

承認内容の要旨

一般名： レビパリンナトリウム
販売名： クリバリン注 1000
ローモリン注
承認取得者名： クノールジャパン株式会社
三井製薬工業株式会社
承認日： 平成 11 年 9 月 22 日

効能・効果：

血液体外循環時の灌流血液の凝固防止（血液透析）

調査報告書

平成 11 年 4 月 19 日

新医薬品第二調査会

調 査 品 目	一般名	レビパリンナトリウム
	販売名	クリパリン注 1000、ローモリン注
輸入承認を申請した会社名		クノールジャパン株式会社、三井製薬工業株式会社
<p>調査の概要</p> <p>本薬は、1981年にクノール社（ドイツ）においてヘパリンを化学的に分解することにより製造された低分子ヘパリンであり、他の低分子ヘパリンに比べ重量平均分子量が□□□～□□□と低く、また抗第 Xa 因子活性／抗第 II a 因子活性の比が 3.8～6.4 と高いという特徴を有するものである。</p> <p>海外においては、皮下投与による術後深部静脈血栓予防を適応症としてアイルランド、ドイツなど 31ヶ国で承認されている。血液透析領域では 1997年にフランスで承認されている。本邦では術後深部静脈血栓の発生頻度が欧米の約 1/10 と低いことから、ヘパリン及び低分子ヘパリンが繁用されている血液透析領域において開発された。</p> <p>なお申請製剤は、1 アンプル(5mL)中にレビパリンナトリウムを 5000 国際単位含む注射剤である。</p> <p>規格及び試験方法に関しては、表示単位の国際単位への変更、製剤の標準品の国立医薬品食品衛生研究所低分子ヘパリン標準品への変更、原薬の規格及び試験方法の整備、抗第 Xa 因子活性測定及び抗第 II a 因子活性測定におけるウシ血清アルブミンの影響並びに製剤の含量規格の見直しについて検討あるいは説明を求めた。これらに対しては妥当な回答があり、その他の部分を含め物理的・化学的性質の解析は適正になされており、規格及び試験方法も品質の恒常性を図る上で適切に設定されていると判断した。</p> <p>安定性に関しては、原薬では熱、光に対して安定であり、気密容器に室温保存する場合 3 年間安定であることが確認された。</p> <p>製剤では 60℃で 3 ヶ月間保存した苛酷試験において、着色、pH の低下、抗第 Xa 因子及び抗第 II a 因子両活性の低下並びに低分子量化を示唆する変化が認められたが、室温保存で 3 年間安定であることが確認された。</p> <p>配合変化試験に関しては、5%ブドウ糖注射液などとの配合では配合後 24 時間までその溶状、pH 及び抗第 Xa 因子活性に変化はなく安定であった。</p> <p>急性毒性試験はラット及びイヌを用いて静脈内投与にて実施された。ラットの LD₅₀ 値は雄 2610mg (237510 国際単位) /kg、雌 2150mg (195650 国際単位) /kg であり、イヌでは 2000mg (210000 国際単位) /kg を雄に投与しても死亡はみられなかった。</p> <p>亜急性及び慢性毒性試験は、ラット及びイヌを用いて実施された。両者とも本薬の薬理作用に基づくプロトロンビン時間の延長、抗第 Xa 因子活性の増加が認められた。また、ラットでは貧血とそれに対応した造血亢進所見及び尿蛋白の増加などが認められた。調査会では、本薬が Na 塩であることからラット尿の性状変動について説明を求めたところ、膀胱発癌に結びつく尿の変化は認められなかったとの回答を了承した。無毒性量は、ラ</p>		

ットの4週間投与試験では10mg(1060国際単位)/kg/日、26週間投与試験では5mg(390国際単位)/kg/日であり、イヌの5週間投与試験では40mg(4240国際単位)/kg/日、26週間投与試験では10mg(780国際単位)/kg/日であった。

依存性試験は実施されていない。

抗原性試験はモルモット及びマウスを用いて実施され、いずれも抗原性は認められなかった。

変異原性試験は、細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト培養リンパ球を用いた染色体異常試験及びチャイニーズハムスター骨髄細胞を用いた染色体異常試験が実施され、いずれも陰性であった。

がん原性試験は実施されていない。

生殖発生毒性試験はラット及びウサギを用いて静脈内投与によって実施された。

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験[20, 40, 80mg(2120, 4240, 8480国際単位)/kg/日]では、雄親動物の80mg/kg/日及び雌親動物の40mg/kg/日以上で投与部位の出血及び貧血が観察され、80mg/kg/日で着床後胚死亡率の上昇が認められた。無毒性量は雄親動物に対して40mg/kg/日、雌親動物に対して20mg/kg/日、次世代に対して40mg/kg/日と推定された。

ラットの胚・胎児発生への影響に関する試験[25, 50, 100mg(2900, 5800, 11600国際単位)/kg/日]では、母動物において100mg/kg/日で死亡、皮下出血、体重増加抑制及び摂餌量減少がみられ、50mg/kg/日以上で着床後胚死亡率の上昇が観察された。催奇形性は認められなかった。無毒性量は母動物に対して50mg/kg/日、次世代に対して25mg/kg/日と推定された。

ウサギの胚・胎児発生への影響に関する試験[20, 40, 80mg(2320, 4640, 9280国際単位)/kg/日]では、母動物において40mg/kg/日以上で出血が観察され、40mg/kg/日以上で着床後胚死亡率の上昇、80mg/kg/日で生存胎児数減少が認められた。催奇形性は認められなかった。無毒性量は母動物及び次世代に対して20 mg/kg/日と推定された。

ラット出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験[20, 40, 80mg(2120, 4240, 8480国際単位)/kg/日]では、母動物において40mg/kg/日以上で死亡、80mg/kg/日で臍出血、体温低下、体重増加抑制及び摂餌量減少が観察され、出生児において80mg/kg/日で出生率低下、生存率低下、体重増加抑制及び発育分化遅延が認められた。無毒性量は母動物に対して20mg/kg/日未満、次世代に対して40mg/kg/日と推定された。

調査会では、無毒性量推定の根拠について説明を求めたところ、上述の値に訂正するとした回答を了承した。

効力を裏付ける試験として、ヒト血漿の凝固時間に対する作用、イヌを用いた血液透析モデルにおける有効性及び動物血栓モデルにおける抗血栓作用などが検討された。

その結果、本薬はアンチトロンビンⅢと結合することにより、抗凝固活性ひいては抗血栓作用をもたらすことが示された。血液透析モデルにおいて、本薬の有効性を発現する抗第Xa因子活性は未分画ヘパリンとほぼ同程度であり、血栓モデルにおける抗血栓作用は他の低分子ヘパリンと同等であった。

活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)延長作用は未分画ヘパリンに比べ軽度であったので、出血助長作用は少ないと考えられる。しかしプロタミンを投与したとき、APTTは正常値に回復したが、抗第Xa因子活性は本薬の生物学的半減期に従って減少するのみであり、他の低分子ヘパリンと同様に抗第Xa因子活性に対するプロタミンの中和作用は弱いと考えられる。

薬理試験における有効用量と臨床用量との差について説明を求めたところ、動物では

ヒトに比べ凝固活性が高いという報告があるため、動物での有効用量の方が高くなったと考えられるとの回答を了承した。

本薬の吸収、分布、代謝、排泄はラット、イヌ及びヒトにおいて検討された。

本薬の³H標識体1mg(111国際単位)/kgをラットに単回静脈内投与すると、血漿中放射能濃度は二相性に消失し $T_{1/2\beta}$ は5時間であった。標識体を1日1回1mg(110国際単位)/kgで21日間反復静脈内投与した場合の血漿中放射能濃度は単回投与時と変化は認められなかった。本薬0.3~3mg(34~336国際単位)/kgをラットに単回投与したときの血漿中抗Xa因子活性は投与量に比例して増加し、線形性を示した。イヌに本薬の³H標識体1mg(111国際単位)/kgを単回静脈内投与すると、血漿中の放射能濃度と抗Xa因子活性は二相性の消失を示し、AUCはラットの約2倍であった。³H標識体をラットに単回静脈内投与すると腎臓及び膀胱に高い放射能分布が認められ、21日間反復静脈内投与した場合にも、腎臓に最も高い放射能が検出され、大脳と小脳にはほとんど分布しなかった。妊娠18日のラットに³H標識体を単回静脈内投与すると、胎児の放射能濃度はピーク時で母体血漿中濃度の約50%であった。³H標識体を添加したときの血清蛋白結合率(in vitro)はラットで75~76%、イヌで67~68%、ヒトで76~78%であった。³H標識体をラット及びイヌに静脈内投与後の血漿、尿及び腎臓組織の高速液体クロマトグラフィによれば、未変化体画分の経時的な減少とともに低分子量化した代謝物画分の増加が認められた。ラットに静脈内投与後24時間までに放射能の80.1%が尿中に排泄され、尿中の抗第Xa因子活性は投与量の27.4%であった。イヌでは投与後24時間までに放射能の80.8%が尿中に排泄され、尿中の抗第Xa因子活性は投与量の34.4%であった。哺乳ラットに³H標識体を静脈内投与すると、投与後2時間で乳汁中放射能濃度は最高値に達したが、血漿中濃度を下回る濃度であった。

本薬を健康成人男子に単回静脈内投与すると、血漿中抗第Xa因子活性は8.2~40.9国際単位/kgの投与量において線形性を示し、 $T_{1/2}$ は1.27~1.95時間であった。投与後24時間までの抗第Xa因子活性の尿中排泄率は投与量の約7~19%であった。健康成人男子に本薬24.5国際単位/kgを1日1回5日間反復投与した場合、初回投与と体内動態に変化は認められなかった。

調査会では本薬のクリアランスに占める腎クリアランスの割合と血液透析による除去率について説明を求め、全身クリアランス(20~27mL/h/kg)の7~19%が腎クリアランスであり、透析による除去率は膜の種類により異なるが4.6~0.7%と低いとの回答を了承した。

第I相試験は健康成人男子24例を対象として単回投与(18例)と反復投与(6例)が行われた。単回投与では、本薬8.2, 24.5, 40.9国際単位/kgを各6例に1日1回の静脈内投与、反復投与では24.5国際単位/kgを1日1回5日間の投与が行われた。自・他覚所見としては6例に軽い頭痛あるいは下痢が認められたが臨床上特に問題となるものではなかった。

第II相試験は、血液透析患者の体外循環における有用性及び至適投与量の検討を目的とし、一般血液透析患者(出血性病変または出血傾向を有しない患者)62例及び出血性血液透析患者(出血性病変または出血傾向を有する患者)64例を対象とした2つの試験が行われた。

一般血液透析患者対象試験では、開始投与量16.4国際単位/kg、持続投与量8.2国際単位/kg/hrとし、透析器内残血及びエアトラップチャンバー内の凝血スコアを指標とした投与量増減の規定に従って投与量を変更し、至適投与量を決定した。試験成績は有効率95.1%、安全率93.5%、有用率95.1%であり、一般血液透析患者を対象とした至適投与量は、今回設定した開始及び持続投与量が適切であるとされた。

出血性血液透析患者対象試験では、開始投与量 13.1 国際単位/kg、持続投与量 6.5 国際単位/kg/hr とし、一般血液透析患者対象試験と同様の残血・凝血スコアによって至適投与量を決定した。1 例に手術創からの出血が発現した以外に出血の悪化をきたした症例はなく、有効率及び安全率はいずれも 92.1%、有用率は 90.5%であった。出血性血液透析患者対象を対象とした至適投与量は開始時 13.1~16.4 国際単位/kg、持続時 6.5~8.2 国際単位/kg/hr が適切であるとされた。

第Ⅲ相試験としては 2 つの二重盲検比較試験が行われた。

ヘパリンカルシウムを対照薬とした二重盲検交差比較試験は一般血液透析患者 149 例を対象に静脈側穿刺針抜針後の止血時間を主要評価項目として実施された。透析が安全に行われるかどうかの評価では両群とも 98.6% の高い有効率を示したが、止血時間に関する評価では本薬は対照薬と比べて同等であり、目的とされていた有意に優れていることの検証はできなかった。安全性はそれぞれ 93.8%、93.1%であった。総合的な有用性においても本薬の優位性は認められなかった。副作用及び臨床検査値異常変動としては、両群にかゆみ、悪心、好中球の増加、肝機能検査値異常などが少数に認められたのみであった。凝血学的検査及び脂質検査において本薬の低分子ヘパリンとしての特徴が示された。

ダルテパリンナトリウムを対照薬とした二重盲検比較試験は出血性血液透析患者 161 例を対象に実施された。主要評価項目である有効性（透析が安全に実施できるかの評価）では本薬は対照薬との同等性が検証され、対照薬に比べて著効例が多く Wilcoxon 検定では有意に優れている結果が得られた ($p=0.042$)。安全性では差はなく、個々の副作用においても対照薬と比べて問題となる異常は認められなかった。有用性では本薬が優れている結果であった ($p=0.014$)。静脈側穿刺針抜針後の止血時間では差はなかった。

このほかに長期投与試験として 6 ヶ月間及び 12 ヶ月間の観察が行われた（それぞれ 312 例、107 例）。副作用発現率はそれぞれ 3.1%、4.1%であり、重度の副作用は下血の増悪及び眼底出血の 2 例であった。安全率は 94~95%であった。

調査会では本薬の至適投与量の決定方法の感度が鈍く、至適投与量が低い例に過量投与される傾向があるのではないかという点が問題になったが、規定した用量調節によって安全に透析を行うことが可能であるという回答を了承した。また、従来のヘパリンカルシウムに対して優れていることが証明できなかったことから低分子ヘパリンとしての位置付けが妥当であるかどうかの問題となったが、第Ⅲ相試験での対照薬ダルテパリンナトリウムに対し優れているとの結果が得られたこと及び凝血学的検査などにおいて低分子ヘパリンの特徴が示されていることから、本薬の有用性は認められるとの結論に達した。

以上のような審議の結果、本薬を承認して差し支えないとの結論に達したので、特別部会に上程することとした。

製剤は劇薬に該当しない。