

衛研発第 2399 号
平成 12 年 4 月 28 日

厚生省医薬安全局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を以下の通り報告する。

記

[販 売 名]：オルガラン注

[一 般 名]：ダナパロイドナトリウム

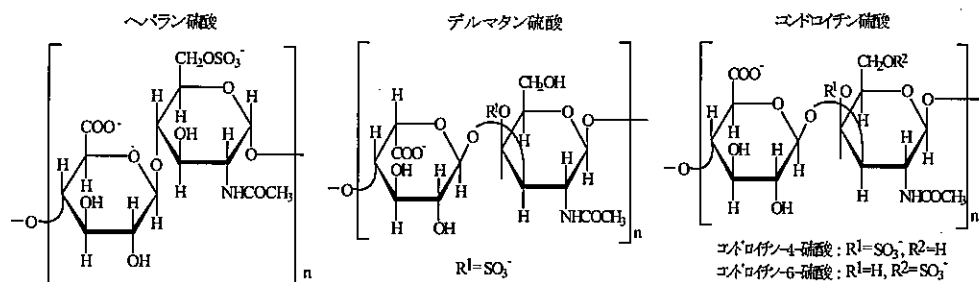
[申 請 者]：日本オルガノン株式会社

[申請年月日]：平成7年6月20日（輸入承認申請）

[剤型・含量]：1アンプル(1mL)中、ダナパロイドナトリウムを1,250抗第Xa因子
活性単位含有する注射剤

[申 請 区 分]：医療用医薬品(1)（新有効成分含有医薬品）

[化学構造]：



化学名：

(日本名)ブタの小腸粘膜由来のヘパラン硫酸(約84%), デルマタン硫酸(約12%), コンドロイチン硫酸(約4%)のナトリウム塩の混合物からなる平均分子量約5,500の低分子量ヘパリノイド

(英 名) a low-molecular-weight heparinoid consisting of a mixture of the sodium salts of heparan sulfate (approximately 84%), dermatan sulfate (approximately 12%) and chondroitin sulfate (approximately 4%); it is derived from pig intestinal mucosa; average molecular weight about 5,500.

[審査担当部]：審査第二部

[調 査 会]：新医薬品第二調査会

審査結果

平成 12 年 4 月 26 日

[販 売 名]： オルガン注
[一 般 名]： ダナパロイドナトリウム
[申 請 者]： 日本オルガノン株式会社
[申請年月日]： 平成 7 年 6 月 20 日（輸入承認申請）

[審 査 結 果]

新医薬品第二調査会及び医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目を以下の
効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]

汎発性血管内血液凝固症（DIC）

[用法・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。

審査報告(1)

平成 12 年 4 月 26 日作成

1. 申請品目

[販 売 名]: オルガラン注

[一 般 名]: ダナパロイドナトリウム

[申 請 者]: 日本オルガノン株式会社

[申請年月日]: 平成 7 年 6 月 20 日 (輸入承認申請)

[剤型・含量]: 1 アンプル(1mL)中、ダナパロイドナトリウムを 1,250 抗第 Xa 因子活性単位含有する注射剤

[申請時効能・効果]:

汎発性血管内血液凝固症 (DIC)

[申請時用法・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、症状に応じ適宜増減する。

2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概要

(本品目については審査センターにおける審査の他、新医薬品第二調査会で審議されている。)

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

オルガランは、ブタ小腸粘膜から分離されたグリコサミノグリカン (GAG) で、活性型第 X 因子 (Xa) を抑制することにより抗凝固作用を示す、ヘパリン類似物質 (ヘパリノイド) である。我が国では汎発性 (播種性) 血管内凝固症候群 (DIC) を適応に平成元年より鐘紡株式会社により開発が開始された。平成 4 年 7 月より日本オルガノン株式会社と鐘紡株式会社により共同開発が進められたが、その後鐘紡株式会社は医療用医薬品部門を日本オルガノン株式会社に譲渡したことに伴い、平成 11 年 12 月に申請を取り下げた。なお、平成 12 年 3 月現在、本薬は DVT (深部静脈血栓症) あるいは血栓塞栓症の効能・効果でオランダを始めとして 21 ケ国で承認されている。

ヘパリンは、種々の分子量を持つ GAG の混合物であるが、アンチトロンビン III (AT-III) と結合することにより、AT-III による抗凝固作用 (IIa=トロンビン、Xa、IXa の抑制によるフィブリンの形成の抑制) を増強する。ヘパリンはまた、ヘパリンコファクター II (HC-II) を介して抗トロンビン作用を示す。ヘパリノイドや低分子ヘパリンは、トロンビンと AT-III に同時に結合できないこと、HC-II への作用が弱いことから、抗トロンビン作用が弱い。更に、マウスによる実験等で出血傾向が少ないとされたことから、ヘパリノイドや低分子ヘパリンは安全で有効な抗凝固剤となる可能性があるとして注目を集めてきた。

本薬は、N.V. Organon による抗凝固剤ヘパリンの製造残留物についての研究の中で、抗 Xa

活性と抗トロンビン活性の比が高く、抗 Xa 活性の持続時間が長い分画として見いだされた（測定に独自の方法を用いているため、「抗 Xa 活性」はヘパリンや低分子ヘパリンで用いられる「単位」とは同等でない）。ヘパリンと同様に種々の物質の複合体であるが、活性を持つものはヘパラン硫酸（約 80～85%）、デルマタン硫酸（約 10～15%）、コンドロイチン硫酸（約 5%）等である。平均分子量は約 5,500 であるが、いわゆる「低分子ヘパリン」と区別するために、「ヘパリノイド」と呼称される。海外では、半減期が長く 1 日 1 回皮下注射で投与可能であること、抗 Xa/抗トロンビン活性比が高く血小板への作用も少ないと期待されたことなどから、外科手術後の DVT を適応とした開発が行われた。我が国では、術後の DVT を対象とした開発は行われず、ヘパリンの適応症の一つである DIC を対象とした開発が行われた。海外では DIC を効能とした開発は行われていない。なお、同じくヘパリンの適応症の一つである血液透析（腎透析）に関しては、本薬の半減期が長いこと蓄積が認められる可能性があるとして、オランダでの開発が中止されている。

DIC は、全身性に凝固能が亢進し、中小血管内の血栓形成やフィブリン沈着により臓器障害を起こすとともに、血小板及び凝固因子の過剰消費による欠乏から出血傾向を来す。DIC は、敗血症、外傷（特に頭部）、悪性腫瘍（固形癌、白血病など）、産科疾患、血管の異常（巨大血腫、大動脈瘤）など種々の基礎疾患に合併する。我が国では、厚生省特定疾患血液凝固異常症調査研究班による DIC 診断基準が普及しており、臨床症状、凝固学的指標をスコア化して診断する。DIC の自然歴及び予後は、基礎疾患の状態及び凝固学的異常の程度に依存する。従って、DIC の治療で最も重要なのは、可能な限り基礎疾患をコントロールすることである。実際、DIC を高率に合併する白血病として知られていた APL (acute promyelocytic leukemia) は、レチノイン酸による治療の普及により DIC の合併率が激減したという。全身からの出血を来している状態に対しては、出血と凝固能亢進は相反する現象でもあるため治療は容易ではないが、補助療法としてヘパリン等の抗凝固剤の投与が行われている。ヘパリンについては、well controlled study はないものの、国内外の標準的教科書や最近の総説 (NEJM 1999; 341: 586) でも DIC による出血傾向の管理において第一選択とされている。

ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウムの他に我が国で DIC を効能・効果として承認されている薬剤としては、メシル酸ガベキサート、メシル酸ナファモスタット、及び低分子ヘパリンであるダルテパリンナトリウム等がある。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

原薬ダナパロイドナトリウムは、ブタ小腸粘膜由来のグリコサミノグリクロナン硫酸 (GAG) 類のナトリウム塩の混合物（ヘパラン硫酸ナトリウム約 80～85%、デルマタン硫酸ナトリウム約 10～15%、コンドロイチン硫酸ナトリウム約 5%（モル比））からなる低分子量ヘパリノイドであり、サイズ排除液体クロマトグラフ法から見積もられた本薬の重量平均分子量は 5,000～7,000 である。

本薬は、ヘパリンの製造に用いられるものと同じ健康な食用ブタの小腸粘膜を分解した後、

に加えて、

を組み合わせ

精製されたものである。本薬は水に溶けやすく、また、吸湿性である。

ヘパリン、ヘパラン硫酸等の GAG は、主に AT-Ⅲ の抗 Xa 活性及び抗トロンビン活性を促進することによって、抗凝固活性を発現する。本薬はヘパリンと類似の作用機序をとると考えられているが、本薬の薬理試験成績（ホ項参照）からは、ヘパリンと比較して、トロンビン活性より Xa 活性を強く抑制する。この特徴を踏まえて、本薬の力価は、抗第 Xa 因子活性単位（抗 Xa 活性単位、抗 XaU）で表すこととされ、さらに、抗 Xa 活性単位に関するヘパリン国際標準単位及び低分子ヘパリン国際標準単位を採用せず、本薬標準品の力価を基準に測定された独自の抗 Xa 活性単位を採用することとされている。

本薬の から、本薬の主な構成成分は、ヘパラン硫酸、デルマタン硫酸及びコンドロイチン硫酸であり、N-アセチルグルコサミンを含むヘパラン硫酸、並びに N-ガラクトサミンを含むデルマタン硫酸及びコンドロイチン硫酸の存在も示唆された。さらに、を用いてデルマタン硫酸及びコンドロイチン硫酸の定量が行われ、また、デルマタン硫酸やコンドロイチン硫酸の分解後においても抗 Xa 活性の大幅な低下がみられなかったことから、本薬の抗 Xa 活性は、デルマタン硫酸及びコンドロイチン硫酸に由来するものではなく、主にヘパラン硫酸によるものであることが示唆された。

固定化 AT-Ⅲ アフィニティクロマトグラフィーでは、本薬は 2 つのピークに分離された。このうち、遅れて溶出するピーク（AT-Ⅲ 高親和性（HA）画分）について分析を行ったところ、HA 画分中には、高分子量のデルマタン硫酸及びコンドロイチン硫酸は検出されなかったことから、HA 画分はヘパラン硫酸からなるものと考えられた。当該クロマトグラフィーにおける HA 画分の重量回収率は約 % であり、また、1mg あたりの抗 Xa 活性及び抗トロンビン活性は約 に上昇したことから、抗 Xa 活性及び抗トロンビン活性の回収率は約 % と見積もられた。

原薬の規格試験項目として、性状（

、pH、純度試験（

抗トロンビン活性、微生物限度試験、エンドトキシン試験、並び

に含量（）が設定された。また、製剤の規格試験項目として、性状（

）、確認試験（）、pH、浸透圧比、無菌試験、不溶性異物検査、

実容量試験、エンドトキシン試験、及び含量（）が設定された。

新医薬品第二調査会（調査会）では、本薬の製造方法に関して、原料となるブタの健康状態の確認方法及び製造工程で使用される試薬・試液の品質を含めて、詳細に説明し、申請書中にも記載するよう申請者に指示したところ、申請者から、具体的に原薬の製造方法が説明され、申請書にも適切な記載がなされたことから、これを了承した。

また、を用いた検討及び固定化 AT-Ⅲ アフィニティクロマトグラフィーの結果から、本薬の抗 Xa 活性は HA 画分中に含まれる AT-Ⅲ 高親和性ヘパラン硫酸に主に由来すると思われるとの申請者の説明に関して、調査会では、処理の実

験条件等の設定の妥当性が不明であること及び HA 画分における活性回収率が低かったことから、原薬のもつ抗 Xa 活性の由来について、デルマタン硫酸、コンドロイチン硫酸及び AT-Ⅲ低親和性ヘパラン硫酸を含めて、AT-Ⅲ高親和性ヘパラン硫酸以外の成分に由来する可能性はないか再度説明するよう申請者に指示した。それに対して、申請者から、処理によって試料中のデルマタン硫酸やコンドロイチン硫酸の約 90%が分解されていることが確認されていること等、処理の方法及び結果の詳細が示された。さらに、アフィニティークロマトグラフィーにおいて HA 画分より先に溶出する AT-Ⅲ低親和性 (LA) 画分に関して、申請時資料中の試験とは別の試験系で実施された固定化 AT-Ⅲアフィニティークロマトグラフィーにおける LA 画分の分析結果が提出された。それによると、本試験系では、HA 画分の重量回収率は %、抗 Xa 活性回収率は %である一方、LA 画分の重量回収率は %、抗 Xa 活性回収率は %であったことから、当該クロマトグラフィーにおいて抗 Xa 活性の総回収率の低下がみられるものの、本薬の抗 Xa 活性は主として HA 画分、すなわち AT-Ⅲ高親和性ヘパラン硫酸に由来すると判断されている。これらの回答を、調査会は了承した。

原薬の核酸量の規格に関して、調査会では、特に安全性の観点から設定された規格値の妥当性を詳しく説明するよう申請者に指示した。それに対して、申請者から、規格値設定用ロット及び臨床試験で用いられた製剤の原料となったロットの実測値、並びに規格上限値付近の核酸を含むロットを用いた毒性試験成績を踏まえて、規格値を再設定するとの回答が提出された。また、本薬の製造工程のウイルス安全性に関して、モデルウイルス（

）を用いたウイルス添加試験の結果、各被験ウイルスに対する本薬の製造工程の総ウイルスクリアランス指数は 11～14 以上と見積もられていることから、本薬の製造工程のウイルス安全性に問題はないと考えるとの見解が申請者から示された。これらの回答を、調査会は了承した。

さらに、調査会は、原薬の 規格、原薬及び製剤の に関する規格、製剤のエンドトキシン試験の規格、並びに製剤の含量規格に関して、実測値を踏まえて、規格値設定根拠について詳しく説明するよう申請者に求めたところ、規格値の見直しを含む適切な回答がなされたことから、これらを了承した。また、調査会は、原薬、製剤及びダナパロイドナトリウム標準品の規格試験に用いられる試薬・試液について、個別に品質を規定するよう求めたところ、適切な対応がなされたことから、これらを了承した。

以上、申請者からの調査会に対する回答内容を含め、審査センターは、原薬及び製剤の物性及び品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。

ハ、安定性に関する資料

今回、原薬の承認申請は行われていないことから、原薬に関する安定性試験成績は、全て参考資料として提出されている。

原薬に関して、容量約 20mL の に試料 1g を入れて、 の蓋で密栓した状態で、長期保存試験（25℃、75%R.H.、38 カ月）が実施された。その結果、一部

の測定時点において 異常値を示したこと、並びに の不規則な増加を認めたこと以外は、保存中に特段の変化はみられなかったことから、本薬は、気密容器中、通常の保存条件下で長期間安定であると判断された。

製剤に関して、本邦での上市予定製剤（1mL 製剤）の入れ目違いである 0.6mL 製剤の安定性試験成績が提出されている。また、本邦での上市予定製剤については、6 カ月の加速試験成績が提出された。

0.6mL 製剤に関して、遮光下、長期保存試験（25℃、75％R.H.、36 カ月）が実施された。その結果、 及び に異常値がいくつか認められた他、安定化剤の含量に減少傾向がみられた。しかしながら、その他の測定項目においては経時変化が認められなかった。また、1mL 製剤に関して、遮光下、加速試験（40℃、75％R.H.、6 カ月）が実施され、その結果、安定化剤の含量に減少傾向を認めた以外は、保存中の特段の変化は認められず、0.6mL 製剤について実施された同条件での加速試験成績とほぼ同様の成績であった。これらの結果から、我が国での上市が予定されている 1mL 製剤は、通常の流通条件下で長期間安定であると判断された。

調査会では、原薬の安定性試験において、経時変化の可能性のある

を測定項目に設定しなかった妥当性、並びに製剤の安定性試験において、経時変化が確認されやすいことから の代わりに を測定することとした妥当性について、詳しく説明するよう申請者に指示した。それに対して、申請者から、原薬の安定性試験実施時には、これらの項目が海外において規格に設定されていなかったことから測定項目とはしなかったが、-20℃保存試料及び長期保存試験条件で 38 カ月保存された試料について、 を測定したところ、特段の差が認められなかったことから、これらの項目については安定であることが確認されたとの回答、並びに製剤の長期保存試験に関して、 に関する再解析結果では、保存中の変化が認められなかったとの回答が提出されたことから、これらの回答を、調査会は了承した。

調査会では、原薬及び製剤の安定性試験全体において、異常値が多数みられた原因を明らかにするよう申請者に指示したところ、申請者から、原薬の における異常値は、容器の密栓状態が不完全なために極端な吸湿が生じ、それにより Maillard 反応等が起こり着色成分が生成したことが原因と考えられ、また、製剤の 及び で多くみられたその他の異常値は、いずれも異常の原因を特定できず、試験実施上の何らかの技術的問題等による異常と推測されたが、いずれの異常値も、その前後に測定されたデータには問題がなかったことから、原薬及び製剤の安定性の評価に影響を与えることはないとの回答が提出され、調査会はこれを了承した。さらに、申請者から、原薬約 を、実製造に用いられる保存用気密容器（ ）中に入れ、25℃、60％R.H.で 24 カ月間保存した長期保存試験成績が追加提出され、それによると、 を含むいずれの試験項目においても、保存中の経時変化は認められなかったことから、本試験の成績に基づき、原薬の有効期間を 24 カ月に変更することとされ、調査会もこれを了承した。

その他、調査会では、原薬に吸湿性があることから、

を行わず測定した妥当性、及び

光についての苛酷試験では補正を行わないこととした妥当性について説明するよう申請者に指示した。それに対して、申請者からは、乾燥減量から得られた値と水分量の測定値は、水分量にかかわらず、ほぼ一致したとのデータ、並びに及びについて、試料の乾燥操作を行った場合の測定値と乾燥操作を行わずに得られたデータを補正した結果は、ほぼ一致したとの成績が得られたことから、光についての苛酷試験以外における補正に問題はないと考えるとの回答が提出された。さらに、光についての苛酷試験でのみ

補正を行わなかった点については、合理的な説明ができないことから、当該成績は申請資料から取り下げることとして、規格及び試験方法で定められた試験方法に則って測定が行われた光についての苛酷試験成績が新たに提出され、調査会はこれらの回答を了承した。

二、急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

急性毒性試験はラット及びイヌを用いて実施された。静脈内投与における LD₅₀ 値は雌雄共にラットで約 3,800 抗 XaU/kg、イヌで 28,000 抗 XaU/kg 超、皮下投与では雌雄共にラットで約 15,200 抗 XaU/kg、イヌで 24,600 抗 XaU/kg 超と推察された。

亜急性毒性試験及び慢性毒性試験はラット及びイヌを用いて、静脈内投与により実施された。主な所見は、投与部位の出血、止血時間の延長、活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) の延長、網状赤血球数及び血小板数の増加であった。これらの変化は本薬の薬理作用に基づくものと考えられ、回復性が認められた。亜急性毒性試験における無毒性量はラット、イヌ共に 3,200 抗 XaU/kg/日と推察された。慢性毒性試験における無毒性量は当初、ラット、イヌ共に 1,600 抗 XaU/kg/日とされていたが、調査会においてイヌ 6 ヶ月間反復投与試験の無毒性量について再検討を求めたところ、1,600 抗 XaU/kg/日群では投与が 10 週で中止されていることから、イヌ慢性毒性試験における無毒性量は 6 ヶ月間の投与期間で毒性評価を行うことができた 400 抗 XaU/kg/日に変更された。また調査会では、ラット 6 ヶ月間反復投与試験において、100 抗 XaU/kg/日群の雄 1 例及び 400 抗 XaU/kg/日群の雌 1 例の死因が肺水腫となっていることに関して、さらに詳細な説明を求めたところ、肺の病理組織学的検査が実施された結果、400 抗 XaU/kg/日群の雌 1 例の死因は、長期間の反復静脈内投与により起こった栓塞が引き金となり、これに感染性変化が加わったものと判断されるが、100 抗 XaU/kg/日群の雄 1 例の死因を特定することはできなかったとの回答を了承した。

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り実施された。

ラット受胎能及び一般生殖機能試験では当初、雌雄親動物及び次世代に対する影響は認められないことから、無毒性量は雌雄親動物の一般毒性及び生殖能並びに次世代の発生に対して 1,090 抗 XaU/kg/日とされたが、調査会において統計学的有意差のある項目について説明を求めたところ、F₁ 出生児で生後 7 日の死亡児数の増加が認められたことから、次世代の発生に対する

無毒性量は392.4抗XaU/kg/日に変更された。

ラット胎児器官形成期投与試験では当初、母動物及び次世代に対する影響は認められないことから、無毒性量は親動物の一般毒性及び生殖能並びに次世代の発生に対して1,600抗XaU/kg/日とされたが、調査会において統計学的有意差のある項目について説明を求めたところ、F₁出生児で生後4日まで一時的な低体重が認められたことから、次世代の発生に対する無毒性量は400抗XaU/kg/日に変更された。

ウサギ胎児器官形成期投与試験では、母動物及び胎児への影響は観察されず、催奇形性はないと推察された。母動物の一般毒性及び生殖能並びに次世代の発生に対する無毒性量は780抗XaU/kg/日と推定された。

ラット周産期及び授乳期投与試験では、母動物に異常は認められなかったが、F₁出生児において生後4日の死亡児数の増加、生後8日からの一過性の低体重、膈開口及び亀頭包皮開裂の遅延傾向が観察された。母動物の一般毒性及び生殖能に対する無毒性量は1,600抗XaU/kg/日、次世代に対する無毒性量は100抗XaU/kg/日と推定された。

調査会では、生殖発生毒性試験において、親動物に毒性徴候が見られていないことから、十分に評価可能な投与量が設定されたのか説明を求めたところ、最高用量は反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験の予備試験の結果から薬理作用に基づく出血などの所見が過剰に現れないと考えられる用量を設定し、これらは臨床用量の約15～30倍であること、投与経路が静脈内投与であること及び次世代に対する影響が認められていることから、本薬の生殖発生毒性を十分に評価できる用量であるとの回答がなされ、調査会ではこれを了承した。

抗原性試験では、モルモットを用いた全身性アナフィラキシー反応、受身皮膚アナフィラキシー反応（PCA）、能動性皮膚アレルギー反応、Schults-Dale反応、受身赤血球凝集反応及び感作マウス血清を用いたラットPCAが実施され、いずれも陰性であると判断されている。

調査会では、ブタ天然型カルシトニン注射剤の長期投与により抗体の産生を認めたとの症例報告があり、本薬はこれよりも分子量分布が大きいので、抗原性と抗体産生の可能性が高いと考えられることから、追加の抗原性試験を求めた。追加試験としてIgG1抗体産生能を指標としたマウスPCA及びマウス膝窩リンパ節増殖反応を行った結果、いずれも陰性であったことから、本薬が抗原性を有する可能性は低いと判断されている。しかしながら、本薬の類似化合物のヘパリンでは、ヒトにおいてショックや気管支喘息等の過敏症状が報告されており、本薬でも海外で実施された臨床試験においてアナフィラキシー様反応が疑われる症例が報告されていることから、使用上の注意にアナフィラキシー様症状に対する注意喚起が追加され、調査会ではこれらの回答を了承した。

遺伝毒性試験では、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウス小核試験が実施され、いずれの結果も陰性であると判断されている。

局所刺激性試験では、ウサギを用いた筋肉刺激性試験、ヒト血液を用いた溶血性試験及びラットを用いた血管刺激性試験が実施され、弱い筋肉刺激性を示したが、ヒト血液を用いた全血法及びサスペンション法ではほとんど溶血性はなく、血管に対する刺激性も認められなかったと判断されている。

＊ 依存性試験及びがん原性試験は実施されていない。

強制劣化品のラット単回静脈内投与毒性試験におけるLD₅₀値は13,800抗XaU/kg超であり、急性毒性は原薬より弱いと考えられた。観察された所見は原薬とほぼ同様であった。

ホ. 薬理作用に関する資料

効力を裏付ける試験として、①血栓形成、②実験的 DIC、③出血、④血液凝固、⑤血小板機能及び⑥線溶系に対する作用が示された。

血栓形成に対する作用——本薬は静脈内への前投与により、ラット大静脈の鬱血による血栓形成（10～40 抗 XaU/kg）及びラットの動静脈シャント内の血栓形成（20～640 抗 XaU/kg）を用量依存的に抑制し、その効力はヘパリンナトリウム及びダルテパリンナトリウムとほぼ同程度であることが示された。本薬、ヘパリンナトリウム及びダルテパリンナトリウムはそれぞれ血栓形成を抑制する用量と同用量でフィブリンの沈着をほぼ同程度抑制したが、ヘパリンナトリウム及びダルテパリンナトリウムが 320 及び 640 抗 XaU/kg で血小板の沈着を有意に抑制したのに対し、本薬は有意な抑制を示さなかったことから、本薬の血栓形成の抑制は主としてフィブリンの沈着抑制によるものであると考えられた。また、本薬の血栓形成抑制作用における持続時間はヘパリンナトリウムの 5～7 倍であった。

実験的 DIC に対する作用——本薬は、エンドトキシンの投与により誘発されるラットの DIC モデルにおいて、エンドトキシン投与直前の投与により、血漿フィブリノーゲン量の低下（300 抗 XaU/kg 以上、i.v.）、血清フィブリン及びフィブリノーゲン分解産物（FDP）量の上昇（100 抗 XaU/kg 以上、i.v.）及び糸球体内の血栓形成率（GFD）の増加（30 抗 XaU/kg 以上、i.v.）を抑制することが示された。また、追加試験において、エンドトキシン投与後の投与で血小板数の低下（300 抗 XaU/kg 以上、i.v.）、血漿フィブリノーゲン量の低下（100 抗 XaU/kg 以上、i.v.）及びAT-Ⅲ量の低下（300 抗 XaU/kg 以上、i.v.）、GFDの増加（1,000 抗 XaU/kg 以上、i.v.）ならびにプロトロンビン時間（PT）の延長（100 抗 XaU/kg 以上、i.v.）を抑制したことが示された。

出血に対する作用——ラット筋及び皮下出血モデルにおいて、本薬は血栓形成抑制作用を示す用量（40 抗 XaU/kg 以上、i.v.）において明らかな影響を及ぼさなかったが、1,600 抗 XaU/kg、i.v.で筋出血を、800 抗 XaU/kg、i.v.で皮下出血を増加させた。その作用は有意差のみられる用量で比較した場合、ヘパリンナトリウムの約 1/10～1/5 であった。

血液凝固に対する作用——本薬はヒト血漿において用量依存的に Xa 凝固時間を延長させ、その作用はヘパリンナトリウムとほぼ同程度であった。本薬及びヘパリンナトリウムは aPTT を用量依存的に延長したが、本薬が aPTT を 2 倍に延長する濃度はヘパリンナトリウムの約 2 倍であり、PT は 18 抗 XaU/mL までの濃度で明らかな影響を及ぼさなかった。また、ラットへ静脈内投与したときに、血栓形成を抑制する用量で aPTT に影響を及ぼさなかったが、200 抗 XaU/kg、i.v.で aPTT を約 2 倍に延長した。

血小板機能に対する作用——本薬は ADP 及びコラーゲン誘発凝集（ヒト、0.08～8 抗 XaU/mL）、コラーゲン誘発血小板凝集（ラット、160 抗 XaU/kg、i.v.）及びコラーゲン誘発セロトニン放出（ウサギ、0.14～18 抗 XaU/mL）に明らかな影響を及ぼさなかったが、トロンビン誘発血

小板凝集を濃度依存的に抑制し(ヒト、0.04~1.1 抗 XaU/mL)、その作用は $IC_{50}=0.11$ 抗 XaU/mL でありヘパリンナトリウムの約 1/10 であることが示された。

線溶系に対する作用——本薬はラットへの静脈内投与でユーグロブリン溶解時間に明らかな影響を及ぼさないことが示された (100~1,000 抗 XaU/kg, i.v.)。

本薬の作用機序は、本薬が硫酸化グルコサミノグリクロナンの混合物であり、ヘパリンナトリウムと類似した薬理作用を示すことから、ヘパリンナトリウムに類似すると考えられ、本薬が AT-III と Xa との結合を促進することにより Xa 活性を抑制すること、血漿及び AT-III 存在下での Xa 活性を抑制すること、血漿及び AT-III 存在下でトロンビン活性を抑制すること、AT-III 存在下で IXa 活性を抑制することが示された。また、HC-II の存在下でトロンビン活性を抑制し、血漿、AT-III あるいは HC-II 存在下で、プロトロンビンからのトロンビン生成を抑制し、その効力は AT-III 存在下において HC-II 存在下よりも約 5 倍強力であることが示された。これらの結果から本薬は主として AT-III を介して 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 AT-III 及び HC-II を介してトロンビン活性を抑制することにより、トロンビンの生成及び活性を抑制して最終的にフィブリン形成を抑制するという作用機序が示された。さらに本薬は血小板機能に対する作用が弱く線溶活性に明らかな影響を及ぼさないことから、その血栓形成及び DIC 症状の抑制作用は凝固因子を介した血液凝固系に対する作用によるものとの考えが示された。

また、本薬の成分物である HA 及び LA の薬理作用について検討がなされ、主として HA が AT-III を介した Xa 活性及びトロンビン活性及びトロンビン生成の抑制に、LA が HC-II を介したトロンビン活性及びトロンビン生成の抑制に関与しているとの考えが示された。

一般薬理試験において、中枢神経系、自律神経系、呼吸・循環器系及び消化器系に対する作用のうち、30 抗 XaU/mL 以上でモルモット摘出回腸の筋緊張及びウサギ摘出回腸の自動運動の収縮幅を軽度亢進させたが、臨床用量では明らかな副作用を示さないと考えられた。また、10 抗 XaU/kg, i.v. でラットの血清遊離脂肪酸量を増加させ、100 抗 XaU/kg, i.v. で血清トリグリセリド量を減少させたが、血清遊離脂肪酸量に対する作用はヘパリンナトリウムとほぼ同程度であった。

調査会では、ヒトと実験動物との間に本薬に対する感受性に種差があるかどうか説明を求めたところ、ヒト及びラットの Xa 凝固時間に対する本薬及びヘパリンナトリウムの作用について追加試験が行なわれ、本薬はヘパリンナトリウムと同様にラットよりもヒトで約 3 倍強く約 5 倍長い薬効を示すとの回答がなされ、これを了承した。

また、調査会では、血栓形成及び実験的 DIC に対する作用を検討した試験ではすべて組織トロンボプラスチンあるいはエンドトキシン投与等の処置前に本薬が投与されていることから、臨床における用法を考慮しこれらの処置後に本薬を投与した際の作用についても成績を提出するよう求めたところ、実験的 DIC においてエンドトキシン投与後に本薬を投与した際の作用について追加試験が行なわれ、エンドトキシン投与の直前及び後のいずれに本薬を投与しても

DIC の症状を改善するとの回答がなされ、これを了承した。

DIC における AT-III 及び HC-II の変動と本薬の効果の関連性について説明を求めたところ、AT-III 量と本薬の最終全般改善度との間に明らかな相関関係は認められないとの回答がなされた。また、HC-II については著明改善及び中等度改善の患者で HC-II 量が低い傾向にあるものの、HC-II の欠損は血栓傾向を引き起こすとの報告があり、本薬の LA は HC-II のトロンビン阻害活性を高めることにより抗血小板作用を示すこと等から HC-II 量の上昇が本薬の DIC 改善効果を低下させる可能性は低いとの回答がなされた。さらに、本薬の抗凝固作用は主に AT-III を介した Xa 活性抑制に基づくものであることから、AT-III が低下した状態における本薬の Xa 活性抑制作用について検討がなされ、AT-III が約 1/10 程度に減少した DIC においても、AT-III を介した Xa 活性を抑制することにより有効性を示すとの推察がなされた。

GFD の作用に用量相関性が認められない点については、ラットでのエンドトキシン誘発 DIC における GFD 形成に対して薬剤が用量反応性を示す用量域は極めて狭いとの説明がなされた。

さらに、プロタミンによる本薬の中和効果については、プロタミン (80 及び 100mg 投与) により本薬の抗 Xa 活性は約 17%、抗トロンビン活性約 60% 阻害されたものの、出血時間延長に有意な影響は認められなかったとの成績が示された。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

吸収、分布、代謝、排泄に関しては、ラット、ウサギ及びヒトについて検討されている。なお、本薬はヘパラン硫酸、デルマトン硫酸及びコンドロイチン硫酸の混合物であり、各成分を完全に標識することは困難であることから、HA と LA が別々に ^3H 標識され、 ^3H -ダナパロイドナトリウムは ^3H -HA と非標識 LA により再構成された。また、非標識体は定量が困難であるため、抗 Xa 活性、抗トロンビン活性及びトロンビン生成抑制活性がバイオアッセイ法により測定された。

動物における検討

ラットに ^3H -ダナパロイドナトリウム、 ^3H -HA あるいは ^3H -LA を単回静脈内投与したところ、 ^3H -ダナパロイドナトリウム及び ^3H -HA 投与後の血漿中放射能濃度と抗 Xa 活性の推移はほぼ一致した。薬物動態パラメータは、 ^3H -HA と ^3H -LA は大きく異なったが、 ^3H -HA と ^3H -ダナパロイドナトリウムとは差がなく、HA は LA の影響を受けないことが示唆された。また、非標識体投与時の抗 Xa 活性、抗トロンビン活性及びトロンビン生成抑制活性は、投与量が増加するに従いそれぞれの活性も増加したが、 $T_{1/2}$ に変化はなく、抗 Xa 活性の $T_{1/2}$ は約 4 時間であった。ウサギ単回投与時の本薬の抗 Xa 活性は、ダルテパリンナトリウムの抗 Xa 活性に比べ消失半減期 ($T_{1/2\beta}$) が長く (それぞれ 9.90h、1.65h)、AUC は 2 倍以上 (それぞれ 47.1 抗 XaU・h/mL、19.3 抗 XaU・h/mL) であった。蓄積性についてはウサギで検討されており、蓄積性は認められていない。

ラットに ^3H -ダナパロイドナトリウムを単回静脈内投与後 5 分の組織中放射能濃度は血漿、血液、大動脈といった血管内と腎臓、膀胱の排泄器官が高く、肝臓、脾臓、膵臓等の他組織は

比較的低い濃度であった。投与後 24 時間以降は腎臓が最も高い値を示した。反復投与後においても同様の分布であった。

ラットに ^3H -ダナパロイドナトリウム投与後の尿中には、未変化体と同程度の分子量のものとそれより小さい分子量のものが認められた。ラット血漿中には未変化体及びその代謝物と血漿蛋白との結合体と考えられるものが認められた。またラット肝灌流の検討から、本薬は肝での代謝を受けにくいと推察され、薬物代謝酵素系への影響も認められなかった。

ラットに ^3H -ダナパロイドナトリウムを静脈内投与した後 168 時間までの尿、糞、呼気中への放射能の排泄率はそれぞれ投与量の 84.7%、2.8%、2.6%であり、168 時間後の体内残存率は 5.9%であった。反復投与においても同様であった。尿中へは投与後 24 時間までに放射能排泄率として 69.5%が排泄され、48 時間までに投与量の 58.3%に相当する抗 Xa 活性が排泄された。胆汁への放射能の排泄率は、投与量の 1.0%以下であった。乳汁中放射能濃度は、投与後 12 時間で血漿中放射能濃度と同じ濃度となった。

ヒトでの検討

健康成人に本薬 750～3,000 抗 XaU を単回静脈内あるいは皮下投与後の体内動態は線形性を示すとされており、半減期はそれぞれ平均 21.7 (17.4～27.8) 時間、21.3 (14.3～26.3) 時間であった。また、いずれの投与経路においても反復投与後 5 日間で定常状態に達した。

血漿蛋白への結合は 89%以上 (平衡透析法) であり、HA は AT-III に特異的に結合し、他の蛋白には非特異的に結合した。LA の結合は非特異的であり、HA の結合より低かった。

DIC 患者における検討として、臨床試験で得られた血漿中抗 Xa 活性データを用いて解析が行われた結果、血漿中抗 Xa 活性のクリアランスに腎機能が有意な影響を及ぼすこと、すなわち、血清クレアチニンが 1.5mg/dL 以上の患者のクリアランスは、1.5mg/dL 未満の患者の 75%であることが推定された。これは、本薬の主排泄経路が腎排泄であることから腎機能低下によりクリアランスが減少するものと考えられている。なお、この減少が臨床効果に及ぼす影響は軽度であるとしている。

調査会では、 ^3H -ダナパロイドナトリウムとして ^3H -HA と非標識 LA により再構成したものを使用していることの理由について説明を求めた。また、抗 Xa 活性、抗トロンビン活性及びトロンビン生成抑制活性の半減期がそれぞれ異なることの理由について説明を求めた。これらに対して申請者からは、本薬の作用機序が AT-III 及び HC-II を介するものであること、また、それらに対する HA 及び LA の関与の程度により説明できることが回答され、調査会はこれを了承した。さらに、本薬のクリアランスに腎機能が影響を及ぼすものの臨床への影響は軽度としていることについて、腎障害時には投与量を減量する必要があるとする報告があることもふまえ、患者の腎機能と本薬の投与方法について考察を求めたところ、国内及び海外臨床試験成績について考察され、使用上の注意 (案) が整備された。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

トー1 臨床試験成績のまとめ

第Ⅰ相試験としては、健常成人男子 35 例を対象に、本薬 750、1,250、3,000 抗 XaU の皮下注及び静注の単回投与試験、健常成人男子 10 例を対象に 1,250 抗 XaU/日を皮下注及び静注でそれぞれ 1 日 1 回 5 日間投与する連続投与試験が実施された。皮下注及び静注の単回投与試験では、いずれの用量においても自他覚症状、臨床検査値異常が認められなかった。皮下注及び静注の連続投与試験では、自他覚症状は認められなかったが、肝機能値 (γ -GTP、GPT) の軽度上昇が 1 例に認められた。これは、臨床上特に問題になる変動とは考えられていないが、この後の試験はこの点に注意して進めたとされている。それ以外の観察・検査項目での異常は認められていない。

前期第Ⅱ相試験としては、ダナパロイドナトリウムの半減期が長いこと及び皮下注での生物学的利用度が高いことから持続点滴静注の必要はないと考え、DIC 患者 13 例を対象とし、1,250 抗 XaU/日又は 2,500 抗 XaU/日を皮下注で 1 日 1 回投与する試験が実施された。その結果、全般改善度における改善率（「中等度改善」以上）は 1,250 抗 XaU/日群で 57.1% (4/7)、2,500 抗 XaU/日群で 83.3% (5/6) を示した。副作用は認められず、本薬と関係ある臨床検査値異常変動もみられなかったとされている。投与期間中の死亡が 2 例にみられたが、2 例とも基礎疾患（肺癌）による死亡とされ、本薬との関係はないとされている。

DIC という疾患に対して皮下注という投与法は、皮下出血の危険性が否定できないため最適とは考えにくい場合があるとの治験担当医師からの指摘があり、以降、静注での試験も実施することとなった。そこで本薬の静注での臨床試験に先立ち、DIC への臨床適応が可能と思われる成績を示した前期第Ⅱ相試験における皮下注の体内動態と同様な動態を得られる静注の投与回数を検討することを目的として、健常成人男子 5 例を対象とし、3,000 抗 XaU/日を 1 日 2 回静注する連続投与試験を追加第Ⅰ相試験として実施した。その結果、1 例に GOT 及び GPT、1 例に GPT の軽度上昇が認められ、次相以降の試験では、肝機能値に留意して進めることとされた。また、静注 1 日 2 回投与時の血漿中抗 Xa 活性の C_{max} 、AUC 等は皮下注 1 日 1 回投与時（1 回投与量は静注の 2 倍量）のそれとほぼ同等であることが確認されたとしている。

皮下注 1 日 1 回投与と静注 1 日 2 回投与における体内動態がほぼ同様と考えられたことから、静注した場合も皮下注の場合と同様な成績が期待できると考え、後期第Ⅱ相試験として、用法を静注 1 日 2 回投与及び皮下注 1 日 1 回投与としたそれぞれの用量設定試験 2 試験が実施された。

静注による後期第Ⅱ相試験は、DIC 患者 76 例を対象に、1,250 抗 XaU/日、2,500 抗 XaU/日 1 日 2 回 5 日間投与で電話登録法を用いて実施された。登録だけで投与できなかった 2 症例及び二重登録された 1 症例の 2 度目の登録は完全除外例とされた。その結果、PC (protocol-compatible) 解析における、臨床症状及び凝血学的検査値の推移を総合的に判断し判定された終了時全般改善度の改善率（「中等度改善」以上）は 1,250 抗 XaU/日群（Ⅰ群）58.8% (20/34)、2,500 抗 XaU/日群（Ⅱ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)。自他覚症状はⅡ群で「めまい」が1例にみられたが、本薬との因果関係は不明と判定された。本薬との因果関係が否定できない臨床検査値異常変動はⅠ群で3例5件、Ⅱ群で3例7件発現し、このうち肝機能値の異常変動はⅡ群で1例2件に発現したが、本薬によるものとは断定されなかった。肝機能値の異常変動及びその他の変動とも軽微であり、臨床上問題であるとは考えられていない。概括安全度の安全率（「安全性に問題なし」）はⅠ群 97.4% (37/38)、Ⅱ群 90.9% (30/33) であった。規定外用法、用量で投与された症例が2例あったが、いずれも安全性に問題はなかったとされている。投与期間中の患者の転帰は、生存率がⅠ群 84.2% (32/38)、Ⅱ群 78.8% (26/33) であった。死亡理由は、Ⅰ群では基礎疾患による死亡4例、肺炎による死亡、ARDSによる死亡が各1例で、Ⅱ群では基礎疾患による死亡5例、敗血症及び多臓器障害による死亡、急性呼吸不全による死亡が各1例であった。いずれの症例も死亡に関し薬剤との因果関係は認められなかったとされている。規定外用法、用量の2例についてはいずれも生存であった。これらの結果から、用量としては2,500 抗 XaU/日が適当であると推定されている。

皮下注1日1回投与による用量設定試験は、外科領域を中心とした、皮下出血の危険性が低いと考えられる重症感染症を基礎疾患とするDICを対象として、1,250 抗 XaU/日、2,500 抗 XaU/日1日1回5日間投与で、封筒法を用いて実施された。目標症例数は各群20例の計40例であったが、1,250 抗 XaU/日(Ⅰ群)あるいは2,500 抗 XaU/日(Ⅱ群)に登録した症例は18例であった。このうち登録のみで投与されなかった症例(登録のみで死亡)1例は完全除外例とされた。その結果、PC解析における全般改善度の改善率（「中等度改善」以上）はⅠ群 40.0% (2/5)、Ⅱ群 55.6% (5/9) であった。副作用ではⅡ群で「出血」が1例にみられたが、薬剤によるものとは断定されなかったとしている。また、本薬との因果関係が否定できない臨床検査値異常変動は認められなかったとしている。概括安全度の安全率（「安全性に問題なし」）はⅠ群 100.0% (6/6)、Ⅱ群 80.0% (8/10) であった。規定外用法、用量で投与された1例は安全性に問題はなかったとされている。投与期間中の転帰は、17例中3例（Ⅰ群2例、Ⅱ群1例）で死亡例がみられた。死因は全て臓器不全によるものであり、薬剤との因果関係はなしと判定された。皮下注の試験に関しては、基礎疾患である重症感染症の発生率の低下等の問題により最終的に目標症例数を達し得ず、用量設定の目的を達成できなかったとされた。したがって皮下注での有用性については確認できなかったとされ、DICに対する用法・用量としては本薬1回1,250 抗 XaUを1日2回、12時間毎に静注することが適当と考えられた。

第Ⅲ相試験は、DIC患者117例を対象とし、ヘパリンナトリウムを対照薬とした二重盲検比較試験として実施された。本薬は1回量1,250 抗 XaUを12時間間隔で1日2回静脈内投与、対照薬は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た。投与期間は5日間、主要評価項目は全般改善度とされ、対照薬との改善率の差を検出するために必要な症例数が設定されていた。その結果、PC解析における、DICスコア改善度（「中等度改善以上」）は白血病患者では本薬群 65.2% (15/23)、対照薬群 50.0% (13/26) であり、非白血病患者では本薬群 60.0% (12/20)、対照薬群 87.5% (14/16) であった。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）は本薬群で 65.1% (28/43)、対照薬群で 45.2% (19/42)であった（ $p=0.083$ 、Fisher の直接確率計算法）。有効率の差の 90%信頼区間は 2.5%～37.3%であった。また、ITT (intent-to-treat) 解析でも同様の結果が得られた。副作用は対照薬群で 3 例 5 件発現した。その内訳は、脳幹部出血、呼吸困難が各 1 例でいずれも薬剤との関係は「不明」とされ、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が薬剤との関係はいずれも「関係あるかもしれない」とされた。薬剤との関係が否定できない臨床検査値異常変動については本薬群で 8 例 18 件（GOT 上昇 5 件、他はいずれも 2 件以下）、対照薬群で 12 例 22 件（いずれも 2 件以下）発現し、いずれも臨床的に問題があるとは考えられなかったとされている。概括安全度の安全率（「安全性に問題なし」）は本薬群 100% (59/59)、対照薬群 94.8% (55/58) であった。薬剤投与期間中の患者の転帰は、生存率が本薬群 84.7% (50/59)、対照薬群 87.9% (51/58) であった。死亡理由は、本薬群では DIC による死亡 1 例、基礎疾患による死亡 6 例、DIC 及び基礎疾患による死亡、基礎疾患及び敗血症性ショックによる死亡が各 1 例で、対照薬群では DIC による死亡 1 例、基礎疾患による死亡 5 例、DIC 及び基礎疾患による死亡 1 例であった。いずれの症例も死亡に関し薬剤との因果関係は認められなかったとされている。

DIC に対する有用性をさらに確認する目的で、一般臨床試験 3 試験（計 46 症例）が実施され、いずれの試験においても大きな問題はなかったとされている。

トー2 調査会での審議の経緯及び審査センターでの審査の概要

新医薬品第二調査会では、本薬について 3 回の審議が行われ、「当初想定したヘパリンナトリウムに優ることが検証できていないことをふまえ、資料概要の記載を全面的に改めること」との指摘事項を残して臨床についての審議は終了した。審査センターでは、提出された資料及び審議の経過を以下の通りにまとめた。

- ・ トー2-1 本薬の臨床的位置づけについて
 - 〈1〉 DVT での開発について
 - 〈2〉 DIC での開発について
- ・ トー2-2 本薬の有効性について
 - 〈1〉 申請資料の構成
 - 〈2〉 臨床試験のデザイン
 - 〈3〉 臨床試験の質
 - 〈4〉 臨床試験結果
 - 〈5〉 有効性のまとめ
- ・ トー2-3 本薬の安全性について
 - 〈1〉 安全性評価にあたって
 - 〈2〉 死亡および重篤な有害事象

- 〈3〉 臨床検査値異常変動
- 〈4〉 特別な対象での検討
- 〈5〉 長期投与での問題点
- 〈6〉 併用薬
- 〈7〉 用量の上限
- 〈8〉 安全性のまとめ

ト-2-1 本薬の臨床的位置づけについて

〈1〉 DVT での開発について

本薬は、半減期が長く、プロタミンで中和ができない。また、抗トロンビン活性が低いために aPTT 等通常の臨床検査で効力がモニターできないことなどが懸念される。しかしながら、1 日 1 回皮下注射で投与できること、抗 Xa/抗トロンビン活性比が高く出血性の合併症が少ないと期待されたこと、ヘパリン惹起性の血小板減少症 (HIT) を合併しにくいと期待されたことなどから、海外では皮下注射による DVT の予防を主な効能として開発された。

DVT は、手術後の合併症として時に致死的な肺塞栓症を併発するため、欧米では大きな問題とされている。我が国では頻度が少ないとされていたが、近年診断技術の向上や生活様式の西洋化等に伴って増加傾向にあるとされ、注目されている。調査会では、本剤がヨーロッパを中心に DVT の予防を適応症として広く承認されているにもかかわらず、なぜ我が国での開発が行われなかったかについて詳細な説明を求めた。これに対して、日本では DVT の発症数は欧米の 1/10 程度で、DVT に併発して肺塞栓症を起こすこともまれであり、日本では DVT での効能取得は考えていない、との回答がなされた。

〈2〉 DIC での開発について

調査会では、なぜ本邦では DIC 治療薬として開発したのかについて詳細な説明を求めた。これについては、DIC はヘパリンの適応のひとつであること、日本では DIC は DVT より発症頻度が高いが、ヘパリンは出血症状を悪化させるなどの問題点が指摘されており、これらを解消した治療薬が望まれている、とされた。

DIC は、悪性腫瘍、感染症などの基礎疾患に伴い、血管内に広汎な血液凝固が起こり、微小血栓による各種臓器障害や凝固因子の消費亢進による出血傾向を来す病態であり、臓器不全や死亡の危険性を増大させる (イ項参照)。抗凝固療法や凝固因子補充が予後に与える影響については、十分解明されていないが、評価に際しては、少なくとも治療により予後を悪化させないことは示される必要がある。調査会では、死亡例の評価を「安全性に問題なし」あるいは「極めて有用」と評価していることについて、申請者の意見を求めた (ト-2-2 〈4〉 (3) および ト-2-3 〈2〉 参照)。

ト-2-2 本薬の有効性について

〈1〉 申請資料の構成

今回申請資料には、国内臨床試験 10 試験、延べ 320 例（うち DIC は 270 症例）の結果が示されている（ ）。参考資料として、海外で行われた臨床試験のうち、EU で行われた初期第Ⅰ相試験（83 例）、ヘパリン惹起性血小板減少症患者における有効性、安全性の検討試験（57 例）、急性虚血性脳梗塞対象の至適用量の検討（26 例、57 例）、股関節骨折患者における深部静脈血栓症予防の検討（本薬 53 例、エノキサパリンナトリウム 48 例、ダルテパリンナトリウム 52 例）の要約が提出された。なお、海外では DIC を対象とした開発は行われていない。

〈2〉 臨床試験のデザイン

調査会では、臨床試験のデザインについて、主として評価項目と評価時期、投与期間、対象患者、併用薬及び解析対象集団についての議論が行われた。

（1）評価項目

今回申請された資料では、有効性の評価指標として全般改善度が用いられている。全般改善度は、後期第Ⅱ相試験では臨床症状及び凝血学的検査の推移を総合して判定された。第Ⅲ相試験では臨床症状、凝血学的検査値に加え、DIC スコア改善度（DIC スコアの推移より判断）を総合して判定された。

調査会では、有効性評価項目の評価基準が明確でなかったことから、特に後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験における全般改善度と各評価項目との関係について詳細に説明するよう求めた。これに対して、重回帰分析の結果、後期第Ⅱ相試験では凝血学的検査の改善度、第Ⅲ相試験では凝血学的検査の改善度及び DIC スコア改善度の寄与が高かったとの回答がなされた。また、調査会では DIC スコア改善度と全般改善度の関係についても説明を求めた。後期第Ⅱ相試験においては DIC スコアは全般改善度を評価する際の参考とは明示されていなかったため、全般改善度とは別に世話人会判定として DIC スコアのみから判定できる基準に基づき DIC スコア改善度として判定していたこと、その結果、DIC スコアのみでは臨床症状やフィブリノーゲン、PT 等の指標の推移が反映されない等の欠点があることが指摘され、第Ⅲ相では、臨床症状及び凝血学的検査の推移に DIC スコア改善度を加味した全般改善度を採用したことが示された。調査会では、DIC スコアは診断の基準であり、DIC 治療の指標として用いることの妥当性について説明を求めた。これに対して、DIC スコアは、基本的には病態を表す指標であるが、DIC スコアは重篤度の判定に有用であるとして、スコアの推移（DIC スコア改善度）から改善度を評価することは妥当であるとの回答がなされた。

調査会では、DIC の症状改善が患者の予後に与える影響について、少なくとも投与終了後 4 週間程度の予後がどうであったかを見ることも必要ではないかと指摘した。これに対して、DIC の治療に当たっては基礎疾患の治療が最も重要であるが、必ずしも容易でないとしたうえで、本剤の治療の主目的は凝固系を抑え DIC の進展を防ぐことであり、DIC を脱出せしめた後の予

後を観察することは、本剤の薬効評価には直接的には関係はない、との回答がなされた。なお、一般臨床試験において予後を調査した結果については、投与終了時から4週間までの「新たなDICによる死亡例」はなかったとされた。

(2) 投与期間の設定

調査会では、投与期間の設定根拠について説明を求めた。申請者は、第Ⅰ相試験の結果から血漿中抗Xa活性が5日間ではほぼ定常状態になること、前期第Ⅱ相試験（原則として3日間以上14日間以内の連続投与）における実際の投与期間、DICを効能とする類薬での投与期間等を参考に、後期第Ⅱ相試験では投与期間は原則として5日間とし、治療上それ以上の投与が必要とされた場合は継続投与を可能として5日目と終了時に評価することとされたと回答した。なお、第Ⅲ相試験については対照薬との比較試験であることを考慮し、投与期間は5日間と固定されていた。

(3) 対象患者

後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験は、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（1988年改訂）に基づきDICまたはDICの疑いと診断された患者を対象に行われた。

DICを高率に合併することで知られるAPL（急性前骨髄性白血病）については、開発中に、レチノイン酸による原疾患の治療が奏効することが知られるようになり、DIC合併が大幅に減少したという。

(4) 併用薬、併用療法

抗凝固剤は原則として併用禁止薬とされている。しかし、血液製剤（全血製剤、成分製剤、分画製剤等）は基礎疾患の治療剤（抗悪性腫瘍剤、抗菌生物質）とともに併用可とされており、DICスコアに影響がないとは言い切れない。評価にあたって十分な注意が必要と考える。

(5) 解析対象集団の設定

試験において除外例などが多く見られたことから、ITT解析の結果が示されている。後期第Ⅱ相試験については当初PC解析のみを行うこととされていたが、申請後、一定の規定を設けてITT解析対象集団が設定されている。第Ⅲ相試験に関しては、試験実施中にITT解析の実施が決定されており、産科のDICについてはITT解析からも除くこととされていた。

<3> 臨床試験の質

調査会では、臨床試験の質について、プロトコール遵守率、中止・脱落・除外例の多さ、患者背景のバラツキ、評価者間での評価のバラツキ等についての議論が行われた。

(1) 中止・脱落・除外例

調査会では、後期第Ⅱ相試験についてⅡ群で改善度不採用として34%（13/38）が除外されていること、第Ⅲ相比較試験に関しても改善度不採用として27%（32/117）が除外されており、

プロトコル違反採用例を加えると更に高率となることから、試験の質が問題であるとして詳細な説明を求めた。これに対して、除外された症例について各症例について経過と取り扱いの詳細及び ITT 解析と PC 解析において有効性の結論が変わることはなかったことが示され、除外例は薬効評価に偏りを与えなかったと説明されている。

(2) 評価者間の信頼性

全般改善度の評価基準が明確にされていなかったため、後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験においては DIC スコアの推移のみから判定される DIC スコア改善度に基づく全般改善度評価の確認が行われていた。後期第Ⅱ相試験では DIC スコア改善度を世話人会判定として設定し、別に評価されている。第Ⅲ相試験においては DIC スコアのみから DIC スコア改善度が評価され、それに臨床症状、凝血学的検査値の推移が加味されて全般改善度が評価されているが、DIC スコア改善度と全般改善度が一致しなかった症例については 1 例ずつ検討し、場合によっては担当医にフィードバックして確認したとされている。

<4> 臨床試験結果

調査会では、臨床試験結果について、用量設定の根拠とその妥当性、比較試験結果の評価、DIC の基礎疾患による有効性の違い、死亡例の評価等を中心に議論がなされた。

(1) 第Ⅱ相試験の結果及び用量設定について

本薬の DIC に対する用量を検討するにあたっては、非臨床試験で本剤は同一抗 Xa 活性のヘパリンとほぼ同等の抗血栓作用を示したこと、海外で実施された DVT での用量設定試験で 1,500 及び 2,000 抗 XaU/日が有効かつ安全であったこと、及び、本剤のヒトでの血漿中半減期がヘパリンの約 10 倍であることなどから、我が国での DIC 治療におけるヘパリンの臨床用量とされている 10,000～20,000 単位/日は本剤の 1,000～2,000 抗 XaU/日に相当するのではないかと想定された。

後期第Ⅱ相試験（静注）の結果、終了時全般改善度の改善率（「中等度改善」以上）はⅠ群（1,250 抗 XaU/日）58.8%、Ⅱ群（2,500 抗 XaU/日）80.0%であり、群間に有意差はみられなかった。また、臨床症状（出血症状の改善度、臓器症状の改善度）、凝固学的検査の改善度とも、群間で有意差はなかった。なお、分子マーカーを組み込んだ後期第Ⅱ相（皮下注）試験の評価指標を用いると、改善度は低下した。

調査会では、後期第Ⅱ相試験結果の解釈について、Ⅱ群の改善率がⅠ群を上回っているとの説明と至適用量決定の根拠について再検討を求めた。申請者は、薬理活性である血漿中抗 Xa 活性の推移、厚生省班研究で DIC の病態推移で重要とされた FDP スコアの推移を示し、Ⅰ群とⅡ群で群間に有意差があるとしてⅡ群が有用性で優る根拠であるとした。

(2) 第Ⅲ相比較試験結果について

第Ⅲ相試験は、DIC 患者対象とし、ヘパリンナトリウムを対照薬とした二重盲検比較試験として実施された。本薬は 1 回量 1,250 抗 XaU を 12 時間間隔で 1 日 2 回静脈内投与、対照薬は

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た。PC解析における、DICスコア改善度は白血病患者では本薬群 65.2%、対照薬群 50.0%であり、非白血病患者では本薬群 60.0%、対照薬群 87.5%であった。全般改善度の改善率（「中等度改善」以上）は本薬群で 65.1%、対照薬群で 45.2%であった。また、ITT解析でも同様の結果が得られた。

臨床症状（出血症状の改善度、臓器症状の改善度）、凝固学的検査の改善度、DICスコアの改善度においては、白血病患者、非白血病患者いずれにおいても群間で有意差は示されなかった。以上の結果から、第Ⅲ相比較試験の結果については、全般改善度でヘパリンナトリウムと比べた有効率では、優越性は検証できず、同等性検証においては同等（非劣性）の成績であった、と結論された。

調査会では、第Ⅲ相比較試験の目的が対照薬であるヘパリンナトリウムに対する優越性を検証することであったにもかかわらず、結果としては同等性（非劣性）が検証されたにすぎず、ヘパリンに優る点が明確でないことを考慮して申請者の見解を示すように求めた。申請者は、臨床試験で全般改善度及び概括安全度では有意差が認められなかったことを認めた上で、one shot 静注投与であり配合禁忌を考慮することがない、持続点滴の必要が無く QOL の改善にも寄与できる、と回答した。調査会では、当初想定したヘパリンナトリウムに優ることが検証できていないことをふまえ、資料概要等の記載を全面的に改めるように求めた。これに対して、「DIC に対して、ダナパロイドナトリウムがヘパリンナトリウムより優位である」とする記載を削除し、「当初想定したヘパリンナトリウムに優ることが検証されなかった」ことが資料概要に追加記載された。また、「ヘパリンと比較して出血の危険性が低い」との記載については、あくまで非臨床試験の結果であることが明記された。

(3) 臨床試験全体の評価について

死亡例の評価について：調査会では、死亡例の評価を「安全性に問題なし」あるいは「極めて有用」などと評価していることの妥当性についての説明を求めた。これに対して、本剤の有効性の評価はあくまで凝固線溶異常に対する効果で行うべきであり、DIC の諸症状が改善すれば、DIC に対しては有効であると評価することは妥当と回答された。しかし、有効性の評価では DIC の治療が成功しても患者が死に至った場合、有効性を総合的に検討する必要もあるとして、後期第Ⅱ相試験（皮下注）、後期第Ⅱ相試験（静注）、第Ⅲ相試験に関しては、死亡例の全般改善度を「無効」とし、死亡と治験薬との因果関係はないと判断されても死亡原因に DIC が関与している場合は概括安全度を「判定不能」とした場合の結果が提出された。

後期第Ⅱ相試験（静注）では、全般改善度の改善率（「中等度改善」以上）は 1,250 抗 XaU/日群（Ⅰ群）55.9%（19/34）、2,500 抗 XaU/日群（Ⅱ群）76.0%（19/25）となり（ $p=0.11$ 、 χ^2 検定）、概括安全度の安全率は DIC が関与した死亡例はないとされたことから変わらなかった。後期第Ⅱ相試験（皮下注）では、死亡例の全般改善度を「無効」とし、死亡と薬剤との因果関係はないと判断されても死亡原因に DIC が関与している場合は概括安全度を「判定不能」とした場合も、結果は変わらなかった。

第Ⅲ相試験では、全般改善度の改善率（「中等度改善」以上）が本薬群 62.8%（27/43）、対照薬群 45.2%（19/42）となり（ $p=0.130$ 、Fisher の直接確率計算法）、有効率の 90%信頼区間

は 0.04～35.1%となり、概括安全度の安全率（「安全である」）は本薬群 96.6%（57/59）、対照薬群 91.4%（53/58）となった。調査会では、各試験とも結果は大きく変わらなかったとの回答を了承した。

〈5〉 有効性のまとめ

今回提出された資料からは、本薬は DIC 治療における抗凝固療法で、全般改善度でヘパリンとの同等性（非劣性）が示された。

当初想定したヘパリンに対する優位性が検証できなかったことをふまえ、資料概要等の記載を全面的に改めることとされた。

用法・用量としては、「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」とされた。

トー2ー3 安全性について

〈1〉 安全性評価にあたって

オルガランについては、前臨床試験においてヘパリンと比べた特徴が示されているが、臨床的試験の安全性評価にあたっては以下の点についても注目して審査が行われた。

- (1) 不純物の毒性（単位重量あたりの抗 Xa 活性が弱く、無毒性量と臨床用量が近い）
- (2) 通常の凝固学的検査（aPTT, ACT 等）ではモニターができない
- (3) プロタミンでの中和可能性
- (4) 血漿中濃度の半減期が長い
- (5) 血小板減少症のリスクはある
- (6) 腎機能障害患者での安全性
- (7) 妊婦での安全性
- (8) 長期使用でのリスク

〈2〉 死亡及び重篤な有害事象

死亡：国内臨床試験では、本薬を投与された 259 症例（健常成人男子 50 症例を含む）中、死亡例は 34 例であった。うち、DIC が原因とされた死亡例は 3 例、基礎疾患による死亡例 20 例（原因に合併症も含まれた 1 例を含む）、DIC 及び基礎疾患が原因とされた死亡例が 4 例であり、その他は合併症などによるものであった。本薬が原因とされた死亡例はなかった。対照薬ヘパリンを投与された 58 症例においては死亡例は 7 例で、DIC が原因とされた死亡例 1 例、基礎疾患による死亡例 5 例、DIC 及び基礎疾患による死亡例 1 例であった。調査会では、死亡例で「安全性に問題なし」「極めて有用」などとされた症例について、判定の妥当性についての説明を求めた。これに対して、DIC が死亡原因に含まれている場合、その判定は困難とも考えられ、「安全性に問題なし」とするのではなく、「判定不能」として解析した結果が提出され、その場合でも安全性評価は大きく異ならなかったとの考察がなされた。また、死亡例の経過、死亡原因、

本薬の薬効評価成績などについては、資料概要中、各試験の「患者の転帰」に追加記載がなされた。

血小板減少症：血小板減少症については、当初、臨床試験において本剤と関連ありとされた症例がみられず、安全性のまとめにおいて血小板減少症についての考察は行われていなかった。更に、本薬は血小板に対する作用が弱く、HIT を来しにくく、海外では HIT 患者を対象として行われた臨床試験もあるとの主張がなされた。しかし、海外では HIT-type II の患者において抗血小板抗体と交叉活性を示す例が報告されており、海外添付文書でも使用上の注意に抗血小板抗体の交叉反応があるとの記載がある。従って、添付文書（案）において注意喚起された。

過量投与：国内臨床試験において、申請用量よりも過量に投与した経験は、静注の用量設定試験及び第Ⅲ相一般臨床試験で 5,000 抗 XaU/日が 4 症例あったが、特に問題は認められなかったという。使用上の注意（案）では、海外における添付文書を参考に、出血症状があらわれるおそれがあること、異常が見られた場合には新鮮凍結ヒト血漿を投与する等適切な処置を行うこと、プロタミンの効果は不十分であることが記載された。本薬は、低分子ヘパリンと同様、通常の凝固学的検査ではモニターができず、投与量の調節は難しい。調査会では、本薬の半減期が著しく長く、腎障害では更に増大すること、プロタミンで中和できないこと、出血など有害事象発現時には対処が困難であること、DIC に対する静注の使用実績が海外ではないことなどから、安全性における類薬との同等性に懸念があると指摘した。これに対して、薬理試験の結果から出血を引き起こす危険性は少ないと推測されること、第Ⅲ相比較試験において対照群で 58 例中 2 例認められた出血の副作用が本薬群では 59 例中 1 例も認められていないこと、国内臨床試験では腎機能低下患者でも排泄遅延や出血の副作用は認められず、海外の急性及び慢性腎不全の患者への投与でも特に安全性に問題はないと報告されたとして、類薬と比較した安全性に問題はないとの主張がなされた。

〈3〉 臨床検査値異常変動

肝機能異常：健常人を対象とした第Ⅰ相試験では、1 日 1,250 抗 XaU 静注連続投与にて 1 例に、追加第Ⅰ相試験では、1 日 3,000 抗 XaU 静注連続投与にて 2 例に肝機能の異常変動が認められた。いずれも、因果関係なしとされた。調査会では、症例について詳細の説明を求め、経過が資料概要にも反映された。また、添付文書（案）の副作用の項に、臨床検査値の異常変動が追加された。調査会ではこの回答を了承した。

他の臨床検査値異常：本薬を投与した 208 例のうち、薬剤の因果関係が「関係なし」を除いた臨床検査値の異常変動の件数は 39 件であった。DIC は基礎疾患が悪性腫瘍等重篤な疾患が多いため、当初より臨床検査値が異常を示す症例が多く認められたとされた。

〈4〉 特別な対象での検討

肝障害：本剤は、尿排泄型でありほとんど肝代謝を受けず、また肝酵素の誘導も認められていない。しかし、海外の添付文書を参考とし、使用上の注意（案）では、重篤な肝障害患者は

「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恐れがある」として原則禁忌とされた。

腎障害：国内での DIC を対象とした臨床試験において、血清クレアチニン値が 1.5mg/dL 以上の患者では本薬のクリアランスが 25%減少するが、臨床に及ぼす影響は軽度と考察されている（ ）。一方、海外資料では、重度の腎機能低下患者では投与量を減少させることが必要とされ（ ）、米国添付文書でも血清クレアチニン値 2.0mg/dL 以上の患者では注意深いモニターが必要とされている。調査会では、本薬の主たる消失経路が腎臓であることを踏まえ、患者の腎機能と本薬の投与方法についてコメントを求めた。これに対して、使用上の注意（案）では類薬であるヘパリンに準じて重篤な腎障害のある患者には原則禁忌としたが、 よりクレアチニン値 2mg/dL 以上の患者でも血漿中抗 Xa 活性は腎機能正常者と大差がなく、国内臨床試験では出血の副作用等も認められなかったと回答された。しかしながら、DIC の悪化及び腎障害の急激な進行が起こった場合には血漿中抗 Xa 活性の上昇や出血が予想されるとして、使用上の注意（案）に「血清クレアチニン値が 4mg/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など慎重に投与する」と明記された

調査会では、「出血の副作用、特に腎機能障害の程度と出血の関連については市販後に重点的に調査し、本薬の安全性を確認する」としていることに関して、市販後調査の具体的な計画を示すこととの指摘を行った。

血液透析：慢性腎不全による血液透析患者を対象とした海外試験の結果（ ）より、血液透析患者では本薬のクリアランスが低下しており、長期間にわたって使用することは適当でないとして、原則禁忌（排泄遅延により出血を起こすことがある）とされた。

高齢者：本薬を投与した高齢者（65 才以上）は、全投与症例 208 例中 100 例であった。このうち、副作用が認められたのは 1 例であった。高齢者の血漿注抗 Xa 活性の推移に関しては、ポピュレーションファーマコカイネティックスにより解析（ ）し、高齢者と非高齢者の間で有意差は認められなかったとされている。なお、使用上の注意（案）では、高齢者では一般に生理機能が低下しており、慎重投与とされた。

妊婦・産婦：一般に、妊婦または妊娠を希望する婦人では、抗凝固療法としてヘパリンが用いられている。ヘパリンは胎盤を通過せず、胎児の凝固系に影響を与えないとされる。本薬も、ラット及びウサギでは胎児の発育抑制、胎児致死作用及び催奇形性は認められていない。今回臨床試験では、第Ⅲ相で産科 DIC が 1 例組み込まれたが、産科 DIC は DIC 診断基準が適応できないとして有効性評価からは除外され、安全度のみが評価された。使用上の注意（案）では、妊婦または妊娠している可能性のある婦人は原則禁忌とされている。

小児：臨床試験では小児は組み込まれていない。使用上の注意（案）では、小児に対する安

全性は確立していない（経験が少ない）とされた。

過敏症：海外では、ブタ由来物質への過敏症がある患者には禁忌とされている。

＜5＞ 長期投与での問題点

ヘパリンでは、骨粗鬆症の合併等、長期使用に伴う問題が指摘されている。今回提出された資料によれば、本薬についての長期投与試験は行われていない。調査会では、本薬における長期投与について、どこまで安全性、有用性が証明されていえるかどうかについて説明を求めた。これに対して、本剤の前期第Ⅱ相試験の投与期間が3～14日間であること及びDICを適応とする類薬では投与期間から14日以上が長期投与の目安とされたとの回答がなされた。更に、14日以上投与例の層別成績が示され、14日以上でも安全性に問題はなく、担当医の評価も高いことから、1ヶ月程度の長期投与でも問題がないとされた。調査会では、投与期間が20日を超える症例は少ないとの指摘を行ったところ、使用上の注意（案）は「20日を超える投与は経験が少なく安全性は確認されていない」との表現に改められた。

＜6＞ 併用薬

今回提出された資料では、臨床的に有意な薬物相互作用は報告されていない。使用上の注意（案）の「相互作用」では、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とされた。

＜7＞ 用量の上限

用法・用量としては、「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、症状に応じ適宜増減する。」とされていたが、臨床試験において2,500抗第XaU/日を超える症例は4例のみであり安全性が十分に確立しているとはいえないことから、投与量の上限を2,500抗第XaU/日とするため、「適宜増減」が「適宜減量」に改められた。

＜8＞ 安全性のまとめ

臨床試験の結果、概括安全度はヘパリンと比較して有意差は認められなかった。

当初、ヘパリンと比較した安全性の特徴として、出血の危険性が低いこと、血小板に対する作用が弱いこと等があげられたが、臨床試験結果及び提出された海外安全性情報等からはヘパリンに優る安全性は示されていない。

調査会では、ヘパリン、低分子ヘパリンと比べ、通常の凝固学的検査でモニターができないこと、血漿中のXa活性の半減期が著しく長く、腎機能障害時には更に増大すること、プロタミンによる中和が期待できず出血傾向など有害事象発現時には対応が困難であること、海外でのDICに対する静注の使用実績がないことなどから、安全性において類薬との同等性に対する懸念が示され、資料概要及び添付文書（案）を全面的に改めることとされた。

出血の副作用、特に腎機能障害の程度と出血の関連については市販後に重点的に調査し、本薬の安全性を確認することとされた。

3. 資料適合性調査

本品目は平成7年の申請であるため、医薬品機構による適合性書面調査は実施されていない。GCP 査察・調査については、厚生省薬務局審査課（当時）により実施され、特に問題となる事項は認められなかった。

4. 審査センターとしての総合評価

新医薬品第二調査会及び医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目を承認して差し支えないと判断した。

審査報告(2)

平成12年4月26日作成

本品目は新医薬品第二調査会で審議されていたものであり、専門協議においては、以下の毒性に関する点について検討が行われた。

調査会及び審査センターでは、ラット急性毒性試験で使用された開発初期に製造された原薬の重量当たりの抗Xa活性単位が規格値を大きく逸脱していたため、規格値を満たす原薬を用いた追加試験の実施を求めた。

規格値を満たす原薬を用いたラット急性毒性試験が実施された結果、LD₅₀値は静脈内投与で雌雄共に15,000抗XaU/kg (1,095mg/kg) 超、皮下投与では雄で21,331抗XaU/kg (1,557mg/kg)、雌で24,372抗XaU/kg (1,779mg/kg) と推察され、規格値を逸脱した原薬でのLD₅₀値と比較して高い傾向を示し、規格値を満たす原薬での急性毒性は規格値を逸脱していた原薬より弱いものと判断された。しかし、新たに実施された皮下投与試験で観察された変化は、先に実施した規格値を満たさない原薬を用いて実施された試験成績と同様の変化であったことから、本薬の急性毒性を評価する上で、意義のある差はないとの回答がなされた。なお、追加試験のLD₅₀値が、先に実施された試験のLD₅₀値と比較して高く、弱い急性毒性を示したことに關しては、高い抗Xa活性の原薬を得るために製造法が改良されたことが原因の一つとして推察されるとの回答がなされている。また、重量当たりの抗Xa活性単位が異なる原薬バッチを用いたラット2週間静脈内反復投与毒性試験成績からも、本薬の毒性を評価する上で、バッチ間で意義のある差が認められなかったことから、規格値を満たさない原薬を用いて実施された他の毒性試験成績に關しても同様に毒性学的意義のある差がないと考えられるとの回答がなされ、審査センターではこれらを了承した。

以上の審査を踏まえ、審査センターは本品目を承認して差し支えないものと判断し、医薬品第一特別部会において審議されることが適切であると判断した。

なお、本薬は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は6年、また、毒薬及び劇薬の指定については、急性毒性試験成績等から、毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないものと判断した。

薬事法及び医薬品副作用被害救済・研究振興基金法の一部を改正する法律の施行について[通知（平成5年8月25日薬発第725号）]の第1の2（1）ウに該当する医薬品（平成12年7月3日承認）

販 売 名	申 請 会 社	有効成分又は本質、化学構造及び薬効分類名等（注3）	再審査期間 （注1）	備 考
オルガラン注	日本オルガノン(株)	ブタの小腸粘膜由来のヘパラン硫酸(約84%)、デルマタン硫酸(約12%)、コンドロイチン硫酸(約4%)のナトリウム塩の混合物からなる平均分子量約5,500の低分子量ヘパリノイド a low-molecular-weight heparinoid consisting of a mixture of the sodium salts of heparan sulfate (approximately 84%), dermatan sulfate (approximately 12%) and chondroitin sulfate (approximately 4%); it is derived from pig intestinal mucosa; average molecular weight about 5,500. (一般的名称：ダナパロイドナトリウム danaparoid sodium) 177^μル中、ダナパロイドナトリウムを1,250抗第Ⅹa因子活性単位含有する注射剤 効能・効果は 「汎発性血管内血液凝固症(DIC)」 (血液凝固阻止剤：333)	6 年	(注2)
			規制区分	
			指定医薬品	

(注1) 薬事法第14条の4第1項の規定に基づき承認の際に指示（又は指定）する期間。

(注2) 薬事法施行令（昭和36年政令第11号）第14条第1項第3号イ（1）ただし書きに規定する承認のための審査につき特に費用を要する医薬品として同法施行規則（昭和36年厚生省令第1号）第64条の1第1号の（ ）内に規定する有効成分。

(注3) 薬効分類については平成2年4月に公表された薬効分類表を適用。