

再審査報告書

令和7年9月18日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	プリズバインド静注液 2.5 g
有 効 成 分 名	イダルシズマブ（遺伝子組換え）
申 請 者 名	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
承 認 の 効 果	以下の状況におけるダビガトランの抗凝固作用の中和 ・生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時 ・重大な出血が予想される緊急を要する手術又は処置の施行時
承 認 の 用 量	通常、成人にはイダルシズマブ（遺伝子組換え）として1回5 g（1バイアル 2.5 g/50 mL を2バイアル）を点滴静注又は急速静注する。ただし、点滴静注の場合は1バイアルにつき5～10分かけて投与すること。
承 認 年 月 日	平成28年9月28日
再 審 査 期 間	8年
承 認 条 件 ※	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備 考	※：承認時に付与された承認条件「日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。」は、当該承認条件に係る報告書が厚生労働省・生活衛生局医薬品審査管理課に提出され、評価の結果、承認条件を満たすものと判断された（令和2年11月4日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡）。

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたことから、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

プリズバインド静注液 2.5g（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に、有効性に関する検討事項「使用実態下の有効性」が削除された¹⁾（令和 4 年 11 月）。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・ ショック、アナフィラキシー 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 免疫原性 ・ 血栓塞栓症 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤の再投与
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 該当なし 		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ 使用成績調査（全例調査） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 使用成績調査（全例調査） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

使用成績調査（全例調査）	
目的	臨床使用実態下で本剤が使用された患者における安全性及び有効性を検討する。
安全性検討事項	<重要な特定されたリスク> <ul style="list-style-type: none"> ・ ショック、アナフィラキシー <重要な潜在的リスク> <ul style="list-style-type: none"> ・ 免疫原性 ・ 血栓塞栓症 <重要な不足情報> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤の再投与
有効性に関する検討事項	使用実態下における有効性
調査方法	全例調査方式
対象患者	本剤（臨床試用医薬品 [*] を含む）が投与された患者
実施期間	平成 28 年 9 月～令和 4 年 2 月
目標症例数	300 例
観察期間	本剤投与開始から 4 週間
実施施設数	698 施設
収集症例数	814 例
安全性解析対象症例数	813 例
有効性解析対象症例数	802 例
備考	※：医師が本剤の特徴を確認、評価するために医療機関に提供・試用される製剤であり、本剤承認後、製品納入前にダビガトラン服用患者で中和剤が必要となった場合には使用可能とされた。

¹⁾ 令和 2 年 11 月 4 日付で「日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。」の承認条件が解除されたことに伴い削除された。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 医療関係者向け資材の作成と提供の概要

医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	
目的	本剤の安全性の包括的な情報、免疫原性、過敏症、血栓塞栓症の早期検出と適切な診断・重症化の予防、治療のための情報を提供する。
安全性検討事項	ショック、アナフィラキシー、免疫原性、血栓塞栓症、本剤の再投与
具体的な方法	・納入時に医薬情報担当者が提供、説明し、資材の活用を依頼する。 ・企業ホームページに掲載する。
実施期間	平成 28 年 11 月～継続中

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 安全性検討事項

使用成績調査の安全性解析対象 813 例における副作用発現割合は 3.7% (30/813 例) であり、承認時までの臨床試験（国際共同第Ⅲ相試験：1321.3 試験）における副作用発現割合 5.3% (13/243 例) を上回ることはなかった。発現した主な副作用は、脳梗塞 5 例、出血及び硬膜下血腫各 2 例等であった。

安全性検討事項のうち、使用成績調査で検討した本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用の発現状況は表 5 のとおりであった。以下のとおり、いずれの副作用についても、承認時までの副作用発現状況と比べて、追加の対応が必要となる新たな問題は認められていないと判断した。

「ショック、アナフィラキシー」及び「免疫原性」に該当する副作用として、ショック 1 例（重篤）が報告された。当該事象は本剤の投与開始後すぐに発現し、本剤の投与中止により回復した。本剤以外の要因として出血があり、因果関係は不明とされた。ショック、アナフィラキシーについては添付文書の「重大な副作用」の項で注意喚起済みである。

「血栓塞栓症」の副作用 10 例（重篤）の転帰は、未回復 5 例、回復したが後遺症あり 3 例、回復 2 例であった。ダビガトランの抗凝固作用を中和することにより血栓リスクが増加するため、止血後に速やかに適切な抗凝固療法の再開を考慮するよう、添付文書の「重要な基本的注意」の項及び医療関係者向け資材（適正使用ガイド）で注意喚起済みである。

表 5 使用成績調査における副作用の発現状況

安全性解析対象症例数	813 例	
	重篤 発現症例数（発現割合%）	非重篤 発現症例数（発現割合%）
安全性検討事項		
重要な特定されたリスク		
ショック、アナフィラキシー ^{※1}	1 (0.1)	0
重要な潜在的リスク		
免疫原性 ^{※1}	1 (0.1)	0
血栓塞栓症 ^{※2}	10 (1.2)	0

MedDRA/J version (24.1)

下記において、MedDRA 標準検索式を SMQ、基本語を PT とする。

※1：SMQ「過敏症」（狭域）に包含される PT。ショック、アナフィラキシー及び免疫原性に該当する事象を「過敏症」として集計した。

※2：SMQ「塞栓および血栓」（狭域）に包含される PT。ただし、PT：播種性血管内凝固、出血性脳梗塞、出血性梗塞、片麻痺は除く

重要な不足情報に関して、使用成績調査の安全性解析対象のうち再投与²⁾に該当する症例は7例であった。いずれの症例も本剤の初回投与後にダビガトランが再度投与され、副作用は認められなかった。

また、承認時に製造販売後調査で検討することとされた、緊急手術時に本剤が必要と判断される患者の背景（使用理由）とその患者に対する安全性は表6のとおりであり、「重大な出血が予想される緊急を要する手術又は処置」に使用された場合の副作用発現割合は承認時までの臨床試験を上回った。使用成績調査において、当該目的で使用された集団で発現した主な副作用は、脳梗塞4例、硬膜下血腫2例（承認時までの臨床試験での類似副作用は脳血管発作1例のみ）であり、脳梗塞が発現した症例では高血圧、心臓疾患等の合併症の影響が考えられた。本剤投与による血栓リスクについては、止血後に速やかに適切な抗凝固療法の再開を考慮するよう、添付文書の「重要な基本的注意」の項及び医療関係者向け資材（適正使用ガイド）にて注意喚起済みである。

表6 使用成績調査における本剤使用背景別の安全性

	グループ A ^{※1}	グループ B ^{※2}	グループ A+B ^{※3}	その他 ^{※4}
安全性解析対象症例数	547 例	244 例	16 例	6 例
副作用発現例数（割合%）	18 (3.3)	12 (4.9)	0	0
承認時までの臨床試験（1321.3 試験）				
安全性解析対象症例数	137 例	106 例		
副作用発現例数（割合%）	9 (6.6)	4 (3.8)		

※1：本剤の使用理由が「生命を脅かす出血又は止血困難な出血」とされた。

※2：本剤の使用理由が「重大な出血が予想される緊急を要する手術又は処置」とされた。

※3：グループ A と B 両方で報告又は調査票から判断された症例。

※4：本剤の使用理由が適応外である症例とされた。

以上の検討から、いずれの患者の安全性についても特段の問題は認められず、新たな注意喚起は不要と考える。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は2例3件、予測できない重篤な副作用は55例77件、予測できない非重篤な副作用は11例11件であった。なお、本剤によると疑われる感染症の報告はなかった。

再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数2件以上収集された副作用は表7のとおりであった。本剤投与によりダビガトランの抗凝固作用が中和され、血栓リスクが増加することから、止血後に速やかに適切な抗凝固療法の再開を考慮するよう、添付文書及び医療関係者向け資材（適正使用ガイド）にて注意喚起済みであり、主な副作用である脳梗塞について、現時点で新たな安全対策は不要と判断した。その他の副作用に関しても、本剤との関連が明確な症例は集積していないことから、現時点で新たな安全対策は不要と判断した。

²⁾ 本剤の初回投与後2日以上が経過した後に本剤が投与された症例とした。

表7 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	64	88	55	77	11	11
感染症および寄生虫症	2	2	2	2	0	0
誤嚥性肺炎	2	2	2	2	0	0
神経系障害	19	21	19	21	0	0
脳出血	3	3	3	3	0	0
脳梗塞	9	10	9	10	0	0
くも膜下出血	3	3	3	3	0	0
血管障害	12	13	12	13	0	0
出血性ショック	3	3	3	3	0	0
出血	5	6	5	6	0	0
胃腸障害	13	13	8	8	5	5
胃腸出血	2	2	2	2	0	0
腎および尿路障害	2	3	2	3	0	0
急性腎障害	2	2	2	2	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	5	5	4	4	1	1
死亡	3	3	3	3	0	0
臨床検査	4	5	1	2	3	3
国際標準比増加	2	2	0	0	2	2
傷害、中毒および処置合併症	9	10	9	10	0	0
硬膜外血腫	2	2	2	2	0	0
硬膜下血腫	3	3	3	3	0	0

MedDRA/J version 27.0

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

使用成績調査の有効性解析対象症例 802 例³⁾のうち、本剤投与前の活性化部分トロンボプラスチン時間（以下、「aPTT」）が施設基準値上限を超えており、かつ投与後最小の aPTT のデータが入手可能な症例において、ダビガトランの抗凝固作用の中和効果は表 8 のとおりであった。使用成績調査における中和効果は、承認時までの臨床試験における主要評価項目とされた最大の中和効果と比べて、主に使用する血液凝固マーカー、組入れ基準、算出式⁴⁾等の違いがあるものの、最大の中和効果が 100%であった患者の割合はグループ A⁵⁾、グループ B⁶⁾共に臨床試験を下回った。その理由として、中和効果が 80%未満の 22 例のうち 20 例では、ダビガトランの抗凝固作用以外の要因⁷⁾による aPTT の延長が示唆されることが考えられた。

3) 安全性解析対象 813 例から、適応外使用 6 例、プラザキサ未使用 3 例及び有効性データなし 2 例が除外された。

4) (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%施設基準値上限^{*}) × 100 (%) ^{*}海外第 I 相試験の症例におけるベースライン測定値の算術平均＋2×標準偏差

5) 本剤の使用理由が「生命を脅かす出血又は止血困難な出血」である症例。臨床試験ではダビガトランエテキシラートによる治療中に顕性出血があり、中和剤の使用が必要と医師が判断した症例。

6) 本剤の使用理由が「重大な出血が予想される緊急を要する手術又は処置」である症例。臨床試験ではダビガトランエテキシラートによる治療中に緊急（8 時間以内）の手術又は侵襲的処置を要する症状があり、十分な止血が必要な症例。

7) 投与前 aPTT 値が施設上限値付近であり投与後の aPTT 変化量が小さい：6 例、大量出血により消費性凝固障害が疑われる：18 例、術中のヘパリン投与等ダビガトラン以外の抗凝固療法の抗凝固作用が示唆される：4 例、等（項目の重複あり）。

表 8 本剤投与後のダビガトランの抗凝固作用の中和効果

		グループ A	グループ B	合計
評価対象例数		78 例	27 例	103 例 ^{※1}
最大の中和効果 ^{※2} (%) (aPTT による)	100 ^{※3}	46 (59.0)	21 (77.8)	65 (63.1)
	80 以上 100 未満	13 (16.7)	3 (11.1)	16 (15.5)
	50 以上 80 未満	7 (9.0)	2 (7.4)	9 (8.7)
	50 未満	12 (15.4)	1 (3.7)	13 (12.6)
承認時までの臨床試験 (第Ⅲ相試験：1321.3 試験 [中間解析])				
評価対象例数 ^{※4}		96 例	60 例	156 例
最大の中和効果 (%) (dTT による)	100	94 (97.9)	58 (96.7)	152 (97.4)
	80 以上 100 未満	1 (1.1)	1 (1.7)	2 (1.3)
	50 以上 80 未満	1 (1.1)	1 (1.7)	2 (1.3)
	50 未満	0	0	0
評価対象例数		125 例	91 例	216 例
最大の中和効果 (%) (ECT による)	100	120 (96.0)	85 (93.4)	205 (94.9)
	80 以上 100 未満	4 (3.2)	5 (5.5)	9 (4.2)
	50 以上 80 未満	0	0	0
	50 未満	1 (0.8)	1 (1.1)	2 (0.9)
評価対象例数		94 例	64 例	158 例
最大の中和効果 (%) (aPTT による)	100	90 (95.7)	60 (93.8)	150 (94.9)
	80 以上 100 未満	2 (2.1)	2 (3.1)	4 (2.5)
	50 以上 80 未満	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)
	50 未満	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)

各項目について、中和効果別に例数(割合%)で記載。

dTT：希釈トロンビン時間、ECT：エカリン凝固時間

※1：グループ A と B の両方で報告された症例は A と B で重複して集計しているため、それぞれのグループの例数の合計とは異なる。

※2：(投与前の aPTT - 投与後最小の aPTT) / (投与前の aPTT - aPTT の施設基準値の上限)

※3：計算結果が 100% を超える場合は 100% とされた。

※4：承認時までの臨床試験では、各検査値の施設基準値上限の 110% を超える患者が評価対象とされた。

グループ A⁵⁾における止血に要した時間は表 9 のとおりであり、承認時までの臨床試験での結果を上回ることはなかった。また、グループ B⁶⁾における手術中の出血の状態は表 10 のとおりであった。重度の止血障害が認められた 9 例では、抗血栓療法中だけでなくとも重大な出血の発現が予想された手術・処置⁸⁾がなされており、そのうち 5 例の転帰は死亡であるが、本剤との因果関係は否定された。中等度の止血障害が報告された 16 例についても、抗血栓療法中以外でも重大な出血が発現し得る手術・処置内容⁹⁾であったことが影響したと考えた。

表 9 グループ A における止血に要した時間

	使用成績調査	承認時までの臨床試験
有効性解析対象症例数	421 例	137 例
12 時間以内	238 (56.5)	55 (40.1)
24 時間以内	317 (75.3)	77 (56.2)
72 時間以内	359 (85.3)	92 (67.2)
判定不能 [※]	26 (6.2)	32 (23.4)

止血が確認された例数(有効性解析対象における割合%)

※：本剤投与開始後の出血かどうか判定不能である症例

8) 上行大動脈人工血管置換術、心のう穿刺、減圧開頭術及び上行大動脈人工血管置換術、減圧開頭術、Bentall 手術、心のう穿刺ドレナージ、腹部大動脈人工血管置換術、開頭血腫除去術、S 状結腸部分切除術各 1 例

9) 上行大動脈置換術 2 例、減圧開頭術、頭蓋内血腫除去術、開頭血腫除去術及び内減圧、開頭クリッピング術、慢性硬膜下血腫穿孔洗浄術、穿孔性腹膜炎、腹部大動脈人工血管置換術、大動脈瘤切除術、手術大動脈上行弓部人工血管置換術、上行大動脈人工血管置換術、僧帽弁置換術、動脈形成術、頸椎前方固定、CT ガイド肺生検各 1 例

表 10 グループ B における手術中の出血状態

	使用成績調査	承認時までの臨床試験
有効性解析対象症例数	209 例	101 例
正常な止血	169 (80.9)	93 (92.1)
軽度の止血障害 (わずかな滲出性出血等)	15 (7.2)	7 (6.9)
中等度の止血障害 (止血可能な出血等)	16 (7.6)	1 (1.0)
重度の止血障害 (重度の止血困難な出血等)	9 (4.3)	0

例数 (有効性解析対象における割合%)
各出血状態は医師の報告に基づく

本剤の承認時に、製造販売後調査ではイダルシズマブに対する抗薬物抗体及び再投与時の有効性について検討することとされた。抗薬物抗体について該当する症例は報告されなかった。再投与を行った症例は7例 (グループ A : 5 例、グループ B : 2 例) であり、いずれの症例も最大の中和効果は算出不可能であったが、グループ A の3例は12時間以内に止血、2例は24時間以内に止血されていた。グループ B の2例は正常な止血、不明各1例であったが、どちらの症例でもダビガトランによる抗凝固療法が再開された。

以上の検討から、使用実態下における本剤の有効性に特段の問題はないと考えた。

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

また、再審査期間中に医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) に報告した外国の措置報告、研究報告はなかった。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本剤の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたことから、承認条件は満たされたものと判断した。

以上