

総合製品情報概要



直接トロンビン阻害剤

プラザキサ[®]

薬価基準収載

75mg
カプセル 110mg

ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩製剤

処方箋医薬品
(注意-医師等の処方箋により使用すること)**Prazaxa[®] Capsules 75mg・110mg**

1. 警告

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

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

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

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 透析患者を含む高度の腎障害(クレアチニクリアランス30mL/min未満)のある患者[8.2、9.1.2、9.2.1、16.6.1参照]

2.3 出血症状のある患者、出血性素因のある患者及び止血障害のある患者[出血を助長するおそれがある。][1.、8.1、9.1.2参照]

2.4 臨床的に問題となる出血リスクのある器質的病変(6ヶ月以内の出血性脳卒中を含む)の患者[1.、9.1.2参照]

2.5 脊椎・硬膜外カテーテルを留置している患者及び抜去後1時間以内の患者[外傷性や頻回の穿刺や術後の硬膜外カテーテルの留置によって脊髄血腫や硬膜外血腫の危険性が増大する。][1.、9.1.2参照]

2.6 イトラコナゾール(経口剤)を投与中の患者[9.1.2、10.1参照]

Contents

目 次

● 開発の経緯	4
● 特性	5
● 製品情報(Drug Information)	6
警告	6
禁忌	6
組成・性状	7
効能又は効果	8
効能又は効果に関する注意	8
用法及び用量	8
用法及び用量に関する注意	8
重要な基本的注意	8
特定の背景を有する患者に関する注意	10
相互作用	11
副作用	12
過量投与	13
適用上の注意	13
その他の注意	13
● 臨床成績	14
1. 有効性に関する臨床成績	14
2. 凝固パラメータに及ぼす影響	26
● 薬物動態	27
吸収・分布・代謝・排泄	27
● 薬効薬理	32
1. 作用機序	32
2. 非臨床試験	34
● 安全性薬理試験及び毒性試験	37
1. 安全性薬理試験	37
2. 毒性試験	38
● 有効成分に関する理化学的知見	40
● 製剤学的事項	41
● 取扱い上の注意	41
● 包装	41
● 関連情報	41
● 主要文献	42
● 製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先)	43

開発の経緯

プラザキサ[®]カプセル(ダビガトランエキシラートメタンスルホン酸塩製剤)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す。

非弁膜症性心房細動による虚血性脳卒中及び全身性塞栓症は、左心房、特に左心耳に形成されるフィブリン血栓が塞栓子となって脳又は全身の動脈を閉塞させることにより発症します。フィブリン血栓は、血液凝固カスケードを経てフィブリノゲンをフィブリンへ変換されることにより形成されます。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変換する反応を触媒する血液凝固カスケードの重要な酵素であり、血栓形成の中心的な役割を果たします。したがって、直接トロンビン阻害剤は非弁膜症性心房細動患者の心房内血栓形成を抑制し、虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制において有用であると考えられています。

そのような背景のもと、ドイツのベーリンガーインゲルハイム社は直接トロンビン阻害剤の開発を進めました。

プロドラッグである本剤は、経口投与の後、消化管から吸収されるとエステラーゼによって活性代謝物であるダビガトランに変換されます。

本剤は第I相試験において日本人の健康成人における安全性を確認した後、非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内第II相試験では第III相国際共同試験で用いられる用量について日本人における検討が行われました。

その後、日本人を含む第III相国際共同試験において非弁膜症性心房細動患者の脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制における有効性が検討されたため、「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」を適応症として、2011年1月に製造販売承認を取得しました。

特性

プラザキサの特性

- 1** 経口投与が可能な直接トロンбин阻害剤です。
(32~34頁参照)
- 2** トロンбинの活性を直接かつ選択的に阻害し、抗凝固作用・抗血栓作用を発揮します
(*in vitro*、ラット、サル、ウサギ)。
(32~36頁参照)
- 3** 非弁膜症性心房細動患者を対象とした日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験において、脳卒中及び全身性塞栓症[※]の発症抑制かつ臨床的有効性が示されています。
(14~22頁参照)
- 4** 重大な副作用として、消化管出血(1.6%)や頭蓋内出血(頻度不明)などの出血、間質性肺炎(頻度不明)、アナフィラキシー(頻度不明)、急性肝不全(頻度不明)、肝機能障害(頻度不明)、黄疸(頻度不明)があらわれることがあります。
主な副作用は、1%以上に鼻出血、消化不良、胃食道炎、恶心、腹部不快感、上腹部痛、心窓部不快感、嘔吐、消化管潰瘍、皮下出血、血尿、胸痛、浮腫が報告されています。
詳細は電子添文の副作用の項及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

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

製品情報 (Drug Information)

■ 「警告・禁忌を含む注意事項等情報」の改訂に十分ご留意ください。

1. 警告

1. 警告

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

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

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

2. 禁忌

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 透析患者を含む高度の腎障害(クレアチニクリアランス30mL/min未満)のある患者
[8.2、9.1.2、9.2.1、16.6.1参照]

2.3 出血症状のある患者、出血性素因のある患者及び止血障害のある患者 [出血を助長するおそれがある。] [1.、8.1、9.1.2参照]

2.4 臨床的に問題となる出血リスクのある器質的病変(6ヶ月以内の出血性脳卒中を含む)の患者
[1.、9.1.2参照]

2.5 脊椎・硬膜外カテーテルを留置している患者及び抜去後1時間以内の患者 [外傷性や頻回の穿刺や術後の硬膜外カテーテルの留置によって脊髄血腫や硬膜外血腫の危険性が増大する。]
[1.、9.1.2参照]

2.6 イトラコナゾール(経口剤)を投与中の患者 [9.1.2、10.1参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	プラザキサカプセル75mg	プラザキサカプセル110mg
有効成分	1カプセル中 ダビガトランエテキシラートメタンスルホン 酸塩 86.48mg (ダビガトランエテキシラートとして75mg)	1カプセル中 ダビガトランエテキシラートメタンスルホン 酸塩 126.83mg (ダビガトランエテキシラートとして110mg)
添加剤	酒石酸、アラビアゴム末、ヒプロメロース、 ジメチルポリシロキサン、タルク、 ヒドロキシプロピルセルロース カプセル本体にカラギーナン、塩化カリウム、 酸化チタン、ヒプロメロースを含有する。	酒石酸、アラビアゴム末、ヒプロメロース、 ジメチルポリシロキサン、タルク、 ヒドロキシプロピルセルロース カプセル本体にカラギーナン、塩化カリウム、 酸化チタン、食用青色2号、 ヒプロメロースを含有する。

3.2 製剤の性状

販売名	プラザキサカプセル75mg	プラザキサカプセル110mg
色・剤形	頭部及び胴部不透明な白色の硬カプセル剤	頭部不透明な淡青色、胴部不透明な淡青色の 硬カプセル剤
内容物	淡黄色の顆粒	淡黄色の顆粒
外形	2号  R75 	1号  R110 
長さ	約18mm	約19mm
直径	約6mm	約7mm
重さ	約0.28g	約0.39g
識別コード	 R75	 R110

4. 効能又は効果

非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制

5. 効能又は効果に関する注意

本剤を人工心臓弁置換術後の抗凝固療法には使用しないこと。[15.1参照]

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関する注意

7.1 以下の患者では、ダビガトランの血中濃度が上昇するおそれがあるため、本剤1回110mg1日2回投与を考慮すること。
・中等度の腎障害(クレアチニクリアランス30-50mL/min)のある患者 [8.2参照]
・P-糖蛋白阻害剤(経口剤)を併用している患者 [10.2参照]

7.2 以下のような出血の危険性が高いと判断される患者では、本剤1回110mg1日2回投与を考慮し、慎重に投与すること。
・70歳以上の患者 [1.参照]
・消化管出血の既往を有する患者 [1.、8.1、9.1.1参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の使用にあたっては、患者の状態(腎機能、高齢者、消化管出血の既往等)による出血の危険性を考慮し、本剤の投与の適否を慎重に判断すること。[1.、2.3、7.2、9.1.2参照]

8.2 本剤は主に腎臓を介して排泄されるため、腎障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがある。本剤を投与する前に、必ず腎機能を確認すること。また、本剤投与中は適宜、腎機能検査を行い、腎機能の悪化が認められた場合には、投与の中止や減量を考慮すること。[1.、2.2、7.1、9.1.2、9.2.1、9.8、16.6.1参照]

8.3 本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されていないため、本剤投与中は、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。これらの徴候が認められた場合には、直ちに投与の中止や止血など適切な処置を行うこと。特に「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項に掲げられた患者には注意すること。

本剤投与中の出血はどの部位にも発現する可能性があることに留意し、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血圧の低下あるいは血尿などの出血の徴候に注意すること。特に消化管出血には注意が必要であり、吐血、血便などの症状が認められた場合は投与を中止すること。[1.. 13.2参照]

8.4 患者には出血しやすくなることを説明し、鼻出血、歯肉出血、皮下出血、血尿、血便等の異常な出血が認められた場合には、直ちに医師に連絡するよう指導すること。[1.参照]

8.5 本剤から他の抗凝固剤(注射剤)へ切り替える際には、本剤投与後12時間の間隔を空けること。[9.1.2参照]。

8.6 他の抗凝固剤(注射剤)から本剤へ切り替える際には、他の抗凝固剤(注射剤)の次回投与予定時間の2時間前から、あるいは持続静注(例えば、未分画ヘパリン)中止時に本剤を投与すること。[9.1.2参照]

8.7 ビタミンK拮抗薬(ワルファリン)から本剤へ切り替える際には、ビタミンK拮抗薬を投与中止し、PT-INRが2.0未満になれば投与可能である。[9.1.2参照]。

8.8 aPTT(活性化部分トロンボプラスチン時間)は、出血している患者では過度の抗凝固作用を判断する目安となる可能性がある。日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験においては、トラフ時aPTTが80秒を超える場合は大出血が多かった。[1.参照]

8.9 生体組織検査、大きな外傷、細菌性心内膜炎など出血の危険性が増大する場合、出血や貧血の徴候に十分注意すること。[1.. 9.1.2参照]

8.10 手術や侵襲的手技を実施する患者では、出血の危険性が増大するため危険性に応じて本剤の投与を一時中止すること。可能であれば、手術や侵襲的手技の24時間前までに投与中止すること。完全な止血機能を要する大手術を実施する場合や出血の危険性が高い患者を対象とする場合には、手術の2日以上前までの投与中止を考慮し、従来の抗凝固療法と同様に代替療法(ヘパリン等)の使用を考慮すること。また、手術後は止血を確認した後に、本剤の投与を再開すること。[1.. 9.1.2参照]

8.11 患者の判断で本剤の服用を中止することのないよう十分な服薬指導をすること。本剤を服用し忘れた場合、同日中にできるだけ早く1回量を服用するとともに次の服用まで6時間以上空けさせること。服用し忘れた場合でも決して2回量を服用しないよう指導すること。

8.12 本剤投与中の患者で生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時、もしくは重大な出血が予想される緊急を要する手術又は処置の施行時に本剤の抗凝固作用の中和を必要とする場合には、中和剤であるイダルシズマブ(遺伝子組換え)の電子添文を必ず参照し、禁忌、重要な基本的注意、特定の背景を有する患者に関する注意、副作用等の使用上の注意の記載を確認すること。[1.参照]

8.13 本剤が食道に滞留した場合、食道潰瘍及び食道炎があらわれるおそれがあるので、以下の点を患者に指導すること。[11.1.5 参照]

- ・本剤を速やかに胃に到達させるため、十分量(コップ1杯程度)の水とともに本剤を服用すること。
- ・食道疾患の症状(嚥下困難又は嚥下痛、胸骨後部の痛み、高度の持続する胸やけ等)があらわれた場合には、担当医に相談すること。

ダビガトラン特異的中和剤 イダルシズマブ

製品名: プリズバインド静注液2.5g*

4. 効能又は効果

以下の状況におけるダビガトランの抗凝固作用の中和

- ・生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時
- ・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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 消化管出血の既往を有する患者及び上部消化管の潰瘍の既往のある患者

出血の危険性が増大するおそれがある。[1.. 7.2参照]

9.1.2 出血の危険性が高い患者

[1.. 2.2-2.6、8.1、8.2、8.5-8.7、8.9、8.10参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 透析患者を含む高度の腎障害(クレアチニクリアランス30mL/min未満)のある患者

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

9.5 妊婦

妊娠又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

動物実験(ラット)で胎児に移行することが認められている。[16.3参照]

9.6 授乳婦

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

動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが認められている。[16.3参照]

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般に腎機能が低下しダビガトランの血中濃度が上昇する可能性がある。[8.2、16.6.3参照]

10. 相互作用

本剤はP-糖蛋白の基質である。

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
P-糖蛋白阻害剤(経口剤) イトラコナゾール(経口剤) [2.6参照]	併用によりダビガトランの血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大することがあるので、併用しないこと。	本剤による抗凝固作用が増強することがある。

*10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン ジピリダモール チクロピジン塩酸塩 クロピドグレル硫酸塩等	これらの薬剤との併用により、ヘモグロビン2g/dL以上の減少を示すような大出血の危険性が増大することがあるので注意すること。やむを得ず併用する場合には治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用投与すること。	本剤は抗凝固作用を有するため、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。
抗凝固剤 ワルファリンカリウム 未分画ヘパリン ヘパリン誘導体 低分子ヘパリン フォンダノリヌクスナトリウム等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ t-PA製剤等 非ステロイド性消炎鎮痛剤 ジクロフェナクナトリウム等	これらの薬剤との併用により、出血の危険性が増大する可能性がある。	
P-糖蛋白阻害剤(経口剤) ペラパミル塩酸塩 [7.1、16.7.5参照]	併用によりダビガトランの血中濃度が上昇することがあるため、本剤1回110mg1日2回投与を考慮すること。また、本剤と同時にペ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こと。	本剤による抗凝固作用が増強することがある。
* P-糖蛋白阻害剤(経口剤) アミオダロン塩酸塩 キニジン硫酸塩水和物 タクロリムス シクロスボリン リトナビル ネルフィナビル サキナビル グレカプレビル水和物・ピブレンタス ビル配合剤等 [7.1参照]	これらの薬剤との併用により、ダビガトランの血中濃度が上昇することがあるため、本剤1回110mg1日2回投与を考慮すること。	
P-糖蛋白阻害剤(経口剤) クラリストロマイシン	上記のP-糖蛋白阻害剤のような顕著な影響は受けないが、併用によりダビガトランの血中濃度が上昇することがある。	
P-糖蛋白誘導剤 リファンビシン カルバマゼビシン 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。	本剤による抗凝固作用が減弱することがある。
選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI) セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI)	これらの薬剤との併用により、出血の危険性が増大したとの報告がある。	機序は不明である。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 出血(消化管出血、頭蓋内出血等)

消化管出血(1.6%)、頭蓋内出血(頻度不明)等の出血があらわれることがある。

11.1.2 間質性肺炎(頻度不明)

咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.3 アナフィラキシー(頻度不明)

アナフィラキシー(じん麻疹、顔面腫脹、呼吸困難等)があらわれることがある。

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

11.1.5 食道潰瘍(頻度不明)、食道炎(頻度不明) [8.13 参照]

11.1.6 急性腎障害(頻度不明)

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

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害		貧血、凝血異常、好酸球増加症	血小板減少症、好中球減少症
免疫系障害			薬物過敏症、そう痒、気管支痙攣、血管浮腫
神経系障害		浮動性めまい、傾眠	
眼障害		結膜出血、結膜ポリープ	
心臓障害		うっ血性心不全、動悸	
血管障害		高血圧、創傷出血	血腫、出血
呼吸器障害	鼻出血(1.3%)	口腔咽頭不快感、口腔咽頭痛、しゃっくり、胸水、咽喉絞扼感	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%)、心窓部不快感(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、口の錯覚	腹痛
肝胆道系障害		胆囊ポリープ、肝障害	
皮膚及び皮下組織障害	皮下出血(3.1%)	発疹、湿疹、じん麻疹、皮膚乾燥、皮膚出血	脱毛症
筋骨格系及び結合組織障害		背部痛、関節腫脹、筋痙攣	出血性関節症
腎及び尿路障害	血尿(1.3%)	腎機能障害、腎不全、排尿困難	尿生殖器出血
生殖系及び乳房障害		良性前立腺肥大症、女性化乳房	
全身障害及び投与局所様態	胸痛(2.2%)、浮腫(1.6%)	異常感、熱感、胸部不快感、疲労、歩行障害	注射部位出血、カテーテル留置部位出血
臨床検査		血中ビリルビン増加、便潜血陽性、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、ヘモグロビン減少、肝酵素上昇、血小板数減少	白血球数減少、血中クレアチニンホスホキナーゼ増加
傷害、中毒及び処置合併症		硬膜下血腫、創傷	外傷性出血、切開部位出血

13. 過量投与

13.1 症状

本剤の過量投与により、出血の危険性が増大する。[1.参照]

13.2 処置

出血性の合併症が発現した場合は本剤を投与中止し、出血の原因を確認すること。本剤は大部分が腎臓から排泄されるため、適切な利尿処置を施すこと。また、外科的止血や新鮮凍結血漿輸液など適切な処置の開始を検討すること。[1., 8.3参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

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

注) 1アルミピロー包装中に28カプセル(14カプセル入りPTPシート×2)を含む。[20.参照]

14.1.3 カプセルを開けて服用しないよう指導すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 適応外であるが、海外で実施された機械式心臓弁置換術後患者(術後3~7日以内又は術後3ヶ月以上経過した患者)を対象とした本剤とワルファリンの第II相比較・用量設定試験(計252例)において、血栓塞栓事象及び出血事象がワルファリン投与群と比較して本剤投与群で多くみられた。特に、術後3~7日以内に本剤の投与を開始した患者において、出血性心囊液貯留が認められた。[5.参照]

15.1.2 海外において実施された3抗体(ループスアンチコアグulant、抗カルジオリピン抗体、抗β2グリコプロテインI抗体)のいずれもが陽性で、血栓症の既往がある抗リン脂質抗体症候群患者を対象とした直接作用型経口抗凝固薬(リバーオキサバン)とワルファリンの非盲検無作為化試験において、血栓塞栓性イベントの再発が、ワルファリン群61例では認められなかつたのに対し、リバーオキサバン群では59例中7例に認められたとの報告がある¹⁾。

臨床成績

■本剤は、日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験の成績をもとに承認されました。このため、一部国内の承認内容と異なる成績が含まれております。

■「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等は6、8～13頁をご参照ください。

論文表記に基づきPT-INRをINRと記載します。

1. 有効性に関する臨床成績

(1) 非弁膜症性心房細動患者を対象とした日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験 [非劣性試験、検証試験]²⁻⁶⁾

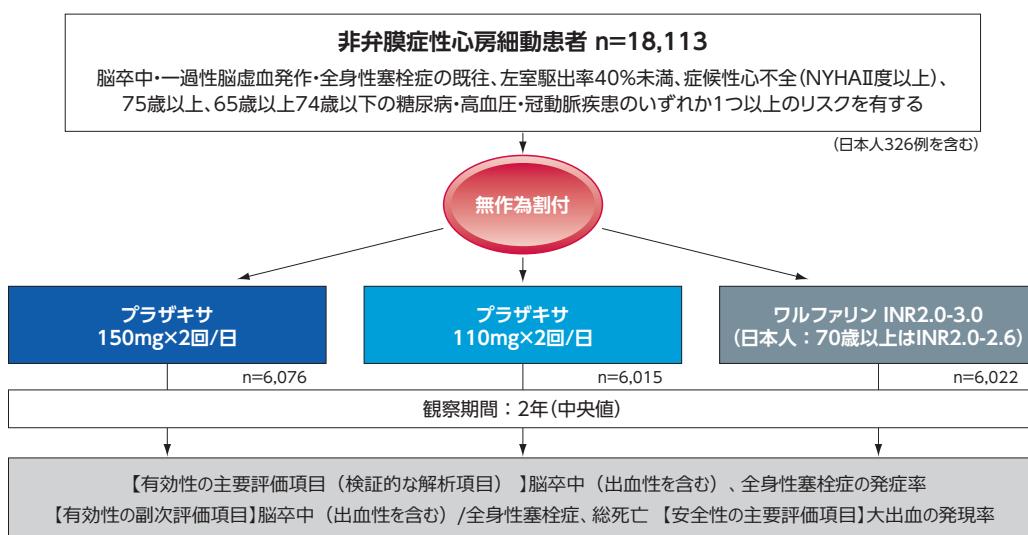
2) Connolly SJ, et al. N Engl J Med 2009; 361: 1139-1151. 3) Hori M, et al. Circ J 2011; 75: 800-805. 4) Connolly SJ, et al. N Engl J Med 2010; 363: 1875-1876. 5) Connolly SJ, et al. N Engl J Med 2014; 371: 1464-1465. 6) Reilly P, et al. 社内資料　日本人を含む心房細動患者第Ⅲ相試験(0004030466) (0004030467) (0004030468) 本研究はベーリングインターナショナル社の支援により実施しました。

■ 試験デザイン

目的：第Ⅲ相国際共同試験(RE-LY^{*}試験)では、脳卒中の危険因子【脳卒中、一過性脳虚血発作又は全身性塞栓症の既往、左室駆出率40%未満、症候性心不全(NYHAⅡ度以上)、75歳以上、65歳以上74歳以下(糖尿病、高血圧、冠動脈疾患のいずれかを有する)】を1つ以上有する非弁膜症性心房細動患者を対象に、プラザキサ150mg×2回/日群、プラザキサ110mg×2回/日群、あるいはワルファリン群(INR2.0-3.0、日本人の70歳以上はINR2.0-2.6)に無作為に割付けて試験薬を経口投与し、脳卒中/全身性塞栓症の発症抑制におけるプラザキサの有効性と安全性をワルファリンと比較^{**}する。

* RE-LY: Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy

** プラザキサ群とワルファリン群はPROBE(前向き、ランダム化、非盲検、盲検下エンドポイント評価: Prospective Randomized Open Blinded End-point)法で、プラザキサの両群間はDBT(二重盲検比較試験: Double Blind Test)法で比較



対象：脳卒中リスクを有する非弁膜症性心房細動患者18,113例(日本人326例を含む)

方法：プラザキサ150mgを1日2回、プラザキサ110mgを1日2回、あるいはワルファリン(INR2.0-3.0、日本人の70歳以上はINR2.0-2.6)を1日1回、12ヵ月～3年間(日本人には12ヵ月～23ヵ月間)投与した。

解析計画：主要解析には、Cox比例ハザードモデルを用いた。ハザード比(リスク比)とその信頼区間を計算し、プラザキサ各用量のワルファリンに対する非劣性を個別に評価した。非劣性マージンは1.46としハザード比の上側信頼区間と比較した。多重性の調整はHochbergの手順で行った。ステップ1として、いずれかの用量とプラセボの比較の高い方のP値が、有意水準0.025(片側)と比較して小さければ2用量ともに非劣性が確認されたとし、そうでなければ、ステップ2として、低い方のP値を0.0125(片側)と比較して小さければその用量でワルファリンに対して非劣性が確認されたとした。非劣性が検証された場合に、優越性についても同様の手順で検討した。また、種々の感度分析とサブグループ解析をCox回帰モデルで実施した。部分集団(日本人)の解析については、部分集団間の治療効果の一貫性を評価するための一部として実施した。日本人集団に対しても、全集団と同様にCox回帰モデルを用いた解析を実施した。解析はすべてITT解析の原則に基づいた。

■ 有効性

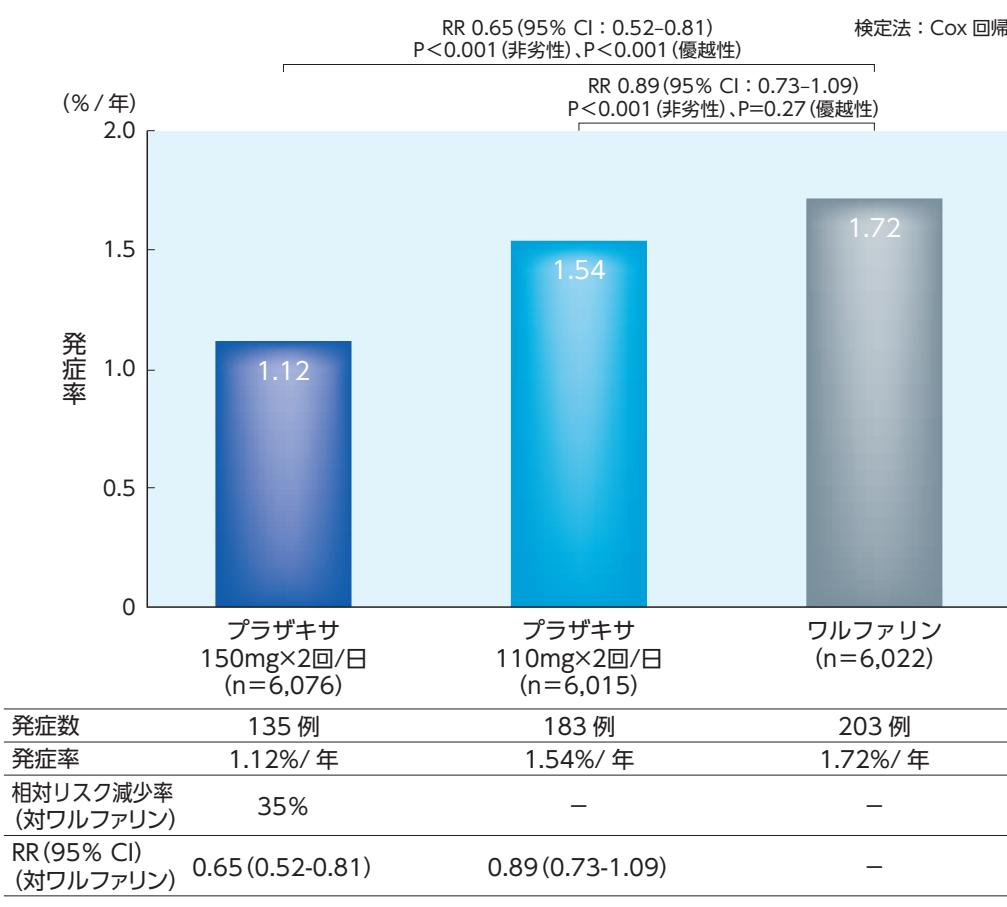
1) 脳卒中/全身性塞栓症の発症率：有効性の主要評価項目

①全集団における成績(国際共同試験)

第Ⅲ相国際共同試験の全集団18,113例を対象に、プラザキサ150mg×2回/日、プラザキサ110mg×2回/日、あるいはフルファリン(INR2.0-3.0、日本人の70歳以上はINR2.0-2.6)を2年間(中央値)投与したところ、脳卒中/全身性塞栓症の発症率は、フルファリン群で1.72%/年(203/6,022例)、プラザキサ150mg×2回/日群で1.12%/年(135/6,076例)、プラザキサ110mg×2回/日群で1.54%/年(183/6,015例)であり、プラザキサの両群ともにフルファリン群に対する非劣性($P<0.001$)が、プラザキサ150mg×2回/日群では優越性($P<0.001$)が認められました。なお、プラザキサ110mg×2回/日群では優越性が検証されませんでした。

脳卒中/全身性塞栓症（検証的な解析結果）【有効性の主要評価項目】の発症率

(第Ⅲ相国際共同試験における全集団での成績)



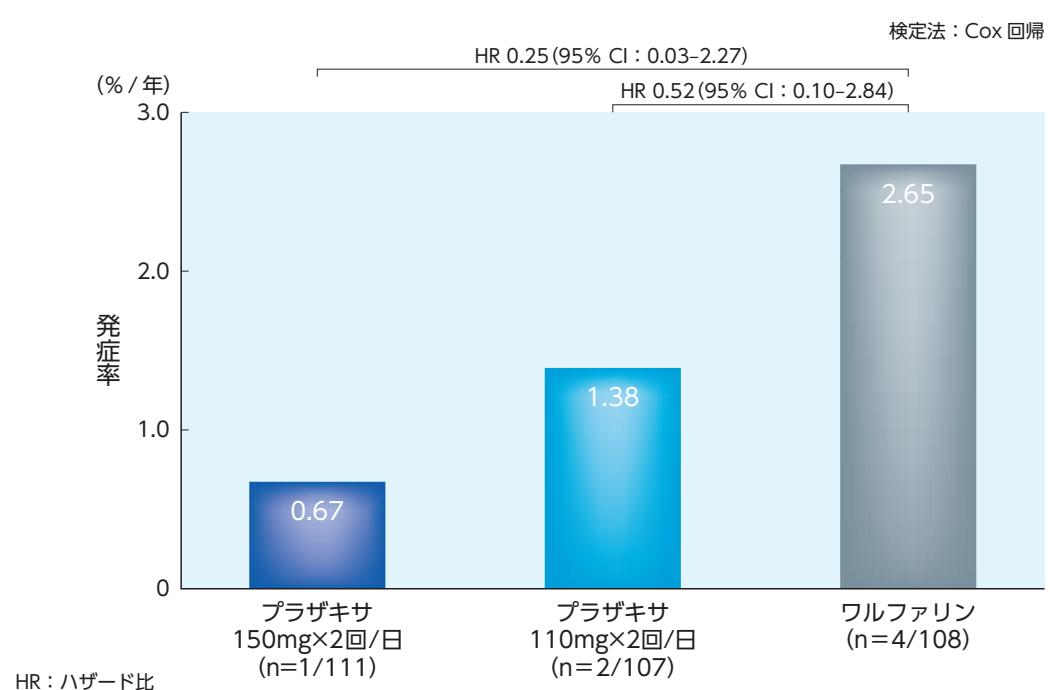
Connolly SJ, et al. N Engl J Med 2009; 361: 1139-1151.
 Connolly SJ, et al. N Engl J Med 2010; 363: 1875-1876.
 Connolly SJ, et al. N Engl J Med 2014; 371: 1464-1465.
 本研究はペーリンガーアンゲルハイム社の支援により実施しました。

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

②日本人集団における成績

第Ⅲ相国際共同試験の日本人集団326例を対象に、プラザキサ150mg×2回/日、プラザキサ110mg×2回/日、あるいはワルファリン(INR2.0-3.0、70歳以上はINR2.0-2.6)を1.33年間(中央値)投与したところ、脳卒中/全身性塞栓症の発症率は、ワルファリン群で2.65% /年(4/108例)、プラザキサ150mg×2回/日群で0.67% /年(1/111例)、プラザキサ110mg×2回/日群で1.38% /年(2/107例) でした。

脳卒中/全身性塞栓症の発症率(第Ⅲ相国際共同試験における日本人集団での成績)



Hori M, et al. Circ J 2011; 75: 800-805. [承認時評価資料]
本研究はベーリングガーイングルハイム社の支援により実施しました。

■ 安全性

1) 大出血の発現率 [安全性の主要評価項目]

第Ⅲ相国際共同試験の全集団18,113例における本剤及びフルファリンとの関連性を問わない大出血の発現率は、フルファリン群で3.61% /年(426/6,022例)、プラザキサ150mg×2回/日群で3.40% /年(409/6,076例)、プラザキサ110mg×2回/日群で2.92% /年(347/6,015例)でした。

第Ⅲ相国際共同試験の日本人集団326例における本剤及びフルファリンとの関連性を問わない大出血の発現率は、フルファリン群で3.31% /年(5/108例)、プラザキサ150mg×2回/日群で3.33% /年(5/111例)、プラザキサ110mg×2回/日群で5.53% /年(8/107例)でした。

2) 生命を脅かす出血の発現率

第Ⅲ相国際共同試験の全集団18,113例における本剤及びフルファリンとの関連性を問わない生命を脅かす出血の発現率は、フルファリン群で1.87% /年(221/6,022例)、プラザキサ150mg×2回/日群で1.52% /年(183/6,076例)、プラザキサ110mg×2回/日群で1.27% /年(151/6,015例)でした。

第Ⅲ相国際共同試験の日本人集団326例における本剤及びフルファリンとの関連性を問わない生命を脅かす出血の発現率は、フルファリン群で1.33% /年(2/108例)、プラザキサ150mg×2回/日群で2.00% /年(3/111例)、プラザキサ110mg×2回/日群で0.69% /年(1/107例)でした。

3) 頭蓋内出血の発現率

第Ⅲ相国際共同試験の全集団18,113例における本剤及びフルファリンとの関連性を問わない頭蓋内出血の発現率は、フルファリン群で0.76% /年(90/6,022例)、プラザキサ150mg×2回/日群で0.32% /年(38/6,076例)、プラザキサ110mg×2回/日群で0.23% /年(27/6,015例)でした。

第Ⅲ相国際共同試験の日本人集団326例における本剤及びフルファリンとの関連性を問わない頭蓋内出血の発現率は、フルファリン群で0.66% /年(1/108例)、プラザキサ150mg×2回/日群で0.67% /年(1/111例)、プラザキサ110mg×2回/日群で0.69% /年(1/107例)でした。

1. 警告

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

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

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

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)(一部抜粋)

2.3 出血症状のある患者、出血性素因のある患者及び止血障害のある患者【出血を助長するおそれがある。】[1.、8.1、9.1.2参照]

2.4 臨床的に問題となる出血リスクのある器質的病変(6ヶ月以内の出血性脳卒中を含む)の患者 [1.、9.1.2参照]

8. 重要な基本的注意(一部抜粋)

8.1 本剤の使用にあたっては、患者の状態(腎機能、高齢者、消化管出血の既往等)による出血の危険性を考慮し、本剤の投与の適否を慎重に判断すること。[1.、2.3、7.2、9.1.2参照]

8.3 本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されていないため、本剤投与中は、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。これらの徴候が認められた場合には、直ちに投与の中止や止血など適切な処置を行うこと。特に「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項に掲げられた患者には注意すること。

本剤投与中の出血などの部位にも発現する可能性があることに留意し、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血圧の低下あるいは血尿などの出血の徴候に注意すること。特に消化管出血には注意が必要であり、吐血、血便などの症状が認められた場合は投与を中止すること。[1.、13.2参照]

8.4 患者には出血しやすくなることを説明し、鼻出血、歯肉出血、皮下出血、血尿、血便等の異常な出血が認められた場合には、直ちに医師に連絡するよう指導すること。[1.参照]

8.12 本剤投与中の患者で生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時、もしくは重大な出血が予想される緊急を要する手術又は処置の施行時に本剤の抗凝固作用の中和を必要とする場合には、中和剤であるイダルシズマブ(遺伝子組換え)の電子添文を必ず参照し、禁忌、重要な基本的注意、特定の背景を有する患者に関する注意、副作用等の使用上の注意の記載を確認すること。[1.参考]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(一部抜粋)

9.1. 1. 消化管既往歴を有する患者及び上部消化管の潰瘍の既往のある患者

出血の危険性が増大するおそれがある。[1.、7.2参照]

9.1.2 出血の危険性が高い患者

[1.、2.2-2.6、8.1、8.2、8.5-8.7、8.9、8.10参照]

4) 消化管出血の発現率

第Ⅲ相国際共同試験の全集団18,113例における本剤及びフルファリンとの関連性を問わない消化管出血の発現率は、フルファリン群で1.07% /年(126/6,022例)、プラザキサ150mg×2回/日群で1.56% /年(188/6,076例)、プラザキサ110mg×2回/日群で1.15% /年(137/6,015例)でした。

第Ⅲ相国際共同試験の日本人集団326例における本剤及びフルファリンとの関連性を問わない消化管出血の発現率は、フルファリン群で0.67% /年(1/108例)、プラザキサ150mg×2回/日群で0.67% /年(1/111例)、プラザキサ110mg×2回/日群で2.11% /年(3/107例)でした。

5) 大出血又は小出血の発現率

第Ⅲ相国際共同試験の全集団18,113例における本剤及びフルファリンとの関連性を問わない大出血又は小出血の発現率は、フルファリン群で18.37% /年(2,166/6,022例)、プラザキサ150mg×2回/日群で16.56% /年(1,993/6,076例)、プラザキサ110mg×2回/日群で14.74% /年(1,754/6,015例)でした。

第Ⅲ相国際共同試験の日本人集団326例における本剤及びフルファリンとの関連性を問わない大出血又は小出血の発現率は、フルファリン群で33.81% /年(51/108例)、プラザキサ150mg×2回/日群で34.59% /年(52/111例)、プラザキサ110mg×2回/日群で27.64% /年(40/107例)でした。

「大出血」の定義

次の基準を1つ以上満たす場合：①ヘモグロビン20g/L(2g/dL)以上の減少を示すもの、又は全血もしくは濃縮血液2単位(日本における4.5単位)以上の輸血を必要とするもの、②重要部位又は臓器の症候性出血：眼内、頭蓋内、脊髄腔内又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」の定義

次の基準を1つ以上満たす場合：①致死的出血、②症候性頭蓋内出血、③ヘモグロビン50g/L(5g/dL)以上の減少を示すもの、④全血もしくは濃縮血液4単位(日本における9単位)以上の輸血を必要とするもの、⑤心収縮増強剤の静脈内投与を必要とする低血圧を伴うもの、⑥外科的処置を必要とするもの

「頭蓋内出血」の定義

出血性脳卒中(脳内出血)、クモ膜下出血及び硬膜下出血

「小出血」の定義

大出血の基準にあてはまらない臨床的な出血

6) 肝機能に及ぼす影響

血中ALTあるいはAST値が基準値上限の3倍を超えた患者の割合は、全集団18,113例では、フルファリン群で2.2%(132/6,022例)、プラザキサ150mg×2回/日群で1.9%(117/6,076例)、プラザキサ110mg×2回/日群で2.1%(124/6,015例)でした。日本人集団326例では、フルファリン群で2.8%(3/108例)、プラザキサ150mg×2回/日群で3.6%(4/110例)、プラザキサ110mg×2回/日群で4.7%(5/106例)でした。

7)有害事象

試験全体では12,043例に本剤が投与され、治験薬に関連する有害事象が報告された症例は2,575例(21.4%)でした。主な内訳は、消化不良365例(3.0%)、下痢136例(1.1%)、上腹部痛134例(1.1%)、鼻出血133例(1.1%)、悪心131例(1.1%)でした。一方、ワルファリンは5,999例に投与され、治験薬に関連する有害事象が報告された症例は949例(15.8%)でした。主な内訳は、鼻出血107例(1.8%)、挫傷68例(1.1%)、血尿63例(1.1%)、血腫61例(1.0%)でした。主な重篤な有害事象は、うつ血性心不全(プラザキサ150mg×2回/日群:58例、プラザキサ110mg×2回/日群:84例、ワルファリン群:73例)、肺炎(71例、74例、62例)、心房細動(55例、64例、74例)、心不全(62例、51例、65例)、貧血(47例、34例、33例)等でした。主な投与中止に至った有害事象は、貧血(61例、43例、39例)、胃腸出血(54例、39例、37例)、呼吸困難(43例、37例、33例)、消化不良(57例、57例、2例)、悪心(42例、41例、20例)等でした。主な死亡に至った有害事象は、肺炎(9例、9例、7例)、敗血症(7例、6例、8例)、心不全(6例、6例、9例)、うつ血性心不全(7例、7例、5例)、悪性新生物(4例、7例、7例)等でした。

日本人では216例に本剤が投与され、治験薬に関連する有害事象が報告された症例は86例(39.8%)でした。主な内訳は、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%)等でした。一方、ワルファリンは108例に投与され、治験薬に関連する有害事象が報告された症例は19例(17.6%)でした。主な内訳は、鼻出血2例(1.9%)、皮下出血2例(1.9%)、感覚鈍麻2例(1.9%)等でした。主な重篤な有害事象は、白内障(プラザキサ150mg×2回/日群:3例、プラザキサ110mg×2回/日群:2例、ワルファリン群:3例)、結腸ポリープ(1例、1例、3例)、うつ血性心不全(0例、4例、0例)等でした。主な投与中止に至った有害事象は、結腸ポリープ(0例、3例、2例)、心不全(1例、3例、0例)、白内障(2例、1例、1例)等でした。主な死亡に至った有害事象は、血管死(1例、1例、3例)、悪性新生物(1例、0例、0例)、原因不明(0例、0例、1例)でした。

1. 警告

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

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

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

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)(一部抜粋)

2.3 出血症状のある患者、出血性素因のある患者及び止血障害のある患者 [出血を助長するおそれがある。][1.、8.1、9.1.2参照]

2.4 臨床的に問題となる出血リスクのある器質的病変(6ヶ月以内の出血性脳卒中を含む)の患者 [1.、9.1.2参照]

8. 重要な基本的注意(一部抜粋)

8.1 本剤の使用にあたっては、患者の状態(腎機能、高齢者、消化管出血の既往等)による出血の危険性を考慮し、本剤の投与の適否を慎重に判断すること。[1.、2.3、7.2、9.1.2参照]

8.3 本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されていないため、本剤投与中は、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。これらの徴候が認められた場合には、直ちに投与の中止や止血など適切な処置を行うこと。特に「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項に掲げられた患者には注意すること。

本剤投与中の出血などの部位にも発現する可能性があることに留意し、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血圧の低下あるいは血尿などの出血の徴候に注意すること。特に消化管出血には注意が必要であり、吐血、血便などの症状が認められた場合は投与を中止すること。[1.、13.2参照]

8.4 患者には出血しやすくなることを説明し、鼻出血、歯肉出血、皮下出血、血尿、血便等の異常な出血が認められた場合には、直ちに医師に連絡するよう指導すること。[1.参照]

8.12 本剤投与中の患者で生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時、もしくは重大な出血が予想される緊急を要する手術又は処置の施行時に本剤の抗凝固作用の中和を必要とする場合には、中和剤であるイダルシズマブ(遺伝子組換え)の電子添文を必ず参照し、禁忌、重要な基本的注意、特定の背景を有する患者に関する注意、副作用等の使用上の注意の記載を確認すること。[1.参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(一部抜粋)

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 消化管出血の既往を有する患者及び上部消化管の潰瘍の既往のある患者

出血の危険性が増大するおそれがある。[1.、7.2参照]

9.1.2 出血の危険性が高い患者

[1.、2.2-2.6、8.1、8.2、8.5-8.7、8.9、8.10参照]

第III相国際共同試験全集団における治験薬に関連する有害事象の発現頻度(抜粋)^{*}

	プラザキサ150mg×2回/日 (n=6,059)	プラザキサ110mg×2回/日 (n=5,984)	フルファリン (n=5,999)
消化不良	178(2.9)	187(3.1)	7(0.1)
鼻出血	67(1.1)	66(1.1)	107(1.8)
血尿	60(1.0)	50(0.8)	63(1.1)
貧血	68(1.1)	49(0.8)	45(0.8)
胃腸出血	56(0.9)	55(0.9)	41(0.7)
挫傷	42(0.7)	42(0.7)	68(1.1)
下痢	67(1.1)	69(1.2)	11(0.2)
恶心	73(1.2)	58(1.0)	12(0.2)
上腹部痛	69(1.1)	65(1.1)	8(0.1)
血腫	28(0.5)	25(0.4)	61(1.0)
直腸出血	54(0.9)	34(0.6)	24(0.4)
歯肉出血	43(0.7)	27(0.5)	30(0.5)
腹部不快感	43(0.7)	46(0.8)	2(0.0)
PT-INR***の延長	6(0.1)	3(0.1)	71(1.2)
斑状出血	10(0.2)	20(0.3)	47(0.8)
浮動性めまい	34(0.6)	26(0.4)	14(0.2)
胃炎	24(0.4)	37(0.6)	5(0.1)
結膜出血	18(0.3)	17(0.3)	29(0.5)
痔出血	32(0.5)	16(0.3)	10(0.2)
胃食道逆流性疾患	27(0.4)	28(0.5)	2(0.0)

数値は例数(%)を示す

※：いざれかの群で、発現率が0.5%以上であった治験薬に関連する有害事象の一覧、※※：プロトロンビン時間国際標準化比

Reilly P. et al. 社内資料 日本人を含む心房細動患者第III相試験(0004030466) (0004030467) (0004030468) [承認時評価資料]

1. 警告

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

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

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

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)(一部抜粋)

2.3 出血症状のある患者、出血性素因のある患者及び止血障害のある患者 [出血を助長するおそれがある。] [1.、8.1、9.1.2参照]

2.4 臨床的に問題となる出血リスクのある器質的病変(6ヶ月以内の出血性脳卒中を含む)の患者 [1.、9.1.2参照]

8. 重要な基本的注意(一部抜粋)

8.1 本剤の使用にあたっては、患者の状態(腎機能、高齢者、消化管出血の既往等)による出血の危険性を考慮し、本剤の投与の適否を慎重に判断すること。[1.、2.3、7.2、9.1.2参照]

8.3 本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されていないため、本剤投与中は、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。これらの徴候が認められた場合には、直ちに投与の中止や止血など適切な処置を行うこと。特に「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項に掲げられた患者には注意すること。

本剤投与中の出血はどの部位にも発現する可能性があることに留意し、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血圧の低下あるいは血尿などの出血の徴候に注意すること。特に消化管出血には注意が必要であり、吐血、血便などの症状が認められた場合は投与を中止すること。[1.、13.2参照]

8.4 患者には出血しやすくなることを説明し、鼻出血、歯肉出血、皮下出血、血尿、血便等の異常な出血が認められた場合には、直ちに医師に連絡するよう指導すること。[1.参照]

8.12 本剤投与中の患者で生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時、もしくは重大な出血が予想される緊急を要する手術又は処置の施行時に本剤の抗凝固作用の中和を必要とする場合には、中和剤であるイダルシズマブ(遺伝子組換え)の電子添文を必ず参照し、禁忌、重要な基本的注意、特定の背景を有する患者に関する注意、副作用等の使用上の注意の記載を確認すること。[1.参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(一部抜粋)

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 消化管出血の既往を有する患者及び上部消化管の潰瘍の既往のある患者

出血の危険性が増大するおそれがある。[1.、7.2参照]

9.1.2 出血の危険性が高い患者

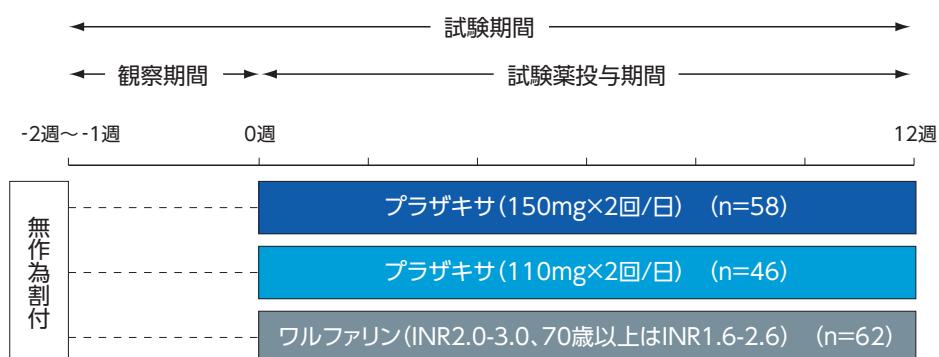
[1.、2.2-2.6、8.1、8.2、8.5-8.7、8.9、8.10参照]

(2) 非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内第II相試験 [用量反応探索試験]⁷⁾

7) Tomimori H, et al. 社内資料 日本人心房細動患者第II相試験(0004030473)
本研究はベーリンガーイングルハイム社の支援により実施しました。

■ 試験デザイン

目的：国内第II相試験では、脳卒中の危険因子〔高血圧、糖尿病、症候性うつ血性心不全又は左室駆出率40%未満、虚血性脳卒中又は一過性脳虚血発作の既往、年齢75歳以上、冠動脈疾患の既往〕を1つ以上有する非弁膜症性心房細動患者を対象に、プラザキサ150mg×2回/日群、プラザキサ110mg×2回/日群、あるいはワルファリン群(INR2.0-3.0、70歳以上はINR1.6-2.6)に無作為に割付けて試験薬を12週間経口投与し、プラザキサの日本人における至適投与量を探索する。



Tomimori H, et al. 社内資料 日本人心房細動患者第II相試験(0004030473) [承認時評価資料]

対象：脳卒中リスクを有する非弁膜症性心房細動患者166例
方法：プラザキサ150mgを1日2回、プラザキサ110mgを1日2回、あるいはワルファリン(INR2.0-3.0、70歳以上はINR1.6-2.6)を1日1回、12週間投与した。
評価項目：【有効性の評価項目】血栓塞栓症イベント〔脳卒中、一過性脳虚血発作、全身性塞栓症、心筋梗塞、他の重大な心イベント、死亡〕の発症率、抗凝固パラメータ、血漿中薬物濃度
【安全性の評価項目】出血イベント〔大出血、小出血(臨床的に問題となる小出血、その他の小出血)〕の発現率、肝機能障害の発現率、その他の有害事象
解析計画：有効性及び安全性評価項目については、発現頻度及び発現割合(%)を算出した。

■ 有効性

1) 血栓塞栓症イベントの発症率

プラザキサ150mg×2回/日、プラザキサ110mg×2回/日、あるいはワルファリン(INR2.0-3.0、70歳以上はINR1.6-2.6)を12週間投与したところ、血栓塞栓症イベントはワルファリン群で虚血性脳卒中が62例中1例(1.6%)に認められました。プラザキサ群では血栓塞栓症イベントは認められませんでした。

血栓塞栓症イベントの発症率

	プラザキサ150mg×2回/日 (n=58)		プラザキサ110mg×2回/日 (n=46)		ワルファリン (n=62)	
	例数	発症率(%)	例数	発症率(%)	例数	発症率(%)
虚血性脳卒中	0	0.0	0	0.0	1	1.6
全身性塞栓症	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Tomimori H, et al. 社内資料 日本人心房細動患者第II相試験 (0004030473) [承認時評価資料]

■ 安全性

1) 出血イベントの発現率

国内第II相試験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は、ワルファリン群で2/62例(3.2%)に認められたのに対し、プラザキサ150mg×2回/日群で1/58例(1.7%)、プラザキサ110mg×2回/日群で0/46例(0%)に認められました。また、臨床的に問題となる小出血は、ワルファリン群で5/62例(8.1%)に認められたのに対し、プラザキサ150mg×2回/日群で5/58例(8.6%)、プラザキサ110mg×2回/日群で2/46例(4.3%)に認められました。その他の小出血は、ワルファリン群で12/62例(19.4%)に認められたのに対し、プラザキサ150mg×2回/日群で17/58例(29.3%)、プラザキサ110mg×2回/日群で9/46例(19.6%)に認められました。

「大出血」の定義

次の基準を1つ以上満たす場合：①死亡又は死亡につながるおそれのある出血、②後腹膜内、頭蓋内、眼内、又は脊髄・脊髄腔内の出血(他覚所見により確認された)、③手術が必要となる出血、④臨床的に明らかな出血で、4.5単位以上の輸血(赤血球の成分輸血又は全血輸血)を必要とするもの、⑤臨床的に明らかな出血で、ヘモグロビン量が2g/dL以上の低下を伴うもの

「臨床的に問題となる小出血」の定義

次の基準を1つ以上満たす場合：①25cm²以上の皮下血腫、②5分を超えて持続する自然発生的な鼻出血、③肉眼的血尿(自然発生的又はインターインションによる場合は24時間を超えて継続するもの)、④自然発生的な直腸出血(トイレットペーパーに染みが付くより重度な)、⑤5分を超えて継続する歯肉出血、⑥入院を必要とする出血、⑦4.5単位未満の輸血(赤血球の成分輸血又は全血輸血)を必要とするもの、⑧その他、医師により臨床的に問題があると判断された出血

「その他の小出血」の定義

「臨床的に問題となる小出血」以外の小出血

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

2) 肝機能に及ぼす影響

国内第Ⅱ相試験では、肝機能に関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認められませんでした。

3) 有害事象

国内第Ⅱ相試験では104例に本剤が投与され、治験薬に関する有害事象が報告された症例は30例(28.8%)でした。主な内訳は、皮下出血7例(6.7%)、血尿3例(2.9%)、消化不良3例(2.9%)でした。一方、フルファリンは62例に投与され、治験薬に関する有害事象が報告された症例は14例(22.6%)でした。主な内訳は、歯肉出血3例(4.8%)、皮下出血3例(4.8%)、鼻出血2例(3.2%)でした。重篤な有害事象は、プラザキサ150mg×2回/日群で6例、フルファリン群で5例に発現しました。なお、プラザキサ110mg×2回/日群では重篤な有害事象は認められませんでした。主な投与中止に至った有害事象は、凝血異常(プラザキサ150mg×2回/日群:2例、プラザキサ110mg×2回/日群:0例、フルファリン群:0例)、血尿(1例、1例、0例)等でした。本試験では死亡例の報告はありませんでした。

1. 警告

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

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

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

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)(一部抜粋)

2.3 出血症状のある患者、出血性素因のある患者及び止血障害のある患者 [出血を助長するおそれがある。][1.、8.1、9.1.2参照]

2.4 臨床的に問題となる出血リスクのある器質的病変(6ヶ月以内の出血性脳卒中を含む)の患者 [1.、9.1.2参照]

8. 重要な基本的注意(一部抜粋)

8.1 本剤の使用にあたっては、患者の状態(腎機能、高齢者、消化管出血の既往等)による出血の危険性を考慮し、本剤の投与の適否を慎重に判断すること。[1.、2.3、7.2、9.1.2参照]

8.3 本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されていないため、本剤投与中は、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。これらの徴候が認められた場合には、直ちに投与の中止や止血など適切な処置を行うこと。特に「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項に掲げられた患者には注意すること。

本剤投与中の出血などの部位にも発現する可能性があることに留意し、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血圧の低下あるいは血尿などの出血の徴候に注意すること。特に消化管出血には注意が必要であり、吐血、血便などの症状が認められた場合は投与を中止すること。[1.、13.2参照]

8.4 患者には出血しやすくなることを説明し、鼻出血、歯肉出血、皮下出血、血尿、血便等の異常な出血が認められた場合には、直ちに医師に連絡するよう指導すること。[1.参照]

8.12 本剤投与中の患者で生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時、もしくは重大な出血が予想される緊急を要する手術又は処置の施行時に本剤の抗凝固作用の中和を必要とする場合には、中和剤であるイダルシズマブ(遺伝子組換え)の電子添文を必ず参照し、禁忌、重要な基本的注意、特定の背景を有する患者に関する注意、副作用等の使用上の注意の記載を確認すること。[1.参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(一部抜粋)

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 消化管出血の既往を有する患者及び上部消化管の潰瘍の既往のある患者

出血の危険性が増大するおそれがある。[1.、7.2参照]

9.1.2 出血の危険性が高い患者

[1.、2.2-2.6、8.1、8.2、8.5-8.7、8.9、8.10参照]

2. 凝固パラメータに及ぼす影響

本剤はプロドラッグであり、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ります。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します。ダビガトランとグルクロン酸抱合体の総和の血漿中濃度と凝固パラメータの相関を検討しました。

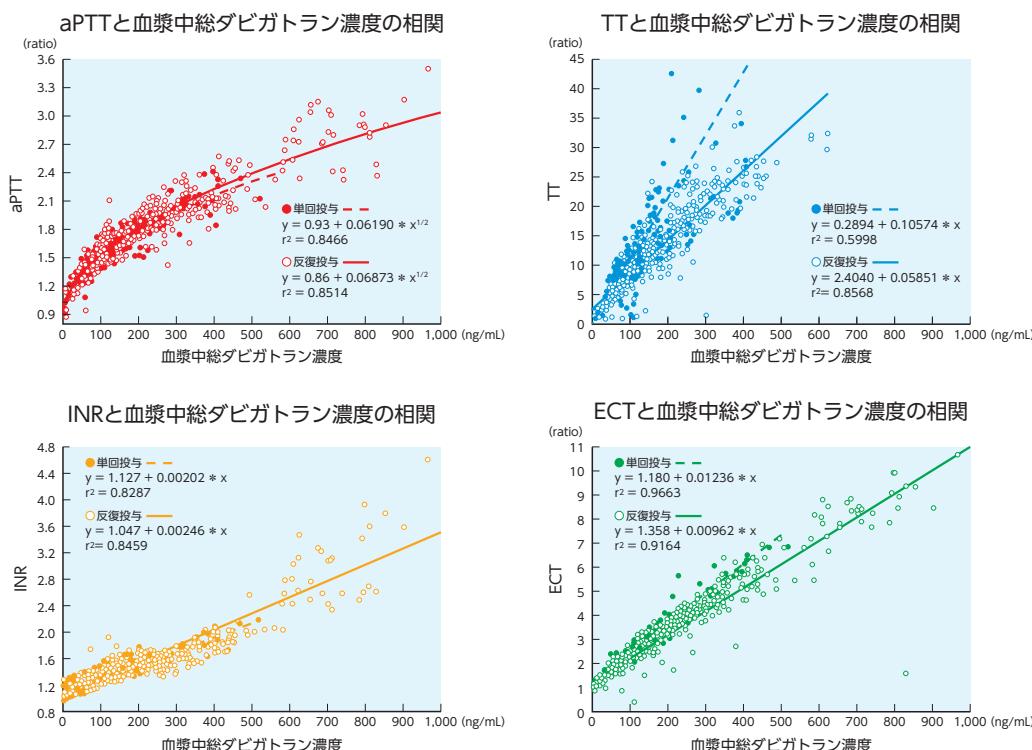
ダビガトランの血中濃度と凝固パラメータの相関 [二重盲検試験(無作為割付け)] (海外データ)⁸⁾

8) Stangier J, et al. Br J Clin Pharmacol 2007; 64: 292-303.
本研究はベーリングガーイングルハイム社の支援により実施しました。

健康成人男性40例にダビガトランエテキシラート(10, 30, 100, 200, 400mg)もしくはプラセボを酒石酸溶液として単回経口投与、及びダビガトランエテキシラート(50, 100, 200, 400mg)もしくはプラセボを酒石酸溶液として1日3回6日間反復経口投与後、7日目に単回経口投与し、各時点での血液サンプルを用いて血漿中総ダビガトラン(ダビガトランとグルクロン酸抱合体の総和)濃度と各凝固パラメータ(aPTT、TT、INR、ECT)を測定し、両者の関係を検討しました。

その結果、ダビガトランエテキシラートの単回投与及び反復投与時の血漿中総ダビガトラン濃度と各凝固パラメータ(aPTT、TT、INR、ECT)には相関が認められました。

血漿中総ダビガトラン濃度と凝固パラメータの関係



aPTT: activated partial thromboplastin time (活性化部分トロンボプラスチン時間)

TT: thrombin time (トロンビン時間)

INR: international normalized ratio (国際標準化比)

ECT: ecarin clotting time (エカリントン凝固時間)

Stangier J, et al. Br J Clin Pharmacol 2007; 64: 292-303.
本研究はベーリングガーイングルハイム社の支援により実施しました。

吸収・分布・代謝・排泄

(1) 血中濃度

1) 単回投与(外国人データ)⁹⁾

健康成人男性6例にダビガトランエテキシラート(10、30、100、200及び400mg)を酒石酸溶液として空腹時に単回経口投与したところ、血漿中総ダビガトラン濃度は速やかに上昇し、 t_{max} の中央値は1.25～1.75時間(最小値0.5時間、最大値2.0時間)でした。また、100～400mgの投与量では総ダビガトランの C_{max} の平均値は79.3～243ng/mL、 $t_{1/2}$ の平均値は8.2～10.4時間でした。

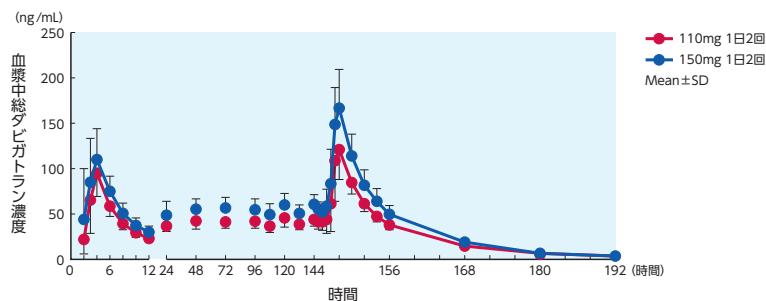
2) 反復投与¹⁰⁾

日本人健康成人男性12例に本剤(ダビガトランエテキシラートとして110mg及び150mg)を食後に単回投与もしくは1日2回7日間反復経口投与したときの、総ダビガトランの血漿中濃度及び薬物動態パラメータを測定しました。その結果、本剤の単回投与後及び反復投与後とともに、総ダビガトランは速やかに血漿中に検出され、投与後4時間で C_{max} に達しました。 $t_{1/2}$ は、110mg投与で10.7時間、150mg投与で11.8時間でした。また、この試験では本剤110mg投与と150mg投与の間(投与量1.36倍)で、投与量に応じた曝露の上昇が認められました($AUC_{\tau, ss}$: 1.34倍、 $C_{max, ss}$: 1.36倍)。

臨床成績

薬物動態

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及び薬物動態パラメータ



	薬物動態パラメータ 幾何平均値(%gCV ^{a)})			
	AUC_{0-12} [ng · h/mL]	C_{max} [ng/mL]	t_{max}^b [h]	$t_{1/2, ss}$ [h]
初回投与				
110mg(n=12)	485(19.6)	94.4(26.3)	4.00(3.00-4.00)	
150mg(n=12)	623(23.0)	116(27.9)	4.00(2.00-6.00)	
反復投与(1日2回)	$AUC_{\tau, ss}^c$ [ng · h/mL]	$C_{max, ss}$ [ng/mL]	$t_{max, ss}^b$ [h]	$t_{1/2, ss}$ [h]
110mg(n=11)	818(18.8)	124(25.5)	4.00(3.00-6.00)	10.7(19.8)
150mg(n=12)	1,100(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。

承認時評価資料

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関する注意

7.1 以下の患者では、ダビガトランの血中濃度が上昇するおそれがあるため、本剤1回110mg1日2回投与を考慮すること。

- 中等度の腎障害(クレアチニンクリアランス30-50mL/min)のある患者 [8.2参照]
- P-糖蛋白阻害剤(経口剤)を併用している患者 [10.2参照]

7.2 以下のようない血の危険性が高いと判断される患者では、本剤1回110mg1日2回投与を考慮し、慎重に投与すること。

- 70歳以上の患者 [1.参照]
- 消化管出血の既往を有する患者 [1.、8.1、9.1.1参照]

8. 重要な基本的注意(一部抜粋)

8.8 aPTT(活性化部分トロンボプラスチン時間)は、出血している患者では過度の抗凝固作用を判断する目安となる可能性がある。日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験においては、トラフ時aPTTが80秒を超える場合は大出血が多かった。[1.参照]

(2) 食事の影響(外国人データ)¹¹⁾

本剤の薬物動態パラメータに及ぼす食事の影響について、クロスオーバー法にて検討しました。健康成人男性11例に高脂質、高カロリーの朝食後に本剤(ダビガトランエテキシラートとして150mg)を単回経口投与したとき、空腹時投与に比べてAUC_{0-∞}は約27%増加しましたが、C_{max}は約9%の上昇でした。t_{max}は約2時間延長しました。

(3) 腎障害患者への投与(外国人データ)¹²⁾

健康被験者6例、軽度腎障害患者6例、中等度腎障害患者6例、及び高度腎障害患者11例に本剤(ダビガトランエテキシラートとして150mg)を空腹時に単回経口投与しました。その結果、血漿中総ダビガトラン濃度は腎障害の程度とともに上昇し、軽度、中等度、高度の腎障害患者における総ダビガトランのAUC_{0-∞}は健康被験者に比べて、それぞれ1.5倍、3.2倍及び6.3倍高くなりました。また、t_{1/2}は、それぞれ、15.3、18.4及び27.2時間であり、それぞれ、1.1倍、1.4倍及び2.0倍の延長が認められました。

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	1,170	87.6	15.3
中等度腎障害	30超50以下	6	2,460	133	18.4
高度腎障害	30以下	11	4,930	166	27.2

承認時評価資料

(4) 肝障害患者への投与(外国人データ)¹³⁾

健康被験者12例と中等度肝障害患者12例に本剤(ダビガトランエテキシラートとして150mg)を絶食後に単回経口投与しました。その結果、総ダビガトランのAUC_{0-∞}は健康被験者で695ng · h/mL、中等度肝障害患者で656ng · h/mLと同程度でした。

総ダビガトランの薬物動態パラメータに及ぼす肝機能の影響

対象	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 _{max} [h]	t _{1/2} [h]
健康被験者	12	695	79.4	2	11.4
中等度肝障害患者 (Child-Pugh分類 B)	12	656	55.7	2	11.4

承認時評価資料

(5) 高齢者への投与(外国人データ)¹⁴⁾

65歳を超える高齢男性被験者18例と18～40歳の健康男性被験者17例に本剤(ダビガトランエテキシラートとして150mg)を経口投与したところ、65歳を超える高齢男性被験者における定常状態のAUC_{t,ss}は、18～40歳の健康男性被験者に比べて2.2倍でした。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ます。

高齢者における薬物動態

対象	例数	薬物動態パラメータ 幾何平均値	
		AUC _{t,ss} [ng · h/mL]	C _{max,ss} [ng/mL]
健康男性被験者(18-40歳)	17	763	120
高齢男性被験者(>65歳)	18	1,700	238

承認時評価資料

(6)分布

1)分布容積(外国人データ)¹⁵⁾

健康成人男性にダビガトラン5mgを30分間単回静脈内持続投与したとき、分布容積は60～70Lでした。

2)血漿蛋白結合率(*in vitro*)¹⁶⁾

ヒト血漿を用いた*in vitro*の実験で、ダビガトランのヒト血漿蛋白への結合率は34～35%でした。

3)血液-脳関門通過性(ラット)¹⁷⁾

中枢神経系には分布しませんでした。

4)血液-胎盤関門通過性(ラット)¹⁸⁾

妊娠ラットの胎盤には検出されましたが、胎児組織中濃度は血液や胎盤と比べて低く、胎盤を通過するものはごく少量でした。

5)乳汁への移行性(ラット)¹⁹⁾

母乳中に分泌された総放射能は投与量の0.08～0.13%でした。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)(一部抜粋)

2.2 透析患者を含む高度の腎障害(クレアチニクリアランス30mL/min未満)のある患者 [8.2、9.1.2、9.2.1、16.6.1参照]

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関する注意

7.1 以下の患者では、ダビガトランの血中濃度が上昇するおそれがあるため、本剤1回110mg1日2回投与を考慮すること。

・中等度の腎障害(クレアチニクリアランス30-50mL/min)のある患者 [8.2参照]

・P-糖蛋白阻害剤(経口剤)を併用している患者 [10.2参照]

7.2 以下のような出血の危険性が高いと判断される患者では、本剤1回110mg1日2回投与を考慮し、慎重に投与すること。

・70歳以上の患者 [1.参照]

・消化管出血の既往を有する患者 [1.、8.1、9.1.1参照]

8. 重要な基本的注意(一部抜粋)

8.1 本剤の使用にあたっては、患者の状態(腎機能、高齢者、消化管出血の既往等)による出血の危険性を考慮し、本剤の投与の適否を慎重に判断すること。[1.、2.3、7.2、9.1.2参照]

8.2 本剤は主に腎臓を介して排泄されるため、腎障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがある。本剤を投与する前に、必ず腎機能を確認すること。また、本剤投与中は適宜、腎機能検査を行い、腎機能の悪化が認められた場合には、投与の中止や減量を考慮すること。[1.、2.2、7.1、9.1.2、9.2.1、9.8、16.6.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(一部抜粋)

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 透析患者を含む高度の腎障害(クレアチニクリアランス30mL/min未満)のある患者

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

9.5 妊婦

妊娠又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

動物実験(ラット)で胎児に移行することが認められている。[16.3参照]

9.6 授乳婦

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

動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが認められている。[16.3参照]

9.8 高齢者

一般に腎機能が低下しダビガトランの血中濃度が上昇する可能性がある。[8.2、16.6.3参照]

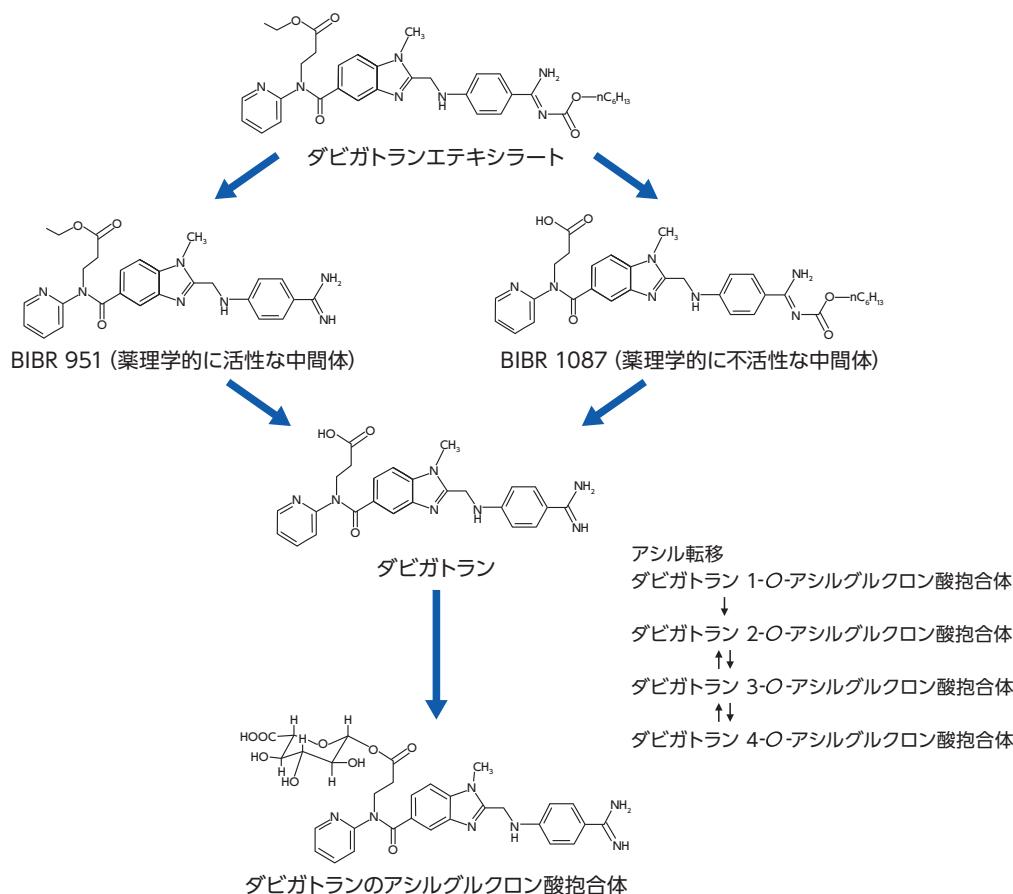
(7) 代謝(*in vitro*、日本人・外国人データ)^{10, 15, 20-24)}

ダビガトランエテキシラートの主たる代謝反応は、薬理学的に不活性なプロドラッグであるダビガトランエテキシラートのエチルエステル基あるいはヘキシルオキシカルボニル基がエステラーゼの触媒によって加水分解され、中間代謝物「BIBR 951」あるいは「BIBR 1087」を介して、活性代謝物ダビガトランに変換されることです。*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、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ます。

中間代謝物「BIBR 951」は強いトロンビン阻害作用を示すのに対し、「BIBR 1087」のトロンビン阻害作用は弱いものの、いずれも血漿中に極めて低い濃度でしか存在しないことから臨床効果には寄与していないと考えられます。

ダビガトランは、酵素によってダビガトラン 1-*O*-アシルグルクロン酸抱合体となります。このグルクロン酸抱合体はダビガトランとほぼ同等の抗凝固作用を示します。ヒト血漿中には大部分がダビガトランとして存在しており、グルクロン酸抱合体は投与量、投与頻度、性別、人種及び腎機能に関係なく、総ダビガトラン濃度の約20%を占めています。

ダビガトランエテキシラートの代謝経路



(8) 排泄(外国人データ)¹⁶⁾

健康被験者5例に¹⁴C 標識ダビガトラン(活性代謝物)5mg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ました。

健康被験者5例に¹⁴C 標識ダビガトランエテキシラート200mgを経口投与したとき、総放射能は主として糞便中に回収され、投与168時間後までに投与量の85%が回収されました。

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 以下の患者では、ダビガトランの血中濃度が上昇するおそれがあるため、本剤1回110mg1日2回投与を考慮すること。

- ・中等度の腎障害(クレアチニクリアランス30-50mL/min)のある患者 [8.2参照]
- ・P-糖蛋白阻害剤(経口剤)を併用している患者 [10.2参照]

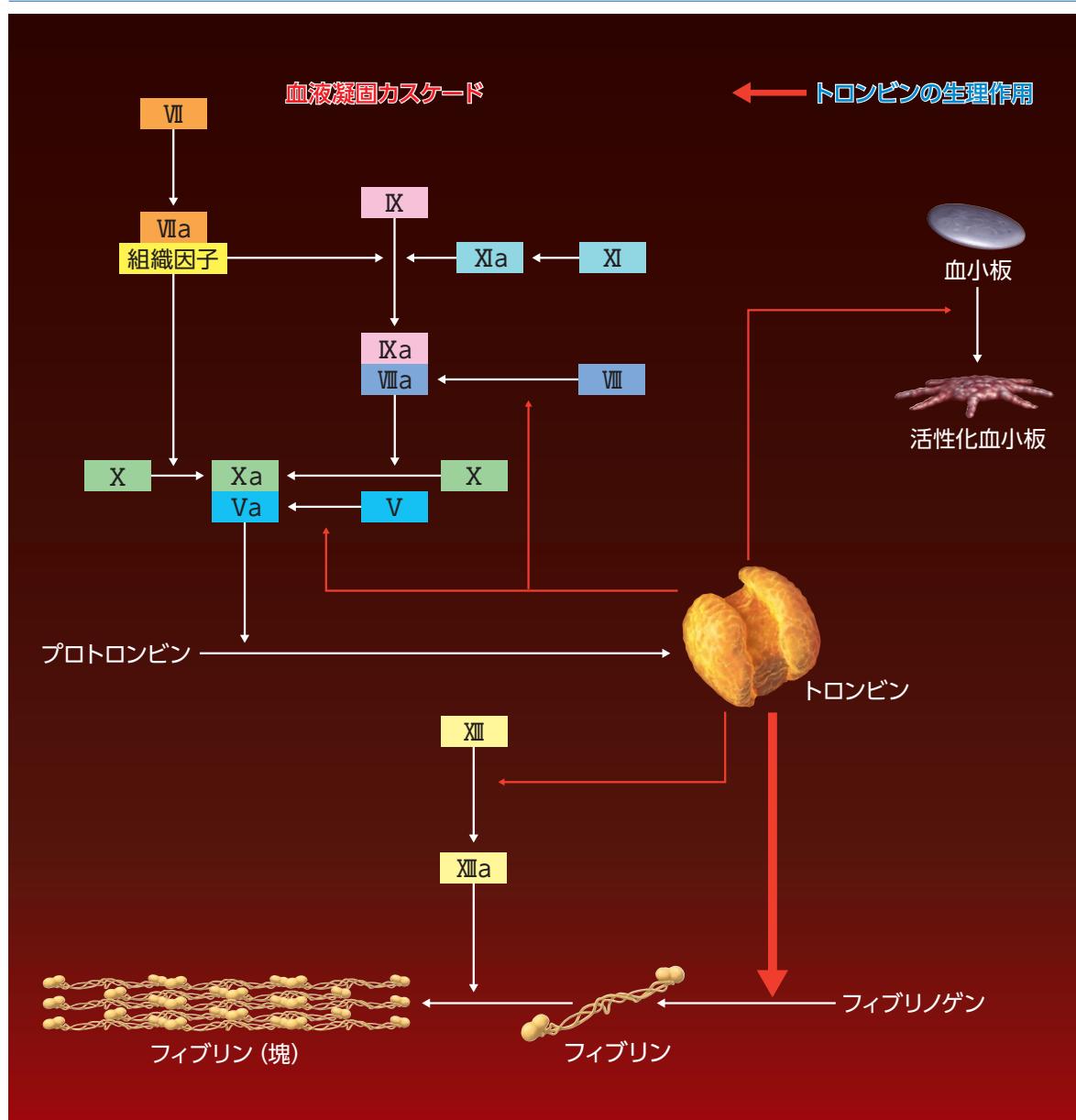
7.2 以下のような出血の危険性が高いと判断される患者では、本剤1回110mg1日2回投与を考慮し、慎重に投与すること。

- ・70歳以上の患者 [1.参照]
- ・消化管出血の既往を有する患者 [1., 8.1, 9.1.1参照]

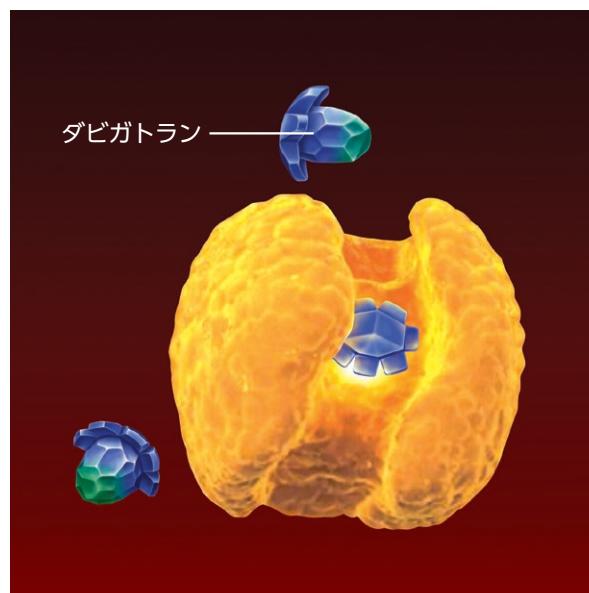
1. 作用機序

トロンビンは、プロトロンビンが第Xa因子-第Va因子複合体により活性化されて生成されるセリンプロテアーゼであり、①血液凝固反応の増幅、②フィブリノゲン形成、③血小板活性化などの生理機能を有し、血液凝固系において中心的な役割を担っています。

血液凝固系におけるトロンビンの生理作用



ダビガトランは、血液凝固力スケードの中心的役割を担うトロンビンの活性を直接かつ選択的に阻害し、フィブリノゲンからフィブリンの生成を抑制するなどして、抗凝固作用・抗血栓作用を発揮します。ダビガトランはトロンビンの活性部位(active site)へ直接かつ選択的に結合し、その結合は可逆的です。また、ダビガトランは、アンチトロンビンに依存することなく、血液中に存在するフリーのトロンビン(可溶性トロンビン)だけでなく、フィブリンに結合したトロンビンにも作用することができます。



2. 非臨床試験

(1) トロンビンの選択的阻害作用(*in vitro*)²⁵⁾

単離した種々のセリンプロテアーゼを用いて、それぞれの酵素活性に対するダビガトランの作用を *in vitro* で検討したところ、ダビガトランのトロンビンに対する阻害定数 K_i は 4.5 nM でした。ダビガトランは、第 Xa 因子、第 VIIa / 組織因子複合体、第 XIa 因子、血漿カリクレイン、プラスミン、二本鎖ウロキナーゼ、組織プラスミノゲン活性化因子あるいは活性化プロテイン C など凝固もしくは線溶系に関与するその他のセリンプロテアーゼに対して阻害は認められませんでした(トロンビンに対する阻害作用の 700 倍以上の濃度でのみ阻害)。また、トロンビンはトリプシン様セリンプロテアーゼですが、ダビガトランがトリプシンに対して阻害作用を示すにはトロンビンの阻害作用に比べて 11 倍の高濃度が必要でした。

種々のセリンプロテアーゼに対するダビガトランの阻害作用と選択性

酵素	K_i [nM]
トロンビン	4.5±0.2
第 Xa 因子	3,800±220
第 VIIa / 組織因子複合体	>66,000
第 XIa 因子	3,500±70
血漿カリクレイン	25,900±500
プラスミン	17,000±650
二本鎖ウロキナーゼ	12,600±170
組織プラスミノゲン活性化因子	45,400±910
活性化プロテイン C	20,900±410
顆粒球エラスターーゼ	>100,000
トリプシン	50.3±2.3
Cl _s エステラーゼ	20,200±1,100

n=6-12, Mean±SEM

Wienen W, et al. Thromb Haemost 2007; 98: 155-162.

本研究はベーリンガーインゲルハイム社の支援により実施しました。

(2) 凝固時間に対する作用(*in vitro*、ラット、サル、ウサギ)²⁵⁻²⁹⁾

活性代謝物であるダビガトランはヒトの血漿を用いた活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)、エカリントン凝固時間(ECT)及びプロトロンビン時間(PT)を濃度依存的に延長させました。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 でした。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ました。また、*ex vivo*においても、ダビガトランはラット、アカゲザル及びウサギにおいて、用量依存的な抗凝固作用(aPTTの延長作用)を示しました。

aPTT、ECT及びPTを2倍に延長させるのに必要なダビガトラン濃度

動物種	aPTT [μM]	ECT [μM]	PT [μM]
ヒト	0.23±0.02	0.18±0.004	0.83±0.07
ラット	0.46±0.02	0.1±0.02	0.56±0.06
ウサギ	1.9±0.3	0.15±0.07	4.57±0.39
アカゲザル	0.59±0.03	0.2±0.004	0.99±0.06

n=3-9, Mean±SEM

aPTT : activated partial thromboplastin time(活性化部分トロンボプラスチン時間)

ECT : ecarin clotting time(エカリントン凝固時間)

PT : prothrombin time(プロトロンビン時間)

Wienen W, et al. Thromb Haemost 2007; 98: 155-162.

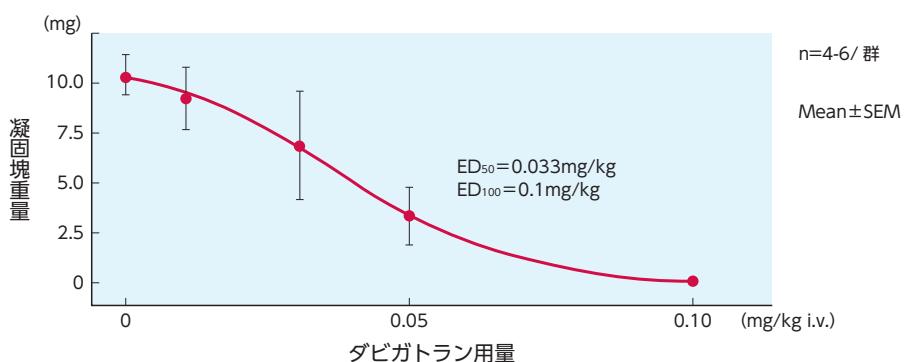
本研究はベーリンガーインゲルハイム社の支援により実施しました。

(3) 静脈血栓症モデルに対する作用(ラット、ウサギ)^{27, 29, 30-32)}

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ました。

静脈内投与によるダビガトランの血栓形成阻害の ED_{50} (50%有効用量)は、ラット及びウサギでそれぞれ0.033mg/kg、0.066mg/kgでした。また、完全に血栓を阻害するダビガトランの用量はラット及びウサギでそれぞれ0.1mg/kg、0.5mg/kgでした。

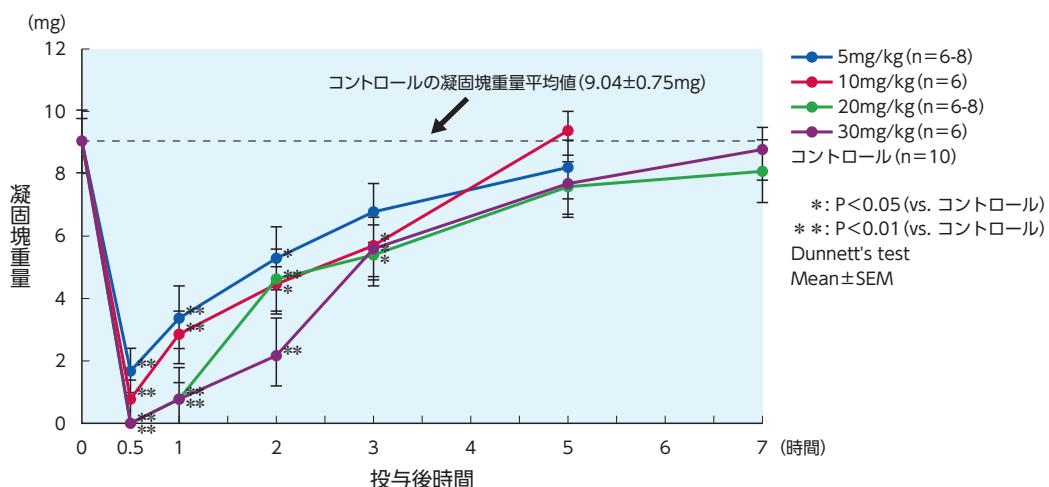
静脈血栓症モデル(ラット)におけるダビガトラン静脈内投与時の凝固塊重量の経時変化



Wienen W, et al. Thromb Haemost 2007; 98: 333-338.
本研究はベーリンガーイングルハイム社の支援により実施しました。

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

静脈血栓症モデル(ラット)におけるダビガトランエテキシラート経口投与時の凝固塊重量の経時変化

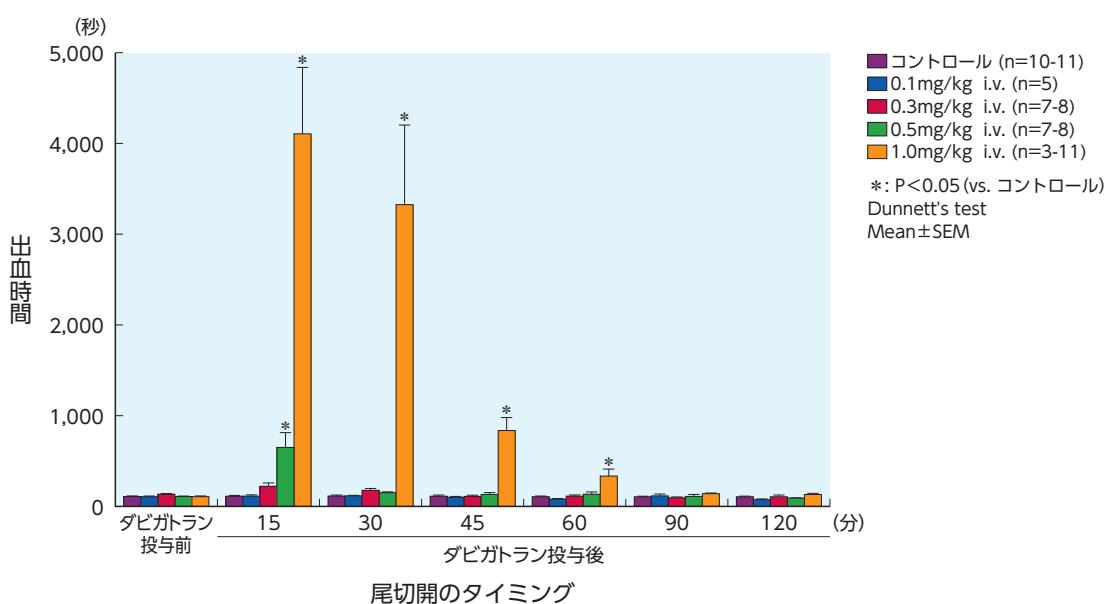


Wienen W, et al. Thromb Haemost 2007; 98: 333-338.
本研究はベーリンガーイングルハイム社の支援により実施しました。

(4) 止血に及ぼす影響(ラット)^{30, 33)}

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ました。ダビガトランは静脈内投与により、用量依存的に出血時間を延長し、有意に出血時間の延長を生じた最小用量は0.5mg/kgでした。ラットの静脈血栓症モデルにおいて静脈内投与により、完全に血栓を阻害する用量(0.1mg/kg)と比較すると、5倍の安全域があることが示されました。

尾切開出血モデル(ラット)におけるダビガトラン静脈内投与時の止血に及ぼす影響



Wienen W, et al. Thromb Haemost 2007; 98: 333-338.
本研究はベーリンガーインゲルハイム社の支援により実施しました。

安全性薬理試験及び毒性試験

1. 安全性薬理試験³⁴⁾

(1) 催不整脈作用

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

(2) 心血管系及び呼吸系に対する影響

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

(3) 中枢神経系に対する影響

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

(4) 消化器系に対する影響

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

(5) 泌尿器系に対する影響

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

2. 毒性試験³⁵⁾

(1) 単回投与毒性試験

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

(2) 反復投与毒性試験

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

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

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

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

(3) 生殖発生毒性試験

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

試験の種類	動物種/系統	投与経路/投与期間	投与用量 [mg/kg/日]	無毒性量 [mg/kg/日]	
				親動物	F ₁ 動物
受胎能及び着床までの初期胚発生	ラット/ CrlGlxBrl Han:WI	経口/ 雄:交配前29日間及び交配期間 雌:交配前15日間、交配期間、妊娠6日まで	0, 15, 70, 200	70	70
胚・胎児発生	ラット/ CrlGlxBrl Han:WI	経口/妊娠7~16日	0, 15, 70, 200	15	70
	ウサギ/Chbb:HM	経口/妊娠6~18日	0, 15, 70, 200	200	200
出生前・出生後の発生・母動物の機能	ラット/ Crl:WI(Han)	経口/妊娠6日~分娩後21日	0, 15, 30, 70	30	70

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性

In vitro 遺伝毒性試験として Ames 試験及びマウスリンゴーマ試験を、また、*in vivo* 遺伝毒性試験としてラットの骨髄細胞を用いた小核試験を実施しました。その結果、いずれの試験においても遺伝毒性は認められませんでした。

2) がん原性

Crl:CD-1マウス及びHsdBrl Han:Wistラットに本薬を0、30、100及び200mg/kg/日で2年間経口投与してがん原性を評価しました。その結果、マウス及びラットともにがん原性は認められませんでした。

3) 免疫otoxicity

免疫otoxicityをHsdBrl Han:Wistラットの13週間反復投与毒性試験で評価しました。その結果、本薬の免疫系に対する影響は認められませんでした。

4) 抗原性

Dunkin Hartleyモルモットを用いて実施した皮膚感作性試験において皮膚感作性は認められませんでした。

5) 光毒性

光毒性をBALB/c 3T3細胞による*in vitro* 3T3 NRU試験で評価しました。その結果、15.63μg/mL以上の濃度において弱い光毒性を生じる可能性を示しました。

6) 局所刺激性

Chbb:NZWウサギを用いて実施した皮膚及び結膜刺激性試験において刺激性は認められませんでした。

有効成分に関する理化学的知見

有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩(JAN)

(Dabigatran Etexilate Methanesulfonate) (JAN)

(Dabigatran Etexilate) (INN)

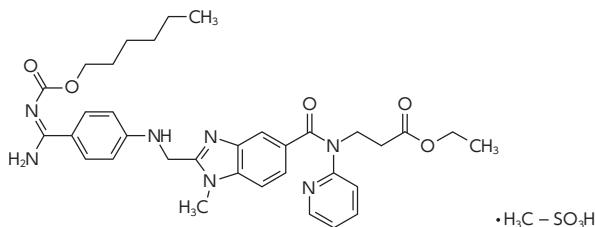
化 学 名: Ethyl 3-({[2-({[4-(amino {[[(hexyloxy) carbonyl] imino} methyl) phenyl] amino} methyl) -1-methyl-1H-benzoimidazol-5-yl] carbonyl} (pyridin-2-yl) amino) propanoate monomethanesulfonate

分 子 式: $C_{34}H_{41}N_7O_5 \cdot CH_4O_3S$

分 子 量: 723.84

性 状: 帯黄白色又は黄色の結晶性の粉末

構 造 式:



融 点: $180 \pm 3^\circ C$

分配係数: $\log P = 3.8$

製剤学的事項

製剤の安定性

保存条件		保存期間	保存状態	結果
長期保存試験	25°C、60% R.H.	36ヵ月	PTP/アルミピロー(乾燥剤入り)包装	性状、純度試験(類縁物質)、溶出性、微生物限度試験、乾燥減量、定量値はいずれも規格内であった。
加速試験	40°C、75% R.H.	6ヵ月	PTP/アルミピロー(乾燥剤入り)包装	性状、純度試験(類縁物質)、溶出性、微生物限度試験、乾燥減量、定量値はいずれも規格内であった。

取扱い上の注意

規制区分	処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)
貯法	室温保存
有効期間	3年
取扱い上の注意	アルミピロー包装開封後は、湿気を避けて保存すること。[14.1.2参照]

包装

プラザキサカプセル 75mg	112 カプセル[(14カプセル×2)PTP/アルミピロー(乾燥剤入り)]×4 560 カプセル[(14カプセル×2)PTP/アルミピロー(乾燥剤入り)]×20
プラザキサカプセル 110mg	112 カプセル[(14カプセル×2)PTP/アルミピロー(乾燥剤入り)]×4 560 カプセル[(14カプセル×2)PTP/アルミピロー(乾燥剤入り)]×20

関連情報

承認番号	プラザキサカプセル75mg / 22300AMX00433000 プラザキサカプセル110mg / 22300AMX00434000
日本標準商品分類番号	873339
承認年月	2011年1月
国際誕生年月	2008年3月
薬価基準収載年月	2011年3月
販売開始年月	2011年3月
再審査期間満了年月	2019年1月(8年間)

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の
注意

包
装

関連情報

主要文献

- 1) Pengo V, et al. Blood 2018; 132: 1365-1371.
- 2) Connolly SJ, et al. N Engl J Med 2009; 361: 1139-1151.
- 3) Hori M, et al. Circ J 2011; 75: 800-805.
- 4) Connolly SJ, et al. N Engl J Med 2010; 363: 1875-1876.
- 5) Connolly SJ, et al. N Engl J Med 2014; 371: 1464-1465.
- 6) Reilly P, et al. 社内資料 日本人を含む心房細動患者第Ⅲ相試験(0004030466) (0004030467) (0004030468)
- 7) Tomimori H, et al. 社内資料 日本人心房細動患者第Ⅱ相試験(0004030473)
- 8) Stangier J, et al. Br J Clin Pharmacol 2007; 64: 292-303.
- 9) Stangier J, et al. 社内資料(0004030483)
- 10) Tomimori H, et al. 社内資料(0004030472)
- 11) Rathgen K, et al. 社内資料(0004030488)
- 12) Rathgen K, et al. 社内資料(0004030484)
- 13) Rathgen K, et al. 社内資料(0004030486)
- 14) Haertter S, et al. 社内資料(0004030487)
- 15) Stangier J, et al. 社内資料(0004030502)
- 16) Stangier J, et al. 社内資料(0004030503)
- 17) Busch U. 社内資料(0004030504)
- 18) Busch U. 社内資料(0004030505)
- 19) Binder R, et al. 社内資料(0004030506)
- 20) Ludwig-Schwellinger E, et al. 社内資料(0004030489)
- 21) Ebner T, et al. 社内資料(0004030490)
- 22) Zhang G. 社内資料(0004030491)
- 23) Wienen W, et al. 社内資料(0004030507)
- 24) Ganßer D, et al. 社内資料(0004030508)
- 25) Wienen W, et al. Thromb Haemost 2007; 98: 155-162.
- 26) Stassen JM, et al. 社内資料(0004030476)
- 27) Wienen W, et al. 社内資料(0004030477)
- 28) Stassen JM, et al. 社内資料(0004030478)
- 29) Wienen W, et al. 社内資料(0004030479)
- 30) Wienen W, et al. Thromb Haemost 2007; 98: 333-338.
- 31) Wienen W, et al. 社内資料(0004030480)
- 32) Wienen W, et al. 社内資料(0004030481)
- 33) Wienen W, et al. 社内資料(0004030482)
- 34) 社内資料(0004030510)
- 35) 社内資料(0004030511)

製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先)

製造販売元

名称: 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

住所: 〒141-6017 東京都品川区大崎2丁目1番1号

文献請求先及び問い合わせ先

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

0120-189-779

(受付時間) 9:00~18:00(土・日・祝日・弊社休業日を除く)

