

(フォンダパリヌクスナトリウム) 注射剤

脊椎・硬膜外血腫

血栓塞栓性合併症を予防するために低分子ヘパリン、ヘパリノイド、あるいはフォンダパリヌクスナトリウムによる凝固防止措置がなされている、又は予定されている患者は、脊椎・硬膜外麻酔あるいは脊椎穿刺を実施する場合、長期あるいは永続的麻痺に至るおそれのある硬膜外又は脊椎血腫を発症する危険がある。

これらの疾患が発症する危険率は、麻酔のための硬膜外カテーテル留置や非ステロイド系抗炎症剤（NSAIDs）、血小板阻害剤、その他の抗凝固剤など止血に影響を及ぼす薬剤の併用により増加する。外傷や硬膜外・脊椎穿刺の繰り返しによっても、この危険率は増加すると思われる。

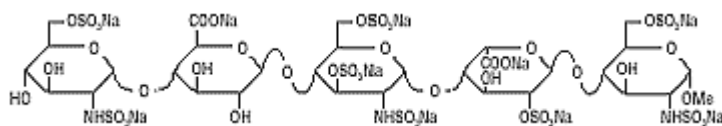
これらの患者では、神経障害の兆候及び症状を頻繁に監視しなくてはならない。神経症状が認められた場合は、緊急の処置が必要である。

血栓の予防に抗凝固剤が使用されている、あるいは使用が予定されている患者に脊椎・硬膜外処置を行う場合は、担当医は事前に予期される利益と危険性を考慮すべきである（「警告：出血」、「使用上の注意：相互作用」参照）。

性状

アリクストラ®（フォンダパリヌクスナトリウム）注射剤は、フォンダパリヌクスナトリウムを含有する滅菌液である。本剤は、第 Xa 因子活性の特異的合成阻害剤である。フォンダパリヌクスナトリウムは、メチル O-（2-デオキシ-6-O-スルホ-2-スルホアミノ- α -D-グルコピラノシル）-（1→4）-O-（ β -D-グルコピラノシルウロン酸）-（1→4）-O-（2-デオキシ-3,6-ジ-O-スルホ-2-スルホアミノ- α -D-グルコピラノシル）-（1→4）-O-（2-O-スルホ- α -L-イドピラノシルウロン酸）-（1→4）-2-デオキシ-6-O-スルホ-2-スルホアミノ- α -D-グルコピラノシド・十ナトリウム塩である。

フォンダパリヌクスナトリウムの分子式は $C_{31}H_{43}N_3Na_{10}O_{49}S_8$ で、分子量は 1728 である。構造式を以下に示す。



アリクストラは、滅菌、保存剤無添加の注射剤として供給され、皮下投与に用いられる。アリクストラの充填済み単回投与用注射器には自動安全装置が装備されており、0.5mL に 2.5mg フォンダパリヌクスナトリウム、0.4mL に 5.0mg フォンダパリヌクスナトリウム、0.6mL に 7.5mg フォンダパリヌクスナトリウム、0.8mL に 10mg フォンダパリヌクスナトリウム及び塩化ナトリウム生理食塩水と注射用水を含む。最終製品は、無色からわずかに黄色の透明の液体で、pH は 5.0～8.0 である。

臨床薬理

薬力学：作用機序：フォンダパリヌクスナトリウムの抗血栓作用は、アンチトロンビンⅢ（ATⅢ）を介した第Xa 因子の選択的阻害によるものである。ATⅢと選択的に結合することにより、フォンダパリヌクスナトリウムはATⅢに本来備わっている第Xa 因子の中和活性を増強する（約 300 倍）。第Xa 因子の中和により血液凝固のカスケードが中断され、トロンビンの形成及び血栓の形成が阻害される。

フォンダパリヌクスナトリウムはトロンビン（活性化第Ⅱ因子）を不活性化することではなく、血小板機能への作用も認められていない。推奨用量のフォンダパリヌクスナトリウムは、線溶活性あるいは出血時間には影響しない。

抗第Xa 因子活性：フォンダパリヌクスナトリウムの薬力学/薬物動態は、抗第Xa 因子活性により定量化されたフォンダパリヌクスの血漿中濃度に基づいている。フォンダパリヌクスは、抗Xa 測定を較正できる唯一の物質である。（ヘパリンあるいは低分子ヘパリンの国際標準品は、この目的には不適當である。）したがって、フォンダパリヌクスナトリウムの活性は、フォンダパリヌクス標準品の mg で表示される。本剤の抗第Xa 因子活性は薬物濃度の上昇に伴って増加し、約 3 時間で最大値に達する。

薬物動態：吸収：皮下投与後、フォンダパリヌクスナトリウムは速やかに完全に吸収される（絶対的バイオアベイラビリティ 100%）。若年男性被験者に、フォンダパリヌクスナトリウム 2.5mg を単回皮下投与した時の C_{max} は 0.34 mg/L で投与約 2 時間後に到達する。フォンダパリヌクスナトリウム 2.5mg 注射剤を 1 日 1 回投与した患者では、定常状態の最高血漿中濃度は平均 0.39～0.50 mg/L であり、投与約 3 時間後に到達する。これらの患者では、定常状態の最低血漿中濃度は 0.14～0.19 mg/L である。症候性深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の患者にフォンダパリヌクスナトリウムを 5mg（体重<50kg）、7.5mg（体重 50kg～100kg）、10mg（体重>100kg）1 日 1 回投与した時、体重で補正した用量では、すべての体重区分において定常状態の最高及び最低血漿中濃度の平均値は類似していた。定常状態の最高血漿中濃度は平均 1.20～1.26mg/L の範囲であった。これらの患者では定常状態の最低血漿中濃度は平均 0.46～0.62mg/L であった。

分布：定常及び定常状態でない時の見かけの分布容積が 7～11L であることから明らかなように、健康成人では、静脈内又は皮下投与されたフォンダパリヌクスナトリウムは、主として血液に分布し、血管外液への分布はわずかである。待機的股関節手術や股関節骨折手術施行患者でも、フォンダパリヌクスの同様の分布が認められた。*in vitro* では、フォンダパリヌクスナトリウムは、アンチトロンビンⅢ（ATⅢ）と高度に（少なくとも 94%）、また特異的に結合するが、その他の血漿タンパク質（血小板第 4 因子 [PF4] を含む）あるいは赤血球とは有意に結合しない。

代謝：正常な腎機能を有する人では、投与量の大部分は未変化体として尿中に排泄されるため、*in vivo* におけるフォンダパリヌクスの代謝は検討されていない。

排泄：正常な腎機能を有する人では、フォンダパリヌクスは主に未変化体として尿中に排泄される。75 歳以下の健康被験者においては、投与 72 時間後までにフォンダパリヌクスの皮下又は静脈内単回投与量の最大 77%が未変化体として尿中に排泄される。消失半減期は 17～

21 時間である。

特殊集団：腎障害：フォンダパリヌクスの主要排泄経路は未変化体の尿中排泄であることから、腎障害患者ではフォンダパリヌクスの排泄が遅くなる。待機的股関節手術や股関節骨折手術後の予防療法を受けた患者群において、フォンダパリヌクスの総クリアランスは腎機能が正常な患者に比較して軽度腎障害（クレアチニンクリアランス 50～80 mL/min）を有する患者では約 25%低く、中等度の腎障害（クレアチニンクリアランス 30～50 mL/min）を有する患者では約 40%、重度の腎障害（クレアチニンクリアランス<30 mL/min）を有する患者では約 55%低くなっている。深部静脈血栓症治療の患者においても、同様の関係がフォンダパリヌクスのクリアランスと腎障害の程度の間に観察された。（「禁忌」及び「警告：腎障害」参照）。

肝障害：肝障害患者において、フォンダパリヌクスの薬物動態は検討されていない。

高齢患者：75 歳を超える患者では、フォンダパリヌクスの排泄は遅くなる。フォンダパリヌクスナトリウム 2.5mg の予防効果を股関節骨折手術又は待機的股関節手術施行患者で評価した試験では、75 歳を超える患者の総クリアランスは、65 歳未満の患者と比べて約 25%低かった。深部静脈血栓症治療の患者においても、同様の関係がフォンダパリヌクスのクリアランスと年齢の間に観察された。

体重 50kg 未満の患者：フォンダパリヌクスナトリウムの総クリアランスは、体重 50kg 未満の患者では約 30%低下する（「禁忌」及び「用法・用量」参照）。

性別：フォンダパリヌクスナトリウムの薬物動態に、性別による有意な影響は認められない。

人種：人種による薬物動態の違いを検討する前向き試験は実施されていない。しかし、アジア人（日本人）健康被験者により実施された試験では、白人健康被験者と比較して、薬物動態の変動に違いはみられなかった。同様に、整形外科手術を受けた黒人と白人患者の血漿クリアランスにも違いはみられなかった。

薬物相互作用：「注意：薬物相互作用」参照。

臨床試験

股関節骨折手術後の血栓塞栓性疾患予防療法：股関節骨折手術施行患者における二重盲検無作為化試験では、アリクストラ 2.5mg1 日 1 回皮下投与と、股関節骨折患者への適応は未承認の enoxaparin sodium 40mg1 日 1 回皮下投与を比較した。合計 1711 例が無作為化され、1673 例が治療を受けた。患者の年齢は 17～101 歳（平均 77 歳）で、男性 25%、女性 75%であった。患者の 99%が白人で、1%がその他の人種であった。2 種類以上の器官系に影響を及ぼす複数の外傷を有する患者、血清クレアチニン濃度が 2mg/dL（180µmol/L）を超える患者、血小板数が 100,000/mm³ 未満の患者は試験から除外した。アリクストラの投与は 88%の患者で術後開始され（平均 6 時間後）、enoxaparin sodium の投与は 74%の患者で術後開始された（平均 18 時間後）。両剤とも、7±2 日間投与を継続した。主評価項目である静脈血栓塞栓症（VTE）は、11 日目までに報告された深部静脈血栓症（DVT）の記録、及び症候性肺血栓塞栓症（PE）の記録に基づき評価した。下記の表 1 に有効性のデータを示すが、臨床試験の条件下では、フォンダパリヌクスナトリウム群では VTE 発症率が 8.3%であり、enoxaparin sodium 群の 19.1%と比較して、相対危険率が 56%減少した（95% 信頼区間: 39%, 70%; p<0.001）。Major

bleeding は、アリクストラ投与群で 2.2%、enoxaparin sodium 群で 2.3%であった（「副作用：出血」表 8、9 参照）。

表 1. 股関節骨折手術後の血栓塞栓性疾患周術期予防を目的としたアリクストラ注射剤の有効性

評価項目	周術期予防法（術後 1～7±2 日）	
	フォンダパリスクスナトリウム 2.5mg 1 日 1 回皮下投与 ¹	Enoxaparin sodium 40mg 1 日 1 回 皮下投与 ^{1,2}
股関節骨折手術施行患者 総数	N = 831	N = 840
評価可能な ³ 股関節骨折手術施行患者総数		
VTE ⁴	52/626 8.3% ⁵ (6.3, 10.8) ⁶	119/624 19.1% (16.1, 22.4)
総 DVT	49/624 7.9% ⁵ (5.9, 10.2)	117/623 18.8% (15.8, 22.1)
近位 DVT	6/650 0.9% ⁵ (0.3, 2.0)	28/646 4.3% (2.9, 6.2)
症候性 PE	3/831 0.4% ⁷ (0.1, 1.1)	3/840 0.4% (0.1, 1.0)

1. アリクストラの投与は 88%の患者で術後開始され（平均 6 時間後）、enoxaparin sodium の投与は 74%の患者で術後開始された（平均 18 時間後）。
2. 股関節骨折患者への適応は未承認
3. 評価可能な患者とは、治療を受け、適切な外科手術（大腿骨上部 1/3 の股関節骨折手術）を施行された患者で、11 日目まで有効性が十分評価された患者
4. VTE は、11 日目までに報告された DVT の記録、及び症候性 PE の記録に基づき評価した。
5. p 値<0.001
6. 括弧内の数値は 95%信頼区間
7. p 値：有意差なし

股関節骨折手術後の血栓塞栓性疾患長期予防療法：非盲検非比較において、股関節骨折手術施行患者 737 例にアリクストラ 2.5mg を 1 日 1 回 7±1 日間投与した。初回投与は周術期に行われた。737 例中 81 例は、3 週間の二重盲検期間の無作為化に適さないと判断された。326 例及び 330 例が無作為化され、それぞれアリクストラ 2.5mg 1 日 1 回あるいはプラセボが、入院又は外来で 21±2 日間投与された。患者の年齢は 23 歳から 96 歳（平均 75 歳）で、男性 29%、女性 71%であった。患者は、99%が白人で、1%がその他の人種であった。2 種類以上の器官系に影響を及ぼす複数の外傷を有する患者、及び血清クレアチニン濃度が 2mg/dL（180µmol/L）を超える患者は試験から除外された。主評価項目である静脈血栓塞栓症（VTE）は、無作為化後 24 日目までに報告された深部静脈血栓症（DVT）の記録、及び症候性肺血栓塞栓症（PE）の記録に基づき評価された。下記の表 2 に有効性のデータを示すが、フォンダ

パリヌクスナトリウムによる長期予防群における VTE 発症率は 1.4%であり、プラセボ群の 35.0%と比較して、相対危険率が 95.9%減少した（95% 信頼区間: [98.7; 87.1] , p<0.0001）。3 週間の長期予防期間における Major bleeding の発現率を、アリクストラ群（2.4%）とプラセボ群（0.6%）について表 8 及び 9 に示す（「副作用：出血」参照）。

表 2. 股関節骨折手術後の血栓塞栓性疾患長期予防療法におけるアリクストラ注射剤の有効性

評価項目	長期予防療法（術後 8 日目～28±2 日目）	
	フォンダパリヌクスナトリウム 2.5mg 1 日 1 回皮下投与	プラセボ 1 日 1 回皮下投与
無作為化された股関節骨折手術施行患者総数	N = 326	N = 330
評価可能な股関節骨折手術施行患者総数 ¹		
VTE ²	3/208 1.4% ³ (0.3, 4.2) ⁴	77/220 35.0% (28.7, 41.7)
総 DVT	3/208 1.4% ³ (0.3, 4.2)	74/218 33.9% (27.7, 40.6)
近位 DVT	2/221 0.9% ³ (0.1, 3.2)	35/222 15.8% (11.2, 21.2)
症候性 VTE（総数）	1/326 0.3% ⁵ (0.0, 1.7)	9/330 2.7% (1.3, 5.1)
症候性 PE	0/326 0.0% ⁶ (0.0, 1.1)	3/330 0.9% (0.2, 2.6)

1. 評価可能な患者とは、無作為化後に治療を受け、無作為化後 24 日目まで有効性が十分評価された患者
2. VTE は、無作為化後 24 日目までに報告された DVT の記録、及び症候性 PE の記録に基づき評価された。
3. p 値<0.001
4. 括弧内の数値は 95%信頼区間
5. p 値=0.021
6. p 値：有意差なし

股関節置換術後の血栓塞栓性疾患予防療法：2 つの二重盲検無作為化試験において、股関節置換術施行患者にアリクストラ 2.5mg を 1 日 1 回皮下投与し、12 時間毎の enoxaparin sodium 30mg 皮下投与（試験 1）、あるいは enoxaparin sodium 40mg 1 日 1 回皮下投与（試験 2）と比較した。試験 1 では、合計 2275 例が無作為化され、2257 例が治療を受けた。患者の年齢は 18 歳から 92 歳（平均 65 歳）で、男性 48%、女性 52%であった。患者は、94%が白人、4%が黒人、<1%がアジア人、2%がその他の人種であった。試験 2 では、合計 2309 例が無作為化され、2273 例が治療を受けた。患者の年齢は 24 歳から 97 歳（平均 65 歳）で、男性 42%、女性 58%であった。患者は、99%が白人、1%がその他の人種であった。血清クレアチニン濃

度が 2mg/dL (180 μ mol/L) を超える患者あるいは血小板数が 100,000/mm³ 未満の患者はいずれの試験からも除外された。試験 1 では、アリクストラの投与は 92%の患者で術後 6 $\pm$ 2 時間に開始され (平均 6.5 時間後)、enoxaparin sodium の投与は 97%の患者で術後 12~24 時間に開始された (平均 20.25 時間後)。試験 2 では、アリクストラの投与は 86%の患者で術後 6 $\pm$ 2 時間に開始され (平均 6.25 時間後)、enoxaparin sodium の投与は 78%の患者で術前 12 時間に開始された。enoxaparin sodium の術後初回投与は、60%の患者で術後 12 時間が経過する前に、35%で 12~24 時間後に開始された (平均 13 時間後)。両試験とも、7 $\pm$ 2 日間投与を継続した。有効性に関するデータを、下記の表 3 に示す。試験 1 の条件下では、フォンダパリヌクスナトリウムに関連する VTE 発症率は 6.1%であり、enoxaparin sodium 群の 8.3%と比較して、相対危険率が 26%減少した (95% 信頼区間: -11%, 53%; p=有意差なし)。試験 2 の条件下では、フォンダパリヌクスナトリウムに関連する VTE 発症率は 4.1%であり、enoxaparin sodium 群の 9.2%と比較して、相対危険率が 56%減少した (95% 信頼区間: 33%, 73%; p<0.001)。両試験を総合すると、Major bleeding はアリクストラ投与群 3.0%、enoxaparin sodium 群 2.1%であった (「副作用：出血」表 8、9 参照)。

表 3. 股関節置換術後の血栓塞栓性疾患予防療法におけるアリクストラ注射剤の有効性

評価項目	試験 1		試験 2	
	フォンダパリ スクスナトリ ウム 2.5mg 1 日 1 回 皮下投与 ¹	Enoxaparin sodium 30mg 12 時間毎 皮下投与 ³	フォンダパリ スクスナトリ ウム 2.5mg 1 日 1 回 皮下投与 ²	Enoxaparin sodium 40mg 1 日 1 回 皮下投与 ⁴
治療を受けた股関節置換 術施行患者総数	N = 1126	N = 1128	N = 1129	N = 1123
評価可能な ⁵ 股関節置換術施行患者総数				
VTE ⁶	48/787 6.1% ⁷ (4.5, 8.0) ⁸	66/797 8.3% (6.5, 10.4)	37/908 4.1% ¹⁰ (2.9, 5.6)	85/919 9.2% (7.5, 11.3)
総 DVT	44/784 5.6% ⁹ (4.1, 7.5)	65/796 8.2% (6.4, 10.3)	36/908 4.0% ¹⁰ (2.8, 5.4)	83/918 9.0% (7.3, 11.1)
近位 DVT	14/816 1.7% ⁷ (0.9, 2.9)	10/830 1.2% (0.6, 2.2)	6/922 0.7% ¹¹ (0.2, 1.4)	23/927 2.5% (1.6, 3.7)
症候性 PE	5/1126 0.4% ⁷ (0.1, 1.0)	1/1128 0.1% (0.0, 0.5)	2/1129 0.2% ⁷ (0.0, 0.6)	2/1123 0.2% (0.0, 0.6)

- 試験 1 では、アリクストラの投与は 92% の患者で術後に開始された（平均 6.5 時間後）。
- 試験 2 では、アリクストラの投与は 86% の患者で術後に開始された（平均 6.25 時間後）。
- 試験 1 では、enoxaparin sodium の投与は 97% の患者で術後に開始された（平均 20.25 時間後）。
- 試験 2 では、enoxaparin sodium の投与は 78% の患者で術前に開始された。術後の投与は、平均 13 時間後に開始された。
- 評価可能な患者とは、治療を受け、適切な外科手術（股関節置換術）を施行された患者で、11 日目まで有効性が十分評価された患者
- VTE は、11 日目までに報告された DVT の記録、及び症候性 PE の記録に基づき評価された。
- enoxaparin sodium に対する p 値：有意差なし
- 括弧内の数値は 95% 信頼区間
- 試験 1 における enoxaparin sodium に対する p 値：<0.05
- 試験 2 における enoxaparin sodium に対する p 値：<0.001
- 試験 2 における enoxaparin sodium に対する p 値：<0.01

膝関節置換術後の血栓塞栓性疾患予防療法：二重盲検無作為化試験において、膝関節置換術（大腿骨遠位切除又は脛骨近位切除を必要とする手術）施行患者にアリクストラ 2.5mg を 1 日 1 回皮下投与し、12 時間毎の enoxaparin sodium 30mg 皮下投与と比較した。合計 1049 例が無作為化され、1034 例が治療を受けた。患者の年齢は 19 歳から 94 歳（平均 68 歳）で、男性 41%、女性 59%であった。患者は、88%が白人、8%が黒人、<1%がアジア人、3%がその他の人種であった。血清クレアチニン濃度が 2mg/dL（180μmol/L）を超える患者あるいは血小板数が 100,000/mm³ 未満の患者は試験から除外された。アリクストラの投与は 94% の患者で術後 6±2 時間に開始され（平均 6.25 時間後）、enoxaparin sodium の投与は 96% の患者で術後 12～24 時間に開始された（平均 21 時間後）。両剤とも、7±2 日間投与を継続した。有効性に

関するデータを、下記の表 4 に示す。試験の条件下では、フォンダパリヌクスナトリウムに関連する VTE 発症率は 12.5%であり、enoxaparin sodium 群の 27.8%と比較して、相対危険率が 55%減少した（95% 信頼区間: 36%, 70%; $p < 0.001$ ）。Major bleeding はアリクストラ投与群 2.1%、enoxaparin sodium 群 0.2%であった（「副作用：出血」表 8、9 参照）。

表 4. 膝関節置換術後の血栓塞栓性疾患予防療法におけるアリクストラ注射剤の有効性

評価項目	フォンダパリヌクスナトリウム 2.5mg 1 日 1 回皮下投与 ¹	Enoxaparin sodium 30mg 12 時間毎皮下投与 ²
治療を受けた膝関節置換術 施行患者総数	N = 517	N = 517
評価可能 ³ な膝関節置換術施行患者総数		
VTE ⁴	45/361 12.5% ⁵ (9.2, 16.3) ⁶	101/363 27.8% (23.3, 32.7)
総 DVT	45/361 12.5% ⁵ (9.2, 16.3)	98/361 27.1% (22.6, 32.0)
近位 DVT	9/368 2.4% ⁷ (1.1, 4.6)	20/372 5.4% (3.3, 8.2)
症候性 PE	1/517 0.2% ⁷ (0.0, 1.1)	4/517 0.8% (0.2, 2.0)

1. アリクストラ 2.5mg に無作為割り付けされた患者への投与は、止血が確認されている場合に、術後 6±2 時間に開始された。
2. enoxaparin sodium に無作為割り付けされた患者への投与は、止血が確認されている場合に、手術終了 21±2 時間後に開始された。
3. 評価可能な患者とは、治療を受け、適切な外科手術（膝関節置換術）を施行された患者で、11 日目まで有効性が十分評価された患者
4. VTE は、11 日目までに報告された DVT の記録、及び症候性 PE の記録に基づき評価された。
5. p 値 < 0.001
6. 括弧内の数値は 95%信頼区間
7. p 値：有意差なし

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血栓塞栓性疾患予防療法：リスクの高い腹部手術施行患者には以下の患者が含まれた：他のリスクファクターの有無にかかわらず 45 分を超える全身麻酔下手術施行患者で 60 歳を超える患者、他のリスクファクターがあり 45 分を超える全身麻酔下手術施行患者で 40 歳を超える患者。リスクファクターには腫瘍性疾患、肥満、慢性閉塞性肺疾患、炎症性腸疾患、深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症の既往、うっ血性心不全が含まれた。

二重盲検無作為化試験において、腹部手術施行患者にアリクストラ 2.5mg を 1 日 1 回術後に皮下投与し、ダルテパリンナトリウム 5000 単位を 1 日 1 回皮下投与（術前 1 回と術後初回は 2500 単位）と比較した。合計 2927 例が無作為化され、2858 例が治療を受けた。患者の年齢

は 17 歳から 93 歳（平均 65 歳）で、男性 55%、女性 45%であった。患者は、97%が白人、1%が黒人、1%がアジア人、1%がその他の人種であった。血清クレアチニン濃度が 2mg/dL（180μmol/L）を超える患者あるいは血小板数が 100,000/mm³未満の患者は試験から除外された。69%の患者ががんに関連した腹部手術施行患者であった。治療は 7±2 日間継続された。有効性に関するデータを、下記の表 5 に示す。VTE 発症率は、フォンダパリヌクスナトリウム群で 4.6%、ダルテパリンナトリウム群で 6.1%であった（有意差なし）。

表 5. 腹部手術後の血栓塞栓性疾患予防療法におけるアリクストラ注射剤の有効性

評価項目	フォンダパリヌクスナトリウム 2.5mg1 日 1 回皮下投与	ダルテパリンナトリウム 5000IU 1 日 1 回皮下投与
治療を受けた腹部手術施行患者総数	N = 1433	N = 1425
評価可能 ¹ な腹部手術施行患者総数		
VTE ²	47/1027 4.6% ³ (3.4, 6.0) ⁴	62/1021 6.1% (4.7, 7.7)
総 DVT	43/1024 4.2% (3.1, 5.6)	59/1018 5.8% (4.4, 7.4)
近位 DVT	5/1076 0.5% (0.2, 1.1)	5/1077 0.5% (0.2, 1.1)
症候性 VTE	6/1465 0.4% (0.2, 0.9)	5/1462 0.3% (0.1, 0.8)

1. 評価可能な患者とは、無作為化され、10 日目まで適切な有効性の評価を受けた患者。治療を受けなかった患者及び手術を受けなかった患者は VTE の評価を受けなかった。
2. VTE は、10 日目までに報告された静脈造影陽性 DVT、症候性 DVT、非致死性 PE、及び致死性 PE を含む。
3. ダルテパリンナトリウムに対する p 値：有意差なし
4. 括弧内の数値は 95%信頼区間

深部静脈血栓症の治療：二重盲検無作為化試験において、PE を伴わない急性症候性 DVT の診断が確認された患者を対象に、アリクストラ 5mg（体重<50kg）、7.5mg（体重 50 kg～100kg）、10mg（体重>100kg）1 日 1 回皮下投与（アリクストラの治療の用法・用量）が、enoxaparin sodium 1mg/kg 12 時間毎皮下投与と比較された。ほとんどすべての患者が入院で治療を開始した。両群における約 30%が治療中に退院した。合計 2205 例が無作為化され、2192 例が治療を受けた。患者の年齢は 18 から 95 歳（平均 61 歳）で、男性 53%、女性 47%であった。患者の 97%が白人、2%が黒人、1%がその他の人種であった。血清クレアチニン濃度が 2mg/dL（180μmol/L）を超える患者あるいは血小板数が 100,000/mm³未満の患者は試験から除外された。両群ともに投与は少なくとも 5 日間、7±2 日間継続され、両群ともにビタミン K 拮抗薬治療を治験薬初回投与後 72 時間以内に開始し、INR2-3 に達するまで定期的に用量調節しながら 90±7 日間継続された。有効性の主評価項目は、確定診断された症候性 VTE 再発（97 日目までに報

告されたもの) とした。有効性に関するデータを下表 6 に示す。

表 6. 深部静脈血栓症治療におけるアリクストラ注射剤の有効性

評価項目	フォンダパリヌクスナトリウム ¹ 5, 7.5, 10mg 1 日 1 回皮下投与 (治療の用法・用量)	Enoxaparin sodium ¹ 1mg/kg 12 時間毎皮下投与
無作為化された DVT 患者 総数	N = 1098	N = 1107
総 VTE ²	43 ³ 3.9% (2.8, 5.2) ⁴	45 4.1% (3.0, 5.4)
DVT 単独	18 1.6% (1.0, 2.6)	28 2.5% (1.7, 3.6)
非致死性 PE	20 1.8% (1.1, 2.8)	12 1.1% (0.6, 1.9)
致死性 PE	5 0.5% (0.1, 1.1)	5 0.5% (0.1, 1.1)

1. 患者はビタミン K 拮抗薬の投与（試験薬の初回投与後 72 時間以内に開始）も受けた。
2. VTE は 97 日目までに報告された症候性の非致死性 VTE 又は致死性 PE の再発に基づき評価された。
3. 総 VTE における治療の違いに対する 95%信頼区間：(-1.8%から 1.5%)
4. 括弧内の数値は 95%信頼区間

初期治療期間にフォンダパリヌクスナトリウムを投与された 18 例 (1.6%) の患者と enoxaparin sodium を投与された 10 例 (0.9%) の患者において、VTE の再発が認められた (VTE 発症率における治療間の差 [フォンダパリヌクスナトリウム－enoxaparin sodium] に対する 95%信頼区間：-0.2% ; 1.7%)。

肺血栓塞栓症の治療：非盲検無作為化試験において、DVT の有無にかかわらず急性症候性 PE の確定診断がなされた患者を対象に、アリクストラ 5mg（体重<50kg）、7.5mg（体重 50 kg～100kg）、10mg（体重>100kg）1 日 1 回皮下投与（アリクストラの治療の用法・用量）が、aPTT コントロール値の 1.5-2.5 倍に維持されるよう調節した持続的点滴静脈内投与に続くヘパリン急速静脈内投与（5000USP 単位）と比較された。血栓溶解や血栓摘出手術を必要とする PE の患者は試験から除外された。すべての患者が入院し試験薬の投与を開始した。約 15% の患者はフォンダパリヌクスの投与継続中に退院した。合計 2213 例が無作為化され、2184 例が治療を受けた。患者の年齢は 18 から 97 歳（平均 62 歳）で、男性 44%、女性 56%であった。患者の 94%が白人、5%が黒人、1%がその他の人種であった。血清クレアチニン濃度が 2mg/dL（180μmol/L）を超える患者あるいは血小板数が 100,000/mm³未満の患者は試験から除外された。両群で、少なくとも 5 日間、7±2 日間試験薬投与が継続された。また、両群ともにビタミン K 拮抗薬治療を試験薬初回投与後 72 時間以内に開始し、INR2-3 に達するよう定期的に

用量調節しながら 90±7 日間継続した。有効性の主評価項目は、確定診断された症候性 VTE 再発（97 日目までに報告されたもの）とした。有効性に関するデータを下表 7 に示す。

表 7. 肺血栓塞栓症治療におけるアリクストラ注射剤の有効性

評価項目	フォンダパリヌクスナトリウム ¹ 5, 7.5, 10mg1 日 1 回皮下投与 (治療の用法・用量)	ヘパリン ¹ aPTT 調節静脈内投与
無作為化された PE 患者総数	N = 1103	N = 1110
総 VTE ²	42 ³ 3.8% (2.8, 5.1) ⁴	56 5.0% (3.8, 6.5)
DVT 単独	12 1.1% (0.6, 1.9)	17 1.5% (0.9, 2.4)
非致死性 PE	14 1.3% (0.7, 2.1)	24 2.2% (1.4, 3.2)
致死性 PE	16 1.5% (0.8, 2.3)	15 1.4% (0.8, 2.2)

1. 患者はビタミン K 拮抗薬の投与（試験薬の初回投与後 72 時間以内に開始）も受けた。
2. VTE は 97 日目までに報告された症候性の非致死性 VTE 又は致死性 PE の再発に基づき評価された。
3. 総 VTE における治療の違いに対する 95%信頼区間：(-3.0%から 0.5%)
4. 括弧内の数値は 95%信頼区間

初期治療期間にフォンダパリヌクスナトリウムを投与された 12 例（1.1%）の患者とヘパリンを投与された 19 例（1.7%）の患者において、VTE の再発が認められた（VTE 発症率における治療間の差 [フォンダパリヌクスナトリウム－enoxaparin sodium] に対する 95%信頼区間：-1.6% ; 0.4%）。

適応症及び使用法

アリクストラ注射剤は、肺血栓塞栓症に至るおそれのある以下の深部静脈血栓症の予防に適応を有する。

- 長期予防を含む股関節骨折手術施行患者
- 股関節置換術施行患者
- 膝関節置換術施行患者
- 血栓塞栓症の発現リスクの高い腹部手術施行患者

アリクストラ注射剤は、以下の適応を有する。

- ワルファリンナトリウムとの併用による急性深部静脈血栓症の治療
- 入院での初期治療時におけるワルファリンナトリウムとの併用による急性肺血栓塞栓症の治療

（適切な用量については「用法・用量」参照）

禁忌

アリクストラ注射剤は、重度の腎障害（クレアチニンクリアランス<30 mL/min）を有する患者には禁忌となっている。アリクストラは主として腎臓で排泄されるので、このような患者では Major bleeding の危険性が増加する（「警告：腎障害」参照）。

アリクストラは、体重 50kg 未満の股関節骨折手術、股関節置換術、膝関節置換術、腹部手術施行患者には禁忌となっている。股関節骨折手術、股関節置換術、膝関節置換術に続く周術期の予防効果を評価した無作為化試験では、Major bleeding の発現率は、体重 50kg 以上の患者と比較して体重 50kg 未満の患者で 2 倍に増加した（5.4%対 2.1%）。腹部手術施行患者における臨床試験でも、Major bleeding の発現率は、体重 50kg 以上の患者と比較して体重 50kg 未満の患者で高かった（5.3%対 3.3%）。

Major bleeding を生じている患者、細菌性心内膜炎を有する患者、フォンダパリヌクスナトリウムが存在下で *in vitro* 抗血小板抗体検査が陽性の血小板減少症を有する患者、あるいはフォンダパリヌクスナトリウムに対する過敏症の既往を有する患者へのアリクストラの投与は禁忌である。

警告

アリクストラ注射剤は、筋肉内投与用ではない。

アリクストラは、ヘパリン、低分子ヘパリンあるいはヘパリノイドとは製造工程、抗第 Xa 及び抗第 IIa 活性、単位、投与量が異なるので、これらの物質と交換して（単位対単位）使用することはできない。これらの薬剤は、個々に使用上の注意が設定されている。

腎障害（「禁忌」参照）：股関節骨折手術、股関節置換術、膝関節置換術：股関節骨折、股関節置換術、又は膝関節置換術で予防を目的として投与を受けた正常腎機能患者、軽度腎障害患者、中等度腎障害患者、重度腎障害患者での Major bleeding の発現率は、それぞれ 1.6%（25/1565）、2.4%（31/1288）、3.8%（19/504）、4.8%（4/83）であった。推奨される初回投与の時期（術後 6-8 時間）にしたがってアリクストラを使用した時、正常腎機能患者、軽度腎障害患者、中等度腎障害患者、重度腎障害患者での Major bleeding の発現率は、それぞれ 1.8%（16/905）、2.2%（15/675）、2.3%（6/265）、0%（0/40）であった。

腹部手術：腹部手術で予防を目的として投与を受けた正常腎機能患者、軽度腎障害患者、中等度腎障害患者、重度腎障害患者での Major bleeding の発現率は、それぞれ 2.1%（13/606）、3.6%（22/613）、6.7%（12/179）、7.1%（1/14）であった。推奨される初回投与の時期（術後 6-8 時間）にしたがってアリクストラを使用した時、正常腎機能患者、軽度腎障害患者、中等度腎障害患者、重度腎障害患者での Major bleeding の発現率は、それぞれ 2.1%（10/467）、3.3%（16/481）、5.8%（8/137）、7.7%（1/13）であった。

深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療：DVT 及び PE に対する治療を目的として投与を受けた正常腎機能患者、軽度腎障害患者、中等度腎障害患者、重度腎障害患者での Major bleeding の発現率は、それぞれ 0.4%（4/1132）、1.6%（12/733）、2.2%（7/318）、7.3%（4/55）であった。アリクストラは、中等度の腎障害患者（クレアチニンクリアランス 30～50mL/min）には慎重

に投与すること（「臨床薬理：特殊集団、腎障害」参照）。

本剤を投与されている患者では、腎機能を定期的に評価すること。治療中、重度の腎障害を起こした患者では、アリクストラの投与を直ちに中止すること。正常腎機能患者では、中止後、アリクストラの抗凝固作用は2～4日間持続することがある（少なくとも半減期の3～5倍）。アリクストラの抗凝固作用は、腎障害を有する患者では更に持続するおそれがある（「臨床薬理」参照）。

出血：他の抗凝固剤と同様に、先天性あるいは後天性の出血障害、活動性潰瘍性及び血管形成異常性消化管疾患、出血性発作、又は脳、脊髄あるいは眼科の手術直後であるなど、出血の危険性が増加している患者、あるいは血小板阻害剤を併用している患者では、特に慎重に投与すること。

臨床検査：プロトロンビン時間（PT）及び活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）など通常の凝固検査は、アリクストラの活性に対する感度が低く、ヘパリンあるいは低分子ヘパリンの国際基準は、アリクストラの抗第Xa因子活性の測定基準ではないので、アリクストラの投与中に凝固関連項目に予想外の変動が認められたり、Major bleedingを生じた場合には、アリクストラの投与を中止すること（「使用上の注意：臨床検査」参照）。

脊椎・硬膜外麻酔及び術後硬膜外カテーテル留置：抗凝固剤の使用や脊椎・硬膜外麻酔、あるいは脊椎穿刺に伴って、長期あるいは永続的麻痺に至るおそれのある硬膜外あるいは脊椎血腫が起こることがある。これらの事象が発生する危険性は、硬膜外カテーテルの術後留置、あるいはNSAIDsなどの止血に影響するその他の薬剤を術後に併用している患者で増加することがある（「脊椎・硬膜外血腫に関する囲み警告」参照）。市販後の自発報告において、皮下注射によるアリクストラの使用と関連した硬膜外あるいは脊椎の血腫が数例報告されている。

血小板減少症：アリクストラの投与により、血小板減少症が起こることがある。股関節骨折手術、股関節置換術、膝関節置換術、腹部手術施行患者で周術期の評価を実施した臨床経験では、アリクストラ 2.5mg を投与された患者の 3.0%に、中等度の血小板減少症（血小板数 $100,000/\text{mm}^3 \sim 50,000/\text{mm}^3$ ）が認められた。重度の血小板減少症（血小板数 $50,000/\text{mm}^3$ 未満）の発現率は 0.2%であった。長期予防では、中等度又は重度の血小板減少症は報告されていない。

DVT 及び PE の治療効果を評価した臨床試験での中等度血小板減少症の発現率は 0.5%であった。DVT 及び PE の治療効果を評価した臨床試験での重度血小板減少症の発現率は 0.04%であった。

血小板減少症は、その重症度にかかわらず、十分な観察をすること。血小板数が $100,000/\text{mm}^3$ 未満になった場合は、アリクストラの投与を中止すること。

使用上の注意

一般：アリクストラ注射剤は、推奨用法・用量にしたがって投与すること。特に、術後の初回投与の時期に注意して投与すること。股関節骨折手術、股関節置換術、膝関節置換術、腹部手術施行患者を対象とした臨床試験では、術後 6 時間が経過する前にアリクストラを投与した場合、Major bleeding の危険性が増加した。（「副作用：出血」、「用法・用量」参照）

出血素因又はコントロール不良の動脈性高血圧がある患者、消化管潰瘍、糖尿病性網膜症、又は出血を最近経験している患者では、アリクストラ注射剤の投与を慎重に行うこと。

高齢者へは、アリクストラ注射剤の投与を慎重に行うこと（「使用上の注意：高齢者への投与」参照）。

PE 及び DVT の治療を目的として、低体重（<50kg）の患者にアリクストラを投与する場合は、投与を慎重に行うこと。

アリクストラ注射剤を他の注射剤あるいは輸液と混合しないこと。

アリクストラによる予防を行っていても血栓性の事象が発生した場合は、適切な治療を開始すること。

臨床検査：アリクストラ注射剤による治療中、全血球数（血小板を含む）算定、血清クレアチニン濃度測定、及び便潜血検査を定期的実施することが望ましい。

推奨用量で治療を行う場合、プロトロンビン時間（PT）及び活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）など通常の凝固検査は、アリクストラの作用に対する感度が低いので、モニタリングには適さない。

フォンダパリヌクスナトリウムの抗第Xa因子活性は、適切な指標（フォンダパリヌクス）を用いた抗第Xa因子定量法を用いて測定可能である。ヘパリンあるいは低分子ヘパリンの国際基準は適切な指標ではないので、フォンダパリヌクスナトリウムの活性は、フォンダパリヌクスの含量（mg）で表示され、ヘパリンあるいは低分子ヘパリン活性と比較することはできない（「臨床薬理：薬力学、薬物動態」及び「警告：臨床検査」参照）。

薬物相互作用：アリクストラの臨床試験では、経口抗凝固剤（ワルファリン）、血小板阻害剤（アセチルサリチル酸）、NSAIDs（ピロキシカム）及びジゴキシンの併用は、フォンダパリヌクスナトリウムの薬物動態/薬力学に有意な影響を及ぼさなかった。更に、アリクストラは、ワルファリン、アセチルサリチル酸、ピロキシカム及びジゴキシンのいずれにも薬力学的に影響せず、定常状態におけるジゴキシンの薬物動態にも作用しなかった。

出血の危険性を増加させる薬剤は、アリクストラによる治療の開始前に中止すること。併用が避けられない場合は、十分な観察をすること。

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験では、フォンダパリヌクス（200μM、350mg/L）は CYP2A6 によるクマリンの水酸化を 17～28%阻害した。検討した他のアイソザイム（CYP2A1、2C9、2C19、2D6、3A4 及び 3E1）に対する阻害率は 0～16%であった。フォンダパリヌクスは *in vitro* において CYP450 ファミリー（CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 あるいは CYP3A4）を著しく阻害しなかったことから、*in vivo* においてこれらのアイソザイムを介した代謝阻害による有意な薬物相互作用を起こさないと考えられる。

フォンダパリヌクスナトリウムは ATⅢ以外の血漿タンパクと有意に結合することはないので、タンパク結合置換による他剤との相互作用はないと考えられる。

がん原性、遺伝毒性、受胎能障害：フォンダパリヌクスナトリウムのがん原性を検討する、動物を使用した長期試験は実施されていない。

フォンダパリヌクスナトリウムは、復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK（L5178Y/TK^{+/+}）試験、ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験、ラット肝細胞不定期 DNA 合

成（UDS）試験、及びラット小核試験において、遺伝毒性を示さなかった。

フォンダパリヌクスナトリウムは、10mg/kg/日（ヒトにおける体表面積に基づく推奨用量の約 32 倍）までの皮下投与において、雌雄ラットの受胎能及び生殖行動に影響を与えなかった。

妊娠：催奇形性作用：妊娠区分 B：フォンダパリヌクスナトリウムを妊娠ラットに 10mg/kg/日（ヒトにおける体表面積に基づく推奨用量の約 32 倍）まで、妊娠ウサギに 10mg/kg/日（ヒトにおける体表面積に基づく推奨用量の約 65 倍）までを皮下投与した結果、受胎能の障害、あるいは胎児への毒性は認められなかった。しかしながら、妊婦において、適切な対照を置き、よく管理された試験は実施されていない。動物における生殖試験は常にヒトでの反応を予測するとは言えず、したがって、本剤の妊婦への投与は明らかに必要な場合にのみ行うこと。

授乳婦：フォンダパリヌクスナトリウムは、ラットの母乳への移行が認められた。しかし、ヒトの母乳に移行するかどうかは明らかではない。ヒトの母乳には多くの薬剤が移行することから、フォンダパリヌクスナトリウムを授乳婦に投与する場合は、注意すること。

小児への使用：小児患者におけるアリクストラの安全性と有効性は確立されていない。

高齢者への投与：アリクストラは、高齢患者には慎重に投与すること。3000 例を超える 65 歳以上の患者が、無作為化臨床試験において、アリクストラ 2.5mg を投与された。また、1200 例を超える 65 歳以上の患者が、DVT/PE 治療臨床試験において、DVT 及び PE の治療を目的とした用法・用量にしたがってアリクストラの投与を受けた。高齢者（65 歳以上）におけるアリクストラの有効性は、65 歳未満の患者と類似していた。股関節骨折手術、股関節置換術、膝関節置換術周術期臨床試験でアリクストラ 2.5mg の投与を受けた患者で、アリクストラの使用に関連した Major bleeding の危険性は年齢とともに増加し、65 歳未満の患者では 1.8%（23/1253）、65～74 歳では 2.2%（24/1111）、75 歳以上では 2.7%（33/1227）であった。アリクストラ投与患者における重篤な有害事象の発現は、年齢とともに増加した。股関節骨折手術施行後 1 週間の周術期予防療法を受け、引き続き 3 週間の長期予防療法を受けた患者における Major bleeding の発現率は、65 歳未満の患者では 1.9%（1/52）、65～74 歳では 1.4%（1/71）、75 歳以上では 2.9%（6/204）であった。腹部手術施行患者対象の臨床試験では、アリクストラの使用に関連した Major bleeding の危険性は年齢とともに増加し、65 歳未満の患者では 3.0%（19/644）、65～74 歳では 3.2%（16/507）、75 歳以上では 5.0%（14/282）であった。DVT/PE 治療臨床試験（DVT 及び PE の治療を目的とした用法・用量にしたがってアリクストラを投与）では、アリクストラの使用に関連した Major bleeding の危険性は年齢とともに増加し、65 歳未満の患者では 0.6%（7/1151）、65～74 歳では 1.6%（9/560）、75 歳以上では 2.1%（12/583）であった。投与法や併用薬（特に抗血小板剤）に注意することが望ましい（「臨床薬理」、「使用上の注意：一般」参照）。

フォンダパリヌクスナトリウムは主として腎臓で排泄されるので、腎障害を有する患者では、アリクストラの有害作用が増加する可能性がある。高齢者では腎機能が低下しているおそれがあるので、腎機能の十分な観察が有用である場合がある（「禁忌」、「警告：腎障害」参照）。

副作用

さまざまな条件下で臨床試験を実施したことから、副作用の発現率を他剤の臨床試験における副作用発現率と直接比較することはできない。また、臨床試験での副作用発現率が、実際の治療現場における発現率を反映しているとは限らない。しかし、臨床試験で得られた副作用情報をもとに、潜在的な有害事象の特定や発現率の予測ができる。

以下のデータは、股関節骨折手術、股関節置換術、膝関節手術又は腹部手術施行患者対象の臨床試験、及び DVT/PE 治療臨床試験において、無作為化され、アリクストラ注射剤の投与を受けた患者 8877 例での使用を反映している。患者は主として、大規模周術期用量反応試験（2 試験、n=989）、enoxaparin sodium を用いた実薬対照周術期投与試験（4 試験、n=3616）、及び長期予防試験（1 試験、n=327）、ダルテパリンナトリウムを用いた実薬対照試験（n=1425）、DVT 治療での用量反応試験（1 試験、n=111）、DVT 治療での enoxaparin sodium を用いた実薬対照試験（1 試験、n=1091）、PE 治療でのヘパリンを用いた実薬対照試験（1 試験、n=1092）でアリクストラの投与を受けた（「臨床試験」参照）。

出血：アリクストラの投与中に最もよくみられた副作用は、出血性合併症であった（「警告」参照）。

股関節骨折手術、股関節置換術、膝関節置換術：表 8 と 9 に、アリクストラ 2.5mg 注射剤の股関節骨折手術、股関節置換術、膝関節置換術施行患者における臨床試験で報告された Major bleeding の発現率を示す。

表 8. 股関節骨折手術、股関節置換術、膝関節置換術施行患者を対象とした無作為化対照比較試験における Major bleeding 発現例¹

適応症	周術期予防 (術後 1～7±1 日後)		長期予防 (術後 8～28±2 日後)	
	フォンダパリヌク スナトリウム 2.5mg 1 日 1 回皮下投与	Enoxaparin sodium ^{2,3}	フォンダパリヌク スナトリウム 2.5mg 1 日 1 回皮下投与	プラセボ 1 日 1 回 皮下投与
股関節骨折手術	18/831 (2.2%)	19/842 (2.3%)	8/327 (2.4 %) ⁴	2/329 (0.6 %)
股関節置換術	67/2268 (3.0%)	55/2597 (2.1%)	—	—
膝関節置換術	11/517 (2.1%) ⁵	1/517 (0.2%)	—	—

1. Major bleeding とは臨床的に明らかな出血で、(1) 致死性、(2) 危険部位（例えば頭蓋内、後腹膜、眼内、心外膜、脊髄あるいは副腎内）の出血、(3) 手術部位の再手術に伴う、(4) [全血あるいは濃縮赤血球輸血単位数 + ([出血前] - [出血後]) × ヘモグロビン値 (g/dL)] で計算される出血指数 (BI) ≥ 2 のいずれかに該当する出血と定義された。
2. enoxaparin sodium 投与方法：30mg を 12 時間間隔で投与、あるいは 40mg を 1 日 1 回投与する。
3. 股関節骨折手術施行患者への使用は未承認
4. 非盲検非対照周術期治療試験では、737 例中 22 例 (3.0%) に Major bleeding が報告された。これら 22 例中 15 例では、長期予防においてもアリクストラの投与が継続された。無作為化後、327 例中 4 例 (1.2%) が、Major bleeding を初めて経験した。
5. enoxaparin sodium の p 値：<0.01；95%信頼区間：アリクストラ投与群で (1.1%, 3.3%)、enoxaparin sodium 群で (0.0%, 1.1%)

表 9. 股関節骨折手術、股関節置換術、膝関節置換術施行患者を対象とした無作為化対照試験における出血

	周術期予防 (術後 1～7±1 日後)		長期予防 (術後 8～28±2 日後)	
	フォンダパリヌク スナトリウム 2.5mg1 日 1 回 皮下投与	Enoxaparin sodium ^{1, 2}	フォンダパリヌク スナトリウム 2.5mg1 日 1 回 皮下投与	プラセボ 1 日 1 回 皮下投与
	N = 3616	N = 3956	N = 327	N = 329
Major bleeding ³	96 (2.7%)	75 (1.9%)	8 (2.4%) ⁴	2 (0.6%)
致死性出血	0 (0.0%)	1 (<0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
非致死性出血	0 (0.0%)	1 (<0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
出血による再手術	12 (0.3%)	10 (0.3%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)
BI ≥ 2 ⁵	84 (2.3%)	63 (1.6%)	6 (1.8%)	0 (0.0%)
Minor bleeding ⁶	109 (3.0%)	116 (2.9%)	5 (1.5%)	2 (0.6%)

1. enoxaparin sodium 投与方法：30mg を 12 時間間隔で投与、あるいは 40mg を 1 日 1 回投与する。
2. 股関節骨折手術施行患者への使用は未承認
3. Major bleeding とは臨床的に明らかな出血で、(1) 致死性、(2) 危険部位（例えば頭蓋内、後腹膜、眼内、心膜、脊髄あるいは副腎内）の出血、(3) 手術部位の再手術に伴う、(4) 出血指数（BI）≥2 のいずれかに該当する出血と定義された。
4. 非盲検非対照周術期治療試験では、2 例での致死性出血（体重 50kg の患者 1 例、重度の腎障害患者 1 例）が報告された。
5. BI ≥ 2: [全血あるいは濃縮赤血球輸血単位数 + ([出血前] - [出血後]) × ヘモグロビン値 (g/dL)] で計算される出血指数 (BI) ≥ 2 のみに関連する明らかな出血
6. Minor bleeding は、重大ではない臨床的に明らかな出血と定義される。

股関節骨折、股関節置換術、膝関節置換術施行患者対象のすべての無作為化対照周術期予防臨床試験における Major bleeding 発現例を、アリクストラの初回投与が術後に行われた患者に限定して、手術終了後から初回投与までの時間別に分析した。この分析における Major bleeding の発現率は、術後 4 時間未満では 4.8% (5/104)、4～6 時間では 2.3% (28/1196)、6～8 時間では 1.9% (38/1965) であった。全試験では、Major bleeding のほとんど (75%) は術後 4 日以内に発現していた。

腹部手術：表 10 に、アリクストラ 2.5mg 注射剤の腹部手術施行患者における臨床試験で報告された Major bleeding の発現率を示す。

表 10. 腹部手術施行患者を対象とした無作為化対照試験における Major bleeding

	フォンダパリヌクスナトリウム 2.5mg 1 日 1 回皮下投与	ダルテパリンナトリウム 5000IU 1 日 1 回皮下投与
	N=1433	N=1425
Major bleeding ¹	49(3.4%)	34(2.4%)
致死性出血	2(0.1%)	2(0.1%)
重大な部位の非致死性出血	0(0.0%)	0(0.0%)
他の非致死性出血		
手術部位	38(2.7%)	26(1.8%)
非手術部位	9(0.6%)	6(0.4%)
Minor bleeding ²	31(2.2%)	23(1.6%)

1. Major bleeding とは (1) 致死性、(2)治療を要する手術部位の出血、(3) 非手術部位で重大な部位（例えば頭蓋内、後腹膜、眼内、心膜、脊髄又は副腎内）の出血、又は治療を要する出血、又は出血指数（BI） ≥ 2 を伴う（BI ≥ 2 は [全血あるいは濃縮赤血球輸血単位数 + ([出血前] - [出血後]) ヘモグロビン値 (g/dL)] で計算される。）
2. Minor bleeding は、重大ではない臨床的に明らかな出血と定義される。

手術終了後からアリクストラの初回投与までの時間別に分析したところ、この分析における Major bleeding の発現率は、術後 6 時間未満では 3.4% (9/263)、6～8 時間では 2.9% (32/1112) であった。

深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療：表 11 に、アリクストラ注射剤の治療を受けた DVT/PE 治療臨床試験で報告された出血の発現率を示す。

表 11. 深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療試験における出血¹

	フォンダパリヌクスナトリウム（治療の用法・用量）	Enoxaparin sodium 1mg/kg 12 時間毎 皮下投与	ヘパリン aPTT 調節 静脈内投与
	N=2294	N=1101	N=1092
Major bleeding ²	28(1.2%)	13(1.2%)	12(1.1%)
致死性出血	3(0.1%)	0(0.0%)	1(0.1%)
重大な部位の非致死性出血	3(0.1%)	0(0.0%)	2(0.2%)
頭蓋内出血	3(0.1%)	0(0.0%)	1(0.1%)
後腹膜出血	0(0.0%)	0(0.0%)	1(0.1%)
ヘモグロビン 2g/dL 減少及び/又は PRBC 又は全血 2 単位以上の輸血を要した臨床的に重大な出血	22(1.0%)	13(1.2%)	10(0.9%)
Minor bleeding ³	70(3.1%)	33(3.0%)	57(5.2%)

1. 治験薬治療期間中（約 7 日間）の出血発現率。治験薬の初回投与後 72 時間以内にビタミン K 拮抗薬による治療もまた開始された。
2. Major bleeding とは臨床的に明らかな出血：死に至る、又は頭蓋内、後腹膜、眼内、脊髄、心膜あるいは副腎を含む危険部位における、又はヘモグロビン値 2g/dL 以上の減少を伴う、濃縮赤血球又は全血 2 単位の輸血に至る、出血と定義された。
3. Minor bleeding は、重大ではない臨床的に明らかな出血と定義される。

血小板減少症：「警告：血小板減少症」参照。

局所反応：アリクストラの皮下注射により、軽度の局所反応（注射部位出血、発疹、紫斑）が起こることがある。

血漿中アミノトランスフェラーゼの上昇：7±2 日間の無作為化周術期予防試験において、施設の正常上限値を 3 倍以上上回るアスパラギン酸（AST[SGOT]）及びアラニン（ALT[SGPT]）アミノトランスフェラーゼの無症候性の上昇が、アリクストラ 2.5mg 群でそれぞれ 1.7%及び 2.6%、enoxaparin sodium 30mg を 12 時間間隔で投与あるいは 40mg を 1 日 1 回投与群でそれぞれ 3.2%及び 3.9%報告されている。このような上昇は可逆的であり、ビリルビンの上昇と関連することはまれである。長期予防試験では、アリクストラ 2.5mg 群とプラセボ群の間に、アスパラギン酸（AST[SGOT]）及びアラニン（ALT[SGPT]）アミノトランスフェラーゼ値の有意な差は認められなかった。

DVT/PE 治療臨床試験において、施設の正常上限値を 3 倍以上上回るアスパラギン酸（AST[SGOT]）及びアラニン（ALT[SGPT]）アミノトランスフェラーゼの無症候性の上昇が、アリクストラ治療の用法・用量施行群でそれぞれ 0.7%及び 1.3%に報告されている。一方、enoxaparin sodium 1mg/kg 12 時間毎投与による DVT 治療臨床試験においてはそれぞれ 4.8%及び 12.3%、aPTT により用量調節したヘパリンによる PE 治療試験ではそれぞれ 2.9%及び 8.7%に報告されている。

アミノトランスフェラーゼの測定は、心筋梗塞、肝臓疾患、及び肺血栓塞栓症の鑑別診断に重要であるので、アリクストラなどの薬剤による上昇の解釈には注意を要する。

その他の有害事象：股関節骨折手術、股関節置換術、膝関節置換術施行患者を対象とした臨床試験において、アリクストラ又は enoxaparin sodium 投与中に認められたその他の有害事象の中で、いずれかの群で 2%以上の発現率で認められた事象を表 12 に示す。腹部手術施行患者を対象とした臨床試験において、アリクストラ又はダルテパリンナトリウム投与中に認められたその他の有害事象の中で、いずれかの群で 2%以上の発現率で認められた事象を表 13 に示す。また、DVT 及び PE 治療臨床試験において、アリクストラ、enoxaparin sodium、又はヘパリン投与中に認められたその他の有害事象の中で、いずれかの群で 2%以上の発現率で認められた事象を表 14 に示す。

表 12. 股関節骨折手術、股関節置換術、膝関節置換術施行患者を対象とした無作為化対照試験でアリクストラ、enoxaparin sodium、又はプラセボを投与された患者の 2%以上に発現した有害事象（治験薬との因果関係を問わない）

有害事象	周術期予防 (術後 1～7±1 日)		長期予防 (術後 8～28±2 日)	
	フォンダパリヌク スナトリウム 2.5mg1 日 1 回 皮下投与	Enoxaparin sodium ^{1,2}	フォンダパリヌク スナトリウム 2.5mg1 日 1 回 皮下投与	プラセボ 1 日 1 回 皮下投与
	N = 3616	N = 3956	N = 327	N = 329
貧血	707 (19.6%)	670 (16.9%)	5 (1.5%)	4 (1.2%)
発熱	491 (13.6%)	610 (15.4%)	1 (0.3%)	4 (1.2%)
悪心	409 (11.3%)	484 (12.2%)	1 (0.3%)	4 (1.2%)
浮腫	313 (8.7%)	348 (8.8%)	3 (0.9%)	2 (0.6%)
便秘	309 (8.5%)	416 (10.5%)	6 (1.8%)	7 (2.1%)
発疹	273 (7.5%)	329 (8.3%)	2 (0.6%)	4 (1.2%)
嘔吐	212 (5.9%)	236 (6.0%)	2 (0.6%)	4 (1.2%)
不眠症	179 (5.0%)	214 (5.4%)	3 (0.9%)	1 (0.3%)
創面浸出液増加	161 (4.5%)	184 (4.7%)	2 (0.6%)	0 (0.0%)
低カリウム血症	152 (4.2%)	164 (4.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
尿路感染	136 (3.8%)	135 (3.4%)	13 (4.0%)	13 (4.0%)
浮動性めまい	131 (3.6%)	165 (4.2%)	2 (0.6%)	0 (0.0%)
紫斑	128 (3.5%)	137 (3.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
低血圧	126 (3.5%)	125 (3.2%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
錯乱	113 (3.1%)	132 (3.3%)	4 (1.2%)	1 (0.3%)
水疱性皮疹 ³	112 (3.1%)	102 (2.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
尿閉	106 (2.9%)	117 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
血腫	103 (2.8%)	109 (2.8%)	7 (2.1%)	1 (0.3%)
下痢	90 (2.5%)	102 (2.6%)	6 (1.8%)	8 (2.4%)
消化不良	87 (2.4%)	102 (2.6%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)
術後出血	85 (2.4%)	69 (1.7%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)
頭痛	72 (2.0%)	97 (2.5%)	0 (0.0%)	2 (0.6%)
疼痛	62 (1.7%)	101 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
手術部位反応	29 (0.8%)	41 (1.0%)	5 (1.5%)	8 (2.4%)

1. enoxaparin sodium 投与方法：30mg を 12 時間毎、あるいは 40mg を 1 日 1 回投与

2. 股関節骨折手術施行患者への投与は未承認

3. 水疱性皮疹と指定される限局性疱疹

表 13. 腹部手術施行患者を対象とした試験でアリクストラ又はダルテパリンナトリウムを投与された患者の 2%以上に発現した有害事象（治験薬との因果関係を問わない）

有害事象	フォンダパリヌクスナトリウム 2.5mg1 日 1 回皮下投与	ダルテパリンナトリウム 5000IU 1日1回皮下投与
	N = 1433	N = 1425
手術部位感染	70 (4.9%)	69 (4.8%)
手術部位出血	61(4.3%)	42 (2.9%)
発熱	53 (3.7%)	54 (3.8%)
外科的局所反応	46 (3.2%)	40 (2.8%)
貧血	35 (2.4%)	26 (1.8%)
高血圧	35 (2.4%)	41 (2.9%)
肺炎	33 (2.3%)	23 (1.6%)
嘔吐	31 (2.2%)	26 (1.8%)

表 14. VTE 治療試験でアリクストラ、enoxaparin sodium、又はヘパリンを投与された患者の 2%以上に発現した有害事象（治験薬との因果関係を問わない）

有害事象	フォンダパリヌクス ナトリウム	Enoxaparin sodium	ヘパリン
	N = 2294	N = 1101	N = 1092
便秘	106 (4.6%)	32 (2.9%)	93 (8.5%)
頭痛	104 (4.5%)	37 (3.4%)	65 (6.0%)
不眠症	86 (3.7%)	19 (1.7%)	75 (6.9%)
発熱	81 (3.5%)	32 (2.9%)	47 (4.3%)
悪心	76 (3.3%)	29 (2.6%)	53 (4.9%)
尿路感染	53 (2.3%)	20 (1.8%)	24 (2.2%)
咳	48 (2.1%)	7 (0.6%)	26 (2.4%)
下痢	43 (1.9%)	22 (2.0%)	27 (2.5%)
腹痛	33 (1.4%)	14 (1.3%)	28 (2.6%)
胸痛	33 (1.4%)	8 (0.7%)	26 (2.4%)
下肢痛	31 (1.4%)	10 (0.9%)	22 (2.0%)
背部痛	30 (1.3%)	11 (1.0%)	34 (3.1%)
鼻出血	30 (1.3%)	12 (1.1%)	41 (3.8%)
プロトロンビン減少	30 (1.3%)	3 (0.3%)	34 (3.1%)
貧血	28 (1.2%)	3 (0.3%)	23 (2.1%)
嘔吐	26 (1.1%)	14 (1.3%)	27 (2.5%)
低カリウム血症	25 (1.1%)	2 (0.2%)	23 (2.1%)
あざ	24 (1.0%)	24 (2.2%)	14 (1.3%)
不安	18 (0.8%)	8 (0.7%)	22 (2.0%)
肝機能異常	10 (0.4%)	14 (1.3%)	24 (2.2%)
肝酵素上昇	7 (0.3%)	52 (4.7%)	30 (2.7%)
SGPT上昇	7 (0.3%)	47 (4.3%)	8 (0.7%)
SGOT上昇	4 (0.2%)	31 (2.8%)	3 (0.3%)

過量投与

症状・治療：アリクストラ注射剤に対する解毒剤は知られていない。アリクストラの過量投与は、出血性合併症に至るおそれがある。出血性合併症を伴う過量投与が起きた場合は、投与を中止し、適切な治療を開始すること。

間欠的血液透析依存患者において、透析中にアリクストラの除去率が 20%上昇することが示唆されている。

用量・用法

アリクストラ注射剤は、1 日 1 回皮下に適用する。

股関節骨折手術、股関節又は膝関節置換術施行後の深部静脈血栓症予防：股関節骨折手術、股関節置換術、膝関節置換術施行患者においては、アリクストラの推奨用量は、1日1回2.5 mgの皮下投与である。止血を確認後、初回投与は、手術終了6～8時間後に行う。術後6時間が経過する以前に投与した場合に、Major bleedingの危険性が増加している。治療は、通常5～9日間継続するが、最大11日間の忍容性が認められている。股関節骨折手術施行患者では、24日間までの追加投与による長期予防的治療が推奨される。股関節骨折手術施行患者では、合計32日間（周術期及び長期予防的治療）の忍容性が示されている（「臨床試験」、「警告：臨床検査」、「副作用」参照）。

腹部手術施行後の深部静脈血栓症予防：腹部手術施行患者においては、アリクストラの推奨用量は、止血を確認後、1日1回2.5 mgの皮下投与である。初回投与は、手術終了6～8時間後に行う。術後6時間が経過する以前に投与した場合に、Major bleedingの危険性が増加している。治療は、通常5～9日間継続するが、最大10日間までの投与がなされている。

深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療：急性症候性DVT及びPEの患者においては、アリクストラの推奨用量は、1日1回5mg（体重<50kg）、7.5mg（体重50 kg～100kg）、10mg（体重>100kg）の皮下投与である（アリクストラの治療の用法・用量）。アリクストラによる治療は少なくとも5日間、経口抗凝固薬の治療効果が確立する（INR 2.0-3.0）まで継続する。ワルファリンナトリウムの併用は出来るだけ早期に、通常72時間以内に開始すること。通常、アリクストラの投与期間は5～9日間で、26日間までの投与がなされている。（「臨床試験」、「警告：臨床検査」、「副作用」参照）。

適用上の注意

投与に先立ち、粒子状物質及び変色について注射液を視覚的に点検すること。

アリクストラ注射剤は、自動針保護装置を装備した単回投与量充填済み注射器として提供される。アリクストラは、皮下注射により投与される。筋肉内投与に用いてはならない。アリクストラは医師の指示下で使用されること。医師が適切と判断し必要に応じて診察を受ける場合に限り、自己注射することもある。皮下注射の正しい訓練を実施すること。

充填済み注射器使用時に薬剤の損失を避けるために、投与前に注射筒から気泡の除去を行わない。注射部位を変えて（例えば左右の前側あるいは後側腹壁など）、脂肪組織に投与する。