

dabigatran etexilate methanesulfonate (JAN)
ダビガトランエテキシラート
メタンスルホン酸塩
直接トロンビン阻害剤 333

基本電子添文 プラザキサカプセル2023年11月改訂

〔製品〕 規制等：〔処方〕 《プラザキサカプセル75・110mg 2011.01.21承認》

プラザキサ Praxasa カプセル75・110mg（日本ベーリンガー）

〔組成〕〔カプセル〕：1カプセル中ダビガトランエテキシラートとして75mg，110mg

ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩86.48mgはダビガトランエテキシラート75mgに相当

〔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

〔効能関連注意〕：人工心臓弁置換術後の抗凝固療法には使用しない（その他の注意参照）

〔用法・用量〕 ダビガトランエテキシラートとして1回150mgを1日2回経口投与。必要に応じて，1回110mgを1日2回投与に減量

〔用法関連注意〕 ①次の患者では，ダビガトランの血中濃度が上昇するおそれがあるため，1回110mg 1日2回投与を考慮する ②中等度の腎障害（クレアチニンクリアランス30～50mL/min）のある患者（重要な基本的注意②参照） ③P-糖蛋白阻害剤（経口剤）を併用している患者（相互作用②参照） ④次のような出血の危険性が高いと判断される患者では，本剤1回110mg 1日2回投与を考慮し，慎重に投与する ⑤70歳以上の患者（警告参照） ⑥消化管出血の既往を有する患者（警告，重要な基本的注意①，特定背景関連注意①②参照）

〔警告〕 本剤により消化管出血等の出血による死亡例が認められている。使用にあたっては，出血の危険性を考慮し，本剤の投与の適否を慎重に判断する。本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されていないため，本剤投与中は，血液凝固に関する検査値のみならず，出血や貧血等の徴候を十分に観察する。これらの徴候が認められた場合には，直ちに適切な処置を行う（禁忌③～⑤，用法関連注意②，重要な基本的注意①～③⑤～⑦⑧，特定背景関連注意①②③，過量投与①②参照）

〔禁忌〕 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30mL/min未満）のある患者（重要な基本的注意②，特定背景関連注意①②③，薬物動態②③参照） 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〕（警告，重要な基本的注意①，特定背景関連注意①②参照） ④臨床的に問題となる出血リスクのある器質的病変（6ヵ月以内の出血性脳卒中を含む）の患者（警告，特定背景関連注意①②参照） 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〕（警告，特定背景関連注意①②参照） ⑥イトラコナゾール（経口剤）を投与中の患者（特定背景関連注意①⑤，相互作用①参照）

【重要な基本的注意】 ①使用にあたっては，患者の状態（腎機能，高齢者，消化管出血の既往等）による出血の危険性を考慮し，本剤の投与の適否を慎重に判断する（警告，禁忌③，用法関連注意②，特定背景関連注意①②③参照） ②本剤は主に腎臓を介して排泄されるため，腎障害のある患者では，血中濃度が上昇し，出血の危険性が増大するおそれがある。本剤を投与する前に，必ず腎機能を確認する。また，投与中は適宜，腎機能検査を行い，腎機能の悪化が認められた場合には，中止や減量を考慮する（警告，禁忌③，用法関連注意①，特定背景関連注意①②③⑤，薬物動態②③参照） ③本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されていないため，投与中は，血液凝固に関する検査値のみならず，出血や貧血等の徴候を十分に観察する。これらの徴候が認められた場合には，直ちに中止や止血など適切な処置を行う。特に特定背景関連注意の項に掲げられた患者には注意する。本剤投与中の出血はどの部位にも発現する可能性があることに留意し，ヘモグロビン，ヘマトクリット，血圧の低下あるいは血尿などの出血の徴候に注意する。特に消化管出血には注意が必要であり，吐血，血便などの症状が認められた場合は中止する（警告，過量投与②

参照） ④患者には出血しやすくなることを説明し，鼻出血，歯肉出血，皮下出血，血尿，血便等の異常な出血が認められた場合には，直ちに医師に連絡するよう指導する（警告参照） 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（特定背景関連注意①②参照） 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（特定背景関連注意①②参照） 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拮抗薬を中止し，PT-INRが2.0未満になれば投与可能である（特定背景関連注意①②参照） ⑧aPTT（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（警告参照） ⑨生体組織検査，大きな外傷，細菌性心内膜炎など出血の危険性が増大する場合，出血や貧血の徴候に十分注意する（警告，特定背景関連注意①②参照） ⑩手術や侵襲的手技を実施する患者では，出血の危険性が増大するため危険性に応じて本剤を一時中止する。可能であれば，手術や侵襲的手技の24時間前までに中止する。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。また，手術後は止血を確認した後に，本剤を再開する（警告，特定背景関連注意①②参照） ⑪患者の判断で本剤を中止することのないよう十分な服薬指導をする。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。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 ⑫本剤投与中の患者で生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時，もしくは重大な出血が予想される緊急を要する手術又は処置の施行時に本剤の抗凝固作用の中和を必要とする場合には，中和剤であるイダルシズマブ（遺伝子組換え）の電子添文を必ず参照し，禁忌，重要な基本的注意，特定背景関連注意，副作用等の使用上の注意の記載を確認する（警告参照） ⑬本剤が食道に滞留した場合，食道潰瘍及び食道炎が現れるおそれがあるので，次の点を患者に指導する（重大な副作用②参照） ⑭本剤を速やかに胃に到達させるため，十分量（コップ1杯程度）の水とともに服用する ⑮食道疾患の症状（嚥下困難又は嚥下痛，胸骨後部の痛み，高度の持続する胸やけ等）が現れた場合には，担当医に相談する 【特定背景関連注意】

①合併症・既往歴等のある患者 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（警告，用法関連注意②参照） ④出血の危険性が高い患者：（警告，禁忌③～⑤，重要な基本的注意①②③⑤～⑦⑧⑨参照） ⑤腎機能障害患者 透析患者を含む高度の腎障害（クレアチニンクリアランス30mL/min未満）のある患者：投与しない。ダビガトランの血中濃度が上昇するおそれがある（禁忌②，重要な基本的注意②，薬物動態②③参照） ⑥妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。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（薬物動態②参照） ⑦授乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し，授乳の継続又は中止を検討する。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（薬物動態②参照） ⑧小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない ⑨高齢者：一般に腎機能が低下しダビガトランの血中濃度が上昇する可能性がある（重要な基本的注意②，薬物動態②③参照）

【相互作用】 本剤はP-糖蛋白の基質である

①併用禁忌

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）（禁忌③参照）	併用によりダビガトランの血中濃度が上昇し，出血の危険性が増大することがあるので，併用しない	本剤による抗凝固作用が増強することがある

②併用注意

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	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。やむ	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

タ

2 タヒカ

塩等	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	
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、出血の危険性が増大する可能性がある	
P-糖蛋白阻害剤(経口剤) ・ペラパミル塩酸塩(用法関連注意 ^⑨ 、薬物動態 ^{⑩⑪} 参照)	併用によりダビガトランの血中濃度が上昇することがあるため、本剤1回110mg 1日2回投与を考慮する。また、本剤と同時にペ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日間はペ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	本剤による抗凝固作用が増強することがある
P-糖蛋白阻害剤(経口剤) ・アミオダロン塩酸塩 ・キニジン硫酸塩水和物 ・タクロリムス ・シクロスポリン ・リトナビル ・ネルフィナビル ・サキナビル ・グレカプレビル水和物・ビプレントスビル配合剤等(用法関連注意 ^⑨ 参照)	これらの薬剤との併用により、ダビガトランの血中濃度が上昇することがあるため、本剤1回110mg 1日2回投与を考慮する	
P-糖蛋白阻害剤(経口剤) ・クラリスロマイシン	前記のP-糖蛋白阻害剤のような顕著な影響は受けないが、併用によりダビガトランの血中濃度が上昇することがある	
P-糖蛋白誘導剤 ・リファンピシン ・カルバマゼピン ・セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート)含有食品等	これらの薬剤との併用により、ダビガトランの血中濃度が低下することがある	本剤による抗凝固作用が減弱することがある
選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI)	これらの薬剤との併用により、出血の危険性が増大したとの報告がある	機序は不明である

【副作用】次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 ②出血(消化管出血、頭蓋内出血等)：消化管出血(1.6%)、頭蓋内出血(頻度不明)等の出血が現れることがある ③間質性肺炎(頻度不明)：咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施する。異常が認められた場合には、中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う ④アナフィラキシー(頻度不明)：アナフィラキシー(蕁麻疹、顔面腫脹、呼吸困難等)が現れることがある ⑤急性肝不全(頻度不明)、肝機能障害(頻度不明)、黄疸(頻度不明) ⑥食道潰瘍(頻度不明)、食道炎(頻度不明)

明)：(重要な基本的注意^⑨参照) ①急性腎障害(頻度不明)：経口抗凝固薬の投与後に急性腎障害が現れることがある。経口抗凝固薬投与後の急性腎障害の中には、血尿を認めるもの、腎生検により尿細管内に赤血球円柱を多数認めるものが報告されている

②その他の副作用

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

【過量投与】①症状：過量投与により、出血の危険性が増大する(警告参照) ②処置：出血性の合併症が発現した場合は本剤を中止し、出血の原因を確認する。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。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(警告、重要な基本的注意^⑨参照) 【適用上の注意】薬剤交付時の注意 ①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。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。*：1アルミビロー包装中に28カプセル(14カプセル入りPTPシート×2)を含む(取扱上の注意参照) ②カプセルを開けて服用しないよう指導する 【その他の注意】臨床使用に基づく情報 ①適応外であるが、海外で実施された機械式心臓弁置換術後患者(術後3～7日以内又は術後3ヵ月以上経過した患者)を対象とした本剤とワルファリンの第Ⅱ相比較・用量設定試験(計252例)において、血栓塞栓事象及び出血事象がワルファリン投与群と比較して本剤投与群で多くみられた。特に、術後3～7日以内に本剤を開始した患者において、出血性心嚢液貯留が認められた(効能関連注意参照)

②海外において実施された3抗体(ループスアンチコアグラント、抗カルジオリピン抗体、抗 β_2 -グリコプロテインI抗体)のいずれもが陽性で、血栓症の既往がある抗リン脂質抗体症候群患者を対象とした直接作用型経口抗凝固薬(リバーロキサパン)とワルファリンの非盲検無作為化試験において、血栓塞栓性イベントの再発が、ワルファリン群61例では認められなかったのに対し、リバーロキサパン群では59例中7例に認められたとの報告がある 【取扱い上の注意】アルミビロー包装開封後は、湿気を避けて保存する(適用上の注意^①参照) 【保存等】室温保存。有効期間：3年

【薬物動態】①血中濃度 ②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のダビガトランとなる。ダビガトランの一部は更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。健康被験者に空腹時経口投与後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 ③日本人健康成人男性に110mg及び150mgを食後単回投与又は1日2回7日間反復経口投与時の総ダビガトランの血漿中濃度推移は添付文書参照、薬物動態パラメータ〔幾何平均値(%CV^{※1})〕は次表のとおり

《初回投与》

	AUC ₀₋₁₂ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{※2} (hr)
110mg(12例)	485(19.6)	94.4(26.3)	4.00(3.00-4.00)
150mg(12例)	623(23.0)	116(27.9)	4.00(2.00-6.00)

《1日2回反復投与》

	AUC _{r,ss} ^{※3} (ng・hr/mL)	C _{max,ss} (ng/mL)	t _{max,ss} ^{※2} (hr)	t _{1/2,ss} (hr)
110mg(11例)	818(18.8)	124(25.5)	4.00 (3.00-6.00)	10.7(19.8)
150mg(12例)	1,100(19.1)	169(26.3)	4.00 (2.00-4.00)	11.8(13.7)

※1：幾何変動係数。※2：中央値(最小値-最大値)。※3： τ は12時間、ssは定常状態のパラメータ

④吸収(外国人データ) 食事の影響：健康被験者に、高脂質、高カロリーの朝食後に投与時、空腹時に比べAUC_{0-∞}は約27%増加したが、C_{max}は約9%上昇。t_{max}は約2時間延長したが、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 ⑤分布：ダビガトランのヒト血漿蛋白結合率は、*in vitro*で28.2~31.5%。¹⁴C-ダビガトランエテキシラートを投与した動物実験(ラット)で、胎児及び乳汁への放射能移行が認められている(特定背景関連注意^⑥参照) ⑥代謝：*in vitro*で、ダビガトランエテキシラートはエステラーゼによる加水分解によってダビガトランへ変換され、その一部はグルクロン酸抱合される。薬物代謝酵素P-450による代謝は受けない ⑦排泄(外国人データ)：健康被験者に¹⁴C-ダビガトラン(活性代謝物)を静注168時間後までに投与量の85%が尿中に、6%が糞便中に排泄 ⑧特定の背景を有する患者(外国人データ) ⑨腎障害患者 ⑩軽度~高度腎障害患者に150mgを単回投与時の総ダビガトランのAUC_{0-∞}の幾何平均値は健康被験者に比べ、それぞれ1.5倍、3.2倍、6.3倍高くなった(禁忌^⑨、重要な基本的注意^⑩、特定背景関連注意^⑥参照)

《総ダビガトランの薬物動態パラメータ(幾何平均値)に及ぼす腎機能の影響》

対象(例数)	クレアチニンクリアランス (mL/min)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)
健康被験者(6例)	80超	781	78.6	13.4
軽度腎障害(6例)	50超80以下	1,170	87.6	15.3
中等度腎障害(6例)	30超50以下	2,460	133	18.4
高度腎障害(11例)	30以下	4,930	166	27.2

⑪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120mL/min以下の患者ではクレアチニンクリアランスが1mL/min低下することによる本薬のCL/F(みかけのクリアランス)が0.64%低下すると推定。クレアチニンクリアランス88mL/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50mL/min及び30mL/minに低下した場合、AUC_{r,ss}はそれぞれ1.4倍、1.9倍に増加すると推定 ⑫肝障害患者：中等度肝障害患者に150mgを単回投与時の総ダビガトランのAUC_{0-∞}は健康被験者と同程度 ⑬高齢者：65歳を超える高齢男性被験者での定常状態のAUC_{r,ss}は18~40歳の健康男性被験者に比べ約2.2倍。若年被験者と高齢被験者の曝露の差は高齢者でのクレアチニンクリアランス低下のためと考えられる(特定背景関連注意^⑥参照) ⑭女性：健康男女被験者を対象とした第I相試験で、女性被験者のAUC_{0-∞}は

男性被験者より若干高かったが、その差は概して50%未満。一般的に女性では男性より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。臨床試験で、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 ⑮薬物相互作用(外国人データ)：ダビガトランエテキシラート及びダビガトランは、*in vitro*において薬物代謝酵素P-450を阻害及び誘導しないことが示されている ⑯アトルバスタチン：アトルバスタチンとの経口投与での相互作用を検討時、本剤の薬物動態又は薬力学的作用に影響を及ぼさず、また逆に本剤がアトルバスタチンに問題となる影響を与えることもなかった ⑰ジクロフェナクナトリウム：ジクロフェナクナトリウムとの経口投与での相互作用を検討時、本剤の薬物動態又は薬力学的作用に影響を及ぼさず、また逆に本剤がジクロフェナクナトリウムに問題となる影響を与えることもなかった ⑱ジゴキシン：ジゴキシンとの経口投与での相互作用を検討時、本剤の薬物動態又は薬力学的作用に影響を及ぼさず、また逆に本剤がジゴキシンに問題となる影響を与えることもなかった ⑲アミオダロン：アミオダロンと本剤を経口投与で併用時、総ダビガトランのAUC_{r,ss}、C_{max,ss}の幾何平均値はそれぞれ1.58倍、1.50倍に増加。この相互作用はP-糖蛋白の阻害によるものと考えられる ⑳ベラパミル：ベラパミルを本剤投与の1時間前に単回経口投与時、総ダビガトランのAUC_{0-∞}、C_{max}の幾何平均値はそれぞれ2.43倍、2.79倍に増加したが、ベラパミルの反復経口投与で、本剤をベラパミルの2時間前に投与時、臨床的に問題となる相互作用は認められなかった(AUC_{0-∞}は1.18倍、C_{max}は1.12倍に増加)。この相互作用はP-糖蛋白の阻害によるものと考えられる(相互作用^⑥参照) ㉑ケトコナゾール：ケトコナゾール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。この相互作用はP-糖蛋白の阻害によるものと考えられる ㉒キノジン：キノジンの経口投与との併用では総ダビガトランの曝露量が1.53~1.56倍に増加。この相互作用はP-糖蛋白の阻害によるものと考えられる ㉓リファンビン：リファンビンの経口投与との併用では、総ダビガトランの曝露量が約1/3に低下。この相互作用はP-糖蛋白の誘導によるものと考えられる ㉔クラリスロマイシン：クラリスロマイシン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】有効性及び安全性に関する試験 ①国際共同第Ⅲ相試験：非弁膜症性心房細動患者18,113例(うち日本人326例)を対象として、ワルファリンに対する本剤の非劣性の検証を目的とした国際共同試験を実施。*：年間イベント発現率=(イベント発生患者の例数/患者年)×100 ②試験全体 ③脳卒中/全身性塞栓症のイベント発現例数/投与例数(年間イベント発現率)*[投与期間1.84年(中央値)]は、本剤110mg 1日2回投与群、本剤150mg 1日2回投与群、ワルファリン投与群で、それぞれ182/6,015(1.53%)、133/6,076(1.10%)、198/6,022(1.68%)。ハザード比*(95%信頼区間)は、本剤110mg 1日2回vsワルファリン、本剤150mg 1日2回vsワルファリンで、それぞれ0.91(0.75, 1.12)、0.66(0.53, 0.82)。*：非劣性の許容限界値はハザード比1.46とされた ④血管死の発現例数(年間イベント発現率)は、本剤110mg 1日2回投与群、本剤150mg 1日2回投与群、ワルファリン投与群で、それぞれ288/6,015(2.42%)、273/6,076(2.27%)、317/6,022(2.69%) ⑤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110mg 1日2回投与群、150mg 1日2回投与群、ワルファリン投与群で、それぞれ318/6,015(2.67%)、375/6,076(3.11%)、396/6,022(3.36%) ⑥日本人集団：全体の成績と比べて同様の傾向がみられた ⑦脳卒中/全身性塞栓症のイベント発現例数/投与例数(年間イベント発現率)*[投与期間1.33年(中央値)]は、本剤110mg 1日2回投与群、本剤150mg 1日2回投与群、ワルファリン投与群で、それぞれ2/107(1.38%)、1/111(0.67%)、4/108(2.65%)。ハザード比(95%信頼区間)は、本剤110mg 1日2回vsワルファリン、本剤150mg 1日2回vsワルファリンで、それぞれ0.52(0.10, 2.84)、0.25(0.03, 2.27) ⑧血管死の発現例数(年間イベント発現率)は、本剤110mg 1日2回投与群、150mg 1日2回投与群、ワルファリン投与群で、それぞれ8/107(5.53%)、5/111(3.33%)、5/108(3.31%) ⑨安全性解析対象集団のうち本剤が投与された12,043例中、副作用が報告された症例は2,575例(21.4%)。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%)。安全性解析対象集団のうち本剤が投与された日本人216例中、副作用が報告された症例は86例(39.8%)。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%) ⑩国内第Ⅱ相試験〔非弁膜症性心房細動患者166例を対象〕 ⑪血栓塞栓症イベント発現例数/投与例数(発現率)[投与期間84日(中央値)]はワルファリン投与群で1/62(1.6

4 タヒカ

%)に虚血性脳卒中が発現したが、本剤110mg 1日2回投与群で0/46(0%)、150mg 1日2回投与群で0/58(0%)で、発現はみられなかった ⑤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110mg 1日2回投与群、150mg 1日2回投与群、ワルファリン投与群で、それぞれ0/46(0%)、1/58(1.7%)、2/62(3.2%) ⑥安全性解析対象集団のうち本剤が投与された104例中、副作用が報告された症例は30例(28.8%)。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%)

【薬効薬理】①作用機序：活性代謝物であるダビガトランは選択的かつ可逆的にトロンビンの活性部位に結合し、フィブリノーゲンからフィブリンに変換するトロンビンの触媒反応を阻害 ②凝固時間に対する作用：活性代謝物のダビガトランはヒト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)、プロトロンビン時間(PT)を濃度依存的に延長。各パラメータを2倍に延長させるのに必要なダビガトラン濃度(ED₂₀₀)はそれぞれ0.23、0.18、0.83μmol/L。ラット、ウサギ、アカゲザルの血漿でも、同様の抗凝固作用を示した。また、*ex vivo*でも、ダビガトランはラット、アカゲザル、ウサギで用量依存的な抗凝固作用(aPTT延長作用)を示した ③静脈血栓症モデルに対する作用：ダビガトラン静注と本薬の経口投与による抗血栓作用をラット、ウサギの静脈血栓症モデルで検討。静注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、ウサギでそれぞれ0.033mg/kg、0.066mg/kg。完全に血栓を阻害する用量はラット、ウサギでそれぞれ0.1mg/kg、0.5mg/kg。ラットに本薬5~30mg/kgを経口投与時、5mg/kgで投与30分後に約80%の血栓形成阻害、20mg/kg以上の用量で完全な血栓形成阻害がみられた。ウサギでも同様の血栓形成阻害作用がみられた ④止血に及ぼす影響：ラット尾部を切開し出血させ、止まるまでの時間に及ぼす作用を検討。ダビガトランは静注で、用量依存的に出血時間を延長し、有意に延長させた最小用量は0.5mg/kg。ラットの静脈血栓症モデルでの静注により、完全に血栓を阻害する用量(0.1mg/kg)と比べ、5倍の安全域が示された

(性状)ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩は帯黄白色又は黄色の結晶性の粉末。融点：180±3℃