

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
 生物由来製品、処方箋医薬品
フラグミン[®] 静注5000単位/5mL
FRAGMIN[®] iv 5000IU/5mL
 [ダルテパリンナトリウム注射液]

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バイアル(5mL)中：ダルテパリンナトリウム 5,000 低分子ヘ パリン国際単位（抗第 Xa 因子活性） ※ダルテパリンナトリウムはブタの腸に由来する。
一 般 名	和名：ダルテパリンナトリウム（JAN） 洋名：dalteparin sodium（JAN, INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造承認年月日：2009年 6月26日 薬価基準収載年月日：2009年 9月25日 発 売 年 月 日：2009年11月 5日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	販 売： キッセイ薬品工業株式会社 製造販売： ファイザー株式会社
問 い 合 わ せ 窓 口	キッセイ薬品工業株式会社 くすり相談センター TEL：03-3279-2304 フリーダイヤル：0120-007-622 FAX：03-3279-2964 受付時間：祝日・当社休日を除く月～金 9:00-17:40 医療関係者向けホームページ http://www.kissei.co.jp/

®：登録商標

本 IF は 2012 年 11 月改訂（第 3 版）の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.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、添付文書で赤枠・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 の利用にあたっては、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があり、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	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2
II. 名称に関する項目	
1. 販売名	3
(1) 和名	3
(2) 洋名	3
(3) 名称の由来	3
2. 一般名	3
(1) 和名 (命名法)	3
(2) 洋名 (命名法)	3
(3) ステム	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)	3
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	3
7. CAS 登録番号	3
III. 有効成分に関する項目	
1. 物理化学的性質	4
(1) 外観・性状	4
(2) 溶解性	4
(3) 吸湿性	4
(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点	4
(5) 酸塩基解離定数	4
(6) 分配係数	4
(7) その他の主な示性値	4
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	5
4. 有効成分の定量法	5
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	6
(1) 剤形の区別, 外観及び性状	6
(2) 溶液及び溶解時の pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等	6
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類	6
2. 製剤の組成	6
(1) 有効成分 (活性成分) の含量	6
(2) 添加物	6
(3) 電解質の濃度	6
(4) 添付溶解液の組成及び容量	6
(5) その他	6
3. 注射剤の調製法	6
4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意	6
5. 製剤の各種条件下における安定性	7
6. 溶解後の安定性	7
7. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)	7
8. 生物学的試験法	7
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7
10. 製剤中の有効成分の定量法	7
11. 力価	7
12. 混入する可能性のある夾雑物	7
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	7
14. その他	7
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	8
2. 用法及び用量	8
3. 臨床成績	8
(1) 臨床データパッケージ	8
(2) 臨床効果	8
(3) 臨床薬理試験	9
(4) 探索的試験	9
(5) 検証的試験	10
1) 無作為化平行用量反応試験	10
2) 比較試験	10
3) 安全性試験	11
4) 患者・病態別試験	11
(6) 治療的使用	11
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)	11
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	11
VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群	12
2. 薬理作用	12
(1) 作用部位・作用機序	12
(2) 薬効を裏付ける試験成績	13
(3) 作用発現時間・持続時間	16
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法	17
(1) 治療上有効な血中濃度	18
(2) 最高血中濃度到達時間	18
(3) 臨床試験で確認された血中濃度	18
(4) 中毒域	18
(5) 食事・併用薬の影響	18
(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	18
2. 薬物速度論的パラメータ	18
(1) 解析方法	18
(2) 吸収速度定数	18
(3) バイオアベイラビリティ	19
(4) 消失速度定数	19

(5) クリアランス	19	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	28
(6) 分布容積	19	13. 過量投与	28
(7) 血漿蛋白結合率	19	14. 適用上の注意	28
3. 吸収	19	15. その他の注意	28
4. 分布	19	16. その他	28
(1) 血液－脳関門通過性	19	IX. 非臨床試験に関する項目	
(2) 血液－胎盤関門通過性	19	1. 薬理試験	29
(3) 乳汁への移行性	19	(1) 薬効薬理試験	29
(4) 髄液への移行性	20	(2) 副次的薬理試験	29
(5) その他の組織への移行性	20	(3) 安全性薬理試験	29
5. 代謝	21	(4) その他の薬理試験	29
(1) 代謝部位及び代謝経路	21	2. 毒性試験	29
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	21	(1) 単回投与毒性試験	29
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	21	(2) 反復投与毒性試験	29
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	21	(3) 生殖発生毒性試験	30
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	21	(4) その他の特殊毒性	30
6. 排泄	21	X. 管理的事項に関する項目	
(1) 排泄部位及び経路	21	1. 規制区分	31
(2) 排泄率	21	2. 有効期間又は使用期限	31
(3) 排泄速度	21	3. 貯法・保存条件	31
7. トランスポーターに関する情報	22	4. 薬剤取扱い上の注意点	31
8. 透析等による除去率	22	(1) 薬局での取り扱い上の留意点について	31
(1) 腹膜透析	22	(2) 薬剤交付時の取扱いについて	
(2) 血液透析	22	(患者等に留意すべき必須事項等)	31
(3) 直接血液灌流	22	(3) 調剤時の留意点について	31
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目		5. 承認条件等	31
1. 警告内容とその理由	23	6. 包装	31
2. 禁忌内容とその理由	23	7. 容器の材質	31
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	23	8. 同一成分・同効薬	31
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	23	9. 国際誕生年月日	31
5. 慎重投与内容とその理由	23	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	32
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	23	11. 薬価基準収載年月日	32
7. 相互作用	23	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	32
(1) 併用禁忌とその理由	23	13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	32
(2) 併用注意とその理由	24	14. 再審査期間	32
8. 副作用	24	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	32
(1) 副作用の概要	24	16. 各種コード	32
(2) 重大な副作用と初期症状	24	17. 保険給付上の注意	32
(3) その他の副作用	25	XI. 文献	
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	26	1. 引用文献	33
(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	27	2. その他の参考文献	34
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	27	XII. 参考資料	
9. 高齢者への投与	28	1. 主な外国での発売状況	35
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	28	2. 海外における臨床支援情報	36
11. 小児等への投与	28	フラグミン 配合変化試験	37
		XIII. 備考	
		その他の関連資料	42

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

フラグミンは、スウェーデンのファルマシア社（現ファイザー社）との提携によりキッセイ薬品工業株式会社が国内開発した血液凝固阻止剤である。本剤はヘパリン（平均分子量 12,000 ～ 15,000）を化学処理することにより得られる平均分子量約 5,000 の低分子ヘパリン製剤である。本剤はトロンビン活性に比べ、第 Xa 因子活性を選択的に阻害し、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) の延長は軽度で、出血の副作用を起こす危険性の少ない血液凝固阻止剤である。

国内においては 1987 年より血液透析患者および汎発性血管内血液凝固症 (DIC) 患者を対象に臨床試験を開始した。その結果、血液透析に関しては出血性病変又は出血傾向を有しない透析患者のみならず、出血性病変又は出血傾向を有する透析患者においても有用性が確認され、1992 年に承認を得て発売に至った。一方、DIC についても、その有用性が認められ 1994 年に効能・効果を取得した。また、当初のアンプル製剤にかわり、バイアル製剤が 1995 年に承認された。

その後、医療事故防止の観点から、含有量を表示した販売名「フラグミン静注 5000」が 2007 年 3 月に承認された。さらに、2009 年 6 月に製品名、剤形の後に「総含量単位 / 総容量 mL」を表示する形式とした販売名「フラグミン静注 5000 単位 / 5mL」が承認され、販売名称の変更を行った。

また、8,025 例の使用成績調査を実施し、再審査申請を行った結果、2007 年 12 月に薬事法第 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 日本で初めて開発された低分子ヘパリンである。
2. 活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) の延長はヘパリンに比べ軽度である。
3. トロンビン活性に比べ、第 Xa 因子活性を選択的に阻害する。

血液体外循環時の灌流血液の凝固防止 (血液透析)

1. 従来のヘパリンと比較して、およそ半分の単位量で透析回路内の血液凝固を抑制し、円滑な透析が可能である。
2. 従来のヘパリンと比較して、全血凝固時間、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) の延長は軽度であり、穿刺部止血に要する時間は短時間である。
3. 従来のヘパリンと比較して、血清脂質に及ぼす影響は軽度である。
4. 副作用発現率は 0.95% (64/6,768 例) である。主な副作用は、出血性の副作用 29 件 (0.43%)、そう痒感 8 件 (0.12%) 等であった。(承認時までの調査及び市販後の使用成績調査の集計)

汎発性血管内血液凝固症 (DIC)

1. 種々の DIC モデルにおいてヘパリンと同等の抗凝固効果を示す (ラット, ウサギ)。
2. DIC の臓器症状, 出血症状を改善する。
3. 副作用発現率は 3.86% (65/1,684 例) である。主な副作用は、出血性の副作用 43 件 (2.55%), ALT (GPT) 上昇 7 件 (0.42%), 肝機能障害 6 件 (0.36%), AST (GOT) 上昇 5 件 (0.30%) 等であった。(承認時までの調査及び市販後の使用成績調査の集計)

なお、重大な副作用としてショック・アナフィラキシー様症状 (頻度不明), 出血 (0.85%), 血小板減少 (0.01%), 血栓症 (頻度不明) があらわれることがある。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

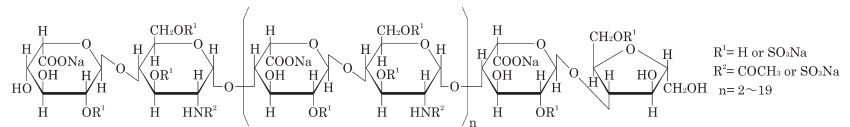
- (1) 和名：フラグミン[®]静注 5000 単位 /5mL
 (2) 洋名：FRAGMIN[®] IV 5000 IU/5mL
 (3) 名称の由来：ヘパリンを亜硝酸分解することによって低分子量化していることから、断片化という意味の fragmentation よりフラグミンとした。

2. 一般名

- (1) 和名 (命名法)：ダルテパリンナトリウム (JAN)
 (2) 洋名 (命名法)：dalteparin sodium(JAN,INN)
 (3) ステム：不明

3. 構造式又は示性式

構造式：



4. 分子式及び分子量

平均相対分子量約 5,000 (90%が分子量 2,000 ~ 9,000 の範囲に分布)

5. 化学名 (命名法)

本質：ブタの小腸粘膜由来のヘパリンを亜硝酸分解して得た解重合ヘパリンのナトリウム塩；平均相対分子量は約 5,000 で、90%が分子量 2,000 ~ 9,000 の範囲に分布し、硫酸エステル化の度合は二糖当たり 2 ~ 2.5 である。

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

開発記号：FR-860

7. CAS 登録番号

9041-08-1

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～黄白色の粉末である。

(2) 溶解性

溶媒	日本薬局方の表現
水	溶けやすい
エタノール(99.5)	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

吸湿性である

吸湿率 (室温)

単位：(%)

放置時間	30%RH	55%RH	75%RH
1時間	2.8	3.9	5.5
2時間	4.7	6.4	9.2
4時間	7.0	9.6	14.4
6時間	8.3	11.5	17.4
8時間	9.2	12.6	19.1
1日	10.3	14.3	25.2 *
2日	10.5	14.7	29.9 *
4日	10.5	14.5	30.9 *
7日	10.4	14.4	30.7 *

RH：相対湿度 *：潮解

(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

比旋光度：0.01g/mLにて測定

$[\alpha]_D^{20}$ (°) + 44.80 ~ + 48.38 (5ロット間のばらつき)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性

		保存条件	保存期間	保存形態	結果	
苛 酷 試 験	固 体 状 態	60℃	3か月	無色ガラスシャーレ	微黄色澄明に変化	
		人工灯下(2000ルクス)	3か月	ポリエチレン袋で二重包装	変化なし	
		25℃, 55% RH	4週間	無色ガラスシャーレ	変化なし	
	溶 液 状 態	水溶液 pH4.0	60℃	4週間	褐色ガラスアンプル	褐色に変化, 分解物生成
		水溶液 pH6.4				淡黄色に変化, 分解物生成
		水溶液 pH10.0				淡褐色に変化, 分解物生成
		水溶液 pH6.4	人工灯下 (2000ルクス)	3か月	無色ガラスアンプル	変化なし
加 速 試 験	40℃, 75% RH	6か月	ポリエチレン袋で二重 包装*	変化なし		
	室温	6か月		変化なし		
長 期 保 存 試 験	室温	27か月		変化なし		

*さらにラミネート袋に入れ、紙箱に入れた。

3. 有効成分の確認試験法

1) ムコ多糖

水溶液をトルイジンブルー O 溶液に加えて振り混ぜるとき、液の色は青色から直ちに紫色に変わる。

2) 原子吸光光度法を用いた試験法

4. 有効成分の定量法

全自動血液凝固線溶測定装置を用いた試験法 (抗第 Xa 因子活性)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状

区別：溶液

規格：1バイアル(5mL)中：ダルテパリンナトリウム 5,000 低分子ヘパリン国際単位（抗第 Xa 因子活性）

※ダルテパリンナトリウムはブタの腸に由来する。

性状：無色澄明の液体

(2) 溶液及び溶解時の pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等

pH：5.0～7.5

浸透圧比：約 1（生理食塩液対比）

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1バイアル(5mL)中：ダルテパリンナトリウム 5,000 低分子ヘパリン国際単位（抗第 Xa 因子活性）

※ダルテパリンナトリウムはブタの腸に由来する。

(2) 添加物

等張化剤：塩化ナトリウム

pH 調節剤：水酸化ナトリウム

(3) 電解質の濃度

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当資料なし

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

本剤を直接又は生理食塩液により希釈して投与する。

<適用上の注意>

調製時：本剤は、抗ヒスタミン剤と混合すると反応し沈殿を生じるおそれがあるので、混注は避けること。

使用後：保存剤を添加していないので、残液を保存使用しないこと。

4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

本剤の密封容器保存での安定性は以下の通りである。

(無色ガラスアンプル)

保存条件	保存期間	試験結果
60℃	3 か月	平均分子量の 1,000 前後の低下(規格外)および pH の 1.3 ~ 1.4 程度の低下(規格内)を認めた。
人工灯下 (2000 ルクス)	3 か月	変化なし
40℃, 75%RH	6 か月	平均分子量および pH が若干低下した(規格内)。
室温	39 か月	変化なし

(無色ガラスアンプル及び無色のガラス製バイアル)

保存条件	保存期間	試験結果
40℃, 75%RH	3 か月	バイアル製剤, アンプル製剤ともに, 分子量, pH の若干の低下傾向が認められた(規格内)。また, バイアル製剤では直立, 倒立の両状態とも変化の程度に差は認められなかった。

6. 溶解後の安定性

本剤を生理食塩液(大塚生食注), 注射用水(大塚蒸留水), 5 及び 20%ブドウ糖液(5%大塚糖液, 20%大塚糖液)と 10, 100, 600 国際単位/mL の濃度で配合し, 室温に放置したところ, 24 時間後まで変化は認められなかった(巻末の配合変化表参照)。

7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

本剤と各種輸液, ビタミン剤および DIC の基礎疾患に汎用される薬剤との 24 時間までの配合変化を調べた結果, 一部の薬剤で配合変化が認められた(巻末の配合変化表参照)。

8. 生物学的試験法

該当資料なし

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

ムコ多糖確認法(原薬の確認試験法の事例参照)
原子吸光光度法を用いた試験法(原薬の確認試験法の事例参照)

10. 製剤中の有効成分の定量法

抗第 Xa 因子活性定量法

11. 力価

該当資料なし

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

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

1. 血液体外循環時の灌流血液の凝固防止（血液透析）
2. 汎発性血管内血液凝固症（DIC）

2. 用法及び用量

1. 血液体外循環時の灌流血液の凝固防止（血液透析）
本剤を直接又は生理食塩液により希釈して投与する。
出血性病変又は出血傾向を有しない患者の場合
通常、成人には体外循環開始時、ダルテパリンナトリウムとして15～20国際単位/kgを回路内に単回投与し、体外循環開始後は毎時7.5～10国際単位/kgを抗凝固薬注入ラインより持続注入する。
出血性病変又は出血傾向を有する患者の場合
通常、成人には体外循環開始時、ダルテパリンナトリウムとして10～15国際単位/kgを回路内に単回投与し、体外循環開始後は毎時7.5国際単位/kgを抗凝固薬注入ラインより持続注入する。
2. 汎発性血管内血液凝固症（DIC）
通常、成人にはダルテパリンナトリウムとして1日量75国際単位/kgを24時間かけて静脈内に持続投与する。
なお、症状に応じ適宜増減する。

3. 臨床成績

- (1) 臨床データパッケージ
該当資料なし

- (2) 臨床効果^{1～11)}

1. 血液体外循環時の灌流血液の凝固防止（血液透析）
 - (1) 出血性病変又は出血傾向を有しない患者
 - 1) 出血性病変又は出血傾向を有しない患者を対象とした二重盲検比較試験において、血液透析時の抗凝固剤としての有用性が認められている。
 - 2) 出血性病変又は出血傾向を有しない患者を対象とした二重盲検比較試験を含む臨床試験において、本剤の体外循環路内の血液凝固防止効果は97.1%（364/375例）であった。
 - (2) 出血性病変又は出血傾向を有する患者
 - 1) 出血性病変又は出血傾向を有する患者を対象とした比較試験において、血液透析時の抗凝固剤としての有用性が認められている。
 - 2) 出血性病変又は出血傾向を有する患者を対象とした比較臨床試験を含む臨床試験において、本剤の体外循環路内の血液凝固防止効果は92.3%（180/195例）であった。
2. 汎発性血管内血液凝固症（DIC）
二重盲検比較試験を含む臨床試験において、本剤は出血症状、臓器症状ならびに凝血学的検査値を改善し、総合効果は「中等度改善」以上で48.0%（47/98例）、「軽度改善」以上で77.6%（76/98例）であった。

(3) 臨床薬理試験¹²⁾

健康成人 20 例を対象として、フラグミンを 25, 35 または 50 抗第 Xa 因子活性単位 (IU*) /kg (各群 5 例), 対照群として通常ヘパリン 25 単位 /kg (5 例) を静脈内に単回投与した。また、健康成人 5 例を対象として、フラグミンを 15IU/kg/ 時間で 3 時間持続注入した。その結果, 自覚症状, 生理学的検査, 血液一般検査, 血液生化学検査には変化を認めなかったが, 通常ヘパリンと 50IU/kg 投与の各 2 例に注射部位の出血斑が認められた。

高橋 薫ほか: 基礎と臨床, 23 (10), 3847-3883, 1989.

注) 本剤の用法及び用量は 8 頁参照

* : 臨床試験の多くは, 低分子ヘパリン国際単位が設定される以前に行われたため, 各試験成績でのフラグミンの使用単位は抗第 Xa 因子活性単位が使われています。しかし, その低分子ヘパリン国際単位への換算係数は 1.057 であり, 抗第 Xa 因子活性単位は低分子ヘパリン国際単位 (IU) と同等とみなされます。

(4) 探索的試験^{13,14)}

<血液体外循環時の灌流血液の凝固防止 (血液透析)>

出血性病変または出血傾向を有しない血液透析患者 61 例を対象にフラグミンを透析開始時に 20IU/kg を透析回路内に, 以後持続時には抗凝固薬注入ラインより, 毎時 10IU/kg の投与量で開始し, 透析器内残血および動脈側・静脈側ドリップチェンバー内凝血の程度などを考慮し, 増減する方法により 2 週間投与した。その結果, 至適投与量は透析開始時 15 ~ 20IU/kg, 持続時 7.5 ~ 10IU/kg/hr と判定された。副作用は軽度のそう痒感が 1 例にみられた。

太田和夫ほか: 臨床医薬, 5 (7), 1383-1403, 1989.

出血性病変または出血傾向を有する血液透析患者 61 例を対象にフラグミンを透析開始時に 10IU/kg を透析回路に, 以後持続時には毎時 5IU/kg の投与量で開始し, 出血症状および透析器内残血および動脈側・静脈側ドリップチェンバー内凝血の程度などを考慮し, 増減する方法により 1 週間投与した。その結果, 至適投与量は透析開始時 10~15IU/kg, 持続時 7.5IU/kg/hr と判定された。副作用は中等度の GOT, GPT 上昇 1 例, 軽度の出血症状が 3 例にみられた。

太田和夫ほか: 診療と新薬, 27 (1), 15-32, 1990.

<汎発性血管内血液凝固症 (DIC)>⁹⁾

汎発性血管内血液凝固症 (DIC) 患者 66 例を対象にフラグミンを 75IU/kg/日投与群および 150IU/kg/日の 2 群間で比較検討した。投与方法は 1 日量を 24 時間の持続点滴静注、投与期間は原則として 5 日間とした。その結果、出血症状、臓器症状の改善に有意差は認められず、DIC スコアの改善では 75IU/kg/日投与群の方が優れていた。副作用の発現率は 75IU/kg/日群 3.0%、150IU/kg/日群 9.1% であり、150IU/kg/日群で高率であった。以上の成績から至適投与量は 1 日量 75IU/kg と判定された。

櫻川信男ほか：基礎と臨床, 25 (13), 4153-4177, 1991.

注) 本剤の用法及び用法は「通常、成人にはダルテパリンナトリウムとして 1 日量 75 国際単位/kg を 24 時間かけて静脈内に持続投与する。なお、症状に応じ適宜増減する。」である。

(5) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

<血液体外循環時の灌流血液の凝固防止 (血液透析)>^{3, 15)}

出血性病変または出血傾向を有しない血液透析患者 155 例を対象にフラグミンの有用性をヘパリンを対照薬としてダブルダミーを用いた二重盲検交叉比較試験法で検討した。フラグミンの投与量は透析開始時 15 ~ 20IU/kg, 持続時 7.5 ~ 10IU/kg/hr, ヘパリンは透析開始時 1,000 ~ 3,000 単位, 持続時 500 ~ 1,500 単位/hr で、投与期間は 2 週間として検討した結果、フラグミンの有用性が確認された。

太田和夫ほか：基礎と臨床, 24 (2), 637-657, 1990.

出血性病変または出血傾向を有する血液透析患者 192 例を対象にヘパリンを対照薬として中央管理による封筒法により検討した。フラグミンは透析開始時 10 ~ 15IU/kg, 持続時 7.5IU/kg/hr を透析回路内に投与し、ヘパリンは局所ヘパリン化法または減ヘパリン化法によって行い、試験透析回数を 3 回で検討した。その結果、フラグミンの有用性が確認された。

太田和夫ほか：診療と新薬, 27 (1), 33-59, 1990.

<汎発性血管内血液凝固症 (DIC)>¹⁶⁾

汎発性血管内血液凝固症 (DIC) 患者 125 例を対象にフラグミンの有用性をヘパリンを対照薬として二重盲検比較試験で検討した。フラグミンの投与は 1 日量 75IU/kg を 24 時間持続静注、ヘパリンは 1 日量 240U/kg を 24 時間持続静注、投与期間は原則 5 日間とした。その結果、フラグミンの有用性が確認された。

櫻川信男ほか：臨床医薬, 8 (2), 423-452, 1992.

3) 安全性試験

<血液体外循環時の灌流血液の凝固防止（血液透析）> ^{17~20)}

出血性病変または出血傾向を有しない血液透析患者 159 例を対象とし、4 試験においてフラグミンの長期投与試験を行った。投与量は透析開始時 15 ~ 20IU/kg, 持続時 7.5 ~ 10IU/kg/hr, 投与期間は 16 週 ~ 13 か月間で検討した。その結果、副作用は軽度の GPT 値の上昇が 1 例みられたのみであり、フラグミンの有用性が確認された。

高橋幸雄ほか：新薬と臨床, 39 (2), 291-301, 1990.

鈴木利昭ほか：基礎と臨床, 24 (2), 659-673, 1990.

秋沢忠男ほか：診療と新薬, 26 (10), 1777-1788, 1989.

野口光也ほか：新薬と臨床, 39 (2), 303-315, 1990.

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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）

1998 年 4 月に血液体外循環時の灌流血液の凝固防止（血液透析）、1998 年 6 月に汎発性血管内血液凝固症（DIC）の再審査申請を行った結果、2007 年 12 月に薬事法第 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

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

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群

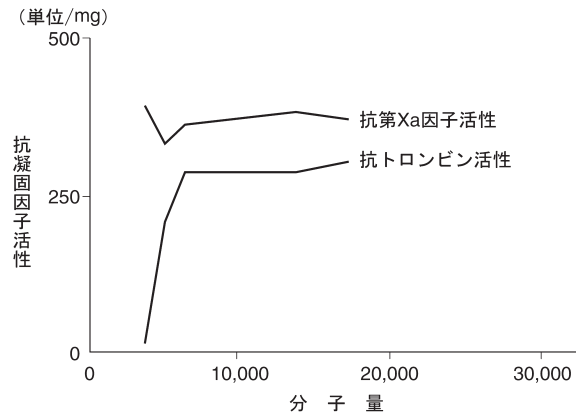
ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、パルナパリンナトリウム、レピパリンナトリウム、ダナパロイドナトリウム、ナファモスタットメシル酸塩、ガベキサートメシル酸塩

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 作用部位・作用機序²¹⁾

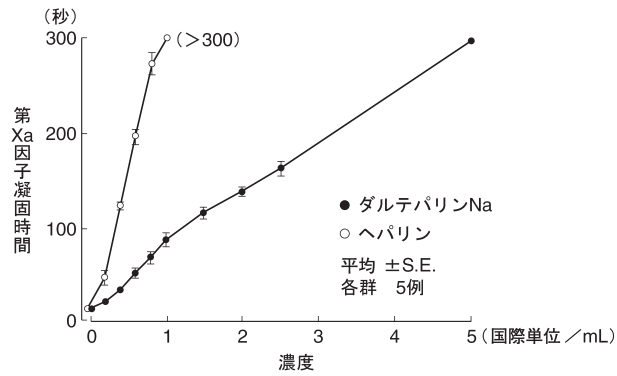
ダルテパリンナトリウムの抗凝固作用は、アンチトロンビンⅢとの相互作用が主な作用と考えられる。いわゆるヘパリンの各種凝固因子に対する阻害作用は、その分子量約5,000を境に大きく異なることが確かめられている。すなわち、ヘパリンがアンチトロンビンⅢを介して抗第Xa因子活性を発揮するためには、分子量が5,000あれば十分であるが、一方ヘパリンがアンチトロンビンⅢを介して抗第Ⅱa（トロンビン）因子作用を発揮するためには分子量は少なくとも5,000以上を必要とする。本品は平均分子量が約5,000であるため、抗凝固作用の要であると考えられる抗第Xa因子活性は従来のヘパリン（平均分子量12,000～15,000）と同等であるが、出血との相関性が示唆される活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）延長作用（抗トロンビン作用と高い相関性を示す）は弱い。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

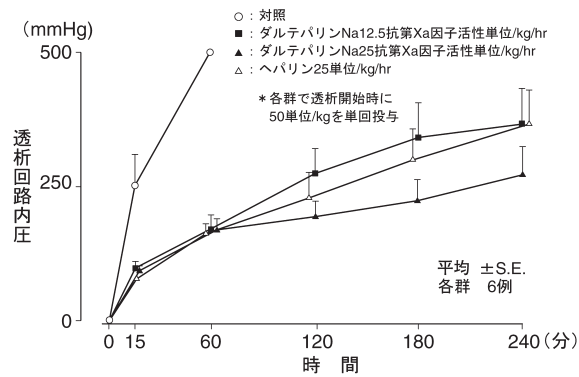
1) 血液凝固阻止作用²²⁾

ダルテパリンナトリウムは、ヒト血漿において血漿カルシウム再加時間、第 Xa 因子凝固時間を 0.2 ~ 5 抗第 Xa 因子活性単位 / mL で用量依存的に延長した (*in vitro*)。



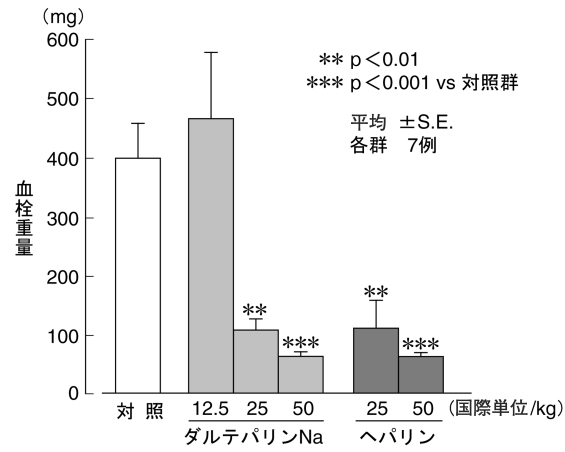
2) 実験的透析モデルにおける抗凝固作用²³⁾

ダルテパリンナトリウムをイヌの透析モデルに静脈内投与すると、用量依存的に回路内血液凝固を抑制し、円滑な透析が可能であった。



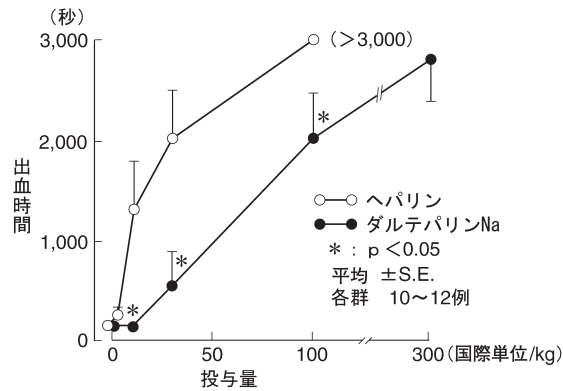
3) 抗血栓作用²⁴⁾

ウサギ大腿動静脈シャントモデルにダルテパリンナトリウムを静脈内投与すると、シャント内血栓形成を用量依存的に抑制した。



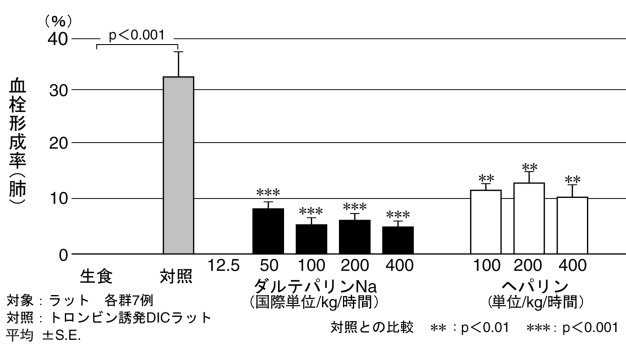
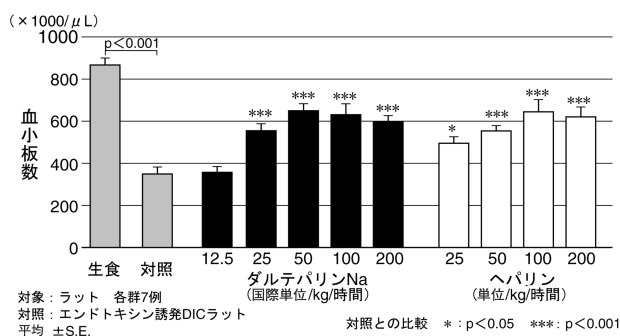
4) 出血時間²⁵⁾

ダルテパリンナトリウムの静脈内投与後にラット尾部先端を切断し、止血までの時間を測定すると、用量依存的に止血時間は延長したが、ヘパリン投与群に比較し有意に短時間であった。



5) 実験的 DIC モデルに対する作用^{26, 27)}

ダルテパリンナトリウムをエンドトキシン、組織トロンボプラスチン及びトロンビン誘発 DIC モデルに投与すると、各種血液凝固・線溶機能検査値を改善し、腎糸球体及び肺のフィブリン血栓形成を抑制した（ウサギ，ラット）。

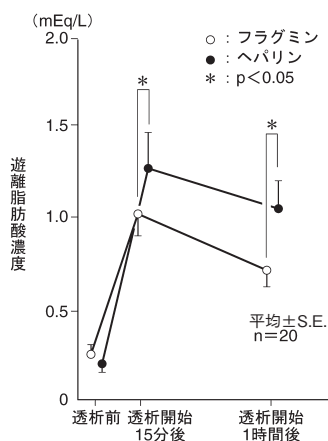


6) エンドトキシン・ショックモデルに対する作用²⁸⁾

ダルテパリンナトリウムは、イヌでのエンドトキシン・ショックモデルにおいて発赤及び糜爛形成を抑制した。

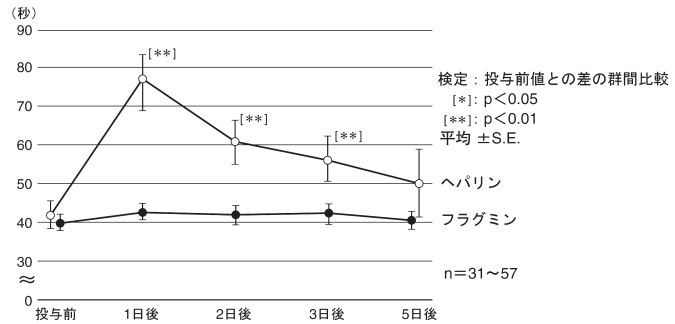
7) 脂質代謝に対する作用¹⁾

血液透析患者にフラグミンを用いて透析を行うと、血中の遊離脂肪酸濃度が上昇したが、上昇の程度はヘパリンに比較して有意に軽度であった。



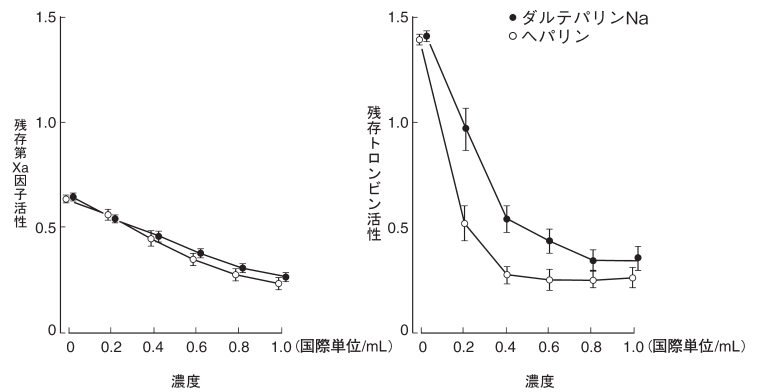
8) 活性化部分トロンボプラスチン (APTT) 延長作用²⁾

汎発性血管内血液凝固症患者 (DIC) にフラグミンを投与した際の活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) の変化はほとんど見られなかった。



9) 作用機序に関する試験²²⁾

ヒト血漿中の凝固系第 Xa 因子及びトロンビン活性抑制作用をヘパリンと比較すると、ダルテパリンナトリウムの第 Xa 因子活性抑制作用はヘパリンと同等であったが、トロンビン活性抑制作用はヘパリンの方が強力であった。



(3) 作用発現時間・持続時間

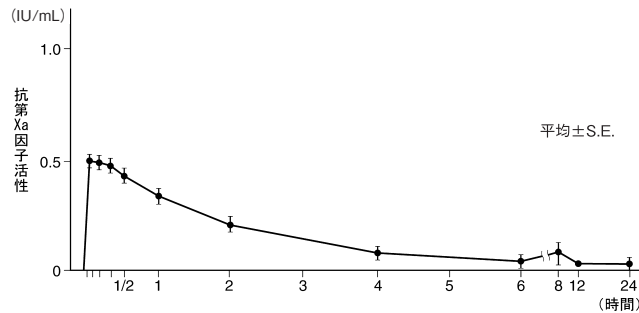
該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

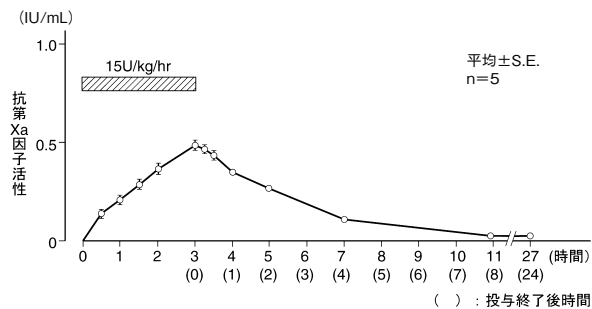
1) 単回投与試験¹²⁾

健康成人 5 名にフラグミン (25 抗第 Xa 因子活性単位/kg) を静脈内単回投与した結果、血漿中抗第 Xa 因子活性は時間と共に低下し、その消失半減期は 1.53 ± 0.14 時間であった。



2) 持続投与試験¹²⁾

健康成人 5 名にフラグミン (15 抗第 Xa 因子活性単位/kg/hr) を 3 時間静脈内持続投与した結果、血漿中抗第 Xa 因子活性は、投与後徐々に上昇し、3 時間後には 0.49 ± 0.02 抗第 Xa 因子活性単位/mL に達した。持続投与終了後の消失半減期は 1.78 ± 0.09 時間であった。



3) 血液透析患者での投与

- ・出血性病変又は出血傾向を有しない患者¹⁾

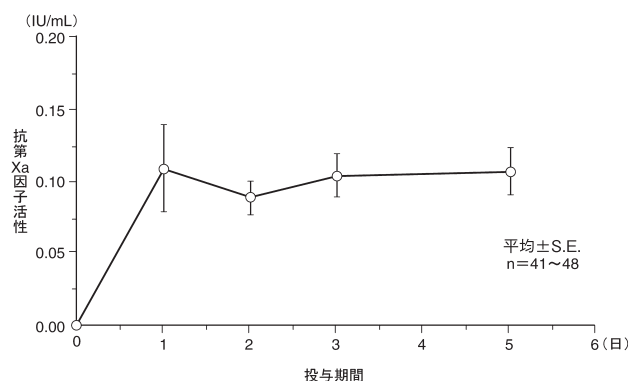
出血性病変又は出血傾向を有しない血液透析患者 20 名にフラグミンを、体外循環開始時に約 1000 抗第 Xa 因子活性単位を単回投与し、体外循環開始後には毎時約 500 抗第 Xa 因子活性単位を 5 時間持続静注した結果、血漿中抗第 Xa 因子活性は、透析開始 15 分後、1 時間後及び終了時にそれぞれ、 0.30 ± 0.02 、 0.29 ± 0.02 及び 0.44 ± 0.03 抗第 Xa 因子活性単位/mL であった。

- ・出血性病変又は出血傾向を有する患者²⁹⁾

出血性病変又は出血傾向を有する血液透析患者 17 名にフラグミンを、体外循環開始時に 11.1 ± 0.2 抗第 Xa 因子活性単位/kg を単回投与し、体外循環開始後には毎時 7.8 ± 0.1 抗第 Xa 因子活性単位/kg を 4 時間持続静注した結果、血漿中抗第 Xa 因子活性は、透析開始 1 時間後及び終了時においてそれぞれ 0.16 ± 0.02 及び 0.27 ± 0.04 抗第 Xa 因子活性単位/mL であった。

4) 汎発性血管内血液凝固症 (DIC) への投与²⁾

汎発性血管内血液凝固症患者 (DIC) 41~48 例にフラグミンを 1 日量約 3900 国際単位を 5 日間静脈内持続投与した場合、血漿中抗第 Xa 活性値は 0.09 ~ 0.11 抗第 Xa 因子活性単位/mL の血中濃度が維持された。



(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

健康成人に 15 抗第 Xa 因子活性単位/kg/hr を 3 時間持続投与した場合、3 時間後に最高血中濃度に達した。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

- ・ 出血性病変又は出血傾向を有しない血液透析患者の場合
0.29 ~ 0.44 抗第 Xa 因子活性単位/mL
- ・ 出血性病変又は出血傾向を有する血液透析患者の場合
0.16 ~ 0.27 抗第 Xa 因子活性単位/mL
- ・ 汎発性血管内血液凝固症患者 (DIC) の場合
0.09 ~ 0.11 抗第 Xa 因子活性単位/mL

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(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

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ¹²⁾

健康成人 5 名の結果

投与量	AUC (U·hr/mL)	T1/2 (hr)	分布容積 (mL/kg)	総クリアランス (mL/hr/kg)
25U/kg	1.18±0.11*	1.53±0.14	48.22±3.47	22.06±1.26
15U/kg/hr×3時間	2.11±0.19**	1.78±0.09	62.74±6.28	24.73±3.01

* : AUC 0～8時間, ** : AUC 0～11時間

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス¹²⁾

25IU/kg 単回投与時 : 22.06±1.26mL/hr/kg

15IU/kg/hr 3時間持続投与時 : 24.73±3.01mL/hr/kg

(6) 分布容積¹²⁾

25IU/kg 単回投与時 : 48.22±3.47mL/kg

15IU/kg/hr 3時間持続投与時 : 62.74±6.28mL/kg

(7) 血漿蛋白結合率³⁰⁾

ヒト血清アルブミンに対する蛋白結合率は 41.3～61.9%
(*in vitro*)

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考>³¹⁾

雄ラットに³H-ダルテパリンナトリウムを静脈内投与したところ、測定的全期間を通じて大脳及び小脳への移行は少量であった(「(5) その他の組織への移行性」の項参照)。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>³¹⁾

妊娠 18 日目のラットに³H-ダルテパリンナトリウムを静脈内投与したところ、羊水、胎児及び胎児の各組織の濃度は低く、いずれも母体血漿の 1% 以下であった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>³¹⁾

分娩後 10 日目のラットに³H-ダルテパリンナトリウムを静脈内投与したところ、乳汁中への移行は軽度であった。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

<参考>³¹⁾

「(5) その他の組織への移行性」の項参照

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>^{31, 32)}

雄ラットに³H-ダルテパリンナトリウムを静脈内投与すると、測定した臓器及び組織の中では腎臓にもっとも高い放射能が認められ、血漿のその1.8倍を示した。その他の臓器はいずれも血漿よりも低い放射能濃度であったが、その内では、甲状腺、十二指腸、肝臓、胃、肺、小腸、大腸、下垂体、膵臓、骨髄、副腎、心臓に中程度の分布が認められた。測定の全期間を通じて大脳及び小脳への移行量は少なかった。

³H-ダルテパリン 100U/kg 単回静脈内投与後の主要組織・臓器内分布

(雄ラット：単位×10⁻³ U eq/g or mL)

	30分後	1時間後	4時間後	8時間後	24時間後	120時間後
血漿	207.3	69.4	10.2	4.4	0.6	N.D.
大脳	3.2	1.5	3.4	1.9	N.D.	N.D.
小脳	3.2	1.4	4.0	2.0	0.4	0.3
下垂体	82.7	37.2	36.8	32.7	17.5	10.6
甲状腺	152.2	147.3	173.1	108.9	69.2	46.9
心臓	55.7	37.1	40.0	24.8	12.7	7.8
肺	90.0	55.8	45.4	34.1	18.1	9.5
肝臓	103.3	108.9	167.0	119.5	62.5	34.4
腎臓	526.6	364.4	433.7	375.9	332.7	146.9
膵臓	79.4	78.7	90.0	63.9	40.1	31.7
副腎	59.2	45.8	52.4	32.1	18.7	11.9
骨髄	101.5	97.6	130.6	90.7	54.3	36.7
胃	84.3	72.4	62.0	48.5	31.4	19.6
十二指腸	117.9	99.9	107.9	74.2	41.9	30.6
小腸	101.2	91.4	86.5	77.0	34.0	26.9
大腸	95.3	86.3	86.7	60.7	33.6	22.5

N.D.：検出されず

雄ラットに³H-ダルテパリンナトリウムを21日間連続静脈内投与した際の組織分布を検討したところ、7日目以降は腎臓に最も高い放射能濃度が認められた。また、7日目では骨端部、甲状腺、肝臓、リンパ節、顎下腺に、また14日および21日目はそれらに加えて骨髄およびハーダー氏腺にも比較的高い放射能濃度が認められた。また、血漿、血液、気管、心臓、リンパ節、腎臓、脂肪、骨端部及び骨髄の放射能濃度は14回及び21回投与後ほぼ同様な値を示した。その他の臓器でも増加比率は減少し、概ね平衡に達しているものと推察された。21日間の連続投与終了後、組織中放射能は緩やかではあるが確実に減衰した。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考>

血漿中 (ウサギ) ³³⁾

³H-ダルテパリンナトリウムを雄ウサギに静脈内投与し、投与後5分及び60分後の血漿中代謝物について検討したところ、投与5分後には³H-ダルテパリンナトリウム及び³H-ダルテパリンナトリウムがアンチトロンビンⅢなどの血漿中蛋白と結合していると推定される高分子量分画が確認された。投与60分後には、³H-ダルテパリンナトリウムがアンチトロンビンⅢなどの血漿中蛋白と結合していると推定される高分子量分画のみが確認された。

尿中 (ラット) ³¹⁾

³H-ダルテパリンナトリウムを雌雄ラットに静脈内投与した後0～4時間の尿中では、放射能は³H-ダルテパリンナトリウムと分子量的に一致する部分にその大部分が認められたが低分子量分画(M-1と略記、以下同様)にも若干の放射能が存在した。投与後4～8時間の尿では、多くの放射能がM-1分画に存在し、8～24時間の尿ではM-1のみが認められた。

ゲル濾過カラムの溶出時間より、M-1の分子量は1,000以下と推定され、抗第Xa因子活性を示すためには分子量が2,400以上必要な事より、M-1は抗第Xa因子活性を有しないと推定された。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

主として尿中に排泄される。

(2) 排泄率 ¹²⁾

健康成人5名にフラグミン 25 抗第 Xa 因子活性/kg を静脈内単回投与したとき、投与終了6時間後までに抗第 Xa 因子活性として3.11%が尿中に排泄された。

また、健康成人5名にフラグミン 15 抗第 Xa 因子活性/kg/hr を3時間静脈内持続投与したところ、投与終了6時間後までに、抗第 Xa 因子活性として4.51%が尿中に排泄された。

(3) 排泄速度

前項目参照

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析
該当資料なし

(2) 血液透析
該当資料なし

(3) 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

禁忌（次の患者には投与しないこと）

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〕

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）

1. 高度な出血症状を有する患者（汎発性血管内血液凝固症（DIC）を除く）〔症状が悪化するおそれがある。〕
2. ヘパリン起因性血小板減少症（HIT：heparin-induced thrombocytopenia）の既往歴のある患者〔HITがより発現しやすいと考えられる。（「その他の注意」の項参照）〕
3. 本剤の成分又はヘパリン，他の低分子量ヘパリンに対し過敏症の既往歴のある患者
4. 重篤な肝障害又はその既往歴のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。〕

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

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

該当しない

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 本剤の使用にあたっては，観察を十分に行い，出血の悪化がみられた場合には減量又は投与を中止すること。
- (2) 脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等との併用により，穿刺部位に血腫が生じ，神経の圧迫による麻痺があらわれるおそれがある。併用する場合には神経障害の徴候及び症状について十分注意し，異常が認められた場合には直ちに適切な処置を行うこと。
- (3) 本剤の抗凝固作用を急速に中和する必要がある場合にはプロタミンを投与する。プロタミン 1mg は本剤の 100 国際単位の効果を抑止する。

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、可能なすべての組合せについて検討されているわけではない。抗凝固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、凝固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 ヘパリンナトリウム ワルファリン等	出血傾向が増強するおそれがある。	相加的に抗凝血作用が増強される。
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン ジピリダモール等		血小板凝集抑制作用を有するため、抗凝血作用が増強される。
非ステロイド性消炎鎮痛薬 イブプロフェン等		血小板凝集抑制作用を有するため、抗凝血作用が増強される。 (特に腎不全のある患者)
血栓溶解剤 ウロキナーゼ t-PA 製剤等		血栓溶解作用と、本剤の抗凝血作用の相加的作用による。
テトラサイクリン系抗生物質 強心配糖体 ジギタリス製剤	本剤の作用が減弱するおそれがある。	機序不明

8. 副作用

(1) 副作用の概要

○血液体外循環時の灌流血液の凝固防止（血液透析）
調査症例数 6,768 例中、副作用発現症例は 64 例（0.95%）であり、副作用発現件数は延べ 73 件であった。その主なものは、出血性の副作用 29 件（0.43%）、そう痒感 8 件（0.12%）等であった。（承認時までの調査及び市販後の使用成績調査の集計）

○汎発性血管内血液凝固症（DIC）
調査症例数 1,684 例中、副作用発現症例は 65 例（3.86%）であり、副作用発現件数は延べ 75 件であった。その主なものは、出血性の副作用 43 件（2.55%）、ALT（GPT）上昇 7 件（0.42%）、肝機能障害 6 件（0.36%）、AST（GOT）上昇 5 件（0.30%）等であった。（承認時までの調査及び市販後の使用成績調査の集計）

(2) 重大な副作用と初期症状

1) ショック・アナフィラキシー様症状（頻度不明^{注)}）：ショックが起こることがある。呼吸困難、浮腫等のアナフィラキシー様症状を伴うことがあるので、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、血圧の維持、体液の補充管理、気道の確保等の適切な処置を行うこと。

2) 出血（0.85%）：頭蓋内出血（0.08%）、消化管出血（0.27%）、後腹膜出血（頻度不明^{注)}）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、出血又は出血の悪化等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。血液凝固能が著しく低下し、抗凝血作用を急速に中和する場合は、硫酸プロタミンを投与すること。

- 3) 血小板減少 (0.01%) : 血小板減少があらわれることがあるので血小板数を測定し、著明な減少が認められた場合には投与を中止すること。
- 4) 血栓症 (頻度不明^{注2)}) : 著明な血小板減少とそれに伴う血栓症の発現が報告されている。ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) の場合は、著明な血小板減少と脳梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等の血栓症やシャント閉塞、回路内閉塞を伴う。本剤投与後は血小板数を測定し、著明な減少や血栓症を疑わせる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。
注：自発報告のため頻度不明。

(3) その他の副作用

次のような症状があらわれた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注2)}
過敏症 ^{注1)}		そう痒感、発熱	発疹
肝 臓	ALT (GPT) の上昇	AST (GOT), Al-P の上昇	
消化器		嘔気、食欲不振	
皮 膚			脱毛
その他			骨粗鬆症 ^{注3)}

注1：このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

注2：自発報告のため頻度不明。

注3：類薬（ヘパリン等）の長期投与で報告がある。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

<血液透析における副作用>

副作用発現状況

	承認時迄の調査	使用成績調査	合計
調査症例数	579 例	6,189 例	6,768 例
副作用発現症例数	11 例	53 例	64 例
副作用発現件数	13 件	60 件	73 件
副作用発現症例率	1.90 %	0.86 %	0.95 %

副作用の種類別一覧

副作用の種類	副作用発現件数 (%) (但し器官分類別の項は発現例数 (%))		
	承認時迄の調査	使用成績調査	合計
皮膚・皮膚付属器障害	1 (0.17)	7 (0.11)	8 (0.12)
そう痒	1 (0.17)	7 (0.11)	8 (0.12)
消化管障害	1 (0.17)	2 (0.03)	3 (0.04)
嘔気	1 (0.17)		1 (0.01)
嘔吐		1 (0.02)	1 (0.01)
十二指腸潰瘍		1 (0.02)	1 (0.01)
肝臓・胆管系障害	3 (0.52)	3 (0.05)	6 (0.09)
肝機能障害	1 (0.17)	2 (0.03)	3 (0.04)
AST (GOT) 上昇	1 (0.17)	1 (0.02)	2 (0.03)
ALT (GPT) 上昇	2 (0.35)	1 (0.02)	3 (0.04)
代謝・栄養障害		9 (0.15)	9 (0.13)
LDH 上昇		1 (0.02)	1 (0.01)
血清遊離脂肪酸上昇		4 (0.06)	4 (0.06)
脂質代謝障害		1 (0.02)	1 (0.01)
アルカリフォスファターゼ上昇		2 (0.03)	2 (0.03)
血清コレステロール上昇		2 (0.03)	2 (0.03)
赤血球障害		3 (0.05)	3 (0.04)
貧血		1 (0.02)	1 (0.01)
赤血球減少		2 (0.03)	2 (0.03)
血小板・出血凝血障害	6 (1.04)	26 (0.42)	32 (0.47)
脳幹出血		1 (0.02)	1 (0.01)
結膜出血		1 (0.02)	1 (0.01)
眼底出血増悪	1 (0.17)		1 (0.01)
硝子体出血		1 (0.02)	1 (0.01)
鼻出血		4 (0.06)	4 (0.06)
口腔内出血		1 (0.02)	1 (0.01)
歯肉出血	1 (0.17)	1 (0.02)	2 (0.03)
吐血	1 (0.17)		1 (0.01)
消化管出血	1 (0.17)	4 (0.06)	5 (0.07)
下血		2 (0.03)	2 (0.03)
血尿	1 (0.17)		1 (0.01)
腹腔内出血		1 (0.02)	1 (0.01)
皮下出血		3 (0.05)	3 (0.04)
出血	1 (0.17)	3 (0.05)	4 (0.06)
止血延長		1 (0.02)	1 (0.01)
凝固障害		3 (0.05)	3 (0.04)
血小板障害		1 (0.02)	1 (0.01)
一般的全身障害	1 (0.17)	5 (0.08)	6 (0.09)
発熱	1 (0.17)	1 (0.02)	2 (0.03)
浮腫		1 (0.02)	1 (0.01)
疼痛		1 (0.02)	1 (0.01)
胸部不快感		1 (0.02)	1 (0.01)
下肢不快感		1 (0.02)	1 (0.01)
けん怠感		1 (0.02)	1 (0.01)
頭痛		1 (0.02)	1 (0.01)

使用成績調査：1992年1月21日～1998年1月20日

< DIC における副作用 >

副作用発現状況

	承認時迄の調査	使用成績調査	合計
調査症例数	160 例	1,524 例	1,684 例
副作用発現症例数	8 例	57 例	65 例
副作用発現件数	9 件	66 件	75 件
副作用発現症例率	5.00 %	3.74 %	3.86 %

副作用の種類別一覧

副作用の種類	副作用発現件数 (%) (但し器官分類別の項は発現例数 (%))		
	承認時迄の調査	使用成績調査	合計
消化管障害	1 (0.63)		1 (0.06)
食欲不振	1 (0.63)		1 (0.06)
肝臓・胆管系障害		13 (0.85)	13 (0.77)
肝機能障害		6 (0.39)	6 (0.36)
AST (GOT) 上昇		5 (0.33)	5 (0.30)
ALT (GPT) 上昇		7 (0.46)	7 (0.42)
代謝・栄養障害		5 (0.33)	5 (0.30)
ALP 上昇		3 (0.20)	3 (0.18)
血清アミラーゼ上昇		2 (0.13)	2 (0.12)
赤血球障害		3 (0.20)	3 (0.18)
貧血		3 (0.20)	3 (0.18)
血小板・出血凝血障害	7 (4.38)	40 (2.62)	47 (2.79)
血小板増加		4 (0.26)	4 (0.24)
血小板減少		1 (0.07)	1 (0.06)
脳出血		4 (0.26)	4 (0.24)
クモ膜下出血		1 (0.07)	1 (0.06)
硬膜下出血		1 (0.07)	1 (0.06)
肺出血		1 (0.07)	1 (0.06)
出血 (骨髄穿刺部)	1 (0.63)		1 (0.06)
出血 (創部)		2 (0.13)	2 (0.12)
出血 (注射部)		1 (0.07)	1 (0.06)
出血 (術後)		1 (0.07)	1 (0.06)
出血 (全身)		1 (0.07)	1 (0.06)
出血 (気道)		1 (0.07)	1 (0.06)
血腫 (皮下)		1 (0.07)	1 (0.06)
消化管出血	1 (0.63)	4 (0.26)	5 (0.30)
出血性胃潰瘍		1 (0.07)	1 (0.06)
下血	3 (1.88)	5 (0.33)	8 (0.48)
血便	1 (0.63)		1 (0.06)
腹腔内出血	1 (0.63)		1 (0.06)
歯肉出血	1 (0.63)		1 (0.06)
鼻腔内出血		1 (0.07)	1 (0.06)
皮下出血		2 (0.13)	2 (0.12)
出血時間延長		1 (0.07)	1 (0.06)
APTT 延長		1 (0.07)	1 (0.06)
血尿		4 (0.26)	4 (0.24)
血痰		2 (0.13)	2 (0.12)

使用成績調査：1994 年 4 月 1 日～1998 年 3 月 31 日

(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

該当資料なし

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので慎重に投与すること。

10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

- (1) 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。
[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (2) 授乳婦
投与中は授乳を避けさせること。[動物実験（ラット）で、乳汁中へ移行することが確認されている。]

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（低出生体重児，新生児，乳児又は幼児に対しては使用経験がない。小児には使用経験が少ない）。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

- (1) 調製時
本剤は，抗ヒスタミン剤と混合すると反応し沈殿を生じるおそれがあるので，混注は避けること。
- (2) 使用後
保存剤を添加していないので，残液を保存使用しないこと。

15. その他の注意

- (1) 動物実験での反復投与試験（ラット）において高用量で対照薬（ヘパリン）に比べて軽度の骨多孔症がみられたとの報告がある。
- (2) 外来透析患者では，穿刺部の止血を確認してから帰宅させること。
- (3) ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）はヘパリンー血小板第4因子複合体に対する自己抗体（HIT抗体）の出現による免疫学的機序を介した病態であり，重篤な血栓症（脳梗塞，肺塞栓症，深部静脈血栓症等）を伴うことがある。HIT発現時に出現するHIT抗体は100日程度で消失～低下するとの報告がある [[原則禁忌] の項参照]。また，投与終了数週間後に，HITが遅延して発現したとの報告もある。
- (4) 本剤は未分画ヘパリンや他の低分子量ヘパリン又は合成多糖類と製造工程，分子量の分布が異なり，同一単位（抗第Xa因子活性）でも他のヘパリン類とは必ずしも互換性がないため，投与量の設定の際には本剤の用法・用量に従うこと。

16. その他

該当しない

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」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

ダルテパリンナトリウムの一般薬理作用として中枢神経系、骨格筋運動系、呼吸循環器系、消化器系、自律神経系、泌尿生殖器系及びその他に及ぼす影響を *in vitro* と *in vivo* の系により検討した。

その結果、ダルテパリンナトリウムは中枢神経系及び骨格筋運動系に対して影響を及ぼさなかった。ダルテパリンナトリウムは 100 抗第 Xa 因子活性単位/mL の濃度において摘出モルモット心房標本の筋収縮力及び摘出モルモット気管筋標本の静止時筋緊張を軽度低下させたが、この他には呼吸循環器系に及ぼす影響は認められなかった。消化器系及び自律神経系に対しても影響は認められなかった。腎機能に対しては、高用量において Na⁺、Cl⁻ の排泄量減少が認められた。この他には、特記すべき作用は認められなかった³⁴⁻³⁷⁾。

(4) 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³⁸⁾

急性毒性 (LD₅₀, 抗第 Xa 因子活性単位/kg)

経路	動物種	マウス		ラット	イヌ	
	性	♂	♀	♂	♀	♀
経口		779,000<	779,000<	779,000<	779,000<	—
皮下		249,280<	997,120<	69,149	46,715	—
静脈内		325,338	336,339	391,821	441,293	100,000<

(2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性^{39, 40)}

ラットに 1000, 2000, 20000, 80000 抗第 Xa 因子活性単位/kg を 1 か月間、イヌに 1000, 3000, 8000 抗第 Xa 因子活性単位/kg を 3 か月間静脈内投与した結果、ラットでは 20000 抗第 Xa 因子活性単位/kg 以上の高用量群で出血による死亡例がみられたが、一般状態、体重等に異常は認められなかった。検査値の異常はいずれも回復性の変化であり、また病理組織学的検査でも出血による変化以外特記すべき所見は認められなかった。X線撮影による骨像の観察において 20000 抗第 Xa 因子活性単位/kg 以上の投与群で大腿骨密度の減少が認められた。これらの所見は同時に実施したヘパリン (20000 単位/kg) 投与群での所見と類似していたが、ヘパリン群よりはるかに低毒性であった。イヌでは死亡例はなく、いずれの投与群とも投与部

位に皮下出血がみられた以外特記すべき所見は認められなかった。

以上より、ラットでの無作用量は 2000 抗第 Xa 因子活性単位/kg、イヌでの無作用量は 3000 抗第 Xa 因子活性単位/kg と推察された。

慢性毒性^{41, 42)}

ラットに 500, 1500, 5000 抗第 Xa 因子活性単位/kg を 6 か月間、イヌに 300, 1000, 3000 抗第 Xa 因子活性単位/kg を 12 か月間静脈内投与した結果、ラットでは主に高用量群で出血による症状ならびに失血死が散見され、体重増加抑制が認められた。見られた所見はいずれも回復性のものであった。イヌではいずれの投与群とも投与部位に皮下出血がみられた以外、一般状態、検査値にほとんど著変は認められなかった。病理組織学的検査等でみられた異常所見はいずれも良好な回復性が示された。

以上よりラットでの無作用量は 1500 抗第 Xa 因子活性単位/kg、イヌでの無作用量は 1000 抗第 Xa 因子活性単位/kg と推察された。

(3) 生殖発生毒性試験^{43~46)}

ラットでの妊娠前及び妊娠初期投与試験では、母体生殖能力に変化は認められず、胎児発育抑制及び催奇形性作用も認められなかった。器官形成期投与試験では、ラットにおいて 10000 抗第 Xa 因子活性単位/kg で胎児死亡が認められたが奇形発現及び生後発育障害は認められなかった。ウサギでは 2500 抗第 Xa 因子活性単位/kg で胎児体重の低下が、40000 抗第 Xa 因子活性単位/kg で胎児死亡が認められた。ラットにおける周産期及び授乳期投与試験では、催奇形性、生後発育等への影響は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性試験⁴⁷⁾

モルモットでの能動性全身アナフィラキシー反応試験、受身皮膚アナフィラキシー反応試験、間接赤血球凝集反応試験、マウスでの受身皮膚アナフィラキシー反応試験において抗原性は認められなかった。

2) 変異原性試験^{48~51)}

細菌を用いた復帰変異試験、哺乳類の培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験、ならびにマウスを用いた小核試験において、変異原性は認められなかった。

3) 局所刺激性試験⁵²⁾

ウサギを用いて赤血球に対する溶血性試験を行った結果、溶血性は全く認められなかった。また、筋肉内投与では 0.75% 酢酸液よりは弱い、生理食塩水よりは強い (グレード 2) 局所刺激性を示すにすぎなかったため、重篤な局所障害性を発現する可能性は極めて低いと考えられた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	生物由来製品，処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
2. 有効期間又は使用期限	使用期限：最終年月をラベル・外箱等に記載
3. 貯法・保存条件	室温保存
4. 薬剤取り扱い上の注意点	(1) 薬局での取り扱い上の留意点について 保存剤を添加していないので，残液を保存使用しないこと。 (2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等） 該当しない (3) 調剤時の留意点について 本剤は，抗ヒスタミン剤と混合すると反応し沈殿を生じるおそれがあるので，混注は避けること。
5. 承認条件等	該当しない
6. 包装	フラグミン静注 5000 単位 /5mL：5mL（1mL あたり 1,000 低分子ヘパリン国際単位）×10 バイアル， 50 バイアル
7. 容器の材質	無色透明のガラス
8. 同一成分・同効薬	同一成分薬：ダルテパリン Na 静注 5000 単位 /5mL など 同効薬： 血液透析の適応を持つ薬剤 ヘパリンナトリウム，ヘパリンカルシウム， バルナバリンナトリウム，レビパリンナトリウム， ナファモスタットメシル酸塩 など DIC の適応を持つ薬剤 ヘパリンナトリウム，ヘパリンカルシウム， ダナパロイドナトリウム， ナファモスタットメシル酸塩，ガベキサートメシル酸塩 など
9. 国際誕生年月日	1985 年 8 月 26 日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

フラグミン静注5000単位/5mL : 2009年 6月 26日
22100AMX01342000
フラグミン静注5000(旧製品名) : 2007年 3月 22日
21900AMX00701000
フラグミン静注(旧製品名) : 1995年 4月 27日
04AM 輸-0024

<参考>

アンプル製剤(販売中止品)

輸入承認年月日 : 1992年 1月 21日

11. 薬価基準収載年月日

フラグミン静注5000単位/5mL : 2009年 9月 25日
フラグミン静注5000(旧製品名) : 2007年 6月 15日
フラグミン静注(旧製品名) : 1995年 12月 1日

<参考>

アンプル製剤(販売中止品) : 1992年 4月 17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

効能・効果追加年月日 : 1994年 4月 1日
効能・効果追加内容 : 汎発性血管内血液凝固症 (DIC)

13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日 : 2007年 12月 26日
再審査結果の内容 :

8,025例の使用成績調査を実施し, 再審査申請を行った結果, 薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

14. 再審査期間

血液体外循環時の灌流血液の凝固防止(血液透析)
6年間(1992年1月21日~1998年1月20日)
汎発性血管内血液凝固症(DIC)
4年間(1994年4月1日~1998年3月31日)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

販売名	包装単位	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価収載医薬品コード	レセプト電算コード
フラグミン®静注 5000単位/5mL	10バイアル	1081275010107	3334403A2160	620812701
	50バイアル	1081275010108		

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 高橋幸雄ほか：基礎と臨床, 24 (2), 675-684, 1990. ID : 06036
- 2) 櫻川信男ほか：臨床医薬, 8 (2), 423-452, 1992. ID : 06113
- 3) 太田和夫ほか：基礎と臨床, 24 (2), 637-657, 1990. ID : 06037
- 4) 松井則明：臨床透析, 5 (7), 1089-1096, 1989. ID : 06012
- 5) 鈴木利昭ほか：基礎と臨床, 24 (2), 659-673, 1990. ID : 06038
- 6) 秋沢忠男ほか：診療と新薬, 26 (10), 1777-1788, 1989. ID : 06063
- 7) 太田和夫ほか：診療と新薬, 27 (1), 33-59, 1990. ID : 06034
- 8) 沢田克徳ほか：基礎と臨床, 23 (17), 7009-7017, 1989. ID : 06032
- 9) 櫻川信男ほか：基礎と臨床, 25 (13), 4153-4177, 1991. ID : 06150
- 10) 津田雅之ほか：臨床医薬, 8 (1), 233-244, 1992. ID : 06128
- 11) 辻 肇ほか：診療と新薬, 29 (2), 437-454, 1992. ID : 06126
- 12) 高橋 薫ほか：基礎と臨床, 23 (10), 3847-3883, 1989. ID : 06069
- 13) 太田和夫ほか：臨床医薬, 5 (7), 1383-1403, 1989. ID : 06072
- 14) 太田和夫ほか：診療と新薬, 27 (1), 15-32, 1990. ID : 06035
- 15) 太田和夫ほか：診療と新薬, 27 (1), 33-59, 1990. ID : 06034
- 16) 櫻川信男ほか：臨床医薬, 8 (2), 423-452, 1992. ID : 06113
- 17) 高橋幸雄ほか：新薬と臨床, 39 (2), 291-301, 1990. ID : 06039
- 18) 鈴木利昭ほか：基礎と臨床, 24 (2), 659-673, 1990. ID : 06038
- 19) 秋沢忠男ほか：診療と新薬, 26 (10), 1777-1788, 1989. ID : 06063
- 20) 野口光也ほか：新薬と臨床, 39 (2), 303-315, 1990. ID : 06033
- 21) Holmer, E. et al. : Biochem. J., 193 (2), 395-400, 1981. ID : 06209
- 22) 浜野修一郎ほか：日本薬理学雑誌, 94 (4), 243-249, 1989. ID : 06064
- 23) 浜野修一郎ほか：Thromb. Res., 55 (4), 439-449, 1989. ID : 06179
- 24) 浜野修一郎ほか：日本薬理学雑誌, 94 (4), 237-242, 1989. ID : 06065
- 25) 浜野修一郎ほか：基礎と臨床, 23 (16), 6487-6494, 1989. ID : 06045
- 26) 浜野修一郎ほか：臨床検査機器・試薬, 15 (2), 140-147, 1992. ID : 06109
- 27) 浜野修一郎ほか：日本薬理学雑誌, 98 (1), 53-62, 1991. ID : 05973
- 28) 柴 忠明ほか：Semin. Thromb. Hemost., 16 (Suppl), 55-59, 1990. ID : 06665
- 29) 田中 寛ほか：新薬と臨床, 38 (12), 2106-2115, 1989. ID : 06041
- 30) 西山雅彦：社内資料. ID : 06181
- 31) 西山雅彦ほか：医薬品研究, 20 (5), 1056-1079, 1989. ID : 06057
- 32) 西山雅彦ほか：基礎と臨床, 23 (16), 6495-6501, 1989. ID : 06044
- 33) 西山雅彦ほか：医薬品研究, 20 (5), 1080-1091, 1989. ID : 06056
- 34) 村上 真ほか：応用薬理, 38 (3), 163-171, 1989. ID : 06062
- 35) 浜野修一郎ほか：応用薬理, 38 (3), 173-179, 1989. ID : 06061
- 36) 村上 真ほか：応用薬理, 38 (3), 181-187, 1989. ID : 06060
- 37) 浜野修一郎ほか：応用薬理, 38 (3), 189-198, 1989. ID : 06059
- 38) 加島正明ほか：基礎と臨床, 23 (16), 6121-6128, 1989. ID : 06055
- 39) 柴田信男ほか：基礎と臨床, 23 (16), 6129-6207, 1989. ID : 06054
- 40) 清澤岩水ほか：基礎と臨床, 23 (16), 6210-6275, 1989. ID : 06053
- 41) 井上博之ほか：基礎と臨床, 23 (16), 6277-6318, 1989. ID : 06042
- 42) 清澤岩水ほか：基礎と臨床, 23 (16), 6319-6402, 1989. ID : 06052
- 43) 島津 宏ほか：基礎と臨床, 23 (16), 6421-6432, 1989. ID : 06049
- 44) 島津 宏ほか：基礎と臨床, 23 (16), 6433-6456, 1989. ID : 06048
- 45) 島津 宏ほか：基礎と臨床, 23 (16), 6457-6476, 1989. ID : 06047
- 46) 梅村建夫ほか：基礎と臨床, 23 (16), 6477-6486, 1989. ID : 06046
- 47) 平井出良彦ほか：社内資料. ID : 06174
- 48) Richold, M. et al. : 社内資料. ID : 06175
- 49) Richold, M. et al. : 社内資料. ID : 06176

2. その他の参考文献

- 50) Allen, J.A. et al. : 社内資料. ID : 06177
51) Allen, J.A. et al. : 社内資料. ID : 06178
52) 百瀬泰紀ほか : 基礎と臨床, 23 (16), 6409-6420, 1989. ID : 06050
53) Andersson, L.O. et al. : Thromb. Res., 9 (6), 575-583, 1976. ID : 00142
54) Andersson, L.O. et al. : Thromb. Res., 15 (3-4), 531-541, 1979.
ID : 00143
55) Plam, M. et al. : Thromb. Haemost., 58 (3), 932-935, 1987. ID : 06214
ID : 文献参照番号

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における剤形、効能・効果、用法・用量は下記のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

剤形：5000IU/5mL バイアル

効能・効果：

1. 血液体外循環時の灌流血液の凝固防止（血液透析）
2. 汎発性血管内血液凝固症（DIC）

用法・用量：（詳細は8頁参照）

1. 血液体外循環時の灌流血液の凝固防止（血液透析）
出血性病変又は出血傾向を有しない患者の場合：初回 15～20IU/kg 単回投与，体外循環開始後 7.5～10IU/kg/hr
出血性病変又は出血傾向を有する患者の場合：初回 10～15IU/kg 単回投与，体外循環開始後 7.5IU/kg/hr
2. 汎発性血管内血液凝固症（DIC）
1日量 75IU/kg を 24時間かけて静脈内に持続投与

FRAGMIN は 2015 年 1 月現在，日本を含む世界 181 か国で承認されている。欧米においては，皮下投与製剤が繁用されている（下表参照）。

国名	英国	米国
販売名	FRAGMIN	FRAGMIN
会社名	Pfizer Inc.	Pfizer Inc./Eisai Inc.
承認年	1990年	1994年
剤形	シリンジ（皮下投与製剤） 2,500IU/0.2mL 5,000IU/0.2mL ほか各種剤形あり バイアル（皮下投与製剤） 100,000IU/4mL アンプル（静脈内もしくは皮下投与製剤） 10,000IU/1mL 10,000IU/4mL	シリンジ（皮下投与製剤） 2,500IU/0.2mL 5,000IU/0.2mL ほか各種剤形あり バイアル（皮下投与製剤） 95,000IU/3.8mL 95,000IU/9.5mL
効能・効果	①静脈血栓症（VTE），深部静脈血栓症（DVT），肺塞栓症（PE） ②癌患者における静脈血栓症の再発防止（CLOT） ③不安定狭心症，非Q波心筋梗塞 ④術前及び術後血栓予防 ⑤血液透析，血液濾過における凝固防止	①アスピリン使用時の不安定狭心症と非Q波心筋梗塞における虚血性合併症予防 ②以下の状態における肺塞栓症を誘発する可能性のある深部静脈血栓症予防 －股関節置換術を受けている患者 －血栓塞栓症を合併する可能性のある腹部手術を受けている患者 －高度な移動制限により血栓塞栓症を起こすリスクのある急性期患者 ③癌患者における静脈血栓症の再発防止
投与方法	①皮下投与 ②皮下投与 ③皮下投与 ④皮下投与 ⑤静脈内投与	①皮下投与 ②皮下投与 ③皮下投与

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

フラグミン 配合変化試験

〈各種輸液, ビタミン剤〉

配合方法：各種輸液およびビタミン剤の指定容量にフラグミンを 4mL の割合で配合。

なお、ビタメジン静注用は注射用水、静注用ビタノイリンは 20% ブドウ糖液にてそれぞれ溶解して使用。配合液は室温 (20 ~ 25℃) に放置。

試験方法：1) 外観変化:「日局」の方法に準じて、配合直後, 3, 6, 24 時間後に外観変化の有無を肉眼で観察。
2) pH: 配合直後, 3, 6, 24 時間後に測定。
3) 抗第 Xa 因子活性: 配合直後, 24 時間後に測定。

試験結果：フラグミンと下記の輸液, ビタミン剤を配合した結果, 「二剤配合」「三剤配合」「四剤配合」とともに 24 時間までの外観, pH について変化は認められなかった。

また, 抗第 Xa 因子活性も変化が認められなかった。

二剤配合 (配合変化なし)

フラグミン (4mL) + 輸液			
	配合薬	メーカー	容量 (mL)
糖 類 剤	大塚糖液 5%	大塚製薬工場	500
	キリット注 5%	大塚製薬工場	500
	マルトス輸液 10%	大塚製薬工場	500
ア ミ ノ 酸 輸 液	アミパレン輸液	大塚製薬工場	400
	プラスアミノ輸液	大塚製薬工場	500
	プロテアミン12注射液	テルモ	200
	モリブロン F 輸液	味の素	300
血 液 代 用 剤	アクチット注	興和	500
	EL-3 号輸液	味の素	500
	ヴィーン D 注	興和	500
	大塚生食注	大塚製薬工場	500
	KN 3 号輸液	大塚製薬工場	500
	ソリター-T1 号輸液	味の素	500
	ソリター-T3 号輸液	味の素	500
	低分子デキストラン L 注	大塚製薬工場	500
	フィジオゾール 3 号輸液	大塚製薬工場	500
	フルクトラクト注	大塚製薬工場	500
	ポタコール R 輸液	大塚製薬工場	500
	ラクテック D 輸液	大塚製薬工場	500
	リプラス 3 号輸液	扶桑	500
	リングル液「オーツカ」	大塚製薬工場	500

フラグミン (4mL) + ビタミン剤			
	配合薬	メーカー	容量 (mL)
ビ タ ミ ン 剤	アリナミン F100 注	武田	20
	M.V.I 注「アイロム」	アイロム	5
	ケイツー N 静注 10mg	エーザイ	5
	ネオラミン・スリーパー液 (静注用)	日本化薬	10
	パントール注射液 500mg	トーアエイヨー	2
	ビタミン C 注「フソー」	扶桑	8
	ビタメジン静注用	第一三共	20 (注射用水)
	フラビタン注射液 20mg	トーアエイヨー	4
	メチコパール注射液 500µg	エーザイ	1

三剤配合（配合変化なし）

フラグミン（4mL）＋輸液（2種類）			
配合薬（メーカー）容量	配合薬	メーカー	容量（mL）
高カロリー輸液用基礎液	アミノ酸輸液		
トリパレン1号輸液（大塚製薬工場）600mL	アミパレン輸液	大塚製薬工場	400
	プラスアミノ輸液	大塚製薬工場	500
	プロテアミン12注射液	テルモ	200
	モリブロンF輸液	味の素	300
トリパレン2号輸液（大塚製薬工場）600mL	アミパレン輸液	大塚製薬工場	400
	プラスアミノ輸液	大塚製薬工場	500
	プロテアミン12注射液	テルモ	200
	モリブロンF輸液	味の素	300
ハイカリック液-1号（テルモ）700mL	アミパレン輸液	大塚製薬工場	400
	プラスアミノ輸液	大塚製薬工場	500
	プロテアミン12注射液	テルモ	200
	モリブロンF輸液	味の素	300

フラグミン（4mL）＋輸液（2種類）			
配合薬（メーカー）容量	配合薬	メーカー	容量（mL）
高カロリー輸液用基礎液	アミノ酸輸液		
ハイカリック液-2号（テルモ）700mL	アミパレン輸液	大塚製薬工場	400
	プラスアミノ輸液	大塚製薬工場	500
	プロテアミン12注射液	テルモ	200
	モリブロンF輸液	味の素	300
ハイカリック液-3号（テルモ）700mL	アミパレン輸液	大塚製薬工場	400
	プラスアミノ輸液	大塚製薬工場	500
	プロテアミン12注射液	テルモ	200
	モリブロンF輸液	味の素	300

四剤配合（配合変化なし）

フラグミン（4mL）＋輸液（2種類）＋ビタミン剤						
配合薬（メーカー）	容量（mL）	配合薬（メーカー）	容量（mL）	配合薬	メーカー	容量（mL）
高カロリー輸液用基礎液		アミノ酸輸液		ビタミン剤		
ハイカリック液-1号（テルモ）	700	アミパレン輸液（大塚製薬工場）	400	M.V.I.注「アイロム」	アイロム	5
				ケイツーN静注10mg	エーザイ	5
				パントール注射液500mg	トーアエイヨー	2
				ビタメジン静注用	第一三共	20
ハイカリック液-1号（テルモ）	700	プロテアミン12注射液（テルモ）	200	M.V.I.注「アイロム」	アイロム	5
				ケイツーN静注10mg	エーザイ	5
				パントール注射液500mg	トーアエイヨー	2
				ビタメジン静注用	第一三共	20
ハイカリック液-2号（テルモ）	700	アミパレン輸液（大塚製薬工場）	400	M.V.I.注「アイロム」	アイロム	5
				ケイツーN静注10mg	エーザイ	5
				パントール注射液500mg	トーアエイヨー	2
				ビタメジン静注用	第一三共	20
ハイカリック液-2号（テルモ）	700	プロテアミン12注射液（テルモ）	200	M.V.I.注「アイロム」	アイロム	5
				ケイツーN静注10mg	エーザイ	5
				パントール注射液500mg	トーアエイヨー	2
				ビタメジン静注用	第一三共	20

フラグミン 配合変化試験

〈抗生物質製剤, 抗悪性腫瘍剤, 各種注射剤〉

配合方法：各種抗生物質製剤, 抗悪性腫瘍剤およびその他の各種注射剤の指定容量にフラグミンを 4mL の割合で配合。配合液は室温 (20~25℃) に放置。

試験方法：1) 外観変化:「日局」の方法に準じて, 配合直後, 3, 6, 24 時間後に外観変化の有無を肉眼で観察。
2) pH: 配合直後, 3, 6, 24 時間後に測定。
3) 抗第 Xa 因子活性: 配合直後, 6, 24 時間後に測定。

判定基準：配合 24 時間までの外観, pH, 抗第 Xa 因子活性に変化が認められない (10% 以内の変化) ものを「配合変化なし」。

フラグミンと配合薬との配合濃度によって, 配合直後に混濁または 24 時間までの抗第 Xa 因子活性に低下がみられるものを「配合注意」。

配合直後に沈殿または混濁を生じるもの, あるいは配合前との外観に変化は認められないが, 配合直後に抗第 Xa 因子活性の低下がみられるものを「配合不可」に分類した。

配合変化なし

フラグミン (4mL) + 抗生物質製剤		
配合薬	メーカー	力価/容量*
アザクタム注射用 1g	エーザイ	2g/D.W.10mL
シオマリン静注用 1g	塩野義	2g/D.W.20mL
スルペラゾン静注用 1g	ファイザー	2g/D.W.20mL
セフォビッド注射用 1g	富士フイルムファーマ	2g/D.W.20mL
セフメタゾン静注用 2g	第一三共	2g/D.W.20mL
ゾピラックス点滴静注用 250	クワカク・スミスクライン	500mg/生食 10mL
チエナム点滴静注用 0.5g	MSD	1g/生食 100mL
ドイル静注用 2g	沢井	2g/D.W.10mL
パンスポリン静注用 1g	武田	2g/D.W.10mL
フルマリン静注用 1g	塩野義	2g/D.W.10mL
ベストコール静注用 1g	武田	2g/D.W.10mL
ペントシリン注射用 2g	富山化学	2g/D.W.10mL
ホスミシン S 静注用 2g	MeijiSeikaファルマ	2g/D.W.20mL
モダシン静注用 0.5g・1g	クワカク・スミスクライン	2g/D.W.10mL

フラグミン (4mL) + 抗悪性腫瘍剤		
配合薬	メーカー	力価/容量*
5-FU 注 250 協和	協和発酵キリン	250mg/5mL
注射用エンドキサン 100mg	塩野義	200mg/D.W.10mL
オンコピン注射用 1mg	日本化薬	2mg/D.W.10mL
キロサイド注 40mg	日本新薬	40mg/2mL
サンラビン点滴静注用 150mg	旭化成ファーマ	300mg/D.W.30mL
ピシバニール注射用 5KE	中外	5KE/添付液 2mL
注射用フィルデシン 1mg・3mg	塩野義	4.5mg/D.W.10mL
フトラフル注 400mg	大鵬	400mg/10mL
ペブレオ注射用 10mg	日本化薬	10mg/D.W.10mL
マイトマイシン注用 2mg	協和発酵キリン	6mg/D.W.10mL
注射用メソトレキセート 5mg	ファイザー	20mg/D.W.10mL
ランダ注 10mg/20mL	日本化薬	10mg/20mL
ロイナーゼ注用 10000	協和発酵キリン	10000KU/D.W.10mL

フラグミン (4mL) + その他		
配合薬	メーカー	力価/容量*
アスパラカリウム注 10mEq	田辺三菱	1712mg/10mL
アデラピン 9 号注 2mL	マイラン	2mL
アドナ注 (静脈用) 100mg	田辺三菱	100mg/20mL
イノバン注 100mg	協和発酵キリン	100mg/5mL
ウロキナーゼ静注用 6 万単位「ベネシ」	日本血液製剤機構	60000IU/生食 10mL
ガスター注射液 20mg	アステラス	20mg/D.W.20mL
強力ネオミノファーゲンシ静注 20mL	ミノファーゲン	40mL
K.C.L. 点滴液 15%	丸石	3g/20mL
ソル・コーテフ静注用 1000mg	ファイザー	1g/D.W.8mL
ソルコセル注 4mL	東菱	4mL
ソル・メドロール静注用 500mg	ファイザー	500mg/添付液 8mL
タガメット注射液 200mg	大日本住友	200mg/2mL
タチオン注射用 200mg	長生堂	600mg/D.W.10mL
トランサミン注 10%	第一三共	1000mg/10mL
ニコリン H 注射液 0.5g	武田	500mg/2mL
ネオフィリン注 250mg	エーザイ	250mg/10mL
水溶性ハドロコト注射用 100mg	日医工	50mg/1mL
ビスルボン注 4mg	日本ベーリンガー インゲルハイム	4mg/2mL
プリンペラン注射液 10mg	アステラス	10mg/2mL
水溶性ブレドニン 50mg	塩野義	100mg/添付液 10mL
ミラクリッド注射液 10 万単位	持田	10 万単位 /D.W.10mL
ミリスロール注 5mg/10mL	日本化薬	20mg/40mL
ラシックス注 100mg	サノフィ	100mg/10mL

* D.W.: 注射用水
生食: 生理食塩水

配合注意（配合不可を含む）

フラグミン（4mL）+抗生物質製剤				
配合薬（メーカー）	力価/容量*	配合直後 外観	24時間後 活性値(%)	備 考
リンコシン注射液 600mg (ファイザー)	600mg/2mL	無色澄明	80.3	6時間後の活性値は87.3%
	600mg/2mL/ 生食100mL	無色澄明	98.3	配合薬を生食100mLに溶解後配合すると 配合直後の外観は配合前と変化なく、 また24時間後の活性値も90%を上回った。

フラグミン（4mL）+抗悪性腫瘍剤				
配合薬（メーカー）	力価/容量*	配合直後 外観	24時間後 活性値(%)	備 考
アクラシノン注射液 20mg (日本マイクロバイオファーマ)	20mg/生食10mL	黄濁		配合不可
	20mg/生食100mL	黄色澄明	89.2	6時間後の活性値は94.6%
	20mg/生食500mL	黄色澄明	95.6	配合薬を生食500mLに溶解後配合すると 配合直後の外観は配合前と変化なく、 また24時間後の活性値も90%を上回った。
アドリアシン注用10 (協和発酵キリン)	10mg/D.W.10mL	橙濁		配合不可
	10mg/生食100mL	橙濁		配合不可
	10mg/生食500mL	橙色澄明	95.0	配合薬を生食500mLに溶解後配合すると 配合直後の外観は配合前と変化なく、 また24時間後の活性値も90%を上回った。
注射用サイメリン 50mg (田辺三菱)	150mg/生食10mL	微黄色澄明	85.5	配合不可
	150mg/生食100mL	無色澄明	86.2	6時間後の活性値は101.6%
	150mg/生食500mL	無色澄明	96.5	配合薬を生食500mLに溶解後配合すると 配合直後の外観は配合前と変化なく、 また24時間後の活性値も90%を上回った。
ラストレット注 100mg/5mL (日本化薬)	100mg/5mL	白濁		配合不可
	100mg/5mL/ 生食500mL	無色澄明	99.6	配合薬を生食500mLに溶解後配合すると 配合直後の外観は配合前と変化なく、 また24時間後の活性値もほぼ100%を示した。

フラグミン（4mL）+その他				
配合薬（メーカー）	力価/容量*	配合直後 外観	24時間後 活性値(%)	備 考
ドブトレックス 注射液100mg (塩野義)	100mg/5mL	白濁		配合不可
	100mg/5mL/ 生食100mL	無色澄明	98.8	配合薬を生食100mLに溶解後配合すると 配合直後の外観は配合前と変化なく、 また24時間後の活性値も90%を上回った。
	100mg/5mL/ 5%ブドウ糖注射液 100mL	無色澄明	87.1	配合不可

* D.W.：注射用水
生食：生理食塩水

配合不可

フラグミン（4mL）＋抗生物質製剤					
配合薬	メーカー	力価／容量*	配合前外観	配合直後外観	配合直後活性値（％）
ゲンタシン注 60	MSD	60mg/1.5mL 60mg/1.5mL/生食 100mL 60mg/1.5mL/生食 500mL	無色澄明 無色澄明 無色澄明	白濁 白濁 白濁	
トブラシン注 90mg	東和薬品	90mg/1.5mL 90mg/1.5mL/生食 100mL 90mg/1.5mL/生食 500mL	無色澄明 無色澄明 無色澄明	白濁 白濁 白濁	
ミノマイシン点滴静注用100mg	ファイザー	200mg/D.W.10mL 200mg/生食 100mL 200mg/生食 500mL	無色澄明 無色澄明 淡黄色澄明	黄濁沈殿 黄濁 淡黄色澄明	69.4
アカン硫酸塩注射用 200mg「日医工」	日医工	200mg/2mL 200mg/2mL/生食 100mL 200mg/2mL/生食 500mL	無色澄明 無色澄明 無色澄明	白濁 白濁 無色澄明	82.2

フラグミン（4mL）＋抗悪性腫瘍剤					
配合薬	メーカー	力価／容量*	配合前外観	配合直後外観	配合直後活性値（％）
ダウノマイシン静注用 20mg	MeijiSeikaファルマ	20mg/生食 10mL 20mg/生食 100mL 20mg/生食 500mL	赤色澄明 赤色澄明 橙色澄明	赤濁 赤濁 橙色澄明	82.5
ノバントロン注 20mg	あすか	20mg/10mL 20mg/10mL/生食 100mL 20mg/10mL/生食 500mL	藍色澄明 藍色澄明 藍色澄明	藍色沈殿 藍色混濁 藍色混濁	

フラグミン（4mL）＋その他					
配合薬	メーカー	力価／容量*	配合前外観	配合直後外観	配合直後活性値（％）
アタラックス-P 注射液(50mg/ml)	ファイザー	50mg/1mL 50mg/1mL/生食 500mL	無色澄明 無色澄明	白濁 無色澄明	79.2
注射用エフオーワイ 100, 500	小野	1950mg/5%ブドウ糖注射液 20mL 1950mg/5%ブドウ糖注射液 500mL 1950mg/5%ブドウ糖注射液 1000mL	無色澄明 無色澄明 無色澄明	白濁 白濁 白濁	
注射用フサン 50	鳥居	240mg/5%ブドウ糖注射液 20mL 240mg/5%ブドウ糖注射液 500mL 240mg/5%ブドウ糖注射液 1000mL	無色澄明 無色澄明 無色澄明	白濁 白濁 白濁	
注射用ルンドリール 250mg	共和薬品	250mg/D.W.10mL 250mg/5%ブドウ糖注射液 500mL	無色澄明 無色澄明	白濁 無色澄明	86.9

* D.W.：注射用水
生食：生理食塩水

出典：浜，大森，斎藤ほか：病院薬学，18(3)，268-281，1992
浜，大森，百瀬ほか：病院薬学，19(2)，136-144，1993

XIII. 備考

その他の関連資料

