

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 2018(2019年更新版)に準拠して作成

血液凝固阻止剤

ダナパロイドナトリウム注射液

オルガラン® 静注 1250 単位**ORGARAN® Intravenous 1250U**

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	規格:1mL1管 含量:1管(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・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日 (販売名変更による)	2009年4月7日
	薬価基準収載年月日 (販売名変更による)	2009年9月25日
	販売開始年月日	2000年12月2日
製造販売(輸入)・提携・ 販売会社名	製造販売元:ネオクリティケア製薬株式会社	
医薬情報担当者の 連絡先		
問い合わせ窓口	ネオクリティケア製薬株式会社 学術情報フリーダイヤル TEL 0120-265-321 FAX 03-5840-5145 医療関係者向けホームページ URL https://www.neocriticare.com	

本IFは2022年10月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

— 日本病院薬剤師会 —

(2020年4月改訂)

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)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り、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯……………1
2. 製品の治療学的特性……………1
3. 製品の製剤学的特性……………1
4. 適正使用に関して周知すべき特性……………2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項……………2
6. RMPの概要……………2

II. 名称に関する項目

1. 販売名……………3
2. 一般名……………3
3. 構造式又は示性式……………3
4. 分子式及び分子量……………3
5. 化学名(命名法)又は本質……………3
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号……………4

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質……………5
2. 有効成分の各種条件下における安定性……………5
3. 有効成分の確認試験法, 定量法……………5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形……………6
2. 製剤の組成……………6
3. 添付溶解液の組成及び容量……………7
4. 力価……………7
5. 混入する可能性のある夾雑物……………7
6. 製剤の各種条件下における安定性……………7
7. 調製法及び溶解後の安定性……………8
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)……………8
9. 溶出性……………8
10. 容器・包装……………8
11. 別途提供される資材類……………8
12. その他……………8

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果……………9
2. 効能又は効果に関連する注意……………9
3. 用法及び用量……………9
4. 用法及び用量に関連する注意……………9
5. 臨床成績……………9

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群……………12
2. 薬理作用……………12

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移……………21
2. 薬物速度論的パラメータ……………22
3. 母集団(ポピュレーション)解析……………23
4. 吸収……………23
5. 分布……………23
6. 代謝……………24
7. 排泄……………24
8. トランスポーターに関する情報……………24
9. 透析等による除去率……………25
10. 特定の背景を有する患者……………26
11. その他……………26

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……………27
2. 禁忌内容とその理由……………27
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………27
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………27
5. 重要な基本的注意とその理由……………27
6. 特定の背景を有する患者に関する注意……………27
7. 相互作用……………29
8. 副作用……………30
9. 臨床検査結果に及ぼす影響……………35
10. 過量投与……………35
11. 適用上の注意……………35
12. その他の注意……………35

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験36
2. 毒性試験36

ⅩⅠ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分38
2. 有効期間38
3. 包装状態での貯法38
4. 取扱い上の注意38
5. 患者向け資料38
6. 同一成分・同効薬38
7. 国際誕生年月日38
8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準
収載年月日, 販売開始年月日38
9. 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38
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその
内容39
11. 再審査期間39
12. 投薬期間制限に関する情報39
13. 各種コード39
14. 保険給付上の注意39

ⅩⅡ. 文献

1. 引用文献40
2. その他の参考文献41

ⅩⅢ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況42
2. 海外における臨床支援情報42

ⅩⅣ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたって
の参考情報43
2. その他の関連資料43

略 語 表

略語	略語内容
Ⅱ a	トロンビン (血液凝固因子)
APTT	Activated partial thromboplastin time (活性化部分トロンボプラスチン時間)
DIC	Disseminated intravascular coagulation (汎発性血管内血液凝固症)
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)
PT	Prothrombin time (プロトロンビン時間)

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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日にネオクリティケア製薬株式会社が承継した。

2. 製品の治療学的特性

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。

〔再審査終了時〕

3. 製品の製剤学的特性

I. 概要に関する項目

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加リスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

KB-101(治験番号)

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～微黄色の粉末である。

(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, 定量法

(1) 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。

(2) 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

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

無色～淡黄色澄明の注射液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH	6.0~7.5
浸透圧比	約 1 (生理食塩液に対する比)

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名		オルガラン®静注 1250 単位
有効成分	ダナパロイドナトリウム	1 管 (1mL) 中 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。)
添加剤	乾燥亜硫酸ナトリウム	1.5mg
	等張化剤	適量
	pH 調節剤 (2 成分)	適量

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 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。

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

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。

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 ヶ月	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 ヶ月	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。

IV. 製剤に関する項目

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°C、75%RH に 6 ヶ月間保存した試験を行った結果、6 ヶ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。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

該当資料なし

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装, 外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

1mL×10 管

(3) 予備容量

該当しない

(4) 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)

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果 汎発性血管内血液凝固症 (DIC)

2. 効能又は効果に関連する注意

特になし

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量 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。
--

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意 7.1 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。 7.2 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。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

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。

(3) 用量反応探索試験

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

汎発性血管内血液凝固症（DIC）患者76例を対象に、静注による1,250抗XaU/日、2,500XaU/日を1日2回5日間投与で電話登録法を用いて実施された。投与終了時の全般改善度の改善率（「中等度改善」以上）は1,250抗XaU/日群58.8%（20/34）、2,500XaU/日群80.0%（20/25）であり、群間に有意差はみられなかった（ $p=0.085$ 、 χ^2 検定）。

副作用は2,500XaU/日群で、めまいが1例にみられた。本剤との因果関係が否定できない臨床検査値異常変動は1,250抗XaU/日群で3例5件（LDH上昇、BUN上昇、赤血球数減少、血色素量減少、ヘマトクリット減少）、2,500XaU/日群で3例7件（尿蛋白、尿潜血、AST上昇、ALT上昇、BUN上昇、中性脂肪上昇、白血球数減少）発現した¹⁰⁾。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

汎発性血管内血液凝固症（DIC）患者117例を対象として、ヘパリンナトリウムを対照薬として二重盲検比較試験が実施された。本剤は1回量1,250抗XaUを12時間間隔で1日2回静脈内投与、ヘパリンナトリウムは168~240U/kg/日を24時間かけて静脈内に持続投与することとされ、ダブルダミー法が用いられ、投与期間は5日間とされた。臨床症状（出血症状、臓器症状）、凝血学的検査値及びDICスコアの推移を総合的に判断し判定された全般改善度の改善率（「中等度改善」以上）は本剤群65.1%（28/43）、ヘパリンナトリウム群45.2%（19/42）であった（ $p=0.083$ 、Fisherの直接確立計算法）。副作用はヘパリンナトリウム群で3例（5.2%）5件発現し、その内訳は脳幹部出血、呼吸困難が各1例、IVH刺入部よりのoozing、注射部位の出血傾向、Purpura（紫斑）の発現が同一症例に認められた。本剤との因果関係が否定できない臨床検査値異常変動は本剤群で8例18件（AST上昇5件、他はいずれも2件以下）、ヘパリンナトリウム群で12例22件（いずれも2件以下）発現した¹¹⁾。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査, 特定使用成績調査, 使用成績比較調査), 製造販売後データベース調査, 製造販売後臨床試験の内容

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。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

17.1.3 国内一般臨床試験

汎発性血管内血液凝固症(DIC)またはDICの疑いと診断された患者21例を対照に、本剤1回量1,250抗XaUを12時間間隔で1日2回静脈内投与し、投与期間は3日間以上の連続投与とした。全般改善度の改善率(「中等度改善」以上)は5日後、終了時ともに64.7%であった。副作用は全例を通じて1例も認められなかった。一般臨床検査についても臨床上特に問題となる変動は認められなかった¹²⁾。

17.1.4 国内一般臨床試験

汎発性血管内血液凝固症(DIC)またはDICの疑いと診断された患者12例を対照に、本剤1回量1,250抗XaUを12時間間隔で1日2回静脈内投与し、投与期間は3日間以上の連続投与とした。全般改善度の改善率(「中等度改善」以上)は5日後で42.9%、終了時で57.1%であった。副作用は全例を通じて1例も認められなかった。一般臨床検査についても臨床上特に問題となる変動は認められなかった¹³⁾。

17.1.5 国内一般臨床試験

汎発性血管内血液凝固症(DIC)またはDICの疑いと診断された患者13例を対照に、本剤1回量1,250抗XaUを12時間間隔で1日2回静脈内投与し、投与期間は3日間以上の連続投与とした。全般改善度の改善率(「中等度改善」以上)は5日後で44.4%、終了時で55.6%であった。副作用及び本剤との関係が疑われる臨床検査値の異常変動は認められなかった¹⁴⁾。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

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、トロンボモデュリンアルファ(遺伝子組み換え)

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

18.1 作用機序

ダナパロイドナトリウムの抗凝固作用はアンチトロンビンⅢによる第Xa因子の阻害作用を増強することが主な作用であると考えられた。同じ第Xa因子の阻害活性を有するヘパリンと比較すると、アンチトロンビンⅢによるトロンビン及び第IXa因子の阻害作用の増強はともに1/10以下と弱かった。ダナパロイドナトリウムはヘパリンコファクターⅡによるトロンビンの阻害作用を増強し、この作用は抗凝固作用に一部関与していると考えられた¹⁵⁾¹⁶⁾。

18.2 抗血栓作用

ダナパロイドナトリウムはラットでの動静脈シャントモデル及び静脈血栓モデルにおいて血栓形成を用量依存的に抑制する¹⁷⁾。

18.3 実験的DICモデルに対する作用

ダナパロイドナトリウムはラットでのエンドトキシン誘発DICモデルにおいて、各種血液凝固及び線溶機能検査値を改善し、腎糸球体のフィブリン血栓形成を抑制した¹⁸⁾¹⁹⁾。

18.4 血液凝固阻止作用

ダナパロイドナトリウムはヒト血漿において、第Xa因子凝固時間を用量依存的に延長したが、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をほとんど延長しなかった¹⁸⁾²⁰⁾(in vitro)。

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. 血栓形成に対する作用

ラット静脈の鬱血による血栓形成に対する作用

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²¹⁾。

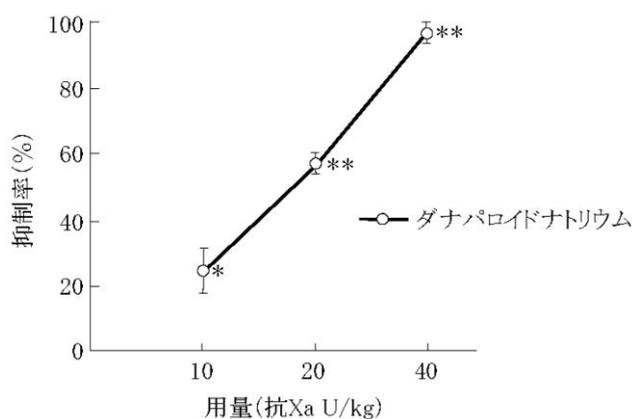


図 ラット静脈の鬱血による血栓形成に対する作用

平均±S.E. (n=8)、*:p<0.05、**:p<0.01、対照群との比較 (Dunnett 法)

ラットの動静脈シャント内血栓形成に対する作用

⁵¹Cr 標識血小板及び¹²⁵I 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²²⁾。

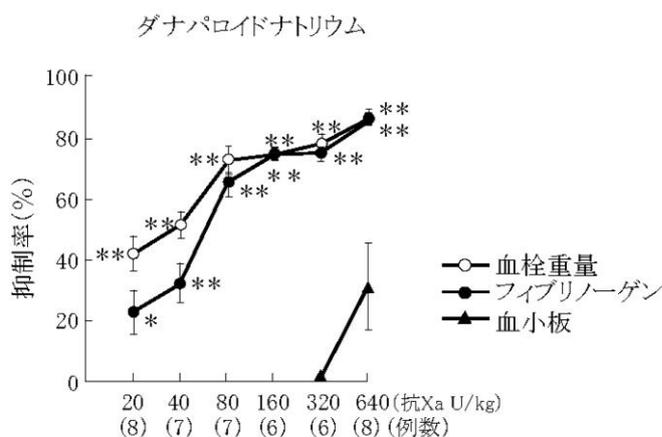


図 ラットの動静脈シャント内血栓形成に対する作用

平均±S.E.、*:p<0.05、**:p<0.01、対照群 (n=24) との比較 (Dunnett 法)

VI. 薬効薬理に関する項目

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²³⁾。

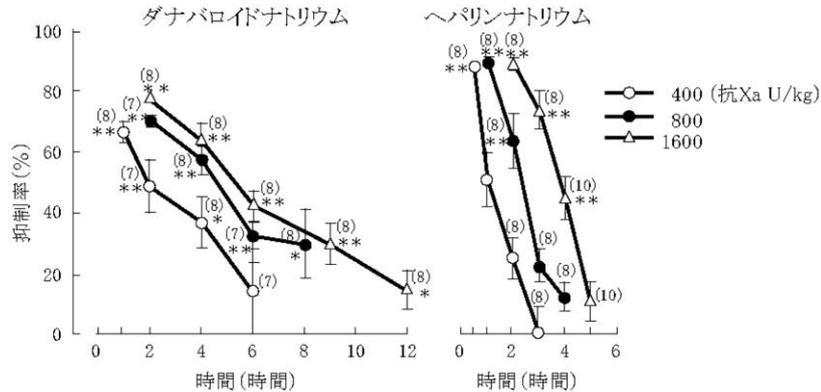


図 ラットの動静脈シャント内血栓形成抑制作用の持続性

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

VI. 薬効薬理に関する項目

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²⁴⁾。

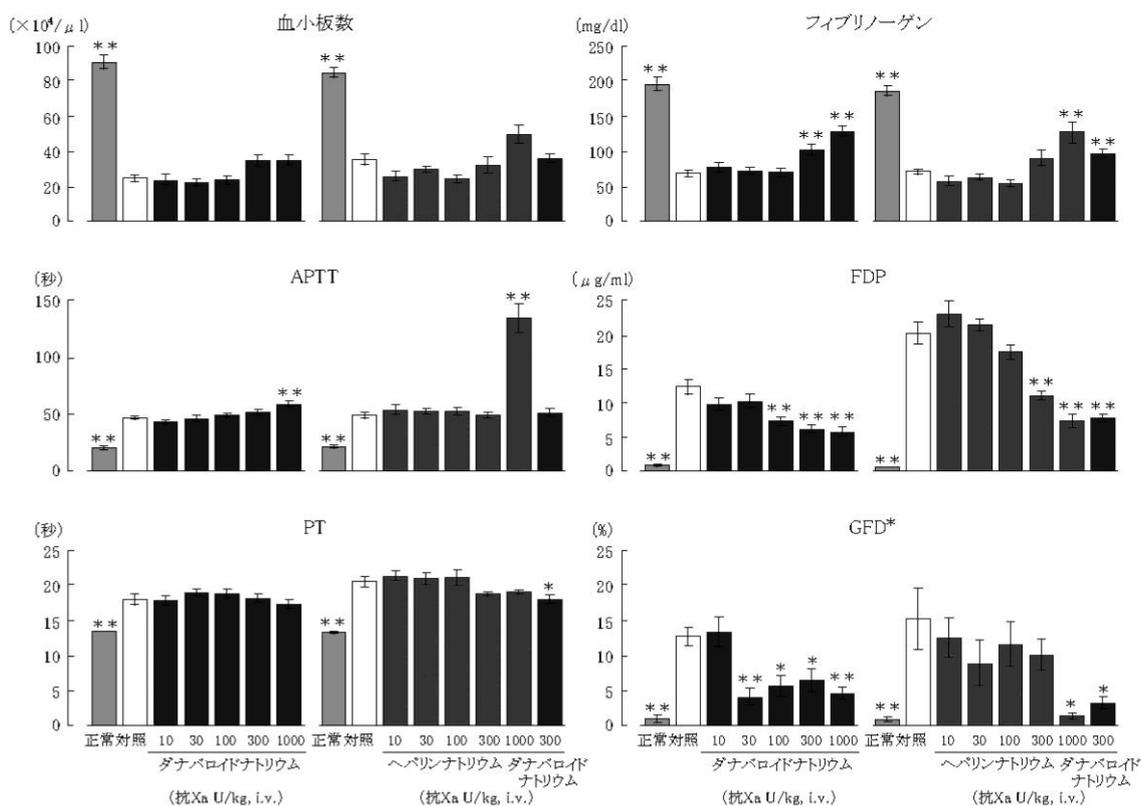


図 ラットのエンドトキシン誘発実験的 DIC に対する作用

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)

VI. 薬効薬理に関する項目

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℃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²⁵⁾。

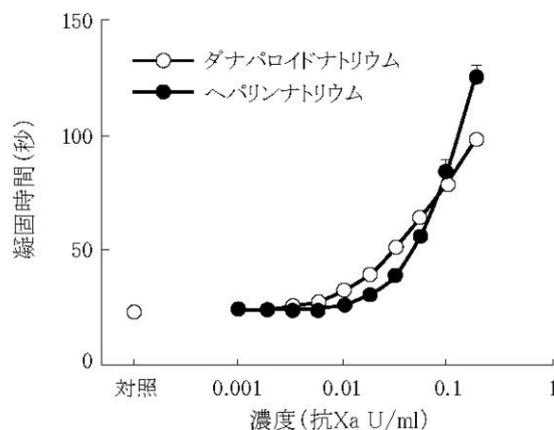


図 Xa 凝固時間に対する作用(in vitro)

平均±S.E. (n=5)

VI. 薬効薬理に関する項目

(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²⁶⁾。

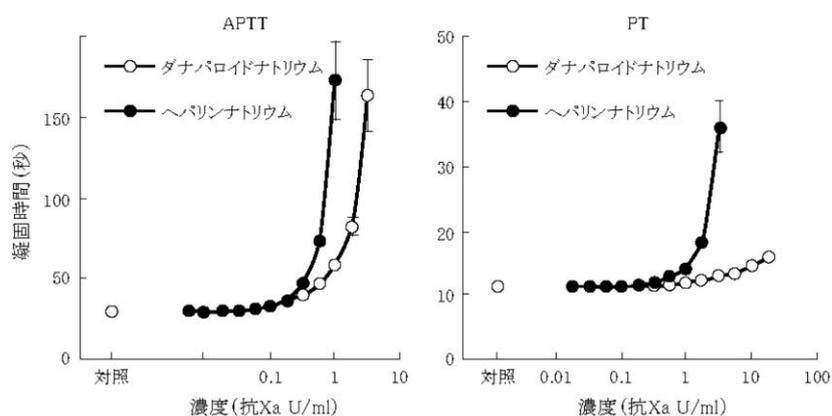


図 APTT 及び PT に対する作用(in vitro)

平均±S.E.(n=5)

VI. 薬効薬理に関する項目

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²⁷⁾。

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⁾。

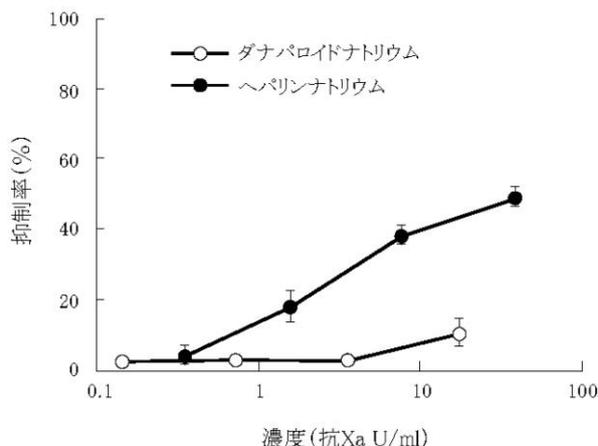


図 ウサギ血小板からのコラーゲン誘発セロトニン放出に対する作用

(in vitro)

平均±S.E. (n=4)

VI. 薬効薬理に関する項目

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⁾。

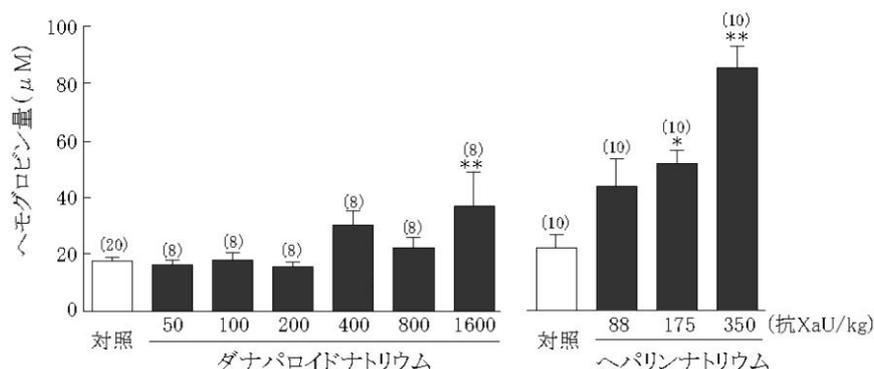


図 ラットの筋出血に対する作用

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⁾。

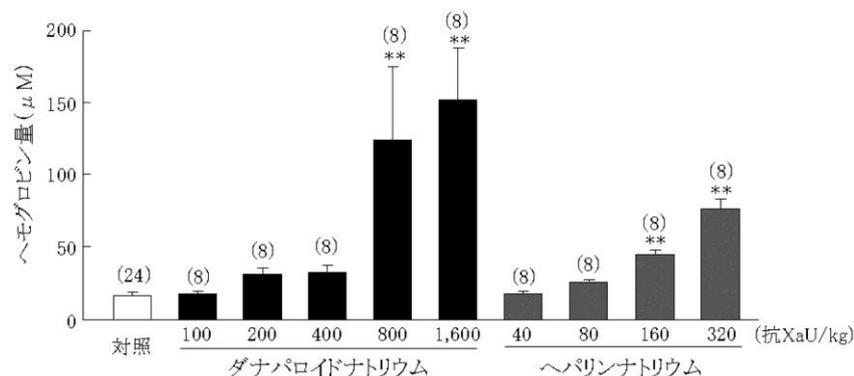


図 ラットの皮下出血に対する作用

平均±S.E. (n=8~24)、**:p<0.01 対照群との比較 (Dunnett 法)

VI. 薬効薬理に関する項目

(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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人に本剤を 750~3,000 抗第 Xa 因子活性単位の投与量で単回静脈内投与した場合、血漿中抗第 Xa 因子活性の推移に用量依存性が認められ、その消失半減期は 17.4~27.8 時間であった⁹⁾。

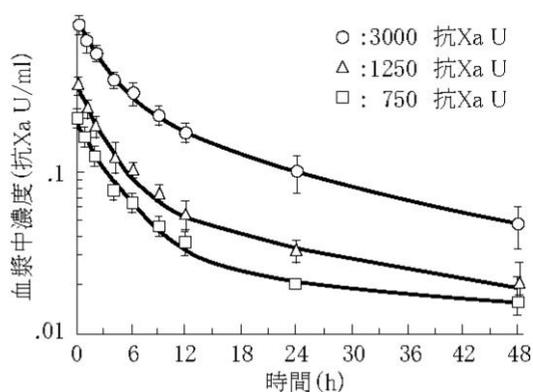


図 健康成人におけるダナパロイドナトリウム
単回静脈内投与時の血漿中抗 Xa 活性

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)	$AUC(0\sim\infty)$ (抗XaU \cdot 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

VII. 薬物動態に関する項目

16.1.2 反復投与

健康成人に本剤 1,250 抗第 Xa 因子活性単位を 1 日 1 回 5 日間投与した場合及び 1,500 抗第 Xa 因子活性単位を 1 日 2 回 5.5 日間投与した場合、どちらの用法とも血漿中抗第 Xa 因子活性は 5 日間で定常状態に達すると考えられ、また、それぞれの薬物速度論的パラメータは単回投与時のそれとほぼ等しかった⁹⁾²⁸⁾。

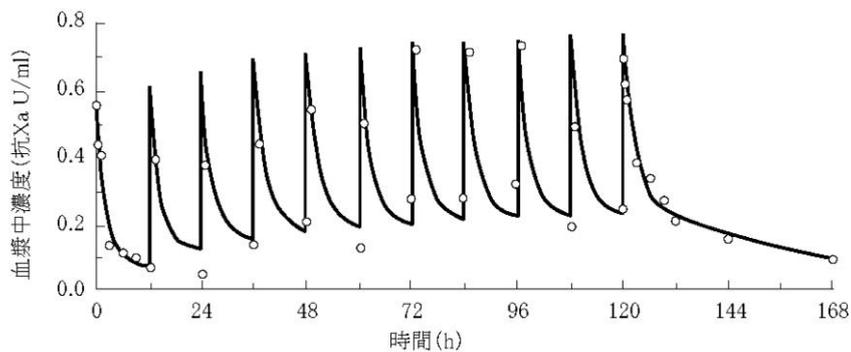


図 健康成人におけるダナパロイドナトリウム 1 日 2 回連続 5.5 日間

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。

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。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

1 コンパートメントオープンモデル

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

1,250 抗第 Xa 因子活性単位単回投与時: $K_e = 0.00221 \text{ (min}^{-1}\text{)}$

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 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)

(5) 分布容積

1,250 抗第 Xa 因子活性単位単回投与時:13.8 (L)

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

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。

(2) 血液-胎盤関門通過性

ラット:胎盤通過性は小さいと考えられ、胎児への移行量は少ない²⁹⁾。

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³⁰⁾。

(3) 乳汁への移行性

ラット: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はわずかであった²⁹⁾。

ヒト:母乳中では抗第 Xa 因子活性は認めなかったとの報告がある³¹⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

16.3 分布

ラットに ^3H -ダナパロイドナトリウムを静脈内投与したとき、比較的高い放射能が血液、大動脈、腎臓に認められたが、他の組織及び臓器での放射能濃度は低かった³²⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

ヒト血清アルブミン(40mg/mL) : $93 \pm 2\%$

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種,寄与率

16.4 代謝

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³³⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比,存在比率

該当資料なし

7. 排泄

ラットに ^3H -ダナパロイドナトリウムを静脈内投与したとき、放射能はほとんど尿中に排泄され、糞、呼気中への排泄はわずかであった。また、排泄の多くは投与 24 時間以内に観察された²⁹⁾。

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)

尿 : 84.7 ± 0.6 (%)

糞 : 2.8 ± 0.1 (%)

呼気 : 2.6 ± 0.8 (%)

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

9. 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³⁴⁾。

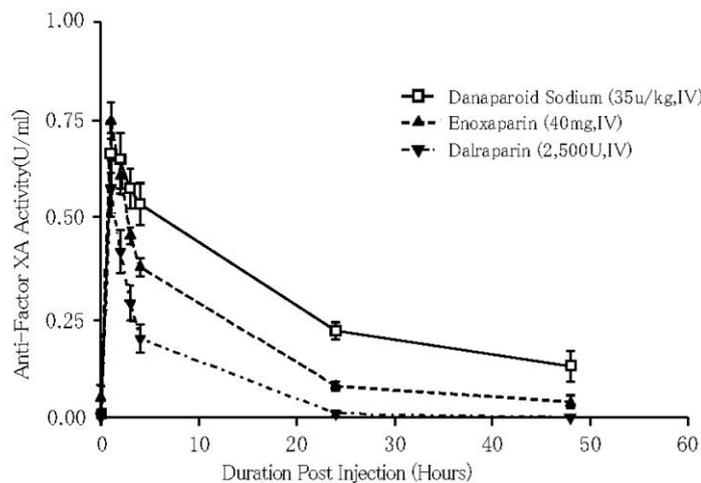


図 透析患者における血中濃度変化(1 週目)

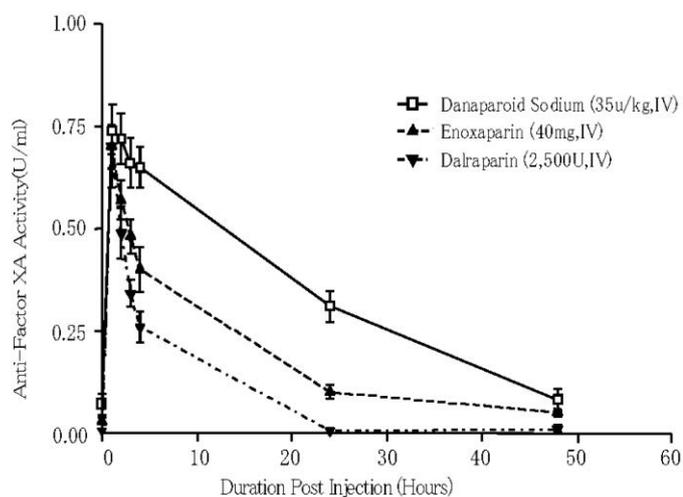


図 透析患者における血中濃度変化(4 週目)

直接血液灌流

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

設定されていない

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

(「V.4.用法及び用量に関連する注意」の項参照)

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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には、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。出血を助長するおそれがある。

9.1.2 血液透析が必要な患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。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。

9.1.3 本剤又は亜硫酸塩に対し過敏症の患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。添加剤として乾燥亜硫酸ナトリウムを含有している。

9.1.4 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、糖尿病網膜症の患者には、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。血管や臓器の障害部位に出血が起こるおそれがある。

9.1.5 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

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。[11.1.2 参照]

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

9.1.6 脳、脊椎、眼科手術又は頭部外傷後日の浅い患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。出血を助長することがある。

9.1.7 喘息のある患者

添加剤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。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

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こと。排泄遅延により、出血を起こすおそれがある。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。凝固因子やアンチトロンビン III の産生が低下しているため、本剤の作用が変動するおそれがある。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること^{30),31)}。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳中の女性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、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。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³¹⁾、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²⁹⁾。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象として臨床試験は実施していない。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(8) 高齢者

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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
抗凝固剤	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固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。	本剤の抗凝固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		本剤の抗凝固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 コルチコステロイド	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。	機序は不明である。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー（頻度不明）

アナフィラキシー（血圧低下、呼吸困難）があらわれることがある。

11.1.2 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。[9.1.5 参照]

11.1.3 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。

11.1.4 ショック（頻度不明）

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1～5%未満	1%未満	頻度不明
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 上昇、ALT 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

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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)
高アマラーゼ血症	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)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

副作用の種類(SOC/PT)	副作用発現症例(件数)率(%)		
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)
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)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

副作用の種類(SOC/PT)	副作用発現症例(件数)率(%)		
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)
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)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

副作用の種類(SOC/PT)	副作用発現症例(件数)率(%)		
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)
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。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

出血症状があらわれるおそれがある。

13.2 処置

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。

11. 適用上の注意

設定されていない

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

(「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照)

(2) 安全性薬理試験

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。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

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³⁵⁾、イヌ静脈内投与(雌雄とも)では 28,000 抗 XaU/kg 以上であった³⁶⁾。

(2) 反復投与毒性試験

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^{37),38)}。

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^{39),40)}。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

IX. 非臨床試験に関する項目

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

ラット受胎能及び一般生殖機能試験では 392.4 抗 XaU/kg/日投与で親動物、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/日投与で母動物、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/日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/日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⁴¹⁾。

(6) 局所刺激性試験

局所刺激性試験で弱い筋肉刺激性が認められた⁴²⁾。

(7) その他の特殊毒性

変異原性、抗原性は認められなかった^{43),44)}。

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

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド:無し
くすりのしおり:有り

6. 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

7. 国際誕生年月日

1991年6月(オランダで許可取得)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準収載年月日, 販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
旧販売名	2001年 4月20日	21300AMZ00410000	2000年 9月22日	2000年 12月2日
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	2009年 9月25日	2009年 9月25日

9. 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

X. 管理的事項に関する項目

10. 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)

11. 再審査期間

6 年:2000 年 7 月 3 日～2006 年 7 月 2 日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁) 番号	レセプト 電算処理 システム用コード
オルガラン®静注 1250 単位	3339600A1030	3339600A1030	113739204	621373901

14. 保険給付上の注意

特になし

1. 引用文献

- 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, 2373-2394(1995)
- 11) 安永幸二郎ほか:薬理と治療, 23, 2815-2834(1995)
- 12) 辻肇ほか:薬理と治療, 23, 1789-1802(1995)
- 13) 細田四郎ほか:薬理と治療, 23, 2121-2131(1995)
- 14) 平山亮夫ほか:基礎と臨床, 29, 2611-2630(1995)
- 15) Hobbelen, P. M. J.:Thromb. Res. 1987;48(5):549-558
- 16) 社内資料:AT-IIIの濃度変化によるダナパロイドナトリウム(KB-101)およびヘパリンの抗Xa 活性の変化
- 17) Vogel, G. M. T., et al:Thromb. Res. 1989;54(5):399-410
- 18) 高淵洋彰ほか:日本血栓止血学会誌. 1992;3(3):169-177
- 19) Fujishima, Y., et al.:Thromb. Res. 1998 ;91(5):221-227
- 20) 社内資料:血液凝固、血小板凝集及び線溶に対するOrg10172の作用 in vitro 及び ex vivo での研究
- 21) 社内資料
- 22) 社内資料
- 23) 社内資料
- 24) 社内資料
- 25) 社内資料
- 26) 社内資料
- 27) 社内資料
- 28) 社内資料:KB-101(ダルテパリンナトリウム)の臨床第I相試験-静注1日2回、5.5日間連続投与試験-
- 29) 社内資料:³H-ダナパロイドナトリウム(KB-101)の尿・糞・呼気中排泄及び胎仔・乳汁移行
- 30) Greinacher, A., et al.:Thromb.Res., 71, 123-126(1993)
- 31) Harrison, S. J., et al.:Blood Coag.Fibri., 12, 157-159(2001)
- 32) 社内資料:再調整 ³H 標識 Org10172 の雄ラットにおける単回静脈内投与後の放射能の組織

XI. 文献

分布と排泄(NCL 研究)

- 33) 社内資料:ウイスター系雄ラットにおける Org10172 静脈内投与及び皮下反復投与後肝チトクローム P-450 の誘導に関する研究
- 34) K.R.Polkinghorne, et.al.:Am.J.kid.Diseases, 40, 990-995 (2002)
- 35) 社内資料
- 36) 社内資料
- 37) 社内資料
- 38) 社内資料
- 39) 社内資料
- 40) 社内資料
- 41) 社内資料
- 42) 社内資料
- 43) 社内資料
- 44) 社内資料

2. その他の参考文献

該当資料なし

1. 主な外国での発売状況

オルガン静注 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。

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。

2. 海外における臨床支援情報

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)

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意の項の記載は以下のとおりであり、米 FDA とは異なる。

【特定の背景を有する患者に関する注意】

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること^{29, 30)}。

9.6 授乳婦

授乳中の女性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、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。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³⁰⁾、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²⁸⁾。

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし

