

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2008に準拠して作成

直接トロンビン阻害剤

プラザキサ[®]カプセル75mg

プラザキサ[®]カプセル110mg

Prazaxa[®]Capsules 75mg

Prazaxa[®]Capsules 110mg

ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩製剤

®=登録商標

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	プラザキサカプセル75mg:1カプセル中 ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩86.48mg (ダビガトランエテキシラートとして75mg)を含有する プラザキサカプセル110mg:1カプセル中 ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩126.83mg (ダビガトランエテキシラートとして110mg)を含有する
一般名	和名:ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩(JAN) 洋名:Dabigatran Etxilate Methanesulfonate(JAN) Dabigatran Etxilate(INN)
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日:2011年1月21日
薬価基準収載年月日	薬価基準収載年月日:2011年3月11日
発売年月日	発売年月日:2011年3月14日
開発・製造販売・ 提携・販売会社名	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 DIセンター TEL:0120-189-779 医療関係者向けホームページ http://www.bij-kusuri.jp/

本IFは2019年11月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/safety/PmdaSearch/iyakuSearch/>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ① 規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。
ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引の概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「IF 記載要領 2008」により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ① 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」と略す）は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことのできない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008 年 9 月)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名 2
2. 一般名 2
3. 構造式又は示性式 2
4. 分子式及び分子量 2
5. 化学名（命名法） 2
6. 慣用名，別名，略号，記号番号 2
7. CAS登録番号 3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性 5
3. 有効成分の確認試験法 5
4. 有効成分の定量法 5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 6
2. 製剤の組成 6
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意 7
4. 製剤の各種条件下における安定性 7
5. 調製法及び溶解後の安定性 7
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 7
7. 溶出性 7
8. 生物学的試験法 7
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 7
10. 製剤中の有効成分の定量法 7
11. 力価 7
12. 混入する可能性のある夾雑物 8
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報 8
14. その他 8

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 9
2. 用法及び用量 9
3. 臨床成績 10

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 14
2. 薬理作用 14

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 15
2. 薬物速度論的パラメータ 18
3. 吸収 19
4. 分布 19
5. 代謝 20
6. 排泄 21
7. 透析等による除去率 21

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由 22

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） 23
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 23
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 24
5. 慎重投与内容とその理由 24
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 25
7. 相互作用 27
8. 副作用 30
9. 高齢者への投与 35
10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 35
11. 小児等への投与 35
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 36
13. 過量投与 36
14. 適用上の注意 36
15. その他の注意 37
16. その他 37

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 38
2. 毒性試験 40

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 43
2. 有効期間又は使用期限 43
3. 貯法・保存条件 43
4. 薬剤取扱い上の注意点 43
5. 承認条件等 43
6. 包装 43
7. 容器の材質 43
8. 同一成分・同効薬 44
9. 国際誕生年月日 44
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 44
11. 薬価基準収載年月日 44
12. 効能・効果追加，用法・用量変更追加等の年月日及びその内容 44
13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容 44
14. 再審査期間 44
15. 投与期間制限医薬品に関する情報 44
16. 各種コード 44
17. 保険給付上の注意 44

XI. 文 献

1. 引用文献 45
2. その他の参考文献 46

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 47
2. 海外における臨床支援情報 50

XIII. 備 考

- その他の関連資料 52

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

トロンピンは血栓症及び止血において中心的な役割を果たすトリプシン様セリンプロテアーゼである。トロンピンはフィブリノゲンをフィブリンにする反応を触媒する血液凝固カスケードの重要な酵素であり、血栓形成の中心的な役割を果たす。したがって、直接トロンピン阻害剤は血栓塞栓性疾患に対して有用な予防薬になると考えられる。

ダビガトランエテキシラートは、ドイツのペーリンガーインゲルハイム社で開発された経口投与可能な非ペプチド性の直接トロンピン阻害剤である。プロドラッグである本剤は、経口投与の後、消化管から吸収されるとエステラーゼによって活性代謝物であるダビガトランに変換される。

本剤は第Ⅰ相試験において日本人の健康成人における安全性を確認した後、非弁膜症性心房細動患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験では第Ⅲ相国際共同試験で用いられる用量の日本人における安全性を検討し、問題がないと判断された。日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験において非弁膜症性心房細動患者の脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制における有用性が確認され、「非弁膜症性心房細動患者における脳卒中及び全身性塞栓症のリスク低減」を適応症として、米国では2010年10月に、欧州では2011年8月に承認された。

本邦においては、「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」を適応症として、2011年1月に承認された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 経口投与が可能な直接トロンピン阻害剤です。(14～21 頁参照)
- (2) トロンピンの活性を直接かつ選択的に阻害し、抗凝固作用・抗血栓作用を発揮します。(14 頁参照)
- (3) 非弁膜症性心房細動を対象とした日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験において、脳卒中及び全身性塞栓症*の発症抑制かつ臨床的有用性が示されています。(9～13 頁参照)
- (4) 非弁膜症性心房細動患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験(日本人 326 例を含む総症例 18,113 例)において、12,043 例に本剤が投与されました。12,043 例中、副作用が報告された症例は 2,575 例(21.4%)でした。主な副作用は、消化不良 365 例(3.0%)、下痢 136 例(1.1%)、上腹部痛 134 例(1.1%)、鼻出血 133 例(1.1%)、悪心 131 例(1.1%)でした。日本人 324 例中 216 例に本剤が投与され、副作用が報告された症例は 86 例(39.8%)でした。主な副作用は、消化不良 12 例(5.6%)、悪心 8 例(3.7%)、胸痛 7 例(3.2%)、上腹部痛 6 例(2.8%)でした。

非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内第Ⅱ相試験(総症例 174 例)では、104 例に本剤が投与されました。104 例中、副作用が報告された症例は 30 例(28.8%)でした。主な副作用は、皮下出血 7 例(6.7%)、血尿 3 例(2.9%)、消化不良 3 例(2.9%)でした。(承認時)

なお、重大な副作用として出血[消化管出血(1.6%)、頭蓋内出血(頻度不明^{注)}]等、間質性肺炎(頻度不明^{注)})、アナフィラキシー(頻度不明^{注)})、急性肝不全(頻度不明^{注)})、肝機能障害(頻度不明^{注)})、黄疸(頻度不明^{注)})があらわれることがあります。(30～34 頁参照)

注) 海外において認められている副作用あるいは国内自発報告であるため頻度不明

*本邦で承認された効能・効果は、「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」です。

II. 名称に関する項目

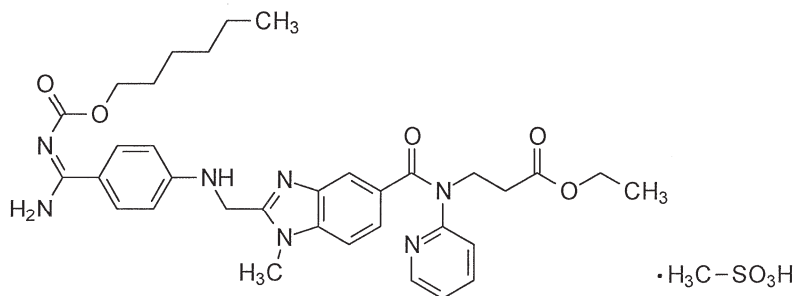
1. 販売名

- (1) 和名 プラザキサカプセル 75 mg / プラザキサカプセル 110 mg
(2) 洋名 Prazaxa Capsules 75 mg / Prazaxa Capsules 110 mg
(3) 名称の由来 Prazaxa の最初の PR は “precision” と “prevention” の 2 つの言葉, すなわち「確かな予防」を象徴している。

2. 一般名

- (1) 和名 (命名法) ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩 (JAN)
(2) 洋名 (命名法) Dabigatran Etexilate Methanesulfonate (JAN)
Dabigatran Etexilate (INN)
(3) ステム -gatran (thrombin inhibitor, antithrombotic agent)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₃₄H₄₁N₇O₅ · CH₄O₃S

分子量 : 723.84

5. 化学名 (命名法)

(英名) Ethyl 3-({2-({4-(amino{{(hexyloxy)carbonyl}imino}methyl)phenyl}amino}methyl)-1-methyl-1*H*-benzimidazol-5-yl}carbonyl}(pyridin-2-yl)amino)propanoate monomethanesulfonate

(日本名) 3-({2-({4-(アミノ{{(ヘキシロキシ)カルボニル}イミノ}メチル)フェニル}アミノ}メチル)-1-メチル-1*H*-ベンゾイミダゾール-5-イル]カルボニル}(ピリジン-2-イル)アミノ)プロパン酸エチルエステル-メタンスルホン酸塩

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

治験番号 : BIBR 1048 MS

7. CAS 登録番号

211915-06-9 (フリー体)

593282-20-3 (メタンスルホン酸塩)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

帯黄白色又は黄色の結晶性の粉末

(2) 溶解性

本品はメタノールに溶けやすく、N, N-ジメチルアセトアミドにやや溶けやすく、エタノール(99.9)にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

吸湿性を認めない。

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点

融点: $180 \pm 3^{\circ}\text{C}$

(5) 酸塩基解離定数

$\text{pK}_{\text{a}1} = 4.0 \pm 0.1$, $\text{pK}_{\text{a}2} = 6.7 \pm 0.1$

(6) 分配係数

$\log P = 3.8$

(7) その他の主な示性値

2. 有効成分の各種条件下における安定性

保 存 条 件		保存期間	保 存 形 態	結 果	
長期保存試験	25℃, 60%R.H.	36ヶ月	ポリエチレン袋+アルミニウムラミネート袋+ファイバードラム	分解生成物が増加したが、規格内であった。	
加 速 試 験	40℃, 75%R.H.	6ヶ月	ポリエチレン袋+アルミニウムラミネート袋+ファイバードラム	分解生成物が増加したが、規格内であった。	
苛 酷 試 験	温 度	60℃	1週間	ねじ蓋付きガラス製容器	規格内であった。
	湿 度	60℃, 100%R.H.	1週間	開放ガラス製容器	分解生成物が増加した(>5%)。
	光	フィルターA(200-800nm) フィルターG(320-800nm)	20時間	石英ガラス製ペトリ皿	規格内であった。

3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法

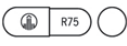

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形



(1) 剤形の区別, 規格及び性状

販売名	プラザキサカプセル 75 mg	プラザキサカプセル 110 mg
剤形	頭部及び胴部不透明な白色の硬カプセル剤	頭部不透明な淡青色, 胴部不透明な淡青色の硬カプセル剤
内容物	淡黄色の顆粒	淡黄色の顆粒
外形	2号 	1号 
長さ	約 18 mm	約 19 mm
直径	約 6 mm	約 7 mm
重さ	約 0.28 g	約 0.39 g

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

プラザキサカプセル 75 mg  R75プラザキサカプセル 110 mg  R110

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

プラザキサカプセル 75 mg : 1 カプセル中, ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩 86.48 mg (ダビガトランエテキシラートとして 75 mg) を含有する。

プラザキサカプセル 110 mg : 1 カプセル中, ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩 126.83 mg (ダビガトランエテキシラートとして 110 mg) を含有する。

(2) 添加物

プラザキサカプセル 75 mg : 酒石酸, アラビアゴム末, ヒプロメロース, ジメチルポリシロキサン, タルク, ヒドロキシプロピルセルロース
カプセル本体にカラギーナン, 塩化カリウム, 酸化チタン, ヒプロメロースを含有する。

プラザキサカプセル 110 mg : 酒石酸, アラビアゴム末, ヒプロメロース, ジメチルポリシロキサン, タルク, ヒドロキシプロピルセルロース
カプセル本体にカラギーナン, 塩化カリウム, 酸化チタン, 食用青色 2 号, ヒプロメロースを含有する。

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

保存条件		保存期間	保存状態	結果
長期保存試験	25℃, 60%R.H.	24 ヶ月	PTP/アルミピロー (乾燥剤入り) 包装	性状, 純度試験 (類縁物質), 溶出性, 微生物限度試験, 乾燥減量, 定量値はいずれも規格内であった。
加速試験	40℃, 75%R.H.	6 ヶ月	PTP/アルミピロー (乾燥剤入り) 包装	性状, 純度試験 (類縁物質), 溶出性, 微生物限度試験, 乾燥減量, 定量値はいずれも規格内であった。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当しない

7. 溶出性

日局溶出試験法により試験を行う。

回転バスケット法, 毎分 100 回転

試験液: 0.01 mol/L 塩酸試液 900 mL

定量法: 紫外可視吸光度測定法

規格値: 45 分間の Q 値*が 80%以上

*: 有効成分の溶出率を, 表示量に対する百分率で表したもの

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

液体クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

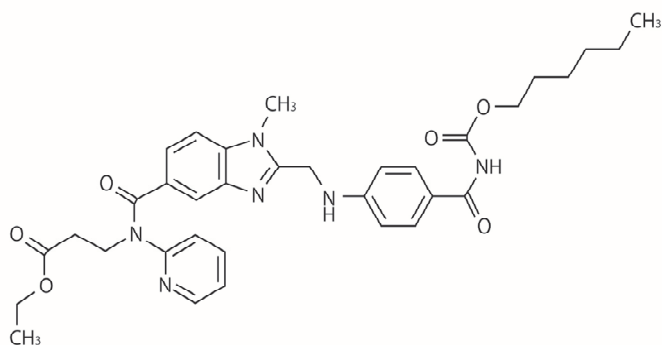
液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

BIBR1154 (原薬の加水分解物)



13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

(1) 効能又は効果

非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制

(2) 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

<効能・効果に関連する使用上の注意>

本剤を人工心臓弁置換術後の抗凝固療法には使用しないこと。

〔「その他の注意」の項参照〕

2. 用法及び用量

(1) 用法及び用量

通常、成人にはダビガトランエテキシラートとして1回 150 mg (75 mg カプセルを2カプセル) を1日2回経口投与する。なお、必要に応じて、ダビガトランエテキシラートとして1回 110 mg (110 mg カプセルを1カプセル) を1日2回投与へ減量すること。

(解説)

第Ⅲ相国際共同試験^{1,2)}は、非弁膜症性心房細動患者 18,113 例を対象とし、本剤 110 mg 1日2回、150 mg 1日2回又は治療域に投与量を調節したワルファリンを経口投与し、主要評価項目である脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制について検討した。本剤 110 mg 群及び 150 mg 群の年間イベント発現率はそれぞれ 1.53%、1.10%であり、いずれもワルファリン群の年間イベント発現率 1.68%に対する非劣性を示した ($p < 0.0001$, 非劣性マージン: 95%信頼区間の上限 1.46)。

日本人サブグループ (326 例) での脳卒中及び全身性塞栓症の年間イベント発現率は、本剤 110 mg 群 1.38%、150 mg 群 0.67%、ワルファリン群 2.65%であり、試験全体の成績と同様の傾向が認められた。

(2) 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

<用法・用量に関連する使用上の注意>

(1) 以下の患者では、ダビガトランの血中濃度が上昇するおそれがあるため、本剤1回 110 mg 1日2回投与を考慮し、慎重に投与すること。

- ・ 中等度の腎障害 (クレアチニンクリアランス 30-50 mL/min) のある患者
- ・ P-糖蛋白阻害剤 (経口剤) を併用している患者

〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」の項参照〕

(2) 以下のような出血の危険性が高いと判断される患者では、本剤1回 110 mg 1日2回投与を考慮し、慎重に投与すること。

- ・ 70歳以上の患者
- ・ 消化管出血の既往を有する患者

〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照〕

(解説)

■中等度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 30-50 mL/min）/P-糖蛋白阻害剤との併用
第Ⅲ相国際共同試験^{1,2)}の結果では、中等度の腎機能障害のある患者及びP-糖蛋白阻害剤を併用している患者において、本剤はワルファリン投与群と比べて出血リスクを上昇させなかった。しかし、中等度の腎機能障害患者やP-糖蛋白阻害剤併用患者では、本剤の薬物濃度が上昇することが認められていることから、本剤110 mg 1日2回投与を考慮することとした。

■70歳以上

第Ⅲ相国際共同試験^{1,2)}の結果において本剤150 mg 1日2回投与群はワルファリン投与群に比べて75歳以上の高齢者で出血の発現頻度が上昇すること、ならびに、心房細動治療（薬物）ガイドライン（2008年改訂版）において70歳以上の高齢者ではワルファリンの目標INRが非高齢者よりも低く設定されていることから、本剤110 mg 1日2回投与を考慮することとした。

■消化管出血の既往

第Ⅲ相国際共同試験^{1,2)}の結果において本剤により消化管出血の発現頻度が上昇する傾向がみられたことから、消化管出血の既往がある患者では本剤110 mg 1日2回投与を考慮することとした。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験区分	対象	方法
第Ⅰ相試験	日本人/外国人 40例	単回 (漸増) ³⁾
	日本人/外国人 42例	単回/反復 (7日間) ⁴⁾
	日本人 7例	反復 (7日間) ⁵⁾
	日本人/外国人 48例	反復 (7日間) ⁶⁾
第Ⅱ相試験	日本人心房細動 174例	本剤110, 150 mg×2回/日, 又は, ワルファリンを12週間投与 ⁷⁾
	外国人心房細動 502例 (PETRO試験)	本剤50, 150, 300 mg×2回/日の単独及びアスピリンとの併用, 又は, ワルファリンを12週間投与 ⁸⁾
	外国人心房細動 361例 (PETRO試験)	本剤50, 150, 300 mg×1回/日, 又は, 本剤50, 150, 300 mg×2回/日を最長5年間投与 (PETRO試験を完了後に継続投与) ⁹⁾
第Ⅲ相 国際共同試験 (検証試験)	日本人/外国人心房細動 18,113例 (RE-LY試験)	本剤110, 150 mg×2回/日, 又は, ワルファリンを1~3年間投与 ^{1,2)}

(2) 臨床効果

1) 探索的試験

国内第Ⅱ相試験成績

非弁膜症性心房細動患者 166 例における血栓塞栓症イベントはワルファリン投与群で 1 例 (1.6%)、本剤 1 回 110 mg 1 日 2 回及び 150 mg 1 日 2 回投与群では 0 例であった⁷⁾。

2) 検証的試験

日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験成績

非弁膜症性心房細動患者 18,113 例 (うち、日本人 326 例) における脳卒中/全身性塞栓症の年間イベント発現率において、本剤 1 回 150 mg 1 日 2 回及び 1 回 110 mg 1 日 2 回投与のワルファリンに対する非劣性が検証された^{1,2)}。

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

日本人及び外国人健康成人男性各 20 例を対象に、本剤 50 mg 及び 150 mg を単回投与した結果、日本人と外国人で安全性、薬力学及び薬物動態には大きな差はみられなかった³⁾。

日本人及び外国人健康成人男性各 21 例を対象に、本剤 150 mg, 220 mg, 300 mg を単回投与し、その後それぞれ本剤 150 mg×1 回/日、本剤 220 mg×1 回/日、150 mg×2 回/日を 7 日間投与した結果、本剤 300 mg 単回投与後の日本人 1 例に尿潜血 (3+) がみられたが、反復投与では臨床的に問題となる臨床検査値異常及び有害事象はみられなかった⁴⁾。

日本人健康成人男性各 7 例を対象に、本剤 150 mg×2 回/日を 7 日間投与した結果、臨床的に問題となる臨床検査値異常及び有害事象はみられなかった⁵⁾。

日本人及び外国人健康成人男性各 24 例を対象に、本剤 110 mg×2 回/日、本剤 150 mg×2 回/日を 7 日間投与した結果、臨床的に問題となる臨床検査値異常及び有害事象はみられなかった⁶⁾。

注) 本剤の承認された用法・用量：通常、成人にはダビガトランエテキシラートとして 1 日 150 mg (75 mg カプセルを 2 カプセル) を 1 日 2 回経口投与する。なお、必要に応じて、ダビガトランエテキシラートとして 1 回 110 mg (110 mg カプセルを 1 カプセル) を 1 日 2 回投与へ減量すること。

V. 治療に関する項目

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

国内第Ⅱ相試験成績

非弁膜症性心房細動患者 166 例を対象とした国内第Ⅱ相試験において、血栓塞栓症イベントはワルファリン投与群で 1 例 (1.6%) に虚血性脳卒中が発現したが、本剤 1 回 110 mg 1 日 2 回、150 mg 1 日 2 回投与群ではみられなかった⁷⁾。

イベント発現例数/投与例数 (発現率)		
本剤 110 mg 1 日 2 回	本剤 150 mg 1 日 2 回	ワルファリン
0/46 (0%)	0/58 (0%)	1/62 (1.6%)

なお、本剤及びワルファリンとの関連性を問わない大出血の発現例数 (発現率) は、本剤 1 回 110 mg 1 日 2 回投与群、1 回 150 mg 1 日 2 回投与群及びワルファリン投与群で、それぞれ 0/46 例 (0%)、1/58 例 (1.7%) 及び 2/62 例 (3.2%) であった。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験成績

非弁膜症性心房細動患者 18,113 例 (うち、日本人 326 例) を対象として、ワルファリンに対する本剤 1 回 110 mg 1 日 2 回投与及び 1 回 150 mg 1 日 2 回投与の非劣性の検証を目的とした国際共同試験が実施され、以下の成績が得られた^{1,2)}。

イベント発現例数/投与例数 (年間イベント発現率 ^{a)})			ハザード比 ^{b)} (95%信頼区間)	
本剤 110mg 1 日 2 回	本剤 150mg 1 日 2 回	ワルファリン	本剤 110mg 1 日 2 回 vs ワルファリン	本剤 150mg 1 日 2 回 vs ワルファリン
182/6015 (1.53%)	133/6076 (1.10%)	198/6022 (1.68%)	0.91 (0.75, 1.12)	0.66 (0.53, 0.82)

a) 年間イベント発現率 = (イベント発生患者の例数/患者年) × 100

b) 非劣性の許容限界値はハザード比 1.46 とされた。

また、試験全体における血管死の発現例数 (年間イベント発現率) は、本剤 1 回 110 mg 1 日 2 回投与群、1 回 150 mg 1 日 2 回投与群及びワルファリン投与群で、それぞれ 288/6,015 例 (2.42%)、273/6,076 例 (2.27%) 及び 317/6,022 例 (2.69%) であった。

なお、試験全体における本剤及びワルファリンとの関連性を問わない大出血の発現例数 (年間イベント発現率) は、本剤 1 回 110 mg 1 日 2 回投与群、1 回 150 mg 1 日 2 回投与群及びワルファリン投与群で、それぞれ 318/6,015 例 (2.67%)、375/6,076 例 (3.11%) 及び 396/6,022 例 (3.36%) であった。

日本人集団では以下の成績が得られ、全体の成績と比較して同様の傾向がみられた。

日本人集団における脳卒中/全身性塞栓症の年間イベント発現率（投与期間 1.33 年（中央値））

イベント発現例数/投与例数 (年間イベント発現率 ^{a)})			ハザード比 (95%信頼区間)	
本剤 110mg 1 日 2 回	本剤 150mg 1 日 2 回	ワルファリン	本剤 110mg 1 日 2 回 vs ワルファリン	本剤 150mg 1 日 2 回 vs ワルファリン
2/107 (1.38%)	1/111 (0.67%)	4/108 (2.65%)	0.52 (0.10, 2.84)	0.25 (0.03, 2.27)

a) 年間イベント発現率 = (イベント発生患者の例数/患者年) × 100

また、日本人集団における血管死の発現例数（年間イベント発現率）は、本剤 1 回 110 mg 1 日 2 回投与群、1 回 150 mg 1 日 2 回投与群及びワルファリン投与群で、それぞれ 1/107 例（0.69%）、1/111 例（0.67%）及び 4/108 例（2.65%）であった。

なお、日本人集団における本剤及びワルファリンとの関連性を問わない大出血の発現例数（年間イベント発現率）は、本剤 1 回 110 mg 1 日 2 回投与群、1 回 150 mg 1 日 2 回投与群及びワルファリン投与群で、それぞれ 8/107 例（5.53%）、5/111 例（3.33%）及び 5/108 例（3.31%）であった。

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

経口抗凝固薬：ワルファリンカリウム，リバーロキサバン，アピキサバン，エドキサバン
抗トロンビン薬：アルガトロバン水和物

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序¹⁰⁾

作用部位：トロンビンの活性部位

作用機序：競合的かつ可逆的に結合し、フィブリノゲンから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。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 凝固時間に対する作用

活性代謝物であるダビガトランはヒトの血漿を用いた活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT)、エカリン凝固時間 (ECT) 及びプロトロンビン時間 (PT) を濃度依存的に延長させた。それぞれのパラメータを2倍に延長させるのに必要なダビガトランの濃度 (ED₂₀₀) はそれぞれ 0.23, 0.18 及び 0.83 μM であった¹¹⁾。ラット、ウサギ及びアカゲザルの血漿を用いても、同様に抗凝固作用を示した¹¹⁾。また、*ex vivo* においても、ダビガトランはラット¹²⁾、アカゲザル¹³⁾ 及びウサギ¹⁴⁾ において、用量依存的な抗凝固作用 (aPTT の延長作用) を示した。

2) 静脈血栓症モデルに対する作用

ダビガトランの静脈内投与と本薬の経口投与による抗血栓作用をラット及びウサギの静脈血栓症モデルを用いて検討した。静脈内投与によるダビガトランの血栓形成阻害の ED₅₀ (50% 有効用量) は、ラット及びウサギでそれぞれ 0.033 mg/kg¹²⁾、0.066 mg/kg¹⁴⁾ であった。また、完全に血栓を阻害するダビガトランの用量はラット及びウサギでそれぞれ 0.1 mg/kg、0.5 mg/kg であった。

ラットに本薬 5~30 mg/kg を経口投与したところ、5 mg/kg では投与 30 分後に約 80% の血栓形成阻害がみられ、20 mg/kg 以上の用量では完全な血栓形成阻害がみられた¹⁵⁾。ウサギにおいても同様の血栓形成阻害作用がみられた¹⁶⁾。

3) 止血に及ぼす影響

ラット尾部に切開を行い出血させ、出血が止まるまでの時間に及ぼす作用を検討した。ダビガトランは静脈内投与により、用量依存的に出血時間の延長を示し、有意に出血時間の延長を生じた最小用量は 0.5 mg/kg であった¹⁷⁾。ラットの静脈血栓症モデルにおいて静脈内投与により、完全に血栓を阻害する用量 (0.1 mg/kg) と比較すると、5 倍の安全域があることが示された。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

本剤は経口投与後速やかに吸収され、エステラーゼで加水分解されて活性代謝物であるダビガトランとなる。ダビガトランの一部は、さらにグルクロン酸抱合を受け、ダビガトランと同様の薬理活性を有するグルクロン酸抱合体を生成する。薬物動態の評価は総ダビガトラン（ダビガトランとグルクロン酸抱合体の総和）の濃度に基づいて行った。

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

本剤を健康被験者に対して空腹時に経口投与したとき、投与後 0.5～2 時間で総ダビガトランは最高血漿中濃度に達する¹⁸⁾。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人への投与

日本人健康成人男性に本剤 110 mg 及び 150 mg を食後に単回投与もしくは 1 日 2 回 7 日間反復経口投与したときの、総ダビガトランの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移を示す⁶⁾。

ダビガトランエテキシラート食後経口投与後の総ダビガトランの薬物動態パラメータ

	薬物動態パラメータ 幾何平均値 (%gCV ^{a)})			
	AUC ₀₋₁₂ [ng·h/mL]	C _{max} [ng/mL]	t _{max} ^{b)} [h]	
初回投与				
110 mg N=12	485 (19.6)	94.4 (26.3)	4.00 (3.00-4.00)	
150 mg N=12	623 (23.0)	116 (27.9)	4.00 (2.00-6.00)	
1 日 2 回 反復投与	AUC _{τ,ss} ^{c)} [ng·h/mL]	C _{max,ss} [ng/mL]	t _{max,ss} ^{b)} [h]	t _{1/2,ss} [h]
110 mg N=11	818 (18.8)	124 (25.5)	4.00 (3.00-6.00)	10.7 (19.8)
150 mg N=12	1100 (19.1)	169 (26.3)	4.00 (2.00-4.00)	11.8 (13.7)

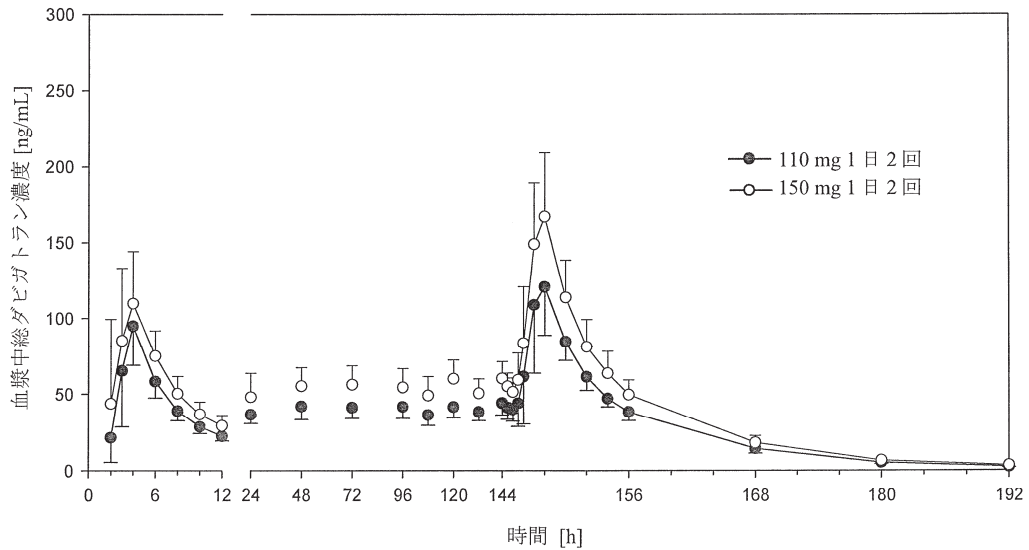
a) gCV は幾何変動係数を表す。

b) 中央値（最小値-最大値）

c) τ は 12 時間, ss は定常状態のパラメータを示す。

VII. 薬物動態に関する項目

ダビガトランエテキシラート経口投与後の総ダビガトランの血漿中濃度推移（算術平均値±SD）



2) 腎障害患者への投与（外国人のデータ）

軽度～高度の腎障害患者（軽度：クレアチニンクリアランス 50 mL/min 超 80 mL/min 以下，中等度：30 mL/min 超 50 mL/min 以下，高度：30 mL/min 以下）に本剤 150 mg を単回投与した時の総ダビガトランの $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値は健康被験者（クレアチニンクリアランス 80 mL/min 超）に比べて，それぞれ 1.5 倍，3.2 倍及び 6.3 倍高くなった¹⁹⁾。

総ダビガトランの薬物動態パラメータに及ぼす腎機能の影響

対象	クレアチニン クリアランス [mL/min]	例数	薬物動態パラメータ 幾何平均値		
			$AUC_{0-\infty}$ [ng·h/mL]	C_{max} [ng/mL]	$t_{1/2}$ [h]
健康被験者	80 超	6	781	78.6	13.4
軽度腎障害	50 超 80 以下	6	1170	87.6	15.3
中等度腎障害	30 超 50 以下	6	2460	133	18.4
高度腎障害	30 以下	11	4930	166	27.2

心房細動及び整形外科手術施行患者を対象とした母集団薬物動態解析では，クレアチニンクリアランスが 120 mL/min 以下の患者ではクレアチニンクリアランスが 1 mL/min 低下するごとに本薬の CL/F（みかけのクリアランス）が 0.64% 低下すると推定された。クレアチニンクリアランスが 88 mL/min の男性の心房細動患者を基準とすると，クレアチニンクリアランスが 50 mL/min 及び 30 mL/min に低下した場合， $AUC_{\tau,ss}$ がそれぞれ 1.4 倍，1.9 倍に増加すると推定される²⁰⁾。

注) 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】(2) 透析患者を含む高度の腎障害（クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満）のある患者

<用法・用量に関連する使用上の注意>中等度の腎障害（クレアチニンクリアランス 30-50 mL/min）のある患者では，ダビガトランの血中濃度が上昇するおそれがあるため，本剤 1 回 110 mg 1 日 2 回投与を考慮すること。

3) 肝障害患者への投与（外国人のデータ）

中等度の肝障害患者に本剤 150 mg を単回投与した時の総ダビガトランの $AUC_{0-\infty}$ は健康被験者と同程度であった²¹⁾。

4) 高齢者（外国人のデータ）

65 歳を超える高齢男性被験者における定常状態の $AUC_{\tau,ss}$ は、18~40 歳の健康男性被験者に比べて約 2.2 倍であった。若年被験者と高齢被験者との曝露の差は、高齢者ではクレアチニンクリアランスが低下しているためと考えられる²²⁾。

注) <用法・用量に関連する使用上の注意>70 歳以上等の出血の危険性が高いと判断される患者では、本剤 1 回 110 mg 1 日 2 回投与を考慮すること。

【慎重投与】(2) 高齢者 [出血の危険性が高い]

5) 性差（外国人のデータ）

健康男女被験者を対象とした第 I 相試験において、女性被験者の $AUC_{0-\infty}$ は男性被験者よりも若干高かったが、その差は概して 50%未満であった²²⁾。一般的に女性では男性よりもクレアチニンクリアランスが低いことが、原因のひとつであると考えられた。臨床試験において、男女間で有効性及び安全性に違いがなかったことから、用量調節は必要ないと考えられる。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響（外国人のデータ）

1) 高脂質、高カロリーの朝食後に本剤を投与したとき、空腹時投与に比べて $AUC_{0-\infty}$ は約 27% 増加したが、 C_{max} は約 9% の上昇であった。 t_{max} は約 2 時間延長した²³⁾ が、バイオアベイラビリティに顕著な影響はないと考えられる。

2) *In vitro* 試験で本剤は薬物代謝酵素 P-450 によって代謝されず²⁴⁾、また、薬物代謝酵素 P-450 を阻害及び誘導しないことが示されている^{25,26)}。臨床試験ではアトルバスタチン²⁷⁾、ジクロフェナクナトリウム²⁸⁾ 及びジゴキシン²⁹⁾ との経口投与での相互作用を検討したところ、本剤の薬物動態又は薬力学的作用に影響を及ぼさず、また逆に本剤がこれら薬剤に問題となる影響を与えることもなかった。

アミオダロン³⁰⁾ と本剤を経口投与で併用した場合、総ダビガトランの $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の幾何平均値はそれぞれ 1.58 倍及び 1.50 倍に増加した。ベラパミル³¹⁾ を本剤投与の 1 時間前に単回経口投与した場合、総ダビガトランの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 2.43 倍及び 2.79 倍に増加したが、ベラパミルの反復経口投与において、本剤をベラパミルの 2 時間前に投与した場合、臨床的に問題となる相互作用は認められなかった ($AUC_{0-\infty}$ は 1.18 倍、 C_{max} は 1.12 倍に増加)。ケトコナゾール³²⁾ の単回又は反復経口投与と本剤の併用では、総ダビガトランの曝露量が最大約 2.5 倍に増加した。キニジン³³⁾ の経口投与との併用では 1.53~1.56 倍に増加した。リファンピシン³⁴⁾ の経口投与との併用では、逆に総ダビガトランの曝露量が約 1/3 に低下した。これらの相互作用は P-糖蛋白の阻害及び誘導によるものと考えられる。

クラリスロマイシン³⁵⁾ の経口投与との併用では総ダビガトランの曝露量は顕著な影響を受けなかった。

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因²⁰⁾

クレアチニンクリアランス：(p. 16, VII. 薬物動態に関する項目, 1. 血中濃度の推移・測定法,

(3) 臨床試験で確認された血中濃度 2) 腎障害患者への投与（外国人のデータ）参照）

年齢：68 歳から 1 歳加齢するごとに CL/F（みかけのクリアランス）が 0.66% 低下した。

体重：体重 80 kg の典型的な患者の V2/F（血管外投与後の終末相のみかけの分布容積）に対して、体重が 1 kg 増加するごとに 1.10% 増加した。

プロトンポンプ阻害剤併用：バイオアベイラビリティを 14.6% 低下させた。

P-糖蛋白阻害剤併用：バイオアベイラビリティを 15% 上昇させた。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

約 6.5%（健康成人男性）³⁶⁾

- (4) 消失速度定数
該当資料なし
- (5) クリアランス
108～110 mL/min (健康成人男性)³⁷⁾
- (6) 分布容積
60～70L (健康成人男性)³⁷⁾
- (7) 血漿蛋白結合率
34-35% (ヒト血漿蛋白結合率)³⁸⁾

3. 吸 収

吸収部位：消化管

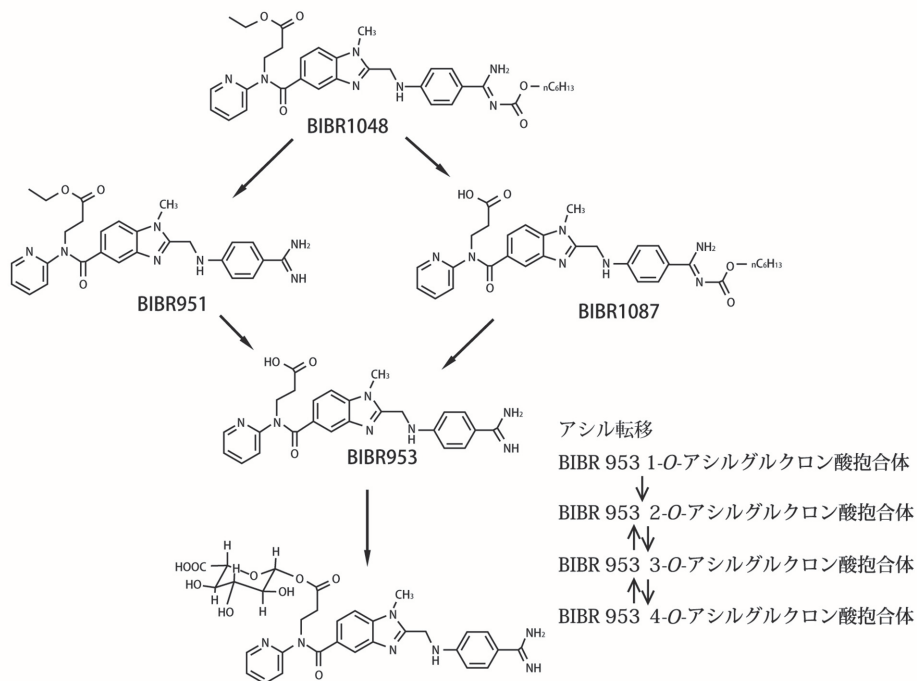
吸収率：約 7% (健康成人男性に ¹⁴C 標識ダビガトランエテキシラートを経口投与したときの尿中放射能排泄量に基づく)³⁸⁾

4. 分 布

- (1) 血液－脳関門通過性
該当資料なし
<参考>
中枢神経系には分布しなかった (ラット)³⁹⁾。
- (2) 血液－胎盤関門通過性
該当資料なし
<参考>
妊娠ラットの胎盤には検出されたが、胎児組織中濃度は血液や胎盤と比べて低く、胎盤を通過するものはごく少量であった⁴⁰⁾。
- (3) 乳汁への移行性
該当資料なし
<参考>
母乳中に分泌された総放射能は投与量の 0.08～0.13%であった (ラット)⁴¹⁾。
- (4) 髄液への移行性
該当資料なし
- (5) その他の組織への移行性
該当資料なし

5. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路



ヒトを含む全動物種において、検討した試料中の大部分がダビガトラン (BIBR953) であった。ごく少量確認された他の代謝物以外に、ダビガトランのアシルグルクロン酸抱合体がマウスとウサギの血漿中に少量、ラットの血漿中に 2~8%, アカゲザルの血漿中に 60~70%, 及びヒトの血漿と尿中では 2~4%存在することが確認された³⁷⁾。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

<参考>

主要な代謝反応はエステラーゼによる加水分解であり、薬物代謝酵素 P-450 の寄与はごくわずかであった。薬物代謝酵素 P-450 の阻害や誘導はみられなかった。本剤の活性代謝物は UGT2B15 を介してカルボン酸部分がグルクロン酸抱合を受け、1-*o*-アシルグルクロン酸抱合体を形成する (24-26)。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

ダビガトランエテキシラート (BIBR1048) は抗トロンビン活性を持たないが、経口投与され消化管から吸収されると、中間代謝物である BIBR951 及び BIBR1087 を経て、活性代謝物ダビガトランに変換される³⁷⁾。

中間代謝物 BIBR951 は強いトロンビン阻害作用を示し、BIBR1087 のトロンビン阻害作用は弱い⁴²⁾、いずれも血漿中に極めて低い濃度でしか存在しないことから臨床効果には寄与していないと考えられる⁶⁾。

ヒト血漿中には大部分が活性代謝物ダビガトランとして存在しており、加えて薬理活性を有するアシルグルクロン酸抱合体が全体の約 20%存在する⁴³⁾。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

本剤はプロドラッグであり、薬物動態は活性代謝物であるダビガトランと薬理活性を有するアシルグルクロン酸抱合体の総和の血漿中濃度に基づいて評価した。

6. 排 泄

(1) 排泄部位及び経路

尿中及び糞中

(2) 排 泄 率

健康被験者に ¹⁴C 標識ダビガトラン (活性代謝物) を静脈内投与したとき、投与 168 時間後までに投与量の 85%が尿中に、6%が糞便中に排泄された³⁸⁾。

健康被験者に ¹⁴C 標識ダビガトランエテキシラートを経口投与したとき、総放射能は主として糞便中に回収され、投与 168 時間後までに投与量の 85%が回収された³⁸⁾。

(3) 排泄速度

健康被験者にダビガトラン (活性代謝物) を静脈内投与したとき、主にダビガトランとして尿中に排泄され、腎クリアランスは 87~92 mL/分であった³⁷⁾。

日本人健康成人男性に本剤 110 mg 及び 150 mg を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与したときの $t_{1/2}$ はそれぞれ 10.7 時間、11.8 時間であった⁶⁾。

7. 透析等による除去率

透析可能であり、全身の活性代謝物のうち 61~68%が透析により除去される¹⁹⁾。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

【警告】

本剤の投与により消化管出血等の出血による死亡例が認められている。本剤の使用にあたっては、出血の危険性を考慮し、本剤の投与の適否を慎重に判断すること。

本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されていないため、本剤投与中は、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。これらの徴候が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。

〔「禁忌」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「過量投与」の項参照〕

(解説)

国内市販後において消化管出血等の出血による死亡例が認められたことから本警告が追加された。本剤の使用にあたっては、以下の事項に注意すること。

■投与中は出血や貧血等の徴候を十分に観察する

患者の状態（腎機能、高齢者、消化管出血の既往等）による出血の危険性を考慮し、本剤の投与の適否を慎重に判断する。本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されていないため、本剤投与中は、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察し、これらの徴候が認められた場合には、直ちに適切な処置を行う。特に「慎重投与」の項に掲げられた患者には注意する。

■患者には、出血があった場合は直ちに医師に連絡するよう指導する

患者には出血しやすくなることを説明し、鼻出血、歯肉出血、皮下出血、血尿、血便等の異常な出血が認められた場合には、直ちに医師に連絡するよう指導する。

■必ず腎機能を確認する

本剤を投与する前に、必ず腎機能を確認する。また、本剤投与中は適宜、腎機能検査を行い、腎機能の悪化が認められた場合には、投与の中止や減量を考慮する。

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 透析患者を含む高度の腎障害（クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満）のある患者
[本剤は主に腎臓を介して排泄されるため、血中濃度が上昇し出血の危険性が増大するおそれがある。「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「薬物動態」の項参照]
- (3) 出血症状のある患者、出血性素因のある患者及び止血障害のある患者
[出血を助長するおそれがある。「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照]
- (4) 臨床的に問題となる出血リスクのある器質的病変（6ヶ月以内の出血性脳卒中を含む）の患者
- (5) 脊椎・硬膜外カテーテルを留置している患者及び抜去後1時間以内の患者
[外傷性や頻回の穿刺や術後の硬膜外カテーテルの留置によって脊髄血腫や硬膜外血腫の危険性が増大する。]
- (6) イトラコナゾール（経口剤）を投与中の患者
[「相互作用」の項参照]

（解説）

(1) の解説：

薬物療法の一般原則として設定した。

(2) の解説：

高度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス 30 mL/min 以下）に本剤 150 mg を単回投与した時の総ダビガトランの $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値は健康被験者（クレアチニンクリアランス 80 mL/min 超）に比べて、6.3 倍高くなった¹⁹⁾。

(3)～(5) の解説：

本剤は抗凝固薬であるため、出血リスクが高い状態で使用すると出血リスクが増大する可能性がある（p. 25, 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 参照）。

(6) の解説：

本剤は P-糖蛋白の基質であるため、P-糖蛋白阻害剤ケトコナゾール*の全身投与によって本剤の血中濃度が増大する。ケトコナゾール 400 mg 単回投与により本剤の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} はそれぞれ 138%及び 135%増加した。ケトコナゾール 400 mg 1 日 1 回反復投与により本剤の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} はそれぞれ 153%及び 149%増加した。ピーク到達時間、消失半減期及び平均滞留時間は、ケトコナゾールによる影響を受けなかった³²⁾。

*ケトコナゾール：イトラコナゾールと同じアゾール系抗真菌薬であるが、国内では外用剤のみが販売されている。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

p. 9, 「V. 治療に関する項目, 1. (1) 効能又は効果, (2) 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

p. 9, 「V. 治療に関する項目, 2. (1) 用法及び用量, (2) 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 中等度の腎障害（クレアチニンクリアランス 30-50 mL/min）のある患者
[ダビガトランの血中濃度が上昇するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）]
- (2) P-糖蛋白阻害剤（経口剤）を併用している患者
[ダビガトランの血中濃度が上昇するおそれがある。（「相互作用」の項参照）]
- (3) 高齢者
[出血の危険性が高い。（「高齢者への投与」の項参照）]
- (4) 消化管出血の既往を有する患者及び上部消化管の潰瘍の既往のある患者
[出血の危険性が増大するおそれがある。]
- (5) 出血の危険性が高い患者
[「禁忌」, 「重要な基本的注意」の項参照]

（解説）

(1) の解説：

中等度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス 30 mL/min 超 50 mL/min 以下）に本剤 150 mg を単回投与した時の総ダビガトランの $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値は健康被験者（クレアチニンクリアランス 80 mL/min 超）に比べて、3.2 倍高くなったことから、本剤 110 mg 1 日 2 回投与を考慮すること¹⁹⁾。

(2) の解説：

本剤は P-糖蛋白の基質であるため、P-糖蛋白阻害剤（経口剤）を併用している患者では、本剤の血中濃度が増大するおそれがあることから、本剤 1 回 110 mg 1 日 2 回投与を考慮すること。

(3) の解説：

第Ⅲ相国際共同試験^{1,2)}では、いずれの治療群でも、高齢になるほど出血のリスクが増大した。一般に高齢者では腎機能が低下し本剤の血中濃度が上昇する可能性があるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。また、本剤 1 回 110 mg 1 日 2 回投与を考慮すること。

(4) の解説：

第Ⅲ相国際共同試験^{1,2)}の結果において本剤により消化管出血の発現頻度が上昇する傾向がみられたことから、このような患者には本剤 110 mg 1 日 2 回投与を考慮すること。

(5) の解説：

本剤は抗凝固薬であるため、出血リスクが高い状態で使用すると出血リスクが増大する可能性がある (p. 25, 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 参照)。
出血の危険性が高い患者には、本剤 1 回 110 mg 1 日 2 回投与を考慮すること。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 本剤の使用にあたっては、患者の状態（腎機能、高齢者、消化管出血の既往等）による出血の危険性を考慮し、本剤の投与の適否を慎重に判断すること。
- (2) 本剤は主に腎臓を介して排泄されるため、腎障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがある。本剤を投与する前に、必ず腎機能を確認すること。また、本剤投与中は適宜、腎機能検査を行い、腎機能の悪化が認められた場合には、投与の中止や減量を考慮すること。
[「禁忌」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照]
- (3) 本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されていないため、本剤投与中は、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。これらの徴候が認められた場合には、直ちに投与の中止や止血など適切な処置を行うこと。特に「慎重投与」の項に掲げられた患者には注意すること。
本剤投与中の出血はどの部位にも発現する可能性があることに留意し、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血圧の低下あるいは血尿などの出血の徴候に注意すること。特に消化管出血には注意が必要であり、吐血、血便などの症状が認められた場合は投与を中止すること。
[「過量投与」の項参照]
- (4) 患者には出血しやすくなることを説明し、鼻出血、歯肉出血、皮下出血、血尿、血便等の異常な出血が認められた場合には、直ちに医師に連絡するよう指導すること。
- (5) 本剤と併用することにより、本剤の抗凝固作用が増強あるいは減弱する薬剤があるので、併用する薬剤に十分注意すること。
[「相互作用」の項参照]
- (6) アスピリン、クロピドグレル硫酸塩等の血小板凝集抑制作用を有する薬剤との併用により、ヘモグロビン 2g/dL 以上の減少を示すような大出血の危険性が増大することがあるので、注意すること。これらの薬剤と本剤の併用については、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断すること。
[「相互作用」の項参照]
- (7) 出血の危険性が増大する可能性があるため、抗凝固剤や血栓溶解剤との併用は注意すること。
[「相互作用」の項参照]
- (8) 本剤から他の抗凝固剤（注射剤）へ切り替える際には、本剤投与後12時間の間隔を空けること。

- (9) 他の抗凝固剤（注射剤）から本剤へ切り替える際には、他の抗凝固剤（注射剤）の次回投与予定時間の2時間前から、あるいは持続静注（例えば、未分画ヘパリン）中止時に本剤を投与すること。
- (10) ビタミンK拮抗薬（ワルファリン）から本剤へ切り替える際には、ビタミンK拮抗薬を投与中止し、PT-INRが2.0未満になれば投与可能である。
- (11) ベラパミル塩酸塩（経口剤）との併用によりダビガトランの血中濃度が上昇することがあるため、本剤1回110 mg 1日2回投与を考慮すること。また、本剤服用中に新たにベラパミル塩酸塩（経口剤）の併用を開始する患者では、併用開始から3日間はベラパミル塩酸塩服用の2時間以上前に本剤を服用させること。
[「相互作用」の項参照]
- (12) aPTT（活性化部分トロンボプラスチン時間）は、出血している患者では過度の抗凝固作用を判断する目安となる可能性がある。日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験においては、トラフ時 aPTTが80秒を超える場合は大出血が多かった。
- (13) 生体組織検査、大きな外傷、細菌性心内膜炎など出血の危険性が増大する場合、出血や貧血の徴候に十分注意すること。
- (14) 手術や侵襲的手技を実施する患者では、出血の危険性が増大するため危険性に応じて本剤の投与を一時中止すること。可能であれば、手術や侵襲的手技の24時間前までに投与中止すること。完全な止血機能を要する大手術を実施する場合や出血の危険性が高い患者を対象とする場合には、手術の2日以上前までの投与中止を考慮し、従来の抗凝固療法と同様に代替療法（ヘパリン等）の使用を考慮すること。また、手術後は止血を確認した後に、本剤の投与を再開すること。
- (15) 患者の判断で本剤の服用を中止することのないよう十分な服薬指導をすること。本剤を服用し忘れた場合、同日中にできるだけ早く1回量を服用するとともに次の服用まで6時間以上空けさせること。服用し忘れた場合でも決して2回量を服用しないよう指導すること。
- (16) 本剤投与中の患者で生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時、もしく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に本剤の抗凝固作用の中和を必要とする場合には、中和剤であるイダルシズマブ（遺伝子組換え）の添付文書を必ず参照し、禁忌、慎重投与、重要な基本的注意、副作用等の使用上の注意の記載を確認すること。

(解説)

- (1)～(4)、(13)、(14) の解説：

出血の危険性が増大する状況では、本剤を慎重に投与すること。本剤投与中はいずれの部位も出血の可能性があり、ヘモグロビン、ヘマトクリットあるいは血圧の低下を認める場合、出血源を調査することが必要である。

- (5) の解説：

一般的な併用注意として設定した（p.27、7. 相互作用 参照）。

- (6) の解説：

第Ⅲ相国際共同試験^{1,2)}で収集されたデータによれば、アスピリン又はクロピドグレルの本剤110 mg 又は150 mg 1日2回投与との併用により、大出血の危険性が増大する可能性がある。アスピリン併用時にはいずれの投与群ともに大出血発現率が約2倍になった。

(7)～(10) の解説：

本剤は抗凝固薬であるため、同様な作用を有する薬剤との併用などにより出血リスクが増大する可能性がある。

(11) の解説：

ベラパミル³¹⁾ を本剤投与の 1 時間前に単回経口投与した場合、総ダビガトランの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 2.43 倍及び 2.79 倍に増加したが、ベラパミルの反復経口投与において本剤をベラパミルの 2 時間前に投与した場合、臨床的に問題となる相互作用は認められなかった ($AUC_{0-\infty}$ は 1.18 倍、 C_{max} は 1.12 倍に増加)。

(12) の解説：

活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) は、凝固内因系の指標であり、出血傾向のスクリーニングや抗凝固薬の指標などに用いられる。本剤はヒト血漿 aPTT を濃度依存的に延長させ¹¹⁾、また、第Ⅲ相国際共同試験^{1,2)} ではトラフ時 aPTT が 80 秒を超える場合は大出血が多かったことから、aPTT は過度の抗凝固作用を判断する目安となる可能性がある。

(15) の解説：

服薬中止により脳卒中などの発症リスクが上昇する可能性がある。また、1 度に 2 回量を服用したり、短い間隔で 2 回量を服用すると、本剤の血中濃度が上昇し出血の危険性が増大するため、服用間隔を 6 時間以上あけること。

(16) の解説：

本剤の特異的中和剤であるプリズバインド静注液 2.5mg (イダルシズマブ (遺伝子組換え) 製品) が販売されていることにより設定した。

7. 相互作用

本剤は P-糖蛋白の基質である。本剤は肝薬物代謝酵素 P-450 による代謝を受けない。

〔「薬物動態」の項参照〕

(解説)

P-糖蛋白は、P-糖蛋白の基質となる薬物を腸管内腔に排出することにより吸収を抑制する。そのため P-糖蛋白の基質となる薬物は、P-糖蛋白阻害剤との併用により血中濃度が上昇し、P-糖蛋白誘導剤との併用により血中濃度が低下することがある。

In vitro 試験で本剤は薬物代謝酵素 P-450 によって代謝されず²⁴⁾、また、薬物代謝酵素 P-450 を阻害及び誘導しないことが示されている^{25, 26)}。臨床試験ではアトルバスタチン²⁷⁾、ジクロフェナクナトリウム²⁸⁾ 及びジゴキシン²⁹⁾ との経口投与での相互作用を検討したところ、本剤の薬物動態又は薬力学的作用に影響を及ぼさず、また逆に本剤がこれら薬剤に問題となる影響を与えることもなかった。

VIII. 安全性（使用上の注意）に関する項目

(1) 併用禁忌とその理由

[併用禁忌]（併用しないこと）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
P-糖蛋白阻害剤（経口剤） イトラコナゾール（経口剤）	併用によりダビガトランの血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大することがあるので、併用しないこと。	本剤による抗凝固作用が増強することがある。

（解説）

p. 23, 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）参照

(2) 併用注意とその理由

[併用注意]（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン、ジピリダモール、 チクロピジン塩酸塩、クロピド グレル硫酸塩等	これらの薬剤との併用により、ヘモグロビン2g/dL以上の減少を示すような大出血の危険性が増大することがあるので注意すること。やむを得ず併用する場合には治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用投与すること。また、投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	本剤は抗凝固作用を有するため、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。
抗凝固剤 ワルファリンカリウム、未分画 ヘパリン、ヘパリン誘導体、低 分子ヘパリン、フォンダパリヌ クスナトリウム等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ、t-PA 製剤等 非ステロイド性消炎鎮痛剤 ジクロフェナクナトリウム等	これらの薬剤との併用により、出血の危険性が増大する可能性がある。このような場合には、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	本剤は抗凝固作用を有するため、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
P-糖蛋白阻害剤（経口剤） ベラパミル塩酸塩	併用によりダビガトランの血中濃度が上昇することがあるため、本剤1回110mg 1日2回投与を考慮すること。また、本剤と同時にベラパミル塩酸塩の併用を開始、もしくは本剤服用中に新たにベラパミル塩酸塩の併用を開始する場合は、併用開始から3日間はベラパミル塩酸塩服用の2時間以上前に本剤を服用させること。 [「薬物動態」の項参照]	本剤による抗凝固作用が増強することがある。
P-糖蛋白阻害剤（経口剤） アミオダロン塩酸塩、キニジン硫酸塩水和物、タクロリムス、シクロスポリン、リトナビル、ネルフィナビル、サキナビル等	これらの薬剤との併用により、ダビガトランの血中濃度が上昇することがあるため、本剤1回110mg 1日2回投与を考慮すること。	本剤による抗凝固作用が増強することがある。
P-糖蛋白阻害剤（経口剤） クラリスロマイシン	上記のP-糖蛋白阻害剤のような顕著な影響は受けないが、併用によりダビガトランの血中濃度が上昇することがあるため、併用時には患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	本剤による抗凝固作用が増強することがある。
P-糖蛋白誘導剤 リファンピシン、カルバマゼピン、セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等	これらの薬剤との併用により、ダビガトランの血中濃度が低下することがある。このような場合には、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	本剤による抗凝固作用が減弱することがある。
選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI） セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI）	これらの薬剤との併用により、出血の危険性が増大したとの報告がある。このような場合には、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	機序不明

（解説）

■血小板凝集抑制作用を有する薬剤

第Ⅲ相国際共同試験^{1,2)}で収集されたデータによれば、アスピリン又はクロピドグレルの本剤110 mg 又は150 mg 1日2回投与との併用により、大出血の危険性が増大する可能性がある。

アスピリン併用時にはいずれの投与群ともに大出血発現率が約2倍になった。
本剤を高用量のクロピドグレル 300 mg 又は 600 mg と単回併用投与した場合、ダビガトランの AUC 及び C_{max} は、それぞれ約 30%及び 40%上昇したが、クロピドグレルを反復併用投与した場合、本剤及びクロピドグレルとも併用によって曝露量は基本的に変化しなかった。
本剤とクロピドグレルの併用投与で、クロピドグレル単独投与と比較して、毛細血管出血時間（CBT）の延長はみられなかった。また、本剤の作用を測定する凝固検査（aPTT, ECT, TT）やクロピドグレルの作用を測定する血小板凝集阻害（IPA）について併用投与と各単独投与を比較した場合、相乗的な作用を示唆する凝固パラメータの延長あるいは血小板凝集阻害の増強はみられなかった⁴⁴⁾。

■抗凝固剤

本剤は抗凝固薬であるため、同様な作用を有する薬剤との併用により出血リスクが増大する可能性がある。

■P-糖蛋白阻害剤

ベラパミル³¹⁾を本剤投与の1時間前に単回経口投与した場合、総ダビガトランの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 2.43 倍及び 2.79 倍に増加したが、ベラパミルの反復経口投与において、本剤をベラパミルの2時間前に投与した場合、臨床的に問題となる相互作用は認められなかった（ $AUC_{0-\infty}$ は 1.18 倍、 C_{max} は 1.12 倍に増加）。アミオダロン³⁰⁾と本剤を経口投与で併用した場合、総ダビガトランの $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の幾何平均値はそれぞれ 1.58 倍及び 1.50 倍に増加した。キニジン³³⁾の経口投与との併用では 1.53~1.56 倍に増加した。これらの相互作用は P-糖蛋白の阻害によるものと考えられる。

クラリスロマイシン³⁵⁾の経口投与との併用では総ダビガトランの曝露量は顕著な影響を受けなかった。

■P-糖蛋白誘導剤

リファンピシン³⁴⁾との併用では、本剤の曝露量が約 1/3 に低下した。

リファンピシンを 600 mg 1 日 1 回 7 日間前投与したところ、本剤の C_{max} 及び AUC が、それぞれ 66%及び 67%低下した。リファンピシン投与中止後第 7 日までにダビガトラン曝露量は非併用時の曝露量までほぼ回復した。その後の 7 日間、さらなるバイオアベイラビリティの上昇は認められなかった。

■選択的セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤
選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）及びセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI）との併用患者において、出血イベントの増加が認められた。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

非弁膜症性心房細動患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験（日本人 326 例を含む総症例 18,113 例）において、12,043 例に本剤が投与された。12,043 例中、副作用が報告された症例は 2,575 例（21.4%）であった。主な副作用は、消化不良 365 例（3.0%）、下痢 136 例（1.1%）、上腹部痛 134 例（1.1%）、鼻出血 133 例（1.1%）、悪心 131 例（1.1%）であった。日本人 324 例中 216 例に本剤が投与され、副作用が報告された症例は 86 例（39.8%）であった。主な副作用は、消化不良 12 例（5.6%）、悪心 8 例（3.7%）、胸痛 7 例（3.2%）、上腹部痛 6 例（2.8%）であった。

非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（総症例 174 例）では、104 例に本剤が投与された。104 例中、副作用が報告された症例は 30 例（28.8%）であった。主な副作用は、皮下出血 7 例（6.7%）、血尿 3 例（2.9%）、消化不良 3 例（2.9%）であった。（承認時）

(2) 重大な副作用と初期症状

- 1) **出血（消化管出血，頭蓋内出血等）**：消化管出血（1.6%），頭蓋内出血（頻度不明^注）等の出血があらわれることがあるので，観察を十分に行い，このような症状があらわれた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 2) **間質性肺炎（頻度不明^注）**：間質性肺炎があらわれることがあるので，観察を十分に行い，咳嗽，呼吸困難，発熱，肺音の異常等が認められた場合には，速やかに胸部 X 線，胸部 CT，血清マーカー等の検査を実施すること。異常が認められた場合には，投与を中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 3) **アナフィラキシー（頻度不明^注）**：アナフィラキシー（蕁麻疹，顔面腫脹，呼吸困難等）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し，適切な処置を行うこと。
- 4) **急性肝不全（頻度不明^注），肝機能障害（頻度不明^注），黄疸（頻度不明^注）**：急性肝不全，肝機能障害，黄疸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し，適切な処置を行うこと。

注）海外において認められている副作用あるいは国内自発報告であるため頻度不明

VIII. 安全性（使用上の注意）に関する項目

(3) 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%以上	1%未満	頻度不明 ^{注)}
血液及びリンパ系障害		貧血，凝血異常，好酸球増加症	血小板減少症
免疫系障害			薬物過敏症，そう痒，気管支痙攣，血管浮腫
神経系障害		浮動性めまい，傾眠	
眼障害		結膜出血，結膜ポリープ	
心臓障害		うっ血性心不全，動悸	
血管障害		高血圧，創傷出血	血腫，出血
呼吸器障害	鼻出血（1.3%）	口腔咽頭不快感，口腔咽頭痛，しゃっくり，胸水，咽喉絞扼感	咯血
胃腸障害	消化不良（4.7%），胃食道炎（3.1%），悪心（2.8%）腹部不快感（2.2%），上腹部痛（1.9%），心窩部不快感（1.6%），嘔吐（1.3%），消化管潰瘍（1.3%）	便秘，歯肉出血，腹部膨満，歯肉炎，痔出血，口腔内出血，嚥下障害，下痢，胃腸障害，胃食道逆流性疾患，吐血，血便排泄，痔核，胃酸過多，口の錯感覚	腹痛
肝胆道系障害		胆嚢ポリープ，肝障害	
皮膚及び皮下組織障害	皮下出血（3.1%）	発疹，湿疹，蕁麻疹，皮膚乾燥，皮膚出血	
筋骨格系及び結合組織障害		背部痛，関節腫脹，筋痙縮	出血性関節症
腎及び尿路障害	血尿（1.3%）	腎機能障害，腎不全，排尿困難	尿生殖器出血
生殖系及び乳房障害		良性前立腺肥大症，女性化乳房	
全身障害及び投与局所様態	胸痛（2.2%），浮腫（1.6%）	異常感，熱感，胸部不快感，疲労，歩行障害	注射部位出血，カテーテル留置部位出血
臨床検査		血中ビリルビン増加，便潜血陽性，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，ヘモグロビン減少，肝酵素上昇，血小板数減少	白血球数減少，血中クレアチンホスホキナーゼ増加
傷害，中毒及び処置合併症		硬膜下血腫，創傷	外傷性出血，切開部位出血

注) 海外において認められている副作用あるいは国内自発報告であるため頻度不明

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

安全性評価対象例数	320 例
副作用発現例数	116 例
副作用発現率	36.3%

		第Ⅲ相 国際共同試験 (日本人)		国内第Ⅱ相試験		合計	
		例数	%	例数	%	例数	%
解析症例		216		104		320	
副作用発現症例		86	39.8	30	28.8	116	36.3
胃腸障害	消化不良	12	5.6	3	2.9	15	4.7
	悪心	8	3.7	1	1.0	9	2.8
	上腹部痛	6	2.8			6	1.9
	胃不快感	5	2.3	1	1.0	6	1.9
	心窩部不快感	5	2.3			5	1.6
	嘔吐	3	1.4	1	1.0	4	1.3
	びらん性胃炎	3	1.4			3	0.9
	胃炎	3	1.4			3	0.9
	下痢	3	1.4			3	0.9
	嚥下障害	3	1.4			3	0.9
	食道炎	3	1.4	1	1.0	4	1.3
	腹部膨満	1	0.5	2	1.9	3	0.9
	逆流性食道炎	2	0.9			2	0.6
	血便排泄	2	0.9			2	0.6
	食道潰瘍	2	0.9			2	0.6
	大腸出血	2	0.9			2	0.6
	直腸出血	1	0.5	1	1.0	2	0.6
	便秘	1	0.5	1	1.0	2	0.6
	歯肉出血			2	1.9	2	0.6
	痔出血			2	1.9	2	0.6
	胃酸過多	1	0.5			1	0.3
	胃十二指腸潰瘍	1	0.5			1	0.3
	胃食道逆流性疾患	1	0.5			1	0.3
	胃腸障害	1	0.5			1	0.3
	下部消化管出血	1	0.5			1	0.3
	口の錯感覚	1	0.5			1	0.3
	痔核	1	0.5			1	0.3
	出血性十二指腸潰瘍	1	0.5			1	0.3
	吐血	1	0.5			1	0.3
	口腔内出血			1	1.0	1	0.3
歯肉炎			1	1.0	1	0.3	
腹部不快感			1	1.0	1	0.3	
肝胆道系障害	肝障害	1	0.5			1	0.3
	胆嚢ポリープ	1	0.5			1	0.3
筋骨格系および 結合組織障害	関節腫脹	1	0.5			1	0.3
	筋痙縮	1	0.5			1	0.3
	背部痛	1	0.5			1	0.3
眼障害	結膜出血			2	1.9	2	0.6
	結膜ポリープ			1	1.0	1	0.3

VIII. 安全性（使用上の注意）に関する項目

		第Ⅲ相 国際共同試験 (日本人)		国内第Ⅱ相試験		合計	
		例数	%	例数	%	例数	%
血液および リンパ系障害	貧血	2	0.9			2	0.6
	凝血異常			2	1.9	2	0.6
	好酸球増加症	1	0.5			1	0.3
血管障害	高血圧	1	0.5			1	0.3
	創傷出血	1	0.5			1	0.3
呼吸器, 胸郭 および縦隔障害	鼻出血	2	0.9	2	1.9	4	1.3
	口腔咽頭痛	2	0.9			2	0.6
	口腔咽頭不快感	1	0.5	1	1.0	2	0.6
	しゃっくり	1	0.5			1	0.3
	咽喉絞扼感	1	0.5			1	0.3
	間質性肺疾患	1	0.5			1	0.3
	胸水	1	0.5			1	0.3
傷害, 中毒および 処置合併症	硬膜下血腫	1	0.5			1	0.3
	創傷			1	1.0	1	0.3
心臓障害	うっ血性心不全	1	0.5			1	0.3
	動悸			1	1.0	1	0.3
神経系障害	傾眠	1	0.5			1	0.3
	浮動性めまい			1	1.0	1	0.3
腎および尿路障害	血尿	1	0.5	3	2.9	4	1.3
	腎機能障害	1	0.5	1	1.0	2	0.6
	腎不全	1	0.5			1	0.3
	排尿困難	1	0.5			1	0.3
生殖系および 乳房障害	女性化乳房	1	0.5			1	0.3
	良性前立腺肥大症	1	0.5			1	0.3
全身障害および 投与局所様態	胸痛	7	3.2			7	2.2
	末梢性浮腫	3	1.4			3	0.9
	浮腫	2	0.9			2	0.6
	胸部不快感	1	0.5			1	0.3
	疲労	1	0.5			1	0.3
	歩行障害	1	0.5			1	0.3
	異常感			1	1.0	1	0.3
	熱感			1	1.0	1	0.3
皮膚および 皮下組織障害	皮下出血	3	1.4	7	6.7	10	3.1
	発疹	1	0.5	1	1.0	2	0.6
	皮膚乾燥	1	0.5			1	0.3
	蕁麻疹	1	0.5			1	0.3
	湿疹			1	1.0	1	0.3
	皮膚出血			1	1.0	1	0.3
臨床検査	γ-グルタミルトラン スフェラーゼ増加	1	0.5			1	0.3
	ヘモグロビン減少	1	0.5			1	0.3
	肝酵素上昇	1	0.5			1	0.3
	血小板数減少	1	0.5			1	0.3
	血中ビリルビン増加			1	1.0	1	0.3
	便潜血陽性			1	1.0	1	0.3

MedDRA Ver 12.0

- (5) 基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度
該当資料なし
- (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法
該当資料なし

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では腎機能が低下しダビガトランの血中濃度が上昇する可能性があるので，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

〔「慎重投与」，「薬物動態」の項参照〕

(解説)

65歳を超える高齢男性被験者における定常状態の $AUC_{\tau,ss}$ は，18～40歳の健康男性被験者に比べて約2.2倍であった。本剤は腎臓から排泄されるため，腎機能が低下している高齢患者ではクリアランスが低下しているためと考えられる²²⁾。

また第Ⅲ相国際共同試験^{1,2)}では，いずれの治療群でも高齢になるほど出血のリスクが増大した。

10. 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。

〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット）で胎児に移行することが認められている。〕

(2) 授乳中の婦人に投与することを避け，やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。

〔動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが認められている。〕

(解説)

妊婦・授乳婦に対する臨床試験成績はなく，安全性は確立していない。動物実験（ラット）で胎児への移行⁴⁰⁾及び乳汁中への移行⁴¹⁾が認められている。

11. 小児等への投与

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

〔使用経験がない。〕

(解説)

小児等（低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児）に対する臨床試験成績はなく，安全性は確立していない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

血液凝固検査（aPTT, ECT, PT）を延長する¹¹⁾。

13. 過量投与

(1) 症状

本剤の過量投与により、出血の危険性が増大する。

(2) 処置

出血性の合併症が発現した場合は本剤を投与中止し、出血の原因を確認すること。本剤は大部分が腎臓から排泄されるため、適切な利尿処置を施すこと。また、外科的止血や新鮮凍結血漿輸液など適切な処置の開始を検討すること。

14. 適用上の注意

薬剤交付時

(1) PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。

[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

(2) 本剤は吸湿性があるので、服用直前に PTP シートから取り出すよう指導すること。また、アルミピロー包装^{注)}のまま調剤を行うことが望ましい。

注) 1 アルミピロー包装中に 28 カプセル（14 カプセル入り PTP シート×2）を含む。

服用時

(1) カプセルを開けて服用しないこと。

(2) 速やかに胃に到達させるため、十分量（コップ 1 杯程度）の水とともに服用すること。

(解説)

薬剤交付時

(1) の解説：

日薬連発第 240 号「PTP の誤飲対策について」（平成 8 年 3 月 27 日付）に基づき設定した。

(2) の解説：

本剤の吸湿性に関連して、服用及び調剤時の注意事項として設定した。

服用時

(1) の解説：

カプセル剤皮を開け、内容物のみを服用した場合、カプセルでの服用に比べて本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、服用時の注意事項として設定した。

(2) の解説：

本剤服用時に、カプセルが食道に滞留したことにより食道潰瘍を呈したと考えられる症例が見られたことから、服用時の注意事項として設定した。

15. その他の注意

適応外であるが、海外で実施された機械式心臓弁置換術後患者（術後 3～7 日以内又は術後 3 ヶ月以上経過した患者）を対象とした本剤とワルファリンの第Ⅱ相比較・用量設定試験（計 252 例）において、血栓塞栓事象及び出血事象がワルファリン投与群と比較して本剤投与群で多くみられた。特に、術後 3～7 日以内に本剤の投与を開始した患者において、出血性心嚢液貯留が認められた。

16. その他

特になし

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験 (p. 14, VI. 薬効薬理に関する項目 参照)

(2) 副次的薬理試験

1) 催不整脈作用

ヒト *ether-a-go-go* 関連遺伝子の生成物である膜チャンネルにより生成される電位依存性カリウム電流に対して 30 μ M まで影響を及ぼさなかった。さらに、モルモット心室乳頭筋における活動電位持続時間に対して 10 μ M まで影響はみられなかった。麻酔ブタでの心電図パラメータへの影響は 3 mg/kg 静脈内投与までみられなかった。

2) 心血管系及び呼吸系に対する影響

覚醒ラットあるいは麻酔ウサギにおいて、それぞれ、300 mg/kg 経口投与あるいは 10 mg/kg 静脈内投与まで投与したが、心血管系パラメータにほとんど影響はみられなかった。ウサギにおいても、10 mg/kg 静脈内投与までの投与により、心血管系パラメータ及び呼吸パラメータに影響はみられなかった。ブタでは 30 mg/kg 静脈内投与で、血圧及び左心室内圧への影響が認められた。血圧は最初に上昇し、その後低下した。

3) 中枢神経系に対する影響

マウスにおいて、10 及び 30 mg/kg の静脈内投与 20 分後に握力のわずかな低下が、また、300 及び 1,000 mg/kg の経口投与 45 分後に握り反射の低下が認められたが、これらの所見は溶媒対照群でも同様に認められた。ラットにおいて、静脈内投与 (最高 30 mg/kg) 又は経口投与 (最高 300 mg/kg) により自発運動への影響はみられなかった。マウスにおいて 100 mg/kg 経口投与を上回る用量から死亡の用量依存的な増加がみられた。

4) 消化器系に対する影響

ラットにおいて、静脈内投与 (最高 1 mg/kg) 又は経口投与 (最高 300 mg/kg) により消化管輸送能への影響はみられなかった。10~100 mg/kg を十二指腸内投与すると胃液分泌がわずかな影響を受けたが、溶媒対照群との有意差はなかった。胃排出能は 300 mg/kg 経口投与で有意に遅延した。

5) 泌尿器系に対する影響

覚醒イヌを用いて、0.3, 1 及び 3 mg/kg の静脈内投与後及び 1, 3 及び 10 mg/kg 経口投与後の泌尿器系に対する作用を検討した。最高用量 3 mg/kg の静脈内投与後、尿中のナトリウム及び塩化物排泄のわずかな減少とカリウム排泄のわずかな増加がみられた。最高用量でのこれらの影響は溶媒対照群と比べて有意であったが、正常範囲内であった。また、1, 3 及び 10 mg/kg を経口投与しても、尿又は血清パラメータへの影響はみられなかった。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に対する影響

覚醒ラットを用いて、30, 100 あるいは 300 mg/kg を単回経口投与したが、一般症状や体温などの生理的状态に対して影響を及ぼさなかったが、300 mg/kg では投与 4 時間後及び 24 時間後に体温のわずかな低下がみられた。

2) 呼吸系に対する影響

覚醒ラットを用いて、30, 100 あるいは 300 mg/kg を単回経口投与した結果、すべての用量で、呼吸数、1 回換気量及び分時換気量に対して影響がみられたが、有意な作用ではなかった。

3) 心血管系に対する影響

覚醒ラットを用いた 4 週間経口投与毒性試験の結果、15, 70 あるいは 300 mg/kg では心拍数あるいは血圧への影響はみられなかった。アカゲザルにおける 26 週間及び 52 週間経口投与毒性試験の結果、200 mg/kg まで心拍数、血圧、PR 間隔、QT 間隔及び QRS 間隔などの心電図の波形に対して用量依存的な作用はみられなかった。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

マウス及びラットにおける単回経口投与による急性毒性は弱く、それぞれの概略の致死量は 2,000 mg/kg 超であった。

(2) 反復投与毒性試験

動物種/ 系統	投与経路/ 投与期間	投与用量[mg/kg/日]	無毒性量 [mg/kg/日]
マウス/ CrI:CD-1	経口/ 13 週	0, 30, 100, 300	100
ラット/ HsdBrl Han:Wist	経口/ 13 週	0, 30, 100, 300, 300 +分解物 BIBR 1157 MS を 1%添加	100
ラット/ Chbb: THOM	経口/ 26 週+6 週回復	0, 10, 40, 200	40
アカゲザル	経口/ 26 週+6 週回復	0, 12, 36, 200	36
	経口/ 52 週+6 週回復	0, 12, 36, 200	36

反復経口投与毒性試験はマウス（最長 13 週間）、ラット（最長 26 週間）及びアカゲザル（最長 52 週間）を用いて実施された。

すべての動物種において活性代謝物 BIBR 953 ZW の抗血液凝固作用が顕著に発現したが、忍容性は概ね良好であった。抗血液凝固作用に起因する所見として、消化管内容物及び鼻汁の黒色化、尿の赤色化、フィブリノゲンの軽度な高値、トロンビン時間、プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間の軽度な延長、投与部位、皮下組織、リンパ節、胸腺、心臓、ならびに脾臓の出血及び内出血が認められた。さらに、抗血液凝固作用に引き続き生じたと考えられる以下の所見が観察された：蒼白、四肢及び尾（げっ歯類）あるいは口唇と頬（サル）の腫脹、造血亢進を伴う貧血（ヘモグロビン、ヘマトクリット及び赤血球数の減少、網状赤血球比及び総ビリルビンの増加）、流涙（ラット）、立毛（げっ歯類）、体重増加量の減少（げっ歯類及びサル）あるいは体重の減少（サル）、摂餌量の減少（げっ歯類及びサル）、鎮静（げっ歯類）、呼吸困難（げっ歯類）、アルブミン及び総蛋白濃度の低下（サル、特に雌）。また、本薬投与に関連した死亡は、広範囲にわたる重篤な出血と、それに引き続く循環器不全によるものと考えられた。

このように、本薬を反復経口投与したとき、すべての動物種で本薬の抗血液凝固作用やその代償性変化を示す所見を生じたが、その他に毒性所見はみられなかった。また、これらの所見は回復期間中に回復した。

(3) 生殖発生毒性試験

試験の種類	動物種/ 系統	投与経路/ 投与期間	投与用量 [mg/kg/日]	無毒性量[mg/kg/日]	
				親動物	F1 動物
受胎能及び着床までの初期胚発生	ラット/ CrIGlxBrl Han:WI	経口/ 雄：交配前 29 日間及び 交配期間 雌：交配前 15 日間，交 配期間，妊娠 6 日まで	0, 15, 70, 200	70	70
胚・胎児発生	ラット/ CrIGlxBrl Han:WI	経口/ 妊娠 7～16 日	0, 15, 70, 200	15	70
	ウサギ/ Chbb:HM	経口/ 妊娠 6～18 日	0, 15, 70, 200	200	200
出生前・出生後の発生・母動物の機能	ラット/ Cr:WI(Han)	経口/ 妊娠 6～分娩後 21 日	0, 15, 30, 70	30	70

ラットの 70 及び 200 mg/kg/日において本薬の抗血液凝固作用により生じた特に周産期に顕著な（臍出血）母体毒性のため，子宮内生存率の低下が 70 mg/kg/日より，形態発生への軽度な影響が 200 mg/kg/日でみられた。しかし，親動物 及び F₁ の生殖能及び妊娠能に影響はなく，本薬特異的な催奇形作用も認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性

In vitro 遺伝毒性試験として Ames 試験及びマウスリンフォーマ試験を，また，*in vivo* 遺伝毒性試験としてラットの骨髓細胞を用いた小核試験を実施した。その結果，いずれの試験においても遺伝毒性は認められなかった。

2) がん原性

CrI: CD-1 マウス及び HsdBrl Han:Wist ラットに本薬を 0, 30, 100 及び 200 mg/kg/日で 2 年間経口投与してがん原性を評価した。その結果，マウス及びラットともがん原性は認められなかった。

3) 免疫毒性

免疫毒性を HsdBrl Han:Wist ラットの 13 週間反復投与毒性試験で評価した。その結果，本薬の免疫系に対する影響は認められなかった。

4) 抗原性

Dunkin Hartley モルモットを用いて実施した皮膚感作性試験において皮膚感作性は認められなかった。

5) 光毒性

光毒性を BALB/c 3T3 細胞による *in vitro* 3T3 NRU 試験で評価した。その結果、15.63 µg/mL 以上の濃度において弱い光毒性を生じる可能性を示したが、この濃度は本薬をヒトに 150 mg で 1 日 2 回経口投与したときの約 1,400 倍に相当し、また、臨床試験において光毒性を示唆する所見はこれまでみられていないことから、ヒトにおいて本薬は光毒性を惹起しないものと考えられた。

6) 局所刺激性

Chbb:NZW ウサギを用いて実施した皮膚及び結膜刺激性試験において刺激性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：プラザキサカプセル 75 mg, プラザキサカプセル 110 mg

処方箋医薬品 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩

該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限 3年

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

本剤は処方箋医薬品に指定されている。

(注意－医師等の処方箋により使用すること)

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

1) 本剤は吸湿性があるので、できるだけアルミピロー包装のまま保管すること。

2) 服用直前に PTP シートから取り出して服用すること。

3) カプセルを開けて服用しないこと。

4) 速やかに胃に到達させるため、十分量（コップ1杯程度）の水とともに服用すること。

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

プラザキサカプセル 75 mg :

112 カプセル (14 カプセル×8) PTP

560 カプセル (14 カプセル×40) PTP

プラザキサカプセル 110 mg :

112 カプセル (14 カプセル×8) PTP

560 カプセル (14 カプセル×40) PTP

7. 容器の材質

PTP シート：表－ポリ塩化ビニリデン，裏－アルミ，アルミピロー包装

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：ワルファリンカリウム，リバーロキサバン，アピキサバン，エドキサバン

9. 国際誕生日

2008年3月

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2011年1月21日

承認番号：プラザキサカプセル 75 mg 22300AMX00433000

プラザキサカプセル 110 mg 22300AMX00434000

11. 薬価基準収載年月日

2011年3月11日

12. 効能・効果追加，用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

8年間：2011年1月21日～2019年1月20日

15. 投与期間制限医薬品に関する情報

「療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等」（厚生労働省告示第107号：平成18年3月6日付）とその一部改正（厚生労働省告示第97号：平成20年3月19日付）により「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

16. 各種コード

	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算処理 コード
プラザキサカプセル75 mg	120433901	3339001M1024	622043301
プラザキサカプセル110 mg	120434601	3339001M2020	622043401

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) Reilly P. *et al.* : 社内資料 日本人を含む心房細動患者第Ⅲ相試験 (0004030466) (0004030467) (0004030468)
- 2) Connolly S.J. *et al.* : N Engl J Med. 2014; 371(15): 1464-5. (0004038155)
- 3) Tomimori H. *et al.* : 社内資料 日本人及び白人健康成人の単回投与後の薬物動態 (0004030469)
- 4) Tomimori H. *et al.* : 社内資料 日本人及び白人健康成人の単回/反復投与後の薬物動態 (0004030470)
- 5) Urano Y. *et al.* : 社内資料 日本人健康成人の反復投与後の薬物動態 (0004030471)
- 6) Tomimori H. *et al.* : 社内資料 日本人及び白人健康成人の薬物動態解析 (0004030472)
- 7) Tomimori H. *et al.* : 社内資料 日本人心房細動患者第Ⅱ相試験 (0004030473)
- 8) Avis M. *et al.* : 社内資料 外国の心房細動患者第Ⅱ相試験 (0004030474)
- 9) Lionetti D. *et al.* : 社内資料 外国の心房細動患者長期投与試験 (0004030475)
- 10) Umer Usman M.H. *et al.* : J Interv Card Electrophysiol. 2008; 22(2): 129-37. (0004030256)
- 11) Stassen J.M. : 社内資料 各種動物種における抗凝固作用 (*in vitro*) (0004030476)
- 12) Wiene W. : 社内資料 ラットにおける抗凝固及び抗血栓作用 (静脈内投与) (0004030477)
- 13) Stassen J.M. : 社内資料 サルにおける抗凝固及び抗血栓作用 (静脈内投与) (0004030478)
- 14) Wiene W. : 社内資料 ウサギにおける抗凝固及び抗血栓作用 (静脈内投与) (0004030479)
- 15) Wiene W. : 社内資料 ラットにおける抗凝固及び抗血栓作用 (経口投与) (0004030480)
- 16) Wiene W. : 社内資料 ウサギにおける抗凝固及び抗血栓作用 (経口投与) (0004030481)
- 17) Wiene W. : 社内資料 ラットにおける出血に対する作用 (静脈内投与) (0004030482)
- 18) Stangier J. *et al.* : 社内資料 白人健康成人の単回投与後の薬物動態 (0004030483)
- 19) Rathgen K. *et al.* : 社内資料 外国人腎機能障害患者の薬物動態解析 (0004030484)
- 20) Dansirikul C. *et al.* : 社内資料 心房細動及び整形外科手術施行患者の母集団薬物動態解析 (0004030485)
- 21) Rathgen K. *et al.* : 社内資料 外国人肝機能障害患者の薬物動態解析 (0004030486)
- 22) Haertter S. : 社内資料 健康被験者における薬物動態の併合解析 (0004030487)
- 23) Rathgen K. *et al.* : 社内資料 薬物動態に対する食事の影響 (0004030488)
- 24) Ludwig-Schwellinger E. *et al.* : 社内資料 *In vitro* における代謝酵素の検討 (0004030489)
- 25) Ebner T. *et al.* : 社内資料 *In vitro* における代謝酵素の検討 (0004030490)
- 26) Zhang G. : 社内資料 *In vitro* における代謝酵素の検討 (0004030491)
- 27) Stangier J. *et al.* : 社内資料 アトルバスタチンとの相互作用 (0004030492)
- 28) Stangier J. *et al.* : 社内資料 ジクロフェナクナトリウムとの相互作用 (0004030493)
- 29) Stangier J. *et al.* : 社内資料 ジゴキシンの相互作用 (0004030494)
- 30) Stangier J. *et al.* : 社内資料 アミオダロンとの相互作用 (0004030495)
- 31) Rathgen K. *et al.* : 社内資料 ベラパミルとの相互作用 (0004030496)
- 32) Troost J. *et al.* : 社内資料 ケトコナゾールとの相互作用 (0004030497)
- 33) Lionetti D. *et al.* : 社内資料 キニジンとの相互作用 (0004030498)
- 34) Koenen-Bergmann M. *et al.* : 社内資料 リファンピシンの相互作用 (0004030499)
- 35) Brand T. *et al.* : 社内資料 クラリスロマイシンの相互作用 (0004030500)
- 36) Stangier J. : 社内資料 バイオアベイラビリティ (0004030501)
- 37) Stangier J. *et al.* : 社内資料 静脈内投与 (0004030502)
- 38) Stangier J. : 社内資料 代謝及び薬物動態の検討 (0004030503)
- 39) Busch U. : 社内資料 組織分布 (0004030504)
- 40) Busch U. : 社内資料 組織分布 (0004030505)
- 41) Binder R. *et al.* : 社内資料 乳汁移行 (0004030506)

- 42) Wienen W. *et al.* : 社内資料 中間代謝物の薬理学的検討 (0004030507)
 - 43) Ganßer D. *et al.* : 社内資料 アシルグルクロン酸抱合体の薬物動態 (0004030508)
 - 44) Rathgen K. *et al.* : 社内資料 クロピドグレールとの相互作用 (0004030509)
- * 社内資料：日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社社内資料

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は整形外科手術（人工股関節又は人工膝関節全置換術）施行患者における静脈血栓塞栓イベントの一次予防を適応症として、欧州において2008年3月に承認された。

さらに、非弁膜症性心房細動患者における脳卒中及び全身性塞栓症のリスク低減を適応症として、米国において2010年10月に、欧州において2011年8月に承認された。

これらのいずれか一方又は両方の適応症で、世界113カ国で発売されている。（2019年3月現在）

本邦における効能・効果，用法・用量は以下の通りであり，外国での承認状況とは異なる。

効能・効果

非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制

用法・用量

通常，成人にはダビガトランエテキシラートとして1回150mg（75mgカプセルを2カプセル）を1日2回経口投与する。なお，必要に応じて，ダビガトランエテキシラートとして1回110mg（110mgカプセルを1カプセル）を1日2回投与へ減量すること。

外国における発売状況

国名	EU
販売名	PRADAXA 75 mg, 110 mg, 150 mg
承認年月	①2008年3月 ②2011年8月 ③2014年4月
剤形・含量	1カプセル中ダビガトランエテキシラートとしてそれぞれ75 mg, 110 mg 及び 150 mg 含有する。
効能・効果	<p>① 人工股関節又は人工膝関節全置換術施行患者における静脈血栓塞栓イベントの一次予防 (75 mg, 110 mg)</p> <p>② 以下のような危険因子を1つ以上有する成人非弁膜症性心房細動患者における脳卒中及び全身性塞栓症の予防 (110 mg, 150 mg)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 脳卒中, 一過性脳虚血発作の既往 - 年齢75歳以上 - 心不全 (NYHA クラスⅡ以上) - 糖尿病 - 高血圧 など <p>③ 成人の深部静脈血栓症及び肺塞栓症の治療及び再発予防 (110 mg, 150 mg)</p>
用法・用量	<p>① 推奨用量は1日1回220 mg であり, 110mg カプセルを2カプセル経口投与する。手術終了後1-4時間以内に110mg カプセルの1カプセル経口投与から開始し, その後110mg カプセルの2カプセル経口投与を膝関節の場合は10日間, 股関節の場合は28-35日間継続する。</p> <p>以下の患者では推奨用量は1日1回150mg であり, 75mg カプセルを2カプセル経口投与する。手術終了後1-4時間以内に75mg カプセルの1カプセル経口投与から開始し, その後75mg カプセルの2カプセル経口投与を膝関節の場合は10日間, 股関節の場合は28-35日間継続する。</p> <ul style="list-style-type: none"> - 中等度腎障害患者 (クレアチニンクリアランス 30~50 mL/分) - 75歳以上の患者 - ベラパミル, アミオダロン又はキニジンを併用している患者 <p>止血が確認されない場合は投与開始を遅らせる。手術翌日以降に投与開始する場合は110mg カプセルの2カプセル経口投与から開始する。</p> <p>投与開始前にクレアチニンクリアランス推算値により腎機能を評価する。クレアチニンクリアランス 30mL/分未満の患者には投与しない。また, 治療中に腎機能の低下が疑われた場合にも腎機能を評価する。</p> <p>② 推奨用量は300mg であり, 150mg カプセルを1日2回1カプセルずつ長期間経口投与する。</p> <p>③ 推奨用量は非経口抗凝固療法を5日間以上行った後に300mg であり, 150mg カプセルを1日2回1カプセルずつ経口投与する。一過性の危険因子 (手術, 外傷, 身体の固定など) の場合は短期間 (3ヵ月以上) 投与し, 永続的な危険因子ならびに特発性の深部静脈血栓症又は肺塞栓症の場合は長期間投与する。</p> <p>②③共通</p> <p>以下の患者の推奨用量は220mg であり, 110mg カプセルを1日2回1カプセルずつ経口投与する。</p> <ul style="list-style-type: none"> - 80歳以上の高齢者 - ベラパミル併用患者 <p>以下の患者の推奨用量は300mg 又は220mg であり, 150mg カプセル又は110mg カプセルを1日2回1カプセルずつ経口投与する。個々の患者の血栓塞栓症リスクと出血リスクに応じて選択する。</p> <ul style="list-style-type: none"> - 75-80歳の高齢者 - 中等度腎障害患者 (クレアチニンクリアランス 30~50 mL/分) - 胃炎, 食道炎, 胃食道逆流を有する患者 - その他, 出血リスクが高い患者 <p>本剤に忍容性がない場合は, 他の治療へ切り替えるために, 速やかに処方医に相談するよう患者に指導する。投与開始前にクレアチニンクリアランス推算値により腎機能を評価する。クレアチニンクリアランス 30mL/分未満の患者には投与しない。また, 治療中に腎機能の低下が疑われた場合にも腎機能を評価する。軽度又は中等度腎機能障害患者もしくは75歳以上の高齢患者は年に1回以上腎機能を評価する。</p>

国名	米国
販売名	PRADAXA 75 mg, 110mg, 150 mg
承認年月	①2010年10月 ②③2014年4月 ④2015年11月
剤形・含量	1 カプセル中ダビガトランエテキシラートとしてそれぞれ 75 mg, 110, 150 mg 含有する。
効能・効果	① 非弁膜症性心房細動患者における脳卒中及び全身性塞栓症のリスク低減 ② 非経口抗凝固療法を 5-10 日間行った患者における深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療 ③ 既治療患者における深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の再発リスク低減 ④ 股関節置換術を受けた患者における深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の予防
用法・用量	① クレアチンクリアランス値が 30 mL/分を超える患者には 150 mg を 1 日 2 回経口投与する。クレアチンクリアランス値が 15～30 mL/分の患者には 75 mg を 1 日 2 回経口投与する。 ② クレアチンクリアランス値が 30 mL/分を超える患者には、非経口抗凝固療法を 5～10 日間行った後に 150mg を 1 日 2 回経口投与する。 ③ クレアチンクリアランス値が 30 mL/分を超える患者には、前治療後に 150mg を 1 日 2 回経口投与する。 ④ クレアチンクリアランス値が 30 mL/分を超える患者には、初日に 110mg を経口投与し、その後は 220mg を 1 日 1 回経口投与する。

2. 海外における臨床支援情報

- (1) 妊婦に関する海外情報（米国 FDA，オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項の記載は以下の通りであり，米国 FDA，オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「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。

[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット）で胎児に移行することが認められている。]

- (2) 授乳中の婦人に投与することを避け，やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。

[動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが認められている。]

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年3月)	<p>Pregnancy <i>Risk Summary</i> The limited available data on PRADAXA use in pregnant women are insufficient to determine drug-associated risks for adverse developmental outcomes. There are risks to the mother associated with untreated venous thromboembolism in pregnancy and a risk of hemorrhage in the mother and fetus associated with the use of anticoagulants (<i>see Clinical Considerations</i>). In pregnant rats treated from implantation until weaning, dabigatran increased the number of dead offspring and caused excess vaginal/uterine bleeding close to parturition at an exposure 2.6 times the human exposure. At a similar exposure, dabigatran decreased the number of implantations when rats were treated prior to mating and up to implantation (gestation Day 6). Dabigatran administered to pregnant rats and rabbits during organogenesis up to exposures 8 and 13 times the human exposure, respectively, did not induce major malformations. However, the incidence of delayed or irregular ossification of fetal skull bones and vertebrae was increased in the rat .</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.</p> <p><i>Clinical Considerations</i> <i>Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk</i> Pregnancy confers an increased risk for thromboembolism that is higher for women with underlying thromboembolic disease and certain high-risk pregnancy conditions. Published data describe that women with a previous history of venous thrombosis are at high risk for recurrence during pregnancy.</p> <p><i>Fetal/Neonatal adverse reaction</i> Use of anticoagulants, including PRADAXA, may increase the risk of</p>

	<p>bleeding in the fetus and neonate. Monitor neonates for bleeding.</p> <p><i>Labor or delivery</i></p> <p>All patients receiving anticoagulants, including pregnant women, are at risk for bleeding. PRADAXA use during labor or delivery in women who are receiving neuraxial anesthesia may result in epidural or spinal hematomas. Consider discontinuation or use of shorter acting anticoagulant as delivery approaches.</p> <p>Lactation</p> <p><i>Risk Summary</i></p> <p>There are no data on the presence of dabigatran in human milk, the effects on the breastfed child, or on milk production. Dabigatran and/or its metabolites were present in rat milk. Breastfeeding is not recommended during treatment with PRADAXA.</p>
<p>オーストラリアの分類: An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy (2019年8月)</p>	<p>Category : C</p> <p>Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.</p>

(2) 小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下の通りで、米国および欧州の添付文書とは異なる。

【使用上の注意】「小児等への投与」

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。
[使用経験がない。]

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年3月)	<p>Pediatric Use</p> <p>Safety and effectiveness of PRADAXA in pediatric patients have not been established.</p>
欧州の添付文書 (2019年5月)	<p>Paediatric population</p> <p>There is no relevant use of Pradaxa in the paediatric population for the indication of primary prevention of venous thromboembolic events in patients who have undergone elective total hip replacement surgery or total knee replacement surgery.</p> <p>There is no relevant use of Pradaxa in the paediatric population for the indication of prevention of stroke and systemic embolism in patients with NVAf.</p> <p>For the indication DVT/PE, the safety and efficacy of Pradaxa in children from birth to less than 18 years of age have not yet been established.</p>

XIII. 備 考

その他の関連資料

該当資料なし

2011年 1月作成
2011年 3月改訂
2011年 3月改訂
2011年 8月改訂
2011年 9月改訂
2012年 4月改訂
2012年 7月改訂
2012年10月改訂
2013年 4月改訂
2014年 7月改訂
2016年11月改訂
2017年 9月改訂
2019年 3月改訂
2019年11月改訂

【資料請求先】

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 2-1-1

ThinkPark Tower

TEL:0120-189-779, FAX:0120-189-255

(受付時間)9:00~18:00(土・日・祝日・弊社休業日を除く)



Boehringer
Ingelheim

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社