

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2018(2019年更新版)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
販売開始年月日	販売開始年月日: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 https://www.bij-kusuri.jp/

本IFは2023年11月改訂の電子化された添付文書(電子添文)の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	2

II. 名称に関する項目

1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）又は本質	3
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	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，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. 添付溶液の組成及び容量	7
4. 力価	7
5. 混入する可能性のある夾雑物	7
6. 製剤の各種条件下における安定性	7
7. 調製法及び溶解後の安定性	7
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7
9. 溶出性	7
10. 容器・包装	8
11. 別途提供される資材類	8
12. その他	8

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	9
2. 効能又は効果に関連する注意	9
3. 用法及び用量	9
4. 用法及び用量に関連する注意	9
5. 臨床成績	10

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	17
2. 薬理作用	17

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	18
2. 薬物速度論的パラメータ	20
3. 母集団（ポピュレーション）解析	20
4. 吸収	20
5. 分布	21
6. 代謝	22
7. 排泄	23
8. トランスポーターに関する情報	23

9. 透析等による除去率	23
10. 特定の背景を有する患者	23
11. その他	24

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	25
2. 禁忌内容とその理由	26
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	26
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	27
5. 重要な基本的注意とその理由	27
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	29
7. 相互作用	30
8. 副作用	33
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	38
10. 過量投与	38
11. 適用上の注意	38
12. その他の注意	39

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	40
2. 毒性試験	42

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	45
2. 有効期間	45
3. 包装状態での貯法	45
4. 取扱い上の注意	45
5. 患者向け資材	45
6. 同一成分・同効薬	45
7. 国際誕生年月日	45
8. 製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準 収載年月日，販売開始年月日	45
9. 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	45
10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及び その内容	46
11. 再審査期間	46
12. 投与期間制限に関する情報	46
13. 各種コード	46
14. 保険給付上の注意	46

XI. 文 献

1. 引用文献	47
2. その他の参考文献	48

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	49
2. 海外における臨床支援情報	52

XIII. 備 考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあつての参考情報	56
2. その他の関連資料	60

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

トロンビ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。トロンビ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、直接トロンビ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ビン阻害剤である。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、EU 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。その後、2021 年 3 月に、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない（承認事項に変更なし）との再審査結果を得た。

2. 製品の治療学的特性

- 1) 経口投与が可能な直接トロンビン阻害剤である。（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」、「Ⅶ. 薬物動態に関する項目」の項参照）
- 2) トロンビンの活性を直接かつ選択的に阻害し、抗凝固作用・抗血栓作用を発揮する。（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照）
- 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る。（「Ⅴ. 治療に関する項目」の項参照）
- 4) 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）等]、間質性肺炎（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）、急性肝不全（頻度不明）、肝機能障害（頻度不明）、黄疸（頻度不明）、食道潰瘍（頻度不明）、食道炎（頻度不明）、急性腎障害（頻度不明）があらわれることがある。主な副作用は、1%以上に鼻出血、消化不良、胃食道炎、悪心、腹部不快感、上腹部痛、心窩部不快感、嘔吐、消化管潰瘍、皮下出血、血尿、胸痛、浮腫が報告されている。（「Ⅷ. 8. 副作用の項」の項参照）

*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」である。

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

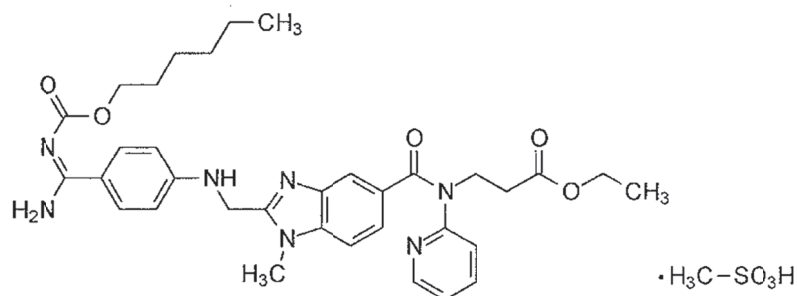
1. 販売名

- (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サルホン酸塩 (JAN)
- (2) 洋名 (命名法) Dabigatran Etexilate Methanesulfonate (JAN)
Dabigatran Etexilate (INN)
- (3) ステム -gatan (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) 又は本質

(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{{(ヘキシルオキシ)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-メタンサルホン酸塩

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

治験番号 : BIBR 1048 MS

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±3℃

(5) 酸塩基解離定数

$pK_{a1}=4.0\pm 0.1$, $pK_{a2}=6.7\pm 0.1$

(6) 分配係数

$\log P=3.8$

(7) その他の主な示性値

該当しない

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°C, 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°C, 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°C	1 週間	ねじ蓋付きガラス製容器	規格内であった。
	湿 度	60°C, 100%R.H.	1 週間	開放ガラス製容器	分解生成物が増加し規格外となった。
	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, 定量法

確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

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


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

(2) 製剤の外観及び性状

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
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

(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) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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
有効成分	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)	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)
添加剤	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。	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。

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

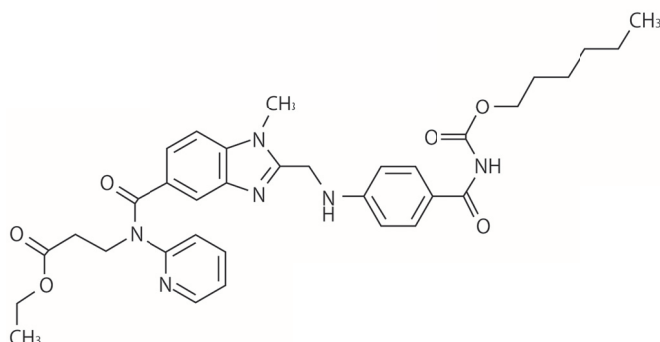
該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

BIBR1154 (原薬の加水分解物)



6. 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°C, 60%R.H.	36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°C, 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。

参考：無包装状態での安定性 (PTP 包装開封後)

本剤の無包装品を 40°C/75%R.H. で保存した時, 2 時間で規格外となる結果を得た。また, 本剤の無包装品を 30°C/75%R.H. 及び 25°C/60%R.H. で保存したとき, 6 時間は規格内であったが, 12 時間で規格外となる結果を得た。本剤を PTP 包装から取り出して処方しないこと¹⁾。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)

該当しない

9. 溶出性

日局溶出試験法（回転バスケット法）

試験液：0.01 mol/L 塩酸試液 900 mL

回転数：毎分 100 回転

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

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装，外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

<プラザキサカプセル 75mg>

112 カプセル [(14 カプセル×2) PTP/アルミピロー (乾燥剤入り)] ×4

560 カプセル [(14 カプセル×2) PTP/アルミピロー (乾燥剤入り)] ×20

<プラザキサカプセル 110mg>

112 カプセル [(14 カプセル×2) PTP/アルミピロー (乾燥剤入り)] ×4

560 カプセル [(14 カプセル×2) PTP/アルミピロー (乾燥剤入り)] ×20

(3) 予備容量

該当しない

(4) 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

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. 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

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注意

5. 効能又は効果に関連する注意

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。[15.1 参照]

(解 説)

「5.(5) 患者・病態別試験」を参照すること。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

第Ⅲ相国際共同試験^{2,3)}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。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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 [8.2 参照]
- ・P-糖蛋白阻害剤 (経口剤) を併用している患者 [10.2 参照]

7.2 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 [1.参照]
- ・消化管出血の既往を有する患者 [1.、8.1.、9.1.1 参照]

(解 説)

7.1

V. 治療に関する項目

■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^{2,3)}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。

7.2

■70歳以上

第Ⅲ相国際共同試験^{2,3)}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^{2,3)}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。

5. 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） ⁴⁾
	日本人/外国人 42例	単回/反復（7日間） ⁵⁾
	日本人 7例	反復（7日間） ⁶⁾
	日本人/外国人 48例	反復（7日間） ⁷⁾
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 ⁸⁾
	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 ⁹⁾
	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） ¹⁰⁾
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 ^{2,3)}

(2) 臨床薬理試験

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⁴⁾。

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⁵⁾。

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⁶⁾。

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⁷⁾。

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。

(3) 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⁸⁾。

血栓塞栓症イベント発現例数 (投与期間 84 日 (中央値))		
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。

安全性解析対象集団のうち本剤が投与された 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。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

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^{2,3)}。

V. 治療に関する項目

試験全体における脳卒中/全身性塞栓症の年間イベント発現率（投与期間 1.84 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 ^{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 110 mg 1日2回	本剤 150 mg 1日2回	ワルファリン	本剤 110 mg 1日2回 vs ワルファリン	本剤 150 mg 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。

安全性解析対象集団のうち本剤が投与された 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。安全性解析対象集団のうち本剤が投与された日本人 216 例中、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。

2) 安全性試験

多施設共同長期投与試験 (RELY-ABLE 試験)

対象：RE-LY 試験に登録され、本試験へ継続して参加した心房細動患者 5,851 例

方法：本剤 150 mg 又は 110 mg 1 日 2 回投与を行った RE-LY 試験の終了から 28 ヶ月後まで追跡
(追跡期間中央値は 2.3 年)

結果：脳卒中又は全身性塞栓症の発症率は本剤 150 mg 投与群で 1.46%/年、110 mg 投与群で 1.60%/年、大出血の発症率は本剤 150 mg 投与群で 3.74%/年、110 mg 投与群で 2.99%/年であり、150 mg 群は 110 mg 群と比べて大出血の発症率が高かったが、脳卒中の発症率は同様であった。頭蓋内出血の発症率は本剤 150 mg 投与群で 0.33%/年、110 mg 投与群で 0.25%/年であった (有意差なし)¹¹⁾。

(5) 患者・病態別試験

心臓弁置換術後患者 (適応外) に対する第Ⅱ相比較・用量設定試験 (RE-ALIGN 試験)

対象：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) 252 例

方法：本剤 150 mg ~300 mg 1 日 2 回 (用法用量外含む)、ワルファリンはガイドラインで推奨された INR に基づき投与

結果：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¹²⁾。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査 (一般使用成績調査, 特定使用成績調査, 使用成績比較調査), 製造販売後データベース調査, 製造販売後臨床試験の内容

a) 長期使用に関する特定使用成績調査 (終了)

試験の目的	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に対する本剤の使用実態下での長期使用に関する安全性・有効性を確認することを目的として、実施した。
調査方式	中央登録方式
症例数	調査票回収症例数 6628例 (目標症例数 5000例)
調査期間等	調査期間：2011年12月~2016年11月, 観察期間：2年 (24ヵ月)
主な観察項目	安全性 副作用, 心筋梗塞, 出血 ほか 有効性 脳卒中, 全身性塞栓症の発現状況
主な試験結果	安全性 本調査の安全性解析対象症例6443例において、副作用発現割合は28.22% (1818/6443例) であった。 主な副作用は、「消化不良」6.30% (408/6443例), 「活性化部分トロンボプラスチン時間延長」1.75% (113/6443例), 「高血圧」1.44% (93/6443例), 「胃食道逆流性疾患」1.24% (80/6443例) であった。いずれも承認時まで認められた副作用であった。 重篤な副作用は262例, 副作用発現割合は4.1% (262/6443例) であった。主な重篤な副作用の発現割合は、「脳梗塞」0.4% (24/6443例), 「心不全

	<p>」0.3% (20/6443例), 「硬膜下血腫」0.2% (12/6443例), 「下部消化管出血」0.2% (12/6443例), 「死亡」0.2% (10/6443例)であった。</p> <p>心筋梗塞に該当する副作用は6例6件, 副作用発現割合は0.09% (6/6443例)であり, いずれも重篤な副作用であった。年間イベント発現率は, 0.15 (95%信頼区間: 0.08~0.26)であった。</p> <p>出血に該当する副作用は373例に認められ, 副作用発現割合は5.8% (373/6443例)であった。年間イベント発現率は, 4.71% (95%信頼区間: 4.26~5.21)であった。重篤な副作用は71例, 副作用発現割合は1.1% (71/6443例)であった。主な重篤な副作用は, 「下部消化管出血」「硬膜下血腫」各12件, 「胃腸出血」「出血性胃潰瘍」各6件「上部消化管出血」5件等であった。</p> <p>胃腸障害に該当する副作用は807例に認められ, 副作用発現割合は12.5% (807/6443例)であった。重篤な副作用は19例, 副作用発現割合は0.3% (19/6443例)であった。年間イベント発現率は, 10.49% (95%信頼区間: 9.79~11.24)であった。</p> <p>有効性</p> <p>適応症以外に使用された症例と禁忌に該当する症例を除いた有効性解析対象症例6395例では, 脳卒中と全身性塞栓症に該当する有害事象*の年間イベント発現率は1.27% (95%信頼区間: 1.04-1.54)であった。</p> <p>*有害事象とは, 本剤を投与された患者に生じたあらゆる好ましくない, あるいは意図しない徴候, 症状又は病気のことであり, 本剤との因果関係の有無は問わないものと定義する。</p>
--	---

b) 特定使用成績調査 (イダルシズマブ臨床使用下) (終了)

試験の目的	ダビガトラン特異的中和剤イダルシズマブ (プリズバインド静注液) が臨床使用可能となった以降の, 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目的としたプラザキサカプセルの使用実態下での長期使用に関する安全性を確認する。
調査方式	連続調査方式
症例数	調査票回収症例数 5565 例 (目標症例数 5000 例)
調査期間等	調査期間: 2017 年 7 月~2020 年 9 月, 観察期間: 1 年 (52 週)
主な観察項目	安全性 副作用, 脳卒中, 全身塞栓症, 出血 ほか アウトカム 虚血性脳卒中及び全身性塞栓症
主な試験結果	<p>本調査の安全性解析対象症例 5436 例において, 副作用発現割合は 10.69% (581/5436 例)であった。</p> <p>主な副作用は, 「消化不良」1.23% (67/5436 例), 「腹部不快感」1.01% (55/5436 例), 「悪心」, 「血尿」各 0.44% (24/5436 例), 「活性化部分トロンボプラスチン時間延長」0.33% (18/5436 例), 「上腹部痛」0.31% (17/5436 例), 「貧血」0.29% (16/5436 例), 「下痢」, 「食道炎」, 「尿潜血陽性」各 0.28% (15/5436 例), 「メレナ」0.26% (14/5436 例), 「脳梗塞」, 「胃腸出血」各 0.24% (13/5436 例), 「胃炎」0.22% (12/5436 例)であった。</p> <p>安全性解析対象症例 5436 例中, 重篤な有害事象は 416 例に認められ, 発現割合は 7.65% (416/5436 例)であった。</p> <p>また, 重篤な有害事象を発現した 416 例のうち, 本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象 (重篤な副作用) は 82 例に認められ, 発現割合は 1.51% (82/5436 例)であった。主な重篤な副作用は, 「脳梗塞」0.24% (13/5436 例), 「胃腸出血」0.07% (4/5436 例), 「塞栓性脳梗塞」, 「出血性脳梗塞」, 「メレナ」, 「大脳動脈塞栓症」, 「脳出血」各 0.06% (3/5436 例)であった。</p> <p>心筋梗塞は 7 例に認められ, 有害事象の発現割合は 0.13% (7/5436 例), 年間イベント発現率は 0.16% (95%信頼区間: 0.07~0.34)であった。重篤な副作用は 1 例に「急性心筋梗塞」が認められ, 発現割合は 0.02% (1/5436 例)であった。</p>

	<p>出血に該当する有害事象は 198 例に認められ、有害事象の発現割合は 3.64% (198/5436 例) であった。また、年間イベント発現率は 4.71% (95%信頼区間：4.08～5.41) であった。重篤な副作用は 34 例に認められ、発現割合は 0.63% (34/5436 例) であり、「胃腸出血」4 例、「メレナ」、「出血性脳梗塞」、「脳出血」各 3 例、「出血性梗塞」、「上部消化管出血」、「出血性腸憩室」、「硬膜下血腫」各 2 例、「処置後出血」、「播種性血管内凝固」、「心嚢内出血」、「痔出血」、「血尿」、「出血性胃潰瘍」、「下部消化管出血」、「出血性ショック」、「気管支出血」、「処置による出血」、「切開部位出血」、「大腸出血」、「前立腺出血」各 1 例であった。</p> <p>胃腸障害に該当する有害事象は 333 例に認められ、有害事象の発現割合は 6.13% (333/5436 例)、年間イベント発現率は 7.93% (95%信頼区間：7.10～8.83) であった。</p> <p>重篤な副作用は 6 例に認められ、発現割合は 0.11% (6/5436 例) であり、「直腸潰瘍」2 例、「下痢」、「腹痛」、「痔核」、「消化不良」、「上腹部痛」、各 1 例 (重複有り) であった。</p> <p>安全性解析対象症例 5436 例中、イダルシズマブは 12 例に使用された。12 例のうち、10 例に出血関連有害事象が認められたが、そのうち 6 例はアブレーション等の手技を実施した症例であった。</p> <p>アウトカム</p> <p>安全性解析対象から「禁忌症例」及び「適応外の使用例」を除外した症例を安全性解析 2 (アウトカム) 対象とした。</p> <p>安全性解析 2 対象症例 (本剤適応疾患を有する患者) 5362 例において、脳卒中及び全身性塞栓症に該当する有害事象は 66 例に認められ、有害事象の発現割合は 1.23% (66/5362 例)、年間イベント発現率は 1.57% (95%信頼区間：1.21～1.99) であった。</p>
--	--

c) 製造販売後臨床試験 (終了)

試験の目的	非弁膜症性心房細動患者における脳卒中の予防を目的とした抗血栓療法 の選択に影響を与える患者特性を検討すること、及び、実臨床下にお ける脳卒中の予防を目的とした抗血栓療法の重要なアウトカムイベントに 関するデータを収集すること
試験デザイン	国際多施設共同前向き観察研究 <ul style="list-style-type: none"> ● フェーズⅡでは、すべての患者を対象にベースライン評価を行い、 初期治療として本剤が処方された患者のみを対象に 2 年間の追跡調 査を行う。 ● フェーズⅢでは、抗血栓療法の治療状況に関係なく、すべての患者 を対象に 3 年間の追跡調査を行う。
対象患者	非弁膜症性心房細動の診断を新たに (ベースライン来院前 3 ヶ月未満) 受け、脳卒中の発現リスクを有する (CHA ₂ DS ₂ -VASc スコアが 1 以上)、 20 歳以上の患者
実施期間	2014 年 6 月～2020 年 1 月
評価項目	安全性： 重篤な有害事象、副作用、大出血及び生命を脅かす出血 アウトカム： 脳卒中 (出血性及び虚血性、分類不明)、一過性脳虚血発作、全身性塞栓 症、肺塞栓症 ほか
症例数	日本における本剤の登録症例数： <ul style="list-style-type: none"> ● フェーズⅡ：110 例 ● フェーズⅢ：67 例
主な試験結果	<フェーズⅡ> 安全性 110 例中副作用は 27 例に認められ、副作用発現割合は 24.5% (27/110 例) であった。

	<p>主な副作用は「消化不良」5.5% (6/110 例), 「硬膜下血腫」及び「皮下出血」各 1.8% (2/110 例) であった。</p> <p>110 例中, 重篤な有害事象は 3 例に認められ, 発現割合は 2.7% (3/110 例) であった。内訳及びその発現割合は, 「硬膜下血腫」1.8% (2/110 例), 「大腸出血」0.9% (1/110 例) であった。3 例いずれも本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象 (重篤な副作用) であった。</p> <p>アウトカム アウトカム集計は, プロトコール適格例 108 例のうち, 本剤が処方されたが投与されなかった 1 例を除く, 107 例で行った。 107 例中, 脳梗塞は 2 例に認められ, 発現割合は 1.87% (2/107 例) であった。</p> <p><フェーズⅢ> 安全性 本剤の登録例数は 67 例, プロトコール適格例は, 66 例であった。 本試験は非介入であり, 担当医の判断で薬剤の変更が可能であるため, 他剤に登録された症例が途中から本剤に変更されることも許容されていたことより, 適格例 66 例に限らず本剤を投与された症例が存在するため, 安全性集計は, 有害事象発現時に本剤を服用していた 7 例を適格例 66 例に加えた合計 73 例で行った。 73 例のうち, 17 例に副作用が認められ, 副作用発現割合は 23.3% (17/73 例) であった。主な副作用は「消化不良」5.5% (4/73 例), 「結膜出血」, 「下痢」, 「鼻出血」各 2.7% (2/73 例) であった。 73 例中, 重篤な有害事象は 27 例に認められ, 発現割合は 37.0% (27/73 例) であった。主な重篤な有害事象は, 「心房細動」9.6% (7/73 例), 「うっ血性心不全」6.8% (5/73 例), 「冠動脈狭窄」, 「肺炎」, 「脳梗塞」, 「アルツハイマー型認知症」各 2.7% (2/73 例) であった。「脳出血」1 例及び「間質性肺疾患」1 例は, 本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象 (重篤な副作用) であった。死亡に至った有害事象は「結腸直腸癌」1 例及び「脳梗塞」1 例の計 2 例に認められたが, いずれも本剤との因果関係は無かった。</p> <p>アウトカム アウトカム集計は, プロトコール適格例 66 例で行った。 66 例中, 複合アウトカム (脳卒中, 全身性塞栓症, 心筋梗塞, 生命を脅かす出血, 血管死) が 4 例に認められ, 発現割合は 6.06% (4/66 例) であった。内訳及び発現割合は, 脳卒中が 3 例 (4.55%, 3/66 例) 及び生命を脅かす出血が 2 例 (3.03%, 2/66 例) であった。</p>
--	---

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

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，エドキサバントシル酸塩水和物

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¹³⁾

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¹⁴⁾。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¹⁴⁾。また，*ex vivo* においても，ダビガトランはラット¹⁵⁾，アカゲザル¹⁶⁾ 及びウサギ¹⁷⁾ 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/kg¹⁵⁾，0.066 mg/kg¹⁷⁾ 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¹⁸⁾。ウサギにおいても同様の血栓形成阻害作用がみられた¹⁹⁾。

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²⁰⁾。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

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) 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⁷⁾。

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

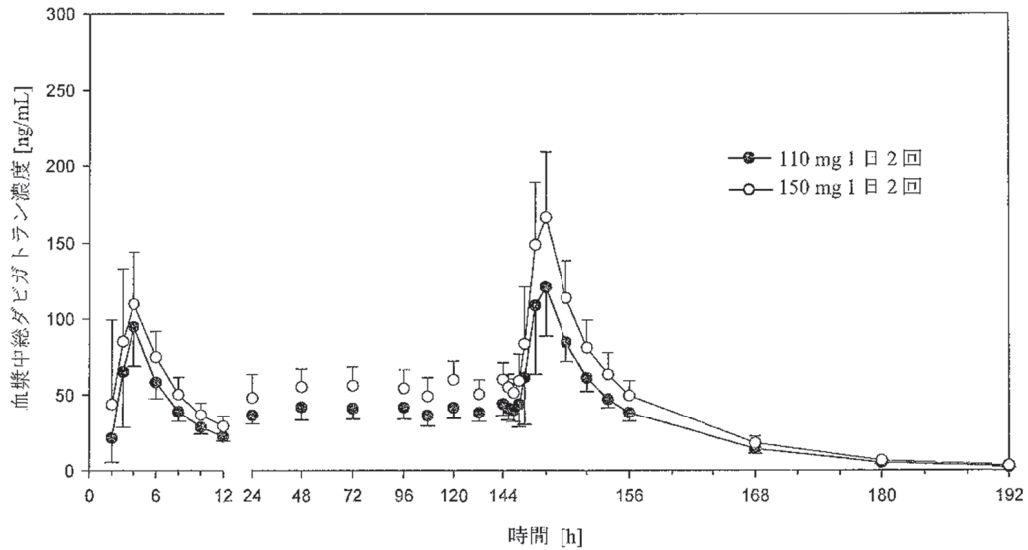
初回投与	薬物動態パラメータ 幾何平均値 (%gCV ^{a)})			
	AUC ₀₋₁₂ [ng·h/mL]	C _{max} [ng/mL]	t _{max} ^{b)} [h]	
110 mg N=12	485 (19.6)	94.4 (26.3)	4.00 (3.00-4.00)	
150 mg N=12	623 (23.0)	116 (27.9)	4.00 (2.00-6.00)	
1 日 2 回 反復投与	AUC _{τ,ss} ^{c)} [ng·h/mL]	C _{max,ss} [ng/mL]	t _{max,ss} ^{b)} [h]	t _{1/2,ss} [h]
110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

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) 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²¹⁾。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。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 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²²⁾ 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²³⁾、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^{24,25)}。臨床試験ではアトルバスタチン²⁶⁾、ジクロフェナクナトリウム²⁷⁾ 及びジゴキシン²⁸⁾ 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²⁹⁾ と本剤を経口投与で併用した場合、総ダビガトランの $AUC_{t,ss}$ 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³⁰⁾ 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³¹⁾ 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³²⁾ 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³³⁾ 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³⁴⁾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。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメント解析

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

108～110 mL/min (健康成人男性)³⁵⁾

(5) 分布容積

60～70L (健康成人男性)³⁵⁾

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析³⁶⁾

(1) 解析方法

吸収ラグタイムと1次吸収過程を有する2-コンパートメントモデル

(2) パラメータ変動要因

クレアチニンクリアランス: CL/F (みかけのクリアランス) の低下 (-0.64%) (VII. 薬物動態に関する項目, 10. 特定の背景を有する患者, (1) 腎障害患者への投与 (外国人のデータ) 参照)

性別: 女性では男性よりも低下 (-12.5%)

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

体重: V₂/F (血管外投与後の終末相のみかけの分布容積) の増加 (体重80 kgから体重が1 kg増加するごとに+1.10%)

プロトンポンプ阻害剤併用: バイオアベイラビリティの低下 (-14.6%)。

P-糖蛋白阻害剤併用: バイオアベイラビリティの上昇 (+15%)。

4. 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)³⁷⁾

バイオアベイラビリティ：約 6.5%（健康成人男子）³⁸⁾

5. 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

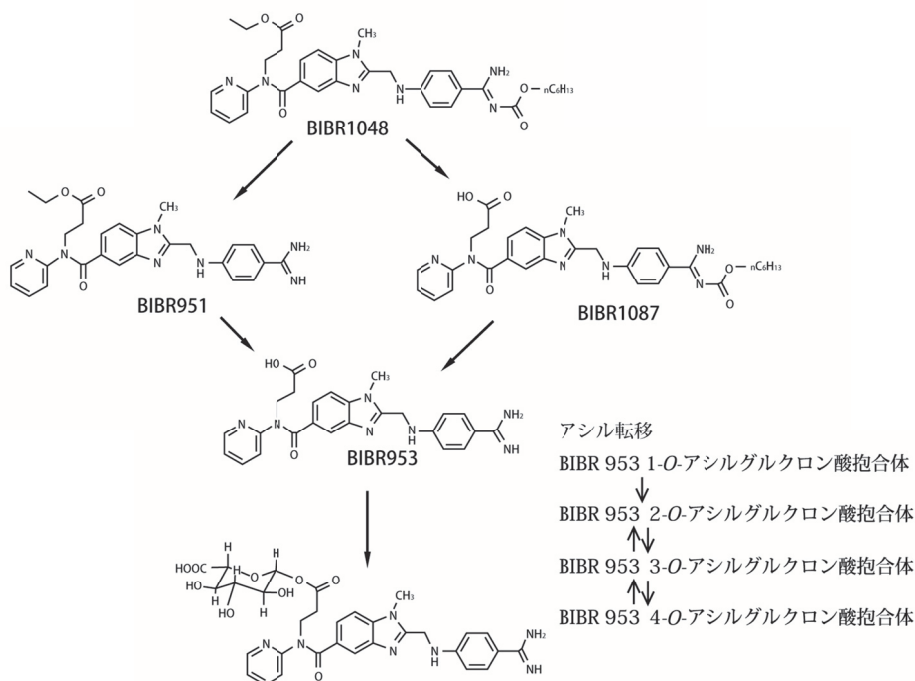
該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

34～35%（ヒト血漿蛋白結合率）³⁷⁾

6. 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³⁵⁾。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種，寄与率

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²³⁻²⁵⁾。

(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活性比, 存在比率

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³⁵⁾。

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⁷⁾。

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⁾。

7. 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³⁷⁾。

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³⁷⁾。

(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³⁵⁾。

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⁷⁾。

8. トランスポーターに関する情報

In vitro において, ダビガトランエテキシラートは P-糖蛋白質の基質であったが, ダビガトランは基質ではなかった。また, ダビガトランエテキシラート (最高濃度 10 μ M) 及びダビガトラン (最高濃度 100 μ M) はいずれも P-糖蛋白質を阻害しなかった。

9. 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⁴⁴⁾。

10. 特定の背景を有する患者**(1) 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⁴⁴⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

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-∞} [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_{τ,ss} がそれぞれ 1.4 倍、1.9 倍に増加すると推定される³⁶⁾。

注) 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）2.2 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

7. 用法・用量に関連する使用上の注意 7.1 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。

(2) 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-∞} は健康被験者と同程度であった⁴⁵⁾。

(3) 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_{τ,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²¹⁾。

注) 7. 用法・用量に関連する使用上の注意 7.2 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.8 高齢者

11. その他

該当資料なし

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

1. 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。

[2.3-2.5、7.2、8.1-8.4、8.8-8.10、8.12、9.1.1、9.1.2、13.1、13.2 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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 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 30mL/min 未満）のある患者
[8.2、9.1.2、9.2.1、16.6.1 参照]
- 2.3 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。] [1、8.1、9.1.2 参照]
- 2.4 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 [1、9.1.2 参照]
- 2.5 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。] [1、9.1.2 参照]
- 2.6 イトラコナゾール（経口剤）を投与中の患者 [9.1.2、10.1 参照]

(解説)

2.1 の解説：

薬物療法の一般原則として設定した。

2.2 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⁴⁴⁾。

2.3～2.5 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（5. 重要な基本的注意とその理由 参照）。

2.6 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³¹⁾。

*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注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。[1.、2.3、7.2、9.1.2 参照]
- 8.2 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。[1.、2.2、7.1、9.1.2、9.2.1、9.8、16.6.1 参照]
- 8.3 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「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」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。[1.、13.2 参照]
- 8.4 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。[1. 参照]
- 8.5 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。[9.1.2 参照]
- 8.6 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。[9.1.2 参照]
- 8.7 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。[9.1.2 参照]
- 8.8 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。[1.参照]
- 8.9 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。[1.、9.1.2 参照]
- 8.10 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。[1.、9.1.2 参照]

- 8.11 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。
- 8.12 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）の電子添文を必ず参照し、禁忌、重要な基本的注意、特定の背景を有する患者に関する注意、副作用等の使用上の注意の記載を確認すること。[1. 参照]
- 8.13 本剤が食道に滞留した場合、食道潰瘍及び食道炎があらわれるおそれがあるので、以下の点を患者に指導すること。[11.1.5 参照]
- 本剤を速やかに胃に到達させるため、十分量（コップ 1 杯程度）の水とともに本剤を服用すること。
 - 食道疾患の症状（嚥下困難又は嚥下痛、胸骨後部の痛み、高度の持続する胸やけ等）があらわれた場合には、担当医に相談すること。

(解説)

8.1～8.4, 8.9, 8.10 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る、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。

8.5～8.7 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。

8.8 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¹⁴⁾、また、第Ⅲ相国際共同試験^{2,3)}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。

8.11 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。

8.12 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。

8.13 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するとともに、食道疾患の症状の理解が適切なコミュニケーションを促し、早期発見・早期対応につながると思われることから設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。[1.、7.2 参照]

9.1.2 出血の危険性が高い患者 [1.、2.2-2.6、8.1、8.2、8.5-8.7、8.9、8.10 参照]

(解説)

9.1.1 の解説：

第Ⅲ相国際共同試験^{2,3)}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。

9.1.2 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（5. 重要な基本的注意とその理由 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。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 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 30mL/min 未満）のある患者

本剤を投与しないこと。ダビガトランの血中濃度が上昇するおそれがある。[2.2、8.2、16.6.1 参照]

(解説)

「2. 禁忌内容とその理由」を参照すること。

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。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。[16.3 参照]

(解説)

妊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⁾が認められている。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。[16.3 参照]

(解説)

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）で乳汁中への移行⁴¹⁾が認められている。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(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。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

一般に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。[8.2、16.6.3 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 $AUC_{t,ss}$ 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²¹⁾。

また第Ⅲ相国際共同試験^{2,3)}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。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤はP-糖蛋白の基質である。

(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²³⁾、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^{24, 25)}。臨床試験ではアトルバスタチン²⁶⁾、ジクロフェナクナトリウム²⁷⁾及びジゴキシシン²⁸⁾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。

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 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） [2.6 参照]	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)

「2. 禁忌内容とその理由」を参照すること。

(2) 併用注意とその理由

10.2 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。	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。	

VIII. 安全性（使用上の注意）に関する項目

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 [7.1、16.7.5 参照]	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 110mg1 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。	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、グレカプレビル水和物・ピブレンタスビル配合剤等 [7.1 参照]	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 110mg1 日 2 回投与を考慮すること。	
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。	
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。	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。	機序は不明である。

（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^{2,3)}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⁴⁶⁾。

■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³⁰⁾ 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²⁹⁾ と本剤を経口投与で併用した場合、総ダビガトランの $AUC_{t,ss}$ 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³²⁾ 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³⁴⁾ 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³³⁾ 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

11. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 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）等の出血があらわれることがある。

11.1.2 間質性肺炎（頻度不明）

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。

11.1.3 アナフィラキシー（頻度不明）

アナフィラキシー（じん麻疹、顔面腫脹、呼吸困難等）があらわれることがある。

11.1.4 急性肝不全（頻度不明）、肝機能障害（頻度不明）、黄疸（頻度不明）

11.1.5 食道潰瘍（頻度不明）、食道炎（頻度不明）

[8.13 参照]

11.1.6 急性腎障害（頻度不明）

経口抗凝固薬の投与後に急性腎障害があらわれることがある。経口抗凝固薬投与後の急性腎障害の中には、血尿を認めるもの、腎生検により尿細管内に赤血球円柱を多数認めるものが報告されている^{47)、48)}。

(解説)

11.1.6 経口抗凝固薬のうち、ワルファリンカリウム及び本剤を含む直接阻害型経口抗凝固薬において、因果関係が否定できない「抗凝固薬関連腎症を含む急性腎障害」の重篤な症例が集積されたことから、「重大な副作用」の項に追記を行い、注意喚起することとした。

なお、副作用の項目名については「抗凝固薬関連腎症」ではなく「急性腎障害」とするものの、公表文献や副作用報告症例で認められている抗凝固薬関連腎症の特徴的な所見（血尿、尿細管内の多量の赤血球円柱等）を記載することとした。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	1%以上	1%未満	頻度不明
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、好中球減少症
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、じん麻疹、皮膚乾燥、皮膚出血	脱毛症
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

VIII. 安全性（使用上の注意）に関する項目

◆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

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

本剤の過量投与により、出血の危険性が増大する。[1.参照]

13.2 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。[1.、8.3 参照]

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.2 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。[20. 参照]

14.1.3 カプセルを開けて服用しないよう指導すること。

(解説)

薬剤交付時

14.1.1 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。

14.1.2 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。

14.1.3 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。これを患者に認知させる必要があるため、薬剤交付時の注意事項として設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。[5.参照]

15.1.2 海外において実施された3抗体（ループスアンチコアグラント、抗カルジオリピン抗体、抗 β 2グリコプロテインI抗体）のいずれもが陽性で、血栓症の既往がある抗リン脂質抗体症候群患者を対象とした直接作用型経口抗凝固薬（リバーロキサバン）とワルファリンの非盲検無作為化試験において、血栓塞栓性イベントの再発が、ワルファリン群61例では認められなかったのに対し、リバーロキサバン群では59例中7例に認められたとの報告がある⁴⁹⁾。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」 参照

(2) 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。

(3) その他の薬理試験

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。

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) 遺伝毒性試験

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髄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。

(4) がん原性試験

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にがん原性は認められなかった。

(5) 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の	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/ CrI: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(腔出血)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。

(6) 局所刺激性試験

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。

(7) その他の特殊毒性

1) 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。

2) 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。

3) 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。

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

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意**20. 取扱い上の注意**

アルミピロー包装開封後は、湿気を避けて保存すること。[14.1.2 参照]

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：プラザキサを服用される患者さんとそのご家族へ

「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項を参照すること。

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：先発医薬品，一物二名称の製品はない。

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，エドキサバントシル酸塩水和物

7. 国際誕生年月日

2008年3月

8. 製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
プラザキサ カプセル 75 mg	2011年1月21日	22300AMX00433000	2011年3月11日	2011年3月14日
プラザキサ カプセル 110 mg	2011年1月21日	22300AMX00434000	2011年3月11日	2011年3月14日

9. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2021年3月10日

安全性及び有効性の評価に基づき，カテゴリー1（医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

11. 再審査期間

8年間：2011年1月21日～2019年1月20日

12. 投与期間制限に関する情報

「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揭示事項等」（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。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
プラザキサ カプセル 75 mg	3339001M1024	3339001M1024	120433901	622043301
プラザキサ カプセル 110 mg	3339001M2020	3339001M2020	120434601	622043401

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：プラザキサカプセル 75 mg および 110 mg の無包装品の 24 時間未満の安定性（最終報告） [0004030966]
- 2) 社内資料 日本人を含む心房細動患者第III相試験 (2011 年 1 月 21 日承認, CTD 2.7.6.4, 2.7.3.3) [0004030466] [0004030467] [0004030468]
- 3) Connolly S.J. *et al.* : N Engl J Med. 2014; 371(15): 1464-5. (PMID: 25251519)[0004038155]
- 4) 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(2011 年 1 月 21 日承認, CTD 2.7.6.2) [0004030469]
- 5) 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(2011 年 1 月 21 日承認, CTD 2.7.6.2) [0004030470]
- 6) 社内資料 日本人健康成人の反復投与後の薬物動態 (2011 年 1 月 21 日承認, CTD 2.7.6.2) [0004030471]
- 7) 社内資料 日本人及び白人健康成人の薬物動態解析 (2011 年 1 月 21 日承認, CTD 2.7.6.2) [0004030472]
- 8) 社内資料 日本人心房細動患者第II相試験 (2011 年 1 月 21 日承認, CTD 2.7.6.4) [0004030473]
- 9) 社内資料 外国の心房細動患者第II相試験 (2011 年 1 月 21 日承認, CTD 2.7.6.4) [0004030474]
- 10) 社内資料 外国の心房細動患者長期投与試験 (2011 年 1 月 21 日承認, CTD 2.7.6.4) [0004030475]
- 11) Connolly S.J. *Circulation* 2013;128(3) :237-43. PMID: 23770747 [0004036025]
- 12) John W.E. *N Engl J Med.* 2013; 369(13):1206-14. PMID: 23991661 [0004036145]
- 13) Umer Usman M.H. *et al.* : *J Interv Card Electrophysiol.* 2008; 22(2): 129-37. (PMID: 18425569)[0004030256]
- 14) 社内資料 各種動物種における抗凝固作用 (*in vitro*) (2011 年 1 月 21 日承認, CTD 2.6.2.2) [0004030476]
- 15) 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) (2011 年 1 月 21 日承認, CTD 2.6.2.2) [0004030477]
- 16) 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) (2011 年 1 月 21 日承認, CTD 2.6.2.2) [0004030478]
- 17) 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) (2011 年 1 月 21 日承認, CTD 2.6.2.2) [0004030479]
- 18) 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) (2011 年 1 月 21 日承認, CTD 2.6.2.2) [0004030480]
- 19) 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) (2011 年 1 月 21 日承認, CTD 2.6.2.2) [0004030481]
- 20) 社内資料 ラットにおける出血に対する作用 (静脈内投与) (2011 年 1 月 21 日承認, CTD 2.6.2.2) [0004030482]
- 21) 社内資料 健康被験者における薬物動態の併合解析 (2011 年 1 月 21 日承認, CTD 2.7.2.3) [0004030487]
- 22) 社内資料 薬物動態に対する食事の影響 (2011 年 1 月 21 日承認, CTD 2.7.6.1) [0004030488]
- 23) 社内資料 *In vitro* における代謝酵素の検討 (2011 年 1 月 21 日承認, CTD 2.7.2.2) [0004030489]
- 24) 社内資料 *In vitro* における代謝酵素の検討 (2011 年 1 月 21 日承認, CTD 2.6.4.5) [0004030490]
- 25) 社内資料 *In vitro* における代謝酵素の検討 (2011 年 1 月 21 日承認, CTD 2.6.4.5) [0004030491]
- 26) 社内資料 アトルバスタチンとの相互作用 (2011 年 1 月 21 日承認, CTD 2.7.6.2) [0004030492]
- 27) 社内資料 ジクロフェナクナトリウムとの相互作用 (2011 年 1 月 21 日承認, CTD 2.7.6.2) [0004030493]
- 28) 社内資料 ジゴキシンの相互作用 (2011 年 1 月 21 日承認, CTD 2.7.6.2) [0004030494]
- 29) 社内資料 アミオダロンとの相互作用 (2011 年 1 月 21 日承認, CTD 2.7.6.2) [0004030495]
- 30) 社内資料 ベラパミルとの相互作用 (2011 年 1 月 21 日承認, CTD 2.7.6.2) [0004030496]
- 31) 社内資料 ケトコナゾールとの相互作用 (2011 年 1 月 21 日承認, CTD 2.7.6.2) [0004030497]
- 32) 社内資料 キニジンとの相互作用 (2011 年 1 月 21 日承認, CTD 2.7.6.2) [0004030498]
- 33) 社内資料 リファンピシンの相互作用 (2011 年 1 月 21 日承認, CTD 2.7.6.2) [0004030499]

- 34) 社内資料 クラリスロマイシンとの相互作用 (2011年1月21日承認, CTD 2.7.6.2) [0004030500]
 - 35) 社内資料 静脈内投与 (2011年1月21日承認, CTD 2.7.6.1) [0004030502]
 - 36) 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 (2011年1月21日承認, CTD 2.7.2.2) [0004030485]
 - 37) 社内資料 代謝及び薬物動態の検討 (2011年1月21日承認, CTD 2.7.6.1) [0004030503]
 - 38) 社内資料 バイオアベイラビリティ (2011年1月21日承認, CTD 2.7.1.3) [0004030501]
 - 39) 社内資料 組織分布 (2011年1月21日承認, CTD 2.6.4.4) [0004030504]
 - 40) 社内資料 組織分布(2011年1月21日承認, CTD 2.6.4.4) [0004030505]
 - 41) 社内資料 乳汁移行 (2011年1月21日承認, CTD 2.6.4.6) [0004030506]
 - 42) 社内資料 中間代謝物の薬理学的検討 (2011年1月21日承認, CTD 2.6.2.3) [0004030507]
 - 43) 社内資料 アシルグルクロン酸抱合体の薬物動態 (2011年1月21日承認, CTD 2.5.3.1) [0004030508]
 - 44) 社内資料 外国人腎機能障害患者の薬物動態解析 (2011年1月21日承認, CTD 2.7.6.2) [0004030484]
 - 45) 社内資料 外国人肝機能障害患者の薬物動態解析 (2011年1月21日承認, CTD 2.7.6.2) [0004030486]
 - 46) 社内資料 クロピドグレルとの相互作用 (2011年1月21日承認, CTD 2.7.2.2) [0004030509]
 - 47) Brodsky S, et al.: J Am Soc Nephrol. 2018; 29(12): 2787-93. (PMID: 30420420) [0006000346]
 - 48) Zakrocka I, et al.: Adv Clin Exp Med. 2022; 31(2): 165-73. (PMID: 35212199)[0006000347]
 - 49) Pengo V. *et al.* : Blood. 2018; 132(13): 1365-71.) (PMID:30002145)[0006000205]
 - 50) 社内資料 プラザキサカプセル 75 mg および 110 mg のカプセル内容物 (ペレット) の無包装状態での安定性 (最終報告) [0004030807]
 - 51) Stangier J, et al. Clin Pharmacokinet. 2008; 47: 47-59 [0004025106]
 - 52) Liesenfeld KH, et al. J Thromb Haemost. 2011;9(11):2168-75 [0004032617]
 - 53) Harada A, et al. Am J Cardiovasc Drugs. 2020;20(3):249-58 [0006000177]
- * 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

PRADAXA Capsules

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、EUにおいて2008年3月に承認された。

また、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、EUにおいて2011年8月に承認された。

さらに、小児静脈血栓塞栓症の治療及び再発予防を適応症として、EUにおいて2021年3月に、米国において2021年6月に承認された。

これらのいずれか又は全ての適応症で、日本を含む世界111カ国で発売されている。（2023年11月現在）

【参考】

PRADAXA Oral Pellets (Coated granules)

本剤は小児静脈血栓塞栓症の治療及び再発予防を適応症として、EUにおいて2021年3月に、米国において2021年6月に承認され、世界25カ国で発売されている。（2023年11月現在）

本邦の電子添文における効能・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。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

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

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。

主な外国における発売状況（2023年11月現在）

国名	EU
販売名	PRADAXA Capsules 75 mg, 110 mg, 150 mg
承認年月	①2008年3月 ②2011年8月 ③2014年4月 ④2021年3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> <p>④ 18歳未満の小児における静脈血栓塞栓症の治療及び再発予防</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</p>

	<p>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> <p>④ 静脈血栓塞栓症の治療においては、非経口抗凝固療法を5日間以上行った後に、また、静脈血栓塞栓症の再発予防においては前治療に続いて投与を開始する。1日2回（1回は朝、もう1回は夕方とし、毎日ほぼ同じ時間に）経口投与する。投与間隔はできる限りおよそ12時間とする。</p> <p>推奨用量は患者の年齢及び体重に応じて別途定める表のとおりである。</p>
--	--

国名	米国
販売名	PRADAXA Capsules 75 mg, 110mg, 150 mg
承認年月	①2010年10月 ②③2014年4月 ④2015年11月 ⑤⑥2021年6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, 150 mg 含有する。
効能・効果	<p>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</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>⑤ 非経口抗凝固療法を少なくとも5日間行った8歳以上18歳未満の小児患者における静脈血栓塞栓症の治療</p> <p>⑥ 既治療の8歳以上18歳未満の小児患者における静脈血栓塞栓症及の再発リスク低減</p>
用法・用量	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>⑤ 小児患者には、非経口抗凝固療法を少なくとも5日間行った後に、体重に応じた用量を1日2回経口投与する。</p> <p>⑥ 小児患者には、前治療後に、体重に応じた用量を1日2回経口投与する。</p>

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦の電子添文における使用上の注意「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、米国、オーストラリアの添付文書の記載とは異なる。

特定の背景を有する患者に関する注意

<p>9.5 妊婦</p> <p>妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。</p> <p>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。[16.3 参照]</p> <p>9.6 授乳婦</p> <p>治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。</p> <p>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。[16.3 参照]</p>
--

出典	記載内容
<p>米国の添付文書 (2021年6月)</p>	<p>8.1 Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>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><u>Clinical Considerations</u></p> <p><i>Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk</i></p> <p>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></p> <p>Use of anticoagulants, including PRADAXA, may increase the risk of 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>8.2 Lactation <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>Section 8.3 Females and Males of Reproductive Potential</p> <p>Females of reproductive potential requiring anticoagulation should discuss pregnancy planning with their physician.</p> <p>The risk of clinically significant uterine bleeding, potentially requiring gynecological surgical interventions, identified with oral anticoagulants including Pradaxa should be assessed in females of reproductive potential and those with abnormal uterine bleeding.</p>
<p>オーストラリアの 添付文書 (2023年5月)</p>	<p>4.6 FERTILITY, PREGNANCY AND LACTATION</p> <p>Effects on fertility</p> <p>Rat fertility was unaffected by treatment with dabigatran etexilate at oral doses of up to 200 mg/kg/day (approximately 4-5 times clinical exposure, based on AUC). There was a significant decrease in the number of implantations at 70 and 200 mg/kg/day (3 and 4 times clinical exposure, respectively based on AUC), which was associated with an increase in pre-implantation loss. The effect on human fertility is unknown.</p> <p>Use in pregnancy (Category C*1)</p> <p>Anticoagulants and thrombolytic agents can produce placental haemorrhage and subsequent prematurity and foetal loss. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. It is not known whether dabigatran etexilate can cause foetal harm when administered to pregnant women. Dabigatran etexilate should not be used during pregnancy.</p> <p>Studies in rats have shown that small amounts of dabigatran and/or its metabolites cross the placenta.</p> <p>Embryofetal development studies with oral dabigatran etexilate showed delayed ossification and general disturbances in foetal development of rats at 15 and 70 mg/kg/day (1 to 4 fold anticipated human exposure based on AUC). The delayed ossification, however, was transient, since offspring of rats treated with 15, 30 and 70 mg/kg/day during gestation and lactation showed normal body weights, normal body weight development, normal survival after birth and normal physical postnatal development. Morphogenic effects such as cleft thoracal vertebral body (rats) and dilated cerebral ventricles (rabbits) were seen at a maternotoxic dose of 200 mg/kg/day (relative exposure of 8 and 13, respectively). Maternal toxicity in rats at >70 mg/kg/day was associated with an increased rate of resorptions, and a significant decrease in viable foetuses</p>

	<p>was seen at 200 mg/kg/day. In rats allowed to deliver, mortality due to excessive vaginal bleeding was seen at 70 mg/kg/day and in one dam at 15 mg/kg/day. An increase in post-implantation loss was seen at 70 mg/kg/day in these animals.</p> <p>Use in lactation</p> <p>Dabigatran and/or its metabolites were present in the milk of lactating rats given oral doses of dabigatran etexilate. The ratio of the dabigatran concentration in rat milk to that in the plasma of the mothers was 0.4. No clinical data are available. As a precaution, use of dabigatran etexilate is not recommended in women who are breast-feeding</p> <p>* 1 : 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

本邦の電子添文における使用上の注意「9.7 小児等への投与」の項の記載は以下の通りであり、米国及びEUの添付文書の記載とは異なる。

特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2021年6月)	<p>8.4 Pediatric Use</p> <p>The safety and effectiveness of PRADAXA Capsules for the treatment and the reduction in risk of recurrence of venous thromboembolism have been established in pediatric patients 8 to less than 18 years of age. Use of PRADAXA for this indication is supported by evidence from adequate and well-controlled studies in pediatric patients. These studies included an open-label, randomized, parallel-group study and an open-label, single-arm safety study. Other age-appropriate pediatric dosage forms of dabigatran etexilate are available for pediatric patients less than 8 years of age for these indications. Safety and effectiveness of PRADAXA Capsules have not been established in pediatric patients with non-valvular atrial fibrillation or those who have undergone hip replacement surgery.</p>
EUの添付文書 (2022年7月)	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p><u>Primary prevention of VTE in orthopaedic surgery</u></p> <p><i>Paediatric population</i></p> <p>There is no relevant use of dabigatran etexilate in the paediatric population for the indication of primary prevention of VTE in patients who have undergone elective total hip replacement surgery or total knee replacement surgery.</p> <p><u>Prevention of stroke and systemic embolism in adult patients with NVAf with one or more risk factors (SPAF)</u></p> <p><u>Treatment of DVT and PE and prevention of recurrent DVT and PE in adults (DVT/PE)</u></p> <p><i>Paediatric population</i></p> <p>There is no relevant use of dabigatran etexilate in the paediatric population for the indication of prevention of stroke and systemic embolism in patients with NVAf.</p> <p><u>Treatment of VTE and prevention of recurrent VTE in paediatric patients</u></p> <p>For the treatment of VTE in paediatric patients, treatment should be initiated following treatment with a parenteral anticoagulant for at least 5 days. For prevention of recurrent VTE, treatment should be initiated following previous treatment.</p>

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

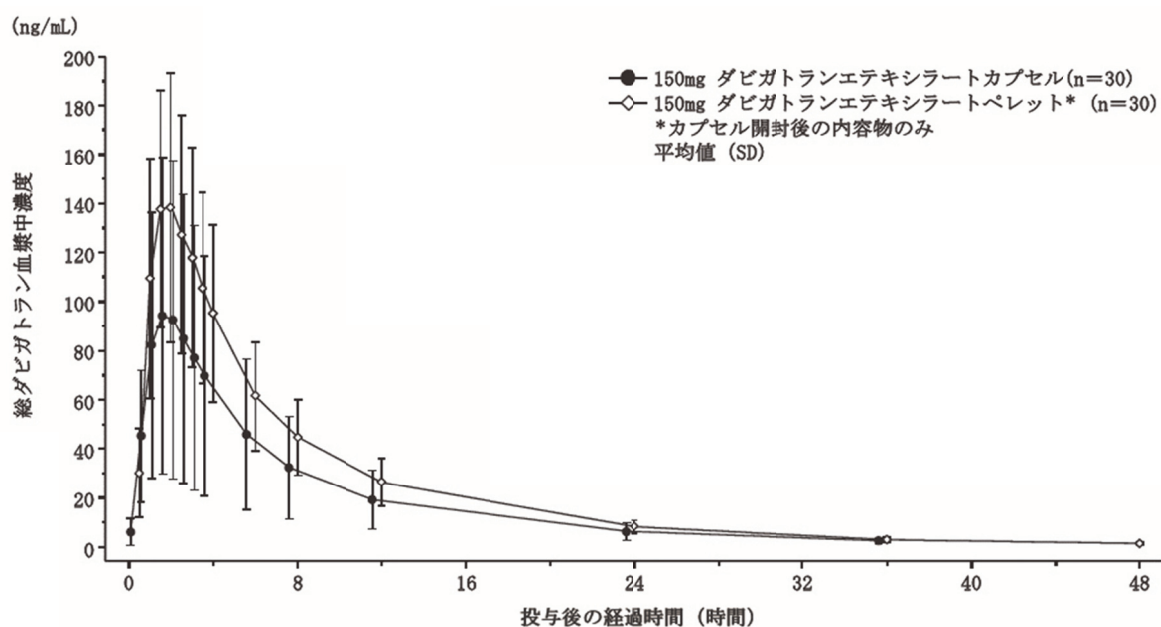
本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉砕

＜脱カプセル時の安定性＞

本剤の内容物を 25°C/75% R.H. で保存したとき、1 日で規格外となる結果を得た⁵⁰⁾。内容物のみを服用した場合、カプセルでの服用に比べてダビガトランの血中濃度が上昇するおそれがある。本剤の安定性・安全性を担保するため、カプセル剤を開けて服用しないよう指導すること^(添付文書 14.2, 50)。

単回投与後の総ダビガトラン血漿中濃度



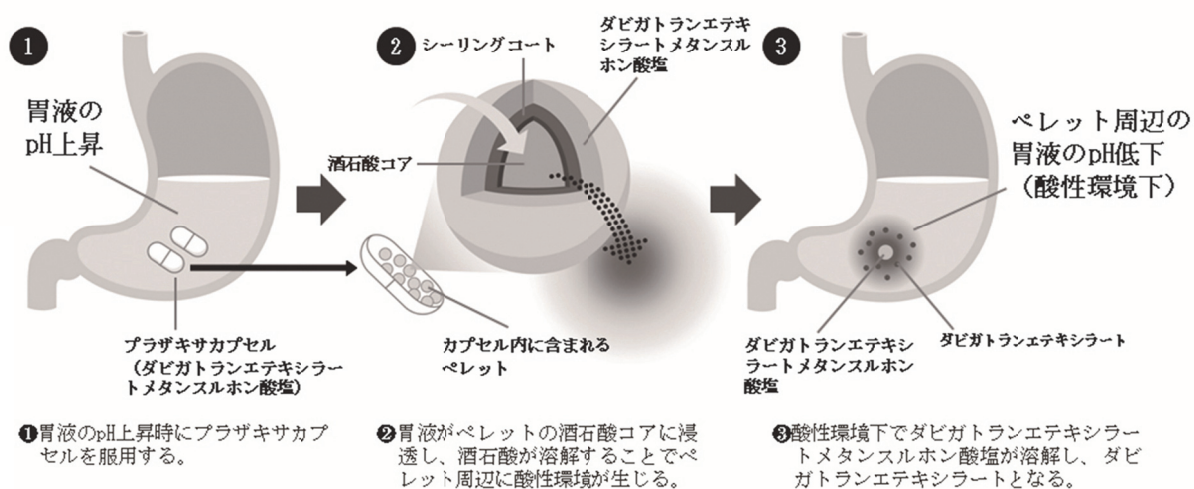
薬物動態パラメータ	ダビガトランエテキシラートペレット		ダビガトランエテキシラートカプセル		調整幾何平均値の T/R 比 (%)	90%CI	
	N	調整幾何平均値	N	調整幾何平均値		下限%	上限%
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	30	1049.4	30	599.2	175.1	141.9	216.1
C _{max} (ng/mL)	30	139.4	30	74.6	186.9	147.7	236.7
AUC _{0-tz} (ng·h/mL)	30	1028.5	30	564.6	182.2	144.7	229.3

＜プラザキサカプセルの製剤設計＞

ダビガトランエテキシラートの溶解度は酸性側で最も高く、pHが上昇するほど低下する。プラザキサカプセルは添加物である酒石酸コアにダビガトランエテキシラートメタンサルホン酸塩をコーティングしたペレットを含むカプセルである。カプセルを服用後、胃液中でカプセルの崩壊が始まり、ペレットのダビガトランエテキシラートメタンサルホン酸塩と酒石酸コアが溶解する。この製剤学的工夫によりダビガトランエテキシラートの溶解度を最大化し、吸収を高めている。

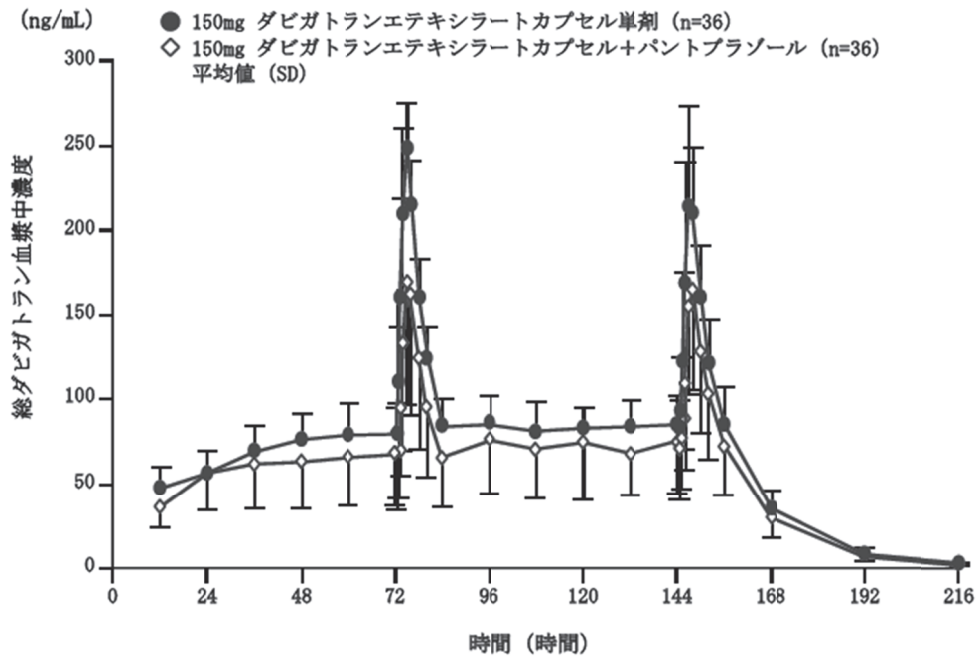
プロトンポンプ阻害薬併用による胃内pH上昇時においても、この製剤的工夫により、適切なバイオアベイラビリティが確保されている。この機構として、酒石酸コアが局所的に酸性の微小環境を作るよう働くと考えられる（下図）。

プロトンポンプ阻害薬の併用による胃液のpH上昇時のダビガトラン溶解



この製剤学的工夫により、プロトンポンプ阻害剤（パントプラゾール）併用下でのバイオアベイラビリティの低下は20-30%であった⁵¹⁾。母集団（ポピュレーション）解析においては、プロトンポンプ阻害薬併用時のバイオアベイラビリティの低下は14.6%であり（”VII. 薬物動態に関する項目3. 母集団（ポピュレーション）解析”項参照）、更にRE-LY試験における母集団解析ではバイオアベイラビリティの低下は12.5%であり、いずれの場合も許容範囲であった⁵²⁾。

ダビガトランエテキシラートカプセル単剤と
プロトンポンプ阻害薬併用における総ダビガトラン血漿中濃度



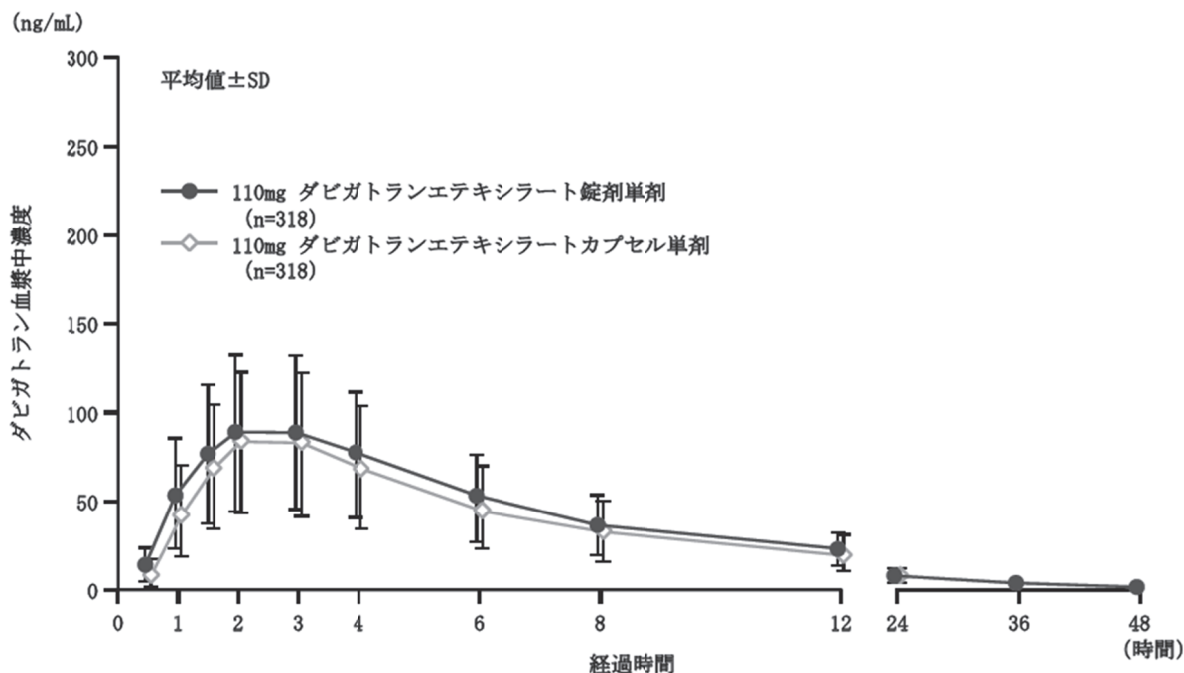
	ダビガトランエテキシラート カプセルと パントプラゾール併用投与*	ダビガトランエテキシ ラートカプセル 単独投与*	比 (%)	両側 90%CI (%)
AUC _{ss} (ng·h/mL)				
4 日目	1,335.20	1,759.47	75.9	62.2-92.6
7 日目	1,408.25	1,770.19	79.6	66.7-94.8
C _{max,ss} (ng/mL)				
4 日目	180.79	251.01	72.0	59.3-87.5
7 日目	188.02	247.58	75.9	63.4-91.0

*調整した平均値, AUC_{ss}:定常状態における血漿中濃度-時間曲線下面積, C_{max,ss}: 定常状態における最高血漿中濃度, CI: 信頼区間

<異なる剤形処方で検討した時のデータ>

プラザキサカプセルのように局所的に酸性の微小環境をもたらす酒石酸コアを持たない剤形処方(錠剤)で弊社が行った臨床試験では、健康成人においてカプセル剤と生物学的同等性が示されたが、プロトンポンプ阻害薬(ラベプラゾール)併用下で胃内 pH 上昇時のバイオアベイラビリティは約70%低下し、治療学的な同等性が期待できないことが明らかになった⁵³⁾。

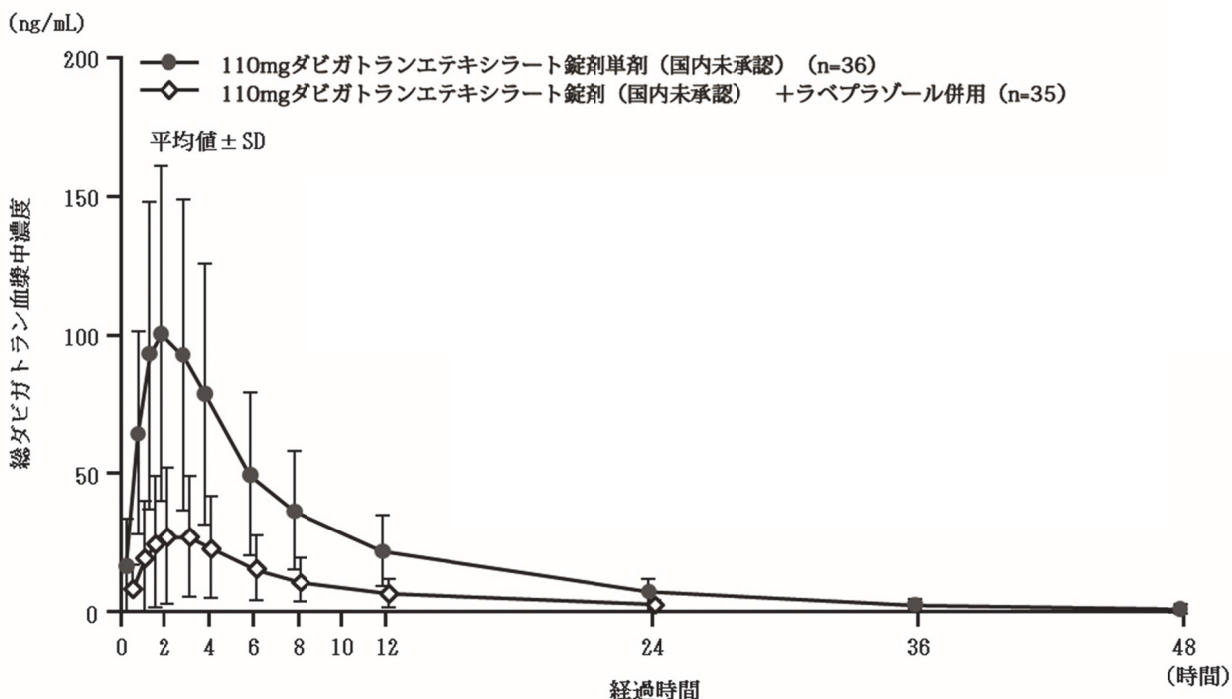
ダビガトランエテキシラート錠剤単剤(国内未承認)と
ダビガトランエテキシラートカプセル単剤の血漿中濃度



	調整済幾何平均値		調整済幾何平均値の比 (%, 錠剤/ カプセル 剤)	両側 90%CI (%)	個体内幾何 変動係数 (%)	
	ダビガトラン エテキシラ ート錠剤	ダビガトラン エテキシラ ートカプセル			ダビガトラン エテキシ ラート錠剤	ダビガトラン エテキシラ ートカプセル
ダビガトラン						
AUC _{0-tz} (ng·h/mL)	725 (n=317)	668 (n=318)	108.5	101.4-116.0	57.0	52.3
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	752 (n=317)	693 (n=318)	108.4	101.9-115.4	51.6	49.4
C _{max} (ng/mL)	86.3 (n=318)	79.2 (n=318)	109.0	101.8-116.6	56.4	55.2
総ダビガトラン						
AUC _{0-tz} (ng·h/mL)	847 (n=317)	787 (n=318)	107.6	100.6-115.1	57.3	52.5
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	878 (n=317)	814 (n=318)	107.8	101.3-114.8	52.0	50.0
C _{max} (ng/mL)	99.8 (n=318)	93.5 (n=318)	106.7	99.5-114.4	58.3	56.5

AUC_{0-tz}: ベースラインから定量可能な最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積, AUC_{0-∞}: ベースライン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, C_{max}: ダビガトランの最高血漿中濃度, CI: 信頼区間

ダビガトランエテキシラート錠剤（国内未承認）と
プロトンポンプ阻害薬併用における総ダビガトラン血漿中濃度



	ダビガトランエテキシラート錠剤とラベプラゾール併用投与*	ダビガトランエテキシラート錠剤単独投与*	比 (%)	両側 90%CI (%)
総ダビガトラン				
AUC _{0-tz} (ng·h/mL)	192	667	28.9	21.3-39.0
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	215	702	30.6	23.3-40.2
C _{max} (ng/mL)	21.9	83.1	26.4	20.1-34.7

*調整した幾何平均値，AUC_{0-tz}：ベースラインから定量可能な最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積，AUC_{0-∞}：ベースライン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，C_{max}：ダビガトランの最高血漿中濃度，CI：信頼区間

- (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性
該当資料なし

2. その他の関連資料

- 患者向け資材：プラザキサを服用される患者さんとそのご家族へ
<https://www.boehringerplus.jp/>

【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)



日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社