confirmatory cut point:	Not applicable
Sensitivity (screening assay):		670 ng/mL	Sensitivity (confirmatory assay):	Not applicable
Drug tolerance for ADA positive control at 4,824 ng/mL:		≤ 1000 ng/mL idarucizumab	Selectivity:	Normal (healthy) and renal impairment human plasma
Room temperature plasma stability:		24 h	Refrigerator stability:	50 h
Freeze/thaw stability (-60 to -80°C):		6 cycles	Long-term freezer stability:	6 months (-15 to -30°C) 10 months (-60 to -80°C)
Matrix	QC name	Concentration	Anti-idarucizumab antibody (2C6)	
			Precision [%]	
Plasma	Neg. control	0 ng/mL	3.5	
	Low PC1	904 ng/mL	6.7	
	Low PC2	1,206 ng/mL	6.3	
	Low PC3	1,688 ng/mL	7.1	
	High PC	4,824 ng/mL	6.6	

引用元：CTD 5.3.1.4-14_n00231368，CTD 5.3.1.4-15_n00237438

1.3.6 探索的検討

1.3.6.1 血栓マーカー

1.3.6.1.1 Calibrated Automated Thrombography（CAT）

Thrombinoscope®法（Thrombinoscope BV, Maastricht，オランダ）を用いる CAT では，ダビガトランによってトロンビン生成のラグタイム（lag time）は顕著に延長する。さらに，ダビガトランは内因性トロンビン産生能（ETP）及び CAT のトロンビンピークの高さ（Peak height）を低下させる。トロンビン生成アッセイは総抗凝固活性に感受性を示す。

従来の凝固検査ではフィブリン生成を評価していることに対し，この方法は凝血塊生成後も測定が継続するという利点が考えられる。これにより，血漿凝固過程全体を評価することができる。

イダルシズマブは内因性トロンビン生成に対するダビガトランの影響を中和させた。

トロンビン生成速度及び生成量はいずれも血漿中の潜在的凝固活性を反映していると考えられる。血漿中の ETP は，Boehringer Ingelheim, Drug Metabolism and Pharmacokinetics Germany（Biberach, ドイツ）で適格性を評価した方法［CTD 5.3.1.4-23_n00223158］を用いて，Calibrated Automated Thrombography（CAT）により評価されてきた。

CAT 分析手順

トロンビン生成動態は，Thrombinoscope ソフトウェア（Diagnostica Stago，オランダ）を用いて，96 ウェルプレート蛍光プレートリーダーで測定した。希釈していないヒトクエン酸処理乏血小板

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

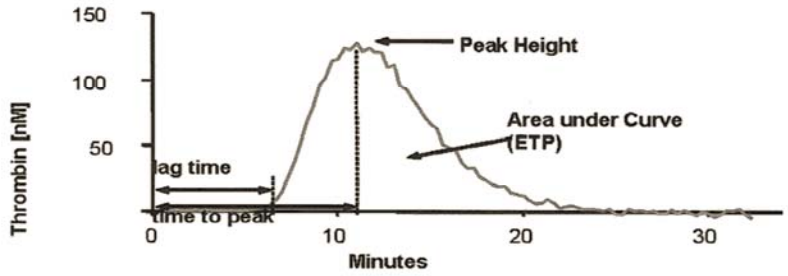
血漿（PPP）に凝固の引き金としてトロンボプラスチンを添加して混和した。蛍光性トロンビン特異的基質及びカルシウムの混合液を各ウェルに分注し，凝固カスケードを開始させた。試料中に存在するトロンビンはトロンビン特異的基質（Glx-Gly-Gly-Arg-AMC）を切断し，AMC（アミノメチルクマリン）を遊離させる。励起波長 390 nm，蛍光波長 460 nm で 1 時間にわたり，20 秒毎に AMC 量を測定した。測定後，Thrombinoscope ソフトウェアにより，トロンボグラムからパラメータ（曲線下面積（ETP），ピーク高さ，ラグタイム及びピーク到達時間）を算出した。

蛍光強度は濁度により大きく影響されることはなく，凝血塊ができてもシグナルを妨害することはないため，フィブリノーゲンを除去する必要はない。また，血小板が存在しても，測定値に影響することはない。

蛍光の特徴の 1 つは，シグナル量がフィルター及びランプの劣化，96 ウェルプレートの色及び材質，さらには血漿の色のような変数に左右されることである。これに加えて，いわゆるインナーフィルター効果により，蛍光体（この場合は，アミノメチルクマリン，AMC）の濃度とシグナル量との間に線形関係が認められない。さらに，トロンボグラムの作成中，約 30～40%の基質が消費されるため，トロンビン濃度あたりの基質変換速度が低下する。これに加えて，トロンビン基質はトロンビンによって変換されるだけでなく，トロンビン-α2 マクログロブリン複合体（a2MT）によっても変換される。この複合体は生理的には不活性であるが，基質を切断する活性は保持しているため，実際の遊離型トロンビンを計算するためには，これを補正する必要がある。これらの干渉変数及び個体間変動を補完するため，別のウェルプレートに入った同一の血漿（ダビガトランを含まない）に校正用のトロンビンを添加する。校正用トロンビンを基準として，測定中に凝固血漿中で発現したトロンビン濃度をソフトウェアで計算する。

このソフトウェアでは，2 つのウェルのラグタイム，ピーク到達時間，ピーク高さ，eTP の 4 種類のパラメータの算術平均，SD 及び CV を自動的に計算する（図 1.3.6.1.1: 1）。

ダビガトラン及び中和剤であるイダルシズマブ又はその複合体がトロンビン生成に及ぼす影響を検討するため，希釈していないクエン酸ヒト乏血小板血漿（PPP）を用いて，Thrombinoscope® 法（Stago Deutschland GmbH, Düsseldorf, ドイツ）の適格性を評価した［CTD 5.3.1.4-23_n00223158］。トロンビン生成時間-時間曲線から得られたパラメータを以下の図に示す。



引用元：CTD 5.3.1.4-23_n00223158

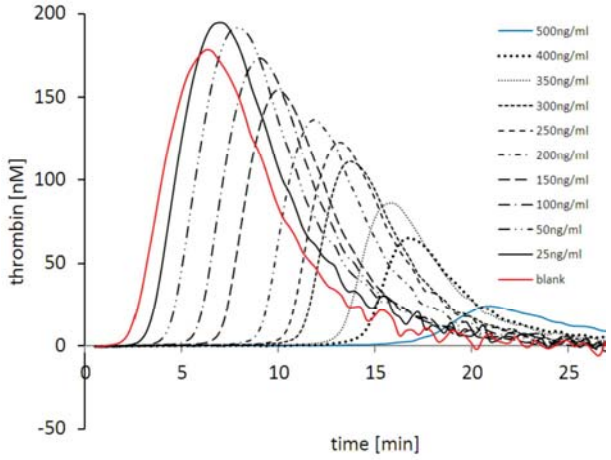
図 1.3.6.1.1: 1　　トロンボグラム及び算出されるパラメータ

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

測定法開発及びバリデーション

ダビガトランの濃度が上昇したときのトロンビン生成に対する影響［CTD 5.3.1.4-23_n00223158］

ダビガトランの抗凝固作用及びイダルシズマブによるその中和効果に関する探索的マーカーとしての thrombinoscope 法の適合性を検討するため，乏血小板血漿（PPP）に様々な濃度のダビガトランを添加した。図 1.3.6.1.1: 2 に示すように，ダビガトランの濃度が上昇すると，ラグタイム及びピーク到達時間などのパラメータが延長する。一方，ETP（AUC）及びピークの高さは，ダビガトラン濃度 50 ng/mL 以上で濃度依存的に低下した。ダビガトラン濃度 100 ng/mL 未満におけるピーク高さの見かけの上昇は，阻害剤に対してトロンビンと a2MT が競合するため，一過性に遊離型 a2MT が増加することによって誘発される。CAT 法では，アルゴリズムを用いて総アミド分解活性から a2MT を差し引くため，この一過性の a2MT の活性上昇は差し引かれず，誤ってトロンビンによるものとされてしまう。



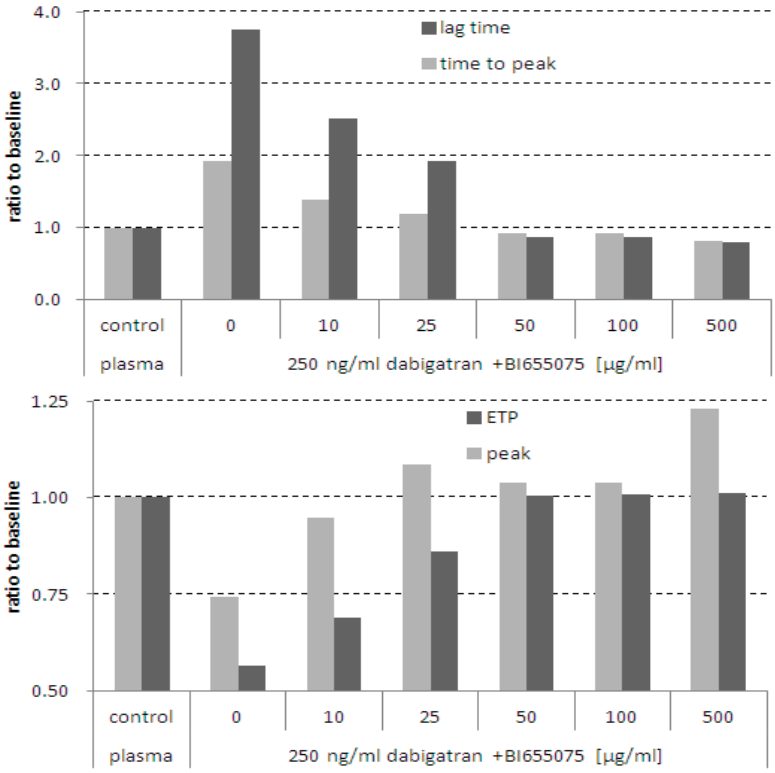
引用元： CTD 5.3.1.4-23_n00223158

図 1.3.6.1.1: 2　　トロンビン生成動態に対するダビガトランの濃度上昇の影響。二重測定値から計算した平均値の曲線を示す。

イダルシズマブによる ETP に対するダビガトランの作用の中和

ダビガトランによるトロンビン生成動態の変化をイダルシズマブが中和する可能性について，ダビガトラン 250 ng/mL 存在下，様々な濃度のイダルシズマブを添加した血漿試料を用いて評価した。トロンボグラムから算出されるすべてのパラメータによって示されるように，添加したイダルシズマブの濃度が上昇すると，ダビガトランによって誘発されたトロンビン阻害が濃度依存的に中和された。濃度 50 µg/mL 以上のイダルシズマブは，ダビガトラン 250 ng/mL におけるトロンビン生成阻害を完全に中和し，以下に示すように，トロンボグラムのパラメータはベースライン値に回復した。

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



引用元： CTD 5.3.1.4-23_n00223158

図 1.3.6.1.1: 3 ダビガトラン 250 ng/mL 存在下でイダルシズマブ（BI 655075）の濃度が上昇したときのトロンビン生成動態に対するイダルシズマブの影響。二重測定値から平均したベースライン値に対するラグタイム，ピーク到達時間，ETP 及びピーク高さの相対比の変化として表す。

分析精度

添加血漿試料を用いた適格性評価試験で，トロンボグラムから算出されるパラメータであるラグタイム，ETP，ピーク高さ及びピーク到達時間について，総精度及び日内精度はすべて 20%未満であった。

試料の安定性

試料を繰り返し凍結／融解した測定結果から，少なくとも凍結／融解 3 サイクルは安定であることが明らかになった。Incurred sample reanalysis（ISR）による長期安定性評価から，試料は約-70°C 以下で少なくとも 6 カ月間安定であることが示された［CTD 5.3.1.4-31_n00240737］。

1.3.6.1.2 プロトロンビンフラグメント 1+2 及び D-ダイマー

プロトロンビンフラグメント 1+2（F1+2）はプロトロンビンの切断によるアミノ末端側（N 末端側）の生成物であり，トロンビン生成のマーカーである。D-ダイマーは，血栓が線維素溶解を受けて生成するフィブリン分解産物であり，ヒトでの凝固亢進状態の指標となる。イダルシズマブは正常な血液凝固に干渉しないと予想されるが，イダルシズマブの血栓形成促進作用の可能性

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

を排除するために，イダルシズマブの投与前後にこれら 2 種類の探索的バイオマーカーを測定した。

プロトロンビンフラグメント 1+2

プロトロンビンフラグメント 1+2（F1.2）は，バリデートされたマウスモノクローナル抗体を用いる Enzygnost® F1+2 酵素免疫測定法を用いて測定した。最初のインキュベーションでは，試料中の F1.2 抗原がマイクロタイタープレート表面に固相化した F1.2 捕捉抗体に結合する。洗浄後，2 番目の反応として，ヒト F1.2 に対するペルオキシダーゼ標識検出抗体をペプチド決定基に結合させる。過剰な酵素標識抗体を洗浄して取り除き，結合した酵素の活性を測定する。0.25 M 硫酸を添加して，過酸化水素と発色基質である TMB の間の酵素反応を停止させる。F1.2 濃度に比例する発色強度を測定し，キットに含まれている標準試料を用いて作成した検量線により定量する。

Enzygnost® F1+2 測定は，測定法バリデーション報告書に概説するように，メーカーの使用説明書の方法に軽微な修正を加えた上で実施した［CTD 5.3.1.4-27_n00237426］。全体として，Enzygnost® F1+2 分析では，特に低い濃度範囲で，精度及び真度が不十分であることが明らかになった。この測定法により測定した F1.2 濃度の解釈には注意が必要である。バリデートされた定量範囲内に入り，必要な精度及び真度で測定された濃度データのみを報告する。

F1.2 分析法のバリデーション結果の要約

検量線範囲

濃度 20～1200 pmol/L の F1.2 検量線用標準試料を用いて 6 回の測定を行い，検量線を作成した結果，日内精度は 1.9～3.1%，総精度は 2.0～6.1%であった。6 回の測定から得られた F1.2 濃度平均値により求めた測定法の真度は 90.0～104.4%であり，検量線の当てはまりが良好であることが示された。

分析精度

QC 試料の測定値の日内精度は 3.3～27.2%であり，真度は，高濃度 QC 試料（800 pmol/L）で 97.7～102.7%，中濃度 QC 試料（400 pmol/L）で 89.1～121.0%，低濃度 QC 試料（100 pmol/L）で 61.5～95.8%であった。

日間精度は，高濃度 QC，中濃度 QC 及び低濃度 QC 試料のそれぞれで，4.0%，13.3%及び 33.7%であった。また，真度は，高濃度 QC，中濃度 QC 及び低濃度 QC 試料のそれぞれで，99.4%，92.6%及び 81.1%であった。バリデーション計画で規定した許容基準を，高濃度 QC 及び中濃度 QC 試料のみが満たした。低濃度 QC 試料（100 pmol/L）の日内精度及び日間精度はそれぞれ，27.2%及び 33.7%であり，測定値のばらつきが大きかった。

定量下限（LLOQ）

LLOQ とは，報告可能な最低濃度，すなわち，正確かつ規定した精度（≤25%）で測定可能な分析対象物質の最低濃度と規定する。バリデーション計画に従って，精度及び真度に関する許容基

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

準を満たす検量線用標準試料の中の最低濃度が LLOQ となる。しかし，低濃度 QC 試料（100 pmol/L）の測定値はこの許容基準を満たしていなかったため，本定量法の LLOQ は，F1.2 濃度 400 pmol/L（中濃度 QC 試料，MeQC）に設定した。これにより，定量範囲が著しく制限されることとなった。そこで，これより低い 150 pmol/L の LLOQ に関する試験内バリデーションを実施し，実際にバリデートされた F1.2 の定量範囲を拡大することに成功した。

ULOQ とは定量上限，すなわち正確かつ規定した精度（≤ 20%）で測定可能な分析対象物質の最高濃度と規定する。すべての分析において，最高濃度の検量線用試料（1200 pmol/L）の真度及び精度は許容基準を満たしたことから，F1+2 ELISA 法に関して，バリデートされた無希釈試料の検量線範囲は 150～1200 pmol/L とした。

試験内バリデーションにおいて，最大 1 : 6 まで希釈した試料の希釈直線性が示された。これより高い倍率の希釈は避けるべきである。

試料の安定性

ヒト血漿に濃度 800 pmol/L 及び 400 pmol/L のプロトロンビンフラグメント 1+2 を添加したとき，凍結／融解 4 サイクル，室温で 4 時間，2～8°C，-20± 10°C 及び-70°C ± 10°C で最長 7 日間安定であった。

試料マトリックス

クエン酸血漿及び EDTA 血漿に分析対象物質を添加した試料各 10 検体を比較することにより，抗凝固剤（EDTA 又はクエン酸）の影響を検討した。これら 2 種類のマトリックスに違いは認められなかった。

ロット間変動

2 つの ELISA ロット間で分析性能に違いは認められなかった。

D-ダイマー

市販されているバリデートされた ELISA 法を用いて D-ダイマーを測定した［CTD 5.3.1.4-27_n00237426］。Asserachrom® D-ダイマーサンドイッチ ELISA 法（Diagnostica Stago）は，修正を加えた上で，メーカーの使用説明書に従って実施した。キットに含まれている QC 試料の代わりに，D-ダイマーを添加したプール血漿試料を QC 試料として使用した。要約すると，この分析法では，特に低い濃度範囲で，精度及び真度が不十分であることが示された。

D-ダイマー分析の原理

マイクロタイタープレートウェルの内壁に固相化したマウス抗ヒト D-ダイマーモノクローナル抗体により D-ダイマーを捕捉する。次に，結合した D-ダイマーの残りのフリーな抗原決定基に，ペルオキシダーゼ標識ウサギ抗ヒト D-ダイマー抗体を結合させる。ペルオキシダーゼ基質である TMB に対する作用を利用して，結合した抗体ーペルオキシダーゼ標識体を定量する。硫酸を添加

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

することにより，反応を停止させ，血漿試料中に存在する D-ダイマー濃度に直接比例する発色強度を測定する。

D-ダイマー分析の検量線範囲

濃度 63.4～1014 ng/mL（フィブリノーゲン換算量，FEU として表示）の D-ダイマーを添加した希釈していない試料を用いて 6 回の測定を行い，検量線を作成した結果，日内精度は 2.8～6.0%，日間精度は 2.8～5.9%であることが明らかになった。

QC 試料の測定値の精度及び真度は，バリデーション計画で規定した許容基準を満たした。

分析真度及び精度

QC 試料の測定値の日内精度は 7.0～12.0%であり，真度は，高濃度 QC 試料（HiQC，751 ng/mL）で 85.8～92.9%，中濃度 QC 試料（MeQC，376 ng/mL）で 85.8～98.8%，低濃度 QC 試料（LoQC，125 ng/mL）で 89.6～97.7%であった。日間精度は，7.6～12.6%であった。また，分析真度は，HiQC，MeQC 及び LoQC 試料のそれぞれで，89.4%，91.4%及び 93.6%であった。

定量範囲

すべての検量線用標準試料及び QC 試料の測定値は，精度及び真度に関する許容基準を満たしていた。D-ダイマー分析法の定量範囲は，希釈していない試料で 63.4～1014 ng/mL に設定した。

最終試料希釈 1 : 168 まで，希釈線形性の評価を行い，バリデートした。すべての希釈試料が許容基準を満たし，真度は 95.1～98.1%，精度は 1.4～5.6%であった。

試料の安定性

D-ダイマーはヒト血漿中で，凍結／融解 4 サイクル，室温で 4 時間，2～8°C で最長 7 日間，-20± 10°C 及び-70± 10°C の凍結保存で最長 1 カ月間安定であった。

試料マトリックス

D-ダイマーを添加したクエン酸処理血漿及び EDTA 処理血漿試料各 20 検体を比較することにより，抗凝固剤（EDTA 又はクエン酸）の影響を検討した。これら 2 種類のマトリックスに違いは認められなかった。ヒト高脂血漿中で D-ダイマーを正確に測定できるかは明らかではない。明らかに脂質を多く含むと目視で確認された血漿から得られたデータの解釈には注意が必要である。

2 つの ELISA ロット間で分析性能に違いは認められなかった。

1.3.6.2 抗ダビガトラン抗体

1.3.6.2.1 抗ダビガトラン中和抗体分析

ヒトクエン酸処理血漿中のダビガトランに対する中和抗体（nADA）を検出するため，一定の規定したトロンビン濃度の阻害に基づく凝固法を用いる希釈トロンビン時間アッセイを一部変更してバリデーションを行った［CTD 5.3.1.4-16_n00231760］。

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

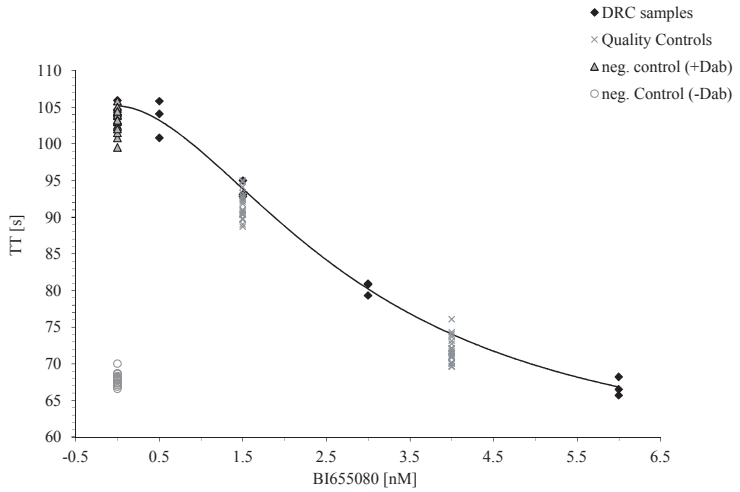
方法の原理

凝固時間を測定するため，ピペットを使って，無希釈のヒトクエン酸処理血漿及び陽性対照（QC 試料と呼ぶ）50 µL をセルに入れ，37°C で 2 分間インキュベートした。高純度希釈ヒト α トロンビンを添加することにより凝固を開始させ（トロンビン試験），トロンビン添加から，凝血塊生成までの経過時間を秒単位で記録した。実試料では，7 nM ダビガトラン存在下又は非存在下で凝固時間を測定する。

用量-反応曲線

分析法のバリデーションにおいて，陽性対照として抗ダビガトラン抗体 BI 655080 を用いて，濃度範囲 0.5 nM～8 nM で多重測定することにより，用量-反応曲線を作成した。陰性対照（±ダビガトラン）並びに 1.5 nM 及び 4 nM の BI 655080 と 7 nM ダビガトランを添加した陽性対照試料を毎回の分析時に組み込んだ。

ダビガトラン（7 nM）によって誘発した凝固時間の延長は，抗ダビガトラン抗体濃度が上昇するに従って抑制され，シグモイド曲線が認められたことから，ダビガトランによって誘発された凝固時間の延長は濃度依存的に短くなり，中和されることが示された。



引用元：CTD 5.3.1.4-16_n00237432

図 1.3.6.2.1: 1　濃度 0.5 nM，1.5 nM，3 nM 及び 6 nM の BI 655080 を添加したプール血漿における 7 nM ダビガトラン存在下での典型的な用量-反応曲線。陰性対照（－ダビガトラン，〇），陰性対照（+7 nM ダビガトラン，△）並びに 1.5 nM 及び 4 nM の BI 655080 を添加した QC 試料（+7 nM ダビガトラン，×）。

陽性対照及び試料の凝固時間を多重測定（n=9）した結果，良好な精度を示し，CV は 0.09～3.68%で，あらかじめ規定した許容基準を満たした。

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

BI 655080 の場合，ダビガトランを添加してない陰性対照と 7 nM ダビガトランを添加した抗体陰性試料のトロンビン凝固時間の差は，平均で 40.2 秒であったことから，目標時間差 40 秒を満たしていた。

ダビガトラン（7 nM）添加試料に濃度 6～8 nM の BI 655080 を添加すると，ダビガトランを添加していないベースライン陰性対照試料で得られた凝固時間まで短縮した。

トロンビンのロット間同等性

異なるロットのトロンビン試薬を実験に用いたときの同等性を検討するため，異なるロットのトロンビン試薬を用いて，追加の用量-反応曲線を作成した（n=27，3 日間，それぞれ 3 検体を 3 回ずつ測定）。最初のトロンビン試薬を 3.75 倍（1：3.75）希釈したときを基準として，新しいトロンビン試薬を 3.5 倍（1：3.5）希釈したときを比較すると，同等の結果が得られた。

ロット間比較のために，異なるロットのトロンビンの凝固時間の結果を比較した。差分値プロットから，平均バイアスは 0.1%（95%信頼区間：-6.5～6.8%）であり，ロット固有のトロンビン活性で補正した後の異なるトロンビンロット間の同等性が示された。

分析精度

日内精度は, 低濃度 QC 試料（QCIgG-low, 1.5 nM）での 1.46%から, 高濃度 QC 試料（QCIgG-high, 4 nM）での 7.63%の範囲であった。

日間精度は，陰性対照（－ダビガトラン）における 4.06%から，高濃度 QC 試料における 5.96%の範囲であった。測定期間に一定の傾向は認められなかった。

抗ダビガトラン中和抗体分析法のカットポイントの決定

改良版 TT スクリーニング分析において，スクリーニングカットポイントとは，抗ダビガトラン抗体存在下，これ未満では陽性とみなされ，これ以上では潜在的に陰性と分類される反応レベルと定義する。

ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩未投与の個別のヒトクエン酸血漿 51 検体に 7 nM ダビガトランを添加し，3 日間，3 セットの対照試料とともに 3 重測定した。

カットポイントの決定

フローティングカットポイントを Shankar らの方法に従って計算した［CTD 5.4-18_R13-1864］。

測定日毎の測定データの正規分布について，Shapiro-Wilk 検定を用いて評価した。毎日の測定データの平均値及び分散を比較するため，ボックスプロット解析を実施した。歪度に関して得られた値は，-0.11，-0.05 及び 0.15 であり，ガウス分布（基準：-0.5>歪度<0.5）に従ったデータであることが示された。

1～3 日目の分析について，堅牢なパラメトリックの手法を用いて，以下の式に従って，個々のカットポイントを計算した。

カットポイント［秒］ ＝ 中央値-1.645×(1.483×MAD)

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

ここで

MAD（中央絶対偏差）= 中央値 - (｜Xi-中央値 j(Xj) ｜)

この手法では，正規分布を仮定し，外れ値を除外する必要はない。得られた測定日毎のカットポイントを陰性対照データ（+ダビガトラン）平均値から差し引くことにより，毎日の分析の正規化係数が得られる。

3 つの正規化係数平均値を陰性対照データ（+ダビガトラン）平均値から差し引くことにより，各試料分析時の分析ラン固有のカットポイントを計算する。

ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩未投与の被験者由来のヒト血漿試料 51 検体の平均凝固時間は，100.4～112.8 秒の範囲であった（平均値 113.1 秒）。3 日間の分析日における 3 回の分析ランについて，このようにして得られた 3 つの正規化係数（各分析日につき 1 つ）を陰性対照（+ダビガトラン）の平均値から差し引き，カットポイントを算出した。3 つの正規化係数平均値（8 秒）を陰性対照（+7 nM ダビガトラン）から差し引いて，各試料の分析ランごとに分析ラン固有のカットポイントを計算した。

希釈トロンビン凝固時間が分析ラン固有のカットポイント未満である試料は，このスクリーニング分析において，中和抗体推定陽性と報告した。

Drug tolerance（測定に影響がないダビガトランの共存濃度の上限）

最初の試験で検討したダビガトラン濃度 35～1400 nM の範囲では凝固が完全に阻害されたので，抗ダビガトラン抗体評価法のダビガトランに対する Drug tolerance を評価するため，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩未投与の被験者由来の血漿試料（n=10）に低濃度のダビガトラン（7.1 nM，7.2 nM，7.5 nM，8.0 nM，10 nM 及び 12 nM）を添加した。

各濃度あたり個別の 10 検体のダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩未投与ヒト血漿を用いて，凝固時間を上限から第 3 四分位上昇させるダビガトラン濃度を算出した。個々の未投与試料（n=51）のスクリーニング中に得られた凝固時間の分布から，閾値は 121.4 秒と算出された。

上限［秒］= 中央値+1.0×(1.483×MAD)

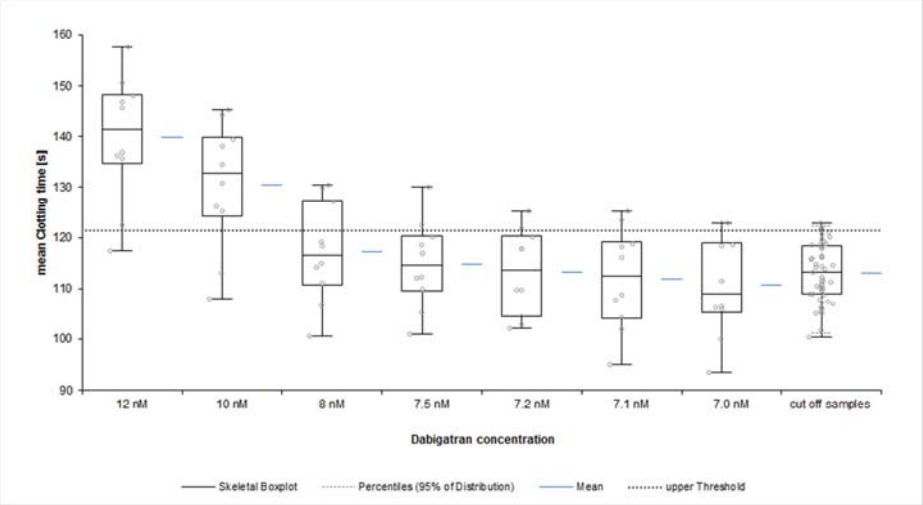
ここで

MAD= 中央値 i - (｜Xi-中央値 j(Xj) ｜)

各 drug torelance 試験試料について，ダビガトラン 7 nM，8 nM 及び 12 nM の対照試料とともに 3 重に測定した。

各ダビガトラン濃度について，算出した個々の凝固時間（n=10）の第 3 四分位（75%分位点）を考慮すると，ダビガトラン濃度 7.5 nM（第 3 四分位 120.3 秒）まで，許容可能であった。次に高い濃度のダビガトラン（ダビガトラン 8 nM）を添加した drug torelance 試験試料の第 3 四分位は 127.4 秒であった。

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



引用元：CTD 5.3.1.4-16_n00237432

図 1.3.6.2.1: 2　ダビガトラン（7 nM，7.1 nM，7.2 nM，7.5 nM，8 nM，10 nM 及び 12 nM）を添加した薬物未投与被験者試料（n=10）のボックスプロット

患者での抗ダビガトラン中和抗体をこの改良版希釈トロンビン時間分析法で評価するためには，残存ダビガトランの干渉を排除するため，少なくとも 5 半減期に該当する十分なダビガトランウォッシュアウト期間を設けた後に採取しなければならない。

<u>試料の安定性</u>

凍結／融解安定性：

試料安定性試験において，すべての陰性対照及び QC 試料の凝固時間の偏差が基準に比べて 5%未満（98.6～103.9%）であったことから，凍結／融解 3 サイクルまで安定であることが示された。基準値の 85～115%という許容基準を満たしていた。

ベンチトップ安定性：

氷浴上で陰性対照試料及び QC 試料を 4～8 時間保存したときの安定性について，3 日間（3 重測定）検討した。

検討したすべての対照試料について，平均凝固時間（n=9）は，参照試料と保存試料で同等であったことから，血漿試料は 8 時間安定であることが示された。すべての対照試料の平均凝固時間の偏差（n=9）は基準値の 3%未満（98.9～102.2%）であった。ベンチトップ安定性に関する許容基準（± 15%）を満たしていた。

長期安定性：

約-20°C で 12 カ月間までの長期安定性が示された。

ただし，すべての実試料は融解直後に処理及び分析した。

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

分析感度

改良版トロンビン時間アッセイで明らかに検出可能な低濃度の中和抗体を評価することにより，約 2 nM の中和 IgG 抗体が検出限界であることが明らかになった。

要約すると，抗ダビガトラン抗体中和分析法のバリデーション結果から，改良版希釈トロンビン時間法は，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の投与を終了し，血漿中に残存するダビガトラン濃度が 0.5～1 ng/mL 未満になるまでのウォッシュアウト期間を設けた後に採取したヒトクエン酸処理血漿中の抗ダビガトラン中和抗体を検出するのに適していることが示された。

1.3.6.2.2 放射性免疫沈降法

イダルシズマブの臨床開発計画を支援するため，[redacted]（米国，[redacted]）において，ヒト血漿中の抗ダビガトラン抗体を検出するための放射性免疫沈降（RIPA）法を開発し，バリデーションを行った［CTD 5.3.1.4-17_n00237364］。この方法の原理は，最初に試料中の抗ダビガトラン抗体（ADA）を放射性標識ダビガトランに結合させ，次に，ポリエチレングリコール（PEG）を添加してダビガトラン：ADA 複合体を沈殿させ，沈殿物中の放射能を測定することに基づいている。この分析法の手順は，まず，ヒト血漿と ^{3}H-ダビガトランをインキュベートすることにより，^{3}H-ダビガトラン-ADA 複合体を形成させる。適切なインキュベーション時間後，混合液に PEG 6000 溶液を添加し，^{3}H-ダビガトラン-ADA 複合体を沈殿させる。液体シンチレーションカウンターを用いて，沈殿物中の放射能を測定する。^{3}H-ダビガトランを添加したブランク試料を遠心分離せず放置し，総放射能を測定した。各試料の沈殿物中の放射能と遠心分離を行わなかった試料の総放射能の比に基づいて，^{3}H-ダビガトランの沈殿率を算出した。BI 655080（2 つのイダルシズマブ Fab フラグメントを含む全長 IgG1）を抗ダビガトラン抗体の陽性対照として使用した。沈殿率がカットポイント以上である試料を陽性と判定した。この方法には以下の 3 つの構成要素が含まれる。すなわち，（1）最初に陽性又は陰性試料を特定するスクリーニング分析，（2）スクリーニングで陽性とされた試料の特異性を評価する確認分析，（3）陽性試料の特性を評価する特性評価分析，である。

サル毒性試験の試料の分析中にアーチファクトとして，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩を一度も投与したことがない動物で抗ダビガトラン抗体陽性と推定される試料が認められたことから，特性評価分析法を確立した。このアーチファクトは，イダルシズマブと抗イダルシズマブ抗体が存在して，これらが一緒になって，PEG によって沈殿するのに十分大きな抗ダビガトラン抗体複合体を形成したことによる。

このアーチファクトは *in vitro* で再現された。このアーチファクトは，抗イダルシズマブ抗体をブロックする抗体 2C6 により阻害されることが明らかになったことから，このアーチファクトの生成にイダルシズマブが関与していることが確認された。特性評価分析では，2C6 を添加した試料及び添加していない試料の分析を行う。このアーチファクト及び 2C6 の影響について，表 1.3.6.2.2: 1 に示す。結果から明らかなように，抗体 2C6 はイダルシズマブと抗ヒト IgG の組合せによって生成するシグナルを阻害するが，イダルシズマブとは異なる可変領域を有する別の抗ダビガトラン抗体（IgG093）に対する反応は阻害しない。

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

表 1.3.6.2.2: 1　ブロッキング抗イダルシズマブ抗体（2C6）を用いたヒト血漿中の偽陽性抗ダビガトラン抗体反応の特性評価

Idarucizumab (ng/mL)	Non-blocking antibody 5H4 (ng/mL)	Blocking antibody 2C6 (ng/mL)	Response without 2C6 (% precipitation)	Response with 2C6 (% precipitation)	% Inhibition by 2C6
0	2500	± 5000	**2.7**	**2.1**	22.2
5	2500	± 5000	**6.5**	1.9	70.8
10	2500	± 5000	**11.1**	**2.5**	77.5
25	2500	± 5000	**27.3**	**2.7**	90.1
50	2500	± 5000	**47.4**	**3.3**	93.0
125	2500	± 5000	**54.3**	**6.2**	88.6
250	2500	± 5000	**55.2**	**9.1**	83.5
50	2500	± 20000	**47.4**	**2.4**	94.9
125	2500	± 20000	**54.3**	**3.2**	94.1
250	2500	± 20000	**55.2**	**4.8**	91.3
IgG093[1] (ng/mL)	Non-blocking antibody 5H4 (ng/mL)	Blocking antibody 2C6 (ng/mL)	Response without 2C6 (% precipitation)	Response with 2C6 (% precipitation)	% Inhibition by 2C6
0	0	± 5000	1.4	2.0	-42.9
10	0	± 5000	**10.2**	**10.0**	2.0
20	0	± 5000	**15.3**	**14.4**	5.9
50	0	± 5000	**34.7**	**30.1**	13.3
125	0	± 5000	**45.6**	**46.5**	-2.0
250	0	± 5000	**56.5**	**56.5**	0.0
125	0	± 20000	**45.6**	**41.3**	9.4

1　IgG093 はイダルシズマブとは異なる可変領域を有する全長 IgG 抗ダビガトラン抗体である。
スクリーニングカットポイントは 2.1%であった。
太字= カットポイントを超える結果。
引用元：CTD 5.3.1.4-17_c03014558

1321.1 試験の投与前試料の分析に RIPA 法を使用したとき，見かけの偽陽性率は非常に高かった。1321.2 試験の投与前試料を RIPA 法で分析したときにも同様であった。1321.1，1321.2 及び 1321.5 試験の RIPA 法の結果については，臨床試験全体を通して別の報告書に示す［CTD 5.3.1.4-17_c03014558］。

1.3.6.3　その他の分析法

1.3.6.3.1　shed blood 試験及びフィブリノペプチド A の分析

shed blood モデルでは，ヒトでのトロンビン生成及び血小板活性化に関する *in vivo* 試験が可能となる。出血時間の測定とは異なり，このモデルでは，標準化されたデバイスを用いて皮膚を切開し，血液を採取して，フィブリノペプチド A などの凝固パラメータを測定する。この方法は，標準化された皮膚切開部からの失血に対するダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩単独投与及びイダルシズマブとの併用投与の影響を評価するために用いられてきた。

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

分析手順

上腕に血圧計カフを巻き，40 mmHg まで膨らませた。使い捨ての標準的器具（Surgicutt® adult, ITC, 米国）を用いて，上腕の外側面に肘の線と並行に長さ 5 mm，深さ 1 mm の標準化された切開部を 1 カ所作成した。皮膚接触による血小板及び凝固因子の活性化を避けるため，プラスチック製ピペットを用いて，追加の処置を行うことなく，皮膚縁から流出する血液を 4 分間直接採取した。採取した血液を 3.8%クエン酸ナトリウム，0.5%インドメタシン及び 10%アプロチニンからなる停止液の入った氷冷試験管に速やかに移し，試験管内でさらなるトロンビン生成及び血小板活性化が起こるのを抑制した。

リン酸緩衝生理食塩水 125 µL を添加した後，30 分以内にこの血液を 4°C，10000 g で 5 分間遠心分離した。澄明な上清を分離し，ドライアイス冷却下で分析機関（[redacted]，ドイツ）に搬送するまで，治験実施施設において-70°C で保存した。

血液採取前後の試験管の重量を測定することにより，流出血液量を算出した。流出血液中のフィブリノペプチド A（FPA）は，HYPHEN BioMed 社製の検査キット（Zymutest FPA）を用いて測定した。

フィブリノペプチド A（FPA）の測定

ZYMUTEST FPA キット（Hyphen BioMed，フランス）は，ベントナイトに吸着させたヒト血漿中のヒト FPA を測定するための ELISA キットである。

FPA 測定用の血液試料は，3.8%クエン酸ナトリウム，100 mM EDTA，30 µM インドメタシン，1000 U/mL アプロチニン及び 1500 U/mL ヘパリンナトリウムからなる停止液の入った氷冷試験管に速やかに移し，試験管内での *ex vivo* トロンビン生成及び血小板活性化を抑制する必要がある。

FPA はベントナイトに吸着させたフィブリノーゲンを含まないヒト血漿中で測定した。最初に，FPA 検量線用試料又は実試料に，一定の限られた量のアフィニティ精製したウサギ抗ヒト FPA 特異的抗体を添加してプレインキュベーションを行った。次に，合成 FPA を固相化したマイクロタイタープレートに結合しなかった非反応性抗 FPA 抗体を捕捉した後，安定化させた。洗浄後，ホースラディッシュペルオキシダーゼ（HRP）で標識したウサギ IgG に特異的なヤギポリクローナル抗体である免疫抱合体をマイクロタイタープレートのウェルに添加し，固定化させた抗 FPA 抗体に結合させた。さらなる洗浄段階後，ペルオキシダーゼの基質である 3,3`,5,5`-TMB を過酸化水素（H_2O_2）とともに添加し，TMB を青色のジイミンに酸化した。この青色は，硫酸を添加して反応を停止させることにより，黄色に変化する。着色強度は試料中の FPA 濃度と逆比例した。

FPA ELISA 法のバリデーションの結果を以下に要約する［CTD 5.3.1.4-22_n00234612］。

FPA ELISA 法の日内精度は，ゼロを除く 7 濃度（0.78～50 ng/mL）の検量線用標準試料を用いて 3 つの独立した検量線を作成するとともに，4 ng/mL 及び 35 ng/mL FPA を含む 2 つの QC 試料の分析を行うことにより算出した。各分析ランは 3 重測定で実施した。検量線範囲 0.78～50 ng/mL 内のすべての検量線用標準試料が精度及び真度に関する許容基準を満たしていた。4 ng/mL 及び 35 ng/mL の QC 試料も真度及び精度に関する許容基準を満たしていた。日間精度を評価するため，

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

4 日間で 9 回の分析ランを 3 重測定で実施した。すべての検量線用標準試料及び QC 試料は精度及び真度に関する許容基準を満たしていた。

FPA 160 ng/mL を添加したクエン酸処理プール血漿を 6 回連続して 2 倍希釈したときの希釈直線性が確認された。

FPA ELISA 法に対するイダルシズマブ及び停止液の干渉作用について, 濃度 2 ng/mL, 10 ng/mL, 50 ng/mL の FPA 及び停止液（最終濃度は 50%），400 µg/mL イダルシズマブ，320 ng/mL ダビガトランを添加することにより検討した。0.9% NaCl 希釈液（最終濃度は 50%）を対照とした。停止液及び Fab を添加しても分析の回収率に有意な影響はなかった。NaCl で希釈した 2 ng/mL FPA では，FPA 濃度の顕著な上昇が認められたが，分析の結果に大きく影響するとは考えられなかった。

血漿試料を-20°C 又は-70°C で 24 時間保存したときの FPA の短期的安定性が立証された。また，FPA は室温で 4 時間安定であった。

長期安定性試験から，-20°C 又は-70°C で保存したとき，FPA は 12 週間安定であることが示された。

凍結／融解時の血漿試料中での FPA は，凍結／融解 2 サイクルでの安定性が示された。3 回目の凍結／融解サイクルは避けるべきである。

1.3.6.3.2 Washed blood 試験

ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩を単独投与又はイダルシズマブと併用投与した被験者の皮膚を標準化された処置で切開したときの出血を探索的に評価するために，以下に記載する washed blood assay を実施した。

分析手順

使い捨ての滅菌済みかみそりを用いて，前腕の掌側表面，肘の線近くの大血管が目で確認されない部分の皮膚の毛を剃った。この直後，使い捨ての器具（Surgicutt® Junior，ITC，米国）を用いて，大血管が目で見て確認されない皮膚領域に幅 3.5 mm，深さ 1 mm の標準化された切開部を 1 カ所作成した。その後直ちに，使い捨ての滅菌済みプレキシガラス製チャンバーを縦方向の開口部を皮膚に向けて創傷部に接触させ，粘着テープで固定した。このチャンバーの各端に 1.5 mm のチューブを取り付け，ポンプ（Watson Marlow Peristaltic Pump）を使ってあらかじめ加温した滅菌生理食塩水を流した。創傷部における生理食塩水の温度は 30°C であった。チャンバー前の別のチューブで無菌フィルター（孔径 0.2 mm）を通して空気を回収し，生理食塩水と混和することにより，創傷部に空気と生理食塩水を交互に流した。したがって，創傷部は継続して「洗浄」され，流出した血液は生理食塩水と混和され，フラクションコレクター上の 120 ウェルプレートへと移され，各ウェルに 10 秒間ずつ回収した（各ウェルの容量約 350 µL に相当）。120 ウェルすべてが満たされるまで，洗浄した血液を回収した（15 分間）。その後，創傷部からチャンバーを取り除き，測定を中止した。次に，マルチピペットを用いて，各生理食塩水-血液試料 100 µL を新しい 120 ウェルプレートに移し，生理食塩水ブランクを用いて，分光光度計により波長 417 nm の吸光

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

度を測定した。これらの測定はすべて，実施施設で実施した。吸光度（OD 変化）を時間（秒）の関数としてプロットし，各測定値の曲線下面積（AUC）を計算した。様々な量の全血を生理食塩水で希釈し，別に検量線を作成した。この方法により，OD 変化を血液量に変換することができる。したがって，AUC 測定値から失血量を計算することができる。さらに，最大の OD 変化（OD_{max}）を最大失血量の指標として使用し，生理食塩水がベースライン（すなわち，ΔOD<0.05 nm で眼に見える血液を含まない）に戻り，維持されるまでに要した時間を出血時間と定義した。洗浄血液試料の吸光度の測定及び記録は試験施設で実施した。

2. 個々の試験結果の要約

特別な生物薬剤学試験は実施しなかったため，この項は該当しない。

- 臨床開発全体を通して，最終製剤を使用し（1.1 項），投与経路は一貫して静脈内投与であったことから，相対的バイオアベイラビリティ（BA）試験は実施しなかった。
- イダルシズマブ注射液は 1 種類の含量のみの市販予定であり，すべての臨床試験で最終製剤／市販予定製剤（50 mg/mL）が提供された。したがって，含量が異なる製剤の同等性又は生物学的同等性（BE）試験は実施しなかった。
- イダルシズマブは静脈内投与され，直ちに全身血液循環に達するため，食事の影響試験は実施しなかった。

個々の第 I 相試験の要約については，［CTD 2.7.2］を参照のこと。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

生物薬剤学試験は実施しなかったため，この項は該当しない。

薬物動態の評価を行った臨床試験全体を通して，20～8000 mg の幅広い用量範囲のイダルシズマブを投与した。1321.1 及び 1321.5 試験の枠内で用量比例性に関する統計解析を実施した。これについては，［CTD 2.7.2］で要約する。

全試験を通しての結果の比較と解析については，［CTD 2.7.2］を参照のこと。

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

4. 付録

4.1 本文で参照したが，含まれない表

表 4.1: 1 臨床試験用製剤（イダルシズマブ注射液 50 mg/mL 及びプラセボ）の概要

Clinical protocol (description)	Dosage form	Strength [mg per vial]	Drug product lot number	Manufacturing process designation	Drug product manufacturing date [DD.MM.YY]
1321.1	Active	1000 mg	E2739F01	[redacted]	
	Placebo	n.a.	E2743F01		
	Active	1000 mg	E1739F06		
	Placebo	n.a.	E2743F01		
	Active	2500 mg	207732		
	Placebo	n.a.	E2743F01		
1321.2	Placebo	n.a	E2743F01		
	Active	2500 mg	207732		
	Placebo	n.a.	E2743F01		
1321.3	Active	2500 mg	207732		
	Active	2500 mg	207733		
	Active	2500 mg	306692		
	Active	2500 mg	306693		
1321.5	Active	2500 mg	207732		

引用元：CTD 3.2.P.2-02

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

4.2 本文で参照したが，含まれない図

該当せず。

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：	2.7.2 臨床薬理試験
文書作成日：	2016 年 8 月 24 日

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

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

目　次

目　次 2
略語一覧及び用語の定義 4
1. 背景及び概観 6
1.1 薬物動態 8
1.1.1 イダルシズマブの薬物動態 8
1.1.2 ダビガトランの薬物動態に対するイダルシズマブの影響 10
1.2 薬力学 11
1.2.1 ダビガトラン非存在下でのイダルシズマブの薬力学的効果 11
1.2.2 ダビガトランにより誘発された抗凝固作用の中和 11
1.2.3 ダビガトランにより誘発された内因性トロンビン産生能及び出血マーカーに対する影響に及ぼすイダルシズマブの影響 12
1.2.4 イダルシズマブの再投与及びダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩投与の再開 13
1.3 抗薬物抗体 13
1.3.1 抗イダルシズマブ抗体 13
1.3.2 抗ダビガトラン抗体 14
1.4 母集団 PK/PD 解析 14
2. 個々の試験結果の要約 15
2.1 用量設定の根拠となる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試験 16
2.1.1 1321.1 試験 16
2.1.2 1321.2 試験 23
2.1.3 1321.5 試験 28
2.2 母集団 PK/PD 評価 34
2.2.1 シミュレーション 40
2.2.2 結論 44
2.3 患者を対象とした試験 44
2.3.1 試験 1321.3 – 進行中 44
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 50
3.1 PK 及び PD に関連する *in vitro* データ 50
3.2 イダルシズマブの薬物動態 51
3.2.1 健康被験者における薬物動態 51
3.3 ダビガトランの薬物動態に対するイダルシズマブの影響 56
3.3.1 ダビガトラン関連分析対象物質－概要 56
3.3.2 総ダビガトラン 57
3.3.3 非結合型総ダビガトラン 60
3.3.4 このほかのダビガトラン関連分析対象物質：非抱合型，非結合型及び活性型ダビガトラン 65
3.3.5 要約及び結論 65

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

3.4 イダルシズマブの薬力学 68
3.4.1 ダビガトラン非存在下におけるイダルシズマブの薬力学 68
3.4.1.1 凝固パラメータ dTT，aPTT，ECT，TT 及び ACT に対するイダルシズマブの影響 68
3.4.1.2 探索的血栓形成マーカーに対するイダルシズマブの影響：内因性トロンビン産生能 69
3.4.1.3 探索的血栓形成マーカーに対するイダルシズマブの影響：D-ダイマー及び F1.2 71
3.4.2 ベースラインにおける凝固時間及び正常値上限（ULN）の決定 71
3.4.2.1 ダビガトラン非存在下でのベースライン血液凝固時間 71
3.4.2.2 正常値上限（ULN）の決定 72
3.4.3 ダビガトランによって誘発された抗凝固作用の中和効果 73
3.4.3.1 試験全体を通した個々の用量群の結果の比較 74
3.4.3.1.1 主要凝固測定：dTT 及び ECT 74
3.4.3.1.2 副次凝固測定：TT，aPTT 及び ACT 76
3.4.3.2 第 I 相試験データの併合解析 81
3.4.3.2.1 評価項目の定義 81
3.4.3.2.2 統計解析方法 81
3.4.3.2.3 併合解析の人口統計学的特性 82
3.4.3.2.4 イダルシズマブ投与開始時点におけるダビガトラン曝露量 84
3.4.3.2.5 ベースライン及びイダルシズマブ投与開始時点における凝固時間 85
3.4.3.2.6 完全中和を達成した被験者割合 85
3.4.3.2.7 完全中和に要した時間 86
3.4.3.2.8 中和の持続時間 87
3.4.3.2.9 非結合型総ダビガトラン濃度 87
3.4.4 内因性トロンビン産生能（ETP）に関するダビガトランによって誘発される変化に対するイダルシズマブの影響 88
3.4.5 探索的出血パラメータ（shed blood，washed blood） 89
3.4.6 QT/QTc 間隔に対するイダルシズマブの影響に関する評価 91
3.5 薬物動態－薬力学関係 92
3.6 内因性要因及び特別な集団 92
3.6.1 ゲノム薬理学的解析 92
3.7 外因性要因 93
3.7.1 イダルシズマブの薬物相互作用リスクに関する考察 93
3.8 用量－反応関係及び濃度－反応関係 93
3.9 曝露-安全性相関 93
4. 特別な試験 94
5. 付録 95
5.1 本文で参照したが，含まれない表 95
5.2 本文で参照したが，含まれない図 135

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

略語一覧及び用語の定義

ACT	活性化凝固時間
ADA	抗薬物抗体
Ae	尿中排泄量
aPTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUEC	効果－時間曲線下面積
bid, BID	1 日 2 回
BLQ	定量限界未満
BMI	体格指数
CAT	Calibrated Automated Thrombography
CL	血管内投与後の全身クリアランス
CL/F	血管外投与後の見かけのクリアランス
CL_R	腎クリアランス
C_{max}	最高血漿中濃度
C_{min}	最低血漿中濃度
$C_{pre,SS}$	定常状態における投与前の血漿中濃度
CrCL	クレアチニンクリアランス
CTD	コモン・テクニカル・ドキュメント
CTR	治験総括報告書
(g)CV	（幾何）変動係数
d	日
DE	ダビガトランエテキシラート
DEMS	ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩
DNA	デオキシリボ核酸
dTT	希釈トロンビン時間
ECG	心電図
ECT	エカリン凝固時間
ED	救急診療部
ELISA	酵素結合免疫吸着測定法
E_{max}	最大効果
ETP	内因性トロンビン産生能
F	女性，雌
F1.2	プロトロンビンフラグメント 1+2
Fab	抗体フラグメント
Fc	Fc フラグメント
F	絶対的バイオアベイラビリティ
fe	尿中排泄率
FPA	フィブリノペプチド A
g	グラム
h	時間
HR	心拍数
HS	健康被験者
IC_{50}	50%阻害濃度
Ida	イダルシズマブ（BI 655075）
IIV	個体間変動
iv	静脈内
kDa	キロダルトン
kg	キログラム
L	リッター
LLOQ	定量下限
M	男性，雄
Max	最大（値），最高（値）
mg	ミリグラム
min	分

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

Min	最小（値），最低（値）
mL	ミリリッター
mod.	中等度
MRT	平均滞留時間
mTT	改良版トロンビン時間
N	数
NCA	ノンコンパートメント解析
ng	ナノグラム
norm	正規化
PAR-1	プロテアーゼ活性化受容体 1
PD	薬力学
PK	薬物動態
Plc, Pla, Plac	プラセボ
Q2 and Q2/F	内因性及び見かけのコンパートメント間クリアランス
Q3	内因性及び見かけのコンパートメント間クリアランス
QT	心電図の Q 波の始まりから T 波の終わりまでの時間
QTc	心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	Fridericia 式を用いて心拍数で補正した QT 間隔
RI	腎機能障害
RSE	相対標準誤差
s	秒
SD	標準偏差
ss	定常状態
$t_{1/2}$	消失半減期
$t_{1/2,2}$	初期相の半減期
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間
TT	トロンビン時間
ULN	正常範囲上限
V2	末梢コンパートメントの分布容積
V3	末梢コンパートメントの分布容積
Vc	中心コンパートメントの分布容積
V_{ss}	定常状態での分布容積
V_z	終末相における分布容積
y, yrs	年
µL	マイクロリッター

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

1. 背景及び概観

イダルシズマブ（BI 655075）はヒト化抗体フラグメント（Fab）である。本剤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（DEMS）の投与を受けている患者で，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以下のような患者を対象とする。

- 生命を脅かす出血／止血困難な出血を発現した患者
- 緊急手術／侵襲的処置を要する患者

イダルシズマブの臨床薬理を，第 I 相 3 試験で検討した。これらの試験には，健康男性被験者を対象とした 1321.1 試験，日本人健康男性被験者を対象とした 1321.5 試験，高齢又は 45～64 歳の健康な男性及び女性被験者に加えて，軽度又は中等度の腎機能障害を有する被験者を対象とした 1321.2 試験が含まれる。これに加えて，現在，第 III 相症例集積試験 1 試験が進行中である（1321.3 試験，中間集計のカットオフ日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。臨床試験の表形式の概要については，表 1: 1 を参照のこと。

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

表 1: 1 イダルシズマブの臨床開発計画に含まれる臨床試験の概要

試験番号［参照先］	試験デザイン	N[1]	試験の記述／投与方法	被験者の種類
第 I 相試験				
1321.1［CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験］	ランダム化，二重盲検，プラセボ対照（用量群内）	157	Part 1：単回漸増投与。イダルシズマブとして 20 mg～8 g を 1 時間持続静脈内投与，並びにイダルシズマブとして 1，2 及び 4 g を 5 分間ボーラス静脈内投与 Part 2：探索的用量設定。ダビガトランの定常状態でイダルシズマブとして 1，2 及び 4 g を 5 分間ボーラス静脈内投与 Part 3：探索的用量設定。ダビガトランの定常状態でイダルシズマブとして 5 g を 5 分間ボーラス静脈内投与し，その 1 時間後に 2.5 g を 5 分間ボーラス静脈内投与	健康男性
1321.2［CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験］	ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，群内 2 期クロスオーバー，単回投与	46	各治験薬投与期間にダビガトランの定常状態でイダルシズマブとして 2.5 及び 5 g（健康被験者），1 及び 5 g（高齢健康被験者及び軽度腎機能障害を有する被験者），並びに 2.5 g 2 回（1 時間間隔）（中等度腎機能障害を有する被験者）を 5 分間ボーラス静脈内投与 追加検討：イダルシズマブ投与完了 24 時間後，健康被験者にダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の投与を再開，イダルシズマブ初回投与約 2 カ月後，健康被験者 2.5 g 投与群にイダルシズマブを再投与	健康被験者（45～64 歳），高齢健康被験者（65 歳以上），又は軽度腎機能障害（CrCL 60～90 mL/min）若しくは中等度腎機能障害（CrCL 30～60 mL/min）を有する被験者
1321.5［CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験］	ランダム化，二重盲検（用量群内），プラセボ対照，群漸増法	80	Part 1：単回漸増投与。イダルシズマブとして 1，2 及び 4 g を 5 分間ボーラス静脈内投与並びにイダルシズマブとして 8 g を 1 時間持続静脈内投与 Part 2：ダビガトランの定常状態でイダルシズマブとして 1，2 及び 4 g，並びに 2.5 g 2 回（15 分間隔）で 5 分間ボーラス静脈内投与	日本人健康男性
第 III 相試験				
1321.3（中間報告のカットオフ日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日［243 名］）［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験］	非盲検，非対照，症例集積	243	イダルシズマブとして 2.5 g を 2 回（15 分以内の間隔），計 5 g を静脈内投与。	ダビガトランエテキシラートによる治療中の患者で，止血困難な出血を発現している（グループ A）又は緊急の手術若しくはその他の侵襲的処置を要する（グループ B）患者

CrCL：クレアチニンクリアランス
1 投与被験者数

本項では，上述の試験で得られた以下に関連する臨床薬理情報について要約する。

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

- 薬物動態：イダルシズマブの全般的な薬物動態（PK）特性及びダビガトランの薬物動態に対するイダルシズマブの影響に関する情報（1.1 項）
- ダビガトランの存在下及び非存在下で検討したイダルシズマブの薬力学（PD）（1.2 項）。これには以下の情報が含まれる。

- 探索的な血栓形成マーカーである内因性トロンビン産生能（ETP，Calibrated Automated Thrombography［CAT］により測定），D-ダイマー及びプロトロンビンフラグメント 1+2（F1.2）に対するイダルシズマブの影響
  - 凝固マーカーである希釈トロンビン時間（dTT），エカリン凝固時間（ECT），活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT），トロンビン時間（TT）及び活性化凝固時間（ACT）に基づくダビガトランにより誘発された抗凝固作用の中和効果，並びに ETP に対するダビガトランにより誘発された作用の中和効果
  - shed blood（流出する血液）パラメータであるフィブリノペプチド A（FPA）及び washed blood（洗浄血液）パラメータに対するダビガトランの作用に及ぼすイダルシズマブの影響
  - 抗薬物抗体（1.3 項）
  - 母集団 PK/PD 評価（1.4 項）

データはノンコンパートメント解析（NCA）及び母集団に基づく方法を用いて解析した。数値的な差は認められたが，臨床的に意味があるとは考えられなかった。

個々の試験及びその PK/PD 結果については，2 項（個々の試験結果の要約）で解説する。母集団 PK 及び PK/PD 評価並びに試験全体を通した PK 及び PD データの詳細は，2.2 項に示す。

非臨床におけるイダルシズマブの薬力学的効果に関する詳細な情報については，薬理試験の概要文［CTD 2.6.2］に示す。また，非臨床におけるイダルシズマブの薬物動態に関する詳細な情報については，薬物動態試験の概要文［CTD 2.6.4］に示す。

1.1 薬物動態

1.1.1 イダルシズマブの薬物動態

健康被験者から得られたデータに基づいて，イダルシズマブの PK について記述する。

分布

イダルシズマブの臨床開発計画を通して，用量 20 mg～8 g のイダルシズマブを 1 時間又は 5 分間の単回静脈内投与，若しくは 15 又は 60 分間の間隔を空けた 2 回の 5 分間ボーラス静脈内投与のいずれかにより投与した。健康被験者にイダルシズマブ 1～5 g を 5 分間ボーラス静脈内投与後，初期相の半減期は短く約 45 分であった。ダビガトラン非存在下で，用量 1 g 以上のイダルシズマブを単独で静脈内投与したときの定常状態における分布容積（V_{ss}）は小さく，NCA による推定で 5.27～8.25 L の範囲であった。3 コンパートメントモデルに基づく推定値は 9.24 L であった。

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

排泄

イダルシズマブを静脈内投与したときの血漿からの消失は速やかであった。健康被験者における全身クリアランスは，NCA により 30.0～53.9 mL/min と推定され，コンパートメント解析では，38.7 mL/min と推定された。5 分間の投与終了後 4 時間以内に，血漿中濃度は最高濃度の 5%未満に低下した。終末相半減期は，NCA により 4.54～10.8 時間と推定され，3 コンパートメントモデルでは，約 11 時間であると示唆された。用量 1 g 以上のイダルシズマブを投与したとき，尿中に相当量の未変化体が排泄された。

イダルシズマブ未変化体の尿中排泄率は用量の増加とともに上昇したことから（総イダルシズマブ 1～8 g を投与したとき，7.38%から 41.3%に増加），高用量における腎臓での再取込み過程の飽和が示唆された。

用量比例性

用量 20 mg～8 g の範囲で，イダルシズマブの最高血漿中濃度及び曝露量に用量比例性からの逸脱は認められなかった。

ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩併用投与の影響

ダビガトランエテキシラート（DE）併用時と非併用時で，ノンコンパートメント法又はコンパートメント法により推定したイダルシズマブの血漿 PK パラメータに顕著な違いは認められなかった。

性別の影響

男性と女性の間でイダルシズマブの薬物動態に顕著な違いは認められなかった。

年齢の影響

年齢 45～64 歳の健康被験者と 65～80 歳の高齢健康被験者を比較したときに，イダルシズマブの主要な PK パラメータに問題となる年齢の影響は認められなかった。

腎機能障害の影響

1321.2 試験で，健康な男性及び女性被験者と軽度腎機能障害（クレアチニンクリアランス［CrCL］60 mL/minmL/min 以上，90 mL/min 未満）又は中等度腎機能障害（CrCL 30 mL/min 以上，60 mL/min 未満）を有する被験者の薬物動態を比較した結果，腎機能の低下とともに，全身血漿クリアランスはそれぞれ 69.6%及び 54.6%に低下し，これに対応してイダルシズマブの曝露量（$AUC_{0-\infty}$）がそれぞれ 43.5%及び 83.5%増加することが示された。母集団 PK 解析の結果，第 I 相試験で検討した腎機能の範囲で，全身血漿クリアランスと腎機能はほぼ比例的な関係を示すことが示唆された。腎機能障害は尿中未変化体排泄に問題となる影響を及ぼさなかった。

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

肝機能障害の影響

イダルシズマブの PK に対する肝機能障害の影響に関する検討は行われていない。イダルシズマブは主に腎臓を介して消失することから，肝機能障害はイダルシズマブの PK に臨床的に問題となる影響を及ぼさないと予想される。

人種の影響

日本人被験者のイダルシズマブの血漿曝露は，健康な白人男性被験者よりもわずかに高かった。体重で補正した後では，両者に違いは認められなかった。

患者における PK

腎機能を考慮すると，患者と健康被験者の薬物動態に大きな違いはなかった。また，限られた例数ではあるものの，日本人患者と外国人患者のイダルシズマブの薬物動態に大きな違いは認められなかった。

1.1.2 ダビガトランの薬物動態に対するイダルシズマブの影響

ダビガトランの薬物動態に対するイダルシズマブの影響を検討するために測定したダビガトラン関連の分析対象物質の概要を表 3.3.1: 1 に示す。1321.1，1321.2 及び 1321.5 試験で，それぞれ 47，46 及び 48 名の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た後イダルシズマブ又はプラセボを投与した。健康被験者にはダビガトランエテキシラート（DE）として 220 mg を 1 日 2 回投与し，腎機能障害のある被験者には DE 150 mg を 1 日 2 回投与した。これらの投与方法による最高曝露の中央値は，RE-LY 試験で心房細動患者に DE 150 mg を 1 日 2 回投与したときの最高曝露の中央値と同じ又はそれ以上であった（図 3.3.2: 1）。

イダルシズマブ 2 g は，上記の条件下でのダビガトランの体内総量の中央値とほぼ等モルに相当する。イダルシズマブを静脈内投与したとき，総ダビガトラン（総ダビガトラン=ダビガトラン+その活性代謝物の合算）の血漿中濃度は急速かつ大幅に上昇すると同時に，非結合型総ダビガトラン（「非結合型」とはイダルシズマブ又は血漿蛋白質に結合していないダビガトランを意味する）の血漿中濃度は迅速に定量下限（LLOQ）付近又はそれ未満に低下した。これに伴って，ダビガトランの抗凝固作用は完全又はほぼ完全に消失し，ダビガトランの抗凝固作用は迅速に中和されることが示された。総ダビガトラン濃度の上昇は，非結合型濃度の勾配に沿って末梢から血漿中へと総ダビガトランが再分布したことを反映している。血漿中に遊離型イダルシズマブが存在する限り，イダルシズマブはダビガトランに結合して中和する。遊離型イダルシズマブが存在する時間は（効果の持続性），ダビガトランの体内総量及びイダルシズマブの用量に依存する。

計 5 g のイダルシズマブ投与したとき，検討したすべての対象集団で非結合型総ダビガトラン濃度の幾何平均値は 11 ng/mL 未満に維持された。なお，これらの集団におけるダビガトラン最高曝露の中央値は，DE 150 mg を 1 日 2 回投与した心房細動患者と同じ又はそれ以上であった。

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

1.2 薬力学

1.2.1 ダビガトラン非存在下でのイダルシズマブの薬力学的効果

1321.1 及び 1321.5 試験で，イダルシズマブ単独投与時の薬力学的評価を行った。凝固マーカー（以下参照）及び内因性トロンビン産生能（ETP，CAT により測定）に対して，イダルシズマブは顕著な影響を及ぼさなかった。

用量 8 g までのイダルシズマブを投与したとき，投与後 72 時間まで，探索的評価項目である D-ダイマー及びプロトロンビンフラグメント 1+2（F1.2）濃度を測定し，プラセボ群と比較した結果，血栓形成促進作用がないことが示された。さらなる詳細については 3.4.1 項を参照のこと。

1.2.2 ダビガトランにより誘発された抗凝固作用の中和

ダビガトランを介した抗凝固作用の中和は，イダルシズマブの有効性に関するサロゲートバイオマーカーと考えられる。これを評価する凝固検査として，主に dTT 及び ECT を用い，TT 及び aPTT，さらにはベッドサイド検査である ACT による裏付けデータも収集した。

第 I 相試験全体を通して，それぞれの結果を比較しながら，3.4.3.1 項で解説する。また，第 I 相試験の全データを用いた併合解析を実施して，イダルシズマブの有効性に関する根拠を強化した。この併合解析の結果は，3.4.3.2 項に示す。また，すべての第 I 相試験のデータを併合した母集団 PK/PD 解析も実施し，この結果について 2.2 項に要約して示す。さらに，現在進行中の患者を対象とした 1321.3 試験の中間成績を 2.3 項に示す。

ダビガトランによって誘発された抗凝固作用の完全な中和とは，凝固時間が正常範囲上限（ULN）未満に戻ることと定義した（詳細については，3.4.2.2 項を参照）。DEMS 投与により，すべての凝固検査で凝固時間は ULN 以上に延長することが示された。イダルシズマブを投与すると，1～7.5 g 用量群すべてにおいて，dTT，ECT，TT 及び aPTT による凝固時間は，投与終了時点で ULN 未満に低下していた。完全な中和は，ベッドサイド検査である ACT でも認められた。プラセボは凝固時間に対して影響を及ぼさなかった。

完全中和の持続時間はイダルシズマブの用量に依存した。予定治療用量であるイダルシズマブ計 5 g を含めて，ダビガトランの体内総量と少なくとも等モルに相当する用量のイダルシズマブを投与した場合，少なくとも 24 時間の観察期間全体を通して，凝固時間平均値は ULN 未満に維持された。イダルシズマブ 1 g を投与した場合，非結合型総ダビガトラン濃度の上昇と一致して一時的に抗凝固作用が出現し，投与終了後約 0.5～2 時間以降に平均凝固時間が ULN 以上に延長した。注目すべき点として，イダルシズマブ 1 g 用量群であっても，プラセボ用量群の凝固時間が ULN に戻るまでのすべての時点において，イダルシズマブ 1 g 投与後の凝固時間はプラセボ投与後よりもはるかに低い値に維持された。

性別の影響

1321.2 試験では，男性及び女性被験者を組み入れた。男性被験者と女性被験者の間でダビガトランの抗凝固作用の中和効果に顕著な違いは認められなかった。計 5 g のイダルシズマブを投与により，凝固時間延長に対する中和作用が持続した。

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

年齢の影響

ダビガトランによる抗凝固作用の中和は，若年被験者と高齢被験者で同じであった。計 5 g のイダルシズマブを投与により，凝固時間延長に対する中和作用が持続した。

腎機能障害の影響

1321.2 試験は，軽度又は中等度腎機能障害を有する被験者を組み入れた。ダビガトランによる抗凝固作用の中和に対して，腎機能の低下は顕著な影響を及ぼさなかった。計 5 g のイダルシズマブを投与により，凝固時間延長に対する中和作用が持続した。

人種の影響

日本人被験者及び白人被験者のいずれにおいても，計 5 g のイダルシズマブを投与すると，凝固時間延長に対する中和作用が持続した。

患者におけるダビガトランによる抗凝固作用の中和

現在進行中の第 III 相 1321.3 試験において，中央検査機関及び治験実施機関で 24 時間までの凝固時間を測定した。一回目の投与後に凝固時間は明らかに減少し，中和効果は大部分の患者で 12～24 時間持続した。患者のデータから，予定臨床用量として計 5 g のイダルシズマブを投与することが適切であることが支持された。

1.2.3 ダビガトランにより誘発された内因性トロンビン産生能及び出血マーカーに対する影響に及ぼすイダルシズマブの影響

ダビガトランによって誘発された内因性トロンビン産生能（ETP）に対する影響の中和

すべての第 I 相試験において，ETP を測定した。トロンビン生成ラグタイムの延長及びトロンビンピーク到達時間の遅延など，ダビガトランは ETP パラメータに対して顕著な影響を及ぼした。イダルシズマブの投与によって，これらのパラメータに対するダビガトランの影響は完全に中和された。効果の持続時間はイダルシズマブの用量に依存した。計 5 g のイダルシズマブの投与により，観察期間全体を通して，検討したすべての被験者集団で，ダビガトランによる抗凝固時間延長作用は中和された。

Washed blood（洗浄血液）パラメータ

1321.1 試験において，washed blood 試験を用いて健康被験者での出血時間や失血量について探索的に評価した。この試験から得られた結果はばらつきが大きく，ダビガトランによる顕著な影響は認められなかった。したがって，イダルシズマブによるダビガトラン作用の中和に関する評価はそれ以上行わなかった。

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

Shed blood（流出血液中）のフィブリノペプチド A

1321.1 試験において，shed blood 試験を実施した。shed blood（流出血液）モデルでは，標準的デバイスを用いて皮膚を切開し，血液を採取して，フィブリノペプチド A（FPA）のような凝固パラメータを測定する。ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩を投与すると，流出血液中の FPA 濃度が低下した。イダルシズマブは FPA に対するダビガトランの影響を部分的に中和し，用量に依存した。

1.2.4 イダルシズマブの再投与及びダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩投与の再開

初回イダルシズマブ投与の約 2 カ月後に 2 回目のイダルシズマブを投与しても安全であり，忍容性は良好で，ダビガトランによる抗凝固作用の中和に有効であった。

健康被験者にイダルシズマブ 2.5 g 又は 5 g 若しくはプラセボを投与した 24 時間後にダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩を投与した。イダルシズマブ又はプラセボの投与前及び投与後の非結合型総ダビガトラン濃度及び凝固時間に違いがないことが示されことから，通常のダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩投与を再開することは可能である。

詳細については，2.1.2 項を参照のこと。

1.3 抗薬物抗体

1.3.1 抗イダルシズマブ抗体

第 I 相試験すべてにおけるイダルシズマブ単回投与後の抗イダルシズマブ抗体生成について，3 カ月間の追跡調査期間を含めた試験期間全体を通して解析した。全体的に免疫原性は低かった。抗イダルシズマブ抗体陽性の割合は低く，抗体価も全般的に低かった。

1321.2 試験において，被験者 6 名に約 2 カ月の間隔を空けてイダルシズマブを 2 回投与したが，初回と 2 回目のそれぞれの投与前，並びに PK 及び PD 評価時のいずれにおいても，抗イダルシズマブ抗体は検出されなかった。第 I 相試験のその他すべての被験者では，イダルシズマブ投与は 1 回のみであり（一部の被験者には，15 分又は 60 分間の間隔を空けて 2 回の 5 分間ボーラス静脈内投与），イダルシズマブの PK 及び PD に対する抗イダルシズマブ抗体の影響を評価することはできなかった。

1321.1，1321.2 及び 1321.5 試験それぞれにおいて，投与前来院時に，被験者 157 名中 19 名，46 名中 0 名及び 80 名中 14 名でイダルシズマブに対して交差反応する抗体（Pre-existing）が検出された。Pre-existing 抗体が認められた被験者の血漿中濃度－時間推移及び曝露量パラメータ（例えば，$AUC_{0-\infty}$）は，概して，同じ用量群のほかの被験者のばらつきの範囲内であり，Pre-existing 抗体はイダルシズマブの薬物動態に対して顕著な影響を及ぼさないことが示された（表 5.1: 9）。また，ダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブの中和効果に Pre-existing 抗体が問題となる影響を及ぼさないことも示された。

Pre-existing 抗体及び本剤投与後に検出された抗イダルシズマブ抗体（Treatment emergent ADA）を含めて，詳細な要約については，［CTD 2.7.4_4.4 項］を参照のこと。

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

1.3.2 抗ダビガトラン抗体

第 I 相 3 試験すべてにおける抗ダビガトラン抗体の生成について検討した。1321.1，1321.2 及び 1321.5 試験全体で試料 574 検体中 43 検体（7.5%）が改良版トロンビン時間（mTT）スクリーニング分析で抗ダビガトラン抗体陽性と推定された。各試験において，一部の被験者で投与前来院時に推定陽性反応が認められ（被験者 141 名中 10 名，7.1%），これらは偽陽性であると考えられた。

閾値レベルを規定するために使用したダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩未投与血漿試料の TT の値の分布に基づくと，スクリーニング閾値で 5%の陽性結果が得られると予想された。投与前に陽性結果が得られた試料も含めた試験全体を通して，試料の 7.5%が陽性と推定されたが，個々の TT 結果はほぼすべてで閾値に非常に近い値であった。これらの結果を総合すると，問題となるレベルの抗ダビガトラン抗体が検出されることはなかった。

詳細な要約については，［CTD 2.7.4_4.4 項］を参照のこと。

1.4 母集団 PK/PD 解析

第 I 相 3 試験を用いて，結合型及び非結合型イダルシズマブ及びダビガトランの薬物動態を表す母集団モデルを構築した。このモデルは 3 種類の分析対象物質の成績に基づいて構築した。既存の血漿中ダビガトラン濃度測定法では，血漿蛋白に対する非結合型及び結合型両方のダビガトランと非結合型及び結合型両方のグルクロン酸抱合体を合算した測定値を反映している。この測定法では，イダルシズマブが存在する場合，イダルシズマブに結合したダビガトランとイダルシズマブに結合したダビガトランのグルクロン酸抱合体の両方を反映する。したがって，イダルシズマブ及び血漿蛋白いずれにも結合していない非結合型総ダビガトランを定量する 2 番目のダビガトラン測定法を開発した。3 番目は総イダルシズマブの定量方法である。母集団モデルでは，血漿蛋白質に結合しているが，イダルシズマブには結合していない総ダビガトランを予測することができる。これは，本臨床開発計画における試験結果と RE-LY 試験の結果をより直接的に比較できるようにすることを意図している。測定対象物質の概要を表 2.2: 1 に示す。このモデルでは，イダルシズマブと総ダビガトランが迅速かつ本質的に不可逆的に等モルで結合すると仮定している。

イダルシズマブの薬物動態は，線形の 3 コンパートメントモデルによって最も適切に表され，ダビガトランとの結合による影響を受けなかった。CrCL 及び人種を共変量に追加した後，性別，年齢及び体重とイダルシズマブのクリアランスの間に有意な相関は認められなかった。腎機能を組み込んだ状態で，日本人被験者におけるクリアランスは，外国人被験者より約 11%低かった。イダルシズマブの分布容積は体重に依存した。これらの結果と一致して，イダルシズマブの血漿中濃度は白人被験者に比べて日本人被験者の方が概してわずかに高かったが，体重で補正した後の濃度の違いは無視し得る程度であった。このほかにイダルシズマブに関する有意な共変量の影響は認められなかった。

一方，ダビガトランのモデルでは，腎機能の影響を組み込んだ後であっても，年齢はダビガトランのクリアランスの予測因子であったが，ランダム効果と共変量のプロットから性別及び体重とダビガトランのクリアランスとの間に相関関係は認められなかった。腎機能が正常な被験者に

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

おけるダビガトランのクリアランスは，白人被験者に比べて日本人被験者の方が約 16%高く，軽度～中等度の腎機能障害がある被験者とのダビガトランのクリアランスの違いは 8%に過ぎなかった。このほかに有意な共変量は認められなかった。限られた分布の範囲内で検討したものであったが，これらの共変量の影響は過去の知見と一致していた。

ダビガトランに関連する分析対象物質の血漿中濃度と凝固作用に関するバイオマーカーとの PK/PD 関係について評価した。人種は検討したモデルの多くで有意な因子として認められ，日本人被験者（1321.5 試験）で得られた回帰係数は，白人被験者で算出された値の-6.4%～+117.6%であった。一方，説明変数として，人種の代わりに試験を用いて実施した解析では，同じ白人を対象とした 1321.1 試験と 1321.2 試験間で人種の影響と同程度の試験効果が認められた。したがって，1321.5 試験で認められた影響は人種ではなく，むしろ被験者に依存しない試験間差の影響である可能性が高いと考えられた。凝固マーカーの評価項目については，できる限り，すべての分析ランを通して，同じ方法，装置，分析担当者で実施するよう標準化されてきた。さらに試料輸送及び保管条件はすべての試験を通して同一であったが，試料保管又は送付時間のわずかな差，あるいは試薬のロット間変動により，軽微な違いが生じた可能性が考えられる。いずれにせよ，これらの試験間差の原因となるメカニズムにかかわらず，臨床的に問題にならない違いであると考えられた。

年齢，体重及びイダルシズマブ投与からの採血時刻も，選択した凝固マーカーに関する有意な予測因子になることが示されたが，これらの影響も臨床的に問題にならないと考えられた。性別は凝固時間における有意な影響因子ではなかった。

母集団 PK 及び PK/PD モデルを用いて，複数の用量及び投与シナリオの凝固プロファイル及び中和効果（3.4.2 項で定義）をシミュレートした。これらのシミュレーション結果から，予定されている総投与量 5 g を 15 分間隔で 2.5 g の 2 回に分割して投与を行うことにより，広範囲な腎機能及びダビガトラン曝露量にわたって，白人又は日本人患者で完全な中和が得られることが示唆された。

詳細な要約については，2.2 項を参照のこと。

2. 個々の試験結果の要約

表 1: 1 に示した臨床試験の主な薬物動態及び薬力学の結果について，以下のセクションで解説する。また，これらの試験で得られたイダルシズマブ，総ダビガトラン及び非結合型総ダビガトランに関する薬物動態パラメータの要約を表 5.1: 1 に示す。安全性及び有効性の結果については，臨床的安全性の概要［CTD 2.7.4］，臨床的有効性の概要［CTD 2.7.3］及び個々の治験総括報告書（CTR）を参照のこと。

イダルシズマブ及びダビガトラン関連の分析対象物質のヒト血漿及び尿中濃度の測定，並びに PD パラメータの算出に用いた測定方法については，生物薬剤学及び関連する分析法の概要［CTD 2.7.1］に示す。これらの試験で採取した PK 及び PD 試料の測定に関する測定報告書は，個々の CTR の付録として添付する。血漿及び尿中のイダルシズマブ濃度測定の LLOQ は 1 µg/mL（20.9 nmol/L）であり，血漿及び尿中の総ダビガトラン濃度及び非抱合型ダビガトラン濃度に関

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

する LLOQ はそれぞれ，血漿中で 5 ng/mL 又は尿中で 20 ng/mL であり，血漿中の非結合型ダビガトラン及び非結合型総ダビガトラン濃度測定の LLOQ は 1 ng/mL であった。

個々の試験を通して，各用量群のダビガトランによる抗凝固作用の中和に関する凝固データを平均データを表すために使用した用語を表 2: 1 に示す。

表 2: 1　　ダビガトランにより誘発された抗凝固作用の中和に関する平均データを表すために使用した用語の定義

用語	定義
‘迅速’	中和のタイミング ダビガトランによって誘発された抗凝固作用に対する中和作用がイダルシズマブの投与終了直後に認められること
‘完全’	中和の程度 用量群での凝固時間の平均値が対応する ULN 未満に低下すること
‘持続的’	中和効果の持続性 それぞれの凝固マーカーの平均値が観察期間の間 ULN 未満に維持されること。観察期間全体で中和効果が持続しないときには“x 時間持続した”と表現する。

2.1　　用量設定の根拠となる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試験

2.1.1　　1321.1 試験

表題：　健康男性被験者に漸増用量のイダルシズマブを単回漸増投与したときの安全性，忍容性及び薬物動態を評価し（Part 1），ダビガトランの抗凝固作用の中和に有効なイダルシズマブ用量を探索する（Part 2 及び Part 3）ことを目的とした第 I 相，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験

資料番号：　　1321.1［CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験］

目的：

Part 1～3：健康男性被験者にイダルシズマブ 20 mg～8 g を単回漸増投与したときの安全性，忍容性及び薬物動態を評価すること。

Part 2 及び 3：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た被験者を対象として，様々な用量のイダルシズマブを投与したときのダビガトランの抗凝固作用に対する影響を検討すること。

方法：

1321.1 試験のデザイン及び投与の概要を表 2.1.1: 1 に示す。

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

表 2.1.1: 1　1321.1 試験のデザイン及び投与方法の概要

Study design	Study Part	Idarucizumab dose i.v.	DEMS pre-dosing	Ida:placebo
Randomised, double-blind, placebo-controlled within dose groups, single centre, single dose (Part 3: 2 infusions)	Part 1 (N=110)	20 mg to 8 g (1h infusion., 10 steps)	n.a.	6:2
		1, 2, 4 g (5 min infusion.)	n.a.	6:2
	Part 2 (N=35)	1, 2, 4 g (5 min infusion.)	220 mg bid	9:3
	Part 3 (N=12)	5 g + 2.5 g (60 min later, 5 min infusion.)	220 mg bid	9:3

n.a.：投与なし iv：静脈投与，bid：1 日 2 回

イダルシズマブ投与後 72 時間まで経時的に血漿試料を採取した。600 mg 以上のすべての用量群で 72 時間後まで尿を採取し，イダルシズマブ（Part 1～3）及びダビガトラン（Part 2 及び 3）の濃度を測定した。凝固時間を測定する dTT，ECT，aPTT，TT 及び ACT，並びに ETP，D-ダイマー及びプロトロンビンフラグメント 1+2 などのバイオマーカーを評価するため，イダルシズマブ投与前及び投与 15 分後（Part 1：8 g 1 時間持続静脈内又は 4 g 5 分間ボーラス静脈内のみ），並びにイダルシズマブ投与後 72 時間まで経時的に（Part 2 及び 3）血液試料を採取した（4 日目）。さらに，5 回目の DEMS 投与後 12 時間まで，イダルシズマブ非存在下でのダビガトランの PK/PD プロファイルを評価した（3 日目）。利用可能なすべての投与前測定値の平均＋2*標準偏差（SD に基づいて，凝固時間測定それぞれの正常値上限（ULN）を規定した。さらに，流出血液（shed blood）中の FPA 及び洗浄血液（washed blood）パラメータを探索的に評価した。また，投与前及び試験終了来院時に加えて，4 週間及び 3 カ月後の追跡調査時に抗イダルシズマブ抗体の測定及び特性評価を行った。また，抗ダビガトラン抗体についても探索的に評価した。

結果：

イダルシズマブの薬物動態

イダルシズマブ 600 mg 以上を静脈内投与したとき，血漿中イダルシズマブ濃度は二相性の消失を示し，初期相の半減期は 0.658～0.906 時間と短かった。ダビガトラン存在下又は非存在下におけるイダルシズマブ（20 mg～8 g）単回投与後の主な PK パラメータの幾何平均値を表 2.1.1: 2，表 2.1.1: 3 及び表 2.1.1: 4 に示す。

ダビガトラン存在下及び非存在下のいずれにおいても，すべての投与コホートでイダルシズマブの血漿 PK パラメータは軽度から中等度のばらつきが認められた。最高血漿中濃度（C_{max}）及び総曝露量（$AUC_{0-\infty}$）の幾何平均値は用量に比例して増加した。用量 1 g 以上のイダルシズマブを投与したとき，尿中にイダルシズマブが検出された。イダルシズマブ未変化体の尿中排泄率は用量依存的に上昇した。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ても，イダルシズマブの薬物動態に顕著な影響は認められなかった。

ダビガトランの薬物動態に対するイダルシズマブの影響

総ダビガトラン及び非結合型総ダビガトランの薬物動態パラメータを用量群別に表 5.1: 1 に示す。Part 2 及び 3 において，定常状態における総ダビガトランの C_{max}（投与後 2 時間）の中央値は，過去に心房細動患者に DE 150 mg を 1 日 2 回投与したとき（RE-LY 試験）の中央値と同程度であった（図 3.3.2: 1）。すべての用量において，イダルシズマブの静脈内投与終了直後に，総ダビガトラン濃度は数倍に上昇したが，非結合型総ダビガトランの血漿中濃度は定量限界未満（BLQ，1 ng/mL）以下にまで低下すると同時にダビガトランの抗凝固作用は完全又はほぼ完全に消失した。非結合型総ダビガトラン濃度に対するイダルシズマブの影響には用量依存性が認められ，用量 1 g

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

のイダルシズマブを投与したときには，72 時間の観察期間全体を通して，非結合型総ダビガトラン濃度は 20 ng/mL 未満に維持され，2 g 投与では 10 ng/mL 未満に，これより高用量のイダルシズマブを投与したときには，5 ng/mL 未満に維持された（Part 2 の結果を図 2.1.1: 1 に示す）。

表 2.1.1: 2　　投与量別に示したイダルシズマブの薬物動態パラメータ（N, gMean, gCV [%]）（投与量群 1～10）（1321.1 試験）

	20 mg ida (1 h; N=6)		60 mg ida (1 h; N=6)		200 mg ida (1 h; N=6)		600 mg ida (1 h; N=5)		1200 mg ida (1 h; N=6)	
	gMean	gCV [%]	gMean	gCV [%]	gMean	gCV [%]	gMean	gCV [%]	gMean	gCV [%]
$AUC_{0-\infty}$ [nmol*h/L]	146	19.8	426	11.6	1950	129	6970	75.4	8780	4.92
$AUC_{0-\infty,norm}$ [nmol*h/L/mg]	7.29	19.8	7.11	11.6	9.77	129	11.6	75.4	7.32	4.92
C_{max} [nmol/L]	79.9	15.1	257	11.1	809	13.9	2440	13.1	4520	9.72
$C_{max,norm}$ [nmol/L/mg]	3.99	15.1	4.29	11.1	4.05	13.9	4.07	13.1	3.77	9.72
$t_{½}$ [h]	0.887	18.1	0.978	12.6	2.13	329	7.90	213	5.52	24.1
$t_{½,2}$[1] [h]	0.777	27.3	0.746	18.8	0.658	23.0	0.725	10.4	0.906	12.6
fe_{0-7} [%]	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
CL [mL/min]	47.8	19.8	49.0	11.6	35.6	129	30.0	75.4	47.6	4.92
$CL_{R,0-7}$ [mL/min]	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
V_{ss} [L]	3.67	14.2	3.89	15.8	5.21	76.9	12.7	136	6.98	19.7
	2000 mg ida (1 h; N=12)		3000 mg ida (1 h; N=6)		4000 mg ida (1 h; N=6)		6000 mg ida (1 h; N=6)		8000 mg ida (1 h; N=5)	
	gMean	gCV [%]	gMean	gCV [%]	gMean	gCV [%]	gMean	gCV [%]	gMean	gCV [%]
$AUC_{0-\infty}$ [nmol*h/L]	14500	15.9	22600	17.6	31000	12.9	41200	11.8	63800	15.6
$AUC_{0-\infty,norm}$ [nmol*h/L/mg]	7.27	15.9	7.53	17.6	7.76	12.9	6.87	11.8	7.97	15.6
C_{max} [nmol/L]	7420	15.1	11700	10.4	15700	15.6	22100	12.0	33900	13.2
$C_{max,norm}$ [nmol/L/mg]	3.71	15.1	3.92	10.4	3.91	15.6	3.68	12.0	4.24	13.2
$t_{½}$ [h]	6.96	31.9	7.62	12.0	7.65	12.2	6.83	9.80	6.73	4.77
$t_{½,2}$[1] [h]	0.782	12.6	0.779	7.14	0.796	15.6	0.888	6.31	0.850	13.2
fe_{0-7} [%]	---	---	---	---	---	---	28.8	50.1	23.6	395
CL [mL/min]	47.9	15.9	46.3	17.6	44.9	12.9	50.7	11.8	43.7	15.6
$CL_{R,0-7}$ [mL/min]	---	---	---	---	---	---	15.9	48.5	11.2	400
V_{ss} [L]	7.51	24.3	6.79	15.6	6.96	17.8	7.64	11.6	6.25	7.76

1　初期相の半減期，ida ：イダルシズマブ，CL=クリアランス，CL_R＝腎クリアランス，gCV=幾何変動係数
引用元：CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験

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

表 2.1.1: 3　用量群別に示したイダルシズマブの薬物動態パラメータ（N, gMean 及び gCV [%]）（投与量群 11～16）（1321.1 試験）

	1000 mg (5 min; N=6)		2000 mg (5 min; N=6)		4000 mg (5 min; N=6)		220 mg DE + 1000 mg (5 min; N=9)		220 mg DE + 2000 mg (5 min; N=9)		220 mg DE + 4000 mg (5 min; N=8)	
	gMean	gCV [%]	gMean	gCV [%]	gMean	gCV [%]	gMean	gCV [%]	gMean	gCV [%]	gMean	gCV [%]
$AUC_{0-\infty}$ [nmol*h/L]	7790	13.1	16400	16.8	25800	22.1	6480	17.1	16600	10.7	30900	14.1
$AUC_{0-\infty,norm}$ [nmol*h/L/mg]	7.79	13.1	8.19	16.8	6.46	22.1	6.48	17.1	8.31	10.7	7.72	14.1
C_{max} [nmol/L]	6360	16.7	13600	23.4	21400	13.1	5410	13.5	12500	21.5	25800	25.1
$C_{max,norm}$ [nmol/L/mg]	6.36	16.7	6.78	23.4	5.34	13.1	5.41	13.5	6.25	21.5	6.46	25.1
$t_{½}$ [h]	4.54	17.9	7.42	33.1	8.11	11.1	4.97	31.1	8.99	21.6	7.92	11.3
$t_{½,2}$[1] [h]	0.751	22.2	0.773	5.39	0.725	17.6	0.708	9.41	0.755	10.8	0.733	10.6
fe_{0-4} [%]	10.7	76.3	19.1	73.1	38.9	23.6	8.18	90.6	26.2	23.4	40.2	30.5
CL [mL/min]	44.7	13.1	42.5	16.8	53.9	22.1	53.8	17.1	41.9	10.7	45.1	14.1
$CL_{R,0-4}$ [mL/min]	5.38	88.6	9.31	68.4	24.3	32.4	4.92	73.0	12.7	21.0	20.6	25.5
V_{ss} [L]	5.27	9.55	6.06	21.1	8.25	26.3	6.30	22.0	6.90	29.2	6.37	21.6

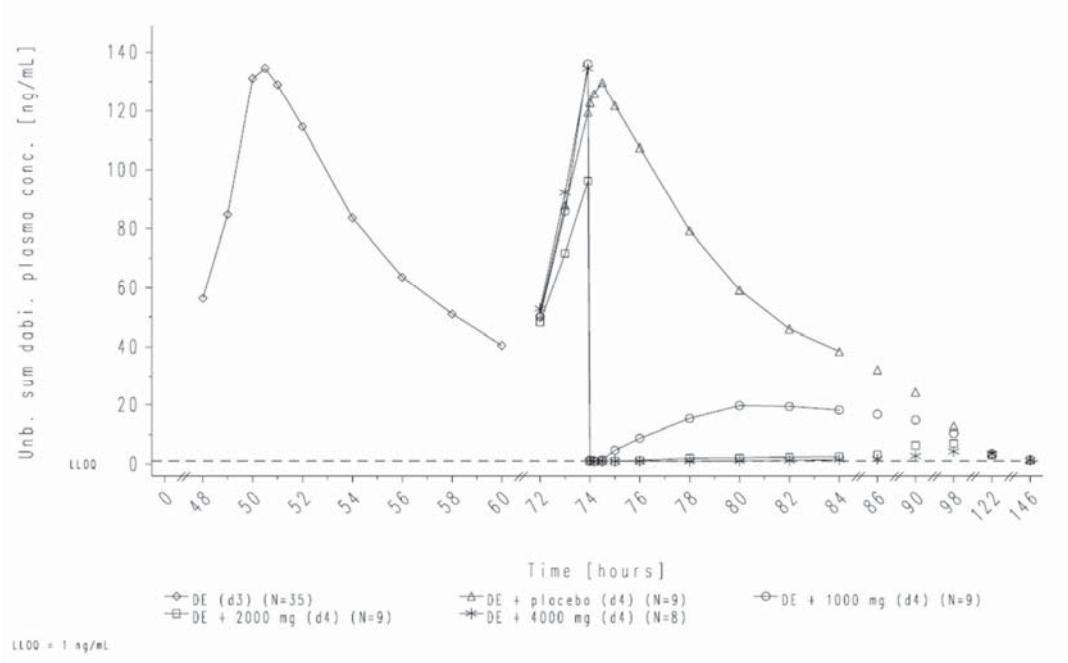
1　初期相の半減期
引用元：CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験

表 2.1.1: 4　用量群用量群別に示したイダルシズマブの薬物動態パラメータ（N，gMean 及び gCV [%]）（投与量群 17）（1321.1 試験）

	220 mg DE + 5000 +2500 mg (5 min; N=9)	
	gMean	gCV [%]
$AUC_{0-\infty}$ [nmol*h/L]	62300	8.43
$AUC_{0-\infty,norm}$ [nmol*h/L/mg]	8.31	8.43
C_{max} [nmol/L]	35300	24.4
$t_{½}$ [h]	7.03	15.6
$t_{½,2}$[1] [h]	0.832	12.5
fe_{0-4} [%]	46.9	24.9
CL [mL/min]	41.9	8.43
$CL_{R,0-4}$ [mL/min]	23.6	24.3

1　初期相の半減期
引用元：CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験

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



DE：ダビガトランエテキシラート
再分布相では，BLQ 値を LLOQ で置換した。
引用元：CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Figure 15.6.5.3.13: 11

図 2.1.1: 1　DE 220 mg 1 日 2 回反復経口投与後にイダルシズマブ 1～4 g 又はプラセボを 5 分間ボーラス静脈内単回投与したときの非結合型総ダビガトランの血漿中濃度－時間推移（幾何平均値）（1321.1 試験）

薬力学

ダビガトラン非存在下でイダルシズマブ 8 g を 1 時間持続静脈内投与（用量群 10）又は 4 g を 5 分間ボーラス静脈内（用量群 13）しても，投与終了 15 分後に測定した凝固パラメータ dTT，ECT，aPTT，TT 及び ACT に対する顕著な影響は認められなかった（図 5.2: 9）。これらの用量のイダルシズマブ投与は，内因性トロンビン産生能（ETP）に対して顕著な影響を及ぼさなかった（図 5.2: 10）。投与後 72 時間まで測定した D-ダイマー及びプロトロンビンフラグメント 1+2 濃度のプラセボとの比較評価から，用量 8 g 以下のイダルシズマブに血栓形成を促進する傾向はないことが明らかになった。

DEMS を投与すると，イダルシズマブ非存在下では，すべての凝固パラメータの凝固時間は一貫して延長した。

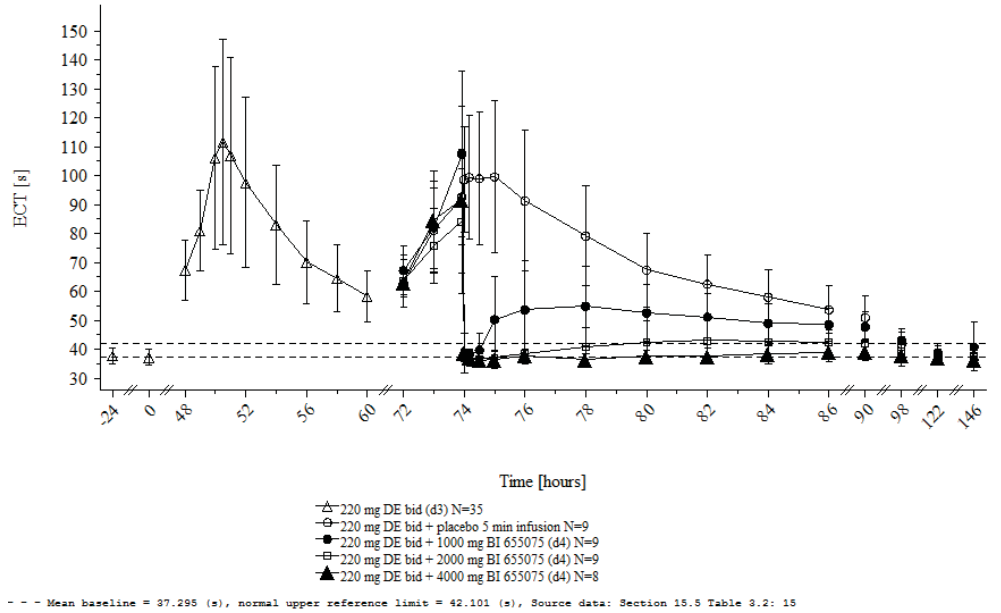
- イダルシズマブ 1 g を投与した場合，dTT，ECT，aPTT 及び TT によって評価されるダビガトランの抗凝固作用は迅速かつ完全に中和されたが，投与終了 30 分後から 2 時間後まで，抗凝固作用は再度部分的に戻った。
- イダルシズマブ 2 g（すなわち，ダビガトランの体内総量とほぼ等モルに相当する用量）を投与した場合，dTT 及び aPTT での評価では，迅速，完全かつ持続的な中和効果が認められ

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

たが，ECT 及び TT の平均値での評価では，それぞれイダルシズマブ投与終了後 6～16 時間及び 2～24 時間に ULN をわずかに超える値が認められた。

- イダルシズマブ 4 g を投与した場合には，dTT，ECT 及び aPTT による評価で迅速，完全かつ持続的な中和効果が認められた。TT での評価では，イダルシズマブ投与終了後 12～24 時間に ULN をわずかに超える値が認められた。
- イダルシズマブ 5 g+2.5 g を投与した場合には，dTT，ECT，aPTT 及び TT での評価により迅速，完全かつ持続的な中和効果が認められた。

ダビガトランにより誘発された抗凝固作用の中和は，ベッドサイド検査である ACT でも認められた。結果の要約については，3.4.3.1.2 項又は個々の治験総括報告書を参照のこと。



DE：ダビガトランエテキシラート
引用元：CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Figure 15.7.5.3: 3

図 2.1.1: 2　ダビガトランの定常状態でイダルシズマブ 1，2，4 g 又はプラセボを 5 分間ボーラス静脈内単回投与したときの ECT 作用－時間推移（平均値±SD），73:55 の時点でイダルシズマブの投与開始（1321.1 試験）

ダビガトランの抗凝固作用の中和は，平均効果－時間曲線下面積（$AUEC_{above,2\text{-}12}$）の比（4 日目／3 日目）が用量依存的に低下したことからも示された（表 2.1.1: 5）。

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

表 2.1.1: 5 凝固マーカーdTT，ECT，aPTT 及び TT の $AUEC_{above,2-12}$ 比（4 日目／3 日目）の比較（1321.1 試験）

	$AUEC_{above,2-12}$ [h] ratio Day 4/Day 3			
Dose group	dTT	ECT	aPTT	TT
Part 2 *(5 min idarucizumab infusion)*				
DE+plc	1.01	1.04	1.28	1.08
DE+1 g Ida	0.26	0.28	0.46	0.32
DE+2 g Ida	0.06	0.07	0.14	0.06
DE+4 g Ida	0.02	0.03	0.07	0.00
Part 3 *(5 min idarucizumab infusion)*				
DE+2 doses plc	1.02	1.22	1.68	1.11
DE+5 g+2.5 g Ida	0.01	0.02	0.03	0.00

Plc：プラセボ，Ida：イダルシズマブ，DE：ダビガトランエテキシラート
引用元：CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Table 11.5.3.3: 2

トロンビン生成ラグタイム及びトロンビンピーク到達時間がそれぞれ約 4.5 倍及び 2.5 倍に延長するなど，ダビガトランは ETP パラメータに対して顕著な影響を及ぼした。イダルシズマブを投与することによって，投与終了 30 分及び 4 時間後に測定した両パラメータはいずれも正常値に回復した。流出血液パラメータである FPA に対するダビガトランの影響については，イダルシズマブ投与後に少なくとも部分的中和が認められた。

抗薬物抗体

抗薬物抗体に関する結果の詳細は，臨床的安全性の概要［CTD 2.7.4］に示す。

抗イダルシズマブ抗体：被験者 157 名中 27 名で抗イダルシズマブ抗体が検出された（プラセボ群 39 名中 8 名，イダルシズマブ群 118 名中 19 名）。イダルシズマブ又はプラセボ投与前の投与前来院時に，被験者 157 名中 19 名（プラセボ群 39 名中 7 名，イダルシズマブ群 118 名中 12 名）でイダルシズマブと交差反応する Pre-existing 抗体が検出された。投与後に抗イダルシズマブ抗体が検出された被験者は 118 名中 7 名であった。このうち 1 名は反応が持続した例で，他の 6 名では一過性の反応であると考えられた。既存の抗イダルシズマブ抗体はイダルシズマブの PK 及び PD に対して顕著な影響を及ぼさなかった。

抗ダビガトラン抗体：全体として，DEMS 投与を受けた被験者の試料 192 検体中 6 検体（3.1%，47 名中 4 名）で mTT 法により抗ダビガトラン抗体陽性と推定された。これらの被験者 4 名中 2 名は，DEMS 投与前の投与前来院時に陽性と判定され，2 例は投与後の来院時 1 回のみ陽性と判定された。これらの結果は，想定される偽陽性率 5%を下回っており，イダルシズマブに結合したダビガトランの免疫原性を示すものではないと考えられた。

結論：

イダルシズマブの C_{max} 及び総曝露量（$AUC_{0-\infty}$）の幾何平均値は用量に比例して増加した。イダルシズマブ未変化体の尿中排泄率は用量依存的に上昇した。イダルシズマブの単独投与（Part 1）と DEMS の前投与後の併用投与（Part 2 及び 3）の間に，イダルシズマブの PK（尿中排泄を含む）に顕著な違いは認められなかった。

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

ダビガトラン非存在下で，イダルシズマブは凝固パラメータ及び内因性トロンビン産生能に対して影響を及ぼさなかった。投与後 2 時間における総ダビガトラン濃度中央値は，過去に心房細動患者に用量 150 mg の DE を 1 日 2 回投与したときの曝露量と同程度であった。イダルシズマブを投与すると，非結合型総ダビガトラン濃度が LLOQ 以下に低下した。少なくとも等モルのイダルシズマブ（2 g 以上）を投与したとき，非結合型総ダビガトラン濃度の幾何平均値は，72 時間の観察期間全体を通して 10 ng/mL 未満に維持された。2 g 以上のイダルシズマブを投与すると，非結合型総ダビガトラン濃度の低下とともに，dTT 及び aPTT の評価により，ダビガトランの抗凝固作用は迅速，完全かつ持続的に中和されることが示された。イダルシズマブはダビガトランの ETP に対する影響を中和したが，イダルシズマブ自体に過剰なトロンビン産生能は認められなかった。

2.1.2 1321.2 試験

表題： 健康被験者及び腎機能障害を有する被験者にイダルシズマブを投与したときの安全性，忍容性，薬物動態及び薬力学，並びにダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブの中和効果を評価することを目的とした第 Ib 相，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，2 期クロスオーバー試験

資料番号： 1321.2［CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験］

目的：

健康被験者，高齢健康被験者及び軽度又は中等度の腎機能障害を有する被験者を対象とし，イダルシズマブの静脈内投与の安全性，忍容性，薬物動態及び薬力学の検討並びにダビガトランによる血液凝固時間の延長を効果的に中和するイダルシズマブの用量の検討

方法：

1321.2 試験では，健康な男性及び女性被験者（年齢 45～64 歳及び 65～80 歳）並びに軽度又は中等度腎機能障害を有する被験者を対象として，ダビガトランにより誘発される抗凝固作用に対するイダルシズマブの中和効果を評価した。検討したイダルシズマブ用量は，治療用量以下（1 g）及び治療用量（5 g）並びにその中間（2.5 g，ほぼ等モル用量）であり，用量 5 g の場合，単回 5 分間ボーラス静脈内投与又は 60 分間隔で 5 g を 2.5 g ずつ 2 回に分割して 5 分間ボーラス静脈内投与のいずれかにより投与した（表 2.1.2: 1）。

主要 PD の評価項目は，ダビガトランによって誘発された血液凝固時間の延長に対する中和効果であった。この目的のため，凝固検査の中でも特に ECT 及び dTT を主要な評価とし，aPTT，TT，ACT 及び ETP については補足的な副次評価とした。各凝固検査について，非結合型総ダビガトラン濃度とそれぞれの凝固検査の間の PK/PD 関係に基づいて得られた非結合型総ダビガトラン濃度 20 ng/mL に相当する逆算値（主要解析），並びに 1321.1 及び 1321.2 試験で入手したすべての投与前測定値の平均値+ 2*SD（副次解析）として，ULN 値を規定した。副次 PK 評価項目には，総ダビガトランの尿中排泄量（$Ae_{t1\text{-}t2,ss}$）及び非結合型総ダビガトランの $AUC_{t1\text{-}t2,ss}$（全用量群），並びにイダルシズマブの $AUC_{0\text{-}\infty}$，$Ae_{0\text{-}6}$ 及び C_{max}（高齢被験者及び軽度又は中等度腎機能障害を有する被験者）が含まれていた。

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

表 2.1.2: 1　1321.2 試験の対象集団並びにダビガトランエテキシラートの用量

Study population (N-size) [M:F ~ 1:1]	DE dose (mg; bid)	Idarucizumab dose (g)	Other aspects
Healthy, 45-64 years (6)	220	2.5	re-dosing DE and idarucizumab
Healthy, 45-64 years (6)	220	5	re-dosing DE
Healthy elderly, 65-80 years (8)	220	1	
Healthy elderly, 65-80 years (8)	220	5	
Mild renally impaired, 45-80 years (6)	150	1	
Mild renally impaired, 45-80 years (6)	150	5	
Moderate renally impaired, 45-80 years (6)	150	2.5 + 2.5 (one hour apart)	

DE：ダビガトランエテキシラート，M：男性，F：女性，bid：1 日 2 回

薬物動態の結果

イダルシズマブの薬物動態パラメータ

イダルシズマブの薬物動態パラメータを用量群別に表 2.1.2: 2 及び表 5.1: 1 に示す。イダルシズマブを投与したときの定常状態における分布容積（V_{ss}）は 6.34～8.86 L の範囲であった。健康被験者における全身クリアランスは，イダルシズマブ 2.5 g 投与後で 39.3 mL/min（幾何変動係数［gCV］ 12.7%），5 g 投与後で 47.1 mL/min（gCV 18.4%）であった。イダルシズマブの初期相の半減期はイダルシズマブ 2.5 g 投与後で 0.804 時間（gCV 10.6%），5 g 投与後で 0.779 時間（gCV 11.4%）であり，対応する終末相半減期は 8.34 時間（gCV 10.1%）及び 10.3 時間（gCV 18.9%）であった。イダルシズマブは，最初の 6 時間の試料採取期間に尿中に排泄され，その後の排泄量はおおむね BLQ 又は無視し得る程度であった。イダルシズマブの尿中排泄率は，投与量の増加に伴って上昇した（例えば，高齢健康被験者に 1 g 又は 5 g のイダルシズマブを投与したときの尿中排泄率（fe）$_{0\text{-}6}$ は 9.43 及び 39.8%であった）。

年齢及び性別はイダルシズマブの薬物動態に問題となる影響を及ぼさなかった。対照的に，軽度及び中等度腎機能障害を有する被験者では，曝露量が増加し，クリアランスが低下し，初期相の半減期が延長した（表 2.1.2: 2）。

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

表 2.1.2: 2　用量群別に示したダビガトランの定常状態におけるイダルシズマブの薬物動態パラメータ（gMean，gCV [%]）（1321.2 試験）

	2.5 g Ida (45-64y) N=6	2.5 g Ida (45-64y) re-exp N=6	5 g Ida (45-64y) N=6	1 g Ida elderly (65-80y) N=8	5 g Ida elderly (65-80y) N=8	1 g Ida mild N=6	5 g Ida mild N=6	2x2.5 g Ida mod N=6
$AUC_{0-\infty}$ [nmol·h/L]	22200 (12.7)	20600 (10.6)	37000 (18.4)	8560 (15.2)	43900 (18.7)	10700 (14.1)	53100 (11.1)	67900 (11.6)
$AUC_{0-\infty,norm}$ [nmol·h/L/mg]	8.87 (12.7)	8.24 (10.6)	7.40 (18.4)	8.56 (15.2)	8.79 (18.7)	10.7 (14.1)	10.6 (11.1)	13.6 (11.6)
C_{max} [nmol/L]	15700 (14.3)	14900 (12.0)	25000 (16.9)	5790 (16.4)	28300 (28.9)	6940 (19.4)	32100 (17.4)	25600 (11.6)
$C_{max,norm}$ [nmol/L/mg]	6.28 (14.3)	5.97 (12.0)	5.00 (16.9)	5.79 (16.4)	5.67 (28.9)	6.94 (19.4)	6.42 (17.4)	5.11 (11.6)
$t_{1/2}$ [h]	8.34 (10.1)	6.67 (5.78)	10.3 (18.9)	5.84 (60.6)	10.8 (15.9)	9.83 (30.8)	9.52 (18.4)	10.1 (11.8)
$t_{1/2,2}$[1] [h]	0.804 (10.6)	0.846 (2.79)	0.779 (11.4)	0.888 (13.5)	0.913 (17.7)	0.904 (16.2)	0.930 (7.63)	1.16 (14.3)
fe_{0-6} [%]	25.8 (32.6)	---	32.1 (60.0)	9.43 (69.0)	39.8 (13.7)	12.4 (46.7)	32.0 (48.9)	30.0 (89.0)
CL [mL/min]	39.3 (12.7)	42.3 (10.6)	47.1 (18.4)	40.7 (15.2)	39.6 (18.7)	32.7 (14.1)	32.8 (11.1)	25.7 (11.6)
$CL_{R,0-6}$ [mL/min]	11.3 (29.2)	---	16.9 (60.0)	4.24 (68.3)	17.9 (23.6)	4.61 (48.2)	11.8 (50.6)	9.26 (78.3)
V_{ss} [L]	6.61 (11.2)	6.96 (13.0)	8.86 (24.8)	6.39 (23.3)	8.03 (34.0)	6.70 (26.9)	6.34 (12.6)	7.00 (12.4)

1　初期相の半減期，re-exp：再投与，Ida：イダルシズマブ，mod：中等度
引用元：CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Table 15.6.2.1: 1～8

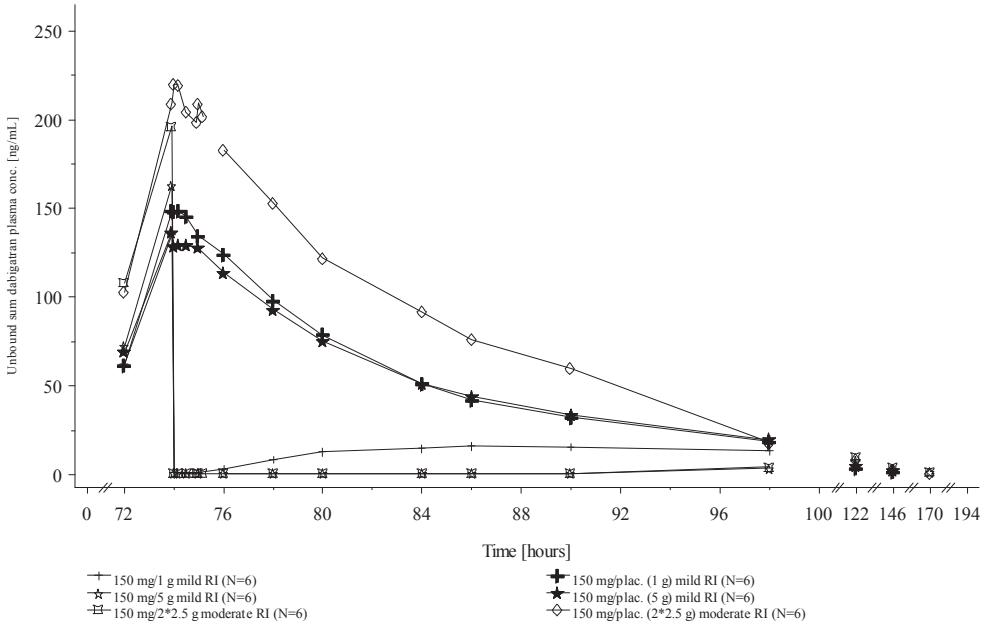
ダビガトランの薬物動態に対するイダルシズマブの影響

総ダビガトラン及び非結合型総ダビガトランの薬物動態パラメータを用量群別に表 5.1: 1 に示す。イダルシズマブ非存在下での投与後 2 時間における総ダビガトラン濃度中央値は，RE-LY 試験で心房細動患者に DE 150 mg を 1 日 2 回投与したときの投与後 2 時間の濃度中央値と同程度又はわずかに高かった（図 3.3.2: 1）。

すべての用量及びすべての対象集団において，イダルシズマブの投与終了後，総ダビガトラン濃度は数倍に上昇したが，非結合型総ダビガトランの血漿中濃度は LLOQ（1 ng/mL）未満にまで低下し（図 2.1.2: 1 に腎機能障害を有する被験者の結果を示す），同時にダビガトランの抗凝固作用は完全又はほぼ完全に消失した。非結合型総ダビガトラン濃度に対するイダルシズマブの影響の持続時間は用量増加に伴って延長した。高用量（2.5 g 又は 5 g）のイダルシズマブを投与したとき，非結合型総ダビガトラン濃度の幾何平均値は観察期間全体を通して 11 ng/mL 未満に維持された。

イダルシズマブ投与によって，イダルシズマブ投与後 48 時間以内における総ダビガトランの尿中排泄は一時的に遅延した。

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



RI：腎機能障害
引用元：CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Figure 15.6.5.3.3: 29

図 2.1.2: 1　DE 150 mg 1 日 2 回投与及びイダルシズマブ 1 g，5 g，2×2.5 g 又はプラセボ投与後の非結合型ダビガトランの血漿中濃度－時間推移（幾何平均値，普通軸）（1321.2 試験）

薬力学の結果

ダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブ投与の影響，年齢及び腎機能障害の影響

すべての用量群の全被験者において，凝固パラメータ dTT，ECT，aPTT，TT 及び ACT の評価から，イダルシズマブの投与終了後 10 分以内にダビガトランによって誘発された抗凝固作用が完全に中和されることが示された。プラセボ投与時には，凝固パラメータに対する影響は認められなかった。イダルシズマブ投与後の中和効果の持続時間はイダルシズマブの用量に依存した。健康被験者（45～64 歳），高齢健康被験者（65～80 歳）及び軽度腎機能障害を有する被験者に総投与量としてイダルシズマブ 5 g を投与すると，全観察期間を通して，ダビガトランの抗凝固作用に対する中和効果が持続した。中等度腎機能障害を有する被験者に投与する場合，総投与量 5 g を 2.5 g ずつ 1 時間間隔で 2 回に分割して投与した。最初の 2.5 g の投与直後に，迅速，完全かつ持続的な中和効果が認められた。これらの結果はさらに，凝固マーカーの $AUEC_{2\text{-}12}$ がプラセボ群に比べて用量依存的に最大 99%まで低下したことからも裏付けられた［CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Section 11.2.3.2］。

イダルシズマブの中和効果は，男性及び女性被験者で同様であった。

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

ETP に対するダビガトランの作用に対するイダルシズマブの中和効果

トロンビン生成ラグタイムの延長及びトロンビンピーク到達時間の遅延など，ダビガトランは ETP パラメータに対して顕著な影響を及ぼした。プラセボ群と比較して，イダルシズマブの投与によって，トロンビンラグタイム比及びトロンビンピーク到達時間比はいずれも正常化し，イダルシズマブ投与終了 30 分後にはベースラインレベルとなった。イダルシズマブ 5 g 投与後 12 時間の観察期間全体を通して，両 ETP パラメータは正常値に維持された。

抗薬物抗体

抗薬物抗体に関する結果の詳細については，臨床的安全性の概要［CTD 2.7.4］に示す。

抗イダルシズマブ抗体：被験者 46 名中 6 名で抗イダルシズマブ抗体が検出された。イダルシズマブ又はプラセボ投与前の投与前来院時では，被験者 46 名すべてでイダルシズマブと交差反応する Pre-existing 抗体は検出されなかった。投与後に 46 名中 6 名に抗イダルシズマブ抗体が検出された。このうち 1 名は一過性の反応であると考えられた。

抗ダビガトラン抗体：全体として，DEMS 投与を受けた被験者の試料 190 検体中 16 検体（8.4%，46 名中 10 名）で mTT 法により抗ダビガトラン抗体が陽性と推定された。これらの被験者 10 名中 4 名は，DEMS 投与前の投与前来院時に陽性と判定された。確認試験が実施されず，総陽性率（8.4%）が想定される偽陽性率 5%をわずかに上回っていたことから，一部の被験者で抗ダビガトラン抗体反応が起こった可能性を完全に否定することはできなかった。

その他の検討項目：

イダルシズマブの再投与

年齢 45～64 歳の健康被験者に初回のイダルシズマブ 2.5 g 投与約 2 カ月後に 2 回目の 2.5 g 投与を行っても，イダルシズマブの全身曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$）及び全身クリアランスに関して，問題となる違いは認められなかった。非結合型総ダビガトランの血漿中濃度－時間推移は類似し，ダビガトランにより誘発された抗凝固作用の中和効果に違いがなかったことから，初回投与後と 2 回目の投与後でイダルシズマブの有効性に違いはないことが示唆された。なお，いずれの被験者においても，投与前並びに PK 及び PD 評価時点で抗イダルシズマブ抗体は検出されなかった。さらなる詳細については，1321.2 試験［CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験］又は臨床的安全性の概要［CTD 2.7.4］を参照のこと。

ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の再投与

2.5 又は 5 g のイダルシズマブ（若しくはプラセボ）のいずれかの投与を受けた年齢 45～64 歳の健康被験者にイダルシズマブの投与完了 24 時間後から開始して，DE 220 mg を 1 日 2 回 5 回投与した。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た後と，プラセボ又はイダルシズマブの投与の 24 時間にダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩投与を再開したときの非結合型ダビガトラン濃度のトラフ値及び投与後 2 時間値は類似しており，dTT, ECT, aPTT 及び TT 比はベースライン値に戻った。以上より，この対象集団において，イダルシズマブ投与

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

後 24 時間で通常のダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩投与を再開できることが示唆された。

結論：

年齢及び性別はイダルシズマブの PK 及び PD に対して問題となる影響を及ぼさなかった。腎機能障害によって，イダルシズマブのクリアランスは低下し，初期相の半減期を延長し，曝露量は増加した。腎機能の低下はダビガトランの抗凝固作用に対する中和効果に影響を及ぼさなかった。

イダルシズマブの 2 回目の投与は安全であり，忍容性は良好で，有効性が認められた。イダルシズマブ投与 24 時間後に通常のダビガトランエテキシラート治療を再開することができることが示唆された。

1321.2 試験の PK 及び PD の結果から，健康被験者，高齢健康被験者及び軽度又は中等度の腎機能障害を有する被験者において，イダルシズマブ 5 g はダビガトランの抗凝固作用を中和するのに有効であり，そのときのダビガトランの曝露量は心房細動患者に DE 150 mg を 1 日 2 回投与したときの曝露量の中央値と同程度であった。

2.1.3 1321.5 試験

表題： 日本人健康男性被験者に様々な用量のイダルシズマブを投与したときの安全性，忍容性及び薬物動態を評価し（Part 1），ダビガトランの抗凝固作用の中和に有効なイダルシズマブ用量を探索する（Part 2）ことを目的としたランダム化，二重盲検（用量群内），プラセボ対照，第 I 相試験

資料番号： 1321.5［CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験］

目的：

様々な用量のイダルシズマブを単独又はダビガトランの定常状態時に併用して静脈内投与したときの安全性及び忍容性を検討するとともに，ダビガトランの定常状態時に様々な用量のイダルシズマブを投与したときのイダルシズマブの薬物動態を検討し，その効果を評価すること。

方法：

このランダム化，二重盲検（用量群内），群漸増法，プラセボ対照，単一施設試験では，健康な若齢日本人男性被験者に様々な用量のイダルシズマブを単回投与するとともに，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩を反復投与（Part 2 のみ）した。Part 1（N=32）及び Part 2（N=48）は単回漸増投与デザインであった。

Part 1 では，1，2，4 g のイダルシズマブを 5 分間ボーラス静脈内投与及び 8 g を 1 時間持続静脈内投与した。Part 2 では，DE 220 mg を 1 日 2 回投与後のダビガトランの定常状態で，1，2，4 g イダルシズマブを 5 分間ボーラス静脈内投与，又は 15 分間隔で 2.5 g を 2 回 5 分間ボーラス静脈内投与した。

各用量群内で，イダルシズマブ：プラセボの割付けは 6：2（Part 1）又は 9：3（Part 2）であった。イダルシズマブ投与後 72 時間まで経時的に血漿試料及び尿試料を採取した。dTT, ECT, aPTT, TT 及び ACT，並びに ETP，D-ダイマー及び F1.2 などのバイオマーカーを測定するための血液試料は，72 時間まで経時的に採取した（Part 2 の 1 回目の DEMS 投与開始から 11 日目）。これに加

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

えて，7 回目の DEMS 投与後（4 日目），イダルシズマブ非存在下での PK/PD プロファイルをダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩投与後 74 時間まで評価した。各凝固マーカーについて，利用可能なすべての投与前の測定値の平均＋2*SD に基づいた ULN を規定した。また，投与前及び試験終了来院時に加えて，4 週間及び 3 カ月後の追跡調査時に抗イダルシズマブ抗体の評価を行った。さらに，抗ダビガトラン抗体についても検討した。

結果：

イダルシズマブの薬物動態

ダビガトラン存在下又は非存在下で，イダルシズマブ（1～8 g）を単回ボーラス静脈内投与又は 15 分間隔で 2.5 g+2.5 g を 2 回計 5 g 静脈内投与したときの主な PK パラメータを表 2.1.3: 1 及び表 5.1: 1 に示す。

イダルシズマブの血漿中濃度は C_{max} に達した後，二相性の消失を示した。Part 1 で，イダルシズマブの曝露量は用量に比例して増加した。初期相の半減期（$t_{1/2,2}$）の幾何平均値は 0.629～1.04 時間と短く，終末相半減期の幾何平均値は 6.38～10.3 時間であった。V_{ss} の幾何平均値はすべての用量範囲を通して約 6～7 L であり，総血漿クリアランスは一定であった。累積尿中排泄率は，用量増加に伴って 7%から 41%に増加した。

Part 2 では，ダビガトラン存在下で，イダルシズマブの $AUC_{0-\infty}$は用量に比例して増加したが，C_{max} は用量比をわずかに下回る上昇を示した。イダルシズマブ単回投与後の Part 1 とダビガトランの定常状態における Part 2 の間に，イダルシズマブの曝露量，半減期，全身血漿クリアランス及び V_{ss} に顕著な違いは認められなかった。ダビガトラン存在下で，fe 及び腎クリアランス（CL_R）はいずれも約 2～3 倍に増加した。

ダビガトランの薬物動態に対するイダルシズマブの影響

総ダビガトラン及び非結合型総ダビガトランの薬物動態パラメータを用量群別に表 5.1: 1 に示す。定常状態における投与後 2 時間の総ダビガトラン濃度の中央値は，過去に心房細動患者に DE 150 mg を 1 日 2 回投与したとき（RE-LY 試験）に比べわずかに高かった（図 3.3.2: 1）。

イダルシズマブをボーラス静脈内投与すると，総ダビガトラン濃度が急速かつ大幅に上昇するとともに，非結合型総ダビガトラン濃度は少なくとも LLOQ（1 ng/mL）にまで低下し，これと同時にダビガトランの抗凝固作用は完全又はほぼ完全に消失した。非結合型総ダビガトラン濃度に対するイダルシズマブの影響の持続時間は用量増加に伴って延長し（図 2.1.3: 1），イダルシズマブ 2 g 投与では，非結合型総ダビガトラン濃度の幾何平均値は 15 ng/mL 未満に維持され，4 g 又は 2.5 g+2.5 g のイダルシズマブを投与したときには，4 ng/mL 未満に維持された。

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

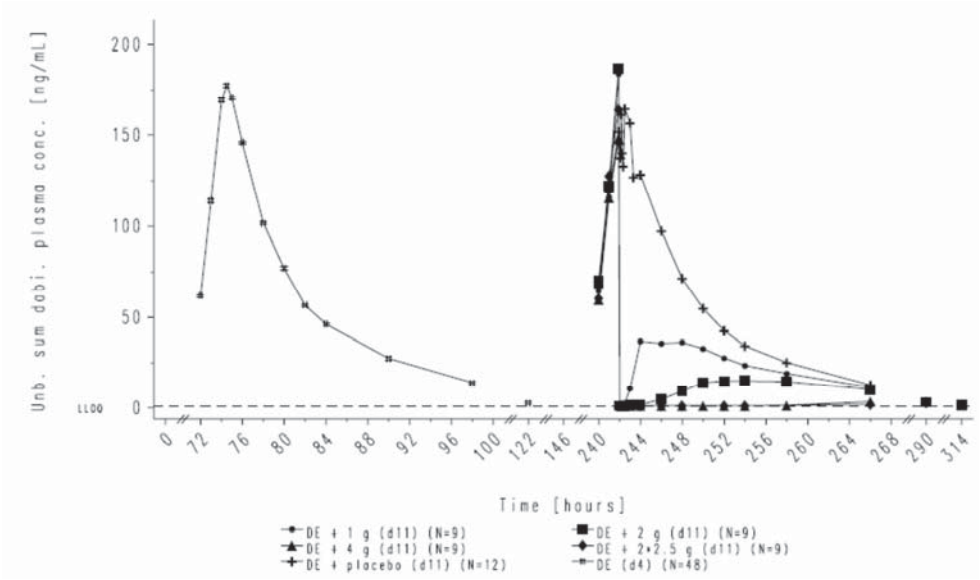
表 2.1.3: 1 ダビガトランエテキシラート併用又は非併用時のイダルシズマブの薬物動態パラメータ（1321.5 試験）

Part 1		1000 mg		2000 mg		4000 mg		8000 mg	
	N	gMean	gCV[%]	gMean	gCV[%]	gMean	gCV[%]	gMean	gCV[%]
$AUC_{0-\infty}$ [nmol*h/L]	6/6/6/6	9150	15.0	19500	17.8	37600	14.4	76800	14.8
$AUC_{0-\infty,norm}$ [nmol*h/L/mg]	6/6/6/6	9.15	15.0	9.76	17.8	9.39	14.4	9.60	14.8
C_{max} [nmol/L]	6/6/6/6	6810	10.1	15700	10.9	28100	14.3	37600	6.88
$C_{max,norm}$ [nmol/L/mg]	6/6/6/6	6.81	10.1	7.86	10.9	7.03	14.3	4.70	6.88
$t_{½}$ [h]	6/6/6/6	6.38	15.4	10.3	31.4	7.62	6.46	9.70	9.98
$t_{½,2}$ [h][1]	6/6/6/6	0.629	22.3	0.645	32.4	0.707	25.4	1.04	53.2
fe_{0-4} [%][2]	6/6/6/6	7.37	55.0	14.5	167	24.3	52.5	41.3	24.9
fe_{0-72} [%][2]	6/6/6/6	7.38	54.9	14.6	165	24.5	52.4	41.3	25.0
CL [mL/min]	6/6/6/6	38.1	15.0	35.7	17.8	37.1	14.4	36.3	14.8
$CL_{R,0-4}$ [mL/min][2]	6/6/6/6	3.32	45.3	6.23	180	10.7	48.1	16.7	32.4
V_{ss} [L]	6/6/6/6	6.21	14.1	7.45	26.4	6.17	17.7	6.85	14.9
Part 2		220 mg DE+ 1000 mg		220 mg DE+ 2000 mg		220 mg DE+ 4000 mg		220 mg DE+ 2500+2500 mg	
	N	gMean	gCV[%]	gMean	gCV[%]	gMean	gCV[%]	gMean	gCV[%]
$AUC_{0-\infty}$ [nmol*h/L]	9/9/8/9	8590	14.2	19200	18.5	34500	16.6	43300	8.25
$AUC_{0-\infty,norm}$ [nmol*h/L/mg]	9/9/8/9	8.59	14.2	9.59	18.5	8.63	16.6	8.67	8.25
C_{max} [nmol/L]	9/9/9/9	9510	33.8	17600	16.8	30200	17.7	30100	11.5
$C_{max,norm}$ [nmol/L/mg]	9/9/9/9	9.51	33.8	8.78	16.8	7.54	17.7	6.03	11.5
$t_{½}$ [h]	9/9/8/9	6.01	33.3	7.31	13.5	9.06	24.1	7.91	9.33
$t_{½,2}$ [h][1]	9/9/9/9	0.520	59.6	0.668	26.5	0.674	34.3	0.758	13.0
fe_{0-4} [%]	9/9/9/9	20.1	35.1	33.0	12.5	50.9	16.4	49.2	18.1
fe_{0-72} [%]	9/9/9/9	20.1	35.1	33.0	12.5	50.9	16.4	49.3	18.1
CL [mL/min]	9/9/8/9	40.6	14.2	36.3	18.5	40.4	16.6	40.2	8.25
$CL_{R,0-4}$ [mL/min]	9/9/9/9	9.34	28.5	14.5	19.1	23.6	21.6	22.9	21.5
V_{ss} [L]	9/9/8/9	5.57	28.0	5.45	19.7	6.38	27.5	6.53	10.2

1） 初期相の半減期，2）8000 mg の場合 fe_{0-7}[%]，fe_{0-73}[%]及び $CL_{R,0-7}$

引用元：CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験_Table 15.6.2.1: 1～8，Table 15.6.1.2.7: 17～24

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



DE：ダビガトランエテキシラート
再分布相では，BLQ 値を LLOQ で置換した。
引用元：CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験_Figure 15.6.5.3.5: 13

図 2.1.3: 1　DE 220 mg 1 日 2 回反復投与後イダルシズマブ（総投与量 1～5 g）又はプラセボ投与時の非結合型総ダビガトランの血漿中濃度－時間推移（幾何平均値）（1321.5 試験）

薬力学

Part 1：ダビガトラン非存在下でイダルシズマブを 8 g を 1 時間持続静脈内投与又は 4 g を 5 分間ボーラス静脈内投与したとき，投与終了後 15 分に測定した凝固パラメータ（dTT，ECT，aPTT，TT 及び ACT）に対する顕著な影響は認められなかった。これらの用量のイダルシズマブを投与したときの内因性トロンビン産生能（ETP）の評価より，イダルシズマブに血栓形成促進作用は投与 8 時間後まで認められなかった。この結論はさらに，D-ダイマー及びプロトロンビンフラグメント 1+2 濃度の測定からも裏付けられた。

Part 2 : イダルシズマブ非存在下で DEMS を投与すると，すべての凝固パラメータの凝固時間は一貫して延長した。

- イダルシズマブ 1 g を投与すると，dTT，ECT，aPTT 及び TT の評価から，ダビガトランの抗凝固作用は迅速かつ完全に中和された。投与終了後約 1 時間までに，すべての凝固パラメータでダビガトランの抗凝固作用が部分的に回復した。
- イダルシズマブ 2 g を投与すると，dTT，ECT，aPTT 及び TT の評価から，ダビガトランの抗凝固作用は迅速かつ完全に中和された。投与終了後約 2 時間までに，すべての凝固パラメータでダビガトランの抗凝固作用が部分的に回復した。
- イダルシズマブ 4 g 及び 2.5+2.5 g を投与すると，dTT，ECT 及び aPTT の評価から，迅速，完全かつ持続的な中和効果が認められる一方，TT による評価では，イダルシズマブ投与完了後 24～48 時間（イダルシズマブ 4 g）及び 48 時間（イダルシズマブ 2.5+2.5 g）にダビガトランの抗凝固作用が部分的に回復した。

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

ダビガトランによって誘発された抗凝固作用の中和は，ベッドサイド検査である ACT でも示された。結果の要約については，3.4.3.1.2 項又は個々の治験総括報告書を参照のこと。

ダビガトランの抗凝固作用の中和は，効果ー時間曲線下面積（$AUEC_{above,2\text{-}12}$）の比（11 日目／4 日目）の平均値が用量依存的に低下したことからも示された（表 2.1.3: 2）。

表 2.1.3: 2　凝固マーカーdTT，ECT，aPTT，TT 及び ACT の $AUEC_{above,2\text{-}12}$ 比（11 日目／4 日目）の算術平均値（1321.5 試験）

	Ratio of Day 11 (DE+ida)/Day 4 (DE) [SD]					
	1000 to 4000 mg idarucizumab				2500+2500 mg idarucizumab	
$AUEC_{above,2\text{-}12}$ [h]	DE + Placebo	DE + 1000 mg	DE + 2000 mg	DE + 4000 mg	DE + 2 doses Pla	DE + 2500+2500 mg
dTT	1.16	0.29	0.13	0.02	0.79	0.01
	[0.615]	[0.157]	[0.121]	[0.0018]	[0.430]	[0.011]
ECT	1.26	0.35	0.15	0.01	0.84	0.01
	[0.679]	[0.139]	[0.130]	[0.015]	[0.386]	[0.007]
aPTT	1.26	0.47	0.18	0.05	0.88	0.02
	[0.550]	[0.192]	[0.176]	[0.108]	[0.161]	[0.044]
TT	1.09	0.40	0.15	0.00	0.85	0.00
	[0.388]	[0.183]	[0.225]	[0.002]	[0.322]	[0.002]
ACT	1.73	0.33	0.09	0.00	0.89	0.01
	[1.897]	[0.133]	[0.143]	[0.004]	[0.340]	[0.029]

ida：イダルシズマブ，DE：ダビガトランエテキシラート， Pla：プラセボ
引用元：CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験_Table 11.2.3.5: 1

抗薬物抗体

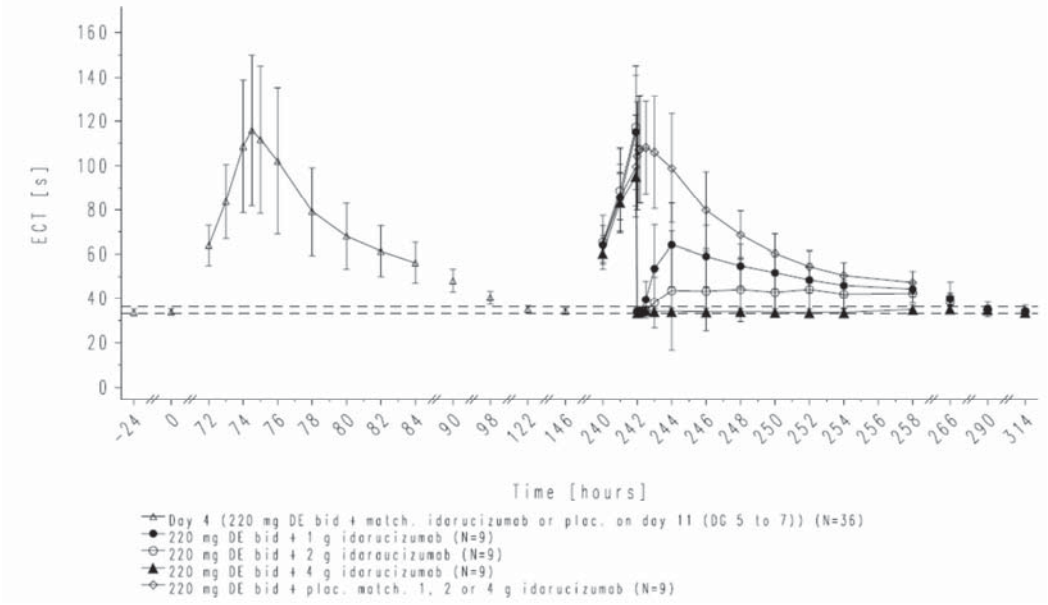
抗薬物抗体に関する結果の詳細は，臨床的安全性の概要［CTD2.7.4］に示す。

抗イダルシズマブ抗体：被験者 80 名中 18 名で抗イダルシズマブ抗体が検出された（プラセボ群 20 名中 4 名，イダルシズマブ群 60 名中 14 名）。イダルシズマブ又はプラセボの投与前来院時に，被験者 80 名中 14 名（プラセボ群 20 名中 4 名，イダルシズマブ群 60 名中 10 名）でイダルシズマブと交差反応する pre-existing 抗体が検出された。被験者 60 名中，pre-existing 抗体は検出されず，投与後に抗イダルシズマブ抗体が検出された被験者は 4 名であった。このうち 2 名は一過性の反応であると考えられた。pre-existing 抗体はイダルシズマブの PK 及び PD に対して顕著な影響を及ぼさなかった。

抗ダビガトラン抗体：全体として，DEMS 投与を受けた被験者 48 名中 13 名の 192 検体中 21 検体（10.9%）で mTT 法により抗ダビガトラン抗体が陽性と推定された。これらの被験者 13 名中 4 名は，DEMS 投与前の投与前来院時に陽性と推定され，このうち 1 名の検体はその後のすべての試料採取時点でも抗ダビガトラン抗体陽性と推定された。これに加えて，投与前には陰性であった被験者 9 名が試験終了来院又は長期追跡調査期間中の 1，2 又は 3 回の投与後試料採取時点で抗ダビガトラン抗体陽性と推定された。確認試験は実施されていないものの，総陽性率（10.9%）が

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

想定した偽陽性率 5%を上回っていたことから，一部の被験者では抗ダビガトラン抗体反応が起こった可能性が考えられる。



----：ベースライン平均値，33.4 秒及び正常範囲上限値（平均値+2*SD），36.3 秒
DE：ダビガトランエテキシラート
引用元：CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験_Figure 15.7.5.3.2: 4

図 2.1.3: 2　DE 220 mg 1 日 2 回反復経口投与とイダルシズマブ 1，2，4 g 又はプラセボ単回 5 分間ボーラス静脈内投与を併用したときの ECT の平均作用ー時間推移（平均値±SD）。イダルシズマブ又はプラセボは 241 時間 55 分（ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩最終投与後 1 時間 55 分）に投与（1321.5 試験）

結論：

イダルシズマブは急速な初期消失相と緩徐な終末消失相の二相性の消失を示した。イダルシズマブの曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$）は用量に比例して増加した。分布容積は小さく（6～7 L），総血漿クリアランスは約 40 mL/min で一定であった。累積尿中排泄率は用量の増加とともに上昇した。イダルシズマブの血漿中薬物動態は，ダビガトランエテキシラート併用時と非併用時で大きな違いはなかった。ダビガトランエテキシラート併用時の尿中排泄率（fe）及び CL_R は，非併用時に比べて約 2～3 倍高かった。

ダビガトラン非存在下で，イダルシズマブは凝固パラメータ及び内因性トロンビン産生能に対して影響を及ぼさなかった。ダビガトランの定常状態でイダルシズマブを投与したときの非結合型総ダビガトラン濃度，並びに凝固パラメータ ECT，dTT，TT，aPTT 及び ACT の結果から，すべての用量群において，迅速かつ完全な中和効果が明らかになった。用量 4 g 及び本剤の予定治療用量である 2.5 g+2.5 g を投与したとき，持続的な中和効果が認められた。イダルシズマブはダ

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

ビガトランの ETP に対する影響を中和したが，イダルシズマブ自身の過剰なトロンビン産生能は認められなかった。

2.2 母集団 PK/PD 評価

表題：健康被験者におけるイダルシズマブ及びダビガトランの母集団薬物動態並びにダビガトランの曝露－反応関係

資料番号： ［CTD 5.3.3.5-01_c02910069］

目的：このモデルを用いた解析の目的は，イダルシズマブの推奨有効用量及び用法の設定を裏付けることである。手法は以下のとおりである。

- イダルシズマブとダビガトランの結合相互作用の母集団薬物動態を記述する（典型的な被験者における母集団パラメータとその個体間変動）
- イダルシズマブ投与前及び投与後の非結合型総ダビガトラン濃度と抗凝固マーカー（ECT，dTT，aPTT 及び TT）の関係を記述する
- イダルシズマブ及びダビガトランの薬物動態及び薬力学に対する併用投与及び複数の重要な背景因子（共変量）の影響を評価する
- PK/PD シミュレーションを行う

方法：この解析には，健康被験者及び軽度又は中等度の腎機能障害を有する被験者を対象として，欧州及び日本の施設で実施された 3 つの第 I 相試験のデータを使用した。試験の詳細については，2.1 項及び表 1: 1 を参照のこと。これらの解析で使用した生体試料測定から得られた分析対象物質及びモデルから誘導した分析対象物質については，表 2.2: 1 に記載する。

非線形混合効果モデルを用いてイダルシズマブ及びダビガトランの薬物動態，並びにイダルシズマブーダビガトラン複合体の生成及び動態を記述し，これらの過程に影響する重要な共変量を特定した。非結合型総ダビガトラン，総ダビガトラン及び総イダルシズマブ濃度を従属変数として使用した。分析対象物質の定義を表 3.3.1: 1 に示す。提案するこのモデルは，Balthasar らによって報告されているジゴキシン-Fab（DigiFab）結合相互作用，並びにダビガトラン及びイダルシズマブの非臨床モデルに基づいている［CTD 5.4-19_R13-4046］，［CTD 5.4-10_P13-02556］，［CTD 5.4-09_P12-14015］。共変量として，クレアチニンクリアランス，性別，年齢，体重及び人種について評価した。各薬物が他の薬物の動態に及ぼす影響についても評価した。結合モデルの概要を図 2.2: 1 に示す。

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

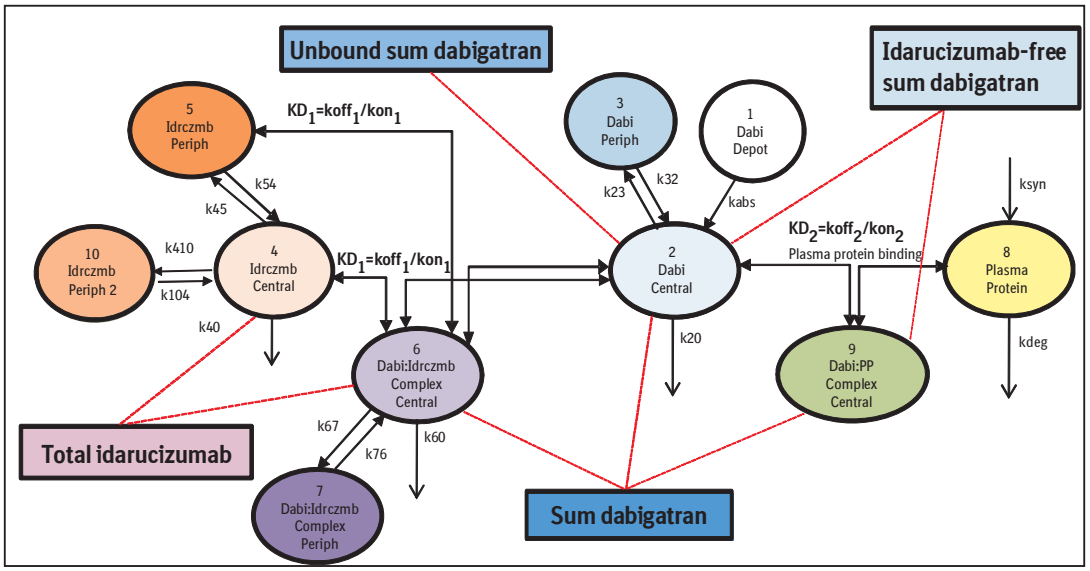


図 2.2: 1　　ダビガトラン及びイダルシズマブの PK 結合モデルの図解

表 2.2: 1　　母集団薬物動態／薬力学解析で使用した分析対象物質の定義

Analyte	Description
Sum dabigatran	Concentration of (bound and unbound) dabigatran in plasma plus total concentration (bound and unbound) of dabigatran metabolites (glucuronides) in plasma
Unbound sum dabigatran	Dabigatran and dabigatran glucuronides not bound to plasma proteins or idarucizumab
Idarucizumab-free sum dabigatran (IFSD)	Sum dabigatran not bound to idarucizumab. This species is model derived and not available bioanalytically the presence of idarucizumab.
Idarucizumab	Total idarucizumab (free idarucizumab or idarucizumab bound to dabigatran or dabigatran metabolites)

線形及び非線形混合モデルを用いて，ダビガトランに関連する分析対象物質の濃度と凝固パラメータ（ECT，dTT，TT 及び aPTT）の PK/PD 関係を検討し，これらの関係に影響する重要な共変量を特定した。非結合型総ダビガトラン（観測値及び母集団 PK モデルによる推定値）及びモデルで推定したイダルシズマブに結合していない総ダビガトランを独立変数として使用した。ダビガトラン濃度ーバイオマーカー反応関係に関して検討した共変量は，イダルシズマブ投与前及び投与後のバイオマーカー測定値，性別，年齢，体重及び人種であった。3 試験のうち 1 試験（1321.5 試験）では，日本人被験者のみが登録されたことから，人種及び試験の交絡の可能性についても検討した。

最終の PK 及び PK/PD モデルを用いて，予定治療用量及び用法でイダルシズマブを患者に投与したときの凝固プロファイル及び中和効果（%）をシミュレートした。中和の定義については，3.4.2 項に示す。

さらに，軽度～中等度の腎機能障害を有する患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投与したときの薬物動態に対する腎機能の影響がより適切に反映されるように，CrCL とダビガトランのクリアランスの関係を記述した過去のモデル［CTD 5.4-03_P11-11867］を用いて追加のシミュレーションを実施した。

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

結果：解析結果を分析対象物質別に示す。

イダルシズマブの母集団 PK - 結果を表 2.2: 2 に要約して示す。

表 2.2: 2 イダルシズマブの母集団パラメータ

θ[1]	Parameter	Estimate (RSE%)	IIV (RSE%)
9	CL (L/hr)	2.32 (1.38)	11.9 (11.5)
10	Vc (L)	3.25 (1.31)	14.8 (14.2)
11	V2 (L)	1.96 (17.1)	322 (11.8)
25	V3 (L)	4.03 (1.90)	-
12	Q2 (L/hr)	0.324 (1.94)	-
24	Q3 (L/hr)	0.272 (1.64)	-
13	regression exponent - CrCL on CL	0.456 (7.02)	-
14	regression exponent - BWT on Vc	0.622 (12.1)	-
28	regression factor - Japanese subjects on CL	0.891 (2.07)	-
21	Proportional residual error	0.176 (0.474)	-
22	Additive residual error	0.062 (13)	-

1 Theta value (θ) corresponds to the value assigned in the model and modeling report tables.

Continuous covariates (CrCL, AGE, BWT) of pharmacokinetic parameters were modeled using: $P_{TV} = \theta_x \left(\frac{R_1}{R_{ref}} \right)^{\theta_y}$.
Categorical covariate relationship was given by $P_{TV} = \theta_x \cdot \theta_z^{R_2}$.

P_{TV} is a typical PK parameter, θ_x, θ_y, θ_z are fixed effect parameters, R_1 the continuous or R_2 the categorical covariate (0-1), and R_{ref} the reference value of a continuous covariate.

CL: Total plasma clearance, Vc: Central volume of distribution, V2: Peripheral volume of distribution 1, V3: Peripheral volume of distribution 2, Q2: Inter-compartmental clearance 1, Q3: Inter-compartmental clearance 2, RSE: Relative standard error, IIV: Inter-individual variability

引用元：CTD 5.3.3.5-01_c02910069_Table 10.1.4: 1

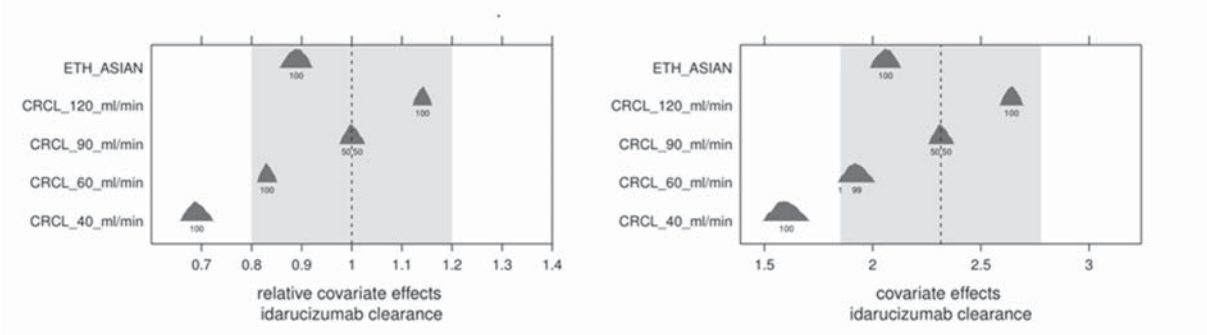
イダルシズマブを静脈内投与したときの薬物動態は線形 3 コンパートメントモデルによって最も適切に記述され，ダビガトランとの結合による影響を受けなかった。中心コンパートメントの分布容積は血漿容積 3 L に非常に近い値であった。3 つのコンパートメントの分布容積を合計すると，V_{ss} は 9.24 L と算出され，細胞外液の容量 15 L に比べて小さいが，他の抗体フラグメントで報告されている範囲及びノンコンパートメント解析の結果としてイダルシズマブで報告されている範囲内であった（表 5.1: 1）。

母集団モデルパラメータから誘導したマクロ定数から，半減期約 45 分間の初期分布相に続いて，半減期 4.8 及び 11 時間の中間相及び終末相が認められることが示唆された。イダルシズマブを単

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

回投与したとき，初期相，中間相及び終末相の AUC は全体の AUC のそれぞれで 75%，11%及び 14%に相当すると考えられた。

CrCL 及び人種を共変量に追加した後，性別，年齢及び体重とイダルシズマブのクリアランスの間に有意な相関関係は認められなかった。日本人被験者におけるクリアランスは，非日本人被験者に比べて約 11%低かった。これらの結果と一致して，血漿中イダルシズマブ濃度は，白人被験者に比べておおむね日本人被験者の方がわずかに高かった。体重で補正した後の濃度差は無視し得る程度であった。さらなる詳細については，3.2.1 項を参照のこと。これ以外の有意な共変量効果は認められなかった。最終モデルにおける共変量の影響の程度を図 2.2: 2 に示す。



ETH_ASIAN：アジア人
引用元：CTD 5.3.3.5-01_c02910069_Figure 10.1.4: 1
注　影響は典型的な被験者のクリアランスに対する相対値（左側）又はクリアランスの絶対値（右側）として表す。網掛け領域はクレアチニンクリアランスが 90 mL/min である被験者の典型値の 80～120%を表す。

図 2.2: 2　　固定効果パラメータの不確実性を考慮したイダルシズマブの共変量効果

ダビガトランの母集団 PK -結果を表 2.2: 3 に要約して示す。

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

表 2.2: 3 ダビガトランの母集団 PK パラメータ

θ[1]	Parameter	Estimate (RSE%)	IIV (RSE%)
1	F	0.065[2] (0)	42.8 (13.9)
5	MAT (hr)	2.42 (8.31)	38.8 (22.2)
2	Vc/F (L)	278 (5.09)	30.9 (24.9)
3	V2/F (L)	682 (7.13)	53.3 (22.8)
7	CL/F (L/hr)	87.2 (0.915)	-
4	Q/F (L/hr)	33.2 (2.76)	-
6	fu	0.689 (1.13)	-
16	regression exponent - CrCL on CL/F	0.341 (5.17)	-
23	regression exponent - AGE on CL/F	0.059 (14.3)	-
26	CL/F scalar for renal impaired subjects receiving idarucizumab	0.923 (0.88)	-
27	Q/F scalar for renal impaired subjects receiving idarucizumab	0.503 (4.44)	-
30	regression factor - Japanese subjects on CL/F	1.16 (1.25)	
17	Proportional LTBS unbound sum dabigatran residual error	0.288 (0.441)	-
18	Additive LTBS unbound sum dabigatran residual error	-0.456 (4.47)	-
19	Proportional LTBS sum dabigatran residual error	0.281 (0.98)	-
20	Additive LTBS sum dabigatran residual error	-0.005 (10.3)	-

1 Theta value (θ) corresponds to the value assigned in the model and modeling report tables.

Continuous covariates (CrCL, AGE, BWT) of pharmacokinetic parameters were modeled using: $P_{TV} = \theta_x \left(\frac{R_1}{R_{ref}} \right)^{\theta_y}$.

Categorical covariate relationship (Japanese race and renal impairment) was given by $P_{TV} = \theta_x \cdot \theta_z^{R_2}$.

P_{TV} is a typical PK parameter, θ_x, θ_y, θ_z are fixed effect parameters, R_1 the continuous or R_2 the categorical covariate (0-1), and R_{ref} the reference value of a continuous covariate.

2 Absolute bioavailability of dabigatran was fixed to 6.5% (CTD 5.4-27_P07-13337)

F: Absolute bioavailability, MAT: Median absorption time (Weibul distribution scale parameter), fu: Unbound fraction, Vc/F: Central volume of distribution, V2: Peripheral volume of distribution, CL/F: oral clearance, Q/F: Inter-compartmental clearance, RSE: Relative SE, IIV: Inter-individual variability, LTBS: log transform both sides

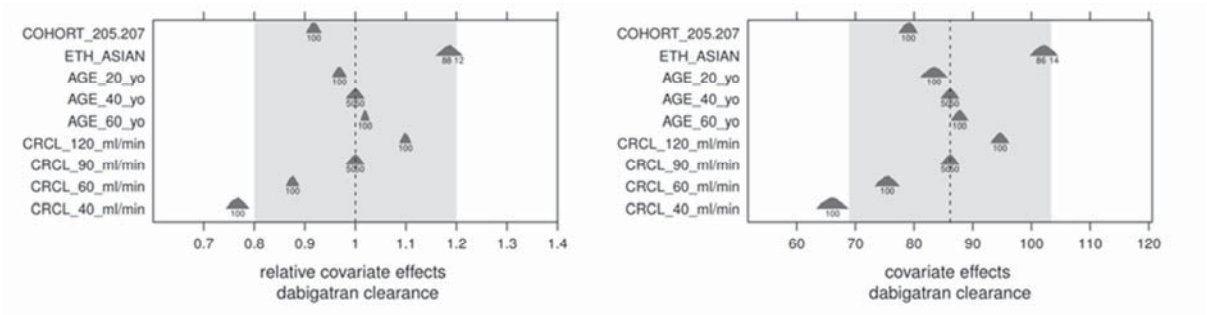
引用元：CTD 5.3.3.5-01_c02910069_Table 10.1.4: 1

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

ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩を経口投与したときの薬物動態は線形 2 コンパートメントモデルによって最も適切に記述された。吸収は Weibull 様関数を用いることにより，時間依存的な速度定数を考慮した一次過程としてモデル化した。イダルシズマブを投与した腎機能障害を有する被験者で全身クリアランス及びコンパートメント間クリアランスが顕著に低下したことを除くと，ダビガトランの動態に対するイダルシズマブの影響は認められなかった。

この影響は，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩を経口投与したときのクリアランスの予測因子としてクレアチニンクリアランスを組み込んだ後でも明白であった。この影響はダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩とイダルシズマブ両方の投与を受けている被験者だけで認められたが，腎機能障害のある被験者総数は少ないので，ダビガトランに対するこの影響をイダルシズマブの投与にかかわらず一般化するには限界があると考えられる。

腎機能の影響を組み込んだ後であっても，年齢はダビガトランのクリアランスの予測因子であったが，ランダム効果と共変量のプロットから性別及び体重とダビガトランのクリアランスとの間に相関関係は認められなかった。日本人被験者でのダビガトランのクリアランスは，腎機能が同等か，比較的正常な白人被験者に比べて約 16%高く，軽度～中等度の腎機能障害を有する被験者では，その差は 8%に過ぎなかった。特に，図 3.3.2: 1 に示した比較に照らし合わせると，この違いは臨床的に意味のあるものではないと考えられた。限られた分布範囲での評価であったが，共変量効果は過去の解析結果と同様であった［CTD 5.4-03_P11-11867］，［CTD 5.4-04_P12-03030］，［CTD 5.4-12_P13-04186］。最終モデルにおける共変量の影響の程度を図 2.2: 3 に要約して示す。



COHORT_205.207：1321.2 試験の軽度腎機能障害者（1 g 及び 5 g 投与）並びに中等度腎機能障害者（5 g）にイダルシズマブを併用投与したとき，ETH_ASIAN：アジア人
引用元：CTD 5.3.3.5-01_c02910069_Figure 10.1.4: 1
注　影響は典型的な被験者のクリアランスに対する相対値（左側）又はクリアランスの絶対値（右側）として表す。網掛け領域はクレアチニンクリアランスが 90 mL/min である被験者の典型値の 80～120%を反映する。

図 2.2: 3　　固定効果パラメータの不確実性を考慮したダビガトランの共変量効果

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

母集団 PK/PD - 結果を表 2.2: 4 に要約して示す。

この解析で得られた PK/PD 回帰分析の結果は，過去の結果と同様であった［CTD 5.4-04_P12-03030，CTD 5.4-15_P14-08884］。非結合型総ダビガトランと ECT 及び dTT の間の相関は，切片を持つ線形モデルによって記述することができた。また，ダビガトランに関連する分析対象物質と aPTT 及び TT の間の関係は，切片を持つ非線形最大効果（E_{max}）モデルを用いて記述した。

大部分の凝固マーカーについて，日本人が有意な影響因子として認められ，その影響の程度は-6.4%～17.6%の範囲であった。説明変数として人種の代わりに，試験を用いて実施した解析では，1321.1 及び 1321.2 試験で試験の影響が同程度（-14.1%～12.5%）であったことから，1321.5 試験で認められた影響は，人種ではなく，全試験を通した被験者に依存しない相違に関連している可能性が高いことが示唆された。このように修正したモデルで，一定のパターンや傾向を示す追加の試験効果は認められなかった。

この人種の代わりに試験を固定効果として組み込んだ PK/PD モデル（非結合型ダビガトランに基づく）のモデルパラメータを表 2.2: 4 に示す。

年齢，体重及びイダルシズマブ投与も，一部の凝固マーカーに対する有意な予測因子として認められ，その影響の程度（絶対値）は 7.1%以下で，一貫した傾向やパターンは認められなかった。性別は凝固時間に関する有意な予測因子ではなかった。

表 2.2: 4　非結合型総ダビガトラン濃度実測値に基づく PK/PD 回帰パラメータ推定値（RSE%）及び典型値からの変化%として表した共変量効果

	ECT		dTT		aPTT			TT		
	b0	b1	b0	b1	b0	EMAX	EC50	b0	EMAX	EC50
Null value	35.8 (0.713)	0.413 (1.15)	31.7 (0.384)	0.170 (1.28)	33.9 (0.901)	72.6 (3.16)	182 (4.58)	12.8 (1.11)	309 (2.60)	231 (3.53)
1321.1	+5.89%	+12.5%	-	-	-	-	-	-13.0%	-	-
1321.2	-	-	-	-	-14.1%	-	-	-	-	-
1321.5	-4.25%	-	-3.85%	+10.4%	-	+17.2%	-	-	-	-
Pre-Idaru	-	-	+1.49%	-	-	-	-	-	-	-
Age[1]	-	-	-	-	-	-	-	-	-0.32%	-
WT[1]	-	-	-	-	-	-	-	+0.61%	-	+0.65%

b0：intercept; b1：slope. Typical value (population median) given for reference.

1　covariate effect of unit difference from median value

引用元：CTD 5.3.3.5-01_c02910069_Table 10.2.1: 2，Table 10.2.2.2: 2，Table 10.2.3.2: 2，Table 10.2.4.2: 2，Table 10.2.5.2: 3

2.2.1　シミュレーション

クレアチニンクリアランスが 40～120 mL/min である患者の PK 及び PD 反応を説明するため，シミュレーションを実施した。ダビガトランエテキシラート 150 mg を 1 日 2 回投与して定常状態に達した患者に，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後 2 時間にイダルシズマブを投与したときのシミュレーションを行った。イダルシズマブを 1，2 又は 5 g の 5 分間ボーラス静脈内投与，若しくは 15 分間隔での 2×2.5 g の 5 分間ボーラス静脈内投与した。PD のシ

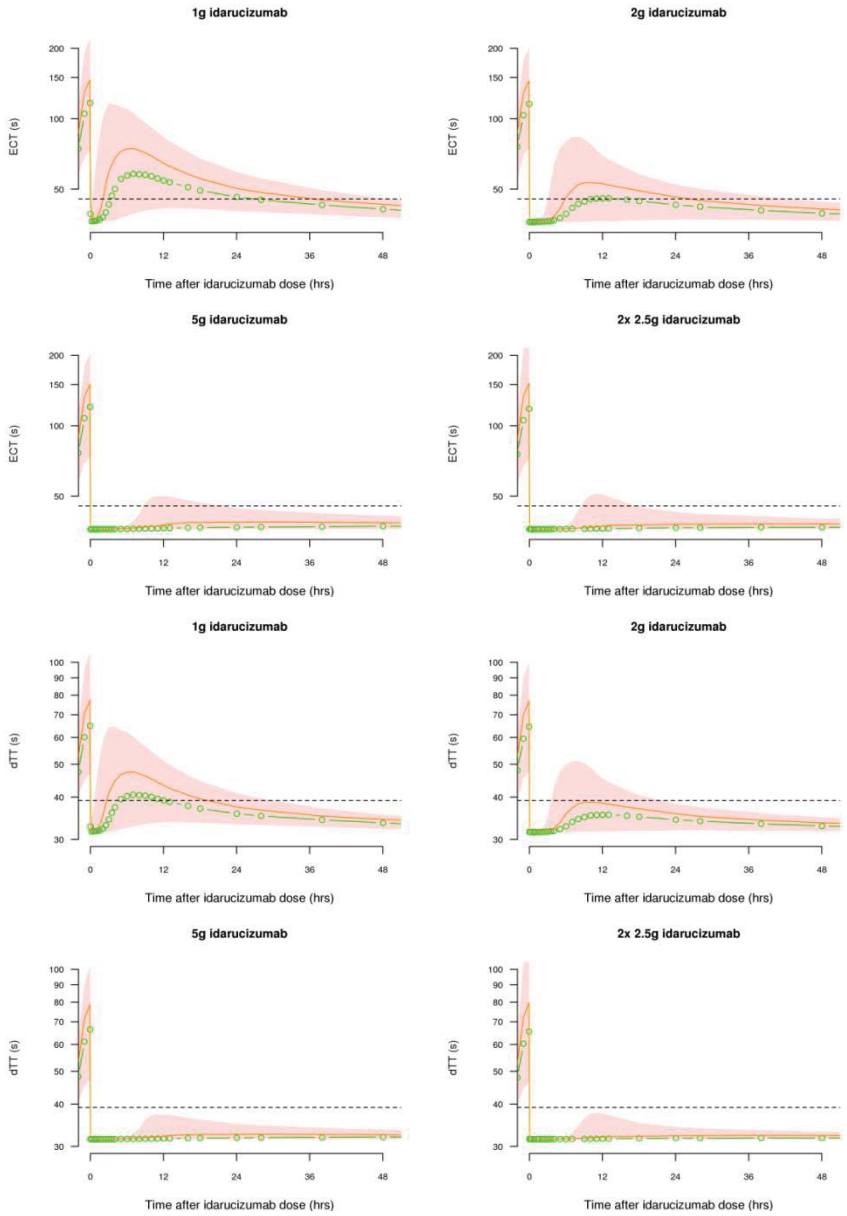
Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ミュレーションにあたっては，得られた PK/PD 回帰関係をシミュレーションした非結合型総ダビガトラン濃度と抗凝固パラメータ（ECT，dTT，TT 及び aPTT）の関係に当てはめた。

5 g 投与法の場合，イダルシズマブに結合していない総ダビガトラン濃度中和後の C_{max} の中央値は，患者の腎機能にかかわらず，6 ng/mL 未満であった。イダルシズマブの第 I 相試験には，CrCL が 40 mL/min 未満の患者は組み込まれなかったが，CrCL を 30 mL/min まで外挿したとき，中等度腎機能障害患者と同様の結果が得られることが示唆された。

ECT 及び dTT について，クレアチニンクリアランスが 40 mL/min で，年齢 75 歳，体重 80 kg の白人男性に関して，個体間分散共分散行列からサンプリングすることにより導き出した予測区間を図 2.2.1: 1 に示す。事前に規定した基準（3.4.2 項）に基づく中和効果（%）の予測結果を表 2.2.1: 1 に要約して示す。日本人患者でも同様の結果が得られた（詳細は解析報告書参照）。

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



注　典型的白人患者：75 歳，80 kg，男性，CrCL：40 mL/min。イダルシズマブは最終 DEMS 投与 2 時間後に投与した。ダビガトランエテキシラート（DE）は，150 mg 1 日 2 回 3 日間投与後，4 日目に 1 回投与した。緑色直線：シミュレート中央値（50 パーセンタイル），赤色直線：75 パーセンタイル。網掛け領域にはシミュレート値全体の 90%が含まれる。緑色の点はシミュレーションに用いたサンプリング時点を示す。破線は凝固分析正常値上限の 110%に相当する。

引用元：CTD 5.3.3.5-01_c02910069_Figure 11.2.3: 3

図 2.2.1: 1　腎機能低下した典型的な白人患者に対してダビガトラン定常状態時（150 mg 1 日 2 回）にイダルシズマブを投与したときの ECT 及び dTT の経時推移

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

表 2.2.1: 1　典型的な白人患者に対してダビガトラン定常状態時（150 mg 1 日 2 回）にイダルシズマブを投与したときの dTT 及び ECT に基づく予測中和率（ULN 基準を超えない被験者%）並びに dTT 及び ECT に対する最大残存ダビガトラン効果

Idaru. dose	CrCL (mL/min)	100% ULN criteria		110% ULN criteria		Residual dabigatran effect at unbound sum dabigatran post-reversal t_{max}				
		dTT	ECT	dTT	ECT	Median dTT	P 0.95 dTT	Median ECT	P 0.95 ECT	t_{max} (hr)
1 g	40	96	94	98	96	40.8	65.2	58.5	117	7
2 g	40	100	100	100	100	35.7	51.3	46.2	83.8	12
5 g	40	100	100	100	100	32.2	37.3	37.8	50.1	24
2.5+2.5 g	40	100	100	100	100	32.1	38.3	37.4	52.5	28
1 g	60	98	98	99	98	39.6	62.0	55.6	110	7
2 g	60	100	100	100	100	35.5	49.3	45.8	79.0	10
5 g	60	100	100	100	100	32.1	37.4	37.5	50.2	26
2.5+2.5 g	60	100	100	100	100	32.1	38.6	37.5	53.2	18
1 g	90	98	98	98	98	40.1	54.6	56.9	91.8	6
2 g	90	100	100	100	100	35.9	49.3	46.7	79.0	8.5
5 g	90	100	100	100	100	32.2	38.3	37.8	52.5	16
2.5+2.5 g	90	100	100	100	100	32.1	39.3	37.6	55.0	18
1 g	120	100	99	100	100	38.3	51.9	52.5	85.2	6
2 g	120	100	100	100	100	35.3	45.3	45.4	69.4	8
5 g	120	100	100	100	100	32.2	37.7	37.7	51.1	12
2.5+2.5 g	120	100	100	100	100	32.1	38.2	37.6	52.3	18

注　典型的白人患者：75 歳，80 kg の男性。イダルシズマブは最終 DEMS 投与 2 時間後に投与し，2.5+2.5 g 投与は 15 分間の間隔を空けて実施した。ダビガトランエテキシラート（DE）は，150 mg 1 日 2 回 3 日間投与後，4 日目に 1 回投与した。

dTT ULN 100%/110%：35.5/39.1 秒，ECT ULN 100%/110%：41.3/45.4 秒

CrCL：クレアチニンクリアランス，dTT：希釈トロンビン時間，ECT：エカリン凝固時間，t_{max}：イダルシズマブ投与後の最大凝固作用到達時間中央値，ULN：正常範囲上限

引用元：CTD 5.3.3.5-01_c02910069_Table 11.2.3: 3

実測データと一致して，イダルシズマブ 1～5 g を投与したとき，98%以上の患者でイダルシズマブ投与後最初の 4 時間に迅速かつ完全な中和効果が得られ，腎機能の程度にかかわらず，中和率は同程度であることがシミュレーションから立証された。用量 5 g を 15 分間隔で 2.5 g×2 回ボーラス静脈内投与した場合と単回ボーラス静脈内投与した場合とで中和率に顕著な違いは認められなかった。これらの結果から，少なくとも検討した範囲で，イダルシズマブの投与量及び投与方法に関係なく，頑健な中和効果が得られることが示唆された。このような結果が得られた理由の一部は，ダビガトランの曝露量に影響する因子とイダルシズマブの曝露量に影響する因子が同じであるという事実に起因すると考えられた。この点で最も影響の大きい因子は腎機能である。イダルシズマブ及びダビガトランのクリアランスはいずれも，腎機能障害に伴って低下する。腎機能障害によってダビガトランの体内総量が増加する一方，イダルシズマブの消失も鈍化し，結

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

合の機会が増え，非結合型イダルシズマブとして消失する量が減少する。ここで開発したモデルから，この共通の特徴が幅広い臨床環境でイダルシズマブの有効性に寄与することが示唆された。

高用量のイダルシズマブを投与したときほど，残存抗凝固作用は小さくなり，最大残存効果時間は延長した。この結果は，過剰量のイダルシズマブが末梢から再分布したダビガトランに結合可能となった直接的結果である。

2.2.2 結論

母集団薬物動態

- イダルシズマブ及びダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩を単独又は併用投与したときの薬物動態を反映するイダルシズマブ－ダビガトラン統合母集団 PK モデルを開発した。
- イダルシズマブの用量が増えると，ダビガトランの末梢コンパートメントから中心コンパートメントへの再分布が遅延し，減弱する。
- 両剤のクリアランスに影響する主な人口統計学的特性の共変量は腎機能である。

母集団薬物動態／薬力学解析

- 期待される中和効果以外，ダビガトラン曝露量と抗凝固作用の基本的な関係はイダルシズマブ投与による影響を受けない。
- 統計学的に有意な差が認められた人口統計学的特性及び試験に関連する影響は臨床的に意味のあるものではないと考えられた。

シミュレーション

- シミュレーションから，用量 5 g のボーラス静脈内単回投与又は 2.5 g×2 回のボーラス静脈内単回投与後に，100%の患者で期待される迅速かつ完全な中和（凝固パラメータが ULN の 110%未満）が得られると予想された。この反応は用量／投与方法，腎機能（40 mL/min 以上）及び年齢（75 歳まで）とは無関係であった。
- 腎機能が正常な患者と軽度～中等度の腎機能障害のある患者で中和率は同等であることが示唆された。

2.3 患者を対象とした試験

2.3.1 試験 1321.3 – 進行中

試験 1321.3 の中間 CTR［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験］；カットオフ日（N=243）：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

目的：患者を対象としてダビガトランの抗凝固作用の中和を立証すること。副次目的は，出血の評価を行い，臨床転帰，イダルシズマブ存在下でのダビガトランの安全性及び薬物動態を評価すること。

方法：この非盲検，非対照，多施設共同，症例集積試験（計画施設数：最大 39 カ国で 400 を超える施設）では，約 500 例（2015 年 10 月 28 日に治験実施計画書を改訂）のイダルシズマブ患者

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

に合計 5 g のイダルシズマブを投与する計画であり，2.5 g バイアル 2 個を用いて，最初の 2.5 g 投与後 15 分以内に 2 回目の 2.5 g の投与を行う。

グループ A：DEMS の投与中の患者で，止血困難な（明白な）出血の症状及び徴候を発現しており，緊急の内科的治療又は外科的処置を必要とする患者。

又は

グループ B：DEMS の投与中の患者で，出血以外の状態・疾患のために緊急の手術又はその他の侵襲的処置を必要とし，手術又は処置の実施前に速やかな中和を必要とする患者

イダルシズマブ投与前及び投与後 24 時間まで経時的に血漿試料を採取し，ダビガトラン及びイダルシズマブの PK を評価するとともに，dTT，ECT，aPTT 及び TT を含む凝固時間を測定した。それぞれのバイオマーカーについて，1321.1 及び 1321.2 試験で得られたすべての投与前測定値の平均値+2*SD に基づいて，中央検査機関の ULN を規定した。また，イダルシズマブ及びダビガトランに対する抗薬物抗体（ADA）測定用の試料を投与前及び試験終了来院時に加えて，4 週間及び 3 カ月後の追跡調査時に採取した。試験評価項目は，ECT 及び dTT に基づく抗凝固作用の最大中和（主要評価項目）に加えて，非結合型総ダビガトラン最低濃度，中和効果の持続時間，初回投与後の dTT 及び ECT によって評価される抗凝固作用の中和，並びに TT 及び aPTT に基づくダビガトランの抗凝固作用の最大中和（副次評価項目）が含まれていた。

結果：

イダルシズマブの PK

主要な PK パラメータを表 2.3.1: 1 に要約する。グループ A 及び B の患者は，イダルシズマブ 5 g の投与が完了した最初の採血時点付近でそれぞれピーク血漿中濃度である 24500 nmol/L（gCV 27.7%）及び 24800 nmol/L（gCV 34.5%）に到達し，最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）の中央値は，36.5 分あるいは 34.0 分であった。AUC_{0-24} の幾何平均値は，グループ A で 72100 nmol*h/L，グループ B で 65000 nmol*h/L とほぼ同じであった。また，イダルシズマブの曝露（AUC_{0-24}）とクレアチニンクリアランスは相関し，腎機能が低下すると曝露が上昇する傾向が示され［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Figure 11.2.2.1: 3］，曝露との正常の腎機能患者（90 mL/min 以上）に比べて，軽度の腎機能障害患者（60 mL/min 以上 90 mL/min 未満），中等度の腎機能障害患者（30 mL/min 以上 60 mL/min 未満），高度の腎機能障害患者（30 mL/min 未満）の AUC_{0-24} は，それぞれ 36%，77%，175%上昇した（表 2.3.1: 2）。これより，イダルシズマブの消失は腎機能に依存することが明らかになった。

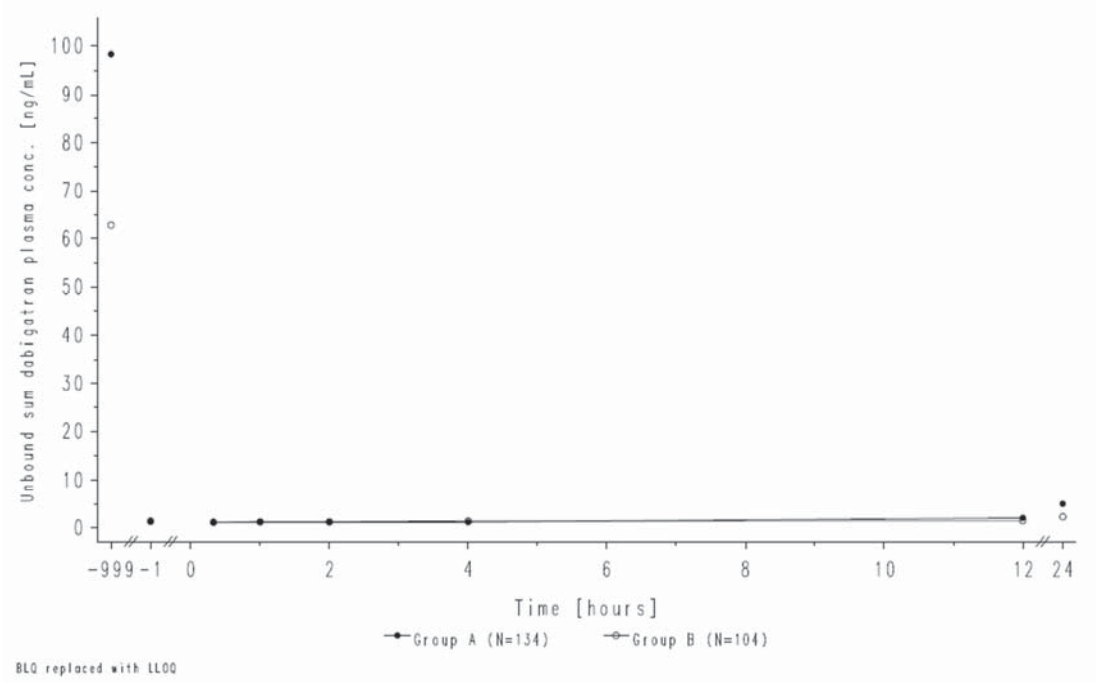
ダビガトランの曝露量に対するイダルシズマブの影響

ベースラインの総ダビガトラン濃度のばらつきは大きく，9 名の患者では 1000 ng/mL 以上であった。非結合型ダビガトラン濃度も同様に，イダルシズマブ投与前のばらつきは大きかった。

投与後 4 時間以内に，非結合型総ダビガトランの最低血漿中濃度（C_{min}）が 1 ng/mL を超えた患者は 238 名中 22 名であった。そのうち 2 名は C_{min} が 20 ng/mL を超えていた。大半の患者の非結合型ダビガトランの血漿中濃度は，24 時間の観察期間を通して，抗凝固活性がない，あるいはほとんどないと考えられる閾値である 20 ng/mL 未満であった（図 2.3.1: 1）。20 ng/mL を超える非

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

結合型ダビガトランの再分布は，53 名の患者（22%）に，イダルシズマブ投与後の様々な時点，程度で認められた。ベースラインのダビガトラン濃度の高い患者の方が，より早い時点で非結合型ダビガトランの再分布が認められた。



グループ A 及び B はランダム化されていない。非結合型総ダビガトラン濃度の BLQ は 1 ng/mL とした。
時点 0 はイダルシズマブの投与終了時点，-999 は投与前，-1 は 1 回目と 2 回目の投与の間の時点を意味する。
引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Figure 15.6.5.3.1: 3

図 2.3.1: 1　　グループ別に示した非結合型総ダビガトラン濃度の幾何平均値の時間推移（1321.3 試験）

表 2.3.1: 1　　イダルシズマブの主要 PK パラメータ（幾何平均値（gCV%），1321.3 試験）

	N	Group A	N	Group B	N	Overall, Group A & B	N	Japanese Patients
C_{max} [nmol/L] [2]	134	24500 (27.7)	101	24800 (34.5)	235	24600 (30.7)	4	29500 (26.5)
AUC_{0-24} [nmol·h/L]	113	72100 (44.8)	78	65000 (50.5)	191	69100 (47.4)	3	70800 (58.1)
$AUC_{0-\infty}$ [nmol·h/L]	109	72600 (45.2)	77	66500 (51.1)	186	70000 (47.8)	2	59800, 46300[1]
CL [mL/min]	109	24.0 (45.3)	77	26.2 (51.1)	186	24.9 (47.9)	2	29.1, 37.6[1]
t_{max} [h][3]	134	0.609 (0.200-1.63)	101	0.567 (0.0500-2.37)	235	0.583 (0.0500-2.37)	4	0.567 (0.533-0.633)

1　個別値，2　gMean（gCV[%]），3　中央値（最小値-最大値）
引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 11.2.2.1: 1

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

表 2.3.1: 2 腎機能別のイダルシズマブの曝露（AUC_{0-24}，1321.3 試験）

Clearance categories based on CrCL [mL/min]	AUC_{0-24} [nmol*h/L] N	Median	Min	Max	gMean (gCV%)
0- < 30	36	112000	58000	263000	117000 (35.6)
30- < 60	71	73200	30400	180000	75200 (33.8)
60- < 90	43	56400	30600	132000	57700 (27.7)
≥ 90	33	40700	24600	80400	42500 (30.8)

引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.6.2.1，Table 15.6.4

薬力学の結果－主要評価項目

ベースライン値がそれぞれのマーカーの ULN を超えていた患者のみ，PD 凝固マーカーの中和に関する評価が可能であった。中央検査機関による ECT の結果が得られた評価可能な患者における 100%ULN に基づくイダルシズマブの投与後 4 時間以内の中和効果は，グループ A では 108 名（84.4%），グループ B では 84 名（87.5%）の患者で 100%の中和が認められた。110%ULN についても同様であった。dTT では，グループ A では 114 名（98.3%），グループ B では 70 名（97.2%）で 100%の中和効果が認められた。

薬力学の結果－副次評価項目

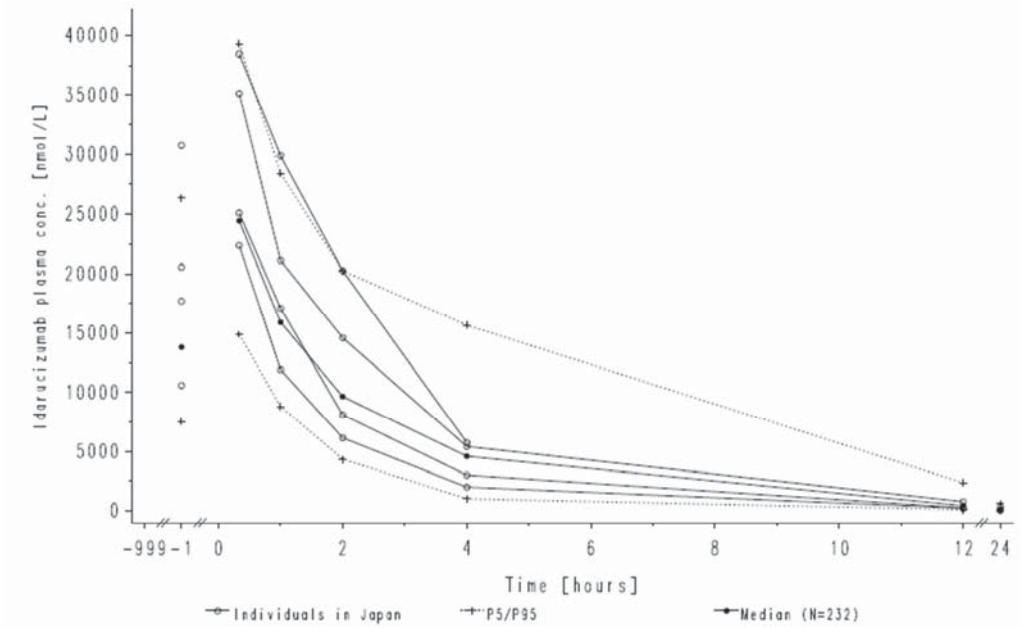
副次評価である中央検査機関によって測定された aPTT 及び TT についても，イダルシズマブの投与後 4 時間以内の最大中和効果に関して，主要評価である dTT 及び ECT と同様の結果が得られ，90%以上の被験者で中和効果が認められた。

イダルシズマブ投与前のダビガトランの曝露のばらつきを反映して，凝固マーカーのベースライン値のばらつきは大きかった。イダルシズマブの 1 回目の投与後にダビガトランの抗凝固作用は中和され，ほとんどすべての患者でダビガトランの抗凝固作用に対する完全な中和効果が 12～24 時間持続した凝固マーカーの ECT，dTT 及び非結合型ダビガトランは相関した。

日本人患者と外国人患者

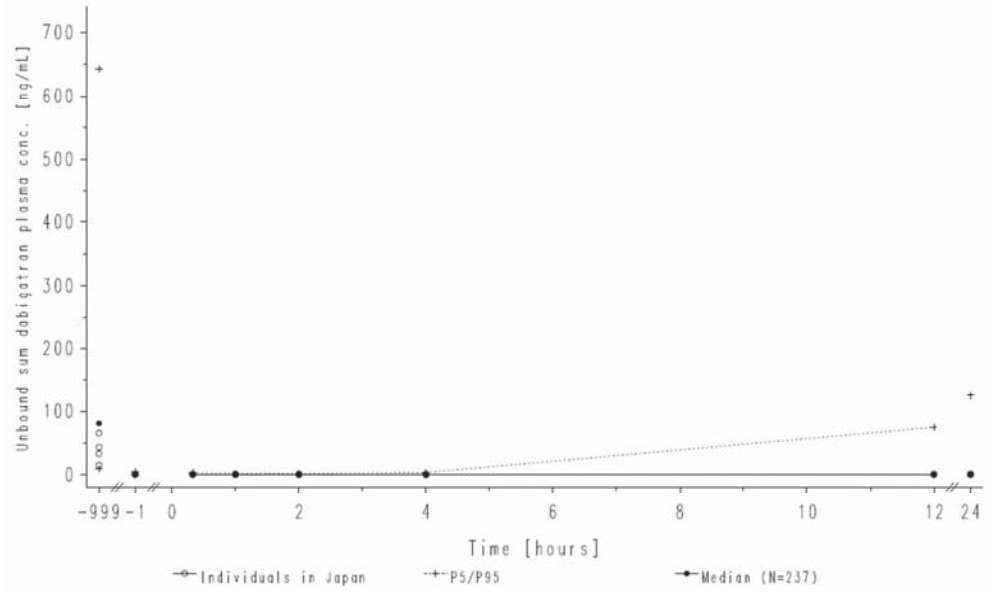
日本人患者 4 例と全体集団のイダルシズマブ，非結合型ダビガトラン並びに凝固マーカー（dTT，ECT，aPTT，TT）の比較を図 2.3.1: 2～5，表 2.3.1: 1 に示す。日本人患者 4 名のイダルシズマブの血漿中濃度は患者全体の濃度値の 5～95 パーセンタイルにほぼ含まれており，薬物動態パラメータにも大きな違いはなかった。また，イダルシズマブ投与後，非結合型ダビガトランは日本人，全体集団いずれも LLOQ 付近（1 ng/mL）に低下し，凝固マーカーに基づくイダルシズマブの中和効果にも違いはなく，いずれにおいても迅速，完全かつ持続的な中和効果が認められた。以上より，限られた例数ではあるものの，日本人患者と全体集団の PK，PD に大きな違いはないと考えられる。

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



日本人患者 4 名個別の濃度推移と患者全体の中央値，5 パーセンタイルと 95 パーセンタイルを表す
時点 0 はイダルシズマブの投与終了時点，-999 は投与前，-1 は 1 回目と 2 回目の投与の間の時点を意味する。
引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Figure 15.6.5.3.2: 13

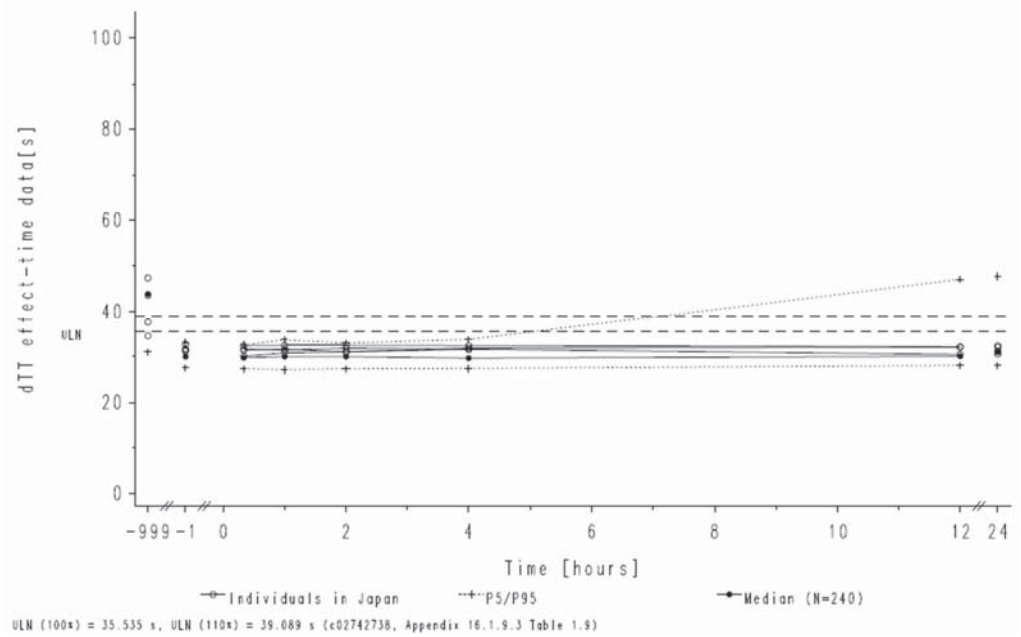
図 2.3.1: 2　患者全体と日本人患者 4 名の血漿中イダルシズマブ濃度の時間推移の比較（1321.3 試験）



日本人患者 4 名個別の濃度推移と患者全体の中央値，5 パーセンタイルと 95 パーセンタイルを表す
引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Figure 15.6.5.3.2: 15

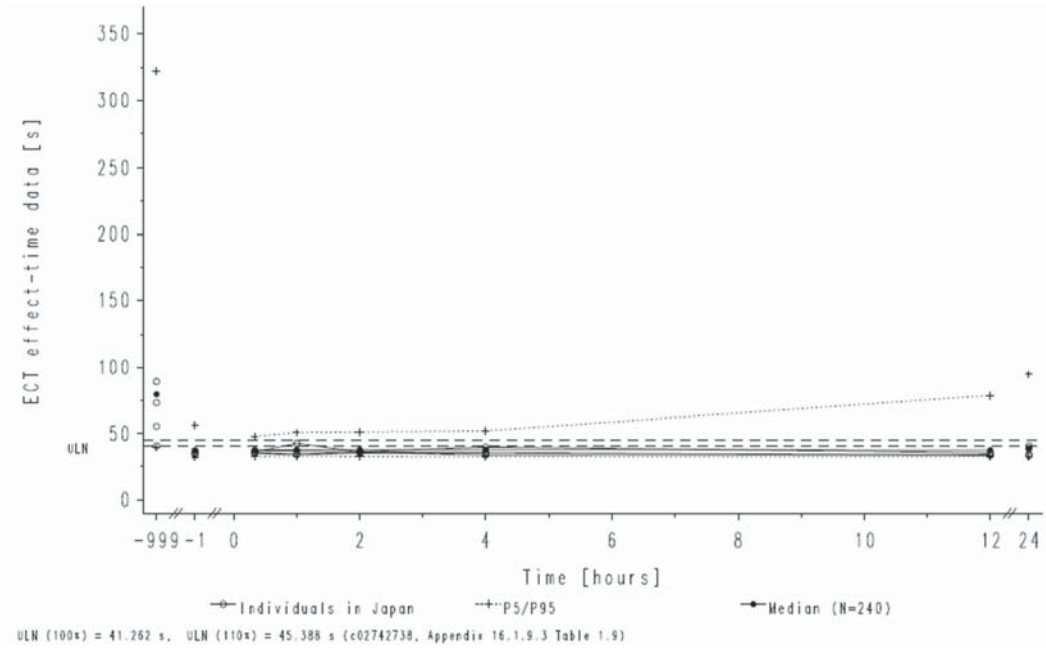
図 2.3.1: 3　患者全体と日本人患者 4 名の非結合型総ダビガトラン濃度の時間推移の比較（1321.3 試験）

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



日本人患者 4 名個別の作用－時間推移と患者全体の中央値，5 パーセンタイルと 95 パーセンタイルを表す
引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Figure 15.7.5.3.2: 5

図 2.3.1: 4　　患者全体と日本人患者 4 名の dTT 作用－時間推移の比較（1321.3 試験）



日本人患者 4 名個別の作用－時間推移と患者全体の中央値，5 パーセンタイルと 95 パーセンタイルを表す
引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Figure 15.7.5.3.2: 6

図 2.3.1: 5　　患者全体と日本人患者 4 名の ECT 作用－時間推移の比較（1321.3 試験）

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

抗薬物抗体

抗イダルシズマブ抗体は，242 名中 8 名で検出された。投与前の投与前来院時では，5 名にイダルシズマブと交差反応する Pre-existing 抗体は検出された。投与後に 3 名で抗イダルシズマブ抗体が検出され，反応は一時的であった。進行中の試験であるため，評価が完了していない検体があることに注意が必要である。

結論

この患者集団において，実施医療機関内検査機関又は中央検査機関によるバイオマーカー評価に基づいて，イダルシズマブによるダビガトランの抗凝固作用の中和効果が立証された。得られた PK/PD データは，健康被験者を対象とした第 I 相試験での知見と合致していた。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 PK 及び PD に関連する *in vitro* データ

以下の項では，基本的 PK 及び PD に関連する *in vitro* データについて概説する。より詳細な情報については，薬理試験の概要文［CTD 2.6.2］を参照のこと。

ダビガトランに対するイダルシズマブの結合

イダルシズマブのダビガトランに対する結合親和性は，ダビガトランのトロンビンに対する結合親和性に比べて 300 倍以上高いことが示された［CTD 4.3-01_P07-07983］。イダルシズマブとダビガトランの解離速度が非常に遅かったことから，この複合体は非常に安定であり，本質的に不可逆的であった［CTD 4.3-03_P13-05131］，［CTD 4.2.1.1-08_n00231289］。大量出血に関連する極端な生理学的条件下で起こる可能性のある pH の変化によって，結合親和性が影響を受けることはなかった［CTD 4.2.1.1-08_n00231289］。

改良トロンビン時間（mTT）アッセイを用いて，ヒト血漿中でのイダルシズマブの機能的作用を *in vitro* で測定した。ダビガトラン 7 nM 存在下で，イダルシズマブはダビガトランによって誘発される抗凝固作用を中和し，その 50%阻害濃度（IC_{50}）値は 2.4 nM であった。このような試験を血漿又は全血中で実施したとき，様々な生体試料で測定した IC_{50} 値が類似していたことから，他の細胞成分に対する非特異的結合は低いことが示された［CTD 4.2.1.1-12_n00232054］。

代謝物（ダビガトランのアシルグルクロン酸抱合体）は，総ダビガトランの AUC の約 20%を占めていた［CTD 1.13］。これらの代謝物は未変化体と同程度の活性を示した。mTT アッセイ法及びアカゲザルの尿から単離した代謝物を用いた評価で，イダルシズマブは，このグルクロン酸抱合体の活性を未変化体の活性と同程度に中和することが立証された［CTD 4.2.1.1-12_n00232054］。

血漿蛋白結合

血漿蛋白結合率を表面プラズモン共鳴分析法（SPR）を用いて測定した。これより，イダルシズマブ単独及びイダルシズマブ－ダビガトラン複合体のいずれについても，アルブミン及びその他の血漿蛋白質に結合しないことが明らかになった［CTD 4.2.1.1-08_n00231289］。

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

イダルシズマブのほかのトロンビン基質に対する結合

第 V 因子，第 XIII 因子，プロテイン C，フォン・ヴィレブランド因子，S-2238（トロンビンの特異的基質），10%プール血漿（6 例のプール），ダビガトラン，及び第 V 因子，第 VIII 因子，第 XIII 因子，プロテイン C，フィブリノーゲン受容体，プロテアーゼ活性化受容体 1（PAR1）の既知トロンビン切断部位を代表するペプチドを含めて，他のプロトロンビン基質に対するイダルシズマブの結合能を測定した。これらの試験から，イダルシズマブはダビガトランを除く，いずれのトロンビン基質にも結合しないことが明らかになった［CTD 4.3-03_P13-05131］。

イダルシズマブの血栓形成促進作用

トロンビンに基づく様々な凝固アッセイなど，複数の *in vitro* 試験を実施し，ヒト血漿中でのイダルシズマブのトロンビン様活性を評価した［CTD 4.3-03_P13-05131］，［CTD 4.2.1.1-07_n00233139］。これらの分析法により，凝固時間［CTD 4.2.1.1-07_n00233139］，フィブリノペプチド A（FPA）生成［CTD 4.2.1.1-07_n00233139］，内因性トロンビン産生能［CTD 4.2.1.1-07_n00233139］，及び血小板凝集［CTD 4.2.1.1-07_n00233139］に対するイダルシズマブの影響を評価した。これらの結果から，イダルシズマブが血漿又は血小板に対してトロンビン様酵素活性を示すことはないことが明らかになった。

3.2 イダルシズマブの薬物動態

ダビガトランの存在下及び非存在下で，イダルシズマブを静脈内投与したときの PK について本項に要約する。実施したすべての第 I 相試験から，イダルシズマブの薬物動態測定値及び PK パラメータが得られた。健康な男性白人被験者及び日本人被験者にイダルシズマブを 20 mg～6 g の漸増単回投与（1321.1 試験），8 g の 1 時間持続静脈内投与（1321.1 及び 1321.5 試験），及び 1，2，4 g の 5 分間ボーラス静脈内投与（1321.1 及び 1321.5 試験）したときのイダルシズマブの薬物動態に関する情報を収集した。ダビガトラン存在下で，総投与量 1～7.5 g のイダルシズマブを投与した。すべての用量について，本文書で考慮するが，主に本剤の予定治療用量である総投与量 5 g に焦点を当てることとする。母集団 PK/PD 評価については，2.2 項を参照のこと。

3.2.1 健康被験者における薬物動態

イダルシズマブはバリデートされた酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）法を用いて測定した（分析法の詳細については，［CTD 2.7.1］を参照のこと）。用量 20 mg～8 g のイダルシズマブを 1 時間持続静脈内投与した後の血漿中濃度－時間推移を［CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Figure 15.6.5.3.1: 2］に示す。1321.1 試験でダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の前投与あり又はなしで 1～4 g のイダルシズマブを 5 分間ボーラス静脈内投与したときの血漿中濃度推移，並びに 1321.2 試験で年齢 45～64 歳及び 65～80 歳の健康被験者，並びに軽度及び中等度の腎機能障害を有する被験者にダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩を前投与した後，5 g のイダルシズマブを 5 分間ボーラス静脈内投与したときの血漿中濃度推移を図 3.2.1: 1 に示す。また，60 分間隔で 5 g を 2 回に分けて投与したときの個人毎及び幾何平均値の血漿中濃度推移を［CTD 5.3.4.1-02_1321.2

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

試験_Figure 15.6.5.2.1: 16］に示す。健康な日本人男性被験者にイダルシズマブ 8 g を 1 時間持続静脈内投与，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の前投与あり又はなしで 1～4 g を 5 分間ボーラス静脈内投与（図 5.2: 1），及び 15 分間隔で 2.5+2.5 g を投与（図 5.2: 2）したときの血漿中濃度推移を得た。白人と日本人で薬物動態に違いはなかったことから，両人種のデータに基づいて健康被験者の PK を記述する。

イダルシズマブ 1 g を投与後 16 時間，2～4 g 投与後 24 時間，並びにこれより高用量を投与後 48 時間まで，少なくとも被験者の 3 分の 2 で血漿中にイダルシズマブが検出された。各採血時点の血漿中濃度の個体間変動は概して軽度から中等度であり，大部分の時点で gCV（%）は 60 を大きく下回っていた。イダルシズマブの血漿中濃度－時間推移の形状は検討した個々の用量群で同様であり，用量増加に伴って上昇した。日本人被験者におけるイダルシズマブの血漿中濃度は，全体的に白人被験者に比べてわずかに高かった。体重で補正した後の差は無視し得る程度であった［CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験］。

イダルシズマブの血漿中濃度は静脈内投与終了時付近に最高値に達し，その後，二相性の消失を示した。初期相の低下は速やかで，健康被験者におけるイダルシズマブの初期相の半減期の幾何平均値は 0.658～0.906 時間であった。例えば，45～46 歳の健康被験者にイダルシズマブ 5 g を 5 分間ボーラス静脈内投与したときのイダルシズマブの血漿中濃度の幾何平均値は，約 4 時間で 24000 から 1120 nmol/L へと 5%未満にまで低下した［CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Table 15.6.1.1.6: 3］。用量 600 mg 以上を投与したとき，終末相でもイダルシズマブが検出された。これらの用量における終末相半減期の幾何平均値は 4.54～10.8 時間であった。

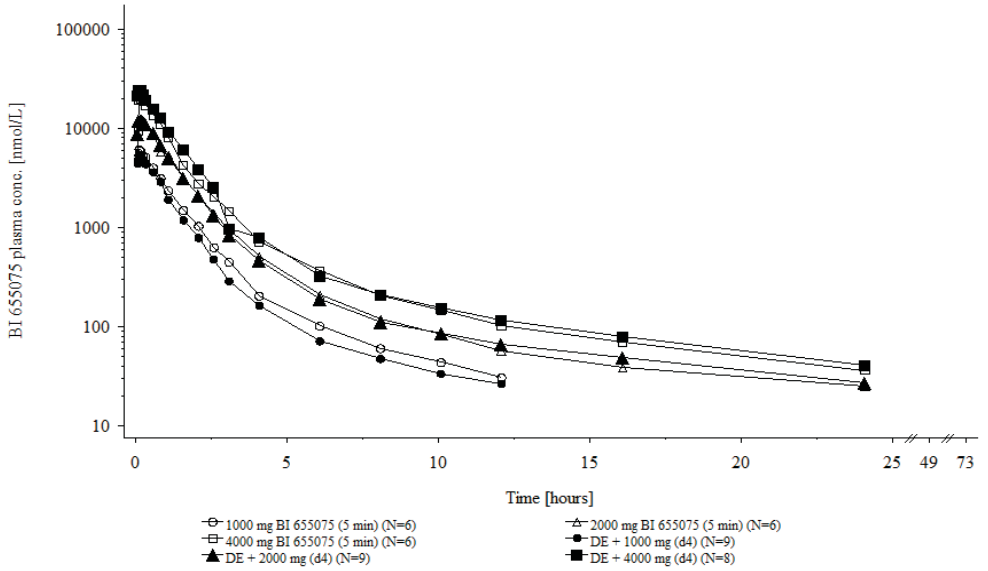
イダルシズマブの薬物動態パラメータ

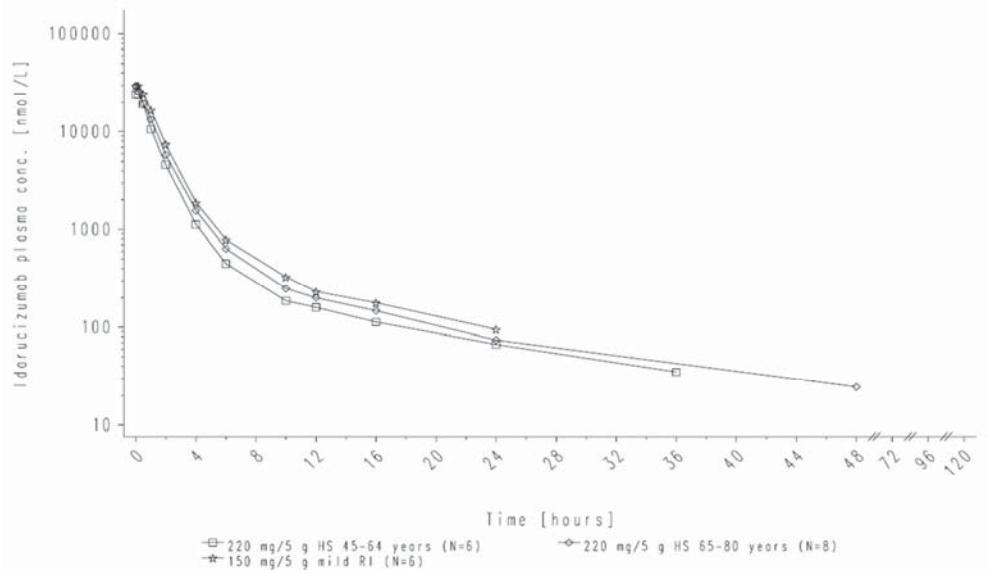
全試験を通したイダルシズマブの PK パラメータを表 5.1: 1 に示す。健康男性被験者にダビガトランエテキシラートと併用又は非併用でイダルシズマブを 1，2 及び 4 g の用量で 5 分間ボーラス静脈内投与したときのイダルシズマブの主な PK パラメータの比較を表 2.1.1: 3（1321.1 試験）及び表 2.1.3: 1（1321.5 試験）に示す。また，1321.2 試験で年齢 45～64 歳及び 65～80 歳の健康被験者，並びに軽度及び中等度の腎機能障害を有する被験者に総用量 1～5 g のイダルシズマブを投与したときの主な PK パラメータを表 2.1.2: 2 に示す。さらに，用量 20 mg～8 g（1321.1 試験）及び 8 g（1321.5 試験）のイダルシズマブを 1 時間持続静脈内投与したときの主な PK パラメータの比較をそれぞれ，表 2.1.2: 2 及び表 2.1.3: 1 に示す。15 分間隔で 2.5+2.5 g を静脈内投与したときの PK パラメータ（1321.5 試験）の比較については，表 2.1.3: 1 を参照のこと。

最高血漿中濃度（C_{max}）及び総曝露量（$AUC_{0-\infty}$）の幾何平均値は，用量で補正した各パラメータがほぼ一定であることから示されるように（表 2.1.1: 2，表 2.1.1: 3 及び表 2.1.3: 1），用量に比例して増加し，このことは統計学的評価でも確認された［CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Section 11.5.2.3，CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験_Section 11.2.2.4］。1321.5 試験において，ダビガトランの非存在下で，イダルシズマブ 8 g を 1 時間持続静脈内投与したときに最高曝露量が達成された。この用量群における $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値は 76800 nmol*h/L（gCV 14.8%），C_{max} の幾何平均値は 37600 nmol/L（gCV 6.88%）であった。

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

イダルシズマブを 5 分間ボーラス静脈内投与したときの定常状態における分布容積（V_{ss}）は 5.27～8.25 L の範囲であった。用量 20 mg～8 g の範囲全体を通して，イダルシズマブのクリアランスはほぼ一定であり，健康被験者における幾何平均値は 30.0～53.9 mL/min の範囲であった。



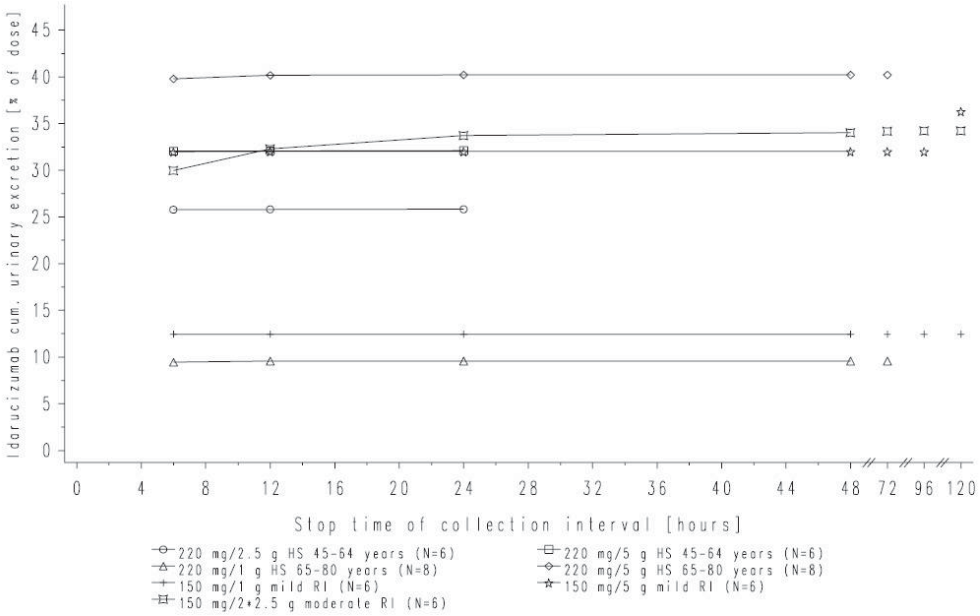


HS：健康被験者，RI：腎機能障害
引用元：CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Figure 15.6.5.3.1: 22 及び CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Figure 15.6.5.3.1: 16

図 3.2.1: 1　220 mg DE 1 日 2 回投与と併用又は非併用で 1～4 g のイダルシズマブを単回 5 分間ボーラス静脈内投与（1321.1 試験，上図）若しくは年齢 45～64 歳及び 65～80 歳の健康被験者，並びに軽度及び中等度の腎機能障害を有する被験者に 220 mg DE 1 日 2 回投与（HS）又は 150 mg DE 1 日 2 回投与（軽度腎機能障害）と併用で 5 g のイダルシズマブを静脈内投与（1321.2 試験，下図）したときのイダルシズマブの血漿中濃度－時間推移（幾何平均値，片対数軸）

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

用量 1 g 以上のイダルシズマブを投与したとき，尿中にイダルシズマブが検出された。イダルシズマブ投与直後の最初の蓄尿期間に，最も多くの量が排泄され（試験及び用量群に応じて，蓄尿期間は 4～7 時間），その後の蓄尿期間の寄与はわずか又は無視し得る程度であった（1321.2 試験を図 3.2.1: 2 に例示）。イダルシズマブ未変化体の尿中排泄率は用量の増加とともに上昇した。文献データから，腎臓は Fab の異化作用にとって重要な器官であり［CTD 5.4-22_R13-0058］，イダルシズマブの分子量は糸球体濾過の閾値（約 60 kDa）を下回ることが示唆されている。したがって，イダルシズマブの大部分は腎臓での異化作用によって消失し（薬物動態試験の概要文［CTD 2.6.4］），尿中排泄率が用量依存的に上昇することから，腎臓における再取込み／異化過程の飽和が示唆される。45～64 歳の健康被験者にイダルシズマブ 5 g を投与したときの 0～6 時間尿中へのイダルシズマブ排泄率の幾何平均値は 32.1%（gCV 60.0%）であった。



HS：健康被験者，RI：腎機能障害
注　“HS 45-64 years“の被験者については，（投与終了 24 時間後の）DEMS 投与の再開までのみ尿試料を採取した。
引用元：CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Figure 15.6.5.3.11: 1

図 3.2.1: 2　1312.2 試験におけるイダルシズマブの累積尿中排泄率（%投与量）の幾何平均値（普通軸）

イダルシズマブの薬物動態に対するダビガトランエテキシラート併用投与の影響

1321.1 及び 1321.5 試験において，ダビガトランエテキシラート非併用又は 220 mg DE 1 日 2 回投与による定常状態で用量 1，2 及び 4 g のイダルシズマブを 5 分間ボーラス静脈内投与した。同一の用量のイダルシズマブを投与したときの血漿中濃度－時間推移の形状及びイダルシズマブの薬物動態パラメータに，ダビガトラン存在下と非存在下で顕著な違いは認められなかった（図 3.2.1: 1，表 2.1.1: 3，表 2.1.3: 1）。

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

ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の前投与を行っても，健康白人被験者におけるイダルシズマブの尿中 PK パラメータに顕著な影響は認められなかったが，健康日本人被験者では，ダビガトランエテキシラートの併用下でイダルシズマブの尿中排泄率が上昇した。この影響は用量依存性があり，予定治療用量に近い用量ではほとんど影響がなかったことから，臨床的に重要ではないと考えられた［CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験］。これらのデータから，イダルシズマブーダビガトラン複合体は単独のイダルシズマブと同じ排泄経路であることが示唆された。

イダルシズマブの薬物動態に対する年齢，性別及び腎機能障害の影響

1321.2 試験において，イダルシズマブの薬物動態に対する年齢，性別及び腎機能障害の影響を検討した［CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験］。

男性被験者と女性被験者の曝露量に大きな違いはなく，一貫した傾向は認められなかった（図 5.2: 3 及び図 5.2: 4）。尿中排泄率についても，男性と女性の間で顕著な違いは認められなかった（図 5.2: 5）。イダルシズマブ 5 g を投与したときの PK パラメータは，健康被験者（年齢 45~64 歳）と高齢健康被験者（年齢 65～80 歳）の間で全体的に同様であった（表 2.1.2: 2）。

これより，性別及び年齢はイダルシズマブの PK に問題となる影響を及ぼさないことが明らかになった。さらに，母集団 PK 解析によって確認された（2.2 項）。

年齢 45~64 歳の健康被験者及び腎機能障害を有する被験者における全身血漿クリアランスの幾何平均値の比較から，腎機能の低下によって，クリアランスが約 30%（軽度 RI）及び 45%（中等度 RI）低下すると同時に，初期相の半減期が 45～64 歳の健康被験者における 0.779 時間と比較して，0.930 時間（軽度腎機能障害）及び 1.16 時間（中等度腎機能障害）に延長することが示された。対応する $AUC_{0-\infty}$の増加は，それぞれ 43.5%及び 83.5%であった。終末相半減期に影響はなかった（表 2.1.2: 2），［CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験］。腎機能障害はイダルシズマブ未変化体の尿中排泄率に問題となる影響を及ぼさなかった。このことは，分子量 60 kDa 未満の蛋白質の消失に，蛋白質異化の主要器官として腎臓が大きく寄与しているという文献から説明できる［CTD 5.4-22_R13-0058］，腎機能障害を有する被験者の全身クリアランスは低下したこと，未変化体の尿中排泄率がほぼ正常であったことを併せて，腎臓における異化作用のプロセスが障害を受けている可能性が示唆された。

以下の 2 つの側面を考慮して，1321.2 試験のすべての被験者から得られたデータを用いて別の解析も実施した。

- 高齢群の一部の被験者では，ある程度の腎機能障害が認められたこと。
- 抗凝固剤を処方する場合，腎機能障害に関する CrCL のカットオフ値として 80 mL/min の方がより一般的に使用されていると考えられること。

1321.1，1321.2 及び 1321.5 試験の該当するすべての被験者をベースライン CrCL［mL/min］によって，120 以上（N=116），80～120（N=88），50～80（N=19）及び 50 未満（N=1）に分類した。CrCL の中央値（最低値–最高値）［mL/min］はそれぞれ，135.58（120.22～212.84），104.33（81.18～119.24），71.50（50.81～79.79）及び 44.11（44.11～44.11）であった（表 5.1: 2）。腎機能の低下に伴って，イダルシズマブの血漿クリアランス中央値（最低値–最高値）［mL/min］が

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

低下し，それぞれ，45.7（12.6～70.8），39.9（4.79～55.5），32.3（22.6～45.0）及び 23.5（23.5～23.5）となった（表 5.1: 3）。イダルシズマブ－ダビガトラン複合体は非常に安定であるため，イダルシズマブへの曝露が延長しても，臨床的に問題となる影響はなく，ダビガトランの抗凝固作用の中和効果に影響は認められなかった。

健康男性日本人被験者及び白人被験者における曝露量の比較

同一の用量を投与したとき，日本人被験者のイダルシズマブの曝露量（AUC）は白人被験者よりも約 1.1～1.5 倍高かった。体重で補正すると，この差はほぼ無視し得る程度となった。

3.3 ダビガトランの薬物動態に対するイダルシズマブの影響

1321.2 試験［CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験］において，2 期クロスオーバーデザインでイダルシズマブ及びプラセボを投与し，イダルシズマブ併用及び非併用時のダビガトランの個体内の PK を比較した。1321.2 試験には異なる被験者背景の集団が組み込まれていた。したがって，1321.2 試験を例として取り上げながら，総ダビガトラン及び非結合型総ダビガトランの血漿中濃度に対するイダルシズマブの影響について解説する。1321.1 試験［CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験］及び 1321.5 試験［CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験］の健康男性被験者でも同様の結果が得られた。

3.3.1 ダビガトラン関連分析対象物質－概要

ダビガトランの薬物動態に対するイダルシズマブの影響を検討するために測定したダビガトランに関連する分析対象物質の説明を表 3.3.1: 1 に簡潔に示す。

ダビガトランに関連する主な分析対象物質である総ダビガトラン及び非結合型総ダビガトランは，いずれもダビガトランとその薬理活性代謝物（グルクロン酸抱合体）から構成されることから，血漿及び尿中のダビガトラン及びダビガトランに関連するすべての活性を代表する重要な分析対象物質である。すべての試験でこれらの分析対象物質が測定された。本項では特にダビガトランに対するイダルシズマブの影響を記述する。

これ以外の分析対象物質である非抱合型ダビガトラン，非結合型ダビガトラン及び活性型ダビガトランは，1321.1 及び 1321.5 試験のみで測定した。

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

表 3.3.1: 1 ダビガトランに関連する測定対象物質の一覧及び簡単な説明

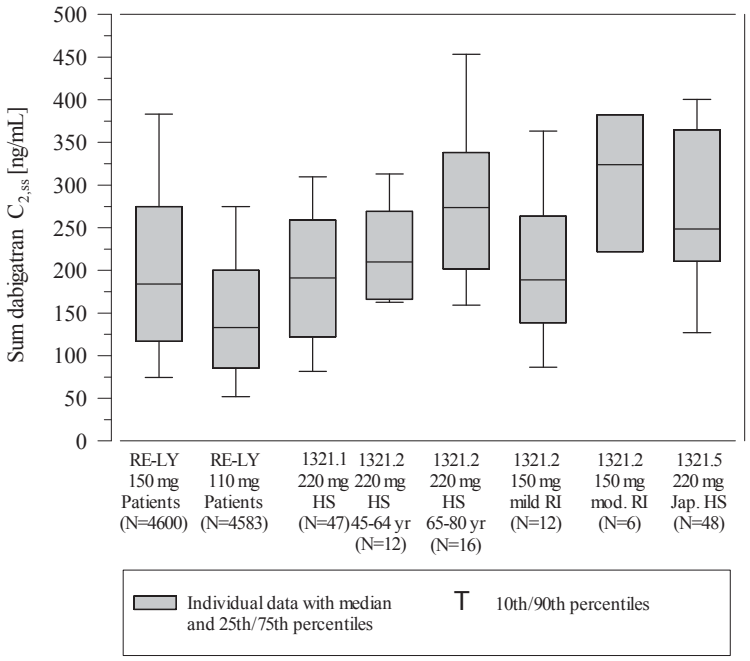
分析対象物質（Analyte）	説明
Key Analytes	
総ダビガトラン（Sum dabigatran） (total dabigatran と表記することもある)	血漿中の蛋白及びイダルシズマブに対する結合型及び非結合型ダビガトランとその代謝物である結合型及び非結合型グルクロン酸抱合体の合算
非結合型総ダビガトラン（Unbound sum dabigatran）	イダルシズマブにも血漿蛋白にも結合していない“非結合型”の総ダビガトランの分画 注：ファーマコメトリクスでは，“イダルシズマブに結合していない総ダビガトラン”についても定義されている。これは，ダビガトランの Phase III のデータと直接比較するためであり，試料測定で得られた値ではない。セクション 2.2 参照。
Further analytes	
非抱合型ダビガトラン（Unconjugated dabigatran, free dabigatran と表記することもある）	代謝物（グルクロン酸抱合体）を含まない血漿中の結合型及び非結合型ダビガトランの合算
非結合型ダビガトラン（Unbound dabigatran）	イダルシズマブにも血漿蛋白にも結合していない“非抱合型”ダビガトランの分画
活性型ダビガトラン（Active dabigatran）	dTT 測定法で算出した活性代謝物を含む薬理活性のあるダビガトラン

3.3.2 総ダビガトラン

第 I 相試験におけるダビガトラン曝露量

イダルシズマブ非存在下におけるピーク時及びトラフ時（すなわち，定常状態における最終 DEMS 投与 2 及び 12 時間後）の総ダビガトラン濃度を測定することにより，ダビガトランの総曝露量を算出し，RE-LY 試験［CTD 5.4-13_P13-12662］で心房細動患者に 150 又は 110 mg の DE を投与したときのダビガトランの曝露量と比較した。ピーク時の曝露量の比較を図 3.3.2: 1 に，トラフの比較を図 5.2: 6 に示す。検討したすべての集団において，ピーク時の総ダビガトラン濃度中央値は，RE-LY 試験で 150 又は 110 mg の投与を受けた患者と同程度又はそれ以上であった。しかし，RE-LY 試験でまれに認められた極端に高いダビガトラン濃度（最大約 1000 ng/mL）は，第 I 相の試験の被験者集団では認められなかった。高齢健康被験者，女性被験者及び日本人健康被験者における曝露量中央値は高かった。中等度腎機能障害のある被験者でも，DE の用量が 150 mg 1 日 2 回投与と 220 mg よりも投与量が少なかったにもかかわらず，曝露量は高かった。全体として，これらの知見は，年齢，性別，腎機能などダビガトランの曝露に影響することが示されている既知の共変量によって説明可能であり［CTD 1.13］，過去にも，健康白人被験者と健康日本人被験者の比較で認められていた［CTD 1.13］。

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



HS ：健康被験者，RI ：腎機能障害を有する被験者，mod. ：中等度，Jap. ：日本人
オリジナルデータ及び SigmaPlot version 12.3 を用いて作成した図。記述統計量が CTR に示した記述統計量と異なる場合もある。
引用元：CTD 5.3.5.3-03，CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Table 15.6.2.2: 43，Table 15.6.2.2: 68，CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Table 15.6.2.3: 2，Table 15.6.2.3: 5，Table 15.6.2.3: 7，Table 15.6.2.3: 9，Table 15.6.2.3: 11，Table 15.6.2.3: 13，Table 15.6.2.3: 15，CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験_Table 15.6.2.3: 8

図 3.3.2: 1　イダルシズマブの臨床試験全体を通した様々な母集団における総ダビガトランのピーク濃度と心房細動患者に 150 又は 110 mg の DE を 1 日 2 回投与したときのピーク濃度（RE-LY）との比較

総ダビガトランの血漿 PK に対するイダルシズマブの影響

1321.2 試験で得られた総ダビガトランの PK パラメータを表 5.1: 4（45～64 歳の健康被験者及び高齢健康被験者）及び表 5.1: 5（腎機能障害を有する被験者）に示す。総ダビガトランの血漿中濃度－時間推移の形状は，イダルシズマブの併用投与による影響を受けた。用量 1，2.5 又は 5 g のイダルシズマブと併用した場合，総ダビガトラン濃度の幾何平均値は，約 30 分以内にイダルシズマブの併用投与前の濃度の約 5～6 倍に上昇した後，二相性の消失を示した。これは予想されたことであり，非臨床モデルで認められた知見と合致していた［CTD 2.6.4］。イダルシズマブは総ダビガトランに結合することでこれを中和するため，非結合型総ダビガトラン濃度は低下し，新たな平衡状態が惹起され，組織から血漿へとダビガトランの再分布が起こる。その結果，見かけの総ダビガトラン濃度は高くなり，総ダビガトランはイダルシズマブ－ダビガトラン複合体の形で結合し，中和される。

非結合型総ダビガトラン濃度が定量下限近くにまで低下すると同時に（3.3.3 項），抗凝固作用が完全又はほぼ完全に消失した（3.4 項）。

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

結果として，総ダビガトランの PK パラメータもイダルシズマブの併用投与によって変化した。イダルシズマブを併用投与すると，それぞれのプラセボ投与と比較して，総ダビガトランの曝露が $AUC_{2\text{-}12,ss}$ に基づく評価で 2.07～3.00 倍，$C_{max,ss}$ に基づく評価で 4.49～5.83 倍に増加した（表 5.1: 4，表 5.1: 5）。

総ダビガトランの血漿 PK に対するイダルシズマブの影響：年齢，性別及び腎機能障害の影響

全体として，高齢者，女性及び腎機能障害のある被験者で総ダビガトランの曝露が高くなったにもかかわらず（本項の「第 I 相試験におけるダビガトラン曝露量」参照），合計 5 g のイダルシズマブを投与したとき，イダルシズマブがダビガトランに完全かつ持続的に結合し，不活性化することが明らかになった。したがって，総ダビガトランの曝露に対するイダルシズマブの効果に年齢，性別及び腎機能は影響を及ぼさないと考えられた。

総ダビガトランの尿中排泄に対するイダルシズマブの影響

1321.2 及び 1321.5 試験において，イダルシズマブ又はプラセボを投与したときの総ダビガトランの尿中排泄に関する個体内比較が適切に実施された。1321.1 試験とは対照的に，これらの試験では，イダルシズマブ存在下及び非存在下の両方で投与後 72 時間以上にわたって総ダビガトランの尿中排泄を評価した。総ダビガトランの尿中排泄に対するイダルシズマブの全般的な影響は試験間で同様であったことから，1321.2 試験の結果について，以下に述べる。

イダルシズマブ又はプラセボ投与後の種々の時間間隔における総ダビガトランの累積尿中排泄率を，45～64 歳の健康被験者及び 65～80 歳の高齢健康被験者については表 3.3.2: 1 に，腎機能障害を有する被験者については表 3.3.2: 2 に示す。

イダルシズマブを投与したとき，総ダビガトランの 26 時間後までの累積尿中排泄率はプラセボ投与に比べて低下した。少なくとも 74 時間の観察期間を通して比較すると，高齢健康被験者及び腎機能障害を有する被験者を含めた試験全体を通した母集団で，総ダビガトランの累積尿中排泄率は，イダルシズマブ投与後とプラセボ投与後で類似していたことから（表 3.3.2: 1，表 3.3.2: 2），投与後 26 時間までに認められた低下は一過性のものであることが示された。これらの知見は，ラットを用いた非臨床試験での結果と合致していた［CTD 2.6.4］。

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

表 3.3.2: 1　1321.2 試験の様々な年齢の健康被験者における総ダビガトランの累積尿中排泄率（%投与量）（gMean (gCV [%])

	2.5 g Ida (45-64y) N=6	2.5 g plc (45-64y) N=6	5 g Ida (45-64y) N=6	5 g plc (45-64y) N=6	1 g Ida elderly (65-80y) N=8	1 g plc elderly (65-80y) N=8	5 g Ida elderly (65-80y) N=8	5 g plc elderly (65-80y) N=8
$fe_{0\text{-}8,ss}$ [%]	1.68 (29.1)	2.45 (24.8)	3.39 (42.7)	2.97 (47.9)	1.80 (70.0)	2.73 (52.7)	3.33 (38.8)	3.59 (22.6)
$fe_{0\text{-}26,ss}$ [%]	3.68 (26.5)	4.51 (21.0)	4.58 (47.2)	4.72 (43.9)	5.14 (29.4)	5.37 (41.8)	4.52 (39.6)	6.43 (21.9)
$fe_{0\text{-}50,ss}$ [%]	-	-	-	-	6.25 (23.3)	6.01 (40.5)	7.74 (27.7)	7.49 (20.8)
$fe_{0\text{-}74,ss}$ [%]	-	-	-	-	6.48 (22.0)	6.22 (40.8)	8.41 (26.1)	7.73 (20.6)

DE 投与量：220 mg 1 日 2 回，fe：尿中排泄率
引用元：CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Table 15.6.1.2.2: 85～92

表 3.3.2: 2　1321.2 試験の腎機能障害を有する被験者における総ダビガトランの累積尿中排泄率（%投与量）（gMean (gCV [%])

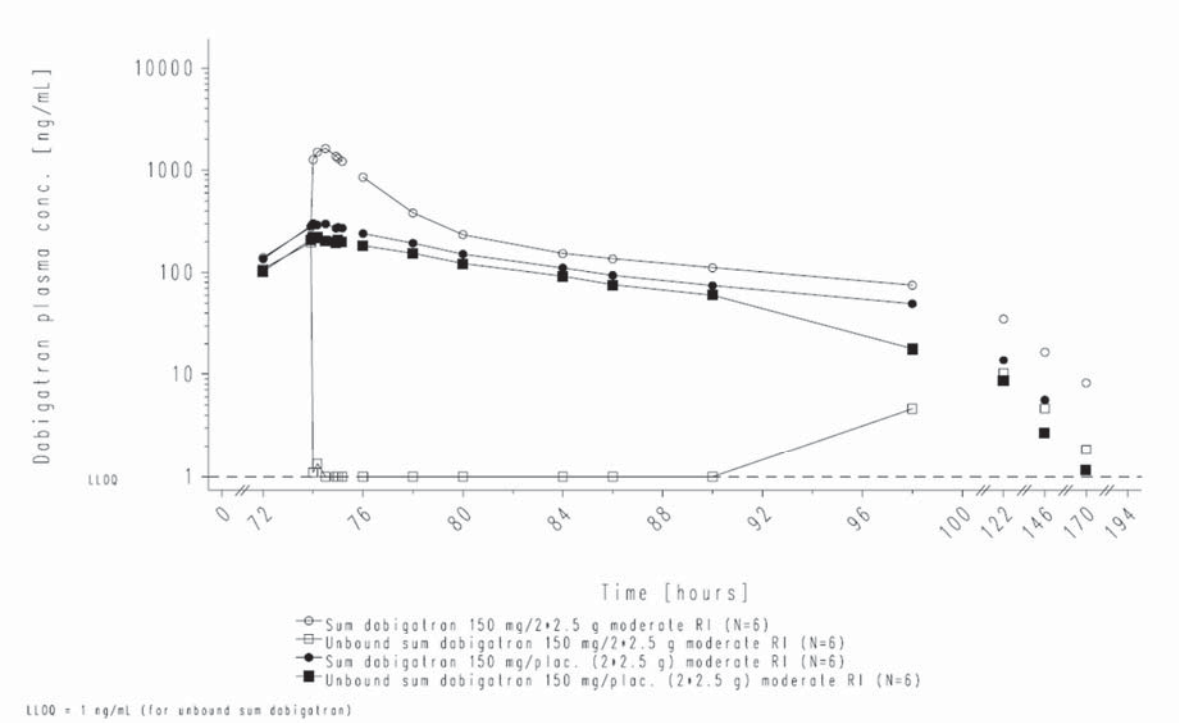
	1 g Ida mild N=6	1 g plc mild N=6	5 g Ida mild N=6	5 g plc mild N=6	2x2.5 g Ida mod N=6	2x2.5 g plc mod N=6
$fe_{0\text{-}8,ss}$ [%]	1.83 (44.6)	2.98 (48.6)	2.92 (65.4)	2.91 (50.7)	3.39 (17.4)	3.93 (33.9)
$fe_{0\text{-}26,ss}$ [%]	5.15 (39.0)	5.36 (44.7)	3.57 (58.3)	5.57 (38.4)	4.23 (26.7)	7.88 (29.8)
$fe_{0\text{-}50,ss}$ [%]	6.65 (39.0)	6.16 (44.9)	7.94 (34.0)	6.57 (38.1)	8.17 (16.9)	9.13 (29.4)
$fe_{0\text{-}74,ss}$ [%]	6.89 (38.8)	6.36 (45.8)	8.64 (35.3)	6.83 (39.1)	9.89 (24.5)	9.62 (30.4)
$fe_{0\text{-}122,ss}$ [%]	6.99 (38.8)	6.46 (46.6)	10.2 (14.2)	7.00 (40.3)	10.4 (26.2)	9.81 (31.1)

DE 投与量：150 mg 1 日 2 回
引用元：CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Table 15.6.1.2.2: 93～98

3.3.3　非結合型総ダビガトラン

イダルシズマブ非存在下における非結合型総ダビガトランの血漿中濃度－時間推移の形状は，総ダビガトランの濃度推移と類似していた（図示については，各臨床試験を参照，プラセボ投与時の濃度推移を図 3.3.3: 1 に示す）。生体試料測定の前処理時に，血漿蛋白質に結合したダビガトランは除去されることから（生体試料測定法に関する詳細については，［CTD 2.7.1］「生物薬剤学及び関連する分析法の概要」を参照のこと），非結合型総ダビガトラン濃度は総ダビガトラン濃度に比べて低かった。非結合型総ダビガトランは，薬理学的に活性なダビガトランにほぼ近いと考えられ，約 30%の血漿蛋白結合を考慮する必要がある。1321.2 試験の健康被験者における非結合型総ダビガトランの主要 PK パラメータの概要を表 3.3.3: 1 に示す。

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



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

図 3.3.3: 1　中等度腎機能障害のある被験者にイダルシズマブ 2.5+2.5 g 又はプラセボと併用して DE 150 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの総ダビガトラン及び非結合型総ダビガトランの血漿中濃度－時間推移（1321.2 試験, 幾何平均値, 片対数軸）

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

表 3.3.3: 1　様々な年齢の健康被験者における非結合型総ダビガトランの PK パラメータ（1321.2 試験）

	2.5 g Ida (45-64y) N=6	2.5 g plc (45-64y) N=6	2.5 g Ida (45-64y) re-exp N=6	5 g Ida (45-64y) N=6	5 g plc (45-64y) N=6	1 g Ida elderly (65-80y) N=8	1 g plc elderly (65-80y) N=8	5 g Ida elderly (65-80y) N=8	5 g plc elderly (65-80y) N=8
$AUC_{2\text{-}12,ss}$ [ng·h/mL]	18.5 (75.7)	924 (25.6)	36.0 (125)	10.6 (11.3)	933 (39.2)	284 (66.3)	1220 (40.0)	11.6 (23.8)	1270 (32.8)
$C_{max,ss}$ [ng/mL]	158 (21.2)	162 (29.6)	170 (38.6)	212 (56.0)	178 (30.7)	189 (37.1)	207 (44.4)	222 (42.1)	220 (38.4)
$C_{max,ss,2}$ [ng/mL]	12.0 (27.8)	-	12.5 (76.7)	5.44 (99.2)	-	40.4 (47.3)	-	9.55 (39.9)	-
$C_{pre,ss}$ [ng/mL]	70.7 (19.2)	80.4 (28.3)	71.9 (38.1)	68.9 (23.0)	69.8 (31.5)	97.6 (18.1)	95.2 (15.1)	90.7 (30.7)	89.4 (35.3)
$t_{max,ss}$ [h]	1.85 (1.80-1.87)	1.85 (1.82-2.17)	1.85 (1.82-1.85)	1.85 (1.85-1.85)	2.09 (1.85-3.00)	1.83 (1.82-2.03)	2.09 (1.83-2.50)	1.85 (1.85-2.02)	2.10 (1.85-2.50)
$t_{max,ss,2}$ [h]	25.9 (12.0-26.0)	-	14.1 (14.0-26.3)	26.0 (26.0-26.0)	-	8.08 (4.00-18.0)	-	26.0 (18.0-50.0)	-

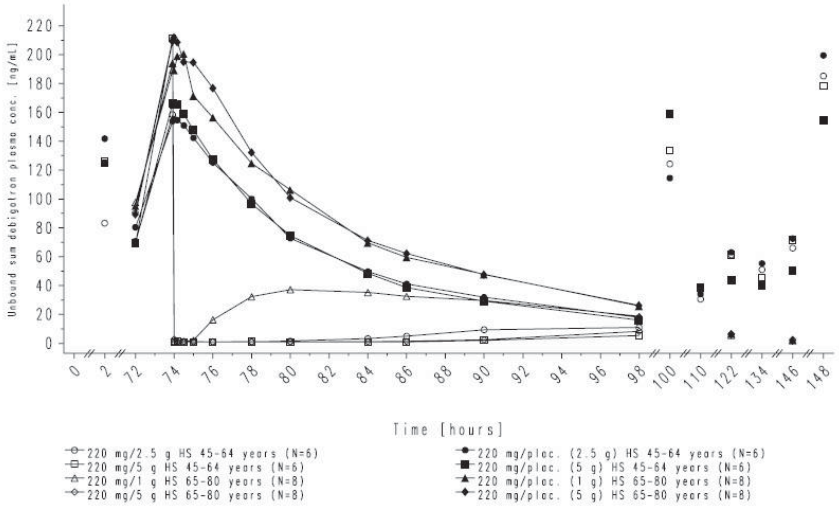
t_{max} の場合，中央値（最小値－最大値）を示す。$C_{max,ss,2}$ 及び $t_{max,ss,2}$ については，再分布相，すなわち，イダルシズマブ投与後を意味する。
C_{pre}：トラフ値
引用元：CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Table 15.6.2.5: 1～9

非結合型総ダビガトラン濃度は，用量 1 g 以上のイダルシズマブの静脈内投与終了直後に定量下限（1 ng/mL）近く又はそれ未満にまで低下した。プラセボを投与時には，非結合型総ダビガトラン濃度に対する影響はなかった。

非結合型総ダビガトラン濃度は，イダルシズマブ 1 g 用量群の一部の被験者における数十分から高用量のイダルシズマブ用量群では 24 時間以上 BLQ に維持された。これに続いて，すべての被験者において，用量依存的に非結合型総ダビガトランの小さな再分布ピークが検出された。投与したイダルシズマブ用量が総ダビガトランの体内総量とほぼ等モル以上である場合，非結合型総ダビガトラン濃度の幾何平均値は全体的に低く，総用量 5 g のイダルシズマブを投与した場合には，5 ng/mL 未満に維持された（図 3.3.3: 2，図 3.3.3: 3）。

非結合型総ダビガトラン濃度に対するイダルシズマブの影響の用量依存性は，非結合型総ダビガトランの AUC が低下したことでさらに裏付けられた。例えば健康被験者において，プラセボ投与後の $AUC_{2\text{-}12}$ は 900 ng*h/mL を超えていたのに対して，イダルシズマブ 1 g 投与後の $AUC_{2\text{-}12}$ は 284 ng*h/mL であり，2.5 又は 5 g 投与後の $AUC_{2\text{-}12}$ は 40 ng*h/mL 未満であった（表 3.3.3: 1）。他の用量群並びに 1321.1 及び 1321.5 試験でも同様の低下が認められた。

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



時間は初回ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩投与を起点とし，イダルシズマブの投与終了は 74 時間であった。45～64 歳の健康被験者には 98 時間後から DEMS を再投与した。
引用元：CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Figure 15.6.5.3.3: 27

図 3.3.3: 2　DE 1 日 2 回投与（220 mg）及びイダルシズマブ 1，2.5，5 g 又はプラセボ投与後の非結合型総ダビガトランの血漿中濃度－時間推移（幾何平均値，線形スケール）（1321.2 試験）

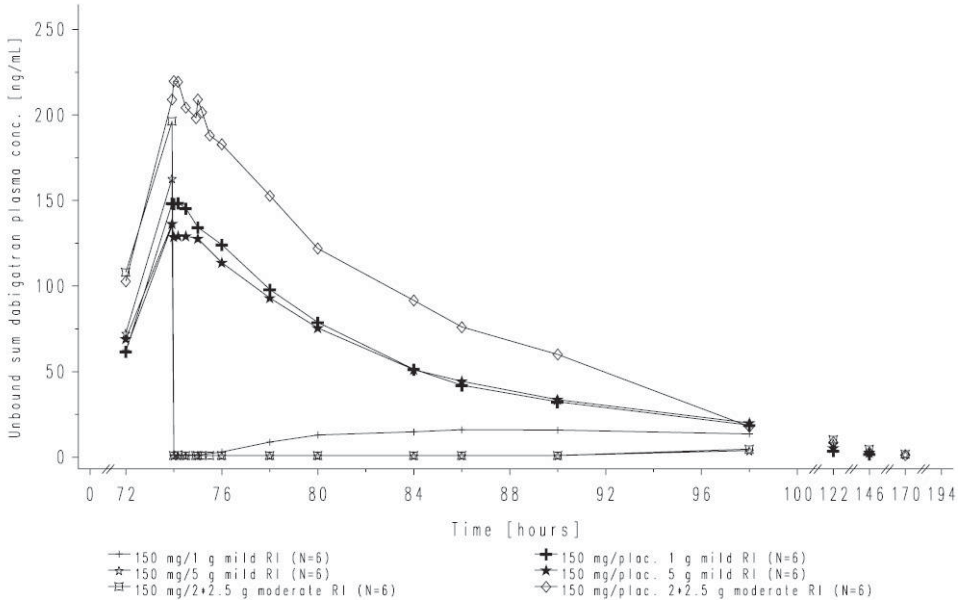
年齢及び腎機能障害の影響

1321.2 試験の高齢健康被験者及び腎機能障害を有する被験者における非結合型総ダビガトランの主な PK パラメータをそれぞれ表 3.3.3: 1，表 3.3.3: 2 に示す。

高齢健康被験者ではダビガトランの総曝露量が高かったにもかかわらず（3.3.2 項），5 g のイダルシズマブを投与したときの非結合型総ダビガトラン濃度は，45～64 歳の健康被験者と 65～80 歳の高齢健康被験者で同様であった（図 3.3.3: 2）。また，軽度及び中等度の腎機能障害を有する被験者についても，総用量 5 g のイダルシズマブを投与したときの非結合型総ダビガトラン濃度の時間推移は同様であった（図 3.3.3: 3）。

これより，年齢及び腎機能の低下によってダビガトランの曝露はある程度上昇するにもかかわらず，非結合型総ダビガトランに対するイダルシズマブの効果に問題となる影響はないことが明らかになった。

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



時間は初回ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩投与を起点とし，イダルシズマブの投与終了は 74 時間であった。

引用元：CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Figure 15.6.5.3.3: 29

図 3.3.3: 3　軽度又は中等の腎機能障害を有する被験者に DE 150 mg 1 日 2 回及びイダルシズマブ 1，5，2.5+2.5 g 又はプラセボを投与したときの非結合型総ダビガトランの血漿中濃度－時間推移（幾何平均値，普通軸）（1321.2 試験）

表 3.3.3: 2　腎機能障害を有する被験者における非結合型総ダビガトランの PK パラメータ（1321.2 試験）

	1 g Ida mild N=6	1 g plc mild N=6	5 g Ida mild N=6	5 g plc mild N=6	2x2.5 g Ida moderate N=6	2x2.5 g plc moderate N=6
$AUC_{2\text{-}12,ss}$ [ng·h/mL]	100 (192)	929 (56.0)	10.0 (0.0828)	876 (40.5)	10.2 (3.95)	1440 (32.3)
$C_{max,ss}$ [ng/mL]	135 (59.9)	155 (61.6)	163 (23.7)	140 (34.3)	197 (40.1)	231 (35.7)
$C_{max,ss,2}$ [ng/mL]	20.2 (86.1)	-	8.14 (30.3)	-	14.1 (80.8)	-
$C_{pre,ss}$ [ng/mL]	62.7 (31.9)	61.7 (31.6)	72.6 (17.7)	69.1 (18.8)	108 (27.7)	103 (32.3)
$t_{max,ss}$ [h]	1.85 (1.85-1.87)	1.86 (1.85-3.00)	1.85 (1.85-1.85)	2.18 (1.85-3.00)	1.85 (1.83-1.90)	2.04 (1.85-2.17)
$t_{max,ss,2}$ [h]	12.0 (6.00-26.0)	-	50.0 (48.8-50.5)	-	50.0 (26.0-50.0)	-

t_{max} の場合，中央値（最小値－最大値）を示す。$C_{max,ss,2}$ 及び $t_{max,ss,2}$ については，再分布相，すなわち，イダルシズマブ投与後を意味する。

Cpre,：トラフ値

引用元：CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Table 15.6.2.5: 10～15

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

3.3.4 このほかのダビガトラン関連分析対象物質：非抱合型，非結合型及び活性型ダビガトラン

非抱合型及び非結合型ダビガトラン

1321.1 及び 1321.5 試験で測定した非抱合型及び非結合型ダビガトランにより，薬理活性を有する代謝物（グルクロン酸抱合体）を含まないダビガトラン（非抱合型ダビガトラン／非結合型ダビガトラン）とグルクロン酸抱合体を含むダビガトラン（総ダビガトラン／非結合型総ダビガトラン）を区別することができる。これらの血漿中濃度は，それぞれ，総ダビガトラン及び非結合型総ダビガトランと並行して推移したことから，予想通り，非抱合型ダビガトラン及び非結合型ダビガトラン濃度は，それぞれ対応する「総」ダビガトラン濃度に対して相対的に低くなった。

これらの測定の結果から，代謝物を含む場合と含まない場合のダビガトランの結合に顕著な違いはないことが明らかになり，イダルシズマブはダビガトラン及びその代謝物の抗凝固作用を同程度の親和性で中和することを示した *in vitro* データが確認された（薬理試験の概要文［CTD 2.6.2］）。非抱合型ダビガトラン及び非結合型ダビガトランに関する詳細な結果は，それぞれの試験報告書［CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験］及び［CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験］を参照のこと。

活性型ダビガトラン

活性型ダビガトランは，1321.1 試験［CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験］及び 1321.5 試験［CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験］の dTT の凝固時間の測定値からダビガトラン濃度を逆算することにより算出した。イダルシズマブ非存在下で，活性型ダビガトランの血漿中濃度は全体的に総ダビガトランと並行した濃度推移を示し，非結合型総ダビガトラン濃度は総ダビガトラン濃度よりも低かった。このことは，血漿蛋白質に結合したダビガトランは非結合型総ダビガトラン測定値には含まれないことから説明される。用量 2 g 以上のイダルシズマブを投与したとき，活性型ダビガトラン濃度は基本的にすべての試料で BLQ であった（定量下限 : 50 ng/mL）。詳細については，個々の試験を参照のこと（1321.1 試験［CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験］及び 1321.5 試験［CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験］）。

3.3.5 要約及び結論

高齢健康被験者に用量 1 g のイダルシズマブを単回静脈内投与又は中等度の腎機能障害を有する被験者に総用量 5 g を 60 分間隔で 2.5 g×2 回の静脈内投与したときの総ダビガトラン，非結合型総ダビガトラン及び総イダルシズマブのモル濃度を図 3.3.5: 1 に示す。イダルシズマブの投与直後及びイダルシズマブのモル濃度が総ダビガトランのモル濃度を超えている間，血漿中のすべてのダビガトランはイダルシズマブに結合している。非結合型総ダビガトランはこの間 BLQ であり，総ダビガトラン濃度は，イダルシズマブ－ダビガトラン複合体濃度を反映している。ダビガトラン及びイダルシズマブのモル濃度が低下する，又は総ダビガトラン濃度がイダルシズマブ濃度を超えた場合に限り，非結合型総ダビガトランが検出されるようになる。

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

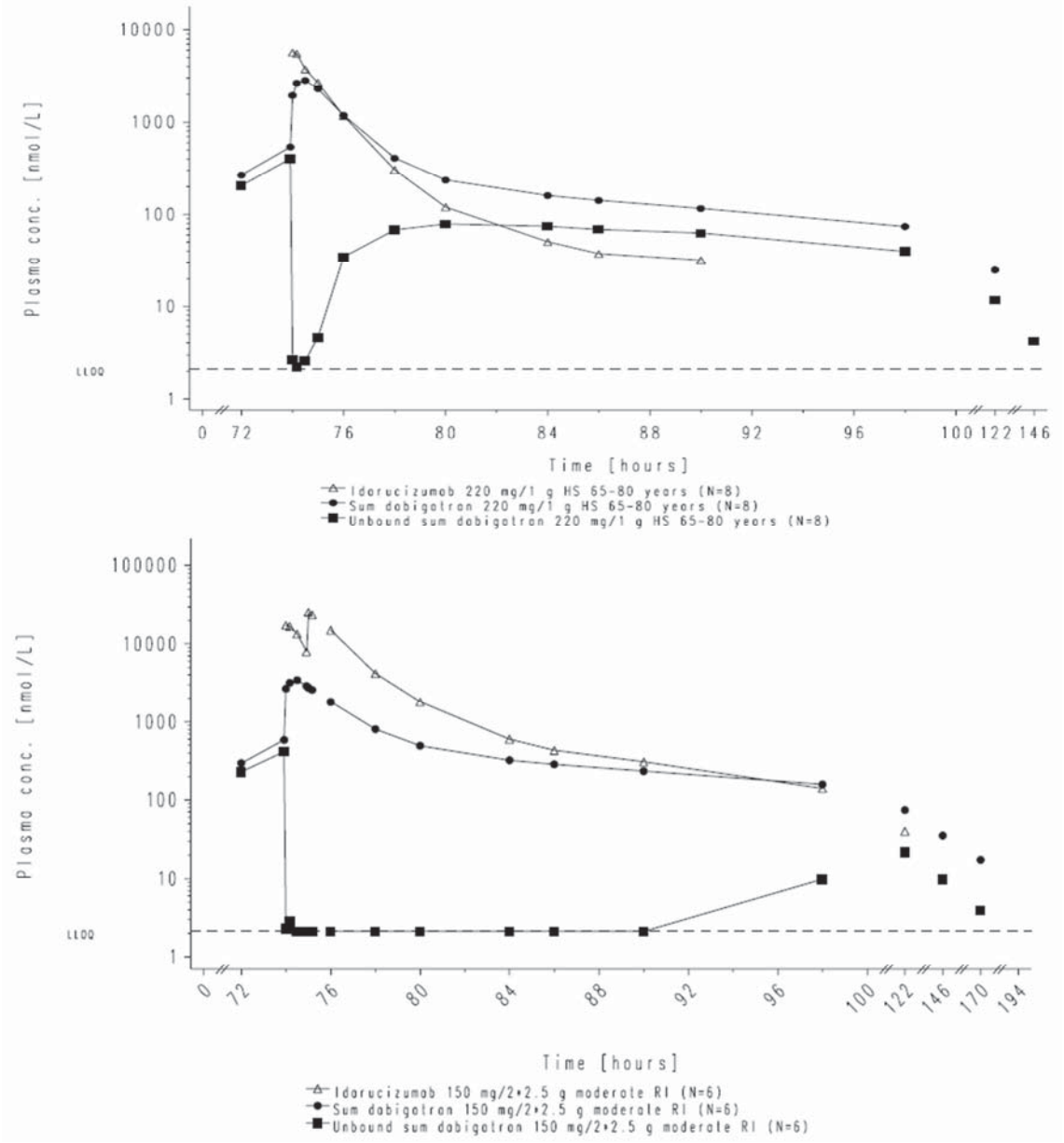
予定治療用量であるイダルシズマブ 5 g を投与した場合，初期の遊離型イダルシズマブのモル濃度はダビガトランのモル濃度を数倍上回り，総ダビガトラン濃度が最初に上昇した後であっても上回っていた。

これより，合計量として 5 g のイダルシズマブは，完全中和用量（overwhelming dose）であることが示唆された。

DEMS 投与の再開に対する影響

上述の考察から，血漿中に非結合型総ダビガトラン濃度が検出されるようになった時点でできる限り速やかに，DEMS 投与を再開しても，すべてのイダルシズマブがイダルシズマブ－ダビガトラン複合体として結合した形で存在していることから，循環血中のイダルシズマブによる悪影響はないと推定された。したがって，イダルシズマブ投与 24 時間後には，血漿中に残存するイダルシズマブによって問題となる影響を受けることなく，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩投与を再開できる可能性があることが示唆された（図 3.3.5: 1）。1312.2 試験の健康被験者において，イダルシズマブ 2.5 又は 5 g 若しくはプラセボ投与 24 時間後に DEMS 投与を再開しても，トラフ及び DEMS 投与後 2 時間の血漿中非結合型総ダビガトラン濃度及びダビガトランによる抗凝固作用は同様であったことからも裏付けられる（2.1.2 項）。

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



HS：健康被験者，RI：腎機能障害
時間は初回ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩投与を起点とし，イダルシズマブの投与終了は 74 時間であった。ダビガトランに関連する分析対象物質の血漿中濃度を nmol/L に変換した。定量下限未満の非結合型総ダビガトランの濃度は定量下限（すなわち，1 ng/mL （= 2.1208 nmol/L）で置換した。
引用元：CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Figure 15.6.5.3.5: 6，Figure 15.6.5.3.5: 14

図 3.3.5: 1　220 又は 150 mg DE の 1 日 2 回反復経口投与と併用して高齢健康被験者にイダルシズマブ 1 g を単回静脈内投与（上図）又は中等度腎機能障害を有する被験者に 60 分間隔でイダルシズマブ 2.5+2.5 g を 5 分間ボーラス静脈内投与（下図）したときのイダルシズマブ，総ダビガトラン及び非結合型総ダビガトランの血漿中濃度－時間推移（1321.2 試験，幾何平均値，片対数軸）

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

3.4 イダルシズマブの薬力学

イダルシズマブの主な薬力学的評価尺度はダビガトランによって誘発された抗凝固作用の中和である。この評価尺度に関する裏付けデータを収集するため複数の凝固アッセイを用いて，試験間の測定のばらつきが最小限になるように中央測定機関で分析を行った。主に dTT 及び ECT を評価し，aPTT 及び TT を副次評価として使用した。さらに，ベッドサイド検査として ACT を測定した。これらの検査は診療施設で利用可能であり，抗凝固作用の評価に適した道具であることが証明されている［CTD 5.4-21_P10-03790］。

ダビガトラン非存在下でイダルシズマブを投与したときに血栓形成促進作用があるかどうかを検討するとともに，ダビガトランによる抗凝固作用の中和効果をさらに裏付けるデータを収集するため，ダビガトランエテキシラート非併用時と併用時の両方で ETP を測定した。1321.1 及び 1321.5 試験では，探索的評価項目として，ダビガトラン非存在下でイダルシズマブを投与したときの D-ダイマー及びプロトロンビンフラグメント 1+2（F1.2）を測定した。

さらに，1321.1 試験において，出血に関する探索的マーカーの検査を行い，抗凝固作用の中和と相関関係があるかどうか検討した。そこで，創傷部位由来の血液中のフィブリノペプチド A（FPA）を測定することにより，標準的切開によって誘発した創傷部位でのフィブリン生成に対するダビガトランの阻害作用を評価するとともに，イダルシズマブが創傷部でのフィブリン生成を回復させるかどうかについても追加で検討した。さらに，出血に関する追加の評価尺度として，washed blood 試験も実施した。

それぞれの方法に関する詳細については CTD［CTD 2.7.1］を参照のこと。

3.4.1 ダビガトラン非存在下におけるイダルシズマブの薬力学

1321.1 及び 1321.5 試験において，DEMS の前投与を行うことなく，用量 8 g までのイダルシズマブを投与した。両試験において，凝固分析に対するイダルシズマブの直接的影響を評価するとともに，探索的血栓形成マーカーである ETP，D-ダイマー及び F1.2 を測定した。

全体として，これらの測定値から，イダルシズマブに凝固促進作用及び血栓形成促進作用はないことが示唆された。

3.4.1.1 凝固パラメータ dTT，aPTT，ECT，TT 及び ACT に対するイダルシズマブの影響

血液凝固パラメータに対するイダルシズマブの影響を評価するため，1321.1 及び 1321.5 試験において，ベースライン時及びイダルシズマブの投与（8 g の 1 時間持続静脈内投与又は 4 g の 5 分間ボーラス静脈内投与）終了 15 分後に dTT，aPTT，ECT，TT 及び ACT を測定した。

1321.1 試験のベースライン時及びイダルシズマブの投与（8 g の 1 時間持続静脈内投与又は 4 g の 5 分間ボーラス静脈内投与）終了 15 分後における凝固パラメータの個別及び平均作用－時間のデータを図 5.2: 9 に示す。1321.5 試験での健康な日本人男性被験者の結果も同様であった［CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験_Section 11.2.3］。

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

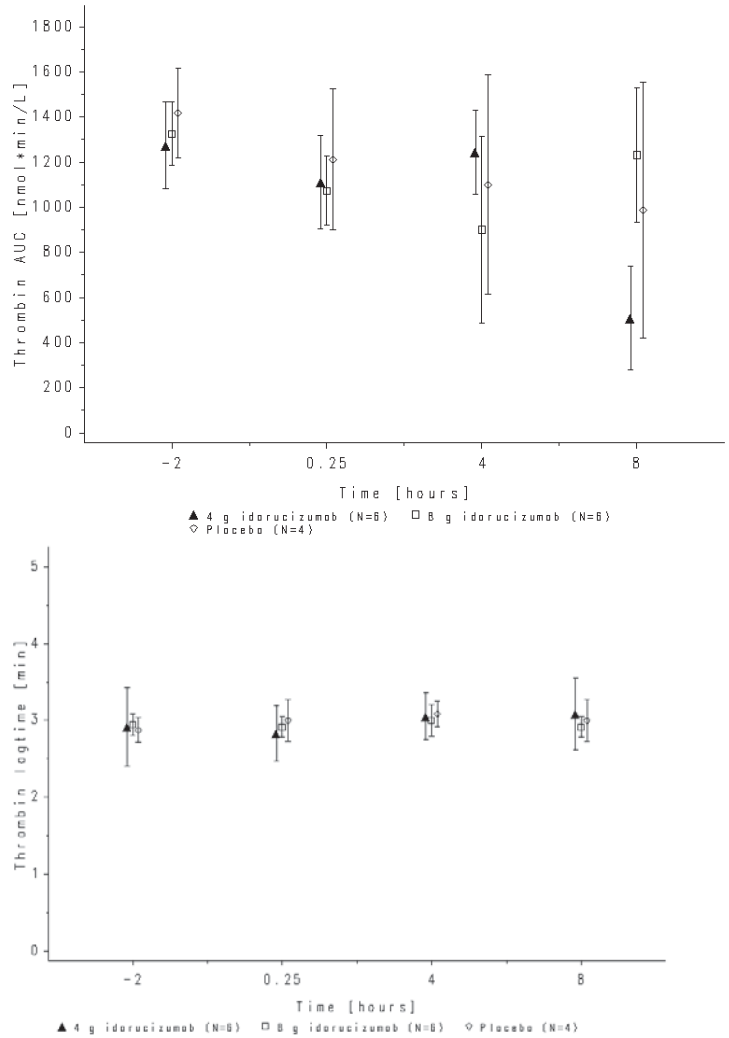
すべての凝固パラメータに関して，凝固時間の個別値はイダルシズマブ存在下及び非存在下で一貫して同じでであったことから，イダルシズマブは凝固カスケードに直接的影響を及ぼさないことが示唆された。

3.4.1.2 探索的血栓形成マーカーに対するイダルシズマブの影響：内因性トロンビン産生能

トロンビン生成に対するイダルシズマブの影響を評価するため，1321.1 試験のベースライン時及びイダルシズマブの投与（8 g の 1 時間持続静脈内投与又は 4 g の 5 分間ボーラス静脈内投与）終了 15 分後（図 5.2: 10）及び 1321.5 試験のベースライン時及びイダルシズマブの投与（8 g の 1 時間持続静脈内投与又は 4 g の 5 分間ボーラス静脈内投与）終了 15 分，4 時間及び 8 時間後（図 3.4.1.2: 1）に ETP パラメータとして，トロンビンピーク到達時間，曲線下面積（トロンビン AUC），及びトロンビンピーク高さを測定した［CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験_Figure 15.7.5.3.8: 1，Figure 15.7.5.3.9: 1］。

イダルシズマブ及びプラセボの投与前及び投与後に測定した ETP パラメータの個別値及び平均値から，イダルシズマブは血栓形成促進作用を示さないことが示唆された。

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



引用元：CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験_Table 15.7.1.1.6: 1～2，Table 15.7.1.1.6: 7，Table 15.7.1.1.6: 9～10，Table 15.7.1.1.6: 15

図 3.4.1.2: 1　1321.5 試験で CAT 測定値により評価した乏血小板血漿中のトロンビン生成動態（ETP パラメータ）。ベースライン時及びイダルシズマブ 8 g の 1 時間持続静脈内投与又は 4 g の 5 分間ボーラス静脈内投与終了 15 分後，4 時間後及び 8 時間後におけるトロンビン AUC 及びトロンビンラグタイムの効果－時間推移（平均値±SD）

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

3.4.1.3 探索的血栓形成マーカーに対するイダルシズマブの影響：D-ダイマー及び F1.2

1321.1 試験［CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験］及び 1321.5 試験［CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験］において，イダルシズマブ 1，2，4 g の 5 分間ボーラス静脈内投与又は 8 g の 1 時間持続静脈内投与後に D-ダイマー及び F1.2 に対するイダルシズマブの影響を評価した。プラセボ又はイダルシズマブを投与された被験者の D-ダイマー及び F1.2 のベースライン値に対する比を計算した。1321.1 試験におけるこれらのベースライン値に対する比は，イダルシズマブ用量群及びプラセボ用量群を含むすべての用量群でばらつきが非常に大きかったのに対して，1321.5 試験でのばらつきは小さかった（図 5.2: 7）。1321.1 試験で D-ダイマー及び F1.2 の分析に使用した試料は，本来 PK 測定用に採取した試料の予備として採取したものであったことに注意が必要である。

全体として，ダビガトラン非存在下で，プラセボ投与と比較して，イダルシズマブ投与後の D-ダイマー及び F1.2 の測定値に血栓形成促進作用を示す徴候は認められなかった。

3.4.2 ベースラインにおける凝固時間及び正常値上限（ULN）の決定

合計 141 例の被験者（1321.1，1321.2 及び 1321.5 試験のそれぞれで 47，46 及び 48 例）にダビガトランエテキシラートと併用してイダルシズマブ又はプラセボを投与した。1321.2 試験は，プラセボ投与期とイダルシズマブ投与期（両投与期にダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩を投与）からなる 2 期クロスオーバーデザインであり，74 時間（健康被験者）又は 122 時間（腎機能障害を有する被験者）までの PK 評価に基づいたプロファイルで個体内比較が可能であった。なお，1321.1 及び 1321.5 試験において，個体内比較ができるように，イダルシズマブ又はプラセボを投与する前に，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩単独投与時のプロファイルの評価を行った。1321.5 試験では 74 時間まで評価したが，1321.1 試験では投与間隔の制限から 12 時間まで評価した。

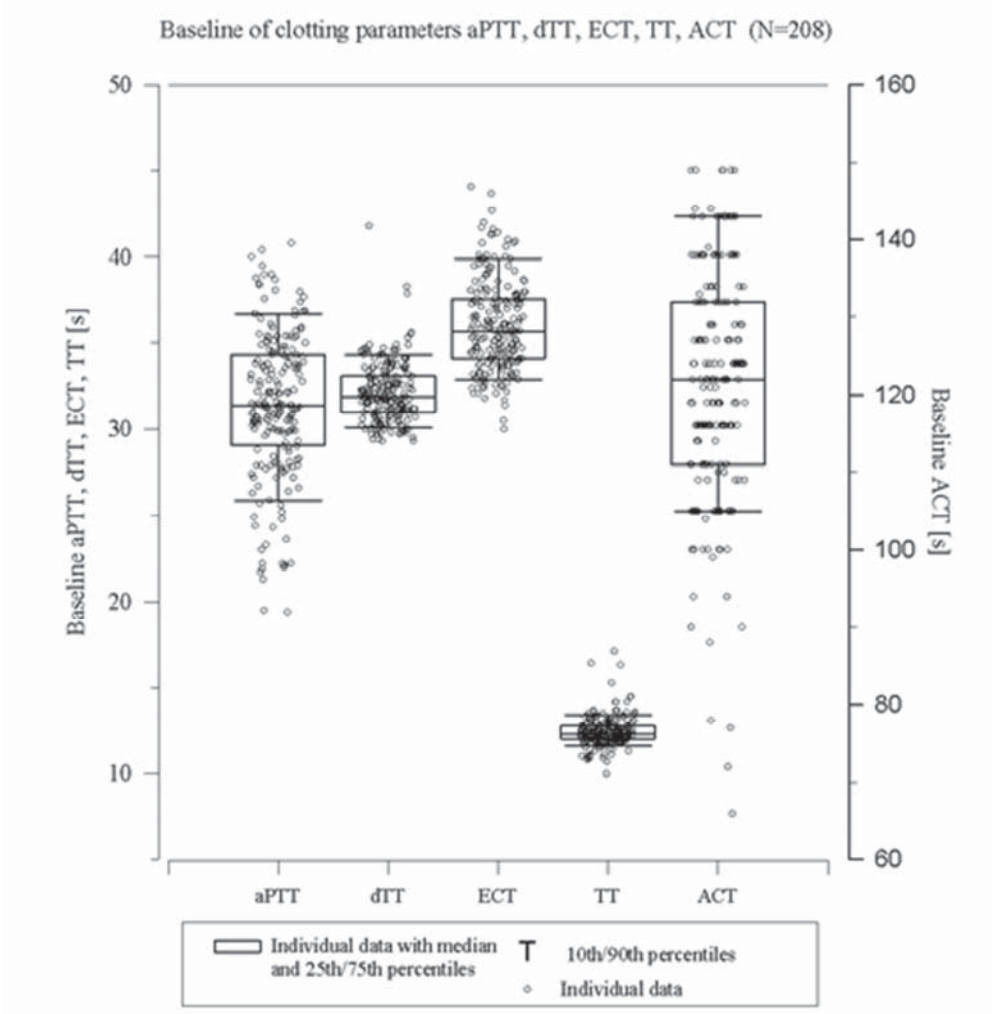
3.4.2.1 ダビガトラン非存在下でのベースライン血液凝固時間

中央検査機関による dTT 及び ECT（主要評価）及び aPTT 及び TT（副次評価）の分析に加えて，ベッドサイド検査 ACT を実施し，DEMS 及びイダルシズマブ又はプラセボ投与前の凝固時間を測定した。

1321.1 及び 1321.2 試験のベースラインにおける凝固パラメータを併合し，それぞれのパーセンタイル値を図 3.4.2.1: 1 に示す。ベースラインにおける血液凝固パラメータ ACT 及び aPTT で，TT 及び dTT 測定値に比べて高い個体間変動が認められ，これより程度は小さいが，ECT でも変動が認められた。

健康な日本人被験者で凝固パラメータに同様のベースライン結果が認められたことから［CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験_Table 11.2.3.1: 1］，正常値上限（ULN）も同様の値となった（3.4.2.2 項）。

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



データは，1321.1 及び 1321.2 試験において，ダビガトラン及びイダルシズマブ非存在下で得られたすべての個別ベースライン測定値を示す。
引用元：CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Figure 16.1.9.6: 1

図 3.4.2.1: 1　ベースライン時の凝固パラメータ aPTT，dTT，ECT，TT 及び ACT に関する箱髭図及び個別データ（N=208）

3.4.2.2　正常値上限（ULN）の決定

「ベースラインへの回復」を判定するため，凝固時間の上限を決める必要があった。

第 I 相試験において，ULN を決定する複数の方法について検討した。投与前測定値の「平均値 + 2*SD」を使用する方法，又は非結合型総ダビガトラン濃度とそれぞれの凝固アッセイの間の PK/PD 相関関係に基づいて非結合型総ダビガトラン 20 ng/mL に相当する逆計算値を使用する方法のいずれかにより算出した。種々の試験における主な ULN を表 3.4.2.2: 1 に要約して示す。非結合型総ダビガトラン濃度の 20 ng/mL という閾値は，臨床的に問題となるようなダビガトランの影響がないと予想される濃度として任意に選択した値である。

1321.1 及び 1321.5 試験では，それぞれの試験で得られた投与前測定値から計算した「平均値+ 2*SD」を ULN として使用し，個々の用量群の平均データについて考察した。さらに，個々の被

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

験者レベルにおける中和効果及び中和効果の持続時間について評価するため，複数の ULN（あるいは「ベースライン」）基準について検討した［CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Section 15.5.3，Section 15.5.6］，［CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験_Section 15.5.3］。

1321.2 試験では，主要評価項目である「ダビガトランの抗凝固作用の中和」を評価するために複数の閾値を決定した。これには，主解析用の PK/PD 関係からの逆算値，及び副次解析用の「平均値+ 2*SD」が含まれる。いずれも，1321.1 及び 1321.2 試験で得られたすべての該当データを併合した。これら 2 種類の方法により，dTT 及び aPTT に関してはほぼ同じ ULN が得られたのに対して，ECT 及び TT では，「平均値+ 2*SD」の定義を使用した場合，範囲が狭くなった（表 3.4.2.2: 1）ことに注意が必要である。ULN は，特に効果の持続性について考察に関連する。例えば，数時間にわたって完全に中和効果が持続した後に凝固時間が閾値からわずかに上昇した場合，臨床的に問題となるかどうかについて，現時点では不明である。重要な点は，ULN にかかわらずイダルシズマブによってすべての凝固パラメータの AUEC が最大 99%低下し，ダビガトランによって誘発された抗凝固作用の中和の程度に関して，付加的な証拠が得られたことである。

健康被験者よりも患者の方がデータのばらつきが大きいと予想されるため，現在実施中の患者を対象とした試験（1321.3 試験）では，主要評価項目であるダビガトランによって誘発された抗凝固作用の中和効果の評価に，高い方の ULN を設定した（平均値+ 2*SD に基づく試験 1321.2 で用いた ULN の 110%）。

表 3.4.2.2: 1　　第 I 相試験で決定した正常範囲上限値

Coagulation parameter	Based on mean + 2* SD					Based on 20 ng/mL unbound sum dabigatran
Study	1321.1 (N=110)	1321.2 Combined from 1321.1 and 1321.2 (N=208)			1321.5 (N=64)	1321.2 Combined from 1321.1+1321.2
	ULN	*Mean baseline*	**ULN**	110% ULN	ULN	ULN
aPTT [s]	40.0	*31.4*	**39.8**	43.8	39.6	39.8
dTT [s]	34.9	*32.1*	**35.5**	39.1	32.5	35.5
TT [s]	14.2	*12.4*	**14.2**	15.6	14.0	39.1
ECT [s]	42.1	*36.0*	**41.3**	45.4	36.3	46.2
ACT [s]	138.7	*121.6*	**151.9**	167.1	162.9	n.c.

n.c. ：算出せず

引用元：CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Table 15.5.3.2: 15，CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Table 15.5.1.1: 1 及び Appendix 16.1.9.3 Table 1.9，CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験_Table 15.5.3.1.3: 1

3.4.3　　ダビガトランによって誘発された抗凝固作用の中和効果

dTT 及び ECT はダビガトラン濃度と線形相関があり，測定値のばらつきが小さく，感度も十分であることから，これらをダビガトランによって誘発された抗凝固作用の中和効果を評価する主要薬力学的マーカーとして使用した。さらに，TT 及び aPTT，並びにベッドサイド検査である ACT を副次マーカーとして使用した。詳細については，2.2 項を参照のこと。また，分析法及び試験全体を通したベースライン情報及び正常範囲の定義については，3.4.2 項を参照のこと。

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

ダビガトランによって誘発された抗凝固作用の中和に関連する PD データを以下の 2 つの方法で提示する。

3.4.3.1 項では，個々の臨床試験を用量群別に要約し，比較する。

3.4.3.2 項では，併合解析の結果を示す。

3.4.3.1 試験全体を通した個々の用量群の結果の比較

各試験の用量群毎の凝固データを表すのに用いた用語を表 2: 1 に示す。

3.4.3.1.1 主要凝固測定：dTT 及び ECT

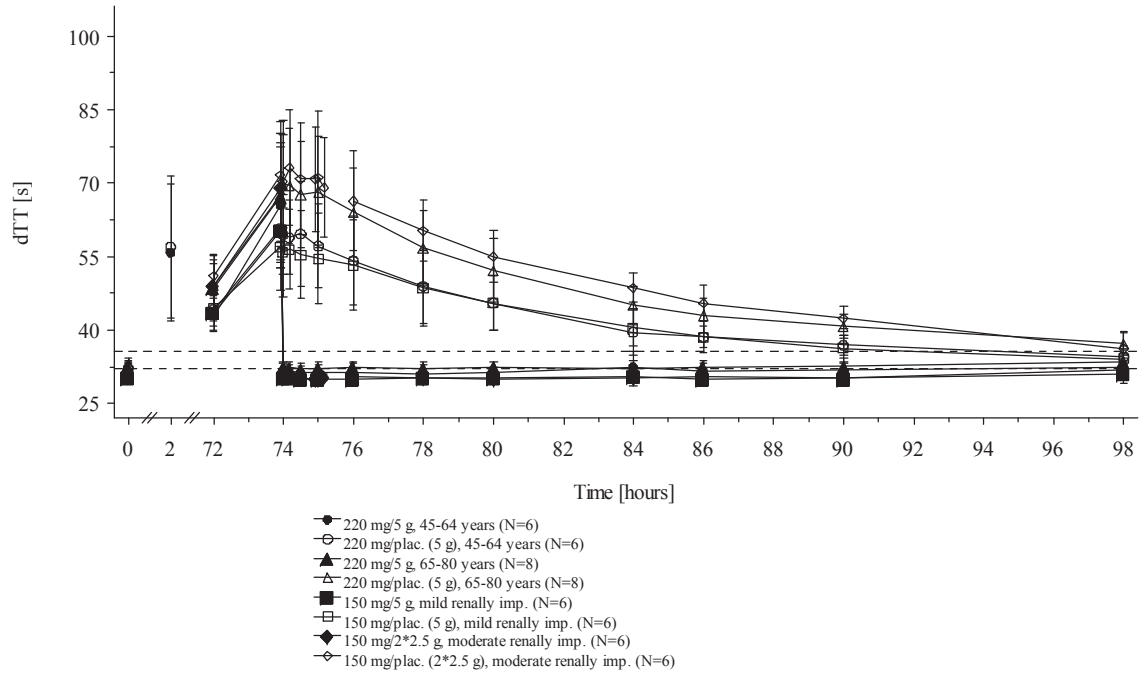
希釈トロンビン時間（dTT）

希釈トロンビン時間は幅広いダビガトラン濃度範囲で線形の相関を示し，十分な感度を有することから［CTD 5.3.1.4-21_U08-2155］，ダビガトランの抗凝固作用に対する中和効果を円滑に検出することができる。

試験全体を通して，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩を投与すると，C_{max} 付近で dTT 凝固時間は約 2 倍に延長した。総用量 1～7.5 g のイダルシズマブを静脈内投与したとき，投与終了時までに dTT 平均値は各試験で定義した ULN 未満にまで回復した（3.4.2.2 項）。効果の持続時間は用量依存的であった。全試験を通して一貫して，用量 2.5 g 以上のイダルシズマブを投与することで，ダビガトランによって延長した dTT 凝固時間平均値は持続的に基準値内に維持され，中和作用は持続的であった。1321.1 試験では，用量 2 g を投与したときにも持続的な中和作用が認められたのに対して，1321.5 試験で同じ用量を投与したときには，ダビガトランの抗凝固作用が部分的に回復した。これは，日本人被験者のダビガトラン曝露が高く（3.3.2 項），2 g という用量では等モル用量に比べてやや少なくなったことが原因であると考えられた。

合計量 5 g のイダルシズマブを単回静脈内投与，若しくは 15 分又は 60 分間隔での 2.5 g を 2 回に分けて投与することで，年齢，性別及び腎機能にかかわらず，dTT 値によって迅速，完全かつ持続的な中和が示された（図 3.4.3.1.1: 1）［CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Figure 11.2.3.2: 2］。

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



引用元：CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Figure 15.7.5.3.1: 12

図 3.4.3.1.1: 1　45～64 歳の健康被験者，65～80 歳の高齢健康被験者及び腎機能障害を有する被験者に対してダビガトランの定常状態に用量 5 g のイダルシズマブ又はプラセボを静脈内投与したときの 98 時間後までの dTT に関する効果－時間推移（平均値±SD）。イダルシズマブの投与は 73:55 時間に実施した。（1321.2 試験）

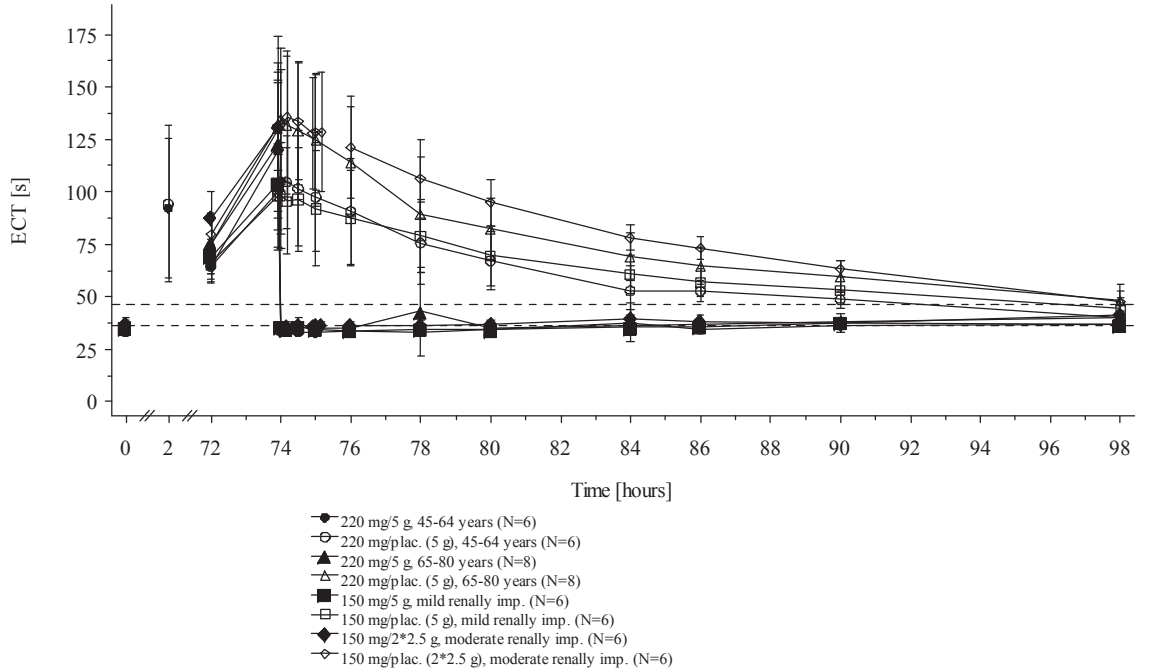
エカリン凝固時間（ECT）

エカリン凝固時間とダビガトランの標準濃度は線形相関を示す［CTD 5.4-21_P10-03790］。ECT アッセイは血漿中のダビガトランに対して十分な感度を有し，ダビガトランの標的関連バイオマーカーとなることから，ダビガトランの抗凝固作用に対する中和効果を検出しやすくする。しかし，ECT アッセイは臨床検査機関全体で標準化されていない。

試験全体を通して，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩を投与すると，ECT 凝固時間が約 3 倍に延長した。総用量 1～7.5 g のイダルシズマブを静脈内投与したとき，投与終了時までに ECT 平均値は各試験で定義した ULN 未満にまで回復した（3.4.2.2 項）。効果の持続時間は用量依存的であった。全試験を通して一貫して，用量 2.5 g 以上のイダルシズマブを投与することで，ダビガトランによって延長した ECT 凝固時間平均値は持続的に基準値内に維持され，中和作用は持続した。

合計量 5 g のイダルシズマブを単回静脈内投与若しくは 15 分又は 60 分の間隔で 2.5 g×2 回に分けて静脈内投与することで，年齢，性別及び腎機能にかかわらず，ECT 値によって迅速，完全かつ持続的な中和が示された（図 3.4.3.1.1: 2）［CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Figure 11.2.3.2: 5］。

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



引用元：CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Figure 15.7.5.3.2: 12

図 3.4.3.1.1: 2　45～64 歳の健康被験者，65～80 歳の高齢健康被験者及び腎機能障害を有する被験者に対してダビガトランの定常状態に用量 5 g のイダルシズマブ又はプラセボを静脈内投与したときの 98 時間後までの ECT の平均作用－時間推移（平均値±SD）。イダルシズマブは 73:55 時間に投与した。（1321.2 試験）

3.4.3.1.2　副次凝固測定：TT，aPTT 及び ACT

トロンビン時間（TT）

トロンビン凝固時間は血漿試料中のトロンビン活性を直接評価し，ダビガトランのような直接トロンビン阻害剤の活性に関する直接的な評価尺度となる。ダビガトラン濃度が非常に低い場合であっても，TT アッセイは血漿中のダビガトランに対して高い感度を示す［CTD 5.4-21_P10-03790］。TT はダビガトランの抗凝固作用に対する中和効果を判定する最も保守的な方法であると考えられる。しかし，TT アッセイは臨床検査機関全体で標準化されていない。さらに，イダルシズマブ併用又は非併用で DE を投与したときの TT に大きな個体間変動が認められたことから，TT の有用性には疑問がある。

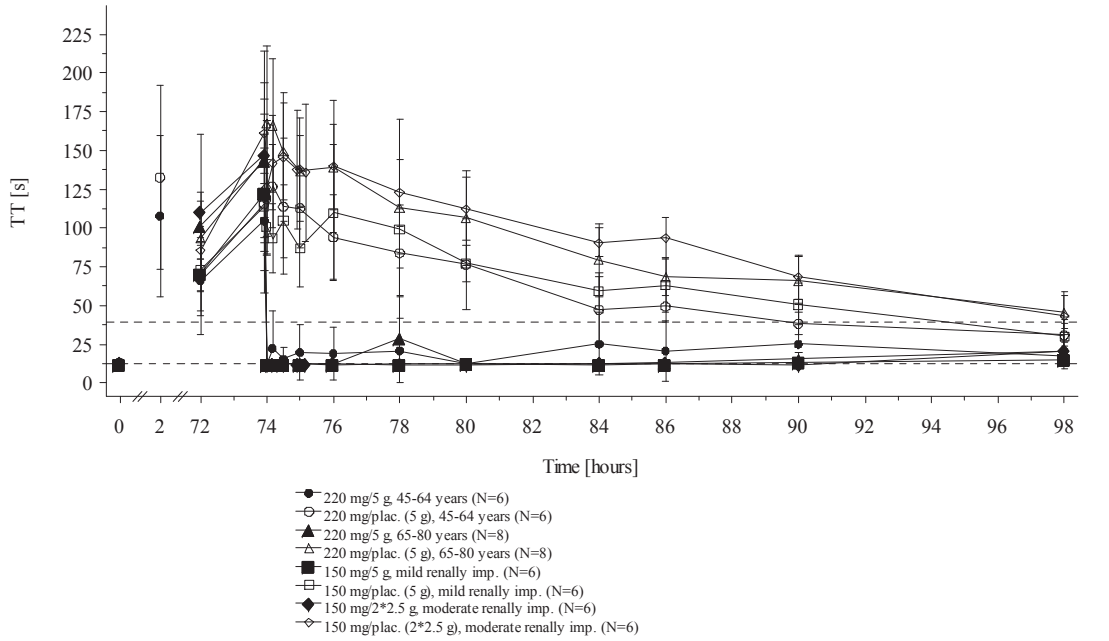
試験全体を通して，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩を投与すると，C_{max} における TT 凝固時間平均値が約 10 倍以上に延長した。総用量 1～7.5 g のイダルシズマブを静脈内投与したとき，投与終了時までに TT 平均値は各試験で定義した ULN 未満にまで回復した（3.4.2.2 項）。効果の持続時間は用量依存的であった。さらに，他の凝固評価尺度とはやや異なり，効果の持続性は ULN の定義に大きく左右された。例えば，TT のベースライン平均値は 12.4 秒で，ばらつきは非常に小さかったため（3.4.2.2 項），「平均値+ 2*SD」計算値に基づくと，ULN 14.2 秒で規定される正常範囲は非常に狭くなり，これに対応する非結合型総ダビガトラン濃度は約

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

2 ng/mL となる。他方，3.4.2.2 項で解説し，1321.2 試験で適用したように，PK/PD に基づいて非結合型総ダビガトラン濃度約 20 ng/mL に対応する TT の ULN を計算すると，ULN は 39.1 秒と算出された。個々の TT 凝固時間最大値が 200 秒を超えることを考慮すると，正常範囲に関するどちらの定義がより臨床的意義を持つかは現時点で不明である。

より厳しい ULN の基準を用いた場合，予定治療用量を上回る 7.5 g 投与を除く 1321.1 試験のすべての用量で，ダビガトランによる抗凝固作用が再び回復した。

対照的に，1321.2 試験で厳しくない方の ULN（110%）を適用した場合，用量 2.5 g 以上のイダルシズマブを投与後，基本的にダビガトランによる抗凝固作用が再び回復することはなかった。この幅広い ULN を適用した場合，合計量 5 g のイダルシズマブを単回静脈内投与又は 60 分の間隔で 2.5 g×2 回に分けて投与することで，年齢，性別及び腎機能にかかわらず，TT 値によって迅速，完全かつ持続的な中和作用が示された（図 3.4.3.1.2: 1）［CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Figure 11.2.3.2: 8］）。



引用元：CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Figure 15.7.5.3.4: 12

図 3.4.3.1.2: 1　45～64 歳の健康被験者，65～80 歳の高齢健康被験者及び腎機能障害を有する被験者に対してダビガトランの定常状態に用量 5 g のイダルシズマブ又はプラセボを静脈内投与 98 時間後までの TT の平均作用－時間推移（平均値±SD）。イダルシズマブは 73:55 時間に投与した。（1321.2 試験）

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

活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）

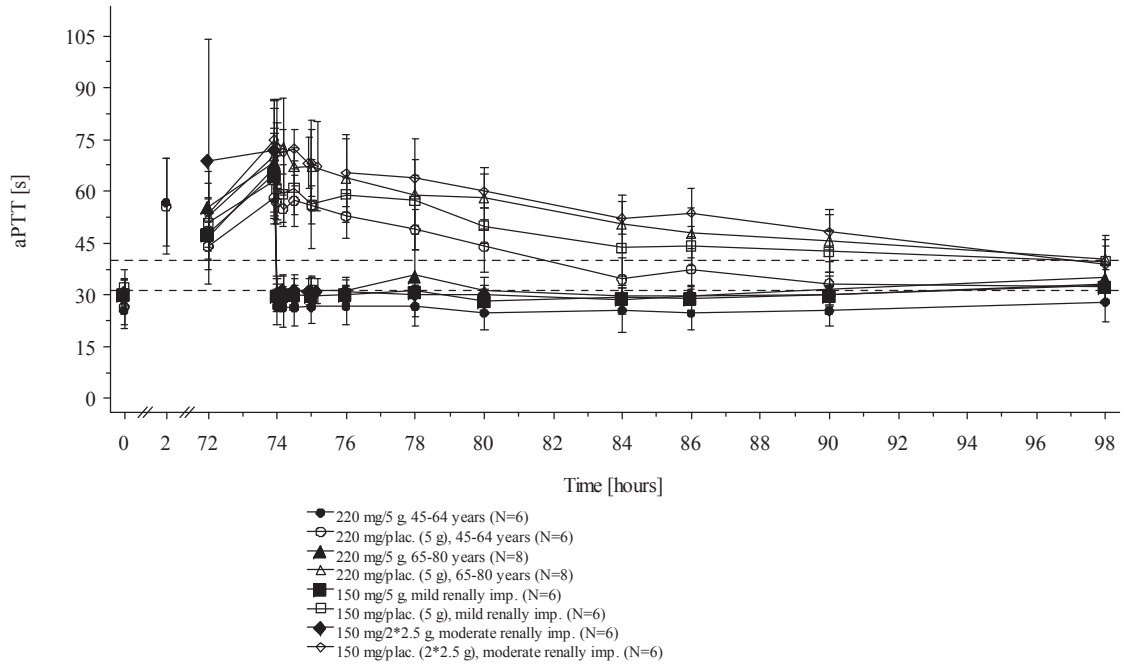
活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）アッセイは，凝固カスケードの内因系経路を標的とする。aPTT はダビガトラン濃度と曲線相関を示し，患者における抗凝固状態を評価する凝固分析法として aPTT は容易に利用することができる。

aPTT アッセイは臨床検査機関全体で標準化されておらず，aPTT とダビガトラン濃度の間の関係は非線形ではあるものの，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩単独投与時［CTD 5.3.1.4-29_U09-1886］又は中和剤投与後の薬力学的作用を評価するのに有用であると考えられる。

試験全体を通して，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩を投与すると，aPTT 凝固時間平均値が約 2 倍に延長した。総用量 1～7.5 g のイダルシズマブを静脈内投与したとき，投与終了時までに aPTT 平均値は各試験で定義した ULN 未満にまで回復した（3.4.2.2 項）。効果の持続時間は用量依存的であった。全試験を通して一貫して，用量 2.5 g 以上のイダルシズマブを投与することで，ダビガトランによって延長した aPTT 凝固時間平均値は持続的に基準値内に維持され，中和作用は持続した。1321.1 試験では，2 g 投与後も持続的な中和効果が確認されたのに対して，1321.5 試験では，同じ用量を投与したときに，ダビガトランの抗凝固作用が再び回復した。また，軽度腎機能障害を有する被験者に用量 1 g のイダルシズマブを投与したとき，観察期間全体を通して，aPTT によって持続的な中和効果が示された［CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Figure 15.7.5.3.3: 5］。

合計量 5 g のイダルシズマブを単回静脈内投与若しくは 15 分又は 60 分の間隔で 2.5 g×2 回に分けた静脈内投与のいずれかにより投与することで，年齢，性別及び腎機能にかかわらず，aPTT 値によって迅速，完全かつ持続的な中和が示された（図 3.4.3.1.2: 2）［CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Figure 11.2.3.2: 7］。

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



引用元：CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Figure 15.7.5.3.3: 12

図 3.4.3.1.2: 2　45～64 歳の健康被験者，65～80 歳の高齢健康被験者及び腎機能障害を有する被験者に対してダビガトランの定常状態に用量 5 g のイダルシズマブ又はプラセボを静脈内投与したときの 98 時間後までの aPTT の平均作用－時間推移（平均値±SD）。イダルシズマブは 73:55 時間に投与した。（1321.2 試験）

活性化凝固時間（ACT）

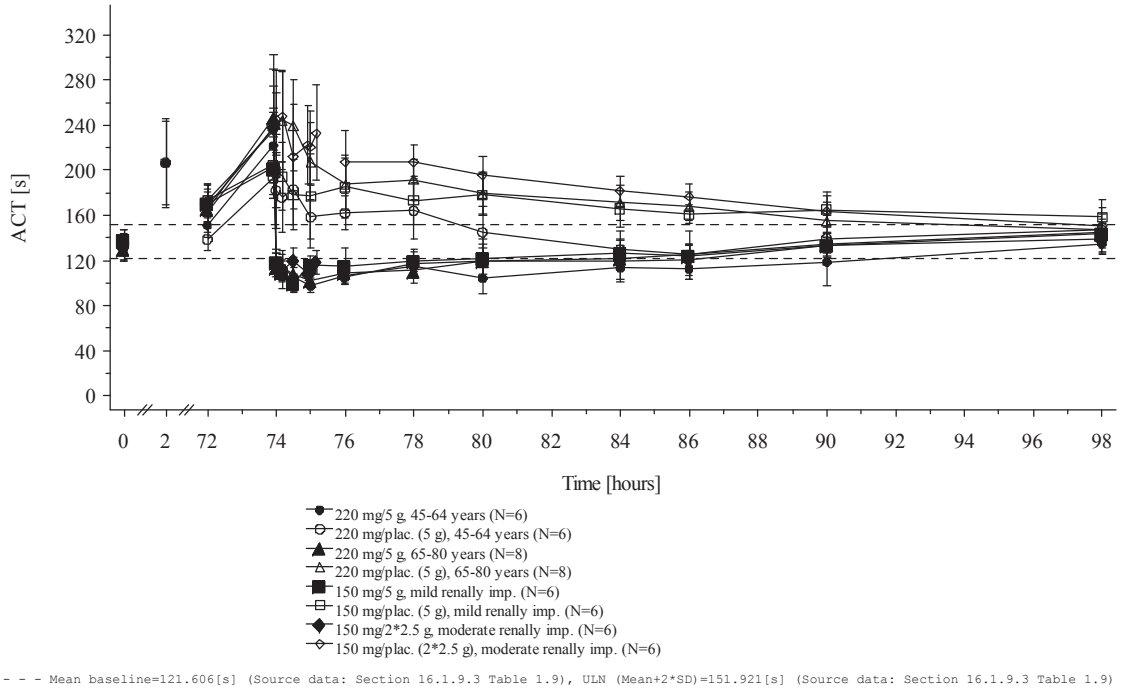
ACT はセライト又はカオリンのような特異的表面活性化物質を用いて，内因性凝固経路が活性化された後に全血凝固に必要な時間を測定する。ACT は主にヘパリン抗凝固療法と関連するポイントオブケアとして，新鮮全血を用いてしばしば実施されるが，トロンビン阻害剤療法にも適用することができる［CTD 5.4-17_R12-4114］。患者の抗凝固状態を評価する凝固分析法として ACT は容易に利用することができる。ACT の用途は多くの病院で確立されている。

試験全体を通して，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩を投与すると，ACT 凝固時間平均値が約 1.5～2 倍に延長した。総用量 1～7.5 g のイダルシズマブを静脈内投与したとき，投与終了時までに ACT 平均値は各試験で定義した ULN 未満にまで回復した（3.4.2.2 項）。効果の持続時間は用量依存的であった。全試験を通して一貫して，用量 2 g 以上のイダルシズマブを投与することで，ダビガトランによって延長した ACT 凝固時間平均値は持続的に基準値内に維持され，中和作用は持続した。他の凝固測定と対照的に，用量 1 g のイダルシズマブを投与したときにも，ほぼすべての集団で持続的な中和効果が認められた。このような結果は，ベースラインにおけるばらつきが比較的高かったため，正常範囲が比較的広くなったことにより説明できると考えられる（3.4.2.1 項）。さらに，イダルシズマブ投与直後に ACT 値はベースライン未満にまで低下したが，他の凝固マーカーではこのような知見は認められなかった。このことから，ACT ア

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

ッセイにより中和作用を検出することができるが，ACT はばらつきが大きく，今回の臨床開発計画で使用した分析法の中で最も感度が低いと考えられる。

合計量 5 g のイダルシズマブを単回静脈内投与若しくは 15 分又は 60 分の間隔で 2.5 g×2 回分けた静脈内投与のいずれかにより，年齢，性別及び腎機能にかかわらず，ACT 値によって迅速，完全かつ持続的な中和が示された（図 3.4.3.1.2: 3）［CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Figure 11.2.3.2: 9］。



引用元：CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Figure 15.7.5.3.5: 12

図 3.4.3.1.2: 3　45～64 歳の健康被験者，65～80 歳の高齢健康被験者及び腎機能障害のある被験者に対してダビガトランの定常状態に用量 5 g のイダルシズマブ又はプラセボを点滴静注したときの 98 時間後までの ACT に関する効果－時間推移（平均値±SD）。イダルシズマブの投与は 73:55 時間に実施した。（1321.2 試験）

以上より，すべての凝固マーカーでイダルシズマブ投与後にダビガトランの抗凝固作用に対する迅速，完全かつ持続的な中和が示された。中和効果の持続時間は，ベースラインにおけるばらつき及びこれから得られる ULN 値と少なくとも部分的に影響を受ける各分析法の感度と関係していた。合計量 5 g のイダルシズマブを投与したとき，持続的な中和効果が認められた。注目すべき点として，ULN にかかわらず，すべての凝固測定で，イダルシズマブ投与後の AUEC（例えば，2～12 時間）で同様の用量依存的な低下が認められた（各試験の結果については，2 項を参照）。

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

3.4.3.2 第 I 相試験データの併合解析

薬力学は，ダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブの中和効果の代用バイオマーカーであると考えられる。これらの評価項目の解析のサポートとして，第 I 相試験データの併合解析を実施した。規制要件に応じて，主に ECT 又は dTT に焦点を当て，TT 及び aPTT の評価は副次評価項目とみなした。

さらに，イダルシズマブの有効性を裏付けるために，非結合型総ダビガトラン濃度測定値を要約した。

これらの評価項目は，患者を対象として現在実施中の第 III 相試験で事前に規定した評価項目に基づいていた（2.3 項）。

3.4.3.2.1 評価項目の定義

有効性評価に関して規定した有効性評価項目を以下に示す。これらの評価項目の解析は各個別試験では実施されていない。

- 中和効果（%）：DEMS の前投与を受けた各被験者の，イダルシズマブ／プラセボ投与後の各時点における各バイオマーカーから，（投与前値−投与後値）／（投与前値−110%*ULN）×100 を算出し，中和効果と定義した。ULN 値は，1321.1 及び 1321.2 試験で得られたデータから，「平均値+ 2*SD」を算出し，1321.2 の試験報告書に示す（3.4.2.2 項）。投与前値とは，イダルシズマブ／プラセボ投与前の測定値であり，投与後値とは，イダルシズマブ／プラセボ投与後の測定値である。感度解析として，（投与前値−投与後値）／（投与前値−ULN）×100 として定義した中和効果の解析を行った。算出した中和効果が 100%を超える場合は 100%，0%未満の場合は 0%とした。ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の前投与後に，イダルシズマブではなく，プラセボ投与を受けた被験者のように，投与前値が投与後値に比べて小さければ，中和効果は負となる。
- イダルシズマブ又はプラセボの投与開始後 4 時間以内の完全な中和の達成（中和効果（%）の値≥100%）（達成／未達成）
- イダルシズマブ又はプラセボの投与開始後 4 時間以内の中和効果 80%の達成（達成／未達成）
- イダルシズマブ又はプラセボの投与開始後最初の 4 時間以内に完全な中和が達成された被験者における完全中和の持続時間
- イダルシズマブ又はプラセボの投与開始後最初の 4 時間以内に完全な中和効果が達成された被験者における完全な中和に要した時間
- 各時点における投与前のバイオマーカー測定値からの変化量

3.4.3.2.2 統計解析方法

解析対象集団

第 I 相 3 試験（1321.1，1321.2 及び 1321.5）すべてを解析に含めた。3.4.3.2.1 項で定義した有効性評価項目の解析には，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の前投与を受け，イダルシズマブ／プラセボ投与後のバイオマーカー測定値が得られたすべての被験者を含めた。

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

3.4.3.2.1 項で定義した評価項目は個別の臨床試験報告書では解析しなかったので，これらの評価項目について，試験ごとに別々に集計した後，3 つの第 I 相試験を併合した［CTD 5.3.5.3-01_Integrated Summary of Clinical Efficacy］。

被験者背景の要約には，1321.1，1321.2 及び 1321.5 試験全体でランダム化されたすべての被験者が含まれている（表 3.4.3.2.3: 1）。

統計解析

統計解析はすべて記述的なものであった。仮説検定は実施しなかった。適宜，割合，頻度，平均値，中央値，パーセンタイル値及び信頼限界を示す。ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩投与後のイダルシズマブ用量群及びプラセボ用量群別に要約データを提示する。Wilson スコア法を用いて，完全な中和又は 80%中和を達成した被験者割合に関する 95%信頼区間を求めた。

解析時の考慮事項

第 I 相試験データに関してこれらのあらかじめ規定した解析を適用する際，以下のような問題点が考えられる。

1 患者では，高いばらつきが予想されるため，110% ULN を閾値として定義した。しかし，第 I 相試験には患者は登録されなかった。したがって，（100%）ULN に基づくより厳格なデータを示し，考察する。110% ULN に基づく結果を表 5.1: 6 及び表 5.1: 7 に示す。

2 イダルシズマブ投与後 4 時間での完全な中和を規定した。第 I 相試験で非常に速やかな中和効果が認められたことを考慮すると，この時間枠は必要以上に長い。しかし，これらの解析を事前に規定する際，臨床的に緊急な状況で患者の試料が得るには限りがあると予想されたことから，大部分の被験者で主要評価項目に関して少なくとも 1 点は有効な PD 測定値が確実に得られるように，4 時間という時間枠を設定した。なお，第 I 相試験では，すべての被験者でイダルシズマブ投与後 10 分以内に凝固マーカーが（100%）ULN 未満に回復した。

3 プラセボ群の一部の被験者で完全な中和が認められた。これは，ダビガトランが正常に消失したことで実際に凝固時間が ULN 未満に回復したか，あるいは 4 時間の時間枠で PD 測定値が偶発的に非常に低かったことによると考えられた。

4 「中和」とは，各凝固分析に関して，凝固時間が，イダルシズマブ投与開始直前に測定した上昇値から，正常範囲に低下することと定義する。しかし，イダルシズマブ投与直前の測定値が既に正常範囲であった場合（測定上の理由などによる），その定義から，「中和効果（%）」の計算ができないので，結果として，「中和が認められなかった被験者」とされることになる。

3.4.3.2.3 併合解析の人口統計学的特性

ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の前投与後に投与した総イダルシズマブ用量に基づいて，2.5 g 未満，2.5～5 g，5 g，5 g 超～8 g，及びプラセボ投与に各被験者を分類した。

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

クロスオーバーデザインである 1321.2 試験では，被験者がイダルシズマブとプラセボの両方の投与を受けたことから，統合解析ではこれらの被験者が 2 回ずつ集計されているので，注意が必要である。併合解析の人口統計学的特性を表 3.4.3.2.3: 1 に示す。各群の被験者数は 9～50 名の範囲であった。大部分の女性被験者（19 例中 10 例）が合計量 5 g の投与を受けたのに対して，最高用量群の女性被験者はなかった。平均年齢は 29.9～54.4 歳であり，平均年齢が最高であったのは，5 g 用量群の被験者であった。全体として，65～80 歳の被験者 30 名にイダルシズマブが投与され，80 歳を超える被験者はなかった。

クレアチニンクリアランスの中央値は，5 g 用量群の被験者で最も低かった（中央値 84.011 mL/min，最低値−最高値：44.342-156.76）。注意すべき点として，ベースラインのクレアチニンクリアランス（Cockcroft-Gault 式を用いて計算）は，抗凝固薬の処方者の間で最も一般的に使用される腎機能障害の分類（中等度腎機能障害 30～50 mL/min，軽度腎機能障害 50～80 mL/min）に基づいて提示するが，この分類によると，中等度腎機能障害に分類された被験者は 1 名，軽度腎機能障害に分類された被験者は 19 名であり，群間で明らかに違いがみられた。1321.2 試験では，スクリーニング来院時のクレアチニンクリアランスが 30～60 mL/min であった被験者を中等度腎機能障害，60～90 mL/min であった被験者を軽度腎機能障害とする分類に基づいて被験者を募集したことによる。

軽度腎機能障害のある被験者 7 名及び 12 名にそれぞれ，用量 1 及び 5 g のイダルシズマブが投与され，中等度腎機能障害のある被験者には，5 g のイダルシズマブが投与された。体重及び体格指数（BMI）を含むその他のベースライン特性については，用量群全体を通してほぼ同様であった（表 3.4.3.2.3: 1）［CTD 5.3.5.3-01_Integrated Summary of Clinical Efficacy_Table 1.2.1］。

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

表 3.4.3.2.3: 1　人口統計学的特性のまとめ（第 I 相試験併合）

	Plac. after DE	Ida after DE			
		1 g to <2.5 g	≥2.5 g - <5 g	5 g	>5 g - 8 g
Number of subjects [N (%)]	70 (100.0)	50 (100.0)	23 (100.0)	35 (100.0)	9 (100.0)
Gender [N (%)]					
Female Male	19 (27.1) 51 (72.9)	6 (12.0) 44 (88.0)	3 (13.0) 20 (87.0)	10 (28.6) 25 (71.4)	0 (0.0) 9 (100.0)
Race subjects [N (%)]					
Asian Black/African American White	13 (18.6) 1 (1.4) 56 (80.0)	19 (38.0) 0 (0.0) 31 (62.0)	9 (39.1) 0 (0.0) 14 (60.9)	9 (25.7) 1 (2.9) 25 (71.4)	0 (0.0) 0 (0.0) 9 (100.0)
Age (years)					
Median	55	30.5	27	66	26
Age Group [N (%)]					
>=19 - <45 >=45 - <65 >=65 - <=80 >80	23 (32.9) 17 (24.3) 30 (42.9) 0 (0.0)	35 (70.0) 4 (8.0) 11 (22.0) 0 (0.0)	16 (69.6) 7 (30.4) 0 (0.0) 0 (0.0)	9 (25.7) 7 (20.0) 19 (54.3) 0 (0.0)	7 (77.8) 2 (22.2) 0 (0.0) 0 (0.0)
CrCL (mL/min) [a]					
Min Median Max	44.342 90.118 169.43	64.067 114.47 212.84	82.973 121.27 157.80	44.342 84.011 156.76	100.92 140.96 150.07
CrCL group [N (%)][a]					
>=30 - <50 (Moderate) >=50 - <80 (Mild) >=80 (Normal)	1 (1.4) 18 (25.7) 51 (72.9)	0 (0.0) 7 (14.0) 43 (86.0)	0 (0.0) 0 (0.0) 23 (100.0)	1 (2.9) 12 (34.3) 22 (62.9)	0 (0.0) 0 (0.0) 9 (100.0)
Weight (kg)					
Mean	73.3	70.5	72.4	71.1	74.7
BMI (kg/m^2)					
Mean	24.9	23.4	23.5	24.4	23.5

a）　Cockroft-Gault 式に基づく。
1321.1，1321.2，1321.5 試験を含む。クロスオーバーであった 1321.2 試験の被験者は複数の用量群に重複して含められている。Ida ：イダルシズマブ，Plac ：プラセボ，DE：ダビガトランエテキシラート，Min：最小値，Max：最大値

引用元：CTD 5.3.5.3-01_Integrated Summary of Clinical Efficacy_Table 1.2.1

3.4.3.2.4　イダルシズマブ投与開始時点におけるダビガトラン曝露量

イダルシズマブ投与開始時点における総ダビガトラン濃度を表 3.4.3.2.4: 1 に示す。すべての群を併合したときの総ダビガトラン濃度中央値は 235 ng/mL（最低値−最高値：66.3～481 ng/mL）であった［CTD 5.3.5.3-01_Integrated Summary of Clinical Efficacy_Table 1.4.1］。総ダビガトラン濃度中央値は，5 g 投与前で最も高かった（253.0 ng/mL）。

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

表 3.4.3.2.4: 1　イダルシズマブ投与開始時点における総ダビガトラン濃度（第 I 相試験併合）

		Idarucizumab after DE			
	Placebo	<2.5 g	2.5 g to <5 g	5 g	>5 g to ≤8 g
Number of subjects N (%)	69	50	23	35	8
gMean (ng/mL)	218.1	213.2	203.8	260.2	155.6
gCV (%)	40.9	51.4	33.9	35.5	37.8
Min (ng/mL)	77.7	66.3	88.3	101.0	89.1
25th percentile (ng/mL)	168.0	153.0	180.0	211.0	121.0
Median (ng/mL)	222.0	239.0	216.0	253.0	146.5
75th percentile (ng/mL)	300.0	304.0	242.0	341.0	219.0
Max (ng/mL)	516.0	481.0	318.0	479.0	257.0

引用元：CTD 5.3.5.3-01_Integrated Summary of Clinical Efficacy_Table 1.4.1

3.4.3.2.5　ベースライン及びイダルシズマブ投与開始時点における凝固時間

ダビガトラン非存在下でのベースライン凝固時間平均値及びイダルシズマブ投与直前の定常状態における凝固時間の平均値を表 3.4.3.2.5: 1 に示す。

用量群全体を通して，個々の凝固測定のベースライン凝固時間平均値及びダビガトランによる抗凝固作用は類似していた。しかし，すべての測定法について，イダルシズマブ最高用量群（5～8 g）のイダルシズマブ投与前の凝固時間は，他の用量群よりもわずかに短かった。

表 3.4.3.2.5: 1　凝固測定のベースライン及びイダルシズマブ投与開始時点（投与前）の凝固時間（平均値及び SD）（第 I 相試験併合）

		Idarucizumab after DE			
	Placebo	<2.5 g	2.5 g to <5 g	5 g	>5 g to ≤8 g
Number of subjects N (%)	70	50	23	35	9
Primary parameters					
dTT - baseline [s]	32.0 (2.0)	31.4 (1.5)	32.2 (2.5)	31.5 (1.4)	33.2 (2.6)
dTT - pre-dose ida [s]	61.9 (11.9)	61.8 (12.6)	59.5 (7.9)	65.2 (10.2)	48.7 (7.3)
ECT – baseline [s]	35.0 (2.1)	35.5 (3.0)	35.0 (1.9)	34.9 (2.2)	36.8 (1.4)
ECT – pre-dose ida [s]	105.6 (27.0)	105.0 (29.6)	97.4 (16.6)	116.7 (31.5)	92.7 (19.6)
Further parameters					
TT – baseline [s]	12.5 (0.7)	12.5 (0.8)	12.7 (0.7)	12.4 (0.5)	12.9 (0.9)
TT – pre-dose ida [s]	130.7 (36.1)	132.7 (50.1)	129.0 (32.6)	138.5 (47.4)	111.5 (19.3)
aPTT – baseline [s]	31.6 (4.2)	32.5 (4.4)	32.7 (3.5)	32.0 (4.0)	35.1 (1.7)
aPTT – pre-dose ida [s]	67.6 (13.1)	71.0 (15.9)	66.5 (12.3)	69.3 (10.8)	65.0 (9.2)

Ida ：イダルシズマブ
引用元：CTD 5.3.5.3-01_Integrated Summary of Clinical Efficacy_Table 3.1.1，Table 3.2.1，Table 3.3.1，Table 3.4.1

3.4.3.2.6　完全中和を達成した被験者割合

100% ULN に基づいて，イダルシズマブ投与開始後 4 時間以内に完全中和を達成した被験者割合に関するデータを表 3.4.3.2.6: 1 に示す。これより広い 110% ULN に基づく結果は，表 5.1: 6 に示す。いずれの閾値を用いた場合も，全用量群を通して実施した解析において，dTT による評価では 100%の被験者で完全中和が達成され，ECT アッセイによる評価で 1 例を除くすべての被験者（97.1%）で完全中和が達成されたことが示された。副次パラメータである TT 及び aPTT についても，同様の結果が得られた。なお，ある凝固測定で完全中和が達成されなかった被験者は，

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

通常別の測定法でも完全中和は確認されなかった。全般的に，投与前の測定値が ULN 未満であると中和効果が示されなかった（3.4.3.2.2 項）。

表 3.4.3.2.6: 1　イダルシズマブ投与開始後 4 時間以内に完全中和を達成した被験者割合（100% ULN）（第 I 相試験併合）

	Placebo	Idarucizumab after DE			
		1 g to <2.5 g	2.5 g to <5 g	5 g	>5 g to ≤8 g
Number of subjects N (%)	69 (100.0)	50 (100.0)	23 (100.0)	35 (100.0)	8 (100.0)
Primary parameters					
dTT	1.4	100.0	100.0	100.0	100.0
95% CI [%]	(0.3, 7.8)	(92.9, 100.0)	(85.7, 100.0)	(90.1, 100.0)	(67.6, 100.0)
ECT	0	100.0	100.0	97.1	100.0
95% CI [%]	(0, 5.3)	(92.9, 100.0)	(85.7, 100.0)	(85.5, 99.5)	(67.6, 100.0)
Further parameters					
TT	0	96.0	100.0	97.1	100.0
95% CI [%]	(0, 5.3)	(86.5, 98.9)	(85.7, 100.0)	(85.5, 99.5)	(67.6, 100.0)
aPTT	2.9	96.0	91.3	94.3	100.0
95% CI [%]	(0.8, 10.0)	(86.5, 98.9)	(73.2, 97.6)	(81.4, 98.4)	(67.6, 100.0)

引用元：CTD 5.3.5.3-01_Integrated Summary of Clinical Efficacy_Table 2.1.10，Table 2.2.10，Table 2.3.10，Table 2.4.10

3.4.3.2.7　完全中和に要した時間

イダルシズマブ投与開始後 4 時間以内に完全中和を達成した被験者について，完全中和に要した時間を要約した結果を表 3.4.3.2.7: 1（100% ULN）及び表 5.1: 7（110% ULN）に示す。すべてのパラメータを通して，使用した ULN にかかわらず，基本的にイダルシズマブの 5 分間ボーラス静脈内投与終了時に完全中和が認められ，中和に要した時間の中央値は，投与後最初の試料を採取した実際の時間に応じて，約 5～6 分であった。

表 3.4.3.2.7: 1　完全中和を達成した被験者の完全中和に要した時間（分）の要約（100% ULN）（第 I 相試験併合）

Time [minutes] to achieve complete reversal		Placebo	Idarucizumab after DE			
			1 g to <2.5 g	2.5 g to <5 g	5 g	>5 g to ≤8 g
Primary parameters						
dTT	N	1	50	23	35	8
	Median	15.0	5.0	5.0	6.0	5.0
ECT	N	0	50	23	34	8
	Median	-	5.0	5.0	6.0	5.0
Further parameters						
TT	N	0	48	23	34	8
	Median	-	5.0	5.0	6.0	5.0
aPTT	N	2	48	21	33	8
	Median	35.0	5.0	5.0	6.0	5.0

引用元：CTD 5.3.5.3-01_Integrated Summary of Clinical Efficacy_Table 2.1.14，Table 2.2.14，Table2.3.14，Table2.4.14

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

3.4.3.2.8 中和の持続時間

完全中和を達成した被験者について，完全中和の持続時間に関する要約統計量を表 3.4.3.2.8: 1（100% ULN）及び表 5.1: 8（110% ULN）に示す。主要パラメータである dTT 及び ECT，並びに副次パラメータである aPTT を通して一貫して，第 I 相試験で達成されたダビガトラン濃度で 2.5 g 以上のイダルシズマブを投与したときの中和の持続時間中央値は 72 時間であった（表 3.4.3.2.8: 1）。これは使用した ULN とは無関係であった。持続時間平均値は，110% ULN を用いた場合に比べて，100% ULN を用いた場合で多少短かったが，これら 3 種類の凝固パラメータの評価では，2.5 g を超えるイダルシズマブを投与した場合の完全中和の持続時間平均値は 45 時間を超えていた。

すべての用量群において，TT に基づく完全中和の持続時間は他の凝固分析法に比べて短かった。これは，TT の ULN が非常に低かったためであると考えられる（詳細については，3.4.2.2 項）。

表 3.4.3.2.8: 1 完全中和を達成した被験者の完全中和の持続時間（時間）（100% ULN）（第 I 相試験併合）

Duration [hours] of complete reversal		Placebo	Idarucizumab after DE			
			1 g to <2.5 g	2.5 g to <5 g	5 g	>5 g to ≤8 g
Primary parameters						
dTT	N	1	50	23	35	8
	Mean (SD)	0.7 (-)	34.5 (35.0)	55.8 (25.3)	58.6 (23.4)	69.0 (8.5)
	Median	0.7	4.0	72.0	72.0	72.0
ECT	N	0	50	23	34	8
	Mean (SD)	-	18.2 (28.0)	47.3 (29.3)	51.6 (27.3)	69.0 (8.5)
	Median	-	4.0	72.0	72.0	72.0
Further parameters						
TT	N	0	48	23	34	8
	Mean (SD)	-	9.9 (20.2)	29.0 (24.8)	29.5 (17.9)	63.0 (12.4)
	Median	-	2.0	16.0	24.0	72.0
aPTT	N	2	48	21	33	8
	Mean (SD)	0.6 (0.6)	25.3 (32.2)	54.2 (26.3)	51.0 (29.0)	63.1 (25.1)
	Median	0.6	4.0	72.0	72.0	72.0

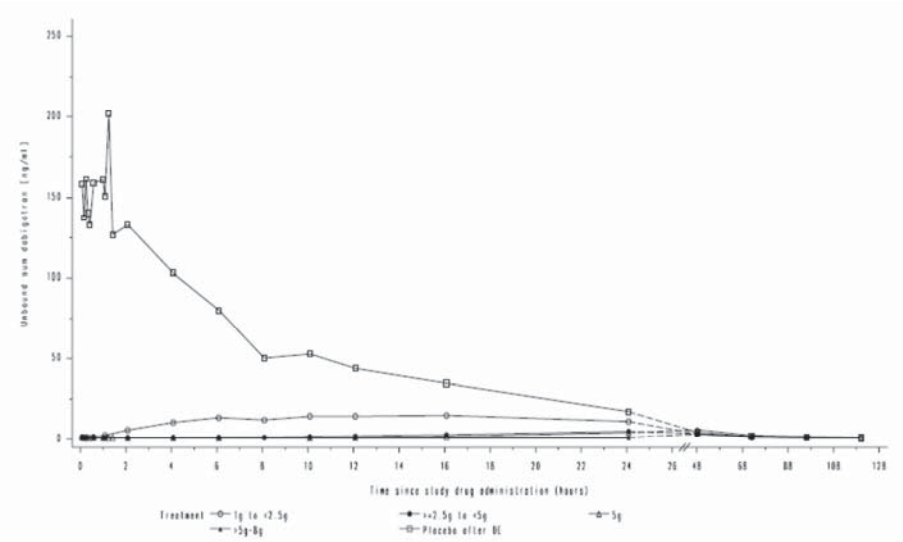
持続時間は，実際の時間を用いて計算し，72 時間で打ち切りとした。
引用元：CTD 5.3.5.3-01_Integrated Summary of Clinical Efficacy_Table 2.1.11，Table 2.2.11，Table 2.3.11，Table 2.4.11

3.4.3.2.9 非結合型総ダビガトラン濃度

非結合型総ダビガトラン濃度は薬力学というよりはむしろ薬物動態であるが，薬力学の裏付け情報になると考えられる。イダルシズマブ投与前のダビガトラン濃度は，用量群全体を通して類似していた（表 3.4.3.2.4: 1）。非結合型総ダビガトランの幾何平均値に対するイダルシズマブの影響を図 3.4.3.2.9: 1 に示す。プラセボ投与後の非結合型総ダビガトランの幾何平均値は約

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

150 ng/mL であり，24 時間後には約 25 ng/mL へと低下した。対照的に，用量 2.5 g 以上のイダルシズマブを投与したとき，非結合型総ダビガトランの幾何平均値は LLOQ（1 ng/mL）近くにまで低下し，観察期間全体を通してこの濃度に維持された。用量 1～2.5 g 用量群では，低濃度の非結合型総ダビガトランが再び検出された。この用量群ではイダルシズマブ用量がダビガトランの体内総量と等モル付近又はそれ未満であったことから，非結合型総ダビガトランが再び検出されたのは予想されたことであった。この用量群の非結合型総ダビガトランの幾何平均値が 15 ng/mL を超えることはなかった。



1321.2 試験の場合，DEMS 再投与開始後に得られたデータは除外した。
引用元：CTD 5.3.5.3-01_Integrated Summary of Clinical Efficacy_Figure 4.4

図 3.4.3.2.9: 1　第 I 相試験を併合した非結合型総ダビガトラン濃度の時間推移。DEMS の前投与を受け，PD 測定値が得られた被験者。

これらの併合解析の結果を総合して，予定治療用量であるイダルシズマブ合計用量 5 g の妥当性が支持された。用量 2.5 g 以上のイダルシズマブを投与することで，基本的にすべての被験者において，ほぼすべての凝固マーカーによる評価で投与開始後約 5～6 分以内に完全中和が達成されることが示された。中和効果は持続的であり，持続時間中央値は 72 時間であった。

3.4.4　内因性トロンビン産生能（ETP）に関するダビガトランによって誘発される変化に対するイダルシズマブの影響

ダビガトラン非存在下で，イダルシズマブは CAT により測定した ETP に対して顕著な影響を及ぼさなかった（3.4.1 項）。

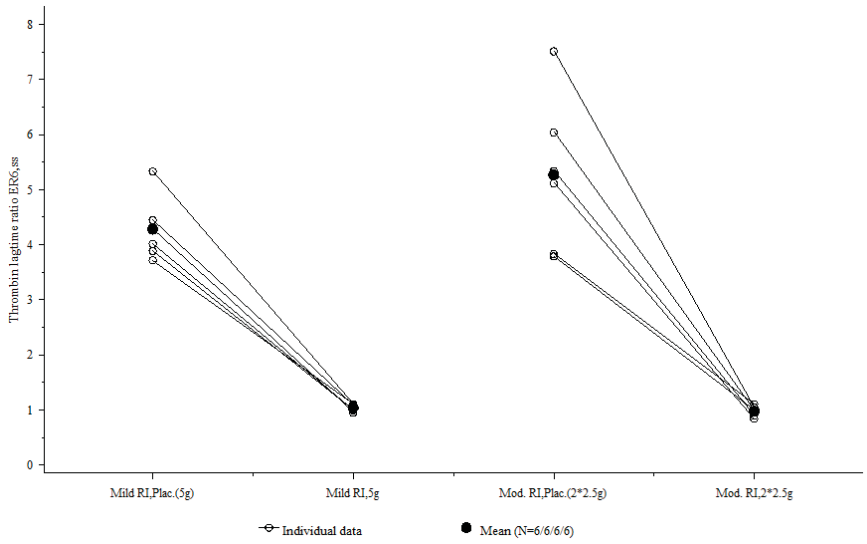
3 つの第 I 相試験において，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の前投与後にイダルシズマブを投与したときの ETP パラメータも測定した。ETP パラメータは，ベースライン時及び DEMS 単独投与又は DEMS とイダルシズマブ又はプラセボの併用投与後の数時点で測定した。

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

予想通り，DEMS 単独投与では，トロンビンラグタイムの比及びピーク到達時間の比は一貫して上昇した。トロンビンピーク比及びトロンビン AUC 比に対するダビガトランの影響はこれほど顕著ではなかった。試験全体を通して一貫して，イダルシズマブ投与により，これらの内因性トロンビン産生能に関するパラメータに対するダビガトランの影響が中和され，それぞれの比は約 1 に回復した。この影響は用量依存的であり，例えば 1 g 投与時では，遅い時点のそれぞれの比から，ダビガトランの抗凝固作用が一部回復したことが示唆された。

予定治療用量である 5 g のイダルシズマブを投与したときには，ETP パラメータの正常化が持続した。この例として，軽度又は中等度の腎機能障害を有する被験者に総用量 5 g のイダルシズマブを投与したときのイダルシズマブ投与後 4 時間におけるトロンビンラグタイム比を図 3.4.4: 1 に示す。さらなる詳細については，個々の試験報告書を参照のこと［CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験］，CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験］，［CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験］。

これら ETP パラメータに関して得られた結果から，イダルシズマブ投与によって，トロンビン生成に対するダビガトランの抗凝固作用が完全に中和されることが立証された。ベースライン以上のトロンビン生成亢進は認められなかった。



引用元：CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Figure 15.7.5.4.6: 12

図 3.4.4: 1　150 mg DE 1 日 2 回反復投与後に，イダルシズマブ（5 g 又は 2.5+2.5 g）又はプラセボを軽度又は中等度腎機能障害のある被験者に投与したときの DE の最終投与 6 時間後のトロンビンラグライム比（$ER_{6,ss}$）の個体内比較及び平均値

3.4.5　探索的出血パラメータ（shed blood，washed blood）

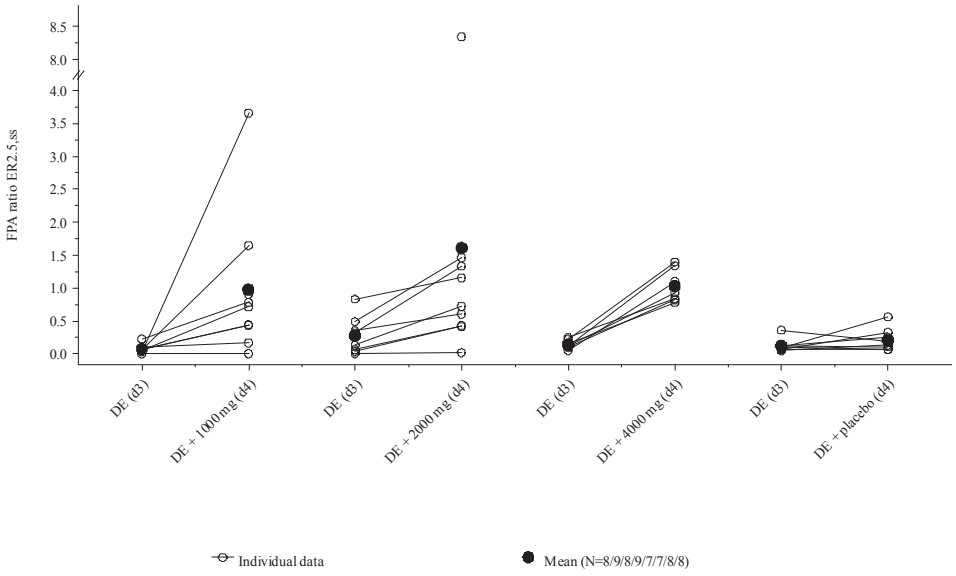
流出血液パラメータであるフィブリノペプチド A（FPA）に対するイダルシズマブの影響

1321.1 試験で，流出血液中の FPA を測定した。FPA 及び流出血液量を測定するための血液は，Surgicut®を用いて，前腕部の皮膚に標準的切開部を作成して採取した。流出血液パラメータは，

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

DE とイダルシズマブの併用用量群（用量群 14～17）で，ベースライン時，3 及び 4 日目の DEMS 投与 2.5 及び 6 時間後，並びに 4 日目の DEMS 投与 26 時間後に測定した。全体として，FPA 測定値の個体間変動は大きく，CV 値は 60%を超えていた。イダルシズマブ非存在下でダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩を反復投与すると，FPA 濃度平均値（「3 日目」）は有意に低下した。ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩を単独投与したとき（3 日目）に測定した FPA 値のベースライン値に対する FPA 比の個別値と，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩投与後に用量 1，2 及び 4 g のイダルシズマブ投与したとき（d4）のベースライン値に対する FPA 比個別値を比較して図 3.4.5: 1 に示す。比が 1 であるということは，値がベースライン付近であることを意味する。5+2.5 g イダルシズマブ投与後（用量群 17）の流出血液パラメータで認められた影響は，用量群 14～16 で認められた結果と同様であった［CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Table 15.7.2.1: 16～18，Table 15.7.2.1: 24］。

これらのデータより，イダルシズマブはダビガトランによって低下した FPA 濃度を回復させる傾向があり，創傷部位におけるフィブリン生成が正常に回復したことが示唆された。この影響は，イダルシズマブ投与 30 分後の早い時点及び用量 2 g 以上で最も顕著であった［CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Figure 11.5.3.3: 11，Figure 15.7.5.4: 29，Figure 15.7.5.4.1: 15，Figure 15.7.5.4.1: 26］。



引用元：CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Figure 15.7.5.4: 15

図 3.4.5: 1　用量群 14～16 のイダルシズマブ存在又は非存在下でのダビガトランの定常状態における FPA 比の $ER_{2.5,ss}$ 個別値及び平均値。4 日目（d4）のイダルシズマブ投与 30 分後に相当する最終 DEMS 投与 2.5 時間後に測定した。

Shed blood 量に対するイダルシズマブの影響

ベースラインにおける Shed blood 量の測定値の個体間変動は非常に大きく，個別値は 0.200～206 µL（N=34）の範囲であった［CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Table 15.7.1.1.6: 4］。このように Shed

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

blood 量の変動が非常に大きかったため，Shed blood 量に対するイダルシズマブの顕著な影響を示すことはできなかった。したがって，Shed blood 量へのダビガトランの作用に対するイダルシズマブの影響については，これ以上検討しなかった。

Washed blood パラメータに対するイダルシズマブの影響

1321.1 試験で，洗浄血液分析手順に従って，Surgicut®デバイスを用いて前腕部の皮膚に切開部を作成した後，出血量及び出血時間を評価した。方法の詳細については，［CTD 2.7.1］を参照のこと。洗浄血液分析は，DE とイダルシズマブの併用用量群（14～16）において，ベースライン時，3 及び 4 日目の DEMS 投与 2.5 及び 6 時間後，並びに 4 日目の DEMS 投与 26 時間後に実施した。Washed blood パラメータとして，吸光度 AUC，最大吸光度及び出血時間を測定した。すべての Washed blood パラメータに関して，イダルシズマブ非存在下の 3 日目に認められた被験者間変動は大きく，CV 値は 100%を超えていたため，Washed blood パラメータに対するダビガトランの顕著な影響を検出することはできなかった。したがって，イダルシズマブ投与によるダビガトランの作用の中和の可能性について，判定することはできなかった［CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Section 11.5.3.3］。

3.4.6 QT/QTc 間隔に対するイダルシズマブの影響に関する評価

本薬のような抗体医薬品は，分子量の大きさから細胞膜を通過することはできず，hERG チャネルの細胞内チャネルポアに近づき，そのチャネルを阻害することはできないと考えられる。また，本薬はダビガトランを標的として特異的に結合する抗体として開発された Fab 抗体であるので，標的外に結合する可能性は極めて低い。非臨床では，心電図テレメトリージャケットを装着したアカゲザルを用いた安全性薬理試験において，イダルシズマブを投与しても，心拍数（HR）及び心電図（ECG）パラメータなどの心血管系パラメータに対する影響はないことが示された（薬理試験の概要文［CTD 2.6.2］）

さらに，QT/QTc 間隔に対するイダルシズマブの薬力学的効果について検討するため，イダルシズマブの臨床開発計画内の第 I 相試験に，ICH E14（ICH E14 ガイドライン：非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について；The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs）に示されている勧告に従って，集中的 ECG 評価を組み込んだ。試験期間を通して試験終了時来院まで，1 カ所の中央 ECG 検査機関が長時間 ECG 記録の評価を行うことにより，問題となり得る濃度でのイダルシズマブの影響を適切に評価した。ベースラインにおける ECG 測定値は，治験薬投与前の 3 回の ECG 記録から算出した。また，集中的 PK サンプリングにより，十分な数の ECG 記録と対になった PK 試料が得られ，曝露量－反応関係の解析が促進されるようにした。

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

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

このことは，5 g 投与時（1321.2 試験）及び治療量を上回る 8 g 投与時（1321.1 試験）の PK－QT 曝露量－反応解析によって裏付けられている。

全体として，ECG データに関する統計解析から，いずれの用量群についても，臨床的に問題となる治療誘発性の反応はないことが明らかになった。詳細については，CTD［CTD 2.7.4_4.2 項］，並びに 1321.1 試験［CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Section 12.5］，1321.2 試験［CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Section 12.4］及び 1321.5 試験試験［CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験_Section 12.4］の報告書を参照のこと。

3.5 薬物動態－薬力学関係

試験全体を通して，非結合型総ダビガトランの血漿中濃度と凝固パラメータ（aPTT，dTT，TT 及び ECT）の間に相関関係が認められた。dTT と非結合型総ダビガトラン濃度との間が最もよく相関し，次いで ECT であった。予想通り，イダルシズマブ非存在下では，総ダビガトラン濃度とすべての凝固マーカーの間に相関が認められたが，イダルシズマブ存在下での相関関係はもはや認められなかった。

詳細については，個々の試験報告書を参照のこと［CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験］，［CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験］，［CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験］。母集団 PK/PD 解析の結果は 2.2 項に示す。

3.6 内因性要因及び特別な集団

イダルシズマブの薬物動態は線形，3 コンパートメントモデルによって最も適切に記述され，ダビガトランへの結合による影響を受けなかった。CrCL 及び人種をイダルシズマブのクリアランスに入れたモデルでは，性別，年齢及び体重とイダルシズマブのクリアランスの間に有意な相関関係は認められなかった。日本人被験者におけるクリアランスは，非日本人被験者に比べて約 11%低下した。このほかに有意な共変量効果は認められなかった。詳細については，2.2 項（母集団 PK/PD 評価）及び 3.2.1 項（健康被験者における薬物動態）を参照のこと。

3.6.1 ゲノム薬理学的解析

ゲノム薬理学では，薬物に対する患者の個々の反応を説明又は予測する遺伝的変異に関する検討が行われる。イダルシズマブに対する個々の反応を説明又は予測する遺伝的変異はまだ特定されていないことから，事前に規定したゲノム薬理学的解析は実施しなかった。現在実施中の 1321.3 試験では，レトロスペクティブにゲノム薬理学的解析が行えるように，DNA バンキング用試料を採取中であり，臨床試験終了後最長 15 年間，ベーリンガーインゲルハイム社で保管する予定である。将来，保管した DNA 試料の分析を行い，治療結果又は副作用にかかわる遺伝的要因を特定することができるかもしれない。これには，CES1 遺伝子の一塩基多型 rs2244613 など，ダビガトランの曝露量に影響する遺伝子変異に関するレトロスペクティブな分析及び探索も含まれる［CTD 5.4-11_P13-03085］。

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

3.7 外因性要因

3.7.1 イダルシズマブの薬物相互作用リスクに関する考察

モノクローナル抗体と比較して，Fab 分子であるイダルシズマブには Fc 部分がないため，Fc 受容体を介する影響は受けない。イダルシズマブは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。イダルシズマブはダビガトランと強力かつ特異的に結合するよう開発された。

したがって，イダルシズマブとダビガトランの間の相互作用は意図したものであり，ここに示す臨床試験で詳細に検討した。

今日まで，イダルシズマブの内因性の潜在的標的は特定されておらず，他の薬物との直接的相互作用が起こる可能性は低いと考えられる。イダルシズマブは 5 g 単回投与（又は 2.5 g×2 回投与）として投与される予定である。臨床使用中，患者は他の薬剤との併用投与を受ける可能性が高い。凝固因子濃縮製剤，抗血小板薬，その他の経口又は非経口抗凝固薬が併用薬として考えられるが，これに限られない。

In vitro 試験において，イダルシズマブによるダビガトランの中和に対して，プロトロンビン複合体濃縮製剤，活性化プロトロンビン複合体濃縮製剤及び遺伝子組換え活性型第 VII 因子製剤は影響を及ぼさないことが立証されている。さらに，ビタミン K 拮抗薬，第 Xa 因子阻害剤，ヘパリン類，ヒルジン又はアルガトロバンのようなダビガトランと異なる構造を有する直接トロンビン阻害剤など，臨床で使用されるその他の薬剤の抗凝固活性をイダルシズマブが阻害しないことも *in vitro* 試験で明らかになっている。また，*in vivo* 出血モデルにおいて，併用薬にダビガトランと抗血小板薬の両方が含まれていた場合，イダルシズマブは出血時間を部分的に正常化しただけであった。これは，出血時間延長に対するダビガトランと抗血小板薬の相対的寄与に依存すると考えられた（薬理試験の概要文［CTD 2.6.2］）。

以上より，イダルシズマブとダビガトランを除く他の薬剤との間に薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられ，薬物相互作用を検討する臨床試験は実施しなかった。このことは，現行の薬物相互作用ガイドラインに一致していると考えられる。

3.8 用量－反応関係及び濃度－反応関係

2.2 項参照。

3.9 曝露-安全性相関

本項は該当しない。

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

4. 特別な試験

特別な試験は実施していないので，本項は該当しない。抗薬物抗体に関する情報については，［CTD 2.7.4］を参照のこと。

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

5. 付録

5.1 本文で参照したが，含まれない表

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

表 5.1: 1 重要な薬物動態パラメータのまとめ

Trial objectives: Safety, tolerability, pharmacokinetics / Trial No. **1321.1**（CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験）
Trial design and type of control: Single rising dose, randomised, placebo-controlled, double-blind, Phase 1
Trial subjects: Young healthy male volunteers

Treatment (dose, regimen, route)	Test product [batch]	Subjects analysed for PK		Results – Study parameters [unit] Geometric mean (gCV [%])					
Dose group 1-13				C_{max} [nmoL/L] $C_{max,norm}$ [nmoL/L/mg]	t_{max} [h] [1]	$AUC_{0-\infty}$ [nmol·h/L] $AUC_{0-\infty,norm}$ [nmol·h/L/mg]	$t_{1/2}$ [h]	fe_{0-4} [%] fe_{0-7} [%]	Other
Idarucizumab 20 mg (1h infusion, dose group 1)	Idarucizumab [B121002787, B121004021, B131001758]	N=6	Idarucizumab	79.9 (15.1) 3.99 (15.1)	1.00 (0.967-1.17)	146 (19.8) 7.29 (19.8)	0.887 (18.1) Initial $t_{1/2}$ [h] 0.777 (27.3)	--- ---	MRT [h] 1.28 (15.7) CL [mL/min] 47.8 (19.8) $CL_{R,0-7}$ [mL/min] --- V_z [L] 3.67 (14.1) V_{ss} [L] 3.67 (14.2)
Idarucizumab 60 mg (1h infusion, dose group 2)	Idarucizumab [B121002787, B121004021, B131001758]	N=6	Idarucizumab	257 (11.1) 4.29 (11.1)	1.03 (0.967-1.17)	426 (11.6) 7.11 (11.6)	0.978 (12.6) Initial $t_{1/2}$ [h] 0.746 (18.8)	--- ---	MRT [h] 1.32 (12.1) CL [mL/min] 49.0 (11.6) $CL_{R,0-7}$ [mL/min] --- V_z [L] 4.15 (13.1) V_{ss} [L] 3.89 (15.8)

1 中央値（範囲）

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

表 5.1: 1 重要な薬物動態パラメータのまとめ（続き）

Trial objectives: Safety, tolerability, pharmacokinetics / Trial No. **1321.1**（CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験）

Trial design and type of control: Single rising dose, randomised, placebo-controlled, double-blind, Phase 1
Trial subjects: Young healthy male volunteers

Treatment (dose, regimen, route)	Test product [batch]	Subjects analysed for PK		Results – Study parameters [unit] Geometric mean (gCV [%])					
Dose group 1-13				C_{max} [nmoL/L] $C_{max,norm}$ [nmoL/L/mg]	t_{max} [h] [1]	$AUC_{0-\infty}$ [nmol·h/L] $AUC_{0-\infty,norm}$ [nmol·h/L/mg]	$t_{1/2}$ [h]	fe_{0-4} [%] fe_{0-7} [%]	Other
Idarucizumab 200 mg (1h infusion, dose group 3)	Idarucizumab [B121002787, B121004021, B131001758]	N=6	Idarucizumab	809 (13.9) 4.05 (13.9)	1.03 (0.967-1.08)	1950 (129) 9.77 (129)	2.13 (329) Initial $t_{1/2}$ [h] 0.658 (23.0)	--- ---	MRT [h] 2.43 (382) CL [mL/min] 35.6 (129) $CL_{R,0-7}$ [mL/min] --- V_z [L] 6.57 (64.7) V_{ss} [L] 5.21 (76.9)
Idarucizumab 600 mg (1h infusion, dose group 4)	Idarucizumab [B121002787, B121004021, B131001758]	N=5	Idarucizumab	2440 (13.1) 4.07 (13.1)	1.10 (1.03-1.18)	6970 (75.4) 11.6 (75.4)	7.90 (213) Initial $t_{1/2}$ [h] 0.725 (10.4)	--- ---	MRT [h] 7.03 (402) CL [mL/min] 30.0 (75.4) $CL_{R,0-7}$ [mL/min] --- V_z [L] 20.5 (72.0) V_{ss} [L] 12.7 (136)

1 中央値（範囲）

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

表 5.1: 1 重要な薬物動態パラメータのまとめ（続き）

Trial objectives: Safety, tolerability, pharmacokinetics / Trial No. **1321.1**（CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験）
Trial design and type of control: Single rising dose, randomised, placebo-controlled, double-blind, Phase 1
Trial subjects: Young healthy male volunteers

Treatment (dose, regimen, route)	Test product [batch]	Subjects analysed for PK		Results – Study parameters [unit] Geometric mean (gCV [%])					
Dose group 1-13				C_{max} [nmoL/L] $C_{max,norm}$ [nmoL/L/mg]	t_{max} [h] [1]	$AUC_{0-\infty}$ [nmol·h/L] $AUC_{0-\infty,norm}$ [nmol·h/L/mg]	$t_{1/2}$ [h]	fe_{0-4} [%] fe_{0-7} [%]	Other
Idarucizumab 1.2 g (1h infusion, dose group 5)	Idarucizumab [B121002787, B121004021, B131001758]	N=6	Idarucizumab	4520 (9.72) 3.77 (9.72)	0.967 (0.967-1.08)	8780 (4.92) 7.32 (4.92)	5.52 (24.1) Initial $t_{1/2}$ [h] 0.906 (12.6)	--- ---	MRT [h] 2.44 (18.5) CL [mL/min] 47.6 (4.92) $CL_{R,0-7}$ [mL/min] --- V_z [L] 22.7 (26.2) V_{ss} [L] 6.98 (19.7)
Idarucizumab 2 g (1h infusion, dose group 6)	Idarucizumab [B121002787, B121004021, B131001758]	N=12	Idarucizumab	7420 (15.1) 3.71 (15.1)	0.984 (0.967-1.17)	14500 (15.9) 7.27 (15.9)	6.96 (31.9) Initial $t_{1/2}$ [h] 0.782 (12.6)	--- ---	MRT [h] 2.61 (30.4) CL [mL/min] 47.9 (15.9) $CL_{R,0-7}$ [mL/min] --- V_z [L] 28.9 (26.3) V_{ss} [L] 7.51 (24.3)

1 中央値（範囲）

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

表 5.1: 1 重要な薬物動態パラメータのまとめ（続き）

Trial objectives: Safety, tolerability, pharmacokinetics / Trial No. **1321.1**（CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験）
Trial design and type of control: Single rising dose, randomised, placebo-controlled, double-blind, Phase 1
Trial subjects: Young healthy male volunteers

Treatment (dose, regimen, route)	Test product [batch]	Subjects analysed for PK		Results – Study parameters [unit] Geometric mean (gCV [%])					
Dose group 1-13				C_{max} [nmoL/L] $C_{max,norm}$ [nmoL/L/mg]	t_{max} [h] [1]	$AUC_{0-\infty}$ [nmol·h/L] $AUC_{0-\infty,norm}$ [nmol·h/L/mg]	$t_{1/2}$ [h]	fe_{0-4} [%] fe_{0-7} [%]	Other
Idarucizumab 3 g (1h infusion, dose group 7)	Idarucizumab [B121002787, B121004021, B131001758]	N=6	Idarucizumab	11700 (10.4) 3.92 (10.4)	1.00 (0.967-1.05)	22600 (17.6) 7.53 (17.6)	7.62 (12.0) Initial $t_{1/2}$ [h] 0.779 (7.14)	--- ---	MRT [h] 2.45 (9.08) CL [mL/min] 46.3 (17.6) $CL_{R,0-7}$ [mL/min] --- V_z [L] 30.5 (17.9) V_{ss} [L] 6.79 (15.6)
Idarucizumab 4 g (1h infusion, dose group 8)	Idarucizumab [B121002787, B121004021, B131001758]	N=6	Idarucizumab	15700 (15.6) 3.91 (15.6)	1.06 (0.967-1.17)	31000 (12.9) 7.76 (12.9)	7.65 (12.2) Initial $t_{1/2}$ [h] 0.796 (15.6)	--- ---	MRT [h] 2.58 (17.2) CL [mL/min] 44.9 (12.9) $CL_{R,0-7}$ [mL/min] --- V_z [L] 29.7 (9.78) V_{ss} [L] 6.96 (17.8)

1 中央値（範囲）

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

表 5.1: 1 重要な薬物動態パラメータのまとめ（続き）

Trial objectives: Safety, tolerability, pharmacokinetics / Trial No. **1321.1**（CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験）
Trial design and type of control: Single rising dose, randomised, placebo-controlled, double-blind, Phase 1
Trial subjects: Young healthy male volunteers

Treatment (dose, regimen, route)	Test product [batch]	Subjects analysed for PK		Results – Study parameters [unit] Geometric mean (gCV [%])					
Dose group 1-13				C_{max} [nmoL/L] $C_{max,norm}$ [nmoL/L/mg]	t_{max} [h] [1]	$AUC_{0-\infty}$ [nmol·h/L] $AUC_{0-\infty,norm}$ [nmol·h/L/mg]	$t_{1/2}$ [h]	fe_{0-4} [%] fe_{0-7} [%]	Other
Idarucizumab 6 g (1h infusion, dose group 9)	Idarucizumab [B121002787, B121004021, B131001758]	N=6	Idarucizumab	22100 (12.0) 3.68 (12.0)	1.03 (0.967-1.08)	41200 (11.8) 6.87 (11.8)	6.83 (9.80) Initial $t_{1/2}$ [h] 0.888 (6.31)	--- 28.8 (50.1)	MRT [h] 2.51 (9.69) CL [mL/min] 50.7 (11.8) $CL_{R,0-7}$ [mL/min] 15.9 (48.5) V_z [L] 30.0 (18.1) V_{ss} [L] 7.64 (11.6)
Idarucizumab 8 g (1h infusion, dose group 10)	Idarucizumab [B121002787, B121004021, B131001758]	N=6	Idarucizumab	33900 (13.2) 4.24 (13.2)	1.08 (0.967-1.17)	63800 (15.6) 7.97 (15.6)	6.73 (4.77) Initial $t_{1/2}$ [h] 0.850 (13.2)	--- 23.6 (395)	MRT [h] 2.38 (10.5) CL [mL/min] 43.7 (15.6) $CL_{R,0-7}$ [mL/min] 11.2 (400) V_z [L] 25.5 (19.3) V_{ss} [L] 6.25 (7.76)

1 中央値（範囲）

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

表 5.1: 1 重要な薬物動態パラメータのまとめ（続き）

Trial objectives: Safety, tolerability, pharmacokinetics / Trial No. **1321.1**（CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験）
Trial design and type of control: Single rising dose, randomised, placebo-controlled, double-blind, Phase 1
Trial subjects: Young healthy male volunteers

Treatment (dose, regimen, route)	Test product [batch]	Subjects analysed for PK		Results – Study parameters [unit] Geometric mean (gCV [%])					
Dose group 1-13				C_{max} [nmoL/L] $C_{max,norm}$ [nmoL/L/mg]	t_{max} [h] [1]	$AUC_{0-\infty}$ [nmol·h/L] $AUC_{0-\infty,norm}$ [nmol·h/L/mg]	$t_{1/2}$ [h]	fe_{0-4} [%] fe_{0-7} [%]	Other
Idarucizumab 1 g (5 min infusion, dose group 11)	Idarucizumab [B121002787, B121004021, B131001758]	N=6	Idarucizumab	6360 (16.7) 6.36 (16.7)	0.117 (0.0830-0.167)	7790 (13.1) 7.79 (13.1)	4.54 (17.9) Initial $t_{1/2}$ [h] 0.751 (22.2)	10.7 (76.3) ---	MRT [h] 1.96 (20.3) CL [mL/min] 44.7 (13.1) $CL_{R,0-4}$ [mL/min] 5.38 (88.6) V_z [L] 17.6 (14.4) V_{ss} [L] 5.27 (9.55)
Idarucizumab 2 g (5 min infusion, dose group 12)	Idarucizumab [B121002787, B121004021, B131001758]	N=6	Idarucizumab	13600 (23.4) 6.78 (23.4)	0.142 (0.117-0.250)	16400 (16.8) 8.19 (16.8)	7.42 (33.1) Initial $t_{1/2}$ [h] 0.773 (5.39)	19.1 (73.1) ---	MRT [h] 2.37 (19.9) CL [mL/min] 42.5 (16.8) $CL_{R,0-4}$ [mL/min] 9.31 (68.4) V_z [L] 27.3 (22.0) V_{ss} [L] 6.06 (21.1)

1 中央値（範囲）

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

表 5.1: 1 重要な薬物動態パラメータのまとめ（続き）

Trial objectives: Safety, tolerability, pharmacokinetics / Trial No. **1321.1**（CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験）
Trial design and type of control: Single rising dose, randomised, placebo-controlled, double-blind, Phase 1
Trial subjects: Young healthy male volunteers

reatment (dose, regimen, route)	Test product [batch]	Subjects analysed for PK		Results – Study parameters [unit] Geometric mean (gCV [%])					
Dose group 1-13				C_{max} [nmoL/L] $C_{max,norm}$ [nmoL/L/mg]	t_{max} [h] [1]	$AUC_{0-\infty}$ [nmol·h/L] $AUC_{0-\infty,norm}$ [nmol·h/L/mg]	$t_{1/2}$ [h]	fe_{0-4} [%] fe_{0-7} [%]	Other
Idarucizumab 4 g (5 min infusion, dose group 13)	Idarucizumab [B121002787, B121004021, B131001758]	N=6	Idarucizumab	21400 (13.1) 5.34 (13.1)	0.167 (0.117-0.250)	25800 (22.1) 6.46 (22.1)	8.11 (11.1) Initial $t_{1/2}$ [h] 0.725 (17.6)	38.9 (23.6) ---	MRT [h] 2.55 (13.3) CL [mL/min] 53.9 (22.1) $CL_{R,0-4}$ [mL/min] 24.3 (32.4) V_z [L] 37.9 (17.3) V_{ss} [L] 8.25 (26.3)

1 中央値（範囲）

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

表 5.1: 1 重要な薬物動態パラメータのまとめ（続き）

Trial objectives: Safety, tolerability, pharmacokinetics / Trial No. **1321.1** （CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験）
Trial design and type of control: Single rising dose, randomised, placebo-controlled, double-blind, Phase 1
Trial subjects: Young healthy male volunteers

Treatment (dose, regimen, route)	Test product [batch]	Subjects analysed for PK		Results – Study parameters [unit] Geometric mean (gCV [%])					
Dose group 14-17				C_{max} [nmoL/L] $C_{max,norm}$ [nmoL/L/mg]	t_{max} [h] [1]	$AUC_{0-\infty}$ [nmol·h/L] $AUC_{0-\infty,norm}$ [nmol·h/L/mg]	$t_{1/2}$ [h]	fe_{0-4} [%]	Other
220 mg DE bid+ 1 g Ida (5 min infusion, dose group 14)	Idarucizumab [B121002787, B121004021, B131001758] DE [B121002797]	N=9	Idarucizumab	5410 (13.5) 5.41 (13.5)	0.117 (0.0830-0.167)	6480 (17.1) 6.48 (17.1)	4.97 (31.1) Initial $t_{1/2}$ [h] 0.708 (9.41)	8.18 (90.6)	MRT [h] 1.95 (21.5) CL [mL/min] 53.8 (17.1) $CL_{R,0-4}$ [mL/min] 4.92 (73.0) V_z [L] 23.1 (30.9) V_{ss} [L] 6.30 (22.0)
			Unbound sum dabigatran	$C_{max,ss,2}$ [2] [ng/mL] 25.6 (120)	$t_{max,ss,2}$ [h] [2] 6.00 (4.00-14.0)	$AUC_{2-12,ss}$ [ng·h/mL] 161 (148) $AUC_{2-24,ss}$ [ng·h/mL] 349 (93.1) $AUC_{2-74,ss}$ [ng·h/mL] 597 (66.6)	---	---	---
			Sum dabigatran	---	---	---	---	$fe_{0-74,ss}$ [%] 6.62 (38.9)	---

1 中央値（範囲） 2 再分布相の C_{max} 及び対応する t_{max}

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

表 5.1: 1 重要な薬物動態パラメータのまとめ（続き）

Trial objectives: Safety, tolerability, pharmacokinetics / Trial No. **1321.1**（CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験）
Trial design and type of control: Single rising dose, randomised, placebo-controlled, double-blind, Phase 1
Trial subjects: Young healthy male volunteers

Treatment (dose, regimen, route)	Test product [batch]	Subjects analysed for PK	Results – Study parameters [unit] Geometric mean (gCV [%])						
Dose group 14-17				C_{max} [nmoL/L] $C_{max,norm}$ [nmoL/L/mg]	t_{max} [h] [1]	$AUC_{0-\infty}$ [nmol·h/L] $AUC_{0-\infty,norm}$ [nmol·h/L/mg]	$t_{1/2}$ [h]	fe_{0-4} [%]	Other
220 mg DE bid+ 2 g Ida (5 min infusion, dose group 15)	Idarucizumab [B121002787, B121004021, B131001758] DE [B121002797]	N=9	Idarucizumab	12500 (21.5) 6.25 (21.5)	0.200 (0.167-0.333)	16600 (10.7) 8.31 (10.7)	8.99 (21.6) Initial $t_{1/2}$ [h] 0.755 (10.8)	26.2 (23.4)	MRT [h] 2.74 (23.3) CL [mL/min] 41.9 (10.7) $CL_{R,0-4}$ [mL/min] 12.7 (21.0) V_z [L] 32.6 (28.9) V_{ss} [L] 6.90 (29.2)
			Unbound sum dabigatran	$C_{max,ss,2}$ [2] [ng/mL] 8.64 (83.4)	$t_{max,ss,2}$ [h] [2] 26.0 (8.00-26.0)	$AUC_{2-12,ss}$ [ng·h/mL] 20.9 (199) $AUC_{2-24,ss}$ [ng·h/mL] 91.5 (115) $AUC_{2-74,ss}$ [ng·h/mL] 279 (62.3)	---	---	---
			Sum dabigatran	---	---	---	---	$fe_{0-74,ss}$ [%] 5.50 (58.0)	---

1 中央値（範囲） 2 再分布相の C_{max} 及び対応する t_{max}

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

表 5.1: 1 重要な薬物動態パラメータのまとめ（続き）

Trial objectives: Safety, tolerability, pharmacokinetics / Trial No. **1321.1**（CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験）
Trial design and type of control: Single rising dose, randomised, placebo-controlled, double-blind, Phase 1
Trial subjects: Young healthy male volunteers

Treatment (dose, regimen, route)	Test product [batch]	Subjects analysed for PK		Results – Study parameters [unit] Geometric mean (gCV [%])					
Dose group 14-17				C_{max} [nmoL/L] $C_{max,norm}$ [nmoL/L/mg]	t_{max} [h] [1]	$AUC_{0-\infty}$ [nmol·h/L] $AUC_{0-\infty,norm}$ [nmol·h/L/mg]	$t_{1/2}$ [h]	fe_{0-4} [%]	Other
220 mg DE bid+ 4 g Ida (5 min infusion, dose group 16)	Idarucizumab [B121002787, B121004021, B131001758] DE [B121002797]	N=8	Idarucizumab	25800 (25.1) 6.46 (25.1)	0.117 (0.0830-0.167)	30900 (14.1) 7.72 (14.1)	7.92 (11.3) Initial $t_{1/2}$ [h] 0.733 (10.6)	40.2 (30.5)	MRT [h] 2.35 (10.7) CL [mL/min] 45.1 (14.1) $CL_{R,0-4}$ [mL/min] 20.6 (25.5) V_z [L] 30.9 (18.4) V_{ss} [L] 6.37 (21.6)
			Unbound sum dabigatran	$C_{max,ss,2}$ [2] [ng/mL] 5.51 (82.6)	$t_{max,ss,2}$ [h] [2] 26.0 (18.0-50.1)	$AUC_{2-12,ss}$ [ng·h/mL] 11.9 (44.3) $AUC_{2-24,ss}$ [ng·h/mL] 48.8 (98.1) $AUC_{2-74,ss}$ [ng·h/mL] 246 (52.3)	---	---	---
			Sum dabigatran	---	---	---	---	$fe_{0-74,ss}$ [%] 5.50 (36.6)	---

1 中央値（範囲） 2 再分布相の C_{max} 及び対応する t_{max}

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

表 5.1: 1 重要な薬物動態パラメータのまとめ（続き）

Trial objectives: Safety, tolerability, pharmacokinetics / Trial No. **1321.1**（CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験）
Trial design and type of control: Single rising dose, randomised, placebo-controlled, double-blind, Phase 1
Trial subjects: Young healthy male volunteers

Treatment (dose, regimen, route)	Test product [batch]	Subjects analysed for PK	Results – Study parameters [unit] Geometric mean (gCV [%])						
Dose group 14-17				C_{max} [nmoL/L] $C_{max,norm}$ [nmoL/L/mg]	t_{max} [h] [1]	$AUC_{0-\infty}$ [nmol·h/L] $AUC_{0-\infty,norm}$ [nmol·h/L/mg]	$t_{1/2}$ [h]	fe_{0-4} [%]	Other
220 mg DE bid + 5 g +2.5 g ida (5 min infusion, dose group 17)	Idarucizumab [B121002787, B121004021, B131001758] DE [B121002797]	N=9	Idarucizumab	35300 (24.4) ---	0.117 (0.0830-1.12)	62300 (8.43) 8.31 (8.43)	7.03 (15.6) Initial $t_{1/2}$ [h] 0.832 (12.5)	46.9 (24.9)	MRT [h] --- CL [mL/min] 41.9 (8.43) $CL_{R,0-4}$ [mL/min] 23.6 (24.3) V_z [L] 25.5 (15.1) V_{ss} [L] ---
			Unbound sum dabigatran	$C_{max,ss,2}$ [2] [ng/mL] 3.14 (29.8)	$t_{max,ss,2}$ [h] [2] 50.0 (50.0-50.1)	$AUC_{2-12,ss}$ [ng·h/mL] 10.0 (0.344) $AUC_{2-24,ss}$ [ng·h/mL] 22.0 (0.157) $AUC_{2-74,ss}$ [ng·h/mL] 129 (19.6)	---	---	---
			Sum dabigatran	---	---	---	---	$fe_{0-74,ss}$ [%] ---	---

1 中央値（範囲） 2 再分布相の C_{max} 及び対応する t_{max}

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

表 5.1: 1 重要な薬物動態パラメータのまとめ（続き）

Trial objectives: Safety, tolerability, pharmacokinetics / Trial No. **1321.1**（CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験）
Trial design and type of control: Single rising dose, randomised, placebo-controlled, double-blind, Phase 1
Trial subjects: Young healthy male volunteers

Treatment (dose, regimen, route)	Test product [batch]	Subjects analysed for PK		Results – Study parameters [unit] Geometric mean (gCV [%])					
Dose group 14-16, 17				C_{max} [nmoL/L] $C_{max,norm}$ [nmoL/L/mg]	t_{max} [h] [1]	$AUC_{0-\infty}$ [nmol·h/L] $AUC_{0-\infty,norm}$ [nmol·h/L/mg]	$t_{1/2}$ [h]	fe_{0-4} [%]	Other
220 mg DE bid + placebo (5 min infusion) (dose group 14-16)	Idarucizumab [B121002789, B121004046, B131001645] DE [B121002797]	N=9	Unbound sum dabigatran	$C_{max,ss,2}$ [2] [ng/mL] 136 (46.8)	$t_{max,ss,2}$ [h] [2] 2.17 (2.00–4.00)	$AUC_{2-12,ss}$ [ng·h/mL] 754 (45.6) $AUC_{2-24,ss}$ [ng·h/mL] 1050 (44.0) $AUC_{2-74,ss}$ [ng·h/mL] 1300 (40.6)	---	---	---
			Sum dabigatran	---	---	---	---	$fe_{0-74,ss}$ [%] 6.10 (37.6)	---
220 mg DE bid + placebo (5 min infusion) (dose group 17)	Idarucizumab [B121002789, B121004046, B131001645] DE [B121002797]	N=3	Unbound sum dabigatran	$C_{max,ss,2}$ [2] [ng/mL] ---	$t_{max,ss,2}$ [h] [2] ---	$AUC_{2-12,ss}$ [ng·h/mL] 542 (98.9) $AUC_{2-24,ss}$ [ng·h/mL] 785 (91.2) $AUC_{2-74,ss}$ [ng·h/mL] 1000 (84.8)	---	---	---
			Sum dabigatran	---	---	---	---	$fe_{0-74,ss}$ [%] 4.94 (50.1)	---

1 中央値（範囲） 2 再分布相の C_{max} 及び対応する t_{max}

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

表 5.1: 1 重要な薬物動態パラメータのまとめ（続き）

Trial objectives: Safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics / Trial No. **1321.2**（CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験）
Trial design and type of control: Single dose, randomised, placebo-controlled, double-blind, 2-way-crossover, Phase 1b
Trial subjects: Healthy male and female volunteers, healthy elderly and renal impaired volunteers

Treatment (dose, regimen, route)	Test product [batch]	Subjects analysed for PK	Results – Study parameters [unit] Geometric mean (gCV [%])						
Dose group 1-7				C_{max} [nmoL/L] $C_{max,norm}$ [nmoL/L/mg]	t_{max} [h] [1]	$AUC_{0-\infty}$ [nmol·h/L] $AUC_{0-\infty,norm}$ [nmol·h/L/mg]	$t_{1/2}$ [h]	fe_{0-6} [%]	Other
220 mg DE bid + 2.5 g Ida HS 45-64 yrs (5 min infusion)	Idarucizumab [207732] DE [206628, 202312]	N=6	Idarucizumab	15700 (14.3) 6.28 (14.3)	0.100 (0.100-0.250)	22200 (12.7) 8.87 (12.7)	8.34 (10.1) Initial $t_{1/2}$ [h] 0.804 (10.6)	25.8 (32.6)	MRT [h] 2.80 (8.18) CL [mL/min] 39.3 (12.7) $CL_{R,0-6}$ [mL/min] 11.3 (29.2) V_z [L] 28.4 (17.1) V_{ss} [L] 6.61 (11.2)
			Unbound sum dabigatran	$C_{max,ss,2}$ [2] [ng/mL] 12.0 (27.8)	$t_{max,ss,2}$ [h] [2] 25.9 (12.0-26.0)	$AUC_{2-12,ss}$ [ng·h/mL] 18.5 (75.7) $AUC_{2-26,ss}$ [ng·h/mL] --- $AUC_{2-74,ss}$ [ng·h/mL] ---	---	---	---
			Sum dabigatran	---	---	---	---	$fe_{0-8,ss}$ [%] 1.68 (29.1) $fe_{0-26,ss}$ [%] 3.68 (26.5)	---

1 中央値（範囲） 2 再分布相の C_{max} 及び対応する t_{max}

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

表 5.1: 1 重要な薬物動態パラメータのまとめ（続き）

Trial objectives: Safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics / Trial No. **1321.2**（CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験）
Trial design and type of control: Single dose, randomised, placebo-controlled, double-blind, 2-way-crossover, Phase 1b
Trial subjects: Healthy male and female volunteers, healthy elderly and renal impaired volunteers

Treatment (dose, regimen, route)	Test product [batch]	Subjects analysed for PK	Results – Study parameters [unit] Geometric mean (gCV [%])						
Dose group 1-7				C_{max} [nmoL/L] $C_{max,norm}$ [nmoL/L/mg]	t_{max} [h] [1]	$AUC_{0-\infty}$ [nmol·h/L] $AUC_{0-\infty,norm}$ [nmol·h/L/mg]	$t_{1/2}$ [h]	fe_{0-6} [%]	Other
220 mg DE bid +plac matching 2.5 g Ida HS 45-64 yrs (5 min infusion)	Idarucizumab [E2743F01] DE [206628, 202312]	N=6	Unbound sum dabigatran	$C_{max,ss,2}$ [2] [ng/mL] ---	$t_{max,ss,2}$ [h] [2] ---	$AUC_{2-12,ss}$ [ng·h/mL] 924 (25.6) $AUC_{2-26,ss}$ [ng·h/mL] 1360 (21.5) $AUC_{2-74,ss}$ [ng·h/mL] ---	---	---	---
			Sum dabigatran	---	---	---	---	$fe_{0-8,ss}$ [%] 2.45 (24.8) $fe_{0-26,ss}$ [%] 4.51 (21.0)	---

1 中央値（範囲） 2 再分布相の C_{max} 及び対応する t_{max}

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

表 5.1: 1 重要な薬物動態パラメータのまとめ（続き）

Trial objectives: Safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics / Trial No. **1321.2**（CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験）
Trial design and type of control: Single dose, randomised, placebo-controlled, double-blind, 2-way-crossover, Phase 1b
Trial subjects: Healthy male and female volunteers, healthy elderly and renal impaired volunteers

Treatment (dose, regimen, route)	Test product [batch]	Subjects analysed for PK		Results – Study parameters [unit] Geometric mean (gCV [%])					
Dose group 1-7				C_{max} [nmoL/L] $C_{max,norm}$ [nmoL/L/mg]	t_{max} [h] [1]	$AUC_{0-\infty}$ [nmol·h/L] $AUC_{0-\infty,norm}$ [nmol·h/L/mg]	$t_{1/2}$ [h]	fe_{0-6} [%]	Other
220 mg DE bid + 2.5 g Ida HS 45-64 yrs re-exposure (5 min infusion)	Idarucizumab [207732] DE [206628, 202312]	N=6	Idarucizumab	14900 (12.0) 5.97 (12.0)	0.250 (0.250-0.250)	20600 (10.6) 8.24 (10.6)	6.67 (5.78) Initial $t_{1/2}$ [h] 0.846 (2.79)	---	MRT [h] 2.74 (7.67) CL [mL/min] 42.3 (10.6) $CL_{R,0-6}$ [mL/min] --- V_z [L] 24.4 (12.3) V_{ss} [L] 6.96 (13.0)
			Unbound sum dabigatran	$C_{max,ss,2}$ [2] [ng/mL] 12.5 (76.7)	$t_{max,ss,2}$ [h] [2] 14.1 (14.0-26.3)	$AUC_{2-12,ss}$ [ng·h/mL] 36.0 (125) $AUC_{2-26,ss}$ [ng·h/mL] 170 (118) $AUC_{2-74,ss}$ [ng·h/mL] ---	---	---	---
			Sum dabigatran	---	---	---	---	---	---

1 中央値（範囲） 2 再分布相の C_{max} 及び対応する t_{max}

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

表 5.1: 1 重要な薬物動態パラメータのまとめ（続き）

Trial objectives: Safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics / Trial No. **1321.2**（CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験）
Trial design and type of control: Single dose, randomised, placebo-controlled, double-blind, 2-way-crossover, Phase 1b
Trial subjects: Healthy male and female volunteers, healthy elderly and renal impaired volunteers

Treatment (dose, regimen, route)	Test product [batch]	Subjects analysed for PK		Results – Study parameters [unit] Geometric mean (gCV [%])					
Dose group 1-7				C_{max} [nmoL/L] $C_{max,norm}$ [nmoL/L/mg]	t_{max} [h] [1]	$AUC_{0-\infty}$ [nmol·h/L] $AUC_{0-\infty,norm}$ [nmol·h/L/mg]	$t_{1/2}$ [h]	fe_{0-6} [%]	Other
220 mg DE bid + 5 g Ida HS 45-64 yrs (5 min infusion)	Idarucizumab [207732] DE [206628, 202312]	N=6	Idarucizumab	25000 (16.9) 5.00 (16.9)	0.100 (0.100-0.250)	37000 (18.4) 7.40 (18.4)	10.3 (18.9) Initial $t_{1/2}$ [h] 0.779 (11.4)	32.1 (60.0)	MRT [h] 3.14 (21.6) CL [mL/min] 47.1 (18.4) $CL_{R,0-6}$ [mL/min] 16.9 (60.0) V_z [L] 41.8 (22.3) V_{ss} [L] 8.86 (24.8)
			Unbound sum dabigatran	$C_{max,ss,2}$ [2] [ng/mL] 5.44 (99.2)	$t_{max,ss,2}$ [h] [2] 26.0 (26.0-26.0)	$AUC_{2-12,ss}$ [ng·h/mL] 10.6 (11.3) $AUC_{2-26,ss}$ [ng·h/mL] --- $AUC_{2-74,ss}$ [ng·h/mL] ---	---	---	---
			Sum dabigatran	---	---	---	---	$fe_{0-8,ss}$ [%] 3.39 (42.7) $fe_{0-26,ss}$ [%] 4.58 (47.2)	---

1 中央値（範囲） 2 再分布相の C_{max} 及び対応する t_{max}

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

表 5.1: 1 重要な薬物動態パラメータのまとめ（続き）

Trial objectives: Safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics / Trial No. **1321.2**（CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験）
Trial design and type of control: Single dose, randomised, placebo-controlled, double-blind, 2-way-crossover, Phase 1b
Trial subjects: Healthy male and female volunteers, healthy elderly and renal impaired volunteers

Treatment (dose, regimen, route)	Test product [batch]	Subjects analysed for PK		Results – Study parameters [unit] Geometric mean (gCV [%])					
Dose group 1-7				C_{max} [nmoL/L] $C_{max,norm}$ [nmoL/L/mg]	t_{max} [h] [1]	$AUC_{0-\infty}$ [nmol·h/L] $AUC_{0-\infty,norm}$ [nmol·h/L/mg]	$t_{1/2}$ [h]	fe_{0-6} [%]	Other
220 mg DE bid +plac matching 5 g Ida HS 45-64 yrs (5 min infusion)	Idarucizumab [E2743F01] DE [206628, 202312]	N=6	Unbound sum dabigatran	$C_{max,ss,2}$ [ng/mL] [2] ---	$t_{max,ss,2}$ [h] [2] ---	$AUC_{2-12,ss}$ [ng·h/mL] 933 (39.2) $AUC_{2-26,ss}$ [ng·h/mL] 1330 (34.2) $AUC_{2-74,ss}$ [ng·h/mL] ---	---	---	---
			Sum dabigatran	---	---	---	---	$fe_{0-8,ss}$ [%] 2.97 (47.9) $fe_{0-26,ss}$ [%] 4.72 (43.9)	---

1 中央値（範囲） 2 再分布相の C_{max} 及び対応する t_{max}

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

表 5.1: 1 重要な薬物動態パラメータのまとめ（続き）

Trial objectives: Safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics / Trial No. **1321.2**（CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験）
Trial design and type of control: Single dose, randomised, placebo-controlled, double-blind, 2-way-crossover, Phase 1b
Trial subjects: Healthy male and female volunteers, healthy elderly and renal impaired volunteers

Treatment (dose, regimen, route)	Test product [batch]	Subjects analysed for PK		Results – Study parameters [unit] Geometric mean (gCV [%])					
Dose group 1-7				C_{max} [nmoL/L] $C_{max,norm}$ [nmoL/L/mg]	t_{max} [h] [1]	$AUC_{0-\infty}$ [nmol·h/L] $AUC_{0-\infty,norm}$ [nmol·h/L/mg]	$t_{1/2}$ [h]	fe_{0-6} [%]	Other
220 mg DE bid + 1 g Ida HS 65-80 yrs (5 min infusion)	Idarucizumab [207732] DE [206628, 202312]	N=8	Idarucizumab	5790 (16.4) 5.79 (16.4)	0.100 (0.100-0.250)	8560 (15.2) 8.56 (15.2)	5.84 (60.6) Initial $t_{1/2}$ [h] 0.888 (13.5)	9.43 (69.0)	MRT [h] 2.62 (25.9) CL [mL/min] 40.7 (15.2) $CL_{R,0-6}$ [mL/min] 4.24 (68.3) V_z [L] 20.6 (53.5) V_{ss} [L] 6.39 (23.3)
			Unbound sum dabigatran	$C_{max,ss,2}$ [2] [ng/mL] 40.4 (47.3)	$t_{max,ss,2}$ [h] [2] 8.08 (4.00-18.0)	$AUC_{2-12,ss}$ [ng·h/mL] 284 (66.3) $AUC_{2-26,ss}$ [ng·h/mL] 678 (40.6) $AUC_{2-74,ss}$ [ng·h/mL] 1030 (29.4)	---	---	---
			Sum dabigatran	---	---	---	---	$fe_{0-8,ss}$ [%] 1.80 (70.0) $fe_{0-26,ss}$ [%] 5.14 (29.4) $fe_{0-74,ss}$ [%] 6.48 (22.0)	---

1 中央値（範囲） 2 再分布相の C_{max} 及び対応する t_{max}

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

表 5.1: 1 重要な薬物動態パラメータのまとめ（続き）

Trial objectives: Safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics / Trial No. **1321.2**（CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験）
Trial design and type of control: Single dose, randomised, placebo-controlled, double-blind, 2-way-crossover, Phase 1b
Trial subjects: Healthy male and female volunteers, healthy elderly and renal impaired volunteers

Treatment (dose, regimen, route)	Test product [batch]	Subjects analysed for PK		Results – Study parameters [unit] Geometric mean (gCV [%])					
Dose group 1-7				C_{max} [nmoL/L] $C_{max,norm}$ [nmoL/L/mg]	t_{max} [h] [1]	$AUC_{0-\infty}$ [nmol·h/L] $AUC_{0-\infty,norm}$ [nmol·h/L/mg]	$t_{1/2}$ [h]	fe_{0-6} [%] fe_{0-7} [%]	Other
220 mg DE bid +plac matching 1 g Ida HS 65-80 yrs (5 min infusion)	Idarucizumab [E2743F01] DE [206628, 202312]	N=8	Unbound sum dabigatran	$C_{max,ss,2}$ [2] [ng/mL] ---	$t_{max,ss,2}$ [h] [2] ---	$AUC_{2-12,ss}$ [ng·h/mL] 1220 (40.0) $AUC_{2-26,ss}$ [ng·h/mL] 1860 (36.0) $AUC_{2-74,ss}$ [ng·h/mL] 2310 (34.5)	---	---	---
			Sum dabigatran	---	---	---	---	$fe_{0-8,ss}$ [%] 2.73 (52.7) $fe_{0-26,ss}$ [%] 5.37 (41.8) $fe_{0-74,ss}$ [%] 6.22 (40.8)	---

1 中央値（範囲）
2 再分布相の C_{max} 及び対応する t_{max}

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

表 5.1: 1 重要な薬物動態パラメータのまとめ（続き）

Trial objectives: Safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics / Trial No. **1321.2**（CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験）
Trial design and type of control: Single dose, randomised, placebo-controlled, double-blind, 2-way-crossover, Phase 1b
Trial subjects: Healthy male and female volunteers, healthy elderly and renal impaired volunteers

Treatment (dose, regimen, route)	Test product [batch]	Subjects analysed for PK	Results – Study parameters [unit] Geometric mean (gCV [%])						
Dose group 1-7				C_{max} [nmoL/L] $C_{max,norm}$ [nmoL/L/mg]	t_{max} [h] [1]	$AUC_{0-\infty}$ [nmol·h/L] $AUC_{0-\infty,norm}$ [nmol·h/L/mg]	$t_{1/2}$ [h]	fe_{0-6} [%]	Other
220 mg DE bid + 5 g Ida HS 65-80 yrs (5 min infusion)	Idarucizumab [207732] DE [206628, 202312]	N=8	Idarucizumab	28300 (28.9) 5.67 (28.9)	0.100 (0.100-0.250)	43900 (18.7) 8.79 (18.7)	10.8 (15.9) Initial $t_{1/2}$ [h] 0.913 (17.7)	39.8 (13.7)	MRT [h] 3.38 (27.9) CL [mL/min] 39.6 (18.7) $CL_{R,0-6}$ [mL/min] 17.9 (23.6) V_z [L] 37.2 (15.6) V_{ss} [L] 8.03 (34.0)
			Unbound sum dabigatran	$C_{max,ss,2}$ [2] [ng/mL] 9.55 (39.9)	$t_{max,ss,2}$ [h] [2] 26.0 (18.0-50.0)	$AUC_{2-12,ss}$ [ng·h/mL] 11.6 (23.8) $AUC_{2-26,ss}$ [ng·h/mL] 69.2 (59.4) $AUC_{2-74,ss}$ [ng·h/mL] 363 (34.2)	---	---	---
			Sum dabigatran	---	---	---	---	$fe_{0-8,ss}$ [%] 3.33 (38.8) $fe_{0-26,ss}$ [%] 4.52 (39.6) $fe_{0-74,ss}$ [%] 8.41 (26.1)	---

1 中央値（範囲） 2 再分布相の C_{max} 及び対応する t_{max}

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

表 5.1: 1 重要な薬物動態パラメータのまとめ（続き）

Trial objectives: Safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics / Trial No. **1321.2**（CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験）
Trial design and type of control: Single dose, randomised, placebo-controlled, double-blind, 2-way-crossover, Phase 1b
Trial subjects: Healthy male and female volunteers, healthy elderly and renal impaired volunteers

Treatment (dose, regimen, route)	Test product [batch]	Subjects analysed for PK	Results – Study parameters [unit] Geometric mean (gCV [%])						
Dose group 1-7				C_{max} [nmoL/L] $C_{max,norm}$ [nmoL/L/mg]	t_{max} [h] [1]	$AUC_{0-\infty}$ [nmol·h/L] $AUC_{0-\infty,norm}$ [nmol·h/L/mg]	$t_{1/2}$ [h]	fe_{0-6} [%]	Other
220 mg DE bid +plac matching 5 g Ida HS 65-80 yrs (5 min infusion)	Idarucizumab [E2743F01] DE [206628, 202312]	N=8	Unbound sum dabigatran	$C_{max,ss,2}$ [2] [ng/mL] ---	$t_{max,ss,2}$ [h] [2] ---	$AUC_{2-12,ss}$ [ng·h/mL] 1270 (32.8) $AUC_{2-26,ss}$ [ng·h/mL] 1910 (30.5) $AUC_{2-74,ss}$ [ng·h/mL] 2340 (29.3)	---	---	---
			Sum dabigatran	---	---	---	---	$fe_{0-8,ss}$ [%] 3.59 (22.6) $fe_{0-26,ss}$ [%] 6.43 (21.9) $fe_{0-74,ss}$ [%] 7.73 (20.6)	---

1 中央値（範囲） 2 再分布相の C_{max} 及び対応する t_{max}

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

表 5.1: 1　　重要な薬物動態パラメータのまとめ（続き）

Trial objectives: Safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics / Trial No. **1321.2**（CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験）
Trial design and type of control: Single dose, randomised, placebo-controlled, double-blind, 2-way-crossover, Phase 1b
Trial subjects: Healthy male and female volunteers, healthy elderly and renal impaired volunteers

Treatment (dose, regimen, route)	Test product [batch]	Subjects analysed for PK	Results – Study parameters [unit] Geometric mean (gCV [%])						
Dose group 1-7				C_{max} [nmoL/L] $C_{max,norm}$ [nmoL/L/mg]	t_{max} [h] [1]	$AUC_{0-\infty}$ [nmol·h/L] $AUC_{0-\infty,norm}$ [nmol·h/L/mg]	$t_{1/2}$ [h]	fe_{0-6} [%]	Other
150 mg DE bid + 1 g Ida Mild RI (5 min infusion)	Idarucizumab [207732] DE [206628, 202312]	N=6	Idarucizumab	6940 (19.4) 6.94 (19.4)	0.250 (0.100-0.250)	10700 (14.1) 10.7 (14.1)	9.83 (30.8) Initial $t_{1/2}$ [h] 0.904 (16.2)	12.4 (46.7)	MRT [h] 3.42 (26.7) CL [mL/min] 32.7 (14.1) $CL_{R,0-6}$ [mL/min] 4.61 (48.2) V_z [L] 27.8 (25.7) V_{ss} [L] 6.70 (26.9)
			Unbound sum dabigatran	$C_{max,ss,2}$ [2] [ng/mL] 20.2 (86.1)	$t_{max,ss,2}$ [h] [2] 12.0 (6.00-26.0)	$AUC_{2-12,ss}$ [ng·h/mL] 100 (192) $AUC_{2-26,ss}$ [ng·h/mL] 326 (100) $AUC_{2-74,ss}$ [ng·h/mL] 756 (23.4)	---	---	---
			Sum dabigatran	---	---	---	---	$fe_{0-8,ss}$ [%] 1.83 (44.6) $fe_{0-26,ss}$ [%] 5.15 (39.0) $fe_{0-74,ss}$ [%] 6.89 (38.8) $fe_{0-122,ss}$ [%] 6.99 (38.8)	---

1　中央値（範囲）　　2 再分布相の C_{max} 及び対応する t_{max}

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

表 5.1: 1 重要な薬物動態パラメータのまとめ（続き）

Trial objectives: Safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics / Trial No. **1321.2**（CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験）
Trial design and type of control: Single dose, randomised, placebo-controlled, double-blind, 2-way-crossover, Phase 1b
Trial subjects: Healthy male and female volunteers, healthy elderly and renal impaired volunteers

Treatment (dose, regimen, route)	Test product [batch]	Subjects analysed for PK	Results – Study parameters [unit] Geometric mean (gCV [%])					
Dose group 1-7			C_{max} [nmoL/L] $C_{max,norm}$ [nmoL/L/mg]	t_{max} [h] [1]	$AUC_{0-\infty}$ [nmol·h/L] $AUC_{0-\infty,norm}$ [nmol·h/L/mg]	$t_{1/2}$ [h]	fe_{0-6} [%]	Other
150 mg DE bid +plac matching 1 g Ida Mild RI (5 min infusion)	Idarucizumab [E2743F01] DE [206628, 202312]	N=6	$C_{max,ss,2}$ [2] [ng/mL] ---	$t_{max,ss,2}$ [h] [2] ---	$AUC_{2-12,ss}$ [ng·h/mL] 929 (56.0) $AUC_{2-26,ss}$ [ng·h/mL] 1370 (53.9) $AUC_{2-74,ss}$ [ng·h/mL] 1650 (54.3)	---	---	---
			Sum dabigatran ---	---	---	---	$fe_{0-8,ss}$ [%] 2.98 (48.6) $fe_{0-26,ss}$ [%] 5.36 (44.7) $fe_{0-74,ss}$ [%] 6.36 (45.8) $fe_{0-122,ss}$ [%] 6.46 (46.6)	---

1 中央値（範囲） 2 再分布相の C_{max} 及び対応する t_{max}

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

表 5.1: 1　　重要な薬物動態パラメータのまとめ（続き）

Trial objectives: Safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics / Trial No. **1321.2**（CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験）
Trial design and type of control: Single dose, randomised, placebo-controlled, double-blind, 2-way-crossover, Phase 1b
Trial subjects: Healthy male and female volunteers, healthy elderly and renal impaired volunteers

Treatment (dose, regimen, route)	Test product [batch]	Subjects analysed for PK	Results – Study parameters [unit] Geometric mean (gCV [%])					
Dose group 1-7			C_{max} [nmoL/L] $C_{max,norm}$ [nmoL/L/mg]	t_{max} [h] [1]	$AUC_{0-\infty}$ [nmol·h/L] $AUC_{0-\infty,norm}$ [nmol·h/L/mg]	$t_{1/2}$ [h]	fe_{0-6} [%]	Other
150 mg DE bid + 5 g Ida Mild RI (5 min infusion)	Idarucizumab [207732] DE [206628, 202312]	N=6	Idarucizumab 32100 (17.4) 6.42 (17.4)	0.100 (0.100-0.250)	53100 (11.1) 10.6 (11.1)	9.52 (18.4) Initial $t_{1/2}$ [h] 0.930 (7.63)	32.0 (48.9)	MRT [h] 3.22 (16.9) CL [mL/min] 32.8 (11.1) $CL_{R,0-6}$ [mL/min] 11.8 (50.6) V_z [L] 27.1 (9.69) V_{ss} [L] 6.34 (12.6)
			Unbound sum dabigatran $C_{max,ss,2}$ [2] [ng/mL] 8.14 (30.3)	$t_{max,ss,2}$ [h] [2] 50.0 (48.8-50.5)	$AUC_{2-12,ss}$ [ng·h/mL] 10.0 (0.0828) $AUC_{2-26,ss}$ [ng·h/mL] 37.5 (33.7) $AUC_{2-74,ss}$ [ng·h/mL] 308 (37.0)	---	---	---
			Sum dabigatran ---	---	---	---	$fe_{0-8,ss}$ [%] 2.92 (65.4) $fe_{0-26,ss}$ [%] 3.57 (58.3) $fe_{0-74,ss}$ [%] 8.64 (35.3) $fe_{0-122,ss}$ [%] 10.2 (14.2)	---

1　中央値（範囲）　　2 再分布相の C_{max} 及び対応する t_{max}

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

表 5.1: 1 重要な薬物動態パラメータのまとめ（続き）

Trial objectives: Safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics / Trial No. **1321.2**（CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験）
Trial design and type of control: Single dose, randomised, placebo-controlled, double-blind, 2-way-crossover, Phase 1b
Trial subjects: Healthy male and female volunteers, healthy elderly and renal impaired volunteers

Treatment (dose, regimen, route)	Test product [batch]	Subjects analysed for PK	Results – Study parameters [unit] Geometric mean (gCV [%])					
Dose group 1-7			C_{max} [nmoL/L] $C_{max,norm}$ [nmoL/L/mg]	t_{max} [h] [1]	$AUC_{0-\infty}$ [nmol·h/L] $AUC_{0-\infty,norm}$ [nmol·h/L/mg]	$t_{1/2}$ [h]	fe_{0-6} [%]	Other
150 mg DE bid +plac matching 5 g Ida Mild RI (5 min infusion)	Idarucizumab [E2743F01] DE [206628, 202312]	N=6	$C_{max,ss,2}$ [2] [ng/mL] ---	$t_{max,ss,2}$ [h] [2] ---	$AUC_{2-12,ss}$ [ng·h/mL] 876 (40.5) $AUC_{2-26,ss}$ [ng·h/mL] 1340 (40.0) $AUC_{2-74,ss}$ [ng·h/mL] 1920 (29.5)	---	---	---
			Sum dabigatran ---	---	---	---	$fe_{0-8,ss}$ [%] 2.91 (50.7) $fe_{0-26,ss}$ [%] 5.57 (38.4) $fe_{0-74,ss}$ [%] 6.83 (39.1) $fe_{0-122,ss}$ [%] 7.00 (40.3)	---

1 中央値（範囲） 2 再分布相の C_{max} 及び対応する t_{max}

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

表 5.1: 1 重要な薬物動態パラメータのまとめ（続き）

Trial objectives: Safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics / Trial No. **1321.2**（CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験）
Trial design and type of control: Single dose, randomised, placebo-controlled, double-blind, 2-way-crossover, Phase 1b
Trial subjects: Healthy male and female volunteers, healthy elderly and renal impaired volunteers

Treatment (dose, regimen, route)	Test product [batch]	Subjects analysed for PK	Results – Study parameters [unit] Geometric mean (gCV [%])						
Dose group 1-7				C_{max} [nmoL/L] $C_{max,norm}$ [nmoL/L/mg]	t_{max} [h] [1]	$AUC_{0-\infty}$ [nmol·h/L] $AUC_{0-\infty,norm}$ [nmol·h/L/mg]	$t_{1/2}$ [h]	fe_{0-6} [%]	Other
150 mg DE bid +2*2.5 g Ida Moderate RI (5 min infusion)	Idarucizumab [207732] DE [206628, 202312]	N=6	Idarucizumab	25600 (11.6) 5.11 (11.6)	1.08 (1.08-1.25)	67900 (11.6) 13.6 (11.6)	10.1 (11.8) Initial $t_{1/2}$ [h] 1.16 (14.3)	30.0 (89.0)	MRT [h] 4.55 (17.3) CL [mL/min] 25.7 (11.6) $CL_{R,0-6}$ [mL/min] 9.26 (78.3) V_z [L] 22.5 (11.5) V_{ss} [L] 7.00 (12.4)
			Unbound sum dabigatran	$C_{max,ss,2}$ [2] [ng/mL] 14.1 (80.8)	$t_{max,ss,2}$ [h] [2] 50.0 (26.0-50.0)	$AUC_{2-12,ss}$ [ng·h/mL] 10.2 (3.95) $AUC_{2-26,ss}$ [ng·h/mL] 47.5 (95.4) $AUC_{2-74,ss}$ [ng·h/mL] 444 (56.6)	---	---	---
			Sum dabigatran	---	---	---	---	$fe_{0-8,ss}$ [%] 3.39 (17.4) $fe_{0-26,ss}$ [%] 4.23 (26.7) $fe_{0-74,ss}$ [%] 9.89 (24.5) $fe_{0-122,ss}$ [%] 10.4 (26.2)	---

1 中央値（範囲） 2 再分布相の C_{max} 及び対応する t_{max}

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

表 5.1: 1 重要な薬物動態パラメータのまとめ（続き）

Trial objectives: Safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics / Trial No. **1321.2**（CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験）
Trial design and type of control: Single dose, randomised, placebo-controlled, double-blind, 2-way-crossover, Phase 1b
Trial subjects: Healthy male and female volunteers, healthy elderly and renal impaired volunteers

Treatment (dose, regimen, route)	Test product [batch]	Subjects analysed for PK	Results – Study parameters [unit] Geometric mean (gCV [%])					
Dose group 1-7			C_{max} [nmoL/L] $C_{max,norm}$ [nmoL/L/mg]	t_{max} [h] [1]	$AUC_{0-\infty}$ [nmol·h/L] $AUC_{0-\infty,norm}$ [nmol·h/L/mg]	$t_{1/2}$ [h]	fe_{0-6} [%]	Other
150 mg DE bid +plac matching 2*2.5 g Ida Moderate RI (5 min infusion)	Idarucizumab [E2743F01] DE [206628, 202312]	N=6	Unbound sum dabigatran: $C_{max,ss,2}$ [ng/mL] [2] ---	$t_{max,ss,2}$ [h] [2] ---	$AUC_{2-12,ss}$ [ng·h/mL] 1440 (32.3) $AUC_{2-26,ss}$ [ng·h/mL] 2250 (28.5) $AUC_{2-74,ss}$ [ng·h/mL] 2820 (25.6)	---	---	---
			Sum dabigatran: ---	---	---	---	$fe_{0-8,ss}$ [%] 3.93 (33.9) $fe_{0-26,ss}$ [%] 7.88 (29.8) $fe_{0-74,ss}$ [%] 9.62 (30.4) $fe_{0-122,ss}$ [%] 9.81 (31.1)	---

1 中央値（範囲） 2 再分布相の C_{max} 及び対応する t_{max}

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

表 5.1: 1 重要な薬物動態パラメータのまとめ（続き）

Trial objectives: Safety, tolerability, pharmacokinetics / Trial No. **1321.5**（CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験）
Trial design and type of control: Randomised, placebo-controlled, double-blind within dose groups, sequential rising order, Phase 1
Trial subjects: Healthy male Japanese volunteers

Treatment (dose, regimen, route)	Test product [batch]	Subjects analysed for PK	Results – Study parameters [unit] Geometric mean (gCV [%])					
Dose group 1-8			C_{max} [nmoL/L] $C_{max,norm}$ [nmoL/L/mg]	t_{max} [h] [1]	$AUC_{0-\infty}$ [nmol·h/L] $AUC_{0-\infty,norm}$ [nmol·h/L/mg]	$t_{1/2}$ [h]	fe_{0-72} [%]	Other
Idarucizumab 1 g (5 min infusion, dose group 1)	Idarucizumab [B131002961]	N=6	Idarucizumab 6810 (10.1) 6.81 (10.1)	0.142 (0.117-0.167)	9150 (15.0) 9.15 (15.0)	6.38 (15.4) Initial $t_{1/2}$ [h] 0.629 (22.3)	7.38 (54.9)	MRT [h] 2.72 (15.3) CL [mL/min] 38.1 (15.0) $CL_{R,0-4}$ [mL/min] 3.32 (45.3) V_z [L] 21.0 (7.34) V_{ss} [L] 6.21 (14.1)
Idarucizumab 2 g (5 min infusion, dose group 2)	Idarucizumab [B131002961]	N=6	Idarucizumab 15700 (10.9) 7.86 (10.9)	0.117 (0.0830-0.167)	19500 (17.8) 9.76 (17.8)	10.3 (31.4) Initial $t_{1/2}$ [h] 0.645 (32.4)	14.6 (165)	MRT [h] 3.48 (35.0) CL [mL/min] 35.7 (17.8) $CL_{R,0-4}$ [mL/min] 6.23 (180) V_z [L] 31.9 (28.9) V_{ss} [L] 7.45 (26.4)

1 中央値（範囲）

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

表 5.1: 1 重要な薬物動態パラメータのまとめ（続き）

Trial objectives: Safety, tolerability, pharmacokinetics / Trial No. **1321.5**（CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験）
Trial design and type of control: Randomised, placebo-controlled, double-blind within dose groups, sequential rising order, Phase 1
Trial subjects: Healthy male Japanese volunteers

Treatment (dose, regimen, route)	Test product [batch]	Subjects analysed for PK		Results – Study parameters [unit] Geometric mean (gCV [%])					
Dose group 1-8				C_{max} [nmoL/L] $C_{max,norm}$ [nmoL/L/mg]	t_{max} [h] [1]	$AUC_{0-\infty}$ [nmol·h/L] $AUC_{0-\infty,norm}$ [nmol·h/L/mg]	$t_{1/2}$ [h]	fe_{0-72} [%]	Other
Idarucizumab 4 g (5 min infusion, dose group 3)	Idarucizumab [B131002961]	N=6	Idarucizumab	28100 (14.3) 7.03 (14.3)	0.0830 (0.0830-0.117)	37600 (14.4) 9.39 (14.4)	7.62 (6.46) Initial $t_{1/2}$ [h] 0.707 (25.4)	24.5 (52.4)	MRT [h] 2.77 (9.95) CL [mL/min] 37.1 (14.4) $CL_{R,0-4}$ [mL/min] 10.7 (48.1) V_z [L] 24.5 (17.9) V_{ss} [L] 6.17 (17.7)
Idarucizumab 8 g (1 h infusion, dose group 4)	Idarucizumab [B131002961]	N=6	Idarucizumab	37600 (6.88) 4.70 (6.88)	1.06 (1.00-1.08)	76800 (14.8) 9.60 (14.8)	9.70 (9.98) Initial $t_{1/2}$ [h] 1.04 (53.2)	fe_{0-73} [%] 41.3 (25.0)	MRT [h] 3.15 (17.6) CL [mL/min] 36.3 (14.8) $CL_{R,0-7}$ [mL/min] 16.7 (32.4) V_z [L] 30.5 (13.9) V_{ss} [L] 6.85 (14.9)

1 中央値（範囲）

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

表 5.1: 1 重要な薬物動態パラメータのまとめ（続き）

Trial objectives: Safety, tolerability, pharmacokinetics / Trial No. **1321.5**（CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験）
Trial design and type of control: Randomised, placebo-controlled, double-blind within dose groups, sequential rising order, Phase 1
Trial subjects: Healthy male Japanese volunteers

Treatment (dose, regimen, route)	Test product [batch]	Subjects analysed for PK		Results – Study parameters [unit] Geometric mean (gCV [%])					
Dose group 1-8				C_{max} [nmoL/L] $C_{max,norm}$ [nmoL/L/mg]	t_{max} [h] [1]	$AUC_{0-\infty}$ [nmol·h/L] $AUC_{0-\infty,norm}$ [nmol·h/L/mg]	$t_{1/2}$ [h]	fe_{0-72} [%]	Other
220 mg DE bid + 1 g Ida (5 min infusion, dose group 5)	Idarucizumab [B131002961] DE [B131002962]	N=9	Idarucizumab	9510 (33.8) 9.51 (33.8)	0.167 (0.0830-0.167)	8590 (14.2) 8.59 (14.2)	6.01 (33.3) Initial $t_{1/2}$ [h] 0.520 (59.6)	20.1 (35.1)	MRT [h] 2.29 (24.6) CL [mL/min] 40.6 (14.2) $CL_{R,0-4}$ [mL/min] 9.34 (28.5) V_z [L] 21.1 (36.8) V_{ss} [L] 5.57 (28.0)
			Unbound sum dabigatran	$C_{max,ss,2}$ [2] [ng/mL] 51.6 (99.1)	$t_{max,ss,2}$ [h] [2] 4.00 (4.00-12.0)	$AUC_{2-12,ss}$ [ng·h/mL] 330 (109) $AUC_{2-26,ss}$ [ng·h/mL] 602 (70.2) $AUC_{2-74,ss}$ [ng·h/mL] 783 (56.7)	---	---	---
			Sum dabigatran	---	---	---	---	$fe_{0-12,ss}$ [%] 3.73 (48.2) $fe_{0-74,ss}$ [%] 7.55 (32.0)	---

1 中央値（範囲） 2 再分布相の C_{max} 及び対応する t_{max}

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

表 5.1: 1 重要な薬物動態パラメータのまとめ（続き）

Trial objectives: Safety, tolerability, pharmacokinetics / Trial No. **1321.5**（CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験）
Trial design and type of control: Randomised, placebo-controlled, double-blind within dose groups, sequential rising order, Phase 1
Trial subjects: Healthy male Japanese volunteers

Treatment (dose, regimen,route)	Test product [batch]	Subjects analysed for PK	Results – Study parameters [unit] Geometric mean (gCV [%])						
Dose group 1-8				C_{max} [nmoL/L] $C_{max,norm}$ [nmoL/L/mg]	t_{max} [h] [1]	$AUC_{0-\infty}$ [nmol·h/L] $AUC_{0-\infty,norm}$ [nmol·h/L/mg]	$t_{1/2}$ [h]	fe_{0-72} [%]	Other
220 mg DE bid + 2 g Ida (5 min infusion, dose group 6)	Idarucizumab [B131002961] DE [B131002962]	N=9	Idarucizumab	17600 (16.8) 8.78 (16.8)	0.117 (0.0830-0.167)	19200 (18.5) 9.59 (18.5)	7.31 (13.5) Initial $t_{1/2}$ [h] 0.668 (26.5)	33.0 (12.5)	MRT [h] 2.50 (22.5) CL [mL/min] 36.3 (18.5) $CL_{R,0-4}$ [mL/min] 14.5 (19.1) V_z [L] 23.0 (26.8) V_{ss} [L] 5.45 (19.7)
			Unbound sum dabigatran	$C_{max,ss,2}$ [2] [ng/mL] 18.3 (102)	$t_{max,ss,2}$ [h] [2] 12.0 (4.00-18.0)	$AUC_{2-12,ss}$ [ng·h/mL] 82.2 (149) $AUC_{2-26,ss}$ [ng·h/mL] 279 (81.2) $AUC_{2-74,ss}$ [ng·h/mL] 481 (61.1)	---	---	---
			Sum dabigatran	---	---	---	---	$fe_{0-12,ss}$ [%] 3.55 (42.8) $fe_{0-74,ss}$ [%] 7.91 (30.1)	---

1 中央値（範囲） 2 再分布相の C_{max} 及び対応する t_{max}

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

表 5.1: 1 重要な薬物動態パラメータのまとめ（続き）

Trial objectives: Safety, tolerability, pharmacokinetics / Trial No. **1321.5**（CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験）
Trial design and type of control: Randomised, placebo-controlled, double-blind within dose groups, sequential rising order, Phase 1
Trial subjects: Healthy male Japanese volunteers

Treatment (dose, regimen,route)	Test product [batch]	Subjects analysed for PK	Results – Study parameters [unit] Geometric mean (gCV [%])						
Dose group 1-8				C_{max} [nmoL/L] $C_{max,norm}$ [nmoL/L/mg]	t_{max} [h] [1]	$AUC_{0-\infty}$ [nmol·h/L] $AUC_{0-\infty,norm}$ [nmol·h/L/mg]	$t_{1/2}$ [h]	fe_{0-72} [%]	Other
220 mg DE bid + 4 g Ida (5 min infusion, dose group 7)	Idarucizumab [B131002961] DE [B131002962]	N=9	Idarucizumab	30200 (17.7) 7.54 (17.7)	0.117 (0.0830-0.333)	34500 (16.6) 8.63 (16.6)	9.06 (24.1) Initial $t_{1/2}$ [h] 0.674 (34.3)	50.9 (16.4)	MRT [h] 2.63 (13.4) CL [mL/min] 40.4 (16.6) $CL_{R,0-4}$ [mL/min] 23.6 (21.6) V_z [L] 31.7 (38.8) V_{ss} [L] 6.38 (27.5)
			Unbound sum dabigatran	$C_{max,ss,2}$ [2] [ng/mL] 3.87 (28.9)	$t_{max,ss,2}$ [h] [2] 26.0 (26.0-50.0)	$AUC_{2-12,ss}$ [ng·h/mL] 10.1 (1.86) $AUC_{2-26,ss}$ [ng·h/mL] 36.5 (29.7) $AUC_{2-74,ss}$ [ng·h/mL] 182 (20.7)	---	---	---
			Sum dabigatran	---	---	---	---	$fe_{0-12,ss}$ [%] 2.52 (36.9) $fe_{0-74,ss}$ [%] 5.64 (41.0)	---

1 中央値（範囲） 2 再分布相の C_{max} 及び対応する t_{max}

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

表 5.1: 1 重要な薬物動態パラメータのまとめ（続き）

Trial objectives: Safety, tolerability, pharmacokinetics / Trial No. **1321.5**（CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験）
Trial design and type of control: Randomised, placebo-controlled, double-blind within dose groups, sequential rising order, Phase 1
Trial subjects: Healthy male Japanese volunteers

Treatment (dose, regimen,route)	Test product [batch]	Subjects analysed for PK	Results – Study parameters [unit] Geometric mean (gCV [%])						
Dose group 1-8				C_{max} [nmoL/L] $C_{max,norm}$ [nmoL/L/mg]	t_{max} [h] [1]	$AUC_{0-\infty}$ [nmol·h/L] $AUC_{0-\infty,norm}$ [nmol·h/L/mg]	$t_{1/2}$ [h]	fe_{0-72} [%]	Other
220 mg DE bid + 2*2.5 g Ida (5 min infusion, dose group 8)	Idarucizumab [B131002961] DE [B131002962]	N=9	Idarucizumab	30100 (11.5) 6.03 (11.5)	0.417 (0.417-0.538)	43300 (8.25) 8.67 (8.25)	7.91 (9.33) Initial $t_{1/2}$ [h] 0.758 (13.0)	49.3 (18.1)	MRT [h] 2.71 (8.43) CL [mL/min] 40.2 (8.25) $CL_{R,0-4}$ [mL/min] 22.9 (21.5) V_z [L] 27.5 (12.2) V_{ss} [L] 6.53 (10.2)
			Unbound sum dabigatran	$C_{max,ss,2}$ [2] [ng/mL] 3.42 (41.7)	$t_{max,ss,2}$ [h] [2] 50.0 (26.0-50.0)	$AUC_{2-12,ss}$ [ng·h/mL] 10.0 (0.0213) $AUC_{2-26,ss}$ [ng·h/mL] 30.1 (34.0) $AUC_{2-74,ss}$ [ng·h/mL] ---	---	---	---
			Sum dabigatran	---	---	---	---	$fe_{0-12,ss}$ [%] 3.05 (33.4) $fe_{0-74,ss}$ [%] 6.40 (28.1)	---

1 中央値（範囲） 2 再分布相の C_{max} 及び対応する t_{max}

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

表 5.1: 1 重要な薬物動態パラメータのまとめ（続き）

Trial objectives: Safety, tolerability, pharmacokinetics / Trial No. **1321.5**（CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験）
Trial design and type of control: Randomised, placebo-controlled, double-blind within dose groups, sequential rising order, Phase 1
Trial subjects: Healthy male Japanese volunteers

Treatment (dose, regimen, route)	Test product [batch]	Subjects analysed for PK		Results – Study parameters [unit] Geometric mean (gCV [%])					
Dose group 1-8				C_{max} [nmoL/L] $C_{max,norm}$ [nmoL/L/mg]	t_{max} [h] [1]	$AUC_{0-\infty}$ [nmol·h/L] $AUC_{0-\infty,norm}$ [nmol·h/L/mg]	$t_{1/2}$ [h]	fe_{0-72} [%]	Other
220 mg DE bid + placebo (5 min infusion, dose group 1-8)	Idarucizumab [B131002963] DE [B131002962]	N=12	Unbound sum dabigatran	$C_{max,ss,2}$ [2] [ng/mL] ---	$t_{max,ss,2}$ [h] [2] ---	$AUC_{2-12,ss}$ [ng·h/mL] 909 (34.8) $AUC_{2-26,ss}$ [ng·h/mL] 1250 (32.9) $AUC_{2-74,ss}$ [ng·h/mL] 1430 (31.8)	---	---	---
			Sum dabigatran	---	---	---	---	$fe_{0-12,ss}$ [%] 4.19 (30.2) $fe_{0-74,ss}$ [%] 5.86 (27.7)	---

1 中央値（範囲） 2 再分布相の C_{max} 及び対応する t_{max}

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

表 5.1: 2　　第 I 相試験全体を通したクレアチニンクリアランスの記述統計量のまとめ

Descriptive Statistics	Categorised Creatinine clearance at baseline [mL/min]			
	CrCL <50	CrCL ≥ 50 - < 80	CrCL ≥ 80 - < 120	CrCL ≥ 120
N	1	19	88	116
Mean	44.11	69.94	102.88	140.95
SD	--	7.47	11.23	18.00
Min	44.11	50.81	81.18	120.22
Median	44.11	71.50	104.33	135.58
Max	44.11	79.79	119.24	212.84

引用元：CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Table 15.6.2.1: 1～17，CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Table 15.6.2.1: 1，Table 15.6.2.1: 3～8，CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験_Table 15.6.2.1: 1～8

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

表 5.1: 3　第 I 相試験においてダビガトラン存在下及び非存在下で用量 20 mg～8 g のイダルシズマブを静脈内投与したときのイダルシズマブの血漿クリアランスの記述統計量のまとめ（ベースラインにおけるクレアチニンクリアランス別）

Descriptive Statistics	Creatinine clearance categories vs Idarucizumab plasma CL [mL/min]			
	CrCL <50 [mL/min]	CrCL ≥ 50 - < 80 [mL/min]	CrCL ≥ 80 - < 120 [mL/min]	CrCL ≥ 120 [mL/min]
N	1	19	88	114
Mean	23.5	32.6	39.5	46.8
SD	--	5.92	7.77	8.60
Min	23.5	22.6	4.79	12.6
Median	23.5	32.3	39.9	45.7
Max	23.5	45.0	55.5	70.8

引用元：CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Table 15.6.2.1: 1～17，CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Table 15.6.2.1: 1，Table 15.6.2.1: 3～8，CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験_Table 15.6.2.1: 1～8

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

表 5.1: 4 220 mg DE 1 日 2 回投与で定常状態にある様々な年齢の健康被験者における総ダビガトランの薬物動態パラメータ

	2.5 g Ida (45-64y) N=6	2.5 g plc (45-64y) N=6	2.5 g Ida (45-64y) re-exp N=6	5 g Ida (45-64y) N=6	5 g plc (45-64y) N=6	1 g Ida elderly (65-80y) N=8	1 g plc elderly (65-80y) N=8	5 g Ida elderly (65-80y) N=8	5 g plc elderly (65-80y) N=8
$AUC_{2\text{-}12,ss}$ [ng·h/mL]	3230 (13.3)	1220 (24.0)	3770 (43.7)	3660 (45.2)	1280 (35.6)	3400 (26.1)	1640 (40.1)	4340 (36.1)	1740 (30.0)
$AUC_{2\text{-}12,ss,norm}$ [ng·h/mL/mg]	19.5 (13.3)	7.40 (24.0)	22.8 (43.7)	22.1 (45.2)	7.74 (35.6)	20.6 (26.1)	9.94 (40.1)	26.3 (36.1)	10.5 (30.0)
$C_{max,ss}$ [ng/mL]	1080 (19.9)	225 (22.9)	1400 (47.9)	1340 (60.2)	233 (33.4)	1350 (36.7)	283 (43.1)	1500 (40.0)	334 (61.0)
$C_{max,ss,norm}$ [ng/mL/mg]	6.54 (19.9)	1.36 (22.9)	8.46 (47.9)	8.08 (60.2)	1.41 (33.4)	8.14 (36.7)	1.71 (43.1)	9.05 (40.0)	2.02 (61.0)
$C_{pre,ss}$ [ng/mL]	92.2 (18.0)	109 (29.8)	107 (32.2)	95.4 (22.8)	91.6 (29.7)	126 (22.6)	127 (20.1)	120 (35.4)	120 (33.4)
$C_{pre,ss,12}$ [ng/mL]	83.9 (26.4)	92.4 (40.5)	-	82.6 (21.7)	69.7 (50.4)	-	-	-	-
$C_{1.92,ss}$ [ng/mL]	209 (23.4)	210 (21.8)	239 (31.1)	283 (58.2)	219 (27.1)	255 (36.3)	259 (45.1)	281 (39.0)	282 (34.5)
$C_{2,ss,12}$ [ng/mL]	238 (40.6)	260 (53.6)	-	248 (51.6)	204 (57.4)	-	-	-	-

引用元：CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Table 15.6.2.3: 1～9

表 5.1: 5 150 mg DE 1 日 2 回投与で定常状態にある腎機能障害を有する被験者における総ダビガトランの薬物動態パラメータ

	1 g Ida mild N=6	1 g plc mild N=6	5 g Ida mild N=6	5 g plc mild N=6	2x2.5 g Ida mod N=6	2x2.5 g plc mod N=6
$AUC_{2\text{-}12,ss}$ [ng·h/mL]	2870 (47.7)	1210 (53.5)	3480 (29.6)	1160 (42.8)	5090 (36.4)	1850 (29.2)
$AUC_{2\text{-}12,ss,norm}$ [ng·h/mL/mg]	25.4 (47.7)	10.7 (53.5)	30.8 (29.6)	10.3 (42.8)	45.2 (36.4)	16.4 (29.2)
$C_{max,ss}$ [ng/mL]	1070 (57.9)	210 (58.8)	1160 (26.4)	199 (44.4)	1620 (37.3)	318 (30.2)
$C_{max,ss,norm}$ [ng/mL/mg]	9.54 (57.9)	1.86 (58.8)	10.3 (26.4)	1.76 (44.4)	14.4 (37.3)	2.82 (30.2)
$C_{pre,ss}$ [ng/mL]	85.2 (31.3)	82.2 (28.4)	96.5 (17.8)	98.1 (25.4)	140 (31.5)	135 (30.2)
$C_{1.92,ss}$ [ng/mL]	192 (59.4)	202 (57.7)	212 (22.5)	195 (40.8)	278 (26.9)	284 (22.2)

引用元：CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Table 15.6.2.3: 10～15

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

表 5.1: 6 イダルシズマブ投与開始後 4 時間以内に 110% ULN に基づく完全中和を達成した被験者割合

	Placebo	Idarucizumab			
		1 g to <2.5 g	2.5 g to <5 g	5 g	>5 g to ≤8 g
Number of subjects N (%)	69 (100.0)	50 (100.0)	23 (100.0)	35 (100.0)	8 (100.0)
Primary parameters					
dTT	1.4	100.0	100.0	100.0	100.0
95% CI [%]	(0.3, 7.8)	(92.9, 100.0)	(85.7, 100.0)	(90.1, 100.0)	(67.6, 100.0)
ECT	0	100.0	100.0	97.1	100.0
95% CI [%]	(0.0, 5.3)	(92.9, 100.0)	(85.7, 100.0)	(85.5, 99.5)	(67.6, 100.0)
Further parameters					
TT	0	98.0	100.0	97.1	100.0
95% CI [%]	(0.0, 5.3)	(89.5, 99.6)	(85.7, 100.0)	(85.5, 99.5)	(67.6, 100.0)
aPTT	4.3	100.0	95.7	97.1	100.0
95% CI [%]	(1.5, 12.0)	(92.9, 100.0)	(79.0, 99.2)	(85.5, 99.5)	(67.6, 100.0)

引用元：CTD 5.3.5.3-01_Integrated Summary of Clinical Efficacy_Table 2.1.5，Table 2.2.5，Table 2.3.5，Table 2.4.5

表 5.1: 7 110% ULN に基づく完全中和を達成した被験者の完全中和に要した時間（分）

Time [minutes] to achieve complete reversal		Placebo	Idarucizumab			
			1 g to <2.5 g	2.5 g to <5 g	5 g	>5 g to ≤8 g
Primary parameters						
dTT	N	1	50	23	35	8
	Median	125.0	5.0	5.0	6.0	5.0
ECT	N	0	50	23	34	8
	Median	-	5.0	5.0	6.0	5.0
Further parameters						
TT	N	0	49	23	34	8
	Median	-	5.0	5.0	6.0	5.0
aPTT	N	3	50	22	34	8
	Median	35.0	5.0	5.0	6.0	5.0

引用元：CTD 5.3.5.3-01_Integrated Summary of Clinical Efficacy_Table 2.1.8，Table 2.2.8，Table 2.3.8，Table 2.4.8

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

表 5.1: 8 110% ULN に基づく完全中和を達成した被験者の完全中和の持続時間（時間）

Duration [hours] of complete reversal		Placebo	Idarucizumab			
			1 g to <2.5 g	2.5 g to <5 g	5 g	>5 g to ≤8 g
Primary parameters						
dTT	N	1	50	23	35	8
	Mean (SD)	70.0 (-)	45.7 (33.9)	57.0 (23.2)	63.7 (18.4)	72.0 (0.0)
	Median	70.0	72.0	72.0	72.0	72.0
ECT	N	0	50	23	34	8
	Mean (SD)	-	34.0 (34.6)	59.5 (21.6)	56.2 (25.1)	72.0 (0.0)
	Median	-	7.0	72.0	72.0	72.0
Further parameters						
TT	N	0	49	23	34	8
	Mean (SD)	-	11.8 (21.8)	42.9 (28.8)	37.6 (22.2)	72.0 (0.0)
	Median	-	3.8	24.0	24.0	72.0
aPTT	N	3	50	22	34	8
	Mean (SD)	0.6 (0.3)	38.9 (35.0)	53.8 (24.7)	59.5 (23.2)	72.0 (0.0)
	Median	0.5	71.9	72.0	72.0	72.0

引用元：CTD 5.3.5.3-01_Integrated Summary of Clinical Efficacy_Table 2.1.7，Table 2.2.7，Table 2.3.7，Table 2.4.7

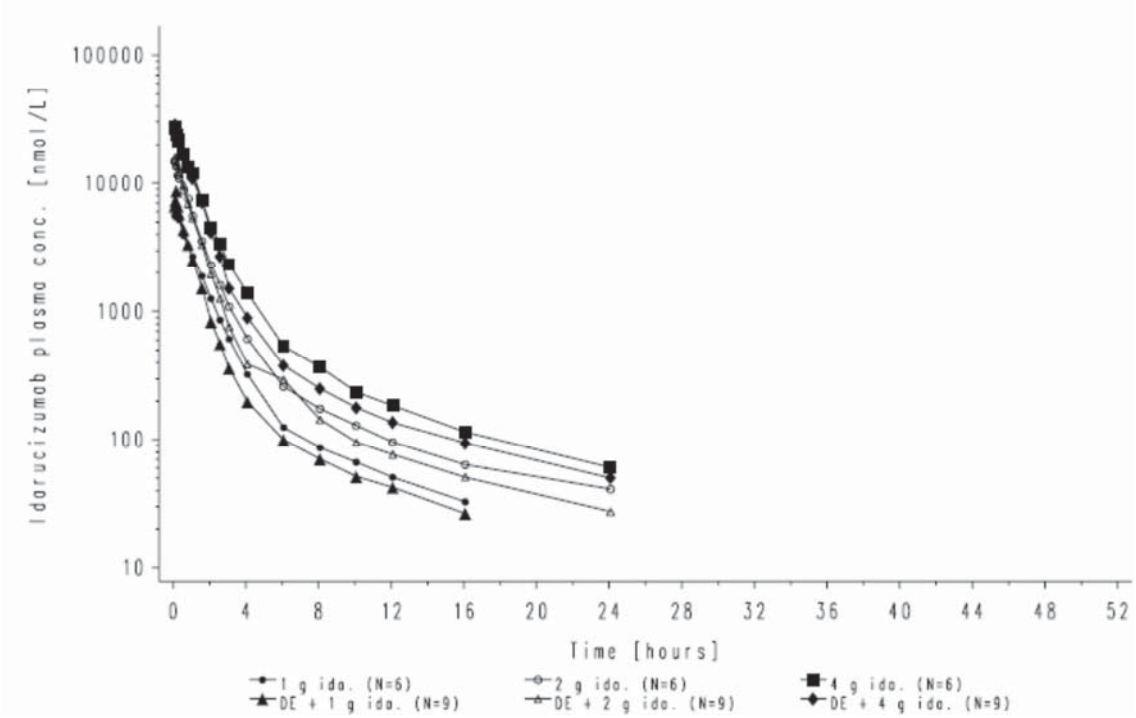
表 5.1: 9 イダルシズマブと交差反応性を示す既存 ADA 抗体（pre ADA (+)）が用量で補正したイダルシズマブの $AUC_{0-\infty}$に及ぼす影響。総合的結果並びに健康被験者，高齢健康被験者及び腎機能障害のある被験者（RI）別に示した結果

Descriptive statistics of noncompartmental parameter of idarucizumab $AUC_{0-\infty,norm}$ [nmol*h/L/mg]								
	Overall		HS young		HS elderly		RI	
Pre ADA	positive (+)	negative (-)	positive (+)	negative (-)	positive (+)	negative (-)	positive (+)	negative (-)
N	22	200	22	166	---	16	---	18
gMean	9.23	8.34	9.23	8.02	---	8.67	---	11.5
gCV [%]	53.5	23.5	53.5	21.7	---	16.5	---	16.6
Mean	11.4	8.59	11.4	8.24	---	8.79	---	11.7
CV [%]	120	28.2	120	28.0	---	17.2	---	16.8
SD	13.8	2.42	13.8	2.30	---	1.51	---	1.97
Min	5.66	4.92	5.66	4.92	---	6.81	---	9.16
P10	6.74	6.34	6.74	6.30	---	7.12	---	9.42
Q1	7.43	7.23	7.43	7.09	---	7.86	---	9.91
Median	8.62	8.20	8.62	8.07	---	8.35	---	11.9
Q3	10.3	9.39	10.3	8.97	---	9.81	---	12.7
P90	11.4	11.2	11.4	9.81	---	10.8	---	14.9
Max	72.7	27.6	72.7	27.6	---	12.3	---	15.4

HS ：健康被験者，RI ：腎機能障害のある被験者
引用元：CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験，CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験，CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験

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

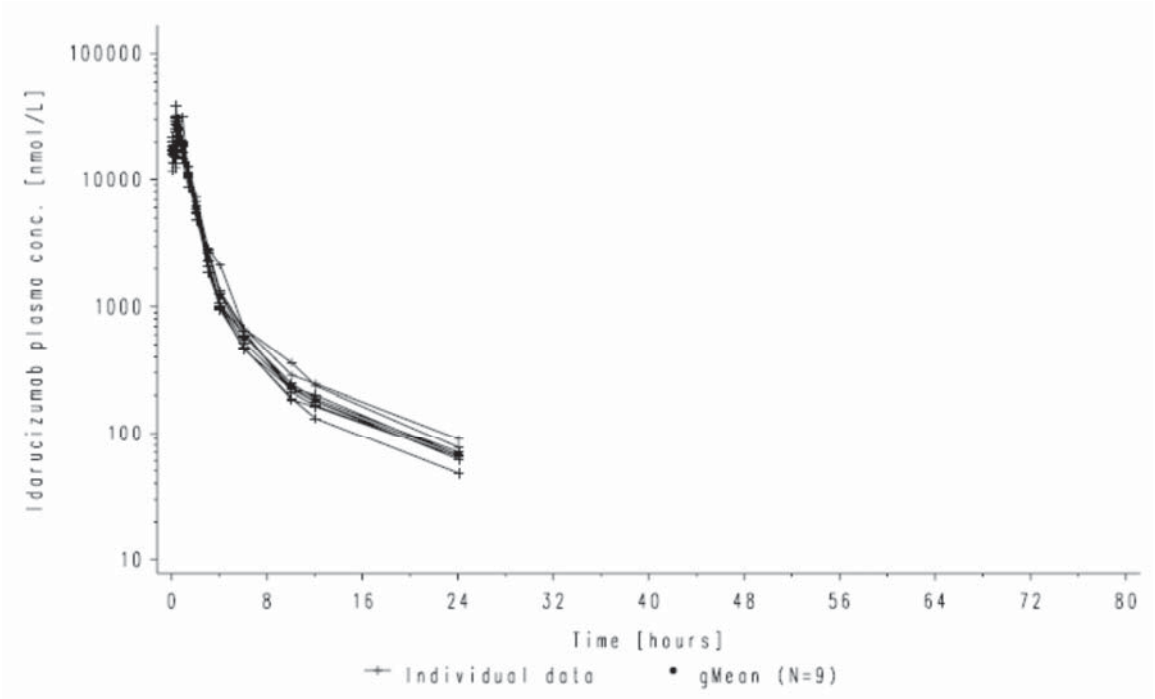
5.2 本文で参照したが，含まれない図



引用元：CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験_Figure 15.6.5.3.1: 10

図 5.2: 1 1321.5 試験において 220 mg DE 1 日 2 回投与による定常状態にイダルシズマブ 1，2 又は 4 g を 5 分間ボーラス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（幾何平均値，片対数軸）

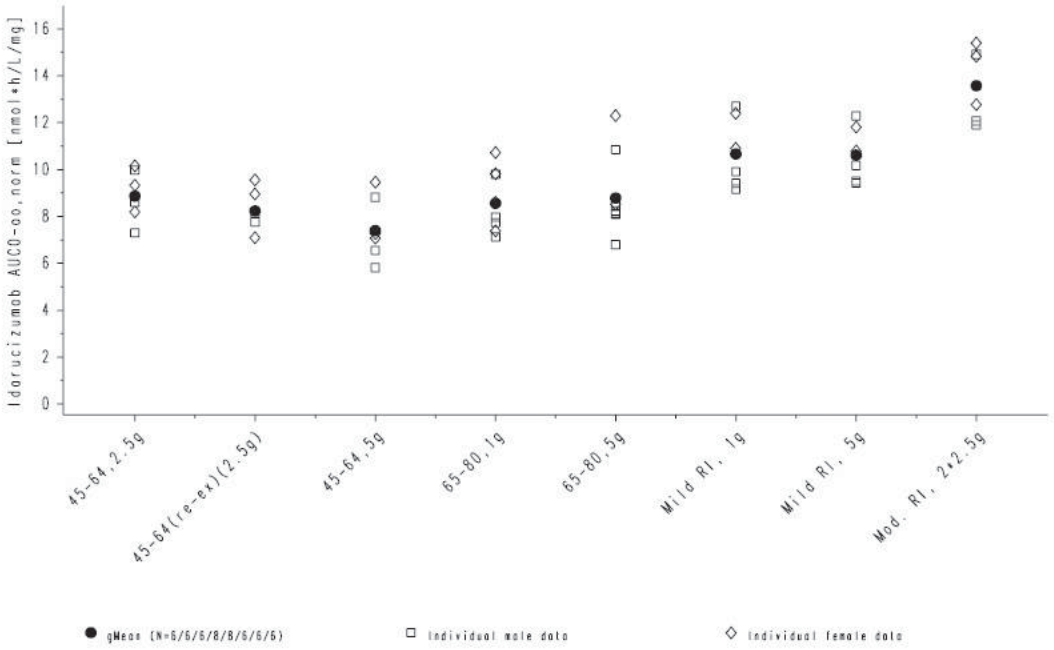
Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



引用元：CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験_Figure 15.6.5.2.1: 16

図 5.2: 2　1321.5 試験において 220 mg DE 1 日 2 回投与後の定常状態でイダルシズマブ 2×2.5 g を 5 分間ボーラス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（個別値及び幾何平均値，片対数軸）

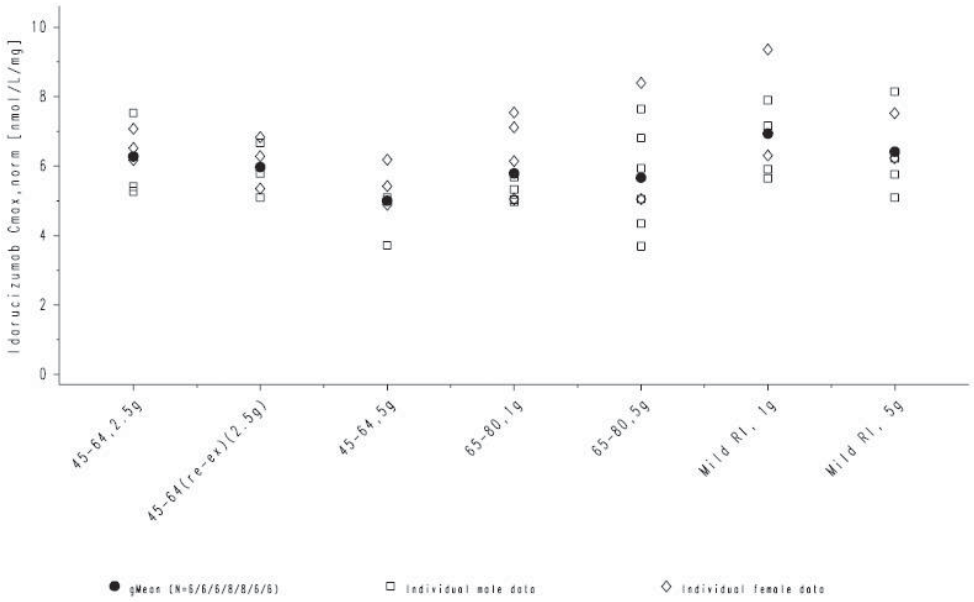
Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



引用元：CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Figure 15.6.5.4.1: 4

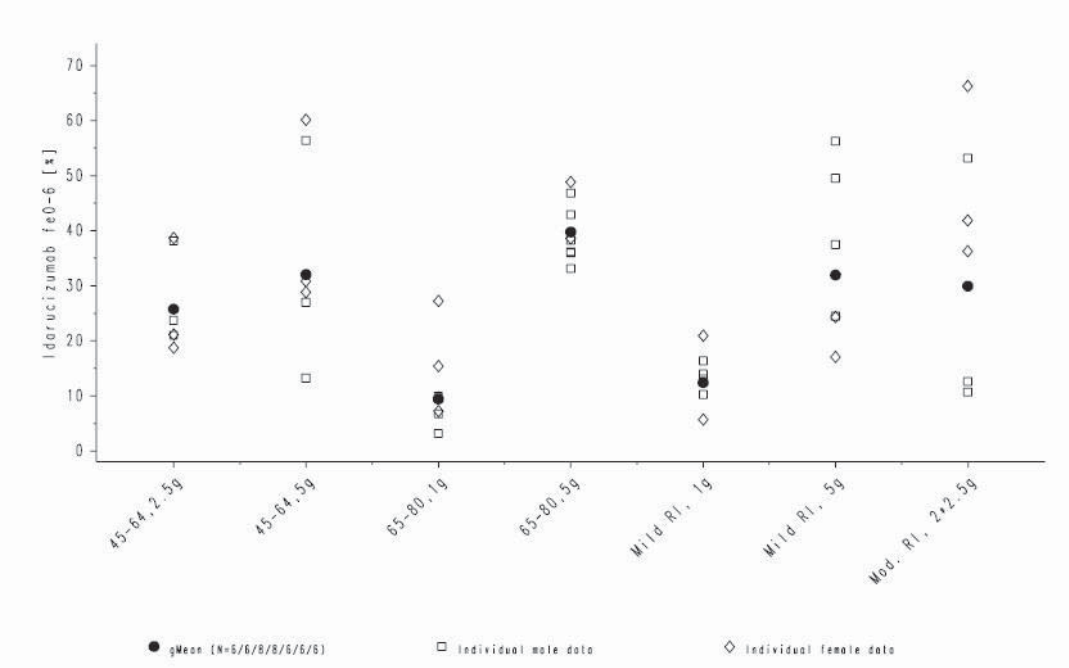
図 5.2: 3　1321.2 試験の用量群別に示したイダルシズマブの $AUC_{0-\infty,norm}$ の個別値（性別毎）及び幾何平均値

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



引用元：CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Figure 15.6.5.4.1: 3

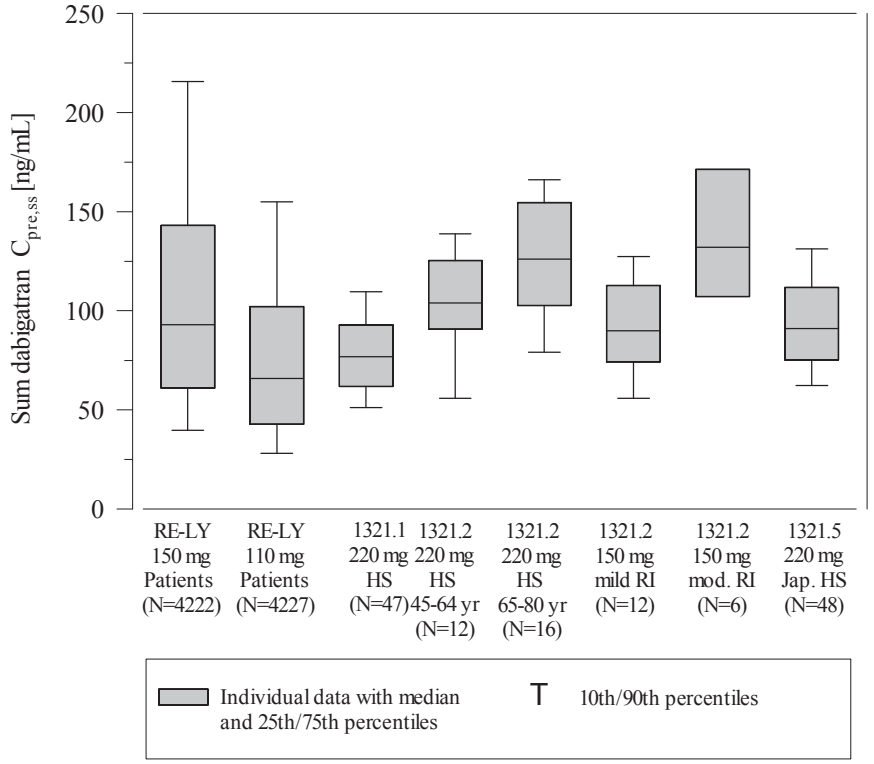
図 5.2: 4　1321.2 試験の用量群別に示したイダルシズマブの $C_{max,norm}$ の個別値（性別毎）及び幾何平均値



引用元：CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Figure 15.6.5.4.1: 8

図 5.2: 5　1321.2 試験の用量群別に示したイダルシズマブの尿中排泄率（投与量%）の個別値（性別毎）及び幾何平均値

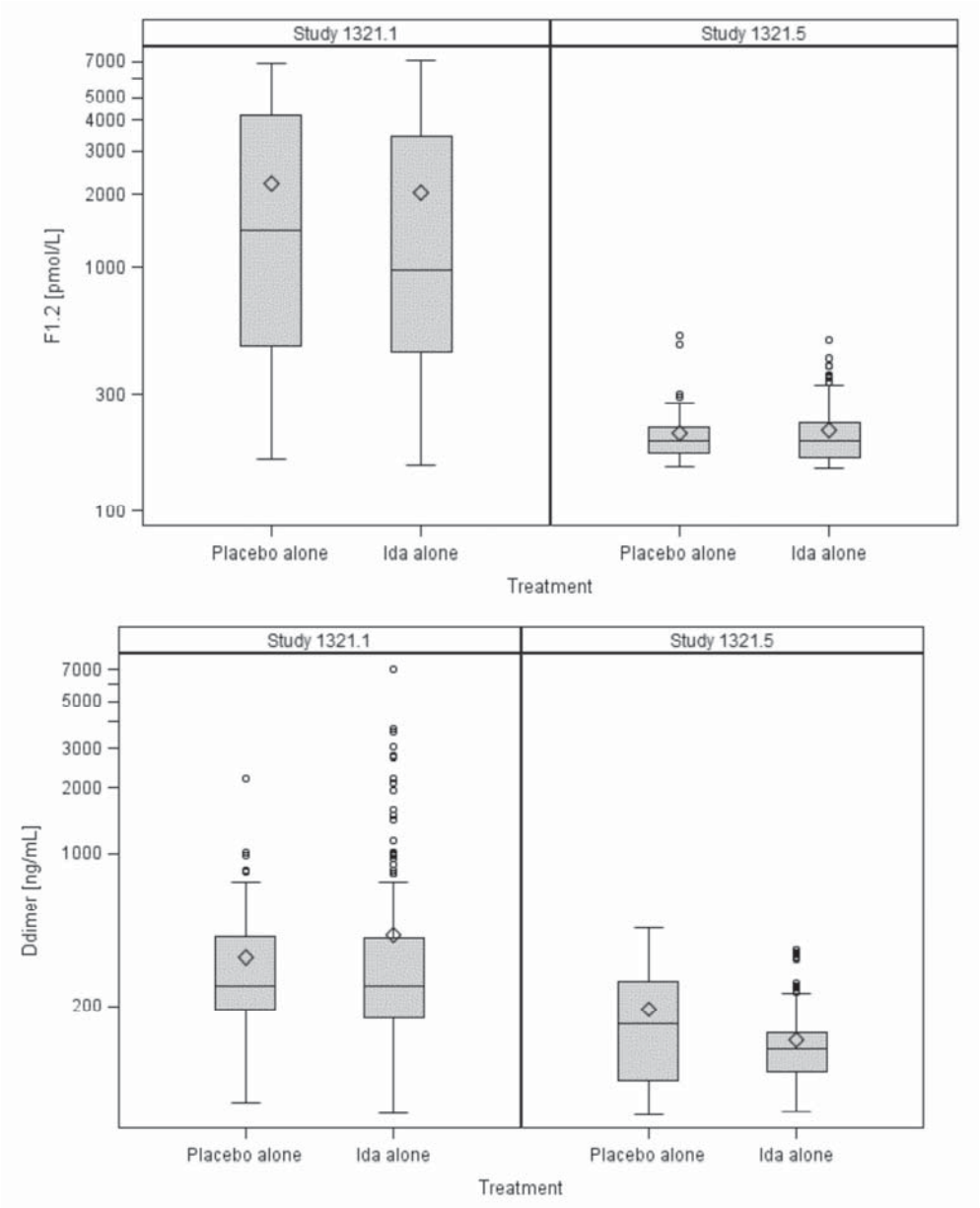
Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



HS：健康被験者，RI：腎機能障害のある被験者，mod.：中等度，Jap.：日本人
オリジナルデータ及び SigmaPlot version 12.3 を用いて作成した図。記述統計量が CTR に示した記述統計量と異なる場合もある。
引用元：CTD 5.4-13_P13-12662，CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Table 15.6.2.2: 43，Table 15.6.2.2: 68，CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Table 15.6.2.3: 2，Table 15.6.2.3: 5，Table 15.6.2.3: 7，Table 15.6.2.3: 9，Table 15.6.2.3: 11，Table 15.6.2.3: 13，Table 15.6.2.3: 15，CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験_Table 15.6.2.3: 8

図 5.2: 6　イダルシズマブの臨床試験全体を通して様々な母集団での総ダビガトランのトラフ濃度と心房細動患者に 150 又は 110 mg の DE を 1 日 2 回投与したときのトラフ濃度（RE-LY®）との比較

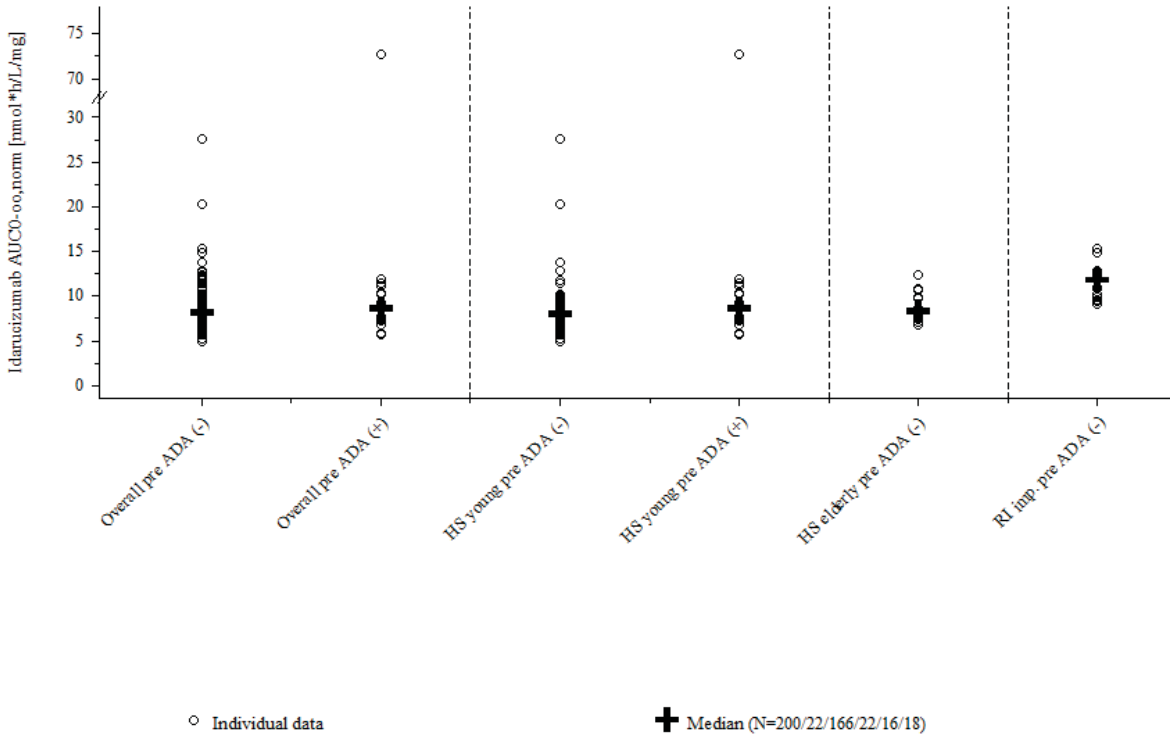
Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



引用元：CTD 5.3.5.3-01_Integrated Summary of Clinical Efficacy_Figure 5.1, Figure 5.2

図 5.2: 7 プラセボ及びイダルシズマブ単独投与時のプロトロンビンフラグメント 1+2（上図）及び D-ダイマー（下図）の個別測定値の分布

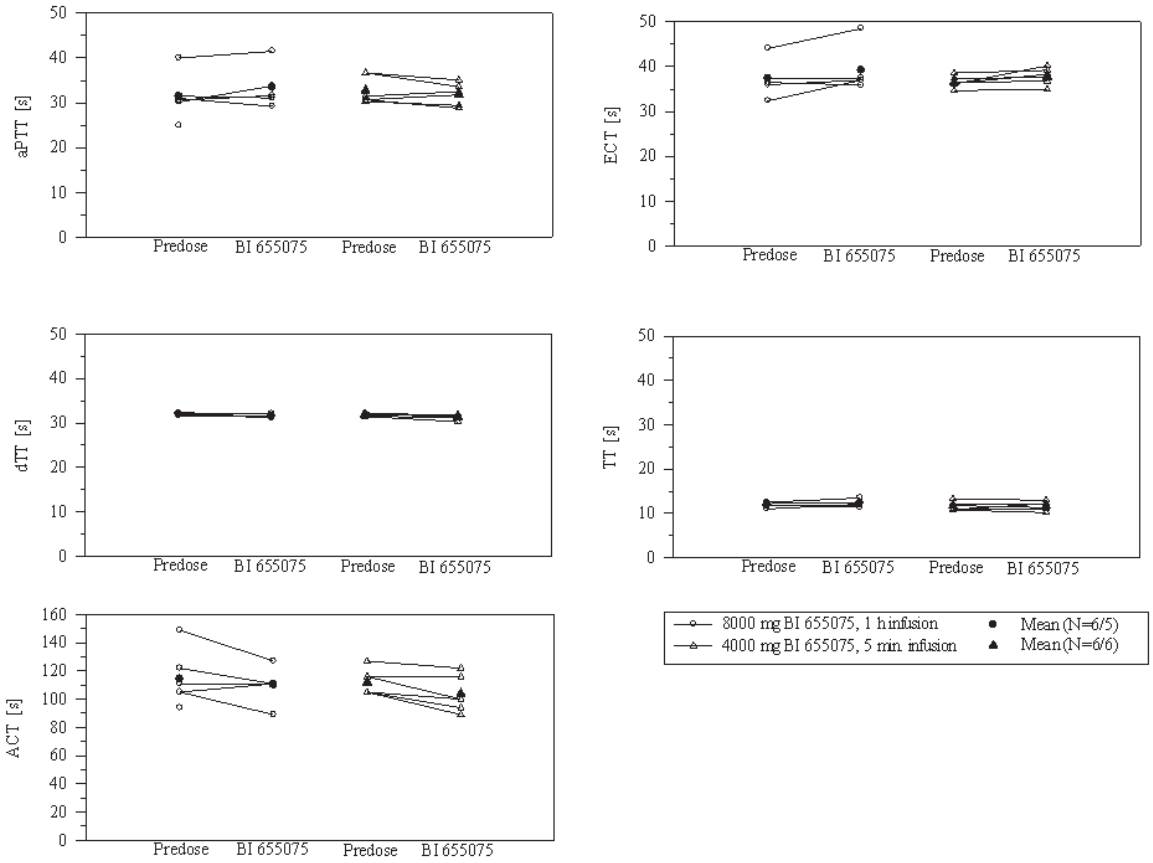
Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



引用元：表 5.1: 9

図 5.2: 8 イダルシズマブと交差反応性を示す Pre-existing ADA 抗体（pre ADA (+)）が用量で補正したイダルシズマブの $AUC_{0-\infty}$に及ぼす影響。総合的結果並びに健康被験者，高齢健康被験者及び腎機能障害を有する被験者（RI）別に示した結果

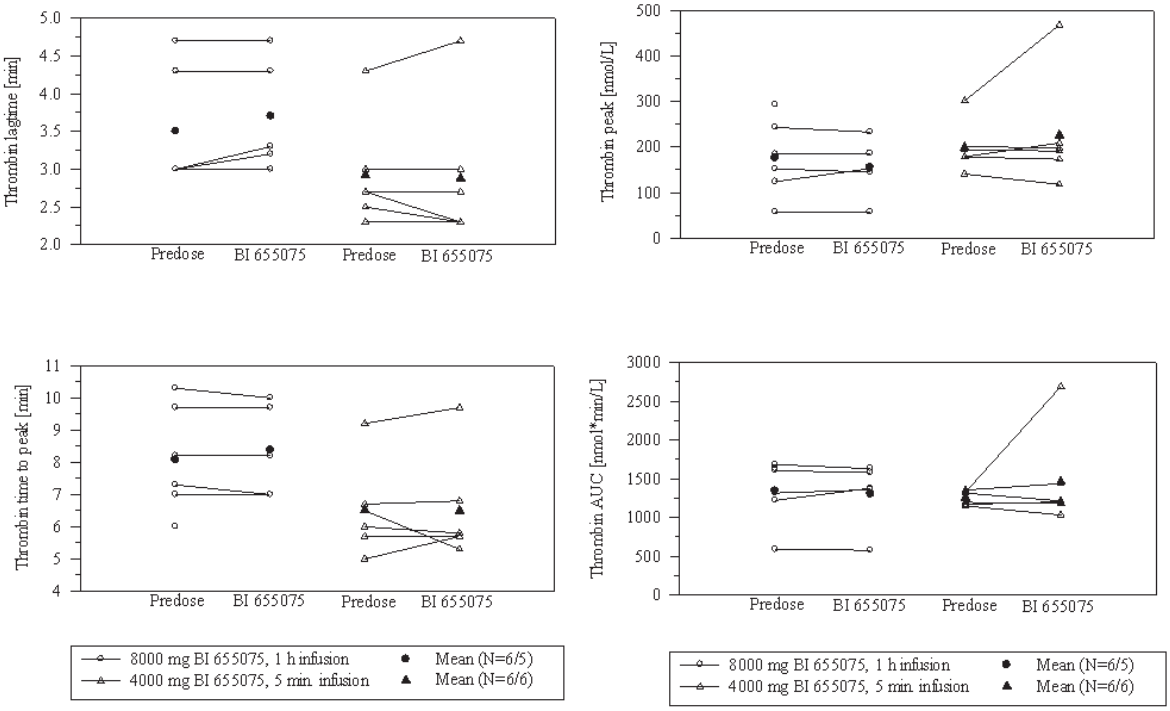
Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



引用元：CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Figure 16.1.9.6: 2～4，Table 15.7.1.1.2: 1～2，Table 15.7.1.1.2: 16～17，Table 15.7.1.1.2: 31～32，Table 15.7.1.1.2: 46～47，Table 15.7.1.1.2: 61～62

図 5.2: 9　ベースライン時及び 8 g 1 時間持続静脈内投与（用量群 10）又は 4 g 5 分間ボーラス静脈内投与（用量群 13）によるイダルシズマブ投与終了 15 分後に測定した dTT，ECT，aPTT，TT 及び ACT により評価した血液凝固時間

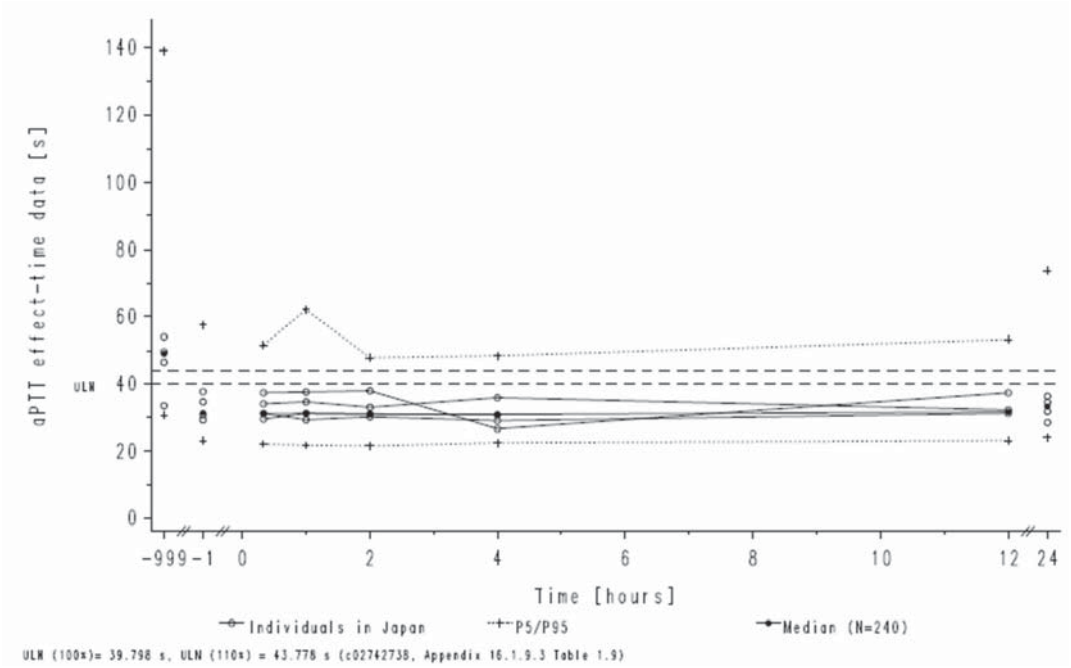
Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



引用元：CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Figure 16.1.9.6: 5～6，Table 15.7.1.1.4: 1～2，Table 15.7.1.1.4: 16～17，Table 15.7.1.1.4: 31～32，Table 15.7.1.1.4: 46～47

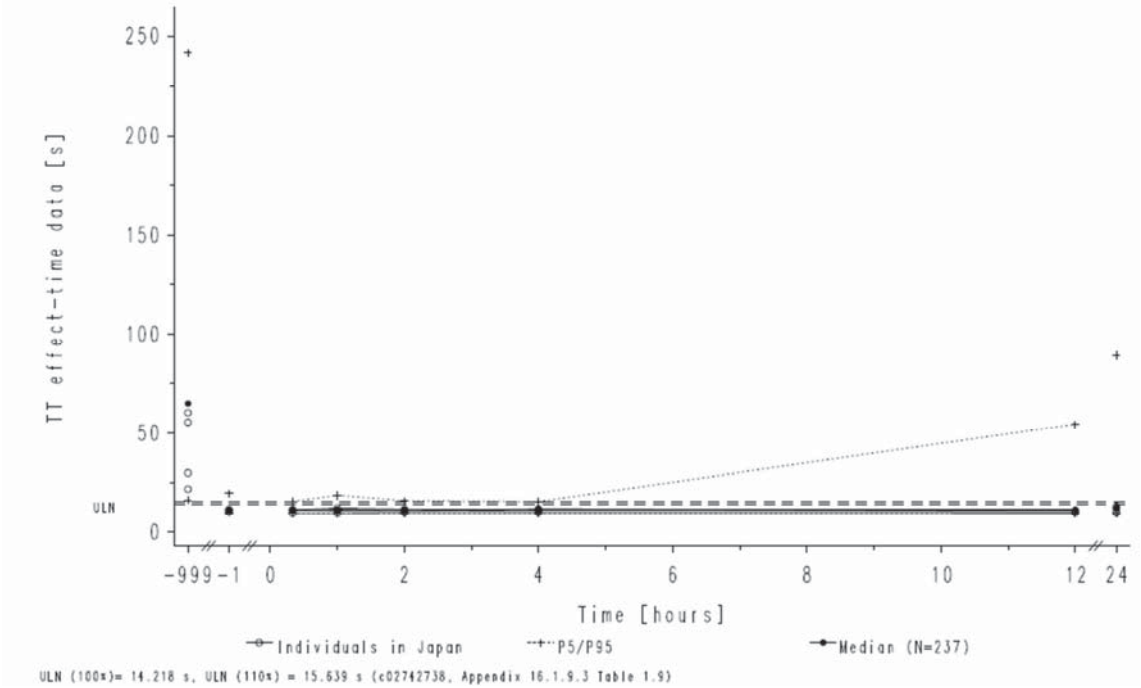
図 5.2: 10　ベースライン時及び 8 g 1 時間持続静脈内投与又は 4 g 5 分間ボーラス静脈内投与によるイダルシズマブ（BI 655075）投与終了 15 分後における Thrombinoscope®測定値により評価した乏血小板血漿中のトロンビン生成動態

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



引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Figure 15.7.5.3.2: 7

図 5.2: 11　　患者全体と日本人患者 4 名の aPTT 作用－時間推移の比較（1321.3 試験）



引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Figure 15.7.5.3.2: 8

図 5.2: 12　　患者全体と日本人患者 4 名の TT 作用－時間推移の比較（1321.3 試験）

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：	2.7.3 臨床的有効性
文書作成日：	2016 年 8 月 24 日

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

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

目　次

目　次 2
略語一覧及び用語の定義 4
1. 臨床的有効性の背景及び概観 6
1.1 医学的背景及び目標適応症 6
1.2 薬物特性 6
1.3 臨床的有効性の要約 7
1.4 臨床試験の試験デザイン 7
1.5 有効性変数の定義 9
1.5.1 第 I 相試験の併合解析で用いた有効性評価項目 9
1.5.2 患者を対象とした 1321.3 試験で用いた有効性評価項目 9
1.6 統計解析方法 10
1.6.1 解析対象集団 10
1.6.2 統計解析 11
1.7 被験者及び患者集団の特性 12
1.7.1 第 I 相試験の選択基準及び除外基準 12
1.7.2 第 III 相症例集積試験の選択基準及び除外基準 14
2. 個々の試験結果の要約 15
2.1 第 I 相試験 15
2.1.1 1321.1 試験 15
2.1.2 1321.2 試験 20
2.1.3 1321.5 試験 24
2.2 第 III 相症例集積試験　1321.3 試験 28
2.2.1 結果 29
2.2.1.1 患者の内訳，解析対象データセット及び治験薬投与 29
2.2.1.2 人口統計学的特性，その他の特性及びダビガトランエテキシラートによる治療の状況 30
2.2.1.3 有効性評価項目 31
2.2.1.3.1 主要評価項目：中央検査機関で測定した dTT 又は ECT に基づく中和効果 31
2.2.1.3.2 副次評価項目及びその他の評価項目 36
2.2.2 結論 42
3. 第 I 相試験全体を通しての結果の比較と解析 43
3.1 試験対象集団 43
3.1.1 第 I 相試験での被験者の内訳及び治験薬の曝露 43
3.1.2 第 I 相試験での治療遵守 45
3.1.3 人口統計学的特性 46
3.1.4 ベースライン時の合併症及び既往歴 47
3.1.5 ベースライン時の併用薬 48

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

3.1.6 イダルシズマブ投与開始時点でのダビガトラン曝露量 49
3.2 第 I 相試験全体を通しての結果の比較 49
3.2.1 ベースライン時及びイダルシズマブ投与開始時の凝固時間 49
3.2.2 完全な中和効果を達成した被験者の割合 51
3.2.3 完全な中和に要した時間 54
3.2.4 中和効果の持続時間 55
3.2.5 非結合型総ダビガトラン血漿中濃度 56
3.3 第 I 相試験の部分集団結果の比較 57
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 59
4.1 第 I 相試験データ 59
4.2 モデル化 60
4.3 第 III 相症例集積試験 1321.3 試験 60
4.4 第 III 相症例集積試験 1321.3 試験に登録された日本人患者 4 名について 63
4.4.1 試験対象集団 63
4.4.1.1 患者背景 63
4.4.1.2 有効性のベースライン値 66
4.4.2 有効性の結果 66
4.4.2.1 主要評価項目：中央検査機関で測定した dTT 又は ECT に基づく中和効果 66
4.4.2.2 副次評価項目及びその他の評価項目 69
5. 効果の持続及び耐薬性 78
5.1 中和効果の持続性 78
5.2 ダビガトランエテキシラートによる治療の再開 79
5.3 イダルシズマブの再投与 80
5.4 抗薬物抗体 84
6. 付録 85
6.1 本文で参照したが，含まれない表 85
6.2 本文で参照したが，含まれない図 94

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

ADA	抗薬物抗体
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
aPTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUEC	効果－時間曲線下面積
bid	1 日 2 回（投与）
BLQ	定量下限未満
BMI	体格指数
CI	信頼区間
C_{min}	最低血漿中濃度
$C_{pre,ss}$	定常状態における血漿中濃度のトラフ値
CrCL	クレアチニンクリアランス
CTD	コモン・テクニカル・ドキュメント
DE	ダビガトランエテキシラート
dTT	希釈トロンビン時間
ECT	エカリン凝固時間
GI	消化管
GUSTO	Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries
ICH	頭蓋出血
ICU	集中治療室
Ida	イダルシズマブ
ISTH	国際血栓止血学会
Kd	解離定数
LLOQ	定量下限
Max	最大値
Min	最小値
N	数
PD	薬力学
PK	薬物動態
QT	心電図上の Q 波の始まりから T 波の終わりまでの時間
QTc	心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	Fridericia 式を用いて心拍数で補正した QT 間隔
SD	標準偏差
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction

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

TT	トロンビン時間
ULN	正常値上限（中央検査機関で測定した血液凝固パラメータ値に基づく中和効果の評価基準として用いた値）／基準値上限（実施医療機関で測定した臨床検査値［実施医療機関で測定した aPTT を含む］の評価基準として用いた値）

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

1. 臨床的有効性の背景及び概観

1.1 医学的背景及び目標適応症

抗凝固療法は，様々な臨床背景の血栓症の治療法及び予防法として広く実施されている。ダビガトランエテキシラートは，直接トロンビン阻害剤であるダビガトランの経口プロドラッグであり，以下の目的に有効であることが示されている。

- 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制

非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制に対して，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩をダビガトランエテキシラートとして 1 回 150 mg 1 日 2 回投与ではワルファリンより有効性に優れ，出血の発現率は同様であり，1 回 110 mg 1 日 2 回投与では有効性はワルファリンに劣らない上，出血の発現率はワルファリンに比べ有意に低いことが示された（RE-LY 試験［CTD 1.13］）。ただし，すべての抗凝固薬と同様に，出血は潜在的なリスクであり，RE-LY 試験でもダビガトランエテキシラート 150 mg 1 日 2 回投与群では大出血が 3.3%，生命を脅かす出血が 1.5%発現した（年間イベント発現率）。ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩のような非ビタミン K 阻害経口抗凝固薬の使用が増えるにつれ，緊急的な状況でこれらの薬剤の抗凝固作用を中和するために使用できる選択肢が追加されれば，生命を脅かす出血又は止血困難な出血を発現している患者にとって有益であると考えられる。

イダルシズマブはダビガトランに対する特異的な中和剤として開発中であり，対象とする患者は，ダビガトランエテキシラートによる治療中の患者で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以下の患者である。

- 生命を脅かす出血／止血困難な出血を発現した患者
- 緊急手術／侵襲的処置を要する患者

1.2 薬物特性

イダルシズマブはダビガトランに非常に高い親和性（解離定数［K_d］= 2.1 pM）で結合することにより，ダビガトランの抗凝固作用を直接的に，速やかにかつ特異的に中和する。この親和性は，ダビガトランのトロンビンに対する親和性（K_d = 0.7 nM）に比べて約 300 倍高い。このようにイダルシズマブはダビガトランに対して高い親和性を示すため，非結合型ダビガトランはイダルシズマブに選択的に結合することになる。動的平衡な状態で，トロンビンに結合したダビガトラン（又はその他の血漿タンパク質に結合したダビガトラン）は，非結合型ダビガトランと平衡状態となり，その後，遊離型イダルシズマブに速やかに結合する。

イダルシズマブは，標準的な哺乳類細胞の細胞培養技術及びタンパク質精製技術を用い，チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞から生産される。最終製剤は無菌のガラス製バイアルに無菌状態で充填した注射剤であり，各バイアルは濃度 50 mg/mL の溶液 50 mL を含む。

イダルシズマブは抗体の Fc 受容体結合フラグメントを持たない Fab フラグメントであるため，補体依存性細胞傷害作用及びFcγ-受容体又は新生児Fc受容体との相互作用が生じることはないと考えられる。

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

1.3 臨床的有効性の要約

本「臨床的有効性」（以下，本概要）の主な目的は，ダビガトランの抗凝固作用を迅速かつ安全に中和する必要がある緊急的状況でのイダルシズマブの臨床使用を裏付ける包括的な有効性データを提示し，評価することである。

本概要の構造は，日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドライン M4E 内のコモン・テクニカル・ドキュメント（CTD）の中に示された様式に従っている。

情報は，本文内で記述的に示すとともに，文書内に組み込んだ図表の形でも提示する。参考文献の一覧を［CTD 2.7.5］に示す。

イダルシズマブの有効性は主に，健康被験者及び腎機能障害を有する被験者を対象とした第 I 相 3 試験で血液凝固パラメータを用いたダビガトランの抗凝固作用の中和効果に基づいて評価した。これに加えて，非結合型総ダビガトラン血漿中濃度を，ダビガトランに対するイダルシズマブの結合効果の直接的な尺度として用いた。これらの第 I 相試験は，Proof of Concept 試験であるとともに，用量設定試験でもあることから，同時に第 II 相試験の役割も果たしている。

また，現在実施中の第 III 相症例集積試験に関して，日本の承認申請には，[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点のデータに基づき，イダルシズマブが投与され，かつイダルシズマブ及び非結合型総ダビガトランの血漿中濃度，血液凝固パラメータ（希釈トロンビン時間［dTT］，エカリン凝固時間［ECT］，活性化部分トロンボプラスチン時間［aPTT］及びトロンビン時間［TT］）並びにイダルシズマブに対する抗薬物抗体の検体が中央検査機関に送付された患者 243 名（日本人患者 4 名）に対して中間集計を実施した。このうちグループ B の 1 名（患者 ID 4800101）はイダルシズマブを投与された後に予定されていた手術をキャンセルし，治験を中止したため，イダルシズマブ及び非結合型総ダビガトランの血漿中濃度，血液凝固パラメータ並びに抗薬物抗体のデータは収集されなかった。

この試験では，対象となる患者集団でのイダルシズマブの中和効果を血液凝固検査に基づいて評価した。対象となる患者集団は高齢で複数の合併症があり緊急処置を必要とすること，また，対照群を設けていないことから，臨床的転帰に基づく有効性評価は行わない。ただし，治験実施計画書に従って，副次的評価項目として転帰情報を収集する。

1.4 臨床試験の試験デザイン

イダルシズマブの有効性はこれまでに，健康被験者及び腎機能障害を有する被験者を対象とした第 I 相 3 試験で検討されている。3 試験の内訳は，健康男性被験者を対象とした試験（1321.1 試験），日本人健康男性被験者を対象とした試験（1321.5 試験），65～80 歳の高齢又は 45～64 歳の健康な男性及び女性被験者，並びに軽度又は中等度の腎機能障害を有する男性及び女性被験者を対象とした試験（1321.2 試験）である。患者を対象として現在実施中の第 III 相症例集積試験（1321.3 試験）の有効性については，別途評価する。これら 4 試験の概要を表 1.4: 1 に示す。

表 1.4: 1 本「臨床的有効性」に含めた，有効性を評価した臨床試験の概要

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

試験番号 ［参照先］	試験デザイン	N[1]	試験の記述／投与方法	被験者／患者集団
第 I 相試験				
1321.1 ［CTD 5.3.4.1-01 _1321.1 試験］	ランダム化， 二重盲検， プラセボ対照 （用量群内）	157	Part 1：単回漸増投与。イダルシズマブとして 20 mg～8 g を 1 時間持続静脈内投与，並びにイダルシズマブとして 1，2 及び 4 g を 5 分間ボーラス静脈内投与 Part 2：探索的用量設定。ダビガトランの定常状態でイダルシズマブとして 1，2 及び 4 g を 5 分間ボーラス静脈内投与 Part 3：探索的用量設定。ダビガトランの定常状態でイダルシズマブとして 5 g を 5 分間ボーラス静脈内投与し，その 1 時間後に 2.5 g を 5 分間ボーラス静脈内投与	健康男性
1321.2 ［CTD 5.3.4.1-02 _1321.2 試験］	ランダム化， 二重盲検， プラセボ対照， 群内 2 期クロスオーバー， 単回投与	46	各治験薬投与期間にダビガトランの定常状態でイダルシズマブとして 2.5 及び 5 g（健康被験者），1 及び 5 g（高齢健康被験者及び軽度腎機能障害を有する被験者），並びに 2.5 g 2 回（1 時間間隔）（中等度腎機能障害を有する被験者）を 5 分間ボーラス静脈内投与 追加検討：イダルシズマブ投与完了 24 時間後，健康被験者にダビガトランエテキシラートの投与を再開，2 期目終了 2 カ月後，健康被験者 2.5 g 投与群にイダルシズマブを再投与	健康被験者（45～64 歳），高齢健康被験者（65 歳以上），又は 軽度腎機能障害（CrCL 60 mL/min 以上 90 mL/min 未満）若しくは中等度腎機能障害（CrCL 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満）を有する被験者
1321.5 ［CTD 5.3.4.1-03 _1321.5 試験］	ランダム化， 二重盲検 （用量群内）， プラセボ対照， 群漸増法	80	Part 1：単回漸増投与。イダルシズマブとして 1，2 及び 4 g を 5 分間ボーラス静脈内投与並びにイダルシズマブとして 8 g を 1 時間持続静脈内投与 Part 2：ダビガトランの定常状態でイダルシズマブとして 1，2 及び 4 g，並びに 2.5 g 2 回（15 分間隔）を 5 分間ボーラス静脈内投与	日本人健康男性
第 III 相試験				
1321.3 （中間総括報告書のカットオフ日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日） ［CTD 5.3.5.2-02 _1321.3 試験］	非盲検， 非対照， 症例集積	243[2]	イダルシズマブとして 2.5 g 2 回（15 分以内の間隔），計 5 g を静脈内投与	ダビガトランエテキシラートによる治療中の患者で，生命を脅かす出血／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／侵襲的処置を要する患者（グループ B）

CrCL：クレアチニンクリアランス

1　投与被験者／患者数

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

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

1.5 有効性変数の定義

1.5.1 第 I 相試験の併合解析で用いた有効性評価項目

本概要では，イダルシズマブの有効性評価に，血液凝固パラメータである dTT，ECT，TT 及び aPTT の測定値を使用し，主要評価では，dTT 及び ECT に焦点を当てた。TT 及び aPTT を用いる評価は副次評価とした。さらに，イダルシズマブの有効性を裏付けるため，非結合型総ダビガトラン血漿中濃度の測定値について要約した。

本概要で使用した有効性評価項目の定義を以下に示す。これらの評価項目の解析は Integrated Summary of Clinical Efficacy［CTD 5.3.5.3-01_Integrated Summary of Clinical Efficacy］で実施したが，個々の第 I 相試験の治験総括報告書［CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験］，［CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験］，［CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験］では実施していない。

中和効果（%）：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された各被験者における中和効果を以下のように定義した。

$$\text{中和効果} = \frac{\text{投与前の血液凝固検査値} - \text{投与後の血液凝固検査値}}{\text{投与前の血液凝固検査値} - \text{110\%正常値上限（ULN）}} \times 100\%$$

ULN 値は，1321.1 試験及び 1321.2 試験で得られたデータを用いて，「平均値 ＋2 × 標準偏差（SD）」として算出し，表 6.1: 1 に示した（ULN 値を決定した経緯は［CTD 2.7.2_Section 3.4.2.2］参照）。投与前値とは，イダルシズマブ又はプラセボ投与前の測定値であり，投与後値とは，イダルシズマブ又はプラセボ投与後の測定値である。100% ULN を用いて上記のように定義した中和効果の解析を，感度解析として行った。算出した中和効果について，100%を超える場合は 100%，0%未満の場合は 0%とした。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された後にイダルシズマブではなくプラセボを投与された被験者のように，投与前値が投与後値に比べて小さければ，マイナスの中和効果となる。

上記の算出式で，分子の「投与後の血液凝固検査値」に「投与後の血液凝固検査値の最低値」を当てはめたときに得られる中和効果を「最大の中和効果」と定義した。

- イダルシズマブ又はプラセボの投与開始後 4 時間以内の完全な中和効果（算出した中和効果 ≥100%）の達成
- イダルシズマブ又はプラセボの投与開始後 4 時間以内に完全な中和効果を達成した被験者の完全な中和効果の持続時間
- イダルシズマブ又はプラセボの投与開始後 4 時間以内に完全な中和効果を達成した被験者の完全な中和効果が認められるまでに要した時間

1.5.2 患者を対象とした 1321.3 試験で用いた有効性評価項目

本概要では，1321.3 試験のデータ（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点）の有効性評価として，主要有効性評価項目である，ダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブの最大の中和効果に焦点を

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

当てた。1321.3 試験では，主要評価項目として，イダルシズマブの 1 回目の投与完了から最後の投与完了（2 回目を投与しなかった場合は 1 回目の投与完了）4 時間後までのいずれかの時点でみられた最大の中和効果を，中央検査機関で測定した dTT 及び ECT に基づいて評価した。また，aPTT 及び TT に基づいた最大の中和効果も評価した。

中央検査機関で測定した dTT, ECT, TT 及び aPTT の値を用いたイダルシズマブの中和効果は，第 I 相試験と同様に解析したが，解析対象はベースラインでの血液凝固パラメータの値が 110% ULN 又は 100% ULN を超えている患者のみとした（ULN 値については表 6.1: 1 参照）。なお，これらの患者を「評価対象患者」と呼ぶこととする。中和効果が 100%以上と算出された場合，抗凝固作用は完全に中和されたと解釈した。

また，叙述形式での症例報告，有害事象及び重篤な有害事象の一覧表の情報を元に，出血（グループ A の患者での止血及びグループ B の患者での大出血の発現［グループについては表 1.4: 1 参照］）及び死亡などのその他の転帰イベントに関する臨床評価を行った。中間集計では臨床的転帰に関する正式な解析は実施しなかった。

1321.3 試験の有効性評価項目に関する詳細な情報については，中間総括報告書を参照のこと［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Section 9.5，Appendix 16.1.1_Section 5］。

1.6 統計解析方法

1.6.1 解析対象集団

第 I 相試験である 1321.1 試験，1321.2 試験及び 1321.5 試験並びに患者を対象とした第 III 相症例集積試験である 1321.3 試験の計 4 試験を有効性評価に含めた。第 I 相試験については，1321.3 試験とは別に解析した。

第 I 相試験

1.5.1 項及び 1.5.2 項で定義した有効性評価項目の解析には，1321.1 試験，1321.2 試験及び 1321.5 試験で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され，イダルシズマブ／プラセボ投与後の血液凝固パラメータの値が得られたすべての被験者を含めた。1.5.1 項及び 1.5.2 項で定義した評価項目の解析は，個々の第 I 相試験の治験総括報告書［CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験］，［CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験］，［CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験］では実施しなかったので，Integrated Summary of Clinical Efficacy［CTD 5.3.5.3-01_Integrated Summary of Clinical Efficacy］では，試験ごとの解析を実施した上で，第 I 相 3 試験を併合した解析を実施した。

人口統計学的特性及びベースライン特性の要約には，1321.1 試験，1321.2 試験及び 1321.5 試験で，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され，イダルシズマブ／プラセボを投与されたすべての被験者を含めた。

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

第 III 相症例集積試験　1321.3 試験

本試験は現在も継続中であることから，本概要では[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点のデータを用いて解析した。これらのデータには，[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに登録された患者で治験薬を 1 回以上投与され，かつイダルシズマブ及び非結合型総ダビガトランの血漿中濃度，並びに血液凝固パラメータ（dTT，ECT，aPTT 及び TT）の測定に用いられる検体が中央検査機関に送付された患者 243 名が含まれる。

これらのデータには，グループ A 及びグループ B として指定した 2 種類の患者群の現時点における知見が含まれている。なお，これらのグループは比較を意図したものではない。

1.6.2　統計解析

統計解析はすべて記述的なものであり，仮説検定は実施しなかった。適宜，割合，頻度，平均値，中央値，パーセンタイル値及び信頼区間を示す。第 I 相 3 試験を併合した解析では，ダビガトランエテキシラート前投与後に投与されたイダルシズマブの用量群又はプラセボ群に分けて要約データを提示する。Wilson スコア法を用いて，完全な中和効果，中和効果 80%又は中和効果 50%を達成した被験者割合に対する 95%信頼区間を求めた。1321.3 試験の解析では，分布によらない手法を用いて，最大の中和効果の中央値及びその他のパーセンタイル値の 95%信頼区間を求めた。

第 I 相試験データに関して，これらのあらかじめ規定した解析を適用する際，以下の事項を考慮した。

1. 患者では，健康被験者に比べて血液凝固検査値のばらつきが大きいと予想されるため，110% ULN を中和効果を算出する際の閾値として定義した。ただし，第 I 相試験では健康被験者及び腎機能障害を有する被験者のみを対象とした。したがって，100% ULN に基づくより厳しいデータを提示し，考察する一方，110% ULN に基づく結果を付録に示す。
2. 完全な中和効果を，イダルシズマブ投与開始後 4 時間まで認定することとした。この時間枠は，第 I 相試験で非常に速やかな中和効果が認められたことを考慮すると，必要以上に大きい。しかし，これらの解析をあらかじめ規定した時点では，臨床的に緊急な状況では患者から検体を得られる状態は限られると予想したため，治験に参加する患者の大半から主要評価項目を評価可能な薬力学パラメータの測定値を少なくとも 1 つは確実に得られるように，4 時間という時間枠を設定した。
3. 「中和効果」とは，イダルシズマブ投与開始直前に延長していた血液凝固時間が，イダルシズマブ投与後に正常範囲内に回復することと定義した。ただし，イダルシズマブ投与直前の測定値が既に正常範囲内であった場合（分析上の理由による可能性が高い），「中和効果」を計算できないため，「中和効果が認められなかった被験者」とした。

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

1.7 被験者及び患者集団の特性

1.7.1 第 I 相試験の選択基準及び除外基準

選択基準

イダルシズマブの臨床開発計画に含まれる第 I 相 3 試験では健康被験者及び腎機能障害を有する被験者を組み入れた。1321.1 試験及び 1321.5 試験では，男性被験者のみを組み入れたが，1321.2 試験では，女性被験者も組み入れた。また，腎機能障害を有する被験者を，1321.2 試験のみで組み入れた。1321.1 試験及び 1321.2 試験はいずれもベルギーで実施したのに対して（ほとんどが白人被験者），1321.5 試験には日本人被験者を組み入れた。選択基準の概要を表 1.7.1: 1 に示す。

表 1.7.1: 1 第 I 相試験 1321.1 試験，1321.2 試験及び 1321.5 試験の選択基準

	1321.1	1321.2	1321.5
Sex	Male	Male and female	Male
Age [years]	18 to 45	≥45 to ≤64 (healthy) ≥65 to ≤80 (elderly) ≥45 to ≤80 (renal impairment)	≥20 and ≤45
BMI [kg/m^2]	18.5 to 29.9	≥18.5 to ≤29.9 (healthy) ≥18.5 to ≤32 (elderly and renal impairment)	≥18.5 to <25.0
Renal impairment	No	No impairment, mild (CrCL of ≥60 to <90 mL/min), and moderate impairment[1] (CrCL ≥30 to <60 mL/min)	No

BMI：体格指数，CrCL：クレアチニンクリアランス
1 Cockcroft & Gault 式による。
引用元：CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Section 9.3.1，CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Section 9.3.2，CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験_Section 9.3.2

除外基準

第 I 相 3 試験の除外基準は類似しており，以下の基準に抵触する被験者を試験から除外した。

- 治験薬投与前 2 カ月以内又は治験中に治験薬投与を伴う他の臨床試験に参加したもの
- 診察で基準から逸脱した所見及び臨床的に問題となる所見が認められたもの
- 臨床的に問題となる合併症が確認されたもの（該当する被験者群では，軽度又は中等度腎機能障害を除く）
- 消化管の外科手術歴（虫垂切除術を除く）のあるもの
- 中枢神経系疾患（てんかんなど），精神障害又は神経障害があるもの
- 問題となる起立性低血圧，失神発作又は黒くらみの既往歴があるもの
- 慢性感染症又は問題となる急性感染症に罹患しているもの
- 問題となるアレルギー／過敏症の既往歴があるもの（薬剤又はその賦形剤に対するアレルギーを含む）
- 半減期の長い（24 時間を超える）薬剤を，治験中又は治験薬投与前 1 カ月以内若しくは治験薬投与前にその薬剤の半減期の 10 倍以内の期間に内服したもの
- 治験実施計画書の作成時点で得られている情報に基づいて，治験の結果に影響を及ぼす合理的な可能性がある，又は QT/QTc 間隔を延長させる作用のある薬剤を使用したもの
- 治験中に喫煙したもの

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

- アルコール依存症又は薬物乱用者
- 献血を行ったもの
- （治験薬投与前 1 週間以内又は治験中に）過度の運動を行うもの
- いずれかの臨床検査値が基準値範囲から外れ，臨床的に問題となるもの
- 実施医療機関の食事計画に従えないもの
- ベースラインの QT/QTc 間隔に著しい延長が認められるもの（例えば，男性の場合は 450 ms，女性の場合は 470 ms を超える QTcF 間隔が複数回認められる）
- トルサード・ド・ポアントの付加的危険因子の既往歴があるもの
- 血液疾患，出血性素因，重度の血小板減少症，脳出血，出血傾向を伴う活動性潰瘍若しくは消化管の顕性出血，出血傾向を伴う呼吸器，尿生殖路又はその他の疾患（脳動脈瘤，大動脈解離，中枢神経系外傷，網膜症，腎結石など）の既往歴があるもの
- プロトロンビン時間，aPTT 及び血小板数が異常値を示し，治験責任医師によって臨床的に問題となると判断されたもの

上記に加え，1321.1 試験及び 1321.5 試験では，以下の除外基準を適用した。

- 消化器系，肝臓，腎臓，呼吸器系，心血管系，代謝，免疫系又はホルモン障害があるもの
- 蛋白尿を有するもの
- クレアチニン値及び推定糸球体濾過率（GFR）が基準値範囲外であるもの
- 治験の要件を理解し遵守できない，又は治験に安全に参加できない状態にあるなど，治験責任医師により，治験に適格でないと判断されるもの
- 医学的に認められている避妊法を用いる意思がない男性被験者。容認できる避妊法には，バリア避妊法又は医学的に認められた女性向け避妊法が含まれる。
- 問題となるアレルギー／過敏症又は免疫系疾患の既往歴があるもの

1321.2 試験への女性被験者の組入れに際し，妊娠中若しくは授乳中の女性，又はパートナーにコンドームを使用する意思がない女性は除外した。1321.2 試験では，糖尿病，高コレステロール血症又は高血圧に罹患している男性及び女性被験者は，その疾患が重要でないと判断される場合に限り組入れを可とした。

さらに，1321.5 試験では，スクリーニング検査でヒト免疫不全ウイルス（HIV）検査結果，又は B 型肝炎ウイルス表面（HBs）抗原検査結果及び／又は C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体検査結果が陽性のものを除外した。

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

1.7.2 第 III 相症例集積試験の選択基準及び除外基準

選択基準

ダビガトランエテキシラートによる治療中で，生命を脅かす出血若しくは止血困難な出血を発現しており，緊急の内科的治療若しくは外科的処置を必要とする患者（グループ A）又は緊急の手術若しくはその他の侵襲的処置を要し，ダビガトランエテキシラートの治療による抗凝固作用の残存が望ましくない患者（グループ B）のうち，登録時の年齢が 18 歳以上（日本では同意取得時に 20 歳以上）で，文書による同意が得られた患者を適格とした。緊急とは，8 時間以内に上記の処置を必要とするものと定義した。

除外基準

以下の基準に抵触する患者は試験から除外した。

グループ A

- 標準的な対症療法で対処治療が可能な小出血（例えば，鼻出血，血尿）を発現している患者
- 出血の臨床的徴候がみられない患者
- 既知の過敏症（薬剤又はその賦形剤を含む）を有するなど，治験薬の使用が禁忌である患者（遺伝性フルクトース不耐症の患者はソルビトールに反応する場合がある）

グループ B

- 必要とする手術若しくは処置が待機的である場合，又は止血困難若しくは対処治療が不能な出血の発現リスクが低い患者
- 既知の過敏症（薬剤又はその賦形剤を含む）を有するなど，治験薬の使用が禁忌である患者（遺伝性フルクトース不耐症の患者はソルビトールに反応する場合がある）

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

2. 個々の試験結果の要約

2.1 第 I 相試験

以下の各項では，第 I 相試験の主な薬力学の結果について解説する。安全性及び臨床薬理の結果については，臨床的安全性［CTD 2.7.4］，臨床薬理試験［CTD 2.7.2］及び個々の治験総括報告書［CTD 5.3.4.1-01］を参照のこと。また，ダビガトラン関連の分析対象物質のヒト血漿中濃度の測定，及び薬力学パラメータの算出に用いた測定方法については，生物薬剤学試験及び関連する分析法［CTD 2.7.1］に示す。第 I 相試験で採取した薬物動態及び薬力学評価試料の測定に関する分析報告書は，個々の治験総括報告書内に付録として添付する。非結合型総ダビガトラン血漿中濃度の定量下限（LLOQ）は 1 ng/mL であった。

被験者の内訳，曝露量データ及びベースライン特性は，3.1 項に第 I 相 3 試験の併合解析として示す。

ダビガトランにより誘発された抗凝固作用に対する中和効果について，個々の第 I 相試験を通して用量群ごとの平均凝固データを記述するために使用した用語を表 2.1: 1 に示す。

表 2.1: 1 ダビガトランにより誘発された抗凝固作用に対する中和効果の平均データを記述するために使用した用語の定義

用語	定義
迅速な中和	中和のタイミング ダビガトランにより誘発された抗凝固作用に対する中和効果がイダルシズマブの投与終了直後に認められること
完全な中和	中和の程度 用量群での凝固時間の平均値が対応する ULN 未満に低下すること
持続的な中和	中和効果の持続性 それぞれの凝固マーカーの平均値が観察期間の間 ULN 未満に維持されること。観察期間全体で中和効果が持続しないときには“x 時間持続した”と表現する。

ULN：正常値上限

2.1.1 1321.1 試験

表題：

健康男性被験者にイダルシズマブを単回漸増投与したときの安全性，忍容性及び薬物動態を評価し（Part 1），ダビガトランの抗凝固作用の中和に有効なイダルシズマブの投与量を探索する（Part 2）ことを目的とした第 I 相，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験

参照先：

1321.1 試験　治験総括報告書［CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験］

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

目的：

Part 1 の主目的：健康男性被験者を対象とし，イダルシズマブ（20 mg～8 g）を静脈内単回漸増投与したときの安全性，忍容性及び薬物動態の検討

Part 2 及び 3 の主目的：健康男性被験者を対象とし，ダビガトランの定常状態でイダルシズマブ（1 g～4 g）を静脈内単回漸増投与したとき（Part 2）及び 2 回に分けてイダルシズマブ（1 時間間隔で 5 g + 2.5 g）を静脈内投与したとき（Part 3）の安全性，忍容性及び薬物動態の検討

Part 2 及び 3 の副次目的：健康男性被験者を対象とし，ダビガトランの定常状態の薬物動態／薬力学パラメータに対するイダルシズマブの異なる投与量を投与した効果の検討

方法：

1321.1 試験の試験デザイン及び投与の概要を表 2.1.1: 1 に示す。

表 2.1.1: 1　　1321.1 試験の試験デザイン及び投与の概要

Study design	Study Part [1]	Idarucizumab dose i.v.	DE pre-dosing	Number of subject [2] Ida:placebo
Randomised,	Part 1 (N=110)	20 mg to 8 g (1h inf., 10 steps)	n.a.	6:2
double-blind,		1, 2, 4 g (5 min inf.)	n.a.	6:2
placebo-controlled within	Part 2 (N=35)	1, 2, 4 g (5 min inf.)	220 mg bid	9:3
dose groups, single	Part 3 (N=12)	5 g + 2.5 g (60 min later,	220 mg bid	9:3
centre, single dose		5 min inf.)		
(Part 3: 2 infusions)				

inf.：静脈内投与，i.v.：静脈内，n.a.：投与なし，DE：ダビガトランエテキシラート，Ida：イダルシズマブ，bid：1 日 2 回投与

1　N は，各パートで実際に治験薬が投与された被験者数を示した。

2　用量群ごとの目標被験者数を示した。

血液凝固パラメータである dTT，ECT，aPTT 及び TT を測定するため，Part 1 では一部の用量群（8 g 1 時間持続静脈内投与又は 4 g 5 分間ボーラス静脈内投与）のみイダルシズマブ単独投与前及び投与 15 分後に血液検体を採取し，Part 2 及び 3 では投与 1 日目のダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩初回投与前（投与 0 時点），並びにダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩単独投与時（投与 3 日目）及びダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩とイダルシズマブの併用投与時（投与 4 日目）のダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩投与前（それぞれ投与 48 及び 72 時間後）及び投与後の規定の各時点（投与 73 時間 55 分後のイダルシズマブ投与前を含む）に血液検体を採取した。最終の採取時点は，Part 2 では投与 146 時間後（イダルシズマブの投与完了 72 時間後），Part 3 では投与 170 時間後であった。各血液凝固検査に対して，得られたすべての投与前測定値の平均値 + 2 × SD を ULN 値と定義した。

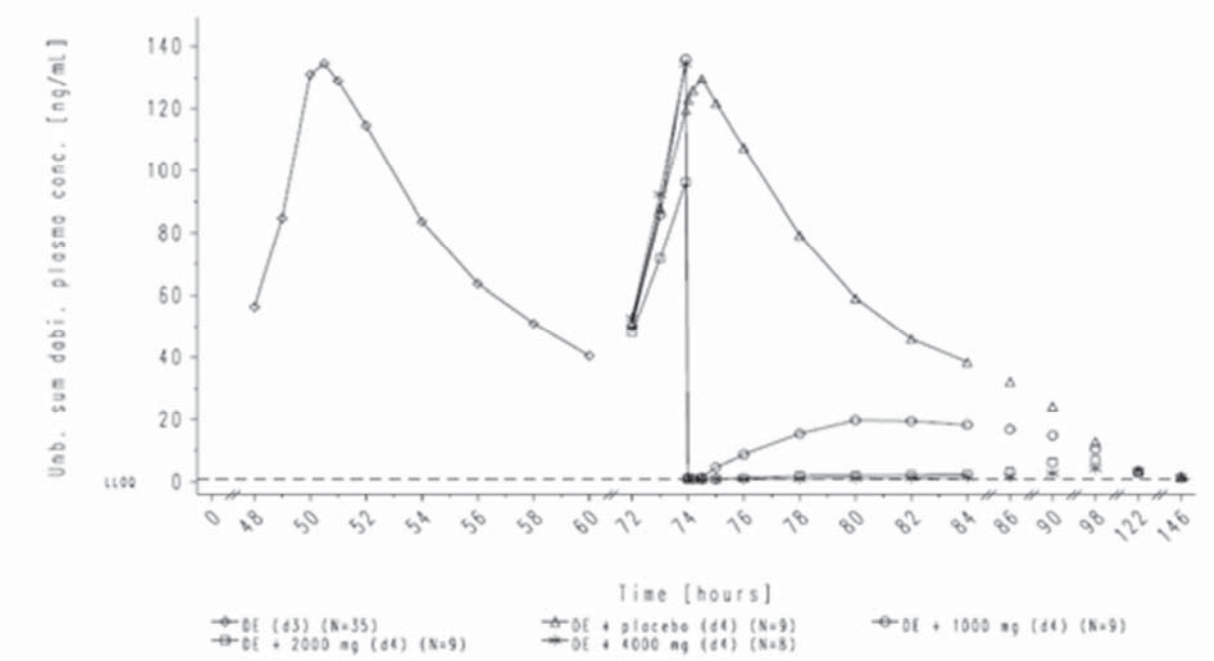
結果：

<u>ダビガトランの薬物動態に対するイダルシズマブの影響</u>

Part 2 及び 3 の被験者の，定常状態での総ダビガトラン最高血漿中濃度（ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩投与 2 時間後）の中央値は，心房細動患者を対象とした RE-LY 試験

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

［CTD 5.4-13_P13-12662］でダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩をダビガトランエテキシラートとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回投与したときの投与 2 時間後の中央値と同程度であった［CTD 2.7.2_図 3.3.2: 1］。すべての用量群の被験者で，イダルシズマブ投与完了直後に，総ダビガトラン濃度は数倍に上昇したが，非結合型総ダビガトランの血漿中濃度は LLOQ（1 ng/mL）以下まで低下し，同時にダビガトランの抗凝固作用は完全又はほぼ完全に消失した。また非結合型総ダビガトラン血漿中濃度に対するイダルシズマブの用量依存的な影響が認められた。イダルシズマブ 1 g を静脈内投与したときには，72 時間の観察期間を通して，非結合型総ダビガトラン血漿中濃度の幾何平均は 20 ng/mL 未満に維持され，2 g 投与では 10 ng/mL 未満に，これより高用量のイダルシズマブを投与したときには 5 ng/mL 未満に維持された。Part 2 の結果を図 2.1.1: 1 に示す。



DE：ダビガトランエテキシラート，LLOQ：定量下限，d3：投与 3 日目，d4：投与 4 日目
LLOQ=1 ng/mL；再分布相では，BLQ 値を LLOQ で置換した。（BLQ：定量下限未満）
イダルシズマブは 73:55（ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩最終投与の 1 時間 55 分後）に投与開始された。
引用元：CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Figure 15.6.5.3.13: 11

図 2.1.1: 1　ダビガトランエテキシラート 1 回 220 mg 1 日 2 回反復経口投与によるダビガトランの定常状態でイダルシズマブ投与前（投与 3 日目）及びイダルシズマブ 1，2 若しくは 4 g 又はプラセボを単回 5 分間ボーラス静脈内投与したとき（投与 4 日目）の非結合型総ダビガトラン血漿中濃度（幾何平均）ー時間推移（普通軸）

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

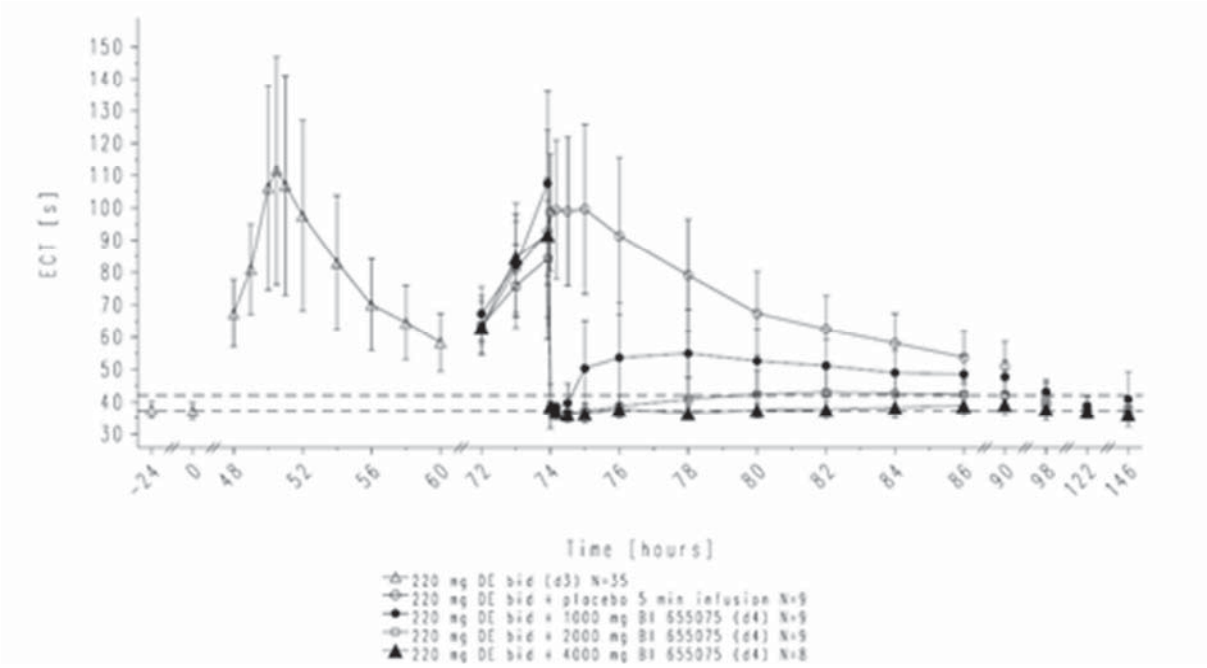
薬力学

ダビガトラン非存在下でイダルシズマブ 8 g を 1 時間持続静脈内投与（用量群 10），又は 4 g を 5 分間ボーラス静脈内投与（用量群 13）しても，投与完了 15 分後に測定した血液凝固パラメータ（dTT, ECT, aPTT 及び TT）に対する明らかな影響は認められなかった［CTD 2.7.2_図 5.2: 9］。

イダルシズマブ非存在下でダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩を投与すると，すべての血液凝固パラメータの凝固時間が延長した。

- イダルシズマブ 1 g を投与した場合，dTT，ECT，aPTT 及び TT による評価で，迅速かつ完全な中和効果が認められたが，その後，投与完了 30 分後から 2 時間後にダビガトランの抗凝固作用が部分的に再回復した。
- イダルシズマブ 2 g（ダビガトランの体内総量とほぼ等モル用量）を投与した場合，dTT 及び aPTT による評価では迅速，完全かつ持続的な中和効果が認められたが，ECT 及び TT の平均値はそれぞれイダルシズマブ投与完了 6～16 時間後及び 2～24 時間後に ULN をわずかに超えた。
- イダルシズマブ 4 g を投与した場合には，dTT，ECT 及び aPTT による評価では迅速，完全かつ持続的な中和効果が認められたが，TT による評価ではイダルシズマブ投与完了 12～24 時間後に ULN をわずかに超える値が認められた。
- イダルシズマブ 5 g + 2.5 g を投与した場合には，dTT，ECT，aPTT 及び TT による評価で迅速，完全かつ持続的な中和効果が認められた。

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



ECT：エカリン凝固時間，DE：ダビガトランエテキシラート，bid：1 日 2 回投与，d3：投与 3 日目，d4：投与 4 日目

- - - - ベースライン平均値= 37.295 秒，正常値上限= 42.101 秒

イダルシズマブは 73:55（ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩最終投与の 1 時間 55 分後）に投与開始された。

引用元：CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Figure 15.7.5.3: 3

図 2.1.1: 2　ダビガトランエテキシラート 1 回 220 mg 1 日 2 回反復経口投与によるダビガトランの定常状態でイダルシズマブ投与前（投与 3 日目）及びイダルシズマブ 1，2 若しくは 4 g 又はプラセボを単回 5 分間ボーラス静脈内投与したとき（投与 4 日目）の ECT（平均値 ± 標準偏差）の効果ー時間推移

血液凝固パラメータの効果ー時間曲線下面積（$AUEC_{above,2\text{-}12}$）の比（イダルシズマブ投与後［4 日目］／イダルシズマブ投与前［3 日目］）の平均値が用量依存的に低下したことからも，ダビガトランの抗凝固作用に対する中和効果が示された（表 2.1.1: 2）。

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

表 2.1.1: 2　血液凝固パラメータ dTT，ECT，aPTT 及び TT の $AUEC_{above,2-12}$ 比（イダルシズマブ投与後／イダルシズマブ投与前）の平均値の比較

	$AUEC_{above,2-12}$ [h] ratio Day 4/Day 3			
Dose group	dTT	ECT	aPTT	TT
Part 1 *(5 min idarucizumab infusion)*				
DE+plc	1.01	1.04	1.28	1.08
DE+1 g Ida	0.26	0.28	0.46	0.32
DE+2 g Ida	0.06	0.07	0.14	0.06
DE+4 g Ida	0.02	0.03	0.07	0.00
Part 2 *(5 min idarucizumab infusion)*				
DE+2 doses plc	1.02	1.22	1.68	1.11
DE+5 g+2.5 g Ida	0.01	0.02	0.03	0.00

plc：プラセボ，Ida：イダルシズマブ，DE：ダビガトランエテキシラート，dTT：希釈トロンビン時間，ECT：エカリン凝固時間，aPTT：活性化部分トロンボプラスチン時間，TT：トロンビン時間
$AUEC_{above,2-12}$ 比は観測値／ベースライン値に基づいて算出したが，その際，1 を超える効果－時間曲線下面積のみを含めた。
引用元：CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Table 11.5.3.3: 2

結論：

ダビガトラン非存在下では，イダルシズマブは血液凝固パラメータに対して明らかな影響を及ぼさなかった。ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩投与 2 時間後の総ダビガトラン濃度の中央値は，心房細動患者にダビガトランエテキシラート 1 回 150 mg を 1 日 2 回投与したときに観察された曝露量の中央値と同程度であった。イダルシズマブの静脈内投与後，非結合型総ダビガトラン血漿中濃度は LLOQ 以下に低下した。ダビガトランの体内総量と等モル用量以上のイダルシズマブ（2 g 以上）を投与したとき，非結合型総ダビガトラン血漿中濃度の幾何平均は，72 時間の観察期間を通じて 10 ng/mL 未満に維持された。

イダルシズマブを 2 g 以上投与したとき，非結合型総ダビガトラン血漿中濃度の低下に呼応して，dTT 及び aPTT による評価で，ダビガトランの抗凝固作用は迅速，完全かつ持続的に中和された。

2.1.2　1321.2 試験

表題：

健康被験者及び腎機能障害を有する被験者にイダルシズマブを投与したときの安全性，忍容性，薬物動態及び薬力学，並びにダビガトランの抗凝固活性に対するイダルシズマブの中和効果を評価することを目的としたランダム化，二重盲検，プラセボ対照，群内 2 期クロスオーバー，第 Ib 相試験

参照先：

1321.2 試験　治験総括報告書［CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験］

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

目的：

健康被験者，高齢健康被験者及び軽度又は中等度の腎機能障害を有する被験者を対象とし，イダルシズマブの静脈内投与の安全性，忍容性，薬物動態及び薬力学の検討並びにダビガトランの抗凝固作用を中和するイダルシズマブの投与量の検討

方法：

1321.2 試験では，健康な男性及び女性被験者（45～64 歳及び 65～80 歳）並びに軽度又は中等度の腎機能障害を有する男性及び女性被験者を対象として，ダビガトランにより誘発された抗凝固作用に対するイダルシズマブの中和効果を評価した。検討したイダルシズマブの投与量は，予定治療用量を下回る用量（1 g）及び予定治療用量（5 g）並びにその中間用量（2.5 g，ダビガトランの体内総量とほぼ等モル用量）であり，用量 5 g の場合，単回静脈内投与又は 5 g を 2.5 g ずつ 2 回に分けて 1 時間間隔でボーラス静脈内投与した（表 2.1.2: 1）。

主要な薬力学の評価項目は，ダビガトランにより誘発された抗凝固作用に対する中和効果であった。本目的のため，血液凝固検査のうち，主要評価には ECT 及び dTT を使用し，副次評価には aPTT 及び TT を用いた。血液凝固時間の各検査に対する ULN 値を規定し，非結合型総ダビガトラン血漿中濃度と個々の血液凝固検査値との間の薬物動態／薬力学的関係から逆算した，非結合型総ダビガトラン血漿中濃度 20 ng/mL に相当する凝固時間を ULN 値とし，主解析に用いたのに加え，1321.1 試験及び 1321.2 試験で得られたすべての投与前測定値の平均値 + 2 × SD も ULN 値として副次解析に用いた。

表 2.1.2: 1　1321.2 試験の被験者集団並びにダビガトランエテキシラート及びイダルシズマブの投与量

Study population (N-size) [M:F ~ 1:1]	DE dose (mg; bid)	Idarucizumab dose (g)	Other aspects
Healthy, 45-64 years (6)	220	2.5	re-dosing DE and idarucizumab
Healthy, 45-64 years (6)	220	5	re-dosing DE
Healthy elderly, 65-80 years (8)	220	1	
Healthy elderly, 65-80 years (8)	220	5	
Mild renally impaired, 45-80 years (6)	150	1	
Mild renally impaired, 45-80 years (6)	150	5	
Moderate renally impaired, 45-80 years (6)	150	2.5 + 2.5 (one hour apart)	

DE：ダビガトランエテキシラート，M：男性，F：女性，bid：1 日 2 回投与

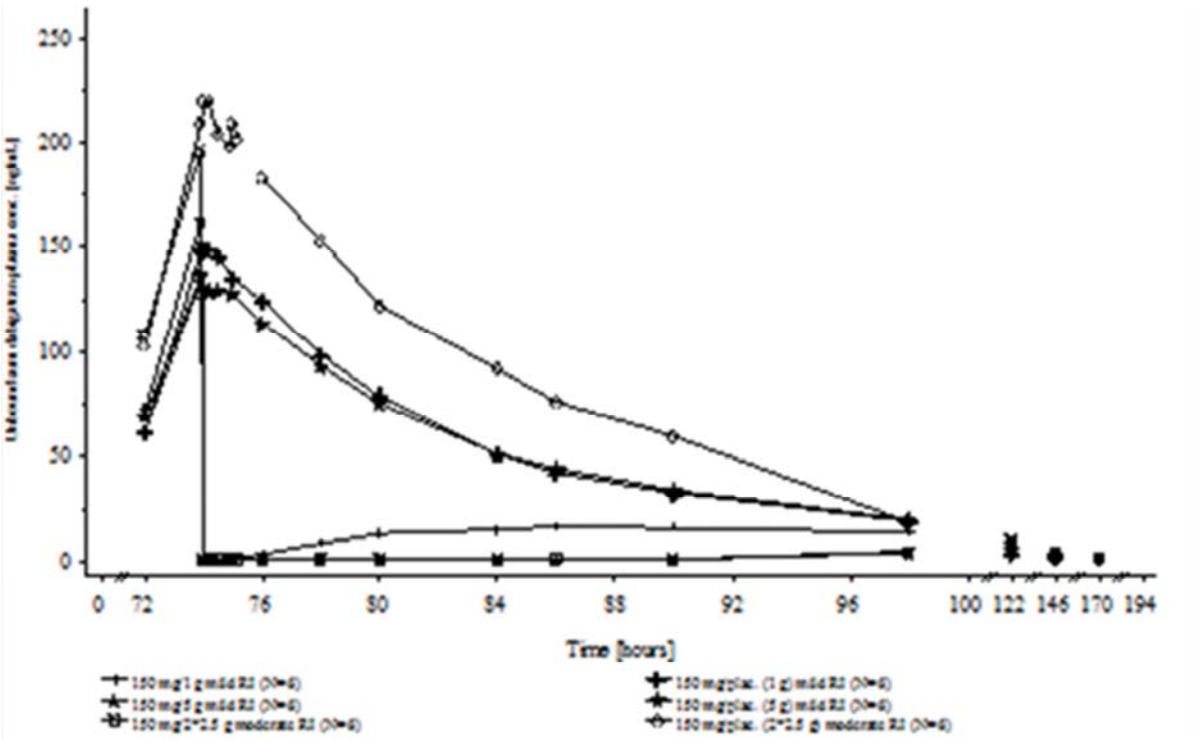
薬物動態の結果：

ダビガトランの薬物動態に対するイダルシズマブの影響

総ダビガトラン及び非結合型総ダビガトランの薬物動態パラメータを投与群別に［CTD 2.7.2_表 5.1: 1］に示す。イダルシズマブ非存在下で測定した投与 2 時間後の総ダビガトラン濃度の中央値は，心房細動患者を対象とした RE-LY 試験［CTD 5.4-13_P13-12662］でダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩をダビガトランエテキシラートとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回投与したときの投与 2 時間後の中央値と同程度又はわずかに高かった［CTD 2.7.2_図 3.3.2: 1］。

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

イダルシズマブのすべての投与量及びすべての被験者集団で，イダルシズマブの静脈内投与完了後，非結合型総ダビガトラン血漿中濃度は LLOQ（1 ng/mL）以下まで低下し（図 2.1.2: 1 に腎機能障害を有する被験者の結果を示す），同時にダビガトランの抗凝固作用は完全又はほぼ完全に消失した。非結合型総ダビガトラン血漿中濃度に対するイダルシズマブの効果の持続時間は，用量の増加とともに延長した。高用量（2.5 又は 5 g）のイダルシズマブ投与時の非結合型総ダビガトラン血漿中濃度の幾何平均は観察期間を通じて 11 ng/mL 未満を維持していた。



RI：腎機能障害
イダルシズマブは 73:55（ダビガトラン最終投与の 1 時間 55 分後）に投与開始された。
引用元：CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Figure 15.6.5.3.3: 29

図 2.1.2: 1　腎機能障害を有する被験者を対象として，ダビガトランエテキシラート 1 回 150 mg 1 日 2 回反復経口投与によるダビガトランの定常状態でイダルシズマブ 1，5 g 単回若しくは 2.5 g×2 回又はこれらに対応させたプラセボを 5 分間ボーラス静脈内投与したときの非結合型総ダビガトラン血漿中濃度（幾何平均）－時間推移（普通軸）

薬力学の結果：

ダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブ静脈内投与の効果，年齢及び腎機能障害の影響

各用量群のすべての被験者で，血液凝固パラメータである dTT 及び ECT で評価したとき（主要評価），イダルシズマブ投与完了後 10 分以内に，ダビガトランにより誘発された抗凝固作用が完

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

全に中和された。aPTT 及び TT で評価した結果も同様であった。プラセボ投与時には，血液凝固パラメータに対する効果は認められなかった。イダルシズマブ投与後の中和効果の持続時間はイダルシズマブの用量に依存していた。健康被験者（45～64 歳），高齢健康被験者（65～80 歳）及び軽度腎機能障害被験者にイダルシズマブ 5 g を投与したとき，観察期間を通じて，ダビガトランによって誘発された血液凝固時間の延長に対する中和効果が持続した。中等度腎機能障害被験者には，2.5 g を 1 時間間隔で 2 回投与し，総投与量を 5 g とした。1 回目の 2.5 g 投与後（2 回目投与までの間に），迅速，完全かつ持続的な中和効果が認められた。これらの結果は，血液凝固パラメータの $AUEC_{2\text{-}12}$ がプラセボ群に比べて用量依存的に最大 99%まで低下したことによって，さらに裏付けられた［CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Section 11.2.3.2］。

男性及び女性被験者で，イダルシズマブの中和効果は同様であった。

追加的な検討：

イダルシズマブの再投与

年齢 45～64 歳の健康被験者に対して，初回のイダルシズマブ 2.5 g 投与の約 2 カ月後に 2.5 g を再投与したときの非結合型総ダビガトラン血漿中濃度－時間推移は，初回投与したときと同様であり，ダビガトランにより誘発された抗凝固作用に対する中和効果は同等であったことから，初回投与後と再投与後でイダルシズマブの有効性は類似していることが示唆された（5.3 項も参照）。

ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の再投与

イダルシズマブ 2.5 若しくは 5 g 又はプラセボを投与された 45～64 歳の健康被験者にイダルシズマブの投与完了 24 時間後から，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩をダビガトランエテキシラートとして 1 回 220 mg 1 日 2 回投与を開始し，計 5 回投与した。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たときと，プラセボ又はイダルシズマブ投与 24 時間後にダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩を再投与したときとで，非結合型総ダビガトラン血漿中濃度のトラフ値及び投与 2 時間後の値は類似しており，dTT，ECT，aPTT 及び TT のベースライン値に対する比も同様の結果であった。この結果から，イダルシズマブ投与 24 時間後にダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の投与を通常どおり再開できることが示唆された。

結論：

イダルシズマブの中和効果は，年齢及び性別により問題となる影響を受けなかった。

2 回目のイダルシズマブ投与は安全であり，忍容性は良好で，有効性が認められた。イダルシズマブ投与 24 時間後にダビガトランによる通常の治療を再開することができることが示唆された。

1321.2 試験の薬力学の結果から，健康被験者，高齢健康被験者及び軽度又は中等度の腎機能障害を有する被験者に対して，心房細動患者にダビガトランエテキシラート 1 回 150 mg を 1 日 2 回

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

投与したときの曝露量の中央値と同程度のダビガトランを曝露させたとき，イダルシズマブ 5 g 投与はダビガトランの抗凝固作用の中和に有効な投与量であることが確認された。

2.1.3 1321.5 試験

表題：日本人健康男性被験者を対象としたイダルシズマブの安全性，忍容性，薬物動態（Part 1）及びダビガトランの抗凝固作用を中和する投与量を探索的に検討する（Part 2）第 I 相単回投与試験（ランダム化，二重盲検［用量群内］，プラセボ対照試験）

参照先：

1321.5 試験　治験総括報告書［CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験］

目的：

日本人健康男性被験者を対象としたイダルシズマブの単独静脈内投与（Part 1）及びダビガトランの定常状態（Part 2）に併用して静脈内投与したときの安全性及び忍容性の検討，イダルシズマブの薬物動態の検討，及びダビガトランの定常状態の薬物動態／薬力学パラメータに対するイダルシズマブの異なる投与量を投与した効果の検討

方法：

本試験は，ランダム化，二重盲検（用量群内），プラセボ対照，単一施設試験であり，日本人健康男性被験者に対して様々な投与量のイダルシズマブを単回投与し，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩を反復投与（Part 2 のみ）した。Part 1（N=32）及び Part 2（N=48）は単回漸増投与デザインであった。

イダルシズマブは，次の投与量とした。Part 1 では，イダルシズマブ 1，2，4 g を 5 分間ボーラス静脈内投与又は 8 g を 1 時間持続静脈内投与した。Part 2 では，ダビガトランエテキシラート 1 回 220 mg を 1 日 2 回投与した定常状態で，イダルシズマブ 1，2，4 g を単回及び 2.5 g を 15 分間隔で 2 回，いずれも 5 分間ボーラス静脈内投与した。

各用量群内で，イダルシズマブ：プラセボの割付け比は 6：2（Part 1）又は 9：3（Part 2）であった。血液凝固パラメータである dTT，ECT，aPTT 及び TT を測定するための血液検体は，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩又はイダルシズマブ投与 72 時間後まで経時的に採取した。各血液凝固検査に対して，得られたすべての投与前測定値の平均値 + 2 × SD を ULN 値と定義した。

結果：

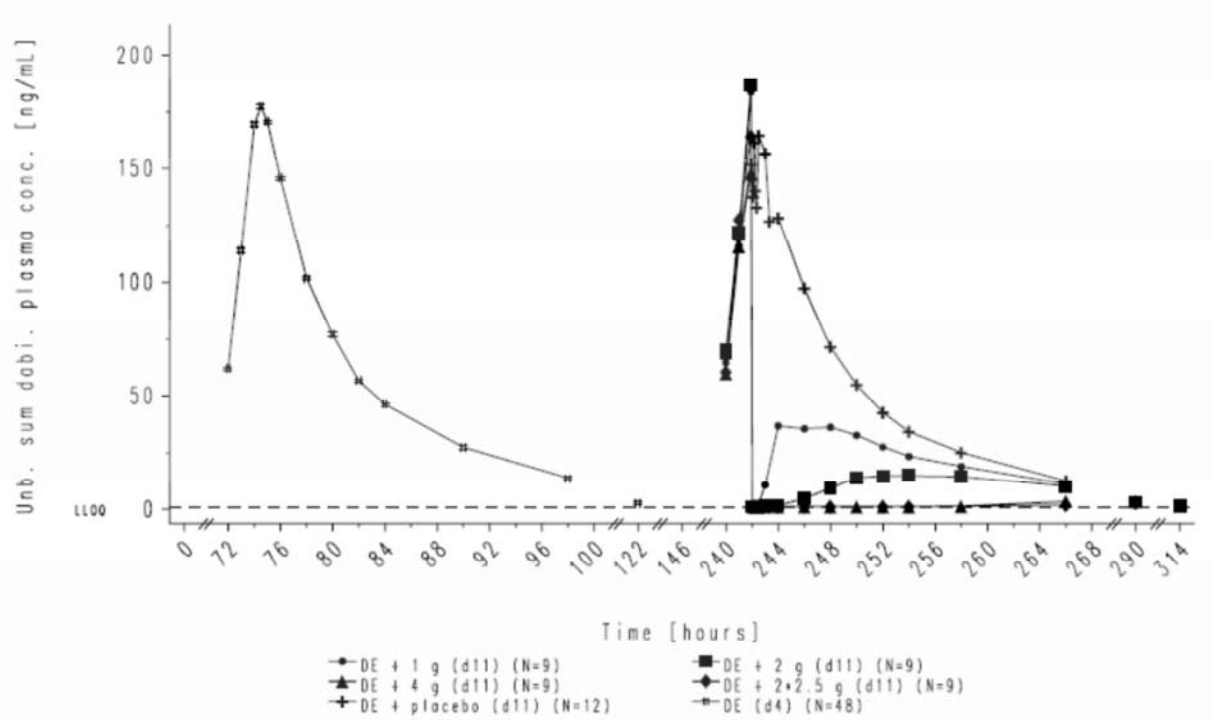
<u>ダビガトランの薬物動態に対するイダルシズマブの影響</u>

総ダビガトラン及び非結合型総ダビガトランの薬物動態パラメータを用量群別に［CTD 2.7.2_表 5.1: 1］に示す。定常状態における投与 2 時間後の総ダビガトラン血漿中濃度の中央値は，心房細動患者を対象とした RE-LY 試験［CTD 5.4-13_P13-12662］でダビガトランエテキシラート 1 回

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

150 mg を 1 日 2 回投与したときの投与 2 時間後の中央値に比べてわずかに高かった［CTD 2.7.2_図 3.3.2: 1］。

イダルシズマブを静脈内投与中に，非結合型総ダビガトラン血漿中濃度は迅速かつ大幅に低下し，LLOQ（1 ng/mL）未満に達し，これと同時にダビガトランの抗凝固作用が完全又はほぼ完全に消失した。非結合型総ダビガトラン血漿中濃度に対するイダルシズマブの効果の持続時間は用量の増加とともに延長し（図 2.1.3: 1），イダルシズマブ 2 g 投与では，非結合型総ダビガトラン血漿中濃度の幾何平均は 15 ng/mL 未満に維持され，より高用量のイダルシズマブを投与したときには，4 ng/mL 未満に維持された。



DE：ダビガトランエテキシラート，LLOQ：定量下限，d4：投与 4 日目，d11：投与 11 日目
LLOQ=1 ng/mL；再分布相では，BLQ 値を LLOQ で置換した。（BLQ：定量下限未満）
イダルシズマブ又はプラセボは 241 時間 55 分（ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩最終投与の 1 時間 55 分後）に投与開始された。
引用元：CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験_Figure 15.6.5.3.5: 13

図 2.1.3: 1　ダビガトランエテキシラート 1 回 220 mg 1 日 2 回反復経口投与によるダビガトランの定常状態でイダルシズマブ投与前（投与 4 日目）及びイダルシズマブ 1，2，4 g 単回若しくは 2.5 g×2 回又はこれらに対応させたプラセボを 5 分間ボーラス静脈内投与したとき（投与 11 日目）の非結合型総ダビガトラン血漿中濃度（幾何平均）－時間推移（普通軸）

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

薬力学

Part 1：ダビガトラン非存在下で，イダルシズマブ 8 g を 1 時間持続静脈内投与又は 4 g を 5 分間ボーラス静脈内投与しても，投与完了 15 分後に測定した血液凝固パラメータ（dTT，ECT，aPTT 及び TT）に対する明らかな影響は認められなかった。

Part 2 : イダルシズマブ非存在下でダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩を投与すると，すべての血液凝固パラメータで凝固時間の延長が認められた。

- イダルシズマブ 1 g を投与した場合，dTT，ECT，aPTT 及び TT による評価で，迅速かつ完全な中和効果が認められた。すべての血液凝固パラメータで，投与完了 1 時間後までにダビガトランの抗凝固作用が部分的に再回復した。
- イダルシズマブ 2 g を投与した場合，dTT，ECT，aPTT 及び TT による評価で，迅速かつ完全な中和効果が認められた。すべての血液凝固パラメータで，投与完了 2 時間後までにダビガトランの抗凝固作用が部分的に再回復した。
- イダルシズマブ 4 g を投与した場合及び 2.5 g 2 回（計 5 g）を投与した場合，dTT，ECT 及び aPTT による評価では迅速，完全かつ持続的な中和効果が認められた。TT による評価では，イダルシズマブ 4 g を投与した場合には投与完了 24～48 時間後，2.5 g 2 回（計 5 g）を投与した場合には 1 回目投与完了 48 時間後に，ダビガトランの抗凝固作用が部分的に再回復した。

血液凝固パラメータの $AUEC_{above,2\text{-}12}$ の比（イダルシズマブ投与後［11 日目］／イダルシズマブ投与前［4 日目］）の平均値が用量依存的に低下したことからも，ダビガトランの抗凝固作用に対する中和効果が示された（表 2.1.3: 1）。

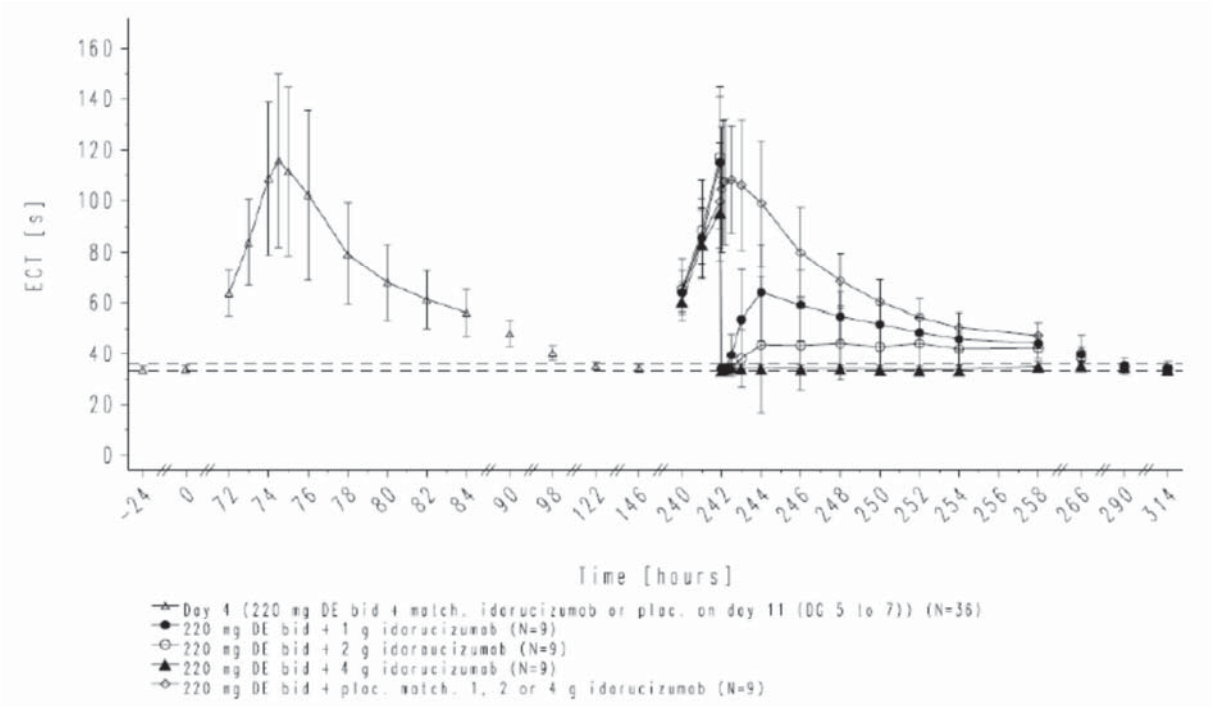
Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.1.3: 1 血液凝固パラメータ dTT，ECT，aPTT，TT 及び ACT の $AUEC_{above,2-12}$ 比（イダルシズマブ投与後／イダルシズマブ投与前）の平均値

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

DE：ダビガトランエテキシラート，dTT：希釈トロンビン時間，ECT：エカリン凝固時間，aPTT：活性化部分トロンボプラスチン時間，TT：トロンビン時間，ACT：活性化凝固時間，SD：標準偏差
$AUEC_{above,2-12}$ 比は観測値／ベースライン値に基づいて算出したが，その際，1 を超える効果－時間曲線下面積のみを含めた。
引用元：CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験_Table 11.2.3.5: 1

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



ECT：エカリン凝固時間，DE：ダビガトランエテキシラート，bid：1 日 2 回投与
----：ベースライン平均値=33.4 秒，正常値上限（平均値 + 2 × 標準偏差）=36.3 秒
イダルシズマブ又はプラセボは 241 時間 55 分（ダビガトラン最終投与の 1 時間 55 分後）に投与開始された。
引用元：CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験_Figure 15.7.5.3.2: 4

図 2.1.3: 2　ダビガトランエテキシラート 1 回 220 mg 1 日 2 回反復経口投与によるダビガトランの定常状態でイダルシズマブ投与前（投与 4 日目）及びイダルシズマブ 1，2 若しくは 4 g 又はこれらに対応させたプラセボを単回 5 分間ボーラス静脈内投与したとき（投与 11 日目）の ECT（平均値 ± 標準偏差）の効果ー時間推移

結論：

ダビガトラン非存在下でイダルシズマブを投与しても，血液凝固パラメータに対して影響を及ぼさなかった。ダビガトラン定常状態でイダルシズマブを投与したとき，非結合型総ダビガトラン血漿中濃度，並びに血液凝固パラメータである dTT，ECT，TT 及び aPTT に基づく評価で，すべての用量群で，迅速かつ完全な中和効果が認められた。イダルシズマブ 4 g 及び予定治療用量である 5 g を 2.5 g ずつ 2 回に分けて投与したとき，持続的な中和効果が認められた。

2.2　第 III 相症例集積試験　1321.3 試験

表題：

ダビガトランエテキシラートによる治療中で，止血困難な出血を発現している患者又は緊急手術若しくは緊急処置を要する患者を対象にイダルシズマブ 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中和効果を検討する第 III 相症例集積試験

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

参照先：

1321.3 試験　Other Clinical Report［CTD 5.3.5.2-01_1321.3 試験］，
中間総括報告書［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験］

目的：

主目的は，ダビガトランエテキシラートによる治療中で，生命を脅かす出血若しくは止血困難な出血を発現しており，緊急の内科的治療若しくは外科的処置を必要とする患者（グループ A）又は緊急の手術若しくはその他の侵襲的処置を要し，ダビガトランエテキシラートの治療による抗凝固作用の残存が望ましくない患者（グループ B）を対象に，ダビガトランの抗凝固作用に対する中和効果を明らかにすること。副次目的は，イダルシズマブ投与後の出血，臨床的転帰，安全性及びダビガトランの薬物動態を評価すること。

方法：

1321.3 試験は，非盲検，非対照，多施設共同，症例集積試験である。本試験は現在継続中であり，[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点のデータを用いて Other Clinical Report［CTD 5.3.5.2-01_1321.3 試験］を作成した後，[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点のデータを用いて中間総括報告書［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験］を作成した。治験実施計画書を改訂した 2015 年 10 月 28 日の時点では，約 500 名の患者にイダルシズマブを計 5 g（2.5 g 含有バイアルを 2 バイアル）投与する計画である。1 回目の 2.5 g 投与後 15 分以内に 2 回目の 2.5 g 投与を行う。イダルシズマブ投与前及び投与完了 24 時間後まで経時的に血液検体を採取し，ダビガトラン及びイダルシズマブの薬物動態を評価するとともに，血液凝固パラメータとして dTT，ECT，aPTT 及び TT を測定した。

対象となる患者集団については，1.7.2 項に詳述した。有効性評価項目は 1.5.2 項を参照。

2.2.1　結果

2.2.1.1　患者の内訳，解析対象データセット及び治験薬投与

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点のデータには，イダルシズマブを投与され，かつイダルシズマブ及び非結合型総ダビガトランの血漿中濃度，血液凝固パラメータ（dTT，ECT，aPTT 及び TT）並びにイダルシズマブに対する抗薬物抗体の検体が中央検査機関に送付された患者 243 名（うち 4 名は日本人）が含まれた。243 名のうち，137 名がグループ A（生命を脅かす出血／止血困難な出血を発現した患者），106 名がグループ B（緊急手術／侵襲的処置を要した患者）であった。このうち，グループ B の患者 1 名はイダルシズマブを投与された後に予定されていた手術をキャンセルし，治験を中止したため，イダルシズマブ及び非結合型総ダビガトランの血漿中濃度，血液凝固パラメータ並びに抗薬物抗体のデータは収集されなかった。したがって，中央検査機関で測定され，薬物動態及び薬力学の解析に利用可能なデータを有する患者は 242 名であった。243 名中 154 名（63.4%）が規定された 90 日間の観察期間（治療期及び安全性フォローアップ期）を完了し，20 名（8.2%）は投与後の観察を継続中であった。残り 69 名（28.4%）は規定の観察を完了せず，治験中止に至った。有害事象により治験中止に至った患者は 55 名（22.6%；グループ A の 29 名［21.2%］

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

及びグループ B の 26 名［24.5%］）であった。グループ A 及びグループ B の結果を比較することは計画していない。詳細は表 6.1: 5 を参照のこと。

243 名のすべての患者が間隔（15 分以内と規定）をあけて 2 回，イダルシズマブを投与された。

重要な治験実施計画書からの逸脱は 243 名中 6 名（2.5% ; グループ A の 5 名［3.6%］及びグループ B の 1 名［0.9%］）に認められた。このうち 2 名（患者 ID 3200401 及び 6400307，いずれもグループ A）は，出血が継続又は出血が再発現したため，イダルシズマブ 5 g の初回投与約 24 時間後にイダルシズマブ 5 g が追加投与された。このときの非結合型総ダビガトラン血漿中濃度は再上昇していた。追加のイダルシズマブ 5 g を投与されたため，治験薬実施計画書からの逸脱とみなされた［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.1.2: 1，Appendix 16.2.2_Listing 1］。これらの 2 名はいずれも，別の患者 ID で登録された後にイダルシズマブを追加投与された［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Appendix 16.2.1_Listing 1，Appendix 16.2.3_Listing 1］。初回登録時の患者 ID でイダルシズマブを 2 回，計 5 g 投与された際の治験中止に至るまでのデータを有効性解析に含め，再登録時（それぞれ患者 ID 3200402 及び 6400308）のデータは有効性の解析対象から除外した［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Appendix 16.2.3_Listing 1］。

2.2.1.2 人口統計学的特性，その他の特性及びダビガトランエテキシラートによる治療の状況

イダルシズマブを投与された患者 243 名のうち，男性は 128 名（52.7%），女性は 115 名（47.3%）であり，ほぼ半数ずつであった。人種別では白人が 82.7%と多く，地域別では欧州から参加した患者が 49.4%とほぼ半数であった。患者の平均年齢は 76.8 歳であり，65 歳未満の患者は 8.6%と少なく，65 歳以上 75 歳未満が 31.3%，75 歳以上 85 歳未満が 38.3%，85 歳以上が 21.8%であった。BMI の平均値は 27.4 kg/m^2 であった。また，243 名の患者の 70%以上に軽度～高度の腎機能障害が認められ，クレアチニンクリアランス（CrCL）の中央値は 52.2 mL/min であった。総ビリルビン及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の値はいずれも，約 70%の患者で基準値範囲内であった。

243 名の患者のほとんど（95.9%）に，ベースライン時に何らかの臨床所見が認められた。本試験で注目すべき合併症及び既往歴は，高血圧が 79.0%と最も多く認められ，次いで，うっ血性心不全が 36.2%，冠動脈疾患が 34.6%，糖尿病が 28.4%に認められた。脳卒中の既往は，患者全体の 22.6%に認められたが，グループ B（14.2%）よりもグループ A（29.2%）に多く認められた。一過性脳虚血発作の既往は，患者全体の 11.5%に認められ，グループ A（12.4%）とグループ B（10.4%）でおおむね同程度であった。

243 名の患者のほとんど（95.9%）が，ベースライン時に何らかの薬剤を使用していた。最も多く認められた併用薬（クラス分類）は，ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイム A（HMG-CoA）還元酵素阻害薬（45.3%の患者が使用）であり，次いで多かったのは，選択性 β 遮断薬（44.4%），スルホンアミド・単味（40.7%），プロトンポンプ阻害剤（39.5%），アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬・単味（30.0%），アニリド（21.4%）であった。

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

ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の 1 日用量は，243 名の患者の 62.1%でダビガトランエテキシラートとして 1 回 110 mg 1 日 2 回投与，28.8%で 1 回 150 mg 1 日 2 回投与であった。ダビガトランエテキシラートの適応症は，243 名の患者のほとんど（94.7%）で心房細動であった。ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の最終投与からイダルシズマブ投与開始までの時間は，12 時間以上 24 時間未満であった患者が 37.0%と最も多く，次いで，12 時間未満が 32.9%，24 時間以上 48 時間未満が 23.9%，48 時間以上が 6.2%であった。

グループ A の患者 137 名に発現していた出血の部位は，消化管出血が 45.3%と最も多く，次いで頭蓋内出血が 31.4%，その他が 17.5%であった。また，外傷による出血が 22.6%の患者に認められた。出血の重症度は，治験責任医師により「出血が継続しており，血行動態が不安定な状態」にあると判断された患者が約 40%であった。評価分類基準に基づく評価では，約 90%の患者が，ISTH 出血基準の「大出血」（57.7%）又は「生命を脅かす出血又は致死的な出血に分類される大出血」（34.3%）に該当し，GUSTO 出血基準の「重度又は生命を脅かす出血」（67.2%）又は「中等度の出血」（20.4%）に該当した。外科的処置を必要とする出血は 27.0%，心収縮増強剤の静脈内投与を必要とする低血圧を伴う出血は 13.9%の患者に認められた。

グループ B の患者 106 名のうち，緊急手術／侵襲的処置を受けた患者は 101 名であった。これらの患者に多く（4 名以上）認められた，緊急手術／侵襲的処置を必要とした適応症は，骨折（19 名），急性胆嚢炎・胆石症・黄疸（7 名），創傷感染・感染性関節炎（6 名），急性腎不全・透析のためのカテーテル留置（5 名）及びヘルニア修復（4 名）であった。

詳細は，表 6.1: 6 及び表 6.1: 7，並びに［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Section 10.4.1～7］及び［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.1.3: 1～7］を参照のこと。

2.2.1.3 有効性評価項目

1.5.2 項に述べたとおり，血液凝固パラメータを用いた中和効果の評価では，ベースライン値が各パラメータの正常値上限（110% ULN；ただし，感度解析として 100% ULN を使用）を超える患者のみを解析に含めた（血液凝固検査の基準とした ULN 値は表 6.1: 1 参照）。

2.2.1.3.1 主要評価項目：中央検査機関で測定した dTT 又は ECT に基づく中和効果

1321.3 試験では，主要評価項目として，イダルシズマブの 1 回目の投与完了から最後の投与完了 4 時間後までのいずれかの時点でみられた，ダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブの最大の中和効果を，中央検査機関で測定した dTT 及び ECT の値を用い，それぞれの 110% ULN に基づいて評価した。

イダルシズマブを投与された患者 243 名のうち，中央検査機関で測定した dTT 及び ECT のベースライン値がそれぞれの 110% ULN を超えていた患者 156 名及び 216 名を，それぞれの解析に含めた。同様に，100% ULN に基づいてダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブの最大の中和効果を評価したとき，dTT 及び ECT の解析に含まれた患者はそれぞれ 188 名及び 224 名であった［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.2.1.1.1: 1～2，Table 15.2.1.2.1: 1～2］。

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

dTT 及び ECT による評価で，最大の中和効果が 100%，80%以上又は 50%以上であった患者の割合を表 2.2.1.3.1: 1 に示す。

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，用いた ULN によらず，最大の中和効果の中央値は 100.0%であった［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.2.1.1.1: 1～2，Table 15.2.1.2.1: 1～2］。dTT による評価で最大の中和効果が 100%であった患者の割合は，用いた ULN によらず，97%を超えていた（110% ULN に基づく評価で 97.4%，100% ULN に基づく評価で 97.9%）。ECT による評価で最大の中和効果が 100%であった患者の割合は，110% ULN に基づく評価で 94.9%，100% ULN に基づく評価で 85.8%であった。グループ別の評価では，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，グループ A とグループ B で同様の結果が得られた。

表 2.2.1.3.1: 1　中央検査機関で測定した dTT 及び ECT による評価で，最大の中和効果が 100%，80%以上又は 50%以上であった患者の割合（1321.3 試験，評価対象患者）

		110% ULN			100% ULN		
		Group A	Group B	Total	Group A	Group B	Total
dTT	Treated evaluable patients [1]	96 (100.0)	60 (100.0)	156 (100.0)	116 (100.0)	72 (100.0)	188 (100.0)
	Proportion of patients achieving maximum reversal [N(%)]						
	100%	94 (97.9)	58 (96.7)	152 (97.4)	114 (98.3)	70 (97.2)	184 (97.9)
	≥80%	95 (99.0)	59 (98.3)	154 (98.7)	115 (99.1)	70 (97.2)	185 (98.4)
	≥50%	96 (100.0)	60 (100.0)	156 (100.0)	116 (100.0)	72 (100.0)	188 (100.0)
ECT	Treated evaluable patients [1]	125 (100.0)	91 (100.0)	216 (100.0)	128 (100.0)	96 (100.0)	224 (100.0)
	Proportion of patients achieving maximum reversal [N(%)]						
	100%	120 (96.0)	85 (93.4)	205 (94.9)	108 (84.4)	84 (87.5)	192 (85.7)
	≥80%	124 (99.2)	90 (98.9)	214 (99.1)	126 (98.4)	95 (99.0)	221 (98.7)
	≥50%	124 (99.2)	90 (98.9)	214 (99.1)	127 (99.2)	95 (99.0)	222 (99.1)

dTT：希釈トロンビン時間，ECT：エカリン凝固時間
dTT の 110% ULN=39.09 秒，100% ULN=35.54 秒；ECT の 110% ULN=45.39 秒，100% ULN=41.26 秒（表 6.1: 1）
ULN：健康被験者及び腎機能障害を有する被験者を対象とした 1321.1 試験及び 1321.2 試験から算出した正常値上限
中和効果は下記の式により算出し，100%以上の数値となった場合は，完全な中和として 100%とした。
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 又は 100% ULN）｝× 100%
1　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 又は 100% ULN を超える患者（評価対象患者）を対象とした。
引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.2.1.1.1: 1～2，Table 15.2.1.2.1: 1～2

中央検査機関で測定した dTT 及び ECT の平均値の時間推移を，それぞれ図 2.2.1.3.1: 1 及び図 2.2.1.3.1: 2 に示す。

中央検査機関で測定した dTT 及び ECT の平均値の時間推移は，グループ A とグループ B で同様であった。

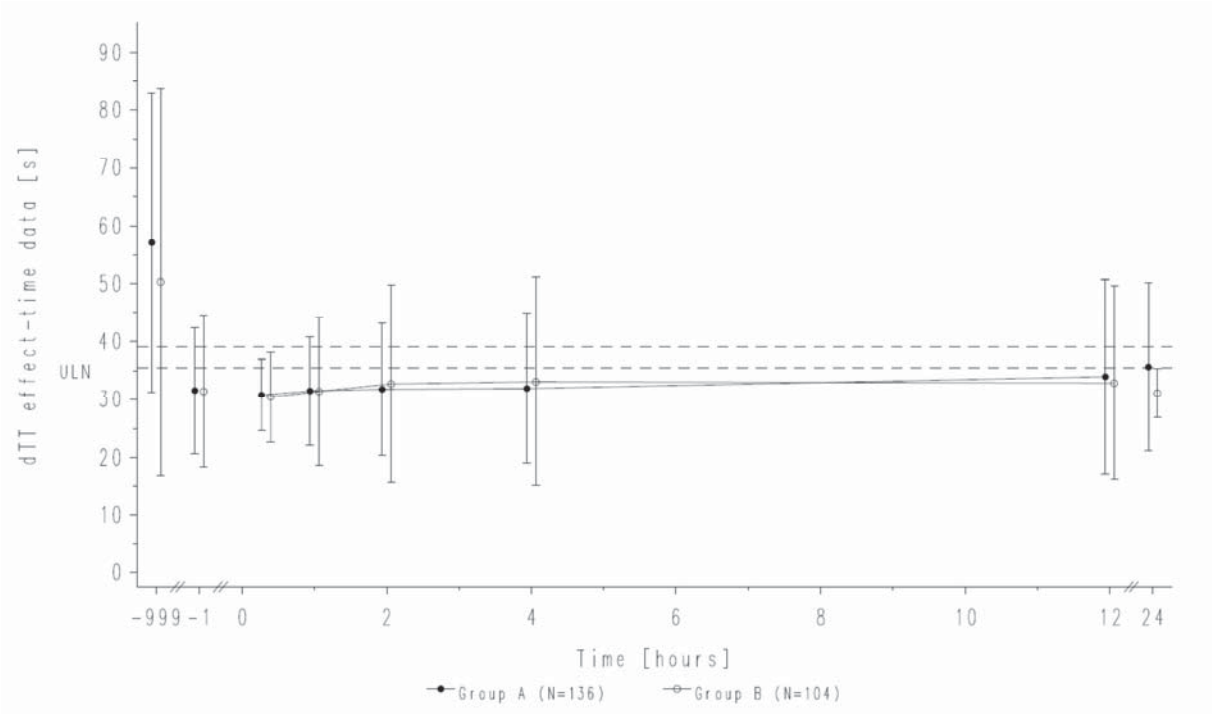
グループ A 及びグループ B の dTT の平均値は，ベースライン時のそれぞれ 57.1 及び 50.3 秒から，イダルシズマブの 2 回目投与直前にはそれぞれ 31.6 及び 31.5 秒と，速やかに 100% ULN（35.54

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

秒）未満に達した。その後も，グループ A 及びグループ B の dTT の平均値はほぼ一定の値を推移し，グループ A の 2 回目投与完了 24 時間後を除いて 100% ULN 未満に維持された。グループ A の 2 回目投与完了 24 時間後の dTT の平均値は 35.7 秒とわずかに 100% ULN を上回ったものの，2 回目投与完了 24 時間後までの観察期間を通して 110% ULN（39.09 秒）未満に維持された［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.7.1.1.2: 1～2］。

グループ A 及びグループ B の ECT の平均値は，ベースライン時のそれぞれ 116 及び 94.9 秒から，イダルシズマブの 2 回目投与直前にはそれぞれ 40.4 及び 44.5 秒と，速やかに 100% ULN（41.26 秒）と同程度に達した。その後のグループ A 及びグループ B の ECT の平均値には，2 回目投与完了 24 時間後までの観察期間を通して大きな変化はみられなかった。グループ A では 2 回目投与直前の 40.4 秒が最小値であり，その後わずかに上昇して 100% ULN より高値となったものの，2 回目投与完了 4 時間後（42.0 秒）まで 110% ULN（45.39 秒）未満に維持された。グループ B では 2 回目投与完了 10～30 分後の 41.3 秒が最小値であり，その後，2 回目投与完了 2 及び 4 時間後にはわずかに 110% ULN を上回ったものの（それぞれ 46.2 及び 46.5 秒），12 及び 24 時間後には 110% ULN 未満であった（それぞれ 44.7 及び 44.8 秒）［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.7.1.1.2: 3～4］。

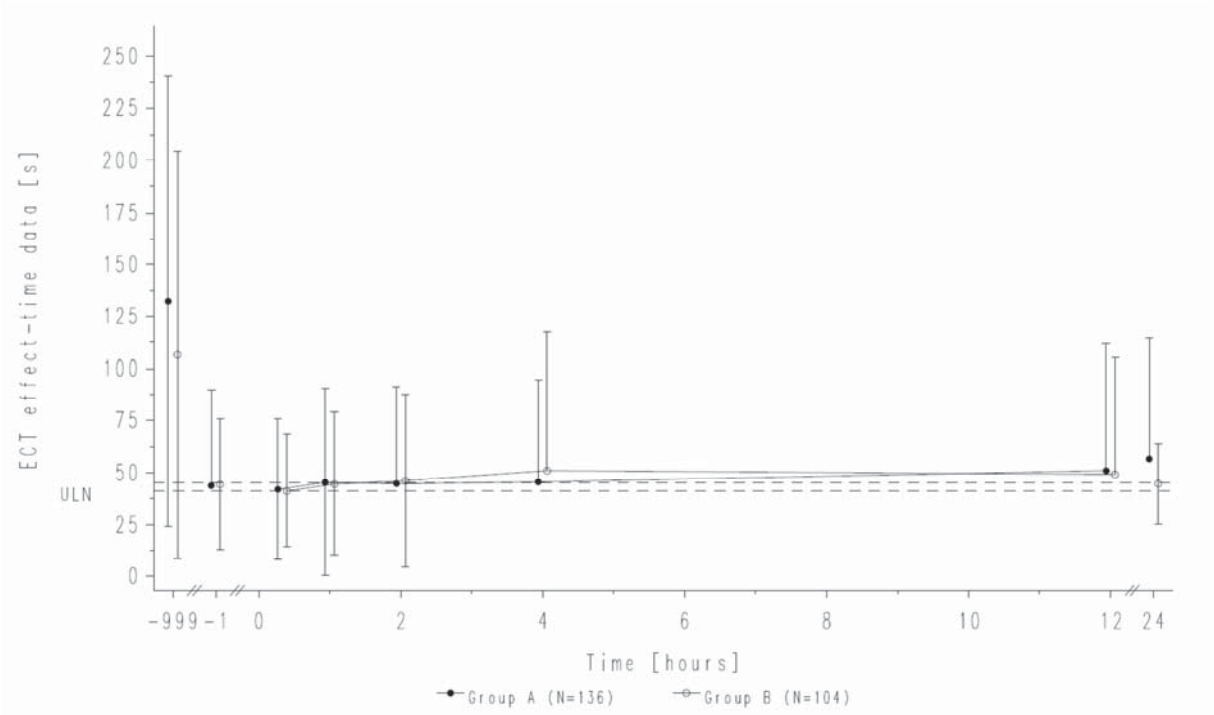
Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



dTT：希釈トロンビン時間，ULN：正常値上限
グループ A 及びグループ B はランダム化群ではない。
100% ULN=35.54 秒，110% ULN=39.09 秒（表 6.1: 1）
規定の評価時点 -999，-0.083，0.333，1，2，4，12 及び 24 時間の集計対象患者数は以下のとおり：
グループ A：順に 136，135，136，129，127，128，125 及び 128 名
グループ B：順に 104，103，104，97，96，98，97 及び 91 名
（CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.7.1.1.2: 1～2）
引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Figure 15.7.5.3.1: 1

図 2.2.1.3.1: 1　イダルシズマブ投与前から投与完了 24 時間後までの dTT（平均値 ± 標準偏差）の効果－時間推移（1321.3 試験）

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



ECT：エカリン凝固時間，ULN：正常値上限
グループ A 及びグループ B はランダム化群ではない。
100% ULN=41.26 秒，110% ULN=45.39 秒（表 6.1: 1）
規定の評価時点 -999，-0.083，0.333，1，2，4，12 及び 24 時間の集計対象患者数は以下のとおり：
グループ A：順に 130，134，136，125，128，126，124 及び 127 名
グループ B：順に 101，103，104，97，95，97，96 及び 91 名
（CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.7.1.1.2: 3～4）
引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Figure 15.7.5.3.1: 2

図 2.2.1.3.1: 2　イダルシズマブ投与前から投与完了 24 時間後までの ECT（平均値 ± 標準偏差）の効果ー時間推移（1321.3 試験）

中央検査機関で測定した dTT 値がイダルシズマブの 2 回目投与完了 4 時間後までに 100% ULN に達しなかった患者及び 110% ULN に達しなかった患者はいずれも 4 名であった（表 2.2.1.3.1: 1）。このうち 2 名の dTT 値は，ベースライン時に 100% ULN（35.54 秒）の 5 倍超と高く（それぞれ 194 及び 248 秒），イダルシズマブの 2 回目投与完了 10～30 分後に認められた最小値も 100 秒前後（それぞれ 98.8 及び 105 秒）であった。残り 2 名の dTT 値は，ベースライン時に各グループの平均値（グループ A：57.1 秒，グループ B：50.3 秒）よりも高く（それぞれ 110 及び 73.3 秒），イダルシズマブの 2 回目投与直前から 2 回目投与完了 4 時間後まで一貫して 43～46 秒と 110% ULN（39.09 秒）よりも高い値を維持した［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.7.1.1.14: 1］。

中央検査機関で測定した ECT 値がイダルシズマブの 2 回目投与完了 4 時間後までに 100% ULN に達しなかった患者は 32 名，110% ULN に達しなかった患者は 11 名であった（表 2.2.1.3.1: 1）。前述の dTT 値が 100%及び 110% ULN に達しなかった 4 名のうち，ベースライン時に 100% ULN の 5 倍超と高かった 2 名（患者 ID 1100601 及び 3200107）は，ECT 値も 100%及び 110% ULN に達しなかった。この 2 名の ECT 値は，ベースライン時に 100% ULN（41.26 秒）の 7 倍超と高く

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

（それぞれ 500 及び 314 秒），イダルシズマブの 2 回目投与完了 10～30 分後の値もほとんどベースライン値と変わらなかった（それぞれ 429 及び 308 秒）。なお，この 2 名の患者はベースライン時の総ダビガトラン血漿中濃度が最も高いサブグループ（1000 ng/mL 超）のうち，最も高い 3000 ng/mL 超の値（それぞれ 3440 及び 3600 ng/mL）を示した患者であった［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Section 11.3.3］。その他のほとんどの患者では，イダルシズマブの 2 回目投与直前又は 2 回目投与完了 10～30 分後までにベースライン値と比較して ECT 値の短縮が認められ，2 回目投与完了 4 時間後までおおむね 50 秒程度に維持された患者が多かった［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.7.1.1.14: 2～3］。

110% ULN 又は 100% ULN に基づいたダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブの最大の中和効果について，中央検査機関で測定した dTT 及び ECT の値を用いてサブグループ解析を実施した結果，性別，年齢，人種，又は地域による影響は認められなかった［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.2.1.1.2: 1～2，Table 15.2.1.2.2: 1～2］。

2.2.1.3.2 副次評価項目及びその他の評価項目

- 中央検査機関で測定した aPTT 及び TT に基づく中和効果

1321.3 試験では，副次評価項目の 1 つとして，イダルシズマブの 1 回目の投与完了から最後の投与完了（2 回目を投与しなかった場合は 1 回目の投与完了）4 時間後までのいずれかの時点でみられた，ダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブの最大の中和効果を，中央検査機関で測定した aPTT 及び TT の値を用い，それぞれの 110% ULN 及び 100% ULN に基づいて評価した。

中央検査機関で測定した aPTT の値を用い，110% ULN 及び 100% ULN に基づいて評価したとき，解析に含まれた患者はそれぞれ 158 名及び 178 名であった。中央検査機関で測定した TT の値を用い，110% ULN 及び 100% ULN に基づいて評価したとき，解析に含まれた患者はそれぞれ 226 名及び 230 名であった［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.2.2.3.1: 1～2，Table 15.2.2.3.2: 1～2］。

中央検査機関で測定した aPTT 及び TT による評価で，最大の中和効果が 100%，80%以上又は 50%以上であった患者の割合を表 6.1: 8 に示す。

中央検査機関で測定した aPTT 及び TT のいずれによる評価でも，用いた ULN によらず，最大の中和効果の中央値は 100%であった［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.2.2.3.1: 1～2，Table 15.2.2.3.2: 1～2］。aPTT による評価で最大の中和効果が 100%であった患者の割合は，110% ULN に基づく評価で 94.9%，100% ULN に基づく評価で 91.6%であった。TT による評価で最大の中和効果が 100%であった患者の割合は，110% ULN に基づく評価で 98.2%，100% ULN に基づく評価で 95.2%であった。グループ別の評価では，中央検査機関で測定した aPTT 及び TT のいずれによる評価でも，グループ A とグループ B で同様の結果が得られた。以上の結果は，中央検査機関で測定した dTT 及び ECT により評価した主要評価項目の結果を支持するものであった。

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

中央検査機関で測定した aPTT 及び TT の平均値の時間推移は，グループ A とグループ B で同様であった［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Figure 15.7.5.3.1: 3～4］。

グループ A 及びグループ B の aPTT の平均値は，ベースライン時のそれぞれ 66.6 及び 57.7 秒から，イダルシズマブの 2 回目投与直前にはそれぞれ 35.1 及び 36.4 秒と，速やかに 100% ULN（39.80 秒）未満に達した。その後も，グループ A 及びグループ B の aPTT の平均値はほぼ一定の値を推移し，グループ B の 2 回目投与完了 1 時間後を除いて 100% ULN 未満に維持された。グループ B の 2 回目投与完了 1 時間後の aPTT の平均値は 40.2 秒とわずかに 100% ULN を上回ったものの，2 回目投与完了 24 時間後までの観察期間を通して 110% ULN（43.78 秒）未満に維持された［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.7.1.1.2: 5～6］。

グループ A 及びグループ B の TT の平均値は，ベースライン時のそれぞれ 95.5 及び 65.1 秒から，イダルシズマブの 2 回目投与直前にはそれぞれ 13.5 及び 16.0 秒と速やかに低下し，さらに 2 回目投与完了 10～30 分後にはそれぞれ 12.4 及び 11.4 秒と最小値を示し，いずれも 100% ULN（14.22 秒）未満に達した。グループ A の TT の平均値は，2 回目投与完了 1 時間後（16.2 秒）に 110% ULN（15.64 秒）を超えたものの，2 回目投与完了 2 及び 4 時間後（それぞれ 13.1 及び 13.4 秒）には 100% ULN 未満で推移し，その後は 110% ULN を超えて上昇した（2 回目投与完了 12 及び 24 時間後にそれぞれ 18.6 及び 30.1 秒）。グループ B の TT の平均値は，2 回目投与完了 1 時間後（14.4 秒）に 100% ULN 超 110% ULN 未満となり，その後は 110% ULN を超えて上昇した（2 回目投与完了 2，4，12 及び 24 時間後にそれぞれ 20.5，20.2，20.1 及び 17.1 秒）［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.7.1.1.2: 7～8］。

- 実施医療機関で測定した aPTT 値の変化

1321.3 試験では，その他の評価項目の 1 つとして，ダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブの最大の中和効果を，実施医療機関で測定した aPTT の値を用い，実施医療機関の基準値上限に基づいて評価した。

実施医療機関で測定した aPTT の値を用い，実施医療機関の基準値上限に基づいて評価したとき，解析に含まれた患者は 174 名であった［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.2.3.3: 1］。

実施医療機関で測定した aPTT による評価で，最大の中和効果が 100%，80%以上又は 50%以上であった患者の割合を表 6.1: 9 に示す。実施医療機関で測定した aPTT による評価でも，最大の中和効果の中央値は 100%であった。最大の中和効果が 100%であった患者の割合は 70.1%であった。

- 止血に要した時間（グループ A のみ）

イダルシズマブを投与された患者 243 名のうちグループ A の患者 137 名を対象として止血に要した時間を評価した結果を表 6.1: 10 に示す。

グループ A の患者 137 名のうち，32 名（23.4%）では止血の評価が不能であった。その内訳は，32 名中 26 名は出血部位を可視化又は特定できず，残りの 6 名は出血を評価する前に死亡に至ったため止血の評価が不能であった。止血が確認された患者は 105 名（76.6%）であり，24 時間以

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

内に止血された患者は 77 名（56.2%），72 時間以内に止血された患者は 92 名（67.2%）であった。止血に要した時間の中央値は 10.0 時間，平均値は 62.3 時間であった。

- 出血の発現（グループ B のみ）

イダルシズマブを投与された患者 243 名のうちグループ B の患者は 106 名であり，このうち，手術を受けた患者は 101 名であった。この 101 名を対象として出血の発現状況を評価した結果を表 6.1: 11 に示す。

平均して手術の 3.1 時間前にイダルシズマブが投与され，これらの患者の手術中の出血状態については，92.1%（93/101 名）の患者で「正常又は期待どおりの止血」と報告された。「軽度の異常な止血（予期せぬわずかな滲出など）」は 6.9%（7/101 名），「中等度の異常な止血（予期せぬ止血可能な出血など）」は 1.0%（1/101 名）のみ報告され，「高度の異常な止血（予期せぬ高度の止血困難な出血など）」と報告された患者はいなかった。

- 非結合型総ダビガトラン

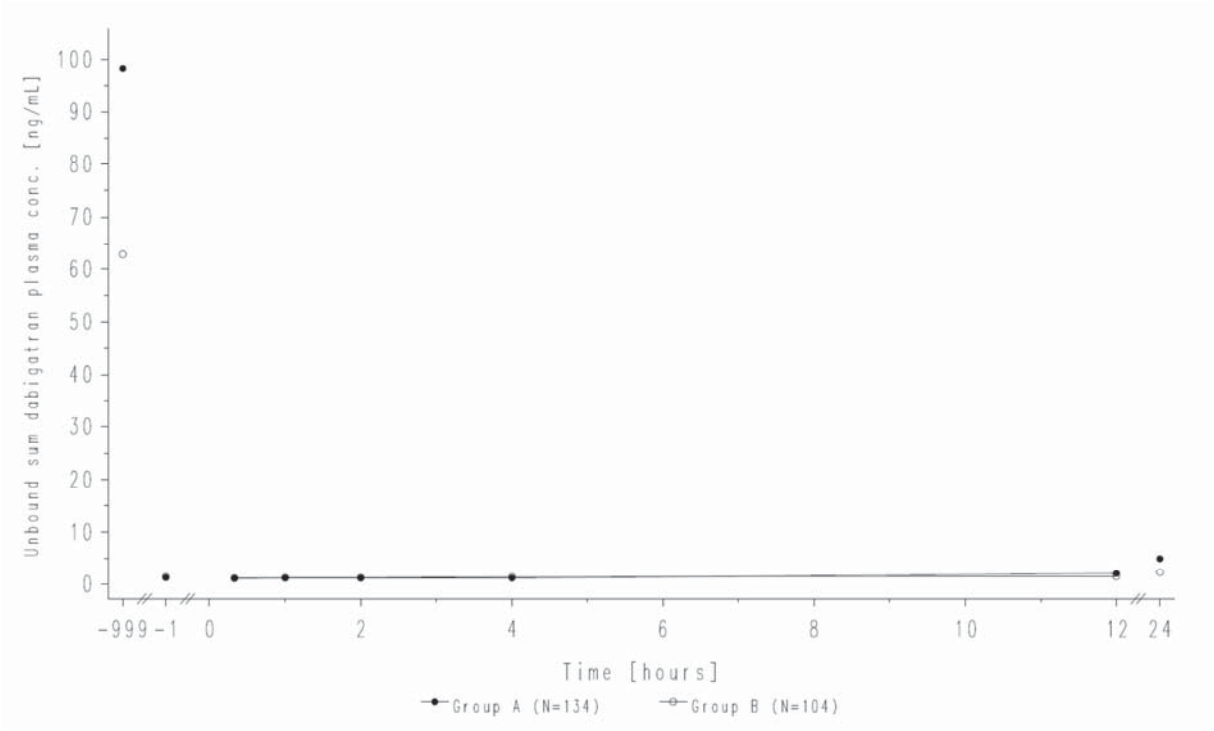
非結合型総ダビガトラン血漿中濃度の幾何平均の時間推移を図 2.2.1.3.2: 1 に示す。

グループ A 及びグループ B の非結合型総ダビガトラン血漿中濃度の幾何平均は，ベースライン時のそれぞれ 98.4 及び 62.8 ng/mL から，イダルシズマブ 1 回目投与後（2 回目投与直前）にはそれぞれ 1.27 及び 1.47 ng/mL と，速やかに LLOQ（1 ng/mL）近くにまで低下した。グループ A 及びグループ B の個々の患者の非結合型総ダビガトラン血漿中濃度は，ベースライン時には患者間でばらつきが大きく，中央値はそれぞれ 106 ng/mL（範囲 : 1.00～2590 ng/mL）及び 65.1 ng/mL（範囲 : 1.00～2880 ng/mL）であった［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.6.1.1.1: 11～12］。

イダルシズマブ 5 g 投与後の非結合型総ダビガトラン血漿中濃度は，非結合型総ダビガトランの薬物動態データが得られた患者 238 名のうち 2 名を除くすべての患者で，抗凝固作用をほとんど又は全く示さない濃度（20 ng/mL 未満）まで低下した［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 11.1.2.3: 1］。イダルシズマブ 1 回目投与完了から 2 回目投与完了 4 時間後までの非結合型総ダビガトランの最低血漿中濃度の中央値は定量下限未満（BLQ）であり，LLOQ の 1 ng/mL として示した［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.6.2.1: 3～4］。

イダルシズマブの 2 回目投与完了 24 時間後までの非結合型総ダビガトラン血漿中濃度は，多くのの患者で 20 ng/mL 未満に維持されたが，53 名では 20 ng/mL を超え，非結合型総ダビガトランが再分布した。非結合型総ダビガトランが再分布した時点及び再分布したときの最高血漿中濃度は，患者間でばらついていた。ベースライン時の非結合型総ダビガトラン血漿中濃度が高かった患者ほど，より早い時点で非結合型総ダビガトランの再分布が認められた［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 11.1.2.3: 1］。

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



グループ A 及びグループ B はランダム化群ではない。
BLQ の非結合型総ダビガトラン濃度は LLOQ（1 ng/mL）とした。（BLQ：定量下限未満，LLOQ：定量下限）
イダルシズマブ投与完了時点を時点 0 とした。
引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Figure 15.6.5.3.1: 3

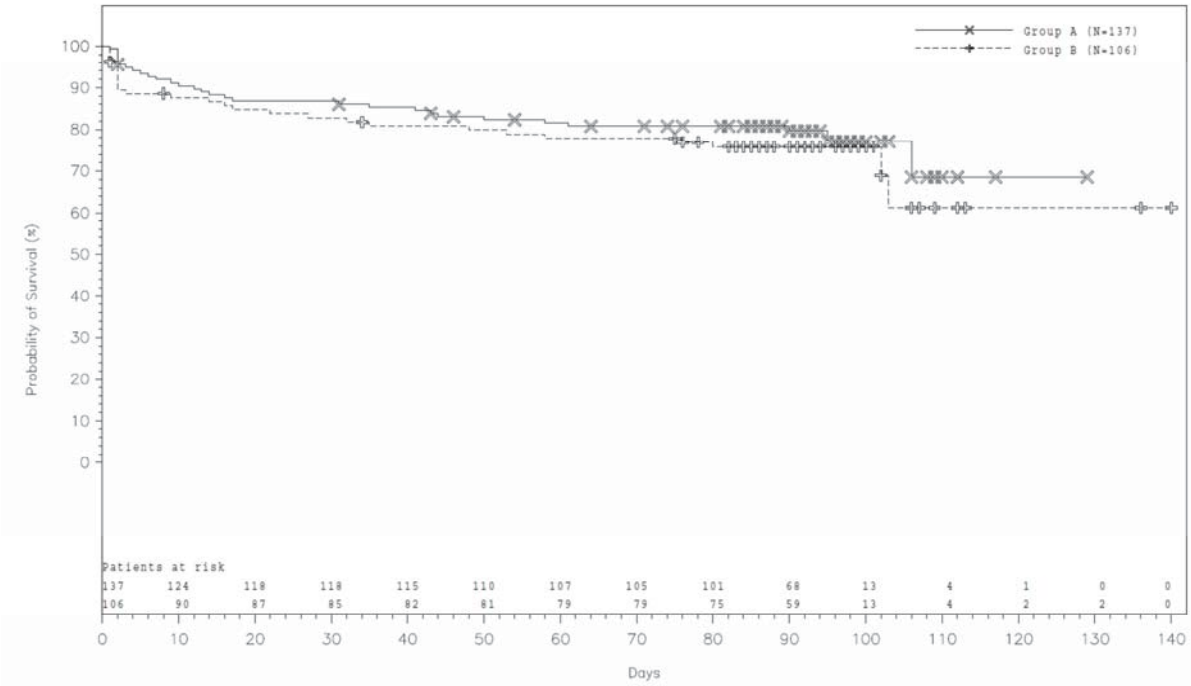
図 2.2.1.3.2: 1　イダルシズマブ投与前から投与完了 24 時間後までの非結合型総ダビガトラン血漿中濃度（幾何平均）ー時間推移（普通軸）（1321.3 試験）

- 臨床的転帰：死亡

イダルシズマブを投与された患者 243 名のうち，イダルシズマブの最後の投与 1 日後までに 19 名の死亡が確認されている（グループ A の患者 137 名中 7 名及びグループ B の患者 106 名中 12 名）［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.3.1.1: 7］。また，イダルシズマブの最後の投与 90 日後までに 56 名の死亡が確認されている（グループ A の患者 137 名中 29 名及びグループ B の患者 106 名中 27 名）［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.3.1.2: 7］。イダルシズマブを投与された患者の生存曲線を図 2.2.1.3.2: 2 に示す。生存曲線はグループ A とグループ B で同様であった。試験中に発生したこれらの死亡例について［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Section 12.2.1］で概説する。

血栓性イベントは有害事象として取り扱ったことから，臨床的安全性［CTD 2.7.4］で考察する。

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



引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Figure 15.2.3.1: 1

図 2.2.1.3.2: 2　　イダルシズマブを投与された患者の生存曲線（1321.3 試験）

- 入院日数及び集中治療室（ICU）の滞在日数

イダルシズマブを投与された患者 243 名のうち，237 名が 1 日以上入院し，105 名が集中治療室（ICU）を使用した［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.2.3.2: 1］。入院日数の平均値は 17.8 日，ICU 滞在日数の平均値は 5.6 日であり，これらのグループ別の平均値はグループ A とグループ B で同様であった。

- 血液製剤の使用又は輸血

グループ A の患者のうち血液製剤を使用又は輸血した患者の割合は，イダルシズマブ投与前に 37.2%であり，イダルシズマブ初回投与後には 58.4%に上昇した。グループ B の患者のうち血液製剤を使用又は輸血した患者の割合は，イダルシズマブ投与前に 15.1%であり，イダルシズマブ投与及び予定された手術／侵襲的処置後には 38.7%に上昇（特に濃厚赤血球）した。患者全体で，イダルシズマブの投与前及び投与後に最もよく使用された血液製剤は，濃厚赤血球であった［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.2.3.4: 1］。

- 透析の使用

1321.3 試験では，Visit 4（イダルシズマブ投与完了 6 日後 ± 3 日）までの透析の使用を調査した［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.2.3.4: 2］。イダルシズマブを投与された 243 名のうち，透析を使用した患者はグループ A（4 名［2.9%］）よりもグループ B（14 名［13.2%］）で多かったものの，全体として 18 名（7.4%）と少数であった。透析を使用した 18 名のうち 15 名は，本治

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

験への登録時に合併症として腎機能障害，急性腎不全又は急性／慢性腎臓病を有していた患者であり，別の 2 名は敗血症性ショックにより透析を必要とした患者であった。残り 1 名の透析の理由は不明であったが，ダビガトラン除去のために透析を必要とした形跡はなく，この患者は緊急の腸切除を受け，その手術中の出血状態についてイダルシズマブ投与後に正常の止血であったと報告された。

- ヘマトクリット値及びヘモグロビン値のベースラインからの変化

イダルシズマブを投与された患者 243 名を対象に，投与後に最も悪化したときのヘマトクリット値及びヘモグロビン値のベースラインからの変化量を評価した結果を表 6.1: 12 に示す。

イダルシズマブ投与後，最も悪化したときのヘマトクリット値及びヘモグロビン値は，グループ B の患者全体及びグループ A のうち頭蓋内出血を発現していた患者でベースラインからやや低下する傾向が認められたのに対して，グループ A の患者全体及びグループ A のうち消化管出血を発現していた患者では認められなかった。

一部の患者ではベースライン時に臨床的に重要な失血が認めれられ，それに呼応してヘマトクリット値及び／又はヘモグロビン値の低下が認められていたが，ヘマトクリット値及びヘモグロビン値のベースラインからの変化量の平均値には臨床的に問題となる変動は認められなかった［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Figure 15.2.3.5.1: 1～2，Figure 15.2.3.5.2: 1～2］。

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

ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩又はその他の抗凝固薬による抗凝固療法の再開状況を表 6.1: 13 に示す。

イダルシズマブを投与された患者 243 名のうち，79.8%の患者で抗凝固療法が再開された。一方，15.2%の患者では，試験終了時までに抗凝固療法は再開されなかった。また，再開状況が不明であった患者は 4.9%であった。イダルシズマブを投与された患者 243 名のうち，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の投与を再開した患者は 42.0%であり，30.5%の患者ではダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の投与再開前に橋渡し療法が実施された。

抗凝固療法を再開した患者の割合は，グループ A（71.5%）と比較してグループ B（90.6%）で高く，抗凝固療法再開までの平均日数はグループ A（10.3 日）と比較してグループ B（2.9 日）で短かった。ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の投与を再開した患者の割合は，グループ B で 62.3%であったのに対し，グループ A では 26.3%のみであった。これらの患者の多くが，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の投与再開前に橋渡し療法を実施した。ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の投与再開までの平均日数はグループ A（22.1 日）と比較してグループ B（13.5 日）で短かった。

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

2.2.2 結論

1321.3 試験の中間集計に用いた [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点のデータには，イダルシズマブを投与された患者 243 名が含まれた。全体として，ダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブの中和効果が，中央検査機関又は実施医療機関で測定した血液凝固パラメータの評価から明らかとなった。イダルシズマブ 5 g 投与完了後に非結合型総ダビガトラン血漿中濃度が 20 ng/mL 未満へ低下しなかった患者は 2 名のみであった。イダルシズマブ 5 g 投与完了 4 時間後までの非結合型総ダビガトランの最低血漿中濃度の中央値は 1.00 ng/mL であった。したがって患者でのイダルシズマブの薬力学が，第 I 相試験の被験者で認められた知見と一貫した結果が示された。ダビガトランの抗凝固作用に対してイダルシズマブが迅速，完全かつ持続的な中和効果を示すことが，dTT 又は ECT のいずれからも明らかとなり（図 2.2.1.3.1: 1，図 2.2.1.3.1: 2），また，この中和効果は性別，年齢，人種，又は地域によらず認められた。

グループ A では，23.4%の患者では止血の評価が不能であったが，76.6%の患者では止血が確認され，止血に要した時間の中央値は 10.0 時間，平均値は 62.3 時間であった。グループ A 全体の 67.2%の患者では 72 時間以内に止血された。グループ B では，手術を受けた患者に対して平均して手術の 3.1 時間前にイダルシズマブが投与され，これらの患者の手術中の出血状態については，92.1%の患者で「正常又は期待どおりの止血」と報告された。したがって，ダビガトランエテキシラートによる抗凝固療法中で生命を脅かす出血／止血困難な出血を発現している患者（グループ A）及び緊急手術／侵襲的処置を要する患者（グループ B）のいずれに対しても，イダルシズマブがダビガトランの抗凝固作用を中和し，止血機能を回復させることが示された。

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

3. 第 I 相試験全体を通しての結果の比較と解析

本項では，第 I 相 3 試験を用いて，ダビガトラン存在下でイダルシズマブを静脈内投与したときの影響について要約し，考察する。全投与量（1～7.5 g）について検討する。包括的に有効性を評価するため，第 I 相 3 試験を併合し，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の前投与後にイダルシズマブ又はプラセボを投与された被験者の結果について考察する。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せずにイダルシズマブ又はプラセボを単独投与された被験者の試験結果については，臨床薬理試験［CTD 2.7.2］及び臨床的安全性［CTD 2.7.4］に示す。1.5 項で説明したように，有効性の評価は，凝固パラメータにより評価される，ダビガトランにより誘発される抗凝固作用に対する中和効果，及び非結合型総ダビガトラン血漿中濃度に基づいて実施した。

3.1 試験対象集団

3.1.1 第 I 相試験での被験者の内訳及び治験薬の曝露

イダルシズマブの第 I 相 3 試験では 283 名の被験者が治験薬を投与された。治験薬を投与された被験者 283 名の約半数（157 名）が 1321.1 試験に，約 6 分の 1（46 名）がクロスオーバー試験である 1321.2 試験に参加しており，約 3 分の 1（80 名）が日本人を対象とした 1321.5 試験に登録された［CTD 2.7.4_表 1.2.1.1: 1］。

治験薬を投与された被験者 283 名のうち，117 名に対して，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩前投与後にイダルシズマブが投与された（ダビガトランエテキシラート+イダルシズマブ群）。このダビガトランエテキシラート+イダルシズマブ群には，第 I 相 3 試験の各試験の被験者がほぼ同じ割合ずつ含まれた。また，70 名に対して，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩前投与後にプラセボが投与された（ダビガトランエテキシラート+プラセボ群）。ダビガトランエテキシラート前投与後に投与されたイダルシズマブの総投与量に基づいて，2.5 g 未満，2.5 g 以上 5 g 未満，5 g，5 g 超 8 g 以下，及びプラセボ投与に各被験者を分類した（以下，第 I 相 3 試験の併合解析では「用量群」と呼ぶ）。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された被験者で最高 7.5 g のイダルシズマブが投与されたが，最高用量の分類の上限は 8 g とした。最高用量である 8 g は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されなかった被験者のみに投与された。クロスオーバーデザインの 1321.2 試験では，被験者がイダルシズマブとプラセボの両方を投与されたことから，第 I 相 3 試験の併合解析ではこれらの被験者が両方の用量群の集計に含まれている。ダビガトランエテキシラート+イダルシズマブ群の被験者数の用量群別の内訳は，イダルシズマブ 1 g 以上 2.5 g 未満が 50 名，2.5 g 以上 5 g 未満が 23 名，予定治療用量である 5 g が 35 名，5 g 超 8 g 以下が 9 名であった（表 3.1.1: 1）。

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

表 3.1.1: 1 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された被験者のイダルシズマブ総投与量に基づく用量群別の内訳（第 I 相試験併合）

	Placebo after DE	Idarucizumab after DE			
		1 g to <2.5 g	2.5 g to <5 g	5 g	>5 g to ≤8 g
Number of subjects	70	50	23	35	9
Study					
1321.1		18	8	0	9
1321.2		14	6	26	0
1321.5		18	9	9	0

DE：ダビガトランエテキシラート
クロスオーバー試験である 1321.2 試験の被験者は 2 つ以上の用量群の集計に含まれる。
引用元：CTD 5.3.5.3-01_Integrated Summary of Clinical Efficacy_Table 1.1

ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩前投与後にイダルシズマブを投与された被験者の大多数（79.5%）はイダルシズマブを単回投与された（表 3.1.1: 2）。イダルシズマブを 2 回投与された被験者は，第 I 相 3 試験全体で，15 分間隔で 2 回投与が 9 名（7.7%），60 分間隔で 2 回投与が 9 名（7.7%）であった。また，1321.2 試験では 6 名（5.1%）がイダルシズマブを再投与された（初回投与 2 カ月後）。各被験者の曝露量は治験総括報告書に示した［CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Appendix 16.2.7_Listing 1.1.1，Listing 2.1.1，Listing 3.1.1］，［CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Appendix 16.2.5_Listing 2］，［CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験_Appendix 16.2.5_Listing 1，Listing 3］。

表 3.1.1: 2 ダビガトランエテキシラートを前投与された被験者のイダルシズマブ投与方法別曝露状況（第 I 相試験併合）

	DE+placebo N (%)	DE+Ida N (%)
Treated subjects	70 (100)	117 (100)
Dosage		
Single dose (20 mg to 8 g)		93 (79.5)
Two separate infusions 15 min apart (2.5 g+2.5 g)		9 (7.7)
Two separate infusions 60 min apart (5 g+2.5 g)		9 (7.7)
Single infusion 2.5 g+2.5 g re-exposure after 60 days		6 (5.1)

DE：ダビガトランエテキシラート，Ida：イダルシズマブ
クロスオーバー試験である 1321.2 試験の被験者は両方の投与群の集計に含まれる。
引用元：CTD 5.3.5.3-02_Integrated Summary of Clinical Safety_Table 1.1.2.2

1321.1 試験

ランダム化割付けされたすべての被験者に治験薬が少なくとも 1 回投与された。Part 1 で試験終了時に来院しなかった 1 名を除き，予定された観察期間を終了した。なお，試験終了時に来院しなかった 1 名は長期追跡調査期間を完了した［CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Appendix 16.2.1_Listing 1.1］。

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

1321.2 試験

ランダム化割付けされたすべての被験者に治験薬が少なくとも 1 回投与され，予定された観察期間を終了した［CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Table 15.1.1: 1］。

1321.5 試験

ランダム化割付けされたすべての被験者に治験薬が少なくとも 1 回投与された。登録された被験者のうち 1 名がダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩投与後，イダルシズマブ又はプラセボ群へのランダム化割付け前に有害事象（脚の挫傷，出血及び腫脹；事象名はすべて国際医薬用語集［MedDRA］の下層語，重症度はすべて軽度）により治験を中止したが，当該被験者は回復した［CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験_Table 15.1.1: 1～4，Appendix 16.2.1_Listing 5，Appendix 16.2.7_Listing 7］。

3.1.2 第 I 相試験での治療遵守

治験薬の投与は常に治験責任医師又は指名された者の直接監視下で実施された。血漿及び尿中のイダルシズマブ濃度測定により，治療遵守に関する追加情報が得られた。

1321.1 試験

治験薬を投与された 157 名中 8 名（イダルシズマブ群 6 名及びプラセボ群 2 名）に対して，誤って，組み入れられた用量群（イダルシズマブ 3 g 又はプラセボを 1 時間持続静脈内投与［用量群 7］）の治験薬ではなく，1 段階前の用量群（イダルシズマブ 2 g 又はプラセボを 1 時間持続静脈内投与［用量群 6］）の治験薬が使用されたため，イダルシズマブ群の 6 名には予定されていた用量より低用量のイダルシズマブが投与された。これらの 6 名については，実際に投与された 2 g の 1 時間持続静脈内投与群で解析した。さらに，別の 2 名では，一部のイダルシズマブが静脈傍に投与された［CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Appendix 16.2.7_Listing 1.1.2］。

1321.2 試験

1321.2 試験でランダム化割付けされた被験者 46 名のうち，イダルシズマブ 1 g を投与された軽度腎機能障害被験者 3 名が，1 期目の 1 日目にダビガトランエテキシラート 150 mg ではなく，220 mg を投与された。これらの 3 名のうち 1 名はダビガトランエテキシラート 220 mg を朝と夜の両方に投与されたのに対して，2 名は朝のみ 220 mg を投与され，夜には正しい投与量の 150 mg が投与された［CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Table 15.1.3: 1，Appendix 16.2.3_Listing 1］。

1321.5 試験

治験薬を投与された 80 名のすべての被験者が治験薬投与を遵守した。

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

3.1.3 人口統計学的特性

第 I 相 3 試験の併合解析での人口統計学的特性を表 3.1.3: 1 に示す。試験別にみた人口統計学的特性には投与群間で違いは認められなかった［CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Table 15.1.4.1: 1，Table 15.1.4.2: 1, Table 15.1.4.3: 1］,［CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Table 15.1.4: 1］,［CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験_Table 15.1.4.1: 1，Table 15.1.4.2: 1］。

1.7.1 項に述べたように，年齢，性別及び腎機能障害に関する選択基準は，第 I 相 3 試験間で異なっていたため，これら 3 試験を併合した用量群間及びダビガトランエテキシラート+イダルシズマブ群とダビガトランエテキシラート+プラセボ群の投与群間（以下，用量群／投与群間）では違いが認められた（表 3.1.3: 1）。第 I 相 3 試験の併合解析では，女性に比べて男性が多かった。これは，女性被験者は 1321.2 試験のみで登録し，他の第 I 相試験では登録しなかったためであった。1321.1 試験及び 1321.5 試験の主な選択基準を反映して，第 I 相 3 試験を併合した被験者全体のほとんど（283 名 224 名［79.2%］）が 19 歳以上 45 歳未満であった［CTD 2.7.4_表 1.3.2.1: 1］が，19 歳以上 45 歳未満の被験者が被験者全体に占める割合と比較して，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された被験者に占める割合は低かった（ダビガトランエテキシラート+イダルシズマブ群の 117 名中 67 名［57.3%］及びダビガトランエテキシラート+プラセボ群の 70 名中 23 名［32.9%］）。その理由は，高齢被験者が 1321.2 試験でのみ登録され，すべての高齢被験者がダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩を前投与されたためであった。白人は，ダビガトランエテキシラート+プラセボ群の 70 名中 56 名（80.0%）及びダビガトランエテキシラート+イダルシズマブ群の 117 名中 79 名（67.5%）であった（1321.1 試験及び 1321.2 試験）。また，日本人（アジア人）は，ダビガトランエテキシラート+プラセボ群の 70 名中 13 名（18.6%）及びダビガトランエテキシラート+イダルシズマブ群の 117 名中 37 名（31.6%）であった（1321.5 試験）。体重及び BMI に関連する人口統計学的特性は，第 I 相 3 試験で選択基準が同様であったことから，用量群／投与群間で違いは認められなかった。

女性被験者の約半数（19 名中 10 名）が総投与量 5 g のイダルシズマブを投与されたが，最高用量（5 g 超 8 g 以下）群に女性被験者はいなかった。各用量群／投与群の年齢の中央値は 26～66 歳であった。年齢の中央値が最も高かったのは，イダルシズマブ 5 g 群であった。全体で 65 歳以上 80 歳以下の被験者 30 名がイダルシズマブを投与され，80 歳を超える被験者はいなかった。

第 I 相 3 試験の併合解析では，被験者の大多数で腎クリアランスは正常であった（ダビガトランエテキシラート+プラセボ群の 70 名中 51 名［72.9%］，ダビガトランエテキシラート+イダルシズマブ群の 117 名中 97 名［82.9%］）。Cockcroft-Gault 式を用いて算出した CrCL の中央値が最も低かったのは，イダルシズマブ 5 g 群であった（中央値 : 84.011 mL/min，最小値～最大値 : 44.342～156.76 mL/min）。腎機能障害を有する被験者は，1321.2 試験のみで登録された。腎機能障害の分類は 1321.2 試験と併合解析で異なり，1321.2 試験ではスクリーニング時の CrCL が 60 mL/min 以上 90 mL/min 未満の被験者 12 名が軽度腎機能障害に，CrCL が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満の被験者 6 名が中等度腎機能障害に分類された［CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験］。これに対して，併合解析では，軽度腎機能障害の分類を 50 mL/min 以上 80 mL/min 未満，中等度腎機能障害の分類を 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満とした［CTD 5.3.5.3-01_Integrated Summary of Clinical Efficacy］。

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

その結果, 併合解析では, ダビガトランエテキシラート+イダルシズマブ群の 117 名中 19 名（16.2%）が軽度腎機能障害に，1 名（0.9%）が中等度腎機能障害に分類され，ダビガトランエテキシラート+プラセボ群の 70 名中 18 名（25.7%）が軽度腎機能障害に，1 名（1.4%）が中等度腎機能障害に分類された。軽度腎機能障害被験者 7 名及び 12 名にそれぞれイダルシズマブ 1 及び 5 g が投与され，中等度腎機能障害被験者にはイダルシズマブ 5 g が投与された。

表 3.1.3: 1　　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された被験者の人口統計学的特性（第 I 相試験併合）

	DE + Ida				DE + Ida	DE + placebo
	1 g to <2.5 g	≥2.5 g - <5 g	5 g	>5 g - 8 g	all doses	
Number of subjects [N (%)]	50 (100)	23 (100)	35 (100)	9 (100)	117 (100)	70 (100.0)
Sex [N (%)]						
Female	6 (12.0)	3 (13.0)	10 (28.6)	0 (0.0)	19 (16.2)	19 (27.1)
Male	44 (88.0)	20 (87.0)	25 (71.4)	9 (100.0)	98 (83.8)	51 (72.9)
Race subjects [N (%)]						
Asian	19 (38.0)	9 (39.1)	9 (25.7)	0 (0.0)	37 (31.6)	13 (18.6)
Black/African American	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (1.4)
White	31 (62.0)	14 (60.9)	25 (71.4)	9 (100.0)	79 (67.5)	56 (80.0)
Age (years), Median	30.5	27	66	26	42	55
Age Group (years) [N (%)]						
≥19 - <45	35 (70.0)	16 (69.6)	9 (25.7)	7 (77.8)	67 (57.3)	23 (32.9)
≥45 - <65	4 (8.0)	7 (30.4)	7 (20.0)	2 (22.2)	20 (17.1)	17 (24.3)
≥65 - ≤80	11 (22.0)	0 (0.0)	19 (54.3)	0 (0.0)	30 (25.6)	30 (42.9)
>80	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0	0 (0.0)
CrCL (mL/min) [1]						
Min	64.067	82.973	44.342	100.92	44.342	44.342
Median	114.47	121.27	84.011	140.96	112.17	90.118
Max	212.84	157.80	156.76	150.07	212.84	169.43
CrCL Group [N (%)] [1]						
≥30 - <50 (Moderate)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (1.4)
≥50 - <80 (Mild)	7 (14.0)	0 (0.0)	12 (34.3)	0 (0.0)	19 (16.2)	18 (25.7)
≥80 (Normal)	43 (86.0)	23 (100.0)	22 (62.9)	9 (100.0)	97 (82.9)	51 (72.9)
Weight (kg), Mean	70.5	72.4	71.1	74.7	71.4	73.3
BMI (kg/m^2), Mean	23.4	23.5	24.4	23.5	23.7	24.9

BMI：体格指数，CrCL：クレアチニンクリアランス，DE：ダビガトランエテキシラート，Ida：イダルシズマブ，Min：最小値，Max：最大値
1　Cockcroft-Gault 式に基づく。
クロスオーバー試験である 1321.2 試験の被験者は 2 つ以上の用量群の集計に含まれる。
引用元：CTD 5.3.5.3-01_Integrated Summary of Clinical Efficacy_Table 1.2.1

3.1.4　ベースライン時の合併症及び既往歴

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された被験者のうち 3 名以上で報告されたすべてのベースライン時の合併症及び既往歴を MedDRA 基本語別に要約し，表 3.1.4: 1 に示す。

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

ベースライン時の合併症及び既往歴のうち多く報告されたものは，虫垂切除（各 8 名，ダビガトランエテキシラート+プラセボ群 11.4%, ダビガトランエテキシラート+イダルシズマブ群 6.8%），高コレステロール血症（各 5 名，ダビガトランエテキシラート+プラセボ群 7.1%，ダビガトランエテキシラート+イダルシズマブ群 4.3%），骨接合，女性不妊手術（各処置につき各 4 名，ダビガトランエテキシラート+プラセボ群 5.7%，ダビガトランエテキシラート+イダルシズマブ群 3.4%），精管切除，及び扁桃摘出（各処置につき各 3 名，ダビガトランエテキシラート+プラセボ群 4.3%，ダビガトランエテキシラート+イダルシズマブ群 2.6%）であった。報告されたベースライン時の合併症及び既往歴に，併合解析で問題となるものはなかった。

表 3.1.4: 1　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された被験者のうち 3 名以上で報告されたベースライン時の合併症及び既往歴（頻度順）（第 I 相試験併合，治験薬投与集団）

Preferred term	DE + placebo N (%)	DE + Ida N (%)
Treated subjects	70 (100)	117 (100)
Any baseline disease	35 (50.0)	37 (31.6)
Appendectomy (虫垂切除)	8 (11.4)	8 (6.8)
Hypercholesterolaemia (高コレステロール血症)	5 (7.1)	5 (4.3)
Osteosynthesis (骨接合)	4 (5.7)	4 (3.4)
Female sterilisation (女性不妊手術)	4 (5.7)	4 (3.4)
Vasectomy (精管切除)	3 (4.3)	3 (2.6)
Tonsillectomy (扁桃摘出)	3 (4.3)	3 (2.6)
Cataract (白内障)	2 (2.9)	3 (2.6)
Appendicitis (虫垂炎)	1 (1.4)	3 (2.6)

DE：ダビガトランエテキシラート，Ida：イダルシズマブ
クロスオーバー試験である 1321.2 試験の被験者は両方の投与群の集計に含まれる。
引用元：CTD 5.3.5.3-02_Integrated Summary of Clinical Safety_Table 1.2.2

3.1.5　ベースライン時の併用薬

第 I 相 3 試験のベースライン時の併用薬を，世界保健機関（WHO）の解剖治療化学分類法（Anatomical Therapeutic Chemical Classification System）に基づき解析した。ベースライン時の併用薬とは，治験薬（ダビガトランエテキシラート，イダルシズマブ又はプラセボ）の初回投与前に投与を開始していた治療薬と定義した。

第 I 相 3 試験の併合解析で，ダビガトランエテキシラート+プラセボ群の 7 名（10.0%）及びダビガトランエテキシラート+イダルシズマブ群の 9 名（7.7%）がベースライン時に 1 種類以上の併用薬を使用していた（表 3.1.5: 1）。使用されたすべての併用薬はイダルシズマブ及びダビガトランの薬物動態／薬力学評価に影響を与えなかった。詳細は臨床的安全性［CTD 2.7.4_1.3.4 項］を参照のこと。

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

表 3.1.5: 1 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された被験者のうち 2 名以上で使用されたベースライン時の併用薬（頻度順）（第 I 相試験併合，治験薬投与集団）

	DE + placebo N (%)	DE + Ida N (%)
Treated subjects	70 (100)	117 (100)
Any baseline medication	7 (10.0)	9 (7.7)
Paracetamol	0	2 (1.7)

DE：ダビガトランエテキシラート，Ida：イダルシズマブ
クロスオーバー試験である 1321.2 試験の被験者は両方の投与群の集計に含まれる。
引用元：CTD 5.3.5.3-02_Integrated Summary of Clinical Safety_Table 1.3.1

3.1.6 イダルシズマブ投与開始時点でのダビガトラン曝露量

イダルシズマブ投与開始時点での総ダビガトラン濃度を表 3.1.6: 1 に示す。すべての群を併合したときの総ダビガトラン濃度の中央値は 235 ng/mL（最小値～最大値：66.3～481 ng/mL）であった［CTD 5.3.5.3-01_Integrated Summary of Clinical Efficacy_Table 1.4.1］。総ダビガトラン濃度の中央値が最も高かったのは，イダルシズマブ 5 g 群の投与前値（253.0 ng/mL）であった。詳細は［CTD 2.7.2_3.3.2 項］を参照のこと。

表 3.1.6: 1 イダルシズマブ投与開始時点での総ダビガトラン濃度（第 I 相試験併合）

	Placebo after DE	Idarucizumab after DE			
		<2.5 g	2.5 g to <5 g	5 g	>5 g to ≤8 g
Number of subjects	69	50	23	35	8
gMean (ng/mL)	218.1	213.2	203.8	260.2	155.6
gCV (%)	40.9	51.4	33.9	35.5	37.8
Min (ng/mL)	77.7	66.3	88.3	101.0	89.1
25^{th} percentile (ng/mL)	168.0	153.0	180.0	211.0	121.0
Median (ng/mL)	222.0	239.0	216.0	253.0	146.5
75^{th} percentile (ng/mL)	300.0	304.0	242.0	341.0	219.0
Max (ng/mL)	516.0	481.0	318.0	479.0	257.0

DE：ダビガトランエテキシラート，gMean：幾何平均，gCV：幾何変動係数，Min：最小値，Max：最大値
引用元：CTD 5.3.5.3-01_Integrated Summary of Clinical Efficacy_Table 1.4.1

3.2 第 I 相試験全体を通しての結果の比較

本項に記載した凝固パラメータの測定値に基づく有効性評価項目及び統計解析の方法については 1.5 項及び 1.6 項を参照のこと。各凝固パラメータの中和効果の評価基準として用いた ULN 値及びその算出に用いたベースライン時の凝固時間の平均値は表 6.1: 1 を参照のこと。

3.2.1 ベースライン時及びイダルシズマブ投与開始時の凝固時間

ダビガトラン非存在下でのベースライン時，及びイダルシズマブ投与直前のダビガトラン定常状態での凝固時間の平均値を表 3.2.1: 1 に示す。

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

各凝固パラメータのベースライン時の凝固時間の平均値，及びダビガトランによる抗凝固作用は，用量群を通じて同様であった。ただし，最高用量群（イダルシズマブ 5 g 超 8 g 以下）では，すべての凝固パラメータで投与前の凝固時間が他の用量群と比較してわずかに短かった。

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

表 3.2.1: 1　凝固パラメータごとのベースライン時及びイダルシズマブ投与直前の凝固時間（平均値［標準偏差］）（第 I 相試験併合）

	Placebo after DE	Idarucizumab after DE			
		<2.5 g	2.5 g to <5 g	5 g	>5 g to ≤8 g
Number of subjects	70	50	23	35	9
Primary parameters					
dTT − baseline [s]	32.0 (2.0)	31.4 (1.5)	32.2 (2.5)	31.5 (1.4)	33.2 (2.6)
dTT − pre-dose ida [s]	61.9 (11.9)	61.8 (12.6)	59.5 (7.9)	65.2 (10.2)	48.7 (7.3)
ECT – baseline [s]	35.0 (2.1)	35.5 (3.0)	35.0 (1.9)	34.9 (2.2)	36.8 (1.4)
ECT – pre-dose ida [s]	105.6 (27.0)	105.0 (29.6)	97.4 (16.6)	116.7 (31.5)	92.7 (19.6)
Further parameters					
TT – baseline [s]	12.5 (0.7)	12.5 (0.8)	12.7 (0.7)	12.4 (0.5)	12.9 (0.9)
TT – pre-dose ida [s]	130.7 (36.1)	132.7 (50.1)	129.0 (32.6)	138.5 (47.4)	111.5 (19.3)
aPTT – baseline [s]	31.6 (4.2)	32.5 (4.4)	32.7 (3.5)	32.0 (4.0)	35.1 (1.7)
aPTT – pre-dose ida [s]	67.6 (13.1)	71.0 (15.9)	66.5 (12.3)	69.3 (10.8)	65.0 (9.2)

DE：ダビガトランエテキシラート，s：秒，dTT：希釈トロンビン時間，ECT：エカリン凝固時間，TT：トロンビン時間，aPTT：活性化部分トロンボプラスチン時間
引用元：CTD 5.3.5.3-01_Integrated Summary of Clinical Efficacy_Table 3.1.1，Table 3.2.1，Table 3.3.1，Table 3.4.1

3.2.2　完全な中和効果を達成した被験者の割合

イダルシズマブ投与開始後 4 時間以内に 100% ULN に基づく完全な中和効果を達成した被験者の割合を表 3.2.2: 1 に示す。また，110% ULN に基づく結果を表 6.1: 2 に示す。100% ULN 又は 110% ULN のいずれの正常値上限を用いた場合でも，dTT による評価では，すべての用量群で一貫して 100%の被験者で完全な中和効果が達成された。ECT による評価では，1 名を除くすべての被験者（97.1%）で完全な中和効果が達成された（図 3.2.2: 1，図 3.2.2: 2）。さらに，TT 及び aPTT による評価でも同様の結果が得られた（図 6.2: 1，図 6.2: 2）。

1.6.2 項に定義したとおり，イダルシズマブ投与前値が ULN 以下であった被験者では「中和効果」を計算できないため「中和効果が認められなかった被験者」とした。完全な中和効果を達成しなかった被験者のほとんどが，投与前値が ULN 以下の被験者であり，複数の凝固パラメータについて投与前値が ULN 以下であった被験者が含まれた。

なお，プラセボ群の一部に，完全な中和効果の基準を満たす被験者が認められた。これは，ダビガトランが通常どおり消失した後で実際に凝固時間が ULN 未満に回復したため，又は，4 時間の時間枠内で測定された薬力学パラメータの値が偶発的に非常に低かったためと考えられた。

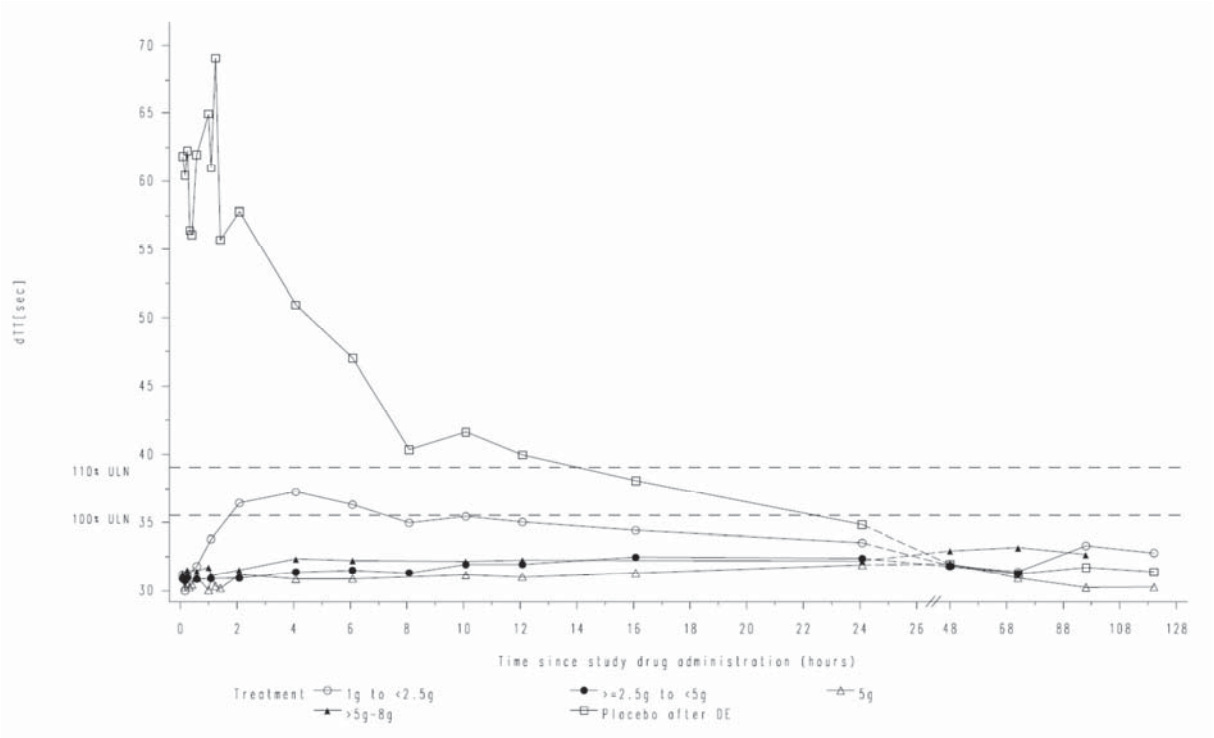
Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 3.2.2: 1　イダルシズマブ投与開始後 4 時間以内に 100% ULN に基づく完全な中和効果を達成した被験者の割合（第 I 相試験併合）

	Placebo after DE	Idarucizumab after DE			
		1 g to <2.5 g	2.5 g to <5 g	5 g	>5 g to ≤8 g
Number of subjects [N (%)]	69 (100.0)	50 (100.0)	23 (100.0)	35 (100.0)	8 (100.0)
Primary parameters					
dTT	1.4	100.0	100.0	100.0	100.0
95% CI [%]	(0.3, 7.8)	(92.9, 100.0)	(85.7, 100.0)	(90.1, 100.0)	(67.6, 100.0)
ECT	0	100.0	100.0	97.1	100.0
95% CI [%]	(0, 5.3)	(92.9, 100.0)	(85.7, 100.0)	(85.5, 99.5)	(67.6, 100.0)
Further parameters					
TT	0	96.0	100.0	97.1	100.0
95% CI [%]	(0, 5.3)	(86.5, 98.9)	(85.7, 100.0)	(85.5, 99.5)	(67.6, 100.0)
aPTT	2.9	96.0	91.3	94.3	100.0
95% CI [%]	(0.8, 10.0)	(86.5, 98.9)	(73.2, 97.6)	(81.4, 98.4)	(67.6, 100.0)

DE：ダビガトランエテキシラート，CI：信頼区間，dTT：希釈トロンビン時間，ECT：エカリン凝固時間，TT：トロンビン時間，aPTT：活性化部分トロンボプラスチン時間，ULN：正常値上限
中和効果は，（投与前値 − 投与後値）／（投与前値 −ULN）× 100 として算出する。算出した中和効果について，100%を超える場合は 100%，0%未満となる場合は 0%とした。
dTT の 100% ULN=35.54 秒；ECT の 100% ULN=41.26 秒；aPTT の 100% ULN=39.80 秒；TT の 100% ULN=14.22 秒（表 6.1: 1）
1321.2 試験でダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の再投与開始後に得られた薬力学データは除外した。
95%信頼区間は Wilson スコア法を用いて算出する。
クロスオーバー試験である 1321.2 試験の被験者は 2 つ以上の用量群の集計に含まれる。
引用元：CTD 5.3.5.3-01_Integrated Summary of Clinical Efficacy_Table 2.1.10，Table 2.2.10，Table 2.3.10，Table 2.4.10

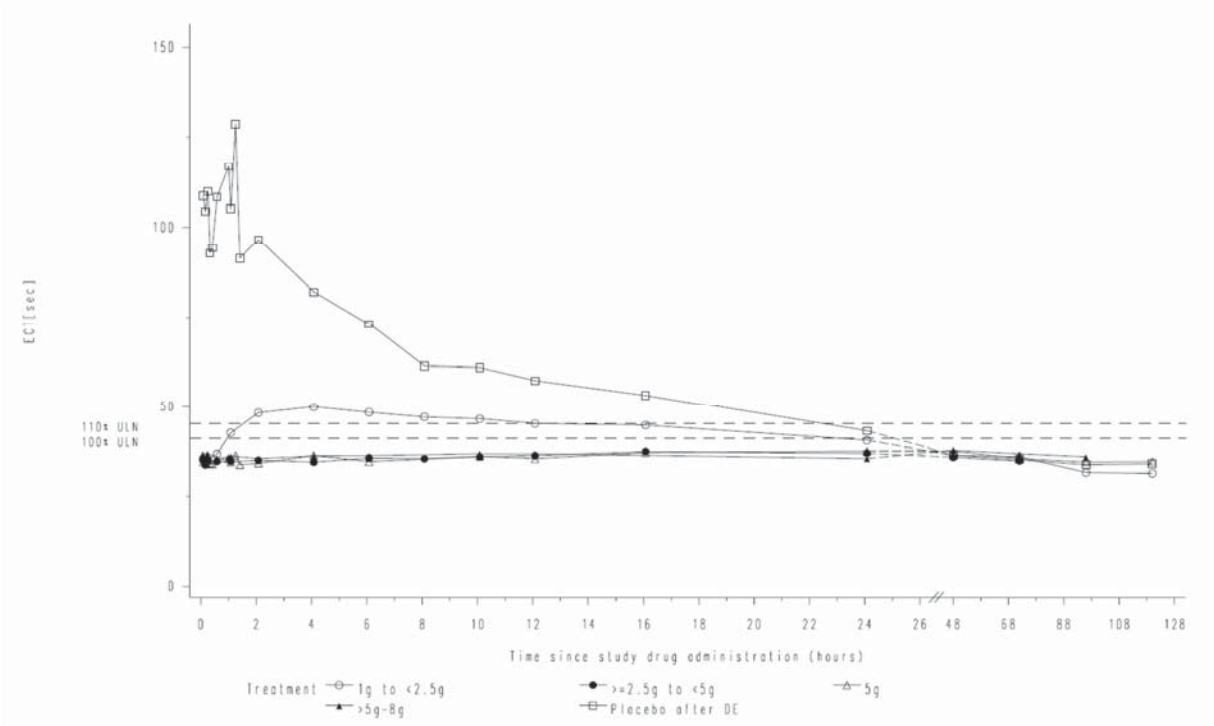
Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



DE：ダビガトランエテキシラート，dTT：希釈トロンビン時間，ULN：正常値上限
1321.2 試験でダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の再投与開始後に得られた薬力学データは除外した。
時点 0 はイダルシズマブ投与開始時を示す。
引用元：CTD 5.3.5.3-01_Integrated Summary of Clinical Efficacy_Figure 3.1.4

図 3.2.2: 1　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され，薬力学データが得られた被験者の dTT（平均値）－時間推移（第 I 相試験併合）

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



DE：ダビガトランエテキシラート，ECT：エカリン凝固時間，ULN：正常値上限
1321.2 試験でダビガトランエテキシラートの再投与開始後に得られた薬力学データは除外した。
時点 0 はイダルシズマブ投与開始時を示す。
引用元：CTD 5.3.5.3-01_Integrated Summary of Clinical Efficacy_Figure 3.2.4

図 3.2.2: 2　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され，薬力学データが得られた被験者の ECT（平均値）ー時間推移（第 I 相試験併合）

3.2.3　完全な中和に要した時間

イダルシズマブ投与開始後 4 時間以内に完全な中和効果を達成した被験者について，100% ULN 及び 110% ULN に基づく完全な中和効果が認められるまでに要した時間を集計した結果をそれぞれ表 3.2.3: 1 及び表 6.1: 3 に示す。いずれの ULN を用いた場合でも，すべての凝固パラメータで，基本的にイダルシズマブの 5 分間ボーラス静脈内投与直後に完全な中和効果が認められており，中和に要した時間の中央値は，1 回目投与後の初回検体を採取した実際の時間に応じて約 5～6 分であった。

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

表 3.2.3: 1　100% ULN に基づく完全な中和効果を達成した被験者での完全な中和効果が認められるまでに要した時間（分）（第 I 相試験併合）

Time [minutes] to achieve complete reversal		Placebo after DE	Idarucizumab after DE			
			1 g to <2.5 g	2.5 g to <5 g	5 g	>5 g to ≤8 g
Primary parameters						
dTT	N	1	50	23	35	8
	Median	15.0	5.0	5.0	6.0	5.0
ECT	N	0	50	23	34	8
	Median	-	5.0	5.0	6.0	5.0
Further parameters						
TT	N	0	48	23	34	8
	Median	-	5.0	5.0	6.0	5.0
aPTT	N	2	48	21	33	8
	Median	35.0	5.0	5.0	6.0	5.0

DE：ダビガトランエテキシラート，dTT：希釈トロンビン時間，ECT：エカリン凝固時間，TT：トロンビン時間，aPTT：活性化部分トロンボプラスチン時間，ULN：正常値上限
中和効果は，（投与前値 － 投与後値）／（投与前値 －ULN）× 100 として算出する。算出した中和効果について，100%を超える場合は 100%，0%未満となった場合は 0%とした。
1321.2 試験でダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の再投与開始後に得られた薬力学データは除外した。
クロスオーバー試験である 1321.2 試験の被験者は 2 つ以上の用量群の集計に含まれる。
完全な中和効果が認められるまでに要した時間は実際の時間（規定の評価時点ではない）を用いて算出した。
引用元：CTD 5.3.5.3-01_Integrated Summary of Clinical Efficacy_Table 2.1.14，Table 2.2.14，Table 2.3.14，Table 2.4.14

3.2.4　中和効果の持続時間

イダルシズマブ投与開始後 4 時間以内に完全な中和効果を達成した被験者について，100% ULN 及び 110% ULN に基づく完全な中和効果の持続時間に関する結果をそれぞれ表 3.2.4: 1 及び表 6.1: 4 に示す。第 I 相試験で測定されたダビガトラン濃度存在下でイダルシズマブを 2.5 g 以上投与したとき，dTT，ECT 及び aPTT のいずれの評価でも一貫して，完全な中和効果の持続時間の中央値は 72 時間（観察期間の長さと一致）であった。この結果は，用いた ULN によらず変わらなかった。完全な中和効果の持続時間の平均値は 110% ULN を用いた場合に比べて 100% ULN を用いた場合にやや短かった。ただし，dTT，ECT 及び aPTT の 3 種類の凝固パラメータの評価で，110% ULN に基づく完全な中和効果の持続時間の平均値は，2.5 g よりも高用量のイダルシズマブを投与したとき 50 時間を超えていた。dTT（平均値）－時間推移及び ECT（平均値）－時間推移をそれぞれ図 3.2.2: 1 及び図 3.2.2: 2 に示す。

TT により評価した完全な中和効果の持続時間は，他の凝固パラメータによる評価と比べて，すべての用量群で短かった。これは，TT のベースライン平均値は 12.4 秒で，ばらつきは非常に小さかったため「平均値 ＋2 × SD」の計算値に基づくと，ULN 14.2 秒で規定される正常範囲が非常に狭くなったためと考えられる（詳細は［CTD 2.7.2_3.4.2.2 項］参照）。

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

表 3.2.4: 1　100% ULN に基づく完全な中和効果を達成した被験者での完全な中和効果の持続時間（時間）（第 I 相試験併合）

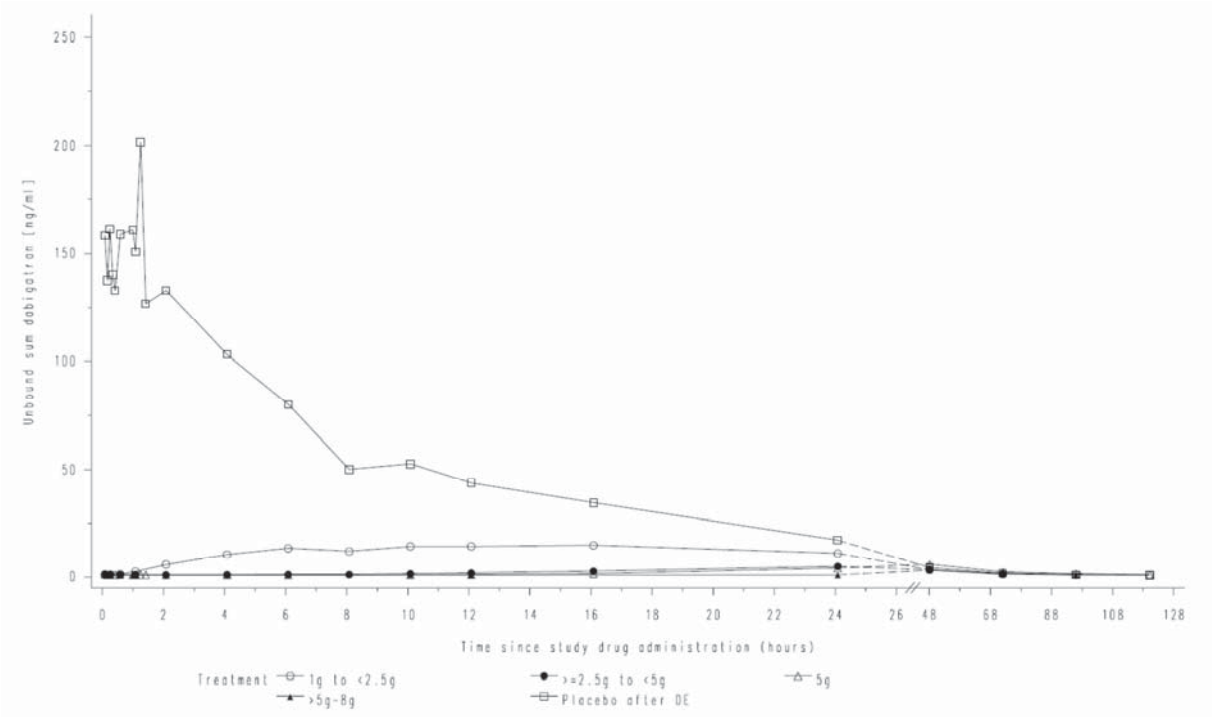
Duration [hours] of complete reversal		Placebo after DE	Idarucizumab after DE			
			1 g to <2.5 g	2.5 g to <5 g	5 g	>5 g to ≤8 g
Primary parameters						
dTT	N	1	50	23	35	8
	Mean (SD)	0.7 (-)	34.5 (35.0)	55.8 (25.3)	58.6 (23.4)	69.0 (8.5)
	Median	0.7	4.0	72.0	72.0	72.0
ECT	N	0	50	23	34	8
	Mean (SD)	-	18.2 (28.0)	47.3 (29.3)	51.6 (27.3)	69.0 (8.5)
	Median	-	4.0	72.0	72.0	72.0
Further parameters						
TT	N	0	48	23	34	8
	Mean (SD)	-	9.9 (20.2)	29.0 (24.8)	29.5 (17.9)	63.0 (12.4)
	Median	-	2.0	16.0	24.0	72.0
aPTT	N	2	48	21	33	8
	Mean (SD)	0.6 (0.6)	25.3 (32.2)	54.2 (26.3)	51.0 (29.0)	63.1 (25.1)
	Median	0.6	4.0	72.0	72.0	72.0

DE：ダビガトランエテキシラート，SD：標準偏差，dTT：希釈トロンビン時間，ECT：エカリン凝固時間，TT：トロンビン時間，aPTT：活性化部分トロンボプラスチン時間，ULN：正常値上限
中和効果は，（投与前値 − 投与後値）／（投与前値 − ULN）× 100 として算出する。算出した中和効果について，100%を超える場合は 100%，0%未満となった場合は 0%とした。
1321.2 試験でダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の再投与開始後に得られた薬力学データは除外した。
クロスオーバー試験である 1321.2 試験の被験者は 2 つ以上の用量群の集計に含まれる。
完全な中和効果の持続時間は実際の時間（規定の評価時点ではない）を用いて算出し，72 時間で打ち切りとした。
引用元：CTD 5.3.5.3-01_Integrated Summary of Clinical Efficacy_Table 2.1.11，Table 2.2.11，Table 2.3.11，Table 2.4.11

3.2.5　非結合型総ダビガトラン血漿中濃度

非結合型総ダビガトラン血漿中濃度は薬力学的評価尺度というよりも薬物動態学的評価尺度であるが，薬力学を裏付ける情報と考えられる。イダルシズマブ投与前の非結合型総ダビガトラン血漿中濃度は，用量群を通して同様であった（表 3.1.6: 1）。非結合型総ダビガトラン血漿中濃度の幾何平均に対するイダルシズマブの影響を図 3.2.5: 1 に示す。プラセボ投与後の非結合型総ダビガトラン血漿中濃度の幾何平均は約 150 ng/mL であり，およそ 24 時間以内に約 25 ng/mL へと低下した。一方，イダルシズマブを 2.5 g 以上静脈内投与したとき，非結合型総ダビガトラン血漿中濃度の幾何平均は LLOQ（1 ng/mL）近くまで低下し，観察期間を通してこれらの濃度に維持された。イダルシズマブ 1 g 以上 2.5 g 未満の用量群では，低濃度の非結合型総ダビガトランが再分布した。この結果は，イダルシズマブ 1 g 以上 2.5 g 未満の用量群ではイダルシズマブの投与量がダビガトランの体内総量と等モル用量の算出値付近又はそれ未満であったことから，想定されていた。この用量群の非結合型総ダビガトラン血漿中濃度の幾何平均が 15 ng/mL を超えることはなかった。

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



DE：ダビガトランエテキシラート
1321.2 試験でダビガトランエテキシラートの再投与開始後に得られた薬力学データは除外した。
時点 0 はイダルシズマブ投与開始時を示す。
引用元：CTD 5.3.5.3-01_Integrated Summary of Clinical Efficacy_Figure 4.4

図 3.2.5: 1　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され，薬力学データが得られた被験者の非結合型総ダビガトラン濃度（幾何平均）ー時間推移（第 I 相試験併合）

第 I 相 3 試験の併合解析の結果，イダルシズマブ 2.5 g 以上を投与することにより，100%の被験者で投与開始後約 5～6 分以内に完全な中和効果が達成されることが示された。中和効果は持続的であり，持続時間の中央値は 72 時間であった。以上のことから予定治療用量の 5 g が支持された。

3.3　第 I 相試験の部分集団結果の比較

詳細は臨床薬理試験［CTD 2.7.2］及び［CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Table 11.2.3.1: 1］を参照のこと。

<u>性別の影響</u>

1321.2 試験には，男性及び女性被験者が登録された。男性被験者と女性被験者の間でダビガトランの抗凝固作用に対する中和効果に明らかな違いは認められなかった。イダルシズマブを総投与量で 5 g 投与したとき，男女ともに，ダビガトランにより延長した凝固時間は正常範囲内に回復し，中和効果は持続した。

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

年齢の影響

ダビガトランによる抗凝固作用に対する中和効果は，若齢被験者と高齢被験者で同程度であった。イダルシズマブを総投与量で 5 g 投与したとき，年齢の違いによらず，ダビガトランにより延長した凝固時間は正常範囲内に回復し，中和効果は持続した。

腎機能障害の影響

1321.2 試験には，軽度又は中等度腎機能障害被験者が登録された。ダビガトランによる抗凝固作用に対する中和効果に，腎機能の低下は明らかな影響を及ぼさなかった。イダルシズマブを総投与量で 5 g 投与したとき，いずれの腎機能障害被験者でも，ダビガトランにより延長した凝固時間は正常範囲内に回復し，中和効果は持続した。

人種の影響

イダルシズマブを総投与量で 5 g 投与したとき，日本人被験者及び白人被験者のいずれでも，ダビガトランにより延長した凝固時間は正常範囲内に回復し，中和効果は持続した。

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

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

患者に対する臨床用量を選択し，用量反応性を明らかにする根拠として，イダルシズマブを様々な用量で投与したときの凝固パラメータの反応及び同時に認められる非結合型総ダビガトラン濃度の低下を用いた。さらに，薬物動態／薬力学（PK/PD）モデルを，用法・用量に関して考慮すべき事項を明らかにするために用いた。臨床的転帰データは，用法・用量の推定には用いなかった。患者に対する予定治療用量はイダルシズマブ 5 g である。

用量設定根拠の詳細は，臨床に関する概括評価［CTD 2.5_3.2.3 項］に記載する。ダビガトランの抗凝固作用を中和するために必要なイダルシズマブの用量は，イダルシズマブがダビガトランに対して 1 : 1 の化学量論的関係で結合すること，及び，血漿中濃度及び分布容積の推定値に反映されるダビガトランの体内総量の計算値に基づいて算出した。予定治療用量であるイダルシズマブ 5 g は，RE-LY 試験［CTD 5.4-13_P13-12662］のダビガトランが高濃度のサブグループで認められた最も極端なダビガトラン濃度（例えば，RE-LY 試験で得られたデータを用いた母集団薬物動態モデル及び RE-LY 試験で観察されたトラフ値［$C_{pre,ss}$］の範囲に基づく，中等度腎機能障害被験者で観察された濃度の 99 パーセンタイル値）に基づいて選択した。中等度腎機能障害被験者でのダビガトランのトラフ濃度及びピーク濃度の 99 パーセンタイル値はそれぞれ 543 及び 861 ng/mL であった。このような患者では，ダビガトランの体内総量が最も高くなる。これに対応できるイダルシズマブ 5 g は，十分な完全中和用量と考えられる。この用量を含めた低用量から高用量のイダルシズマブについて第 I 相試験で検討した。

4.1 第 I 相試験データ

本項では，第 I 相試験の併合解析について概説する。個々の試験については，2.1 項で要約するとともに，詳細を個別の治験総括報告書に提示する［CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験］，［CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験］，［CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験］。

ピーク時の総ダビガトラン濃度の中央値は，第 I 相試験で検討したすべての被験者集団で，RE-LY 試験でのダビガトランエテキシラートとして 150 mg 1 日 2 回投与群と同等であった（3.1.6 項及び［CTD 2.7.2_3.3.2 項］）。

イダルシズマブ 1～7.5 g の用量範囲での凝固パラメータの正常化の程度に基づく用量－反応関係が 1321.1 試験で明らかとなり，1321.5 試験では 1～5 g の用量範囲でイダルシズマブを投与した（2.1 項及び［CTD 2.7.2_表 2.1.1: 5，表 2.1.3: 2］）。

凝固パラメータにより評価した抗凝固作用に対する中和効果は，非結合型総ダビガトランの薬物動態を観察することによってさらに明らかとなる。抗凝固作用に対する中和に伴って，非結合型総ダビガトランの血漿中濃度の低下が認められた［CTD 2.7.2_表 3.3.3: 1］。このような非結合型総ダビガトラン濃度の測定は，血液凝固検査に加えて，中和効果を示す重要かつ独立した根拠となる。例えば，予定治療用量を下回るイダルシズマブ 1 g では，投与直後に完全な中和を示した後，非結合型ダビガトラン濃度が上昇し，これと並行して，抗凝固作用が部分的に再回復した［CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Figure 11.5.2.1.2: 2］。

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

100% ULN に基づく完全な中和効果を達成した被験者の割合を表 3.2.2: 1 に示し，3.2.2 項で考察する。

完全かつ持続的な中和効果は，イダルシズマブの予定治療用量である 5 g よりも低い用量で既に認められているが，これは「十分な完全中和用量（overwhelming dose）の概念」から予想されるとおりである。

中和効果の持続性については，5.1 項で考察する。

3.3 項に述べたとおり，中和効果の用量－反応関係に，年齢，性別，人種及び腎機能は明らかな影響を及ぼさない。

要約すると，健康被験者及び腎機能障害を有する被験者では，低用量のイダルシズマブ 1～2.5 g で既に，ダビガトランにより誘発された抗凝固作用に対する迅速かつ完全な中和効果が得られることが明らかになった。さらに，より高用量のイダルジズマブを投与することで，効果が持続することが示された。

4.2 モデル化

第 I 相 3 試験での薬物動態（PK）及び薬力学（PD）データを併合し，これを用いて PK 及び PK/PD モデルを開発し，ダビガトラン及びイダルシズマブの時間推移及び相互作用，並びに血液凝固に対するダビガトランの作用を特徴づけた（[CTD 5.3.3.5-01_c02910069] 及び [CTD 2.7.2_2.2 項]）。段階的共変量解析を実施し，人種，性別，年齢及び体重が PK 及び PK/PD パラメータに及ぼす影響を検討した。これらのモデルから得られた予測結果を用いて，対象とする集団にイダルシズマブを投与する前後でのダビガトランの曝露量－血液凝固反応の関係についてシミュレーションを行った。

イダルシズマブの分布容積（V_d）及び定常状態における分布容積（$V_{d,ss}$）は体重 75 kg の男性でそれぞれ 3.25 L 及び 9.24 L と推定されたことから，イダルシズマブのほとんどが細胞外液に分布することが示唆された。また，イダルシズマブのクリアランスは CrCL 推定値が 90 mL/min の被験者で 2.32 L/hr であり，CrCL に相関した値となる。イダルシズマブは線形の薬物動態形を示し，ダビガトランに結合しても変化しなかった。

観察データと一致して，イダルシズマブ 1～5 g を投与したとき，98%以上の患者で投与後 4 時間以内に迅速かつ完全な中和効果が得られ，様々な腎機能の患者で同程度の中和効果が得られることがシミュレーションからも立証された。イダルシズマブ 5 g を 15 分間隔で 2.5 g × 2 回投与した場合と単回ボーラス投与した場合とで中和効果に明らかな違いは認められなかった。これらの結果から，少なくとも検討した範囲で，イダルシズマブの投与量及び投与方法に関係なく，頑健な中和効果が得られることが示唆された。

4.3 第 III 相症例集積試験　1321.3 試験

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点のデータでは，イダルシズマブを投与された患者 243 名のうち，中央検査機関で測定した dTT 及び ECT のベースライン値がそれぞれの 110% ULN を超えていた患者 156 名及び 216 名を，それぞれの解析に含めた。イダルシズマブ投与完了後 4 時間以内に完全な中和

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

効果（110% ULN に基づく）が得られた患者の割合は，dTT による評価では 97.4%，ECT による評価では 94.9%であった（表 2.2.1.3.1: 1）。これらの主要評価項目の結果と同様に，中央検査機関で測定した aPTT 及び TT による評価でも，ほとんどの患者でイダルシズマブ投与完了後 4 時間以内に完全な中和効果が得られた（110% ULN に基づく aPTT による評価では 95.0%，TT による評価では 98.2%）（表 6.1: 8）。

したがって，[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点のデータを用いた解析結果から，患者を対象として予定治療用量であるイダルシズマブ 5 g の有効性が示された。

より低用量を患者に投与したときに有効性が示される可能性について追加的な洞察を得るため，1321.3 試験では，イダルシズマブ 2.5 g の 2 回投与とし，1 回目と 2 回目の投与の間に 15 分間の短い間隔を設けることにより，1 回目のイダルシズマブ 2.5 g 投与後の検体採取を可能とした。

「1 回目投与後から 2 回目投与開始前までの抗凝固作用に対する中和効果」の正式な評価は実施しなかった。ベースライン，（1 回目投与後）2 回目投与直前，及び 2 回目投与完了 10～30 分後の規定の評価時点で採取した検体を用い，中央検査機関で測定した血液凝固検査の結果を表 4.3: 1 に示す。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点のデータでは，イダルシズマブを投与された患者243 名のうち，グループ A 及びグループ B の患者の dTT の平均値は，ベースライン時のそれぞれ 57.1 及び 50.3秒から，2 回目投与直前にそれぞれ31.6 及び30.6 秒に短縮し，2 回目投与完了10～30 分後にはそれぞれ30.8 及び30.4秒で，2回目投与直前と同程度に維持された［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.7.1.1.2: 1～2］。また，ECT の平均値は，ベースライン時のそれぞれ 116 及び 94.9 秒から，2回目投与直前にはそれぞれ 40.4 及び 44.5 秒に短縮し，2 回目投与完了 10～30 分後にはそれぞれ42.0 及び 41.3 秒で，2 回目投与直前と同程度に維持された［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.7.1.1.2: 3～4］。すべての血液凝固パラメータで，イダルシズマブの1 回目投与後に既に，ほとんどの患者で 100% ULN 未満への低下が認められた。2 回目投与直前の評価時点で，グループ A及びグループB ともに，dTT では95 パーセンタイル値が100% ULN（35.54 秒）未満であり，ECTでは75 パーセンタイル値が100% ULN（41.26 秒）未満であった。

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

表 4.3: 1 規定の評価時点（ベースライン，2 回目投与直前，及び 2 回目投与完了 10～30 分後）で採取した検体を用い，中央検査機関で測定した血液凝固検査の結果（1321.3 試験）

Coagulation Parameter	Group	Mean (SD) [s] Baseline	Between vials	10-30 minutes after second vial	Complete reversal after first vial P95 [s]	P90 [s]	Q3 [s]
dTT	A	57.1 (25.8)	31.6 (10.9)	30.8 (6.19)	33.2 <ULN	32.4 <ULN	31.6 <ULN
	B	50.3 (33.4)	31.5 (13.1)	30.4 (7.69)	32.6 <ULN	32.0 <ULN	30.9 <ULN
ECT	A	116 (75.5)	40.4 (23.4)	42.0 (33.8)	49.0	43.7	41.2 <ULN
	B	94.9 (71.8)	44.5 (31.4)	41.3 (26.9)	64.9	47.8	40.9 <ULN
aPTT	A	66.6 (40.4)	35.1 (19.4)	33.3 (11.5)	57.4	45.7	34.6 <ULN
	B	57.7 (36.7)	36.4 (22.9)	38.8 (48.1)	57.2	44.9	36.5 <ULN
TT	A	95.5 (68.4)	13.5 (14.1)	12.4 (3.66)	16.2	14.3	12.5 <ULN
	B	65.1 (50.6)	16.0 (28.5)	11.4 (1.84)	17.3	13.7 <ULN	12.1 <ULN

P95：95 パーセンタイル値，P90：90 パーセンタイル値，Q3：75 パーセンタイル値，SD：標準偏差，s：秒，dTT：希釈トロンビン時間，ECT：エカリン凝固時間，aPTT：活性化部分トロンボプラスチン時間，TT：トロンビン時間，ULN：正常値上限
dTT の 100% ULN=35.54 秒；ECT の 100% ULN=41.26 秒；aPTT の 100% ULN=39.80 秒；
TT の 100% ULN=14.22 秒（表 6.1: 1）
引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.7.1.1.2: 1～8

非結合型総ダビガトラン血漿中濃度は，ベースライン時点でグループ A 及びグループ B の中央値がそれぞれ 106 ng/mL（範囲：1.00～2590 ng/mL）及び 65.1 ng/mL（範囲：1.00～2880 ng/mL）であった。グループ A 及びグループ B の全体で，イダルシズマブ 2.5 g（1 回目）投与後には既に，7 名を除くすべての患者で 20 ng/mL 以下の濃度に低下し，イダルシズマブ 5 g（2 回目）投与後には 2 名を除くすべての患者で 20 ng/mL 以下の濃度に低下した。ほとんどの患者で，非結合型総ダビガトラン血漿中濃度はイダルシズマブの 2 回目投与直前から投与完了 24 時間後までの観察期間を通して 20 ng/mL 未満に維持された［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.6.1.1.1: 11～12］。

1321.3 試験でイダルシズマブを投与された患者 243 名のうち 9 名で，ベースライン時の総ダビガトラン血漿中濃度が，RE-LY 試験で観察された最高濃度（総ダビガトラン濃度 1000 ng/mL 以上）を超えていた。そのほとんど（9 名中 7 名）が 77 歳（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点のデータに含まれた 243 名の患者の年齢の中央値）を超えていた。これらの患者ではイダルシズマブ 5 g 投与後には部分的又は完全な中和効果が認められたが，イダルシズマブ投与の 1～24 時間後に非結合型総ダビガトラン血漿中濃度の再上昇が認められた。注目すべき点として，9 名中 8 名は，ベースライン時に高度の腎機能障害を有していた。高度の腎機能障害は，ベースライン時のダビガトラン濃度を上昇させる可能性のある危険因子の 1 つとして知られている。このような患者の臨床状態を監視することを，治療を担当する医師が検討するのが望ましいと考えられる。ベースラインの総ダビガトラン血漿中濃度が 1000 ng/mL を超えていた 9 名の患者に関する叙述は［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Section 11.3.3］を参照。.

患者 ID 3200102 は 68 歳の女性で，腎機能は正常で（CrCL=90 mL/min），125 個のダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩カプセルを摂取することにより，自殺を図った患者であった［CTD 5.3.5.2-01_1321.3 試験_Section 15.4.3］。この患者は血液透析を受ける予定になっていた

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

が，本試験に組み込まれ，イダルシズマブが投与された。イダルシズマブ投与前に中央検査機関で測定した dTT，ECT，aPTT 及び TT 値はすべて異常値（それぞれ 106，307，94.8 及び 187 秒）であったが，1 回目のイダルシズマブ 2.5 g 投与直後には，すべて ULN 未満となり，完全に中和された［CTD 5.3.5.2-01_1321.3 試験_Table 15.2.3: 1］。非結合型総ダビガトラン血漿中濃度は，イダルシズマブ投与前の時点で 643 ng/mL であったが，その後 2 時間にわたり LLOQ（1 ng/mL）となった［CTD 5.3.5.2-01_1321.3 試験_Table 15.2.3: 1，Figure 15.2.2: 3］。また，投与 4 及び 12 時間後の非結合型総ダビガトラン濃度はそれぞれ 30.8 及び 41.6 ng/mL に上昇した［CTD 5.3.5.2-01_1321.3 試験_Table 15.2.3: 1］。これらと同時点で，dTT 及び ECT 値は ULN をわずかに超える程度に上昇した［CTD 5.3.5.2-01_1321.3 試験_Figure 15.2.1.1: 3，Figure 15.2.1.2: 3］。ダビガトランの過量投与による出血は発現しなかった［CTD 5.3.5.2-01_1321.3 試験_Section 15.4.3］。

これらの患者の事例から，まれにベースライン時のダビガトラン濃度が極めて高い場合は，イダルシズマブ 5 g 投与でも完全な中和効果を達成できない可能性があるが，イダルシズマブ 5 g の投与は，ダビガトランエテキシラートによる治療中で生命を脅かす出血／止血困難な出血を発現した患者（グループ A），及び緊急手術／侵襲的処置を要する患者（グループ B）の多くにおいてダビガトランによる抗凝固作用を完全に中和することが示唆され，「十分な完全中和用量（overwheling dose）」の概念が裏付けられた。

1321.3 試験では，主要評価項目（中央検査機関で測定した dTT 及び ECT の値を用い，それぞれの 110% ULN に基づいて評価した，ダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブの最大の中和効果）について，サブグループ解析を実施した結果，性別，年齢，人種，又は地域による影響は認められなかった。

4.4 第 III 相症例集積試験　1321.3 試験に登録された日本人患者 4 名について

4.4.1 試験対象集団

4.4.1.1 患者背景

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点のデータに含まれた患者 243 名のうち，日本人患者は 4 名であった。日本人患者 4 名の患者背景を表 4.4.1.1: 1 に示す。

1)　患者の内訳及び治験薬の投与状況

日本人患者は 4 名とも，生命を脅かす出血／止血困難な出血を発現した患者（グループ A）であり，出血の部位はそれぞれ，下部消化管出血，クモ膜下出血，硬膜下血腫，及び下部尿路出血であった。

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点のデータでは，4 名のうち 1 名は予定されていた 90 日間の観察期間（安全性フォローアップ期）を完了し，残り 3 名は観察を継続中であり，この時点までに治験中止の報告はなかった。また，日本人患者 4 名に重要な治験実施計画書からの逸脱は認められなかった。

日本人患者 4 名とも，15 分以内の間隔で 2 回，計 2 バイアル（5 g）のイダルシズマブを投与された［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Appendix 16.2.5_Listing 1］。

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

2) 人口統計学的データ

日本人患者 4 名の性別は男女各 2 名，年齢は 72～87 歳であった。体重及び身長は，男性がそれぞれ 63 kg 及び 164 cm，80 kg 及び 162 cm であり，女性がそれぞれ 55 kg 及び 154 cm，44 kg 及び 140 cm であった。CrCL は，30 mL/min 以上 50 mL/min 未満（中等度腎機能障害）及び 50 mL/min 以上 80 mL/min 未満（軽度腎機能障害）が各 2 名であった。

3) ダビガトランエテキシラートによる治療の状況

ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩は，日本人患者 4 名のうち 3 名では心房細動，1 名では心房粗動のため投与されていた。ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の 1 日用量は 4 名のうち 3 名ではダビガトランエテキシラートとして 1 回 110 mg 1 日 2 回投与，1 名では 1 回 110 mg 1 日 1 回投与であった。ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の最終投与からイダルシズマブ初回投与までの時間は，12 時間以内が 1 名，12 時間超 24 時間以内が 2 名，24 時間超 48 時間以内が 1 名であった。

4) ベースライン時の合併症及び既往歴

日本人患者 4 名とも，ベースライン時に何らかの臨床所見が認められた。本試験で注目すべき合併症及び既往歴として調査したベースラインの状態のうち，高血圧，及び脳卒中の既往を報告した患者はそれぞれ 4 名中 3 名と最も多く，次いで，糖尿病，及び全身性塞栓症の既往を報告した患者はそれぞれ 4 名中 2 名であった。

5) ベースライン時の併用薬

日本人患者 4 名とも，ベースライン時に何らかの併用薬を使用していた。日本人患者 2 名以上に使用されていた薬剤は，アロプリノール（患者 ID 8102701 及び 8101001）及びグリメピリド（患者 ID 8101001 及び 8101301）であった。抗凝固作用に関連する薬剤では，1 名（患者 ID 8101301）でバファリン配合錠 A81（アスピリン・ダイアルミネート）が使用されていた［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Appendix 16.2.4_Listing 6］。

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

表 4.4.1.1: 1　1321.3 試験での日本人患者 4 名の患者背景

患者 ID	8102701	8101001	8100601	8101301
イダルシズマブの 1 回目投与開始日時	[redacted]-2015 19:10	[redacted]-2015 16:05	[redacted]-2015 16:33	[redacted]-2015 20:43
治験の進行状況（治験完了日）	完了 ([redacted]-2015)	継続中	継続中	継続中
患者グループ	グループ A	グループ A	グループ A	グループ A
出血の部位	下部消化管出血	くも膜下出血	硬膜下血腫	下部尿路出血 [5]
年齢	72 歳	82 歳	87 歳	79 歳
性別	男性	女性	女性	男性
体重	63 kg	55 kg	44 kg	80 kg
身長	164 cm	154 cm	140 cm	162 cm
血清クレアチニン	0.95 mg/dL	0.50 mg/dL	0.89 mg/dL	2.01 mg/dL
CrCL [1]	62.7 mL/min	75.4 mL/min	31.1 mL/min	33.8 mL/min
Total Bilirubin	Normal	Normal	Normal	1×ULN - <2×ULN
ALT/AST	≥3×ULN	Normal	Normal	Normal
ダビガトランエテキシラートの 1 日用量 [2]	110 mg bid	110 mg bid	Other [4]	110 mg bid
ダビガトランエテキシラートの投与理由	Other [4]	Atrial fibrillation (心房細動)	Atrial fibrillation (心房細動)	Atrial fibrillation (心房細動)
ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の最終投与からイダルシズマブ投与開始までの時間	11.67 時間	21.08 時間	21.55 時間	29.72 時間
注目すべき合併症及び既往歴 [3]	Hypertension (高血圧)	Hypertension (高血圧), Diabetes (糖尿病), Prior stroke (脳卒中の既往), Prior systemic embolism (全身性塞栓症の既往)	Hypertension (高血圧), Prior stroke(脳卒中の既往)	Diabetes (糖尿病), Coronary Artery Disease (冠動脈疾患), Prior stroke (脳卒中の既往), Prior systemic embolism (全身性塞栓症の既往)

CrCL：クレアチニンクリアランス，ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，ULN：基準値上限，bid：1 日 2 回投与

1　Cockcroft-Gault 式に基づく。

2　Remote data capture（RDC）誤入力のため，患者 ID 8101001 及び 8101301 のデータは「Other」として集計されているが，治験登録時に「110 mg bid」であることが確認されている［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Section 10.4.2］。

3　注目すべき合併症及び既往歴として，ベースライン時に以下の有無を調査した：
Hypertension (高血圧)，CHF (うっ血性心不全)，Diabetes (糖尿病)，Coronary Artery Disease (冠動脈疾患)，Prior stroke (脳卒中の既往)，Prior TIA (一過性脳虚血発作の既往)，Prior systemic embolism (全身性塞栓症の既往)，Prior major bleeding (大出血の既往)，Active cancer (活動性の癌)

4　「Other」として集計されているが，症例報告書データから，患者 ID 8102701 の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理由が「Atrial flutter (心房粗動)」であること，及び患者 ID 8100601 のダビガトランエテキシラートの 1 日用量が「110 mg qd」であることが確認されている。（qd：1 日 1 回投与）

5　「Other」として集計されているが，症例報告書データから，出血の部位が「Lower urinary tract (下部尿路)」であることが確認されている。

引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Appendix 16.2.5_Listing 1，Appendix 16.2.1_Listing 1，Appendix 16.2.4_Listing 1～3，Appendix 16.2.6_Listing 2，Appendix 16.2.8_Listing 1

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

4.4.1.2 有効性のベースライン値

日本人患者 4 名の有効性の主要評価項目である dTT 及び ECT，副次評価項目である aPTT，TT 及び非結合型総ダビガトラン血漿中濃度のベースライン値は，それぞれの結果とともに表 4.4.2.1: 1，表 4.4.2.2: 1 及び表 4.4.2.2: 5 に示す。ベースラインは，1 回目のイダルシズマブ 2.5 g の投与前とした。

1.5.2 項に述べたとおり，中和効果に関する有効性解析では，ベースラインの凝固パラメータが，健康被験者及び腎機能障害を有する被験者を対象とした 1321.1 試験及び 1321.2 試験から算出した ULN の 110%（110% ULN）又は 100% ULN を超えていた患者（評価対象患者）を対象とした。日本人患者 4 名のうち 1 名（患者 ID 8101001，82 歳女性）は，中央検査機関で測定した dTT 及び ECT のベースライン値が，それぞれの 110% ULN 及び 100% ULN をいずれも下回ったため，dTT 及び ECT のいずれによる評価でも解析から除外された。また，別の 1 名（患者 ID 8102701，72 歳男性）は，中央検査機関で測定した dTT のベースライン値が 110% ULN を下回ったため，dTT による評価で 110% ULN に基づく解析から除外された。したがって，日本人患者 4 名のうち，dTT による評価で 110% ULN に基づく解析での評価対象患者は 2 名，dTT による評価で 100% ULN に基づく解析での評価対象患者は 3 名，ECT による評価で 110% ULN 及び 100% ULN のそれぞれに基づく解析での評価対象患者はいずれも 3 名であった。

日本人患者 4 名とも，ベースラインの非結合型総ダビガトラン血漿中濃度が測定された。

4.4.2 有効性の結果

4.4.2.1 主要評価項目：中央検査機関で測定した dTT 又は ECT に基づく中和効果

1321.3 試験では，主要評価項目として，イダルシズマブの 1 回目の投与完了から最後の投与完了（2 回目を投与しなかった場合は 1 回目の投与完了）4 時間後までのいずれかの時点でみられた，ダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブの最大の中和効果を，中央検査機関で測定した dTT 及び ECT の値を用い，それぞれの 110% ULN に基づいて評価した。1321.3 試験での日本人患者 4 名の主要評価項目の結果を表 4.4.2.1: 1 に示す。

主要評価項目の dTT による 110% ULN に基づく評価対象患者は 2 名，ECT による 110% ULN に基づく評価対象患者は 3 名であった。対象としたすべての日本人患者で最大の中和効果は 100%であり，完全な中和効果が認められた。したがって，日本人患者へのイダルシズマブの投与はダビガトランにより誘発された抗凝固作用を中和可能であることが示唆された。

同様に，100% ULN に基づいてダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブの最大の中和効果を評価した。この場合の評価対象患者は，dTT 及び ECT いずれも 3 名であった。対象としたすべての日本人患者で最大の中和効果は 100%であり，完全な中和効果が認められた。

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

表 4.4.2.1: 1　1321.3 試験での日本人患者 4 名の最大の中和効果—中央検査機関で測定した dTT 及び ECT による評価（主要評価項目）

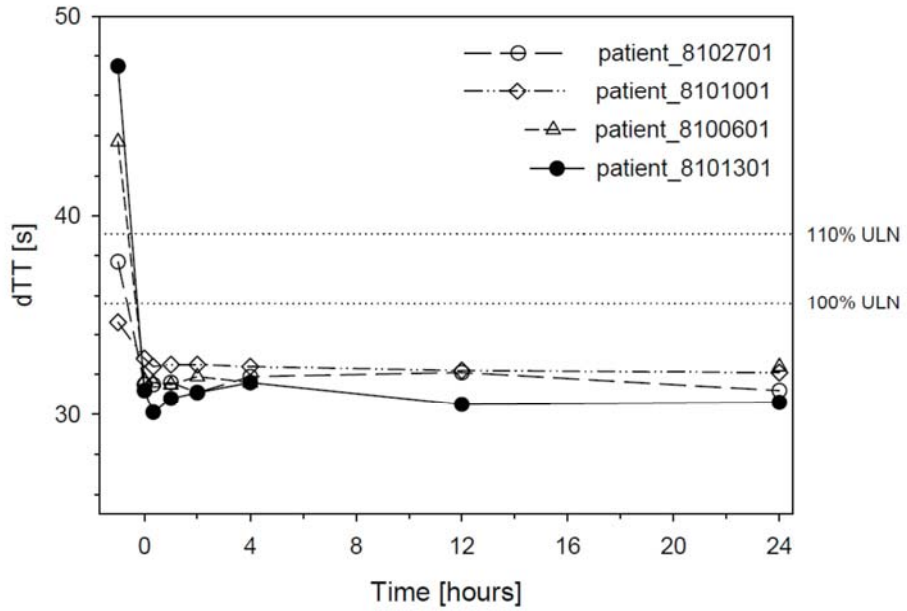
パラメータ	患者 ID	投与前の値	投与後[1]の最低値［測定時点］	最大の中和効果	
				110% ULN に基づく	100% ULN に基づく
dTT（秒）	8102701	37.7	31.1［投与完了 2 時間後］	NA	100%
	8101001	34.6	32.4［投与完了 10～30 分後，投与完了 4 時間後］	NA	NA
	8100601	43.7	31.5［投与完了 1 時間後］	100%	100%
	8101301	47.5	30.1［投与完了 10～30 分後］	100%	100%
ECT（秒）	8102701	55.8	36.7［投与完了 2 時間後］	100%	100%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

dTT：希釈トロンビン時間，ECT：エカリン凝固時間
dTT の 110% ULN=39.09 秒，100% ULN=35.54 秒；ECT の 110% ULN=45.39 秒，100% ULN=41.26 秒（表 6.1: 1）
ULN：健康被験者及び腎機能障害を有する被験者を対象とした 1321.1 試験及び 1321.2 試験から算出した正常値上限
NA：投与前の値が 110% ULN 又は 100% ULN 以下のため，算出せず。
最大の中和効果は下記の式により算出し，100%以上の数値となった場合は，完全な中和として 100%とした。
最大の中和効果の計算式：｛（投与前の血液凝固検査値 － 投与後の血液凝固検査値の最低値）/（投与前の血液凝固検査値 －110% ULN 又は 100% ULN）｝× 100%
1　イダルシズマブの 1 回目の投与完了から最後の投与完了（2 回目を投与しなかった場合は 1 回目の投与完了）4 時間後までのいずれかの時点
引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.7.1.1.2: 1，Table 15.7.1.1.2: 3，Appendix 16.2.6_Listing 9

日本人患者 4 名の dTT 及び ECT（中央検査機関での測定値）の時間推移をそれぞれ図 4.4.2.1: 1 及び図 4.4.2.1: 2 に示す。

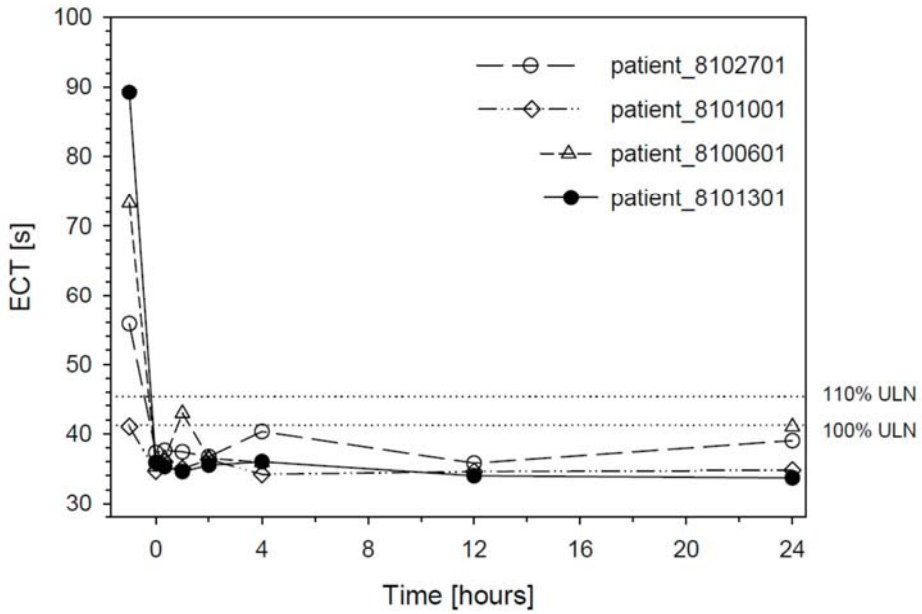
中央検査機関で測定した dTT 及び ECT の値は，イダルシズマブ投与後速やかに低下し，イダルシズマブの 2 回目投与直前の時点でいずれの値も，日本人患者 4 名すべてで 100% ULN 未満であった。その後，dTT は 4 名すべての患者で，ECT は 4 名中 3 名の患者で，イダルシズマブ投与完了 24 時間後まで 100% ULN 未満の値が持続した。ECT は 1 名の患者で，イダルシズマブ投与 60 分後（42.9 秒）の 1 時点で 100% ULN（41.26 秒）を超えたものの，イダルシズマブ投与完了 24 時間後まで 110% ULN（45.39 秒）未満の値が持続した（表 4.4.2.2: 3）。

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



dTT：希釈トロンビン時間，s：秒，ULN：正常値上限
100% ULN=35.54 秒，110%ULN=39.09 秒（表 6.1: 1）
引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.7.1.1.2: 1

図 4.4.2.1: 1　1321.3 試験での日本人患者 4 名のイダルシズマブ投与前から投与完了 24 時間後までの dTT の時間推移



ECT：エカリン凝固時間，s：秒，ULN：正常値上限
100% ULN=41.26 秒，110% ULN=45.39 秒（表 6.1: 1）
引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.7.1.1.2: 3

図 4.4.2.1: 2　1321.3 試験での日本人患者 4 名のイダルシズマブ投与前から投与完了 24 時間後までの ECT の時間推移

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

4.4.2.2 副次評価項目及びその他の評価項目

- 中央検査機関で測定した aPTT 及び TT に基づく中和効果

1321.3 試験では，副次評価項目の 1 つとして，イダルシズマブの 1 回目の投与完了から最後の投与完了（2 回目を投与しなかった場合は 1 回目の投与完了）4 時間後までのいずれかの時点でみられた，ダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブの最大の中和効果を，中央検査機関で測定した aPTT 及び TT の値を用い，それぞれの 110% ULN 及び 100% ULN に基づいて評価した。これらの副次評価項目について，1321.3 試験の日本人患者 4 名の結果を表 4.4.2.2: 1 に示す。

中央検査機関で測定した aPTT の値を用い，110% ULN 及び 100% ULN に基づいて評価したときの評価対象患者は，いずれも 3 名であった。110% ULN 及び 100% ULN のいずれを基準とした場合でも，対象としたすべての日本人患者で最大の中和効果は 100%であり，完全な中和効果が認められた。

中央検査機関で測定した TT の値を用い，110% ULN 及び 100% ULN に基づいて評価したときの評価対象患者は，いずれも 4 名であった。110% ULN 及び 100% ULN のいずれを基準とした場合でも，対象としたすべての日本人患者で最大の中和効果は 100%であり，完全な中和効果が認められた。

以上の結果は，中央検査機関で測定した dTT 及び ECT により評価した主要評価項目の結果を支持するものであった。

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

表 4.4.2.2: 1　1321.3 試験での日本人患者 4 名の最大の中和効果―中央検査機関で測定した aPTT 及び TT による評価（副次評価項目）

パラメータ	患者 ID	投与前の値	投与後[1]の最低値［測定時点］	最大の中和効果 110% ULN に基づく	最大の中和効果 100% ULN に基づく
aPTT（秒）	8102701	46.5	33.0［投与完了 2 時間後］	100%	100%
	8101001	33.4	29.0［投与完了 4 時間後］	NA	NA
	8100601	49.6	29.2［2 回目の投与直前］	100%	100%
	8101301	54.0	26.6［投与完了 4 時間後］	100%	100%
TT（秒）	8102701	30.1	10.8［投与完了 2 時間後］	100%	100%
	8101001	22.0	10.8［投与完了 4 時間後］	100%	100%
	8100601	60.5	11.4［投与完了 10～30 分後，投与完了 4 時間後］	100%	100%
	8101301	55.5	9.60［投与完了 10～30 分後，投与完了 1 時間後］	100%	100%

aPTT：活性化部分トロンボプラスチン時間，TT：トロンビン時間
aPTT の 110% ULN=43.78 秒，100% ULN=39.80 秒；TT の 110% ULN=15.64 秒，100% ULN=14.22 秒（表 6.1: 1）
ULN：健康被験者及び腎機能障害を有する被験者を対象とした 1321.1 試験及び 1321.2 試験から算出した正常値上限
NA：投与前の値が 110% ULN 又は 100% ULN 以下のため，算出せず。
最大の中和効果は以下の式により算出し，100%以上の数値となった場合は，完全な中和として 100%とした。
最大の中和効果の計算式：｛（投与前の血液凝固検査値 － 投与後の血液凝固検査値の最低値）/（投与前の血液凝固検査値 －110% ULN 又は 100% ULN）｝× 100%
1　イダルシズマブの 1 回目の投与完了から最後の投与完了（2 回目を投与しなかった場合は 1 回目の投与完了）4 時間後までのいずれかの時点
引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.7.1.1.2: 5，Table 15.7.1.1.2: 7，Appendix 16.2.6_Listing 9

- 実施医療機関で測定した aPTT 値の変化

1321.3 試験では，その他の評価項目の 1 つとして，ダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブの最大の中和効果を，実施医療機関で測定した aPTT の値を用い，実施医療機関の基準値上限に基づいて評価した。この評価項目について，1321.3 試験の日本人患者 4 名の結果を表 4.4.2.2: 2 に示す。

実施医療機関で測定した aPTT の値を用い，実施医療機関の基準値上限に基づいて評価したときの評価対象患者は 2 名であり，このうち 1 名の最大の中和効果は 100%，もう 1 名の最大の中和効果は 82.3%であった。

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

表 4.4.2.2: 2　1321.3 試験での日本人患者 4 名の最大の中和効果—実施医療機関で測定した aPTT による評価（その他の評価項目）

パラメータ	患者 ID	投与前の値	投与後[1]の最低値［測定時点］	最大の中和効果 Local-ULN に基づく	Local-ULN
aPTT（秒）	8102701	32.9	27［投与完了 10～30 分後］	NA	40.0
	8101001	30	27.9［投与完了 10～30 分後］	NA	37.0
	8100601	42.8	29.6［2 回目の投与直前］	100%	40.0
	8101301	49	34.8［投与完了 10～30 分後］	80.23%	31.3

aPTT：活性化部分トロンボプラスチン時間，Local-ULN：実施医療機関の基準値上限
NA：投与前の値が実施医療機関の基準値上限以下のため，算出せず。
最大の中和効果は以下の式により算出し，100%以上の数値となった場合は，完全な中和として 100%とした。
　最大の中和効果の計算式：｛（投与前の血液凝固検査値 － 投与後の血液凝固検査値の最低値）/（投与前の血液凝固検査値 – Local-ULN）｝× 100%
1　最大の中和効果の評価に用いた実施医療機関での aPTT 測定のための採血時点は，ベースライン時，2 回目の投与直前，及び投与完了 10～30 分後であった。
引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.7.1.1.12: 1，Appendix 16.2.6_Listing 9，Appendix 16.2.8_Listing 1

1321.3 試験での日本人患者 4 名の血液凝固検査値の一覧を表 4.4.2.2: 3 に示す。

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

表 4.4.2.2: 3　1321.3 試験での日本人患者 4 名の血液凝固検査値の一覧

患者 ID	パラメータ［検査機関］	血液凝固検査値（秒）							
		投与前	2 回目の投与直前	投与完了 10～30 分後	投与完了 1 時間後	投与完了 2 時間後	投与完了 4 時間後	投与完了 12 時間後	投与完了 24 時間後
8102701	dTT［C］	37.7	31.5	31.5	31.6	31.1	31.9	32.1	31.2
	ECT［C］	55.8	37.3	37.6	37.4	36.7	40.3	35.8	39.0
	aPTT［C］	46.5	34.5	34.0	34.5	33.0	35.8	32.2	36.2
	TT［C］	30.1	11.2	11.3	11.3	10.8	12.0	10.8	12.3
	aPTT［L］	28.9	24.3	23.8	—	—	—	23.5	—
8101001	dTT［C］	34.6	32.8	32.4	32.5	32.5	32.4	32.2	32.1
	ECT［C］	41.0	34.7	36.0	35.0	36.3	34.2	34.6	34.8
	aPTT［C］	33.4	30.7	31.1	29.2	30.1	29.0	31.1	31.7
	TT［C］	22.0	11.4	11.7	11.1	11.5	10.8	10.9	10.3
	aPTT［L］	28.1	26.6	26.0	—	—	—	27.2	—
8100601	dTT［C］	43.7	31.7	31.6	31.5	31.9	31.6	NOS	32.4
	ECT［C］	73.3	35.3	36.5	42.9	36.5	35.9	NOS	41.0
	aPTT［C］	49.6	29.2	29.4	31.1	30.9	30.7	NOS	28.4
	TT［C］	60.5	11.7	11.4	12.6	11.8	11.4	NOS	13.4
	aPTT［L］	37.4	26.7	27.1	—	—	—	25.7	—
8101301	dTT［C］	47.5	31.2	30.1	30.8	31.1	31.6	30.5	30.6
	ECT［C］	89.2	35.9	35.3	34.6	35.5	36.0	34.0	33.7
	aPTT［C］	54.0	37.6	37.2	37.5	37.8	26.6	37.3	34.4
	TT［C］	55.5	10.3	9.60	9.60	10.0	10.1	9.80	9.90
	aPTT［L］	65.0	41.2	41.0	—	—	—	39.3	—

C：中央検査機関で測定した値；L：実施医療機関で測定し，標準化した値；NOS：サンプルなし；—：実施医療機関での測定なし（規定の測定時点ではないため）
dTT：希釈トロンビン時間，ECT：エカリン凝固時間，TT：トロンビン時間，aPTT：活性化部分トロンボプラスチン時間
引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.7.1.1.2: 1，Table 15.7.1.1.2: 3，Table 15.7.1.1.2: 5，Table 15.7.1.1.2: 7，Table 15.7.1.1.12: 2

- 止血に要した時間（グループ A のみ）

1321.3 試験では，グループ A の患者を対象に，止血に要した時間を副次評価項目として評価した。日本人患者 4 名はすべてグループ A の患者であり，この副次評価項目の評価対象であった。日本人患者 4 名の止血に要した時間を表 4.4.2.2: 4 に示す。

日本人患者は 4 名のうち，くも膜下出血を発現した患者 1 名では，止血の評価は不能であり，72 時間で評価が打ち切られた。その他の 3 名では，それぞれ下部消化管出血，硬膜下血腫，及び下部尿路出血を対象として止血に要した時間が測定された。3 名のうち 2 名（下部消化管出血，及び下部尿路出血）では 24 時間以内に止血された。残り 1 名（硬膜下血腫）で 24 時間を超えて止血に要した時間は約 30 分であり，いずれの患者も 72 時間以内に止血された。したがって，日本人患者を対象とした場合も，イダルシズマブによるダビガトランの抗凝固作用の中和は止血に有用であることが示唆された。

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

表 4.4.2.2: 4 1321.3 試験での日本人患者 4 名の出血の部位及び種類並びに止血に要した時間

Patient number	Gastrointestinal bleeding	Intracranial bleeding	Bleeding Related to Trauma	Time to Bleeding [hours]	Censor
8102701	Yes	No	No	1.96667	No
8101001	No	Yes	No	72.00000	Yes
8100601	No	Yes	Yes	24.83333	No
8101301	No	No	Yes	22.28333	No

引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Appendix 16.2.6_Listing 10

- 出血の発現（グループ B のみ）

日本人患者 4 名はすべてグループ A の患者であり，この副次評価項目の評価対象外であった。

- 非結合型総ダビガトラン

日本人患者 4 名のイダルシズマブ投与前から投与完了 24 時間後までの非結合型総ダビガトランの血漿中濃度の時間推移を図 4.4.2.2: 1 に示す。

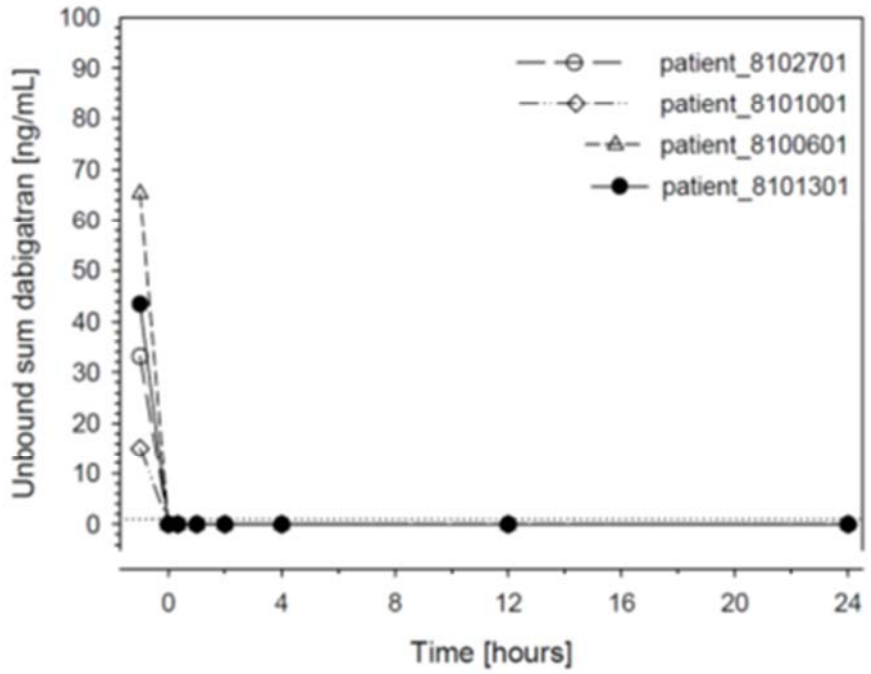
日本人患者 4 名のいずれの患者でも，非結合型総ダビガトランの血漿中濃度は 1 回目のイダルシズマブ 2.5 g 投与後に LLOQ（1 ng/mL）未満まで低下し，イダルシズマブ投与完了 24 時間後まで，BLQ 値が持続した（表 4.4.2.2: 5）。日本人患者でのダビガトランにより誘発された抗凝固活性に対するイダルシズマブの中和効果は 24 時間以上持続することが示唆された。

表 4.4.2.2: 5 1321.3 試験での日本人患者 4 名のイダルシズマブ投与前から投与完了 24 時間後までの非結合型総ダビガトラン血漿中濃度

患者 ID	非結合型総ダビガトラン血漿中濃度 (ng/mL)							
	投与前	2 回目の投与直前	投与完了 10～30 分後	投与完了 1 時間後	投与完了 2 時間後	投与完了 4 時間後	投与完了 12 時間後	投与完了 24 時間後
8102701	33.1	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
8101001	15.1	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
8100601	65.4	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	NOS	1.00
8101301	43.5	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00

NOS：サンプルなし
BLQ の非結合型総ダビガトラン濃度は LLOQ（1 ng/mL）とした。（BLQ：定量下限未満，LLOQ：定量下限）
引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.6.1.1.1: 11

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



BLQ の非結合型総ダビガトラン濃度は LLOQ（1 ng/mL）とした。（BLQ：定量下限未満，LLOQ：定量下限）
引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.6.1.1.1: 11

図 4.4.2.2: 1　1321.3 試験での日本人患者 4 名のイダルシズマブ投与前から投与完了 24 時間後までの非結合型総ダビガトラン血漿中濃度の時間推移

- 臨床的転帰：死亡

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点のデータで日本人患者 4 名で死亡例は報告されていない［CTD 2.7.4 臨床的安全性］。

- 入院日数及び集中治療室（ICU）の滞在日数

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点のデータでの日本人患者 4 名の入院状況を表 4.4.2.2: 6 に示す。くも膜下出血を発現した患者では入院日数（37 日）及び ICU の滞在日数（15 日）ともに，243 名の患者全体の平均値（それぞれ 17.8 日及び 5.6 日［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.2.3.2: 1］）よりも長かったが，その他の日本人患者 3 名ではいずれの日数も，患者全体の平均値より短かった。

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

表 4.4.2.2: 6　1321.3 試験での日本人患者 4 名の入院状況

患者 ID	出血の部位	生命を脅かす出血／止血困難な出血の治療又は処置のための入院日数	ICU 滞在日数	その他の入院
8102701	下部消化管出血	8 日	0 日	なし
8101001	くも膜下出血	37 日	15 日	なし
8100601	硬膜下血腫	5 日	0 日	なし
8101301	下部尿路出血[1]	6 日	2 日	なし

ICU：集中治療室
1　「Other」として集計されているが，症例報告書データから，出血の部位が「Lower urinary tract (下部尿路)」であることが確認されている。
引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Appendix 16.2.6_Listing 6，Appendix 16.2.4_Listing 3，Appendix 16.2.6_Listing 2

- 血液製剤の使用又は輸血（グループ A）

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点のデータでの日本人患者 4 名の血液製剤の使用又は輸血の状況を表 4.4.2.2: 7 に示す。

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

表 4.4.2.2: 7　1321.3 試験での日本人患者 4 名の血液製剤の使用又は輸血の状況

患者 ID	出血の部位	イダルシズマブの 1 回目投与開始日時	イダルシズマブ投与前に使用した血液製剤／輸血	イダルシズマブ投与後に使用した血液製剤／輸血
8102701	下部消化管出血	[redacted]-2015 19:10	なし	なし
8101001	くも膜下出血	[redacted]-2015 16:05	なし	Volume expanders [redacted]-2015 11:38 (500 mL × 1) Packed RBCs [redacted]-2015 16:08 (140 mL × 4)
8100601	硬膜下血腫	[redacted]-2015 16:33	なし	Tranexamic acid [redacted]-2015 16:00 (1000 mg × 1)
8101301	下部尿路出血[1]	[redacted]-2015 20:43	なし	なし

1　「Other」として集計されているが，症例報告書データから，出血の部位が「Lower urinary tract (下部尿路)」であることが確認されている。
引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Appendix 16.2.6_Listing 7, Appendix 16.2.5_Listing 1, Appendix 16.2.4_Listing 3, Appendix 16.2.6_Listing 2

- 透析の使用（グループ A）

1321.3 試験では，Visit 4（2 回目のイダルシズマブの投与 6 日後 ±3 日）までの透析の使用を調査した。

1321.3 試験の日本人患者 4 名では，透析を使用した患者はいなかった。

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

- ヘマトクリット値及びヘモグロビン値のベースラインからの変化

日本人患者 4 名のヘマトクリット及びヘモグロビン値の推移を表 4.4.2.2: 8 に示す。1321.3 試験の[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点のデータには，日本人患者 4 名の Visit 1（ベースライン）及び Visit 3（投与 2 日目，イダルシズマブ 2 回目投与完了 24 時間後）のヘマトクリット値及びヘモグロビン値が含まれ，治験を完了している 1 名については投与 4 及び 7 日目に実施された追加の測定値も含まれた。日本人患者 4 名のいずれの患者でも，ベースラインからイダルシズマブ 2 回目投与完了 24 時間後のヘマトクリット値及びヘモグロビン値の推移に，臨床的に問題となる変動は認められなかった。

表 4.4.2.2: 8　1321.3 試験での日本人患者 4 名のヘマトクリット値及びヘモグロビン値の推移

					ヘマトクリット 基準値範囲：36.0-53.0%			ヘモグロビン 基準値範囲：120-172 g/L		
患者 ID	出血の部位	評価時点			[%]	+/-		[g/L]	+/-	
8102701	下部消化管出血	Visit 1	（Day -1）	B	40.6			140		
		Visit 3	（Day 2）	F	33.0	-		122		
		Additional	（Day 4）	P	32.6	-		118	-	L
		Additional	（Day 4）	P	33.4	-		122		
		Additional	（Day 7）	P	30.0	-	L	111	-	L
8101001	くも膜下出血	Visit 1	（Day -1）	B	40.6			119	-	
		Visit 3	（Day 2）	F	35.8	-		107	-	
8100601	硬膜下血腫	Visit 1	（Day -1）	B	46.3			148		
		Visit 3	（Day 2）	P	40.3			128		
8101301	下部尿路出血[1]	Visit 1	（Day -1）	B	18.7	-	L	66	-	L
		Visit 3	（Day 2）	F	42.8			140		

（標準化した値を表示）
B：ベースライン値，F：Last value on treatment，P：Post−treatment value
+/-：基準値範囲を上回る／下回る（実施医療機関での実測値に基づき判定）
H/L：臨床的に重要な臨床検査値変動に該当する異常高値／低値（実測値又は変換値に基づく）
標準化により負の値が表示される場合がある。
1　「Other」として集計されているが，症例報告書データから，出血の部位が「Lower urinary tract (下部尿路)」であることが確認されている。
引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Appendix 16.2.8_Listing 2，Appendix 16.2.4_Listing 3，Appendix 16.2.6_Listing 2

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

[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点のデータでの日本人患者 4 名のダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩又はその他の抗凝固薬による抗凝固療法の再開状況を表 4.4.2.2: 9 に示す。

日本人患者 4 名のうち 3 名では，抗凝固療法が再開された。このうち，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の投与を再開した患者は 1 名であり，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩は，イダルシズマブの投与 23 日後から投与された。この患者では，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の投与再開前の橋渡し療法は実施されなかった。その他の抗凝固薬による抗凝固療法を開始した患者では，1 名にクロピドグレル硫酸塩がイダルシズマブ

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

の投与 3 日後から投与された。この患者は，クロピドグレル硫酸塩による抗凝固療法開始前に橋渡し療法としてヘパリンナトリウムが 1 回投与された。また，別の 1 名にはアスピリン・ダイアルミネートがイダルシズマブの投与 1 日後から投与され，その 5 日後には製剤の変更によりアスピリンの用法・用量が変更された。

表 4.4.2.2: 9　1321.3 試験での日本人患者 4 名のダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩又はその他の抗凝固薬による抗凝固療法の再開状況

患者 ID	出血の部位	イダルシズマブの1回目投与開始日時	抗凝固薬による抗凝固療法の再開日時	使用薬剤
8102701	下部消化管出血	[redacted]-2015 19:10	[redacted]-2015 07:00	Dabigatran
8101001	くも膜下出血	[redacted]-2015 16:05	[redacted]-2015 18:26	HEPARIN SODIUM
			[redacted]-2015 06:00	PLAVIX (クロピドグレル硫酸塩)
8100601	硬膜下血腫	[redacted]-2015 16:33	未確認 [1]	
8101301	下部尿路出血 [2]	[redacted]-2015 20:43	[redacted]-2015 08:30	BUFFERIN/00009201/ : バファリン配合錠 A81 (アスピリン・ダイアルミネート)
			[redacted]-2015 08:00	BAYASPIRIN (アスピリン)

1　中間集計に用いた[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点のデータでは，当該患者の抗凝固療法の再開は確認されていない。
2　「Other」として集計されているが，症例報告書データから，出血の部位が「Lower urinary tract (下部尿路)」であることが確認されている。

引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Appendix 16.2.6_Listing 8, Appendix 16.2.5_Listing 1, Appendix 16.2.4_Listing 3, Appendix 16.2.6_Listing 2

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

5. 効果の持続及び耐薬性

イダルシズマブは，ダビガトランエテキシラートによる治療中の患者が生命を脅かす出血／止血困難な出血を発現している又は緊急手術／侵襲的処置を必要としているために，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，単回使用することを意図した薬剤である。したがって，長期間の投与という意味で「効果の持続」という用語は当てはまらない。

本項では，イダルシズマブによるダビガトランの抗凝固作用の中和効果の持続性について要約するとともに，関連する 3 つの側面について要約する。

- 中和効果の持続性（5.1 項）
- ダビガトランエテキシラートによる治療の再開（5.2 項）
- イダルシズマブの再投与（5.3 項）
- 抗薬物抗体（5.4 項）

5.1 中和効果の持続性

投与後数日間での中和効果の持続性について，臨床試験で評価した（2 項）。「効果の持続」とは，それぞれの測定法による血液凝固時間の平均値がそれぞれの評価対象期間全体を通して ULN 未満に維持されることと定義した。

第 I 相試験

第 I 相 3 試験の併合解析で 100% ULN 及び 110% ULN に基づく完全な中和効果を達成した被験者での完全な中和効果の持続時間に関する結果をそれぞれ表 3.2.4: 1 及び表 6.1: 4 に示す。イダルシズマブを 2.5 g 以上投与したとき，dTT，ECT 及び aPTT のいずれの評価でも一貫して，完全な中和効果の持続時間の中央値は 72 時間であった。この結果は，用いた ULN によらず変わらなかった。完全な中和効果の持続時間の平均値は，110% ULN を用いた場合に比べて 100% ULN を用いた場合にやや短かった。ただし，dTT，ECT 及び aPTT の 3 種類の凝固パラメータの評価で，完全な中和効果の持続時間の平均値は，イダルシズマブを 2.5 g 以上投与したときは，用いた ULN によらず 47 時間を超えていた。

TT により評価した完全な中和効果の持続時間は，他の凝固パラメータによる評価と比べて，すべての用量群で短かった。この結果は，TT のベースライン平均値は 12.4 秒で，ばらつきが非常に小さかったため「平均値 ＋2 × SD」の計算値に基づくと，ULN 14.2 秒で規定される正常範囲が非常に狭くなったためと考えられる（詳細は［CTD 2.7.2_3.4.2.2 項］参照）。

第 III 相症例集積試験　1321.3 試験

中和効果の持続時間に関する正式な評価は最終解析で実施予定であり，[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点のデータを用いた解析では実施しなかった。ただし，グループ A 及びグループ B の dTT 及び ECT の中央値はいずれも，イダルシズマブの 1 回目投与後（2 回目投与直前）から 2 回目投与完了 24 時間後まで通して 100% ULN 未満（dTT：35.54 秒，ECT：41.26 秒）に維持された。平均値には患者間のばらつきの影響がみられ，グループ A 及びグループ B の dTT の平均値は，グループ A

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

の 2 回目投与完了 24 時間後（35.7 秒，<110% ULN［39.09 秒］）を除いて 100% ULN（35.54 秒）未満に維持された。一方でグループ A 及びグループ B の ECT の平均値はグループ A の 2 回目投与直前（40.4 秒）を除いて 100% ULN（41.26 秒）未満には至らず，110% ULN（45.39 秒）未満に維持されたのは，グループ A では 2 回目投与完了 4 時間後（42.0 秒）まで，グループ B では 2 回目投与完了 2 及び 4 時間後（それぞれ 46.2 及び 46.5 秒）を除いて 2 回目投与完了 24 時間後（44.8 秒）までであった［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.7.1.1.2: 1～4］。グループ A 及びグループ B の aPTT 及び TT の中央値はいずれも，dTT 及び ECT の中央値と同様に，イダルシズマブの 1 回目投与後（2 回目投与直前）から 2 回目投与完了 24 時間後まで通して 100% ULN 未満（aPTT：39.80 秒，TT：14.22 秒）に維持された［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.7.1.1.2: 5～8］。

5.2 ダビガトランエテキシラートによる治療の再開

ダビガトランエテキシラートにより治療中の患者のほとんどは，長期的な抗凝固療法の適応患者である。しかし，イダルシズマブ投与に至る状況では，通常，ダビガトランエテキシラートによる治療を中断することになる。緊急時の治療の後，臨床状態に問題がなく，十分な止血が得られていれば，ダビガトランエテキシラートによる治療の再開を考慮することができる。なおイダルシズマブは，投与完了 24 時間後まで循環血中に残存している可能性がある（残存量は，腎機能が正常な被験者では投与量の 1%未満）。

<u>第 I 相試験</u>

1321.2 試験では，年齢 45～64 歳の健康被験者群に対してイダルシズマブの投与後にダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩を再投与し，ダビガトランの正常な抗凝固作用が得られるか検討した。

45～64 歳の健康被験者群を対象として，イダルシズマブ 2.5 又は 5 g 投与完了 24 時間後にダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩をダビガトランエテキシラートとして 1 回 220 mg 1 日 2 回投与を再開し，計 5 回投与した。イダルシズマブ又はプラセボ投与前の総ダビガトラン血漿中濃度のトラフ値（$C_{pre,ss}$）及び 2 時間値（$C_{1.92,ss}$）と，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩投与再開後のトラフ値（$C_{pre,ss,12}$）及び 2 時間値（$C_{2,ss,12}$）を比較した結果，24 時間前のイダルシズマブ投与は再投与後の総ダビガトラン曝露量に対して影響しないことが明らかになった［CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Table 11.2.2.2.3: 1，Figure 11.2.2.2.3: 1］。45～64 歳の健康被験者を対象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たときと，プラセボ又はイダルシズマブ投与 24 時間後にダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩投与を再開したときとで，dTT，ECT，aPTT 及び TT のトラフ値及び 2 時間後値のベースラインに対する比は同程度であった［CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Figure 11.2.3.2: 12，Figure 15.7.5.4.1: 36，Figure 15.7.5.4.2: 36～37，Figure 15.7.5.4.3: 36～37，Figure 15.7.5.4.4: 36～37，Figure 15.7.5.4.5: 36～37］。

以上より，イダルシズマブ投与完了 24 時間後にダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩を再投与したときに，ダビガトランの正常な抗凝固作用を得られることが示唆された。

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

第 III 相症例集積試験　1321.3 試験

1321.3 試験では，[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点のデータに含められた患者 243 名のうち，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩又はその他の抗凝固薬の投与を再開した患者は 194 名（79.8%），治験終了（Visit 6：2 回目の治験薬の投与 89 日後 ± 7 日）までに再開しなかった患者は 37 名（15.2%）であり，残り 12 名（4.9%）では抗凝固療法の再開状況は不明であった。ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の投与を再開した患者は 102 名（42.0%）であり，このダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の投与再開前に橋渡し療法が実施された患者は 74 名（30.5%）であった。

グループ別では，ダビガトランエテキシラートを含むいずれかの抗凝固薬による抗凝固療法を再開した患者の割合はグループ A（71.5%［98/137 名］）と比較してグループ B（90.6%［96/106 名］）で高く，いずれかの抗凝固薬による抗凝固療法再開までの日数（平均値 ± 標準偏差）はグループ A（10.3 ± 17.1 日）と比較してグループ B（2.9 ± 7.4 日）で短かった。同様に，ダビガトランエテキシラートによる抗凝固療法を再開した患者の割合はグループ A（26.3%［36/137 名］）と比較してグループ B（62.3%［66/106 名］）で高く，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の投与再開までの日数（平均値 ± 標準偏差）はグループ A（22.1 ± 22.2 日）と比較してグループ B（13.5 ± 14.9 日）で短かった（表 6.1: 13）。

5.3　イダルシズマブの再投与

第 I 相試験

少数の患者では，イダルシズマブによる治療を，最初の治療から数カ月又は数年経ってから受ける可能性がある。探索的に期間をあけてイダルシズマブを再投与し，抗薬物抗体（ADA）産生の可能性に関して検討することで，将来的に臨床現場でイダルシズマブに繰り返し曝露される時に有用となる有効性，安全性及び忍容性に関する重要なデータを得ることができる（5.4 項も参照）。そこで，1321.2 試験の目的の 1 つとして，イダルシズマブを再投与したときの有効性を探索的に検討した。

45～64 歳の健康被験者 6 名を対象として，初回のイダルシズマブ 2.5 g 投与から約 2 カ月後に，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（ダビガトランエテキシラートとして 220 mg を 1 日 2 回 3 日間投与し，4 日目に 1 回投与）した後，イダルシズマブ 2.5 g を再投与した。イダルシズマブの初回投与後と再投与後では，イダルシズマブ血漿中濃度－時間推移はほぼ一致し，24 時間後まで検出可能であった［CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Figure 11.2.2.1.1: 1］。また，初回投与後と再投与後では，非結合型総ダビガトラン血漿中濃度－時間推移は同様であり，ダビガトランにより誘発された抗凝固作用に対する中和効果は同程度であったことから，初回投与後と再投与後でイダルシズマブの有効性は同様であることが示唆された。dTT 及び ECT により評価した中和効果の解析結果は，イダルシズマブ 2.5 g 初回投与後と再投与後では一致していた［CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Table 15.5.1.3.5: 1］。留意すべき点として，イダルシズマブが再投与された被験者 6 名では，イダルシズマブ投与前に抗イダルシズマブ抗体が陽性であった被験者はいなか

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

った。1 名では，再投与後の 3 カ月間のフォローアップ期間の来院時に，イダルシズマブ投与後に抗イダルシズマブ抗体の発現が認められた［CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Section 12.1.2.4］。

以上の結果から，全体として，イダルシズマブの初回投与時と約 2 カ月後の再投与時で，ダビガトランにより誘発された抗凝固作用に対する中和効果には違いがないことが示唆された。

第 III 相症例集積試験　1321.3 試験

1321.3 試験では，[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点のデータに含められた患者 243 名のうち，出血が継続又は再発現したグループ A の患者 2 名（患者 ID 6400307 及び 3200401.）にイダルシズマブが追加投与された。追加投与に際してはこれらの 2 名を別の患者 ID（それぞれ患者 ID 6400308 及び 3200402.）で登録することにより，イダルシズマブ 5 g を追加投与されたときのデータを記録した。追加投与時の有効性データは解析に含めなかったが，安全性データはすべて解析に含めた。

患者 ID 6400307/6400308 及び 3200401/3200402 のイダルシズマブ初回及び追加投与前から投与完了 24 時間後までの血液凝固検査値及び非結合型総ダビガトラン血漿中濃度を表 5.3: 1 に示し，概略を以下に叙述した。詳細は［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Section 11.3.2］を参照。

患者 ID 6400307/6400308 は，73 歳の男性患者であり，2015 年 4 月 28 日に，血行動態が不安定となる消化管出血（消化管の下部又は上部は不明）を発現した。ベースライン時の CrCL は 29.0 mL/min（高度の腎機能障害）であった。本治験への登録時，低血圧（88/46 mmHg）を呈しており，脈拍数は 100 bp であった。ベースライン時のヘモグロビンは 80 g/L,, ヘマトクリットは 0.27, aPTT（実施医療機関での測定値）は 77 秒，非結合型総ダビガトラン血漿中濃度（中央検査機関での測定値，以下同様）は 329 ng/mL であった。イダルシズマブは 2015 年 4 月 28 日の 11 時 18 分（24 時間表示，以下同様）から 11 時 40 分まで投与された。aPTT（実施医療機関での測定値）は，イダルシズマブの 1 回目投与後には 38 秒，2 回目投与後には 36 秒まで低下し，また，非結合型総ダビガトラン血漿中濃度は LLOQ に近い値まで低下してイダルシズマブ投与完了 4 時間後まで同程度に維持された。同日の 11 時 10 分，11 時 32 分，12 時 15 分及び 14 時 30 分に，赤血球濃厚液 4 単位を輸血された。投与完了の約 12 時間後（4 月 28 日，22 時 55 分頃），非結合型総ダビガトラン血漿中濃度にやや上昇が認められ，中央検査機関での測定による dTT，ECT，aPTT，TT 及び非結合型総ダビガトラン血漿中濃度は 34.9 秒，78.6 秒，43.3 秒，11.8 秒及び 33.4 ng/mL であった。その 2 時間後（4 月 29 日 0 時 30 分／1 時 0 分）に新たな出血イベント（経腸）が発現した。イダルシズマブ 5 g が 4 月 29 日の 12 時 20 分から 12 時 45 分に追加投与された。追加投与完了 1 時間後に止血に至った。追加投与後，非結合型総ダビガトラン血漿中濃度は LLOQ 未満となり，再投与完了 12 時間後には 12 ng/mL まで上昇したが，抗凝固活性がない，あるいはほとんどないと考える閾値である 20 ng/mL を下回っていた。追加投与完了 24 時間後の非結合型総ダビガトラン血漿中濃度は 61.4 ng/mL であった。当該患者は 2015 年 5 月 7 日に退院した。抗凝固療法は再開しなかった。

患者 ID 3200401/3200402 は，60 歳の男性患者であり，2015 年 5 月 5 日に，上部消化管出血を発現した。ベースライン時の CrCL は 25.7 mL/min（高度の腎機能障害）であった。本治験への登録時，血行動態は不安定であり，血圧は 65/34 mmHg，脈拍数は 64 bp であった。ベースライン時の

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

ヘモグロビンは 56 g/L，ヘマトクリットは 0.166，aPTT（実施医療機関での測定値）は 200 秒，非結合型総ダビガトラン血漿中濃度（中央検査機関での測定値，以下同様）は 955 ng/mL であった。イダルシズマブは 2015 年 5 月 5 日の 1 時 11 分から 1 時 36 分まで投与された。イダルシズマブの 1 回目投与後には aPTT（実施医療機関での測定値）は 51 秒まで低下し，また，非結合型総ダビガトラン血漿中濃度は 3.27 ng/mL まで低下してイダルシズマブ投与完了 4 時間後まで 5 ng/mL 未満に維持された。投与完了 12 時間後の中央検査機関での測定による dTT，ECT，aPTT，TT 及び非結合型総ダビガトラン血漿中濃度は 68.3 秒，149 秒，110 秒，122 秒及び 225 ng/mL であった。イダルシズマブ 5 g の初回投与完了 12 時間後まで，失血は継続しており，血行動態は不安定であった。イダルシズマブ投与後の短時間に，赤血球濃厚液 2 単位及び血漿 4 単位を輸血された。この時点で血行動態は不安定であり，血圧は 88/47 mmHg，脈拍数は 84 bpm であった。イダルシズマブ 5 g が 5 月 7 日の 15 時 24 分に追加投与され，18 時 0 分に止血に至った。追加投与前の aPTT（実施医療機関での測定値）は 71.5 秒，非結合型総ダビガトラン血漿中濃度は 287 ng/mL であった。追加投与後，aPTT（実施医療機関での測定値）は 12 時間後まで正常範囲内の 30～33 秒に維持され，また，非結合型総ダビガトラン血漿中濃度は LLOQ に近い値に維持された。追加投与完了 24 時間後の非結合型総ダビガトラン血漿中濃度は 58.5 ng/mL であった。当該患者は 13 日間 ICU に入院し，5 月 19 日に心不全により死亡した。

ベースライン時の血液凝固検査値及び非結合型総ダビガトラン濃度が高値の患者では，完全な中和効果を得るために 5 g を超えるイダルシズマブ投与が必要とされることが示唆された。注目すべき点として，患者 ID 6400307/6400308 及び 3200401/3200402 の 2 名とも，ベースライン時に高度の腎機能障害を有していた。高度の腎機能障害は，ベースラインのダビガトラン濃度を上昇させる可能性のある危険因子の 1 つである。治療を担当する医師がこのような患者の臨床状態の監視を検討するのが望ましいと考える。

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

表 5.3: 1　1321.3 試験でイダルシズマブ 10 g を投与された患者 2 名のイダルシズマブ初回及び追加投与前から投与完了 24 時間後までの血液凝固検査値及び非結合型総ダビガトラン血漿中濃度

患者 ID	パラメータ［検査機関］	血液凝固検査値（秒）又は非結合型総ダビガトラン血漿中濃度（ng/mL）							
		投与前	2 回目の投与直前	投与完了 10～30 分後	投与完了 60 分後	投与完了 2 時間後	投与完了 4 時間後	投与完了 12 時間後	投与完了 24 時間後
6400307 /6400308	dTT［C］	77.8	28.2	29.4	31.2	31.2	31.8	34.9	55.1
		54.9	29.3	29.7	NOS	32.2	28.8	31.7	42.6
	ECT［C］	323	48.1	50.1	47.8	46.8	45.9	78.6	173
		160	48.3	47.6	NOS	48	45.7	58.4	95.3
	aPTT［C］	87.5	30.9	33.2	29.1	27.7	30.5	43.3	81.1
		71.6	35	33.8	NOS	30.4	33.8	38.8	67.7
	TT［C］	180	11.9	11.8	11.1	10.8	11.4	11.8	124
		87	11.6	11.8	NOS	11.4	11.2	15.8	74.9
	aPTT［L］	77 (74.1)	38 (35.1)	36 (33.1)	—	—	—	47 (44.1)	—
		65 (62.1)	38 (35.1)	38 (35.1)	—	—	—	41 (38.1)	—
	SMUBDE4［C］	329	2.62	2.81	2.66	2.36	2.40	33.4	139
		152	1	1	NOS	1.12	1	12	61.4
3200401 /3200402	dTT［C］	133	28.6	27.9	29.2	29.4	30.6	68.3	75.1
		74.3	30.7	30.8	30.3	31	29.4	30.7	39.6
	ECT［C］	500[1]	40.9	42.1	40.9	39.8	44.8	149	185
		141	34.1	34.5	33.9	34.7	34.2	33.7	60.3
	aPTT［C］	283	57.2	62.1	66.0	59.8	50.5	110	131
		113	43.6	47.4	44.9	54.3	46.9	52.4	81.1
	TT［C］	251	12.3	12.3	11.6	11.8	13.3	122	166
		161	12.2	11.6	11.6	12.5	11	11.4	46.3
	aPTT［L］	200 (212)	51.4 (53.7)	51.3 (53.6)	—	—	—	67 (70.4)	—
		71.5 (75.2)	33.4 (34.6)	33.4 (34.6)	—	—	—	30 (30.9)	—
	SMUBDE4［C］	955	3.27	2.26	2.09	1.52	4.09	225	272
		287	1	1	1	1	1	1	58.5

上段：イダルシズマブ 5 g 初回投与時，下段：イダルシズマブ 5 g 追加投与時
C：中央検査機関で測定した値；L：実施医療機関で測定した値，括弧内は標準化した値；NOS：サンプルなし；—：実施医療機関での測定なし（規定の測定時点ではないため）
dTT：希釈トロンビン時間，ECT：エカリン凝固時間，TT：トロンビン時間，aPTT：活性化部分トロンボプラスチン時間，SMUBDE4：非結合型総ダビガトラン濃度
BLQ の非結合型総ダビガトラン濃度は LLOQ（1 ng/mL）とした。（BLQ：定量下限未満，LLOQ：定量下限）
1　定量値上限を超えたため 500 秒とした。
引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.7.1.1.2: 1，Table 15.7.1.1.2: 3，Table 15.7.1.1.2: 5，Table 15.7.1.1.2: 7，Table 15.7.1.1.11: 1，Table 15.7.1.1.12: 1，Table 15.6.1.1.4: 1，Table 15.6.1.1.1: 11

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

5.4 抗薬物抗体

第 I 相試験

すべての第 I 相試験で，ベースライン時，試験終了時来院（2～11 日），投与 4 週間後及び 3 カ月後に，投与前及び投与後の抗イダルシズマブ抗体について評価した。さらに 1321.2 試験では，被験者 6 名に対して初回イダルシズマブ投与の約 2 カ月後に再投与が行われたことから，追加の検体採取も実施した（5.2 項）。

1321.1 試験，1321.2 試験及び 1321.5 試験では，被験者の 6.5～17.5%にイダルシズマブと交差反応する Pre-existing 抗体が検出された（合計 283 名中 36 名，13%）。これらは一般的に非特異的抗体であり，抗体価が低く，イダルシズマブ分子の C 末端に結合することが明らかになった。

既存の抗イダルシズマブ抗体の存在は，ダビガトランによって誘発される dTT 及び ECT などの凝固時間延長に対するイダルシズマブの中和効果に影響しなかった（1321.1 試験［CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Table 15.7.1.1.2: 7～8，Table 15.7.1.1.2: 37～38］），（1321.2 試験［CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Table 15.7.1.1.2: 6，Table 15.7.1.1.2: 12，Table 15.7.1.1.2: 14，Table 15.7.1.1.2: 21，Table 15.7.1.1.2: 27，Table 15.7.1.1.2: 29］），1321.5 試験［CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験_Table 15.7.1.1.2: 6～7，Table 15.7.1.1.2: 8，Table 15.7.1.1.2:16～18］）。

第 I 相試験でイダルシズマブを投与された被験者 224 名中 18 名（8.0%）に，イダルシズマブ投与後に抗イダルシズマブ抗体反応の発現が認められた。これらの反応は弱く（すなわち，低抗体価，最大抗体価=40），ほとんどがノンブロッキング抗体であり，一過性の反応と持続的な反応の間で均等に分布していた。これらの知見に基づくと，イダルシズマブの免疫原性は低いと結論できる。

別の治療としてイダルシズマブの投与が必要となった場合に抗イダルシズマブ抗体反応がイダルシズマブの有効性に影響を及ぼす可能性を評価するため，循環血中の抗イダルシズマブ抗体量を概算し，想定されるイダルシズマブの投与量と比較した。計算の詳細は［CTD 2.7.4_4.4.1.5 項］に示す。抗体価が 40（約 3.3 μg/mL の ADA に相当）で血漿量 3000 mL，体重 70 kg の患者の場合，循環血中の抗イダルシズマブ抗体量は 10 mg と概算される。予定治療用量のイダルシズマブ 5 g を投与したとき（最高濃度は約 20,000 nmol/L になる），これまでにイダルシズマブ投与後に発現が認められた抗イダルシズマブ抗体の推定最高濃度と比較すると，イダルシズマブ 5 g は完全中和を達成するのに十分な用量（overwhelming dose）である。したがって，追加治療としてイダルシズマブの再投与が必要となった際に抗イダルシズマブ抗体反応がイダルシズマブの有効性に及ぼす影響はほとんどないと結論される。

ADA に関する詳細は，臨床的安全性［CTD 2.7.4_4.4.1 項］及び第 I 相試験の抗イダルシズマブ抗体の中和に関する報告書［CTD 5.3.1.4-18_c03014538］を参照のこと。

第 III 相症例集積試験　1321.3 試験

1321.3 試験で評価した抗薬物抗体については［CTD 2.7.4_4.4.1.5 項］を参照のこと。

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

6. 付録

6.1 本文で参照したが，含まれない表

表 6.1: 1 凝固パラメータの正常値上限

Coagulation Parameter (seconds)	Combined data from 1321.1 and 1321.2		
		ULN = mean + 2*SD (N=208)	
	Mean baseline	110% ULN	100% ULN
dTT	32.14	39.09	35.54
ECT	36.01	45.39	41.26
aPTT	31.43	43.78	39.80
TT	12.44	15.64	14.22

dTT：希釈トロンビン時間，ECT：エカリン凝固時間，aPTT：活性化部分トロンボプラスチン時間，TT：トロンビン時間，ULN：正常値上限，SD：標準偏差
引用元：CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Appendix16.1.9.3_Table 1.9

表 6.1: 2 イダルシズマブ投与開始後 4 時間以内に 110% ULN に基づく完全な中和効果を達成した被験者の割合（第 I 相試験併合）

	Placebo	Idarucizumab after DE			
	after DE	1 g to <2.5 g	2.5 g to <5 g	5 g	>5 g to ≤8 g
Number of subjects [N (%)]	69 (100.0)	50 (100.0)	23 (100.0)	35 (100.0)	8 (100.0)
Primary parameters					
dTT	1.4	100.0	100.0	100.0	100.0
95% CI [%]	(0.3, 7.8)	(92.9, 100.0)	(85.7, 100.0)	(90.1, 100.0)	(67.6, 100.0)
ECT	0	100.0	100.0	97.1	100.0
95% CI [%]	(0.0, 5.3)	(92.9, 100.0)	(85.7, 100.0)	(85.5, 99.5)	(67.6, 100.0)
Further parameters					
TT	0	98.0	100.0	97.1	100.0
95% CI [%]	(0.0, 5.3)	(89.5, 99.6)	(85.7, 100.0)	(85.5, 99.5)	(67.6, 100.0)
aPTT	4.3	100.0	95.7	97.1	100.0
95% CI [%]	(1.5, 12.0)	(92.9, 100.0)	(79.0, 99.2)	(85.5, 99.5)	(67.6, 100.0)

DE：ダビガトランエテキシラート，CI：信頼区間，dTT：希釈トロンビン時間，ECT：エカリン凝固時間，TT：トロンビン時間，aPTT：活性化部分トロンボプラスチン時間，ULN：正常値上限
中和効果は，（投与前値 − 投与後値）／（投与前値 − ULN）× 100 として算出する。算出した中和効果について，100%を超える場合は 100%，0%未満となる場合は 0%とした。
dTT の 100% ULN=35.54 秒；ECT の 100% ULN=41.26 秒；aPTT の 100% ULN=39.80 秒；TT の 100% ULN=14.22 秒（表 6.1: 1）
1321.2 試験でダビガトランエテキシラートの再投与開始後に得られた薬力学データは除外した。
95%信頼区間は Wilson スコア法を用いて算出する。
クロスオーバー試験である 1321.2 試験の被験者は 2 つ以上の用量群の集計に含まれる。
引用元：CTD 5.3.5.3-01_Integrated Summary of Clinical Efficacy_Table 2.1.5，Table 2.2.5，Table 2.3.5，Table 2.4.5

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

表 6.1: 3 110% ULN に基づく完全な中和効果を達成した被験者での完全な中和効果が認められるまでに要した時間（分）（第 I 相試験併合）

Time [minutes] to achieve complete reversal		Placebo after DE	Idarucizumab after DE			
			1 g to <2.5 g	2.5 g to <5 g	5 g	>5 g to ≤8 g
Primary parameters						
dTT	N	1	50	23	35	8
	Median	125.0	5.0	5.0	6.0	5.0
ECT	N	0	50	23	34	8
	Median	-	5.0	5.0	6.0	5.0
Further parameters						
TT	N	0	49	23	34	8
	Median	-	5.0	5.0	6.0	5.0
aPTT	N	3	50	22	34	8
	Median	35.0	5.0	5.0	6.0	5.0

DE：ダビガトランエテキシラート，dTT：希釈トロンビン時間，ECT：エカリン凝固時間，TT：トロンビン時間，aPTT：活性化部分トロンボプラスチン時間，ULN：正常値上限
中和効果は，（投与前値 − 投与後値）／（投与前値 −ULN）× 100 として算出する。算出した中和効果について，100%を超える場合は 100%，0%未満となった場合は 0%とした。
1321.2 試験でダビガトランエテキシラートの再投与開始後に得られた薬力学データは除外した。
クロスオーバー試験である 1321.2 試験の被験者は 2 つ以上の用量群の集計に含まれる。
完全な中和効果が認められるまでに要した時間は実際の時間（規定の評価時点ではない）を用いて算出した。
引用元：CTD 5.3.5.3-01_Integrated Summary of Clinical Efficacy_Table 2.1.8，Table 2.2.8，Table 2.3.8，Table 2.4.8

表 6.1: 4 110% ULN に基づく完全な中和効果を達成した被験者での完全な中和効果の持続時間（時間）（第 I 相試験併合）

Duration [hours] of complete reversal		Placebo after DE	Idarucizumab after DE			
			1 g to <2.5 g	2.5 g to <5 g	5 g	>5 g to ≤8 g
Primary parameters						
dTT	N	1	50	23	35	8
	Mean (SD)	70.0 (-)	45.7 (33.9)	57.0 (23.2)	63.7 (18.4)	72.0 (0.0)
	Median	70.0	72.0	72.0	72.0	72.0
ECT	N	0	50	23	34	8
	Mean (SD)	-	34.0 (34.6)	59.5 (21.6)	56.2 (25.1)	72.0 (0.0)
	Median	-	7.0	72.0	72.0	72.0
Further parameters						
TT	N	0	49	23	34	8
	Mean (SD)	-	11.8 (21.8)	42.9 (28.8)	37.6 (22.2)	72.0 (0.0)
	Median	-	3.8	24.0	24.0	72.0
aPTT	N	3	50	22	34	8
	Mean (SD)	0.6 (0.3)	38.9 (35.0)	53.8 (24.7)	59.5 (23.2)	72.0 (0.0)
	Median	0.5	71.9	72.0	72.0	72.0

DE：ダビガトランエテキシラート，SD：標準偏差，dTT：希釈トロンビン時間，ECT：エカリン凝固時間，TT：トロンビン時間，aPTT：活性化部分トロンボプラスチン時間，ULN：正常値上限
中和効果は，（投与前値 − 投与後値）／（投与前値 −ULN）× 100 として算出する。算出した中和効果について，100%を超える場合は 100%，0%未満となった場合は 0%とした。
1321.2 試験でダビガトランエテキシラートの再投与開始後に得られた薬力学データは除外した。
クロスオーバー試験である 1321.2 試験の被験者は 2 つ以上の用量群の集計に含まれる。
完全な中和効果の持続時間は実際の時間（規定の評価時点ではない）を用いて算出し，72 時間で打ち切りとした。
引用元：CTD 5.3.5.3-01_Integrated Summary of Clinical Efficacy_Table 2.1.7, Table 2.2.7, Table 2.3.7, Table 2.4.7

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

表 6.1: 5 患者の内訳（1321.3 試験，治験薬投与集団）

	Group A		Group B		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Treated	137	(100.0)	106	(100.0)	243	(100.0)
Observation ongoing at time of reporting	14	(10.2)	6	(5.7)	20	(8.2)
Patients completed planned observation time until the end of trial visit	87	(63.5)	67	(63.2)	154	(63.4)
Patients did not complete planned observation time due to	36	(26.3)	33	(31.1)	69	(28.4)
Adverse event	29	(21.2)	26	(24.5)	55	(22.6)
Non-compliant with protocol	1	(0.7)	3	(2.8)	4	(1.6)
Lost to follow-up	2	(1.5)	2	(1.9)	4	(1.6)
Consent withdrawn for further participation	2	(1.5)	1	(0.9)	3	(1.2)
Other	2	(1.5)	1	(0.9)	3	(1.2)

グループ A 及びグループ B はランダム化群ではない。
引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Tabe 15.1.1: 1

表 6.1: 6 人口統計学的特性（1321.3 試験，治験薬投与集団）

	Group A		Group B		Total	
Number of subjects [N (%)]	137	(100.0)	106	(100.0)	243	(100.0)
Sex [N(%)]						
Female	60	(43.8)	55	(51.9)	115	(47.3)
Male	77	(56.2)	51	(48.1)	128	(52.7)
Race [N (%)]						
Asian	13	(9.5)	5	(4.7)	18	(7.4)
Black/African American	2	(1.5)	0	(0.0)	2	(0.8)
Hawaiian/Pacific Islander	8	(5.8)	6	(5.7)	14	(5.8)
White	109	(79.6)	92	(86.8)	201	(82.7)
Missing	5	(3.6)	3	(2.8)	8	(3.3)
Region [N (%)]						
Asia	13	(9.5)	3	(2.8)	16	(6.6)
Europe	65	(47.4)	55	(51.9)	120	(49.4)
North America	13	(9.5)	10	(9.4)	23	(9.5)
Other	46	(33.6)	38	(35.8)	84	(34.6)
Age (years)						
N	137		106		243	
Mean (SD)	77.1 (9.4)		76.4 (9.6)		76.8 (9.4)	
Min	47.0		50.0		47.0	
Median	78.0		76.5		77.0	
Max	94.0		96.0		96.0	
Age Group (years) [N (%)]						
<65	10	(7.3)	11	(10.4)	21	(8.6)
≥ 65 - <75	42	(30.7)	34	(32.1)	76	(31.3)
≥ 75 - <85	54	(39.4)	39	(36.8)	93	(38.3)
≥85	31	(22.6)	22	(20.8)	53	(21.8)

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

表 6.1: 6 人口統計学的特性（1321.3 試験，治験薬投与集団）（続き）

	Group A		Group B		Total	
Creatinine clearance (mL/min)						
N	128		103		231	
Mean (SD)	56.1 (31.9)		63.4 (38.2)		59.3 (34.9)	
Min	8.2		7.9		7.9	
Median	50.1		56.0		52.2	
Max	186.8		192.9		192.9	
Renal function [1] [N (%)]						
<30 (Severe)	27	(19.7)	24	(22.6)	51	(21.0)
≥30 - <50 (Moderate)	36	(26.3)	19	(17.9)	55	(22.6)
≥50 - <80 (Mild)	39	(28.5)	30	(28.3)	69	(28.4)
≥80 (Normal)	26	(19.0)	30	(28.3)	56	(23.0)
Missing	9	(6.6)	3	(2.8)	12	(4.9)
Total Bilirubin [N (%)]						
1×ULN - <2×ULN	19	(13.9)	11	(10.4)	30	(12.3)
≥2×ULN - <3×ULN	0	(0.0)	4	(3.8)	4	(1.6)
≥3×ULN	0	(0.0)	5	(4.7)	5	(2.1)
Normal	97	(70.8)	74	(69.8)	171	(70.4)
Missing	21	(15.3)	12	(11.3)	33	(13.6)
ALT/AST [N (%)]						
1×ULN - <2×ULN	11	(8.0)	14	(13.2)	25	(10.3)
≥2×ULN - <3×ULN	1	(0.7)	3	(2.8)	4	(1.6)
≥3×ULN	5	(3.6)	10	(9.4)	15	(6.2)
Normal	102	(74.5)	68	(64.2)	170	(70.0)
Missing	18	(13.1)	11	(10.4)	29	(11.9)
Body Mass Index [kg/m^2]						
N	129		101		230	
Mean (SD)	27.3 (6.0)		27.5 (6.4)		27.4 (6.2)	
Min	14.6		15.6		14.6	
Median	26.0		26.1		26.0	
Max	47.2		50.5		50.5	

SD：標準偏差，Min：最小値，Max：最大値，ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，ULN：基準値上限

1 Cockcroft-Gault 式に基づく。

引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.1.3: 1

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

表 6.1: 7 ベースライン時の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の状況並びに注目すべき合併症及び既往歴（1321.3 試験）

	Group A		Group B		Total	
Number of patients	137	(100.0)	106	(100.0)	243	(100.0)
Daily dose of dabigatran [N(%)]						
110 mg bid	85	(62.0)	66	(62.3)	151	(62.1)
150 mg bid	38	(27.7)	32	(30.2)	70	(28.8)
75 mg bid	5	(3.6)	1	(0.9)	6	(2.5)
Other	8	(5.8)	7	(6.6)	15	(6.2)
Dabigatran indication [N(%)]						
Atrial fibrillation (心房細動)	130	(94.9)	100	(94.3)	230	(94.7)
Orthopedic surgery (整形外科術)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
VTE (静脈血栓塞栓症)	2	(1.5)	3	(2.8)	5	(2.1)
Other	5	(3.6)	2	(1.9)	7	(2.9)
Time since last dabigatran intake (hours) [1]						
N	137		106		243	
Mean (SD)	17.47 (13.18)		25.47 (20.41)		20.96 (17.15)	
Min	1.47		2.58		1.47	
Median	13.88		19.78		15.83	
Max	90.42		105.77		105.77	
Time since last dabigatran intake [N(%)]						
<12 hours	50	(36.5)	30	(28.3)	80	(32.9)
12≤ and <24 hours	58	(42.3)	32	(30.2)	90	(37.0)
24≤ and <48 hours	25	(18.2)	33	(31.1)	58	(23.9)
≥48 hours	4	(2.9)	11	(10.4)	15	(6.2)
Unknown	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Medical history [N(%)]						
Hypertension (高血圧)	110	(80.3)	82	(77.4)	192	(79.0)
CHF (うっ血性心不全)	53	(38.7)	35	(33.0)	88	(36.2)
Diabetes (糖尿病)	42	(30.7)	27	(25.5)	69	(28.4)
Coronary Artery Disease (冠動脈疾患)	53	(38.7)	31	(29.2)	84	(34.6)
Prior stroke (脳卒中の既往)	40	(29.2)	15	(14.2)	55	(22.6)
Prior TIA (一過性脳虚血発作の既往)	17	(12.4)	11	(10.4)	28	(11.5)
Prior systemic embolism (全身性塞栓症の既往)	9	(6.6)	9	(8.5)	18	(7.4)
Prior major bleeding (大出血の既往)	9	(6.6)	3	(2.8)	12	(4.9)
Active cancer (活動性の癌)	11	(8.0)	13	(12.3)	24	(9.9)
Type of bleeding(Group A only) [N(%)]						
ICH (Subdural, Subarachnoid, Intracerebral)	43	(31.4)			43	(31.4)
Trauma	31	(22.6)			31	(22.6)
GI bleeds	62	(45.3)			62	(45.3)

bid：1 日 2 回投与，SD：標準偏差，Min：最小値，Max：最大値，ICH：頭蓋内出血，GI bleeds：消化管出血
グループ A 及びグループ B はランダム化群ではない。

1 次の式により算出した：（初回のイダルシズマブ投与日／時間 − 最終のダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩投与日／時間）
最終のダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩投与日／時間のデータが不完全な場合，最終投与日の深夜 0 時としてデータを補完した。

引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.1.3: 2

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

表 6.1: 8 中央検査機関で測定したaPTT及びTTによる評価で，最大の中和効果が100%，80%以上又は50%以上であった患者の割合（1321.3 試験，評価対象患者）

		110% ULN			100% ULN		
		Group A	Group B	Total	Group A	Group B	Total
aPTT	Treated evaluable patients [1]	94 (100.0)	64 (100.0)	158 (100.0)	107 (100.0)	71 (100.0)	178 (100.0)
	Proportion of patients achieving maximum reversal [N(%)]						
	100%	90 (95.7)	60 (93.8)	150 (94.9)	98 (91.6)	65 (91.5)	163 (91.6)
	≥80%	92 (97.9)	62 (96.9)	154 (97.5)	105 (98.1)	69 (97.2)	174 (97.8)
	≥50%	93 (98.9)	63 (98.4)	156 (98.7)	106 (99.1)	70 (98.6)	176 (98.9)
TT	Treated evaluable patients [1]	129 (100.0)	97 (100.0)	226 (100.0)	131 (100.0)	99 (100.0)	230 (100.0)
	Proportion of patients achieving maximum reversal [N(%)]						
	100%	128 (99.2)	94 (96.9)	222 (98.2)	125 (95.4)	94 (94.9)	219 (95.2)
	≥80%	128 (99.2)	96 (99.0)	224 (99.1)	130 (99.2)	98 (99.0)	228 (99.1)
	≥50%	128 (99.2)	96 (99.0)	224 (99.1)	130 (99.2)	98 (99.0)	228 (99.1)

aPTT：活性化部分トロンボプラスチン時間，TT：トロンビン時間
aPTT の 110% ULN=43.78 秒，100% ULN=39.80 秒；TT の 110% ULN=15.64 秒，100% ULN=14.22 秒
ULN：健康被験者及び腎機能障害を有する被験者を対象とした 1321.1 試験及び 1321.2 試験から算出した正常値上限
中和効果は下記の式により算出し，100%以上の数値となった場合は，完全な中和として 100%とした。
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 又は 100% ULN）｝× 100%
1 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 又は 100% ULN を超える患者（評価対象患者）を対象とした。
引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.2.2.3.1: 1～2，Table 15.2.2.3.2: 1～2

表 6.1: 9 実施医療機関で測定した aPTT による評価で，最大の中和効果が 100%，80%以上又は 50%以上であった患者の割合（1321.3 試験，評価対象患者）

		using Local-ULN		
		Group A	Group B	Total
aPTT	Treated evaluable patients [1]	100 (100.0)	74 (100.0)	174 (100.0)
	Proportion of patients achieving maximum reversal [N(%)]			
	100%	71 (71.0)	51 (68.9)	122 (70.1)
	≥80%	82 (82.0)	61 (82.4)	143 (82.2)
	≥50%	89 (89.0)	64 (86.5)	153 (87.9)

aPTT：活性化部分トロンボプラスチン時間，Local-ULN：：実施医療機関の基準値上限
中和効果は下記の式により算出し，100%以上の数値となった場合は，完全な中和として 100%とした。
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 － Local-ULN）｝× 100%
1 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 Local-ULN を超える患者（評価対象患者）を対象とした。
引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.2.3.3: 1

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

表 6.1: 10 止血に要した時間の要約（1321.3 試験，グループ A）

	Group A
Total treated	137
Total treated with at least one bleeding assessment [N (%)]	137 (100.0)
Bleeding stopped [N (%)]	105 (76.6)
Bleeding stopped within 1 hours	15 (10.9)
Bleeding stopped within 2 hours	29 (21.2)
Bleeding stopped within 3 hours	37 (27.0)
Bleeding stopped within 4 hours	40 (29.2)
Bleeding stopped within 12 hours	55 (40.1)
Bleeding stopped within 24 hours	77 (56.2)
Bleeding stopped within 72 hours	92 (67.2)
Stop of bleeding not assessable	32 (23.4)
Time to stop bleeding [hour]	
N	104
Median	10.0
Mean (SD)	62.3 (189.1)
Range (Min, Max)	(0.1, 1496.8)

SD：標準偏差，Min：最小値，Max：最大値
止血された日付が判明しているが時刻が不明の場合，23 時 59 分とみなすか，同日に検査が実施されている場合にはその時刻とした。止血された日付及び時刻のいずれも不明の場合は，データを補完しなかった。
引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.2.2.1: 1

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

表 6.1: 11 出血の発現状況（1321.3 試験，グループ B）

	Group B
Total treated	106
Total treated receiving surgery [N(%)]	101 (100.0)
Time from first vial administration to surgery [hour]	
N	101
Median	1.7
Mean (SD)	3.1 (4.6)
Range (Min, Max)	(-0.2, 26.4)
Bleeding categorization intra-operatively [N(%)]	
Normal hemostasis	93 (92.1)
Mildly abnormal intraprocedural hemostasis (e.g. slight oozing)	7 (6.9)
Moderate abnormal hemostasis (e.g. controllable bleeding)	1 (1.0)
Severe abnormal hemostasis (e.g. severe refractory haemorrhage)	0 (0.0)
Within 24 hours post surgery [N(%)]	
ISTH classification	
Minor	0 (0.0)
Major	1 (1.0)
Major or life-threatening or fatal	0 (0.0)
Fatal	0 (0.0)
Not assessable	0 (0.0)
TIMI Classification	
Minimal	1 (1.0)
Minor	0 (0.0)
Major	0 (0.0)
Not assessable	0 (0.0)
GUSTO Classification	
Mild	1 (1.0)
Moderate	0 (0.0)
Severe or life-threatening	0 (0.0)
Not assessable	0 (0.0)

SD：標準偏差，Min：最小値，Max：最大値
引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.2.2.2: 1

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

表 6.1: 12 イダルシズマブ投与後に最も悪化したときのヘマトクリット値及びヘモグロビン値のベースラインからの変化量（1321.3 試験）

	Group A			Group B	Total
	total	subgroup			
		ICH	GI bleed		
Patients treated [N(%)]	137 (100.0)	43 (100.0)	62 (100.0)	106 (100.0)	243 (100.0)
Change from baseline to worst value					
in haematocrit [%]					
N	113	34	54	83	196
Mean (SD)	0.0 (6.4)	-3.5 (3.4)	2.6 (6.7)	-2.9 (5.1)	-1.2 (6.1)
in haemoglobin [g/L]					
N	115	35	55	83	198
Mean (SD)	0.7 (21.9)	-11.9 (10.9)	9.6 (22.8)	-10.0 (16.1)	-3.8 (20.3)

ICH：頭蓋内出血，GI bleed：消化管出血，SD：標準偏差
引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.2.3.4: 2～4

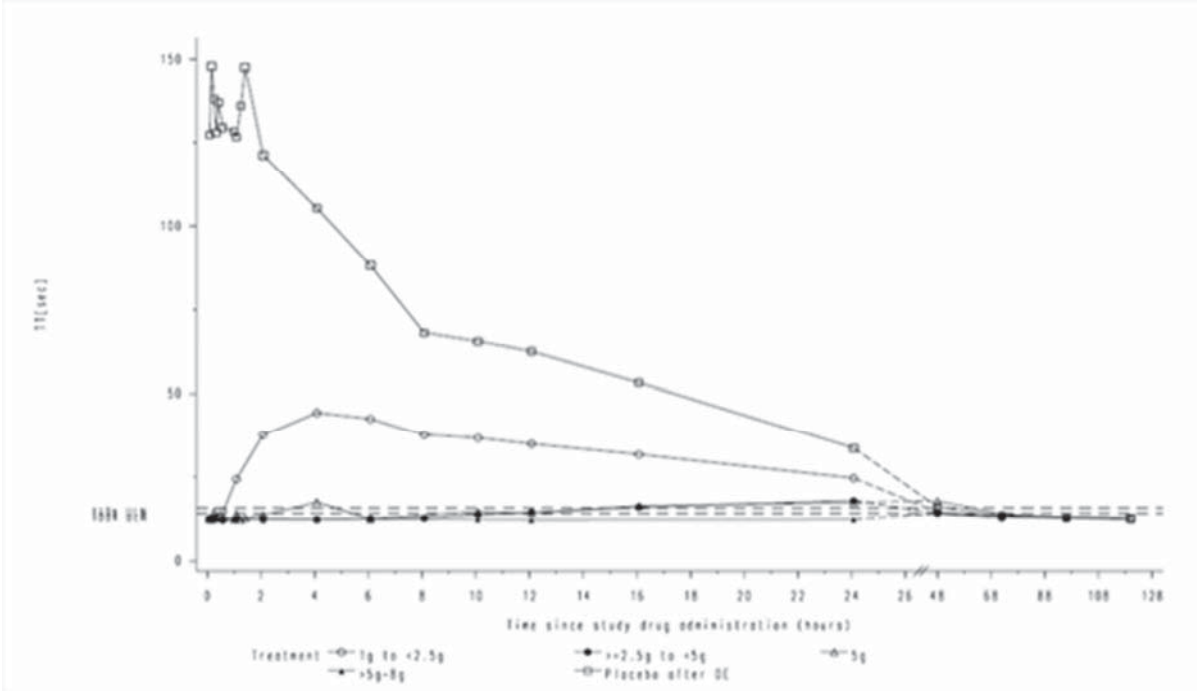
表 6.1: 13 ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩又はその他の抗凝固薬による抗凝固療法の再開（1321.3 試験）

	Group A			Group B	Total
	total	subgroup			
		ICH	GI bleed		
Patients treated [N(%)]	137 (100.0)	43 (100.0)	62 (100.0)	106 (100.0)	243 (100.0)
Restart of anticoagulant/antithrombotic/ antiplatelet therapy [N(%)]					
Any therapy	98 (71.5)	26 (60.5)	45 (72.6)	96 (90.6)	194 (79.8)
Dabigatran	36 (26.3)	9 (20.9)	14 (22.6)	66 (62.3)	102 (42.0)
Used bridging therapy prior to restart dabigatran	21 (15.3)	5 (11.6)	7 (11.3)	53 (50.0)	74 (30.5)
None	36 (26.3)	16 (37.2)	16 (25.8)	1 (0.9)	37 (15.2)
Missing	3 (2.2)	1 (2.3)	1 (1.6)	9 (8.5)	12 (4.9)
Time to restart of anticoagulant/ antithrombotic/antiplatelet therapy [days]					
N	98	26	45	96	194
Mean (SD)	10.3 (17.1)	10.8 (17.5)	14.3 (20.3)	2.9 (7.4)	6.6 (13.7)
Time to restart of dabigatran [days]					
N	36	9	14	66	102
Mean (SD)	22.1 (22.2)	34.4 (29.7)	21.1 (18.7)	13.5 (14.9)	16.5 (18.2)

ICH：頭蓋内出血，GI bleed：消化管出血，SD：標準偏差
引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.2.3.4: 2～4

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

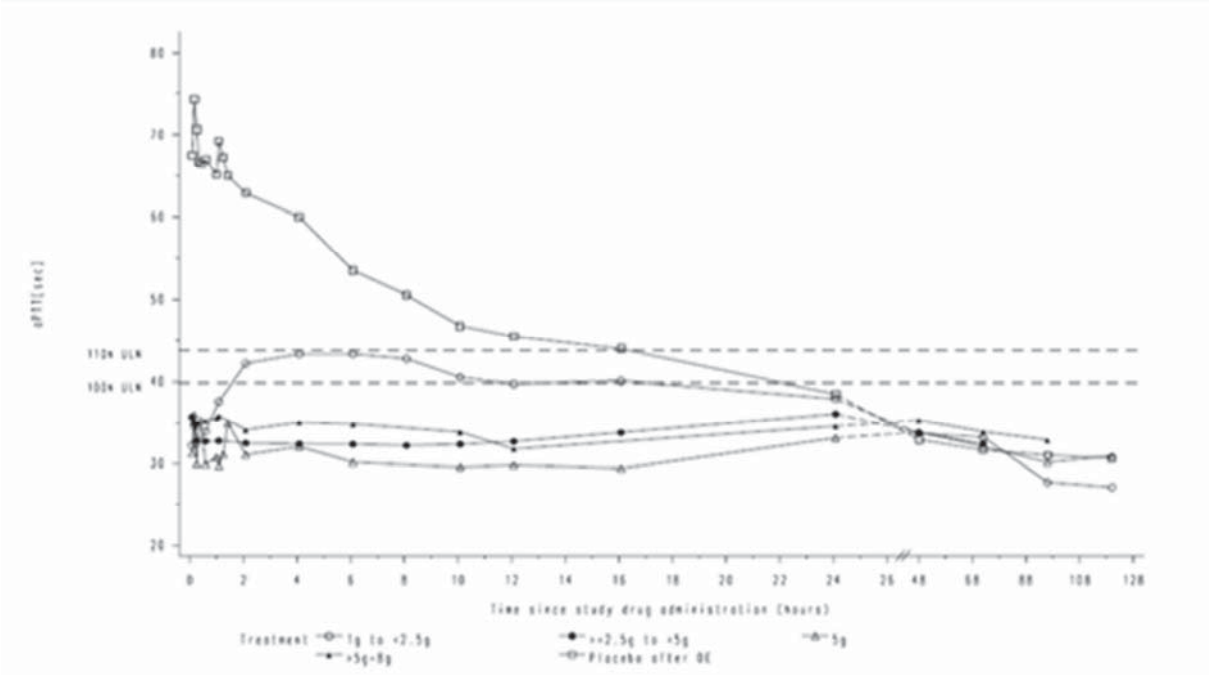
6.2 本文で参照したが，含まれない図



DE：ダビガトランエテキシラート，TT：トロンビン時間，ULN：正常値上限
1321.2 試験の場合，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の再投与開始後に得られたデータは除外した。
時点 0 はイダルシズマブ投与開始時を示す。
引用元：CTD 5.3.5.3-01_Integrated Summary of Clinical Efficacy_Figure 3.3.4

図 6.2: 1 ダビガトランエテキシラートを前投与され，薬力学データが得られた被験者の TT（平均値）ー時間推移（第 I 相試験併合）

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



DE：ダビガトランエテキシラート，aPTT：活性化部分トロンボプラスチン時間，ULN：正常値上限
1321.2 試験の場合，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の再投与開始後に得られたデータは除外した。
時点 0 はイダルシズマブ投与開始時を示す。
引用元：CTD 5.3.5.3-01_Integrated Summary of Clinical Efficacy_Figure 3.4.4

図 6.2: 2　ダビガトランエテキシラートを前投与され，薬力学データが得られた被験者の aPTT（平均値）ー時間推移（第 I 相試験併合）

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：	2.7.4 臨床的安全性
文書作成日：	2016 年 8 月 24 日

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

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

目　次

目　次 2
略語一覧及び用語の定義 6
1. 医薬品への曝露 7
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 7
1.1.1 医学的背景及び目標適応症 7
1.1.2 薬物特性 7
1.1.3 臨床的安全性の要約 8
1.1.4 定義 8
1.1.5 安全性評価のための試験群分類 9
1.1.6 安全性解析対象集団及び安全性パラメータの定義 9
1.1.6.1 解析対象集団 9
1.1.6.2 安全性変数及び解析方法 10
1.1.6.2.1 定義 10
1.1.6.2.2 安全性の解析方法 13
1.1.6.3 被験者の内訳，人口統計学的特性，ベースライン特性，治験薬の曝露及び服薬遵守 15
1.1.7 叙述形式又は表形式での臨床試験の要約 16
1.1.7.1 1321.1 試験–第 I 相，安全性，薬物動態及び探索的薬力学評価試験 19
1.1.7.2 1321.2 試験–第 I 相，安全性，薬物動態及び薬力学評価試験 23
1.1.7.3 1321.5 試験（国内）–第 I 相，安全性，薬物動態及び探索的薬力学評価試験 25
1.1.7.4 1321.3 試験–実施中の第 III 相症例集積試験 26
1.2 全般的な曝露状況 28
1.2.1 被験者及び患者の内訳 28
1.2.1.1 第 I 相試験の被験者の内訳 28
1.2.1.2 1321.3 試験の患者の内訳 30
1.2.2 治験薬の曝露 30
1.2.2.1 第 I 相試験での治験薬の曝露 30
1.2.2.2 1321.3 試験での治験薬の曝露 33
1.2.3 治験薬の服薬遵守 34
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 35
1.3.1 選択基準及び除外基準 35
1.3.1.1 第 I 相試験の選択基準及び除外基準 35
1.3.1.2 1321.3 試験の選択基準及び除外基準 37
1.3.2 人口統計学的特性 38
1.3.2.1 第 I 相試験の人口統計学的特性 38
1.3.2.2 1321.3 試験の人口統計学的特性 39
1.3.3 ベースライン時の合併症及び既往歴 42

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

1.3.3.1 第 I 相試験のベースライン時の合併症及び既往歴 42
1.3.3.2 1321.3 試験のベースライン時の合併症及び既往歴....43
1.3.4 ベースライン時の併用薬....44
1.3.4.1 第 I 相試験のベースライン時の併用薬....44
1.3.4.2 1321.3 試験のベースライン時の併用薬....45
2. 有害事象 46
2.1 有害事象の解析....46
2.1.1 第 I 相試験の有害事象 46
2.1.1.1 第 I 相試験：有害事象の概略 46
2.1.1.1.1 治験薬投与期間中にみられた有害事象の概略 46
2.1.1.1.2 追跡調査期間中にみられた有害事象の概略....48
2.1.1.2 第 I 相試験：比較的よくみられた有害事象 50
2.1.1.2.1 治験薬投与期間中に比較的よくみられた有害事象....50
2.1.1.2.2 追跡調査期間中に比較的よくみられた有害事象 53
2.1.1.3 第 I 相試験：治験薬と因果関係がある有害事象 54
2.1.1.3.1 治験薬投与期間中にみられた治験薬と因果関係がある有害事象....54
2.1.1.3.2 追跡調査期間中にみられた治験薬と因果関係がある有害事象....55
2.1.1.4 第 I 相試験：死亡....56
2.1.1.5 第 I 相試験：重篤な有害事象 56
2.1.1.6 第 I 相試験：その他の重要な有害事象....56
2.1.2 第 III 相症例集積試験　1321.3 試験の有害事象 56
2.1.2.1 1321.3 試験：有害事象の概略 57
2.1.2.2 1321.3 試験：比較的よくみられた有害事象 57
2.1.2.3 1321.3 試験：治験薬と因果関係がある有害事象 58
2.1.2.4 1321.3 試験：過敏症との関連が示唆される有害事象....60
2.1.2.5 1321.3 試験：出血イベント 61
2.1.2.6 1321.3 試験：死亡....63
2.1.2.7 1321.3 試験：重篤な有害事象 65
2.1.2.8 1321.3 試験：その他の重要な有害事象....66
2.1.2.9 1321.3 試験：血栓性イベント 67
2.1.2.10 1321.3 試験：腎機能に関連する有害事象 71
2.2 叙述....71
3. 臨床検査値の評価....73
3.1 第 I 相試験の臨床検査値の評価....73
3.2 第 III 相症例集積試験　1321.3 試験の臨床検査値の評価 76
4. バイタルサイン，身体所見及び安全性に関連する他の観察項目 78
4.1 バイタルサイン....78
4.1.1 第 I 相 3 試験　1321.1 試験，1321.2 試験及び 1321.5 試験のバイタルサイン....78
4.1.2 第 III 相症例集積試験　1321.3 試験のバイタルサイン 78
4.2 心電図....78

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

4.3 注入部位の局所忍容性（第 I 相試験）....79
4.4 抗薬物抗体（ADA）....79
4.4.1 抗イダルシズマブ抗体....80
4.4.1.1 抗イダルシズマブ抗体の分析....80
4.4.1.2 1321.1 試験の抗イダルシズマブ抗体....81
4.4.1.3 1321.2 試験の抗イダルシズマブ抗体....85
4.4.1.4 1321.5 試験の抗イダルシズマブ抗体....86
4.4.1.5 1321.3 試験の抗イダルシズマブ抗体....91
4.4.1.6 抗イダルシズマブ抗体の影響....93
4.4.2 抗ダビガトラン抗体....95
4.4.2.1 抗ダビガトラン抗体の検出....95
4.4.2.2 1321.1 試験の抗ダビガトラン抗体....96
4.4.2.3 1321.2 試験の抗ダビガトラン抗体....96
4.4.2.4 1321.5 試験の抗ダビガトラン抗体....97
4.4.2.5 1321.3 試験の抗ダビガトラン抗体....98
4.4.2.6 抗ダビガトラン抗体の影響....99
4.4.3 投与前に発現していた pre-existing 抗イダルシズマブ抗体がイダルシズマブの薬物動態及び薬力学に及ぼす影響....99
4.4.4 安全性に関する他の観察項目....100
4.5 第 III 相症例集積試験　1321.3 試験に登録された日本人患者 4 名について....100
4.5.1 患者背景....100
4.5.2 安全性の結果....103
4.5.2.1 有害事象....103
4.5.2.2 臨床検査値の評価....103
4.5.2.3 バイタルサイン....103
4.5.2.4 抗薬物抗体（ADA）....104
4.5.2.4.1 抗イダルシズマブ抗体....104
4.5.2.4.2 抗ダビガトラン抗体....104
5. 特別な患者集団及び状況下における安全性....105
5.1 内因性要因....105
5.2 外因性要因....105
5.3 薬物相互作用....105
5.4 妊娠及び授乳時の使用....106
5.5 過量投与....106
5.6 薬物乱用....107
5.7 離脱症状及び反跳現象....107
5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害....107
6. 市販後データ....108
7. 付録....109
7.1 1321.1 試験で治験薬投与期間中に発現した有害事象一覧....109

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies
7.2 1321.2 試験で治験薬投与期間中に発現した有害事象一覧..... 112

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

ADA	抗薬物抗体
AE	有害事象
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
aPTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	体格指数
BLQ	定量限界未満
CrCL	クレアチニンクリアランス
CRP	C 反応性蛋白
CTD	コモン・テクニカル・ドキュメント
DE	ダビガトランエテキシラート
dTT	希釈トロンビン時間
ECL	電気化学発光
ECT	エカリン凝固時間
EU	欧州連合
FU	追跡調査
GUSTO	Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
Ida	イダルシズマブ
ISTH	国際血栓止血学会
LLN	基準値下限
MedDRA	国際医薬用語集
mTT	改良版トロンビン時間
RIPA	放射性免疫沈降法
SAE	重篤な有害事象
SD	標準偏差
TPN	完全非経口栄養法
TT	トロンビン時間
ULN	基準値上限（臨床検査値）／正常値上限（中央検査機関での血液凝固パラメータ）
WHO-DD	World Health Organisation Drug Dictionary

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

1. 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 医学的背景及び目標適応症

抗凝固療法は，様々な臨床背景の血栓症の治療法及び予防法として広く実施されている。ダビガトランエテキシラートは，直接トロンビン阻害剤であるダビガトランの経口プロドラッグであり，以下の目的に有効であることが示されている。

- 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制

非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制に対して，RE-LY試験ではダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩をダビガトランエテキシラートとして1回150 mg 1日2回投与ではワルファリンより有効性に優れ，出血の発現率は同様であり，1回110 mg 1日2回投与では有効性はワルファリンに劣らない上，出血の発現率はワルファリンに比べ有意に低いことが示された（RE-LY試験［CTD 1.13］）。ただし，すべての抗凝固薬と同様に，出血は潜在的なリスクであり，RE-LY試験でもダビガトランエテキシラート150 mg 1日2回投与群では大出血が3.3%，生命を脅かす出血が1.5%発現した（年間イベント発現率）。ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩のような非ビタミンK阻害経口抗凝固薬の使用が増えるにつれ，緊急的な状況でこれらの薬剤の抗凝固作用を中和するために使用できる選択肢が追加されれば，生命を脅かす出血又は止血困難な出血を発現している患者にとって有益であると考えられる。

イダルシズマブはダビガトランに対する特異的な中和剤として開発中であり，対象とする患者は，ダビガトランエテキシラートによる治療中の患者で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以下の患者である。

- 生命を脅かす出血／止血困難な出血を発現した患者
- 緊急手術／侵襲的処置を要する患者

1.1.2 薬物特性

イダルシズマブはヒト化マウスモノクローナル抗体フラグメント（Fab）であり，直接トロンビン阻害剤であるダビガトランに高い親和性（ダビガトランのトロンビンに対する結合親和性に比べて約300倍高い親和性）で結合することにより，ダビガトランの抗凝固作用を阻害する。イダルシズマブはダビガトランの活性代謝物にも結合する。イダルシズマブは，チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞を用いて，標準的な哺乳類細胞の細胞培養技術及びタンパク質精製技術を用いて製造される。精製工程では，初めに[redacted]を用いて[redacted]，続いて[redacted]を用いた製造工程由来不純物の除去，[redacted]及び[redacted]などを用いたウイルス不活化及び除去を含む手順により精製する。最終製剤は無菌のガラス製バイアルに無菌状態で充填した注射剤であり，各バイアルは濃度50 mg/mLの溶液50 mLを含む。

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

イダルシズマブは抗体の Fc 受容体結合フラグメントを持たない Fab フラグメントであるため，補体依存性細胞傷害作用及びFcγ-受容体又は新生児Fc受容体との相互作用が生じることはないと考えられる。

1.1.3 臨床的安全性の要約

本「臨床的安全性」（以下，本概要）の主な目的は，ダビガトランの抗凝固作用を迅速かつ安全に中和する必要がある緊急的状況でのイダルシズマブの臨床使用を裏付ける包括的な安全性データを提示し，評価することである。

本概要の構造は，日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドライン M4E のコモン・テクニカル・ドキュメント（CTD）の中に示された様式に従っている。

情報は本文内で記述的に示すとともに，文書内に組み込んだ図表の形でも提示する。参考文献の一覧を［CTD 2.7.5］に提示する。

1.1.4 定義

本概要を通して，「治験薬」とは，各治験実施計画書に従って治験中に被験者／患者に投与されるあらゆる医薬品のことを指す。本概要で安全性を評価した臨床試験で使用した治験薬は，イダルシズマブ（第 I 相 3 試験及び第 III 相症例集積試験），ダビガトランエテキシラート（但し 1321.5 試験及び 1321.3 試験では非治験薬として使用）及びプラセボ（第 I 相 3 試験）であった。

第 I 相試験の個々の治験総括報告書及び併合解析では，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩前投与期間中（プラセボ又はイダルシズマブ投与前）に発現した有害事象とダビガトラン定常状態でのプラセボ／イダルシズマブ投与期間中（プラセボ／イダルシズマブ投与開始以降）に発現した有害事象を区別して提示した。イダルシズマブ投与前及び投与後のいずれにも有害事象が発現した被験者の場合，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩前投与期間中の集計と，発現時に投与されていたイダルシズマブの各用量群の集計にそれぞれ含めた。

1321.2 試験はクロスオーバーデザイン試験であるため，多くの解析項目（人口統計学的特性，有害事象など）で被験者を 2 つ以上の投与群の集計に含めたが，合計では 1 名として集計した。

第 I 相 3 試験（1321.1 試験，1321.2 試験及び 1321.5 試験）では，約半数の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が前投与された。「イダルシズマブ／ダビガトランエテキシラート+イダルシズマブ群」とは，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩前投与の有無にかかわらず，いずれかの用量のイダルシズマブを投与されたすべての被験者を指す。プラセボの場合も同様に，「プラセボ／ダビガトランエテキシラート+プラセボ群」と示す。

第 III 相症例集積試験である 1321.3 試験は，単一の治療群で実施し，対照群を設定しなかったが，2 つの患者グループ（グループ A：生命を脅かす出血／止血困難な出血を発現した患者，グループ B：緊急手術／侵襲的処置を要する患者）から構成されるため，すべての解析項目でグループ別及びグループを併合して集計した。

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

1.1.5 安全性評価のための試験群分類

本概要では，第 I 相 3 試験（1321.1 試験，1321.2 試験及び 1321.5 試験）は，併合解析した結果を提示した。また，試験ごとの結果も適宜提示した。患者を対象とした第 III 相症例集積試験である 1321.3 試験の中間集計結果は，健康被験者及び腎機能障害を有する被験者を対象とした第 I 相試験とは別に提示した。

1.1.6 安全性解析対象集団及び安全性パラメータの定義

1.1.6.1 解析対象集団

第 I 相 3 試験　1321.1 試験，1321.2 試験及び 1321.5 試験

人口統計学的特性，その他のベースライン特性及び安全性（有害事象及びバイタルサインを含む）の解析対象集団は，治験薬投与集団とした。治験薬投与集団は，ランダム化割付けされ，治験薬（ダビガトランエテキシラート［1321.5 試験では非治験薬］，イダルシズマブ又はプラセボ）を 1 回以上投与されたすべての被験者とした。ダビガトランの定常状態でイダルシズマブを投与した被験者は，1321.1 試験（Part 2 及び 3）及び 1321.2 試験では，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩前投与前にランダム化割付けしたが，1321.5 試験（Part 2）ではダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩前投与後，イダルシズマブ又はプラセボ投与直前にランダム化割付けした。つまり，1321.1 試験及び 1321.2 試験の治験薬投与集団には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されたすべての被験者が含まれ，1321.5 試験の治験薬投与集団には，ダビガトランエテキシラートを前投与され，かつイダルシズマブ又はプラセボのいずれかを投与されたすべての被験者が含まれた。したがって，第 I 相 3 試験の併合解析の治験薬投与集団には，ランダム化割付け後にいずれかの治験薬を投与された被験者のみが含まれた。なお，1321.5 試験では，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩投与後，ランダム化割付け前に治験を中止した被験者を第 I 相 3 試験の併合解析の治験薬投与集団から除外したが，ランダム化割付けされた被験者がダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩前投与期間中に発現した有害事象は集計することとした。

第 III 相症例集積試験　1321.3 試験

すべての解析は，イダルシズマブを投与されたすべての患者を含む治験薬投与集団に基づいて実施した。本試験は現在も継続中であることから，本概要では[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点のデータを用いて解析した。これらのデータでは，[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに登録された患者のうち，イダルシズマブが投与された 243 名を治験薬投与集団と定義した。

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

1.1.6.2 安全性変数及び解析方法

1.1.6.2.1 定義

有害事象

有害事象とは，治験中に医薬品が投与された被験者／患者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごと（原疾患や合併症の悪化を含む）であり，必ずしも当該治療との因果関係の有無は問わないものと定義した。

被験者／患者自身に有害事象を自発的に報告するよう求めるとともに，各評価時点，各観察期間の終了時及び治験責任医師が必要と判断した場合は随時，治験責任医師又は指名された者が被験者／患者を評価した。評価には「気分はいかかですか？」など具体的でない質問を用いた。必要な場合又は有害事象のより正確な記録のためである場合には，具体的な質問を用いた。

重篤な有害事象

重篤な有害事象は，以下に定義した。

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- 先天異常を来すもの
- その他の医学的に重要な状態

その他の医学的に重要な状態には，適切な医学的判断に基づき被験者／患者を危険にさらすおそれがある，上記の定義に至らぬよう医学的又は外科的処置が必要となるような事象が該当することとした。

1321.5 試験，及び国内で 1321.3 試験に参加した被験者／患者の場合は，障害につながるおそれのある有害事象は重篤な有害事象として報告することとした。追跡調査期間終了時までに新規に発生した癌は，治験薬の投与中止から癌の発生までの期間にかかわらず，重篤な有害事象として報告することとした。

ICH E3 に定義された重要な有害事象

ICH E3 ガイドラインに基づき，治験実施計画書で定義した重要な有害事象以外の非重篤な有害事象のうち, 治験中止又は治験薬の減量に至ったものを ICH E3 に定義された重要な有害事象と定義した。

治験薬と因果関係がある有害事象

有害事象の発現のパターン，時間的関係性，治験薬を中止又は再投与した場合の状況，交絡因子（併用薬，合併症，既往歴など）を含む関連因子を勘案し，医学的判断により，治験薬と有害事象の因果関係を判定した。治験責任医師は，投与された治験薬とその有害事象の間に合理的な

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

因果関係があると判定した場合には症例報告書（CRF）に「関連あり」と記録し，合理的な因果関係がないと判定した場合には「関連なし」と記録することとした。

治験実施計画書で定義した重要な有害事象

第 I 相 3 試験すべてで，特定の有害事象を「重要な有害事象」とし，特に注目した。このような事象を治験実施計画書であらかじめ規定し，治験責任医師は規定されたとおりに報告することとした。治験実施計画書で定義した重要な有害事象が認められた被験者数について，試験ごとに個々の定義に基づき記述的に要約した。

1321.1 試験では，治験実施計画書で定義した重要な有害事象として以下の有害事象を定義した。

- パルスオキシメーターを用いて測定した酸素飽和度（SpO_2）の 90%未満への低下
- 38°C を超える体温上昇
- 収縮期血圧が 90 mmHg 未満へ低下
- 安静時心拍数が 100 bpm 超に増加
- 呼吸困難の症状

クロスオーバー試験である 1321.2 試験では，治験実施計画書で定義した重要な有害事象として以下の有害事象を定義した。

- 同一の血液検体の測定で，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及び／又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限（ULN）の 3 倍以上上昇かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍以上上昇を伴う肝障害
- 38°C を超える体温上昇
- 収縮期血圧が 90 mmHg 未満へ低下
- 心拍数が 100 bpm 超に増加
- 呼吸困難の症状

国内で実施した 1321.5 試験では，以下の肝機能パラメータの変動によって定義された肝障害を治験実施計画書で定義した重要な有害事象と定義した。

ベースラインで肝機能が正常な被験者：同一の血液検体の測定で，AST 及び／又は ALT が ULN の 3 倍以上上昇かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍以上上昇

第 III 相症例集積試験である 1321.3 試験では，以下の肝機能パラメータの変動によって定義された肝障害を治験実施計画書で定義した重要な有害事象と定義した。

ベースラインで肝機能が正常な患者：同一の血液検体の測定で，AST 及び／又は ALT が ULN の 3 倍以上上昇かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍以上上昇

ベースラインで肝機能障害を示す検査値を有する患者：

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

- トランスアミナーゼが基準値範囲内にあった場合，同一の血液検体の測定で，AST 及び／又は ALT が ULN の 3 倍超上昇かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超上昇
- ベースラインのトランスアミナーゼが ULN の 2 倍超の場合，同一の血液検体の測定で，トランスアミナーゼの値が 2 倍に上昇かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超上昇

治験薬投与後に発現した有害事象及び投与期間の分類

第 I 相 3 試験　1321.1 試験，1321.2 試験及び 1321.5 試験

発現した有害事象は，直前まで投与されていた投与群の有害事象として集計した。第 I 相 3 試験の併合解析では，治験薬の最終投与後 5 日以内に発現した有害事象を「治験薬投与期間中（treatment period）に発現した有害事象」とし，その後発現した有害事象を「追跡調査期間中（post-treatment period）に発現した有害事象」とした（図 1.1.6.2.1: 1）。

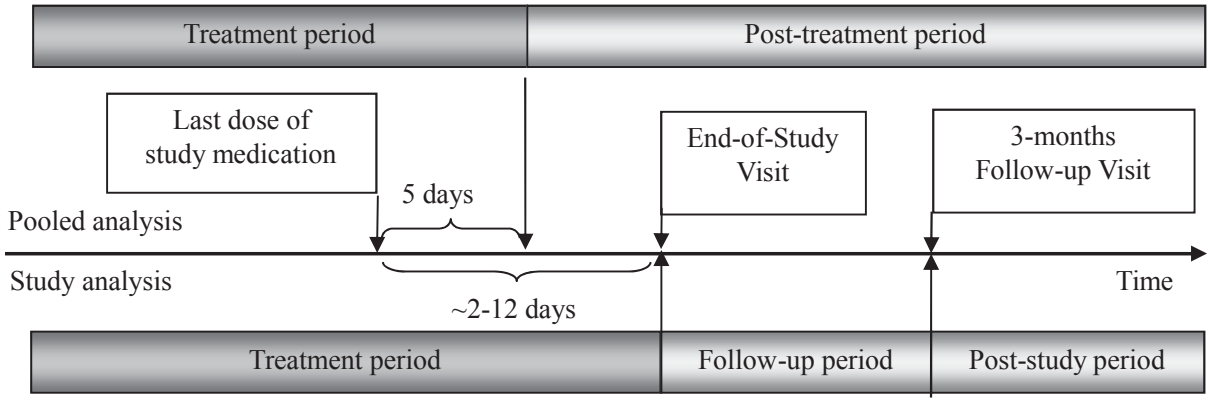


図 1.1.6.2.1: 1　第 I 相試験で発現した有害事象の投与期間の分類（併合解析［上部］及び試験ごとの解析［下部］）

有害事象の投与期間の分類は，併合解析と各試験で異なっていた。併合解析では約 5 日間のウォッシュアウト期間までに発現した有害事象を「治験薬投与期間中（treatment period）に発現した有害事象」としたが，第 I 相 3 試験の各試験の治験総括報告書では，試験終了時来院までに発現した有害事象を「治験薬投与期間中（treatment period）に発現した有害事象」とした（図 1.1.6.2.1: 1）。試験終了時来院の規定日は個々の試験デザインによって異なり，治験薬最終投与約 2～12 日後であった。試験終了時来院から 3 カ月後の追跡調査来院までに発現した有害事象は「フォローアップ期間中（follow-up period）に発現した有害事象」とし，その後に発現した有害事象は「試験後期間中（post-study period）に発現した有害事象」とした。クロスオーバー試験である 1321.2 試験で 3 期目にイダルシズマブを再投与した場合は，2 期目 7 日後から 3 期目開始前に発現した有害事象をウォッシュアウト期間の有害事象とした。

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

第 III 相症例集積試験　1321.3 試験

イダルシズマブの 1 回目の投与前に発現した有害事象を「スクリーニング期に発現した有害事象」とした。イダルシズマブの 1 回目の投与開始から最後の投与 1 日後までに発現した有害事象を「治験薬投与期間に発現した有害事象」とした。イダルシズマブの 1 回目の投与開始から最終投与 90 日後までに発現した有害事象を「治験薬投与+投与後期間に発現した有害事象」とした。さらに，イダルシズマブ投与開始前に発現した有害事象のうち，投与後に重症度が悪化した有害事象も，悪化した日を基にそれぞれの期間に発現した有害事象とした。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点のデータには，組み入れられた最後の患者での治験薬投与 30 日後の追跡調査（Visit 5）の結果までを含めた。中間集計のカットオフ日（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までの間，定期的にデータクリーニング作業を実施した。中間集計という性質から，データベースロックはまだ実施されておらず，一部のクエリー及び潜在的なデータの矛盾が中間集計用のデータのカットオフ時点で解決していない場合もある。したがって，これらのデータは 1321.3 試験の最終データベースロック後に更新される可能性がある。

合併症の悪化

第 III 相症例集積試験　1321.3 試験

1321.3 試験では，合併症が悪化した場合，重篤な有害事象又は有害事象として記録した。バイタルサイン，心電図，身体所見及び臨床検査値の悪化は，治験責任医師が臨床的に問題となると判断した場合，重篤な有害事象又は有害事象として記録することとした。

1.1.6.2.2　安全性の解析方法

有害事象

有害事象のコード化に用いた国際医薬用語集（MedDRA）の Version は，本概要の第 I 相試験併合，1321.2 試験及び 1321.5 試験では Version 17.0，1321.1 試験では Version 16.1，1321.3 試験では Version 18.0 であった。有害事象名の和訳には，MedDRA Version 18.1 を用いた。

有害事象又はエピソードの発現回数ではなく，発現した被験者／患者数に基づき有害事象を解析した。有害事象の記録が複数にわたる場合には，ベーリンガーインゲルハイム社の標準的手順に従い集計した。

第 I 相 3 試験　1321.1 試験，1321.2 試験及び 1321.5 試験

第 I 相 3 試験の併合解析では，治験薬投与集団を対象として，有害事象の発現割合を投与群，器官別大分類及び基本語別に集計した。すべての有害事象，すべての重篤な有害事象，治験中止に至った有害事象，ICH E3 に定義された重要な有害事象，及び治験実施計画書で定義した重要な有害事象の発現割合を示した。また，ダビガトランエテキシラートを前投与されたすべての被験者では，すべての有害事象，発現割合 5%超の有害事象，重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象について，イダルシズマブの投与量別に集計した。

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

第 III 相症例集積試験　1321.3 試験

治験薬投与集団を対象として，有害事象を発現した患者の割合を患者グループ，器官別大分類及び基本語別に集計した。すべての有害事象，治験薬と因果関係がある有害事象，すべての重篤な有害事象，治験中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象に関する表を別途作成した。また，すべての有害事象，ICH E3 に定義された重要な有害事象，及び治験実施計画書で定義した重要な有害事象の発現割合を集計した。さらに，特に注目すべき有害事象として，出血イベント（出血性脳卒中を含む），血栓性イベント（虚血性脳卒中，心筋梗塞，肺塞栓症，深部静脈血栓症，全身性塞栓症）及び過敏症との関連が示唆される有害事象について，MedDRA 標準検索式により集計した。

臨床検査値，バイタルサイン，心電図，抗薬物抗体（ADA）及び安全性に関するその他の所見

第 I 相 3 試験の併合解析について，以下を要約した。

- 試験参加の適格性を評価するスクリーニング時点で標準的な臨床検査パラメータ（血液学的検査，生化学検査及び尿検査）を評価し，被験者の安全性をモニターするため試験期間を通して評価した。
- 薬物性肝障害が疑われる患者（Potential cases of Hy's Law）をモニターするため，試験期間中の総ビリルビンの最高値を ALT/AST の最高値に対してプロットした。
- 試験期間中の肝機能検査値上昇の発現割合を集計した。また，人口統計学的特性の 1 つとして，ベースライン時の総ビリルビンを集計した。

さらに，個々の第 I 相試験に基づき，以下の評価に関する情報を本概要に含めた。

- バイタルサイン（脈拍数，収縮期及び拡張期血圧）は，スクリーニング来院時から試験終了時来院までの期間を通して，各来院時（複数の来院時）に被験者を少なくとも 5 分間安静にした後に測定した。ベースラインからの変化量について，記述統計量を用い投与群別に集計した。
- 女性被験者が登録された 1321.2 試験でのみ，スクリーニング来院時に妊娠検査を実施した。妊娠している被験者は除外基準に該当するとした（1.3.1 項）。
- 標準的 12 誘導心電図検査は，スクリーニング来院時から試験終了時来院までの期間を通して，各来院時（複数の来院時）に実施した。さらに，1321.1 試験の被験者を対象として，イダルシズマブ投与後に連続的心電図モニタリングを実施した。
- 治験薬の免疫原性を評価するため，イダルシズマブ及びダビガトランに対する抗体産生の可能性を解析した。検出法の詳細は，生物薬剤学試験及び関連する分析法［CTD 2.7.1］に示す。

第 III 相症例集積試験である 1321.3 試験ではベースライン時（イダルシズマブ投与前），患者が救急室で治療中の場合は 1 時間ごと，救急室退室後は 4 時間ごとに 72 時間後又は退院まで，バイタルサイン（脈拍数，収縮期及び拡張期血圧）を測定した。患者グループ別に各測定時間のバイ

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

タルサインを集計し，規定した測定時点での実測値及び平均値をグラフに示した。また，標準的な臨床検査パラメータ（血液学的検査及び生化学検査）をベースライン時（Visit 1：イダルシズマブ初回投与前の利用可能な最終測定値）及び Visit 3（2 回目のイダルシズマブ投与 24 時間後）に測定し，ベースラインからの変化量について，記述統計量を用いて患者グループ別に集計した。臨床的に重要な臨床検査値変動が認められた患者の割合についても集計した。

1.1.6.3 被験者の内訳，人口統計学的特性，ベースライン特性，治験薬の曝露及び服薬遵守

被験者の内訳

被験者の内訳に関して，治験薬を投与された被験者／患者数並びに治験を中止した被験者／患者数及びその中止理由を要約した。

人口統計学的特性

治験薬を投与された被験者／患者の人口統計学的特性について，治験薬投与前の最終来院時点で利用可能であったデータに基づき要約した。

ベースライン特性

<u>第 I 相 3 試験　1321.1 試験，1321.2 試験及び 1321.5 試験</u>

ベースライン特性にはベースライン時の合併症及び既往歴，並びにベースライン時の併用薬（治験薬の初回投与前に既に使用していた薬物）を含み，治験薬を投与された被験者のベースライン特性を集計した。ベースライン時の合併症は MedDRA Version 17.0 に従ってコード化し，併用薬は World Health Organisation Drug Dictionary（WHO-DD）Version 14.MAR に従ってコード化した。個々の治験総括報告書では，異なるバージョンの WHO-DD 及び MedDRA が使用されている場合がある。

<u>第 III 相症例集積試験　1321.3 試験</u>

1321.3 試験のベースライン特性には，ベースライン時の合併症及び既往歴，並びにベースライン時の併用薬（治験薬の初回投与前に既に使用していた薬物）を含み，治験薬を投与された患者のベースライン特性を集計した。ベースライン時の合併症は MedDRA Version 18.0 に従ってコード化し，併用薬は WHO-DD Version 15.MAR に従ってコード化した。

治験薬の曝露

第 I 相試験では，イダルシズマブ及びプラセボの曝露について，用量・用法，年齢，性別，人種，体格指数（BMI），肝機能，総ビリルビン及びクレアチニンクリアランス（CrCL）のパラメータ別に記述的に集計した。また，第 III 相症例集積試験である 1321.3 試験では，イダルシズマブを 1 又は 2 バイアル投与された患者の割合を集計した。

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

治験薬の服薬遵守

治験薬の服薬遵守について，第 I 相試験の試験ごとに要約した。

1.1.7 叙述形式又は表形式での臨床試験の要約

本概要には，健康被験者及び腎機能障害を有する被験者を対象として実施した第 I 相 3 試験（1321.1 試験，1321.2 試験及び 1321.5 試験）が含まれる。これらの第 I 相試験は，Proof of Concept 試験であるとともに，用量設定試験でもあることから，同時に第 II 相試験の役割も果たしている。また，現在実施中の第 III 相症例集積試験である 1321.3 試験に関して，イダルシズマブが投与され，かつイダルシズマブ及び非結合型総ダビガトランの血漿中濃度，血液凝固パラメータ（希釈トロンビン時間［dTT］，エカリン凝固時間［ECT］，活性化部分トロボプラスチン時間［aPTT］及びトロンビン時間［TT］）並びにイダルシズマブに対する ADA の検体が中央検査機関に送付された患者 243 名（日本人患者 4 名）の中間集計のデータ（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点）も本概要に提示する。なお，243 名のうち，グループ B の 1 名（患者 ID 4800101）はイダルシズマブを投与された後に予定されていた手術をキャンセルし，治験を中止したため，イダルシズマブ及び非結合型総ダビガトランの血漿中濃度，血液凝固パラメータ並びに ADA のデータは収集されなかった。本概要で考察する 4 試験すべての概要を表 1.1.7: 1 に示す。

第 I 相 3 試験　1321.1 試験，1321.2 試験及び 1321.5 試験

第 I 相試験である 1321.1 試験はイダルシズマブの臨床開発計画でのヒト初回投与試験であり，ベルギーの健康被験者 157 名を対象として，単回漸増投与デザイン（イダルシズマブ 20 mg～8 g）で実施した。1321.1 試験の Part 1 では，プラセボ又はイダルシズマブのいずれかのみを投与し，Part 2 及び 3 では，プラセボ又はイダルシズマブの投与前にダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩を前投与した。クロスオーバー試験である 1321.2 試験では，軽度又は中等度腎機能障害を有する又は有さない男性及び女性被験者 46 名（男性 27 名，女性 19 名）を組入れ，1321.1 試験と同じ実施医療機関で実施した。すべての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，プラセボ又は 1～5 g のイダルシズマブを投与した。1321.5 試験では，日本人健康被験者 80 名を組入れ，プラセボ又は 1～8 g のイダルシズマブを単回投与した。1321.5 試験の Part 1 では，プラセボ又はイダルシズマブのいずれかを投与し，Part 2 では，プラセボ又はイダルシズマブの投与前にダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩を前投与した。

第 III 相症例集積試験　1321.3 試験

第 III 相症例集積試験である 1321.3 試験は，現在，約 40 カ国で実施している。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点のデータでは，欧州，北米，アジア（日本を含む）及びその他の地域で患者 243 名が含まれた［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.1.3: 1］。本試験参加に適格な患者は，ダビガトランエテキシラートによる治療中で，生命を脅かす出血又は止血困難な出血を発現しており，緊急の内科的治療又は外科的処置を必要とする患者（グループ A）及び緊急の手術又はその他の侵襲的処置を要し，ダビガトランエテキシラートの治療による抗凝固作用の残存が望ましくない患者（グ

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

ループ B）とした。各患者にイダルシズマブ 5 g を，15 分以内の間隔で 2.5 g ずつ 2 回に分けて投与した。

上述した第 I 相 3 試験及び第 III 相症例集積試験のすべての被験者で，イダルシズマブ及びダビガトラン（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された被験者）の薬物動態及び薬力学パラメータを算出した。詳細は，臨床薬理試験［CTD 2.7.2］を参照のこと。

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

表 1.1.7: 1　本「臨床的安全性」に含めた，安全性を評価した臨床試験の概要

試験番号［参照先］	試験デザイン	N[1]	投与方法	被験者／患者集団
第 I 相試験				
1321.1［CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験］	ランダム化，二重盲検（用量群内），プラセボ対照	157	Part 1：イダルシズマブとして 20, 60, 200 及び 600 mg 並びに 1.2，2，3，4，6 及び 8 g 又はプラセボを 1 時間持続静脈内投与；イダルシズマブとして 1，2 及び 4 g 又はプラセボを 5 分間ボーラス静脈内投与 Part 2：ダビガトランエテキシラート 1 回 220 mg を 1 日 2 回，3.5 日間前投与後（経口投与），イダルシズマブとして 1，2 及び 4 g 又はプラセボを 5 分間ボーラス静脈内投与 Part 3：ダビガトランエテキシラート 1 回 220 mg を 1 日 2 回，3.5 日間前投与後（経口投与），イダルシズマブとして 5 g+2.5 g 又はプラセボ 2 回を 5 分間ずつボーラス静脈内投与（1 時間間隔）	健康男性
1321.2［CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験］	ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，群内 2 期クロスオーバー，単回投与	46	イダルシズマブ又はプラセボ：1 g（高齢健康被験者，軽度腎機能障害を有する被験者），2.5 g（健康被験者），5 g（健康被験者，高齢健康被験者，軽度腎機能障害を有する被験者），又は 2.5 g 2 回（1 時間間隔）（中等度腎機能障害を有する被験者）を 5 分間ボーラス静脈内投与 2 期目終了 2 カ月後，健康被験者 2.5 g 投与群にイダルシズマブを再投与 ダビガトランエテキシラートを健康被験者及び高齢健康被験者に 1 回 220 mg，腎機能障害を有する被験者に 1 回 150 mg，1 日 2 回，3.5 日間前投与 イダルシズマブ投与完了 24 時間後，健康被験者にダビガトランエテキシラート 1 回 220 mg を 1 日 2 回，2.5 日間再投与	健康被験者（45～64 歳），高齢健康被験者（65～80 歳），軽度腎機能障害を有する被験者（CrCL 60 mL/min 以上 90 mL/min 未満）又は中等度腎機能障害を有する被験者（CrCL 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満）
1321.5［CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験］	ランダム化，二重盲検（用量群内），プラセボ対照，群漸増法	80	Part 1：イダルシズマブとして 1，2 及び 4 g 又はプラセボを 5 分間ボーラス静脈内投与；イダルシズマブとして 8 g 又はプラセボを 1 時間持続静脈内投与 Part 2：イダルシズマブとして 1，2 及び 4 g 又はプラセボを 5 分間ボーラス静脈内投与；イダルシズマブとして 2.5 g 2 回又はプラセボ 2 回を 5 分間ずつボーラス静脈内投与（15 分間隔） ダビガトランエテキシラート 1 回 220 mg，1 日 2 回，3.5 日間 2 回前投与（経口投与）	日本人健康男性
第 III 相試験				
1321.3（中間総括報告書のカットオフ日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験］	非盲検，非対照，症例集積	243	イダルシズマブとして 2.5 g 2 回（15 分以内の間隔），計 5 g を静脈内投与	ダビガトランエテキシラートによる治療中の患者で，生命を脅かす出血／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／侵襲的処置を要する患者（グループ B）

CrCL：クレアチニンクリアランス
1　投与被験者／患者数

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

1.1.7.1 1321.1 試験–第 I 相，安全性，薬物動態及び探索的薬力学評価試験

参照先：

1321.1 試験　治験総括報告書［CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験］

目的：

Part 1 の主目的：健康男性被験者を対象とし，イダルシズマブ（20 mg～8 g）を静脈内単回漸増投与したときの安全性，忍容性及び薬物動態の検討。

Part 2 及び 3 の主目的：健康男性被験者を対象とし，ダビガトランの定常状態でイダルシズマブ（1 g～4 g）を静脈内単回漸増投与したとき（Part 2）及び 2 回に分けてイダルシズマブ（1 時間間隔で 5 g + 2.5 g）を静脈内投与したとき（Part 3）の安全性，忍容性及び薬物動態の検討。

Part 2 及び 3 の副次目的：健康男性被験者を対象とし，ダビガトランの定常状態の薬物動態／薬力学パラメータに対するイダルシズマブの異なる投与量を投与した効果の検討。

方法：

ランダム化，二重盲検（用量群内），プラセボ対照，単一施設試験

被験者：

本試験には，計 157 名の健康男性被験者を登録した（Part 1：110 名，Part 2：35 名，Part 3：12 名）。

Part 1（用量群 1～13）では，被験者 110 名をイダルシズマブ（83 名）又はプラセボ（27 名）の単回投与に用量群内でランダム化割付けし，1 時間持続静脈内投与（20 mg～8 g）又は 5 分間ボーラス静脈内投与（1 g～4 g）した。用量群 1～10（1 時間持続静脈内投与）ではそれぞれ，イダルシズマブ 20 mg，60 mg，200 mg，600 mg，1.2 g，2 g，3 g，4 g，6 g 及び 8 g を投与し，用量群 11～13（5 分間ボーラス静脈内投与）ではそれぞれ，イダルシズマブ 1，2 及び 4 g を投与した。用量群 4，6 及び 8 を除く各用量群では，6 名にイダルシズマブ，2 名にプラセボを投与した。用量群 4（イダルシズマブ 600 mg を 1 時間持続静脈内投与）では 5 名にイダルシズマブ，2 名にプラセボを投与し，用量群 6（イダルシズマブ 2 g を 1 時間持続静脈内投与）では 12 名にイダルシズマブ，4 名にプラセボを投与し，用量群 8（イダルシズマブ 4 g を 1 時間持続静脈内投与）では 6 名にイダルシズマブ，1 名にプラセボを投与した。

Part 2（用量群 14～16）では，被験者 35 名をイダルシズマブ（26 名）又はプラセボ（9 名）の単回投与に用量群内でランダム化割付けし，用量群 14～16 でそれぞれ，1，2 又は 4 g を 5 分間ボーラス静脈内投与した。用量群 14 及び 15（それぞれ，イダルシズマブ 1 及び 2 g を 5 分間ボーラス静脈内投与）では 9 名にイダルシズマブを，3 名にプラセボを投与し，用量群 16（イダルシズマブ 4 g を 5 分間ボーラス静脈内投与）では 8 名にイダルシズマブ，3 名にプラセボを投与した。

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

Part 3（用量群 17）では，被験者 12 名をイダルシズマブ（9 名）又はプラセボ（3 名）にランダム化割付けし，2 回 1 時間間隔で 5 分間ボーラス静脈内投与（5 g 投与した 1 時間後に 2.5 g 投与）した。

Part 2 及び 3 では，すべての被験者にダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩をダビガトランエテキシラートとして 1 回 220 mg を 1 日 2 回 3 日間投与し，4 日目の朝にダビガトランエテキシラート 220 mg を投与した後，イダルシズマブ又はプラセボを投与した。各用量群では 1 用量のみを検討し，用量の少ない群から順に検討した。すべての被験者が規定の観察期間を終了した。ただし，Part 1 の 1 名で試験終了時来院が実施されなかったが，フォローアップ期間は完了した。

被験者の平均年齢は 33.0 歳（Part 1），31.3 歳（Part 2）及び 29.9 歳（Part 3）であり，ほとんどは白人であった（投与被験者 157 名中 154 名）。人口統計学的特性及びベースライン特性は，用量群間で大きな違いが認められなかった。

安全性の結果：

3 つの試験パートを併合したとき，被験者 157 名中 73 名（46.5%）で治験薬投与期間中に 1 件以上の有害事象が報告された（ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩前投与期間：47 名中 22 名，プラセボ／ダビガトランエテキシラート+プラセボ群：39 名中 14 名，イダルシズマブ／ダビガトランエテキシラート+イダルシズマブ群：118 名中 45 名）。ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩前投与期間中にみられた有害事象，又はプラセボ若しくはイダルシズマブを投与された被験者でみられた有害事象に臨床的に問題となる違いはなかった。ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩前投与期間に発現割合の高い有害事象は，失神寸前の状態（5 名，10.6%）及び頭痛（4 名，8.5%）であった。ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩が前投与されなかったプラセボ群（12 名，44.4%）でダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩が前投与されたプラセボ群（2 名，16.7%）と比べて有害事象の発現割合は高かった。ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩を前投与されなかったプラセボ群で発現割合の高い有害事象は頭痛，鼻咽頭炎及び皮膚刺激（各 2 名，7.4%）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を前投与されたプラセボ群で発現した有害事象は頭痛，注入部位血腫及び口腔咽頭痛（各 1 名，8.3%）であった。イダルシズマブを投与された被験者（イダルシズマブ／ダビガトランエテキシラート+イダルシズマブ群）で発現割合の高い有害事象は頭痛（118 名中 9 名），鼻咽頭炎（118 名中 6 名），皮膚刺激（118 名中 6 名），及び背部痛（118 名中 5 名）であった。有害事象の重症度はほとんどが軽度であり，高度の有害事象はみられなかった。いずれの有害事象の発現割合についても，イダルシズマブとの用量相関性は認められなかった。

Part 1 で治験薬投与期間中にみられた有害事象一覧を付録 表 7.1: 1 に示す。Part 1 では被験者 110 名中 42 名（38.2%）に 1 件以上の有害事象が報告された。42 名の内訳は，プラセボを投与された 27 名中 12 名及びイダルシズマブを投与された 83 名中 30 名であった。有害事象のほとんどは軽度であり，後に回復が確認された。発現割合の高かった有害事象は頭痛（110 名中 11 名［プラセボ：2 名，イダルシズマブ：9 名］，10.0%），鼻咽頭炎（110 名中 6 名［プラセボ：2 名，イ

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

ダルシズマブ 4 名］，5.5%），背部痛（110 名中 5 名［プラセボ：1 名，イダルシズマブ：4 名］，4.5%）及び皮膚刺激（110 名中 5 名［プラセボ：2 名，イダルシズマブ 3 名］，4.5%）であった。いずれの有害事象の発現割合についても，イダルシズマブとの用量相関性は認められなかった。Part 1 では，治験責任医師により治験薬と因果関係があると判定された有害事象は 110 名中 5 名（4.5%）にみられた。その内訳は，プラセボ群で 27 名中 2 名（7.4%），イダルシズマブ群で 83 名中 3 名（3.6%：2 g 群 2 名，8 g 群 1 名）であった。治験薬と因果関係がある有害事象を発現したプラセボ群（1 時間持続静脈内投与）2 名のうち 1 名は四肢痛を，もう 1 名は上腹部痛及び胸痛を発現した。イダルシズマブ 2 g 群（1 時間持続静脈内投与）の各 1 名では頭痛及び紅斑が，イダルシズマブ 8 g 群（1 時間持続静脈内投与）の 1 名では片頭痛が報告された。

Part 2 で治験薬投与期間中にみられた有害事象一覧を付録 表 7.1: 2 に示す。Part 2 では被験者 35 名中 27 名（77.1%）に 1 件以上の有害事象が報告された。Part 2 で有害事象の発現割合が高かったのはダビガトランエテキシラート前投与期間（35 名中 20 名，57.1%）であった。ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩を前投与されたプラセボ群 9 名では 1 名（11.1%）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されたイダルシズマブ群 26 名では 12 名（46.2%, 3 用量群にそれぞれ 4 名）に有害事象がみられた。有害事象のほとんどは軽度であった。発現割合の高かった有害事象は浮動性めまい（35 名中 5 名，14.3%)及び失神寸前の状態（35 名中 5 名，14.3%）であった。浮動性めまいは，ダビガトランエテキシラート前投与期間の 2 名，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されたイダルシズマブ 1 g 群，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されたイダルシズマブ 2 g 群及び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されたイダルシズマブ 4 g 群の各 1 名にみられ，失神寸前の状態を発現した 5 名はいずれもダビガトランエテキシラート前投与期間であった。いずれの有害事象の発現割合についても，イダルシズマブとの用量相関性は認められなかった。Part 2 では，治験責任医師により治験薬と因果関係があると判定された有害事象は 35 名中 5 名（14.3%）にみられた。その内訳は，ダビガトランエテキシラート前投与期間の 35 名中 4 名（11.4%）及び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されたイダルシズマブ 1 g 群 9 名中 1 名（11.1%）であった。ダビガトランエテキシラート前投与期間の 4 名中 3 名で血尿，1 名で鼻出血（6 回目のダビガトランエテキシラート投与直前に発現し，2 分間持続）がみられ，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されたイダルシズマブ 1 g 群 1 名では注入部位紅斑及び熱感がみられた。

Part 3 で治験薬投与期間中にみられた有害事象一覧を付録 表 7.1: 3 に示す。Part 3 では被験者 12 名中 4 名（33.3%）に 1 件以上の有害事象が報告された。その内訳は，ダビガトランエテキシラート前投与期間に発現した頭痛と錯感覚と腹部不快感（1 名）及び下痢（1 名），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されたプラセボ群に発現した注入部位血腫（1 名），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されたイダルシズマブ 5 g 群に発現した無力症（1 名）及び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されたイダルシズマブ 7.5 g 群（5 g 投与した 1 時間後に 2.5 g 投与）に発現した無力症と筋痙縮（1 名），鼻出血（1 名）及び鼻咽頭炎（1 名）であった。治験薬投与期間中に報告された有害事象の多くは軽度で

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

あった。Part 3 では，治験責任医師により治験薬と因果関係があると判定された有害事象は 12 名中 2 名（16.7%）にみられた。その内訳は，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されたプラセボ群（プラセボ 2 回投与）の 3 名中 1 名（33.3%）にみられた注入部位血腫（24 時間持続）及び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されたイダルシズマブ 7.5 g 群（5 g 投与した 1 時間後に 2.5 g 投与）の 9 名中 1 名（11.1%）にみられた鼻出血（イダルシズマブ投与 2 日後に始まり，2 分間持続）であった。

治験薬投与期間に死亡，重篤な有害事象，治験中止に至った有害事象，ICH E3 に定義された重要な有害事象，治験実施計画書で定義した重要な有害事象，及び高度の有害事象はみられなかった。フォローアップ期間中に，Part 1 の 1 名（イダルシズマブ 20 mg 群）が重篤な有害事象としてウイルス感染（中等度，治療のため入院が必要となる）を発現した。この事象は治験薬と因果関係がないと判定され，被験者は回復した。

本試験に参加したいずれの被験者でも，心電図，身体所見及びバイタルサインに臨床的に問題となる異常は認められなかった。主な心電図上波形の間隔（PR，QRS，QT 及び QTc 間隔）に問題となる変化は認められず，ベースラインとの比較で臨床的に問題となる心拍数増加も認められなかった。心電図テレメトリー法による波形評価では，リズム及び ST-T 波の変化などの異常所見は認められなかった。臨床検査結果について，臨床的に重要な変化及びその他の明らかな用量相関性は認められなかった。ただし，低分子量蛋白及び尿蛋白が用量依存的に増加したが，イダルシズマブ投与終了後 4～12 時間以内に基準値範囲内に回復した。急性尿細管傷害又は機能低下を示す尿糖の上昇などの尿検査値の変化は伴わなかった。注入部位の局所忍容性の評価では，プラセボを投与された被験者（プラセボ／ダビガトランエテキシラート+プラセボ群）の 39 名中 2 名及びイダルシズマブを投与された被験者（イダルシズマブ／ダビガトランエテキシラート+イダルシズマブ群）の 118 名中 4 名に皮膚反応が認められた。すべての皮膚反応の重症度は軽度であり，被験者は後遺症なく回復した。

ADA の結果は 4.4 項に要約し，薬物動態及び薬力学評価の結果は臨床薬理試験［CTD 2.7.2］に示す。

結論：

認められた有害事象の重症度はほとんどが軽度であり，中等度の有害事象は非常に少なく，高度の有害事象は認められなかった。いずれの有害事象の発現割合についても，イダルシズマブとの用量相関性は認められなかった。有害事象の発現割合にプラセボ又はイダルシズマブが投与された被験者の間で臨床的に問題となる違いは認められなかった。イダルシズマブの有害事象のプロファイルから，予測できない安全性の所見は認められず，臨床的に問題となる安全上の懸念も認められなかった。イダルシズマブ投与後に発現した抗イダルシズマブ抗体反応が認められた被験者は 118 名中 7 名であり，イダルシズマブの免疫原性は低いことが示された。

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

1.1.7.2 1321.2 試験–第 I 相，安全性，薬物動態及び薬力学評価試験

参照先：

1321.2 試験　治験総括報告書［CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験］

目的：

健康被験者，高齢健康被験者及び軽度又は中等度の腎機能障害を有する被験者を対象とし，イダルシズマブの静脈内投与の安全性，忍容性，薬物動態及び薬力学の検討並びにダビガトランの抗凝固作用を中和するイダルシズマブの投与量の検討

方法：

ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，群内 2 期クロスオーバー，単一施設試験

被験者：

本試験には，計 46 名の男性及び女性被験者を組入れ，2 種類の投与順序（ダビガトラン定常状態で，イダルシズマブに続いてプラセボ投与，又はプラセボに続いてイダルシズマブ投与）のいずれかにランダム化割付けした。46 名中 12 名が軽度腎機能障害（Cockcroft & Gault 式による CrCL 60 mL/min 以上 90 mL/min 未満），6 名が中等度腎機能障害（Cockcroft & Gault 式による CrCL 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満）であった。検討したイダルシズマブの用量は 1，2.5 及び 5 g であり，このうち 5 g 投与群では，単回で 5 分間ボーラス静脈内投与（45～64 歳の健康被験者，65～80 歳の高齢健康被験者及び軽度腎機能障害被験者）又は 2.5 g を 1 時間間隔で 2 回 5 分間ボーラス静脈内投与（中等度腎機能障害被験者）した。イダルシズマブ又はプラセボ投与前に，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩をダビガトランエテキシラートとして 1 回 220 mg（腎機能障害を有する被験者では 1 回 150 mg）を 1 日 2 回 3.5 日間すべての被験者に前投与した。さらに，45～64 歳の健康被験者では，イダルシズマブ又はプラセボ投与 1 日後にダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩投与（ダビガトランエテキシラート 1 回 220 mg を 1 日 2 回 2.5 日間投与）を再開した。45～64 歳の健康被験者で，2 期目終了 2 カ月後にイダルシズマブ 2.5 g を投与する 3 期目を実施した。健康被験者 5 g 投与群，軽度腎機能障害被験者 5 g 投与群，中等度腎機能障害被験者 2.5 g 2 回投与群，健康被験者 2.5 g 投与群，軽度腎機能障害被験者 1 g 投与群の各群に 6 名，高齢健康被験者 5 g 投与群及び高齢健康被験者 1 g 投与群の各群に 8 名をランダム化割付けした。被験者 46 名はすべて試験を完了した。

人口統計学的特性及びその他のベースライン特性は，投与群間で顕著な違いはなかった。ほとんどすべての被験者が白人（95.7%）であり，平均年齢は 63.8 歳で，被験者の 58.7%が男性であった。

安全性の結果：

治験薬投与期間中に発現した有害事象一覧を付録 表 7.2: 1 に示す。被験者 46 名中 31 名（67.4%）が治験薬投与期間中に有害事象を発現した。有害事象の発現割合は，ダビガトランエテキシラー

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

ト前投与期間中（46 名中 21 名，45.7%）で，イダルシズマブ投与期間中（46 名中 14 名，30.4%）又はプラセボ投与期間中（46 名中 12 名，26.1%）に比べて高く，イダルシズマブ投与期間中とプラセボ投与期間中では同程度であった。ダビガトランエテキシラート前投与期間中で発現割合の高い有害事象は頭痛（46 名中 7 名，15.2%）及び悪心（46 名中 4 名，8.7%）であった。イダルシズマブ投与期間中に発現割合の高い有害事象は頭痛（46 名中 4 名，8.7%）であり，その他のイダルシズマブ投与期間中に発現した有害事象はすべて，基本語別で各 1 名に報告された。いずれの有害事象についても，イダルシズマブとの用量相関性は認められなかった。プラセボ投与期間中に発現した有害事象はすべて，基本語別で各 1 名に報告された。本試験で発現した有害事象の重症度はすべて軽度であった。

本試験の治験薬投与期間及びフォローアップ期間中に，46 名中 6 名（13.0%）で治験薬と因果関係がある有害事象（治験責任医師による判定）が報告された。ダビガトランエテキシラート前投与期間に，治験薬と因果関係がある有害事象として 46 名中 2 名（4.3%）で鼻出血が報告された。イダルシズマブが投与された被験者 46 名中，軽度腎機能障害被験者 5 g 投与群 2 名（4.3%）で治験薬と因果関係がある有害事象が報告され，このうち 1 名は鼻出血（イダルシズマブ投与 7 日後に発現）及び便変色，1 名は注射部位血腫を発現した。プラセボの投与後には，46 名中 3 名（6.5%）で治験薬と因果関係がある有害事象が報告され，その内訳は 1 名（健康被験者 2.5 g 投与群）で斑状出血，1 名（中等度腎機能障害被験者 2.5 g 2 回投与群）で注入に伴う反応，1 名（軽度腎機能障害被験者 5 g 投与群）で歯肉出血及び注射部位血腫であった。

本試験のいずれの時点でも，死亡，重篤な有害事象，高度の有害事象及び ICH E3 に定義された重要な有害事象は認められなかった。治験中止に至った有害事象，治験実施計画書で定義した重要な有害事象及びアレルギー性反応又は免疫原性反応を示す有害事象も認められなかった。本試験で発現した有害事象の重症度はすべて軽度であった。

試験期間中に，心電図，身体所見及びバイタルサインに臨床的に問題となる所見は認められなかった。また，主な心電図波形の間隔（PR，QRS，QT 及び QTc 間隔）に問題となる変化は認められず，ベースラインとの比較で臨床的に問題となる心拍数増加も認められなかった。臨床検査パラメータに関して，臨床的に重要な変化及びその他の明らかな用量相関性は認められなかった。ただし，低分子量蛋白及び尿蛋白が用量依存的に増加した。しかし，イダルシズマブ投与 24 時間後（次の測定時）に基準値範囲内に回復したことから，低分子量蛋白が尿細管で再吸収される機構が飽和したことによると示唆された。その他の臨床検査結果については，ベースラインとの比較で臨床的に問題となる変化は認められなかった。注入部位の局所忍容性は良好であると評価された（46 名中 1 名で注入部位腫脹が報告された）。

ADA の結果は 4.4 項に要約し，薬物動態及び薬力学評価の結果は臨床薬理試験［CTD 2.7.2］に示す。

結論：

認められた有害事象の重症度はすべて軽度であり，いずれの有害事象の発現割合についてもイダルシズマブとの用量相関性は認められなかった。有害事象の発現割合に，男性及び女性被験者

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

（腎機能障害を有する又は有さない）いずれもプラセボ投与時とイダルシズマブ投与時の間で臨床的に問題となる違いは認められなかった。イダルシズマブの有害事象のプロファイル（再投与中を含む）から，予測できない安全性の所見は認められず，臨床的に問題となる安全上の懸念は認められなかった。イダルシズマブの投与は安全で，イダルシズマブ投与後に発現した抗イダルシズマブ抗体反応が認められた被験者は 46 名中 6 名であり，免疫原性は低いことが示された。

1.1.7.3 1321.5 試験（国内）–第 I 相，安全性，薬物動態及び探索的薬力学評価試験

参照先：

1321.5 試験　治験総括報告書［CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験］

目的：

日本人健康男性を対象としたイダルシズマブの単独静脈内投与（Part 1）及びダビガトランの定常状態（Part 2）に併用して静脈内投与したときの安全性及び忍容性の検討，イダルシズマブの薬物動態の検討，及びダビガトランの定常状態の薬物動態／薬力学パラメータに対するイダルシズマブの異なる用量を投与した効果の検討

方法：

ランダム化，二重盲検（用量群内），プラセボ対照，群漸増法，単一施設試験

被験者：

本試験には，計 81 名の日本人健康男性被験者を組み入れた（Part 1：32 名，Part 2：49 名）。

Part 1（用量群 1～4）では，被験者 32 名をイダルシズマブ（24 名）又はプラセボ（8 名）の単回投与に用量群内でランダム化割付けし，5 分間ボーラス静脈内投与（1，2，4 g）又は 1 時間持続静脈内投与（8 g）した。各用量群で，6 名にイダルシズマブ，2 名にプラセボを投与した。

Part 2（用量群 5～8）に組み入れた 49 名中 1 名は，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩投与後に有害事象を発現したため，イダルシズマブ又はプラセボへのランダム化割付け前に治験を中止した。したがって Part 2 では，被験者 48 名をイダルシズマブ（36 名）又はプラセボ（12 名）に用量群内でランダム化割付けし，プラセボ又はイダルシズマブ 1，2 及び 4 g を 5 分間ボーラス静脈内投与又はイダルシズマブ 2.5 g 若しくはプラセボを 15 分間隔で 2 回 5 分間ボーラス静脈内投与した。各用量群で，9 名にイダルシズマブ，3 名にプラセボを投与した。Part 2 では，すべての被験者にダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩をダビガトランエテキシラートとして 1 回 220 mg を 1 日 2 回 3 日間前投与し，4 日目の朝にダビガトランエテキシラート 220 mg を投与した後，イダルシズマブ又はプラセボを投与した。Part 2 でランダム化割付けされた 48 名すべてが試験を完了した。

本試験の日本人男性被験者の平均年齢は 30.5 歳（Part 1）及び 25.1 歳（Part 2）であった。人口統計学的特性及びベースライン特性は，個々の投与群でおおむね同様であった。

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

安全性の結果：

Part 1 では，被験者 32 名中 1 名（3.1%）で有害事象として血中クレアチンホスホキナーゼ増加が報告された。この 1 名はプラセボを 5 分間ボーラス静脈内投与された被験者であり，治験責任医師によりこの有害事象の重症度は軽度で治験薬と因果関係があると判定された。その他に Part 1 及び 2 では有害事象の報告はなかった。Part 1 及び 2 のいずれでも，死亡，重篤な有害事象，治験中止に至った有害事象，ICH E3 に定義された重要な有害事象，治験実施計画書で定義した重要な有害事象及び高度の有害事象は認められなかった。

心電図，バイタルサイン及び注入部位の局所忍容性で，臨床的に問題となる変化は認められなかった。臨床検査結果に関して，Part 1 のプラセボ群で治験薬と因果関係がある有害事象として，クレアチンホスホキナーゼ MB イソエンザイム（筋と脳サブユニット）の増加を伴わないクレアチニンホスホキナーゼの増加が報告されたが，追跡調査来院時には，クレアチンキナーゼ値は基準値範囲内に回復した。Part 1 及び 2 では，その他に重要な変化及びイダルシズマブとの用量相関性は認められなかった。ただし，低分子量蛋白及び尿蛋白は用量依存的に増加したが，イダルシズマブ投与完了後 4～12 時間以内に基準値範囲内に回復した。

ADA の結果は 4.4 項に要約し，薬物動態及び薬力学評価の結果は臨床薬理試験［CTD 2.7.2］に示す。

結論：

日本人健康男性被験者を対象としたダビガトランの定常状態でのイダルシズマブ（1～8 g）の投与は安全で，忍容性は良好であった。イダルシズマブ投与後に発現した抗イダルシズマブ抗体反応が認められた被験者は 60 名中 6 名であり，イダルシズマブの免疫原性は低いことが示された。

1.1.7.4　1321.3 試験–実施中の第 III 相症例集積試験

参照先：

1321.3 試験　中間総括報告書，カットオフ日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験］

目的：

主目的は，ダビガトランエテキシラートによる治療中で，生命を脅かす出血若しくは止血困難な出血を発現しており，緊急の内科的治療若しくは外科的処置を必要とする患者（グループ A）又は緊急の手術若しくはその他の侵襲的処置を要し，ダビガトランエテキシラートの治療による抗凝固作用の残存が望ましくない患者（グループ B）を対象に，ダビガトランの抗凝固作用に対する中和効果を明らかにすること。副次目的は，イダルシズマブ投与後の出血，臨床的転帰，安全性及びダビガトランの薬物動態を評価すること。

方法：

2 つの非ランダム化患者グループから構成される，非盲検，非対照，多施設共同，症例集積試験である。グループ A には，ダビガトランエテキシラートによる治療中で，生命を脅かす出血又

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

は止血困難な出血を発現しており，緊急の内科的治療又は外科的処置を必要とする患者が組み入れられ，グループ B には，ダビガトランエテキシラートによる治療中で，緊急の手術又はその他の侵襲的処置を要し，ダビガトランエテキシラートの治療による抗凝固作用の残存が望ましくない患者が組み入れられた。

患者：

中間集計に用いた[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点のデータには，イダルシズマブを投与された患者 243 名（うち 4 名は日本人）が含まれた。各患者について，可能であれば，少なくとも 30 日間の追跡調査情報（Visit 5）を含めることとした。各患者にイダルシズマブ 5 g を，15 分以内の間隔で 2.5 g ずつ 2 回に分けて静脈内投与した。

安全性の結果：

[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点のデータでは，治験薬投与+投与後期間に有害事象は 243 名中 212 名（87.2%）にみられ，その内訳は，グループ A（生命を脅かす出血／止血困難な出血を発現した患者）が 125 名（91.2%，125/137 名），グループ B（緊急手術／侵襲的処置を要する患者）が 87 名（82.1%，87/106 名）であった。高度の有害事象は 87 名（35.8%）にみられた。治験責任医師により治験薬と因果関係があると判定された有害事象は 243 名中 13 名（5.3%）にみられ，いずれも基本語別で各 1 名に報告され，明確な傾向は認められなかった。発現割合の高かった有害事象（いずれかのグループの基本語で発現割合が 5%超の有害事象と定義）のうち，患者全体の発現割合が 7%超の有害事象は，尿路感染（11.9%），便秘（11.1%），肺炎（9.5%），悪心（7.8%）及び低カリウム血症（7.4%）であった。

死亡に至った有害事象は 56 名（23.0%）にみられ，このうち，治験責任医師により治験薬と因果関係があると判定された死亡に至った有害事象は，グループ B の 1 名（82 歳女性，緊急手術／侵襲的処置を必要とした適応症：心タンポナーデ）でイダルシズマブ投与 1 日目にみられた心停止であった。死亡はいずれも，合併症／原疾患の悪化と判断された。重篤な有害事象は 115 名（47.3%）にみられた。治験責任医師により治験薬と因果関係があると判定された重篤な有害事象は 3 名にみられ（1 名で心房血栓症，肺塞栓症及び深部静脈血栓症，1 名で脳血管発作，1 名で心停止），これらの有害事象の発現時点で抗凝固療法は再開されていなかった。これらを除く重篤な有害事象では，合併症／原疾患との関連性が認められた以外に，一貫した傾向は認められなかった。ICH E3 に定義された重要な有害事象及び治験中止に至った有害事象はみられなかった。

本試験では，出血イベント，血栓性イベント及び過敏症との関連が示唆される有害事象を特に注目すべき有害事象とした。

出血イベントは，グループ A で 33.6%（46/137 名），グループ B で 18.9%（20/106 名）にみられた。出血イベントは，ほとんどが軽度であり，治験責任医師により治験薬と因果関係があると判定された有害事象はなかった。出血イベントのほとんどが，合併症／原疾患の悪化若しくは継続，又は抗凝固療法の再開後に発現した出血イベントであった。さらに，出血イベントのうち，

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

出血性脳卒中はグループ B ではみられなかったのに対して，グループ A で 11 名（8%）にみられ，この 11 名中 10 名は原疾患である頭蓋内出血の悪化であった。

血栓性イベントは 13 名にみられた。4 名は，イダルシズマブ投与後 3 日以内に血栓性イベントを発現した。残り 9 名は，イダルシズマブ投与 6 日後から 85 日後までの間に血栓性イベントを発現しており，血栓性イベントの潜在的リスクを反映していると考えられた。1 名を除くすべての患者は，血栓性イベントの発現時点で抗凝固療法を実施していなかった。重篤かつ治験薬と因果関係がある血栓性イベントは 2 名にみられ，いずれの患者も有害事象の発現時点で抗凝固療法を再開していなかった。

過敏症との関連が示唆される有害事象は 30 名（12.3%）にみられ，このうち治験薬と因果関係がある有害事象は 1 名にみられた発疹であった。

臨床検査値の変動は，患者集団と一貫したものであった。バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍数）では，患者集団の不安定な健康状態と一貫して，試験期間中に変動がみられたものの，イダルシズマブ投与後の測定値に注目すべき傾向はみられなかった。

抗イダルシズマブ抗体が検出された患者の割合は，2.5%と低く，そのほとんどが治験薬投与前に発現している（pre-existing）又は非特異的な抗体であった。抗体陽性が認められた検体の抗イダルシズマブ抗体価もおおむね低かった。また，pre-existing 抗イダルシズマブ抗体反応は，イダルシズマブの薬物動態又は薬力学に顕著な影響は及ぼさなかった。

結論：

ダビガトランエテキシラートによる治療中で，生命を脅かす出血／止血困難な出血を発現した患者又は緊急手術／侵襲的処置を要する患者を対象としたイダルシズマブ 5 g 投与は安全であった。

1.2 全般的な曝露状況

1.2.1 被験者及び患者の内訳

1.2.1.1 第 I 相試験の被験者の内訳

イダルシズマブの第 I 相 3 試験では，283 名の被験者がランダム化割付けされ治験薬を投与された。1321.1 試験及び 1321.2 試験はベルギーの同一施設で実施され，1321.5 試験は日本で実施された。283 名の約半数（157 名）が 1321.1 試験に，約 6 分の 1（46 名）がクロスオーバー試験である 1321.2 試験に，約 3 分の 1（80 名）が日本人を対象とした 1321.5 試験に登録された（表 1.2.1.1: 1）。

ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩前投与の有無にかかわらず，224 名がイダルシズマブを，105 名がプラセボを投与された。イダルシズマブを投与された被験者 224 名のうち，半数（52.7%）が 1321.1 試験の被験者であり，1321.2 試験と 1321.5 試験の被験者はほぼ同じ割合であった。

治験薬が投与された 283 名中 141 名にダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩が前投与された。ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩が前投与された被験者は，各試験の

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

被験者がほぼ同じ割合ずつ含まれた（それぞれ約 3 分の 1）が，クロスオーバー試験である 1321.2 試験では登録された 46 名すべてであったのに対して，1321.1 試験では 157 名中 47 名（約 30%），1321.5 試験では 80 名中 48 名（約 60%）であった。

イダルシズマブを投与された被験者 224 名のうち，イダルシズマブのみが投与された被験者（107 名）とダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩+イダルシズマブが投与された被験者（117 名）はほぼ同数であった。また，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩+イダルシズマブが投与された被験者は，各試験の被験者がほぼ同じ割合ずつ含まれたのに対して，イダルシズマブのみを投与された被験者は，多く（77.6%）が 1321.1 試験の被験者であった。

プラセボのみを投与された被験者の多く（77.1%）は 1321.1 試験の被験者であり，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩+プラセボが投与された被験者の多く（65.7%）は 1321.2 試験の被験者であった。これは，1321.2 試験のすべての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が前投与されたためであった。

表 1.2.1.1: 1　治験薬を投与された被験者の内訳（第 I 相試験併合，治験薬投与集団）

		Placebo		Idarucizumab		Total		
	DE[1]	Placebo alone	DE+placebo	Ida alone	DE+Ida	Placebo/ DE+placebo	Ida/ DE+Ida	Overall
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N
Treated subjects in pooled Phase I studies	141 (100)	35 (100)	70 (100)	107 (100)	117 (100)	105 (100)	224 (100)	283
Treated subjects in								
1321.1	47 (33.3)	27 (77.1)	12 (17.1)	83 (77.6)	35 (29.9)	39 (37.1)	118 (52.7)	157
1321.2	46 (32.6)	0	46 (65.7)	0	46 (39.3)	46 (43.8)	46 (20.5)	46
1321.5	48 (34.0)	8 (22.9)	12 (17.1)	24 (22.4)	36 (30.8)	20 (19.0)	60 (26.8)	80

Ida：イダルシズマブ，DE：ダビガトランエテキシラート
クロスオーバー試験である 1321.2 試験の被験者は 2 つ以上の投与群の集計に含まれるが，合計では 1 名として集計されている。
1　1321.2 試験のすべての被験者，並びに 1321.1 試験及び 1321.5 試験の一部の被験者では，イダルシズマブ／プラセボ投与前にダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩が前投与された。
引用元：CTD 5.3.5.3-02_Integrated Summary of Clinical Safety_Table 1.1.1.1, CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Table 15.1.1.1: 1，Table 15.1.1.2: 1，Table 15.1.1.3: 1，CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Table 15.1.1: 1，CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験_Tables 15.1.1: 1～4

1321.1 試験の被験者の内訳

ランダム化割付けされたすべての被験者 157 名が少なくとも 1 回の治験薬を投与された。Part 1 で試験終了時来院しなかった 1 名を除き，規定の観察期間を終了した。なお，当該 1 名はフォローアップ期間を完了した［CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Appendix 16.2.1_Listing_1.1］。

1321.2 試験の被験者の内訳

ランダム化割付けされたすべての被験者 46 名が少なくとも 1 回の治験薬を投与され，規定の観察期間を終了した［CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Table 15.1.1: 1］。

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

1321.5 試験の被験者の内訳

ランダム化割付けされたすべての被験者 80 名が少なくとも 1 回の治験薬を投与され，規定の観察期間を終了した。ランダム化割付けされなかった 1 名は，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩投与後，イダルシズマブ又はプラセボへのランダム化割付け前に，有害事象（脚の挫傷，出血及び腫脹；事象名はすべて MedDRA の下層語，重症度はすべて軽度）のため治験を中止したが，当該被験者は回復した［CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験_Tables 15.1.1: 1～4，Appendix 16.2.1_Listing 5，Appendix 16.2.7_Listing 7］。

1.2.1.2 1321.3 試験の患者の内訳

中間集計に用いた[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点のデータには，イダルシズマブを投与された患者 243 名（うち 4 名は日本人）が含まれた。患者 243 名のうち，137 名がグループ A（生命を脅かす出血／止血困難な出血を発現した患者），106 名がグループ B（緊急手術／侵襲的処置を要する患者）であった。[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点のデータでは，243 名中 154 名（63.4%）が規定された 90 日間の観察期間（治療期及び安全性フォローアップ期）完了し，20 名（8.2%）は投与後の観察期間中であった。残り 69 名（28.4%）は規定の観察を完了せず，治験中止に至った。有害事象により治験中止に至った患者は 55 名（22.6%；グループ A の 29 名［21.2%］及びグループ B の 26 名［24.5%］）であった［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.1.1: 1］。

1.2.2 治験薬の曝露

1.2.2.1 第 I 相試験での治験薬の曝露

投与量及び投与方法別のイダルシズマブの曝露

第 I 相 3 試験の併合解析では，イダルシズマブを投与された被験者（イダルシズマブ／ダビガトランエテキシラート+イダルシズマブ群）内で，被験者の割合が最も高かったイダルシズマブ投与量分類は 1 g 以上 2.5 g 未満（41.1%）であり，次いで 2.5 g 以上 5 g 未満（21.0%）であった。また，被験者の割合は，イダルシズマブの投与量が 5 g（15.6%）と 5 g 超 8 g 以下（12.1%）で同程度であった（表 1.2.2.1: 1）。

ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩前投与後にイダルシズマブを投与された被験者（ダビガトランエテキシラート+イダルシズマブ群）の場合も同様に，被験者の割合が最も高かったイダルシズマブの投与量は 1 g 以上 2.5 g 未満（42.7%）であった。また，被験者の割合は，イダルシズマブの投与量が 5 g（29.9%）で 2.5 g 以上 5 g 未満（19.7%）に比べて高かった。

イダルシズマブを投与された被験者の大多数（ダビガトランエテキシラート+イダルシズマブ群：79.5%，イダルシズマブ／ダビガトランエテキシラート+イダルシズマブ群：89.3%，以下同順）がイダルシズマブを単回静脈内投与された（表 1.2.2.1: 1）。イダルシズマブを 2 回投与された被験者は，第 I 相 3 試験全体で，15 分間隔で 2 回ボーラス静脈内投与が 9 名（7.7%，4.0%），60 分間隔で 2 回ボーラス静脈内投与が 9 名（7.7%，4.0%）であった。また，1321.2 試験では 6 名（5.1%，2.7%）がイダルシズマブを再投与された（初回投与 2 カ月後）。各被験者の曝露状況は，治験総括報告書に示す［CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Appendix 16.2.7_Listing 1.1.1，Listing 2.1.1，

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

Listing 3.1.1］，［CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Appendix 16.2.5_Listing 2］，［CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験_Appendix 16.2.5_Listing 1，Listing 3］。

表 1.2.2.1: 1　投与量及び投与方法別のイダルシズマブの曝露（第 I 相試験併合，治験薬投与集団）

		Idarucizumab	
Total idarucizumab dose	Placebo/ DE+placebo N (%)	DE+Ida N (%)	Ida/ DE+Ida N (%)
Treated subjects	105 (100)	117 (100)	224 (100)
Doses			
<1 g		0	23 (10.3)
≥1 g to <2.5 g		50 (42.7)	92 (41.1)
≥2.5 g to <5 g		23 (19.7)	47 (21.0)
5 g		35 (29.9)	35 (15.6)
>5 g to 8 g		9 (7.7)	27 (12.1)
Dosage			
Single dose (20 mg to 8 g)		93 (79.5)	200 (89.3)
Separated dosing 15 min (2.5 g+2.5 g)		9 (7.7)	9 (4.0)
Separated dosing 60 min (5 g+2.5 g)		9 (7.7)	9 (4.0)
Single dose 2.5 g+2.5 g re-exposure after 60 days		6 (5.1)	6 (2.7)

Ida：イダルシズマブ，DE：ダビガトランエテキシラート
クロスオーバー試験である 1321.2 試験の被験者は 2 つ以上の投与群の集計に含まれる。
引用元：CTD 5.3.5.3-02_Integrated Summary of Clinical Safety_Table 1.1.2.1，Table 1.1.2.2

年齢，性別及び人種別のイダルシズマブの曝露

第 I 相 3 試験の併合解析では，半数以上の被験者が選択基準を反映して，男性かつ年齢分類 19～44 歳であった（表 1.2.2.1: 2）。第 I 相 3 試験の併合解析では，283 名中 237 名が 1321.1 試験及び 1321.5 試験の被験者であり，これらの試験には 45 歳未満の男性被験者のみが組み入れられた。イダルシズマブを投与された被験者（イダルシズマブ／ダビガトランエテキシラート+イダルシズマブ群）のうち，年齢分類 45～64 歳（11.6%）と 65～80 歳（13.4%）の被験者の割合は同程度であった。イダルシズマブを投与された 224 名のうち，年齢範囲 65～80 歳の 30 名（13.4%）すべての被験者がイダルシズマブ投与前にダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩を前投与された。イダルシズマブ／ダビガトランエテキシラート+イダルシズマブ群の年齢分類 45～64 歳及び 65～80 歳では，女性に比べて男性の方が多かった。女性の多くは 65～80 歳であった。

第 I 相 3 試験の併合解析では，イダルシズマブ／ダビガトランエテキシラート+イダルシズマブ群及びプラセボ／ダビガトランエテキシラート+プラセボ群のいずれも大多数は白人であり，1321.1 試験及び 1321.2 試験の被験者であった。1321.5 試験の日本人被験者は第 I 相 3 試験の併合解析で全体の約 3 分の 1 であった。

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

表 1.2.2.1: 2　ベースライン時の年齢，性別及び人種別のイダルシズマブの曝露（第 I 相試験併合，治験薬投与集団）

		Placebo		Idarucizumab	
		DE+placebo	Placebo/ DE+placebo	DE+Ida	Ida/ DE+Ida
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Treated subjects		70 (100)	105 (100)	117 (100)	224 (100)
Age group [years]					
19 to 44		23 (32.9)	56 (53.3)	67 (57.3)	168 (75.0)
45 to 64		17 (24.3)	19 (18.1)	20 (17.1)	26 (11.6)
65 to 80		30 (42.9)	30 (28.6)	30 (25.6)	30 (13.4)
Sex and age group					
Male,	19 to 44 years	23 (32.9)	56 (53.3)	67 (57.3)	168 (75.0)
	45 to 64 years	11 (15.7)	13 (12.4)	14 (12.0)	20 (8.9)
	65 to 80 years	17 (24.3)	17 (16.2)	17 (14.5)	17 (7.6)
Female,	19 to 44 years	0	0	0	0
	45 to 64 years	6 (8.6)	6 (5.7)	6 (5.1)	6 (2.7)
	65 to 80 years	13 (18.6)	13 (12.4)	13 (11.1)	13 (5.8)
Race					
American Indian or Alaska Native		0	0	0	1 (0.4)
Asian		13 (18.6)	22 (21.0)	37 (31.6)	61 (27.2)
Black or African American		1 (1.4)	1 (1.0)	1 (0.9)	2 (0.9)
Native Hawaiian or other Pacific Islanders		0	0	0	0
White		56 (80.0)	82 (78.1)	79 (67.5)	160 (71.4)

Ida：イダルシズマブ，DE：ダビガトランエテキシラート
クロスオーバー試験である 1321.2 試験の被験者は 2 つ以上の投与群の集計に含まれる。
引用元：CTD 5.3.5.3-02_Integrated Summary of Clinical Safety_Tables 1.1.2.3～4

特別な集団でのイダルシズマブの曝露

イダルシズマブ又はプラセボを投与された被験者の約半数は，選択基準を反映して，BMI が 25 kg/m^2 未満であり，約 3 分の 1 で 25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満であった（表 1.2.2.1: 3）。

ベースライン時の ALT/AST 値は，ULN の 1 倍以上 2 倍未満であったイダルシズマブ／ダビガトランエテキシラート+イダルシズマブ群の 1 名を除き，第 I 相 3 試験併合解析のすべての被験者で基準値範囲内であった。

ベースライン時の総ビリルビンは，ほぼすべての被験者で正常であった（イダルシズマブ／ダビガトランエテキシラート+イダルシズマブ群：96.4%，プラセボ／ダビガトランエテキシラート+プラセボ群 : 98.1%）。イダルシズマブ／ダビガトランエテキシラート+イダルシズマブ群の 3.1%はベースライン時の総ビリルビンが ULN の 1 倍以上 2 倍未満であり , 0.4%はベースライン時の総ビリルビンが ULN の 2 倍以上 3 倍未満であった。プラセボ／ダビガトランエテキシラート+プラセボ群の 1.9%はベースライン時の総ビリルビンが ULN の 1 倍以上 2 倍未満であった。

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

表 1.2.2.1: 3　ベースライン時の特別な集団でのイダルシズマブの曝露（第 I 相試験併合，治験薬投与集団）

	Placebo		Idarucizumab	
	DE+placebo	Placebo/ DE+placebo	DE+Ida	Ida/ DE+Ida
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Treated subjects	70 (100)	105 (100)	117 (100)	224 (100)
BMI [kg/m^2]				
<25	34 (48.6)	65 (61.9)	75 (64.1)	147 (65.6)
≥25 to <30	33 (47.1)	37 (35.2)	39 (33.3)	74 (33.0)
≥30 to <35	3 (4.3)	3 (2.9)	3 (2.6)	3 (1.3)
≥35	0	0	0	0
Hepatic function				
Normal	70 (100)	105 (100)	117 (100)	223 (99.6)
ALT/AST 1×ULN to <2×ULN	0	0	0	1 (0.4)
ALT/AST ≥2×ULN to <3×ULN	0	0	0	0
ALT/AST ≥3×ULN	0	0	0	0
Total bilirubin function				
Normal	69 (98.6)	103 (98.1)	110 (94.0)	216 (96.4)
Total bilirubin 1×ULN to <2×ULN	1 (1.4)	2 (1.9)	6 (5.1)	7 (3.1)
Total bilirubin ≥2×ULN to <3×ULN	0	0	1 (0.9)	1 (0.4)
Total bilirubin ≥3×ULN	0	0	0	0
CrCL[1]				
<30 mL/min (severe)	0	0	0	0
≥30 to <50 mL/min (moderate)	1 (1.4)	1 (1.0)	1 (0.9)	1 (0.4)
≥50 to <80 mL/min (mild)	18 (25.7)	18 (17.1)	19 (16.2)	19 (8.5)
≥80 mL/min (normal)	51 (72.9)	86 (81.9)	97 (82.9)	204 (91.1)

Ida：イダルシズマブ，DE：ダビガトランエテキシラート，BMI：体格指数，ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，ULN：基準値上限，CrCL：クレアチニンクリアランス
クロスオーバー試験である 1321.2 試験の被験者は 2 つ以上の投与群の集計に含まれる。
1　Cockcroft & Gault 式による。
引用元：CTD 5.3.5.3-02_Integrated Summary of Clinical Safety_Table 1.1.2.5

1.2.2.2　1321.3 試験での治験薬の曝露

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点のデータに含まれた 243 名のすべての患者がイダルシズマブ 2.5 g バイアルを 2 回投与された［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.1.5: 1］。このうち 2 名（患者 ID 6400307 及び 3200401）はイダルシズマブ 2.5 g バイアルを 2 回投与後に出血が継続又は再発現したため，別の患者 ID（それぞれ患者 ID 6400308 及び 3200402）で本試験に再登録された［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Appendix 16.2.1_Listing 1，Appendix 16.2.3_Listing 1］。その後イダルシズマブ 2.5 g バイアルを 2 回，それぞれに追加投与された。

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

ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の最終投与からイダルシズマブ初回投与までの時間の平均値は 20.96 時間であり，グループ A（17.47 時間）よりもグループ B（25.47 時間）でやや長かった。イダルシズマブの 1 回目及び 2 回目の静脈内投与にかかった時間の平均値はそれぞれ 5.63 及び 5.58 分で，投与回による違いはなく，また，グループ A（それぞれ 5.62 及び 5.66 分）とグループ B（それぞれ 5.65 及び 5.47 分）の間でも違いはなかった。イダルシズマブの投与の際に，シリンジ（注射筒）を使用して投与された患者は 57.6%，治験薬バイアル（ビン針付き）をそのまま点滴投与された患者は 42.4%であり，末梢静脈へ投与された患者は 88.5%，中心静脈へ投与された患者は 11.5%であった。これらの投与方法別の割合にも，グループ間で違いはなかった［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.1.4: 1］。

1.2.3 治験薬の服薬遵守

第 I 相試験の治験薬の服薬遵守

治験薬の投与は常に治験責任医師又は指名された者の直接監視下で実施された。血漿及び尿中のイダルシズマブ濃度測定により，治療遵守に関する追加情報が得られた。

1321.1 試験の治験薬の服薬遵守

治験薬を投与された 157 名中 8 名（イダルシズマブ群 6 名及びプラセボ群 2 名）に対して，誤って，組み入れられた用量群（イダルシズマブ 3 g 又はプラセボを 1 時間持続静脈内投与［用量群 7］）の治験薬ではなく，1 段階前の用量群（イダルシズマブ 2 g 又はプラセボを 1 時間持続静脈内投与［用量群 6］）の治験薬が使用されたため，イダルシズマブ群の 6 名には予定されていた用量より低用量のイダルシズマブが投与された。これら 6 名については，実際に投与された 2 g の 1 時間持続静脈内投与で解析した。さらに，別の 2 名では，一部のイダルシズマブが静脈傍に投与された［CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Appendix 16.2.7_Listing 1.1.2］。その他の被験者はすべて，治験実施計画書で計画されたとおりに治験薬が投与された［CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Section 11.3］。

1321.2 試験の治験薬の服薬遵守

1321.2 試験でランダム化割付けされた被験者 46 名のうち，軽度腎機能障害被験者 1 g 投与群の 3 名が，1 期目の 1 日目にダビガトランエテキシラートとして 150 mg を投与される計画であったが，実際には 220 mg を投与された。これら 3 名のうち 1 名はダビガトランエテキシラートとして 220 mg を朝と夜の両方に投与されたのに対して，2 名は朝のみ 220 mg を投与され，夜には正しい投与量の 150 mg が投与された［CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Table 15.1.3: 1, Appendix 16.2.3_Listing 1］。その他の被験者はすべて，治験実施計画書で計画されたとおりに治験薬が投与された［CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Section 10.6］。

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

1321.5 試験の治験薬の服薬遵守

治験薬が投与された 80 名のすべての被験者が治験薬投与を遵守した［CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験_Section 10.6］。

第 III 相症例集積試験　1321.3 試験の治験薬の服薬遵守

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点のデータに含まれた 243 名のすべての患者が，イダルシズマブを 2 回投与された（詳細は 1.2.2.2 項を参照のこと）。このうち 2 名（患者 ID 6400307 及び 3200401，いずれもグループ A）は，高度の出血を再発現したため，イダルシズマブ 5 g の初回投与約 24 時間後にイダルシズマブ 5 g が追加投与された。2 名にはイダルシズマブ 5 g を追加投与されたため，治験薬実施計画書からの逸脱とみなされた［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.1.2: 1，Appendix 16.2.2_Listing 1］。これらの 2 名はいずれも，別の患者 ID（それぞれ患者 ID 6400308 及び 3200402）で登録された後にイダルシズマブを追加投与された［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Appendix 16.2.1_Listing 1，Appendix 16.2.3_Listing 1］。

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1 選択基準及び除外基準

1.3.1.1 第 I 相試験の選択基準及び除外基準

選択基準

第 I 相 3 試験では健康被験者及び腎機能障害を有する被験者を組み入れた。1321.1 試験及び 1321.5 試験では，男性被験者のみを組み入れたが，1321.2 試験では，女性被験者も組み入れた。また，腎機能障害を有する被験者を，1321.2 試験のみで組み入れた。1321.1 試験及び 1321.2 試験はいずれもベルギーで実施したのに対して（ほとんどが白人被験者），1321.5 試験には日本人被験者を組み入れた。選択基準の概要を表 1.3.1.1: 1 に示す。

表 1.3.1.1: 1　第 I 相 3 試験　1321.1 試験，1321.2 試験及び 1321.5 試験の選択基準

	1321.1	1321.2	1321.5
Sex	Male	Male and female	Male
Age [years]	18 to 45	≥45 to ≤64 (healthy) ≥65 to ≤80 (elderly) ≥45 to ≤80 (renal impairment)	≥20 to ≤45
BMI [kg/m^2]	18.5 to 29.9	≥18.5 to ≤29.9 (healthy) ≥18.5 to ≤32 (elderly and renal impairment)	≥18.5 to <25.0
Renal impairment	No	No impairment, mild (CrCL of ≥60 to <90 mL/min), and moderate impairment[1] (CrCL ≥30 to <60 mL/min)	No

BMI：体格指数，CrCL：クレアチニンクリアランス
1　Cockcroft & Gault 式による。
引用元：CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_ Section 9.3.1，CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Section 9.3.2，CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験_Section 9.3.2

除外基準

第 I 相 3 試験の除外基準は類似しており，以下の基準に抵触する被験者を試験から除外した。

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

- 治験薬投与前 2 カ月以内又は治験中に治験薬投与を伴う他の臨床試験に参加したもの
- 診察で基準から逸脱した所見及び臨床的に問題となる所見が認められたもの
- 臨床的に問題となる合併症が確認されたもの（軽度又は中等度腎機能障害を除く）
- 消化管の外科手術歴（虫垂切除術を除く）のあるもの
- 中枢神経系疾患（てんかんなど），精神障害及び神経障害があるもの
- 問題となる起立性低血圧，失神発作又は黒くらみの既往歴があるもの
- 慢性感染症又は問題となる急性感染症に罹患しているもの
- 問題となるアレルギー／過敏症の既往歴があるもの（薬剤又はその賦形剤に対するアレルギーを含む）
- 半減期の長い（24 時間を超える）薬剤を，治験中又は治験薬投与前 1 カ月以内若しくは治験薬投与前にその薬物の半減期の 10 倍以内の期間に内服したもの
- 治験実施計画書の作成時点で得られている情報に基づいて，治験の結果に影響を及ぼす合理的な可能性がある，又は QT/QTc 間隔を延長させる可能性がある薬剤を使用したもの
- 治験中に喫煙したもの
- アルコール依存症又は薬物乱用者
- 献血を行ったもの
- （治験薬の投与前 1 週間以内又は治験中に）過度の運動を行ったもの
- いずれかの臨床検査値が基準値範囲から外れ，臨床的に問題となるもの
- 実施医療機関の食事計画に従えないもの
- ベースラインの QT/QTc 間隔に著しい延長が認められるもの（例えば，男性の場合は 450 ms，女性の場合は 470 ms を超える Fridericia 式を用いて心拍数で補正した QT（QTcF）間隔が複数回認められる）
- トルサード・ド・ポアントの付加的危険因子の既往歴があるもの
- 血液疾患，出血性素因，重度の血小板減少症，脳出血，出血傾向を伴う活動性潰瘍若しくは消化管の顕性出血，出血傾向を伴う呼吸器，尿生殖路又はその他の疾患（脳動脈瘤，大動脈解離，中枢神経系外傷，網膜症，腎結石症など）の既往歴があるもの
- プロトロンビン時間，aPTT 及び血小板数が異常値を示し，治験責任医師によって臨床的に問題となると判断されたもの

上記に加え，1321.1 試験及び 1321.5 試験では，以下の除外基準を適用した。

- 消化器系，肝臓，腎臓，呼吸器系，心血管系，代謝，免疫系又はホルモン障害があるもの
- 全身性免疫疾患があるもの
- 蛋白尿を有するもの
- クレアチニン値及び推定糸球体濾過率（GFR）が基準値範囲外であるもの
- 治験の要件を理解し遵守できない，又は治験に安全に参加できない状態にあるなど，治験責任医師により治験に適格でないと判断されるもの

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

- 医学的に認められている避妊法を用いる意思がない男性被験者。容認できる避妊法には，バリア避妊法又は医学的に認められた女性向け避妊法が含まれる。

1321.2 試験への女性被験者の組入れに際し，妊娠中若しくは授乳中の女性，又はパートナーにコンドームを使用する意思がない女性は除外した。1321.2 試験では，糖尿病，高コレステロール血症及び高血圧に罹患している男性及び女性被験者は，その疾患が重要でないと判断される場合に限り組入れを可とした。

さらに，1321.5 試験では，スクリーニング時でヒト免疫不全ウイルス（HIV）検査結果，又は B 型肝炎ウイルス表面（HBs）抗原検査結果及び／又は C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体検査が陽性のものを除外した。

1.3.1.2 1321.3 試験の選択基準及び除外基準

選択基準

ダビガトランエテキシラートによる治療中で，生命を脅かす出血若しくは止血困難な出血を発現しており，緊急の内科的治療若しくは外科的処置を必要とする患者（グループ A）又は緊急の手術若しくはその他の侵襲的処置を要し，ダビガトランエテキシラートの治療による抗凝固作用の残存が望ましくない患者（グループ B）のうち，登録時の年齢が 18 歳以上（日本では同意取得時に 20 歳以上）で，文書による同意が得られた患者を適格とした。緊急とは，8 時間以内に上記の処置を必要とするものと定義した。

除外基準

以下の基準に抵触する患者は試験から除外した。

グループ A

- 標準的な対症療法で対処治療が可能な小出血（例えば，鼻出血，血尿）を発現している患者
- 出血の臨床的徴候がみられない患者
- 既知の過敏症（薬剤又はその賦形剤を含む）を有するなど，治験薬の使用が禁忌である患者（遺伝性フルクトース不耐症の患者はソルビトールに反応する場合がある）

グループ B

- 必要とする手術若しくは処置が待機的である場合，又は止血困難若しくは対処治療が不能な出血の発現リスクが低い患者
- 既知の過敏症（薬剤又はその賦形剤を含む）を有するなど，治験薬の使用が禁忌である患者（遺伝性フルクトース不耐症の患者はソルビトールに反応する場合がある）

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

1.3.2 人口統計学的特性

1.3.2.1 第 I 相試験の人口統計学的特性

試験別にみた人口統計学的特性には投与群間で違いは認められなかった［CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Table 15.1.4.1: 1，Table 15.1.4.2: 1，Table 15.1.4.3: 1］，［CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Table 15.1.4: 1］，［CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験_Table 15.1.4.1: 1，Table 15.1.4.2: 1］。

1.3.1 項に述べたように，年齢，性別及び腎機能障害に関する選択基準は，第 I 相 3 試験の間で異なっていたため，これら 3 試験を併合した投与群間では違いが認められた（表 1.3.2.1: 1）。第 I 相 3 試験の併合解析では，女性（6.7%）に比べて男性（93.3%）が多かった。これは，女性被験者は 1321.2 試験のみで登録し，他の第 I 相試験では登録しなかったためであった。ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩を前投与された被験者（ダビガトランエテキシラート+プラセボ群，ダビガトランエテキシラート+イダルシズマブ群）の平均年齢は，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されなかった被験者に比べて高かったが，その理由は，高齢被験者は 1321.2 試験でのみ登録され，すべての被験者がダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩を前投与されたためであった。1321.1 試験及び 1321.5 試験の主な選択基準を反映して，第 I 相 3 試験を併合した被験者全体のほとんど（283 名 224 名［79.2%］）が 19 歳以上 45 歳未満であった。全体として，被験者の 70.0%が白人であり（1321.1 試験及び 1321.2 試験），29.0%が日本人であった（1321.5 試験）。体重及び BMI に関連する人口統計学的特性は，第 I 相 3 試験で選択基準が同様であったことから，投与群間で違いは認められなかった。

第 I 相 3 試験の併合解析では，被験者のほとんど（92.9%）で腎クリアランスは正常であった。腎機能障害を有する被験者は，1321.2 試験のみで登録された。腎機能障害の分類は 1321.2 試験と併合解析で異なり，1321.2 試験ではスクリーニング時の CrCL が 60 mL/min 以上 90 mL/min 未満の被験者 12 名が軽度腎機能障害に，CrCL が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満の被験者 6 名が中等度腎機能障害に分類された［CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Section 9.1］。これに対して，併合解析では，正常腎機能の分類を 80 mL/min 以上，軽度腎機能障害の分類を 50 mL/min 以上 80 mL/min 未満，中等度腎機能障害の分類を 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満とした［CTD 5.3.5.3-01_Integrated Summary of Clinical Efficacy］。その結果，併合解析では，軽度腎機能障害被験者が 19 名（6.7%），中等度腎機能障害被験者が 1 名（0.4%）であった。

全体として，被験者のほとんど（96.5%）で，ベースライン時の総ビリルビンは正常（ULN 未満）であった。ベースライン時の総ビリルビンが ULN の 2 倍以上 3 倍未満であったのは 1 名（0.4%），ULN の 1 倍以上 2 倍未満であったのは 9 名（3.2%）であった。注目すべき点として，併合解析では 4 名（1.4%）がベースライン時にビリルビン濃度上昇の原因となるジルベール症候群と診断されていた（1.3.3 項）。1 名を除くすべての被験者（99.6%）でベースライン時の ALT/AST 値は正常であったが，1 名（0.4%）ではベースライン時に ALT/AST 値が ULN の 1 倍以上 2 倍未満であった。

多くの被験者が非喫煙者（63.3%）又は元喫煙者（23.3%）であり，喫煙者は 13.4%であった。多くの被験者（75.3%）が治験結果に影響を及ぼさない程度の飲酒者であり，24.7%が非飲酒者であった［CTD 5.3.5.3-02_Integrated Summary of Clinical Safety_Table 1.2.1］。

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

表 1.3.2.1: 1　人口統計学的特性（第 I 相試験併合，治験薬投与集団）

	Placebo		Idarucizumab		Total
	Placebo alone	DE+placebo	Ida alone	DE+Ida	
Treated subjects, N (%)	35 (100)	70 (100)	107 (100)	117 (100)	283 (100)
Sex, N (%)					
Female	0	19 (27.1)	0	19 (16.2)	19 (6.7)
Male	35 (100)	51 (72.9)	107 (100)	98 (83.8)	264 (93.3)
Age, mean (SD) [years]	30.9 (8.7)	51.6 (18.9)	32.9 (7.8)	42.0 (19.2)	36.0 (14.6)
Age categories, N (%) [years]					
≥19 to <45	33 (94.3)	23 (32.9)	101 (94.4)	67 (57.3)	224 (79.2)
≥45 to <65	2 (5.7)	17 (24.3)	6 (5.6)	20 (17.1)	29 (10.2)
≥65 to 80	0	30 (42.9)	0	30 (25.6)	30 (10.6)
>80	0	0	0	0	0
Race, N (%)					
American Indian/Alaska Native	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)
Asian	9 (25.7)	13 (18.6)	24 (22.4)	37 (31.6)	82 (29.0)
Black/African American	0	1 (1.4)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.7)
White	26 (74.3)	56 (80.0)	81 (75.7)	79 (67.5)	198 (70.0)
BMI, mean (SD) [kg/m^2]	22.8 (1.9)	24.9 (3.0)	24.0 (2.7)	23.7 (3.1)	23.7 (2.8)
Weight, mean (SD) [kg]	72.0 (5.7)	73.3 (11.5)	76.5 (11.7)	71.4 (11.7)	73.4 (11.4)
CrCL[1], mean (SD) [mL/min]	125.1 (20.8)	102.1 (31.8)	127.7 (22.0)	111.5 (31.5)	121.5 (27.3)
CrCL[1] categories, N (%)					
≥30 to <50 (moderate)	0	1 (1.4)	0	1 (0.9)	1 (0.4)
≥50 to <80 (mild)	0	18 (25.7)	0	19 (16.2)	19 (6.7)
≥80 (normal)	35 (100)	51 (72.9)	107 (100)	97 (82.9)	263 (92.9)
Total bilirubin, N (%)					
1×ULN to <2×ULN	1 (2.9)	1 (1.4)	1 (0.9)	6 (5.1)	9 (3.2)
≥2×ULN to <3×ULN	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.4)
Normal	34 (97.1)	69 (98.6)	106 (99.1)	110 (94.0)	273 (96.5)
ALT/AST, N (%)					
1×ULN to <2×ULN	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)
Normal	35 (100)	70 (100)	106 (99.1)	117 (100)	282 (99.6)

SD：標準偏差，BMI：体格指数，CrCL：クレアチニンクリアランス，ULN：基準値上限，ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，DE：ダビガトランエテキシラート，Ida：イダルシズマブ
クロスオーバー試験である 1321.2 試験の被験者は 2 つ以上の投与群の集計に含まれるが，合計では 1 名として集計されている。
1　Cockcroft & Gault 式による。
引用元：CTD 5.3.5.3-02_Integrated Summary of Clinical Safety_Table 1.2.1

1.3.2.2　1321.3 試験の人口統計学的特性

1321.3 試験の人口統計学的特性を表 1.3.2.2: 1 に示す。イダルシズマブを投与された 243 名のうち，男性は 128 名（52.7%），女性は 115 名（47.3%）であり，ほぼ半数ずつであった。人種別では白人が 82.7%と多く，地域別では欧州から参加した患者が 49.4%とほぼ半数であった。患者の平均年齢は 76.8 歳であり，65 歳未満の患者は 8.6%と少なく，65 歳以上 75 歳未満が 31.3%，75 歳以上 85 歳未満が 38.3%，85 歳以上が 21.8%であった。BMI の平均値は 27.4 kg/m^2 であった。また，

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

243 名の患者の 70%以上に軽度～高度の腎機能障害が認められ，CrCL の平均値は 59.3 mL/min であった。総ビリルビン及び ALT/AST の値はいずれも，約 70%の患者で基準値範囲内であった。

グループ別では，腎機能障害の程度が中等度の患者の割合がグループ B（17.9%）よりもグループ A（26.3%）で高く，ALT/AST が基準値範囲内の患者の割合がグループ B（64.2%）よりもグループ A（74.5%）で高かった。

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

表 1.3.2.2: 1　人口統計学的特性（1321.3 試験，治験薬投与集団）

	Group A		Group B		Total	
Number of subjects, N (%)	137	(100.0)	106	(100.0)	243	(100.0)
Sex, N (%)						
Female	60	(43.8)	55	(51.9)	115	(47.3)
Male	77	(56.2)	51	(48.1)	128	(52.7)
Age, mean (SD) [years]	77.1 (9.4)		76.4 (9.6)		76.8 (9.4)	
Age group, N (%) [years]						
<65	10	(7.3)	11	(10.4)	21	(8.6)
≥65 to <75	42	(30.7)	34	(32.1)	76	(31.3)
≥75 to <85	54	(39.4)	39	(36.8)	93	(38.3)
≥85	31	(22.6)	22	(20.8)	53	(21.8)
Race, N (%)						
Asian	13	(9.5)	5	(4.7)	18	(7.4)
Black/African American	2	(1.5)	0	(0.0)	2	(0.8)
Hawaiian/Pacific Islander	8	(5.8)	6	(5.7)	14	(5.8)
White	109	(79.6)	92	(86.8)	201	(82.7)
Missing	5	(3.6)	3	(2.8)	8	(3.3)
Region, N (%)						
Asia	13	(9.5)	3	(2.8)	16	(6.6)
Europe	65	(47.4)	55	(51.9)	120	(49.4)
North America	13	(9.5)	10	(9.4)	23	(9.5)
Other	46	(33.6)	38	(35.8)	84	(34.6)
BMI, mean (SD) [kg/m^2]	27.3 (6.0)		27.5 (6.4)		27.4 (6.2)	
Weight, mean (SD) [kg]	76.9 (20.1)		78.1 (21.8)		77.4 (20.9)	
CrCL[1], mean (SD) [mL/min]	56.1 (31.9)		63.4 (38.2)		59.3 (34.9)	
Renal function[1], N (%)						
<30 (severe)	27	(19.7)	24	(22.6)	51	(21.0)
≥30 to <50 (moderate)	36	(26.3)	19	(17.9)	55	(22.6)
≥50 to <80 (mild)	39	(28.5)	30	(28.3)	69	(28.4)
≥80 (normal)	26	(19.0)	30	(28.3)	56	(23.0)
Missing	9	(6.6)	3	(2.8)	12	(4.9)
Total bilirubin, N (%)						
1×ULN to <2×ULN	19	(13.9)	11	(10.4)	30	(12.3)
≥2×ULN to <3×ULN	0	(0.0)	4	(3.8)	4	(1.6)
≥3×ULN	0	(0.0)	5	(4.7)	5	(2.1)
Normal	97	(70.8)	74	(69.8)	171	(70.4)
Missing	21	(15.3)	12	(11.3)	33	(13.6)
ALT/AST, N (%)						
1×ULN to <2×ULN	11	(8.0)	14	(13.2)	25	(10.3)
≥2×ULN to <3×ULN	1	(0.7)	3	(2.8)	4	(1.6)
≥3×ULN	5	(3.6)	10	(9.4)	15	(6.2)
Normal	102	(74.5)	68	(64.2)	170	(70.0)
Missing	18	(13.1)	11	(10.4)	29	(11.9)

SD：標準偏差，BMI：体格指数，CrCL：クレアチニンクリアランス，ULN：基準値上限，ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

1　Cockcroft & Gault 式による。

引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.1.3: 1

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

1.3.3 ベースライン時の合併症及び既往歴

1.3.3.1 第 I 相試験のベースライン時の合併症及び既往歴

3 名以上の被験者で報告されたベースライン時の合併症及び既往歴を基本語別に要約し，表 1.3.3.1: 1 に示す。

第 I 相 3 試験の併合解析では，被験者全体のうち 72 名（25.4%）にベースライン時の合併症及び既往歴が報告された。3 名以上に報告されたベースライン時の合併症及び既往歴（MedDRA 基本語）は，虫垂切除及び骨接合（各 11 名，3.9%），精管切除（7 名，2.5%），高コレステロール血症及び扁桃摘出（各 5 名，1.8%），女性不妊手術及びジルベール症候群（各 4 名，1.4%），並びに虫垂炎，白内障，鼻茸及び季節性アレルギー（各 3 名，1.1%）であった。報告されたベースライン時の合併症及び既往歴に，併合解析で問題となるものはなかった。

ベースライン時の合併症及び既往歴の割合は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された群で高かったが, これは 1321.1 試験及び 1321.5 試験の若齢被験者に比べて, 1321.2 試験の高齢被験者でベースライン時の合併症及び既往歴の割合が高かったことが寄与していると考えられた［CTD 5.3.5.3-02_Integrated Summary of Clinical Safety_Table 1.2.2, CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Table 15.1.4.1: 2, Table 15.1.4.2: 2, Table 15.1.4.3: 3］,［CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Table 15.1.4: 2］，［CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験_Table 15.1.4.1: 2，Table 15.1.4.2: 2］。

表 1.3.3.1: 1 3 名以上の被験者で報告されたベースライン時の合併症及び既往歴（合計の割合順）（第 I 相試験併合，治験薬投与集団）

	Placebo		Idarucizumab		Total
	Placebo alone	DE+placebo	Ida alone	DE+Ida	
Preferred term	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Treated subjects	35 (100)	70 (100)	107 (100)	117 (100)	283 (100)
Any baseline disease	10 (28.6)	35 (50.0)	24 (22.4)	37 (31.6)	72 (25.4)
Appendectomy (虫垂切除)	2 (5.7)	8 (11.4)	1 (0.9)	8 (6.8)	11 (3.9)
Osteosynthesis (骨接合)	3 (8.6)	4 (5.7)	4 (3.7)	4 (3.4)	11 (3.9)
Vasectomy (精管切除)	0	3 (4.3)	4 (3.7)	3 (2.6)	7 (2.5)
Hypercholesterolaemia (高コレステロール血症)	0	5 (7.1)	0	5 (4.3)	5 (1.8)
Tonsillectomy (扁桃摘出)	1 (2.9)	3 (4.3)	1 (0.9)	3 (2.6)	5 (1.8)
Female sterilisation (女性不妊手術)	0	4 (5.7)	0	4 (3.4)	4 (1.4)
Gilbert's syndrome (ジルベール症候群)	1 (2.9)	1 (1.4)	2 (1.9)	1 (0.9)	4 (1.4)
Appendicitis (虫垂炎)	0	1 (1.4)	0	3 (2.6)	3 (1.1)
Cataract (白内障)	0	2 (2.9)	0	3 (2.6)	3 (1.1)
Nasal polyps (鼻茸)	0	2 (2.9)	1 (0.9)	2 (1.7)	3 (1.1)
Seasonal allergy (季節性アレルギー)	1 (2.9)	0	2 (1.9)	0	3 (1.1)

DE：ダビガトランエテキシラート，Ida：イダルシズマブ
クロスオーバー試験である 1321.2 試験の被験者は 2 つ以上の投与群の集計に含まれるが，合計では 1 名として集計されている。
引用元：CTD 5.3.5.3-02_Integrated Summary of Clinical Safety_Table 1.2.2

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

1.3.3.2 1321.3 試験のベースライン時の合併症及び既往歴

ダビガトランエテキシラートによる治療の状況及び注目すべき合併症及び既往歴

1321.3 試験にはダビガトランエテキシラートにより治療中の患者を組み入れており，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の 1 日用量は，243 名の患者の 62.1%でダビガトランエテキシラートとして 1 回 110 mg 1 日 2 回投与，28.8%で 1 回 150 mg 1 日 2 回投与であった［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.1.3: 2］。ダビガトランエテキシラートの適応症は，243 名の患者のほとんど（94.7%）で心房細動であった。ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の 1 日用量及び適応症の分布は，グループ間で同様であった。

ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の最終投与からイダルシズマブ投与開始までの時間は，12 時間以上 24 時間未満であった患者が 37.0%と最も多く，次いで，12 時間未満が 32.9%，24 時間以上 48 時間未満が 23.9%，48 時間以上が 6.2%であった［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.1.3: 2］。

本試験で調査した注目すべき合併症及び既往歴では，高血圧が 79.0%と最も多く認められ，次いで，うっ血性心不全が 36.2%，冠動脈疾患が 34.6%，糖尿病が 28.4%に認められた［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.1.3: 2］。脳卒中の既往は，患者全体の 22.6%に認められたが，グループ B（14.2%）よりもグループ A（29.2%）に多く認められた。一過性脳虚血発作の既往は，患者全体の 11.5%に認められ，グループ A（12.4%）とグループ B（10.4%）でおおむね同程度であった。

グループ A の患者 137 名に発現していた出血の部位は，消化管出血が 45.3%と最も多く，次いで頭蓋内出血が 31.4%，その他が 17.5%であった［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.1.3: 3］。また，外傷による出血が 22.6%の患者に認められた。出血の重症度は，治験責任医師により「出血が継続しており，血行動態が不安定な状態」にあると判断された患者が約 40%であった。評価分類基準に基づく評価では，約 90%の患者が，ISTH 出血基準の「大出血」（57.7%）又は「生命を脅かす出血又は致死的な出血に分類される大出血」（34.3%）に該当し，GUSTO 出血基準の「重度又は生命を脅かす出血」（67.2%）又は「中等度の出血」（20.4%）に該当した。外科的処置を必要とする出血は 27.0%，心収縮増強剤の静脈内投与を必要とする低血圧を伴う出血は 13.9%の患者に認められた。

グループ B の患者 106 名のうち，緊急手術／侵襲的処置を受けた患者は 101 名であった。これらの患者に多く（3 名以上）認められた，緊急手術／侵襲的処置を必要とした適応症は，骨折（19 名），急性胆嚢炎・胆石症・黄疸（7 名），創傷感染・感染性関節炎（6 名），急性腎不全・透析のためのカテーテル留置（5 名）及びヘルニア修復（4 名）であった［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.1.3: 4］。

ベースライン時の合併症及び既往歴

243 名の患者のほとんど（95.9%）に，ベースライン時に何らかの臨床所見が認められた。いずれかのグループの 10%以上の患者でベースライン時に報告された合併症及び既往歴（MedDRA 基本語別）を表 1.3.3.2: 1 に示す。最も多く報告された合併症及び既往歴は心房細動（患者全体の

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

40.3%；グループ A：42.3%，グループ B：37.7%）であり，次いで多かったのは，慢性閉塞性肺疾患（14.8%；グループ A：15.3%，グループ B：14.2%），変形性関節炎（14.0%；グループ A：13.9%，グループ B：14.2%）及び脂質異常症（13.6%；グループ A：15.3%，グループ B：11.3%）であった。

表 1.3.3.2: 1　いずれかのグループの 10%以上の患者で報告されたベースライン時の合併症及び既往歴（合計の割合順）（1321.3 試験，治験薬投与集団）

	Group A		Group B		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Total treated	137	(100.0)	106	(100.0)	243	(100.0)
Any baseline condition	132	(96.4)	101	(95.3)	233	(95.9)
Atrial fibrillation (心房細動)	58	(42.3)	40	(37.7)	98	(40.3)
Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	21	(15.3)	15	(14.2)	36	(14.8)
Osteoarthritis (変形性関節炎)	19	(13.9)	15	(14.2)	34	(14.0)
Dyslipidaemia (脂質異常症)	21	(15.3)	12	(11.3)	33	(13.6)
Hyperlipidaemia (高脂血症)	15	(10.9)	9	(8.5)	24	(9.9)
Hypertension (高血圧)	14	(10.2)	9	(8.5)	23	(9.5)
Anaemia (貧血)	14	(10.2)	8	(7.5)	22	(9.1)
Gout (痛風)	10	(7.3)	11	(10.4)	21	(8.6)

グループ A 及び B はランダム化群ではない。
引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.1.3: 5

1.3.4　ベースライン時の併用薬

1.3.4.1　第 I 相試験のベースライン時の併用薬

第 I 相 3 試験のベースライン時の併用薬を，世界保健機関（WHO）の解剖治療化学分類法（Anatomical Therapeutic Chemical Classification System）に基づき解析した。ベースライン時の併用薬とは，治験薬（ダビガトランエテキシラート［1321.5 試験では非治験薬］，イダルシズマブ又はプラセボ）の初回投与前に投与を開始していた治療薬と定義した。

第 I 相 3 試験の併合解析では，283 名中 13 名（4.6%）がベースライン時に 1 種類以上の併用薬を使用していた（表 1.3.4.1: 1）。第 I 相 3 試験の併合解析では，最も多く使用されたベースライン時の併用薬はパラセタモール（5 名，1.8%）であった。その他の併用薬はいずれも各 1 名（0.4%）で使用された。ベースライン時に併用薬が使用された割合は，プラセボを投与された被験者及びイダルシズマブを投与された被験者のいずれでも，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されなかった群に比べて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された群の方が高かった。ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩を前投与された群で使用されたベースライン時の併用薬の多くが，高齢被験者及び腎機能障害を有する被験者を組み入れたクロスオーバー試験である 1321.2 試験の被験者で使用されたものであった。1321.1 試験の被験者で使用されたベースライン時の併用薬は，パラセタモール（5 名，1.8%）又はエキナセアプルプレア製剤（1 名，0.4%）のみであった。1321.5 試験では，ベースライン時の併用薬は報告されなかった［CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Table 15.1.4.1: 3，Table 15.1.4.2: 3，Table 15.1.4.3: 3］，［CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Table 15.1.4: 3］，［CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験_Table 15.1.4.1: 3，Table

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

15.1.4.2: 3］。使用された併用薬は，いずれもイダルシズマブ及びダビガトランの薬物動態／薬力学評価に影響を与えなかった。

表 1.3.4.1: 1　　2 名以上で報告されたベースライン時の併用薬（合計の割合順）（第 I 相試験併合，治験薬投与集団）

	Placebo		Idarucizumab		Total
	Placebo alone	DE+placebo	Ida alone	DE+Ida	
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Treated subjects	35 (100)	70 (100)	107 (100)	117 (100)	283 (100)
Any baseline medication	1 (2.9)	7 (10.0)	3 (2.8)	9 (7.7)	13 (4.6)
Paracetamol	0	0	3 (2.8)	2 (1.7)	5 (1.8)
Bi predonium	0	1 (1.4)	0	1 (0.9)	1 (0.4)
Echinacea purpurea extract	1 (2.9)	0	0	0	1 (0.4)
Esomeprazole magnesium	0	1 (1.4)	0	1 (0.9)	1 (0.4)
Femodene	0	1 (1.4)	0	1 (0.9)	1 (0.4)
Levonorgestrel	0	1 (1.4)	0	1 (0.9)	1 (0.4)
Nebivolol hydrochloride	0	1 (1.4)	0	1 (0.9)	1 (0.4)
Rosuvastatin calcium	0	1 (1.4)	0	1 (0.9)	1 (0.4)
Simvastatin	0	1 (1.4)	0	1 (0.9)	1 (0.4)
Pantoprazole sodium sesquihydrate	0	1 (1.4)	0	1 (0.9)	1 (0.4)
Levothyroxine sodium	0	1 (1.4)	0	1 (0.9)	1 (0.4)

Ida：イダルシズマブ，DE：ダビガトランエテキシラート
クロスオーバー試験である 1321.2 試験の被験者は 2 つ以上の投与群の集計に含まれているが，合計では 1 名として集計されている。
引用元：CTD 5.3.5.3-02_Integrated Summary of Clinical Safety_Table 1.3.1

1.3.4.2　　1321.3 試験のベースライン時の併用薬

243 名の患者のほとんど（95.9%）が，ベースライン時に何らかの薬剤を使用していた［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.1.3: 6］。最も多く使用された併用薬（クラス分類）はヒドロキシメチルグルタリルコエンザイム A（HMG-CoA）還元酵素阻害薬（45.3%の患者が使用）であり，次いで多かったのは，選択性 β 遮断薬（44.4%），スルホンアミド・単味（40.7%），プロトンポンプ阻害剤（39.5%），アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬・単味（30.0%）及びアニリド（21.4%）であった。

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

2. 有害事象

2.1 有害事象の解析

第 I 相試験

第 I 相 3 試験でみられたすべての有害事象について包括的に評価するため，治験薬投与期間中（治験薬最終投与後 5 日間のウォッシュアウト期間を含む）に発現した有害事象を示し，続いて追跡調査期間中（治験薬最終投与 6 日後を起点）に発現したすべての有害事象の要約を示す。有害事象の定義及び計画された解析は，1.1.6 項に示す。臨床検査パラメータ，バイタルサイン及び身体所見の臨床的に問題となる変化についても，有害事象として報告することとした。

第 III 相症例集積試験　1321.3 試験

1321.3 試験の中間集計のカットオフ日（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）までに発現したすべての有害事象について，治験薬投与期間中（イダルシズマブの 1 回目の投与開始から最後の投与 1 日後まで）に発現した有害事象，及び治験薬投与+投与後期間（イダルシズマブの 1 回目の投与開始から最後の投与 90 日後まで）に発現した有害事象に分けて集計した。本概要では，治験薬投与+投与後期間に発現した有害事象を 2.1.2 項に示す。治験薬投与期間中に発現した有害事象については［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Section 15.3.1.1］を参照のこと。

2.1.1 第 I 相試験の有害事象

2.1.1.1 第 I 相試験：有害事象の概略

2.1.1.1.1 治験薬投与期間中にみられた有害事象の概略

第 I 相 3 試験の併合解析では，治験薬投与期間中にみられた有害事象の発現割合は，イダルシズマブを投与された被験者（イダルシズマブ／ダビガトランエテキシラート+イダルシズマブ群，以降，イダルシズマブ群：24.6%）とプラセボを投与された被験者（プラセボ／ダビガトランエテキシラート+プラセボ群，以降，プラセボ群：24.8%）で同程度であった（表 2.1.1.1.1: 1）。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された被験者では，有害事象の発現割合はイダルシズマブを投与された被験者（22.2%）とプラセボを投与された被験者（20.0%）で同程度であった。ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩を前投与されなかった被験者では，イダルシズマブを投与された被験者（27.1%）に比べてプラセボを投与された被験者（34.3%）でやや高かった。全体として，有害事象の発現割合が最も高かったのはダビガトランエテキシラート前投与期間（以降，ダビガトランエテキシラート群：30.5%）であった。

治験責任医師により治験薬と因果関係があると判定された有害事象の発現割合は，イダルシズマブ群（3.1%）に比べてプラセボ群（6.7%）で約 2 倍高かった。ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩を前投与されなかった被験者でも，イダルシズマブを投与された被験者（2.8%）に比べてプラセボを投与された被験者（8.6%）で高かった。ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩を前投与された被験者でも同様に，イダルシズマブを投与された被験者（3.4%）に比べてプラセボを投与された被験者（5.7%）で高かった。

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

治験薬投与期間中に治験中止に至った有害事象，ICH E3 に定義された重要な有害事象，治験実施計画書で定義した重要な有害事象，高度の有害事象及び重篤な有害事象はみられなかった。

表 2.1.1.1.1: 1　治験薬投与期間中にみられた有害事象の概略（第 I 相試験併合，治験薬投与集団）

		Placebo		Idarucizumab		Total	
	DE[1]	Placebo alone	DE+placebo	Ida alone	DE+Ida	Placebo/ DE+placebo	Ida/ DE+Ida
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Number of subjects	141 (100)	35 (100)	70 (100)	107 (100)	117 (100)	105 (100)	224 (100)
Subjects with any AEs	43 (30.5)	12 (34.3)	14 (20.0)	29 (27.1)	26 (22.2)	26 (24.8)	55 (24.6)
Subjects with drug-related AEs	6 (4.3)	3 (8.6)	4 (5.7)	3 (2.8)	4 (3.4)	7 (6.7)	7 (3.1)
Subjects with AEs leading to discontinuation of trial drug	0	0	0	0	0	0	0
Subjects with other significant AEs (ICH E3)	0	0	0	0	0	0	0
Subjects with significant (prespecified) AEs	0	0	0	0	0	0	0
Subjects with severe AEs	0	0	0	0	0	0	0
Subjects with SAEs	0	0	0	0	0	0	0

AE：有害事象，Ida：イダルシズマブ，SAE：重篤な有害事象，DE：ダビガトランエテキシラート，ICH：日米 EU 医薬品規制調和国際会議
クロスオーバー試験である 1321.2 試験の被験者は 2 つ以上の投与群の集計に含まれる。
1　1321.2 試験のすべての被験者，並びに 1321.1 試験及び 1321.5 試験の一部の被験者では，イダルシズマブ／プラセボ投与前にダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩が前投与された。これらの被験者はダビガトランエテキシラート群とランダム化割付けされた投与群の両方の集計に含まれる。
引用元：CTD 5.3.5.3-02_Integrated Summary of Clinical Safety_Table 2.1.1.1

治験薬投与期間中にみられた有害事象（重症度別）

第 I 相 3 試験の併合解析では，治験薬投与期間中にみられたほとんどの有害事象の重症度は軽度であり，その発現割合は投与群間で同程度であった（ダビガトランエテキシラート群：29.8%，プラセボ群：23.8%，イダルシズマブ群：23.7%）。中等度の有害事象の発現割合は非常に低く，投与群間で同程度であった（ダビガトランエテキシラート群：0.7%，プラセボ群：1.0%，イダルシズマブ群：0.9%）。高度の有害事象はみられなかった［CTD 5.3.5.3-02_Integrated Summary of Clinical Safety_Table 2.1.5.1］。

軽度の有害事象の発現割合は，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された被験者のうち，プラセボを投与された被験者と各投与量分類（2.5 g 未満，2.5 g 以上 5 g 未満，5 g，及び 5 g 超 8 g 以下）のイダルシズマブを投与された被験者の間で，臨床的に問題となる違いは認められなかった。また，イダルシズマブの投与量が 5 g 超 8 g 以下の 9 名中 1 名（11.1%）に中等度の無力症がみられた［CTD 5.3.5.3-02_Integrated Summary of Clinical Safety_Table 2.1.5.2］。

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

治験薬投与期間中にみられた有害事象の概略（イダルシズマブの投与量別）

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された被験者では，治験薬投与期間中にみられた有害事象の発現割合は，プラセボを投与された被験者とイダルシズマブを投与された被験者のうち投与量が 5 g 以下の 3 つの分類（2.5 g 未満，2.5 g 以上 5 g 未満，及び 5 g）で同程度であった（表 2.1.1.1.1: 2）。有害事象の発現割合は，イダルシズマブの投与量が 5 g 超 8 g 以下の分類（投与量が最も高くかつ被験者数が最も少ない）で他の分類に比べてやや高かった（9 名中 3 名，33.3%）。

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された被験者では，治験責任医師により治験薬と因果関係があると判定された有害事象を発現した被験者は，イダルシズマブを投与された被験者及びプラセボを投与された被験者のいずれでも非常に少なかった。治験薬と因果関係があると判定された有害事象の発現割合は，イダルシズマブの投与量が 5 g 以下の分類で，プラセボを投与された被験者と同程度又はプラセボを投与された被験者と比較して低かった。イダルシズマブの投与量が 5 g 超 8 g 以下の 9 名中 1 名（11.1%）で，治験責任医師により治験薬と因果関係があると判定された有害事象がみられた。

表 2.1.1.1.1: 2　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された被験者で治験薬投与期間中にみられた有害事象の概略（イダルシズマブの投与量別）（第 I 相試験併合，治験薬投与集団）

	Placebo	Idarucizumab			
		<2.5 g	2.5 g to <5 g	5 g	>5 g to ≤8 g
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Number of subjects	70 (100)	50 (100)	23 (100)	35 (100)	9 (100)
Subjects with any AEs	14 (20.0)	11 (22.0)	4 (17.4)	8 (22.9)	3 (33.3)
Subjects with drug-related AEs	4 (5.7)	1 (2.0)	0	2 (5.7)	1 (11.1)
Subjects with AEs leading to discontinuation of trial drug	0	0	0	0	0
Subjects with other significant AEs (ICH E3)	0	0	0	0	0
Subjects with significant (prespecified) AEs	0	0	0	0	0
Subjects with severe AEs	0	0	0	0	0
Subjects with SAEs	0	0	0	0	0

AE：有害事象，ICH：日米 EU 医薬品規制調和国際会議，SAE：重篤な有害事象
クロスオーバー試験である 1321.2 試験の被験者は 2 つ以上の用量群の集計に含まれる。
引用元：CTD 5.3.5.3-02_Integrated Summary of Clinical Safety_Table 2.1.1.2

2.1.1.1.2　追跡調査期間中にみられた有害事象の概略

第 I 相 3 試験の併合解析で治験薬投与期間中にみられた有害事象（2.1.1.1.1 項）を補足するため，追跡調査期間中にみられたすべての有害事象を要約した。追跡調査期間は，治験薬最終投与 6 日後を起点とした。

追跡調査期間中にみられた有害事象の発現割合は，プラセボ群（16.2%）に比べてイダルシズマブ群（13.4%）でやや低かった（表 2.1.1.1.2: 1）。ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸

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

塩を前投与された被験者では，有害事象の発現割合はイダルシズマブを投与された被験者（11.1%）とプラセボを投与された被験者（11.4%）で同程度であった。ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩を前投与されなかった被験者では，有害事象の発現割合はイダルシズマブを投与された被験者（15.9%）に比べてプラセボを投与された被験者（25.7%）で高かった。

治験薬と因果関係がある有害事象は，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されずプラセボを投与された 1 名（2.9%）及びダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩前投与後にイダルシズマブを投与された 1 名（0.9%）にみられた（詳細は 2.1.1.3.2 項を参照のこと）。重篤な有害事象は，1 名にみられたウイルス感染であった（詳細は 2.1.1.5 項を参照のこと）。

追跡調査期間中に，ICH E3 に定義された重要な有害事象，治験実施計画書で定義した重要な有害事象及び高度の有害事象はみられなかった。

表 2.1.1.1.2: 1　追跡調査期間中にみられた有害事象の概略（第 I 相試験併合，治験薬投与集団）

	Placebo		Idarucizumab		Total	
	Placebo alone	DE+placebo	Ida alone	DE+Ida	Placebo/ DE+placebo	Ida/ DE+Ida
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Number of subjects	35 (100)	70 (100)	107 (100)	117 (100)	105 (100)	224 (100)
Subjects with any AEs	9 (25.7)	8 (11.4)	17 (15.9)	13 (11.1)	17 (16.2)	30 (13.4)
Subjects with drug-related AEs	1 (2.9)	0	0	1 (0.9)	1 (1.0)	1 (0.4)
Subjects with other significant AEs (ICH E3)	0	0	0	0	0	0
Subjects with significant (prespecified) AEs	0	0	0	0	0	0
Subjects with severe AEs	0	0	0	0	0	0
Subjects with SAEs	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.4)
Fatal	0	0	0	0	0	0
Immediately life-threatening	0	0	0	0	0	0
Disability/incapacity	0	0	0	0	0	0
Requiring hospitalisation	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.4)
Prolonged hospitalisation	0	0	0	0	0	0
Congenital anomaly	0	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0	0

AE：有害事象，ICH：日米 EU 医薬品規制調和国際会議，SAE：重篤な有害事象，DE：ダビガトランエテキシラート，Ida：イダルシズマブ
クロスオーバー試験である 1321.2 試験の被験者は 2 つ以上の投与群の集計に含まれる。
引用元：CTD 5.3.5.3-02_Integrated Summary of Clinical Safety_Table 2.1.4.1

追跡調査期間中にみられた有害事象の概略（イダルシズマブの投与量別）

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された被験者では，追跡調査期間中にみられた有害事象の発現割合はプラセボを投与された被験者（11.4%）とイダルシズマブの投与量が 5 g 以上の分類（約 11%）で同程度であった（表 2.1.1.1.2: 2）。イダルシズマブの投与量が

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

2.5 g 未満の分類での発現割合はやや低く（8.0%），2.5 g 以上 5 g 未満の分類ではやや高かった（17.4%）。追跡調査期間中にみられた治験薬と因果関係がある有害事象については，2.1.1.3.2 項を参照のこと。

表 2.1.1.1.2: 2　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された被験者で追跡調査期間中にみられた有害事象の概略（イダルシズマブの投与量別）（第 I 相試験併合，治験薬投与集団）

	Placebo	Idarucizumab			
		<2.5 g	2.5 g to <5 g	5 g	>5 g to ≤8 g
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Number of subjects	70 (100)	50 (100)	23 (100)	35 (100)	9 (100)
Subjects with any AEs	8 (11.4)	4 (8.0)	4 (17.4)	4 (11.4)	1 (11.1)
Subjects with drug-related AEs	0	0	0	1 (2.9)	0
Subjects with other significant AEs (ICH E3)	0	0	0	0	0
Subjects with significant (prespecified) AEs	0	0	0	0	0
Subjects with severe AEs	0	0	0	0	0
Subjects with SAEs	0	0	0	0	0

AE：有害事象，ICH：日米 EU 医薬品規制調和国際会議，SAE：重篤な有害事象
クロスオーバー試験である 1321.2 試験の被験者は 2 つ以上の用量群の集計に含まれる。
引用元：CTD 5.3.5.3-02_Integrated Summary of Clinical Safety_Table 2.1.4.2

2.1.1.2　第 I 相試験：比較的よくみられた有害事象

2.1.1.2.1　治験薬投与期間中に比較的よくみられた有害事象

イダルシズマブ群で治験薬投与期間中によくみられた有害事象は，頭痛（12 名，5.4%），皮膚刺激（6 名，2.7%），浮動性めまい（5 名，2.2%），背部痛（4 名，1.8%），鼻咽頭炎，下痢及び便秘（各 3 名，1.3%）であり，その他の有害事象はいずれも基本語別で 2 名以下（1%未満）にみられた（表 2.1.1.2.1: 1）。イダルシズマブ群でよくみられた有害事象は，プラセボ群と同様であった。

プラセボ群でよくみられた有害事象は，頭痛，皮膚刺激，背部痛，鼻咽頭炎，鼻出血及び胸痛（各 2 名，1.9%）であり，その他の有害事象はいずれも基本語別で 1 名（1.0%）にみられた。ダビガトランエテキシラート群によくみられた有害事象は，頭痛（11 名，7.8%），失神寸前の状態（5 名，3.5%），下痢，悪心及び腹部不快感（各 4 名，2.8%）であった。また，鼻出血，腹痛及び血尿が各 3 名（2.1%）にみられた。その他の有害事象はいずれも基本語別で 2 名（1.4%）以下にみられた。

イダルシズマブ群でよくみられた頭痛の発現割合は，プラセボ群（1.9%）に比べてイダルシズマブ群(5.4%)で高かったが, 発現割合が最も高かったのは, ダビガトランエテキシラート群(7.8%)であった。

皮膚刺激の発現割合は，プラセボ群（1.9%）又はダビガトランエテキシラート群（1.4%）に比べてイダルシズマブ群（2.7%）でやや高かったが，ダビガトランエテキシラートを前投与されず

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

プラセボを投与された被験者で最も発現割合が高かった（5.7%）。注入部位の局所忍容性については，4.3 項を参照のこと。

出血に関連する有害事象を特定の有害事象とした。鼻出血の発現割合は，イダルシズマブ群（0.4%）に比べて，ダビガトランエテキシラート群（2.1%）及びプラセボ群（1.9%）で高かった。その他の出血に関連する有害事象である歯肉出血，斑状出血及び注入部位血腫は，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩前投与後にプラセボを投与された被験者で各 1 名（1.4%）にみられ，イダルシズマブを投与された被験者ではみられなかった。注射部位血腫の発現割合はプラセボ群（1.0%）とイダルシズマブ群（0.9%）で同程度であった。

注目すべき点として，失神寸前の状態（3.5%）がダビガトランエテキシラート前投与期間でのみみられた。失神寸前の状態は，1321.1 試験［CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験］で検討した washed blood 試験及び shed blood 試験実施時に発現しており，長時間の絶食及び仰臥位後によくみられる起立性反応による有害事象であった。

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

表 2.1.1.2.1: 1　治験薬投与期間中にみられた有害事象（いずれかの投与群の基本語で 2 名以上）（イダルシズマブ／ダビガトランエテキシラート+イダルシズマブ群での発現割合順）（第 I 相試験併合，治験薬投与集団）

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

AE：有害事象，DE：ダビガトランエテキシラート，Ida：イダルシズマブ
クロスオーバー試験である 1321.2 試験の被験者は 2 つ以上の投与群の集計に含まれる。
1　1321.2 試験のすべての被験者，並びに 1321.1 試験及び 1321.5 試験の一部の被験者では，イダルシズマブ／プラセボ投与前にダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩が前投与された。これらの被験者はダビガトランエテキシラート群とランダム化割付けされた投与群の両方の集計に含まれる。
引用元：CTD 5.3.5.3-02_Integrated Summary of Clinical Safety_Table 2.1.1.3

治験薬投与期間中に比較的よくみられた有害事象（イダルシズマブの投与量別）

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された被験者では，治験薬投与期間中にみられた有害事象の発現割合は，プラセボを投与された被験者とイダルシズマブを投与された被験者で臨床的に問題となる違いはみられなかった（表 2.1.1.2.1: 2）。無力症がイダルシズマブを投与された 2 名にみられ，1 名（23 名中 1 名，4.3%）が 2.5 g 以上 5 g 未満，もう 1 名（9 名中 1 名，11.1%）が 5 g 超 8 g 以下の分類（投与量が最も高い）であった。鼻出血，筋痙縮及び鼻

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

咽頭炎が 5 g 超 8 g 以下の分類で各 1 名（11.1%）にみられた。イダルシズマブを投与された被験者でみられた鼻出血は，イダルシズマブ 5 g+2.5 g の投与 2 日後に発現し，2 分間持続した［CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Appendix 16.2.7_Listing 3.2.1］。プラセボを投与された被験者では，鼻出血及び鼻咽頭炎（各 1 名，1.4%）がみられた。浮動性めまい及び頭痛は，5 g 未満のイダルシズマブを投与された被験者でのみみられ，プラセボを投与された被験者ではみられなかった。

表 2.1.1.2.1: 2　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された被験者で治験薬投与期間中にみられた有害事象（いずれかの投与量の基本語で 5%以上，イダルシズマブの投与量別）（第 I 相試験併合，治験薬投与集団）

	Placebo	Idarucizumab			
		<2.5 g	2.5 g to <5 g	5 g	>5 g to ≤8 g
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Number of subjects	70 (100)	50 (100)	23 (100)	35 (100)	9 (100)
Subjects with any AEs	14 (20.0)	11 (22.0)	4 (17.4)	8 (22.9)	3 (33.3)
Asthenia (無力症)	0	0	1 (4.3)	0	1 (11.1)
Epistaxis (鼻出血)	1 (1.4)	0	0	0	1 (11.1)
Muscle spasms (筋痙縮)	0	0	0	0	1 (11.1)
Nasopharyngitis (鼻咽頭炎)	1 (1.4)	0	0	0	1 (11.1)
Dizziness (浮動性めまい)	0	3 (6.0)	1 (4.3)	0	0
Headache (頭痛)	0	3 (6.0)	0	0	0

AE：有害事象
クロスオーバー試験である 1321.2 試験の被験者は 2 つ以上の用量群の集計に含まれる。
引用元：CTD 5.3.5.3-02_Integrated Summary of Clinical Safety_Table 2.1.1.6

2.1.1.2.2　追跡調査期間中に比較的よくみられた有害事象

本項では，第 I 相 3 試験の併合解析で，発現日が治験薬最終投与 6 日後以降であったすべての有害事象を要約した。クロスオーバー試験である 1321.2 試験の被験者は，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩前投与後にプラセボを投与された被験者及びイダルシズマブを投与された被験者のいずれの集計にも含まれた。

追跡調査期間中にいずれかの投与群で 2 名以上にみられた有害事象を表 2.1.1.2.2: 1 に示す。追跡調査期間中にイダルシズマブ群でよくみられた有害事象は，鼻咽頭炎（7 名，3.1%），インフルエンザ様疾患（5 名，2.2%），頭痛及び筋肉痛（各 3 名，1.3%），背部痛及び嘔吐（各 2 名，0.9%）であり，その他の有害事象の発現割合はいずれも 1%未満（基本語別で 1 名以下）であった。プラセボ群でよくみられた有害事象はイダルシズマブ群と同様で，鼻咽頭炎（4 名，3.8%），インフルエンザ様疾患，頭痛及び上腹部痛（各 2 名，1.9%）であり，その他の有害事象の発現割合はいずれも 1%未満（基本語別で 1 名以下）であった。

追跡調査期間中にみられたいずれの有害事象の発現割合についても，イダルシズマブとの用量相関性は認められなかった［CTD 5.3.5.3-02_Integrated Summary of Clinical Safety_Table 2.1.4.4］。

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

表 2.1.1.2.2: 1　追跡調査期間中にみられた有害事象（いずれかの投与群の基本語で２名以上）（イダルシズマブ／ダビガトランエテキシラート+イダルシズマブ群の発現割合順）（第Ⅰ相試験併合，治験薬投与集団）

	Placebo		Idarucizumab		Total	
	Placebo alone N (%)	DE+ placebo N (%)	Ida alone N (%)	DE+Ida N (%)	Placebo/ DE+placebo N (%)	Ida/ DE+Ida N (%)
Number of subjects	35 (100)	70 (100)	107 (100)	117 (100)	105 (100)	224 (100)
Subjects with any AEs	9 (25.7)	8 (11.4)	17 (15.9)	13 (11.1)	17 (16.2)	30 (13.4)
Nasopharyngitis (鼻咽頭炎)	2 (5.7)	2 (2.9)	5 (4.7)	2 (1.7)	4 (3.8)	7 (3.1)
Influenza like illness (インフルエンザ様疾患)	1 (2.9)	1 (1.4)	4 (3.7)	1 (0.9)	2 (1.9)	5 (2.2)
Headache (頭痛)	0	2 (2.9)	1 (0.9)	2 (1.7)	2 (1.9)	3 (1.3)
Myalgia (筋肉痛)	0	0	2 (1.9)	1 (0.9)	0	3 (1.3)
Back pain (背部痛)	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	2 (0.9)
Vomiting (嘔吐)	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	2 (0.9)
Upper abdominal pain (上腹部痛)	1 (2.9)	1 (1.4)	0	0	2 (1.9)	0

AE：有害事象，DE：ダビガトランエテキシラート，Ida：イダルシズマブ
クロスオーバー試験である 1321.2 試験の被験者は 2 つ以上の投与群の集計に含まれる。
引用元：CTD 5.3.5.3-02_Integrated Summary of Clinical Safety_Table 2.1.4.3

2.1.1.3　第Ⅰ相試験：治験薬と因果関係がある有害事象

2.1.1.3.1　治験薬投与期間中にみられた治験薬と因果関係がある有害事象

第 I 相 3 試験すべてで，治験薬と因果関係がある有害事象（治験責任医師の判定による）は，安全性の主要評価項目であった。第 I 相 3 試験ではいずれも，治験薬と因果関係がある有害事象の発現割合について，イダルシズマブとの用量相関性は認められなかった［CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Table 15.3.2.1: 2, Table 15.3.2.2: 2, Table 15.3.2.3: 2］,［CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Table 15.3.1: 4］，［CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験_Table 15.3.1.1: 3，Table 15.3.1.2: 3］。

治験責任医師により治験薬と因果関係があると判定された有害事象の発現割合は，イダルシズマブ群（3.1%）でプラセボ群（6.7%）と比べて低かった。また，ダビガトランエテキシラート群（4.3%）と比べても低かった（表 2.1.1.3.1: 1）。イダルシズマブ群でよくみられた治験薬と因果関係がある有害事象は，224 名中 2 名（0.9%）にみられた鼻出血であった。このうち 1 名は 1321.1 試験（Part 3）の被験者であり，イダルシズマブ 5 g+2.5 g の投与 2 日後に鼻出血が発現し，2 分間持続した［CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Appendix 16.2.7_Listing 3.2.3］。もう 1 名は，1321.2 試験の被験者であり，イダルシズマブ 5 g の投与 7 日後に鼻出血が発現し，1 分間持続した［CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Appendix 16.2.7_Listing 1］。イダルシズマブ群でみられたその他の治験薬と因果関係がある有害事象は，いずれも 224 名中各 1 名（0.4%）にみられた便変色，紅斑，熱感，頭痛，注入部位紅斑，片頭痛及び注射部位血腫であった。

プラセボ群でみられた治験薬と因果関係がある有害事象は，いずれも 105 名中各 1 名（1.0%）にみられた注射部位血腫，胸痛，斑状出血，歯肉出血，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，注入に伴う反応，注入部位血腫，四肢痛及び上腹部痛であった。

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

ダビガトランエテキシラート群にみられた治験薬と因果関係がある有害事象は，141 名中各 3 名（2.1%）にみられた鼻出血及び血尿であった。

表 2.1.1.3.1: 1　治験薬投与期間中にみられた治験薬と因果関係がある有害事象（イダルシズマブ／ダビガトランエテキシラート+イダルシズマブ群の発現割合順）（第 I 相試験併合，治験薬投与集団）

		Placebo		Idarucizumab		Total	
	DE[1]	Placebo alone	DE+ placebo	Ida alone	DE+Ida	Placebo/ DE+placebo	Ida/ DE+Ida
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Number of treated subjects	141 (100)	35 (100)	70 (100)	107 (100)	117 (100)	105 (100)	224 (100)
Subjects with drug-related AEs	6 (4.3)	3 (8.6)	4 (5.7)	3 (2.8)	4 (3.4)	7 (6.7)	7 (3.1)
Epistaxis (鼻出血)	3 (2.1)	0	0	0	2 (1.7)	0	2 (0.9)
Discoloured faeces (便変色)	0	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)
Erythema (紅斑)	0	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.4)
Feeling hot (熱感)	0	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)
Headache (頭痛)	0	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.4)
Infusion site erythema (注入部位紅斑)	0	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)
Migraine (片頭痛)	0	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.4)
Injection site haematoma (注射部位血腫)	0	0	1 (1.4)	0	1 (0.9)	1 (1.0)	1 (0.4)
Chest pain (胸痛)	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (1.0)	0
Ecchymosis (斑状出血)	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.0)	0
Gingival bleeding (歯肉出血)	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.0)	0
Increased blood creatine phosphokinase (血中クレアチンホスホキナーゼ増加)	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (1.0)	0
Infusion-related reaction (注入に伴う反応)	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.0)	0
Infusion site haematoma (注入部位血腫)	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.0)	0
Pain in extremity (四肢痛)	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (1.0)	0
Upper abdominal pain (上腹部痛)	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (1.0)	0
Haematuria (血尿)	3 (2.1)	0	0	0	0	0	0

AE：有害事象，DE：ダビガトランエテキシラート，Ida：イダルシズマブ
クロスオーバー試験である 1321.2 試験の被験者は 2 つ以上の投与群の集計に含まれる。
1　1321.2 試験のすべての被験者，並びに 1321.1 試験及び 1321.5 試験の一部の被験者では，イダルシズマブ／プラセボ投与前にダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩が前投与された。これらの被験者はダビガトランエテキシラート群とランダム化割付けされた投与群の両方の集計に含まれる。
引用元 : CTD 5.3.5.3-02_Integrated Summary of Clinical Safety_Table 2.1.1.，CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Table 15.3.2.1: 2，Table 15.3.2.2: 2，Table 15.3.2.3: 2，CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Table 15.3.1: 4，CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験_Table 15.3.1.1: 3

2.1.1.3.2　追跡調査期間中にみられた治験薬と因果関係がある有害事象

追跡調査期間中にみられた治験薬と因果関係がある有害事象は，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩前投与後にイダルシズマブを投与された被験者で 117 名中 1 名（0.9%），ダ

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

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されずにプラセボを投与された被験者で35名中1名(2.9%)にみられた［CTD 5.3.5.3-02_Integrated Summary of Clinical Safety_Table 2.1.4.1］。1名は，1321.2試験でダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩前投与後にイダルシズマブ5 gを投与された軽度腎機能障害被験者であり，鼻出血（治験薬最終投与7日後に発現）がみられた。当該事象は重症度が軽度であり，10分間持続した後，追加の投薬を必要とすることなく消失した［CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Appendix 16.2.7_Listing 3］。プラセボを投与された1名は，1321.1試験（Part 1）の被験者であり，上腹部痛（治験薬投与6日後に発現）がみられた。当該事象は重症度が軽度であり，約1.5日間持続した後，併用療法を必要とすることなく消失した［CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Appendix 16.2.7_Listing 1.2.1］。

2.1.1.4 第Ⅰ相試験：死亡

第I相3試験の1321.1試験，1321.2試験及び1321.5試験では，治験薬投与期間中に死亡はみられなかった［CTD 5.3.5.3-02_Integrated Summary of Clinical Safety_Table 2.1.1.1，Table 2.1.4.1］。

2.1.1.5 第Ⅰ相試験：重篤な有害事象

第I相3試験の1321.1試験，1321.2試験及び1321.5試験では，治験薬投与期間中に重篤な有害事象はみられなかった［CTD 5.3.5.3-02_Integrated Summary of Clinical Safety_Table 2.1.1.1］。

追跡調査期間（1321.1試験のフォローアップ期間）に，1名（Part 1でイダルシズマブ20 mgを1時間持続静脈内投与する用量群にランダム化割付けされた被験者）で治験薬投与3カ月後にウイルス感染がみられた。当該事象の重症度は中等度であり，入院を必要としたため重篤であると判断されたが，治験薬と因果関係がないと判定され，被験者は回復した［CTD 5.3.5.3-02_Integrated Summary of Clinical Safety_Table 2.1.4.5］，［CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Appendix16.2.7_Listing 1.2.4，Section 15.4.3］。

2.1.1.6 第Ⅰ相試験：その他の重要な有害事象

ICH E3に定義された重要な有害事象とは，治験実施計画書で定義した重要な有害事象以外の非重篤な有害事象のうち，治験中止又は治験薬の減量に至った有害事象と定義した。また，治験実施計画書で定義した重要な有害事象は，試験ごとに定義した（各定義は1.1.6.2.1項を参照のこと）。

第I相3試験の1321.1試験，1321.2試験及び1321.5試験では，いずれの時点でも，ICH E3に定義された重要な有害事象及び治験実施計画書で定義した重要な有害事象はみられなかった［CTD 5.3.5.3-02_Integrated Summary of Clinical Safety_Table 2.1.1.1，Table 2.1.4.1］。

2.1.2 第Ⅲ相症例集積試験　1321.3試験の有害事象

本項では，[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点のデータを用いて，イダルシズマブを投与された患者243名で治験薬投与+投与後期間（イダルシズマブの1回目の投与開始から最後の投与90日後まで）に発現した有害事象について要約する。

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

2.1.2.1 1321.3 試験：有害事象の概略

1321.3 試験で治験薬投与+投与後期間（イダルシズマブの 1 回目の投与開始から最後の投与 90 日後まで）にみられた有害事象の概略を表 2.1.2.1: 1 に示す。

有害事象は 243 名中 212 名（87.2%）にみられ，その内訳は，グループ A（生命を脅かす出血／止血困難な出血を発現した患者）が 125 名（91.2%，125/137 名），グループ B（緊急手術／侵襲的処置を要する患者）が 87 名（82.1%, 87/106 名）であった。高度の有害事象は 243 名中 87 名（35.8%）にみられた。重篤な有害事象は 243 名中 115 名（47.3%）にみられ，死亡に至った有害事象は 243 名中 56 名（23.0%）にみられた。治験薬と因果関係がある有害事象は 243 名中 13 名（5.3%）にみられた。ICH E3 に定義された重要な有害事象及び治験中止に至った有害事象はみられなかった。

表 2.1.2.1: 1 治験薬投与+投与後期間にみられた有害事象の概略（1321.3 試験，治験薬投与集団）

	Group A		Group B		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of subjects	137	(100.0)	106	(100.0)	243	(100.0)
Subjects with any AE	125	(91.2)	87	(82.1)	212	(87.2)
Subjects with severe AEs	50	(36.5)	37	(34.9)	87	(35.8)
Subjects with investigator defined drug-related AEs	9	(6.6)	4	(3.8)	13	(5.3)
Subjects with significant AEs (pre-specified events)	3	(2.2)	1	(0.9)	4*	(1.6)
Subjects with serious AEs	66	(48.2)	49	(46.2)	115	(47.3)
Fatal	29	(21.2)	27	(25.5)	56	(23.0)
Immediately life-threatening	6	(4.4)	8	(7.5)	14	(5.8)
Disability/incapacity	5	(3.6)	3	(2.8)	8	(3.3)
Requiring hospitalisation	20	(14.6)	20	(18.9)	40	(16.5)
Prolonged hospitalisation	15	(10.9)	9	(8.5)	24	(9.9)
Congenital anomaly	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Other	10	(7.3)	9	(8.5)	19	(7.8)

AE：有害事象
患者 1 名が複数の重篤性基準に集計されている場合がある。
各グループの患者の総数を分母として割合を算出した。
イダルシズマブ最終投与後 90 日以内に発現した有害事象を集計した。
*患者 4 名のうち 2 名に報告された「治験実施計画書で定義された重要な有害事象」とされた事象（グループ B の患者 ID 4300401 の肺炎及びグループ A の患者 ID 6400405 の虚血性脳卒中）は，「治験実施計画書で定義された重要な有害事象」には該当しないことが確認された。
引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.3.1.2: 1

2.1.2.2 1321.3 試験：比較的よくみられた有害事象

1321.3 試験で治験薬投与+投与後期間にみられた，発現割合が 5%超（いずれかのグループの基本語）の有害事象の器官別大分類別，基本語別発現割合を表 2.1.2.2: 1 に示す。

治験薬投与+投与後期間によくみられた有害事象（いずれかのグループの基本語で発現割合が 5%超の有害事象と定義）のうち，患者全体の発現割合が 7%超の有害事象は，尿路感染（11.9%［患者全体，以下同様］），便秘（11.1%），肺炎（9.5%），悪心（7.8%）及び低カリウム血症（7.4%）であった。

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

表 2.1.2.2: 1　治験薬投与+投与後期間にみられた有害事象の器官別大分類別，基本語別発現割合（いずれかのグループの基本語で 5%超）（1321.3 試験，治験薬投与集団）

System organ class/ Preferred term	Group A		Group B		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of subjects	137	(100.0)	106	(100.0)	243	(100.0)
Total with adverse events	125	(91.2)	87	(82.1)	212	(87.2)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	51	(37.2)	39	(36.8)	90	(37.0)
Urinary tract infection (尿路感染)	20	(14.6)	9	(8.5)	29	(11.9)
Pneumonia (肺炎)	14	(10.2)	9	(8.5)	23	(9.5)
Septic shock (敗血症性ショック)	2	(1.5)	6	(5.7)	8	(3.3)
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	12	(8.8)	9	(8.5)	21	(8.6)
Anaemia (貧血)	8	(5.8)	6	(5.7)	14	(5.8)
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	30	(21.9)	18	(17.0)	48	(19.8)
Hypokalaemia (低カリウム血症)	13	(9.5)	5	(4.7)	18	(7.4)
Psychiatric disorders (精神障害)	32	(23.4)	14	(13.2)	46	(18.9)
Delirium (譫妄)	10	(7.3)	5	(4.7)	15	(6.2)
Nervous system disorders (神経系障害)	38	(27.7)	16	(15.1)	54	(22.2)
Headache (頭痛)	14	(10.2)	1	(0.9)	15	(6.2)
Cardiac disorders (心臓障害)	27	(19.7)	22	(20.8)	49	(20.2)
Cardiac arrest (心停止)	1	(0.7)	6	(5.7)	7	(2.9)
Vascular disorders (血管障害)	23	(16.8)	21	(19.8)	44	(18.1)
Hypotension (低血圧)	6	(4.4)	10	(9.4)	16	(6.6)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	48	(35.0)	39	(36.8)	87	(35.8)
Constipation (便秘)	16	(11.7)	11	(10.4)	27	(11.1)
Nausea (悪心)	8	(5.8)	11	(10.4)	19	(7.8)
Diarrhoea (下痢)	6	(4.4)	9	(8.5)	15	(6.2)
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	21	(15.3)	12	(11.3)	33	(13.6)
Haematuria (血尿)	8	(5.8)	3	(2.8)	11	(4.5)
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	41	(29.9)	26	(24.5)	67	(27.6)
Pyrexia (発熱)	14	(10.2)	2	(1.9)	16	(6.6)
Oedema peripheral (末梢性浮腫)	11	(8.0)	5	(4.7)	16	(6.6)
Investigations (臨床検査)	21	(15.3)	16	(15.1)	37	(15.2)
Haemoglobin decreased (ヘモグロビン減少)	4	(2.9)	6	(5.7)	10	(4.1)

各グループの患者の総数を分母として割合を算出した。
イダルシズマブ最終投与後 90 日以内に発現した有害事象を集計した。
引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.3.1.2: 13

2.1.2.3　1321.3 試験：治験薬と因果関係がある有害事象

1321.3 試験で治験薬投与+投与後期間にみられた治験薬と因果関係がある有害事象の器官別大分類別，基本語別発現割合を表 2.1.2.3: 1 に示す。

治験薬と因果関係がある有害事象は 243 名中 13 名（5.3%）にみられ，その内訳は，グループ A が 9 名（6.6%，9/137 名），グループ B が 4 名（3.8%，4/106 名）であった。治験薬と因果関係がある有害事象は，グループ A では血小板減少症，頭痛，心房血栓症，徐脈，上室性頻脈，深部静

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

脈血栓症，低血圧，肺塞栓症，びらん性胃炎，発疹，四肢痛及び注入部位疼痛が各 1 名にみられ（このうち，徐脈及び上室性頻脈の 2 事象，並びに心房血栓症，深部静脈血栓症及び肺塞栓症の 3 事象はそれぞれ同一患者者に発現），グループ B では脳血管発作，心停止，下痢及び溢出が各 1 名にみられた。いずれも基本語別で各 1 名に報告された有害事象であり，明確な傾向は認められなかった［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Appendix 16.2.7_Listing 1.1］。

表 2.1.2.3: 1　治験薬投与+投与後期間にみられた治験薬と因果関係がある有害事象の器官別大分類別，基本語別発現割合（1321.3 試験，治験薬投与集団）

System organ class/ Preferred term	Group A		Group B		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of subjects	137	(100.0)	106	(100.0)	243	(100.0)
Total with related adverse events	9	(6.6)	4	(3.8)	13	(5.3)
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Thrombocytopenia (血小板減少症)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Nervous system disorders (神経系障害)	1	(0.7)	1	(0.9)	2	(0.8)
Cerebrovascular accident (脳血管発作)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
Headache (頭痛)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Cardiac disorders (心臓障害)	2	(1.5)	1	(0.9)	3	(1.2)
Cardiac arrest (心停止)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
Atrial thrombosis (心房血栓症)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Bradycardia (徐脈)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Supraventricular tachycardia (上室性頻脈)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Vascular disorders (血管障害)	2	(1.5)	0	(0.0)	2	(0.8)
Deep vein thrombosis (深部静脈血栓症)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Hypotension (低血圧)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Pulmonary embolism (肺塞栓症)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	1	(0.7)	1	(0.9)	2	(0.8)
Diarrhoea (下痢)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
Gastritis erosive (びらん性胃炎)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Rash (発疹)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Pain in extremity (四肢痛)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	1	(0.7)	1	(0.9)	2	(0.8)
Extravasation (溢出)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
Infusion site pain (注入部位疼痛)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)

各グループの患者の総数を分母として割合を算出した。
イダルシズマブ最終投与後 90 日以内に発現した有害事象を集計した。
引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.3.1.2: 3

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

2.1.2.4 1321.3 試験：過敏症との関連が示唆される有害事象

過敏症との関連が示唆される有害事象は MedDRA 標準検索式（Version 18.0）による「Hypersensitivity」で集計した。1321.3 試験で治験薬投与+投与後期間にみられた過敏症との関連が示唆される有害事象の基本語別発現割合を表 2.1.2.4: 1 に示す。

過敏症との関連が示唆される有害事象は，243 名中 30 名（12.3%）にみられた。このうち 6 名（2.5%）は，イダルシズマブ投与 1 日目の発現であった。患者全体で発現割合が 1%超の有害事象は，そう痒症，発疹，呼吸窮迫及び呼吸不全であった。これらの有害事象のうち，治験責任医師により治験薬と因果関係があると判定された有害事象はグループ A の 1 名（患者 ID 4500302）でみられた発疹のみであった。過敏症との関連が示唆される重篤な有害事象は 6 名にみられ，その内訳はショック 2 名，呼吸不全 2 名，循環虚脱 1 名及び肺臓炎 1 名であった。これらの重篤な有害事象はいずれも患者の合併症と関連があり，治験責任医師により治験薬と因果関係がないと判定された。

なお，患者 1 名にアナフィラキシーショックの疑いのある重篤な有害事象がみられたが，この患者は[redacted]年[redacted]月[redacted]日以降に本試験に参加し治験薬を投与されたため，中間集計の対象患者には含まれていない。本患者の概要を以下に示す。

心房細動のためダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩使用歴のある韓国人の 77 歳の女性患者は，突然の頭痛，構音障害及び左腕脱力の症状を伴い集中治療室を訪れた。頭部 CT により，ダビガトランによる頭頂側頭部の頭蓋内出血と診断された。患者を本試験の対象として適格と判断し，患者の家族から同意を得た（年月日不明）。[redacted]年[redacted]月[redacted]日 21 時 30 分まで，患者は有害事象を発現することなく，新鮮凍結血漿を投与された。翌日* 00 時 07 分から 11 分にかけてイダルシズマブが投与された。同日 00 時 10 分，イダルシズマブの 1 回目投与直後に患者が嘔吐し，意識は軽度な嗜眠状態から昏睡に低下した。同日 0 時 17 分，血圧は 69/44 mmHg に低下し，その後測定不能となった。同事象は，直ちに生命を脅かすような状態であることから重篤と判断された。心電図の監視により，遅い心室応答及び非常に弱まった大腿脈拍を伴う心房細動と両まぶたの発疹が明らかになった。治験責任医師はこれらの有害事象をアナフィラキシーショックとして報告した。エピネフリン 1 mg の静脈内投与及び晶質液である生理食塩液の急速ボーラス静脈内投与が直ちに実施された。数分後，重篤な後遺症なしに血圧値は正常に回復し，患者は意識を回復して治験薬投与前と同様の軽度な嗜眠状態に戻った。同日 16 時 54 分，完全非経口栄養法（TPN）が開始され，19 時 26 分に中止された。同日 18 時 00 分，発疹，そう痒及び蕁麻疹様皮疹を伴う低血圧を発現した。治験責任医師は，これらの事象をアナフィラキシーショックの再発と判断した。そう痒及び発疹は，TPN の中止及び抗ヒスタミン薬の投与により改善した。TPN の再開後，患者は発疹及び蕁麻疹を再発したため，TPN を再度中止した。

2日後* の追跡調査では，正常な血圧（平均動脈圧 65 mmHg 超）を保つために静脈内ノルエピネフリンが連続注入されたのち漸減されその後投与は中止された。3日後* ，患者は蕁麻疹，アナフィラキシーショック，発疹及びそう痒から回復した。治験責任医師は，ア

*: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

ナフィラキシーショック，蕁麻疹，発疹及びそう痒と治験薬の因果関係があると判断した［治験薬 副作用 症例票，識別番号：K-15040763］。

表 2.1.2.4: 1　治験薬投与+投与後期間にみられた過敏症との関連が示唆される有害事象の基本語別発現割合（1321.3 試験，治験薬投与集団）

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

AE：有害事象
各グループの患者の総数を分母として割合を算出した。
引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.3.1.2: 14

2.1.2.5　1321.3 試験：出血イベント

出血イベントは MedDRA 標準検索式（Version 18.0）による「Haemorrhage terms (excl laboratory terms)」で集計した。1321.3 試験で治験薬投与+投与後期間にみられた出血イベントの基本語別発現割合を表 2.1.2.5: 1 に示す。

出血イベントは 243 名中 66 名 (27.2%) にみられ，その内訳はグループ A が 46 名 (33.6%, 46/137 名），グループ B が 20 名（18.9%，20/106 名）であった。いずれの出血イベントも，治験責任医師により治験薬と因果関係がないと判定された。また，これらの出血イベントはほとんどが患者の合併症／原疾患の悪化若しくは継続，又は抗凝固療法の再開後に発現した出血イベントであった［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Appendix 16.2.7_Listing 1.2］。出血イベントは，約半数が軽度であった。出血性脳卒中はグループ B ではみられなかったのに対して，グループ A で 11 名（8%）にみられ，この 11 名中 10 名は原疾患である頭蓋内出血の悪化であった。

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

出血イベントの死亡例は 9 名であり，その内訳は，グループ A が 7 名（出血性脳卒中：頭蓋内出血が 3 名，脳出血が 1 名，硬膜下血腫が 1 名，出血性脳卒中以外：肺出血が 1 名，胃腸出血が 1 名），グループ B が 2 名（出血性貧血が 1 名，甲状腺出血，腸出血及び腎出血が 1 名）であった（2.1.2.6 項）。

表 2.1.2.5: 1　治験薬投与+投与後期間にみられた出血イベントの基本語別発現割合（1321.3 試験，治験薬投与集団）

User−defined AE category/ Preferred term	Group A		Group B		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	137	(100.0)	106	(100.0)	243	(100.0)
Bleeding of any location	46	(33.6)	20	(18.9)	66	(27.2)
Anal haemorrhage (肛門出血)	3	(2.2)	0	(0.0)	3	(1.2)
Aortic aneurysm rupture (大動脈瘤破裂)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Astringent therapy (収れん薬療法)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Cerebral haemorrhage (脳出血)	2	(1.5)	0	(0.0)	2	(0.8)
Contusion (挫傷)	4	(2.9)	4	(3.8)	8	(3.3)
Epistaxis (鼻出血)	3	(2.2)	2	(1.9)	5	(2.1)
Eye haemorrhage (眼出血)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
Gastric haemorrhage (胃出血)	1	(0.7)	2	(1.9)	3	(1.2)
Gastritis haemorrhagic (出血性胃炎)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Gastrointestinal haemorrhage (胃腸出血)	2	(1.5)	1	(0.9)	3	(1.2)
Haematochezia (血便排泄)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
Haematoma (血腫)	3	(2.2)	3	(2.8)	6	(2.5)
Haematuria (血尿)	8	(5.8)	3	(2.8)	11	(4.5)
Haemoptysis (喀血)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
Haemorrhage intracranial (頭蓋内出血)	4	(2.9)	0	(0.0)	4	(1.6)
Haemorrhagic anaemia (出血性貧血)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
Haemorrhoidal haemorrhage (痔出血)	3	(2.2)	0	(0.0)	3	(1.2)
Incision site haematoma (切開部位血腫)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
Intestinal haemorrhage (腸出血)	1	(0.7)	1	(0.9)	2	(0.8)
Mediastinal haematoma (縦隔血腫)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Melaena (メレナ)	2	(1.5)	1	(0.9)	3	(1.2)
Pulmonary haemorrhage (肺出血)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Purpura senile (老人性紫斑)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Rectal haemorrhage (直腸出血)	2	(1.5)	2	(1.9)	4	(1.6)
Renal haemorrhage (腎出血)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
Shock haemorrhagic (出血性ショック)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
Subcutaneous haematoma (皮下血腫)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Subdural haematoma (硬膜下血腫)	5	(3.6)	0	(0.0)	5	(2.1)
Subdural haemorrhage (硬膜下出血)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Thyroid haemorrhage (甲状腺出血)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
Upper gastrointestinal haemorrhage (上部消化管出血)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Urethral haemorrhage (尿道出血)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Vitreous haemorrhage (硝子体出血)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)

AE：有害事象
各グループの患者の総数を分母として割合を算出した。
引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.3.1.2: 8

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

2.1.2.6 1321.3 試験：死亡

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点のデータでは，治験薬投与+投与後期間の死亡例は 243 名中 56 名（23.0%）であった［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.3.1.2: 7］。2 名以上にみられた死亡に至った有害事象の内訳は，敗血症性ショック（7 名），肺炎（5 名），心停止（4 名），全身健康状態低下（4 名），頭蓋内出血（3 名），うっ血性心不全（3 名），心原性ショック（2 名），ショック（2 名）であった。治験薬投与+投与後期間に死亡に至った有害事象一覧を表 2.1.2.6: 1 に示す。

グループ A の死亡例は 29 名（21.2%）であった［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.3.1.2: 7］。このうち，出血イベントによる死亡は 7 名であった。これら 7 名中 5 名が出血性脳卒中による死亡であった。出血性脳卒中により死亡した 5 名のうち，4 名は原疾患が頭蓋内出血であり，残り 1 名（患者 ID 6400207，77 歳男性）は組入れ時に心嚢内出血を有しており，治験薬投与 1 日後に頭蓋内出血を発現した。当該患者は，本事象発現時にヘパリンによる抗凝固療法を受けていた。出血性脳卒中以外の出血イベントによる死亡例 2 名のうち，1 名（患者 ID 6400220，78 歳女性）は肺出血（原疾患である肺出血の悪化）を投与 2 日目に発現した。もう 1 名（患者 ID 3400501，77 歳男性）は胃腸出血を投与 57 日目に発現した。当該患者は，原疾患が特定されていないが，死亡の約 2 カ月前に抗凝固療法を再開していた。

グループ B の死亡例は 27 名（25.5%）であった［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.3.1.2: 7］。このうち，出血イベントによる死亡は 2 名であった。1 名（患者 ID 1006901，82 歳女性）は組入れ時に胃穿孔を有しており，患者の容体が不安定のため外科手術が施行されず，イダルシズマブ投与 1 日後に腹膜炎及び出血性貧血のため死亡した。もう 1 名（患者 ID 4401101，72 歳女性）は敗血症及び急性腎不全を有しており，気管支挿管，中心静脈カテーテル及び中心静脈圧測定用ライン挿入の手術を受け，イダルシズマブ投与後の血液凝固検査は正常であった。当該患者は気管支挿管を試みた後に心停止を発現し，その後甲状腺出血，腸出血及び腎出血のため死亡した。これらの出血イベントは，いずれも治験責任医師により治験薬と因果関係がないと判定された。

血栓性イベントの死亡例は 2 名であり，その内訳は，グループ A では心筋梗塞が 1 名，グループ B では脳梗塞が 1 名であった。グループ A の 1 名（患者 ID 6400516，83 歳男性）は，イダルシズマブ投与 6 日目に心筋梗塞を発現し，同日死亡した。グループ B の 1 名（患者 ID 6400104，72 歳女性）は，イダルシズマブ投与 24 日目に脳梗塞を発現し，イダルシズマブ投与 26 日目に死亡した。血栓性イベントの死亡例 2 名の概要を 2.1.2.9 項に示す。

治験薬と因果関係がある死亡例は，グループ B の心停止 1 名（患者 ID 6100401，82 歳女性）であった。当該患者は，イダルシズマブ投与後 24 時間以内に心停止のため死亡した。当該患者は，心タンポナーデの手術のため本試験に組み入れられ，生命を脅かす状態であり，緊急の心嚢ドレナージを受けた。このことが死亡の原因である可能性が考えられる。

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

表 2.1.2.6: 1 治験薬投与+投与後期間に死亡に至った有害事象一覧（1321.3 試験，治験薬投与集団）

Patient number	Age/ Gender	Group	SAE that led to death (preferred term)	Start day[1]	Stop day[1]	Study drug related
1003501	83/Female	A	Brain mass (脳腫瘤)	31	90	No
			Haemorrhage intracranial (頭蓋内出血)	31	90	No
1005301	80/Male	A	Parkinson's disease (パーキンソン病)	26	44	No
3100101	79/Male	A	Subdural haematoma (硬膜下血腫)	1	14	No
3100201	84/Female	A	Haemorrhage intracranial (頭蓋内出血)	16	50	No
3200101	83/Male	A	General physical health deterioration (全身健康状態低下)	37	42	No
3200118	88/Female	A	Respiratory tract infection (気道感染)	4	6	No
3200401	60/Male	A	Cardiac failure (心不全)	15	16	No
3303201	87/Male	A	General physical health deterioration (全身健康状態低下)	60	61	No
3400501	77/Male	A	Gastrointestinal haemorrhage (胃腸出血)	57	58	No
3400601	73/Male	A	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	30	31	No
3401506	81/Male	A	Cardio-respiratory arrest (心肺停止)	9	9	No
3530101	69/Male	A	Brain oedema (脳浮腫)	1	2	No
3900102	89/Female	A	Septic shock (敗血症性ショック)	1	1	No
			Cardiac arrest (心停止)	1	1	No
4500301	83/Female	A	Pulmonary oedema (肺水腫)	11	12	No
4700501	69/Male	A	Brain injury (脳損傷)	1	5	No
4800901	93/Female	A	Sudden death (突然死)	34	35	No
4900102	72/Female	A	Septic shock (敗血症性ショック)	11	12	No
6400101	60/Male	A	Respiratory failure (呼吸不全)	1	1	No
6400206	66/Male	A	Pneumonia (肺炎)	104	106	No
6400207	77/Male	A	Haemorrhage intracranial (頭蓋内出血)	1	1	No
6400211	81/Male	A	Aortic aneurysm rupture (大動脈瘤破裂)	1	1	No
6400213	72/Female	A	Cardiogenic shock (心原性ショック)	1	1	No
6400215	68/Male	A	Depressed level of consciousness (意識レベルの低下)	2	8	No
			Pneumonitis (肺臓炎)	2	8	No
6400218	94/Female	A	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	2	16	No
6400220	78/Female	A	Pulmonary haemorrhage (肺出血)	2	2	No
6400311	77/Male	A	Pneumonia (肺炎)	31	41	No
6400515	80/Female	A	Cerebral haemorrhage (脳出血)	3	3	No
6400516	83/Male	A	Myocardial infarction (心筋梗塞)	6	7	No
8520301	86/Female	A	Pneumonia (肺炎)	94	94	No
1006901	82/Female	B	Peritonitis (腹膜炎)	1	1	No
			Haemorrhagic anaemia (出血性貧血)	1	1	No
1007001	96/Male	B	Intestinal perforation (腸管穿孔)	102	103	No
3200103	80/Male	B	Malignant neoplasm progression (悪性新生物進行)	89	102	No
3200106	87/Male	B	Multi-organ failure (多臓器不全)	2	3	No
3200107	93/Male	B	Circulatory collapse (循環虚脱)	1	1	No
3200109	78/Female	B	Cardiac arrest (心停止)	21	21	No

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

表 2.1.2.6: 1　治験薬投与+投与後期間に死亡に至った有害事象一覧（1321.3 試験，治験薬投与集団）（続き）

Patient number	Age/ Gender	Group	SAE that led to death (preferred term)	Start day[1]	Stop day[1]	Study drug related
3200115	88/Female	B	Shock (ショック)	1	1	No
3200505	87/Female	B	Cardiac failure acute (急性心不全)	2	14	No
3302202	70/Female	B	General physical health deterioration (全身健康状態低下)	7	8	No
3400104	71/Female	B	Urosepsis (尿路性敗血症)	1	1	No
3401701	87/Female	B	Septic shock (敗血症性ショック)	1	2	No
4200501	67/Male	B	Septic shock (敗血症性ショック)	14	16	No
4201001	76/Male	B	Pancreatic carcinoma (膵癌)	28	31	No
4300401	94/Male	B	Pneumonia (肺炎)	70	76	No
4401101	72/Female	B	Thyroid haemorrhage (甲状腺出血)	1	1	No
			Intestinal haemorrhage (腸出血)	1	1	No
			Renal haemorrhage (腎出血)	1	1	No
4700401	73/Female	B	Cardiac arrest (心停止)	16	16	No
6100401	82/Female	B	Cardiac arrest (心停止)	1	1	Yes
6400104	72/Female	B	Cerebral infarction (脳梗塞)	24	26	No
6400209	60/Male	B	Shock (ショック)	1	1	No
6400219	64/Male	B	Septic shock (敗血症性ショック)	2	2	No
			Cardiogenic shock (心原性ショック)	2	2	No
6400221	66/Female	B	Intestinal ischaemia (腸管虚血)	1	2	No
			Surgical failure (外科手術不成功)	1	2	No
6400303	77/Male	B	Pericardial effusion (心嚢液貯留)	11	58	No
6400517	72/Male	B	Sepsis (敗血症)	1	1	No
			Gastrointestinal necrosis (消化管壊死)	1	1	No
8860202	73/Female	B	Pneumonia (肺炎)	32	34	No
			Septic shock (敗血症性ショック)	32	34	No
8860501	72/Female	B	Septic shock (敗血症性ショック)	42	79	No
9720201	87/Female	B	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	39	53	No
9720202	90/Female	B	General physical health deterioration (全身健康状態低下)	42	48	No

SAE：重篤な有害事象
グループ A：生命を脅かす出血／止血困難な出血を発現した患者，グループ B：緊急手術／侵襲的処置を要する患者
有害事象の記録は間欠的である場合（すなわち，発現日から消失日まで持続していない場合）がある。
イダルシズマブ最終投与後 90 日以内に発現した有害事象を集計した。
1　治験薬投与開始を基準とした日数。
引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Listing 15.4.2: 1

死亡例 56 名の叙述の和訳を［CTD 2.7.6.4　付録 1.2］に添付する。

2.1.2.7　1321.3 試験：重篤な有害事象

治験薬投与+投与後期間にみられた重篤な有害事象（死亡を含む）は 243 名中 115 名（47.3%）にみられ，その内訳は，グループ A が 66 名（48.2%，66/137 名），グループ B が 49 名（46.2%，

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

49/106 名）であった［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.3.1.2: 4］。患者全体で発現割合が 2%以上の重篤な有害事象は，肺炎（4.9%，12/243 名），敗血症性ショック（3.3%，8/243 名），心停止（2.9%，7/243 名），深部静脈血栓症（2.5%，6/243 名）及びうっ血性心不全（2.1%，5/243 名）であった。

1321.3 試験で治験薬投与+投与後期間にみられた治験薬と因果関係がある重篤な有害事象（死亡を含む）の器官別大分類別，基本語別発現割合を表 2.1.2.7: 1 に示す。また，重篤な有害事象一覧を［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Listing 15.4.2: 2］に示す。治験薬と因果関係がある重篤な有害事象は，3 名（1.2%，グループ A：1 名，グループ B：2 名）にみられた。グループ A の 1 名（患者 ID 8520201，85 歳男性）は，イダルシズマブ投与 9 日目に心房血栓症及び肺塞栓症，イダルシズマブ投与 10 日目に深部静脈血栓症を発現し，転帰はいずれも回復であった。グループ B の 1 名（患者 ID 4900501，54 歳男性）は，イダルシズマブ投与 1 日目に脳血管発作を発現し，転帰は回復であった。これら重篤な血栓性イベントを発現した 2 名の概要を 2.1.2.9 項に示す。グループ B のもう 1 名（患者 ID 6100401，82 歳女性）は死亡例であり，イダルシズマブ投与 1 日目に心停止を発現し，死亡した（2.1.2.6 項）。

表 2.1.2.7: 1　治験薬投与+投与後期間にみられた治験薬と因果関係がある重篤な有害事象（死亡を含む）の器官別大分類別，基本語別発現割合（1321.3 試験，治験薬投与集団）

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

各グループの患者の総数を分母として割合を算出した。.
イダルシズマブ最終投与後 90 日以内に発現した有害事象を集計した。.
引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.3.1.2: 5

2.1.2.8　1321.3 試験：その他の重要な有害事象

ICH E3 に定義された重要な有害事象とは，治験実施計画書で定義した重要な有害事象以外の非重篤な有害事象のうち，治験中止又は治験薬の減量に至った有害事象と定義した。また，治験実施計画書で定義した重要な有害事象は，肝障害と定義した（肝障害の定義は 1.1.6.2.1 項を参照のこと）。

1321.3 試験では，ICH E3 に定義された重要な有害事象はみられなかった。

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

2.1.2.9 1321.3 試験：血栓性イベント

抗凝固療法を受けている患者は，血栓性イベントを引き起こしやすいと考えられる。イダルシズマブなどの抗凝固療法の中和剤の投与は，そのような合併症を有する患者に対するリスクと考えられることから，血栓性イベントについて評価した。以下の血栓性イベントを，MedDRA 基本語又は MedDRA 標準検索式（Version 18.0）により集計した：虚血性脳卒中（MedDRA 標準検索式「Ischaemic cerebrovascular conditions」），心筋梗塞（MedDRA 標準検索式「Myocardial Infarction」），肺塞栓症（事前に規定した MedDRA 基本語），深部静脈血栓症（MedDRA 標準検索式「Embolic and thrombotic events, venous」及び事前に規定した MedDRA 基本語），全身性塞栓症（MedDRA 標準検索式「Embolic and thrombotic events」）。治験薬投与+投与後期間にみられた血栓性イベント一覧を表 2.1.2.9: 1 に示す。

治験薬投与+投与後期間に，血栓性イベントは 243 名中 13 名（グループ A：8 名，グループ B：5 名）にみられた。血栓性イベントはいずれも重篤な有害事象であった。抗凝固療法の再開後に血栓性イベントがみられた患者は 1 名（患者 ID 4300401）であり，その他の患者はいずれも血栓性イベント発現時に抗凝固療法を再開していなかった。治験責任医師により治験薬と因果関係があると判定された血栓性イベントがみられた患者は 2 名であり，このうち 1 名（患者 ID 4900501）は脳血管発作を発現し，もう 1 名（患者 ID 8520201）はイダルシズマブ投与約 10 日後に心房血栓症，深部静脈血栓症及び肺塞栓症を発現した。

血栓性イベントによる死亡例は 2 名であり，その内訳は，グループ A では心筋梗塞が 1 名，グループ B では脳梗塞が 1 名であった（2.1.2.6 項）。

表 2.1.2.9: 1 治験薬投与+投与後期間にみられた血栓性イベント一覧（1321.3 試験，治験薬投与集団）

Patient No.	Group	Thrombotic events	Start Date[1]	Anticoagulant Therapy (Yes/No)
1009901	A	DVT	3	No
6400302	A	DVT + PE	3	No[2]
8520201	A	DVT + PE +atrial thrombus	11, 10	No
8520302	A	PE	20	No
1003501	A	DVT + PE	32	No
6400516	A	MI	7	No
8520301	A	MI	14	No
6400405	A	Ischemic stroke	75	No
8520202	B	DVT	8	No
2700101	B	DVT	86	No
4900501	B	Ischemic stroke	1	No
4300401	B	Ischemic stroke	4	Yes
6400104	B	Ischemic stroke	25	Yes[3]

DVT：深部静脈血栓症，MI：心筋梗塞，PE：肺塞栓症
1 治験薬投与開始を基準とした日数。
2 抗凝固療法の開始日は血栓性イベントの発現日と同日。
3 CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 12.2.1.2.2: 1 では抗凝固療法「有」と記載されているが，CTD 2.7.6 _付録 1.1.7 の記述のとおり「無」であることを確認した。
引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Appendix 16.2.7_Listing 1.2，Section 15.4.3

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

血栓性イベントを発現した患者 13 名の概要を以下に示す。詳細な叙述の和訳は［CTD 2.7.6.4 付録 1.1］に添付する。

94 歳の女性患者（患者 ID 1009901，グループ A）は上部消化管出血のため，2015 年 5 月 6 日にイダルシズマブを投与された。2015 年 5 月 8 日に深部静脈血栓症を発現した。当該事象は重篤であり，重症度は軽度で，治験薬と因果関係がなしと判定された。転帰は回復（2015 年 5 月 12 日）であった。ベースライン時の主な合併症及び既往歴は心房細動，慢性腎臓病及び高脂血症であり，注目すべき合併症及び既往歴は高血圧，うっ血性心不全，糖尿病，冠動脈疾患，一過性脳虚血発作の既往及び大出血の既往であった。抗凝固療法は事象発現時に再開されておらず，事象消失後の 2015 年 5 月 19 日にダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の投与が再開された。

75 歳の男性患者（患者 ID 6400302，グループ A）は消化管出血のため，2014 年 11 月 7 日にイダルシズマブを投与された。2014 年 11 月 9 日に深部静脈血栓症及び肺塞栓症を発現した。これらの事象はいずれも重篤であり，治験薬と因果関係がなしと判定された。重症度はそれぞれ軽度及び高度であり，転帰はそれぞれ回復（2015 年 3 月 14 日）及び未回復（中間集計のデータカットオフ［[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日］時点）であった。ベースライン時の主な合併症及び既往歴は，貧血，パーキンソン病及びヘリコバクター感染であり，注目すべき合併症及び既往歴はなかった。抗凝固療法は，事象発現時に再開されておらず，事象発現日にヘパリンが開始され，2014 年 11 月 12 日にエノキサパリンナトリウムが開始され，2014 年 12 月 1 日にダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の投与が再開された。

85 歳の男性患者（患者 ID 8520201，グループ A）はくも膜下・頭蓋内出血のため，2014 年 7 月 21 日にイダルシズマブを投与された。2014 年 7 月 30 日に肺塞栓症及び心房血栓症を，2014 年 7 月 31 日に深部静脈血栓症を発現した。いずれの事象も重篤であり，治験薬と因果関係があると判定された。重症度は肺塞栓症及び深部静脈血栓症が高度，心房血栓症が中等度であった。転帰はいずれも回復（いずれも 2014 年 9 月 6 日）であった。ベースライン時の主な合併症及び既往歴は心房細動，胃腸出血，高脂血症，神経系障害，2 型糖尿病及び高血圧であり，注目すべき合併症及び既往歴は高血圧及び糖尿病であった。抗凝固療法は，いずれの事象発現時でも再開されておらず，2014 年 8 月 9 日にエノキサパリンナトリウムが開始され，2014 年 8 月 11 日にダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の投与が再開された。

86 歳の女性患者（患者 ID 8520302，グループ A）は深部脳内・頭蓋内出血のため 2015 年 5 月 20 日にイダルシズマブを投与された。2015 年 6 月 8 日に肺塞栓症を発現した。当該事象は重篤であり，重症度は軽度，治験薬と因果関係がなしと判定された。転帰は回復（2015 年 8 月 20 日）であった。ベースライン時の主な合併症及び既往歴は痛風及び空腹時血中ブドウ糖不良であり，注目すべき合併症及び既往歴は高血圧及び全身性塞栓症の既往であった。抗凝固療法は事象発現

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

時に再開されておらず，2015 年 6 月 10 日にエノキサパリンナトリウムが開始され，2015 年 6 月 16 日にダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の投与が再開された。

83 歳の女性患者（患者 ID 1003501，グループ A）は脳葉・脳内・頭蓋内出血のため，2015 年 3 月 18 日にイダルシズマブを投与された。2015 年 4 月 18 日に深部静脈血栓症及び肺塞栓症を発現した。いずれの事象も重篤であり，重症度は高度で，治験薬と因果関係がなしと判定された。転帰はいずれも回復（いずれも 2015 年 4 月 22 日）であった。ベースライン時の主な合併症及び既往歴は心房細動であり，注目すべき合併症及び既往歴は高血圧であった。抗凝固療法は，持続的な頭蓋内出血のため，事象発現時に再開されていなかった。なお，患者は 2015 年 6 月 15 日に頭蓋内出血により死亡した。

83 歳の男性患者（患者 ID 6400516，グループ A）は下部消化管出血のため，2015 年 7 月 6 日にイダルシズマブを投与された。2015 年 7 月 12 日に心筋梗塞を発現し，2015 年 7 月 12 日に当該事象により死亡した。当該事象は重篤であり，重症度は高度，治験薬と因果関係がなしと判定された。ベースライン時の主な合併症及び既往歴は心筋症，胃腸出血，高コレステロール血症，腎機能障害，鎖骨下動脈狭窄及び高血圧であり，注目すべき合併症及び既往歴は高血圧，うっ血性心不全及び冠動脈疾患であった。抗凝固療法は事象発現時に再開されていなかった。

86 歳の女性患者（患者 ID 8520301，グループ A）は深部脳内・頭蓋内出血のため，2014 年 7 月 9 日にイダルシズマブを投与された。2014 年 7 月 22 日に急性心筋梗塞を発現した。当該事象は重篤であり，重症度は中等度，治験薬と因果関係がなしと判定された。転帰は回復（2014 年 7 月 31 日）であった。ベースライン時の主な合併症及び既往歴は心房細動及び高脂血症であり，注目すべき合併症及び既往歴は高血圧及び脳卒中の既往であった。患者は 2014 年 7 月 15 日に低カリウム血症及び心房細動を発現していた。抗凝固療法は事象発現時に再開されていなかった。なお，患者は 2014 年 10 月 11 日に肺炎により死亡した。

68 歳の男性患者（患者 ID 6400405，グループ A）は消化管出血のため，2015 年 7 月 22 日にイダルシズマブを投与された。2015 年 10 月 4 日に虚血性脳卒中を発現した。当該事象は重篤であり，重症度は高度，治験薬と因果関係がなしと判定された。転帰は未回復（中間集計のデータカットオフ［[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日］時点）であった。ベースライン時の主な合併症及び既往歴は憩室，十二指腸炎，消化不良，メレナ，高コレステロール血症，運動性低下，タバコ使用者，末梢性虚血及び末梢血管障害であり，注目すべき合併症及び既往歴は高血圧，脳卒中の既往及び全身性塞栓症の既往であった。抗凝固療法は事象発現時に再開されていなかった。

82 歳の女性患者（患者 ID 8520202，グループ B）は急性胆嚢炎による経皮経肝胆管胆嚢造瘻術のため，2014 年 11 月 28 日にイダルシズマブを投与された。2014 年 12 月 5 日に深部静脈血栓症を発現した。当該事象は重篤であり，重症度は軽度，治験薬と因果関係がなしと判定された。転帰は回復（2015 年 3 月 3 日）であった。ベースライン時の主な合併症及び既往歴は貧血及び脂質

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

異常症であり，注目すべき合併症及び既往歴は高血圧，糖尿病及び脳卒中の既往であった。抗凝固療法は事象発現時に再開されておらず，2014 年 12 月 6 日にエノキサパリンナトリウムが開始され，2014 年 12 月 9 日にダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の投与が再開された。

74 歳の男性患者（患者 ID 2700101，グループ B）は手術後に発現した血腫のドレナージ及び人工関節弛緩による右股関節再置換のため，2015 年 4 月 15 日にイダルシズマブを投与された。2015 年 7 月 9 日に深部静脈血栓症を発現した。当該事象は重篤であり，重症度は軽度，治験薬と因果関係がなしと判定された。転帰は回復（2015 年 7 月 21 日）であった。ベースライン時の主な合併症及び既往歴は心房細動，血中コレステロール増加及び高血圧であり，注目すべき合併症及び既往歴は高血圧であった。抗凝固療法は事象発現時に再開されておらず，2015 年 7 月 20 日にエノキサパリンナトリウムが開始された。

54 歳の男性患者（患者 ID 4900501，グループ B）は脳血管発作による血栓除去術のため，2015 年 4 月 1 日にイダルシズマブが投与された。イダルシズマブ 2 回目投与後に脳血管発作を再発し，血栓除去術が施行された。当該事象は重篤であり，重症度は高度で，治験薬と因果関係があると判定された。転帰は回復（2015 年 4 月 2 日）であった。ベースライン時に合併症及び既往歴はなかった。注目すべき合併症及び既往歴は高血圧，糖尿病及び脳卒中の既往であった。抗凝固療法は事象発現時に再開されておらず，事象発現日にヘパリンが開始され，2015 年 4 月 5 日にダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の投与が再開された。

94 歳の男性患者（患者 ID 4300401，グループ B）は右大腿骨骨折に対するセメント固定人工股関節全置換のため，2015 年 4 月 21 日にイダルシズマブを投与された。2015 年 4 月 24 日に虚血性脳卒中を発現した。当該事象は重篤であり，重症度は軽度，治験薬と因果関係がなしと判定され，転帰は後遺症あり（2015 年 4 月 24 日）であった。ベースライン時の主な合併症及び既往歴は心房細動，慢性腎臓病及び血管性認知症であり，注目すべき合併症及び既往歴は高血圧であった。抗凝固療法は，事象発現時にエノキサパリンナトリウム（イダルシズマブ投与日に投与開始）を投与されており，2015 年 5 月 7 日にダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の投与が再開された。

72 歳の女性患者（患者 ID 6400104，グループ B）は，左膝関節の洗浄及びライナー交換のため，2015 年 1 月 27 日にイダルシズマブを投与された。2015 年 2 月 20 日に脳梗塞を発現し，2015 年 2 月 22 日に当該事象により死亡した。当該事象は重篤であり，重症度は高度，治験薬と因果関係がなしと判定された。ベースライン時の主な合併症及び既往歴は肺高血圧症，敗血症，血中クレアチニン増加及び感染性関節炎であり，注目すべき合併症及び既往歴は高血圧，うっ血性心不全及び一過性脳虚血発作の既往であった。抗凝固療法は 2015 年 2 月 2 日にエノキサパリンナトリウムが開始されたが，2015 年 2 月 7 日に中等度の直腸出血が発現したため中止された。2015 年 2 月 10 日に患者は直腸出血から回復した。抗凝固療法は事象発現時に実施されていなかった。

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

2.1.2.10 1321.3 試験：腎機能に関連する有害事象

ダビガトラン及びイダルシズマブはいずれも腎臓を介して排泄されることから，腎機能に関連する有害事象として器官別大分類「腎および尿路障害」の有害事象を評価した。治験薬投与+投与後期間にみられた器官別大分類「腎および尿路障害」の有害事象を表 2.1.2.10: 1 に示す。

器官別大分類「腎および尿路障害」の有害事象は 243 名中 33 名（13.6%）にみられ，そのうちグループ A が 21 名（15.3%，21/137 名），グループ B が 12 名（11.3%，12/106 名）であった。器官別大分類「腎および尿路障害」の治験薬と因果関係がある有害事象はみられなかった［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.3.1.2: 3］。器官別大分類「腎および尿路障害」の重篤な有害事象は 243 名中 9 名（3.7%）にみられ，そのうちグループ A が 4 名（2.9%，4/137 名），グループ B が 5 名（4.7%，5/106 名）であった。その内訳は，グループ A で急性腎不全が 2 名，腎不全及び無尿が各 1 名，グループ B で腎不全が 3 名，急性腎不全が 2 名，慢性腎臓病及び腎出血が各 1 名であった（このうち，腎不全及び急性腎不全の各 1 名，並びに腎不全及び腎出血の各 1 名はそれぞれ同一患者）［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.3.1.2: 4］。

表 2.1.2.10: 1 治験薬投与+投与後期間にみられた器官別大分類「腎および尿路障害」の有害事象の基本語別発現割合（1321.3 試験，治験薬投与集団）

System organ class/ Preferred term	Group A		Group B		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of subjects	137	(100.0)	106	(100.0)	243	(100.0)
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	21	(15.3)	12	(11.3)	33	(13.6)
Haematuria (血尿)	8	(5.8)	3	(2.8)	11	(4.5)
Renal failure (腎不全)	1	(0.7)	4	(3.8)	5	(2.1)
Urinary retention (尿閉)	3	(2.2)	1	(0.9)	4	(1.6)
Acute kidney injury (急性腎不全)	2	(1.5)	2	(1.9)	4	(1.6)
Urinary incontinence (尿失禁)	1	(0.7)	2	(1.9)	3	(1.2)
Anuria (無尿)	2	(1.5)	0	(0.0)	2	(0.8)
Dysuria (排尿困難)	2	(1.5)	0	(0.0)	2	(0.8)
Polyuria (多尿)	2	(1.5)	0	(0.0)	2	(0.8)
Chronic kidney disease (慢性腎臓病)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
Renal haemorrhage (腎出血)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
Oliguria (乏尿)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Pollakiuria (頻尿)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Renal colic (腎仙痛)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Renal disorder (腎障害)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Urethral haemorrhage (尿道出血)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)

各グループの患者の総数を分母として割合を算出した。
イダルシズマブ最終投与後 90 日以内に発現した有害事象を集計した。
引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.3.1.2: 2

2.2 叙述

死亡，その他の重篤な有害事象及び治験実施計画書で定義した重要な有害事象に関する叙述を第 I 相試験の各試験の治験総括報告書 Section 15.4.3 に示すこととした。2.1.1.5 項に示したとおり，

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

第 I 相 3 試験の併合解析では，重篤な有害事象は追跡調査期間中に 1 名のみでみられ，この 1 名の叙述を 1321.1 試験の治験総括報告書 Section 15.4.3 に示す。また，1321.3 試験（患者を対象とした試験）の詳細な叙述を 1321.3 試験の中間総括報告書の Appendix 15.4.3 に示す。すべての治験総括報告書及び中間総括報告書を［CTD 5.3.4.1 及び 5.3.5.2］に添付する。また，重篤な有害事象を発現した患者のうち血栓性イベントを発現した 13 名及び死亡例 56 名の叙述の和訳を［CTD 2.7.6.4 付録 1.1 及び 1.2］に添付する。

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

3. 臨床検査値の評価

3.1 第 I 相試験の臨床検査値の評価

第 I 相 3 試験では，スクリーニング時に被験者の適格性を評価し，試験期間を通して被験者の安全性を確認するため，標準的な臨床検査パラメータ（血液学的検査，生化学検査及び尿検査）を評価した。試験期間を通して臨床的に重要な臨床検査値変動が新たにみられた場合（すなわち，新たにみられた臨床的に重要な所見又はベースライン状態の悪化）は，有害事象として報告することとした。

臨床検査値はベースラインからの平均変化量及びベースラインから最終測定値の変化の割合で評価した。試験期間中の肝機能検査値上昇の発現割合を記述的に要約した。Potential cases of Hy's Law をモニターするため，試験期間中の総ビリルビンの最高値を ALT/AST の最高値に対してプロットした。臨床検査の評価には，治験薬最終投与 5 日後までのすべての評価を含めた。標準化した基準値範囲を［CTD 5.3.5.3-02_Integrated Summary of Clinical Safety_Table 3.6］（SI 単位）及び［CTD 5.3.5.3-02_Integrated Summary of Clinical Safety_Table 3.7］（US 単位）に示す。

第 I 相 3 試験の併合解析でのベースラインからの平均変化量

全体として，治験薬投与期間中の最終測定値のベースラインからの平均変化量は小さく，投与群間で臨床的に問題となる違いは認められなかった。臨床検査パラメータのベースライン値及び治験薬投与期間中の最終測定値は，aPTT 及び C 反応性蛋白（CRP）を除いて，いずれも基準値範囲内であった。ダビガトランエテキシラート前投与期間では，最終測定時点の aPTT 値は実施医療機関の基準値上限を上回った。この最終測定値は，イダルシズマブ又はプラセボ投与直前に数日間にわたりダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩を反復投与したときのものであり，ダビガトランの薬力学的作用を反映していた。CRP は，ダビガトランエテキシラート群，ダビガトランエテキシラート前投与後にプラセボ又はイダルシズマブを投与された被験者でベースライン値及び治験薬投与期間中の最終測定値が基準値下限（LLN）未満，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されずにプラセボ又はイダルシズマブを投与された被験者で治験薬投与期間中の最終測定値のみが LLN 未満であった。リパーゼ及びアミラーゼの治験薬投与期間中の最終測定値は，1 名を除くすべての被験者で治験薬最終投与 5 日後以降に測定したものであった。したがって，リパーゼ及びアミラーゼの評価は個々の治験総括報告書のみに示し，第 I 相 3 試験の併合解析では示さなかった。第 I 相 3 試験の併合解析での臨床検査評価に関する詳細は，［CTD 5.3.5.3-02_Integrated Summary of Clinical Safety_Table 3.1］（SI 単位）及び［CTD 5.3.5.3-02_Integrated Summary of Clinical Safety_Table 3.2］（US 単位）を参照のこと。

第 I 相 3 試験の併合解析でのベースラインから最終測定値の変化

基準値範囲に基づくベースラインから治験薬投与期間中の最終測定値の変化の解析では，CRP を除いて，投与群間で意味のある違いはみられなかった。CRP は，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩前投与後にイダルシズマブを投与された被験者 1 名で，ベースライン時の高値から治験薬投与期間中の最終測定時の低値へ変化した。

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

第 I 相 3 試験の併合解析での肝機能検査

胆管閉塞及びその他の別の臨床的原因のない状況で，ALT/AST の ULN の 3 倍超上昇かつ総ビリルビンの ULN の 2 倍超上昇の発現割合を明らかにするため，安全性データベースを評価した。米国食品医薬品局（FDA）は原因（胆管閉塞，ウイルス性肝炎，既存の肝疾患など）が特定されない症例を potential cases of Hy's Law としている［CTD 5.4-01_P09-12413］。

試験期間中の肝機能検査値上昇の発現割合を表 3.1: 1 に示す。第 I 相 3 試験の併合解析では，試験期間のいずれの時点でも ALT/AST 又は総ビリルビンの ULN の 2 倍超上昇がみられた被験者はいなかった。ALT/AST の ULN を超える上昇の発現割合はイダルシズマブ群とプラセボ群で同程度であった。ダビガトランエテキシラート前投与の有無の間で，肝機能検査値の上昇の発現割合に臨床的に問題となる違いはみられなかった。なお，この解析には，ベースライン時の肝機能検査値にかかわらず治験薬投与集団のすべての被験者を含めた。

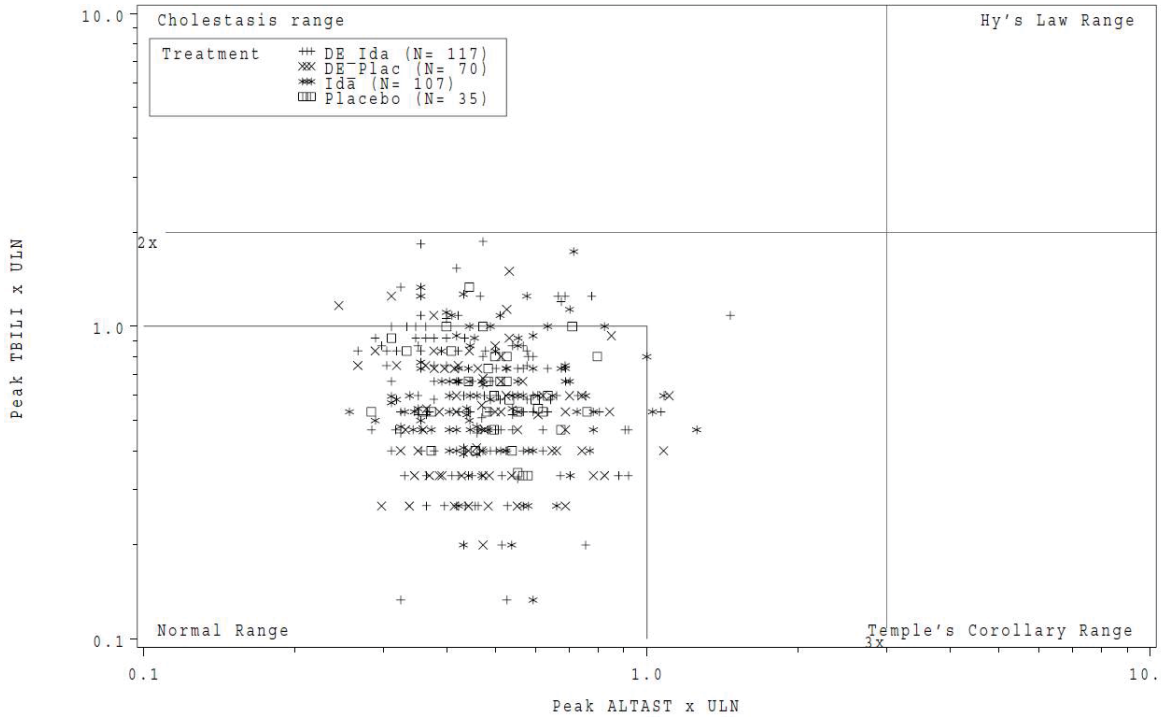
表 3.1: 1　試験期間中の肝機能検査値上昇の発現割合（第 I 相試験併合，治験薬投与集団）

	Placebo		Idarucizumab		Total	
	Placebo alone	DE+placebo	Ida alone	DE+Ida	Placebo/ DE+placebo	Ida/ DE+Ida
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Number of subjects	35 (100)	70 (100)	107 (100)	117 (100)	105 (100)	224 (100)
ALT/AST >1×ULN	0	2 (2.9)	3 (2.8)	3 (2.6)	2 (1.9)	6 (2.7)
ALT/AST >2×ULN	0	0	0	0	0	0
ALT/AST >3×ULN	0	0	0	0	0	0
ALT/AST >4×ULN	0	0	0	0	0	0
ALT/AST >5×ULN	0	0	0	0	0	0
ALT/AST >10×ULN	0	0	0	0	0	0
Total bilirubin >1×ULN	5 (14.3)	7 (10.0)	13 (12.1)	14 (12.0)	12 (11.4)	27 (12.1)
Total bilirubin >2×ULN	0	0	0	0	0	0
ALT/AST >3×ULN and associated total bilirubin >2×ULN	0	0	0	0	0	0

ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，ULN : 基準値上限，Ida：イダルシズマブ，DE：ダビガトランエテキシラート
クロスオーバー試験である 1321.2 試験の被験者は 2 つ以上の投与群の集計に含まれる。
引用元：CTD 5.3.5.3-02_Integrated Summary of Clinical Safety_Table 3.4

ALT/AST の最高値と総ビリルビンの最高値の散布図を図 3.1: 1 に示す。ほとんどの被験者で，肝機能検査値は基準値範囲内を維持していた。Potential cases of Hy's Law に該当する被験者はいなかった。基準値範囲外の被験者の最高値は，ALT/AST 及び総ビリルビンのいずれも ULN の 2 倍未満であった。

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



ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，ULN：基準値上限，Ida：イダルシズマブ，DE：ダビガトランエテキシラート
引用元：CTD 5.3.5.3-02_Integrated Summary of Clinical Safety_Figure 3.5

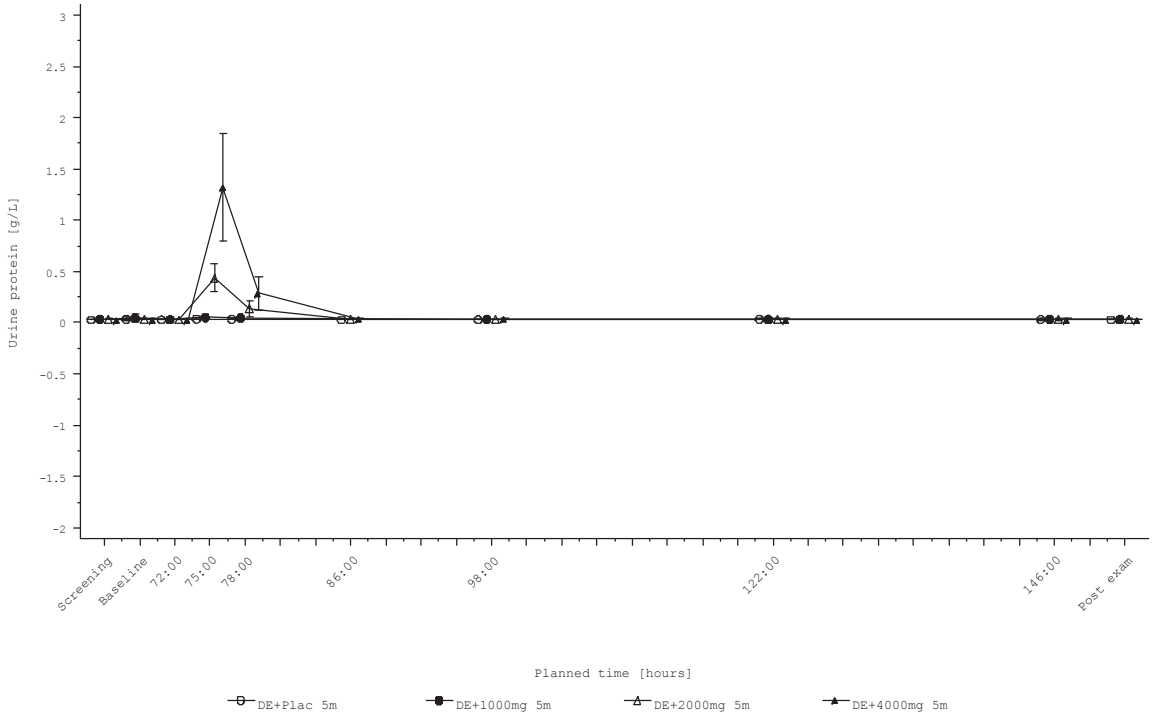
図 3.1: 1　　ALT/AST の最高値と総ビリルビンの最高値の散布図（第 I 相試験併合，治験薬投与集団）

個々の第 I 相試験での尿蛋白

尿蛋白，尿アルブミン，尿 IgG 及び尿中 α-1 ミクログロブリンのパラメータでは，イダルシズマブの初回投与 4 時間後の評価時点で，すべての被験者に用量依存的な増加がみられたが，その後の評価時点（すなわち，1321.1 試験及び 1321.5 試験：イダルシズマブの初回投与 4～12 時間後，1321.2 試験：イダルシズマブの初回投与 24 時間後）に基準値範囲へと回復した。代表例として，1321.1 試験の Part 2 に参加し，プラセボ又はイダルシズマブ（1，2 又は 4 g）を 5 分間ボーラス静脈内投与された被験者の尿蛋白の時間推移を図 3.1: 2 に示す。

腎機能障害を有する被験者が組み入れられた 1321.2 試験では，尿検査値の最高値は腎機能に依存し，腎機能が良好な被験者では腎機能が低下している被験者に比べて最高値が低かった。高齢健康被験者 1 g 投与群では，イダルシズマブ投与 24 時間後に尿アルブミン及び尿 IgG 濃度が最高値となり，その後の評価時点（すなわち，イダルシズマブ投与 72 時間後）には基準値範囲へと回復した。個々の第 I 相試験のいずれの被験者でも，急性尿細管傷害又は機能低下を示す尿糖上昇などの尿検査値の変化は伴わなかった。詳細は，［CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Section 12.4］，［CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Section 12.3］，［CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験_Section 12.3］を参照のこと。

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



DE：ダビガトランエテキシラート
プラセボ／イダルシズマブ投与（5 分間ボーラス静注内投与）は 73:55 に開始した。
引用元：CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Figure 15.3.3.2: 2

図 3.1: 2　　尿蛋白の時間推移（平均値及び標準偏差）（1321.1 試験 Part 2）

3.2　　第 III 相症例集積試験　1321.3 試験の臨床検査値の評価

1321.3 試験では，臨床検査用（血液学的検査及び生化学検査）の採血を治験期間中 2 回，ベースライン時（イダルシズマブ投与前）及び Visit 3（2 回目の投与完了 24 時間後）に実施した。1321.3 試験の臨床検査値を［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.3.2: 1～4］に示す。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点のデータでは，数名の患者で臨床検査値が基準値範囲外へ上昇又は低下したものの，これらの変動は本試験の患者集団と一貫したものであった。よくみられた臨床検査値の傾向は，ヘモグロビン及びヘマトクリットの平均値のグループ B でのわずかな低下，血小板数の平均値の変動（グループ A：低下，グループ B：上昇）及び血液凝固パラメータ（血漿カルシウム再加時間［PRT%］，aPTT，プロトロンビン時間，国際標準化プロトロンビン比［INR］）の平均値の低下であった。これらの変動は本試験の患者集団，抗凝固作用に対するイダルシズマブの中和効果，及び各患者グループでの血液製剤の使用から予測できるものであった。

10 名以上にみられた臨床的に重要な臨床検査値変動は，ヘモグロビン低値（38 名），ヘマトクリット低値（36 名），赤血球数低値（35 名），アルブミン低値（19 名），血糖高値（17 名），クレアチンキナーゼ高値（16 名），総蛋白低値（13 名），血小板数低値（12 名），総ビリルビン高値（10 名）であった［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.3.2: 2］。全体として，臨床的に重要な臨床検査値変動は，患者の合併症／原疾患と一貫したものであった。

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

ALT/AST 及び総ビリルビンの上昇がみられ，イダルシズマブ投与前のベースライン時に potential cases of Hy's Law に該当する患者は 3 名（患者 ID 3200105，3400201 及び 6400219）であった［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.3.2: 4，Section 15.4.3］。これら 3 名でみられた肝機能検査値上昇は，いずれも治験薬以外に原因がある可能性が考えられた。1 名（患者 ID 3200105，73 歳女性）は，組入れ時に胆石症を有しており，胆管造影下で緊急の胆嚢切除を実施した。当該患者の ALT/AST 及び総ビリルビンは，ベースライン時及び治験薬投与後の両方で高値であった。もう 1 名（患者 ID 3400201，65 歳女性）は組入れ時に緊急の腰椎穿刺を必要とする敗血症性ショックのため入院した。当該患者の ALT/AST は，ベースライン時及び治験薬投与後の両方で高値であった。残り 1 名（患者 ID 6400219，64 歳男性）は，組入れ時に，胸腔内の術後出血をコントロールするための緊急の胸骨再切開，及びペーシングシステム感染のため緊急三尖弁置換術を必要とした。その後，当該患者は心原性ショックを発現して死亡した。死亡日に，当該患者の ALT/AST 及び総ビリルビン値は potential cases of Hy's Law の基準に該当した。

治験実施計画書で定義した重要な有害事象は 2 名（患者 ID 3301601 及び 6400216）にみられた。敗血症及び多臓器不全の合併症を有する 87 歳の女性患者（患者 ID 3301601）では，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中ビリルビン増加が報告された。65 歳の女性患者（患者 ID 6400216）では，肝機能検査値異常がイダルシズマブ投与から 2 カ月以上後に報告された。この肝機能検査値異常は高度の心不全及び高度の急性腎不全が発現した翌日にみられた。これら 2 名にみられた肝機能検査値上昇はすべて患者の合併症に起因する可能性が高いと考えた。

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

4. バイタルサイン，身体所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1 バイタルサイン

4.1.1 第 I 相 3 試験　1321.1 試験，1321.2 試験及び 1321.5 試験のバイタルサイン

第 I 相試験の各試験で，スクリーニング来院時から試験期間を通して試験終了時来院までの各来院時（数時点）に，被験者を 5 分間安静にした後，バイタルサインを測定した。ベースラインでの脈拍数の平均値，並びに収縮期及び拡張期血圧の平均値は，投与群間で同程度であった。試験期間中の任意の時点でのベースラインからの平均変化量は小さく，投与群間で同程度であった。詳細は，［CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Section 12.5］，［CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Section 12.4］，［CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験_Section 12.4］を参照のこと。

4.1.2 第 III 相症例集積試験　1321.3 試験のバイタルサイン

1321.3 試験では，バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍数）は，ベースライン時（イダルシズマブ投与前），患者が救急室で治療中の場合は 1 時間ごと，救急室退室後は 4 時間ごとに 72 時間後まで又は退院まで測定した。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点のデータでは，患者集団の不安定な健康状態と一貫して，試験期間中に変動がみられたものの，イダルシズマブ投与後の測定値に注目すべき傾向はみられなかった［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Figure 15.3.3.1: 1，Figure 15.3.3.2: 1，Figure 15.3.3.3: 1］。

4.2 心電図

第 I 相 3 試験すべてで，スクリーニング来院時から試験期間を通して試験終了時来院までの各来院時（数時点）に，標準的 12 誘導心電図検査を実施した。さらに，1321.1 試験の被験者では，イダルシズマブの投与完了直後から開始し，4 時間にわたり連続的心電図モニタリングを実施した。治験薬投与前の 3 回の心電図測定値の平均値をベースライン値とした。心電図測定値に臨床的に問題となる異常所見がみられた場合，有害事象として報告することとした。

第 I 相 3 試験のいずれでも，心電図測定値に臨床的に問題となる異常所見はみられず，心電図に関連した有害事象はみられなかった。各用量群の心電図測定値の記述統計量から，いずれの用量群でも，投与によって誘発される一貫した臨床的に問題となる反応は示されなかった。詳細は，［CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Section 12.5］，［CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Section 12.4］，［CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験_Section 12.4］を参照のこと。

1321.3 試験では，心電図を安全性の評価項目に設定しなかったが，心電図測定をベースライン時及び Visit 4（2 回目の治験薬の投与 6 日後）に実施し，臨床的に問題となる心電図所見は有害事象として報告することとした。

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

4.3 注入部位の局所忍容性（第 I 相試験）

第 I 相 3 試験では，治験薬投与の局所忍容性に関して，腫脹，硬結，熱感，紅斑，疼痛又はその他の所見を，治験責任医師又は指名された者が評価した。いずれの試験でも，すべての所見を有害事象として報告することとした。

1321.1 試験での局所忍容性

プラセボ群（プラセボ／ダビガトランエテキシラート+プラセボ群）の 39 名中 2 名及びイダルシズマブ群（イダルシズマブ／ダビガトランエテキシラート+イダルシズマブ群）の 118 名中 4 名に皮膚反応がみられた。局所忍容性に関連する有害事象を発現したプラセボ群の 2 名では，1 名に注入部位疼痛，もう 1 名に注入部位腫脹がみられた。局所忍容性に関連する有害事象を発現したイダルシズマブ群の 4 名では，1 名に注入部位腫脹（一部のイダルシズマブが静脈傍に投与された後），1 名に注入部位紅斑及び注入部位疼痛，1 名に注入部位熱感及び注入部位紅斑，1 名に注入部位紅斑が報告された。2 名で一部のイダルシズマブが静脈傍に投与された。このうちイダルシズマブ 200 mg を 1 時間持続静脈内投与された被験者 1 名では，局所忍容性に関する有害事象はみられず，イダルシズマブ 8 g（最高用量）を 1 時間持続静脈内投与された被験者 1 名では，上述の注入部位腫脹がみられた。すべての皮膚反応は軽度であり，被験者は後遺症なく回復した［CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Tables 15.3.4.3.1: 1～2，Table 15.3.4.3.2: 1，Table 15.3.4.3.3: 1］。

1321.2 試験での局所忍容性

注入部位の局所忍容性は良好であると評価され，治験薬を投与された 46 名中 1 名でプラセボ投与後に注入部位腫脹がみられた［CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Table 15.3.3.3: 1］。

1321.5 試験での局所忍容性

臨床的に問題となる異常所見はみられず，注入部位の局所忍容性に関連する有害事象はみられなかった［CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験_Tables 15.3.3.3: 1～2］。

4.4 抗薬物抗体（ADA）

第 I 相 3 試験及び第 III 相症例集積試験の 1321.3 試験で，イダルシズマブ及びダビガトランに対する抗体産生の可能性について，3 カ月間の追跡調査期間を含む試験期間を通して分析した。治験薬投与後に発現した抗体反応（treatment emergent ADA response）として 2 つの場合を定義した。1 つは，ベースライン時には抗体陽性ではなかったが，投与後来院時に抗体陽性が認められた場合であり，もう 1 つは，ベースライン時に抗体陽性が認められ，投与後来院時にそれ以前の評価時点と比較して抗体価が上昇した場合である。また，一過性の抗体反応（transient ADA response）及び持続的である可能性がある抗体反応（possibly persistent ADA response）を定義した。一過性の抗体反応とは，最終来院時より前の投与後の中間評価時点で抗体陽性が認められたが，最終来院時には抗体陰性であった場合と定義した。治験薬投与後に発現した抗体反応であり，かつ，最終来院時に抗体陽性が認められた場合には，持続的である可能性がある抗体反応と判断した。ただ

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

し，第 I 相試験のデザイン上，投与後の検体採取期間はおよそ 3 カ月間に限られることから，抗体反応が持続的であることを決定的に結論付けることはできなかった。

第 I 相 3 試験のいずれでも，抗体の発現と有害事象の発現割合との間に明らかな相関関係は認められなかった。第 III 相症例集積試験の 1321.3 試験では，[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点のデータで抗体の発現と有害事象の発現割合との関係は検討していない。

4.4.1 抗イダルシズマブ抗体

4.4.1.1 抗イダルシズマブ抗体の分析

イダルシズマブに対する抗体反応の特徴を評価するため，一連の分析法を使用した。まず，バリデートされたブリッジング電気化学発光（ECL）法を用いて，血漿中の ADA を測定した。次に，陽性と推定された試料を対象に，確認分析を行った。さらに，ADA 陽性と確認された試料を対象に，以下の追加分析を実施した。

- ADA 抗体価を測定した
- ADA のエピトープ特異性の特徴を，以下に述べるとおり評価した
- ADA の中和能を，バリデートされた ECL 法を用いて評価した

エピトープ特異性は，ECL 法の競合フォーマット（確認分析と同様）を用いて評価した。この方法では，ECL 法の ADA シグナルに対するイダルシズマブ関連分子の阻害能を評価した。用いたイダルシズマブ関連分子は，BI 655080（2 つのイダルシズマブ Fab フラグメントを含む，全長 IgG1 抗体）及び BI 655093（イダルシズマブと全く同じ定常領域［C_H1 及び C_L］を持つが，可変領域が異なる Fab）であった。BI 655080 のみによって反応が阻害された場合にはイダルシズマブの可変領域に結合する ADA の存在が示唆されるのに対して，BI 655080 及び BI 655093 の両方によって反応が阻害された場合にはイダルシズマブの定常領域に結合する ADA の存在が示唆される。BI 655093 のみによって反応が阻害された場合には，イダルシズマブの C 末端又はその付近に結合する ADA の存在が示唆される。この C 末端又はその付近のエピトープは，BI 655093 には存在するものの，BI 655080 には C_H2 及び C_H3 が付加されているため，消失している。

分析法の方法論及びバリデーション結果を生物薬剤学試験及び関連する分析法［CTD 2.7.1］に示す。抗イダルシズマブ抗体の中和能に関して，1321.2 試験の試料測定から，見かけの偽陽性率が 30%を超えることが明らかになった。したがって，本分析法及び結果について見直し，第 I 相 3 試験の中和抗体 ADA データについては，試験全体を通して別の報告書に示す［CTD 5.3.1.4-18_c03014538］。

第 I 相 3 試験すべてで，抗イダルシズマブ抗体の存在を明らかにするための血漿検体をイダルシズマブの初回投与前，試験終了時来院時，イダルシズマブの初回投与 4 週後（4 週間追跡調査時）及びイダルシズマブの初回投与 3 カ月後（3 カ月間追跡調査時）に採取した。クロスオーバー試験である 1321.2 試験で 3 期目（2 期目終了 2 カ月後）にイダルシズマブを再投与された被験者では，3 期目開始時からの検体採取時点を追加した。

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

第 III 相症例集積試験の 1321.3 試験では，抗イダルシズマブ抗体測定用の血漿検体をベースライン時（イダルシズマブ投与前），イダルシズマブ投与 4 週後（30 日間追跡調査時）及びイダルシズマブ投与 3 カ月後（90 日間追跡調査時）に採取した。

4.4.1.2 1321.1 試験の抗イダルシズマブ抗体

イダルシズマブ又はプラセボ投与前の投与前来院時，1321.1 試験の被験者 157 名中 19 名（プラセボにランダム化割付けされた 39 名中 7 名，イダルシズマブにランダム化割付けされた 118 名中 12 名）でイダルシズマブと交差反応する pre-existing 抗体が検出された。このほかに，イダルシズマブを投与された被験者 118 名中 6 名で，治験薬投与後に発現した抗イダルシズマブ抗体反応が認められたが一過性であり，投与後来院時の 1 時点のみ抗体陽性であった。治験薬投与後に発現した持続的な抗イダルシズマブ抗体の産生は，イダルシズマブを投与された被験者 118 名中 1 名に認められた。この被験者では，ベースライン時には抗体陽性ではなかったが，イダルシズマブ投与後の来院時のうち 4 週後及び 3 カ月後の検体採取時点で持続的に抗体陽性であった。これらの抗体はすべて，イダルシズマブの C 末端側を標的としていると考えられた。本試験の被験者数は限られていたが，イダルシズマブの免疫原性は低かった。すなわち，治験薬投与後に発現した抗イダルシズマブ抗体陽性の割合は低く，また，抗体価も低いと結論することができる。

抗イダルシズマブ抗体が認められた，プラセボを投与された被験者

プラセボを投与された被験者では，7 名でイダルシズマブと交差反応する pre-existing 抗体が検出された（表 4.4.1.2: 1）。これら 7 名のうち 5 名では，4 回の検体採取時点での抗イダルシズマブ抗体価は一貫した値が得られたことから，pre-existing 抗イダルシズマブ抗体のレベルには経時的に有意な変動はなかったことが示唆された。プラセボを投与された被験者で pre-existing 抗体が認められた 7 名のうち残り 2 名では，最初の検体採取時点（投与前来院時）のみ抗体陽性と判定され，この時点での抗体価は低く，1 であった。これら 2 名のその後の検体は抗イダルシズマブ抗体陰性であったことから，抗イダルシズマブ抗体反応が経時的に変動した，又は投与前の結果が偽陽性であった可能性があることが示唆された。また，以上の 7 名とは別に，プラセボを投与された被験者のうち 1 名では，治験薬投与後に発現した抗イダルシズマブ抗体反応が認められたが一過性であり，投与後来院時のうちの 1 時点のみ低い抗体価が認められた。

プラセボを投与された被験者に認められた pre-existing 抗体及び治験薬投与後に発現した抗体はすべて，イダルシズマブの C 末端側を標的としていると考えられた。この結論は，ADA 分析で，BI 655093（イダルシズマブと全く同じ定常領域を持つが，可変領域が異なる Fab）が抗イダルシズマブ抗体反応を大幅に（76.1%以上）阻害したことに基づく。対照的に，BI 655080（2 つのイダルシズマブ Fab フラグメントを含む，全長 IgG1 抗体）は抗イダルシズマブ抗体反応を有意に阻害しなかった（11.2%以下，分析法のバックグラウンドシグナル範囲内）。これらの所見から，プラセボを投与された被験者に認められた抗イダルシズマブ抗体が結合するイダルシズマブのエピトープは，Fab フラグメントの C 末端が IgG1 の Fc フラグメントに連結しているときには消失することが示唆された。

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

表 4.4.1.2: 1　プラセボを投与された被験者の抗イダルシズマブ抗体陽性検体に関する抗イダルシズマブ抗体分析の結果の概要（1321.1 試験，治験薬投与集団）

Subject ID	Assay	Assay response				Comments
		Predose	End-of-study	4-weeks follow up	3-months follow up	
104	ADA	2	2	2	2	Pre-existing
	BI 655080	-13.8	-13.0	-2.1	4.0	Anti-C-terminus
	BI 655093	92.3	89.9	76.2	87.7	
208	ADA	20	20	10	16	Pre-existing
	BI 655080	-8.1	-6.5	-5.9	9.7	Anti-C-terminus
	BI 655093	95.9	95.0	95.7	93.4	
802	ADA	4	4	4	4	Pre-existing
	BI 655080	6.3	6.9	8.5	-6.4	Anti-C-terminus
	BI 655093	86.2	86.4	85.8	82.5	
1202	ADA	0	0	2	0	Transient response
	BI 655080			-4.4		Anti-C-terminus
	BI 655093			89.5		
1303	ADA	2	0	2	2	Pre-existing
	BI 655080	-8.6		7.4	-16.6	Anti-C-terminus
	BI 655093	90.6		90.4	91.3	
1504	ADA	1	0	0	0	Pre-existing
	BI 655080	4.6				Anti-C-terminus
	BI 655093	76.1				
1601	ADA	4	4	5	8	Pre-existing
	BI 655080	-3.8	11.2	0.0	2.0	Anti-C-terminus
	BI 655093	93.0	94.1	84.1	85.8	
1606	ADA	1	0	0	0	Pre-existing
	BI 655080	2.9				Anti-C-terminus
	BI 655093	87.0				

ADA：基本的な抗薬物抗体分析（抗体価を表示），BI 655080：2 つのイダルシズマブ Fab フラグメントを含む全長 IgG 抗体を用いるエピトープ特異性分析（結果はシグナル阻害率［%］として表示），BI 655093：イダルシズマブと全く同じ定常領域を持つが，可変領域が異なる Fab を用いるエピトープ特異性分析（結果はシグナル阻害率［%］として表示）
Transient response：一過性の抗体反応（最終来院時より前の投与後の中間評価時点で抗体陽性が認められたが，最終来院時には抗体陰性であった場合と定義）
引用元：CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Table 15.5.2.1: 5，Table 15.5.2.2: 5，Table 15.5.2.3: 5

抗イダルシズマブ抗体が認められた，イダルシズマブを投与された被験者

イダルシズマブを投与された被験者では 19 名にいずれかの検体採取時点で抗イダルシズマブ抗体が検出され，このうち 12 名はイダルシズマブ又はプラセボ投与前の投与前来院時に抗体陽性と判定された（表 4.4.1.2: 2）。これら 12 名のうち 9 名の抗イダルシズマブ抗体のプロファイルは，プラセボを投与された被験者のほとんどと類似していた。具体的には，これら 9 名で，4 回の検体採取時点での抗イダルシズマブ抗体価は一貫した値が得られ，投与後の 3 時点（試験終了時，4 週間追跡調査時及び 3 カ月間追跡調査時）で検出された抗イダルシズマブ抗体反応は，投与前に既に存在していた交差反応に関連することが示唆された。Pre-existing 抗イダルシズマブ抗体が認められた 12 名のうち残り 3 名では，投与前来院時の抗体価が低く（抗体価 1），その後，抗イダルシズマブ抗体は検出されなかった。

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

イダルシズマブを投与された被験者では，投与前来院時に抗イダルシズマブ抗体陽性と判定された 12 名に加えて，別の 7 名では，投与後来院時の検体が抗イダルシズマブ抗体陽性と判定された。これら 7 名のうち 6 名は一過性の反応を示したと考えられ，試験終了時の来院時（イダルシズマブ投与約 1～2 週間後）のみ抗イダルシズマブ抗体が検出された。その後，これら 6 名から 4 週間追跡調査来院時及び 3 カ月間追跡調査来院時に採取した検体は抗体陰性であった。一過性の反応が認められた 6 名の抗体価は 1～8 の範囲であった。イダルシズマブを投与された被験者で投与後来院時に抗体陽性であった 7 名のうち残り 1 名では，4 週間追跡調査来院時に抗イダルシズマブ抗体反応（抗体価 8）が認められ，3 カ月間追跡調査来院時に抗体価が上昇（抗体価 16）したことから，持続的な反応であると考えられた。

治験薬投与後に発現した抗体はすべて，イダルシズマブの C 末端側を標的としていると考えられた。BI 655093 が抗イダルシズマブ抗体反応を 52.4%以上阻害したのに対して，BI 655080 は抗イダルシズマブ抗体反応を 16.9%以下（分析法のバックグラウンドシグナル範囲内）しか阻害しなかった。

表 4.4.1.2: 2　イダルシズマブを投与された被験者の抗イダルシズマブ抗体陽性検体に関する抗イダルシズマブ抗体分析の結果の概要（1321.1 試験，治験薬投与集団）

Subject ID	Assay	Assay response				Comments
		Predose	End-of-study	4-weeks follow up	3-months follow up	
202	ADA	0	1	0	0	Transient response
	BI 655080		3.5			Anti-C-terminus
	BI 655093		89.4			
204	ADA	20	20	20	20	Pre-existing
	BI 655080	-3.8	-12.5	6.0	3.2	Anti-C-terminus
	BI 655093	97.1	97.9	95.5	95.8	
205	ADA	0	4	0	0	Transient response
	BI 655080		-17.3			Anti-C-terminus
	BI 655093		92.4			
304	ADA	1	0	0	0	Pre-existing
	BI 655080	-5.1				Anti-C-terminus
	BI 655093	85.6				
308	ADA	10	4	8	4	Pre-existing
	BI 655080	-6.1	-4.4	5.4	2.2	Anti-C-terminus
	BI 655093	94.3	85.8	92.4	91.3	
408	ADA	20	8	8	20	Pre-existing
	BI 655080	-9.3	3.5	3.9	-10.2	Anti-C-terminus
	BI 655093	84.5	87.8	90.8	94.0	
607	ADA	160	80	160	160	Pre-existing
	BI 655080	5.1	-2.9	4.9	-2.1	Anti-C-terminus
	BI 655093	99.8	99.7	99.8	99.8	
1108	ADA	2	0	1	2	Pre-existing
	BI 655080	1.3		2.1	-7.0	Anti-C-terminus
	BI 655093	78.0		75.9	90.0	

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

表 4.4.1.2: 2　イダルシズマブを投与された被験者の抗イダルシズマブ抗体陽性検体に関する抗イダルシズマブ抗体分析の結果の概要（1321.1 試験，治験薬投与集団）（続き）

Subject ID	Assay	Assay response				Comments
		Predose	End-of-study	4-weeks follow up	3-months follow up	
1203	ADA	1	0	0	0	Pre-existing
	BI 655080	8.8				Anti-C-terminus
	BI 655093	59.3				
1205	ADA	4	4	5	4	Pre-existing
	BI 655080	-8.4	-4.9	7.1	-6.8	Anti-C-terminus
	BI 655093	93.7	95.9	96.0	93.1	
1301	ADA	0	2	0	0	Transient response
	BI 655080		-4.8			Anti-C-terminus
	BI 655093		88.5			
1307	ADA	1	0	1	2	Pre-existing
	BI 655080	-9.1		-1.5	4.7	Anti-C-terminus
	BI 655093	88.6		40.2	87.9	
1406	ADA	10	5	10	8	Pre-existing
	BI 655080	-7.6	-11.0	-6.7	10.9	Anti-C-terminus
	BI 655093	91.2	94.6	93.0	91.3	
1412	ADA	0	1	0	0	Transient response
	BI 655080		16.9			Anti-C-terminus
	BI 655093		52.4			
1503	ADA	1	0	0	0	Pre-existing
	BI 655080	2.2				Anti-C-terminus
	BI 655093	66.6				
1505	ADA	40	8	10	16	Pre-existing
	BI 655080	5.6	-0.3	4.8	3.3	Anti-C-terminus
	BI 655093	98.4	86.0	93.5	93.8	
1702	ADA	0	8	0	0	Transient response
	BI 655080		2.9			Anti-C-terminus
	BI 655093		94.8			
1706	ADA	0	0	8	16	Persistent response
	BI 655080			-8.6	-3.9	Anti-C-terminus
	BI 655093			76.4	93.4	
1707	ADA	0	4	0	0	Transient response
	BI 655080		4.8			Anti-C-terminus
	BI 655093		78.3			

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

Transient response：一過性の抗体反応（最終来院時より前の投与後の中間評価時点で抗体陽性が認められたが，最終来院時には抗体陰性であった場合と定義）；Persistent response：持続的な抗体反応；ただし，第 I 相試験のデザイン上，投与後の検体採取期間はおよそ 3 カ月間に限られることから，抗体反応が持続的であることを決定的に結論付けることはできなかった。

引用元：CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Table 15.5.2.1: 5，Table 15.5.2.2: 5，Table 15.5.2.3: 5

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

4.4.1.3 1321.2 試験の抗イダルシズマブ抗体

1321.2 試験でのイダルシズマブと交差反応する pre-existing 抗体の発現は認められなかった。治験薬投与後に発現した抗イダルシズマブ抗体の産生が検出された被験者は 46 名中 6 名であり，ベースライン時には抗体陰性であったが，投与後の 1 時点以上で抗体陽性が認められた（表 4.4.1.3: 1）。これら 6 名のうち 1 名はイダルシズマブ投与後の 1 時点のみ抗体陽性であり，一過性の抗イダルシズマブ抗体反応であった。2 名の被験者は最終の検体採取時点（3 カ月間追跡調査来院時）でのみ抗体が陽性であり，持続的である可能性があると評価された。残りの 3 名の被験者は 4 週間及び 3 カ月間追跡調査来院時の 2 時点で抗体陽性であり，持続的である可能性があると評価された。投与 3 カ月後以降に検体を採取しなかったことから，持続的な反応としての抗体反応の評価は限定的なものであった。

治験薬投与後に発現した抗イダルシズマブ抗体は，2 名を除いてすべて，イダルシズマブの C 末端のエピトープを標的としていると考えられた（表 4.4.1.3: 1）。1 名では，イダルシズマブの可変領域を標的とする抗イダルシズマブ抗体が認められた。ただし，この被験者は治験薬の初回投与 2 カ月後にイダルシズマブを再投与され，最終の検体採取時点（3 カ月間追跡調査来院時）に抗体陽性と判定された被験者であった。また，別の 1 名では，抗イダルシズマブ抗体の特異性は判定不能であり，BI 655080 及び BI 655093 のいずれも抗イダルシズマブ抗体反応を阻害しなかった。本試験の被験者数は限られていたが，イダルシズマブの免疫原性は低かった。すなわち，治験薬投与後に発現した抗イダルシズマブ抗体陽性の割合は低く，また，抗体価も低いと結論することができる。

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

表 4.4.1.3: 1　抗イダルシズマブ抗体陽性検体に関する抗イダルシズマブ抗体分析の結果の概要（1321.2 試験，治験薬投与集団）

	Assay	Assay response					Comments
		Predose	Predose in Period 3[1]	End of study	4-weeks follow-up	3-months follow-up	
High dose/healthy (45-64 years)							
203	ADA	0	NA	0	1	0	Transient response
	BI 655080				3.1		Anti-C-terminus
	BI 655093				34.0		
High dose/mild renal impairment							
601	ADA	0	NA	0	4	4	Possibly persistent response
	BI 655080				-0.9	0.4	Anti-C-terminus
	BI 655093				57.1	65.5	
High dose/moderate renal impairment							
702	ADA	0	NA	0	8	4	Possibly persistent response
	BI 655080				-1.6	-5.9	Anti-C-terminus
	BI 655093				26.4	28.4	
704	ADA	0	NA	0	2	1	Possibly persistent response
	BI 655080				6.8	1.2	Anti-C-terminus
	BI 655093				68.1	66.5	
Medium dose/healthy (45-64 years)							
104	ADA	0	0	0	0	4	Possibly persistent response
	BI 655080					86.5	Anti-variable
	BI 655093					4.2	
Low dose/mild renal impairment							
504	ADA	0	NA	0	0	2	Possibly persistent response
	BI 655080					-5.8	Specificity not determined
	BI 655093					-4.5	

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

Transient response：一過性の抗体反応（最終来院時より前の投与後の中間評価時点で抗体陽性が認められたが，最終来院時には抗体陰性であった場合と定義）; Possibly persistent response : 持続的である可能性がある抗体反応（治験薬投与後に発現した抗体反応であり，かつ，最終来院時に抗体陽性が認められた場合と定義）；ただし，第 I 相試験のデザイン上，投与後の検体採取期間はおよそ 3 カ月間に限られることから，抗体反応が持続的であることを決定的に結論付けることはできなかった。

1　中用量群でイダルシズマブを再投与された 45～64 歳の健康被験者のみを対象として測定した。

引用元：CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Table 15.5.2: 3

4.4.1.4　1321.5 試験の抗イダルシズマブ抗体

1321.5 試験の被験者 80 名中 18 名（プラセボにランダム化割付けされた 20 名中 4 名，イダルシズマブにランダム化割付けされた 60 名中 14 名）で，いずれかの時点で抗イダルシズマブ抗体陽性と判定された（表 4.4.1.4: 1 及び表 4.4.1.4: 2）。イダルシズマブ又はプラセボ投与前の投与前来院時点で，80 名中 14 名（プラセボにランダム化割付けされた 20 名中 4 名，イダルシズマブにランダム化割付けされた 60 名中 10 名）にイダルシズマブと交差反応する pre-existing 抗体が検出された。治験薬投与後に発現した抗イダルシズマブ抗体は，イダルシズマブを投与された 60 名中 6

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

名に認められた。この 6 名のうち 2 名の抗体反応は一過性で，1 名の抗体反応は持続的であり，3 名の抗体反応は持続的である可能性があると評価された。これらの抗体のほとんどはイダルシズマブの C 末端側を標的としていると考えられた。本試験の被験者数は限られていたが，イダルシズマブの免疫原性は低かった。すなわち，治験薬投与後に発現した抗イダルシズマブ抗体陽性の割合は低く，また，抗体価も低いと結論することができる。

抗イダルシズマブ抗体の発現割合について，イダルシズマブとの用量相関性は認められなかった。

抗イダルシズマブ抗体が認められた，プラセボを投与された被験者

プラセボを投与された被験者では，20 名中 4 名でイダルシズマブと交差反応する pre-existing 抗体が認められた（表 4.4.1.4: 1）。これら 4 名すべてで，4 回の検体採取時点での抗イダルシズマブ抗体価は一貫した値が得られ，pre-existing 抗イダルシズマブ抗体のレベルには経時的に有意な変動はなかったことが示唆された。

プラセボが投与された被験者で抗イダルシズマブ抗体が認められた 4 名のうち 3 名では，抗体の特異性についてイダルシズマブの C 末端側を標的としていると考えられた。BI 655093 が抗イダルシズマブ抗体反応を 41.1%以上阻害したのに対して，BI 655080 は抗イダルシズマブ抗体反応を 19.0%以下しか阻害しなかった。残り 1 名（被験者 ID 50503）では，エピトープ特異性評価の結果，C 末端に対する特異性から混合特異性への転換が示唆され，BI 655080 による阻害率が 3 カ月間追跡調査来院時（最終の検体採取時点）で上昇したのに対して，BI 655093 による阻害率は 4 回の検体採取時点を通して同程度に維持された。

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

表 4.4.1.4: 1　プラセボを投与された被験者の抗イダルシズマブ抗体陽性検体に関する抗イダルシズマブ抗体分析の結果の概要（1321.5 試験，治験薬投与集団）

Subject ID	Assay	Assay response				Comments
		Predose	End of study	4-weeks follow up	3-months follow up	
Placebo 5 min						
50208	ADA	1	2	2	2	Pre-existing
	BI 655080	4.7	2.3	-0.6	3.4	Anti-C-terminus
	BI 655093	42.0	52.8	42.2	41.1	
Placebo 1 h						
50405	ADA	2	2	2	2	Pre-existing
	BI 655080	8.0	7.5	4.5	-0.3	Anti-C-terminus
	BI 655093	57.3	57.7	59.4	65.0	
DE+Placebo 5 min						
50503	ADA	8	8	8	8	Pre-existing
	BI 655080	16.3	16.5	20.4	69.1	Anti-C-terminus switching to
	BI 655093	46.7	44.3	42.8	43.0	mixed specificity
50505	ADA	2	2	2	4	Pre-existing
	BI 655080	14.2	11.0	19.0	5.4	Anti-C-terminus
	BI 655093	50.0	53.1	51.2	50.0	

ADA：基本的な抗薬物抗体分析（抗体価を表示），BI 655080：2 つのイダルシズマブ Fab フラグメントを含む全長 IgG 抗体を用いるエピトープ特異性分析（結果はシグナル阻害率［%］として表示），BI 655093：イダルシズマブと全く同じ定常領域を持つが，可変領域が異なる Fab を用いるエピトープ特異性分析（結果はシグナル阻害率［%］として表示）
引用元：CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験_Table 15.5.2.1: 3，Table 15.5.2.2: 3

抗イダルシズマブ抗体が認められた，イダルシズマブを投与された被験者

イダルシズマブを投与された被験者では 14 名にいずれかの検体採取時点で抗イダルシズマブ抗体が検出され，このうち 10 名はイダルシズマブ又はプラセボ投与前の投与前来院時に抗体陽性と判定された（表 4.4.1.4: 2）。Pre-existing 抗体が検出された 10 名のうち 8 名では，投与後の時点で抗体陰性であるか，4 回の検体採取時点での抗イダルシズマブ抗体価は一貫した値が得られたことから，投与後の 3 時点（試験終了時，4 週間追跡調査時及び 3 カ月間追跡調査時）で検出された抗イダルシズマブ抗体反応は，投与前に既に存在していた交差反応に関連することが示唆された。Pre-existing 抗体が検出された 10 名のうち残り 2 名（被験者 ID 50108 及び 50401）では，治験薬投与後に発現した抗イダルシズマブ抗体反応も認められ，この抗体反応は持続的である可能性があると考えられた。具体的には，これら 2 名の抗イダルシズマブ抗体価は，3 カ月間追跡調査時点（それぞれ，抗体価 40 及び 10）はそれ以前の時点（抗体価 2 以下）に比べて上昇していた。このように 3 カ月間追跡調査時点で抗体価上昇が認められたことは，4.4 項の冒頭に「治験薬投与後に発現した抗体反応」として定義した 2 つの場合のうちの 1 つに該当した。これ以降に検体を採取しておらず，この抗体価が低下するかどうかを判定できないため，これらの治験薬投与後に発現した抗体反応は持続的である可能性がある抗体反応と判定した。

以上のとおり，投与前に抗体陽性であった 2 名では投与後に抗体価が上昇したことにより「治験薬投与後に発現した抗体反応」が認められたのに加えて，投与前には抗体が検出されなかった

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

4 名では投与後に抗体陽性が認められたことにより「治験薬投与後に発現した抗体反応」が認められた。これら 4 名のうち 2 名（被験者 ID 50305 及び 50704）の抗体反応は一過性であり，1 又は 2 回の検体採取時点（試験終了時又は 4 週間追跡調査来院時）で低い抗体価が認められた。1 名（被験者 ID 50507）の抗体反応は持続的であり，4 週間追跡調査来院時及び 3 カ月間追跡調査来院時に低い抗体価（抗体価 2）が認められた。残り 1 名（被験者 ID 50402）の抗体反応は，持続的である可能性があると考えられ，最終の検体採取時点（3 カ月間追跡調査来院時）で低い抗体価（抗体価 1）が認められた。

治験薬投与後に発現した抗イダルシズマブ抗体が認められた 6 名のうち 3 名では，イダルシズマブの C 末端側を標的としていると考えられ，抗イダルシズマブ抗体反応が主に BI 655093 によって阻害されたのに対して（阻害率 25.0%以上），BI 655080 では阻害されなかった（阻害率 13.8%以下）（表 4.4.1.4: 2）。また，6 名のうち 1 名（被験者 ID 50401）では，エピトープ特異性評価の結果，C 末端に対する特異性から，主に可変領域に対する特異性への転換が示唆された。6 名のうち残り 2 名（被験者 ID 50402 及び 50704）では，エピトープ特異性評価の結果，定常領域に対する抗体又は特異性が混在している可能性が示唆された。

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

表 4.4.1.4: 2 イダルシズマブを投与された被験者の抗イダルシズマブ抗体陽性検体に関する抗イダルシズマブ抗体分析結果の概要（1321.5 試験，治験薬投与集団）

Subject ID	Assay	Assay response				Comments
		Predose	End of study	4-weeks follow up	3-months follow up	
1 g idarucizumab 5 min						
50101	ADA	20	16	20	20	Pre-existing
	BI 655080	5.4	5.2	-5.7	20.2	Primarily anti-C terminus
	BI 655093	74.4	73.5	71.9	67.5	
50102	ADA	8	2	4	8	Pre-existing
	BI 655080	5.5	3.0	4.0	2.0	Anti-C-terminus
	BI 655093	79.7	78.3	83.5	80.0	
50108	ADA	2	1	2	40	Pre-existing, possibly persistent
	BI 655080	8.1	8.6	3.9	0.8	Anti-C-terminus
	BI 655093	80.2	73.9	76.2	86.5	
2 g idarucizumab 5 min						
50207	ADA	2	4	2	2	Pre-existing
	BI 655080	2.7	10.4	0.0	-6.7	Anti-C-terminus
	BI 655093	82.4	95.2	90.0	93.3	
4 g idarucizumab 5 min						
50305	ADA	0	2	1	0	Transient
	BI 655080		-1.9	10.0		Anti-C-terminus
	BI 655093		71.0	63.6		
8 g idarucizumab 1 h						
50401	ADA	2	0	2	10	Pre-existing, possibly persistent
	BI 655080	11.1		7.5	73.9	Anti-C-terminus switching to
	BI 655093	73.0		69.6	19.7	primarily anti-variable region
50402	ADA	0	0	0	1	Possibly persistent
	BI 655080				45.4	Anti-constant region or mixed
	BI 655093				28.2	specificity
DE+1 g idarucizumab 5 min						
50507	ADA	0	0	2	2	Persistent
	BI 655080			-0.4	13.8	Anti-C-terminus
	BI 655093			25.0	33.0	
DE+2 g idarucizumab 5 min						
50601	ADA	2	4	2	2	Pre-existing
	BI 655080	17.5	6.3	-2.4	21.2	Anti-C-terminus, possible
	BI 655093	48.3	37.9	59.4	44.0	switch to mixed specificity
50612	ADA	2	0	1	0	Pre-existing
	BI 655080	20.6		0.2		Anti-C-terminus
	BI 655093	56.9		54.9		
DE+4 g idarucizumab 5 min						
50704	ADA	0	4	0	0	Transient
	BI 655080		27.6			Anti-constant region or mixed
	BI 655093		41.5			specificity
50712	ADA	2	0	0	0	Pre-existing
	BI 655080	15.0				Anti-C-terminus
	BI 655093	56.3				

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

表 4.4.1.4: 2　イダルシズマブを投与された被験者の抗イダルシズマブ抗体陽性検体に関する抗イダルシズマブ抗体分析結果の概要（1321.5 試験，治験薬投与集団）（続き）

Subject ID	Assay	Assay response				Comments
		Predose	End of study	4-weeks follow up	3-months follow up	
DE+2×2.5 g idarucizumab 5 min						
50805	ADA	2	0	2	2	Pre-existing
	BI 655080	18.1		11.0	4.7	Anti-C-terminus
	BI 655093	56.4		50.1	49.7	
50811	ADA	4	0	4	4	Pre-existing
	BI 655080	18.4		26.2	20.2	Primarily anti-C-terminus
	BI 655093	55.1		45.3	47.2	

ADA：基本的な抗薬物抗体分析（抗体価を表示），BI 655080：2 つのイダルシズマブ Fab フラグメントを含む全長 IgG 抗体を用いるエピトープ特異性分析（結果はシグナル阻害率［%］として表示），BI 655093：イダルシズマブと全く同じ定常領域を持つが，可変領域が異なる Fab を用いるエピトープ特異性分析（結果はシグナル阻害率［%］として表示）
Transient response：一過性の抗体反応（最終来院時より前の投与後の中間評価時点で抗体陽性が認められたが，最終来院時には抗体陰性であった場合と定義）；Persistent：持続的な抗体反応；Possibly persistent response：持続的である可能性がある抗体反応（治験薬投与後に発現した抗体反応であり，かつ，最終来院時に抗体陽性が認められた場合と定義）；ただし，第 I 相試験のデザイン上，投与後の検体採取期間はおよそ 3 カ月間に限られることから，抗体反応が持続的であることを決定的に結論付けることはできなかった。
引用元：CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験_Table 15.5.2.1: 3，Table 15.5.2.2: 3

4.4.1.5　1321.3 試験の抗イダルシズマブ抗体

1321.3 試験中のいずれかの時点で抗イダルシズマブ抗体陽性が認められた患者は，242 名中 8 名であった。このうち 5 名では，イダルシズマブ投与前に，イダルシズマブと交差反応する pre-existing 抗体陽性であった（表 4.4.1.5: 1）。Pre-existing 抗体が検出された 5 名のうち 3 名では，中間集計時にデータを利用可能であったすべての来院時で抗体陽性が認められたことから，これらは持続的な抗体反応である可能性があると考えた。ただし，患者 ID 3580303 の 90 日間追跡調査時のデータ及び患者 ID 6400223 の 30 日間及び 90 日間追跡調査時のデータは欠測していた。

また，pre-existing 抗体が検出された 5 名のうち残り 2 名では，ベースライン時にのみ抗体陽性（患者 ID 6400507）又はベースライン時及び 30 日間追跡調査時に抗体陽性（患者 ID 1100301）であったが 90 日間追跡調査時には抗体陰性であったことから，これらの抗体反応は一過性であった。

Pre-existing 抗体が検出されなかった 3 名（患者 ID 3580501, 1100302 及び 6400112）に認められ，このうち 1 名（（患者 ID 1100302）は投与 4 週間後の測定ポイントのみに抗体が検出された一過性の反応であった。残りの 2 名では抗イダルシズマブ抗体は測定された最終ポイント（患者 ID 6400112：投与 4 週間後［投与 3 カ月後は検体未採取］，患者 ID 3580501：投与 3 カ月後）にのみ検出された（持続的である可能性がある抗体反応）。全般的に，抗イダルシズマブ抗体陽性検体の抗体価は低かった。

抗イダルシズマブ抗体のエピトープ特異性を分析した結果，いずれかの時点で抗イダルシズマブ抗体陽性が認められた 8 名のうち 6 名では，BI 655080 よりも BI 655093 によって抗イダルシズマブ抗体反応が大きく阻害されたことから，イダルシズマブの C 末端側エピトープを標的として

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

いることが示唆された（表 4.4.1.5: 1）。患者 ID 1100302 及び 6400112 では BI 655080 及び BI 655093 の両方によって抗イダルシズマブ抗体反応が阻害されたことから，イダルシズマブの C 末端側エピトープを標的とする抗体及び可変領域を標的としている抗体の両方の存在（混合特異性）が示唆された。

なお，本試験は実施中の試験であるため，評価が完了していない検体があることに注意が必要である。

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

表 4.4.1.5: 1　抗イダルシズマブ抗体陽性検体に関する抗イダルシズマブ抗体分析結果の概要（1321.3 試験，治験薬投与集団）

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

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

Transient response：一過性の抗体反応（最終来院時より前の投与後の中間評価時点で抗体陽性が認められたが，最終来院時には抗体陰性であった場合と定義）; Possibly persistent response : 持続的である可能性がある抗体反応（治験薬投与後に発現した抗体反応であり，かつ，最終来院時に抗体陽性が認められた場合と定義）；ただし，第 III 相症例集積試験のデザイン上，投与後の検体採取期間はおよそ 3 カ月間に限られることから，抗体反応が持続的であることを決定的に結論付けることはできなかった。

引用元：CTD 5.3.5.2-04_Table 15.8.1: 3

4.4.1.6　抗イダルシズマブ抗体の影響

1321.1 試験，1321.2 試験及び 1321.5 試験全体でイダルシズマブを投与された被験者 224 名中 19 名（8.5%）に，治験薬投与後に発現した抗イダルシズマブ抗体反応が認められた。これら 19 名のうち 9 名の抗体反応は一過性であり，残り 10 名の抗体反応は持続的である可能性があると評価された。エピトープ特異性に関して，抗イダルシズマブ抗体は，19 名のうち 14 名では C 末端側エピトープに対する特異性，2 名では可変領域に対する特異性，2 名では定常領域に対する特異性（又

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

は混合特異性）を示し，1 名ではエピトープ特異性が特定されなかった。これらの特異性の結果から，抗体反応のほとんどはノンブロッキング抗体（すなわち，C 末端側を標的としている抗体）から構成されることが示唆された。これら 19 名での抗体価の最高値の分布を表 4.4.1.6: 1 に示す。これらの知見を総合すると，免疫原性を示す割合は相対的に低く，抗体反応は弱く（すなわち，抗体価が低く），主にノンブロッキング抗体であり，一過性の抗体反応と持続的である可能性のある抗体反応の分布は均等であると考えられた。

表 4.4.1.6: 1　　レスポンダーでの抗イダルシズマブ抗体の抗体価の最高値の分布（1321.1 試験，1321.2 試験及び 1321.5 試験全体）

Peak titer	1	2	4	8	10	16	40
Number of subjects	4	5	5	2	1	1	1

引用元：CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Table15.5.2.1: 5，Table 15.5.2.2: 5，Table 15.5.2.3: 5，CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Table 15.5.2: 3，CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験_Table 15.5.2.1: 3，Table 15.5.2.2: 3

イダルシズマブの再投与が必要となった被験者に，上述の抗イダルシズマブ抗体反応が及ぼす影響を評価するため，循環血中の抗イダルシズマブ抗体量を概算し，投与するイダルシズマブ用量と比較した。この評価のために以下の計算を行った。

抗体価 1 とは，最低限必要な希釈倍率で，試料が陽性であることを意味する。したがって，このような試料中の抗体濃度は，分析感度にほぼ等しいと考えられる。分析法の感度は 3 種類の陽性対照を用いて決定した。抗イダルシズマブモノクローナル抗体を用いたときの分析法の感度は 11.5 ng/mL と算出され［CTD 5.3.1.4-12_n00231367］，2 種類のポリクローナル抗体を用いたときの分析法の感度はそれぞれ 31.3 及び 81.3 ng/mL と算出された［CTD 5.3.1.4-13_n00237437］。陽性被験者での抗イダルシズマブ抗体の最等価濃度は，抗体価の最高値に 81.3 ng/mL を乗じることにより算出できる。抗体価が 40 の場合，この計算により，抗体濃度は 3.3 µg/mL と概算される。体重 70 kg のヒトの血漿量が約 3000 mL とすると，循環血中に存在する抗イダルシズマブ抗体量は 10 mg と概算される。イダルシズマブの予定される臨床用量 5 g が，これまでに認められた抗イダルシズマブ抗体の推定最高濃度と比較して圧倒的に多量であることは明らかである。したがって，イダルシズマブの再投与が必要となった際に抗イダルシズマブ抗体反応がイダルシズマブの有効性に及ぼす影響はわずかであると結論される。

1321.3 試験では，[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点のデータでイダルシズマブ投与を受けた患者 243 名のうち 242 名の抗イダルシズマブ抗体データが利用可能であった［CTD 5.3.5.2-04_Table 15.8.1: 3］。表 4.4.1.5: 1 に示したとおり，いずれかの時点で抗イダルシズマブ抗体陽性が認められた患者は 8 名で，このうち 3 名に治験薬投与後に抗イダルシズマブ抗体が認められた。このうち 1 名（患者 ID 1100302）は投与 4 週間後の測定ポイントのみに抗体が検出された一過性の反応であった。残りの 2 名では抗イダルシズマブ抗体は測定された最終ポイント（患者 ID 6400112：投与 4 週間後［投与 3 カ月後は検体未採取］，患者 ID 3580501：投与 3 カ月後）にのみ検出された（持続的である可能性がある抗体反応）。8 名中 5 名では pre-existing 抗体が検出され，このうち 3 名の抗体反応はベースライン時を含むすべての測定ポイントで抗体が検出されたことから，持続的である

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

可能性があると考えられたが，いずれの患者でも抗体価の上昇は認められておらず，「治験薬投与後に発現した抗イダルシズマブ抗体反応」には該当しなかった。また，これら 5 名の抗イダルシズマブ抗体は C 末端側エピトープに対する特異性を示した。1321.3 試験のいずれかの時点で抗イダルシズマブ抗体陽性が認められた 8 名の抗体価は 16 以下であり，第 I 相 3 試験で治験薬投与後に発現した抗イダルシズマブ抗体反応が認められた 18 名の抗体価の最高値の分布範囲内であった。

4.4.2 抗ダビガトラン抗体

4.4.2.1 抗ダビガトラン抗体の検出

抗ダビガトラン抗体の検出には，改良版トロンビン時間（mTT）法（抗ダビガトラン中和抗体分析法）及び放射性免疫沈降（RIPA）法の 2 種類の方法を適用することとした。ダビガトランは低分子であることから，すべての抗ダビガトラン抗体が中和作用をもつと仮定した。したがって，いずれの方法でも感度は異なるものの，すべての抗ダビガトラン抗体の存在を検出可能であると仮定できる。

RIPA 法では，試料中の抗ダビガトラン抗体を放射性標識ダビガトランに結合させ，ポリエチレングリコールを用いてダビガトラン：ADA 複合体を沈殿させる。この沈殿物中の放射能が増加した場合，抗ダビガトラン抗体の存在が示唆される。1321.2 試験の投与前の試料を分析した際，非常に高い割合で偽陽性が認められた。そのため，本分析法及び結果について全体的に見直し，第 I 相 3 試験のデータについては別途，第 I 相 3 試験全体の RIPA データについての報告書に示す［CTD 5.3.1.4-17_c03014558］。

抗ダビガトラン抗体の検出には，mTT 法も用いた。mTT 法は一定の規定したトロンビン濃度の阻害に基づく凝固法であり，被験者の血漿検体がダビガトランによって誘発される凝固時間の延長に対して中和効果を示すかどうかの評価に用いた。mTT 値が閾値未満に低下した血漿検体は，抗ダビガトラン抗体推定陽性とした。この分析法の方法論及びバリデーション結果については，生物薬剤学試験及び関連する分析法［CTD 2.7.1］に示す。

評価時点は表 4.4.2.1: 1 に要約して示すように，試験間でわずかに異なっていた。基本的に，第 I 相 3 試験では以下の時点で試料を分析した。

- ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の初回投与前
- 試験終了時来院（例外については，表 4.4.2.1: 1 を参照のこと）
- ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩初回投与 4 週間後及び 3 カ月後

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

表 4.4.2.1: 1　抗ダビガトラン抗体の評価時点の概要（第 I 相 3 試験）

	1321.1			1321.2		1321.5
Time point	Part 1	Part 2	Part 3	Re-exposure[1]	All other subjects	All subjects
Predose 1[2]		x				
Predose 2[3]	x	x	x	x	x	x
Predose in Period 3				x		
End-of-study			x	x	x	x
4-weeks follow up	x	x	x	x	x	x
3-months follow up	x	x	x	x	x	x

1　治験薬初回投与 2 カ月後にイダルシズマブ 2.5 g を再投与された被験者。
2　治験薬初回投与前日。
3　治験薬初回投与直前。

4.4.2.2　1321.1 試験の抗ダビガトラン抗体

1321.1 試験では，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩が投与された 47 名中 4 名が mTT 法により抗ダビガトラン抗体陽性と推定された。合計 192 検体中，これら 4 名から得られた 6 検体（3.1%）が抗ダビガトラン抗体陽性と推定された。これら 4 名中 2 名は，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩投与前の投与前来院時に推定陽性反応が認められ，残り 2 名は 1 回の投与後来院時のみに陽性と推定された（表 4.4.2.2: 1）。抗ダビガトラン抗体が陽性と推定されたすべての検体が閾値に近い値であった。

表 4.4.2.2: 1　mTT 法により抗ダビガトラン抗体が陽性と推定された被験者の概要（1321.1 試験）

Subject ID	Comment	Time point	Actual TT [s] of sample	Floating[1] threshold value for TT [s]	Control TT [s]	
					With dabigatran[2]	Without dabigatran[3]
Trial 1321.1						
1402	Possibly persistent	3-months FU	95.7	102.7	110.65	73.95
1410	Possibly persistent	3-months FU	94.3	95.0	103.00	68.06
1507	Pre-existing	Predose (-24 h)	89.9	99.6	107.60	68.92
		Predose (0 h)	94.8	99.6	107.60	68.92
1706	Pre-existing and transient	Predose	96.6	98.5	106.46	69.96
		4-weeks FU	91.8	98.5	106.46	69.96

FU：追跡調査，TT：トロンビン時間
1　各バッチについて，個別の閾値を計算した。
2　7 nM ダビガトランに相当。
3　0 nM ダビガトランに相当，完全中和。
引用元：CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Appendix 16.1.9.4_Amendment 2 of the Analytical Report - Pharmacodynamic action of dabigatran_Section 5

4.4.2.3　1321.2 試験の抗ダビガトラン抗体

1321.2 試験ではダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩が投与された 46 名中 10 名が mTT 法により抗ダビガトラン抗体陽性と推定された。合計 190 検体中，これら 10 名から得られた 16 検体（8.4%）が抗ダビガトラン抗体陽性と推定された。これら 10 名中 4 名は，ダビガトラ

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

ンエテキシラートメタンスルホン酸塩投与前の投与前来院時で推定陽性反応が認められ，これらの検体は明らかに偽陽性であると考えられた（表 4.4.2.3: 1）。これら 4 名中 1 名は，その後のすべての検体採取時点でも抗ダビガトラン抗体が陽性と推定された。さらに，抗ダビガトラン抗体が陽性と推定された 10 名のうち，残り 6 名では，試験終了時来院又はフォローアップ期間中の 1 又は 2 回の検体採取時点のみで抗ダビガトラン抗体が陽性と推定された。抗ダビガトラン抗体が陽性と推定された検体のうち，トロンビン時間が 81.6 秒（閾値 94.2 秒）とされた 1 検体を除くすべての検体が閾値に近い値であった。

表 4.4.2.3: 1　　mTT 法により抗ダビガトラン抗体が陽性と推定された被験者の概要（1321.2 試験）

Subject ID	Comment	Time point	Actual TT [s] of sample	Floating[1] threshold value for TT [s]	Control TT [s]	
					With dabigatran[2]	Without dabigatran[3]
Trial 1321.2						
205	Pre-existing	Predose	92.9	95.7	103.7	68.2
303	Possibly persistent	3-months FU	93.5	96.0	104.0	68.5
405	Possibly persistent	4-weeks FU	95.1	96.0	104.0	68.5
		3-months FU	92.0	95.3	103.3	68.0
406	Transient	End of study	89.8	96.5	104.5	69.3
407	Possibly persistent	3-months FU	91.5	95.3	103.3	68.0
504	Possibly persistent	4-weeks FU	89.5	95.3	103.3	68.0
		3-months FU	92.1	94.2	102.2	67.9
603	Pre-existing	Predose	92.9	95.3	103.3	68.0
605	Pre-existing and possibly persistent	Predose	85.4	95.3	103.3	68.0
		End of study	89.9	95.3	103.3	68.0
		4-weeks FU	89.6	94.7	102.7	68.3
		3-months FU	81.6	94.2	102.2	67.9
606	Pre-existing	Predose	88.3	95.3	103.3	68.0
705	Possibly persistent	End of study	92.3	94.7	102.7	68.3
		3-months FU	96.0	98.9	106.9	68.1

FU：追跡調査，TT：トロンビン時間
1　各バッチについて，個別の閾値を計算した。
2　7 nM ダビガトランに相当。
3　0 nM ダビガトランに相当，完全中和。
引用元：CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Appendix 16.1.9.4_Analytical Report - coagulation parameters and neutralizing anti-dabigatran antibodies_Section 8.5

4.4.2.4　　1321.5 試験の抗ダビガトラン抗体

1321.5 試験では，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩が投与された 48 名中 13 名が mTT 法により抗ダビガトラン抗体陽性と推定された。合計 192 検体中，これら 13 名から得られた 21 検体（10.9%）が抗ダビガトラン抗体陽性と推定された。これら 13 名中 4 名は，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩投与前の投与前来院時で陽性と推定され，これらの検体は明らかに偽陽性であると考えられた（表 4.4.2.4: 1）。これら 4 名中 3 名は，その後の検体採取時点でも抗ダビガトラン抗体陽性と推定された。さらに，抗ダビガトラン抗体陽性と推定された

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

13 名のうち，残り 9 名では，試験終了時来院又はフォローアップ期間中の 1，2 又は 3 回の検体採取時点で抗ダビガトラン抗体が陽性と推定された。

抗ダビガトラン抗体が陽性と推定された検体のうち，2 検体を除くすべての検体が閾値に近い値であった。これら 2 検体のトロンビン時間は 87.7 及び 91.3 秒であり，閾値はそれぞれ 99.0 及び 102.2 秒であった。

表 4.4.2.4: 1　mTT 法により抗ダビガトラン抗体が陽性と推定された被験者の概要（1321.5 試験）

Subject ID	Comment	Time point	Actual TT [s] of sample	Floating[1] threshold value for TT [s]	Control TT [s]	
					With dabigatran[2]	Without dabigatran[3]
Trial 1321.5						
50504	Pre-existing and possibly persistent	Predose	92.7	99.0	107.0	70.9
		End of study	97.1	99.0	107.0	70.9
		4-weeks FU	98.4	99.0	107.0	70.9
		3-months FU	87.7	99.0	107.0	70.9
50505	Possibly persistent	3-months FU	96.6	99.0	107.0	70.9
50509	Possibly persistent	3-months FU	96.7	96.7	104.7	68.6
50512	Transient	4-weeks FU	96.5	96.7	104.7	68.6
50604	Possibly persistent	3-months FU	95.9	96.4	104.4	68.9
50605	Possibly persistent	3-months FU	90.5	96.4	104.4	68.9
50607	Pre-existing	Predose	95.0	96.4	104.4	68.9
50609	Transient	End of study	93.2	96.4	104.4	68.9
50611	Transient	End of study	95.7	102.2	110.2	68.3
50701	Pre-existing and transient	Predose	99.4	102.2	110.2	68.3
		End of study	96.4	102.2	110.2	68.3
		4-weeks FU	95.1	102.2	110.2	68.3
50705	Possibly persistent	End of study	101.6	102.2	110.2	68.3
		4-weeks FU	101.8	102.2	110.2	68.3
		3-months FU	91.3	102.2	110.2	68.3
50706	Pre-existing and transient	Predose	98.4	102.2	110.2	68.3
		End of study	93.3	102.2	110.2	68.3
50711	Transient	End of study	92.0	96.7	104.7	69.4

FU：追跡調査，TT：トロンビン時間
1　各バッチについて，個別の閾値を計算した。
2　7 nM ダビガトランに相当。
3　0 nM ダビガトランに相当，完全中和。
引用元：CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験_Appendix 16.1.9.4_Analytical Report – Part 1 coagulation parameters and neutralizing antidabigatran antibodies_Section 4

4.4.2.5　1321.3 試験の抗ダビガトラン抗体

1321.3 試験の中間集計では抗ダビガトラン抗体の解析は行っていない。

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

4.4.2.6 抗ダビガトラン抗体の影響

1321.1 試験，1321.2 試験及び 1321.5 試験では，合計 574 検体中 43 検体（7.5%）が mTT 法で抗ダビガトラン抗体が陽性と推定された。各試験の一部の被験者で投与前来院時に推定陽性反応が認められたが（141 名中 10 名，7.1%），偽陽性であると考えられた。本分析法のスクリーニング閾値は，目標偽陽性率が 5%となるように設定した。各トロンビン時間については，ほとんどが閾値に非常に近い値であった。これらを総合すると，問題となるレベルの抗ダビガトラン抗体は存在しないことが示される。

各試験の一部の被験者で，治験薬投与後に発現した抗体反応（投与前に陰性及び／又は投与後の反応が投与前の反応に比べて上昇）が認められた（表 4.4.2.2: 1，表 4.4.2.3: 1 及び表 4.4.2.4: 1）。これらの被験者のうち，イダルシズマブ投与前にダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩を前投与された 141 名中 14 名が持続的である可能性がある抗体反応，8 名が一過性の抗体反応であると考えられた。

スクリーニングで陽性と推定された検体のほとんどは，スクリーニング閾値をわずかに超える程度であり，7 nM（3.3 ng/mL）のダビガトランの抗凝固作用を完全に阻害するのに十分な強さの反応を示した陽性検体は認められなかった。RE-LY 試験［CTD 5.4-13_P13-12662］でダビガトランエテキシラート 1 回 150 mg を 1 日 2 回投与したときの定常状態でのダビガトラン濃度の中央値（$C_{2h,ss}$）が 390 nM（184 ng/mL）であることを考慮すると，検出された抗ダビガトラン抗体レベルの影響は極めて小さい。つまり，抗ダビガトラン抗体反応陽性の被験者がダビガトランエテキシラート投与を再開したとしても，全身循環血中のダビガトラン量は抗体の中和能を大きく上回ると考えられる。さらに，イダルシズマブ投与でも認められているように，血漿中の抗体がダビガトランに結合することにより，ダビガトランが組織から血漿中へと再分布すると考えられる。この再分布現象は，抗ダビガトラン抗体反応陽性の被験者でダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩投与を再開する場合に，治療効果を確実にするもう一つのメカニズムになると考えられる。

結論として，抗ダビガトラン抗体がその後のダビガトランエテキシラートによる治療の有効性に及ぼす影響は最小限であると考えられる。

4.4.3 投与前に発現していた pre-existing 抗イダルシズマブ抗体がイダルシズマブの薬物動態及び薬力学に及ぼす影響

1321.1 試験及び 1321.5 試験では，投与前に発現していた pre-existing 抗イダルシズマブ抗体がイダルシズマブの薬物動態に及ぼす明らかな影響は認められなかった（1321.2 試験では pre-existing 抗イダルシズマブ抗体は認められなかった）［CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Figures 16.1.9.5.1: 1～2］，［CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験_Tables 15.6.2.1: 1～8，Table 15.5.2.1: 1，Table 15.5.2.2: 1］。1321.3 試験の中間集計では，pre-existing 抗イダルシズマブ抗体がイダルシズマブの薬物動態に及ぼす影響は検討していない。

1321.1 試験及び 1321.5 試験では，dTT 及び ECT を用いて評価したとき，pre-existing 抗イダルシズマブ抗体がダビガトランによる血液凝固時間の延長に対するイダルシズマブの中和効果に及ぼ

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

す影響は認められなかった［CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Tables 15.7.1.1.2: 7～8, Tables 15.7.1.1.2: 37～38］，［CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験_Tables 15.7.1.1.2: 6～8，Tables 15.7.1.1.2:16～18］。1321.3 試験の中間集計では抗ダビガトラン抗体の解析は行っていない。

4.4.4 安全性に関する他の観察項目

第 I 相試験の 1321.2 試験及び第 III 相症例集積試験の 1321.3 試験で女性被験者／患者が登録されたが，試験期間中に妊娠例は認められなかった。

4.5 第 III 相症例集積試験　1321.3 試験に登録された日本人患者 4 名について

4.5.1 患者背景

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点のデータに含まれた患者 243 名のうち，日本人患者は 4 名であった。日本人患者 4 名の患者背景を表 4.5.1: 1 に示す。

1) 患者の内訳及び治験薬の曝露

日本人患者は 4 名とも，生命を脅かす出血／止血困難な出血を発現した患者（グループ A）であり，出血の部位はそれぞれ，下部消化管出血，くも膜下出血，硬膜下血腫及び下部尿路出血であった。

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点のデータでは，4 名のうち 1 名は予定されていた 90 日間の観察期間（安全性フォローアップ期）を完了し，残り 3 名は観察を継続中であり，この時点までに治験中止の報告はなかった。また，日本人患者 4 名に重要な治験実施計画書からの逸脱は認められなかった。

日本人患者 4 名とも，15 分以内の間隔で 2 回，計 2 バイアル（5 g）のイダルシズマブを投与された［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Appendix 16.2.5_Listing 1］。

2) 人口統計学的特性

日本人患者 4 名の性別は男女各 2 名，年齢は 72～87 歳であった。体重及び身長は，男性がそれぞれ 63 kg 及び 164 cm，80 kg 及び 162 cm であり，女性がそれぞれ 55 kg 及び 154 cm，44 kg 及び 140 cm であった。CrCL は，30 mL/min 以上 50 mL/min 未満（中等度腎機能障害）及び 50 mL/min 以上 80 mL/min 未満（軽度腎機能障害）が各 2 名であった。

3) ダビガトランエテキシラートによる治療の状況

ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩は，日本人患者 4 名のうち 3 名では心房細動であり，1 名では心房粗動のため投与されていた。ダビガトランエテキシラートの 1 日用量は 4 名のうち 3 名では 1 回 110 mg 1 日 2 回投与，1 名では 1 回 110 mg 1 日 1 回投与であった。ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の最終投与からイダルシズマブ初回投与までの時間は，12 時間以内が 1 名，12 時間超 24 時間以内が 2 名，24 時間超 48 時間以内が 1 名であった。

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

4) ベースライン時の合併症及び既往歴

日本人患者 4 名とも，ベースライン時に何らかの臨床所見が認められた。本試験で注目すべき合併症及び既往歴として調査したベースラインの状態のうち，高血圧及び脳卒中の既往を報告した患者はそれぞれ 4 名中 3 名と最も多く，次いで，糖尿病及び全身性塞栓症の既往を報告した患者はそれぞれ 4 名中 2 名であった。

5) ベースライン時の併用薬

日本人患者 4 名とも，ベースライン時に何らかの併用薬を使用していた。日本人患者 2 名以上に使用されていた薬剤は，アロプリノール（患者 ID 8102701 及び 8101001）及びグリメピリド（患者 ID 8101001 及び 8101301）であった。抗凝固作用に関連する薬剤では，1 名（患者 ID 8101301）でバファリン配合錠 A81（アスピリン・ダイアルミネート錠）が使用されていた［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Appendix 16.2.4_Listing 6］。

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

表 4.5.1: 1　1321.3 試験の日本人患者 4 名の患者背景

患者 ID	8102701	8101001	8100601	8101301
イダルシズマブの 1 回目投与開始日時	[redacted]-2015 19:10	[redacted]-2015 16:05	[redacted]-2015 16:33	[redacted]-2015 20:43
治験の進行状況（治験完了日）	完了 (06-OCT-2015)	継続中	継続中	継続中
患者グループ	グループ A	グループ A	グループ A	グループ A
出血の部位	下部消化管出血	くも膜下出血	硬膜下血腫	下部尿路出血 [5]
年齢	72 歳	82 歳	87 歳	79 歳
性別	男性	女性	女性	男性
体重	63 kg	55 kg	44 kg	80 kg
身長	164 cm	154 cm	140 cm	162 cm
血清クレアチニン	0.95 mg/dL	0.50 mg/dL	0.89 mg/dL	2.01 mg/dL
CrCL [1]	62.7 mL/min	75.4 mL/min	31.1 mL/min	33.8 mL/min
Total Bilirubin	Normal	Normal	Normal	1×ULN - <2×ULN
ALT/AST	≥3×ULN	Normal	Normal	Normal
ダビガトランエテキシラートの 1 日用量 [2]	110 mg bid	110 mg bid	Other [4]	110 mg bid
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理由	Other [4]	Atrial fibrillation (心房細動)	Atrial fibrillation (心房細動)	Atrial fibrillation (心房細動)
ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の最終投与からイダルシズマブ投与開始までの時間	11.67 時間	21.08 時間	21.55 時間	29.72 時間
注目すべき合併症及び既往歴 [3]	Hypertension (高血圧)	Hypertension (高血圧), Diabetes (糖尿病), Prior stroke (脳卒中の既往), Prior systemic embolism (全身性塞栓症の既往)	Hypertension (高血圧), Prior stroke (脳卒中の既往)	Diabetes (糖尿病), Coronary Artery Disease (冠動脈疾患), Prior stroke (脳卒中の既往), Prior systemic embolism (全身性塞栓症の既往)

CrCL：クレアチニンクリアランス，ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，ULN：基準値上限，bid：1 日 2 回投与

1　Cockcroft & Gault 式による。

2　Remote data capture（RDC）誤入力のため，患者 ID 8101001 及び 8101301 のデータは「Other」として集計されているが，治験登録時に「110 mg bid」であることが確認されている［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Section 10.4.2］。

3　注目すべき合併症及び既往歴として，ベースライン時に以下の有無を調査した：
Hypertension (高血圧)，CHF (うっ血性心不全)，Diabetes (糖尿病)，Coronary Artery Disease (冠動脈疾患)，Prior stroke (脳卒中の既往)，Prior TIA (一過性脳虚血発作の既往)，Prior systemic embolism (全身性塞栓症の既往)，Prior major bleeding (大出血の既往)，Active cancer (活動性の癌)

4　「Other」として集計されているが，症例報告書データから，患者 ID 8102701 の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理由が「Atrial flutter (心房粗動)」であること，及び患者 ID 8100601 のダビガトランエテキシラートの 1 日用量が「110 mg qd」であることが確認されている（qd：1 日 1 回投与）。

5　「Other」として集計されているが，症例報告書データから，出血の部位が「Lower urinary tract (下部尿路)」であることが確認されている。

引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Appendix 16.2.5_Listing 1，Appendix 16.2.1_Listing 1，Appendix 16.2.4_Listing 1～3，Appendix 16.2.6_Listing 2，Appendix 16.2.8_Listing 1

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

4.5.2 安全性の結果

4.5.2.1 有害事象

日本人患者 4 名に発現した有害事象を表 4.5.2.1: 1 に示す。日本人患者 4 名すべてで 1 件以上の有害事象がみられた。有害事象の内訳は，腸出血，尿路感染，低カリウム血症，喀痰増加，多尿，血圧低下，ヘモグロビン減少，譫妄，失神及び腹痛の計 10 件であり，いずれの有害事象も消失した。重篤な有害事象，高度の有害事象，治験薬と因果関係がある有害事象，ICH E3 に定義された重要な有害事象，治験実施計画書で定義した重要な有害事象はみられなかった。

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点では，死亡例は報告されておらず，血栓性イベント及び過敏症との関連が示唆される有害事象もみられなかった。出血イベントは，腸出血が 1 名にみられた。

表 4.5.2.1: 1 1321.3 試験の日本人患者 4 名に発現した有害事象

Patient number/ Age/Gender	Preferred term	Start day[1]/ Stop day[1]	Duration/ Outcome	Intensity	Drug rel.	The-rapy	Other signifi-cant/Serious
8102701/ 72/Male	Intestinal haemorrhage (腸出血)	3/3	1/Recovered	Moderate	No	Yes	No/No
8101001/ 82/Female	Urinary tract infection (尿路感染)	20/34	14/Recovered	Mild	No	Yes	No/No
	Hypokalaemia (低カリウム血症)	2/28	27/Recovered	Mild	No	Yes	No/No
	Sputum increased (喀痰増加)	22/24	2/Recovered	Mild	No	Yes	No/No
	Polyuria (多尿)	9/17	9/Recovered	Mild	No	Yes	No/No
	Blood pressure decreased (血圧低下)	3/3	1/Recovered	Mild	No	Yes	No/No
	Haemoglobin decreased (ヘモグロビン減少)	14/15	2/Recovered	Mild	No	Yes	No/No
8100601/ 87/Female	Delirium (譫妄)	2/3	2/Recovered	Moderate	No	No	No/No
	Syncope (失神)	27/27	1/Recovered	Mild	No	No	No/No
8101301/ 79/Male	Abdominal pain (腹痛)	4/4	1/Recovered	Mild	No	Yes	No/No

Drug rel.：治験薬との因果関係
有害事象の記録は間欠的である場合（すなわち，発現日から消失日まで持続していない場合）がある。
試験終了までに発現した有害事象を集計した。
1 治験薬投与開始を基準とした日数。
引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Appendix 16.2.7.1_Listing 1.1

4.5.2.2 臨床検査値の評価

日本人患者 4 名では，Visit 3（2 回目の投与 24 時間後）にベースライン時からの臨床的に重要な臨床検査値変動はみられなかった。

4.5.2.3 バイタルサイン

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点のデータには，日本人患者 4 名のうち 1 名（患者 ID 8102701）のバイタルサインの測定値が集計された。当該患者のバイタルサイン測定値は［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Appendix 16.2.8_Listing 3］に示す。なお，日本人患者 4 名のうち 1 名（患者 ID 8101001，82 歳女性）では，中間集計データにバイタルサインの測定値は集計されなかったものの，有害事象

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

として血圧低下が報告された（表 4.5.2.1: 1）。その他に有害事象として報告されたバイタルサインの変化はなかった。

心電図測定をベースライン時及び Visit 4（2 回目の治験薬の投与 6 日後）に実施したが，有害事象として報告された心電図所見はみられなかった（表 4.5.2.1: 1）。

4.5.2.4 抗薬物抗体（ADA）

4.5.2.4.1 抗イダルシズマブ抗体

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点のデータには，日本人患者 4 名すべてのイダルシズマブ投与前，30 日間追跡調査時の抗イダルシズマブ抗体データ及び 1 名（患者 ID 8101001）を除く 3 名の 90 日間追跡調査時の抗イダルシズマブ抗体データが利用可能であった。日本人患者 4 名はいずれもイダルシズマブ投与前及び投与後のすべての測定時で抗体陰性であった。[CTD 5.3.5.2-04_Table 15.8.1: 1]。

4.5.2.4.2 抗ダビガトラン抗体

1321.3 試験の中間集計では抗ダビガトラン抗体の解析は行っていない。

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

5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 内因性要因

1321.2 試験では，年齢（若齢：45～64 歳，高齢：65～80 歳）及び腎機能障害の有無（軽度腎機能障害：CrCL 60 mL/min 以上 90 mL/min 未満，中等度腎機能障害：CrCL 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満）を因子として，有害事象の発現割合を比較した。その結果，イダルシズマブ投与期間中の有害事象の発現割合は，健康被験者 2.5 g 投与群で 16.7%（1/6 名），健康被験者 5 g 投与群で 16.7%（1/6 名），高齢健康被験者 1 g 投与群で 25.0%（2/8 名），高齢健康被験者 5 g 投与群で 37.5%（3/8 名），軽度腎機能障害被験者 1 g 投与群で 33.3%（2/6 名），軽度腎機能障害被験者 5 g 投与群で 66.7%（4/6 名），中等度腎機能障害被験者 2.5 g 2 回投与群で 16.7%（1/6 名）であった。サブグループの被験者数はいずれも 8 名以下で少数例であることを考慮すると，年齢及び腎機能障害の有無が有害事象の発現割合に及ぼす影響について結論を導き出すことはできない［CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Table 15.3.1: 3］。その他の第 I 相試験では，1.3.1.1 項に示したように，健康被験者を対象として，全般的に類似した選択基準を用いて実施した。すべての被験者の人口統計学的データを 1.3.2.1 項に，有害事象の発現割合について 2 項に概説した。なお，1321.3 試験では，[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点で登録された日本人患者は 4 名に限られていることから，日本人患者に関するサブグループ解析は行っていない。1321.3 試験の日本人に関するデータは 4.5 項に記述した。

5.2 外因性要因

1321.1 試験及び 1321.2 試験はいずれもベルギーで実施し，1321.5 試験は日本で実施した。このうち，試験デザインが類似している 1321.1 試験及び 1321.5 試験の有害事象の発現割合を比較し，地理的な要因がイダルシズマブの安全性に及ぼす影響を検討した。その結果，治験薬投与期間中にイダルシズマブを投与された被験者（イダルシズマブ／ダビガトランエテキシラート+イダルシズマブ群）でみられた有害事象の発現割合は，外国人健康男性被験者を対象とした 1321.1 試験（118 名中 45 名）と比べて日本人健康男性被験者を対象とした 1321.5 試験（60 名中 0 名）で低かった［CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Section 12.6，Table 15.3.2.5: 1］，［CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験_Table 15.3.1.1: 1，Table 15.3.1.2: 1］。1321.3 試験では，欧州，北米，アジア及びその他の地域で患者 243 名が登録された［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.1.3: 1］。すべての被験者／患者の人口統計学的データを 1.3.2 項に，有害事象の発現割合について 2 項に概説した。なお，1321.3 試験では，[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点で登録された日本人患者は 4 名に限られていることから，日本人患者に関するサブグループ解析は行っていない。1321.3 試験の日本人に関するデータは 4.5 項に記述した。

5.3 薬物相互作用

健康被験者にイダルシズマブを静脈内投与したときの薬物動態の特徴として，血漿中濃度は初期に速やかに低下し，半減期が約 45 分（幾何平均値 39.5～54.4 分）の初期相を示した後，半減期が 4.54～10.3 時間（幾何平均値）の緩徐な終末消失相を示す。イダルシズマブはタンパク質医薬品であるため，その消失には異化作用が大きく寄与すると推定される。文献データから示唆され

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

ているように，腎臓は Fab の異化作用に関する重要な器官である［CTD 5.4-22_R13-0058］。イダルシズマブを 1 g 以上静脈内投与したとき，尿中に未変化体が検出された［CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験］。

イダルシズマブはダビガトラン及びその活性代謝物に特異的かつ強固に結合するよう設計されていることから，ダビガトランがトロンビンに結合するのを抑制することにより，その抗凝固作用を阻害する。現時点で，イダルシズマブが結合する内因性のリガンド，受容体又はその他の標的は知られていない。チトクローム P450（CYP 450）酵素又は薬物トランスポーター（P-糖タンパク質など）を介した典型的な薬物－薬物相互作用は起こらないと予想され，薬物相互作用試験は実施しなかった。さらに，投与経路が静脈内投与であることから，食事はイダルシズマブの曝露量に影響しないと予想される。

要約すると，これまでに潜在的な相互作用リスクは特定されていない。

5.4 妊娠及び授乳時の使用

妊婦又は授乳婦を対象としたイダルシズマブの試験は実施していない。ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩は，妊婦又は妊娠している可能性のある女性には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すべきである。授乳中のダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の使用に関する臨床データは得られていないことから，予防措置として，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩を授乳中の女性に投与することを避け，やむを得ず投与する場合には授乳を中止させるべきである。したがって，ダビガトランエテキシラートによる治療を受けている妊娠可能な女性又は授乳婦にイダルシズマブが投与される可能性は低いと考えられる。ラット及びサルを用いた非臨床試験では，生殖器官に対する毒性作用は認められず，ヒト組織への交差反応性も認められなかったことから，受胎能に対する危険性は低いことが示唆されている。胚－胎児発生に対するイダルシズマブの影響を評価する試験は実施していない。

5.5 過量投与

第 I 相 3 試験では，イダルシズマブの過量投与例の報告はなかった。

第 III 相症例集積試験である 1321.3 試験では，イダルシズマブ 5 g を，2.5 g ずつ 2 回に分けて投与することとしていたが，グループ A の 2 名でイダルシズマブが計 10 g 投与された。1321.3 試験の治験実施計画書では，週，月又は年単位で時間経過した後での本治験への再登録には備えていたが，1 回の入院期間内での再登録は予期していなかった。これらの患者 2 名（患者 ID 6400307 及び 3200401）は，イダルシズマブ 2.5 g バイアルを 2 回投与された後に高度の出血が継続又は再度発現し，別の患者 ID（それぞれ患者 ID 6400308 及び 3200402）で登録された後，イダルシズマブ投与約 24 時間後にイダルシズマブ 2.5 g バイアルを 2 回，それぞれに追加投与された。

これら 2 名では，治験薬と因果関係がある有害事象はみられなかった［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Appendix 16.2.7.1_Listing 1.1］。過敏症との関連が示唆される有害事象は，1 名（患者 ID 6400307/6400308）でイダルシズマブ 5 g の初回投与 3 日目に中等度のそう痒症がみられた。当該事象は中間集計のカットオフ（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点で未回復であった。これら 2 名の予後に

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

ついて，1 名（患者 ID 6400307/6400308）はイダルシズマブ 5 g 追加投与完了約 1 時間後に止血に至り，イダルシズマブ 5 g 初回投与 10 日目（追加投与 9 日目）に退院し，抗凝固療法は再開しなかった［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Section 11.3.2］。もう 1 名（患者 ID 3200401/3200402）はイダルシズマブ 5 g 追加投与完了約 3 時間後に止血に至ったものの，集中治療室に 13 日間入院した後，イダルシズマブ 5 g 初回投与 15 日目（追加投与 13 日目）に心不全により死亡した。

なお，試験開始時の治験実施計画書では 1 回の入院期間内でのイダルシズマブの追加投与の規定はなかったが [redacted] に治験実施計画書（2015 年 10 月 28 日付）が改訂され，入院中の稀な事例として，例えば最初のイダルシズマブ 5 g 投与 2~～24 時間後に出血の再発現又は追加の緊急手術が必要で実施医療機関での血液凝固検査の再測定により凝固時間の延長が認められた場合は 5 g の追加投与が認められると追記された。

5.6 薬物乱用

イダルシズマブは処方箋医薬品としての使用に限られ，かつ，訓練を受けた医療従事者による病院内での投与に限られる。刺激，鎮静，幻覚若しくは気分高揚作用，又は薬物依存に至るようなその他の作用などを示唆する中枢神経系に対する影響は，薬理学的特性，非臨床データ及び臨床データから認められなかった。イダルシズマブでは非合法の乱用が起こらないと予想される。

5.7 離脱症状及び反跳現象

第 I 相 3 試験のすべてで，治験薬の初回投与 3 カ月後に追跡調査来院を実施した。この来院時に有害事象情報を収集するとともに，免疫原性評価用の血液検体を採取した。この追跡調査期間中に発現した有害事象はすべて，ランダム化割付けした投与群に紐付けた。したがって，初回投与後 3 カ月以内に発現した離脱症状及び反跳現象は，ランダム化割付けした投与群に発現したものとして分類した。

5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車の運転及び機械類の操作能力に対する影響に関する試験は実施していない。イダルシズマブの臨床開発過程でこれまでに，この点に関連する安全上の懸念を示すデータはない。予定されるイダルシズマブの用途は，緊急的状況下の病院内での使用である。

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

6. 市販後データ

イダルシズマブは米国では 2015 年 2 月 19 日に承認申請が行われ，2015 年 10 月 16 日に承認された。欧州では 2015 年 3 月 2 日に承認申請が行われ，2015 年 11 月 20 日に承認された。これまでに市販後のデータは得られていない。

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

7. 付録

7.1 1321.1 試験で治験薬投与期間中に発現した有害事象一覧

表 7.1: 1 治験薬投与期間中に発現した有害事象一覧：Part 1 - TS

Treatment:	Plc[1] 1 h	Idarucizumab (1 h)										Plc[1] 5 min	Idarucizumab (5 min)			Total
Idarucizumab [dose]		20 mg	60 mg	200 mg	600 mg	1.2 g	2 g	3 g	4 g	6 g	8 g		1 g	2 g	4 g	
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Number of subjects	21 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	5 (100)	6 (100)	12 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	110 (100)
Number of subjects with AEs	10 (47.6)	2 (33.3)	2 (33.3)	5 (83.3)	2 (40.0)	1 (16.7)	4 (33.3)	3 (50.0)	0	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	3 (50.0)	2 (33.3)	3 (50.0)	42 (38.2)
Headache	2 (9.5)	1 (16.7)	0	2 (33.3)	0	0	2 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)	0	2 (33.3)	11 (10.0)
Nasopharyngitis	1 (4.8)	0	1 (16.7)	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	6 (5.5)
Back pain	1 (4.8)	0	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	2 (33.3)	0	0	5 (4.5)
Skin irritation	2 (9.5)	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	5 (4.5)
Catheter site pain	1 (4.8)	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (2.7)
Pain in extremity	1 (4.8)	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (2.7)
Diarrhoea	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.8)
Dizziness	1 (4.8)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.8)
Migraine	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	2 (1.8)
Musculoskeletal stiffness	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	2 (1.8)
Abdominal pain	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (0.9)
Upper abdominal pain	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)
Application site irritation	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)
Bronchitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (0.9)
Chest pain	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)
Constipation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (0.9)
Cough	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)
Dyspepsia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (0.9)
Epistaxis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)		0	0	1 (0.9)
Erythema	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)
Fatigue	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)
Flatulence	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)
Infusion site swelling	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (0.9)
Injection site haematoma	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)
Muscle spasms	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)
Myalgia	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)
Nausea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (0.9)
Syncope	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)

[1] Placebo

引用元：CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Table 12.2.2.1: 1

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

表 7.1: 2　　治験薬投与期間中に発現した有害事象一覧：Part 2 - TS

Treatment: Idarucizumab [dose]	Only DE[1]	DE+Plc[2]	DE+idarucizumab (5 min)[3]			Total
			1 g	2 g	4 g	
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Number of subjects	35 (100)	9 (100)	9 (100)	9 (100)	8 (100)	35 (100)
Number of subjects with AEs	20 (57.1)	1 (11.1)	4 (44.4)	4 (44.4)	4 (50.0)	27 (77.1)
Dizziness	2 (5.7)	0	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (12.5)	5 (14.3)
Presyncope	5 (14.3)	0	0	0	0	5 (14.3)
Headache	3 (8.3)	1 (11.1)	0	0	0	4 (11.4)
Skin irritation	1 (2.9)	0	0	2 (22.2)	1 (12.5)	4 (11.4)
Haematuria	3 (8.6)	0	0	0	0	3 (8.6)
Asthenia	1 (2.9)	0	0	0	1 (12.5)	2 (5.7)
Back pain	1 (2.9)	0	0	0	1 (12.5)	2 (5.7)
Constipation	0	0	2 (22.2)	0	0	2 (5.7)
Abdominal discomfort	1 (2.9)	0	0	0	0	1 (2.9)
Abdominal pain	1 (2.9)	0	0	0	0	1 (2.9)
Application site irritation	1 (2.9)	0	0	0	0	1 (2.9)
Catheter site pain	1 (2.9)	0	0	0	0	1 (2.9)
Chest discomfort	1 (2.9)	0	0	0	0	1 (2.9)
Diarrhoea	1 (2.9)	0	0	0	0	1 (2.9)
Postural dizziness	1 (2.9)	0	0	0	0	1 (2.9)
Dysgeusia	1 (2.9)	0	0	0	0	1 (2.9)
Dysphagia	1 (2.9)	0	0	0	0	1 (2.9)
Epistaxis	1 (2.9)	0	0	0	0	1 (2.9)
Fatigue	1 (2.9)	0	0	0	0	1 (2.9)
Feeling hot	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (2.9)
Glycosuria	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Influenza like illness	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (2.9)
Infusion site erythema	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (2.9)
Muscle spams	1 (2.9)	0	0	0	0	1 (2.9)
Nasopharyngitis	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (2.9)
Oropharyngeal pain	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (2.9)
Palpitations	1 (2.9)	0	0	0	0	1 (2.9)
Polyuria	1 (2.9)	0	0	0	0	1 (2.9)
Skin reaction	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (2.9)
Syncope	1 (2.9)	0	0	0	0	1 (2.9)
Tonsillitis	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (2.9)

[1] 'Only DE' refers to the number of subjects with AEs during pretreatment with DE until the start of the infusion.
[2] 'DE+Plc' refers to the number of subjects with AEs receiving placebo (5 min) at steady of DE.
[3] 'DE+idarucizumab (5 min)' refers to the number of subjects with AEs receiving idarucizumab as 5 min infusion at steady of DE.

引用元：CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Table 12.2.2.1: 2

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

表 7.1: 3　　治験薬投与期間中に発現した有害事象一覧：Part 3 - TS

Treatment: Idarucizumab [dose]	Only DE[1]	DE+1 dose Plc[2]	DE+2 doses Plc[3]	DE+idarucizumab (5 min)[4]		Total
				5 g	5 g + 2.5 g	
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Number of subjects	12 (100)	3 (100)	3 (100)	9 (100)	9 (100)	12 (100)
Number of subjects with AEs	2 (16.7)	0	1 (33.3)	1 (11.1)	3 (33.3)	4 (33.3)
Abdominal discomfort	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (8.3)
Asthenia	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (8.3)
Diarrhoea	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (8.3)
Epistaxis	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (8.3)
Headache	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (8.3)
Infusion site haematoma	0	0	1 (33.3)	0	0	1 (8.3)
Muscle spams	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (8.3)
Nasopharyngitis	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (8.3)
Paraesthesia	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (8.3)

[1] 'Only DE' presents the number of subjects with AEs during pretreatment with DE until the start of the infusion.
[2] 'DE+1 dose plc' presents the number of subjects with AEs from the start of the first until start of the second infusion.
[3] 'DE+2 doses plc' presents the number of subjects with AEs from the start of the second infusion until the end of the treatment period.
[4] 'DE+idarucizumab (5 min) 5 g' presents the number of subjects with AEs from the start of the first until start of the second infusion. 'DE+idarucizumab (5 min) 5 g + 2.5 g' presents the number of subjects with AEs from the start of the first infusion until the end of the treatment period.

引用元：CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Table 12.2.2.1: 3

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

7.2 1321.2 試験で治験薬投与期間中に発現した有害事象一覧

表 7.2: 1 治験薬投与期間中に発現した有害事象一覧：TS

Preferred term	DE pretreatment N (%)	Idarucizumab N (%)	Placebo N (%)	Total N (%)
Number of subjects	46 (100)	46 (100)	46 (100)	46 (100)
Number of subjects with AEs	21 (45.7)	14 (30.4)	12 (26.1)	31 (67.4)
Headache	7 (15.2)	4 (8.7)	0	9 (19.6)
Abdominal discomfort	2 (4.3)	1 (2.2)	1 (2.2)	4 (8.7)
Nausea	4 (8.7)	0	1 (2.2)	4 (8.7)
Epistaxis	2 (4.3)	1 (2.2)	1 (2.2)	3 (6.5)
Abdominal pain	2 (4.3)	0	0	2 (4.3)
Anxiety	2 (4.3)	0	1 (2.2)	2 (4.3)
Diarrhoea	2 (4.3)	1 (2.2)	1 (2.2)	2 (4.3)
Fatigue	0	1 (2.2)	1 (2.2)	2 (4.3)
Injection site haematoma	0	1 (2.2)	1 (2.2)	2 (4.3)
Myalgia	1 (2.2)	1 (2.2)	0	2 (4.3)
Oral herpes	1 (2.2)	1 (2.2)	0	2 (4.3)
Pain in extremity	1 (2.2)	1 (2.2)	0	2 (4.3)
Paraesthesia	1 (2.2)	1 (2.2)	0	2 (4.3)
Post-procedural haematoma	0	1 (2.2)	1 (2.2)	2 (4.3)
Abdominal distension	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
Application site dermatitis	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)
Back pain	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
Catheter site erythema	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)
Catheter site pain	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)
Chest pain	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
Discoloured faeces	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)
Dizziness	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)
Dry mouth	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
Ecchymosis	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
Erectile dysfunction	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)
Eructation	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
Gastrooesophageal reflux disease	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
Gingival bleeding	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
Hot flush	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
Infusion related reaction	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
Infusion site pain	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)
Injection site irritation	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
Local swelling	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
Nasopharyngitis	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
Neck pain	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
Oropharyngeal pain	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
Pruritus	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
Papular rash	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
Skin irritation	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
Somnolence	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
Tinea pedis	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
Upper abdominal pain	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
Vomiting	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)

Subjects with AEs occurring both before and after infusion of idarucizumab are counted only once in the 'total' column, once for pretreatment with DE, and once for the respective dose of idarucizumab.

Source data: Table 15.3.1: 6

引用元：CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Table 12.1.2.1: 1

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：	2.7.5 参考文献
文書作成日：	29 January 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. 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法で引用した参考文献 3
2. 2.7.2 臨床薬理試験で引用した参考文献 4
3. 2.7.3 臨床的有効性で引用した参考文献 6
4. 2.7.4 臨床的安全性で引用した参考文献 7

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

1. 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法で引用した参考文献

R01-0476 Guidance for industry: bioanalytical method validation. Website:fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceCompliance Regulatory Information/Guidances/ucm0701 07.pdf (access date: 19 October 2011). U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. 2001. （CTD 5.4-16）

R13-1864 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. JPharm Biomed Anal. 2008. 48(5): 1267-1281. （CTD 5.4-18）

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

2. 2.7.2 臨床薬理試験で引用した参考文献

P07-07983 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. （CTD 4.3-01）

P07-13337 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 Despos. 2008. 36(2): 386-399. （CTD 5.4-27）

P10-03790 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. （CTD 5.4-21）

P11-11867 Liesenfeld KH, Lehr T, Dansirikul C, Reilly PA, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al. Population pharmacokinetic analysis of the oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with non-valvular atrial fibrillation from the RE-LY trial. J Thromb Haemost. 2011. 9(11): 2168-2175. （CTD 5.4-03）

P12-03030 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. （CTD 5.4-04）

P12-14015 Toth J, Gan G, Ryn J van, Dursema H, Isler J, Coble K, Burke J, 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). （CTD 5.4-09）

P13-02556 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). （CTD 5.4-10）

P13-03085 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. （CTD 5.4-11）

P13-04186 Liesenfeld KH, Staab A, Haertter S, Formella S, Clemens A, Lehr T. Pharmacometric characterization of dabigatran hemodialysis. Clin Pharmacokinet. 2013. 52(6): 453-462. （CTD 5.4-12）

P13-05131 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. （CTD 4.3-03）

P13-12662 Reilly PA, Lehr T, Haertter S, Connolly SJ, Yusuf S, Eikelboom JW, et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients in the RE-LY trial. J Am Coll Cardiol. 2014. 63(4): 321-328. （CTD 5.4-13）

P14-08884 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.（CTD 5.4-15）

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

R12-4114 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. （CTD 5.4-17）

R13-0058 Meibohm B, Zhou H. Characterizing the impact of renal impairment on the clinical pharmacology of biologics. J Clin Pharmacol. 2012. 52: 54S-62S. （CTD 5.4-22）

R13-4046 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. （CTD 5.4-19）

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

3. 2.7.3 臨床的有効性で引用した参考文献

P13-12662 Reilly PA, Lehr T, Haertter S, Connolly SJ, Yusuf S, Eikelboom JW, et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients in the RE-LY trial. J Am Coll Cardiol. 2014. 63(4): 321-328.（CTD 5.4-13）

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

4. 2.7.4 臨床的安全性で引用した参考文献

P09-12413 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.（CTD 5.4-01）

P13-12662 Reilly PA, Lehr T, Haertter S, Connolly SJ, Yusuf S, Eikelboom JW, et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients in the RE-LY trial. J Am Coll Cardiol. 2014. 63(4): 321-328.（CTD 5.4-13）

R13-0058 Meibohm B, Zhou H. Characterizing the impact of renal impairment on the clinical pharmacology of biologics. J Clin Pharmacol. 2012. 52: 54S-62S.（CTD 5.4-22）