

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5mg 皮下注7.5mg 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 5mg : 1 シリンジ中、フォンダパリヌクスナトリウム 5.0mg 含有 皮下注 7.5mg : 1 シリンジ中、フォンダパリヌクスナトリウム 7.5mg 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 5mg、皮下注 7.5mg 製造販売承認年月日： 2011年 1月 21日 薬価基準収載年月日： 2011年 3月 11日 発 売 年 月 日： 2011年 3月 11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5mg・7.5mg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

I . 概要に関する項目			
1. 開発の経緯	1	8. 生物学的試験法	5
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	9. 製剤中の有効成分の確認試験法	5
		10. 製剤中の有効成分の定量法	5
		11. 力価	5
II . 名称に関する項目		12. 混入する可能性のある夾雑物	5
1. 販売名	2	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	5
(1) 和名	2	14. その他	5
(2) 洋名	2		
(3) 名称の由来	2	V . 治療に関する項目	
2. 一般名	2	1. 効能又は効果	6
(1) 和名 (命名法)	2	2. 用法及び用量	6
(2) 洋名 (命名法)	2	3. 臨床成績	8
(3) ステム	2	(1) 臨床データパッケージ	8
3. 構造式又は示性式	2	(2) 臨床効果	8
4. 分子式及び分子量	2	(3) 臨床薬理試験	9
5. 化学名 (命名法)	2	(4) 探索的試験	9
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	(5) 検証的試験	12
7. CAS 登録番号	2	(6) 治療的使用	15
		VI . 薬効薬理に関する項目	
III . 有効成分に関する項目		1. 薬理的に関連ある化合物 又は化合物群	16
1. 物理化学的性質	3	2. 薬理作用	16
(1) 外観・性状	3	(1) 作用部位・作用機序	16
(2) 溶解性	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	16
(3) 吸湿性	3	(3) 作用発現時間・持続時間	16
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	3		
(5) 酸塩基解離定数	3	VII . 薬物動態に関する項目	
(6) 分配係数	3	1. 血中濃度の推移・測定法	17
(7) その他の主な示性値	3	(1) 治療上有効な血中濃度	17
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	(2) 最高血中濃度到達時間	17
3. 有効成分の確認試験法	3	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	17
4. 有効成分の定量法	3	(4) 中毒域	21
		(5) 食事・併用薬の影響	21
IV . 製剤に関する項目		(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	21
1. 剤形	4	2. 薬物速度論的パラメータ	22
(1) 剤形の区別、外観及び性状	4	(1) 解析方法	22
(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、 粘度、比重、安定な pH 域等	4	(2) 吸収速度定数	22
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無 及び種類	4	(3) バイオアベイラビリティ	22
2. 製剤の組成	4	(4) 消失速度定数	22
(1) 有効成分 (活性成分) の含量	4	(5) クリアランス	22
(2) 添加物	4	(6) 分布容積	22
(3) 電解質の濃度	4	(7) 血漿蛋白結合率	22
(4) 添付溶解液の組成及び容量	4	3. 吸収	22
(5) その他	4	4. 分布	23
3. 注射剤の調製法	4	(1) 血液 - 脳関門通過性	23
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	(2) 血液 - 胎盤関門透過性	23
5. 製剤の各種条件下における安定性	5		
6. 溶解後の安定性	5		
7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	5		

(3) 乳汁への移行性	23
(4) 髄液への移行性	23
(5) その他の組織への移行性	23
5. 代謝	24
(1) 代謝部位及び代謝経路	24
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	24
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	24
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	24
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	24
6. 排泄	24
(1) 排泄部位及び経路	24
(2) 排泄率	24
(3) 排泄速度	24
7. トランスポーターに関する情報	24
8. 透析等による除去率	24

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	25
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	25
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	26
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	26
5. 慎重投与内容とその理由	27
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	28
7. 相互作用	29
(1) 併用禁忌とその理由	29
(2) 併用注意とその理由	30
8. 副作用	30
(1) 副作用の概要	30
(2) 重大な副作用と初期症状	31
(3) その他の副作用	32
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	32
(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	32
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	33
9. 高齢者への投与	33
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	33
11. 小児等への投与	33
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	34
13. 過量投与	34
14. 適用上の注意	34
15. その他の注意	34
16. その他	34

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	35
(1) 薬効薬理試験	35
(2) 副次的薬理試験	35
(3) 安全性薬理試験	35
(4) その他の薬理試験	35
2. 毒性試験	35
(1) 単回投与毒性試験	35
(2) 反復投与毒性試験	36
(3) 生殖発生毒性試験	36
(4) その他の特殊毒性	36

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	37
2. 有効期間又は使用期限	37
3. 貯法・保存条件	37
4. 薬剤取扱い上の注意点	37
(1) 薬局での取り扱い上の留意点について	37
(2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)	37
(3) 調剤時の留意点について	37
5. 承認条件等	37
6. 包装	37
7. 容器の材質	37
8. 同一成分・同効薬	37
9. 国際誕生年月日	37
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	38
11. 薬価基準収載年月日	38
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	38
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	38
14. 再審査期間	38
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	38
16. 各種コード	38
17. 保険給付上の注意	38

Ⅺ. 文献

1. 引用文献	39
2. その他の参考文献	39

Ⅻ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	40
2. 海外における臨床支援情報	42

Ⅻ. 備考

その他の関連資料	43
----------	----

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)
- ATⅢ : Antithrombin Ⅲ (アンチトロンビンⅢ)
- DVT : Deep vein thrombosis (深部静脈血栓症)
- HFS : Hip fracture surgery (股関節骨折手術)
- HIT : Heparin-induced thrombocytopenia (ヘパリン起因性血小板減少症)
- 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)
- UFH : Unfractionated heparin (未分画ヘパリン)
- 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

エコノミークラス症候群として知られている肺血栓塞栓症（PE）は主に下肢の深部静脈血栓症（DVT）が原因と考えられることから、両者を連続した病態ととらえ、総称して静脈血栓塞栓症（VTE）と呼ばれる。ショックを伴う重症の急性PEは約30%が致死的で、死亡例の40%以上が発症1時間以内の突然死例であり、その原因となるDVTの予防の必要性が指摘されている。

アリクストラ[®]（一般名：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、アンチトロンビン（AT）Ⅲ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。本剤は1988年から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開発が進められたが、2004年に英国のグラクソ・スミスクライン社にその権利が譲渡された。2001年12月に優先審査により米国で下肢整形外科手術施行患者におけるVTE予防薬として承認されて以来、下肢整形外科手術施行患者におけるVTE予防に係る効能で世界94ヵ国以上、腹部手術施行患者におけるVTE予防に係る効能で世界66ヵ国、急性PE及び急性DVTの治療に関する効能・効果で世界64ヵ国で承認されている。なお、海外においては、入院臥床を要する急性疾患患者におけるVTE予防、急性冠症候群の治療、急性下肢表在静脈血栓症の治療に係る効能としても承認されている（2010年8月現在）。国内では1996年に現サノフィ株式会社により臨床試験が開始され、終了後は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ぎ、アリクストラ皮下注1.5mg及び2.5mgについて2005年11月に承認申請を行い、優先審査により2007年4月に『VTEの発現リスクの高い、下肢整形外科手術施行患者におけるVTEの発症抑制』に対して承認された。また、優先審査により2008年5月には腹部手術施行患者に適応が追加された。

さらに、2007年以降よりアリクストラ皮下注5mg及び7.5mgについて『急性PE患者及び急性DVT患者の治療』に関する第Ⅲ相試験が開始され、初期治療における本剤の有効性及び安全性が確認されたため海外臨床試験の成績と合わせ、治療用薬剤として承認申請を行い、2011年1月に承認された。

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[®]5mg、7.5mgは、急性PEおよび急性DVTに対して、優れた治療効果を示しました。（P.8、12～14）
- (2) アリクストラ[®]5mg、7.5mgは、第9版米国胸部疾患学会（ACCP）のVTE治療ガイドライン¹⁾において、急性PEおよび急性DVTに対する初期治療薬としてGrade 1Bで推奨されています。
- (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。（P.4、6）
- (4) 本剤の用量は体重により決定され、凝固能のモニタリングによっては決定されません。（P.6）
- (5) 副作用発現頻度は以下のとおりでした。

急性PE患者を対象とした国内臨床試験において、31例中6例（19.4%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められました。その内訳は、出血4例（12.9%）、発疹1例（3.2%）、貧血1例（3.2%）でした（承認時）。

急性DVT患者を対象とした国内臨床試験において、29例中7例（24.1%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められました。その内訳は、出血5例（17.2%）、肝機能障害2例（6.9%）、凝固障害1例（3.4%）、血小板数増加1例（3.4%）でした（承認時）。

急性PE及び急性DVTを対象とした特定使用成績調査において、202例中14例（6.9%）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10例（5.0%）、肝機能障害3例（1.5%）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.31）

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 5mg、アリクストラ[®]皮下注 7.5mg

(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)

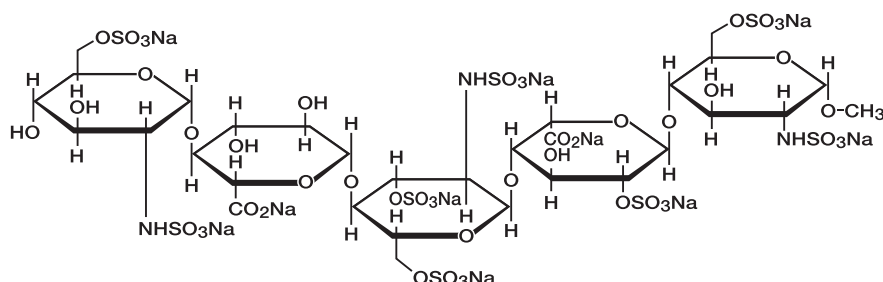
Fondaparinux Sodium (JAN)

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→4)-*O*-(β -D-glucopyranosyluronic acid)-(1→4)-*O*-(2-deoxy-3,6-di-*O*-sulfo-2-sulfoamino- α -D-glucopyranosyl)-(1→4)-*O*-(2-*O*-sulfo- α -L-idopyranosyluronic acid)-(1→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

白色の粉末である。

(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

25℃、60%RHで、経時的に水分が増加し、3時間後に約18%水分が増加した。

(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

pH 6.0～8.0（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ヵ月	ガラスビン	変化なし	
中間的試験	30℃/60%RH	18ヵ月	ガラスビン	変化なし	
加速試験	40℃/75%RH	6ヵ月	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

測定項目：性状、pH、水分、遊離硫酸塩、エタノール、類縁物質、含量

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）」による。

4. 有効成分の定量法

「日局 液体クロマトグラフィー」による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

アリクストラ[®] 皮下注 5mg

区別：溶液

規格：プレフィルドシリンジ 1 シリンジ中、フォンダパリヌクスナトリウム 5.0mg (0.4mL) を充填

性状：無色～微黄色の澄明～ほとんど澄明の液

アリクストラ[®] 皮下注 7.5mg

区別：溶液

規格：プレフィルドシリンジ 1 シリンジ中、フォンダパリヌクスナトリウム 7.5mg (0.6mL) を充填

性状：無色～微黄色の澄明～ほとんど澄明の液

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH：5.0～8.0

浸透圧比：約 1 (生理食塩液に対する比)

粘度：水と同程度 (フォンダパリヌクスナトリウムの 5mg/mL 溶液)

比重：1.0061 (フォンダパリヌクスナトリウムの 9.32mg/mL 溶液)

(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

販売名	アリクストラ 皮下注 5mg	アリクストラ 皮下注 7.5mg
容量 (1 シリンジ中)	0.4mL	0.6mL
1 シリンジ中のフォンダパリヌクス ナトリウム含量	5.0mg	7.5mg

(2) 添加物

販売名	アリクストラ 皮下注 5mg	アリクストラ 皮下注 7.5mg
日局 塩化ナトリウム (等張化剤)	3.0mg	4.6mg
日局 塩酸 (pH 調節剤)	適量	
日局 水酸化ナトリウム (pH 調節剤)		
日局 注射用水		

(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

該当しない

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

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 5mg・7.5mg

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

試験項目：性状、溶液の澄明度及び色、pH、遊離硫酸塩、分解生成物、エンドトキシン、採取容量試験、不溶性微粒子試験、無菌試験、含量

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）

該当資料なし

8. 生物学的試験法

該当しない

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」による。

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」による。

11. 力価

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

急性肺血栓塞栓症及び急性深部静脈血栓症の治療

効能・効果に関連する使用上の注意

ショックや低血圧が遷延するような血行動態が不安定な患者又は血栓溶解剤の使用や肺塞栓摘出術が必要な患者に対する有効性及び安全性は確認されていない。

(解説)

ショック（循環虚脱）や低血圧が遷延する血行動態が不安定な患者や、血栓溶解剤の併用や肺塞栓摘出術を必要とする患者は臨床試験の対象から除外されており、このような患者に対する有効性及び安全性は確認されていない。

本剤の投与対象は、抗凝固薬で治療される患者であり、右心機能不全のない血行動態が安定している急性 PE 患者並びに急性 DVT 患者である。

2. 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以下の用量を 1 日 1 回皮下投与する。

体重 50kg 未満：5mg、体重 50～100kg：7.5mg、体重 100kg 超：10mg

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) 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。
- (3) 本剤の投与は 5 日間以上とし、併用するワルファリンカリウムによる抗凝固作用が治療域に達するまで継続投与すること。治療域の決定に関しては、ワルファリンカリウムの添付文書を参照すること。なお、国内臨床試験において、急性肺血栓塞栓症患者では 17 日間以上、急性深部静脈血栓症患者では 15 日間以上投与した経験はない。
- (4) 本剤と併用するワルファリンカリウムは、本剤投与後 72 時間以内に投与を開始することが望ましい。
- (5) 国内臨床試験において、本剤 10mg 投与の使用経験はない。体重 100kg 超で中等度の腎障害（クレアチニンクリアランス 30mL/min 以上 50mL/min 未満）のある患者等では、1 日 7.5mg への減量を考慮すること（「慎重投与」、「臨床成績」の項参照）。
- (6) 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る。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。
本剤を使用する場合は、添付文書中の「アリクストラの使用にあたって」も参照のこと。
- (2) 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。
- (3) 「肺血栓塞栓症及び深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン（2009 年改訂版）²⁾」に記載されている通り、通常は初期治療としての未分画ヘパリン（UFH）投与に引き続きワルファリンが長期に使用される。急性 PE 及び急性 DVT に対して本剤を初期治療として投与する場合、併

用するワルファリンによるコントロールが安定するまで5日間以上本剤の投与を継続すること。ワルファリンの抗凝固作用が治療域に達しているかどうかはプロトロンビン時間の国際標準化（PT-INR）を指標とし、治療域の決定に関してはワルファリンカリウムの添付文書を参照のこと。

急性PE及び急性DVTの治療を目的とした国内臨床試験において、本剤群におけるPT-INR値の平均が1.5を超えたのは6日目以降であり、投与期間の平均は7.5日であった。

なお、国内臨床試験における本剤の最長投与期間は、急性PE患者で16日、急性DVT患者で14日間であった。これらの期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。

- (4) ワルファリンの効果発現には少なくとも数日を要する。本剤の投与期間中（5日間以上）に、併用するワルファリンによる抗凝固作用が治療域に達しコントロールが安定するまで十分に併用できるよう、本剤投与後72時間以内にワルファリンの投与を開始することが望ましいと考えられる。
- (5) 急性PE及び急性DVTの治療を目的とした国内臨床試験において、体重100kg超の患者は組み入れられなかったため、国内症例において本剤10mgの投与経験はない。また、海外でも十分な投与経験はなく、有効性及び安全性は検討されていない。

腎障害のある患者においては、血中濃度が上昇し出血の危険性が増大するおそれがあり、「慎重投与」の項参照）、海外臨床試験のクレアチニンクリアランス別の層別集計の結果、中等度腎機能低下例では、全身クリアランスが35%減少した。

なお、海外臨床試験の成績を用いた血漿中濃度のシミュレーション結果より、体重100kg超の患者では体重100kg以下の患者に比べ曝露量が増加する可能性が考えられた。

以上のことから、体重100kg超で、中等度の腎障害（クレアチニンクリアランス30mL/min以上50mL/min未満）があるなど慎重に投与する必要のある患者においては、1日7.5mgへの減量を考慮すること。

- (6) 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、APTT、PT-INR、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³⁾。

<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。

（本剤の添付文書【薬効薬理】から抜粋）

V. 治療に関する項目

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ (2009年4月以降承認品目)

	相	対象	試験内容	試験デザイン
国内	第Ⅲ相試験 AR3106206	急性 PE 患者	急性 PE 患者の初期治療における有効性及び安全性の検討	無作為化 オープンラベル
	第Ⅲ相試験 AR3111436	症候性 急性 DVT 患者	症候性の急性 DVT 患者の初期治療における有効性及び安全性	無作為化 オープンラベル
海	第Ⅱ相試験 DRI2440	症候性 DVT 患者	症候性 PE を合併しない症候性近位 DVT 患者の初期治療における至適用量の検討	無作為化 二重盲検 ダブルダミー 並行群間比較
	第Ⅲ相試験 63123	症候性 急性 PE 患者	症候性の急性 PE 患者の初期治療における UFH に対する非劣性を検証	無作為化 オープンラベル 並行群間比較
外	第Ⅲ相試験 EFC2441	症候性 急性 DVT 患者	症候性の急性 DVT 患者の初期治療におけるエノキサパリンナトリウムに対する非劣性を検証	無作為化 二重盲検 ダブルダミー 並行群間比較

(2) 臨床効果

(国内成績)

1) 急性 PE 患者における成績 (オープンラベル試験)

血行動態の安定している急性 PE 患者 41 例を対象に、初期治療として、本剤 (31 例*、用量は体重により規定、50kg 未満:5mg、50～100kg:7.5mg、100kg 超:10mg) の 1 日 1 回皮下投与又は UFH (10 例*、APTT がコントロール値の 1.5～2.5 倍になるよう用量を調節) の持続静脈内投与を原則として 5～10 日間実施した (初期治療期間)。また、初期治療の開始とともにワルファリンカリウム (PT-INR が 1.5～3.0 になるよう用量を調節) の併用を開始し、初期治療終了後は 90 日後まで単独で継続投与した (継続治療期間)。なお、本剤 10mg が投与された症例はなかった。初期治療期間及び継続治療期間において、症候性の VTE の再発が認められた症例は、両群ともなかった。また、初期治療期間中に Major bleeding が認められた症例は、両群ともなかった。

*抗凝固療法の開始が必要な場合、治験薬投与開始前 24 時間以内のヘパリンの投与は可とした。

本剤群 19 例、UFH 群 5 例でヘパリンの前投与があった。

なお、ヘパリンの前投与があった場合、治験薬投与開始はヘパリンの点滴静脈内投与終了から 1 時間以後、ヘパリンのボーラス静脈内投与終了から 2 時間以後、ヘパリンの皮下投与から 6 時間以後との規定を設けた。

2) 急性 DVT 患者における成績 (オープンラベル試験)

急性 DVT 患者 39 例を対象に、初期治療として、本剤 (29 例*、用量は体重により規定、50kg 未満:5mg、50～100kg:7.5mg、100kg 超:10mg) の 1 日 1 回皮下投与又は UFH (10 例*、APTT がコントロール値の 1.5～2.5 倍になるよう用量を調節) の持続静脈内投与を原則として 5～10 日間実施した (初期治療期間)。また、初期治療の開始とともにワルファリンカリウム (PT-INR が 1.5～3.0 になるよう用量を調節) の併用を開始し、初期治療終了後は 90 日後まで単独で継続投与した (継続治療期間)。なお、本剤 10mg が投与された症例はなかった。初期治療期間及び継続治療期間において、症候性の VTE の再発が認められた症例は、両群ともなかった。また、初期治療期間中に、2 単位以上の輸血を必要とした Major bleeding が本剤投与群の 1 例に認められた。

*抗凝固療法の開始が必要な場合、治験薬投与開始前 24 時間以内のヘパリンの投与は可とした。

本剤群 15 例、UFH 群 4 例でヘパリンの前投与があった。

なお、ヘパリンの前投与があった場合、治験薬投与開始はヘパリンの点滴静脈内投与終了から 1 時間以後、ヘパリンのボーラス静脈内投与終了から 2 時間以後、ヘパリンの皮下投与から 6 時間以後との規定を設けた。

(3) 臨床薬理試験

日本人健康成人男性に本剤 8.0mg までの単回皮下及び 2.5mg 単回静脈内点滴投与した結果、本剤との関連性が否定できない主な有害事象は APTT 延長、PT 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、日本人健康成人男性を対象とした本剤 16mg までの単回静脈内投与試験で報告された本剤との関連性が否定できない有害事象は、APTT 延長 (12mg 群 2 件/6 例) 及び出血 NOS* (16mg 群 1 件/6 例) でいずれも軽度であり処置なく消失した。PT 及び APTT に投与量に相関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Ⅱa 活性、フィブリノゲン) に臨床上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本剤 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、本剤群の PT 延長 1 件/6 例、PT 延長及び APTT 延長 5 件/6 例、プラセボ群の出血時間延長 1 件/3 例であり、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) 本剤の急性 PE 及び急性 DVT の治療に対して承認されている用法用量は、通常、成人には、フォンダパリヌクスナトリウムとして以下の用量を 1 日 1 回皮下投与する。

体重 50kg 未満 : 5mg、体重 50 ~ 100kg : 7.5mg、体重 100kg 超 : 10mg

(4) 探索的試験

海外で症候性の PE を合併しない症候性で近位部の体重 50 ~ 100kg の DVT 患者を対象に用量反応試験 DRI2440 試験 (Rembrandt) が実施された。

初期治療において並行する 5mg、7.5mg 及び 10mg の 3 用量の本剤群 (1 日 1 回皮下投与) と対照とするダルテパリンナトリウム (以下、ダルテパリン) 群 (100 IU/kg、1 日 2 回皮下投与) を設定した。

その結果、症候性 VTE の再発頻度において明確な用量反応性は見られなかったが、肺血流シンチグラフィの評価および安全性の結果より、至適用量は 7.5mg と判断された。

DRI2440 試験 (症候性の DVT 患者を対象 : Rembrandt) ⁴⁾

試験デザイン	多施設共同、無作為化、ダブルブライント、並行群間比較、二重盲検試験、用量反応試験
対象	18 歳以上の症候性の PE を合併しない症候性で近位部の DVT 患者
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> 超音波検査 (圧迫法) にて症候性の DVT (近位部) と確定診断された患者 男性または妊娠の可能性がない女性もしくは妊娠可能であっても妊娠検査の結果が陰性でありかつ適切な避妊法をとっている女性
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 症候性 PE を伴う患者 過去 5 日以内に外科手術を受けた患者 体重が 50 kg 未満又は 100 kg を超える患者 出血傾向の患者 ヘパリンまたはヘパリン類似物質が禁忌の患者、経口抗凝固薬療法が禁忌の患者 治験開始前に、24 時間以上にわたり治療用量の抗凝固薬 (血栓溶解薬を含む) を投与されている患者 同側下肢に以前 DVT が確認されたことがある患者 腎不全が確認されている患者

V. 治療に関する項目

<p>試験方法</p>	<p>初期治療期と継続治療期から成る 90 日間の試験期間（全治療期間）を設定した。</p> <p><初期治療期> 無作為化後、割り付けられた治験薬を本剤群は 5 mg、7.5 mg 及び 10 mg の 3 用量を 1 日 1 回皮下投与し、プラセボ-ダルテパリンを 1 日 2 回皮下投与する。ダルテパリン群はダルテパリン 100 IU/kg（被験者の体重に基づく）を 1 日 2 回皮下投与し、プラセボ-本剤を 1 日 1 回皮下投与する。また、併用する経口抗凝固薬（ビタミン K 拮抗薬：ワルファリンまたは他のクマリン系抗凝固薬）は、治験薬の投与開始日（Day1）または翌日（Day2）から投与開始した。治験薬の投与期間は 5～10 日間とし、PT-INR が 2 日続けて 2.0 以上となった時点で投与を終了した。</p> <p><継続治療期> 治験薬投与終了後も、引き続き経口抗凝固薬を Day90 まで継続投与した。なお、経口抗凝固薬は、PT-INR が 2.0～3.0 となるよう、用量を調整しながら投与した。</p>																														
<p>主要評価項目</p>	<p>下肢超音波検査（圧迫法）および肺血流シンチグラフィの結果を合わせて評価した。Day7 ± 1 における、超音波検査の結果（下肢静脈血栓塊の非圧縮径）および肺血流シンチグラフィの結果（肺血流スコア）について、それぞれベースラインからの変化（改善、不変、悪化）を独立判定委員会が盲検下で判定し、下表に従い「positive outcome」（初期治療期の下肢超音波検査および肺血流シンチグラフィでいずれも悪化が見られることなく、少なくとも一方が改善を示した症例）の割合を評価した。</p> <table border="1" data-bbox="432 835 1433 1111"> <thead> <tr> <th>肺血流シンチグラフィ</th> <th>改善</th> <th>不変</th> <th>悪化</th> <th>判定不能、欠測</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <th>超音波検査</th> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>改善</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>-</td> <td>NE</td> </tr> <tr> <td>不変</td> <td>+</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>NE</td> </tr> <tr> <td>悪化</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>判定不能、欠測</td> <td>NE</td> <td>NE</td> <td>-</td> <td>NE</td> </tr> </tbody> </table> <p>+ : positive outcome、- : negative outcome、NE : 評価不能</p>	肺血流シンチグラフィ	改善	不変	悪化	判定不能、欠測	超音波検査					改善	+	+	-	NE	不変	+	-	-	NE	悪化	-	-	-	-	判定不能、欠測	NE	NE	-	NE
肺血流シンチグラフィ	改善	不変	悪化	判定不能、欠測																											
超音波検査																															
改善	+	+	-	NE																											
不変	+	-	-	NE																											
悪化	-	-	-	-																											
判定不能、欠測	NE	NE	-	NE																											
<p>副次的評価項目</p>	<p>1. 全治療期間（Day1～Day90 [± 7]）にみられた症候性 VTE の再発頻度 2. Day7（± 1）の各画像検査の結果</p> <ul style="list-style-type: none"> 超音波検査：判定（改善、不変、悪化）、非圧縮径のベースラインからの変化量 肺血流シンチグラフィ：判定（改善、不変、悪化）、総肺血流スコアのベースラインからの変化量 																														
<p>結果</p>	<p>主要評価 Positive outcome 判定例の割合： 本剤の 3 用量群では 5 mg 群 46.4%、7.5 mg 群 49.5% 及び 10 mg 群 43.4% であり、ダルテパリン群では 46.7% であった。</p> <p>表 Positive outcome 判定例：Day7（± 1）</p> <table border="1" data-bbox="432 1529 1433 1722"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="4">本剤</th> <th rowspan="2">ダルテパリン群 (N=107)</th> </tr> <tr> <th>5mg 群 (N=84)</th> <th>7.5mg 群 (N=99)</th> <th>10mg 群 (N=106)</th> <th>計 (N=289)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Positive outcome</td> <td>39 (46.4%) [35.47, 57.65]</td> <td>49 (49.5%) [39.29, 59.73]</td> <td>46 (43.4%) [33.80, 53.37]</td> <td>134 (46.4%) [40.51, 52.30]</td> <td>50 (46.7%) [37.02, 56.62]</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">n(%) [95%CI]</p> <p>Positive outcome の判定例の割合について Cochran-Armitage 検定を行った結果、本剤の 3 用量群間で用量相関性は認められなかった (P=0.64)。対比較 (Fisher の直接確率検定) でも本剤の 3 用量群間で統計学的有意差は認められなかった。また、本剤の 3 用量群とダルテパリン群との間でも、Positive outcome の判定例の割合について統計学的有意差は認められなかった。</p>		本剤				ダルテパリン群 (N=107)	5mg 群 (N=84)	7.5mg 群 (N=99)	10mg 群 (N=106)	計 (N=289)	Positive outcome	39 (46.4%) [35.47, 57.65]	49 (49.5%) [39.29, 59.73]	46 (43.4%) [33.80, 53.37]	134 (46.4%) [40.51, 52.30]	50 (46.7%) [37.02, 56.62]														
	本剤				ダルテパリン群 (N=107)																										
	5mg 群 (N=84)	7.5mg 群 (N=99)	10mg 群 (N=106)	計 (N=289)																											
Positive outcome	39 (46.4%) [35.47, 57.65]	49 (49.5%) [39.29, 59.73]	46 (43.4%) [33.80, 53.37]	134 (46.4%) [40.51, 52.30]	50 (46.7%) [37.02, 56.62]																										

結果	副次評価					
	1. 症候性 VTE の再発頻度					
	全治療期間にみられた症候性 VTE の再発頻度は、本剤群では 1.8% (7.5 mg 群) ~ 3.3% (10 mg 群) であった。					
	表 症候性 VTE の再発頻度：全治療期間 (Day90 [± 7] まで)					
		本剤				ダルテ パリン群
		5mg 群 (N=103)	7.5mg 群 (N=111)	10mg 群 (N=120)	計 (N=334)	(N=119)
	PE	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (2.5%)	3 (0.9%)	3 (2.5%)
	DVT のみ	2 (1.9%)	2 (1.8%)	1 (0.8%)	5 (1.5%)	3 (2.5%)
	全 VTE	2 (1.9%)	2 (1.8%)	4 (3.3%)	8 (2.4%)	6 (5.0%)
	95%CI	[0.24, 6.84]	[0.22, 6.36]	[0.92, 8.31]	[1.04, 4.66]	[1.87, 10.65]
n(%)						
対比較 (Fisher の直接確率検定) の結果、本剤の 3 用量群間に統計学的有意差は認められなかった。また、ダルテパリン群の再発頻度 (5.0%) は本剤群 (2.4%) と比べやや高かったが、本剤の 3 用量群とダルテパリン群との間に統計学的有意差は認められなかった (相対危険度 0.475 [95%CI : 0.09, 2.53])。なお、5 mg 群の 2 例に再発した症候性 VTE (DVT) は、いずれも初期治療期間に発現したものであった。						
2-1. 超音波検査						
初期治療期 Day7 (± 1) の下肢静脈血栓の改善効果判定 (改善、不変、悪化) において、4 群間で統計学的有意差は認められず、明らかな用量反応性はみられなかった (χ^2 検定、P=0.78)。本剤群では、不変であった症例の割合がもっとも多く (59.0% ~ 70.7%)、改善が認められた症例は 25.3% ~ 34.9% であった。悪化例の割合はいずれの群でも少なかった。また、非圧縮径のベースラインからの平均変化量 (mm) においても、本剤の 3 用量群間で統計学的有意差は認められなかった (分散分析、p=0.62)。4 群のいずれにおいても、ベースラインからやや減少していた (本剤群：-1.3 [7.5 mg 群] ~ -1.8 [5 mg 群]、ダルテパリン群：-1.7)。						
2-2. 肺血流シンチグラフィ						
初期治療期 Day7 (± 1) の肺血流改善効果判定 (改善、不変、悪化) において、4 群間で統計学的有意差は認められなかったもの (χ^2 検定、p=0.093)、悪化例の割合は、本剤 7.5 mg 群 (8.1%) および 10 mg 群 (8.5%) のほうが 5 mg 群 (13.1%) またはダルテパリン群 (12.1%) と比べ低い傾向がみられた。また、総肺血流スコアの平均値では、本剤の 3 用量群間で統計学的に有意な差が認められた (分散分析、p=0.0142)。総肺血流スコアのベースラインからの平均増加量は、本剤 5 mg 群 (1.5) では 7.5 mg 群 (4.8) より少なかった (10 mg 群では平均増加量 2.6)。なお、5 mg 群とダルテパリン群 (1.4) の増加量は同程度であった。						
安全性						
出血性有害事象						
出血性有害事象の発現頻度 (初期治療期) では、本剤の 3 用量群間に有意差は認められなかった (本剤 5 mg 群 7.77%、7.5 mg 群 8.11%、10 mg 群 5.00%、ダルテパリン群 10.92%)。しかし、本剤 10 mg 群のみに、本剤以外の要因が考えられない Major bleeding (投与部位の血腫) が 1 例発現した。その他の Major bleeding (本剤 5 mg 群 3 例、7.5 mg 群 2 例) はいずれも他の要因が考えられ、併用するビタミン K 拮抗薬の過量投与や出血リスクが高い基礎疾患 (悪性腫瘍など) を有していた症例であった。						
有害事象						
有害事象の発現頻度 (初期治療期) において、本剤群間での用量反応性はみられなかった (5 mg 群 : 41.7%、7.5 mg 群 : 37.8%、10 mg 群 : 30.8%)。また、血小板・出血凝血障害 (おもに紫斑、血腫、鼻出血、血尿) の発現頻度において、4 群間に有意差はみられなかった。						

V. 治療に関する項目

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

海外における第Ⅲ相試験としては、本剤群ならびに対照群として海外で標準治療薬として用いられている UFH 又は低分子ヘパリンであるエノキサパリンを投与する群をそれぞれ設定し、本剤の非劣性を検証した。UFH (APTT がコントロール値の 1.5 ～ 2.5 倍となるよう調整しながら持続静脈投与) を対照とした 63123 試験 (Matisse-PE) では、UFH の投与の煩雑さからダブルダミーによる盲検化は困難であるため、オープンラベルで検討した。

エノキサパリン (1 mg/kg/回、1 日 2 回皮下投与) を対照とした EFC2441 試験 (Matisse-DVT) は、ダブルダミーの二重盲検下で検討した。

その結果、本剤群における急性 PE 及び急性 DVT に対する症候性 VTE の再発頻度は、それぞれ 3.8%、3.9% であり、対照群とした UFH 群やエノキサパリン群 (それぞれ 5.0%、4.1%) に対して非劣性であることが確認された。

63123 試験 (症候性の急性 PE 患者を対象 : Matisse-PE) ⁵⁾

試験デザイン	多施設共同、無作為化、オープンラベル、並行群間比較、非劣性試験
対象	18 歳以上 (オーストリアのみ 19 歳以上) の症候性の急性 PE 患者
主な登録基準	症候性の急性 PE と確定診断された患者
主な除外基準	・ 治験開始前に、抗凝固薬を治療用量として 24 時間以上投与されている患者 ・ 抗凝固薬以外の療法 (外科的血栓摘出術、カテーテル・インターベンション、血栓溶解療法、下大静脈フィルターなど) を必要とするまたは実施している患者
試験方法	初期治療期と継続治療期から成る 90 日間 (± 7 日) の試験期間 (全治療期間) を設定した。 <初期治療期> 無作為化後、割り付けられた治験薬を本剤群は体重により規定した用量の本剤 (50 kg 未満 : 5 mg、50 ～ 100 kg : 7.5 mg、100 kg 超 : 10 mg) を 1 日 1 回皮下投与し、UFH 群は初めに 5000 IU 以上静脈内ボラス投与した後、1250 IU/h 以上の静脈内持続投与をした (APTT がコントロール値の 1.5 ～ 2.5 倍となるよう用量調整)。また、併用するビタミン K 拮抗薬は、治験薬の投与開始日 (Day1) から 72 時間以内に投与開始した。治験薬の投与期間は 5 日間以上 (本剤は投与回数 5 回以上、UFH は投与時間 108 時間以上) とし、PT-INR が 2 日続けて 2.0 以上となった時点で投与を終了した。 <継続治療期> 治験薬投与終了後も、引き続きビタミン K 拮抗薬を Day90 (± 7) まで継続投与した。なお、ビタミン K 拮抗薬は、PT-INR が 2.5 (範囲 : 2.0 ～ 3.0) となるよう用量を調整しながら投与した。
主要評価項目	症候性の VTE の再発頻度 (Day1 ～ Day90 ± 7)
副次的評価項目	以下の事象の再発頻度 (VTE 再発の内訳) (Day1 ～ Day90 ± 7) ・ 症候性 PE (非致死性) ・ 症候性 DVT のみ (非致死性) ・ 致死性 VTE

結果	主要評価				
	主要な解析対象集団 (All randomized patients) において、全治療期間にみられた症候性 VTE の再発頻度は本剤群で 3.8%、UFH 群で 5.0% であり、症候性 VTE 再発リスクの低減効果において本剤の UFH に対する非劣性が示された ($p=5.9 \times 10^{-8}$ 、非劣性限界 3.5%)。 症候性 VTE の再発例数 (%) : 全治療期間 (Day90 \pm 7) まで				
	主要な解析対象集団 (All randomized patients)	本剤群 (N=1103)	UFH 群 (N=1110)	群間差に対する 95%CI	p 値*
	症候性 VTE 計	42 (3.8%)	56 (5.0%)	[-3.0, 0.5]	5.9×10^{-8}
	症候性 DVT のみ (非致死性)	12 (1.1%)	17 (1.5%)	[-1.4, 0.5]	NA
	症候性 PE (非致死性)	14 (1.3%)	24 (2.2%)	[-2.0, 0.2]	NA
	致死性 VTE	16 (1.5%)	15 (1.4%)	[-0.9, 1.1]	NA
	* : 両側 5% の非劣性検定 (非劣性限界 : 3.5%) NA : 該当せず				
	副次評価				
	全治療期間の症候性 DVT (PE 併発せず)、症候性 PE および致死性 VTE の各再発頻度は、主要評価で得られた結果と一致した (上表)。				
	安全性				
	出血性有害事象				
	初期治療期間中の Major bleeding の発現頻度は、本剤群 14 例 (1.3%)、UFH 群 12 例 (1.1%) で同頻度であった (群間差:0.2%、95%CI[-0.7, 1.1]、p 値:0.84) (Fisher の直接確率検定)。				
	死亡率				
	全治療期間中の死亡例は、本剤群 57 例 (5.2%)、UFH 群 48 例 (4.4%) であった (群間差 : 0.8%、95%CI [-1.0, 2.6]、p 値 : 0.42) (Fisher の直接確率検定)。なお、死因は両群とも悪性腫瘍または有効性エンドポイントである VTE によるものが多かった。なお、VTE による死亡例数に群間差はなかった (本剤群 14 例、UFH 群 15 例)。				

The Matisse Investigators. N Engl J Med 2003 ; 349 (18) : 1695 - 702

EFC2441 試験 (症候性の急性 DVT 患者を対象 : Matisse-DVT) ⁶⁾

試験デザイン	多施設共同、無作為化、ダブルダミー、並行群間比較、非劣性試験
対象	18 歳以上の症候性の急性 DVT 患者
主な登録基準	症候性の急性近位 DVT と確定診断された患者 (症候性 PE を伴う患者は除く)
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 治験開始前に、抗凝固薬を治療用量として 24 時間以上投与されている患者 ・ 抗凝固薬以外の療法 (外科的血栓摘出術、カテーテル・インターベンション、血栓溶解療法、下大静脈フィルターなど) を必要とするまたは実施している患者
試験方法	初期治療期と継続治療期から成る 90 日間 (\pm 7 日) の試験期間 (全治療期間) を設定した。 <初期治療期> 無作為化後、割り付けられた治験薬を本剤群は体重により規定した用量の本剤 (50 kg 未満 : 5 mg、50 ~ 100 kg : 7.5 mg、100 kg 超 : 10 mg) を 1 日 1 回皮下投与し、プラセボ-エノキサパリンを 1 日 2 回皮下投与し、エノキサパリン群はエノキサパリン 1 mg/kg (被験者の体重に基づく) を 1 日 2 回皮下投与し、プラセボ-本剤を 1 日 1 回皮下投与した。また、併用するビタミン K 拮抗薬は、治験薬の投与開始日 (Day1) から 72 時間以内に投与開始した。治験薬の投与期間は 5 日間以上 (投与回数 9 回以上 [ダブルダミー法により 1 日 2 回投与]) とし、PT-INR が 2 日続けて 2.0 以上となった時点で投与を終了した。 <継続治療期> 治験薬投与終了後も、引き続きビタミン K 拮抗薬を Day90 (\pm 7) まで継続投与した。なお、ビタミン K 拮抗薬は、PT-INR が 2.5 (範囲 : 2.0 ~ 3.0) となるよう用量を調整しながら投与した。
主要評価項目	症候性の VTE の再発頻度 (Day1 ~ Day90 \pm 7)
副次的評価項目	以下の事象の再発頻度 (VTE 再発の内訳) (Day1 ~ Day90 \pm 7) <ul style="list-style-type: none"> ・ 症候性 PE (非致死性) ・ 症候性 DVT のみ (非致死性) ・ 致死性 VTE

V. 治療に関する項目

結果	主要評価				
	<p>主要な解析対象集団（All randomized patients）において、全治療期間にみられた症候性 VTE の再発頻度は本剤群で 3.9%、エノキサパリン群で 4.1% であり、症候性 VTE 再発リスクの低減効果において本剤のエノキサパリンに対する非劣性が示された（$p=1.2 \times 10^{-5}$、非劣性限界 3.5%）。</p> <p style="text-align: center;">症候性 VTE の再発例数（%）：全治療期間（Day90 [± 7] まで）</p>				
	主要な解析対象集団 (All randomized patients)	本剤群 (N=1098)	エノキサ パリン群 (N=1107)	群間差に対 する 95%CI	p 値*
	症候性 VTE 計	43 (3.9%)	45 (4.1%)	[- 1.8, 1.5]	1.2×10^{-5}
	症候性 DVT のみ(非致死性)	18 (1.6%)	28 (2.5%)	[- 2.1, 0.3]	NA
	症候性 PE (非致死性)	20 (1.8%)	12 (1.1%)	[- 0.3, 1.7]	NA
	致死性 VTE	5 (0.5%)	5 (0.5%)	[- 0.6, 0.6]	NA
	*：両側 5% の非劣性検定（非劣性限界：3.5%） NA：該当せず				
	副次評価				
	全治療期間の症候性 DVT（PE 併発せず）、症候性 PE および致死性 VTE の各再発頻度は、主要評価で得られた結果と一致した（上表）。				
	安全性				
	出血性有害事象				
	<p>初期治療期間中の Major bleeding の発現頻度は、本剤群 12 例（1.1%）、エノキサパリン群 13 例（1.2%）で同頻度であった（群間差：-0.1%、95%CI [-1.0, 0.8]、p 値：1.00）（Fisher の直接確率検定）。</p>				
	死亡率				
	<p>全治療期間中の死亡例は、本剤群 41 例（3.8%）、エノキサパリン群 33 例（3.0%）であった（群間差：0.8%、95%CI [-0.8, 2.3]、p 値：0.35）（Fisher の直接確率検定）。なお、死因は両群とも悪性腫瘍によるものが多かった。また、VTE による死亡例に群間差はなかった（両群各 5 例）。</p>				

Buller HR, et al. Ann Intern Med 2004 ; 140 (11) : 867 - 73

【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

国内では臨床的に異常と考えられる出血とは、出血評価データなどに基づいて、治験責任（分担）医師により判断された、通常ではない出血、症候性である出血または何らかの対応が必要な出血をいい、アリクストラまたは UFH が投与された被験者に生じたものを出血性有害事象として扱う。

海外では治験責任（分担）医師により判定された異常な出血、症候性の出血、被験者の管理の変更を要する出血。

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

- ・ 死亡に至った出血
- ・ 重要部位（critical organ：頭蓋内、後腹膜、眼球、副腎、心膜、脊椎など）における臨床的に明らかな出血
- ・ 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（1.6nmol/L）以上減少している臨床的に明らかな出血
- ・ 2 単位以上の全血ないし全血に由来する赤血球の輸血を要する臨床的に明らかな出血（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〉

治験責任（分担）医師が有害事象として報告した臨床的に明らかで異常な出血だが、Major bleeding の定義に該当しないもの

3) 安全性試験

該当資料なし

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）

急性 PE 及び急性 DVT 患者に関する特定使用成績調査※

目的：急性 PE 及び急性 DVT の治療に対して本剤を初めて投与した患者を対象として、本剤の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。

回収例数：202 例

結果：安全性解析対象症例 202 例における副作用発現率は 6.9%（14/202 例）であった。本調査で報告された副作用は、皮下出血 2 件、胃出血、胃腸出血、肝機能異常、肝酵素上昇、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、血小板数増加、産科的骨盤血腫、子宮出血、耳出血、性器出血、大腸出血、皮下血腫及びメレナ各 1 件であった。

有効性解析対象症例 201 例（安全性解析対象症例より適応外使用の 1 例を除く）において、有効性の評価指標である VTE 再発率は 2.5%（5/201 例）であった。

※以下 2 調査を統合した調査結果

- ・急性肺血栓塞栓症及び急性深部静脈血栓症の患者に関する特定使用成績調査
- ・急性肺血栓塞栓症及び急性深部静脈血栓症の患者のうち、体重 100kg 超の患者又は本剤 10mg/日 が投与された患者に関する特定使用成績調査

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（ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム）

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 阻害剤（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⁷⁾ 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⁷⁾。

(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) 健康成人男子

日本人健康成人男性 18 例に本剤 0.75、2.5、8mg を単回皮下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及び血中濃度推移は以下のとおりであった。本剤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。本剤 0.75 ~ 8mg の単回皮下投与において、フォンダパリヌ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ヌ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

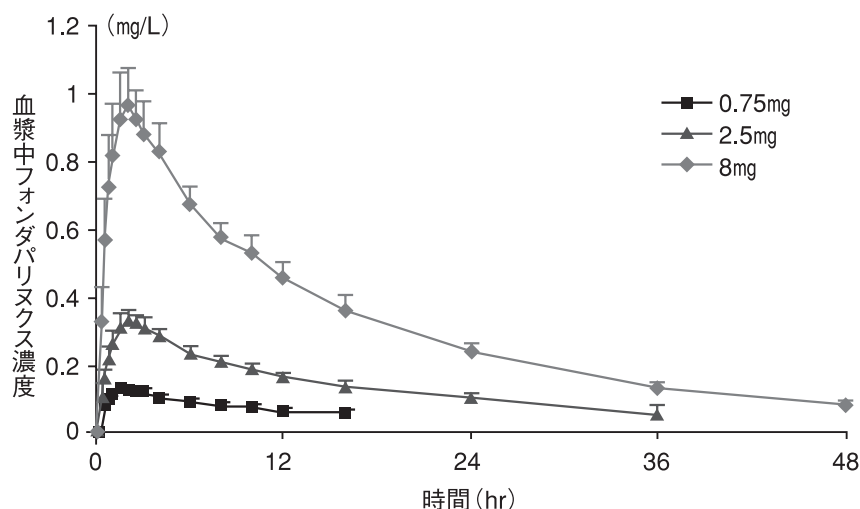


図 単回皮下投与した時の血中フォンダパリヌクス濃度推移
(平均値±標準偏差、各投与量 n=6)

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 (CLcr) : 75.1 ~ 98.2mL/min) 6 例に本剤 2.5mg を単回皮下投与した時、フォンダパリヌクスの 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 (CLr) 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。

VII. 薬物動態に関する項目

(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。

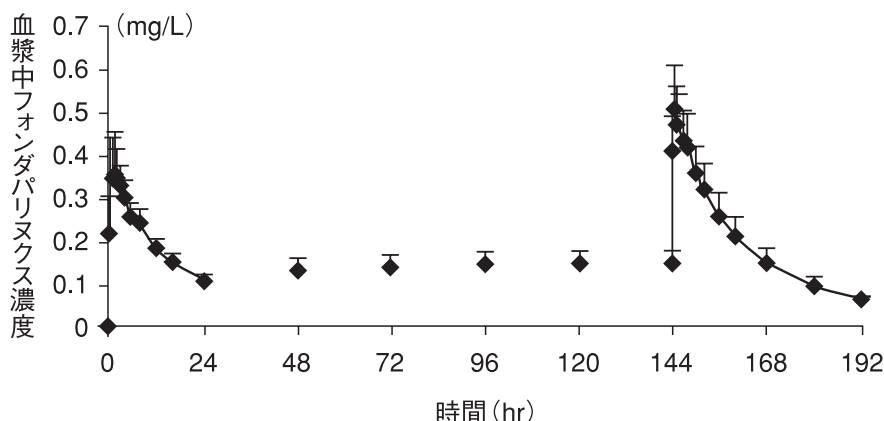


図 日本人健康高齢男女に本剤 2.5mg を 1 日 1 回 7 日間反復皮下投与した時の血漿中フォンダパリヌクス濃度推移 (平均値±標準偏差、n=6)

表 日本人健康高齢男女に本剤を 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) 急性 PE 患者又は急性 DVT 患者 (日本人及び外国人における成績)

国内で実施した急性 PE 患者 (AR3106206 試験) 及び急性 DVT 患者 (AR3111436 試験) に本剤 5mg (体重 50kg 未満)、7.5mg (体重 50 ~ 100kg) を 1 日 1 回反復皮下投与した時の定常状態の血中フォンダパリヌクス濃度は、病態及び投与量間による大きな違いはなく、投与前及び投与後 2 ± 1 時間で、それぞれ、 0.485 ± 0.164 mg/L 及び 1.183 ± 0.326 mg/L (Mean ± SD: 病態別、投与量別のデータを併合) であった。

また、海外で実施した急性 PE 患者 (63123 試験) 及び急性 DVT 患者 (EFC2441 試験) の体重 100kg 超の患者に 10mg を 1 日 1 回反復皮下投与した時の定常状態の血中フォンダパリヌクス濃度は、5mg (体重 50kg 未満)、7.5mg (体重 50 ~ 100kg) の成績と大きな違いはなかった。

表 急性 PE 患者又は急性 DVT 患者に本剤を体重別の投与量で 1 日 1 回反復皮下投与した時の血漿中
フォンダパリヌクス濃度（定常状態）（日本人及び外国人）

試験番号		投与量（体重）			
		5mg (50kg 未満)	7.5mg (50 ~ 100kg)	10mg (100kg 超)	Total
投与前の濃度（mg/L）					
海外	63123 試験	0.268, 1.003 * (n=2)	0.658 ± 0.363 (n=50)	0.532 ± 0.225 (n=19)	0.624 ± 0.335 (n=71)
	EFC2441 試験	0.511 ± 0.227 (n=5)	0.459 ± 0.202 (n=33)	0.435 ± 0.133 (n=18)	0.456 ± 0.183 (n=56)
国内	AR3106206 試験	0.409 ± 0.140 (n=4)	0.528 ± 0.177 (n=19)	—	0.507 ± 0.174 (n=23)
	AR3111436 試験	0.428 ± 0.138 (n=8)	0.482 ± 0.162 (n=20)	—	0.467 ± 0.155 (n=28)
	国内併合	0.422 ± 0.132 (n=12)	0.504 ± 0.169 (n=39)	—	0.485 ± 0.164 (n=51)
投与後 1 ~ 3 時間の濃度（mg/L）					
海外	63123 試験	1.108 * (n=1)	1.305 ± 0.526 (n=47)	1.143 ± 0.331 (n=18)	1.256 ± 0.48 (n=66)
	EFC2441 試験	1.119 ± 0.465 (n=4)	1.242 ± 0.411 (n=33)	1.147 ± 0.263 (n=20)	1.200 ± 0.366 (n=57)
国内	AR3106206 試験	1.003 ± 0.305 (n=4)	1.214 ± 0.395 (n=24)	—	1.184 ± 0.386 (n=28)
	AR3111436 試験	1.029 ± 0.258 (n=8)	1.243 ± 0.241 (n=20)	—	1.181 ± 0.260 (n=28)
	国内併合	1.020 ± 0.260 (n=12)	1.227 ± 0.331 (n=44)	—	1.183 ± 0.326 (n=56)

平均値 ± 標準偏差（例数）

* 個別値

4) 腎機能障害患者（腎機能低下成人及び症候性近位 DVT 患者）
（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 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〉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 CL 及び CL_r 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。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

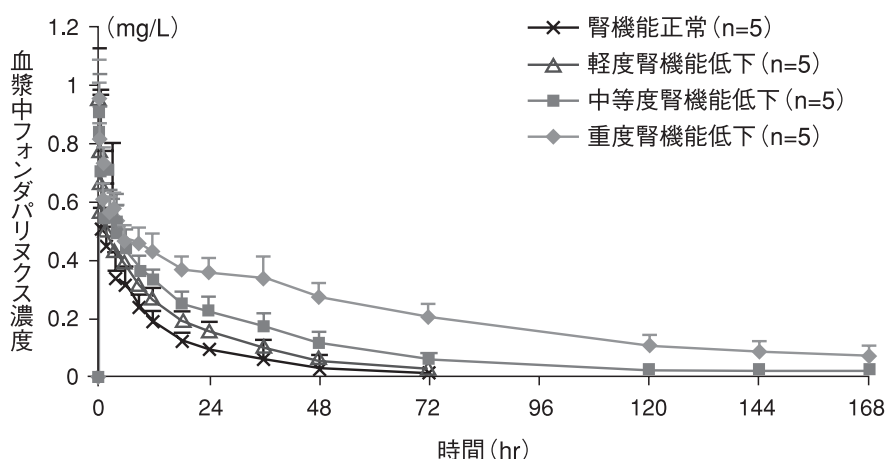


図 腎機能正常者及び腎機能低下者に本剤 4mg を単回静脈内投与した時の血漿中フォンダパリヌクス濃度推移 (平均値±標準偏差)

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 (CL _{cr} : mL/min)	例数	C _{max} (mg/L)	AUC _{0-∞} (mg·hr/L)	t _{1/2} (hr)	CL (mL/min)	CL _r (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。

また、症候性近位DVT患者(DRI2440試験)の成績を用いて、CL_{cr}の程度別に層別集計した結果、CL_{cr}50~80mL/min未満の患者及び30~50mL/min未満の患者のCL/Fは、80mL/min以上の患者に比べ、21%及び35%減少した。30mL/min未満の患者では、80mL/min以上の患者に比べ64%減少し、血中濃度の上昇が示唆された。

表 腎機能の程度別の本剤のCL/F (DRI2440試験)

腎機能低下の程度 CL _{cr} (mL/min)	正常	軽度	中等度	重度
	CL _{cr} ≥ 80	50 ≤ CL _{cr} < 80	30 ≤ CL _{cr} < 50	CL _{cr} < 30
例数	121	101	37	8
CL/F (L/hr)	0.431 ± 0.075	0.339 ± 0.067	0.278 ± 0.069	0.155 ± 0.058
CL _{cr} (mL/min)	112.8 ± 26.0	65.4 ± 8.3	41.4 ± 4.8	24.7 ± 4.4
年齢	46.3 ± 14.2	67.4 ± 11.5	76.5 ± 7.0	80.5 ± 7.0
体重 (kg)	82.9 ± 13.8	73.5 ± 12.2	67.6 ± 11.0	59.1 ± 7.9

平均値±標準偏差、CL_{cr}: Cockcroft Gault式で算出

5) 血液透析患者 (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分前に本剤を投与し、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。

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 ^{注1)} (hr)		AUC ₀₋₄ ^{注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

注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

注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値はダルテパリンに比べて有意に高かったが、血液透析終了時には本剤の高用量(8及び10mg)とダルテパリン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)も本剤及びダルテパリン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(外国人データ)

中等度肝障害患者に本剤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

該当せず

(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

(外国人における成績)

症候性近位DVT患者321例(DRI2440試験)について、母集団薬物動態解析を実施した。その結果、性別、年齢、体重、身長、CLcr、投与量は、いずれも共変量とはならなかった。しかしながら、相関性は強くないものの、CL/Fは、体重の増加に伴い増加する傾向が認められた。

なお、待機的THR施行患者610例(DRI2643試験)の母集団薬物動態解析の結果では、体重とCL/Fの有意な共変量関係がみられた。この試験における体重とCL/Fの関係は $CL/F(L/hr) = 0.0043 \times \text{体重}(kg) + 0.1152$ で表された。この関係をCL/Fの平均値(0.462L/hr)からの変化率(%)で表すと、体重10kgの増加に対しCL/Fの増加は9.3%であった。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

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、本剤 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 ($AUC_{0-\infty}(\text{皮下})/AUC_{0-\infty}(\text{静脈内点滴})$) は 101% (95%CI : 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

日本人健康成人男性に本剤 0.75 ~ 8mg を皮下投与した時の CL/F は 5.6 ~ 7.0mL/min であった。症候性近位 DVT 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、本剤の CL/F は腎機能低下に伴って低下する傾向がみられた。なお、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、本剤の CL/F 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

日本人健康成人に本剤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

ヒト血漿に本剤を添加し、37 °C 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 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下では 97.0 ~ 98.6% であったが、50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ では 80.7% であり、濃度に依存して低下した。また、本剤は血漿中の ATⅢと主に結合した⁸⁾。

3. 吸収

日本人健康成人男性に本剤を 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 CL/F は類似していた (TDU4089 試験)。また、本剤 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本剤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 - 胎盤関門透過性

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⁹⁾。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、本剤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¹⁰⁾。

〈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1μg/g)と最高値を示し、投与3時間後までは同程度の値(0.0293%)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。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、精囊、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。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

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

本剤は CYP1A2、2A6、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4 活性を阻害しない (*in vitro*)¹¹⁾。

(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（外国人データ）」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は、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ので、行わないこと。

（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。治療を目的としてPE患者及びDVT患者を対象に実施した臨床試験において、脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等を併用した経験はない。

以上のことより、治療を目的として高用量（5～10mg/日）を投与する場合は、脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等との併用は行わないこと。

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【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 30mL/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、出血の危険性が增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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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、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。「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) 腎機能障害患者」参照。

海外臨床試験においては、クレアチニクリアランスの低下に伴い、Major bleeding [「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」参照]の発現頻度が上昇する傾向がみられており、クレアチニクリアランス 30mL/min 未満の患者においては、30mL/min 以上の患者での発現頻度に比べて高いことが示された。PE 及び DVT の治療を目的とした国内臨床試験においては、クレアチニクリアランスが 30mL/min 未満の患者への使用経験はほとんどなく、これらの患者における安全性は確認されていない。したがって、クレアチニクリアランス 30mL/min 未満の患者への投与は禁忌とした。

なお、クレアチニクリアランスが 30mL/min 以上の患者への投与については「5. 慎重投与内容とその理由」、「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」、「VII. 薬物動態に関する項目 (3) 臨床試験で確認された血中濃度 4) 腎機能障害患者」を参照すること。

<海外臨床試験における Major bleeding 発現頻度>

治療を目的として PE 患者及び DVT 患者を対象に実施した海外臨床試験での Major bleeding の発現頻度は、クレアチニクリアランス 30mL/min 未満の本剤群において 7.3% であり、30mL/min 以上の患者での発現頻度に比べて高い発現頻度を示した。同様の傾向は対照群でも認められた。

表 PE 患者及び DVT 患者を対象とした海外臨床試験における
クレアチニクリアランス (CLcr) 別 Major bleeding 発現頻度

項目		本剤投与症例 (N=2,294)
Major bleeding 発現例数		27/2,294 (1.2%)
CLcr (mL/min)	不明	1/56 (1.8%)
	<30	4/55 (7.3%)
	30 - <50	7/318 (2.2%)
	50 - <80	12/733 (1.6%)
	≥ 80	4/1,132 (0.4%)

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

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」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。

治療を目的として PE 患者および DVT 患者を対象に実施した国内臨床試験では、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、海外臨床試験においては、体重 50 kg 未満の症例（本剤 5mg 投与例）で、症候性 VTE の再発頻度および出血性有害事象の発現頻度が高い傾向がみられた。しかし、この傾向は本剤推奨用量群だけでなく対照群（エノキサパリン、UFH）においても同様に見られている。

表 肺血栓塞栓症患者及び深部静脈血栓症患者を対象とした海外臨床試験における体重層別

Major bleeding 発現頻度

項目		本剤推奨用量投与症例 (N=2,294)
Major bleeding 発現例数		28/2,294 (1.2%)
体重 (kg)	不明	0/2 (0.0%)
	<50	1/53 (1.9%)
	50 - 100	26/1,986 (1.3%)
	>100	1/253 (0.4%)

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。「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照

(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增大するおそれが考えられる。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」、「Ⅴ. 治療に関する項目 2. 用法及び用量 用法・用量に関連する使用上の注意」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

- (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¹²⁾。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、HITⅡ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、HIT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」参照

〈ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）〉²⁾

HITは、UFH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、UFH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、UFH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UFH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FcγⅡa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」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

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（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、出血の危険性が増大するおそれがあるため、十分に注意すること（「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) ヘパリンから本剤に切り替える場合には、本剤の投与開始時に抗凝固薬として過量にならないよう、一定の投与間隔をあけること（「臨床成績」の項参照）。
- (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ため、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（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、PE患者およびDVT患者を対象に実施した海外臨床試験においては、体重50kg未満の症例（本剤5mg投与例）で、症候性VTEの再発頻度および出血性有害事象の発現頻度が高い傾向がみられたが、この傾向は本剤推奨用量群だけでなく対照群においても同様にみられている〔Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 5. 慎重投与と内容とその理由〕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」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」もあわせて参照のこと。
- (5) ヘパリン投与後に本剤を投与する場合、抗凝固薬として過量投与とならないよう配慮する必要がある。したがって、ヘパリンから本剤に切り替える場合には、一定の投与間隔をあけてから本剤の投与を開始すること。

国内臨床試験において、抗凝固療法の開始が必要な場合、本剤投与開始前24時間以内のヘパリンの投与は可とした。なお、ヘパリンの前投与があった場合、本剤投与開始はヘパリンの点滴静脈内投与終了から1時間以後、ヘパリンのボラス静脈内投与終了から2時間以後、ヘパリンの皮下投与から6時間以後との規定を設けた。

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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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 t-PA 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)

フォンダパリヌクス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*)¹¹⁾。

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

急性肺血栓塞栓症患者を対象とした国内臨床試験において、31 例中6 例（19.4%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。その内訳は、出血4 例（12.9%）、発疹1 例（3.2%）、貧血1 例（3.2%）であった（承認時）。

急性深部静脈血栓症患者を対象とした国内臨床試験において、29 例中7 例（24.1%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。その内訳は、出血5 例（17.2%）、肝機能障害2 例（6.9%）、凝固障害1 例（3.4%）、血小板数増加1 例（3.4%）であった（承認時）。

急性肺血栓塞栓症及び急性深部静脈血栓症を対象とした特定使用成績調査において、202 例中14 例（6.9%）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10 例（5.0%）、肝機能障害3 例（1.5%）であった（再審査終了時）。

(解説)

国内臨床試験にて認められた副作用ならびに海外添付文書を参考に、本剤投与時に注意が必要な副作用を設定した。

国内臨床試験における、本剤との関連性が否定出来ない有害事象（以下、副作用という）を「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用（4）項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」に

示す。副作用の頻度は、国内における急性 PE 及び急性 DVT の治療を対象とした臨床試験の成績から算出し、自発報告あるい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。

(2) 重大な副作用と初期症状

- 1) 出血：出血（7.3%）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ニ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〕、「Ⅴ. 治療に関する項目 2. 用法及び用量 用法・用量に関連する使用上の注意」、〔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〕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〕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、アリクストラ皮下注 1.5mg・2.5mg の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

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

急性 PE の治療を目的として実施した国内臨床試験においては、Major bleeding^{注)}は認められなかったが、急性 DVT の治療を目的として実施した国内臨床試験においては、初期治療期間中に、2 単位以上の輸血を必要とした Major bleeding が本剤投与群の 1 例（胃腸出血）に認められた。この症例は、本剤及びワルファリンに加え、心筋梗塞の既往のため抗血小板薬も複数（クロピドグレル、アスピリン）併用していた。また、白質脳症に対し長期ステロイド内服投与が行われ、本剤投与開始 9 日前に吐血により入院しており、胃粘膜病変が認められていた。

注)：Major bleeding の定義と判定方法は「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」参照

- 2) 肝機能障害、黄疸：AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇等を伴う肝機能障害（1.9%）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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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。

	2% 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、腹痛、下痢、嘔気、嘔吐、消化不良、胃炎
皮膚	発疹	痒痒
注射部位		局所反応
全身症状		発熱、浮腫、胸痛、疲労、下肢痛、潮紅、失神
その他		咳嗽、低カリウム血症、創部分泌、手術部位感染、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

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	60	202	262
副作用等の発現症例数	13	14	27
副作用等の発現件数	16	15	31
副作用等の発現症例率	21.67%	6.93%	10.31%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
血液およびリンパ系障害	1 (1.67%)		1 (0.38%)
貧血	1 (1.67%)		1 (0.38%)
耳および迷路障害		1 (0.50%)	1 (0.38%)
耳出血		1 (0.50%)	1 (0.38%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.67%)		1 (0.38%)
咯血	1 (1.67%)		1 (0.38%)
胃腸障害	2 (3.33%)	3 (1.49%)	5 (1.91%)
胃出血		1 (0.50%)	1 (0.38%)
胃腸出血	1 (1.67%)	1 (0.50%)	2 (0.76%)
血便排泄	1 (1.67%)		1 (0.38%)
メレナ		1 (0.50%)	1 (0.38%)
大腸出血		1 (0.50%)	1 (0.38%)
肝胆道系障害	1 (1.67%)	1 (0.50%)	2 (0.76%)
肝機能異常	1 (1.67%)	1 (0.50%)	2 (0.76%)
皮膚および皮下組織障害	6 (10.00%)	2 (0.99%)	8 (3.05%)
薬疹	1 (1.67%)		1 (0.38%)
皮下出血	4 (6.67%)	2 (0.99%)	6 (2.29%)
皮膚出血	1 (1.67%)		1 (0.38%)
妊娠、産褥および周産期の状態		1 (0.50%)	1 (0.38%)
産科的骨盤血腫		1 (0.50%)	1 (0.38%)
生殖系および乳房障害		2 (0.99%)	2 (0.76%)
子宮出血		1 (0.50%)	1 (0.38%)
性器出血		1 (0.50%)	1 (0.38%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.67%)		1 (0.38%)
注射部位出血	1 (1.67%)		1 (0.38%)
臨床検査	2 (3.33%)	3 (1.49%)	5 (1.91%)
凝固時間延長	1 (1.67%)		1 (0.38%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加		1 (0.50%)	1 (0.38%)
血小板数増加	1 (1.67%)	1 (0.50%)	2 (0.76%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.67%)		1 (0.38%)
肝酵素上昇		1 (0.50%)	1 (0.38%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.67%)	1 (0.50%)	2 (0.76%)
皮下血腫		1 (0.50%)	1 (0.38%)
処置による出血	1 (1.67%)		1 (0.38%)

(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)」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」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、本剤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〉⁹⁾

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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

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

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 及び 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）したが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 を単回皮下投与したが、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たが、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 $\mu\text{mol/L}$ で処置したが、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 $\mu\text{g/mL}$ ）及び 30 $\mu\text{mol/L}$ （51.84 $\mu\text{g/mL}$ ）において、APD0 を、各々 7.4 及び 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）したが、胃腸管運動能に影響を及ぼさなかった。また、体重増加及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たが 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、カニ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。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(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。フォンダパリヌクスナトリウム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フォンダパリヌクスナトリウム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/日群でトロロン時間の延長が認められた。フォンダパリヌクスナトリウム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、いずれの変化もフォンダパリヌクスナトリウム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フォンダパリヌクスナトリウム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、フォンダパリヌクスナトリウムの直接的な作用のみで生じた変化ではないことから、フォンダパリヌクスナトリウム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フォンダパリヌクスナトリウム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

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

フォンダパリヌクスナトリウム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フォンダパリヌクスナトリウム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、フォンダパリヌクスナトリウムは局所刺激性を有していないと判断された。

4) 抗原性

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、フォンダパリヌクスナトリウム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、安定性試験結果に基づく）

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 5mg (0.4mL)：10 シリンジ

アリクストラ皮下注 7.5mg (0.6mL)：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 1.5mg、2.5mg

同効薬：未分画ヘパリン（ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム）、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）

9. 国際誕生年月日

2001年12月7日

X. 管理的事項に関する項目

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日：2011年1月21日

承認番号：アリクストラ皮下注 5mg：22300AMX00436000

アリクストラ皮下注 7.5mg：22300AMX00435000

11. 薬価基準収載年月日

2011年3月11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

該当しない

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

2011年1月21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、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

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 5mg	120445203	3339400G3021	622044501
アリクストラ皮下注 7.5mg	120446903	3339400G4028	622044601

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) Kearon C, et al. Chest 2012 ; 141, (2Suppl.) e419S-e496S
- 2) 安藤太三ほか . 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン (2009年改訂版) : http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_andoh_h.pdf
- 3) Boneu B, et al. Thrombosis and Haemostasis 1995 ; 74 : 1468-73
- 4) The Rembrandt Investigators. Circulation 2000 ; 102 : 2726-31
- 5) The Matisse Investigators. N Engl J Med 2003 ; 349 (18) : 1695-702
- 6) Buller HR, et al. Ann Intern Med 2004 ; 140 (11) : 867-73
- 7) Olson ST, et al. J Biol Chem 1992 ; 267 : 12528-38
- 8) Paolucci F, et al. Clin Pharmacokinet 2002 ; 41 : 11-8
- 9) Lagrange F, et al. Thromb Haemost 2002 ; 87 : 831-5
- 10) Dempfle CE. N Engl J Med 2004 ; 350 (18) : 1914-5
- 11) Lieu C, et al. Clin Pharmacokinet 2002 ; 41 : 19-26
- 12) Amiral J, et al. Blood Coagl Fibrinol 1997 ; 8 : 114-7

2. その他の参考文献

該当資料なし

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（HFS）、膝関節全手術（TKR）および股関節全置換術（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、急性 DVT および急性 PE の治療薬として 64 カ国で承認されている。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 カ国で承認され、さらに、急性冠症候群（不安定狭心症および非 ST 上昇心筋梗塞、ST 上昇心筋梗塞）の治療薬としても 66 カ国で承認されている。また、欧州で急性下肢表在静脈血栓症の治療薬として承認されている（2010 年 8 月現在）。

表 主要国における承認状況（2010 年 8 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）
			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
			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
EU	Arixtra	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
			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
			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
			2010.8.31	表在静脈血栓症の治療（DVT を併発していない急性、症候性、特発性の下肢表在静脈血栓症成人患者）： 2.5mg 1 日 1 回皮下投与

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

ただし、本邦における効能・効果、用法・用量は以下の通りであり、外国での承認状況とは異なる。

【効能又は効果】

アリクストラ皮下注 5mg・7.5mg

急性肺血栓塞栓症及び急性深部静脈血栓症の治療

アリクストラ皮下注 1.5mg・2.5mg

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

【用法及び用量】

アリクストラ皮下注 5mg・7.5mg

通常、成人には、フォンダパリヌクスナトリウムとして以下の用量を1日1回皮下投与する。

体重 50kg 未満：5mg、体重 50～100kg：7.5mg、体重 100kg 超：10mg

アリクストラ皮下注 1.5mg・2.5mg

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。

XII. 参考資料

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.

XIII. 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/>