

審議結果報告書

平成 28 年 9 月 14 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] プリズバインド静注液2.5 g
[一 般 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
[申請年月日] 平成 28 年 2 月 23 日

[審議結果]

平成 28 年 9 月 7 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも毒薬及び劇薬に該当せず、生物由来製品に該当するとされた。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 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。

審査報告書

平成 28 年 8 月 26 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] プリズバインド静注液 2.5 g
[一 般 名] イダルシズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] 日本ベーリンガーイングルハイム株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 2 月 23 日
[剤形・含量] 1 バイアル (50 mL) 中、イダルシズマブ（遺伝子組換え）2.5 g を含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[本 質]
(日 本 名) イダルシズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体の Fab 断片であり、マウス抗ダビガトラン抗体の相補性決定部、並びにヒト IgG1 のフレームワーク部及び定常部からなる。イダルシズマブは、225 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ 1 鎖) 断片及び 219 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) から構成されるタンパク質である。
(英 名) Idarucizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody Fab fragment composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-dabigatran monoclonal antibody and framework regions and constant regions derived from human IgG1. Idarucizumab is a protein composed of an H-chain (γ 1-chain) fragment consisting of 225 amino acid residues and an L-chain (κ -chain) consisting of 219 amino acid residues.

[構 造]

L鎖

DVVMTQSPLS LPVTLGQPAS ISCKSSQSLL YTDGKTYLYW FLQRPGQSPR
RLIYLVSKLD SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCLQSTHFP
HTFGGGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK
VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE
VTHQGLSSPV TKSFNRGEC

H鎖断片

QVQLQESGPG LVKPSETLSL TCTVSGFSLT SYIVDWIRQP PGKGLEWIGV
IWAGGGSTGYN SALRSRVSIT KDTSKNQFSL KLSSVTAADT AVYYCASAAY
YSYYNYDGFA YWGQGTLTV SSASTKGPSV FPLAPSSKST SGGTAALGCL
VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTVPSSSLGT
QTYICNVNHK PSNTKVDKKV EPKSC

ジスルフィド結合：L鎖 C219—H鎖断片 C225

分子式：C₂₁₃₁H₃₂₉₉N₅₅₅O₆₇₁S₁₁（2本鎖）

L鎖：C₁₀₆₆H₁₆₆₀N₂₈₄O₃₃₇S₆

H鎖断片：C₁₀₆₅H₁₆₄₁N₂₇₁O₃₃₄S₅

分子量：47782.03

[特記事項] 優先審査（平成28年3月30日付け薬生審査発0330第8号）

[審査担当部] 新薬審査第二部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時及び重大な出血が予想される緊急を要する手術又は処置の施行時におけるダビガトランの抗凝固作用の中和に関する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、本剤の投与に伴う血栓塞栓症、過敏症等のリスクについては、さらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

以下の状況におけるダビガトランの抗凝固作用の中和

- ・ 生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時

- ・ 重大な出血が予想される緊急を要する手術又は処置の施行時

[用法及び用量]

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

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 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。

審査報告（1）

平成 28 年 6 月 24 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] プリズバインド静注液 2.5 g (プリズバインド静注用 2.5 g (申請時) から変更)
- [一 般 名] イダルシズマブ (遺伝子組換え)
- [申 請 者] 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
- [申請年月日] 平成 28 年 2 月 23 日
- [剤形・含量] 1 バイアル (50 mL) 中、イダルシズマブ (遺伝子組換え) 2.5 g を含有する注射剤
- [申請時の効能又は効果] ダビガトラン抗凝固作用の中和
- [申請時の用法及び用量] 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、1 バイアルにつき 5~10 分かけて 2 バイアルを連続して投与すること。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	5
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	5
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	10
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	20
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	24
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	28
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	39
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	62
9. 審査報告（1）作成時における総合評価.....	62

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACT	Activated clotting time	活性化凝固時間
ADA	Anti drug antibody	抗イダルシズマブ抗体
ADP	Adenosine diphosphate	アデノシン二リン酸
AEX	Anion exchange chromatography	陰イオン交換クロマトグラフィー
aPCC	Activated Prothrombin complex concentrate	活性型プロトロンビン複合体濃縮製剤
aPTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間

ASA	Acetylsalicylic acid	アセチルサリチル酸
Asp-N	—	ペプチジル-アスパラギン酸 メタロエンドペプチダーゼ
AUC ₀₋₂₄	Area under the concentration-time curve from time 0 to 24 h	投与後時間 0 から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	Area under the concentration-time curve from time 0 to infinity	投与後時間 0 から無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積
AUEC	Area under the effect curve	効果-時間曲線下面積
CAT	Calibrated automated thrombogram	自動較正トロンボグラム
cDNA	Complementary DNA	相補的 DNA
CEX	Cation exchange chromatography	陽イオン交換クロマトグラフィー
CGE	Capillary gel electrophoresis	キャピラリーゲル電気泳動
CI	Confidence interval	信頼区間
CIC	Circulating immune complex	循環免疫複合体
CL	Clearance	全身クリアランス
CL/F	—	見かけのクリアランス
C _{max}	Maximum concentration of analyte in plasma	最高血漿中濃度
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CrCL	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CV	Coefficient of variation	変動係数
DE	Dabigatran etexilate	ダビガトランエテキシラート
DEMS	Dabigatran etexilate methanesulfonate	ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩
DMSO	Dimethylsulfoxide	ジメチルスルホキシド
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
dTT	Diluted thrombin time	希釈トロンビン時間
DVT	Deep venous thrombosis	深部静脈血栓症
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光
ECT	Ecarin clotting time	エカリントロンビン時間
EC ₅₀	50% Effective concentration	50%の効果を示す濃度
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
E _{max}	Maximum observed or estimated efficacy or PD effect	最大効果
ESI-Q-TOF-MS	Electrospray ionization-quadrupole-time of flight mass spectrometry	エレクトロスプレーイオン化-四重極飛行時間型質量分析法
ETP	Endogenous thrombin potential	内因性トロンビン生成能
Fab	Fragment antigen binding	抗原結合フラグメント
FcRn	Neonatal Fc receptor	胎児性Fc受容体
fe	Fraction of analyte eliminated in urine	尿中排泄率
FPA	Fibrinopeptide A	フィブリノペプチドA
GUSTO	Global use of strategies to open occluded arteries	—
Hb	Hemoglobin	ヘモグロビン
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
HES	Hydroxyethyl starch	ヒドロキシエチルデンプン
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー

HPSEC	High performance size exclusion chromatography	(高速) サイズ排除クロマトグラフィー
IC ₅₀	50% Inhibitory concentration	50%阻害濃度
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgM	Immunoglobulin M	免疫グロブリン M
ISTH	International society on thrombosis and haemostasis	国際血栓止血学会
k _a	—	会合速度定数
K _D	—	平衡解離定数
k _d	—	解離速度定数
LC-MS	Liquid chromatography-mass spectrometry	液体クロマトグラフィー-質量分析
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析法
LLOQ	Lower limit of quantitation	定量下限
LMWH	Low molecular weight heparin	低分子量ヘパリン
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	—
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
NVAF	Non valvular atrial fibrillation	非弁膜症性心房細動
NZW	New Zealand White	—
PAR1	Protease activated receptor 1	プロテアーゼ活性化受容体 1
PAS	Periodic Acid-Schiff	—
PCC	Prothrombin complex concentrate	プロトロンビン複合体濃縮製剤
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PE	Pulmonary embolism	肺塞栓症
PEG	Polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク質
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPCB	Post production cell bank	生産終了後のセルバンク
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PPP	Platelet poor plasma	乏血小板血漿
PT	Prothrombin time	プロトロンビン時間
QbD	Quality by design	クオリティー・バイ・デザイン
Q/F	—	見かけのコンパートメント間クリアランス
rFV II a	Recombinant Factor V II a	遺伝子組換え活性型第V II 因子
RH	Relative Humidity	相対湿度
RIPA	Radioimmunoprecipitation assay	放射性免疫沈降法
ROTEM	Rotational thromboelastometry	ローテーション・トロンボエラストメトリー
SDS	Sodium dodecyl sulfate	ドデシル硫酸ナトリウム
SPR	Surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴
TIMI	Thrombolysis in myocardial infarction	—
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壞死因子
t-PA	tissue plasminogen activator	組織プラスミノーゲンアクチベーター
TPN	Total parenteral nutrition	完全非経口栄養法
TT	Thrombin time	トロンビン時間
t _{1/2}	Half-life	消失半減期
ULN	Upper limit of normal	正常値上限

UV 法	Ultraviolet absorption spectroscopy	紫外吸光度測定法
V _{ss}	Steady-state volume of distribution	定常状態における見かけの分布容積
VTE	Venous thromboembolism	静脈血栓塞栓症
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
血漿中総ダビガトラン濃度	—	血漿中タンパク質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ダビガトランを合算した血漿中濃度
血漿中非結合型総ダビガトラン濃度	—	血漿中タンパク質及びイダルシズマブのいずれにも結合していないダビガトランとその代謝物であるグルクロン酸抱合体のダビガトランを合算した血漿中濃度
本剤	—	プリズバインド静注液 2.5 g
本薬	—	イダルシズマブ（遺伝子組換え）

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

ダビガトランは、トロンビンに競合的かつ可逆的に結合し、フィブリノーゲンをフィブリンに変換するトロンビンの触媒反応を阻害することで抗凝固作用を示す選択的直接トロンビン阻害剤であり、本邦においては、プロドラッグである DEMS を有効成分とするプラザキサカプセルが 2011 年 1 月に承認されている。本薬は、ドイツのベーリンガーインゲルハイム社により創製された、ダビガトランに対して高い親和性を有するヒト化モノクローナル抗体フラグメントであり、ダビガトランに特異的に結合して抗凝固作用を速やかに中和する。

海外においては、2012 年より臨床試験が開始され、ダビガトランによる治療中に生命を脅かす出血又は止血困難な出血を発現している若しくは緊急手術又は処置を要する状況でダビガトランの抗凝固作用の中和が必要な患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験の ■ 年 ■ 月 ■ 日時点の中間集計結果を含む臨床試験成績に基づき、米国では 2015 年 10 月に迅速承認され、欧州では迅速審査により 2015 年 11 月に承認されたのをはじめとして、2016 年 5 月現在、7 の国又は地域で承認されている。

国内では、2014 年から日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社により臨床試験が開始され、今般、上記国際共同第Ⅲ相試験の日本人のデータも含む ■ 年 ■ 月 ■ 日時点の中間集計結果と国内外の臨床試験成績等に基づき、医薬品製造販売承認申請がなされた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

ダビガトラン（ハプテン）に ■ 及び ■ を結合させたダビガトラン-タンパク質結合体でマウスを免疫し、その脾細胞をマウスマイエローマ細胞と融合させることによりハイブリドーマ細胞株が作製された。当該細胞株よりダビガトラン-タンパク質結合体に特異的に結合する抗体を産生するクローンが選択され、当該クローンから得られた重鎖及び軽鎖の可変領域をコードする cDNA を基に、ヒト化及び最適化が行われ、ヒト化 Fab の重鎖及び軽鎖の可変領域をコードする遺伝子断片が作製された。これらの遺伝子断片を各発現ベクターに導入することにより、重鎖及び軽鎖の遺伝子発現構成体が構築された。これら 2 つの遺伝子発現構成体が CHO 細胞株に導入され、本薬の製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び PPCB について、特性解析及び純度試験が、「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について（平成12年2月22日付け 医薬審第329号、ICH Q5A (R1) ガイドライン）、「組換えDNA技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について」（平成10年1月6日付け 医薬審第3号、ICH Q5B ガイドライン）及び「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について（平成12年7月14日付け 医薬審第873号、ICH Q5D ガイドライン）に従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、実施された試験項目の範囲で外来性ウイルス及び非ウイルス性感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は液体窒素の気相中で保管される。MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、種培養、拡大培養、生産培養、ハーベスト、クロマトグラフィー（不純物A*）
、ウイルス不活化、ろ過、ウイルスろ過、濃縮及び緩衝液の置換、最終調製・ろ過・試験、分割・プール、並びに保存工程からなる。得られた原薬
はステンレス製容器を用いて-20°Cで保存される。

重要工程は、及び工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では宿主細胞である CHO 細胞株以外に生物由来原料は使用されていない。

MCB、WCB 及び PPCB について純度試験が実施されている（「2.1.1 細胞基材の調製及び管理」の項参照）。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未精製バルクについて、マイコプラズマ試験、無菌試験及び *in vitro* 外来性ウイルス試験及び透過型電子顕微鏡観察が実施され、実施された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性外来性感染性物質による汚染は認められなかった。なお、未精製バルクに対するマイコプラズマ否定試験、無菌試験及び *in vitro* 外来性ウイルス試験は工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された（表 1）。

表 1：ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (\log_{10})			
	マウス白血病 ウイルス	仮性狂犬病 ウイルス	レオウイルス 3型	マウス微小 ウイルス
クロマトグラフィー	>			
ウイルス不活化	>	>		
ウイルスろ過	>	>	>	>
総ウイルスクリアランス指数	>20.01	>18.95	>17.03	>16.24

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は以下のとおりである（それぞれの製法を非臨床試験用製法、CMC1 製法、CMC2 製法、CMC3 製法及び申請製法とする）。

。なお、第Ⅲ相試験では、の原薬を用いて製造された製剤が使用されている。

- 非臨床試験用製法から CMC1 製法：工程等の変更。
- CMC1 製法から CMC2 製法：等の変更。
- CMC2 製法から CMC3 製法：等の変更。
- CMC3 製法から申請製法：変更。

これらの製法変更時には品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、各製法変更前後の原薬の同

*:新薬承認情報提供時に置き換えた

等性/同質性が確認されている。

製造工程の開発には、QbD の手法が利用されている（「2.3 QbD」の項参照）。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。

表 2：特性解析における試験項目及び試験方法

項目		試験方法
一次構造	アミノ酸配列	トリプシン、キモトリプシン及び Asp-N 消化ペプチドマッピング (LC-MS/MS) トリプシン消化ペプチドマッピング (マトリックス支援レーザー脱離イオン化-飛行時間型質量分析法、LC-MS/MS)
高次構造	2 次構造、高次構造	遠紫外円偏光二色性スペクトル、フーリエ変換赤外分光法、近紫外円偏光二色性スペクトル
	ジスルフィド結合	X 線結晶構造解析、LC-MS
	遊離チオール基	LC-MS
物理的化学的性質	分子量	ESI-Q-TOF-MS
	吸光係数	UV 法、ケルダール法
	熱安定性	示差走査熱量測定法
	分子変化体	[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、超遠心分析法、SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動（銀染色）、CGE（非還元・還元）等電点電気泳動、LC-MS、CEX、ESI-Q-TOF-MS
生物学的性質	ダビガトラン結合活性	SPR 法
	ダビガトラン阻害活性	トロンビン凝固活性

2.1.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

「2.1.5.1 構造及び特性」の項における解析結果等に基づき、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、並びに [REDACTED] が目的物質関連物質とされた。

また、高分子量体 [REDACTED]、低分子量体 [REDACTED] 及び遊離軽鎖が目的物質由来不純物とされ、いずれも規格及び試験方法により管理される。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

HCP、宿主細胞由来 DNA、[REDACTED]、不純物A* [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] が製造工程由来不純物とされ、いずれも製造工程で十分に除去されることが確認されている。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ）、浸透圧、pH、純度試験 ([REDACTED]、[REDACTED]、CGE（非還元及び還元）、HCP（ELISA）及び不純物A* [REDACTED]（ELISA））、エンドトキシン、微生物限度試験、ダビガトラン結合活性、ダビガトラン阻害活性（トロンビン凝固活性）及び定量法（UV 法）が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。原薬の安定性は、主に CMC3 製法原薬により評価された。

*:新薬承認情報提供時に置き換えた

表3：原薬の主要な安定性試験の概略

	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	7	-20±[]°C	24 カ月 a)	ステンレス製容器
中間的試験	7	5±[]°C	12 カ月	
加速試験	7	25±[]°C/60±[]%RH	6 カ月	
苛酷試験	6	40±[]°C/75±[]%RH	3 カ月	

a) [] カ月まで安定性試験継続中。

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

中間的試験では、12 カ月目で [] [] における [] ([]) の減少が認められた。

加速試験では、[] における [] [] 、[] における [] [] 、及び [] [] における低分子量体の増加、[] における高分子量体、[] における [] [] 、及び [] [] における遊離軽鎖の増加傾向が認められた。また、[] [] 、[] 及び [] [] における [] の減少が認められた。

苛酷試験では、加速試験で認められた変化に加えて、[] 及び [] の変化、並びに [] [] の増加傾向が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、ステンレス製容器を用いて、-20°Cで保存するとき、24 カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、50 mLあたり本薬 2500 mg を含有する注射液である。製剤には、冰酢酸、ポリソルベート 20、酢酸ナトリウム水和物、D-ソルビトール及び注射用水が添加剤として含まれる。製剤は、ブチルゴム製栓付きガラス製バイアルに充填される。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、解凍、分割・プール、無菌ろ過、充填・打栓、キャップ巻締め、目視検査、出荷試験及び二次包装・保管工程からなる。重要工程は、[] [] 及び [] 工程とされている。

製剤の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階において、製造スケール、充填工程等の変更が行われた。製剤の製法変更時には、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、各変更前後の製剤の同等性/同質性が確認されている。

製造工程の開発には、QbD の手法が利用されている（「2.3 QbD」の項参照）。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ）、浸透圧、pH、純度試験（[]、[]、CGE（非還元及び還元））、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌性、ポリソルベート 20、ダビガトラン結合活性、ダビガトラン阻害活性（トロンビン凝固活性）及び定量法（UV 法）が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表 4 のとおりである。製剤の安定性は、CMC3 製法原薬を申請製法により製造した製剤を用いて評価された。

表 4：製剤の主要な安定性試験の概略

	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	4	5±[]℃	24 カ月 ^{a)}	プチルゴム栓及び ガラスバイアル
加速試験	4	25±[]℃/60±[]%RH	12 カ月	
苛酷試験（温度）	4	40±[]℃/75±[]%RH	3 カ月	
苛酷試験（光）	3	総照度 120 万 lux・h 以上 及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		

a) : [] カ月まで安定性試験継続中。

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な品質の変化は認められなかった。

加速試験では、[] における [] 及び [] における低分子量体の増加、[] における [] 及び高分子量体、[] における [] 、並びに [] における遊離軽鎖の増加傾向が認められた。また、[] 及び [] における [] の減少、[] 及び [] における [] の減少傾向が認められた。

苛酷試験（温度）について、加速試験で認められた変化に加えて、[] の変化が認められた。

苛酷試験（光）の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、遮光下、2~8°Cで保存するとき、24 カ月とされた。

2.3 QbD

原薬及び製剤の開発には QbD の手法が利用され、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築された。

・ CQA の特定

目的物質関連物質、目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物（「2.1.5 特性」の項参照）を含む本剤の品質特性から、開発で得られた情報、一般的な知見等に基づき、以下の CQA が特定された。

(原薬 CQA) 色、濁度、pH、浸透圧、[]、[]、[]、[]、[]、
 []、[]、[]、[]、
 []、[]、[]、[]、
 []、HCP、宿主由来 DNA、不純物A*、[]、[]、ウイルス汚染、無菌性、バイオバーデン、エンドトキシン、マイコプラズマ、ダビガトラン結合活性、ダビガトラン阻害活性及び[]

(製剤 CQA) 色、濁度、pH、浸透圧、不溶性異物、不溶性微粒子、[]、[]、[]、
 []、[]、[]、[]、
 []、無菌性、エンドトキシン、[]、[]、採取容量、ダビガトラン結合活性、ダビガトラン阻害活性及び[]

・ 工程の特性解析

*:新薬承認情報提供時に置き換えた

工程パラメータ（インプット）及び性能指標（アウトプット）がリスクアセスメントに基づき分類され、各工程の特性解析が実施された。

- ・ 管理方法の策定

上記の工程特性解析を含む工程知識、ロット分析結果、安定性試験結果等に基づき、工程パラメータ及び性能指標の管理、工程内管理並びに規格及び試験方法の組合せによる本剤の品質特性の管理が策定された。（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、「2.1.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物」及び「2.1.5.3 製造工程由来不純物」の項参照）。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 本薬とダビガトランの結合に関する *in vitro* 評価（CTD 4.2.1.1-08）

pH 7.4 での本薬のダビガトランに対する結合の K_D は、 2.1 ± 0.7 (平均値土標準偏差、以下同様) pmol/L であった。また、本薬とダビガトランの k_a は $3.4 \pm 0.4 \times 10^5$ (mol/L) $^{-1}$ s $^{-1}$ 、 k_d は $0.7 \pm 0.08 \times 10^{-6}$ s $^{-1}$ であった。これらの結果から、本薬とダビガトランの複合体の半減期は約 260 時間と見積られた。なお、pH 7.7 でのダビガトランのトロンビンに対する結合の K_D は 0.7 nmol/L との報告がある (Thrombosis and Haemostasis 2007; 98: 155-62)。

様々な pH 条件下 (pH 6.0、6.7、7.4 及び 8.0) での本薬のダビガトランに対する結合の K_D は、それぞれ 62、9、4 及び 1 pmol/L であった。

3.1.2 ダビガトランの抗凝固作用に対する本薬の *in vitro* 阻害作用

3.1.2.1 ヒト血漿及び全血中での阻害（CTD 4.2.1.1-12）

ダビガトラン及びその活性代謝物の抗凝固作用に対する本薬の阻害作用を modified TT アッセイにより測定した TT を指標に評価した。

ダビガトラン又はダビガトランのグルクロン酸抱合体（それぞれ 7 又は 10 nmol/L）あるいは媒体 (DMSO 又は 0.1%酢酸) を添加したヒト血漿に、トロンビン (0.4 U/mL) を添加したときの TT は、媒体添加時と比して約 40 秒延長し、この値を 100%、媒体添加時の値を 0%とした。ダビガトラン又はダビガトランのグルクロン酸抱合体を添加したヒト血漿に、複数濃度の本薬を添加し、TT を測定したとき、ダビガトラン及びダビガトランのグルクロン酸抱合体による TT の延長に対する本薬の IC₅₀ は、それぞれ 3.1 及び 2.4 nmol/L であった。また、本薬 7 nmol/L ではダビガトラン 7 nmol/L による TT 延長が、本薬 10 nmol/L ではダビガトランのグルクロン酸抱合体 10 nmol/L による TT の延長が、それぞれほぼ完全に阻害された。

また、ダビガトラン (30 nmol/L) 又は媒体 (DMSO) を添加したヒト全血及び血漿に、トロンビン (1.5 U/mL) を添加したときの TT は、媒体添加時と比してそれぞれ約 20 及び 30 秒延長した。ダビガトラン添加時の値を 100%、媒体添加時の値を 0%としたとき、ヒト全血及び血漿中のダビガトランによる TT の延長に対する本薬の IC₅₀ は、それぞれ 11.29 及び 10.85 nmol/L であった。また、本薬 30 nmol/L ではダビガトラン 30 nmol/L による TT の延長がほぼ完全に阻害された。

3.1.2.2 本薬による創傷部位へのフィブリン及び血小板沈着の回復（CTD 4.2.1.1-14）

ダビガトラン（390 nmol/L）又は媒体（生理食塩水）を添加したヒト血液を、損傷血管セグメント（内皮細胞を剥離したウサギ大動脈）に環状チャンバーを通して、せん断速度 600 s^{-1} で 10 分間灌流した後、損傷血管上に沈着したフィブリン及び血小板量を定量した。なお、ダビガトラン濃度 390 nmol/L は、NVAF 患者に DEMS を DE として 150 mg 1 日 2 回投与したときのダビガトランの C_{\max} の平均値と同等である（Thrombosis and Haemostasis 2010; 103: 1116-27）。

損傷血管内皮下層上のフィブリン被覆率は、ダビガトラン添加群 9.5 ± 1.4 （平均値±標準誤差、以下同様）%、対照（生理食塩水添加）群 67.2 ± 9.8 % であり、ダビガトランにより対照と比して約 86% の有意な減少が認められた。また、内皮下層に沈着した残存フィブリン塊の断面積は、ダビガトラン添加群 $26 \pm 3.2\text{ }\mu\text{m}^2$ 、対照群 $315 \pm 75\text{ }\mu\text{m}^2$ であり、ダビガトランにより対照と比して 90% 以上の有意な減少が認められた。血小板による血管被覆率も、ダビガトランにより対照と比して約 35% の有意な減少が認められた（ダビガトラン添加群 16.9 ± 2.9 %、対照群 25.9 ± 2.7 %）。

同様に、ダビガトラン（390 nmol/L）を添加したヒト血液に、複数濃度の本薬（6300、21000 及び 63000 nmol/L、以下同順）を添加したとき、フィブリン被覆率は、 61.6 ± 9.2 、 63.3 ± 9.4 及び 58.9 ± 9.7 %、フィブリン塊の断面積は、 272 ± 95 、 377 ± 113 及び $285 \pm 98\text{ }\mu\text{m}^2$ であり、対照群と同程度であった。血小板による血管被覆率も、対照群と同程度であった（ 24.3 ± 2.5 、 24.1 ± 3.9 及び 24.3 ± 2.3 %）。なお、ヒト血液に本薬（63000 nmol/L）のみを添加したとき、損傷血管上のフィブリン及び血小板量に影響は認められなかった。

3.1.3 他のトロンビン基質に対する本薬の結合

3.1.3.1 トロンビン基質との結合（CTD 4.2.1.1-08）

本薬とトロンビンには複数の構造的類似性があるため、本薬にトロンビンに類似した結合特性又は酵素活性があるか検討した。

トロンビン基質（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、10% ヒト血漿及びダビガトラン、並びに第V因子、第VIII因子、第XIII因子、プロテインC、フィブリノーゲン及びPAR1 の既知トロンビン切断部位を有するペプチド）の本薬への結合を、SPR 法を用いて評価した。本薬をチップに固定化し、生理的濃度のトロンビン基質（S-2238 及びダビガトランは $1\text{ }\mu\text{mol/L}$ ）を 60 秒間添加した後、120 秒間の解離時間を設けた。その結果、ダビガトランを除いて、これらのトロンビン基質と本薬の結合はみられなかった。

また、複数濃度のヒト血清アルブミン（0～200 mg/mL）及びヒト血漿（0～25%）、並びにフィブリノーゲン（ $1\text{ }\mu\text{g/mL}$ ）に対する本薬とダビガトランの複合体と本薬単独の結合挙動を、SPR 法を用いて比較したところ、ダビガトラン存在下及び非存在下のいずれにおいてもヒト血清アルブミンやヒト血漿中タンパクとの結合はみられなかった。

3.1.3.2 本薬のトロンビン様酵素活性（CTD 4.2.1.1-07）

種々の凝固試験法を用いて、ヒト血漿中における本薬のトロンビン様酵素活性を評価した。

3.1.3.2.1 FPA 生成作用

ヒト PPP に、本薬（21000～63000 nmol/L）、遺伝子組換えヒトトロンビン（0.1～5 pmol/L）又は媒体

(25 mmol/L 酢酸ナトリウム水溶液) を添加し、37°Cで 1 時間インキュベートした後、450 nm の吸光度測定により FPA 濃度を算出した。遺伝子組換えヒトトロンビン群では用量依存的に FPA 濃度は増加し、1 及び 5 pmol/L 群ではそれぞれ 6.12 ± 0.97 (平均値土標準偏差、以下同様) 及び 25.14 ± 2.37 ng/mL であり、媒体群 (1.83 ± 0.32 ng/mL) と比較し、FPA 濃度は有意に増加した。一方、本薬はいずれの用量群でも FPA 濃度の増加は認められなかった ($1.45 \sim 1.81$ ng/mL)。

3.1.3.2.2 フィブリノーゲン活性化作用

ヒトプロトロンビン除去血漿に imidazole buffer で 8 倍に希釈したヒト正常血漿を添加し、カルシウム及びトロンボプラスチンを含んだ凝固惹起試薬の添加により凝固を惹起したとき、希釈により、凝固時間は、 22.3 ± 0.82 (平均値土標準偏差、以下同様) 秒 (希釈前：プロトロンビン濃度は約 0.1 mg/mL) から 52.4 ± 2.98 秒 (希釈後：プロトロンビン濃度は約 0.013 mg/mL) に延長した。ヒトプロトロンビン除去血漿に上記の希釈したヒト正常血漿を添加し、さらに本薬 (21000~63000 nmol/L) 又は媒体 (25 mmol/L 酢酸ナトリウム水溶液) を添加し、同様に凝固を惹起したとき、本薬により凝固時間は短縮しなかった ($49.27 \sim 49.53$ 秒)。

3.1.3.2.3 トロンビン生成作用

ヒト PPP に本薬 (10500~63000 nmol/L)、活性型凝固因子濃縮製剤であるファイバ (第VIII因子抗体迂回活性複合体) 0.8 U/mL 又は媒体 (25 mmol/L 酢酸ナトリウム水溶液) を添加し、37°Cで 5 分間インキュベートした後、組織因子 (5 pmol/L) を含む PPP 試薬及び塩化カルシウムを含む蛍光発生基質緩衝液の添加により、トロンビン生成を惹起させ、CAT を用いて lag-time、トロンビン生成最大値及び ETP を評価した。トロンビン生成最大値及び ETP は、媒体群 (それぞれ 241.78 ± 35.02 (平均値土標準偏差、以下同様) nmol/L 及び 1413.74 ± 188.13 nmol/L·min) と比較し、ファイバ群 (576.46 ± 66.72 nmol/L 及び 3603.80 ± 326.24 nmol/L·min) で有意に増加したが、本薬のいずれの用量群でも増加は認められなかった。また、トロンビン生成開始までの時間である lag-time はいずれの群でも同程度であった。

3.1.3.2.4 血小板凝集作用

ヒト多血小板血漿に、本薬 (63000 nmol/L) 又は媒体 (25 mmol/L 酢酸ナトリウム水溶液) を添加し、37°Cで 5 分間インキュベートした後、特異的 PAR1 アゴニストである SFLLRN ($2 \mu\text{mol}/\text{L}$) 又は精製水を添加し、光透過型血小板凝集能測定法を用いて、5 分間血小板凝集を測定した。媒体+精製水群 (11.4 ± 3.4 (平均値土標準偏差、以下同様) V*sec) と比較し、媒体+SFLLRN 群 (198.9 ± 29.1 V*sec) では血小板凝集が有意に高かったが、本薬+精製水群では血小板凝集は認められなかった (13.4 ± 2.7 V*sec)。また、本薬+SFLLRN 群では、媒体+SFLLRN 群と同程度の血小板凝集が認められた (198.3 ± 25.3 V*sec)。

3.1.4 本薬の *in vivo* 評価

3.1.4.1 *In vivo* での抗凝固活性の中和 (CTD 4.2.1.1-03)

麻酔下の雄 Wistar ラット (約 300 g) に、ダビガトラン又は媒体 (生理食塩水) を静脈内投与した。ダビガトランは $0.3 \mu\text{mol}/\text{kg}$ 静脈内ボーラス投与後、 $0.1 \mu\text{mol}/\text{kg}/\text{h}$ で静脈内持続投与した。

ダビガトラン投与開始約 20 分後に、トロンビン (3 U/mL) を添加したときの TT はベースラインの 23

秒から約 90 秒に、aPTT は約 18 秒から約 26 秒に延長した（4～10 例）。ダビガトラン又は媒体投与開始 20 分後に、本薬 0.314 μmol/kg 又は媒体（50 mmol/L 酢酸ナトリウム・200 mmol/L ソルビトール水溶液）を単回静脈内投与したとき、本薬投与後 1 分以内にダビガトランにより延長した TT 及び aPTT は媒体群と同程度まで回復し、本薬投与後 30 分間（ダビガトランは静脈内持続投与を継続）にわたり維持された（4～8 例）。

血漿中総ダビガトラン濃度（LC-MS/MS 法）は、ダビガトラン投与開始約 20 分後に 416～423 nmol/L に達し、本薬投与 5 分後に最高値の約 3000 nmol/L になり、本薬投与 30 分後には約 1000 nmol/L に減少した（2 例以上/時点）。なお、申請者は、本薬投与後の血漿中総ダビガトラン濃度の上昇は、血漿中で本薬とダビガトランが結合すると、血管外コンパートメントと血液コンパートメントのダビガトランが平衡状態を保つために、血管外コンパートメントのダビガトランが血液コンパートメントに移行することにより認められたものと考えられるが、本薬投与後に TT の延長は認められなかったことから、血管外コンパートメントから血液コンパートメントに移行したダビガトランが本薬と結合することにより、不活性化された可能性が示唆されていると考察した。さらに、上述の考察に基づき、血漿中だけでなく組織中に分布しているダビガトランも結果的に中和されると考察した。

3.1.4.2 種々の出血モデルにおけるダビガトランに関連する出血の回復

3.1.4.2.1 ラットにおける出血時間の回復（CTD 4.2.1.1-04）

雌雄 Wistar ラット（約 250 g）に DEMS を DE として 30 mg/kg 又は媒体（0.5% ヒドロキシエチルセルロース水溶液）を経口投与し、投与 25 分後に麻酔を行い、血漿中ダビガトラン濃度が最高値に達する時間付近である投与 45 分後に、本薬 33 mg/kg 又は媒体（50 mmol/L 酢酸ナトリウム・200 mmol/L ソルビトール水溶液）を単回静脈内投与した。本薬又は媒体投与 5、15、30 及び 120 分後に、ラット尾部に標準的切開処置を行い、止血に要する時間を測定した（6～8 例）。投与 5 分後の出血時間は、対照（媒体+媒体）群では 163 ± 8 （平均値±標準誤差、以下同様）秒、DEMS+媒体群では 375 ± 35 秒であった。一方、DEMS+本薬群では 195 ± 11 秒と、対照群と同程度となり、15、30 及び 120 分後も 5 分後と同程度であった。

本薬又は媒体投与 5 分前、並びに 5、15、30 及び 120 分後に、頸動脈から採血を行い、dTT、TT、aPTT、ECT を測定した（2～8 例）。血漿中活性型ダビガトラン濃度（dTT 法）は、DEMS+本薬群では、本薬投与前には 562 ± 80 ng/mL であったが、本薬投与 5 分後は 3.86 ± 3.86 ng/mL、15 分後は 38.98 ± 24.42 ng/mL、120 分後は 45.71 ± 17.63 ng/mL であった。一方、DEMS+媒体群では、媒体投与前は 436.79 ± 49.91 ng/mL、投与 5 分後は 330.24 ± 42.45 ng/mL、15 分後は 225.31 ± 41.91 ng/mL、120 分後は 100.53 ± 33.12 ng/mL であった。TT、aPTT 及び ECT についても、DEMS 投与により媒体投与時と比較し増加したが、本薬又は媒体投与 5 分後には DEMS+本薬群では対照群と同程度に回復した。ただし、DEMS+本薬群ではその後再び増加し、本薬投与 120 分後には DEMS+媒体群と同程度となった。

また、同様に、血漿中総ダビガトラン濃度（LC-MS/MS 法）を測定した（2～8 例）。DEMS+本薬群では、本薬投与直前の血漿中総ダビガトラン濃度は 617.25 ± 91.95 ng/mL であり、本薬投与後 5 分後に 3387.5 ± 368.54 ng/mL に増加し、15 分後に 1671.25 ± 106.63 ng/mL、120 分後には 128.85 ± 17.46 ng/mL まで低下した。なお、申請者は、本試験の結果からも、血漿中でダビガトランが本薬に結合すると、血管外コンパートメントのダビガトランが血液コンパートメントに移行して速やかに平衡状態に達することが示唆されたと考察した。また、投与したすべての本薬がダビガトランと結合すると、残りの非結合型

ダビガトランが血液コンパートメントと血管外コンパートメントの間で再び平衡状態に達するため、本薬投与量がダビガトランの総身体負荷量と等モルを下回る場合には、血漿中に低濃度の活性型ダビガトランが再出現するものと考察した。

3.1.4.2.2 治療域を超えるダビガトラン濃度下のブタ鈍的外傷モデル（CTD 4.2.1.1-11）

雄 Landrace ブタ（37～44 kg）に DEMS を DE として 30 mg/kg、1 日 2 回 3 日間経口投与した後、4 日目に麻酔下で頸静脈にカテーテル留置を行い、ダビガトラン（0.77 mg/kg/h で 30 分間、0.52 mg/kg/h で 60 分間、総静脈内投与量 0.905 mg/kg）又はリングル液を 90 分間静脈内持続投与した。その後、規定圧力で肝中葉を特殊鉗子でクランプすることにより、標準的な鈍的肝外傷を誘発した後、開腹部を閉じ、創傷部に加わる圧力を持続することで、12 分間にわたり損傷部から出血させ出血性ショックを誘発した。全例に対し、外傷誘起 5 分後からリングル液投与（約 1 L 急速投与後、40 mL/kg/h で 120 分間持続投与し、その後試験終了まで 30 mL/kg/h で持続投与）を行い、血圧を維持した。外傷誘起 15 分後に、本薬 30、60 及び 120 mg/kg 又は生理食塩水を静脈内ボーラス投与し、外傷誘起 240 分後又は死亡まで出血量等を評価した（6 例）。

ダビガトラン非投与群の出血量は、外傷誘起 12 分後で 409 ± 53 （平均値土標準偏差、以下同様）mL であったのに対し、ダビガトラン投与群では 786 ± 39 mL と約 2 倍に増加した。対照（ダビガトラン＋生理食塩水）群では、出血量は時間経過とともに増加し、120 分後の累積出血量は 2977 ± 316 mL となり、180 分後までに全例が死亡した（平均生存時間 121 分）。ダビガトラン+本薬 30、60 及び 120 mg/kg 群の 240 分後までの累積出血量は、それぞれ 1586 ± 619 、 1065 ± 97 及び 1140 ± 109 mL であり、ダビガトラン+生理食塩水群の 120 分後までの累積出血量に比し、47、64 及び 62% 減少した。また、本薬投与後 15 分以内に止血が誘起され、ダビガトラン+本薬 60 及び 120 mg/kg 群では、試験終了時まで止血誘起効果は維持された。ダビガトラン+本薬 30 mg/kg 群では、6 例中 2 例で出血量が 1500 mL を超え、1 例が外傷誘起 167 分後に死亡した。

外傷に関連するショックパラメータとして、乳酸濃度、過剰塩基及び平均動脈圧を評価した結果、対照群では、持続的な出血に伴って、重度のショックが認められ、乳酸濃度の上昇、過剰塩基の低下及び平均動脈圧の大きな低下がみられた。ダビガトラン+本薬群では、これらのショックパラメータは安定しており、ダビガトラン+本薬 60 及び 120 mg/kg 群では、乳酸濃度、過剰塩基及び平均動脈圧は、外傷誘起 90 分後に外傷誘起前と同程度となり、240 分後まで維持された。

dTT、ECT、aPTT 及び ROTEM 又は ACT 等の種々の凝固マーカーを評価した結果、ダビガトラン+本薬 120 mg/kg 群では本薬投与後 5 分以内にベースライン値と同程度となり、240 分間にわたり維持された。一方、ダビガトラン+本薬 30 及び 60 mg/kg 群では、これらのパラメータの回復はそれぞれ 5～10 及び 30～60 分間程度しか維持されなかった。

DEMS を 3 日間経口投与し、最終投与から 12 時間後の血漿中活性型ダビガトラン濃度（dTT 法）は 264 ± 218 ng/mL、ダビガトランを 90 分間の静脈内持続投与した直後の血漿中活性型ダビガトラン濃度は 1161 ± 372 ng/mL であり、NVAF 患者を対象とした RE-LY 試験（DE として 150 mg を 1 日 2 回投与）における血漿中ピーク濃度の中央値 184 ng/mL を超える濃度であった。本薬投与 240 分後までの血漿中活性型ダビガトラン濃度は、本薬の用量依存的に低下した。血漿中総ダビガトラン濃度は、本薬投与 15 分後（外傷誘起 30 分後）に最高値となり、対照群で 1030 ng/mL、ダビガトラン+本薬 30、60 及び 120 mg/kg 群でそれぞれ、5060、8700 及び 7870 ng/mL であった。なお、申請者は、これらのことから、血管外コン

パートメントから血液コンパートメントへダビガトランが移行してダビガトランの平衡状態が変化したと考察した。また、本薬 120 mg/kg は、モル換算ではダビガトラン 1.2 mg/kg にほぼ等しい（本試験におけるダビガトランの総静脈内投与量は 0.905 mg/kg）ことから、申請者は、本薬とダビガトランがほぼ等モルである場合に、ダビガトランの抗凝固作用が十分に中和されることになると考察した。一方、申請者は、60 mg/kg 群でのダビガトランの抗凝固作用は完全には中和されていなかったが、外傷及びダビガトラン抗凝固作用に関連する出血は停止したことから、出血を止めるために必ずしもダビガトランの抗凝固作用を完全に中和する必要はないことが示唆されたと考察した。

3.1.4.2.3 ラット尾部出血モデルにおける本薬の分割投与（CTD 4.2.1.1-05）

雌雄 Wistar ラット（250 g 未満）に、DEMS を DE として 30 mg/kg 又は媒体（0.5% ヒドロキシエチルセルロース水溶液）を 8 時間間隔で 3 回経口投与し、最終投与 25 分後に麻酔を行い、45 分後に本薬 33、66 及び 33+33 mg/kg 又は媒体（50 mmol/L 酢酸ナトリウム・200 mmol/L ソルビトール水溶液又は 25 mmol/L 酢酸ナトリウム水溶液）を静脈内ボーラス投与し、尾部出血時間及び抗凝固作用を評価した（3~6 例）。本薬 33+33 mg/kg は 12 分間隔で 33 mg/kg ずつ 2 回投与した。

DEMS 最終投与 50 分後の出血時間は媒体投与（DEMS 非投与）時（157.5±7.5（平均値土標準誤差、以下同様）秒）と比べ有意に延長した（315.0±28.72 秒）。DEMS 最終投与 50 分後（本薬投与 5 分後）の出血時間は本薬 33 mg/kg 群では 277.5±33.26 秒であったが、66 mg/kg 群では 153.8±3.75 秒となり、本薬投与 120 分後は、本薬 33 mg/kg 群で 277.5±14.36 秒、本薬 66 mg/kg 群で 180.0±34.64 秒であり、本薬 66 mg/kg 群では試験期間をとおして対照（DEMS+媒体）群に比し有意に短かった。また、本薬 33+33 mg/kg 群でも 1 回目投与 5 分後は 250.0±38.47 秒、2 回目投与 3 分後は 195.0±25.98 秒となり、66 mg/kg 群と同様に対照群に比し有意に短かった。また、本薬 1 回目投与 120 分後は、195.0±18.57 秒であった。

血漿中活性型ダビガトラン濃度（dTT 法）は、DEMS 最終投与 40 分後には約 1000 ng/mL であり、対照群では徐々に低下し、120 分後には 287.29±33.98 ng/mL であったが、本薬 33 mg/kg 群では本薬投与 5 及び 120 分後に 347.12±70.73 及び 165.70±30.84 ng/mL、本薬 66 mg/kg 群では本薬投与 5 及び 120 分後ともに 0 ng/mL であった。また、本薬 33+33 mg/kg 群では 1 回目投与 5 分後に 90.51±45.55 ng/mL、2 回目投与 3 分後に 0 ng/mL、1 回目投与 120 分後に 27.35±13.72 ng/mL であった。

ECT は、DEMS 最終投与 40 分後には、対照群 94.05±35.96 秒、33 mg/kg 群 214.0±34.45 秒、66 mg/kg 群 120.45±6.72 秒、33+33 mg/kg 群 132.37±18.02 秒であり、媒体投与時（11.2±0.31 秒）と比べ、DEMS 投与により延長した。対照群では徐々に低下し、5 及び 120 分後には 77.20±29.39 及び 21.88±0.93 秒であったが、本薬 33 mg/kg 群では本薬投与 5 及び 120 分後に 42.68±8.02 及び 25.43±2.55 秒と、それぞれ DEMS 最終投与 40 分後と比し約 83 及び 88% 短く、本薬 66 mg/kg 群では本薬投与 5 及び 120 分後に 10.05±0.06 及び 15.67±0.54 秒（それぞれ約 92 及び 87%）短かった。また、33+33 mg/kg 群では 1 回目投与 5 分後に 18.55±3.76 秒（約 86% 短縮）、2 回目投与 3 分後に 11.48±0.31 秒（約 91% 短縮）、1 回目投与 120 分後も 17.73±1.50 秒（約 85.8% 短縮）であった。aPTT 及び TT も ECT と同様の傾向であった。

3.1.4.2.4 ブタ二重外傷モデルにおける本薬の分割投与（CTD 4.2.1.1-10）

「3.1.4.2.2 治療域を超えるダビガトラン濃度下のブタ鈍的外傷モデル」と同様に、ダビガトランを投与した雄 Landrace ブタ（36~44 kg）を用いて外傷モデルを作成し、1 回目の外傷誘起 15 分後に本薬 60

及び 120 mg/kg を投与した。1 回目の外傷誘起 60 分後、異なる肝葉に 2 回目の外傷を誘起し、その 15 分後に本薬 60 mg/kg 又は媒体（生理食塩水）を投与し、初回の外傷誘起 5 時間後まで出血量、血球数、本薬濃度、総ダビガトラン濃度、凝固パラメータ（PT、aPTT、dTT 等）を評価した（本薬 60+0 mg/kg 群、本薬 120+0 mg/kg 群、本薬 60+60 mg/kg 群、各群 6 例）。

本薬 60+0 mg/kg 群、本薬 120+0 mg/kg 群及び本薬 60+60 mg/kg 群における 1 回目の外傷誘起後の出血量（778±40（平均値±標準偏差、以下同様）、815±35 及び 790±49 mL）及び本薬投与から 60 分後までの出血量（990±109、964±74 及び 988±84 mL）はいずれの群でも同程度であった。2 回目の外傷誘起後、本薬 60+0 mg/kg 群では、2 回目の外傷からの出血量が増加し始め、初回外傷誘起 300 分後（2 回目外傷誘起 240 分後）の出血量は 3970±610 mL、1 回目の外傷誘起 5 時間後までに死亡した割合は 83%、平均生存期間は 235±55 分であった。ただし、初回外傷誘起 60 分後までに止血し、凝血塊が形成されていた初回外傷部位からのさらなる出血は認められなかった。一方、本薬 120+0 mg/kg 群及び 60+60 mg/kg 群では、初回外傷誘起 300 分後の出血量はそれぞれ 1659±345 及び 1426±106 mL であり、本薬 60+0 mg/kg 群に比して有意に低かった。また、1 回目の外傷誘起 5 時間後までに死亡した割合はいずれの群でも 0% であった。申請者は、ダビガトランの総静脈内投与量（0.905 mg/kg）とほぼ等モルの本薬（60+60 mg/kg、120+0 mg/kg、モル換算でダビガトラン 1.2 mg/kg にほぼ等しい）を投与することにより、試験期間を通してダビガトランの抗凝固作用が中和されたと考察した。

ショック状態を示しているパラメータとして、乳酸及び過剰塩基を評価したところ、本薬 60+0 mg/kg 群では、経時的な乳酸値の増加、過剰塩基及び平均動脈圧の低下がみられたが、120+0 mg/kg 群及び 60+60 mg/kg 群では、出血量の抑制により、これらの血行動態的な変化は改善した。

2 回目の外傷後の Hb、血小板及び血漿中フィブリノーゲン濃度は 120+0 mg/kg 群及び 60+60 mg/kg 群では一定であったのに対し、60+0 mg/kg 群では 120+0 mg/kg 群及び 60+60 mg/kg 群に比し有意に低かった。

凝固パラメータは、3 日間の DEMS 経口投与により延長し、ダビガトラン静脈内投与後には、血漿凝固パラメータ（PT、aPTT）は、ダビガトラン投与前値の 3~5 倍となり、全血凝固パラメータのうち、ROTEM は 10 倍に、ACT は 3 倍になった。本薬初回投与後（60 及び 120 mg/kg）5 分以内に凝固パラメータは完全にダビガトラン投与前値に回復した。120 mg/kg 投与群では、5 時間の評価期間のほとんどで凝固パラメータが回復したままであった。一方、2 回目の外傷後、60 mg/kg 投与群では再び aPTT 及び PT 以外の凝固パラメータ（ROTEM 及び ACT）の延長がみられた。本薬 60+60 mg/kg 群では 2 回目の 60 mg/kg 投与により凝固パラメータがダビガトラン投与前値とほぼ同程度まで回復し、120+0 mg/kg 群と同様に回復は持続した。60+0 mg/kg 群では全ての凝固パラメータが延長し続けた。申請者は、ダビガトランの血漿中への再分布及び過剰な出血に伴うフィブリノーゲンや血小板の減少により引き起こされた血液凝固異常が、凝固パラメータの延長に影響していると考えられる部分もあると考察した。

血漿中活性型ダビガトラン濃度（dTT 法）は、本薬投与前は各群同程度（1099~1158 ng/mL）であり、DEMS を 3 日間経口投与後（初回の外傷誘起 90 分前）のトラフ時に 256±130 ng/mL（3 群の平均値）であった。ダビガトラン静脈内投与後に血漿中活性型ダビガトラン濃度は 1129±160 ng/mL（治療用量超）となった。本薬投与後 5 分以内にダビガトラン活性は用量依存的に低下し、5 時間の評価期間を通じて本薬投与前の血漿中活性型ダビガトラン濃度と比して低下したままであった。120+0 mg/kg 群では外傷誘起 150 分後に血漿中活性型ダビガトラン濃度は完全に低下したが、300 分後には 145±100 ng/mL となつた。60 mg/kg 投与群では完全な低下はみられなかつたが、60 分後には 188±94 ng/mL まで低下した。

60+0 mg/kg 群では、60 分後以降は約 200 ng/mL でほぼ一定であり、300 分時点での生存していた個体（3 例）では 354±114 ng/mL であった。60+60 mg/kg 群では、本薬の 2 回目投与後には、その後血漿中活性型ダビガトラン濃度の低下が維持された。血漿中総ダビガトラン濃度は、本薬投与前は血漿中活性型ダビガトラン濃度と同程度であったが、本薬投与後には、外傷誘起前の血漿中活性型ダビガトラン濃度の約 8 倍以上になり、本薬投与 15 分後に最も高くなった。その後、血漿中総ダビガトラン濃度は本薬と同様に低下していくことから、申請者は、その大部分は本薬との複合体であると考察した。

3.1.4.2.5 マウス頭蓋内出血モデル（CTD 4.2.1.1-01）

雄 C57BL/6 マウス（10~12 週齢）に、DE 4.5 及び 9.0 mg/kg 又は生理食塩水を腹腔内投与した 1 時間後に、麻酔下でコラゲナーゼを線条体内に投与することで、頭蓋内出血を誘起した。コラゲナーゼ投与 30 分後、本薬 191、382 及び 764 mg/kg 又は生理食塩水を尾静脈に注入した。当該モデルでは頭蓋内出血誘起後最初の 1~3 時間にわたり約 80~90% の血腫拡大が認められたことから、頭蓋内出血誘起後 1 時間以内に本薬を投与した。頭蓋内出血誘起 24 時間後に、脳の凍結切片を作成し、血腫容積を定量化した（9~20 例）。また、出血性対側脳半球をホモジネートし、遠心後の上清を用いて、分光光度法で Hb を定量することにより、脳内血液含量を定量した（4~15 例）。

DE 4.5 mg/kg の投与により血腫容積は、対照群に比し拡大したが、本薬 191 mg/kg 投与により有意に減少した。DE 9 mg/kg（14.32 μmol/kg）の投与により血腫容積は対照群に比し有意に拡大したが、ほぼ等モルである本薬 764 mg/kg（16 μmol/kg）投与により有意に減少した。一方、本薬 382 mg/kg 投与では有意な減少は認められなかった。また、DE 9 mg/kg の投与により脳内血液含量も対照群に比し有意に増加したが、ほぼ等モルである本薬 764 mg/kg 投与により有意に減少した。一方、本薬 382 mg/kg 投与では有意な減少は認められなかった。

3.1.5 本薬とダビガトランの結合に対する膠質液及び晶質液による血液希釈の影響（CTD 4.2.1.1-09）

重度の出血患者において、血液量を回復させる処置として用いられる晶質液（リンゲル液）及び膠質液（デンプン配合剤又はゼラチン）の併用が、本薬のダビガトランへの結合に及ぼす影響について評価した。

雄 Landrace ブタ（約 45~55 kg）に DEMS を DE として 30 mg/kg 1 日 2 回 3 日間経口投与した後、4 日目に麻酔処置を行い、ダビガトランを 90 分間静脈内持続投与（0.77 mg/kg/h で 30 分間、0.26 mg/kg/h で 60 分間）した。ダビガトラン投与終了後、全血液量の約 50%（65 mL/kg 体重）を 100 mL/min の速度で抜き取り、出血性ショックに似た状態とし、晶質液、膠質液（6%HES130/0.4、6%HES200/0.5、4%ゼラチン）、又は洗浄赤血球輸血を 60 分間投与、若しくは血液希釈なし（対照）のいずれかの群に割り付けた（各 5 例）。晶質液は出血量に対して 1:1、膠質液は 25 mL/kg、輸血は 12 mL/kg を投与した。輸血及び対照群以外の群では、血球数及び Hb 濃度は約 50% 低下し、血液は希釈された。血漿中フィブリノーゲン値は、対照群以外の群で約 50% 低下した。

晶質液等を投与終了直後に本薬 30 mg/kg を静脈内投与し、血漿中活性型ダビガトラン濃度等を評価した。

DEMS を 3 日間経口投与したときの血漿中活性型ダビガトラン濃度（dTT 法）は、375±163（平均値±標準偏差、以下同様）ng/mL であり、4 日目にダビガトランを 90 分間静脈内持続投与したときの血漿中活性型ダビガトラン濃度（dTT 法）は、633±188 ng/mL であった。対照群では、ダビガトラン静脈内

投与後の血漿中活性型ダビガトラン濃度（dTT 法）は 629 ± 134 ng/mL、60 分後は 432 ± 121 ng/mL と自然な消失がみられた。晶質液等を投与した群では、晶質液等の投与前より血漿中活性型ダビガトラン濃度が同程度あるいはわずかに増加した。晶質液等の投与後に本薬 30 mg/kg を静脈内投与したところ、全群の血漿中活性型ダビガトラン濃度の平均値は、本薬投与前 620 ± 206 ng/mL から本薬投与後 5 分以内に 44 ± 85 ng/mL に低下した。本薬投与 15 分後に再び血漿中活性型ダビガトランが測定可能な濃度となり、30 分後に最高値 (242 ± 95 ng/mL) に達した。その後、血漿中活性型ダビガトラン濃度は再び低下し、本薬投与 24 時間後には、 27 ± 48 ng/mL となった。本薬投与後 24 時間までの血漿中活性型ダビガトラン濃度について、投与群間に有意差は認められなかった。

血漿中総ダビガトラン濃度（LC-MS/MS 法）は、本薬投与前までは血漿中活性型ダビガトラン濃度と同程度であったが、本薬投与直後に 5~8 倍となり、そのうち数%が活性型ダビガトランであった（投与 5 分後で 44 ng/mL）。対照群と比して、4%ゼラチン群と輸血群は明らかに高い血漿中総ダビガトラン濃度を示し、その他の補液群は対照群と同程度であったが、血漿增量製剤間に有意差は認められなかった。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 経口又は非経口抗凝固薬に対する影響（CTD 4.2.1.2-01）

ベースライン凝固時間を約 40 秒延長させる濃度の直接トロンビン阻害剤（ダビガトラン 7 nmol/L、hirudin 2 nmol/L、アルガトロバン 150 nmol/L 又は melagatran 10 nmol/L）を添加したヒト PPP に本薬 ($62.7 \mu\text{mol/L}$) 又は媒体 (25 mmol/L 酢酸ナトリウム・220 mmol/L ソルビトール・0.02%ポリソルベート 20 水溶液) を添加し、37°Cで 10 分間インキュベートした後、modified TT アッセイを行ったところ、hirudin 及びアルガトロバンにより延長した TT に対する本薬の影響はみられなかつたが、melagatran により延長した TT は、ダビガトランにより延長した TT と同様に、本薬により回復した。

また、melagatran 10 nmol/L を添加したヒト PPP に複数濃度の本薬 ($2.5 \sim 60 \mu\text{mol/L}$) を添加し、同様に modified TT アッセイを行ったところ、本薬の melagatran に対する IC₅₀ は $7.7 \mu\text{mol/L}$ とダビガトランに対する IC₅₀ ($2 \sim 3 \text{ nmol/L}$) より弱いものの特異的であった。

複数濃度の第 Xa 因子阻害剤であるリバーロキサバン又はアピキサバン (0~500 ng/mL) を添加したヒト PPP に本薬 $62.7 \mu\text{mol/L}$ 又は媒体 (25 mmol/L 酢酸ナトリウム・220 mmol/L ソルビトール・0.02%ポリソルベート 20 水溶液) を添加し、37°Cで 5 分間インキュベートした後、第 Xa 因子活性測定法により抗凝固作用を評価したところ、リバーロキサバン及びアピキサバンにより用量依存的な第 Xa 因子活性阻害作用が認められたが、いずれの濃度においても本薬の影響はみられなかつた。

また、複数濃度のヘパリン (0~2 U/mL) 又は LMWH (0~5 μg/mL) を添加したヒト PPP に本薬 $62.7 \mu\text{mol/L}$ 又は媒体 (25 mmol/L 酢酸ナトリウム・220 mmol/L ソルビトール・0.02%ポリソルベート 20 水溶液) を添加し、37°Cで 5 分間インキュベートした後、生理食塩水を加え、第 Xa 因子活性測定法により抗凝固作用を評価したところ、ヘパリン及び LMWH により濃度依存的な第 Xa 因子活性阻害作用が認められたが、いずれの濃度においても本薬の影響はみられなかつた。

雌雄 Wistar ラット（約 250 g）にビタミン K 拮抗薬であるワルファリン 0.5 mg/kg 又は媒体 (0.5%ヒドロキシエチルセルロース水溶液) を 1 日 1 回 3 日間経口投与し、本薬投与 45 分前に 4 回目の経口投与を行つた (4~5 例)。4 回目の経口投与後に麻酔を行い、その 20 分後、本薬 33 mg/kg 又は媒体 (50 mmol/L 酢酸ナトリウム・200 mmol/L ソルビトール水溶液) を静脈内投与した。本薬投与 5 分前の PT は対照（媒体+媒体）群 10.34 ± 0.20 (平均値±標準誤差、以下同様) 秒、ワルファリン+媒体群 70.78 ± 8.49 秒及

びワルファリン+本薬群 114.72 ± 25.53 秒であり、ワルファリン投与により有意に延長した。ワルファリン投与群では時間経過とともに PT はわずかに延長したが、本薬投与 120 分後まで、いずれの時点においても本薬の影響はみられなかった。

3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験の結果は表 5 のとおりであった。

表 5 : 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	Wistar ラット (雄 1 群 6 例)	Irwin 法 (機能的臨床観察、自発運動)	0, 150, 500 mg/kg	静脈内	投与前、投与開始 1 日目の投与 1 及び 24 時間後の評価において、影響は認められなかった。	4.2.3.2-02
心血管系	アカゲサル (雌雄 1 群各 3 例)	心拍数、心電図パラメータ	0/0, 12/150, 12/500, 0/500, 12/0 mg/kg ^{a)}	静脈内	試験 5 日目 (DEMS 投与開始後 5 日目、本薬投与開始後 2 日目) に投与開始前 90 分から投与終了後 6 時間まで心電図テレメトリーによる評価において、影響は認められなかった。	4.2.3.2-03
呼吸系	Wistar ラット (雄 1 群 8 例)	呼吸数、1 回換気量及び分時換気量	0, 150, 500 mg/kg	静脈内	投与 0~240 分後の評価において、影響は認められなかった。	4.2.1.3-01

a) : DEMS (DE として) /本薬は、経口/静脈内投与であり、経口投与 1.5 時間後に静脈内投与した。

3.4 薬力学的薬物相互作用試験

3.4.1 ダビガトラン及び抗血小板薬に関する出血時間延長に対する影響 (CTD 4.2.1.4-01)

雌雄 Wistar ラット (約 250 g) に抗血小板薬である ASA (100 mg/kg) 、クロピドグレル (4 mg/kg) 、 Ticagrelor (3 mg/kg) 又は媒体 (0.5% ヒドロキシエチルセルロース水溶液) を経口投与し、その 75 分後、 DEMS を DE として 30 mg/kg 又は媒体 (0.5% ヒドロキシエチルセルロース水溶液) を経口投与し、その 25 分後から麻酔を開始した。麻酔開始 20 分後に本薬 33 mg/kg 又は媒体 (生理食塩水) を静脈内投与し、本薬投与 15 分後に、尾部に標準的切開処置を行い、止血に要する時間を測定することにより、出血時間を測定した (3~6 例) 。また、本薬投与 5 分前及び 15 分後に血漿中活性型ダビガトラン濃度 (dTT 法) を評価した (3~6 例) 。

本薬非投与時の出血時間は、対照 (媒体+媒体) 群、ダビガトラン単独群、ダビガトラン+ASA 群、ダビガトラン+クロピドグレル群、及びダビガトラン+Ticagrelor 群で、それぞれ 138 ± 11 (平均値土標準誤差、以下同様) 、 325 ± 44 、 260 ± 36 、 345 ± 38 、及び 383 ± 77 秒とダビガトランと抗血小板薬の併用投与により有意に延長した。一方、本薬投与時の出血時間は、ダビガトラン+ASA 群で 160 ± 40 秒、ダビガトラン+クロピドグレル群で 240 ± 21 秒、ダビガトラン+Ticagrelor 群で 240 ± 21 秒であり、ダビガトランと抗血小板薬の併用による出血時間の延長の回復は部分的であった。ダビガトラン単独群では 170 ± 17 秒と、ダビガトラン単独投与による出血時間の延長は、対照群と同程度まで回復した。また、血漿中活性型ダビガトラン濃度は、本薬投与 5 分前では、ダビガトラン単独群、ダビガトラン+ASA 群、ダビガトラン+クロピドグレル群、及びダビガトラン+Ticagrelor 群において、それぞれ 566.57 ± 104.46 、 313.34 ± 114.01 、 638.66 ± 132.39 及び 547.65 ± 106.26 ng/mL、本薬投与 15 分後では、 12.91 ± 12.91 、 0 ± 0.00 、 68.61 ± 60.24 及び 47.07 ± 34.34 ng/mL であった。

3.4.2 *In vitro* での本薬によるダビガトラン中和作用に対する凝固因子濃縮製剤の影響 (CTD 4.2.1.4-02)

重度の出血患者において、緊急の処置の1つとして用いられる凝固因子濃縮製剤の併用が、本薬のダビガトランへの結合に及ぼす影響について評価した。

3又は4因子含有PCC (1 U/mL)、aPCC (1 U/mL) 又はrFV IIa (100 nmol/L) 又は水をヒトPPPに添加した上で、複数濃度のダビガトラン (50~1000 ng/mL) 又は媒体 (DMSO) 、及び本薬 62.7 μmol/L を添加し、37°Cで5分間インキュベートした。その後、正常血漿を加えて37°Cで1分間インキュベートし、ヒトトロンビン-カルシウム溶液を加えて、凝固を誘起し、dTTを評価した。

dTTは、ダビガトランにより濃度依存的に延長し、PCC、aPCC又はrFV IIa 添加による影響は認められなかった。さらに、本薬を添加したとき、ダガトランにより延長したdTTは媒体添加時と同程度まで回復し、PCC、aPCC又はrFV IIa 添加による影響は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、以下のように考える。提出された試験成績から、本薬とダビガトラン及びその活性代謝物が速やかに結合すること、並びに複数のモデル動物において、本薬投与により、血漿中活性型ダビガトラン濃度が速やかに低下する傾向や、ダビガトランにより延長した凝固パラメータや出血時間が回復する傾向が示されている。したがって、ヒトにおいても、本薬投与により、ダビガトランにより阻害されていた凝固作用を回復させることは期待できるものと判断する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の血漿中濃度は、ELISAにより測定され、LLOQはラットで15.6 ng/mL (0.33 nmol/L)、サルで7.8 ng/mL (0.16 nmol/L)であった。また、血漿中のADA濃度の測定はECLにより行われ、LLOQはラットで0.22 ng/mL、サルで15.1 ng/mLであった。

特に記載のない限り、PKパラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与 (CTD 4.2.2.2-01、05、4.2.3.2-01)

雄性ラットに本薬 20 mg/kg 単回静脈内投与、ダビガトラン 0.2 mg/kg 単回静脈内投与、及びダビガトラン 0.2 mg/kg 単回静脈内投与 15 分後に本薬 20 mg/kg 単回静脈内投与したときの本薬のPKパラメータは表6のとおりであった。

表6：本薬のPKパラメータ（提出資料一部改変）

	例数	AUC _{0-∞} (nmol·h/L)	CL (mL/min/kg)	V _{ss} (L/kg)	MRT (h)	t _{1/2} (h)
本薬単独	3	3730±875	1.95±0.494	0.0688±0.0291	0.570±0.0943	6.68±0.493
ダビガトラン+本薬	6 ^{a)}	2990	2.33	0.0771	0.550	6.34

a) : 3例/時点であり、PKパラメータの標準偏差は算出していない

雌雄サルに本薬 30、90 及び 175 mg/kg の順で静脈内投与（休薬期間：14日間）、並びにDEMSをDEとして 12 mg/kg で4日間経口投与し、最終投与1.5時間後の雌雄サルに本薬 30、90 及び 175 mg/kg の順

で静脈内投与（休薬期間：14日間）したときの本薬のPKパラメータは表7のとおりであった。本薬最終投与前の4例中2例にADAが検出されたが、本薬の曝露量に影響を及ぼさなかった。

表7：本薬のPKパラメータ（提出資料一部改変）

	例数	$C_{max}^a)$ (nmol/L)	$AUC_{0-24}^a)$ (nmol·h/L)	CL (mL/min/kg)	V_{ss} (L/kg)	MRT (h)	$t_{1/2,\alpha}$ (h)	$t_{1/2,\beta}$ (h)
本薬 30 mg/kg	2	16100、14700	11700、12700	0.873±0.0464 1.01±0.114	0.0576±0.00692 0.0671±0.0110	1.11±0.165 1.12±0.251	0.394±0.0399 0.420±0.0458	4.26±0.439 4.92±0.632
本薬 90 mg/kg	2	38300、39600	33300、37700					
本薬 175 mg/kg	2	81200、72200	67600、72200					
本薬 30 mg/kg+DEMS	2	11400、11700	9020、11000					
本薬 90 mg/kg+DEMS	2	33500、32900	30300、35000					
本薬 175 mg/kg+DEMS	2	65100、76400	54000、67000					

a) : 2例のため、個別値を記載

雄性サルにDEMSをDEとして12 mg/kgで1~4、8~11及び30~33日目に経口投与し、本薬（①4日目に30 mg/kg、11日目に30+30 mg/kg、33日目に30 mg/kg、②4日目に60 mg/kg、11日目に60+60 mg/kg、33日目に60 mg/kg）を静脈内投与したときの本薬のPKパラメータは表8のとおりであった。本薬最終投与前の8例中6例にADAが検出されたが、本薬の曝露量に影響を及ぼさなかった。

表8：本薬のPKパラメータ（提出資料一部改変）

本薬投与量	例数	測定時点	DEMS投与からの時間 ^{a)}	C_{max} (nmol/L)	$AUC_{0-\infty}$ (nmol·h/L)	CL (mL/min/kg)	V_{ss} (L/kg)	MRT (h)	$t_{1/2}$ (h)
30 mg/kg	4	4日目	2.33	10100±746	11400±820	0.919±0.0670	0.0739±0.0167	1.34±0.286	5.59±0.717
60 mg/kg	4	4日目	2.33	15000±2560	26100±5320	1.09±0.231	0.107±0.0323	1.61±0.195	5.29±0.348
30+30 mg/kg	4	11日目	1.5及び3.0	11300±520	27100±3610	0.784±0.118	0.0592±0.0181	1.24±0.186	5.62±0.457
60+60 mg/kg	4	11日目	1.5及び3.0	21200±5390	54200±13600	0.822±0.266	0.0712±0.0411	1.37±0.298	5.32±0.552
30 mg/kg	3	33日目	1.5	10100±395	11600±305	0.902±0.0241	0.0719±0.0103	1.33±0.187	6.15±0.890
60 mg/kg	4	33日目	1.5	19700±705	23700±3360	0.895±0.112	0.0740±0.00866	1.38±0.0899	6.01±0.252

a) : 各投与期のDEMS最終投与から本薬投与までの時間

4.1.2 反復投与（CTD 4.2.3.2-02、05）

本薬を反復静脈内投与したときの薬物動態は、反復投与毒性試験において検討された。

雌雄ラットに本薬を4週間静脈内投与、雌雄サルに本薬を2週間静脈内投与及びDEMSを2週間経口投与したときの本薬のPKパラメータは表9のとおりであった。本薬投与終了後のラットにおいて、本薬150 mg/kg群の17例中6例、本薬500 mg/kg群の18例中9例に、本薬投与終了後のサルにおいて、150/12(本薬用量/DE用量、以下同様) mg/kg群の10例中9例、500/12 mg/kg群の10例中3例、500/0 mg/kg群の10例中3例にADAが検出されたが、本薬最終投与後の本薬の曝露量に、ADAの有無による違いは認められなかった。

表9：本薬のPKパラメータ（提出資料一部改変）

動物種	本薬投与量 (mg/kg)	DEMS 投与量 ^{b)} (mg/kg)	性別	例数	測定時点	C _{max} (nmol/L)	AUC ₀₋₂₄ (nmol·h/L)
ラット	150	0	雄	9 ^{a)}	1日目	52900	27200
			雄	9 ^{a)}	28日目	33300	24700
			雌	9 ^{a)}	1日目	53600	26400
				9 ^{a)}	28日目	51500	27800
	500	0	雄	9 ^{a)}	1日目	157000	82700
			雄	9 ^{a)}	28日目	197000	106000
			雌	9 ^{a)}	1日目	178000	83900
				9 ^{a)}	28日目	166000	109000
サル	150	12	雄	5	1日目	52700±6340	54600±7660
			雄	5	14日目	59600±5420	61700±8600
			雌	5	1日目	52700±1590	53600±4230
				5	14日目	49000±6130	51700±6720
	500	12	雄	5	1日目	161000±7620	182000±20600
			雄	5	14日目	181000±28300	208000±38300
			雌	5	1日目	168000±16500	182000±16400
				5	14日目	164000±9860	196000±18300
	500	0	雄	5	1日目	170000±13100	190000±17200
			雄	5	14日目	163000±23400	188000±8290
			雌	5	1日目	175000±11000	199000±22400
				5	14日目	186000±19500	216000±18500

a) : 3例/時点であり、PKパラメータの標準偏差は算出していない、b) : DEとして

4.2 分布

本申請にあたり、試験は実施されていない。

4.3 代謝

本申請にあたり、試験は実施されていない。

4.4 排泄（CTD 4.2.2.2-01、05）

雄性ラットに本薬 20 mg/kg 単回静脈内投与、ダビガトラン 0.2 mg/kg 単回静脈内投与、及びダビガトラン 0.2 mg/kg 単回静脈内投与後に本薬 20 mg/kg 単回静脈内投与したとき、本薬投与 48 時間後までの本薬及びダビガトランの fe は表 10 のとおりであった。

表10：本薬及びダビガトランの fe（提出資料一部改変）

本薬投与量 (mg/kg)	ダビガトラン投与量 (mg/kg)	例数	本薬の fe (%投与量)				ダビガトランの fe (%投与量)
			0~8 時間	8~24 時間	24~48 時間	0~48 時間	
20	0	3	13.2±6.08	1.12±0.76	0.25±0.38	14.5±6.91	-
20	0.2	3	16.0±5.04	4.18±3.17	0.57±0.85	20.8±6.68	59.3±17.1
0	0.2	3	-	-	-	-	57.2±30.6

- : 算出せず

DEMS を DE として 12 mg/kg で 4 日間経口投与した雄性サルに本薬（0、30、60、30+30、又は 60+60 mg/kg）を静脈内投与したとき、投与 48 時間後までの本薬の fe は本薬の投与量に依存せず、4.89～14.6%投与量であり、総ダビガトランの fe は、本薬非併用下で 1.43±1.15%投与量、本薬併用下で 1.56±1.31%投与量であった。以上より、申請者は、総ダビガトランの fe に対して、本薬が影響を及ぼす傾向は認められなかったと考察した。

4.5 その他の薬物動態試験 (CTD 4.2.2.7-01、02)

偽処置又は腎臓を 5/6 摘出したラットに本薬 20 mg/kg を単回静脈内投与したときの $AUC_{0-\infty}$ は 3700±209 及び 8580±1890 nmol·h/L (偽処置ラット及び腎臓を 5/6 摘出したラット、以下同順) 、CL は 1.89±0.109 及び 0.838±0.168 mL/min/kg、 V_{ss} は 0.287±0.0153 及び 0.103±0.0225 L/kg、 $t_{1/2,\beta}$ は 6.58±0.514 及び 6.29±0.351 時間、fe は 15.8±3.21 及び 12.6±3.54% 投与量であった。

偽処置、無処置又は腎臓を 5/6 摘出したラットにダビガトランの単回静脈内投与 5 分後に本薬を単回静脈内投与したときの本薬の PK パラメータは表 11 のとおりであった。

表 11：本薬の PK パラメータ（提出資料一部改変）

ラットの種類	本薬 投与量 (mg/kg)	ダビガトラン 投与量 (mg/kg)	例数	C_{max} (nmol/L)	$AUC_{0-\infty}$ (nmol·h/L)	CL (mL/min/kg)
偽処置 ラット	20	0.4	8	12500	3660	1.90
	40	0.4	8	23600	7330	1.90
腎臓を 5/6 摘 出したラット	20	0.4	8	12300	8940	0.780
	40	0.4	8	22000	18200	0.767
無処置 ラット	40	0.4	8	20500	6910	2.02

4.R 機構における審査の概略

本申請にあたり、非臨床試験で検討しなかった本薬の分布及び代謝について、申請者は、以下のように説明した。分布について、本薬は、ダビガトランに特異的に結合するよう設計された IgG 抗体の Fab であり、組織交差反応性試験において、ラット、サル及びヒト組織に本薬特異的な染色は認められていないこと（「5.4.1 ヒト、サル及びラットの正常組織を用いた組織交差反応性試験」の項参照）、並びに本薬の V_{ss} （ラットで 68.8±29.1 mL/kg、サルで 57.6±6.92 mL/kg）は血漿量（ラットで 39.6 mL/kg 及び 31.2 mL/kg、サルで 44.8 mL/kg）（J Appl Physiol 1994; 76(1): 485-9、Pharm Res 1993; 10(7): 1093-6）をわずかに上回る程度であったことから、組織への本薬の分布は限定的であると考える。代謝について、IgG 抗体の Fab である本薬は、他のタンパク製剤と同様に異化作用によるアミノ酸への分解、及び尿中への直接排泄により消失すると推定される。ラット及びサルに本薬を投与したときの本薬の fe は約 10～20% であり（「4.4 排泄」の項参照）、残りの本薬（80～90%）は異化によって消失すると推定された。この推定は、マウス及びヒトに静脈内投与した放射性標識抗体フラグメント（Fab 等）は、主に腎臓に取り込まれた後、腎臓内で異化を受けると報告した文献と一致している（J Nucl Med 1996; 37(5): 829-33、Cancer Res 1995; 55(17): 3825-34、Bioconjug Chem 2001; 12(2): 264-70）。

本薬が胎盤を通過する可能性について、IgG の能動的胎盤通過には、IgG の Fc 領域と胎盤の FcRn 受容体の結合を介したトランスサイトーシスが関与すると考えられている（Am J Gastroenterol 2009; 104(1): 228-33）が、本薬には Fc 領域が存在しないため、胎盤を能動的に通過することはないと考える。灌流状態のヒト胎盤を用いた *in vitro* 試験において、抗 GP II b/III a IgG1 モノクローナル抗体の Fab である abciximab が、母体の灌流液から胎児の灌流液へ移行することはなかった（Placenta 2003; 24: 727-38）。PEG 化抗ラット TNF α Fab を妊娠 20 日目のラットに静脈内投与したとき、胎児への移行は無視できる程度であった（胎児血漿中濃度は定量下限である 0.03 μ g/mL 未満であったのに対し、母体血漿中濃度は 23.1 μ g/mL）一方で、

IgG (cTN3 c1) を妊娠20日目のラットに投与したときの胎児中血漿中濃度は14.6 µg/mLと高い値であった (Toxicol Sci 2011; 122(1): 170-6)。また、セルトリズマブ (PEG化抗TNF α Fab)、インフリキシマブ (IgG) 又はアダリムマブ (IgG) を妊娠女性に静脈内投与したとき、胎児及び臍帯中のセルトリズマブ濃度は低かった (2 µg/mL未満、母体血漿中濃度の3.9%未満) が、インフリキシマブ又はアダリムマブの胎児及び臍帯中濃度は母体血漿中濃度よりも高かった (Clin Gastroenterol Hepatol 2013; 11(3): 286-92)。以上より、Fabの胎盤通過性はIgGと比べてごくわずかであり、本薬の胎盤通過は非常に低いと考える。

本薬の乳汁移行について、IgGであるcTN3 c1を分娩8日目の授乳ラットへ投与したとき、乳汁中 (2.7 µg/mL) 及び仔ラットの血漿中濃度 (27.6 µg/mL) は高かった (Toxicol Sci 2011; 122(1): 170-6) 一方で、PEG化抗ラットTNF α FabであるcTN3 PFを分娩8日目の授乳ラットへ静脈内投与したとき、乳汁中のcTN3 PF濃度は母体血漿中濃度の5%未満であり、仔ラット中のcTN3 PF濃度は検出下限 (0.02 µg/mL) 未満であったこと (Toxicol Sci 2011; 122(1): 170-6)、400 mgのセルトリズマブ (PEG化抗TNF α Fab) を4週毎に授乳中の女性に静脈内投与したとき、投与4時間後から2週間後に採取した乳汁5検体のいずれにもセルトリズマブは検出されなかった (Clin Gastroenterol Hepatol 2013; 11(3): 286-92) ことを踏まえると、Fabの乳汁中への移行はIgGと比べてごくわずかであると考えられることから、IgG抗体のFabである本薬も同様に乳汁移行性は非常に低いと考える。

以上のように、本薬の分布及び代謝については既存の情報により推測可能であると判断し、本申請にあたり、分布及び代謝に関する非臨床試験は実施しなかった。

機構は、本薬の分布及び代謝に関する非臨床試験は実施されていないものの、本薬の分布及び代謝については既存の情報により推測可能であるとの申請者の説明は妥当であり、提出された資料及び申請者の説明を踏まえると、本薬の非臨床薬物動態については適切に評価されていると判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験（腎障害、免疫複合体の形成及び沈着の有無等の検討試験を含む）、局所刺激性試験、その他の毒性試験（組織交差反応性試験、血液適合性試験）が実施された。

5.1 単回投与毒性試験 (CTD 4.2.3.1-01、参考資料)

雌雄 Wistar ラットに、媒体 (50 mmol/L 酢酸ナトリウム、200 mmol/L ソルビトールからなる緩衝液、pH5.5)、本薬 50 及び 175 mg/kg が静脈内に単回投与された。死亡例は認められず、血液生化学的検査において、50 mg/kg 以上の群の雄にトリグリセリドの高値 (対照群に比して~1.8 倍) が認められた。概略の致死量は、175 mg/kg 超と申請者は判断した。

5.2 反復投与毒性試験

反復静脈内投与毒性試験として、ラットを用いた4週間反復投与毒性試験、及びサルを用いたDEMS 経口投与の併用による2回静脈内投与及び2週間静脈内投与毒性試験並びに腎障害を検討する2週間静脈内投与毒性試験が実施された。いずれの試験においても毒性変化は認められず、無毒性量は500 mg/kg/日と申請者は判断した。なお、ラットを用いた試験における500 mg/kg/日投与時の曝露量 (C_{max} : 181500 nmol/L、 AUC_{0-24} : 107500 nmol·h/L) は、日本人健康被験者に2.5 gを短時間内に2回投与した時の曝露

量 (C_{max} : 30100 nmol/L、 $AUC_{0-\infty}$: 43300 nmol·h/L) と比較して、それぞれ約 6.0 倍及び約 2.5 倍であった。

5.2.1 ラットにおける 4 週間反復静脈内投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-02)

雌雄Wistarラットに媒体 (25 mmol/L酢酸ナトリウム、220 mmol/Lソルビトール及び0.02%ポリソルベート20からなる緩衝液、pH5.5) 、本薬150又は500 mg/kg/日が、4週間反復静脈内投与された（雌雄各15例）。150 mg/kg/日以上の群で、血漿中尿素とクレアチニンの低値が用量依存的に認められたが、多くの個体で施設背景値の範囲内であり、関連する病理組織学的所見も認められなかつたことから、申請者は毒性とは判断していない。4週間の投与後、対照群を含む全ての投与群でADAが認められ、TK測定群に限れば15/35例で認められたものの、TKには影響がなかつたことから、毒性評価に影響はないと申請者は判断した。その他、毒性所見は認められず、無毒性量は500 mg/kg/日と申請者は判断した。

5.2.2 サルにおける DEMS 併用による 2 回静脈内投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-03)

雌雄アカゲザルに媒体 (25 mmol/L 酢酸ナトリウム、220 mmol/L ソルビトール及び 0.02% ポリソルベート 20 からなる緩衝液、pH5.5) 、DEMS (DE として) /本薬 12/150、12/500、0/500 又は 12/0 mg/kg/日が、DEMS は 5 日間連日経口投与、本薬は投与 4 及び 5 日目の DEMS 経口投与 1.5 時間後に計 2 回反復静脈内投与された（雌雄各 3 例）。DEMS を投与された全ての個体で ADA 陽性を示したが、血漿中ダビガトランがアッセイ系に干渉した可能性があると申請者は判断している。12/500 mg/kg 群の雄 1/3 例を除き、12/150 及び 12/500 mg/kg 群では、ダビガトランの抗凝固作用の中和が認められたが、毒性所見は認められなかつた。ただし、12/500 mg/kg の回復群の雄 1/2 例では、脱毛や体重の減少、血液生化学的検査及び尿検査における異常値が認められ、特に尿素の不均衡な増加や血漿中無機リンの増加から腎尿細管障害が示唆されたが、病理組織学的検査では、中等度の腎皮質尿細管拡張と尿細管上皮及び尿細管腔の PAS 染色陽性物質が観察されただけで、障害を示唆する所見は認められなかつた。また、免疫組織化学的な検討によつても、腎におけるサルの IgM、IgG 又は C3 免疫複合体やヒト Fab は認められなかつた。腎の絶対重量は低値を示したもの、脳比重量及び体重比重量は対照値の範囲内にあつた。TK やダビガトランの抗凝固作用に対する中和作用についても、同群の他の例とほぼ同等の結果を示した。当該個体における所見は、本薬投与との関連性が不明であることから、DEMS 投与後に本薬を 2 回投与する毒性試験を再度実施して腎への影響を評価した（次項参照）。当該個体を考慮すると、DEMS 併用時の本薬の無毒性量は 150 mg/kg/日、DEMS 非併用時の 0/500 mg/kg では毒性所見が認められなかつたことから、本薬単独投与時の無毒性量は 500 mg/kg/日と申請者は判断した。

5.2.3 サルにおける腎障害検討試験 (CTD 4.2.3.2-04)

雌雄アカゲザルに媒体 (25 mmol/L 酢酸ナトリウム、220 mmol/L ソルビトール及び 0.02% ポリソルベート 20 からなる緩衝液、pH5.5) 、DEMS (DE として) /本薬 12/500 又は 0/500 mg/kg/日が、DEMS は 5 日間連日経口投与、本薬は投与 4 及び 5 日目の DEMS 経口投与 1.5 時間後に計 2 回反復静脈内投与された（雌雄各 3 例）。一般状態、臨床検査値等に異常は認められず、また、腎関連の検査指標は全て正常範囲内であり、器官重量、剖検、病理組織学的検査においても腎の異常所見は認められなかつた。以上より、サルにおける DEMS 併用による 2 回静脈内投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-03) で腎障害が疑われた雄 1 例は、DEMS と本薬の投与に起因するものではなく、試験開始前から有していた固有の病変が原因

であると申請者は結論付けた。回復期間終了時に、0/500 mg/kg/日群の 1/4 例及び 12/500 mg/kg/日群の 3/4 例に ADA が認められたが、本薬の薬理作用である抗凝固反応の中和が認められていたことから、毒性評価に影響はないと申請者は判断している。以上より、本薬の無毒性量は、DEMS の併用投与によらず 500 mg/kg/日と申請者は判断した。

5.2.4 サルにおける 2 週間反復静脈内投与及び DEMS 再投与を検討した試験（CTD 4.2.3.2-05）

雌雄アカゲザルに媒体（25 mmol/L 酢酸ナトリウム、220 mmol/L ソルビトール及び 0.02% ポリソルベート 20 からなる緩衝液、pH5.5）、DEMS（DE として）/本薬 0/500、12/150 又は 12/500 mg/kg/日が、2 週間反復経口/静脈内投与された（雌雄各 5 例）。一部の動物には、投与終了後、28 日間の回復期間を経た後、DEMS（DE として 0 又は 12 mg/kg/日）が 3 日間再投与された。一般状態、臨床検査値等に異常は認められなかった。DEMS 投与による抗凝固作用は、ADA の出現の有無にかかわらず本薬投与直後から完全に中和されたが、本薬単独投与（0/500 mg/kg/日）群では、血液凝固指標の変動は認められなかつた。試験開始前から全ての投与の終了後において、血栓形成のバイオマーカーである D-dimmer 及び F1+2 に本薬投与の影響が認められなかつたことから、本薬に血栓形成促進作用はないと申請者は結論付けた。回復期間終了時に、媒体対照群以外の群の全例で ADA が認められた。ダビガトランの³H-標識体を用いた RIPA で抗ダビガトラン抗体を試験開始前、回復期間中及び回復期間後に測定したところ、回復期間中に媒体対照群以外の群の 3/4 例、3/4 例及び 4/4 例で陽性反応が認められた。DEMS が投与されていない群においても陽性反応が認められていることから、その要因を探索した結果、本薬と ADA の複合体が血漿中に存在し、その一部がダビガトランの³H-標識体と結合することで、RIPA で陽性結果を示したものと申請者は判断した。回復期間後にも 12/500 mg/kg/日群の 2/4 例に弱い陽性反応が認められたが、本薬と ADA の複合体の消失半減期が通常長いことを踏まえると、回復期間中と同様に本薬と ADA の複合体に起因すると考えられ、DEMS 及び本薬の併用投与によりサルに抗ダビガトラン抗体が生成される可能性は極めて低いと申請者は判断した。回復期間を経て DEMS を再投与する前後において、補体 Bb、C3a 及び C4a に群間差は認められず、試験開始前と試験期間中に測定した C1q 結合 CIC（C1q-CIC）及び C3d 結合 CIC（C3d-CIC）にも変動は認められなかつた。また、剖検で得られた腎をヒト IgG（本薬）、サル IgG、サル IgM 及びサル C3 について免疫組織化学的検査を実施したところ、本薬投与終了後に得られた腎では、対照群を除く全ての群でヒト IgG が尿細管上皮に検出されたが、沈着の程度に群間差は認められなかつた。その他においても腎糸球体への沈着の程度に群間差は認められなかつた。したがつて、本薬あるいは DEMS と本薬の投与により、サルにおいて免疫複合体の形成並びに腎糸球体への免疫複合体沈着は生じないものと申請者は結論した。以上より、本薬の無毒性量は、DEMS の併用投与によらず 500 mg/kg/日と申請者は判断した。

5.3 局所刺激性試験（CTD 4.2.3.6-01）

血管周囲への刺激性を評価するため、NZW ウサギの左右耳介の辺縁静脈周囲に、本剤及び 0.9% 生理食塩水が 0.1 mL 投与された。皮膚観察及び病理組織学的検査において本剤投与による影響は認められず、刺激性はないと申請者は判断した。

5.4 その他の毒性試験

5.4.1 ヒト、サル及びラットの正常組織を用いた組織交差反応性試験（CTD 4.2.3.7.7-01）

ビオチン標識した本薬（2.0 及び 10 µg/mL）のヒト、アカゲザル及び Wistar ラット正常組織に対する交差反応性が検討された。本薬に特異的な染色はいずれの動物種のいずれの組織にも認められず、本薬の組織交差反応性は極めて低いと申請者は判断した。

5.4.2 溶血性試験（CTD 4.2.3.7.7-02、参考資料）

0.5 mL のヒト血液を 125 µL の本剤（55 mg/mL）とインキュベートしたが溶血は生じなかった。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 抗ダビガトラン抗体について

機構は、以下のように考える。サルにおける 2 週間反復静脈内投与及び DEMS 再投与を検討した試験において、回復期間後まで RIPA で抗ダビガトラン抗体陽性を示す個体が存在したことについて、申請者は、本薬と ADA の複合体に起因したと説明しているが、本薬と ADA の複合体が、28 日間の回復期間にわたり、血漿中に陽性反応を示す量が残存することを示すデータはなく、DEMS 及び本薬の併用投与によりサルに抗ダビガトラン抗体が生成される可能性がないとまでは判断できない。ヒトでも、modified TT アッセイで抗ダビガトラン抗体が陽性と推定された症例が認められていることから、抗ダビガトラン抗体の発現を踏まえた DEMS の投与再開に関する注意喚起や情報提供の詳細については、「7.R.7 本剤投与後の DEMS 投与の再開について」の項で引き続き検討する。

5.R.2 妊婦への使用について

機構は、本申請において生殖発生毒性試験の成績が提出されていないことから、本薬を妊娠又は妊娠している可能性のある女性に投与した場合のリスクについて、ADA の產生や免疫複合体による毒性の可能性等も踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。近年開発された抗血液凝固薬、例えば DEMS や第 Xa 因子阻害薬は、非臨床において生殖発生毒性を生じ、ヒト胎児にも有害な作用を及ぼすことが懸念されることから、妊婦への投与には注意喚起がなされている。ヒト胎盤灌流モデルを用いた *ex vivo* 試験ではダビガトラン及び DEMS の胎盤通過が示されており（Obset Gynecol 2014; 123(6): 1256-61）、胎児血液凝固系への影響は否定できないことから、妊婦への DEMS 投与は、他に治療法がなく、かつ、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみに限定されている。米国や欧州においても、同様の注意喚起がなされている。したがって、他に治療法がなく、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された妊婦の DEMS 使用時に、生命を脅かす可能性のある事態に陥り、ダビガトランの抗凝固作用を速やかに中和する必要が生じた時に本薬が投与されることになる。ダビガトランの抗凝固作用が本薬によって中和されると、血液凝固系が元の生理状態に復すことから、DEMS 投与の対象となる循環器系疾患の懸念が生じることになるが、サルに本薬を投与した試験では血栓形成促進作用は認められていないことから、本薬投与による血栓形成促進作用は妊娠の有無にかかわらず、ヒトで生じることはないと考える。

健康成人あるいは患者における本薬投与に対する ADA 产生は、ごく軽度であり、妊婦においても ADA が产生されることは想定されるが、ADA 产生による本薬の薬理学的効果への影響や発現の頻度は総じて低く、健康成人及び患者ともに免疫複合体に起因する有害事象も認められていない。本薬に対して明らかな ADA 陽性を示したサルに本薬を投与しても免疫複合体の沈着は観察されていない。したがって、本薬に対するごく軽度の ADA 产生が推定されるヒトにおいて、免疫複合体の形成、及び免疫複合体に

起因する有害作用が生じる可能性は極めて低いものと考える。

本薬はFcRnに結合するFc γ を持たないFabであり、FcRnを介した細胞内取込みによる胎盤通過は考えられない。また、本薬はその分子量（～48 kDa）から、受動拡散によって胎盤を通過することが考えられるが、その量はごく微量と考えられる（Placenta 2003; 24: 727-38、Toxicol Sci 2011; 122(1): 170-6）。さらに、本薬の組織交差反応試験ではヒト胎盤組織への結合性は認められていない。また、本薬は急速投与され、母体血漿中から速やかに消失すると考えられ、たとえ胎盤を通過したとしても胎児への曝露時間は短いことから、胎児に有害作用が生じる可能性は極めて低いと考えられる。

以上より、DEMS の妊婦における使用上の注意喚起を総合的に考慮すると、本薬の生殖発生毒性試験を実施する必要ないと判断した。

機構は、申請者の説明を踏まえると、本薬を用いた生殖発生毒性試験を実施する意義は低いと考えられ、試験を実施する必要はないとの申請者の判断は妥当と考えるが、本薬による次世代への影響は不明であることから、治療上、ダビガトランの抗凝固作用を速やかに中和すべき危急の必要性がある場合を除き、妊婦への投与は控えることが望ましく、それらの情報は医療現場に適切に提供されるべきと考える。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

開発過程において、原薬の製造工程が変更され（「2.1.4 製造工程の開発の経緯」の項参照）、本申請において提出された臨床試験のうち、1321.1 試験では、CMC1 製法又は CMC2 製法から得られた原薬が、1321.2 試験及び 1321.5 試験では、CMC2 製法から得られた原薬が、並びに 1321.3 試験では、█████████████████から得られた原薬が使用された。CMC1 から CMC3 に至るまでの製法変更時には、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後で原薬は同等/同質であると判断されている。市販予定製剤は、すべての臨床試験で使用した製剤と同一処方である。

ヒト血漿中の本薬濃度は、ELISA により測定され、LLOQ は 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (0.0209 nmol/L) であった。ヒト血漿中の ADA は、ECL により測定され、LLOQ は 11.5 ng/mL であった。ヒト血漿中の非結合型総ダビガトラン濃度は、LC-MS/MS により測定され、LLOQ は 1 ng/mL であった。

6.2 臨床薬理試験

1321.3 試験の成績は、特に指定しない場合、████ 年 █ 月 █ 日時点の中間集計に基づき記述する。また、特に記載のない限り、PK パラメータは幾何平均値又は幾何平均値（幾何 CV%）、PD パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

6.2.1 健康成人における検討

6.2.1.1 1321.5 試験（CTD 5.3.4.1-03）

日本人健康成人男性に本薬 1、2 及び 4 g を 5 分間で、あるいは 8 g を 1 時間で静脈内投与したとき、ダビガトランの血漿中濃度が定常状態の日本人健康成人男性に本薬（1、2 及び 4 g、並びに 2.5 g を 15 分間隔で 2 回）又はプラセボを静脈内投与したときの本薬の PK パラメータは、表 12 のとおり、血漿中非結合型総ダビガトラン濃度、血漿中総ダビガトラン濃度、dTT、ECT、aPTT 及び TT の推移は、表 13 のとおりであつ

た。

表 12：本薬を単回静脈内投与したときの本薬のPKパラメータ（提出資料一部改変）

本薬投与量	DEMS 投与量 ^{a)} (1回投与量)	例数	投与時間	C _{max} (nmol/L)	AUC _{0-∞} (nmol·h/L)	t _{1/2} (h)	CL (mL/min)	V _{ss} (L)	f _{e0-72} (%)
1 g	-	6	5分間	6810 (10.1)	9150 (15.0)	6.38 (15.4)	38.1 (15.0)	6.21 (14.1)	7.38 (54.9)
2 g	-	6	5分間	15700 (10.9)	19500 (17.8)	10.3 (31.4)	35.7 (17.8)	7.45 (26.4)	14.6 (165)
4 g	-	6	5分間	28100 (14.3)	37600 (14.4)	7.62 (6.46)	37.1 (14.4)	6.17 (17.7)	24.5 (52.4)
8 g	-	6	1時間	37600 (6.88)	76800 (14.8)	9.70 (9.98)	36.3 (14.8)	6.85 (14.9)	41.3 (25.0)
1 g	220 mg	9	5分間	9510 (33.8)	8590 (14.2)	6.01 (33.3)	40.6 (14.2)	5.57 (28.0)	20.1 (35.1)
2 g	220 mg	9	5分間	17600 (16.8)	19200 (18.5)	7.31 (13.5)	36.3 (18.5)	5.45 (19.7)	33.0 (12.5)
4 g	220 mg	9	5分間	30200 (17.7)	34500 (16.6) ^{b)}	9.06 (24.1) ^{b)}	40.4 (16.6) ^{b)}	6.38 (27.5) ^{b)}	50.9 (16.4)
2.5+2.5 g	220 mg	9	5分間	30100 (11.5)	43300 (8.25)	7.91 (9.33)	40.2 (8.25)	6.53 (10.2)	49.3 (18.1)

a) : DE として、b) : 8例

表 13：本薬を単回静脈内投与したときの血漿中非結合型総ダビガトラン濃度、血漿中総ダビガトラン濃度、dTT、ECT、aPTT 及び TT の推移（提出資料一部改変）

本薬投与量	DEMS 投与量 ^{c)} (1回投与量)	例数	DEMS 最終投与からの時間						
			1.92 時間 ^{a)}	2 時間	2.5 時間	3 時間	6 時間	12 時間	26 時間
血漿中非結合型総ダビガトラン濃度 (ng/mL)									
0 g	220 mg	12	152 (40.0)	145 (38.3)	165 (38.6) ^{c)}	157 (38.9) ^{c)}	97.2 (35.8)	42.6 (29.4)	12.6 (31.2)
1 g	220 mg	9	184 (38.0)	1.41 (33.7)	ND	34.8 (201)	35.5 (232)	27.6 (54.2)	11.3 (33.7)
2 g	220 mg	9	187 (34.2)	1.33 (17.7)	ND	ND	5.65 (356)	15.0 (67.9)	10.1 (40.2)
4 g	220 mg	9	148 (20.7)	ND	ND	ND	ND	ND	3.97 (28.8)
2.5+2.5 g	220 mg	9	164 (28.5)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
血漿中総ダビガトラン濃度 (nmol/L)									
0 g	220 mg	12	467 (35.4)	474 (34.4)	526 (32.2) ^{d)}	504 (36.2) ^{d)}	303 (30.4)	136 (26.6)	43.3 (26.2)
1 g	220 mg	9	595 (39.5)	1880 (40.5)	3220 (39.3)	2470 (30.4)	416 (29.3)	156 (31.4)	58.4 (22.0)
2 g	220 mg	9	595 (38.4)	2240 (25.8)	3490 (31.2)	2920 (33.6)	526 (32.5)	195 (28.4)	80.3 (20.3)
4 g	220 mg	9	466 (27.6)	1530 (25.4)	2320 (40.4)	1950 (44.0)	499 (44.5)	186 (18.1)	82.9 (18.5)
2.5+2.5 g	220 mg	9	534 (28.3)	1690 (33.7)	2670 (40.6) ^{b)}	1800 (48.7) ^{c)}	481 (41.5)	203 (23.7)	94.6 (17.6)
dTT (秒)									
0 g	220 mg	12	59.7±11.0	59.2±10.4	61.2±10.8 ^{d)}	61.5±9.76 ^{d)}	49.0±6.50	39.0±3.29	33.0±1.60
1 g	220 mg	9	64.9±10.1	30.4±0.973	32.0±3.52	37.9±9.10	40.0±6.57	35.3±2.60	32.2±1.08
2 g	220 mg	9	67.7±13.9	30.1±0.618	30.1±0.566	32.0±5.81	35.4±10.9	34.0±3.23	32.2±0.926
4 g	220 mg	9	60.8±6.62	30.5±0.546	30.3±0.798	30.4±0.740	30.8±0.770	30.7±1.37	31.5±1.31
2.5+2.5 g	220 mg	9	63.5±7.97	30.5±0.437	30.5±0.648 ^{b)}	30.2±0.555 ^{c)}	30.4±0.515	30.3±0.431	30.8±0.503
ECT (秒)									
0 g	220 mg	12	99.0±20.7	102±21.7	108±21.0 ^{d)}	106±25.4 ^{d)}	78.2±15.7	54.0±6.32	40.4±5.79
1 g	220 mg	9	115±25.8	33.9±1.12	39.5±8.32	53.6±19.8	59.1±13.9	48.4±5.87	39.7±2.76
2 g	220 mg	9	117±28.0	34.0±1.40	34.5±1.75	38.1±11.5	43.3±18.0	44.2±11.8	38.4±2.02
4 g	220 mg	9	95.3±13.7	33.7±1.60	34.6±1.39	34.1±1.33	33.9±1.50	33.6±1.43	35.2±1.88
2.5+2.5 g	220 mg	9	108±19.6	34.2±1.24	34.2±1.21 ^{b)}	33.9±0.991 ^{c)}	34.5±1.85	33.5±0.936	34.2±1.35
aPTT (秒)									
0 g	220 mg	12	74.6±16.0	73.6±15.2	77.6±14.8 ^{d)}	80.3±16.7 ^{d)}	65.5±13.1	50.9±6.18	40.5±5.12
1 g	220 mg	9	79.1±13.8	33.9±4.61	37.5±9.44	48.0±15.9	55.0±12.2	47.2±8.65	40.5±5.63
2 g	220 mg	9	82.6±17.0	35.4±3.35	35.3±3.37	38.2±10.5	43.1±14.7	41.1±5.71	39.5±3.48
4 g	220 mg	9	71.5±11.6	34.3±5.33	34.1±4.14	34.1±4.10	33.5±4.02	33.4±4.07	35.9±6.18
2.5+2.5 g	220 mg	9	72.9±7.55	35.8±3.33	35.4±4.09 ^{b)}	35.0±4.16 ^{c)}	34.4±3.75	33.1±4.17	35.3±2.94
TT (秒)									
0 g	220 mg	12	145±35.6	138±40.2	145±40.2 ^{d)}	145±38.0 ^{d)}	112±25.5	65.9±13.8	27.3±8.21
1 g	220 mg	9	144±31.3	13.1±0.882	22.3±18.5	45.6±36.1	63.9±34.3	51.0±22.7	26.2±6.46
2 g	220 mg	9	177±49.8	12.6±0.453	12.9±1.02	20.7±24.5	39.7±66.7	33.3±16.9	24.1±7.19
4 g	220 mg	9	145±28.7	12.7±0.559	12.5±0.394	12.4±0.359	12.6±0.584	12.8±0.500	15.7±2.61
2.5+2.5 g	220 mg	9	162±27.4	12.8±0.444	12.8±0.545 ^{b)}	12.6±0.431 ^{c)}	12.6±0.465	12.6±0.370	13.9±1.30

- : 算出せず、ND : 検出濃度範囲内の濃度値が総数の2/3未満であったため算出せず、a) : 本薬投与開始前の時点、b) : 2時間20分値、

c) : 3時間20分値、d) : 9例、e) : DE として

なお、プラセボ及び本薬投与前のそれぞれ 4/20、10/60 例で ADA が検出され、本薬投与後の 4 例に新たに ADA が検出された。

6.2.1.2 1321.1 試験 (CTD 5.3.4.1-01)

外国人健康成人に、本薬 0.02、0.06、0.2、0.6、1.2、2、3、4、6 及び 8 g を 1 時間で静脈内投与したとき、並びに本薬 1、2 及び 4 g を 5 分間で静脈内投与したときの本薬の PK パラメータは、表 14 のとおりであった (Part 1)。

外国人健康成人に、1~3 日目に DEMS を DE として 220 mg を 1 日 2 回（朝、夕）経口投与、4 日目の朝に 220 mg を 1 回経口投与し、その 1 時間 55 分後に本薬 1、2、4 及び 7.5 g (7.5 g については 5 及び 2.5 g を 1 時間間隔で投与) 又はプラセボを 5 分間で静脈内投与したときの本薬の PK パラメータは、表 14 のとおり、非結合型総ダビガトランの血漿中濃度推移は、表 15 のとおり、dTT、ECT、aPTT 及び TT の AUEC_{above2,12} の比は、表 16 のとおりであった (Part 2 及び 3)。

表 14：本薬を単回静脈内投与したときの本薬の PK パラメータ (提出資料一部改変)

本薬 投与量	DEMS 投与量 ^{a)} (1 回投与量)	例数	投与 時間	C _{max} (nmol/L)	AUC _{0-∞} (nmol·h/L)	t _{1/2} (h)	CL (mL/min)	V _{ss} (L)	fe (%)
0.02 g	0 mg	6	1 時間	79.9 (15.1)	146 (19.8)	0.887 (18.1)	47.8 (19.8)	3.67 (14.2)	-
0.06 g	0 mg	6	1 時間	257 (11.1)	426 (11.6)	0.978 (12.6)	49.0 (11.6)	3.89 (15.8)	-
0.2 g	0 mg	6	1 時間	809 (13.9)	1950 (129)	2.13 (329)	35.6 (129)	5.21 (76.9)	-
0.6 g	0 mg	5	1 時間	2440 (13.1)	6970 (75.4)	7.90 (213)	30.0 (75.4)	12.7 (136)	-
1.2 g	0 mg	6	1 時間	4520 (9.72)	8780 (4.92)	5.52 (24.1)	47.6 (4.92)	6.98 (19.7)	-
2 g	0 mg	12	1 時間	7420 (15.1)	14500 (15.9)	6.96 (31.9)	47.9 (15.9)	7.51 (24.3)	-
3 g	0 mg	6	1 時間	11700 (10.4)	22600 (17.6)	7.62 (12.0)	46.3 (17.6)	6.79 (15.6)	-
4 g	0 mg	6	1 時間	15700 (15.6)	31000 (12.9)	7.65 (12.2)	44.9 (12.9)	6.96 (17.8)	-
6 g	0 mg	6	1 時間	22100 (12.0)	41200 (11.8)	6.83 (9.80)	50.7 (11.8)	7.64 (11.6)	28.8 (50.1)
8 g	0 mg	5	1 時間	33900 (13.2)	63800 (15.6)	6.73 (4.77)	43.7 (15.6)	6.25 (7.76)	23.6 (395)
1 g	0 mg	6	5 分間	6360 (16.7)	7790 (13.1)	4.54 (17.9)	44.7 (13.1)	5.27 (9.55)	10.7 (76.3)
2 g	0 mg	6	5 分間	13600 (23.4)	16400 (16.8)	7.42 (33.1)	42.5 (16.8)	6.06 (21.1)	19.1 (73.1)
4 g	0 mg	6	5 分間	21400 (13.1)	25800 (22.1)	8.11 (11.1)	53.9 (22.1)	8.25 (26.3)	38.9 (23.6)
1 g	220 mg	9	5 分間	5410 (13.5)	6480 (17.1)	4.97 (31.1)	53.8 (17.1)	6.30 (22.0)	8.18 (90.6)
2 g	220 mg	9	5 分間	12500 (21.5)	16600 (10.7)	8.99 (21.6)	41.9 (10.7)	6.90 (29.2)	26.2 (23.4)
4 g	220 mg	8	5 分間	25800 (25.1)	30900 (14.1)	7.92 (11.3)	45.1 (14.1)	6.37 (21.6)	40.2 (30.5)
7.5 g	220 mg	9	5 分間	35300 (24.4)	62300 (8.43)	7.03 (15.6)	41.9 (8.43)	-	46.9 (24.9)

- : 算出せず、a) : DE として

表 15：本薬を単回静脈内投与したときの血漿中非結合型総ダビガトラン濃度の推移 (提出資料一部改変)

本薬 投与量	DEMS 投与量 ^{a)} (1 回投与量)	例数	DEMS 最終投与からの時間				
			1.92 時間後	2 時間後	2.5 時間後	6 時間後	12 時間後
血漿中非結合型総ダビガトラン濃度 (ng/mL)							
0 g	220 mg	9	119 (38.0)	123 (40.8)	130 (47.9)	79.2 (44.6)	38.5 (40.3)
1 g	220 mg	9	136 (51.8)	1.59 (10.7)	ND	15.3 (296)	18.2 (71.1)
2 g	220 mg	9	96.2 (33.3)	ND	ND	ND	ND
4 g	220 mg	8	135 (47.6)	ND	ND	ND	ND

ND : 検出濃度範囲内の濃度値が総数の 2/3 未満であったため算出せず、a) : DE として

表 16：本薬投与前（DEMS 投与 3 日目）に対する本薬投与後の
凝固パラメータの AUEC_{above2,12} の比（提出資料一部改変）

	本薬 投与量	DEMS 投与量 ^{a)} (1回投与量)	例数	dTT	ECT	aPTT	TT
Part 2	0 g	220 mg	9	1.01	1.04	1.28	1.08
	1 g	220 mg	9	0.26	0.28	0.46	0.32
	2 g	220 mg	9	0.06	0.07	0.14	0.06
	4 g	220 mg	8	0.02	0.03	0.07	0.00
Part 3	0 g	220 mg	3	1.02	1.22	1.68	1.11
	7.5 g	220 mg	9	0.01	0.02	0.03	0.00

a) : DE として

なお、プラセボ及び本薬投与前のそれぞれ 7/39 及び 12/118 例に ADA が検出され、本薬投与後の 7 例に新たに ADA が検出された。

6.2.1.3 1321.2 試験（CTD 5.3.4.1-02）

外国人健康成人（45～64 歳）、高齢健康成人（65～80 歳）、軽度腎機能障害被験者（CrCL 60 mL/min 以上 90 mL/min 未満）及び中等度腎機能障害被験者（CrCL 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満）に、1～3 日目に DEMS を 1 日 2 回（朝、夕）経口投与、4 日目の朝に DEMS を 1 回経口投与（健康成人（45～64 歳）には 5～7 日目に DEMS を 1 日 2 回（朝、夕）で 5 回投与）し、4 日目の朝の DEMS 投与 1 時間 55 分後に本薬又はプラセボを 5 分間静脈内投与（中等度腎機能障害被験者は、DEMS 投与 1 時間 55 分後及び 2 時間 55 分後に本薬又はプラセボを 5 分間静脈内投与）する 2 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：6 日間）。また、本薬 2.5 g を投与した外国人健康成人（45～64 歳）には 2 期目終了 2 カ月後に DEMS を 1 日 2 回投与で計 7 回経口投与し、DEMS 最終投与 1 時間 55 分後に本薬 2.5 g が再投与された。本薬の PK パラメータは、表 17 のとおり、血漿中非結合型総ダビガトラン濃度、dTT、ECT、aPTT 及び TT の推移は、表 18 のとおりであった。

表 17：本薬を単回静脈内投与したときの本薬の PK パラメータ（提出資料一部改変）

	本薬 投与量	DEMS 投与量 ^{a)} (1回投与量)	例数	C _{max} (nmol/L)	AUC _{0-∞} (nmol·h/L)	t _{1/2} (h)	CL (mL/min)	V _{ss} (L)	fe (%)
健康成人	2.5 g	220 mg	6	15700 (14.3)	22200 (12.7)	8.34 (10.1)	39.3 (12.7)	6.61 (11.2)	25.8 (32.6)
	2.5 g (再投与)	220 mg	6	14900 (12.0)	20600 (10.6)	6.67 (5.78)	42.3 (10.6)	6.96 (13.0)	-
	5 g	220 mg	6	25000 (16.9)	37000 (18.4)	10.3 (18.9)	47.1 (18.4)	8.86 (24.8)	32.1 (60.0)
高齢健康成人	1 g	220 mg	8	5790 (16.4)	8560 (15.2)	5.84 (60.6)	40.7 (15.2)	6.39 (23.3)	9.43 (69.0)
	5 g	220 mg	8	28300 (28.9)	43900 (18.7)	10.8 (15.9)	39.6 (18.7)	8.03 (34.0)	39.8 (13.7)
軽度腎機能 障害被験者	1 g	150 mg	6	6940 (19.4)	10700 (14.1)	9.83 (30.8)	32.7 (14.1)	6.70 (26.9)	12.4 (46.7)
	5 g	150 mg	6	32100 (17.4)	53100 (11.1)	9.52 (18.4)	32.8 (11.1)	6.34 (12.6)	32.0 (48.9)
中等度腎機能 障害被験者	2.5+2.5 g	150 mg	6	25600 (11.6)	67900 (11.6)	10.1 (11.8)	25.7 (11.6)	7.00 (12.4)	30.0 (89.0)

- : 算出せず、a) : DE として

表 18：本薬を単回静脈内投与したときの血漿中非結合型総ダビガトラン濃度、dTT、ECT、aPTT 及び TT の推移（提出資料一部改変）

	本薬 投与量	DEMS 投与量 ^{d)} (1 回投与量)	例数	DEMS 最終投与からの時間							
				1.92 時間 ^{a)}	2 時間	2.5 時間	3 時間	6 時間	12 時間	26 時間	
血漿中非結合型総ダビガトラン濃度 (ng/mL)											
健康成人	0 g	220 mg	12	160 (26.5)	160 (26.4)	155 (29.0)	145 (34.4)	98.4 (35.6)	49.1 (25.9)	16.9 (22.8)	
	2.5 g	220 mg	6	158 (21.2)	ND	ND	ND	ND	ND	10.9 (20.9)	
	2.5 g (再投与)	220 mg	6	170 (38.6)	ND ^{b)}	ND	ND	3.20 (154)	18.9 (28.4) ^{c)}	10.9 (59.6)	
	5 g	220 mg	6	212 (56.0)	ND	ND	ND	ND	ND	5.44 (99.2)	
高齢健康成人	0 g	220 mg	16	202 (39.7)	200 (40.5)	198 (40.9) ^{d)}	183 (39.8)	128 (34.6)	70.4 (32.1)	26.0 (29.7)	
	1 g	220 mg	8	189 (37.1)	ND	ND	2.81 (351)	32.2 (102)	35.2 (37.4)	18.7 (14.8)	
	5 g	220 mg	8	211 (44.0)	ND	ND	ND	ND	ND	8.31 (70.0)	
軽度腎機能 障害被験者	0 g	150 mg	12	142 (46.9)	139 (49.1) ^{d)}	137 (46.1)	131 (48.5)	95.5 (46.7)	51.3 (41.8)	19.3 (45.2)	
	1 g	150 mg	6	135 (59.9)	ND	ND	ND	13.6 (234)	14.8 (180)	13.5 (57.0)	
	5 g	150 mg	6	163 (23.7)	ND	ND	ND	ND	ND	3.87 (86.1)	
中等度腎機能 障害被験者	0 g	150 mg	6	209 (29.1)	220 (36.0)	204 (33.5)	209 (31.1)	153 (36.0)	91.7 (26.8)	32.1 (12.4)	
	2.5+2.5 g	150 mg	6	197 (40.1)	ND	ND	ND	ND	ND	9.94 (163)	
dTT (秒)											
健康成人	0 g	220 mg	12	60.9±7.60	60.3±7.73	60.1±8.78	58.0±7.25	49.8±6.66	40.4±4.07	35.3±2.65	
	2.5 g	220 mg	6	60.5±7.04	31.2±1.98	30.9±2.46	31.1±2.24	31.6±2.51	32.8±2.52	33.3±2.63	
	2.5 g (再投与)	220 mg	6	66.3±7.37	34.6±0.543 ^{b)}	34.2±0.378	34.0±0.186	35.5±1.16	38.9±6.14 ^{c)}	36.3±1.44	
	5 g	220 mg	6	65.6±11.7	31.7±1.97	31.4±1.94	31.4±1.98	31.2±2.35	32.5±3.09	32.4±1.17	
高齢健康成人	0 g	220 mg	16	68.3±13.8 ^{d)}	68.1±13.7	67.7±13.1 ^{d)}	66.5±13.1	55.5±9.29	44.6±4.86	36.2±2.97	
	1 g	220 mg	8	66.8±14.8	31.6±2.44	31.9±2.80	33.8±6.26	38.8±3.96	38.7±4.51	35.1±3.20	
	5 g	220 mg	8	67.3±12.9	32.4±0.667	32.1±0.679	32.2±0.814	32.2±0.743	32.3±1.43	33.5±1.93	
軽度腎機能 障害被験者	0 g	150 mg	12	60.1±10.4	61.0±14.7	59.0±11.0	57.5±10.3	48.9±8.35	41.1±3.49	34.9±2.03	
	1 g	150 mg	6	60.3±9.70	33.1±2.10	33.0±1.83	33.3±1.76	39.4±6.82	36.8±2.79	35.7±2.25	
	5 g	150 mg	6	60.4±7.54	30.2±0.388	30.0±0.397	30.1±0.274	30.2±0.407	30.6±1.88	31.2±0.981	
中等度腎機能 障害被験者	0 g	150 mg	6	71.7±10.8	70.3±9.50	70.9±11.3	71.0±13.8	60.2±6.21	48.7±3.02	36.3±3.44	
	2.5+2.5 g	150 mg	6	69.1±11.0	30.6±0.365	30.2±0.525	30.1±0.504	30.2±0.492	30.3±0.500	31.8±2.61	
ECT (秒)											
健康成人	0 g	220 mg	12	97.0±18.4	99.2±21.5	96.8±22.5	92.9±21.0	74.4±15.5	54.4±8.94	40.3±2.40	
	2.5 g	220 mg	6	94.4±7.82	33.3±1.94	33.1±2.18	34.0±2.51	33.4±1.92	36.7±1.39	38.9±3.29	
	2.5 g (再投与)	220 mg	6	112±30.7	35.5±2.84 ^{b)}	33.0±0.993	33.4±1.32	34.9±4.16	39.1±6.36 ^{c)}	39.5±3.68	
	5 g	220 mg	6	120±32.2	33.4±1.65	33.1±1.37	32.8±1.39	33.0±1.51	37.5±9.18	36.7±1.81	
高齢健康成人	0 g	220 mg	16	127±29.8 ^{d)}	128±30.2	125±30.0 ^{d)}	119±28.0	90.3±21.9	69.6±10.7	47.9±4.31	
	1 g	220 mg	8	111±41.2	36.0±1.88	36.6±2.45	41.0±11.4	53.7±7.82	52.8±5.99	44.6±2.77	
	5 g	220 mg	8	123±50.6	35.6±1.57	35.9±2.14	34.9±1.13	42.9±21.4	36.6±2.36	40.3±2.56	
軽度腎機能 障害被験者	0 g	150 mg	12	96.4±22.5	97.8±24.1	96.5±23.8	90.9±23.9	73.4±17.5	57.3±8.52	42.3±3.46	
	1 g	150 mg	6	90.7±22.6	33.0±1.29	33.2±1.4	32.8±1.7	47.8±18.5	41.6±3.86	37.8±1.73	
	5 g	150 mg	6	104±13.5	35.8±1.91	35.7±1.51	34.6±1.77	34.6±1.25	35.5±1.05	36.6±1.92	
中等度腎機能 障害被験者	0 g	150 mg	6	132±21.7	132±26.1	134±27.8	128±27.7	106±18.5	78.2±6.14	47.8±7.99	
	2.5+2.5 g	150 mg	6	131±25.9	34.9±1.63	36.7±3.47	36.2±1.84	36.5±2.01	39.6±4.07	41.3±7.99	
aPTT (秒)											
健康成人	0 g	220 mg	12	64.7±10.9	64.9±12.0	64.0±10.8	61.7±11.6	55.1±8.93	42.5±10.5	36.1±5.55	
	2.5 g	220 mg	6	67.1±8.50	32.0±1.97	31.0±2.33	32.4±2.96	31.7±3.42	31.9±6.48	39.0±5.82	
	2.5 g (再投与)	220 mg	6	64.3±5.82	30.6±4.93 ^{b)}	28.3±2.77	27.7±2.75	28.7±4.80	32.2±6.24 ^{c)}	35.3±6.21	
	5 g	220 mg	6	66.9±9.84	26.6±5.14	26.4±5.53	26.5±4.78	26.8±5.87	25.6±6.31	28.0±5.92	
高齢健康成人	0 g	220 mg	16	70.6±13.5 ^{c)}	71.9±11.2	69.6±9.73 ^{c)}	67.6±11.2	60.2±12.7	50.0±7.55	39.9±5.36	
	1 g	220 mg	8	73.3±14.1	30.3±3.00	31.0±3.03	32.1±3.56	39.7±9.85	41.4±6.15	36.5±4.37	
	5 g	220 mg	8	68.4±17.9	31.1±3.60	31.4±4.39	31.4±4.03	35.7±12.1	29.8±2.29	34.9±3.53	
軽度腎機能 障害被験者	0 g	150 mg	12	61.6±11.3	60.1±11.2	59.4±10.8	56.4±12.5	51.9±12.1	42.1±8.42	38.1±6.29	
	1 g	150 mg	6	57.1±7.12	26.9±4.71	27.2±4.76	27.2±4.90	37.2±11.6	35.0±5.24	33.7±5.49	
	5 g	150 mg	6	64.9±7.10	30.0±2.99	30.2±2.59	29.7±2.87	31.2±0.812	29.2±1.08	32.7±0.850	
中等度腎機能 障害被験者	0 g	150 mg	6	75.0±8.99	71.0±8.74	72.4±5.67	68.2±9.73	63.9±5.29	52.3±4.64	38.7±5.58	
	2.5+2.5 g	150 mg	6	71.9±6.49	30.4±5.00	31.2±3.35	31.0±3.99	30.3±2.67	28.5±4.17	33.3±5.64	

表 18：本薬を単回静脈内投与したときの血漿中非結合型総ダビガトラン濃度、dTT、ECT、aPTT 及び TT の推移（提出資料一部改変）（続き）

	本薬 投与量	DEMS 投与量 ^{d)} (1 回投与量)	例数	DEMS 最終投与からの時間							
				1.92 時間 ^{a)}	2 時間	2.5 時間	3 時間	6 時間	12 時間	26 時間	
TT (秒)											
健康成人	0 g	220 mg	12	118±20.8	119±21.5	116±37.8	108±20.5	88.3±24.8	54.1±17.7	30.2±7.19	
	2.5 g	220 mg	6	119±17.9	11.8±0.489	11.5±0.466	12.2±0.691	12.3±0.540	15.5±4.02	24.0±6.36	
	2.5 g (再投与)	220 mg	6	110±20.3	13.2±0.881 ^{b)}	12.2±0.234	12.4±0.344	15.1±5.55	26.9±12.8 ^{c)}	26.4±8.08	
高齢健康成人	5 g	220 mg	6	105±46.9	12.8±1.02	15.5±7.64	19.9±18.0	21.0±20.8	25.2±20.4	17.4±4.55	
	0 g	220 mg	16	146±41.3 ^{e)}	150±46.4	149±32.9 ^{e)}	136±36.7	115±47.0	77.8±23.4	44.4±10.3	
	1 g	220 mg	8	151±29.8	12.3±0.530	12.6±1.37	17.3±13.0	51.3±15.8	49.2±10.6	32.8±5.35	
軽度腎機能 障害被験者	5 g	220 mg	8	143±70.5	12.3±0.498	12.7±0.296	12.4±0.329	28.6±45.4	12.6±0.325	20.6±5.42	
	0 g	150 mg	12	118±23.7	105±26.7	116±28.4	100±31.0	96.0±29.7	60.4±15.7	32.7±11.4	
	1 g	150 mg	6	115±40.1	13.8±2.02	13.7±2.03	14±2.26	48.2±37.4	32.9±12.5	28.3±7.25	
中等度腎機能 障害被験者	5 g	150 mg	6	122±38.0	12.0±0.643	12.2±0.459	12.1±0.472	12.2±0.339	12.0±0.647	14.8±2.89	
	0 g	150 mg	6	161±32.6	127±43.0	146±41.6	138±33.3	123±21.5	90.7±9.31	43.2±15.8	
	2.5+2.5 g	150 mg	6	147±26.6	11.9±0.424	12.2±0.320	12.2±0.479	11.9±0.376	12.6±0.651	20.5±11.0	

ND : 検出濃度範囲内の濃度値が総数の 2/3 未満であったため算出せず、a) : 本薬投与開始前の時点、b) : 2 時間 10 分値、c) : 14 時間値、

d) : DE として、e) : 15 例、f) : 11 例

なお、本薬最終投与後の 6/46 例で ADA が検出された。

6.2.1.4 PPK/PD 解析 (CTD 5.3.3.5-01)

健康成人及び腎機能障害被験者を対象として国内外で実施された 3 試験（1321.1 試験、1321.2 試験及び 1321.5 試験）の被験者 244 例から得られた血漿中本薬濃度データ 3572 点、血漿中総ダビガトラン濃度データ 4439 点、血漿中非結合型総ダビガトラン濃度データ 4432 点を用いて、PPK 解析が実施された。

解析対象被験者の背景因子の分布は、年齢 32 [20, 76] 歳（中央値 [最小値、最大値]、以下同様）、体重 73 [50.0, 114.0] kg、CrCL（Cockcroft-Gault 式による予測値）122.70 [44.11, 212.84] mL/min、血清クレアチニン 76.04 [46.86, 110.52] $\mu\text{mol}/\text{L}$ 、であった。性別は男性 225 例、女性 19 例、人種はコーカシアン 169 例、アジア人 73 例、アフリカ系アメリカ人 2 例、腎機能障害（CrCL 30 mL/min 以上 90 mL/min 未満）あり 18 例、なし 226 例であった。以上の因子が PK パラメータの共変量の候補とされた。

本薬の PK は線形 3-コンパートメントモデルで、ダビガトランの PK は Weibull 様関数により時間依存的な速度定数を考慮した 1 次吸収過程を伴う線形 2-コンパートメントモデルで記述された。本薬及びダビガトランの結合モデルは、図 1 のモデルが用いられた。最終モデルでは、本薬の CL に対して CrCL 及び人種、本薬の中心コンパートメントの分布容積に対して体重、ダビガトランの CL/F に対して CrCL、年齢、腎機能障害及び人種、ダビガトランの Q/F に対して腎機能障害が共変量として選択された。

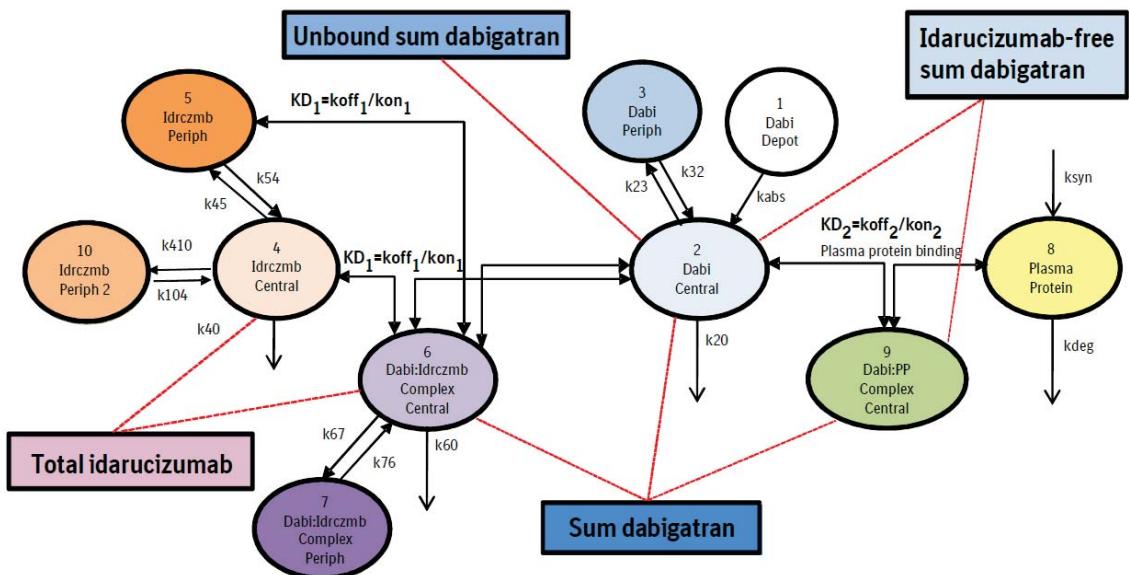


図1：本薬及びダビガトランの結合モデル

血漿中非結合型総ダビガトラン濃度と各凝固パラメータ（ECT、dTT、aPTT 及び TT）の関係を検討することを目的として、PPK/PD 解析が実施された。血漿中非結合型総ダビガトラン濃度と ECT 及び dTT の関係は切片を持つ線形モデル、非結合型総ダビガトラン濃度と 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された。血漿中非結合型総ダビガトラン濃度と各凝固パラメータ（ECT、dTT、aPTT 及び TT）との関係に影響を及ぼす共変量として、年齢、体重、本薬投与前及び試験（1321.1 試験、1321.2 試験及び 1321.5 試験）が検討され、ECT では切片に対して試験（1321.1 試験及び 1321.5 試験）、傾きに対して試験（1321.1 試験）が、dTT では切片に対して本薬投与前及び試験（1321.5 試験）、傾きに対して試験（1321.5 試験）が、TT では切片に対して体重及び試験（1321.1 試験）、 E_{max} に対して年齢、EC₅₀ に対して体重が、aPTT では切片に対して試験（1321.2 試験）、 E_{max} に対して試験（1321.5 試験）が有意な影響を及ぼしたが、いずれの共変量も臨床的に意義のある影響を及ぼさないと考えられた。

6.2.2 患者における検討

6.2.2.1 1321.3 試験（CTD 5.3.4.2-01）

ダビガトランによる抗凝固療法を継続中で、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した患者（グループA）、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要し、ダビガトラン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）に、本薬2.5 gを15分以内に2回静脈内投与したときの本薬のPKパラメータは、表19のとおり、非結合型総ダビガトランの血漿中濃度、dTT、ECT、aPTT及びTTの推移は、表20のとおりであった。

表 19：本薬を単回静脈内投与したときの本薬の PK パラメータ（提出資料一部改変）

	例数	C_{max} (nmol/L)	$AUC_{0-\infty}$ (nmol·h/L)	CL (mL/min)
グループ A	134	24500 (27.7)	72600 (45.2) ^{a)}	24.0 (45.3) ^{a)}
グループ B	101	24800 (34.5)	66500 (51.1) ^{b)}	26.2 (51.1) ^{b)}
日本人部分集団	4	29500 (26.5)	59800、46300 ^{c)}	29.1、37.6 ^{c)}

a) : 109 例、b) : 77 例、c) : 2 例のため個別値を記載

表 20：本薬を単回静脈内投与したときの血漿中非結合型総ダビガトラン濃度、dTT、ECT、aPTT 及び TT の推移（提出資料一部改変）

	例数	本薬投与後からの時間						
		投与前	0.333 時間	1 時間	2 時間	4 時間	12 時間	24 時間
血漿中非結合型総ダビガトラン濃度 (ng/mL) ^{a)}								
グループ A	134	98.4 (232) (134 例)	1.15 (69.8) (133 例)	1.21 (113) (129 例)	1.19 (120) (128 例)	1.21 (129) (128 例)	2.10 (386) (125 例)	4.98 (652) (127 例)
グループ B	104	62.8 (219) (103 例)	1.21 (91.0) (104 例)	1.28 (129) (96 例)	1.32 (162) (96 例)	1.40 (199) (99 例)	1.55 (228) (97 例)	2.34 (238) (91 例)
日本人部分集団	4	34.5 (68.2) (4 例)	1.00 (0) (4 例)	1.00 (0) (4 例)	1.00 (0) (4 例)	1.00 (0) (4 例)	1.00 (0) (3 例)	1.00 (0) (4 例)
dTT (秒)								
グループ A	136	57.1±25.8 (136 例)	30.8±6.19 (136 例)	31.5±9.28 (129 例)	31.8±11.3 (127 例)	31.9±12.9 (128 例)	34.0±16.7 (125 例)	35.7±14.5 (128 例)
グループ B	104	50.3±33.4 (104 例)	30.4±7.69 (104 例)	31.4±12.7 (97 例)	32.8±17.1 (96 例)	33.2±18.0 (98 例)	32.9±16.8 (97 例)	31.1±4.24 (91 例)
日本人部分集団	4	40.9±5.81 (4 例)	31.4±0.956 (4 例)	31.6±0.698 (4 例)	31.7±0.681 (4 例)	31.9±0.377 (4 例)	31.6±0.954 (3 例)	31.6±0.826 (4 例)
ECT (秒)								
グループ A	136	133±108 (136 例)	42.0±33.8 (136 例)	45.4±44.9 (126 例)	44.9±46.5 (129 例)	45.6±49.1 (127 例)	51.1±60.6 (125 例)	56.9±57.6 (128 例)
グループ B	104	107±98.2 (104 例)	41.3±26.9 (104 例)	44.8±34.4 (97 例)	46.2±41.7 (95 例)	51.1±66.2 (98 例)	49.4±56.1 (97 例)	44.8±19.2 (91 例)
日本人部分集団	4	64.8±20.9 (4 例)	36.4±0.968 (4 例)	37.5±3.82 (4 例)	36.3±0.526 (4 例)	36.6±2.60 (4 例)	34.8±0.917 (4 例)	37.1±3.45 (4 例)
aPTT (秒)								
グループ A	136	69.8±54.8 (136 例)	33.3±11.5 (136 例)	36.5±40.3 (127 例)	32.4±13.4 (127 例)	33.0±15.9 (127 例)	36.2±21.2 (125 例)	39.6±19.2 (128 例)
グループ B	104	61.9±56.7 (104 例)	38.8±48.1 (104 例)	40.2±35.0 (96 例)	39.5±30.5 (94 例)	37.6±29.7 (96 例)	36.7±25.7 (97 例)	36.2±16.0 (90 例)
日本人部分集団	4	45.9±8.87 (4 例)	32.9±3.42 (4 例)	33.1±3.68 (4 例)	33.0±3.46 (4 例)	30.5±3.90 (4 例)	33.5±3.31 (3 例)	32.7±3.40 (4 例)
TT (秒)								
グループ A	135	105±90.4 (134 例)	16.0±42.1 (135 例)	16.2±30.7 (126 例)	17.0±44.3 (127 例)	17.2±44.9 (126 例)	22.5±49.8 (125 例)	30.1±41.0 (128 例)
グループ B	103	77.7±88.8 (103 例)	11.4±1.84 (102 例)	19.5±53.1 (95 例)	20.5±45.4 (93 例)	20.2±49.4 (96 例)	20.1±43.2 (97 例)	17.1±18.2 (91 例)
日本人部分集団	4	42.0±18.9 (4 例)	11.0±0.949 (4 例)	11.2±1.23 (4 例)	11.0±0.802 (4 例)	11.1±0.814 (4 例)	10.5±0.608 (3 例)	11.5±1.66 (4 例)

a) : LLOQ のデータは 1 ng/mL 又は 2 ng/mL として算出した。

なお、本薬投与前の 5/242 例に ADA が検出され、本薬投与後の 3 例で新たに ADA が検出された。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本薬の PK の国内外差について

申請者は、本薬の PK の国内外差について、以下のように説明した。日本人健康被験者を対象とした 1321.5 試験及び外国人健康被験者を対象とした 1321.1 試験では、本薬単独投与時及び本薬と DEMS を併用投与したとき、外国人被験者に対する日本人被験者の本薬の $AUC_{0-\infty}$ 比は全ての用量群で 1.1~1.5 倍であり、同程度かわずかに高い値であった。体重補正後の値には両者に違いはなかった (0.9~1.2 倍)

ことから、この違いは主に体重の差によると考える。また、日本人被験者と外国人被験者で本薬の $t_{1/2}$ 、CL 及び V_{ss} に大きな違いは認められなかった。さらに、日本人健康被験者に臨床推奨用量である本薬 5 g を 15 分間隔で 2 回に分けて投与したときの $AUC_{0-\infty}$ (43300 nmol·h/L) は、外国人健康被験者に本薬 5 g を 1 回投与したときの $AUC_{0-\infty}$ (37000 nmol·h/L) と比較してわずかに高かったが、体重補正後の値はほぼ同じ値（日本人健康被験者：2700000 nmol·h·kg/L、外国人健康被験者：2740000 nmol·h·kg/L）であった。

PPK 解析において、CrCL 及び人種が本薬の CL に対して有意に影響を及ぼす因子とされたが、CrCL をモデルに組み込んだ状態で日本人被験者における本薬の CL は、外国人被験者より約 11%低い程度であり、臨床的に意義のある違いではないと考えた。

1321.3 試験の日本人患者 4 例と全体集団における血漿中本薬濃度推移を比較したところ、日本人患者 4 例の血漿中本薬濃度推移は全体集団の血漿中本薬濃度推移の 5~95 パーセンタイルにほぼ含まれており、本薬の PK パラメータにも大きな違いは認められなかった。

以上より、日本人と外国人の本薬の PK に大きな違いはないと考える。

機構は、提出された資料及び申請者の説明を考慮すると、日本人と外国人で本薬の PK に臨床的に意義のある違いは認められない旨の申請者の考察は妥当であり、1321.3 試験において、日本人と外国人で同一の用量を設定することが臨床的に問題となるような PK の国内外差は認められていないと判断する。

6.R.2 総ダビガトランの再分布について

申請者は、本薬投与後に血漿中総ダビガトラン濃度の増加が認められた原因について、以下のように説明した。1321.2 試験において、ダビガトラン投与後に本薬 1、2.5 又は 5 g を投与した場合、血漿中総ダビガトラン濃度は本薬投与約 30 分以内に本薬投与前の濃度の約 5~6 倍に増加した後、二相性に消失した。本薬は非結合型総ダビガトランに結合することで中和作用を示すが、本薬投与後に血漿中非結合型総ダビガトラン濃度が低下した結果、組織と血漿における非結合型総ダビガトランの新たな平衡状態が惹起され、組織から血漿へ非結合型総ダビガトラン又は本薬との複合体の再分布が生じることにより、血漿中の総ダビガトラン濃度は増加すると考えた。なお、血漿中非結合型総ダビガトラン濃度は本薬投与後に速やかに定量下限近くにまで低下し、抗凝固作用が完全又はほぼ完全に消失した。以上より、本薬投与後の血漿中総ダビガトラン濃度の一時的な増加は臨床上大きな問題とはならないと考える。

機構は、本薬投与後に総ダビガトランの血漿中濃度が増加した原因に関する申請者の考察は理解でき、血漿中非結合型総ダビガトラン濃度は本薬投与後に速やかに定量下限近くにまで低下していることを踏まえると、本薬投与後の血漿中総ダビガトラン濃度の一時的な増加は臨床上大きな問題とはならないとの申請者の説明は妥当と判断した。

6.R.3 非結合型総ダビガトランの再分布について

機構は、本薬投与後に非結合型総ダビガトランの再上昇が認められた症例に関して、1321.3 試験では、臨床薬理試験（1321.1 試験、1321.2 試験及び 1321.5 試験）での本薬 1 g 投与時と比べて、非結合型総ダビガトラン濃度が再上昇するまでの時間が延長し、再上昇したときの濃度が高くなる患者が認められた理由を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。健康被験者に本薬 1 g 投与したときのダビガトランによる抗凝固作用の再出現は、非結合型総ダビガトランが組織から血漿に再分布することが原因と考える。なお、第 I 相試験で 1 g を上回る用量を投与された全ての健康被験者及び腎機能障害を有する被験者の非結合型総ダビガトランは、1321.3 試験で観察された再上昇とほぼ同じタイミングである本薬投与後 12~36 時間の時点でわずかに検出された。1321.3 試験で組み入れられた患者の CrCL (中央値) は 52.2 mL/min であり、腎機能が低下した患者を含む集団であった。ダビガトランは主に腎臓を介して排泄されるため、腎機能が低下した患者では非結合型総ダビガトラン濃度が高くなる。ダビガトランが本薬に結合すると、その複合体は本薬単独投与時の消失と同じ機序で排泄されるが、腎機能が正常な被験者では、ほぼ全ての本薬及び本薬とダビガトランの複合体は、糸球体でろ過された後に尿細管細胞に取り込まれ、本薬が分解される、又は尿細管細胞への取込み過程が飽和して直接尿中に排泄されると考えられる。1321.3 試験の腎機能障害を有する患者において、本薬投与 12 時間後以降に血漿中非結合型総ダビガトラン濃度が抗凝固作用を示す可能性がある程度まで再上昇した患者が認められたことを踏まえ、腎機能障害の程度が重くなるほど本薬が血管外に分布し、血管外に分布した本薬がダビガトランに結合することによりダビガトランを不活化することで、ダビガトランが体内に保持され、その後、血管外で本薬の一部が分解され、ダビガトランが再び循環血液中に放出されると推測した。上述の機序による非結合型総ダビガトラン濃度の再上昇の程度は、腎機能障害が重篤になるほど大きくなると考えられ、1321.3 試験の結果から、血管外での本薬の分解は、本薬投与から約 12~24 時間後の範囲で起きると考えられる。ダビガトラン抗凝固作用の再出現は、出血の再発又は持続、あるいはその他の侵襲的処置が必要になった場合のみ問題になるとを考えられるが、このような事態に対処するために、用法・用量に関連する使用上の注意に本薬 5 g の追加投与を提案した。

機構は、以下のように考える。申請者が説明する機序により、非結合型総ダビガトランが血管外から血管内に移行し、血漿中非結合型総ダビガトラン濃度が再度増加することは、理論的にはあり得るが、1321.2 試験の中等度腎機能障害患者においても、1321.3 試験で認められた程度の血漿中非結合型総ダビガトラン濃度の再上昇は認められておらず、一概に腎機能障害を有する患者で生じるとも判断できない。一方で、原因は明らかではないが、本薬投与 12 時間後以降に、血漿中非結合型総ダビガトラン濃度が抗凝固作用を示す可能性がある程度まで再上昇した症例が存在したことは事実であり、当該患者でダビガトランによる抗凝固作用を引き続き中和したいときに、本剤の追加投与が有用である可能性はある。最終的な追加投与の可否については、血漿中非結合型総ダビガトラン濃度が抗凝固作用を示す可能性がある程度まで再上昇する原因が明らかになっていない状況で本剤の追加投与が必要と考えられる判断基準を設けることができるか否かや、本薬投与によるリスク（血栓症の発症も含む）等を踏まえて、判断する必要がある（「7.R.3.2 追加投与について」の項参照）。

6.R.4 本薬の用法・用量の妥当性について

申請者は、1321.3 試験の本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明した。ダビガトランの抗凝固作用を中和するために必要な本薬の用量は、本薬がダビガトランに対して等モルで結合すること（「3.1.4 本薬の *in vivo* 評価」の項参照）と、ダビガトランの血漿中濃度及び分布容積の推定値から算出されるダビガトランの体内総量に基づいて検討した。ダビガトランの血漿中濃度は、RE-LY 試験（JACC 2014; 63(4): 321-8）で認められた最も高い総ダビガトラン濃度を有する患者集団である中等度腎

機能障害患者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(543及び861 ng/mL)を用いた。その結果、本薬5 gを投与することにより、RE-LY試験の中等度腎機能障害患者の99%でダビガトランによる抗凝固作用の中和が可能と考えられた。第I相試験(1321.1試験、1321.2試験及び1321.5試験)において、健康被験者及び中等度までの腎機能障害を有する被験者では、低用量の本薬(1～2.5 g)で既にダビガトランによる抗凝固作用に対する迅速かつ完全な中和効果(定義：血液凝固パラメータの凝固時間がULN未満に低下すること)が得られ、高用量の本薬を投与することにより、完全な中和効果が持続することが示された。第I相試験(1321.1試験、1321.2試験及び1321.5試験)でのPK及びPDデータを用いたPPK/PDモデルから、本薬投与前後でのダビガトランの曝露量と血液凝固反応の関係について推定したところ、2.5 gを2回急速静脈内投与することにより、第I相試験(1321.1試験、1321.2試験及び1321.5試験)で得られたデータの範囲(CrCL 40 mL/min以上、75歳まで)であれば、腎機能や年齢によらず、迅速かつ完全な中和効果が得られると推定された。

機構は、以下のように考える。1321.3試験の本薬の用法・用量をRE-LY試験のダビガトランの血漿中濃度から、完全に中和が可能な用量として、患者背景によらず5 gとしたことについては、第I相試験(1321.1試験、1321.2試験及び1321.5試験)の非結合型総ダビガトランの血漿中濃度や凝固パラメータの推移を踏まえると、妥当と判断できる。最終的な用法・用量の妥当性については、「7.R.3 用法・用量について」の項における検討を踏まえて判断する。

6.R.5 本薬のPKに及ぼすADAの影響について

申請者は、本薬のPKに及ぼすADAの影響について、以下のように説明した。1321.1試験、1321.2試験及び1321.5試験において、本薬投与開始前にADAが検出された被験者の割合は11.7%(33/283例)であったが、これらは一般的に非特異的抗体と考えられ、ダビガトランによるdTT及びECT等の凝固時間延長に対する本薬の中和効果に影響を及ぼさなかった。また、1321.1試験、1321.2試験及び1321.5試験において本薬が投与された被験者の8.5%(19/224例)で、本薬投与後にADAが新たに検出されたものの、検出された抗体価の最高値は40(抗体濃度として3.3 μg/mL)であり、本薬の臨床推奨用量である5 gを投与したときの本薬のC_{max}を踏まえると、ADAによる抗体反応が本薬のPK及び有効性に及ぼす影響は小さいと考えられる。

機構は、以下のように考える。現時点において、本薬投与開始前に検出されたADAが本薬のPKに対する影響を示唆する結果は認められていない。また、本薬投与後に発現したADAが本薬のPKに与える影響については、臨床試験において、本薬投与後にADAが新たに発現した被験者に対して本薬を投与した経験は限られていたことを踏まえると、評価は困難である。ADAに関する注意喚起等の対応の要否については、本薬の臨床的位置付けも踏まえて「7.R.5.3 ADAについて」の項で引き続き検討する。

6.R.6 本薬投与後のDEMSの投与再開時期について

機構は、1321.2試験の成績から、腎機能障害の程度が重い程、本薬のCLが低下する傾向が認められていることを踏まえ、腎機能障害の程度によらずDEMS投与の再開を本薬投与24時間後から可能とするとの妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。患者を対象とした 1321.3 試験では腎機能が低下した患者集団も含まれており、腎機能別の本薬の血漿中濃度推移は表 21 のとおりであった。

表 21 : CrCL 別の本薬の血漿中濃度推移

本薬投与からの 経過時間	CrCL のカテゴリー			
	30 mL/min 未満 (50 例)	30 mL/min 以上 50 mL/min 未満 (55 例)	50 mL/min 以上 80 mL/min 未満 (67 例)	80 mL/min 以上 (54 例)
本薬の血漿中濃度 (nmol/L)				
10～30 分	27300 (24.7)	26000 (27.7)	23200 (33.2)	21000 (35.8)
1 時間	20400 (31.2)	18300 (31.7)	14600 (52.4)	12000 (33.9)
2 時間	14700 (40.0)	11500 (32.6)	8380 (35.7)	6580 (48.4)
4 時間	9560 (50.7)	5430 (52.0)	2940 (87.1)	2140 (77.4)
12 時間	1310 (93.5)	578 (76.7)	328 (63.3)	214 (86.1)
24 時間	270 (114)	139 (85.0)	89.7 (64.8)	65.3 (73.0)

高度腎機能障害患者 (CrCL 30 mL/min 未満) を含むすべての患者群で、本薬 2 回目の投与 10～30 分後の血漿中本薬濃度と比較して、24 時間後では 99%以上減少しており、高度腎機能障害患者における本薬投与 24 時間後の血漿中本薬濃度は 270 nmol/L であった。本薬の V_{ss} を 9 L とすると、このときの本薬の物質量は DEMS を DE として 150 mg を単回投与したときのダビガトランの吸収量の 20%未満に相当し、再開時には DE の吸収量の 80%は抗凝固作用を示すと考えられる。しかしながら、投与 24 時間後の本薬の血漿中濃度はダビガトランとの結合型、非結合型の両方を含めた濃度値であり、その一部はダビガトランに結合しているため、新たに投与したダビガトランに本薬は結合できない可能性を考慮すると、これは抗凝固作用を最も少なく見積もった予測と考える。また、高度腎機能障害患者ではダビガトラン濃度が高くなることが示されており、1321.3 試験の 50 例中 35 例では、投与後 24 時間あるいはそれ以前に非結合型ダビガトランの濃度の再上昇（定量下限値を上回る上昇）が認められた。再上昇の認められた患者では非結合型ダビガトランが検出されていることから、投与 24 時間後の本薬はダビガトランと結合し、遊離型の本薬はほとんどないと考えられる。

以上より、患者の腎機能にかかわらず、本薬投与 24 時間後であれば、血中に残存する本薬が投与再開したダビガトランの抗凝固作用に及ぼす影響は限定的であり、DEMS の投与を再開できると考える。

機構は、以下のように考える。本薬の CL が低下する高度の腎機能障害患者さえ、本薬投与 24 時間後の血漿中に残存する本薬がダビガトランの抗凝固作用に及ぼす影響は限定的と考えられるとの申請者の説明、さらに、本邦では、高度の腎機能障害患者への DEMS の投与は禁忌とされていることも踏まえると、本薬投与 24 時間後を DEMS の投与を再開可能とする目安として情報提供することは、PK の観点からは妥当と判断できる。しかしながら、DEMS の投与を再開することの可否は、本薬を投与する原因となった出血の管理状況や出血が再発する可能性等も踏まえて、判断する必要がある。DEMS の投与再開時期に関する注意喚起や情報提供の適切性については、「7.R.7 本剤投与後の DEMS 投与の再開について」の項で引き続き検討する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

評価資料として、海外で実施された第 I 相試験 2 試験、国内で実施された第 I 相試験 1 試験、日本も参加した国際共同第 III 相症例集積試験の計 4 試験の成績が提出された。試験成績を以下に示す。なお、

国際共同第III相症例集積試験（1321.3 試験）の成績については、特に指定しない場合、■ 年 ■ 月 ■ 日時点の中間集計の結果に基づき記述する（PK 及び PD については、「6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略」の項参照）。

7.1 第 I 相試験

7.1.1 国内第 I 相試験（健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験）（1321.5 試験、CTD 5.3.4.1-03、実施期間 2014 年 1 月～8 月）

1321.5 試験は、2 パートで構成されており、いずれのパートも日本人健康成人男性を対象に国内 1 施設で実施された。

Part 1 は、本薬の単独静脈内投与時の安全性、忍容性及び本薬の PK の検討を目的として、本薬又はプラセボを投与する無作為化用量群内二重盲検用量漸増試験とされた（目標症例数 32 例）。被験者は、4 用量群（本薬 1 g、2 g、4 g、8 g（用量群 1～4））に各 8 例（本薬群 6 例、プラセボ群 2 例）が割り付けられ、本薬又はプラセボは、用量群 1～3 では 5 分間急速静脈内投与、用量群 4 では 1 時間持続静脈内投与された。

割り付けられた 32 例全例に本薬又はプラセボが 1 回以上投与され、安全性解析対象集団とされた。

有害事象は、プラセボを 5 分間急速静脈内投与された被験者 1 例（血中クレアチニンホスホキナーゼ增加）に認められた。死亡、重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象は認められなかった。

Part 2 は、ダビガトランの定常状態における本薬の静脈内単回投与時の安全性、忍容性及び本薬の PK の検討等を目的として、DEMS 投与後に本薬又はプラセボを投与する無作為化用量群内二重盲検用量漸増試験とされた（目標症例数 48 例）。Part 2 の参加に同意した 49 例のうち 48 例が 4 用量群（本薬 1 g、2 g、4 g、5 g（用量群 5～8））に、各 12 例（本薬群 9 例、プラセボ群 3 例）が割り付けられた。なお、1 例は、DEMS 投与後に有害事象が発現したため、割り付けられなかった。被験者は、DEMS を DE として 1 回 220 mg、1～3 日目は 1 日 2 回、4 日目は 1 回経口投与され、3 日間のウォッシュアウト期間後、8～10 日目は 1 日 2 回、11 日目は 1 回経口投与された。11 日目の投与約 2 時間後に、用量群 5～7 では本薬又はプラセボを 5 分間急速静脈内投与、用量群 8 は本薬 2.5 g 又はプラセボを 15 分間隔で 2 回 5 分間急速静脈内投与された。

割り付けられた 48 例全例に本薬又はプラセボが 1 回以上投与され、安全性解析対象集団とされた。有害事象は認められなかった。

7.1.2 海外第 I 相試験

7.1.2.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験（1321.1 試験、CTD 5.3.4.1-01、実施期間 2012 年 9 月～2013 年 11 月）

1321.1 試験は、3 パートで構成されており、いずれのパートも健康成人男性を対象に、ベルギーの 1 施設で実施された。

Part 1 は、本薬の単独静脈内投与時の安全性、忍容性及び本薬の PK の検討を目的として、本薬又はプラセボを投与する無作為化用量群内二重盲検用量漸増試験とされた（目標症例数 104 例）。被験者は、13 用量群（本薬 0.02 g、0.06 g、0.2 g、0.6 g、1.2 g、2 g、3 g、4 g、6 g、8 g（以上、用量群 1～10）、1 g、2 g、4 g（以上、用量群 11～13））に、各 8 例（本薬群 6 例、プラセボ群 2 例）割り付けられ、本薬又はプラセボは、用量群 1～10 では 1 時間持続静脈内投与、用量群 11～13 では 5 分間急速静脈内投与され

る計画であったが、参加登録の困難さから、用量群4には、本薬群5例、プラセボ群2例の計7例が割り付けられ、用量群8には、本薬群6例、プラセボ群1例の計7例が割り付けられた。また、用量群7の8例（本薬群6例、プラセボ群2例）に用量群6の薬剤が誤って投与されたため、これらの被験者は用量群6として評価された。このため、8例が本試験に追加で登録され、用量群7に割り付けられ、計110例が割り付けられた。

割り付けられた110例全例に本薬又はプラセボが1回以上投与され、安全性解析対象集団とされた。有害事象の発現割合は、本薬群では36.1%（30/83例）、プラセボ群では44.4%（12/27例）であった。いずれかの群で3例以上に認められた有害事象は、頭痛（本薬群9/83例（用量群1:1/6例、用量群3:2/6例、用量群6:2/12例、用量群7:1/6例、用量群11:1/6例、用量群13:2/6例）、プラセボ群2/27例、以下同順）、鼻咽頭炎（4/83例（用量群2:1/6例、用量群4:1/5例、用量群10:1/6例、用量群12:1/6例）、2/27例）、背部痛（4/83例（用量群4:1/5例、用量群7:1/6例、用量群11:2/6例）、1/27例）及び皮膚刺激（3/83例（用量群3:1/6例、用量群7:1/6例、用量群9:1/6例）、2/27例）であった。死亡、重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象は認められなかった。

Part2及びPart3は、ダビガトランの定常状態における本薬の静脈内単回投与時の安全性、忍容性及び本薬のPKの検討等を目的として、4日間のDEMS投与期間（DEとして1回220mgを1日2回3日間経口投与し、4日目はDEとして220mgを1回経口投与）の後に本薬又はプラセボを投与する無作為化用量群内二重盲検用量漸増試験とされた（Part2は目標症例数36例、Part3は目標症例数12例）。

Part2では、被験者は、3用量群（本薬1g、2g、4g（以上、用量群14~16））に、各12例（本薬群9例、プラセボ群3例）が割り付けられ、4日目のDEMS投与1時間55分後に本薬又はプラセボを5分間急速静脈内単回投与される計画であったが、参加登録の困難さから、用量群16には、本薬群8例、プラセボ群3例の計11例が割り付けられた。

割り付けられた35例全例に本薬又はプラセボが1回以上投与され、安全性解析対象集団とされた。有害事象は、77.1%（27/35例）に認められ、本薬又はプラセボ投与前のDE投与期間での発現割合は57.1%（20/35例）であった。DEMS投与期間後に認められた有害事象の発現割合は、本薬群46.2%（12/26例）、プラセボ群11.1%（1/9例）であった。DEMS投与期間後にいずれかの群で2例以上に認められた有害事象は、浮動性めまい（本薬群3/26例（用量群14:1/9例、用量群15:1/9例、用量群16:1/8例）、プラセボ群0/9例、以下同順）、皮膚刺激（3/26例（用量群15:2/9例、用量群16:1/8例）、0/9例）及び便秘（2/26例（用量群14:2/9例）、0/9例）であった。死亡、重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象は認められなかった。

Part3では、被験者は、本薬群9例、プラセボ群3例に割り付けられ、4日目のDEMS投与1時間55分後に本薬（5g及び2.5gの順で各1回）又はプラセボを1時間間隔で2回、それぞれ5分間急速静脈内投与された。

割り付けられた12例全例に本薬又はプラセボが1回以上投与され、安全性解析対象集団とされた。有害事象は、33.3%（4/12例）に認められ、本薬又はプラセボ投与前のDEMS投与期間での発現割合は16.7%（2/12例）であった。DEMS投与期間後に認められた有害事象は、本薬群で無力症・筋痙攣、鼻出血及び鼻咽頭炎各1例、プラセボ群で注入部位血腫1例であった。死亡、重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象は認められなかった。

7.1.2.2 高齢及び腎障害を有する被験者におけるPK/PD試験（1321.2試験、CTD 5.3.4.1-02、実施期間

2013年9月～2014年8月)

本薬の静脈内投与時の安全性、忍容性、PK 及び PD の検討並びにダビガトランの抗凝固作用を中和する本薬の投与量の検討を目的として、45～64 歳の健康被験者、65～80 歳の高齢健康被験者、45～80 歳の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）及び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）の各集団を対象に、DEMS 投与後に本薬又はプラセボを単回投与する無作為化二重盲検用量別 2 群 2 期クロスオーバー試験がベルギーの 1 施設で実施された。各集団における DEMS 及び本薬の投与量及び例数を表 22 に示す。健康被験者については、表 22 に示す量の DEMS が 7 日間（1～3 日目及び 5～6 日目は 1 日 2 回、4 日目及び 7 日目は 1 回）経口投与され、4 日目の DEMS 投与 1 時間 55 分後に、本薬又はプラセボが 5 分間急速静脈内投与された。高齢健康被験者、腎機能障害を有する被験者については、表 22 に示す量の DEMS が 4 日間（1 日 2 回 3 日間、4 日目は 1 回）経口投与され、4 日目の DEMS 投与 1 時間 55 分後に、本薬又はプラセボが 5 分間急速静脈内投与された。ただし、腎機能障害を有する被験者のうち中等度腎機能障害を有する被験者については、4 日目の DEMS 投与 1 時間 55 分後及び 2 時間 55 分後に、本薬又はプラセボが 5 分間急速静脈内投与された。1 期目と 2 期目の間には、少なくとも 6 日間のウォッシュアウト期間が設けられた。また、健康被験者の本薬 2.5 g 投与群のみ、2 期目終了 2 ル月後に 3 期目として本薬 2.5 g が再投与された。なお、軽度腎障害を有する被験者の本薬 1 g 投与群に割り付けられた 3 例で 1 期目の 1 日目に DE として 150 mg が投与される計画であったが、DE として 220 mg が投与される治験実施計画書からの逸脱があった。

表 22：集団別の DEMS 及び本薬投与量

	例数	DEMS 投与量 ^{a)} (1 回量、mg)	本薬投与量 (g)
健康被験者（45～64 歳）	6	220	2.5
健康被験者（45～64 歳）	6	220	5
高齢健康被験者（65～80 歳）	8	220	1
高齢健康被験者（65～80 歳）	8	220	5
軽度腎機能障害を有する被験者（45～80 歳）	6	150	1
軽度腎機能障害を有する被験者（45～80 歳）	6	150	5
中等度腎機能障害を有する被験者（45～80 歳）	6	150	2.5+2.5 (1 時間間隔)

a) : DE として

安全性解析対象集団は、本薬又はプラセボが 1 回以上投与されたすべての被験者 46 例とされた。

有害事象の発現割合は、67.4% (31/46 例) であり、本薬投与後（本薬投与から試験終了まで）、プラセボ投与後（プラセボ投与から試験終了まで）のいずれかの期間に 3 例以上認められた有害事象は、頭痛（本薬投与後 4/46 例）であった。

死亡、重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2 第Ⅲ相試験（RE-VERSE AD 試験）（1321.3 試験、CTD 5.3.4.2-02、実施期間 2014 年 6 月～継続中）

ダビガトランの抗凝固作用に対する本薬の中和効果の評価、本薬投与後の出血、臨床的転帰、安全性及びダビガトランの PK の評価を目的に、非盲検非対照症例集積試験が、34 カ国 349 施設（日本 36 施設）で実施中である。承認申請時には、■ 年 ■ 月 ■ 日時点のデータを基にした中間集計結果が提出

された。なお、目標症例数は、計画時は目標症例数 200～300 例とされたが、試験実施中（2015 年 10 月 28 日）に、参加各国の規制当局が求める投与患者数に達するまで又は参加国で本剤が市販されるまで被験者の登録を継続することとされ、約 500 例に変更された。

1321.3 試験は、ダビガトランによる抗凝固療法を継続中で、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した患者（グループ A）又は、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要し、ダビガトラン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 2 つの集団を対象に実施された。それぞれのグループの選択及び除外基準を表 23 に示す。被験者には、本薬 2.5 g が 15 分以内の間隔で 2 回急速静脈内投与された。

表 23 : 1321.3 試験の選択基準及び除外基準

グループ A	グループ B
<u>選択基準</u> <ul style="list-style-type: none"> ・顎性出血があり、中和剤の使用が必要と医師が判断した患者 ・DE で治療中 ・同意取得時の年齢が 18 歳以上（日本では 20 歳以上） ・治験開始前に文書による同意を得た患者 	<u>選択基準</u> <ul style="list-style-type: none"> ・緊急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患者。緊急とは 8 時間以内に上記の処置を必要なものと定義する。 ・DE で治療中 ・同意取得時の年齢が 18 歳以上（日本では 20 歳以上） ・治験開始前に文書による同意を得た患者
<u>除外基準</u> <ul style="list-style-type: none"> ・標準的な対症療法で対処治療が可能な小出血（鼻出血、血尿等）を発現している患者 ・出血の臨床的徵候がみられない患者 ・既知の過敏症（薬物又はその賦形剤を含む）を有する等、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ため除外された）。 	<u>除外基準</u> <ul style="list-style-type: none"> ・必要とする手術又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場合 ・既知の過敏症（薬物又はその賦形剤を含む）を有する等、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ため除外された）。

ダビガトランの抗凝固作用に対する本薬の中和効果は、血液凝固パラメータの凝固時間が基準値内に回復することと定義され、主要評価項目は、下記の式で算出されるダビガトランの抗凝固活性に対する本薬の最大の中和効果とされ、本薬の 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各患者にみられた最大の中和効果が、dTT 又は ECT の値に基づいて評価された。なお、本試験における各血液凝固パラメータの ULN は 1321.1 試験及び 1321.2 試験における計 208 例のベースライン測定値（DE 非存在下データ）を利用して設定¹⁾された。また、下記の計算式により求められた最大の中和効果の値が 100% 以上となった場合、抗凝固作用の完全な中和とみなすこととされ、最大の中和効果は 100% に置き換えられた。

$$\text{最大の中和効果 (\%)} = \frac{\text{投与前の血液凝固検査値} - \text{投与後の血液凝固検査値の最低値}}{\text{投与前の血液凝固検査値} - 110\% \text{ULN}} \times 100$$

¹⁾ 各血液凝固パラメータの ULN は、ベースライン測定値の算術平均 + 2 × SD（標準偏差）に基づき設定された。

7.2.1 全体集団

■ 年 ■ 月 ■ 日時点の中間集計において、本薬を投与された被験者は 243 例（グループ A 137 例、グループ B 106 例、以下同順）であり、治験薬投与集団とされた。このうち、本薬投与前及び投与後にそれぞれ 1 回以上評価可能な PD の評価項目又は血液凝固パラメータの値が得られた患者が PD 解析対象集団とされた。■ 年 ■ 月 ■ 日時点で、154 例が予定されていた 90 日間の観察期間を完了し、20 例が観察継続中であり、69 例が治験の中止に至った。治験の中止に至った主な理由は、有害事象 55 例、治験実施計画の不遵守 4 例、追跡不要 4 例であった。

治験薬投与集団の患者背景は、以下のとおりであった。年齢 77.0 [47.0, 96.0] 歳（中央値 [最小値、最大値]、以下同様）、男性 52.7% (128/243 例)、体重 73.4 [35.0, 169.0] kg、CrCL 52.2 [7.9, 192.9] mL/min であった。DEMS の 1 日用量は、DE として 110 mg 1 日 2 回が 62.1% (151/243 例)、DE として 150 mg 1 日 2 回が 28.8% (70/243 例)、DE として 75 mg 1 日 2 回が 2.5% (6/243 例)、その他が 6.2% (15/243 例) であり、服薬理由（適応疾患）は、心房細動が 94.7% (230/243 例)、整形外科術が 0.4% (1/243 例)、VTE が 2.1% (5/243 例)、その他が 2.9% (7/243 例) であった。DEMS 最終投与からの時間は 15.83 [1.47, 105.77] 時間であった。グループ B の適応となった主な手術/処置は、骨折 19 例、急性胆嚢炎、胆石症又は黄疸 7 例、創傷感染・感染性関節炎 6 例、急性腎不全・透析のためのカテーテル留置 5 例、ヘルニア修復 4 例であった。

主要評価項目について、治験薬投与集団 243 例のうち、dTT のベースライン値が 110%ULN (39.09 秒) を超えていた被験者は 156 例（グループ A 96 例、グループ B 60 例、以下同順）、100%ULN (35.54 秒) を超えていた被験者は 188 例 (116 例、72 例) であった。また、ECT のベースライン値が 110%ULN (45.39 秒) を超えていた被験者は 216 例 (125 例、91 例)、100%ULN (41.26 秒) を超えていた被験者は 224 例 (128 例、96 例) であった。

dTT 及び ECT に基づく最大の中和効果について、各血液凝固パラメータのベースライン値が 110%ULN を超えていた患者のみをそれぞれ評価対象とし、上記の計算式に基づき算出した結果、グループ A 及びグループ B いずれの集団においても、dTT 及び ECT それぞれのパラメータで 100 [100.0, 100.0] （中央値 [95%CI]） % の中和効果が得られた。また、感度解析として、100%ULN に基づいて評価した最大の中和効果（各血液凝固パラメータのベースライン値が 100%ULN を超えていた患者のみを評価対象とし、上記の計算式の 110%ULN を 100%ULN に置き換えて算出したもの）を求めたところ、グループ A 及びグループ B いずれの集団においても、dTT 及び ECT それぞれのパラメータで 100 [100.0, 100.0] （中央値 [95%CI]） % の中和効果が得られた。

副次評価項目のうち、本薬の 1 回目の投与完了から 2 回目の投与完了 4 時間後までのいずれかの時点で各患者にみられた中央検査機関で測定した TT 及び aPTT に基づく最大中和効果は、以下のとおりであった。治験薬投与集団 243 例のうち、aPTT のベースライン値が 110%ULN (43.78 秒) を超えていた被験者は 158 例 (94 例、64 例)、100%ULN (39.80 秒) を超えていた被験者は 178 例 (107 例、71 例) であり、TT のベースライン値が 110%ULN (15.64 秒) を超えていた被験者は 226 例 (129 例、97 例)、100%ULN (14.22 秒) を超えていた被験者は 230 例 (131 例、99 例) であった。aPTT 及び TT に基づく中和効果について、主要評価項目と同様の算出方法を適用した結果、aPTT による評価では、最大の中和効果が 100% であった患者の割合は、110%ULN に基づく評価では、グループ A で 95.7% (90/94 例)、グループ B で 93.8% (60/64 例)（以下同順）であり、100%ULN に基づく評価では、91.6% (98/107 例)、

91.5% (65/71 例) であった。また、TT による評価では、最大の中和効果が 100% であった患者の割合は、110%ULN に基づく評価では、99.2% (128/129 例) 、96.9% (94/97 例) であり、100%ULN に基づく評価では、95.4% (125/131 例) 、94.9% (94/99 例) であった。

グループAの被験者における、本薬の1回目の投与開始から2回目の投与完了24時間後までの間で、止血に要した時間、治験責任医師又は治療した医師により止血が確認された患者は76.6% (105/137例) であった。なお、残り32例は、出血部位を可視化又は特定できなかつたため、治験中のいずれの時点でも止血の評価が不能な症例であった。また、このうち6例は出血を評価する前に死亡に至った症例であった。出血の評価が可能であった105例のうち、77例では24時間以内、92例では72時間以内に止血が確認された。治験責任医師により出血の評価が可能であり、かつ止血に要した時間のデータが得られた104例の被験者の止血に要した時間の中央値は10.0時間であった。

グループBにおける手術中の出血の発現については、手術を受けた被験者の92.1% (93/101例) で、本薬5 g投与完了後の治療中に正常な止血が得られた。治療中に軽度の止血障害と判断された患者は6.9% (7/101例) であり、治療中に中等度の止血障害と判断された患者は1.0% (1/101例) 、高度の止血障害と判断された患者はいなかった。手術終了24時間後までに発現した出血の重症度²⁾については、ISTH出血基準による判定でMajorが1.0% (1/101例) 、TIMI出血基準による判定でMinimalが1.0% (1/101例) 、GUSTO出血基準による判定でMildが1.0% (1/101例) であった。

非結合型総ダビガトランのPKデータが得られた患者238例のうち2例を除くすべての患者で、本薬の1回目の投与完了から2回目の投与完了4時間後までのいずれかの時点での非結合型総ダビガトランの最低血漿中濃度 ($C_{min,1}$) が20 ng/mL未満まで低下し、 $C_{min,1}$ の中央値は、LLOQ (1 ng/mL) 未満であった。

血漿中非結合型総ダビガトラン濃度の時間推移について、グループA及びグループBのベースライン時の血漿中非結合型総ダビガトラン濃度の幾何平均値（幾何CV%）は、98.4 (232) ng/mL及び62.8 (219) ng/mLであり、本薬1回目投与後（2回目投与直前）には、それぞれ1.27 (102) ng/mL及び1.47 (177) ng/mLに低下した。なお、各グループのベースライン時の血漿中非結合型総ダビガトラン濃度の範囲は、グループAでは1.00～2590 ng/mL、グループBでは1.00～2880 ng/mLであった。

安全性について、本薬の1回目の投与開始から最後の投与90日後までに認められた有害事象の発現割合は、グループAで91.2% (125/137例) 、グループBで82.1% (87/106例) であった。いずれかのグループで10%以上に認められた有害事象は、表24のとおりであった。

表 24：いずれかのグループで発現割合が 10%以上であった有害事象（治験薬投与集団）

	グループ A (137 例)	グループ B (106 例)	全体 (243 例)
尿路感染	14.6 (20)	8.5 (9)	11.9 (29)
肺炎	10.2 (14)	8.5 (9)	9.5 (23)
頭痛	10.2 (14)	0.9 (1)	6.2 (15)
便秘	11.7 (16)	10.4 (11)	11.1 (27)
悪心	5.8 (8)	10.4 (11)	7.8 (19)
発熱	10.2 (14)	1.9 (2)	6.6 (16)
% (例数)			

死亡に至った有害事象は、グループAで21.2% (29/137例) 、グループBで25.5% (27/106例) で認

²⁾ 出血の重症度はベースライン時に治療を担当した治験責任（分担）医師が評価し、可能な限り次の3つの評価分類基準に基づき評価した。
：大出血又は生命を脅かす出血（ISTH 出血基準による判定）、TIMI 出血基準及び GUSTO 出血基準。

められた。いずれかのグループで 2 例以上に発現した事象は、敗血症性ショック（グループ A 2 例、グループ B 5 例、以下同順）、肺炎（3 例、2 例）、頭蓋内出血（3 例、0 例）、心停止（1 例、3 例）、うつ血性心不全（2 例、1 例）、ショック（0 例、2 例）、全身健康状態低下（2 例、2 例）であった。治験薬との因果関係ありと判定された死亡に至った有害事象は、心停止 1 例（グループ B）であった。

重篤な有害事象は、グループ A で 48.2% (66/137 例)、グループ B で 46.2% (49/106 例) で認められた。いずれかのグループで 3 例以上に発現した事象は、肺炎（8 例、4 例）、敗血症性ショック（2 例、6 例）、頭蓋内出血（4 例、0 例）、心停止（1 例、6 例）、心不全（4 例、0 例）、うつ血性心不全（4 例、1 例）、DVT（4 例、2 例）、PE（4 例、0 例）、腎不全（1 例、3 例）、硬膜下血腫（3 例、0 例）であった。治験薬との因果関係ありと判定された重篤な有害事象は、心房血栓症、DVT、PE が各 1 件（グループ A）、脳血管発作、心停止が各 1 件（グループ B）であった。

治験中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2.2 日本人部分集団

■ 年 ■ 月 ■ 日時点の中間集計において、本薬が投与された日本人患者は 4 例（いずれもグループ A）であった。■ 年 ■ 月 ■ 日時点で、1 例が予定されていた 90 日間の観察期間を完了し、他 3 例は観察継続中であり、治験が中止された症例はなかった。日本人患者 4 例の背景は、表 25 のとおりであった。

主要評価項目について、dTT のベースライン値が 110%ULN を超えていた被験者は 2 例（患者 ID：8100601 及び 8101301、以下同様）、100%ULN を超えていた被験者は 3 例（8102701、8100601 及び 8101301）であり、ECT のベースライン値が 110%ULN を超えていた被験者、100%ULN を超えていた被験者はいずれも 3 例（8102701、8100601 及び 8101301）であった。dTT 及び ECT に基づく中和効果について、各血液凝固パラメータのベースライン値が 110%ULN を超えていた患者のみをそれぞれ評価対象とし、上記の計算式に基づき算出した結果、110%ULN に基づいて評価した最大の中和効果は、dTT、ECT のいずれにおいても、全ての評価対象患者で 100% であった。また、100%ULN に基づいて評価した最大の中和効果（各血液凝固パラメータのベースライン値が 100%ULN を超えていた患者のみを評価対象とし、上記の計算式の 110%ULN を 100%ULN に置き換えて算出したもの）は、dTT、ECT のいずれにおいても、全ての評価対象患者で 100% であった。

副次評価項目について、aPTT のベースライン値が 110%ULN を超えていた被験者、100%ULN を超えていた被験者はいずれも 3 例（8102701、8100601 及び 8101301）であり、TT のベースライン値が 110%ULN を超えていた被験者、100%ULN を超えていた被験者は 4 例であった。aPTT 及び TT に基づく中和効果について、110%ULN 及び 100%ULN に基づいて評価した最大の中和効果（%）は、aPTT、TT のいずれにおいても、全ての評価対象患者で 100% であった。

日本人患者 4 例における、凝固パラメータの推移、止血に要した時間、血漿中非結合型総ダビガトラン濃度の時間推移、及び発現した有害事象は、表 25 のとおりであった。死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 25 : 1321.3 試験における日本人症例の詳細

患者 ID	8102701	8101001	8100601	8101301
年齢、性別	72 歳、男性	82 歳、女性	87 歳、女性	79 歳、男性
出血の内容	下部消化管出血	くも膜下出血	硬膜下血腫	下部尿路出血
体重 (kg)	63	55	44	80
CrCL (mL/min)	62.7	75.4	31.1	33.8
DEMS の用法・用量 ^{a)}	110 mg 1 日 2 回	110 mg 1 日 2 回	110 mg 1 日 1 回	110 mg 1 日 2 回
DE 最終投与から本薬投与までの時間	11.67 時間	21.08 時間	21.55 時間	29.72 時間
血漿中非結合型総ダビガトラン濃度 (ng/mL) (ベースライン時→本剤投与 4 時間後)	33.1→1.00 ^{b)}	15.1→1.00 ^{b)}	65.4→1.00 ^{b)}	43.5→1.00 ^{b)}
ECT (秒) (ベースライン時→本剤投与 4 時間後)	55.8→40.3	41.0→34.2	73.3→35.9	89.2→36.0
dTT (秒) (ベースライン時→本剤投与 4 時間後)	37.7→31.9	34.6→32.4	43.7→31.6	47.5→31.6
aPTT (秒) (ベースライン時→本剤投与 4 時間後)	46.5→35.8	33.4→29.0	49.6→30.7	54.0→26.6
本薬投与開始から止血までの時間	約 2 時間 (3 日後 再出血)	未評価	約 25 時間	約 22 時間
本薬投与開始から抗凝固療法再開までの日数及び使用薬剤	約 3 週間 (DE)	2 日 (ヘパリン)	2 カ月後で再開 なし	なし
有害事象	腸出血	尿路感染、低カリウム血症、喀痰増加、多尿、血压低下及び Hb 減少	譫妄及び失神	腹痛

a) : DE として、b) : LLOQ

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床的位置付けについて

申請者は、以下のように説明した。約18000例の心房細動患者を対象にDEMSの有効性及び安全性を評価した第III相試験（RE-LY試験）では、DEとして150 mg 1日2回投与を受けた患者の1.5%（175/6076例）で生命を脅かす出血を認め、本邦のプラザキサカプセル75 mg及び同カプセル110 mgの第7回安全性定期報告では、0.42%（27/6408例、年間発現割合0.28%）の患者で大出血を認めた。重篤な出血の発現割合は少ないが、ダビガトランの抗凝固作用を迅速に中和する薬剤のニーズがあると考える。本薬は、DEMS経口投与後の活性代謝物であるダビガトランに特異的に結合し、ダビガトランの抗凝固作用を直接的かつ速やかに中和する。現在、DEMS投与中に重篤な出血を発現した患者では、休薬、圧迫止血又は外科的処置による止血、輸液等による血行動態の改善等が実施されている。現時点ではダビガトランを特異的に排除したり、その抗凝固作用を直接かつ特異的に中和できる治療法は存在しておらず、ダビガトランを直接除去する方法としては、経口活性炭投与、胃洗浄、血液透析が考えられるが、本剤は、これらに比べて効果発現が早いこと等から、本剤を優先して使用すべきと考える。ただし、出血の発現又は悪化の要因がダビガトラン以外であることが明らかな場合は、血液製剤や輸血を考慮する必要がある。また、本剤の適応となる患者であっても、外傷、血管破裂、組織穿孔、抗血小板薬やその他の薬剤の併用等の要因で止血機能が不十分と考えられる場合や失血量が多い場合は血液製剤や輸血との併用を考慮する必要がある。また、DEMS投与中に緊急手術が必要となった患者では、できるだけ迅速かつ安全に緊急手術を実施するために、速やかにダビガトランによる抗凝固作用の中和が可能である本剤を優先して使用すべきと考える。本剤投与後は、抗凝固療法を受けていない患者の手術時と同様に術中の出血管理を実施することになる。なお、本剤の適応となる患者は直ちに凝固能を回復させる必要がある重篤な出血を

発現した患者及び緊急手術が必要な患者に限定される。

機構は、以下のように考える。本剤はダビガトラン及びその抗凝固作用を速やかに除去することが期待されるダビガトラン特異的な中和剤である。提出された試験成績から、致死的出血を生じた患者及び緊急を要する手術又は処置を要する患者における本剤の中和効果は示されており（「7.R.2 有効性について」の項参照）、想定されるベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断できることから（「7.R.5 安全性について」の項参照）、本剤をダビガトランの中和剤として医療現場に提供する意義はあると考える。しかしながら、本剤が当該患者の臨床的アウトカムを改善することを示す比較試験の結果は存在しないこと、及び本剤の投与によりダビガトランの抗凝固作用が速やかに中和されるため、患者の基礎疾患に基づく血栓塞栓症リスクが高まる可能性が否定できないこと等から、本剤投与の是非は個々の患者で患者背景を考慮して慎重に判断されるべきである。

出血患者について、致死的出血を生じた患者が DEMS 投与中であっても、出血の発現又は悪化には様々な要因が影響しているものと考えられるため、本薬の投与により血漿中非結合型総ダビガトラン濃度を低減させることのみをもって、必ずしも止血できるとは限らない。したがって、DEMS 投与中に生じた致死的出血に対しても、基本的には、出血源が特定できれば止血を行うこと、全身管理、必要に応じた輸血等の処置を含めた、既存の対処を行うべきである。本剤は、あくまでも、致死的出血を生じた患者が DEMS 投与中であった場合に現行の治療に上乗せで使用を検討する薬剤と位置付けることが適当である。なお、申請者は、経口活性炭投与、胃洗浄及び血液透析と比較し本剤を優先的に用いるべきと説明しているが、これらの方法は、重篤な出血の急性期にある患者で一般的に推奨されている対処とは考えにくく、当該方法との優先度の比較は困難である。本剤投与の対象となる出血は、DEMS 投与中に生じた出血のうち、患者の臨床的な経過に影響を及ぼすような致死的あるいは重篤な出血で、かつ、DEMS 最終投与からの経過時間や血液検査所見等からも、ダビガトランによる抗凝固作用が発現している期間であることが推定され、当該作用が止血困難な状況に影響していると考えられる場合のみであると考える。

本剤投与の対象となる緊急を要する手術又は処置の内容については、臨床現場で症例毎に判断する必要があると考えるが、多様な手術又は処置を計画した患者が組み入れられていた 1321.3 試験においては、本剤の投与対象としての適切性にやや疑問がある手技を施された症例も認められた。例えば、カテーテル留置等の血管穿刺を含む侵襲度が高くない手技、出血時に圧迫止血等の対処が可能である手技、出血が発現しても重篤化する可能性が高いとは考えられない手技等の処置を受けた患者は、本剤の適応となる投与対象とは言い難い。少なくとも、従来から DEMS を休薬せずに行われている処置や手技については、本剤の投与対象にはならない。また、従来、DEMS 投与中である場合に、出血リスクの程度等に応じて 24 時間前まで、あるいは、2 日以上前までに休薬した後に行ってきた待機的な手術に関しても、基本的に本剤の投与対象とはならず、本剤の使用によって手術を安全に早めることが可能であるかについて評価は行われていない。さらに、1321.3 試験においては、脳梗塞発現後の t-PA 投与を行うために本剤を使用している症例も認められており、申請者は、当該症例も本剤の適応であると主張しているが、本剤投与 30~40 分後に脳卒中の再発を来たした症例もあり、血栓症患者に対して本剤を使用することの適切性は不明である。本薬の作用機序及び 1321.3 試験での評価内容も考慮すると、本剤投与の対象となる手術は、ダビガトランの効果の消失を待たずに緊急で行う必要がある臨床的な重要性が高い手術であり、かつ手術手技に伴う出血のリスクが高く、止血困難な場合に致死的あるいは重篤な経過になることが想

定されるような手術であると考える。

以上を踏まえ、ダビガトランの抗凝固作用の中和の必要性と患者毎のリスクベネフィットを勘案して適切な患者選択を行った上で、既存の対処の上乗せとして本剤を使用することには臨床的な意義はあると考える。

なお、本剤の用法・用量は、DEMS を既承認用量で服薬している患者でダビガトランを中和することを想定して設定されていること等から、DEMS 過量投与時の処置を想定して有効性及び安全性が検討された薬剤ではないことも重要である。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 臨床データパッケージについて

申請者は、本剤の国際共同開発に日本が参加したこと、及び国際共同治験として実施された 1321.3 試験の成績に基づき日本人患者における有効性及び安全性を評価することの妥当性について、以下のように説明した。まず、内因性民族的要因について、ダビガトラン及び本薬の PK について、日本人と外国人で大きな違いは認められていない。また、本薬の PD についても、健康成人を対象とした第 I 相試験において、DEMS を DE として 220 mg 1 日 2 回投与し、ダビガトランの定常状態で本薬 4 g を投与した場合、日本人及び外国人のいずれでも完全な中和が認められたこと、患者を対象とした 1321.3 試験においても日本人患者 4 例と全体集団のいずれにおいても、本薬投与後の血漿中非結合型総ダビガトラン濃度は LLOQ 付近に低下し、凝固マーカーに基づく中和効果にも違いはなかったこと等から、大きな国内外差はないと考える。外因性民族的要因について、DEMS 投与中に出血を発現又は緊急手術が必要となった患者に対する対応は、DEMS の休薬、外科的止血、輸液、血液製剤の使用等であり国内外で大きな差はない。DEMS の効能・効果は、本邦では、NVAF 患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症のみであるのに対し、海外では、整形外科手術患者での VTE 予防、VTE の治療及び再発抑制の効能・効果もあるが、1321.3 試験に登録された患者の 94.7% (230/243 例) は国内外とも承認のある心房細動患者であった。DEMS の用法・用量は海外では適応に応じて異なるが、1321.3 試験では DE として 110 mg 1 日 2 回が 62.1% (151/243 例) 、DE として 150 mg 1 日 2 回が 28.8% (70/243 例) 、DE として 75 mg 1 日 2 回が 2.5% (6/243 例) 、その他が 6.2% (15/243 例) の割合で使用されており、大半が本邦での承認用法・用量の範囲であった。以上の内因性及び外因性民族的要因の検討結果も踏まえて、本薬の国際共同開発に日本が参加し、日本人患者における有効性及び安全性を国際共同治験の成績に基づき評価したことは妥当であると考える。

1321.3 試験は、ダビガトランの抗凝固作用に対する本薬の中和効果を評価することを主目的とする国際共同の症例集積試験である。試験デザインは、生命を脅かす出血を発現している又は緊急手術や処置を要する患者を対象としており、ダビガトランの抗凝固作用に対する中和効果を有する本薬を使用しない群を設定することは倫理的に困難と判断し、非盲検非対照試験とした。また、目標症例数は実施可能性を考慮し 200~300 例と設定したものの、凝固マーカーによる評価で本薬の中和効果を示すには比較的少数の症例（例えば 10~25 例）で評価可能である可能性があるため、中間集計を行う規定を設けた上で試験を実施しており、規定した中間集計（症例数：26 例）の成績を基に米国及び欧州において承認申請を行い、2015 年 10 月及び 11 月に承認された。国内では、当該治験において、最初の日本人患者 [] 例で完全な中和効果が認められた場合には、日本人での本薬の中和効果は試験全体と一貫していると推測できると考え、申請時までの日本人の目標症例数を [] 例として、中間集計の成績に基づき承認申請を行

うこととした。

機構は、以下のように考える。国内外における DEMS の承認効能・効果及び用法・用量は完全には一致していないが、1321.3 試験の対象における DEMS の投与理由の大多数は本邦の既承認適応症と同様に心房細動であり、本剤投与前の DEMS の用法・用量も大多数が本邦の承認用法・用量の範囲内であること、国際共同治験への参加及び評価が困難となるほどのダビガトランの PK 並びに本薬の PK 及び PD の国内外差は認められていないと判断できること等から、1321.3 試験に日本が参加したことは妥当と考える。1321.3 試験が、非盲検非対照で行われたことについては、第 I 相試験の成績において本薬のダビガトラン中和効果については明らかに示されていたこと、そのため、1321.3 試験が有効性に関する統計学的な検証を目的とした試験ではなく、患者での中和効果の確認及び安全性の評価を目的としていたこと、並びに実施可能性等から、やむを得なかつたと考える。また、DEMS 服用患者における大出血等が臨床的に問題となり、以前より緊急時に使用するダビガトランの中和剤の早期開発・承認が望まれてきたこと、欧米では 1321.3 試験の中間集計の成績に基づき既に承認され市販されていること等を考慮すると、日本人症例を含む中間解析結果に基づき申請を行うことは許容され、1321.3 試験が緊急時の患者が対象であるため組入れが非常に困難であることから、日本人目標症例数が限られることもやむを得ないものと判断した。以上の点、及び申請者の説明も踏まえて、極めて限られた日本人患者での有効性評価の方法を検討した結果、日本人患者の連続した ■ 例で完全な中和効果を認めれば、第 I 相試験の成績も考慮して、本剤のダビガトラン中和効果は評価できると考えた。

7.R.2.2 1321.3 試験全体における本薬の有効性について

申請者は、1321.3 試験において、有効性主要評価項目を「ダビガトランの抗凝固活性に対する本薬の最大の中和効果」として、本薬投与 4 時間後までのいずれかの時点で各患者にみられた最大の中和効果を dTT 又は ECT で評価したことの妥当性について、以下のように説明した。1321.3 試験では、ダビガトランの抗凝固作用の中和効果を評価することが目的であり、中和効果を薬力学的に示すために、dTT 又は ECT を評価した。評価時期は、ダビガトランの抗凝固作用が投与後 12~72 時間以内に投与前値まで低下すること、より遅い時期の評価を行うと本薬の影響よりもダビガトランの通常のクリアランスが反映されると考えたことから、4 時間後とした。その結果、110%ULN を基準とすると dTT を用いた評価における最大の中和効果の中央値は、グループ A、グループ B のいずれにおいても 100% であり、最大の中和効果が 100% であった患者の割合は、97.4%（グループ A で 97.9%、グループ B で 96.7%）であった。また、110%ULN を基準とすると ECT を用いた評価における最大の中和効果の中央値は、グループ A、グループ B のいずれにおいても 100% であり、最大の中和効果が 100% であった患者の割合は、94.9%（グループ A で 96.0%、グループ B で 93.4%）であった。血漿中非結合型総ダビガトラン濃度については、238 例中 236 例で 20 ng/mL 未満まで低下し、本薬 5 g 投与完了 4 時間後までの最低血漿中濃度の中央値は 1 ng/mL (LLOQ) であった。なお、1321.3 試験における血漿中非結合総ダビガトラン濃度と ECT、dTT、aPTT 及び TT の関係を散布図で示すと、dTT 及び ECT と血漿中非結合総ダビガトラン濃度の間には線形の相関がみられた。aPTT と血漿中非結合総ダビガトラン濃度の間には曲線の相関がみられたがバラツキが大きく、TT と血漿中非結合総ダビガトラン濃度の間には 0~700 ng/mL の範囲で線形の相関がみられたがバラツキが大きかった。

また、副次評価項目として臨床的な事象も評価した。1321.3 試験のグループ A において止血が確認さ

れた患者は 76.6% (105/137 例) であり、24 時間以内に止血された患者は 56.2% (77/137 例) であった。グループ B においては、手術の平均 3.1 時間に前に本薬が投与され、術中の出血状態については 92.1% (93/101 例) で「正常又は期待通りの止血」、6.9% (7/101 例) で「軽度の異常な止血」、1.0% (1/101 例) で「中等度の異常な止血」と報告され、高度の異常な止血と報告された症例はなかった。しかしながら、DEMS の過去の臨床試験や市販後データでは、同一項目の評価は行っていないこと等から、これらの結果について、本薬を使用しない場合との比較検討は困難である。

以上より、1321.3 試験の結果から、本薬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。

機構は、最大の中和効果が 100%ではなかった症例ではどのような中和が見られたのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。最大の中和効果が 100%ではなかった症例は、110%ULN を基準とすると、dTT で 4 例、ECT で 11 例、aPTT で 8 例、TT で 4 例であった。より厳しい条件の 100%ULN を基準とした場合でいずれかの凝固マーカーで最大の中和効果が 80%未満であった症例は 6 例であった。これらの症例における、血漿中非結合型総ダビガトラン濃度の本薬投与 4 時間以内の最低値は、ベースライン時と比較して低下しており、具体的には、2590 ng/mL (ベースライン時) → 668 ng/mL (4 時間以内の最低値)、2880 ng/mL → 669 ng/mL、78.3 ng/mL → 1.00 ng/mL、95.3 ng/mL → 1.00 ng/mL、297 ng/mL → 1.12 ng/mL、6.33 ng/mL → 計算せず、であった。本薬投与 4 時間以内に 20 ng/mL 未満とならなかつた 2 例は、ベースライン時の血漿中濃度が極めて高い症例であった。

機構は、さらに、血液凝固パラメータのベースライン値が 110%ULN 又は 100%ULN を超えている患者のみが、中和効果の「評価対象患者」とされていたことから、ベースライン値が低い集団においても、本薬の有効性が期待できるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。dTT 及び ECT のベースライン時の値がどちらも 110%ULN 未満であった患者は、25 例（グループ A 12 例、グループ B 13 例）であった。これらの患者のうち、本薬投与前の血漿中非結合型総ダビガトラン濃度が得られていない 1 例を除いた 24 例での血漿中非結合型総ダビガトラン濃度(幾何平均値)は、本薬投与前に 7.81 ng/mL であり、投与 4 時間以内の最低値は 1.00 ng/mL であった。本薬投与前の血漿中ダビガトラン濃度は抗凝固作用がほとんどないと考えられる濃度であることから、このわずかな低下については、有効性はほとんど期待できない。ただし、血液凝固パラメータのベースライン値が ULN 未満の患者では、ダビガトランの血漿中濃度が低く、本薬は必要ないと考えるが、緊急時には検査結果を待つよりも本薬を投与することが望ましいと考える。

機構は、以下のように考える。1321.3 試験の有効性主要評価項目と臨床転帰との関連は不明であり、評価時期も含めて最善の選択肢であると判断できる根拠はない。しかしながら、本剤の患者における有効性（ダビガトランの抗凝固作用の中和効果）を評価する目的に関しては、第 I 相試験において本剤によるダビガトランの速やかな中和が示されていることも考慮し、血漿中非結合型総ダビガトラン濃度の推移と共に検討することで、一定の評価は可能である。その結果、1321.3 試験では、主要評価項目である最大の中和効果については、評価対象とされた dTT 及び ECT が本薬投与前に 110%ULN を超えた患者では、中央値が 100%であった。また、本薬投与前の血漿中非結合型総ダビガトラン濃度は 81.0 ng/mL (範囲：1.00～2880) であったが、本薬投与後、速やかに低下した。最大の中和効果が 100%ではなかった症例についても、血漿中非結合型総ダビガトラン濃度の低下は認められており、本剤の有効性

を示唆する結果であると考える。なお、ベースライン時に各凝固パラメータが正常上限を超えていなかつた症例については、申請者も述べているように有効性は期待できないと考えるが、当該患者への投与の是非については「7.R.4 効能・効果及び投与対象について」の項で検討する。

以上より、本剤のダビガトランの抗凝固作用に対する中和効果は示されており、ダビガトランの抗凝固作用による出血の重篤度を低減できる可能性があると判断でき、本剤が臨床的に有用である可能性は示唆されたものと考える。

7.R.2.3 日本人における有効性について

申請者は、日本人患者における有効性について、以下のように説明した。1321.3 試験に登録された日本人患者 4 例のうち主要評価項目の評価対象となった全例で完全な中和効果が認められ、本薬投与後の dTT 及び ECT は低下した。また、グループ B に登録された日本人の症例はなかったが、試験全体ではグループ A とグループ B の患者背景に大きな違いはなく、本薬の中和効果も両グループで示されたことから、日本人の緊急手術又は処置を要する患者においても本剤による中和効果が期待されると考える。

機構は、以下のように考える。1321.3 試験に含まれる日本人患者 4 例について、ベースライン時の血漿中非結合型総ダビガトラン濃度は、15.1、33.1、43.5 及び 65.4 ng/mL であった。例えば、血漿中濃度が 15.1 ng/mL であった症例では、ベースライン時の dTT も 34.6 秒と明らかな延長を認めていなかつたこと等から、当該症例では、本剤投与時にはダビガトランは臨床的に意味のある抗凝固作用を発揮していなかつた可能性が高い。しかしながら、いずれの症例でも、本薬 5 g 投与後の血漿中非結合型総ダビガトラン濃度が 1.00 ng/mL (LLOQ) まで低下していたこと、血液凝固パラメータは凝固能が回復する方向への変化を認めていたことから、ダビガトランの抗凝固作用の中和という観点では、本剤の有効性は、1321.3 試験全体と同様に日本人においても示唆されたと判断できる。

一方、1321.3 試験に、緊急手術前に本剤が使用された日本人症例はいなかつたが、緊急手術前に本剤を必要とする状況は、海外と同様、日本においても想定される。海外では、全体集団、グループ A、グループ B のいずれにおいても本薬の有効性が示唆されたこと、ダビガトラン及び本薬の PK 及び PD に大きな国内外差は認められていないこと、グループ A の日本人患者の有効性の結果は試験全体での結果と同様の傾向であることが示唆されたことから、日本人の緊急手術を要する症例においても本剤の有効性は期待でき、本邦においても当該患者に本剤を使用することは可能と考えるが、製造販売後調査においては、本邦の医療実態の中で、緊急手術時に本剤が必要と判断される患者の患者背景と、当該患者における有効性及び安全性に関して、詳細に情報収集する必要があると考える。投与対象の詳細等については、専門協議で議論した上で最終的に判断したい。

7.R.3 用法・用量について

7.R.3.1 1321.3 試験における用法・用量の設定根拠及び申請用法・用量について

申請者は、1321.3 試験における用法・用量と申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明した。本剤の初期用量の算出では、本薬が 1 : 1 のモル比でダビガトランと結合すること及び RE-LY 試験 (NVAF 患者を対象として DEMS 群とワルファリン群を比較した国際共同第Ⅲ相試験) で DE として 150 mg を 1 日 2 回投与された患者において認められたダビガトランの体内総量に基づき本剤の用量を検討した。本薬 2 g は、これらの患者における DEMS 投与 2 時間後のダビガトランの血漿中濃度

(213 ng/mL) 及び分布容積 (66.7 L) から算出したダビガトランの体内総量とほぼ等モルである。第 I 相試験において、臨床用法・用量を上回る DE として 220 mg を 1 日 2 回で投与したとき、本薬 4 g を単回投与することによりダビガトランの抗凝固作用は完全に中和された。これらの試験で認められたダビガトランの C_{max} の中央値は、RE-LY 試験と比較して、同様又はわずかに高かったが、RE-LY 試験におけるダビガトラン濃度にはバラツキがあり、一部の患者ではこれらの試験のダビガトラン濃度よりもさらに高い血漿中濃度を示す場合があるため、そのような患者のダビガトランの体内総量に相当する抗凝固作用を中和するにはより高用量の本薬が必要と考えた。以上を踏まえ、RE-LY 試験においてほぼ全ての患者で認められたダビガトラン濃度に基づいたダビガトランの体内総量を完全に中和可能な完全中和用量 (overwhelming dose) として、5 g を選択した。ただし、1321.3 試験では、2.5 g の本薬投与後の有効性、PK 及び PD に関する知見を得るために、2 回の投与の間に採血が可能なように、15 分以下の間隔を空けて 2 回に分ける投与方法とした(申請用法・用量においては、2 バイアルを連続して投与可能とした)。また、速やかな中和を得るために、各バイアル 5~10 分以内の投与とした。

このように用法・用量を設定した 1321.3 試験において、ダビガトランの中和効果が認められ、安全性上の問題も認めないことから、申請用法・用量として「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、1 バイアルにつき 5~10 分かけて 2 バイアルを連続して投与すること。」と設定した。

機構は、以下のように考える。本薬の投与量として、既知の DEMS 服用患者の血漿中濃度のデータから、ダビガトランが完全に中和可能な用量として算出した 5 g を投与量として設定したことは、緊急時に単回投与する中和剤という本剤の臨床的位置付け、使用時に中和の程度を判断するモニタリング指標等が存在しないこと等を考慮すれば、理解できる。1321.5 試験では本薬 5 g 投与時に本薬非投与と比較して、速やかで十分な中和が得られたこと、1321.3 試験の結果、dTT、ECT 等の凝固パラメータは、本薬投与後 4 時間以内にベースライン時と比較して改善しており、血漿中非結合型総ダビガトラン濃度の速やかな低下も認められていることから、ダビガトランの抗凝固作用に対する速やかな中和効果が示唆された。また、安全性の観点からも本剤投与に伴い、臨床的に大きな問題となるような有害事象が高頻度に発現する傾向もみられなかった(「7.R.5 安全性について」の項参照)。以上の本剤の有効性及び安全性の結果から、本薬の用法・用量を 1 回 5 g として、臨床現場に提供することは可能と考える。

なお、1321.3 試験では 5 g を 2 回に分割して投与する際、15 分以下の間隔を空ける規定であったが、この規定は評価ポイントの確保を目的とするものであったとの申請者の説明、健康成人対象の試験では、4 g の 1 回投与で完全な中和を得られているとの結果も踏まえると、2 バイアルを投与する間隔を 1321.3 試験のとおりに規定しないことによって本剤の有効性又は安全性が損なわれるとは考えにくいことから、2 バイアルを連続して投与することについて、大きな問題はないと考える。

7.R.3.2 追加投与について

申請者は、申請時の添付文書(案)の「用法・用量に関する使用上の注意」の項に、以下の追加投与に関する記載をしていた。

＜用法・用量に関する使用上の注意＞

本剤投与後 24 時間までに一部の患者で非結合型総ダビガトランの血漿中濃度や aPTT など関連する血液凝固に関する検査値の再上昇がみられることがある。次のいずれかの患者では、本剤 5 g の追加投与を考

慮すること。

- ・ 臨床的に問題となる出血が継続又は再発し、血液凝固に関する検査値の上昇を伴う患者
- ・ 追加の緊急手術又は処置を必要とし、血液凝固に関する検査値の上昇を伴う患者

この記載の根拠について、申請者は、以下のように説明した。1321.3 試験において、当初、本剤の追加投与は初回投与の数週間又は数年後に許可されていたが、治験参加施設 2 施設から、治験期間中の再出血が発現したため、同一入院期間中の本剤の追加投与を許可するよう依頼があり、被験者の利益を考慮して許可した。その後（中間集計のカットオフ時点より後）、治験実施計画書が本剤の追加投与を認める内容に変更された。

本剤を追加投与された症例の詳細は以下のとおりである。1 例は、73 歳男性で、消化管出血に対して本薬を投与した。ベースライン時の血漿中非結合型総ダビガトラン濃度は 329 ng/mL、aPTT は 87.5 秒、CrCL は 29.0 mL/min であり、血漿中非結合型総ダビガトラン濃度は本薬 5 g 投与完了 1 時間後には 2.66 ng/mL まで低下したが、12 時間後は 33.4 ng/mL、24 時間後は 139 ng/mL であった。aPTT は、投与完了 10~30 分後に 33.2 秒であった。投与完了 14 時間後に新たな消化管出血を認めた。その出血の 12 時間後に本薬 5 g を追加投与し、追加投与完了 1 時間後に止血を確認した。追加投与前の aPTT は 71.6 秒であり、投与完了 10~30 分後に 33.8 秒であった。追加投与前の血漿中非結合型総ダビガトラン濃度は 152 ng/mL、投与完了 10~30 分後は 1 ng/mL (LLOQ)、24 時間後は 61.4 ng/mL であった。追加投与の 8 日後に退院した。もう 1 例は、60 歳男性で、上部消化管出血に対して本薬を投与した。ベースライン時の血漿中非結合型総ダビガトラン濃度は 955 ng/mL、aPTT は 283 秒、CrCL は 25.7 mL/min であり、血漿中非結合型総ダビガトラン濃度は本薬 5 g 投与完了 1 時間後には 2.09 ng/mL まで低下したが、12 時間後は 225 ng/mL、24 時間後は 272 ng/mL であった。aPTT は、投与完了 10~30 分後に 62.1 秒であった。出血は継続しており、出血発現の 2 日後に本薬 5 g を追加投与し、その 2 時間半後に止血が確認された。追加投与前の aPTT は 113 秒であり、投与完了 10~30 分後に 47.4 秒であった。追加投与前の血漿中非結合型総ダビガトラン濃度は 287 ng/mL であり、投与完了 10~30 分後は 1 ng/mL (LLOQ)、24 時間後は 58.5 ng/mL であった。追加投与の 12 日後に心不全で死亡した。

上記の 2 例については、本薬追加投与後に止血を認めたことから、本薬が再出血を抑えた可能性がある。また、健康被験者を対象とした試験の成績からは、本薬 5 g は、ダビガトランの抗凝固作用を完全かつ持続的に中和させるのに十分な量であるが、患者では、腎機能低下、強力な P-gp 阻害薬の併用、又は合併症により、血漿中ダビガトラン濃度が非常に高くなる可能性があり、そのような場合に追加投与が必要になると考える。ただし、どのような患者に本剤の追加投与が適切であるのかは予測できない。aPTT と血漿中非結合型総ダビガトラン濃度の間には相関があるため、再出血の徵候を認めた場合に、追加投与の指標に aPTT が有用であるが、追加投与を考慮する閾値は存在せず、施設基準値を超えることを指標にすることが適切であると考える。

機構は、本剤の追加投与について、以下のように考える。まず、PD 及び PK の観点からは、本薬の用量である 5 g は、RE-LY 試験のデータから想定される体内のダビガトランを完全に中和できる量として設定されている。したがって、本邦では高度腎機能障害患者は DEMS が禁忌であることも踏まると、軽度又は中等度の腎機能障害を有する場合や血漿中ダビガトラン濃度を上昇させる薬剤の併用がある場合であっても、基本的には本薬 5 g による中和が可能な血漿中ダビガトラン濃度の範囲にあると考えら

れる。申請者は、腎機能低下、強力な P-gp 阻害薬の併用、又は合併症により、血漿中ダビガトラン濃度が非常に高くなる可能性があると説明しているが、そのような患者では出血リスクも増大するおそれがあるため、まずは、DEMS 自体を使用しない、あるいは減量して使用することが考慮されるべきである。一方で、生命を脅かすような出血の発現時、又は緊急手術を必要とするような状況においては、急激な腎機能悪化を生じる等した結果、ダビガトランが通常のクリアランスからは想定されないほど体内に残存する可能性も否定はできない。実際に 1321.3 試験において追加投与がなされた 2 例では、血漿中非結合型総ダビガトラン濃度が 1 回目の本薬 5 g 投与により低下した後に再上昇しており、それが新たな出血や出血の持続に関与した可能性は否定できないため、追加投与が有用な患者が存在する可能性はある。しかしながら、血漿中ダビガトラン濃度は、本邦の臨床現場で測定不可能で、測定可能な凝固パラメータ等の指標と相関しておらず、血漿中非結合型総ダビガトラン濃度の再上昇の原因及び再上昇の時期や程度等に関するプロファイルも明らかでないことから、臨床使用上、追加投与を考慮すべき患者を特定する方法はなく、追加投与の用量の妥当性も不明である。申請者は、追加投与を考慮する指標として aPTT の使用を提案しているが、aPTT と血漿中ダビガトラン濃度は相関しているとはいはず、1321.3 試験全体の成績においてもバラツキを認めていること等から、aPTT を参考指標として本薬の追加投与を考慮することが適切とは判断できない。以上より、本薬 5 g を投与した後に、更に本薬を追加投与することの有用性は明らかとは言い難く、少なくとも現時点で追加投与を推奨することができる根拠はない。追加投与の可否等については、専門協議で議論した上で最終的に判断したい。

7.R.4 効能・効果及び投与対象について

7.R.4.1 効能・効果について

申請者は、申請効能・効果を「ダビガトラン抗凝固作用の中和」とした根拠について、以下のように説明した。第 I 相試験（1321.1 試験、1321.2 試験及び 1321.5 試験）及び患者を対象とした第 III 相試験（1321.3 試験）の結果から、本薬 5 g の静脈内投与によって、健康被験者、高齢被験者及び腎機能障害のある被験者、並びに生命を脅かす出血又は緊急処置を必要とする患者においてダビガトランの抗凝固作用が迅速に中和されることが示された。本剤によるダビガトランの抗凝固作用に対する中和効果は、複数の異なる凝固パラメータ及び血漿中非結合型総ダビガトラン濃度を測定することにより示された。1321.3 試験では、出血患者の多くで本剤投与後に止血が確認され、緊急手術が必要だった多くの患者で本剤投与後に手術部位での正常な止血機能が確認された。また、日本人患者 4 例でも、本剤の中和効果が示された。以上の臨床試験成績等に基づき設定した。

機構は、以下のように考える。本剤の適切な投与対象は、本剤によるダビガトランの抗凝固作用の速やかな中和が必要と判断される患者である。申請者は、投与対象について、添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」の項において、「生命を脅かす出血又は止血困難な出血」及び「緊急を要する手術又は処置」として示しているが、投与対象を明確にするために、これらの具体的な投与対象についても、効能・効果において規定すべきと考える。なお、日本で組入れがなかった緊急手術患者についても、前述のように有効性は期待できると考えるため、効能・効果に含むことは可能と判断した（「7.R.2.3 日本人における有効性について」の項参照）。効能・効果の文言の詳細については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.4.2 投与対象の選択について

本薬の作用機序を踏まえると、本薬の効果が期待できるのは、患者の体内にダビガトランが存在し、抗凝固作用を発揮している場合のみと考えられ、DEMS 投与後であっても、既にダビガトランが臨床的に意味のある抗凝固作用を及ぼさなくなった時点であれば、本薬の効果は期待できないことから、機構は、DEMS 投与から本薬投与までの経過時間と有効性の関係について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。1321.3試験における有効性の結果を、DEMS最終投与から本薬投与までの時間を24時間未満と24時間以上で層別し、さらに腎機能別に比較した結果は、表26のとおりであった。

表26：DEMS最終投与から本薬投与までの時間別、かつ、腎機能別の各パラメータの推移

DEMS最終投与から本薬投与までの時間		24時間未満			24時間以上		
CrCL (mL/min)		30未満	30以上50未満	50以上	30未満	30以上50未満	50以上
血漿中非結合型総ダビガトラン濃度 (ng/mL)	ベースライン	374 (129) 56.6, 2880 (28)	139 (160) 10.1, 2590 (39)	66.5 (150) 1.00, 643 (85)	134 (104) 26.0, 436 (15)	34.3 (171) 3.30, 359 (12)	14.9 (181) 1.00, 69.7 (26)
	本剤投与 4時間後	3.88 (2110) 1.00, 1510 (28)	1.30 (189) 1.00, 1700 (37)	1.05 (40.1) 1.00, 30.8 (80)	1.00 (0.763) 1.00, 1.03 (15)	1.00 (0) 1.00, 1.00 (12)	1.00 (0) 1.00, 1.00 (25)
dTT (秒)	ベースライン	91.3±48.6 39.1, 248 (29)	59.4±28.3 30.6, 194 (40)	47.2±16.2 30.6, 106 (85)	57.1±19.3 34.9, 109 (15)	41.9±15.5 30.8, 88.6 (12)	33.8±3.80 28.8, 41.6 (26)
	本剤投与 4時間後	44.3±33.4 24.9, 167 (28)	33.0±21.1 23.7, 159 (38)	30.3±2.15 26.0, 43.2 (80)	29.5±1.99 25.9, 32.9 (15)	29.8±1.78 26.6, 32.6 (12)	31.0±6.54 28.0, 61.2 (24)
ECT (秒)	ベースライン	263±156 64.0, 500 (29)	140±92.3 37.2, 500 (40)	89.6±55.2 33.9, 315 (85)	135±61.0 61.2, 296 (15)	67.5±30.9 38.9, 140 (12)	48.7±11.1 32.0, 76.1 (26)
	本剤投与 4時間後	95.3±128 33.9, 500 (28)	51.3±75.9 31.6, 500 (37)	38.4±3.63 29.4, 52.4 (78)	39.5±3.62 33.8, 46.2 (15)	36.5±2.72 31.6, 40.1 (12)	39.5±8.00 31.5, 71.9 (25)
aPTT (秒)	ベースライン	116±94.0 41.1, 500 (29)	66.4±35.3 22.3, 215 (40)	52.8±28.5 20.4, 245 (85)	106±121 38.1, 500 (15)	47.6±17.7 34.3, 99.1 (12)	41.1±16.5 27.2, 113 (26)
	本剤投与 4時間後	54.8±53.6 18.8, 212 (28)	34.6±23.1 17.2, 168 (38)	30.0±5.46 18.2, 47.4 (78)	33.6±6.92 24.5, 43.0 (15)	29.8±3.46 22.5, 34.1 (12)	32.1±3.69 27.2, 42.7 (23)
TT (秒)	ベースライン	207±136 52.8, 500 (29)	105±72.7 14.2, 402 (40)	68.2±44.5 10.7, 220 (84)	140±150 32.1, 500 (15)	50.4±37.0 11.7, 156 (12)	29.4±17.9 10.2, 75.2 (25)
	本剤投与 4時間後	46.7±90.4 9.40, 384 (28)	24.9±80.3 9.60, 500 (37)	12.2±3.12 8.90, 36.7 (78)	11.7±1.74 9.70, 15.4 (15)	11.2±1.08 9.60, 12.7 (12)	11.4±1.15 9.90, 15.3 (23)

上段：血漿中非結合型総ダビガトラン濃度は幾何平均値（幾何 CV%）、それ以外の項目は平均値±標準偏差、中段：最小値、最大値、

下段：症例数

1321.3試験において、DEMS最終投与から本薬投与までに24時間以上経過した患者集団での本薬投与前の血漿中非結合型総ダビガトラン濃度の中央値〔最小値、最大値〕は35.8 [1.00, 436] ng/mLであり、

24時間未満の患者集団（104 [1.00, 2880] ng/mL）に比べて低かった。また、DEMS最終投与から本薬投与までに24時間以上経過した患者での血漿中非結合型総ダビガトラン濃度は腎機能の程度に依存しており、高度腎機能障害、中等度腎機能障害、軽度腎機能障害及び正常腎機能の患者での血漿中非結合型総ダビガトラン濃度の中央値[最小値、最大値]はそれぞれ、178 [26.0, 436] ng/mL、40.6 [3.30, 359] ng/mL、17.1 [1.00, 69.7] ng/mLであった。高度腎機能障害、中等度腎機能障害患者では、血漿中非結合型総ダビガトラン濃度は臨床的に抗凝固作用が期待される閾値と考える20 ng/mL以上であったことから、DEMS最終投与から本薬投与までに24時間以上経過した患者のうち少なくとも50%以上の患者ではダビガトランによる抗凝固作用があったと考えており、凝固マーカーに関しても、中央値は正常範囲上限を超えていた。なお、軽度腎機能障害と正常腎機能患者であっても、血漿中非結合型総ダビガトラン濃度は20 ng/mLを超えている患者も含まれた。DEMS最終投与から本薬投与までに24時間以上経過した患者において、本薬投与後4時間までに、全ての患者集団で血漿中非結合型総ダビガトラン濃度は定量下限付近に低下したことから、ダビガトランの抗凝固作用が完全に中和されたことが示唆され、少なくともベースラインで凝固時間が延長している患者では臨床的に意味があると考える。DEMSの最終投与からの経過時間とベースラインでの腎機能によって、ある程度は血漿中ダビガトラン濃度が推測できると考えるが、完全な予測は困難であり、腎機能が正常な患者で、DEMSの最終投与から24時間以上経過していた場合でも、血漿中非結合型総ダビガトラン濃度が高い患者も存在した。さらに、DEMS最終投与から本薬投与までに48時間以上経過した患者での、本薬投与前の血漿中非結合型総ダビガトラン濃度の中央値[最小値、最大値]は、27.8 [1.00, 202] ng/mLであり、過半数で抗凝固活性が保たれている血漿中非結合型総ダビガトラン濃度であった。当該患者でも、本薬によるダビガトランの抗凝固作用の中和効果は示されており、本剤の有効性が期待できると考える。

機構は、以下のように考える。血漿中非結合型総ダビガトラン濃度は投与から時間が経過するに伴い低下するが、本薬の作用機序を踏まえると、血漿中ダビガトラン濃度が十分に低下した時点での本薬投与は、無意味と考えられる。しかしながら、実臨床において血漿中ダビガトラン濃度の測定は困難である。血漿中ダビガトラン濃度を反映する凝固パラメータに関する検討結果をみると、1321.3試験において、dTT、ECT等が正常上限未満の患者では本剤投与前の血漿中非結合型総ダビガトラン濃度は低く、当該患者では、本来は本薬を投与する必要性がない患者であったと推測された。一方で、現時点では、dTT及びECTについても、通常の医療機関で速やかに測定できる検査項目ではない。他の臨床的に使用可能な凝固パラメータで血漿中ダビガトラン濃度と強い相関を有する指標は見つかっていないこと、凝固パラメータに影響する因子はダビガトランのみではないことから、本薬の投与対象を凝固パラメータのみに基づいて選択することは妥当ではないと考えられた。次に、血漿中ダビガトラン濃度に影響する腎機能やDEMS最終投与からの経過時間から、本薬が有用な患者集団を特定できないか検討した。1321.3試験において、DEMS最終投与からの経過時間及び患者の腎機能で分けた患者集団での血漿中非結合型総ダビガトラン濃度を見ると、例えば、CrCLが50 mL/min以上の患者でDEMS最終投与から24時間が経過していれば、平均で14.9 ng/mLとおそらく薬効を示さない程度まで低下していたが、患者間のバラツキも大きく、本薬投与の是非に関わる具体的な腎機能やDEMS最終投与からの経過時間についてのカットオフ値は見いだせなかった。ダビガトランの $t_{1/2}$ は、日本人健康成人で約11時間、外国人中等度腎障害被験者で約18時間である（プラザキサカプセル75 mg及び同カプセル110 mg既承認時資料）。また、現行のプラザキサカプセル75 mg及び同カプセル110 mgの添付文書の「重要な基本的注意」の項では、大手術に

対しては2日以上前までの投与中止を考慮するよう記載されている。したがって、基本的には、DEMS最終投与から48時間が経過すれば、血漿中ダビガトラン濃度は臨床的に大きな問題にはならない程度まで低下していると推測される。しかしながら、1321.3試験では、48時間以上経過した患者においても、血漿中非結合型総ダビガトラン濃度（幾何平均±CV%（最大値））が 23.1 ± 421 （202）ng/mLであったことも踏まえると、例外的に血漿中ダビガトラン濃度が高値となる場合があることも否定できなかった。1321.3試験で総ダビガトラン濃度が1000 ng/mLを越えていた患者9例は軽度又は中等度腎機能障害患者でP-gp阻害薬を併用していたとの申請者の説明等を踏まえると、血漿中ダビガトラン濃度が高い理由としては、腎機能障害、P-gp阻害薬の併用等が複合的に影響している可能性が考えられるため、DEMS最終投与から相当程度時間が経過した症例における本薬投与の是非を判断する場合は、十分にこれらの要因の有無等も考慮し、有効性が期待できる場合に限って使用することが妥当と考える。DEMSの投与中に出血している患者の場合には、出血状態に影響する他の要因が存在する可能性を常に考慮することが重要であり、非結合型の総ダビガトランが血漿中にどの程度存在することが推定されるのか検討した上で本剤投与の妥当性について慎重に判断する必要がある。本薬の対象患者選択の具体的な注意点や判断材料となる情報等については、臨床試験で得られた血漿中非結合型総ダビガトラン濃度及び凝固パラメータに関する知見等も含めて、十分に周知する必要があると考えるが、具体的な内容や方策については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 安全性について

7.R.5.1 血栓塞栓症について

申請者は、以下のように説明した。1321.3 試験において、血栓性イベント（心筋梗塞、PE、DVT、全身性塞栓症）は、5.3%（13/243 例、グループ A 8 例、グループ B5 例）で認められた。事象の内訳は、DVT 6 例、PE 4 例、虚血性脳卒中 4 例、心筋梗塞 2 例、心房血栓 1 例（重複あり）であり、転帰死亡は 2 例（心筋梗塞及び虚血性脳卒中各 1 例）であった。発現時期は、本剤投与開始当日が 1 例、2~7 日目が 4 例、8 日目以降が 8 例であった。DEMS は整形外科術後の血栓症予防等にも適応を有する国があるが、12/13 例は心房細動に対する服薬であり、1 例が整形外科手術のために服薬していた。また、本剤投与後に、抗凝固療法を再開していなかった患者が 12 例、再開後の発症は 1 例であった。

機構は、血栓塞栓症を発症した患者の背景から、危険因子が見いだせるか検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。血栓性イベントを発現した 13 例の患者背景について、全体集団と比較した。DEMS の投与理由は 12/13 例で心房細動であり、全体集団の 94.7%（230/243 例）と同様であった。DEMS 最終投与から本剤投与までの時間（中央値）は、全体集団の 15.83 時間にに対して 23.02 時間とやや長かったが顕著な差ではなかった。本剤投与直前の血漿中非結合型総ダビガトラン濃度（幾何平均値）は、全体集団で 81 ng/mL であったのに対して、血栓イベントを発現した患者集団では 96.2 ng/mL とやや高かった。共通する患者背景としては、本剤投与後に、抗凝固療法が再開されない時点での血栓塞栓症を認めた症例が 12 例であり、抗凝固療法が再開されていなかったことが最大のリスク要因と考える。

機構は、以下のように考える。1321.3 試験において血栓塞栓症を発現した患者集団について、特徴的な患者背景は見いだされず、各症例の詳細な経過からも、本剤投与が血栓塞栓症を誘発したことを見明らかに示唆するエピソードは見いだされていない。DEMS が投与されている患者は、既に血栓塞栓症の発症リスクを有しており、抗凝固療法の中止が、本剤投与の有無にかかわらず血栓リスクを高めることは

推測可能である。したがって、出血に伴うリスクと、本剤投与によるダビガトランの抗凝固作用の中和に伴う血栓塞栓症発症リスク増大の可能性の両者を考慮した上で、本剤の投与の必要性を慎重に判断し、本剤投与によるベネフィットが上回ると想定される症例あるいはタイミングのみで本剤が投与されることが重要と考える。また、基礎疾患による血栓リスクを考慮すれば、本剤投与後、止血又は手術の終了に伴って、抗凝固療法の再開が可能と判断された場合には、速やかに基礎疾患に対する抗凝固療法の再開を検討する必要がある旨、十分に情報提供することが重要と考える。添付文書上の血栓塞栓症のリスクに関する注意喚起の記載の詳細等については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。なお、製造販売後調査においても、血栓塞栓症の発現状況等についての情報収集が必要と考える。

7.R.5.2 過敏症について

1321.3 試験において、本薬の 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過敏症との関連が示唆される有害事象の発現割合は、12.3% (30/243 例、グループ A16 例、グループ B14 例) であり、そのうち 1%以上で認めた事象は、そう痒症 1.6% (4/243 例、グループ A4 例、グループ B0 例)、呼吸不全 1.2% (3/243 例、グループ A3 例、グループ B0 例)、呼吸窮迫 1.2% (3/243 例、グループ A2 例、グループ B1 例)、発疹 1.2% (3/243 例、グループ A1 例、グループ B2 例) であった。これらの有害事象のうち、治験薬との因果関係があると判定された有害事象は発疹 1 例 (グループ A) のみである。当該事象は、48 歳の男性で、頭蓋内出血に対して本剤を投与した 2 日後に認められた軽度の発疹であり、処置を行わずに翌日回復した。重篤な有害事象は、ショック 2 例、呼吸不全 2 例、循環虚脱 1 例、肺臓炎 1 例が認められたが、いずれも因果関係は否定された。中間集計以降、アナフィラキシー反応が 2 例で報告された。1 例は、本剤投与の翌日に、アモキシシリソ静注直後に発現し、因果関係は否定された。もう 1 例は、脳出血の患者で、本剤投与後に嘔吐、意識低下、血圧低下、眼瞼の発疹を認めた。本剤投与前には新鮮凍結血漿も使用されていた。エピネフリン投与で回復し、同日 TPN を開始したところ皮疹を伴う低血圧を認め、TPN の中止及び抗ヒスタミン薬投与で回復したが、TPN の再開後に皮疹の再発を認めた。本剤との因果関係は否定されなかった。申請者は、アナフィラキシー反応の 2 例については他剤の影響を疑い、本剤との関連性を示す証拠がないと考察し、現時点では、添付文書に「重大な副作用」としてアナフィラキシー反応を記載する理由はないと説明した。

機構は、以下のように考える。1321.3 試験において、過敏症との関連が示唆される有害事象が 12.3% で認められているが、本剤の使用と同時期に血液製剤を含む他剤を使用している症例も多いこと等から、他剤の影響である可能性もあり、治験責任医師が因果関係ありと判定していない事象が多い。一方で、健康成人を対象とした試験においても、紅斑として報告された注射部位反応があったこと、1321.3 試験において因果関係が否定されていないアナフィラキシーショックの報告もあること、海外においても副作用として注意喚起されていることから、添付文書において副作用として注意喚起する必要はある。また、極めて限られた症例数での検討であることから、製造販売後調査等において、日本人における過敏症に関連した事象の発現状況について情報収集を行う必要がある。申請者は、本剤の成分に対し過敏症の既往のある患者を禁忌ではなく慎重投与としているが、本剤の投与対象が、投与前から全身状態等が悪く副作用が重篤化しやすい可能性があること、過敏症既往がある患者での安全性は未知であり理論上は過敏症の再発リスクがあること、本剤が止血や出血リスクの低減のための方法の一つに過ぎないこと等から、当該患者で本剤によりリスクを上回るベネフィットが得られるとまでは判断できない。少なく

とも、本剤に対する過敏症既往が明らかな患者に対しては、本剤投与は適切とは考えられないことから、当該患者は禁忌とすることが適當と考えるが、専門協議で議論した上で最終的に判断したい。

7.R.5.3 ADAについて

申請者は、以下のように説明した。1321.3 試験では、ベースライン時、本剤投与4週後及び3カ月後にADAを測定した。1321.3 試験において、いずれかの時点でADAが検出された患者の割合は3.3%（8/242例）であった（日本人は全例で陰性であった）。8例中3例は、pre-existing ADAは検出されず、本剤投与後に認めた症例であった。この3例のADAの抗体価は、8倍までと低かった。また、pre-existing ADAは、本薬のPK又はPDに顕著な影響を及ぼさなかった（「6.R.5 本薬のPKに及ぼすADAの影響について」の項参照）。ADAと過敏症等の有害事象の関連について、ADAを認めた症例のうち1例で本剤投与後に鼠径部に軽度の発疹が発現し59日間継続した後に回復したが、治験責任医師により治験薬との因果関係はないとした。その他の試験成績からも、pre-existing ADAと過敏症との関連が示唆される有害事象との関係は認められなかつた。

機構は、以下のように考える。pre-existing ADAについては、認められた症例の割合は小さく、現時点では臨床上明らかに問題となるADAに関連した事象は確認されていないこと等を考慮すると、現段階では、本剤の投与にあたってADAを測定する必要はない。また、本剤投与後に初めてADAが認められた症例については、本剤投与後に生じたADAが存在した状態で本剤を使用した場合の有効性及び安全性は確認されていない。しかしながら、本剤投与後に初めてADAが認められた割合は小さく、本剤の臨床的位置付け（「7.R.1 臨床的位置付け」の項参照）を考慮すれば、DEMS適正使用下において、本剤投与後に生じたADAが存在する状況で本剤が再投与されるという状況は極めて稀と考えられる。現時点では、当該症例において本剤を投与すべきでないとする根拠は存在しないことから、本剤使用歴がある患者においても本剤は使用可能と考えるが、製造販売後調査等において、本剤が再投与された場合には、再投与後の情報についてもれなく収集し、必要に応じて、ADAの測定の必要性等に関して検討することが適切である。

7.R.6 腎機能障害患者への投与について

申請者は、腎機能障害患者における本剤の有効性及び安全性について、以下のように説明した。1321.3 試験における腎機能障害の程度別（高度腎機能障害（CrCL 30 mL/min未満）、中等度腎機能障害（CrCL 30 mL/min以上50 mL/min未満）、軽度腎機能障害（CrCL 50 mL/min以上80 mL/min未満）、腎機能正常（CrCL 80 mL/min以上）、以下同順）の本剤の有効性及び安全性について検討した。有効性について、腎機能障害の程度によらず、最大の中和効果の中央値は100.0%であった。また、血漿中非結合型総ダビガトラン濃度の幾何平均値は、それぞれ257 ng/mL→1.58 ng/mL（本剤投与前→投与後4時間以内の最低値、以下同様）、103 ng/mL→1.17 ng/mL、55.3 ng/mL→1.00 ng/mL、35.8 ng/mL→1.00 ng/mLであり、いずれの集団でも本剤投与によりLLOQ付近まで低下した。安全性について、有害事象の発現割合は、それぞれ92.2%（47/51例）、92.7%（51/55例）、84.1%（58/69例）、82.1%（46/56例）であり、重篤な有害事象の発現割合は、62.7%（32/51例）、45.5%（25/55例）、42.0%（29/69例）、35.7%（20/56例）と高度腎機能障害患者でやや高い傾向であったが、治験薬との因果関係があると判定された有害事象の発現割合は、7.8%（4/51例）、5.5%（3/55例）、1.4%（1/69例）、7.1%（4/56例）であり、腎機能障害の

程度により差はなかった。また、出血及び血栓に関連する事象についても、腎機能の程度により差はなかった。以上より、腎機能によらず本剤の有効性及び安全性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。1321.3 試験では、腎機能障害患者においても本薬 5 g によって血漿中非結合型総ダビガトラン濃度や凝固マーカーは低下しており、本剤の中和効果は期待できると判断する。安全性についても、腎機能障害患者において特にリスクが高まる傾向は見いだされていない。したがって、いずれの腎機能障害患者においても、本剤は使用可能である。なお、本邦では、高度腎機能障害患者は、血漿中ダビガトラン濃度が上昇し出血の危険性が増大するおそれがあるため DEMS が禁忌であることから、DEMS の適正使用の下で本剤が使用されることも重要と考える。

7.R.7 本剤投与後の DEMS 投与の再開について

申請者は、本剤投与 24 時間後以降には DEMS 投与を再開できるとした理由について、以下のように説明した。血栓性イベントのリスクがある患者では、本剤投与後に DEMS 又は他の抗血栓薬の投与を再開することは治療上重要である。本薬の排泄が遅延する腎機能障害者（CrCL 30 mL/min 未満を含む）も含めて、本剤投与 24 時間後には、遊離型の本薬は血漿中にはほとんど存在しないため、ダビガトランの抗凝固作用に対する本薬の影響は極めて限定的であり、DEMS の投与を再開できると考える（「6.R.6 本薬投与後の DEMS の投与再開時期について」の項参照）。なお、1321.3 試験における本剤投与から DEMS 投与再開までの時間の中央値及び最短日数は、グループ A (36 例) で 15.0 日及び 1.3 日、グループ B (66 例) で 7.8 日及び 1.0 日であった。DEMS 再開後の血漿中非結合型総ダビガトラン濃度は測定していないが、観察期間内（本剤投与後 90 日）において DEMS 再開後に血栓塞栓イベントの発現は認められておらず、DEMS 投与再開後の有害事象の発現割合が高くなることはなかった。また、申請者は、抗ダビガトラン抗体について、以下のように説明した。本薬及び DEMS の併用時について、1321.1 試験、1321.2 試験及び 1321.5 試験では、7.5% (43/574 件) の検体で modified TT アッセイによる抗ダビガトラン抗体が陽性と推定された。43 検体のうち 4 検体の TT 値は閾値を 10% よりも下回ったが、抗ダビガトラン抗体の濃度は極めて低いと推測され、臨床的に問題ないと考える。

機構は、以下のように考える。今回提出された臨床試験成績において測定された抗ダビガトラン抗体濃度のみから、抗ダビガトラン抗体の臨床的な影響の有無を結論付けることは困難と考える。一方で、限られた症例数及び期間ではあるが、1321.3 試験における DEMS 再開例では血栓塞栓イベントの発現状況等に大きな問題は認めていない。したがって、現時点では、本薬の PK を考慮して、本剤投与 24 時間後以降に DEMS の投与を再開することは可能である。ただし、本剤の投与対象となるような重篤な出血を発現した患者や出血を伴う緊急手術を施行した患者において、本剤投与 24 時間後に DEMS を再開してよい程に出血が適切に管理できるとは一概に判断できない。1321.3 試験での実際の DEMS 再開時期を踏まえると、患者毎に出血リスク等を評価しながら、また、ヘパリン等の抗凝固薬による抗凝固療法の再開も選択肢として考慮した上で、再開する抗凝固薬及びそのタイミングを検討することが適切である。

7.R.8 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明した。使用実態下で DEMS 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における本剤の安全性及び有効性を検討する目的

で、本剤の投与が確認できた患者について、全例調査を実施する予定である。登録期間は3年間、予定症例数は300例と設定した。なお、重点調査項目とした血栓症及び過敏症の1321.3試験における発現割合は、それぞれ5.3%及び12.3%であり、300例では、日本人患者での血栓症及び過敏症の真の発現割合が1321.3試験全体と比べて約1.5～2倍以上高かった場合に、その差を90%の確率で確認することができると考える。

機構は、以下のように考える。本剤の患者を対象とした1321.3試験において組み入れられた日本人症例数は4例と極めて限られていた上、緊急手術又は処置を要する患者に該当する患者はいなかった。したがって、本調査は全例調査とした上で、本邦において重点調査項目等の発現割合がどの程度であるのか、また検討された患者の背景も限られていることから、本邦の医療実態下において具体的にどのような背景の患者に使用されるのかを明らかにし、背景と本剤の安全性及び有効性の関係について評価する必要がある。具体的には、DEMSの投与量、DEMS最終投与から本剤投与までの時間、本剤投与が必要と判断された理由、腎機能、出血例においては、出血部位、止血の詳細も含めた経過、緊急手術例においては、手術の内容、術後の出血状況についても情報収集が必要と考える。また、本剤の有用性に関する情報、抗凝固療法再開時期及び再開後の安全性等に関する情報、血栓塞栓症発現の有無、併用薬、再投与例等についても情報収集する必要がある。また、以上を踏まえて、本調査の目的について再度検討した上で、予定症例数についても再検討する必要がある。製造販売後調査の詳細については、専門協議で議論した上で最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本剤のダビガトランの抗凝固作用に対する中和作用は示されており、DEMS投与中の致命的な出血を発現している患者及び重大な出血合併症が予想される緊急手術を受ける患者において、ダビガトランの抗凝固作用による出血の重篤度を低減できる可能性があると判断でき、安全性は許容可能と考える。本剤は、ダビガトランの抗凝固作用を中和し、当該患者における出血の治療又は重症度低減を行なうことを目的として、既存の対策に加えて使用を検討するものであり、臨床現場に提供する意義があるものと考える。また機構は、投与対象の適切な選択方法、製造販売後の情報収集の具体的方法等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

審査報告（2）

平成 28 年 8 月 23 日

申請品目

[販売名]	プリズバインド静注液 2.5 g
[一般名]	イダルシズマブ（遺伝子組換え）
[申請者]	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
[申請年月日]	平成 28 年 2 月 23 日

1. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 本剤の臨床的位置付けについて

プリズバインド静注液 2.5 g（以下、「本剤」）はダビガトラン特異的な中和剤であり、提出された試験成績から、ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩（以下、「DEMS」）の投与中に生命を脅かす又は止血困難な出血を生じた患者及び緊急を要する手術又は処置を施行する患者における本剤の中和効果は示され、想定されるベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断できることから、本剤を医療現場に提供する意義はあるとの機構の判断は、専門委員により支持された。また、本剤が当該患者の臨床的アウトカムを改善することを示す臨床試験成績はないこと、及び本剤によるダビガトランの抗凝固作用の中和により患者の基礎疾患に基づく血栓塞栓症リスクが高まる可能性が否定できないこと等から、本剤投与の是非は個々の患者の背景を考慮して慎重に判断されるべきであるとの機構の判断についても、専門委員により支持された。なお、専門委員より、生命を脅かす又は止血困難な出血や重大な出血が予想される手術又は処置に対しても、既存の治療法や緊急性を考慮すれば、本剤によるダビガトランの中和が必要な状況は限定的であろうと考えられ、本剤投与による血栓塞栓症のリスクが否定できない以上、本剤に対する過度の期待から、DEMS 服用者はまず中和ありきのような形で安易に本剤が使用されることのないよう注意喚起することが必要と考えるとの意見が出された。

1.2 有効性について

1321.3 試験の有効性主要評価項目（最大の中和効果）と臨床転帰との関係は明らかではないが、ダビガトランの抗凝固作用の中和効果の確認を目的とした評価において、血漿中非結合型総ダビガトラン濃度の推移と共に検討することで、本剤の有効性について一定の評価をすることは可能とした機構の判断、提出された 1321.3 試験の中間集計の結果及び国内外の第 I 相試験の成績から、本剤の日本人患者でのダビガトラン中和効果は示唆されたとした機構の判断、及びダビガトランの抗凝固作用による出血の重篤度を低減できるとの推定は可能であり、本剤が臨床的に有用である可能性は示唆されているものとした機構の判断は、専門委員により支持された。

また、1321.3 試験には日本人の緊急手術又は処置を要する症例は組み入れられなかつたものの、緊急手術又は処置前に本剤を必要とする状況は、海外と同様、日本においても想定され、1321.3 試験の中間集計の結果及び国内外の第 I 相試験の成績から、日本人においても、緊急手術又は処置を要する症例における本剤の有効性は期待でき、当該症例に本剤を使用することは可能とした機構の判断は、専門委員により支持された。

1.3 効能・効果について

本剤の適切な投与対象は、ダビガトランの抗凝固作用の速やかな中和が必要と判断される患者であり、効能・効果において投与対象を明確にするべきとした機構の判断は、専門委員により支持された。また、「処置」が侵襲度の低い手技等を想起させる可能性を踏まえ、「手術又は処置」とすることの適切性について議論したところ、専門委員より、「処置」がどの程度の手技を指すのか不明であり、低侵襲の手技が含まれる印象があるので、削除が望ましいとの意見、保険のコード分類では出血リスクが高い手技であっても「処置」に分類されているとの意見、「手術」及び「処置」の使い分けよりも出血リスク等について限定する文言を明示することが重要であり、「重大な出血が予想される緊急を要する」と効能・効果に明記することによって侵襲度の高い処置のみへの適応は担保されると考えるとの意見等が出された。以上の議論を踏まえ、機構は、効能・効果は「重大な出血が予想される緊急を要する手術又は処置の施行時」とするが、医療現場への適正使用の周知を行うことが適切と判断し、機構の判断は、専門委員により支持された。

以上を踏まえ、機構は、効能・効果は下記のとおりとし、添付文書の「効能・効果に関する使用上の注意」の項で「手術又は処置に対して本剤を使用する場合、ダビガトランによる抗凝固作用の消失を待たずに緊急で行う必要があり、かつ、手技に伴う出血のリスクが高く、止血困難な場合に致死的あるいは重篤な経過になるおそれがある手術又は処置に対してのみ使用すること。」と注意喚起することが適切と判断した。

【効能・効果】

以下の状況におけるダビガトランの抗凝固作用の中和

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

また、本剤の作用機序を踏まえると、本剤の効果が期待できるのは、患者の体内に一定量以上のダビガトランが存在し、抗凝固作用を発揮している場合のみと考えられるが、血漿中非結合型総ダビガトラン濃度や、凝固パラメータである希釈トロンビン時間（dTT）、エカリン凝固時間（ECT）は、通常の医療機関で速やかに測定できる検査項目ではなく、その他の本邦の医療現場で使用可能な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（以下、「aPTT」）等の指標は血漿中非結合型総ダビガトラン濃度と強く相関していないこと、さらに、凝固パラメータに影響する因子はダビガトランのみではないことから、本剤の投与対象を凝固パラメータのみに基づいて選択することは妥当ではないとした機構の判断、緊急手術又は処置を要する患者への本剤投与について、ダビガトランの半減期、ダビガトランの薬物動態に影響する可能性のある因子（患者の腎機能や P-糖タンパク質（以下、「P-gp」）阻害薬の併用等）、プラザキサカプセル 75 mg 及び同カプセル 110 mg の添付文書において注意喚起されている

周術期の休薬期間、出血状態に影響する他の要因が存在する可能性を十分考慮し、ダビガトランが血漿中にどの程度存在することが推定されるのか検討した上で、有効性が期待できる場合に限って使用することが妥当であるとした機構の判断、そのような本剤の対象患者選択にあたって、血漿中にダビガトランがどの程度存在するかを推定する材料となる具体的な情報を提供することが必要とした機構の判断は、専門委員により支持された。その上で、専門委員より、ダビガトランの半減期を参考に、ダビガトランの最終投与からの経過時間からダビガトランの残存を推定することは可能だが、ダビガトランの消失は、P-gp を介した尿細管分泌が重要な役割を担い、特に腎血流量（糸球体濾過速度）の影響を受けやすいとの指摘があり、ダビガトランの体内動態を十分に理解した上で、投与の可否あるいはタイミングを判断することが重要である旨、適切に情報提供することが重要であるとの意見等が出された。

以上を踏まえ、機構は、本剤の対象患者選択にあたっての具体的な注意点について、添付文書の「効能・効果に関する使用上の注意」の項で「本剤は、ダビガトランエキシラートメタンスルホン酸塩の最終投与からの経過時間、患者背景（ダビガトランの薬物動態に影響する可能性がある腎機能及びP-糖タンパク阻害剤の併用等）等から、ダビガトランによる抗凝固作用が発現している期間であることが推定される患者にのみ使用すること。」と注意喚起した上で、血漿中にダビガトランがどの程度存在するかを推定する材料となる具体的な情報を医療現場に提供するよう求め、申請者は適切に対応した。

1.4 用法・用量について

国内外第Ⅰ相試験及び1321.3試験の結果、イダルシズマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）5g投与により、ダビガトランの抗凝固作用に対する速やかな中和効果が示唆され、本剤投与に伴い、臨床的に大きな問題となるような有害事象が高頻度に発現する傾向は認められなかったことから、本薬の用量を5gとするることは可能とした機構の判断は、専門委員により支持された。

また、生命を脅かすような出血の発現時、又は緊急手術を要するような状況においては、急激な腎機能の悪化等により、ダビガトランが通常のクリアランスからは想定されないほど体内に残存する可能性は否定できず、追加投与が有用な患者が存在する可能性はあるものの、血漿中非結合型総ダビガトラン濃度は本邦の臨床現場での測定は困難であり、測定可能な凝固パラメータであるaPTT等の指標とも強い相関はみられないこと、血漿中非結合型総ダビガトラン濃度の再上昇の原因及び再上昇の時期や程度等も明らかでないことから、臨床使用上、追加投与を考慮すべき患者やその患者を特定できる方法はなく、追加投与の用量の妥当性も不明であり、少なくとも現時点では、本薬5gを投与した後の追加投与を推奨できる根拠はないとした機構の判断は、専門委員により支持された。また、専門委員より、どのような患者で血漿中非結合型総ダビガトラン濃度が再上昇するかは不明であるが、1321.3試験で血漿中非結合型総ダビガトラン濃度が再上昇した症例が確認されたこと、追加投与例があったことは、医療現場に情報提供する必要があるとの意見が出された。機構は、1321.3試験において、血漿中非結合型総ダビガトラン濃度の再上昇がみられた症例が確認されたことについては、添付文書の「臨床成績」の項に記載する旨、及び1321.3試験（中間集計）において追加投与はプロトコールからの逸脱であり、追加投与の必要性及び有用性が十分正確に評価できないため、追加投与に関して用法・用量として医療現場に積極的に提供できる情報はないと考える旨説明し、機構の判断は、専門委員により支持された。

以上を踏まえ、機構は、用法・用量を以下のとおりとすることが適切と判断した。

【用法・用量】

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

1.5 安全性について

1.5.1 血栓塞栓リスクについて

DEMSが投与されている患者は、既に血栓塞栓症の発症リスクを有しており、抗凝固療法の中止が、本剤投与の有無にかかわらず血栓リスクを高めるものと推測されることから、本剤投与によるベネフィットが上回ると想定される症例にのみ本剤が投与されることが重要であり、基礎疾患による血栓リスクを考慮すれば、本剤投与後、止血又は手術の終了後に、抗凝固療法の再開が可能と判断された場合には、速やかに再開する必要がある旨、添付文書において注意喚起を行うことが適切とした機構の判断は、専門委員により支持された。

以上を踏まえ、機構は、添付文書の「重要な基本的注意」の項に「ダビガトランの抗凝固作用を中和することにより血栓症のリスクが増加するため、止血後は、速やかに適切な抗凝固療法の再開を考慮すること。なお、ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の投与は本剤の投与から24時間後に再開可能であり、他の抗凝固剤の投与は本剤投与後いつでも再開可能である。」と注意喚起するよう求め、申請者は適切に対応した。

1.5.2 過敏症について

1321.3 試験で認められた過敏症との関連が示唆される有害事象は、本剤と同時期に血液製剤を含む他剤を使用している症例も多いこと等から、他剤の影響である可能性もあり、治験責任医師が因果関係ありと判定していない事象が多い状況であった一方で、健康成人を対象とした試験においても、紅斑として報告された注射部位反応が発現したこと、1321.3 試験において因果関係が否定されていないアナフィラキシーショックの報告も存在すること、海外においても過敏症が副作用として注意喚起されていることから、添付文書において過敏症を「重大な副作用」として注意喚起する必要があるとした機構の判断は、専門委員により支持された。

本剤の投与対象は本剤投与前から全身状態等が悪く副作用が重篤化しやすい可能性があること、過敏症の既往のある患者での安全性は未知であり理論上は過敏症の再発リスクがあること、本剤投与は止血や出血リスクの低減のための方法の一つに過ぎないこと等から、当該患者で本剤投与によりリスクを上回るベネフィットが得られるとまでは判断できず、少なくとも、本剤に対する過敏症の既往が明らかな患者は「禁忌」とすることが適当とした機構の判断は、専門委員により支持された。

以上を踏まえ、機構は、添付文書の「重大な副作用」の項にショック、アナフィラキシーを含む過敏症について注意喚起すること、本剤の成分に対する過敏症の既往がある患者を「禁忌」とするよう求め、申請者は、適切に対応した。

1.5.3 抗イダルシズマブ抗体について

pre-existing 抗イダルシズマブ抗体（以下、「ADA」）が認められた症例の割合は小さく、これまでに臨床上明らかに問題となる ADA に関連した事象は確認されていないこと等を考慮すると、現段階では、

本剤の投与にあたって ADA を測定する必要はないとした機構の判断、本剤投与後に初めて検出された ADA が存在した状態で本剤を使用した場合の有効性及び安全性は確認されていないため、製造販売後調査等において、本剤が再投与された症例の情報についても収集し、必要に応じて、ADA の測定の要否を検討することが適切とした機構の判断は、専門委員により支持された。

以上を踏まえ、機構は、抗薬物抗体について、製造販売後調査や国内外で得られた情報に応じて、抗薬物抗体測定の必要性について検討を行うよう求め、申請者は適切に対応した。

1.5.4 本剤投与後の DEMS 投与の再開について

本剤投与後の DEMS 投与の再開について、腎機能障害患者も含めて、本剤投与 24 時間後には遊離型の本薬は血漿中にはほとんど存在しないため、DEMS の投与を再開することは可能との申請者の説明、今回提出された臨床試験成績において抗ダビガトラン抗体陽性と推定された症例が認められたもの、1321.3 試験における DEMS 投与再開例では血栓塞栓イベントの発現状況等に大きな問題は認められていないことも踏まえ、本剤投与 24 時間後以降に DEMS の投与を再開することは可能であると考えられるが、本剤の投与対象となるような重篤な出血を発現した患者や重大な出血が予想される緊急手術をする患者において、本剤投与 24 時間後に DEMS の投与再開が可能な程度に出血が適切に管理できるとは一概に判断できないことや、1321.3 試験で実際に DEMS 投与が再開された時期を踏まえると、患者毎に出血リスク等を評価し、また、ヘパリン等の抗凝固薬による抗凝固療法の再開も選択肢として考慮した上で、再開する抗凝固薬及びそのタイミングを検討することが適切であるとした機構の判断は、専門委員により支持された。

以上を踏まえ、機構は、添付文書の「重要な基本的注意」の項において DEMS 及び他の抗凝固薬の再開可能な時期について情報提供するよう求め、申請者は適切に対応した（「1.5.1 血栓塞栓リスクについて」の項参照）。

1.6 腎機能障害患者への投与について

1321.3 試験では、腎機能障害患者においても本薬 5 g 投与による血漿中非結合型総ダビガトラン濃度や凝固マーカーの変動から本剤の中和効果は示唆されていること、腎機能障害患者において特に安全性が劣る傾向は認められないことから、当該患者でも本剤を使用することは可能であるが、DEMS の適正使用下で本剤が使用されることが重要であるとした機構の判断は、専門委員により支持された。その上で、専門委員より、腎機能障害に対する配慮が必要なのは DEMS であり、その点は誤解のないよう適切な情報提供を行うべきとの意見が出された。

1.7 医薬品リスク管理計画（案）について

審査報告（1）の「7.R.8 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における議論を踏まえ、機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 27 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 28 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること、並びに表 29 に示す使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 27：医薬品リスク管理計画（案）における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
・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
有効性に関する検討事項		
・使用実態下における有効性		

表 28：医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・使用成績調査（全例調査） ・製造販売後臨床試験（1321.3 試験） ・製造販売後臨床試験（1321.14 試験 ^{a)} ）	・市販直後調査に基づく情報提供 ・医療関係者向け資材の作成、配布

a:1321.3 試験の拡大治験

表 29：使用成績調査（全例調査）計画の骨子（案）

目的	使用実態下での安全性及び有効性の検討
調査方法	全例調査方式（レトロスペクティブ）
対象患者	本剤が投与された患者
観察期間	4週間
登録期間	販売開始から承認条件解除まで
予定症例数	300 例
重点調査項目	過敏症*、血栓塞栓症 *: ショック、アナフィラキシー、免疫原性による兆候及び症状も含む
主な調査項目	・患者背景情報 ・出血の状況 ・治療情報（本剤の投与状況、併用治療の状況） ・検査値（凝固パラメータ） ・転帰 ・有害事象

1.8 1321.3 試験の中間集計報告書の妥当性について

本申請の添付資料として提出された 1321.3 試験の █ 年 █ 月 █ 日時点の中間集計には、「未作成の eCRF」、「データ問い合わせが完了していない query」及び「電子署名が完了していない eCRF」に該当する症例が含まれていた。申請者は、これらの未確定症例に関する照査結果も含めて █ 年 █ 月 █ 日までに実施したデータの変更内容について記述した資料を別に添付していた。しかしながら、機構は、本申請の添付資料として提出された資料は、事前に機構と合意した █ 年 █ 月 █ 日時点の中間集計とは異なるものであったことを踏まえ、本来沿うべきであったデータの取扱い方法に従った場合に █ 年 █ 月 █ 日時点の中間集計に反映されるべき情報を示すよう求めた。

申請者は、█ 年 █ 月 █ 日時点の中間集計に反映されるべき情報として、「電子署名が完了していない eCRF」に該当する症例で、署名完了に伴い重篤な有害事象の転帰が「未回復」から「死亡」に変更されるべき症例が存在したこと、クレアチニンクリアランスに関する情報が missing とされていた症例について署名時までに修正が行われたことにより変更された記述統計量等を示し、本来沿うべきであつたデータの取扱い方法に従った場合であつても、本剤の有効性及び安全性に関する見解に変更はない旨を説明した。

機構は、申請者より示された [] 年 [] 月 [] 日時点の中間集計に反映されるべきであった情報も評価し、審査報告（1）における評価に影響を及ぼすものではないことを確認した。

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
4	10	定常状態における見かけの分布容積	定常状態における分布容積
24	36-37	腎障害を検討する2週間静脈内投与毒性試験	腎障害を検討する2回静脈内投与毒性試験
34	17	CTD 5.3.4.2-02	CTD 5.3.5.2-02
40	13、16、25、 25-26、39	5分間急速静脈内投与	5分間静脈内投与
40	17	治験中止に至った有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象
41	13、28-29、36-37	治験中止に至った有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象
41	19-20、31-32	5分間急速静脈内投与	5分間静脈内投与
42	9、11-12、13-14	5分間急速静脈内投与	5分間静脈内投与
42	35	治験中止に至った有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象
42	37	CTD 5.3.4.2-02	CTD 5.3.5.2-02
43	8	2回急速静脈内投与	2回静脈内投与
46	11	治験中止に至った有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象
50	14	中間解析	中間集計
58	6	軽度又は中等度腎機能障害患者	重度又は中等度腎機能障害患者

3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-02）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は8年、原体及び製剤はいずれも毒薬及び劇薬に該当せず、生物由来製品に該当すると判断する。

[効能又は効果]

以下の状況におけるダビガトランの抗凝固作用の中和

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

[用法及び用量]

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

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 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。

以上