

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

合成Xa阻害剤

アリクストラ[®] 皮下注1.5mg 皮下注2.5mg Arixtra[®] Injection

剤 形	注射液
製 剤 の 規 制 区 分	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	皮下注 1.5mg：1 シリンジ中、フォンダパリヌクスナトリウム 1.5mg 含有 皮下注 2.5mg：1 シリンジ中、フォンダパリヌクスナトリウム 2.5mg 含有
一 般 名	和名：フォンダパリヌクスナトリウム（JAN） 洋名：Fondaparinux Sodium（JAN）
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬 価 基 準 収 載 ・ 発 売 年 月 日	皮下注 1.5mg、皮下注 2.5mg 製造販売承認年月日： 2007年 4月 18日 薬価基準収載年月日： 2007年 6月 8日 発 売 年 月 日： 2007年 6月 8日
開 発 ・ 製 造 販 売 （ 輸 入 ） ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	販売：サンド株式会社 製造販売：サンドファーマ株式会社
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	
問 い 合 わ せ 窓 口	サンド株式会社 カスタマーケアグループ 〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1 TEL 0120-982-001 FAX 03-6257-3633 医療関係者向けホームページ https://www.sandoz.jp/medical

本IFは2021年9月改訂のアリクストラ皮下注1.5mg・2.5mgの添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器総合機構ホームページ <http://www.pmda.go.jp>
にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

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

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.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 判、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自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

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

4. 利用に際しての留意点

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

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

(2013 年 4 月改訂)

目 次

略語一覧	1	5. 製剤の各種条件下における安定性	7
I. 概要に関する項目		6. 溶解後の安定性	7
1. 開発の経緯	2	7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	7
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	3	8. 生物学的試験法	7
II. 名称に関する項目		9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7
1. 販売名	4	10. 製剤中の有効成分の定量法	7
(1) 和名	4	11. 力 値	7
(2) 洋名	4	12. 混入する可能性のある夾雑物	7
(3) 名称の由来	4	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な 容器に関する情報	7
2. 一般名	4	14. その他	7
(1) 和名（命名法）	4	V. 治療に関する項目	
(2) 洋名（命名法）	4	1. 効能又は効果	8
(3) ステム	4	2. 用法及び用量	8
3. 構造式又は示性式	4	3. 臨床成績	11
4. 分子式及び分子量	4	(1) 臨床データパッケージ	11
5. 化学名（命名法）	4	(2) 臨床効果	11
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	(3) 臨床薬理試験	13
7. CAS 登録番号	4	(4) 探索的試験	13
III. 有効成分に関する項目		(5) 検証的試験	14
1. 物理化学的性質	5	(6) 治療の使用	18
(1) 外観・性状	5	VI. 薬効薬理に関する項目	
(2) 溶解性	5	1. 薬理的に関連ある化合物 又は化合物群	20
(3) 吸湿性	5	2. 薬理作用	20
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	5	(1) 作用部位・作用機序	20
(5) 酸塩基解離定数	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	20
(6) 分配係数	5	(3) 作用発現時間・持続時間	20
(7) その他の主な示性値	5	VII. 薬物動態に関する項目	
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	1. 血中濃度の推移・測定法	21
3. 有効成分の確認試験法	5	(1) 治療上有効な血中濃度	21
4. 有効成分の定量法	5	(2) 最高血中濃度到達時間	21
IV. 製剤に関する項目		(3) 臨床試験で確認された血中濃度	21
1. 剤 形	6	(4) 中毒域	25
(1) 剤形の区別、外観及び性状	6	(5) 食事・併用薬の影響	25
(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	(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	25
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無 及び種類	6	2. 薬物速度論的パラメータ	25
2. 製剤の組成	6	(1) 解析方法	25
(1) 有効成分（活性成分）の含量	6	(2) 吸収速度定数	25
(2) 添加物	6	(3) バイオアベイラビリティ	25
(3) 電解質の濃度	6	(4) 消失速度定数	25
(4) 添付溶解液の組成及び容量	6	(5) クリアランス （外国人データを含む）	26
(5) その他	6	(6) 分布容積	26
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		

(7) 血漿蛋白結合率	26	13. 過量投与	43
3. 吸 収	26	14. 適用上の注意	44
4. 分 布	26	15. その他の注意	44
(1) 血液－脳関門通過性	26	16. その他	44
(2) 血液－胎盤関門通過性	26		
(3) 乳汁への移行性	26	IX. 非臨床試験に関する項目	
(4) 髄液への移行性	27	1. 薬理試験	45
(5) その他の組織への移行性	27	(1) 薬効薬理試験	45
5. 代 謝	27	(2) 副次的薬理試験	45
(1) 代謝部位及び代謝経路	27	(3) 安全性薬理試験	45
(2) 代謝に關与する酵素 (CYP450 等) の分子種	27	(4) その他の薬理試験	45
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	27	2. 毒性試験	45
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	27	(1) 単回投与毒性試験	45
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	27	(2) 反復投与毒性試験	46
6. 排 泄	28	(3) 生殖発生毒性試験	46
(1) 排泄部位及び経路	28	(4) その他の特殊毒性	46
(2) 排泄率	28	X. 管理的事項に関する項目	
(3) 排泄速度	28	1. 規制区分	47
7. トランスポーターに関する情報	28	2. 有効期間又は使用期限	47
8. 透析等による除去率	28	3. 貯法・保存条件	47
		4. 薬剤取扱い上の注意点	47
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目		5. 承認条件等	47
1. 警告内容とその理由	29	6. 包 装	47
2. 禁忌内容とその理由	29	7. 容器の材質	47
3. 効能又は効果に關連する使用上の 注意とその理由	31	8. 同一成分・同効薬	47
4. 用法及び用量に關連する使用上の 注意とその理由	31	9. 国際誕生年月日	47
5. 慎重投与内容とその理由	31	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	48
6. 重要な基本的注意とその理由 及び処置方法	33	11. 薬価基準収載年月日	48
7. 相互作用	34	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	48
(1) 併用禁忌とその理由	34	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	48
(2) 併用注意とその理由	34	14. 再審査期間	48
8. 副作用	35	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	48
(1) 副作用の概要	35	16. 各種コード	48
(2) 重大な副作用と初期症状	35	17. 保険給付上の注意	48
(3) その他の副作用	37	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	38	1. 引用文献	49
(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	42	2. その他の参考文献	49
(6) 薬物アレルギーに対する注意 及び試験法	42	XII. 参考資料	
9. 高齢者への投与	42	1. 主な外国での発売状況	50
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	43	2. 海外における臨床支援情報	52
11. 小児等への投与	43	XIII. 備考	
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	43	その他の関連資料	53

略語一覧

- ACCP** : American college of chest physicians (米国胸部疾患学会)
- ACT** : Activated clotting time/Activated coagulation time (活性化凝固時間)
- APTT** : Activated partial thromboplastin time (活性化部分トロンボプラスチン時間)
- AT Ⅲ** : Antithrombin Ⅲ (アンチトロンビンⅢ)
- BI** : bleeding index ((輸血された赤血球又は全血の単位数) + (出血前のヘモグロビン値 (g/dL)) - (出血後のヘモグロビン値 (g/dL)))
- DVT** : Deep vein thrombosis (深部静脈血栓症)
- EPHESUS** : European Pentasaccharide Elective SUrgery Study (待機的 THR または再置換術施行患者を対象に、エノキサパリンナトリウム (エノキサパリン) 40mg×1/日の術前投与開始群とフォンダパリヌクスナトリウム 2.5mg×1/日の術後投与開始群との比較試験)
- HFS** : Hip fracture surgery (股関節骨折手術、大腿骨近位部骨折手術)
- HIT** : Heparin-induced thrombocytopenia (ヘパリン起因性血小板減少症)
- PENTAMAKS** : PENTAsaccharide in MAJor Knee Surgery Study (待機的 TKR または再置換術施行患者を対象に、エノキサパリン 30mg×2/日とフォンダパリヌクスナトリウム 2.5mg×1/日との術後投与開始による比較試験)
- PENTATHLON** : PENTAsaccharide in Total Hip replacement surgery (THR 施行患者を対象に、エノキサパリンを対照薬として実施された、フォンダパリヌクスナトリウムの用量反応性試験。)
- PENTATHLON 2000** : PENTAsaccharide in Total Hip replacement surgery 2000 (待機的 THR または再置換術施行患者を対象に、エノキサパリン 30mg×2/日とフォンダパリヌクスナトリウム 2.5mg×1/日との術後投与開始による比較試験)
- PENTHIFRA** : PENTAsaccharide in HIp-FRActure Surgery Study (HFS 施行患者を対象に、エノキサパリン 40mg×1/日の術前投与開始群とフォンダパリヌクスナトリウム 2.5mg×1/日の術前または術後投与開始群との比較試験)
- PENTHIFRA Plus** : PENTAsaccharide in HIp-FRActure Surgery Plus (HFS 施行患者を対象に、フォンダパリヌクスナトリウム 2.5mg×1/日を7日間投与後、プラセボを比較対照とした21日間の投与による比較試験)
- PE** : Pulmonary embolism (肺血栓塞栓症)
- PT** : Prothrombin time (プロトロンビン時間)
- PT-INR** : Prothrombin time-international normalized ratio (プロトロンビン時間国際標準化比)
- TAT** : Thrombin-antithrombin Ⅲ complex (トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体)
- TGI** : Thrombin generation inhibition (トロンビン生成阻害)
- THR** : Total hip replacement (股関節全置換術)
- TKR** : Total knee replacement (膝関節全置換術)
- VTE** : Venous thromboembolism (静脈血栓塞栓症)

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

フォンダパリヌクスナトリウムは完全化学合成により得られた硫酸ペンタサッカライドのナトリウム塩であり、アンチトロンビンⅢ（ATⅢ）に選択的かつ特異的に結合し、ATⅢの抗第Xa因子活性を増強することにより、トロンビン生成を阻害し、フィブリン形成を抑制する新規の抗凝固薬である。

本剤の静脈血栓塞栓症（VTE）の予防に係る開発は、フランスのサノフィ・サンテラボ社（現サノフィ社）とオランダのオルガノン社により共同で進められたが、オルガノン社は、2004年1月に本剤に関する権利をサノフィ・サンテラボ社に譲渡し、サノフィ・サンテラボ社は、同年9月に所有するすべての権利を英国グラクソ・スミスクライン社に譲渡した。

米国において優先審査により2001年12月に承認されて以来、欧州、カナダ、オーストラリアをはじめ、世界94ヵ国以上で股関節骨折手術（HFS）、膝関節全置換術（TKR）及び股関節全置換術（THR）などの下肢整形外科手術施行患者におけるVTEの予防薬として承認されている。また、腹部手術施行患者におけるVTEの予防薬として、66ヵ国以上で承認されている。

本剤の国内における開発は、1996年9月より日本サノフィ株式会社（現サノフィ株式会社）において開始された。その後、日本オルガノン株式会社との共同開発で、下肢整形外科手術施行患者におけるVTEの予防薬として開発が進められたが、臨床試験終了後、上記海外での合意を受けてグラクソ・スミスクライン株式会社が開発を引き継いだ。

VTEは、外科手術後、出産後、あるいは急性内科疾患での入院中などに多く発症することが知られていて、近年ではエコノミークラス症候群として注目されるようになり、日本血栓止血学会など関連する10学会・研究会より「肺血栓塞栓症／深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン」が2004年6月に公表¹⁾された。2004年8月には本剤の早期承認を求める同10学会・研究会からの要望書が厚生労働大臣に提出され、更に、同年10月には日本血栓止血学会及び肺塞栓症研究会の連名でグラクソ・スミスクライン株式会社宛てに本剤のVTE予防に係る効能・効果取得を急ぐよう文書による要請を受けた。

国内において、下肢整形外科手術施行患者における本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、本剤2.5mgについて2005年11月に承認申請を行い、2006年2月に優先審査品目に指定された。2006年10月には、腎障害患者への使用のため1.5mg製剤の追加承認申請を行い、2007年4月に両製剤とも承認された。また、腹部手術施行患者を対象とした臨床試験を実施し、2007年8月に効能・効果追加の一部変更承認申請を行った。この申請では、海外第Ⅲ相臨床試験2試験についても評価資料とした。2008年1月には優先審査品目に指定され、2008年5月、腹部手術施行患者の効能追加が承認された。2017年10月にグラクソ・スミスクライン株式会社からアスペンジャパン株式会社（現サンドファーマ株式会社）へ製造販売承認が承継された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. アリクストラ[®]2.5mg は、下肢整形外科手術後の VTE に対して優れた発症抑制効果を示しました。(プラセボに対する VTE 発生頻度の低下率 TKR : 75%、THR : 78%) (p.11、12)
2. アリクストラ[®]2.5mg は、腹部手術後の VTE に対して優れた発症抑制効果を示しました。(p.13)
3. プレフィルドシリンジによる 1 日 1 回皮下投与で、効果を発揮します。
4. 副作用発現頻度は以下のとおりでした。

待機的膝関節全置換術、待機的股関節全置換術及び股関節骨折手術施行患者を対象とした国内臨床試験において、825 例中 318 例 (38.5%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められました。その主なものは、肝機能障害 88 例 (10.7%)、血小板数増加 67 例 (8.1%)、出血 64 例 (7.8%) でした (承認時)。

下肢整形外科手術施行患者を対象とした特定使用成績調査において、1267 例中 134 例 (10.6%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められました。その主なものは、出血 66 例 (5.2%)、肝機能障害 20 例 (1.6%)、貧血 15 例 (1.2%) でした (再審査終了時)。

腹部手術施行患者を対象とした国内臨床試験において、78 例中 13 例 (16.7%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められました。その主なものは、出血 4 例 (5.1%)、肝機能障害 3 例 (3.8%)、発疹 3 例 (3.8%) でした (承認時)。

腹部手術施行患者を対象とした特定使用成績調査において、903 例中 97 例 (10.7%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められました。その主なものは、肝機能障害 36 例 (4.0%)、出血 31 例 (3.4%)、貧血 8 例 (0.9%) でした (再審査終了時)。

重大な副作用として、出血および肝機能障害、黄疸、ショック、アナフィラキシーが報告されています。(p.35 ~ 37)

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アリクストラ®皮下注 1.5mg

アリクストラ®皮下注 2.5mg

(2) 洋名

Arixtra® Injection

(3) 名称の由来

抗 Xa の英名である Anti-Xa より命名された。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

フォンダパリヌクスナトリウム (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

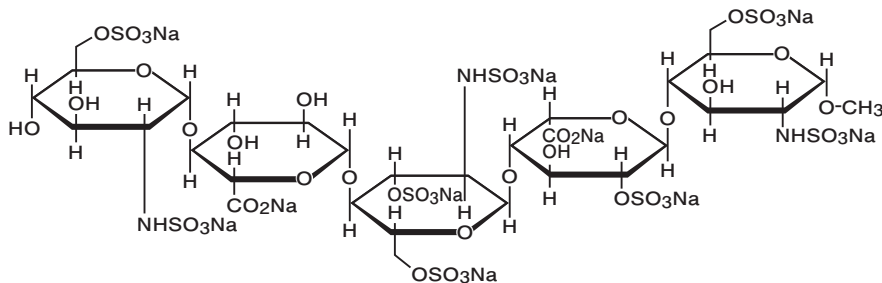
Fondaparinux Sodium (JAN)

fondaparinux sodium (INN)

(3) ステム

合成ヘパリン類似物質 (synthetic heparinoids) : -parinux

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{31}H_{43}N_3Na_{10}O_{49}S_8$

分子量 : 1728.08

5. 化学名 (命名法)

Decasodium methyl *O*-(2-deoxy-6-*O*-sulfo-2-sulfoamino- α -D-glucopyranosyl)-
(1 \rightarrow 4)-*O*-(β -D-glucopyranosyluronic acid)-(1 \rightarrow 4)-*O*-(2-deoxy-3,6-di-*O*-sulfo-2-
sulfoamino- α -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-*O*-(2-*O*-sulfo- α -L-idopyranosyluronic acid)-
(1 \rightarrow 4)-2-deoxy-6-*O*-sulfo-2-sulfoamino- α -D-glucopyranoside (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

FPX、Org31540/SR90107A、GSK576428

7. CAS 登録番号

114870-03-0

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末

(2) 溶解性

溶媒	1g を溶解するために要する溶媒量(mL)	溶解性の表現
水	2	溶けやすい
2mol/L 塩化ナトリウム溶液	2	溶けやすい
0.5mol/L 水酸化ナトリウム溶液	2	溶けやすい
エタノール (99.5)	≥ 10,000	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

本品は吸湿性がある。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 250℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

解離定数 (pKa)：約 2.8（硫酸基）及び約 5.0（カルボキシル基）

(6) 分配係数

1-オクタノール／水で 1-オクタノール層にほとんど移行しなかった。

(7) その他の主な示性値

1) 旋光度

$[\alpha]_D^{20}$ ：+50 ~ +65°（脱水物に換算したもの 0.1g, 水, 10mL, 100mm）

2) pH

pH6.0 ~ 8.0（水溶液 1 → 40）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	試験期間	保存形態	結果	
長期保存試験	25℃ /60% RH	36 ヶ月	ガラスビン	変化なし	
中間的試験	30℃ /60% RH	18 ヶ月	ガラスビン	変化なし	
加速試験	40℃ /75% RH	6 ヶ月	ガラスビン	変化なし	
苛酷試験	温度	80℃（湿度未調整）	15 日間	開封	遊離硫酸塩及び類縁物質増加 含量低下
	温度 / 湿度	80℃ /80% RH	15 日間	開封	性状変化 遊離硫酸塩及び類縁物質増加 含量低下
	光	昼光色蛍光ランプ ^(注)	24 時間	ガラス製皿	変化なし

注) ID65 光源、総照度：120 万 Lux・hr 以上、総近紫外放射エネルギー：200W・hr/m² 以上、温度 40℃ 以下を保つ。

3. 有効成分の確認試験法

日局 核磁気共鳴スペクトル測定法 (¹³C)

4. 有効成分の定量法

日局 液体クロマトグラフィー

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：アリクストラ®皮下注 1.5mg

プレフィルドシリンジ 1 シリンジ 0.3mL 中、フォンダパリヌクスナトリウム 1.5mg

アリクストラ®皮下注 2.5mg

プレフィルドシリンジ 1 シリンジ 0.5mL 中、フォンダパリヌクスナトリウム 2.5mg

性状：無色澄明の液

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

溶液の pH	浸透圧比*	粘度	比重
5.0 ~ 8.0	約 1	水と同程度	1.0061

*生理食塩液に対する比

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

(2) 添加物

販売名	アリクストラ皮下注 1.5mg	アリクストラ皮下注 2.5mg
容量（1 シリンジ中）	0.3mL	0.5mL
1 シリンジ中のフォンダパリヌクスナトリウム含量	1.5mg	2.5mg
添加物（配合目的）	塩酸（pH 調節剤） 水酸化ナトリウム（pH 調節剤） 塩化ナトリウム（等張化剤）	

(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

該当しない。

(5) その他

3. 注射剤の調製法

該当しない。

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない。

IV. 製剤に関する項目

5. 製剤の各種条件下における安定性

アリクストラ®皮下注 1.5mg

試験	保存条件	試験期間	保存形態（容器）	結果	
長期保存試験	25℃/60% RH	36 ヶ月	シリンジ	変化なし	
加速試験	40℃/75% RH	6 ヶ月	シリンジ	変化なし	
苛酷試験	温度	凍結／融解 ¹ サイクル	3 サイクル ²	シリンジ	変化なし
	光	曝光 ³	7 時間以上	シリンジ	変化なし

1. 凍結ステージ：-20～-10℃、融解ステージ：40±20℃

2. 1 サイクル：凍結ステージ 48 時間 + 融解ステージ 48 時間

3. 総照度：120 万 Lux・hr 以上、総近紫外放射エネルギー：200W・hr/m² 以上、温度約 25℃を保つ。

アリクストラ®皮下注 2.5mg

試験	保存条件	試験期間	保存形態（容器）	結果	
長期保存試験	25℃/60% RH	36 ヶ月	シリンジ	変化なし	
加速試験	40℃/75% RH	6 ヶ月	シリンジ	変化なし	
苛酷試験	温度	凍結／融解 ¹ サイクル	3 サイクル ²	シリンジ	変化なし
	光	曝光 ³	7 時間以上	シリンジ	変化なし

1. 凍結ステージ：-20～-10℃、融解ステージ：40±20℃

2. 1 サイクル：凍結ステージ 48 時間 + 融解ステージ 48 時間

3. 総照度：120 万 Lux・hr 以上、総近紫外放射エネルギー：200W・hr/m² 以上、温度約 25℃を保つ。

6. 溶解後の安定性

該当しない。

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

配合変化試験は実施していない。

1 回投与分の規定量を充填したプレフィルドシリンジであり、皮下投与である。したがって、他の薬剤との混合は想定していない。

8. 生物学的試験法

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局 液体クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局 液体クロマトグラフィー

11. 力値

該当しない。

12. 混入する可能性のある夾雑物

製造工程における分解生成物の混在が予想される。

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない。

14. その他

該当しない。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

(1) 効能又は効果

静脈血栓塞栓症の発現リスクの高い、次の患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制

- ・ 下肢整形外科手術施行患者
- ・ 腹部手術施行患者

(2) 効能又は効果に関連する使用上の注意

腹部手術のうち帝王切開術施行患者における有効性・安全性は確立していないため、これらの患者に投与する場合には、リスクとベネフィットを十分考慮すること（使用経験は少ない）。

〈解説〉

国内における肺血栓塞栓症 / 深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドラインにおいては、高齢肥満妊婦の帝王切開術が「高リスク」、静脈血栓塞栓症の既往あるいは血栓性素因のある帝王切開術は「最高リスク」に分類されている¹⁾。

しかしながら、腹部手術のうち帝王切開術施行患者については、国内外臨床試験で検討した成績はなく、海外の文献において少数の症例報告がされているのみである。使用経験が少なく、有効性・安全性は確立していないことから、これらの患者に本剤を投与する際はリスクとベネフィットを十分考慮すること。

2. 用法及び用量

(1) 用法及び用量

通常、成人には、フォンダパリヌクスナトリウムとして2.5mgを1日1回皮下投与する。なお、腎障害のある患者に対しては、腎機能の程度に応じて1.5mg 1日1回に減量する。

(2) 用法及び用量に関連する使用上の注意

- (1) 本剤は皮下注射のみに使用し、筋肉内投与はしないこと。
- (2) 本剤の初回投与は、手術後24時間を経過し、手術創等からの出血がないことを確認してから行うこと。また、投与後に患者の状態を十分に観察できるよう、夜間等に初回投与がなされないように配慮することが望ましい。なお、海外臨床試験において手術後6時間以内に本剤を投与したとき、出血の危険性が増大したとの報告がある。
- (3) 本剤の初回投与は、硬膜外カテーテル抜去あるいは腰椎穿刺から少なくとも2時間を経過してから行うこと。また、初回投与以降にこれらの処置を行う場合には、前回投与から十分な時間をあけ、かつ、予定した次回の投与の少なくとも2時間以上前に実施すること。
- (4) 2回目以降の投与は、1日1回ほぼ一定の時刻に投与することが望ましいが、投与時刻を変更する場合には、前回の投与から少なくとも12時間以上の間隔をあけて投与すること。
- (5) 本剤投与中は、臨床症状の観察や超音波検査等により、血栓塞栓症の有無を観察し、十分な歩行が可能となり静脈血栓塞栓症のリスクが減少するまで本剤を継続投与すること。なお、下肢整形外科手術施行患者では15日間以上、腹部手術施行患者では9日間以上投与した場合の有効性及び安全性は、国内臨床試験においては検討されていない。
- (6) 腎障害のある患者では本剤の血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがある。クレアチニンクリアランス20～30mL/minの患者では、フォンダパリヌクスナトリウムとして1.5mgを1日1回、クレアチニンクリアランス30～50mL/minの患者ではフォンダパリヌクスナトリウムとして2.5mgあるいは出血の危険性が高いと考えられる場合には1.5mgを1日

V. 治療に関する項目

1 回皮下投与すること。(外国人における成績による) (「禁忌」、「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照)

- (7) プロトロンビン時間 (PT-INR) 及び活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) 等の通常の凝固能検査は、本剤に対する感度が比較的 low、薬効をモニタリングする指標とはならないので、臨床症状を注意深く観察し、出血等がみ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 (「薬効薬理」の項参照)。

〈解説〉

- (1) 本剤は皮下投与製剤であり、また、抗凝固剤における一般的注意事項として、筋肉内に投与することにより、筋肉内の血腫があらわれるおそれがある。したがって、筋肉内投与は行わないこと。
- (2) 手術後における抗凝固療法の早期開始は出血の危険性を増大させる可能性がある。したがって、本剤の初回投与は手術後 24 時間を経過し、また、手術創等からの出血がないことを確認してから行うこと。また、投与後初期に必要な対応ができるよう、夜間等に初回投与がなされないように配慮すること。

なお、HFS、THR または TKR 施行患者における海外臨床試験では、手術後 6 時間以内に投与を開始した場合、Major bleeding^{注)} の発現頻度が上昇する傾向がみられている (表参照)。

表 海外臨床試験における初回投与時期別 Major bleeding 発現頻度

本剤 2.5mg 投与症例 (N=3,595)	
Major bleeding 発現例数 80/3,595 (2.2%)	
術創縫合後の本剤初回投与の時期 (hr)	Major bleeding 発現例数
不明	2/28 (7.1%)
< 4	5/106 (4.7%)
4 ≤ < 5	14/489 (2.9%)
5 ≤ < 6	16/742 (2.2%)
6 ≤ < 7	28/1,403 (2.0%)
7 ≤ ≤ 8	13/609 (2.1%)
8 < ≤ 9	0/107 (0.0%)
9 < ≤ 10	0/23 (0.0%)
10 <	2/88 (2.3%)

注) 「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績【参考】出血性有害事象の定義と判定方法」(p.18) 参照

- (3) 脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等と抗凝固剤との併用により、穿刺部位に血腫が生じる可能性がある。また、硬膜外カテーテルを抜去した場合、特に抗凝固効果が認められている状態で抜去した場合も血腫が生じる可能性がある²⁾。したがって本剤の初回投与は、硬膜外カテーテルの抜去あるいは腰椎穿刺から少なくとも 2 時間を経過してから行うこと。また、本剤の初回投与以降にこれらの処置を行う場合には、前回投与から十分な時間をあけ、かつ、予定した次の投与の少なくとも 2 時間以上前に行うこと。

下肢整形外科手術施行患者を対象とした国内臨床試験においては、持続硬膜外麻酔および持続脊椎麻酔 (くも膜下腔内または硬膜外腔内カテーテルの留置) を併用禁止療法と設定した。一方、腹部手術施行患者を対象とした国内臨床試験においては、「治験薬投与期間中のカテーテル抜去の実施は治験薬投与の少なくとも 2 時間以上前とし、前回投与から少なくとも 20 時間あけること、および初回治験薬の投与開始 2 時間前から処置期間終了まで脊椎麻酔針、硬膜外麻酔針の新たな刺入、カテーテルの挿入は行わない」と規定して併用を可能とした。

参考：

海外の麻酔科学会のガイドライン³⁾ におけるカテーテル管理に関する推奨タイミングは表に示すとおりである。

なお、ドイツのガイドラインにおいては、本剤投与後のカテーテル抜去までの間隔、およびカテーテル抜去後本剤投与の間隔を腎障害のある患者では延長することを推奨している。

表 各国ガイドラインのカテーテル管理に関する推奨タイミング

	スペイン	米国	ドイツ	オーストリア	ベルギー
カテーテル抜去タイミング (投与後時間)	36hr	-	20 - 22hr	36hr *	36hr
カテーテル抜去後本剤投与 タイミング (抜去後時間)	12hr	-	2 - 4hr	4hr	12hr

- : 併用は推奨しない

* : 抗第 Xa 因子活性が正常域である場合

- (4) 本剤は1日1回投与の製剤なので、できるだけ毎日ほぼ一定の時刻に投与すること。もし投与時刻を変更する場合には、前回の投与から少なくとも12時間以上の間隔をあけて投与すること。
- (5) 国内における肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症(静脈血栓塞栓症)予防ガイドライン¹⁾では、抗凝固療法の施行期間について、少なくとも十分な歩行が可能となるまで継続すると推奨されている。下肢整形外科手術後の歩行訓練として離床、平行棒内の歩行、両松葉杖、歩行器による歩行、片松葉杖、Tステッキ歩行などがあり、それに伴い荷重の程度が徐々に増加する。介助の必要がなく、体重による負荷をかけた十分な歩行ができるまで回復すると、下腿筋のポンプ作用が十分に機能し、静脈灌流が増加するため、静脈血栓塞栓症のリスクは軽減されると考えられる。したがって、本剤の投与は、介助や監視がなくても全荷重での自立歩行が可能となるまで継続すること。また、本剤の使用により静脈血栓塞栓症のリスクが消失する訳ではないため、本剤投与中は、臨床症状の観察や超音波検査等を行い、血栓塞栓症の有無を確認すること。

下肢整形外科手術施行患者を対象とした国内臨床試験では、本剤の投与期間は術後10日～14日間で、可能な限り14日間投与するよう設定した。また、腹部手術施行患者を対象とした国内臨床試験では、一般的に腹部手術は下肢整形外科手術と比較すると入院期間が短いことが多く、また、多くの患者が手術の翌日もしくは翌々日に歩行を開始し、離床時期も比較的早期となることから、本剤の投与期間は術後4日～8日間で、可能な限り8日間投与するよう設定し、有効性、安全性について検討を行った。

したがって、下肢整形外科手術施行患者では15日間以上、腹部手術施行患者では9日間以上投与した場合の有効性、安全性は検討されていない。

- (6) 本剤は腎臓を介して排泄されることから、腎障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇し出血の危険性が增大するおそれがあるため、クレアチンクリアランスに応じて、投与量を減量する必要がある。

クレアチンクリアランスが20mL/min以上の患者について、THR、HFS施行患者における海外臨床試験の薬物動態成績を用いて母集団薬物動態解析を実施し、血中濃度推移をシミュレーションした結果、クレアチンクリアランスが20～30mL/min未満の患者に本剤1.5mgを投与することにより、クレアチンクリアランス30mL/min以上の患者に本剤2.5mgを投与した時と同程度の曝露量になることが推測された。

したがって、クレアチンクリアランス20～30mL/min未満の患者に対しては、本剤の投与量を1.5mg1日1回に減量すること。

クレアチンクリアランスが30～50mL/min未満の患者に対しては2.5mgを1日1回、あるいは出血の危険性が高いと考えられる場合は、1.5mgを1日1回投与すること。なお、出血の危険性が增大するおそれがある患者として、腎障害のある患者以外に、出血する可能性が高い患者(出血傾向のある患者、消化管潰瘍の患者、頭蓋内出血後又は脳脊髄や眼の手術後日の浅い患者など)、体重40kg未満の患者、重度の肝障害のある患者、抗凝固作用を有する薬剤を併用している患者などが考えられる[「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 5. 慎重投与内容とその理由]: p.31～32、「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 7. 相互作用]: p.34 参照]。

また、クレアチンクリアランス20mL/min未満の重度腎障害患者に対しては投与禁忌となっ

V. 治療に関する項目

ている。「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 2. 禁忌内容とその理由」(p.29～30) もあわせて参照のこと。

クレアチニンクリアランスに応じた本剤の投与量については、以下を参照のこと。

クレアチニンクリアランス (mL/min)	投与量
≥ 50	2.5mg を 1 日 1 回
30 ≤ < 50	2.5mg を 1 日 1 回あるいは 出血の危険性が高いと考えられる場合は 1.5mg を 1 日 1 回
20 ≤ < 30	1.5mg を 1 日 1 回
< 20	禁忌

(7) 本剤の投与により、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、活性化凝固時間 (ACT)、プロトロンビン時間 (PT-INR)、出血時間、線溶活性といった通常の凝固能検査に臨床上有意な影響はみられないため、通常の凝固能検査は、本剤の薬効をモニタリングする指標とはならない。したがって、本剤投与中は患者の臨床症状等を十分に観察し、出血等がみられた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

なお、海外において、本剤の用量を 2.8mg から 28.6mg まで増加させた健康成人における臨床試験において、活性化部分トロンボプラスチン時間、プロトロンビン時間、出血時間の有意な延長はみられなかったと報告されている⁴⁾。

〈ヒト血液凝固時間に及ぼす影響〉

フォンダパリヌクスナトリウム 2.5mg 投与により、APTT、ACT、PT-INR、出血時間、線溶活性といった通常の凝固能検査に臨床上有意な影響はみられなかった。

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (2) 薬効を裏付ける試験成績」(p.20) 参照

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

(2) 臨床効果

下肢整形外科手術

(1) 待機的 TKR 施行患者における成績 (プラセボとの無作為化二重盲検比較用量設定試験)

待機的 TKR 施行患者 426 例を対象として、フォンダパリヌクスナトリウム 0.75、1.5、2.5、3.0mg 又はプラセボを 1 日 1 回 10～14 日間皮下投与した。各投与群における静脈血栓塞栓症の発現頻度は、フォンダパリヌクスナトリウム 0.75mg 群で 34.2%、1.5mg 群で 21.3%、2.5mg 群で 16.2%、3.0mg 群で 9.5%、プラセボ群で 65.3% であり、フォンダパリヌクスナトリウム群ではプラセボ群に比べて有意に静脈血栓塞栓症の発現頻度が減少した (表)。

表 TKR 施行患者における静脈血栓塞栓症の発現頻度

項目	プラセボ群	フォンダパリヌクスナトリウム群			
		0.75mg	1.5mg	2.5mg	3.0mg
発現頻度 (例数)	65.3% (49/75)	34.2% (27/79)	21.3% (16/75)	16.2% (12/74)	9.5% (7/74)
95% 信頼区間	53.5 - 76.0	23.9 - 45.7	12.7 - 32.3	8.7 - 26.6	3.9 - 18.5
Cochran-Armitage 傾向性検定(p)		1×10^{-14}			
Fisher の直接確率検定(p)*	-	0.0002	8×10^{-8}	9×10^{-10}	6×10^{-13}

*プラセボ群との比較

なお、Major bleeding はフォンダパリヌクスナトリウム 2.5mg 群で 1 例、3.0mg 群で 1 例、プラセボ群で 1 例に認められたが、その内訳は、2 単位以上の輸血を必要とした症例が 2 例（2.5mg 群、3.0mg 群各 1 例）、2 単位以上の輸血を必要とし、かつヘモグロビン値が 2g/dL 以上低下した症例が 1 例（プラセボ群）であり、フォンダパリヌクスナトリウム群とプラセボ群に有意な差は認められなかった。

(2) 待機的 THR 施行患者における成績（プラセボとの無作為化二重盲検比較用量設定試験）

待機的 THR 施行患者 406 例を対象として、フォンダパリヌクスナトリウム 0.75、1.5、2.5、3.0mg 又はプラセボを 1 日 1 回 10～14 日間皮下投与した。各投与群における静脈血栓塞栓症の発現頻度は、フォンダパリヌクスナトリウム 0.75mg 群で 24.2%、1.5mg 群で 4.6%、2.5mg 群で 7.4%、3.0mg 群で 14.3%、プラセボ群で 33.8% であり、0.75mg 群を除き、フォンダパリヌクスナトリウム群ではプラセボ群に比べて有意に静脈血栓塞栓症の発現頻度が減少した（表）。

表 THR 施行患者における静脈血栓塞栓症の発現頻度

項目	プラセボ群	フォンダパリヌクスナトリウム群			
		0.75mg	1.5mg	2.5mg	3.0mg
発現頻度 (例数)	33.8% (25/74)	24.2% (15/62)	4.6% (3/65)	7.4% (5/68)	14.3% (10/70)
95% 信頼区間	23.2 - 45.7	14.2 - 36.7	1.0 - 12.9	2.4 - 16.3	7.1 - 24.7
Cochran-Armitage 傾向性検定(p)	0.0001				
Fisher の直接確率検定(p)*	-	0.26	1×10^{-5}	0.0001	0.0069

*プラセボ群との比較

なお、Major bleeding はフォンダパリヌクスナトリウム 0.75mg 群で 1 例、2.5mg 群で 2 例に認められたが、その内訳は、2 単位以上の輸血を必要とした症例が 2 例（0.75mg 群、2.5mg 群各 1 例）、ヘモグロビン値が 2g/dL 以上低下した症例が 1 例（2.5mg 群）であり、フォンダパリヌクスナトリウム群とプラセボ群に有意な差は認められなかった。

(3) 待機的 THR 施行患者における成績（1.5mg 製剤と 2.5mg 製剤の無作為化二重盲検比較試験）

待機的 THR 施行患者 114 例を対象として、フォンダパリヌクスナトリウム 1.5 又は 2.5mg を 1 日 1 回 10～14 日間皮下投与した。各投与群における静脈血栓塞栓症の発現頻度は、フォンダパリヌクスナトリウム 1.5mg 群で 8.3%、2.5mg 群で 2.2% であった（表）。

表 THR 施行患者における静脈血栓塞栓症の発現頻度

項目	フォンダパリヌクス ナトリウム 1.5mg 群	フォンダパリヌクス ナトリウム 2.5mg 群
発現頻度 (例数)	8.3% (4/48)	2.2% (1/46)
95% 信頼区間	2.3 - 20.0	0.1 - 11.5

なお、Major bleeding が認められた症例はなかった。

(4) HFS 施行患者における成績（2.5mg 製剤の非盲検試験）⁵⁾

股関節（大腿骨近位部）骨折手術施行患者 48 例を対象として、フォンダパリヌクスナトリウム 2.5mg を 1 日 1 回 10～14 日間皮下投与した。フォンダパリヌクスナトリウム 2.5mg 群における静脈血栓塞栓症の発現頻度は、21.6% であった（表）。

表 HFS 施行患者における静脈血栓塞栓症の発現頻度

項目	フォンダパリヌクス ナトリウム 2.5mg 群
発現頻度 (例数)	21.6% (8/37)
95% 信頼区間	9.8 - 38.2

なお、Major bleeding が認められた症例はなかった。

V. 治療に関する項目

腹部手術

(5) 腹部手術施行患者における成績（オープンラベル試験）

腹部の癌の大手術又は骨盤内悪性腫瘍根治術施行患者 120 例を対象として、フォンダパリヌクスナトリウム 2.5mg を 1 日 1 回 4～8 日間皮下投与又は間欠的空気圧迫法を実施した。間欠的空気圧迫法は一律の使用規定を設けず各医療機関の通常の使用法に従った。各群における静脈血栓塞栓症の発現頻度は、フォンダパリヌクスナトリウム 2.5mg 群で 10.8%、間欠的空気圧迫法群で 17.6%であった(表)。

表 腹部手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発現頻度

項目	フォンダパリヌクスナトリウム 2.5mg 群	間欠的空気圧迫法群*
発現頻度 (例数)	10.8% (7/65)	17.6% (6/34)
95%信頼区間	4.4 - 20.9	6.8 - 34.5

*間欠的空気圧迫法群は参考として設定したものであり、統計学的な比較対照群ではない。

なお、Major bleeding が認められた症例はなかった。

(3) 臨床薬理試験

日本人健康成人及び健康高齢者にフォンダパリヌクスナトリウム 8.0mg までの単回皮下投与、2.5mg 単回静脈内点滴投与、又は 3.0mg までの 1 日 1 回 7 日間反復皮下投与の結果、治験薬との関連性が否定できない主な有害事象は APTT 延長、PT-INR 延長であった。いずれも軽度であり処置なく消失した。また、日本人健康成人を対象としたフォンダパリヌクスナトリウム 16mg までの単回静脈内投与試験で報告された治験薬との関連性が否定できない有害事象は、APTT 延長（12mg 群 2 件）及び出血 NOS*（16mg 群 1 件）でいずれも軽度であり処置なく消失した。PT-INR 及び APTT に投与量に関連した延長傾向がみられたが、その他の血液凝固パラメータ（AT Ⅲ、抗Ⅱ a 活性、フィブリノゲン）に臨床問題となる変動はみられなかった。

日本人健康成人男性にフォンダパリヌクスナトリウム 8.0mg を 1 日 1 回 7 日間反復静脈内投与した結果、治験薬との関連性が否定できない有害事象として、フォンダパリヌクスナトリウム群の PT-INR 延長 1 件、PT-INR 延長及び APTT 延長 5 件、プラセボ群の出血時間延長 1 件であり、いずれも軽度で処置なく消失した。

いずれの試験においても重篤な有害事象の発現はなく、有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

*NOS : not otherwise specified（詳細不明）

注) 用法・用量が承認事項と異なる。

(4) 探索的試験

海外で待機的 TKR 施行患者又は待機的 THR 施行患者を対象に 2 つの用量反応試験が実施された。THR 施行患者を対象とした DRI2643 試験（Pentathlon）では、095-001 試験と同じフォンダパリヌクスナトリウム 0.75～8.0mg の 5 用量群に加え、欧米で VTE 予防薬として汎用されている低分子量ヘパリンのエノキサパリンナトリウム（エノキサパリン）を対照群に設定した。

095-001 試験（待機的 TKR 施行患者を対象）

本試験は、待機的 TKR 施行患者 318 例を対象に、深部静脈血栓症（DVT）の予防に対するフォンダパリヌクスナトリウムの至適用量を検討する目的で実施された。本試験におけるフォンダパリヌクスナトリウムの用量は 0.75、1.5、3.0、6.0 及び 8.0mg の 5 用量とし、無作為化、非盲検にて検討した。

フォンダパリヌクスナトリウムの投与は術創縫合後 6 ± 2 時間から5～10日間、1日1回皮下注射により行った。治験薬の最終投与後12時間以内に静脈造影を実施し、有効性評価項目の判定は中央独立判定委員会が盲検下にて行った。有効性の主要評価項目はDVTの発現頻度とし、副次的評価項目はVTE及び肺血栓塞栓症（PE）の発現頻度とした。

DRI2643 試験（待機的 THR 施行患者を対象：Pentathlon）⁶⁾

本試験は、待機的 THR 施行患者 950 例を対象に、VTE の予防に対するフォンダパリヌクスナトリウムの至適用量を検討する目的で実施された。本試験におけるフォンダパリヌクスナトリウムの用量は 0.75、1.5、3.0、6.0 及び 8.0mg の 5 用量としエノキサパリンを比較対照薬として、無作為化、二重盲検にて検討した。フォンダパリヌクスナトリウムは術創縫合後 6 ± 2 時間から5～10日間、1日1回皮下投与した。一方、エノキサパリンは、術創縫合後12～24時間から5～10日間、30mgを1日2回皮下投与した。治験薬の最終投与後24時間以内に静脈造影を実施し、中央独立判定委員会により盲検下にてDVTの判定が行われた。有効性の主要評価項目は、VTE（DVT又はPE）の発現頻度とし、副次的評価項目はDVT及びPEの発現頻度とした。

2つの用量反応試験のうち、DRI2643 試験（Pentathlon）において、エノキサパリン群とフォンダパリヌクスナトリウム 0.75mg 及び 1.5mg 群の間に有意な VTE の発現頻度の差はみられなかったが、3.0mg 群では有意な差が認められた（ $p=0.019$ ）。一方、Major bleeding の発現頻度に関して、エノキサパリン群の 95% 信頼区間の下限值（1.6%）に相当するフォンダパリヌクスナトリウム用量の 95% 信頼区間の上限、下限が、それぞれ 2.6mg、1.3mg であった。このことから、フォンダパリヌクスナトリウムの推奨用量は 2.5mg と考えられた。また、095-001 試験の成績からも、フォンダパリヌクスナトリウム 2.5mg は優れた有効性を示すことが予測されたため、第Ⅲ相試験におけるフォンダパリヌクスナトリウムの用量は 2.5mg の 1 日 1 回皮下投与とした。

注) 用法・用量が承認事項と異なる。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

国内用量反応試験におけるフォンダパリヌクスナトリウムの用量範囲は、海外で先行して実施された待機的 TKR 及び待機的 THR 施行患者を対象とする 2 つの用量反応試験（095-001、DRI2643 試験（Pentathlon））の成績を参考に設定した。「上記（4）探索的試験：用量反応探索試験」（p.13～14）参照。海外の用量反応試験では、いずれもフォンダパリヌクスナトリウム 0.75、1.5、3.0、6.0 又は 8.0mg が 5～10 日間投与され、有効性（VTE の発現頻度）及び安全性（Major bleeding の発現頻度）において用量反応性が認められた。更に、0.75～3.0mg までの範囲において、フォンダパリヌクスナトリウムの忍容性が認められた。したがって、国内臨床試験におけるフォンダパリヌクスナトリウムの最大用量を 3.0mg とし、低用量には海外の用量反応試験と同じく 0.75mg と 1.5mg の 2 用量を設定した。海外ではこれらの用量反応試験の成績を基に、フォンダパリヌクスナトリウムの至適用量が 2.5mg であると推定し、第Ⅲ相試験（095-002（Pentamaks）、63118（Ephesus）、EFC2442（Pentathlon 2000）及び EFC2698（Penthifra）試験）でフォンダパリヌクスナトリウム 2.5mg の有効性と安全性が確認された。そのため、国内臨床試験においてはフォンダパリヌクスナトリウム 2.5mg も検討用量とした。

以上より、国内臨床試験ではフォンダパリヌクスナトリウムの 4 用量（0.75、1.5、2.5 及び 3.0mg）を設定し、有効性における用量反応性を検討した。「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績（2）臨床効果」（p.11～13）参照。

2) 比較試験

下肢整形外科手術

海外における第Ⅲ相試験としては、待機的 TKR 施行患者を対象に 1 試験（095-002 試験（Pentamaks））、また待機的 THR 施行患者を対象に 2 試験（63118（Ephesus）、EFC2442（Pentathlon 2000）試験）が実施され、更に HFS 施行患者を対象とした 1 試験（EFC2698 試験（Penthifra））の計 4 試験が実

V. 治療に関する項目

施された。

いずれの試験においても手術日 (Day1) の術創縫合後 6 ± 2 時間に投与を開始し、 7 ± 2 日間反復投与した。すべての試験の対照群としてエノキサパリンを用いたが、エノキサパリンの用法・用量は、試験により異なった。すなわち、米国を中心に実施された2試験 (095-002 (Pentamaks)、EFC2442 (Pentathlon 2000) 試験) では、エノキサパリンは 30mg 1日2回皮下投与 (術後投与開始) され、また、欧州を中心に実施された2試験 (63118 (Ephesus)、EFC2698 (Penthifra) 試験) では、エノキサパリンは 40mg 1日1回皮下投与 (術前投与開始) された。これらは、それぞれの試験の実施地域 (国) における推奨用法・用量に基づくものである。

095-002 試験 (Pentamaks)

待機的 TKR 又は再置換術後の DVT 及び症候性 PE の予防に対するフォンダパリヌクスナトリウム皮下投与のエノキサパリンを対照とする、多施設共同、無作為化、二重盲検比較試験⁷⁾

待機的 TKR 又は再置換術施行患者を対象に、VTE (DVT 又は症候性 PE) の予防に対し、エノキサパリン 30mg 1日2回皮下投与 (術創縫合後、 $18 \pm 2 \sim 24$ 時間に投与を開始し、 7 ± 2 日間投与) を比較対照として、フォンダパリヌクスナトリウム 2.5mg 1日1回皮下投与 (術創縫合後 6 ± 2 時間に投与を開始し、 7 ± 2 日間投与) の有効性が優れていることを検証した。

TKR 施行予定の患者 1,049 例 (フォンダパリヌクスナトリウム群:526 例、エノキサパリン群:523 例) が無作為化された。

TKR 施行患者における VTE (DVT 又は PE) の発現頻度は、エノキサパリン群に比べてフォンダパリヌクスナトリウム群で有意に低かった (フォンダパリヌクスナトリウム群: 12.5%、エノキサパリン群: 27.8%、 $p=2.7 \times 10^{-7}$)。同様に、全 DVT の発現頻度においてもフォンダパリヌクスナトリウム群の発現頻度が有意に低かった ($p=9.6 \times 10^{-7}$)。出血性有害事象に関しては、Any bleeding の発現頻度は両群間で差はなく、Major bleeding の発現頻度はエノキサパリン群に比べてフォンダパリヌクスナトリウム群で高かったが、Minor bleeding ではエノキサパリン群に比べてフォンダパリヌクスナトリウム群で低かった。有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度においても両群間で差はなく、安全性プロファイルは同様であった。

以上のことから、TKR 施行患者又は再置換術施行患者における VTE (DVT 又は PE) の予防に関し、フォンダパリヌクスナトリウム 2.5mg 1日1回皮下投与はエノキサパリン 30mg 1日2回皮下投与と比べて優れていることが示された。

63118 試験 (Ephesus)

待機的 THR 後の DVT 及び症候性 PE の予防に対するフォンダパリヌクスナトリウム皮下投与のエノキサパリンを対照とする、多施設共同、無作為化、二重盲検比較試験⁸⁾

待機的 THR 又は再置換術施行患者を対象に、VTE (DVT 又は症候性 PE) の予防に対し、エノキサパリン 40mg 1日1回皮下投与 (手術開始前 12 ± 2 時間に投与を開始し、 7 ± 2 日間投与) を比較対照として、フォンダパリヌクスナトリウム 2.5mg 1日1回皮下投与 (術創縫合後 6 ± 2 時間に投与を開始し、 7 ± 2 日間投与) の有効性が優れていることを検証した。

THR 施行予定の患者 2,309 例 (フォンダパリヌクスナトリウム群:1,155 例、エノキサパリン群:1,154 例) が無作為化された。

THR 施行患者における VTE (DVT 又は PE) の発現頻度は、エノキサパリン群に比べてフォンダパリヌクスナトリウム群で有意に低かった (フォンダパリヌクスナトリウム群: 4.1%、エノキサパリン群: 9.2%、 $p=9 \times 10^{-6}$)。同様に、全 DVT 及び近位 DVT の発現頻度においてもフォンダパリヌクスナトリウム群の発現頻度が有意に低かった (それぞれ、 $p=1.1 \times 10^{-5}$ 、 $p=0.0021$)。出血性有害事象に関しては、Any bleeding の発現頻度は両群間で有意な差はなかった。有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度においても両群間で差はなく、安全性プロファイルは同様であった。

以上のことから、THR 施行患者又は再置換術施行患者における VTE (DVT 又は PE) の予防に関し、フォンダパリヌクスナトリウム 2.5mg 1日1回皮下投与はエノキサパリン 40mg 1日1回皮下投与に比べて優れていることが示された。

EFC2442 試験 (Pentathlon 2000)

待機的 THR 又は再置換術後の DVT 及び症候性 PE の予防に対するフォンダパリヌクスナトリウム皮下投与のエノキサパリンを対照とする、多施設共同、無作為化、二重盲検比較試験⁹⁾

待機的 THR 又は再置換術施行患者を対象に、VTE (DVT 又は症候性 PE) の予防に対し、エノキサパリン 30mg 1 日 2 回皮下投与 (術創縫合後 18±2 ~ 24 時間に投与を開始し、7±2 日間投与) を比較対照として、フォンダパリヌクスナトリウム 2.5mg 1 日 1 回皮下投与 (術創縫合後 6±2 時間に投与を開始し、7±2 日間投与) の有効性が優れていることを検証した。

THR 施行予定の患者 2,275 例 (フォンダパリヌクスナトリウム群:1,138 例、エノキサパリン群:1,137 例) が無作為化された。

THR 施行患者における VTE (DVT 又は PE) の発現頻度は、エノキサパリン群に比べてフォンダパリヌクスナトリウム群で低かった (フォンダパリヌクスナトリウム群:6.1%、エノキサパリン群:8.3%、 $p=0.099$)。なお、全 DVT の発現頻度において、フォンダパリヌクスナトリウム群の発現頻度はエノキサパリン群よりも有意に低かった ($p=0.047$)。また、症候性 VTE の発現頻度においても、フォンダパリヌクスナトリウム群はエノキサパリン群と比べて有意に低かった ($p=0.0062$)。出血性有害事象に関しては、Any bleeding の発現頻度は両群間で差はなく、Major bleeding の発現頻度においても両群間で有意な差はなかった。有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度においても両群間で差はなく、安全性プロファイルは同様であった。

以上のことから、THR 施行患者又は再置換術施行患者における VTE (DVT 又は PE) の予防に関し、フォンダパリヌクスナトリウム 2.5mg 1 日 1 回皮下投与はエノキサパリン 30mg 1 日 2 回皮下投与に比べて優れていることが示された。

EFC2698 試験 (Penthifra)

HFS 後の DVT 及び症候性 PE の予防に対するフォンダパリヌクスナトリウム皮下投与のエノキサパリンを対照とする、多施設共同、無作為化、二重盲検比較試験¹⁰⁾

HFS 施行患者を対象に、VTE (DVT 又は症候性 PE) の予防に対し、エノキサパリン 40mg 1 日 1 回皮下投与 (手術開始前 12±2 時間に投与を開始し、7±2 日間投与) を比較対照として、フォンダパリヌクスナトリウム 2.5mg 1 日 1 回皮下投与 (術創縫合後 6±2 時間あるいは手術開始前 12±2 時間に投与を開始し、7±2 日間投与) の有効性と安全性を検証した。

HFS 施行予定の患者 1,711 例 (フォンダパリヌクスナトリウム群:849 例、エノキサパリン群:862 例) が無作為化された。

HFS 施行患者における VTE (DVT 又は PE) の発現頻度は、エノキサパリン群に比べてフォンダパリヌクスナトリウム群で有意に低かった (フォンダパリヌクスナトリウム群:8.3%、エノキサパリン群:19.1%、 $p=2.6 \times 10^{-8}$)。同様に、全 DVT 及び近位 DVT の発現頻度においてもフォンダパリヌクスナトリウム群の発現頻度が有意に低かった (それぞれ、 $p=1 \times 10^{-8}$ 、 $p=0.0001$)。出血性有害事象に関しては、Any bleeding の発現頻度は両群間で差はなく、特に Major bleeding の発現頻度は両群で同様であり、その大多数は術創部位に関連したものであった。有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度において両群間で差はなく、安全性プロファイルは同様であった。

以上のことから、HFS 施行患者における VTE (DVT 又は PE) の予防に関し、フォンダパリヌクスナトリウム 2.5mg 1 日 1 回皮下投与はエノキサパリン 40mg 1 日 1 回皮下投与に比べて優れた有効性と同等の安全性を有することが示された。

腹部手術

海外における第Ⅲ相試験としては、腹部手術施行患者を対象とした 2 試験が実施されている。EFC3557 試験においては術創縫合後 6 ~ 7 時間、AR3103414 試験においては、術創縫合後 6 ~ 8 時間後にフォンダパリヌクスナトリウム 2.5mg の 1 日 1 回皮下投与を開始し、いずれも 7±2 日間反復投与した。

EFC3557 試験

高リスクの腹部手術施行患者を対象とし、ダルテパリンナトリウム（ダルテパリン）を対照とする、多施設共同、無作為化、二重盲検比較試験¹¹⁾

高リスクの腹部手術を受ける患者を対象として、VTE（DVT 又は症候性 PE）の予防におけるフォンダパリヌクスナトリウム 2.5mg 1日1回皮下投与（術創縫合後6～7時間に投与を開始し、7±2日間投与）またはダルテパリン 5000IU 1日1回皮下投与（初回投与（手術開始2時間前）及び投与2回目（初回投与の12時間後）は2500IUを投与、その後5000IUとし、7±2日間投与）した際の有効性と安全性を比較した。

腹部手術施行患者 2,927 例（フォンダパリヌクスナトリウム 2.5mg 群：1465 例、ダルテパリン群：1,462 例）が無作為化された。

高リスクの腹部手術施行患者において、フォンダパリヌクスナトリウム 2.5mg 群における VTE(DVT 又は PE)の発現頻度はダルテパリン群より低かった(フォンダパリヌクスナトリウム 2.5mg 群:4.6%、ダルテパリン群：6.1%)。オッズ比の減少は - 25.8% (95% CI： - 49.7 ~ 9.5%) であり、フォンダパリヌクスナトリウム 2.5mg 群はダルテパリン群に対して非劣性であることが示された。主要安全性評価項目である処置期間における Major bleeding の発現頻度は、両群間で有意な差はなかった (p = 0.12)。また、有害事象および重篤な有害事象は両群間で明らかな違いはなかった。

以上より、高リスクの腹部手術施行患者における VTE 予防に対し、フォンダパリヌクスナトリウムの優れた有効性および忍容性が確認された。

AR3103414 試験

腹部の大手術を受ける患者を対象としフォンダパリヌクスナトリウムと間欠的空気圧迫法（IPC）の併用時の有効性を IPC 単独群を対照として検証する、多施設共同、無作為化、二重盲検比較試験¹²⁾

VTE の発現リスクが増加している腹部手術施行患者で、IPC による VTE（DVT 又は PE）の予防を行う患者におけるフォンダパリヌクスナトリウム 2.5mg 1日1回皮下投与（術創縫合後、6～8時間に投与を開始し、7±2日間投与）の有効性と安全性を、プラセボを比較対照として検証した。

腹部手術施行患者 1,309 例（フォンダパリヌクスナトリウム 2.5mg 群：650 例、プラセボ群：659 例）が無作為化された。

フォンダパリヌクスナトリウム 2.5mg 群はプラセボ群に比べて有意に VTE（DVT 又は PE）の発現頻度を減少させ（フォンダパリヌクスナトリウム 2.5mg 群：1.7%、プラセボ群：5.3%、p = 0.004）、オッズ比の減少は - 69.8% (95% CI： - 87.3 ~ - 27.9%)、相対リスクの減少は - 68.6% (95% CI： - 86.6 ~ - 26.8%) であった。フォンダパリヌクスナトリウム 2.5mg 群における Major bleeding の発現頻度はプラセボ群に比べて有意に高かったが（フォンダパリヌクスナトリウム 2.5mg 群:1.6%、プラセボ群:0.2%、p = 0.006）、致死性または重要部位における出血は認められなかった。また、Major bleeding のほとんどは、術創部位からの出血であった。

以上より、フォンダパリヌクスナトリウムは IPC と併用することにより、IPC 単独による予防よりも高い有効性を示すことが確認された。また、フォンダパリヌクスナトリウムの安全性プロファイルは他の臨床試験で得られた成績と同様と考えられた。

3) 安全性試験

海外長期予防投与試験（EFC4582 試験：Penthifra Plus）¹³⁾

EFC4582 試験（Penthifra Plus）では HFS 施行患者を対象として、フォンダパリヌクスナトリウム 2.5mg を Day7±1（Day1：手術当日）まで皮下投与した後（第1期 737 例）、引き続き二重盲検下でフォンダパリヌクスナトリウム 2.5mg 又はプラセボを 21±2日間投与した（第2期 656 例）。すなわち、フォンダパリヌクスナトリウムの7日間投与と28日間投与を比較するデザインで実施された。その結果、第2期のフォンダパリヌクスナトリウム群における VTE の発現頻度は 1.4% であり、プラセボ群の 35.0% に比べて有意に低く (p=4.26×10⁻²²)、VTE のフォンダパリヌクスナトリウム群の相対リスクは、95.9% の低下が認められた。

この結果より、HFS 施行患者において、フォンダパリヌクスナトリウム 2.5mg 1日1回により、Day7±1 (Day1:手術当日) まで予防投与を行っても、VTE の発現リスクは長期間持続することが示され、更にフォンダパリヌクスナトリウムを維持投与することが VTE の予防により有効であることが示唆された。

フォンダパリヌクスナトリウムが長期投与された第2期において、Major bleeding の発現頻度、有害事象の発現頻度はプラセボ群と差はなかった。

【参考】 出血性有害事象の定義と判定方法

1. 出血性有害事象の定義

出血性有害事象とは、治験薬が投与された被験者に生じた臨床的に異常と考えられる出血であり、治験薬との関連性の有無は問わないものと定義した。

臨床的に異常と考えられる出血とは、治験担当医師により判断された、手術後に通常観察される出血量を明らかに上まわる出血および予期されない出血と定義した。

2. 出血性有害事象の判定方法

出血性有害事象について、国内の臨床試験においては、安全性検討委員会が、海外の臨床試験においては、中央独立判定委員会が盲検下で下記の判定を行った。

〈Major bleeding〉

以下のいずれかに該当する臨床的に明らかに異常と考えられる出血

- ・致死性の出血
- ・後腹膜出血、頭蓋内出血、重要部位（眼球、副腎、心膜、脊椎など）の出血
- ・再手術を要する術創部位の出血／血腫
- ・発現後 48 時間以内に測定したヘモグロビン値が出血発現前の値に比較して、2g/dL (1.6mmol/L) 以上の減少を伴う出血
- ・発現後 48 時間以内に 900mL (2 単位) 以上の全血ないしは、900mL (2 単位) 以上の全血に由来する赤血球の輸血を要する臨床で明らかな出血（手術後に出血性有害事象に対する処置以外に行われた自己血の被験者への返血は除く）
- ・Bleeding Index (BI) が 2 以上の出血

BI= 出血発現後 48 時間以内に行われた輸血量 (単位数*)+ 出血発現前のヘモグロビン値 (g/dL) - 出血発現後 48 時間以内のヘモグロビン値 (g/dL)

*: 450mL の全血ないし 450mL の全血に由来する赤血球を 1 単位とする。

〈Minor bleeding〉

Major bleeding の定義に該当せず、予期されない臨床的に明らかな出血

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）

① 下肢整形外科手術施行患者に関する特定使用成績調査

目的：VTE の発現リスクが高い下肢整形外科手術施行患者を対象として、使用実態下における安全性及び有効性に関する適正使用情報を収集、評価する。

調査期間：平成 19 年 6 月～平成 21 年 6 月

回収例数：1,274 例

結果：安全性解析対象症例 1,267 例における副作用発現率は 10.6% (134/1,267 例) であった。主な副作用は、処置後出血 40 件、肝機能異常 14 件、処置後血腫 12 件、貧血 10 件、ヘモグロビン減少、処置後挫傷及び皮下出血各 6 件、皮下血腫 4 件、血中アルカリホスファターゼ増加、出血、末梢腫脹及び薬疹各 3 件であった。

有効性解析対象症例 1,257 例（安全性解析対象症例より効果判定不能の 10 例を除く）において、有効性の評価指標である VTE 発現率は 4.5% (57/1,257 例) であった。VTE を発現した患者の内訳は、DVT が 53 例、PE が 1 例、DVT 及び PE ともに発現した症例が 3 例であった。

V. 治療に関する項目

②腹部手術施行患者（泌尿器科、産科、婦人科）に関する特定使用成績調査

目的：VTEの発現リスクが高い泌尿器科、産科及び婦人科における腹部手術施行患者を対象として、使用実態下における安全性及び有効性に関する適正使用情報を収集、評価する。

調査期間：平成20年10月～平成26年9月

回収例数：584例

結果：安全性解析対象症例583例（泌尿器科155例、産科223例、婦人科205例）における副作用発現率は7.4%（43/583例）であった。2件以上報告された副作用は、肝機能異常10件、処置後出血4件、皮下出血3件、血尿、処置後挫傷、貧血、不眠症及び便秘各2件であった。有効性解析対象症例583例において、有効性の評価指標であるVTE発現率は0.7%（4/583例）であった。VTEが発現した症例の内訳は、DVTが2例、PEが1例、DVT及びPEともに発現した症例が1例であった。

③腹部手術施行患者（一般外科）に関する特定使用成績調査

目的：VTEの発現リスクが高い一般外科における腹部手術施行患者を対象として、使用実態下における安全性及び有効性に関する適正使用情報を収集、評価する。

調査期間：平成21年6月～平成24年5月

回収例数：323例

結果：安全性解析対象症例320例における副作用発現率は16.9%（54/320例）であった。3件以上報告された副作用は、肝機能異常18件、C-反応性蛋白増加及び貧血各5件、出血、総蛋白減少及び白血球数増加各4件、血中ビリルビン増加、高アミラーゼ血症、処置後出血及び皮下出血各3件であった。

有効性解析対象症例320例において、有効性の評価指標であるVTE発現率は0.9%（3/320例）であった。VTEが発現した患者の内訳は、DVTが2例、DVT及びPEをともに発現した例が1例であった。

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. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

未分画ヘパリン（ヘパリンカルシウム、ヘパリンナトリウム）

ワルファリンカリウム

低分子量ヘパリン（エノキサパリンナトリウム、レビパリンナトリウム、パルナパリンナトリウム、ダルテパリンナトリウム）

ヘパリノイド（ダナパロイドナトリウム）

合成 Xa 阻害薬（エドキサバントシル酸水和物、リバーロキサバン、アピキサバン）

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

フォンダパリヌクスは AT Ⅲ に高親和性に結合し、AT Ⅲ の抗第 Xa 因子活性を顕著に増強させる¹⁴⁾ ことにより、トロンビン産生を阻害する。フォンダパリヌクスの作用は第 Xa 因子に対して選択的であり、ヘパリンとは異なり、AT Ⅲ の抗トロンビン活性をほとんど増強しない¹⁴⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. 静脈血栓症モデルに対する効果（ラット、ウサギ）

ラットのトロンボプラスチン誘発静脈血栓症モデルにおいて、フォンダパリヌクスナトリウムは皮下投与により大静脈内の血栓形成を抑制し、その ED₅₀ は 0.20mg/kg であった。ラットの大静脈狭窄血栓症モデル及び大静脈非狭窄血栓症モデルにおいて、静脈内投与により血栓形成を抑制し、それらの ED₅₀ は 0.028mg/kg 及び 0.074mg/kg であった。ウサギの Wessler うっ血性血栓症モデルにおいて、0.17mg/kg 以上の皮下投与により、頸静脈内の血栓形成を抑制した。

2. 止血に及ぼす影響（ラット）

ラットの皮下出血モデルにおいて、フォンダパリヌクスナトリウムはヘパリンより軽度の、用量依存性のない出血率の増加を示したが、ラットにおける治療係数（皮下出血率を 3 倍に増加させる用量／血栓形成を 50% 抑制する用量）はヘパリンや低分子ヘパリンより高値を示した。フォンダパリヌクスナトリウムはマウス及びラットの尾先端切断による出血を増大させたが、その作用はプロタミン硫酸塩の投与により、血栓形成抑制作用に影響することなく抑制された。

3. HIT 抗体との交差反応性（*in vitro*）

フォンダパリヌクスは血小板第 4 因子に対してほとんど結合せず、ヘパリン起因性血小板減少症患者血清と交差反応性を示さなかった。

4. ヒト血液凝固時間に及ぼす影響

フォンダパリヌクスナトリウム 2.5mg 投与により、APTT、ACT、PT-INR、出血時間、線溶活性といった通常の凝固能検査に臨床上有意な影響はみられなかった。

(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) 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

次項を参照。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人における薬物動態

日本人健康成人男性 18 例にフォンダパリナクスナトリウム 0.75、2.5、8mg を単回皮下投与した時のフォンダパリナクスの薬物動態パラメータ及び血中濃度推移は以下のとおりであった。フォンダパリナクスは皮下投与後速やかに吸収され、投与後約 2 時間で最高血中濃度に達し、消失半減期は約 14～17 時間であった（表）。フォンダパリナクスナトリウム 0.75～8mg の単回皮下投与において、フォンダパリナクスの薬物動態はほぼ線形性を示した。

表 日本人健康成人男性に本剤を単回皮下投与した時のフォンダパリナクスの薬物動態パラメータ

投与量	C_{max} (mg/L)	t_{max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (mg·hr/L)	$t_{1/2}$ (hr)
0.75mg	0.127±0.015	1.8 (1.5 - 2.5)	—注1)	17.4±4.47
2.5mg	0.335±0.030	2.0 (1.5 - 2.5)	6.62±1.10注2)	16.1±2.50
8mg	0.971±0.125	2.0 (1.5 - 2.0)	16.8±1.54	13.8±0.660

平均値 ± 標準偏差、n=6、 t_{max} ：中央値（範囲）、注1) 算出できず、注2) n=5

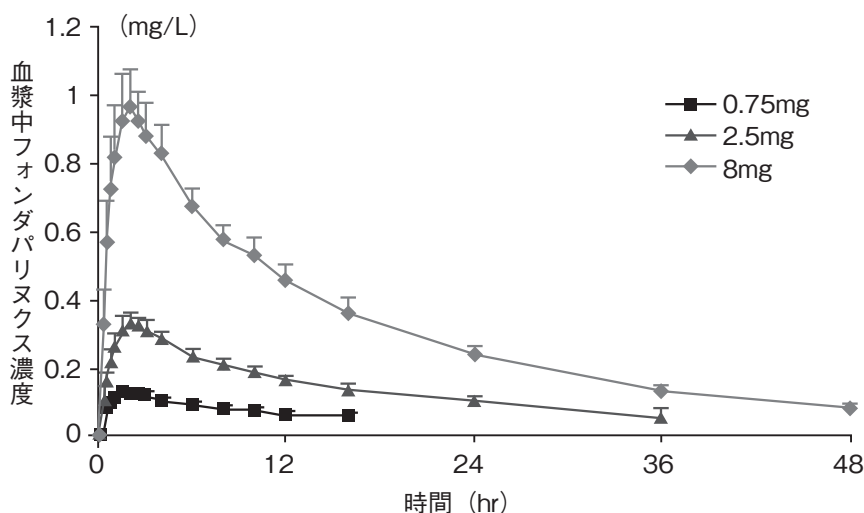


図 単回皮下投与した時の血中フォンダパリナクス濃度推移
(平均値 ± 標準偏差、各投与量 n=6)

2) 健康高齢者における薬物動態

(a) 単回皮下投与

日本人健康高齢男性（69～79歳、クレアチニンクリアランス：75.1～98.2mL/min）6例にフォンダパリナクスナトリウム 2.5mg を単回皮下投与した時、フォンダパリナクスの C_{max} の平均値は 0.314mg/L、 t_{max} の中央値は 2.3 時間であった。また消失半減期は約 18 時間で $AUC_{0-\infty}$ は 7.17mg·hr/L であった。尿中から投与量の約 79% が未変化体として回収され、全身クリアランス (CL/F) の大部分 (83%) が腎クリアランス (CL_r) であった。分布容積は 7.8L であった。

高齢者における薬物動態は、健康成人とほぼ類似していた。

(b) 反復皮下投与

日本人健康高齢男女 24 例（66～80 歳：男性 12 例／女性 12 例、CLcr：53～117mL/min）を対象に、本剤 0.75、1.5、2.5、3.0mg を 1 日 1 回 7 日間反復皮下投与した時の血漿中フォンダパリヌクス濃度推移を図に、フォンダパリヌクスの薬物動態パラメータを表に示した。日本人健康高齢男女におけるフォンダパリヌクスの第 1 日及び第 7 日の C_{max} 及び AUC_{0-24} は用量に比例して増加し、0.75～3.0mg の範囲で線形性を示した。また、1 日 1 回の反復投与において第 3 日には定常状態に到達した。その他のパラメータは投与量にかかわらずほぼ類似した値であった。

C_{max} は男性に対して女性が有意に高かったが、体重補正の結果、その差は小さくなったことから性差よりも体重差による影響が考えられた。また AUC_{0-24} に差は認められなかった。

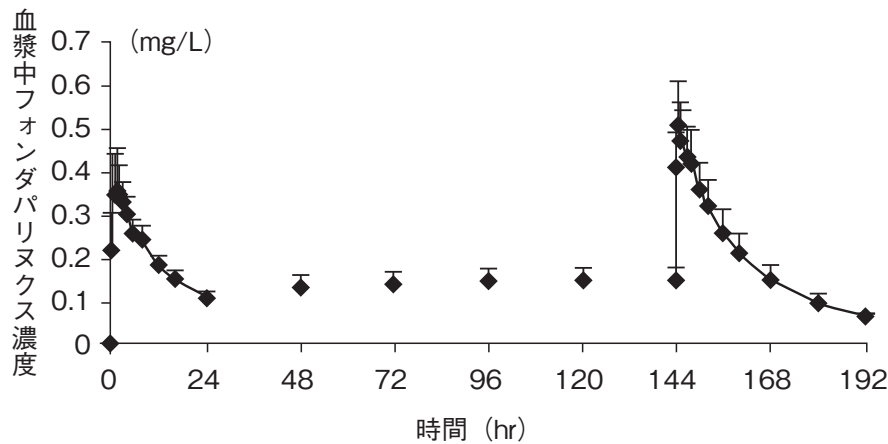


図 日本人健康高齢男女に本剤 2.5mg を 1 日 1 回 7 日間反復皮下投与した時の血漿中フォンダパリヌクス濃度推移（平均値 ± 標準偏差、n=6）

表 日本人健康高齢男女にフォンダパリヌクスナトリウムを 1 日 1 回 7 日間反復皮下投与した時の第 1 日及び第 7 日のフォンダパリヌクスの薬物動態パラメータ（平均値 ± 標準偏差、n=6）

投与量	C_{max} (mg/L)		t_{max} (hr)		AUC_{0-24} (mg·hr/L)			$t_{1/2}$ (hr)
	第 1 日	第 7 日	第 1 日	第 7 日	第 1 日	第 7 日	第 7 日 / 第 1 日	第 7 日
0.75mg	0.110 ± 0.021	0.156 ± 0.037	2(2 - 6)	2(1.5 - 4)	1.58 ± 2.03 ^a	2.42 ± 0.63	1.47 ± 1.80 ^a	18.75 ± 5.50
1.5mg	0.197 ± 0.032	0.277 ± 0.043	2(1.5 - 3)	1.75 (1.5 - 4)	2.82 ± 0.36 ^b	3.92 ± 0.72	1.47 ± 0.08 ^b	18.11 ± 3.31
2.5mg	0.381 ± 0.073	0.516 ± 0.093	1.5(1 - 3)	1(1 - 1.5)	4.80 ± 0.69	6.71 ± 1.20	1.40 ± 0.14	18.12 ± 1.46
3.0mg	0.431 ± 0.093	0.577 ± 0.104	2(1 - 3)	1.5(1 - 2)	5.60 ± 0.98	7.67 ± 1.40	1.37 ± 0.08	16.69 ± 1.99

t_{max} : 中央値 (範囲)、a : n=2 のため実測値、b : n=5

3) THR 又は HFS 施行患者における薬物動態 (外国人データ)

用量反応性試験 (DRI2643 試験 (Pentathlon) : 投与量 0.75～8mg) 及び第Ⅲ相臨床試験 (EFC2442 (Pentathlon 2000)、及び EFC2698 (Penthifra) 試験 : 投与量 2.5mg) に参加した欧米の待機的 THR 又は HFS 施行患者を対象としてフォンダパリヌクスナトリウムを皮下投与した時の薬物動態について、母集団薬物動態解析又は血漿中フォンダパリヌクス濃度データを検討した。

各患者集団の薬物動態解析はそれぞれ試験ごとに実施した。患者で得られたデータは健康成人と同様、薬物動態に線形性がみられた。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

2.5 又は 3mg 投与における母集団薬物動態解析で算出したフォンダパリヌクスの薬物動態パラメータを表に示した。欧米の待機的 THR 又は HFS 施行患者の CL、Vd、 t_{max} 、AUC は健康成人の値（POP5108 試験）と類似していた。

表 待機的 THR 又は HFS 施行患者の母集団薬物動態解析で算出したフォンダパリヌクスの薬物動態パラメータ及び健康被験者の薬物動態パラメータ

試験名 (投与量)	対象	CL (mL/min)	Vd _{ss} (L)	t_{max} (hr)	$t_{1/2\beta}$ (hr)	C _{maxss} (mg/L)	C _{minss} (mg/L)	AUC (mg·hr/L)
DRI2643 試験 (Pentathlon) (3mg ^a) n=163	待機的 THR 又は HFS 施行患者	7.98 ± 2.12	8.27 ± 2.78	2.73 ± 0.38 ^c	14.37 ± 6.48	0.425 ± 0.101 ^c	0.122 ± 0.065 ^c	5.93 ± 1.87
EFC2442 試験 (Pentathlon 2000) (2.5mg) n=64 ^b		7.25 ± 2.27	16.5 ± 11.0	2.84 ± 0.52 ^d	36.7 ± 22.6	0.390 ± 0.119 ^d	0.140 ± 0.078 ^d	5.71 ± 2.46
EFC2698 試験 (Penthifra) (2.5mg) n=141		5.53 ± 2.07	9.83 ± 4.13	2.83 ± 0.69 ^e	27.31 ± 13.82	0.500 ± 0.161 ^e	0.193 ± 0.112 ^e	7.58 ± 3.19
POP5108 試験 (2.5mg) n=10	健康被験者	5.48 ± 1.03	8.3 ± 0.9	2.5 (1.5-4.0) ^f	17.9 ± 3.1	0.576 ± 0.051	—	7.82 ± 1.34

平均値 ± 標準偏差

a：DRI2643(Pentathlon)は3mg投与、b：外れ値の1例を除外、c：n=161、d：n=53、e：n=133、f：中央値(範囲)

CL：全身クリアランス、Vd_{ss}：定常状態の分布容積、 t_{max} ：定常状態における最高血漿中濃度到達時間、 $t_{1/2\beta}$ ：ベータ相における半減期、C_{maxss}：定常状態における最高濃度、C_{minss}：定常状態における最低濃度

DRI2643 試験(Pentathlon): 待機的 THR 施行患者を対象とした用量反応性試験。欧米の待機的 THR 施行患者に DVT 予防のためフォンダパリヌクスナトリウム 0.75、1.5、3.0、6.0、8.0mg の 5 用量を 1 日 1 回 5 ～ 10 日間反復皮下投与した。

EFC2442 試験(Pentathlon 2000): 待機的 THR 施行患者を対象とした第Ⅲ相試験。欧米の待機的 THR 施行患者に VTE (DVT 又は PE) 予防のためフォンダパリヌクスナトリウム 2.5mg を 5 ～ 9 日間 1 日 1 回反復皮下投与した。

EFC2698 試験(Penthifra): HFS 施行患者を対象とした第Ⅲ相試験。欧米の HFS 施行患者に VTE(DVT 又は PE) 予防のためフォンダパリヌクスナトリウム 2.5mg を 5 ～ 9 日間 1 日 1 回反復皮下投与した。

POP5108 試験：健康成人を対象にフォンダパリヌクスナトリウム 2.5mg を 9 日間反復皮下投与した。

4) 腎障害患者における薬物動態 (外国人データ)

腎機能が正常及び腎機能が低下した欧米人成人男女 20 例を対象に、非盲検により本剤 4mg を単回静脈内投与した時の薬物動態を検討した。被験者は Cockcroft-Gault の式によるクレアチニンクリアランス (以下、CL_{Cr}) 値 [「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 2. 禁忌内容とその理由 (解説) (4) (クレアチニンクリアランス)」(p.30) 参照] より腎機能正常 (CL_{Cr}: 91 ～ 140mL/min)、軽度腎機能低下 (CL_{Cr}: 61 ～ 90mL/min)、中等度腎機能低下 (CL_{Cr}: 31 ～ 60mL/min)、重度腎機能低下 (CL_{Cr}: 10 ～ 30mL/min) に分類した。

腎機能の程度別の血漿中フォンダパリヌクス濃度の推移を図に、フォンダパリヌクスの薬物動態パラメータを表に示した。

フォンダパリヌクスの薬物動態は腎機能の影響を強く受け、腎機能の低下により全身クリアランス

(CL) 及び腎クリアランス (CLr) が減少した。また、消失半減期は延長し AUC_{0-∞}が増加した。フォンダパリヌクスの排泄は腎機能に大きく依存すると考えられた。

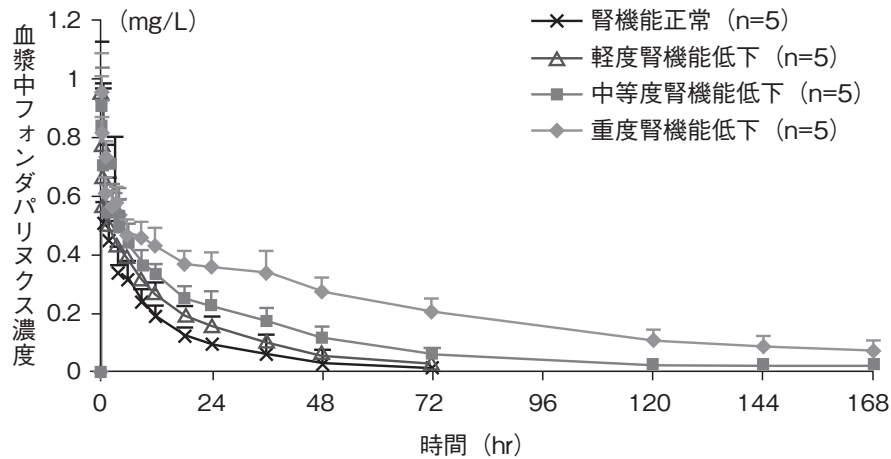


図 腎機能正常者及び腎機能低下者に本剤 4mg を単回静脈内投与した時の血漿中フォンダパリヌクス濃度推移 (平均値 ± 標準偏差)

表 4mg 単回静脈内投与時の腎機能別の薬物動態パラメータ

腎機能の程度 (CLcr : mL/min)	例数	C _{max} (mg/L)	AUC _{0-∞} (mg·hr/L)	t _{1/2} (hr)	CL (mL/min)	CLr (mL/min)
正常(91 - 140)	5	0.914 ± 0.207	7.6 ± 1.2	13.1 ± 3.6	7.82 ± 1.21	5.51 ± 0.54
軽度低下(61 - 90)	5	1.063 ± 0.240	11.5 ± 2.0	17.9 ± 0.94	5.22 ± 1.15	3.77 ± 1.24
中等度低下(31 - 60)	5	1.052 ± 0.179	18.3 ± 4.7	28.7 ± 7.5	3.35 ± 0.85	2.16 ± 0.59
重度低下(10 - 30)	5	1.009 ± 0.175	43.8 ± 8.7	71.5 ± 11.7	1.37 ± 0.29	0.54 ± 0.27

平均値 ± 標準偏差

下肢整形外科手術施行患者を、クレアチニンクリアランスを指標として3段階 (50mL/min 未満、50mL/min 以上 80mL/min 以下、80mL/min 超) に分け母集団薬物動態解析した結果、80mL/min 超の患者に対する全身クリアランスは、50mL/min 以上 80mL/min 以下の患者で 20 ~ 28%、50mL/min 未満の患者で 37 ~ 57% 低下した。

注意：承認の用法は皮下投与であり、用量は 2.5mg を 1 日 1 回皮下投与する。なお、腎障害のある患者に対しては腎機能の程度に応じて 1.5mg 1 日 1 回に減量する。

5) 血液透析患者における薬物動態 (外国人データ)

慢性間欠性血液透析を要する欧米人成人男女 15 例を対象に単盲検 (評価者のみ盲検)、クロスオーバー法により本剤を 4、6、8、10mg、又はダルテパリンナトリウムを単回静脈内投与した時の血液透析の薬物動態への影響を検討した。血液透析開始 5 分前にフォンダパリヌクスナトリウムを投与し、血液透析中 (投与後 0 ~ 4 時間) と血液透析後 (投与後 4 時間以降) の薬物動態パラメータを算出し表に示した。血液透析後の AUC₀₋₄ は、血液透析後である投与後 4 時間以降の消失半減期を用いて推定した。フォンダパリヌクスの消失半減期は、投与量による変化は認められず、血液透析中の 10 ~ 15 時間に対し、血液透析後は 59 ~ 70 時間であった。また、血液透析中の AUC₀₋₄ は、推定した血液透析後の AUC₀₋₄ と比べ約 20% 低かった。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

表 血液透析患者に本剤を単回静脈内投与した時のフォンダパリヌクスの薬物動態パラメータ

投与量	C _{max} (mg/L)	消失半減期 ¹ (hr)		AUC ₀₋₄ ² (mg·hr/L)		血液透析による AUC ₀₋₄ の減少 (%)
		血液透析中	血液透析後	血液透析中	血液透析後	
4mg	1.024±0.311 (n=12)	12.97±3.51 (n=12)	63.59±16.23 (n=11)	2.623±0.946 (n=9)	3.473±1.001 (n=9)	22.89±12.48 (n=7)
6mg	1.279±0.230 (n=12)	15.08±11.49 (n=12)	59.25±16.04 (n=11)	3.858±0.735 (n=10)	4.432±0.807 (n=10)	16.35±7.77 (n=8)
8mg	1.690±0.407 (n=12)	10.46±2.85 (n=11)	63.63±24.1 (n=12)	5.008±0.760 (n=10)	6.315±1.693 (n=10)	21.91±10.18 (n=8)
10mg	1.677±0.336 (n=12)	11.33±6.09 (n=11)	69.87±20.26 (n=11)	5.573±1.245 (n=10)	6.449±1.420 (n=10)	16.1±5.59 (n=8)

平均値 ± 標準偏差

1. 血液透析中は投与後0～4時間、血液透析後は投与後4時間以降の濃度推移より算出

2. 血液透析中は投与後0～4時間、血液透析後は投与後4時間以降の消失半減期より AUC₀₋₄ を推定

本剤4～10mg 静脈内投与における血液透析開始後1時間のフィブリノペプチドA値はダルテパリンナトリウムに比べて有意に高かったが、血液透析終了時にはフォンダパリヌクスナトリウムの高用量(8及び10mg)とダルテパリンナトリウムに有意な差はみられなかった。また、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体(TAT)もフォンダパリヌクスナトリウム及びダルテパリンナトリウムで統計学的に有意な差はみられなかった。本剤はダルテパリンナトリウムと異なりトロンビン生成阻害(TGI)に対して明らかな影響を示さなかった。また、PT又はAPTTへの影響もみられなかった。

6) 肝障害患者における薬物動態(外国人データ)

中等度肝障害患者にフォンダパリヌクスナトリウム7.5mgを単回皮下投与した時の薬物動態は、肝機能による影響を受けなかった。

(4) 中毒域

該当資料なし。

(5) 食事・併用薬の影響

該当しない。

(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

2コンパートメントモデル

(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

日本人健康成人男性18例を対象に、フォンダパリヌクスナトリウム2.5mgを単回皮下投与及び単回静脈内点滴投与した。2.5mg皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティ(AUC_{0-∞}(皮下)/AUC_{0-∞}(静脈内点滴))は101%(95%信頼区間:92,111)であった。

(4) 消失速度定数

該当資料なし。

(5) クリアランス（外国人データを含む）

日本人健康成人男性にフォンダパリヌクスナトリウム 0.75～8mg を皮下投与した時の全身クリアランス（CL）は 5.6～7.0mL/min であった。

下肢整形外科手術施行患者を対象とした海外臨床試験における母集団薬物動態解析の結果、フォンダパリヌクスの全身クリアランスは体重の低下に伴って低下する傾向がみられた。

(6) 分布容積

日本人健康成人にフォンダパリヌクスナトリウムを単回で皮下及び静脈内投与した時の分布容積は 7～10L であり、両投与間に差は認められず、フォンダパリヌクスの大部分が血液に分布することが示された。

(7) 血漿蛋白結合率

ヒト血漿にフォンダパリヌクスナトリウムを添加し、37℃で 30 分間インキュベートした後、限外ろ過法により血漿蛋白結合率を測定したところ、血漿蛋白結合率は 2 µg/mL 以下では 97.0～98.6% であったが、50 µg/mL では 80.7% であり、濃度に依存して低下した。

またフォンダパリヌクスナトリウムは血漿中の AT III と主に結合した¹⁵⁾。

3. 吸 収

日本人健康成人男性にフォンダパリヌクスナトリウムを 8mg まで皮下投与した時の吸収は速やかで、2.5mg を単回皮下投与した時の t_{max} は約 2 時間、 C_{max} は 0.335mg/L、 $AUC_{0-\infty}$ は 6.62mg·hr/L であった。 t_{max} は各用量でほぼ類似しており、8mg で C_{max} は用量比例値よりわずかに低い値を示したが、 C_{max} 及び AUC は用量の増加にほぼ比例して増加した。皮下投与の絶対的バイオアベイラビリティは 101% であり、また皮下及び静脈内投与の分布容積及び全身クリアランスは類似していた（TDU4089 試験）。また、フォンダパリヌクスナトリウム 0.75～3.0mg を反復皮下投与においても用量線形性が確認された（PKM5053 試験）。

日本人健康成人男性にフォンダパリヌクスナトリウムを単回静脈内投与した時の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、8mg までの用量で用量に比例した増加を示したが、12 及び 16mg では用量比例値より低い値であった（TDU3085 試験）。

4. 分 布

(1) 血液－脳関門通過性

〈参考〉

雄ラットに ³⁵S-フォンダパリヌクスナトリウムの 0.4mg/kg を単回皮下投与した後の組織内放射能分布を定量的全身オートラジオグラフィーで検討した。脳に放射能はほとんど認められなかった。

(2) 血液－胎盤関門通過性

ヒト胎盤を用いた *in vitro* 試験では胎盤通過性はみられていない¹⁶⁾。

しかし、抗凝固療法を必要とし、低分子量ヘパリンに対し重篤な皮膚性アレルギーを示した 5 例の妊婦に、フォンダパリヌクスナトリウム 2.5mg/日、1～101 日投与したところ、9～101 日の投与を受けた 4 例の妊婦の臍帯血中から母体血漿中濃度の約 10% のフォンダパリヌクスが検出された¹⁷⁾。

〈参考〉

妊娠ラットの反復静脈内投与試験では、わずかに胎児への移行が確認されている。

(3) 乳汁への移行性

〈参考〉

分娩後約 10 日の雌ラットに ³⁵S-フォンダパリヌクスナトリウムの 10mg/kg を単回静脈内投与した後の乳汁及び血漿中放射能を測定し、放射能の乳汁中移行を検討した。乳汁中放射能は投与 1 時間後に投与量の 0.0353%（約 1 µg/g）と最高値を示し、投与 3 時間後までは同程度の値（0.0293%）

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

で推移した。その後、放射能は速やかに消失し、投与6時間後には投与量の0.0121%まで低下し、投与25時間後には0.0012% (約30ng/g) となった (表)。このことから、ラットにおける放射能の乳汁中への移行が確認された。

表 授乳ラットに³⁵S- フォンダパリヌクスナトリウムの10mg/kgを単回静脈内投与した後の乳汁及び血漿中放射能

採取時間 (hr)	放射能 (投与量に対する割合% /g)	
	乳汁	血漿
0.5	0.0110	0.3301
1	0.0353	0.1981
3	0.0293	0.0303
6	0.0121	0.0046
25	0.0012	0.0005

平均値 (n = 5)

(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

〈参考〉

雄ラットに³⁵S- フォンダパリヌクスナトリウムの0.4mg/kgを単回皮下投与した後の組織内放射能分布を定量的全身オートラジオグラフィーで検討した。なお、血液、血漿及び肝臓中放射能は、LSC (液体シンチレーションカウンター) で測定した。

放射能は血液及び血漿を含むほとんどの組織で投与0.25時間後が最大であり、その後、時間の経過に伴い低下した。組織内放射能は、膀胱内容物 (尿)、血液、肺、腎臓及び肝臓で高く、心筋、副腎、皮膚、胃壁及び消化管壁、唾液腺及びハーダー腺、甲状腺、骨髄、結腸壁、舌、精巣、膵臓、脾臓、下垂体、精嚢、筋肉並びに胸腺では低かった。他の組織 (脳、脊髄、胃及び消化管内容物並びに白色脂肪) に放射能はほとんど認められなかった。放射能は投与24～48時間後までにほとんどの組織で消失したが、腎臓、肝臓、骨髄、消化管内容物 (糞) 及び膀胱内容物 (尿) ではわずかに確認された。また、投与6時間後以降の軟骨に放射能が検出され、投与48時間後には軟骨及び腎皮質で放射能が確認された。

5. 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 (CYP450 等) の分子種

フォンダパリヌクスナトリウムはCYP1A2、2A6、2C9、2C19、2D6、2E1及び3A4活性を阻害しない (*in vitro*)¹⁸⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

皮下注射であるため該当しない。

(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

主に腎臓より尿中に排泄される。

(2) 排泄率

日本人健康成人男性にフォンダパリヌクスナトリウムを 0.75 ～ 8mg まで単回皮下投与した時の投与量に対する投与後 120 時間までのフォンダパリヌクスの累積尿中排泄率は 76 ～ 81% であり、その大部分が投与後 24 時間までに未変化体として回収された。

(3) 排泄速度

該当資料なし。

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

血液透析（外国人データ）

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度 5) 血液透析患者における薬物動態（外国人データ）」(p.24 ～ 25) 参照。

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

【警告】

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。(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)

〈解説〉

抗凝固療法における出血は注意すべき合併症であり、その中でも脊椎・硬膜外麻酔実施時の脊髄硬膜外血腫は、まれであるが、一旦発症すると積極的治療にもかかわらず、不可逆的な神経学的後遺症を残すおそれがある重大な合併症である。脊椎・硬膜外麻酔と抗凝固療法を併用した場合は、血腫発現のリスクが高くなるとされている。特に出血のリスクの高い患者では術者、麻酔科医、患者が話し合い、安全性や有効性について脊椎麻酔や硬膜外麻酔以外の麻酔方法と比較検討することが重要と考えられている¹⁾。

本剤の使用が予想される患者集団においては、脊椎・硬膜外麻酔を併用する患者が多いと考えられたため、警告として強く注意喚起を行った。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など、注意して投与すること。

なお、下肢整形外科手術施行患者を対象とした国内臨床試験においては、持続硬膜外麻酔および持続脊椎麻酔(くも膜下腔内または硬膜外腔内カテーテルの留置)を併用禁止療法と設定した。一方、腹部手術施行患者を対象とした国内臨床試験においては、「治験薬投与期間中のカテーテル抜去の実施は治験薬投与の少なくとも2時間以上前とし、前回投与から少なくとも20時間あけること、および初回治験薬の投与開始2時間前から処置期間終了まで脊椎麻酔針、硬膜外麻酔針の新たな刺入、カテーテルの挿入は行わない」と規定して併用を可能とした。本剤投与とカテーテル抜去のタイミング等については「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量 (2) 用法及び用量に関連する使用上の注意」(p.8～11)もあわせて参照のこと。

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)

- (1) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
- (2) 出血している患者(後腹膜出血、頭蓋内出血、脊椎内出血、あるいは他の重要器官における出血等)[出血を助長するおそれがある。]
- (3) 急性細菌性心内膜炎の患者[血栓剥離に伴う血栓塞栓様症状を呈するおそれがある。]
- (4) 重度の腎障害(クレアチニンクリアランス 20mL/min 未満)のある患者[本剤は腎臓を介して排泄されるので、血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがある(「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照)。]

〈解説〉

- (1) 医薬品全般に対する一般的な注意事項である。

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により、さらに重篤な過敏症状を発現するおそれがある。本剤の投与に際しては問診等を行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合には、本剤を投与しないこと。

〈本剤の成分〉

本剤には、有効成分及び添加物として次の成分が含まれている。

有効成分	フォンダパリヌクスナトリウム
添加物	pH 調節剤(塩酸、水酸化ナトリウム)、等張化剤(塩化ナトリウム)

(2) 本剤は抗凝固作用を有する薬剤であるため、出血している患者に本剤を投与すると、出血が助長されるおそれがある。したがって、後腹膜出血、頭蓋内出血、脊椎内出血、あるいは他の重要器官などに出血がみられている患者に対しては本剤を投与しないこと。

(3) 急性細菌性心内膜炎の患者では、血栓が形成されている状態にあるので、本剤を投与すると、血栓剥離に伴う血栓塞栓様症状を呈するおそれがある。したがって、急性細菌性心内膜炎の患者には本剤を投与しないこと。

〈感染性心内膜炎〉

感染性心内膜炎は、細菌、真菌、リケッチアやクラミジアなどによる心内膜および弁膜の感染症であり、弁破壊による心不全、臓器の塞栓症や転移性膿瘍を合併する。発症機序は、狭い穴を高流速、高圧差で通過する際に生じる血液の渦流が低圧側の心内膜や弁膜の内皮面に血小板とフィブリンからなる血栓を形成し、これに一過性菌血症の菌が付着して感染性の疣贅（ゆうぜい）となり、弁破壊に進展すると考えられている。

(標準感染症学 第2版, 医学書院より抜粋)

(4) 本剤は主として腎臓から排泄される。海外の薬物動態試験においては、クレアチニンクリアランスの低下に伴い、本剤の AUC が増加し、消失半減期の延長がみられており [「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度 4) 腎障害患者における薬物動態 (外国人データ)」(p.23～24) 参照]、腎障害患者に投与した場合、血中濃度が上昇し出血の危険性が増大するおそれが考えられる。

海外臨床試験においては、クレアチニンクリアランスの低下に伴い Major bleeding^{注)} の発現頻度が上昇する傾向がみられている (表参照)。一方、国内臨床試験においては、クレアチニンクリアランスが 20mL/min 未満の患者への使用経験はほとんどなく、安全性は確認されていない。

したがって、クレアチニンクリアランス 20mL/min 未満の重度の腎障害患者への投与は禁忌とした。なお、クレアチニンクリアランスが 20mL/min 以上の患者への投与については、「Ⅴ. 治療に関する項目 2. 用法及び用量 (2) 用法及び用量に関連する使用上の注意」(p.8～11)、「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 5. 慎重投与内容とその理由」(p.31～32) を参照すること。

〈海外臨床試験における Major bleeding^{注)} 発現頻度〉

HFS、THR または TKR 施行患者における海外臨床試験での Major bleeding^{注)} の発現頻度は、クレアチニンクリアランスの低下に伴い増加する傾向がみられた。

表 海外臨床試験におけるクレアチニンクリアランス (CLcr) 別 Major bleeding^{注)} 発現頻度

項目		本剤 2.5mg 投与症例 (N=3,595)
Major bleeding 発現例数		80/3,595 (2.2%)
CLcr (mL/min)	不明	1/155 (0.6%)
	< 30	4/83 (4.8%)
	30 ≤ < 50	19/504 (3.8%)
	50 ≤ < 80	31/1,288 (2.4%)
	80 ≤	25/1,565 (1.6%)

〈クレアチニンクリアランス〉

臨床試験においては、以下の算出式 (Cockcroft and Gault の式) を用いて血清クレアチニン値から算出した。

$$\text{クレアチニンクリアランス} = [(140 - \text{年齢 (歳)}) \times \text{体重 (kg)}] / [72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}]$$

(女性の場合はさらに得られた値を 0.85 倍にする)

注) 「Ⅴ. 治療に関する項目 3. 臨床成績【参考】出血性有害事象の定義と判定方法」(p.18) 参照

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 出血する可能性が高い患者（出血傾向のある患者、消化管潰瘍の患者、頭蓋内出血後又は脳脊髄や眼の手術後日の浅い患者等）[出血を生じるおそれがある。]
- (2) 体重 40kg 未満の患者 [国内臨床試験において使用経験がほとんどない。低体重の患者では出血の危険性が增大するおそれがある（「重要な基本的注意」の項参照）。]
- (3) 腎障害のある患者 [本剤は腎臓を介して排泄されるので、血中濃度が上昇し、出血の危険性が增大するおそれがある（「禁忌」、「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照）。]
- (4) 重度の肝障害のある患者 [凝固因子の産生が低下していることがあるので、出血の危険性が增大するおそれがある。]
- (5) ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）Ⅱ型の既往のある患者 [HIT 抗体との交差反応性は認められていないが、使用経験が少なく、安全性は確立していない（「薬効薬理」の項参照）。]
- (6) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]

〈解説〉

- (1) 本剤は抗凝固薬であるため、出血傾向のある患者、消化管潰瘍の患者、頭蓋内出血後又は脳脊髄や眼の手術後日の浅い患者など、出血する可能性が高い患者に本剤を投与すると、出血を生じるおそれがある。したがって、このような患者へ投与する場合は、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。

なお、出血している患者は投与禁忌となっているので、「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 2. 禁忌内容とその理由」（p.29～30）もあわせて参照のこと。

- (2) 本剤の全身クリアランスは、体重の低下に伴って低下する傾向があり、低体重の患者では出血の危険性が增大するおそれがある。国内臨床試験では、体重 40kg 未満の患者に対する使用経験がほとんどなく、また、HFS、THR 又は TKR 施行患者における海外臨床試験では、体重 50kg 未満の患者において Major bleeding^{注)} の発現頻度が増加する傾向がみられている（表参照）。

したがって、本剤を体重 40kg 未満の患者に投与する場合は、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」（p.33）もあわせて参照のこと。

表 海外臨床試験における体重層別 Major bleeding^{注)} 発現頻度

項目		本剤 2.5mg 投与症例 (N=3,595)
Major bleeding 発現例数		80/3,595 (2.2%)
体重 (kg)	不明	1/37 (2.7%)
	< 50	7/130 (5.4%)
	50 ≤ < 100	63/3,030 (2.1%)
	100 ≤	9/398 (2.3%)

注) 「Ⅴ. 治療に関する項目 3. 臨床成績【参考】出血性有害事象の定義と判定方法」（p.18）参照

- (3) 本剤は主として腎臓から排泄されることから、腎障害患者に投与した場合、血中濃度が上昇し出血の危険性が増大するおそれと考えられる。したがって、腎障害のある患者に本剤を投与する場合には、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。なお、「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 2. 禁忌内容とその理由」(p.29～30)、「Ⅴ. 治療に関する項目 2. 用法及び用量 (2) 用法及び用量に関連する使用上の注意」(p.8～11)もあわせて参照のこと。
- (4) 重度の肝障害患者においては、一般に凝固因子の産生が低下し、出血の危険性が増大するおそれと考えられる。したがって、このような患者に本剤を投与する場合には、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。
- (5) 本剤は、血小板第4因子に対して結合親和性を示さず、ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)を発症した患者血清との交差反応性を示さないと考えられている¹⁹⁾。しかし、HITの既往歴のある患者に対する使用経験は少なく安全性は確立していないため、HIT II型の既往のある患者に本剤を投与する場合には、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。

〈HIT 抗体との交差反応性〉

フォンダパリヌクスは血小板第4因子に対してほとんど結合せず、ヘパリン起因性血小板減少症患者血清と交差反応性を示さなかった。

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (2) 薬効を裏付ける試験成績」(p.20) 参照

〈ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)〉

HITは、未分画ヘパリンの血小板直接刺激により一過性の血小板数減少が引き起こされるI型と、ヘパリン依存性自己抗体(抗ヘパリン-血小板第4因子複合体抗体:HIT抗体)が血小板を活性化するために血小板数減少を来たすII型に分類される。I型は、臨床症状や血栓の合併はまったくなく、未分画ヘパリンを投与中止することなく血小板数は自然に回復する。これに対してII型は、未分画ヘパリンを継続投与する限り血小板減少は進行し、血小板減少に伴い、出血ではなく重篤な動静脈血栓が合併する。体内に投与された未分画ヘパリンは、その中和物質である血小板第4因子と結合し複合体となり、このヘパリン-血小板第4因子複合体とこの複合体に対して産生されたHIT抗体が免疫複合体を形成し、これが血小板膜上に存在するFcγ IIaレセプターを介して血小板凝集を引き起こす。

- (6) 一般に高齢者では腎機能が低下し、本剤の血中濃度が上昇する可能性があるため、高齢者に対し本剤を投与する場合には、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 9. 高齢者への投与」(p.42)もあわせて参照のこと。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の使用にあたっては、個々の患者の出血リスク、体重、年齢、症状（手術後の腎機能の低下、血行動態等の心機能、尿量等）を踏まえ、観察を十分に行い、出血等の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。
- (2) 本剤の全身クリアランスは体重の低下に伴って低下する傾向がみられるため、低体重の患者に投与する場合には本剤の血中濃度が上昇し、出血の危険性が增大するおそれがあるので、十分に注意すること。海外臨床試験において、体重 50kg 未満の患者に出血の危険性が増大したとの報告がある。（「慎重投与」の項参照）
- (3) 出血等の副作用を生じることがあるので、必要に応じて血算（ヘモグロビン値及び血小板数）及び便潜血検査等の臨床検査を実施することが望ましい（「重大な副作用」の項参照）。
- (4) 血小板減少症が起こることがあるので、1週間に1回程度は臨床検査を実施するなど観察を十分に行い、急激な血小板数の減少がみられた場合には、投与を中止すること。
- (5) 「高リスク」以上の婦人科手術施行患者に対する使用経験が少ないため、これらの患者に投与する場合には、患者の状態を十分に観察すること。
- (6) 本剤の注射針カバーは天然ゴムラテックスを含み、アレルギー反応を起こすことがあるので、投与に際し、問診を行うこと。また、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

〈解説〉

- (1) 本剤の投与にあたっては、合併症、既往歴あるいは併用薬など、個々の患者の状態に留意し、また、投与中は臨床症状の観察を十分に行い、出血などの副作用の発現に注意する必要がある。
したがって、本剤の使用にあたっては、個々の患者における出血のリスク（出血する可能性が高い患者、腎障害のある患者、重度の肝障害のある患者、抗凝固作用を有する薬剤を併用している患者など）、体重、年齢や手術後の患者の状態（手術後の腎機能の低下、心機能、尿量など）を踏まえ、臨床症状の観察を十分に行うこと。特に出血リスクが高い患者では注意すること。
また、出血などの異常がみられた場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (2) 本剤の全身クリアランスは、体重の低下に伴って低下するため、低体重の患者に本剤を投与する場合は本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また、海外臨床試験において、体重 50kg 未満の患者では出血の危険性が増大する傾向がみられている [VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 5. 慎重投与内容とその理由]：p.31～32 参照]。
したがって、低体重の患者に投与する場合は、十分に注意すること。
- (3) 本剤投与中に出血などの副作用がみられることがある。したがって、本剤投与中は、必要に応じ、血算（ヘモグロビン値および血小板数）、および便潜血検査などの臨床検査を実施し、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。「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 8. 副作用 (2) 重大な副作用と初期症状」(p.35～37) もあわせて参照のこと。
- (4) 本剤投与中に血小板減少症がみられることがある。したがって、本剤投与中は、1週間に1回程度は臨床検査を行うなど観察を十分に行い、急激な血小板数の低下がみられた場合は投与を中止すること。「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 8. 副作用 (3) その他の副作用」(p.37) もあわせて参照のこと。
- (5) 国内外臨床試験において「高リスク」以上の婦人科手術施行患者に対する使用経験が少ないため、これらの患者に本剤を投与する際は患者の状態を十分に観察すること。
腹部手術施行患者を対象とした国内臨床試験において静脈血栓塞栓症のリスクが「高リスク」以上の婦人科手術施行患者は4例（卵巣癌3例、子宮体癌1例）であった。

7. 相互作用

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。

(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

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 ヘパリン 低分子ヘパリン ワルファリン等 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 血栓溶解剤 ウロキナーゼ tPA 製剤等	これらの薬剤との併用により、出血の危険性を増大させるおそれがある。併用する場合には、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	相互に抗凝固作用を増強することが考えられる。

〈解説〉

本剤は抗凝固剤であるため、他の抗凝固剤、血小板凝集抑制作用を有する薬剤及びその他の血栓溶解剤との併用により、相互に抗凝固作用が増強し、出血の危険性を増大させるおそれがある。これらの薬剤と併用する場合には、凝固能の変動に注意し患者の状態を十分に観察するなど、注意して投与すること。

また、相互作用に関し、本剤の添付文書に以下の通り記載している。

【薬物動態】

2. 代謝・排泄

フォンダパリヌクスナトリウムはCYP1A2、2A6、2C9、2C19、2D6、2E1及び3A4活性を阻害しない (*in vitro*)¹⁸⁾。

6. 相互作用（外国人データ）

ワルファリン、アスピリン、ピロキシカム（NSAID）、又はジゴキシンと併用投与した時、フォンダパリヌクスナトリウムはいずれの併用薬物の血液凝固系の薬力学活性パラメータにも影響を及ぼさず、またジゴキシンの薬物動態にも影響を与えなかった。また、フォンダパリヌクスの薬物動態は、いずれの併用薬物による影響も受けなかった。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

待機的膝関節全置換術、待機的股関節全置換術及び股関節骨折手術施行患者を対象とした国内臨床試験において、825 例中 318 例 (38.5%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。その主なものは、肝機能障害 88 例 (10.7%)、血小板数増加 67 例 (8.1%)、出血 64 例 (7.8%) であった (承認時)。

下肢整形外科手術施行患者を対象とした特定使用成績調査において、1267 例中 134 例 (10.6%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。その主なものは、出血 66 例 (5.2%)、肝機能障害 20 例 (1.6%)、貧血 15 例 (1.2%) であった (再審査終了時)。

腹部手術施行患者を対象とした国内臨床試験において、78 例中 13 例 (16.7%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。その主なものは、出血 4 例 (5.1%)、肝機能障害 3 例 (3.8%)、発疹 3 例 (3.8%) であった (承認時)。

腹部手術施行患者を対象とした特定使用成績調査において、903 例中 97 例 (10.7%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。その主なものは、肝機能障害 36 例 (4.0%)、出血 31 例 (3.4%)、貧血 8 例 (0.9%) であった (再審査終了時)。

(2) 重大な副作用と初期症状

1) 出血：出血 (4.8%) を生じることがあり、また、まれに後腹膜出血、頭蓋内・脳内出血を生じるおそれがあるので、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。

〈解説〉

他の抗凝固剤と同様、副作用として出血がみられることがあり、まれに後腹膜出血、頭蓋内・脳内出血を生じるおそれがある。本剤投与前には出血リスクやクレアチンクリアランスを確認し、必要に応じて減量すること [「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 2. 禁忌内容とその理由」: p.29 ~ 30、「Ⅴ. 治療に関する項目 2. 用法及び用量 (2) 用法及び用量に関連する使用上の注意」: p.8 ~ 11、「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 5. 慎重投与内容とその理由」: p.31 ~ 32 参照]。本剤投与中は、必要に応じて血算 (ヘモグロビン値および血小板数)、および便潜血検査などの臨床検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与中止などの適切な処置を行うこと [「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」: p.33 参照]。

出血がみられた場合は、症状に応じて、外科的止血、新鮮凍結血漿輸注、血漿交換などの適切な治療の開始を検討すること。

なお、国内市販後においては、術創部位からの出血のほか、消化管出血や頭蓋内出血などの術創部位以外の出血が報告されている。

消化管出血や頭蓋内出血の一般的な症状や処置は以下のとおりである。

消化管出血

【症 状】 貧血 (中等度の出血の場合)、吐血、下血、血便、腹痛、腹部膨満感など

【対応・処置】 内視鏡検査、便潜血検査、必要に応じ止血

頭蓋内出血

【症 状】 吐き気、めまい、頭痛、項部硬直、意識障害、麻痺、視力障害、感覚障害など

【対応・処置】 CT や MRI などの画像診断検査、減圧剤の投与など

下肢整形外科手術施行患者を対象とした国内臨床試験^{注)}において、Major bleeding (定義については「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績【参考】出血性有害事象の定義と判定方法」(p.18) 参照) は5例に認められ、ほとんどが術創部位で発現した (表参照)。

表 下肢整形外科手術施行患者を対象とした国内臨床試験^{注)}における Major bleeding の内訳

項目	0.75mg (N=166)	1.5mg (N=165)	2.5mg (N=165)	3.0mg (N=167)
Major bleeding 発現例数	1 (0.6%)	0	3 (1.8%)	1 (0.6%)
致死性の出血	0	0	0	0
非致死性の重要部位の出血	0	0	0	0
非致死性の Major bleeding	1 (0.6%)	0	3 (1.8%)	1 (0.6%)
術創部位の出血	0	0	3 (1.8%)	1 (0.6%)
術創部位以外の出血	1 (0.6%)	0	0	0

例数 (%)

注) 待機的 TKR および待機的 THR 施行患者におけるプラセボとの無作為化二重盲検比較用量設定試験2試験の併合。
 なお、待機的 THR 施行患者における 1.5mg 製剤と 2.5mg 製剤の無作為化二重盲検比較試験および HFS 施行患者における 2.5mg 製剤の非盲検試験においては、Major bleeding は認められていない。

腹部手術施行患者を対象とした国内臨床試験においては Major bleeding は認められていない。

〈本剤投与後に出血性ショックを生じた症例 (外国文献)〉²⁰⁾

患者		経過及び処置
性 年齢	使用理由 [合併症]	
女 79	人工股関節 全置換手術 [高血圧]	<p>甲状腺亜全摘術及び両側股関節全置換術の既往を有する患者。出血傾向の家族歴はなかった。人工股関節の修正のため手術施行。手術8時間前に併用薬 (aminocetophen、オメプラゾール、クエン酸カルシウム、ラロキシフェン、indapamine) は全て中止した。手術中の失血 (1,500mL) は晶質液で補われた。クレアチンクリアランスは 45mL/分であった。</p> <p>手術6時間後、本剤 2.5mg を投与^{注)}。Hb: 6.5mmol/L、血圧: 135/60mmHg、心拍数: 60回/分、ドレイン中の失血: 75mL/hr。</p> <p>手術17時間後、本剤を単回投与^{注)}したところ、手術部位からの重度出血による出血性ショックが発現。Hb: 3.7mmol/L、血圧: 90/40mmHg、心拍数: 110回/分。</p> <p>濃縮赤血球を3単位輸血し、Hbは5.8mmol/Lに、血圧は130/50mmHgに上昇したが、その後のドレイン中の失血が続き (平均75mL/hr)、貧血 (Hb: 3.5mmol/L) および心房細動が発現した。</p> <p>手術39時間後、更に濃縮赤血球を3単位輸血し、Hbは5.4mmol/Lに上昇した。本剤 2.5mg を単回投与後35時間も出血が持続したため、凝固パラメータを確認した結果、血小板: $69 \times 10^9/L$、INR: 1.5、PT: 15秒、APTT: 38秒、Ca^{2+}: 1.39mmol/L とほぼ正常であった。</p> <p>rFVIIa (活性型第Ⅶ因子) の静注を行い、その後、線維素溶解を止めるためトランエキサム酸 (1g×3/日) の投与を行った。1時間以内にドレイン中への失血は平均75から2mL/hrに減少し、その後24時間は増加しなかった。最後の濃縮赤血球1単位輸血後は、血圧: 160/60mmHg、心拍数: 80回/分、Hb: 5.9mmol/L、血小板: $59 \times 10^9/L$、INR: 0.9、PT: 9秒、APTT: 38秒と安定した。</p>

注) 本剤の投与は1日1回である。承認されている用法・用量は次の通りである。

通常、成人には、フォンダパリヌクスナトリウムとして2.5mgを1日1回皮下投与する。なお、腎障害のある患者に対しては、腎機能の程度に応じて1.5mg1日1回に減量する。

「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量 (2) 用法及び用量に関連する使用上の注意」(p.8～11) もあわせて参照のこと。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- 2) 肝機能障害、黄疸：AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇等を伴う肝機能障害 (4.8%) や黄疸 (頻度不明^{注)}) 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。
- 3) ショック、アナフィラキシー：ショック、アナフィラキシー (血圧低下、頻脈、蕁麻疹等) (いずれも頻度不明^{注)}) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

(3) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注)}
血液	血小板数増加、貧血	凝固障害、血小板減少症	紫斑、血小板異常
肝臓	肝機能障害	高ビリルビン血症	
精神神経系		頭痛、めまい、不安、傾眠	錯乱
循環器		低血圧	
消化器		便秘、消化不良、下痢、嘔気、腹痛、嘔吐、胃炎	
皮膚		発疹、瘙痒	
注射部位			局所反応
全身症状		発熱、浮腫、胸痛、下肢痛、潮紅、疲労	失神
その他		咳嗽、創部分泌、手術部位感染、低カリウム血症	アレルギー反応、呼吸困難

注) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧(承認時～再審査終了時)

〈下肢整形外科手術施行患者〉

時期	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
調査症例数	825	1,267	2,092
副作用等の発現症例数	318	134	452
副作用等の発現件数	620	156	776
副作用等の発現症例率	38.55%	10.58%	21.61%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
感染症および寄生虫症	9 (1.09%)	2 (0.16%)	11 (0.53%)
蜂巣炎	1 (0.12%)		1 (0.05%)
膀胱炎	1 (0.12%)		1 (0.05%)
単純ヘルペス	1 (0.12%)		1 (0.05%)
带状疱疹	2 (0.24%)		2 (0.10%)
感染	2 (0.24%)		2 (0.10%)
術後創感染		2 (0.16%)	2 (0.10%)
口腔ヘルペス	2 (0.24%)		2 (0.10%)
血液およびリンパ系障害	20 (2.42%)	10 (0.79%)	30 (1.43%)
貧血	22 (2.67%)	10 (0.79%)	32 (1.53%)
出血性素因	1 (0.12%)		1 (0.05%)
内分泌障害	1 (0.12%)		1 (0.05%)
甲状腺機能低下症	1 (0.12%)		1 (0.05%)
代謝および栄養障害	4 (0.48%)	1 (0.08%)	5 (0.24%)
低アルブミン血症	1 (0.12%)		1 (0.05%)
低カリウム血症	1 (0.12%)	1 (0.08%)	2 (0.10%)
食欲減退	2 (0.24%)		2 (0.10%)
精神障害	21 (2.55%)		21 (1.00%)
譫妄	2 (0.24%)		2 (0.10%)
不眠症	14 (1.70%)		14 (0.67%)
神経症	1 (0.12%)		1 (0.05%)
落ち着きのなさ	4 (0.48%)		4 (0.19%)
神経系障害	17 (2.06%)	1 (0.08%)	18 (0.86%)
脳梗塞	1 (0.12%)		1 (0.05%)
浮動性めまい	6 (0.73%)	1 (0.08%)	7 (0.33%)
頭痛	9 (1.09%)		9 (0.43%)
感覚鈍麻	3 (0.36%)		3 (0.14%)
傾眠	1 (0.12%)		1 (0.05%)
眼障害	1 (0.12%)	3 (0.24%)	4 (0.19%)
結膜出血	1 (0.12%)	2 (0.16%)	3 (0.14%)
硝子体出血		1 (0.08%)	1 (0.05%)
耳および迷路障害	1 (0.12%)		1 (0.05%)
耳鳴	1 (0.12%)		1 (0.05%)
心臓障害	6 (0.73%)	1 (0.08%)	7 (0.33%)
狭心症	1 (0.12%)		1 (0.05%)
心房細動		1 (0.08%)	1 (0.05%)
動悸	3 (0.36%)		3 (0.14%)
上室性頻脈	1 (0.12%)		1 (0.05%)
心室性期外収縮	1 (0.12%)		1 (0.05%)
血管障害	7 (0.85%)	6 (0.47%)	13 (0.62%)
血腫	4 (0.48%)		4 (0.19%)
高血圧	1 (0.12%)		1 (0.05%)
深部静脈血栓症		2 (0.16%)	2 (0.10%)
出血		3 (0.24%)	3 (0.14%)
ほてり	1 (0.12%)	1 (0.08%)	2 (0.10%)
末梢静脈疾患	1 (0.12%)		1 (0.05%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (0.73%)	1 (0.08%)	7 (0.33%)
咳嗽	4 (0.48%)		4 (0.19%)
発声障害	1 (0.12%)		1 (0.05%)
鼻出血	1 (0.12%)		1 (0.05%)
肺塞栓症		1 (0.08%)	1 (0.05%)
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.12%)		1 (0.05%)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

胃腸障害	67 (8.12%)	7 (0.55%)	74 (3.54%)
腹部不快感	10 (1.21%)	1 (0.08%)	11 (0.53%)
腹部膨満	2 (0.24%)		2 (0.10%)
腹痛	6 (0.73%)		6 (0.29%)
上腹部痛	3 (0.36%)		3 (0.14%)
アフタ性口内炎	1 (0.12%)		1 (0.05%)
口唇炎	1 (0.12%)		1 (0.05%)
便秘	24 (2.91%)	2 (0.16%)	26 (1.24%)
下痢	10 (1.21%)	1 (0.08%)	11 (0.53%)
十二指腸潰瘍	1 (0.12%)	1 (0.08%)	2 (0.10%)
消化不良	2 (0.24%)		2 (0.10%)
小腸炎	1 (0.12%)		1 (0.05%)
胃潰瘍		1 (0.08%)	1 (0.05%)
出血性胃潰瘍		1 (0.08%)	1 (0.05%)
胃食道逆流性疾患	1 (0.12%)		1 (0.05%)
痔核	3 (0.36%)		3 (0.14%)
悪心	10 (1.21%)		10 (0.48%)
口腔内不快感	1 (0.12%)		1 (0.05%)
口内炎	2 (0.24%)		2 (0.10%)
嘔吐	9 (1.09%)		9 (0.43%)
肛門出血	1 (0.12%)		1 (0.05%)
小腸出血		1 (0.08%)	1 (0.05%)
肝胆道系障害	36 (4.36%)	14 (1.10%)	50 (2.39%)
胆嚢炎	1 (0.12%)		1 (0.05%)
胆石症	1 (0.12%)		1 (0.05%)
肝機能異常	31 (3.76%)	14 (1.10%)	45 (2.15%)
肝障害	3 (0.36%)		3 (0.14%)
胆道障害	1 (0.12%)		1 (0.05%)
皮膚および皮下組織障害	40 (4.85%)	17 (1.34%)	57 (2.72%)
水疱		1 (0.08%)	1 (0.05%)
水疱性皮膚炎		1 (0.08%)	1 (0.05%)
接触性皮膚炎	2 (0.24%)		2 (0.10%)
蕁麻疹		3 (0.24%)	3 (0.14%)
斑状出血	1 (0.12%)		1 (0.05%)
湿疹	7 (0.85%)		7 (0.33%)
紅斑	8 (0.97%)	2 (0.16%)	10 (0.48%)
皮下出血	14 (1.70%)	6 (0.47%)	20 (0.96%)
そう痒症	3 (0.36%)	1 (0.08%)	4 (0.19%)
発疹	8 (0.97%)	2 (0.16%)	10 (0.48%)
紅斑性皮膚疹	1 (0.12%)		1 (0.05%)
脂漏性皮膚炎	1 (0.12%)		1 (0.05%)
蕁麻疹	2 (0.24%)	1 (0.08%)	3 (0.14%)
色素沈着障害	1 (0.12%)		1 (0.05%)
筋骨格系および結合組織障害	18 (2.18%)	2 (0.16%)	20 (0.96%)
関節痛	2 (0.24%)		2 (0.10%)
関節炎	1 (0.12%)		1 (0.05%)
背部痛	2 (0.24%)		2 (0.10%)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1 (0.12%)		1 (0.05%)
出血性関節症	3 (0.36%)	1 (0.08%)	4 (0.19%)
関節腫脹	2 (0.24%)	1 (0.08%)	3 (0.14%)
筋肉痛	6 (0.73%)		6 (0.29%)
四肢痛	2 (0.24%)		2 (0.10%)
筋緊張	1 (0.12%)		1 (0.05%)
関節熱感	2 (0.24%)		2 (0.10%)
腎および尿路障害	6 (0.73%)	2 (0.16%)	8 (0.38%)
血尿	1 (0.12%)		1 (0.05%)
神経因性膀胱		1 (0.08%)	1 (0.05%)
頻尿	3 (0.36%)		3 (0.14%)
尿道障害	1 (0.12%)		1 (0.05%)
尿道痛	1 (0.12%)		1 (0.05%)
腎機能障害		1 (0.08%)	1 (0.05%)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

一般・全身障害および投与部位の状態	33 (4.00%)	6 (0.47%)	39 (1.86%)
胸痛	6 (0.73%)		6 (0.29%)
悪寒	1 (0.12%)		1 (0.05%)
不快感	1 (0.12%)		1 (0.05%)
異常感		1 (0.08%)	1 (0.05%)
治癒不良	1 (0.12%)	1 (0.08%)	2 (0.10%)
注射部位血腫		1 (0.08%)	1 (0.05%)
注射部位出血	2 (0.24%)		2 (0.10%)
倦怠感	3 (0.36%)		3 (0.14%)
疼痛	3 (0.36%)		3 (0.14%)
発熱	17 (2.06%)		17 (0.81%)
末梢腫脹	3 (0.36%)	3 (0.24%)	6 (0.29%)
カテーテル留置部位出血	1 (0.12%)		1 (0.05%)
滲出液	1 (0.12%)		1 (0.05%)
臨床検査	162 (19.64%)	16 (1.26%)	178 (8.51%)
活性化部分トロンボプラスチン 時間延長	8 (0.97%)		8 (0.38%)
アラニンアミノトランスフェ ラーゼ異常	1 (0.12%)		1 (0.05%)
アラニンアミノトランスフェ ラーゼ増加	22 (2.67%)		22 (1.05%)
アスパラギン酸アミノトランス フェラーゼ異常	1 (0.12%)		1 (0.05%)
アスパラギン酸アミノトランス フェラーゼ増加	13 (1.58%)		13 (0.62%)
好塩基球数増加		1 (0.08%)	1 (0.05%)
血中ビリルビン増加	6 (0.73%)		6 (0.29%)
血中クレアチニン増加	1 (0.12%)		1 (0.05%)
血中乳酸脱水素酵素増加		2 (0.16%)	2 (0.10%)
血中カリウム増加	1 (0.12%)		1 (0.05%)
血圧低下	1 (0.12%)		1 (0.05%)
血圧上昇	1 (0.12%)		1 (0.05%)
血中尿素増加	2 (0.24%)		2 (0.10%)
C-反応性蛋白増加	29 (3.52%)		29 (1.39%)
好酸球数増加		1 (0.08%)	1 (0.05%)
γ-グルタミルトランスフェ ラーゼ異常	1 (0.12%)		1 (0.05%)
γ-グルタミルトランスフェ ラーゼ増加	32 (3.88%)	2 (0.16%)	34 (1.63%)
ヘモグロビン減少	16 (1.94%)	6 (0.47%)	22 (1.05%)
肝機能検査異常	4 (0.48%)		4 (0.19%)
血小板数減少	2 (0.24%)		2 (0.10%)
プロトロンビン時間延長	2 (0.24%)		2 (0.10%)
赤血球数減少	5 (0.61%)		5 (0.24%)
ホーマンズ徴候	1 (0.12%)		1 (0.05%)
血小板数増加	67 (8.12%)	2 (0.16%)	69 (3.30%)
血中アルカリホスファターゼ増加	28 (3.39%)	3 (0.24%)	31 (1.48%)
血中アルカリホスファターゼ異常	1 (0.12%)		1 (0.05%)
肝酵素上昇	4 (0.48%)		4 (0.19%)
便潜血	2 (0.24%)		2 (0.10%)
傷害、中毒および処置合併症	27 (3.27%)	62 (4.89%)	89 (4.25%)
皮下血腫		4 (0.32%)	4 (0.19%)
創部分泌		2 (0.16%)	2 (0.10%)
術後貧血	5 (0.61%)		5 (0.24%)
擦過傷	1 (0.12%)		1 (0.05%)
処置後出血	12 (1.45%)	40 (3.16%)	52 (2.49%)
術後創合併症	2 (0.24%)		2 (0.10%)
処置後血腫	2 (0.24%)	12 (0.95%)	14 (0.67%)
処置による疼痛	1 (0.12%)		1 (0.05%)
皮膚擦過傷	2 (0.24%)		2 (0.10%)
処置後腫脹	3 (0.36%)	1 (0.08%)	4 (0.19%)
処置後挫傷	1 (0.12%)	6 (0.47%)	7 (0.33%)

(MedDRA/J version 17.1にて集計)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

〈腹部手術施行患者〉

時期	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
調査症例数	78	903	981
副作用等の発現症例数	13	97	110
副作用等の発現件数	15	139	154
副作用等の発現症例率	16.67%	10.74%	11.21%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
感染症および寄生虫症		4 (0.44%)	4 (0.41%)
腹膜炎		1 (0.11%)	1 (0.10%)
創傷感染		1 (0.11%)	1 (0.10%)
血腫感染		1 (0.11%)	1 (0.10%)
処置後肺炎		1 (0.11%)	1 (0.10%)
血液およびリンパ系障害		7 (0.78%)	7 (0.71%)
貧血		7 (0.78%)	7 (0.71%)
代謝および栄養障害		4 (0.44%)	4 (0.41%)
高アルカリホスファターゼ血症		1 (0.11%)	1 (0.10%)
高アマラーゼ血症		3 (0.33%)	3 (0.31%)
精神障害	1 (1.28%)	2 (0.22%)	3 (0.31%)
不眠症		2 (0.22%)	2 (0.20%)
抑うつ症状	1 (1.28%)		1 (0.10%)
神経系障害		1 (0.11%)	1 (0.10%)
浮動性めまい		1 (0.11%)	1 (0.10%)
血管障害		10 (1.11%)	10 (1.02%)
血腫		2 (0.22%)	2 (0.20%)
リンパ嚢腫		1 (0.11%)	1 (0.10%)
リンパ漏		1 (0.11%)	1 (0.10%)
出血		5 (0.55%)	5 (0.51%)
腹腔内血腫		1 (0.11%)	1 (0.10%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.28%)	1 (0.11%)	2 (0.20%)
喘息		1 (0.11%)	1 (0.10%)
鼻出血	1 (1.28%)		1 (0.10%)
胃腸障害	1 (1.28%)	10 (1.11%)	11 (1.12%)
便秘		2 (0.22%)	2 (0.20%)
下痢		1 (0.11%)	1 (0.10%)
胃出血		1 (0.11%)	1 (0.10%)
吐血		1 (0.11%)	1 (0.10%)
麻痺性イレウス	1 (1.28%)		1 (0.10%)
メレナ		1 (0.11%)	1 (0.10%)
悪心		2 (0.22%)	2 (0.20%)
上部消化管出血		1 (0.11%)	1 (0.10%)
機械的イレウス		1 (0.11%)	1 (0.10%)
肝胆道系障害	1 (1.28%)	30 (3.32%)	31 (3.16%)
急性胆嚢炎		1 (0.11%)	1 (0.10%)
肝機能異常	1 (1.28%)	28 (3.10%)	29 (2.96%)
高ビリルビン血症		1 (0.11%)	1 (0.10%)
門脈血栓症		1 (0.11%)	1 (0.10%)
皮膚および皮下組織障害	5 (6.41%)	10 (1.11%)	15 (1.53%)
薬疹		1 (0.11%)	1 (0.10%)
湿疹	1 (1.28%)		1 (0.10%)
皮下出血	2 (2.56%)	6 (0.66%)	8 (0.82%)
発疹	2 (2.56%)	3 (0.33%)	5 (0.51%)
筋骨格系および結合組織障害		1 (0.11%)	1 (0.10%)
四肢痛		1 (0.11%)	1 (0.10%)
腎および尿路障害	1 (1.28%)	3 (0.33%)	4 (0.41%)
血尿	1 (1.28%)	2 (0.22%)	3 (0.31%)
乏尿		1 (0.11%)	1 (0.10%)
生殖系および乳房障害		1 (0.11%)	1 (0.10%)
骨盤内出血		1 (0.11%)	1 (0.10%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.28%)	3 (0.33%)	4 (0.41%)
異常感		1 (0.11%)	1 (0.10%)
注射部位出血		1 (0.11%)	1 (0.10%)

発熱	1 (1.28%)	1 (0.11%)	2 (0.20%)
臨床検査	3 (3.85%)	25 (2.77%)	28 (2.85%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		1 (0.11%)	1 (0.10%)
アミラーゼ増加		1 (0.11%)	1 (0.10%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		1 (0.11%)	1 (0.10%)
血中ビリルビン増加		3 (0.33%)	3 (0.31%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加		2 (0.22%)	2 (0.20%)
血中ブドウ糖増加		1 (0.11%)	1 (0.10%)
血中乳酸脱水素酵素増加		1 (0.11%)	1 (0.10%)
血中尿素増加		2 (0.22%)	2 (0.20%)
C-反応性蛋白増加		5 (0.55%)	5 (0.51%)
白血球百分率数異常		1 (0.11%)	1 (0.10%)
フィブリンDダイマー増加	1 (1.28%)		1 (0.10%)
全血球数減少		1 (0.11%)	1 (0.10%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (2.56%)	2 (0.22%)	4 (0.41%)
ヘモグロビン減少		1 (0.11%)	1 (0.10%)
総蛋白減少		4 (0.44%)	4 (0.41%)
白血球数減少		1 (0.11%)	1 (0.10%)
白血球数増加		4 (0.44%)	4 (0.41%)
血小板数増加		2 (0.22%)	2 (0.20%)
単球百分率増加		1 (0.11%)	1 (0.10%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.28%)	1 (0.11%)	2 (0.20%)
肝酵素上昇		3 (0.33%)	3 (0.31%)
傷害、中毒および処置合併症		13 (1.44%)	13 (1.33%)
皮下血腫		1 (0.11%)	1 (0.10%)
創部分泌		1 (0.11%)	1 (0.10%)
処置後出血		7 (0.78%)	7 (0.71%)
創傷出血		1 (0.11%)	1 (0.10%)
処置後血腫		1 (0.11%)	1 (0.10%)
処置後挫傷		2 (0.22%)	2 (0.20%)

(MedDRA/J version 17.1にて集計)

(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

【禁忌】 (次の患者には投与しないこと)

(1) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 2. 禁忌内容とその理由〈解説〉(1)」(p.29) 参照

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では腎機能が低下し本剤の血中濃度が上昇する可能性があるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

〈解説〉

一般に高齢者では、腎機能が低下し本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。高齢者へ投与する場合は、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 5. 慎重投与内容とその理由」(p.31～32)もあわせて参照のこと。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[ヒト胎盤を用いた *in vitro* 試験では胎盤通過性はみられていないものの、妊娠ラットの反復静脈内投与試験では、わずかに胎児への移行が確認されている。]
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[ラットにおいて乳汁への移行が報告されている。]

〈解説〉

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対しては、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。

〈妊娠ラットでの胎児への移行性〉

妊娠ラットに ³⁵S- フォンダパリヌクスナトリウム 10mg/kg/ 日を妊娠 9～17 日の 9 日間静脈内投与した時、最終投与 0.5 時間後の子宮および胎盤での放射能は投与量の 0.284 および 0.233% であった。この時、胎児血液中放射能は投与量の 0.027% 以下とわずかであったことから、フォンダパリヌクスナトリウムの胎児移行性は低いと考えられた。

〈ヒト胎盤を用いた *in vitro* 試験〉¹⁶⁾

正常満期ヒト胎盤を用いて胎盤・胎児移行性を検討した *in vitro* 試験において、母体側の静脈灌流液中にフォンダパリヌクスナトリウムおよび対照として胎盤通過性のあるアンチピリンを添加し、胎児側の静脈灌流液中の薬物濃度の測定を行った。その結果、胎児側の静脈灌流液中のフォンダパリヌクスナトリウム濃度は定量限界未満であった。一方、アンチピリンの胎盤移行率は 37% 以上であった。本試験に用いたフォンダパリヌクスナトリウム濃度は、健康成人に 10mg を反復皮下投与したときの最高血中濃度に相当する。これらのことから、臨床用量において本剤はヒト胎盤を通過せず、胎児に移行しないと考えられた。

(2) 分娩後約 10 日の雌ラットに ³⁵S- フォンダパリヌクスナトリウム 10mg/kg を単回静脈内投与した結果、乳汁への移行が認められている。したがって、本剤を投与する際は、授乳を避けさせること。

11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

〈解説〉

小児等を対象とした臨床試験は実施されておらず、安全性は確立していない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし。

13. 過量投与

徴候、症状：通常用量以上の投与は、出血の危険性を増大させる。

処置：出血を伴う場合には投与を中止し原因を確認すること。症状に応じて、外科的止血、新鮮凍結血漿輸注、血漿交換等の適切な治療の開始を検討すること。本剤の抗凝固作用を中和する薬剤は知られていない。

〈解説〉

本剤の通常用量以上の投与は、出血の危険性を増大させるおそれがある。本剤の抗凝固作用を中和する薬剤は知られていないことから、出血がみられた場合は投与を中止し、症状に応じて、外科的止血、新鮮凍結血漿輸注、血漿交換等の適切な処置を行うこと。

14. 適用上の注意

- (1) 投与部位
連日皮下注射する場合には、例えば左右の前側腹部と後側腹部に交互に投与するなど、注射部位を変えて行うこと。
- (2) 投与时
- 1) 配合変化試験を実施していないので、他の薬剤との混合は避けること。
 - 2) 本剤は1回投与分の規定量を充填したプレフィルドシリンジである。シリンジから気泡を除去する際に薬液を減じるおそれがあるので、気泡を除去しないことが望ましいが、もし除去する場合には、薬液を減じないように注意すること。

〈解説〉

- (1) 皮下注射時における一般的注意事項である。連日皮下注射する場合には、一定の部位に負担がかからないよう、注射部位を変えて行うこと。
- (2) 1) 本剤は配合変化試験を実施していないので、他の薬剤との混合は避けること。
2) 本剤は1回投与分の規定量を充填したプレフィルドシリンジである。容器には気泡がみられる場合があるが、シリンジから気泡を除去する際に薬液を減じるおそれがある。使用時には気泡を除去しないことが望ましいが、もし除去する場合には、薬液を減じないように注意すること。

15. その他の注意

該当しない。

16. その他

該当資料なし。

Ⅷ. 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

1) 一般症状・行動及び体重に及ぼす影響

雄ラットにフォンダパリヌクスナトリウム 0.3、3 および 30mg/kg を単回静脈内投与しても、投与後 24 時間まで、一般症状・行動及び体重に影響を及ぼさなかった。また、いずれの用量でも投与 2 時間後に一過性の軽度な体温上昇がみられたが、3.6mg/kg を 1 日 2 回 5 日間反復皮下投与（最終日は 1 回）しても体温に影響を及ぼさなかった。

2) 中枢神経系に及ぼす影響

雄マウスに 10mg/kg を単回皮下投与しても、投与後 2 時間まで自発運動量に影響を及ぼさなかった。また、味覚嫌悪条件付けを誘発しなかった。

3) 呼吸器・循環器系に及ぼす影響

麻酔下でビーグル犬に 3.57mg/kg を単回静脈内投与しても、呼吸器系・循環器系・血液系の各パラメータに対して影響を及ぼさなかった。また、0.01、0.1、1、10 及び 30 $\mu\text{mol/L}$ で処置しても、ブタ摘出プルキンエ線維の静止電位、活動電位幅、最大脱分極速度及び活動電位維持時間（APD₉₀）に対し影響を及ぼさなかったが、10 $\mu\text{mol/L}$ （17.28 $\mu\text{g/mL}$ ）および 30 $\mu\text{mol/L}$ （51.84 $\mu\text{g/mL}$ ）において、APD₀ を、各々 7.4 および 9.3% 短縮させ、30 $\mu\text{mol/L}$ （51.84 $\mu\text{g/mL}$ ）において APD₅₀ を 4.1% 短縮させた。

4) 消化器系に及ぼす影響

雄ラットにフォンダパリヌクスナトリウム 3.6mg/kg を 1 日 2 回、5 日間反復皮下投与（最終日は 1 回）しても、胃腸管運動能に影響を及ぼさなかった。また、体重増加および直腸温に対しても影響を及ぼさなかった。

5) 水及び電解質代謝に及ぼす影響

雌雄ラットにフォンダパリヌクスナトリウム 3.6mg/kg を単回静脈内投与しても尿中電解質排泄及び血漿中電解質濃度に影響を及ぼさなかったが、雌のみで軽度な尿量及び血漿中クレアチニンの減少がみられ、雄のみで尿中アルブミン排泄量が増加する傾向がみられた。また、麻酔イヌに 3.57mg/kg を単回静脈内投与しても 4 時間後まで尿量に影響を及ぼさなかった。

(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

フォンダパリヌクスナトリウムの 40mg/kg をマウス及びラットに単回皮下及び静脈内投与し、カンクイザルには単回皮下投与した。いずれの動物種においても死亡例はみられず、致死量は 40mg/kg を超える量と推定された。

(2) 反復投与毒性試験

フォンダパリヌクスナトリウムの0.4、2及び10mg/kg/日をラット及びカニクイザルに4週間反復皮下及び13週間反復静脈内投与した。本薬の曝露量は投与量増加の割合を下回って増加したが、蓄積性は認められなかった。

いずれの試験においても、外傷による血管損傷と本薬の薬理作用が関連した発赤、出血、腫脹、硬結、血腫などの出血性変化が広範に認められた。特にサル13週間静脈内投与試験では、出血性変化に関連した血液・血液生化学的パラメータの変化、一般状態の変化などがみられ、2mg/kg/日群の1例が死亡した。また、血液凝固検査（サル）では、0.4mg/kg/日以上でAPTT及びPTの延長、10mg/kg/日群でトロンビン時間の延長が認められた。本薬は局所刺激性を有していないと判断され、免疫毒性（サル）も認められなかった。

以上、死亡も含め、いずれの変化も本薬の薬理作用に起因した変化又は投与、採血あるいは自傷行動などの外傷による血管損傷と本薬の薬理作用による複合的な影響の結果と考えられる変化で、本薬の直接的な作用のみで生じた変化ではないことから、本薬の毒性とは判断されなかった。ラット及びサルにおける無毒性量は10mg/kg/日と推定された。

(3) 生殖発生毒性試験

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験を実施した。いずれの試験においても、フォンダパリヌクスナトリウムの0.4、2及び10mg/kg/日を皮下投与した。

雌雄親動物の生殖能並びに次世代の発生、身体・行動発達及び生殖機能に本薬の影響は認められず、雌雄親動物の生殖能及び次世代に対する無毒性量は、いずれも10mg/kg/日と推定された。

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性試験

細菌を用いる復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験、マウスリンフォーマTK試験、ラット小核試験のいずれにおいても、遺伝毒性は認められなかった。

2) がん原性

予定臨床投与期間は1ヵ月未満であること、また、化学構造及び遺伝毒性試験の結果より、がん原性を有する懸念はないと考えられたことから、がん原性試験は実施しなかった。

3) 局所刺激性試験

本薬の局所刺激性を皮下あるいは静脈内投与による単回・反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験により評価した。投与部位の発赤、出血、腫脹あるいは血腫がみられたが、これらの出血性変化は投与による物理的血管損傷と本薬の薬理作用に関連した変化であり、反復投与毒性試験において刺激性を示唆する明らかな炎症細胞浸潤などの病理組織学的変化は観察されなかったことから、本薬は局所刺激性を有していないと判断された。

4) 抗原性試験

モルモットを用いた能動的全身性アナフィラキシー（ASA）反応試験及び受身皮内アナフィラキシー（PCA）反応試験、マウスラットPCA反応試験を実施した結果、本薬に抗原性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：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

有効成分：該当しない。

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（包装に使用期限を表示）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない。

(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）

〔取扱い上の注意〕

内容液に着色や浮遊物等の異常が認められないことを確認すること。

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」を参照すること。

(3) 調剤時の留意点について

該当しない。

5. 承認条件等

該当しない。

6. 包 装

アリクストラ皮下注 1.5mg (0.3mL)：10 シリンジ

アリクストラ皮下注 2.5mg (0.5mL)：10 シリンジ

7. 容器の材質

シリンジ（注射筒）：ガラス

プランジャーストッパー：クロロブチルゴム

注射針：ステンレス

ニードルシールド：天然ゴム－スチレンブタジエン

外筒：プラスチック

8. 同一成分・同効薬

同一成分：アリクストラ皮下注 5mg・7.5mg

同効薬：エノキサパリンナトリウム、エドキサバントシル酸塩水和物

9. 国際誕生年月日

2001年12月7日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日：2007年4月18日

承認番号：アリクストラ皮下注 1.5mg 21900AMX00912000

アリクストラ皮下注 2.5mg 21900AMX00909000

11. 薬価基準収載年月日

2007年6月8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

2008年5月20日 静脈血栓塞栓症の発現リスクの高い腹部手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制の効能・効果を追加

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知日：2016年12月15日

内容：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

8年間（2007年4月18日～2015年4月17日）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）による「投与期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

16. 各種コード

販売名	標準医薬品マスター基準番号 (HOT (9桁) 番号)	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
アリクストラ皮下注 1.5mg	117812803	3339400G1029	620004874
アリクストラ皮下注 2.5mg	117813503	3339400G2025	620004875

17. 保険給付上の注意

該当しない。

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 肺血栓塞栓症／深部静脈血栓症(静脈血栓塞栓症)予防ガイドライン作成委員会, 肺血栓塞栓症／深部静脈血栓症(静脈血栓塞栓症) 予防ガイドライン. 第1版. (メディカルフロントインターナショナルリミテッド)2004 : piii-96
- 2) Vandermeulen EP, et al. Anesth Analg 1994 ; **79** : 1165-1177
- 3) Llau JV, et al. Eur J Anaesthesiol 2007 ; **24** : 387-398
- 4) Boneu B, et al. Thrombosis and Haemostasis 1995 ; **74** : 1468-1473
- 5) 富士武史ほか. 骨折 2008 ; **30**(1) : 206-209
- 6) Turpie AGG, et al. N Engl J Med 2001 ; **344**(9) : 619-625
- 7) Bauer K, et al. N Engl J Med 2001 ; **345**(18) : 1305-1310
- 8) Lassen MR, et al. Lancet 2002 ; **359**(9319) : 1715-1720
- 9) Turpie AGG, et al. Lancet 2002 ; **359**(9319) : 1721-1726
- 10) Eriksson BI, et al. N Engl J Med 2001 ; **345**(18) : 1298-1304
- 11) Agnelli G, et al. Br J Surg 2005 ; **92** : 1212-1220
- 12) Turpie AGG, et al. J Thromb Haemost 2007 ; **5** : 1854-1861
- 13) Eriksson BI, et al. Arch Intern Med 2003 ; **163**(11) : 1337-1342
- 14) Olson ST, et al. J Biol Chem 1992 ; **267** : 12528-12538
- 15) Paolucci F, et al. Clin Pharmacokinet 2002 ; **41** : 11-18
- 16) Lagrange F, et al. Thromb Haemost 2002 ; **87** : 831-835
- 17) Dempfle CE. N Engl J Med 2004 ; **350**(18) : 1914-1915
- 18) Lieu C, et al. Clin Pharmacokinet 2002 ; **41** : 19-26
- 19) Amiral J, et al. Blood Coagl Fibrinol 1997 ; **8** : 114-117
- 20) Huvers F, et al. Neth J Med 2005 ; **63** : 184-186

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

フォンダパリヌクスナトリウムの製剤は、股関節骨折手術、膝関節手術（TKR）および股関節置換術（THR）などの下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症（VTE）の予防薬として94カ国以上、腹部手術施行患者におけるVTEの予防薬として66カ国以上で承認されている。また、入院臥床を要する急性疾患患者におけるVTEの予防薬として63カ国で承認を取得し、VTEの治療薬としても64カ国で承認されている。さらに、急性冠症候群（不安定狭心症および非ST上昇型心筋梗塞、ST上昇型心筋梗塞）の治療薬としても、欧州を含む66カ国で承認を取得している（2015年7月現在）。

表 主要国における承認状況（2015年7月現在）

国名	販売名	剤形・含量	承認年月日	効能・効果及び用法・用量
米国	Arixtra	注射剤： 2.5mg/0.5mL 5mg/0.4mL 7.5mg/0.6mL 10mg/0.8mL	2001.12.7 (優先審査)	PEに至るおそれのあるDVTの予防（HFS, TKR, THR 施行患者）： 2.5mg 1日1回5～9日間皮下投与（最長11日間） 止血を確認し、手術終了6～8時間後に初回投与
			2003.6.17 (優先審査)	PEに至るおそれのあるDVTの予防（HFS 施行患者における長期投与）： 上記の用法・用量に最長24日間の追加投与（合計として最長32日間）
			2005.5.26	PEに至るおそれのあるDVTの予防（腹部手術施行患者）： 2.5mg 1日1回5～9日間皮下投与（最長10日間） 止血を確認し、手術終了6～8時間後に初回投与
			2004.5.28	ワルファリンナトリウムとの併用による、急性DVT及び入院初期治療時の急性PEの治療： 5mg（体重50kg未満）、7.5mg（体重50～100kg）又は10mg（体重100kg超） 1日1回5日間以上、経口抗凝固薬の効果が確立する（INR2.0～3.0）まで皮下投与（通常5～9日間、最長26日間） ワルファリンナトリウムとの併用はできるだけ早期に、通常72時間以内に開始すること
EU	Arixtra, Quixidar	注射剤： 1.5mg/0.3mL 2.5mg/0.5mL 5mg/0.4mL 7.5mg/0.6mL 10mg/0.8mL	2002.3.21	VTE 予防（HFS, TKR, THR などの主な下肢整形外科手術施行患者）： 2.5mgを1日1回、通常、十分な歩行が可能となりVTEのリスクが減少するまで、少なくとも5～9日間皮下投与 止血を確認し、手術終了6時間後に初回投与
			2003.11.7	VTE 予防（HFS 施行患者における長期投与）： 上記の用法・用量に最長24日間の追加投与
			2005.1.25	VTE 予防（VTEのリスクが高いと診断され、心不全、急性呼吸器障害、急性感染症又は炎症性疾患などの急性疾患のため入院臥床を要する内科患者）： 2.5mg 1日1回皮下投与（臨床試験では6～14日間投与）
			2005.7.7	VTE 予防（腹部がん手術施行患者などの血栓塞栓症合併のリスクが高いと診断される腹部手術施行患者）： 2.5mgを1日1回、通常、十分な歩行が可能となりVTEのリスクが減少するまで、少なくとも5～9日間皮下投与 止血を確認し、手術終了6時間後に初回投与
			2004.11.12	急性DVT及び急性PEの治療（ただし、血行動態が不安定な患者及び血栓溶解又は肺塞栓摘出術を要する患者を除く）： 5mg（体重50kg未満）、7.5mg（体重50～100kg）又は10mg（体重100kg超） 1日1回5日間以上、経口抗凝固作用が適正値に達する（INR2～3）まで皮下投与（臨床試験では平均7日間投与され、10日間を超える経験は限られている） 経口抗凝固薬との併用はできるだけ早期に、通常72時間以内に開始すること

HFS：股関節骨折手術、TKR：膝関節全置換術、THR：股関節全置換術、PE：肺血栓塞栓症、DVT：深部静脈血栓症
INR：国際標準化比

XI. 参考資料

ただし、日本における本剤の効能・効果、用法・用量は以下のとおりである。

【効能・効果】

静脈血栓塞栓症の発現リスクの高い、次の患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制

- ・ 下肢整形外科手術施行患者
- ・ 腹部手術施行患者

効能・効果に関連する使用上の注意

腹部手術のうち帝王切開術施行患者における有効性・安全性は確立していないため、これらの患者に投与する場合には、リスクとベネフィットを十分考慮すること（使用経験は少ない）。

【用法・用量】

通常、成人には、フォンダパリヌクスナトリウムとして2.5mgを1日1回皮下投与する。なお、腎障害のある患者に対しては、腎機能の程度に応じて1.5mg 1日1回に減量する。

用法・用量に関連する使用上の注意

- (1) 本剤は皮下注射のみに使用し、筋肉内投与はしないこと。
- (2) 本剤の初回投与は、手術後24時間を経過し、手術創等からの出血がないことを確認してから行うこと。また、投与後に患者の状態を十分に観察できるよう、夜間等に初回投与がなされないように配慮することが望ましい。なお、海外臨床試験において手術後6時間以内に本剤を投与したとき、出血の危険性が増大したとの報告がある。
- (3) 本剤の初回投与は、硬膜外カテーテル抜去あるいは腰椎穿刺から少なくとも2時間を経過してから行うこと。また、初回投与以降にこれらの処置を行う場合には、前回投与から十分な時間をあけ、かつ、予定した次の投与の少なくとも2時間以上前に実施すること。
- (4) 2回目以降の投与は、1日1回ほぼ一定の時刻に投与することが望ましいが、投与時刻を変更する場合には、前回の投与から少なくとも12時間以上の間隔をあけて投与すること。
- (5) 本剤投与中は、臨床症状の観察や超音波検査等により、血栓塞栓症の有無を観察し、十分な歩行が可能となり静脈血栓塞栓症のリスクが減少するまで本剤を継続投与すること。なお、下肢整形外科手術施行患者では15日間以上、腹部手術施行患者では9日間以上投与した場合の有効性及び安全性は、国内臨床試験においては検討されていない。
- (6) 腎障害のある患者では本剤の血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがある。クレアチニンクリアランス20～30mL/minの患者では、フォンダパリヌクスナトリウムとして1.5mgを1日1回、クレアチニンクリアランス30～50mL/minの患者ではフォンダパリヌクスナトリウムとして2.5mgあるいは出血の危険性が高いと考えられる場合には1.5mgを1日1回皮下投与すること。（外国人における成績による）（「禁忌」、「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照）
- (7) プロトロンビン時間（PT-INR）及び活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）等の通常の凝固能検査は、本剤に対する感度が比較的低く、薬効をモニタリングする指標とはならないので、臨床症状を注意深く観察し、出血等がみ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（「薬効薬理」の項参照）。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に対する海外情報（FDA 及びオーストラリア分類）

本邦における使用上の注意「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米 FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[ヒト胎盤を用いた *in vitro* 試験では胎盤通過性はみられていないものの、妊娠ラットの反復静脈内投与試験では、わずかに胎児への移行が確認されている。]
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[ラットにおいて乳汁への移行が報告されている。]

	分類
FDA : Pregnancy Category	B (2010 年 3 月)
オーストラリア分類 (An Australian Categorisation of Risk of Drug Use in Pregnancy)	C (2006 年 11 月)

参考：分類の概要

FDA : Pregnancy Category

B : NO EVIDENCE OF RISK IN HUMANS. Adequate, well-controlled studies in pregnant women have not shown increased risk of fetal abnormalities despite adverse findings in animals, or, in the absence of adequate human studies, animal studies show no fetal risk. The chance of fetal harm is remote, but remains a possibility.

オーストラリアの分類：(An Australian Categorisation of Risk of Drug Use in Pregnancy)

C : Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

XII 備考

その他の関連資料

特になし。

販売
サンド株式会社
東京都港区虎ノ門1-23-1
URL:<https://www.sandoz.jp/>

製造販売
サンドファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門1-23-1
URL:<https://www.sandoz.jp/>