

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成

血液凝固阻止剤

オルガラン[®] 静注1250単位
ORGARAN[®] Intravenous 1250U

ダナパロイドナトリウム注射液

剤 形	注射剤
製 剤 の 規 制 区 分	生物由来製品 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規 格 ・ 含 量	1 アンプル（1mL）中ダナパロイドナトリウム 1,250 抗第 Xa 因子活性単位
一 般 名	和名：ダナパロイドナトリウム（JAN） 洋名：Danaparoid sodium（JAN）
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬 価 基 準 収 載 ・ 発 売 年 月 日	製造販売承認年月日：2009年4月7日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2009年9月25日（販売名変更による） 発 売 年 月 日：2000年12月2日
開 発 ・ 製 造 販 売 （ 輸 入 ） ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売：共和クリティケア株式会社
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	
問 い 合 わ せ 窓 口	共和クリティケア株式会社 学術情報課 TEL 0120-265-321 FAX 03-5840-5145 医療関係者向けホームページ URL http://www.kyowacriticare.co.jp

本 IF は 2015 年 11 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器総合機構ホームページ
<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独) 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ① 規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤字・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。

- ② IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF記載要領 2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ① 「IF記載要領 2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領 2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

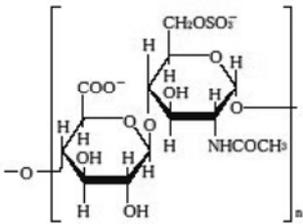
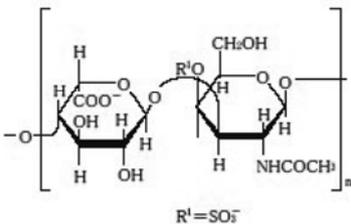
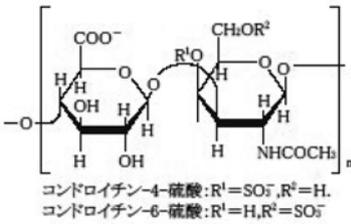
目次

I. 概要に関する項目	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目
1. 開発の経緯……………1	1. 警告内容とその理由……………19
2. 製品の治療学的・製剤学的特性……………1	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）……………19
II. 名称に関する項目	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由……………19
1. 販売名……………2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由……………19
2. 一般名……………2	5. 慎重投与内容とその理由……………19
3. 構造式又は示性式……………2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法……………19
4. 分子式及び分子量……………2	7. 相互作用……………20
5. 化学名（命名法）……………2	8. 副作用……………21
6. 慣用名、別名、略号、記号番号……………2	9. 高齢者への投与……………25
7. CAS 登録番号……………2	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与……………25
III. 有効成分に関する項目	11. 小児等への投与……………25
1. 物理化学的性質……………3	12. 臨床検査結果に及ぼす影響……………26
2. 有効成分の各種条件下における安定性……………3	13. 過量投与……………26
3. 有効成分の確認試験法……………3	14. 適用上の注意……………26
4. 有効成分の定量法……………3	15. その他の注意……………26
IV. 製剤に関する項目	16. その他……………26
1. 剤形……………4	IX. 非臨床試験に関する項目
2. 製剤の組成……………4	1. 薬理試験……………27
3. 注射剤の調整法……………4	2. 毒性試験……………27
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意……………4	X. 管理的事項に関する項目
5. 製剤の各種条件下における安定性……………4	1. 規制区分……………28
6. 溶解後の安定性……………5	2. 有効期間又は使用期限……………28
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）……………5	3. 貯法・保存条件……………28
8. 生物学的試験法……………5	4. 薬剤取扱い上の注意点……………28
9. 製剤中の有効成分の確認試験法……………5	5. 承認条件等……………28
10. 製剤中の有効成分の定量法……………5	6. 包装……………28
11. 力価……………5	7. 容器の材質……………28
12. 混入する可能性のある夾雑物……………5	8. 同一成分・同効薬……………28
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報……………5	9. 国際誕生年月日……………28
14. その他……………5	10. 製造販売承認年月日及び承認番号……………28
V. 治療に関する項目	11. 薬価基準収載年月日……………28
1. 効能又は効果……………6	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容……………28
2. 用法及び用量……………6	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容……………28
3. 臨床成績……………6	14. 再審査期間……………28
VI. 薬効薬理に関する項目	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報……………29
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群……………8	16. 各種コード……………29
2. 薬理作用……………8	17. 保険給付上の注意……………29
VII. 薬物動態に関する項目	XI. 文献
1. 血中濃度の推移・測定法……………15	1. 引用文献……………30
2. 薬物速度論的パラメータ……………16	2. その他の参考文献……………30
3. 吸収……………16	XII. 参考資料
4. 分布……………17	1. 主な外国での発売状況……………31
5. 代謝……………17	2. 海外における臨床支援情報……………31
6. 排泄……………17	XIII. 備考
7. トランスポーターに関する情報……………17	その他の関連資料……………31
8. 透析等による除去率……………18	

I. 概要に関する項目

<p>1. 開発の経緯</p>	<p>原薬のダナパロイドナトリウムは、オランダのオルガノン社（現 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A）で開発されたヘパリン硫酸を主成分とする新しい注射用血液凝固阻止剤である¹⁾。1983年頃からDVT（深部静脈血栓症）の予防を対象とした臨床試験を開始し、出血の危険性が低く、活性持続時間の長い血液凝固阻止剤として、1990年にオランダで承認申請を行い、1991年6月に許可を取得した。日本では、本剤の特徴と欧米と日本での疾病構造の違いを考慮し、日本オルガノン株式会社（現MSD株式会社）と鐘紡株式会社（現MSD株式会社）がヘパリン及び低分子ヘパリン（ダルテパリン）の適応症の一つであるDIC（汎発性血管内血液凝固症）を対象として開発を行い、外傷、敗血症、白血病あるいは悪性腫瘍などに伴い発症するDICに対する有用性を確立し、2000年7月に輸入承認を取得し、2001年4月に製造承認を取得した。その後、2015年11月30日に共和クリティケア株式会社が承継した。</p>
<p>2. 製品の治療学的・製剤学的特性</p>	<ol style="list-style-type: none">1. オルガラン静注1250単位の主成分であるヘパリン硫酸は血管内皮細胞表面にプロテオグリカンのグリコサミノグリカンとして存在する成分として知られている²⁾。その薬理作用である血液凝固阻止作用は、正常血管内皮細胞表面で血液が凝固しないことと同じ原理に基づいて発揮される。2. オルガラン静注1250単位の成分は肝臓における代謝をほとんど受けず、腎臓から尿中に多くが排泄される³⁾。その特性から血中濃度半減期が約20時間と長く、通常24時間点滴静注が必要なDICの治療に対して、1日2回の静注で効果が認められた。3. オルガラン静注1250単位は血液凝固因子のⅡaよりもXaに対して選択的に抑制作用を示し、（抗Xa/抗Ⅱa活性比が22倍以上）⁴⁾、血小板に対する作用が少ないため⁵⁾、出血のリスクが極めて少ないと考えられる。4. 血小板に対する作用がほとんど認められずヘパリンに比べ血小板減少症併発のリスクが極めて低い⁶⁾。また、Ⅱ型のヘパリン起因性血小板減少症（HIT）患者に認められる抗体との交差反応性は10%以下であり⁷⁾、従って海外ではHIT患者の治療に最も有効な薬剤の1つと認識されている⁸⁾。5. 総症例3,576例中、359例（10.0%）に副作用が認められた。その主な副作用は出血85件（2.4%）、AST（GOT）上昇37件（1.0%）、ALT（GPT）上昇37件（1.0%）、LDH上昇35件（1.0%）、γ-GTP上昇26件（0.7%）、ALP上昇20件（0.6%）であった。 <p style="text-align: right;">〔再審査終了時〕</p>

II. 名称に関する項目

<p>1. 販売名</p> <p>(1) 和名</p> <p>(2) 洋名</p> <p>(3) 名称の由来</p> <p>2. 一般名</p> <p>(1) 和名 (命名法)</p> <p>(2) 洋名 (命名法)</p> <p>(3) ステム</p> <p>3. 構造式又は示性式</p>	<p>オルガラン®静注 1250 単位</p> <p>Orgaran Injection</p> <p><u>Organon</u> (社名) と <u>Heparan sulfate</u> の合成語</p> <p>ダナパロイドナトリウム (JAN)</p> <p>Danaparoid sodium (JAN)</p> <p>不明</p>
<p>4. 分子式及び分子量</p> <p>5. 化学名 (命名法)</p> <p>6. 慣用名、別名、略号、記号番号</p> <p>7. CAS 登録番号</p>	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: flex-start;"> <div style="text-align: center;"> <p>ヘパラン硫酸</p>  </div> <div style="text-align: center;"> <p>デルマタン硫酸</p>  <p>$R^1 = \text{SO}_3^-$</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>コンドロイチン硫酸</p>  <p>コンドロイチン-4-硫酸: $R^1 = \text{SO}_3^-, R^2 = \text{H}$. コンドロイチン-6-硫酸: $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{SO}_3^-$</p> </div> </div> <p>平均分子量 : 約 5,500</p> <p>ブタ小腸粘膜由来のグリコサミノグリカン (ヘパラン硫酸 (約 84%)、デルマタン硫酸 (約 12%) 及びコンドロイチン硫酸 (約 4%) のナトリウム塩の混合物)</p> <p>KB-101 (治験番号)</p> <p>構成成分の CAS 登録番号</p> <p>ヘパラン硫酸 : 57459-72-0</p> <p>デルマタン硫酸 : 54328-33-5</p> <p>コンドロイチン-4-硫酸 : 39455-18-0</p> <p>コンドロイチン-6-硫酸 : 12678-07-8</p>

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	
(1) 外観・性状	白色～微黄色の粉末で、においはない。
(2) 溶解性	水に溶けやすく、エタノール（95）又はジエチルエーテルにはほとんど溶けない。
(3) 吸湿性	吸湿性である。
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	該当資料なし
(5) 酸塩基解離定数	該当資料なし
(6) 分配係数	該当資料なし
(7) その他の主な示性値	該当資料なし
2. 有効成分の各種条件下における安定性	酸性溶液中では、400nm における吸光度の増大及び抗 Xa 活性及び抗トロンビン活性の低下が認められた。
3. 有効成分の確認試験法	ゲルろ過法により分子量分布を求め、標準品と比較する。
4. 有効成分の定量法	ヒトアンチトロンビン存在下に人工基質を用いるレートアッセイ法で抗第 Xa 因子活性単位を求める。ただし、標準品としてダナパロイドナトリウム標準品を使用する。

IV. 製剤に関する項目

<p>1. 剤形</p> <p>(1) 剤形の区別、規格及び性状</p> <p>(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等</p> <p>(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類</p>	<p>区別：注射剤（ガラスアンプルに封入された水溶液） 規格：1,250 抗第 Xa 因子活性単位のダナパロイドナトリウム注射液 1mL 性状：無色～淡黄色澄明の注射液</p> <p>pH：6.0～7.5 浸透圧比：0.9～1.2（生理食塩液対比）</p> <p>窒素置換封入</p>												
<p>2. 製剤の組成</p> <p>(1) 有効成分（活性成分）の含量</p> <p>(2) 添加物</p> <p>(3) 電解質の濃度</p> <p>(4) 添付溶解液の組成及び容量</p> <p>(5) その他</p>	<p>1 アンプル(1mL)中に、次の成分・分量を含有 成分：ダナパロイドナトリウム 含量：1,250 抗第 Xa 因子活性単位 成分のダナパロイドナトリウムはブタの小腸粘膜抽出物である。</p> <p>本剤 1mL 中に添加物として乾燥亜硫酸ナトリウム 1.5mg、等張化剤及び pH 調整剤を含有する。その他、添付文書に記載すべき添加物はない。</p> <p>塩化ナトリウム量は注射液 1mL 当り 0～1.9mg であった</p> <p>該当しない</p> <p>特になし</p>												
<p>3. 注射剤の調製法</p>	<p>該当しない</p>												
<p>4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意</p>	<p>該当しない</p>												
<p>5. 製剤の各種条件下における安定性</p>	<p>ORGARAN 注 0.6mL（海外品）の密封容器（アンプル）保存での安定性は次のとおりである。</p> <table border="1" data-bbox="544 1563 1436 2072"> <thead> <tr> <th>保存条件</th> <th>保存期間</th> <th>結果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>50℃、暗所</td> <td>12 ヶ月</td> <td>亜硫酸ナトリウム含量が徐々に減少し、液の色調が開始時と比べ明らかに濃い色に変化した。3 ヶ月以降分子量分布の低下傾向が示唆されたが、抗 Xa 活性には変化を認めなかった。</td> </tr> <tr> <td>60℃、暗所</td> <td>6 ヶ月</td> <td>亜硫酸ナトリウム含量が徐々に減少し、液の色調が開始時と比べ明らかに濃い色に変化した。3 ヶ月以降分子量分布の低下傾向が示唆されたが、抗 Xa 活性には変化を認めなかった。</td> </tr> <tr> <td>4～40℃、42 時間毎、暗所</td> <td>24 ヶ月</td> <td>亜硫酸ナトリウム含量が減少した以外は安定であることが確認された。</td> </tr> </tbody> </table>	保存条件	保存期間	結果	50℃、暗所	12 ヶ月	亜硫酸ナトリウム含量が徐々に減少し、液の色調が開始時と比べ明らかに濃い色に変化した。3 ヶ月以降分子量分布の低下傾向が示唆されたが、抗 Xa 活性には変化を認めなかった。	60℃、暗所	6 ヶ月	亜硫酸ナトリウム含量が徐々に減少し、液の色調が開始時と比べ明らかに濃い色に変化した。3 ヶ月以降分子量分布の低下傾向が示唆されたが、抗 Xa 活性には変化を認めなかった。	4～40℃、42 時間毎、暗所	24 ヶ月	亜硫酸ナトリウム含量が減少した以外は安定であることが確認された。
保存条件	保存期間	結果											
50℃、暗所	12 ヶ月	亜硫酸ナトリウム含量が徐々に減少し、液の色調が開始時と比べ明らかに濃い色に変化した。3 ヶ月以降分子量分布の低下傾向が示唆されたが、抗 Xa 活性には変化を認めなかった。											
60℃、暗所	6 ヶ月	亜硫酸ナトリウム含量が徐々に減少し、液の色調が開始時と比べ明らかに濃い色に変化した。3 ヶ月以降分子量分布の低下傾向が示唆されたが、抗 Xa 活性には変化を認めなかった。											
4～40℃、42 時間毎、暗所	24 ヶ月	亜硫酸ナトリウム含量が減少した以外は安定であることが確認された。											

	保存条件	保存期間	結果
	20℃、1000lux	30日	変化なし
	室温、室内散光	30日	変化なし
	室外、直射日光	52時間	変化なし
	40℃、75%RH、暗所	24ヵ月	亜硫酸ナトリウム含量が減少傾向を認めた以外は安定であることが確認された。
	25℃、75%RH、暗所	40ヵ月	亜硫酸ナトリウム含量がわずかな減少傾向を示した以外は安定であることが確認された。

以上の試験結果は ORGARAN 注 0.6mL で行なわれた結果であるが、本剤を 40℃、75%RH に 6ヵ月間保存した試験を行った結果、6ヵ月目に亜硫酸ナトリウム含量がわずかに減少傾向を示した以外は、全ての試験項目について開始時と比べ変化を認めず安定であり、ORGARAN 注 0.6mL と同様の安定性であることが確認されている。

以上のことから、本剤は温度に対しては着色傾向があり不安定であったが、湿度・光に対しては安定であり、室温付近の温度で保存した場合、長期間安定である。

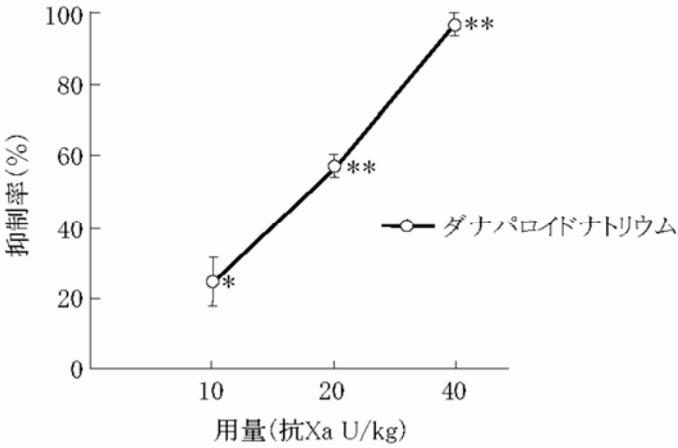
6. 溶解後の安定性	該当しない
7. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)	該当資料なし
8. 生物学的試験法	ヒトアンチトロンビンⅢ存在下に人工基質を用いるレートアッセイ法で抗第 Xa 因子活性単位を求める。ただし、標準品としてダナパロイドナトリウム標準品を使用する。
9. 製剤中の有効成分の確認 試験法	ヒトアンチトロンビンⅢ存在下に人工基質を用いるレートアッセイ法で抗第 Xa 因子活性単位を求める。ただし、標準品としてダナパロイドナトリウム標準品を使用する。
10. 製剤中の有効成分の定量 法	ヒトアンチトロンビンⅢ存在下に人工基質を用いるレートアッセイ法で抗第 Xa 因子活性単位を求める。ただし、標準品としてダナパロイドナトリウム標準品を使用する。
11. 力価	本剤はダナパロイドナトリウム注射液 1mL(1250抗第 Xa 因子活性単位)を含有するが、原薬 1mg は 11.0～17.0 抗第 Xa 因子活性単位を含む。
12. 混入する可能性のある夾 雑物	該当資料なし
13. 注意が必要な容器・外観 が特殊な容器に関する情 報	該当しない
14. その他	該当しない

V. 治療に関する項目

<p>1. 効能又は効果</p> <p>2. 用法及び用量</p> <p>3. 臨床成績</p> <p>(1) 臨床データパッケージ</p> <p>(2) 臨床効果</p> <p>(3) 臨床薬理試験</p> <p>(4) 探索的試験</p>	<p>汎発性血管内血液凝固症 (DIC)</p> <p>通常、成人にはダナパロイドナトリウムとして 1 回 1,250 抗第 Xa 因子活性単位を 12 時間ごとに静脈内注射する (1 日量 2,500 抗第 Xa 因子活性単位)。なお、症状に応じ適宜減量する。</p> <p style="border: 1px dashed black; padding: 5px;"> 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉 本剤の抗第Xa因子活性単位は本薬独自の標準品を用いて測定しており、ヘパリン又は低分子ヘパリン類の抗第Xa因子活性単位と同一ではないので注意すること。 </p> <p>該当しない</p> <p>二重盲検比較試験を含む 162 例の DIC 患者について行われた臨床試験成績の概要は以下のとおりである^{9)~16)}。</p> <table border="1" data-bbox="544 869 1214 1099"> <thead> <tr> <th>試験名</th> <th>改善度</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>二重盲検比較試験 (静注)</td> <td>65.1% (28/43)</td> </tr> <tr> <td>一般臨床試験 (静注)</td> <td>60.0% (20/33)</td> </tr> <tr> <td>後期第Ⅱ相試験 (静注)</td> <td>67.8% (40/59)</td> </tr> <tr> <td>前期第Ⅱ相試験 (皮下注)</td> <td>69.2% (9/13)</td> </tr> <tr> <td>後期第Ⅱ相試験 (皮下注)</td> <td>50.0% (7/14)</td> </tr> </tbody> </table> <p>健常成人 35 例 (各投与群 5 例) に対して、まず皮下注で 1,250 抗第 Xa 因子活性単位までの安全性を確認した後、静注の最低用量から本剤 750 ~3,000 抗第 Xa 因子活性単位を単回投与したが、いずれの用量においても薬剤に起因した異常は認められなかった。更に健常成人 10 例 (各投与群 5 例) に 1,250 抗第 Xa 因子活性単位/日を皮下注あるいは静注で連続 5 日間投与したところ、自覚症状については特に異常は認められなかった。ただし、静注の投与群において肝機能値の上昇が 1 例に認められたが、その他の検査及び観察では特に異常は認められなかった。また、追加試験として健常成人 5 例に対し 3,000 抗第 Xa 因子活性単位/日を 1 日 2 回静注で連続 5.5 日間投与した結果、安全性の面で問題となる異常所見は認められなかったが、一部肝機能値の上昇が認められた⁹⁾。 注) 本剤の DIC に対して承認されている用法・用量は 1,250 抗第 Xa 因子活性単位、1 日 2 回の静脈内注射である。</p> <p>DIC 診断基準によって DIC または DIC の疑いと診断された 76 例を対象に 1,250 抗第 Xa 因子活性単位/日と 2,500 抗第 Xa 因子活性単位/日の 2 群で 5 日間投与し、投与中断が困難な場合は投与を継続してもよいこととし、投与終了時に評価した。その結果、有用度は 1,250 抗第 Xa 因子活性単位/日投与群が 58.8%、2,500 抗第 Xa 因子活性単位/日投与群が 80.0%、副作用は 2,500 抗第 Xa 因子活性単位/日投与群で 1 例に軽度のめまいが発現した以外には認められず、総合的に DIC 治療薬として有効かつ安全であることが示唆され、その用量としては 2,500 抗第 Xa 因子活性単位/日が適当と判断された¹¹⁾。</p>	試験名	改善度	二重盲検比較試験 (静注)	65.1% (28/43)	一般臨床試験 (静注)	60.0% (20/33)	後期第Ⅱ相試験 (静注)	67.8% (40/59)	前期第Ⅱ相試験 (皮下注)	69.2% (9/13)	後期第Ⅱ相試験 (皮下注)	50.0% (7/14)
試験名	改善度												
二重盲検比較試験 (静注)	65.1% (28/43)												
一般臨床試験 (静注)	60.0% (20/33)												
後期第Ⅱ相試験 (静注)	67.8% (40/59)												
前期第Ⅱ相試験 (皮下注)	69.2% (9/13)												
後期第Ⅱ相試験 (皮下注)	50.0% (7/14)												

<p>(5) 検証的試験</p> <p>1) 無作為化並行用量 反応試験</p> <p>2) 比較試験</p> <p>3) 安全性試験</p> <p>4) 患者・病態別試験</p> <p>(6) 治療的使用</p> <p>1) 使用成績調査・特定 使用成績調査(特別 調査)・製造販売後 臨床試験(市販後臨 床試験)</p> <p>2) 承認条件として実 施予定の内容又は 実施した試験の概 要</p>	<p>該当資料なし</p> <p>57 医療施設で厚生省特定疾患血液凝固異常症調査研究班の DIC 診断基準によって DIC または DIC の疑いと診断された 117 例を対象として、オルガラン治療群 (1,250 抗第 Xa 因子活性単位を 1 日 2 回静脈内投与) と、対照薬 (ヘパリンナトリウムとして 7~10 単位/kg/Hr の用量で 24 時間持続点滴投与) の間で比較した。その結果、有効性に関しては、全般改善度オルガラン群 65.1%、ヘパリン群 45.2%であり、オルガラン群はヘパリン群と同等またはそれ以上との結果が得られた。安全性に関しては、概括安全度オルガラン群 100%、ヘパリン群 94.8%であり、副作用発現率に関して有意な差は認められなかった。有用性に関しては、有用度オルガラン群 65.1%、ヘパリン群 46.5%であり、オルガラン群はヘパリン群と同等またはそれ以上との結果であった。以上の結果より、オルガランは DIC 治療剤として有効かつ安全であることが示された¹⁶⁾。</p> <p>該当資料なし</p> <p>該当資料なし</p> <p>2000 年 12 月から 2006 年 5 月までの 6 年間調査を実施し、270 施設から 3,457 例を収集した。 安全性解析対象症例 3,368 例中、副作用が発現した症例は 339 例 (10.03%) 637 件で、主な副作用は、肝機能異常 (1.99%)、貧血 (1.31%)、活性化部分トロンボプラスチン時間延長 (0.89%)、血中フィブリノゲン増加 (0.83%)、血中乳酸脱水素酵素増加 (0.65%)、腎機能障害 (0.62%)、白血球数増加 (0.59%)、凝血異常 (0.53%)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (0.53%)、出血 (0.50%) であった。副作用等の発現率は申請時 (9.62%) と比較してほぼ同等であった。</p> <p>該当資料なし</p>
---	---

VI. 薬効薬理に関する項目

<p>1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群</p> <p>2. 薬理作用</p> <p>(1) 作用部位・作用機序</p> <p>(2) 薬効を裏付ける試験成績</p>	<p>ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ダルテパリンナトリウム、乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ、ガベキサートメシル酸塩、ナファモスタットメシル酸塩</p> <p>ダナパロイドナトリウムは主としてアンチトロンビンを介して血液凝固因子の Xa 活性を抑制することによってトロンビン生成を抑制し、また補助的にアンチトロンビン及びヘパリンコファクターⅡを介してトロンビン活性を抑制することにより、フィブリン形成を抑制すると考えられる。</p> <p>1. 血栓形成に対する作用</p> <p>ラット静脈の鬱血による血栓形成に対する作用</p> <p>ラットの左腎静脈下大静脈の血管枝を全て結紮し、ダナパロイドナトリウムを静脈内投与した。5 分後に組織トロンボプラスチンを投与し、大静脈を結紮し、さらに 10 分後に静脈内に形成された血栓を取り出して重量を測定した。その結果、ダナパロイドナトリウムは用量依存的に血栓形成を抑制した¹⁷⁾。</p>  <table border="1"> <caption>Figure 1: Inhibition rate of thrombus formation in rat renal vein against Xa activity</caption> <thead> <tr> <th>用量 (抗Xa U/kg)</th> <th>抑制率 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10</td> <td>25*</td> </tr> <tr> <td>20</td> <td>58**</td> </tr> <tr> <td>40</td> <td>95**</td> </tr> </tbody> </table> <p>図 ラット静脈の鬱血による血栓形成に対する作用 平均±S.E. (n=8)、*:p<0.05、**:p<0.01、対照群との比較(Dunnett 法)</p>	用量 (抗Xa U/kg)	抑制率 (%)	10	25*	20	58**	40	95**
用量 (抗Xa U/kg)	抑制率 (%)								
10	25*								
20	58**								
40	95**								

ラットの動静脈シャント内血栓形成に対する作用

^{51}Cr 標識血小板及び ^{125}I 標識フィブリンノーゲンを予め投与したラットの頸動脈と頸静脈の間に予め絹糸を挿入したシャントを作製し、ダナパロイドナトリウムを静脈内投与した。1分後から15分間血液を灌流し、絹糸上に形成した血栓の重量及び各放射活性を測定した。その結果、ダナパロイドナトリウムは用量依存的に血栓形成を抑制し、フィブリンの血栓への沈着を抑制したが、血小板の沈着を抑制しなかった¹⁷⁾。

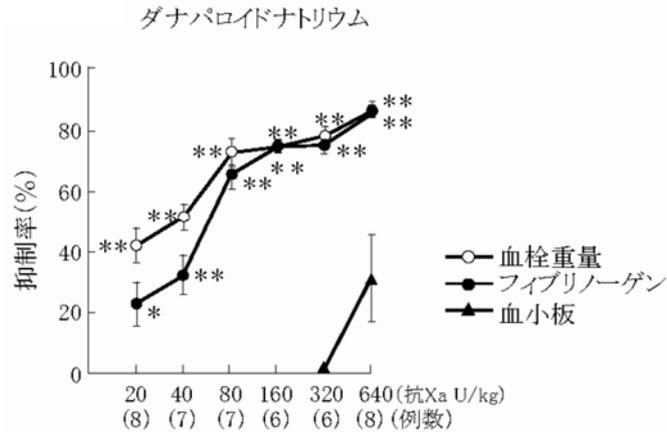


図 ラットの動静脈シャント内血栓形成に対する作用
平均±S.E.、*: $p<0.05$ 、**: $p<0.01$ 、対照群(n=24)との比較(Dunnett 法)

ラットの動静脈シャント内血栓形成抑制作用の持続性

ダナパロイドナトリウムをラットの静脈内に投与後、1~12 時間後に頸動脈と頸静脈の間に絹糸を挿入したシャントを作製し、血液を15分間灌流し、絹糸上に形成した血栓の重量を測定した。ダナパロイドナトリウムの血栓形成に対する抑制率は経時的に低下したが、ヘパリンと比較すると抑制作用は3~4倍持続的であった¹⁸⁾。

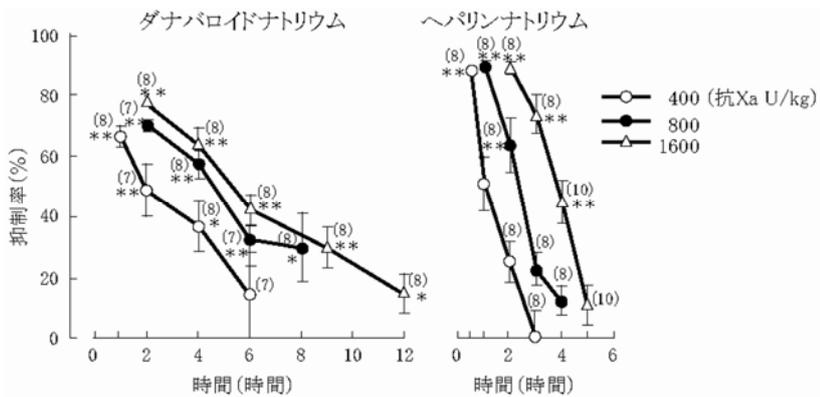


図 ラットの動静脈シャント内血栓形成抑制作用の持続性
平均±S.E.、*: $p<0.05$ 、**: $p<0.01$ 、対照群(n=7~18)との比較(Dunnett 法)、()内に例数を示す

2. 実験的 DIC に対する作用

ラットのエンドトキシン誘発実験的 DIC に対する作用

10~1,000 抗第 XaU/kg のダナパロイドナトリウムをラットの静脈内に投与後、直ちに大腿静脈からエンドトキシンを投与した。4 時間後に採血し、腎臓を摘出し、下図の項目について検討した。その結果、ダナパロイドナトリウムは 30 抗 XaU/kg 以上の用量で凝固活性の亢進を抑制し、エンドトキシン誘発の腎糸球体へのフィブリン沈着率を有意に抑制した¹⁹⁾。

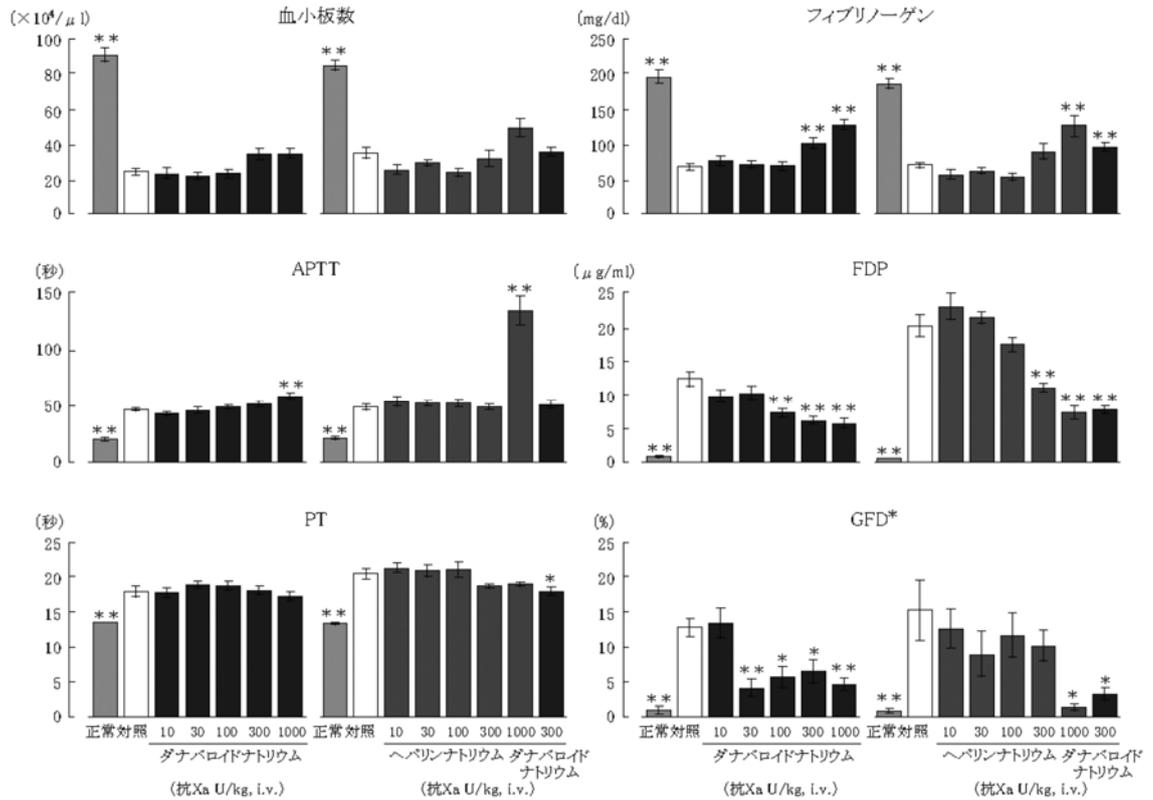


図 ラットのエンドトキシン誘発実験的 DIC に対する作用
 平均±S.E. (n=6)、*:p<0.05、**:p<0.01、対照群との比較 (Dunnett 法)
 GFD*: (glomerular fibrin deposits:糸球体の血栓形成率)

3. In vitro 血液凝固に対する作用

(1) Xa 活性に対する作用選択性⁴⁾

ダナパロイドナトリウムは第 Xa 因子への高い作用選択性を示した。

薬物	抗 Xa 活性 (抗 XaU/mg)	抗トロンビン活性 (抗トロンビン U/mg)	抗 Xa/ 抗トロンビン
ダナパロイド ナトリウム	21.9	0.97	22.8
ヘパリン ナトリウム	176	176	1

Xa 活性に対する作用

ヒト希釈血漿を含む緩衝液に被験薬を溶解し、ウシ Xa を加えて室温で 2 分間インキュベーションした後、発色基質 S-2222 を加え、2 および 22 分後に 405nm における吸光度を測定した。

トロンビン活性に対する作用

ヒト希釈血漿を含む緩衝液に被験薬を溶解し、トロンビンを加えて室温で 5 分間インキュベーションした後、発色基質 S-2238 を加え、2 および 7 分後に 405nm における吸光度を測定した。

ヘパリンナトリウムは、176 単位/mg の国際標準品を用いた。

(2) Xa 凝固時間に対する作用

ヒト血漿にダナパロイドナトリウムあるいはヘパリンナトリウムと Xa を加え、37°C で加温した後、塩化カルシウム及び脳セファリンを添加して凝固時間を測定した結果、ダナパロイドナトリウム及びヘパリンナトリウムは同じように用量依存的に Xa 凝固時間を延長した²⁰⁾。

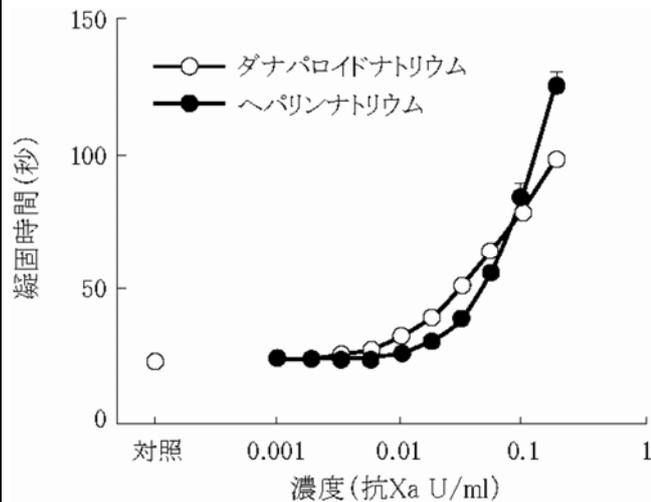


図 Xa 凝固時間に対する作用(in vitro)

平均±S.E. (n=5)

(3) APTT（活性化部分トロンボプラスチン時間）及びPT（プロトロンビン時間）に対する作用

ヒトクエン酸加血漿にダナパロイドナトリウムあるいはヘパリンナトリウムを加え、37℃で加温した後、APTT 及び PT を測定した結果、ダナパロイドナトリウム及びヘパリンナトリウムは用量依存的に APTT 及び PT を延長した。しかし、ダナパロイドナトリウムの延長作用はヘパリンナトリウムより弱く、APTT の場合、2 倍に延長する濃度はヘパリンナトリウムの約 2 倍の濃度が必要であり、PT の場合、ダナパロイドナトリウムは測定した範囲で 2 倍に延長することはなかった²⁰⁾。

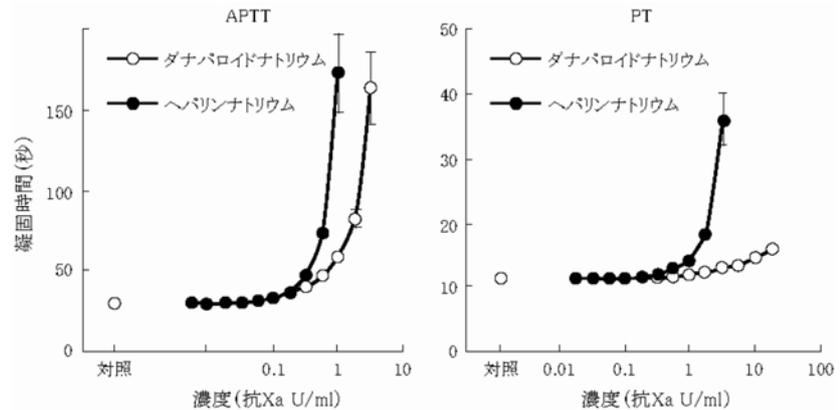


図 APTT 及び PT に対する作用(in vitro)
平均±S.E. (n=5)

4. 血小板機能に対する作用

(1) ヒト血小板のトロンビン誘発凝集に対する作用

ヒト多血小板血漿（PRP）にダナパロイドナトリウムまたはヘパリンナトリウムを添加し、3 分後にトロンビンによる血小板凝集能を 5 分間測定した。その結果、ダナパロイドナトリウムはトロンビン誘発血小板凝集を濃度依存的に抑制し、その作用はヘパリンナトリウムの約 1/6 であった²¹⁾。

薬物	濃度 (抗 XaU/mL)	凝集率 (対照に対する%)	例数	IC50 値 (抗 XaU/mL)
ダナパロイドナトリウム	0.04	89.7±8.0	3	0.11
	0.12	48.0±21.3	4	
	0.37	7.0±3.1	4	
	1.1	0	4	
ヘパリンナトリウム	0.0037	99.5±0.5	4	0.018
	0.011	96.8±1.5	4	
	0.033	1.5±1.5	4	
	0.1	0	4	

(2) ウサギ血小板からのコラーゲン誘発セロトニン放出に対する作用

¹⁴C 標識セロトニンを取り込ませたウサギ血小板浮遊液にダナパロイドナトリウムあるいはヘパリンナトリウムを添加し、15分後にコラーゲンを添加して10分間反応させ、上清に遊離した放射活性を測定した。その結果、ダナパロイドナトリウムはコラーゲンによるセロトニンの放出に対して明らかな作用を示さなかったが、ヘパリンナトリウムは1.6~39抗XaU/mlでセロトニン放出を濃度依存的に抑制した⁵⁾。

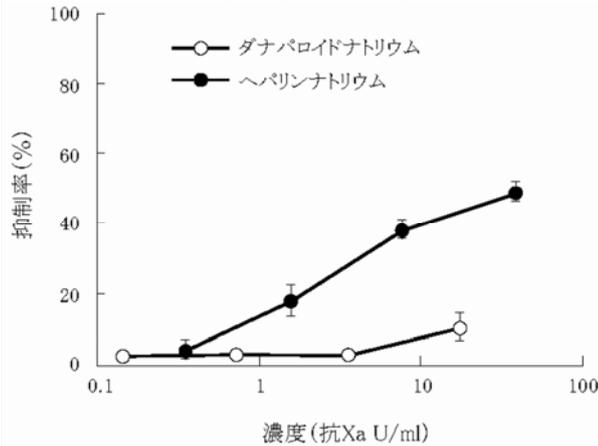


図 ウサギ血小板からのコラーゲン誘発セロトニン放出に対する作用 (in vitro)
平均±S.E. (n=4)

5. 出血に対する作用

(1) ラットの筋出血に対する作用

ラットの静脈内にダナパロイドナトリウムまたはヘパリンナトリウムを投与し、1分後に肢二頭筋にナイフで切れ込みを入れ、ガーゼで被った。30分後、ガーゼにしみこんだ血液を抽出し、ヘモグロビン濃度を測定した。その結果、ダナパロイドナトリウムは1,600抗XaU/kg投与で筋出血量を増加させたが、その出血助長作用はヘパリンナトリウムの約1/10(用量対比)であった⁵⁾。

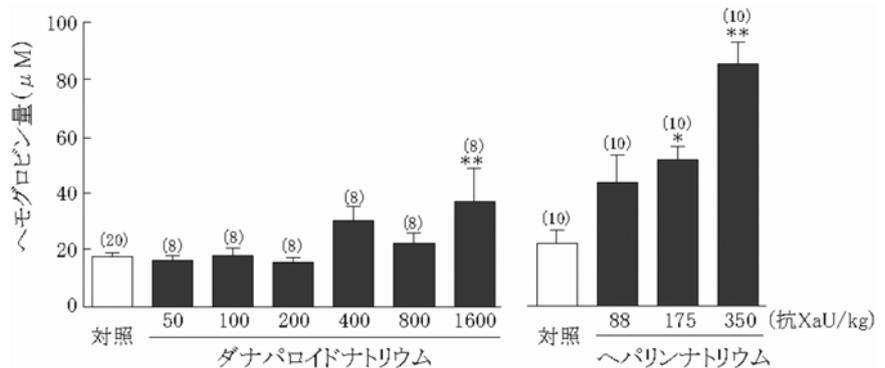


図 ラットの筋出血に対する作用
平均±S.E. (n=8~20)、*:p<0.05、**:p<0.01
対照群との比較 (Dunnett 法)

(2) ラットの皮下出血に対する作用

ラットの頸部にハサミで切り込みを入れ、ガーゼで覆った。30分後ガーゼにしみこんだ血液を抽出し、ヘモグロビン濃度を測定した。被験薬は切り込みを入れる1分前に静脈内投与した。ダナパロイドナトリウムは800および1,600抗XaU/kgで皮下出血量を増加させたが、その出血助長作用はヘパリンナトリウムの約1/5（用量対比）であった⁵⁾。

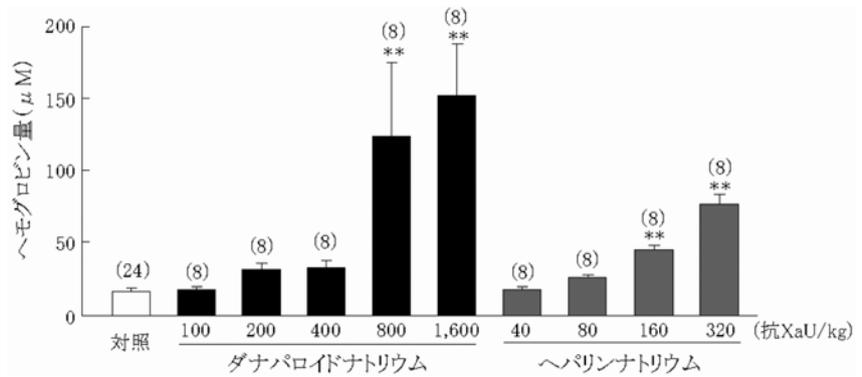


図 ラットの皮下出血に対する作用
平均±S.E. (n=8~24)、**: $p<0.01$ 対照群との比較(Dunnett 法)

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法
 - (1) 治療上有効な血中濃度
 - (2) 最高血中濃度到達時間
 - (3) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

1,250 抗第 Xa 因子活性単位を投与した直後の血漿中の抗第 Xa 因子活性は 0.344 抗第 Xa 因子活性単位/mL である（単回投与時）。

1. 単回投与

健康成人に本剤を静脈内投与した時の血漿中抗第 Xa 因子活性の推移は、図のとおりであり、用量相関性が認められた。血漿中抗第 Xa 因子活性を指標として求めた薬物速度論的パラメータは表のとおりであり、750~3,000 抗第 Xa 因子活性単位を投与した時の半減期は 17.4~27.8 時間である⁹⁾。

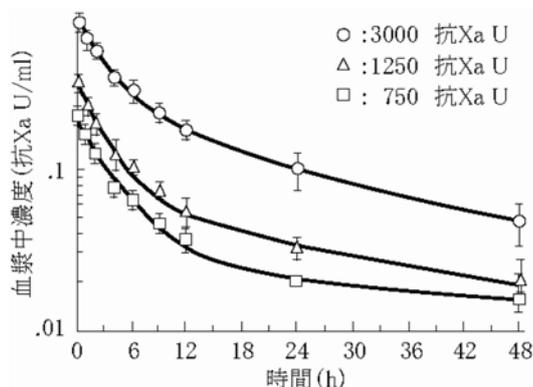
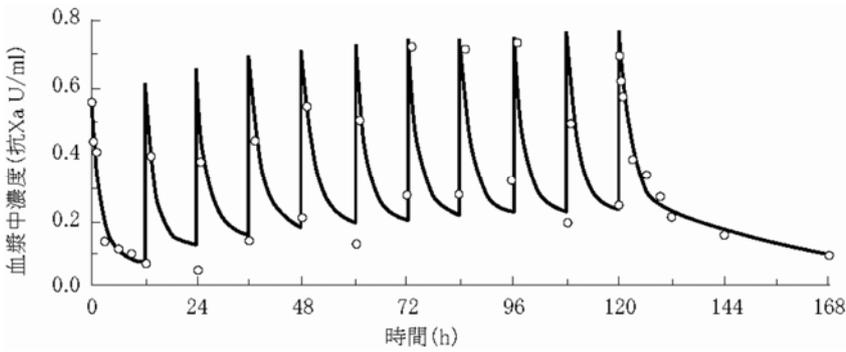


図 健康成人におけるダナパロイドナトリウム単回静脈内投与時の血漿中抗 Xa 活性

投与量 (抗XaU/day)		A (抗XaU/ml)	B (抗XaU/ml)	α (min^{-1})	β (min^{-1})	C_0 (抗XaU/ml)	$T_{1/2\beta}$ (h)	AUC(0~ ∞) (抗XaU·min/ml)	$V_{d\beta}$ (l)	CL (l/min)
単回	750	0.173	0.0192	0.00426	0.000415	0.192	27.8	86.9	20.8	0.008641
	1,250	0.283	0.0613	0.00566	0.000581	0.344	19.9	155.5	13.8	0.008059
	3,000	0.600	0.277	0.00464	0.000663	0.877	17.4	472.5	9.58	0.006353
連続	1,250(1日1回)	0.265	0.0641	0.00519	0.000596	0.329	19.4	158.6	13.2	0.007866
	3,000(1日2回)	0.431	0.0967	0.00833	0.000497	0.528	23.2	246.3	12.3	0.006098

表 健康成人におけるダナパロイドナトリウム静脈内投与時の薬物速度論的パラメータ

	<p>2. 連続投与</p> <p>連続投与時の血漿中抗第 Xa 活性の推移は単回投与時と同様の推移を示し、投与 5 日で定常状態に達する。薬物速度論的パラメータは前ページの表のとおりである²¹⁾。</p>  <p>図 健常成人におけるダナパロイドナトリウム 1 日 2 回連続 5.5 日間反復静脈内投与時の血漿中抗 Xa 活性(1 回投与量：1,500 抗 XaU) 各値は 5 例の平均を示す。S.D.は C.V.値が平均 14.8%と大きかったため記入しなかった。</p> <p>注) 本剤の DIC に対して承認されている用法・用量は 1,250 抗第 Xa 因子活性単位、1 日 2 回の静注である。</p> <p>(4) 中毒域 該当資料なし</p> <p>(5) 食事・併用薬の影響 該当資料なし</p> <p>(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因 該当資料なし</p> <p>2. 薬物速度論的パラメータ</p> <p>(1) 解析方法 1 コンパートメントオープンモデル</p> <p>(2) 吸収速度定数 該当しない</p> <p>(3) バイオアベイラビリティ 該当しない</p> <p>(4) 消失速度定数 1,250 抗第 Xa 因子活性単位単回投与時：$K_e=0.00221$ (min^{-1})</p> <p>(5) クリアランス 1,250 抗第 Xa 因子活性単位単回投与時：0.484 (L/Hr)</p> <p>(6) 分布容積 1,250 抗第 Xa 因子活性単位単回投与時：13.8 (L)</p> <p>(7) 血漿蛋白結合率 ヒト血清アルブミン (40mg/mL)：93±2%</p> <p>3. 吸収</p> <p>静脈内投与後、血漿蛋白に多くが結合し、アンチトロンビンⅢに結合した複合体が、安定した抗第 Xa 因子活性を示す。従ってワンショット投与により十分な効果が期待できる。</p>
--	---

<p>4. 分布</p> <p>(1) 血液－脳関門通過性</p> <p>(2) 血液－胎盤関門通過性</p> <p>(3) 乳汁への移行性</p> <p>(4) 髄液への移行性</p> <p>(5) その他の組織への移行性</p>	<p>ラット：脳関門通過性はほとんど認められない。 大脳 14 ± 2 (Bq/g)、小脳 18 ± 3 (Bq/g)、血液 73 ± 22 (Bq/mL) であり、脳－血中濃度比は約 1/5 である。</p> <p>ラット：胎盤通過性は小さいと考えられる。 ヒト：母体血中に抗第 Xa 因子活性を認める症例で、臍帯血中に活性を認めなかったとの報告がある²²⁾。</p> <p>ラット：乳汁中への放射能の排泄が認められる。 但し、血漿中濃度と同様の消失を示す。 ヒト：母乳中に抗第 Xa 因子活性を認めなかったとの報告がある²³⁾。</p> <p>該当資料なし</p> <p>ラット：血管内と腎臓、膀胱の排泄器官が高く、肝臓、脾臓、膵臓等の組織は比較的低い放射能濃度である。</p>
<p>5. 代謝</p> <p>(1) 代謝部位及び代謝経路</p> <p>(2) 代謝に關与する酵素 (CYP450 等) の分子種</p> <p>(3) 初回通過効果の有無及びその割合</p> <p>(4) 代謝物の活性の有無及び比率</p> <p>(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ</p>	<p>ラット：肝での代謝はほとんど認められない。</p> <p>ラットでは、薬物代謝酵素系への影響は認められなかった²⁴⁾。</p> <p>該当資料なし</p> <p>該当資料なし</p> <p>該当資料なし</p>
<p>6. 排泄</p> <p>(1) 排泄部位及び経路</p> <p>(2) 排泄率</p> <p>(3) 排泄速度</p>	<p>主として腎臓からの尿中排泄 (ラット)</p> <p>ラットにおける静脈内投与後 168 時間の累積排泄率 (放射活性)</p> <p>尿 : 84.7 ± 0.6 (%)</p> <p>糞 : 2.8 ± 0.1 (%)</p> <p>呼気 : 2.6 ± 0.8 (%)</p> <p>該当資料なし</p>
<p>7. トランスポーターに関する情報</p>	<p>該当資料なし</p>

8. 透析等による除去率

腹膜透析

該当資料なし

血液透析

血液透析患者において、次のような血漿中抗第 Xa 活性の推移を示すとの報告がある²⁵⁾。

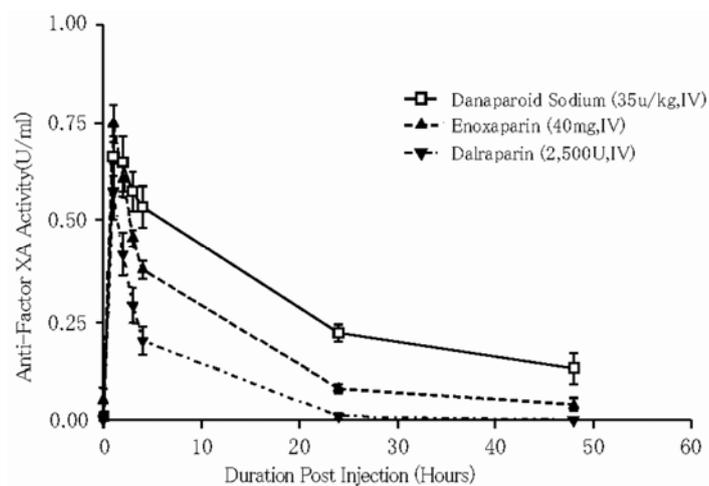


図 透析患者における血中濃度変化(1 週目)

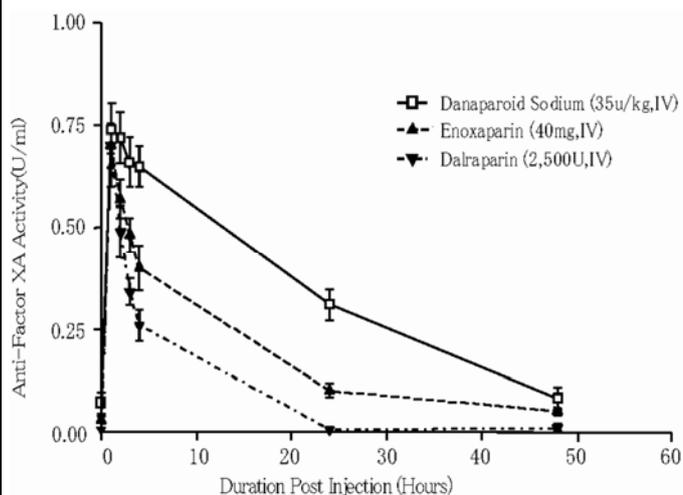


図 透析患者における血中濃度変化(4 週目)

直接血液灌流

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由	該当しない
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	<p>【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 出血している患者 血友病、血小板減少性紫斑病、消化管潰瘍、脳内出血のある患者〔出血を助長するおそれがある。〕 2. 血液透析が必要な患者〔排泄遅延により、出血を起こすおそれがある。また、投与中に血液透析が必要な状態に至った場合には速やかに投与を中止する。〕 3. 重篤な肝障害のある患者〔凝固因子やアンチトロンビンⅢの産生が低下しているので、本剤の作用が変動するおそれがある。〕 4. 本剤又は亜硫酸塩に対し過敏症の患者〔添加物として乾燥亜硫酸ナトリウムを含有している。〕 5. 出血する可能性が高い患者 急性細菌性心内膜症、重症高血圧症、糖尿病網膜症〔血管や臓器の障害部位に出血が起こるおそれがある。〕 6. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） 7. ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）の既往歴のある患者で、ヘパリン抗体と本剤との交差反応性のある患者（「重大な副作用」の項参照） 8. 脳、脊椎、眼科手術又は頭部外傷後日の浅い患者〔出血を助長することがある。〕
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	該当しない
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	「V. 治療に関する項目」を参照すること。
5. 慎重投与内容とその理由	<p>慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 重篤な腎障害のある患者〔排泄遅延により、出血を起こすおそれがあるので、血清クレアチニン値が2mg/dL以上の場合には、投与量を減らすか投与間隔を延ばす、又は投与の中止を考慮する。〕 (2) 喘息のある患者〔添加物として使用している乾燥亜硫酸ナトリウムに対して感受性の高い患者ではアナフィラキシー様の症状を起こすおそれがある。〕 (3) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） (4) 小児等（「小児等への投与」の項参照）
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	<p>重要な基本的注意</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 類薬で、脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等の併用により、穿刺部位に血腫が生じ、神経の圧迫により麻痺に至ったとの報告がある。このような場合に本剤を使用するときには、患者の神経障害の徴候及び症状を十分観察し、異常がみられた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- (2) 本剤の使用にあたっては、観察を十分に行い、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。（「重大な副作用」の項参照）
- (3) 20日を越える投与は経験が少なく、安全性は確認されていない。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

他の薬剤との相互作用は、可能なすべての組み合わせについて検討されているわけではないので、抗凝血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。

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
抗凝血剤	本剤の作用が増強するおそれがある。	本剤とこれら薬剤の抗凝血作用が相加的に作用し、出血作用が増強するおそれがある。
血栓溶解剤 ウロキナーゼ t-PA 製剤等	類似化合物（ヘパリン）でその作用を増強することが報告されている。	本剤の抗凝血作用とこれら薬剤のフィブリン溶解作用により相加的に出血傾向が増強するおそれがある。
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等 非ステロイド系 抗炎症剤等	類似化合物（ヘパリン）でその作用を増強することが報告されている。	本剤の抗凝血作用とこれら薬剤の血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強するおそれがある。
ペニシリン系抗生物質 クロキサシリンナトリウム チカルシリンナトリウム	本剤の作用が増強するおそれがある。	これら薬剤と相加的に作用し、出血傾向が増強するおそれがある。
潰瘍性のある薬剤 コルチステロイド	本剤により出血傾向が増強するおそれがある。	これら薬剤による潰瘍性出血が増強するおそれがある。
強心配糖体 ジゴキシン	本剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤の抗第 Xa 因子活性のクリアランスが増加し、消失半減期が短縮する。
テトラサイクリン系 抗生物質 ニトログリセリン製剤	類似化合物（ヘパリン）でその作用を減弱することが報告されている。	機序不明

<p>8. 副作用</p> <p>(1) 副作用の概要</p> <p>(2) 重大な副作用と初期症状</p> <p>(3) その他の副作用</p>	<p>総症例 3,576 例中、359 例(10.0%)に副作用が認められた。その主な副作用は出血 85 件(2.4%)、AST (GOT) 上昇 37 件(1.0%)、ALT (GPT) 上昇 37 件(1.0%)、LDH 上昇 35 件(1.0%)、γ-GTP 上昇 26 件(0.7%)、ALP 上昇 20 件(0.6%)であった。</p> <p style="text-align: right;">〔再審査終了時〕</p>																																		
	<p>重大な副作用</p> <p>1) アナフィラキシー様症状 (頻度不明) : アナフィラキシー様症状 (血圧低下、呼吸困難) 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。</p> <p>2) 血小板減少症 (頻度不明) : ヘパリン又は低分子ヘパリンで起因される血小板減少症 (HIT) の既往歴のある患者のうち、ときに本剤投与により血小板減少症があらわれることがある。既往歴のある患者では本剤投与後に血小板数を測定し、血小板の著明な減少がみられたときには、投与を中止すること。</p> <p>3) 出血 (頻度不明) : 消化管出血等の重篤な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減量又は中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>重大な副作用 (類薬) ショック : 類似化合物 (ヘパリン) でショックが起こることが報告されている。</p>																																		
	<p>その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="515 1104 1433 1904"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">副作用の頻度</th> </tr> <tr> <th>頻度不明</th> <th>1~5%未満</th> <th>1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td></td> <td>めまい</td> </tr> <tr> <td>過敏症</td> <td>発疹、局所又は全身の過敏反応</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td></td> <td>赤血球数減少、血色素量減少、ヘマトクリット減少、白血球数減少、好酸球増多、好塩基球増多、単球増多</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td>AST(GOT) 上昇、ALT(GPT) 上昇</td> <td>総ビリルビン上昇、ALP 上昇、LAP 上昇、γ-GTP 上昇、LDH 上昇</td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td></td> <td></td> <td>BUN 上昇、クレアチニン上昇、尿蛋白、尿潜血</td> </tr> <tr> <td>代謝異常</td> <td></td> <td></td> <td>中性脂肪上昇</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>血腫</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		副作用の頻度			頻度不明	1~5%未満	1%未満	精神神経系			めまい	過敏症	発疹、局所又は全身の過敏反応			血液			赤血球数減少、血色素量減少、ヘマトクリット減少、白血球数減少、好酸球増多、好塩基球増多、単球増多	肝臓		AST(GOT) 上昇、ALT(GPT) 上昇	総ビリルビン上昇、ALP 上昇、LAP 上昇、 γ -GTP 上昇、LDH 上昇	腎臓			BUN 上昇、クレアチニン上昇、尿蛋白、尿潜血	代謝異常			中性脂肪上昇	その他	血腫	
	副作用の頻度																																		
	頻度不明	1~5%未満	1%未満																																
精神神経系			めまい																																
過敏症	発疹、局所又は全身の過敏反応																																		
血液			赤血球数減少、血色素量減少、ヘマトクリット減少、白血球数減少、好酸球増多、好塩基球増多、単球増多																																
肝臓		AST(GOT) 上昇、ALT(GPT) 上昇	総ビリルビン上昇、ALP 上昇、LAP 上昇、 γ -GTP 上昇、LDH 上昇																																
腎臓			BUN 上昇、クレアチニン上昇、尿蛋白、尿潜血																																
代謝異常			中性脂肪上昇																																
その他	血腫																																		

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

時期	承認時迄の調査	使用成績調査	合計
調査施設数	187	267	356
調査症例数	208	3368	3576
副作用等の発現症例数	20	339	359
副作用等の発現件数	41	637	678
副作用等の発現症例率(%)	9.62	10.07	10.04

副作用の種類(SOC/PT)	副作用発現症例(件数)率(%)		
感染症および寄生虫症	0(0.00)	17(0.50)	17(0.48)
肝膿瘍	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
肺炎	0(0.00)	6(0.18)	6(0.17)
術後創感染	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
敗血症	0(0.00)	4(0.12)	4(0.11)
敗血症性ショック	0(0.00)	2(0.06)	2(0.06)
創傷感染	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
術後感染	0(0.00)	2(0.06)	2(0.06)
血液およびリンパ系障害	0(0.00)	68(2.02)	68(1.90)
貧血 ¹⁾	0(0.00)	44(1.31)	44(1.23)
凝血異常	0(0.00)	18(0.53)	18(0.50)
播種性血管内凝固	0(0.00)	15(0.45)	15(0.42)
溶血性貧血	0(0.00)	3(0.09)	3(0.08)
出血性障害	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
鉄欠乏性貧血	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
腎性貧血	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
出血性素因	0(0.00)	6(0.18)	6(0.17)
代謝および栄養障害	0(0.00)	12(0.36)	12(0.34)
高カリウム血症	0(0.00)	3(0.09)	3(0.08)
低カリウム血症	0(0.00)	5(0.15)	5(0.14)
代謝性アシドーシス	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
栄養障害	0(0.00)	2(0.06)	2(0.06)
高アミラーゼ血症	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
神経系障害	1(0.48)	4(0.12)	5(0.14)
脳梗塞	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
痙攣	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
意識レベルの低下	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
浮動性めまい	1(0.48)	0(0.00)	1(0.03)
感覚鈍麻	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
くも膜下出血	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
心臓障害	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
心タンポナーデ	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
血管障害	1(0.48)	24(0.71)	25(0.70)
脳出血	0(0.00)	6(0.18)	6(0.17)
深部静脈血栓症	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
出血	1(0.48)	17(0.50)	18(0.50)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0(0.00)	5(0.15)	5(0.14)
喀血	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
肺障害	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
肺胞出血	0(0.00)	2(0.06)	2(0.06)
肺出血	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)

副作用の種類(SOC/PT)	副作用発現症例(件数)率(%)		
胃腸障害	0(0.00)	38(1.13)	38(1.09)
胃出血	0(0.00)	2(0.06)	2(0.06)
胃潰瘍	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
出血性胃潰瘍	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
出血性胃炎	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
胃腸出血	0(0.00)	13(0.39)	13(0.36)
血便排泄	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
イレウス	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
メレナ	0(0.00)	6(0.18)	6(0.17)
腹膜出血	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
直腸出血	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
上部消化管出血	0(0.00)	7(0.21)	7(0.20)
口唇出血	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
腹部血腫	0(0.00)	2(0.06)	2(0.06)
胃粘膜病変	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
腹腔内出血	0(0.00)	2(0.06)	2(0.06)
肝胆道系障害	0(0.00)	88(2.61)	88(2.46)
肝機能異常 ²⁾	0(0.00)	67(1.99)	67(1.87)
肝出血	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
高ビリルビン血症	0(0.00)	5(0.15)	5(0.14)
黄疸	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
肝障害 ³⁾	0(0.00)	14(0.42)	14(0.39)
皮膚および皮下組織障害	0(0.00)	8(0.24)	8(0.22)
薬疹	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
皮下出血	0(0.00)	5(0.15)	5(0.14)
発疹	0(0.00)	2(0.06)	2(0.06)
腎および尿路障害	3(1.44)	46(1.37)	49(1.37)
血尿 ⁴⁾	2(0.96)	6(0.18)	8(0.22)
乏尿	0(0.00)	2(0.06)	2(0.06)
蛋白尿	2(0.96)	3(0.09)	5(0.14)
腎障害	0(0.00)	8(0.24)	8(0.22)
腎不全	0(0.00)	4(0.12)	4(0.11)
急性腎不全	0(0.00)	3(0.09)	3(0.08)
慢性腎不全	0(0.00)	2(0.06)	2(0.06)
腎機能障害	0(0.00)	21(0.62)	21(0.59)
生殖系および乳房障害	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
骨盤血腫	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
先天性、家族性および遺伝性障害	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
口唇口蓋裂	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
全身障害および投与局所様態	0(0.00)	4(0.12)	4(0.11)
注射部位出血	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
多臓器不全	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
カテーテル留置部位出血	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
潰瘍性出血	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
臨床検査	15(7.21)	162(4.81)	177(4.95)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0(0.00)	30(0.89)	30(0.84)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 ⁵⁾	3(1.44)	18(0.53)	21(0.59)

副作用の種類 (SOC/PT)	副作用発現症例 (件数) 率 (%)		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 ⁵⁾	7 (3.37)	14 (0.42)	21 (0.59)
好塩基球数増加	1 (0.48)	0 (0.00)	1 (0.03)
血中ビリルビン増加	2 (0.96)	5 (0.15)	7 (0.20)
血中コレステロール減少	0 (0.00)	2 (0.06)	2 (0.06)
血中コレステロール増加	0 (0.00)	4 (0.12)	4 (0.11)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
血中クレアチニン減少	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
血中クレアチニン増加	1 (0.48)	5 (0.15)	6 (0.17)
血中フィブリノゲン異常	0 (0.00)	2 (0.06)	2 (0.06)
血中フィブリノゲン増加	0 (0.00)	28 (0.83)	28 (0.78)
血中乳酸脱水素酵素増加 ⁵⁾	3 (1.44)	22 (0.65)	25 (0.70)
血中カリウム減少	0 (0.00)	7 (0.21)	7 (0.20)
血中カリウム増加	0 (0.00)	2 (0.06)	2 (0.06)
血中トリグリセリド増加	1 (0.48)	3 (0.09)	4 (0.11)
血中尿素減少	0 (0.00)	6 (0.18)	6 (0.17)
血中尿素増加	2 (0.96)	15 (0.45)	17 (0.48)
C-反応性蛋白増加	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
好酸球数増加	1 (0.48)	0 (0.00)	1 (0.03)
フィブリンDダイマー増加	0 (0.00)	6 (0.18)	6 (0.17)
フィブリン分解産物増加	0 (0.00)	4 (0.12)	4 (0.11)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 ⁵⁾	4 (1.92)	12 (0.36)	16 (0.45)
ヘマトクリット減少	1 (0.48)	1 (0.03)	2 (0.06)
ヘモグロビン減少	1 (0.48)	2 (0.06)	3 (0.08)
ロイシンアミノペプチダーゼ上昇	2 (0.96)	0 (0.00)	2 (0.06)
肝機能検査値異常 ⁶⁾	0 (0.00)	3 (0.09)	3 (0.08)
単球数増加	2 (0.96)	0 (0.00)	2 (0.06)
プラスミン・インヒビター増加	0 (0.00)	3 (0.09)	3 (0.08)
血小板数異常	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
血小板数減少	0 (0.00)	11 (0.33)	11 (0.31)
総蛋白異常	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
総蛋白減少	0 (0.00)	6 (0.18)	6 (0.17)
総蛋白増加	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
プロトロンビン時間延長	0 (0.00)	15 (0.45)	15 (0.42)
プロトロンビン時間短縮	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
赤血球数減少	1 (0.48)	2 (0.06)	3 (0.08)
赤血球数増加	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
白血球数異常	0 (0.00)	2 (0.06)	2 (0.06)
白血球数減少	1 (0.48)	4 (0.12)	5 (0.14)
白血球数増加	0 (0.00)	20 (0.59)	20 (0.56)
血小板数増加	0 (0.00)	3 (0.09)	3 (0.08)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.96)	10 (0.30)	12 (0.34)
肝酵素上昇 ⁷⁾	0 (0.00)	4 (0.12)	4 (0.11)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.00)	12 (0.36)	12 (0.34)
出血性吻合部潰瘍	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
術中出血	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
皮下血腫	0 (0.00)	2 (0.06)	2 (0.06)
硬膜下血腫	0 (0.00)	2 (0.06)	2 (0.06)

副作用の種類(SOC/PT)	副作用発現症例(件数)率(%)		
硬膜下出血	0(0.00)	2(0.06)	2(0.06)
術後貧血	0(0.00)	2(0.06)	2(0.06)
処置後出血	0(0.00)	2(0.06)	2(0.06)
処置後血腫	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)

用語：MedDRA/Jversion9.0

- 1) 使用成績調査中 2 件は使用上の注意から予測できる臨床検査値の異常であった。
- 2) 使用成績調査中 10 件は使用上の注意から予測できる臨床検査値の異常であった。
- 3) 使用成績調査中 3 件は使用上の注意から予測できる臨床検査値の異常であった。
- 4) 使用成績調査中 3 件は使用上の注意から予測できる尿潜血であった。
- 5) 使用成績調査中 1 件は臨床検査値が重篤であるため使用上の注意から予測できないと判断した。
- 6) 使用成績調査中 2 件は使用上の注意から予測できる臨床検査値の異常であった。
- 7) 使用成績調査中 3 件は使用上の注意から予測できる臨床検査値の異常であった。

前項：「(1) 副作用の概要中」の件数(発現率)は上記 1)~7)を反映した。

前項：「(1) 副作用の概要中」の「出血」の件数(発現率)は本表中の出血事象の合計とした。

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

アナフィラキシー様症状(血圧低下、呼吸困難)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。
ヘパリン又は低分子ヘパリンに起因する血小板減少症(HIT)の既往歴のある患者の約 10%の患者では本剤との交差反応性を示す抗体を保有するとの報告がある⁷⁾。従って、HITの既往歴のある患者では本剤投与後に血小板数を測定し、血小板の著明な減少がみられたときには投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

慎重に投与すること [一般に高齢者では生理機能が低下している。]。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、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 [使用経験が少ない²²⁾、²³⁾。]。
- (2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には、授乳を避けさせること [ヒト母乳中では抗第 Xa 因子活性は認められなかったとの報告があるが²³⁾、動物実験(ラット)において ³H-ダナパロイドナトリウムを投与したとき、放射活性の乳汁中への移行が認められたとの報告がある²⁶⁾。]。

11. 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 [使用経験が少ない]。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響	該当資料なし
13. 過量投与	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>出血症状があらわれるおそれがあるので、凝血能の変動に注意し、異常がみられた場合には新鮮凍結人血漿を投与する又は血漿分離交換法（プラズマフェレーシス）などの適切な処置を行うこと。なお、プロタミンは部分的に本剤の抗凝固活性を中和するが、その効果は不十分である。</p> </div>
14. 適用上の注意	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>(1) 本剤は単独で直接静脈内に投与する。点滴回路の側管から投与する場合は、他剤との配合変化に注意すること。</p> <p>(2) 使用時：本剤はワンポイントアンプルであるが、カット時の異物混入を避けるため、アンプルカット部分をエタノール綿等で清拭してから、カットすることが望ましい。</p> </div>
15. その他の注意	該当資料なし
16. その他	該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

<p>1. 薬理試験</p> <p>(1) 薬効薬理試験 (「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照)</p> <p>(2) 副次的薬理試験</p> <p>(3) 安全性薬理試験</p> <p>(4) その他の薬理試験</p>	<p>該当資料なし</p> <p>ダナパロイドナトリウムは中枢神経系、自律神経系、呼吸・循環器系及び消化器系に対して、臨床用量では明らかな副作用を示さないと考えられた。</p> <p>該当資料なし</p>
<p>2. 毒性試験</p> <p>(1) 単回投与毒性試験</p> <p>(2) 反復投与毒性試験</p> <p>(3) 生殖発生毒性試験</p> <p>(4) その他の特殊毒性</p>	<p>ダナパロイドナトリウムの LD₅₀ 値はラット静脈内投与 (雌雄とも) では 15,000 抗 XaU/kg 以上であり²⁸⁾、イヌ静脈内投与 (雌雄とも) では 28,000 抗 XaU/kg 以上であった²⁹⁾。</p> <p>ダナパロイドナトリウムのラット 4 週間反復投与試験では 3,200 抗 XaU/kg 投与群で止血時間の延長、網状赤血球及び血小板数の増加が認められた。イヌ 6 週間反復投与試験では 800 抗 XaU/kg 以上の投与群でラットとほぼ同様の変化が認められ、雌 2 例が瀕死に陥り安楽殺した。これら止血時間の延長、網状赤血球および血小板数の増加はダナパロイドナトリウムの薬理作用に基づく変化で休薬により回復した。ラット及びイヌの亜急性毒性試験の無毒性量はラットで 3,200 抗 XaU/kg/日、イヌで 3,200 抗 XaU/kg/日であると判断された。ラット 6 ヶ月間反復投与試験では、ダナパロイドナトリウムに起因した毒性の発現は認められなかった。イヌ 6 ヶ月間反復投与試験では 400 抗 XaU/kg 以上の投与群で出血及び活性化トロンボプラスチン時間の延長などの変化がみられ、400 抗 XaU/kg で雄 1 例、1,600 抗 XaU/kg で雌雄各 2 例が死亡あるいは瀕死に陥り安楽殺された。これら出血及び活性化トロンボプラスチン時間の延長はダナパロイドナトリウムの薬理作用による変化で休薬により回復した。ラット及びイヌの慢性毒性試験の無毒性量はそれぞれ 1,600 抗 XaU/kg/日及び 400 抗 XaU/kg/日であると判断された。</p> <p>ラット受胎能及び一般生殖機能試験では 3,924 抗 XaU/kg 投与で親動物、胎児及び F1 出生児にダナパロイドナトリウムの影響は認められなかった。ラット胎児器官形成期投与試験では 400 抗 XaU/kg 投与で母動物、胎児及び出生児にダナパロイドナトリウムの影響は認められなかった。ウサギ胎児器官形成期投与試験では最高用量の 780 抗 XaU/kg で母動物及び胎児への影響は観察されなかった。ラット周産期及び授乳期投与試験では 100 抗 XaU/kg 投与で母動物及び出生児にダナパロイドナトリウムの影響は認められなかった。</p> <p>変異原生、抗原性は認められず、局所刺激性試験で弱い筋肉刺激性が認められた。</p>

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製 剤：生物由来製品 処方箋医薬品 (注意－医師等の処方箋により使用すること) 有効成分：該当しない						
2. 有効期間又は使用期限	使用期限：3年 包装に表示の使用期限内に使用すること						
3. 貯法・保存条件	室温保存						
4. 薬剤取扱い上の注意点 (1) 薬局での取扱い上の留意点について (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等） (3) 調剤時の留意点について	該当しない くすりのしおり：有り 「Ⅷ-14.適用上の注意」を参照すること。						
5. 承認条件等	特になし						
6. 包装	オルガラン®静注 1250 単位：1mL×10 管						
7. 容器の材質	無色透明のガラスアンプル（ワンポイントアンプル）						
8. 同一成分・同効薬	ダルテパリンナトリウム、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム						
9. 国際誕生年月日	1991年6月（オランダで許可取得）						
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	<table border="1" data-bbox="544 1328 1436 1447"> <thead> <tr> <th>販売名</th> <th>製造販売承認年月日</th> <th>承認番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>オルガラン®静注 1250 単位</td> <td>2009年4月7日 (販売名変更による)</td> <td>22100AMX00563000</td> </tr> </tbody> </table> (旧販売名 2001年4月20日 21300AMZ00410000)	販売名	製造販売承認年月日	承認番号	オルガラン®静注 1250 単位	2009年4月7日 (販売名変更による)	22100AMX00563000
販売名	製造販売承認年月日	承認番号					
オルガラン®静注 1250 単位	2009年4月7日 (販売名変更による)	22100AMX00563000					
11. 薬価基準収載年月日	<table border="1" data-bbox="544 1514 1404 1597"> <thead> <tr> <th>販売名</th> <th>薬価基準収載年月日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>オルガラン®静注 1250 単位</td> <td>2009年9月25日</td> </tr> </tbody> </table> (旧販売名 2000年9月22日)	販売名	薬価基準収載年月日	オルガラン®静注 1250 単位	2009年9月25日		
販売名	薬価基準収載年月日						
オルガラン®静注 1250 単位	2009年9月25日						
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	該当しない						
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	再審査結果（平成22年12月24日） カテゴリーⅠ（効能・効果、用法・用量ともに承認時と変更なし）						
14. 再審査期間	6年 2000年7月3日～2006年7月2日						

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。			
16. 各種コード		HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト 電算コード
17. 保険給付上の注意	オルガラン® 静注 1250 単位	113739204	3339600A1030	621373901
	該当しない			

X I . 文 献

1. 引用文献	<ol style="list-style-type: none">1) D.G.Meuleman, et al. : Haemostasis., 22, 58-65 (1992)2) R.D.Rosenberg, et al. : J.Clin.Invest., 100, S67-S75 (1997)3) M.Ishida, et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res., 48, 818-821 (1998)4) 社内資料5) 社内資料6) D.P.Mikhailidis, et al. : Br.J.Clin.Pharmacol., 17, 43-48 (1984)7) H.N.Magnani : Thromb.Haemost., 70, 554-561 (1993)8) F.Fabris, et al. : Haematologica., 85, 72-81 (2000)9) 安永幸二郎ほか : 薬理と治療, 23, 1345-1374 (1995)10) 安永幸二郎ほか : 基礎と臨床, 29, 1942-1961 (1995)11) 安永幸二郎ほか : 基礎と臨床, 29, 2373-2394 (1995)12) 上林純一ほか : 臨床医薬, 11, 1227-1243 (1995)13) 辻肇ほか : 薬理と治療, 23, 1789-1802 (1995)14) 平山亮夫ほか : 基礎と臨床, 29, 2611-2630 (1995)15) 細田四郎ほか : 薬理と治療, 23, 2121-2131 (1995)16) 安永幸二郎ほか : 薬理と治療, 23, 2815-2834 (1995)17) 社内資料18) 社内資料19) 社内資料20) 社内資料21) 社内資料22) A.Greinacher, et al.:Thromb.Res., 71, 123-126 (1993)23) S.J.Harrison, et al.:Blood Coag.Fibri., 12, 157-159 (2001)24) 社内資料25) K.R.Polkinghorne, et.al.:Am.J.kid.Diseases, 40, 990-995 (2002)26) 社内資料27) J.C.J.Stiekema, et al. : Thromb.Res., 63, 157-167 (1991)28) 社内資料29) 社内資料
2. その他の参考文献	該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	<p>オルガラン静注 1250 単位は 2010 年 2 月現在、日本以外では DVT 及びその予防、あるいは HIT 及びその予防を適応症として、英国、フランス、ドイツ、イタリア、オランダなど 13 カ国で承認・発売されている。</p> <p>DVT : Deep vein thrombosis : 深部静脈血栓症 HIT : Heparin-induced thrombocytopenia : ヘパリン起因性血小板減少症 注 : 国内で承認された適応症は汎発性血管内血液凝固症 (DIC) のみで、DVT、HIT の適応はありません。</p>
2. 海外における臨床支援情報	<p>妊婦に関する海外情報 (FDA Pregnancy RISK Factor) B (2010 年 1 月のカナダ添付文書)</p> <p>本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米 FDA とは異なる。</p> <p>【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」</p> <p>(1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、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 [使用経験が少ない²²⁾、²³⁾。]。</p> <p>(2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には、授乳を避けさせること [ヒト母乳中では抗第 Xa 因子活性は認められなかったとの報告があるが²³⁾、動物実験 (ラット) において ³H-ダナパロイドナトリウムを投与したとき、放射活性の乳汁中への移行が認められたとの報告がある²⁶⁾。]。</p>

X III. 備考

その他の関連資料	現段階で特になし
----------	----------