

—— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。 ——

## 電子化された添付文書改訂のお知らせ

2022年11月

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

ダビガトラン特異的中和剤  
イダルシズマブ(遺伝子組換え)製剤  
生物由来製品、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

# プリズバインド<sup>®</sup> 静注液 2.5g

## Prizbind<sup>®</sup> Intravenous Solution 2.5g

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること      ®=登録商標

このたび、標記製品の電子化された添付文書を改訂いたしましたので、お知らせ申し上げます。  
つきましては、今後の使用に際しまして、ご留意いただきますようお願い申し上げます。

### 【改訂内容】

改訂後 下線：追加・変更箇所	改訂前 取り消し線：削除箇所
<p><b>11. 副作用</b> 次の副作用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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p><b>11.1 重大な副作用</b></p> <p><b>11.1.1 ショック、アナフィラキシー (0.2%) :</b> ショック、アナフィラキシーを含む過敏症状があらわれることがある。</p>	<p><b>11. 副作用</b> 次の副作用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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p><b>11.1 重大な副作用</b></p> <p><b>11.1.1 ショック、アナフィラキシー (頻度不明) :</b> ショック、アナフィラキシーを含む過敏症状があらわれることがある。</p>
<p><b>15. その他の注意</b></p> <p><b>15.1 臨床使用に基づく情報</b></p> <p><b>15.1.1 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<sup>1)</sup>。国際共同第III相試験でイダルシズマブが投与された患者の5.6% (501例中28例) で、抗イダルシズマブ抗体反応が認められた<sup>2)</sup>。</b></p> <p><b>15.1.2 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<sup>3),4)</sup>。[9.1.1参照]</b></p>	<p><b>15. その他の注意</b></p> <p><b>15.1 臨床使用に基づく情報</b></p> <p><b>15.1.1 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。</b></p> <p><b>15.1.2 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<sup>1),2)</sup>。[9.1.1参照]</b></p>
<p><b>16. 薬物動態</b></p> <p><b>16.1 血中濃度</b></p> <p><b>16.1.1 健康被験者</b> 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<sub>max</sub>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<sub>0-∞</sub>は用量に比例して増加した<sup>3)</sup>。</p>	<p><b>16. 薬物動態</b></p> <p><b>16.1 血中濃度</b></p> <p><b>16.1.1 健康被験者</b> 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<sub>max</sub>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<sub>0-∞</sub>は用量に比例して増加した<sup>3)</sup>。</p>
<p><b>16.1.2 母集団薬物動態解析</b> 母集団薬物動態解析の結果、イダルシズマブの薬物動態</p>	<p><b>16.1.2 母集団薬物動態解析</b> 母集団薬物動態解析の結果、イダルシズマブの薬物動態</p>

改訂後 下線：追加・変更箇所	改訂前 取り消し線：削除箇所																																
は、年齢及び性別による有意な影響を受けなかった <sup>6)</sup> 。	は、年齢及び性別による有意な影響を受けなかった <sup>4)</sup> 。																																
<p><b>16.6.1 腎機能障害患者</b>  411 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 以上、C<sub>max</sub> は N=89、AUC<sub>0-24</sub> は N=76) に比べて、軽度の腎機能障害患者 (CrCL 50mL/min 以上 80mL/min 未満)、中等度の腎機能障害患者 (CrCL 30mL/min 以上 50mL/min 未満)、高度の腎機能障害患者 (CrCL 30mL/min 未満) の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24</sub> は、それぞれ 20%、29%、33% (N=136、109、77) 及び 38%、90%、146% (N=116、96、59) 上昇した<sup>2)</sup>。</p>	<p><b>16.6.1 腎機能障害患者</b>  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<sub>max</sub> は N=53、AUC<sub>0-24</sub> 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<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24</sub> 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<sup>5)</sup>。</p>																																
<p><b>16.6.2 肝機能障害患者</b>  390 例の患者から得られた結果より、肝機能正常患者 (C<sub>max</sub> は N=322、AUC<sub>0-24</sub> は N=272) に比べて、軽度の肝機能障害患者 (AST あるいは ALT の上昇が基準値上限の 2 倍未満)、中等度の肝機能障害患者 (AST あるいは ALT の上昇が基準値上限の 2 倍以上 3 倍未満)、高度の肝機能障害患者 (AST あるいは ALT の上昇が基準値上限の 3 倍以上) の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24</sub> の変化は、+1%、+4%、-2% (N=40、4、24) 及び -3%、+36%、+17% (N=34、3、21) であった<sup>7)</sup>。</p>	(該当記載なし)																																
<p><b>17. 臨床成績</b>  <b>17.1 有効性及び安全性に関する試験</b>  <b>17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験</b>  ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩による治療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相試験では患者503例 (うち、日本人12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<sup>7)</sup>。</p> <p>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</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">グループA</th> <th style="text-align: center;">グループB</th> <th style="text-align: center;">合計</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>dTT 評価対象となった患者数</td> <td style="text-align: center;">212</td> <td style="text-align: center;">119</td> <td style="text-align: center;">331</td> </tr> <tr> <td>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)</td> <td style="text-align: center;">100 (100, 100)</td> <td style="text-align: center;">100 (100, 100)</td> <td style="text-align: center;">100 (100, 100)</td> </tr> <tr> <td>最大の中和効果が100%であった患者の割合 [N(%)]</td> <td style="text-align: center;">209 (98.6)</td> <td style="text-align: center;">117 (98.3)</td> <td style="text-align: center;">326 (98.5)</td> </tr> </tbody> </table>		グループA	グループB	合計	dTT 評価対象となった患者数	212	119	331	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(%)]	209 (98.6)	117 (98.3)	326 (98.5)	<p><b>17. 臨床成績</b>  <b>17.1 有効性及び安全性に関する試験</b>  <b>17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験</b>  ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩による治療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<sup>6)</sup>。</p> <p>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</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">グループA</th> <th style="text-align: center;">グループB</th> <th style="text-align: center;">合計</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>dTT 評価対象となった患者数</td> <td style="text-align: center;">96</td> <td style="text-align: center;">60</td> <td style="text-align: center;">156</td> </tr> <tr> <td>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)</td> <td style="text-align: center;">100 (100, 100)</td> <td style="text-align: center;">100 (100, 100)</td> <td style="text-align: center;">100 (100, 100)</td> </tr> <tr> <td>最大の中和効果が100%であった患者の割合 [N(%)]</td> <td style="text-align: center;">94 (97.9)</td> <td style="text-align: center;">58 (96.7)</td> <td style="text-align: center;">152 (97.4)</td> </tr> </tbody> </table>		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)
	グループA	グループB	合計																														
dTT 評価対象となった患者数	212	119	331																														
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(%)]	209 (98.6)	117 (98.3)	326 (98.5)																														
	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)																														
<p>ECT 評価対象となった患者数</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tbody> <tr> <td>本剤投与完了後4時間以内の最大の中和効果の中央値</td> <td style="text-align: center;">269 (100, 100)</td> <td style="text-align: center;">176 (100, 100)</td> <td style="text-align: center;">445 (100, 100)</td> </tr> </tbody> </table>	本剤投与完了後4時間以内の最大の中和効果の中央値	269 (100, 100)	176 (100, 100)	445 (100, 100)	<p>ECT 評価対象となった患者数</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tbody> <tr> <td>本剤投与完了後4時間以内の最大の中和効果の中央値</td> <td style="text-align: center;">125 (100, 100)</td> <td style="text-align: center;">91 (100, 100)</td> <td style="text-align: center;">216 (100, 100)</td> </tr> </tbody> </table>	本剤投与完了後4時間以内の最大の中和効果の中央値	125 (100, 100)	91 (100, 100)	216 (100, 100)																								
本剤投与完了後4時間以内の最大の中和効果の中央値	269 (100, 100)	176 (100, 100)	445 (100, 100)																														
本剤投与完了後4時間以内の最大の中和効果の中央値	125 (100, 100)	91 (100, 100)	216 (100, 100)																														

改訂後 下線：追加・変更箇所	改訂前 取り消し線：削除箇所
<p>(95%信頼区間) 最大の中和効果 が100%であった患者の割合[N(%)]</p> <p>257(95.5) 165(93.8) 422 (94.8)</p> <p>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：{(投与前の血液凝固検査値-投与後の血液凝固検査値) / (投与前の血液凝固検査値-110%ULN)} ×100%</p> <p>日本人患者(12例)のうち、dTT(8例)及びECT(10例)それぞれで評価可能であったすべての患者で最大の中和効果は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。本剤が投与された503例中、副作用が報告された症例は31例(6.2%)であり、2例以上認められた副作用は、低血圧が4例(0.8%)、頭痛、徐脈が各2例(0.4%)であった。</p>	<p>(95%信頼区間) 最大の中和効果 が100%であった患者の割合[N(%)]</p> <p>120(96.0) 85(93.4) 205 (94.9)</p> <p>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：{(投与前の血液凝固検査値-投与後の血液凝固検査値) / (投与前の血液凝固検査値-110%ULN)} ×100%</p> <p>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。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%)であり、<del>血小板減少症、脳血管発作、頭痛、心停止、心房血栓症、徐脈、上室性頻脈、深部静脈血栓症、低血圧、肺塞栓症、下痢、びらん性胃炎、発疹、四肢痛、溢出、注入部位疼痛</del>が各1例(0.4%)にみられた。</p>
<p>18. 薬効薬理 18.1 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<sup>8)</sup>。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<sup>8),9)</sup>。</p> <p>18.2 イダルシズマブによるダビガトランの中和効果 18.2.1 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スルホン酸塩(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<sup>10)</sup>。</p> <p>18.2.2 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<sup>5)</sup>。</p>	<p>18. 薬効薬理 18.1 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<sup>7)</sup>。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<sup>7),8)</sup>。</p> <p>18.2 イダルシズマブによるダビガトランの中和効果 18.2.1 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スルホン酸塩(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<sup>9)</sup>。</p> <p>18.2.2 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<sup>3)</sup>。</p>
<p>23. 主要文献 1)社内資料：抗イダルシズマブ抗体の影響(2016年9月)</p>	<p>23. 主要文献 1)Ali M. et al. : J Med Genet. 1998 ; 35 : 353-365</p>

改訂後 下線：追加・変更箇所	改訂前 取り消し線：削除箇所
<p>28 日承認、CTD 2.7.4 4.4.1.6)</p> <p>2) Glund S. et al. : J Thromb Haemost. 2019 ; 17 : 1319-1328</p> <p>3) Ali M. et al. : J Med Genet. 1998 ; 35 : 353-365</p> <p>4) Yasawy MI. et al. : World J Gastroenterol. 2009 ; 15 (19) : 2412-13</p> <p>5) 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 (2016年9月28日承認、CTD 2.7.2 2.1.3)</p> <p>6) 社内資料：母集団薬物動態/薬力学解析 (2016年9月28日承認、CTD 2.7.2 2.2)</p> <p>7) 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 (1321.3 試験) 総括報告書</p> <p>8) Schiele F. et al. : Blood. 2013 ; 121 (18) : 3554-62</p> <p>9) 社内資料：薬効薬理試験 (ダビガトランとの結合親和性) (2016年9月28日承認、CTD 2.6.2 2.1)</p> <p>10) 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) (2016年9月28日承認、CTD 2.6.2 2.4.2.2)</p>	<p>2) Yasawy MI. et al. : World J Gastroenterol. 2009 ; 15 (19) : 2412-13</p> <p>3) 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 (2016年9月28日承認、CTD 2.7.2 2.1.3)</p> <p>4) 社内資料：母集団薬物動態/薬力学解析 (2016年9月28日承認、CTD 2.7.2 2.2)</p> <p>5) 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相症例集積試験の薬物動態解析 (2016年9月28日承認、CTD 2.7.2 2.3.1)</p> <p>6) 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 (2016年9月28日承認、CTD 2.7.3 2.2)</p> <p>7) Schiele F. et al. : Blood. 2013 ; 121 (18) : 3554-62</p> <p>8) 社内資料：薬効薬理試験 (ダビガトランとの結合親和性) (2016年9月28日承認、CTD 2.6.2 2.1)</p> <p>9) 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) (2016年9月28日承認、CTD 2.6.2 2.4.2.2)</p>

### 【改訂理由】

本剤の電子化された添付文書の「臨床成績」の項等は、国内の承認申請時に評価された国際共同第Ⅲ相試験 (1321.3 試験) の中間集計報告書に基づき記載しておりました。このたび、同試験の最終成績を医療現場に情報提供することが適切と判断し、最終試験成績を「臨床成績」の項等に反映する医薬品添付文書改訂相談を行い、電子化された添付文書を改訂致しました。

「医薬品医療機器情報提供ホームページ」(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>) に最新の電子化された添付文書が掲載されます。また、以下の GS1 コードを「添文ナビ」で読み取ることでもご確認いただけます。



(01)14987413764114

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

015470