

プラザキサ[®]カプセル 75 mg
プラザキサ[®]カプセル 110 mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

1.4 特許状況

ダビガトランエテキシラートの特許状況



1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

BIBR 1048 MS は、ドイツのベーリンガーインゲルハイム社で開発された新しい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。BIBR 1048 MS は、それ自体は抗トロンビン活性を示さないプロドラッグであり、経口投与され、消化管から吸収されるとエステラーゼによって BIBR 953 ZW に変換される。BIBR 953 ZW は、特異的かつ可逆的なトロンビン阻害作用を有する活性代謝物である。

トロンビンは血栓症およ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とともに、血小板凝集を引き起こす重要な血液凝固カスケードの酵素であり、血栓性疾患の発症と進行の中心的な役割を果たす。また、トロンビンは凝固カスケードの第 V 因子、第 VIII 因子、第 XI 因子および第 XIII 因子を活性化し、血栓形成をより強固なものにする。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。

現在、心房細動患者における脳卒中および全身性塞栓症の発症抑制には、ワルファリン投与が推奨されている。しかし、ワルファリンは安全域が非常に狭く、出血性脳卒中や頭蓋内出血など重篤な出血性合併症の発現頻度が高いため、用量調節のために血中濃度や INR のような血液凝固パラメータの定期的なモニタリングが必要であるとともに、作用の発現も遅い。また、多くの薬剤あるいは食物との相互作用を示すことも報告されている。このため、固定用量で定期的な血液凝固能検査が不要な、有効性および安全性がワルファリンに比べて劣らない、薬物との相互作用の少ない治療薬が必要とされている。

1.5.2 開発の経緯

20 年 月 から日本人を対象とした第 I 相試験（試験 1160.28, 1160.29, 1160.55 および 1160.61）を国内外で実施し、健康成人における安全性と薬物動態を検討した。日本人の健康成人における安全性を確認した後、国内において心房細動患者を対象とした第 II 相試験（試験 1160.49）を実施した。本試験は 20 年 月 から実施し、次相に予定していた第 III 相国際共同試験（試験 1160.26）で用いる用法・用量の日本人心房細動患者での安全性を検討した。その結果、日本人心房細動患者でも安全性に問題ないと考えられたことから、第 III 相国際共同試験（試験 1160.26）に日本からも参加した。

なお、各臨床試験開始および承認申請に先立ち、以下に示すとおり独立行政法人医薬品医療機器総合機構との対面助言を実施した。対面助言で得られた助言、開発計画および承認申請資料への反映については CTD 2.5 に記載した。また、これら対面助言の議事録は CTD 1.13 に添付した。

- ・ 相談（受付番号： , 20 年 月 日実施）

資料の種類			19 年 昭和 年	~	19 年 平成 年	19 年 平成 年	19 年 平成 年	19 年 平 年	19 年 平 年	20 年 平 年	20 年 平 年	20 年 平 年	20 年 平 年	20 年 平 年	20 年 平 年	20 年 平 年	20 年 平 年	20 年 平 年	20 年 平 年	資料番号
品質	原薬	原薬の管理																		3.2.S.4.3-1~-9
		安定性																		3.2.S.7.3-1~-5
	製剤	製造																		3.2.P.3.4.-1~-12 3.2.P.3.5-1~-4
		製剤の管理																		3.2.P.5.3-1~-4
		安定性																		3.2.P.8.3-1~-7 (一部継続中)
非臨床	薬理試験	効力を裏付ける試験																		4.2.1.1-1~-15
		副次的薬理試験																		4.2.1.2-1~-20
		安全性薬理試験																		4.2.1.3-1~-2
	薬物動態試験	分析法及びバリデーション報告書																		4.2.2.1-1~-21
		吸収																		4.2.2.2-1~-3
		分布																		4.2.2.3-1~-4
		代謝																		4.2.2.4-1~-9
		排泄																		4.2.2.5-1~-7
		薬物動態学的薬物相互作用																		4.2.2.6-1
		その他の薬物動態試験																		4.2.2.7-1~-4
	毒性試験	単回投与毒性試験																		4.2.3.1-1~-5
		反復投与毒性試験																		4.2.3.2-1~-22
		遺伝毒性試験																		4.2.3.3.1-1~-16 4.2.3.3.2-1~-4
		がん原性試験																		4.2.3.4.1-1~-2
		生殖発生毒性試験																		4.2.3.5.1-1~-3 4.2.3.5.2-1~-4 4.2.3.5.3-1~-2
		局所刺激性試験																		4.2.3.6-1~-7
		その他の毒性試験																		4.2.3.7.7-1~-5

資料の種類		19 年 平成 年	19 年 平成 年	19 年 平成 年	19 年 平 年	19 年 平 年	20 年 平 年	20 年 平 年	20 年 平 年	20 年 平 年	20 年 平 年	20 年 平 年	20 年 平 年	20 年 平 年	20 年 平 年	資料番号
臨床	BA試験															5.3.1.1-1～-3
	比較BA試験及び BE試験															5.3.1.2-1～-10
	健康被験者における PK及び初期忍容性試験															5.3.3.1-1～-4
	患者におけるPK 及び初期忍容性試験															5.3.3.2-1～-3
	内因性要因を 検討したPK試験															5.3.3.3-1～-9
	外因性要因を 検討したPK試験															5.3.3.4-1～-17
	PD及びPK/PD試験															5.3.4.1-1 5.3.4.2-1～-2
	申請する適応症に 関する比較対照試験															5.3.5.1-1～-4
	その他の臨床試験															5.3.5.4-1～-8

図 1.5.2:1 開発の経緯図

1.5.2.1 品質に関する試験の概略

BIBR 1048 MS の製剤開発においては、原薬の溶解性を向上させるために様々な添加物を用いて臨床試験用の経口固形製剤（錠剤およびカプセル剤）を開発し、探索的に製剤のバイオアベイラビリティを比較した。検討の結果、[REDACTED]に[REDACTED]を[REDACTED]した[REDACTED]を充填したカプセル剤を開発した。海外の第 II 相試験 1160.20 では、カプセル殻としてゼラチンカプセルを使用したが、[REDACTED]の使用を回避し、製剤の[REDACTED]を担保するために開発の過程でヒプロメロース製のカプセル（HPMC カプセル）に変更した。両カプセル剤のバイオアベイラビリティの類似性は試験 1160.40 で確認され、以降の臨床試験では HPMC カプセル剤に切り替えた。

なお、日本人を対象とした第 I 相試験（試験 1160.28, 1160.29, 1160.55 および 1160.61）、国内で実施した第 II 相試験 1160.49 および日本人を含む第 III 相国際共同試験 1160.26 では HPMC カプセル剤を用いた。申請製剤は HPMC カプセル剤である。

本剤の安定性試験は、主に海外で市販される両面アルミニウムブリスター包装に加えて、日本の市場に適した包装形態（PTP/アルミピロー包装、乾燥剤入り）について実施している。これまでに両包装形態で、長期保存条件下（25℃/60%R.H.）で 24 カ月、加速条件下（40℃/75%R.H.）で 6 カ月の安定性試験データがそれぞれ得られており、これらの安定性試験データに基づき、本剤の有効期間は両包装品ともに 36 カ月に設定している。

1.5.2.2 非臨床試験成績の概略

1.5.2.2.1 薬理試験

抗凝固作用

In vitro では、内因系、外因系および共通の経路の活性化に対する作用を観察できる血液凝固検査を用いて、BIBR 953 ZW の薬理活性を検討した。ヒトの血漿を用いて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）およびプロトロンビン時間（PT）に対する作用をみたところ、それぞれのパラメータを 2 倍に延長させるのに必要な BIBR 953 ZW の濃度はそれぞれ 0.23, 0.18 および 0.83 μM であった。BIBR 953 ZW はラット、ウサギおよびアカゲザルの血漿においても、aPTT、ECT および PT を明らかに延長させた。血小板凝集惹起物質としてアデノシン二リン酸（ADP）、コラーゲンあるいはアラキドン酸を使用した場合には、多血小板血漿を用いた *in vitro* でのヒト血小板凝集に対して、BIBR 953 ZW は影響を及ぼさなかった。一方、血小板凝集惹起物質としてトロンビンを用いた場合には、BIBR 953 ZW は血小板凝集を濃度依存的に阻害した（ IC_{50} 1.04×10^{-8} mol/L）。

Ex vivo では、BIBR 953 ZW はラット、アカゲザルおよびウサギにおいて、用量依存的に抗凝固作用を示した。aPTT は薬剤レベルをモニタリングするのに特に感度の高いアッセイ法である。ラットに BIBR 953 ZW の 1 および 3 mg/kg を静脈内投与すると 5 分後に、aPTT はそれぞれ投与前に比べて 15 倍および 45 倍延長した。ラットに BIBR 1048 MS の 10～100 mg/kg を経口投与したところ、aPTT は用量に依存して延長した。最高用量では投与前値に比べて 13 倍の延長

がみられ、投与 30 分後にピークに達した。同様の作用はアカゲザルでも静脈内投与と経口投与の両方でみられた。5 mg/kg を単回経口投与したところ、投与 2 時間後にピークに達し、3 倍の aPTT 延長がみられた。投与 8 時間後でも、aPTT 値の延長がみられた。ウサギでも同様に、BIBR 953 ZW の静脈内投与後あるいは BIBR 1048 MS の経口投与後、aPTT に対する用量依存的な作用が *ex vivo* で観察された。

抗血栓作用

ラットおよびウサギの *in vivo* 静脈うっ滞モデルで抗血栓作用を検討した。この試験では、BIBR 953 ZW の静脈内投与と BIBR 1048 MS の経口投与の両方について実施した。BIBR 953 ZW の血栓形成の阻害の 50%有効量 (ED₅₀) は、ラットの静脈内投与で 0.03 mg/kg、ウサギの静脈内投与で 0.066 mg/kg であった。ラットでは 0.1 mg/kg、ウサギでは 0.5 mg/kg の最高用量において血栓形成が完全に阻害された。また、いずれの動物種においても血栓重量の減少と aPTT の延長の間にほぼ線形の逆相関がみられた。

BIBR 1048 MS をラットとウサギに経口投与した場合においても同様の結果が得られた。ラットに 5~30 mg/kg の BIBR 1048 MS を経口投与した。ラットにおいては、最低用量の 5 mg/kg でも、投与 30 分後に約 80%の血栓形成阻害がみられた。20 mg/kg 以上の用量では投与 30 分で血栓形成の完全阻害がみられた。10 mg/kg 以上の用量の BIBR 1048 MS の抗血栓作用は、投与 3 時間後まで有意であった。ウサギにおいて、投与後 2 時間まで BIBR 1048 MS の 1~20 mg/kg の抗血栓効果を検討した。最低用量の 1 mg/kg では効果がみられなかった。3 mg/kg では約 44% の血栓阻害がみられ、10 mg/kg 以上の用量では最大の血栓阻害 (約 100%) がみられた。10 mg/kg をウサギに経口投与すると、抗血栓作用は最高 7 時間維持された。

以上の結果より、BIBR 1048 MS / BIBR 953 ZW は、作用発現の速い抗血栓剤であることが示唆された。

出血に対する作用

BIBR 953 ZW の副作用として考えられる出血をラットで検討し、抗血栓効果と出血を直接比較した。BIBR 953 ZW の静脈内注射後 2 時間までの各時点で、ラットの尾に切開を加えることによって出血を引き起こした。0.5 mg/kg 投与では、投与 15 分後でのみ出血時間の延長がみられた。30 分後では、対照群と比較して出血時間の有意な延長は観察されなかった。最高用量である 1 mg/kg では投与 1 時間後まで有意な出血を引き起こした。このように、血栓形成を完全に阻害する用量 (0.1 mg/kg) の投与よりも 5 倍高い用量で、有意な出血時間の延長を生じた。これらの出血時間の延長は aPTT の延長と明らかな相関を示しており、過剰投与時のモニタリングが可能であることを示唆した。この動物実験の結果から、最大の抗血栓効果を示す用量と出血を示す用量の間には 5 倍の安全域があることを示唆している。

1.5.2.2.2 薬物動態試験

様々な動物種 (マウス、ラット、ウサギおよびアカゲザル) に BIBR 1048 MS を経口投与した場合の *in vivo* での薬物動態は、吸収率が低かったが、吸収された BIBR 1048 MS は初回通過中

に活性代謝物である BIBR 953 ZW へとほぼ完全に加水分解される。BIBR 953 ZW は中等度の総血漿クリアランスで、小～中等度の分布容積である。半減期は短く、げっ歯類では約 1 時間、ウサギでは 2～3 時間であったが、霊長類では約 6～8 時間であった。BIBR 1048 MS 経口投与後の BIBR 953 ZW の薬物動態はほぼ用量に比例し、性差は認められなかった。動物での 1 日 1 回投与後、蓄積や酵素誘導の徴候はみられなかった。

ラットにおける BIBR 953 ZW の分布はおおむね低く、中枢神経系を除くほとんどの組織に分布した。最高濃度は肝臓と尿路にみられた。眼球や皮膚のメラニン含有部分への親和性はなかった。ラットおよびヒトの血漿から血球への移行は極めて低かった。ヒトを含むすべての動物種で血漿蛋白結合率は低く、22～39%の範囲であった。ラットでは胎盤関門をほとんど通過しなかった。

BIBR 1048 MS の経口投与後および BIBR 953 ZW の静脈内投与後に、血漿、尿および糞中に含まれる化合物の大部分が BIBR 953 ZW である。中間代謝物である BIBR 1087 と BIBR 951 および活性代謝物 BIBR 953 ZW 以外に、薬理学的に活性のある BIBR 953 ZW のアシルグルクロン酸抱合体が、特にアカゲザルとヒトにおいて代謝物として確認された。ヒトで認められた BIBR 953 ZW のアシルグルクロン酸抱合体は、非臨床試験で使用した主要な動物種であるラットおよびアカゲザルにおいても代謝物の毒性を評価するのに十分な量が生成された。

[¹⁴C]BIBR 1048 MS の経口あるいは十二指腸内投与後、検討したすべての動物種において薬物由来の放射能は、投与量の 87～93%が糞中に、2～11%が尿中に、0.2～8%が胆汁中に排泄された。 [¹⁴C]BIBR 953 ZW の静脈内投与後、げっ歯類では放射能の約 40～50%が尿から排泄され、胆汁を含め約 40%が糞中に排泄された。しかし、アカゲザルでは静脈内投与後、約 80%の放射能が尿から排泄され、約 20%が糞中に排泄された。げっ歯類での排泄は迅速で、24 時間以内にほぼ完全（90%以上）に排泄された。ウサギおよびアカゲザルでは 72 時間以内にほぼ完全に排泄された。腸肝循環はほとんどなかった。

1.5.2.2.3 毒性試験

単回投与毒性試験

BIBR 1048 MS のマウス、ラット、イヌおよびアカゲザルにおける単回経口投与後の概略の致死量（ALD）は、マウスとラットでは 2000 mg/kg を超える用量で、イヌおよびアカゲザルでは 600 mg/kg を超える用量であった。

BIBR 953 ZW のマウス、ラット、イヌおよびアカゲザルにおける単回静脈内投与後の ALD は、マウスで 100 mg/kg を超える用量で、ラットでは 75～100 mg/kg の間を示した。また、イヌの ALD は 20 mg/kg を超える用量で、アカゲザルでは 40 mg/kg を超える用量であった。

反復投与毒性試験

ラット（最長 26 週間）およびアカゲザル（最長 52 週間）を用いて反復経口投与毒性試験を実施した。ラットの試験には Chbb:THOM ラットを使用した。また、マウスおよびラットのがん原性試験を計画するにあたり、2 週間経口投与用量設定試験と 13 週間経口投与最大耐量試験を

Crl:CD-1TM(ICR)BR マウスと HsdBrl Han:Wist ラットで実施した。BIBR 953 ZW の静脈内反復投与毒性試験はラットおよびアカゲザルを用いて実施した。

2 系統のラットならびにマウス、ウサギおよびアカゲザル試験においてサテライト群を設け、トキシコキネティクスを評価した。経口投与した BIBR 1048 MS の用量と BIBR 953 ZW の曝露量との関連性を算出した。ラットの高用量群、特に雌における AUC_{0-24h} の増加は用量比よりもやや低く、妊娠中を除いて、雌では曝露量が小さい傾向を示した。マウスでは高用量群の雌雄における AUC_{0-24h} の増加が用量比よりもやや低かった。アカゲザルでは4週間経口投与試験の雌を除いて、高用量群の雌雄において AUC_{0-24h} の著しい低下がみられ、BIBR 953 ZW への曝露量が高用量群で小さかったことが示された。

すべての動物種において活性代謝物 BIBR 953 ZW の抗凝固作用が顕著に発現したが、BIBR 1048 MS の忍容性はおおむね良好であった。抗凝固作用に起因する所見として、消化管内容物および鼻汁の黒色化、尿の赤色化、フィブリノゲンの軽度な高値、PT、aPTT および TT 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および内出血が認められた。

さらに、抗凝固作用に引き続き生じたと考えられる次の所見が観察された。

蒼白、四肢および尾（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、赤血球数の減少、網状赤血球およ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（げっ歯類およびサル）あるいは体重の減少（サル）、摂餌量の減少（げっ歯類およびサル）、鎮静（げっ歯類）、呼吸困難（げっ歯類）、アルブミンおよび総蛋白濃度の低下（サル、特に雌）。

これらの所見はすべて可逆的であることが、回復期間を設けたすべての試験で示された。また、本薬に関連した死亡は、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、BIBR 1048 MS を反復経口投与したとき、また、活性代謝物 BIBR 953 ZW を反復静脈内投与したとき、すべての動物種で本薬の抗凝固作用やその代償性変化を示す所見が生じた。また、これらの所見は回復期間中に回復した。

遺伝毒性（変異原性）試験

In vitro および *in vivo* 試験で BIBR 1048 MS および BIBR 953 ZW の遺伝毒性を評価した。

BIBR 1048 MS の単独あるいはマニトールとの混合物ならびに BIBR 953 ZW について 10～5000 µg/plate の濃度範囲で実施した Ames 試験の結果は陰性であった。BIBR 1048 MS と BIBR 953 ZW は L5178YK^{+/+}マウスリンフォーマ前進突然変異試験でも陰性であった。

ラットの骨髄細胞を用いて 2000 mg/kg までの用量で単回あるいは2回投与で実施した小核試験で、BIBR 1048 MS は骨髄の小核赤血球数を増加させなかった。

以上、いずれの遺伝毒性試験においても、BIBR 1048 MS および BIBR 953 ZW の遺伝毒性は認められなかった。

がん原性試験

CrI:CD-1TM(ICR)BR マウスおよび HsdBrl Han:Wist ラットに BIBR 1048 MS の 0, 30, 100 および 200 mg/kg を 2 年間経口投与して、がん原性を評価した。その結果、マウスおよびラットともに BIBR 1048 MS のがん原性は認められなかった。

生殖発生毒性試験

CrI:WI(Han)ラットおよび Chbb:HM ウサギを用いて経口投与生殖発生毒性試験を実施した。BIBR 1048 MS 70 および 200 mg/kg の用量で、本薬の抗凝固作用により特に周産期に顕著な母体毒性（臍出血）を生じたため、子宮内生存率の低下が 70 mg/kg よりみられた。また、70 mg/kg で F₁ の出生後に死亡が生じ、200 mg/kg で形態発生に軽度な影響がみられた。しかし、F₀ および F₁ 世代の生殖能およ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。

新規添加物に関する毒性

■剤として本剤に配合される酒石酸の 1 日最大摂取量は、本剤の臨床予定用量から算出すると 354.28 mg となる。これは医薬品添加物事典 2007 に収載されている 1 日最大経口使用量 350 mg を超える。しかし、ラットにおける酒石酸の単回経口投与毒性試験および反復経口投与毒性試験成績、ならびに催奇形性作用はないことなどから、その安全性は確保されていると判断した。

1.5.2.3 臨床試験成績の概略

1.5.2.3.1 日本人を対象とした第 I 相試験

単回投与試験（試験 1160.28）

日本人および白人の健康男性被験者に対して BIBR 1048 MS 50, 150 および 350 mg を漸増法により単回経口投与したときの安全性、薬物動態および薬力学的特性を比較検討した。なお、最高用量の 350 mg は治験実施計画書の用量増量の基準を厳密に考え、投与されなかった。

BIBR 1048 MS 単回経口投与後の薬物動態および薬力学的特性について日本人被験者と白人被験者との間で明確な差はみられなかった。150 mg を単回経口投与したときの BIBR 1048 MS の忍容性は良好であった。日本人被験者および白人被験者において、BIBR 1048 MS 150 mg の単回投与により、臨床的に問題となる事象は発現しなかった。また、日本人被験者と白人被験者の間に安全性に関する顕著な人種差はみられなかった。

単回・反復投与試験（試験 1160.29）

日本人および白人の健康男性被験者に対して BIBR 1048 MS 単回投与（150 mg, 220 mg または 300 mg）後に、反復投与（150 mg 1 日 1 回, 220 mg 1 日 1 回または 150 mg 1 日 2 回）したときの安全性、薬物動態および薬力学的特性を比較検討した。

BIBR 1048 MS 150 mg/日投与群では、単回および反復投与後で、日本人被験者と白人被験者の間に薬物動態の明らかな差は認められなかった。220 mg/日投与群および 300 mg/日投与群では、単回および反復投与後に、日本人被験者に比べて白人被験者での曝露が低かったが、これは体

格の差が一因であると考えられた。また、日本人および白人被験者の両方で、血漿中濃度（フリー体または総 BIBR 953 ZW）と血液凝固パラメータとの間に、高い相関が認められた。

1 例の日本人被験者で 300 mg の単回投与後に血尿が報告されたものの、BIBR 1048 MS の 7 日間反復経口投与は、日本人被験者および白人被験者において、検討したすべての投与量について忍容性が良好であった。日本人被験者と白人被験者の間で、安全性に関して臨床的に問題となる差は認められなかった。

反復投与試験（試験 1160.55）

日本人健康男性被験者に対して BIBR 1048 MS 1 回 150 mg を 1 日 2 回、7 日間反復経口投与したときの安全性、薬物動態および薬力学を検討した。

日本人被験者に対する BIBR 1048 MS 反復経口投与後の忍容性は良好であった。また、血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度と血液凝固パラメータの延長との間に高い相関がみられた。

反復投与試験（試験 1160.61）

日本人と白人の健康男性被験者に対して BIBR 1048 MS 反復経口投与（110 mg または 150 mg を 1 日 2 回、7 日間）したときの薬物動態、安全性および薬力学を人種間で比較検討した。

BIBR 1048 MS 1 回 110 mg 1 日 2 回投与時の曝露は日本人の方が白人被験者より約 30% 高かったが、被験者間のばらつきの違いや薬力学的反応を考慮すると、臨床的に問題となる差である可能性は低いと考えられた。1 回 150 mg 1 日 2 回投与時の日本人被験者と白人被験者間の薬物動態および薬力学的反応の差は、1 回 110 mg 1 日 2 回投与時の差より小さいものであった。これらの結果は本剤の薬物動態および薬力学の人種差を示唆するものではないと考えられた。

また、日本人および白人被験者における BIBR 1048 MS 1 回 110 mg 1 日 2 回および 1 回 150 mg 1 日 2 回反復投与での安全性は特に問題ないと考えられた。

1.5.2.3.2 国内第 II 相試験

心房細動患者を対象とした用量探索試験（試験 1160.49）

高血圧症や冠動脈疾患の既往など血栓塞栓症の危険因子をひとつ以上有する非弁膜症性心房細動患者を対象に BIBR 1048 MS の安全性および薬力学（血液凝固パラメータ）をワルファリンと比較し、投与量を探索することを目的として 12 週間投与の第 II 相試験を実施した。

BIBR 1048 MS 1 回 110 mg および 150 mg の 1 日 2 回投与を行い、対照薬のワルファリン群では INR 2.0～3.0（ただし、70 歳以上は 1.6～2.6）を目標として用量を調整し、合計 166 例に治験薬が投与された（BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群：46 例、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群：58 例、ワルファリン投与群：62 例）。

試験結果として、BIBR 1048 MS は投与 1 週間後には定常状態に達していることが確認され、110 mg 1 日 2 回と 150 mg 1 日 2 回の投与量の範囲で、総 BIBR 953 ZW のトラフ血漿中濃度は用量に比例していた。血漿中濃度と凝固パラメータの反応の間には良い相関が認められた。

本試験の有効性の評価項目である血栓塞栓症イベントがワルファリン投与群でのみ 62 例中 1 例にみられた。安全性の評価項目である大出血は、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群で 1

例（1.7%）、ワルファリン投与群で 2 例（3.2%）にみられた。大出血と臨床的に問題となる小出血は、BIBR 1048 MS の投与量に応じた発現の増加がみられたが、110 mg 1 日 2 回投与群および 150 mg 1 日 2 回投与群における発現率は、いずれもワルファリン投与群に比べて低かった。大出血と臨床的に問題となる小出血の発現率は、アスピリンの併用により上昇した。

また、肝機能に関係する臨床検査項目で基準値上限の 2 倍を超える上昇はすべての投与群でみられなかった。BIBR 1048 MS 投与群において、治験担当医師により治験薬との因果関係がありと判定された重篤な有害事象はなかった。

これらの結果から、非弁膜症性心房細動患者に対する BIBR 1048 MS 1 回 110 mg 1 日 2 回および 1 回 150 mg 1 日 2 回投与は、安全性に特に問題がなく、出血の発現リスクにおいてもワルファリンに比べて高いという所見は認められなかった。

1.5.2.3.3 第 III 相国際共同試験

日本人を含む心房細動患者を対象とした検証試験（試験 1160.26）

脳卒中の危険因子をひとつ以上有する非弁膜症性心房細動患者の脳卒中および全身性塞栓症の発症抑制に関して、BIBR 1048 MS のワルファリンに対する非劣性を検証することを目的として 12～36 カ月間投与（日本での投与期間は 12～23 カ月）の第 III 相国際共同試験を実施した。

BIBR 1048 MS は 1 回 110 mg あるいは 150 mg の 1 日 2 回の用量の投与を行い、対照薬のワルファリンは INR 2.0～3.0（ただし、日本人患者 70 歳以上は 2.0～2.6）を目標として用量を調節した。合計 18,113 例に治験薬が割り付けられた（BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群：6,015 例、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群：6,076 例、ワルファリン投与群：6,022 例）。

試験全体では、主要評価項目である脳卒中／全身性塞栓症の発生において、ワルファリンに対する BIBR 1048 MS 2 用量の非劣性が示された。さらに、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群では、優越性を示した。また BIBR 1048 MS 2 用量は、ワルファリンと比較して出血性脳卒中、頭蓋内出血、生命を脅かす出血およびすべての出血のリスクを有意に低下させた。BIBR 1048 MS 150mg1 日 2 回投与群における心筋梗塞の発生はワルファリン投与群に比較して多かったが、その発現率は低かった。また、BIBR 1048 MS の 2 用量群における消化管出血の発現率はワルファリン投与群に比較して高かった。本剤投与の患者においてみられた全体的ベネフィットについて、BIBR 1048 MS の 2 用量間で比較すると、150 mg 1 日 2 回投与群では、虚血性および出血性脳卒中、頭蓋内出血およびすべての出血のリスクが減少した。また、110 mg 1 日 2 回投与群では、出血性脳卒中、頭蓋内出血、大出血およびすべての出血のリスクが減少した。

これらのことから、脳卒中の中等度ないし高リスクを有する心房細動患者において、本剤は標準抗凝固療法でみられる出血のリスクを有意に減少させ、標準療法に非劣性ないし優れた効果を示した。

本試験に日本から参加した合計 326 例（BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群：107 例、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群：111 例、ワルファリン投与群：108 例）の患者の人口統計学的特性および他の基準値の特性などで試験全体との間で大きな違いはなかった。

日本人サブグループの脳卒中／全身性塞栓症の年間イベント発現率のワルファリン投与群に対する BIBR 1048 MS 110 mg および 150 mg 1 日 2 回投与群のハザード比は、それぞれ 0.52 および 0.25 であり、試験全体との一貫性が認められた。

日本人サブグループでは、大出血の年間イベント発現率はワルファリン投与群が一番低く、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群が一番高かったが、ワルファリン投与群に対する BIBR 1048 MS 110 mg および 150 mg 1 日 2 回投与群のハザード比はいずれも実施例数に応じて算出した 95%信頼区間内であった。すべての出血の年間イベント発現率は、ワルファリン投与群よりも BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群でわずかに高かったが、これは日本人サブグループのワルファリン投与群の 70 歳以上では INR コントロールにおいて 2.0 未満であった時間の割合が高かったことによりもたらされたと考えられた。

有害事象では試験全体と同様にワルファリン投与群と比較して、BIBR 1048 MS 2 用量群では胃腸障害の有害事象の発現頻度が高く、日本人サブグループと試験全体で有害事象のプロファイルに大きな違いはないと考えられた。

以上より、日本人サブグループにおける主要評価項目である脳卒中／全身性塞栓症の発生、出血イベント（大出血およびすべての出血）の頻度および有害事象に関する成績の傾向は試験全体の成績と大きな矛盾はなかった。

1.5.2.4 特徴および有用性

直接トロンビン阻害作用を有する

BIBR 1048 MS は直接トロンビン阻害剤で、*in vitro* および *in vivo* で良好な抗凝固作用および抗血栓作用を示す。*In vivo* での抗血栓作用を示す用量と有害作用である出血を示す用量の間の安全域は比較的広い。

薬物との相互作用が少ない

非臨床試験での検討から、BIBR 1048 MS は CYP 酵素によって代謝されず、CYP 酵素を阻害および誘導しないことから、CYP 酵素によって代謝される薬剤との相互作用の可能性は低い。

また、健康被験者を対象とした薬物相互作用試験において、アトルバスタチン（CYP 3A4 の基質）およびジクロフェナク（CYP 2C9 の基質、UGT 1A1 および 1A3 の基質）は BIBR 1048 MS 投与後の薬物動態および薬力学的作用に影響を及ぼさず、また逆に BIBR 1048 MS がこれらの薬剤に問題となる影響を与えることもなかった。

血中濃度や血液凝固能検査などのモニタリングが不要で固定用量で経口投与可能である

BIBR 1048 MS は経口投与後速やかに吸収され、活性代謝物の BIBR 953 ZW に速やかに変換される。凝固モニタリングの必要がなく、1 日 2 回投与の経口剤であり投与量の調整の必要はない。国内外の臨床試験成績では、心房細動患者に本剤 1 回 150 mg 1 日 2 回あるいは 1 回 110 mg 1 日 2 回を経口投与することで、安定した脳卒中および全身性塞栓症の予防効果が期待できる。

標準抗凝固療法であるワルファリンに対する本剤の臨床的有用性が示されている

- 本剤 150 mg 1 日 2 回投与は、ワルファリンに比較して有意に脳卒中の発症を抑え、大出血の発現リスクは同程度である
- 本剤 110 mg 1 日 2 回投与は、ワルファリンに比較して脳卒中の発症抑制は同程度であり、有意に大出血の発現リスクを減少させる
- 本剤 2 用量とも、ワルファリンに比較して頭蓋内出血および生命を脅かす出血の発現リスクを有意に減少させる

以上の国内外の非臨床試験の結果および臨床試験成績をもとに本邦において、次の効能・効果、用法・用量にて承認申請する。

申請品目：

プラザキサカプセル 75 mg, プラザキサカプセル 110 mg

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 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。

<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）のある患者あるいは P-糖蛋白阻害剤（経口剤）を併用している患者では、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 回投与への減量を考慮すること。また、70 歳以上の患者、消化管出血の既往を有する患者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 回投与への減量を考慮すること。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における使用状況

本剤は整形外科手術（人工股関節また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、欧州においては 2007 年 2 月に承認申請が行われ、2008 年 3 月に承認された。また、同適応症でカナダ、オーストラリア、ニュージーランドなど 74 カ国で承認されている（2010 年 5 月現在）。

さらに、心房細動患者における脳卒中および全身性塞栓症の発症抑制を適応症として、米国および欧州において 2009 年 12 月に承認申請しており、米国では 2010 年 10 月に承認されている（2010 年 10 月現在）。

1.6.2 外国における添付文書

2010 年 10 月に承認された米国添付文書、2009 年 12 月に承認申請した心房細動患者における脳卒中および全身性塞栓症の発症抑制の適応症に関する欧州の添付文書（案）および日本の添付文書（案）の概略を表 1.6.2 : 1 に示す。

表 1.6.2: 1 主要国における添付文書の概略

[illegible]

	日本	米国	欧州
	剤 1 回 110 mg 1 日 2 回投与への減量を考慮すること。また、70 歳以上の患者、消化管出血の既往を有する患者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 回投与への減量を考慮すること。		

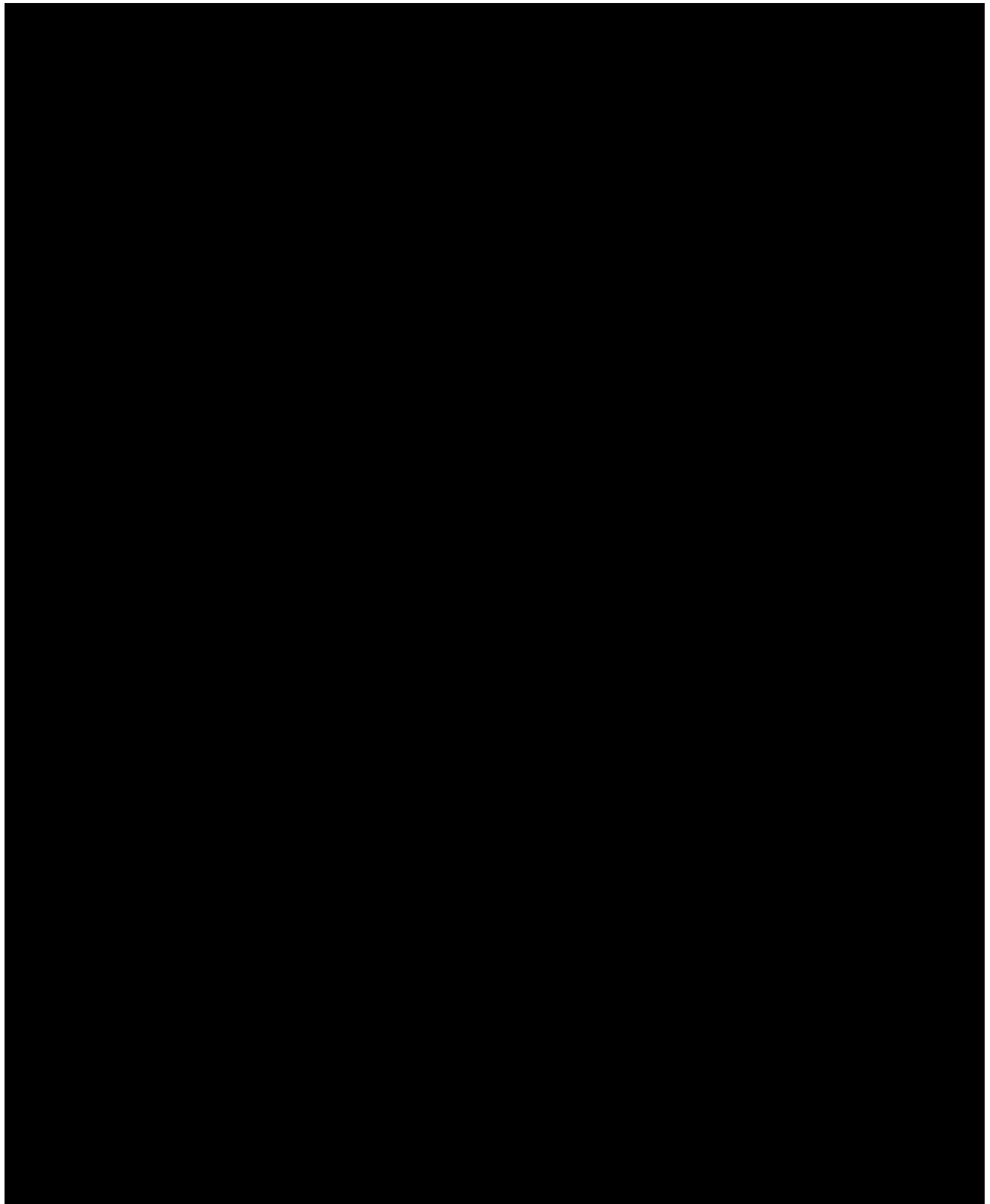
1.6.2.1 企業中核データシート

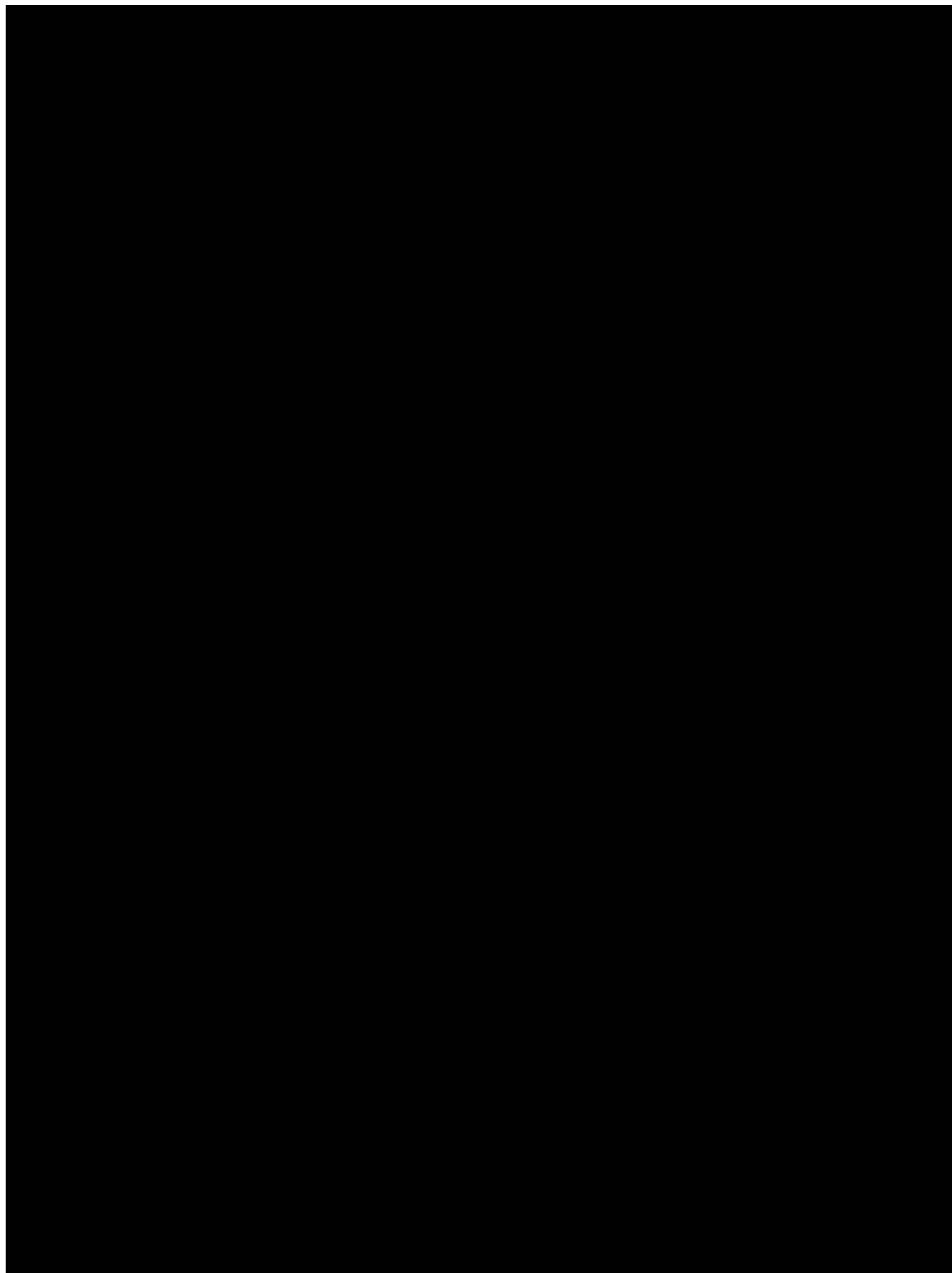
本剤の企業中核データシートである CCDS (XXXXXXXXXX) を次に添付する。

COMPANY CORE DATA SHEET



PRADAXA[®]*





1.6.2.2 米国添付文書

2010 年 10 月に承認された米国添付文書および邦訳を次に添付する。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use PRADAXA safely and effectively. See full prescribing information for PRADAXA.

PRADAXA® (dabigatran etexilate mesylate) capsules for oral use
Initial U.S. Approval: 2010

INDICATIONS AND USAGE

PRADAXA is a direct thrombin inhibitor indicated to reduce the risk of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- For patients with CrCl >30 mL/min: 150 mg orally, twice daily (2.1)
- For patients with CrCl 15-30 mL/min: 75 mg orally, twice daily (2.1)
- Instruct patients not to chew, break, or open capsules (2.1)
- Review recommendations for converting to or from other oral or parenteral anticoagulants (2.2, 2.3)
- Temporarily discontinue PRADAXA before invasive or surgical procedures when possible, then restart promptly (2.4)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Capsules: 75 mg and 150 mg (3)

CONTRAINDICATIONS

- Active pathological bleeding (4)
- History of serious hypersensitivity reaction to PRADAXA (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Risk of bleeding: PRADAXA can cause serious and, sometimes, fatal bleeding. Promptly evaluate signs and symptoms of blood loss. (5.1)
- Temporary discontinuation: Avoid lapses in therapy to minimize risk of stroke (5.2)
- P-gp inducers and inhibitors: Avoid coadministration of rifampin with PRADAXA because of effects on dabigatran exposure (5.3)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (>15%) are gastritis-like symptoms and bleeding (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. at (800) 542-6257 or (800) 459-9906 TTY or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

Geriatric use: Risk of bleeding increases with age (8.5)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 10/2010

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Recommended Dose
- 2.2 Converting from or to Warfarin
- 2.3 Converting from or to Parenteral Anticoagulants
- 2.4 Surgery and Interventions.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Risk of Bleeding
- 5.2 Temporary Discontinuation of PRADAXA
- 5.3 Effect of P-gp Inducers and Inhibitors on Dabigatran Exposure

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience

7 DRUG INTERACTIONS

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Labor and Delivery
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use

8.6 Renal Impairment

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

- 17.1 Instructions for Patients
- 17.2 Bleeding
- 17.3 Gastrointestinal Adverse Reactions
- 17.4 Invasive or Surgical Procedures
- 17.5 Concomitant Medications

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

PRADAXA is indicated to reduce the risk of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dose

For patients with creatinine clearance (CrCl) >30 mL/min, the recommended dose of PRADAXA is 150 mg taken orally, twice daily, with or without food. For patients with CrCl 15-30 mL/min, the recommended dose is 75 mg twice daily [see *Use in Specific Populations (8.6) and Clinical Pharmacology (12.3)*]. Dosing recommendations for patients with a CrCl < 15 mL/min or on dialysis cannot be provided.

Instruct patients to swallow the capsules whole. Breaking, chewing, or emptying the contents of the capsule can result in increased exposure [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

If a dose of PRADAXA is not taken at the scheduled time, the dose should be taken as soon as possible on the same day; the missed dose should be skipped if it cannot be taken at least 6 hours before the next scheduled dose. The dose of PRADAXA should not be doubled to make up for a missed dose.

2.2 Converting from or to Warfarin

When converting patients from warfarin therapy to PRADAXA, discontinue warfarin and start PRADAXA when the international normalized ratio (INR) is below 2.0.

When converting from PRADAXA to warfarin, adjust the starting time of warfarin based on creatinine clearance as follows:

- For CrCl >50 mL/min, start warfarin 3 days before discontinuing PRADAXA.
- For CrCl 31-50 mL/min, start warfarin 2 days before discontinuing PRADAXA.
- For CrCl 15-30 mL/min, start warfarin 1 day before discontinuing PRADAXA.
- For CrCl <15 mL/min, no recommendations can be made.

Because PRADAXA can contribute to an elevated INR, the INR will better reflect warfarin's effect after PRADAXA has been stopped for at least 2 days.

2.3 Converting from or to Parenteral Anticoagulants

For patients currently receiving a parenteral anticoagulant, start PRADAXA 0 to 2 hours before the time that the next dose of the parenteral drug was to have been administered or at the time of discontinuation of a continuously administered parenteral drug (e.g., intravenous unfractionated heparin).

For patients currently taking PRADAXA, wait 12 hours (CrCl ≥30 mL/min) or 24 hours (CrCl <30 mL/min) after the last dose of PRADAXA before initiating treatment with a parenteral anticoagulant [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

2.4 Surgery and Interventions

If possible, discontinue PRADAXA 1 to 2 days (CrCl ≥50 mL/min) or 3 - 5 days (CrCl <50 mL/min) before invasive or surgical procedures because of the increased risk of bleeding. Consider longer times for patients undergoing major surgery, spinal puncture, or placement of a spinal or epidural catheter or port, in whom complete hemostasis may be required [see *Use in Specific Populations (8.6) and Clinical Pharmacology (12.3)*].

If surgery cannot be delayed, there is an increased risk of bleeding [see *Warnings and Precautions (5.1)*]. This risk of bleeding should be weighed against the urgency of intervention [see *Warnings and Precautions (5.2)*]. Bleeding risk can be assessed by the ecarin clotting time (ECT). This test is a better marker of the anticoagulant activity of dabigatran than activated partial thromboplastin time (aPTT), prothrombin time (PT)/INR, or thrombin time (TT). If ECT is not available, the aPTT test provides an approximation of PRADAXA's anticoagulant activity [see *Clinical Pharmacology (12.2)*].

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Capsules with a light blue opaque cap imprinted in black with the Boehringer Ingelheim company symbol and a cream-colored opaque body imprinted in black with "R150" (150 mg) or "R75" (75 mg).

4 CONTRAINDICATIONS

PRADAXA is contraindicated in patients with:

- Active pathological bleeding [see *Warnings and Precautions (5.1) and Adverse Reactions (6.1)*].
- History of a serious hypersensitivity reaction to PRADAXA (e.g., anaphylactic reaction or anaphylactic shock) [see *Adverse Reactions (6.1)*].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Risk of Bleeding

PRADAXA increases the risk of bleeding and can cause significant and, sometimes, fatal bleeding. Risk factors for bleeding include the use of drugs that increase the risk of bleeding in general (e.g., anti-platelet agents, heparin, fibrinolytic therapy, and chronic use of NSAIDs) and labor and delivery. Promptly evaluate any signs or symptoms of blood loss (e.g., a drop in hemoglobin and/or hematocrit or hypotension). Discontinue PRADAXA in patients with active pathological bleeding.

In the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulant Therapy) study, a life-threatening bleed (bleeding that met one or more of the following criteria: fatal, symptomatic intracranial, reduction in hemoglobin of at least 5 grams per deciliter, transfusion of at least 4 units of blood, associated with hypotension requiring the use of intravenous inotropic agents, or necessitating surgical intervention) occurred at an annualized rate of 1.5% and 1.8% for PRADAXA 150 mg and warfarin, respectively [see *Adverse Reactions (6.1)*].

5.2 Temporary Discontinuation of PRADAXA

Discontinuing anticoagulants, including PRADAXA, for active bleeding, elective surgery, or invasive procedures places patients at an increased risk of stroke. Lapses in therapy should be avoided, and if anticoagulation with PRADAXA must be temporarily discontinued for any reason, therapy should be restarted as soon as possible.

5.3 Effect of P-gp Inducers and Inhibitors on Dabigatran Exposure

The concomitant use of PRADAXA with P-gp inducers (e.g., rifampin) reduces exposure to dabigatran and should generally be avoided [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

P-gp inhibitors ketoconazole, verapamil, amiodarone, quinidine, and clarithromycin, do not require dose adjustments. These results should not be extrapolated to other P-gp inhibitors [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

The RE-LY study provided safety information on the use of two doses of PRADAXA and warfarin [see *Clinical Studies* (14)]. The numbers of patients and their exposures are described in Table 1. Limited information is presented on the 110 mg dosing arm because this dose is not approved.

Table 1 Summary of Treatment Exposure in RE-LY

	PRADAXA 110 mg twice daily	PRADAXA 150 mg twice daily	Warfarin
Total number treated	5983	6059	5998
Exposure			
> 12 months	4936	4939	5193
> 24 months	2387	2405	2470
Mean exposure (months)	20.5	20.3	21.3
Total patient-years	10,242	10,261	10,659

Because clinical studies are conducted under widely varying conditions and over varying lengths of time, adverse reaction rates observed in the clinical studies of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical studies of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Drug Discontinuation in RE-LY

The rates of adverse reactions leading to treatment discontinuation were 21% for PRADAXA 150 mg and 16% for warfarin. The most frequent adverse reactions leading to discontinuation of PRADAXA were bleeding and gastrointestinal events (i.e., dyspepsia, nausea, upper abdominal pain, gastrointestinal hemorrhage, and diarrhea).

Bleeding [see Warnings and Precautions (5.1)]

Table 2 shows the number of patients experiencing serious bleeding during the treatment period in the RE-LY study, with the bleeding rate per 100 patient-years (%). Major bleeds fulfilled one or more of the following criteria: bleeding associated with a reduction in hemoglobin of at least 2 grams per deciliter or leading to a transfusion of at least 2 units of blood, or symptomatic bleeding in a critical area or organ (intraocular, intracranial, intraspinal or intramuscular with compartment syndrome, retroperitoneal bleeding, intra-articular bleeding, or pericardial bleeding). A life-threatening bleed met one or more of the following criteria: fatal, symptomatic intracranial bleed, reduction in hemoglobin of at least 5 grams per deciliter, transfusion of at least 4 units of blood, associated with hypotension requiring the use of intravenous inotropic agents, or necessitating surgical intervention. Intracranial hemorrhage included intracerebral (hemorrhagic stroke), subarachnoid, and subdural bleeds.

Table 2 Bleeding Events* (per 100 Patient-Years)

	PRADAXA 150 mg twice daily N (%)	Warfarin N (%)	Hazard Ratio (95% CI**)
Randomized patients	6076	6022	
Patient-years	12,033	11,794	
Intracranial hemorrhage	38 (0.3)	90 (0.8)	0.41 (0.28, 0.60)
Life-threatening bleed	179 (1.5)	218 (1.9)	0.80 (0.66, 0.98)
Major bleed	399 (3.3)	421 (3.6)	0.93 (0.81, 1.07)
Any bleed	1993 (16.6)	2166 (18.4)	0.91 (0.85, 0.96)

*Patients contributed multiple events and events were counted in multiple categories.

**Confidence interval

The risk of major bleeds was similar with PRADAXA 150 mg and warfarin across major subgroups defined by baseline characteristics, with the exception of age, where there was a trend towards a higher incidence of major bleeding on PRADAXA (HR 1.2, 95% CI: 1.0 to 1.4) for patients ≥ 75 years of age.

There was a higher rate of major gastrointestinal bleeds in patients receiving PRADAXA 150 mg than in patients receiving warfarin (1.6% vs. 1.1%, respectively, with a hazard ratio vs. warfarin of 1.5, 95% CI, 1.2 to 1.9), and a higher rate of any gastrointestinal bleeds (6.1% vs. 4.0%, respectively).

Gastrointestinal Adverse Reactions

Patients on PRADAXA 150 mg had an increased incidence of gastrointestinal adverse reactions (35% vs. 24% on warfarin). These were commonly dyspepsia (including abdominal pain upper, abdominal pain, abdominal discomfort, and epigastric discomfort) and gastritis-like symptoms (including GERD, esophagitis, erosive gastritis, gastric hemorrhage, hemorrhagic gastritis, hemorrhagic erosive gastritis, and gastrointestinal ulcer).

Hypersensitivity Reactions

In the RE-LY study, drug hypersensitivity (including urticaria, rash, and pruritus), allergic edema, anaphylactic reaction, and anaphylactic shock were reported in <0.1% of patients receiving PRADAXA.

7 DRUG INTERACTIONS

The concomitant use of PRADAXA with P-gp inducers (e.g., rifampin) reduces exposure to dabigatran and should generally be avoided [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

P-gp inhibitors ketoconazole, verapamil, amiodarone, quinidine, and clarithromycin do not require dose adjustments. These results should not be extrapolated to other P-gp inhibitors [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women.

Dabigatran has been shown to decrease the number of implantations when male and female rats were treated at a dosage of 70 mg/kg (about 2.6 to 3.0 times the human exposure at maximum recommended human dose [MRHD] of 300 mg/day based on area under the curve [AUC] comparisons) prior to mating and up to implantation (gestation Day 6). Treatment of pregnant rats after implantation with dabigatran at the same dose increased the number of dead offspring and caused excess vaginal/uterine bleeding close to parturition. Although dabigatran increased the incidence of delayed or irregular ossification of fetal skull bones and vertebrae in the rat, it did not induce major malformations in rats or rabbits.

8.2 Labor and Delivery

Safety and effectiveness of PRADAXA during labor and delivery have not been studied in clinical trials. Consider the risks of bleeding and of stroke in using PRADAXA in this setting [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

Death of offspring and mother rats during labor in association with uterine bleeding occurred during treatment of pregnant rats from implantation (gestation Day 7) to weaning (lactation Day 21) with dabigatran at a dose of 70 mg/kg (about 2.6 times the human exposure at MRHD of 300 mg/day based on AUC comparisons).

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether dabigatran is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when PRADAXA is administered to a nursing woman.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of PRADAXA in pediatric patients has not been established.

8.5 Geriatric Use

Of the total number of patients in the RE-LY study, 82% were 65 and over, while 40% were 75 and over. The risk of stroke and bleeding increase with age, but the risk-benefit profile is favorable in all age groups [see *Warnings and Precautions* (5.3), *Adverse Reactions* (6.1), and *Clinical Studies* (14)].

8.6 Renal Impairment

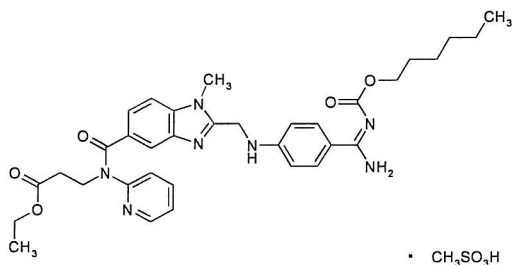
No dose adjustment of PRADAXA is recommended in patients with mild or moderate renal impairment. Reduce the dose of PRADAXA in patients with severe renal impairment (CrCl 15-30 mL/min) [see *Dosage and Administration* (2.1)]. Dosing recommendations for patients with CrCl < 15 mL/min or on dialysis cannot be provided.

10 OVERDOSAGE

Accidental overdose may lead to hemorrhagic complications. There is no antidote to dabigatran etexilate or dabigatran. In the event of hemorrhagic complications, initiate appropriate clinical support, discontinue treatment with PRADAXA, and investigate the source of bleeding. Dabigatran is primarily excreted in the urine; therefore, maintain adequate diuresis. Dabigatran can be dialyzed (protein binding is low), with the removal of about 60% of drug over 2-3 hours; however, data supporting this approach are limited. Consider surgical hemostasis or the transfusion of fresh frozen plasma or red blood cells. There is some experimental evidence to support the role of activated prothrombin complex concentrates (e.g., FEIBA), or recombinant Factor VIIa, or concentrates of coagulation factors II, IX or X; however, their usefulness in clinical settings has not been established. Consider administration of platelet concentrates in cases where thrombocytopenia is present or long-acting antiplatelet drugs have been used. Measurement of aPTT or ECT may help guide therapy [see *Clinical Pharmacology* (12.2)].

11 DESCRIPTION

The chemical name for dabigatran etexilate mesylate, a direct thrombin inhibitor, is β -Alanine, N-[[[2-[[[4-[[[(hexyloxy)carbonyl]amino]iminomethyl]phenyl]amino]methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]carbonyl]-N-2-pyridinyl]-ethyl ester, methanesulfonate. The empirical formula is $C_{34}H_{41}N_7O_5 \cdot CH_4O_3S$ and the molecular weight is 723.86 (mesylate salt), 627.75 (free base). The structural formula is:



Dabigatran etexilate mesylate is a yellow-white to yellow powder. A saturated solution in pure water has a solubility of 1.8 mg/mL. It is freely soluble in methanol, slightly soluble in ethanol, and sparingly soluble in isopropanol.

The 150 mg capsule for oral administration contains 172.95 mg dabigatran etexilate mesylate, which is equivalent to 150 mg of dabigatran etexilate, and the following inactive ingredients: acacia, dimethicone, hypromellose, hydroxypropyl cellulose, talc, and tartaric acid. The capsule shell is composed of carageenan, FD&C Blue No. 2, FD&C Yellow No. 6, hypromellose, potassium chloride, titanium dioxide, and black edible ink. The 75 mg capsule contains 86.48 mg dabigatran etexilate mesylate, equivalent to 75 mg dabigatran etexilate, and is otherwise similar to the 150 mg capsule.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Dabigatran and its acyl glucuronides are competitive, direct thrombin inhibitors. Because thrombin (serine protease) enables the conversion of fibrinogen into fibrin during the coagulation cascade, its inhibition prevents the development of a thrombus. Both free and clot-bound thrombin, and thrombin-induced platelet aggregation are inhibited by the active moieties.

12.2 Pharmacodynamics

At recommended therapeutic doses, dabigatran etexilate prolongs the aPTT, ECT, and TT. With an oral dose of 150 mg twice daily the median peak aPTT is approximately 2x control. Twelve hours after the last dose the median aPTT is 1.5x control, with less than 10% of patients exceeding 2x control. In the RE-LY trial, the median (10th – 90th percentile) trough aPTT in patients receiving the 150 mg dose was 52 (40 – 76) seconds. The median (10th – 90th percentile) trough ECT in patients receiving the 150 mg dose was 63 (44 – 103) seconds. The INR test is relatively insensitive to the activity of dabigatran and may or may not be elevated in patients on PRADAXA. When converting a patient from PRADAXA to warfarin therapy, the INR is unlikely to be useful until at least 2 days after discontinuation of PRADAXA.

Cardiac Electrophysiology

No prolongation of the QTc interval was observed with dabigatran etexilate at doses up to 600 mg.

12.3 Pharmacokinetics

Dabigatran etexilate mesylate is absorbed as the dabigatran etexilate ester. The ester is then hydrolyzed, forming dabigatran, the active moiety. Dabigatran is metabolized to four different acyl glucuronides and both the glucuronides and dabigatran have similar pharmacological activity. Pharmacokinetics described here refer to the sum of dabigatran and its glucuronides. Dabigatran displays dose-proportional pharmacokinetics in healthy subjects and patients in the range of doses from 10 to 400 mg.

Absorption

The absolute bioavailability of dabigatran following oral administration of dabigatran etexilate is approximately 3 to 7%. Dabigatran etexilate is a substrate of the efflux transporter P-gp. After oral administration of dabigatran etexilate in healthy volunteers, C_{max} occurs at 1 hour post-administration in the fasted state. Co-administration of PRADAXA with a high-fat meal delays the time to C_{max} by approximately 2 hours but has no effect on the bioavailability of dabigatran; PRADAXA may be administered with or without food.

The oral bioavailability of dabigatran etexilate increases by 75% when the pellets are taken without the capsule shell compared to the intact capsule formulation. PRADAXA capsules should therefore not be broken, chewed, or opened before administration.

Distribution

Dabigatran is approximately 35% bound to human plasma proteins. The red blood cell to plasma partitioning of dabigatran measured as total radioactivity is less than 0.3. The volume of distribution of dabigatran is 50-70 L. Dabigatran pharmacokinetics are dose proportional after single doses of 10-400 mg. Given twice daily, dabigatran's accumulation factor is approximately two.

Elimination

Dabigatran is eliminated primarily in the urine. Renal clearance of dabigatran is 80% of total clearance after intravenous administration. After oral administration of radiolabeled dabigatran, 7% of radioactivity is recovered in urine and 86% in feces. The half-life of dabigatran in healthy subjects is 12 to 17 hours.

Metabolism

After oral administration, dabigatran etexilate is converted to dabigatran. The cleavage of the dabigatran etexilate by esterase-catalyzed hydrolysis to the active principal dabigatran is the predominant metabolic reaction. Dabigatran is not a substrate, inhibitor or inducer of CYP450 enzymes. Dabigatran is subject to conjugation forming pharmacologically active acyl glucuronides. Four positional isomers, 1-O, 2-O, 3-O and 4-O-acylglucuronide exist, and each accounts for less than 10% of total dabigatran in plasma.

Renal Impairment

An open, parallel-group single-center study compared dabigatran pharmacokinetics in healthy subjects and patients with mild to moderate renal impairment receiving a single dose of PRADAXA 150 mg. Based on pharmacokinetic modeling, estimated exposure to dabigatran increases with the severity of renal function impairment (Table 3). Similar findings were observed in the RE-LY trial.

Table 3 Estimated Pharmacokinetic Parameters of Dabigatran by Renal Function

Renal Function	CrCl (mL/min)	Increase in AUC	Increase in C _{max}	t _{1/2} (h)
Normal	80	1x	1x	13
Mild	50	1.5x	1.1x	15
Moderate	30	3.2x	1.7x	18

Hepatic Impairment

Administration of PRADAXA in patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B) showed a large inter-subject variability, but no evidence of a consistent change in exposure or pharmacodynamics.

Drug Interactions

Impact of Other Drugs on Dabigatran

P-gp Inducers

Rifampin: Rifampin 600 mg once daily for 7 days followed by a single dose of dabigatran decreased its AUC and C_{max} by 66% and 67%, respectively. By Day 7 after cessation of rifampin treatment, dabigatran exposure was close to normal [see *Warnings and Precautions (5.3) and Drug Interactions (7)*].

P-gp Inhibitors

In studies with the P-gp inhibitors ketoconazole, amiodarone, verapamil and quinidine, the time to peak, terminal half-life, and mean residence time of dabigatran were not affected. Any observed changes in C_{max} and AUC are described below.

Ketoconazole: Ketoconazole increased dabigatran AUC_{0-∞} and C_{max} values by 138% and 135%, respectively, after a single dose of 400 mg, and 153% and 149%, respectively, after multiple daily doses of 400 mg.

Verapamil: When dabigatran etexilate was co-administered with oral verapamil, the C_{max} and AUC of dabigatran were increased. The extent of increase depends on the formulation of verapamil and timing of administration. If verapamil is present in the gut when dabigatran is taken, it will increase exposure to dabigatran with the greatest increase observed when a single dose of immediate-release verapamil is given one hour prior to dabigatran (AUC increased by a factor of 2.4). If verapamil is given 2 hours after dabigatran, the increase in AUC is negligible. In the population pharmacokinetics study from RE-LY, no important changes in dabigatran trough levels were observed in patients who received verapamil.

Amiodarone: When dabigatran etexilate was co-administered with a single 600 mg oral dose of amiodarone, the dabigatran AUC and C_{max} increased by 58% and 50%, respectively. The increase in exposure was mitigated by a 65% increase in the renal clearance of dabigatran in the presence of amiodarone. The increase in renal clearance may persist after amiodarone is discontinued because of amiodarone's long half-life. In the population pharmacokinetics study from RE-LY, no important changes in dabigatran trough levels were observed in patients who received amiodarone.

Quinidine: Quinidine was given as 200 mg dose every 2 hours up to a total dose of 1000 mg. Dabigatran etexilate was given over 3 consecutive days, the last evening dose on Day 3 with or without quinidine pre-dosing. Concomitant quinidine administration increased dabigatran's AUC and C_{max} by 53% and 56%, respectively.

Clarithromycin: Coadministered clarithromycin had no impact on the exposure to dabigatran.

Other Drugs

Clopidogrel: When dabigatran etexilate was given concomitantly with a loading dose of 300 mg or 600 mg clopidogrel, the dabigatran AUC and C_{max} increased by approximately 30% and 40%, respectively. The concomitant administration of dabigatran etexilate and clopidogrel resulted in no further prolongation of capillary bleeding times compared to clopidogrel monotherapy. When comparing combined treatment and the respective mono-treatments, the coagulation measures for dabigatran's effect (aPTT, ECT and TT) remained unchanged, and inhibition of platelet aggregation (IPA), a measurement of clopidogrel's effect, remained unchanged.

Enoxaparin: Enoxaparin 40 mg given subcutaneously for 3 days with the last dose given 24 hours before a single dose of PRADAXA had no impact on the exposure to dabigatran or the coagulation measures aPTT, ECT, or TT.

Diclofenac, Ranitidine, and Digoxin: None of these drugs alters exposure to dabigatran.

In RE-LY, dabigatran plasma samples were also collected. The concomitant use of proton pump inhibitors, H2 antagonists and digoxin did not appreciably change the trough concentration of dabigatran.

Impact of Dabigatran on Other Drugs

In clinical studies exploring CYP3A4, CYP2C9, P-gp and other pathways, dabigatran did not meaningfully alter the pharmacokinetics of amiodarone, atorvastatin, clarithromycin, diclofenac, clopidogrel, digoxin, pantoprazole, or ranitidine.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Dabigatran was not carcinogenic when administered by oral gavage to mice and rats for up to 2 years. The highest doses tested (200 mg/kg/day) in mice and rats were approximately 3.6 and 6 times, respectively, the human exposure at MRHD of 300 mg/day based on AUC comparisons.

Dabigatran was not mutagenic in *in vitro* tests, including bacterial reversion tests, mouse lymphoma assay and chromosomal aberration assay in human lymphocytes, and the *in vivo* micronucleus assay in rats.

In the rat fertility study with oral gavage doses of 15, 70, and 200 mg/kg, males were treated for 29 days prior to mating, during mating up to scheduled termination, and females were treated 15 days prior to mating through gestation Day 6. No adverse effects on male or female fertility were observed at 200 mg/kg or 9 to 12 times the human exposure at MRHD of 300 mg/day based on AUC comparisons. However, the number of implantations decreased in females receiving 70 mg/kg, or 3 times the human exposure at MRHD based on AUC comparisons.

14 CLINICAL STUDIES

The clinical evidence for the efficacy of PRADAXA was derived from RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulant Therapy), a multi-center, multi-national, randomized parallel group trial comparing two blinded doses of PRADAXA (110 mg twice daily and 150 mg twice daily) with open-label warfarin (dosed to target INR of 2 to 3) in patients with non-valvular, persistent, paroxysmal, or permanent atrial fibrillation and one or more of the following additional risk factors:

- Previous stroke, transient ischemic attack (TIA), or systemic embolism
- Left ventricular ejection fraction <40%
- Symptomatic heart failure, $\geq$ New York Heart Association Class 2
- Age ≥ 75 years
- Age ≥ 65 years and one of the following: diabetes mellitus, coronary artery disease (CAD), or hypertension

The primary objective of this study was to determine if PRADAXA was non-inferior to warfarin in reducing the occurrence of the composite endpoint, stroke (ischemic and hemorrhagic) and systemic embolism. The study was designed to ensure that PRADAXA preserved more than 50% of warfarin's effect as established by previous randomized, placebo-controlled trials of warfarin in atrial fibrillation. Statistical superiority was also analyzed.

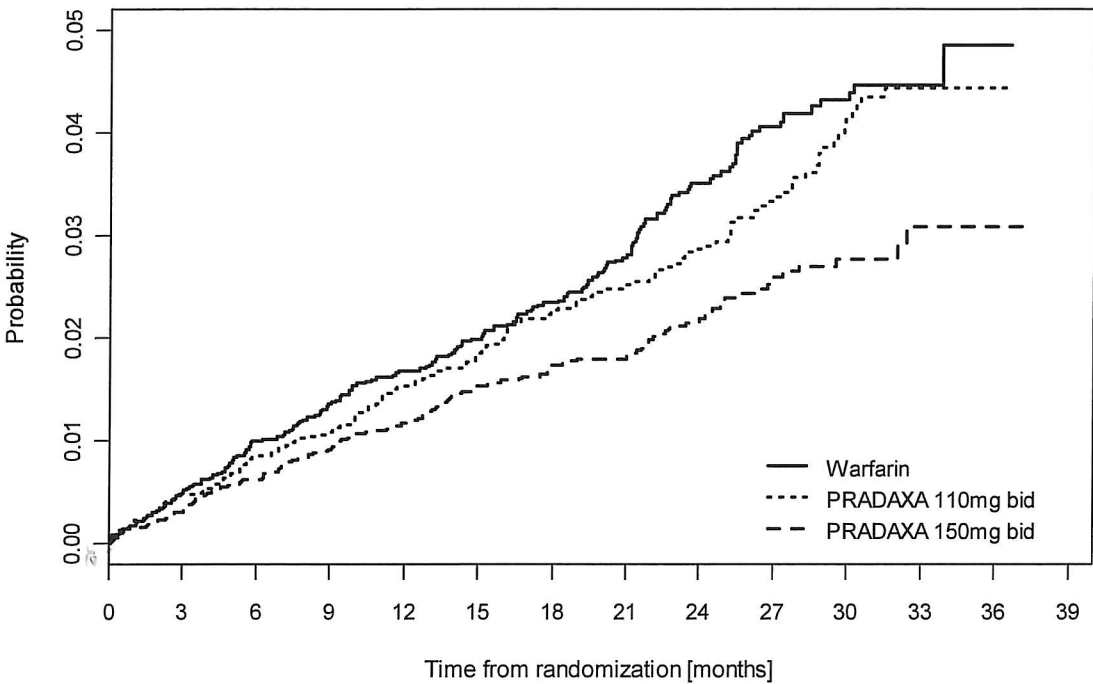
A total of 18,113 patients were randomized and followed for a median of 2 years. The patient's mean age was 71.5 years and the mean CHADS₂ score was 2.1. The patient population was 64% male, 70% Caucasian, 16% Asian, and 1% black. Twenty percent of patients had a history of a stroke or TIA and 50% were Vitamin K antagonist (VKA) naïve, defined as less than 2 months total lifetime exposure to a VKA. Thirty-two percent of the population had never been exposed to a VKA. Concomitant diseases of patients in this trial included hypertension 79%, diabetes 23% and CAD 28%. At baseline, 40% of patients were on aspirin and 6% were on clopidogrel. For patients randomized to warfarin, the mean percentage of time in therapeutic range (INR 2-3) was 64%; the mean percentages of time INR measurements were greater than 4 or less than 1.5 were 2% and 5%, respectively.

Relative to warfarin and to PRADAXA 110 mg twice daily, PRADAXA 150 mg twice daily significantly reduced the primary composite endpoint of stroke and systemic embolism (see Table 4 and Figure 1).

Table 4 First Occurrence of Stroke or Systemic Embolism in the RE-LY Study

	PRADAXA 150 mg twice daily	PRADAXA 110 mg twice daily	Warfarin
Patients randomized	6076	6015	6022
Patients (%) with events	134 (2.2%)	183 (3%)	202 (3.4%)
Hazard ratio vs. warfarin (95% CI)	0.65 (0.52, 0.81)	0.90 (0.74, 1.10)	
P-value for superiority	0.0001	0.3	
Hazard ratio vs. PRADAXA 110 mg (95% CI)	0.72 (0.58, 0.90)		
P-value for superiority	0.004		

Figure 1 Kaplan-Meier Curve Estimate of Time to First Stroke or Systemic Embolism



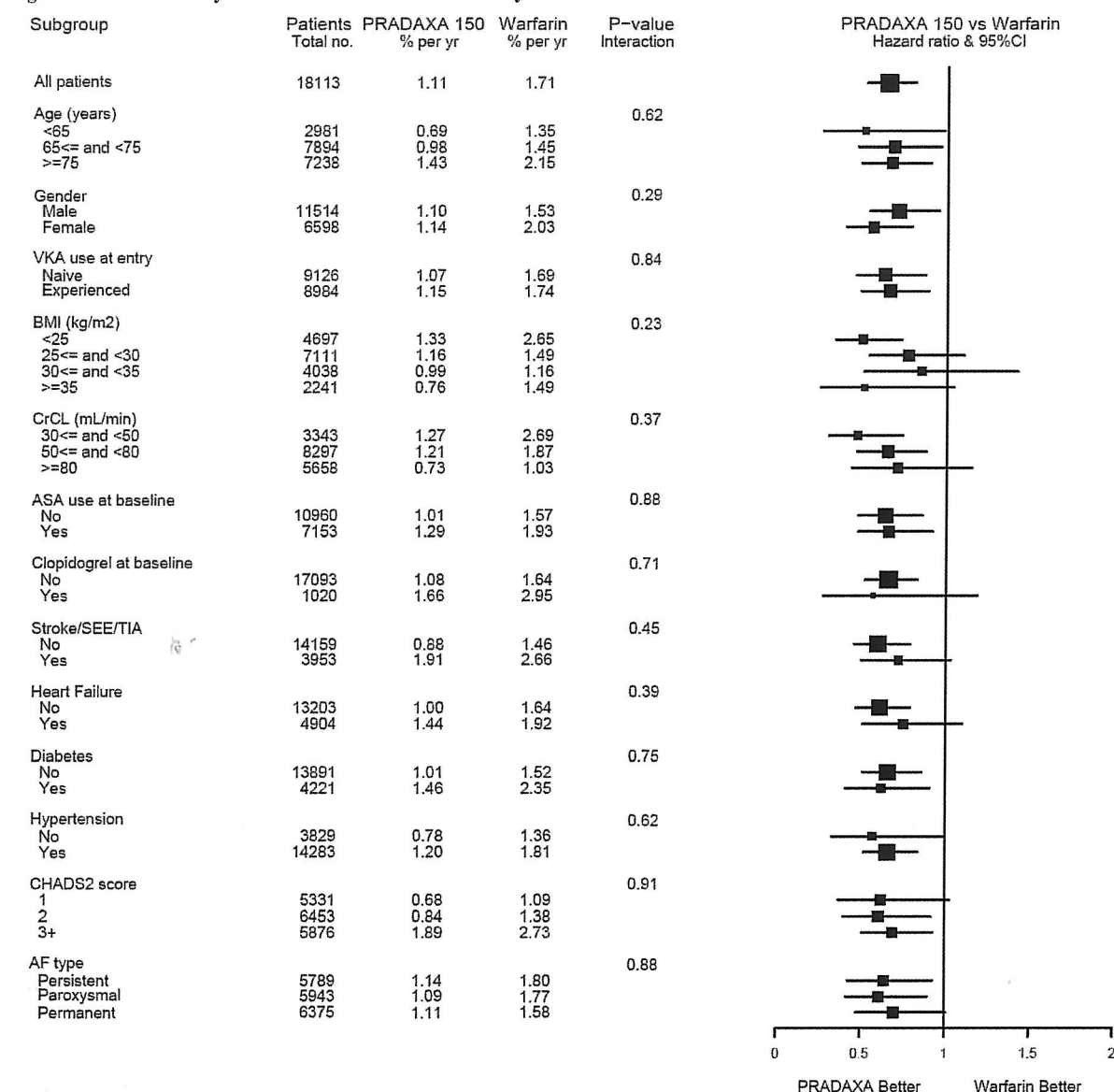
The contributions of the components of the composite endpoint, including stroke by subtype, are shown in Table 5. The treatment effect was primarily a reduction in stroke. PRADAXA 150 mg twice daily significantly reduced both ischemic and hemorrhagic strokes relative to warfarin.

Table 5 Strokes and Systemic Embolism in the RE-LY Study

	PRADAXA 150 mg twice daily	Warfarin	Hazard ratio vs. warfarin (95% CI)
Patients randomized	6076	6022	
Stroke	122	186	0.64 (0.51, 0.81)
Ischemic stroke	103	134	0.75 (0.58, 0.97)
Hemorrhagic stroke	12	45	0.26 (0.14, 0.49)
Systemic embolism	13	21	0.61 (0.30, 1.21)

The efficacy of PRADAXA 150 mg twice daily was generally consistent across major subgroups (see Figure 2).

Figure 2 Stroke and Systemic Embolism Hazard Ratios by Baseline Characteristics



Centers were ranked post hoc by the percentage of time that warfarin-treated patients were in therapeutic range (INR 2-3). Findings for stroke/systemic embolism, all-cause mortality, and major bleeds are shown for centers above and below the median level of INR control in Table 6. The benefits of PRADAXA 150 mg relative to warfarin were most apparent in patients enrolled at centers with INR control below the median.

Table 6 Center INR Control in the RE-LY Study

	Centers with INR control below the median of 67%	Centers with INR control above the median of 67%
Stroke/systemic embolism	0.57 (0.42, 0.76)	0.76 (0.55, 1.05)
All-cause mortality	0.78 (0.66, 0.93)	1.01 (0.84, 1.23)
Major bleed	0.82 (0.68, 0.99)	1.08 (0.89, 1.31)

The risk of myocardial infarction was numerically greater in patients who received PRADAXA (1.5% for 150 mg dose) than in those who received warfarin (1.1%).

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

PRADAXA 75 mg capsules have a light blue opaque cap imprinted with the Boehringer Ingelheim company symbol and a cream-colored opaque body imprinted with "R75." The color of the imprinting is black. The capsules are supplied in the packages listed:

- NDC 0597-0107-54 Unit of use bottle of 60 capsules
- NDC 0597-0107-60 Blister package containing 60 capsules (10 x 6 capsule blister cards)

PRADAXA 150 mg capsules have a light blue opaque cap imprinted with the Boehringer Ingelheim company symbol and a cream-colored opaque body imprinted with "R150." The color of the imprinting is black. The capsules are supplied in the packages listed:

- NDC 0597-0135-54 Unit of use bottle of 60 capsules
- NDC 0597-0135-60 Blister package containing 60 capsules (10 x 6 capsule blister cards)

Bottles

Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15°-30°C (59°-86°F). Once opened, the product must be used within 30 days. Keep the bottle tightly closed. Store in the original package to protect from moisture.

Blister

Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15°-30°C (59°-86°F). Store in the original package to protect from moisture.

Keep out of the reach of children.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See Medication Guide

17.1 Instructions for Patients

- Tell patients to take PRADAXA exactly as prescribed.
- Remind patients not to discontinue PRADAXA without talking to the health care provider who prescribed it.
- Advise patients not to chew or break the capsules before swallowing them and not to open the capsules and take the pellets alone (e.g., sprinkled over food or into beverages).

17.2 Bleeding

Inform patients that they may bleed more easily, may bleed longer, and should call their health care provider for any signs or symptoms of bleeding.

Instruct patients to seek emergency care right away if they have any of the following, which may be a sign or symptom of serious bleeding:

- Unusual bruising (bruises that appear without known cause or that get bigger)
- Pink or brown urine
- Red or black, tarry stools
- Coughing up blood
- Vomiting blood, or vomit that looks like coffee grounds

Instruct patients to call their health care provider or to get prompt medical attention if they experience any signs or symptoms of bleeding:

- Pain, swelling or discomfort in a joint
- Headaches, dizziness, or weakness
- Reoccurring nose bleeds
- Unusual bleeding from gums
- Bleeding from a cut that takes a long time to stop
- Menstrual bleeding or vaginal bleeding that is heavier than normal

17.3 Gastrointestinal Adverse Reactions

Instruct patients to call their health care provider if they experience any signs or symptoms of dyspepsia or gastritis:

- Dyspepsia (upset stomach), burning, or nausea
- Abdominal pain or discomfort
- Epigastric discomfort, GERD (gastric indigestion)

17.4 Invasive or Surgical Procedures

Instruct patients to inform their health care provider that they are taking PRADAXA before any invasive procedure (including dental procedures) is scheduled.

17.5 Concomitant Medications

Ask patients to list all prescription medications, over-the-counter medications, or dietary supplements they are taking or plan to take so their health care provider knows about other treatments that may affect bleeding risk (e.g., aspirin or NSAIDs) or dabigatran exposure.

Distributed by:

Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.
Ridgefield, CT 06877 USA

©Copyright 2010 Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.
ALL RIGHTS RESERVED

Resource number here

Component number here

処方情報に関する重要事項

PRADAXA を安全かつ有効に使用する上で必要な情報がこれらの重要事項にすべて記載されているわけではない。

PRADAXA の全処方情報を参照のこと。

PRADAXA® (ダビガトランエテキシラートメタンサルホン酸塩) 経口カプセル
米国での初回承認：2010年

効能・効果

PRADAXA は直接トロンビン阻害剤であり、非弁膜症性心房細動患者における脳卒中および全身性塞栓症のリスク低減に適応される (1)。

用法・用量

- クレアチニンクリアランス 30 mL/min を超える患者の場合、150 mg 1日2回経口投与 (2.1)
- クレアチニンクリアランス 15~30 mL/min である患者の場合、75 mg 1日2回経口投与 (2.1)
- 患者に、カプセルを噛み砕いたり開けたりしないように指導する (2.1)
- 他の経口または非経口抗凝固薬への切り替え時や非経口抗凝固薬からの切り替え時に関する推奨事項がある (2.2, 2.3)
- 可能な場合は侵襲または外科処置の前に PRADAXA を一時的に中止し、その後ただちに再開する (2.4)

剤形と含量

カプセル 75 mg, 150 mg (3)

禁忌

- 活動性の異常出血 (4)
- PRADAXA に対する重篤な過敏反応の既往歴 (4)

警告および使用上の注意

- 出血リスク：PRADAXA は重篤で、時に生命を脅かす出血を引き起こすことがある。失血の徴候および症状は速やかに検査すること (5.2)
- 一時中止：脳卒中リスクを最小にするために、治療の中断を避けること (5.2)
- P-糖蛋白誘導剤および阻害剤：ダビガトラン曝露量に影響するため、PRADAXA とリファンピンの併用投与を避けること (5.3)

副作用

最もよくみられる副作用 (>15%) は胃炎様症状および出血である (6.1)

疑わしい副作用を報告する場合には、Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. ((800) 542-6257 または (800) 459-9906 TTY) あるいは FDA (1-800-FDA-1088 または www.fda.gov/medwatch) に連絡されたい。

特定患者集団への投与

高齢者への投与：出血リスクは年齢とともに増加する (8.5)

17 患者カウンセリング情報および投薬ガイドを参照

更新：2010年10月

全処方情報：目次*

- 効能・効果
- 用法・用量
 - 推奨用量
 - ワルファリンからの切り替えまたはワルファリンへの切り替え
 - 非経口抗凝固薬からの切り替えまたは非経口抗凝固薬への切り替え
 - 手術および侵襲的手技
- 剤形と含量
- 禁忌
- 警告および使用上の注意
 - 出血リスク
 - PRADAXA の一時中止
 - P-糖蛋白誘導剤および阻害剤のダビガトラン曝露量に与える影響
- 副作用
 - 臨床試験成績
- 相互作用
- 特定患者集団への投与
 - 妊婦
 - 産婦
 - 授乳婦
 - 小児への投与
 - 高齢者への投与
 - 腎機能障害
- 過量投与
- 組成・性状
- 薬効薬理
 - 作用機序

- 12.2 薬力学
- 12.3 薬物動態
- 13 非臨床毒性
 - 13.1 発癌性，変異原性，生殖能低下
- 14 臨床試験
- 16 薬剤の供給法／保管と取り扱い
- 17 患者カウンセリング情報
 - 17.1 患者への指示
 - 17.2 出血
 - 17.3 胃腸の副作用
 - 17.4 侵襲的または外科的処置
 - 17.5 併用薬

*全処方情報から割愛されているセクションまたはサブセクションは，列挙されていない。

全処方情報

1 効能・効果

PRADAXA は、非弁膜症性心房細動患者における脳卒中および全身性塞栓症のリスク低減に適応される。

2 用法・用量

2.1 推奨用量

クレアチニンクリアランス 30 mL/min を超える患者に対する PRADAXA の推奨用量は 150 mg 1 日 2 回経口投与である（食事前後を問わない）。クレアチニンクリアランス 15～30 mL/min である患者に対しての推奨用量は 75 mg 1 日 2 回経口投与である〔特定患者集団への投与（8.6）および薬効薬理（12.3）の項参照〕。クレアチニンクリアランス 15 mL/min 未満または透析を受けている患者に対する推奨用量は提示できない。

患者にカプセル全体を飲み込むように指導する。カプセルを噛み砕く、またはカプセルから中身を出して服用することは、曝露量の増加につながるおそれがある〔薬効薬理（12.3）の項参照〕。

PRADAXA を予定時刻に服用し忘れた場合には、同日中にできるだけ早く 1 回量を服用すること。次の服用予定までの間隔が 6 時間未満の場合には、服用し忘れた 1 回分を割愛する。服用し忘れた分を補うために、PRADAXA の用量を倍に増やして服用しないこと。

2.2 ワルファリンからの切り替えまたはワルファリンへの切り替え

ワルファリン療法から PRADAXA に切り替える場合は、国際標準比（INR）が 2.0 を下回る場合に、ワルファリンを中止して PRADAXA を開始する。

PRADAXA からワルファリンに切り替える際に、以下のようにクレアチニンクリアランスに基づいてワルファリンの開始時期を調節する。

- ・ クレアチニンクリアランス 50 mL/min を超える場合、PRADAXA を中止する 3 日前にワルファリンを開始する。
- ・ クレアチニンクリアランス 31～50 mL/min の場合、PRADAXA を中止する 2 日前にワルファリンを開始する。
- ・ クレアチニンクリアランス 15～30 mL/min の場合、PRADAXA を中止する 1 日前にワルファリンを開始する。
- ・ クレアチニンクリアランス 15 mL/min 未満の場合、推奨時期は提示できない。

PRADAXA は INR 上昇の一因になることがあるため、INR は、PRADAXA 中止後 2 日以上後にワルファリンの影響をより良く反映する。

2.3 非経口抗凝固薬からの切り替えまたは非経口抗凝固薬への切り替え

非経口抗凝固薬を使用中の患者には、当該薬の次回投与時刻から起算して 0～2 時間前、または継続投与された非経口抗凝固薬（例、静注用未分画ヘパリン）の中止時に PRADAXA を開始する。

PRADAXA を現在使用中の患者は、PRADAXA 最終投与時から 12 時間（クレアチニン 30 mL/min 以上の場合）または 24 時間（クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満の場合）経過後に非経口抗凝固薬による治療を開始する〔薬効薬理（12.3）の項参照〕。

2.4 手術および侵襲的手技

出血リスクが高まるため、可能であれば、侵襲的処置や外科処置を受ける 1～2 日（クレアチニンクリアランス 50 mL/min 以上の場合）または 3～5 日（クレアチニンクリアランス 50 mL/min 未満の場合）前に PRADAXA を中止すること。完全な止血が必要になると考えられる大手術、脊椎穿刺、または脊椎もしくは硬膜外カテーテル（またはポート）の留置を受ける患者に対しては、より長い中止期間を考慮すること〔特別な患者集団への投与（8.6）および薬効薬理（12.3）の項参照〕。

手術を遅らせることができない場合、出血リスクが高まる〔警告および使用上の注意（5.1）の項参照〕。この出血リスクと侵襲的手技の緊急性とを比較検討すること〔警告および使用上の注意（5.1）の項参照〕。出血リスクはエカリン凝固時間（ECT）によって評価可能である。この試験は、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）、プロトロンビン時間（PT/INR）またはトロンビン時間（TT）よりも、ダビガトランの抗凝固活性の優れるマーカーである。ECT を利用できない場合は、aPTT 試験が PRADAXA の近似した抗凝固活性の目安となる〔薬効薬理（12.3）の項参照〕。

3 剤形と含量

不透明な淡青色の頭部には食用黒色インクで Boehringer Ingelheim 社のシンボルマークが印字されており、不透明なクリーム色の胴部には食用黒色インクで「R150」（150 mg）または「R75」（75 mg）と印字されているカプセル剤

4 禁忌

PRADAXA は以下の患者に禁忌である。

- ・ 活動性の異常出血〔警告および使用上の注意（5.1）および副作用（6.1）の項参照〕。
- ・ PRADAXA に対する重篤な過敏反応の既往歴（例、アナフィラキシー反応またはアナフィラキシーショック）〔副作用（6.1）の項参照〕

5 警告および使用上の注意

5.1 出血リスク

PRADAXA は出血リスクを高め、重要で、時に生命を脅かす出血を引き起こすことがある。出血のリスク因子には、一般に出血リスクを高める薬剤の併用（例、抗血小板剤、ヘパリン、線維素溶解療法、および NSAID の長期連用）ならびに分娩・出産が含まれる。失血の徴候または症状（例、ヘモグロビンおよび/またはヘマトクリット値の低下、または血圧の低下）がある場合はただちに検査すること。活動性の異常出血を伴う患者への PRADAXA 投与を中止すること。

RE-LY（Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulant Therapy）試験において、生命を脅かす出血（以下の基準を満たした出血：致命的、症候性頭蓋内出血、5 g/dL 以上のヘモグロビン減少、4 単位以上の輸血、強心薬の静脈内投与を必要とする低血圧を併発する、または外科的処置を必要とするもの）の年間の発現率は、PRADAXA 150 mg で 1.5%、ワルファリンで 1.8%であった〔副作用（6.1）の項参照〕。

5.2 PRADAXA の一時的中止

活動性の出血、待機的手術、または侵襲的処置のための PRADAXA を含む抗凝固薬の中止は、患者の脳卒中のリスクを増加させる。PRADAXA による抗凝固療法中断は避けるべきであるが、何らかの理由から一時的に中止しなければならない場合は、できる限り早く療法を再開すること。

5.3 P-糖蛋白誘導剤および阻害剤のダビガトラン曝露量に与える影響

PRADAXA と P-糖蛋白誘導剤（例、リファンビン）の併用は、ダビガトランの曝露量を減少させるため、一般には回避すること〔「薬効薬理」（12.3）の項参照〕。

P-糖蛋白阻害剤のケトコナゾール、ベラパミル、アミオダロン、キニジンおよびクラリスロマイシンの併用の際は、用量調節の必要はない。ただし、これらの対応は他の P-糖蛋白阻害剤の併用に適応しないこと〔「薬効薬理」（12.3）の項参照〕。

6 副作用

6.1 臨床試験経験

RE-LY 試験は、PRADAXA（2 用量）およびワルファリンに関する安全性情報を提供した〔臨床試験（14）の項参照〕。表 1 に患者数および曝露期間を示す。110 mg の用量は承認されていないため、110 mg 投与に関する情報は限られている。

表 1 RE-LY 試験での曝露期間の要約

	PRADAXA 110 mg 1 日 2 回	PRADAXA 150 mg 1 日 2 回	ワルファリン
投与を受けた患者数	5983	6059	5998
曝露期間			
12 ヶ月を超える	4936	4939	5193
24 ヶ月を超える	2387	2405	2470
平均曝露期間（ヵ月）	20.5	20.3	21.3
総人・年	10,242	10,261	10,659

臨床試験は多種多様な状況下で実施され、また実施期間も異なるため、1 つの薬剤の臨床試験で観察された副作用の発現率を、別の薬剤の臨床試験での発現率と直接比較することはできず、また実際の診療の場で観察される発現率を反映することはできない。

RE-LY 試験における投薬中止

投薬中止に至った副作用の割合は PRADAXA 150 mg 投与例が 21%、ワルファリン投与例が 16%であった。PRADAXA 投与の中止に至った副作用のうち最も多かったのは、出血および消化器系の事象（すなわち、消化不良、悪心、上腹部痛、消化管出血、および下痢）であった。

出血〔警告および使用上の注意（5.1）の項参照〕

表 2 に、RE-LY 試験で治療期間中に重篤な出血を経験した患者数ならびに出血の発現率（100 人・年）（%）を示す。大出血は以下の基準の 1 つ以上を満たすものである。2 g/dL 以上のヘモグロビン減少を伴うまたは 2 単位以上の輸血に至る出血、もしくは重要部

位または臓器の症候性出血（眼内出血，頭蓋内出血，脊髄内またはコンパートメント症候群を伴う筋肉内出血，後腹膜内出血，関節内出血あるいは心嚢内出血）。生命を脅かす出血は以下の基準の 1 つ以上を満たすものである。致命的，症候性頭蓋内出血，5 g/dL 以上のヘモグロビン減少，4 単位以上の輸血，強心薬の静脈内投与を必要とする低血圧を併発，または外科的処置を必要とするもの。頭蓋内出血には，脳内出血（出血性脳卒中），くも膜下出血，および硬膜下出血が含まれた。

表 2 出血イベント*（100 人・年当たり）

	PRADAXA 150 mg 1 日 2 回 N (%)	ワルファリン N (%)	ハザード比 (95%CI**)
無作為化された患者数	6076	6022	
人・年	12,033	11,794	
頭蓋内出血	38 (0.3)	90 (0.8)	0.41 (0.28, 0.60)
生命を脅かす出血	179 (1.5)	218 (1.9)	0.80 (0.66, 0.98)
大出血	399 (3.3)	421 (3.6)	0.93 (0.81, 1.07)
すべての出血	1933 (16.6)	2166 (18.4)	0.91 (0.85, 0.96)

*複数のイベントに関係する患者およびイベントを複数のカテゴリでカウントした。

**信頼区間

ベースライン特性（年齢を除く）によって定義された主なサブグループにおいて，PRADAXA 150 mg およびワルファリンに伴う大出血のリスクは類似していたが，75 歳以上の患者群では PRADAXA 投与による大出血の発現率が高い傾向があった（HR 1.2，95% CI 1.0～1.4）。

PRADAXA 150 mg の投与を受けた患者群はワルファリン群よりも消化管の大出血（それぞれ，1.6% vs. 1.1%，ワルファリンに対するハザード比 1.5，95% CI 1.2～1.9），およびすべての消化管出血（それぞれ，6.1% vs. 4.0%）の発現率が高かった。

胃腸の副作用

PRADAXA 150 mg の投与を受けている患者群は，ワルファリン群よりも胃腸の副作用の発現率が高かった（35% vs. 24%）。これらは，一般に消化不良様症状（上腹部痛，腹痛，腹部不快感，および心窩部不快感を含む）ならびに胃炎様症状（胃食道逆流性疾患，食道炎，びらん性胃炎，胃出血，出血性胃炎，出血性びらん性胃炎，および消化管潰瘍を含む）であった。

過敏反応

RE-LY 試験において，PRADAXA の投与を受けた患者群の 0.1%未満に，薬物過敏症（蕁麻疹，発疹，そう痒症を含む），アレルギー性浮腫，アナフィラキシー反応，およびアナフィラキシーショックが報告された。

7 相互作用

PRADAXA と P-糖蛋白誘導剤（例，リファンピン）の併用は，ダビガトランへの曝露量を減少させるため，一般には回避すること [薬効薬理 (12.3) の項参照]。

P-糖蛋白阻害剤のケトコナゾール，ベラパミル，アミオダロン，キニジンおよびクラリスロマイシンは，用量調節の必要はない。これらの結果を他の P-糖蛋白阻害剤に外挿しないこと [薬効薬理 (12.3) の項参照]。

8 特別な患者集団への投与

8.1 妊婦

妊娠カテゴリ C

妊婦を対象として適切な管理下のもとで実施された臨床試験データはない。

ダビガトランは，雌雄のラットに対して，交尾前から着床（妊娠 6 日目）まで 70 mg/kg [曲線下面積（AUC）比較でヒト最大推奨用量（MRHD）300 mg/日におけるヒト曝露量の約 2.6～3.0 倍に相当する] を投与した場合に，着床数を減少させることが示されている。着床後の妊娠ラットに対する同用量のダビガトラン投与は，死産児数を増加させ，出産時期の過剰な臍/子宮出血を引き起

こした。ダビガトランは、ラットの胎児の頭蓋骨および脊椎の骨化の遅延または異常の発現率を増加させたが、ラットまたはウサギに重大な奇形を引き起こすことはなかった。

8.2 産婦

臨床試験において、分娩出産期における PRADAXA の安全性と有効性は確立されていない。この状況で PRADAXA を使用することの出血および脳卒中のリスクを検討すること [警告および使用上の注意 (5.1) の項参照]。

妊娠ラットに対して、着床（妊娠 7 日目）から離乳（授乳 21 日目）までダビガトラン 70 mg/kg [AUC 比較で MRHD 300 mg/日におけるヒト曝露量の約 2.6 倍に相当する] を投与した場合、分娩中に子宮出血に伴う出生児および母動物の死亡が生じた。

8.3 授乳婦

ダビガトランエテキシラートが母乳中に排泄されるかどうかは不明である。多くの薬剤が乳汁中に排泄されるという理由から、授乳婦に PRADAXA を投与する場合には慎重を期すこと。

8.4 小児への投与

小児患者に対する PRADAXA の安全性と有効性は確立されていない。

8.5 高齢者への投与

RE-LY 試験の患者全体のうち 82%が 65 歳以上、40%が 75 歳以上であった。脳卒中および出血のリスクは年齢とともに増大するが、リスク・ベネフィットのプロファイルはいずれの年齢層においても良好であった [警告および使用上の注意 (5.1), 副作用 (6.1), および臨床試験 (14) の項参照]。

8.6 腎機能障害

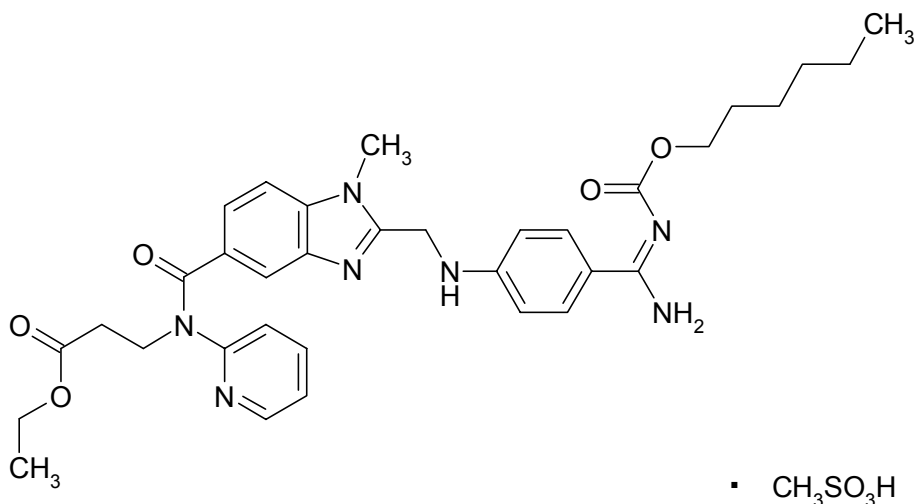
軽度または中等度の腎機能障害を伴う患者に対する PRADAXA の用量調節は推奨されない。重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 15～30 mL/min）の患者に対しては、PRADAXA の用量を減量すること [用法・用量 (2.1) の項参照]。クレアチニンクリアランス 15 mL/min 未満または透析を受けている患者に対する推奨用量は提示できない。

10 過量投与

偶発的な過量投与は出血性合併症につながる可能性がある。ダビガトランエテキシラートまたはダビガトランを中和できる薬剤はない。出血性合併症が発現した場合には、適切な処置療法を開始し、PRADAXA の投与を中止し、出血源を調べる。ダビガトランは主に尿中に排泄されるため、適切な利尿処置を実施すること。ダビガトランは透析による除去が可能で（蛋白結合率が低い）、2～3時間で約60%を除去できるが、この対応を支持するデータは限られている。外科的止血または新鮮凍結血漿や赤血球の輸血を考慮する。活性型プロトロンビン複合体濃縮製剤（例、ファイバ）、または組換え第VIIa因子製剤、あるいは凝固第II因子、IX因子またはX因子による処置を支持する実験的証拠はあるが、臨床状況におけるそれらの有用性は確立されていない。血小板減少症が認められる場合や長時間作用型抗血小板薬を使用していた場合には、血小板濃縮製剤の投与も考慮すること。aPTT または ECTの測定も治療の参考になる場合がある [薬効薬理 (12.3) の項参照]。

11 組成・性状

ダビガトランエテキシラートメタンサルホン酸塩の化学名：β-Alanine, N-[[2-[[[4-[[[hexyloxy]carbonyl]amino] iminomethyl]phenyl]amino]methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]carbonyl]-N-2-pyridinyl-ethyl ester, methanesulfonate。分子式は C₃₄H₄₁N₇O₅・CH₄O₃S であり、分子量は 723.86（メタンサルホン酸塩）、627.75（遊離塩基）。構造式は以下のとおり：



ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩は黄白色～黄色の粉末である。飽和水溶液の溶解度は 1.8 mg/mL である。メタノールに溶けやすく、エタノールにわずかに溶け、イソプロパノールにやや溶けにくい。

経口投与用 150 mg カプセルはダビガトランエテキシラート 150 mg に相当する 172.95 mg のダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩を含有する。添加物としてアラビアゴム末、ジメチルポリシロキサン、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、タルクおよび酒石酸を含有する。カプセル殻は、カラギーナン、食用青色 2 号、食用黄色 5 号、ヒプロメロース、塩化カリウム、酸化チタンおよび食用黒色インクで構成されている。75 mg カプセルはダビガトランエテキシラート 75 mg に相当する 86.48 mg のダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩を含有する。その他の構成成分は 150 mg カプセルと同様である。

12 薬効薬理

12.1 作用機序

ダビガトランとそのアシルグルクロニドは、競合的な直接トロンビン阻害剤である。血液凝固カスケードにおいてトロンビン（セリンプロテアーゼ）はフィブリノゲンをフィブリンにする反応を触媒するため、これを阻害すれば血栓形成を防止することができる。ダビガトランによって、遊離／血栓結合トロンビンの結合阻害ならびにトロンビン誘発性の血小板凝集が抑制される。

12.2 薬力学

ダビガトランエテキシラートを推奨用量使用すると aPTT, ECT, および TT が延長する。150 mg 1 日 2 回経口投与の場合、aPTT のピークの中央値はベースライン値の約 2 倍である。最終投与から 12 時間後の aPTT の中央値はベースライン値の 1.5 倍であり、ベースライン値の 2 倍を超える患者の比率は 10% に満たない。RE-LY 試験において、150 mg の投与を受けた患者群における aPTT トラフ値の中央値（10～90 パーセンタイル）は 52（40～76）秒であった。150 mg の投与を受けた患者群における ECT トラフ値の中央値（10～90 パーセンタイル）は 63（44～103）秒であった。INR はダビガトラン活性に対する感度が比較的低いため、PRADAXA 投与を受けている患者において数値が上昇することもあれば、上昇しないこともある。患者が PRADAXA からワルファリン療法に切り替える場合、PRADAXA 投与中止後 2 日以上経過するまでは、INR が有用であるとは考えにくい。

心臓電気生理学

ダビガトランエテキシラートを最大 600 mg の用量で投与しても、QTc 間隔の延長は観察されなかった。

12.3 薬物動態

ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩は、ダビガトランエテキシラートエステルとして吸収される。その後このエステルは加水分解され、活性部分のダビガトランが生成される。ダビガトランは 4 つの異なるアシルグルクロニドに代謝され、またグルクロニドとダビガトランの両方が同程度の薬理活性を有する。ここで記述する薬物動態は、ダビガトランとそのグルクロニドを合わせたものに言及している。ダビガトランは、健康被験者と患者において、10～400 mg の用量範囲で用量に比例した薬物動態を示す。

吸収

ダビガトランエテキシラート経口投与後におけるダビガトランの絶対バイオアベイラビリティは、約 3～7% である。ダビガトランエテキシラートは、排出トランスポーター（efflux transporter）の P-糖蛋白の基質である。絶食状態の健康被験者にダビガトランエテキシラートを経口投与すると、投与後 1 時間で C_{max} に到達する。高脂肪食と一緒に PRADAXA を投与すると、C_{max} への到達時間が約 2 時間延長するが、ダビガトランのバイオアベイラビリティには影響しない。このことから、PRADAXA は食事の有無を問わず投与することができる。

カプセルシェルなしでペレットを服用した場合のダビガトランエテキシラートの経口バイオアベイラビリティは、完全なカプセル製剤の場合よりも 75%増加した。したがって、投与する前に PRADAXA カプセルを噛み砕いたり開けたりすべきではない。

分布

ダビガトランのヒト血漿蛋白への結合は約 35%である。総放射能として測定された、ダビガトランの赤血球から血漿への分布は 0.3 未満である。ダビガトランの分布容積は 50~70 L である。10~400 mg 単回投与後のダビガトランの薬物動態は用量に比例する。1 日 2 回投与によるダビガトランの累積係数はおよそ 2 になる。

排泄

ダビガトランは主に尿中に排泄される。静脈内投与後のダビガトランの腎クリアランスは、全クリアランスの 80%である。放射性同位元素標識ダビガトランの経口投与後に、尿中に 7%および糞便中に 86%の放射能が回収された。健康被験者におけるダビガトランの半減期は 12~17 時間である。

代謝

ダビガトランエテキシラートは、経口投与後にダビガトランに変換される。主要な代謝反応は、エステラーゼによる加水分解で、ダビガトランエテキシラートから主要有効成分ダビガトランへ開裂される。ダビガトランは、CYP450 酵素の基質、阻害剤または誘導剤ではない。ダビガトランは抱合され、薬理活性のあるアシルグルクロン酸抱合体が形成される。1-O、2-O、3-O、4-O-アシルグルクロン酸抱合体という 4 種の位置異性体が存在し、それぞれが占める割合は血漿中総ダビガトランの 10%未満である。

腎機能障害

非盲検並行群間単施設試験において、ダビガトランの薬物動態について、PRADAXA 150 mg 投与を受けた健康被験者と軽度から中等度の腎機能障害の患者を比較した。薬物動態モデルによって、ダビガトランの推定曝露量は腎機能障害の重症度に応じて増加することが示された（表 3）。RE-LY 試験でも類似した結果が確認された。

表 3 ダビガトランの薬物動態パラメータ（腎機能ごとに推定）

腎機能	CrCl (mL/min)	AUC 増加	C _{max} 増加	t _{1/2} (h)
正常	80	1x	1x	13
軽度	50	1.5x	1.1x	15
中等度	30	3.2x	1.7x	18

肝機能障害

中等度の肝機能障害（Child-Pugh B）を有する患者に対する PRADAXA 投与は、患者間で大きなばらつきを示したが、曝露量または薬力学で一貫した変化を示す証拠はない。

薬物相互作用

ダビガトランに及ぼす他の薬剤の影響

P-糖蛋白誘導剤

リファンピン：リファンピン 600 mg 1 日 1 回 7 日間投与後にダビガトランを単回投与した場合、ダビガトランの AUC および C_{max} がそれぞれ 66% および 67% 減少した。ダビガトランの曝露量は、リファンピン投与終了後 7 日目におよそ正常値になった [警告および使用上の注意 (5.3) および薬物相互作用 (7) の項参照]。

P-糖蛋白阻害剤

P-糖蛋白阻害剤のケトコナゾール、アミオダロン、ベラパミルおよびキニジンの試験において、ダビガトランのピーク到達時間、消失半減期、および平均滞留時間は影響を受けなかった。観察された C_{max} および AUC の変化を以下に示す。

ケトコナゾール：ケトコナゾール併用によって、400 mg 単回投与後にダビガトランの AUC_{0-∞} および C_{max} 値をそれぞれ 138% および 135% 増加し、また 400 mg 1 日 1 回反復投与した場合にはそれぞれ 153% および 149% 増加した。

ベラパミル：ダビガトランエテキシラートと経口ベラパミルを併用投与したところ、ダビガトランの C_{max} および AUC が増加した。増加の程度はベラパミルの剤形および投与のタイミングによって異なった。ダビガトランの服用時に、腸内にベラパミルが存在している場合、ダビガトランの曝露量が増加し、最大の増加は、ダビガトラン投与 1 時間前に速放性ベラパミルの単回投与を行った

場合に観察された（AUCは2.4倍に増加）。ダビガトラン投与2時間前にベラパミルを投与した場合、AUCの増加は無視できる程度である。RE-LYにおける母集団薬物動態解析において、ベラパミルの併用は、ダビガトランのトラフ値に重要な影響を及ぼさなかった。

アミオダロン：ダビガトランエテキシラートとアミオダロン 600 mg 単回経口投与とを併用した場合、ダビガトランの AUC と C_{max} がそれぞれ 58%および 50%増加した。アミオダロンが存在する中で、ダビガトランの腎クリアランスが 65%増加することによって、曝露量の増加は軽減された。アミオダロンの長い半減期のために、アミオダロン中止後にも腎クリアランスの増加は持続する可能性がある。RE-LY における母集団薬物動態解析において、アミオダロンの併用は、ダビガトランのトラフ値に重要な影響を及ぼさなかった。

キニジン：キニジンは用量 200 mg を2時間ごとに計 1000 mg 投与された。ダビガトランエテキシラートは連続3日投与され、3日目の夕方の最終投与時に、一部の患者群にキニジン事前投与を行い、残りの群にはキニジン事前投与を行わなかった。キニジンの併用投与により、ダビガトランの AUC および C_{max} がそれぞれ 53%および 56%増加した。

クラリスロマイシン：クラリスロマイシンの併用投与はダビガトランの曝露量に影響を与えなかった。

その他の薬剤

クロピドグレル：ダビガトランエテキシラートと初期量 300 mg または 600 mg のクロピドグレルとを併用したところ、ダビガトランの AUC と C_{max} がそれぞれ約 30%および 40%増加した。ダビガトランエテキシラートとクロピドグレルを併用投与した場合、クロピドグレル単剤療法と比べて毛細血管出血時間（CBT）がさらに延長することはなかった。併用投与およびそれぞれの単剤投与を比較したところ、ダビガトラン作用に関する凝固測定値（aPTT, ECT および TT），およびクロピドグレル作用の測定値としての血小板凝集抑制（IPA）に変化は認められなかった。

エノキサパリン：エノキサパリン 40 mg 3 日間皮下投与で、最後の投与を PRADAXA 単回投与 24 時間前に行った場合、ダビガトランへの曝露量または凝固測定値（aPTT, ECT または TT）への影響は認められなかった。

ジクロフェナク、ラニチジン、およびジゴキシン：これらの薬剤はダビガトランへの曝露量に影響を与えなかった。

RE-LY 試験では、ダビガトランの血漿サンプルも収集された。プロトンポンプ阻害剤、H2 拮抗薬およびジゴキシンの併用投与は、ダビガトランのトラフ濃度に顕著な変化をもたらさなかった。

他の薬剤に与えるダビガトランの影響

CYP3A4, CYP2C9, P-糖蛋白およびその他の経路を検討した臨床試験において、ダビガトランは、アミオダロン、アトルバスタチン、クラリスロマイシン、ジクロフェナク、クロピドグレル、ジゴキシン、パントプラゾール、またはラニチジンの薬物動態に意味のある変化をもたらすことはなかった。

13 非臨床毒性

13.1 がん原性、遺伝毒性、生殖能への影響

ダビガトランをマウスおよびラットに最長 2 年間強制経口投与した試験でがん原性は認められなかった。マウスおよびラットに投与した最大用量（200 mg/kg/日）は、AUC 比較で MRHD 300 mg/日におけるヒト曝露量のそれぞれ 3.6 倍および 6 倍であった。

細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ試験およびヒトリンパ球を用いた染色体異常試験の *in vitro* 試験、ならびにラットの *in vivo* 小核試験において、ダビガトランに遺伝毒性は認められなかった。

15 mg/kg/日、70 mg/kg/日および 200 mg/kg/日を用いたラットの生殖能試験で、雄ラットには交尾 29 日前から交尾期間および交尾終了日まで、また雌ラットには交尾 15 日前から妊娠 6 日目まで強制経口投与した。その結果、200 mg/kg/日（AUC 比較で MRHD 300 mg/日におけるヒト曝露量の 9～12 倍）を投与しても、雌雄の生殖能に有害な影響は観察されなかった。しかし、70 mg/kg/日（AUC 比較で MRHD におけるヒト曝露量の 3 倍）を投与した雌において、着床数が減少した。

14 臨床試験

PRADAXA の有効性を裏づける臨床的根拠は、RE-LY 試験（Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy）に由来しており、この多施設国際共同無作為化並行群間比較試験では、非弁膜症性、持続性、発作性または永続性の心房細動の患者で、さらに

以下に示すリスク因子を1つ以上有する患者を対象に、盲検化された2用量のPRADAXA（110 mg 1日2回および150 mg 1日2回）と非盲検のワルファリン（INR2～3を目標とする用量を投与）とを比較した。

- 脳卒中、一過性脳虚血発作または全身性塞栓症の既往
- 左室駆出率40%未満
- NYHAクラス2以上の症候性心不全
- 年齢75歳以上
- 年齢65歳以上で次のいずれかを合併する：糖尿病、冠動脈疾患または高血圧

この試験の主要目的は、脳卒中（虚血性および出血性）および全身性塞栓からなる複合エンドポイントの発現率を低下させることにおいて、PRADAXAがワルファリンに対して非劣性であるかどうかを判定することであった。この試験は、以前に行われた心房細動におけるワルファリンの無作為化プラセボ比較試験で確立されたワルファリンの効果をPRADAXAが50%以上の確率で保持することを裏付けるためにデザインされた。なお、統計的優位性も検討された。

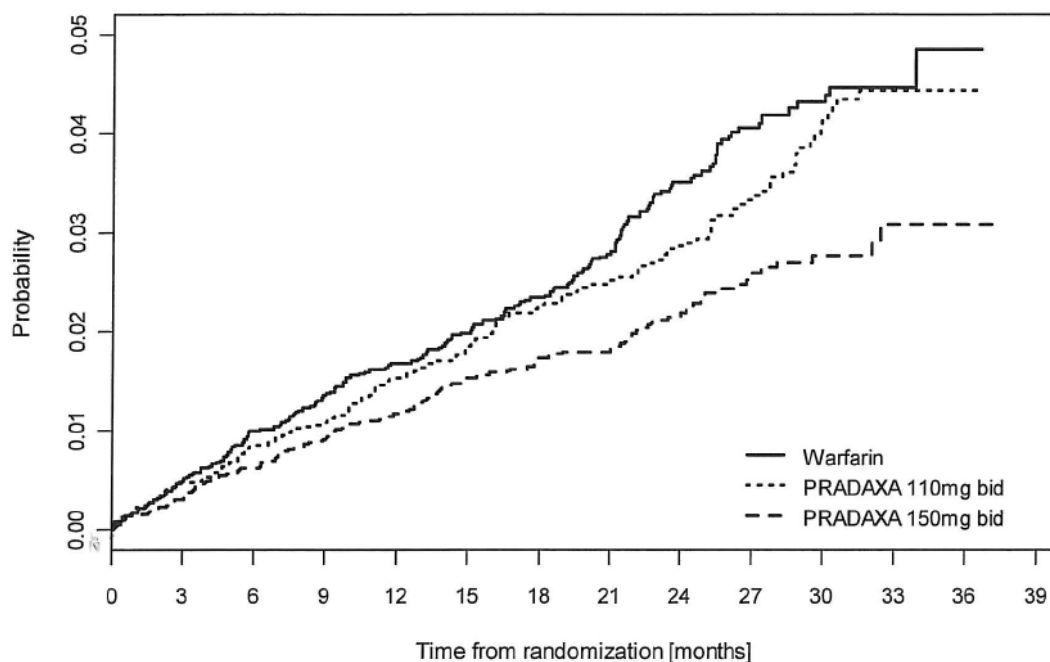
計18,113例の患者が無作為化され、中央値2年間の追跡調査を受けた。患者の平均年齢は71.5歳で、平均CHADS2スコアは2.1であった。患者集団の内訳は、男性64%、白人70%、アジア系16%、および黒人1%であった。患者の20%が脳卒中またはTIAの既往歴があり、また50%はビタミンK拮抗薬（VKA）による治療歴がなかった（これまでの人生でVKAへの総曝露期間が2ヵ月未満と定義される）。患者の32%はこれまでにVKAに曝露したことがなかった。この試験の対象患者における併存疾患には、高血圧（79%）、糖尿病（23%）、およびCAD（28%）が含まれた。ベースライン時に、患者の40%がアスピリンおよび6%がクロピドグレルを使用していた。ワルファリン群に無作為化された患者の場合、治療域（INR 2～3）に該当した平均期間（%）は64%であった。INRが4を超えるまたは1.5未満に該当した平均期間（%）はそれぞれ2%および5%であった。

ワルファリンおよびPRADAXA 110mg 1日2回投与に比較して、PRADAXA 150 mg 1日2回投与は、主要複合エンドポイントの脳卒中と全身性塞栓を有意に減少させた（表4および図1を参照）。

表4 RE-LY 試験での脳卒中または全身性塞栓の初回発症

	PRADAXA 150 mg 1日2回	PRADAXA 110 mg 1日2回	ワルファリン
無作為化された患者数	6076	6015	6022
複合エンドポイントの事象を発症した患者数 (%)	134 (2.2%)	183 (3%)	202 (3.4%)
ワルファリンに対するハザード比 (95% CI)	0.65 (0.52, 0.81)	0.90 (0.74, 1.10)	
優位性検定の p 値	0.0001	0.3	
PRADAXA 110 mg に対するハザード比 (95% CI)	0.72 (0.58, 0.90)		
優位性検定の p 値	0.004		

図 1 : Kaplan-Meier 曲線による脳卒中または全身性塞栓症の初回発症までの推定期間



Patients at risk													
PRAD 110	6015	5927	5862	5797	5713	5481	4615	3778	3132	2383	1446	495	87
PRAD 150	6076	6010	5940	5861	5782	5555	4700	3847	3238	2428	1481	494	90
Warfarin	6022	5937	5862	5782	5719	5438	4615	3702	3092	2338	1364	383	76

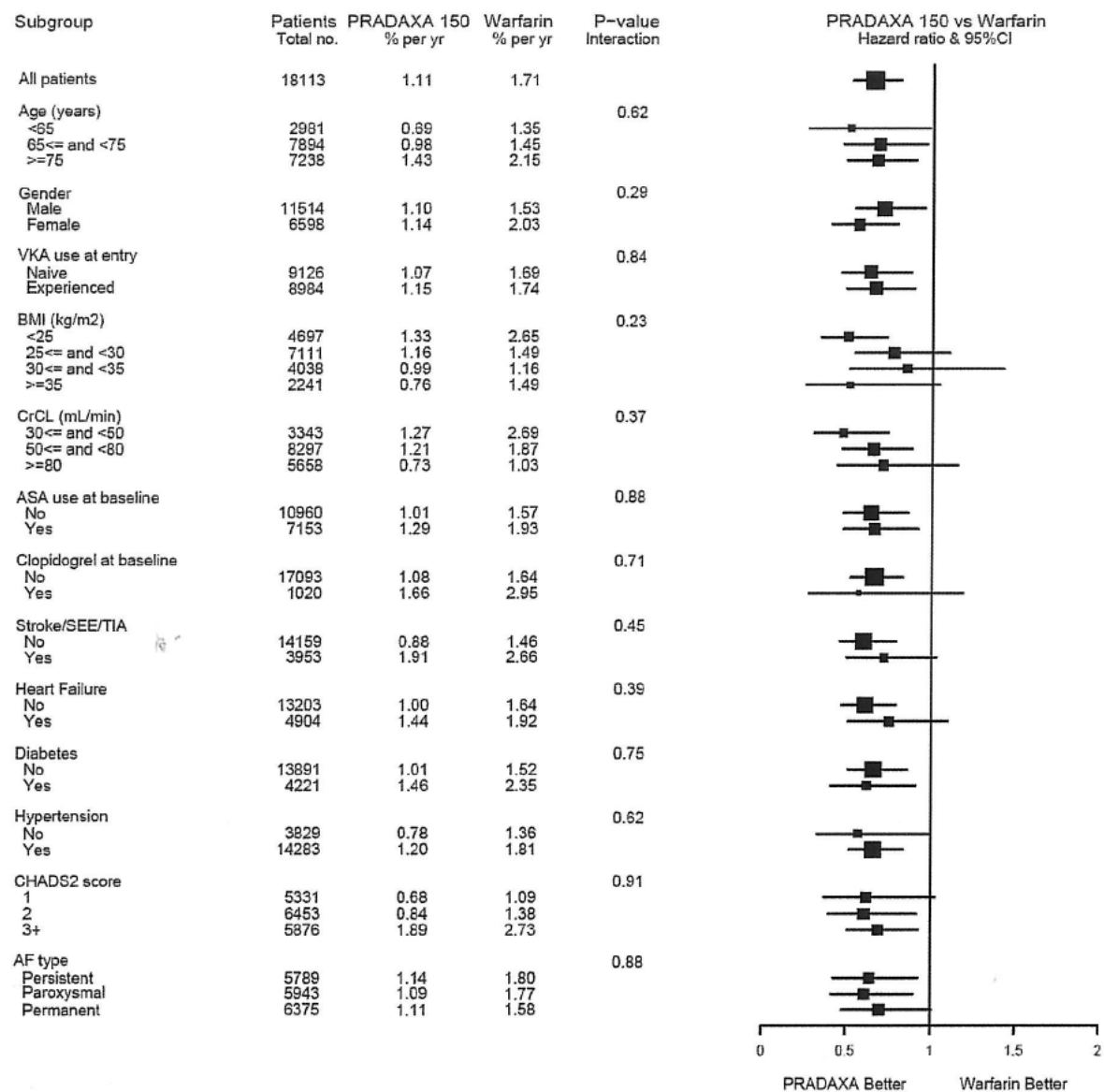
脳卒中の病型を含む複合エンドポイントのうちわけについて表 5 に示す。主な治療効果は脳卒中の減少であった。PRADAXA 150 mg 1 日 2 回投与は、ワルファリンに比較して、虚血性および出血性脳卒中を有意に減少させた。

表 5 RE-LY 試験での脳卒中および全身性塞栓症

	PRADAXA 150 mg 1 日 2 回 N (%)	ワルファリン N (%)	ハザード比 (95%CI**)
無作為化された患者数	6076	6022	
脳卒中	122	186	0.64 (0.51, 0.81)
虚血性脳卒中	103	134	0.75 (0.58, 0.97)
出血性脳卒中	12	45	0.26 (0.14, 0.49)
全身性塞栓症	13	21	0.61 (0.30, 1.21)

PRADAXA 150 mg 1 日 2 回投与の有効性は主なサブグループにわたり概して一致していた (図 2 を参照)。

図 2：ベースライン特異性にみた脳卒中および全身性塞栓症のハザード比



下記に各実施医療機関におけるワルファリン投与群が治療域（INR 2～3）に該当した期間（%）ごとに分類した結果を示した。INR コントロール中央値を上回るあるいは下回る実施医療機関における、脳卒中／全身性塞栓症、全死亡、および大出血に関する結果を表 6 に示す。ワルファリンに比較した、PRADAXA 150 mg のベネフィットは、INR コントロールが中央値よりも下回る実施医療機関で組み込まれた患者群において最も明らかであった。

表 6 RE-LY 試験におけるセンターの INR コントロール

	INR コントロールが中央値 67%を下回る実 施医療機関	INR コントロールが中央値 67%を上回る実 施医療機関
脳卒中／全身性塞栓症	0.57 (0.42, 0.76)	0.76 (0.55, 1.05)
原因を問わない死亡	0.78 (0.66, 0.93)	1.01 (0.84, 1.23)
大出血	0.82 (0.68, 0.99)	1.08 (0.89, 1.31)

心筋梗塞のリスクは、PRADAXA 投与群（150 mg で 1.5%）がワルファリン群（1.1%）よりも数値的に高かった。

16 薬剤の供給法／保管と取り扱い

PRADAXA 75 mg カプセルは、Boehringer Ingelheim 社のシンボルが淡青色の不透明なキャップにプリントされ、不透明なクリーム色の胴部には「R75」とプリントされている。プリントされている文字は黒色である。PRADAXA カプセルは、以下のとおり梱包された状態で供給される：

- NDC 0597-0108-54 60 カプセル入りユースボトル単位
- NDC 0597-0108-60 60 カプセル入りブリスターパック（10 x 6 カプセルブリスターカード）

PRADAXA 150 mg カプセルは、Boehringer Ingelheim 社のシンボルが淡青色の不透明なキャップにプリントされ、不透明なクリーム色の胴部には「R150」とプリントされている。プリントされている文字は黒色である。PRADAXA カプセルは、以下のとおり梱包された状態で供給される：

- NDC 0597-0135-54 60 カプセル入りユースボトル単位
- NDC 0597-0135-60 60 カプセル入りブリスターパック（10 x 6 カプセルブリスターカード）

ボトル：

25°C（77°F）で保管する；許容範囲は 15～30°C（59°～86°F）である。開封したら 30 日以内に使用すること。ボトルはしっかりと蓋を閉めて保管する。湿気を防止するため、オリジナルパッケージで保管すること。

ブリスター：

25°C（77°F）で保管する；許容範囲は 15～30°C（59°～86°F）である。湿気を防止するため、オリジナルパッケージで保管すること。

小児の手の届かない場所に保管する。

17 患者カウンセリング情報

「投薬ガイド」参照。

17.1 患者への服薬指導

- PRADAXA を処方通り正確に服用するように患者に伝える。
- PRADAXA を処方した医療提供者に相談することなく PRADAXA の服用を中止しないように患者に念を押す。
- カプセルを飲み込む前に、カプセルを噛み砕いたり、カプセルを開けてペレットのみを服用したりしないように患者を指導する（食物に振りかけたり、飲料に混ぜたりしない）。

17.2 出血

出血しやすく、出血が長引く可能性があるため、出血の徴候や症状が認められた場合には担当医療提供者に連絡するよう患者に伝えること。

重篤な出血の徴候や症状であると考えられるため、以下のいずれかに該当する場合にはただちに救急受診するよう患者に指導する：

- 異常な出血病変（原因が思い当たらない皮下出血や大きくなっていく皮下出血）
- ピンク色または茶色を帯びた尿
- 赤色または黒色タール便
- 喀血
- 吐血またはコーヒー残渣様吐物

出血の徴候や症状が認められる場合には、担当医療提供者に連絡するか、ただちに受診するよう患者に指導する：

- 関節の疼痛、腫脹または不快感

- 頭痛，浮動性めまい，脱力
- 鼻出血を繰り返す
- 異常な歯肉出血
- 止血までに長時間を要する切傷からの出血の場合
- 通常よりも重度の経血または膣出血

17.3 胃腸の副作用

消化不良または消化不良様症状の徴候や症状が認められる場合には，担当医療提供者に連絡するよう患者に指導する：

- 消化不良（胃不調），灼熱感，悪心
- 腹痛または腹部不快感
- 心窩部不快感，GERD（胃の消化障害）

17.4 侵襲的または外科的処置

侵襲的処置（歯科的処置を含む）が予定されている場合，患者は PRADAXA を服用している旨を事前に医療提供者に伝えること。

17.5 併用薬

医療提供者が出血リスクに影響を及ぼす可能性のある他剤（アスピリンや NSAID など）またはダビガトラン曝露量を把握できるようにするため，服用中または服用しようとしているすべての処方箋薬，OTC 薬またはダイエタリーサプリメントの一覧を患者に書き出してもらうこと。

製造販売：

Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.
Ridgefield, CT 06877 USA

©Copyright 2009 Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.
すべての権利は留保されている。

リソース番号をここに記載

コンポーネント番号をここに記載

1.6.2.3 欧州添付文書

2009 年 12 月に効能追加のために承認申請した欧州添付文書（案）および邦訳を次に添付する。

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Pradaxa 75 mg hard capsules

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each hard capsule contains 75 mg of dabigatran etexilate (as mesilate)

Excipients: Each hard capsule contains 2 micrograms sunset yellow (E110)

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Hard capsule

Imprinted capsules with light blue, opaque cap and cream-coloured, opaque body of size 2 filled with yellowish pellets. The cap is imprinted with the Boehringer Ingelheim company symbol, the body with "R75".

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Primary prevention of venous thromboembolic events in adult patients who have undergone elective total hip replacement surgery or total knee replacement surgery.

4.2 Posology and method of administration

Prevention of Venous Thromboembolism (VTE) in patients following elective knee replacement surgery:

The recommended dose of Pradaxa is 220 mg once daily taken as 2 capsules of 110 mg. Treatment should be initiated orally within 1 – 4 hours of completed surgery with a single capsule and continuing with 2 capsules once daily thereafter for a total of 10 days.

Prevention of Venous Thromboembolism (VTE) in patients following elective hip replacement surgery:

The recommended dose of Pradaxa is 220 mg once daily taken as 2 capsules of 110 mg. Treatment should be initiated orally within 1 – 4 hours of completed surgery with a single capsule and continuing with 2 capsules once daily thereafter for a total of 28-35 days.

For both surgeries, if haemostasis is not secured, initiation of treatment should be delayed. If treatment is not started on the day of surgery then treatment should be initiated with 2 capsules once daily.

Special patient populations:

Renal impairment:

Treatment with Pradaxa in patients with severe renal impairment (creatinine clearance < 30 ml/min) is contraindicated (see section 4.3).

In patients with moderate renal impairment (creatinine clearance 30-50 ml/min), there is limited clinical experience. These patients should be treated with caution. The recommended dose is 150 mg taken once daily as 2 capsules of 75 mg (see section 4.4 and 5.1).

After knee replacement surgery treatment should be initiated orally within 1 – 4 hours of completed surgery with a single capsule and continuing with 2 capsules once daily thereafter for a total of 10 days.

After hip replacement surgery treatment should be initiated orally within 1 – 4 hours of completed surgery with a single capsule and continuing with 2 capsules once daily thereafter for a total of 28-35 days.

Elderly:

In elderly patients (> 75 years) there is limited clinical experience. These patients should be treated with caution. The recommended dose is 150 mg taken once daily as 2 capsules of 75 mg (see section 4.4 and 5.1).

After knee replacement surgery treatment should be initiated orally within 1 – 4 hours of completed surgery with a single capsule and continuing with 2 capsules once daily thereafter for a total of 10 days.

After hip replacement surgery treatment should be initiated orally within 1 – 4 hours of completed surgery with a single capsule and continuing with 2 capsules once daily thereafter for a total of 28-35 days.

Hepatic impairment:

Patients with elevated liver enzymes > 2 upper limit of normal (ULN) were excluded in clinical trials. Therefore the use of Pradaxa is not recommended in this population (see sections 4.4 and 5.2). ALT should be measured as part of the standard pre-operative evaluation (see section 4.4).

Weight:

There is very limited clinical experience in patients with a body weight < 50 kg or > 110 kg at the recommended posology. Given the available clinical and kinetic data no adjustment is necessary (see section 5.2) but close clinical surveillance is recommended (see section 4.4).

Post-surgical patients with an increased risk for bleeding:

Patients at risk for bleeding or patients at risk of overexposure, notably patients with moderate renal impairment (creatinine clearance 30 – 50 ml/min), should be treated with caution (see sections 4.4 and 5.1).

Children and adolescents:

There is no experience in children and adolescents.
Pradaxa is not recommended for use in patients below 18 years due to lack of data on safety and efficacy.

Concomitant use of Pradaxa with amiodarone or verapamil:

Dosing should be reduced to 150 mg Pradaxa daily in patients who received concomitantly dabigatran etexilate and amiodarone or verapamil (see sections 4.4 and 4.5).

In patient with moderate renal impairment and concomitantly treated with dabigatran etexilate and verapamil, a dose reduction of Pradaxa to 75 mg daily should be considered (see sections 4.4 and 4.5).

Switching from Pradaxa treatment to parenteral anticoagulant:

It is recommended to wait 24 hours after the last dose before switching from Pradaxa to a parenteral anticoagulant (see section 4.5).

Switching from parenteral anticoagulants treatment to Pradaxa:

No data are available, therefore it is not recommended to start the administration of Pradaxa before the next scheduled dose of the parenteral anticoagulant would have been due (see section 4.5).

Pradaxa should be swallowed as a whole with water, with or without food.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients
- Patients with severe renal impairment ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$)
- Active clinically significant bleeding
- Organic lesion at risk of bleeding
- Spontaneous or pharmacological impairment of haemostasis
- Hepatic impairment or liver disease expected to have any impact on survival
- Concomitant treatment with quinidine (see section 4.5)

4.4 Special warnings and precautions for use

Hepatic impairment:

Patients with elevated liver enzymes $> 2 \text{ ULN}$ were excluded in controlled clinical trials. Therefore the use of Pradaxa is not recommended in this population. ALT should be measured as part of the standard pre-operative evaluation.

Haemorrhagic risk:

Close clinical surveillance (looking for signs of bleeding or anaemia) is recommended throughout the treatment period, especially in the following situations that may increase the hemorrhagic risk: diseases associated with an increased risk of bleeding, such as congenital or acquired coagulation disorders, thrombocytopenia or functional platelet defects, active ulcerative gastrointestinal disease, recent biopsy or major trauma, recent intracranial haemorrhage or brain, spinal or ophthalmic surgery, bacterial endocarditis.

Plasma concentrations of dabigatran might be elevated when co-administered with strong P-gp inhibitors (e.g. verapamil, amiodarone). This may increase the risk of bleeding and these patients

should be closely clinically monitored (looking for signs of bleeding and anaemia) (see sections 4.2 and 4.5).

Patients with moderate renal impairment have an increased exposure to dabigatran. Limited data is available in patients < 50 kg and the elderly (see sections 4.2 and 5.2). In these situations, Pradaxa should be used with caution and a close clinical surveillance (looking for signs of bleeding or anemia) is required throughout the treatment period (see section 4.2).

When severe bleedings occur treatment must be discontinued and the source of bleeding investigated (see section 4.9).

Agents that may enhance the risk of haemorrhage should not be administered concomitantly or should be administered with caution with Pradaxa (see section 4.5).

Patients at high surgical mortality risk and with intrinsic risk factors for thromboembolic events:

There are limited efficacy and safety data for dabigatran available in these patients and therefore they should be treated with caution.

Spinal anaesthesia/epidural anaesthesia/lumbar puncture:

In patients undergoing major orthopaedic surgery, epidural or spinal haematomas that may result in long-term or permanent paralysis cannot be excluded with the concurrent use of dabigatran and spinal/epidural anaesthesia or spinal puncture. The risk of these rare events may be higher with postoperative use of indwelling epidural catheters or the concomitant use of other medicinal products affecting haemostasis.

Therefore the use of Pradaxa is not recommended in patients undergoing anaesthesia with post-operative indwelling epidural catheters.

Administration of the first dose of Pradaxa should occur a minimum of two hours after the catheter is removed. These patients require frequent observation for neurological signs and symptoms.

Hip fracture surgery:

There is no data on the use of Pradaxa in patients undergoing hip fracture surgery. Therefore treatment is not recommended.

Colorants:

Pradaxa hard capsules contain the colorant sunset yellow (E110), which may cause allergic reactions.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Interaction studies have only been performed in adults.

Anticoagulants and platelet aggregation agents:

The following treatments are not recommended concomitantly with Pradaxa: unfractionated heparins and heparin derivatives, low molecular weight heparins (LMWH), fondaparinux, desirudin, thrombolytic agents, GPIIb/IIIa receptor antagonists, clopidogrel, ticlopidine, dextran, sulfinpyrazone and vitamin K antagonists. It should be noted that unfractionated heparin can be administered at doses necessary to maintain a patent central venous or arterial catheter (see sections 4.2 and 4.4).

Interactions linked to dabigatran etexilate and dabigatran metabolic profile:

Dabigatran etexilate and dabigatran are not metabolised by the cytochrome P450 system and have no *in vitro* effects on human cytochrome P450 enzymes. Therefore, related medicinal product interactions are not expected with dabigatran.

NSAIDs: When Pradaxa was coadministered with diclofenac, the plasma exposure of both medicinal products remained unchanged indicating a lack of a pharmacokinetic interaction between dabigatran etexilate and diclofenac. However, due to the risk of haemorrhage, notably with NSAIDs with elimination half-lives > 12 hours, close observation for signs of bleeding is recommended (see section 4.4).

Transporter interactions:

Amiodarone, verapamil and clarithromycin are inhibitors of the efflux transporter P-glycoprotein and dabigatran etexilate a substrate of this transporter.

Amiodarone: When Pradaxa was coadministered with a single oral dose of 600 mg amiodarone, the extent and rate of absorption of amiodarone and its active metabolite DEA were essentially unchanged. The dabigatran AUC and C_{max} were increased by about 60 % and 50 %, respectively. The mechanism of the interaction has not been completely clarified. In view of the long half-life of amiodarone the potential for drug interaction may exist for weeks after discontinuation of amiodarone.

Dosing should be reduced to 150 mg Pradaxa daily in patients who received concomitantly dabigatran etexilate and amiodarone (see section 4.2).

Verapamil: When dabigatran etexilate (150 mg) was coadministered with oral verapamil, the C_{max} and AUC of dabigatran were increased but magnitude of this change differs depending on timing of administration and formulation of verapamil.

The greatest elevation of dabigatran exposure was observed with the first dose of an immediate release formulation of verapamil administered one hour prior to dabigatran etexilate intake (increase of C_{max} by about 180 % and AUC by about 150 %). The effect was progressively decreased with administration of an extended release formulation (increased of C_{max} by about 90 % and AUC by about 70 %) or administration of multiple doses of verapamil (increased of C_{max} by about 60 % and AUC by about 50 %).

Therefore, close clinical surveillance (looking for signs of bleeding or anemia) is required when dabigatran is co-administered with verapamil. In patient with normal renal function after the surgery, receiving dabigatran etexilate and verapamil concomitantly, the dose of Pradaxa should be reduced to 150 mg daily. In patient with moderate renal impairment and concomitantly treated with dabigatran etexilate and verapamil, a dose reduction of Pradaxa to 75 mg daily should be considered (see sections 4.2 and 4.4).

There was no meaningful interaction observed when verapamil was given 2 hours after dabigatran etexilate (increased of C_{max} by about 10 % and AUC by about 20 %). This is explained by completed dabigatran absorption after 2 hours (see section 4.4)

Clarithromycin: When clarithromycin (500 mg bid) was administered together with dabigatran etexilate in healthy volunteers, increase of AUC by about 19 % and C_{max} by about 15 % was observed without any clinical safety concern. However, in patients receiving dabigatran, a clinically relevant interaction cannot be excluded when combined with clarithromycin. Therefore, a close

monitoring should be exercised when dabigatran etexilate is combined with clarithromycine and particularly in the occurrence of bleeding, notably in patient having a mild to moderate renal impairment.

P-glycoprotein inhibitors:

Caution should be exercised with strong P-glycoprotein inhibitors. The P-glycoprotein inhibitor quinidine is contraindicated (see section 4.3).

P-glycoprotein inducers:

Potent P-glycoprotein inducers such as rifampicin or St John's wort (*Hypericum perforatum*), may reduce the systemic exposure of dabigatran. Caution is advised when co-administering these medicinal products.

Digoxin: In a study performed with 24 healthy subjects, when Pradaxa was coadministered with digoxin, no changes on digoxin and no clinical relevant changes on dabigatran exposure have been observed.

Gastric pH:

Pantoprazole: When Pradaxa was coadministered with pantoprazole, a decrease in the dabigatran area under the plasma concentration-time curve of approximately 30 % was observed. Pantoprazole and other proton-pump inhibitors were co-administered with Pradaxa in clinical trials and no effects on bleeding or efficacy were observed.

Ranitidine: Ranitidine administration together with Pradaxa had no clinically relevant effect on the extent of absorption of dabigatran.

4.6 Pregnancy and lactation

Pregnancy:

There are no adequate data from the use of Pradaxa in pregnant women.

Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown.

Women of child-bearing potential should avoid pregnancy during treatment with dabigatran etexilate. Pradaxa should not be used during pregnancy unless clearly necessary.

Lactation:

There are no clinical data of the effect of dabigatran on infants during breast feeding.

Lactation should be discontinued during treatment with Pradaxa.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed.

4.8 Undesirable effects

A total of 10.084 patients were treated in 4 actively controlled VTE prevention trials with at least one dose of the medicinal product. Of these 5419 were treated with 150 mg or 220 mg daily of Pradaxa, while 389 received doses less than 150 mg daily and 1168 received doses in excess of 220 mg daily.

The most commonly reported adverse reactions are bleedings occurring in total in approximately 14 % of patients; the frequency of major bleeds (including wound site bleedings) is less than 2 %.

Although rare in frequency in clinical trials, major or severe bleeding may occur and, regardless of location, may lead to disabling, life-threatening or even fatal outcomes.

The table 1 shows the number (%) of patients experiencing bleeding events during the treatment period in the VTE prevention in the two pivotal clinical trials, according to dose.

Table 1 Bleeding events broken down to major and any bleeding in the pivotal hip and knee study.

	Dabigatran etexilate 150 mg N (%)	Dabigatran etexilate 220 mg N (%)	Enoxaparin N (%)
Treated	1866(100.0)	1825(100.0)	1848(100.0)
Major Bleeding	24 (1.3)	33 (1.8)	27 (1.5)
Any bleeding	258(13.8)	251(13.8)	247(13.4)

Table 2 shows the adverse reactions ranked under headings of SOC and frequency using the following convention: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$, $<1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$, $<1/100$); rare ($\geq 1/10,000$, $<1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$).

SOC / Preferred Term.	Dabigatran etexilate 150 mg N (%)	Dabigatran etexilate 220 mg N (%)	Enoxaparin N (%)
Number of patients treated	2737(100)	2682(100)	3108(100)
Blood and lymphatic system disorders			
	Common		
Anaemia	110 (4.0)	117 (4.4)	141 (4.5)
	Uncommon		
Thrombocytopenia	5 (0.2)	2 (0.1)	5 (0.2)
Vascular disorders			
	Common		
Haematoma	38 (1.4)	37 (1.4)	55 (1.8)
Traumatic haematoma	37 (1.4)	41 (1.5)	51 (1.6)
Wound haemorrhage	35 (1.3)	28 (1.0)	31 (1.0)
	Uncommon		
Haemorrhage	5 (0.2)	18 (0.7)	21 (0.7)
Respiratory and thoracic system disorders			
	Uncommon		
Epistaxis	19 (0.7)	15 (0.6)	13 (0.4)
Gastrointestinal disorders			
	Common		
Gastrointestinal haemorrhage	33 (1.2)	17 (0.6)	20 (0.6)
	Uncommon		
Rectal haemorrhage	12 (0.4)	15 (0.6)	5 (0.2)
Haemorrhoidal haemorrhage	4 (0.2)	8 (0.3)	2 (0.1)
Hepatobiliary disorders			
	Uncommon		
Alanine aminotransferase increased	18 (0.7)	7 (0.3)	28 (0.9)

SOC / Preferred Term.	Dabigatran etexilate 150 mg N (%)	Dabigatran etexilate 220 mg N (%)	Enoxaparin N (%)
Aspartate aminotransferase increased	9 (0.3)	5 (0.2)	15 (0.5)
Hepatic function abnormal/ Liver function Test abnormal	6 (0.2)	10 (0.4)	7 (0.2)
Hepatic enzyme increased	4 (0.2)	5 (0.2)	11 (0.4)
Hyperbilirubinaemia	4 (0.1)	3 (0.1)	4 (0.1)
Transaminases increased	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorder			
	Common		
Skin haemorrhage	45 (1.6)	57 (2.1)	61 (2.0)
Musculoskeletal and connective tissue and bone disorders			
	Uncommon		
Haemarthrosis	9 (0.3)	7 (0.3)	17 (0.6)
Renal and urinary disorders			
	Common		
Haematuria	38 (1.4)	33 (1.4)	25 (0.8)
General disorders and administration site conditions			
	Uncommon		
Injection site haemorrhage	21 (0.8)	19 (0.7)	27 (0.9)
Bloody discharge	2 (0.1)	6 (0.2)	6 (0.2)
Catheter site haemorrhage	2 (0.1)	1 (0.0)	7 (0.2)
Investigations			
	Common		
Haemoglobin decreased	45 (1.6)	35 (1.3)	74 (2.4)
	Uncommon		
Haematocrit decreased	0 (0.0)	6 (0.2)	4 (0.1)
Injury, poisoning and procedural complications			
	Common		
Wound secretion	130 (4.8)	130 (4.9)	93 (3.0)
Anaemia postoperative	99 (3.6)	87 (3.2)	120 (3.7)
Post procedural haematoma	66 (2.4)	45 (1.7)	78 (2.5)
Post procedural haemorrhage	37 (1.4)	54 (2.0)	56 (1.8)
Post procedural discharge	31 (1.1)	34 (1.3)	31 (1.0)
Surgical and medical procedures			
	Uncommon		
Post procedural drainage	11 (0.4)	13 (0.5)	16 (0.5)
Wound drainage	1 (0.0)	4 (0.2)	2 (0.1)

Beyond the reported ALT findings the following laboratory chemistry data had been measured in phase 3 studies as presented in table 3.

Table 3: ALT findings the following laboratory chemistry

	Dabigatran etexilate 150 mg N (%)	Dabigatran etexilate 220 mg N (%)	Enoxaparin N (%)
--	---	---	---------------------

Total rates of Alaninine aminotransferase increased 3 x ULN	68 (2.5)	58 (2.2)	95 (3.5)
---	----------	----------	----------

4.9 Overdose

There is no antidote to dabigatran. Doses of dabigatran etexilate beyond those recommended, expose the patient to increased risk of bleeding. In the event of haemorrhagic complications, treatment must be discontinued and the source of bleeding investigated. Since dabigatran is excreted predominantly by the renal route adequate diuresis must be maintained. The initiation of appropriate treatment, e.g. surgical haemostasis or the transfusion of fresh frozen plasma should be considered.

Dabigatran can be dialysed; there is no clinical experience to demonstrate the utility of this approach in clinical studies.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: direct thrombin inhibitors, ATC code: B01AE07

Dabigatran etexilate is a small molecule prodrug which does not exhibit any pharmacological activity. After oral administration, dabigatran etexilate is rapidly absorbed and converted to dabigatran by esterase-catalysed hydrolysis in plasma and in the liver. Dabigatran is a potent, competitive, reversible direct thrombin inhibitor and is the main active principle in plasma.

Since thrombin (serine protease) enables the conversion of fibrinogen into fibrin during the coagulation cascade, its inhibition prevents the development of thrombus. Dabigatran also inhibits free thrombin, fibrin-bound thrombin and thrombin-induced platelet aggregation.

In-vivo and *ex-vivo* animal studies have demonstrated antithrombotic efficacy and anticoagulant activity of dabigatran after intravenous administration and of dabigatran etexilate after oral administration in various animal models of thrombosis.

There is a clear correlation between plasma dabigatran concentration and degree of anticoagulant effect based on phase II studies.

Steady state (after day 3) dabigatran peak plasma concentration, measured 2-4 hours after 220 mg dabigatran etexilate administration, is expected to be around 270 ng/ml, with an expected range of 80-460 ng/ml. The dabigatran trough concentration, measured at the end of the dosing interval (24 hours after the last 220 mg dabigatran dose), is expected to be around 40 ng/ml, with expected range of 10-90 ng/ml.

Ethnic origin:

More than 99% of efficacy and safety data were generated in Caucasians.

Clinical trials in Venous Thromboembolism (VTE) prophylaxis following major joint replacement surgery:

In 2 large randomized, parallel group, double-blind, dose-confirmatory trials, patients undergoing elective major orthopaedic surgery (one for knee replacement surgery and one for hip replacement

surgery) received Pradaxa 75 mg or 110 mg within 1-4 hours of surgery followed by 150 mg or 220 mg daily thereafter, haemostasis having been secured, or enoxaparin 40 mg on the day prior to surgery and daily thereafter.

In the RE-MODEL trial (knee replacement) treatment was for 6 – 10 days and in the RE-NOVATE trial (hip replacement) for 28 – 35 days. Totals of 2076 patients (knee) and 3494 (hip) were treated respectively.

Composite of total VTE (including PE, proximal and distal DVT, whatever symptomatic or asymptomatic detected by routine venography) and all-cause mortality constituted the primary end-point for both studies. Composite of major VTE (including PE and proximal DVT, whatever symptomatic or asymptomatic detected by routine venography) and VTE-related mortality constituted a secondary end-point and is considered of better clinical relevance.

Results of both studies showed that the antithrombotic effect of Pradaxa 220 mg and 150 mg were statistically non-inferior to that of enoxaparin on total VTE and all-cause mortality. The point estimate for incidence of Major VTE and VTE related mortality for the 150 mg dose was slightly worse than enoxaparin (table 4). Better results were seen with the 220mg dose where the point estimate of Major VTE was slightly better than enoxaparin (table 4)."

The clinical studies have been conducted in a patient population with a mean age > 65 years.

There were no differences in the phase 3 clinical studies for efficacy and safety data between men and women.

In the studied patient population of RE-MODEL and RE-NOVATE (5539 patients treated), 51 % suffered from concomitant hypertension, 9 % from concomitant diabetes, 9 % from concomitant coronary artery disease and 20 % had a history of venous insufficiency. None of these diseases showed an impact on the effects of dabigatran on VTE-prevention or bleeding rates.

Data for the major VTE and VTE-related mortality endpoint were homogeneous with regards to the primary efficacy endpoint and are shown in table 4.

Data for the total VTE and all cause mortality endpoint are shown in table 5.

Data for adjudicated major bleeding endpoints are shown in tables 6 below.

Table 4: Analysis of major VTE and VTE-related mortality during the treatment period in the RE-MODEL and the RE-NOVATE orthopaedic surgery studies

Trial	Dabigatran etexilate 220 mg	Dabigatran etexilate 150 mg	Enoxaparin 40 mg
RE-NOVATE (hip)			
N	909	888	917
Incidences (%)	28 (3.1)	38 (4.3)	36 (3.9)
Risk ratio over enoxaparin	0.78	1.09	
95% CI	0.48, 1.27	0.70, 1.70	
RE-MODEL (knee)			
N	506	527	511
Incidences (%)	13 (2.6)	20 (3.8)	18 (3.5)
Risk ratio over enoxaparin	0.73	1.08	
95% CI	0.36, 1.47	0.58, 2.01	

Table 5: Analysis of total VTE and all cause mortality during the treatment period in the RE-NOVATE and the RE-MODEL orthopaedic surgery studies

Trial	Dabigatran etexilate 220 mg	Dabigatran etexilate 150 mg	Enoxaparin 40 mg
RE-NOVATE (hip)			
N	880	874	897
Incidences (%)	53 (6.0)	75 (8.6)	60 (6.7)
Risk ratio over enoxaparin	0.9	1.28	
95% CI	(0.63, 1.29)	(0.93, 1.78)	
RE-MODEL (knee)			
N	503	526	512
Incidences (%)	183 (36.4)	213 (40.5)	193 (37.7)
Risk ratio over enoxaparin	0.97	1.07	
95% CI	(0.82, 1.13)	(0.92, 1.25)	

Table 6: Major bleeding events by treatment in the individual RE-MODEL and the RE-NOVATE studies

Trial	Dabigatran etexilate 220 mg	Dabigatran etexilate 150 mg	Enoxaparin 40 mg
RE-NOVATE (hip)			
Treated patients N	1146	1163	1154
Number of MBE N(%)	23 (2.0)	15 (1.3)	18 (1.6)
RE-MODEL (knee)			
Treated patients N	679	703	694
Number of MBE N(%)	10 (1.5)	9 (1.3)	9 (1.3)

5.2 Pharmacokinetic properties

After oral administration, dabigatran etexilate is rapidly and completely converted to dabigatran, which is the active form in plasma. The cleavage of the prodrug dabigatran etexilate by esterase-catalysed hydrolysis to the active principle dabigatran is the predominant metabolic reaction. The absolute bioavailability of dabigatran following oral administration of Pradaxa was approximately 6.5 %.

After oral administration of Pradaxa in healthy volunteers, the pharmacokinetic profile of dabigatran in plasma is characterized by a rapid increase in plasma concentrations with C_{max} attained within 0.5 and 2.0 hours post administration.

Absorption:

A study evaluating post-operative absorption of dabigatran etexilate, 1-3 hours following surgery, demonstrated relatively slow absorption compared with that in healthy volunteers, showing a smooth plasma concentration-time profile without high peak plasma concentrations. Peak plasma concentrations are reached at 6 hours following administration in a postoperative period due to contributing factors such as anesthesia, gastrointestinal paresis, and surgical effects independent of the oral medicinal product formulation. It was demonstrated in a further study that slow and delayed absorption is usually only present on the day of surgery. On subsequent days absorption of dabigatran is rapid with peak plasma concentrations attained 2 hours after medicinal product administration.

Food does not affect the bioavailability of dabigatran etexilate but delays the time to peak plasma concentrations by 2 hours.

Distribution:

Low (34-35 %) concentration independent binding of dabigatran to human plasma proteins was observed. The volume of distribution of dabigatran of 60 – 70 L exceeded the volume of total body water indicating moderate tissue distribution of dabigatran.

C_{max} and the area under the plasma concentration-time curve were dose proportional. Plasma concentrations of dabigatran showed a biexponential decline with a mean terminal half-life of 12-14 hours in healthy volunteers and 14 – 17 hours in patients undergoing major orthopaedic surgery. The half-life was independent of dose.

Metabolism and elimination:

Metabolism and excretion of dabigatran were studied following a single intravenous dose of radiolabeled dabigatran in healthy male subjects. After an intravenous dose, the dabigatran-derived radioactivity was eliminated primarily in the urine (85 %). Faecal excretion accounted for 6 % of the administered dose. Recovery of the total radioactivity ranged from 88-94 % of the administered dose by 168 hours post dose.

Dabigatran is subject to conjugation forming pharmacologically active acylglucuronides. Four positional isomers, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acylglucuronide exist, each accounts for less than 10 % of total dabigatran in plasma. Traces of other metabolites were only detectable with highly sensitive analytical methods. Dabigatran is eliminated primarily in the unchanged form in the urine, at a rate of approximately 100 ml/min corresponding to the glomerular filtration rate.

Special populations:

Renal insufficiency:

The exposure (AUC) of dabigatran after the oral administration of Pradaxa is approximately 2.7 fold higher in volunteers with moderate renal insufficiency (CrCL between 30 – 50 ml/min) than in those without renal insufficiency.

In a small number of volunteers with severe renal insufficiency (CrCL 10-30 ml/min), the exposure (AUC) to dabigatran was approximately 6 times higher and the half-life approximately 2 times longer than that observed in a population without renal insufficiency (see sections 4.2, 4.3 and 4.4).

Elderly patients:

Specific pharmacokinetic studies with elderly subjects showed an increase of 40 to 60 % in the AUC and of more than 25 % in C_{max} compared to young subjects. Population-based pharmacokinetic studies have evaluated the pharmacokinetics of dabigatran after repeated doses in patients (up to 88 years). The observed increase of dabigatran exposure correlated with the age-related reduction in creatinine clearance (see sections 4.2 and 4.4).

Hepatic insufficiency:

No change in dabigatran exposure was seen in 12 subjects with moderate hepatic insufficiency (Child Pugh B) compared to 12 controls (see sections 4.2 and 4.4).

Body weight:

Population pharmacokinetic studies have evaluated the pharmacokinetics of dabigatran in patients of 48 to 120 kg body weight. Body weight had a minor effect on the plasma clearance of dabigatran resulting in higher exposure in patients with low body weight (see section 4.2 and 4.4).

Gender:

Active substance exposure in female patients is about 40 % to 50 % higher than in male patients and no dose adjustment is recommended.

Ethnic origin:

The pharmacokinetics of dabigatran was investigated in Caucasian and Japanese volunteers after single and multiple doses. Ethnic origin does not affect the pharmacokinetics of dabigatran in a clinically relevant manner. No pharmacokinetic data in black patients are available.

Pharmacokinetic interactions:

In vitro interaction studies did not show any inhibition or induction of the principal isoenzymes of cytochrome P450. This has been confirmed by in vivo studies with healthy volunteers, who did not show any interaction between this treatment and the following active substances: atorvastatin (CYP3A4), digoxin (P-glycoprotein transporter interaction) and diclofenac (CYP2C9). Dabigatran exposure in healthy subjects was increased by 60 % in the presence of amiodarone.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity and genotoxicity.

Effects observed in the repeat-dose toxicity studies were due to the exaggerated pharmacodynamic effect of dabigatran.

An effect on female fertility was observed in the form of a decrease in implantations and an increase in pre-implantation loss at 70 mg/kg (5-fold the plasma exposure level in patients). At doses that were toxic to the mothers (5 to 10-fold the plasma exposure level in patients), a decrease in foetal body weight and viability along with an increase in foetal variations were observed in rats and rabbits. In the pre- and post-natal study, an increase in foetal mortality was observed at doses that were toxic to the dams (a dose corresponding to a plasma exposure level 4-fold higher than observed in patients).

Carcinogenicity studies have not yet been completed with dabigatran.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Capsule fill

- Tartaric acid
- Acacia
- Hypromellose
- Dimeticone 350
- Talc
- Hydroxypropylcellulose

Capsule shell

- Carrageenan
- Potassium Chloride
- Titanium Dioxide
- Indigo Carmine (E132)
- Sunset Yellow (E110)
- Hypromellose

- Water purified

Black printing ink

- Shellac
- N-Butyl alcohol
- Isopropyl alcohol
- Industrial methylated spirit
- Iron oxide black (E172)
- Purified water
- Propylene glycol

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

Blister and bottle: 3 years

Once the bottle is opened, the product must be used within 30 days

6.4 Special precautions for storage

Blister:

Store in the original package in order to protect from moisture

Bottle:

Store in the original package in order to protect from moisture. Keep the bottle tightly closed.

6.5 Nature and contents of container

Cartons containing 1, 3, or 6 blister strips (10 x 1, 30 x 1, 60 x 1) in perforated aluminium unit dose blisters. The blister consists of an aluminium lidding foil coated with polyvinylchloride-polyvinylacetate copolymer-acrylate (PVCAC acrylate) in contact with the product and an aluminium bottom foil with polyvinylchloride (PVC) in contact with the product.

Polypropylene bottle with a screw cap containing 60 hard capsules.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

When taking Pradaxa capsules out of the blister pack, the following instructions should be followed:

- The hard capsules should be taken out of the blister card by peeling off the backing foil.
- The hard capsules should not be pushed through the blister foil.
- The blister foil should only be peeled off, when a hard capsule is required.

When taking a hard capsule out of the bottle, please observe the following instructions:

- The cap opens by pushing and turning.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Germany

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/08/442/001
EU/1/08/442/002
EU/1/08/442/003
EU/1/08/442/004

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

18 March 2008

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Pradaxa 110 mg hard capsules

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each hard capsule contains 110 mg of dabigatran etexilate (as mesilate)
Excipients: Each hard capsule contains 3 micrograms sunset yellow (E110)

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Hard capsule

Imprinted capsules with light blue, opaque cap and cream-coloured, opaque body of size 1 filled with yellowish pellets. The cap is imprinted with the Boehringer Ingelheim company symbol, the body with "R110".

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Primary prevention of venous thromboembolic events in adult patients who have undergone elective total hip replacement surgery or total knee replacement surgery.



4.2 Posology and method of administration

Adults

Prevention of Venous Thromboembolism (VTE) in patients following elective knee replacement surgery:

The recommended dose of Pradaxa is 220 mg once daily taken as 2 capsules of 110 mg. Treatment should be initiated orally within 1 – 4 hours of completed surgery with a single capsule and continuing with 2 capsules once daily thereafter for a total of 10 days.

Prevention of Venous Thromboembolism (VTE) in patients following elective hip replacement surgery:

The recommended dose of Pradaxa is 220 mg once daily taken as 2 capsules of 110 mg. Treatment should be initiated orally within 1 – 4 hours of completed surgery with a single capsule and continuing with 2 capsules once daily thereafter for a total of 28-35 days.

For both surgeries, if haemostasis is not secured, initiation of treatment should be delayed. If treatment is not started on the day of surgery then treatment should be initiated with 2 capsules once daily.

[REDACTED]

[REDACTED]

Paediatric population

No data are available (see section 5.1)

Special patient populations:

Renal impairment:

Treatment with Pradaxa in patients with severe renal impairment (creatinine clearance < 30 ml/min) is contraindicated (see section 4.3).

Prevention of VTE in patients following elective hip or knee replacement surgery:

In patients with moderate renal impairment (creatinine clearance 30-50 ml/min), there is limited clinical experience. These patients should be treated with caution. The recommended dose is 150 mg taken once daily as 2 capsules of 75 mg (see section 4.4 and 5.1).

After knee replacement surgery treatment should be initiated orally within 1 – 4 hours of completed surgery with a single capsule and continuing with 2 capsules once daily thereafter for a total of 10 days.

After hip replacement surgery treatment should be initiated orally within 1 – 4 hours of completed surgery with a single capsule and continuing with 2 capsules once daily thereafter for a total of 28-35 days.

[REDACTED]

[REDACTED]

Elderly:

Prevention of VTE in patients following elective hip or knee replacement surgery:

In elderly patients (> 75 years) there is limited clinical experience. These patients should be treated with caution. The recommended dose is 150 mg taken once daily as 2 capsules of 75 mg (see section 4.4 and 5.1).

After knee replacement surgery treatment should be initiated orally within 1 – 4 hours of completed surgery with a single capsule and continuing with 2 capsules once daily thereafter for a total of 10 days.

After hip replacement surgery treatment should be initiated orally within 1 – 4 hours of completed surgery with a single capsule and continuing with 2 capsules once daily thereafter for a total of 28-35 days.

[REDACTED]

[REDACTED]

Weight:

Prevention of VTE in patients following elective hip or knee replacement surgery:

There is very limited clinical experience in patients with a body weight < 50 kg or > 110 kg at the recommended posology. Given the available clinical and kinetic data no adjustment is necessary (see section 5.2) but close clinical surveillance is recommended (see section 4.4).

[REDACTED]

[REDACTED]

Post-surgical patients with an increased risk for bleeding:

Patients at risk for bleeding or patients at risk of overexposure, notably patients with moderate renal impairment (creatinine clearance 30–50 ml/min), should be treated with caution (see sections 4.4 and 5.1).

Children and adolescents:

There is no experience in children and adolescents.
Pradaxa is not recommended for use in patients below 18 years due to lack of data on safety and efficacy.

Concomitant use of Pradaxa with strong P-glycoprotein inhibitors, i.e. amiodaron, quinidine or verapamil:

Prevention of VTE in patients following elective hip or knee replacement surgery:

Dosing should be reduced to 150 mg taken once daily as 2 capsules of 75 mg Pradaxa in patients who received concomitantly dabigatran etexilate and amiodarone or verapamil (see sections 4.4 and 4.5).

[REDACTED]

[REDACTED]

Patients at risk of bleeding:

Prevention of VTE in patients following elective hip or knee replacement surgery:

In patient with moderate renal impairment and concomitantly treated with dabigatran etexilate and verapamil, a dose reduction of Pradaxa to 75 mg daily should be considered (see sections 4.4 and 4.5).

[REDACTED]

[REDACTED]

Switching from Pradaxa treatment to parenteral anticoagulant:

Prevention of VTE in patients following elective hip or knee replacement surgery:

It is recommended to wait 24 hours after the last dose before switching from Pradaxa to a parenteral anticoagulant (see section 4.5).

[REDACTED]

[REDACTED]

Switching from parenteral anticoagulants treatment to Pradaxa:

Dabigatran etexilate should be given 0-2 hours prior to the time that the next dose of the alternate therapy would be due, or at the time of discontinuation in case of continuous treatment (e.g. intravenous UFH) (see section 4.5).

Switching from Vit. K antagonists to dabigatran etexilate:

The Vit. K antagonist should be stopped. Dabigatran etexilate can be given as soon as the INR is < 2.0 (see section 4.5).

Cardioversion:

Patients can stay on dabigatran etexilate while being cardioverted.

Missed dose:

Prevention of VTE in patients following elective hip or knee replacement surgery:

Continue with your remaining daily doses of dabigatran etexilate at the same time of the next day. Do not take a double dose to make up for missed individual doses.

[REDACTED]

[REDACTED]

Pradaxa should be swallowed as a whole with water, with or without food. Do not open Pradaxa hard capsules (see section 5.2.)

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients

- Patients with severe renal impairment (CrCl < 30 ml/min)
- Active clinically significant bleeding
- Organic lesion at risk of bleeding
- Spontaneous or pharmacological impairment of haemostasis
- Hepatic impairment or liver disease expected to have any impact on survival
- Concomitant treatment with systemic ketokonazole (see section 4.5)

4.4 Special warnings and precautions for use

Haemorrhagic risk:

As with all anticoagulants, dabigatran etexilate should be used with caution in conditions with an increased risk of bleeding. Bleeding can occur at any site during therapy with dabigatran. An unexplained fall in hemoglobin and/or hematocrit or blood pressure should lead to a search for a bleeding site.

The aPTT test is widely available and provides an approximate indication of the anticoagulation intensity achieved with dabigatran. In patients who are bleeding, the aPTT test may be useful to assist in determining an excess of anticoagulant activity, despite its limited sensitivity. An aPTT greater than 80 sec is associated with a higher risk of bleeding.

Close clinical surveillance (looking for signs of bleeding or anaemia) is recommended throughout the treatment period, especially in the following situations that may increase the hemorrhagic risk: diseases associated with an increased risk of bleeding, such as congenital or acquired coagulation disorders, thrombocytopenia or functional platelet defects, active ulcerative gastrointestinal disease, recent biopsy or major trauma, recent intracranial haemorrhage or brain, spinal or ophthalmic surgery, bacterial endocarditis.

Factors, such as decreased renal function (30-50ml/min CrCL), age $\geq$ 75 years, or strong P-glycoprotein-inhibitor comedication are associated with increased dabigatran plasma levels. The presence of one or more than one of these factors may increase the risk of bleeding (see sections 4.2, 4.5 and 5.2).

Patients who develop acute renal failure should discontinue Pradaxa (see section 4.3).

Limited data is available in patients < 50 kg (see section 5.2).

In patients with atrial fibrillation and treated for prevention of stroke and systemic embolism, co-administration of oral anti-platelet (including aspirin and clopidogrel) and NSAID therapies increase the risk of bleeding (see section 5.2).

When severe bleedings occur treatment must be discontinued and the source of bleeding investigated (see section 4.9).

Agents that may enhance the risk of haemorrhage should not be administered concomitantly or should be administered with caution with Pradaxa (see section 4.5).

Interaction with P-glycoprotein inducers:

The concomitant use of dabigatran etexilate with the strong P-glycoprotein inducer rifampicin reduces dabigatran plasma concentrations. Other P-glycoprotein inducers such as St. John's Wort or carbamazepine are also expected to reduce dabigatran plasma concentrations, and should be co-administered with caution (see section 4.5 and 5.2).

Surgery and Interventions:

Patients on dabigatran etexilate who undergo surgery or invasive procedures are at increased risk for bleeding. Therefore surgical interventions may require the temporary discontinuation of dabigatran etexilate.

Preoperative Phase

In advance of invasive or surgical procedures dabigatran etexilate should be stopped temporarily due to an increased risk of bleeding. If possible, dabigatran etexilate should be discontinued at least 24 hours before invasive or surgical procedures. In patients at higher risk of bleeding or in major surgery where complete hemostasis may be required consider stopping dabigatran etexilate 2-4 days before surgery. Clearance of dabigatran in patients with renal insufficiency may take longer (see section 5.2). This should be considered in advance of any procedures.

Dabigatran etexilate is contraindicated in patients with severe renal dysfunction ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$) but should this occur then dabigatran etexilate should be stopped at least 5 days before major surgery (see sections 4.3 and 5.2).

If an acute intervention is required, dabigatran etexilate should be temporarily discontinued. A surgery / intervention should be delayed if possible until at least 12 hours after the last dose. If surgery cannot be delayed there may be an increase in the risk of bleeding. This risk of bleeding should be weighed together with the urgency of intervention.

Spinal anaesthesia/epidural anaesthesia/lumbar puncture:

Procedures such as spinal anesthesia may require complete hemostatic function.

The risk of spinal or epidural hematoma may be increased in cases of traumatic or repeated puncture and by the prolonged use of epidural catheters. After removal of a catheter, an interval of at least 1 hour should elapse before the administration of the first dose of dabigatran etexilate. These patients require frequent observation for neurological signs and symptoms of spinal or epidural hematoma.

Post Procedural Period:

Resume treatment after complete haemostasis is achieved.

Patients at high surgical mortality risk and with intrinsic risk factors for thromboembolic events:

There are limited efficacy and safety data for dabigatran available in these patients and therefore they should be treated with caution.

Hip fracture surgery:

There is no data on the use of Pradaxa in patients undergoing hip fracture surgery. Therefore treatment is not recommended.

Colorants:

Pradaxa hard capsules contain the colorant sunset yellow (E110), which may cause allergic reactions.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Interaction studies have only been performed in adults.

Anticoagulants and platelet aggregation agents:

The following concomitant use with Pradaxa has not been studied and may increase the risk of bleeding when used concomitantly with Pradaxa: unfractionated heparins and heparin derivatives, low molecular weight heparins (LMWH), fondaparinux, desirudin, thrombolytic agents, GPIIb/IIIa receptor antagonists, ticlopidine, dextran, sulfapyrazone, rivaroxaban, prasugrel, vitamin K antagonists, and the P-glycoprotein inhibitors itraconazole, tacrolimus, cyclosporine, ritonavir, tipranavir, nelfinavir and saquinavir. It should be noted that unfractionated heparin can be administered at doses necessary to maintain a patent central venous or arterial catheter (see sections 4.2 and 4.4).

Interactions linked to dabigatran etexilate and dabigatran metabolic profile:

Dabigatran etexilate and dabigatran are not metabolised by the cytochrome P450 system and have no *in vitro* effects on human cytochrome P450 enzymes. Therefore, related medicinal product interactions are not expected with dabigatran.

NSAIDs: When Pradaxa was coadministered with diclofenac, the plasma exposure of both medicinal products remained unchanged indicating a lack of a pharmacokinetic interaction between dabigatran etexilate and diclofenac. However, due to the risk of haemorrhage, notably with NSAIDs with elimination half-lives > 12 hours, close observation for signs of bleeding is recommended (see sections 4.4 and 5.2).

Transporter interactions:

P-glycoprotein inhibitors:

Amiodarone, verapamil, quinidine, ketoconazole and clarithromycin are inhibitors of the efflux transporter P-glycoprotein and dabigatran etexilate a substrate of this transporter.

Caution should be exercised with strong P-glycoprotein inhibitors (see sections 4.2 and 4.4). The P-glycoprotein inhibitor ketoconazole is contraindicated (see section 4.3).

Amiodarone: Dabigatran exposure in healthy subjects was increased by 60 % in the presence of amiodarone (see section 5.2)

Patients treated for prevention of VTEs after hip- or knee-replacement surgery, dosing should be reduced to 150 mg taken once daily as 2 capsules of 75 mg Pradaxa in patients who received concomitantly dabigatran etexilate and amiodarone (see section 4.2).

Quinidine: Dabigatran exposure in healthy subjects was increased by 53 % in the presence of quinidine (see section 5.2).

Verapamil: When dabigatran etexilate (150 mg) was coadministered with oral verapamil, the C_{max} and AUC of dabigatran were increased but magnitude of this change differs depending on timing of administration and formulation of verapamil (see section 5.2).

Therefore, close clinical surveillance (looking for signs of bleeding or anemia) is required when dabigatran is co-administered with verapamil. In patient with normal renal function after hip- or knee-replacement surgery, receiving dabigatran etexilate and verapamil concomitantly, the dose of Pradaxa should be reduced to 150 mg taken once daily as 2 capsules of 75 mg. In patient with moderate renal

impairment and concomitantly treated with dabigatran etexilate and verapamil, a dose reduction of Pradaxa to 75 mg daily should be considered (see sections 4.2 and 4.4).

There was no meaningful interaction observed when verapamil was given 2 hours after dabigatran etexilate (increased of C_{max} by about 10 % and AUC by about 20 %). This is explained by completed dabigatran absorption after 2 hours (see section 4.4).

Clarithromycin: Dabigatran exposure in healthy subjects was increased by 15 % in the presence of clarithromycin without any clinical safety concern (see section 5.2). However, in patients receiving dabigatran, a clinically relevant interaction cannot be excluded when combined with clarithromycin. Therefore, a close monitoring should be exercised when dabigatran etexilate is combined with clarithromycin and particularly in the occurrence of bleeding, notably in patient having a mild to moderate renal impairment.

Ketoconazole: Dabigatran exposure was 150 % increased after single and multiple doses of ketoconazole (see section 5.2). Concomitant treatment with systemic ketokonazole is contraindicated (see section 4.3).

P-glycoprotein inducers:

After 7 days of treatment with 600 mg rifampicin once daily, total dabigatran $AUC_{0-\infty}$ and C_{max} were reduced by 67 % and 66 % compared to the reference treatment, respectively. The potent P-glycoprotein inducers St John's wort (*Hypericum perforatum*) or carbamazepine, may also reduce the systemic exposure of dabigatran. Caution is advised when co-administering these medicinal products (see sections 4.4 and 5.2).

P-glycoprotein substrate:

Digoxin: In a study performed with 24 healthy subjects, when Pradaxa was coadministered with digoxin, no changes on digoxin and no clinical relevant changes on dabigatran exposure have been observed.

Gastric pH:

Pantoprazole: When Pradaxa was coadministered with pantoprazole, a decrease in the dabigatran area under the plasma concentration-time curve of approximately 30 % was observed. Pantoprazole and other proton-pump inhibitors were co-administered with Pradaxa in clinical trials and no effects on bleeding or efficacy were observed.

Ranitidine: Ranitidine administration together with Pradaxa had no clinically relevant effect on the extent of absorption of dabigatran.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy:

There are no adequate data from the use of Pradaxa in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown.

Women of child-bearing potential should avoid pregnancy during treatment with dabigatran etexilate. Pradaxa should not be used during pregnancy unless clearly necessary.

Lactation:

There are no clinical data of the effect of dabigatran on infants during breast feeding. Lactation should be discontinued during treatment with Pradaxa.

Fertility:

No data available.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed.

4.8 Undesirable effects

The safety of dabigatran etexilate has been evaluated overall in 22.175 patients.

A total of 10.084 patients were treated in 4 actively controlled VTE prevention trials with at least one dose of the medicinal product. Of these 5419 were treated with 150 mg or 220 mg daily of Pradaxa, while 389 received doses less than 150 mg daily and 1168 received doses in excess of 220 mg daily.

In the pivotal study investigating the prevention of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation, a total of 12.091 patients were randomized. Of these 6.076 were treated with 150 mg twice daily of dabigatran etexilate, while 6.015 received doses of 110 mg twice daily.

In total, about 9 % of patients treated for elective hip or knee surgery (short-term treatment for up to 42 days) and 22 % of patient with atrial fibrillation treated for the prevention of stroke and systemic embolism (long-term treatment for up to 3 years) experienced adverse reactions.

The most commonly reported adverse reactions are bleedings occurring in total in approximately 14 % of patients treated short-term for elective hip or knee replacement surgery, and 16,5 % in patient with atrial fibrillation treated for the prevention of stroke and systemic embolism.

Since the patient populations treated in the 2 indications are not comparable and bleeding events are distributed over several System Organ Classes, a summary description of major and any bleeding are broken down by indication and given in Tables 1 and 2 below.

Although rare in frequency in clinical trials, major or severe bleeding may occur and, regardless of location, may lead to disabling, life-threatening or even fatal outcomes.

Bleeding:

Prevention of VTE in patients following elective hip or knee replacement surgery:

The table 1 shows the number (%) of patients experiencing bleeding events during the treatment period in the VTE prevention in the two pivotal clinical trials, according to dose.

Table 1 Bleeding events broken down to major and any bleeding in the pivotal hip and knee study.

	Dabigatran etexilate 150 mg once daily N (%)	Dabigatran etexilate 220 mg once daily N (%)	Enoxaparin N (%)
Treated	1866 (100.0)	1825 (100.0)	1848 (100.0)

Major Bleeding	24 (1.3)	33 (1.8)	27 (1.5)
Any bleeding	258 (13.8)	251 (13.8)	247 (13.4)

Prevention of stroke and systemic embolism in adult patients with atrial fibrillation:

The table 2 shows bleeding events broken down to major and any bleeding during treatment of the prevention of thromboembolic stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation.

A major bleeding fulfilled one or more of the following criteria:

- Bleeding associated with a reduction in hemoglobin of at least 20 grams per liter or leading to a transfusion of at least 2 units of blood or packed cells;
- Symptomatic bleeding in a critical area or organ: intraocular, intracranial, intraspinal or intramuscular with compartment syndrome, retroperitoneal bleeding, intra-articular bleeding or pericardial bleeding.

Major bleeds were classified as life-threatening if they fulfilled one or more of the following criteria:

- Fatal bleed; symptomatic intracranial bleed; reduction in hemoglobin of at least 50 grams per liter; transfusion of at least 4 units of blood or packed cells; a bleed associated with hypotension requiring the use of intravenous inotropic agents; a bleed that necessitated surgical intervention.

Table 2 Bleeding events broken down to major and any bleeding in the pivotal RE-LY study testing the prevention of thromboembolic stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation.

	Dabigatran etexilate 110 mg twice daily	Dabigatran etexilate 150 mg twice daily	Warfarin
Subjects randomized	6015	6076	6022
Major Bleeding Hazard ratio over warfarine (95 % CI) p-value	318 (2.67 %) 0.79 (0.68, 0.92) 0.002	375 (3.11 %) 0.93 (0.81, 1.07) 0.32	396 (3.36 %)
Life threatening Major Bleeds* Hazard ratio over warfarine (95 % CI) p-value	143 (1.20 %) 0.67 (0.54, 0.83) 0.0003	175 (1.45 %) 0.82 (0.67, 1.00) 0.047	210 (1.78 %)
Other Major Bleeds* Hazard ratio over warfarine (95 % CI) p-value	196 (1.65 %) 0.93 (0.77, 1.14) 0.4987	226 (1.88 %) 1.07 (0.89, 1.29) 0.4774	208 (1.76 %)
Intracranial bleeding * Hazard ratio over warfarine (95 % CI) p-value	25 (0.21 %) 0.29 (0.19, 0.45) < 0.0001	36 (0.30 %) 0.41 (0.28, 0.61) < 0.0001	85 (0.72 %)
Any bleeding Hazard ratio over warfarine (95 % CI) p-value	1749 (14.70 %) 0.79 (0.74, 0.84) < 0.0001	1990 (16.53 %) 0.91 (0.86, 0.97) 0.003	2152 (18.24 %)

*a bleeding event was counted in more than one category

Subjects randomized to dabigatran etexilate 110 mg twice daily and 150 mg twice daily had a significantly lower risk for life-threatening bleeds, haemorrhagic stroke and intracranial bleeding compared to warfarin [$p < 0.05$]. Both dose strengths of dabigatran etexilate had also a statistically significant lower total bleed rate. Subjects randomized to dabigatran etexilate 110 mg twice daily had a significantly lower risk for major bleeds compared with warfarin (hazard ratio 0.79 [$p=0.0021$]).

Adverse reactions:

Table 3 shows the adverse reactions identified from the primary VTE prevention studies after hip or knee replacement surgery and the prevention of thromboembolic stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation program ranked under headings of SOC and frequency using the following convention: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$, $<1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$, $<1/100$); rare ($\geq 1/10,000$, $<1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$).

	Primary VTE prevention after hip or knee replacement surgery		Stroke and systemic embolism prevention in patients with atrial fibrillation	
SOC / Preferred Term.	Dabigatran etexilate 150 mg once daily	Dabigatran etexilate 220 mg once daily	Dabigatran etexilate 110 mg twice daily	Dabigatran etexilate 150 mg twice daily
Number of patients treated	2737	2682	5984	6059
Blood and lymphatic system disorders				
Anaemia	Common	Common	Common	Common
Thrombocytopenia	Uncommon	Uncommon	Uncommon	Uncommon
Haemoglobin decreased	Common	Common	Uncommon	Uncommon
Haematocrit decreased	Uncommon	Uncommon	Rare	Rare
Vascular disorders				
Haematoma	Common	Common	Uncommon	Uncommon
Haemorrhage	Uncommon	Uncommon	Uncommon	Uncommon
Respiratory and thoracic system disorders				
Epistaxis	Uncommon	Uncommon	Common	Common
Gastrointestinal disorders				
Gastrointestinal haemorrhage	Common	Common	Common	Common
Rectal haemorrhage	Uncommon	Uncommon	Uncommon	Uncommon
Haemorrhoidal haemorrhage	Uncommon	Uncommon	Uncommon	Uncommon
Hepatobiliary disorders				
Alanine aminotransferase increased	Uncommon	Uncommon	Uncommon	Uncommon
Aspartate aminotransferase increased	Uncommon	Uncommon	Uncommon	Uncommon
Hepatic function abnormal/ Liver function Test abnormal	Uncommon	Uncommon	Uncommon	Uncommon
Hepatic enzyme increased	Uncommon	Uncommon	Rare	Rare

Hyperbilirubinaemia	Uncommon	Uncommon	Rare	Rare
Skin and subcutaneous tissue disorder				
Skin haemorrhage	Common	Common	Uncommon	Uncommon
Musculoskeletal and connective tissue and bone disorders				
Haemarthrosis	Uncommon	Uncommon	Rare	Rare
Renal and urinary disorders				
Haematuria	Common	Common	Uncommon	Uncommon
General disorders and administration site conditions				
Injection site haemorrhage	Uncommon	Uncommon	Rare	Rare
Catheter site haemorrhage	Uncommon	Uncommon	Rare	Rare
Injury, poisoning and procedural complications				
Incision site haematoma	Uncommon	Uncommon	Rare	Rare

Table 4 shows additional adverse reactions specifically identified per indication studied and ranked under headings of SOC and frequency using the following convention: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$, $<1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$, $<1/100$); rare ($\geq 1/10,000$, $<1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$).

	<i>Primary VTE prevention after elective hip or knee replacement surgery</i>	
SOC / Preferred Term.	Dabigatran etexilate 150 mg once daily	Dabigatran etexilate 220 mg once daily
Number of patients treated	2737	2682
Vascular disorders		
Wound haemorrhage	Common	Common
General disorders and administration site conditions		
Bloody discharge	Uncommon	Uncommon
Injury, poisoning and procedural complications		
Traumatic haematoma	Common	Common
Post procedural haematoma	Common	Common
Post procedural haemorrhage	Common	Common
Anaemia postoperative	Common	Common
Post procedural discharge	Common	Common
Wound secretion	Common	Common

Surgical and medical procedures		
Wound drainage	Uncommon	Uncommon
Post procedural drainage	Uncommon	Uncommon
	<i>Prevention of stroke and systemic embolism in adult patients with atrial fibrillation</i>	
SOC / Preferred Term.	Dabigatran etexialte 110 mg twice daily	Dabigatran etexialte 150 mg twice daily
Number of patients treated	5984	6059
Immune system disorder		
Drug hypersensitivity	Uncommon	Uncommon
Urticaria	Rare	Rare
Rash	Uncommon	Uncommon
Pruritus	Uncommon	Uncommon
Bronchospasm	Very Rare	Very Rare
Respiratory and thoracic system disorders		
Haemoptysis	Uncommon	Uncommon
Nervous system disorders		
Intracranial haemorrhage	Uncommon	Uncommon
Gastrointestinal disorders		
Abdominal pain	Common	Common
Diarrhoea	Common	Common
Dyspepsia	Common	Common
Nausea	Common	Common
Gastrointestinal ulcer	Uncommon	Uncommon
Gastroesophagitis	Uncommon	Uncommon
Gastroesophageal reflux disease	Uncommon	Uncommon
Vomiting	Uncommon	Uncommon
Dysphagia	Uncommon	Uncommon
Renal and urinary disorders		
Genitourological haemorrhage	Uncommon	Common

Liver Function Tests:

In the long-term exposure RE-LY study, potential abnormalities of liver function tests (LFT) occurred with a comparable or lower incidence in dabigatran etexilate vs. warfarin treated patients (Table 5)

Table 5 Liver Function Test results in RE-LY

	Dabigatran etexilate 110 mg twice daily N (%)	Dabigatran etexilate 150 mg twice daily N (%)	Warfarin N (%)
Total treated	5984 (100.0)	6059 (100.0)	5999 (100.0)
ALT or AST > 3xULN	121 (2.0)	111 (1.8)	126 (2.1)
ALT or AST > 5xULN	40 (0.7)	48 (0.8)	51 (0.9)
ALT or AST > 3xULN + Bilirubin >2xULN	11 (0.2)	14 (0.2)	22 (0.4)

4.9 Overdose

There is no antidote to dabigatran. Doses of dabigatran etexilate beyond those recommended, expose the patient to increased risk of bleeding. Excessive anticoagulation may require discontinuation of dabigatran etexilate. In the event of haemorrhagic complications, treatment must be discontinued and the source of bleeding investigated. Since dabigatran is excreted predominantly by the renal route adequate diuresis must be maintained. Appropriate standard treatment, e.g. surgical haemostasis and blood volume replacement, should be undertaken. Consideration may be given to the use of fresh whole blood or fresh frozen plasma.

Activated prothrombin complex concentrates (e.g., FEIBA) or recombinant Factor VIIa or concentrates of coagulation factors II, IX or X, may be considered. There is some experimental evidence to support the role of these agents in reversing the anticoagulant effect of dabigatran but their usefulness in clinical settings has not yet been systematically demonstrated. Consideration should also be given to administration of platelet concentrates in cases where thrombocytopenia is present or long acting antiplatelet drugs have been used. All symptomatic treatment has to be given according to the physician's judgement.

As protein binding is low, dabigatran can be dialysed; there is limited clinical experience to demonstrate the utility of this approach in clinical studies.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: direct thrombin inhibitors, ATC code: B01AE07

Dabigatran etexilate is a small molecule prodrug which does not exhibit any pharmacological activity. After oral administration, dabigatran etexilate is rapidly absorbed and converted to dabigatran by esterase-catalysed hydrolysis in plasma and in the liver. Dabigatran is a potent, competitive, reversible direct thrombin inhibitor and is the main active principle in plasma. Since thrombin (serine protease) enables the conversion of fibrinogen into fibrin during the coagulation cascade, its inhibition prevents the development of thrombus. Dabigatran also inhibits free thrombin, fibrin-bound thrombin and thrombin-induced platelet aggregation.

In-vivo and *ex-vivo* animal studies have demonstrated antithrombotic efficacy and anticoagulant activity of dabigatran after intravenous administration and of dabigatran etexilate after oral administration in various animal models of thrombosis.

There is a clear correlation between plasma dabigatran concentration and degree of anticoagulant effect based on phase II studies.

Steady state (after day 3) dabigatran peak plasma concentration, measured 2-4 hours after 220 mg dabigatran etexilate administration, is expected to be around 270 ng/ml, with an expected range of 80-460 ng/ml. The dabigatran trough concentration, measured at the end of the dosing interval (24 hours after the last 220 mg dabigatran dose), is expected to be around 40 ng/ml, with expected range of 10-90 ng/ml.

Ethnic origin:

More than 99% of efficacy and safety data were generated in Caucasians.

Clinical trials in Venous Thromboembolism (VTE) prophylaxis following major joint replacement surgery:

In 2 large randomized, parallel group, double-blind, dose-confirmatory trials, patients undergoing elective major orthopaedic surgery (one for knee replacement surgery and one for hip replacement surgery) received Pradaxa 75 mg or 110 mg within 1-4 hours of surgery followed by 150 mg or 220 mg once daily thereafter, haemostasis having been secured, or enoxaparin 40 mg on the day prior to surgery and daily thereafter.

In the RE-MODEL trial (knee replacement) treatment was for 6 – 10 days and in the RE-NOVATE trial (hip replacement) for 28 – 35 days. Totals of 2076 patients (knee) and 3494 (hip) were treated respectively.

Composite of total VTE (including PE, proximal and distal DVT, whatever symptomatic or asymptomatic detected by routine venography) and all-cause mortality constituted the primary end-point for both studies. Composite of major VTE (including PE and proximal DVT, whatever symptomatic or asymptomatic detected by routine venography) and VTE-related mortality constituted a secondary end-point and is considered of better clinical relevance.

Results of both studies showed that the antithrombotic effect of Pradaxa 220 mg and 150 mg were statistically non-inferior to that of enoxaparin on total VTE and all-cause mortality. The point estimate for incidence of Major VTE and VTE related mortality for the 150 mg dose was slightly worse than enoxaparin (table 6). Better results were seen with the 220 mg dose where the point estimate of Major VTE was slightly better than enoxaparin (table 4).

The clinical studies have been conducted in a patient population with a mean age > 65 years.

There were no differences in the phase 3 clinical studies for efficacy and safety data between men and women.

In the studied patient population of RE-MODEL and RE-NOVATE (5539 patients treated), 51 % suffered from concomitant hypertension, 9 % from concomitant diabetes, 9 % from concomitant coronary artery disease and 20 % had a history of venous insufficiency. None of these diseases showed an impact on the effects of dabigatran on VTE-prevention or bleeding rates.

Data for the major VTE and VTE-related mortality endpoint were homogeneous with regards to the primary efficacy endpoint and are shown in table 6.

Data for the total VTE and all cause mortality endpoint are shown in table 7.

Data for adjudicated major bleeding endpoints are shown in tables 8 below.

Table 6: Analysis of major VTE and VTE-related mortality during the treatment period in the RE-MODEL and the RE-NOVATE orthopaedic surgery studies

Trial	Dabigatran etexilate 220 mg once daily	Dabigatran etexilate 150 mg once daily	Enoxaparin 40 mg
RE-NOVATE (hip)			
N	909	888	917
Incidences (%)	28 (3.1)	38 (4.3)	36 (3.9)
Risk ratio over enoxaparin	0.78	1.09	
95% CI	0.48, 1.27	0.70, 1.70	
RE-MODEL (knee)			
N	506	527	511
Incidences (%)	13 (2.6)	20 (3.8)	18 (3.5)
Risk ratio over enoxaparin	0.73	1.08	
95% CI	0.36, 1.47	0.58, 2.01	

Table 7: Analysis of total VTE and all cause mortality during the treatment period in the RE-NOVATE and the RE-MODEL orthopaedic surgery studies

Trial	Dabigatran etexilate 220 mg once daily	Dabigatran etexilate 150 mg once daily	Enoxaparin 40 mg
RE-NOVATE (hip)			
N	880	874	897
Incidences (%)	53 (6.0)	75 (8.6)	60 (6.7)
Risk ratio over enoxaparin	0.9	1.28	
95% CI	(0.63, 1.29)	(0.93, 1.78)	
RE-MODEL (knee)			
N	503	526	512
Incidences (%)	183 (36.4)	213 (40.5)	193 (37.7)
Risk ratio over enoxaparin	0.97	1.07	
95% CI	(0.82, 1.13)	(0.92, 1.25)	

Table 8: Major bleeding events by treatment in the individual RE-MODEL and the RE-NOVATE studies

Trial	Dabigatran etexilate 220 mg once daily	Dabigatran etexilate 150 mg once daily	Enoxaparin 40 mg
RE-NOVATE (hip)			
Treated patients N	1146	1163	1154
Number of MBE N(%)	23 (2.0)	15 (1.3)	18 (1.6)
RE-MODEL (knee)			
Treated patients N	679	703	694
Number of MBE N(%)	10 (1.5)	9 (1.3)	9 (1.3)

Prevention of stroke and systemic embolism in adult patients with atrial fibrillation:

The clinical evidence for the efficacy of dabigatran etexilate is derived from the RE-LY study (Randomized Evaluation of Long –term anticoagulant therapy) a multi-center, multi-national, randomized parallel group study of two blinded doses of dabigatran (110 mg and 150 mg twice daily) compared to open-label warfarin in patients with atrial fibrillation at moderate to high risk of stroke or systemic embolism. The primary objective in this study was to determine if dabigatran was non-inferior to warfarin in reducing the occurrence of the composite endpoint, stroke and systemic embolic events (SEE).

In the RE-LY study, a total of 18,113 patients were randomized, with a mean age of 71.5 years and a mean CHADS₂ score of 2.1. The population had approximately equal proportions of patients with CHADS₂ score 1, 2 and ≥ 3 . The patient population was 64 % male, 70 % Caucasian and 16 % Asian. RE-LY had a median treatment of 20 months with dabigatran etexilate given as fixed dose without coagulation monitoring. In addition to documented non-valvular atrial fibrillation (AF) e.g., persistent atrial fibrillation or paroxysmal, patients had one of the following additional risk factors for stroke:

- Previous stroke, transient ischemic attack, or systemic embolism
- Left ventricular ejection fraction < 40 %
- Symptomatic heart failure, $\geq$ NYHA Class 2
- Age ≥ 75 years
- Age ≥ 65 years associated with one of the following: diabetes mellitus, coronary artery disease, or hypertension

The concomitant diseases of patients in this trial included hypertension 79 %, diabetes 23 % and coronary artery disease 28 %. Fifty % of the patient population was vitamin K antagonist naïve defined as less than 2 months total life time exposure. Thirty two % of the population had never been exposed to a vitamin K antagonist. For those patients randomized to warfarin, the time in therapeutic range (INR 2-3) for the trial was a median of 67 %. Concomitant medications included aspirin (25 % of subjects used at least 50 % of the time in study), clopidogrel (3.6 %), ASA+clopidogrel (2 %), NSAIDs (6.3 %), beta-blockers (63.4 %), diuretics (53.9 %), statins (46.4 %), ACE-inhibitors (44.6 %), angiotensin receptor blockers (26.1 %), oral hypoglycemics (17.5 %), insulin (5.2 %), digoxin (29.4 %), amiodarone (11.3 %), diltiazem (8.9 %), verapamil (5.4 %), and proton pump inhibitors (17.8 %).

For the primary endpoint, stroke and systemic embolism, no subgroups (i.e., age, weight, gender, renal function, ethnicity, etc.) were identified with a different risk ratio compared to warfarin.

The RE-LY study demonstrated that dabigatran etexilate, at a dose of 110 mg twice daily, is non-inferior to warfarin in the prevention of stroke and systemic embolism in subjects with atrial fibrillation, with a reduced risk of intracranial hemorrhage and total bleeding. The higher dose of 150 mg twice daily, reduces significantly the risk of ischemic and hemorrhagic stroke, vascular death, intracranial hemorrhage and total bleeding compared to warfarin. The lower dose of dabigatran has a significantly lower risk of major bleeding compared to warfarin.

The net clinical benefit as measured by the composite clinical endpoint of stroke, systemic embolism, pulmonary embolism, acute myocardial infarction, vascular deaths, and major bleeds was assessed and is presented as part of Table 12. The yearly event rates for the dabigatran etexilate groups were lower compared to the warfarin group. The risk reduction for this composite endpoint was 8 % and 10 % for the dabigatran etexilate 110 mg twice daily and 150 mg twice daily treatment groups. Other components evaluated included all hospitalizations which had statistically significant fewer hospitalizations at dabigatran etexilate 110 mg twice daily compared to warfarin (7 % risk reduction, 95 % CI 0.87, 0.99, $p=0.021$).

Figure 1 and tables 9-12 display details of key results:

Table 9: Analysis of first occurrence of stroke or systemic embolism (primary endpoint) during the study period in the RE-LY

	Dabigatran etexilate 150 mg twice daily	Dabigatran etexilate 110 mg twice daily	Warfarin
Subjects randomized	6076	6015	6022
Stroke and/or SEE			
Incidences (%)	133 (1.10)	182 (1.53)	198 (1.68)
Hazard ratio over warfarin (95% CI)	0.66 (0.53, 0.82)	0.91 (0.75, 1.12)	
p value superiority	p < 0.001	p = 0.370	

% refers to yearly event rate

Figure 1: Kaplan-Mayer curve estimate of time to first stroke or systemic embolism

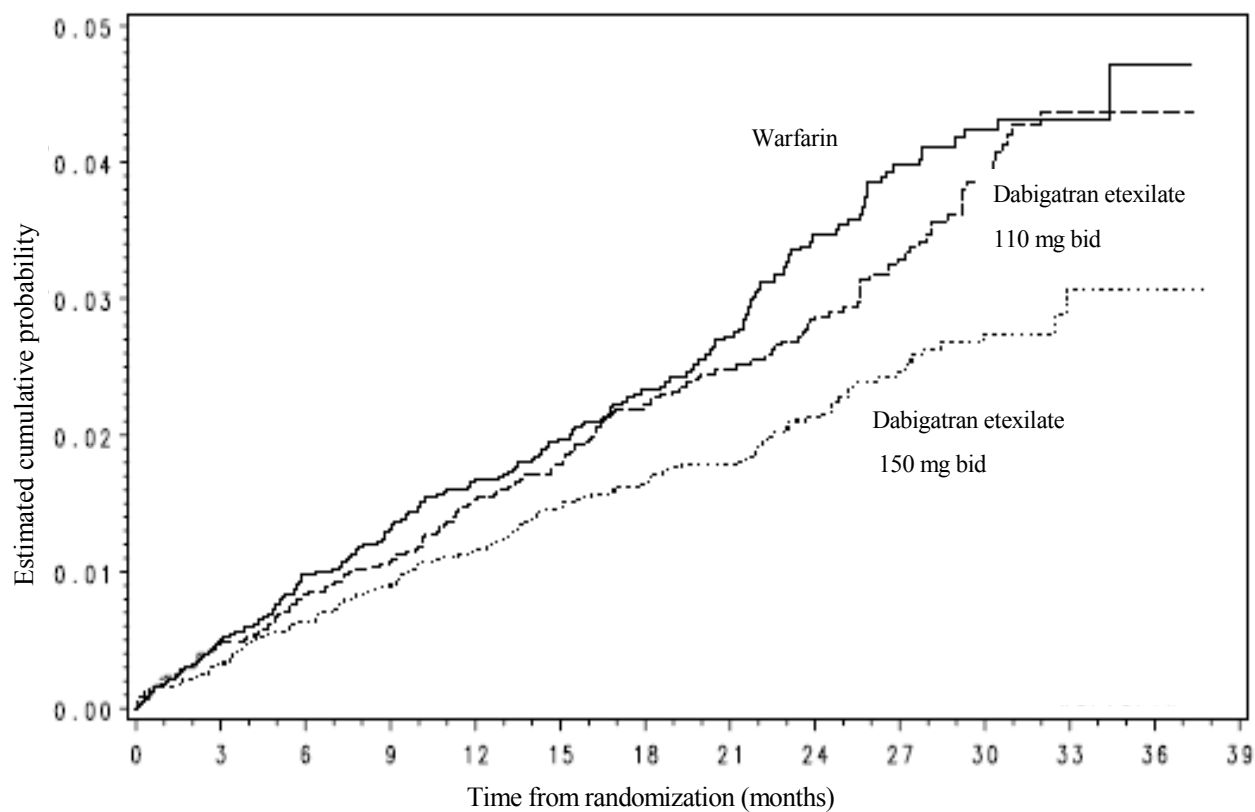


Table 10: Analysis of first occurrence of ischemic or haemorrhagic strokes during the study period in the RE-LY

	Dabigatran etexilate 150 mg twice daily	Dabigatran etexilate 110 mg twice daily	Warfarin
Subjects randomized	6076	6015	6022
Stroke			
Incidences (%)	121 (1.01)	171 (1.44)	184 (1.56)

Hazard ratio vs. warfarin (95% CI)	0.64 (0.51, 0.81)	0.92 (0.75, 1.14)	
p-value	<0.001	0.443	
SEE			
Incidences (%)	13 (0.11)	14 (0.12)	19 (0.16)
Hazard ratio vs. warfarin (95% CI)	0.67 (0.33, 1.36)	0.73 (0.37, 1.46)	
p-value	0.271	0.378	
Ischemic stroke			
Incidences (%)	102 (0.85)	152 (1.28)	132 (1.12)
Hazard ratio vs. warfarin (95% CI)	0.76 (0.58, 0.98)	1.14 (0.91, 1.44)	
p-value	0.034	0.258	
Hemorrhagic stroke			
Incidences (%)	12 (0.10)	14 (0.12)	45 (0.38)
Hazard ratio vs. warfarin (95% CI)	0.26 (0.14, 0.49)	0.31 (0.17, 0.56)	
p-value	<0.001	<0.001	

% refers to yearly event rate

Table 11: Analysis of all cause and cardiovascular survival during the study period in the RE-LY

	Dabigatran etexilate 150 mg twice daily	Dabigatran etexilate 110 mg twice daily	Warfarin
Subjects randomized	6076	6015	6022
All-cause mortality			
Incidences (%)	437 (3.63)	445 (3.74)	487 (4.13)
Hazard ratio vs. warfarin (95% CI)	0.88 (0.77, 1.00)	0.90 (0.79, 1.03)	
p-value	0.051	0.123	
Vascular mortality			
Incidences (%)	273 (2.27)	288 (2.42)	317 (2.69)
Hazard ratio vs. warfarin (95% CI)	0.84 (0.72, 0.99)	0.90 (0.79, 1.06)	
p-value	0.039	0.194	

% refers to yearly event rate

Table 12: Other Measures Evaluated

	Dabigatran etexilate 150 mg twice daily	Dabigatran etexilate 110 mg twice daily	Warfarin
Subjects randomized	6076	6015	6022
Stroke/SEE/death			
Incidences (%)	518 (4.30)	575 (4.83)	610 (5.17)
Hazard ratio vs. warfarin (95%CI)	0.83 (0.74, 0.93)	0.93 (0.83, 1.05)	
p-value	0.002	0.234	
Stroke/SEE/PE/MI/death/major bleed (net clinical benefit)			
Incidences (%)	830 (6.89)	842 (7.08)	900 (7.63)
Hazard ratio vs.	0.90 (0.82, 0.99)	0.92 (0.84, 1.02)	

Warfarin (95%CI)			
p-value	0.037	0.100	
Pulmonary embolism			
	18 (0.15)	14 (0.12)	11 (0.09)
Hazard ratio vs. Warfarin (95%CI)	1.61 (0.76, 3.41)	1.26 (0.57, 2.79)	
p-value	0.214	0.560	
Myocardial infarction			
Incidences (%)	89 (0.74)	86 (0.72)	63 (0.53)
Hazard ratio vs. Warfarin (95%CI)	1.38 (1.00, 1.91)	1.35 (0.98, 1.87)	
p-value	0.049	0.070	
All hospitalizations			
Incidences (%)	4773 (41.56)	4470 (39.51)	4780 (42.60)
Rate ratio over warfarin	0.98	0.93	
95%CI	0.92, 1.04	0.87, 0.99	
p-value	0.443	0.021	

Paediatric population:

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with dabigatran etexilate in all subsets of the paediatric population in 1. Primary venous thrombotic event prevention, and 2. Thromboembolic event prevention in atrial fibrillation (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

After oral administration, dabigatran etexilate is rapidly and completely converted to dabigatran, which is the active form in plasma. The cleavage of the prodrug dabigatran etexilate by esterase-catalysed hydrolysis to the active principle dabigatran is the predominant metabolic reaction. The absolute bioavailability of dabigatran following oral administration of Pradaxa was approximately 6.5 %.

After oral administration of Pradaxa in healthy volunteers, the pharmacokinetic profile of dabigatran in plasma is characterized by a rapid increase in plasma concentrations with C_{max} attained within 0.5 and 2.0 hours post administration.

Absorption:

A study evaluating post-operative absorption of dabigatran etexilate, 1-3 hours following surgery, demonstrated relatively slow absorption compared with that in healthy volunteers, showing a smooth plasma concentration-time profile without high peak plasma concentrations. Peak plasma concentrations are reached at 6 hours following administration in a postoperative period due to contributing factors such as anesthesia, gastrointestinal paresis, and surgical effects independent of the oral medicinal product formulation. It was demonstrated in a further study that slow and delayed absorption is usually only present on the day of surgery. On subsequent days absorption of dabigatran is rapid with peak plasma concentrations attained 2 hours after medicinal product administration. Food does not affect the bioavailability of dabigatran etexilate but delays the time to peak plasma concentrations by 2 hours.

The oral bioavailability may be increased by 75 % compared to the reference capsule formulation when the pellets are taken without the HPMC capsule shell. Hence, the integrity of the HPMC

capsules should always be preserved in clinical use to avoid unintentionally increased bioavailability of dabigatran etexilate. Therefore, patients should be advised not to open the capsules and taking the pellets alone (e.g. sprinkled over food or into beverages) (see section 4.2)

Distribution:

Low (34-35 %) concentration independent binding of dabigatran to human plasma proteins was observed. The volume of distribution of dabigatran of 60 – 70 L exceeded the volume of total body water indicating moderate tissue distribution of dabigatran.

C_{max} and the area under the plasma concentration-time curve were dose proportional. Plasma concentrations of dabigatran showed a biexponential decline with a mean terminal half-life of 11 hours in healthy elderly subjects. After multiple dose a terminal half-life of about 12-14 hours was observed. The half-life was independent of dose. Half-life is prolonged if renal function is impaired as shown in table 13.

Metabolism and elimination:

Metabolism and excretion of dabigatran were studied following a single intravenous dose of radiolabeled dabigatran in healthy male subjects. After an intravenous dose, the dabigatran-derived radioactivity was eliminated primarily in the urine (85 %). Faecal excretion accounted for 6 % of the administered dose. Recovery of the total radioactivity ranged from 88-94 % of the administered dose by 168 hours post dose.

Dabigatran is subject to conjugation forming pharmacologically active acylglucuronides. Four positional isomers, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acylglucuronide exist, each accounts for less than 10 % of total dabigatran in plasma. Traces of other metabolites were only detectable with highly sensitive analytical methods. Dabigatran is eliminated primarily in the unchanged form in the urine, at a rate of approximately 100 ml/min corresponding to the glomerular filtration rate.

Special populations:

Renal insufficiency:

In phase I studies the exposure (AUC) of dabigatran after the oral administration of Pradaxa is approximately 2.7 fold higher in volunteers with moderate renal insufficiency (CrCL between 30 – 50 ml/min) than in those without renal insufficiency.

In a small number of volunteers with severe renal insufficiency (CrCL 10-30 ml/min), the exposure (AUC) to dabigatran was approximately 6 times higher and the half-life approximately 2 times longer than that observed in a population without renal insufficiency (see sections 4.2, 4.3 and 4.4).

The half-life is prolonged if renal function is impaired.

Table 13: Half-life of total dabigatran in healthy subjects and subjects with impaired renal function

glomerular filtration rate (CrCL) [mL/min]	gMean (gCV%; range) half-life [h]
> 80	13.4 (25.7 %; 11.0-21.6)
>50- ≤ 80	15.3 (42.7 %; 11.7-34.1)
> 30-≤ 50	18.4 (18.5 %; 13.3-23.0)
≤ 30	27.2(15.3 %; 21.6-35.0)

Elderly patients:

Specific pharmacokinetic phase I studies with elderly subjects showed an increase of 40 to 60 % in the AUC and of more than 25 % in $C_{\max}$ compared to young subjects. The $AUC_{\tau,ss}$ and $C_{\max,ss}$ in male and female elderly subjects (> 65 years) were approximately 1.9- and 1.6-fold higher for elderly females compared to young females and 2.2- 2.0 fold higher for elderly males than in male subjects of 18-40 years of age.

The effect by age on exposure to dabigatran was confirmed in the RE-LY study with an about 31 % higher trough concentration for subjects > 75 years and by about 22 % lower trough level for subjects < 65 years compared to subjects of are between 65 and 75 years (see sections 4.2 and 4.4).

Hepatic insufficiency:

No change in dabigatran exposure was seen in 12 subjects with moderate hepatic insufficiency (Child Pugh B) compared to 12 controls.

Prevention of VTE in patients following elective hip or knee replacement surgery:

Patients with moderate and severe hepatic impairment (Child-Pugh classification B and C) or liver disease expected to have any impact on survival or with elevated liver enzymes ≥ 2 Upper Limit Normal (ULN) were excluded in clinical trials.

[REDACTED]

[REDACTED]

Body weight:

The dabigatran trough concentrations were about 20 % lower in patients with a body weight > 100 kg compared with 50-100 kg. The majority (80.8 %) of the subjects were in the ≥ 50 kg and < 100 kg category with no clear difference detected. (see section 4.2 and 4.4). Limited clinical data in patients ≤ 50 kg are available.

Gender:

Active substance exposure in the primary VTE prevention studies was about 40 % to 50 % higher in female patients and no dose adjustment is recommended. In atrial fibrillation patients females had on average 30 % higher trough and post-dose concentrations. No dose adjustment is recommended.

Ethnic origin:

The pharmacokinetics of dabigatran was investigated in Caucasian and Japanese volunteers after single and multiple doses. Ethnic origin does not affect the pharmacokinetics of dabigatran in a clinically relevant manner. Limited pharmacokinetic data in black patients are available, which suggest no relevant difference.

Pharmacokinetic interactions:

The pro-drug dabigatran etexilate but not dabigatran is a substrate of the efflux transporter P-glycoprotein. Therefore co-medications with P-glycoprotein transporter inhibitors (amiodarone, verapamil, clarithromycin, quinidine and ketoconazole) and inducers (rifampicine) had been investigated (see section 4.2, 4.4 and 4.5).

P-glycoprotein inhibitors:

Amiodarone: When Pradaxa was coadministered with a single oral dose of 600 mg amiodarone, the extent and rate of absorption of amiodarone and its active metabolite DEA were essentially unchanged. The dabigatran AUC and C_{max} were increased by about 60 % and 50 %, respectively. The mechanism of the interaction has not been completely clarified. In view of the long half-life of amiodarone the potential for drug interaction may exist for weeks after discontinuation of amiodarone (see section 4.2, 4.4 and 4.5).

Verapamil: When dabigatran etexilate (150 mg) was coadministered with oral verapamil, the C_{max} and AUC of dabigatran were increased but magnitude of this change differs depending on timing of administration and formulation of verapamil (see section 4.2, 4.4 and 4.5).

The greatest elevation of dabigatran exposure was observed with the first dose of an immediate release formulation of verapamil administered one hour prior to dabigatran etexilate intake (increase of C_{max} by about 180 % and AUC by about 150 %). The effect was progressively decreased with administration of an extended release formulation (increased of C_{max} by about 90 % and AUC by about 70 %) or administration of multiple doses of verapamil (increased of C_{max} by about 60 % and AUC by about 50 %).

There was no meaningful interaction observed when verapamil was given 2 hours after dabigatran etexilate (increased of C_{max} by about 10 % and AUC by about 20 %). This is explained by completed dabigatran absorption after 2 hours.

Quinidine: Quinidine was given as 200 mg dose every 2nd hour up to a total dose of 1000 mg. Dabigatran etexilate was given twice daily over 3 consecutive days, on the 3rd day either with or without quinidine. Dabigatran AUC_{τ,ss} and $C_{max,ss}$ were increased on average by 53 % and 56 %, respectively with concomitant quinidine (see section 4.2, 4.4 and 4.5).

Ketoconazole: Ketoconazole increased total dabigatran AUC_{0-∞} and C_{max} values by 138 % and 135 %, respectively, after a single dose of 400 mg, and 153 % and 149 %, respectively, after multiple dosing of 400 mg ketoconazole once daily. The time to peak, terminal half-life and mean residence time were not affected by ketoconazole (see section 4.3, 4.4 and 4.5).

Clarithromycin: When clarithromycin (500 mg twice daily) was administered together with dabigatran etexilate in healthy volunteers, increase of AUC by about 19 % and C_{max} by about 15 % was observed without any clinical safety concern (see section 4.5).

P-glycoprotein inducers:

Rifampicin or St John's wort (*Hypericum perforatum*) are potent P- glycoprotein inducers.

Rifampicin: Pre-dosing of the probe inducer rifampicin at a dose of 600 mg once daily for 7 days decreased total dabigatran peak and total exposure by 65.5 and 67 %, respectively. The inducing effect was diminished resulting in dabigatran exposure close to the reference by day 7 after cessation of rifampicin treatment. No further increase in bioavailability was observed after another 7 days (see section 4.4 and 4.5).

P-glycoprotein substrate:

Digoxin: In a study performed with 24 healthy subjects, when Pradaxa was coadministered with digoxin, no changes on digoxin and no clinical relevant changes on dabigatran exposure have been observed (see section 4.5).

In vitro interaction studies did not show any inhibition or induction of the principal isoenzymes of cytochrome P450. This has been confirmed by in vivo studies with healthy volunteers, who did not

show any interaction between this treatment and the following active substances: atorvastatin (CYP3A4), digoxin (P-glycoprotein transporter interaction) and diclofenac (CYP2C9). Dabigatran exposure in healthy subjects was increased by 60 % in the presence of amiodarone.

Co-medications with platelet-inhibitors:

Acetylsalicylic acid (ASA): The effect of concomitant administration of dabigatran etexilate and ASA on the risk of bleeds was studied in patients with atrial fibrillation in a phase II study in which a randomized ASA coadministration was applied. Based on logistic regression analysis, co-administration of ASA and 150 mg dabigatran etexilate twice daily may increase the risk for any bleeding from 12 % to 18 % and 24 % with 81 mg and 325 mg ASA, respectively. From the data gathered in the phase III study RE-LY it was observed that ASA or clopidogrel co-medication with dabigatran etexilate at dosages of 110 mg or 150 mg twice daily may increase the risk of major bleeding. The higher rate of bleeding events by ASA or clopidogrel co-medication was, however, also observed for warfarin (see section 4.4).

NSAIDs given for short-term perioperative analgesia have been shown not to be associated with increased bleeding risk when given in conjunction with dabigatran etexilate. There is limited evidence regarding the use of regular NSAID medication with half-lives of less than 12 hours during treatment with dabigatran etexilate and this has not suggested additional bleeding risk.

Clopidogrel: In a phase I study in young healthy male volunteers, the concomitant administration of dabigatran etexilate and clopidogrel resulted in no further prolongation of capillary bleeding times compared to clopidogrel monotherapy. In addition, dabigatran AUC_{τ,ss} and C_{max,ss} and the coagulation measures for dabigatran effect, aPTT, ECT or TT (anti FIIa), or the inhibition of platelet aggregation as measure of clopidogrel effect remained essentially unchanged comparing combined treatment and the respective mono-treatments. With a loading dose of 300 mg or 600 mg clopidogrel, dabigatran AUC_{τ,ss} and C_{max,ss} were increased by about 30-40 % (see section 4.4).

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity and genotoxicity.

Effects observed in the repeat-dose toxicity studies were due to the exaggerated pharmacodynamic effect of dabigatran.

An effect on female fertility was observed in the form of a decrease in implantations and an increase in pre-implantation loss at 70 mg/kg (5-fold the plasma exposure level in patients). At doses that were toxic to the mothers (5 to 10-fold the plasma exposure level in patients), a decrease in foetal body weight and viability along with an increase in foetal variations were observed in rats and rabbits. In the pre- and post-natal study, an increase in foetal mortality was observed at doses that were toxic to the dams (a dose corresponding to a plasma exposure level 4-fold higher than observed in patients).

In lifetime toxicology studies in rats and mice, there was no evidence for a tumorigenic potential of dabigatran up to maximum doses of 200 mg/kg.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Capsule fill

- Tartaric acid

- Acacia
- Hypromellose
- Dimeticone 350
- Talc
- Hydroxypropylcellulose

Capsule shell

- Carrageenan
- Potassium Chloride
- Titanium Dioxide
- Indigo Carmine (E132)
- Sunset Yellow (E110)
- Hypromellose
- Water purified

Black printing ink

- Shellac
- N-Butyl alcohol
- Isopropyl alcohol
- Industrial methylated spirit
- Iron oxide black (E172)
- Purified water
- Propylene glycol

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

Blister and bottle: 2 years

Once the bottle is opened, the product must be used within 30 days

6.4 Special precautions for storage

Blister:

Store in the original package in order to protect from moisture

Bottle:

Store in the original package in order to protect from moisture. Keep the bottle tightly closed.

6.5 Nature and contents of container

Cartons containing 1, 3, or 6 blister strips (10 x 1, 30 x 1, 60 x 1) and a multipack containing 3 packs of 60 x 1 hard capsules (180 hard capsules) in perforated aluminium unit dose blisters. The blister consists of an aluminium lidding foil coated with polyvinylchloride-polyvinylacetate copolymer-

acrylate (PVCAC acrylate) in contact with the product and an aluminium bottom foil with polyvinylchloride (PVC) in contact with the product.

Polypropylene bottle with a screw cap containing 60 hard capsules.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

When taking Pradaxa capsules out of the blister pack, the following instructions should be followed:

- The hard capsules should be taken out of the blister card by peeling off the backing foil.
- The hard capsules should not be pushed through the blister foil.
- The blister foil should only be peeled off, when a hard capsule is required.

When taking a hard capsule out of the bottle, please observe the following instructions:

- The cap opens by pushing and turning.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Germany

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/08/442/005
EU/1/08/442/006
EU/1/08/442/007
EU/1/08/442/008
EU/1/08/442/00X

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

18 March 2008

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

{MM/YYYY}

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Pradaxa [REDACTED]

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

[REDACTED]

[REDACTED]

3. PHARMACEUTICAL FORM

[REDACTED]

[REDACTED]

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

[REDACTED]

4.2 Posology and method of administration

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Special patient populations:

Renal impairment:

Treatment with Pradaxa in patients with severe renal impairment (creatinine clearance < 30 ml/min) is contraindicated (see section 4.3).

[REDACTED]

Elderly:

[REDACTED]

Weight:

[REDACTED]

Post-surgical patients with an increased risk for bleeding:

Patients at risk for bleeding or patients at risk of overexposure, notably patients with moderate renal impairment (creatinine clearance 30–50 ml/min), should be treated with caution (see sections 4.4 and 5.1).

Children and adolescents:

There is no experience in children and adolescents.
Pradaxa is not recommended for use in patients below 18 years due to lack of data on safety and efficacy.

Concomitant use of Pradaxa with strong P-glycoprotein inhibitors, i.e. amiodaron, quinidine or verapamil:

[REDACTED]

Patients at risk of bleeding:

[REDACTED]

Switching from Pradaxa treatment to parenteral anticoagulant:

[REDACTED]

Switching from parenteral anticoagulants treatment to Pradaxa:

Dabigatran etexilate should be given 0-2 hours prior to the time that the next dose of the alternate therapy would be due, or at the time of discontinuation in case of continuous treatment (e.g. intravenous UFH) (see section 4.5).

Switching from Vit. K antagonists to dabigatran etexilate:

The Vit. K antagonist should be stopped. Dabigatran etexilate can be given as soon as the INR is < 2.0 (see section 4.5).

Cardioversion:

Patients can stay on dabigatran etexilate while being cardioverted.

Missed dose:

Pradaxa should be swallowed as a whole with water, with or without food.
Do not open Pradaxa hard capsules (see section 5.2.)

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients
- Patients with severe renal impairment ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$)
- Active clinically significant bleeding
- Organic lesion at risk of bleeding
- Spontaneous or pharmacological impairment of haemostasis
- Hepatic impairment or liver disease expected to have any impact on survival
- Concomitant treatment with systemic ketokonazole (see section 4.5)

4.4 Special warnings and precautions for use

Haemorrhagic risk:

As with all anticoagulants, dabigatran etexilate should be used with caution in conditions with an increased risk of bleeding. Bleeding can occur at any site during therapy with dabigatran. An unexplained fall in hemoglobin and/or hematocrit or blood pressure should lead to a search for a bleeding site.

The aPTT test is widely available and provides an approximate indication of the anticoagulation intensity achieved with dabigatran. In patients who are bleeding, the aPTT test may be useful to assist in determining an excess of anticoagulant activity, despite its limited sensitivity. An aPTT greater than 80 sec is associated with a higher risk of bleeding.

Close clinical surveillance (looking for signs of bleeding or anaemia) is recommended throughout the treatment period, especially in the following situations that may increase the hemorrhagic risk: diseases associated with an increased risk of bleeding, such as congenital or acquired coagulation disorders, thrombocytopenia or functional platelet defects, active ulcerative gastrointestinal disease, recent biopsy or major trauma, recent intracranial haemorrhage or brain, spinal or ophthalmic surgery, bacterial endocarditis.

Factors, such as decreased renal function ($30\text{-}50\text{ml/min CrCL}$), age ≥ 75 years, or strong P-glycoprotein-inhibitor comedication are associated with increased dabigatran plasma levels. The presence of one or more than one of these factors may increase the risk of bleeding (see sections 4.2, 4.5 and 5.2).

Patients who develop acute renal failure should discontinue Pradaxa (see section 4.3).

Limited data is available in patients $< 50 \text{ kg}$ (see section 5.2).

In patients with atrial fibrillation and treated for prevention of stroke and systemic embolism, co-administration of oral anti-platelet (including aspirin and clopidogrel) and NSAID therapies increase the risk of bleeding (see section 5.2).

When severe bleedings occur treatment must be discontinued and the source of bleeding investigated (see section 4.9).

Agents that may enhance the risk of haemorrhage should not be administered concomitantly or should be administered with caution with Pradaxa (see section 4.5).

Interaction with P-glycoprotein inducers:

The concomitant use of dabigatran etexilate with the strong P-glycoprotein inducer rifampicin reduces dabigatran plasma concentrations. Other P-glycoprotein inducers such as St. John's Wort or carbamazepine are also expected to reduce dabigatran plasma concentrations, and should be co-administered with caution (see section 4.5 and 5.2).

Surgery and Interventions:

Patients on dabigatran etexilate who undergo surgery or invasive procedures are at increased risk for bleeding. Therefore surgical interventions may require the temporary discontinuation of dabigatran etexilate.

Preoperative Phase

In advance of invasive or surgical procedures dabigatran etexilate should be stopped temporarily due to an increased risk of bleeding. If possible, dabigatran etexilate should be discontinued at least 24 hours before invasive or surgical procedures. In patients at higher risk of bleeding or in major surgery where complete hemostasis may be required consider stopping dabigatran etexilate 2-4 days before surgery. Clearance of dabigatran in patients with renal insufficiency may take longer (see section 5.2). This should be considered in advance of any procedures.

Dabigatran etexilate is contraindicated in patients with severe renal dysfunction ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$) but should this occur then dabigatran etexilate should be stopped at least 5 days before major surgery (see sections 4.3 and 5.2).

If an acute intervention is required, dabigatran etexilate should be temporarily discontinued. A surgery / intervention should be delayed if possible until at least 12 hours after the last dose. If surgery cannot be delayed there may be an increase in the risk of bleeding. This risk of bleeding should be weighed together with the urgency of intervention.

Spinal anaesthesia/epidural anaesthesia/lumbar puncture:

Procedures such as spinal anesthesia may require complete hemostatic function.

The risk of spinal or epidural hematoma may be increased in cases of traumatic or repeated puncture and by the prolonged use of epidural catheters. After removal of a catheter, an interval of at least 1 hour should elapse before the administration of the first dose of dabigatran etexilate. These patients require frequent observation for neurological signs and symptoms of spinal or epidural hematoma.

Post Procedural Period:

Resume treatment after complete haemostasis is achieved.

Patients at high surgical mortality risk and with intrinsic risk factors for thromboembolic events:

There are limited efficacy and safety data for dabigatran available in these patients and therefore they should be treated with caution.

Colorants:

Pradaxa hard capsules contain the colorant sunset yellow (E110), which may cause allergic reactions.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Interaction studies have only been performed in adults.

Anticoagulants and platelet aggregation agents:

The following concomitant use with Pradaxa has not been studied and may increase the risk of bleeding when used concomitantly with Pradaxa: unfractionated heparins and heparin derivatives, low molecular weight heparins (LMWH), fondaparinux, desirudin, thrombolytic agents, GPIIb/IIIa receptor antagonists, ticlopidine, dextran, sulfapyrazone, rivaroxaban, prasugrel, vitamin K antagonists, and the P-glycoprotein inhibitors itraconazole, tacrolimus, cyclosporine, ritonavir, tipranavir, nelfinavir and saquinavir. It should be noted that unfractionated heparin can be administered at doses necessary to maintain a patent central venous or arterial catheter (see sections 4.2 and 4.4).

Interactions linked to dabigatran etexilate and dabigatran metabolic profile:

Dabigatran etexilate and dabigatran are not metabolised by the cytochrome P450 system and have no *in vitro* effects on human cytochrome P450 enzymes. Therefore, related medicinal product interactions are not expected with dabigatran.

NSAIDs: When Pradaxa was coadministered with diclofenac, the plasma exposure of both medicinal products remained unchanged indicating a lack of a pharmacokinetic interaction between dabigatran etexilate and diclofenac. However, due to the risk of haemorrhage, notably with NSAIDs with elimination half-lives > 12 hours, close observation for signs of bleeding is recommended (see sections 4.4 and 5.2).

Transporter interactions:

P-glycoprotein inhibitors:

Amiodarone, verapamil, quinidine, ketoconazole and clarithromycin are inhibitors of the efflux transporter P-glycoprotein and dabigatran etexilate a substrate of this transporter.

Caution should be exercised with strong P-glycoprotein inhibitors (see sections 4.2 and 4.4). The P-glycoprotein inhibitor ketoconazole is contraindicated (see section 4.3).

Amiodarone: Dabigatran exposure in healthy subjects was increased by 60 % in the presence of amiodarone (see section 5.2)

Quinidine: Dabigatran exposure in healthy subjects was increased by 53 % in the presence of quinidine (see section 5.2).

Verapamil: When dabigatran etexilate (150 mg) was coadministered with oral verapamil, the $C_{\max}$ and AUC of dabigatran were increased but magnitude of this change differs depending on timing of administration and formulation of verapamil (see section 5.2).

Therefore, close clinical surveillance (looking for signs of bleeding or anemia) is required when dabigatran is co-administered with verapamil.

There was no meaningful interaction observed when verapamil was given 2 hours after dabigatran etexilate (increased of $C_{\max}$ by about 10 % and AUC by about 20 %). This is explained by completed dabigatran absorption after 2 hours (see section 4.4).

Clarithromycin: Dabigatran exposure in healthy subjects was increased by 15 % in the presence of clarithromycin without any clinical safety concern (see section 5.2). However, in patients receiving dabigatran, a clinically relevant interaction cannot be excluded when combined with clarithromycin. Therefore, a close monitoring should be exercised when dabigatran etexilate is combined with clarithromycin and particularly in the occurrence of bleeding, notably in patient having a mild to moderate renal impairment.

Ketoconazole: Dabigatran exposure was 150 % increased after single and multiple doses of ketoconazole (see section 5.2). Concomitant treatment with systemic ketoconazole is contraindicated (see section 4.3).

P-glycoprotein inducers:

After 7 days of treatment with 600 mg rifampicin once daily, total dabigatran $AUC_{0-\infty}$ and $C_{\max}$ were reduced by 67 % and 66 % compared to the reference treatment, respectively. The potent P-glycoprotein inducers St John's wort (*Hypericum perforatum*) or carbamazepine, may also reduce the systemic exposure of dabigatran. Caution is advised when co-administering these medicinal products (see sections 4.4 and 5.2).

P-glycoprotein substrate:

Digoxin: In a study performed with 24 healthy subjects, when Pradaxa was coadministered with digoxin, no changes on digoxin and no clinical relevant changes on dabigatran exposure have been observed.

Gastric pH:

Pantoprazole: When Pradaxa was coadministered with pantoprazole, a decrease in the dabigatran area under the plasma concentration-time curve of approximately 30 % was observed. Pantoprazole and other proton-pump inhibitors were co-administered with Pradaxa in clinical trials and no effects on bleeding or efficacy were observed.

Ranitidine: Ranitidine administration together with Pradaxa had no clinically relevant effect on the extent of absorption of dabigatran.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy:

There are no adequate data from the use of Pradaxa in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown.

Women of child-bearing potential should avoid pregnancy during treatment with dabigatran etexilate. Pradaxa should not be used during pregnancy unless clearly necessary.

Lactation:

There are no clinical data of the effect of dabigatran on infants during breast feeding. Lactation should be discontinued during treatment with Pradaxa.

Fertility:

No data available.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed.

4.8 Undesirable effects

In the pivotal study investigating the prevention of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation, a total of 12.091 patients were randomized. Of these 6.076 were treated with 150 mg twice daily of dabigatran etexilate, while 6.015 received doses of 110 mg twice daily.

In total, 22 % of patient with atrial fibrillation treated for the prevention of stroke and systemic embolism (long-term treatment for up to 3 years) experienced adverse reactions.

The most commonly reported adverse reactions are bleedings occurring in total in approximately 16,5 % in patient with atrial fibrillation treated for the prevention of stroke and systemic embolism.

Although rare in frequency in clinical trials, major or severe bleeding may occur and, regardless of location, may lead to disabling, life-threatening or even fatal outcomes.

Bleeding:

The table 1 shows bleeding events broken down to major and any bleeding during treatment of the prevention of thromboembolic stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation.

A major bleeding fulfilled one or more of the following criteria:

- Bleeding associated with a reduction in hemoglobin of at least 20 grams per liter or leading to a transfusion of at least 2 units of blood or packed cells;
- Symptomatic bleeding in a critical area or organ: intraocular, intracranial, intraspinal or intramuscular with compartment syndrome, retroperitoneal bleeding, intra-articular bleeding or pericardial bleeding.

Major bleeds were classified as life-threatening if they fulfilled one or more of the following criteria:

- Fatal bleed; symptomatic intracranial bleed; reduction in hemoglobin of at least 50 grams per liter; transfusion of at least 4 units of blood or packed cells; a bleed associated with hypotension requiring the use of intravenous inotropic agents; a bleed that necessitated surgical intervention.

Table 1 Bleeding events broken down to major and any bleeding in the pivotal RE-LY study testing the prevention of thromboembolic stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation.

	Dabigatran etexilate 110 mg twice daily	Dabigatran etexilate 150 mg twice daily	Warfarin
Subjects randomized	6015	6076	6022
Major Bleeding Hazard ratio over warfarine (95 % CI) p-value	318 (2.67 %) 0.79 (0.68, 0.92) 0.002	375 (3.11 %) 0.93 (0.81, 1.07) 0.32	396 (3.36 %)
Life threatening Major Bleeds* Hazard ratio over warfarine (95 % CI) p-value	143 (1.20 %) 0.67 (0.54, 0.83) 0.0003	175 (1.45 %) 0.82 (0.67, 1.00) 0.047	210 (1.78 %)
Other Major Bleeds* Hazard ratio over warfarine (95 % CI) p-value	196 (1.65 %) 0.93 (0.77, 1.14) 0.4987	226 (1.88 %) 1.07 (0.89, 1.29) 0.4774	208 (1.76 %)
Intracranial bleeding * Hazard ratio over warfarine (95 % CI) p-value	25 (0.21 %) 0.29 (0.19, 0.45) < 0.0001	36 (0.30 %) 0.41 (0.28, 0.61) < 0.0001	85 (0.72 %)
Any bleeding Hazard ratio over warfarine (95 % CI) p-value	1749 (14.70 %) 0.79 (0.74, 0.84) < 0.0001	1990 (16.53 %) 0.91 (0.86, 0.97) 0.003	2152 (18.24 %)

*a bleeding event was counted in more than one category

Subjects randomized to dabigatran etexilate 110 mg twice daily and 150 mg twice daily had a significantly lower risk for life-threatening bleeds, haemorrhagic stroke and intracranial bleeding compared to warfarin [$p < 0.05$]. Both dose strengths of dabigatran etexilate had also a statistically significant lower total bleed rate. Subjects randomized to dabigatran etexilate 110 mg twice daily had a significantly lower risk for major bleeds compared with warfarin (hazard ratio 0.79 [$p=0.0021$]).

Adverse reactions:

Table 2 shows the adverse reactions identified from the prevention of thromboembolic stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation program ranked under headings of SOC and frequency using the following convention: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$, $<1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$, $<1/100$); rare ($\geq 1/10,000$, $<1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$).

SOC / Preferred Term.	Dabigatran etexilate 110 mg twice daily	Dabigatran etexilate 150 mg twice daily
Number of patients treated	5984	6059
Blood and lymphatic system disorders		
Anaemia	Common	Common
Thrombocytopenia	Uncommon	Uncommon
Haemoglobin decreased	Uncommon	Uncommon
Haematocrit decreased	Rare	Rare
Immune system disorder		
Drug hypersensitivity	Uncommon	Uncommon
Urticaria	Rare	Rare
Rash	Uncommon	Uncommon
Pruritus	Uncommon	Uncommon
Bronchospasm	Very Rare	Very Rare
Nervous system disorders		

Intracranial haemorrhage	Uncommon	Uncommon
Vascular disorders		
Haematoma	Uncommon	Uncommon
Haemorrhage	Uncommon	Uncommon
Respiratory and thoracic system disorders		
Epistaxis	Common	Common
Haemoptysis	Uncommon	Uncommon
Gastrointestinal disorders		
Gastrointestinal haemorrhage	Common	Common
Abdominal pain	Common	Common
Diarrhoea	Common	Common
Dyspepsia	Common	Common
Nausea	Common	Common
Gastrointestinal ulcer	Uncommon	Uncommon
Gastroesophagitis	Uncommon	Uncommon
Gastroesophageal reflux disease	Uncommon	Uncommon
Vomiting	Uncommon	Uncommon
Dysphagia	Uncommon	Uncommon
Rectal haemorrhage	Uncommon	Uncommon
Haemorrhoidal haemorrhage	Uncommon	Uncommon
Hepatobiliary disorders		
Alanine aminotransferase increased	Uncommon	Uncommon
Aspartate aminotransferase increased	Uncommon	Uncommon
Hepatic function abnormal/ Liver function Test abnormal	Uncommon	Uncommon
Hepatic enzyme increased	Rare	Rare
Hyperbilirubinaemia	Rare	Rare
Skin and subcutaneous tissue disorder		
Skin haemorrhage	Uncommon	Uncommon
Musculoskeletal and connective tissue and bone disorders		
Haemarthrosis	Rare	Rare
Renal and urinary disorders		
Genitourological haemorrhage	Uncommon	Common
Haematuria	Uncommon	Uncommon

General disorders and administration site conditions		
Injection site haemorrhage	Rare	Rare
Catheter site haemorrhage	Rare	Rare
Injury, poisoning and procedural complications		
Incision site hematoma	Rare	Rare

Liver Function Tests:

In the long-term exposure RE-LY study, potential abnormalities of liver function tests (LFT) occurred with a comparable or lower incidence in dabigatran etexilate vs. warfarin treated patients (Table 5)

Table 5 Liver Function Test results in RE-LY

	Dabigatran etexilate 110 mg twice daily N (%)	Dabigatran etexilate 150 mg twice daily N (%)	Warfarin N (%)
Total treated	5984 (100.0)	6059 (100.0)	5999 (100.0)
ALT or AST > 3xULN	121 (2.0)	111 (1.8)	126 (2.1)
ALT or AST > 5xULN	40 (0.7)	48 (0.8)	51 (0.9)
ALT or AST > 3xULN + Bilirubin >2xULN	11 (0.2)	14 (0.2)	22 (0.4)

4.9 Overdose

There is no antidote to dabigatran. Doses of dabigatran etexilate beyond those recommended, expose the patient to increased risk of bleeding. Excessive anticoagulation may require discontinuation of dabigatran etexilate. In the event of haemorrhagic complications, treatment must be discontinued and the source of bleeding investigated. Since dabigatran is excreted predominantly by the renal route adequate diuresis must be maintained. Appropriate standard treatment, e.g. surgical haemostasis and blood volume replacement, should be undertaken. Consideration may be given to the use of fresh whole blood or fresh frozen plasma.

Activated prothrombin complex concentrates (e.g., FEIBA) or recombinant Factor VIIa or concentrates of coagulation factors II, IX or X, may be considered. There is some experimental evidence to support the role of these agents in reversing the anticoagulant effect of dabigatran but their usefulness in clinical settings has not yet been systematically demonstrated. Consideration should also be given to administration of platelet concentrates in cases where thrombocytopenia is present or long acting antiplatelet drugs have been used. All symptomatic treatment has to be given according to the physician's judgement.

As protein binding is low, dabigatran can be dialysed; there is limited clinical experience to demonstrate the utility of this approach in clinical studies.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: direct thrombin inhibitors, ATC code: B01AE07

Dabigatran etexilate is a small molecule prodrug which does not exhibit any pharmacological activity. After oral administration, dabigatran etexilate is rapidly absorbed and converted to dabigatran by esterase-catalysed hydrolysis in plasma and in the liver. Dabigatran is a potent, competitive, reversible direct thrombin inhibitor and is the main active principle in plasma.

Since thrombin (serine protease) enables the conversion of fibrinogen into fibrin during the coagulation cascade, its inhibition prevents the development of thrombus. Dabigatran also inhibits free thrombin, fibrin-bound thrombin and thrombin-induced platelet aggregation.

In-vivo and *ex-vivo* animal studies have demonstrated antithrombotic efficacy and anticoagulant activity of dabigatran after intravenous administration and of dabigatran etexilate after oral administration in various animal models of thrombosis.

There is a clear correlation between plasma dabigatran concentration and degree of anticoagulant effect based on phase II studies.

Steady state (after day 3) dabigatran peak plasma concentration, measured 2-4 hours after 220 mg dabigatran etexilate administration, is expected to be around 270 ng/ml, with an expected range of 80-460 ng/ml. The dabigatran trough concentration, measured at the end of the dosing interval (24 hours after the last 220 mg dabigatran dose), is expected to be around 40 ng/ml, with expected range of 10-90 ng/ml.

Ethnic origin:

More than 99% of efficacy and safety data were generated in Caucasians.

Prevention of stroke and systemic embolism in adult patients with atrial fibrillation:

The clinical evidence for the efficacy of dabigatran etexilate is derived from the RE-LY study (Randomized Evaluation of Long –term anticoagulant therapy) a multi-center, multi-national, randomized parallel group study of two blinded doses of dabigatran (110 mg and 150 mg twice daily) compared to open-label warfarin in patients with atrial fibrillation at moderate to high risk of stroke or systemic embolism. The primary objective in this study was to determine if dabigatran was non-inferior to warfarin in reducing the occurrence of the composite endpoint, stroke and systemic embolic events (SEE).

In the RE-LY study, a total of 18.113 patients were randomized, with a mean age of 71.5 years and a mean CHADS₂ score of 2.1. The population had approximately equal proportions of patients with CHADS₂ score 1, 2 and ≥ 3 . The patient population was 64 % male, 70 % Caucasian and 16 % Asian. RE-LY had a median treatment of 20 months with dabigatran etexilate given as fixed dose without coagulation monitoring. In addition to documented non-valvular atrial fibrillation (AF) e.g., persistent atrial fibrillation or paroxysmal, patients had one of the following additional risk factors for stroke:

- Previous stroke, transient ischemic attack, or systemic embolism
- Left ventricular ejection fraction < 40 %
- Symptomatic heart failure, $\geq$ NYHA Class 2
- Age ≥ 75 years
- Age ≥ 65 years associated with one of the following: diabetes mellitus, coronary artery disease, or hypertension

The concomitant diseases of patients in this trial included hypertension 79 %, diabetes 23 % and coronary artery disease 28 %. Fifty % of the patient population was vitamin K antagonist naïve

defined as less than 2 months total life time exposure. Thirty two % of the population had never been exposed to a vitamin K antagonist. For those patients randomized to warfarin, the time in therapeutic range (INR 2-3) for the trial was a median of 67 %. Concomitant medications included aspirin (25 % of subjects used at least 50 % of the time in study), clopidogrel (3.6 %), ASA+clopidogrel (2 %), NSAIDs (6.3 %), beta-blockers (63.4 %), diuretics (53.9 %), statins (46.4 %), ACE-inhibitors (44.6 %), angiotensin receptor blockers (26.1 %), oral hypoglycemics (17.5 %), insulin (5.2 %), digoxin (29.4 %), amiodarone (11.3 %), diltiazem (8.9 %), verapamil (5.4 %), and proton pump inhibitors (17.8 %).

For the primary endpoint, stroke and systemic embolism, no subgroups (i.e., age, weight, gender, renal function, ethnicity, etc.) were identified with a different risk ratio compared to warfarin.

The RE-LY study demonstrated that dabigatran etexilate, at a dose of 110 mg twice daily, is non-inferior to warfarin in the prevention of stroke and systemic embolism in subjects with atrial fibrillation, with a reduced risk of intracranial hemorrhage and total bleeding. The higher dose of 150 mg twice daily, reduces significantly the risk of ischemic and hemorrhagic stroke, vascular death, intracranial hemorrhage and total bleeding compared to warfarin. The lower dose of dabigatran has a significantly lower risk of major bleeding compared to warfarin.

The net clinical benefit as measured by the composite clinical endpoint of stroke, systemic embolism, pulmonary embolism, acute myocardial infarction, vascular deaths, and major bleeds was assessed and is presented as part of Table 12. The yearly event rates for the dabigatran etexilate groups were lower compared to the warfarin group. The risk reduction for this composite endpoint was 8 % and 10 % for the dabigatran etexilate 110 mg twice daily and 150 mg twice daily treatment groups. Other components evaluated included all hospitalizations which had statistically significant fewer hospitalizations at dabigatran etexilate 110 mg twice daily compared to warfarin (7 % risk reduction, 95 % CI 0.87, 0.99, p=0.021).

Figure 1 and tables 3-6 display details of key results:

Table 3: Analysis of first occurrence of stroke or systemic embolism (primary endpoint) during the study period in the RE-LY

	Dabigatran etexilate 150 mg twice daily	Dabigatran etexilate 110 mg twice daily	Warfarin
Subjects randomized	6076	6015	6022
Stroke and/or SEE			
Incidences (%)	133 (1.10)	182 (1.53)	198 (1.68)
Hazard ratio over warfarin (95% CI)	0.66 (0.53, 0.82)	0.91 (0.75, 1.12)	
p value superiority	p < 0.001	p = 0.370	

% refers to yearly event rate

Figure 1: Kaplan-Mayer curve estimate of time to first stroke or systemic embolism

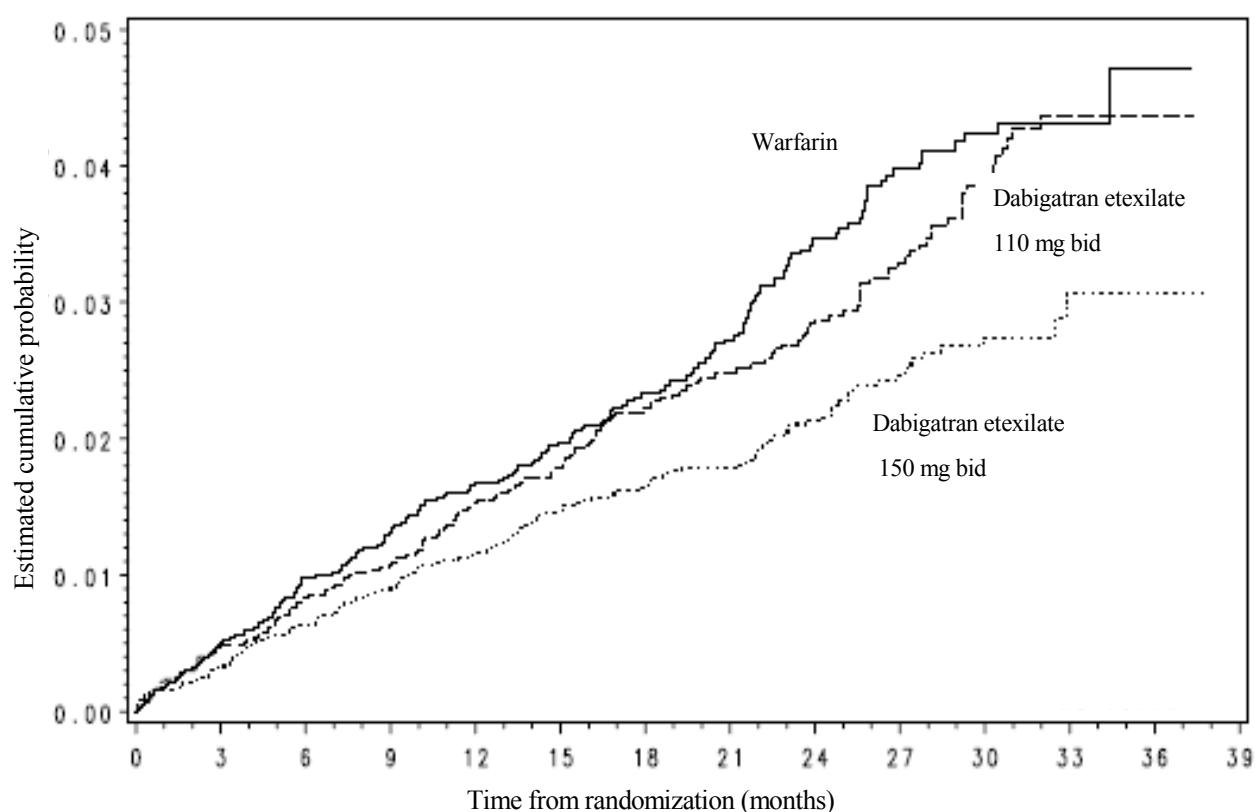


Table 4: Analysis of first occurrence of ischemic or haemorrhagic strokes during the study period in the RE-LY

	Dabigatran etexilate 150 mg twice daily	Dabigatran etexilate 110 mg twice daily	Warfarin
Subjects randomized	6076	6015	6022
Stroke			
Incidences (%)	121 (1.01)	171 (1.44)	184 (1.56)
Hazard ratio vs. warfarin (95% CI)	0.64 (0.51, 0.81)	0.92 (0.75, 1.14)	
p-value	<0.001	0.443	
SEE			
Incidences (%)	13 (0.11)	14 (0.12)	19 (0.16)
Hazard ratio vs. warfarin (95% CI)	0.67 (0.33, 1.36)	0.73 (0.37, 1.46)	
p-value	0.271	0.378	
Ischemic stroke			
Incidences (%)	102 (0.85)	152 (1.28)	132 (1.12)
Hazard ratio vs. warfarin (95% CI)	0.76 (0.58, 0.98)	1.14 (0.91, 1.44)	
p-value	0.034	0.258	
Hemorrhagic stroke			
Incidences (%)	12 (0.10)	14 (0.12)	45 (0.38)
Hazard ratio vs.	0.26 (0.14, 0.49)	0.31 (0.17, 0.56)	

warfarin (95% CI)			
p-value	<0.001	<0.001	

% refers to yearly event rate

Table 5: Analysis of all cause and cardiovascular survival during the study period in the RE-LY

	Dabigatran etexilate 150 mg twice daily	Dabigatran etexilate 110 mg twice daily	Warfarin
Subjects randomized	6076	6015	6022
All-cause mortality			
Incidences (%)	437 (3.63)	445 (3.74)	487 (4.13)
Hazard ratio vs. warfarin (95% CI)	0.88 (0.77, 1.00)	0.90 (0.79, 1.03)	
p-value	0.051	0.123	
Vascular mortality			
Incidences (%)	273 (2.27)	288 (2.42)	317 (2.69)
Hazard ratio vs. warfarin (95% CI)	0.84 (0.72, 0.99)	0.90 (0.79, 1.06)	
p-value	0.039	0.194	

% refers to yearly event rate

Table 6: Other Measures Evaluated

	Dabigatran etexilate 150 mg twice daily	Dabigatran etexilate 110 mg twice daily	Warfarin
Subjects randomized	6076	6015	6022
Stroke/SEE/death			
Incidences (%)	518 (4.30)	575 (4.83)	610 (5.17)
Hazard ratio vs. warfarin (95%CI)	0.83 (0.74, 0.93)	0.93 (0.83, 1.05)	
p-value	0.002	0.234	
Stroke/SEE/PE/MI/death/major bleed (net clinical benefit)			
Incidences (%)	830 (6.89)	842 (7.08)	900 (7.63)
Hazard ratio vs. Warfarin (95%CI)	0.90 (0.82, 0.99)	0.92 (0.84, 1.02)	
p-value	0.037	0.100	
Pulmonary embolism			
Incidences (%)	18 (0.15)	14 (0.12)	11 (0.09)
Hazard ratio vs. Warfarin (95%CI)	1.61 (0.76, 3.41)	1.26 (0.57, 2.79)	
p-value	0.214	0.560	
Myocardial infarction			
Incidences (%)	89 (0.74)	86 (0.72)	63 (0.53)
Hazard ratio vs. Warfarin (95%CI)	1.38 (1.00, 1.91)	1.35 (0.98, 1.87)	
p-value	0.049	0.070	
All hospitalizations			
Incidences (%)	4773 (41.56)	4470 (39.51)	4780 (42.60)
Rate ratio over warfarin	0.98	0.93	
95%CI	0.92, 1.04	0.87, 0.99	

p-value	0.443	0.021	
---------	-------	-------	--

Paediatric population:

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with dabigatran etexilate in all subsets of the paediatric population in Thromboembolic event prevention in atrial fibrillation (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

After oral administration, dabigatran etexilate is rapidly and completely converted to dabigatran, which is the active form in plasma. The cleavage of the prodrug dabigatran etexilate by esterase-catalysed hydrolysis to the active principle dabigatran is the predominant metabolic reaction. The absolute bioavailability of dabigatran following oral administration of Pradaxa was approximately 6.5 %.

After oral administration of Pradaxa in healthy volunteers, the pharmacokinetic profile of dabigatran in plasma is characterized by a rapid increase in plasma concentrations with C_{max} attained within 0.5 and 2.0 hours post administration.

Absorption:

A study evaluating post-operative absorption of dabigatran etexilate, 1-3 hours following surgery, demonstrated relatively slow absorption compared with that in healthy volunteers, showing a smooth plasma concentration-time profile without high peak plasma concentrations. Peak plasma concentrations are reached at 6 hours following administration in a postoperative period due to contributing factors such as anesthesia, gastrointestinal paresis, and surgical effects independent of the oral medicinal product formulation. It was demonstrated in a further study that slow and delayed absorption is usually only present on the day of surgery. On subsequent days absorption of dabigatran is rapid with peak plasma concentrations attained 2 hours after medicinal product administration. Food does not affect the bioavailability of dabigatran etexilate but delays the time to peak plasma concentrations by 2 hours.

The oral bioavailability may be increased by 75 % compared to the reference capsule formulation when the pellets are taken without the HPMC capsule shell. Hence, the integrity of the HPMC capsules should always be preserved in clinical use to avoid unintentionally increased bioavailability of dabigatran etexilate. Therefore, patients should be advised not to open the capsules and taking the pellets alone (e.g. sprinkled over food or into beverages) (see section 4.2)

Distribution:

Low (34-35 %) concentration independent binding of dabigatran to human plasma proteins was observed. The volume of distribution of dabigatran of 60 – 70 L exceeded the volume of total body water indicating moderate tissue distribution of dabigatran.

C_{max} and the area under the plasma concentration-time curve were dose proportional. Plasma concentrations of dabigatran showed a biexponential decline with a mean terminal half-life of 11 hours in healthy elderly subjects. After multiple dose a terminal half-life of about 12-14 hours was observed. The half-life was independent of dose. Half-life is prolonged if renal function is impaired as shown in table 7.

Metabolism and elimination:

Metabolism and excretion of dabigatran were studied following a single intravenous dose of radiolabeled dabigatran in healthy male subjects. After an intravenous dose, the dabigatran-derived radioactivity was eliminated primarily in the urine (85 %). Faecal excretion accounted for 6 % of the administered dose. Recovery of the total radioactivity ranged from 88-94 % of the administered dose by 168 hours post dose.

Dabigatran is subject to conjugation forming pharmacologically active acylglucuronides. Four positional isomers, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acylglucuronide exist, each accounts for less than 10 % of total dabigatran in plasma. Traces of other metabolites were only detectable with highly sensitive analytical methods. Dabigatran is eliminated primarily in the unchanged form in the urine, at a rate of approximately 100 ml/min corresponding to the glomerular filtration rate.

Special populations:

Renal insufficiency:

In phase I studies the exposure (AUC) of dabigatran after the oral administration of Pradaxa is approximately 2.7 fold higher in volunteers with moderate renal insufficiency (CrCL between 30–50 ml/min) than in those without renal insufficiency.

In a small number of volunteers with severe renal insufficiency (CrCL 10-30 ml/min), the exposure (AUC) to dabigatran was approximately 6 times higher and the half-life approximately 2 times longer than that observed in a population without renal insufficiency (see sections 4.2, 4.3 and 4.4).

The half-life is prolonged if renal function is impaired.

Table 7: Half-life of total dabigatran in healthy subjects and subjects with impaired renal function

glomerular filtration rate (CrCL) [mL/min]	gMean (gCV%; range) half-life [h]
> 80	13.4 (25.7 %; 11.0-21.6)
>50- ≤ 80	15.3 (42.7 %; 11.7-34.1)
> 30-≤ 50	18.4 (18.5 %; 13.3-23.0)
≤ 30	27.2(15.3 %; 21.6-35.0)

Elderly patients:

Specific pharmacokinetic phase I studies with elderly subjects showed an increase of 40 to 60 % in the AUC and of more than 25 % in C_{max} compared to young subjects. The $AUC_{\tau,ss}$ and $C_{max,ss}$ in male and female elderly subjects (> 65 years) were approximately 1.9- and 1.6-fold higher for elderly females compared to young females and 2.2-2.0 fold higher for elderly males than in male subjects of 18-40 years of age.

The effect by age on exposure to dabigatran was confirmed in the RE-LY study with an about 31 % higher trough concentration for subjects > 75 years and by about 22 % lower trough level for subjects < 65 years compared to subjects of are between 65 and 75 years (see sections 4.2 and 4.4).

Hepatic insufficiency:

No change in dabigatran exposure was seen in 12 subjects with moderate hepatic insufficiency (Child Pugh B) compared to 12 controls.

[REDACTED]

Body weight:

The dabigatran trough concentrations were about 20 % lower in patients with a body weight > 100 kg compared with 50-100 kg. The majority (80.8 %) of the subjects were in the ≥ 50 kg and < 100 kg category with no clear difference detected. (see section 4.2 and 4.4). Limited clinical data in patients ≤ 50 kg are available.

Gender:

Active substance exposure in the primary VTE prevention studies was about 40 % to 50 % higher in female patients and no dose adjustment is recommended. In atrial fibrillation patients females had on average 30 % higher trough and post-dose concentrations. No dose adjustment is recommended.

Ethnic origin:

The pharmacokinetics of dabigatran was investigated in Caucasian and Japanese volunteers after single and multiple doses. Ethnic origin does not affect the pharmacokinetics of dabigatran in a clinically relevant manner. Limited pharmacokinetic data in black patients are available, which suggest no relevant difference.

Pharmacokinetic interactions:

The pro-drug dabigatran etexilate but not dabigatran is a substrate of the efflux transporter P-glycoprotein. Therefore co-mediations with P-glycoprotein transporter inhibitors (amiodarone, verapamil, clarithromycin, quinidine and ketoconazole) and inducers (rifampicine) had been investigated (see section 4.2, 4.4 and 4.5).

P-glycoprotein inhibitors:

Amiodarone: When Pradaxa was coadministered with a single oral dose of 600 mg amiodarone, the extent and rate of absorption of amiodarone and its active metabolite DEA were essentially unchanged. The dabigatran AUC and $C_{\max}$ were increased by about 60 % and 50 %, respectively. The mechanism of the interaction has not been completely clarified. In view of the long half-life of amiodarone the potential for drug interaction may exist for weeks after discontinuation of amiodarone (see section 4.2, 4.4 and 4.5).

Verapamil: When dabigatran etexilate (150 mg) was coadministered with oral verapamil, the $C_{\max}$ and AUC of dabigatran were increased but magnitude of this change differs depending on timing of administration and formulation of verapamil (see section 4.2, 4.4 and 4.5).

The greatest elevation of dabigatran exposure was observed with the first dose of an immediate release formulation of verapamil administered one hour prior to dabigatran etexilate intake (increase of $C_{\max}$ by about 180 % and AUC by about 150 %). The effect was progressively decreased with administration of an extended release formulation (increased of $C_{\max}$ by about 90 % and AUC by about 70 %) or administration of multiple doses of verapamil (increased of $C_{\max}$ by about 60 % and AUC by about 50 %).

There was no meaningful interaction observed when verapamil was given 2 hours after dabigatran etexilate (increased of $C_{\max}$ by about 10 % and AUC by about 20 %). This is explained by completed dabigatran absorption after 2 hours.

Quinidine: Quinidine was given as 200 mg dose every 2nd hour up to a total dose of 1000 mg. Dabigatran etexilate was given twice daily over 3 consecutive days, on the 3rd day either with or without quinidine. Dabigatran AUC_{τ,ss} and $C_{\max,ss}$ were increased on average by 53 % and 56 %, respectively with concomitant quinidine (see section 4.2, 4.4 and 4.5).

Ketoconazole: Ketoconazole increased total dabigatran AUC_{0-∞} and C_{max} values by 138 % and 135 %, respectively, after a single dose of 400 mg, and 153 % and 149 %, respectively, after multiple dosing of 400 mg ketoconazole once daily. The time to peak, terminal half-life and mean residence time were not affected by ketoconazole (see section 4.3, 4.4 and 4.5).

Clarithromycin: When clarithromycin (500 mg twice daily) was administered together with dabigatran etexilate in healthy volunteers, increase of AUC by about 19 % and C_{max} by about 15 % was observed without any clinical safety concern (see section 4.5).

P-glycoprotein inducers:

Rifampicin or St John's wort (*Hypericum perforatum*) are potent P-glycoprotein inducers.

Rifampicin: Pre-dosing of the probe inducer rifampicin at a dose of 600 mg once daily for 7 days decreased total dabigatran peak and total exposure by 65.5 and 67 %, respectively. The inducing effect was diminished resulting in dabigatran exposure close to the reference by day 7 after cessation of rifampicin treatment. No further increase in bioavailability was observed after another 7 days (see section 4.4 and 4.5).

P-glycoprotein substrate:

Digoxin: In a study performed with 24 healthy subjects, when Pradaxa was coadministered with digoxin, no changes on digoxin and no clinical relevant changes on dabigatran exposure have been observed (see section 4.5).

In vitro interaction studies did not show any inhibition or induction of the principal isoenzymes of cytochrome P450. This has been confirmed by in vivo studies with healthy volunteers, who did not show any interaction between this treatment and the following active substances: atorvastatin (CYP3A4), digoxin (P-glycoprotein transporter interaction) and diclofenac (CYP2C9). Dabigatran exposure in healthy subjects was increased by 60 % in the presence of amiodarone.

Co-medications with platelet-inhibitors:

Acetylsalicylic acid (ASA): The effect of concomitant administration of dabigatran etexilate and ASA on the risk of bleeds was studied in patients with atrial fibrillation in a phase II study in which a randomized ASA coadministration was applied. Based on logistic regression analysis, co-administration of ASA and 150 mg dabigatran etexilate twice daily may increase the risk for any bleeding from 12 % to 18 % and 24 % with 81 mg and 325 mg ASA, respectively.

From the data gathered in the phase III study RE-LY it was observed that ASA or clopidogrel co-medication with dabigatran etexilate at dosages of 110 mg or 150 mg twice daily may increase the risk of major bleeding. The higher rate of bleeding events by ASA or clopidogrel co-medication was, however, also observed for warfarin (see section 4.4).

NSAIDs given for short-term perioperative analgesia have been shown not to be associated with increased bleeding risk when given in conjunction with dabigatran etexilate. There is limited evidence regarding the use of regular NSAID medication with half-lives of less than 12 hours during treatment with dabigatran etexilate and this has not suggested additional bleeding risk.

Clopidogrel: In a phase I study in young healthy male volunteers, the concomitant administration of dabigatran etexilate and clopidogrel resulted in no further prolongation of capillary bleeding times compared to clopidogrel monotherapy. In addition, dabigatran AUC_{τ,ss} and C_{max,ss} and the coagulation measures for dabigatran effect, aPTT, ECT or TT (anti FIIa), or the inhibition of platelet

aggregation as measure of clopidogrel effect remained essentially unchanged comparing combined treatment and the respective mono-treatments. With a loading dose of 300 mg or 600 mg clopidogrel, dabigatran AUC_{τ,ss} and C_{max,ss} were increased by about 30-40 % (see section 4.4).

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity and genotoxicity.

Effects observed in the repeat-dose toxicity studies were due to the exaggerated pharmacodynamic effect of dabigatran.

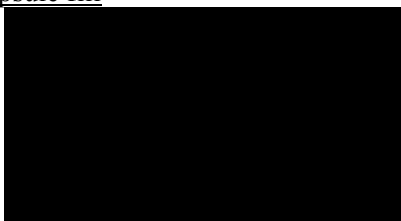
An effect on female fertility was observed in the form of a decrease in implantations and an increase in pre-implantation loss at 70 mg/kg (5-fold the plasma exposure level in patients). At doses that were toxic to the mothers (5 to 10-fold the plasma exposure level in patients), a decrease in foetal body weight and viability along with an increase in foetal variations were observed in rats and rabbits. In the pre- and post-natal study, an increase in foetal mortality was observed at doses that were toxic to the dams (a dose corresponding to a plasma exposure level 4-fold higher than observed in patients).

In lifetime toxicology studies in rats and mice, there was no evidence for a tumorigenic potential of dabigatran up to maximum doses of 200 mg/kg.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

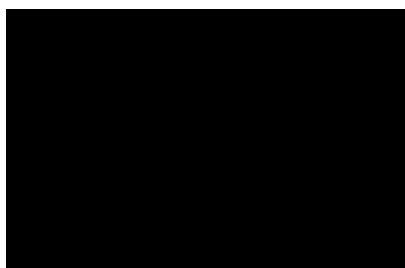
Capsule fill



Capsule shell



Black printing ink



6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

[REDACTED]

[REDACTED]

6.4 Special precautions for storage

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6.5 Nature and contents of container

[REDACTED]

[REDACTED]

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Germany

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/08/442/00X
EU/1/08/442/00X
EU/1/08/442/00X
EU/1/08/442/00X
EU/1/08/442/00X

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

{DD/MM/YYYY}

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

{MM/YYYY}

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

付録 I
製品概要

1. 医薬品名

プラダキサカプセル 75mg

2. 組成

1 カプセル中ダビガトランエテキシラートとして 75 mg を含有する（メシル酸として）。
添加物：各カプセル中サンセットイエロー（E110）2μg を含有する。

添加物一覧は6.1参照。

3. 剤形

硬カプセル剤

頭部不透明な淡青色，胴部不透明な帯黄白色，淡黄色の顆粒入り，刻印のある 2 号サイズのカプセル剤。キャップにはベーリンガーインゲルハイム社（Boehringer Ingelheim）のシンボル，本体には「R75」の刻印がある。

4. 臨床的特性

4.1 治療適応

人工股関節全置換術または人工膝関節全置換術を施行した成人患者の静脈血栓塞栓イベントの一次予防

4.2 用量・用法

人工膝関節全置換術施行後患者の静脈血栓塞栓イベント（VTE）の一次予防：

プラダキサの推奨用量は110 mgカプセル2カプセルとして220 mg 1日1回投与である。術後1-4時間以内に，110 mgカプセル1カプセルの経口投与により投与を開始し，その後1日1回2カプセル投与を計10日間継続する。

人工股関節全置換術施行後患者の静脈血栓塞栓イベント（VTE）の一次予防：

プラダキサの推奨用量は 110 mg カプセル 2 カプセルとして 220 mg 1 日 1 回投与である。術後 1-4 時間以内に，110 mg カプセル 1 カプセルの経口投与により投与を開始し，その後 1 日 1 回 2 カプセル投与を計 28-35 日間継続する。

両置換術について，確実に止血がなされない場合，治療開始を延期すること。術日に投与を開始しない場合，1 日 1 回 2 カプセル投与から開始する。

特別な患者集団：

腎機能障害：

高度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満）のある患者に対するプラダキサ投与は禁忌である（4.3 参照）。

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）のある患者の臨床の使用経験は限られている。これらの患者には慎重に投与すること。推奨用量は、75 mg カプセル 2 カプセルとして 150 mg 1 日 1 回投与である（4.4 および 5.1 参照）。

人工膝関節全置換術後は、術後1-4時間以内に75 mgカプセル1カプセル経口投与から開始し、その後、計10日間1日1回2カプセル投与を継続する。

人工股関節全置換術後は、術後 1-4 時間以内に 75 mg カプセル 1 カプセル経口投与から開始し、その後、計 28-35 日間 1 日 1 回 2 カプセル投与を継続する。

高齢者への投与：

高齢者（75 歳超）への投与の臨床の使用経験は限られている。これらの患者には慎重に投与すること。推奨用量は、75 mg カプセル 2 カプセルとして 150 mg 1 日 1 回である（4.4 および 5.1 参照）。

人工膝関節全置換術後は、術後1-4時間以内に75 mgカプセル1カプセル経口投与から開始し、その後、計10日間1日1回2カプセル投与を継続する。

人工股関節全置換術後は、術後 1-4 時間以内に 75 mg カプセル 1 カプセル経口投与から開始し、その後、計 28-35 日間 1 日 1 回 2 カプセル投与を継続する。

肝機能障害：

肝酵素が基準値上限（ULN）の 2 倍を超える患者は臨床試験から除外した。従って、本集団へのプラダキサの使用は望ましくない（4.4 および 5.2 参照）。標準的術前評価の一環として ALT を測定すること（4.4 参照）。

体重：

体重が 50 kg 未満または 110 kg を超える患者に対する推奨用量での臨床の使用経験はきわめて限定されている。入手可能な臨床および薬物動態データにより、用量調節は不要であるが（5.2 参照）、十分に臨床的検討を行うことが望ましい（4.4 参照）。

出血の危険性が増大する術後患者：

出血の危険性のある患者または過剰曝露の危険性のある患者、特に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）のある患者には慎重に投与すること（4.4 および 5.1 参照）。

小児および青年期：

小児および青年期患者への投与経験はない。

18歳以下の患者に対するプラダキサ投与の安全性および有効性データが存在しないため、本剤の上記患者への使用は望ましくない。

プラダキサとアミオダロンまたはベラパミルとの併用：

ダビガトランエテキシラートとアミオダロンまたはベラパミルを併用する患者に対しては、プラダキサの用量を 150 mg 1 日 1 回に減量すること（4.4 および 4.5 参照）。

ダビガトランエテキシラートとベラパミルを併用する中等度の腎機能障害患者の場合、プラダキサの用量は 75 mg 1 日 1 回への減量を考慮すること（4.4 および 4.5 参照）。

プラダキサから非経口抗凝固剤に切り替える場合：

プラダキサから非経口抗凝固剤に切り替える前に、本剤の最終投与後 24 時間の間隔を空けることが望ましい（4.5 参照）。

非経口抗凝固剤からプラダキサに切り替える場合：

データが入手されていないため、次に予定される非経口抗凝固剤投与前にプラダキサ投与を開始することは望ましくない（4.5 参照）。

本剤は水と一緒にカプセルごと服用すること。食前、食後を問わない。

4.3 禁忌

- 本剤の有効成分または添加物のいずれかに対し過敏症の既往歴のある患者
- 高度の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランス < 30 ml/min）
- 臨床的に問題となる出血症状のある患者
- 出血の危険性のある器質的病変のある患者
- 出血素因または薬剤による止血障害のある患者
- 生存に影響すると思われる肝機能障害または肝疾患のある患者
- キニジンとの併用（4.5 参照）。

4.4 特別な警告および使用上の注意

肝機能障害：

基準値上限の 2 倍を超える肝酵素上昇を認める患者は臨床試験から除外した。従って、本集団へのプラダキサ使用は望ましくない。標準的術前評価の一環として、ALT を測定すること。

出血の危険性：

投与期間を通じて出血の危険性が増大する可能性がある下記症状では、特に十分な臨床的検討を行うことが望ましい（出血または貧血の徴候を監視）：

先天性または後天性の血液凝固障害、血小板減少症または機能的血小板異常、活動性の消化管の潰瘍性疾患、生体組織検査の最近の実施または最近の大きな外傷、最近の頭蓋内出血、最近の脳・脊髄手術または眼科手術、細菌性心内膜炎など出血の危険性の増大に関連する疾患

強力な P-糖蛋白阻害剤（ベラパミル、アミオダロンなど）と併用すると、ダビガトラン血漿中濃度が上昇する可能性がある。この上昇により出血の危険性が増大するため、臨床的に十分に観察すること（出血または貧血の徴候を監視）（4.2 および 4.5 参照）。

中等度の腎機能障害のある患者はダビガトラン曝露量が増加する。体重 50 kg 未満の患者および高齢患者の臨床の使用経験は限られている（4.2 および 5.2 参照）。この場合、プラダキサは十分に注意して投与し、投与期間を通じて十分な臨床的な観察が必要である（出血または貧血の徴候を監視）（4.2 参照）。

重度の出血が生じた場合、投与を中止し出血の原因を確かめること（4.9 参照）。

出血の危険性が増大する可能性のある薬剤を本剤と併用しないこと。または注意して併用すること（4.5 参照）。

手術による死亡の危険性が高い患者および血栓塞栓イベントの危険因子を有する患者：

上記患者へのダビガトラン投与の有効性および安全性データは限定されるため、上記患者への投与は慎重に行うこと。

脊椎麻酔/硬膜外麻酔/腰椎穿刺：

整形外科的大手術を受ける患者では、ダビガトランと脊髄/硬膜外麻酔または脊椎穿刺を併用することによる長期または恒久的な麻痺に至る硬膜外血腫または脊髄血腫の可能性を除外できない。まれに生じるこの事象のリスクは、術後の硬膜外カテーテル留置またはその他の止血に影響する医薬品の併用とともに高くなる。

従って、麻酔を受け、術後に硬膜外カテーテルを留置した患者に対するプラダキサ使用は望ましくない。

プラダキサの初回投与は、カテーテル除去の 2 時間以上後に実施すること。上記患者については神経学的徴候および症状を頻繁に観察する必要がある。

股関節骨折手術：

股関節骨折手術施行患者への本剤投与に関するデータはない。従って、上記患者への本剤投与は望ましくない。

着色料：

本カプセルは、アレルギー反応の原因となる着色料サンセットイエロー（E110）を含有する。

4.5 その他の薬剤との相互作用およびその他の種類の相互作用

相互作用試験は成人のみを対象として実施されている。

抗凝固剤および血小板凝集抑制作用を有する薬剤：

プラダキサとの併用が望ましくない薬剤：

未分画ヘパリン，ヘパリン誘導体，低分子ヘパリン（LMWH），フォンダパリヌクス，デシルジン，血栓溶解剤，GPIIb/IIIa 受容体拮抗薬，クロピドグレル，チクロピジン，デキストラン，スルフィンピラゾンおよびビタミン K 拮抗薬

なお，中心静脈または動脈カテーテル維持に必要な用量の未分画ヘパリンは投与可能であることに注意する（4.2 および 4.4 参照）。

ダビガトランエテキシラートとダビガトラン代謝プロファイルに関連する相互作用：

ダビガトランエテキシラートおよびダビガトランは，チトクロム P450 酵素系による代謝を受けず，ヒトチトクロム P450 酵素に対し *in vitro* で影響を及ぼさない。従って，ダビガトランに関連する薬剤相互作用は生じないと思われる。

NSAIDs（非ステロイド性消炎鎮痛剤）：プラダキサをジクロフェナクと併用したところ，両薬剤の血漿中曝露量に変化はなく，ダビガトランエテキシラートおよびジクロフェナク間の薬物動態学的相互作用はないことが示唆された。但し，出血の危険性があるため，特に消失半減期が 12 時間を越える NSAIDs との併用では，出血の徴候に十分注意することが望ましい（4.4 参照）。

トランスポーターとの相互作用：

アミオダロン，ベラパミルおよびクラリスロマイシンは，トランスポーターである P-糖蛋白を阻害し，このトランスポーターの基質であるダビガトランエテキシラートの排出を阻害する。

アミオダロン：本剤をアミオダロン 600 mg 単回経口投与と併用したところ，アミオダロンおよびその活性代謝物 DEA の吸収量および吸収速度に本質的変化はみられなかった。ダビガトラン AUC および C_{max} はそれぞれ約 60% および 50% 増加した。この相互作用の機序は完全には解明されていない。アミオダロンの長い半減期からみて，アミオダロン投与中止後 1 週間は薬物相互作用の可能性がある。

ダビガトランエテキシラートとアミオダロンを併用投与する場合，プラダキサ用量を 150 mg 1 日 1 回に減量すること（4.2 参照）。

ベラパミル：ダビガトランエテキシラート（150 mg）を経口ベラパミルと併用した場合のダビガトランの C_{max} および AUC は増加したが，この変化の強度はベラパミルの投与時期および剤形により異なる。

ダビガトランエテキシラート摂取 1 時間前にベラパミル速放性製剤の初回投与時，ダビガトラン曝露量は最大上昇を認めた（ C_{max} が約 180%，AUC が 150% 増加）。効果は徐放性製剤の使用（ C_{max} が約 90%，AUC が約 70% 増加）またはベラパミル反復投与時（ C_{max} が約 60%，AUC が約 50% 増加）の順に減弱した。

従って，ダビガトランとベラパミルを併用する場合，十分に臨床的検討を行うこと（出血または貧血の徴候を監視する）。術後正常な腎機能を示し，ダビガトランとベラパミルを併用する患者では，プラダキサの用量を 150 mg 1 日 1 回に減量すること。ダビガトランエテキシラートとベラパミルを併用する中等度の腎機能障害患者の場合，プラダキサの用量は 75 mg 1 日 1 回への減量を考慮すること（4.2 および 4.4 参照）。

ダビガトランエテキシラート投与 2 時間後にベラパミルを投与した場合、臨床的に意味のある相互作用は認められなかった ($C_{\max}$ 約 10%, AUC 約 20%増加)。このことは、ダビガトランエテキシラートが経口投与 2 時間後には、ほぼ吸収が終了しているためと考えられる (4.4 参照)。

クラリスロマイシン：健康被験者に対し、クラリスロマイシン (500 mg 1 日 2 回) をダビガトランエテキシラートと併用したところ、AUC は約 19%, $C_{\max}$ は約 15%増加した。安全性に関する臨床的懸念は認めなかった。但し、ダビガトラン服用患者がクラリスロマイシンを併用する場合、臨床的に意義のある相互作用の可能性を除外できない。従って、特に軽度から中等度の腎機能障害のある患者に対しダビガトランエテキシラートとクラリスロマイシンを併用する場合、出血の発現について十分な監視が必要である。

P-糖蛋白阻害剤：

強力な P-糖蛋白阻害剤との併用では慎重に投与すること。P-糖蛋白阻害剤であるキニジン投与は禁忌である (4.3 参照)。

P-糖蛋白誘導剤：

リファンピシンまたはセントジョンズワート (セイヨウオトギリソウ) など強力な P-糖蛋白誘導剤は、ダビガトランへの全身曝露量を低下させる場合がある。上記医薬品を併用する場合、慎重に投与すること。

ジゴキシン：健康被験者 24 名に対しプラダキサをジゴキシンと併用する試験で、ジゴキシンの作用に変化は認められず、ダビガトラン曝露への臨床的意義のある変化も認められなかった。

胃内 pH：

パントプラゾール：プラダキサをパントプラゾールと併用したところ、ダビガトランの血漿中濃度時間曲線下面積の約 30%低下を認めた。臨床試験でプラダキサをパントプラゾールおよびその他のプロトンポンプ阻害薬と併用したところ、出血または有効性への影響は認められなかった。

ラニチジン：プラダキサをラニチジンと併用したところ、ダビガトラン吸収量に対する臨床的意義のある影響はなかった。

4.6 妊娠および授乳

妊婦への投与：

妊婦へのプラダキサ使用を可能とする十分なデータはない。
動物試験により生殖毒性を認めた (5.3 参照)。ヒトに対する危険性は不明である。

妊娠の可能性のある女性はダビガトランエテキシラート投与中、妊娠を避けること。明らかに必要な場合を除き、プラダキサを妊婦に投与してはならない。

授乳婦への投与：

授乳中のダビガトランの乳児への影響に関する臨床データはない。

プラダキサ投与中は授乳を中止すること。

4.7 運転および機械操作への影響

運転および機械操作能力への影響に関する試験は実施されていない。

4.8 副作用

静脈血栓塞栓イベントの一次予防に関する試験4件で患者総数10,084名が1回以上の本剤投与を受けた。そのうち5,419名がプラダキサ150 mgまたは220 mg 1日1回投与，389名が150 mg未満の1日1回投与，1,168名が220 mgを超える用量での1日1回投与を受けた。

最もよくみられた副作用は出血で，全患者の約14%に認め，大出血の頻度（創傷出血を含む）は2%未満である。

臨床試験では，部位に関わりなく大出血または重度の出血が生じる頻度はまれであったが，障害・機能不全に陥るもの，生命を脅かすものまたは死に致る転帰をもたらす場合がある。

2件の臨床試験での静脈血栓塞栓イベントの一次予防における投与期間中に出血イベントを認めた患者数（%）を表1に用量ごとに示す。

表1：股関節および膝関節置換術の臨床試験における出血イベント（大出血およびすべての出血）

	Dabigatran etexilate 150 mg N (%)	Dabigatran etexilate 220 mg N (%)	Enoxaparin N (%)
Treated	1866(100.0)	1825(100.0)	1848(100.0)
Major Bleeding	24 (1.3)	33 (1.8)	27 (1.5)
Any bleeding	258(13.8)	251(13.8)	247(13.4)

SOC（器官別大分類）別および下記の頻度順にした副作用を表2に示す：

very common (≥ 1/10) ; common (≥ 1/100, <1/10) ; uncommon (≥ 1/1000, <1/100) ; rare (≥ 1/10000, <1/1000) ; very rare (< 1/10000)

SOC / Preferred Term.	Dabigatran etexilate 150 mg N (%)	Dabigatran etexilate 220 mg N (%)	Enoxaparin N (%)
Number of patients treated	2737(100)	2682(100)	3108(100)
Blood and lymphatic system disorders			
	Common		
Anaemia	110 (4.0)	117 (4.4)	141 (4.5)
	Uncommon		
Thrombocytopenia	5 (0.2)	2 (0.1)	5 (0.2)
Vascular disorders			
	Common		
Haematoma	38 (1.4)	37 (1.4)	55 (1.8)
Traumatic haematoma	37 (1.4)	41 (1.5)	51 (1.6)
Wound haemorrhage	35 (1.3)	28 (1.0)	31 (1.0)
	Uncommon		
Haemorrhage	5 (0.2)	18 (0.7)	21 (0.7)

SOC / Preferred Term.	Dabigatran etexilate 150 mg N (%)	Dabigatran etexilate 220 mg N (%)	Enoxaparin N (%)
Respiratory and thoracic system disorders			
	Uncommon		
Epistaxis	19 (0.7)	15 (0.6)	13 (0.4)
Gastrointestinal disorders			
	Common		
Gastrointestinal haemorrhage	33 (1.2)	17 (0.6)	20 (0.6)
	Uncommon		
Rectal haemorrhage	12 (0.4)	15 (0.6)	5 (0.2)
Haemorrhoidal haemorrhage	4 (0.2)	8 (0.3)	2 (0.1)
Hepatobiliary disorders			
	Uncommon		
Alanine aminotransferase increased	18 (0.7)	7 (0.3)	28 (0.9)
Aspartate aminotransferase increased	9 (0.3)	5 (0.2)	15 (0.5)
Hepatic function abnormal/ Liver function Test abnormal	6 (0.2)	10 (0.4)	7 (0.2)
Hepatic enzyme increased	4 (0.2)	5 (0.2)	11 (0.4)
Hyperbilirubinaemia	4 (0.1)	3 (0.1)	4 (0.1)
Transaminases increased	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorder			
	Common		
Skin haemorrhage	45 (1.6)	57 (2.1)	61 (2.0)
Musculoskeletal and connective tissue and bone disorders			
	Uncommon		
Haemarthrosis	9 (0.3)	7 (0.3)	17 (0.6)
Renal and urinary disorders			
	Common		
Haematuria	38 (1.4)	33 (1.4)	25 (0.8)
General disorders and administration site conditions			
	Uncommon		
Injection site haemorrhage	21 (0.8)	19 (0.7)	27 (0.9)
Bloody discharge	2 (0.1)	6 (0.2)	6 (0.2)
Catheter site haemorrhage	2 (0.1)	1 (0.0)	7 (0.2)
Investigations			
	Common		
Haemoglobin decreased	45 (1.6)	35 (1.3)	74 (2.4)
	Uncommon		
Haematocrit decreased	0 (0.0)	6 (0.2)	4 (0.1)
Injury, poisoning and procedural complications			
	Common		
Wound secretion	130 (4.8)	130 (4.9)	93 (3.0)
Anaemia postoperative	99 (3.6)	87 (3.2)	120 (3.7)
Post procedural haematoma	66 (2.4)	45 (1.7)	78 (2.5)
Post procedural	37 (1.4)	54 (2.0)	56 (1.8)

SOC / Preferred Term.	Dabigatran etexilate 150 mg N (%)	Dabigatran etexilate 220 mg N (%)	Enoxaparin N (%)
haemorrhage			
Post procedural discharge	31 (1.1)	34 (1.3)	31 (1.0)
Surgical and medial procedures			
	Uncommon		
Post procedural drainage	11 (0.4)	13 (0.5)	16 (0.5)
Wound drainage	1 (0.0)	4 (0.2)	2 (0.1)

表 3 に示すように、第 III 相試験での下記臨床検査の生化学検査データとして ALT 増加の所見が得られた。

表 3：臨床検査の生化学検査による ALT 所見

	Dabigatran etexilate 150 mg N (%)	Dabigatran etexilate 220 mg N (%)	Enoxaparin N (%)
Total rates of Alanine aminotransferase increased 3 x ULN	68 (2.5)	58 (2.2)	95 (3.5)

4.9 過量投与

ダビガトランの中和剤はない。推奨用量を超えるダビガトランエテキシラートの投与は出血の危険性を高める。出血性合併症の場合、投与を中止し出血の原因を検査すること。ダビガトランは主に腎排泄されるため、十分な利尿を保持すること。適切な標準的治療（外科的止血または新鮮凍結血漿の輸血）開始を考慮すること。

ダビガトランは透析可能である。臨床試験においてこの方法の有用性を立証できるほどの経験は得られていない。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬物投与群：直接トロンビン阻害剤，ATC コード：B01AE07

ダビガトランエテキシラートは、それ自身は薬理活性をもたない低分子のプロドラッグである。ダビガトランエテキシラートは経口投与後、すみやかに吸収され、血漿中および肝臓においてエステラーゼで加水分解されダビガトランとなる。ダビガトランは強力な可逆性の直接トロンビン阻害剤であり、血漿中における主な有効成分である。

トロンビン（セリンプロテアーゼ）は凝固カスケードでフィブリノゲンをフィブリンに変換するため、トロンビン阻害により血栓形成を防止する。また、ダビガトランは液相トロンビン、フィブリン固相トロンビンおよびトロンビン誘発血小板凝集を阻害する。

in vivo および *ex vivo* 動物試験により、各種動物血栓モデルにおけるダビガトラン静脈内投与後およびダビガトランエテキシラート経口投与後の抗血栓作用および抗凝固活性が実証された。

第 II 相試験によれば、血漿中ダビガトラン濃度および抗凝固作用の程度の間には明らかな相関関係が認められる。

ダビガトランエテキシラート 220 mg 投与 2～4 時間後に測定した定常状態（第 3 日後）ダビガトランエテキシラートの最高血漿中濃度は約 270 ng/ml、範囲は 80-460 ng/ml と予想される。投与間隔最後（ダビガトラン 220 mg 最終投与 24 時間後）に測定するダビガトランのトラフ濃度は約 40 ng/ml、範囲は 10-90 ng/ml と予想される。

人種：

99%を超える有効性および安全性データが白色人種から得られた。

整形外科的大手術後の静脈血栓塞栓イベント（VTE）一次予防に関する臨床試験：

大規模無作為化、並行群間、二重盲検、用量確認試験 2 件における整形外科の待機的大手術（膝関節置換術に関する試験 1 件および股関節置換術に関する試験 1 件）では、術後 1-4 時間以内はプラダキサ 75 mg または 110 mg 投与、その後は 150 mg または 220 mg 1 日 1 回投与し、確実な止血を行うか、または術前日およびその後 1 日 1 回のエノキサパリン 40 mg 投与を実施した。

投与期間は RE-MODEL 試験（膝関節置換術）で 6-10 日、RE-NOVATE 試験（股関節置換術）で 28-35 日であった。患者総数 2,076 名（膝関節）および 3,494 名（股関節）が投与を受けた。

両試験の主要評価項目は、全 VTE（肺塞栓症（PE）、近位側および遠位側深部静脈血栓症（DVT）（通常の静脈造影で認める症状を伴うまたは無症状の DVT））および全死亡であった。副次的評価項目は、臨床的意義が高いと思われる主要 VTE の各項目（肺塞栓症（PE）、近位側および遠位側深部静脈血栓症（DVT）（通常の静脈造影で認める症状を伴うまたは無症状の DVT））および VTE 関連の死亡であった。

両試験結果により、全 VTE および全死亡に対するプラダキサ 220 mg および 150 mg の抗血栓作用は、エノキサパリンの同様の作用に対し統計的に非劣性であった。150 mg 用量に対する主要 VTE 発現率および VTE 関連の死亡の点推定値はエノキサパリンよりわずかに高かった（表 4）。主要 VTE の点推定値がエノキサパリンよりわずかに高かった 220 mg 投与の結果がより良好であった（表 4）。

平均年齢 65 歳超の患者集団に対し臨床試験が実施されている。

第 III 相臨床試験で有効性および安全性データに男女間の差はなかった。

RE-MODEL および RE-NOVATE（患者 5,539 名に投与）の対象患者集団のうち、51%が高血圧を併発、9%が糖尿病を併発、9%が冠動脈疾患を併発、20%が静脈不全を併発した。上記疾患のいずれも、VTE 予防または出血の発現率に対するダビガトランの効果に影響を示さなかった。

主要 VTE および VTE 関連の死亡の評価項目データは表 4 のように有効性の主要評価項目について均質性を示す。

全 VTE および全死亡の評価項目データを表 5 に示す。

判定された大出血評価項目に関するデータを表 6 に示す。

表 4：RE-MODEL および RE-NOVATE 整形外科的手術に関する試験での投与期間中の主要 VTE および VTE 関連の死亡の分析

Trial	Dabigatran etexilate 220 mg	Dabigatran etexilate 150 mg	Enoxaparin 40 mg
RE-NOVATE (hip)			
N	909	888	917
Incidences (%)	28 (3.1)	38 (4.3)	36 (3.9)
Risk ratio over enoxaparin	0.78	1.09	
95% CI	0.48, 1.27	0.70, 1.70	
RE-MODEL (knee)			
N	506	527	511
Incidences (%)	13 (2.6)	20 (3.8)	18 (3.5)
Risk ratio over enoxaparin	0.73	1.08	
95% CI	0.36, 1.47	0.58, 2.01	

表 5：RE-MODEL および RE-NOVATE 整形外科的手術に関する試験での投与期間中の全 VTE および全死亡の分析

Trial	Dabigatran etexilate 220 mg	Dabigatran etexilate 150 mg	Enoxaparin 40 mg
RE-NOVATE (hip)			
N	880	874	897
Incidences (%)	53 (6.0)	75 (8.6)	60 (6.7)
Risk ratio over enoxaparin	0.9	1.28	
95% CI	(0.63, 1.29)	(0.93, 1.78)	
RE-MODEL (knee)			
N	503	526	512
Incidences (%)	183 (36.4)	213 (40.5)	193 (37.7)
Risk ratio over enoxaparin	0.97	1.07	
95% CI	(0.82, 1.13)	(0.92, 1.25)	

表 6：RE-MODEL および RE-NOVATE 試験における大出血イベント

Trial	Dabigatran etexilate 220 mg	Dabigatran etexilate 150 mg	Enoxaparin 40 mg
RE-NOVATE (hip)			
Treated patients N	1146	1163	1154
Number of MBE N(%)	23 (2.0)	15 (1.3)	18 (1.6)
RE-MODEL (knee)			
Treated patients N	679	703	694
Number of MBE N(%)	10 (1.5)	9 (1.3)	9 (1.3)

5.2 薬物動態学的特性

ダビガトランエテキシラートは経口投与後、迅速かつ完全に血漿中の活性代謝物であるダビガトランに変換される。プロドラッグであるダビガトランエテキシラートがエステラーゼにより加水分解され、活性代謝物であるダビガトランとなるのが主な代謝反応である。プラダキサ経口投与後のダビガトランの絶対バイオアベイラビリティは約 6.5% である。健康被験者へのプラダキサ経口投与後の血漿中ダビガトランの薬物動態プロファイルは、血漿中濃度の迅速な上昇で投与後 0.5-2.0 時間内に C_{max} に到達することを特徴とする。

吸収：

術後 1-3 時間にダビガトランエテキシラートの経口吸収を評価する試験では、健康被験者より吸収が比較的緩慢で、高い最高血漿中濃度を認めない平坦な血漿中濃度時間曲線を示した。術後は投与 6 時間後に最高血漿中濃度に達するが、これは経口投与製剤とは無関係の麻酔、消化管麻痺および手術の影響などの要因による。さらなる試験により、通常は術施行日のみ、吸収の緩慢化および遅延が生じることが示された。その後、ダビガトラン吸収は迅速で、薬剤投与 2 時間後に最高血漿中濃度に到達した。ダビガトランエテキシラートのバイオアベイラビリティは食事による影響を受けないが、最高血漿中濃度到達時間は 2 時間遅延する。

分布：

ダビガトランのヒト血漿蛋白への結合はダビガトランの濃度にかかわらず低い (34-35%)。ダビガトランの分布容積は 60-70L でヒト体液量を超え、ダビガトランが中等度に組織分布することが示された。 C_{max} および AUC は用量に比例した。ダビガトラン血漿中濃度は二相性の指数関数的な減衰を示し、健康被験者の平均消失半減期は 12-14 時間、整形外科的大手術施行患者で 14-17 時間であった。半減期は用量の影響を受けなかった。

代謝および排泄：

健康男性被験者への放射標識ダビガトラン単回静脈内投与後のダビガトランの代謝および排泄を検討した。静脈内投与後、ダビガトラン由来の放射能は主に尿中に排泄された (85%)。糞中排泄量は投与量の 6% であった。全放射能回収率は、投与 168 時間後で投与量の 88-94% であった。ダビガトランはグルクロン酸抱合を受け、薬理学的に活性なアシルグルクロン酸抱合体を形成する。4 種の位置異性体 1-O、2-O、3-O、4-O-アシルグルクロン酸抱合体が存在し、それぞれの AUC は血漿中総ダビガトランの AUC の 10% 未満である。その他の代謝物は高感度の分析方法によって微量が検出されるのみである。ダビガトランは、糸球体濾過率に相当する約 100 ml/min の速度で主に尿中に未変化体として排泄される。

特別な患者集団：

腎機能障害：

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) の被験者へのプラダキサ経口投与後のダビガトラン曝露量 (AUC) は、腎機能障害のない被験者の約 2.7 倍であった。

高度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 10-30 mL/min）の被験者少数例で、ダビガトランの曝露量（AUC）が腎機能障害のない集団の約 6 倍、半減期が約 2 倍高かった（4.2, 4.3 および 4.4 参照）。

高齢患者：

高齢者の薬物動態試験では、若年被験者に比し AUC の 40-60%増加および C_{max} の 25%を超える増加を認めた。母集団薬物動態解析で、患者（88 歳まで）へのダビガトラン反復投与後の薬物動態を評価した。ダビガトラン曝露量の増加は年齢によるクレアチニンクリアランス減少との相関性を示した（4.2 および 4.4 参照）。

肝機能障害：

中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類の B）12 名のダビガトラン曝露量は対照被験者 12 名との差を認めなかった（4.2.および 4.4 参照）。

体重：

母集団薬物動態試験で、体重 48-120kg の患者におけるダビガトランの薬物動態を評価した。ダビガトランの血漿クリアランスに対する体重の影響はわずかで、低体重患者で曝露量が高かった（4.2 および 4.4 参照）。

性差：

女性患者の曝露量は男性患者より約 40-50%高いが、用量調整は推奨されない。

人種：

白人および日本人被験者への本剤単回および反復投与後のダビガトランの薬物動態を検討した。ダビガトランの薬物動態は人種による臨床的意義のある影響を受けなかった。黒人患者における薬物動態データは得られていない。

薬物動態相互作用：

in vitro 相互作用試験では、チトクロム P450 の主要アイソザイムの阻害または誘導を認めなかった。これは健康被験者対象の *in vivo* 試験で下記活性物質との間に相互作用がなかったことから確認されている：

アトルバスタチン（CYP3A4）、ジゴキシシン（P-糖蛋白トランスポーターに関わる相互作用）およびジクロフェナク（CYP2C9）

健康被験者において、アミオダロン存在下でダビガトラン曝露量は 60%増加した。

5.3 前臨床安全性データ

安全性薬理試験、反復投与毒性試験および遺伝毒性試験で得られた非臨床試験成績はヒトに対する危険性を示さなかった。

反復投与毒性試験で認められた所見は、ダビガトランの過度の薬理学的作用によるものであった。

雌性動物の繁殖能に対する影響として、着床率の低下および着床前死亡率の増加が 70 mg/kg（患者血漿中濃度の 5 倍）で認められた。ラットおよびウサギにおいて、母体毒性を示す用量（患者血漿中濃度の 5-10 倍）で、変異増加を伴う胎児体重減少および胎児生存率の低下を認めた。出生前および出生後の発生毒性試験において、母体毒性を示す用量（患者血漿中濃度の 4 倍）で胎児死亡率の増加を認めた。

がん原性試験はまだ終了していない。

6. 製剤特性

6.1 添加物一覧

カプセル充填物

- 酒石酸
- アラビアゴム
- ヒプロメロース
- ジメチコン 350
- タルク
- ヒドロキシプロピルセルロース

カプセル本体

- カラギーナン
- 塩化カリウム
- 酸化チタン
- インジゴカルミン (E132)
- サンセットイエロー (E110)
- ヒプロメロース
- 精製水

黒色印刷用インク

- シェラック
- N-ブチルアルコール
- イソプロプリルアルコール
- 工業用変性アルコール
- 黒色酸化鉄 (E172)
- 精製水
- プロピレングリコール

6.2 配合禁忌

該当なし

6.3 有効期間

ブリスターおよびボトル：3年

ボトルを一旦開けた後、本製品は 30 日以内に使用すること。

6.4 保存に関する特別な注意

ブリスター：

本製品は湿気を避けるためオリジナルパッケージに入れて保存すること。

ボトル：

本製品は湿気を避けるためオリジナルパッケージに入れて保存すること。ボトルは密閉しておくこと。

6.5 容器の性質および内容物

多孔質アルミニウム製単位用量ブリスター1枚、3枚または6枚入り（10カプセル入り、30カプセル入りまたは60カプセル入り）の箱。ブリスターは本製品に接するポリ塩化ビニル-ポリ酢酸ビニルアクリル酸コポリマー（PVCAC acrylateポリ塩化酢酸ビニルアクリル酸コポリマー）でコーティングした上部アルミホイルおよび本製品に接するポリ塩化ビニル（PVC）付の下部アルミホイルから構成される。

60カプセル入りスクリュウキャップ付ポリプロピレン製ボトル

パックの全サイズが市販されるというわけではない。

6.6 廃棄およびその他取り扱い上の注意

ブリスターパックからプラダキサカプセルを取り出す場合、下記の注意に従うこと。

- 裏側のホイルを剥がし、ブリスターカードからカプセルを取り出すこと。
- カプセルをブリスターホイルから押し出さないこと。
- カプセルを取り出す際、ブリスターホイルは剥がすのみに留めること。

ボトルからカプセルを出す場合、下記指示に従って下さい。

- キャップを押しながらかわして開ける。

地域の定める要件に従い、未使用の本製品または廃棄物を処理すること。

7. 医薬品製造販売承認取得者

ベーリンガーインゲルハイム社（Boehringer Ingelheim International GmbH）
D-55216 Ingelheim am Rhein
ドイツ

8. 医薬品製造販売承認番号

EU/1/08/442/001
EU/1/08/442/002
EU/1/08/442/003
EU/1/08/442/004

9. 初回承認/更新年月日

2008 年 3 月 18 日

10. 改訂年月日

本医薬品に関する詳細情報は欧州医薬品審査庁（EMA）<http://www.emea.europa.eu/>のウェブサイトで閲覧可能。

1. 医薬品名

プラダキサカプセル 110 mg

2. 組成

1 カプセル中ダビガトランエテキシラートとして 110 mg を含有する（メシル酸として）。
添加物：各カプセル中サンセットイエロー（E110）3μg を含有する。

添加物一覧は6.1参照。

3. 剤形

硬カプセル剤

頭部不透明な淡青色，胴部不透明な帯黄白色，淡黄色の顆粒入り，刻印のある 1 号サイズのカプセル剤。キャップにはベーリンガーインゲルハイム社（Boehringer Ingelheim）のシンボル，本体には「R110」の刻印がある。

4. 臨床的特性

4.1 治療適応

人工股関節全置換術または人工膝関節全置換術を施行した成人患者の静脈血栓塞栓イベントの一次予防



4.2 用量・用法

成人

人工膝関節全置換術施行後患者の静脈血栓塞栓イベント（VTE）の一次予防：

プラダキサの推奨用量は110 mgカプセル2カプセル 220 mg 1日1回投与である。術後1-4時間以内に，110 mg 1カプセルの経口投与により投与を開始し，その後1日1回2カプセル投与を計10日間継続する。

人工股関節全置換術施行後患者の静脈血栓塞栓イベント（VTE）の一次予防：

プラダキサの推奨用量は 110 mg カプセル 2 カプセル 220 mg 1 日 1 回投与である。術後 1-4 時間以内に，110 mg 1 カプセルの経口投与により投与を開始し，その後 1 日 1 回 2 カプセル投与を計 28-35 日間継続する。

両置換術について、確実に止血がなされない場合、治療開始を延期すること。術日に投与を開始しない場合、1日1回2カプセル投与から開始する。

小児集団

利用可能なデータはない（5.1 参照）。

特別な患者集団：

腎機能障害：

高度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満）のある患者に対するプラダキサ投与は禁忌である（4.3 参照）。

人工股関節または膝関節全置換術後患者の VTE 一次予防：

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）のある患者の臨床の使用経験は限られている。これらの患者には慎重に投与すること。推奨用量は 75 mg カプセル 2 カプセルとして 1 日 1 回 150 mg である（4.4 および 5.1 参照）。

人工膝関節全置換術後は、術後1-4時間以内に75 mgカプセル1カプセル経口投与から開始し、その後、計10日間1日1回2カプセル投与を継続する。

人工股関節全置換術後は、術後 1-4 時間以内に 75 mg カプセル 1 カプセル経口投与から開始し、その後、計 28-35 日間 1 日 1 回 2 カプセル投与を継続する。

高齢者への投与：

人工股関節または膝関節全置換術後患者の VTE 一次予防

高齢者（75 歳超）への投与の臨床の使用経験は限られている。これらの患者には慎重に投与すること。推奨用量は、75 mg カプセル 2 カプセルとして 150 mg 1 日 1 回である（4.4 および 5.1 参照）。

人工膝関節全置換術後は、術後1-4時間以内に75 mgカプセル1カプセル経口投与から開始し、その後、計10日間1日1回2カプセル投与を継続する。

人工股関節全置換術後は、術後 1-4 時間以内に 75 mg カプセル 1 カプセル経口投与から開始し、その後、計 28-35 日間 1 日 1 回 2 カプセル投与を継続する。

体重：

人工股関節または膝関節全置換術後患者の VTE 一次予防

50 kg 未満または 110 kg を超える体重の患者に対する推奨用量での臨床経験はきわめて限定されている。入手可能な臨床および薬物動態データにより、用量調節は不要であるが（5.2 参照）、十分に臨床的検討を行うことが望ましい（4.4 参照）。

出血の危険性が増大する術後患者：

出血の危険性のある患者または過剰曝露の危険性のある患者、特に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）のある患者には慎重に投与すること（4.4 および 5.1 参照）。

小児および青年期：

小児および青年期患者への投与経験はない。

18歳以下の患者に対するプラダキサ投与の安全性および有効性データが存在しないため、本剤の上記患者への使用は望ましくない。

プラダキサと強力な P-糖蛋白阻害剤（アミオダロン、キニジンまたはベラパミル）との併用：

人工股関節または膝関節全置換術後患者の VTE 一次予防：

ダビガトランエテキシラートとアミオダロンまたはベラパミルを併用する患者に対しては、プラダキサの用量を 75 mg カプセル 2 カプセルとして 150 mg 1 日 1 回に減量すること（4.4 および 4.5 参照）。

出血の危険性のある患者：

人工股関節または膝関節全置換術後患者の VTE 一次予防

ダビガトランエテキシラートとベラパミルを併用する中等度の腎機能障害患者の場合、プラダキサの用量は 75 mg 1 日 1 回への減量を考慮すること（4.4 および 4.5 参照）。

プラダキサから非経口の抗凝固剤に切り替える場合：

人工股関節または膝関節全置換術後患者の VTE 一次予防：

プラダキサから非経口抗凝固剤に切り替える前に、本剤の最終投与後 24 時間の間隔を空けることが望ましい（4.5 参照）。

非経口抗凝固剤からプラダキサ投与に切り替える場合：

ダビガトランエテキシラートは、代替投与の次回投与予定の 0-2 時間前、または持続投与の場合は投与中止時に投与すること（未分画ヘパリン（UFH）静脈内投与など）（4.5 参照）。

ビタミン K 拮抗薬からダビガトランエテキシラートへ切り替える場合：

ビタミン K 拮抗薬投与を中止すること。ダビガトランエテキシラートは、INR が 2.0 未満になれば投与可能である（4.5 参照）。

電氣的除細動：

電氣的除細動中にダビガトランエテキシラートを投与可能である。

服用し忘れた場合：

人工股関節または膝関節全置換術後患者の VTE 一次予防：

翌日の同一時間に残りのダビガトランエテキシラート 1 日 1 回投与を継続する。
服用し忘れた各用量を補足しようとして 2 倍量を服用してはならない。

本剤は水と一緒にカプセルごと服用すること。食前，食後を問わない。
プラダキサのカプセルを開けないこと（5.2 参照）。

4.3 禁忌

- 本剤の有効成分または添加物のいずれかに対し過敏症の既往歴のある患者
- 高度の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランス < 30 ml/min）
- 臨床的に問題となる出血症状のある患者
- 出血の危険性のある器質的病変のある患者
- 出血素因または薬剤による止血障害のある患者
- 生存に影響すると思われる肝機能障害または肝疾患のある患者
- 全身型ケトコナゾールとの併用（4.5 参照）

4.4 特別な警告および使用上の注意

出血の危険性：

全ての抗凝固剤と同様に出血の危険性が増大する状況では、ダビガトランエテキシラートは慎重に投与すること。ダビガトラン投与中はいずれの部位も出血の可能性がある。説明不能なヘモグロビンおよび/またはヘマトクリット値あるいは血圧の低下を認める場合、出血源を探索することが必要である。

aPTT（活性化部分トロンボプラスチン時間）の検査は広く普及しており、ダビガトラン投与による抗凝固作用のおおよその強度をおおよそ把握することができる。出血している患者では、aPTT 検査は感度が限定的ではあるが、過剰な抗凝固作用を判断する上で補助手段となる。80 秒を超える aPTT は出血の高リスクと関連する。

投与期間を通じて出血の危険性が増大する可能性がある下記症状では、特に十分な臨床的検討を行うことが望ましい（出血または貧血の徴候を監視）：

先天性または後天性の血液凝固障害，血小板減少症または機能的血小板異常，活動性の消化管の潰瘍性疾患，生体組織検査の最近の実施または最近の大きな外傷，最近の頭蓋内出血，最近の脳・脊髄手術または眼科手術，細菌性心内膜炎など出血の危険性の増大に関連する疾患

腎機能低下（クレアチニンクリアランス 30-50 ml/min），75 歳以上または強力な P-糖蛋白阻害剤併用などの因子は，ダビガトラン血漿中濃度上昇と関連する。上記要因が 1 つ以上存在すると，出血の危険性が増大する（4.2，4.5 および 5.2 参照）。

急性腎不全発症患者はプラダキサ投与を中止すること（4.3 参照）。

体重 50 kg 未満の患者の臨床の使用経験は限られている（5.2 参照）。

脳卒中および全身性塞栓症の発症抑制のため本剤投与を受ける心房細動患者では、経口抗凝固剤（アスピリンおよびクロピドグレルなど）および非ステロイド性消炎鎮痛剤併用により、出血の危険性が増大する（5.2 参照）。

重度の出血が生じた場合、投与を中止し出血の原因を確かめること（4.9 参照）。

出血の危険性が増大する可能性のある薬剤を本剤と併用しないこと。または注意して併用すること（4.5 参照）。

P-糖蛋白誘導剤との相互作用：

ダビガトランエテキシラートと強力な P-糖蛋白誘導剤リファンピシンとの併用により、ダビガトランの血漿中濃度が低下する。本剤とセントジョンズワートまたはカルバマゼピンなどその他の P-糖蛋白誘導剤との併用によってもダビガトラン血漿中濃度低下が予想されるため、併用の際は慎重に投与すること（4.5.および 5.2 参照）。

手術および介入：

手術または侵襲的手技を受けるダビガトランエテキシラート投与患者は、出血の危険性が増大する。従って外科的介入の際は、ダビガトランエテキシラート投与の一時的中止を要する場合がある。

術前段階

侵襲的または外科的手技実施前に、出血の危険性増大を考慮し、ダビガトランエテキシラート投与を一時的に中止すること。可能であれば、侵襲的または外科的手技実施の 24 時間以上前にダビガトランエテキシラート投与を中止すること。出血の危険性が高い患者または完全な止血を必要とする大手術では、術前 2-4 日にダビガトランエテキシラート投与中止を考慮すること。腎機能障害患者のダビガトランのクリアランスはより長時間かかる可能性がある（5.2 参照）。この点はいずれの手技実施前にも考慮すること。

ダビガトランエテキシラート投与は高度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満）では禁忌であるが、発症した場合、大手術 5 日以上前にダビガトランエテキシラート投与を中止すること（4.3 および 5.2 参照）。

緊急の介入を要する場合、ダビガトランエテキシラート投与を一時的に中止すること。手術/介入は、可能であれば最終投与後 12 時間以上経過するまで延期すること。手術延期が不可能な場合、出血の危険性が増大する可能性がある。出血の危険性は、介入の緊急性とその重要性を比較する必要がある。

脊椎麻酔/硬膜外麻酔/腰椎穿刺：

脊椎麻酔などの手技では確実な止血機能を要する場合がある。

外傷性または反復性の穿孔の場合および長期の硬膜外カテーテル使用の場合、脊髄または硬膜外血腫の危険性が増大する。カテーテル除去後、ダビガトランエテキシラート初回投与までに 1 時間以上間隔を空ける必要がある。上記患者については、神経学的徴候および脊髄血腫または硬膜外血腫の症状について頻繁に観察する必要がある。

処置後の期間：

確実な止血がされた後に投与を再開すること。

手術による死亡の危険性が高い患者および血栓塞栓イベントの危険因子を有する患者：

上記患者へのダビガトラン投与の有効性および安全性データは限定されるため、上記患者への投与は慎重に行うこと。

股関節骨折手術：

股関節骨折手術施行患者への本剤投与に関するデータはない。従って、上記患者への本剤投与は望ましくない。

着色料：

本カプセルはアレルギー反応の原因となる着色料サンセットイエロー（E110）を含有する。

4.5 その他の薬剤との相互作用およびその他の種類の相互作用

相互作用試験は成人のみを対象として実施されている。

抗凝固剤および血小板凝集抑制作用を有する薬剤：

下記薬剤とプラダキサの併用投与については検討されていないが、プラダキサとの併用時には出血の危険性が増大する可能性がある：

未画分ヘパリンおよびヘパリン誘導体、低分子ヘパリン（LMWH）、フォンダパリヌクス、デシルジン、血栓溶解剤、GPIIb/IIIa 受容体拮抗薬、チクロピジン、デキストラン、スルフィンピラゾン、リバロキサバン、プラスグレル、ビタミン K 拮抗薬および P-糖蛋白阻害剤（イトラコナゾール、タクロリムス、シクロスポリン、リトナビル、チプラナビル、ネルフィナビルおよびサキナビル）。

なお、中心静脈または動脈カテーテル維持に必要な用量の未分画ヘパリンは投与可能であることに注意する（4.2 および 4.4 参照）。

ダビガトランエテキシラートとダビガトラン代謝プロファイルに関連する相互作用：

ダビガトランエテキシラートおよびダビガトランはチトクロム P450 酵素系による代謝を受けず、ヒトチトクロム P450 酵素に対し *in vitro* で影響を及ぼさない。従って、ダビガトランに関連する薬剤相互作用は生じないと思われる。

NSAIDs（非ステロイド性消炎鎮痛剤）：プラダキサをジクロフェナクと併用したところ、両薬剤の血漿中曝露量に変化はなく、ダビガトランエテキシラートおよびジクロフェナク間の薬物動態学的相互作用はないことが示唆された。但し、出血の危険性があるため、特に消失半減期が 12 時間を越える NSAIDs との併用では、出血の徴候に十分注意することが望ましい（4.4 および 5.2 参照）。

トランスポーターとの相互作用：

P-糖蛋白阻害剤：

アミオダロン、ベラパミル、キニジン、ケトコナゾールおよびクラリスロマイシンは、トランスporterである P-糖蛋白およびこのトランスporterの基質であるダビガトランエテキシラートの排出を阻害する。

強力な P-糖蛋白阻害剤との併用では慎重に投与すること（4.2 および 4.4 参照）。P-糖蛋白阻害剤であるケトコナゾールは禁忌である。（4.3 参照）。

アミオダロン：健康被験者のダビガトランへの曝露量はアミオダロン存在下で 60%増加した（5.2 参照）。

人工股関節または膝関節全置換術後 VTE 予防を受ける患者では、ダビガトランエテキシラートとアミオダロンを併用する場合、プラダキサの用量を 75 mg カプセル 2 カプセルとして 150 mg 1 日 1 回投与に減量すること（4.2 参照）。

キニジン：健康被験者のダビガトランへの曝露量はキニジン存在下で 53%増加した（5.2 参照）。

ベラパミル：ダビガトランエテキシラート（150 mg）を経口ベラパミルと併用した場合のダビガトランの C_{max} および AUC は増加するが、この変化の大きさはベラパミルの投与時期および剤形により異なる（5.2 参照）。

従って、ダビガトランとベラパミルを併用する場合、十分に臨床的検討を行うこと（出血または貧血の徴候を監視する）。人工股関節または膝関節置換術後、腎機能が正常な患者でダビガトランエテキシラートとベラパミルを併用する場合、プラダキサの用量を 75 mg カプセル 2 カプセルとして 150 mg 1 日 1 回に減量すること。ダビガトランエテキシラートとベラパミルを併用する中等度の腎機能障害患者の場合、プラダキサの用量は 75 mg 1 日 1 回への減量を考慮すること（4.2 および 4.4 参照）。

ダビガトランエテキシラート投与 2 時間後にベラパミルを投与した場合、意味のある相互作用は認められなかった（ C_{max} 約 10%増加、AUC 約 20%増加）。このことは、ダビガトランが 2 時間後に完全に吸収されることから明らかである（4.4 参照）。

クラリスロマイシン：健康被験者のダビガトランへの曝露量は、クラリスロマイシン存在下で 15%増加し、安全性への臨床的懸念はなかった（5.2 参照）。但し、ダビガトラン服用患者がクラリスロマイシンを併用する場合、臨床的に意義のある相互作用の可能性を除外できない。従って、特に軽度から中等度の腎機能障害のある患者に対しダビガトランエテキシラートとクラリスロマイシンを併用する場合、出血の発現について十分な監視が必要である。

ケトコナゾール：ケトコナゾール単回および反復投与後、ダビガトランの曝露量は 150%増加した（5.2 参照）。全身型ケトコナゾールとの併用は禁忌である（4.3 参照）。

P-糖蛋白誘導剤：

リファンピシン 600 mg 1 日 1 回 7 日間投与後、総ダビガトラン $AUC_{0-\infty}$ および C_{max} は対照薬投与に比し、それぞれ 67%および 66%低下した。強力な P-糖蛋白誘導剤であるセントジョンズワート（セイヨウオトギリソウ）またはカルバマゼピンもダビガトランの全身曝露量を低下させる場合がある。上記医薬品を併用する場合、慎重に投与すること（4.4 および 5.2 参照）。

P-糖蛋白基質：

ジゴキシン：健康被験者 24 名に対しプラダキサをジゴキシンと併用する試験で、ジゴキシンの作用に変化は認められず、ダビガトラン曝露への臨床的意義のある変化も認められなかった。

胃内 pH：

パントプラゾール：プラダキサをパントプラゾールと併用したところ、ダビガトランの血漿中濃度時間曲線下面積の約 30%低下を認めた。臨床試験でプラダキサをパントプラゾールおよびその他のプロトンポンプ阻害薬と併用したところ、出血または有効性への影響は認められなかった。

ラニチジン：プラダキサをラニチジンと併用したところ、ダビガトラン吸収量に対する臨床的意義のある影響はなかった。

4.6 妊孕性、妊娠および授乳

妊婦への投与：

妊婦へのプラダキサ使用を可能とする十分なデータはない。
動物試験により生殖毒性を認めた（5.3 参照）。ヒトに対する危険性は不明である。

妊娠の可能性のある女性はダビガトランエテキシラート投与中、妊娠を避けること。明らかに必要な場合を除き、プラダキサを妊婦に投与してはならない。

授乳婦への投与：

授乳中のダビガトランの乳児への影響に関する臨床データはない。
プラダキサ投与中は授乳を中止すること。

妊孕性：

データなし。

4.7 運転および機械操作への影響

運転および機械操作能力への影響に関する試験は実施されていない。

4.8 副作用

計22,175名の患者でダビガトランエテキシラートの安全性が評価されている。

VTE一次予防に関する試験4件で患者総数10,084名が1回以上の本剤投与を受けた。そのうち5,419名がプラダキサ150 mgまたは220 mg 1日1回投与、389名が150 mg未満の1日1回投与、1,168名が220 mgを超える用量での1日1回投与を受けた。

心房細動患者における脳卒中および全身性塞栓症の発症抑制を検討する臨床試験では、患者総数 12,091 名が無作為化割付された。このうち 6,076 名がダビガトランエテキシラート 150 mg 1 日 2 回投与を受け、6,015 名が 110 mg 1 日 2 回投与を受けた。

全体で、人工股関節または膝関節全置換術のため投与を受けた患者の約 9%（42 日間以下の短期投与）、ならびに脳卒中および全身性塞栓症の発症抑制のため投与を受けた心房細動患者の約 22%（3 年間以下の長期投与）が副作用を経験した。

最もよくみられた副作用は出血で、人工股関節または膝関節全置換術のため短期投与を受けた患者の約 14%、ならびに脳卒中および全身性塞栓症の発症抑制のため投与を受けた心房細動患者の約 16.5% に認めた。

2 種の適応症で投与を受けた患者集団は比較可能ではなく、出血事象は器官別大分類の複数の分類に及んだため、大出血およびすべての出血の概要を適応症ごとに分類し、表 1 および表 2 に示す。

臨床試験では部位に関りなく大出血または重度の出血が生じる頻度はまれであったが、障害・機能不全に陥るもの、生命を脅かすものまたは死に致る転帰をもたらす場合がある。

出血：

人工股関節または膝関節全置換術後患者の VTE 一次予防

2 件の臨床試験での VTE 一次予防における投与期間中に出血イベントを認めた患者数（%）を表 1 に用量ごとに示す。

表 1 股関節または膝関節全置換術の臨床試験における出血イベント（大出血およびすべての出血）

	Dabigatran etexilate 150 mg once daily N (%)	Dabigatran etexilate 220 mg once daily N (%)	Enoxaparin N (%)
Treated	1866 (100.0)	1825 (100.0)	1848 (100.0)
Major Bleeding	24 (1.3)	33 (1.8)	27 (1.5)
Any bleeding	258 (13.8)	251 (13.8)	247 (13.4)

心房細動成人患者の脳卒中および全身性塞栓症の発症抑制：

心房細動患者における脳卒中および全身性塞栓症の発症抑制の投与中に生じた出血イベント（大出血およびすべての出血）を表 2 に示す。

下記基準の 1 項目以上に該当する大出血

- ・ヘモグロビン 20 g/l 以上の減少または 2 単位（450ml の血液から作られる量を 1 単位とする）以上の血液または濃縮血液の輸血を必要とした出血
- ・重要部位または臓器の症候性出血：眼内出血、頭蓋内出血、脊髓腔内出血、またはコンパートメント症候群を伴う筋肉内出血、後腹膜出血、関節内出血、あるいは心嚢内出血

大出血は下記基準の 1 項目以上に該当する場合、生命を脅かす出血とみなす。

- 致命的出血，症候性頭蓋内出血，ヘモグロビン 50 g/l 以上の減少，4 単位以上の血液または濃縮血液の輸血，心収縮増強剤の静脈内投与を要する低血圧を伴う出血，外科的処置を要する出血

表2 心房細動患者の脳卒中および全身性塞栓症の発症抑制を検討するRE-LY試験における出血イベント（大出血およびすべての出血）

	Dabigatran etexilate 110 mg twice daily	Dabigatran etexilate 150 mg twice daily	Warfarin
Subjects randomized	6015	6076	6022
Major Bleeding Hazard ratio over warfarine (95 % CI) p-value	318 (2.67 %) 0.79 (0.68, 0.92) 0.002	375 (3.11 %) 0.93 (0.81, 1.07) 0.32	396 (3.36 %)
Life threatening Major Bleeds* Hazard ratio over warfarine (95 % CI) p-value	143 (1.20 %) 0.67 (0.54, 0.83) 0.0003	175 (1.45 %) 0.82 (0.67, 1.00) 0.047	210 (1.78 %)
Other Major Bleeds* Hazard ratio over warfarine (95 % CI) p-value	196 (1.65 %) 0.93 (0.77, 1.14) 0.4987	226 (1.88 %) 1.07 (0.89, 1.29) 0.4774	208 (1.76 %)
Intracranial bleeding * Hazard ratio over warfarine (95 % CI) p-value	25 (0.21 %) 0.29 (0.19, 0.45) < 0.0001	36 (0.30 %) 0.41 (0.28, 0.61) < 0.0001	85 (0.72 %)
Any bleeding Hazard ratio over warfarine (95 % CI) p-value	1749 (14.70 %) 0.79 (0.74, 0.84) < 0.0001	1990 (16.53 %) 0.91 (0.86, 0.97) 0.003	2152 (18.24 %)

*出血イベントは複数のカテゴリーで集計された。

ダビガトランエテキシラート 110 mg 1 日 2 回投与および 150 mg 1 日 2 回投与に無作為化割付された患者は，生命を脅かす出血，出血性卒中および頭蓋内出血のリスクがワルファリン投与患者に比し有意に低かった[p < 0.05]。ダビガトランエテキシラートの 2 用量はともにすべての出血の頻度が有意に低かった。ダビガトランエテキシラート 110 mg 1 日 2 回投与に無作為化割付された患者の大出血のリスクは，ワルファリン投与患者に比し有意に低かった（ハザード比 0.79 [p=0.0021]）。

副作用：

人工股関節または膝関節全置換術後のVTE一次予防および心房細動患者の脳卒中および全身性塞栓症の発症抑制の試験で認めた副作用をSOC（器官別大分類）別および下記の頻度順にして，表3に示す。

very common (≥ 1/10) ; common (≥ 1/100, <1/10) ; uncommon (≥ 1/1000, <1/100) ; rare (≥ 1/10000, <1/1000) ; very rare (< 1/10000)

	Primary VTE prevention after hip or knee replacement surgery		Stroke and systemic embolism prevention in patients with atrial fibrillation	
SOC / Preferred Term.	Dabigatran etexilate 150 mg once	Dabigatran etexilate 220 mg once	Dabigatran etexilate 110 mg twice daily	Dabigatran etexilate 150 mg twice daily

	daily	daily		
Number of patients treated	2737	2682	5984	6059
Blood and lymphatic system disorders				
Anaemia	Common	Common	Common	Common
Thrombocytopenia	Uncommon	Uncommon	Uncommon	Uncommon
Haemoglobin decreased	Common	Common	Uncommon	Uncommon
Haematocrit decreased	Uncommon	Uncommon	Rare	Rare
Vascular disorders				
Haematoma	Common	Common	Uncommon	Uncommon
Haemorrhage	Uncommon	Uncommon	Uncommon	Uncommon
Respiratory and thoracic system disorders				
Epistaxis	Uncommon	Uncommon	Common	Common
Gastrointestinal disorders				
Gastrointestinal haemorrhage	Common	Common	Common	Common
Rectal haemorrhage	Uncommon	Uncommon	Uncommon	Uncommon
Haemorrhoidal haemorrhage	Uncommon	Uncommon	Uncommon	Uncommon
Hepatobiliary disorders				
Alanine aminotransferase increased	Uncommon	Uncommon	Uncommon	Uncommon
Aspartate aminotransferase increased	Uncommon	Uncommon	Uncommon	Uncommon
Hepatic function abnormal/ Liver function Test abnormal	Uncommon	Uncommon	Uncommon	Uncommon
Hepatic enzyme increased	Uncommon	Uncommon	Rare	Rare
Hyperbilirubinaemia	Uncommon	Uncommon	Rare	Rare
Skin and subcutaneous tissue disorder				
Skin haemorrhage	Common	Common	Uncommon	Uncommon
Musculoskeletal and connective tissue and bone disorders				
Haemarthrosis	Uncommon	Uncommon	Rare	Rare
Renal and urinary disorders				
Haematuria	Common	Common	Uncommon	Uncommon
General disorders and administration site conditions				
Injection site	Uncommon	Uncommon	Rare	Rare

haemorrhage				
Catheter site haemorrhage	Uncommon	Uncommon	Rare	Rare
Injury, poisoning and procedural complications				
Incision site haematoma	Uncommon	Uncommon	Rare	Rare

対象となった適応症ごとに認めたその他の副作用をSOC（器官別大分類）別および下記の頻度順にして、表4に示す。：

very common ($\geq 1/10$) ; common ($\geq 1/100$, $<1/10$) ; uncommon ($\geq 1/1000$, $<1/100$) ; rare ($\geq 1/10000$, $<1/1000$) ; very rare ($< 1/10000$)

	<i>Primary VTE prevention after elective hip or knee replacement surgery</i>	
SOC / Preferred Term.	Dabigatran etexilate 150 mg once daily	Dabigatran etexilate 220 mg once daily
Number of patients treated	2737	2682
Vascular disorders		
Wound haemorrhage	Common	Common
General disorders and administration site conditions		
Bloody discharge	Uncommon	Uncommon
Injury, poisoning and procedural complications		
Traumatic haematoma	Common	Common
Post procedural haematoma	Common	Common
Post procedural haemorrhage	Common	Common
Anaemia postoperative	Common	Common
Post procedural discharge	Common	Common
Wound secretion	Common	Common
Surgical and medical procedures		
Wound drainage	Uncommon	Uncommon
Post procedural drainage	Uncommon	Uncommon
	<i>Prevention of stroke and systemic embolism in adult patients with atrial fibrillation</i>	
SOC / Preferred Term.	Dabigatran etexilate 110 mg twice daily	Dabigatran etexilate 150 mg twice daily
Number of patients treated	5984	6059

Immune system disorder		
Drug hypersensitivity	Uncommon	Uncommon
Urticaria	Rare	Rare
Rash	Uncommon	Uncommon
Pruritus	Uncommon	Uncommon
Bronchospasm	Very Rare	Very Rare
Respiratory and thoracic system disorders		
Haemoptysis	Uncommon	Uncommon
Nervous system disorders		
Intracranial haemorrhage	Uncommon	Uncommon
Gastrointestinal disorders		
Abdominal pain	Common	Common
Diarrhoea	Common	Common
Dyspepsia	Common	Common
Nausea	Common	Common
Gastrointestinal ulcer	Uncommon	Uncommon
Gastroesophagitis	Uncommon	Uncommon
Gastroesophageal reflux disease	Uncommon	Uncommon
Vomiting	Uncommon	Uncommon
Dysphagia	Uncommon	Uncommon
Renal and urinary disorders		
Genitourological haemorrhage	Uncommon	Common

肝機能検査：

長期間曝露した RE-LY 試験では、ダビガトランエテキシラート投与の異常に該当する可能性のある肝機能検査（LFT）の結果は、ワルファリン投与患者と同等またはそれ以下の確率で認められた（表 5）。

RE-LY における肝機能検査結果を表 5 に示す。

	Dabigatran etexilate 110 mg twice daily N (%)	Dabigatran etexilate 150 mg twice daily N (%)	Warfarin N (%)
Total treated	5984 (100.0)	6059 (100.0)	5999 (100.0)
ALT or AST > 3xULN	121 (2.0)	111 (1.8)	126 (2.1)
ALT or AST > 5xULN	40 (0.7)	48 (0.8)	51 (0.9)
ALT or AST > 3xULN + Bilirubin >2xULN	11 (0.2)	14 (0.2)	22 (0.4)

4.9 過量投与

ダビガトランの中和剤はない。推奨用量を超えるダビガトランエテキシラートの投与は出血の危険性を高める。抗凝固作用が過剰な場合、ダビガトランエテキシラート投与中止を必要とする場合がある。出血性合併症の場合、投与を中止し出血の原因を検査すること。ダビガトランは主に腎排泄されるため、十分な利尿を保持すること。適切な標準的治療（外科的止血および血液交換など）を実施すること。新鮮全血または新鮮凍結血漿の使用を考慮可能である。

活性型プロトロンビン複合体製剤（ファイバなど）または遺伝子組み換え第VIIa因子または凝固因子II、IXまたはXの濃縮製剤使用を考慮すること。ダビガトランの抗凝固作用を中和させる上記物質の働きを裏付ける実験的エビデンスが存在するが、臨床での有用性は依然として統一的には実証されていない。血小板減少症が存在する場合または長時間作用型抗血小板薬を使用していた場合、血小板濃縮製剤の投与も考慮すべきである。担当医の判断により全ての対症療法を実施すべきである。

ダビガトランは蛋白結合率が低いため透析可能である。臨床試験での上記方法の有用性を実証する臨床経験は限られている。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬物投与群：直接トロンビン阻害剤，ATCコード：B01AE07

ダビガトランエテキシラートは、それ自身は薬理活性をもたない低分子のプロドラッグである。ダビガトランエテキシラートは経口投与後、すみやかに吸収され、血漿中および肝中においてエステラーゼで加水分解されダビガトランとなる。ダビガトランは強力な拮抗作用を有する可逆性の直接トロンビン阻害剤で、血漿中における主な有効成分である。

トロンビン（セリンプロテアーゼ）は凝固カスケードでフィブリノゲンをフィブリンに変換するため、トロンビン阻害により血栓形成を防止する。ダビガトランは、また、液相トロンビン、フィブリン固相中トロンビンおよびトロンビン誘発血小板凝集を阻害する。

in vivo および *ex vivo* 動物試験により、各種動物血栓モデルにおけるダビガトラン静脈内投与後およびダビガトランエテキシラート経口投与後の抗血栓作用および抗凝固活性が実証された。

第II相試験によれば、血漿中ダビガトラン濃度および抗凝固作用の程度の間には明らかな相関関係が認められる。

ダビガトランエテキシラート 220 mg 投与 2-4 時間後に測定した定常状態（第3日後）ダビガトランエテキシラートの最高血漿中濃度は約 270 ng/ml、範囲は 80-460 ng/ml と予想される。投与間隔最後（ダビガトラン 220 mg 最終投与 24 時間後）に測定するダビガトランのトラフ濃度は約 40 ng/ml、範囲は 10-90 ng/ml と予想される。

人種：

全体の 99%超を占める白色人種から有効性および安全性データが得られた。

整形外科的大手術後の静脈血栓塞栓イベント（VTE）一次予防に関する臨床試験：

大規模無作為化，並行群間，二重盲検，用量確認試験 2 件における整形外科の選択的大手術（膝関節置換術に関する試験 1 件および股関節置換術に関する試験 1 件）では，術後 1-4 時間以内はプラダキサ 75 mg または 110 mg 投与，その後 150 mg または 220 mg 1 日 1 回投与し，確実な止血を行うかまたは，術前日およびその後 1 日 1 回のエノキサパリン 40 mg 投与を実施した。

投与期間は RE-MODEL 試験（膝関節置換術）で 6-10 日，RE-NOVATE 試験（股関節置換術）で 28-35 日であった。患者総数 2,076 名（膝関節）および 3,494 名（股関節）が投与を受けた。

両試験の主要評価項目は全 VTE（肺塞栓症（PE），近位側および遠位側深部静脈血栓症（DVT）（通常の静脈造影で認める症状を伴うまたは無症状の DVT））および全死亡であった。副次的評価項目は，臨床的意義が高いと思われる主要 VTE の各項目（肺塞栓症（PE），近位側および遠位側深部静脈血栓症（DVT）（通常の静脈造影で認める症状を伴うまたは無症状の DVT））および VTE 関連の死亡であった。

両試験結果により，全 VTE および因果関係を全死亡に対するプラダキサ 220 mg および 150 mg の抗血栓作用は，エノキサパリンの同様の作用に対し統計的に非劣性であった。150 mg 用量に対する主要 VTE 発現率および VTE 関連の死亡の推定値はエノキサパリンよりわずかに高かった（表 6）。主要 VTE の推定値がエノキサパリンよりわずかに高かった 220 mg 投与の結果はより良好であった（表 4）

平均年齢 65 歳超の患者集団に対し臨床試験が実施されている。

第 III 相臨床試験で有効性および安全性データに男女間の差はなかった。

RE-MODEL および RE-NOVATE（患者 5,539 名に投与）の対象患者集団のうち，51%が高血圧を併発，9%が糖尿病を併発，9%が冠動脈疾患を併発，20%が静脈不全を併発した。上記疾患のいずれも，VTE 予防または出血の発現率に対するダビガトランの効果に影響を示さなかった。

主要 VTE および VTE 関連の死亡の評価項目データは表 6 のように有効性の主要評価項目について同様の傾向を示す。

全 VTE および全死亡の評価項目データを表 7 に示す。

判定された大出血評価項目に関するデータを表 8 に示す。

表 6：RE-MODEL および RE-NOVATE 整形外科的手術に関する試験での投与期間中の主要 VTE および VTE 関連の死亡の分析

Trial	Dabigatran etexilate 220 mg once daily	Dabigatran etexilate 150 mg once daily	Enoxaparin 40 mg
-------	---	---	---------------------

RE-NOVATE (hip)			
N	909	888	917
Incidences (%)	28 (3.1)	38 (4.3)	36 (3.9)
Risk ratio over enoxaparin	0.78	1.09	
95% CI	0.48, 1.27	0.70, 1.70	
RE-MODEL (knee)			
N	506	527	511
Incidences (%)	13 (2.6)	20 (3.8)	18 (3.5)
Risk ratio over enoxaparin	0.73	1.08	
95% CI	0.36, 1.47	0.58, 2.01	

表 7 : RE-MODEL および RE-NOVATE 整形外科的手術に関する試験での投与期間中の全 VTE および全死亡の分析

Trial	Dabigatran etexilate 220 mg once daily	Dabigatran etexilate 150 mg once daily	Enoxaparin 40 mg
RE-NOVATE (hip)			
N	880	874	897
Incidences (%)	53 (6.0)	75 (8.6)	60 (6.7)
Risk ratio over enoxaparin	0.9	1.28	
95% CI	(0.63, 1.29)	(0.93, 1.78)	
RE-MODEL (knee)			
N	503	526	512
Incidences (%)	183 (36.4)	213 (40.5)	193 (37.7)
Risk ratio over enoxaparin	0.97	1.07	
95% CI	(0.82, 1.13)	(0.92, 1.25)	

表 8 : RE-MODEL および RE-NOVATE 試験における大出血イベント

Trial	Dabigatran etexilate 220 mg once daily	Dabigatran etexilate 150 mg once daily	Enoxaparin 40 mg
RE-NOVATE (hip)			
Treated patients N	1146	1163	1154
Number of MBE N(%)	23 (2.0)	15 (1.3)	18 (1.6)
RE-MODEL (knee)			
Treated patients N	679	703	694
Number of MBE N(%)	10 (1.5)	9 (1.3)	9 (1.3)

心房細動成人患者の脳卒中および全身性塞栓症の発症抑制：

ダビガトランエテキシラートの有効性のエビデンスは、RE-LY試験（長期抗凝固薬投与を評価する無作為化試験）すなわち、多施設・複数国において、脳卒中または全身性塞栓症の中等度から高度の危険性を有する心房細動患者を対象に、盲検下で投与するダビガトラン投与群2群（110 mgおよび150 mg 1日2回投与）と非盲検のワルファリン投与とを比較する無作為化並行群間比較試験から得たものである。本試験の主要目的は、複合エンドポイントである脳卒中および全身性塞栓症（SEE）の発症抑制においてダビガトランはワルファリン投与に比し非劣性か否かを検証することであった。

RE-LY試験では患者総数18,113名、平均年齢71.5歳、平均CHADS₂スコア2.1が無作為化割付された。本集団はCHADS₂スコア1、2および3以上の患者がほぼ等しい比率で含まれた。患者

集団は男性64%，白人70%，アジア系16%であった。ダビガトランエテキシラートは血液凝固モニタリングによる用量調節をせず投与し，RE-LY試験での曝露期間の中央値は20カ月となった。報告のあった非弁膜性心房細動（AF）（持続性または発作性心房細動など）の他，患者は下記の脳卒中の危険因子のいずれか1項目を有した。

- 脳卒中，一過性虚血発作または全身性塞栓症の既往
- 左室駆出率<40%
- NYHA クラス 2 以上の症候性心不全
- 年齢≥75 歳
- 次のいずれか 1 項目を伴う 65 歳以上：糖尿病，冠動脈疾患または高血圧症

上記試験患者の合併疾患は，高血圧症79%，糖尿病23%および冠動脈疾患28%であった。患者集団の50%が，ビタミンK拮抗薬未使用経験（全生涯曝露2ヵ月未満とする）例であった。本集団の32%がビタミンK拮抗薬に全く曝露していなかった。ワルファリンに無作為化割付された患者の本試験における治療域（INR2-3）維持時間の割合は中央値67%であった。併用薬剤は，アスピリン（本試験期間の50%以上で使用した患者が25%），クロピドグレル（3.6%），ASA（アセチルサリチル酸）+クロピドグレル（2%），非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAID）（6.3%），β遮断剤（63.4%），利尿剤（53.9%），スタチン系薬剤（46.4%），ACE阻害薬（44.6%），アンジオテンシン受容体遮断薬（26.1%），経口血糖降下薬（17.5%），インスリン（5.2%），ジゴキシン（29.4%），アミオダロン（11.3%），ジルチアゼム（8.9%），ベラパミル（5.4%）およびプロトンポンプ阻害薬（17.8%）であった。

主要評価項目である脳卒中および全身性塞栓症については，ワルファリンと比較したリスク比で異なる結果を示すサブグループ（年齢，体重，性別，腎機能，人種など）はなかった。

RE-LY 試験により，心房細動患者の脳卒中および全身性塞栓症の発症抑制において，ダビガトランエテキシラートは 110 mg 1 日 2 回投与でワルファリンに比し非劣性であり，頭蓋内出血およびすべての出血のリスクを低下させることが示された。150 mg 1 日 2 回投与で，虚血性および出血性脳卒中，血管死，頭蓋内出血およびすべての出血のリスクをワルファリン投与より有意に低下させた。ダビガトランの低用量は大出血のリスクがワルファリンより有意に低かった。

脳卒中，全身性塞栓症，肺塞栓，急性心筋梗塞，血管死および大出血の複合エンドポイントである Net clinical benefit を表 12 の一部に示す。ダビガトランエテキシラート投与群の年間イベント発現率はワルファリンより低かった。この複合エンドポイントのリスク低下はダビガトラン 110 mg 1 日 2 回投与で 8%，150 mg 1 日 2 回投与で 10%であった。その他の評価項目である全入院については，ダビガトランエテキシラート 110 mg 1 日 2 回投与群がワルファリンに比し有意に低かった（危険性 7%低下，95%信頼区間 0.87，0.99，p=0.021）。

重要な結果の詳細を図 1 および表 9-12 に示す：

表 9：RE-LY 試験期間中の初回の脳卒中または全身性塞栓症の分析（主要評価項目）

	Dabigatran etexilate 150 mg twice daily	Dabigatran etexilate 110 mg twice daily	Warfarin
Subjects randomized	6076	6015	6022
Stroke and/or SEE			
Incidences (%)	133 (1.10)	182 (1.53)	198 (1.68)
Hazard ratio over	0.66 (0.53, 0.82)	0.91 (0.75, 1.12)	

warfarin (95% CI)			
p value superiority	p < 0.001	p = 0.370	

パーセンテージは年間イベント率を示している。

図 1：初回脳卒中または全身性塞栓症に至る時間の Kaplan-Meier 推定値

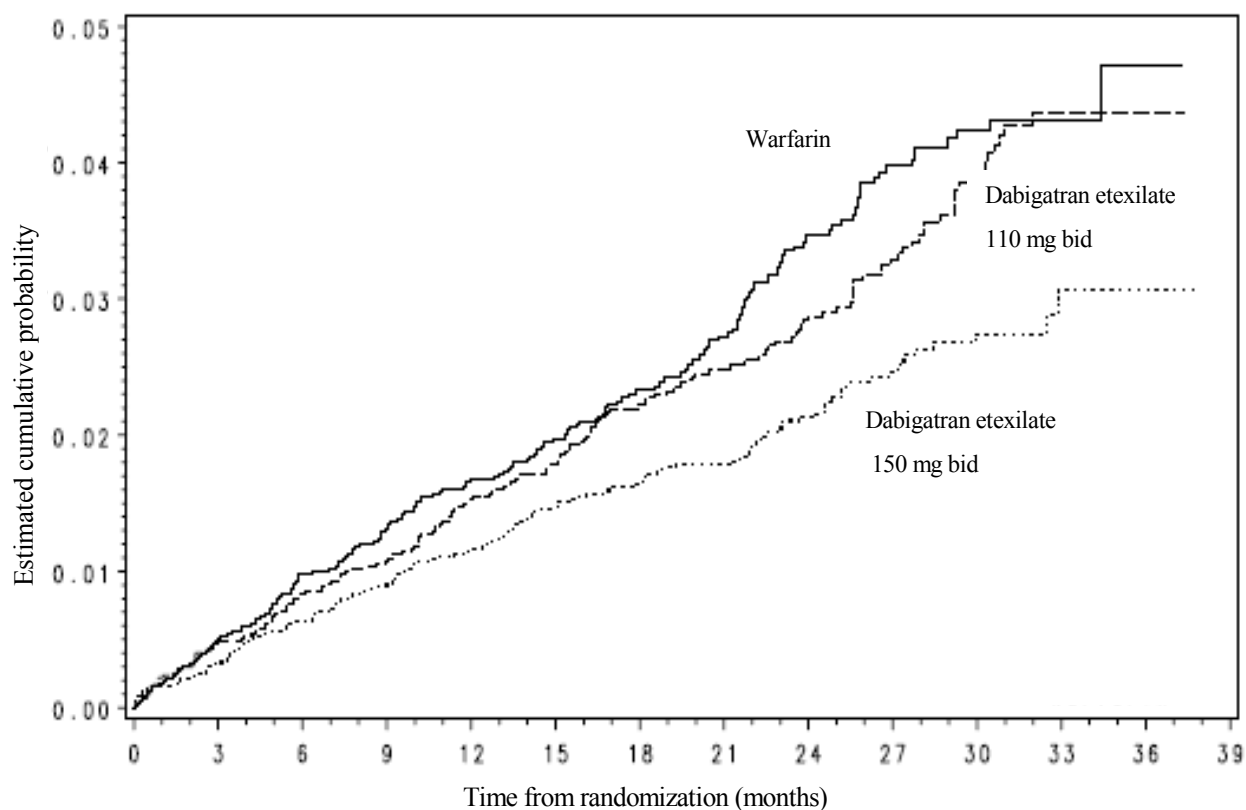


表 10：RE-LY 試験期間中の虚血性または出血性脳卒中の初回発症の分析

	Dabigatran etexilate 150 mg twice daily	Dabigatran etexilate 110 mg twice daily	Warfarin
Subjects randomized	6076	6015	6022
Stroke			
Incidences (%)	121 (1.01)	171 (1.44)	184 (1.56)
Hazard ratio vs. warfarin (95% CI)	0.64 (0.51, 0.81)	0.92 (0.75, 1.14)	
p-value	<0.001	0.443	
SEE			
Incidences (%)	13 (0.11)	14 (0.12)	19 (0.16)
Hazard ratio vs. warfarin (95% CI)	0.67 (0.33, 1.36)	0.73 (0.37, 1.46)	
p-value	0.271	0.378	
Ischemic stroke			
Incidences (%)	102 (0.85)	152 (1.28)	132 (1.12)
Hazard ratio vs. warfarin (95% CI)	0.76 (0.58, 0.98)	1.14 (0.91, 1.44)	

p-value	0.034	0.258	
Hemorrhagic stroke			
Incidences (%)	12 (0.10)	14 (0.12)	45 (0.38)
Hazard ratio vs. warfarin (95% CI)	0.26 (0.14, 0.49)	0.31 (0.17, 0.56)	
p-value	<0.001	<0.001	

パーセンテージは年間イベント発現率を示している。

表 11：RE-LY 試験期間中の全死亡および血管死の分析

	Dabigatran etexilate 150 mg twice daily	Dabigatran etexilate 110 mg twice daily	Warfarin
Subjects randomized	6076	6015	6022
All-cause mortality			
Incidences (%)	437 (3.63)	445 (3.74)	487 (4.13)
Hazard ratio vs. warfarin (95% CI)	0.88 (0.77, 1.00)	0.90 (0.79, 1.03)	
p-value	0.051	0.123	
Vascular mortality			
Incidences (%)	273 (2.27)	288 (2.42)	317 (2.69)
Hazard ratio vs. warfarin (95% CI)	0.84 (0.72, 0.99)	0.90 (0.79, 1.06)	
p-value	0.039	0.194	

パーセンテージは年間イベント発現率を示している。

表 12：その他の評価項目

	Dabigatran etexilate 150 mg twice daily	Dabigatran etexilate 110 mg twice daily	Warfarin
Subjects randomized	6076	6015	6022
Stroke/SEE/death			
Incidences (%)	518 (4.30)	575 (4.83)	610 (5.17)
Hazard ratio vs. warfarin (95%CI)	0.83 (0.74, 0.93)	0.93 (0.83, 1.05)	
p-value	0.002	0.234	
Stroke/SEE/PE/MI/death/major bleed (net clinical benefit)			
Incidences (%)	830 (6.89)	842 (7.08)	900 (7.63)
Hazard ratio vs. Warfarin (95%CI)	0.90 (0.82, 0.99)	0.92 (0.84, 1.02)	
p-value	0.037	0.100	
Pulmonary embolism			
Incidences (%)	18 (0.15)	14 (0.12)	11 (0.09)
Hazard ratio vs. Warfarin (95%CI)	1.61 (0.76, 3.41)	1.26 (0.57, 2.79)	
p-value	0.214	0.560	
Myocardial infarction			
Incidences (%)	89 (0.74)	86 (0.72)	63 (0.53)
Hazard ratio vs. Warfarin (95%CI)	1.38 (1.00, 1.91)	1.35 (0.98, 1.87)	

p-value	0.049	0.070	
All hospitalizations			
Incidences (%)	4773 (41.56)	4470 (39.51)	4780 (42.60)
Rate ratio over warfarin	0.98	0.93	
95%CI	0.92, 1.04	0.87, 0.99	
p-value	0.443	0.021	

小児集団

欧州医薬品庁は、1. 静脈血栓塞栓イベントの一次予防および 2. 心房細動における血栓塞栓症の発症抑制のいずれに対しても、小児集団の部分集団におけるダビガトランエテキシラート投与試験の成績提出義務の履行を免除している（4.2 小児への投与に関する情報参照）。

5.2 薬物動態学的特性

ダビガトランエテキシラートは経口投与後、迅速かつ完全に血漿中の活性代謝物であるダビガトランに変換される。プロドラッグであるダビガトランエテキシラートがエステラーゼにより加水分解され、有効成分ダビガトランとなるのが主な代謝反応である。プラダキサ経口投与後のダビガトランの絶対バイオアベイラビリティは約 6.5%である。

健康被験者へのプラダキサ経口投与後の血漿中ダビガトランの薬物動態プロファイルは、血漿中濃度の迅速な上昇で投与後 0.5-2.0 時間内に C_{max} に到達するのを特徴とする。

吸収：

術後 1-3 時間にダビガトランエテキシラートの経口吸収を評価する試験では、健康被験者より吸収が比較的緩慢で、高い最高血漿中濃度を認めない平坦な血漿中濃度時間曲線を示した。術後は投与 6 時間後に最高血漿中濃度に達するが、これは経口投与製剤とは無関係の、麻酔、消化管麻痺および手術の影響などの要因による。さらなる試験により、通常は術施行日のみ、吸収の緩慢化および遅延が生じることが示された。その後、ダビガトラン吸収は迅速で、薬剤投与 2 時間後に最高血漿中濃度に到達した。

ダビガトランエテキシラートのバイオアベイラビリティは食事による影響を受けないが、最高血漿中濃度到達時間は 2 時間遅延する。

HPMC カプセルを開放して、充填物であるペレットを摂取する場合、標準カプセル製剤に比し、経口バイオアベイラビリティが 75%増加する可能性がある。従って、ダビガトランエテキシラートのバイオアベイラビリティの不測の上昇を回避するため、臨床的使用において HPMC カプセルは常に完全な状態で保持すること。患者に対し、カプセルを開けてペレットのみ服用（食物にかけたり飲み物に入れるなど）しないよう助言すること（4.2 参照）。

分布：

ダビガトランのヒト血漿蛋白への結合はダビガトランの濃度にかかわらず低い（34-35%）。ダビガトランの分布容積は 60-70 L でヒト体液量を超え、ダビガトランが中等度に組織分布することが示された。

C_{max} および AUC は用量に比例した。ダビガトラン血漿中濃度は健康および高齢被験者で二相性の指数関数的な減衰を示し、平均消失半減期は 11 時間であった。反復投与後の消失半減期は約 12-14 時間であった。半減期は用量の影響を受けなかった。表 13 に示すように腎機能障害により半減期が延長される。

代謝および排泄：

健康男性被験者への放射標識ダビガトラン単回静脈内投与後のダビガトランの代謝および排泄を検討した。静脈内投与後、ダビガトラン由来の放射能は主に尿中に排泄された（85%）。糞中排泄量は投与量の6%であった。全放射能回収率は、投与168時間後で投与量の88-94%であった。

ダビガトランはグルクロン酸抱合を受け、薬理的に活性なアシルグルクロン酸抱合体を形成する。4種の位置異性体 1-O、2-O、3-O、4-O-アシルグルクロン酸抱合体が存在し、それぞれのAUCは血漿中総ダビガトランのAUCの10%未満である。その他の代謝物は高感度の分析方法によって微量が検出されるのみである。ダビガトランは、糸球体濾過率に相当する約100 ml/minの速度で主に尿中に未変化体として排泄される。

特別な患者集団：

腎機能障害：

第I相試験で、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）の被験者へのプラダキサ経口投与後のダビガトラン曝露量（AUC）は、腎機能障害のない被験者の約2.7倍であった。

高度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 10-30 ml/min）の被験者少数例で、ダビガトランの曝露量（AUC）が腎機能障害のない集団の約6倍、半減期が約2倍高かった（4.2、4.3および4.4参照）。

腎機能障害により半減期が延長される。

表 13：健康被験者および腎機能障害被験者の総ダビガトラン半減期

glomerular filtration rate (CrCl ₂) [mL/min]	gMean (gCV%; range) half-life [h]
> 80	13.4 (25.7 %; 11.0-21.6)
>50- ≤ 80	15.3 (42.7 %; 11.7-34.1)
> 30- ≤ 50	18.4 (18.5 %; 13.3-23.0)
≤ 30	27.2(15.3 %; 21.6-35.0)

高齢患者：

高齢者の薬物動態第I相試験では、若年被験者に比しAUCの40-60%増加およびC_{max}の25%を超える増加を認めた。男女高齢被験者（65歳超）のAUC_{t,ss}およびC_{max,ss}はそれぞれ、高齢女性が若年女性の約1.9倍および1.6倍で、高齢男性では18-40歳男性より約2.2-2.0倍高かった。

ダビガトラン曝露量への年齢の影響がRE-LY試験で確認され、75歳を超える患者のトラフ濃度は65-75歳以上の患者より約31%高く、65歳未満の患者のトラフ濃度はそれより約22%低かった（4.2および4.4参照）。

肝機能障害：

中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類の B）12 名のダビガトラン曝露量は対照被験者 12 名との間に差を認めなかった。

人工股関節または膝関節置換術後患者の VTE 予防

中等度および高度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類の B および C），または生存率に影響すると思われる肝疾患または肝酵素が基準値上限（ULN）の 2 倍以上の肝疾患を有する患者は治験から除外した。



体重：

体重 100 kg を超える患者では、50-100 kg の患者よりダビガトラントラフ濃度が約 20%低かった。患者の大半（80.8%）が 50 kg 以上および 100 kg 未満のカテゴリーに属し、明らかな差は認められなかった（4.2 および 4.4 参照）。50 kg 以下の患者についての臨床データは限られている。

性差：

静脈血栓塞栓症の一次予防に関する試験での活性物質の曝露量は女性患者で約 40-50%高いが、用量調節は推奨されない。心房細動女性患者のトラフ濃度および投与後濃度は平均 30%高かったが、用量調節は推奨されない。

人種：

白人および日本人被験者への本剤単回および反復投与後のダビガトランの薬物動態を検討した。ダビガトランの薬物動態は人種による臨床的意義のある影響を受けなかった。黒人患者での限られた薬物動態データが入手されたが、意義のある差は示されなかった。

薬物動態相互作用：

ダビガトランではなくプロドラッグであるダビガトランエテキシラートは薬物排出トランスポーターである P-糖蛋白の基質である。従って、P-糖蛋白阻害剤（アミオダロン、ベラパミル、クラリスロマイシン、キニジンおよびケトコナゾール）および P-糖蛋白誘導剤（リファンピシン）との併用について検討した（4.2，4.4 および 4.5 参照）。

P-糖蛋白阻害剤：

アミオダロン：本剤をアミオダロン 600 mg 単回経口投与と併用したところ、アミオダロンおよびその活性代謝物 DEA の吸収量および吸収速度に本質的変化はみられなかった。ダビガトラン AUC および C_{max} はそれぞれ、約 60%および 50%増加した。この相互作用の機序は完全には解明されていない。アミオダロンの長い半減期からみて、アミオダロン投与後数週間は薬物相互作用の可能性が存在する（4.2，4.4 および 4.5 参照）。

ベラパミル：ダビガトランエテキシラート（150 mg）を経口ベラパミルと併用した場合のダビガトランの $C_{\max}$ および AUC は増加したが、この変化の強度はベラパミルの投与時期および剤形により異なる（4.2, 4.4 および 4.5 参照）。

ダビガトランエテキシラート摂取 1 時間前にベラパミル速放性製剤の初回投与時、ダビガトラン曝露量は最大上昇を認めた（ $C_{\max}$ が約 180%, AUC が約 150%増加）。効果は、徐放性製剤の使用（ $C_{\max}$ が約 90%, AUC が約 70%増加）またはベラパミル反復投与時（ $C_{\max}$ が約 60%, AUC が約 50%増加）の順に減弱した。

ダビガトランエテキシラート投与 2 時間後にベラパミルを投与した場合、臨床的に意味のある相互作用は認められなかった（ $C_{\max}$ 約 10%, AUC 約 20%増加）。このことはダビガトランエテキシラートが経口投与 2 時間後には、ほぼ吸収が終了しているためと考えられる。

キニジン：キニジンを 2 時間毎に 200 mg の用量で総量 1000 mg まで投与した。ダビガトランエテキシラートを 1 日 2 回、3 日以上連日投与し、第 3 日はキニジンを投与または投与しなかった。

ダビガトランの $AUC_{\tau,ss}$ および $C_{\max,ss}$ はキニジン併用時それぞれ、平均 53%および 56%増加した（4.2, 4.4 および 4.5 参照）。

ケトコナゾール：ケトコナゾール 400 mg 単回投与後、総ダビガトランの $AUC_{0-\infty}$ および $C_{\max}$ はそれぞれ、138%および 135%, ケトコナゾール 1 日 1 回 400 mg 反復投与後にそれぞれ、153%および 149%増加した。最高濃度到達時間、消失半減期およ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（4.3, 4.4 および 4.5 参照）。

クラリスロマイシン：健康被験者に対し、クラリスロマイシン（500 mg 1 日 2 回）をダビガトランエテキシラートと併用したところ、AUC は約 19%, $C_{\max}$ は約 15%増加した。安全性に関する臨床的懸念は認めなかった（4.5 参照）。

P-糖蛋白誘導剤：

リファンピシンまたはセントジョンズワート（セイヨウオトギリソウ）は強力な P-糖蛋白誘導剤である。

リファンピシン：P-糖蛋白誘導剤であるリファンピシンを 600 mg 1 日 1 回 7 日間前投与したところ、総ダビガトランの最高濃度および総曝露量が、それぞれ 65.5%および 67%低下した。誘導作用は消失し、リファンピシン投与終了後第 7 日までにダビガトラン曝露量は非併用時の曝露量にまでほぼ回復した。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（4.4 および 4.5 参照）。

P-糖蛋白基質：

ジゴキシン：健康被験者 24 名対象の試験で、ダビガトランエテキシラートをジゴキシンと併用したところ、ジゴキシンに対する変化およびダビガトラン曝露量への臨床的意義のある変化は認められなかった（4.5 参照）。

in vitro 相互作用試験では、チトクロム P450 の主要アイソザイムの阻害または誘導を認めなかった。これは健康被験者対象の *in vivo* 試験で下記活性物質との間に相互作用がなかったことから確認されている：

アトルバスタチン（CYP3A4），ジゴキシシン（P-糖蛋白トランスポーターに関わる相互作用）およびジクロフェナク（CYP2C9）。

健康被験者において、アミオダロン存在下でダビガトラン曝露量は 60%増加した。

抗血小板薬との併用：

アセチルサリチル酸（ASA）：ASA 併用をランダム化割付する第 II 相試験で、心房細動患者対象にダビガトランエテキシラートと ASA との併用投与の出血の危険性に対する影響を検討した。ロジスティック回帰分析によれば、ASA とダビガトランエテキシラート 150 mg 1 日 2 回投与を併用した場合、ASA 81 mg および 325 mg で、出血の危険性が 12%から 18% および 24%に上昇する可能性がある。

第 III 相 RE-LY 試験で収集されたデータによれば、ASA またはクロピドグレルのダビガトランエテキシラート 110 mg または 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。しかし、ASA またはクロピドグレル併用による出血イベントの発現率は、ワルファリン投与群でより高かった（4.4 参照）。

短期の周術期鎮痛のための非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs）をダビガトランエテキシラートと併用した場合、出血の危険性増大を認めなかった。ダビガトランエテキシラート投与中の、半減期 12 時間未満の非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs）の定期的使用についてさらなる出血の危険性増大を示すものではなかった。

クロピドグレル：若年の健康男性被験者対象の第 I 相試験では、ダビガトランエテキシラート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に比し、毛細血管出血時間延長を認めなかった。さらに、ダビガトランの $AUC_{t,ss}$ 、 $C_{max,ss}$ およびダビガトラン作用の目安となる凝固検査法 aPTT（活性型部分とロンボプラスチン時間），ECT または TT（トロンボテスト（抗 FIIa）），あるいはクロピドグレル作用の目安となる血小板凝集抑制は、併用投与と各単独投与間に本質的な差を認めなかった。クロピドグレル 300 mg または 600 mg の導入用量でダビガトランの $AUC_{t,ss}$ および $C_{max,ss}$ は約 30-40%増加した（4.4 参照）。

5.3 前臨床安全性データ

安全性薬理試験，反復投与毒性試験および遺伝毒性試験で得られた非臨床試験成績はヒトに対する危険性を示さなかった。

反復投与毒性試験で認められた所見は、ダビガトランの過度の薬理学的作用によるものであった。

雌性動物の繁殖能に対する影響として、着床率の低下および着床前死亡率の増加が 70 mg/kg（患者血漿中濃度の 5 倍）で認められた。ラットおよびウサギにおいて、母体毒性を示す用量（患者血漿中濃度の 5-10 倍）で、変異増加を伴う胎児体重減少および胎児生存率の低下を認めた。出生前および出生後の発生毒性試験において、母体毒性を示す用量（患者血漿中濃度の 4 倍）で胎児死亡率の増加を認めた。

ラットおよびマウスを用いた生涯試験において、ダビガトラン最高用量 200 mg/kg までがん原性は認められなかった。

6. 製剤特性

6.1 添加物一覧

カプセル充填物

- 酒石酸
- アラビアゴム
- ヒプロメロース
- ジメチコン 350
- タルク
- ヒドロキシプロピルセルロース

カプセル本体

- カラギーナン
- 塩化カリウム
- 酸化チタン
- インジゴカルミン (E132)
- サンセットイエロー (E110)
- ヒプロメロース
- 精製水

黒色印刷用インク

- シェラック
- N-ブチルアルコール
- イソプロプリルアルコール
- 工業用変性アルコール
- 黒色酸化鉄 (E172)
- 精製水
- プロピレングリコール

6.2 配合禁忌

該当なし

6.3 有効期間

ブリスターおよびボトル：2年

ボトルを一旦開けた後、本製品は 30 日以内に使用すること。

6.4 保存に関する特別な注意

ブリスター：

本製品は湿気を避けるため、オリジナルパッケージに入れて保存すること。

ボトル：

本製品は湿気を避けるため、オリジナルパッケージに入れて保存すること。ボトルは密閉しておくこと。

6.5 容器の性質および内容物

ブリスターパック1, 3または6個入り（10カプセル入り, 30カプセル入りまたは60カプセル入り）の箱および, 60カプセル×3パック（180カプセル）入りの多孔質アルミニウム製単位用量マルチブリスターパックブリスターは本製品に接するポリ塩化ビニル-ポリ酢酸ビニルアクリル酸コポリマー（PVCAC acrylateポリ塩化酢酸ビニルアクリル酸コポリマー）でコーティングした上部アルミホイルおよび本製品に接するポリ塩化ビニル（PVC）付の下部アルミホイルから構成される。

60カプセル入りスクリュウキャップ付ポリプロピレン製ボトル

パックの全サイズが市販されるというわけではない。

6.6 廃棄およびその他取り扱い上の注意

ブリスターパックからプラダキサカプセルを取り出す場合、下記の注意に従うこと：

- 裏側のホイルを剥がし、ブリスターカードからカプセルを取り出すこと。
- カプセルをブリスターホイルから押し出さないこと。
- カプセルを取り出す際、ブリスターホイルは剥がすのみに留めること。

ボトルからカプセルを出す場合、下記指示に従って下さい。

- キャップを押しながらかわして開ける。

地域の定める要件に従い、未使用の本製品または廃棄物を処理すること。

7. 医薬品製造販売承認取得者

ベーリンガーインゲルハイム社（Boehringer Ingelheim International GmbH）
D-55216 Ingelheim am Rhein
ドイツ

8. 医薬品製造販売承認番号

EU/1/08/442/005
EU/1/08/442/006
EU/1/08/442/007
EU/1/08/442/008
EU/1/08/442/00X

9. 初回承認/更新年月日

2008年3月18日

10. 改訂年月日

{MM/YYYY}

本医薬品に関する詳細情報は欧州医薬品審査庁（EMA）<http://www.emea.europa.eu/>のウェブサイトで閲覧可能。

1. 医薬品名

プラダキサカプセル

2. 組成

3. 剤形

4. 臨床的特性

4.1 治療適応

4.2 用量・用法

特別な患者集団：

腎機能障害：

高度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満）のある患者に対するプラダキサ投与は禁忌である（4.3 参照）。

高齢者への投与：

体重

用量調節は不要であり、患者は 150 mg カプセルとして 150 mg 1 日 2 回投与を受けること（5.2 参照）。

出血の危険性が増大する術後患者：

出血の危険性のある患者または過剰曝露の危険性のある患者，特に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）のある患者には慎重に投与すること（4.4 および 5.1 参照）。

小児および青年期：

小児および青年期患者への投与経験はない。
18歳以下の患者に対するプラダキサ投与の安全性および有効性データが存在しないため，本剤の上記患者への使用は望ましくない。

プラダキサと強力な P-糖蛋白阻害剤（アミオダロン，キニジンまたはベラパミル）との併用：

出血の危険性のある患者：

プラダキサから非経口抗凝固剤に切り替える場合：

非経口抗凝固剤からプラダキサに切り替える場合：

ダビガドランエテキシラートは，代替投与の次回投与予定の 0-2 時間前，または持続投与の場合は投与中止時に投与すること（未分画ヘパリン（UFH）静脈内投与など）（4.5 参照）。

ビタミン K 拮抗薬からダビガトランエテキシラートへ切り替える場合：

ビタミン K 拮抗薬投与を中止すること。ダビガトランエテキシラートは、INR が 2.0 未満になれば投与可能である（4.5 参照）。

電氣的除細動：

電氣的除細動中にダビガトランエテキシラートを投与可能である。

服用し忘れた場合：



本剤は水と一緒にカプセルごと服用すること。食前，食後を問わない。
プラダキサのカプセルを開けないこと（5.2 参照）。

4.3 禁忌

- 本剤の有効成分または添加物のいずれかに対し過敏症の既往歴のある患者
- 高度の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランス < 30 ml/min）
- 臨床的に問題となる出血症状のある患者
- 出血の危険性のある器質的病変のある患者
- 出血素因または薬剤による止血障害のある患者
- 生存に影響すると思われる肝機能障害または肝疾患のある患者
- 全身型ケトコナゾールとの併用（4.5 参照）

4.4 特別な警告および使用上の注意

出血の危険性：

全ての抗凝固剤と同様に出血の危険性が増大する状況では、ダビガトランエテキシラートは慎重に投与すること。ダビガトラン投与中はいずれの部位も出血の可能性がある。説明不能なヘモグロビンおよび/またはヘマトクリット値あるいは血圧の低下を認める場合、出血源を探索することが必要である。

aPTT（活性化部分トロンボプラスチン時間）の検査は広く普及しており、ダビガトラン投与による抗凝固作用のおおよその強度をおおよそ把握することができる。出血している患者では、aPTT 検査は感度が限定的ではあるが、過剰な抗凝固作用を判断する上で補助手段となる。80 秒を超える aPTT は出血の高リスクと関連する。

投与期間を通じて出血の危険性が増大する可能性がある下記症状では、特に十分な臨床的検討を行うことが望ましい（出血または貧血の徴候を監視）：

先天性または後天性の血液凝固障害，血小板減少症または機能的血小板異常，活動性の消化管の潰瘍性疾患，生体組織検査の最近の実施または最近の大きな外傷，最近の頭蓋内出血，最近の脳・脊髄手術または眼科手術，細菌性心内膜炎など出血の危険性の増大に関連する疾患

腎機能低下（クレアチニンクリアランス 30-50 ml/min），75 歳以上または強力な P-糖蛋白阻害剤併用などの因子は，ダビガトラン血漿中濃度上昇と関連する。上記要因が 1 つ以上存在すると，出血の危険性が増大する（4.2, 4.5 および 5.2 参照）。

急性腎不全発症患者はプラダキサ投与を中止すること（4.3 参照）。

体重 50 kg 未満の患者の臨床の使用経験は限られている（5.2 参照）。

脳卒中および全身性塞栓症の発症抑制のため本剤投与を受ける心房細動患者では，経口抗凝固剤（アスピリンおよびクロピドグレルなど）および非ステロイド性消炎鎮痛剤併用により，出血の危険性が増大する（5.2 参照）。

重度の出血が生じた場合，投与を中止し出血の原因を確かめること（4.9 参照）。

出血の危険性が増大する可能性のある薬剤を本剤と併用しないこと。または注意して併用すること（4.5 参照）。

P-糖蛋白誘導剤との相互作用：

ダビガトランエテキシラートと強力な P-糖蛋白誘導剤リファンピシンとの併用により，ダビガトランの血漿中濃度が低下する。本剤とセントジョンズワートまたはカルバマゼピンなどその他の P-糖蛋白誘導剤との併用によってもダビガトラン血漿中濃度低下が予想されるため，併用の際は慎重に投与すること（4.5.および 5.2 参照）。

手術および介入：

手術または侵襲的手技を受けるダビガトランエテキシラート投与患者は，出血の危険性が増大する。従って外科的介入の際は，ダビガトランエテキシラート投与の一時的中止を要する場合がある。

術前段階

侵襲的または外科的手技実施前に，出血の危険性増大を考慮し，ダビガトランエテキシラート投与を一時的に中止すること。可能であれば，侵襲的または外科的手技実施の 24 時間以上前にダビガトランエテキシラート投与を中止すること。出血の危険性が高い患者または完全な止血を必要とする大手術では，術前 2-4 日にダビガトランエテキシラート投与中止を考慮すること。腎機能障害患者でのダビガトランのクリアランスはより長時間かかる可能性がある（5.2 参照）。この点はいずれの手技実施前にも考慮すること。

ダビガトランエテキシラート投与は，高度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満）は禁忌であるが，発症した場合，大手術 5 日以上前にダビガトランエテキシラート投与を中止すること（4.3 および 5.2 参照）。

緊急の介入を要する場合，ダビガトランエテキシラート投与を一時的に中止すること。手術/介入は，可能であれば最終投与後 12 時間以上経過するまで延期すること。手術延期が不可能な場合，出血の危険性が増大する可能性がある。出血の危険性は，介入の緊急性とその重要性を比較する必要がある。

脊椎麻酔/硬膜外麻酔/腰椎穿刺：

脊椎麻酔などの手技では確実な止血機能を要する場合がある。

外傷性または反復性の穿孔の場合および長期の硬膜外カテーテル使用の場合、脊髄または硬膜外血腫の危険性が増大する。カテーテル除去後、ダビガトランエテキシラート初回投与までに 1 時間以上間隔を空ける必要がある。上記患者については、神経学的徴候および脊髄血腫または硬膜外血腫の症状について頻繁に観察する必要がある。

処置後の期間：

確実な止血がされた後に投与を再開すること。

手術による死亡の危険性が高い患者および血栓塞栓イベントの危険因子を有する患者：

上記患者へのダビガトラン投与の有効性および安全性データは限定されるため、上記患者への投与は慎重に行うこと。

着色料：

本カプセルは、アレルギー反応の原因となる着色料サンセットイエロー（E110）を含有する。

4.5 その他の薬剤との相互作用およびその他の種類の相互作用

相互作用試験は成人のみを対象として実施されている。

抗凝固剤および血小板凝集抑制作用を有する薬剤：

下記薬剤とプラダキサの併用投与については検討されていないが、プラダキサとの併用時には出血の危険性が増大する可能性がある：

未画分ヘパリンおよびヘパリン誘導体、低分子ヘパリン（LMWH）、フォンダパリヌクス、デシルジン、血栓溶解剤、GPIIb/IIIa 受容体拮抗薬、チクロピジン、デキストラン、スルフィンピラゾン、リバロキサバン、プラスグレル、ビタミン K 拮抗薬および P-糖蛋白阻害剤（イトラコナゾール、タクロリムス、シクロスポリン、リトナビル、チプラナビル、ネルフィナビルおよびサキナビル）。

なお、中心静脈または動脈カテーテル維持に必要な用量の未分画ヘパリンは投与可能であることに注意する（4.2 および 4.4 参照）。

ダビガトランエテキシラートとダビガトラン代謝プロファイルに関連する相互作用：

ダビガトランエテキシラートおよびダビガトランはチトクロム P450 酵素系による代謝を受けず、ヒトチトクロム P450 酵素に対し *in vitro* で影響を及ぼさない。従って、ダビガトランに関連する薬剤相互作用は生じないと思われる。

NSAIDs（非ステロイド性消炎鎮痛剤）：プラダキサをジクロフェナクと併用したところ、両薬剤の血漿中曝露量に変化はなく、ダビガトランエテキシラートおよびジクロフェナク間の薬物動態学的相互作用はないことが示唆された。但し、出血の危険性があるため、特に消失半減期が 12 時間を越える NSAIDs との併用では、出血の徴候に十分注意することが望ましい（4.4 および 5.2 参照）。

トランスポーターとの相互作用：

P-糖蛋白阻害剤：

アミオダロン、ベラパミル、キニジン、ケトコナゾールおよびクラリスロマイシンは、トランスポーターである P-糖蛋白およびこのトランスポーターの基質であるダビガトランエテキシラートの排出を阻害する。

強力な P-糖蛋白阻害剤との併用では慎重に投与すること（4.2 および 4.4 参照）。P-糖蛋白阻害剤であるケトコナゾールは禁忌である。（4.3 参照）。

アミオダロン：健康被験者のダビガトランへの曝露量はアミオダロン存在下で 60%増加した（5.2 参照）

キニジン：健康被験者のダビガトランへの曝露量はキニジン存在下で 53%増加した（5.2 参照）。

ベラパミル：ダビガトランエテキシラート（150 mg）を経口ベラパミルと併用した場合のダビガトランの $C_{\max}$ および AUC は増加するが、この変化の大きさはベラパミルの投与時期および剤形により異なる（5.2 参照）。

従って、ダビガトランとベラパミルを併用する場合、十分に臨床的検討を行うこと（出血または貧血の徴候を監視する）。

ダビガトランエテキシラート投与 2 時間後にベラパミルを投与した場合、意味のある相互作用は認められなかった（ $C_{\max}$ 約 10%増加，AUC 約 20%増加）。このことは、ダビガトランエテキシラートが経口投与 2 時間後には、ほぼ吸収が終了しているためと考えられる。（4.4 参照）。

クラリスロマイシン：健康被験者のダビガトランへの曝露量は、クラリスロマイシン存在下で 15%増加し、安全性への臨床的懸念はなかった（5.2 参照）。但し、ダビガトラン服用患者がクラリスロマイシンを併用する場合、臨床的に意義のある相互作用の可能性を除外できない。従って、特に軽度から中等度の腎機能障害のある患者に対しダビガトランエテキシラートとクラリスロマイシンを併用する場合、出血の発現について十分な監視が必要である。

ケトコナゾール：ケトコナゾール単回および反復投与後、ダビガトランの曝露量は 150%増加した（5.2 参照）。全身型ケトコナゾールとの併用は禁忌である（4.3 参照）。

P-糖蛋白誘導剤：

リファンピシン 600 mg 1 日 1 回 7 日間投与後、総ダビガトラン $AUC_{0-\infty}$ および $C_{\max}$ は対照薬投与に比し、それぞれ 67%および 66%低下した。強力な P-糖蛋白誘導剤であるセントジョンズワート（セイヨウオトギリソウ）またはカルバマゼピンもダビガトランの全身曝露量を低下させる場合がある。上記医薬品を併用する場合、慎重に投与すること（4.4 および 5.2 参照）。

P-糖蛋白基質：

ジゴキシン：健康被験者 24 名に対しプラダキサをジゴキシンと併用する試験で、ジゴキシンの作用に変化は認められず、ダビガトラン曝露への臨床的意義のある変化も認められなかった。

胃内 pH：

パントプラゾール：プラダキサをパントプラゾールと併用したところ、ダビガトランの血漿中濃度時間曲線下面積の約 30%低下を認めた。臨床試験でプラダキサをパントプラゾールおよびその他のプロトンポンプ阻害薬と併用したところ、出血または有効性への影響は認められなかった。

ラニチジン：プラダキサをラニチジンと併用したところ、ダビガトラン吸収量に対する臨床的意義のある影響はなかった。

4.6 妊孕性，妊娠および授乳

妊婦への投与：

妊婦へのプラダキサ使用を可能とする十分なデータはない。
動物試験により生殖毒性を認めた（5.3 参照）。ヒトに対する危険性は不明である。

妊娠の可能性のある女性はダビガトランエテキシラート投与中、妊娠を避けること。明らかに必要な場合を除き、プラダキサを妊婦に投与してはならない。

授乳婦への投与：

授乳中のダビガトランの乳児への影響に関する臨床データはない。
プラダキサ投与中は授乳を中止すること。

妊孕性：

データなし。

4.7 運転および機械操作への影響

運転および機械操作能力への影響に関する試験は実施されていない。

4.8 副作用

心房細動患者における脳卒中および全身性塞栓症の発症抑制を検討する臨床試験では、患者総数 12,091 名が無作為化割付された。このうち 6,076 名がダビガトランエテキシラート 150 mg 1 日 2 回投与を受け、6,015 名が 110 mg 1 日 2 回投与を受けた。

脳卒中および全身性塞栓症の発症抑制のため投与（3 年以下の長期投与）を受けた心房細動患者全体の 22%が副作用を経験した。

最もよくみられた副作用は出血で、脳卒中および全身性塞栓症の発症抑制のため投与を受けた心房細動患者全体の約16.5%に認めた。

臨床試験では、部位に関わりなく大出血または重度の出血が生じる頻度はまれであったが、障害・機能不全に陥るもの、生命を脅かすものまたは死に致る転帰をもたらす場合がある。

出血：

心房細動患者における脳卒中および全身性塞栓症の発症抑制の投与中に生じた出血イベント（大出血およびすべての出血）を表1に示す。

下記基準の1項目以上に該当する大出血

- ヘモグロビン 20 g/l 以上の減少または2単位以上の血液または濃縮血液の輸血を必要とした出血
- 重要部位または臓器の症候性出血：眼内出血，頭蓋内出血，脊髄腔内出血，またはコンパートメント症候群を伴う筋肉内出血，後腹膜出血，関節内出血，あるいは心嚢内出血

大出血は下記基準の1項目以上に該当する場合，生命を脅かす出血とみなす

- 致命的出血，症候性頭蓋内出血，ヘモグロビン 50 g/l 以上の減少，4単位以上の血液または濃縮血液の輸血，心収縮増強剤の静脈内投与を要する低血圧を伴う出血，外科的処置を要する出血

表1 心房細動患者の脳卒中および全身性塞栓症の発症抑制を検討するRE-LY試験における出血イベント（大出血およびすべての出血）

	Dabigatran etexialte 110 mg twice daily	Dabigatran etexialte 150 mg twice daily	Warfarin
Subjects randomized	6015	6076	6022
Major Bleeding Hazard ratio over warfarine (95 % CI) p-value	318 (2.67 %) 0.79 (0.68, 0.92) 0.002	375 (3.11 %) 0.93 (0.81, 1.07) 0.32	396 (3.36 %)
Life threatening Major Bleeds* Hazard ratio over warfarine (95 % CI) p-value	143 (1.20 %) 0.67 (0.54, 0.83) 0.0003	175 (1.45 %) 0.82 (0.67, 1.00) 0.047	210 (1.78 %)
Other Major Bleeds* Hazard ratio over warfarine (95 % CI) p-value	196 (1.65 %) 0.93 (0.77, 1.14) 0.4987	226 (1.88 %) 1.07 (0.89, 1.29) 0.4774	208 (1.76 %)
Intracranial bleeding * Hazard ratio over warfarine (95 % CI) p-value	25 (0.21 %) 0.29 (0.19, 0.45) < 0.0001	36 (0.30 %) 0.41 (0.28, 0.61) < 0.0001	85 (0.72 %)
Any bleeding Hazard ratio over warfarine (95 % CI) p-value	1749 (14.70 %) 0.79 (0.74, 0.84) < 0.0001	1990 (16.53 %) 0.91 (0.86, 0.97) 0.003	2152 (18.24 %)

*出血イベントは複数のカテゴリーで集計された。

ダビガトランエテキシラート 110 mg 1日2回投与および 150 mg 1日2回投与に無作為化割付された患者は，生命を脅かす出血，出血性卒中および頭蓋内出血のリスクがワルファリン投与患者に比し有意に低かった[p < 0.05]。ダビガトランエテキシラートの2用量はともにすべての出血の頻度が有意に低かった。ダビガトランエテキシラート 110 mg 1日2回投与に無

作為化割付された患者の大出血のリスクは、ワルファリン投与患者に比し有意に低かった（ハザード比 0.79 [p=0.0021]）。

副作用：

脳卒中および全身性塞栓症の発症抑制のための心房細動患者への投与で認めた副作用をSOC（器官別大分類）別および下記の頻度順にして、表2に示す。

very common (≥ 1/10) ; common (≥ 1/100, <1/10) ; uncommon (≥ 1/1000, <1/100) ; rare (≥ 1/10000, <1/1000) ; very rare (< 1/10000)

SOC / Preferred Term.	Dabigatran etexialte 110 mg twice daily	Dabigatran etexialte 150 mg twice daily
Number of patients treated	5984	6059
Blood and lymphatic system disorders		
Anaemia	Common	Common
Thrombocytopenia	Uncommon	Uncommon
Haemoglobin decreased	Uncommon	Uncommon
Haematocrit decreased	Rare	Rare
Immune system disorder		
Drug hypersensitivity	Uncommon	Uncommon
Urticaria	Rare	Rare
Rash	Uncommon	Uncommon
Pruritus	Uncommon	Uncommon
Bronchospasm	Very Rare	Very Rare
Nervous system disorders		
Intracranial haemorrhage	Uncommon	Uncommon
Vascular disorders		
Haematoma	Uncommon	Uncommon
Haemorrhage	Uncommon	Uncommon
Respiratory and thoracic system disorders		
Epistaxis	Common	Common
Haemoptysis	Uncommon	Uncommon
Gastrointestinal disorders		
Gastrointestinal haemorrhage	Common	Common
Abdominal pain	Common	Common
Diarrhoea	Common	Common
Dyspepsia	Common	Common
Nausea	Common	Common
Gastrointestinal ulcer	Uncommon	Uncommon
Gastroesophagitis	Uncommon	Uncommon
Gastroesophageal reflux disease	Uncommon	Uncommon
Vomiting	Uncommon	Uncommon

Dysphagia	Uncommon	Uncommon
Rectal haemorrhage	Uncommon	Uncommon
Haemorrhoidal haemorrhage	Uncommon	Uncommon
Hepatobiliary disorders		
Alanine aminotransferase increased	Uncommon	Uncommon
Aspartate aminotransferase increased	Uncommon	Uncommon
Hepatic function abnormal/ Liver function Test abnormal	Uncommon	Uncommon
Hepatic enzyme increased	Rare	Rare
Hyperbilirubinaemia	Rare	Rare
Skin and subcutaneous tissue disorder		
Skin haemorrhage	Uncommon	Uncommon
Musculoskeletal and connective tissue and bone disorders		
Haemarthrosis	Rare	Rare
Renal and urinary disorders		
Genitourological haemorrhage	Uncommon	Common
Haematuria	Uncommon	Uncommon
General disorders and administration site conditions		
Injection site haemorrhage	Rare	Rare
Catheter site haemorrhage	Rare	Rare
Injury, poisoning and procedural complications		
Incision site hematoma	Rare	Rare

肝機能検査：

長期間曝露した RE-LY 試験では、ダビガトランエテキシラート投与の異常に該当する可能性のある肝機能検査（LFT）の結果は、ワルファリン投与患者と同等またはそれ以下の確率で認められた（表 5）。

表 5 RE-LY における肝機能検査結果

	Dabigatran etexilate 110 mg twice daily N (%)	Dabigatran etexilate 150 mg twice daily N (%)	Warfarin N (%)
Total treated	5984 (100.0)	6059 (100.0)	5999 (100.0)
ALT or AST > 3xULN	121 (2.0)	111 (1.8)	126 (2.1)
ALT or AST > 5xULN	40 (0.7)	48 (0.8)	51 (0.9)
ALT or AST > 3xULN + Bilirubin > 2xULN	11 (0.2)	14 (0.2)	22 (0.4)

4.9 過量投与

ダビガトランの中和剤はない。推奨用量を超えるダビガトランエテキシラートの投与は出血の危険性を高める。抗凝固作用が過剰な場合、ダビガトランエテキシラート投与中止を必要とする場合がある。出血性合併症の場合、投与を中止し出血の原因を検査すること。ダビガトランは主に腎排泄されるため、十分な利尿を保持すること。適切な標準的治療（外科的止血および血液交換など）を実施すること。新鮮全血または新鮮凍結血漿の使用を考慮すること。

活性型プロトロンビン複合体製剤（ファイバなど）または遺伝子組み換え第VIIa因子または凝固因子II，IXまたはXの濃縮製剤使用を考慮すること。ダビガトランの抗凝固作用を中和させる上記物質の働きを裏付ける実験的エビデンスが存在するが、臨床での有用性は依然として統一的には実証されていない。血小板減少症が存在する場合または長時間作用型抗血小板薬を使用していた場合、血小板濃縮製剤の投与も考慮すべきである。担当医の判断により全ての対症療法を実施すべきである。

ダビガトランは蛋白結合率が低いため透析可能である。臨床試験での上記方法の有用性を実証する臨床経験は限られている。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬物投与群：直接トロンビン阻害剤，ATCコード：B01AE07

ダビガトランエテキシラートは、それ自身は薬理活性をもたない低分子のプロドラッグである。ダビガトランエテキシラートは経口投与後、すみやかに吸収され、血漿中および肝臓においてエステラーゼで加水分解されダビガトランとなる。ダビガトランは強力な拮抗作用を有する可逆性の直接トロンビン阻害剤で、血漿中における主な有効成分である。

トロンビン（セリンプロテアーゼ）は凝固カスケードでフィブリノゲンをフィブリンに変換するため、トロンビン阻害により血栓形成を防止する。また、ダビガトランは液相トロンビン、フィブリン固相中トロンビンおよびトロンビン誘発血小板凝集を阻害する。

in vivo および ex-vivo 動物試験により、各種動物血栓モデルにおけるダビガトラン静脈内投与後およびダビガトランエテキシラート経口投与後の抗血栓作用および抗凝固活性が実証された。

第 II 相試験によれば、血漿中ダビガトラン濃度および抗凝固作用の程度の間には明らかな相関関係が認められる。

ダビガトランエテキシラート 220 mg 投与 2-4 時間後に測定した定常状態（第 3 日後）ダビガトランエテキシラートの最高血漿中濃度は約 270 ng/ml、範囲は 80-460 ng/ml と予想される。投与間隔最後（ダビガトラン 220 mg 最終投与 24 時間後）に測定するダビガトランのトラフ濃度は約 40 ng/ml、範囲は 10-90 ng/ml と予想される。

人種：

全体の 99%超を占める白色人種から有効性および安全性データが得られた。

心房細動成人患者の脳卒中および全身性塞栓症の発症抑制：

ダビガトランエテキシラートの有効性のエビデンスは、RE-LY試験（長期抗凝固薬投与を評価する無作為化試験）すなわち、多施設・複数国において、脳卒中または全身性塞栓症の中等度から高度の危険性を有する心房細動患者を対象に、盲検下で投与するダビガトラン投与群2群（110 mgおよび150 mg 1日2回投与）と非盲検のワルファリン投与とを比較する無作為化並行群間比較試験から得たものである。本試験の主要目的は、複合エンドポイントである脳卒中および全身性塞栓症（SEE）の発症抑制においてダビガトランはワルファリン投与に比し非劣性か否かを検証することであった。

RE-LY試験では患者総数18,113名、平均年齢71.5歳、平均CHADS₂スコア2.1が無作為化割付された。本集団はCHADS₂スコア1、2および3以上の患者がほぼ等しい比率で含まれた。患者集団は男性64%、白人70%、アジア系16%であった。ダビガトランエテキシラートは血液凝固モニタリングによる用量調節をせず投与し、RE-LY試験での曝露期間の中央値は20ヵ月となった。報告のあった非弁膜性心房細動（AF）（持続性または発作性心房細動など）の他、患者は下記の脳卒中の危険因子のいずれか1項目を有した。

- 脳卒中、一過性脳虚血発作または全身性塞栓症の既往
- 左室駆出率<40%
- NYHA クラス 2 以上の症候性心不全
- 年齢≥75 歳
- 次のいずれか 1 項目を伴う 65 歳以上：糖尿病、冠動脈疾患または高血圧症

上記試験患者の合併疾患は、高血圧症79%、糖尿病23%および冠動脈疾患28%であった。患者集団の50%が、ビタミンK拮抗薬未使用経験（全生涯曝露2ヵ月未満とする）例であった。本集団の32%がビタミンK拮抗薬に全く曝露していなかった。ワルファリンに無作為化割付された患者の本試験における治療域（INR2-3）維持時間の割合は中央値67%であった。併用薬剤は、アスピリン（本試験期間の50%以上で使用した患者が25%）、クロピドグレル（3.6%）、ASA（アセチルサリチル酸）+クロピドグレル（2%）、非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAID）（6.3%）、β遮断剤（63.4%）、利尿剤（53.9%）、スタチン系薬剤（46.4%）、ACE阻害薬（44.6%）、アンジオテンシン受容体遮断薬（26.1%）、経口血糖降下薬（17.5%）、インスリン（5.2%）、ジゴキシン（29.4%）、アミオダロン（11.3%）、ジルチアゼム（8.9%）、ベラパミル（5.4%）およびプロトンポンプ阻害薬（17.8%）であった。

主要評価項目である脳卒中および全身性塞栓症については、ワルファリンと比較したリスク比で異なる結果を示すサブグループ（年齢、体重、性別、腎機能、人種など）はなかった。

RE-LY 試験により，心房細動患者の脳卒中および全身性塞栓症の発症抑制において，ダビガトランエテキシラートは 110 mg 1 日 2 回投与でワルファリンに比し非劣性であり，頭蓋内出血およびすべての出血のリスクを低下させることが示された。150 mg 1 日 2 回投与で，虚血性および出血性脳卒中，血管死，頭蓋内出血およびすべての出血のリスクをワルファリン投与より有意に低下させた。ダビガトランの低用量は大出血のリスクがワルファリンより有意に低かった。

脳卒中，全身性塞栓症，肺塞栓，急性心筋梗塞，血管死および大出血の複合エンドポイントである Net clinical benefit を表 12 の一部に示す。ダビガトランエテキシラート投与群の年間イベント発現率はワルファリンより低かった。この複合エンドポイントのリスク低下はダビガトラン 110 mg 1 日 2 回投与で 8%，150 mg 1 日 2 回投与で 10%であった。その他の評価項目である全入院日数については，ダビガトランエテキシラート 110 mg 1 日 2 回投与群がワルファリンに比し有意に低かった（危険性 7%低下，95%信頼区間 0.87，0.99， $p=0.021$ ）。

重要な結果の詳細を図 1 および表 3-6 に示す。

表 3：RE-LY 試験期間中の初回の脳卒中または全身性塞栓症の分析（主要評価項目）

	Dabigatran etexilate 150 mg twice daily	Dabigatran etexilate 110 mg twice daily	Warfarin
Subjects randomized	6076	6015	6022
Stroke and/or SEE			
Incidences (%)	133 (1.10)	182 (1.53)	198 (1.68)
Hazard ratio over warfarin (95% CI)	0.66 (0.53, 0.82)	0.91 (0.75, 1.12)	
p value superiority	$p < 0.001$	$p = 0.370$	

パーセンテージは年間イベント率を示している。

図 1：初回脳卒中または全身性塞栓症に至る時間の Kaplan-Meier 推定値

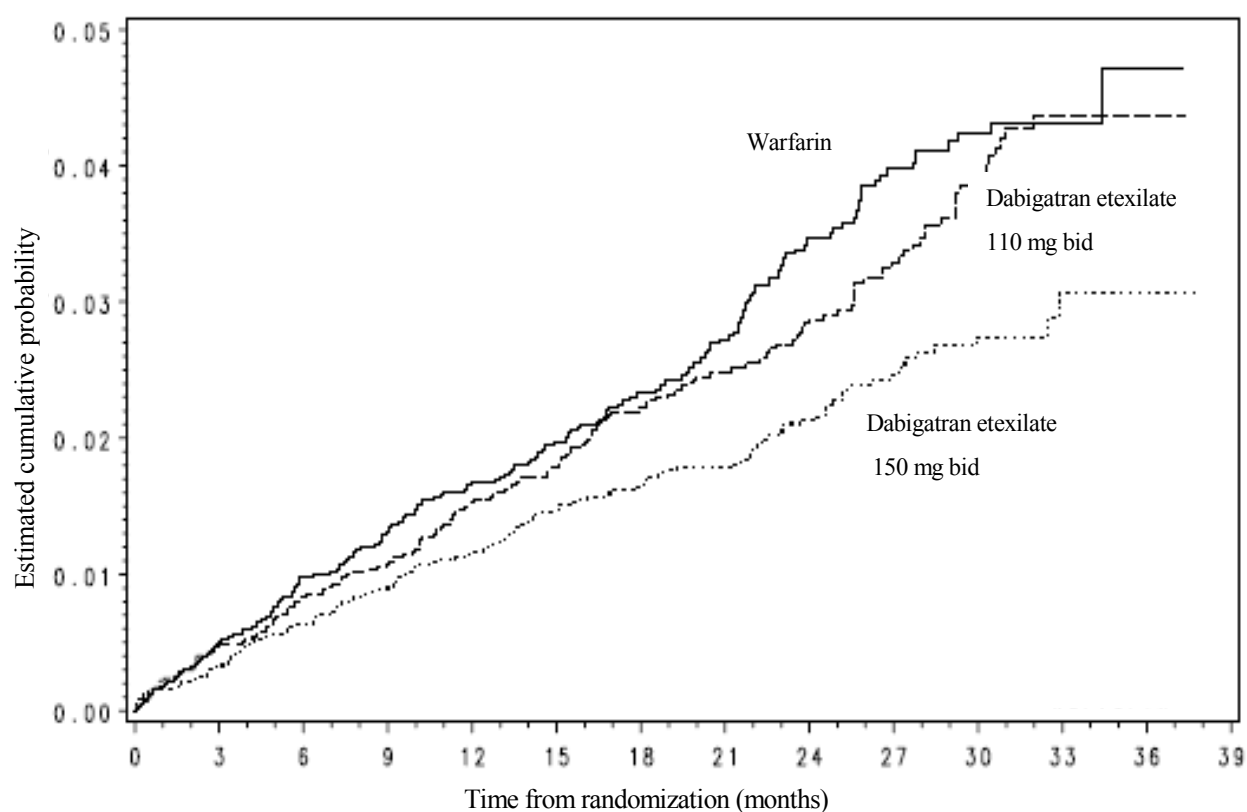


表 4：RE-LY 試験期間中の虚血性または出血性脳卒中の初回発症の分析

	Dabigatran etexilate 150 mg twice daily	Dabigatran etexilate 110 mg twice daily	Warfarin
Subjects randomized	6076	6015	6022
Stroke			
Incidences (%)	121 (1.01)	171 (1.44)	184 (1.56)
Hazard ratio vs. warfarin (95% CI)	0.64 (0.51, 0.81)	0.92 (0.75, 1.14)	
p-value	<0.001	0.443	
SEE			
Incidences (%)	13 (0.11)	14 (0.12)	19 (0.16)
Hazard ratio vs. warfarin (95% CI)	0.67 (0.33, 1.36)	0.73 (0.37, 1.46)	
p-value	0.271	0.378	
Ischemic stroke			
Incidences (%)	102 (0.85)	152 (1.28)	132 (1.12)
Hazard ratio vs. warfarin (95% CI)	0.76 (0.58, 0.98)	1.14 (0.91, 1.44)	
p-value	0.034	0.258	
Hemorrhagic stroke			
Incidences (%)	12 (0.10)	14 (0.12)	45 (0.38)
Hazard ratio vs. warfarin (95% CI)	0.26 (0.14, 0.49)	0.31 (0.17, 0.56)	
p-value	<0.001	<0.001	

パーセンテージは年間イベント発現率を示している。

表 5：RE-LY 試験期間中の全死亡および血管死の分析

	Dabigatran etexilate 150 mg twice daily	Dabigatran etexilate 110 mg twice daily	Warfarin
Subjects randomized	6076	6015	6022
All-cause mortality			
Incidences (%)	437 (3.63)	445 (3.74)	487 (4.13)
Hazard ratio vs. warfarin (95% CI)	0.88 (0.77, 1.00)	0.90 (0.79, 1.03)	
p-value	0.051	0.123	
Vascular mortality			
Incidences (%)	273 (2.27)	288 (2.42)	317 (2.69)
Hazard ratio vs. warfarin (95% CI)	0.84 (0.72, 0.99)	0.90 (0.79, 1.06)	
p-value	0.039	0.194	

パーセンテージは年間イベント発現率を示している。

表 6：その他の評価項目

	Dabigatran etexilate 150 mg twice daily	Dabigatran etexilate 110 mg twice daily	Warfarin
Subjects randomized	6076	6015	6022
Stroke/SEE/death			
Incidences (%)	518 (4.30)	575 (4.83)	610 (5.17)
Hazard ratio vs. warfarin (95%CI)	0.83 (0.74, 0.93)	0.93 (0.83, 1.05)	
p-value	0.002	0.234	
Stroke/SEE/PE/MI/death/major bleed (net clinical benefit)			
Incidences (%)	830 (6.89)	842 (7.08)	900 (7.63)
Hazard ratio vs. Warfarin (95%CI)	0.90 (0.82, 0.99)	0.92 (0.84, 1.02)	
p-value	0.037	0.100	
Pulmonary embolism			
Incidences (%)	18 (0.15)	14 (0.12)	11 (0.09)
Hazard ratio vs. Warfarin (95%CI)	1.61 (0.76, 3.41)	1.26 (0.57, 2.79)	
p-value	0.214	0.560	
Myocardial infarction			
Incidences (%)	89 (0.74)	86 (0.72)	63 (0.53)
Hazard ratio vs. Warfarin (95%CI)	1.38 (1.00, 1.91)	1.35 (0.98, 1.87)	
p-value	0.049	0.070	
All hospitalizations			
Incidences (%)	4773 (41.56)	4470 (39.51)	4780 (42.60)
Rate ratio over warfarin	0.98	0.93	
95%CI	0.92, 1.04	0.87, 0.99	
p-value	0.443	0.021	

小児集団

欧州医薬品庁は、心房細動における血栓塞栓症の発症抑制において、小児集団の部分集団におけるダビガトランエテキシラート投与試験の成績提出義務の履行を免除している（4.2 小児への投与に関する情報参照）。

5.2 薬物動態学的特性

ダビガトランエテキシラートは経口投与後、迅速かつ完全に血漿中の活性代謝物であるダビガトランに変換される。プロドラッグであるダビガトランエテキシラートがエステラーゼにより加水分解され、有効成分ダビガトランとなるのが主な代謝反応である。プラダキサ経口投与後のダビガトランの絶対バイオアベイラビリティは約 6.5%である。

健康被験者へのプラダキサ経口投与後の血漿中ダビガトランの薬物動態プロファイルは、血漿中濃度の迅速な上昇で投与後 0.5-2.0 時間内に C_{max} に到達することを特徴とする。

吸収：

術後 1-3 時間にダビガトランエテキシラートの経口吸収を評価する試験では、健康被験者より吸収が比較的緩慢で、高い最高血漿中濃度を認めない平坦な血漿中濃度時間曲線を示した。術後は投与 6 時間後に最高血漿中濃度に達するが、これは経口投与製剤とは無関係の、麻酔、消化管麻痺および手術の影響などの要因による。さらなる試験により、通常は術施行日のみ、吸収の緩慢化および遅延が生じることが示された。その後、ダビガトラン吸収は迅速で、薬剤投与 2 時間後に最高血漿中濃度に到達した。

ダビガトランエテキシラートのバイオアベイラビリティは食事による影響を受けないが、最高血漿中濃度到達時間は 2 時間遅延する。

HPMC カプセルを開放して、充填物であるペレットを摂取する場合、標準カプセル製剤に比し、経口バイオアベイラビリティが 75%増加する可能性がある。従って、ダビガトランエテキシラートのバイオアベイラビリティの不測の上昇を回避するため、臨床的使用において HPMC カプセルは常に完全な状態で保持すること。患者に対し、カプセルを開けてペレットのみ服用（食物にかけたり飲み物に入れるなど）しないよう助言すること（4.2 参照）。

分布：

ダビガトランのヒト血漿蛋白への結合はダビガトランの濃度にかかわらず低い（34-35%）。ダビガトランの分布容積は 60-70 L でヒト体液量を超え、ダビガトランが中等度に組織分布することが示された。

C_{max} および AUC は用量に比例した。ダビガトラン血漿中濃度は健康および高齢被験者で二相性の指数関数的な減衰を示し、平均消失半減期は 11 時間であった。反復投与後の消失半減期は約 12-14 時間であった。半減期は用量の影響を受けなかった。表 7 に示すように腎機能障害により半減期が延長される。

代謝および排泄：

健康男性被験者への放射標識ダビガトラン単回静脈内投与後のダビガトランの代謝および排泄を検討した。静脈内投与後、ダビガトラン由来の放射能は主に尿中に排泄された（85%）。

糞中排泄量は投与量の 6%であった。全放射能回収率は、投与 168 時間後で投与量の 88-94%であった。

ダビガトランはグルクロン酸抱合を受け、薬理学的に活性なアシルグルクロン酸抱合体を形成する。4 種の位置異性体 1-O、2-O、3-O、4-O-アシルグルクロン酸抱合体が存在し、それぞれの AUC は血漿中総ダビガトランの AUC の 10%未満である。その他の代謝物は高感度の分析方法によって微量が検出されるのみである。ダビガトランは、糸球体濾過率に相当する約 100 ml/min の速度で主に尿中に未変化体として排泄される。

特別な患者集団：

腎機能障害：

第 I 相試験で、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）の被験者へのプラダキサ経口投与後のダビガトラン曝露量（AUC）は、腎機能障害のない被験者の約 2.7 倍であった。

高度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 10-30 ml/min）の被験者少数例で、ダビガトランの曝露量（AUC）が腎機能障害のない集団の約 6 倍、半減期が約 2 倍高かった（4.2、4.3 および 4.4 参照）。

腎機能障害により半減期が延長される。

表 7：健康被験者および腎機能障害被験者の総ダビガトラン半減期

glomerular filtration rate (CrCl ₂) [mL/min]	gMean (gCV%; range) half-life [h]
> 80	13.4 (25.7 %; 11.0-21.6)
>50- ≤ 80	15.3 (42.7 %; 11.7-34.1)
> 30- ≤ 50	18.4 (18.5 %; 13.3-23.0)
≤ 30	27.2(15.3 %; 21.6-35.0)

高齢患者：

高齢者の薬物動態第 I 相試験では、若年被験者に比し AUC の 40-60%増加および C_{max} の 25%を超える増加を認めた。男女高齢被験者（65 歳超）の AUC_{τ,ss} および C_{max,ss} はそれぞれ、高齢女性が若年女性の約 1.9 倍および 1.6 倍で、高齢男性では 18-40 歳男性より約 2.2-2.0 倍高かった。

ダビガトラン曝露量への年齢の影響が RE-LY 試験で確認され、75 歳を超える患者のトラフ濃度は 65-75 歳以上の患者より約 31%高く、65 歳未満の患者のトラフ濃度はそれより約 22%低かった（4.2 および 4.4 参照）。

肝機能障害：

中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類の B）12 名のダビガトラン曝露量は対照被験者 12 名との差を認めなかった。

体重：

体重 100 kg を超える患者では、50-100 kg の患者よりダビガトラントラフ濃度が約 20%低かった。被験者の大半（80.8%）が 50 kg 以上および 100 kg 未満のカテゴリーに属し、明らかな差は認められなかった（4.2 および 4.4 参照）。50 kg 以下の患者について限定的な臨床データが入手可能である。

性差：

静脈血栓塞栓症の一次予防に関する試験での活性物質の曝露量は女性患者で約 40-50%高いが、用量調節は推奨されない。心房細動女性患者のトラフ濃度および投与後濃度は平均 30%高かったが、用量調節は推奨されない。

人種：

白人および日本人被験者への本剤単回および反復投与後のダビガトランの薬物動態を検討した。ダビガトランの薬物動態は人種による臨床的意義のある影響を受けなかった。黒人患者での限られた薬物動態データが入手されたが、意義のある差は示されなかった。

薬物動態相互作用：

ダビガトランではなくプロドラッグであるダビガトランエテキシラートは薬物排出トランスポーターである P-糖蛋白の基質である。従って、P-糖蛋白阻害剤（アミオダロン、ベラパミル、クラリスロマイシン、キニジンおよびケトコナゾール）および P-糖蛋白誘導剤（リファンピシン）との併用について検討した（4.2, 4.4 および 4.5 参照）。

P-糖蛋白阻害剤：

アミオダロン：本剤をアミオダロン 600 mg 単回経口投与と併用したところ、アミオダロンおよびその活性代謝物 DEA の吸収量および吸収速度に本質的変化はみられなかった。ダビガトラン AUC および C_{max} はそれぞれ、約 60%および 50%増加した。この相互作用の機序は完全には解明されていない。アミオダロンの長い半減期からみて、アミオダロン投与後数週間は薬物相互作用の可能性が存在する（4.2, 4.4 および 4.5 参照）。

ベラパミル：ダビガトランエテキシラート（150 mg）を経口ベラパミルと併用した場合のダビガトランの C_{max} および AUC は増加したが、この変化の強度はベラパミルの投与時期および剤形により異なる（4.2, 4.4 および 4.5 参照）。

ダビガトランエテキシラート摂取 1 時間前にベラパミル速放性製剤の初回投与時、ダビガトラン曝露量は最大上昇を認めた（ C_{max} が約 180%, AUC が約 150%増加）。効果は、徐放性製剤の使用（ C_{max} が約 90%, AUC が約 70%増加）またはベラパミル反復投与時（ C_{max} が約 60%, AUC が約 50%増加）の順に減弱した。

ダビガトランエテキシラート投与 2 時間後にベラパミルを投与した場合、臨床的に意味のある相互作用は認められなかった（ C_{max} 約 10%, AUC 約 20%増加）。このことは、ダビガトランエテキシラートが経口投与 2 時間後には、ほぼ吸収が終了しているためと考えられる。

キニジン：キニジンを2時間毎に200 mgの用量で総量1000 mgまで投与した。ダビガトランエテキシラートを1日2回、3日間連日投与し、第3日はキニジンを投与または投与しなかった。ダビガトランの $AUC_{\tau,ss}$ および $C_{max,ss}$ はキニジン併用時それぞれ、平均53%および56%増加した（4.2, 4.4および4.5参照）。

ケトコナゾール：ケトコナゾール400 mg単回投与後、総ダビガトランの $AUC_{0-\infty}$ および C_{max} はそれぞれ、138%および135%、ケトコナゾール1日1回400 mg反復投与後にそれぞれ、153%および149%増加した。最高濃度到達時間、消失半減期およ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（4.3, 4.4および4.5参照）。

クラリスロマイシン：健康被験者に対し、クラリスロマイシン（500 mg 1日2回）をダビガトランエテキシラートと併用したところ、 AUC は約19%、 C_{max} は約15%増加した。安全性に関する臨床的懸念は認めなかった（4.5参照）。

P-糖蛋白誘導剤：

リファンピシンまたはセントジョンズワート（セイヨウオトギリソウ）は強力なP-糖蛋白誘導剤である。

リファンピシン：P-糖蛋白誘導剤であるリファンピシンを600 mg 1日1回7日間前投与したところ、総ダビガトランの最高濃度および総曝露量が、それぞれ65.5%および67%低下した。誘導作用は消失し、リファンピシン投与終了後第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（4.4および4.5参照）。

P-糖蛋白基質：

ジゴキシン：健康被験者24名対象の試験で、プラダキサをジゴキシンと併用したところ、ジゴキシンに対する変化およびダビガトラン曝露量への臨床的意義のある変化は認められなかった（4.5参照）。

in vitro 相互作用試験では、チトクロムP450の主要アイソザイムの阻害または誘導を認めなかった。これは健康被験者対象の*in vivo* 試験で下記活性物質との間に相互作用がなかったことから確認されている：

アトルバスタチン（CYP3A4）、ジゴキシン（P-糖蛋白トランスポーターに関わる相互作用）およびジクロフェナク（CYP2C9）。

健康被験者において、アミオダロン存在下でダビガトラン曝露量は60%増加した。

抗血小板薬との併用：

アセチルサリチル酸（ASA）：ASA併用をランダム化割付する第II相試験で、心房細動患者対象にダビガトランエテキシラートとASAとの併用投与の出血の危険性に対する影響を検討した。ロジスティック回帰分析によれば、ASAとダビガトランエテキシラート150 mg 1日2回投与を併用した場合、ASA 81 mg および325 mgで、出血の危険性が12%から18%および24%に上昇する可能性がある。

第III相RE-LY試験で収集されたデータによれば、ASAまたはクロピドグレルのダビガトランエテキシラート110 mgまたは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。しかし、ASA またはクロピドグレル併用による出血イベントの発現率は、ワルファリン投与でより高かった（4.4 参照）。

短期の周術期鎮痛のための非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs）をダビガトランエテキシラートと併用した場合、出血の危険性増大を認めなかった。ダビガトランエテキシラート投与中の、半減期 12 時間未満の非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs）の定期的使用についてさらなる出血の危険性増大を示すものではなかった。

クロピドグレル：若年の健康男性被験者対象の第 I 相試験では、ダビガトランエテキシラート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に比し、毛細血管出血時間延長を認めなかった。さらに、ダビガトランの $AUC_{\tau,ss}$ 、 $C_{max,ss}$ およびダビガトラン作用の目安となる凝固検査法 aPTT（活性型部分トロンボプラスチン時間）、ECT または TT（トロンボテスト（抗 FIIa））、あるいはクロピドグレル作用の目安となる血小板凝集抑制は、併用投与と各単独投与間に本質的な差を認めなかった。クロピドグレル 300 mg または 600 mg の導入用量でダビガトランの $AUC_{\tau,ss}$ および $C_{max,ss}$ は約 30-40%増加した（4.4 参照）。

5.3 前臨床安全性データ

安全性薬理試験、反復投与毒性試験および遺伝毒性試験で得られた非臨床試験成績はヒトに対する危険性を示さなかった。

反復投与毒性試験で認められた所見は、ダビガトランの過度の薬理学的作用によるものであった。

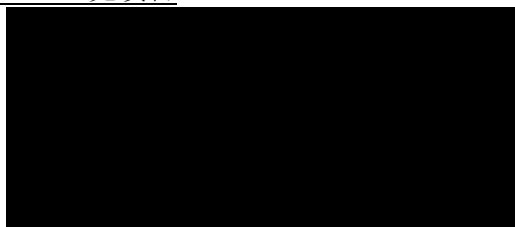
雌性動物の繁殖能に対する影響として、着床率の低下および着床前死亡率の増加が 70 mg/kg（患者血漿中濃度の 5 倍）で認められた。ラットおよびウサギにおいて、母体毒性を示す用量（患者血漿中濃度の 5-10 倍）で、変異増加を伴う胎児体重減少および胎児生存率の低下を認めた。出生前および出生後の発生毒性試験において、母体毒性を示す用量（患者血漿中濃度の 4 倍）で胎児死亡率の増加を認めた。

ラットおよびマウスを用いた生涯試験において、ダビガトラン最高用量 200 mg/kg までがん原性は認められなかった。

6. 製剤特性

6.1 添加物一覧

カプセル充填物



カプセル本体





黒色印刷用インク



6.2 配合禁忌

該当なし

6.3 有効期間

[Redacted]

[Redacted]

6.4 保存に関する特別な注意

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

6.5 容器の性質および内容物

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

パックの全サイズが市販されるというわけではない。

6.6 廃棄およびその他取り扱い上の注意



地域の定める要件に従い，未使用の本製品または廃棄物を処理すること。

7. 医薬品製造販売承認取得者

ベーリンガーインゲルハイム社（Boehringer Ingelheim International GmbH）
D-55216 Ingelheim am Rhein
ドイツ

8. 医薬品製造販売承認番号

EU/1/08/442/00X
EU/1/08/442/00X
EU/1/08/442/00X
EU/1/08/442/00X
EU/1/08/442/00X

9. 初回承認/更新年月日

{DD/MM/YYYY}

10. 改訂年月日

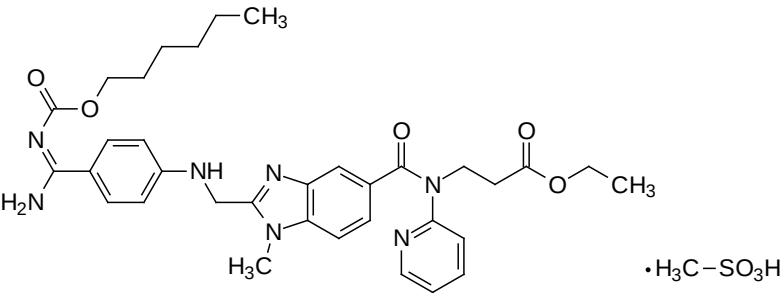
{MM/YYYY}

本医薬品に関する詳細情報は欧州医薬品審査庁（EMA）<http://www.emea.europa.eu/>のウェブサイトで閲覧可能。

1.7 同種同効品一覧表

本剤および本剤の同種同効品について表 1.7: 1 に示す。

表 1.7: 1 同種同効品一覧表

一般的名称	ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩	
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
会社名	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社	
承認年月日	—	
再評価年月日	—	
再審査年月日	—	
規制区分	—	
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	
化学構造式		
剤型・含量	カプセル剤・ダビガトランエテキシラートとして 75mg/カプセル	カプセル剤・ダビガトランエテキシラートとして 110mg/カプセル
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 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。 ＜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）のある患者あるいはP-糖蛋白阻害剤（経口剤）を併用している患者では、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回投与への減量を考慮すること。また、70歳以上の患者、消化管出血の既往を有する患者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回投与への減量を考慮すること。 〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」の項参照〕	
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」、「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]
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (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) 高齢者 [出血の危険性が高い（「高齢者への投与」の項参照）] (3) 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] (4) 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] 2. 重要な基本的注意 (1) 本剤の使用にあたっては、出血の危険性を踏まえ、出血や貧血の徴候を十分に観察し、これらの症状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。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、ヘマトクリットあるいは血圧の低下に注意すること。特に消化管出血には注意が必要であり、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。 (2) 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] (3) 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] (4) 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] (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。 (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。 (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、INRが2.0未満になれば投与可能である。

- (8) 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回投与へ減量を考慮すること。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]
- (9) 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。
- (10) 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。
- (11) 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。
- (12) 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。

3. 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]

【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。

【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	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。

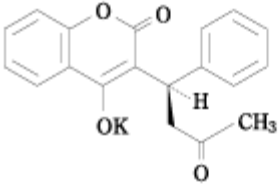
		に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用投与すること。また、投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	
	抗凝固剤 ワルファリンカリウム、未分画ヘパリン、ヘパリン誘導体、低分子ヘパリン、フォンダパリヌクスナトリウム等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ、t-PA製剤等 非ステロイド性消炎鎮痛剤 ジクロフェナクナトリウム等	これらの薬剤との併用により、出血の危険性が増大する可能性がある。このような場合には、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	本剤は抗凝固作用を有するため、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。
	P-糖蛋白阻害剤（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回投与へ減量を考慮すること。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回投与へ減量を考慮すること。	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	本剤による抗凝固作用が増強することがある。

		など注意すること。	
	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。
4. 副作用 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）			
(1) 重大な副作用 出血：頭蓋内出血（頻度不明注）、消化管出血（1.6%）等があらわれることがあるので、観察を十分行い、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) 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
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，間質性肺疾患，胸水，咽喉絞扼感	喀血
胃腸障害	消化不良（4.7%），胃食道	便秘，歯肉出血，腹部膨満，歯肉炎，痔出血，口腔内出	腹痛

		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%)	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	
	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	
	傷害, 中毒及び処置合併症		硬膜下血腫, 創傷	外傷性血腫, 切開部位出血
注) 海外において認められている副作用のため頻度不明。				
5. 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ため、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】				
6. 妊婦, 産婦, 授乳婦への投与 (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〕 7. 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〕 8. 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。本剤の抗凝固作用を中和する薬剤はないが，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。 9. 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，アルミピロー包装のまま調剤を行うことが望ましい。 服用時 カプセルを開けて服用しないこと。
備考	2010 年 12 月

表 1.7: 1 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	ワルファリンカリウム		
販売名	ワーファリン錠 0.5mg	ワーファリン錠 1mg	ワーファリン錠 5mg
会社名	エーザイ株式会社		
承認年月日	2004 年 2 月 20 日	1982 年 8 月 17 日	1982 年 8 月 17 日
再評価年月日 再審査年月日	1980 年 8 月 14 日（ワーファリン錠 1mg, ワーファリン錠 5mg） －		
規制区分	処方せん医薬品		
化学名	Monopotassium (1RS) -2-oxo-3- (3-oxo-1-phenylbutyl) chromen-4-olate		
化学構造式	 及び鏡像異性体		
剤型・含量	1 錠中にワルファリンカリウム 0.5mg を含有・素錠	1 錠中にワルファリンカリウム 1mg を含有・素錠	1 錠中にワルファリンカリウム 5mg を含有・素錠
効能・効果	血栓塞栓症（静脈血栓症，心筋梗塞症，肺塞栓症，脳塞栓症，緩徐に進行する脳血栓症等）の治療及び予防		
用法・用量	投与量や投与回数のコントロールに用いられるのは，Quick1 段法によるプロトロンビン時間の測定やトロンボテストである。治療域は前者では正常値に対する比が 2 倍前後，活性に換算して 15～30%とするものが多く，後者では 10%前後とするものが多い。投与法は，ワルファリンカリウムとして，成人初回 20～40mg を経口投与し，1 両日休薬して凝固能が治療域に入ったのを確認して 1～5mg 程度の維持量を毎日 1 回経口投与する方法と，初めから 5～6mg を毎日 1 回経口投与し，数日間をかけて治療域に入れ，以後維持量を経口投与する方法とがある。ワルファリンに対する感受性には個体差が大きく，同一個人でも変化することがあるので，プロトロンビン時間測定，トロンボテストなどを特に治療初期には頻回行い，治療域を逸脱しないよう努力する。抗凝固効果の発現を急ぐ場合には，初回投与時ヘパリンを併用することがある。 用法及び用量に関連する使用上の注意 - 血液凝固能検査（プロトロンビン時間及びトロンボテスト）等に基づき投与量を決定し、血液凝固能管理を十分に行いつつ使用すること。 - プロトロンビン時間及びトロンボテストの測定値は、活性（％）以外の表示方法として、一般的に INR（International Normalized Ratio：国際標準比）が用いられている。INR を用いる場合、国内外の学会のガイドライン等、最新の情報を参考にし、年齢、疾患及び併用薬等を勘案して治療域を決定すること。 - ワルファリンに対する感受性には個体差が大きく、出血リスクの高い患者が存在するため、リスクとベネフィットのバランスを考慮して初回投与量を慎		

	重に決定すること。なお、初回投与量は、高用量での出血リスク、年齢、疾患及び併用薬等を勘案し、できる限り少量とすることが望ましい。
警告	本剤とカペシタビンとの併用により、本剤の作用が増強し、出血が発現し死亡に至ったとの報告がある。併用する場合には血液凝固能検査を定期的に行い、必要に応じ適切な処置を行うこと。〔「相互作用」の項参照〕
禁忌 (次の患者には投与しないこと)	1. 出血している患者（血小板減少性紫斑病，血管障害による出血傾向，血友病その他の血液凝固障害，月経期間中，手術時，消化管潰瘍，尿路出血，喀血，流早産・分娩直後等性器出血を伴う妊産褥婦，頭蓋内出血の疑いのある患者等）〔本剤を投与するとその作用機序より出血を助長することがあり，ときには致命的になることもある。〕 2. 出血する可能性のある患者（内臓腫瘍，消化管の憩室炎，大腸炎，亜急性細菌性心内膜炎，重症高血圧症，重症糖尿病の患者等）〔出血している患者同様に血管や内臓等の障害箇所に出血が起こることがある。〕 3. 重篤な肝障害・腎障害のある患者〔ビタミン K 依存性凝固因子は肝臓で産生されるので，これが抑制され出血することがある。また，本剤の代謝・排泄の遅延で出血することがある。〕 4. 中枢神経系の手術又は外傷後日の浅い患者〔出血を助長することがあり，ときには致命的になることもある。〕 5. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 6. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「重要な基本的注意」及び「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照〕 7. 骨粗鬆症治療用ビタミン K₂（メナテトレノン）製剤を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 肝炎，下痢，脂肪の吸収不全，慢性アルコール中毒，うっ血性心不全，敗血症，遷延性低血圧症のある患者及び新生児のビタミン K 欠乏時等〔本剤の作用が増強されることがある。〕 (2) ビタミン K 摂取時等〔本剤の作用が減弱されることがある。〕 (3) 悪性腫瘍の患者〔病態から凝血能の亢進状態になることがある。〕 (4) 産褥婦〔出血しやすく，出血量が多くなることがある。〕 (5) 甲状腺機能亢進症，又は甲状腺機能低下症の患者〔甲状腺機能異常の患者では，病態の変化又は治療過程で甲状腺機能が正常化し，凝血能が変化することがある。その結果として本剤の作用が見かけ上減弱，又は増強するおそれがある。〕 2. 重要な基本的注意 (1) 併用注意の薬剤との併用により，本剤の作用が増強し，重篤な出血に至ったとの報告がある。本剤の作用増強が進展あるいは持続しないように十分注意し，適切な治療域へ用量調節すること。一方，本剤の作用減弱の場合も同様に作用減弱が進展あるいは持続しないように十分注意すること。 (2) 急に投与を中止した場合，血栓を生じるおそれがあるので徐々に減量すること。 (3) 出血等の副作用のため本剤の抗凝血作用を急速に減少する必要がある場合には

投与を中止するとともに、ビタミン K 製剤の投与を要することがある。なお、脳出血等の重篤な出血を発現した場合には、必要に応じて、新鮮凍結血漿の輸注等の適切な処置も考慮すること。これらの場合にも血栓再発に対し十分注意すること。

(4) ビタミン K 製剤を投与中の患者には本剤の効果が発現しないので、本剤の治療を要する場合は、止血目的以外のビタミン K 製剤を投与しないこと。

(5) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある婦人に投与する場合には、事前に本剤による催奇形性、胎児の出血傾向に伴う死亡、分娩時の母体の異常出血の危険性について十分説明すること。〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

3. 相互作用

他の薬剤との相互作用は、可能な全ての組合せについて検討されているわけではない。抗凝血薬療法施行中に、新たに他剤を併用したり、休薬する場合には、凝血能の変動に注意すること。なお、本剤（光学異性体の S 体）は、主として肝薬物代謝酵素 CYP2C9 によって代謝される。〔「薬物動態」の項参照〕

(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
骨粗鬆症治療用ビタミン K ₂ 製剤 メナテトレノン（グラケール）	本剤の効果を減弱する。患者が本剤による治療を必要とする場合、本剤による治療を優先し、骨粗鬆症治療用ビタミン K ₂ 製剤の投与を中止すること。	ビタミン K が本剤のビタミン K 依存性凝固因子の生合成阻害作用と拮抗する。

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬効分類	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
催眠鎮静剤	バルビツール酸系及びチオバルビツール酸系薬剤 フェノバルビタール等	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導する。
	抱水クロラール トリクロホスナトリウム	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤の活性代謝物が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。

	抗てんかん剤	カルバマゼピン	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導する。
		プリミドン		
		フェニトイン	本剤の作用を減弱又は増強することがある。 また、フェニトインの作用を増強することがある。 併用する場合には血液凝固能の変動及びフェニトインの中毒症状又は血中濃度の上昇に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導し、本剤の作用を減弱する。 相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進し、本剤の作用を増強する。 本剤が相手薬剤の肝薬物代謝酵素を阻害し、相手薬剤の作用を増強する。
		エトトイン	本剤の作用を増強することがある。 また、エトトインの作用を増強することがある。 併用する場合には血液凝固能の変動及びエトトインの中毒症状又は血中濃度の上昇に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。 本剤が相手薬剤の肝代謝を阻害する。
		バルプロ酸ナトリウム	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が血液凝固因子（フィブリノゲン）の肝生成を減弱させる。 相手薬剤の血小板凝集抑制作用による。 相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。

解熱鎮痛消炎剤	アセトアミノフェン	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	機序不明
	セレコキシブ		相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP2C9 を阻害する。 本剤が相手薬剤の副作用である消化管出血を助長することがある。
	トラマドール塩酸塩		機序不明
	ブコローム		相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP2C9 を阻害する。
	メロキシカム ロルノキシカム		相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP2C9 を阻害する。 相手薬剤の血小板凝集抑制作用による。 本剤が相手薬剤の副作用である消化管出血を助長することがある。 相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。
	アスピリン イブプロフェン インドメタシン インドメタシン ファルネシル エトドラク ケトプロフェン サリチル酸類 ジクロフェナクナトリウム スリンダク テノキシカム ナブメトン ナプロキセン ピロキシカム フルルビプロフェン		相手薬剤の血小板凝集抑制作用による。 本剤が相手薬剤の副作用である消化管出血を助長することがある。 相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。

		メフェナム酸 モフェゾラク ロキソプロフェンナトリウム水和物等		
	精神神経用剤	トラゾドン塩酸塩	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	機序不明
		メチルフェニデート塩酸塩	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
		三環系抗うつ剤 アミトリプチリン塩酸塩等		機序不明
		パロキセチン塩酸塩水和物		相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
		フルボキサミンマレイン酸塩		機序不明
		モノアミン酸化酵素阻害剤		機序不明
	不整脈用剤	アミオダロン塩酸塩	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP2C9を阻害する。 相手薬剤の甲状腺機能異常の副作用により甲状腺機能が亢進すると本剤の作用が増強される。
		プロパフェノン塩酸塩		相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
		キニジン硫酸塩水和物		機序不明
	高脂血症用剤	コレステラミン	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が腸管内で本剤を吸着し本剤の吸収を阻害する。 相手薬剤が本剤の腸肝循環を妨げる。
		シンバスタチン フルバスタチンナトリウム	本剤の作用を増強することがあるので、	機序不明

		ロスバスタチンカルシウム		併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	
		ファイブプラート系	ベザフィブラート		相手薬剤が本剤の作用部位への親和性を増加させる。
			クリノフィブラート クロフィブラート フェノフィブラート 等		機序不明
			デキストラン硫酸エステルナトリウム		相手薬剤の抗凝固(抗トロンビン)作用による。
	消化性潰瘍用剤	オメプラゾール		本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
		シメチジン			相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP1A2、CYP2C9、CYP3A4 等を阻害する。
	ホルモン剤	副腎皮質ホルモン プレドニゾロン等		本剤の作用を減弱又は増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が血液凝固能を亢進させ、本剤の作用を減弱する。 本剤が相手薬剤の副作用である消化管出血を助長することがある。
		甲状腺製剤 レボチロキシナトリウム水和物等			相手薬剤がビタミンK 依存性血液凝固因子の異化を促進する。
		抗甲状腺製剤 チアマゾール等			本剤の作用を増強することがある。

			甲状腺機能亢進症の患者に相手薬剤を投与し甲状腺機能が正常化すると血液凝固能が増進し見かけ上の本剤の作用が減弱することがある。 併用する場合には病態の変化に応じて血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	ン血症が出血傾向を助長することがある。 甲状腺機能が亢進すると血液凝固因子の合成及び代謝亢進により本剤の作用が増強することがある。相手薬剤投与で甲状腺機能が正常化すると、増強されていた本剤の効果が減弱することがある。
		グルカゴン	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	機序不明
		蛋白同化ステロイド ナンドロロンデカン酸エステル等		
		ダナゾール		相手薬剤が本剤の作用部位への親和性を増加させる。 相手薬剤がビタミン K 依存性凝固因子の異化を促進する。 相手薬剤が抗凝固能を増進するとの報告がある。
		男性ホルモン メチルテストステロン等		相手薬剤がビタミン K 依存性凝固因子の合成抑制あるいは分解を促進する。
	痔疾用剤	トリベノシド トリベノシド・リドカイン	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	機序不明

	ビタミン剤	ビタミンK 及びビタミンK含有製 剤	フィトナジ オン（ビタ ミンK1）	本剤の作用を減弱す るので、併用する場 合には血液凝固能の 変動に十分注意しな がら投与すること。	ビタミン K が本剤の ビタミン K 依存性凝 固因子生成阻害作 用と拮抗する。
			メナテトレ ノン（ビタ ミンK2）		
			経腸栄養剤 高カロリー 輸液用総合 ビタミン剤 等		
	抗血栓剤	血液凝固阻 止剤	ヘパリンナトリウ ム ヘパリンカルシウ ム	相互に抗凝固作用、 出血傾向を増強する ことがあるので、併 用する場合には観察 を十分に行い、相手 薬剤の用量を調節す るなど十分注意しな がら投与すること。	相手薬剤の血液凝固 因子阻害作用による。
			低分子量ヘパリン ダルテパリンナト リウム等 ヘパリノイド ダナパロイドナト リウム		相手薬剤の血液凝固 因子（第Xa因子等） 阻害作用による。
			Xa阻害剤 フォンダパリスク スナトリウム		相手薬剤の血液凝固 因子（第Xa因子）阻 害作用による。
			抗トロンビン剤 アルガトロバン水 和物		相手薬剤の血液凝固 因子（トロンビン）阻 害作用による。
		血小 板凝 集抑 制作 用を 有す る薬 剤	アスピリン	本剤の作用を増強す ることがあるので、 併用する場合には血 液凝固能の変動に十 分注意しながら投与 すること。	相手薬剤の血小板凝 集抑制作用による。 本剤が相手薬剤の副 作用である消化管出 血を助長することが ある。 相手薬剤が本剤の血 漿蛋白からの遊離を 促進する。
			イコサペント酸エチ ル オザグレルナトリウ		相手薬剤の血小板凝 集抑制作用による。

			ム クロピドグレル硫酸 塩 サルボグレラート塩 酸塩 シロスタゾール チクロピジン塩酸塩 ベラプロストナトリ ウム リマプロストアルフ ァデクス等	は観察を十分に行 い、相手薬剤の用量 を調節するなど十分 注意しながら投与す ること。		
		抗 血 栓 剤	血 栓 溶 解 剤		ウロキナーゼ アルテプラーゼ モンテプラーゼ等	相手薬剤のフィブリ ン溶解作用による。
			乾燥濃縮人活性化プロテ インC		相手薬剤の血液凝固 因子（トロンビン）生 成阻害作用による。	
			トロンボモデュリン アル ファ		相手薬剤のプロテ インC 活性促進を介し たトロンビン生成阻 害作用による。	
			バトロキソビン		相手薬剤の血液凝固 因子（フィブリノゲ ン）分解作用による。	
	痛 風 治 療 剤	アロプリノール		本剤の作用を増強す ることがあるので、 併用する場合には血 液凝固能の変動に十 分注意しながら投与 すること。	相手薬剤が本剤の肝 薬物代謝酵素を阻害 する。	
		プロベネシド			相手薬剤が本剤の腎 尿細管分泌を阻害し 尿中排泄を低下させ る。	
		ベンズブロマロン			相手薬剤が本剤の肝 薬物代謝酵素CYP2C9 を阻害する。	

	酵素製剤	プロナーゼ プロメライン	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤のフィブリン溶解作用による。
	糖尿病用剤	スルホニル尿素系糖尿病用剤 グリベンクラミド グリメピリド クロルプロパミド トルブタミド等	本剤の作用を増強することがある。 また、相手薬剤の血糖降下作用を増強し、低血糖症状があらわれることがある。 併用する場合には相手薬剤の作用増強及び血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害し、本剤の作用を増強する。 本剤が相手薬剤の肝代謝を阻害し、相手薬剤の作用を増強する。
	抗リウマチ剤	オーラノフィン	動物実験でオーラノフィンの急性毒性を増強したとの報告があるので、併用に注意すること。	機序不明
		レフルノミド	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤の活性代謝物が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP2C9 を阻害する。
	抗腫瘍剤	アザチオプリン メルカプトプリン	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。 なお、相手薬剤が本剤の作用を増強したとの報告もある。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導する。 本剤の作用増強については、機序不明である。
		タモキシフェンクエン酸塩	本剤の作用を増強す	相手薬剤が本剤の肝

		トレミフェンクエン酸塩		ることがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	薬物代謝酵素を阻害する。	
		ゲフィチニブ			機序不明	
		フルタミド				
		フルオロウラシル系製剤及びその配合剤	カペシタビン		相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP2C9を阻害する。	
			フルオロウラシル			機序不明
			テガフル等			
	イマチニブメシル酸塩			相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP2C9を阻害する。		
	アレルギー用薬	ザフィルルカスト		本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP2C9を阻害する。	
		トラニラスト			機序不明	
		オザグレル塩酸塩水和物			相手薬剤の血小板凝集抑制作用による。	
	抗生物質製剤	アミノグリコシド系		本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤の腸内細菌抑制作用によりビタミン K 産生が抑制される。	
		クロラムフェニコール系				
		セフェム系				
		テトラサイクリン系				
		ペニシリン系				
		マクロライド系	エリスロマイシン		相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。	
			クラリスロマイシン			
		ロキシスロマイシン				
	アジスロマイシン	機序不明				
	テリスロマイシン等					

	抗結核剤	リファンピシン		本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導する。
		アミノサリチル酸類 パラアミノサリチル酸カルシウム水和物等		本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	機序不明
		イソニアジド			相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
	化学療法剤	キノロン系抗菌剤	ナリジクス酸	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。
			オフロキサシン シプロフロキサシン ノルフロキサシン レボフロキサシン水和物等		機序不明
		サルファ剤及びその配合剤 スルファメトキサゾール・トリメトプリム サラゾスルファピリジン等			相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
	抗真菌剤	グリセオフルビン		本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導する。
		アゾール系抗真菌剤	イトラコナゾール フルコナゾール ボリコナゾール ミコナゾール等	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。

	抗 H I V 薬	ネビラピン	本剤の作用を変化させることがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP3A に影響する。
		サキナビル サキナビルメシル酸塩 デラビルジンメシル酸塩 ホスアンプレナビルカルシウム水和物	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
		アタザナビル硫酸塩		機序不明
		リトナビル ロピナビル・リトナビル配合剤	本剤の作用を変化させることがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	
	抗 原 虫 剤	キニーネ塩酸塩水和物	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が肝の血液凝固因子合成を阻害する。
		メトロニダゾール		相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
	そ の 他 の 医 薬 品	ボセンタン水和物	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP2C9、CYP3A4 を誘導する。
		インターフェロン	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝代謝を阻害する。
		ジスルフィラム		
		イプリフラボン		機序不明
	飲 食 物	アルコール	本剤の作用を減弱又は増強することがあるので、本剤服用中	アルコールの慢性的摂取により、本剤の薬物代謝酵素を誘導し、

			の飲酒には注意すること。	本剤の作用を減弱する。 アルコールによる肝機能の低下が本剤の作用を増強する。
		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	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP2C9、CYP3A4 を誘導する。
	ビタミン K 含有食品	納豆 クロレラ食品 青汁	本剤の作用を減弱するので、上記食品を避けるよう、患者に十分説明すること。	上記食品に含まれるビタミン K が本剤のビタミン K 依存性凝固因子生合成阻害作用と拮抗する。
		上記以外のビタミン K 含有食品	一時的に大量摂取すると本剤の作用を減弱することがあるので、患者に十分説明すること。	

4. 副作用（頻度不明）

(1) 重大な副作用

1) 出血 脳出血等の臓器内出血，粘膜出血，皮下出血等を生じることがある。このような場合には，本剤の減量又は休薬，あるいはビタミン K 製剤投与，新鮮凍結血漿の輸注等の適切な処置を行うこと。また，同時に血液凝固能検査（トロンボテスト等）を行うことが望ましい。

2)皮膚壊死 本剤投与開始による早期にプロテイン C 活性の急速な低下が原因で，一過性の過凝固状態となることがある。その結果，微小血栓を生じ皮膚壊死に至る可能性がある。投与前にプロテイン C 活性を確認することが望ましい。

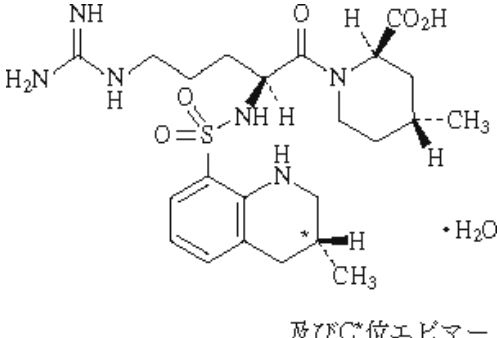
3) 肝機能障害，黄疸 AST（GOT），ALT（GPT），Al-P の上昇等を伴う肝機能障害，黄疸があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，本剤を減量又は休薬するなど，適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	頻度不明
過敏症 ^{注)}	発疹，紅斑，蕁麻疹，皮膚炎，発熱
肝臓	AST（GOT），ALT（GPT）の上昇等
消化器	悪心・嘔吐，下痢
皮膚	脱毛

	<table border="1" data-bbox="464 230 1399 275"> <tr> <td data-bbox="464 230 667 275">その他</td><td data-bbox="667 230 1399 275">抗甲状腺作用</td></tr> </table> 注) このような場合には投与を中止すること。 5. 高齢者への投与 本剤は、血漿アルブミンとの結合率が高く（「薬物動態」の項参照）、高齢者では血漿アルブミンが減少していることが多いため、遊離の薬物の血中濃度が高くなるおそれがある。用量に留意し慎重に投与すること。 6. 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投与しないこと。〔本剤は胎盤を通過し、点状軟骨異栄養症等の軟骨形成不全、神経系の異常、胎児の出血傾向に伴う死亡の報告がある。また、分娩時に母体の異常出血があらわれることがある〕 (2) 本剤投与中の授乳婦には授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中に移行し、新生児に予期しない出血があらわれることがある。〕 7. 小児等への投与 小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。 8. 過量投与 本剤過量投与による出血には、ビタミン K 製剤の静脈内投与が奏効し、一般的には数時間以内に回復する。 9. 適用上の注意 薬剤交付時 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に刺入し、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報告されている） 【本剤使用に当って】 1. 患者への注意 使用上の注意記載内容の他、次の事項について患者へ必要と考えられるアドバイスを行うこと。 (1) 必ず指示された通りに服用すること（服用を忘れた時の対応の仕方も併せて）。 (2) 定期的に診察を受け、凝血能検査（トロンボテスト等）を必ずしてもらうこと。 (3) 手術や抜歯をする時は、事前に主治医に相談すること。 (4) 創傷を受けやすい仕事に従事しないこと。 (5) 納豆、クロレラ食品及び青汁は本剤の抗凝血作用を減弱させるので避けることが望ましい。 2. 他院や他科に受診の際は、本剤の服用を医師、歯科医師、又は薬剤師に知らせること。 3. 患者用説明書（見本添付）、患者携帯用の抗凝血薬療法手帳を用意してあるので、必要に応じ、適宜これを用いることができる。	その他	抗甲状腺作用
その他	抗甲状腺作用		
備考	対照薬、2010 年 2 月改訂（第 16 版）		

表 1.7: 1 同種同効品一覧表（続き）

一般の名称	アルガトロバン水和物
販売名	スロンノン HI 注 10 mg/2 mL
会社名	第一三共株式会社
承認年月日	2005 年 3 月 2 日
再評価年月日 再審査年月日	－ (スロンノン注) ・ 1998 年 3 月 12 日（慢性動脈閉塞症） ・ 2004 年 3 月 23 日（脳血栓症急性期，先天性アンチトロンビンⅢ欠乏患者，アンチトロンビンⅢ低下状態における血液体外循環）
規制区分	処方せん医薬品
化学名	(2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-Methyl-1-((2 <i>S</i>)-2-[[<i>(3R,S)</i> -3-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-8-yl]sulfonyl]amino-5-guanidinopentanoyl)piperidine-2-carboxylic acid monohydrate
化学構造式	 及びC*位エビマー
剤型・含量	1 管中にアルガトロバン水和物（日局）10 mg/2 mL（0.5 w/v%）を含有
効能・効果	- 下記疾患に伴う神経症候（運動麻痺），日常生活動作（歩行，起立，坐位保持，食事）の改善 - 発症後 48 時間以内の脳血栓症急性期（ラクネを除く） - 慢性動脈閉塞症（バージャー病・閉塞性動脈硬化症）における四肢潰瘍，安静時疼痛ならびに冷感の改善 - 下記患者における血液体外循環時の灌流血液の凝固防止（血液透析） - 先天性アンチトロンビンⅢ欠乏患者 - アンチトロンビンⅢ低下を伴う患者 (アンチトロンビンⅢが正常の 70%以下に低下し，かつ，ヘパリンナトリウム，ヘパリンカルシウムの使用では体外循環路内の凝血（残血）が改善しないと判断されたもの) - ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）Ⅱ型における血栓症の発症抑制 <効能・効果に関連する使用上の注意> 血液体外循環時に使用する場合，播種性血管内血液凝固症候群（DIC）に伴うアンチ

	トロンビン III 低下患者では、血液体外循環時に投与した経験がないので、投与しないことが望ましい。
用法・用量	1. 下記疾患に伴う神経症候（運動麻痺）、日常生活動作（歩行、起立、坐位保持、食事）の改善 ・ 発症後 48 時間以内の脳血栓症急性期（ラクネを除く） 通常、成人に、はじめの 2 日間は 1 日 6 管（アルガトロバン水和物として 60 mg）を適当量の輸液で希釈し、24 時間かけて持続点滴静注する。その後の 5 日間は 1 回 1 管（アルガトロバン水和物として 10 mg）を適当量の輸液で希釈し 1 日朝夕 2 回、1 回 3 時間かけて点滴静注する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。 2. 慢性動脈閉塞症（バージャー病・閉塞性動脈硬化症）における四肢潰瘍、安静時疼痛ならびに冷感の改善 通常、成人 1 回 1 管（アルガトロバン水和物として 10 mg）を輸液で希釈し、1 日 2 回、1 回 2～3 時間かけて点滴静注する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。 3. 下記患者における血液体外循環時の灌流血液の凝固防止（血液透析） ・ 先天性アンチトロンビン III 欠乏患者 ・ アンチトロンビン III 低下を伴う患者 （アンチトロンビン III が正常の 70%以下に低下し、かつ、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウムの使用では体外循環路内の凝血（残血）が改善しないと判断されたもの） 通常、成人に、体外循環開始時に 1 管（アルガトロバン水和物として 10 mg）を回路内に投与し、体外循環開始後は毎時 2.5 管（アルガトロバン水和物として 25 mg）より投与を開始する。凝固時間の延長、回路内凝血（残血）、透析効率及び透析終了時の止血状況等を指標に投与量を増減し、患者毎の投与量を決定するが、毎時 0.5～4 管（アルガトロバン水和物として 5～40 mg）を目安とする。 4. ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）II 型における血栓症の発症抑制 本剤を適当量の輸液で希釈し、通常、成人にアルガトロバン水和物として 0.7 μg/kg/分より点滴静注を開始し、持続投与する。なお、肝機能障害のある患者や出血のリスクのある患者に対しては、低用量から投与を開始すること。活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）を指標に投与量を増減し、患者毎の投与量を決定する。 <用法及び用量に関連する使用上の注意> 1. 慢性動脈閉塞症の患者に使用する場合 4 週間を超えて投与した経験は少ないので、本剤の投与期間は 4 週間以内をめどとすること。 2. 血液体外循環時に使用する場合 本剤を使用することによりアンチトロンビン III が 70%以上に回復し、体外循環路内の凝血（残血）が管理可能と判断されたときには、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウムの使用を速やかに検討し、本剤を漫然と使用しないこと。

	3. ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）Ⅱ型の患者に使用する場合				
	(1) 本剤のクリアランスが低下している肝機能障害のある患者、及び出血のリスクのある患者に対しては、低用量（0.2 μg/kg/分）から投与を開始するなど注意すること。				
	(2) 本剤による治療開始時には、以下の表を参考に投与を開始すること。				
	本剤を 20 mL に希釈し、0.7 μg/kg/分あるいは 0.2 μg/kg/分で投与する場合の投与速度				
	0.7 μg/kg/分		0.2 μg/kg/分		
体重	アルガトロバン水和物として (mg/時)	希釈液として (mL/時)	アルガトロバン水和物として (mg/時)	希釈液として (mL/時)	
40 kg	1.7	3.4	0.5	1.0	
50 kg	2.1	4.2	0.6	1.2	
60 kg	2.5	5.0	0.7	1.4	
70 kg	2.9	5.8	0.8	1.6	
	(3) 本剤投与開始後は、aPTT を投与前値の 1.5～3 倍の範囲かつ 100 秒以下となるように用量を調節すること。なお、出血のリスクのある患者では aPTT が、投与前値の 1.5～2 倍となるように用量を調節すること。				
	(4) 本剤投与開始 2 時間後及び本剤の投与量の変更 2 時間後を目安に aPTT を測定し、投与量を調節する。肝機能障害がある患者又は出血のリスクがある患者に対しては、本剤投与開始あるいは投与量変更 6 時間後にも aPTT を測定することが望ましい。aPTT が目標とする範囲に達するまでは、適宜 aPTT を測定し、目標とする範囲に達した後は 1 日に 1 回 aPTT を測定すること。				
	(5) aPTT が投与前値の 3 倍又は 100 秒を超えた場合は、本剤の投与を中止すること。本剤投与を再開する場合には、aPTT が治療域（投与前値の 1.5～3 倍かつ 100 秒以下）に回復したことを確認し、投与中止前の 1/2 の用量を目安に開始すること。				
	(6) 本剤を使用することにより血小板数が回復し、安定した場合には、経口抗凝固薬（ワルファリン等）による治療の開始を考慮すること。なお、ワルファリンに切り替える場合は、本剤とワルファリンを 5 日間程度併用すること。本剤とワルファリンとの併用時は、aPTT 及びプロトロンビン時間－国際標準比（PT-INR）をモニタリングすること。なお、本剤とワルファリンとの相互作用により PT-INR が延長することから、本剤中止後に PT-INR が短縮することに注意すること。				
	(7) 経口抗凝固療法への移行が困難な患者を除き、本剤を漫然と使用しないこと。 （国内外の臨床試験において本剤投与期間は概ね 7～14 日間であった。また、国内で実施された臨床試験では、ワルファリンへの切り替えができなかった患者 1 例での投与期間は最長 35 日であった。）				
警告	本剤の脳血栓症急性期の臨床試験において、出血性脳梗塞の発現が認められている。				

	脳血栓症の患者に使用する場合には、臨床症状及びコンピューター断層撮影による観察を十分に行い、出血が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
禁忌（次の患者には投与しないこと）	1. 出血している患者（頭蓋内出血，出血性脳梗塞，血小板減少性紫斑病，血管障害による出血傾向，血友病その他の凝固障害，月経期間中，手術時，消化管出血，尿路出血，喀血，流早産・分娩直後等性器出血を伴う妊産婦等）〔出血している患者に投与した場合には止血が困難になるおそれがある（「警告」の項参照）。〕 2. 脳塞栓又は脳塞栓のおそれがある患者（ただし，ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）Ⅱ型の患者を除く）〔出血性脳梗塞を起こすおそれがある（「警告」及び「重要な基本的注意」の項参照）。〕 3. 重篤な意識障害を伴う大便秘の患者〔大便秘の患者は出血性脳梗塞を起こすおそれがある（「警告」の項参照）。〕 4. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意	1. 慎重投与 （次の患者には慎重に投与すること） （1）出血の可能性のある患者（消化管潰瘍，内臓の腫瘍，消化管の憩室炎，大腸炎，亜急性細菌性心内膜炎，脳出血の既往歴のある患者，血小板の減少している患者，重症高血圧症，重症糖尿病の患者，手術後の患者等）〔出血を起こすおそれがある。〕 （2）抗凝固薬，血小板凝集抑制作用を有する薬剤，血栓溶解薬又はフィブリノーゲン低下作用を有する酵素製剤を投与中の患者〔これらの薬剤と併用することにより，出血傾向の増強があらわれるおそれがあるので，減量するなど注意すること（「相互作用」の項参照）。〕 （3）重篤な肝障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。〕 2. 重要な基本的注意 （1）血液凝固能検査等の出血管理を十分に行いつつ使用すること。 （2）脳血栓症の患者に使用する場合，本剤の投与により出血性脳梗塞，脳内出血を助長する可能性があるため，臨床症状及びコンピューター断層撮影による観察を十分に行い，出血が認められた場合には直ちに投与を中止すること（「警告」の項参照）。 （3）ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）Ⅱ型における血栓症の発症抑制に使用する場合，下記の点に留意すること。 1) 本剤を投与する際には，血小板数，aPTT 及びプロトロンビン時間（PT）等を観察しながら，出血のリスクを考慮して慎重に投与すること（「用法及び用量に関連する使用上の注意」の項参照）。 2) ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）Ⅱ型の患者のうち，脳塞栓又は脳塞栓のおそれのある患者に対しては，治療上の有益性と出血性脳梗塞等の危険性を十分に勘案し，適応を検討すること（「禁忌」の項参照）。 3) 播種性血管内血液凝固症候群（DIC）に対する本剤の有用性は確認されていないので，基礎疾患，合併症等を十分に確認し，鑑別を行うこと。

	4) 本剤投与中に肝機能障害が発現した場合は、投与継続によるリスクとベネフィットを慎重に判断し、投与継続の可否を検討すること。また、投与を継続する場合は、肝機能及びPT, aPTTを頻回に検査し、観察を十分に行うこと。 (4) 血液体外循環時に使用する場合、下記の点に留意すること。 1) 出血性病変又は出血傾向を有する患者の血液体外循環時には観察を十分にを行い、出血の増悪がみられた場合には減量又は投与を中止すること。 2) 外来透析患者では、穿刺部の止血を確認してから帰宅させること。 3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>抗凝固薬 ヘパリン、ワルファリン等</td><td>出血傾向の増強があらわれるおそれがあるので、減量するなど注意すること。</td><td>血液凝固作用を阻害することにより、凝固時間を延長し、出血傾向を増強すると考えられている。</td></tr><tr><td>血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン、オザグレルナトリウム、チクロピジン塩酸塩、クロピドグレル硫酸塩、シロスタゾール、ジピリダモール等</td><td>出血傾向の増強があらわれるおそれがあるので、減量するなど注意すること。</td><td>血小板凝集を抑制することにより、出血傾向を増強すると考えられている。</td></tr><tr><td>血栓溶解薬 アルテプラザーゼ、ウロキナーゼ等</td><td>出血傾向の増強があらわれるおそれがあるので、減量するなど注意すること。</td><td>プラスミノーゲンをプラスミンに変換させ、生成したプラスミンがフィブリンを分解し血栓を溶解するため、出血傾向を増強すると考えられている。</td></tr><tr><td>フィブリンノーゲン低下作用を有する酵素製剤 バトロキシビン等</td><td>出血傾向の増強があらわれるおそれがあるので、減量するなど注意すること。</td><td>フィブリンノーゲンが低下することにより出血傾向を増強すると考えられている。</td></tr></table> 4. 副作用 <脳血栓症急性期> 承認前の調査417例中報告された副作用は4.1%（17例）で、主な副作用は血小板・出血凝血障害（血尿）1.0%（4例）、血管（心臓外）障害（出血性脳梗塞）0.7%（3例）、発疹等の皮膚・皮膚付属器障害0.7%（3例）であった。 承認後における使用成績調査3,360例中報告された副作用は8.0%（267例）で、主な副作用はAST（GOT）、ALT（GPT）の上昇等の肝臓・胆管系障害4.4%（148例）、	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	抗凝固薬 ヘパリン、ワルファリン等	出血傾向の増強があらわれるおそれがあるので、減量するなど注意すること。	血液凝固作用を阻害することにより、凝固時間を延長し、出血傾向を増強すると考えられている。	血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン、オザグレルナトリウム、チクロピジン塩酸塩、クロピドグレル硫酸塩、シロスタゾール、ジピリダモール等	出血傾向の増強があらわれるおそれがあるので、減量するなど注意すること。	血小板凝集を抑制することにより、出血傾向を増強すると考えられている。	血栓溶解薬 アルテプラザーゼ、ウロキナーゼ等	出血傾向の増強があらわれるおそれがあるので、減量するなど注意すること。	プラスミノーゲンをプラスミンに変換させ、生成したプラスミンがフィブリンを分解し血栓を溶解するため、出血傾向を増強すると考えられている。	フィブリンノーゲン低下作用を有する酵素製剤 バトロキシビン等	出血傾向の増強があらわれるおそれがあるので、減量するなど注意すること。	フィブリンノーゲンが低下することにより出血傾向を増強すると考えられている。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子														
抗凝固薬 ヘパリン、ワルファリン等	出血傾向の増強があらわれるおそれがあるので、減量するなど注意すること。	血液凝固作用を阻害することにより、凝固時間を延長し、出血傾向を増強すると考えられている。														
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン、オザグレルナトリウム、チクロピジン塩酸塩、クロピドグレル硫酸塩、シロスタゾール、ジピリダモール等	出血傾向の増強があらわれるおそれがあるので、減量するなど注意すること。	血小板凝集を抑制することにより、出血傾向を増強すると考えられている。														
血栓溶解薬 アルテプラザーゼ、ウロキナーゼ等	出血傾向の増強があらわれるおそれがあるので、減量するなど注意すること。	プラスミノーゲンをプラスミンに変換させ、生成したプラスミンがフィブリンを分解し血栓を溶解するため、出血傾向を増強すると考えられている。														
フィブリンノーゲン低下作用を有する酵素製剤 バトロキシビン等	出血傾向の増強があらわれるおそれがあるので、減量するなど注意すること。	フィブリンノーゲンが低下することにより出血傾向を増強すると考えられている。														

	血管（心臓外）障害（出血性脳梗塞）1.2%（41例）、血尿、消化管出血等の血小板・出血凝血障害1.2%（39例）であった。（再審査終了時） <慢性動脈閉塞症> 承認前の調査180例中報告された副作用は13.3%（24例）で、主な副作用は熱感、下肢痛等の一般全身障害3.9%（7例）、下痢、嘔気等の消化器障害3.3%（6例）、発疹、皮疹等の皮膚・皮膚付属器障害2.2%（4例）であった。 承認後における使用成績調査5,019例中報告された副作用は3.5%（177例）で、主な副作用は、出血、血尿等の血小板・出血凝血障害1.0%（52例）、AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇等の肝臓・胆管系障害0.7%（35例）、下痢、嘔気等の消化器障害0.5%（25例）であった。（再審査終了時） <血液体外循環> アンチトロンビンIII低下状態の血液透析患者を対象とした承認前の調査4例中報告された副作用は下痢25%（1例）であった。 承認後における調査では、80例中報告された副作用は17.5%（14例）で、その内訳は血小板・出血凝血障害12.5%（10例）、赤血球障害6.3%（5例）、肝臓・胆管系障害2.5%（2例）、代謝・栄養障害2.5%（2例）、白血球・網内系障害1.3%（1例）であった。（再審査終了時） <ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）> 国内で実施された医師主導治験では、8例中6例に、出血関連の副作用6件、肝障害4件、皮疹2件等の副作用が報告された。 海外の臨床試験 米国で行われた臨床試験（安全性評価対象症例567例）では、168件の副作用が報告され、主な副作用は、深部静脈血栓症、出血等の血管障害27件、悪心等の胃腸障害24件、紫斑等の皮膚及び皮下組織障害18件等であった。 (1) 重大な副作用 1) 出血性脳梗塞（1.2% 脳血栓症急性期の調査）：脳血栓症急性期の患者に使用した場合、出血性脳梗塞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。 2) 脳出血（0.1%）、消化管出血（0.2%）：脳出血、消化管出血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。 3) ショック・アナフィラキシーショック：（頻度不明^{注1)}）：ショック、アナフィラキシーショック（蕁麻疹、血圧低下、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) 劇症肝炎（頻度不明^{注1)}）、肝機能障害（0.02% 慢性動脈閉塞症の調査）、黄疸（0.03% 脳血栓症急性期の調査）：劇症肝炎等の重篤な肝機能障害、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、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
--	---

	(2) 投与時：本剤はそのまま静脈内に投与せずに希釈して使用すること。[本剤を原液のまま投与すると、溶血を起こすおそれがある。]
備考	2010 年 8 月改訂(第 8 版)

1.8 添付文書（案）

効能・効果等の設定根拠を 1.8.1～1.8.3 に、添付文書（案）を 1.8.4 にそれぞれ示す。

1.8.1 効能・効果の設定根拠

【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

設定根拠

日本人を含む心房細動患者を対象とした第 III 相国際共同試験（試験 1160.26）の有効性に関する主要評価項目の結果に基づき設定した。

1.8.1.1 第 III 相国際共同試験（試験全体）

第 III 相国際共同試験（試験 1160.26）は非弁膜症性心房細動患者を対象とし、本剤 110 mg 1 日 2 回、150 mg 1 日 2 回また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、脳卒中および全身性塞栓症の発症抑制について検討した。試験全体（18,113 例）の有効性の主要評価項目である脳卒中／全身性塞栓症の年間イベント発現率は、本剤 110 mg 1 日 2 回投与群、150 mg 1 日 2 回投与群およびワルファリン投与群で、それぞれ 1.53%、1.10%および 1.68%であった（表 1.8.1.1 : 1）。

表 1.8.1.1 : 1 脳卒中／全身性塞栓症の年間イベント発現率（%）

	110 mg 群 N (%)	150 mg 群 N (%)	Warfarin 群 N (%)
Subjects randomized	6015	6076	6022
Subject-years	11900	12039	11797
Subjects with stroke/SEE	182 (1.53)	133 (1.10)	198 (1.68)
Stroke	171 (1.44)	121 (1.01)	184 (1.56)
Ischemic stroke	152 (1.28)	102 (0.85)	132 (1.12)
Haemorrhagic stroke	14 (0.12)	12 (0.10)	45 (0.38)
Stroke of uncertain classifications	7 (0.06)	9 (0.07)	10 (0.08)
SEE	14 (0.12)	13 (0.11)	19 (0.16)

各イベント発生患者では、複合エンドポイントおよび各エンドポイントでそれぞれ一つとして集計

患者・年＝全ランダム化症例（試験終了日－ランダム化の日＋1）の合計／365.25

年間イベント発現率（%）＝（イベント発生患者の例数／患者・年）×100

脳卒中／全身性塞栓症の発症抑制において、本剤 2 用量群（110 mg 1 日 2 回投与群、150 mg 1 日 2 回投与群）はともにワルファリン投与群に対する非劣性を示した。脳卒中／全身性塞栓症の発症抑制における本剤 110 mg 1 日 2 回投与群のワルファリン投与群に対するハザード比は 0.91、その 95%信頼区間は 0.75-1.12 であった。本剤 150 mg 1 日 2 回投与群のワルファリン投与群に対するハザード比は 0.66、95%信頼区間は 0.53-0.82 であった。本剤 2 用量群ともに 95%信

頼区間の上限は、事前に規定した非劣性マージン 1.46 を下回っていた。非劣性マージン 1.46 を用いた非劣性検定の p 値は、いずれの用量群も 0.0001 未満であった。

また、非劣性の検証後に実施した優越性検定の結果から、脳卒中／全身性塞栓症の発症抑制において本剤 150 mg 1 日 2 回投与群はワルファリン投与群に対して優越性を示した (p=0.0002)。本剤 110 mg 1 日 2 回投与群はワルファリン投与群に対する優越性を示さなかった (p=0.3701) (表 1.8.1.1 : 2)。

表 1.8.1.1 : 2 脳卒中／全身性塞栓症の複合エンドポイントのハザード比と信頼区間：ランダム化集団

	110 mg 群 vs Warfarin 群	150 mg 群 vs Warfarin 群
Non-Inferiority Analysis		
Hazard ratio (SE)	0.91 (0.09)	0.66 (0.07)
95% CI	0.75, 1.12	0.53, 0.82
97.5% CI	0.72, 1.15	0.51, 0.84
p-value for non-inferiority using 1.46	<.0001	<.0001
Superiority Analysis		
p-value for superiority	0.3701	0.0002

1.8.1.2 第 III 相国際共同試験（日本人サブグループ）

第 III 相国際共同試験（試験 1160.26）における日本人サブグループ（326 例）での脳卒中／全身性塞栓症の年間イベント発現率は、本剤 110 mg 1 日 2 回投与群で 1.38%，150 mg 1 日 2 回投与群で 0.67%およびワルファリン投与群で 2.65%であった。また、ワルファリン投与群に対する本剤 110 mg 1 日 2 回投与群および 150 mg 1 日 2 回投与群のハザード比は、それぞれ 0.52 および 0.25 であり、試験全体の成績との一貫性が認められた。

1.8.2 用法・用量の設定根拠

【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 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。

<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）のある患者あるいはP-糖蛋白阻害剤（経口剤）を併用している患者では、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回投与への減量を考慮すること。また、70歳以上の患者、消化管出血の既往を有する患者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回投与への減量を考慮すること。

〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」の項参照〕

設定根拠

日本人を含む心房細動患者を対象とした第III相国際共同試験（試験 1160.26）の有効性および安全性の結果に基づき設定した。

1.8.2.1 第III相国際共同試験（試験全体）

第III相国際共同試験（試験 1160.26）で本剤 110 mg 1日2回投与群、150 mg 1日2回投与群ともに有効性の主要評価項目である脳卒中／全身性塞栓症の年間イベント発現率においてワルファリン投与群に対する非劣性が検証された。さらに、本剤 150 mg 1日2回投与群はワルファリン投与群に対して優越性を示した。

一方、安全性のうち最も留意すべき出血に関して、試験全体（18,113例）では、本剤2用量群（110 mg 1日2回投与群、150 mg 1日2回投与群）の大出血、小出血およびすべての出血の年間イベント発現率は、ワルファリン投与群より低かった。本剤 110 mg 1日2回投与群、150 mg 1日2回投与群およびワルファリン投与群の大出血の年間イベント発現率は、それぞれ 2.67%、3.11%および 3.36%であった（表 1.8.2.1 : 1）。

本剤 110 mg 1日2回投与群のワルファリン投与群に対する大出血のハザード比は 0.79 で有意に低かった（ $p=0.0021$ ）。本剤 150 mg 1日2回投与群とワルファリン投与群間には有意な差はみられなかった（ハザード比 0.93, $p=0.3222$ ）。本剤 110 mg 1日2回投与群の大出血の年間イベント発現率は本剤 150 mg 1日2回投与群に比較して低かった（ $p=0.0356$ ）。また、本剤 110 mg 1日2回投与群および 150 mg 1日2回投与群における出血性脳卒中、生命を脅かす出血および頭蓋内出血の発現リスクはワルファリン投与群に比較して、いずれも有意に低かった（ $p<0.0001 \sim p=0.0470$ ）（表 1.8.2.1 : 2）。

表 1.8.2.1 : 1 大出血および他の出血イベントの頻度と年間イベント発現率 (%) : ランダム化集団

	110 mg 群 N (%)	150 mg 群 N (%)	Warfarin 群 N (%)
Adjudicated Bleeds			
Number of subjects	6015	6076	6022
Subject-years	11900	12039	11797
Major bleeds	318 (2.67)	375 (3.11)	396 (3.36)
Life threatening MBEs	143 (1.20)	175 (1.45)	210 (1.78)
Other MBEs	196 (1.65)	226 (1.88)	208 (1.76)
Haemorrhagic stroke	14(0.12)	12(0.10)	45(0.38)
ICH	25 (0.21)	36 (0.30)	85 (0.72)
Minor bleeds*	1566 (13.16)	1787 (14.84)	1930 (16.36)
Any bleeds*	1749 (14.70)	1990 (16.53)	2152 (18.24)

同じカテゴリーの出血が再発した場合は、初回の出血で集計

ICH（頭蓋内出血）：出血性脳卒中，硬膜またはくも膜下出血

患者・年＝ランダム化症例（試験終了日－ランダム化の日＋1）の合計／365.25

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

* 治験担当医師からの報告事象であり，独立イベント評価委員会で審査されていない

表 1.8.2.1 : 2 出血のハザード比と 95%信頼区間 : ランダム化集団

		110 mg群 vs Warfarin群	150 mg群 vs Warfarin群	110 mg群 vs 150 mg群
Adjudicated major bleeds	Hazard ratio (SE)	0.79 (0.06)	0.93 (0.07)	0.85 (0.06)
	95% CI	0.68, 0.92	0.81, 1.07	0.73, 0.99
	p-value	0.0021	0.3218	0.0356
Investigator reported any bleeds*	Hazard ratio (SE)	0.79 (0.03)	0.91 (0.03)	0.86 (0.03)
	95% CI	0.74, 0.84	0.86, 0.97	0.81, 0.92
	p-value	<.0001	0.0029	<.0001
Adjudicated hemorrhagic strokes	Hazard ratio (SE)	0.31 (0.09)	0.26 (0.08)	1.18 (0.46)
	95% CI	0.17, 0.56	0.14, 0.49	0.55, 2.55
	p-value	0.0001	<.0001	0.6743
Adjudicated life-threatening bleeds	Hazard ratio (SE)	0.67 (0.07)	0.82 (0.08)	0.82 (0.09)
	95% CI	0.54, 0.83	0.67, 1.00	0.66, 1.03
	p-value	0.0003	0.0470	0.0873
Adjudicated ICH	Hazard ratio (SE)	0.29 (0.07)	0.41 (0.08)	0.70 (0.18)
	95% CI	0.19, 0.45	0.28, 0.61	0.42, 1.17
	p-value	<.0001	<.0001	0.1738

再発の出血があった場合は，初回の出血で集計

ICH（頭蓋内出血）：出血性脳卒中，硬膜あるいはくも膜下出血

* 治験担当医師からの報告事象であり，独立イベント評価委員会で審査されていない

1.8.2.2 第 III 相国際共同試験（日本人サブグループ）

第 III 相国際共同試験（試験 1160.26）における日本人サブグループ（326 例）での大出血および他の出血イベントの年間イベント発現率を表 1.8.2.2 : 1 に示す。

大出血の年間イベント発現率は、ワルファリン投与群が一番低く、本剤 110 mg 1 日 2 回投与群が一番高かったが、ワルファリン投与群に対する本剤 110 mg 1 日 2 回投与群および 150 mg 1 日 2 回投与群のハザード比はいずれも実施例数に応じて算出した 95%信頼区間の範囲内であった（図 1.8.2.2 : 1, 図 1.8.2.2 : 2）。

すべての出血の年間イベント発現率は、ワルファリン投与群に比べて、本剤 150 mg 1 日 2 回投与群でわずかに高かったが、これは日本人サブグループでのワルファリン投与群の 70 歳以上の心房細動患者では INR コントロールが 2.0 未満であった時間の割合が高かったことによりもたらされたと考えられた。

以上のことから、日本人サブグループでの出血イベント発現は試験全体と大きな矛盾はないと考えた。

表 1.8.2.2 : 1 日本人サブグループでの大出血および他の出血イベントの頻度と年間イベント発現率：ランダム化集団

	110 mg 群 N (%)	150 mg 群 N (%)	Warfarin 群 N (%)
Adjudicated Bleeds			
Number of subjects	107	111	108
Subject-years	145	150	151
Major bleeds	8 (5.53)	5 (3.33)	5 (3.31)
Life threatening MBEs	1 (0.69)	3 (2.00)	2 (1.33)
Other MBEs	7 (4.84)	2 (1.33)	3 (1.99)
ICH ^{a)}	1 (0.69)	1 (0.67)	1 (0.66)
Minor bleeds ^{b)}	35 (24.19)	50 (33.26)	50 (33.14)
Any bleeds ^{b)}	40 (27.64)	52 (34.59)	51 (33.81)

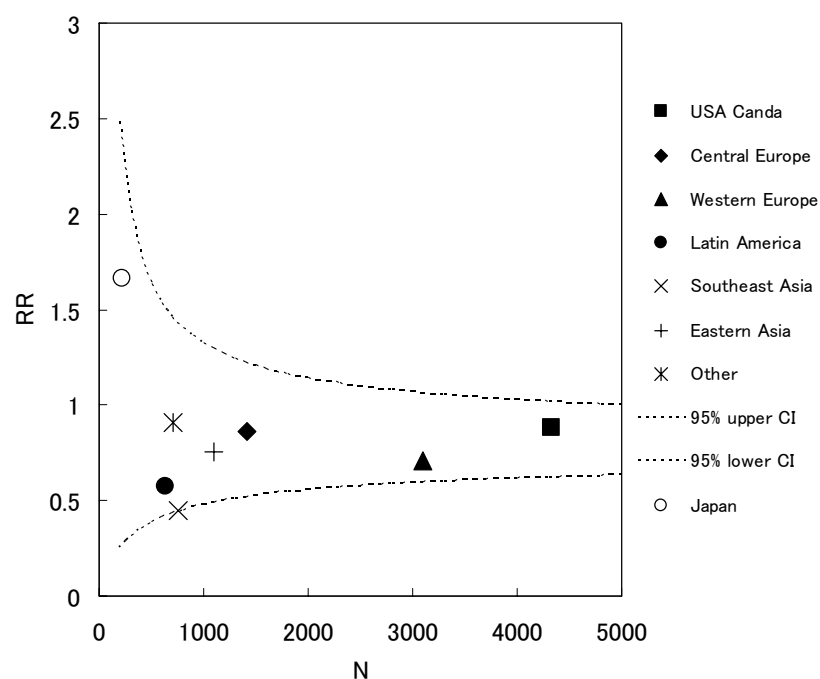
a) ICH（頭蓋内出血）：出血性脳卒中，硬膜あるいはくも膜下出血

b) 治験責任医師または治験分担医師が報告した出血イベント。独立イベント評価委員会による小出血の審査は行わなかった。

再発の出血があった場合は，初回の出血で集計

患者・年=全ランダム化例の（試験終了日-ランダム化された日+1）の合計／365.25

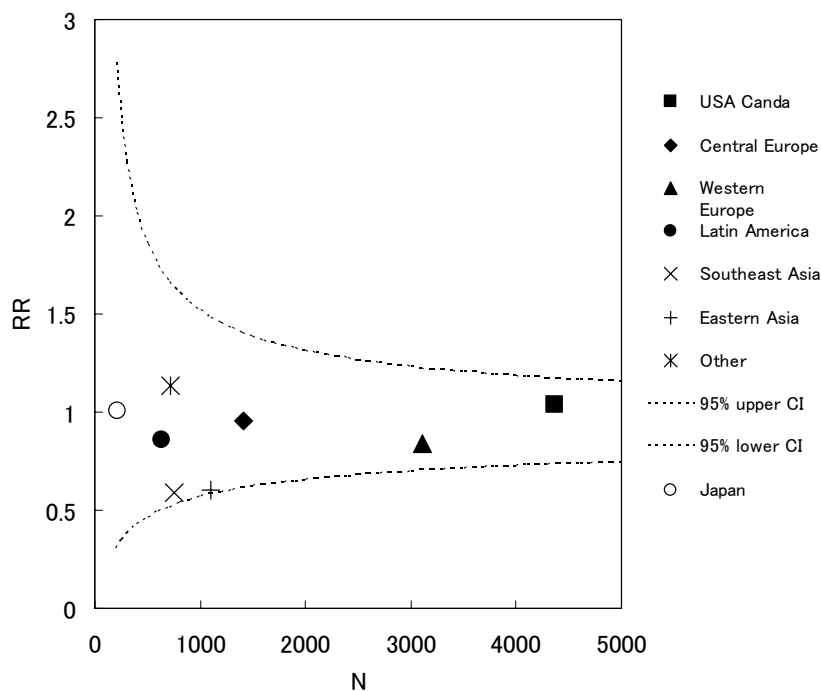
年間イベント発現率（%）＝（イベント発生患者の例数／患者・年）×100



RR：相対リスク，N：実施例数

注：95%信頼区間は，全患者データから算出した95%信頼区間（対数値）をそれぞれの実施地域における実施例数の平方根で補正したもの

図 1.8.2.2：1 試験実施地域別の大出血のハザード比と実施例数（110 mg 1 日 2 回投与群 vs ワルファリン投与群）



RR：相対リスク，N：実施例数

注：95%信頼区間は，全患者データから算出した95%信頼区間（対数値）をそれぞれの実施地域における実施例数の平方根で補正したもの

図 1.8.2.2：2 試験実施地域別の大出血のハザード比と実施例数（150 mg 1 日 2 回投与群 vs ワルファリン投与群）

1.8.2.3 用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠

中等度の腎障害（クレアチニンクリアランス 30-50 mL/min）のある患者および P-糖蛋白阻害剤を併用している患者では，第 III 相国際共同試験（試験 1160.26）の結果からは出血リスクを明らかに上昇させる傾向はみられなかった。しかし，本剤の腎障害患者における薬物動態試験や相互作用試験の結果から，これらの患者では本剤の血中濃度が上昇し，出血の危険性が予測されることから，企業中核データシートを参考に設定した。

第 III 相国際共同試験（試験 1160.26）の結果から，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 歳以上の高齢者で大出血およびすべての出血の発現頻度が上昇することから，出血の危険性が高い患者として，75 歳以上の高齢者を本剤 110 mg 1 日 2 回投与への減量を考慮すべき患者集団と考えられた。一方，心房細動治療（薬物）ガイドライン（2008 年改訂版）では，ワルファリンの非高齢者の目標 INR（2.0-3.0）に対して 70 歳以上の高齢者での目標 INR は 1.6-2.6 とすることが推奨されていることから，本剤の用法・用量に関連する使用上の注意では安全性を考慮して，70 歳以上の患者では本剤 110 mg 1 日 2 回投与への減量を含めて慎重に投与する必要があると考えた。また，第 III 相国際共同試験（試験 1160.26）の結果から，本剤投

与患者で消化管出血の発現頻度が上昇する傾向がみられ、消化管出血の既往がある患者は出血の危険性が予測されることから、企業中核データシートを参考に設定した。

1.8.3 使用上の注意の設定根拠

【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」、「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]

設定根拠

企業中核データシートに基づいて設定した。

【使用上の注意】

1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (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) 高齢者
[出血の危険性が高い（「高齢者への投与」の項参照）]
- (3) 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]
- (4) 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]

設定根拠

企業中核データシートおよび同種同効品の使用上の注意を参考に設定した。

2.重要な基本的注意

- (1) 本剤の使用にあたっては、出血の危険性を踏まえ、出血や貧血の徴候を十分に観察し、これらの症状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。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

トクリットあるいは血圧の低下に注意すること。特に消化管出血には注意が必要であり、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。

- (2) 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〕

- (3) 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〕

- (4) 出血の危険性が増大する可能性があるので、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〕

- (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。

- (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。

- (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、INRが2.0未満になれば投与可能である。

- (8) 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回投与へ減量を考慮すること。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〕

- (9) 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。

- (10) 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。

- (11) 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。

- (12) 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。

設定根拠

企業中核データシートを参考に設定した。

3.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]

[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、出血の危険性が增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。

[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增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、フォンダパリヌクサナトリウム等 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、出血の危険性が增大することがある。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。

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回投与へ減量を考慮すること。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回投与へ減量を考慮すること。	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。

設定根拠

海外で実施した相互作用に関する試験成績、国内第Ⅱ相試験（試験1160.49）および第Ⅲ相国際共同試験（試験1160.26）成績、ならびに企業中核データシート、同種同効品の使用上の注意を参考に設定した。

4.副作用

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）

（1）重大な副作用

出血：頭蓋内出血（頻度不明^{注)}）、消化管出血（1.6%）等があらわれることがあるので、観察を十分行い、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）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
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，間質性肺疾患，胸水，咽喉絞扼感	喀血
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	
傷害，中毒及び処置合併症		硬膜下血腫，創傷	外傷性血腫，切開部位出血

注）海外において認められている副作用のため頻度不明。

設定根拠

第Ⅲ相国際共同試験（試験 1160.26）の日本人サブグループおよび国内第Ⅱ相試験（試験 1160.49）でみられた副作用，ならびに企業中核データシートに基づいて設定した。

5.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〕

設定根拠

高齢者における一般的留意事項として，企業中核データシートを参考に設定した。

6.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]

設定根拠

本剤の妊婦あるいは産婦への投与は検討されていないため、妊産婦やその出生児への影響は不明である。また、授乳婦における臨床データはないため、企業中核データシートを参考に設定した。

7.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]

設定根拠

小児等を対象とした臨床試験を実施していないため、企業中核データシートを参考に設定した。

8.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。本剤の抗凝固作用を中和する薬剤はないが，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。

設定根拠

企業中核データシートを参考に設定した。

9.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，アルミピロー包装のまま調剤を行うことが望ましい。

服用時

カプセルを開けて服用しないこと。

設定根拠

薬剤交付時：

- (1) 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) 本剤の吸湿性に関連して、服用および調剤時の注意事項として設定した。

服用時：

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。

1.8.4 添付文書（案）

※ 最新の添付文書を参照のこと。

2010年12月
2010年2月作成

日本標準商品分類番号
873339

貯 法	室温保存
使用期限	外箱に使用期限を表示

直接トロンビン阻害剤
処方せん医薬品^{注)}

	カプセル 75mg	カプセル 110mg
承認番号		
薬価収載		
販売開始		
国際誕生	2008年3月	2008年3月

プラザキサカプセル 75 mg

プラザキサカプセル 110 mg

Prazaxa Capsules 75 mg・110 mg

(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

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること



【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」、「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〕

【組成・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
成分・含量	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)
添加物	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、食用黄色5号、食用青色2号、ヒプロメロースを含有する	
剤形	頭部不透明な淡青色、胴部不透明な帯黄白色の硬カプセル剤	
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
識別コード	Ⓜ R75	Ⓜ R110

【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。

＜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）のある患者あるいはP-糖蛋白阻害剤（経口剤）を併用している患者では、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回投与への減量を考慮すること。また、70歳以上の患者、消化管出血の既往を有する患者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回投与への減量を考慮すること。

〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」の項参照〕

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - (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) 高齢者
〔出血の危険性が高い（「高齢者への投与」の項参照）〕
 - (3) 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〕
 - (4) 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〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の使用にあたっては、出血の危険性を踏まえ、出血や貧血の徴候を十分に観察し、これらの症状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。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、ヘマトクリットあるいは血圧の低下に注意すること。特に消化管出血には注意が必要であり、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。
- (2) 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]
- (3) 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增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]
- (4) 出血の危険性が增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]
- (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。
- (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。
- (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、INRが2.0未満になれば投与可能である。
- (8) 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回投与へ減量を考慮すること。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]
- (9) 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。
- (10) 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增大する場合、出血や貧血の徴候に十分注意すること。
- (11) 手術や侵襲的手技を実施する患者では、出血の危険性が增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。
- (12) 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。

3. 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]

【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、出血の危険性が增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。

【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、ジビリダモール、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增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、フォンダパリスクスナトリウム等 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、出血の危険性が增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。
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回投与へ減量を考慮すること。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回投与へ減量を考慮すること。	本剤による抗凝固作用が増強することがある。

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) 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。

4. 副作用

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）

(1) 重大な副作用

出血：頭蓋内出血（頻度不明^{注)}）、消化管出血（1.6%）等があらわれることがあるので、観察を十分行い、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) 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
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、間質性肺疾患、胸水、咽喉絞扼感	喀血

	1%以上	1%未満	頻度不明 ^{注)}
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	
傷害、中毒及び処置合併症		硬膜下血腫、創傷	外傷性血腫、切開部位出血

注) 海外において認められている副作用のため頻度不明。

5. 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ため、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〕

6. 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〕

7. 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〕

8. 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。本剤の抗凝固作用を中和する薬剤はないが、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。

9. 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、アルミビロー包装のまま調剤を行うことが望ましい。

服用時

カプセルを開けて服用しないこと。

【薬物動態】

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¹⁾。

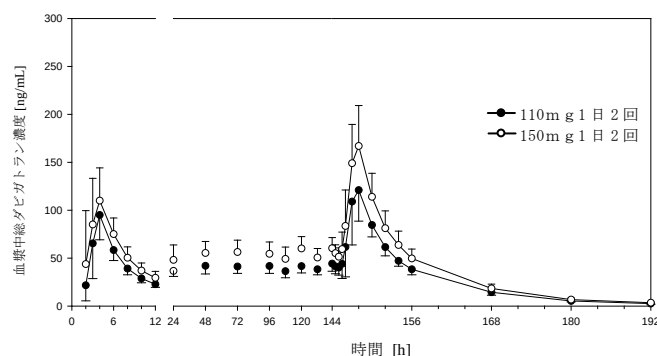
ダビガトランエテキシラート食後経口投与後の総ダビガトランの薬物動態パラメータ

総ダビガトラン	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



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. 食事の影響（外国人のデータ）

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²⁾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。

3. 代謝、排泄（外国人のデータ）

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³⁾。

4. 腎障害患者における薬物動態（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-∞}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⁴⁾。

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低下すると本薬の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⁵⁾。

5. 肝障害患者における薬物動態（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⁶⁾。

6. 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⁷⁾。

7. 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-∞}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⁷⁾。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。

8. 相互作用（外国人のデータ）

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⁸⁾、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^{9,10)}。臨床試験ではアトルバスタチン¹¹⁾、ジクロフェナクナトリウム¹²⁾及びジゴキシシン¹³⁾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¹⁴⁾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。ペラパミル¹⁵⁾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、ペラパミルの反復経口投与において、本剤をペラパミルの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）。ケトコナゾール¹⁶⁾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¹⁷⁾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¹⁸⁾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¹⁹⁾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。

【臨床成績】

1.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110mg 1日2回投与及び1回150mg 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²⁰⁾。

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*)			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
182/6015 (1.53%)	133/6076 (1.10%)	198/6022 (1.68%)	0.91 (0.75, 1.12)	0.66 (0.53, 0.82)

*: 年間イベント発現率= (イベント発生患者の例数/患者・年) ×100

** : 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 110mg 1 日 2 回投与群、1 回 150mg 1 日 2 回投与群及びワルファリン投与群で、それぞれ 288/6015 例 (2.42%)、273/6076 例 (2.27%) 及び 317/6022 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 110mg 1 日 2 回投与群、1 回 150mg 1 日 2 回投与群及びワルファリン投与群で、それぞれ 318/6015 例 (2.67%)、375/6076 例 (3.11%) 及び 396/6022 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*)			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)
------------------	------------------	------------------	----------------------	----------------------

*: 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110mg 1日2回投与群、1回150mg 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 110mg 1 日 2 回投与群、1 回 150mg 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。

2.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110mg 1日2回、150mg 1日2回投与群ではみられなかった²¹⁾。

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 110mg 1 日 2 回投与群、1 回 150mg 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。

【薬効薬理】

1.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0.83 μMであった²²⁾。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²²⁾。また、*ex vivo*においても、ダビガトランはラット²³⁾、アカゲザル²⁴⁾及びウサギ²⁵⁾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/kg²³⁾、0.066 mg/kg²⁵⁾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²⁶⁾。ウサギにおいても同様の血栓形成阻害作用がみられた²⁷⁾。

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を延長し、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²⁸⁾。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。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ダビガトランエテキシラートメタンサルホン酸塩 (JAN)

Dabigatran Etexilate Methanesulfonate (JAN)

dabigatran etexilate (INN)

化学名：Ethyl 3-({[2-({[4-

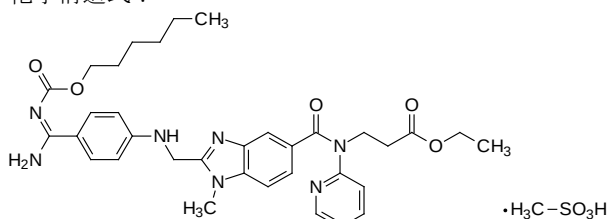
(amino{[(hexyloxy)carbonyl]imino)methyl}phenyl]

amino)methyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-

yl)carbonyl}(pyridin-2-yl)amino)propanoate

monomethanesulfonate

化学構造式：



分子式：C₃₄H₄₁N₇O₅ · CH₄O₃S

分子量：723.84

性状：帯黄白色又は黄色の結晶性の粉末

融点：180±3℃

分配係数：log P=3.8

【包装】

ブラザキサカプセル 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

1120 カプセル (14 カプセル×80) PTP

ブラザキサカプセル 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

1120 カプセル (14 カプセル×80) PTP

【主要文献】

- 1) 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
- 2) Rathgen K. et al：社内資料 薬物動態に対する食事の影響
- 3) Dickson J. et al：社内資料 代謝及び薬物動態の検討
- 4) Rathgen K. et al：社内資料 外国人腎障害患者の薬物動態解析
- 5) 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
- 6) Rathgen K. et al：社内資料 外国人肝障害患者の薬物動態解析
- 7) Haertter S.：社内資料 健康被験者における薬物動態の併合解析
- 8) Ludwig-Schwellinger E. et al：社内資料 In vitro における代謝酵素の検討

- 9) Ebner T. et al：社内資料 In vitro における代謝酵素の検討
- 10) Zhang G.：社内資料 In vitro における代謝酵素の検討
- 11) Stangier J. et al：社内資料 アトルバスタチンとの相互作用
- 12) 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
- 13) Stangier J. et al：社内資料 ジゴキシンとの相互作用
- 14) Stangier J. et al：社内資料 アミオダロンとの相互作用
- 15) Rathgen K. et al：社内資料 ベラパミルとの相互作用
- 16) Troost J. et al：社内資料 ケトコナゾールとの相互作用
- 17) Lionetti D. et al：社内資料 キニジンとの相互作用
- 18) Koenen-Bergmann M. et al：社内資料 リファンピシンとの相互作用
- 19) Brand T. et al：社内資料 クラリスロマイシンとの相互作用
- 20) 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
- 21) Tomimori H. et al：社内資料 日本人心房細動患者第Ⅱ相試験
- 22) Stassen J.M.：社内資料 抗凝固作用に関する薬理学的検討
- 23) Wienen W.：社内資料 抗凝固及び抗血栓作用に関する薬理学的検討
- 24) Stassen J.M.：社内資料 抗凝固及び抗血栓作用に関する薬理学的検討
- 25) Wienen W.：社内資料 抗凝固及び抗血栓作用に関する薬理学的検討
- 26) Wienen W.：社内資料 抗凝固及び抗血栓作用に関する薬理学的検討
- 27) Wienen W.：社内資料 抗凝固及び抗血栓作用に関する薬理学的検討
- 28) Wienen W.：社内資料 出血に対する作用の薬理学的検討

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 DIセンター
〒141-6017 東京都品川区大崎2丁目1番1号ThinkPark Tower
フリーダイヤル：0120-189-779
<受付時間>9:00～18:00 (土・日・祝日・弊社休業日を除く)

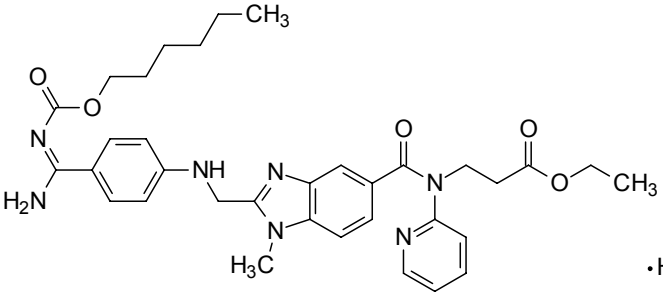
【投薬期間制限医薬品に関する情報】

本剤は、新医薬品であるため、厚生労働省告示第76号 (平成22年3月5日付) に基づき、薬価基準への収載の日の属する月の翌月の初日から起算して1年を経過するまで1回14日分を超える投薬は認められていません。

製造販売

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
東京都品川区大崎2丁目1番1号

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	Ethyl 3-({[2-({[4-(amino {(hexyloxy)carbonyl]imino}methyl)phenyl]amino}methyl)-1-methyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol-5-yl]carbonyl} (pyridin-2-yl)amino)propanoate monomethanesulfonate					
構造式						
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（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。					
劇薬等の指定						
市販名及び有効成分・分量	原体：ダビガトランエテキシラートメタルスルホン酸塩 製剤： 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として75mg 含有） 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として110mg 含有）					
毒性	急性	動物種	投与経路	概略の致死量(mg/kg)		
		マウス	経口	♂♀>2000		
		ラット	経口	♂♀>2000		
		イヌ	経口	♂♀>600		
		サル	経口	♂♀>600		
	亜急性	動物種	投与期間	投与経路	投与量(mg/kg)	無毒性量(mg/kg) 主な所見
		マウス	13 週間	経口	30, 100, 300	100 300mg/kg：胸腺の炎症
		ラット	13 週間	経口	30, 100, 300	100 300mg/kg：死亡，胸腺の黒色病巣，胸腺の出血
慢性	動物種	投与期間	投与経路	投与量(mg/kg)	無毒性量(mg/kg)	主な所見
	ラット	26 週間	経口	10, 40, 200	40	200mg/kg：胸腺・脾臓のヘモジデリン沈着および線維化，総ビリルビン増加
	サル	52 週間	経口	12, 36, 200	36	200mg/kg：出血傾向増加，胸腺萎縮，赤血球パラメータ減少
副作用	副作用の発現率 116/320=36.3%			臨床検査異常発現率 6/320=1.9%		
	副作用の種類 発現例数 (%)			臨床検査異常の種類 発現例数 (%)		
	消化不良 15 (4.7)			γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 1 (0.3)		
	皮下出血 10 (3.1)			血中ビリルビン増加 1 (0.3)		

	悪心	9 (2.8)	肝酵素上昇	1 (0.3)
	胸痛	7 (2.2)	ヘモグロビン減少	1 (0.3)
	胃不快感	6 (1.9)	血小板数減少	1 (0.3)
		等	便潜血陽性	1 (0.3)
会社	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社			

1.12 添付資料一覧

第3部		
3.2.S 原薬		
3.2.S.1 一般情報		
3.2.S.1.1 名称		
3.2.S.1.1-1 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.1.2 構造		
3.2.S.1.2-1 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.1.3 一般特性		
3.2.S.1.3-1 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.2 製造		
3.2.S.2.1 製造業者		
3.2.S.2.1-1 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.2.1-2 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール		
3.2.S.2.2-1 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.2.2-2 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.2.3 原材料の管理		
3.2.S.2.3-1 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.2.3-2 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.2.3-3 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.2.3-4 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.2.3-5 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料

3.2.S.2.3 原材料の管理（続き）		
3.2.S.2.3-6 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.2.3-7 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.2.3-8 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.2.3-9 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.2.3-10 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.2.3-11 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.2.3-12 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.2.3-13 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.2.3-14 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.2.3-15 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.2.3-16 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.2.3-17 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.2.3-18 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.2.3-19 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.2.3-20 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.2.3-21 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料

3.2.S.2.3 原材料の管理（続き）		
3.2.S.2.3-22	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.S.2.3-23	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.S.2.3-24	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.S.2.3-25	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.S.2.3-26	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.S.2.3-27	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.S.2.3-28	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.S.2.3-29	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.S.2.3-30	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.S.2.3-31	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.S.2.3-32	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.S.2.3-33	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.S.2.3-34	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.S.2.3-35	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.S.2.3-36	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	掲載誌：	未公表社内資料

3.2.S.2.3 原材料の管理（続き）		
3.2.S.2.3-37	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.S.2.3-38	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.S.2.3-39	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.S.2.3-40	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理		
3.2.S.2.4-1	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.S.2.4-2	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.S.2.4-3	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.S.2.4-4	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.S.2.4-5	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.S.2.4-6	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.S.2.4-7	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.S.2.4-8	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.S.2.4-9	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.S.2.4-10	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.S.2.4-11	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	掲載誌：	未公表社内資料

3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理（続き）		
3.2.S.2.4-12 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.2.4-13 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.2.4-14 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯		
3.2.S.2.6-1 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.2.6-2 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.3 特性		
3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明		
3.2.S.3.1-1 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.3.1-2 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.3.1-3 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.3.2 不純物		
3.2.S.3.2-1 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.3.2-2 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.3.2-3 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.4 原薬の管理		
3.2.S.4.1 規格及び試験方法		
3.2.S.4.1-1 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.4.1-2 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.4.1-3 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料

3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）		
3.2.S.4.2-1 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.4.2-2 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.4.2-3 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション		
3.2.S.4.3-1 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 試験期間： 掲載誌：	 20 -20 未公表社内資料
3.2.S.4.3-2 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 試験期間： 掲載誌：	 20 20 未公表社内資料
3.2.S.4.3-3 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 試験期間： 掲載誌：	 20 20 未公表社内資料
3.2.S.4.3-4 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 試験期間： 掲載誌：	 20 -20 未公表社内資料
3.2.S.4.3-5 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 試験期間： 掲載誌：	 20 20 未公表社内資料
3.2.S.4.3-6 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 試験期間： 掲載誌：	 20 20 未公表社内資料
3.2.S.4.3-7 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 試験期間： 掲載誌：	 20 20 未公表社内資料
3.2.S.4.3-8 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 試験期間： 掲載誌：	 20 20 未公表社内資料
3.2.S.4.3-9 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 試験期間： 掲載誌：	 20 20 未公表社内資料
3.2.S.4.4 ロット分析		
3.2.S.4.4-1 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.4.4-2 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料

3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性		
3.2.S.4.5-1 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.5 標準品又は標準物質		
3.2.S.5-1 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.5-2 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.6 容器及び施栓系		
3.2.S.6-1 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.6-2 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.6-3 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.6-4 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.6-5 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.6-6 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.6-7 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.6-8 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.7 安定性		
3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論		
3.2.S.7.1-1 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.7.1-2 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.7.1-3 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料

3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論（続き）	
3.2.S.7.1-4	タイトル： [REDACTED]
【評価資料】	著者名： [REDACTED]
【海外】	掲載誌： 未公表社内資料
3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成と実施	
3.2.S.7.2-1	タイトル： [REDACTED]
【評価資料】	著者名： [REDACTED]
【海外】	掲載誌： 未公表社内資料
3.2.S.7.2-2	タイトル： [REDACTED]
【評価資料】	著者名： [REDACTED]
【海外】	掲載誌： 未公表社内資料
3.2.S.7.3 安定性データ	
3.2.S.7.3-1	タイトル： [REDACTED]
【評価資料】	著者名： [REDACTED]
【海外】	試験期間： 20[REDACTED] 20[REDACTED]
	掲載誌： 未公表社内資料
3.2.S.7.3-2	タイトル： [REDACTED]
【評価資料】	著者名： [REDACTED]
【海外】	試験期間： 20[REDACTED]-20[REDACTED]
	掲載誌： 未公表社内資料
3.2.S.7.3-3	タイトル： [REDACTED]
【評価資料】	著者名： [REDACTED]
【海外】	試験期間： 20[REDACTED]-20[REDACTED]
	掲載誌： 未公表社内資料
3.2.S.7.3-4	タイトル： [REDACTED]
【評価資料】	著者名： [REDACTED]
【海外】	試験期間： 20[REDACTED] 20[REDACTED]
	掲載誌： 未公表社内資料
3.2.S.7.3-5	タイトル： [REDACTED]
【評価資料】	著者名： [REDACTED]
【海外】	試験期間： 20[REDACTED] 20[REDACTED]
	掲載誌： 未公表社内資料
3.2.S.7.3-6	タイトル： [REDACTED]
【評価資料】	著者名： [REDACTED]
【海外】	試験期間： 20[REDACTED] 20[REDACTED]
	掲載誌： 未公表社内資料
3.2.S.7.3-7	タイトル： [REDACTED]
【評価資料】	著者名： [REDACTED]
【海外】	試験期間： 20[REDACTED]-20[REDACTED]
	掲載誌： 未公表社内資料
3.2.S.7.3-8	タイトル： [REDACTED]
【評価資料】	著者名： [REDACTED]
【海外】	試験期間： 20[REDACTED] 20[REDACTED]
	掲載誌： 未公表社内資料

3.2.S.7.3 安定性データ（続き）		
3.2.S.7.3-9	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	試験期間：	20 20
	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P 製剤		
3.2.P.1 製剤及び処方		
3.2.P.1-1	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.1-2	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.2 製剤開発の経緯		
3.2.P.2-1	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.2-2	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.3 製造		
3.2.P.3.1 製造者		
3.2.P.3.1-1	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.3.2 製造処方		
3.2.P.3.2-1	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.3.2-2	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール		
3.2.P.3.3-1	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.3.3-2	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.3.3-3	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.3.3-4	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【国内】	掲載誌：	未公表社内資料

3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理	
3.2.P.3.4-1 【評価資料】 【海外】	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 掲載誌： 未公表社内資料
3.2.P.3.4-2 【評価資料】 【海外】	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 掲載誌： 未公表社内資料
3.2.P.3.4-3 【評価資料】 【海外】	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 掲載誌： 未公表社内資料
3.2.P.3.4-4 【評価資料】 【海外】	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 掲載誌： 未公表社内資料
3.2.P.3.4-5 【評価資料】 【海外】	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 掲載誌： 未公表社内資料
3.2.P.3.4-6 【評価資料】 【海外】	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 掲載誌： 未公表社内資料
3.2.P.3.4-7 【評価資料】 【海外】	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 掲載誌： 未公表社内資料
3.2.P.3.4-8 【評価資料】 【海外】	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 試験期間： 20 [REDACTED] 20 [REDACTED] 掲載誌： 未公表社内資料
3.2.P.3.4-9 【評価資料】 【海外】	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 試験期間： 20 [REDACTED] 掲載誌： 未公表社内資料
3.2.P.3.4-10 【評価資料】 【海外】	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 試験期間： 20 [REDACTED] 20 [REDACTED] 掲載誌： 未公表社内資料
3.2.P.3.4-11 【評価資料】 【海外】	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 試験期間： 20 [REDACTED] 掲載誌： 未公表社内資料
3.2.P.3.4-12 【評価資料】 【海外】	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 掲載誌： 未公表社内資料
3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価	
3.2.P.3.5-1 【評価資料】 【海外】	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 試験期間： 20 [REDACTED] 20 [REDACTED] 掲載誌： 未公表社内資料

3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価（続き）		
3.2.P.3.5-2 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 試験期間：20 20 掲載誌：未公表社内資料	
3.2.P.3.5-3 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 試験期間：20 20 掲載誌：未公表社内資料	
3.2.P.3.5-4 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 試験期間：20 -20 掲載誌：未公表社内資料	
3.2.P.4 添加剤の管理		
3.2.P.4.1 規格及び試験方法		
3.2.P.4.1-1 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：未公表社内資料	
3.2.P.4.1-2 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：未公表社内資料	
3.2.P.4.1-3 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：未公表社内資料	
3.2.P.4.1-4 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：未公表社内資料	
3.2.P.4.1-5 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：未公表社内資料	
3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）		
3.2.P.4.2-1 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：未公表社内資料	
3.2.P.4.2-2 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：未公表社内資料	
3.2.P.4.2-3 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：未公表社内資料	
3.2.P.4.2-4 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：未公表社内資料	
3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤		
3.2.P.4.5-1 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：未公表社内資料	

3.2.P.4.6 新規添加剤	
3.2.P.4.6-1 【評価資料】 【海外】	タイトル： [redacted] 著者名： [redacted] 掲載誌： 未公表社内資料
3.2.P.5 製剤の管理	
3.2.P.5.1 規格及び試験方法	
3.2.P.5.1-1 【評価資料】 【海外】	タイトル： [redacted] 著者名： [redacted] 掲載誌： 未公表社内資料
3.2.P.5.1-2 【評価資料】 【海外】	タイトル： [redacted] 著者名： [redacted] 掲載誌： 未公表社内資料
3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）	
3.2.P.5.2-1 【評価資料】 【海外】	タイトル： [redacted] 著者名： [redacted] 掲載誌： 未公表社内資料
3.2.P.5.2-2 【評価資料】 【海外】	タイトル： [redacted] 著者名： [redacted] 掲載誌： 未公表社内資料
3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション	
3.2.P.5.3-1 【評価資料】 【海外】	タイトル： [redacted] 著者名： [redacted] 試験期間： 20[redacted]-20[redacted] 掲載誌： 未公表社内資料
3.2.P.5.3-2 【評価資料】 【海外】	タイトル： [redacted] 著者名： [redacted] 試験期間： 20[redacted]-20[redacted] 掲載誌： 未公表社内資料
3.2.P.5.3-3 【評価資料】 【海外】	タイトル： [redacted] 著者名： [redacted] 試験期間： 20[redacted]-20[redacted] 掲載誌： 未公表社内資料
3.2.P.5.3-4 【評価資料】 【海外】	タイトル： [redacted] 著者名： [redacted] 試験期間： 20[redacted]-20[redacted] 掲載誌： 未公表社内資料
3.2.P.5.4 ロット分析	
3.2.P.5.4-1 【評価資料】 【海外】	タイトル： [redacted] 著者名： [redacted] 掲載誌： 未公表社内資料
3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性	
3.2.P.5.6-1 【評価資料】 【海外】	タイトル： [redacted] 著者名： [redacted] 掲載誌： 未公表社内資料
3.2.P.5.6-2 【評価資料】 【海外】	タイトル： [redacted] 著者名： [redacted] 掲載誌： 未公表社内資料

3.2.P.6 標準品又は標準物質		
3.2.P.6-1 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.P.7 容器及び施栓系		
3.2.P.7-1 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.P.7-2 【評価資料】 【国内】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.P.7-3 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.P.7-4 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.P.7-5 【評価資料】 【国内】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.P.7-6 【評価資料】 【国内】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.P.7-7 【評価資料】 【国内】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.P.7-8 【評価資料】 【国内】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.P.7-9 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.P.7-10 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.P.7-11 【評価資料】 【国内】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.P.7-12 【評価資料】 【国内】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.P.8 安定性		
3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論		
3.2.P.8.1-1 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料

3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論（続き）		
3.2.P.8.1-2	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名：	
	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.8.1-3	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名：	
	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.8.1-4	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名：	
	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.8.1-5	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名：	
	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施		
3.2.P.8.2-1	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名：	
	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.8.2-2	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名：	
	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.8.2-3	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名：	
	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.8.3 安定性データ		
3.2.P.8.3-1	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名：	
	試験期間：	20 -20
	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.8.3-2	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名：	
	試験期間：	20 -20
	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.8.3-3	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名：	
	試験期間：	20 -20
	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.8.3-4	タイトル：	
【評価資料】 【国内】	著者名：	
	試験期間：	20 20
	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.8.3-5	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名：	
	試験期間：	20 -20
	掲載誌：	未公表社内資料

3.2.P.8.3 安定性データ（続き）		
3.2.P.8.3-6	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【国内】	試験期間：	20■■ 20■■
	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.8.3-7	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	試験期間：	20■■ 20■■
	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.8.3-8	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	試験期間：	20■■ 20■■
	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.8.3-9	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【国内】	試験期間：	20■■ 20■■
	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.8.3-10	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	試験期間：	20■■ 20■■
	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.8.3-11	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【国内】	試験期間：	20■■ 20■■
	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.R 各極の要求資料		
3.2.R.1-1	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.R.1-2	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.R.1-3	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.R.1-4	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.R.1-5	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	掲載誌：	未公表社内資料

3.3 参考文献	
3.3-1	タイトル : Structure-Based Design of Novel Potent Nonpeptide Thrombin I hibitors 著者名 : N H Haul, H Nar, H Pripke, U Ries, J-M Stassen, W Wienen 掲載誌 : Journal of Medicinal Chemistry 2002;45:1757-1766.
3.3-2	タイトル : Preparation of 3-Substituted-2,5-Oxazolidinediones 著者名 : E Dyer, F L McCarthy, R I Johnson, E V Nagle 掲載誌 : Journal of Organic Chemistry 1957;22:78-79.
3.3-3	タイトル : THE CHEMISTRY OF CHLOROFORMATES 著者名 : M Matzner, R P Kurkly, R J Cotter 掲載誌 : Chemical Reviews 1964;64:645-687.
3.3-4	タイトル : Patent / IMPROVED PROCESS FOR THE PREPARATION OF THE SALTS OF 4-(BENZIMIDAZOLYLMETHYLAMINO)-BENZAMIDES 掲載誌 : INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY(PCT)

第4部	
4.2 試験報告書	
4.2.1 薬理試験	
4.2.1.1 効力を裏付ける試験	
4.2.1.1-1	タイトル：[redacted] 著者名：[redacted] 【評価資料】 試験期間：19[redacted]19[redacted] 【海外】 施設名：Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG 掲載誌：未公表社内資料
4.2.1.1-2	タイトル：[redacted] 著者名：[redacted] 【評価資料】 試験期間：19[redacted]20[redacted] 【海外】 施設名：Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG 掲載誌：未公表社内資料
4.2.1.1-3	タイトル：[redacted] 著者名：[redacted] 【評価資料】 試験期間：19[redacted]20[redacted] 【海外】 施設名：Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG 掲載誌：未公表社内資料
4.2.1.1-4	タイトル：[redacted] 著者名：[redacted] 【評価資料】 試験期間：20[redacted]20[redacted] 【海外】 施設名：Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG 掲載誌：未公表社内資料
4.2.1.1-5	タイトル：[redacted] 著者名：[redacted] 【評価資料】 試験期間：19[redacted]20[redacted] 【海外】 施設名：Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG 掲載誌：未公表社内資料
4.2.1.1-6	タイトル：[redacted] 著者名：[redacted] 【評価資料】 試験期間：20[redacted]20[redacted] 【海外】 施設名：[redacted] 掲載誌：未公表社内資料
4.2.1.1-7	タイトル：[redacted] 著者名：[redacted] 【評価資料】 試験期間：19[redacted]20[redacted] 【海外】 施設名：Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG 掲載誌：未公表社内資料
4.2.1.1-8	タイトル：[redacted] 著者名：[redacted] 【評価資料】 試験期間：19[redacted]20[redacted] 【海外】 施設名：Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG 掲載誌：未公表社内資料

4.2.1.1 効力を裏付ける試験（続き）		
4.2.1.1-9	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	試験期間：	19 20
	施設名：	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
	掲載誌：	未公表社内資料
4.2.1.1-10	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	試験期間：	19 -20
	施設名：	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
	掲載誌：	未公表社内資料
4.2.1.1-11	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	試験期間：	19 20
	施設名：	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
	掲載誌：	未公表社内資料
4.2.1.1-12	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	試験期間：	20 20
	施設名：	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
	掲載誌：	未公表社内資料
4.2.1.1-13	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	試験期間：	19 19
	施設名：	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
	掲載誌：	未公表社内資料
4.2.1.1-14	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	試験期間：	19 20
	施設名：	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
	掲載誌：	未公表社内資料
4.2.1.1-15	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	試験期間：	20 20
	施設名：	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
	掲載誌：	未公表社内資料
4.2.1.2 副次の薬理試験		
4.2.1.2-1	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	試験期間：	20 20
	施設名：	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
	掲載誌：	未公表社内資料

4.2.1.2 副次的薬理試験（続き）			
4.2.1.2-2	タイトル：	[REDACTED]	
【評価資料】 【海外】	著者名：	[REDACTED]	
	試験期間：	19[REDACTED]	
	施設名：	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG	
	掲載誌：	未公表社内資料	
4.2.1.2-3	タイトル：	[REDACTED]	
【評価資料】 【海外】	著者名：	[REDACTED]	
	試験期間：	19[REDACTED]	
	施設名：	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG	
	掲載誌：	未公表社内資料	
4.2.1.2-4	タイトル：	[REDACTED]	
【評価資料】 【海外】	著者名：	[REDACTED]	
	試験期間：	19[REDACTED] 19[REDACTED]	
	施設名：	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG	
	掲載誌：	未公表社内資料	
4.2.1.2-5	タイトル：	[REDACTED]	
【評価資料】 【海外】	著者名：	[REDACTED]	
	試験期間：	19[REDACTED]	
	施設名：	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG	
	掲載誌：	未公表社内資料	
4.2.1.2-6	タイトル：	[REDACTED]	
【評価資料】 【海外】	著者名：	[REDACTED]	
	試験期間：	19[REDACTED]	
	施設名：	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG	
	掲載誌：	未公表社内資料	
4.2.1.2-7	タイトル：	[REDACTED]	
【評価資料】 【海外】	著者名：	[REDACTED]	
	試験期間：	19[REDACTED]	
	施設名：	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG	
	掲載誌：	未公表社内資料	
4.2.1.2-8	タイトル：	[REDACTED]	
【評価資料】 【海外】	著者名：	[REDACTED]	
	試験期間：	19[REDACTED]	
	施設名：	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG	
	掲載誌：	未公表社内資料	
4.2.1.2-9	タイトル：	[REDACTED]	
【評価資料】 【海外】	著者名：	[REDACTED]	
	試験期間：	19[REDACTED]	
	施設名：	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG	
	掲載誌：	未公表社内資料	
4.2.1.2-10	タイトル：	[REDACTED]	
【評価資料】 【海外】	著者名：	[REDACTED]	
	試験期間：	19[REDACTED]	
	施設名：	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG	
	掲載誌：	未公表社内資料	

4.2.1.2 副次的薬理試験（続き）			
4.2.1.2-11	タイトル： 著者名： 【評価資料】 【海外】 試験期間： 施設名： 掲載誌：	19 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG 未公表社内資料	
4.2.1.2-12	タイトル： 著者名： 【評価資料】 【海外】 試験期間： 施設名： 掲載誌：	19 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG 未公表社内資料	
4.2.1.2-13	タイトル： 著者名： 【評価資料】 【海外】 試験期間： 施設名： 掲載誌：	19 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG 未公表社内資料	
4.2.1.2-14	タイトル： 著者名： 【評価資料】 【海外】 試験期間： 施設名： 掲載誌：	19 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG 未公表社内資料	
4.2.1.2-15	タイトル： 著者名： 【評価資料】 【海外】 試験期間： 施設名： 掲載誌：	19 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG 未公表社内資料	
4.2.1.2-16	タイトル： 著者名： 【評価資料】 【海外】 試験期間： 施設名： 掲載誌：	19 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG 未公表社内資料	
4.2.1.2-17	タイトル： 著者名： 【評価資料】 【海外】 試験期間： 施設名： 掲載誌：	19 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG 未公表社内資料	
4.2.1.2-18	タイトル： 著者名： 【評価資料】 【海外】 試験期間： 施設名： 掲載誌：	19 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG 未公表社内資料	
4.2.1.2-19	タイトル： 著者名： 【評価資料】 【海外】 試験期間： 施設名： 掲載誌：	19 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG 未公表社内資料	
4.2.1.2-20	タイトル： 著者名： 【評価資料】 【海外】 試験期間： 施設名： 掲載誌：	19 19 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG 未公表社内資料	

4.2.1.3 安全性薬理試験		
4.2.1.3-1	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	試験期間：	20 20
	施設名：	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
	掲載誌：	未公表社内資料
4.2.1.3-2	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	試験期間：	20 20
	施設名：	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
	掲載誌：	未公表社内資料
4.2.2 薬物動態試験		
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書		
4.2.2.1-1	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	施設名：	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
	掲載誌：	未公表社内資料
4.2.2.1-2	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	試験期間：	19 20
	施設名：	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
	掲載誌：	未公表社内資料
4.2.2.1-3	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	試験期間：	20 20
	施設名：	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
	掲載誌：	未公表社内資料
4.2.2.1-4	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	試験期間：	20 20
	施設名：	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
	掲載誌：	未公表社内資料
4.2.2.1-5	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	試験期間：	20 20
	施設名：	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
	掲載誌：	未公表社内資料
4.2.2.1-6	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	試験期間：	20 -20
	施設名：	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
	掲載誌：	未公表社内資料
4.2.2.1-7	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	施設名：	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
	掲載誌：	未公表社内資料

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書（続き）			
4.2.2.1-8	タイトル： 著者名： 【評価資料】 【海外】	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG 未公表社内資料	
4.2.2.1-9	タイトル： 著者名： 【評価資料】 【海外】	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG 未公表社内資料	
4.2.2.1-10	タイトル： 著者名： 【評価資料】 【海外】	試験期間：19 19 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG 未公表社内資料	
4.2.2.1-11	タイトル： 著者名： 【評価資料】 【海外】	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG 未公表社内資料	
4.2.2.1-12	タイトル： 著者名： 【評価資料】 【海外】	試験期間：20 20 施設名： 掲載誌：未公表社内資料	
4.2.2.1-13	タイトル： 著者名： 【評価資料】 【海外】	試験期間：20 20 施設名： 掲載誌：未公表社内資料	
4.2.2.1-14	タイトル： 著者名： 【評価資料】 【海外】	試験期間：20 20 施設名： 掲載誌：未公表社内資料	
4.2.2.1-15	タイトル： 著者名： 【評価資料】 【海外】	試験期間：20 20 施設名： 掲載誌：未公表社内資料	
4.2.2.1-16	タイトル： 著者名： 【評価資料】 【海外】	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG 未公表社内資料	
4.2.2.1-17	タイトル： 著者名： 【評価資料】 【海外】	試験期間：20 20 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG 未公表社内資料	

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書（続き）		
4.2.2.1-18	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	試験期間：	20
	施設名：	
	掲載誌：	未公表社内資料
4.2.2.1-19	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	施設名：	
	掲載誌：	未公表社内資料
4.2.2.1-20	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	試験期間：	20 20
	施設名：	
	掲載誌：	未公表社内資料
4.2.2.1-21	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	試験期間：	20 20
	施設名：	
	掲載誌：	未公表社内資料
4.2.2.2 吸収		
4.2.2.2-1	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	試験期間：	20 20
	施設名：	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
	掲載誌：	未公表社内資料
4.2.2.2-2	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【国内】	試験期間：	20 20
	施設名：	Nippon Boehringer Ingelheim Co., Ltd
	掲載誌：	未公表社内資料
4.2.2.2-3	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【国内】	試験期間：	20 20
	施設名：	Nippon Boehringer Ingelheim Co., Ltd.
	掲載誌：	未公表社内資料
4.2.2.2-4	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【国内】	試験期間：	20 -20
	施設名：	Nippon Boehringer Ingelheim Co., Ltd.
	掲載誌：	未公表社内資料

4.2.2.3 分布		
4.2.2.3-1	タイトル： 著者名： 【評価資料】 【海外】 試験期間： 施設名： 掲載誌：	 20■■ 20■■ Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG 未公表社内資料
4.2.2.3-2	タイトル： 著者名： 【評価資料】 【海外】 試験期間： 施設名： 掲載誌：	 20■■ 20■■ Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG 未公表社内資料
4.2.2.3-3	タイトル： 著者名： 【評価資料】 【海外】 試験期間： 施設名： 掲載誌：	 19■■-19■■ Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG 未公表社内資料
4.2.2.3-4	タイトル： 著者名： 【評価資料】 【海外】 試験期間： 施設名： 掲載誌：	 19■■ 19■■ Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG 未公表社内資料
4.2.2.4 代謝		
4.2.2.4-1	タイトル： 著者名： 【評価資料】 【海外】 試験期間： 施設名： 掲載誌：	 20■■ 20■■ Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG 未公表社内資料
4.2.2.4-2	タイトル： 著者名： 【評価資料】 【海外】 試験期間： 施設名： 掲載誌：	 20■■ 20■■ Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG 未公表社内資料
4.2.2.4-3	タイトル： 著者名： 【評価資料】 【海外】 試験期間： 施設名： 掲載誌：	 20■■ 20■■ Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG 未公表社内資料
4.2.2.4-4	タイトル： 著者名： 【評価資料】 【海外】 試験期間： 施設名： 掲載誌：	 20■■ 20■■ Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG 未公表社内資料
4.2.2.4-5	タイトル： 著者名： 【評価資料】 【海外】 試験期間： 施設名： 掲載誌：	 20■■ 20■■ Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG 未公表社内資料

4.2.2.4 代謝 (続き)		
4.2.2.4-6	タイトル :	
【評価資料】	著者名 :	
【海外】	試験期間 :	20 20
	施設名 :	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
	掲載誌 :	未公表社内資料
4.2.2.4-7	タイトル :	
【評価資料】	著者名 :	
【海外】	試験期間 :	20 20
	施設名 :	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
	掲載誌 :	未公表社内資料
4.2.2.4-8	タイトル :	
【評価資料】	著者名 :	
【海外】	試験期間 :	19 19
	施設名 :	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
	掲載誌 :	未公表社内資料
4.2.2.4-9	タイトル :	
【評価資料】	著者名 :	
【海外】	試験期間 :	19 19
	施設名 :	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
	掲載誌 :	未公表社内資料
4.2.2.5 排泄		
4.2.2.5-1	タイトル :	
【評価資料】	著者名 :	
【海外】	試験期間 :	20 20
	施設名 :	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
	掲載誌 :	未公表社内資料
4.2.2.5-2	タイトル :	
【評価資料】	著者名 :	
【海外】	試験期間 :	20 20
	施設名 :	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
	掲載誌 :	未公表社内資料
4.2.2.5-3	タイトル :	
【評価資料】	著者名 :	
【海外】	試験期間 :	20 20
	施設名 :	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
	掲載誌 :	未公表社内資料
4.2.2.5-4	タイトル :	
【評価資料】	著者名 :	
【海外】	試験期間 :	19 19
	施設名 :	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
	掲載誌 :	未公表社内資料
4.2.2.5-5	タイトル :	
【評価資料】	著者名 :	
【海外】	試験期間 :	19 19
	施設名 :	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
	掲載誌 :	未公表社内資料

4.2.2.5 排泄（続き）		
4.2.2.5-6	タイトル： 著者名： 【評価資料】 【海外】	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG 未公表社内資料
4.2.2.5-7	タイトル： 著者名： 【評価資料】 【海外】	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG 未公表社内資料
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用		
4.2.2.6-1	タイトル： 著者名： 【評価資料】 【海外】	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG 未公表社内資料
4.2.2.7 その他の薬物動態試験		
4.2.2.7-1	タイトル： 著者名： 【評価資料】 【海外】	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG 未公表社内資料
4.2.2.7-2	タイトル： 著者名： 【評価資料】 【海外】	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG 未公表社内資料
4.2.2.7-3	タイトル： 著者名： 【評価資料】 【海外】	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG 未公表社内資料
4.2.2.7-4	タイトル： 著者名： 【評価資料】 【海外】	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG 未公表社内資料
4.2.3 毒性試験		
4.2.3.1 単回投与毒性試験		
4.2.3.1-1	タイトル： 著者名： 【評価資料】 【海外】	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG 未公表社内資料
4.2.3.1-2	タイトル： 著者名： 【評価資料】 【海外】	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG 未公表社内資料
4.2.3.1-3	タイトル： 著者名： 【評価資料】 【海外】	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG 未公表社内資料

4.2.3.1 単回投与毒性試験（続き）		
4.2.3.1-4 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 試験期間： 施設名： 掲載誌：	 20 20 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG 未公表社内資料
4.2.3.1-5 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 試験期間： 施設名： 掲載誌：	 19 19 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG 未公表社内資料
4.2.3.2 反復投与毒性試験		
4.2.3.2-1 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 試験期間： 施設名： 掲載誌：	 20 -20 未公表社内資料
4.2.3.2-2 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 試験期間： 施設名： 掲載誌：	 20 20 未公表社内資料
4.2.3.2-3 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 試験期間： 施設名： 掲載誌：	 19 19 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG 未公表社内資料
4.2.3.2-4 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 試験期間： 施設名： 掲載誌：	 20 20 未公表社内資料
4.2.3.2-5 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 試験期間： 施設名： 掲載誌：	 19 19 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG 未公表社内資料
4.2.3.2-6 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 試験期間： 施設名： 掲載誌：	 20 20 未公表社内資料
4.2.3.2-7 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 試験期間： 施設名： 掲載誌：	 20 20 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG 未公表社内資料

4.2.3.2 反復投与毒性試験（続き）		
4.2.3.2-8	タイトル： 著者名： 【評価資料】 【海外】 試験期間： 施設名： 掲載誌：	2011-2011 未公表社内資料
4.2.3.2-9	タイトル： 著者名： 【評価資料】 【海外】 試験期間： 施設名： 掲載誌：	2011-2011 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG 未公表社内資料
4.2.3.2-10	タイトル： 著者名： 【評価資料】 【海外】 試験期間： 施設名： 掲載誌：	1999-2000 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG 未公表社内資料
4.2.3.2-11	タイトル： 著者名： 【評価資料】 【海外】 試験期間： 施設名： 掲載誌：	1999-1999 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG 未公表社内資料
4.2.3.2-12	タイトル： 著者名： 【評価資料】 【海外】 試験期間： 施設名： 掲載誌：	1999-1999 未公表社内資料
4.2.3.2-13	タイトル： 著者名： 【評価資料】 【海外】 試験期間： 施設名： 掲載誌：	1999-2000 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG 未公表社内資料
4.2.3.2-14	タイトル： 著者名： 【評価資料】 【海外】 試験期間： 施設名： 掲載誌：	1999-2000 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG 未公表社内資料
4.2.3.2-15	タイトル： 著者名： 【評価資料】 【海外】 試験期間： 施設名： 掲載誌：	1999-1999 未公表社内資料
4.2.3.2-16	タイトル： 著者名： 【評価資料】 【海外】 試験期間： 施設名： 掲載誌：	1999-1999 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG 未公表社内資料

4.2.3.2 反復投与毒性試験（続き）		
4.2.3.2-17 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 試験期間： 施設名： 掲載誌：	 20 20 未公表社内資料
4.2.3.2-18 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 試験期間： 施設名： 掲載誌：	 20 20 未公表社内資料
4.2.3.2-19 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 試験期間： 施設名： 掲載誌：	 19 20 未公表社内資料
4.2.3.2-20 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 試験期間： 施設名： 掲載誌：	 19 20 未公表社内資料
4.2.3.2-21 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 試験期間： 施設名： 掲載誌：	 19 20 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG 未公表社内資料
4.2.3.2-22 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 試験期間： 施設名： 掲載誌：	 19 20 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG 未公表社内資料
4.2.3.3 遺伝毒性試験		
4.2.3.3.1 <i>In vitro</i> 試験		
4.2.3.3.1-1 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 試験期間： 施設名： 掲載誌：	 20 20 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG 未公表社内資料
4.2.3.3.1-2 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 試験期間： 施設名： 掲載誌：	 20 20 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG 未公表社内資料
4.2.3.3.1-3 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 試験期間： 施設名： 掲載誌：	 20 20 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG 未公表社内資料

4.2.3.3.1 <i>In vitro</i> 試験（続き）			
4.2.3.3.1-4	タイトル：	[REDACTED]	
【評価資料】 【海外】	著者名：	[REDACTED]	
	試験期間：	19[REDACTED] 19[REDACTED]	
	施設名：	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG	
	掲載誌：	未公表社内資料	
4.2.3.3.1-5	タイトル：	[REDACTED]	
【評価資料】 【海外】	著者名：	[REDACTED]	
	試験期間：	19[REDACTED] 19[REDACTED]	
	施設名：	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG	
	掲載誌：	未公表社内資料	
4.2.3.3.1-6	タイトル：	[REDACTED]	
【評価資料】 【海外】	著者名：	[REDACTED]	
	試験期間：	19[REDACTED] 19[REDACTED]	
	施設名：	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG	
	掲載誌：	未公表社内資料	
4.2.3.3.1-7	タイトル：	[REDACTED]	
【評価資料】 【海外】	著者名：	[REDACTED]	
	試験期間：	20[REDACTED]	
	施設名：	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG	
	掲載誌：	未公表社内資料	
4.2.3.3.1-8	タイトル：	[REDACTED]	
【評価資料】 【海外】	著者名：	[REDACTED]	
	試験期間：	20[REDACTED]	
	施設名：	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG	
	掲載誌：	未公表社内資料	
4.2.3.3.1-9	タイトル：	[REDACTED]	
【評価資料】 【海外】	著者名：	[REDACTED]	
	試験期間：	20[REDACTED]	
	施設名：	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG	
	掲載誌：	未公表社内資料	
4.2.3.3.1-10	タイトル：	[REDACTED]	
【評価資料】 【海外】	著者名：	[REDACTED]	
	試験期間：	20[REDACTED] 20[REDACTED]	
	施設名：	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG	
	掲載誌：	未公表社内資料	
4.2.3.3.1-11	タイトル：	[REDACTED]	
【評価資料】 【海外】	著者名：	[REDACTED]	
	試験期間：	20[REDACTED] 20[REDACTED]	
	施設名：	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG	
	掲載誌：	未公表社内資料	
4.2.3.3.1-12	タイトル：	[REDACTED]	
【評価資料】 【海外】	著者名：	[REDACTED]	
	試験期間：	20[REDACTED] 20[REDACTED]	
	施設名：	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG	
	掲載誌：	未公表社内資料	

4.2.3.3.1 <i>In vitro</i> 試験 (続き)		
4.2.3.3.1-13	タイトル :	[REDACTED]
【評価資料】	著者名 :	[REDACTED]
【海外】	試験期間 :	20[REDACTED] 20[REDACTED]
	施設名 :	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
	掲載誌 :	未公表社内資料
4.2.3.3.1-14	タイトル :	[REDACTED]
【評価資料】	著者名 :	[REDACTED]
【海外】	試験期間 :	20[REDACTED] 20[REDACTED]
	施設名 :	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
	掲載誌 :	未公表社内資料
4.2.3.3.1-15	タイトル :	[REDACTED]
【評価資料】	著者名 :	[REDACTED]
【海外】	試験期間 :	20[REDACTED] 20[REDACTED]
	施設名 :	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
	掲載誌 :	未公表社内資料
4.2.3.3.1-16	タイトル :	[REDACTED]
【評価資料】	著者名 :	[REDACTED]
【海外】	試験期間 :	19[REDACTED] 19[REDACTED]
	施設名 :	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
	掲載誌 :	未公表社内資料
4.2.3.3.2 <i>In vivo</i> 試験		
4.2.3.3.2-1	タイトル :	[REDACTED]
【評価資料】	著者名 :	[REDACTED]
【海外】	試験期間 :	19[REDACTED]-19[REDACTED]
	施設名 :	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
	掲載誌 :	未公表社内資料
4.2.3.3.2-2	タイトル :	[REDACTED]
【評価資料】	著者名 :	[REDACTED]
【海外】	試験期間 :	20[REDACTED] 20[REDACTED]
	施設名 :	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
	掲載誌 :	未公表社内資料
4.2.3.3.2-3	タイトル :	[REDACTED]
【評価資料】	著者名 :	[REDACTED]
【海外】	試験期間 :	20[REDACTED] 20[REDACTED]
	施設名 :	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
	掲載誌 :	未公表社内資料
4.2.3.3.2-4	タイトル :	[REDACTED]
【評価資料】	著者名 :	[REDACTED]
【海外】	試験期間 :	20[REDACTED] 20[REDACTED]
	施設名 :	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
	掲載誌 :	未公表社内資料

4.2.3.4 がん原性試験	
4.2.3.4.1 長期がん原性試験	
4.2.3.4.1-1 【評価資料】 【海外】	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 試験期間： 20 [REDACTED] 20 [REDACTED] 施設名： [REDACTED] 掲載誌： 未公表社内資料
4.2.3.4.1-2 【評価資料】 【海外】	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 試験期間： 20 [REDACTED] 20 [REDACTED] 施設名： [REDACTED] 掲載誌： 未公表社内資料
4.2.3.5 生殖発生毒性試験	
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	
4.2.3.5.1-1 【参考資料】 【海外】	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 試験期間： 20 [REDACTED] 20 [REDACTED] 施設名： Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG 掲載誌： 未公表社内資料
4.2.3.5.1-2 【評価資料】 【海外】	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 試験期間： 20 [REDACTED] 20 [REDACTED] 施設名： Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG 掲載誌： 未公表社内資料
4.2.3.5.1-3 【参考資料】 【海外】	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 試験期間： 20 [REDACTED] 20 [REDACTED] 施設名： Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG 掲載誌： 未公表社内資料
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験	
4.2.3.5.2-1 【評価資料】 【海外】	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 試験期間： 20 [REDACTED] 20 [REDACTED] 施設名： Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG 掲載誌： 未公表社内資料
4.2.3.5.2-2 【評価資料】 【海外】	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 試験期間： 20 [REDACTED] 20 [REDACTED] 施設名： Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG 掲載誌： 未公表社内資料
4.2.3.5.2-3 【評価資料】 【海外】	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 試験期間： 20 [REDACTED] 20 [REDACTED] 施設名： Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG 掲載誌： 未公表社内資料

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験（続き）		
4.2.3.5.2-4	タイトル：	
【参考資料】	著者名：	
【海外】	試験期間：	20 20
	施設名：	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
	掲載誌：	未公表社内資料
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験		
4.2.3.5.3-1	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	試験期間：	20 20
	施設名：	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
	掲載誌：	未公表社内資料
4.2.3.5.3-2	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	試験期間：	20 20
	施設名：	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
	掲載誌：	未公表社内資料
4.2.3.6 局所刺激性試験		
4.2.3.6-1	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	試験期間：	20 20
	施設名：	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
	掲載誌：	未公表社内資料
4.2.3.6-2	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	試験期間：	20 20
	施設名：	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
	掲載誌：	未公表社内資料
4.2.3.6-3	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	試験期間：	20 20
	施設名：	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
	掲載誌：	未公表社内資料
4.2.3.6-4	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	試験期間：	19 19
	施設名：	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
	掲載誌：	未公表社内資料
4.2.3.6-5	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	試験期間：	19 19
	施設名：	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
	掲載誌：	未公表社内資料
4.2.3.6-6	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	試験期間：	19 19
	施設名：	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
	掲載誌：	未公表社内資料
4.2.3.6-7	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	試験期間：	19 -19
	施設名：	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
	掲載誌：	未公表社内資料

4.2.3.7 その他の毒性試験		
4.2.3.7.7 その他の試験		
4.2.3.7.7-1	タイトル :	
【評価資料】 【海外】	著者名 :	
	試験期間 :	19 19
	施設名 :	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
	掲載誌 :	未公表社内資料
4.2.3.7.7-2	タイトル :	
【評価資料】 【海外】	著者名 :	
	試験期間 :	20 20
	施設名 :	
	掲載誌 :	未公表社内資料
4.2.3.7.7-3	タイトル :	
【参考資料】 【国内】	著者名 :	
	試験期間 :	19 -19
	施設名 :	Nippon Boehringer Ingelheim Co., Ltd.
	掲載誌 :	未公表社内資料
4.2.3.7.7-4	タイトル :	
【参考資料】 【海外】	著者名 :	
	試験期間 :	20 -20
	施設名 :	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
	掲載誌 :	未公表社内資料
4.2.3.7.7-5	タイトル :	
【参考資料】 【海外】	著者名 :	
	試験期間 :	20 20
	施設名 :	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
	掲載誌 :	未公表社内資料
4.3 参考文献		
4.3-1	タイトル :	Structure-based design of novel potent nonpeptide thrombin inhibitors.
	著者名 :	Hauel NH, Nar H, Priepke H, Ries U, Stassen JM, Wienen W.
	掲載誌 :	J Med Chem 45 (9) , 1757-1766 (2002)
4.3-2	タイトル :	In-vitro profile and ex-vivo anticoagulant activity of the direct thrombin inhibitor dabigatran and its orally active prodrug, dabigatran etexilate.
	著者名 :	Wienen W, Stassen JM, Priepke H, Ries UJ, Hauel N.
	掲載誌 :	Thromb Haemost 98 , 155-162 (2007)
4.3-3	タイトル :	A rationale for determination, testing and control of genotoxic impurities in pharmaceuticals
	著者名 :	Mueller L
	施設名 :	Genotoxic Impurities Task Force Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA)
4.3-4	タイトル :	Methods for detecting carcinogens and mutagens with the salmonella/mammalian-microsome mutagenicity test
	著者名 :	Ames BN
	掲載誌 :	Mutat Res 1975; Volume (31): 347-364.
4.3-5	タイトル :	Health risk assessment practices in the U.S. Food and Drug Administration
	著者名 :	Gaylor DW
	掲載誌 :	Regul. Tox. Pharm. 26 (1997): 307-321.
4.3-6	タイトル :	Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): guidance for application to substances present at low levels in the diet
	著者名 :	Kroes R
	掲載誌 :	Food Chem. Toxicol. 2004, 42.1: 65-83.

4.3 参考文献 (続き)		
4.3-7	タイトル : 著者名 : 掲載誌 :	Oncogenicity by methyl mesylates in male RF mice Clapp NK Science 1968, 161.844: 913-14.
4.3-8	タイトル : 著者名 : 掲載誌 :	Alkylation of deoxyribonucleic acid in vivo in various organs of C57BL mice by the carcinogens N-methyl-N-nitrosourea, N-ethyl-N-nitrosourea and ethyl mesylates in relation to induction of thymic lymphoma Frei JV Biochem J 1978, 174: 1031-1044
4.3-9	タイトル : 著者名 : 掲載誌 :	Data Collection for the Hazardous Waste Identification Rule. Sect. 15.0 Human Health Benchmarks Cozzie DA U. S. Environmental Protection Agency, Office of Solid Waste, Washington 1999, pp. 15-11 to 15-96.
4.3-10	タイトル : 著者名 : 掲載誌 :	Induction of dominant lethal mutations by alkylating agents in male mice Ehling UH Mutat. Res. 1968, 5.3: 417-28.
4.3-11	タイトル : 著者名 : 掲載誌 :	Effects of dose on the induction of dominant-lethal mutations and heritable translocations with ethyl mesylates in male mice Generoso WM Genetics 1974, 77.4: 741-52.
4.3-12	タイトル : 著者名 : 掲載誌 :	Relative rates at which dominant-lethal mutations and heritable translocations are induced by alkylating chemicals in postmeiotic male germ cells of mice Generoso WM Genetics 1979, 93.1: 163-71.
4.3-13	タイトル : 著者名 : 掲載誌 :	Structure-activity considerations and in vitro approaches to assess the genotoxicity of 19 methane-, benzene- and toluenesulfonic acid esters Glowienke S Mutat. Res. 2005, 581.1-2: 23-34.
4.3-14	タイトル : 著者名 : 掲載誌 :	The in vivo micronucleus assay in mammalian bone marrow and peripheral blood. A report of the U.S. Environmental Protection Agency Gene-Tox Program Mavournin KH Mutat. Res. 1990, 239.1: 29-80.
4.3-15	タイトル : 著者名 : 掲載誌 :	Inducibility of thymic lymphomas in female sd:(ICR)BR mice following subcutaneous injection of ethyl- and isopropyl mesylates Segal A Cancer Lett. 1989; 44: 199-204.
4.3-16	タイトル : 著者名 : 掲載誌 :	A Procedure for the safety evaluation of flavouring substances Munro IC Food Chem. 1999, 37,2-3: 207-232.
4.3-17	タイトル : 著者名 : 掲載誌 :	Mutagenic effect of isopropyl methane sulphonate in mouse Moutschen J Experientia 1969, 25.12: 1337-38.
4.3-18	タイトル : 著者名 : 掲載誌 :	Heritable translocation test and dominant-lethal assay in mice with methyl mesylates Lang R Mutat. Res. 1977, 48.1: 75-88.
4.3-19	タイトル : 著者名 : 掲載誌 :	Detailed review of transgenic rodent mutation assays Lambert IB Mutat Res. 2005, 590: 1-280.
4.3-20	タイトル : 著者名 : 掲載誌 :	Further tests for carcinogenesis using newborn mice: 2-naphthylamine, 2-naphthylhydroxylamine, 2-acetylaminofluorene and ethyl methane sulphonate Walters MA Cancer 1967;21:367-372.
4.3-21	タイトル : 著者名 : 掲載誌 :	Mammary carcinoma induced by oral administration of ethyl methanesulphonate.Determination of some of the parameters affecting tumor induction Ueo H Carcinogenesis 1981;2(12):1223-1228.

4.3 参考文献 (続き)		
4.3-22	タイトル :	On the role of alkylating mechanisms, O-alkylation and DNA-repair in genotoxicity and mutagenicity of alkylating mesylates of widely varying structures in bacterial systems
	著者名 :	Eder E
	掲載誌 :	Chem Biol Interact. 2001, 137.1: 89-99.
4.3-23	タイトル :	Rapid induction of thymic lymphoma by isopropyl mesylates: A preliminary report
	著者名 :	Segal A
	掲載誌 :	Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1986; 183: 132-135.
4.3-24	タイトル :	Carcinogenicity of ethyl mesylates
	著者名 :	Hrushesky W
	掲載誌 :	J. Natl. Cancer Inst. 1972; 49: 1077-1083.
4.3-25	タイトル :	Induction of rat kidney tumours by ethyl methanesulphonate and nervous tissue tumours by methyl methanesulphonate and ethyl methanesulphonate
	著者名 :	Swann PF
	掲載誌 :	Nature 1969;223:947-949.
4.3-26	タイトル :	A rationale for determining, testing, and controlling specific impurities in pharmaceuticals that possess potential for genotoxicity
	著者名 :	Mueller L
	掲載誌 :	Regul Toxicol Pharmacol 2006;44:198-211.
4.3-27	タイトル :	医薬品添加物事典 2007 (酒石酸)
	著者名 :	日本医薬品添加剤協会 編
	掲載誌 :	医薬品添加物事典 2007
4.3-28	タイトル :	WHO food additive series No.12
	著者名 :	WHO
	掲載誌 :	http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v12je03.htm
4.3-29	タイトル :	Human tartrate nephropathy
	著者名 :	Robertson B
	掲載誌 :	Acta Path Microbiol Scandinav 74: 305-310 1968
4.3-30	タイトル :	Daily intake study of food additives by age cohort based on the market basket method
	著者名 :	(財) 日本食品化学研究振興財団
4.3-31	タイトル :	Ibandronate sodium (Bonviva) (Hoffmann La Roche): pharmacology/toxicology review, part 4 (NDA number: 21-455, review completion date: April 16, 2003)
4.3-32	タイトル :	Nonneoplastic and neoplastic changes in the ovary. In: Mohr U, Dungworth DL, Capen CC (editors): Pathobiology of the ageing rat. Volume I. Washington DC: ILSI Press pp. 351-364, 1992
	著者名 :	Peluso JJ, Gordon LR.

第5部	
5.3 臨床試験報告書	
5.3.1 生物薬剤学試験報告書	
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書	
5.3.1.1-1	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 試験期間： 19[REDACTED]-19[REDACTED] 施設名： Human Pharmacology Centre, Biberach, ドイツ 掲載誌： 未公表社内資料
【評価資料】 【海外】	
5.3.1.1-2	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 試験期間： 20[REDACTED]-20[REDACTED] 施設名： Human Pharmacology Centre, Boehringer Ingelheim Pharma KG, Biberach, ドイツ 掲載誌： 未公表社内資料
【評価資料】 【海外】	
5.3.1.1-3	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 試験期間： 20[REDACTED]-20[REDACTED] 施設名： [REDACTED] 掲載誌： 未公表社内資料
【評価資料】 【海外】	
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書	
5.3.1.2-1	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 試験期間： 20[REDACTED]-20[REDACTED] 施設名： Human Pharmacology Centre, Boehringer Ingelheim Pharma KG, Biberach, ドイツ 掲載誌： 未公表社内資料
【評価資料】 【海外】	
5.3.1.2-2	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 試験期間： 20[REDACTED]-20[REDACTED] 施設名： Human Pharmacology Centre, Boehringer Ingelheim Pharma KG, Biberach, ドイツ 掲載誌： 未公表社内資料
【評価資料】 【海外】	
5.3.1.2-3	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 試験期間： 20[REDACTED]-20[REDACTED] 施設名： Human Pharmacology Centre, Biberach, Boehringer Ingelheim Pharma KG, ドイツ 掲載誌： 未公表社内資料
【評価資料】 【海外】	

5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書 (続き)	
5.3.1.2-4 【評価資料】 【海外】	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 試験期間： 20 [REDACTED] -20 [REDACTED] 施設名： Human Pharmacology Centre, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Biberach, ドイツ 掲載誌： 未公表社内資料
5.3.1.2-5 【評価資料】 【海外】	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 試験期間： 20 [REDACTED] -20 [REDACTED] 施設名： [REDACTED] ドイツ 掲載誌： 未公表社内資料
5.3.1.2-6 【評価資料】 【海外】	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 試験期間： 20 [REDACTED] -20 [REDACTED] 施設名： [REDACTED] ドイツ 掲載誌： 未公表社内資料
5.3.1.2-7 【評価資料】 【海外】	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 試験期間： 20 [REDACTED] -20 [REDACTED] 施設名： [REDACTED] ドイツ 掲載誌： 未公表社内資料
5.3.1.2-8 【参考資料】 【海外】	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 試験期間： 20 [REDACTED] -20 [REDACTED] 施設名： [REDACTED] アメリカ 掲載誌： 未公表社内資料
5.3.1.2-9 【評価資料】 【海外】	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 試験期間： 20 [REDACTED] -20 [REDACTED] 施設名： [REDACTED] ドイツ 掲載誌： 未公表社内資料
5.3.1.2-10 【評価資料】 【海外】	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 試験期間： 20 [REDACTED] -20 [REDACTED] 施設名： [REDACTED] ドイツ 掲載誌： 未公表社内資料

5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書 (続き)		
5.3.1.2-11 【評価資料】 【海外】	タイトル : 著者名 : 試験期間 : 20 20 施設名 : Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, PHAST GmbH 掲載誌 : 未公表社内資料	
5.3.1.3 In Vitro – InVivo の関連を検討した試験報告書		
	該当なし	
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書		
5.3.1.4-1 【評価資料】 【海外】	タイトル : 著者名 : 施設名 : Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 掲載誌 : 未公表社内資料	
5.3.1.4-2 【評価資料】 【海外】	タイトル : 著者名 : 施設名 : Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 掲載誌 : 未公表社内資料	
5.3.1.4-3 【評価資料】 【海外】	タイトル : 著者名 : 施設名 : Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 掲載誌 : 未公表社内資料	
5.3.1.4-4 【評価資料】 【海外】	タイトル : 著者名 : 施設名 : Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 掲載誌 : 未公表社内資料	
5.3.1.4-5 【評価資料】 【海外】	タイトル : 著者名 : 施設名 : 掲載誌 : 未公表社内資料	
5.3.1.4-6 【評価資料】 【海外】	タイトル : 著者名 : 施設名 : 掲載誌 : 未公表社内資料	
5.3.1.4-7 【評価資料】 【海外】	タイトル : 著者名 : 施設名 : 掲載誌 : 未公表社内資料	
5.3.1.4-8 【評価資料】 【海外】	タイトル : 著者名 : 施設名 : Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 掲載誌 : 未公表社内資料	

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書（続き）		
5.3.1.4-9	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【国内】	施設名：	Nippon Boehringer Ingelheim Co., Ltd.
	掲載誌：	未公表社内資料
5.3.1.4-10	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	施設名：	
	掲載誌：	未公表社内資料
5.3.1.4-11	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【国内】	施設名：	Nippon Boehringer Ingelheim Co., Ltd.
	掲載誌：	未公表社内資料
5.3.1.4-12	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【国内】	施設名：	Nippon Boehringer Ingelheim Co., Ltd.
	掲載誌：	未公表社内資料
5.3.1.4-13	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【国内】	施設名：	Nippon Boehringer Ingelheim Co., Ltd.
	掲載誌：	未公表社内資料
5.3.1.4-14	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	施設名：	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
	掲載誌：	未公表社内資料
5.3.1.4-15	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	施設名：	Germany
	掲載誌：	未公表社内資料
5.3.1.4-16	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	施設名：	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
	掲載誌：	未公表社内資料
5.3.1.4-17	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【国内】	施設名：	Nippon Boehringer Ingelheim Co., Ltd.
	掲載誌：	未公表社内資料
5.3.1.4-18	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	施設名：	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
	掲載誌：	未公表社内資料

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書（続き）		
5.3.1.4-19	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名： 施設名： 掲載誌：	 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 未公表社内資料
5.3.1.4-20	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名： 施設名： 掲載誌：	 未公表社内資料
5.3.1.4-21	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名： 施設名： 掲載誌：	 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 未公表社内資料
5.3.1.4-22	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名： 施設名： 掲載誌：	 未公表社内資料
5.3.1.4-23	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名： 施設名： 掲載誌：	 未公表社内資料
5.3.1.4-24	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名： 施設名： 掲載誌：	 未公表社内資料
5.3.1.4-25	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名： 施設名： 掲載誌：	 未公表社内資料
5.3.1.4-26	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名： 施設名： 掲載誌：	 未公表社内資料
5.3.1.4-27	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名： 施設名： 掲載誌：	 未公表社内資料
5.3.1.4-28	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名： 施設名： 掲載誌：	 未公表社内資料

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書（続き）		
5.3.1.4-29	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	施設名：	
	掲載誌：	未公表社内資料
5.3.1.4-30	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	施設名：	
	掲載誌：	未公表社内資料
5.3.1.4-31	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	施設名：	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
	掲載誌：	未公表社内資料
5.3.1.4-32	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	施設名：	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
	掲載誌：	未公表社内資料
5.3.1.4-33	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	施設名：	
	掲載誌：	未公表社内資料
5.3.1.4-34	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	施設名：	
	掲載誌：	未公表社内資料
5.3.1.4-35	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	施設名：	
	掲載誌：	未公表社内資料
5.3.1.4-36	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	施設名：	
	掲載誌：	未公表社内資料
5.3.1.4-37	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	施設名：	
	掲載誌：	未公表社内資料

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書（続き）	
5.3.1.4-38	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 施設名： [REDACTED] 掲載誌： 未公表社内資料 【評価資料】 【海外】
5.3.1.4-39	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 施設名： Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 掲載誌： 未公表社内資料 【評価資料】 【海外】
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書	
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書	
該当なし	
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書	
5.3.2.2-1	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 施設名： Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 掲載誌： 未公表社内資料 【評価資料】 【海外】
5.3.2.2-2	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 施設名： Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 掲載誌： 未公表社内資料 【評価資料】 【海外】
5.3.2.2-3	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 施設名： [REDACTED] 掲載誌： 未公表社内資料 【評価資料】 【海外】
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書	
該当なし	
5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書	
5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書	
5.3.3.1-1	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 施設名： Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 掲載誌： 未公表社内資料 【評価資料】 【海外】
5.3.3.1-2	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 試験期間： 19[REDACTED]19[REDACTED] 施設名： Human Pharmacology Centre, Boehringer Ingelheim Pharma KG, Biberach, ドイツ 掲載誌： 未公表社内資料 【評価資料】 【海外】

5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書（続き）	
5.3.3.1-3 【評価資料】 【海外】	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 試験期間： 19[REDACTED]-19[REDACTED] 施設名： Human Pharmacology Centre, Boehringer Ingelheim Pharma KG, Biberach, ドイツ 掲載誌： 未公表社内資料
5.3.3.1-4 【評価資料】 【海外】	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 試験期間： 20[REDACTED] 施設名： Human Pharmacology Centre, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Biberach, ドイツ 掲載誌： 未公表社内資料
5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書	
5.3.3.2-1 【評価資料】 【海外】	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 試験期間： 20[REDACTED] 20[REDACTED] [REDACTED] 施設名： [REDACTED] ほか 18 施設, スウェーデンおよびノルウェー 掲載誌： 未公表社内資料
5.3.3.2-2 【評価資料】 【海外】	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 施設名： Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 掲載誌： 未公表社内資料
5.3.3.2-3 【評価資料】 【海外】	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 施設名： [REDACTED] 掲載誌： 未公表社内資料
5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書	
5.3.3.3-1 【評価資料】 【海外】	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 施設名： Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 掲載誌： 未公表社内資料
5.3.3.3-2 【評価資料】 【海外】	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 施設名： Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 掲載誌： 未公表社内資料
5.3.3.3-3 【評価資料】 【海外】	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 試験期間： 20[REDACTED] 20[REDACTED] [REDACTED] 施設名： [REDACTED] ドイツ 掲載誌： 未公表社内資料

5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書（続き）	
5.3.3.3-4 【評価資料】 【海外】	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 試験期間： 20 [REDACTED] -20 [REDACTED] 施設名： [REDACTED] イギリス 掲載誌： 未公表社内資料
5.3.3.3-5 【評価資料】 【海外】	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 試験期間： 20 [REDACTED] 20 [REDACTED] 施設名： [REDACTED] フランス 掲載誌： 未公表社内資料
5.3.3.3-6 【評価資料】 【海外】	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 試験期間： 20 [REDACTED] -20 [REDACTED] 施設名： [REDACTED] ドイツ 掲載誌： 未公表社内資料
5.3.3.3-7 【評価資料】 【海外】	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 試験期間： 20 [REDACTED] -20 [REDACTED] 施設名： [REDACTED] ドイツ 掲載誌： 未公表社内資料
5.3.3.3-8 【評価資料】 【国内】	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 試験期間： 20 [REDACTED] -20 [REDACTED] 施設名： [REDACTED] 日本 掲載誌： 未公表社内資料
5.3.3.3-9 【評価資料】 【国内】	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 試験期間： 20 [REDACTED] -20 [REDACTED] 施設名： [REDACTED] 日本 掲載誌： 未公表社内資料
5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書	
5.3.3.4-1 【評価資料】 【海外】	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 試験期間： 20 [REDACTED] -20 [REDACTED] 施設名： [REDACTED] ドイツ 掲載誌： 未公表社内資料

5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書（続き）	
5.3.3.4-2	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 【評価資料】 試験期間： 19[REDACTED] 20[REDACTED] 【海外】 施設名： Human Pharmacology Centre, Biberach, ドイツ 掲載誌： 未公表社内資料
5.3.3.4-3	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 【評価資料】 試験期間： 20[REDACTED] 20[REDACTED] 【海外】 施設名： Human Pharmacology Centre, Biberach, ドイツ 掲載誌： 未公表社内資料
5.3.3.4-4	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 【評価資料】 試験期間： 20[REDACTED]-20[REDACTED] 【海外】 施設名： Human Pharmacology Centre, Biberach, ドイツ 掲載誌： 未公表社内資料
5.3.3.4-5	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 【評価資料】 試験期間： 20[REDACTED]-20[REDACTED] 【海外】 施設名： Human Pharmacology Centre, Biberach, ドイツ 掲載誌： 未公表社内資料
5.3.3.4-6	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 【評価資料】 試験期間： 20[REDACTED]-20[REDACTED] 【海外】 施設名： Human Pharmacology Centre, Boehringer Ingelheim Pharma KG, Biberach, ドイツ 掲載誌： 未公表社内資料
5.3.3.4-7	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 【評価資料】 試験期間： 20[REDACTED]-20[REDACTED] 【海外】 施設名： [REDACTED] ドイツ 掲載誌： 未公表社内資料
5.3.3.4-8	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 【評価資料】 試験期間： 20[REDACTED]-20[REDACTED] 【海外】 施設名： [REDACTED] ドイツ 掲載誌： 未公表社内資料

5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書（続き）		
5.3.3.4-9	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 【評価資料】 試験期間： 20[REDACTED]-20[REDACTED] 【海外】 施設名： [REDACTED] ドイツ 掲載誌： 未公表社内資料	
5.3.3.4-10	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 【評価資料】 試験期間： 20[REDACTED]-20[REDACTED] 【海外】 施設名： [REDACTED] ドイツ 掲載誌： 未公表社内資料	
5.3.3.4-11	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 【評価資料】 試験期間： 20[REDACTED]-20[REDACTED] 【海外】 施設名： [REDACTED] 米国 掲載誌： 未公表社内資料	
5.3.3.4-12	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 【評価資料】 試験期間： 20[REDACTED]-20[REDACTED] 【海外】 施設名： Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Human Pharmacology Centre, Biberach, ドイツ 掲載誌： 未公表社内資料	
5.3.3.4-13	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 【評価資料】 試験期間： 20[REDACTED]-20[REDACTED] 【海外】 施設名： Human Pharmacology Centre, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Biberach, ドイツ 掲載誌： 未公表社内資料	
5.3.3.4-14	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 【評価資料】 試験期間： 20[REDACTED]-20[REDACTED] 【海外】 施設名： [REDACTED] ドイツ 掲載誌： 未公表社内資料	

5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書（続き）	
5.3.3.4-15	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 【評価資料】 試験期間： 20[REDACTED]-20[REDACTED] 【海外】 施設名： [REDACTED] 米国 掲載誌： 未公表社内資料
5.3.3.4-16	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 【評価資料】 試験期間： 20[REDACTED]-20[REDACTED] 【海外】 施設名： [REDACTED] ドイツ 掲載誌： 未公表社内資料
5.3.3.4-17	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 【評価資料】 試験期間： 20[REDACTED]-20[REDACTED] 【海外】 施設名： Human Pharmacology Centre, Ingelheim, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, ドイツ 掲載誌： 未公表社内資料
5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書	
5.3.3.5-1	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 【参考資料】 施設名： Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 【海外】 掲載誌： 未公表社内資料
5.3.3.5-2	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 【参考資料】 施設名： Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 【海外】 掲載誌： 未公表社内資料
5.3.3.5-3	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 【評価資料】 施設名： Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 【海外】 掲載誌： 未公表社内資料
5.3.3.5-4	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 【評価資料】 施設名： Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 【海外】 掲載誌： 未公表社内資料
5.3.3.5-5	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 【評価資料】 施設名： Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 【海外】 掲載誌： 未公表社内資料

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書	
5.3.4.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書	
5.3.4.1-1	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 【評価資料】 試験期間： 20[REDACTED]-20[REDACTED] 【海外】 施設名： Human Pharmacology Centre, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Biberach, ドイツ 掲載誌： 未公表社内資料
5.3.4.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書	
5.3.4.2-1	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 【評価資料】 施設名： [REDACTED] 【海外】 掲載誌： 未公表社内資料
5.3.4.2-2	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 【評価資料】 試験期間： 20[REDACTED]-20[REDACTED] 【海外】 施設名： [REDACTED] ほか 12 施設（スウェーデン，ノルウェー） 掲載誌： 未公表社内資料
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書	
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書	
5.3.5.1-1	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 【評価資料】 試験期間： 20[REDACTED]-20[REDACTED] 【海外】 施設名： 55 施設（デンマーク，スウェーデン，オランダおよび米国） 掲載誌： 未公表社内資料
5.3.5.1-2	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 【評価資料】 試験期間： 20[REDACTED]-20[REDACTED] 【海外】 施設名： 50 施設（デンマーク，オランダ，スウェーデンおよび米国） 掲載誌： 未公表社内資料
5.3.5.1-3	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 【評価資料】 試験期間： 20[REDACTED]-20[REDACTED] 【国内】 施設名： 25 施設，日本 掲載誌： 未公表社内資料
5.3.5.1-4	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 【評価資料】 試験期間： 20[REDACTED]-20[REDACTED] 【国内/海外】 施設名： 世界 44 カ国 951 施設（日本では 49 施設） 掲載誌： 未公表社内資料

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書（続き）	
5.3.5.1-5 【参考資料】 【海外】	タイトル： [REDACTED] 掲載誌： 未公表社内資料
5.3.5.2 非対照試験報告書	
該当なし	
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書	
5.3.5.3-1 【評価資料】 【海外】	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 掲載誌： 未公表社内資料
5.3.5.3-2 【評価資料】 【海外】	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 掲載誌： 未公表社内資料
5.3.5.3-3 【評価資料】 【国内】	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 掲載誌： 未公表社内資料
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書	
5.3.5.4-1 【評価資料】 【海外】	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 施設名： Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 掲載誌： 未公表社内資料
5.3.5.4-2 【評価資料】 【海外】	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 施設名： Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 掲載誌： 未公表社内資料
5.3.5.4-3 【参考資料】 【海外】	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 試験期間： 20 [REDACTED] 20 [REDACTED] 施設名： 62 施設（欧州 11 カ国および南アフリカ） 掲載誌： 未公表社内資料
5.3.5.4-4 【参考資料】 【国内】	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 試験期間： 20 [REDACTED] 20 [REDACTED] 施設名： [REDACTED] ほか 38 施設 掲載誌： 未公表社内資料

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書(続き)		
5.3.5.4-5	タイトル：	
【参考資料】 【海外】	著者名：	
	試験期間：	20 20
	施設名：	97 施設（北米 3 カ国およびイギリス）
	掲載誌：	未公表社内資料
5.3.5.4-6	タイトル：	
【参考資料】 【海外】	著者名：	
	試験期間：	20 20
	施設名：	105 施設（欧州 13 カ国，オーストラリアおよび南アフリカ）
	掲載誌：	未公表社内資料
5.3.5.4-7	タイトル：	
【参考資料】 【海外】	著者名：	
	試験期間：	20 20
	施設名：	115 施設（欧州 14 カ国，南アフリカおよびオーストラリア）
	掲載誌：	未公表社内資料
5.3.5.4-8	タイトル：	
【参考資料】 【海外】	著者名：	
	試験期間：	20 -20
	施設名：	228 施設（欧州，北南米，アジア，豪州，南アフリカなど全 29 カ国）
	掲載誌：	未公表社内資料
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書		
5.3.6-1	タイトル：	
	掲載誌：	未公表社内資料
5.3.6-2	タイトル：	
	掲載誌：	未公表社内資料
5.3.6-3	タイトル：	
	掲載誌：	未公表社内資料
5.3.6-4	タイトル：	
	掲載誌：	未公表社内資料
5.3.6-5	タイトル：	
	掲載誌：	未公表社内資料

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録	
5.3.7-1	タイトル： 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表
5.3.7-2	タイトル： 副作用が観察された症例の一覧表
5.3.7-3	タイトル： 重篤な有害事象が観察された症例の一覧表
5.3.7-4	タイトル： 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表
5.3.7-5	タイトル： 臨床検査値の変動を適切に示した図
5.3.7-6	タイトル： MedDRA 用語の日英対比表
5.4 参考文献	
5.4-1	タイトル： Guidance for industry: bioanalytical method validation. 掲載誌： U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, 22.05.2001;1-22
5.4-2	タイトル： Evaluation of the bioequivalence of highly-variable drugs and drug products. 掲載誌： Pharm Res 18 (6), 728 - 733 (2001)
5.4-3	タイトル： Rapid induction of P-glycoprotein expression by high permeability compounds in colonic cells in vitro: a possible source of transporter mediated drug interactions? 掲載誌： Pharm Res 2001;18(6):728-733
5.4-4	タイトル： The effect of short- and long-term administration of verapamil on the disposition of cytochrome P450 3A and P-glycoprotein substrates. 掲載誌： Clin Pharmacol Ther 79 (3), 218 - 230 (2006)
5.4-5	タイトル： Quinidine dosage, with special reference to an oral loading dose schedule. 掲載誌： Br J Clin Pharmacol 1979;7:293-297
5.4-6	タイトル： Pharmacokinetics of quinidine and three of its metabolites in man. 掲載誌： J Pharmacokinet Biopharm 1984;12 (1):1-21
5.4-7	タイトル： Quinidine single dose pharmacokinetics and pharmacodynamics are unaltered by omeprazole. 掲載誌： Aliment Pharmacol Ther 1991;5(5):523-531
5.4-8	タイトル： Contribution of increased oral bioavailability and reduced nonglomerular renal clearance of digoxin to the digoxin-clarithromycin interaction. 掲載誌： Br J Clin Pharmacol 2003;56(1):32-38
5.4-9	タイトル： Effect of clarithromycin on steady-state digoxin concentrations. 掲載誌： Ann Pharmacother 2003;37(2):178-181
5.4-10	タイトル： Role of P-glycoprotein inhibition for drug interactions: evidence from in vitro and pharmacoepidemiological studies. 掲載誌： Clin Pharmacokinet 2007;46(12):1039-1049
5.4-11	タイトル： Interrelationship between substrates and inhibitors of human CYP3A and P-glycoprotein. 掲載誌： Pharm Res 1999;16(3):408-414
5.4-12	タイトル： Quinidine as a probe for the role of P-glycoprotein in the intestinal absorption and clinical effects of fentanyl. 掲載誌： J Clin Pharmacol 2004;44:224-233
5.4-13	タイトル： Guidance for industry: drug interaction studies - study design, data analysis, and implications for dosing and labeling. 掲載誌： U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER);2006
5.4-14	タイトル： Molecular properties of WHO essential drugs and provisional biopharmaceutical classification. 掲載誌： Mol Pharm 1 2003;(1):85-96
5.4-15	タイトル： Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. 掲載誌： Lancet 2006;367(9526):1903-1912
5.4-16	タイトル： Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. 掲載誌： N Engl J Med 2009;360(20):2066-2078

5.4 参考文献 (続き)	
5.4-17	タイトル : Comparison of idraparinux with vitamin K antagonists for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation: a randomised, open-label, non-inferiority trial 掲載誌 : Lancet 2008;371(9609):315-321
5.4-18	タイトル : Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. 掲載誌 : Lancet 2003;362 (9397):1691-1698
5.4-19	タイトル : Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. 掲載誌 : JAMA 2005;293(6):690-698
5.4-20	タイトル : Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. 掲載誌 : Lancet 2007;370:493-503
5.4-21	タイトル : A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. 掲載誌 : N Engl J Med 2002;437(23):1825-1833
5.4-22	タイトル : Warfarin use among ambulatory patients with nonvalvular atrial fibrillation: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study. 掲載誌 : Ann Intern Med 1999;131(12): 927-934
5.4-23	タイトル : Antithrombotic drug development for atrial fibrillation: proceedings, Washington, DC, July 25-27, 2005. 掲載誌 : Am Heart J 2008;155(5):829-840
5.4-24	タイトル : Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. 掲載誌 : Ann Intern Med 1999;131(7):492-501
5.4-25	タイトル : The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. 掲載誌 : Ann Intern Med 2009;151,297-305
5.4-26	タイトル : Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. 掲載誌 : Circulation 2007;115(21):2689-2696
5.4-27	タイトル : A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy 掲載誌 : Thromb Haemost 1993;69(3):236-239
5.4-28	タイトル : Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation: observing outcomes associated with varying levels of INR control. 掲載誌 : Thromb Res 2009;124:37-41
5.4-29	タイトル : Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. 掲載誌 : Archives of Internal Medicine 1994;154: 1449-1457
5.4-30	タイトル : Anticoagulants and transaminase elevation. 掲載誌 : Circulation 2006; 113: 698-702
5.4-31	タイトル : ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation - executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): 掲載誌 : Circulation 2006;114:700-752
5.4-32	タイトル : Risks and benefits of combining aspirin with anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: an exploratory analysis of stroke prevention using an oral thrombin inhibitor in atrial fibrillation (SPORTIF) trials. 掲載誌 : American Heart Journal 2006; 152: 967-973
5.4-33	タイトル : Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or combined antiplatelet therapy: an ACTIVE W substudy. 掲載誌 : Journal of the American College of Cardiology 2007; 50: 2156-2161
5.4-34	タイトル : Reversibility of the anticoagulant effect of high doses of the direct thrombin inhibitor dabigatran, by recombinant factor VIIa or activated prothrombin complex concentrate. 掲載誌 : Haematologica 2008; 93(Suppl 1): 148

5.4 参考文献 (続き)	
5.4-35	タイトル : Rationale and design of RE-LY: randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran 掲載誌 : American Heart Journal 2009; 157: 805-810
5.4-36	タイトル : CDER-PhRMA-AASLD Conference 2000: clinical white paper, November 2000 掲載誌 : CDER-PhRMA-AASLD Conf: 2000
5.4-37	タイトル : Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. 掲載誌 : N Engl J Med 2002; 347(13): 969-974
5.4-38	タイトル : Oral ximelagatran for secondary prophylaxis after myocardial infarction: the ESTEEM randomised controlled trial. 掲載誌 : Lancet 2003;362(9386):789-797
5.4-39	タイトル : Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. 掲載誌 : Annals of Internal Medicine 2004;141(10): 745-752
5.4-40	タイトル : Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. 掲載誌 : J Thromb Haemost 2005;3:692-694
5.4-41	タイトル : Disparate stroke rates on warfarin among contemporaneous cohorts with atrial fibrillation: potential insights into risk from a comparative analysis of sportif III versus sportif V. 掲載誌 : Stroke 2008; 39(11): 3009-3014
5.4-42	タイトル : Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. 掲載誌 : Circulation 2008; 118(20): 2029-2037
5.4-43	タイトル : A review of the effects of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran on coagulation assays. 掲載誌 : Thrombosis Research 2005; 115: 9-18
5.4-44	タイトル : Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: the HERO-2 randomised trial. 掲載誌 : Lancet 2001;358:1855-1863
5.4-45	タイトル : The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. 掲載誌 : N Engl J Med 1990; 323(3): 147-152
5.4-46	タイトル : The effect of warfarin and intensity of anticoagulation on outcome of intracerebral hemorrhage. 掲載誌 : Archives of Internal Medicine 2004;164:880-884
5.4-47	タイトル : Assessing kidney function - measured and estimated glomerular filtration rate. 掲載誌 : N Engl J Med 2006; 354(23): 2473-2483
5.4-48	タイトル : Comparison of ximelagatran with warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement. 掲載誌 : The new england journal of medicine 2003;349:1703-12.
5.4-49	タイトル : Ximelagatran vs low-molecular-weight heparin and warfarin for the treatment of deep vein thrombosis: a randomized trial. 掲載誌 : JAMA 2005;293(6):681-689
5.4-50	タイトル : Secondary prevention of venous thromboembolism with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran. 掲載誌 : N Engl J Med 2003; 349(18): 1713-1721
5.4-51	タイトル : Bos AA van den, Deckers JW, Heyndrickx GR, Laarman GJ, Suryapranata H, Zijlstra F, Close P, Rijnierse JJMM, Buller HR, Serruys PW Safety and efficacy of recombinant hirudin (CGP 39 393) versus heparin in patients with stable angina undergoing coronary angioplasty. 掲載誌 : Circulation 1993;88(5), 2058-2066
5.4-52	タイトル : Benet LZ. Impact of intraindividual variability of drugs on therapeutic outcomes: Lessons from outside transplantation. . 掲載誌 : Transplant Proc 1998 ; 30; 1650-1651
5.4-53	タイトル : Patterson SD, Zariffa NMD, Montague TH, Howland K. Non-traditional study designs to demonstrate average bioequivalence for highly variable drug products. 掲載誌 : Eur J Pharm Sci 2001; 57:663-670

5.4 参考文献 (続き)	
5.4-54	タイトル : Blume H, Midha KK. Report of Consensus Meeting: Biointernational '92. Conference on Bioavailability, Bioequivalence and Pharmacokinetic Studies. Bad Homburg, Germany, 20-22 May, 1992. 掲載誌 : Eur J Pharm Sci 1993; 1:165-171
5.4-55	タイトル : Bioequivalence approaches for highly variable drugs and drug products. 掲載誌 : Pharm Res 2007;25(1):237-241
5.4-56	タイトル : MDR1-mediated interaction of digoxin with antiarrhythmic or antianginal drugs. 掲載誌 : Biol Pharm Bull 2002;25(12):1604-1607
5.4-57	タイトル : Evaluation of orally administered highly variable drugs and drug formulations. Pharm Res 1996;13(11):1590-1594. 掲載誌 : http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4241B1-02-23-FDA-Bioequiv%20OGD%20Oct%206%202006%20Background.pdf 2006
5.4-58	タイトル : Bioequivalence requirements for highly variable drugs and drug products (background information for Advisory Committee Meeting October 6, 2006). 掲載誌 : 未公表社内資料
5.4-59	タイトル : Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption. 掲載誌 : Clin Pharmacol Ther 2006;80:486-501.
5.4-60	タイトル : Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. 掲載誌 : N Engl J Med 2003;349(13):1227-1235.
5.4-61	タイトル : Nieuwenhuizen W. Soluble fibrin as a molecular marker for a pre-thrombotic state: a mini-review. 掲載誌 : Blood Coagul Fibrinolysis 1993;4(1):93-96.
5.4-62	タイトル : Coupled D dimer and fibrinogen levels during thrombolytic therapy of venous thromboembolism. 掲載誌 : Thromb Res 1992;65(3):457-462.
5.4-63	タイトル : CADET Study Investigators. A randomized comparison of the effects of aspirin and clopidogrel on thrombotic risk factors and C-reactive protein following myocardial infarction: the CADET trial. 掲載誌 : J Thromb Haemost 2004;2(11):1934-1940.
5.4-64	タイトル : Effects of fixed low-dose warfarin, aspirin-warfarin combination therapy, and dose-adjusted warfarin on thrombogenesis in chronic atrial fibrillation. 掲載誌 : Stroke 2000;31:828-833.
5.4-65	タイトル : A prospective randomized trial of aspirin-clopidogrel combination therapy and dose-adjusted warfarin on indices of thrombogenesis and platelet activation in atrial fibrillation. 掲載誌 : J Am Coll Cardiol 2002;40(3):484-490.
5.4-66	タイトル : Evaluation of dose-related effects of aspirin on platelet function: results from the aspirin-induced platelet effect (ASPECT) study. 掲載誌 : Circulation 2007;115(25):3156-3164.
5.4-67	タイトル : Guidance for industry: population pharmacokinetics. Rockville: 掲載誌 : US Department of Health and Human Services, FDA 1999:1-31.
5.4-68	タイトル : Guidance for industry: exposure-response relationships - study design, data analysis, and regulatory applications (April 2003). In: Rockville: 掲載誌 : U.S.Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) 2003:1-25.
5.4-69	タイトル : Guideline for industry: dose-response information to support drug registration 掲載誌 : (ICH-E4, November 1994). 1994:1-15.
5.4-70	タイトル : Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO study). 掲載誌 : American Journal of Cardiology, Article in Press, doi:10.1016/j.amjcard.2007.06.034 Am J Cardiol 2007;100:1419-1426.
5.4-71	タイトル : Atrial fibrillation and stroke: concepts and controversies. 掲載誌 : Stroke 2001 ; 32 : 803-808
5.4-72	タイトル : Communication between multiple drug binding sites on P-glycoprotein. 掲載誌 : Mol Pharmacol 2000;58(3):624-632.
5.4-73	タイトル : A regulatory viewpoint on transporter-based drug interactions. 掲載誌 : Xenobiotica 2008;38(7/8):709-724.

5.4 参考文献 (続き)	
5.4-74	タイトル : Predicting drug disposition via application of BCS: transport/absorption/elimination interplay and development of a biopharmaceutics drug disposition classification system. 掲載誌 : Pharm Res 2005;22(1):11-23.
5.4-75	タイトル : Effects of itraconazole and diltiazem on the pharmacokinetics of fexofenadine, a substrate of P-glycoprotein. 掲載誌 : Br J Clin Pharmacol 2006;61(5):538-544.
5.4-76	タイトル : Guidelines for pharmacotherapy of atrial fibrillation (JCS 2008). 掲載誌 : Circ J 72 (Suppl 4), 2008 ; 1581 - 1638
5.4-77	タイトル : Guidelines for the Management of Stroke Japanese guidelines for the management of stroke (2004). 掲載誌 : 脳卒中治療ガイドライン 2004
5.4-78	タイトル : The therapy and management of atrial fibrillation Q & A. Original in Japanese. 掲載誌 : 医学書院;心房細動の治療と管理 Q&A
5.4-79	タイトル : Guidelines for the management of cardiac diseases complicated with cerebrovascular disease, chronic kidney disease, or peripheral vascular disease (JCS 2008). 掲載誌 : Circ J 72 (Suppl 4), 1545 - 1579 (2009)
5.4-80	タイトル : Japanese Stroke Data Bank. 掲載誌 : 中山書店;脳卒中データバンク 2009
5.4-81	タイトル : Significance and development of Japanese Stroke Data Bank. 掲載誌 : Jpn J Clin Med 64 (Suppl 7), 25 - 31 (2006)
5.4-82	タイトル : Effect of the thrombin inhibitor argatroban in acute cerebral thrombosis. 掲載誌 : Semin Thromb Hemost 23 (6), 531 - 534 (1997)
5.4-83	タイトル : NDA 22-512 User Fee PD3009659 Dabigatran etexilate mesylate (BIBR 1048 MS) Sequence 0007 Original New Drug Application / Efficacy Information Amendment
5.4-84	タイトル : NDA 22-512 Dabigatran etexilate mesylate (BIBR 1048 MS) Sequence 0018 Response to Information Request / Efficacy Information Amendment

1.12 添付資料一覧表 [提出すべき資料がない項目リスト]

【第3部(モジュール3)品質に関する文書】

3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価

3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性

3.2.P.5.5 不純物の特性

3.2.A その他

【第4部(モジュール4)非臨床試験報告書】

4.2.1 薬理試験

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

4.2.3 毒性試験

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

4.2.3.4.3 その他の試験

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

4.2.3.7.1 抗原性試験

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

4.2.3.7.4 依存性試験

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

【第5部(モジュール5)臨床試験報告書】

5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

5.3.5.2 非対照試験報告書