

	カプセル75mg	カプセル110mg
承認番号	22300AMX00433000	22300AMX00434000
販売開始	2011年3月	2011年3月

直接トロンビン阻害剤

ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩製剤

処方箋医薬品^{注)}

貯法：室温保存
有効期間：3年

プラザキサ[®]カプセル75mg プラザキサ[®]カプセル110mg Prazaxa[®] Capsules 75mg・110mg



® = 登録商標

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

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]

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[外傷性や頰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]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	プラザキサカプセル75mg	プラザキサカプセル110mg
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 86.48mg (ダビガトランエテキシラートとして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 126.83mg (ダビガトランエテキシラートとして110mg)
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。

3.2 製剤の性状

販売名	プラザキサカプセル75mg	プラザキサカプセル110mg
色・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 R75	1号 R110
長さ	約18mm	約19mm
直径	約6mm	約7mm
重さ	約0.28g	約0.39g
識別コード	R75	R110

4. 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

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]

6. 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。

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110mg1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30-50mL/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110mg1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]

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

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]

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]

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]

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。

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]

10. 相互作用

本剤はP-糖蛋白の基質である。

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。

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。	
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。

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) 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・ビプレントスピル配合剤等 [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110mg/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。	
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。

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。

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)、脾破裂に至る脾臓出血(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^{1),2)}。

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、血管性浮腫

	1%以上	1%未満	頻度不明
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、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、筋痙攣	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

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]

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。

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ーント、抗カルジオリピン抗体、抗β2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(リバーロキサパン)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、リバーロキサパン群では59例中7例に認められたとの報告がある³⁾。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

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。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(ダビガトランとグルクロン酸抱合体の総和)は最高血漿中濃度に達する。日本人健康成人男性に本剤110mg及び150mg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⁴⁾。

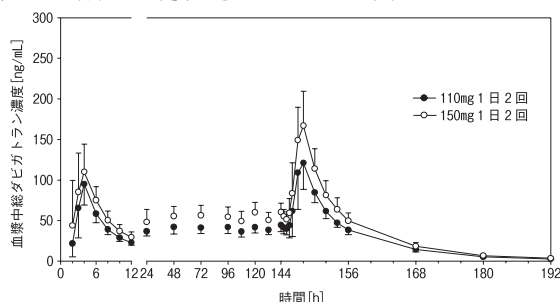
ダビガトランエテキシラート食後経口投与後の
総ダビガトランの薬物動態パラメータ

投与法	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				
110mg N=12	485 (19.6)	94.4 (26.3)	4.00 (3.00-4.00)	
150mg 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]
110mg N=11	818 (18.8)	124 (25.5)	4.00 (3.00-6.00)	10.7 (19.8)
150mg 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)

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康被験者に、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-∞}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⁵⁾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(外国人データ)。

16.3 分布

ダビガトランのヒト血漿蛋白結合率は、*in vitro*で28.2~31.5%であった⁶⁾。¹⁴C標識ダビガトランエテキシラートを投与した動物実験(ラット)において、胎児⁷⁾及び乳汁⁸⁾への放射能移行が認められている。[9.5.9.6参照]

16.4 代謝

*In vitro*において、ダビガトランエテキシラートはエステラーゼによる加水分解によってダビガトランへ変換され⁹⁾、その一部はグルクロン酸抱合される¹⁰⁾。薬物代謝酵素P-450による代謝は受けない⁹⁾。

16.5 排泄

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¹¹⁾(外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎障害患者

軽度~高度の腎障害患者(軽度:クレアチンクリアランス50mL/min超80mL/min以下、中等度:30mL/min超50mL/min以下、高度:30mL/min以下)に本剤150mgを単回投与した時の総ダビガトランのAUC_{0-∞}の幾何平均値は健康被験者(クレアチンクリアランス80mL/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¹²⁾(外国人データ)。[2.2、8.2、9.2.1参照]

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、クレアチンクリアランスが120mL/min以下の患者ではクレアチンクリアランスが1mL/min低下することに本薬の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。クレアチンクリアランスが88mL/minの男性の心房細動患者を基準とすると、クレアチンクリアランスが50mL/min及び30mL/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¹³⁾(外国人データ)。

16.6.2 肝障害患者

中等度の肝障害患者に本剤150mg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¹⁴⁾(外国人データ)。

16.6.3 高齢者

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ンクリアランスが低下しているためと考えられる¹⁵⁾(外国人データ)。[9.8参照]

16.6.4 女性

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-∞}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¹⁵⁾。一般的に女性では男性よりもクレアチ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(外国人データ)。

16.7 薬物相互作用

ダビガトランエテキシラート及びダビガトランは、*In vitro*において薬物代謝酵素P-450を阻害及び誘導しないことが示されている¹⁶⁾、¹⁷⁾。

16.7.1 アトルバスタチン

アトルバスタチン¹⁸⁾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、また逆に本剤がアトルバスタチンに問題となる影響を与えることもなかった(外国人データ)。

16.7.2 ジクロフェナクナトリウム

ジクロフェナクナトリウム¹⁹⁾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、また逆に本剤がジクロフェナクナトリウムに問題となる影響を与えることもなかった(外国人データ)。

16.7.3 ジゴキシシン

ジゴキシシン²⁰⁾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、また逆に本剤がジゴキシシンに問題となる影響を与えることもなかった(外国人データ)。

16.7.4 アミオダロン

アミオダロン²¹⁾と本剤を経口投与で併用した場合、総ダビガトランのAUC_{τ,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。この相互作用はP-糖蛋白の阻害によるものと考えられる(外国人データ)。

16.7.5 ベラパミル

ベラパミル²²⁾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-∞}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-∞}は1.18倍、C_{max}は1.12倍に増加)。この相互作用はP-糖蛋白の阻害によるものと考えられる(外国人データ)。[10.2参照]

16.7.6 ケトコナゾール

ケトコナゾール²³⁾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。この相互作用はP-糖蛋白の阻害によるものと考えられる(外国人データ)。

16.7.7 キニジン

キニジン²⁴⁾の経口投与との併用では、総ダビガトランの曝露量が1.53~1.56倍に増加した。この相互作用はP-糖蛋白の阻害によるものと考えられる(外国人データ)。

16.7.8 リファンピシン

リファンピシン²⁵⁾の経口投与との併用では、総ダビガトランの曝露量が約1/3に低下した。この相互作用はP-糖蛋白の誘導によるものと考えられる(外国人データ)。

16.7.9 クラリスロマイシン

クラリスロマイシン²⁶⁾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(外国人データ)。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験

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110mg1日2回投与及び1回150mg1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^{27),28)}。

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110mg1日2回投与群、1回150mg1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110mg1日2回投与群、1回150mg1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110mg1日2回投与群、1回150mg1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110mg1日2回投与群、1回150mg1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。

17.1.2 国内第Ⅱ相試験

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110mg1日2回、150mg1日2回投与群ではみられなかった²⁹⁾。

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110mg1日2回	本剤150mg1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110mg1日2回投与群、1回150mg1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。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

活性化代謝物であるダビガトランは選択的かつ可逆的にトロンビンの活性部位に結合し、フィブリノゲンからフィブリンに変換する触媒反応を阻害する³⁰⁾。

18.2 凝固時間に対する作用

活性化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0.83μMであった³¹⁾。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³¹⁾。また、*ex vivo*においても、ダビガトランはラット³²⁾、アカゲザル³³⁾及びウサギ³⁴⁾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。

18.3 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0.033mg/kg³²⁾、0.066mg/kg³⁴⁾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0.1mg/kg、0.5mg/kgであった。ラットに本薬5~30mg/kgを経口投与したところ、5mg/kgでは投与30分後に約80%の血栓形成阻害がみられ、20mg/kg以上の用量では完全な血栓形成阻害がみられた³⁵⁾。ウサギにおいても同様の血栓形成阻害作用がみられた³⁶⁾。

18.4 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を延長し、有意に出血時間の延長を生じた最小用量は0.5mg/kgであった³⁷⁾。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(0.1mg/kg)と比較すると、5倍の安全域があることが示された。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

ダビガトランエテキシラートメタンサルホン酸塩(JAN)
(Dabigatran Etxetilate Methanesulfonate)(JAN)
(Dabigatran Etxetilate)(INN)

化学名

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

分子式

C₃₃H₄₁N₇O₅ · CH₃O₃S

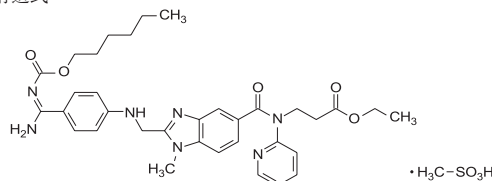
分子量

723.84

性状

帯黄白色又は黄色の結晶性の粉末

構造式



融点

180±3°C

分配係数

log P=3.8

20. 取扱い上の注意

アルミビロー包装開封後は、湿気を避けて保存すること。[14.1.2参照]

*22. 包装

(ブラザキサカプセル75mg)

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

(ブラザキサカプセル110mg)

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

23. 主要文献

- 1) Brodsky S, et al. : J Am Soc Nephrol. 2018 ; 29 : 2787-2793
- 2) Zakrocka I, et al. : Adv Clin Exp Med. 2022 ; 31 : 165-173
- 3) Pengo V, et al. : Blood. 2018 ; 132 : 1365-71
- 4) 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 2.7.2.2.3.1.4)
- 5) 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 2.7.1.2.10)
- 6) 社内資料：血漿タンパク結合試験(2011年1月21日承認, CTD 2.6.5.5.D)
- 7) 社内資料：妊娠ラットにおける全身オートラジオグラフィ(2011年1月21日承認, CTD 2.6.5.5.B)

- 8) 社内資料：授乳ラットにおける代謝と排泄(2011年1月21日承認, CTD 2.6.5.13.G)
- 9) 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 2.6.5.10.B)
- 10) 社内資料：*In vitro*におけるグルクロン酸抱合の検討(2011年1月21日承認, CTD 2.6.5.10.C)
- 11) 社内資料：代謝及び薬物動態の検討(2011年1月21日承認, CTD 2.7.2.2.4)
- 12) 社内資料：外国人腎障害患者の薬物動態解析(2011年1月21日承認, CTD 2.7.2.2.3.2)
- 13) 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 2.7.2.2.7.1)
- 14) 社内資料：外国人肝障害患者の薬物動態解析(2011年1月21日承認, CTD 2.7.2.2.3.3)
- 15) 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 2.7.2.3.3.2)
- 16) 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 2.6.5.15.A)
- 17) 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 2.6.5.12.B)
- 18) 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 2.7.2.2.4.5)
- 19) 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 2.7.2.2.4.1)
- 20) 社内資料：ジゴキシンとの相互作用(2011年1月21日承認, CTD 2.7.2.2.4.6)
- 21) 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 2.7.2.2.4.4)
- 22) 社内資料：ベラパミルとの相互作用(2011年1月21日承認, CTD 2.7.2.2.4.7)
- 23) 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 2.7.2.2.4.12)
- 24) 社内資料：キニジンとの相互作用(2011年1月21日承認, CTD 2.7.2.2.4.10)
- 25) 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 2.7.2.2.4.11)
- 26) 社内資料：クラリスロマイシンの相互作用(2011年1月21日承認, CTD 2.7.2.2.4.9)
- 27) Connolly SJ, et al. : The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE.2010 ; 363 : 1875-6(Supplementary Appendix)
- 28) Connolly SJ, et al. : The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE.2014 ; 371 : 1464-5
- 29) 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 2.7.2.2.6.3)
- 30) Wiene W, et al. : Thrombosis and Haemostasis.2007 ; 98 : 155-162
- 31) 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 2.6.2.2.1)
- 32) 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 2.6.2.2.2)
- 33) 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 2.6.2.2.1)
- 34) 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 2.6.2.2.2)
- 35) 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 2.6.2.2.2)
- 36) 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 2.6.2.2.2)
- 37) 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 2.6.2.2.3)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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丁目1番1号
 ThinkPark Tower
 0120-189-779
 (受付時間)9:00~18:00
 (土・日・祝日・弊社休業日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
 東京都品川区大崎2丁目1番1号