

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

承認番号	22800AMX00709000
薬価収載	2016年11月
販売開始	2016年11月
国際誕生	2015年10月

ダビガトラン特異的中和剤

生物由来製品、処方箋医薬品^注

プリズバインド[®] 静注液 2.5g

Prizbind[®] Intravenous Solution 2.5g

イダルシズマブ(遺伝子組換え)製剤

®=登録商標

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること



【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

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

本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

【効能・効果】

以下の状況におけるダビガトランの抗凝固作用の中和

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

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- (1) 本剤は、ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の最終投与からの経過時間、患者背景(ダビガトランの薬物動態に影響する可能性がある腎機能及びP-糖タンパク阻害剤の併用等)等から、ダビガトランによる抗凝固作用が発現している期間であることが推定される患者にのみ使用すること。
- (2) 手術又は処置に対して本剤を使用する場合、ダビガトランによる抗凝固作用の消失を待たずに緊急で行う必要があり、かつ、手技に伴う出血のリスクが高く、止血困難な場合に致死性あるいは重篤な経過になるおそれがある手術又は処置に対してのみ使用すること。
- (3) 本剤はダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩以外の抗凝固剤による抗凝固作用の中和には使用しないこと。

【用法・用量】

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

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

遺伝性フルクトース不耐症の患者

[本剤は添加物としてソルビトールを含有する。本剤投与による治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与すること。[その他の注意]の項参照]

2. 重要な基本的注意

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

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

3. 副作用

ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩投与中に生命を脅かす又は止血困難な出血が認められた患者、あるいは緊急を要する手術又は処置が必要となった患者を対象とした国際共同第Ⅲ相症例集積試験(中間集計)において、日本人4例を含む243例に本剤が投与された。243例中、副作用が報告された症例は13例(5.3%)であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

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

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

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

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

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

[妊婦及び授乳婦における使用経験はない。]

- (2) 授乳中の婦人に投与する場合は授乳を中止させること。

[イダルシズマブがヒト母乳中へ移行するかどうかは不明である。]

5. 小児等への投与

小児等に対する安全性及び有効性は確立していない。

[使用経験がない。]

6. 適用上の注意

- (1) 投与前
 - 1) 目視による確認を行い、注射液に微粒子又は変色が認められる場合には使用しないこと。
 - 2) 本剤は防腐剤を含有していないため、バイアルは1回限りの使用とし、開封後は速やかに使用すること。
- (2) 投与時
 - 1) 本剤を他の薬剤と混合しないこと。
 - 2) 本剤投与時に既存の静脈ラインを使用する場合は、他の薬剤との混合を避けるため、本剤の注入前後にラインを日局生理食塩液でフラッシュすること。
 - 3) 同じ点滴ルートを通じて、同時に他の薬剤の投与を行わないこと。
- (3) 保存時

凍結を避け、2～8℃で、遮光のため外箱に入れた状態で保存すること。

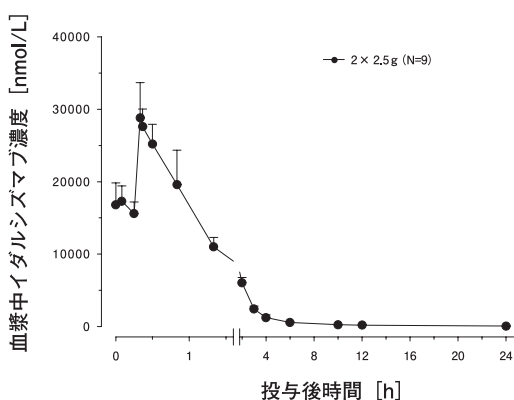
7. その他の注意

- (1) 第I相試験でイダルシズマブが投与された被験者の8.5% (224例中19例)で、抗イダルシズマブ抗体反応が認められた。
- (2) 遺伝性フルクトース不耐症の患者に対する本剤の投与経験はないが、当該患者へのソルビトール非経口投与に関連して、低血糖、低リン酸血症、代謝性アシドーシス、尿酸増加、排泄及び合成能の低下に伴う急性肝不全及び死亡が報告されている^{1,2)}。

【薬物動態】

1. 血中濃度³⁾

ダビガトランの定常状態(ダビガトランエテキシラートとして220mgを1日2回投与)にある日本人健康成人男性9例に本剤5gを15分間隔で2回に分けて5分間静脈内投与したときのイダルシズマブの血漿中濃度時間推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。イダルシズマブの血漿中濃度は約4時間でC_{max}の5%未満に低下した。ダビガトラン非存在下で本剤1～8gを単回投与したとき、AUC_{0-∞}は用量に比例して増加した。



血漿中イダルシズマブ濃度時間推移(算術平均+SD)

イダルシズマブの薬物動態パラメータ

イダルシズマブ5g (N=9)	幾何平均値(% gCV) ^{a)}
AUC _{0-∞} [nmol・h/L]	43300(8.25)
C _{max} [nmol/L]	30100(11.5)
t _{1/2} [h]	7.91(9.33)
V _{ss} [L]	6.53(10.2)
CL[mL/min]	40.2(8.25)

a) gCVは幾何変動係数を表す

2. 腎機能障害患者⁴⁾

183例の患者から得られた結果より、正常の腎機能患者(クレアチニンクリアランス(CrCL)80mL/min超、C_{max}はN=53、AUC₀₋₂₄はN=44)に比べて、軽度の腎機能障害患者(CrCL 50mL/min超80mL/min以下)、中等度の腎機能障害患者(CrCL 30mL/min超50mL/min以下)、高度の腎機能障害患者(CrCL 30mL/min以下)のC_{max}及びAUC₀₋₂₄は、それぞれ12%、21%、28% (N=65、54、51)及び28%、79%、152% (N=58、45、36)上昇した。

3. 年齢及び性別⁵⁾

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

【臨床成績】

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

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

中央検査機関で測定したdTT及びECTを用いて評価した中和効果の要約

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

中和効果の評価は、イダルシズマブ投与後に1回以上血液凝固検査値が得られ、かつ、投与前の値が110%ULNを超える患者を対象とした。中和効果は下記の式により算出した。算出した値が100%以上の場合、100%と示した。

中和効果の計算式： $\{ \text{投与前の血液凝固検査値} - \text{投与後の血液凝固検査値} \} / \{ \text{投与前の血液凝固検査値} - 110\% \text{ULN} \} \times 100\%$

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

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

【薬効薬理】

1. 作用機序

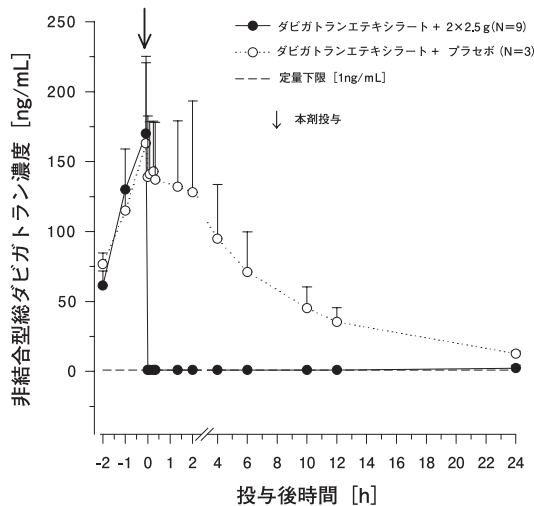
イダルシズマブは、ダビガトラン及びそのグルクロン酸抱合代謝物と高い親和性で特異的に結合するヒト化モノクローナル抗体フラグメント(Fab)であり、ダビガトラン及びそのグルクロン酸抱合代謝物の抗凝固作用を中和する⁶⁾。In vitro試験により、イダルシズマブとダビガトランが複合体を形成する際の会合速度は速く、解離速度は遅いため、複合体は安定であることが示されている^{6,7)}。

2. 薬理作用

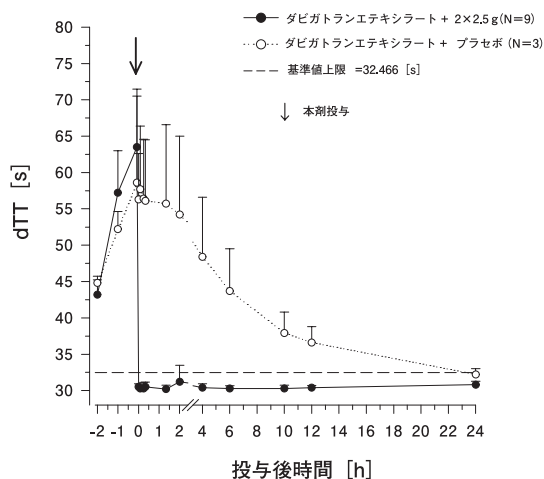
イダルシズマブによるダビガトランの中和効果

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

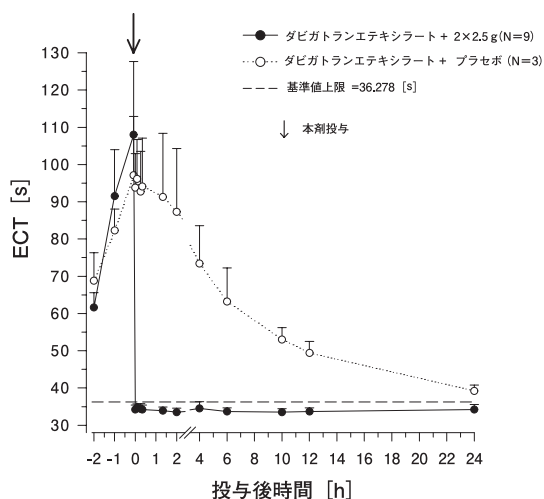
(2) ダビガトランの定常状態にある(ダビガトランエテキシラートとして220mgを1日2回投与)日本人健康成人男性9例に本剤5gを15分間隔で2回に分けて5分間静脈内投与したときの血漿中非結合型総ダビガトラン濃度時間推移及び血液凝固マーカー(dTT、ECT及びaPTT)の平均作用-時間推移を以下に示す(各推移の0時間時点はイダルシズマブ又はプラセボの1回目の投与終了に該当)。なお、日本人を対象とした第I相試験のベースライン値から算出した「平均値+2×SD」を血液凝固マーカーの基準値上限とした³⁾。



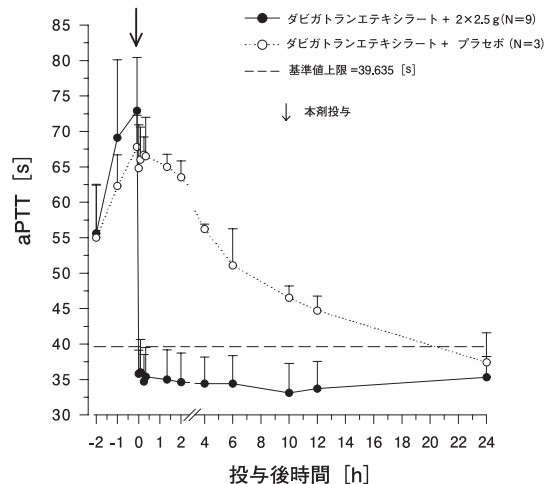
非結合型総ダビガトランの血漿中濃度時間推移(算術平均+SD、総ダビガトランはダビガトランとそのグルクロン酸抱合体の総和を表す)



dTTの平均作用-時間推移(算術平均+SD)



ECTの平均作用-時間推移(算術平均+SD)



aPTTの平均作用-時間推移(算術平均+SD)

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：イダルシズマブ(遺伝子組換え)(JAN)

Idarucizumab(Genetical Recombination)(JAN)

分子量：47,782.03

本質：イダルシズマブは、遺伝子組換えヒト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 鎖)断片及び219個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ 鎖)から構成されるタンパク質である。

【承認条件】

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。

【包装】

プリズバインド®静注液2.5g(50mL)：2バイアル

【主要文献】

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

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

DIセンター

〒141-6017 東京都品川区大崎2丁目1番1号

ThinkPark Tower

0120-189-779

(受付時間) 9:00~18:00

(土・日・祝日・弊社休業日を除く)

製造販売

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

東京都品川区大崎2丁目1番1号



