

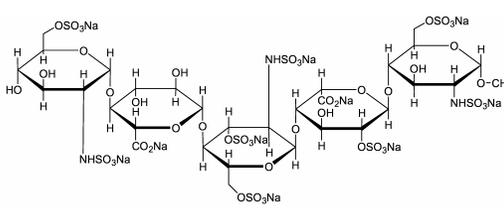
アリクストラ皮下注5mg アリクストラ皮下注7.5mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はグラクソ・スミスクライン株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

グラクソ・スミスクライン株式会社

第 1 部の略号等一覧

化学名および構造式

名称	化学名	構造式
フォンダパリスクスナトリウム (Fondaparinux Sodium, FPX, GSK576428)	Decasodium methyl <i>O</i> -(2-deoxy-6- <i>O</i> -sulfo-2-sulfoamino- α -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)- <i>O</i> -(β -D-glucopyranosyluronic acid)-(1 \rightarrow 4)- <i>O</i> -(2-deoxy-3,6-di- <i>O</i> -sulfo-2-sulfoamino- α -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)- <i>O</i> -(2- <i>O</i> -sulfo- α -L-idopyranosyluronic acid)-(1 \rightarrow 4)-2-deoxy-6- <i>O</i> -sulfo-2-sulfoamino- α -D-glucopyranoside	

略号および略称

略語 (略称)	内容
ACCP	American college of chest physicians (米国胸部疾患学会)
ACT	Activated clotting time (活性化血液凝固時間)
ALP/AI-P	Alkaline phosphatase (アルカリホスファターゼ)
ALT (GPT)	Alanine aminotransferase (Glutamic pyruvate transaminase) [アラニンアミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ)]
APTT/aPTT	Activated partial thromboplastin time (活性化部分トロンボプラスチン時間)
AST (GOT)	Aspartate aminotransferase (Glutamic oxaloacetic transaminase) [アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ)]
AT	Antithrombin (アンチトロンビン)
AUC	Area under the blood concentration-time curve (血漿 (血清) 中濃度-時間曲線下面積)
AUC _{0-∞}	Area under the blood concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity time (投与後 0 時間から無限大時間までの血漿 (血清) 中濃度-時間曲線下面積)
AUC _{0-last}	Area under the blood concentration-time curve calculated using the trapezoidal method from time zero to the real time t (last) (time corresponding to the last concentration above the limit of quantification) (投与後 0 時間から定量可能な最終時点までの血漿 (血清) 中濃度-時間曲線下面積)
C _{max}	Observed maximum plasma (serum) concentration (最高血漿 (血清) 中濃度)
C _{min}	Observed minimum plasma (serum) concentration (最低血漿 (血清) 中濃度)
CABG	Coronary artery bypass grafting (冠動脈バイパス術)
CCE	Cholesterol crystal embolization (コレステロール結晶塞栓症)
CL/F	Clearance (全身クリアランス)
CL _{cr}	Creatinine clearance (クレアチニンクリアランス)
CL _r	Renal clearance (腎クリアランス)
CT	Computed tomography (コンピューター断層撮影)
CV	Coefficient of variation (変動係数)
CYP	Cytochrome P450 (チトクローム P450)
DIC	Disseminated intravascular coagulation (汎発性血管内血液凝固症)
DVT	Deep vein thrombosis (深部静脈血栓症)
ED ₅₀	Median effective dose (50%有効量)

略号および略称（続き）

略語（略称）	内 容
ESC	European Society of Cardiology（欧州心臓病学会）
FPX	Fondaparinux Sodium（フォンダパリヌクスナトリウム）
γ -GTP	γ -glutamyl transpeptidase（ γ -グルタミン酸トランスペプチダーゼ）
HIT	Heparin-induced thrombocytopenia（ヘパリン起因性血小板減少症）
INR	International normalized ratio（国際標準化比）
IU	International unit（国際単位）
LDH	Lactate dehydrogenase（乳酸脱水素酵素）
LMWH	Low molecular weight heparin（低分子ヘパリン）
MDCT	Multi-detector row computed tomography（マルチスライスコンピューター断層撮影法）
NSAID	Nonsteroidal anti-inflammatory drug（非ステロイド系抗炎症剤）
NSTEMI	Non ST segment elevation myocardial infarction（非ST上昇心筋梗塞）
PCI	Percutaneous coronary intervention（経皮的冠動脈形成術）
PCPS	Percutaneous cardiopulmonary support（経皮的心肺補助装置）
PE	Pulmonary thromboembolism（肺血栓塞栓症）
PT	Prothrombin time（プロトロンビン時間）／Preferred Term（基本語）
SD	Standard deviation（標準偏差）
STEMI	ST segment elevation myocardial infarction（ST上昇心筋梗塞）
$t_{1/2}$	Terminal phase half-life（消失半減期）
t_{max}	Time to maximum observed drug concentrations in blood（最高血漿（血清）中濃度到達時間）
TAT	Thrombin-antithrombin complex（トロンビン・アンチトロンビン複合体）
t-PA	Tissue-type plasminogen activator（組織型プラスミノゲン・アクチベーター）
UA	Unstable angina（不安定狭心症）
UFH	Unfractionated heparin（未分画ヘパリン）
VTE	Venous thromboembolism（静脈血栓塞栓症）

1.4. 特許状況



1.5. 起原または発見の経緯および開発の経緯

フォンダパリヌクスナトリウム（以下、FPX）は化学合成された硫酸ペンタサッカライドのナトリウム塩であり、アンチトロンビン（AT）に結合し、ATの抗第Xa因子活性を選択的に増強する抗凝固薬である。

海外においてFPXは、急性肺血栓塞栓症（急性PE）および急性深部静脈血栓症（急性DVT）の治療に係る効能で米国、欧州を含む世界64カ国で承認されている。下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症（VTE）の予防に係る効能で94カ国以上、腹部手術施行患者におけるVTEの予防に係る効能で66カ国、入院臥床を要する急性疾患患者におけるVTEの予防に係る効能で63カ国で承認されている。さらに、急性冠症候群（不安定狭心症および非ST上昇心筋梗塞、ST上昇心筋梗塞）の治療に係る効能で66カ国で承認され、米国で承認申請中である。また、欧州で急性下肢表在静脈血栓症の治療に係る効能で承認されている（2010年8月現在）。

一方、国内では、FPXは「静脈血栓塞栓症の発現リスクの高い患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制」を効能・効果として2007年4月と2008年5月に、それぞれ「下肢整形外科手術施行患者」と「腹部手術施行患者」に対して承認されている。

急性PE患者および急性DVT患者に対する初期治療において、現在国内で使用可能な抗凝固薬は未分画ヘパリン（UFH）のみであり、治療薬の選択肢がない状況となっていることから、臨床現場から新規の抗凝固薬が望まれている。今般、国内および海外臨床試験において、急性PE患者および急性DVT患者におけるFPXの有効性および安全性が確認されたことから、FPXは新たな治療薬の選択肢として期待できると考えられた。したがって、治療用製剤としてアリクストラ皮下注5mgおよびアリクストラ皮下注7.5mgを追加する承認申請を行うこととした。

また、アリクストラ皮下注5mgおよびアリクストラ皮下注7.5mgは、現在承認されているアリクストラ皮下注1.5mgおよびアリクストラ皮下注2.5mgと同様に、あらかじめ専用の注射筒に単回投与量の薬液が充てんされた注射剤であり、昭和61年3月12日付薬審2第98号厚生省薬務局審査第一課長、厚生省薬務局審査第二課長、厚生省薬務局生物製剤課長通知「注射剤に溶解液等を組み合わせたキット製品等の取扱いについて」に基づき、「キット製品」として申請を行うものである。なお、アリクストラ皮下注1.5mgおよびアリクストラ皮下注2.5mgは「キット製品」として承認を取得している。

1.5.1. 急性肺血栓塞栓症および急性深部静脈血栓症の疾患背景

急性PEは、静脈血栓が塞栓子となって肺動脈を閉塞することで発症する疾患であり、その原因となる血栓の約90%以上は下肢あるいは骨盤内の静脈で形成されたDVTである[安藤, 2004]。呼吸困難や胸痛などの症状を伴う（症候性）PE患者の50~80%にDVTが認められており[Sandler, 1989; Hull, 1983]、DVT患者の50~60%にもPEが認められている[Huisman, 1989; Moser, 1994]。これらのことから、PEとDVTは別々の疾病概念、疾患単位として区別するよりも、一連の疾患群として扱う意義があるとみなされており、最近ではVTEと総称されるようになった[肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症(静脈血栓塞栓症)予防ガイドライン作成委員会, 2004]。肺塞栓症研究会の調査によると、急性PEのおもな症状として、呼吸困難

(73%)、胸痛(42%)、冷汗(24%)、失神(22%)、動悸(21%)などが認められている[安藤, 2004]。いずれの症状も PE に特異的なものではなく、安静解除後の歩行、排便、排尿などがきっかけとなって発現することが少なくない。急性 PE の進行は非常に早く、死亡例の 40%以上が発症から 1 時間以内の突然死であったと報告されていることから[Ota, 2002]、急性 PE に対して直ちに確実な治療を行うことが重要となる。国内で年間に臨床診断される患者数は約 7000~8000 人と推定されており[厚生労働省, 2005; 佐久間, 2008]、近年になって増加する傾向がみられている。

急性 DVT は、近位 DVT と遠位 DVT に大別され、近位 DVT は致命的イベントを発症する可能性の高い重篤な PE を生じやすいことが知られており、抗凝固薬による適切な治療を行わなかった場合の PE による死亡率は 20%に上るとの報告がある[Zilliacus, 1946]。また、遠位 DVT も抗凝固療法を行わなかった場合には約 20%が中枢に伸展し、さらにその 40~50%が PE の原因になると報告されている[Kakkar, 1969]。急性 DVT の特徴的な症状は、下肢における腫脹、疼痛、色調変化などである。このような症状がみられる患者の 70%に、近位部への血栓の伸展が認められている[Franzeck, 1996]。しかし、静脈を閉塞しない浮遊型血栓の場合には、サイズが大きくても症状がみられないため、DVT の症状の有無や程度のみから PE を発症する可能性は判断できない。したがって、DVT に関しても PE と同様に急性期に確実な治療を行うことが重要である。国内で年間に DVT と臨床診断される患者数は約 15000 人であると推定されている[佐久間, 2008]。

1.5.2. 国内の診断と治療に関するガイドライン

2004 年 11 月に、日本循環器学会など関連学会の合同研究班による「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」(以下、国内ガイドライン)[安藤, 2004]が公表された。また、2010 年 1 月に、日本循環器学会のホームページにおいて、改訂版が公表されている[安藤, 2009]。

1.5.3. 急性肺血栓塞栓症および急性深部静脈血栓症の診断

急性 PE の確定診断には、肺動脈造影、造影 computed tomography (CT) または multi-detector row CT (MSCT、MDCT)、肺シンチグラフィなどの画像検査が使用されている。肺動脈造影はこれまで確定診断における gold standard とされてきたが、侵襲度が高く、死亡(0.5%)やその他の重篤な合併症(1%)などの問題から、肺シンチグラフィとともに使用頻度が次第に低下している。現在、これらの画像検査に代わって、もっとも使用頻度が高いのが造影 MDCT である。造影 MDCT は区域枝までの検出や DVT の同時診断も可能であり、手術適応の判定や効果の予測に有用であると報告されている[Bergin, 2000]。

急性 DVT の確定診断には、静脈造影、造影 MDCT、下肢超音波などの画像検査が使用されている。静脈造影も侵襲性の問題があり、その使用頻度は低下している。下肢超音波検査は、非侵襲的であり、迅速に実施できることから、国内ガイドラインでは第一選択とされている[安藤, 2004]。ただし、下肢超音波検査は検者の経験により信頼性が異なること、腹部から上流の血栓に対する診断精度が高くないことが指摘されている[高瀬, 2004]。一方、造

影 MDCT は、侵襲度が低く、DVT の診断に対して下肢静脈造影と同程度の感度および特異度を有すると報告されている[Manfred, 1996]。

国内ガイドライン改訂版では、PE の画像診断法として造影 MDCT は肺動脈造影および肺シンチグラフィとともに Class I として推奨されている。また、DVT の画像診断法としても、造影 MDCT は肺動脈、腹部静脈、下肢静脈の検査が一度に可能な特長を持つことから、PE が疑われる場合には造影 MDCT の使用頻度が増加していることが述べられている。このことから、造影 CT は静脈造影、下肢超音波とともに Class I として推奨されている。このように、改訂ガイドラインにおいて、造影 MDCT は高頻度で合併する PE と DVT を同時に確定診断できる検査法として推奨されている[安藤, 2009]。

1.5.4. 急性肺血栓塞栓症および急性深部静脈血栓症の治療法

国内ガイドライン[安藤, 2004]によると、急性 PE の重症度は血行動態と心エコー所見に基づいて、広汎型（血行動態不安定、心エコー上の右心負荷あり）、亜広汎型（血行動態安定、心エコー上の右心負荷あり）、非広汎型（血行動態安定、心エコー上の右心負荷なし）の 3 つに分類されている。広汎型および亜広汎型の急性 PE に対して血栓溶解薬と抗凝固薬による治療の有用性が確認されており、また、出血リスクが高い亜広汎型および非広汎型の急性 PE に対して抗凝固薬のみでの有用性が確認されていることから、国内ガイドラインでもそれぞれの使用が推奨されている。

急性 PE の治療では抗凝固作用の早期発現が患者の予後を左右するため、通常は PE が疑われた時点で直ちに UFH が投与される。UFH の用法・用量は、初回に 5000 IU を静脈内投与し、その後、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）をコントロール値の 1.5～2.5 倍に調節するのが一般的である。UFH は初期治療における第一選択薬として位置付けられており、国内ガイドラインでも「禁忌でない限り最初に必ず投与する」ことが望ましいとされている。UFH の投与に続いてワルファリンが併用投与（5 日間以上）され、プロトロンビン時間の国際標準化比（PT-INR）が 2.0～3.0（国内では 1.5～2.5 とされることも多い）に達した時点でワルファリンの単独投与に切り替えられる。初期治療においてワルファリンが単独で使用されない理由は、ワルファリンの効果が安定するまでに数日以上を要することなどによる。治療期間は患者の状態によっても異なるが、ワルファリンによる治療期間は少なくとも 3 ヶ月以上が目安とされ、血栓の既往などがある患者では 6 ヶ月以上が必要であるとされている[安藤, 2004]。改訂ガイドラインでも同様であるが、3 ヶ月以降はリスク・ベネフィットを勘案して治療期間を決定することとされている[安藤, 2009]。

急性 DVT 患者に対する治療に関しては、前述したとおり、PE と DVT は一連の疾患群であるとみなされており、国内ガイドラインでも重篤な PE を除き同じ治療方法が推奨されている[安藤, 2004]。

前述のとおり、現在、急性 PE および急性 DVT に対する初期治療薬として、国内で使用可能な抗凝固薬は UFH のみであり、重症度にかかわらず標準的に使用されているが、種々の問題も指摘されている。すなわち、UFH は効果発現の個人差が大きいため、凝固能検査である APTT を頻回にモニタリングして用量調整を行う必要があるが、日本人における有効性

および安全性に関するエビデンスとなるような臨床成績は乏しく[安藤, 2004]、開始用量および凝固能検査に基づく用量調節のタイミングなど、その使用方法は医療機関によっても様々である。また、初期治療における投与期間が数日以上となることから、ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）を発症する可能性が高くなる。そのため、国内ガイドラインでは、HITの予防のため血小板数を毎日測定する必要があるとされており[安藤, 2004]、UFHによる初期治療期間中には多くの血液学的検査が必要となる。加えて、通常24時間の持続静脈内投与が必要であることから、治療中の患者の自由度が制限される。さらに、UFHは動物由来の薬剤であるため、未知の混入物などの危険性がある。最近でも、一部のヘパリン製剤において死亡例を含むアレルギー反応等の副作用の増加が報告され、ヘパリン様物質の混入が認められたことから、国内でも自主回収が行われた[厚生労働省, 2008]。このようなことから、UFHにみられるこれらの問題を解決する新しい抗凝固薬の開発が強く望まれている。

急性PEおよび急性DVTの病態および疫学的背景については2.5.1.1.1.および2.5.1.1.2.に、急性PEおよび急性DVTの診断および治療法については2.5.1.1.4.および2.5.1.1.5.に詳述する。

1.5.5. 発見および開発の経緯

本申請に際して、海外で治療用製剤の開発を行うとともに、海外および国内で臨床試験を行った。各臨床試験の概要を以下に示す。

1.5.5.1. 海外臨床試験

海外におけるFPXの開発は、19■■年からsanofi-synthelabo社（現sanofi-aventis社）とOrganon社（現Merck社）の共同で開始された。

海外第Ⅱ相試験（DRI2440試験）では、体重50～100kgのDVT患者を対象とし、5mg、7.5mg、10mgの3用量のFPX（1日1回皮下投与）とダルテパリンナトリウム（以下、ダルテパリン）（100IU/kg、1日2回皮下投与）を5～10日間投与し、用量反応性を検討した。その結果、薬物動態の検討において定常状態の血漿中フォンダパリヌクス濃度はおおむね用量に比例して増加したにも関わらず（2.5.3.1.参照）、有効性の主要評価項目（Positive Outcome判定例の割合：肺血流シンチグラフィと下肢圧迫超音波検査の複合評価）および安全性の主要評価項目（Major bleedingの発現頻度）において用量反応性は示せなかった。しかし、症候性VTEの再発頻度、肺血流の改善効果および血液凝固マーカーによる検討から、FPX5mgの有効性は7.5mgおよび10mgに比べて十分ではなく、かつ7.5mgと10mgの有効性は標準治療薬であるダルテパリンと比べて同程度以上であることが示された。一方、安全性では、10mg群の初期治療期にFPX以外の要因が考えられないMajor bleedingが認められたことから、FPX10mgにおける出血性有害事象の発現リスクの上昇が懸念された。したがって、海外第Ⅲ相試験における体重50～100kgの患者に対するFPXの用量として、7.5mgを選択した（2.5.4.5.1.参照）。また、DRI2440試験の母集団薬物動態解析の結果、体重の増加に伴い、フォンダパリヌクスの全身クリアランス（CL/F）および分布容積は増加する傾向が認められたため、体重が50～100kg以外の患者に対しては用量を調節することとし

するとともに、フォンダパリヌクスの薬物動態の検討を行った。これらの試験において有効性の主要評価項目とした症候性 VTE の再発では、FPX 群および UFH 群ともに認められなかった。しかし、有効性の副次評価項目とした無症候性 VTE の再発では、初期治療終了時には両群ともに認められなかったものの、AR3111436 試験の FPX 群においてワルファリン単独による継続治療期（中止時）に DVT の再発が 1 例（3.6%）に認められた。この症例は VTE の危険因子である喫煙、悪性腫瘍（肺癌）の合併を有しており、初期治療開始時の DVT は左下肢の広範囲（総大腿～膝窩静脈）に認められた。初期治療終了時（7 日目）の PT-INR 値は 1.7 で、画像検査により血栓の縮小が認められていたが、ワルファリン単独による継続治療に移行後 16 日目に骨転移が判明し、癌の治療に専念するため治験は中止された。治験期間をとおして DVT の再発が疑われる症状は認められなかったが、画像検査において無症候性 DVT（外腸骨静脈まで伸展）の再発が確認された（2.7.3.3.2.1.1.参照）。これらの経過から、初期治療期間中に縮小した残存血栓が継続治療中に伸展したものと考えられた。なお、継続治療期間中の PT-INR 値は 1.75～2.03 であり、治験実施計画書で規定した 1.5 以上は維持されていたものの、目標値（2.0～2.5）に比べてやや低値で推移した。このことから、初期治療終了のタイミングは、患者ごとに VTE の危険因子の強度、残存する血栓のサイズ、ワルファリンの抗凝固作用（PT-INR 値）などを総合して判断される必要があると考えられた（2.5.4.4.1.参照）。

画像検査によるその他の評価では、初期治療終了時における肺血流の改善効果は、急性 PE を対象とする AR3106206 試験の FPX 群、UFH 群ともに改善例が多く（それぞれ 78.6%、90.0%）、悪化例はなかった。このことから、FPX は UFH と同様に、塞栓子である肺動脈の血栓の伸展を抑制し、PE のリスクを低減することが示唆された（2.5.4.4.2.参照）。

また、安全性の主要評価項目である Major bleeding の発現では、AR3111436 試験の FPX 群の 1 例に胃腸出血が認められた。この症例は FPX 投与開始前にも吐血しており、急性胃粘膜病変が疑われていたなど、複数の出血のリスクによる影響が示唆された。また、FPX 群の Minor bleeding は、4 例 5 件（6.7%）に発現した。これらはいずれも非重篤と判定された事象であり、その後すべて回復したことが確認された（2.5.5.4.1.1.参照）。なお、頭蓋内、後腹膜、眼球、副腎、心膜、脊椎などの臨床的に重要な部位の出血に該当するような事象は認められなかった。

その他、日本人の急性 PE 患者および急性 DVT 患者における FPX の安全性プロファイルは、海外臨床試験と矛盾するものではなく、UFH を用いた国内での標準治療と同様の忍容性が示された（2.5.5.14.参照）。なお、国内 2 試験において FPX10 mg が投与された症例はなかったが、FPX5 mg が投与された集団と 7.5 mg が投与された集団における血漿中フォンダパリヌクス濃度に大きな違いは認められなかった（2.5.3.3.参照）。

このように、海外の臨床試験成績と同様に、国内の臨床試験においても、FPX は、UFH と同様に良好な改善効果および忍容性を示した（2.5.4.6.、2.5.5.14.参照）。

非臨床試験および臨床薬理試験の結果などから、FPX の特長をまとめると以下のとおりであり、FPX は類薬でみられる薬物動態やその他の問題点を軽減できる可能性がある。

1. 完全化学合成の化合物であり、UFH や低分子ヘパリンと異なり動物由来の混入物が含まれる危険性がない。
2. AT に高親和性に結合して抗第 Xa 因子活性を選択的に増強させることにより、トロンビン産生を阻害するが、UFH とは異なりトロンビン活性はほとんど阻害しない。
3. UFH やワルファリンと異なり、臨床使用においてモニタリングによる用量調節を必要としない。
4. 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い。
5. 皮下投与における絶対的バイオアベイラビリティはほぼ 100% である。
6. 血漿中からの消失半減期が 14～17 時間と長いため 1 日 1 回の投与が可能である。

さらに、国内 2 試験（AR3106206 試験、AR3111436 試験）および海外 3 試験（DRI2440 試験、63123 試験、EFC2441 試験）の成績により、FPX は標準的な治療薬（UFH、低分子ヘパリン）と同程度の有効性および安全性を有することが確認された。2009 年 1 月に公表された国内ガイドライン改訂版では FPX の有用性が言及されており[安藤, 2009]、海外の American College of Chest Physicians（ACCP）ガイドラインでも、PE または DVT の初期治療薬として、グレード 1A として推奨されている[Jack, 2008]。

以上より、FPX は類薬による治療でみられる問題を軽減した上で、類薬と同程度の有効性および安全性を有することが国内外の臨床試験で確認されたことから、国内においても急性 PE および急性 DVT に対する初期治療の改善に大きく寄与することが期待できると考えられ、今般、国内において承認申請を行うこととした。

FPX の開発の経緯を図 1.5-1 に示す。

試験項目		国内	海外	SS*	OR*	GSK*
品質に関する試験			○			○
臨床試験	DRI2440 試験		○			
	63123 試験		○			
(第II相試験/ 第III相試験)	EFC2441 試験		○			
	AR3106206 試験	○				○
	AR3111436 試験	○				○

*SS : sanofi-synthelabo 社、OR : Organon 社、GSK : GlaxoSmithKline 社 (海外) またはグラクソ・スミスクライン株式会社 (国内)

図 1.5-1 開発の経緯図

参考文献

- Bergin CJ, Sirlin C, Deutsch R, et al. Predictors of patient response to pulmonary thromboendarterectomy. *AJR*. 2000;174:509-15.
- Franzeck UK, Schalch I, Jager KA, et al. Prospective 12-year follow-up study of clinical and hemodynamic sequelae after deep vein thrombosis in low-risk patients (Zurich Study). *Circulation*. 1996;93:74-9.
- Huisman MV, Buller HR, ten Cate JW, et al. Unexpected high prevalence of silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *Chest*. 1989;95:498-502.
- Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, et al. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med*. 1983;98:891-9.
- Jack H, Gordon G, Gregory WA, et al. Executive Summary: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133:71S-109S.
- Kakkar VV, Howe CT, Flanc C, et al. Natural history of postoperative deep-vein thrombosis. *Lancet*. 1969;2:230-2.
- Manfred MB, Thomas Z, Andreas S, et al. Deep venous thrombosis of the lower extremity: Efficacy of spiral CT venography compared with conventional venography in diagnosis. *Radiology*. 1996;200:423-8.
- Moser KM, Fedullo PF, LitleJohn JK, et al. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *JAMA*. 1994;271:223-5.
- Ota M, Nakamura M, Yamada N, et al. Prognostic significance of early diagnosis in acute pulmonary thromboembolism with circulatory failure. *Heart Vessels*. 2002;17:7-11.
- Sandler DA, Martin JF. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis?. *J R Soc Med*. 1989;82:203-5.
- Zilliacus H. On the specific treatment of thrombosis and pulmonary embolism with anticoagulants, with particular reference to the post-thrombotic sequelae. *Acta Med Scand*. 1946;170:1-221.
- 安藤 太三, 伊藤 正明, 應儀 成二 ら. 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): Available from URL(2010.01): http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_andoh_h.pdf. 2009.
- 安藤 太三, 應儀 成二, 小川 聡 ら. 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. *Circulation Journal*. 2004;68(suppl.IV):1079-134.

厚生労働省. 傷病分類編:傷病別年次推移表: Available from URL:

<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/05syoubyo/suihyo25.html#01>. 平成 17 年患者調査報告. 2005.

厚生労働省. ヘパリンナトリウム製剤の自主回収(クラス II)について: Available from URL:

<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2008/03/h0310-2.html>. 報道発表資料. 2008.

佐久間 聖仁, 中村 真潮, 山田 典一ら. 静脈血栓塞栓症の頻度, 臨床的特徴. *Therapeutic Research*. 2008;29:639-40.

高瀬 信弥. 深部静脈血栓症が疑われたときに, どのような検査を行うか? 疑問に答える深部静脈血栓症予防ハンドブック. 医歯薬出版. 2004:17-23.

肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症(静脈血栓塞栓症)予防ガイドライン作成委員会. 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症(静脈血栓塞栓症)予防ガイドライン, 第 1 版. メディカル フロント インターナショナル リミテッド. 2004:1-96.

1.6. 外国における使用状況などに関する資料

本項では、以下の資料を添付した。

1.6.1 米国における添付文書の原文および和訳

1.6.2 欧州（英国）における添付文書の原文および和訳

1.6.3 企業中核データシート（Company Core Data Sheet）の原文

フォンダパリヌクスナトリウムの製剤は、急性肺血栓塞栓症（急性 PE）および急性深部静脈血栓症（急性 DVT）の治療に係る効能で米国、欧州を含む世界 64 カ国で承認されている。下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症（VTE）の予防に係る効能で 94 カ国以上、腹部手術施行患者における VTE の予防に係る効能で 66 カ国、入院臥床を要する急性疾患患者における VTE の予防に係る効能で 63 カ国で承認されている。さらに、急性冠症候群（不安定狭心症および非 ST 上昇心筋梗塞、ST 上昇心筋梗塞）の治療に係る効能で 66 カ国で承認され、米国で承認申請中である。また、欧州で急性下肢表在静脈血栓症の治療に係る効能で承認されている（2010 年 8 月現在）。

欧米での急性 PE および急性 DVT の治療に係る承認状況を表 1.6-1 に示す。

表 1.6-1 欧米での急性 PE および急性 DVT の治療に係る承認状況（2010 年 8 月現在）

国名	販売名	剤型・含量	承認年月日	効能・効果および用法・用量
米国	Arixtra	注射剤： 5mg/0.4mL 7.5mg/0.6mL 10mg/0.8mL	2004 年 5 月 28 日	効能・効果： 急性 DVT の治療 Arixtra は、ワルファリンナトリウムとの併用による急性 DVT の治療を適応とする。 急性 PE の治療 Arixtra は、入院による初期治療としてワルファリンナトリウムとの併用による急性 PE の治療を適応とする。 用法・用量： 急性症候性 DVT 患者および急性症候性 PE 患者に対する Arixtra の推奨用法・用量は 5mg（体重 50kg 未満）、7.5mg（体重 50～100kg）、または 10mg（体重 100kg 超）1 日 1 回皮下投与である。ワルファリンナトリウムの併用投与を可能な限り早期に、通常 72 時間以内に開始すること。Arixtra の投与は最低 5 日間、すなわち治療的経口投与による抗凝固作用（INR 2～3）が確認されるまで継続する。通常、本剤の投与期間は 5～9 日間である。なお、臨床試験では最長 26 日間の投与が行われた。
欧州	Arixtra	注射剤： 5mg/0.4mL 7.5mg/0.6mL 10mg/0.8mL	2004 年 11 月 12 日	効能・効果： 急性 DVT の治療および急性 PE の治療、ただし血行動態の不安定な患者または血栓溶解療法もしくは肺塞栓摘出術が必要な患者を除く。 用法・用量： Arixtra の推奨用量は、1 日 1 回 7.5mg（体重 50kg～100kg の患者）、皮下投与である。体重 50kg 未満の患者における推奨用量は 5mg であり、体重が 100kg を超える患者における推奨用量は 10mg である。 治療は、少なくとも 5 日間、十分な経口抗凝固療法が確立するまで（INR 2～3）継続すること。併用経口抗凝固療法をできるだけ早く、通常 72 時間以内に開始すること。臨床試験における平均投与期間は 7 日であり、10 日間を超える投与の臨床経験は少ない。

PE：肺血栓塞栓症、DVT：深部静脈血栓症、INR：国際標準化比

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use ARIXTRA safely and effectively. See full prescribing information for ARIXTRA.

ARIXTRA (fondaparinux sodium) Solution for subcutaneous injection
Initial U.S. Approval: 2001

WARNING: SPINAL/EPIDURAL HEMATOMAS

Epidural or spinal hematomas may occur in patients who are anticoagulated with low molecular weight heparins (LMWH), heparinoids, or fondaparinux sodium and are receiving neuraxial anesthesia or undergoing spinal puncture. These hematomas may result in long-term or permanent paralysis. Consider these risks when scheduling patients for spinal procedures. Factors that can increase the risk of developing epidural or spinal hematomas in these patients include:

- use of indwelling epidural catheters
- concomitant use of other drugs that affect hemostasis, such as non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), platelet inhibitors, or other anticoagulants

- a history of traumatic or repeated epidural or spinal puncture
- a history of spinal deformity or spinal surgery

Monitor patients frequently for signs and symptoms of neurologic impairment. If neurologic compromise is noted, urgent treatment is necessary.

Consider the benefit and risks before neuraxial intervention in patients anticoagulated or to be anticoagulated for thromboprophylaxis. [See Warnings and Precautions (5.5) and Drug Interactions (7).]

RECENT MAJOR CHANGES

Boxed Warning	01/2010
Dosage and Administration, Hepatic Impairment (2.4)	08/2009

INDICATIONS AND USAGE

ARIXTRA is a Factor Xa inhibitor (anticoagulant) indicated for:

- Prophylaxis of deep vein thrombosis (DVT) in patients undergoing hip fracture surgery (including extended prophylaxis), hip replacement surgery, knee replacement surgery, or abdominal surgery. (1.1)
- Treatment of DVT or acute pulmonary embolism (PE) when administered in conjunction with warfarin. (1.2, 1.3)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Prophylaxis of deep vein thrombosis: ARIXTRA 2.5 mg subcutaneously once daily after hemostasis has been established. The initial dose should be given no earlier than 6 to 8 hours after surgery and continued for 5 to 9 days. For patients undergoing hip fracture surgery, extended prophylaxis up to 24 additional days is recommended. (2.1, 2.2)
- Treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: ARIXTRA 5 mg (body weight <50 kg), 7.5 mg (50 to 100 kg), or 10 mg (>100 kg) subcutaneously once daily. Treatment should continue for at least 5 days until INR 2 to 3 achieved with warfarin sodium. (2.3)

Do not use as intramuscular injection. For subcutaneous use, do not mix with other injections or infusions.

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Single-dose, prefilled syringes containing 2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, or 10 mg of fondaparinux. (3)

CONTRAINDICATIONS

ARIXTRA is contraindicated in the following conditions: (4)

- Severe renal impairment (creatinine clearance <30 mL/min) in prophylaxis or treatment of venous thromboembolism.
- Active major bleeding.
- Bacterial endocarditis.
- Thrombocytopenia associated with a positive *in vitro* test for anti-platelet antibody in the presence of fondaparinux sodium.
- Body weight <50 kg (venous thromboembolism prophylaxis only).

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Use with caution in patients who have conditions or are taking concomitant medications that increase risk of hemorrhage. (5.1)
- Bleeding risk is increased in renal impairment and in patients with low body weight <50 kg. (5.2, 5.3)
- Thrombocytopenia can occur with administration of ARIXTRA. (5.4)
- Periodic routine complete blood counts (including platelet counts), serum creatinine level, and stool occult blood tests are recommended (5.6)
- The packaging (needle guard) contains dry natural rubber and may cause allergic reactions in latex sensitive individuals (5.7)

ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions associated with the use of ARIXTRA are bleeding complications. (6.1) Mild local irritation (injection site bleeding, rash, and pruritus) may occur following subcutaneous injection. (6.2) Anemia, insomnia, increased wound drainage, hypokalemia, dizziness, hypotension, confusion, bullous eruption, hematoma, post-operative hemorrhage, and purpura may occur. (6.4)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact GlaxoSmithKline at 1-888-825-5249 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

Discontinue agents that may enhance the risk of hemorrhage prior to initiation of therapy with ARIXTRA unless essential. If co-administration is necessary, monitor patients closely for hemorrhage. (7)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Safety and effectiveness of ARIXTRA in pediatric patients have not been established. Because the risk for bleeding during treatment with ARIXTRA is increased in adults who weigh <50 kg, bleeding may be a particular safety concern for use of ARIXTRA in the pediatric population. (4, 5.3)
- Because elderly patients are more likely to have reduced renal function, ARIXTRA should be used with caution in these patients. (8.5)
- The risk of bleeding is increased with reduced renal or hepatic function. (8.6, 8.7)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 03/2010

5.7 Latex

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: SPINAL/EPIDURAL HEMATOMAS

1 INDICATIONS AND USAGE

- 1.1 Prophylaxis of Deep Vein Thrombosis
- 1.2 Treatment of Acute Deep Vein Thrombosis
- 1.3 Treatment of Acute Pulmonary Embolism

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Deep Vein Thrombosis Prophylaxis Following Hip Fracture, Hip Replacement, and Knee Replacement Surgery
- 2.2 Deep Vein Thrombosis Prophylaxis Following Abdominal Surgery
- 2.3 Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism Treatment
- 2.4 Hepatic Impairment
- 2.5 Instructions for Use

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Hemorrhage
- 5.2 Renal Impairment and Bleeding Risk
- 5.3 Body Weight <50 Kg and Bleeding Risk
- 5.4 Thrombocytopenia
- 5.5 Neuraxial Anesthesia and Post-operative Indwelling Epidural Catheter Use
- 5.6 Monitoring: Laboratory Tests

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Hemorrhage
- 6.2 Local Reactions
- 6.3 Elevations of Serum Aminotransferases
- 6.4 Other Adverse Reactions
- 6.5 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Renal Impairment
- 8.7 Hepatic Impairment

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics
- 12.4 Special Populations

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Prophylaxis of Thromboembolic Events Following Hip Fracture Surgery
- 14.2 Extended Prophylaxis of Thromboembolic Events Following Hip Fracture Surgery
- 14.3 Prophylaxis of Thromboembolic Events Following Hip Replacement Surgery
- 14.4 Prophylaxis of Thromboembolic Events Following Knee Replacement Surgery
- 14.5 Prophylaxis of Thromboembolic Events Following Abdominal Surgery in Patients at Risk for Thromboembolic Complications
- 14.6 Treatment of Deep Vein Thrombosis
- 14.7 Treatment of Pulmonary Embolism

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

- 17.1 Patient Advice
- 17.2 FDA-Approved Patient Labeling

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: SPINAL/EPIDURAL HEMATOMAS

Epidural or spinal hematomas may occur in patients who are anticoagulated with low molecular weight heparins (LMWH), heparinoids, or fondaparinux sodium and are receiving neuraxial anesthesia or undergoing spinal puncture. These hematomas may result in long-term or permanent paralysis. Consider these risks when scheduling patients for spinal procedures. Factors that can increase the risk of developing epidural or spinal hematomas in these patients include:

- use of indwelling epidural catheters
- concomitant use of other drugs that affect hemostasis, such as non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), platelet inhibitors, or other anticoagulants
- a history of traumatic or repeated epidural or spinal puncture
- a history of spinal deformity or spinal surgery

Monitor patients frequently for signs and symptoms of neurologic impairment. If neurologic compromise is noted, urgent treatment is necessary.

Consider the benefit and risks before neuraxial intervention in patients anticoagulated or to be anticoagulated for thromboprophylaxis. [See *Warnings and Precautions (5.5) and Drug Interactions (7).*]

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Prophylaxis of Deep Vein Thrombosis

ARIXTRA[®] is indicated for the prophylaxis of deep vein thrombosis (DVT), which may lead to pulmonary embolism (PE):

- in patients undergoing hip fracture surgery, including extended prophylaxis;
- in patients undergoing hip replacement surgery;
- in patients undergoing knee replacement surgery;
- in patients undergoing abdominal surgery who are at risk for thromboembolic complications.

1.2 Treatment of Acute Deep Vein Thrombosis

ARIXTRA is indicated for the treatment of acute deep vein thrombosis when administered in conjunction with warfarin sodium.

1.3 Treatment of Acute Pulmonary Embolism

ARIXTRA is indicated for the treatment of acute pulmonary embolism when administered in conjunction with warfarin sodium when initial therapy is administered in the hospital.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

Do not mix other medications or solutions with ARIXTRA. Administer ARIXTRA only subcutaneously.

2.1 Deep Vein Thrombosis Prophylaxis Following Hip Fracture, Hip Replacement, and Knee Replacement Surgery

In patients undergoing hip fracture, hip replacement, or knee replacement surgery, the recommended dose of ARIXTRA is 2.5 mg administered by subcutaneous injection once daily after hemostasis has been established. Administer the initial dose no earlier than 6 to 8 hours after surgery. Administration of ARIXTRA earlier than 6 hours after surgery increases the risk of major bleeding. The usual duration of therapy is 5 to 9 days; up to 11 days of therapy was administered in clinical trials.

In patients undergoing hip fracture surgery, an extended prophylaxis course of up to 24 additional days is recommended. In patients undergoing hip fracture surgery, a total of 32 days (peri-operative and extended prophylaxis) was administered in clinical trials. [*See Warnings and Precautions (5.6), Adverse Reactions (6), and Clinical Studies (14)*].

2.2 Deep Vein Thrombosis Prophylaxis Following Abdominal Surgery

In patients undergoing abdominal surgery, the recommended dose of ARIXTRA is 2.5 mg administered by subcutaneous injection once daily after hemostasis has been established. Administer the initial dose no earlier than 6 to 8 hours after surgery. Administration of ARIXTRA earlier than 6 hours after surgery increases the risk of major bleeding. The usual duration of administration is 5 to 9 days, and up to 10 days of ARIXTRA was administered in clinical trials.

2.3 Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism Treatment

In patients with acute symptomatic DVT and in patients with acute symptomatic PE, the recommended dose of ARIXTRA is 5 mg (body weight <50 kg), 7.5 mg (body weight 50 to 100 kg), or 10 mg (body weight >100 kg) by subcutaneous injection once daily (ARIXTRA treatment regimen). Initiate concomitant treatment with warfarin sodium as soon as possible, usually within 72 hours. Continue treatment with ARIXTRA for at least 5 days and until a therapeutic oral anticoagulant effect is established (INR 2 to 3). The usual duration of administration of ARIXTRA is 5 to 9 days; up to 26 days of ARIXTRA injection was administered in clinical trials. [*See Warnings and Precautions (5.6), Adverse Reactions (6), and Clinical Studies (14)*].

2.4 Hepatic Impairment

No dose adjustment is recommended in patients with mild to moderate hepatic impairment, based upon single-dose pharmacokinetic data. Pharmacokinetic data are not available for patients with severe hepatic impairment. Patients with hepatic impairment may be particularly vulnerable to bleeding during ARIXTRA therapy. Observe these patients closely for signs and symptoms of bleeding. [*See Clinical Pharmacology (12.4)*].

2.5 Instructions for Use

ARIXTRA Injection is provided in a single-dose, prefilled syringe affixed with an automatic needle protection system. ARIXTRA is administered by subcutaneous injection. It must not be administered by intramuscular injection. ARIXTRA is intended for use under a physician's guidance. Patients may self-inject only if their physician determines that it is appropriate and the patients are trained in subcutaneous injection techniques.

Prior to administration, visually inspect ARIXTRA to ensure the solution is clear and free of particulate matter.

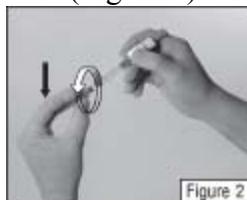
To avoid the loss of drug when using the prefilled syringe, do not expel the air bubble from the syringe before the injection. Administration should be made in the fatty tissue, alternating injection sites (e.g., between the left and right anterolateral or the left and right posterolateral abdominal wall).

To administer ARIXTRA:

1. Wipe the surface of the injection site with an alcohol swab.
2. Twist the plunger cap and remove it (Figure 1).



3. Hold the syringe with either hand and use your other hand to twist the rigid needle guard (covers the needle) counter-clockwise. Pull the rigid needle guard straight off the needle (Figure 2). Discard the needle guard.
4. Do not try to remove the air bubbles from the syringe before giving the injection.
5. Pinch a fold of skin at the injection site between your thumb and forefinger and hold it throughout the injection.
6. Hold the syringe with your thumb on the top pad of the plunger rod and your next 2 fingers on the finger grips on the syringe barrel. Pay attention to avoid sticking yourself with the exposed needle (Figure 3).



7. Insert the full length of the syringe needle perpendicularly into the skin fold held between the thumb and forefinger (Figure 4).
8. Push the plunger rod firmly with your thumb as far as it will go. This will ensure you have injected all the contents of the syringe (Figure 5).



9. When you have injected all the contents of the syringe, the plunger should be released. The plunger will then rise automatically while the needle withdraws from the skin and retracts into the security sleeve. Discard the syringe into the sharps container.
10. You will know that the syringe has worked when:
 - The needle is pulled back into the security sleeve and the white safety indicator appears above the blue upper body.
 - You may also hear or feel a soft click when the plunger rod is released fully.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Single-dose, prefilled syringes containing either 2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, or 10 mg of fondaparinux.

4 CONTRAINDICATIONS

ARIXTRA is contraindicated in the following conditions:

- Severe renal impairment (creatinine clearance [CrCl] <30 mL/min). [See *Warnings and Precautions (5.2) and Use in Specific Populations (8.6).*]
- Active major bleeding.
- Bacterial endocarditis.
- Thrombocytopenia associated with a positive *in vitro* test for anti-platelet antibody in the presence of fondaparinux sodium.
- Body weight <50 kg (venous thromboembolism [VTE] prophylaxis only) [see *Warnings and Precautions (5.3)*].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hemorrhage

Use ARIXTRA with extreme caution in conditions with increased risk of hemorrhage, such as congenital or acquired bleeding disorders, active ulcerative and angiodysplastic gastrointestinal disease, hemorrhagic stroke, uncontrolled arterial hypertension, diabetic retinopathy, or shortly after brain, spinal, or ophthalmological surgery. Isolated cases of elevated aPTT temporally associated with bleeding events have been reported following administration of ARIXTRA (with or without concomitant administration of other anticoagulants) [See *Adverse Reactions (6.5)*].

Do not administer agents that enhance the risk of hemorrhage with ARIXTRA unless essential for the management of the underlying condition, such as vitamin K antagonists for the treatment of VTE. If co-administration is essential, closely monitor patients for signs and symptoms of bleeding.

Do not administer the initial dose of ARIXTRA earlier than 6 to 8 hours after surgery. Administration earlier than 6 hours after surgery increases risk of major bleeding [see Dosage and Administration (2) and Adverse Reactions (6.1)].

5.2 Renal Impairment and Bleeding Risk

ARIXTRA increases the risk of bleeding in patients with impaired renal function due to reduced clearance [see Clinical Pharmacology (12.4)].

The incidence of major bleeding by renal function status reported in clinical trials of patients receiving ARIXTRA for VTE surgical prophylaxis is provided in Table 1. In these patient populations, the following is recommended:

- Do not use ARIXTRA for VTE prophylaxis and treatment in patients with CrCl <30 mL/min [see Contraindications (4)].
- Use ARIXTRA with caution in patients with CrCl 30 to 50 mL/min.

Table 1. Incidence of Major Bleeding in Patients Treated With ARIXTRA by Renal Function Status for Surgical Prophylaxis and Treatment of Deep Vein Thrombosis (DVT) and Pulmonary Embolism (PE)

Population	Timing of Dose	Degree of Renal Impairment			
		Normal % (n/N)	Mild % (n/N)	Moderate % (n/N)	Severe % (n/N)
CrCl (mL/min)		≥80	≥50 - <80	≥30 - <50	<30
Orthopedic surgery ^a	Overall	1.6% (25/1,565)	2.4% (31/1,288)	3.8% (19/504)	4.8% (4/83)
	6-8 hours after surgery	1.8% (16/905)	2.2% (15/675)	2.3% (6/265)	0% (0/40)
Abdominal surgery	Overall	2.1% (13/606)	3.6% (22/613)	6.7% (12/179)	7.1% (1/14)
	6-8 hours after surgery	2.1% (10/467)	3.3% (16/481)	5.8% (8/137)	7.7% (1/13)
DVT and PE Treatment		0.4% (4/1,132)	1.6% (12/733)	2.2% (7/318)	7.3% (4/55)

CrCl = creatinine clearance.

^a Hip fracture, hip replacement, and knee replacement surgery prophylaxis.

Assess renal function periodically in patients receiving ARIXTRA. Discontinue the drug immediately in patients who develop severe renal impairment while on therapy. After discontinuation of ARIXTRA, its anticoagulant effects may persist for 2 to 4 days in patients with normal renal function (i.e., at least 3 to 5 half-lives). The anticoagulant effects of ARIXTRA may persist even longer in patients with renal impairment [see Clinical Pharmacology (12.4)].

5.3 Body Weight <50 Kg and Bleeding Risk

ARIXTRA increases the risk for bleeding in patients who weigh less than 50 kg, compared to patients with higher weights.

In patients who weigh less than 50 kg:

- Do not administer ARIXTRA as prophylactic therapy for patients undergoing hip fracture, hip replacement, or knee replacement surgery and abdominal surgery [*see Contraindications (4)*].
- Use ARIXTRA with caution in the treatment of PE and DVT.

During the randomized clinical trials of VTE prophylaxis in the peri-operative period following hip fracture, hip replacement, or knee replacement surgery and abdominal surgery, major bleeding occurred at a higher rate among patients with a body weight <50 kg compared to those with a body weight >50 kg (5.4% versus 2.1% in patients undergoing hip fracture, hip replacement, or knee replacement surgery; 5.3% versus 3.3% in patients undergoing abdominal surgery).

5.4 Thrombocytopenia

Thrombocytopenia can occur with the administration of ARIXTRA. Thrombocytopenia of any degree should be monitored closely. Discontinue ARIXTRA if the platelet count falls below 100,000/mm³. Moderate thrombocytopenia (platelet counts between 100,000/mm³ and 50,000/mm³) occurred at a rate of 3.0% in patients given ARIXTRA 2.5 mg in the peri-operative hip fracture, hip replacement, or knee replacement surgery and abdominal surgery clinical trials. Severe thrombocytopenia (platelet counts less than 50,000/mm³) occurred at a rate of 0.2% in patients given ARIXTRA 2.5 mg in these clinical trials. During extended prophylaxis, no cases of moderate or severe thrombocytopenia were reported.

Moderate thrombocytopenia occurred at a rate of 0.5% in patients given the ARIXTRA treatment regimen in the DVT and PE treatment clinical trials. Severe thrombocytopenia occurred at a rate of 0.04% in patients given the ARIXTRA treatment regimen in the DVT and PE treatment clinical trials.

Isolated occurrences of thrombocytopenia with thrombosis that manifested similar to heparin-induced thrombocytopenia have been reported with the use of ARIXTRA in postmarketing experience. [*See Adverse Reactions (6.5)*.]

5.5 Neuraxial Anesthesia and Post-operative Indwelling Epidural Catheter Use

Spinal or epidural hematomas, which may result in long-term or permanent paralysis, can occur with the use of anticoagulants and neuraxial (spinal/epidural) anesthesia or spinal puncture. The risk of these events may be higher with post-operative use of indwelling epidural catheters or concomitant use of other drugs affecting hemostasis such as NSAIDs [*see Boxed Warning*]. In the postmarketing experience, epidural or spinal hematoma has been reported in association with the use of ARIXTRA by subcutaneous (SC) injection. Monitor patients undergoing these procedures for signs and symptoms of neurologic impairment. Consider the potential risks and benefits before neuraxial intervention in patients anticoagulated or who may be anticoagulated for thromboprophylaxis.

5.6 Monitoring: Laboratory Tests

Routine coagulation tests such as Prothrombin Time (PT) and Activated Partial Thromboplastin Time (aPTT) are relatively insensitive measures of the activity of ARIXTRA and international standards of heparin or LMWH are not calibrators to measure anti-Factor Xa activity of ARIXTRA. If unexpected changes in coagulation parameters or major bleeding occur during therapy with ARIXTRA, discontinue ARIXTRA. In postmarketing experience, isolated occurrences of aPTT elevations have been reported following administration of ARIXTRA [see *Adverse Reactions (6.5)*].

Periodic routine complete blood counts (including platelet count), serum creatinine level, and stool occult blood tests are recommended during the course of treatment with ARIXTRA.

The anti-Factor Xa activity of fondaparinux sodium can be measured by anti-Xa assay using the appropriate calibrator (fondaparinux). The activity of fondaparinux sodium is expressed in milligrams (mg) of the fondaparinux and cannot be compared with activities of heparin or low molecular weight heparins. [See *Clinical Pharmacology (12.2, 12.3)*.]

5.7 Latex

The packaging (needle guard) of the prefilled syringe of ARIXTRA contains dry natural latex rubber that may cause allergic reactions in latex sensitive individuals.

6 ADVERSE REACTIONS

The most serious adverse reactions reported with ARIXTRA are bleeding complications and thrombocytopenia [see *Warnings and Precautions (5)*].

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The adverse reaction information below is based on data from 8,877 patients exposed to ARIXTRA in controlled trials of hip fracture, hip replacement, major knee, or abdominal surgeries, and DVT and PE treatment. These trials consisted of the following:

- 2 peri-operative dose-response trials (n = 989)
- 4 active-controlled peri-operative VTE prophylaxis trials with enoxaparin sodium (n = 3,616), an extended VTE prophylaxis trial (n = 327), and an active-controlled trial with dalteparin sodium (n = 1,425)
- a dose-response trial (n = 111) and an active-controlled trial with enoxaparin sodium in DVT treatment (n = 1,091)
- an active-controlled trial with heparin in PE treatment (n = 1,092)

6.1 Hemorrhage

During administration of ARIXTRA, the most common adverse reactions were bleeding complications [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

Hip Fracture, Hip Replacement, and Knee Replacement Surgery: The rates of major bleeding events reported during the hip fracture, hip replacement, or knee replacement surgery clinical trials with ARIXTRA 2.5 mg are provided in Table 2.

Table 2. Bleeding Across Randomized, Controlled Hip Fracture, Hip Replacement, and Knee Replacement Surgery Studies

	Peri-Operative Prophylaxis (Day 1 to Day 7 ± 1 post-surgery)		Extended Prophylaxis (Day 8 to Day 28 ± 2 post-surgery)	
	ARIXTRA 2.5 mg SC once daily N = 3,616	Enoxaparin Sodium ^{a, b} N = 3,956	ARIXTRA 2.5 mg SC once daily N = 327	Placebo SC once daily N = 329
Major bleeding ^c	96 (2.7%)	75 (1.9%)	8 (2.4%)	2 (0.6%)
Hip fracture	18/831 (2.2%)	19/842 (2.3%)	8/327 (2.4%)	2/329 (0.6%)
Hip replacement	67/2,268 (3.0%)	55/2,597 (2.1%)	—	—
Knee replacement	11/517 (2.1%)	1/517 (0.2%)	—	—
Fatal bleeding	0 (0.0%)	1 (<0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Non-fatal bleeding at critical site	0 (0.0%)	1 (<0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Re-operation due to bleeding	12 (0.3%)	10 (0.3%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)
BI ≥2 ^d	84 (2.3%)	63 (1.6%)	6 (1.8%)	0 (0.0%)
Minor bleeding ^e	109 (3.0%)	116 (2.9%)	5 (1.5%)	2 (0.6%)

^a Enoxaparin sodium dosing regimen: 30 mg every 12 hours or 40 mg once daily.

^b Not approved for use in patients undergoing hip fracture surgery.

^c Major bleeding was defined as clinically overt bleeding that was (1) fatal, (2) bleeding at critical site (e.g. intracranial, retroperitoneal, intraocular, pericardial, spinal, or into adrenal gland), (3) associated with re-operation at operative site, or (4) with a bleeding index (BI) ≥2.

^d BI ≥2: Overt bleeding associated only with a bleeding index (BI) ≥2 calculated as [number of whole blood or packed red blood cell units transfused + [(pre-bleeding) – (post-bleeding)] hemoglobin (g/dL) values].

^e Minor bleeding was defined as clinically overt bleeding that was not major.

A separate analysis of major bleeding across all randomized, controlled, peri-operative, prophylaxis clinical studies of hip fracture, hip replacement, or knee replacement surgery according to the time of the first injection of ARIXTRA after surgical closure was performed in patients who received ARIXTRA only post-operatively. In this analysis, the incidences of major bleeding were as follows: <4 hours was 4.8% (5/104), 4 to 6 hours was 2.3% (28/1,196), 6 to 8 hours was 1.9% (38/1,965). In all studies, the majority (≥75%) of the major bleeding events occurred during the first 4 days after surgery.

Abdominal Surgery: In a randomized study of patients undergoing abdominal surgery, ARIXTRA 2.5 mg once daily (n = 1,433) was compared with dalteparin 5,000 IU once daily (n = 1,425). Bleeding rates are shown in Table 3.

Table 3. Bleeding in the Abdominal Surgery Study

	ARIXTRA 2.5 mg SC once daily	Dalteparin Sodium 5,000 IU SC once daily
	N = 1,433	N = 1,425
Major bleeding ^a	49 (3.4%)	34 (2.4%)
Fatal bleeding	2 (0.1%)	2 (0.1%)
Non-fatal bleeding at critical site	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Other non-fatal major bleeding		
Surgical site	38 (2.7%)	26 (1.8%)
Non-surgical site	9 (0.6%)	6 (0.4%)
Minor bleeding ^b	31 (2.2%)	23 (1.6%)

^a Major bleeding was defined as bleeding that was (1) fatal, (2) bleeding at the surgical site leading to intervention, (3) non-surgical bleeding at a critical site (e.g. intracranial, retroperitoneal, intraocular, pericardial, spinal, or into adrenal gland), or leading to an intervention, and/or with a bleeding index (BI) ≥ 2 .

^b Minor bleeding was defined as clinically overt bleeding that was not major.

The rates of major bleeding according to the time interval following the first ARIXTRA injection were as follows: <6 hours was 3.4% (9/263) and 6 to 8 hours was 2.9% (32/1112).

Treatment of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: The rates of bleeding events reported during the DVT and PE clinical trials with the ARIXTRA injection treatment regimen are provided in Table 4.

Table 4. Bleeding^a in Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism Treatment Studies

	ARIXTRA N = 2,294	Enoxaparin Sodium N = 1,101	Heparin aPTT adjusted IV N = 1,092
Major bleeding ^b	28 (1.2%)	13 (1.2%)	12 (1.1%)
Fatal bleeding	3 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
Non-fatal bleeding at a critical site	3 (0.1%)	0 (0.0%)	2 (0.2%)
Intracranial bleeding	3 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
Retro-peritoneal bleeding	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
Other clinically overt bleeding ^c	22 (1.0%)	13 (1.2%)	10 (0.9%)
Minor bleeding ^d	70 (3.1%)	33 (3.0%)	57 (5.2%)

^a Bleeding rates are during the study drug treatment period (approximately 7 days). Patients were also treated with vitamin K antagonists initiated within 72 hours after the first study drug administration.

^b Major bleeding was defined as clinically overt: –and/or contributing to death – and/or in a critical organ including intracranial, retroperitoneal, intraocular, spinal, pericardial, or adrenal gland – and/or associated with a fall in hemoglobin level ≥ 2 g/dL – and/or leading to a transfusion ≥ 2 units of packed red blood cells or whole blood.

^c Clinically overt bleeding with a 2 g/dL fall in hemoglobin and/or leading to transfusion of PRBC or whole blood ≥ 2 units.

^d Minor bleeding was defined as clinically overt bleeding that was not major.

6.2 Local Reactions

Local irritation (injection site bleeding, rash, and pruritus) may occur following subcutaneous injection of ARIXTRA.

6.3 Elevations of Serum Aminotransferases

In the peri-operative prophylaxis randomized clinical trials of 7 ± 2 days, asymptomatic increases in aspartate (AST) and alanine (ALT) aminotransferase levels greater than 3 times the upper limit of normal were reported in 1.7% and 2.6% of patients, respectively, during treatment with ARIXTRA 2.5 mg once daily versus 3.2% and 3.9% of patients, respectively, during treatment with enoxaparin sodium 30 mg every 12 hours or 40 mg once daily enoxaparin sodium. These elevations are reversible and rarely associated with increases in bilirubin. In the extended prophylaxis clinical trial, no significant differences in AST and ALT levels between ARIXTRA 2.5 mg and placebo-treated patients were observed.

In the DVT and PE treatment clinical trials, asymptomatic increases in AST and ALT levels greater than 3 times the upper limit of normal of the laboratory reference range were reported in 0.7% and 1.3% of patients, respectively, during treatment with ARIXTRA. In

comparison, these increases were reported in 4.8% and 12.3% of patients, respectively, in the DVT treatment trial during treatment with enoxaparin sodium 1 mg/kg every 12 hours and in 2.9% and 8.7% of patients, respectively, in the PE treatment trial during treatment with aPTT adjusted heparin.

Since aminotransferase determinations are important in the differential diagnosis of myocardial infarction, liver disease, and pulmonary emboli, elevations that might be caused by drugs like ARIXTRA should be interpreted with caution.

6.4 Other Adverse Reactions

Other adverse reactions that occurred during treatment with ARIXTRA in clinical trials with patients undergoing hip fracture, hip replacement, or knee replacement surgery are provided in Table 5.

Table 5. Adverse Reactions Across Randomized, Controlled, Hip Fracture Surgery, Hip Replacement Surgery, and Knee Replacement Surgery Studies

Adverse Reactions	Peri-Operative Prophylaxis (Day 1 to Day 7 ± 1 post-surgery)		Extended Prophylaxis (Day 8 to Day 28 ± 2 post-surgery)	
	ARIXTRA 2.5 mg SC once daily	Enoxaparin Sodium ^{a, b}	ARIXTRA 2.5 mg SC once daily	Placebo SC once daily
	N = 3,616	N = 3,956	N = 327	N = 329
Anemia	707 (19.6%)	670 (16.9%)	5 (1.5%)	4 (1.2%)
Insomnia	179 (5.0%)	214 (5.4%)	3 (0.9%)	1 (0.3%)
Wound drainage increased	161 (4.5%)	184 (4.7%)	2 (0.6%)	0 (0.0%)
Hypokalemia	152 (4.2%)	164 (4.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Dizziness	131 (3.6%)	165 (4.2%)	2 (0.6%)	0 (0.0%)
Purpura	128 (3.5%)	137 (3.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hypotension	126 (3.5%)	125 (3.2%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Confusion	113 (3.1%)	132 (3.3%)	4 (1.2%)	1 (0.3%)
Bullous eruption ^c	112 (3.1%)	102 (2.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Hematoma	103 (2.8%)	109 (2.8%)	7 (2.1%)	1 (0.3%)
Post-operative hemorrhage	85 (2.4%)	69 (1.7%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)

^a Enoxaparin sodium dosing regimen: 30 mg every 12 hours or 40 mg once daily.

^b Not approved for use in patients undergoing hip fracture surgery.

^c Localized blister coded as bullous eruption.

Adverse reactions in the abdominal surgery study and in the VTE treatment trials generally occurred at lower rates than in the hip and knee surgery trials described above. The most common adverse reaction in the abdominal surgery trial was post-operative wound infection (4.9%), and the most common adverse reaction in the VTE treatment trials was epistaxis (1.3%).

6.5 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of ARIXTRA. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Isolated occurrences of thrombocytopenia with thrombosis that manifested similar to heparin-induced thrombocytopenia have been reported in the postmarketing experience and isolated cases of elevated aPTT temporally associated with bleeding events have been reported following administration of ARIXTRA (with or without concomitant administration of other anticoagulants) [see *Warnings and Precautions (5.4)*].

7 DRUG INTERACTIONS

In clinical studies performed with ARIXTRA, the concomitant use of oral anticoagulants (warfarin), platelet inhibitors (acetylsalicylic acid), NSAIDs (piroxicam), and digoxin did not significantly affect the pharmacokinetics/pharmacodynamics of fondaparinux sodium. In addition, ARIXTRA neither influenced the pharmacodynamics of warfarin, acetylsalicylic acid, piroxicam, and digoxin, nor the pharmacokinetics of digoxin at steady state.

Agents that may enhance the risk of hemorrhage should be discontinued prior to initiation of therapy with ARIXTRA unless these agents are essential. If co-administration is necessary, monitor patients closely for hemorrhage. [See *Warnings and Precautions (5.1)*.]

In an *in vitro* study in human liver microsomes, inhibition of CYP2A6 hydroxylation of coumarin by fondaparinux (200 micromolar i.e., 350 mg/L) was 17 to 28%. Inhibition of the other isozymes evaluated (CYPs 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, and 3E1) was 0 to 16%. Since fondaparinux does not markedly inhibit CYP450s (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, or CYP3A4) *in vitro*, fondaparinux sodium is not expected to significantly interact with other drugs *in vivo* by inhibition of metabolism mediated by these isozymes.

Since fondaparinux sodium does not bind significantly to plasma proteins other than ATIII, no drug interactions by protein-binding displacement are expected.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category B. Reproduction studies have been performed in pregnant rats at subcutaneous doses up to 10 mg/kg/day (about 32 times the recommended human dose based on body surface area) and pregnant rabbits at subcutaneous doses up to 10 mg/kg/day (about 65 times the recommended human dose based on body surface area) and have revealed no evidence of impaired fertility or harm to the fetus due to fondaparinux sodium. There are, however, no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, ARIXTRA should be used during pregnancy only if clearly needed.

8.3 Nursing Mothers

Fondaparinux sodium was found to be excreted in the milk of lactating rats. However, it is not known whether this drug is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when ARIXTRA is administered to a nursing mother.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of ARIXTRA in pediatric patients have not been established. Because risk for bleeding during treatment with ARIXTRA is increased in adults who weigh <50 kg, bleeding may be a particular safety concern for use of ARIXTRA in the pediatric population [see *Warnings and Precautions (5.3)*].

8.5 Geriatric Use

In clinical trials the efficacy of ARIXTRA in the elderly (65 years or older) was similar to that seen in patients younger than 65 years; however, serious adverse events increased with age. Exercise caution when using ARIXTRA in elderly patients, paying particular attention to dosing directions and concomitant medications (especially anti-platelet medication). [See *Warnings and Precautions (5.1)*.]

Fondaparinux sodium is substantially excreted by the kidney, and the risk of adverse reactions to ARIXTRA may be greater in patients with impaired renal function. Because elderly patients are more likely to have decreased renal function, assess renal function prior to ARIXTRA administration. [See *Contraindications (4)*, *Warnings and Precautions (5.2)*, and *Clinical Pharmacology (12.4)*.]

In the peri-operative hip fracture, hip replacement, or knee replacement surgery clinical trials with patients receiving ARIXTRA 2.5 mg, serious adverse events increased with age for patients receiving ARIXTRA. The incidence of major bleeding in clinical trials of ARIXTRA by age is provided in Table 6.

Table 6. Incidence of Major Bleeding in Patients Treated With ARIXTRA by Age

	Age		
	<65 years % (n/N)	65 to 74 years % (n/N)	≥75 years % (n/N)
Orthopedic surgery ^a	1.8% (23/1,253)	2.2% (24/1,111)	2.7% (33/1,277)
Extended prophylaxis	1.9% (1/52)	1.4% (1/71)	2.9% (6/204)
Abdominal surgery	3.0% (19/644)	3.2% (16/507)	5.0% (14/282)
DVT and PE treatment	0.6% (7/1,151)	1.6% (9/560)	2.1% (12/583)

^a Includes hip fracture, hip replacement, and knee replacement surgery prophylaxis.

8.6 Renal Impairment

Patients with impaired renal function are at increased risk of bleeding due to reduced clearance of ARIXTRA [see *Contraindications (4)* and *Warnings and Precautions (5.2)*]. Assess renal function periodically in patients receiving ARIXTRA. Discontinue ARIXTRA immediately

in patients who develop severe renal impairment while on therapy. After discontinuation of ARIXTRA, its anticoagulant effects may persist for 2 to 4 days in patients with normal renal function (i.e., at least 3 to 5 half-lives). The anticoagulant effects of ARIXTRA may persist even longer in patients with renal impairment [see *Clinical Pharmacology (12.4)*].

8.7 Hepatic Impairment

Following a single, subcutaneous dose of 7.5 mg of ARIXTRA in patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Category B) compared to subjects with normal liver function, changes from baseline in aPTT, PT/INR, and antithrombin III were similar in the two groups. However, a higher incidence of hemorrhage was observed in subjects with moderate hepatic impairment than in normal subjects, especially mild hematomas at the blood sampling or injection site. The pharmacokinetics of fondaparinux have not been studied in patients with severe hepatic impairment. [See *Dosage and Administration (2.4)* and *Clinical Pharmacology (12.4)*.]

10 OVERDOSAGE

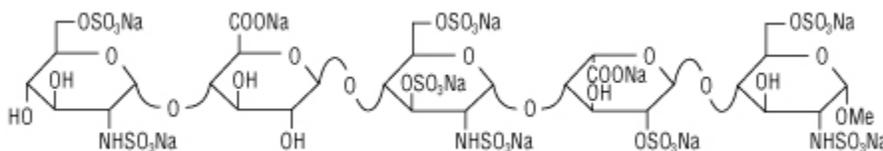
There is no known antidote for ARIXTRA. Overdose of ARIXTRA may lead to hemorrhagic complications. Discontinue treatment and initiate appropriate therapy if bleeding complications associated with overdose occur.

Data obtained in patients undergoing chronic intermittent hemodialysis suggest that clearance of ARIXTRA can increase by 20% during hemodialysis.

11 DESCRIPTION

ARIXTRA (fondaparinux sodium) Injection is a sterile solution containing fondaparinux sodium. It is a synthetic and specific inhibitor of activated Factor X (Xa). Fondaparinux sodium is methyl O-2-deoxy-6-O-sulfo-2-(sulfoamino)- α -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-O- β -D-glucopyranuronosyl-(1 \rightarrow 4)-O-2-deoxy-3,6-di-O-sulfo-2-(sulfoamino)- α -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-O-2-O-sulfo- α -L-idopyranuronosyl-(1 \rightarrow 4)-2-deoxy-6-O-sulfo-2-(sulfoamino)- α -D-glucopyranoside, decasodium salt.

The molecular formula of fondaparinux sodium is $C_{31}H_{43}N_3Na_{10}O_{49}S_8$ and its molecular weight is 1728. The structural formula is provided below:



ARIXTRA is supplied as a sterile, preservative-free injectable solution for subcutaneous use.

Each single-dose, prefilled syringe of ARIXTRA, affixed with an automatic needle protection system, contains 2.5 mg of fondaparinux sodium in 0.5 mL, 5.0 mg of fondaparinux sodium in 0.4 mL, 7.5 mg of fondaparinux sodium in 0.6 mL, or 10.0 mg of fondaparinux

sodium in 0.8 mL of an isotonic solution of sodium chloride and water for injection. The final drug product is a clear and colorless to slightly yellow liquid with a pH between 5.0 and 8.0.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

The antithrombotic activity of fondaparinux sodium is the result of antithrombin III (ATIII)-mediated selective inhibition of Factor Xa. By selectively binding to ATIII, fondaparinux sodium potentiates (about 300 times) the innate neutralization of Factor Xa by ATIII. Neutralization of Factor Xa interrupts the blood coagulation cascade and thus inhibits thrombin formation and thrombus development.

Fondaparinux sodium does not inactivate thrombin (activated Factor II) and has no known effect on platelet function. At the recommended dose, fondaparinux sodium does not affect fibrinolytic activity or bleeding time.

12.2 Pharmacodynamics

Anti-Xa Activity: The pharmacodynamics/pharmacokinetics of fondaparinux sodium are derived from fondaparinux plasma concentrations quantified via anti-Factor Xa activity. Only fondaparinux can be used to calibrate the anti-Xa assay. (The international standards of heparin or LMWH are not appropriate for this use.) As a result, the activity of fondaparinux sodium is expressed as milligrams (mg) of the fondaparinux calibrator. The anti-Xa activity of the drug increases with increasing drug concentration, reaching maximum values in approximately three hours.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption: Fondaparinux sodium administered by subcutaneous injection is rapidly and completely absorbed (absolute bioavailability is 100%). Following a single subcutaneous dose of fondaparinux sodium 2.5 mg in young male subjects, C_{max} of 0.34 mg/L is reached in approximately 2 hours. In patients undergoing treatment with fondaparinux sodium injection 2.5 mg, once daily, the peak steady-state plasma concentration is, on average, 0.39 to 0.50 mg/L and is reached approximately 3 hours post-dose. In these patients, the minimum steady-state plasma concentration is 0.14 to 0.19 mg/L. In patients with symptomatic deep vein thrombosis and pulmonary embolism undergoing treatment with fondaparinux sodium injection 5 mg (body weight <50 kg), 7.5 mg (body weight 50 to 100 kg), and 10 mg (body weight >100 kg) once daily, the body-weight-adjusted doses provide similar mean steady-state peaks and minimum plasma concentrations across all body weight categories. The mean peak steady-state plasma concentration is in the range of 1.20 to 1.26 mg/L. In these patients, the mean minimum steady-state plasma concentration is in the range of 0.46 to 0.62 mg/L.

Distribution: In healthy adults, intravenously or subcutaneously administered fondaparinux sodium distributes mainly in blood and only to a minor extent in extravascular fluid as evidenced by steady state and non-steady state apparent volume of distribution of 7 to 11 L. Similar fondaparinux distribution occurs in patients undergoing elective hip surgery or hip fracture surgery. *In vitro*, fondaparinux sodium is highly (at least 94%) and specifically bound to

antithrombin III (ATIII) and does not bind significantly to other plasma proteins (including platelet Factor 4 [PF4]) or red blood cells.

Metabolism: *In vivo* metabolism of fondaparinux has not been investigated since the majority of the administered dose is eliminated unchanged in urine in individuals with normal kidney function.

Elimination: In individuals with normal kidney function, fondaparinux is eliminated in urine mainly as unchanged drug. In healthy individuals up to 75 years of age, up to 77% of a single subcutaneous or intravenous fondaparinux dose is eliminated in urine as unchanged drug in 72 hours. The elimination half-life is 17 to 21 hours.

12.4 Special Populations

Renal Impairment: Fondaparinux elimination is prolonged in patients with renal impairment since the major route of elimination is urinary excretion of unchanged drug. In patients undergoing prophylaxis following elective hip surgery or hip fracture surgery, the total clearance of fondaparinux is approximately 25% lower in patients with mild renal impairment (CrCl 50 to 80 mL/min), approximately 40% lower in patients with moderate renal impairment (CrCl 30 to 50 mL/min), and approximately 55% lower in patients with severe renal impairment (<30 mL/min) compared to patients with normal renal function. A similar relationship between fondaparinux clearance and extent of renal impairment was observed in DVT treatment patients. [*See Contraindications (4) and Warnings and Precautions (5.2).*]

Hepatic Impairment: Following a single, subcutaneous dose of 7.5 mg of ARIXTRA in patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Category B), C_{max} and AUC were decreased by 22% and 39%, respectively, compared to subjects with normal liver function. The changes from baseline in pharmacodynamic parameters, such as aPTT, PT/INR, and antithrombin III, were similar in normal subjects and in patients with moderate hepatic impairment. Based on these data, no dosage adjustment is recommended in these patients. However, a higher incidence of hemorrhage was observed in subjects with moderate hepatic impairment than in normal subjects [*see Use in Specific Populations (8.7)*]. The pharmacokinetics of fondaparinux have not been studied in patients with severe hepatic impairment. [*See Dosage and Administration (2.4).*]

Pediatric: The pharmacokinetics of fondaparinux have not been investigated in pediatric patients. [*See Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.3), and Pediatric Use (8.4).*]

Geriatric: Fondaparinux elimination is prolonged in patients older than 75 years. In studies evaluating fondaparinux sodium 2.5 mg prophylaxis in hip fracture surgery or elective hip surgery, the total clearance of fondaparinux was approximately 25% lower in patients older than 75 years as compared to patients younger than 65 years. A similar relationship between fondaparinux clearance and age was observed in DVT treatment patients. [*See Use in Specific Populations (8.5).*]

Patients Weighing Less Than 50 kg: Total clearance of fondaparinux sodium is decreased by approximately 30% in patients weighing less than 50 kg [*see Dosage and Administration (2.3) and Contraindications (4)*].

Gender: The pharmacokinetic properties of fondaparinux sodium are not significantly affected by gender.

Race: Pharmacokinetic differences due to race have not been studied prospectively. However, studies performed in Asian (Japanese) healthy subjects did not reveal a different pharmacokinetic profile compared to Caucasian healthy subjects. Similarly, no plasma clearance differences were observed between black and Caucasian patients undergoing orthopedic surgery.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No long-term studies in animals have been performed to evaluate the carcinogenic potential of fondaparinux sodium.

Fondaparinux sodium was not genotoxic in the Ames test, the mouse lymphoma cell (L5178Y/TK^{+/−}) forward mutation test, the human lymphocyte chromosome aberration test, the rat hepatocyte unscheduled DNA synthesis (UDS) test, or the rat micronucleus test.

At subcutaneous doses up to 10 mg/kg/day (about 32 times the recommended human dose based on body surface area), fondaparinux sodium was found to have no effect on fertility and reproductive performance of male and female rats.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Prophylaxis of Thromboembolic Events Following Hip Fracture Surgery

In a randomized, double-blind, clinical trial in patients undergoing hip fracture surgery, ARIXTRA 2.5 mg SC once daily was compared to enoxaparin sodium 40 mg SC once daily, which is not approved for use in patients undergoing hip fracture surgery. A total of 1,711 patients were randomized and 1,673 were treated. Patients ranged in age from 17 to 101 years (mean age 77 years) with 25% men and 75% women. Patients were 99% Caucasian, 1% other races. Patients with multiple traumas affecting more than one organ system, serum creatinine level more than 2 mg/dL (180 micromol/L), or platelet count less than 100,000/mm³ were excluded from the trial. ARIXTRA was initiated after surgery in 88% of patients (mean 6 hours) and enoxaparin sodium was initiated after surgery in 74% of patients (mean 18 hours). For both drugs, treatment was continued for 7 ± 2 days. The primary efficacy endpoint, venous thromboembolism (VTE), was a composite of documented deep vein thrombosis (DVT) and/or documented symptomatic pulmonary embolism (PE) reported up to Day 11. The efficacy data are provided in Table 7 and demonstrate that under the conditions of the trial ARIXTRA was associated with a VTE rate of 8.3% compared with a VTE rate of 19.1% for enoxaparin sodium for a relative risk reduction of 56% (95% CI: 39%, 70%; *P* < 0.001). Major bleeding episodes occurred in 2.2% of patients receiving ARIXTRA and 2.3% of enoxaparin sodium patients [*see Adverse Reactions (6.1)*].

Table 7. Efficacy of ARIXTRA in the Peri-operative Prophylaxis of Thromboembolic Events Following Hip Fracture Surgery

Endpoint	Peri-operative Prophylaxis (Day 1 to Day 7 ± 2 post-surgery)			
	ARIXTRA 2.5 mg SC once daily		Enoxaparin Sodium 40 mg SC once daily	
	n/N ^a	% (95% CI)	n/N ^a	% (95% CI)
VTE	52/626	8.3% ^b (6.3, 10.8)	119/624	19.1% (16.1, 22.4)
All DVT	49/624	7.9% ^b (5.9, 10.2)	117/623	18.8% (15.8, 22.1)
Proximal DVT	6/650	0.9% ^b (0.3, 2.0)	28/646	4.3% (2.9, 6.2)
Symptomatic PE	3/831	0.4% ^c (0.1, 1.1)	3/840	0.4% (0.1, 1.0)

^a N = all evaluable hip fracture surgery patients. Evaluable patients were those who were treated and underwent the appropriate surgery (i.e., hip fracture surgery of the upper third of the femur), with an adequate efficacy assessment up to Day 11.

^b P value versus enoxaparin sodium <0.001.

^c P value versus enoxaparin sodium: NS.

14.2 Extended Prophylaxis of Thromboembolic Events Following Hip Fracture Surgery

In a noncomparative, unblinded manner, 737 patients undergoing hip fracture surgery were initially treated during the peri-operative period with ARIXTRA 2.5 mg once daily for 7 ± 1 days. Eighty-one (81) of the 737 patients were not eligible for randomization into the 3-week double-blind period. Three hundred twenty-six (326) patients and 330 patients were randomized to receive ARIXTRA 2.5 mg once daily or placebo, respectively, in or out of the hospital for 21 ± 2 days. Patients ranged in age from 23 to 96 years (mean age 75 years) and were 29% men and 71% women. Patients were 99% Caucasian and 1% other races. Patients with multiple traumas affecting more than one organ system or serum creatinine level more than 2 mg/dL (180 micromol/L) were excluded from the trial. The primary efficacy endpoint, venous thromboembolism (VTE), was a composite of documented deep vein thrombosis (DVT) and/or documented symptomatic pulmonary embolism (PE) reported for up to 24 days following randomization. The efficacy data are provided in Table 8 and demonstrate that extended prophylaxis with ARIXTRA was associated with a VTE rate of 1.4% compared with a VTE rate of 35.0% for placebo for a relative risk reduction of 95.9% (95% CI = [98.7; 87.1], *P* <0.0001). Major bleeding rates during the 3-week extended prophylaxis period for ARIXTRA occurred in 2.4% of patients receiving ARIXTRA and 0.6% of placebo-treated patients [*see Adverse Reactions (6.1)*].

Table 8. Efficacy of ARIXTRA Injection in the Extended Prophylaxis of Thromboembolic Events Following Hip Fracture Surgery

Endpoint	Extended Prophylaxis (Day 8 to Day 28 ± 2 post-surgery)			
	ARIXTRA 2.5 mg SC once daily		Placebo SC once daily	
	n/N ^a	% (95% CI)	n/N ^a	% (95% CI)
VTE	3/208	1.4% ^b (0.3, 4.2)	77/220	35.0% (28.7, 41.7)
All DVT	3/208	1.4% ^b (0.3, 4.2)	74/218	33.9% (27.7, 40.6)
Proximal DVT	2/221	0.9% ^b (0.1, 3.2)	35/222	15.8% (11.2, 21.2)
Symptomatic VTE (all)	1/326	0.3% ^c (0.0, 1.7)	9/330	2.7% (1.3, 5.1)
Symptomatic PE	0/326	0.0% ^d (0.0, 1.1)	3/330	0.9% (0.2, 2.6)

^a N = all randomized evaluable hip fracture surgery patients. Evaluable patients were those who were treated in the post-randomization period, with an adequate efficacy assessment for up to 24 days following randomization.

^b P value versus placebo <0.001

^c P value versus placebo = 0.021.

^d P value versus placebo = NS.

14.3 Prophylaxis of Thromboembolic Events Following Hip Replacement Surgery

In 2 randomized, double-blind, clinical trials in patients undergoing hip replacement surgery, ARIXTRA 2.5 mg SC once daily was compared to either enoxaparin sodium 30 mg SC every 12 hours (Study 1) or to enoxaparin sodium 40 mg SC once a day (Study 2). In Study 1, a total of 2,275 patients were randomized and 2,257 were treated. Patients ranged in age from 18 to 92 years (mean age 65 years) with 48% men and 52% women. Patients were 94% Caucasian, 4% black, <1% Asian, and 2% others. In Study 2, a total of 2,309 patients were randomized and 2,273 were treated. Patients ranged in age from 24 to 97 years (mean age 65 years) with 42% men and 58% women. Patients were 99% Caucasian, and 1% other races. Patients with serum creatinine level more than 2 mg/dL (180 micromol/L), or platelet count less than 100,000/mm³ were excluded from both trials. In Study 1, ARIXTRA was initiated 6 ± 2 hours (mean 6.5 hours) after surgery in 92% of patients and enoxaparin sodium was initiated 12 to 24 hours (mean 20.25 hours) after surgery in 97% of patients. In Study 2, ARIXTRA was initiated 6 ± 2 hours (mean 6.25 hours) after surgery in 86% of patients and enoxaparin sodium was initiated 12 hours before surgery in 78% of patients. The first post-operative enoxaparin sodium dose was given within 12 hours after surgery in 60% of patients and 12 to 24 hours after surgery in 35% of patients with a mean of 13 hours. For both studies, both study treatments were continued for 7 ± 2 days. The efficacy data are provided in Table 9. Under the conditions of Study 1, ARIXTRA was associated with a VTE rate of 6.1% compared with a VTE rate of 8.3% for enoxaparin sodium for a relative risk reduction of 26% (95% CI: -11%, 53%; P = NS). Under the

conditions of Study 2, fondaparinux sodium was associated with a VTE rate of 4.1% compared with a VTE rate of 9.2% for enoxaparin sodium for a relative risk reduction of 56% (95% CI: 33%, 73%; $P < 0.001$). For the 2 studies combined, the major bleeding episodes occurred in 3.0% of patients receiving ARIXTRA and 2.1% of enoxaparin sodium patients [see Adverse Reactions (6.1)].

Table 9. Efficacy of ARIXTRA in the Prophylaxis of Thromboembolic Events Following Hip Replacement Surgery

Endpoint	Study 1 n/N ^a % (95% CI)		Study 2 n/N ^a % (95% CI)	
	ARIXTRA 2.5 mg SC once daily	Enoxaparin Sodium 30 mg SC every 12 hr	ARIXTRA 2.5 mg SC once daily	Enoxaparin Sodium 40 mg SC once daily
VTE ^b	48/787 6.1% ^c (4.5, 8.0)	66/797 8.3% (6.5, 10.4)	37/908 4.1% ^e (2.9, 5.6)	85/919 9.2% (7.5, 11.3)
All DVT	44/784 5.6% ^d (4.1, 7.5)	65/796 8.2% (6.4, 10.3)	36/908 4.0% ^e (2.8, 5.4)	83/918 9.0% (7.3, 11.1)
Proximal DVT	14/816 1.7% ^c (0.9, 2.9)	10/830 1.2% (0.6, 2.2)	6/922 0.7% ^f (0.2, 1.4)	23/927 2.5% (1.6, 3.7)
Symptomatic PE	5/1,126 0.4% ^c (0.1, 1.0)	1/1,128 0.1% (0.0, 0.5)	2/1,129 0.2% ^c (0.0, 0.6)	2/1,123 0.2% (0.0, 0.6)

^a N = all evaluable hip replacement surgery patients. Evaluable patients were those who were treated and underwent the appropriate surgery (i.e., hip replacement surgery), with an adequate efficacy assessment up to Day 11.

^b VTE was a composite of documented DVT and/or documented symptomatic PE reported up to Day 11.

^c P value versus enoxaparin sodium: NS.

^d P value versus enoxaparin sodium in study 1: < 0.05 .

^e P value versus enoxaparin sodium in study 2: < 0.001 .

^f P value versus enoxaparin sodium in study 2: < 0.01 .

14.4 Prophylaxis of Thromboembolic Events Following Knee Replacement Surgery

In a randomized, double-blind, clinical trial in patients undergoing knee replacement surgery (i.e., surgery requiring resection of the distal end of the femur or proximal end of the tibia), ARIXTRA 2.5 mg SC once daily was compared to enoxaparin sodium 30 mg SC every 12 hours. A total of 1,049 patients were randomized and 1,034 were treated. Patients ranged in age from 19 to 94 years (mean age 68 years) with 41% men and 59% women. Patients were 88%

Caucasian, 8% black, <1% Asian, and 3% others. Patients with serum creatinine level more than 2 mg/dL (180 micromol/L), or platelet count less than 100,000/mm³ were excluded from the trial. ARIXTRA was initiated 6 ± 2 hours (mean 6.25 hours) after surgery in 94% of patients, and enoxaparin sodium was initiated 12 to 24 hours (mean 21 hours) after surgery in 96% of patients. For both drugs, treatment was continued for 7 ± 2 days. The efficacy data are provided in Table 10 and demonstrate that under the conditions of the trial, ARIXTRA was associated with a VTE rate of 12.5% compared with a VTE rate of 27.8% for enoxaparin sodium for a relative risk reduction of 55% (95% CI: 36%, 70%; *P* <0.001). Major bleeding episodes occurred in 2.1% of patients receiving ARIXTRA and 0.2% of enoxaparin sodium patients [see *Adverse Reactions (6.1)*].

Table 10. Efficacy of ARIXTRA in the Prophylaxis of Thromboembolic Events Following Knee Replacement Surgery

Endpoint	ARIXTRA 2.5 mg SC once daily		Enoxaparin Sodium 30 mg SC every 12 hours	
	n/N ^a	% (95% CI)	n/N ^a	% (95% CI)
VTE ^b	45/361	12.5% ^c (9.2, 16.3)	101/363	27.8% (23.3, 32.7)
All DVT	45/361	12.5% ^c (9.2, 16.3)	98/361	27.1% (22.6, 32.0)
Proximal DVT	9/368	2.4% ^d (1.1, 4.6)	20/372	5.4% (3.3, 8.2)
Symptomatic PE	1/517	0.2% ^d (0.0, 1.1)	4/517	0.8% (0.2, 2.0)

^a N = all evaluable knee replacement surgery patients. Evaluable patients were those who were treated and underwent the appropriate surgery (i.e., knee replacement surgery), with an adequate efficacy assessment up to Day 11.

^b VTE was a composite of documented DVT and/or documented symptomatic PE reported up to Day 11.

^c *P* value versus enoxaparin sodium <0.001.

^d *P* value versus enoxaparin sodium: NS.

14.5 Prophylaxis of Thromboembolic Events Following Abdominal Surgery in Patients at Risk for Thromboembolic Complications

Abdominal surgery patients at risk included the following: Those undergoing surgery under general anesthesia lasting longer than 45 minutes who are older than 60 years with or without additional risk factors; and those undergoing surgery under general anesthesia lasting longer than 45 minutes who are older than 40 years with additional risk factors. Risk factors included neoplastic disease, obesity, chronic obstructive pulmonary disease, inflammatory bowel disease, history of deep vein thrombosis (DVT) or pulmonary embolism (PE), or congestive heart failure.

In a randomized, double-blind, clinical trial in patients undergoing abdominal surgery, ARIXTRA 2.5 mg SC once daily started postoperatively was compared to dalteparin sodium 5,000 IU SC once daily, with one 2,500 IU SC preoperative injection and a 2,500 IU SC first

postoperative injection. A total of 2,927 patients were randomized and 2,858 were treated. Patients ranged in age from 17 to 93 years (mean age 65 years) with 55% men and 45% women. Patients were 97% Caucasian, 1% black, 1% Asian, and 1% others. Patients with serum creatinine level more than 2 mg/dL (180 micromol/L), or platelet count less than 100,000/mm³ were excluded from the trial. Sixty-nine percent (69%) of study patients underwent cancer-related abdominal surgery. Study treatment was continued for 7 ± 2 days. The efficacy data are provided in Table 11 and demonstrate that prophylaxis with ARIXTRA was associated with a VTE rate of 4.6% compared with a VTE rate of 6.1% for dalteparin sodium (*P* = NS).

Table 11. Efficacy of ARIXTRA In Prophylaxis of Thromboembolic Events Following Abdominal Surgery

Endpoint	ARIXTRA 2.5 mg SC once daily		Dalteparin Sodium 5,000 IU SC once daily	
	n/N ^a	% (95% CI)	n/N ^a	% (95% CI)
VTE ^b	47/1,027	4.6% ^c (3.4, 6.0)	62/1,021	6.1% (4.7, 7.7)
All DVT	43/1,024	4.2% (3.1, 5.6)	59/1,018	5.8% (4.4, 7.4)
Proximal DVT	5/1,076	0.5% (0.2, 1.1)	5/1,077	0.5% (0.2, 1.1)
Symptomatic VTE	6/1,465	0.4% (0.2, 0.9)	5/1,462	0.3% (0.1, 0.8)

^a N = all evaluable abdominal surgery patients. Evaluable patients were those who were randomized and had an adequate efficacy assessment up to Day 10; non-treated patients and patients who did not undergo surgery did not get a VTE assessment.

^b VTE was a composite of venogram positive DVT, symptomatic DVT, non-fatal PE and/or fatal PE reported up to Day 10.

^c *P* value versus dalteparin sodium: NS.

14.6 Treatment of Deep Vein Thrombosis

In a randomized, double-blind, clinical trial in patients with a confirmed diagnosis of acute symptomatic DVT without PE, ARIXTRA 5 mg (body weight <50 kg), 7.5 mg (body weight 50 to 100 kg), or 10 mg (body weight >100 kg) SC once daily (ARIXTRA treatment regimen) was compared to enoxaparin sodium 1 mg/kg SC every 12 hours. Almost all patients started study treatment in hospital. Approximately 30% of patients in both groups were discharged home from the hospital while receiving study treatment. A total of 2,205 patients were randomized and 2,192 were treated. Patients ranged in age from 18 to 95 years (mean age 61 years) with 53% men and 47% women. Patients were 97% Caucasian, 2% black, and 1% other races. Patients with serum creatinine level more than 2 mg/dL (180 micromol/L), or platelet count less than 100,000/mm³ were excluded from the trial. For both groups, treatment continued for at least 5 days with a treatment duration range of 7 ± 2 days, and both treatment groups received vitamin K antagonist therapy initiated within 72 hours after the first study drug administration and continued for 90 ± 7 days, with regular dose adjustments to achieve an INR

of 2 to 3. The primary efficacy endpoint was confirmed, symptomatic, recurrent VTE reported up to Day 97. The efficacy data are provided in Table 12.

Table 12. Efficacy of ARIXTRA in the Treatment of Deep Vein Thrombosis (All Randomized)

Endpoint	ARIXTRA 5, 7.5, or 10 mg SC once daily N = 1,098		Enoxaparin Sodium 1 mg/kg SC every 12 hours N = 1,107	
	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)
Total VTE ^a	43	3.9% (2.8, 5.2)	45	4.1% (3.0, 5.4)
DVT only	18	1.6% (1.0, 2.6)	28	2.5% (1.7, 3.6)
Non-fatal PE	20	1.8% (1.1, 2.8)	12	1.1% (0.6, 1.9)
Fatal PE	5	0.5% (0.1, 1.1)	5	0.5% (0.1, 1.1)

^a VTE was a composite of symptomatic recurrent non-fatal VTE or fatal PE reported up to Day 97. The 95% confidence interval for the treatment difference for total VTE was: (-1.8% to 1.5%).

During the initial treatment period, 18 (1.6%) of patients treated with fondaparinux sodium and 10 (0.9%) of patients treated with enoxaparin sodium had a VTE endpoint (95% CI for the treatment difference [fondaparinux sodium-enoxaparin sodium] for VTE rates: -0.2%; 1.7%).

14.7 Treatment of Pulmonary Embolism

In a randomized, open-label, clinical trial in patients with a confirmed diagnosis of acute symptomatic PE, with or without DVT, ARIXTRA 5 mg (body weight <50 kg), 7.5 mg (body weight 50 to 100 kg), or 10 mg (body weight >100 kg) SC once daily (ARIXTRA treatment regimen) was compared to heparin IV bolus (5,000 USP units) followed by a continuous IV infusion adjusted to maintain 1.5 to 2.5 times aPTT control value. Patients with a PE requiring thrombolysis or surgical thrombectomy were excluded from the trial. All patients started study treatment in hospital. Approximately 15% of patients were discharged home from the hospital while receiving ARIXTRA therapy. A total of 2,213 patients were randomized and 2,184 were treated. Patients ranged in age from 18 to 97 years (mean age 62 years) with 44% men and 56% women. Patients were 94% Caucasian, 5% black, and 1% other races. Patients with serum creatinine level more than 2 mg/dL (180 micromol/L), or platelet count less than 100,000/mm³ were excluded from the trial. For both groups, treatment continued for at least 5 days with a treatment duration range 7 ± 2 days, and both treatment groups received vitamin K antagonist therapy initiated within 72 hours after the first study drug administration and continued for 90 ± 7 days, with regular dose adjustments to achieve an INR of 2 to 3. The primary efficacy endpoint was confirmed, symptomatic, recurrent VTE reported up to Day 97. The efficacy data are provided in Table 13.

Table 13. Efficacy of ARIXTRA in the Treatment of Pulmonary Embolism (All Randomized)

Endpoint	ARIXTRA 5, 7.5, or 10 mg SC once daily N = 1,103		Heparin aPTT adjusted IV N = 1,110	
	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)
Total VTE ^a	42	3.8% (2.8, 5.1)	56	5.0% (3.8, 6.5)
DVT only	12	1.1% (0.6, 1.9)	17	1.5% (0.9, 2.4)
Non-fatal PE	14	1.3% (0.7, 2.1)	24	2.2% (1.4, 3.2)
Fatal PE	16	1.5% (0.8, 2.3)	15	1.4% (0.8, 2.2)

^a VTE was a composite of symptomatic recurrent non-fatal VTE or fatal PE reported up to Day 97. The 95% confidence interval for the treatment difference for total VTE was: (-3.0% to 0.5%).

During the initial treatment period, 12 (1.1%) of patients treated with fondaparinux sodium and 19 (1.7%) of patients treated with heparin had a VTE endpoint (95% CI for the treatment difference [fondaparinux sodium-heparin] for VTE rates: -1.6%; 0.4%).

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

ARIXTRA Injection is available in the following strengths and package sizes:

2.5 mg ARIXTRA in 0.5 mL single-dose prefilled syringe, affixed with a 27-gauge x ½-inch needle and an automatic needle protection system with blue plunger rod.

NDC 0007-3230-02

2 Single Unit Syringes

NDC 0007-3230-11

10 Single Unit Syringes

5 mg ARIXTRA in 0.4 mL single-dose prefilled syringe, affixed with a 27-gauge x ½-inch needle and an automatic needle protection system with orange plunger rod.

NDC 0007-3232-02

2 Single Unit Syringes

NDC 0007-3232-11

10 Single Unit Syringes

7.5 mg ARIXTRA in 0.6 mL single-dose prefilled syringe, affixed with a 27-gauge x ½-inch needle and an automatic needle protection system with magenta plunger rod.

NDC 0007-3234-02

2 Single Unit Syringes

NDC 0007-3234-11

10 Single Unit Syringes

10 mg ARIXTRA in 0.8 mL single-dose prefilled syringe, affixed with a 27-gauge x ½-inch needle and an automatic needle protection system with violet plunger rod.

NDC 0007-3236-02

2 Single Unit Syringes

NDC 0007-3236-11

10 Single Unit Syringes

Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15–30°C (59–86°F).

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See FDA-Approved Patient Labeling (17.2)

17.1 Patient Advice

If the patients have had neuraxial anesthesia or spinal puncture, and particularly, if they are taking concomitant NSAIDs, platelet inhibitors, or other anticoagulants, they should be informed to watch for signs and symptoms of spinal or epidural hematomas, such as tingling, numbness (especially in the lower limbs) and muscular weakness. If any of these symptoms occur, the patients should contact his or her physician immediately.

The use of aspirin and other NSAIDs may enhance the risk of hemorrhage. Their use should be discontinued prior to ARIXTRA therapy whenever possible; if co-administration is essential, the patient's clinical and laboratory status should be closely monitored. [*See Drug Interactions (7).*]

If patients must self-administer ARIXTRA (e.g., if ARIXTRA is used at home), they should be advised of the following:

- ARIXTRA should be given by subcutaneous injection. Patients must be instructed in the proper technique for administration.
- As with all anticoagulants, the most important risk with ARIXTRA administration is bleeding. Patients should be counseled on signs and symptoms of possible bleeding.
- It may take them longer than usual to stop bleeding.
- They may bruise and/or bleed more easily when they are treated with ARIXTRA.
- They should report any unusual bleeding, bruising, or signs of thrombocytopenia (such as a rash of dark red spots under the skin) to their physician [*see Warnings and Precautions (5.1, 5.4)*].
- To tell their physicians and dentists they are taking ARIXTRA and/or any other product known to affect bleeding before any surgery is scheduled and before any new drug is taken [*see Warnings and Precautions (5.1)*].
- To tell their physicians and dentists of all medications they are taking, including those obtained without a prescription, such as aspirin or other NSAIDs. [*See Drug Interactions (7)*].

Keep out of the reach of children.

17.2 FDA-Approved Patient Labeling

Patient labeling is provided as a tear-off leaflet at the end of this full prescribing information.

ARIXTRA is a registered trademark of GlaxoSmithKline.



GlaxoSmithKline
Research Triangle Park, NC 27709

©2010, GlaxoSmithKline. All rights reserved.

March 2010
ARX:7PI

PHARMACIST-DETACH HERE AND GIVE INSTRUCTIONS TO PATIENT

PATIENT INFORMATION
ARIXTRA[®] (Ah-RIX-trah)
fondaparinux sodium injection

Read the Patient Information that comes with ARIXTRA before you start taking it and each time you get a refill. There may be new information. This information does not take the place of talking with your doctor about your medical condition or your treatment. If you have any questions about ARIXTRA, ask your doctor or pharmacist.

What is the most important information I should know about ARIXTRA?

Certain medical procedures involving the spine, such as an epidural (pain medication given through the spine), spinal anesthesia, or spinal puncture, may be used during your hospital stay. If you need any of these procedures while receiving ARIXTRA, heparins, heparinoids, or low-molecular weight heparins (anticoagulants), you may be at risk for having a blood clot (hematoma) in or around your spine. This type of clot is very serious, as it can cause long-term and possibly permanent paralysis (loss of the ability to move).

If you receive ARIXTRA after an epidural or spinal anesthetic is used, as the anesthesia for your surgery, your doctor will watch you closely for problems with feeling (sensation) and being able to move. Tell your doctor right away if you have any of these signs and symptoms, especially in your legs and feet:

- tingling
- numbness
- muscle weakness

Because the risk of bleeding may be higher, tell your doctor before taking ARIXTRA if you:

- are also taking certain other medicines that affect blood clotting such as aspirin, an NSAID (for example, ibuprofen or naproxen), clopidogrel, or warfarin sodium.
- have bleeding problems.
- had problems in the past with pain medication given through the spine.
- have had surgery to your spine.
- have a spinal deformity.

What is ARIXTRA?

ARIXTRA is a prescription medicine that “thins your blood” (also known as an anticoagulant). ARIXTRA is used to:

- help prevent blood clots from forming in patients who have had certain surgeries of the hip, knee, or the stomach area (abdominal surgery)
- treat people who have blood clots in their legs or blood clots that travel to their lungs

It is not known if ARIXTRA is safe and effective for use in children younger than 18 years of age.

Who should not take ARIXTRA?

Do not take ARIXTRA if you have:

- certain kidney problems
- active bleeding problems
- an infection in your heart
- low platelet counts and if you test positive for a certain antibody while you are taking ARIXTRA.

People who weigh less than 110 pounds (50 kg) should not use ARIXTRA to prevent blood clots from forming after surgery.

What should I tell my doctor before taking ARIXTRA?

Tell your doctor about all of your medical conditions, including if you:

- have had any bleeding problems (such as stomach ulcers)
- have had a stroke
- have had recent surgeries, including eye surgery
- have diabetic eye disease
- have kidney problems
- have uncontrolled high blood pressure
- have a latex allergy. The packaging (needle guard) for ARIXTRA contains dry natural rubber.
- are pregnant. It is not known if ARIXTRA will harm your unborn baby. If you are pregnant, talk to your doctor about the best way for you to prevent or treat blood clots.
- are breast-feeding. It is not known if ARIXTRA passes into breast milk.

Tell your doctor about all the medicines you take including prescriptions and non-prescription medicines, vitamins, and herbal supplements. Some medicines can increase your risk of bleeding. Especially tell your doctor if you take:

- aspirin
- NSAIDS (such as ibuprofen or naproxen)
- other blood thinner medicines, such as clopidogrel or warfarin

See “What is the most important information I should know about ARIXTRA?” Do not start taking any new medicines without first talking to your doctor.

Know the medicines you take. Tell all your doctors and dentist that you take ARIXTRA, especially if you need to have any kind of surgery or a dental procedure. Keep a list of your medicines and show it to all your doctors and pharmacist before you start a new medicine.

How should I take ARIXTRA?

- Take ARIXTRA exactly as prescribed by your doctor.
- ARIXTRA is given by injection under the skin (subcutaneous injection). See “How should I give an injection of ARIXTRA?”
- If your doctor tells you that you may give yourself injections of ARIXTRA at home, you will be shown how to give the injections first before you do them on your own.
- Tell your doctor if you have any bleeding or bruising while taking ARIXTRA.
- If you miss a dose of ARIXTRA, take your dose as soon as you remember. Do not take 2 doses at the same time.
- If you take too much ARIXTRA, call your doctor right away.
- Do not use ARIXTRA if:
 - the solution appears discolored (the solution should normally appear clear),
 - you see any particles in the solution, or
 - the syringe is damaged.

What are possible side effects of ARIXTRA?

ARIXTRA can cause serious side effects. See “What is the most important information I should know about ARIXTRA?”

- **Severe bleeding**
 - Certain conditions can increase your risk for severe bleeding, including:
 - some bleeding problems
 - some gastrointestinal problems including ulcers
 - some types of strokes
 - uncontrolled high blood pressure
 - diabetic eye disease
 - soon after brain, spine, or eye surgery
 - **Certain kidney problems can also increase your risk of bleeding with ARIXTRA.** Your doctor may check your kidney function while you are taking ARIXTRA.
 - **People undergoing surgery who weigh less than 110 pounds.** See “Who should not take ARIXTRA?”
 - **Low blood platelets.** Low blood platelets can happen when you take ARIXTRA. Platelets are blood cells that help your blood to clot normally. Your doctor may check your platelet counts while you take ARIXTRA. You may bruise or bleed more easily while taking ARIXTRA, and it may take longer

than usual for bleeding to stop.

Tell your doctor if you have any of these signs or symptoms of bleeding while taking ARIXTRA.

-any bleeding

-bruising

-rash of dark red spots under the skin

- **Allergic reactions.** See “What should I tell my doctor before taking ARIXTRA?”

Other side effects include:

- **Injection site reactions.** Bleeding, rash, and itching can happen at the place where you inject ARIXTRA.
- **Low red blood cell counts (anemia).** Your doctor may check your red blood cell counts while you are taking ARIXTRA.
- **Increased liver enzyme test results.** Your doctor may check your liver function while you are taking ARIXTRA.
- **Sleep problems (insomnia).**

These are not all the possible side effects of ARIXTRA. Call your doctor if you have any side effects that bother you or don't go away.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to the FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store ARIXTRA?

Store ARIXTRA at room temperature 59°F to 86°F (15°C to 30°C). Do not freeze.

Safely, throw away ARIXTRA that is out of date or no longer needed.

Keep ARIXTRA and all medicines out of the reach of children.

General information about ARIXTRA

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those described in patient information leaflets. Do not use ARIXTRA for a condition for which it was not prescribed. Do not give ARIXTRA to other people. It may harm them.

This leaflet summarizes the most important information about ARIXTRA. If you would like more information, talk with your doctor. You can ask your doctor or pharmacist for information about ARIXTRA that is written for healthcare professionals. For more information about ARIXTRA, go to www.ARIXTRA.com or call 1-888-825-5249.

What are the ingredients in ARIXTRA?

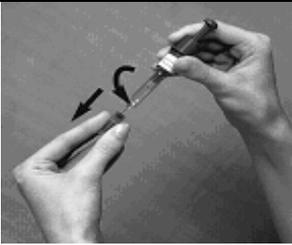
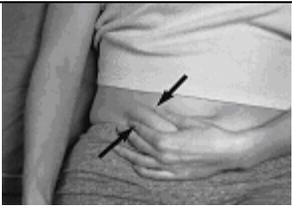
Active Ingredient: fondaparinux sodium

Inactive Ingredients: sodium chloride and water for injection

How should I give an injection of ARIXTRA?

ARIXTRA is injected into a skin fold of the lower stomach area (abdomen). Do not inject ARIXTRA into muscle. Usually a doctor or nurse will give this injection to you. In some cases you may be taught how to do this yourself. Be sure that you read, understand, and follow the step-by-step instructions in this leaflet, on how to give yourself an injection of ARIXTRA.

Instructions for self-administration	
The different parts of ARIXTRA safety syringe are:	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Rigid needle guard 2. Cap 3. Plunger 4. Finger-grip 5. Security sleeve 	
<p style="text-align: center;">Syringe BEFORE USE</p> 	<p style="text-align: center;">Syringe AFTER USE</p> 
1. Wash your hands thoroughly with soap and water. Towel dry.	
<ol style="list-style-type: none"> 2. Sit or lie down in a comfortable position. Choose a spot on the lower stomach area (abdomen), at least 2 inches below your belly button (Figure A). Change (alternate) between using the left and right side of the lower abdomen for each injection. If you have any questions talk to your nurse or doctor. 	 <p style="text-align: right;">Figure A.</p>
3. Clean the injection area with an alcohol swab.	
<ol style="list-style-type: none"> 4. Hold the security sleeve firmly in one hand. Pull off the cap that protects the plunger (Figure B). Discard the plunger cap. 	 <p style="text-align: right;">Figure B.</p>

<p>5. Remove the needle guard, by first twisting it and then pulling it in a straight line away from the body of the syringe (Figure C). Discard the needle guard.</p> <p>To prevent infection, do not touch the needle or let it come in contact with any surface before the injection. A small air bubble in the syringe is normal. To be sure that you do not lose any medicine from the syringe, do not try to remove air bubbles from the syringe before giving the injection.</p>		<p>Figure C.</p>
<p>6. Gently pinch the skin that has been cleaned to make a fold. Hold the fold between the thumb and the forefinger of one hand during the entire injection (Figure D).</p>		<p>Figure D.</p>
<p>7. Hold the syringe firmly in your other hand using the finger grip. Insert the full length of the needle directly up and down (at an angle of 90°) into the skin fold (Figure E).</p>		<p>Figure E.</p>
<p>8. Inject all of the medicine in the syringe by pressing down on the plunger as far as it goes. This will activate the automatic needle protection system (Figure F).</p>		<p>Figure F.</p>
<p>9. Release the plunger. The needle will withdraw automatically from the skin, and pull back (retract) into the security sleeve where it will be locked (Figure G).</p>		<p>Figure G.</p>
<p>Follow the instructions given to you by your nurse or doctor about the right way to throw away used syringes and needles. There may be state laws about the right way to dispose of used syringes, needles, and disposal containers.</p>		

ARIXTRA is a registered trademark of GlaxoSmithKline.



GlaxoSmithKline
Research Triangle Park, NC 27709

©2010, GlaxoSmithKline. All rights reserved.

Revised: January 2010
ARX:3PIL

処方情報

警告：脊椎・硬膜外血腫

低分子ヘパリン（low molecular weight heparins：LMWH）、ヘパリノイド、またはフォンダパリヌクスナトリウムによる抗凝固療法を受けている患者に脊椎・硬膜外麻酔または脊椎穿刺を実施する場合には、硬膜外血腫または脊椎血腫が発現するおそれがある。このような血腫が発現すると、長期あるいは永続的麻痺に至るおそれがある。脊椎に対する処置を予定している場合には、これらの危険性を考慮すること。上記の患者において硬膜外または脊椎血腫の発現リスクを増大させる要因としては以下が考えられる。

- 硬膜外カテーテル留置
- 非ステロイド系抗炎症剤（NSAIDs）、血小板凝集抑制作用を有する薬剤（抗血小板薬）、その他の抗凝固薬など、止血に影響を及ぼす薬剤の併用
- 外傷または硬膜外・脊椎反復穿刺の既往歴
- 脊椎変形または脊椎手術の既往歴

これらの患者に対しては、神経障害の徴候・症状の有無を頻繁に観察すること。神経症状が認められた場合には、緊急の処置が必要となる。

血栓予防に抗凝固薬が使用されている患者また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、事前に治療上の有益性と危険性を考慮すること（「警告および使用上の注意」（5.5項）、および「相互作用」（7項）参照）。

1 効能・効果

1.1 深部静脈血栓症の予防

アリクストラ[®]は、肺血栓塞栓症（PE）に至るおそれのある、以下の患者における深部静脈血栓症（DVT）の予防を適応とする。

- 股関節骨折手術施行患者（長期予防を含む）
- 股関節置換術施行患者
- 膝関節置換術施行患者
- 血栓塞栓性合併症の発症リスクを有する腹部手術施行患者

1.2 急性深部静脈血栓症の治療

アリクストラは、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を適応とする。

1.3 急性肺血栓塞栓症の治療

アリクストラは、入院による初期治療として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を適応とする。

2 用法・用量

アリクストラを他の薬剤または注射液等と混合しないこと。アリクストラは皮下投与のみとする。

2.1 股関節骨折手術、股関節置換術また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、股関節置換術または膝関節置換術施行患者に対するアリクストラの推奨用法・用量は、止血確認後、2.5mg 1日1回皮下投与である。初回投与は術後6～8時間後に行うこと。術後6時間が経過する以前に投与した場合には major bleeding の発現リスクが増大する。通常、治療継続期間は5～9日間である。なお、臨床試験では最長11日間の治療が行われた。

股関節骨折手術施行患者では、さらに最長24日間の長期予防的投与が推奨される。股関節骨折手術施行患者を対象とした臨床試験では、合計で32日間の投与（周術期および予防的投与）が行われた（「警告および使用上の注意」（5.6項）、「副作用」（6項）、および「臨床試験」（14項）参照）。

2.2 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対するアリクストラの推奨用法・用量は、止血確認後、2.5mg 1日1回皮下投与である。初回投与は術後6～8時間後に行うこと。術後6時間が経過する以前に投与した場合には major bleeding の発現リスクが増大する。通常、治療継続期間は5～9日間であり、臨床試験では最長10日間にわたり本剤が投与された。

2.3 深部静脈血栓症および肺血栓塞栓症の治療

急性症候性 DVT 患者および急性症候性 PE 患者に対するアリクストラの推奨用法・用量は 5mg（体重 50kg 未満）、7.5mg（体重 50～100kg）、または 10mg（体重 100kg 超）1日1回皮下投与である（本剤による治療時の用法・用量）。ワルファリンナトリウムの併用投与を可能な限り早期に、通常72時間以内に開始すること。アリクストラの投与は最低5日間、すなわち治療的経口投与による抗凝固作用（INR 2～3）が確認されるまで継続する。通常、本剤の投与期間は5～9日間である。なお、臨床試験では最長26日間の投与が行われた（「警告および使用上の注意」（5.6項）、「副作用」（6項）、および「臨床試験」（14項）参照）。

2.4 肝障害

軽度～中等度の肝障害のある患者については、単回投与時の薬物動態データに基づくと、用量調節は推奨されない。重度の肝障害例における薬物動態データは得られていない。肝障害のある患者はアリクストラによる治療中に特に出血を起こしやすい可能性がある。これらの患者に対しては出血の徴候・症状を嚴重に観察すること（「臨床薬理」（12.4項）参照）。

2.5 適用上の注意

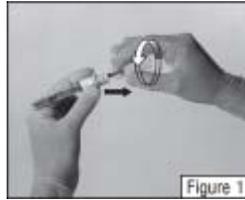
アリクストラ注射剤は、1回投与分の規定量が充填された、針刺し事故自動防止装置（安全装置）付きプレフィルドシリンジとして提供される。アリクストラは皮下注射により投与し、筋肉内注射してはならない。アリクストラは医師の指示の下で使用されること。医師が適切と判断し、かつ皮下注射の仕方について訓練を受けた患者に限り、自己注射してよい場合もある。

投与に先立ち、内容液に着色や浮遊物質等が認められないことを確認すること。

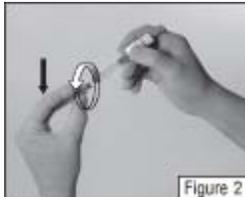
プレフィルドシリンジ使用時の薬液の損失を避けるため、注射前にシリンジから気泡の除去を行わないこと。注射部位を変えて（例えば左右の前側または後側腹壁などに変更して）、脂肪組織に注射する。

アrikストラの投与方法：

1. 注射部位の表面をアルコール面で拭く。
2. プランジャーキャップをねじって取り外す（図1）。



3. 片方の手でシリンジ部分を固定し、もう一方の手で注射針カバー（硬質性の注射針保護ガード）を時計と反対方向（左回り）に回す。注射針カバーを注射針からまっすぐに引き離して取り外す（図2）。注射針カバーを廃棄する。
4. 注射前にシリンジから気泡を除去しようとしなないこと。
5. 注射部位を親指と人差し指でつまみ、注射し終わるまでつまんだままにしておく。
6. プランジャーロッドの上部パッドに親指をあて、人差し指と中指で注射筒のグリップを挟んでシリンジを固定する。その際、露出した注射針で指を突き刺さないよう、注意すること（図3）。



7. 注射針全体を親指と人差し指でつまんだ皮膚に垂直に刺入する（図4）。
8. プランジャーロッドを親指で止まるところまでしっかり押し込み、シリンジ内の薬液がすべて注入されたことを確認する（図5）。



9. シリンジ内の薬液をすべて注入し終わったら、プランジャーから指を離す。そうすると、プランジャーが自動的に持ち上がり、注射針が皮膚から抜去されて安全カバーに格納される。シリンジを注射針専用容器に廃棄する。
10. シリンジが作動していたかどうかは、以下で確認できる。
 - 注射針が安全カバーに格納されると、安全であることを示す白色のインジケーターが青色の本体上部に現れる。
 - プランジャーロッドから完全に指を離すと、カチッという音がある。

3 剤型および含量

1 回投与分の規定量が充填されたプレフィルドシリンジで、フォンダパリヌクス 2.5mg、5mg、7.5mg、または 10mg のいずれかを含有する。

4 禁忌

アリクストラは以下の患者には投与してはならない。

- 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（「警告および使用上の注意」（5.2 項）および「特殊集団への使用」（8.6 項）参照）
- 出血（major bleeding）がみられる患者
- 細菌性心膜炎の患者
- フォンダパリヌクスナトリウム存在下で in vitro 抗血小板抗体検査陽性の血小板減少症患者
- 体重 50kg 未満の患者（静脈血栓塞栓症の予防を適応とする場合のみ）（「警告および使用上の注意」（5.3 項）参照）。

5 警告および使用上の注意

5.1 出血

先天性あるいは後天性の出血障害、活動性潰瘍性および血管異形成性消化管疾患、出血性脳卒中、コントロール不良の高血圧、糖尿病性網膜症、または脳、脊髄あるいは眼科の手術直後など、出血リスクが増大している患者にはアリクストラを慎重に投与すること。また、（他の抗凝固薬の併用投与の有無にかかわらず）本剤投与後に出血事象を伴う活性化部分トロンボプラスチン時間の一過性の延長の孤発例が報告されている（「副作用」（6.5 項）参照）。

静脈血栓塞栓症の治療にあたっては、基礎疾患の管理に不可欠な場合を除き、ビタミン K 拮抗薬など、出血の危険性を増大させる薬剤をアリクストラと併用しないこと。併用投与が不可欠な場合には、出血の徴候・症状について患者を厳重に観察すること。

アリクストラの初回投与を術後 6～8 時間が経過する以前に実施しないこと。術後 6 時間が経過する以前に投与した場合には major bleeding の発現リスクが増大する（「用法・用量」（2 項）および「副作用」（6.1 項）参照）。

5.2 腎障害と出血の危険性

腎機能障害のある患者では、クリアランスが低下しているためアリクストラの投与により出血の危険性が増大する。（「臨床薬理」（12.4 項）参照）。

臨床試験で術後の静脈血栓塞栓症（VTE）予防を目的としてアリクストラの投与を受けた患者において報告された major bleeding の腎機能状態別発現率を表 1 に示す。このような腎機能障害のある患者集団においては以下が推奨される。

- クレアチニンクリアランス 30mL/min 未満の患者に対しては、VTE の予防および治療目的で本剤を投与しないこと（「禁忌」（4 項）参照）。
- クレアチニンクリアランス 30～50mL/min の患者には本剤を慎重に投与すること。

表 1 深部静脈血栓症（DVT）および肺血栓塞栓症（PE）の術後発症予防および治療を目的としたアリクストラ投与例における Major bleeding の腎機能状態別発現率

患者集団	投与時期	腎機能障害の程度			
		正常 % (n/N)	軽度 % (n/N)	中等度 % (n/N)	重度 % (n/N)
CrCl (mL/min)		≥80	≥50 - <80	≥30 - <50	<30
整形外科手術 ^a	全治療期間 (周術期)	1.6% (25/1,565)	2.4% (31/1,288)	3.8% (19/504)	4.8% (4/83)
	術後 6～8 時 間後	1.8% (16/905)	2.2% (15/675)	2.3% (6/265)	0% (0/40)
腹部手術	全治療期間 (周術期)	2.1% (13/606)	3.6% (22/613)	6.7% (12/179)	7.1% (1/14)
	術後 6～8 時 間後	2.1% (10/467)	3.3% (16/481)	5.8% (8/137)	7.7% (1/13)
DVT および PE の治療		0.4% (4/1,132)	1.6% (12/733)	2.2% (7/318)	7.3% (4/55)

CrCl = クレアチニンクリアランス

^a 股関節骨折手術、股関節置換術、および膝関節置換術における予防

本剤投与中の患者に対しては腎機能を定期的に検査すること。治療中に重度の腎障害が発現した場合には直ちに本剤の投与を中止すること。本剤中止後も、腎機能正常例では本剤による抗凝固作用が 2～4 日間（すなわち、半減期の 3～5 倍以上）持続すると考えられ、腎機能障害例では本剤の抗凝固作用はさらに長時間持続する可能性がある（「臨床薬理」(12.4 項) 参照）。

5.3 体重 50kg 未満と出血の危険性

体重が 50kg 未満の患者では、アリクストラの投与により、体重がこれより重い患者に比べて出血の危険性が増大する。

体重 50kg 未満の患者においては以下に従うこと。

- 股関節骨折手術、股関節置換術または膝関節置換術施行患者および腹部手術施行患者に対しては予防を目的として本剤を投与しないこと（「禁忌」(4 項) 参照）。
- 肺血栓塞栓症（PE）および深部静脈血栓症（DVT）の治療にあたっては本剤を慎重に投与すること。

股関節骨折手術、股関節置換術または膝関節置換術施行患者および腹部手術施行患者を対象とした周術期の VTE 予防に関する無作為化臨床試験において、体重が 50kg 未満の患者では、major bleeding が体重 50kg 超の患者に比べて高率に発現した（股関節骨折手術、股関節置換術または膝関節置換術施行患者では 5.4%対 2.1%、腹部手術施行患者では 5.3%対 3.3%）。

5.4 血小板減少症

アリクストラの投与に伴い、血小板減少症が発現するおそれがある。血小板減少症はその重症度にかかわらず、厳重に観察すること。血小板数が $100,000/\text{mm}^3$ 未満に減少した場合には本剤の投与を中止すること。股関節骨折手術、股関節置換術または膝関節置換術施行患者および腹部手術施行患者を対象とした周術期の臨床試験では中等度の血小板減少症（血小板数 $100,000/\text{mm}^3 \sim 50,000/\text{mm}^3$ ）が本剤 2.5mg 投与例の 3.0%で認められた。これらの臨床試験で本剤 2.5mg 投与例に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。なお、長期予防試験では、中等度または重度の血小板減少症の発現例は報告されていない。

深部静脈血栓症（DVT）および肺血栓塞栓症（PE）の治療に関する臨床試験ではアリクストラによる治療を受けた患者の 0.5%で中等度の血小板減少症が認められた。これらの臨床試験でアリクストラによる治療例に認められた重度の血小板減少症の発現率は 0.04%であった。

市販後の使用経験では、アリクストラの使用により、ヘパリン誘発性血小板減少症と同様の症状を呈する血栓を伴う血小板減少症の孤発例が報告されている（「副作用」（6.5 項）参照）。

5.5 脊椎・硬膜外麻酔および術後硬膜外カテーテル留置

抗凝固薬投与中に脊椎・硬膜外麻酔または脊椎穿刺を実施すると、長期または永続的な麻痺に至るおそれのある脊椎血腫または硬膜外血腫が発現することがある。術後硬膜外カテーテル留置を行った場合や非ステロイド系抗炎症剤などの止血に影響を及ぼす他剤を併用した場合にはこれらの事象の発現リスクがさらに高まるおそれもある（「枠囲み警告」参照）。市販後の使用経験において、皮下注射によるアリクストラの使用と関連のある硬膜外または脊椎血腫が報告されている。これらの処置を行う患者に対しては、神経障害の徴候・症状の有無を観察すること。血栓予防に抗凝固薬が使用されている患者または使用される可能性のある患者に脊椎・硬膜外処置を行う場合は、予測される危険性と治療上の有益性を考慮すること。

5.6 モニタリング：臨床検査

プロトロンビン時間（PT）、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）など、通常の凝固能検査はアリクストラの作用に対する感度が比較的 low、ヘパリンまたは低分子ヘパリンに関する国際基準もアリクストラの抗第 Xa 因子活性の測定基準とならない。したがって、アリクストラによる治療中に凝固能検査項目に予想外の変動が認められた場合や、major bleeding が生じた場合には本剤の投与を中止すること。市販後の使用経験において、本剤投与後に aPTT 延長の孤発例が報告されている（「副作用」（6.5 項）参照）。

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、および便潜血検査を定期的に行うことが望ましい。

フォンダパリヌクスナトリウムの抗第 Xa 因子活性は、適切な標準薬（フォンダパリヌクス）を用いて検量線を作成する抗第 Xa 因子活性測定法により測定可能である。ただし、フォンダパリヌクスナトリウムの作用は mg 単位のフォンダパリヌクスで表されるため、ヘパリンや低分子ヘパリンの作用との比較は不可能である（「臨床薬理」（12.2 項、12.3 項）参照）。

5.7 ラテックス

アリクストラのプレフィルドシリンジの注射針安全カバーには乾燥天然ゴムラテックスが含有されているため、ラテックスに敏感な者はアレルギー反応が生じるおそれがある。

6 副作用

アリクストラについて報告されているもっとも重篤な副作用は出血性合併症と血小板減少症である（「警告および使用上の注意」（5項）参照）。

臨床試験は様々な条件下で実施されるため、ある薬剤に関する臨床試験で認められた副作用発現率を他剤の臨床試験で認められた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。

以下の副作用情報は、股関節骨折手術、股関節置換術、膝関節手術または腹部手術施行患者を対象とした比較対照試験、ならびに深部静脈血栓症（DVT）および肺血栓塞栓症（PE）の治療を適応とする比較対照試験でアリクストラを投与された患者 8877 例のデータに基づいている。これらの臨床試験は以下の試験からなる。

- 周術期用量反応試験 2 試験（n=989 例）
- エノキサパリンナトリウムを対照薬とする実薬対照周術期静脈血栓塞栓症（VTE）予防試験 4 試験（n=3616 例）、長期 VTE 予防試験 1 試験（n=327 例）、およびダルテパリンナトリウムを対照薬とする実薬対照試験 1 試験（n=1425 例）。
- DVT の治療を目的とする用量反応試験 1 試験（n=111 例）および DVT の治療を目的としエノキサパリンナトリウムを対照薬とする実薬対照試験 1 試験（n=1091 例）
- PE の治療を目的としヘパリンを対照薬とする実薬対照試験 1 試験（n=1092 例）

6.1 出血

アリクストラ投与期間中にもっとも多く認められた副作用は出血性合併症であった（「警告および使用上の注意」（5.1 項）参照）。

股関節骨折手術、股関節置換術および膝関節置換術：股関節骨折手術、股関節置換術または膝関節置換術施行患者を対象としたアリクストラ 2.5mg 注射剤に関する臨床試験で報告された major bleeding 事象の発現率を表 2 に示す。

表 2 股関節骨折手術、股関節置換術および膝関節置換術施行患者を対象とした無作為化比較対照試験で認められた出血

	周術期予防 (術後 1~7±1 日目)		長期予防 (術後 8~28±2 日目)	
	アリクストラ 2.5mg 1 日 1 回 皮下投与 N = 3,616	エノキサパリン ナトリウム ^{a, b} N = 3,956	アリクストラ 2.5mg 1 日 1 回 皮下投与 N = 327	プラセボ 1 日 1 回 皮下投与 N = 329
Major bleeding ^c	96 (2.7%)	75 (1.9%)	8 (2.4%)	2 (0.6%)
股関節骨折手術施行患者	18/831 (2.2%)	19/842 (2.3%)	8/327 (2.4%)	2/329 (0.6%)
股関節置換術施行患者	67/2,268 (3.0%)	55/2,597 (2.1%)	—	—
膝関節置換術施行患者	11/517 (2.1%)	1/517 (0.2%)	—	—
致死性出血	0 (0.0%)	1 (<0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
危険部位の非致死性出血	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 ^d	84 (2.3%)	63 (1.6%)	6 (1.8%)	0 (0.0%)
Minor bleeding ^e	109 (3.0%)	116 (2.9%)	5 (1.5%)	2 (0.6%)

^a エノキサパリンナトリウムの用法・用量：30mg 12 時間ごと、または 40 mg 1 日 1 回

^b 股関節骨折手術施行患者への使用は未承認

^c Major bleeding とは臨床的に明らかな出血であって、(1) 致死性出血、(2) 危険部位（例えば頭蓋内、後腹膜、眼内、心膜、脊髄、副腎内など）の出血、(3) 手術部位の再手術を伴う出血、または(4) 出血指数 (BI) ≥2 のいずれかに該当する出血と定義した。

^d BI ≥2：[全血また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)] の計算式にて求める出血指数 (BI) ≥2 のみに基づく顕性出血

^e Minor bleeding とは、重大ではない臨床的に明らかな出血と定義した。

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：腹部手術施行患者対象の無作為化臨床試験で、アリクストラ 2.5mg 1 日 1 回投与 (n=1443 例) とダルテパリン 5000 国際単位 (IU) 1 日 1 回投与 (n=1425 例) を比較検討した。出血の発現率を表 3 に示す。

表 3 腹部手術施行患者を対象とした試験で認められた出血

	アリクストラ 2.5mg 1日1回皮下投与	デルタパリンナトリウム 5000IU 1日1回皮下投与
	N = 1,433	N = 1,425
Major bleeding ^a	49 (3.4%)	34 (2.4%)
致死性出血	2 (0.1%)	2 (0.1%)
危険部位の非致死性出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)
その他の非致死性 Major bleeding		
手術部位	38 (2.7%)	26 (1.8%)
手術部位以外	9 (0.6%)	6 (0.4%)
Minor bleeding ^b	31 (2.2%)	23 (1.6%)

^a Major bleeding とは、(1) 致死性出血、(2) 治療を要する手術部位の出血、(3) 手術部位以外の危険部位（例えば頭蓋内、後腹膜、眼内、心膜、脊髄、副腎内など）の出血もしくは治療を要する出血、または出血指数（BI）が2以上の出血と定義した。

^b Minor bleeding とは、重大ではない臨床的に明らかな出血と定義した。

アリクストラ注射剤初回投与からの時間経過別にみた major bleeding の発現率は次のとおりであった：6時間未満 3.4%（9/263例）、6～8時間 2.9%（32/1112例）。

深部静脈血栓症および肺血栓塞栓症の治療：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表4に示す。

表 4 深部静脈血栓症および肺血栓塞栓症の治療試験で認められた出血^a

	アリクストラ N = 2,294	エノキサパリンナ トリウム N = 1,101	ヘパリン (aPTT に応じて用量 調節) 静脈内投与 N = 1,092
Major bleeding ^b	28 (1.2%)	13 (1.2%)	12 (1.1%)
致死性出血	3 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
危険部位の非致死性 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%)
その他の臨床的に明 らかな出血 ^c	22 (1.0%)	13 (1.2%)	10 (0.9%)
Minor bleeding ^d	70 (3.1%)	33 (3.0%)	57 (5.2%)

^a 出血の発現率とは治験薬による治療期間中（約 7 日間）の発現率を指している。なお、治験薬初回投与後 72 時間以内にビタミン K 拮抗薬による治療も開始された。

^b Major bleeding とは、臨床的に明らかな出血であって、かつ／または死に至る出血、危険部位（頭蓋内、後腹膜、眼内、脊髄、心膜、副腎など）の出血、ヘモグロビン値 2g/dL 以上の低下を伴う出血、あるいは濃縮赤血球もしくは全血 2 単位以上の輸血を要する出血と定義した。

^c ヘモグロビン値 2g/dL 以上の低下を伴い、濃縮赤血球または全血 2 単位以上の輸血を要するか、またはそのいずれかに該当する臨床的に明らかな出血をいう。

^d Minor bleeding とは、重大ではない臨床的に明らかな出血と定義した。

6.2 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、注射部位発赤、注射部位そう痒感）が発現することがある。

6.3 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、基準値上限の 3 倍を超えるアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）およびアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の無症候性の上昇がアリクストラ 2.5mg 1 日 1 回投与群のそれぞれ 1.7%および 2.6%の患者で報告されたのに対して、エノキサパリンナトリウム 30 mg 12 時間ごとに 1 回投与群またはエノキサパリンナトリウム 40 mg 1 日 1 回投与群における報告率はそれぞれ 3.2%および 3.9%であった。AST および ALT の上昇は可逆的であり、ビリルビンの上昇を伴うことはまれである。長期予防試験では、アリクストラ 2.5 mg 群とプラセボ群間で AST 値および ALT 値に有意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）およびアラニン（ALT）アミノトランスフェラーゼの無症候性の上昇が、アリクストラ投与群でそれぞれ 0.7%および 1.3%に報告されている。一方、エノキサパリンナトリウム 1mg/kg 12 時間ごと投与に

よる DVT 治療臨床試験においてはそれぞれ 4.8%および 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%および 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、およ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。

6.4 その他の副作用

股関節骨折手術、股関節置換術、または膝関節置換術施行患者を対象とした臨床試験でアリクストラ投与中に発現したその他の副作用を表 5 に示す。

表 5 股関節骨折手術、股関節置換術、および膝関節置換術施行患者を対象とした無作為化比較対照試験で認められた副作用

副作用	周術期予防 (術後 1~7±1 日目)		長期予防 (術後 8~28±2 日目)	
	アリクストラ 2.5mg 1 日 1 回皮 下投与	エノキサパリン ナトリウム ^{a, b}	アリクストラ 2.5mg 1 日 1 回皮 下投与	プラセボ 1 日 1 回 皮下投与
	N = 3,616	N = 3,956	N = 327	N = 329
貧血	707 (19.6%)	670 (16.9%)	5 (1.5%)	4 (1.2%)
不眠症	179 (5.0%)	214 (5.4%)	3 (0.9%)	1 (0.3%)
創面排液増加	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%)
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 ^c	112 (3.1%)	102 (2.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
血腫	103 (2.8%)	109 (2.8%)	7 (2.1%)	1 (0.3%)
術後出血	85 (2.4%)	69 (1.7%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)

^a エノキサパリンナトリウムの用法・用量：30mg 12 時間ごと、または 40mg 1 日 1 回

^b 股関節骨折手術施行患者への使用は未承認

^c 水疱性皮疹としてコード化される限局性疱疹

腹部手術施行患者対象試験および静脈血栓塞栓症 (VTE) 治療試験で認められた副作用の発現率はおおむね、上述の股関節および膝関節手術施行患者対象試験における発現率と比較して低かった。腹部手術施行患者対象試験でもっとも発現頻度の高かった副作用は術後創感染 (4.9%) であり、VTE 治療試験では鼻出血 (1.3%) であった。

6.5 市販後使用経験

市販承認後のアリクストラ使用中に以下の副作用が確認されている。これらの副作用は症例数が不明確な集団から自発報告されたものであるため、必ずしも発現頻度の確実な推定や本剤投与との因果関係の評価ができるとは限らない。

市販後の使用経験において、ヘパリン誘発性血小板減少症と同様の症状を呈する血栓を伴う血小板減少症の孤発例が報告されている。また、本剤単独投与後および他の抗凝固薬との併用投与後に出血事象を伴う活性化部分トロンボプラスチン時間の一過性の延長の孤発例が報告されている（「警告および使用上の注意」（5.4項）参照）。

7 薬物相互作用

アリクストラの臨床試験では、経口抗凝固薬（ワルファリン）、血小板凝集抑制作用を有する薬剤（アセチルサリチル酸）、非ステロイド系炎症剤（ピロキシカム）およびジゴキシンを併用しても、フォンダパリヌクスナトリウムの薬物動態／薬力学にはほとんど影響はみられなかった。さらに、アリクストラはワルファリン、アセチルサリチル酸、ピロキシカムおよびジゴキシンの薬力学作用に影響を及ぼさず、定常状態におけるジゴキシンの薬物動態にも影響を及ぼさなかった。

出血の危険性を増大させる薬剤は、併用が避けられない場合を除き、アリクストラによる治療開始前に中止すること。併用が避けられない場合には、出血の有無について患者を厳重に観察すること（「警告および使用上の注意」（5.1項）参照）。

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（200 μ M、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（CYP1A2、2C9、2C19、2D6、3A4 および 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* においても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予測される。

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ほとんど結合しないため、タンパク結合置換による薬物相互作用は生じないと予測される。

8 特殊集団への使用

8.1 妊婦への投与

妊娠カテゴリー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）までそれぞれ皮下投与する生殖毒性試験を実施した結果、本剤に起因する受胎能障害も胎児毒性も認められなかった。しかし、妊婦を対象とした適切かつ十分な比較対照試験は実施されていない。動物を用いた生殖毒性試験データから必ずしもヒトにおける反応を予測できるとは限らないため、本剤の妊婦への投与は明らかに必要な場合のみとすること。

8.3 授乳婦への投与

フォンダパリヌクスナトリウムは授乳期のラットの母乳に移行することが認められた。しかし、本剤がヒトの母乳に移行するかどうかは明らかでない。ヒトの母乳には多くの薬剤が移行することから、本剤は授乳婦に慎重に投与すること。

8.4 小児への投与

小児患者におけるアリクストラの安全性および有効性は確立されていない。アリクストラ投与中の出血の危険性は体重 50kg 未満の成人において増加することから、小児患者にアリクストラを投与する場合は出血の危険性が安全上特に懸念される。（「警告および使用上の注意 (5.3 項) 参照」）。

8.5 高齢者への投与

臨床試験において高齢者（65 歳以上）に認められたアリクストラの有効性は 65 歳未満の若年患者における有効性とほぼ同程度であった。しかし、重篤な有害事象の発現は加齢に伴い増加した。高齢者には、用法・用量に関する指示事項および併用薬（特に抗血小板薬）に特に注意を払いながら、本剤を慎重に投与すること（「警告および使用上の注意」 (5.1 項) 参照）。

フォンダパリヌクスナトリウムは主として腎臓を介して排泄されるため、腎機能障害のある患者では本剤の副作用発現リスクが増大する可能性がある。高齢者は腎機能が低下している可能性が高いため、本剤投与前に腎機能検査を実施すること（「禁忌」 (4 項)、「警告および使用上の注意」 (5.2 項)）、および「臨床薬理」 (12.4 項) 参照）。

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患者にアリクストラ 2.5mg を投与したところ、アリクストラ投与例では重篤な有害事象の発現が加齢に伴い増加した。アリクストラの臨床試験で認められた major bleeding の年齢別発現率を表 6 に示す。

表 6 アリクストラ投与例における Major Bleeding の年齢別発現率

	年齢		
	65 歳未満 % (発現例数 n/総数 N)	65~74 歳 % (n/N)	75 歳以上 % (n/N)
整形外科手術 ^a	1.8% (23/1,253)	2.2% (24/1,111)	2.7% (33/1,277)
長期予防	1.9% (1/52)	1.4% (1/71)	2.9% (6/204)
腹部外科手術	3.0% (19/644)	3.2% (16/507)	5.0% (14/282)
DVT および PE の治療	0.6% (7/1,151)	1.6% (9/560)	2.1% (12/583)

^a 股関節骨折手術、股関節置換術、および膝関節置換術における予防を適応症とする。

8.6 腎障害患者への投与

腎機能障害のある患者では、アリクストラのクリアランスが低下するため、出血の危険性が増大する（「禁忌」 (4 項) および「警告および使用上の注意」 (5.2 項) 参照）。本剤投与中の患者に対しては腎機能を定期的に検査すること。治療中に重度の腎障害が発現した場合には直ちに本剤の投与を中止すること。本剤中止後も、腎機能正常例では本剤による抗凝固作用が 2~4 日間（すなわ

ち、半減期の 3～5 倍以上) 持続すると考えられ、腎機能障害例では本剤の抗凝固作用はさらに長時間持続する可能性がある (「臨床薬理」 (12.4 項) 参照)。

8.7 肝障害患者への投与

中等度の肝障害 (Child-Pugh 分類 B) がみられる患者と肝機能が正常な被験者にアリクストラ 7.5mg を単回皮下投与して比較検討してところ、活性化部分トロンボプラスチン時間、PT/INR、およびアンチトロンビンⅢのベースラインからの変化量は両群ともほぼ同程度であった。ただし、中等度の肝障害のある患者では出血の発現率が肝機能正常例と比較して高く、特に採血部位または注射部位に生じた軽度の血腫の発現率は高率であった。なお、重度の肝障害患者におけるフォンダパリヌクスの薬物動態は検討されていない (「用法・用量」 (2.4 項) および「臨床薬理」 (12.4 項) 参照)。

10 過量投与

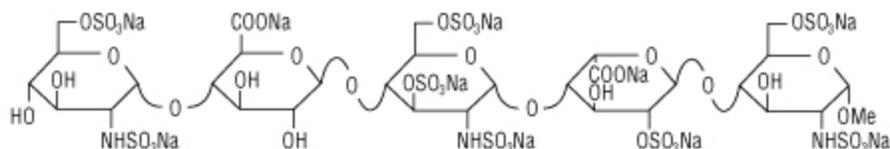
アリクストラに対する既知の解毒剤はない。アリクストラの過量投与は出血性合併症を生じるおそれがある。過量投与に起因する出血性合併症が発現した場合には本剤の投与を中止し、適切な治療を開始すること。

間欠的血液透析依存患者について得られたデータから、血液透析中に本剤の除去率が 20%上昇することが示唆されている。

11 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およ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。

12 臨床薬理

12.1 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、トロンビンの形成およ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。

12.2 薬力学

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。

12.3 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0.34mg/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0.39～0.50mg/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0.14～0.19mg/Lである。症候性深部静脈血栓症およ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、体重に応じて調整した用量では、すべての体重区分において定常状態の最高およ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：定常およ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、静脈内また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また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。

12.4 特殊集団

腎障害：フォンダパリナ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ナ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、フォンダパリナ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 50～80mL/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 30～50mL/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<30mL/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ナクスのクリアランスと腎障害の程度の間を観察された。

（「禁忌」（4項）および「警告および使用上の注意」（5.2項）参照）

肝障害：中等度の肝障害（Child-Pugh分類B）のある患者にアリクストラ 7.5mgを単回皮下投与したところ、 C_{max} およびAUCが肝機能正常例に比較してそれぞれ 22%および 39%減少した。aPTT、PT/INR、アンチトロンビンⅢなどの薬力学パラメータのベースラインからの変化については、肝機能正常例および中等度の肝障害例ともほぼ同程度であった。以上のデータに基づく、これらの肝障害患者に対する用量調節は推奨されない。しかし、中等度の肝障害患者では出血の発現率が肝機能正常例と比較して高率であった（「特殊集団への使用」（8.7項）参照）。重度の肝障害患者におけるフォンダパリナクスの薬物動態は検討されていない（「用法・用量」（2.4項）参照）。

小児：小児患者におけるフォンダパリナクスの薬物動態は検討されていない。

（「禁忌」（4項）、「警告および使用上の注意」（5.3項）および「小児への投与」（8.4項）参照）

高齢者：75歳を超える患者では、フォンダパリナクスの排泄は遅くなる。フォンダパリナクスナトリウム 2.5mgの予防効果を股関節骨折手術また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ナクスのクリアランスと年齢の間を観察された（「特殊集団への使用」（8.5項）参照）。

体重 50kg未満の患者：フォンダパリナ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（「用法・用量」（2.3項）および「禁忌」（4項）参照）。

性別：フォンダパリナ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、薬物動態の変動の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。

13 非臨床毒性試験成績

13.1 癌原性、変異原性、受胎能・生殖能障害

フォンダパリナクスナトリウムの癌原性を検討する長期動物試験は実施されていない。

フォンダパリナクスナトリウムは、エームス試験、マウスリンパ腫細胞（L5178Y/TK^{+/+}）を用いる前進突然変異試験、ヒトリンパ球培養細胞を用いる染色体異常試験、ラット肝細胞を用いる不定期 DNA 合成（UDS）試験、およびラットを用いる小核試験において遺伝毒性を示さなかった。

雌雄のラットにフォンダパリヌクスナトリウムを 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）まで投与したが、雌の受胎能および雄の生殖能への影響は認められなかった。

14 臨床試験

14.1 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 2.5mg 1 日 1 回皮下投与と、股関節骨折患者への適応は未承認のエノキサパリンナトリウム 40mg 1 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）、エノキサパリンナトリウムの投与は 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、および症候性肺血栓塞栓症（PE）の記録に基づき評価した。表 7 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、エノキサパリンナトリウム群の 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%、エノキサパリンナトリウム群で 2.3%であった（「副作用」（6.1 項）参照）。

表 7 股関節骨折手術後にみられる血栓塞栓事象の周術期予防におけるアリクストラの有効性

評価項目	周術期予防法 (術後 1~7 日目±2 日)			
	アリクストラ 2.5mg 1 日 1 回皮下投与		エノキサパリンナトリウム 40mg 1 日 1 回皮下投与	
	発症例数 n/N ^a	発症率% (95%CI)	発症例数 n/N ^a	発症率% (95%CI)
VTE	52/626	8.3% ^b (6.3, 10.8)	119/624	19.1% (16.1, 22.4)
すべての DVT	49/624	7.9% ^b (5.9, 10.2)	117/623	18.8% (15.8, 22.1)
近位 DVT	6/650	0.9% ^b (0.3, 2.0)	28/646	4.3% (2.9, 6.2)
症候性 PE	3/831	0.4% ^c (0.1, 1.1)	3/840	0.4% (0.1, 1.0)

^a N = 評価可能な股関節骨折手術施行患者の総数。評価可能な患者とは、治験薬の投与を受け、所定の手術（すなわち、大腿骨上部 3 分の 1 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とした。

^b エノキサパリンナトリウム群と比較した場合の P 値<0.001

^c エノキサパリンナトリウム群と比較した場合の P 値：有意差なし

14.2 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 例および 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、入院または外来で 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、およ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、および症候性肺血栓塞栓症 (PE) の記録に基づき評価された。表 8 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)。アリクストラによる 3 週間の長期予防期間中に認められた major bleeding の発症率はアリクストラ群 2.4%、プラセボ群 0.6%であった (「副作用」(6.1 項) 参照)。

表 8 股関節骨折手術後にみられる血栓塞栓事象の長期予防におけるアリクストラ注射剤の有効性

評価項目	長期予防法 (術後 8~28 日目±2 日)			
	アリクストラ 2.5mg 1 日 1 回皮下投与		プラセボ 1 日 1 回皮下投与	
	発症例数 n/N ^a	発症率% (95%CI)	発症例数 n/N ^a	発症率% (95%CI)
VTE	3/208	1.4% ^b (0.3, 4.2)	77/220	35.0% (28.7, 41.7)
すべての DVT	3/208	1.4% ^b (0.3, 4.2)	74/218	33.9% (27.7, 40.6)
近位 DVT	2/221	0.9% ^b (0.1, 3.2)	35/222	15.8% (11.2, 21.2)
症候性 VTE (すべて)	1/326	0.3% ^c (0.0, 1.7)	9/330	2.7% (1.3, 5.1)
症候性 PE	0/326	0.0% ^d (0.0, 1.1)	3/330	0.9% (0.2, 2.6)

^a N = 無作為割付けされた評価可能な股関節骨折手術施行患者の総数。評価可能な患者とは、無作為化後に治験薬の投与を受け、無作為化後最長 24 日間にわたり有効性が十分評価された患者とした。

^b プラセボ群と比較した場合の P 値<0.001

^c プラセボ群と比較した場合の P 値 = 0.021

^d プラセボ群と比較した場合の P 値: 有意差なし

14.3 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 時間ごとのエノキサパリンナトリウム 30mg 皮下投与 (試験 1)、あるいはエノキサパリンナトリウム 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）、エノキサパリンナトリウムの投与は 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）、エノキサパリンナトリウムの投与は 78%の患者で術前 12 時間に開始された。エノキサパリンナトリウムの術後初回投与は、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、表 9 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、エノキサパリンナトリウム群の 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、エノキサパリンナトリウム群の 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%、エノキサパリンナトリウム群 2.1%であった（「副作用」（6.1 項）参照）。

表 9 股関節置換術後にみられる血栓塞栓事象の予防におけるアリクストラの有効性

評価項目	試験 1 発症例数 n/N ^a 発症率% (95%CI)		試験 2 発症例数 n/N ^a 発症率% (95%CI)	
	アリクストラ 2.5mg 1日1回皮下投与	エノキサパリン ナトリウム 30mg 1日1回皮下投与	アリクストラ 2.5mg 1日1回皮下投与	エノキサパリン ナトリウム 40mg 1日1回皮下投与
VTE ^b	48/787 6.1% ^c (4.5, 8.0)	66/797 8.3% (6.5, 10.4)	37/908 4.1% ^e (2.9, 5.6)	85/919 9.2% (7.5, 11.3)
すべての DVT	44/784 5.6% ^d (4.1, 7.5)	65/796 8.2% (6.4, 10.3)	36/908 4.0% ^e (2.8, 5.4)	83/918 9.0% (7.3, 11.1)
近位 DVT	14/816 1.7% ^c (0.9, 2.9)	10/830 1.2% (0.6, 2.2)	6/922 0.7% ^f (0.2, 1.4)	23/927 2.5% (1.6, 3.7)
症候性 PE	5/1,126 0.4% ^c (0.1, 1.0)	1/1,128 0.1% (0.0, 0.5)	2/1,129 0.2% ^c (0.0, 0.6)	2/1,123 0.2% (0.0, 0.6)

^a N = 評価可能な股関節置換術施行患者の総数。評価可能な患者とは、治験薬の投与を受け、所定の手術（すなわち、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とした。

^b VTEは11日目までに報告されたDVTの記録および症候性PEの記録に基づいて評価した。

^c エノキサパリンナトリウム群と比較した場合のP値：有意差なし

^d 試験1におけるエノキサパリンナトリウム群と比較した場合のP値：<0.05

^e 試験2におけるエノキサパリンナトリウム群と比較した場合のP値：<0.001

^f 試験2におけるエノキサパリンナトリウム群と比較した場合のP値：<0.01

14.4 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（大腿骨遠位切除また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時間ごとのエノキサパリンナトリウム 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）、エノキサパリンナトリウムの投与は 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、表 10 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、エノキサパリンナトリウム群の 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%、エノキサパリンナトリウム群 0.2%であった（「副作用」（6.1 項）参照）。

表 10 膝関節置換術後にみられる血栓塞栓事象の予防におけるアリクストラの有効性

評価項目	アリクストラ 2.5mg 1日1回皮下投与		エノキサパリンナトリウム 30mg 12時間ごと皮下投与	
	発症例数 n/N ^a	発症率% (95%CI)	発症例数 n/N ^a	発症率% (95%CI)
VTE ^b	45/361	12.5% ^c (9.2, 16.3)	101/363	27.8% (23.3, 32.7)
すべての DVT	45/361	12.5% ^c (9.2, 16.3)	98/361	27.1% (22.6, 32.0)
近位 DVT	9/368	2.4% ^d (1.1, 4.6)	20/372	5.4% (3.3, 8.2)
症候性 PE	1/517	0.2% ^d (0.0, 1.1)	4/517	0.8% (0.2, 2.0)

^a N = 評価可能な膝関節置換術施行患者の総数。評価可能な患者とは、治験薬の投与を受け、所定の手術（すなわち、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とした。

^b VTEは11日目までに報告されたDVTの記録および症候性PEの記録に基づいて評価した。

^c エノキサパリンナトリウム群と比較した場合のP値<0.001

^d エノキサパリンナトリウム群と比較した場合のP値：有意差なし

14.5 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、深部静脈血栓症また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、表11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 11 腹部手術後にみられる血栓塞栓事象の予防におけるアリクストラの有効性

評価項目	アリクストラ 2.5mg 1日1回皮下投与		デルタパリンナトリウム 5000IU 1日1回ごと皮下投与	
	発症例数 n/N ^a	発症率% (95%CI)	発症例数 n/N ^a	発症率% (95%CI)
VTE ^b	47/1,027	4.6% ^c (3.4, 6.0)	62/1,021	6.1% (4.7, 7.7)
すべての DVT	43/1,024	4.2% (3.1, 5.6)	59/1,018	5.8% (4.4, 7.4)
近位 DVT	5/1,076	0.5% (0.2, 1.1)	5/1,077	0.5% (0.2, 1.1)
症候性 VTE	6/1,465	0.4% (0.2, 0.9)	5/1,462	0.3% (0.1, 0.8)

^a N = 評価可能な膝関節置換術施行患者の総数。評価可能な患者とは、無作為割付けされ、10日目まで有効性が十分評価された患者とした。なお、治験薬の投与を受けなかった患者および手術を受けなかった患者は VTE の評価対象から除外した。

^b 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 および致死性 PE からなる。

^c デルタパリンナトリウム群と比較した場合の P 値：有意差なし

14.6 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 未満)、7.5mg (体重 50kg~100kg)、10mg (体重 100kg 超) 1日1回皮下投与 (アリクストラの治療の用法・用量) が、エノキサパリンナトリウム 1mg/kg 12 時間ごと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表 12 に示す。

表 12 深部静脈血栓症の治療におけるアリクストラの有効性（全無作為割付け例のデータ）

評価項目	アリクストラ 5、7.5、または 10 mg 1 日 1 回皮下投与 N = 1,098		エノキサパリンナトリウム 1mg/kg 12 時間ごと皮下投与 N = 1,107	
	発症例数 n	発症率% (95%CI)	発症例数 n	発症率% (95%CI)
すべての VTE ^a	43	3.9% (2.8, 5.2)	45	4.1% (3.0, 5.4)
DVT のみ	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)

^a VTE は 97 日目までに報告された症候性の再発性非致死性 VTE または致死性 PE からなる。すべての VTE 発症率の治療群間差の 95%信頼区間は (-1.8%~1.5%) であった。

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%) の患者とエノキサパリンナトリウムを投与された 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-エノキサパリンナトリウム] に対する 95% 信頼区間: -0.2%; 1.7%)。

14.7 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 未満)、7.5mg (体重 50kg~100kg)、10mg (体重 100kg 超) 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治験薬の投与を開始した。約 15%の患者はアリクストラ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 (180 μ mol/L) を超える患者あるいは血小板数が 100,000/mm³ 未満の患者は試験から除外された。両群で、少なくとも 5 日間、7 \pm 2 日間治験薬投与が継続された。また、両群ともにビタミン K 拮抗薬治療を治験薬初回投与後 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 \pm 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表 13 に示す。

表 13 肺血栓塞栓症の治療におけるアリクストラの有効性（全無作為割付け例のデータ）

評価項目	アリクストラ 5、7.5、または 10 mg 1 日 1 回皮下投与 N = 1,103		ヘパリン (aPTT に応じて用量調節) 静脈内 投与 N = 1,110	
	発症例数 n	発症率% (95%CI)	発症例数 n	発症率% (95%CI)
すべての VTE ^a	42	3.8% (2.8, 5.1)	56	5.0% (3.8, 6.5)
DVT のみ	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)

^a VTE は 97 日目までに報告された症候性の再発性非致死性 VTE または致死性 PE からなる。すべての VTE 発症率の治療群間差の 95%信頼区間は (-3.0%~0.5%) であった。

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-エノキサパリンナトリウム] に対する 95%信頼区間: -1.6%; 0.4%)。

16 包装/貯法および取扱い上の注意

アリクストラ注射剤は以下の含量の製剤および包装サイズが製造されている:

アリクストラ 2.5mg を含有する 1 回投与分 0.5mL を充填した、27G×1/2 インチの注射針付きプレフィルドシリンジで、青色のプランジャーロッドに針刺し事故自動防止装置 (安全装置) が装着されている。

NDC 0007-3230-02

1 回分用シリンジ 2 本入り

NDC 0007-3230-11

1 回分用シリンジ 10 本入り

アリクストラ 5mg を含有する 1 回投与分 0.4mL を充填した、27G×1/2 インチの注射針付きプレフィルドシリンジで、オレンジ色のプランジャーロッドに針刺し事故自動防止装置 (安全装置) が装着されている。

NDC 0007-3232-02

1 回分用シリンジ 2 本入り

NDC 0007-3232-11

1 回分用シリンジ 10 本入り

アリクストラ 7.5mg を含有する 1 回投与分 0.6mL を充填した、27G×1/2 インチの注射針付きプレフィルドシリンジで、赤紫色のプランジャーロッドに針刺し事故自動防止装置 (安全装置) が装着されている。

NDC 0007-3234-02

1 回分用シリンジ 2 本入り

NDC 0007-3234-11

1 回分用シリンジ 10 本入り

アリクストラ 10mg を含有する 1 回投与分 0.8mL を充填した、27G×1/2 インチの注射針付きプレフィルドシリンジで、紫色のプランジャーロッドに針刺し事故自動防止装置 (安全装置) が装着されている。

NDC 0007-3236-02

1 回分用シリンジ 2 本入り

NDC 0007-3236-11

1 回分用シリンジ 10 本入り

25°C (77°F) で保管する。保管温度の許容範囲は 15~30°C (59~86°F) とする。

17 患者相談情報

米国FDAより承認された患者向け添付文書(17.2項)を参照のこと。

17.1 患者へのアドバイス

患者がすでに脊椎・硬膜外麻酔または脊椎穿刺を受けていた場合や、特に非ステロイド系抗炎症剤、抗血小板薬またはその他の抗凝固薬を併用している場合には、ピリピリ感、しびれ(特に下肢のしびれ)、筋脱力など、脊椎血腫または硬膜外血腫の徴候・症状に注意するよう伝えておくこと。これらの症状のいずれかが発現した場合には、患者はすぐに担当の医師に連絡しなければならない。

アスピリンをはじめとする非ステロイド系抗炎症剤の使用は出血の危険性を増大させるおそれがある。可能な場合は必ず、アリクストラによる治療開始前にこれらの薬剤の使用を中止すること。併用が避けられない場合には、患者の臨床症状および臨床検査値を綿密にモニターすること(「薬物相互作用」(7項)参照)。

患者がアリクストラを自己投与しなければならない場合(すなわち、本剤を自宅で使用する場合)には、以下をアドバイスしておくこと。

- アリクストラは皮下注射にて使用する。患者は適切な投与方法について説明を受けなければならない。
- すべての抗凝固薬と同様に、アリクストラ投与時にみられる最重要リスクは出血である。予測される出血の徴候・症状について患者に忠告しておくこと。
- 出血が止まるまでに通常よりも時間がかかるおそれがある。
- アリクストラによる治療を受けている時は挫傷(内出血)や出血が起こりやすい。
- 異常な出血、挫傷(内出血)、または血小板減少症の徴候(皮下に生じた赤黒い斑点からなる発疹など)が認められた場合には担当の医師に報告すること(「警告および使用上の注意」(5.1項、5.4項)参照)。
- 手術が予定されている場合や新しい薬剤を服用する場合には、アリクストラや出血に影響するといわれている他剤を服用していることを事前に担当の医師または歯科医師に伝えておく(「警告および使用上の注意」(5.1項)参照)。
- アスピリンやその他の非ステロイド系抗炎症剤など、服用しているすべての薬剤(非処方箋薬を含む)を担当の医師または歯科医師に伝える(「薬物相互作用」(7項)参照)。

小児の手の届かない場所に保管すること。

17.2 米国FDAより承認された患者向け添付文書

患者向け添付文書は本処方情報の末尾に切り取り可能な説明書として添付されている。

アリクストラ (ARIXTRA) はグラクソスミスクライン社の登録商標である。



GlaxoSmithKline
Research Triangle Park, NC 27709

©2010, GlaxoSmithKline. 無断転載を禁ず。

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Arixtra ▼ 1.5 mg/0.3 ml solution for injection, pre-filled syringe.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each pre-filled syringe (0.3 ml) contains 1.5 mg of fondaparinux sodium.

Excipient(s): Contains less than 1 mmol of sodium (23 mg) per dose, and therefore is essentially sodium free.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection.

The solution is a clear and colourless liquid.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Prevention of Venous Thromboembolic Events (VTE) in patients undergoing major orthopaedic surgery of the lower limbs such as hip fracture, major knee surgery or hip replacement surgery.

Prevention of Venous Thromboembolic Events (VTE) in patients undergoing abdominal surgery who are judged to be at high risk of thromboembolic complications, such as patients undergoing abdominal cancer surgery (see section 5.1).

Prevention of Venous Thromboembolic Events (VTE) in medical patients who are judged to be at high risk for VTE and who are immobilised due to acute illness such as cardiac insufficiency and/or acute respiratory disorders, and/or acute infectious or inflammatory disease.

4.2 Posology and method of administration

Patients undergoing major orthopaedic or abdominal surgery

The recommended dose of fondaparinux is 2.5 mg once daily administered post-operatively by subcutaneous injection.

The initial dose should be given 6 hours following surgical closure provided that haemostasis has been established.

Treatment should be continued until the risk of venous thrombo-embolism has diminished, usually until the patient is ambulant, at least 5 to 9 days after surgery. Experience shows that in patients undergoing hip fracture surgery, the risk of VTE continues beyond 9 days after surgery. In these patients the use of prolonged prophylaxis with fondaparinux should be considered for up to an additional 24 days (see section 5.1).

Medical patients who are at high risk for thromboembolic complications based on an individual risk assessment

The recommended dose of fondaparinux is 2.5 mg once daily administered by subcutaneous injection. A treatment duration of 6-14 days has been clinically studied in medical patients (see section 5.1).

Special populations

In patients undergoing surgery, timing of the first fondaparinux injection requires strict adherence in patients ≥ 75 years, and/or with body weight < 50 kg and/or with renal impairment with creatinine clearance ranging between 20 to 50 ml/min.

The first fondaparinux administration should be given not earlier than 6 hours following surgical closure. The injection should not be given unless haemostasis has been established (see section 4.4).

Renal impairment - Fondaparinux should not be used in patients with creatinine clearance < 20 ml/min (see section 4.3). The dose should be reduced to 1.5 mg once daily in patients with creatinine clearance in the range of 20 to 50 ml/min (see sections 4.4 and 5.2). No dosage reduction is required for patients with mild renal impairment (creatinine clearance > 50 ml/min).

Hepatic impairment - No dosing adjustment is necessary in patients with either mild or moderate hepatic impairment. In patients with severe hepatic impairment, fondaparinux should be used with care as this patient group has not been studied (see sections 4.4 and 5.2).

Paediatric population - Fondaparinux is not recommended for use in children below 17 years of age due to a lack of data on safety and efficacy.

Method of administration

Fondaparinux is administered by deep subcutaneous injection while the patient is lying down. Sites of administration should alternate between the left and the right anterolateral and left and right posterolateral abdominal wall. To avoid the loss of medicinal product when using the pre-filled syringe do not expel the air bubble from the syringe before the injection. The whole length of the needle should be inserted perpendicularly into a skin fold held between the thumb and the forefinger; the skin fold should be held throughout the injection.

For additional instructions for use and handling and disposal see section 6.6.

4.3 Contraindications

- hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients
- active clinically significant bleeding
- acute bacterial endocarditis
- severe renal impairment defined by creatinine clearance < 20 ml/min.

4.4 Special warnings and precautions for use

Fondaparinux is intended for subcutaneous use only. Do not administer intramuscularly.

Haemorrhage

Fondaparinux should be used with caution in patients who have an increased risk of haemorrhage, such as those with congenital or acquired bleeding disorders (e.g. platelet count $< 50,000/\text{mm}^3$), active ulcerative gastrointestinal disease and recent intracranial haemorrhage or shortly after brain, spinal or ophthalmic surgery and in special patient groups as outlined below.

Agents that may enhance the risk of haemorrhage should not be administered concomitantly with fondaparinux. These agents include desirudin, fibrinolytic agents, GP IIb/IIIa receptor antagonists, heparin, heparinoids, or Low Molecular Weight Heparin (LMWH). When required, concomitant therapy with vitamin K antagonist should be administered in accordance with the information of Section 4.5. Other antiplatelet medicinal products (acetylsalicylic acid, dipyridamole, sulfinpyrazone, ticlopidine or clopidogrel), and NSAIDs should be used with caution. If co-administration is essential, close monitoring is necessary.

Spinal / Epidural anaesthesia

In patients undergoing major orthopaedic surgery, epidural or spinal haematomas that may result in long-term or permanent paralysis cannot be excluded with the concurrent use of fondaparinux and spinal/epidural anaesthesia or spinal puncture. The risk of these rare events may be higher with post-operative use of indwelling epidural catheters or the concomitant use of other medicinal products affecting haemostasis.

Elderly patients

The elderly population is at increased risk of bleeding. As renal function is generally decreasing with age, elderly patients may show reduced elimination and increased exposure of fondaparinux (see section 5.2). Fondaparinux should be used with caution in elderly patients (see section 4.2).

Low body weight

Patients with body weight <50 kg are at increased risk of bleeding. Elimination of fondaparinux decreases with weight. Fondaparinux should be used with caution in these patients (see section 4.2).

Renal impairment

Fondaparinux is known to be mainly excreted by the kidney. Patients with creatinine clearance <50 ml/min are at increased risk of bleeding and VTE and should be treated with caution (see sections 4.2, 4.3 and 5.2). There are limited clinical data available from patients with creatinine clearance less than 30 ml/min.

Severe hepatic impairment

Dosing adjustment of fondaparinux is not necessary. However, the use of fondaparinux should be considered with caution because of an increased risk of bleeding due to a deficiency of coagulation factors in patients with severe hepatic impairment (see section 4.2).

Patients with Heparin Induced Thrombocytopenia

Fondaparinux should be used with caution in patients with a history of HIT. The efficacy and safety of fondaparinux have not been formally studied in patients with HIT type II. Fondaparinux does not bind to platelet factor 4 and does not cross-react with sera from patients with Heparin Induced Thrombocytopenia (HIT) type II. However, rare spontaneous reports of HIT in patients treated with fondaparinux have been received. To date a causal association between treatment with fondaparinux and the occurrence of HIT has not been established.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Bleeding risk is increased with concomitant administration of fondaparinux and agents that may enhance the risk of haemorrhage (see section 4.4).

Oral anticoagulants (warfarin), platelet inhibitors (acetylsalicylic acid), NSAIDs (piroxicam) and digoxin did not interact with the pharmacokinetics of fondaparinux. The fondaparinux dose (10 mg) in the interaction studies was higher than the dose recommended for the present indications. Fondaparinux neither influenced the INR activity of warfarin, nor the bleeding time under acetylsalicylic acid or piroxicam treatment, nor the pharmacokinetics of digoxin at steady state.

Follow-up therapy with another anticoagulant medicinal product

If follow-up treatment is to be initiated with heparin or LMWH, the first injection should, as a general rule, be given one day after the last fondaparinux injection.

If follow up treatment with a Vitamin K antagonist is required, treatment with fondaparinux should be continued until the target INR value has been reached.

4.6 Pregnancy and lactation

There are no adequate data from the use of fondaparinux in pregnant women. Animal studies are insufficient with respect to effects on pregnancy, embryo/foetal development, parturition and postnatal

development because of limited exposure. Fondaparinux should not be prescribed to pregnant women unless clearly necessary.

Fondaparinux is excreted in rat milk but it is not known whether fondaparinux is excreted in human milk. Breast-feeding is not recommended during treatment with fondaparinux. Oral absorption by the child is however unlikely.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effect on the ability to drive and to use machines have been performed.

4.8 Undesirable effects

The safety of fondaparinux 2.5 mg has been evaluated in 3,595 patients undergoing major orthopaedic surgery of the lower limbs treated up to 9 days, in 327 patients undergoing hip fracture surgery treated for 3 weeks following an initial prophylaxis of 1 week, 1,407 patients undergoing abdominal surgery treated up to 9 days, and in 425 medical patients who are at risk for thromboembolic complications treated up to 14 days.

The adverse reactions reported by the investigator as at least possibly related to fondaparinux are presented within each frequency grouping (very common $\geq 1/10$; common: $\geq 1/100$ to $< 1/10$; uncommon: $\geq 1/1,000$ to $< 1/100$; rare: $\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$; very rare $< 1/10,000$) and system organ class by decreasing order of seriousness; these adverse reactions should be interpreted within the surgical and medical context.

System organ class MedDRA	Undesirable effects in patients undergoing major orthopaedic surgery of lower limbs and/or abdominal surgery	Undesirable effects in medical patients
<i>Infections and infestations</i>	<i>Rare:</i> post-operative wound infection	
<i>Blood and lymphatic system disorders</i>	<i>Common:</i> post-operative haemorrhage, anaemia <i>Uncommon:</i> bleeding (epistaxis, gastrointestinal, haemoptysis, haematuria, haematoma) thrombocytopenia, purpura, thrombocythaemia, platelet abnormal, coagulation disorder	<i>Common:</i> bleeding (haematoma, haematuria, haemoptysis, gingival bleeding) <i>Uncommon:</i> anaemia
<i>Immune system disorders</i>	<i>Rare:</i> allergic reaction	
<i>Metabolism and nutrition disorders</i>	<i>Rare:</i> hypokalaemia	
<i>Nervous system disorders</i>	<i>Rare:</i> anxiety, somnolence, vertigo, dizziness, headache, confusion	

<i>Vascular disorders</i>	<i>Rare:</i> hypotension	
<i>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</i>	<i>Rare:</i> dyspnoea, coughing	<i>Uncommon:</i> dyspnoea
<i>Gastrointestinal disorders</i>	<i>Uncommon:</i> nausea, vomiting <i>Rare:</i> abdominal pain, dyspepsia, gastritis, constipation, diarrhoea	
<i>Hepatobiliary disorders</i>	<i>Uncommon:</i> hepatic enzymes increased, hepatic function abnormal <i>Rare:</i> bilirubinaemia	
<i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>	<i>Uncommon:</i> rash, pruritus	<i>Uncommon:</i> rash, pruritus
<i>General disorders and administration site conditions</i>	<i>Uncommon:</i> oedema, oedema peripheral, fever, wound secretion <i>Rare:</i> chest pain, fatigue, hot flushes, leg pain, oedema genital, flushing, syncope	<i>Uncommon:</i> chest pain

In other studies or in post-marketing experience, rare cases of intracranial / intracerebral and retroperitoneal bleedings have been reported.

4.9 Overdose

Fondaparinux doses above the recommended regimen may lead to an increased risk of bleeding. There is no known antidote to fondaparinux.

Overdose associated with bleeding complications should lead to treatment discontinuation and search for the primary cause. Initiation of appropriate therapy such as surgical haemostasis, blood replacements, fresh plasma transfusion, plasmapheresis should be considered.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antithrombotic agents.
ATC code: B01AX05

Pharmacodynamic effects

Fondaparinux is a synthetic and selective inhibitor of activated Factor X (Xa). The antithrombotic activity of fondaparinux is the result of antithrombin III (ATIII) mediated selective inhibition of Factor Xa. By binding selectively to ATIII, fondaparinux potentiates (about 300 times) the innate neutralization of Factor Xa by ATIII. Neutralisation of Factor Xa interrupts the blood coagulation cascade and inhibits both thrombin formation and thrombus development. Fondaparinux does not inactivate thrombin (activated Factor II) and has no effects on platelets.

At the 2.5 mg dose, fondaparinux does not affect routine coagulation tests such as activated partial thromboplastin time (aPTT), activated clotting time (ACT) or prothrombin time (PT)/International Normalised Ratio (INR) tests in plasma nor bleeding time or fibrinolytic activity. However, rare spontaneous reports of aPTT prolongation have been received.

Fondaparinux does not cross-react with sera from patients with heparin-induced thrombocytopenia.

Clinical studies

Prevention of Venous Thromboembolic Events (VTE) in patients undergoing major orthopaedic surgery of the lower limbs treated up to 9 days

The fondaparinux clinical program was designed to demonstrate the efficacy of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolic events (VTE), i.e. proximal and distal deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) in patients undergoing major orthopaedic surgery of the lower limbs such as hip fracture, major knee surgery or hip replacement surgery. Over 8,000 patients (hip fracture – 1,711, hip replacement – 5,829, major knee surgery – 1,367) were studied in controlled Phase II and III clinical studies. Fondaparinux 2.5 mg once daily started 6-8 hours postoperatively was compared with enoxaparin 40 mg once daily started 12 hours before surgery, or 30 mg twice daily started 12-24 hours after surgery.

In a pooled analysis of these studies, the recommended dose regimen of fondaparinux versus enoxaparin was associated with a significant decrease (54% [95% CI, 44 %; 63%]) in the rate of VTE evaluated up to day 11 after surgery, irrespective of the type of surgery performed. The majority of endpoint events were diagnosed by a prescheduled venography and consisted mainly of distal DVT, but the incidence of proximal DVT was also significantly reduced. The incidence of symptomatic VTE, including PE was not significantly different between treatment groups.

In studies versus enoxaparin 40 mg once daily started 12 hours before surgery, major bleeding was observed in 2.8% of fondaparinux patients treated with the recommended dose, compared to 2.6% with enoxaparin.

Prevention of Venous Thromboembolic Events (VTE) in patients undergoing hip fracture surgery treated for up to 24 days following an initial prophylaxis of 1 week

In a randomised double-blind clinical trial, 737 patients were treated with fondaparinux 2.5 mg once daily for 7 +/- 1 days following hip fracture surgery. At the end of this period, 656 patients were randomised to receive fondaparinux 2.5 mg once daily or placebo for an additional 21 +/- 2 days. Fondaparinux provided a significant reduction in the overall rate of VTE compared with placebo [3 patients (1.4%) vs 77 patients (35%), respectively]. The majority (70/80) of the recorded VTE events were venographically detected non-symptomatic cases of DVT. Fondaparinux also provided a significant reduction in the rate of symptomatic VTE (DVT, and / or PE) [1 (0.3%) vs 9 (2.7%) patients, respectively] including two fatal PE reported in the placebo group. Major bleedings, all at surgical site and none fatal, were observed in 8 patients (2.4%) treated with fondaparinux 2.5 mg compared to 2 (0.6%) with placebo.

Prevention of Venous Thromboembolic Events (VTE) in patients undergoing abdominal surgery who are judged to be at high risk of thromboembolic complications, such as patients undergoing abdominal cancer surgery

In a double-blind clinical study, 2,927 patients were randomized to receive fondaparinux 2.5mg once daily or dalteparin 5,000 IU once daily, with one 2,500 IU preoperative injection and a first 2,500 IU post-operative injection, for 7±2 days. The main sites of surgery were colonic/rectal, gastric, hepatic, cholecystectomy or other biliary. Sixty-nine percent of the patients underwent surgery for cancer. Patients under-going urological (other than kidney) or gynaecological surgery, laparoscopic surgery or vascular surgery were not included in the study.

In this study, the incidence of total VTE was 4.6% (47/1,027) with fondaparinux, versus 6.1% (62/1,021) with dalteparin: odds ratio reduction [95%CI] = -25.8% [-49.7%, 9.5%]. The difference in total VTE rates between the treatment groups, which was not statistically significant, was mainly due

to a reduction of asymptomatic distal DVT. The incidence of symptomatic DVT was similar between treatment groups: 6 patients (0.4%) in the fondaparinux group vs 5 patients (0.3%) in the dalteparin group. In the large subgroup of patients undergoing cancer surgery (69% of the patient population), the VTE rate was 4.7% in the fondaparinux group, versus 7.7% in the dalteparin group.

Major bleeding was observed in 3.4% of the patients in the fondaparinux group and in 2.4% of the dalteparin group.

Prevention of Venous Thromboembolic Events (VTE) in medical patients who are at high risk for thromboembolic complications due to restricted mobility during acute illness

In a randomised double-blind clinical trial, 839 patients were treated with fondaparinux 2.5 mg once daily or placebo for 6 to 14 days. This study included acutely ill medical patients, aged ≥ 60 years, expected to require bed rest for at least four days, and hospitalized for congestive heart failure NYHA class III/IV and/or acute respiratory illness and/or acute infectious or inflammatory disease.

Fondaparinux significantly reduced the overall rate of VTE compared to placebo [18 patients (5.6%) vs 34 patients (10.5%), respectively]. The majority of events were asymptomatic distal DVT.

Fondaparinux also significantly reduced the rate of adjudicated fatal PE [0 patients (0.0%) vs 5 patients (1.2%), respectively]. Major bleedings were observed in 1 patient (0.2%) of each group.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

After subcutaneous dosing, fondaparinux is completely and rapidly absorbed (absolute bioavailability 100%). Following a single subcutaneous injection of fondaparinux 2.5 mg to young healthy subjects, peak plasma concentration (mean C_{max} = 0.34 mg/l) is obtained 2 hours post-dosing. Plasma concentrations of half the mean C_{max} values are reached 25 minutes post-dosing.

In elderly healthy subjects, pharmacokinetics of fondaparinux are linear in the range of 2 to 8 mg by subcutaneous route. Following once daily dosing, steady state of plasma levels is obtained after 3 to 4 days with a 1.3-fold increase in C_{max} and AUC.

Mean (CV%) steady state pharmacokinetic parameters estimates of fondaparinux in patients undergoing hip replacement surgery receiving fondaparinux 2.5 mg once daily are: C_{max} (mg/l) - 0.39 (31%), T_{max} (h) - 2.8 (18%) and C_{min} (mg/l) - 0.14 (56%). In hip fracture patients, associated with their increased age, fondaparinux steady state plasma concentrations are: C_{max} (mg/l) - 0.50 (32%), C_{min} (mg/l) - 0.19 (58%).

Distribution

The distribution volume of fondaparinux is limited (7-11 litres). *In vitro*, fondaparinux is highly and specifically bound to antithrombin protein with a dose-dependant plasma concentration binding (98.6% to 97.0% in the concentration range from 0.5 to 2 mg/l). Fondaparinux does not bind significantly to other plasma proteins, including platelet factor 4 (PF4).

Since fondaparinux does not bind significantly to plasma proteins other than ATIII, no interaction with other medicinal products by protein binding displacement are expected.

Metabolism

Although not fully evaluated, there is no evidence of fondaparinux metabolism and in particular no evidence for the formation of active metabolites.

Fondaparinux does not inhibit CYP450s (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 or CYP3A4) *in vitro*. Thus, fondaparinux is not expected to interact with other medicinal products *in vivo* by inhibition of CYP-mediated metabolism.

Excretion/Elimination

The elimination half-life ($t_{1/2}$) is about 17 hours in healthy young subjects and about 21 hours in healthy elderly subjects. Fondaparinux is excreted to 64 – 77 % by the kidney as unchanged compound.

Special populations

Paediatric patients - Fondaparinux has not been investigated in this population.

Elderly patients - Renal function may decrease with age and thus, the elimination capacity for fondaparinux may be reduced in elderly. In patients >75 years undergoing orthopaedic surgery, the estimated plasma clearance was 1.2 to 1.4 times lower than in patients <65 years.

Renal impairment - Compared with patients with normal renal function (creatinine clearance > 80 ml/min), plasma clearance is 1.2 to 1.4 times lower in patients with mild renal impairment (creatinine clearance 50 to 80 ml/min) and on average 2 times lower in patients with moderate renal impairment (creatinine clearance 30 to 50 ml/min). In severe renal impairment (creatinine clearance < 30 ml/min), plasma clearance is approximately 5 times lower than in normal renal function. Associated terminal half-life values were 29 h in moderate and 72 h in patients with severe renal impairment.

Gender - No gender differences were observed after adjustment for body weight.

Race - Pharmacokinetic differences due to race have not been studied prospectively. However, studies performed in Asian (Japanese) healthy subjects did not reveal a different pharmacokinetic profile compared to Caucasian healthy subjects. Similarly, no plasma clearance differences were observed between black and Caucasian patients undergoing orthopaedic surgery.

Body weight - Plasma clearance of fondaparinux increases with body weight (9% increase per 10 kg).

Hepatic impairment - Following a single, subcutaneous dose of fondaparinux in subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Category B), total (i.e., bound and unbound) C_{max} and AUC were decreased by 22% and 39%, respectively, as compared to subjects with normal liver function. The lower plasma concentrations of fondaparinux were attributed to reduced binding to ATIII secondary to the lower ATIII plasma concentrations in subjects with hepatic impairment thereby resulting in increased renal clearance of fondaparinux. Consequently, unbound concentrations of fondaparinux are expected to be unchanged in patients with mild to moderate hepatic impairment, and therefore, no dose adjustment is necessary based on pharmacokinetics.

The pharmacokinetics of fondaparinux has not been studied in patients with severe hepatic impairment (see sections 4.2 and 4.4).

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, and genotoxicity. Animal studies are insufficient with respect to effects on toxicity to reproduction because of limited exposure.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sodium chloride
Water for injections
Hydrochloric acid
Sodium hydroxide

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

Do not freeze.

6.5 Nature and contents of container

Type I glass barrel (1 ml) affixed with a 27 gauge x 12.7 mm needle and stoppered with a bromobutyl or chlorobutyl elastomer plunger stopper.

Arixtra is available in pack sizes of 2, 7, 10 and 20 pre-filled syringes. There are two types of syringes:

- syringe with a yellow plunger and an automatic safety system
- syringe with yellow plunger and a manual safety system.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

The subcutaneous injection is administered in the same way as with a classical syringe.

Parenteral solutions should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration.

Instruction for self-administration is mentioned in the Package Leaflet.

The needle protection system of the Arixtra pre-filled syringes have been designed with a safety system to protect from needle stick injuries following injection.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBERS

EU/1/02/206/005-008 and 024-026

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 21 March 2002

Date of latest renewal: 21 March 2007

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

25 March 2009

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Arixtra ▼ 2.5 mg/0.5 ml solution for injection, pre-filled syringe.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each pre-filled syringe (0.5 ml) contains 2.5 mg of fondaparinux sodium.

Excipient(s): Contains less than 1 mmol of sodium (23 mg) per dose, and therefore is essentially sodium free.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection.

The solution is a clear and colourless liquid.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Prevention of Venous Thromboembolic Events (VTE) in patients undergoing major orthopaedic surgery of the lower limbs such as hip fracture, major knee surgery or hip replacement surgery.

Prevention of Venous Thromboembolic Events (VTE) in patients undergoing abdominal surgery who are judged to be at high risk of thromboembolic complications, such as patients undergoing abdominal cancer surgery (see section 5.1).

Prevention of Venous Thromboembolic Events (VTE) in medical patients who are judged to be at high risk for VTE and who are immobilised due to acute illness such as cardiac insufficiency and/or acute respiratory disorders, and/or acute infectious or inflammatory disease.

Treatment of unstable angina or non-ST segment elevation myocardial infarction (UA/NSTEMI) in patients for whom urgent (< 120 mins) invasive management (PCI) is not indicated (see sections 4.4 and 5.1).

Treatment of ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) in patients who are managed with thrombolytics or who initially are to receive no other form of reperfusion therapy.

4.2 Posology and method of administration

Patients undergoing major orthopaedic or abdominal surgery

The recommended dose of fondaparinux is 2.5 mg once daily administered post-operatively by subcutaneous injection.

The initial dose should be given 6 hours following surgical closure provided that haemostasis has been established.

Treatment should be continued until the risk of venous thrombo-embolism has diminished, usually until the patient is ambulant, at least 5 to 9 days after surgery. Experience shows that in patients

undergoing hip fracture surgery, the risk of VTE continues beyond 9 days after surgery. In these patients the use of prolonged prophylaxis with fondaparinux should be considered for up to an additional 24 days (see section 5.1).

Medical patients who are at high risk for thromboembolic complications based on an individual risk assessment

The recommended dose of fondaparinux is 2.5 mg once daily administered by subcutaneous injection. A treatment duration of 6-14 days has been clinically studied in medical patients (see section 5.1).

Treatment of unstable angina/non- ST segment elevation myocardial infarction (UA/NSTEMI)

The recommended dose of fondaparinux is 2.5 mg once daily, administered by subcutaneous injection. Treatment should be initiated as soon as possible following diagnosis and continued for up to a maximum of 8 days or until hospital discharge if that occurs earlier.

If a patient is to undergo percutaneous coronary intervention (PCI), unfractionated heparin (UFH) as per local practice should be administered during PCI, taking into account the patient's potential risk of bleeding, including the time since the last dose of fondaparinux (see section 4.4). The timing of restarting subcutaneous fondaparinux after sheath removal should be based on clinical judgment. In the pivotal UA/NSTEMI clinical trial, treatment with fondaparinux was restarted no earlier than 2 hours after sheath removal.

Treatment of ST segment elevation myocardial infarction (STEMI)

The recommended dose of fondaparinux is 2.5 mg once daily. The first dose of fondaparinux is administered intravenously and subsequent doses are administered by subcutaneous injection. Treatment should be initiated as soon as possible following diagnosis and continued for up to a maximum of 8 days or until hospital discharge if that occurs earlier.

If a patient is to undergo non-primary PCI, unfractionated heparin (UFH) as per local practice should be administered during PCI, taking into account the patient's potential risk of bleeding, including the time since the last dose of fondaparinux (see section 4.4). The timing of restarting subcutaneous fondaparinux after sheath removal should be based on clinical judgment. In the pivotal STEMI clinical trial, treatment with fondaparinux was restarted no earlier than 3 hours after sheath removal.

In STEMI or UA/NSTEMI patients who are to undergo coronary artery bypass graft (CABG) surgery, fondaparinux where possible, should not be given during the 24 hours before surgery and may be restarted 48 hours post-operatively.

Special populations

Prevention of VTE following Surgery

In patients undergoing surgery, timing of the first fondaparinux injection requires strict adherence in patients ≥ 75 years, and/or with body weight < 50 kg and/or with renal impairment with creatinine clearance ranging between 20 to 50 ml/min.

The first fondaparinux administration should be given not earlier than 6 hours following surgical closure. The injection should not be given unless haemostasis has been established (see section 4.4).

Renal impairment

- *Prophylaxis of VTE* - Fondaparinux should not be used in patients with creatinine clearance < 20 ml/min (see section 4.3). The dose should be reduced to 1.5 mg once daily in patients with creatinine clearance in the range of 20 to 50 ml/min (see sections 4.4 and 5.2). No dosage reduction is required for patients with mild renal impairment (creatinine clearance > 50 ml/min).

- *Treatment of UA/NSTEMI and STEMI* - fondaparinux should not be used in patients with creatinine clearance < 20 ml/min (see section 4.3). No dosage reduction is required for patients with creatinine clearance > 20 ml/min.

Hepatic impairment - No dosing adjustment is necessary in patients with either mild or moderate hepatic impairment. In patients with severe hepatic impairment, fondaparinux should be used with care as this patient group has not been studied (see sections 4.4 and 5.2).

Paediatric population - Fondaparinux is not recommended for use in children below 17 years of age due to a lack of data on safety and efficacy.

Method of administration

- *Subcutaneous administration*
Fondaparinux is administered by deep subcutaneous injection while the patient is lying down. Sites of administration should alternate between the left and the right anterolateral and left and right posterolateral abdominal wall. To avoid the loss of medicinal product when using the pre-filled syringe do not expel the air bubble from the syringe before the injection. The whole length of the needle should be inserted perpendicularly into a skin fold held between the thumb and the forefinger; the skin fold should be held throughout the injection.
- *Intravenous administration (first dose in patients with STEMI only)*
Intravenous administration should be through an existing intravenous line either directly or using a small volume (25 or 50ml) 0.9% saline minibag. To avoid the loss of medicinal product when using the pre-filled syringe do not expel the air bubble from the syringe before the injection. The intravenous tubing should be well flushed with saline after injection to ensure that all of the medicinal product is administered. If administered via a minibag, the infusion should be given over 1 to 2 minutes.

For additional instructions for use and handling and disposal see section 6.6.

4.3 Contraindications

- hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients
- active clinically significant bleeding
- acute bacterial endocarditis
- severe renal impairment defined by creatinine clearance < 20 ml/min.

4.4 Special warnings and precautions for use

Fondaparinux must not be administered intramuscularly.

Haemorrhage

Fondaparinux should be used with caution in patients who have an increased risk of haemorrhage, such as those with congenital or acquired bleeding disorders (e.g. platelet count <50,000/mm³), active ulcerative gastrointestinal disease and recent intracranial haemorrhage or shortly after brain, spinal or ophthalmic surgery and in special patient groups as outlined below.

For prevention of VTE, agents that may enhance the risk of haemorrhage should not be administered concomitantly with fondaparinux. These agents include desirudin, fibrinolytic agents, GP IIb/IIIa receptor antagonists, heparin, heparinoids, or Low Molecular Weight Heparin (LMWH). When required, concomitant therapy with vitamin K antagonist should be administered in accordance with the information of section 4.5. Other antiplatelet medicinal products (acetylsalicylic acid, dipyridamole, sulfinpyrazone, ticlopidine or clopidogrel), and NSAIDs should be used with caution. If co-administration is essential, close monitoring is necessary.

For treatment of UA/NSTEMI and STEMI, fondaparinux should be used with caution in patients who are being treated concomitantly with other agents that increase the risk of haemorrhage (such as GPIIb/IIIa inhibitors or thrombolytics).

PCI and risk of guiding catheter thrombus

In STEMI patients undergoing primary PCI, the use of fondaparinux prior to and during PCI is not recommended. Similarly, in UA/NSTEMI patients with life threatening conditions that require urgent revascularisation, the use of fondaparinux prior to and during PCI is not recommended. These are patients with refractory or recurrent angina associated with dynamic ST deviation, heart failure, life-threatening arrhythmias or haemodynamic instability.

In UA/NSTEMI and STEMI patients undergoing non-primary PCI, the use of fondaparinux as the sole anticoagulant during PCI is not recommended, therefore UFH should be used according to local practice (see section 4.2).

There are limited data on the use of UFH during non-primary PCI in patients treated with fondaparinux (see section 5.1). In those patients who underwent non-primary PCI 6-24 hours after the last dose of fondaparinux, the median dose of UFH was 8,000 IU and the incidence of major bleeding was 2% (2/98). In those patients who underwent non-primary PCI <6 hours after the last dose of fondaparinux, the median dose of UFH was 5,000 IU and the incidence of major bleeding was 4.1% (2/49).

Clinical trials have shown a low but increased risk of guiding catheter thrombus in patients treated with fondaparinux for anticoagulation during PCI compared to control. Incidences in non-primary PCI in UA/NSTEMI were 1.0% vs 0.3% (fondaparinux vs. enoxaparin) and in primary PCI in STEMI were 1.2% vs 0% (fondaparinux vs. control).

Spinal / Epidural anaesthesia

In patients undergoing major orthopaedic surgery, epidural or spinal haematomas that may result in long-term or permanent paralysis cannot be excluded with the concurrent use of fondaparinux and spinal/epidural anaesthesia or spinal puncture. The risk of these rare events may be higher with post-operative use of indwelling epidural catheters or the concomitant use of other medicinal products affecting haemostasis.

Elderly patients

The elderly population is at increased risk of bleeding. As renal function is generally decreasing with age, elderly patients may show reduced elimination and increased exposure of fondaparinux (see section 5.2). Fondaparinux should be used with caution in elderly patients (see section 4.2).

Low body weight

Patients with body weight <50 kg are at increased risk of bleeding. Elimination of fondaparinux decreases with weight. Fondaparinux should be used with caution in these patients (see section 4.2).

Renal impairment

Fondaparinux is known to be mainly excreted by the kidney.

- *Prophylaxis of VTE* - Patients with creatinine clearance <50 ml/min are at increased risk of bleeding and VTE and should be treated with caution (see sections 4.2, 4.3 and 5.2). There are limited clinical data available from patients with creatinine clearance less than 30 ml/min.
- *Treatment of UA/NSTEMI and STEMI* - For the treatment of UA/NSTEMI and STEMI, there are limited clinical data available on the use of fondaparinux 2.5mg once daily in patients with creatinine clearance between 20 and 30 ml/min. Therefore the physician should determine if the benefit of treatment outweighs the risk (see sections 4.2 and 4.3).

Severe hepatic impairment

Dosing adjustment of fondaparinux is not necessary. However, the use of fondaparinux should be considered with caution because of an increased risk of bleeding due to a deficiency of coagulation factors in patients with severe hepatic impairment (see section 4.2).

Patients with Heparin Induced Thrombocytopenia

Fondaparinux should be used with caution in patients with a history of HIT. The efficacy and safety of fondaparinux have not been formally studied in patients with HIT type II. Fondaparinux does not bind to platelet factor 4 and does not cross-react with sera from patients with Heparin Induced Thrombocytopenia (HIT) type II. However, rare spontaneous reports of HIT in patients treated with fondaparinux have been received. To date a causal association between treatment with fondaparinux and the occurrence of HIT has not been established.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Bleeding risk is increased with concomitant administration of fondaparinux and agents that may enhance the risk of haemorrhage (see section 4.4).

Oral anticoagulants (warfarin), platelet inhibitors (acetylsalicylic acid), NSAIDs (piroxicam) and digoxin did not interact with the pharmacokinetics of fondaparinux. The fondaparinux dose (10 mg) in the interaction studies was higher than the dose recommended for the present indications. Fondaparinux neither influenced the INR activity of warfarin, nor the bleeding time under acetylsalicylic acid or piroxicam treatment, nor the pharmacokinetics of digoxin at steady state.

Follow-up therapy with another anticoagulant medicinal product

If follow-up treatment is to be initiated with heparin or LMWH, the first injection should, as a general rule, be given one day after the last fondaparinux injection.

If follow up treatment with a Vitamin K antagonist is required, treatment with fondaparinux should be continued until the target INR value has been reached.

4.6 Pregnancy and lactation

There are no adequate data from the use of fondaparinux in pregnant women. Animal studies are insufficient with respect to effects on pregnancy, embryo/foetal development, parturition and postnatal development because of limited exposure. Fondaparinux should not be prescribed to pregnant women unless clearly necessary.

Fondaparinux is excreted in rat milk but it is not known whether fondaparinux is excreted in human milk. Breast-feeding is not recommended during treatment with fondaparinux. Oral absorption by the child is however unlikely.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effect on the ability to drive and to use machines have been performed.

4.8 Undesirable effects

The safety of fondaparinux 2.5 mg has been evaluated in:

- 3,595 patients undergoing major orthopaedic surgery of the lower limbs treated up to 9 days
- 327 patients undergoing hip fracture surgery treated for 3 weeks following an initial prophylaxis of 1 week
- 1,407 patients undergoing abdominal surgery treated up to 9 days
- 425 medical patients who are at risk for thromboembolic complications treated up to 14 days
- 10,057 patients undergoing treatment of UA or NSTEMI ACS
- 6,036 patients undergoing treatment of STEMI ACS.

For the prevention of VTE, the adverse reactions reported by the investigator as at least possibly related to fondaparinux are presented within each frequency grouping (very common $\geq 1/10$; common: $\geq 1/100$ to $< 1/10$; uncommon: $\geq 1/1,000$ to $< 1/100$; rare: $\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$; very rare $< 1/10,000$) and system organ class by decreasing order of seriousness; these adverse reactions should be interpreted within the surgical and medical context.

System organ class MedDRA	Undesirable effects in patients undergoing major orthopaedic surgery of lower limbs and/or abdominal surgery	Undesirable effects in medical patients
<i>Infections and infestations</i>	<i>Rare:</i> post-operative wound infection	
<i>Blood and lymphatic system disorders</i>	<i>Common:</i> post-operative haemorrhage, anaemia <i>Uncommon:</i> bleeding (epistaxis, gastrointestinal, haemoptysis, haematuria, haematoma) thrombocytopenia, purpura, thrombocythaemia, platelet abnormal, coagulation disorder	<i>Common:</i> bleeding (haematoma, haematuria, haemoptysis, gingival bleeding) <i>Uncommon:</i> anaemia
<i>Immune system disorders</i>	<i>Rare:</i> allergic reaction	
<i>Metabolism and nutrition disorders</i>	<i>Rare:</i> hypokalaemia	
<i>Nervous system disorders</i>	<i>Rare:</i> anxiety, somnolence, vertigo, dizziness, headache, confusion	
<i>Vascular disorders</i>	<i>Rare:</i> hypotension	
<i>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</i>	<i>Rare:</i> dyspnoea, coughing	<i>Uncommon:</i> dyspnoea
<i>Gastrointestinal disorders</i>	<i>Uncommon:</i> nausea, vomiting <i>Rare:</i> abdominal pain, dyspepsia, gastritis, constipation, diarrhoea	
<i>Hepatobiliary disorders</i>	<i>Uncommon:</i> hepatic enzymes increased, hepatic function abnormal <i>Rare:</i> bilirubinaemia	

<i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>	<i>Uncommon:</i> rash, pruritus	<i>Uncommon:</i> rash, pruritus
<i>General disorders and administration site conditions</i>	<i>Uncommon:</i> oedema, oedema peripheral, fever, wound secretion <i>Rare:</i> chest pain, fatigue, hot flushes, leg pain, oedema genital, flushing, syncope	<i>Uncommon:</i> chest pain

In other studies or in post-marketing experience, rare cases of intracranial / intracerebral and retroperitoneal bleedings have been reported.

The adverse event profile reported in the ACS program is consistent with the adverse drug reactions identified for VTE prophylaxis.

Bleeding was a commonly reported event in patients with UA/NSTEMI and STEMI. The incidence of adjudicated major bleeding was 2.1% (fondaparinux) vs. 4.1% (enoxaparin) up to and including Day 9 in the Phase III UA/NSTEMI study, and the incidence of adjudicated severe haemorrhage by modified TIMI criteria was 1.1% (fondaparinux) vs. 1.4% (control [UFH/placebo]) up to and including Day 9 in the Phase III STEMI study.

In the Phase III UA/NSTEMI study, the most commonly reported non-bleeding adverse events (reported in at least 1% of subjects on fondaparinux) were headache, chest pain and atrial fibrillation.

In the Phase III study in STEMI patients, the most commonly reported non-bleeding adverse events (reported in at least 1% of subjects on fondaparinux) were atrial fibrillation, pyrexia, chest pain, headache, ventricular tachycardia, vomiting, and hypotension.

4.9 Overdose

Fondaparinux doses above the recommended regimen may lead to an increased risk of bleeding. There is no known antidote to fondaparinux.

Overdose associated with bleeding complications should lead to treatment discontinuation and search for the primary cause. Initiation of appropriate therapy such as surgical haemostasis, blood replacements, fresh plasma transfusion, plasmapheresis should be considered.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antithrombotic agents.
ATC code: B01AX05

Pharmacodynamic effects

Fondaparinux is a synthetic and selective inhibitor of activated Factor X (Xa). The antithrombotic activity of fondaparinux is the result of antithrombin III (ATIII) mediated selective inhibition of Factor Xa. By binding selectively to ATIII, fondaparinux potentiates (about 300 times) the innate neutralization of Factor Xa by ATIII. Neutralisation of Factor Xa interrupts the blood coagulation cascade and inhibits both thrombin formation and thrombus development. Fondaparinux does not inactivate thrombin (activated Factor II) and has no effects on platelets.

At the 2.5 mg dose, fondaparinux does not affect routine coagulation tests such as activated partial thromboplastin time (aPTT), activated clotting time (ACT) or prothrombin time (PT)/International Normalised Ratio (INR) tests in plasma nor bleeding time or fibrinolytic activity. However, rare spontaneous reports of aPTT prolongation have been received.

Fondaparinux does not cross-react with sera from patients with heparin-induced thrombocytopenia.

Clinical studies

Prevention of Venous Thromboembolic Events (VTE) in patients undergoing major orthopaedic surgery of the lower limbs treated up to 9 days

The fondaparinux clinical program was designed to demonstrate the efficacy of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolic events (VTE), i.e. proximal and distal deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) in patients undergoing major orthopaedic surgery of the lower limbs such as hip fracture, major knee surgery or hip replacement surgery. Over 8,000 patients (hip fracture – 1,711, hip replacement – 5,829, major knee surgery – 1,367) were studied in controlled Phase II and III clinical studies. Fondaparinux 2.5 mg once daily started 6-8 hours postoperatively was compared with enoxaparin 40 mg once daily started 12 hours before surgery, or 30 mg twice daily started 12-24 hours after surgery.

In a pooled analysis of these studies, the recommended dose regimen of fondaparinux versus enoxaparin was associated with a significant decrease (54% [95% CI, 44 %; 63%]) in the rate of VTE evaluated up to day 11 after surgery, irrespective of the type of surgery performed. The majority of endpoint events were diagnosed by a prescheduled venography and consisted mainly of distal DVT, but the incidence of proximal DVT was also significantly reduced. The incidence of symptomatic VTE, including PE was not significantly different between treatment groups.

In studies versus enoxaparin 40 mg once daily started 12 hours before surgery, major bleeding was observed in 2.8% of fondaparinux patients treated with the recommended dose, compared to 2.6% with enoxaparin.

Prevention of Venous Thromboembolic Events (VTE) in patients undergoing hip fracture surgery treated for up to 24 days following an initial prophylaxis of 1 week

In a randomised double-blind clinical trial, 737 patients were treated with fondaparinux 2.5 mg once daily for 7 +/- 1 days following hip fracture surgery. At the end of this period, 656 patients were randomised to receive fondaparinux 2.5 mg once daily or placebo for an additional 21 +/- 2 days. Fondaparinux provided a significant reduction in the overall rate of VTE compared with placebo [3 patients (1.4%) vs 77 patients (35%), respectively]. The majority (70/80) of the recorded VTE events were venographically detected non-symptomatic cases of DVT. Fondaparinux also provided a significant reduction in the rate of symptomatic VTE (DVT, and / or PE) [1 (0.3%) vs 9 (2.7%) patients, respectively] including two fatal PE reported in the placebo group. Major bleedings, all at surgical site and none fatal, were observed in 8 patients (2.4%) treated with fondaparinux 2.5 mg compared to 2 (0.6%) with placebo.

Prevention of Venous Thromboembolic Events (VTE) in patients undergoing abdominal surgery who are judged to be at high risk of thromboembolic complications, such as patients undergoing abdominal cancer surgery

In a double-blind clinical study, 2,927 patients were randomized to receive fondaparinux 2.5mg once daily or dalteparin 5,000 IU once daily, with one 2,500 IU preoperative injection and a first 2,500 IU post-operative injection, for 7±2 days. The main sites of surgery were colonic/rectal, gastric, hepatic, cholecystectomy or other biliary. Sixty-nine percent of the patients underwent surgery for cancer. Patients under-going urological (other than kidney) or gynaecological surgery, laparoscopic surgery or vascular surgery were not included in the study.

In this study, the incidence of total VTE was 4.6% (47/1,027) with fondaparinux, versus 6.1%: (62/1,021) with dalteparin: odds ratio reduction [95%CI] = -25.8% [-49.7%, 9.5%]. The difference in total VTE rates between the treatment groups, which was not statistically significant, was mainly due

to a reduction of asymptomatic distal DVT. The incidence of symptomatic DVT was similar between treatment groups: 6 patients (0.4%) in the fondaparinux group vs 5 patients (0.3%) in the dalteparin group. In the large subgroup of patients undergoing cancer surgery (69% of the patient population), the VTE rate was 4.7% in the fondaparinux group, versus 7.7% in the dalteparin group.

Major bleeding was observed in 3.4% of the patients in the fondaparinux group and in 2.4% of the dalteparin group.

Prevention of Venous Thromboembolic Events (VTE) in medical patients who are at high risk for thromboembolic complications due to restricted mobility during acute illness

In a randomised double-blind clinical trial, 839 patients were treated with fondaparinux 2.5 mg once daily or placebo for 6 to 14 days. This study included acutely ill medical patients, aged ≥ 60 years, expected to require bed rest for at least four days, and hospitalized for congestive heart failure NYHA class III/IV and/or acute respiratory illness and/or acute infectious or inflammatory disease.

Fondaparinux significantly reduced the overall rate of VTE compared to placebo [18 patients (5.6%) vs 34 patients (10.5%), respectively]. The majority of events were asymptomatic distal DVT.

Fondaparinux also significantly reduced the rate of adjudicated fatal PE [0 patients (0.0%) vs 5 patients (1.2%), respectively]. Major bleedings were observed in 1 patient (0.2%) of each group.

Treatment of unstable angina or non-ST segment elevation myocardial infarction (UA/NSTEMI)

OASIS 5 was a double-blind, randomised, non-inferiority study with fondaparinux 2.5 mg subcutaneously once daily versus enoxaparin 1 mg/kg subcutaneously twice daily in approximately 20,000 patients with UA/NSTEMI. All patients received standard medical treatment for UA/NSTEMI, with 34% of patients undergoing PCI and 9% undergoing CABG. The mean treatment duration was 5.5 days in the fondaparinux group and 5.2 days in the enoxaparin group. If PCI was performed, patients received either intravenous fondaparinux (fondaparinux patients) or weight adjusted intravenous UFH (enoxaparin patients) as adjunctive therapy, dependent on the timing of the last subcutaneous dose and planned use of GP IIb/IIIa inhibitor. The mean age of the patients was 67 years, and approximately 60% were at least 65 years old. Approximately 40% and 17% of patients had mild (creatinine clearance ≥ 50 to <80 ml/min) or moderate (creatinine clearance ≥ 30 to <50 ml/min) renal impairment, respectively.

The primary adjudicated endpoint was a composite of death, myocardial infarction (MI) and refractory ischaemia (RI) within 9 days of randomisation. Of the patients in the fondaparinux group, 5.8% experienced an event by Day 9 compared to 5.7% for enoxaparin-treated patients (hazard ratio 1.01, 95% CI, 0.90, 1.13, one-sided non-inferiority p value = 0.003).

By Day 30, the incidence of all cause mortality was significantly reduced from 3.5% on enoxaparin to 2.9% on fondaparinux (hazard ratio 0.83, 95% CI, 0.71;0.97, p = 0.02). The effects on the incidence of MI and RI were not statistically different between the fondaparinux and enoxaparin treatment groups.

At Day 9 the incidence of major bleeding on fondaparinux and enoxaparin was 2.1% and 4.1%, respectively (hazard ratio 0.52, 95% CI, 0.44;0.61, p < 0.001).

The efficacy findings and results on major bleeding were consistent across prespecified subgroups such as elderly, renally impaired patients, type of concomitant platelet aggregation inhibitors (aspirin, thienopyridines or GP IIb/IIIa inhibitors).

In the subgroup of patients treated with fondaparinux or enoxaparin who underwent PCI, 8.8% and 8.2% of patients respectively, experience death/MI/RI within 9 days of randomisation (hazard ratio 1.08, 95% CI, 0.92;1.27). In this subgroup, the incidence of major bleeding on fondaparinux and enoxaparin at Day 9 was 2.2% and 5.0% respectively (hazard ratio 0.43, 95% CI, 0.33;0.57).

Treatment of ST segment elevation myocardial infarction (STEMI)

OASIS 6 was a double blind, randomised study assessing the safety and efficacy of fondaparinux 2.5 mg once daily, versus usual care (placebo (47%) or UFH (53%)) in approximately 12,000 patients with STEMI. All patients received standard treatments for STEMI, including primary PCI (31%),

thrombolytics (45%) or no reperfusion (24%). Of the patients treated with a thrombolytic, 84% were treated with a non-fibrin specific agent (primarily streptokinase). The mean treatment duration was 6.2 days on fondaparinux. The mean age of the patients was 61 years, and approximately 40% were at least 65 years old. Approximately 40% and 14% of patients had mild (creatinine clearance ≥ 50 to < 80 ml/min) or moderate (creatinine clearance ≥ 30 to < 50 ml/min) renal impairment, respectively.

The primary adjudicated endpoint was a composite of death and recurrent MI (re-MI) within 30 days of randomisation. The incidence of death/re-MI at Day 30 was significantly reduced from 11.1% for the control group to 9.7% for the fondaparinux group (hazard ratio 0.86, 95% CI, 0.77, 0.96, $p = 0.008$). In the predefined stratum comparing fondaparinux to placebo (i.e patients treated with non-fibrin specific lytics (77.3%), no reperfusion (22%), fibrin-specific lytics (0.3%), primary PCI (0.4%)), the incidence of death/re-MI at Day 30 was significantly reduced from 14.0% on placebo to 11.3% (hazard ratio 0.80, 95% CI, 0.69, 0.93, $p = 0.003$). In the predefined stratum comparing fondaparinux to UFH (patients treated with primary PCI (58.5%), fibrin-specific lytics (13%), non-fibrin-specific lytics (2.6%) and no reperfusion (25.9%)), the effects of fondaparinux and UFH on the incidence of death/re-MI at Day 30 were not statistically different: respectively, 8.3% vs 8.7% (hazard ratio 0.94, 95% CI, 0.79, 1.11 $p = 0.460$). However, in this stratum, in the subgroup of indicated population undergoing thrombolysis or no reperfusion (i.e patients not undergoing primary PCI), the incidence of death/re-MI at Day 30 was significantly reduced from 14.3% on UFH to 11.5% with fondaparinux (hazard ratio 0.79, 95% CI, 0.64, 0.98, $p = 0.03$).

The incidence of all cause mortality at Day 30 was also significantly reduced from 8.9% for the control group to 7.8% in the fondaparinux group (hazard ratio 0.87, 95% CI, 0.77;0.98, $p = 0.02$). The difference in mortality was statistically significant in stratum 1 (placebo comparator) but not in stratum 2 (UFH comparator). The mortality benefit shown in the fondaparinux group was maintained until the end of follow-up at Day 180.

In patients who were revascularised with a thrombolytic, fondaparinux significantly reduced the incidence of death/re-MI at Day 30 from 13.6% for the control group to 10.9% (hazard ratio 0.79, 95%CI, 0.68;0.93, $p = 0.003$). Among patients initially not reperfused, the incidence of death/re-MI at Day 30 was significantly reduced from 15% for the control group to 12.1% for the fondaparinux group (hazard ratio 0.79, 95% CI, 0.65;0.97, $p = 0.023$). In patients treated with primary PCI, the incidence of death/re-MI at Day 30 was not statistically different between the two groups [6.0% in fondaparinux group vs 4.8% in the control group; hazard ratio 1.26, 95% CI, 0.96, 1.66].

By Day 9, 1.1% of patients treated with fondaparinux and 1.4% of control patients experienced a severe haemorrhage. In patients given a thrombolytic, severe haemorrhage occurred in 1.3% of the fondaparinux patients and in 2.0% of controls. In patients initially not reperfused, the incidence of severe haemorrhage was 1.2% for fondaparinux vs 1.5% for controls. For patients receiving primary PCI, the incidence of severe haemorrhage was 1.0% for fondaparinux and 0.4% for controls.

The efficacy findings and results on severe haemorrhage were consistent across prespecified subgroups such as elderly, renally impaired patients, type of concomitant platelet aggregation inhibitors (aspirin, thienopyridines).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

After subcutaneous dosing, fondaparinux is completely and rapidly absorbed (absolute bioavailability 100%). Following a single subcutaneous injection of fondaparinux 2.5 mg to young healthy subjects, peak plasma concentration (mean $C_{max} = 0.34$ mg/l) is obtained 2 hours post-dosing. Plasma concentrations of half the mean C_{max} values are reached 25 minutes post-dosing.

In elderly healthy subjects, pharmacokinetics of fondaparinux are linear in the range of 2 to 8 mg by subcutaneous route. Following once daily subcutaneous dosing, steady state of plasma levels is obtained after 3 to 4 days with a 1.3-fold increase in C_{max} and AUC.

Mean (CV%) steady state pharmacokinetic parameters estimates of fondaparinux in patients undergoing hip replacement surgery receiving fondaparinux 2.5 mg once daily are: C_{max} (mg/l) - 0.39 (31%), T_{max} (h) - 2.8 (18%) and C_{min} (mg/l) - 0.14 (56%). In hip fracture patients, associated with their increased age, fondaparinux steady state plasma concentrations are: C_{max} (mg/l) - 0.50 (32%), C_{min} (mg/l) - 0.19 (58%).

Distribution

The distribution volume of fondaparinux is limited (7-11 litres). *In vitro*, fondaparinux is highly and specifically bound to antithrombin protein with a dose-dependant plasma concentration binding (98.6% to 97.0% in the concentration range from 0.5 to 2 mg/l). Fondaparinux does not bind significantly to other plasma proteins, including platelet factor 4 (PF4).

Since fondaparinux does not bind significantly to plasma proteins other than ATIII, no interaction with other medicinal products by protein binding displacement are expected.

Metabolism

Although not fully evaluated, there is no evidence of fondaparinux metabolism and in particular no evidence for the formation of active metabolites.

Fondaparinux does not inhibit CYP450s (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 or CYP3A4) *in vitro*. Thus, fondaparinux is not expected to interact with other medicinal products *in vivo* by inhibition of CYP-mediated metabolism.

Excretion/Elimination

The elimination half-life ($t_{1/2}$) is about 17 hours in healthy young subjects and about 21 hours in healthy elderly subjects. Fondaparinux is excreted to 64 – 77 % by the kidney as unchanged compound.

Special populations

Paediatric patients - Fondaparinux has not been investigated in this population.

Elderly patients - Renal function may decrease with age and thus, the elimination capacity for fondaparinux may be reduced in elderly. In patients >75 years undergoing orthopaedic surgery, the estimated plasma clearance was 1.2 to 1.4 times lower than in patients <65 years.

Renal impairment - Compared with patients with normal renal function (creatinine clearance > 80 ml/min), plasma clearance is 1.2 to 1.4 times lower in patients with mild renal impairment (creatinine clearance 50 to 80 ml/min) and on average 2 times lower in patients with moderate renal impairment (creatinine clearance 30 to 50 ml/min). In severe renal impairment (creatinine clearance < 30 ml/min), plasma clearance is approximately 5 times lower than in normal renal function. Associated terminal half-life values were 29 h in moderate and 72 h in patients with severe renal impairment.

Gender - No gender differences were observed after adjustment for body weight.

Race - Pharmacokinetic differences due to race have not been studied prospectively. However, studies performed in Asian (Japanese) healthy subjects did not reveal a different pharmacokinetic profile compared to Caucasian healthy subjects. Similarly, no plasma clearance differences were observed between black and Caucasian patients undergoing orthopaedic surgery.

Body weight - Plasma clearance of fondaparinux increases with body weight (9% increase per 10 kg).

Hepatic impairment - Following a single, subcutaneous dose of fondaparinux in subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Category B), total (i.e., bound and unbound) C_{max} and AUC were decreased by 22% and 39%, respectively, as compared to subjects with normal liver function. The lower plasma concentrations of fondaparinux were attributed to reduced binding to ATIII secondary to the lower ATIII plasma concentrations in subjects with hepatic impairment thereby

resulting in increased renal clearance of fondaparinux. Consequently, unbound concentrations of fondaparinux are expected to be unchanged in patients with mild to moderate hepatic impairment, and therefore, no dose adjustment is necessary based on pharmacokinetics.

The pharmacokinetics of fondaparinux has not been studied in patients with severe hepatic impairment (see sections 4.2 and 4.4).

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, and genotoxicity. Animal studies are insufficient with respect to effects on toxicity to reproduction because of limited exposure.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sodium chloride
Water for injections
Hydrochloric acid
Sodium hydroxide

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

3 years.

If fondaparinux sodium is added to a 0.9% saline minibag it should ideally be infused immediately, but can be stored at room temperature for up to 24 hours.

6.4 Special precautions for storage

Do not freeze.

6.5 Nature and contents of container

Type I glass barrel (1 ml) affixed with a 27 gauge x 12.7 mm needle and stoppered with a bromobutyl or chlorobutyl elastomer plunger stopper.

Arixtra is available in pack sizes of 2, 7, 10 and 20 pre-filled syringes. There are two types of syringes:

- syringe with a blue plunger and an automatic safety system
- syringe with blue plunger and a manual safety system.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

The subcutaneous injection is administered in the same way as with a classical syringe. Intravenous administration should be through an existing intravenous line either directly or using a small volume (25 or 50ml) 0.9% saline minibag.

Parenteral solutions should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration.

Instruction on self-administration by subcutaneous injection is included in the Package Leaflet.

The needle protection system of the Arixtra pre-filled syringes have been designed with a safety system to protect from needle stick injuries following injection.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBERS

EU/1/02/206/001-004 and 021-023

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 21 March 2002

Date of latest renewal: 21 March 2007

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

25 March 2009

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Arixtra ▼ 5 mg/0.4 ml solution for injection, pre-filled syringe.
Arixtra ▼ 7.5 mg/0.6 ml solution for injection, pre-filled syringe.
Arixtra ▼ 10 mg/0.8 ml solution for injection, pre-filled syringe.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each pre-filled syringe contains 5 mg, 7.5 mg or 10 mg of fondaparinux sodium in 0.4 ml, 0.6 ml or 10ml solution for injection.

Excipient(s): Contains less than 1 mmol of sodium (23 mg) per dose, and therefore is essentially sodium free.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection.
The solution is a clear and colourless to slightly yellow liquid.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Treatment of acute Deep Vein Thrombosis (DVT) and treatment of acute Pulmonary Embolism (PE), except in haemodynamically unstable patients or patients who require thrombolysis or pulmonary embolectomy.

4.2 Posology and method of administration

The recommended dose of fondaparinux is 7.5 mg (patients with body weight ≥ 50 , ≤ 100 kg) once daily administered by subcutaneous injection. For patients with body weight < 50 kg, the recommended dose is 5 mg. For patients with body weight > 100 kg, the recommended dose is 10 mg.

Treatment should be continued for at least 5 days and until adequate oral anticoagulation is established (International Normalised Ratio 2 to 3). Concomitant oral anticoagulation treatment should be initiated as soon as possible and usually within 72 hours. The average duration of administration in clinical trials was 7 days and the clinical experience from treatment beyond 10 days is limited.

Special populations

Elderly patients - No dosing adjustment is necessary. In patients ≥ 75 years, fondaparinux should be used with care, as renal function decreases with age (see section 4.4).

Renal impairment - Fondaparinux should be used with caution in patients with moderate renal impairment (see section 4.4).

There is no experience in the subgroup of patients with *both* high body weight (>100 kg) and moderate renal impairment (creatinine clearance 30-50 ml/min). In this subgroup, after an initial 10 mg daily

dose, a reduction of the daily dose to 7.5 mg may be considered, based on pharmacokinetic modelling (see section 4.4).

Fondaparinux should not be used in patients with severe renal impairment (creatinine clearance < 30 ml/min) (see section 4.3).

Hepatic impairment - No dosing adjustment is necessary in patients with either mild or moderate hepatic impairment. In patients with severe hepatic impairment, fondaparinux should be used with care as this patient group has not been studied (see sections 4.4 and 5.2).

Paediatric population - Fondaparinux is not recommended for use in children below 17 years of age due to a lack of data on safety and efficacy.

Method of administration

Fondaparinux is administered by deep subcutaneous injection while the patient is lying down. Sites of administration should alternate between the left and the right anterolateral and left and right posterolateral abdominal wall. To avoid the loss of medicinal product when using the pre-filled syringe do not expel the air bubble from the syringe before the injection. The whole length of the needle should be inserted perpendicularly into a skin fold held between the thumb and the forefinger; the skin fold should be held throughout the injection.

For additional instructions for use and handling and disposal see section 6.6.

4.3 Contraindications

- hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients
- active clinically significant bleeding
- acute bacterial endocarditis
- severe renal impairment defined by creatinine clearance < 30 ml/min.

4.4 Special warnings and precautions for use

Fondaparinux is intended for subcutaneous use only. Do not administer intramuscularly.

There is limited experience from treatment with fondaparinux in haemodynamically unstable patients and no experience in patients requiring thrombolysis, embolectomy or insertion of a vena cava filter.

Haemorrhage

Fondaparinux should be used with caution in patients who have an increased risk of haemorrhage, such as those with congenital or acquired bleeding disorders (e.g. platelet count <50,000/mm³), active ulcerative gastrointestinal disease and recent intracranial haemorrhage or shortly after brain, spinal or ophthalmic surgery and in special patient groups as outlined below.

As for other anticoagulants, fondaparinux should be used with caution in patients who have undergone recent surgery (<3 days) and only once surgical haemostasis has been established.

Agents that may enhance the risk of haemorrhage should not be administered concomitantly with fondaparinux. These agents include desirudin, fibrinolytic agents, GP IIb/IIIa receptor antagonists, heparin, heparinoids, or Low Molecular Weight Heparin (LMWH). During treatment of VTE, concomitant therapy with vitamin K antagonist should be administered in accordance with the information of Section 4.5. Other antiplatelet medicinal products (acetylsalicylic acid, dipyridamole, sulfinpyrazone, ticlopidine or clopidogrel), and NSAIDs should be used with caution. If co-administration is essential, close monitoring is necessary.

Spinal / Epidural anaesthesia

In patients receiving fondaparinux for treatment of VTE rather than prophylaxis, spinal/epidural anaesthesia in case of surgical procedures should not be used.

Elderly patients

The elderly population is at increased risk of bleeding. As renal function generally decreases with age, elderly patients may show reduced elimination and increased exposure of fondaparinux (see section 5.2). Incidences of bleeding events in patients receiving the recommended regimen in the treatment of DVT or PE and aged <65 years, 65-75 and >75 years were 3.0 %, 4.5 % and 6.5 %, respectively. The corresponding incidences in patients receiving the recommended regimen of enoxaparin in the treatment of DVT were 2.5%, 3.6% and 8.3% respectively, while the incidences in patients receiving the recommended regimen of UFH in the treatment of PE were 5.5%, 6.6% and 7.4%, respectively. Fondaparinux should be used with caution in elderly patients (see section 4.2).

Low body weight

Clinical experience is limited in patients with body weight <50 kg. Fondaparinux should be used with caution at a daily dose of 5 mg in this population (see sections 4.2 and 5.2).

Renal impairment

The risk of bleeding increases with increasing renal impairment. Fondaparinux is known to be excreted mainly by the kidney. Incidences of bleeding events in patients receiving the recommended regimen in the treatment of DVT or PE with normal renal function, mild renal impairment, moderate renal impairment and severe renal impairment were 3.0 % (34/1,132), 4.4 % (32/733), 6.6% (21/318), and 14.5 % (8/55) respectively. The corresponding incidences in patients receiving the recommended regimen of enoxaparin in the treatment of DVT were 2.3% (13/559), 4.6% (17/368), 9.7% (14/145) and 11.1% (2/18) respectively, and in patients receiving the recommended regimen of unfractionated heparin in the treatment of PE were 6.9% (36/523), 3.1% (11/352), 11.1% (18/162) and 10.7% (3/28), respectively.

Fondaparinux is contra-indicated in severe renal impairment (creatinine clearance <30 ml/min) and should be used with caution in patients with moderate renal impairment (creatinine clearance 30-50 ml/min). The duration of treatment should not exceed that evaluated during clinical trial (mean 7 days) (see sections 4.2, 4.3 and 5.2).

There is no experience in the subgroup of patients with both high body weight (>100 kg) and moderate renal impairment (creatinine clearance 30-50 ml/min). Fondaparinux should be used with care in these patients. After an initial 10 mg daily dose, a reduction of the daily dose to 7.5 mg may be considered, based on pharmacokinetic modelling (see section 4.2).

Severe hepatic impairment

The use of fondaparinux should be considered with caution because of an increased risk of bleeding due to a deficiency of coagulation factors in patients with severe hepatic impairment (see section 4.2).

Patients with Heparin Induced Thrombocytopenia

Fondaparinux should be used with caution in patients with a history of HIT. The efficacy and safety of fondaparinux have not been formally studied in patients with HIT type II. Fondaparinux does not bind to platelet factor 4 and does not cross-react with sera from patients with Heparin Induced Thrombocytopenia (HIT) type II. However, rare spontaneous reports of HIT in patients treated with fondaparinux have been received. To date a causal association between treatment with fondaparinux and the occurrence of HIT has not been established.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Bleeding risk is increased with concomitant administration of fondaparinux and agents that may enhance the risk of haemorrhage (see section 4.4).

In clinical studies performed with fondaparinux, oral anticoagulants (warfarin) did not interact with the pharmacokinetics of fondaparinux; at the 10 mg dose used in the interaction studies, fondaparinux did not influence the anticoagulation monitoring (INR) activity of warfarin.

Platelet inhibitors (acetylsalicylic acid), NSAIDs (piroxicam) and digoxin did not interact with the pharmacokinetics of fondaparinux. At the 10 mg dose used in the interaction studies, fondaparinux did not influence the bleeding time under acetylsalicylic acid or piroxicam treatment, nor the pharmacokinetics of digoxin at steady state.

4.6 Pregnancy and lactation

No clinical data on exposed pregnancies are available. Animal studies are insufficient with respect to effects on pregnancy, embryo/foetal development, parturition and postnatal development because of limited exposure. Fondaparinux should not be prescribed to pregnant women unless clearly necessary.

Fondaparinux is excreted in rat milk but it is not known whether fondaparinux is excreted in human milk. Breast-feeding is not recommended during treatment with fondaparinux. Oral absorption by the child is however unlikely.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effect on the ability to drive and to use machines have been performed.

4.8 Undesirable effects

The safety of fondaparinux has been evaluated in 2,517 patients treated for Venous Thrombo-Embolism and treated with fondaparinux for an average of 7 days. The most common adverse reactions were bleeding complications (see section 4.4).

The adverse reactions reported by the investigator as at least possibly related to fondaparinux are presented within each frequency grouping (very common $\geq 1/10$; common: $\geq 1/100$ to $< 1/10$; uncommon: $\geq 1/1,000$ to $< 1/100$; rare: $\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$; very rare $< 1/10,000$) and system organ class by decreasing order of seriousness.

System organ class MedDRA	Undesirable effects in patients treated for VTE ¹
<i>Blood and lymphatic system disorders</i>	<i>Common:</i> bleeding (gastrointestinal, haematuria, haematoma, epistaxis, haemoptysis, utero-vaginal haemorrhage, haemarthrosis, ocular, purpura, bruise) <i>Uncommon:</i> anaemia, thrombocytopaenia <i>Rare:</i> other bleeding (hepatic, retroperitoneal, intracranial/intracerebral), thrombocythaemia
<i>Immune system disorders</i>	<i>Rare:</i> allergic reaction
<i>Metabolism and nutrition disorders</i>	<i>Rare:</i> non-protein-nitrogen (Npn) ² increased
<i>Nervous system disorders</i>	<i>Uncommon:</i> headache <i>Rare:</i> dizziness

<i>Gastrointestinal disorders</i>	<i>Uncommon:</i> nausea, vomiting
<i>Hepatobiliary disorders</i>	<i>Uncommon:</i> abnormal liver function
<i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>	<i>Rare:</i> rash erythematous
<i>General disorders and administration site conditions</i>	<i>Uncommon:</i> pain, oedema, <i>Rare:</i> reaction at injection site

(1) Isolated AEs have not been considered except if they were medically relevant.

(2) Npn stands for non-protein-nitrogen such as urea, uric acid, amino acid, etc.

4.9 Overdose

Fondaparinux doses above the recommended regimen may lead to an increased risk of bleeding. There is no known antidote to fondaparinux.

Overdose associated with bleeding complications should lead to treatment discontinuation and search for the primary cause. Initiation of appropriate therapy such as surgical haemostasis, blood replacements, fresh plasma transfusion, plasmapheresis should be considered.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antithrombotic agents.

ATC code: B01AX05

Pharmacodynamic effects

Fondaparinux is a synthetic and selective inhibitor of activated Factor X (Xa). The antithrombotic activity of fondaparinux is the result of antithrombin III (antithrombin) mediated selective inhibition of Factor Xa. By binding selectively to antithrombin, fondaparinux potentiates (about 300 times) the innate neutralization of Factor Xa by antithrombin. Neutralisation of Factor Xa interrupts the blood coagulation cascade and inhibits both thrombin formation and thrombus development. Fondaparinux does not inactivate thrombin (activated Factor II) and has no effects on platelets.

At the doses used for treatment, fondaparinux does not, to a clinically relevant extent, affect routine coagulation tests such as activated partial thromboplastin time (aPTT), activated clotting time (ACT) or prothrombin time (PT)/International Normalised Ratio (INR) tests in plasma nor bleeding time or fibrinolytic activity. However, rare spontaneous reports of aPTT prolongation have been received. At higher doses, moderate changes in aPTT can occur. At the 10 mg dose used in interaction studies, fondaparinux did not significantly influence the anticoagulation activity (INR) of warfarin.

Fondaparinux does not cross-react with sera from patients with heparin-induced thrombocytopenia.

Clinical studies

The fondaparinux clinical program in treatment of Venous Thromboembolism was designed to demonstrate the efficacy of fondaparinux for the treatment of deep vein thrombosis (DVT) and

pulmonary embolism (PE). Over 4,874 patients were studied in controlled Phase II and III clinical studies.

Treatment of Deep Venous Thrombosis

In a randomised, double-blind, clinical trial in patients with a confirmed diagnosis of acute symptomatic DVT, fondaparinux 5 mg (body weight < 50 kg), 7.5 mg (body weight ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) or 10 mg (body weight >100 kg) SC once daily was compared to enoxaparin sodium 1 mg/kg SC twice daily. A total of 2,192 patients were treated; for both groups, patients were treated for at least 5 days and up to 26 days (mean 7 days). Both treatment groups received Vitamin K antagonist therapy usually initiated within 72 hours after the first study drug administration and continued for 90 ± 7 days, with regular dose adjustments to achieve an INR of 2-3. The primary efficacy endpoint was the composite of confirmed symptomatic recurrent non-fatal VTE and fatal VTE reported up to Day 97. Treatment with fondaparinux was demonstrated to be non-inferior to enoxaparin (VTE rates 3.9% and 4.1%, respectively).

Major bleeding during the initial treatment period was observed in 1.1% of fondaparinux patients, compared to 1.2% with enoxaparin.

Treatment of Pulmonary Embolism

A randomised, open-label, clinical trial was conducted in patients with acute symptomatic PE. The diagnosis was confirmed by objective testing (lung scan, pulmonary angiography or spiral CT scan). Patients who required thrombolysis or embolectomy or vena cava filter were excluded. Randomised patients could have been pre-treated with UFH during the screening phase but patients treated for more than 24 hours with therapeutic dose of anticoagulant or with uncontrolled hypertension were excluded. Fondaparinux 5 mg (body weight < 50 kg), 7.5 mg (body weight ≥ 50kg, ≤ 100 kg) or 10 mg (body weight >100 kg) SC once daily was compared to unfractionated heparin IV bolus (5,000 IU) followed by a continuous IV infusion adjusted to maintain 1.5–2.5 times aPTT control value. A total of 2,184 patients were treated; for both groups, patients were treated for at least 5 days and up to 22 days (mean 7 days). Both treatment groups received Vitamin K antagonist therapy usually initiated within 72 hours after the first study drug administration and continued for 90 ± 7 days, with regular dose adjustments to achieve an INR of 2-3. The primary efficacy endpoint was the composite of confirmed symptomatic recurrent non-fatal VTE and fatal VTE reported up to Day 97. Treatment with fondaparinux was demonstrated to be non-inferior to unfractionated heparin (VTE rates 3.8% and 5.0%, respectively).

Major bleeding during the initial treatment period was observed in 1.3% of fondaparinux patients, compared to 1.1% with unfractionated heparin.

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetics of fondaparinux sodium are derived from fondaparinux plasma concentrations quantified via anti factor Xa activity. Only fondaparinux can be used to calibrate the anti-Xa assay (the international standards of heparin or LMWH are not appropriate for this use). As a result, the concentration of fondaparinux is expressed as milligrams (mg).

Absorption

After subcutaneous dosing, fondaparinux is completely and rapidly absorbed (absolute bioavailability 100%). Following a single subcutaneous injection of fondaparinux 2.5 mg to young healthy subjects, peak plasma concentration (mean C_{max} = 0.34 mg/l) is obtained 2 hours post-dosing. Plasma concentrations of half the mean C_{max} values are reached 25 minutes post-dosing.

In elderly healthy subjects, pharmacokinetics of fondaparinux is linear in the range of 2 to 8 mg by subcutaneous route. Following once daily dosing, steady state of plasma levels is obtained after 3 to 4 days with a 1.3-fold increase in C_{max} and AUC.

Mean (CV%) steady state pharmacokinetic parameters estimates of fondaparinux in patients undergoing hip replacement surgery receiving fondaparinux 2.5 mg once daily are: C_{max} (mg/l) - 0.39 (31%), T_{max} (h) - 2.8 (18%) and C_{min} (mg/l) - 0.14 (56%). In hip fracture patients, associated with their increased age, fondaparinux steady state plasma concentrations are: C_{max} (mg/l) - 0.50 (32%), C_{min} (mg/l) - 0.19 (58%).

In DVT and PE treatment, patients receiving fondaparinux 5 mg (body weight <50 kg), 7.5 mg (body weight 50-100 kg inclusive) and 10 mg (body weight >100 kg) once daily, the body weight-adjusted doses provide similar exposure across all body weight categories. The mean (CV%) steady state pharmacokinetic parameters estimates of fondaparinux in patients with VTE receiving the fondaparinux proposed dose regimen once daily are: C_{max} (mg/l) - 1.41 (23 %), T_{max} (h) - 2.4 (8%) and C_{min} (mg/l) - 0.52 (45 %). The associated 5th and 95th percentiles are, respectively, 0.97 and 1.92 for C_{max} (mg/l), and 0.24 and 0.95 for C_{min} (mg/l).

Distribution

The distribution volume of fondaparinux is limited (7-11 litres). *In vitro*, fondaparinux is highly and specifically bound to antithrombin protein with a dose-dependant plasma concentration binding (98.6% to 97.0% in the concentration range from 0.5 to 2 mg/l). Fondaparinux does not bind significantly to other plasma proteins, including platelet factor 4 (PF4).

Since fondaparinux does not bind significantly to plasma proteins other than antithrombin, no interaction with other medicinal products by protein binding displacement are expected.

Metabolism

Although not fully evaluated, there is no evidence of fondaparinux metabolism and in particular no evidence for the formation of active metabolites.

Fondaparinux does not inhibit CYP450s (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 or CYP3A4) *in vitro*. Thus, fondaparinux is not expected to interact with other medicinal products *in vivo* by inhibition of CYP-mediated metabolism.

Excretion/Elimination

The elimination half-life ($t_{1/2}$) is about 17 hours in healthy young subjects and about 21 hours in healthy elderly subjects. Fondaparinux is excreted to 64 – 77 % by the kidney as unchanged compound.

Special populations

Paediatric patients - Fondaparinux has not been investigated in this population.

Elderly patients - Renal function may decrease with age and thus, the elimination capacity for fondaparinux may be reduced in elderly. In patients >75 years undergoing orthopaedic surgery and receiving fondaparinux 2.5 mg once daily, the estimated plasma clearance was 1.2 to 1.4 times lower than in patients <65 years. A similar pattern is observed in DVT and PE treatment patients.

Renal impairment - Compared with patients with normal renal function (creatinine clearance > 80 ml/min) undergoing orthopaedic surgery and receiving fondaparinux 2.5 mg once daily, plasma clearance is 1.2 to 1.4 times lower in patients with mild renal impairment (creatinine clearance 50 to 80 ml/min) and on average 2 times lower in patients with moderate renal impairment (creatinine clearance 30 to 50 ml/min). In severe renal impairment (creatinine clearance <30 ml/min), plasma clearance is approximately 5 times lower than in normal renal function. Associated terminal half-life values were 29 h in moderate and 72 h in patients with severe renal impairment. A similar pattern is observed in DVT and PE treatment patients.

Body weight - Plasma clearance of fondaparinux increases with body weight (9% increase per 10 kg).

Gender - No gender differences were observed after adjustment for body weight.

Race - Pharmacokinetic differences due to race have not been studied prospectively. However, studies performed in Asian (Japanese) healthy subjects did not reveal a different pharmacokinetic profile compared to Caucasian healthy subjects. Similarly, no plasma clearance differences were observed between black and Caucasian patients undergoing orthopaedic surgery.

Hepatic impairment - Following a single, subcutaneous dose of fondaparinux in subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Category B), total (i.e., bound and unbound) C_{max} and AUC were decreased by 22% and 39%, respectively, as compared to subjects with normal liver function. The lower plasma concentrations of fondaparinux were attributed to reduced binding to ATIII secondary to the lower ATIII plasma concentrations in subjects with hepatic impairment thereby resulting in increased renal clearance of fondaparinux. Consequently, unbound concentrations of fondaparinux are expected to be unchanged in patients with mild to moderate hepatic impairment, and therefore, no dose adjustment is necessary based on pharmacokinetics.

The pharmacokinetics of fondaparinux has not been studied in patients with severe hepatic impairment (see sections 4.2 and 4.4).

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology and genotoxicity. The repeated dose and reproduction toxicity studies did not reveal any special risk but did not provide adequate documentation of safety margins due to limited exposure in the animal species.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sodium chloride
Water for injections
Hydrochloric acid
Sodium hydroxide

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

3 years

6.4 Special precautions for storage

Do not freeze.

6.5 Nature and contents of container

Type I glass barrel (1 ml) affixed with a 27 gauge x 12.7 mm needle and stoppered with a chlorobutyl elastomer plunger stopper.

Arixtra 5 mg/0.4 ml is available in pack sizes of 2, 7, 10 and 20 pre-filled syringes. There are two types of syringes:

- syringe with an orange plunger and an automatic safety system

- syringe with orange plunger and a manual safety system.

Arixtra 7.5 mg/0.6 ml is available in pack sizes of 2, 7, 10 and 20 pre-filled syringes. There are two types of syringes:

- syringe with a magenta plunger and an automatic safety system
- syringe with magenta plunger and a manual safety system.

Arixtra 10 mg/0.8 ml is available in pack sizes of 2, 7, 10 and 20 pre-filled syringes. There are two types of syringes:

- syringe with a violet plunger and an automatic safety system
- syringe with violet plunger and a manual safety system.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

The subcutaneous injection is administered in the same way as with a classical syringe.

Parenteral solutions should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration.

Instruction for self-administration is mentioned in the Package Leaflet.

The Arixtra pre-filled syringes have been designed with a needle protection system to prevent needle stick injuries following injection.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements. This medicinal product is for single use only.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBERS

Arixtra 5 mg/0.4 ml	EU/1/02/206/009-011, 018 and 027-028, 033
Arixtra 7.5 mg/0.6 ml	EU/1/02/206/012-014, 019 and 029-030, 034
Arixtra 10 mg/0.8 ml	EU/1/02/206/015-017, 020 and 031-032, 035

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 21 March 2002

Date of latest renewal: 21 March 2007

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

22 December 2008

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

アリクストラ製品概要

1. 医薬品名

アリクストラ ▼ 1.5mg/0.3mL 充填済み注射剤

2. 定性および定量組成

各充填済み注射剤（0.3mL）は、フォンダパリヌクスナトリウム 1.5mg を含む。

賦形剤：1 投与量当り 1mmol 未満のナトリウム（23mg）を含む。したがって原則的にナトリウムフリーである。

すべての添加物については、6.1 を参照。

3. 剤型

注射剤

本剤は、無色透明の液体である。

4. 臨床使用の詳細

4.1 臨床適応

股関節骨折手術、膝関節手術、股関節置換術などおもな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

腹部がん手術施行患者などの、血栓塞栓症発現のリスクが高いと診断された腹部手術施行患者における VTE の予防（5.1 参照）

VTE のリスクが高いと診断され、心不全、急性呼吸器障害、急性感染性または炎症性疾患などの急性疾患のために入院臥床を要する内科患者における VTE の予防

4.2 用法・用量

おもな整形外科手術および腹部手術施行患者

フォンダパリヌクスの推奨用量は、1 日 1 回 2.5mg、術後皮下投与である。

初回は、手術終了 6 時間後に投与すること。ただし、止血が確認されていること。

治療は通常、十分な歩行が可能となり静脈血栓塞栓症のリスクが減少するまで、術後少なくとも 5～9 日間継続すること。股関節骨折手術施行患者において、VTE のリスクは術後 9 日間以上継続することが示されている。これらの患者において、さらに 24 日間までフォンダパリヌクスの予防投与を延長することを考慮すべきである（5.1 参照）。

患者ごとに実施されたリスク査定により血栓塞栓性合併症のリスクが高いと診断された入院臥床を要する急性疾患患者

フォンダパリヌクスの推奨用量は、1 日 1 回 2.5mg、皮下投与である。入院臥床を要する急性疾患患者を対象とした臨床試験で、本剤が 6～14 日間投与されている（5.1 参照）。

特殊集団への投与

手術施行患者において、75 歳以上、体重 50kg 未満、クレアチンクリアランスが 20～50mL/min の範囲の腎障害のすべて（またはいずれか）に該当する患者では、フォンダパリヌクスの初回投与の時期を厳守すること。

手術終了後 6 時間が経過するまでは、フォンダパリヌクスの初回投与を実施しないこと。止血が確認されていない患者へは投与しないこと（4.4 参照）。

腎障害 - クレアチンクリアランス 20mL/min 未満の患者には、フォンダパリヌクスを投与しないこと（4.3 参照）。クレアチンクリアランスが 20～50mL/min の患者には、1 日 1 回 1.5mg に減量すること（4.4 および 5.2 参照）。軽度の腎障害患者（クレアチンクリアランス >50mL/min）では、減量の必要はない。

肝障害 - 軽度または中等度の肝障害患者では用量調節の必要はない。重度肝障害患者では、この患者群での検討は行われていないため、慎重に投与すること（4.4 および 5.2 参照）。

小児患者 - 安全性および有効性のデータが十分に得られていないため、フォンダパリヌクスは 17 歳未満の患者には投与しないことが望ましい。

投与方法

横臥位の患者に、フォンダパリヌクスを深部皮下投与する。左右の前側部、後側部の腹壁に交互に投与すること。充填済み注射器からの薬剤の損失を避けるため、投与前の注射器からの気泡除去は行わない。皮膚を親指と人差し指でつまみ、注射針の全長を皮膚に直角に刺入する。皮膚をつまんだままで投与すること。

その他の取扱い上および廃棄時の注意については、6.6 の項参照。

4.3 禁忌

- 本剤の有効成分または添加物のいずれかに対する過敏症
- 臨床的に重大な出血
- 急性細菌性心内膜炎
- クレアチンクリアランス <20mL/min で定義される重度の腎障害

4.4 警告および使用上の注意

本剤は皮下注射のみに使用し、筋肉内投与は行わないこと。

出血

先天性または後天性の出血異常（例えば血小板数 <50,000/mm³）、進行性潰瘍性消化管疾患、頭蓋内出血発症後または脳、脊髄、眼科の手術直後など出血の危険性が高い患者や下記に示す特殊な患者群には慎重に投与すること。

出血の危険性を増加させる薬剤をフォンダパリヌクスと併用投与しないこと。これらの薬剤

には、desirudin、フィブリン溶解剤、GP IIb/IIIa 受容体拮抗剤、ヘパリン、ヘパリノイド、低分子ヘパリン（LMWH）が含まれる。必要に応じて、4.5 の項の情報に従ってビタミン K 拮抗剤を併用投与すること。他の抗血小板剤（アセチルサリチル酸、ジピリダモール、sulfipyrazone、チクロピジン、またはクロピドグレル）や非ステロイド系抗炎症剤は、慎重に投与すること。併用投与が必須である場合は、観察を十分に行う必要がある。

脊椎・硬膜外麻酔

おもな整形外科手術施行患者において、フォンダパリヌクスと脊椎・硬膜外麻酔または脊椎穿刺の併用により、長期あるいは永続的麻痺に至るおそれのある硬膜外血腫または脊椎血腫が生じる可能性を否定できない。これらまれな事象が発生する危険性は、術後の硬膜外カテーテル留置、止血に影響を与える他剤の併用で増加することがある。

高齢者

高齢者では、出血の危険性が増加している。一般に加齢に伴い腎機能が低下するため、高齢者では、フォンダパリヌクスの排泄が低下し、曝露量が増加するおそれがある（5.2 参照）。高齢者にはフォンダパリヌクスを慎重に投与すること（4.2 参照）。

低体重

体重が 50kg 未満の患者は、出血の危険性が高い。フォンダパリヌクスの排泄は体重に伴い減少する。これらの患者にはフォンダパリヌクスを慎重に投与すること（4.2 参照）。

腎障害

フォンダパリヌクスは、主として腎臓で排泄されることが知られている。クレアチニンクリアランスが 50mL/min 未満の患者では、出血および VTE の危険性が高いので、慎重に投与すること（4.2、4.3 および 5.2 参照）。クレアチニンクリアランスが 30mL/min 未満の患者における臨床データは限られている。

重度の肝障害

用量調節の必要はないが、血液凝固因子の欠乏により出血の危険性が増加しているため、重度肝障害患者ではフォンダパリヌクスの使用を慎重に考慮すること（4.2 参照）。

ヘパリン起因性血小板減少症の患者

ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）の既往のある患者にはフォンダパリヌクスを慎重に投与すること。フォンダパリヌクスの有効性と安全性は HIT II 型の患者において正式に検討されていない。フォンダパリヌクスは血小板第 4 因子と結合せず、HIT II 型患者の血清と交差反応しない。しかし、フォンダパリヌクス投与患者においてまれに HIT の自発報告がなされている。現在までのところ、フォンダパリヌクス投与と HIT 発現との因果関係は確立されていない。

4.5 他剤との相互作用およびその他の相互作用形式

出血の危険性を増加させる可能性のある薬剤とフォンダパリヌクスの併用投与は、出血の危険性を増加させる（4.4 参照）。

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）、非ステロイド系抗炎症剤（ピロキシカム）およびジゴキシンは、フォンダパリヌクスに対し薬物動態学的相互作用を示さなかった。相互作用の検討で使用したフォンダパリヌクスの用量（10mg）は、本適応に対する推奨投与量よりも高かった。フォンダパリヌクスは、ワルファリンの INR 活性、アセチルサリチル酸またはピロキシカム投与下での出血時間、定常状態におけるジゴキシンの薬物動態のいずれにも影響を与えなかった。

他の抗凝固剤による追加治療

ヘパリンまたは LMWH による継続治療を開始する場合には、原則として、フォンダパリヌクスの最終投与翌日にその初回投与を行うこと。

ビタミン K 拮抗剤による追加治療を要する場合は、INR が目標値に達するまで、フォンダパリヌクスの投与を継続すること。

4.6 妊娠および授乳中の投与

妊婦の使用に関する十分な成績は得られていない。動物試験では、曝露量が限られているため、妊娠、胚・胎児発生、分娩および生後発達に対する影響について十分な情報が得られていない。やむを得ない場合を除いて、妊婦にフォンダパリヌクスを投与しないこと。

フォンダパリヌクスはラットで母乳への移行が認められたが、ヒトでの母乳への移行については不明である。フォンダパリヌクスによる治療中は、授乳を避けることが望ましいが、子供による経口吸収の可能性は低い。

4.7 自動車および機械の運転能力に対する影響

自動車や機械の運転能力に対する影響は検討されていない。

4.8 有害事象

フォンダパリヌクス 2.5mg の安全性は、最長 9 日間投与を受けたおもな下肢整形外科手術施行患者 3595 例、1 週間の初期予防投与後 3 週間の投与を受けた股関節骨折手術施行患者 327 例、最長 9 日間投与を受けた腹部手術施行患者 1407 例、および最長 14 日間投与を受けた血栓塞栓性合併症のリスクを有する内科患者 425 例において検討されている。

フォンダパリヌクスとの関連性が少なくとも可能性ありとして報告された副作用を、発現率別（非常に多い 1/10 以上、しばしば 1/100 以上 1/10 未満、ときに 1/1,000 以上 1/100 未満、まれに 1/10,000 以上 1/1,000 未満、非常にまれに 1/10,000 未満）および器官別分類別に重篤度の高い順に示す。これらの副作用については、手術および疾病背景を考慮して解釈すること。

器官別大分類	おもな下肢整形外科手術および腹部手術施行患者における有害事象	入院臥床を要する急性疾患患者における有害事象
感染症および寄生虫症	まれに：手術部位感染	
血液およびリンパ系障害	しばしば：手術部位出血、貧血 ときに：出血（鼻出血、消化管出血、喀血、血尿、血腫）、血小板減少症、紫斑、血小板血症、血小板異常、凝固障害	しばしば：出血（血腫、血尿、喀血、歯肉出血） ときに：貧血
免疫系障害	まれに：アレルギー反応	
代謝および栄養障害	まれに：低カリウム血症	
神経系障害	まれに：不安、傾眠、回転性眩暈、浮動性めまい、頭痛、錯乱	
血管障害	まれに：低血圧	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	まれに：呼吸困難、咳嗽	ときに：呼吸困難
胃腸障害	ときに：悪心、嘔吐 非常にまれに：腹痛、消化不良、胃炎、便秘、下痢	
肝胆道系障害	ときに：肝酵素上昇、肝機能異常 非常にまれに：ビリルビン血症	
皮膚および皮下組織障害	ときに：発疹、そう痒症	ときに：発疹、そう痒症
全身障害および投与部位様態	ときに：浮腫、末梢性浮腫、発熱、創部分泌 まれに：胸痛、疲労、ほてり、下肢痛、性器浮腫、潮紅、失神	ときに：胸痛

他の試験または市販後の経験において、頭蓋内／脳内および後腹膜出血が報告されている。

4.9 過量投与

推奨される用法・用量を超えるフォンダパリマックスの投与は、出血の危険性を増加させることがある。フォンダパリマックスに対する解毒剤は知られていない。

過量投与に出血が伴う場合は、投与を中止し、おもな原因を調査すること。外科的止血、血液置換、新鮮血漿輸血、血漿交換など、適切な治療の開始を考慮すること。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬物療法分類：抗血栓薬 ATC 記号：B01AX05

薬力学作用

フォンダパリヌクスは、第Xa因子活性（第Xa因子）の選択的合成阻害剤である。フォンダパリヌクスの抗血栓作用は、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、トロンビンの形成および血栓の形成が阻害される。フォンダパリヌクスはトロンビン（活性化第Ⅱ因子）を不活性化することではなく、血小板への作用も認められていない。

フォンダパリヌクスは、2.5mgで、血漿中の活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）、活性化血液凝固時間（ACT）、またはプロトロンビン時間（PT）/国際標準比（INR）試験などの通常の凝固試験、出血時間あるいは線溶活性に影響を与えない。しかし、まれにaPTT延長の自発報告がなされている。

フォンダパリヌクスは、ヘパリン起因性血小板減少症を有する患者の血清と交差反応しない。

臨床試験

最長9日間フォンダパリヌクス投与を受けたおもな下肢整形外科手術施行患者での静脈血栓塞栓症（VTE）の予防

股関節骨折、膝関節手術、股関節置換術などのおもな下肢整形外科手術施行患者において、静脈血栓塞栓症（VTE）つまり、近位・遠位深部静脈血栓症（DVT）と肺血栓塞栓症（PE）の予防効果を証明することを目的としたフォンダパリヌクスの臨床試験が実施された。第Ⅱ相、第Ⅲ相無作為化試験では、8000例以上の患者（股関節骨折1711例、股関節置換術5829例、膝関節手術1367例）が対象となった。1日1回フォンダパリヌクス2.5mgの投与を術後6～8時間に開始する治療と、1日1回エノキサパリン40mgの投与を術前12時間に開始する治療、または1日2回エノキサパリン30mgを術後12～24時間に開始する治療を比較検討した。

これらの試験成績を併合解析した結果、フォンダパリヌクス推奨用量群では、術後11日目までの評価によるVTEの発症率が、手術の種類に関係なくエノキサパリンに比べ有意に低下した[54%（95%信頼区間、44%；63%）]。主要評価項目として定義される事象は、予め計画された静脈造影により診断され、その多くが遠位DVTであると判明したが、近位DVTの発症率も有意に低下した。PEを含む症候性VTEの発症率に、治療群間で有意差は認められなかった。

術前12時間に開始した1日1回エノキサパリン40mgによる治療との比較試験では、推奨用量のフォンダパリヌクスの治療を受けた患者群の2.8%、エノキサパリン群の2.6%にMajor bleedingが認められた。

1 週間の初期予防後最長 24 日間フォンダパリヌクス投与を受けた股関節骨折手術施行患者での静脈血栓塞栓症 (VTE) の予防

二重盲検無作為化試験において 737 例の患者に、股関節骨折手術施行後フォンダパリヌクス 2.5mg が 1 日 1 回 7±1 日間投与された。投与終了後 656 例の患者に、フォンダパリヌクス 2.5mg 1 日 1 回またはプラセボが 21±2 日間投与された。フォンダパリヌクスはプラセボに比較し有意に VTE の総発症率を減少させた [それぞれ 3 例 (1.4%) 対 77 例 (35%)]。VTE が記録された多く (70/80 例) は静脈造影で検出された無症候性 DVT であった。フォンダパリヌクスは、プラセボ群での 2 例の致死性 PE を含む症候性 VTE (DVT および PE) の頻度もまた有意に減少させた [それぞれ 1 例 (0.3%) 対 9 例 (2.7%)]。Major bleeding は、すべて非致死性の手術部位の出血で、プラセボ群 2 例 (0.6%)、フォンダパリヌクス 2.5mg 群 8 例 (2.4%) に観察された。

腹部がん手術施行患者などの、血栓塞栓症発現のリスクが高いと診断された腹部手術施行患者における VTE の予防

二重盲検無作為化試験において 2927 例の患者に、フォンダパリヌクス 2.5mg 1 日 1 回またはダルテパリン 5000 単位 1 日 1 回(術前 1 回と術後初回は 2500 単位)が 7±2 日間投与された。おもな手術部位は結腸/直腸、胃、肝臓、胆嚢摘出または胆管であった。患者の 69% はがんの手術施行患者であった。泌尿器科 (腎臓以外) または婦人科手術、腹腔鏡手術、血管手術施行患者は、試験から除外された。

この試験で、フォンダパリヌクス群の VTE の総発症率は 4.6% (47/1027 例) に対し、ダルテパリン群では 6.1% (62/1021 例) であり、オッズ比減少は -25.8% [95% 信頼区間 -49.7%、9.5%] であった。VTE 総発症率における治療群間差は、統計学的に有意ではなく、おもに無症候性遠位 DVT の減少によるものであった。症候性 DVT の発症率は治療群間で類似しており、フォンダパリヌクス群 6 例 (0.4%)、ダルテパリン群 5 例 (0.3%) に観察された。がん手術施行患者のサブグループ (患者の 69%) では、VTE の発症率はダルテパリン群の 7.7% に対し、フォンダパリヌクス群では 4.7% であった。

Major bleeding はフォンダパリヌクス群の 3.4%、ダルテパリン群の 2.4% に観察された。

急性疾患治療中の運動制限により血栓塞栓性合併症のリスクが増加している患者

二重盲検無作為化試験において 839 例の急性疾患を有する患者に、フォンダパリヌクス 2.5mg 1 日 1 回またはプラセボが 6 から 14 日間投与された。試験対象は 60 歳以上で、4 日間以上の安静を要し、NYHA 分類 III/IV のうっ血性心不全、急性呼吸器疾患、急性感染性や炎症性疾患で入院している患者であった。フォンダパリヌクスはプラセボに比較し有意に VTE の総発症率を減少させた [それぞれ 18 例 (5.6%) 対 34 例 (10.5%)]。そのおもなものは無症候性遠位 DVT であった。フォンダパリヌクスは致死性 PE の発症率もまた有意に減少させた [それぞれ 0 例 (0.0%) 対 5 例 (1.2%)]。Major bleeding は、各群で 1 例 (0.2%) に観察された。

5.2 薬物動態学的特性

吸収

皮下投与後、フォンダパリヌクス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%)。健康若年被験者にフォンダパリヌクス 2.5mg を単回皮下投与した場合、投与 2

時間後に最高血漿中濃度（平均 $C_{max}=0.34\text{mg/L}$ ）が得られる。 C_{max} （平均値）の 1/2 の血漿中濃度には、投与 25 分後に到達する。

健康高齢被験者では、皮下投与後のフォンダパリヌクスの薬物動態は 2~8mg の範囲で線型を示す。1 日 1 回投与では、定常状態の血漿中濃度に 3~4 日で到達し、 C_{max} および AUC は 1.3 倍上昇する。

股関節置換術施行患者にフォンダパリヌクス 2.5mg を 1 日 1 回投与した場合、定常状態における薬物動態パラメータの平均値（CV%）は、 C_{max} : 0.39mg/L（31%）、 T_{max} : 2.8 時間（18%）、 C_{min} : 0.14mg/L（56%）と推定される。股関節骨折患者では、定常状態のフォンダパリヌクス血漿中濃度は、患者が高齢であるため、 C_{max} : 0.50mg/L（32%）および C_{min} : 0.19mg/L（58%）である。

分布

フォンダパリヌクスの分布容積は限られる（7~11 リットル）。*in vitro* 条件下では、フォンダパリヌクスは、抗トロンビンタンパクと高度かつ特異的に結合し、その反応は血漿中濃度に依存する（0.5~2mg/L の濃度範囲で 98.6%~97.0%）。フォンダパリヌクスは、血小板第 4 因子（PF4）を含むその他の血漿タンパクと有意な結合を示さない。

ATIII 以外の血漿タンパクと有意な結合を示さないため、タンパクとの結合置換によるフォンダパリヌクスと他剤の相互作用はないと考えられる。

代謝

十分な検討はなされていないが、フォンダパリヌクスが代謝されることを示す証拠はなく、特に活性代謝物が生成される証拠はない。

フォンダパリヌクスは *in vitro* 条件下で、CYP450 ファミリー（CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 または CYP3A4）を阻害しない。したがって、CYP を介する代謝阻害によるフォンダパリヌクスと他剤の相互作用はないと考えられる。

排出/排泄

消失半減期（ $t_{1/2}$ ）は健康若年被験者で約 17 時間、健康高齢被験者で約 21 時間である。フォンダパリヌクスは、64~77% が未変化体として腎臓から排泄される。

特殊患者群：

小児患者 - 小児患者におけるフォンダパリヌクスの検討は行われていない。

高齢患者-腎機能が加齢により低下していることがあるので、高齢者ではフォンダパリヌクスの排泄能が低下していることがある。75 歳を超える整形外科手術施行患者では、血漿クリアランスが 65 歳未満の患者の 1/1.2~1/1.4 であると推定される。

腎障害-軽度腎障害（クレアチンクリアランス 50~80mL/min）患者における血漿クリアランスは、正常な腎機能（クレアチンクリアランス >80mL/min）を有する患者の 1/1.2~1/1.4、中等度腎障害（クレアチンクリアランス 30~50mL/min）患者では平均して約 1/2、重度腎障害（クレアチンクリアランス <30mL/min）患者では、1/5 である。これに伴って、最終消失半減期は中等度腎障害患者で 29 時間、重度腎障害患者で 72 時間であった。

性別 - 体重補正後の比較では、性差は認められなかった。

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が、アジア人（日本人）健康被験者を対象とした試験で、薬物動態に白人健康被験者との違いは認められなかった。同様に、整形外科手術施行の黒人患者、白人患者間で、血漿クリアランスに違いは認められなかった。

体重 - フォンダパリヌクスの血漿クリアランスは、体重に比例して増加する（10kg ごとに9%の増加）。

肝障害 - 中等度肝障害（Child-Pugh 分類 B）被験者にフォンダパリヌクスを単回皮下投与したときの総（結合型+非結合型） C_{max} および AUC は、正常肝機能被験者と比較して、それぞれ22%および39%低かった。肝障害被験者において血漿中フォンダパリヌクス濃度が低いのは、血漿中 ATIII濃度の低値に伴って ATIIIへの結合が低下し、その結果フォンダパリヌクスの腎クリアランスが増加することに起因していた。したがって、軽度～中等度の肝障害患者では非結合型フォンダパリヌクス濃度に変化はないと予想されるため、薬物動態に基づき、用量調節の必要はない。

フォンダパリヌクスの重度肝障害患者における薬物動態は検討されていない（4.2 および 4.4 参照）。

5.3 前臨床試験における安全性データ

通常の安全性薬理試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験で、ヒトに対する危険性を示す非臨床データは得られていない。生殖毒性については、曝露量が限られているため、十分な情報が得られていない。

6. 製剤特性

6.1 添加物一覧

塩化ナトリウム
注射用水
塩酸
水酸化ナトリウム

6.2 配合禁忌

本剤を他剤と混合しないこと（配合変化試験が実施されていない）。

6.3 有効期限

3年間

6.4 貯法に関する注意

凍結しないこと。

6.5 容器の性質と容量

27G×12.7mmの注射針を装填し、ブロモブチルまたはクロロブチルエラストマー製のプランジャー栓で密封されたI型ガラス筒（1mL）である。

アリクストラには、充填済み注射器2本入り、7本入り、10本入り、および20本入りがある。注射器には次の2種類がある。

- 黄色プランジャーおよび自動安全装置付き
 - 黄色プランジャーおよび手動安全装置付き
- すべての包装サイズが販売されているわけではない。

6.6 その他の取扱い上および廃棄時の特別な注意

従来の注射器と同様の用法で、皮下投与を行う。

投与に先立ち、粒子状物質および変色について注射液を視覚的に点検すること。

自己投与に関する注意は、添付される使用説明書に記載されている。

アリクストラ充填済み注射器の針保護装置は、注射後の針による損傷防止のための安全装置を想定して設計されている。

未使用の製品あるいは廃棄物は、その地域の要件に従って処分すること。

7. 販売認可所有者

グラクソグループ社

Greenford

Middlesex

UB6 0NN

United Kingdom

8. 販売認可番号

EU/1/02/206/005-008 および 024-026

9. 初回認可日・認可更新日

初回認可日：2002年3月21日

認可更新日：2007年3月21日

10. 文書改訂日

2009年3月25日

本剤についての詳細な情報については、European Medicines Agency（EMA）のWebsiteに掲載されている。<http://www.emea.europa.eu>

アリクストラ製品概要

1. 医薬品名

アリクストラ ▼ 2.5mg/0.5mL 充填済み注射剤

2. 定性および定量組成

各充填済み注射剤 (0.5mL) は、フォンダパリヌクスナトリウム 2.5mg を含む。

賦形剤：1 投与量当り 1mmol 未満のナトリウム (23mg) を含む。したがって原則的にナトリウムフリーである。

すべての添加物については、6.1 を参照。

3. 剤型

注射剤

本剤は、無色透明の液体である。

4. 臨床使用の詳細

4.1 臨床適応

股関節骨折手術、膝関節手術、股関節置換術などおもな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

腹部がん手術施行患者などの、血栓塞栓症発現のリスクが高いと診断された腹部手術施行患者における VTE の予防 (5.1 参照)

VTE のリスクが高いと診断され、心不全、急性呼吸器障害、急性感染性また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の VTE の予防

緊急 (120 分以内) に侵襲的治療 (経皮的冠動脈形成術：PCI) が適用されない患者における不安定狭心症または非 ST 上昇心筋梗塞 (UA/NSTEMI) の治療 (4.4 および 5.1 参照)

血栓溶解療法を施行中の患者または初期治療として他の再灌流療法を行わない患者における ST 上昇心筋梗塞 (STEMI) の治療

4.2 用法・用量

おもな整形外科手術および腹部手術施行患者

フォンダパリヌクスの推奨用量は、1 日 1 回 2.5mg、術後皮下投与である。

初回は、手術終了 6 時間後に投与すること。ただし、止血が確認されていること。

治療は通常、十分な歩行が可能となり静脈血栓塞栓症のリスクが減少するまで、術後少なくとも 5~9 日間継続すること。股関節骨折手術施行患者において、VTE のリスクは術後 9 日間以上継続することが示されている。これらの患者において、さらに 24 日間までフォンダパリヌクスの予防投与を延長することを考慮すべきである (5.1 参照)。

患者ごとに実施されたリスク査定により血栓塞栓性合併症のリスクが高いと診断された入院臥床を要する急性疾患患者

フォンダパリヌクスの推奨用法・用量は、1日1回2.5mg、皮下投与である。入院臥床を要する急性疾患患者を対象とした臨床試験で、本剤が6～14日間投与されている（5.1参照）。

不安定狭心症または非ST上昇心筋梗塞（UA/NSTEMI）の治療

フォンダパリヌクスの推奨用法・用量は、1日1回2.5mg、皮下投与である。本剤による治療は診断後速やかに開始し、最長8日間または退院（いずれか短い方）まで継続すること。経皮的冠動脈形成術（PCI）を実施する場合は、フォンダパリヌクスの最終投与からの経過時間などの出血の危険性を考慮し、PCI施行中は各国の治療法に従って未分画ヘパリン（UFH）を投与すること（4.4参照）。Sheath除去後のフォンダパリヌクス皮下投与再開時期は臨床的判断に基づいて決定すること。UA/NSTEMIにおける主要な臨床試験では、sheath除去から2時間以降にフォンダパリヌクスの投与を再開した。

ST上昇心筋梗塞（STEMI）の治療

フォンダパリヌクスの推奨用法・用量は、1日1回2.5mgである。初回投与は静脈内に、2回目以降は皮下に投与する。本剤による治療は診断後速やかに開始し、最長8日間または退院（いずれか短い方）まで継続すること。

Non-primary PCIを実施する場合は、フォンダパリヌクスの最終投与からの経過時間などの出血の危険性を考慮し、PCI施行中は各国の治療法に従って未分画ヘパリン（UFH）を投与すること（4.4参照）。Sheath除去後のフォンダパリヌクス皮下投与再開時期は臨床的判断に基づいて決定すること。STEMIにおける主要な臨床試験では、sheath除去から3時間以降にフォンダパリヌクスの投与を再開した。

STEMIまたはUA/NSTEMI患者で冠動脈バイパス術（CABG）を施行する場合は、可能な限り術前24時間以内にフォンダパリヌクスを投与しないこと。ただし、術後48時間以降に再開してもよい。

特殊集団への投与

術後のVTE予防

手術施行患者において、75歳以上、体重50kg未満、クレアチニンクリアランスが20～50mL/minの範囲の腎障害のすべて（またはいずれか）に該当する患者では、フォンダパリヌクスの初回投与の時期を厳守すること。

手術終了後6時間が経過するまでは、フォンダパリヌクスの初回投与を実施しないこと。止血が確認されていない患者へは投与しないこと（4.4参照）。

腎障害

- **VTE予防** - クレアチニンクリアランス20mL/min未満の患者には、フォンダパリヌクスを投与しないこと（4.3参照）。クレアチニンクリアランスが20～50mL/minの患者には、1日1回1.5mgに減量すること（4.4および5.2参照）。軽度の腎障害患者（クレアチニンクリアランス>50mL/min）では、減量の必要はない。
- **UA/NSTEMIおよびSTEMI治療** - クレアチニンクリアランス20mL/min未満の患者には、フォンダパリヌクスを投与しないこと（4.3参照）。クレアチニンクリアランス20mL/min以上の患者では、減量の必要はない。

肝障害 – 軽度または中等度の肝障害患者では用量調節の必要はない。重度肝障害患者では、この患者群での検討は行われていないため、慎重に投与すること（4.4 および 5.2 参照）。小児患者-安全性および有効性のデータが十分に得られていないため、フォンダパリヌクスは 17 歳未満の患者への投与は認められていない。

投与方法

● 皮下投与

横臥位の患者に、フォンダパリヌクスを深部皮下投与する。左右の前側部、後側部の腹壁に交互に投与すること。充填済み注射器からの薬剤の損失を避けるため、投与前の注射器からの気泡除去は行わない。皮膚を親指と人差し指でつまみ、注射針の全長を皮膚に直角に刺入する。皮膚をつまんだままで投与すること。

● 静脈内投与 (STEMI 患者における初回投与のみ)

静脈内に投与する場合は、既存の静脈ラインに直接投与するか、または 0.9% 生理食塩水の少量バッグ (25 または 50mL) に添加後、既存の静脈ラインを介して投与する。充填済み注射器からの薬剤の損失を避けるため、投与前の注射器からの気泡除去は行わない。薬剤がすべて投与されるように、投与後は静脈チューブを生理食塩水でよく洗い流すこと。少量バッグに添加後投与する場合は、1~2 分かけて点滴静注すること。

その他の取扱い上および廃棄時の注意については、6.6 の項参照。

4.3 禁忌

- 本剤の有効成分または添加物のいずれかに対する過敏症
- 臨床的に重大な出血
- 急性細菌性心内膜炎
- クレアチニンクリアランス < 20mL/min で定義される重度の腎障害

4.4 警告および使用上の注意

フォンダパリヌクスの筋肉内投与は行わないこと。

出血

先天性または後天性の出血異常（例えば血小板数 < 50,000/mm³）、進行性潰瘍性消化管疾患、頭蓋内出血発症後または脳、脊髄、眼科の手術直後など出血の危険性が高い患者や下記に示す特殊な患者群には慎重に投与すること。

VTE 予防の場合は、出血の危険性を増加させる薬剤をフォンダパリヌクスと併用投与しないこと。これらの薬剤には、desirudin、フィブリン溶解剤、GP II b/IIIa 受容体拮抗剤、ヘパリン、ヘパリノイド、低分子ヘパリン (LMWH) が含まれる。必要に応じて、4.5 の項の情報に従ってビタミン K 拮抗剤を併用投与すること。他の抗血小板剤（アセチルサリチル酸、ジピリダモール、sulfipyrazone、チクロピジン、またはクロピドグレル）や非ステロイド系抗炎症剤は、慎重に投与すること。併用投与が必須である場合は、観察を十分に行う必要がある。

UA/NSTEMI および STEMI の治療 の場合は、出血の危険性を増加させる薬剤（GP II b/III a 受容体拮抗剤、血栓溶解剤など）を併用している患者にはフォンダパリヌクスを慎重に投与すること。

PCI およびガイドカテーテル血栓症 (guiding catheter thrombus) の危険性

STEMI 患者に Primary PCI を施行する場合は、PCI 施行前および施行中にフォンダパリヌクスを投与しないことが望ましい。同様に、緊急に血管再生を行う必要がある生命を脅かす症状を有する UA/NSTEMI 患者にも、PCI 施行前および施行中にフォンダパリヌクスを投与しないことが望ましい。このような患者には、動的 ST 偏位 (dynamic ST deviation) を伴う治療抵抗性または再発性狭心症患者、心不全患者、生命を脅かす不整脈を有する患者および血行動態が不安定な患者が含まれる。

UA/NSTEMI および STEMI 患者に Non-primary PCI を施行する場合は、PCI 施行中にフォンダパリヌクス単独による抗凝固療法を行わないことが望ましい。したがって、PCI 施行中は、各国の治療法に従って UFH を投与すること (4.2 参照)。

フォンダパリヌクス投与患者において Non-primary PCI 施行中に UFH を使用したデータは限られている (5.1 参照)。フォンダパリヌクスの最終投与後 6~24 時間に Non-primary PCI を施行した患者では、UFH の投与量 (中央値) は 8000IU で、Major bleeding の発現頻度は 2% (2/98) であった。フォンダパリヌクスの最終投与後 6 時間以内に Non-primary PCI を施行した患者では、UFH の投与量 (中央値) は 5000IU で、Major bleeding の発現頻度は 4.1% (2/49) であった。

臨床試験の結果、PCI 施行中にフォンダパリヌクスによる抗凝固療法を行った患者においてガイドカテーテル血栓症が発現する危険性は低かったが、対照群と比較して増加したことが示された。UA/NSTEMI 患者において Non-primary PCI 施行中に認められたガイドカテーテル血栓症の発現頻度は、フォンダパリヌクス群およびエノキサパリン群でそれぞれ 1.0% および 0.3%、STEMI 患者において Primary PCI 施行中に認められたガイドカテーテル血栓症の発現頻度は、フォンダパリヌクス群およびコントロール群でそれぞれ 1.2% および 0% であった。

脊椎・硬膜外麻酔

おもな整形外科手術施行患者において、フォンダパリヌクスと脊椎・硬膜外麻酔または脊椎穿刺の併用により、長期あるいは永続的麻痺に至るおそれのある硬膜外血腫または脊椎血腫が生じる可能性を否定できない。これらまれな事象が発生する危険性は、術後の硬膜外カテーテル留置、止血に影響を与える他剤の併用で増加することがある。

高齢者

高齢者では、出血の危険性が増加している。一般に加齢に伴い腎機能が低下するため、高齢者では、フォンダパリヌクスの排泄が低下し、曝露量が増加するおそれがある (5.2 参照)。高齢者にはフォンダパリヌクスを慎重に投与すること (4.2 参照)。

低体重

体重が 50kg 未満の患者は、出血の危険性が高い。フォンダパリヌクスの排泄は体重に伴い減少する。これらの患者にはフォンダパリヌクスを慎重に投与すること (4.2 参照)。

腎障害

フォンダパリヌクスは、主として腎臓で排泄されることが知られている。

- **VTE 予防** - クレアチンクリアランスが 50mL/min 未満の患者では、出血および VTE の危険性が高いので、慎重に投与すること（4.2、4.3 および 5.2 参照）。クレアチンクリアランスが 30mL/min 未満の患者における臨床データは限られている。
- **UA/NSTEMI および STEMI 治療** - クレアチンクリアランスが 20~30mL/min の患者に UA/NSTEMI または STEMI 治療としてフォンダパリヌクス 2.5mg を 1 日 1 回投与したときの臨床データは限られていることから、医師は治療上の有益性が危険性を上回るかどうか判断すること（4.2 および 4.3 参照）。

重度の肝障害

用量調節の必要はないが、血液凝固因子の欠乏により出血の危険性が増加しているため、重度肝障害患者ではフォンダパリヌクスの使用を慎重に考慮すること（4.2 参照）。

ヘパリン起因性血小板減少症の患者

ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）の既往のある患者にはフォンダパリヌクスを慎重に投与すること。フォンダパリヌクスの有効性と安全性は HIT II 型の患者において正式に検討されていない。フォンダパリヌクスは血小板第 4 因子と結合せず、HIT II 型患者の血清と交差反応しない。しかし、フォンダパリヌクス投与患者においてまれに HIT の自発報告がなされている。現在までのところ、フォンダパリヌクス投与と HIT 発現との因果関係は確立されていない。

4.5 他剤との相互作用およびその他の相互作用形式

出血の危険性を増加させる可能性のある薬剤とフォンダパリヌクスの併用投与は、出血の危険性を増加させる（4.4 参照）。

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）、非ステロイド系抗炎症剤（ピロキシカム）およびジゴキシンは、フォンダパリヌクスに対し薬物動態学的相互作用を示さなかった。相互作用の検討で使用したフォンダパリヌクスの用量（10mg）は、本適応に対する推奨投与量よりも高かった。フォンダパリヌクスは、ワルファリンの INR 活性、アセチルサリチル酸またはピロキシカム投与下での出血時間、定常状態におけるジゴキシンの薬物動態のいずれにも影響を与えなかった。

他の抗凝固剤による追加治療

ヘパリンまたは LMWH による継続治療を開始する場合には、原則として、フォンダパリヌクスの最終投与翌日にその初回投与を行うこと。

ビタミン K 拮抗剤による追加治療を要する場合は、INR が目標値に達するまで、フォンダパリヌクスの投与を継続すること。

4.6 妊娠および授乳中の投与

妊婦の使用に関する十分な成績は得られていない。動物試験では、曝露量が限られているた

め、妊娠、胚・胎児発生、分娩および生後発達に対する影響について十分な情報が得られていない。やむを得ない場合を除いて、妊婦にフォンダパリヌクスを投与しないこと。フォンダパリヌクスはラットで母乳への移行が認められたが、ヒトでの母乳への移行については不明である。フォンダパリヌクスによる治療中は、授乳を避けることが望ましいが、子供による経口吸収の可能性は低い。

4.7 自動車および機械の運転能力に対する影響

自動車や機械の運転能力に対する影響は検討されていない。

4.8 有害事象

以下の患者においてフォンダパリヌクス 2.5mg の安全性が検討されている。

- － 最長 9 日間投与を受けたおもな下肢整形外科手術施行患者 3595 例
- － 1 週間の初期予防後 3 週間の治療を受けた股関節骨折手術施行患者 327 例
- － 最長 9 日間投与を受けた腹部手術施行患者 1407 例
- － 最長 14 日間投与を受けた血栓塞栓性合併症のリスクを有する入院臥床を要する急性疾患患者 425 例
- － UA または NSTEMI ACS 治療施行患者 10,057 例
- － STEMI ACS 治療施行患者 6036 例

VTE 予防においては、フォンダパリヌクスとの関連性が少なくとも可能性ありとして報告された副作用を、発現率別(非常に多い 1/10 以上、しばしば 1/100 以上 1/10 未満、ときに 1/1,000 以上 1/100 未満、まれに 1/10,000 以上 1/1,000 未満、非常にまれに 1/10,000 未満) および器官別分類別に重篤度の高い順に示す。これらの副作用については、手術および疾病背景を考慮して解釈すること。

器官別大分類	おもな下肢整形外科手術および腹部手術施行患者における有害事象	入院臥床を要する急性疾患患者における有害事象
感染症および寄生虫症	まれに：手術部位感染	
血液およびリンパ系障害	しばしば：手術部位出血、貧血 ときに：出血（鼻出血、消化管出血、喀血、血尿、血腫）、血小板減少症、紫斑、血小板血症、血小板異常、凝固障害	しばしば：出血（血腫、血尿、喀血、歯肉出血） ときに：貧血
免疫系障害	まれに：アレルギー反応	
代謝および栄養障害	まれに：低カリウム血症	
神経系障害	まれに：不安、傾眠、回転性眩暈、浮動性めまい、頭痛、錯乱	
血管障害	まれに：低血圧	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	まれに：呼吸困難、咳嗽	ときに：呼吸困難

胃腸障害	ときに：悪心、嘔吐 まれに：腹痛、消化不良、胃炎、便秘、 下痢	
肝胆道系障害	ときに：肝酵素上昇、肝機能異常 まれに：ビリルビン血症	
皮膚および皮下組織 障害	ときに：発疹、そう痒症	ときに：発疹、そう痒症
全身障害および投与 部位様態	ときに：浮腫、末梢性浮腫、発熱、創部 分泌 まれに：胸痛、疲労、ほてり、下肢痛、 性器浮腫、潮紅、失神	ときに：胸痛

他の試験または市販後の経験において、頭蓋内／脳内および後腹膜出血が報告されている。ACS を対象とした臨床試験において報告された有害事象プロファイルは、VTE 予防で認められた副作用と同様である。

UA/NSTEMI および STEMI 患者においてよくみられた有害事象は出血であった。UA/NSTEMI 患者を対象とした第Ⅲ相試験では、9 日目までに認められた Major bleeding の発現頻度は、フォンダパリヌクス群で 2.1%、エノキサパリン群で 4.1%であった。STEMI 患者を対象とした第Ⅲ相試験では、9 日目までに認められた重度の出血（改訂版 TIMI 基準に基づき判定）の発現頻度はフォンダパリヌクス群で 1.1%、対照群（UFH/placebo）で 1.4%であった。

UA/NSTEMI 患者を対象とした第Ⅲ相試験において、もっともよくみられた非出血性の有害事象（フォンダパリヌクス群の発現頻度 1%以上）は、頭痛、胸痛および心房細動であった。STEMI 患者を対象とした第Ⅲ相試験において、もっともよくみられた非出血性の有害事象（フォンダパリヌクス群の発現頻度 1%以上）は、心房細動、発熱、胸痛、頭痛、心室性頻脈、嘔吐および低血圧であった。

4.9 過量投与

推奨される用量を超えるフォンダパリヌクスの投与は、出血の危険性を増加させることがある。フォンダパリヌクスに対する解毒剤は知られていない。

過量投与に出血が伴う場合は、投与を中止し、おもな原因を調査すること。外科的止血、血液置換、新鮮血漿輸血、血漿交換など、適切な治療の開始を考慮すること。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬物療法分類：抗血栓薬 ATC 記号：B01AX05

薬力学作用

フォンダパリヌクスは、第Xa 因子活性（第Xa 因子）の選択的合成阻害剤である。フォンダ

パリヌクスの抗血栓作用は、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、トロンビンの形成および血栓の形成が阻害される。フォンダパリヌクスはトロンビン（活性化第Ⅱ因子）を不活性化することはなく、血小板への作用も認められていない。

フォンダパリヌクスは、2.5mgで、血漿中の活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）、活性化血液凝固時間（ACT）、またはプロトロンビン時間（PT）/国際標準比（INR）試験などの通常の凝固試験、出血時間あるいは線溶活性に影響を与えない。しかし、まれにaPTT延長の自発報告がなされている。

フォンダパリヌクスは、ヘパリン起因性血小板減少症を有する患者の血清と交差反応しない。

臨床試験

最長9日間フォンダパリヌクス投与を受けたおもな下肢整形外科手術施行患者での静脈血栓塞栓症（VTE）の予防

股関節骨折、膝関節手術、股関節置換術などのおもな下肢整形外科手術施行患者において、静脈血栓塞栓症（VTE）つまり、近位・遠位深部静脈血栓症（DVT）と肺血栓塞栓症（PE）の予防効果を証明することを目的としたフォンダパリヌクスの臨床試験が実施された。第Ⅱ相、第Ⅲ相無作為化試験では、8000例以上の患者（股関節骨折1711例、股関節置換術5829例、膝関節手術1367例）が対象となった。1日1回フォンダパリヌクス2.5mgの投与を術後6～8時間に開始する治療と、1日1回エノキサパリン40mgの投与を術前12時間に開始する治療、または1日2回エノキサパリン30mgを術後12～24時間に開始する治療を比較検討した。

これらの試験成績を併合解析した結果、フォンダパリヌクス推奨用量群では、術後11日目までの評価によるVTEの発症率が、手術の種類に関係なくエノキサパリンに比べ有意に低下した[54%（95%信頼区間、44%；63%）]。主要評価項目として定義される事象は、予め計画された静脈造影により診断され、その多くが遠位DVTであると判明したが、近位DVTの発症率も有意に低下した。PEを含む症候性VTEの発症率に、治療群間で有意差は認められなかった。

術前12時間に開始した1日1回エノキサパリン40mgによる治療との比較試験では、推奨用量のフォンダパリヌクスの治療を受けた患者群の2.8%、エノキサパリン群の2.6%にMajor bleedingが認められた。

1週間の初期予防後最長24日間フォンダパリヌクス投与を受けた股関節骨折手術施行患者での静脈血栓塞栓症（VTE）の予防

二重盲検無作為化試験において737例の患者に、股関節骨折手術施行後フォンダパリヌクス2.5mgが1日1回7±1日間投与された。投与終了後656例の患者に、フォンダパリヌクス2.5mg1日1回またはプラセボが21±2日間投与された。フォンダパリヌクスはプラセボに比較し有意にVTEの総発症率を減少させた[それぞれ3例（1.4%）対77例（35%）]。VTEが記録された多く（70/80例）は静脈造影で検出された無症候性DVTであった。フォンダパリヌクス

は、プラセボ群での2例の致死性PEを含む症候性VTE（DVTおよびPE）の頻度もまた有意に減少させた[それぞれ1例（0.3%）対9例（2.7%）]。Major bleedingは、すべて非致死性の手術部位の出血で、プラセボ群2例（0.6%）、フォンダパリヌクス2.5mg群8例（2.4%）に観察された。

腹部がん手術施行患者などの、血栓塞栓症発現のリスクが高いと診断された腹部手術施行患者におけるVTEの予防

二重盲検無作為化試験において2927例の患者に、フォンダパリヌクス2.5mg1日1回またはダルテパリン5000単位1日1回（術前1回と術後初回は2500単位）が7±2日間投与された。おもな手術部位は結腸/直腸、胃、肝臓、胆嚢摘出または胆管であった。患者の69%はがんの手術施行患者であった。泌尿器科（腎臓以外）または婦人科手術、腹腔鏡手術、血管手術施行患者は、試験から除外された。

この試験で、フォンダパリヌクス群のVTEの総発症率は4.6%（47/1027例）に対し、ダルテパリン群では6.1%（62/1021例）であり、オッズ比減少は-25.8% [95%信頼区間 -49.7%、9.5%]であった。VTE総発症率における治療群間差は、統計学的に有意ではなく、おもに無症候性遠位DVTの減少によるものであった。症候性DVTの発症率は治療群間で類似しており、フォンダパリヌクス群6例（0.4%）、ダルテパリン群5例（0.3%）に観察された。がん手術施行患者のサブグループ（患者の69%）では、VTEの発症率はダルテパリン群の7.7%に対し、フォンダパリヌクス群では4.7%であった。

Major bleedingはフォンダパリヌクス群の3.4%、ダルテパリン群の2.4%に観察された。

急性疾患治療中の運動制限により血栓塞栓性合併症のリスクが増加している患者

二重盲検無作為化試験において839例の急性疾患を有する患者に、フォンダパリヌクス2.5mg1日1回またはプラセボが6から14日間投与された。試験対象は60歳以上で、4日間以上の安静を要し、NYHA分類Ⅲ/Ⅳのうっ血性心不全、急性呼吸器疾患、急性感染性や炎症性疾患で入院している患者であった。フォンダパリヌクスはプラセボに比較し有意にVTEの総発症率を減少させた[それぞれ18例（5.6%）対34例（10.5%）]。そのおもなものは無症候性遠位DVTであった。フォンダパリヌクスは致死性PEの発症率もまた有意に減少させた[それぞれ0例（0.0%）対5例（1.2%）]。Major bleedingは、各群で1例（0.2%）に観察された。

不安定狭心症または非ST上昇心筋梗塞（UA/NSTEMI）の治療

OASIS 5試験は、UA/NSTEMI患者約20,000例を対象とした、フォンダパリヌクス2.5mg1日1回皮下投与とエノキサパリン1mg/kg1日2回皮下投与との非劣性を検討する二重盲検無作為化試験である。すべての患者においてUA/NSTEMIに対する標準的内科治療が行われ、そのうち34%にPCI、9%にCABGが施行された。平均治療期間は、フォンダパリヌクス群で5.5日、エノキサパリン群で5.2日であった。PCIが施行された患者では、最終皮下投与の時期およびGPⅡb/Ⅲa受容体拮抗剤の使用予定を考慮し、補助的治療としてフォンダパリヌクス（フォンダパリヌクス群）または体重に基づき調整されたUFH（エノキサパリン群）のいずれかを静脈内投与した。患者の平均年齢は67歳で、65歳以上が約60%を占めていた。軽度（クレアチンクリアランス50〜<80mL/min）および中等度（クレアチンクリアランス30〜<50mL/min）の腎障害患者はそれぞれ約40%および17%であった。

主要評価項目は、無作為割付け後9日目までの死亡、心筋梗塞または難治性虚血の発現であ

った。9日目までにいずれかの事象を発現した患者の割合は、フォンダパリヌクス群で5.8%、エノキサパリン群で5.7%であった（ハザード比 1.01、95%信頼区間 0.90、1.13、片側非劣性 $p=0.003$ ）。

30日目までの全体の死亡率は、エノキサパリン群で3.5%、フォンダパリヌクス群で2.9%であり、エノキサパリン群と比較してフォンダパリヌクス群で有意に低下した（ハザード比 0.83、95%信頼区間 0.71、0.97、 $p=0.02$ ）。心筋梗塞および難治性虚血の発現頻度に、フォンダパリヌクス群とエノキサパリン群で統計学的な差は認められなかった。

9日目における Major bleeding の発現頻度は、フォンダパリヌクス群およびエノキサパリン群でそれぞれ2.1%および4.1%であった（ハザード比 0.52、95%信頼区間 0.44、0.61、 $p<0.001$ ）。高齢者、腎障害患者、血小板凝集阻害剤（アスピリン、thienopyridine または GP IIb/IIIa 受容体拮抗剤）の種類などの背景因子別に検討した結果、部分集団間において一貫した有効性所見および Major bleeding に関する結果が得られた。

PCI 施行患者群において、無作為割付け後9日目までに死亡、心筋梗塞または難治性虚血が認められた患者の割合は、フォンダパリヌクス群で8.8%、エノキサパリン群で8.2%であった（ハザード比 1.08、95%信頼区間 0.92、1.27）。本患者群における9日目の Major bleeding 発現頻度は、フォンダパリヌクス群で2.2%、エノキサパリン群で5.0%であった（ハザード比 0.43、95%信頼区間 0.33、0.57）。

ST 上昇心筋梗塞（STEMI）の治療

OASIS 6 試験は、STEMI 患者約 12,000 例を対象とした、フォンダパリヌクス 2.5mg 1日1回投与時の安全性および有効性を通常の治療 [プラセボ (47%) または UFH (53%)] と比較検討する二重盲検無作為化試験である。すべての患者において STEMI に対する標準的治療が行われた。その内訳は、Primary PCI (31%)、血栓溶解療法 (45%)、再灌流なし (24%) であった。血栓溶解療法施行患者のうち、84%は非フィブリン特異性血栓溶解剤（おもにストレプトキナーゼ）を使用していた。平均治療期間は、フォンダパリヌクス群で 6.2 日であった。患者の平均年齢は 61 歳で、65 歳以上が約 40%を占めていた。軽度（クレアチニンクリアランス 50~<80mL/min）および中等度（クレアチニンクリアランス 30~<50mL/min）の腎障害患者はそれぞれ約 40%および 14%であった。

主要評価項目は、無作為割付け後 30 日目までの死亡または再発性心筋梗塞の発現であった。30 日目における死亡または再発性心筋梗塞の発現頻度は、対照群で 11.1%、フォンダパリヌクス群で 9.7%であり、対照群と比較してフォンダパリヌクス群で有意に低下した（ハザード比 0.86、95%信頼区間 0.77、0.96、 $p=0.008$ ）。フォンダパリヌクスとプラセボを比較する患者層 [非フィブリン特異性血栓溶解剤 (77.3%)、再灌流なし (22%)、フィブリン特異性血栓溶解剤 (0.3%)、Primary PCI (0.4%)] では、30 日目における死亡または再発性心筋梗塞の発現頻度は、プラセボ群で 14.0%、フォンダパリヌクス群で 11.3%であり、プラセボ群と比較してフォンダパリヌクス群で有意に低下した（ハザード比 0.80、95%信頼区間 0.69、0.93、 $p=0.003$ ）。フォンダパリヌクスと UFH を比較する患者層 [Primary PCI (58.5%)、フィブリン特異性血栓溶解剤 (13%)、非フィブリン特異性血栓溶解剤 (2.6%) および再灌流なし (25.9%)] では、30 日目における死亡または再発性心筋梗塞の発現頻度は、フォンダパリヌクス群および UFH

群でそれぞれ 8.3%および 8.7%であり、統計学的な差は認められなかった（ハザード比 0.94、95%信頼区間 0.79、1.11、 $p=0.460$ ）。しかし、本患者層の血栓溶解療法施行患者または再灌流非施行患者（Primary PCI 非施行患者）では、30 日目における死亡または再発性心筋梗塞の発現頻度は UFH 群（14.3%）と比較して、フォンダパリヌクス群（11.5%）で有意に低下した（ハザード比 0.79、95%信頼区間 0.64、0.98、 $p=0.03$ ）。

また、30 日目における全体の死亡率も、対照群で 8.9%、フォンダパリヌクス群で 7.8%であり、フォンダパリヌクス群において有意な低下が認められた（ハザード比 0.87、95%信頼区間 0.77、0.98、 $p=0.02$ ）。患者層 1（プラセボ対照）では死亡率に治療群間で有意差がみられたが、患者層 2（UFH 対照）では有意差は認められなかった。フォンダパリヌクス群で認められた死亡率の低値は、180 日目の追跡期間終了時まで持続した。

血栓溶解剤による血管再生を行った患者では、30 日目における死亡または再発性心筋梗塞の発現頻度が対照群（13.6%）と比較してフォンダパリヌクス群（10.9%）で有意に低下した（ハザード比 0.79、95%信頼区間 0.68、0.93、 $p=0.003$ ）。初期治療として再灌流を行わなかった患者でも、30 日目における死亡または再発性心筋梗塞の発現頻度は、対照群（15%）と比較してフォンダパリヌクス群（12.1%）で有意に低下した（ハザード比 0.79、95%信頼区間 0.65、0.97、 $p=0.023$ ）。Primary PCI 施行患者では、30 日目における死亡または再発性心筋梗塞の発現頻度に、治療群間で統計学的な差は認められなかった（フォンダパリヌクス群 6.0%、対照群 4.8%；ハザード比 1.26、95%信頼区間 0.96、1.66）。

9 日目までに重度の出血が認められた患者の割合は、フォンダパリヌクス群で 1.1%、対照群で 1.4%であった。血栓溶解剤を投与した患者における重度の出血の発現頻度は、フォンダパリヌクス群および対照群でそれぞれ 1.3%および 2.0%、初期治療として再灌流を行わなかった患者では 1.2%および 1.5%、Primary PCI 施行患者では 1.0%および 0.4%であった。

高齢者、腎障害患者、血小板凝集阻害剤（アスピリン、thienopyridine）の種類などの背景因子別に検討した結果、部分集団間において一貫した有効性所見および重度の出血に関する結果が得られた。

5.2 薬物動態学的特性

吸収

皮下投与後、フォンダパリヌクス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%）。健康若年被験者にフォンダパリヌクス 2.5mg を単回皮下投与した場合、投与 2 時間後に最高血漿中濃度（平均 $C_{max}=0.34\text{mg/L}$ ）が得られる。 C_{max} （平均値）の 1/2 の血漿中濃度には、投与 25 分後に到達する。

健康高齢被験者では、皮下投与後のフォンダパリヌクスの薬物動態は 2~8mg の範囲で線型を示す。1 日 1 回皮下投与では、定常状態の血漿中濃度に 3~4 日で到達し、 C_{max} および AUC は 1.3 倍上昇する。

股関節置換術施行患者にフォンダパリヌクス 2.5mg を 1 日 1 回投与した場合、定常状態における薬物動態パラメータの平均値（CV%）は、 C_{max} : 0.39mg/L（31%）、 T_{max} : 2.8 時間（18%）、 C_{min} : 0.14mg/L（56%）と推定される。股関節骨折患者では、定常状態のフォンダパリヌクス血漿中濃度は、患者が高齢であるため、 C_{max} : 0.50mg/L（32%）および C_{min} : 0.19mg/L（58%）

である。

分布

フォンダパリヌクスの分布容積は小さい (7~11 リットル)。 *in vitro* 条件下では、フォンダパリヌクスは、アンチトロンビンタンパクと高度かつ特異的に結合し、その反応は血漿中濃度に依存する (0.5~2mg/L の濃度範囲で 98.6%~97.0%)。フォンダパリヌクスは、血小板第 4 因子 (PF4) を含むその他の血漿タンパクと有意な結合を示さない。

ATⅢ以外の血漿タンパクと有意な結合を示さないため、タンパクとの結合置換によるフォンダパリヌクスと他剤の相互作用はないと考えられる。

代謝

十分な検討はなされていないが、フォンダパリヌクスが代謝されることを示す証拠はなく、特に活性代謝物が生成される証拠はない。

フォンダパリヌクスは *in vitro* 条件下で、CYP450 ファミリー (CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 または CYP3A4) を阻害しない。したがって、CYP を介する代謝阻害によるフォンダパリヌクスと他剤の相互作用はないと考えられる。

排出/排泄

消失半減期 ($t_{1/2}$) は健康若年被験者で約 17 時間、健康高齢被験者で約 21 時間である。フォンダパリヌクスは、64~77%が未変化体として腎臓から排泄される。

特殊患者群：

小児患者 - 本患者集団でのフォンダパリヌクスの検討は行われていない。

高齢患者 - 腎機能が加齢により低下していることがあるので、高齢者ではフォンダパリヌクスの排泄能が低下していることがある。75 歳を超える整形外科手術施行患者では、血漿クリアランスが 65 歳未満の患者の 1/1.2~1/1.4 であると推定される。

腎障害 - 軽度腎障害 (クレアチニンクリアランス 50~80mL/min) 患者における血漿クリアランスは、正常な腎機能 (クレアチニンクリアランス >80mL/min) を有する患者の 1/1.2~1/1.4、中等度腎障害 (クレアチニンクリアランス 30~50mL/min) 患者では平均して約 1/2、重度腎障害 (クレアチニンクリアランス <30mL/min) 患者では、1/5 である。これに伴って、最終消失半減期は中等度腎障害患者で 29 時間、重度腎障害患者で 72 時間であった。

性別 - 体重補正後の比較では、性差は認められなかった。

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が、アジア人 (日本人) 健康被験者を対象とした試験で、薬物動態に白人健康被験者との違いは認められなかった。同様に、整形外科手術施行の黒人患者、白人患者間で、血漿クリアランスに違いは認められなかった。

体重 - フォンダパリヌクスの血漿クリアランスは、体重に比例して増加する (10kg ごとに 9%の増加)。

肝障害 - 中等度肝障害 (Child-Pugh 分類 B) 被験者にフォンダパリヌクスを単回皮下投与したときの総 (結合型+非結合型) C_{max} および AUC は、正常肝機能被験者と比較して、それぞれ 22%および 39%低かった。肝障害被験者において血漿中フォンダパリヌクス濃度が低い

は、血漿中 ATⅢ濃度の低値に伴って ATⅢへの結合が低下し、その結果フォンダパリヌクスの腎クリアランスが増加することに起因していた。したがって、軽度～中等度の肝障害患者では非結合型フォンダパリヌクス濃度に変化はないと予想されるため、薬物動態に基づき、用量調節の必要はない。

フォンダパリヌクスの重度肝障害患者における薬物動態は検討されていない（4.2 および 4.4 参照）。

5.3 前臨床試験における安全性データ

通常の安全性薬理試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験で、ヒトに対する危険性を示す非臨床データは得られていない。生殖毒性については、曝露量が限られているため、十分な情報が得られていない。

6. 製剤特性

6.1 添加物一覧

塩化ナトリウム
注射用水
塩酸
水酸化ナトリウム

6.2 配合禁忌

本剤を他剤と混合しないこと（配合変化試験が実施されていない）。

6.3 有効期限

3年間

フォンダパリヌクスナトリウムを 0.9%生理食塩水の少量バッグに添加し投与する場合は、添加後ただちに点滴投与を開始することが望ましい。ただし、添加後 24 時間までは室温で保存できる。

6.4 貯法に関する注意

凍結しないこと。

6.5 容器の性質と容量

27G × 12.7mm の注射針を装填し、プロモブチルまたはクロロブチルエラストマー製のプランジャー栓で密封された I 型ガラス筒（1mL）である。

アリクストラには、充填済み注射器 2 本入り、7 本入り、10 本入り、および 20 本入りがある。注射器には次の 2 種類がある。

- 青色プランジャーおよび自動安全装置付き

- 青色プランジャーおよび手動安全装置付き
すべての包装サイズが販売されているわけではない。

6.6 その他の取扱い上および廃棄時の特別な注意

従来の注射器と同様の用法で、皮下投与を行う。静脈内に投与する場合は、既存の静脈ラインに直接投与するか、または 0.9%生理食塩水の少量バッグ（25 または 50mL）に添加後、既存の静脈ラインを介して投与する。

投与に先立ち、粒子状物質および変色について注射液を視覚的に点検すること。

皮下注射の自己投与に関する注意は、添付される使用説明書に記載されている。

アリクストラ充填済み注射器の針保護装置は、注射後の針による損傷防止のための安全装置を想定して設計されている。

未使用の製品あるいは廃棄物は、その地域の要件に従って処分すること。

7. 販売認可所有者

グラクソグループ社

Greenford

Middlesex

UB6 0NN

United Kingdom

8. 販売認可番号

EU/1/02/206/001-004 および 021-023

9. 初回認可日・認可更新日

初回認可日：2002年3月21日

認可更新日：2007年3月21日

10. 文書改訂日

2009年3月25日

本剤についての詳細な情報については、European Medicines Agency (EMA) の Website に掲載されている。<http://www.emea.europa.eu>

アリクストラ製品概要

1. 医薬品名

アリクストラ ▼ 5mg/0.4mL 充填済み注射剤

アリクストラ ▼ 7.5mg/0.6mL 充填済み注射剤

アリクストラ ▼ 10mg/0.8mL 充填済み注射剤

2. 定性および定量組成

各充填済み注射剤は、注射剤 0.4mL、0.6mL、0.8mL にそれぞれフォンダパリヌクスナトリウム 5mg、7.5mg、10mg を含む。

賦形剤：1 投与量当り 1mmol 未満のナトリウム (23mg) を含む。したがって原則的にナトリウムフリーである。

すべての添加物については、6.1 を参照。

3. 剤型

注射剤

本剤は、無色～微黄色の透明な液体である。

4. 臨床使用の詳細

4.1 臨床適応

急性深部静脈血栓症 (DVT) の治療および急性肺血栓塞栓症 (PE) の治療、ただし血行動態の不安定な患者または血栓溶解療法もしくは肺塞栓摘出術が必要な患者を除く。

4.2 用法・用量

フォンダパリヌクスの推奨用量は、1 日 1 回 7.5mg (体重 50kg～100kg の患者)、皮下投与である。体重 50kg 未満の患者における推奨用量は 5mg であり、体重が 100kg を超える患者における推奨用量は 10mg である。

治療は、少なくとも 5 日間、十分な経口抗凝固療法が確立するまで (INR 2～3) 継続すること。併用経口抗凝固療法をできるだけ早く、通常 72 時間以内に開始すること。臨床試験における平均投与期間は 7 日であり、10 日間を超える投与の臨床経験は少ない。

特殊集団への投与

高齢者 – 用量調節の必要はない。75 歳以上の患者では、加齢に伴い腎機能が低下するため、慎重に投与すること (4.4 参照)。

腎障害 – 中等度の腎障害患者にはフォンダパリヌクスを慎重に投与すること (4.4 参照)。

高体重 (>100 kg) で中等度腎障害 (クレアチニンクリアランス 30~50mL/min) を有する患者における使用経験はない。これらの患者では、初期用量として 1 日 10mg を投与後、薬物動態モデリングに基づいて 1 日 7.5mg への減量を考慮する (4.4 参照)。

重度腎障害 (クレアチニンクリアランス <30mL/min) 患者には、フォンダパリヌクスを投与しないこと (4.3 参照)。

肝障害 - 軽度または中等度の肝障害患者では用量調節の必要はない。重度肝障害患者では、この患者群での検討は行われていないため、慎重に投与すること (4.4 および 5.2 参照)。

小児患者 - 安全性および有効性のデータが十分に得られていないため、フォンダパリヌクスは 17 歳未満の患者には投与しないことが望ましい。

投与方法

横臥位の患者に、フォンダパリヌクスを深部皮下投与する。左右の前側部、後側部の腹壁に交互に投与すること。充填済み注射器からの薬剤の損失を避けるため、投与前の注射器からの気泡除去は行わない。皮膚を親指と人差し指でつまみ、注射針の全長を皮膚に直角に刺入する。皮膚をつまんだままで投与すること。

その他の取扱い上および廃棄時の注意については、6.6 の項参照。

4.3 禁忌

- 本剤の有効成分または添加物のいずれかに対する過敏症
- 臨床的に重大な出血
- 急性細菌性心内膜炎
- クレアチニンクリアランス <30mL/min で定義される重度の腎障害

4.4 警告および使用上の注意

本剤は皮下注射のみに使用し、筋肉内投与は行わないこと。

血行動態の不安定な患者におけるフォンダパリヌクス投与の経験は限られており、血栓溶解療法、塞栓摘出術または下大静脈フィルター挿入を必要とする患者での使用経験はない。

出血

先天性または後天性の出血異常 (例えば血小板数 <50,000/mm³)、進行性潰瘍性消化管疾患、頭蓋内出血発症後または脳、脊髄、眼科の手術直後など出血の危険性が高い患者や下記に示す特殊な患者群には慎重に投与すること。

他の抗凝固剤と同様に、手術直後 (術後 3 日以内) の患者には慎重に投与し、止血が確認されるまでは投与しないこと。

出血の危険性を増加させる薬剤をフォンダパリヌクスと併用投与しないこと。これらの薬剤には、desirudin、フィブリン溶解剤、GP IIb/IIIa 受容体拮抗剤、ヘパリン、ヘパリノイド、低分子ヘパリン (LMWH) が含まれる。静脈血栓塞栓症 (VTE) の治療中は、4.5 の項の情報に従ってビタミン K 拮抗剤を併用投与すること。他の抗血小板剤 (アセチルサリチル酸、ジピリダモール、sulfinpyrazone、チクロピジン、またはクロピドグレル) や非ステロイド系抗炎症剤は、慎重に投与すること。併用投与が必須である場合は、観察を十分に行う必要がある。

脊椎・硬膜外麻酔

VTE の予防ではなく治療としてフォンダパリヌクスを投与されている患者では、外科手術の場合に脊椎・硬膜外麻酔を使用しないこと。

高齢者

高齢者では、出血の危険性が増加している。一般に加齢に伴い腎機能が低下するため、高齢者では、フォンダパリヌクスの排泄が低下し、曝露量が増加するおそれがある (5.2 参照)。DVT または PE の治療における推奨用法・用量を投与された、65 歳未満、65~75 歳、および 75 歳を超える患者での出血性イベント発現率は、それぞれ 3.0%、4.5%、6.5% であった。DVT の治療におけるエノキサパリンの推奨用法・用量を投与された患者での対応する発現率は、それぞれ 2.5%、3.6%、8.3% であり、PE の治療における未分画ヘパリン (UFH) の推奨用法・用量を投与された患者での発現率は、それぞれ 5.5%、6.6%、7.4% であった。高齢者にはフォンダパリヌクスを慎重に投与すること (4.2 参照)。

低体重

体重が 50kg 未満の患者における臨床経験は少ない。このような患者においては、1 日 5mg の用量を慎重に投与すること (4.2 および 5.2 参照)。

腎障害

出血の危険性は、腎障害の増大に伴って増加する。フォンダパリヌクスは、主として腎臓で排泄されることが知られている。DVT または PE の治療における推奨用法・用量を投与された、正常腎機能、軽度腎障害、中等度腎障害、重度腎障害患者での出血性イベント発現率は、それぞれ 3.0% (34/1132 例)、4.4% (32/733 例)、6.6% (21/318 例) および 14.5% (8/55 例) であった。DVT の治療におけるエノキサパリンの推奨用法・用量を投与された患者での腎機能別の発現率は、それぞれ 2.3% (13/559 例)、4.6% (17/368 例)、9.7% (14/145 例)、11.1% (2/18 例) であり、PE の治療における UFH の推奨用法・用量を投与された患者での発現率は、それぞれ 6.9% (36/523 例)、3.1% (11/352 例)、11.1% (18/162 例) および 10.7% (3/28 例) であった。

フォンダパリヌクスは、重度腎障害患者 (クレアチニンクリアランス < 30mL/min) には禁忌であり、中等度腎障害患者 (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。投与期間は、臨床試験において検討された期間 (平均 7 日) を超えないこと (4.2、4.3 および 5.2 参照)。

高体重（100 kg 超）で中等度腎障害（クレアチニンクリアランス 30～50mL/min）を有する患者における使用経験はない。これらの患者にはフォンダパリヌクスを慎重に投与すること。初期用量として 1 日 10mg を投与後、薬物動態モデリングに基づいて 1 日 7.5mg への減量を考慮する（4.2 参照）。

重度の肝障害

重度肝障害患者では血液凝固因子の欠乏により出血の危険性が増加しているため、フォンダパリヌクスの使用を慎重に考慮すること（4.2 参照）。

ヘパリン起因性血小板減少症の患者

ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）の既往のある患者にはフォンダパリヌクスを慎重に投与すること。フォンダパリヌクスの有効性と安全性は HIT II 型の患者において正式に検討されていない。フォンダパリヌクスは血小板第 4 因子と結合せず、HIT II 型患者の血清と交差反応性を示さない。しかし、フォンダパリヌクス投与患者においてまれに HIT の自発報告がなされている。現在までのところ、フォンダパリヌクス投与と HIT 発現との因果関係は確立されていない。

4.5 他剤との相互作用およびその他の相互作用形式

出血の危険性を増加させる可能性のある薬剤とフォンダパリヌクスの併用投与は、出血の危険性を増加させる（4.4 参照）。

フォンダパリヌクスを用いて実施した臨床試験において、経口抗凝固剤（ワルファリン）はフォンダパリヌクスの薬物動態に影響を与えなかった。相互作用試験で用いた 10mg の用量において、フォンダパリヌクスはワルファリンの抗凝固モニタリング（INR）活性に影響を与えなかった。

血小板阻害剤（アセチルサリチル酸）、非ステロイド系抗炎症剤（ピロキシカム）およびジゴキシンはフォンダパリヌクスの薬物動態に影響を与えなかった。相互作用試験で用いた 10mg の用量において、フォンダパリヌクスはアセチルサリチル酸またはピロキシカム投与下での出血時間、および定常状態におけるジゴキシンの薬物動態のいずれにも影響を与えなかった。

4.6 妊娠および授乳中の投与

妊娠中の投与に関する臨床データは得られていない。動物試験では、曝露量が限られているため、妊娠、胚・胎児発生、分娩および生後発達に対する影響について十分な情報が得られていない。やむを得ない場合を除いて、妊婦にフォンダパリヌクスを投与しないこと。

フォンダパリヌクスはラットで母乳への移行が認められたが、ヒトでの母乳への移行については不明である。フォンダパリヌクスによる治療中は、授乳を避けることが望ましいが、子供による経口吸収の可能性は低い。

4.7 自動車および機械の運転能力に対する影響

自動車や機械の運転能力に対する影響は検討されていない。

4.8 有害事象

フォンダパリヌクスの安全性は、静脈血栓塞栓症の治療のために平均7日間フォンダパリヌクスの投与を受けた患者2517例において検討されている。もっともよくみられた副作用は、出血合併症であった（4.4参照）。

フォンダパリヌクスとの関連性が少なくとも可能性ありとして治験責任医師により報告された副作用を、発現率別（非常に多い 1/10 以上、しばしば 1/100 以上 1/10 未満、ときに 1/1,000 以上 1/100 未満、まれに 1/10,000 以上 1/1,000 未満、非常にまれに 1/10,000 未満）および器官別分類別に重篤度の高い順に示す。

器官別大分類	VTE の治療を受けた患者における有害事象 ¹
血液およびリンパ系障害	しばしば：出血（消化管出血、血尿、血腫、鼻出血、喀血、子宮腔部出血、出血性関節症、眼部出血、紫斑、挫傷） ときに：貧血、血小板減少症 まれに：その他の出血（肝出血、後腹膜出血、頭蓋内／脳内出血）、血小板血症
免疫系障害	まれに：アレルギー反応
代謝および栄養障害	まれに：非タンパク性窒素 (Npn) ² 増加
神経系障害	ときに：頭痛 まれに：浮動性めまい
胃腸障害	ときに：悪心、嘔吐
肝胆道系障害	ときに：肝機能異常
皮膚および皮下組織障害	まれに：紅斑性皮疹
全身障害および投与部位様態	ときに：疼痛、浮腫 まれに：注射部位反応

(1) 孤発の有害事象は、医学的に関連性のある場合を除き、対象に含めなかった。

(2) Npn は、尿素、尿酸、アミノ酸などの非タンパク性窒素を表す。

4.9 過量投与

推奨される用法・用量を超えるフォンダパリヌクスの投与は、出血の危険性を増加させることがある。フォンダパリヌクスに対する解毒剤は知られていない。

過量投与に出血が伴う場合は、投与を中止し、おもな原因を調査すること。外科的止血、血液置換、新鮮血漿輸血、血漿交換など、適切な治療の開始を考慮すること。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬物療法分類：抗血栓薬 ATC 記号：B01AX05

薬力学作用

フォンダパリヌクスは、第Xa因子活性（第Xa因子）の選択的合成阻害剤である。フォンダパリヌクスの抗血栓作用は、アンチトロンビンIII（アンチトロンビン）を介した第Xa因子の選択的阻害によるものである。アンチトロンビンと選択的に結合することにより、フォンダパリヌクスはアンチトロンビン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、トロンビンの形成および血栓の形成が阻害される。フォンダパリヌクスはトロンビン（活性化第II因子）を不活性化することはなく、血小板への作用も認められていない。

フォンダパリヌクスは、治療に用いる用量で、血漿中の活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）、活性化血液凝固時間（ACT）、またはプロトロンビン時間（PT）/国際標準比（INR）試験などの通常の凝固試験、出血時間あるいは線溶活性に臨床的に問題となるような影響を与えない。しかし、まれにaPTT延長の自発報告がなされている。より高用量では、aPTTの中等度の変化が起こり得る。相互作用試験で用いた10mgの用量で、フォンダパリヌクスはワルファリンの抗凝固活性（INR）に有意な影響を与えなかった。

フォンダパリヌクスは、ヘパリン起因性血小板減少症を有する患者の血清と交差反応しない。

臨床試験

静脈血栓塞栓症の治療におけるフォンダパリヌクスの臨床プログラムは、深部静脈血栓症（DVT）および肺血栓塞栓症（PE）の治療に対するフォンダパリヌクスの有効性を実証する目的で計画された。第II相、第III相臨床試験では、4874例以上の患者が対象となった。

深部静脈血栓症の治療

急性症候性DVTの確定診断を受けた患者を対象とする無作為化二重盲検試験において、フォンダパリヌクス5mg（体重50kg未満）、7.5mg（体重50kg～100kg）、10mg（体重100kg超）1日1回皮下投与と、エノキサパリンナトリウム1mg/kg1日2回皮下投与を比較検討した。計2192例の患者が治療を受け、両群の患者は少なくとも5日間、最長26日間（平均7日間）投与を受けた。両群ともにビタミンK拮抗薬が投与され、通常、治験薬初回投与後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。有効性の主要評価項目は、確定診断された症候性再発性の非致死性VTEおよび致死性VTE（97日目までに報告されたもの）とした。フォンダパリヌクスによる治療はエノキサパリンに劣

らないことが実証された (VTE 発症率：それぞれ 3.9%および 4.1%)。

初期治療期間中に、フォンダパリヌクス群の 1.1%、エノキサパリン群の 1.2%で Major bleeding が認められた。

肺血栓塞栓症の治療

急性症候性 PE 患者を対象として無作為化非盲検試験を実施した。診断は客観的検査 (肺スキャン、肺血管造影またはスパイラル CT スキャン) によって確定された。血栓溶解療法、塞栓摘出術または下大静脈フィルターを必要とする患者は除外した。スクリーニング期間中に UFH による前治療を受けた患者も無作為化されたが、治療用量の抗凝固剤で 24 時間以上治療を受けた患者または管理されていない高血圧症患者は除外した。フォンダパリヌクス 5mg (体重 50kg 未満)、7.5mg (体重 50kg~100kg)、10mg (体重 100kg 超) 1 日 1 回皮下投与と、未分画ヘパリンの静脈内ボラス投与 (5000 IU) とそれに続く静脈内持続投与 (aPTT 正常対照値の 1.5~2.5 倍に維持されるように調節) とを比較検討した。計 2184 例の患者が治療を受け、両群の患者は少なくとも 5 日間、最長 22 日間 (平均 7 日間) 投与を受けた。両群ともにビタミン K 拮抗薬療法を受け、通常、治験薬初回投与後 72 時間以内に開始し、INR 2~3 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。有効性の主要評価項目は、確定診断された症候性再発性の非致死性 VTE および致死性 VTE (97 日目までに報告されたもの) とした。フォンダパリヌクスによる治療は未分画ヘパリンに劣らないことが実証された (VTE 発症率：それぞれ 3.8%および 5.0%)。

初期治療期間中に、フォンダパリヌクス群の 1.3%、未分画ヘパリン群の 1.1%に Major bleeding が認められた。

5.2 薬物動態学的特性

フォンダパリヌクスナトリウムの薬物動態は、抗第 Xa 因子活性を介して定量化されたフォンダパリヌクス血漿中濃度に基づいている。フォンダパリヌクスは、抗 Xa 測定の較正に使用できる唯一の物質である (ヘパリンまたは LMWH の国際標準品はこの目的に適切ではない)。したがって、フォンダパリヌクスの濃度はミリグラム (mg) で表示される。

吸収

皮下投与後、フォンダパリヌクス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%)。健康若年被験者にフォンダパリヌクス 2.5mg を単回皮下投与した場合、投与 2 時間後に最高血漿中濃度 (平均 $C_{max}=0.34\text{mg/L}$) が得られる。 C_{max} (平均値) の 1/2 の血漿中濃度には、投与 25 分後に到達する。

健康高齢被験者では、皮下投与後のフォンダパリヌクスの薬物動態は 2~8mg の範囲で線型を示す。1 日 1 回投与では、定常状態の血漿中濃度に 3~4 日で到達し、 C_{max} および AUC は 1.3 倍上昇する。

股関節置換術施行患者にフォンダパリヌクス 2.5mg を 1 日 1 回投与した場合、定常状態にお

ける薬物動態パラメータの平均値 (CV%) は、 C_{max} : 0.39mg/L (31%)、 T_{max} : 2.8 時間 (18%)、 C_{min} : 0.14mg/L (56%) と推定される。股関節骨折患者では、定常状態のフォンダパリヌクス血漿中濃度は、患者が高齢であるため、 C_{max} : 0.50mg/L (32%) および C_{min} : 0.19mg/L (58%) である。

DVT および PE の治療において、フォンダパリヌクス 5mg (体重 50kg 未満)、7.5mg (体重 50kg~100kg)、10mg (体重 100kg 超) を 1 日 1 回投与した場合、体重に基づき調整した用量では、すべての体重区分において同様の曝露がみられる。VTE 患者に上記用法のフォンダパリヌクスを 1 日 1 回投与した場合、定常状態における薬物動態パラメータの平均値 (CV%) は、 C_{max} : 1.41mg/L (23%)、 T_{max} : 2.4 時間 (8%)、 C_{min} : 0.52mg/L (45%) と推定される。5 パーセンタイル値と 95 パーセンタイル値はそれぞれ、 C_{max} : 0.97mg/L および 1.92mg/L、 C_{min} : 0.24mg/L および 0.95mg/L である。

分布

フォンダパリヌクスの分布容積は限られる (7~11 リットル)。in vitro 条件下では、フォンダパリヌクスは、アンチトロンビンタンパクと高度かつ特異的に結合し、その反応は血漿中濃度に依存する (0.5~2mg/L の濃度範囲で 98.6%~97.0%)。フォンダパリヌクスは、血小板第 4 因子 (PF4) を含むその他の血漿タンパクと有意な結合を示さない。

アンチトロンビンタンパク以外の血漿タンパクと有意な結合を示さないため、タンパクとの結合置換によるフォンダパリヌクスと他剤の相互作用はないと考えられる。

代謝

十分な検討はなされていないが、フォンダパリヌクスが代謝されることを示す証拠はなく、特に活性代謝物が生成される証拠はない。

フォンダパリヌクスは in vitro 条件下で、CYP450 ファミリー (CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 または CYP3A4) を阻害しない。したがって、CYP を介する代謝阻害によるフォンダパリヌクスと他剤の相互作用はないと考えられる。

排出/排泄

消失半減期 ($t_{1/2}$) は健康若年被験者で約 17 時間、健康高齢被験者で約 21 時間である。フォンダパリヌクスは、64~77% が未変化体として腎臓から排泄される。

特殊患者群:

小児患者 - 小児患者におけるフォンダパリヌクスの検討は行われていない。

高齢患者 - 腎機能が加齢により低下していることがあるので、高齢者ではフォンダパリヌクスの排泄能が低下していることがある。75 歳を超える整形外科手術施行患者にフォンダパリヌクス 2.5mg を 1 日 1 回投与した場合、血漿クリアランスは 65 歳未満の患者の 1/1.2~1/1.4 であると推定された。同様の傾向が DVT および PE 治療患者にも認められる。

腎障害 - 整形外科手術施行患者にフォンダパリヌクス 2.5mg を 1 日 1 回投与した場合、軽度腎障害 (クレアチニンクリアランス 50~80mL/min) 患者における血漿クリアランスは、正常な腎機能 (クレアチニンクリアランス >80mL/min) を有する患者の 1/1.2~1/1.4、中等度腎障害 (クレアチニンクリアランス 30~50mL/min) 患者では平均して約 1/2、重度腎障害 (クレ

アチニククリアランス<30mL/min)患者では、約 1/5 である。これに伴って、最終消失半減期は中等度腎障害患者で 29 時間、重度腎障害患者で 72 時間であった。同様の傾向が DVT および PE 治療患者にも認められる。

体重 - フォンダパリヌクスの血漿クリアランスは、体重に比例して増加する (10kg ごとに 9%の増加)。

性別 - 体重補正後の比較では、性差は認められなかった。

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が、アジア人 (日本人) 健康被験者を対象とした試験で、薬物動態に白人健康被験者との違いは認められなかった。同様に、整形外科手術施行の黒人患者、白人患者間で、血漿クリアランスに違いは認められなかった。

肝障害 - 中等度肝障害 (Child-Pugh 分類 B) 被験者にフォンダパリヌクスを単回皮下投与したときの総 (結合型+非結合型) C_{max} および AUC は、正常肝機能被験者と比較して、それぞれ 22% および 39% 低かった。肝障害被験者において血漿中フォンダパリヌクス濃度が低いのは、血漿中 ATIII 濃度の低値に伴って ATIII への結合が低下し、その結果フォンダパリヌクスの腎クリアランスが増加することに起因していた。したがって、軽度~中等度の肝障害患者では非結合型フォンダパリヌクス濃度に変化はないと予想されるため、薬物動態に基づき、用量調節の必要はない。

フォンダパリヌクスの重度肝障害患者における薬物動態は検討されていない (4.2 および 4.4 参照)

5.3 前臨床試験における安全性データ

通常の安全性薬理試験および遺伝毒性試験で、ヒトに対する危険性を示す非臨床データは得られていない。反復毒性試験および生殖毒性試験でも危険性は示されなかったが、動物種における曝露量が限られているため、安全域に関する十分な情報が得られなかった。

6. 製剤特性

6.1 添加物一覧

塩化ナトリウム
注射用水
塩酸
水酸化ナトリウム

6.2 配合禁忌

本剤を他剤と混合しないこと (配合変化試験が実施されていない)。

6.3 有効期限

3 年間

6.4 貯法に関する注意

凍結しないこと。

6.5 容器の性質と容量

27G × 12.7mm の注射針を装填し、プロモブチルまたはクロブチルエラストマー製のプランジャー栓で密封された I 型ガラス筒（1mL）である。

アリクストラ 5mg/0.4mL には、充填済み注射器 2 本入り、7 本入り、10 本入り、および 20 本入りがある。注射器には次の 2 種類がある。

- オレンジ色プランジャーおよび自動安全装置付き
- オレンジ色プランジャーおよび手動安全装置付き

アリクストラ 7.5mg/0.6mL には、充填済み注射器 2 本入り、7 本入り、10 本入り、および 20 本入りがある。注射器には次の 2 種類がある。

- 赤紫色プランジャーおよび自動安全装置付き
- 赤紫色プランジャーおよび手動安全装置付き

アリクストラ 10mg/0.8mL には、充填済み注射器 2 本入り、7 本入り、10 本入り、および 20 本入りがある。注射器には次の 2 種類がある。

- 紫色プランジャーおよび自動安全装置付き
- 紫色プランジャーおよび手動安全装置付き。

すべての包装サイズが販売されているわけではない。

6.6 その他の取扱い上および廃棄時の特別な注意

従来の注射器と同様の用法で、皮下投与を行う。

投与に先立ち、粒子状物質および変色について注射液を視覚的に点検すること。

自己投与に関する注意は、添付される使用説明書に記載されている。

アリクストラ充填済み注射器は、針保護装置により注射後の針刺し事故を防止するように設計されている。

未使用の製品あるいは廃棄物は、その地域の要件に従って処分すること。

本品は単回使用製剤である。

7. 販売認可所有者

グラクソグループ社

Greenford

Middlesex

UB6 0NN

United Kingdom

8. 販売認可番号

アリクストラ 5mg/0.4mL	EU/1/02/206/009-011、018 および 027-028、033
アリクストラ 7.5mg/0.6mL	EU/1/02/206/012-014、019 および 029-030、034
アリクストラ 10mg/0.8mL	EU/1/02/206/015-017、020 および 031-032、035

9. 初回認可日・認可更新日

初回認可日：2002年3月21日

認可更新日：2007年3月21日

10. 文書改訂日

2008年12月22日

本剤についての詳細な情報については、European Medicines Agency (EMA) の Website に掲載されている。<http://www.emea.europa.eu>

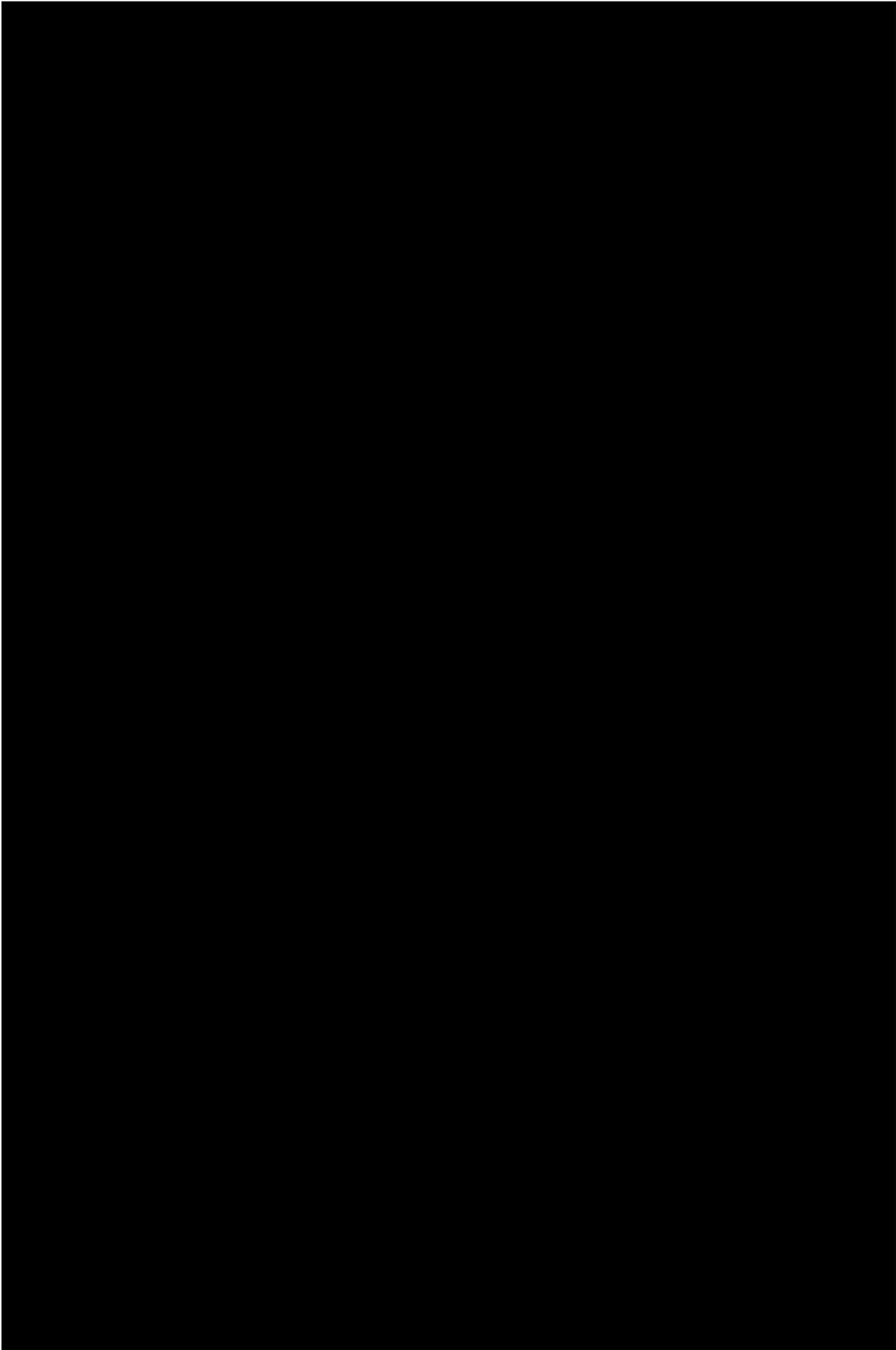
Active Name: Fondaparinux

Version Number: ■

Version Date: ■■■■■■

GLOBAL DATASHEET

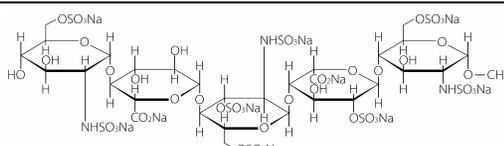
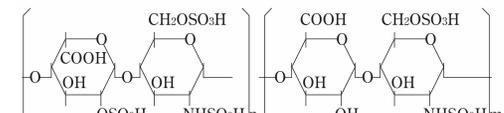
Fondaparinux



1.7. 同種同効品一覧表

同種同効品として、アrikストラ皮下注 5mg およびアrikストラ皮下注 7.5mg（以下、本剤）の申請効能と同様の効能・効果を有する未分画ヘパリン（ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム）およびワルファリンカリウム、また、本剤の申請効能とは異なるものの類似構造および同種薬理作用を有する低分子ヘパリン（パルナパリンナトリウム、レビパリンナトリウム、ダルテパリンナトリウム、エノキサパリンナトリウム）の効能・効果、用法・用量、使用上の注意などを本剤と対比して表 1.7-1 に示す。

表 1.7-1 同種同効品との効能・効果、用法・用量、使用上の注意の比較表

一般名	フォンダパリヌクスナトリウム	ヘパリンナトリウム
販売名 (会社名)	アリクストラ [®] 皮下注 5mg、アリクストラ [®] 皮下注 7.5mg (グラクソ・スミスクライン株式会社)	ノボ・ヘパリン注 5 千単位/5mL、ノボ・ヘパリン注 1 万単位/10mL (持田製薬株式会社)
承認年月日	—	2009 年 6 月 26 日 (販売名変更による)
再審査年月日 再評価年月日	—	— 1980 年 8 月 14 日
規制区分	処方せん医薬品	生物由来製品、処方せん医薬品
化学構造式		ヘパリンとして 
剤型及び含量	アリクストラ [®] 皮下注 5mg : 1 シリンジ (0.4mL) 中にフォンダパリヌクスナトリウム 5.0mg を含有 アリクストラ [®] 皮下注 7.5mg : 1 シリンジ (0.6mL) 中にフォンダパリヌクスナトリウム 7.5mg を含有	ノボ・ヘパリン注 5 千単位/5mL : 5mL 中にヘパリンナトリウム 5,000 単位を含有 ノボ・ヘパリン注 1 万単位/10mL : 10mL 中にヘパリンナトリウム 10,000 単位を含有
効能・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。	<ul style="list-style-type: none"> 汎発性血管内血液凝固症候群の治療、血液透析・人工心肺その他の体外循環装置使用時の血液凝固の防止、血管カテーテル挿入時の血液凝固の防止、輸血及び血液検査の際の血液凝固の防止 血栓塞栓症 (静脈血栓症、心筋硬塞症、肺塞栓症、脳塞栓症、四肢動脈血栓塞栓症、手術中・術後の血栓塞栓症等) の治療及び予防
用法・用量	通常、成人には、フォンダパリヌクスナトリウムとして以下の用量を 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	<p>本剤は通常下記の各投与方法によって投与されるが、それらは症例又は適応領域、目的によって決定される。</p> <p>通常、本剤投与後、全血凝固時間 (Lee-White 法) 又は全血活性化部分トロンボプラスチン時間 (WBAPTT) が正常値の 2~3 倍になるように年齢、症状に応じて適宜用量をコントロールする。</p> <ul style="list-style-type: none"> 静脈内点滴注射法 10,000~30,000 単位を 5%ブドウ糖注射液、生理食塩液、リンゲル液 1,000mL で希釈し、最初 1 分間 30 滴前後の速度で、続いて全血凝固時間又は WBAPTT が投与前の 2~3 倍になれば 1 分間 20 滴前後の速度で、静脈内に点滴注射する。

(続き)

一般名	フォンダパリヌクスナトリウム	ヘパリンナトリウム
用法・用量	<p>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。</p> <p>(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。</p> <p>(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」の項参照）。</p> <p>(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低く、薬効をモニタリングする指標とはならないので、臨床症状を注意深く観察し、出血等がみられた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ●静脈内間歇注射法 <ol style="list-style-type: none"> 1 回 5,000～10,000 単位を 4～8 時間ごとに静脈内注射する。注射開始 3 時間後から、2～4 時間ごとに全血凝固時間又は WBAPTT を測定し、投与前の 2～3 倍になるようにコントロールする。 ●皮下注射・筋肉内注射法 <ol style="list-style-type: none"> 1 回 5,000 単位を 4 時間ごとに皮下注射又は筋肉内注射する。なお、筋肉内注射にあたっては、組織・神経などへの影響を避けるため、下記の点に配慮すること。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 神経走行部位を避けるよう注意すること。 2. 繰り返し注射する場合には、注射部位を変え、例えば左右交互に注射するなど行うこと。なお、乳・幼・小児には連用しないことが望ましい。 3. 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。 ●体外循環時（血液透析・人工心肺）における使用法 <ol style="list-style-type: none"> 1. 人工腎では各患者の適切な使用量を透析前に各々のヘパリン感受性試験の結果に基づいて算出するが、全身ヘパリン化法の場合、通常、透析開始に先だって、1,000～3,000 単位を投与し、透析開始後は、1 時間当たり、500～1,500 単位を持続的に、又は 1 時間ごとに 500～1,500 単位を間歇的に追加する。局所ヘパリン化法の場合は、1 時間当たり 1,500～2,500 単位を持続注入し、体内灌流時にプロタミン硫酸塩で中和する。 2. 術式、方法によって多少異なるが、人工心肺灌流時には、150～300 単位/kg を投与し、更に体外循環時間の延長とともに必要に応じて適宜追加する。体外循環後は、術後出血を防止し、ヘパリンの作用を中和するためにプロタミン硫酸塩を用いる。 ●輸血及び血液検査の際の血液凝固防止法 <p>輸血の際の血液凝固の防止には、通常、血液 100mL に対して 400～500 単位を用いる。</p> <p>血液検査の際の血液凝固の防止にもほぼ同様に、血液 20～30mL に対して 100 単位を用いる。</p>

(続き)

一般名	フォンダパリヌクスナトリウム	ヘパリンナトリウム
使用上の注意	<p>【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。</p> <p>【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 <u>30mL/min</u> 未満）のある患者〔本剤は腎臓を介して排泄されるので、血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがある（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「慎重投与」の項参照）。〕</p> <p>1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)出血する可能性が高い患者（出血傾向のある患者、消化管潰瘍の患者、頭蓋内出血後又は脳脊髄や眼の手術後日の浅い患者等）〔出血を生じるおそれがある。〕 (2)体重 <u>40kg</u> 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増大するおそれがある（「重要な基本的注意」の項参照）。〕</p>	<p>【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】</p> <ol style="list-style-type: none"> 出血している患者 血小板減少性紫斑病、血管障害による出血傾向、血友病その他の血液凝固障害（汎発性血管内血液凝固症候群（DIC）を除く。）、月経期間中、手術時、消化管潰瘍、尿路出血、喀血、流産・分娩直後等性器出血を伴う妊産褥婦、頭蓋内出血の疑いのある患者等〔出血を助長することがあり、ときには致命的になるおそれがある。〕 出血する可能性のある患者 内臓腫瘍、消化管の憩室炎、大腸炎、亜急性細菌性心内膜炎、重症高血圧症、重症糖尿病の患者等〔血管や内臓の障害箇所に出血が起こるおそれがある。〕 重篤な肝障害のある患者〔凝固因子やアンチトロンビンⅢの産生が低下していることがあるので、本剤の作用が変動（増強又は減弱）するおそれがある。〕 重篤な腎障害のある患者〔排泄が障害され、本剤の作用が持続するおそれがある。〕 中枢神経系の手術又は外傷後日の浅い患者〔出血を助長することがあり、ときには致命的になるおそれがある。〕 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ヘパリン起因性血小板減少症（HIT：heparin-induced thrombocytopenia）の既往歴のある患者〔HITが発現しやすいと考えられる。〕（「重要な基本的注意」の項(5)、「その他の注意」の項(3)参照）

(続き)

一般名	フォンダパリヌクスナトリウム	ヘパリンナトリウム
使用上の注意	<p>(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」及び「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。〕</p> <p>(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。〕</p> <p>(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。〕</p> <p>(6)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕</p> <p>2.重要な基本的注意</p> <p>(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。</p> <p>(2)本剤の全身クリアランスは体重の低下に伴って低下する傾向がみられるため、低体重の患者に投与する場合には本剤の血中濃度が上昇し、出血の危険性が增大するおそれがあるので、十分に注意すること（「慎重投与」の項参照）。</p> <p>(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）。</p> <p>(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。</p> <p>(5)ヘパリンから本剤に切り替える場合には、<u>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。</u></p>	<p>1.重要な基本的注意</p> <p>(1) 血液凝固能検査等出血管理を十分に行いつつ使用すること。</p> <p>(2) 脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等との併用により、穿刺部位に血腫が生じ、神経の圧迫による麻痺があらわれるおそれがある。併用する場合には神経障害の徴候及び症状について十分注意し、異常が認められた場合には直ちに適切な処置を行うこと。</p> <p>(3) 急に投与を中止した場合、血栓を生じるおそれがあるので徐々に減量すること。</p> <p>(4) 本剤の抗凝血作用を急速に中和する必要がある場合にはプロタミン硫酸塩を投与すること（特に血液透析、人工心肺による血液体外循環終了時に中和する場合には反跳性の出血があらわれることがある）。</p> <p>(5) 本剤投与後にヘパリン起因性血小板減少症（HIT：heparin-induced thrombocytopenia）があらわれることがある。HITはヘパリン-血小板第4因子複合体に対する自己抗体（HIT抗体）の出現による免疫学的機序を介した病態であり、血小板減少と重篤な血栓症（脳梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等）を伴うことが知られている。本剤投与後は血小板数を測定し、血小板数の著明な減少や血栓症を疑わせる異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、投与終了数週間後に、HITが遅延して発現したとの報告もある（「その他の注意」の項（3）参照）。</p>

(続き)

一般名	フォンダパリヌクスナトリウム	ヘパリンナトリウム																		
使用上の注意	3.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。 併用注意（併用に注意すること）	2.相互作用 他の薬剤との相互作用は、可能な全ての組合せについて検討されているわけではない。抗凝血療法施行中に新たに他剤を併用したり、休薬する場合には、凝血能の変動に注意すること。 併用注意（併用に注意すること）																		
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> 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 </td> <td> 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。 </td> <td> 相互に抗凝固作用を増強することが考えられる。 </td> </tr> </tbody> </table>	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。	<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> 抗凝血剤 </td> <td rowspan="3"> 本剤の作用が出血傾向を増強するおそれがある。 </td> <td> 本剤の抗凝血作用と血液凝固因子の生合成阻害作用により相加的に出血傾向が増強される。 </td> </tr> <tr> <td> 血栓溶解剤 ウロキナーゼ t-PA 製剤 等 </td> <td> 本剤の抗凝血作用とフィブリン溶解作用により相加的に出血傾向が増強される。 </td> </tr> <tr> <td> 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 </td> <td> 本剤の抗凝血作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。 </td> </tr> <tr> <td> テトラサイクリン系抗生物質 強心配糖体 ジギタリス製剤 ニトログリセリン製剤 </td> <td> 本剤の作用が減弱することがある。 </td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	抗凝血剤	本剤の作用が出血傾向を増強するおそれがある。	本剤の抗凝血作用と血液凝固因子の生合成阻害作用により相加的に出血傾向が増強される。	血栓溶解剤 ウロキナーゼ t-PA 製剤 等	本剤の抗凝血作用とフィブリン溶解作用により相加的に出血傾向が増強される。	血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン ジピリダモール チクロピジン塩酸塩 等	本剤の抗凝血作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。	テトラサイクリン系抗生物質 強心配糖体 ジギタリス製剤 ニトログリセリン製剤	本剤の作用が減弱することがある。
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。																		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																		
抗凝血剤	本剤の作用が出血傾向を増強するおそれがある。	本剤の抗凝血作用と血液凝固因子の生合成阻害作用により相加的に出血傾向が増強される。																		
血栓溶解剤 ウロキナーゼ t-PA 製剤 等		本剤の抗凝血作用とフィブリン溶解作用により相加的に出血傾向が増強される。																		
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン ジピリダモール チクロピジン塩酸塩 等		本剤の抗凝血作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。																		
テトラサイクリン系抗生物質 強心配糖体 ジギタリス製剤 ニトログリセリン製剤	本剤の作用が減弱することがある。																			

(続き)

一般名	フォンダパリヌクスナトリウム	ヘパリンナトリウム
使用上の注意	<p>4.副作用 <u>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）。</u> <u>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）。</u></p> <p>(1)重大な副作用 出血：出血（15.0%）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。</p>	<p>3.副作用 本剤は、使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。</p> <p>(1)重大な副作用</p> <p>1) ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明） ショック、アナフィラキシー様症状が起こることがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、意識低下、呼吸困難、チアノーゼ、蕁麻疹等の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。</p> <p>2) 出血（頻度不明） 脳出血、消化管出血、肺出血、硬膜外血腫、後腹膜血腫、腹腔内出血、術後出血、刺入部出血等重篤な出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤を減量又は中止し、適切な処置を行うこと。なお、血液凝固能が著しく低下し、抗凝血作用を急速に中和する必要がある場合には、プロタミン硫酸塩を投与する。</p> <p>3) 血小板減少、HIT 等に伴う血小板減少・血栓症（頻度不明） 本剤投与後に著明な血小板減少があらわれることがある。ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）の場合は、著明な血小板減少と脳梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等の血栓症やシャント閉塞、回路内閉塞等を伴う。本剤投与後は血小板数を測定し、血小板数の著明な減少や血栓症を疑わせる異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>

(続き)

一般名	フォンダパリヌクスナトリウム	ヘパリンナトリウム																																										
<p>使用上の注意</p>	<p>(2)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。</p> <table border="1" data-bbox="382 370 1134 803"> <thead> <tr> <th></th> <th>4%未満</th> <th>頻度不明^{注)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血液</td> <td>血小板数増加、貧血、凝固障害</td> <td>血小板減少症、紫斑、血小板異常</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>肝機能障害</td> <td>高ビリルビン血症</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td>頭痛、めまい、不安、傾眠、錯乱</td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td>低血圧</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td></td> <td>便秘、腹痛、下痢、嘔気、嘔吐、消化不良、胃炎</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>発疹</td> <td>掻痒</td> </tr> <tr> <td>注射部位</td> <td></td> <td>局所反応</td> </tr> <tr> <td>全身症状</td> <td></td> <td>発熱、浮腫、胸痛、疲労、下肢痛、潮紅、失神</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>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</td> </tr> </tbody> </table> <p>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。</p> <p>5.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。</p> <p>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 <i>in vitro</i> 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。]</p>		4%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	掻痒	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	<p>(2)その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="1165 305 1921 511"> <thead> <tr> <th></th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症</td> <td>掻痒感、蕁麻疹、悪寒、発熱、鼻炎、気管支喘息、流涙等^{注)}</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>脱毛、白斑、出血性壊死等</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>AST (GOT) ・ ALT (GPT) の上昇等</td> </tr> <tr> <td>長期投与</td> <td>骨粗鬆症、低アルドステロン症</td> </tr> <tr> <td>投与部位</td> <td>局所の疼痛性血腫 (皮下又は筋肉内注射時)</td> </tr> </tbody> </table> <p>注) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。</p> <p>4.高齢者への投与 高齢者では出血の危険性が高まるおそれがあるので、慎重に投与すること。</p> <p>5.妊婦・産婦・授乳婦等への投与 妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。</p>		頻度不明	過敏症	掻痒感、蕁麻疹、悪寒、発熱、鼻炎、気管支喘息、流涙等 ^{注)}	皮膚	脱毛、白斑、出血性壊死等	肝臓	AST (GOT) ・ ALT (GPT) の上昇等	長期投与	骨粗鬆症、低アルドステロン症	投与部位	局所の疼痛性血腫 (皮下又は筋肉内注射時)
		4%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	掻痒																																									
	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																																										
	頻度不明																																											
過敏症	掻痒感、蕁麻疹、悪寒、発熱、鼻炎、気管支喘息、流涙等 ^{注)}																																											
皮膚	脱毛、白斑、出血性壊死等																																											
肝臓	AST (GOT) ・ ALT (GPT) の上昇等																																											
長期投与	骨粗鬆症、低アルドステロン症																																											
投与部位	局所の疼痛性血腫 (皮下又は筋肉内注射時)																																											

(続き)

一般名	フォンダパリヌクスナトリウム	ヘパリンナトリウム
使用上の注意	<p>7.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）。</p> <p>8.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。</p> <p>9.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)投与時 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注意すること。</p>	<p>6.小児等への投与 小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。</p> <p>7.適用上の注意 調製時 抗ヒスタミン剤は本剤と試験管内で混合すると反応し沈殿を生じることがあるので、混注は避けること。</p> <p>8.その他の注意 (1) 外来透析患者では、穿刺部の止血を確認してから帰宅させること。 (2) コレステロール結晶塞栓症（CCE）は、大動脈内に存在する粥状硬化巣が崩壊・流失し、微細なコレステロール結晶が全身臓器の塞栓を起こすことによって発症するとされており、その主な原因は血管内カテーテル操作であるとされているが、ヘパリン等の抗凝固療法が誘因となり発症することも報告されている。 (3) HIT 発現時に出現する HIT 抗体は 100 日程度で消失～低下するとの報告がある。</p>
参照した添付文書	—	2009年9月改訂（第10版）
備考	下線：アリクストラ皮下注 1.5mg、アリクストラ皮下注 2.5mg に係る添付文書第3版（2009年6月改訂）からの変更点	海外第Ⅲ相試験（63123 試験）における対照薬

一般名	ヘパリンカルシウム	ワルファリンカリウム
販売名 (会社名)	カブロシン [®] 皮下注 2万単位/0.8mL (沢井製薬株式会社)	ワーファリン錠 0.5mg、ワーファリン錠 1mg、ワーファリン錠 5mg (エーザイ株式会社)
承認年月日	2009年6月19日(販売名変更による)	1mg, 5mg : 1982年8月17日、0.5mg : 2004年2月20日
再審査年月日 再評価年月日	— 1980年8月14日	— 1980年8月14日
規制区分	生物由来製品・処方せん医薬品	処方せん医薬品
化学構造式		 及び鏡像異性体
剤型及び含量	カブロシン [®] 皮下注 2万単位/0.8mL : 1バイアル (0.8mL) 中にヘパリンカルシウム 20,000ヘパリン単位を含有	ワーファリン錠 0.5mg : 1錠中にワルファリンカリウム 0.5mg を含有 ワーファリン錠 1mg : 1錠中にワルファリンカリウム 1mg を含有 ワーファリン錠 5mg : 1錠中にワルファリンカリウム 5mg を含有
効能・効果	汎発性血管内血液凝固症候群の治療 血栓塞栓症(静脈血栓症、心筋梗塞症、肺塞栓症、脳塞栓症、四肢動脈血栓塞栓症、手術中・術後の血栓塞栓症等)の治療及び予防	血栓塞栓症(静脈血栓症、心筋梗塞症、肺塞栓症、脳塞栓症、緩徐に進行する脳血栓症等)の治療及び予防
用法・用量	本剤は通常下記の各投与法によって投与されるが、それらは症例又は適応領域、目的によって決定される。 通常本剤投与後、全血凝固時間(Lee-White法)又は全血活性化部分トロンボプラスチン時間(WBAPTT)が正常値の2~3倍になるように年齢・症状に応じて適宜用量をコントロールする。 初回に15,000~20,000単位、続いて維持量として1回10,000~15,000単位を1日2回、12時間間隔で皮下注射する。 手術後又は心筋梗塞等に続発する静脈血栓症の予防には、5,000単位を12時間ごとに7~10日間皮下注射する。	投与量や投与回数コントロールに用いられるのは、Quick1段法によるプロトロンビン時間の測定やトロンボテストである。 治療域は前者では正常値に対する比が2倍前後、活性に換算して15~30%とするものが多く、後者では10%前後とするものが多い。 投与法は、ワルファリンカリウムとして、成人初回20~40mgを経口投与し、1両日休薬して凝固能が治療域に入ったのを確認して1~5mg程度の維持量を毎日1回経口投与方法と、初めから5~6mgを毎日1回経口投与し、数日間をかけて治療域に入れ、以後維持量を経口投与方法とがある。 ワルファリンに対する感受性には個体差が大きく、同一個人でも変化することがあるので、プロトロンビン時間測定、トロンボテストなどを特に治療初期には頻回行い、治療域を逸脱しないよう努力する。 抗凝固効果の発現を急ぐ場合には、初回投与時ヘパリンを併用することがある。

(続き)

一般名	ヘパリンカルシウム	ワルファリンカリウム
用法・用量		<p>＜用法・用量に関連する使用上の注意＞</p> <ol style="list-style-type: none"> 血液凝固能検査（プロトロンビン時間及びトロンボテスト）等に基づき投与量を決定し、血液凝固能管理を十分に行いつつ使用すること。 プロトロンビン時間及びトロンボテストの測定値は、活性（％）以外の表示方法として、一般的に INR（International Normalized Ratio：国際標準比）が用いられている。INR を用いる場合、国内外の学会のガイドライン等、最新の情報を参考にし、年齢、疾患及び併用薬等を勘案して治療域を決定すること。 ワルファリンに対する感受性には個体差が大きく、出血リスクの高い患者が存在するため、リスクとベネフィットのバランスを考慮して初回投与量を慎重に決定すること。なお、初回投与量は、高用量での出血リスク、年齢、疾患及び併用薬等を勘案し、できる限り少量とすることが望ましい。

(続き)

一般名	ヘパリンカルシウム	ワルファリンカリウム
使用上の注意	<p>【原則禁忌】（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）</p> <p>1)出血している患者 血小板減少性紫斑病、血管障害による出血傾向、血友病その他の血液凝固障害（汎発性血管内血液凝固症候群（DIC）を除く）、月経期間中、手術時、消化管潰瘍、尿路出血、喀血、流早産・分娩直後等性器出血を伴う妊産褥婦、頭蓋内出血の疑いのある患者等 [出血を助長することがあり、ときには致命的になるおそれがある。]</p> <p>2)出血する可能性のある患者 内臓腫瘍、消化管の憩室炎、大腸炎、亜急性細菌性心内膜炎、重症高血圧症、重症糖尿病の患者等 [血管や内臓の障害箇所に出血が起こるおそれがある。]</p> <p>3)重篤な肝障害のある患者 [凝固因子やアンチトロンビンⅢの産生が低下していることがあるので、本剤の作用が変動（増強又は減弱）するおそれがある。]</p> <p>4)重篤な腎障害のある患者 [排泄が障害され、本剤の作用が持続するおそれがある。]</p> <p>5)中枢神経系の手術又は外傷後日の浅い患者 [出血を助長することがあり、ときには致命的になるおそれがある。]</p> <p>6)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>7)ヘパリン起因性血小板減少症（HIT：heparin-induced thrombocytopenia）の既往歴のある患者 [HITが発現しやすいと考えられる。]（「重要な基本的注意」の項5）、「その他の注意」の項2）参照</p>	<p>【警告】 本剤とカペシタビンとの併用により、本剤の作用が増強し、出血が発現し死亡に至ったとの報告がある。併用する場合には血液凝固能検査を定期的に行い、必要に応じ適切な処置を行うこと。〔「相互作用」の項参照〕</p> <p>【禁忌】（次の患者には投与しないこと）</p> <p>1.出血している患者（血小板減少性紫斑病、血管障害による出血傾向、血友病その他の血液凝固障害、月経期間中、手術時、消化管潰瘍、尿路出血、喀血、流早産・分娩直後等性器出血を伴う妊産褥婦、頭蓋内出血の疑いのある患者等） [本剤を投与するとその作用機序より出血を助長することがあり、ときには致命的になることもある。]</p> <p>2.出血する可能性のある患者（内臓腫瘍、消化管の憩室炎、大腸炎、亜急性細菌性心内膜炎、重症高血圧症、重症糖尿病の患者等） [出血している患者同様に血管や内臓等の障害箇所に出血が起こることがある。]</p> <p>3.重篤な肝障害・腎障害のある患者 [ビタミンK依存性凝固因子は肝臓で産生されるので、これが抑制され出血することがある。また、本剤の代謝・排泄の遅延で出血することがある。]</p> <p>4.中枢神経系の手術又は外傷後日の浅い患者 [出血を助長することがあり、ときには致命的になることもある。]</p> <p>5.本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>6.妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 〔「重要な基本的注意」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕</p> <p>7.骨粗鬆症治療用ビタミンK₂（メナテトレノン）製剤を投与中の患者 〔「相互作用」の項参照〕</p>

(続き)

一般名	ヘパリンカルシウム	ワルファリンカリウム
使用上の注意	<p>1.重要な基本的注意</p> <p>1)血液凝固能検査等出血管理を十分に行いつつ使用すること。</p> <p>2)脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等との併用により、穿刺部位に血腫が生じ、神経の圧迫による麻痺があらわれるおそれがある。併用する場合には神経障害の徴候及び症状について十分注意し、異常が認められた場合には直ちに適切な処置を行うこと。</p> <p>3)急に投与を中止した場合、血栓を生じるおそれがあるので徐々に減量すること。</p> <p>4)本剤の抗凝血作用を急速に中和する必要がある場合にはプロタミン硫酸塩を投与すること。</p>	<p>1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1)肝炎、下痢、脂肪の吸収不全、慢性アルコール中毒、うっ血性心不全、敗血症、遷延性低血圧症のある患者及び新生児のビタミン K 欠乏時等 〔本剤の作用が増強されることがある。〕</p> <p>(2)ビタミン K 摂取時等 〔本剤の作用が減弱されることがある。〕</p> <p>(3)悪性腫瘍の患者 〔病態から凝血能の亢進状態になることがある。〕</p> <p>(4)産褥婦 〔出血しやすく、出血量が多くなることがある。〕</p> <p>(5)甲状腺機能亢進症、又は甲状腺機能低下症の患者 〔甲状腺機能異常の患者では、病態の変化又は治療過程で甲状腺機能が正常化し、凝血能が変化することがある。その結果として本剤の作用が見かけ上減弱、又は増強するおそれがある。〕</p> <p>2.重要な基本的注意</p> <p>(1)併用注意の薬剤との併用により、本剤の作用が増強し、重篤な出血に至ったとの報告がある。本剤の作用増強が進展あるいは持続しないように十分注意し、適切な治療域へ用量調節すること。一方、本剤の作用減弱の場合も同様に作用減弱が進展あるいは持続しないように十分注意すること。</p> <p>(2)急に投与を中止した場合、血栓を生じるおそれがあるので徐々に減量すること。</p> <p>(3)出血等の副作用のため本剤の抗凝血作用を急速に減少する必要がある場合には投与を中止するとともに、ビタミン K 製剤の投与を要することがある。なお、脳出血等の重篤な出血を発現した場合には、必要に応じて、新鮮凍結血漿の輸注等の適切な処置も考慮すること。これらの場合にも血栓再発に対し十分注意すること。</p> <p>(4)ビタミン K 製剤を投与中の患者には本剤の効果が発現しないので、本剤の治療を要する場合は、止血目的以外のビタミン K 製剤を投与しないこと。</p>

(続き)

一般名	ヘパリンカルシウム	ワルファリンカリウム																					
<p>使用上の注意</p>	<p>5)本剤投与後にヘパリン起因性血小板減少症 (HIT : heparin-induced thrombocytopenia) があらわれることがある。HIT はヘパリン-血小板第 4 因子複合体に対する自己抗体 (HIT 抗体) の出現による免疫学的機序を介した病態であり、血小板減少と重篤な血栓症 (脳梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等) を伴うことが知られている。本剤投与後は血小板数を測定し、血小板数の著明な減少や血栓症を疑わせる異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、投与終了数週間後に、HIT が遅延して発現したとの報告もある。(「その他の注意」の項 2) 参照)</p> <p>2.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。抗凝血療法施行中に新たに他剤を併用したり、休薬する場合には、凝血能の変動に注意すること。 併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="382 711 1129 1269"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>抗凝血剤</td> <td>本剤の作用が出血傾向を増強するおそれがある。</td> <td>本剤の抗凝血作用と血液凝固因子の生合成阻害作用により相加的に出血傾向が増強される。</td> </tr> <tr> <td>血栓溶解剤 ウロキナーゼ t-PA 製剤 等</td> <td></td> <td>本剤の抗凝血作用とフィブリン溶解作用により相加的に出血傾向が増強される。</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td></td> <td>本剤の抗凝血作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。</td> </tr> <tr> <td>テトラサイクリン系抗生物質 強心配糖体 ジギタリス製剤 ニトログリセリン製剤</td> <td>本剤の作用が減弱することがある。</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	抗凝血剤	本剤の作用が出血傾向を増強するおそれがある。	本剤の抗凝血作用と血液凝固因子の生合成阻害作用により相加的に出血傾向が増強される。	血栓溶解剤 ウロキナーゼ t-PA 製剤 等		本剤の抗凝血作用とフィブリン溶解作用により相加的に出血傾向が増強される。	血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン ジピリダモール チクロピジン塩酸塩 等		本剤の抗凝血作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。	テトラサイクリン系抗生物質 強心配糖体 ジギタリス製剤 ニトログリセリン製剤	本剤の作用が減弱することがある。		<p>(5)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある婦人に投与する場合には、事前に本剤による催奇形性、胎児の出血傾向に伴う死亡、分娩時の母体の異常出血の危険性について十分説明すること。〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕</p> <p>3.相互作用 他の薬剤との相互作用は、可能な全ての組合せについて検討されているわけではない。抗凝血療法施行中に、新たに他剤を併用したり、休薬する場合には、凝血能の変動に注意すること。なお、本剤 (光学異性体の S 体) は、主として肝薬物代謝酵素 CYP2C9 によって代謝される。</p> <p>(1)併用禁忌 (併用しないこと)</p> <table border="1" data-bbox="1165 776 1915 1010"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>骨粗鬆症治療用ビタミン K₂ 製剤 メナテレノン (グラケール)</td> <td>本剤の効果を減弱する。患者が本剤による治療を必要とする場合、本剤による治療を優先し、骨粗鬆症治療用ビタミン K₂ 製剤の投与を中止すること。</td> <td>ビタミン K が本剤のビタミン K 依存性凝固因子の生合成阻害作用と拮抗する。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	骨粗鬆症治療用ビタミン K ₂ 製剤 メナテレノン (グラケール)	本剤の効果を減弱する。患者が本剤による治療を必要とする場合、本剤による治療を優先し、骨粗鬆症治療用ビタミン K ₂ 製剤の投与を中止すること。	ビタミン K が本剤のビタミン K 依存性凝固因子の生合成阻害作用と拮抗する。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																					
抗凝血剤	本剤の作用が出血傾向を増強するおそれがある。	本剤の抗凝血作用と血液凝固因子の生合成阻害作用により相加的に出血傾向が増強される。																					
血栓溶解剤 ウロキナーゼ t-PA 製剤 等		本剤の抗凝血作用とフィブリン溶解作用により相加的に出血傾向が増強される。																					
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン ジピリダモール チクロピジン塩酸塩 等		本剤の抗凝血作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。																					
テトラサイクリン系抗生物質 強心配糖体 ジギタリス製剤 ニトログリセリン製剤	本剤の作用が減弱することがある。																						
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																					
骨粗鬆症治療用ビタミン K ₂ 製剤 メナテレノン (グラケール)	本剤の効果を減弱する。患者が本剤による治療を必要とする場合、本剤による治療を優先し、骨粗鬆症治療用ビタミン K ₂ 製剤の投与を中止すること。	ビタミン K が本剤のビタミン K 依存性凝固因子の生合成阻害作用と拮抗する。																					

(続き)

一般名	ヘパリンカルシウム	ワルファリンカリウム			
使用上の注意		(2)併用注意（併用に注意すること）			
		薬効分類	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
		催眠鎮静剤	バルビツール酸系及びチオバルビツール酸系薬剤 フェノバルビタール等	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導する。
			抱水クロラールトリクロホスナトリウム	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤の活性代謝物が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。
		抗てんかん剤	カルバマゼピン	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導する。
			ブリミドン		
			フェニトイン	本剤の作用を減弱又は増強することがある。また、フェニトインの作用を増強することがある。併用する場合には血液凝固能の変動及びフェニトインの中毒症状又は血中濃度の上昇に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導し、本剤の作用を減弱する。相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進し、本剤の作用を増強する。本剤が相手薬剤の肝薬物代謝酵素を阻害し、相手薬剤の作用を増強する。
エトトイン	本剤の作用を増強することがある。また、エトトインの作用を増強することがある。併用する場合には血液凝固能の変動及びエトトインの中毒症状又は血中濃度の上昇に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。本剤が相手薬剤の肝代謝を阻害する。			
バルプロ酸ナトリウム	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が血液凝固因子（フィブリノゲン）の肝合成を減弱させる。相手薬剤の血小板凝集抑制作用による。相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。			

(続き)

一般名	ヘパリンカルシウム	ワルファリンカリウム			
使用上の注意		薬効分類	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
		解熱鎮痛消炎剤	アセトアミノフェン セレコキシブ トラマドール塩酸塩 プコローム メロキシカム ロルノキシカム アスピリン イブプロフェン インドメタシン インドメタシンファルネシル エトドラク ケトプロフェン サリチル酸類 ジクロフェナクナトリウム スリンダク テノキシカム ナブメトン ナプロキセン ビロキシカム フルルビプロフェン メフェナム酸 モフェゾラク ロキソプロフェンナトリウム水和物等	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	機序不明 相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP2C9 を阻害する。本剤が相手薬剤の副作用である消化管出血を助長することがある。 機序不明 相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP2C9 を阻害する。相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP2C9 を阻害する。相手薬剤の血小板凝集抑制作用による。本剤が相手薬剤の副作用である消化管出血を助長することがある。 相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。 相手薬剤の血小板凝集抑制作用による。本剤が相手薬剤の副作用である消化管出血を助長することがある。 相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。

(続き)

一般名	ヘパリンカルシウム	ワルファリンカリウム			
使用上の注意		薬効分類	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
		精神神経用剤	トラゾドン塩酸塩	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	機序不明
			メチルフェニデート塩酸塩	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	
			三環系抗うつ剤 アミトリプチリン塩酸塩等	機序不明	
			パロキセチン塩酸塩水和物		
			フルボキサミンマレイン酸塩		
		モノアミン酸化酵素阻害剤	機序不明		
		不整脈用剤	アミオダロン塩酸塩	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP2C9 を阻害する。 相手薬剤の甲状腺機能異常の副作用により甲状腺機能が亢進すると本剤の作用が増強される。
			プロパフェノン塩酸塩	機序不明	
			キノジン硫酸塩水和物	機序不明	
		高脂血症用剤	コレステラミン	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が腸管内で本剤を吸着し本剤の吸収を阻害する。 相手薬剤が本剤の腸肝循環を妨げる。
			シンバスタチン フルバスタチンナトリウム ロスバスタチンカルシウム	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	機序不明
			ファイブ ラート 系	ベザフィブラート	相手薬剤が本剤の作用部位への親和性を増加させる。
				クリノフィブラート クロフィブラート フェノフィブラート等	機序不明
				デキストラン硫酸エステルナトリウム	相手薬剤の抗凝固（抗トロンビン）作用による。

(続き)

一般名	ヘパリンカルシウム	ワルファリンカリウム			
使用上の注意		薬効分類	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
		消化性潰瘍用剤	オメプラゾール	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
			シメチジン		相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP1A2、CYP2C9、CYP3A4 等を阻害する。
		ホルモン剤	副腎皮質ホルモン プレドニゾロン等	本剤の作用を減弱又は増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が血液凝固能を亢進させ、本剤の作用を減弱する。 本剤が相手薬剤の副作用である消化管出血を助長することがある。
			甲状腺製剤 レボチロキシナトリウム水和物等	甲状腺機能低下症の患者に相手薬剤を投与し甲状腺機能が正常化すると血液凝固能が低下し、見かけ上本剤の作用が増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤がビタミン K 依存性血液凝固因子の異化を促進する。
			抗甲状腺製剤 チアマゾール等	本剤の作用を増強することがある。 甲状腺機能亢進症の患者に相手薬剤を投与し甲状腺機能が正常化すると血液凝固能が亢進し見かけ上の本剤の作用が減弱することがある。 併用する場合には病態の変化に応じて血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤の副作用である低プロトロンビン血症が出血傾向を助長することがある。 甲状腺機能が亢進すると血液凝固因子の合成及び代謝亢進により本剤の作用が増強することがある。 相手薬剤投与で甲状腺機能が正常化すると、増強されていた本剤の効果が減弱することがある。
		グルカゴン 蛋白同化ステロイド ナンドロロンデカン酸エステル等	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	機序不明	

(続き)

一般名	ヘパリンカルシウム	ワルファリンカリウム				
使用上の注意		薬効分類	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
		ホルモン剤	ダナゾール	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の作用部位への親和性を増加させる。 相手薬剤がビタミン K 依存性凝固因子の異化を促進する。 相手薬剤が抗凝固能を亢進するとの報告がある。	
			男性ホルモン メチルテストステロン等			相手薬剤がビタミン K 依存性凝固因子の合成抑制あるいは分解を促進する。
		痔疾用剤	トリベノシド トリベノシド・リドカイン	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	機序不明	
		ビタミン K 及びビタミン K 含有製剤	ビタミン K ₁	フィトナジオン (ビタミン K ₁)	本剤の作用を減弱するので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	ビタミン K が本剤のビタミン K 依存性凝固因子生合成阻害作用と拮抗する。
			メナテトレノン (ビタミン K ₂)			
			経腸栄養剤 高カロリー輸液 用総合ビタミン剤等			
抗血栓剤	血液凝固阻止剤	ヘパリンナトリウム ヘパリンカルシウム	相互に抗凝固作用、出血傾向を増強することがあるので、併用する場合には観察を十分に行い、相手薬剤の用量を調節するなど十分注意しながら投与すること。	相手薬剤の血液凝固因子阻害作用による。		
		低分子量ヘパリン ダルテパリンナトリウム等 ヘパリノイド ダナパロイドナトリウム		相手薬剤の血液凝固因子 (第 Xa 因子等) 阻害作用による。		
		Xa 阻害剤 フォンダパリヌクス ナトリウム		相手薬剤の血液凝固因子 (第 Xa 因子) 阻害作用による。		

(続き)

一般名	ヘパリンカルシウム	ワルファリンカリウム			
使用上の注意		薬効分類	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
		抗血栓剤	抗トロンビン剤 アルガトロバン水和物	相互に抗凝固作用、出血傾向を増強することがあるので、併用する場合には観察を十分に行い、相手薬剤の用量を調節するなど十分注意しながら投与すること。	相手薬剤の血液凝固因子（トロンビン）阻害作用による。
		血小板凝集抑制作用を有する薬剤	アスピリン	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤の血小板凝集抑制作用による。本剤が相手薬剤の副作用である消化管出血を助長することがある。相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。
		血栓溶解剤	イコサペント酸エチル オザグレルナトリウム クロピドグレル硫酸塩 サルボグレラート塩酸塩 シロスタゾール チクロピジン塩酸塩 ベラプロストナトリウム リマプロストアルファデクス等	相互に出血傾向を増強することがあるので、併用する場合には観察を十分に行い、相手薬剤の用量を調節するなど十分注意しながら投与すること。	相手薬剤の血小板凝集抑制作用による。
			ウロキナーゼ アルテプラゼ モンテプラゼ等		相手薬剤のフィブリン溶解作用による。
			乾燥濃縮人活性化プロテインC		相手薬剤の血液凝固因子（トロンビン）生成阻害作用による。
			トロンボモデュリン アルファ		相手薬剤のプロテイン C 活性促進を介したトロンビン生成阻害作用による。

(続き)

一般名	ヘパリンカルシウム	ワルファリンカリウム			
使用上の注意		薬効分類	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
		抗血栓剤	バトロキソビン	相互に出血傾向を増強することがあるので、併用する場合には観察を十分に行い、相手薬剤の用量を調節するなど十分注意しながら投与すること。	相手薬剤の血液凝固因子（フィブリンゲン）分解作用による。
		痛風治療剤	アロプリノール	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
			プロベネシド		相手薬剤が本剤の腎尿細管分泌を阻害し尿中排泄を低下させる。
			ベンズプロマロン		相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP2C9 を阻害する。
		酵素製剤	プロナーゼ プロメライン	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤のフィブリン溶解作用による。
		糖尿病用剤	スルホニル尿素系糖尿病用剤 グリベンクラミド グリメピリド クロルプロパミド トルブタミド等	本剤の作用を増強することがある。また、相手薬剤の血糖降下作用を増強し、低血糖症状があらわれることがある。併用する場合には相手薬剤の作用増強及び血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害し、本剤の作用を増強する。本剤が相手薬剤の肝代謝を阻害し、相手薬剤の作用を増強する。
		抗リウマチ剤	オーラノフィン	動物実験でオーラノフィンの急性毒性を増強したとの報告があるので、併用に注意すること。	機序不明
レフルノミド	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。		相手薬剤の活性代謝物が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP2C9 を阻害する。		

(続き)

一般名	ヘパリンカルシウム	ワルファリンカリウム				
使用上の注意		薬効分類	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
		抗腫瘍剤	アザチオプリン メルカプトプリン		本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。 なお、相手薬剤が本剤の作用を増強したとの報告もある。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導する。 本剤の作用増強については、機序不明である。
			タモキシフェンクエン酸塩 トレミフェンクエン酸塩			
			ゲフィチニブ			
			フルタミド			
			フルオロウラシル系製剤及びその配合剤	カベシタピン		
				フルオロウラシル テガフル等		
		イマチニブメシル酸塩				
		アレルギー用薬	ザフィルルカスト		本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP2C9 を阻害する。 機序不明
			トラニラスト			
			オザグレル塩酸塩水和物		相互に出血傾向を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤の血小板凝集抑制作用による。
		抗生物質製剤	アミノグリコシド系		本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤の腸内細菌抑制作用によりビタミン K 産生が抑制される。
			クロラムフェニコール系			
			セフェム系			
			テトラサイクリン系			
ペニシリン系						

(続き)

一般名	ヘパリンカルシウム	ワルファリンカリウム				
使用上の注意		薬効分類	薬剤名等		臨床症状・措置方法	機序・危険因子
		抗生物質製剤	マクロライド系	エリスロマイシン クラリスロマイシン ロキシシロマイシン	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
				アジスロマイシン テリスロマイシン等		機序不明
		抗結核剤	リファンピシン		本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導する。
			アミノサリチル酸類 パラアミノサリチル酸カルシウム水和物等		本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	機序不明
			イソニアジド			相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
		化学療法剤	キノロン系抗菌剤	ナリジクス酸	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。
				オフロキサシン シプロフロキサシン ノルフロキサシン レボフロキサシン水和物等		機序不明
		サルファ剤及びその配合剤 スルファメトキサゾール・トリメトプリム サラゾスルファピリジン等				相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。

(続き)

一般名	ヘパリンカルシウム	ワルファリンカリウム				
使用上の注意		薬効分類	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
		抗真菌剤	グリセオフルビン		本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導する。
			アゾール系抗真菌剤	イトラコナゾール フルコナゾール ボリコナゾール ミコナゾール等	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
		抗HIV薬	ネビラビン		本剤の作用を変化させることがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP3A に影響する。
			サキナビル サキナビルメシル酸塩 デラビルジンメシル酸塩 ホスアンプレナビルカルシウム水和物 アタザナビル硫酸塩		本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
			リトナビル ロピナビル・リトナビル配合剤		本剤の作用を変化させることがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	機序不明
			キニーネ塩酸塩水和物 メトロニダゾール		本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が肝の血液凝固因子合成を阻害する。 相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
		その他の医薬品	ボセンタン水和物		本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP2C9、CYP3A4 を誘導する。
			インターフェロン ジスルフィラム イブリフラボン		本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝代謝を阻害する。 機序不明

(続き)

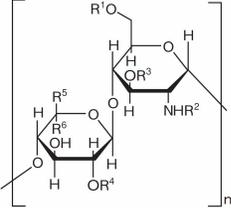
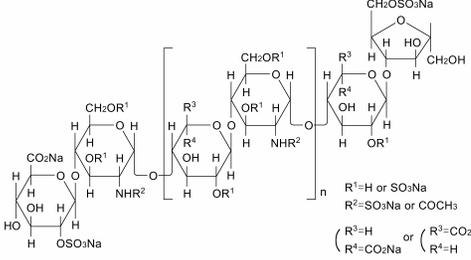
一般名	ヘパリンカルシウム	ワルファリンカリウム				
使用上の注意		薬効分類	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
		飲食物	アルコール	本剤の作用を減弱又は増強することがあるので、本剤服用中の飲酒には注意すること。	アルコールの慢性的摂取により、本剤の薬物代謝酵素を誘導し、本剤の作用を減弱する。 アルコールによる肝機能の低下が本剤の作用を増強する。	
			セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP2C9、CYP3A4 を誘導する。	
			ビタミン K 含有食品	納豆 クロレラ食品 青汁	本剤の作用を減弱するので、左記食品を避けるよう、患者に十分説明すること。	左記食品に含まれるビタミン K が本剤のビタミン K 依存性凝固因子生成阻害作用と拮抗する。
				上記以外のビタミン K 含有食品	一時的に大量摂取すると本剤の作用を減弱することがあるので、患者に十分説明すること。	

(続き)

一般名	ヘパリンカルシウム	ワルファリンカリウム																								
<p>使用上の注意</p>	<p>3.副作用 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。</p> <p>1)重大な副作用（頻度不明）</p> <p>(1)ショック、アナフィラキシー様症状：ショック、アナフィラキシー様症状が起こることがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、意識低下、呼吸困難、チアノーゼ、蕁麻疹等の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。</p> <p>(2)出血：脳出血、消化管出血、肺出血、硬膜外血腫、後腹膜血腫、腹腔内出血、術後出血、刺入部出血等重篤な出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤を減量又は中止し、適切な処置を行うこと。なお、血液凝固能が著しく低下し、抗凝血作用を急速に中和する必要がある場合には、プロタミン硫酸塩を投与する。</p> <p>(3)血小板減少、HIT 等に伴う血小板減少・血栓症：本剤投与後に著明な血小板減少があらわれることがある。ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）の場合は、著明な血小板減少と脳梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等の血栓症やシャント閉塞、回路内閉塞等を伴う。本剤投与後は血小板数を測定し、血小板数の著明な減少や血栓症を疑わせる異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2)その他の副作用 下記の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。</p> <table border="1" data-bbox="384 1019 1129 1222"> <thead> <tr> <th></th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症^{注)}</td> <td>痒痒感、蕁麻疹、悪寒、発熱、鼻炎、気管支喘息、流涙等</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>脱毛、白斑、出血性壊死等</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇</td> </tr> <tr> <td>長期投与</td> <td>骨粗鬆症、低アルドステロン症</td> </tr> <tr> <td>投与部位</td> <td>局所の疼痛性血腫</td> </tr> </tbody> </table> <p>注) このような場合には投与を中止すること。</p> <p>4.高齢者への投与 高齢者では出血の危険性が高まるおそれがあるので、慎重に投与する</p>		頻度不明	過敏症 ^{注)}	痒痒感、蕁麻疹、悪寒、発熱、鼻炎、気管支喘息、流涙等	皮膚	脱毛、白斑、出血性壊死等	肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇	長期投与	骨粗鬆症、低アルドステロン症	投与部位	局所の疼痛性血腫	<p>4.副作用（頻度不明）</p> <p>(1)重大な副作用</p> <p>1)出血 脳出血等の臓器内出血、粘膜出血、皮下出血等を生じることがある。このような場合には、本剤の減量又は休薬、あるいはビタミン K 製剤投与、新鮮凍結血漿の輸注等の適切な処置を行うこと。また、同時に血液凝固能検査（トロンボテスト等）を行うことが望ましい。</p> <p>2)皮膚壊死 本剤投与開始による早期にプロテイン C 活性の急速な低下が原因で、一過性の過凝固状態となることがある。その結果、微小血栓を生じ皮膚壊死に至る可能性がある。投与前にプロテイン C 活性を確認することが望ましい。</p> <p>3)肝機能障害、黄疸 AST (GOT) 、ALT (GPT) 、Al-P の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸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、本剤を減量又は休薬するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2)その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="1165 959 1913 1133"> <thead> <tr> <th></th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症^{注)}</td> <td>発疹、紅斑、蕁麻疹、皮膚炎、発熱</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>AST (GOT) 、ALT (GPT) の上昇等</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>悪心・嘔吐、下痢</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>脱毛</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>抗甲状腺作用</td> </tr> </tbody> </table> <p>注) このような場合には投与を中止すること。</p> <p>5.高齢者への投与 本剤は、血漿アルブミンとの結合率が高く、高齢者では血漿アルブミ</p>		頻度不明	過敏症 ^{注)}	発疹、紅斑、蕁麻疹、皮膚炎、発熱	肝臓	AST (GOT) 、ALT (GPT) の上昇等	消化器	悪心・嘔吐、下痢	皮膚	脱毛	その他	抗甲状腺作用
	頻度不明																									
過敏症 ^{注)}	痒痒感、蕁麻疹、悪寒、発熱、鼻炎、気管支喘息、流涙等																									
皮膚	脱毛、白斑、出血性壊死等																									
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇																									
長期投与	骨粗鬆症、低アルドステロン症																									
投与部位	局所の疼痛性血腫																									
	頻度不明																									
過敏症 ^{注)}	発疹、紅斑、蕁麻疹、皮膚炎、発熱																									
肝臓	AST (GOT) 、ALT (GPT) の上昇等																									
消化器	悪心・嘔吐、下痢																									
皮膚	脱毛																									
その他	抗甲状腺作用																									

(続き)

一般名	ヘパリンカルシウム	ワルファリンカリウム
使用上の注意	<p>こと。</p> <p>5.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 妊娠中の投与に関する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。</p> <p>6.小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。</p> <p>7.適用上の注意</p> <p>1) 投与経路：静脈内及び筋肉内に注射しないこと。 2) 調製法：抗ヒスタミン剤は、本剤と試験管内で混合すると反応し沈殿を生じることがあるので、混注は避けること。</p> <p>8.その他の注意</p> <p>1) コレステロール結晶塞栓症（CCE）は、大動脈内に存在する粥状硬化巣が崩壊・流失し、微細なコレステロール結晶が全身臓器の塞栓を起こすことによって発症するとされており、その主な原因は血管内カテーテル操作であるとされているが、ヘパリン等の抗凝固療法が誘因となり発症することも報告されている。 2) HIT 発現時に出現する HIT 抗体は 100 日程度で消失～低下するとの報告がある。</p>	<p>ンが減少していることが多いため、遊離の薬物の血中濃度が高くなるおそれがある。用量に留意し慎重に投与すること。</p> <p>6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。 〔本剤は胎盤を通過し、点状軟骨異栄養症等の軟骨形成不全、神経系の異常、胎児の出血傾向に伴う死亡の報告がある。また、分娩時に母体の異常出血があらわれることがある。〕 (2) 本剤投与中の授乳婦には授乳を避けさせること。 〔ヒト母乳中に移行し、新生児に予期しない出血があらわれることがある。〕</p> <p>7.小児等への投与 小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。</p> <p>8.過量投与 本剤過量投与による出血には、ビタミンK製剤の静脈内投与が奏効し、一般的には数時間以内で回復する。</p> <p>9.適用上の注意 薬剤交付時 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）</p>
参照した添付文書	2009年9月改訂（第10版）	2010年2月改訂（第16版）
備考	-	-

一般名	パルナパリンナトリウム	レビパリンナトリウム
販売名 (会社名)	ローヘパ®透析用 500 単位/mL パイアル 10mL (味の素製薬株式会社)	クリパリン®透析用 1000 単位/mL パイアル 5mL (アボット ジャパン株式会社)
承認年月日	2009 年 6 月 19 日 (販売名変更による)	2008 年 11 月 27 日 (販売名変更による)
再審査年月日 再評価年月日	2007 年 10 月 3 日 —	— —
規制区分	生物由来製品、処方せん医薬品	生物由来製品、処方せん医薬品
化学構造式	 <p> $R^1, R^3, R^4 = \text{SO}_3\text{Na}$ 又は H $R^2 = \text{SO}_3\text{Na}$ 又は $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ $R^5 = \text{CO}_2\text{Na}$, $R^6 = \text{H}$ 又は $R^5 = \text{H}$, $R^6 = \text{CO}_2\text{Na}$ $n = 4-21$ </p>	 <p> $R^1 = \text{H}$ or SO_3Na $R^2 = \text{SO}_3\text{Na}$ or COCH_3 $R^3 = \text{H}$ or CO_2Na or $R^4 = \text{H}$ </p>
剤型及び含量	ローヘパ®透析用 500 単位/mL パイアル 10mL : 1 瓶 (10mL) 中にパルナパリンナトリウム 5,000 低分子量ヘパリン単位 (抗第 Xa 因子活性) を含有	クリパリン®透析用 1000 単位/mL パイアル 5mL : 1 パイアル (5mL) 中にレビパリンナトリウム 5,000 国際単位 (抗第 Xa 因子活性) を含有
効能・効果	血液体外循環時の灌流血液の凝固防止 (血液透析・血液透析ろ過・血液ろ過)	血液体外循環時の灌流血液の凝固防止 (血液透析)
用法・用量	<p>本剤を直接又は生理食塩液により希釈して投与する。</p> <p>●出血性病変又は出血傾向を有しない患者の場合</p> <p>(1)通常、成人には体外循環開始時、パルナパリンナトリウムとして治療 1 時間あたり 7~13 単位/kg を体外循環路内血液に単回投与する。なお、体外循環路内の血液凝固状況に応じ適宜増減する。</p> <p>(2)通常、成人には体外循環開始時、パルナパリンナトリウムとして 15~20 単位/kg を体外循環路内血液に単回投与し、体外循環開始後は毎時 6~8 単位/kg を抗凝固薬注入ラインより持続注入する。なお、体外循環路内の血液凝固状況に応じ適宜増減する。</p>	<p>本剤を直接又は生理食塩液により希釈して投与する。</p> <p>1.出血性病変又は出血傾向を有しない患者の場合</p> <p>通常、成人には体外循環開始時、レビパリンナトリウムとして 16 国際単位/kg を体外循環路内に単回投与し、体外循環開始後は毎時 8 国際単位/kg を抗凝固薬注入ラインより持続注入する。なお、体外循環路内の血液凝固状況などに応じ適宜増減する。</p>

(続き)

一般名	パルナパリンナトリウム	レビパリンナトリウム
用法・用量	<p>●出血性病変又は出血傾向を有する患者の場合</p> <p>通常、成人には体外循環開始時、パルナパリンナトリウムとして 10～15 単位/kg を体外循環路内血液に単回投与し、体外循環開始後は毎時 6～9 単位/kg を抗凝固薬注入ラインより持続注入する。</p>	<p>2.出血性病変又は出血傾向を有する患者の場合</p> <p>通常、成人には体外循環開始時、レビパリンナトリウムとして 13～16 国際単位/kg を体外循環路内に単回投与し、体外循環開始後は毎時 7～8 国際単位/kg を抗凝固薬注入ラインより持続注入する。なお、体外循環路内の血液凝固状況などに応じ適宜増減する。</p>
使用上の注意	<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>1.パルナパリンナトリウムに対し過敏症状又は過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2.妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔使用上の注意「5.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の（1）参照〕</p> <p>【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】</p> <p>1.高度な出血症状を有する患者〔出血症状を助長するおそれがある。〕</p> <p>2.重篤な肝障害又はその既往歴のある患者〔肝障害を助長するおそれがある。〕</p> <p>3.ヘパリン起因性血小板減少症（HIT：heparin-induced thrombocytopenia）の既往歴のある患者〔HIT がより発現しやすいと考えられる。〕（「9.その他の注意」の項(3)参照）</p> <p>1.重要な基本的注意</p> <p>(1)本剤の使用にあたっては、観察を十分に行い、出血の増悪がみられた場合には減量又は投与を中止すること。</p> <p>(2)脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等との併用により、穿刺部位に血腫が生じ、神経の圧迫による麻痺があらわれるおそれがある。併用する場合には神経障害の徴候及び症状について十分注意し、異常が認められた場合には直ちに適切な処置を行うこと。</p>	<p>■禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>(1)本剤の成分又はヘパリン、他の低分子量ヘパリンに対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(2)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕</p> <p>■原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）</p> <p>(1)高度な出血症状を有する患者〔出血症状を助長するおそれがある。〕</p> <p>(2)重篤な肝障害又はその既往歴のある患者〔肝障害を助長するおそれがある。〕</p> <p>(3)ヘパリン起因性血小板減少症（HIT：heparin-induced thrombocytopenia）の既往歴のある患者〔HIT が発現しやすいと考えられる（「その他の注意」の項参照）。〕</p> <p>1.重要な基本的注意</p> <p>(1)本剤の使用にあたっては、観察を十分に行い、出血の増悪がみられた場合には減量又は投与を中止すること。</p> <p>(2)本剤の抗凝血作用を急速に中和する必要がある場合にはプロタミンを投与する。プロタミン 1mg は本剤の 82 国際単位の効果を抑制する。</p>

(続き)

一般名	パルナパリンナトリウム	レビパリンナトリウム																																						
使用上の注意	<p>2.相互作用</p> <p>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若しくは休薬する場合には、凝固能の変動に注意すること。</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>抗凝固剤</td> <td rowspan="7">本剤の作用が出血傾向を増強するおそれがある。</td> <td>本剤の抗凝固作用と血液凝固因子の生合成阻害作用により相加的に出血傾向が増強される。</td> </tr> <tr> <td>サリチル酸誘導体 アスピリン等</td> <td>本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。</td> </tr> <tr> <td>血小板凝集抑制剤 チクロピジン塩酸塩 ジピリダモール等</td> <td>本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。</td> </tr> <tr> <td>血栓溶解剤 ウロキナーゼ t-PA 製剤等</td> <td>本剤の抗凝固作用とフィブリン溶解作用により相加的に出血傾向が増強される。</td> </tr> <tr> <td>非ステロイド性消炎剤</td> <td rowspan="3"></td> </tr> <tr> <td>糖質副腎皮質ホルモン剤</td> </tr> <tr> <td>デキストラン</td> </tr> <tr> <td>テトラサイクリン系 抗生物質 強心配糖体 ジギタリス製剤</td> <td>本剤の作用が減弱することがある。</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	抗凝固剤	本剤の作用が出血傾向を増強するおそれがある。	本剤の抗凝固作用と血液凝固因子の生合成阻害作用により相加的に出血傾向が増強される。	サリチル酸誘導体 アスピリン等	本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。	血小板凝集抑制剤 チクロピジン塩酸塩 ジピリダモール等	本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。	血栓溶解剤 ウロキナーゼ t-PA 製剤等	本剤の抗凝固作用とフィブリン溶解作用により相加的に出血傾向が増強される。	非ステロイド性消炎剤		糖質副腎皮質ホルモン剤	デキストラン	テトラサイクリン系 抗生物質 強心配糖体 ジギタリス製剤	本剤の作用が減弱することがある。		<p>2.相互作用</p> <p>他の薬剤との相互作用は、可能な全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若しくは休薬する場合には、凝固能の変動に注意すること。</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血液凝固阻止作用を有する薬剤 (ヘパリン、ワルファリンカリウム等)</td> <td rowspan="2">出血傾向が増強することが考えられる。</td> <td>両剤の抗凝血作用が相加的に増強される。</td> </tr> <tr> <td>血小板凝集抑制作用を有する薬剤 (チクロピジン塩酸塩、ジピリダモール等) サリチル酸誘導体 (アスピリン等) 非ステロイド系抗炎症剤 (ジクロフェナクナトリウム等)</td> <td>出血時間の延長が認められることがある。</td> </tr> <tr> <td>血栓溶解剤 (ウロキナーゼ、t-PA 製剤等)</td> <td rowspan="2"></td> <td>血栓溶解作用により本剤の作用が増強されることがある。</td> </tr> <tr> <td>ペニシリン系抗生物質 セファロスポリン系抗生物質 (ラタモキシフェナトリウム等)</td> <td>血小板減少の可能性がある。</td> </tr> <tr> <td>強心配糖体 (ジギタリス製剤) ニトログリセリン</td> <td>本剤の作用が減弱する可能性がある。</td> <td>機序不明</td> </tr> <tr> <td>プロプラノロール塩酸塩</td> <td>プロプラノロールの作用を増強することがある。</td> <td>本剤がプロプラノロールの血漿蛋白結合を阻害する。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	血液凝固阻止作用を有する薬剤 (ヘパリン、ワルファリンカリウム等)	出血傾向が増強することが考えられる。	両剤の抗凝血作用が相加的に増強される。	血小板凝集抑制作用を有する薬剤 (チクロピジン塩酸塩、ジピリダモール等) サリチル酸誘導体 (アスピリン等) 非ステロイド系抗炎症剤 (ジクロフェナクナトリウム等)	出血時間の延長が認められることがある。	血栓溶解剤 (ウロキナーゼ、t-PA 製剤等)		血栓溶解作用により本剤の作用が増強されることがある。	ペニシリン系抗生物質 セファロスポリン系抗生物質 (ラタモキシフェナトリウム等)	血小板減少の可能性がある。	強心配糖体 (ジギタリス製剤) ニトログリセリン	本剤の作用が減弱する可能性がある。	機序不明	プロプラノロール塩酸塩	プロプラノロールの作用を増強することがある。	本剤がプロプラノロールの血漿蛋白結合を阻害する。
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																					
抗凝固剤	本剤の作用が出血傾向を増強するおそれがある。	本剤の抗凝固作用と血液凝固因子の生合成阻害作用により相加的に出血傾向が増強される。																																						
サリチル酸誘導体 アスピリン等		本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。																																						
血小板凝集抑制剤 チクロピジン塩酸塩 ジピリダモール等		本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。																																						
血栓溶解剤 ウロキナーゼ t-PA 製剤等		本剤の抗凝固作用とフィブリン溶解作用により相加的に出血傾向が増強される。																																						
非ステロイド性消炎剤																																								
糖質副腎皮質ホルモン剤																																								
デキストラン																																								
テトラサイクリン系 抗生物質 強心配糖体 ジギタリス製剤	本剤の作用が減弱することがある。																																							
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																						
血液凝固阻止作用を有する薬剤 (ヘパリン、ワルファリンカリウム等)	出血傾向が増強することが考えられる。	両剤の抗凝血作用が相加的に増強される。																																						
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 (チクロピジン塩酸塩、ジピリダモール等) サリチル酸誘導体 (アスピリン等) 非ステロイド系抗炎症剤 (ジクロフェナクナトリウム等)		出血時間の延長が認められることがある。																																						
血栓溶解剤 (ウロキナーゼ、t-PA 製剤等)		血栓溶解作用により本剤の作用が増強されることがある。																																						
ペニシリン系抗生物質 セファロスポリン系抗生物質 (ラタモキシフェナトリウム等)		血小板減少の可能性がある。																																						
強心配糖体 (ジギタリス製剤) ニトログリセリン	本剤の作用が減弱する可能性がある。	機序不明																																						
プロプラノロール塩酸塩	プロプラノロールの作用を増強することがある。	本剤がプロプラノロールの血漿蛋白結合を阻害する。																																						

(続き)

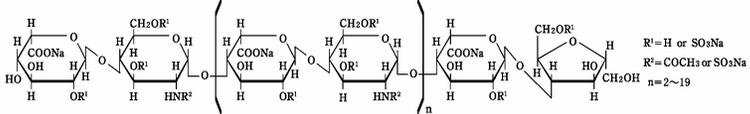
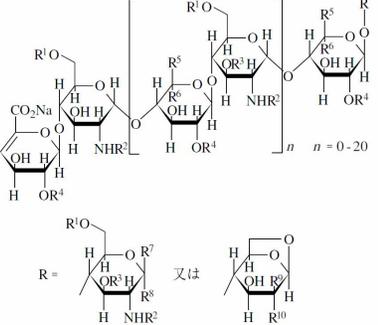
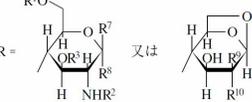
一般名	パルナパリンナトリウム	レビパリンナトリウム
使用上の注意	<p>3.副作用</p> <p>効能追加時までの臨床試験における副作用は 499 例中 5 例 (1.0%) 7 件に認められている。報告された副作用は、胸部圧迫感 2 件 (0.4%)、点状出血 1 件 (0.2%)、両頬のつっぱり感 1 件 (0.2%)、内シャント閉塞 1 件 (0.2%)、頭痛 1 件 (0.2%)、動悸 1 件 (0.2%) である。使用成績調査における副作用は 3120 例中 22 症例 (0.7%) 24 件に認められている。報告された主な副作用は、貧血 6 件 (0.2%) である。(再審査終了時)</p> <p>(1)重大な副作用</p> <p>1)血小小板減少 (頻度不明)</p> <p>本剤投与後にヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) 等の著明な血小板減少があらわれることがある。また、類薬で HIT に伴う血栓症の発現が報告されている。本剤投与後は血小板数を測定し、血小板数の著明な減少や血栓症を疑わせる異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2)ショック、アナフィラキシー様症状 (頻度不明)</p> <p>ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、意識低下、呼吸困難、チアノーゼ、蕁麻疹等の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。</p>	<p>3.副作用</p> <p>承認時：総症例 643 例中 19 例 (2.95%) 23 件の副作用が認められた。その内訳は、そう痒感 7 件 (1.09%)、出血性の副作用 7 件 (1.09%)、頭痛 2 件 (0.31%)、発疹 2 件 (0.31%)、悪心 1 件 (0.16%)、嘔吐 1 件 (0.16%)、倦怠感 1 件 (0.16%)、目のかすみ 1 件 (0.16%)、血清 Ca の低下 1 件 (0.16%) であった。また、臨床検査値異常変動は 28 例 (4.35%) 48 件であった。</p> <p>再審査終了時：製造販売後の使用成績調査における総症例 3,320 例中、副作用 (臨床検査値異常を含む) は 140 例 (4.22%) 225 件に認められた。その内訳は、出血性の副作用 32 例 (0.96%) 35 件、貧血 (赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少) 20 例 (0.60%) 45 件、血小板減少 19 件 (0.57%)、Al-P 上昇 17 件 (0.51%) 等であった。</p> <p>(1)重大な副作用</p> <p>1)出血 (0.96%)：消化管出血等の重篤な出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤を減量又は中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>2)血栓症 (シャント閉塞を含む) (0.10%)：ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) 等、血小板減少を伴う血栓症があらわれることがあるので、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。</p> <p>3)血小板減少 (0.53%)：血小板減少があらわれることがあるので、血小板数を測定し、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。</p> <p>4)ショック、アナフィラキシー様症状 (頻度不明)：ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、呼吸困難、蕁麻疹、嘔吐等の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。</p> <p>(2)重大な副作用 (類薬)</p> <p>外国において、類薬投与前後に中枢神経系の手術、腰椎の穿刺、硬膜外麻酔を含む脊椎麻酔等を施行した場合に、出血あるいは血腫又はそれに伴う神経症状等の重篤な有害事象が発現することが報告されている。</p>

(続き)

一般名	パルナパリンナトリウム	レビパリンナトリウム																																						
使用上の注意	(2)その他の副作用	(3)その他の副作用																																						
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>頻度不明</th> <th>0.1～5%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血液</td> <td>鼻出血</td> <td>点状出血、貧血</td> </tr> <tr> <td>過敏症^{注1)}</td> <td>そう痒感、発疹</td> <td></td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>脱毛※、白斑※、出血性壊死※</td> <td></td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td>AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇</td> </tr> <tr> <td>長期投与</td> <td>骨粗鬆症※、低アルドステロン症※</td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>胸部圧迫感、両頬のつっぱり感、頭痛、動悸</td> </tr> </tbody> </table> <p>※ 類薬（ヘパリンナトリウム等）で報告されているが、頻度は不明である。 注1) このような場合には、投与を中止すること。 なお、自発報告によるため、頻度は不明である。</p> <p>4.高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。</p> <p>5.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。 (2)動物実験（ラット）で、母乳中へ移行することが確認されているので、投与中は授乳を避けさせること。</p> <p>6.小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）</p> <p>7.過量投与 本剤を過量投与した場合、出血性の合併症を引き起こすことがある。本剤の抗凝固作用を急速に中和する必要がある場合には、プロタミン硫酸塩を投与する。プロタミン硫酸塩 1.2mg は本剤の 100 単位の効果を抑制する。（血液体外循環終了時に中和する場合には、反跳性の出血があらわれることがある。）</p>		頻度不明	0.1～5%未満	血液	鼻出血	点状出血、貧血	過敏症 ^{注1)}	そう痒感、発疹		皮膚	脱毛※、白斑※、出血性壊死※		肝臓		AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇	長期投与	骨粗鬆症※、低アルドステロン症※		その他		胸部圧迫感、両頬のつっぱり感、頭痛、動悸	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.1～5%未満</th> <th>0.1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血液</td> <td>出血あるいは出血悪化、貧血（赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少）</td> <td></td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>そう痒感</td> <td>発疹</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P 上昇</td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td></td> <td>悪心、嘔吐</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>頭痛</td> <td>倦怠感、血清 Ca の低下、目のかすみ</td> </tr> </tbody> </table> <p>このような症状があらわれることがあるので、投与中及び投与後は観察を十分に行うこと。 発現頻度は承認時までの臨床試験及び製造販売後における使用成績調査の結果を合わせて算出した。</p> <p>4.高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので慎重に投与すること。</p> <p>5.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。 (2)動物実験（ラット）で、母乳中へ移行することが確認されているので、投与中は授乳を避けさせること。</p> <p>6.小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。</p>		0.1～5%未満	0.1%未満	血液	出血あるいは出血悪化、貧血（赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少）		皮膚	そう痒感	発疹	肝臓	AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P 上昇		消化器		悪心、嘔吐	その他	頭痛
	頻度不明	0.1～5%未満																																						
血液	鼻出血	点状出血、貧血																																						
過敏症 ^{注1)}	そう痒感、発疹																																							
皮膚	脱毛※、白斑※、出血性壊死※																																							
肝臓		AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇																																						
長期投与	骨粗鬆症※、低アルドステロン症※																																							
その他		胸部圧迫感、両頬のつっぱり感、頭痛、動悸																																						
	0.1～5%未満	0.1%未満																																						
血液	出血あるいは出血悪化、貧血（赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少）																																							
皮膚	そう痒感	発疹																																						
肝臓	AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P 上昇																																							
消化器		悪心、嘔吐																																						
その他	頭痛	倦怠感、血清 Ca の低下、目のかすみ																																						

(続き)

一般名	パルナパリンナトリウム	レビパリンナトリウム
使用上の注意	<p>8.適用上の注意</p> <p>(1)調製時 抗ヒスタミン剤は、本剤と試験管内で混合すると反応し沈殿を生じることがあるので、混注は避けること。</p> <p>(2)投与時 本剤は保存剤を含有しないので、開封後は速やかに使用し、分割使用は避けること。</p> <p>(3)透析器 本剤は、ヘモファン膜へ吸着することにより、抗凝固活性が低下するおそれがある。</p> <p>9.その他の注意</p> <p>(1)類薬との互換性 本剤は未分画ヘパリンや他の低分子量ヘパリンと製造工程、分子量の分布が異なり、同一単位（抗第 Xa 因子活性）でも他のヘパリン類とは必ずしも互換性がないため、投与量の設定の際には本剤の用法・用量に従うこと。</p> <p>(2)外来透析患者では、穿刺部の止血を確認してから帰宅させること。</p> <p>(3)ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）はヘパリンー血小板第4因子複合体に対する自己抗体（HIT 抗体）の出現による免疫学的機序を介した病態であり、重篤な血栓症（脳梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等）を伴うことがある。HIT 発現時に出現する HIT 抗体は 100 日程度で消失～低下するとの報告がある。また、投与終了数週間後に、HIT が遅延して発現したとの報告もある。（「原則禁忌」の項 3.参照）</p>	<p>7.適用上の注意</p> <p>(1)調製時：本剤は保存剤を含有していないので、開封後は速やかに使用し、分割使用は避けること。</p> <p>(2)調製法：ヘパリン及び低分子ヘパリン類は抗ヒスタミン剤（プロメタジン塩酸塩等）、テトラサイクリン系抗生物質（テトラサイクリン塩酸塩等）、フェノチアジン誘導体（クロルプロマジン塩酸塩等）と試験管内で混合すると反応し沈殿を生じると報告されているので、本剤との混注は避けること。</p> <p>8.その他の注意</p> <p>(1)外来透析患者では、穿刺部の止血を確認してから帰宅させること。</p> <p>(2)ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）はヘパリンー血小板第4因子複合体に対する自己抗体（HIT 抗体）の出現による免疫学的機序を介した病態であり、重篤な血栓症（脳梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等）を伴うことがある。HIT 発現時に出現する HIT 抗体は 100 日程度で消失～低下するとの報告がある。また、投与終了数週間後に、HIT が遅延して発現したとの報告もある。</p>
参照した添付文書	2010年4月改訂（第8版）	2010年7月改訂（第3版）
備考	—	—

一般名	ダルテパリンナトリウム	エノキサパリンナトリウム
販売名 (会社名)	フラグミン [®] 静注 5000 単位/5mL (キッセイ薬品工業株式会社)	クレキサン [®] 皮下注キット 2000IU (科研製薬株式会社)
承認年月日	2009 年 6 月 26 日 (販売名変更による)	2008 年 1 月 15 日
再審査年月日 再評価年月日	2007 年 12 月 26 日 —	— —
規制区分	生物由来製品、処方せん医薬品	生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品
化学構造式	 <p> $R^1 = \text{H or SO}_3\text{Na}$ $R^2 = \text{COCH}_3 \text{ or SO}_3\text{Na}$ $n = 2 \sim 19$ </p>	 <p> $n = 0 \sim 20$ $R =$  </p> <p> $R^1, R^3, R^4 = \text{SO}_3\text{Na}$ 又は H $R^2 = \text{SO}_3\text{Na}$ 又は COCH_3 $R^5 = \text{CO}_2\text{Na}, R^6 = \text{H}$ 又は $R^5 = \text{H}, R^6 = \text{CO}_2\text{Na}$ $R^7 = \text{H}, R^8 = \text{OH}$ 又は $R^7 = \text{OH}, R^8 = \text{H}$ $R^9 = \text{H}, R^{10} = \text{NHSO}_3\text{Na}$ 又は $R^9 = \text{NHSO}_3\text{Na}, R^{10} = \text{H}$ </p>
剤型及び含量	フラグミン [®] 静注 5000 単位/5mL : 1 バイアル (5mL) 中にダルテパリンナトリウム 5,000 低分子ヘパリン国際単位 (抗第 Xa 因子活性) を含有	クレキサン [®] 皮下注キット 2000IU : 1 シリンジ (0.2mL) 中にエノキサパリンナトリウム 2000IU (抗第 Xa 因子活性) を含有
効能・効果	1.血液体外循環時の灌流血液の凝固防止 (血液透析) 2.汎発性血管内血液凝固症 (DIC)	<p>○下記の下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制 股関節全置換術、膝関節全置換術、股関節骨折手術</p> <p>○静脈血栓塞栓症の発症リスクの高い、腹部手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制</p> <p>〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉 腹部手術のうち帝王切開術施行患者における有効性・安全性は確立していないため、これらの患者に投与する場合には、リスクとベネフィットを十分考慮すること。 [使用経験は少ない。]</p>

(続き)

一般名	ダルテパリンナトリウム	エノキサパリンナトリウム
用法・用量	<p>1.血液体外循環時の灌流血液の凝固防止（血液透析） 本剤を直接又は生理食塩液により希釈して投与する。 出血性病変又は出血傾向を有しない患者の場合 通常、成人には体外循環開始時、ダルテパリンナトリウムとして15～20国際単位/kgを回路内に単回投与し、体外循環開始後は毎時7.5～10国際単位/kgを抗凝固薬注入ラインより持続注入する。 出血性病変又は出血傾向を有する患者の場合 通常、成人には体外循環開始時、ダルテパリンナトリウムとして10～15国際単位/kgを回路内に単回投与し、体外循環開始後は毎時7.5国際単位/kgを抗凝固薬注入ラインより持続注入する。</p> <p>2.汎発性血管内血液凝固症（DIC） 通常、成人にはダルテパリンナトリウムとして1日量75国際単位/kgを24時間かけて静脈内に持続投与する。 なお、症状に応じ適宜増減する。</p>	<p>通常、エノキサパリンナトリウムとして、1回2000IUを、原則として12時間毎に1日2回連日皮下注射する。</p> <p>〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉</p> <p>1.国内臨床試験において、15日間以上投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない。</p> <p>2.原則として、術後24～36時間に手術創等からの出血がないことを確認してから投与を開始すること。</p> <p>3.腎障害のある患者では本剤の血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがある。クレアチニンクリアランス30～50mL/minの患者に投与する場合は、国内臨床試験成績も踏まえて、症例毎の血栓リスク及び出血リスクを勘案して適用を慎重に判断すること。なお、出血の危険性が高いと考えられる場合には、投与間隔を延長することが望ましい（エノキサパリンナトリウムとして2000IUを1日1回投与する）。〔【禁忌】、「1.慎重投与」の項参照〕</p> <p>4.活性化凝固時間（ACT）、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）等の通常の凝固能検査は、本剤に対する感度が比較的lowく、薬効をモニタリングする指標とはならないので、臨床症状を十分に観察し、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。</p>
使用上の注意		<p>【警告】</p> <p>脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等との併用により、穿刺部位に血腫が生じ、神経の圧迫による麻痺があらわれるおそれがある。併用する場合には神経障害の徴候及び症状について十分注意し、異常が認められた場合には直ちに適切な処置を行うこと。〔「2.重要な基本的注意」の項参照〕</p>

(続き)

一般名	ダルテパリンナトリウム	エノキサパリンナトリウム
使用上の注意	<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕</p> <p>【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】</p> <ol style="list-style-type: none"> 高度な出血症状を有する患者（汎発性血管内血液凝固症（DIC）を除く）〔症状が悪化するおそれがある。〕 ヘパリン起因性血小板減少症（HIT：heparin-induced thrombocytopenia）の既往歴のある患者〔HITがより発現しやすいと考えられる。（「その他の注意」の項参照）〕 本剤の成分又はヘパリン、他の低分子量ヘパリンに対し過敏症の既往歴のある患者 重篤な肝障害又はその既往歴のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。〕 	<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <ol style="list-style-type: none"> 本剤の成分又はヘパリン、ヘパリン誘導体（低分子量ヘパリン等）に対し過敏症の既往歴のある患者 出血している患者（頭蓋内出血、後腹膜出血又は他の重要器官における出血等）〔出血が助長されるおそれがある。〕 急性細菌性心内膜炎患者〔血栓剥離に伴う血栓塞栓様症状を呈するおそれがある。〕 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〔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。〕 ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）の既往歴のある患者〔HITが起こるおそれがある。〕 <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <ol style="list-style-type: none"> 出血する可能性のある患者 止血障害、消化性潰瘍の既往のある患者、虚血性脳卒中発症後日の浅い患者、コントロール出来ない高血圧症、糖尿病性網膜症、脳・眼科手術後日の浅い患者、止血に影響を与える薬剤を投与されている患者〔血管や臓器の障害箇所に出血が起こるおそれがある。〕 重篤な肝障害のある患者〔凝固因子の産生が低下していることがあるので、出血が起こるおそれがある。〕 軽度又は中等度の腎障害のある患者〔排泄が遅延し、血中濃度が上がることにより出血が起こるおそれがある。〕 高齢者〔高齢者では出血リスク増大のおそれがある。「5.高齢者への投与」の項参照〕 低体重の患者〔相対的に血中濃度が上昇し、出血が起こるおそれがある。〕

(続き)

一般名	ダルテパリンナトリウム	エノキサパリンナトリウム
使用上の注意	<p>1.重要な基本的注意</p> <p>(1)本剤の使用にあたっては、観察を十分に行い、出血の悪化がみられた場合には減量又は投与を中止すること。</p> <p>(2)脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等との併用により、穿刺部位に血腫が生じ、神経の圧迫による麻痺があらわれるおそれがある。併用する場合には神経障害の徴候及び症状について十分注意し、異常が認められた場合には直ちに適切な処置を行うこと。</p> <p>(3)本剤の抗凝固作用を急速に中和する必要がある場合にはプロタミンを投与する。プロタミン 1mg は本剤の 100 国際単位の効果を抑制する。</p>	<p>2.重要な基本的注意</p> <p>(1)本剤の使用にあたっては、観察を十分に行い、出血又は出血の増悪がみられた場合には投与を中止すること。〔「4.副作用」の項参照〕</p> <p>(2)脊椎・硬膜外麻酔等との併用により、穿刺部位に血腫が生じ、神経の圧迫による長期又は永続的な麻痺等の神経障害があらわれるおそれがあるので、以下の点に留意すること。</p> <p>1)出血のリスクを避けるために、カテーテルの挿入又は抜去は本剤の抗凝固作用が低下した時点で行うこと。 本剤の初回投与開始 2 時間前までには、脊椎・硬膜外カテーテルを抜去しておくことが望ましい。やむを得ず併用する場合には、本剤投与後 10～12 時間経過した後にカテーテルを抜去すること。その後の本剤投与はカテーテル抜去後 2 時間以上経過した後行うこと。 また、やむを得ず新たにカテーテルを挿入する場合には、本剤投与後 10～12 時間経過した後に行うこと。その後の本剤投与はカテーテル挿入後 2 時間以上経過した後行うこと。</p> <p>2)次の場合では、神経障害のリスクがより高くなる。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・脊椎手術の既往又は脊柱変形のある患者 ・術後のカテーテル留置 ・止血に影響を及ぼす薬剤（非ステロイド性消炎鎮痛剤等）との併用 ・血管損傷を伴う針の刺入やカテーテルの挿入又は頻回の刺入 <p>3)併用する場合には、背部痛、感覚及び運動障害、膀胱直腸障害等の神経障害の徴候及び症状を十分に観察すること。</p> <p>(3)ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）を含む血小板減少のリスクがあるので、本剤投与開始前及び投与中は 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、血小板数の著明な減少が認められた場合には直ちに投与を中止すること。なお、投与終了後も血小板数の減少のリスクが継続するおそれがある。</p> <p>(4)出血等の副作用が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。〔「4.副作用」の項参照〕</p>

(続き)

一般名	ダルテパリンナトリウム	エノキサパリンナトリウム																												
<p>使用上の注意</p> <p>2.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。</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="382 553 1136 976"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>抗凝血剤 ヘパリンナトリウム ワルファリン等</td> <td rowspan="3">出血傾向が増強するおそれがある。</td> <td>相加的に抗凝血作用が増強される。</td> </tr> <tr> <td>血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン ジピリダモール等</td> <td>血小板凝集抑制作用を有するため、抗凝血作用が増強される。</td> </tr> <tr> <td>血栓溶解剤 ウロキナーゼ t-PA 製剤等</td> <td>血栓溶解作用と、本剤の抗凝血作用の相加的作用による。</td> </tr> <tr> <td>テトラサイクリン系抗生物質 強心配糖体 ジギタリス製剤</td> <td>本剤の作用が減弱するおそれがある。</td> <td>機序不明</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	抗凝血剤 ヘパリンナトリウム ワルファリン等	出血傾向が増強するおそれがある。	相加的に抗凝血作用が増強される。	血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン ジピリダモール等	血小板凝集抑制作用を有するため、抗凝血作用が増強される。	血栓溶解剤 ウロキナーゼ t-PA 製剤等	血栓溶解作用と、本剤の抗凝血作用の相加的作用による。	テトラサイクリン系抗生物質 強心配糖体 ジギタリス製剤	本剤の作用が減弱するおそれがある。	機序不明	<p>(5)「高リスク」以上の泌尿器科及び婦人科手術施行患者に対する使用経験が少ないため、これらの患者に投与する場合には、患者の状態を十分に観察すること。</p> <p>3.相互作用 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="1165 459 1917 1149"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>抗凝固剤 ヘパリン ワルファリン等</td> <td rowspan="5">出血傾向が増強するおそれがあるので、併用しないことが望ましいが、やむを得ず併用する場合には観察・検査を十分に行う等慎重に投与すること。</td> <td>両剤の抗凝固作用が相加的に増強される。</td> </tr> <tr> <td>血小板凝集抑制剤 チクロピジン塩酸塩 ジピリダモール等</td> <td>本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。</td> </tr> <tr> <td>サリチル酸誘導体 アスピリン 等</td> <td rowspan="2">本剤の抗凝固作用とフィブリン溶解作用により相加的に出血傾向が増強される。</td> </tr> <tr> <td>デキストラン 40</td> </tr> <tr> <td>血栓溶解剤 ウロキナーゼ t - PA 製剤等</td> <td>本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。</td> </tr> <tr> <td>非ステロイド性消炎鎮痛剤 ロキソプロフェンナトリウム水和物 ジクロフェナクナトリウム 等</td> <td>出血傾向が増強するおそれがあるので、併用する場合には観察・検査を十分に行う等慎重に投与すること。</td> <td>本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。</td> </tr> </tbody> </table>	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 ワルファリン等	出血傾向が増強するおそれがあるので、併用しないことが望ましいが、やむを得ず併用する場合には観察・検査を十分に行う等慎重に投与すること。	両剤の抗凝固作用が相加的に増強される。	血小板凝集抑制剤 チクロピジン塩酸塩 ジピリダモール等	本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。	サリチル酸誘導体 アスピリン 等	本剤の抗凝固作用とフィブリン溶解作用により相加的に出血傾向が増強される。	デキストラン 40	血栓溶解剤 ウロキナーゼ t - PA 製剤等	本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。	非ステロイド性消炎鎮痛剤 ロキソプロフェンナトリウム水和物 ジクロフェナクナトリウム 等	出血傾向が増強するおそれがあるので、併用する場合には観察・検査を十分に行う等慎重に投与すること。	本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																												
抗凝血剤 ヘパリンナトリウム ワルファリン等	出血傾向が増強するおそれがある。	相加的に抗凝血作用が増強される。																												
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン ジピリダモール等		血小板凝集抑制作用を有するため、抗凝血作用が増強される。																												
血栓溶解剤 ウロキナーゼ t-PA 製剤等		血栓溶解作用と、本剤の抗凝血作用の相加的作用による。																												
テトラサイクリン系抗生物質 強心配糖体 ジギタリス製剤	本剤の作用が減弱するおそれがある。	機序不明																												
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 ワルファリン等	出血傾向が増強するおそれがあるので、併用しないことが望ましいが、やむを得ず併用する場合には観察・検査を十分に行う等慎重に投与すること。	両剤の抗凝固作用が相加的に増強される。																												
血小板凝集抑制剤 チクロピジン塩酸塩 ジピリダモール等		本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。																												
サリチル酸誘導体 アスピリン 等		本剤の抗凝固作用とフィブリン溶解作用により相加的に出血傾向が増強される。																												
デキストラン 40																														
血栓溶解剤 ウロキナーゼ t - PA 製剤等		本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。																												
非ステロイド性消炎鎮痛剤 ロキソプロフェンナトリウム水和物 ジクロフェナクナトリウム 等	出血傾向が増強するおそれがあるので、併用する場合には観察・検査を十分に行う等慎重に投与すること。	本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。																												

(続き)

一般名	ダルテパリンナトリウム	エノキサパリンナトリウム
使用上の注意	<p>3.副作用</p> <p>○血液体外循環時の灌流血液の凝固防止（血液透析） 調査症例数 6,768 例中、副作用発現症例は 64 例（0.95%）であり、副作用発現件数は延べ 73 件であった。その主なものは、出血性の副作用 29 件（0.43%）、そう痒感 8 件（0.12%）等であった。（承認時までの調査及び市販後の使用成績調査の集計）</p> <p>○汎発性血管内血液凝固症（DIC） 調査症例数 1,684 例中、副作用発現症例は 65 例（3.86%）であり、副作用発現件数は延べ 75 件であった。その主なものは、出血性の副作用 43 件（2.55%）、ALT（GPT）上昇 7 件（0.42%）、肝機能障害 6 件（0.36%）、AST（GOT）上昇 5 件（0.30%）等であった。（承認時までの調査及び市販後の使用成績調査の集計）</p> <p>(1)重大な副作用</p> <p>1)ショック・アナフィラキシー様症状（頻度不明^注）：ショックが起こることがある。呼吸困難、浮腫等のアナフィラキシー様症状を伴うことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、血圧の維持、体液の補充管理、気道の確保等の適切な処置を行うこと。</p> <p>2)出血（0.85%）：頭蓋内出血（0.08%）、消化管出血（0.27%）、後腹膜出血（頻度不明^注）等の重篤な出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、出血又は出血の悪化等異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。血液凝固能が著しく低下し、抗凝血作用を急速に中和する場合は、硫酸プロタミンを投与すること。</p> <p>3)血小板減少（0.01%）：血小板減少があらわれることがあるので血小板数を測定し、著明な減少が認められた場合には投与を中止すること。</p> <p>4)血栓症（頻度不明^注）：著明な血小板減少とそれに伴う血栓症の発現が報告されている。ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）の場合は、著明な血小板減少と脳梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等の血栓症やシャント閉塞、回路内閉塞を伴う。本剤投与後は血小板数を測定し、著明な減少や血栓症を疑わせる異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>注：自発報告のため頻度不明。</p>	<p>4. 副作用</p> <p>国内臨床試験において、安全性評価対象症例 903 例中 496 例（54.9%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、血腫・出血（皮下出血 33 例、処置後出血 28 例、斑状出血 21 例、切開部位出血 13 例等）137 例（15.2%）、ALT（GPT）上昇 89 例（9.9%）、γ-GTP 上昇 88 例（9.7%）、血小板数増加 72 例（8.0%）、貧血 67 例（7.4%）等であった。（効能・効果追加承認時）</p> <p>(1)重大な副作用</p> <p>1)ショック、アナフィラキシー様症状…ショック、アナフィラキシー様症状（いずれも頻度不明^{注1}）があらわれ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し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2)血腫・出血…国内臨床試験において皮下出血（3.7%）、処置後出血（3.1%）、消化管出血（0.1%）等、海外で脊髄硬膜外血腫、後腹膜出血、頭蓋内出血（いずれも頻度不明^{注1}）等の血腫・出血が報告されている。出血は、手術部位以外でも起こる可能性があり、致死的な場合もある。また、合併症、侵襲性処置、止血に影響を及ぼす併用薬等の出血リスクを有する患者では、出血する可能性があるため観察を十分に行い、出血又は出血の悪化等異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>3)血小板減少…血小板減少（0.3%）があらわれることがある。また、免疫機序を介した血小板減少症とそれに伴う動脈血栓により、梗塞又は四肢の虚血が起こることがあるので、投与後は血小板数を測定し、血小板数の著明な減少が認められた場合には、その後の投与を中止すること。</p> <p>注 1) 海外において認められた副作用のため頻度不明</p>

(続き)

一般名	ダルテパリンナトリウム	エノキサパリンナトリウム																																																						
<p>使用上の注意</p>	<p>(2)その他の副作用 次のような症状があらわれた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。</p>			<p>(2)その他の副作用 1)国内データ</p>																																																				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.1～5%未満</th> <th>0.1%未満</th> <th>頻度不明^{注2)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症^{注1)}</td> <td></td> <td>そう痒感、発熱</td> <td>発疹</td> </tr> <tr> <td>肝 臓</td> <td>ALT (GPT) の上昇</td> <td>AST (GOT)、AI-P の上昇</td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td></td> <td>嘔気、食欲不振</td> <td></td> </tr> <tr> <td>皮 膚</td> <td></td> <td></td> <td>脱毛</td> </tr> </tbody> </table>				0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注2)}	過敏症 ^{注1)}		そう痒感、発熱	発疹	肝 臓	ALT (GPT) の上昇	AST (GOT)、AI-P の上昇		消化器		嘔気、食欲不振		皮 膚			脱毛	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1%～10%未満</th> <th>1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>精神神経系</td> <td>頭痛、めまい</td> <td>感覚減退、不眠</td> </tr> <tr> <td>血 液</td> <td>血小板数増加、貧血、白血球数減少、白血球数増加</td> <td></td> </tr> <tr> <td>過敏症</td> <td>紅斑、そう痒症</td> <td>発疹</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>便秘</td> <td>下痢、悪心・嘔吐、消化不良、腹痛</td> </tr> <tr> <td>筋肉・骨格系</td> <td>四肢痛</td> <td>背部痛</td> </tr> <tr> <td>肝 臓</td> <td>ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇、AST (GOT) 上昇、AI-P 上昇、LDH 上昇</td> <td>肝機能異常、ビリルビン上昇</td> </tr> <tr> <td>腎 臓</td> <td>血中尿素上昇</td> <td></td> </tr> <tr> <td>投与部位</td> <td>疼痛・硬結・そう痒感・熱感</td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>末梢性浮腫、発熱、熱感、血中カルシウム減少</td> <td>血中カリウム減少、CRP 上昇、創部分泌、動悸、胸痛、創合併症、末梢冷感、湿疹、トリグリセリド上昇</td> </tr> </tbody> </table>				1%～10%未満	1%未満	精神神経系	頭痛、めまい	感覚減退、不眠	血 液	血小板数増加、貧血、白血球数減少、白血球数増加		過敏症	紅斑、そう痒症	発疹	消化器	便秘	下痢、悪心・嘔吐、消化不良、腹痛	筋肉・骨格系	四肢痛	背部痛	肝 臓	ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇、AST (GOT) 上昇、AI-P 上昇、LDH 上昇	肝機能異常、ビリルビン上昇	腎 臓	血中尿素上昇		投与部位	疼痛・硬結・そう痒感・熱感		その他	末梢性浮腫、発熱、熱感、血中カルシウム減少	血中カリウム減少、CRP 上昇、創部分泌、動悸、胸痛、創合併症、末梢冷感、湿疹、トリグリセリド上昇
		0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注2)}																																																				
	過敏症 ^{注1)}		そう痒感、発熱	発疹																																																				
	肝 臓	ALT (GPT) の上昇	AST (GOT)、AI-P の上昇																																																					
	消化器		嘔気、食欲不振																																																					
	皮 膚			脱毛																																																				
		1%～10%未満	1%未満																																																					
	精神神経系	頭痛、めまい	感覚減退、不眠																																																					
	血 液	血小板数増加、貧血、白血球数減少、白血球数増加																																																						
過敏症	紅斑、そう痒症	発疹																																																						
消化器	便秘	下痢、悪心・嘔吐、消化不良、腹痛																																																						
筋肉・骨格系	四肢痛	背部痛																																																						
肝 臓	ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇、AST (GOT) 上昇、AI-P 上昇、LDH 上昇	肝機能異常、ビリルビン上昇																																																						
腎 臓	血中尿素上昇																																																							
投与部位	疼痛・硬結・そう痒感・熱感																																																							
その他	末梢性浮腫、発熱、熱感、血中カルシウム減少	血中カリウム減少、CRP 上昇、創部分泌、動悸、胸痛、創合併症、末梢冷感、湿疹、トリグリセリド上昇																																																						
<p>注1：このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。 注2：自発報告のため頻度不明。</p>			<p>2)海外データ 海外臨床試験及び海外市販後自発報告で認められた主な副作用は次のとおりである。</p>																																																					
			<table border="1"> <tbody> <tr> <td>出血</td> <td>合併症・侵襲性処置・止血に影響を及ぼす併用薬等の出血リスクを有する患者での出血、後腹膜出血あるいは頭蓋内出血を含む重篤な出血（致死的な例も含む）</td> </tr> <tr> <td>血小板減少</td> <td>一過性で中等度の血小板減少</td> </tr> <tr> <td>投与部位</td> <td>疼痛、血腫、中等度の刺激感、本剤の貯留でない炎症性硬結、浸潤及び疼痛を伴う紫斑あるいは紅斑を初期症状とする皮膚壊死^{注2)}</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>アナフィラキシー様反応を含む皮下（水疱性皮疹）あるいは全身性アナフィラキシー反応、皮膚血管炎、無症候性で一過性の血小板数及び肝酵素の上昇、血中カリウム上昇</td> </tr> </tbody> </table>			出血	合併症・侵襲性処置・止血に影響を及ぼす併用薬等の出血リスクを有する患者での出血、後腹膜出血あるいは頭蓋内出血を含む重篤な出血（致死的な例も含む）	血小板減少	一過性で中等度の血小板減少	投与部位	疼痛、血腫、中等度の刺激感、本剤の貯留でない炎症性硬結、浸潤及び疼痛を伴う紫斑あるいは紅斑を初期症状とする皮膚壊死 ^{注2)}	その他	アナフィラキシー様反応を含む皮下（水疱性皮疹）あるいは全身性アナフィラキシー反応、皮膚血管炎、無症候性で一過性の血小板数及び肝酵素の上昇、血中カリウム上昇																																											
出血	合併症・侵襲性処置・止血に影響を及ぼす併用薬等の出血リスクを有する患者での出血、後腹膜出血あるいは頭蓋内出血を含む重篤な出血（致死的な例も含む）																																																							
血小板減少	一過性で中等度の血小板減少																																																							
投与部位	疼痛、血腫、中等度の刺激感、本剤の貯留でない炎症性硬結、浸潤及び疼痛を伴う紫斑あるいは紅斑を初期症状とする皮膚壊死 ^{注2)}																																																							
その他	アナフィラキシー様反応を含む皮下（水疱性皮疹）あるいは全身性アナフィラキシー反応、皮膚血管炎、無症候性で一過性の血小板数及び肝酵素の上昇、血中カリウム上昇																																																							
			<p>注2) 主に注射部位にみられるが、他のヘパリン製剤でもみられるものであり、このような場合は直ちに投与を中止すること。</p>																																																					

(続き)

一般名	ダルテパリンナトリウム	エノキサパリンナトリウム										
使用上の注意	<p>4.高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので慎重に投与すること。</p> <p>5.妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1)妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕</p> <p>(2)授乳婦 投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で、乳汁中へ移行することが確認されている。〕</p> <p>6.小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（低出生体重児、新生児、乳児又は幼児に対しては使用経験がない。小児には使用経験が少ない）。</p>	<p>5.高齢者への投与 一般的に高齢者では生理機能が低下しているので慎重に投与すること。</p> <p>6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(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。</p> <p>(2)授乳中の婦人に投与する場合には、本剤投与中は授乳を避けさせることが望ましい。〔動物実験（ラット）で³⁵S-エノキサパリンナトリウムを投与したとき、微量の放射活性の乳汁中への移行が報告されている。〕</p> <p>7.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。</p> <p>8.過量投与 症状：本剤を過量投与した場合、出血性の合併症を引き起こすおそれがある。 処置：本剤の抗凝固作用を急速に中和する必要がある場合には、プロタミン硫酸塩を投与する。プロタミン硫酸塩 1 mg は本剤の 100IU の効果を抑制するが、以下の表を参考の上、プロタミン硫酸塩を投与すること。プロタミン硫酸塩投与 2～4 時間後に測定した aPTT が延長したままである場合、本剤 100IU につきプロタミン硫酸塩 0.5mg の割合で 2 回目の投与ができる。なお、本剤の抗第 Xa 因子活性は、高用量のプロタミン硫酸塩を投与しても、完全に中和されるわけではない（最大約 60%）。</p> <table border="1" data-bbox="1163 1047 1915 1276"> <thead> <tr> <th>本剤投与後の時間</th> <th>プロタミン硫酸塩の投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>8 時間以内</td> <td>プロタミン硫酸塩 1mg/本剤 100IU の割合で投与すること。</td> </tr> <tr> <td>8 時間～12 時間</td> <td>プロタミン硫酸塩 0.5mg/本剤 100IU の割合で投与すること。</td> </tr> <tr> <td>12 時間以上</td> <td>プロタミン硫酸塩の投与は必要ないと考えられる。</td> </tr> <tr> <td>追加の中和が必要な場合</td> <td>プロタミン硫酸塩 0.5mg/本剤 100IU の割合で投与すること。</td> </tr> </tbody> </table>	本剤投与後の時間	プロタミン硫酸塩の投与量	8 時間以内	プロタミン硫酸塩 1mg/本剤 100IU の割合で投与すること。	8 時間～12 時間	プロタミン硫酸塩 0.5mg/本剤 100IU の割合で投与すること。	12 時間以上	プロタミン硫酸塩の投与は必要ないと考えられる。	追加の中和が必要な場合	プロタミン硫酸塩 0.5mg/本剤 100IU の割合で投与すること。
本剤投与後の時間	プロタミン硫酸塩の投与量											
8 時間以内	プロタミン硫酸塩 1mg/本剤 100IU の割合で投与すること。											
8 時間～12 時間	プロタミン硫酸塩 0.5mg/本剤 100IU の割合で投与すること。											
12 時間以上	プロタミン硫酸塩の投与は必要ないと考えられる。											
追加の中和が必要な場合	プロタミン硫酸塩 0.5mg/本剤 100IU の割合で投与すること。											

(続き)

一般名	ダルテパリンナトリウム	エノキサパリンナトリウム
使用上の注意	<p>7.適用上の注意</p> <p>(1)調製時 本剤は、抗ヒスタミン剤と混合すると反応し沈殿を生じるおそれがあるので、混注は避けること。</p> <p>(2)使用後 保存剤を添加していないので、残液を保存使用しないこと。</p> <p>8.その他の注意</p> <p>(1)動物実験での反復投与試験（ラット）において高用量で対照薬（ヘパリン）に比べて軽度の骨多孔症がみられたとの報告がある。</p> <p>(2)外来透析患者では、穿刺部の止血を確認してから帰宅させること。</p> <p>(3)ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）はヘパリン-血小板第4因子複合体に対する自己抗体（HIT抗体）の出現による免疫学的機序を介した病態であり、重篤な血栓症（脳梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等）を伴うことがある。HIT発現時に出現するHIT抗体は100日程度で消失～低下するとの報告がある〔「原則禁忌」の項参照〕。また、投与終了数週間後に、HITが遅延して発現したとの報告もある。</p> <p>(4)本剤は未分画ヘパリンや他の低分子量ヘパリン又は合成多糖類と製造工程、分子量の分布が異なり、同一単位（抗第Xa因子活性）でも他のヘパリン類とは必ずしも互換性がないため、投与量の設定の際には本剤の用法・用量に従うこと。</p>	<p>9.適用上の注意</p> <p>(1)投与経路 本剤は筋肉内に注射しないこと。</p> <p>(2)投与部位 1)腹部に皮下投与するが、同一部位に繰り返し注射することは避けることが望ましい。 2)注射後、投与部位をもまないこと。</p> <p>(3)投与时 1)薬剤の損失を防ぐために注射前にシリンジから気泡を抜かないこと。 2)親指と人差し指で軽く皮膚をつまみ、針の全長を皮下組織へ垂直に刺すこと。注射が完了するまで皮膚を離さないこと。</p> <p>10.その他の注意</p> <p>(1)類薬との互換性：本剤は未分画ヘパリンや他の低分子量ヘパリンと製造工程、分子量の分布が異なり、同一単位（抗第Xa因子活性）でも他のヘパリン類とは互換性がないため、本剤の用法及び用量に従うこと。</p> <p>(2)適応外であるが、海外で人工心臓弁置換患者に血栓予防の目的で本剤を投与した症例において、人工心臓弁に血栓を生じたとの報告がある。その症例のうち妊婦において、生じた血栓により母親及び胎児死亡が報告されているが、この報告例には、海外臨床試験で本剤を1回100IU/kg、1日2回投与した時の死亡例を含む。人工心臓弁置換妊婦は、血栓塞栓症のリスクがより高い可能性がある。</p> <p>(3)本剤投与中に可逆性のトランスアミナーゼ上昇が報告されている。</p>
参照した添付文書	2009年6月改訂（第1版）	2010年7月改訂（第5版）
備考	海外第Ⅱ相試験（DRI2440試験）における対照薬	海外第Ⅲ相試験（EFC2441試験）における対照薬

1.8. 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

1.8.2 効能・効果及びその設定根拠

1.8.3 用法・用量及びその設定根拠

1.8.4 使用上の注意（案）およびその設定根拠

* 添付文書（案）は審査段階のものであり、
最新の添付文書を参照すること。

下線：添付文書第3版（2009年6月改訂）からの変更点

合成Xa阻害剤

日本標準商品分類番号

873339

アリクストラ®皮下注 5mg
アリクストラ®皮下注 7.5mg
Arixtra® Injection
フォンダパリヌクスナトリウム注射液

規制区分：

処方せん医薬品

（注意－医師等の処方せん
により使用すること）

貯 法：室温保存

使用期限：包装に表示

注 意：「取扱い上の注意」の項参照

	5mg	7.5mg
承認番号		
薬価収載		
販売開始		
国際誕生	2001年12月	

【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。

【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、出血の危険性が増大するおそれがある（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照）。]

【組成・性状】

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)	<u>0.4 mL</u>	<u>0.6 mL</u>
1 シリンジ中のフォンダパリヌクスナトリウム含量	<u>5.0 mg</u>	<u>7.5 mg</u>
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）	
性状	無色～微黄色の澄明～ほとんど澄明の液	
pH	5.0～8.0	
浸透圧比*	約 1	

*生理食塩液に対する比

【効能・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。

【用法・用量】

通常、成人には、フォンダパリヌクスナトリウムとして以下の用量を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強く、薬効をモニタリングする指標とはならないので、臨床症状を注意深く観察し、出血等がみられた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと（「薬効薬理」の項参照）。

【使用上の注意】

1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 出血する可能性が高い患者（出血傾向のある患者、消化管潰瘍の患者、頭蓋内出血後又は脳脊髄や眼の手術後日の浅い患者等）[出血を生じるおそれがある。]
- (2) 体重40kg未満の患者 [国内臨床試験において使用経験がほとんどない。低体重の患者では出血の危険性が増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、出血の危険性が増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、出血の危険性が増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]

2.重要な基本的注意

- (1) 本剤の使用にあたっては、個々の患者の出血リスク、体重、年齢、症状（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ので、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）。

3.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。

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。

4.副作用

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）。

(1) 重大な副作用

出血：出血（15.0%）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。

(2) 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。

	4%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	瘙癢
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。

5.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。

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¹⁾。]
- (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。]

7.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）。

8.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。

9.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。

【薬物動態】**1.血中濃度**

健康成人にフォンダパリヌクスナトリウム 0.75、2.5、8mg を単回皮下投与した時の薬物動態パラメータ及び血中濃度推移は以下のとおりであった。フォンダパリヌクスは皮下投与後速やかに吸収され、投与後約2時間で最高血中濃度に達し、消失半減期は約14～17時間であった（表-1）。

表-1 単回皮下投与した時の薬物動態パラメータ

投与量	C _{max} (mg/L)	t _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (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

Mean±SD、n=6、t_{max}：中央値（範囲）、注1)算出できず、注2)n=5

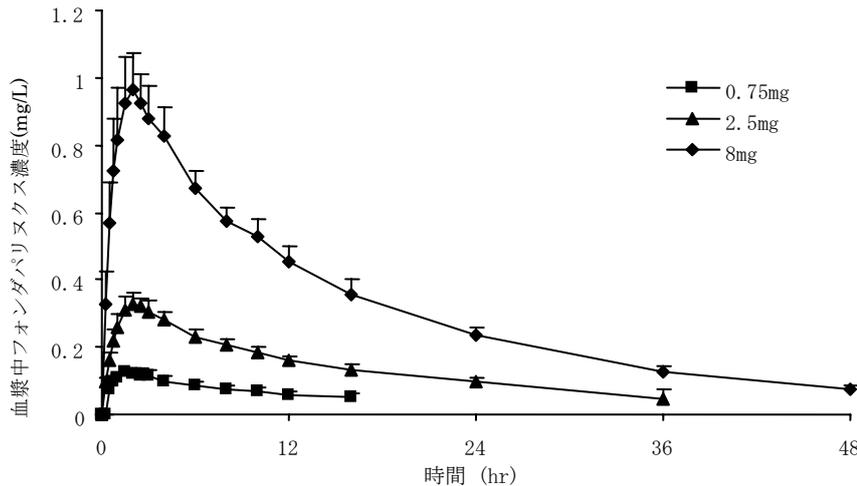


図-1 単回皮下投与した時の血中フォンダパリヌクス濃度推移 (Mean±SD、n=6)

フォンダパリヌクスナトリウム 0.75～8mg の単回皮下投与において、フォンダパリヌクスの薬物動態はほぼ線形性を示した。また、高齢者に 1 日 1 回反復皮下投与した結果、フォンダパリヌクスは投与 3 日目に定常状態に到達し、反復投与による薬物動態の変化はみられなかった。

急性肺血栓塞栓症患者及び急性深部静脈血栓症患者にフォンダパリヌクスナトリウム 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、 $0.485 \pm 0.164 \text{mg/L}$ 及び $1.183 \pm 0.326 \text{mg/L}$ (Mean ± SD : 病態別、投与量別のデータを併合) であった。

なお、急性肺血栓塞栓症患者及び急性深部静脈血栓症患者 (体重 100kg 超) 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 (外国人データ)。

2.代謝・排泄

フォンダパリヌクスナトリウムは皮下投与後、投与量の大部分が未変化体のまま尿中に排泄される。健康成人に単回皮下投与した時の投与後 120 時間までのフォンダパリヌクスの尿中排泄率 (投与量に対する%) は、約 80% であった。

下肢整形外科手術施行患者を対象とした海外臨床試験における母集団薬物動態解析の結果、フォンダパリヌクスの全身クリアランスは体重の低下に伴って低下する傾向がみられた。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*)²⁾。

3.腎障害患者における薬物動態 (外国人データ)

腎障害患者にフォンダパリヌクスナトリウム 4mg を単回静脈内投与*した結果、クレアチニンクリアランスの低下に伴いフォンダパリヌクスの AUC_{0-∞}が増加し、消失半減期は延長した (表-2)。

表-2 4mg 単回静脈内投与時の腎機能別の薬物動態パラメータ

クレアチンクリアランス(mL/min) (被験者数)	>90 (n=5)	61-90 (n=5)	31-60 (n=5)	10-30 (n=5)
C _{max} (mg/L)	0.914±0.207	1.063±0.240	1.052±0.179	1.009±0.175
AUC _{0-∞} (mg·hr/L)	7.6±1.2	11.5±2.0	18.3±4.7	43.8±8.7
t _{1/2} (hr)	13.1±3.6	17.9±0.94	28.7±7.5	71.5±11.7
CL (mL/min)	7.82±1.21	5.22±1.15	3.35±0.85	1.37±0.29
CL _r (mL/min)	5.51±0.54	3.77±1.24	2.16±0.59	0.54±0.27

Mean ± SD

*承認の用法は皮下投与である。

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、深部静脈血栓症患者の成績でも同様に、クレアチニンクリアランス50mL/min以上80mL/min未満の患者及び30mL/min以上50mL/min未満の患者の全身クリアランスは、80mL/min以上の患者に比べ、21%及び35%減少した。なお、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。

4.肝障害患者における薬物動態（外国人データ）

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

5.高齢者における薬物動態

高齢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薬物動態は、健康成人とほぼ類似していた。

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。

7.その他の薬物速度論的パラメータ

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絶対的生物学的利用率は101%であった。

臨床血中濃度（2µg/mL以下）での血漿蛋白結合率は97～98.6%であり、フォンダパリヌクスは主に血漿中のアンチトロンビンIII（ATIII）と結合した³⁾。

【臨床成績】

(1) 急性肺血栓塞栓症患者における成績（オープンラベル試験）

血行動態の安定している急性肺血栓塞栓症患者41例を対象に、初期治療として、フォンダパリヌクスナトリウム（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回皮下投与又は未分画ヘパリン（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、フォンダパリヌクスナトリウム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、症候性の静脈血栓塞栓症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。

フォンダパリヌクスナトリウム群19例、未分画ヘパリン群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) 急性深部静脈血栓症患者における成績（オープンラベル試験）

急性深部静脈血栓症患者39例を対象に、初期治療として、フォンダパリヌクスナトリウム（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回皮下投与又は未分画ヘパリン（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、フォンダパリヌクスナトリウム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、症候性の静脈血栓塞栓症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。

フォンダパリヌクスナトリウム群15例、未分画ヘパリン群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。

【薬効薬理】

1. 静脈血栓症モデルに対する効果

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. 作用機序

フォンダパリヌクスはATIIIに高親和性に結合し、ATIIIの抗第Xa因子活性を顕著に増強させる⁴⁾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、ATIIIの抗トロンビン活性をほとんど増強しない⁴⁾。

3. 止血に及ぼす影響

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。

4. HIT 抗体との交差反応性

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

5. 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、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(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。

【有効成分に関する理化学的知見】

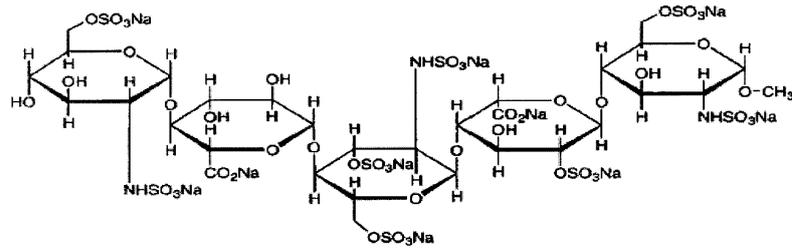
一般名：フォンダパリヌクスナトリウム (Fondaparinux Sodium)

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

分子式：C₃₁H₄₃N₃Na₁₀O₄₉S₈

分子量：1728.08

構造式：



性状：白色の粉末である。

【取扱い上の注意】

内容液に着色や浮遊物等の異常が認められないことを確認すること。

【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

【主要文献】

- 1) Lagrange, F., et al.: *Thromb Haemost*, **87**, 831-835 (2002)
- 2) Lieu, C., et al.: *Clin Pharmacokinet*, **41**, 19-26 (2002)
- 3) Paolucci, F., et al.: *Clin Pharmacokinet*, **41**, 11-18 (2002)
- 4) Olson, S. T., et al.: *J Biol Chem*, **267**, 12528-12538 (1992)

【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15

カスタマー・ケア・センター

TEL: 0120-561-007 (9:00~18:00/土日祝日及び当社休業日を除く)

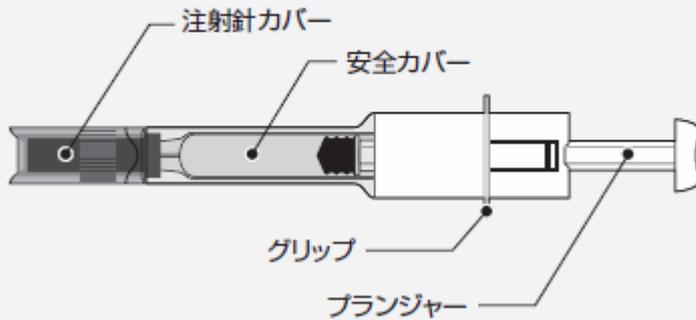
FAX: 0120-561-047 (24 時間受付)

アリクストラの使用にあたって

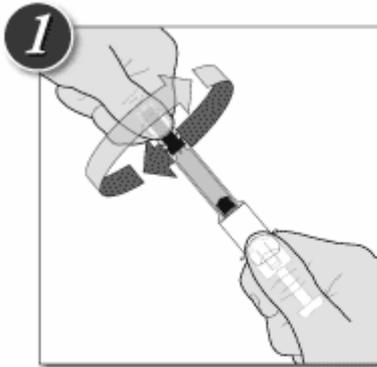
皮下注射以外の目的で使用しないで下さい

アリクストラは、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、使用後の針刺し事故を防止するための安全装置が付いています。使用にあたっては「適用上の注意」及び「取扱い上の注意」の項を参照して下さい。

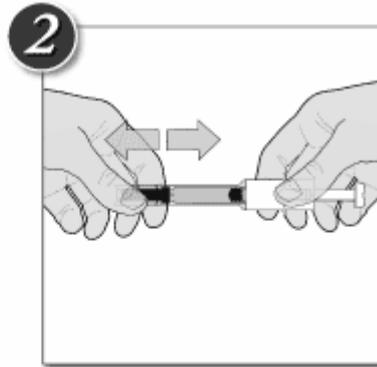
安全装置付きプレフィルドシリンジの各部の名称



安全装置付きプレフィルドシリンジの使い方



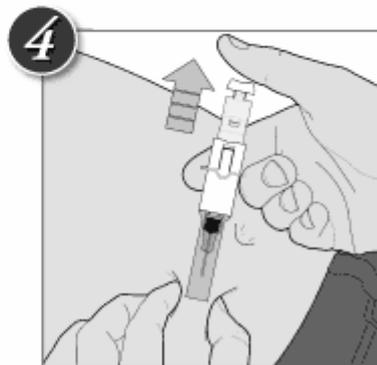
片方の手でシリンジ部分を固定し、もう一方の手で注射針カバーを回します。



注射針カバーをシリンジからまっすぐに引き離して取り外します。



まっすぐに押し込む
注射部位を親指と人差し指でつまみ、注射針全体を刺入します。プランジャーをまっすぐに止まるまでしっかりと押し込み、シリンジ内の薬液がすべて注入されたことを確認します。



プランジャーから指を離すと、自動的にプランジャーが持ち上がり(カチッという音がします)、注射針が安全カバーに格納されます。

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15

<http://www.glaxosmithkline.co.jp>

®登録商標

1.8.2. 効能・効果及びその設定根拠

1.8.2.1. 効能・効果

急性肺血栓塞栓症及び急性深部静脈血栓症の治療

1.8.2.2. 設定根拠

急性肺血栓塞栓症（以下、PE）は死亡率の高い重篤な疾患である。国内の調査によると、その死亡率は14%であり[Nakamura, 2001]、死亡例の40%以上が発症から1時間以内の突然死であったと報告されている[Ota, 2002]。一方、深部静脈血栓症（以下、DVT）は、下腿（遠位部）に限局する限り重篤化しないが、中枢側（近位部）に伸展すると、PEを生じやすく致命的イベントの発症につながる可能性が高いとされている[肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症(静脈血栓塞栓症)予防ガイドライン作成委員会, 2004]。

しかしながら、通常、無症候性に推移する遠位部のDVTも、その治療が不十分な場合には20～30%の症例で近位側に伸展することが知られており[Kakkar, 1969; Hull, 1979; Lagerstedt, 1985]、症候性DVTでは5日以内に近位側に伸展することが報告されている[安藤, 2004; Huisman, 1986]。このことから、発現部位にかかわらずDVTもPEと同様に早期より十分な治療を行う必要があると考えられている[安藤, 2004]。

PEの塞栓源のほとんどは下肢あるいは骨盤内に生じたDVTであることから、両者の合併頻度は高い[肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症(静脈血栓塞栓症)予防ガイドライン作成委員会, 2004]。国内および海外の報告では、PE患者の5～8割にDVTが認められており[Sandler, 1989; Hull, 1983]、DVT患者の5～6割にもPEが認められている[Huisman, 1989; Moser, 1994; 吉村, 2005]。国内で実施した臨床試験（AR3106206試験、AR3111436試験）でも、急性PE患者の約6割にDVTが合併し、急性DVT患者の約5割にPEが合併していることが診断され、これまでの報告とも一致していた。

以上のとおり、急性PEと急性DVTは一つの連続した病態（静脈血栓塞栓症、VTE）として捉え、早期より十分な治療を行う必要があると考える。

1.8.2.2.1. 急性PEに対する治療

治療法の選択

「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」（以下、国内ガイドライン）[安藤, 2004]では、「急性PEの治療は、まずその重症度により分けて考える」とされている。急性PEの重症度分類は、2000年にEuropean Society of Cardiology（ESC）が提唱した分類が国内でも用いられている（2.5.1.1.5.参照）。これによると、患者の血行動態および右心負荷の有無によって、重症度の高い順から、広汎型（Massive）、亜広汎型（Submassive）、非広汎型（Non-massive）に分類される。国内ガイドラインでは、急性PEの診断によって治療方針を決定する基本的なアプローチが例示されており、ショック、循環状態および出血のリスクなどにより治療法が選択される（表1.8.2-1）。

表 1.8.2-1 急性 PE の診断に応じた治療法

ショック	循環状態	付加的リスク	治療法	区分
あり	循環虚脱・ 心肺停止あり	—	PCPS 後、外科的血栓摘出術	1
		手術の高リスク	PCPS 後、カテーテル・インターベンション	2
	循環虚脱・ 心肺停止なし	出血の高リスク	カテーテル・インターベンション	3
		—	血栓溶解療法と抗凝固薬の併用	4
なし	右心機能不全あり	—	抗凝固薬	5
		出血の高リスク		6
	右心機能不全なし	—	7	

(国内ガイドライン図 5 より作成)

心肺停止状態にある最も重症な急性 PE では、速やかな経皮的な心肺補助装置 (PCPS) の施行下にて、外科的血栓摘出術、またはカテーテル・インターベンションが行われる (区分 1～2) また、ショック (循環虚脱) が認められる患者には血栓溶解薬が選択されるが、出血リスクが高い患者では血栓溶解薬は禁忌であるため、カテーテル・インターベンションが選択される (区分 3～4)。

ショックを認めない Submassive の急性 PE に対しては薬物療法が治療の中心となる (区分 5～6)。右心機能不全 (右心負荷) を有する患者で出血リスクが高くはない患者には、血栓溶解療法と抗凝固薬による併用治療が行われる (区分 5)。血栓溶解薬の適応となる患者は、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、および正常血圧であるが右心機能不全を有する患者であるとされている。なお、右心機能不全があっても出血リスクが高い患者に対しては、抗凝固薬単独による治療対象となる (区分 6)。

右心機能不全のない急性 PE に対して血栓溶解薬は推奨されず、抗凝固薬単独で治療される (区分 7)。国内においては、未分画ヘパリン (以下、UFH) のみが初期治療薬として使用可能であり、標準的に使用されている。

抗凝固薬の使用法

急性 PE に対する初期治療において、標準的に使用される抗凝固薬は UFH である。その機序は、肺動脈血栓における二次血栓の形成抑制および塞栓源となる静脈血栓の伸展予防であると考えられている [山田, 2008]。抗凝固薬による有効性は明確に示されており、海外の急性 PE に対する無作為化試験の結果、UFH による抗凝固療法を行った 16 例に再発や死亡例がなかったのに対して、抗凝固療法を行わなかった 19 例に死亡が 5 例 (26.3%)、再発が 5 例 (26.3%) 認められた [Barritt, 1960]。また、国内の後ろ向きの検討でも、UFH の使用の有無により死亡率の有意な差が認められている [Ota, 2003]。このことから、国内でも海外でも、UFH は禁忌でない限り使用することが推奨されている [安藤, 2004; Jack, 2008]。

肺塞栓症研究会による最近の調査では、国内の急性 PE 患者の 9 割以上で UFH が使用されている [山田, 2007]。UFH の使用法は、初回に 5000 IU を静脈内投与し、その後、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) をコントロール値の 1.5～2.5 倍に調整するのが一般的である。UFH の投与に続いてワルファリンが併用投与され、プロトロンビン時間の国際標準

化比（以下、PT-INR）が至適治療域（2.0～3.0）に達した時点でUFHは中止される（初期治療終了）。国内ではワルファリンの治療域が海外に比べてやや低く（PT-INR値として1.5～2.5）設定されることが多いが、これを裏付けるエビデンスはないとされる。ワルファリンによる治療期間は少なくとも3ヵ月（血栓の既往などがある患者では6ヵ月以上）が必要であるとされている。[安藤, 2004]

このように、血行動態が不安定な急性PEに対しては、早期に抗凝固薬を投与開始し、継続することにより、治療目標である症候性VTEの再発抑制が達成できると考えられている。

1.8.2.2.2. 急性DVTに対する治療

DVTに対する治療法は、合併するPEの有無や重症度を鑑みて選択される。先述したとおり、PEを合併しない急性DVT患者に対する治療も、血行動態が安定している急性PEに対する治療と同様であり、基本的には抗凝固薬のみ（初期治療時のUFHおよび継続治療時のワルファリン）による治療が行われる。また、DVTの重症度による治療法の違いは特になく、無症状のDVTであっても、浮遊型の大きな血栓の場合には肺動脈に流入して重篤なPEを引き起こす可能性が高いことから積極的な治療が必要である。

2010年1月に国内ガイドラインの改訂版が公表された（2010年2月現在、日本循環器学会のホームページでのみ公表）[安藤, 2009]。改訂版において例示された治療アルゴリズム（[安藤, 2009]の図7）でも、これまでのガイドラインと同様に急性PEの重症度に応じて治療法が選択される。すなわち、急性PEが診断された時点で抗凝固療法を開始し、循環虚脱状態の場合にはPCPSの使用を検討するとともに、外科的血栓摘除術、カテーテル治療または血栓溶解療法が使用される（上記の区分1～4に相当）。また、右心機能障害がみられる場合には、出血リスクの有無によって抗凝固療法単独、カテーテル治療または血栓溶解療法が使用される（区分5～6に相当）。一方、右心機能障害がない場合は、抗凝固療法単独での治療が継続される（区分7に相当）。なお、DVTが併存し、これが遊離するとPEが重篤化する危険性がある場合には、下大静脈フィルターの適応が判断される。

これまでのガイドラインと比べると、右心機能障害はあるが循環虚脱状態ではない患者に対して、カテーテル治療が選択肢に加わったことが主な変更点であり、血行動態が安定した急性PEに対して抗凝固療法単独の使用が選択されることに変更はない。

1.8.2.2.3. 初期治療薬としてのFPXの位置付け

国内においてUFHの有効性および安全性に関連するエビデンスとなるような臨床成績は乏しいものの、急性PEおよび急性DVTの初期治療において標準的に使用されている。国内および海外の臨床試験成績から、FPXは血行動態が安定した急性PEに対する初期治療薬としてUFHに置き換わる抗凝固薬であると考えられる。

UFHの問題点として、通常24時間の点滴投与のために患者の自由度が制限されること、抗凝固作用の個人差が大きく、頻回の活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）測定が必要になること、ヘパリン起因性血小板減少症（以下、HIT）の可能性があるため、投与中は血小板数を毎日観察することが求められるなど[安藤, 2004]、患者のみならず多忙な医療従事者にとっても負担となっている。

一方、FPXの臨床的特長は、1日1回の皮下投与が可能であり、血液凝固モニタリングを必要としないことである。また、FPXは血小板第4因子に対してほとんど結合せず、HIT患者の血清に対しても交差反応を示さないことから、ヘパリンに比べてHITが発現するリスクが低いと考えられる。また、最近では動物由来の混入物による安全性の懸念がしばしば問題となっているが、FPXは完全化学合成品であることから、UHFおよび低分子ヘパリンとは異なり生物学的異物性の危険性はないと考える。

ただし、UFHはこれまでの豊富な臨床経験に基づき、血栓溶解薬との併用も行われている。また、急速な中和が必要な場合には、硫酸プロタミンにより中和することで外科的処置への対応も可能である。一方、FPXは硫酸プロタミンにより中和されず、健康被験者に対してFPX10 mgを投与した後に第VIIa因子製剤を追加投与した場合、速やかにFPXの抗凝固作用が阻害されることが認められているが[Bijsterveld, 2002]、患者に対する第VIIa因子製剤の使用成績はない。

FPXは急性PEおよび急性DVTに対する初期治療薬としてUFHに置き換わる抗凝固薬であり、UFHにみられる種々の問題点を解決することが期待されている。ただし、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また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ことから、効能・効果に関連する使用上の注意にその旨を記載し、注意喚起を行うことが適切であると考えられる。

1.8.2.2.4. 急性PEおよび急性DVTに対する有効性と安全性（臨床試験成績）

FPXの有効性評価

海外の症候性VTE患者約500例にUFHを投与した無作為化試験において、症候性VTEの再発頻度は4.9%であったことが報告されている[The Columbus Investigators, 1997]。一方、国内の肺塞栓症研究会による調査では、急性PE患者に治療を行った場合、5.5%（12例/219例）に再発が報告がされている[児島, 2002]。このように、UFH治療後の症候性VTEの再発頻度は国内外で同程度であることが示唆されている。

海外の急性PEに対する63123試験および急性DVTに対するEFC2441試験では、FPX群における症候性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%）に比べて非劣性であることが確認された（表1.8.2-2）。

表 1.8.2-2 症候性 VTE の再発例数 (%) : 全治療期間 [Day90 (±7) まで]
(海外試験 : All randomized patients)

申請資料 2.7.3.2.2. 表 2.7.3.2-14、表 2.7.3.2-16 を改変

63123 試験 (PE 対象)	FPX 群 (N=1103)	UFH 群 (N=1110)	群間差に対する 95% CI	P 値 ¹
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
EFC2441 試験 (DVT 対象)	FPX 群 (N=1098)	エノキサパリン群 (N=1107)	群間差に対する 95% CI	P 値 ¹
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

1 : 両側 5% の非劣性検定 (非劣性限界 : 3.5%)

n (%)

NA : 該当せず

Data Source : 5.3.5.1.4. Table (11.1.1) 1~2, Table (11.1.2.1) 1~2, 5.3.5.1.5. Table (11.1.1) 1~2, Table (11.1.2.1) 1~2

このように、海外の臨床試験では、FPX 群および対照群 (UFH または低分子ヘパリン) における症候性 VTE の再発頻度は約 4~5% 程度であり、先述した国内外で報告されている成績と同程度であった。したがって、国内の急性 PE および急性 DVT 患者に対して FPX による初期治療を行った場合、予想される治療効果 (症候性 VTE の再発頻度) もこれらの試験成績と同程度であると考えられた。

国内の急性 PE を対象とする AR3106206 試験および急性 DVT を対象とする AR3111436 試験では、FPX 群において主要評価項目である症候性 VTE の再発例はみられず、UFH と同様の有効性が確認された。両試験ともに初期治療期には無症候性 VTE の再発例はみられなかったが、継続治療期に AR3111436 試験の FPX 群に無症候性 DVT の再発が 1 例 (3.6%) に認められた (表 1.8.2-3)。

表 1.8.2-3 無症候性 VTE の再発例数 (%) : 全治療期間 [Day90 (±7) まで]
(国内試験 : Full analysis set)

申請資料 2.7.3.3.2.1.1. 表 2.7.3.3-20 を改変

AR3106206 試験 (PE 対象)	FPX 群(N=28)	UFH 群(N=10)
無症候性 VTE 計	0 [0.0, 12.3]	0 [0.0, 30.8]
無症候性 DVT のみ	0 [0.0, 12.3]	0 [0.0, 30.8]
無症候性 PE	0 [0.0, 12.3]	0 [0.0, 30.8]
AR3111436 試験 (DVT 対象)	FPX 群 (N=28)	UFH 群 (N=9)
無症候性 VTE 計	1 (3.6) [0.1, 18.3]	0 [0.0, 33.6]
無症候性 DVT のみ	1 (3.6) [0.1, 18.3]	0 [0.0, 33.6]
無症候性 PE	0 [0.0, 12.3]	0 [0.0, 33.6]

Data Source : 5.3.5.1.1. Table 7.13, 5.3.5.1.2. Table 7.13

n (%) [95%CI]

無症候性 DVT が再発した症例に関しては、FPX による初期治療期終了時には DVT の改善（縮小）が確認されていたが、初期治療開始前に診断された合併症（肺癌）に伴う骨転移が判明したため、ワルファリン単独による継続治療期移行後の 16 日目（Day23）に試験が中止され、中止時の画像検査によって無症候性 DVT の再発が認められた（2.7.3.3.2.1.1.参照）。

画像検査に基づく評価（併合解析）

急性 PE を対象とする AR3106206 試験および急性 DVT を対象とする AR3111436 試験では、肺血流シンチグラフィと造影 multi-detector row CT（MDCT）による画像検査を初期治療期の開始時、終了時および継続治療終了時（または中止時）に計 3 回実施し、画像検査に基づいた有効性評価も行った。

AR3106206 試験において、初期治療終了時における肺血流は両群ともに改善例が多く（FPX 群：78.6%、UFH 群：90.0%）、悪化例はなかった（2.5.4.4.2.参照）。

国内 2 試験の PE 症例（AR3106206 試験の全例、AR3111436 試験で組入れ時に PE を合併した症例）における造影 MDCT の画像評価による併合解析では、PE の改善例の割合（改善率）は、初期治療終了時 [Day5-10（±1）] では FPX 群 71.4%、UFH 群 76.9%であり、継続治療終了時 [Day90（±7）] では FPX 群 86.8%、UFH 群 76.9%であった（表 1.8.2-4）。

表 1.8.2-4 造影 MDCT における PE の評価（国内 PE 症例：Full analysis set）

申請資料 2.7.3.3.2.3.1. 表 2.7.3.3-29 を改変

時期	PE の評価結果		国内併合（PE 症例のみ） ¹	
			FPX 群 (N=42)	UFH 群 (N=13)
初期治療終了 (Day5-10) / 中止時	n		42	13
	PE 再発なし	改善	30 (71.4)	10 (76.9)
		不変	12 (28.6)	3 (23.1)
PE 再発あり		0	0	
継続治療終了 (Day90) / 中止時	n		38	13
	PE 再発なし	改善	33 (86.8)	10 (76.9)
		不変	5 (13.2)	3 (23.1)
PE 再発あり		0	0	

評価不能、未実施は n から除く

n (%)

1：AR3106206 試験の症例、および、AR3111436 試験のうち組入れ時に責任（分担）医師に PE ありとされた症例

Data Source：5.3.5.3.3. Table 7.1

同様に、国内 2 試験の DVT 症例（AR3111436 試験の全例、AR3106206 試験で組入れ時に DVT を合併した症例）に対する造影 MDCT の画像評価の併合解析では、DVT の改善例の割合（改善率）は、初期治療終了時では、FPX 群 57.8%、UFH 群 45.5%であった。また、継続治療終了時での改善率は、FPX 群 83.3%、UFH 群 61.5%であり、全体として FPX 群の改善率は高かった（表 1.8.2-5）。なお、専門医の治療経験でも、PE に比べて DVT の溶解には時間を要することが知られており、国内の臨床試験における画像診断でも同様の傾向が認められたが、継続治療終了時の改善率では PE に対する改善率と同程度であった。

表 1.8.2-5 造影 MDCT における DVT の評価（国内 DVT 症例：Full analysis set）

申請資料 2.7.3.3.2.3.1. 表 2.7.3.3-30 を改変

時期	DVT の評価結果		国内併合（DVT 症例のみ） ¹	
			FPX 群 (N=46)	UFH 群 (N=13)
初期治療終了 (Day5-10) / 中止時	n		45	11
	DVT 再発なし	改善	26 (57.8)	5 (45.5)
		不変	19 (42.2)	6 (54.5)
DVT 再発あり		0	0	
継続治療終了 (Day90) / 中止時	n		42	13
	DVT 再発なし	改善	35 (83.3)	8 (61.5)
		不変	6 (14.3)	5 (38.5)
DVT 再発あり		1 (2.4)	0	

評価不能、未実施は n から除く

n (%)

1: AR3106206 試験のうち組入れ時に責任（分担）医師に DVT ありとされた症例、および、AR3111436 試験の症例
Data Source: 5.3.5.3.3. Table 7.1

以上のとおり、国内 2 試験では主要評価項目とした症候性 VTE の再発例は認められず、この成績は海外の臨床試験成績から予想した範囲内であると考えられたが、造影 MDCT 画像データに基づくより詳細な PE/DVT の評価で FPX 群は UFH 群と同様に改善を示し、FPX の有効性が客観的に確認されたと考えられた。

FPX の安全性評価

海外の用量反応性試験（FPX7.5 mg 群）および第Ⅲ相試験の併合データにおいて、安全性の主要評価項目とした Major bleeding の発現頻度（初期治療期）は、FPX 推奨用量群が 1.2% であり、対照群であるエノキサパリン群および UFH 群が、それぞれ 1.2% および 1.1% であった。また、Any bleeding の発現頻度（初期治療期）では、FPX 推奨用量群が 4.3% で、エノキサパリン群および UFH 群は、それぞれ 4.2% および 6.3% であった（2.7.4.2.1.1.1.参照）。

FPX 群における有害事象の発現頻度は UFH 群に比べて低く、FPX の忍容性が確認された（2.5.5.4.2.参照）。

国内の急性 PE を対象とする AR3106206 試験では、Major bleeding の発現（初期治療期間）は認められなかったが、急性 DVT を対象とする AR3111436 試験では 1 例に胃腸出血が認められ、治験薬との関連性ありと判断された。この症例は投与開始前にも吐血して急性胃粘膜病変が疑われており、合併症などの出血リスクの影響も示唆された。

また、Minor bleeding（初期治療期間）は、国内 2 試験で 4 例 5 件（6.7%）に認められたが、いずれも非重篤の事象であり、その後回復したことが確認された。また、初期治療期間において、両試験ともに頭蓋内、後腹膜、眼球、副腎、心膜、脊椎などの臨床的に重要な部位の出血に該当する事象は認めなかった。その他、安全性プロファイルは海外の試験成績と矛盾するものではなかった。なお、AR3111436 試験の UFH 群（初期治療期）において HIT の発現が 1 例で報告されたが、FPX 群では認められなかった。

国内2試験における出血性有害事象の結果から、患者の出血リスクを適切に評価して投与することにより、良好な忍容性が維持できると考えられた。

まとめ

急性 PE および急性 DVT に対する初期治療の目的は、肺動脈の血栓に対する二次血栓の形成抑制および静脈血栓の伸展予防であり、早期より確実な初期治療を行い、引き続きワルファリンによる継続治療を行うことで、治療目標である症候性 VTE の再発を抑制することが達成できると考える。

FPX の適応と考える対象は、UFH が使用される範囲のうち、抗凝固薬の単独使用が推奨される急性 PE および急性 DVT である。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、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および安全性は確認されていないため、これらの患者については FPX の対象から除外されたと考える。FPX の臨床的位置付けは、このような対象範囲に対して UFH に置き換わる初期治療薬であることが国内外の臨床試験成績から認められており、UFH でみられる頻回の血液凝固モニタリング、HIT のリスクおよび持続静脈内投与による被験者の自由度の制限など、種々の問題点を解決することが期待されることから、急性 PE および急性 DVT 患者の治療の改善に大きく寄与するものと考えられる。

参考文献

Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism: a controlled trial. *Lancet*. 1960;1:1309-12.

Bijsterveld NR, Moons AH, Boekholdt SM, et al. Ability of recombinant factor VIIa to reverse the anticoagulant effect of the pentasaccharide fondaparinux in healthy volunteers. *Circulation*. 2002;106:2550-4.

Huisman MV, Buller HR, ten Cate JW, et al. Serial impedance plethysmography for suspected deep venous thrombosis in outpatients. *N Engl J Med*. 1986;314:823-8.

Huisman MV, Buller HR, ten Cate JW, et al. Unexpected high prevalence of silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *Chest*. 1989;95:498-502.

Hull R, Delmore T, Genton E, et al. Warfarin sodium versus low-dose heparin in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med*. 1979;301:855-8.

Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, et al. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med*. 1983;98:891-9.

Jack H, Gordon G, Gregory WA, et al. Executive Summary: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133:71S-109S.

Kakkar VV, Howe CT, Flanc C, et al. Natural history of postoperative deep-vein thrombosis. *Lancet*. 1969;2:230-2.

Lagerstedt CI, Olsson CG, Fagher BO, et al. Need for long-term anticoagulant treatment in symptomatic calf-vein thrombosis. *Lancet*. 1985;2:515-8.

Moser K, Fedullo PF, Litlejohn JK, et al. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *JAMA*. 1994;271:223-5.

Nakamura M, Fujioka H, Yamada N, et al. Clinical characteristics of acute pulmonary thromboembolism in Japan: results of a multicenter registry in the Japanese Society of Pulmonary Embolism Research. *Clin Cardiol*. 2001;24:132-8.

Ota M, Nakamura M, Yamada N, et al. Association between antithrombotic treatments and prognosis of patients with acute pulmonary thromboembolism in Japan. *Circ J*. 2003;67:612-6.

Ota M, Nakamura M, Yamada N, et al. Prognostic significance of early diagnosis in acute pulmonary thromboembolism with circulatory failure. *Heart Vessels*. 2002;17:7-11.

Sandler DA, Martin JF. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis?. *J R Soc Med.* 1989;82:203-5.

The Columbus Investigators. Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Eng J Med.* 1997;337(10):657-62.

安藤 太三, 伊藤 正明, 應儀 成二 ら. 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): Available from URL(2010.01): http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_andoh_h.pdf. 2009.

安藤 太三, 應儀 成二, 小川 聡 ら. 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. *Circulation Journal.* 2004;68(suppl.IV):1079-134.

吉村 宣彦, 堀 祐郎, 高野 徹 ら. 肺血栓塞栓症・深部静脈血栓症における肺動脈と深部静脈の同時検索. *映像情報 Medical.* 2005;37:26-9.

山田 典一, 中野 赴. 日本における肺塞栓症の現状. *Angiology Frontier.* 2007;6:125-9.

山田 典一. 肺血栓塞栓症の診断と治療. *血栓止血誌* 2008;19:29-34.

児島 正純, 池田聡司, 宮原嘉之 ら. 本邦における肺血栓塞栓症の予後について. *Therapeutic Research.* 2002;23:635-7.

肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症(静脈血栓塞栓症)予防ガイドライン作成委員会. 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症(静脈血栓塞栓症)予防ガイドライン, 第1版. *メディカルフロントインターナショナルリミテッド*. 2004:1-96.

1.8.3. 用法・用量およびその設定根拠**1.8.3.1. 用法・用量**

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

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

1.8.3.2. 設定根拠**1.8.3.2.1. 1日投与回数の設定根拠****1.8.3.2.1.1. 臨床薬理試験成績**

日本人健康成人にフォンダパリヌクスナトリウム（以下、FPX）8 mg を単回皮下投与したときの吸収は速やかであり、投与後約2時間には最高血漿中濃度（ C_{max} ）に達し、 C_{max} と $AUC_{0-\infty}$ は、それぞれ 0.971 mg/L と 16.8 mg·hr/L であった。さらに、16 mg までの単回静脈内投与における成績では、 C_{max} は高用量で用量比よりやや低い傾向がみられたものの、 AUC_{0-last} は用量に伴って増加した。また、FPX の投与後 120 時間までの累積尿中排泄率は 76～81% であり、その大部分は投与後 24 時間までに未変化体として尿中に排泄された（2.7.2.3.1.参照）。

海外の深部静脈血栓症（以下、DVT）患者を対象とする DRI2440 試験において、FPX5、7.5、10 mg を1日1回反復皮下投与したときの消失半減期（母集団薬物動態解析の推定値）は 15～17.5 時間であり、日本人健康成人に 0.75～8 mg を単回皮下投与の成績（14～17 時間）と同様であった。この試験において、定常状態の血漿中フォンダパリヌクス濃度は、おおむね用量に比例して増加し、母集団薬物動態解析にて推定された 7.5 mg 反復皮下投与時の C_{max} と $AUC_{0-\tau}$ は、それぞれ 1.27 mg/L と 19.8 mg·hr/L であった。海外の DVT 患者における血漿中濃度の推移より、FPX の反復皮下投与開始後 3 日には定常状態に達すると考えられ、これらの成績も日本人健康成人における成績と同様であった（2.7.2.3.1.参照）。

このように、FPX は皮下投与後に速やかに血中に分布すること、また、代謝されずに未変化体のまま、おもに腎から排泄されることから、フォンダパリヌクスの薬物動態は民族的な影響を受けにくいと推察された（2.5.3.2.参照）。したがって、日本人患者と欧米人患者に、5、7.5、10 mg を1日1回反復皮下投与した場合、同様の薬物動態成績が得られると考えられた（2.5.4.5.3.参照）。

1.8.3.2.1.2. 海外および国内臨床試験成績

海外においても静脈血栓塞栓症（以下、VTE）の発症抑制（予防）に対する FPX の開発が先行して開始された。股関節全置換術施行患者を対象とする開発初期の臨床試験（ACT1840 試験）では、FPX の用法として1日2回皮下投与が設定され、FPX の有効性（VTE の発生頻度）と安全性（出血性有害事象）が確認された（1.13.3.1.の 5.3.5.1.10/ref）。しかし、欧州において低分子ヘパリンの一般的な用法は1日1回投与であったこと、フォンダパリヌクスの消失半減期は比較的長いことから1日1回皮下投与した場合でも低分子ヘパ

リンと同等の効果を得ることは可能であると推察された。そのため、その後実施された下肢整形外科手術施行患者およびその他の VTE 予防に対するすべての臨床試験において FPX は 1 日 1 回皮下投与が行われた。これらの試験において FPX の有効性と安全性が確認されたことから、海外における FPX の用法はいずれも 1 日 1 回皮下投与で承認されている。

また、国内においても、下肢整形外科手術施行患者および腹部手術施行患者における VTE の予防（発症抑制）に対して、FPX 1 日 1 回皮下投与により有効性と安全性が確認され、それぞれ 2007 年 4 月と 2008 年 5 月に承認を得ている。

以上のことから、国内の急性 PE および急性 DVT に対する臨床試験でも、FPX の用法を 1 日 1 回皮下投与と設定した。

1.8.3.2.2. 用量の設定根拠

1.8.3.2.2.1. 海外用量反応性試験成績

1.8.3.2.2.1.1. 検討用量の設定

海外の DRI2440 試験では、FPX の検討用量として 5、7.5 および 10 mg の 3 用量を選択したが、血漿中フォンダパリヌクス濃度のばらつきによる有効性および安全性への影響を考慮し、対象患者の体重を 50～100 kg の範囲とした。

一般的に抗凝固薬の用量は、VTE 予防に比較して VTE 治療では高用量が使用されている[Pini, 1994]。同試験の計画に際し、FPX の予防用量の範囲は 2～4 mg と考えられたことから (ACT2545 試験：1.13.3.1.の 5.3.5.1.11/ref)、それよりやや高い 5 mg を低用量群として設定した。また、高用量群に関しては、開発初期の健康成人に対する臨床試験において、12 mg 投与例に出血時間検査の切創からの再出血がみられたことを考慮し、やや低い 10 mg を設定した[The Rembrandt Investigators, 2000]。このように設定した低用量の 5 mg および高用量の 10 mg と、その中間用量である 7.5 mg の 3 用量を FPX の検討用量とした (2.5.4.5.1.参照)。

また、FPX 群の比較対照として低分子量ヘパリンのダルテパリン群 (100 IU/kg、1 日 2 回皮下投与) を設定した。

1.8.3.2.2.1.2. 有効性評価

主要評価項目

主要評価項目である Positive Outcome 判定例 (初期治療期の肺血流シンチグラフィーおよび下肢圧迫超音波検査でいずれも悪化がみられることなく、少なくとも一方が改善を示した症例) の割合は、FPX 5 mg 群 46.4%、7.5 mg 群 49.5% および 10 mg 群 43.4% であった。本試験では、FPX の 3 用量群間において用量反応性は認められず (Cochran-Armitage 検定)、対比較でも有意差は認められなかった (Fisher の直接確率検定)。また、ダルテパリン群における Positive Outcome 判定例の割合は 46.7% であった (2.7.3.2.2.1.参照)。

副次評価項目

副次評価項目である症候性 VTE の再発頻度 (全治療期間) において、FPX の 3 用量群間に統計学的有意差は認められなかった (Fisher の直接確率検定)。ダルテパリン群における

症候性 VTE の再発頻度 (5.0%) は FPX 群 (2.4%) に比べてやや高かったが、FPX の 3 用量群とダルテパリン群との間に有意差は認められなかった。なお、FPX 5 mg 群とダルテパリン群の初期治療期において、それぞれ 2 例に症候性 VTE の発現が認められた (2.7.3.2.2.1、2.7.3.4.参照)。

その他の評価項目に関する結果は以下のとおりであった (2.7.3.2.2.1.参照)。

- ・肺血流シンチグラフィ

肺血流改善効果 (初期治療期) において、4 群間で有意差は認められなかったものの、悪化例の割合では、FPX5 mg 群 (13.1%) またはダルテパリン群 (12.1%) に比べて、7.5 mg 群 (8.1%) および 10 mg 群 (8.5%) の方が低い傾向がみられた。

また、総肺血流スコアの平均値 (初期治療期) では、FPX の 3 用量群間で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、FPX5 mg 群は 1.5 であり、7.5 mg 群の 4.8 に比べて少なかった。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。

- ・下肢超音波

DVT の改善効果 (初期治療期) では、FPX の 3 用量群間で有意な用量反応性はみられなかった。各群ともに不変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。ただし、悪化例の割合はいずれの群も少なかった。

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、FPX の 3 用量群間で有意差は認められなかった。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 [FPX 群 : -1.3 (7.5 mg 群) ~ -1.8 (5 mg 群)、ダルテパリン群 : -1.7]。

1.8.3.2.2.1.3. 安全性評価

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、FPX の 3 用量群間に有意差は認められなかった (FPX5 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、FPX10 mg 群のみに、FPX 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 (FPX5 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 (2.7.4.2.1.1.1.参照)。

有害事象

有害事象の発現頻度 (初期治療期) において、FPX 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・出血凝固障害 (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 (2.7.6.参照)。

1.8.3.2.2.1.4. 血液凝固系マーカー

血液凝固マーカーである D-ダイマーおよびトロンビン・アンチトロンビン複合体 (TAT) を Day5±1 に測定した。すべての群において D-ダイマーおよび TAT 値の顕著な低下が認められた。ただし、TAT 値の各群の比較では、FPX5 mg 群の低下量は他の用量群より小さく、7.5 mg 群および 10 mg 群の低下量はダルテパリン群と同程度以上であった (TAT の平均変化量: 5 mg 群 -5.03 µg/L、7.5 mg 群 -11.26 µg/L、10 mg 群 -12.16 µg/L、ダルテパリン群 -9.32 µg/L) (2.7.4.3.2.参照)。

1.8.3.2.2.2. 海外第Ⅲ相試験成績**1.8.3.2.2.2.1. 検討用量の設定****体重 50～100 kg の患者に対する用量**

海外の DVT 患者を対象とする DRI2440 試験において、症候性 VTE の再発頻度、肺血流の改善効果および血液凝固マーカーに基づく検討から、FPX5 mg での有効性は 7.5 mg および 10 mg に比べて十分ではなく、かつ 7.5 mg と 10 mg の有効性は標準治療薬であるダルテパリンに対して同程度以上であることが示された。一方、安全性では、FPX10 mg 投与症例において、FPX 以外の要因が考えられない Major bleeding が認められたことから、10 mg 投与時の出血性有害事象の発現リスクの上昇が懸念された。

これらのことから、海外第Ⅲ相試験 (63123 試験、EFC2441 試験) における体重 50～100 kg の患者に対する FPX の用量としては、7.5 mg が適当であると考えた (2.5.4.5.1.参照)。

体重 50 未満および 100 kg 超の患者に対する用量

DRI2440 試験において、FPX3 用量 (5 mg、7.5 mg、10 mg) が投与された患者の血漿サンプルによる母集団薬物動態解析を行った。推定した薬物動態パラメータと背景因子の関係を検討した結果、体重は有意な共変量にはならなかったが、体重増加に伴ってフォンダパリヌクスの全身クリアランス (CL/F) が増加する傾向が認められた ($r^2=0.1653$ 、 $slope=0.0029$) (2.7.2.2.1.2.3.参照)。

さらに、すでに得られていた待機的股関節全置換術施行患者における母集団薬物動態解析 (DRI2643 試験、 $n=610$) において、体重と CL/F に有意な共変量関係が認められ ($r^2=0.3853$ 、 $slope=0.0043$)、CL/F の平均値 (0.462 L/hr) からの変化率で表すと、10 kg の体重増加により CL/F は 9.3%増加すると考えられた (2.7.2.3.3.参照)。

これらの薬物動態の成績から、体重が 50～100 kg 以外の患者については FPX の用量を調節する必要があると判断し、体重 50 kg 未満および 100 kg 超の患者には、それぞれ FPX5 mg および 10 mg を投与することにより血漿中フォンダパリヌクス濃度を同程度に維持することが可能であると考えた (2.5.4.5.1.参照)。

以上より、海外第Ⅲ相試験 (63123 試験、EFC2441 試験) における FPX の用量として、体重により 5 mg (体重 50 kg 未満)、7.5 mg (体重 50～100 kg) または 10 mg (体重 100 kg 超) と設定することは適当であると判断した (2.5.4.5.1.参照)。

1.8.3.2.2.2. 有効性評価（3 試験併合データ）

海外第Ⅲ相試験では、有効性の主要評価項目とした症候性 VTE の再発頻度において、FPX の未分画ヘパリン（UFH）またはエノキサパリンに対する非劣性が検証された（63123 試験：FPX 群 3.8%、UFH 群 5.0%、EFC2441 試験：FPX 群 3.9%、エノキサパリン群 4.1%）。また、2つの海外第Ⅲ相試験と用量反応性試験（FPX7.5 mg 群、ダルテパリン群）の成績を併合したデータでは、症候性 VTE の再発頻度（全治療期間）は、FPX 推奨用量群（体重 50 kg 未満：5 mg、50～100 kg：7.5 mg、100 kg 超：10 mg）が 3.8%であり、対照薬群（ダルテパリン、エノキサパリンおよび UFH）が 4.1～5.0%であった。このことから、FPX 推奨用量における有効性は、これらの標準薬と比較して同程度であると考えた。

なお、初期治療期にみられた症候性 VTE の再発頻度で比較しても、FPX 推奨用量群（1.3%）と対照群（0.9～2.5%）は同程度であった（2.7.3.3.2.1.2.参照）。

体重カテゴリー別に症候性 VTE の再発頻度について層別解析を行った結果、体重 50 kg 未満の症例（FPX5 mg 投与例）では症候性 VTE の再発が高い頻度でみられたが、FPX 推奨用量群だけでなく対照群においても同様であった（2.7.3.4.参照）。なお、定常状態の血漿中フォンダパリヌクス濃度の分布において各体重カテゴリーで大きな違いはなかった（2.7.2.2.1.2.4.、2.7.2.2.1.2.5.参照）。

1.8.3.2.2.3. 安全性評価（3 試験併合データ）

2つの海外第Ⅲ相試験と用量反応性試験の成績を併合したデータでは、Major bleeding の発現頻度（初期治療期）は、FPX 推奨用量群が 1.2%で、対照群であるエノキサパリン群および UFH 群が、それぞれ 1.2%および 1.1%であった。また、Any bleeding の発現頻度（初期治療期）では、FPX 推奨用量群が 4.3%で、エノキサパリン群および UFH 群は、それぞれ 4.2%および 6.3%であった（2.7.4.2.1.1.1.参照）。

また、FPX 群における有害事象の発現頻度は、UFH 群に比べて低く、FPX の忍容性が確認された（2.5.5.4.2.1.参照）。

体重カテゴリー別に出血性有害事象の再発頻度について層別解析を行った結果、体重 50 kg 未満の症例（FPX5 mg 投与例）では出血性有害事象が高い頻度でみられたが、FPX 推奨用量群だけでなく対照群においても同様であった（2.7.3.4.参照）。

1.8.3.2.2.3. 国内第Ⅲ相試験成績（2 試験併合データ）**1.8.3.2.2.3.1. FPX の検討用量**

海外では、臨床試験成績などから FPX の推奨用量は患者の体重により規定した 5 mg（体重 50 kg 未満）、7.5 mg（体重 50～100 kg）または 10 mg（体重 100 kg 超）の 1 日 1 回投与とされた。

フォンダパリヌクスの薬物動態は民族的な影響を受けにくく、日本人と欧米人の健康成人および患者におけるフォンダパリヌクスの薬物動態は類似していることが認められている（2.5.4.5.3.参照）。また、日本と欧米の急性 PE および急性の DVT 治療において、抗凝固療

法に期待される治療目標および治療方法は同じであることから、国内外で FPX に期待される急性 PE および急性 DVT の治療効果および投与方法は同じであると考えられる（2.5.4.5.2.参照）。

以上の理由により、国内試験における FPX の用量は、海外と同様に 5 mg（体重 50 kg 未満）、7.5 mg（体重 50～100 kg）または 10 mg（体重 100 kg 超）が適当であると判断された（2.5.4.5.4.参照）。ただし、日本人患者における血漿中濃度を検討し、FPX の用量と有効性および安全性に関する情報を得ることとした。

1.8.3.2.2.3.2. 有効性評価

国内 2 試験（AR3106206 試験および AR3111436 試験）において、症候性 VTE の再発が認められた症例はなかったが、無症候性 VTE（DVT）の再発が AR3111436 試験の FPX 群で 1 例（3.6%）に認められた。この症例は初期治療期には DVT の改善が認められていたが、試験開始前に診断された合併症（肺癌）に伴う骨転移が判明したため、ワルファリン単独による継続治療期の 16 日目（Day23）に試験が中止され、中止時の画像検査によって無症候性 DVT の再発が認められた（2.7.3.3.2.1.1.参照）。

・肺血流シンチグラフィの結果（肺血流改善効果判定）

AR3106206 試験において、初期治療期終了時に肺血流が改善と判定された症例の割合（改善率）は、UFH 群と同様に高かった（FPX 群 78.6%、UFH 群 90.0%）。また、AR3111436 試験のうち、開始時に治験責任（分担）医師に PE（無症候性）ありとされた症例での初期治療期終了時における改善率は、FPX 群 28.6%、UFH 群 33.3%であった。両群ともに、悪化例はなかった（2.5.4.4.2.参照）。

・造影 multi-detector row computed tomography（MDCT）による PE の評価

国内 2 試験の PE 症例（AR3106206 試験の全例、AR3111436 試験のうち開始時に PE を有した症例、以下同じ）に対する、造影 MDCT による PE の評価結果では、PE が改善した症例の割合（改善率）は、初期治療期終了時には FPX 群 71.4%、UFH 群 76.9%であり、継続治療期終了時には FPX 群 86.8%、UFH 群 76.9%であった（2.5.4.4.3.参照）。

・造影 MDCT による DVT の評価

国内 2 試験の DVT 症例（AR3106206 試験のうち開始時に DVT を有した症例、AR3111436 試験の全例、以下同じ）に対する、造影 MDCT による DVT の評価結果では、DVT が改善した症例の割合（改善率）は、初期治療期終了時には FPX 群 57.8%、UFH 群 45.5%であり、継続治療期には FPX 群 83.3%、UFH 群 61.5%であった（2.5.4.4.3.参照）。

体重（用量）による層別解析

国内 2 試験の FPX 群において、体重 50 kg 未満の症例（FPX5 mg 投与例）と体重 50～100 kg の症例（FPX7.5 mg 投与例）の間で、肺血流シンチグラフィによる肺血流改善率に

明らかな差はみられなかった（初期治療終了時：58.3%、46.5%）。PE 症例の FPX 群において、体重 50 kg の症例（FPX5 mg 投与例）と体重 50～100 kg の症例（FPX7.5 mg 投与例）の間で、造影 MDCT による PE 改善率に明らかな差はみられなかった（継続治療期終了時：83.3%、87.5%）。

また、DVT 症例の FPX 群において、体重 50 kg 未満の症例（FPX5 mg 投与例）と体重 50～100 kg の症例（FPX7.5 mg 投与例）の間で、造影 MDCT による DVT 改善率に明らかな差はみられなかった（継続治療期終了時：75.0%、85.3%）（2.7.3.3.1.参照）。

以上のとおり、体重 50 kg 未満の症例（FPX5 mg 投与例）と体重 50～100 kg の症例（FPX7.5 mg 投与例）の間で、FPX 群の PE および DVT の改善率に関して、体重カテゴリー間（用量間）で明らかな差はみられなかった（2.5.4.4.4.1.参照）。

クレアチニンクリアランス（CL_{cr}）による層別解析

肺血流シンチグラフィによる肺血流改善率および造影 MDCT による PE/DVT の評価を CL_{cr}（30 mL/min 未満、30 mL/min 以上 50 mL/min 未満、50 mL/min 以上 80 mL/min 未満、80 mL/min 以上）で層別した結果、FPX 群において CL_{cr} が 30 mL/min 未満の症例のデータは得られず、30 mL/min 以上のカテゴリーでは、UFH 群と明らかな差は認められなかった（2.7.3.3.3.1.参照）。

なお、海外の試験成績において 5 mg 投与例（体重 50 kg 未満）に症候性 VTE の再発頻度が高い傾向がみられたため、国内試験の 5 mg 投与例（14 例）の背景因子と有効性の関係を検討した。その結果、全治療期間において VTE の再発例はなく、造影 MDCT による評価（Day90）では、PE 改善例は 6 例中 5 例、DVT 改善例は 8 例中 6 例であった（ベースライン時に PE/DVT がなかった症例、評価未実施例は除く）。また、初期治療期終了時（Day5-10）の肺血流改善効果判定において、肺血流改善例は 8 例中 7 例であった（ベースライン時に肺血流欠損なしの症例、評価未実施例は除く）。このように、FPX5 mg を投与された体重 50 kg 未満の症例においても、良好な有効性が認められた（2.7.3.4.参照）。

1.8.3.2.2.3.3. 安全性評価

国内 2 試験において、初期治療期に発現した Major bleeding は FPX 群の 1 例（胃腸出血）であり、Minor bleeding は FPX 群の 4 例 5 件であった。

CL_{cr} に関しては、腎機能正常例（CL_{cr}：80 mL/min 以上）で Any bleeding の発現例はなく、発現例数は少なかったが、軽度腎機能低下例（CL_{cr}：50 mL/min 以上 80 mL/min 未満）および中等度腎機能低下例（CL_{cr}：30 mL/min 以上 50 mL/min 未満）において発現頻度に違いはなかった（2.7.4.2.1.1.4.1.参照）。また、重度腎機能低下例（CL_{cr}：30 mL/min 未満）は各群 1 例と少なく、出血性有害事象の発現例はなかった。AR3111436 試験では、Major bleeding が 1 例（胃腸出血）に発現したが、この症例は FPX 投与開始前にも吐血して急性胃粘膜病変が疑われていたことから、FPX の投与に際しては、患者背景（合併症など）から出血のリスクを十分に評価する必要があると考えられた（2.7.3.4.参照）。

有害事象の発現頻度（初期治療期）は、FPX 群が 60.0%（36/60 例）、UFH 群が 75.0%（15/20 例）であった。また、その他、安全性プロファイルは海外の試験成績と矛盾するものではなかった。

これらのことから、FPX は UFH と同程度の忍容性を有すると考えられた（2.5.5.14.参照）。

1.8.3.2.2.3.4. 血液凝固系マーカー

国内 2 試験の併合データにおいて、急性 VTE の高感度マーカーであるトロンビン・アンチトロンビン複合体（TAT）の初期治療期終了時における平均値は、体重 50 kg 未満と体重 50~100 kg の症例ではほぼ同じ値を示した（体重 50 kg 未満：3.85 μ g/L、体重 50~100 kg：4.10 μ g/L）。また、海外 DRI2440 試験の FPX7.5 mg 群（体重 50~100 kg：4.7 μ g/L）と比較しても同程度まで低下しており、国内および海外の症例においても同程度の抗凝固作用を示したと考えられた（2.7.3.4.、2.7.4.3.参照）。

1.8.3.2.2.4. 国内および海外臨床試験における血漿中フォンダパリヌクス濃度の考察

国内および海外の症例において、定常状態の血漿中フォンダパリヌクス濃度を比較した結果、各用量間（体重カテゴリー間）に大きな違いは認められず、体重による偏りは認められなかった（2.7.2.3.3.参照）。

また、国内および海外の急性 PE 患者を対象とした臨床試験において、定常状態の血漿中フォンダパリヌクス濃度（投与前および投与後 1~3 時間）の分布を比較すると、国内の PE 患者（AR3106206 試験）で得られた血漿中濃度の分布およびその平均値は、海外の PE 患者（63123 試験）の結果と類似していた。また、国内の DVT 患者（AR3111436 試験）で得られた血漿中濃度の分布およびその平均値は、海外の DVT 患者（EFC2441 試験および DRI2440 試験）の結果と類似していた（2.7.2.3.2.参照）。

1.8.3.2.2.5. 特別な集団（腎機能低下例）における推奨用量の検討

海外の用量反応性試験（DRI2440 試験）において、 CL_{cr} とフォンダパリヌクスの全身クリアランス（CL/F）の関係を検討した結果、重度腎機能低下例（ CL_{cr} ：30 mL/min 未満）では腎機能正常例（ CL_{cr} ：80 mL/min 以上）に比べ CL/F が 64%減少し、血中濃度の上昇が示唆された。一方、軽度腎機能低下例（ CL_{cr} ：50 mL/min 以上 80 mL/min 未満）および中等度腎機能低下例（ CL_{cr} ：30 mL/min 以上 50 mL/min 未満）の CL/F は、腎機能正常例に比べて平均で 21%および 35%減少し、重度腎機能低下例ほどの大きな違いはみられなかった（2.7.2.3.4.1.参照）。

腎機能による FPX の用量調節の必要性を明らかにするため、海外の臨床試験（DRI2440 試験、63123 試験、EFC2441 試験）の血漿中濃度データを用いて「体重のみでの調節法」に加えて、「 CL_{cr} のみでの調節法」や、「体重と CL_{cr} での調節法」などのシミュレーションを実施した。その結果、体重での調節に加えて、 CL_{cr} も加えた調節法の AUC の予測値は、体重のみでの投与量調節の予測値と同程度であった。したがって、体重のみによる用量調節で AUC を適切にコントロールできると考えられた（2.7.2.3.4.2.2.参照）。

しかしながら、薬物動態成績のみに基づいて CL_{cr} による用量調節の必要性を判断するのは困難であることから、海外3試験の併合データを用いて、 CL_{cr} 別に症候性 VTE の再発頻度および出血性有害事象 (Major bleeding, Any bleeding) の発現頻度について層別解析を行った。その結果、 CL_{cr} が 30 mL/min 未満の症例では、30 mL/min 以上の症例に比べて、症候性 VTE の再発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。症候性 VTE の再発頻度は、対照 (エノキサパリン) 群でも同様の傾向がみられたが、出血性有害事象の発現頻度については対照群よりも高かった。このリスク・ベネフィットの評価に加えて、 CL_{cr} 30 mL/min 未満の症例数が限られていることから、海外では CL_{cr} が 30 mL/min 未満の患者への FPX の投与は禁忌とされた。なお、 CL_{cr} 30 mL/min 以上の症例においては、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 CL_{cr} の低下に伴い高くなる傾向がみられたが、対照群においても同様の傾向がみられた (2.7.3.4.参照)。

国内2試験において、重度腎機能低下例 (CL_{cr} : 30 mL/min 未満) のデータは得られなかったが、血漿中フォンダパリヌクス濃度を CL_{cr} カテゴリで層別解析した結果、 CL_{cr} 低下による薬物動態への明らかな影響は認められなかった (2.7.2.3.4.1.参照)。有効性に関して、肺血流改善効果判定および造影 MDCT による PE/DVT の評価結果を CL_{cr} 別に層別解析したところ、 CL_{cr} が 30 mL/min 以上のカテゴリでは、FPX 群における改善率は UFH 群と比べて明らかな差はみられなかった (2.7.3.3.3.1.参照)。また、安全性に関して、中等度腎機能低下例 (CL_{cr} : 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満) に対する使用経験は8例と限られていたが、これらの症例において、初期治療期の Major bleeding は認められず、Minor bleeding の発現は FPX 投与群全体 (4例) のうち1例 (CL_{cr} : 30.7 mL/min) のみであった (2.7.3.4.参照)。

以上のとおり、急性 PE および急性 DVT の治療に対しては、海外試験の併合成績や使用経験が限られることを考慮して、国内においても CL_{cr} が 30 mL/min 未満の場合は禁忌とした。また、軽度および中等度腎機能低下例 (CL_{cr} : 30 mL/min 以上 80 mL/min 未満) における FPX の用量は、腎機能正常例と同様に体重により調節することで問題はないと考えた。しかし、FPX は腎排泄型の薬剤であり、腎機能低下例では本剤の血中濃度が上昇して出血の危険性が増大する可能性も否定できない。したがって、VTE の発症抑制と同様に、「腎障害のある患者」に対しては慎重投与とし、注意喚起を行うこととした。

国内臨床試験において 100 kg を超える症例の組入れがなかったため本薬 10 mg 投与の使用経験はなかったが、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 100 kg 超の患者では体重 100 kg 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 (2.7.2.3.4.2.2.参照)。また、DRI2440 試験の CL_{cr} 別の層別集計の結果、中等度腎機能低下例では、 CL/F が 35% 減少する (2.7.2.3.4.1.参照) ことから、100 kg 超の中等度腎機能低下例に対する安全性を考慮し、「体重 100 kg 超で中等度の腎障害 (CL_{cr} : 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満) のある患者では、1日 7.5 mg への減量を考慮する」旨を用法・用量に関連する使用上の注意に記載し注意喚起することとした。

1.8.3.2.3. FPX の投与期間

初期治療期間

国内の臨床試験では、投与4日目までにプロトロンビン時間の国際標準化比（PT-INR）が治療域に達し治験薬投与終了と判断された症例はなく、約9割の症例が実施計画書において原則として規定した投与5～10日目の間に投与終了と判断された。国内2試験の併合データによる治験薬の平均投与期間は、FPX群が7.5日、UFH群が9.1日であり、投与10日目のPT-INR値には1.14～3.40の幅がみられた。このように、ワルファリンの抗凝固作用は個人差が大きく、10日目までにPT-INRが治療域に達しなかった症例も少なくなかった。国内2試験における初期治療期間の最長は、FPX群が16日、UFH群が17日であった（2.7.3.3.1.7.1.参照）。これらのことから、初期治療期間は、ワルファリンの抗凝固作用に基づいて症例ごとに判断されるが、FPXの投与期間として5日以上は必要であると考えられた。

なお、AR3111436試験のFPX群において、初期治療期終了時の造影MDCTではDVTの縮小が確認されていたにもかかわらず、ワルファリン単独による継続治療期に無症候性DVTを再発した症例が1例（3.6%）で認められた。この症例はVTEの危険因子である悪性腫瘍（肺癌、骨転移）を合併しており、肺癌の治療に専念するため治験を中止した際の画像検査でDVTの再発が確認された。PT-INR値に基づいて投与7日目に初期治療期が終了したが、その時点では血栓の残存が認められていた。また、継続期間中のPT-INR値（1.75～2.03）は、治験実施計画書で規定した1.5以上は維持されていたが、目標値（2.0～2.5）に比べてやや低値で推移した（2.5.4.4.1.参照）。したがって、初期治療終了のタイミングは、患者ごとのVTE危険因子の強度、PT-INR値の目標値に加えて、残存する血栓のサイズなども十分に考慮する必要性があり、初期治療期間の上限を設定することは適当でないと考えた。

以上のことから、FPXの投与期間を5日間以上と設定し、用法・用量に関連する使用上の注意に以下の項目を追加した。

用法・用量に関連する使用上の注意

(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。

継続治療期間

国内ガイドライン[安藤, 2004]では、治療期間は少なくとも3ヵ月行うことが推奨されており、国内の臨床試験でも継続治療期の終了日を90日目とした。ワルファリンの投与日数の中央値（範囲）は、AR3106206試験ではFPX群89.0日（4～96日）、UFH群91.0日（86～96日）、AR3111436試験ではFPX群89.0日（4～94日）、UFH群89.0日（16～95日）であり、約8割の症例が治験実施計画書で規定したDay90（±7）まで投与された。治験薬投与終

了後の継続治療期（Day30、Day60、Day90／中止時）では、治療域でコントロールされた症例の割合は両群ともに約 60%～80%で推移した（併合データ）（2.7.3.3.1.6.1.参照）。

1.8.3.2.4. まとめ

国内の急性 PE および急性 DVT に対する臨床試験において、FPX の用法・用量は、国内外の臨床薬理試験および海外の臨床試験成績の検討により、5 mg（体重 50 kg 未満）、7.5 mg（体重 50～100 kg）または 10 mg（体重 100 kg 超）1 日 1 回皮下投与と設定した。国内の臨床試験において FPX 10 mg（体重 100 kg 超）の投与例はなかったが、薬物動態成績の検討から、体重カテゴリーによる用量調節を行うことにより、FPX の曝露量が適切にコントロールすることができると考えられた。

国内 2 試験では、有効性の主要評価項目である症候性 VTE の再発は認められなかった。この結果は、海外の試験成績から予想されたものではあるが、詳細な画像検査による評価からも急性 PE および急性 DVT に対する FPX の有効性を確認することができ、主要評価項目の成績が裏付けられた。また、安全性の主要評価項目である Major bleeding（初期治療期）は、急性 DVT 症例で 1 例（胃腸出血）にみられた。この症例は、試験開始前にも吐血がみられており、症例登録時に出血のリスクは低いと判断されていたが、FPX の投与に際しては患者ごとに合併症などの出血リスクを十分に評価する必要があると考えられた。なお、初期治療期に頭蓋内、後腹膜、眼球、副腎、心膜、脊椎などの臨床的に重要な部位の出血に該当する事象は認められなかった。これらの有効性および安全性の評価項目に関して、用量（体重カテゴリー）間による明らかな差はみられなかった。

以上の理由により、日本人の急性 PE および DVT 患者に対する FPX の用法・用量は、体重により調節した 5 mg（体重 50 kg 未満）、7.5 mg（体重 50～100 kg）または 10 mg（体重 100 kg 超）を 1 日 1 回皮下投与、投与期間は 5 日以上と設定した。

なお、体重 40 kg 未満の患者に対しては、国内の臨床試験において使用経験が少ないことから、VTE の発症抑制と同様に慎重投与とした。また、日本人患者において重度腎機能低下例（ CL_{cr} ：30 mL/min 未満）に対する FPX 投与時のデータは得られておらず、出血性有害事象の発現リスクが上昇する懸念があるため、海外と同様に投与禁忌とすることとした。その他の「腎障害のある患者」に対しては慎重投与とし、VTE の発症抑制と同様に注意喚起を行うこととした。また、国内臨床試験において 100 kg を超える症例の組入れがなかったため本薬 10 mg 投与の使用経験はなかったが、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および DRI2440 試験の CL_{cr} 別の層別集計の結果から、100 kg 超の中等度腎機能低下例に対する安全性を考慮し、「体重 100 kg 超で中等度の腎障害（ CL_{cr} ：30 mL/min 以上 50 mL/min 未満）のある患者では、1 日 7.5 mg への減量を考慮する」旨を用法・用量に関連する使用上の注意に記載し注意喚起することとした。

参考文献

Pini M, Aiello S, Manotti C, et al. Low molecular weight heparin versus warfarin in the prevention of recurrences after deep vein thrombosis. *Thromb Haemost.* 1994;72:191-7.

The Rembrandt Investigators. Treatment of Proximal Deep Vein Thrombosis With a Novel Synthetic Compound (SR90107A/ORG31540) With Pure Anti-Factor Xa Activity. . 2000;102:2726-31.

安藤 太三, 應儀 成二, 小川 聡 ら. 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. *Circulation Journal.* 2004;68(suppl.IV):1079-134.

1.8.4. 使用上の注意（案）およびその設定根拠

下線部分：2009年6月改訂（第3版）添付文書からの追記または変更箇所

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>【警告】 脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等との併用は、<u>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</u>ので、<u>行わないこと。</u></p>	脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等との併用における使用経験がなく、英国添付文書に基づき記載した。
<p>【禁忌】（次の患者には投与しないこと）</p> <p>(1) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(4) 重度の腎障害（クレアチニンクリアランス <u>30mL/min</u> 未満）のある患者 [本剤は腎臓を介して排泄されるので、血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがある（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照）。]</p>	<p>(1)～(3) 現行添付文書（2009年6月改訂、第3版）から変更なし。</p> <p>(4) 企業中核データシートに基づき、禁忌である患者のクレアチニンクリアランス値を設定した。</p>
<p>効能・効果に関連する使用上の注意</p> <p><u>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。</u></p>	国内の臨床試験において、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または血栓溶解剤の使用や肺塞栓摘出術が必要な患者への投与経験がないため追記した。
<p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>	<p>(1)～(2) 現行添付文書（2009年6月改訂、第3版）から変更なし。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>(3) <u>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。</u></p> <p>(4) <u>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。</u></p> <p>(5) <u>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）。</u></p> <p>(6) <u>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く、薬効をモニタリングする指標とはならないので、臨床症状を注意深く観察し、出血等がみられた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと（「薬効薬理」の項参照）。</u></p>	<p>(3) 投与期間について、国内臨床試験の基準を参考に設定した。また、国内の急性肺血栓塞栓症患者を対象とした臨床試験にて17日間以上、急性深部静脈血栓症患者を対象とした臨床試験にて15日間以上の投与経験がないことについて記載した。</p> <p>(4) ワルファリンカリウムの併用開始時期について、国内臨床試験の基準を参考に設定した。</p> <p>(5) 国内臨床試験において本剤10mgを投与した経験がないため記載した。</p> <p>(6) 現行添付文書（2009年6月改訂、第3版）から変更なし。</p>
<p>【使用上の注意】</p> <p>1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(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。]</p> <p>(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増大するおそれがある（「重要な基本的注意」の項参照）。]</p> <p>(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、出血の危険性が増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）。]</p> <p>(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、出血の危険性が増大するおそれがある]</p>	<p>(1)～(6) 現行添付文書（2009年6月改訂、第3版）から変更なし。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>る。]</p> <p>(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）。]</p> <p>(6)高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]</p>	
<p>2.重要な基本的注意</p> <p>(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。</p> <p>(2)本剤の全身クリアランスは体重の低下に伴って低下する傾向がみられるため、低体重の患者に投与する場合には本剤の血中濃度が上昇し、出血の危険性が增大するおそれがあるので、十分に注意すること（「慎重投与」の項参照）。</p> <p>(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）。</p> <p>(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。</p> <p>(5)ヘパリンから本剤に切り替える場合には、<u>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</u>（「臨床成績」の項参照）。</p>	<p>(1)効能追加により、現行添付文書（2009年6月改訂、第3版）の記載を整備した。</p> <p>(2)効能追加により、現行添付文書（2009年6月改訂、第3版）の記載を整備した。</p> <p>(3) (4) 現行添付文書（2009年6月改訂、第3版）から変更なし。</p> <p>(5)国内臨床試験において、ヘパリンから切り替える場合は投与間隔をあけるよう規定したため、記載した。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠						
<p>3.相互作用</p> <p>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。</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="240 607 959 1279"> <thead> <tr> <th data-bbox="240 607 564 703">薬剤名等</th> <th data-bbox="564 607 807 703">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="807 607 959 703">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="240 703 564 1279"> 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 </td> <td data-bbox="564 703 807 1279"> 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。 </td> <td data-bbox="807 703 959 1279"> 相互に抗凝固作用を増強することが考えられる。 </td> </tr> </tbody> </table>	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。	<p>現行添付文書（2009年6月改訂、第3版）から変更なし。</p>
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。					
<p>4.副作用</p> <p><u>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）。</u></p> <p><u>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）。</u></p>	<p>急性肺血栓塞栓症および急性深部静脈血栓症患者を対象として本剤の安全性を検討した国内臨床試験成績に基づき記載した。</p>						

使用上の注意（案）	設定根拠																														
<p>(1) 重大な副作用</p> <p>出血：出血（15.0%）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。</p>	<p>(1) (2)</p> <p>急性肺血栓塞栓症および急性深部静脈血栓症の治療を目的とした国内臨床試験成績における副作用の発現頻度を算出した。</p>																														
<p>(2) その他の副作用</p> <p>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。</p> <table border="1" data-bbox="231 750 949 1568"> <thead> <tr> <th></th> <th>4%未満</th> <th>頻度不明^{注)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血液</td> <td><u>血小板数増加、貧血、凝固障害</u></td> <td><u>血小板減少症、紫斑、血小板異常</u></td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td><u>肝機能障害</u></td> <td><u>高ビリルビン血症</u></td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td><u>頭痛、めまい、不安、傾眠、錯乱</u></td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td><u>低血圧</u></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td></td> <td><u>便秘、腹痛、下痢、嘔気、嘔吐、消化不良、胃炎</u></td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td><u>発疹</u></td> <td><u>瘙癢</u></td> </tr> <tr> <td>注射部位</td> <td></td> <td><u>局所反応</u></td> </tr> <tr> <td>全身症状</td> <td></td> <td><u>発熱、浮腫、胸痛、疲労、下肢痛、潮紅、失神</u></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td><u>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</u></td> </tr> </tbody> </table> <p>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。</p>		4%未満	頻度不明^{注)}	血液	<u>血小板数増加、貧血、凝固障害</u>	<u>血小板減少症、紫斑、血小板異常</u>	肝臓	<u>肝機能障害</u>	<u>高ビリルビン血症</u>	精神神経系		<u>頭痛、めまい、不安、傾眠、錯乱</u>	循環器		<u>低血圧</u>	消化器		<u>便秘、腹痛、下痢、嘔気、嘔吐、消化不良、胃炎</u>	皮膚	<u>発疹</u>	<u>瘙癢</u>	注射部位		<u>局所反応</u>	全身症状		<u>発熱、浮腫、胸痛、疲労、下肢痛、潮紅、失神</u>	その他		<u>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</u>	
	4%未満	頻度不明^{注)}																													
血液	<u>血小板数増加、貧血、凝固障害</u>	<u>血小板減少症、紫斑、血小板異常</u>																													
肝臓	<u>肝機能障害</u>	<u>高ビリルビン血症</u>																													
精神神経系		<u>頭痛、めまい、不安、傾眠、錯乱</u>																													
循環器		<u>低血圧</u>																													
消化器		<u>便秘、腹痛、下痢、嘔気、嘔吐、消化不良、胃炎</u>																													
皮膚	<u>発疹</u>	<u>瘙癢</u>																													
注射部位		<u>局所反応</u>																													
全身症状		<u>発熱、浮腫、胸痛、疲労、下肢痛、潮紅、失神</u>																													
その他		<u>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</u>																													
<p>5. 高齢者への投与</p> <p>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。</p>	<p>現行添付文書（2009年6月改訂、第3版）から変更なし。</p>																														

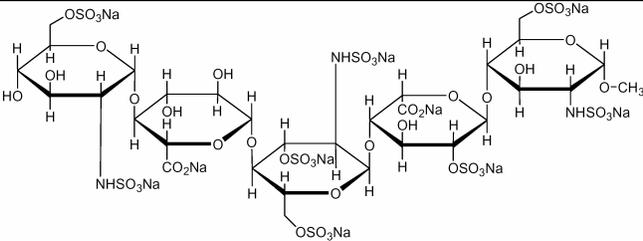
使用上の注意（案）	設定根拠
<p>6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[ヒト胎盤を用いた <i>in vitro</i> 試験では胎盤通過性はみられていないものの、妊娠ラットの反復静脈内投与試験では、わずかに胎児への移行が確認されている。]</p> <p>(2)授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[ラットにおいて乳汁への移行が報告されている。]</p>	<p>現行添付文書（2009年6月改訂、第3版）から変更なし。</p>
<p>7.小児等への投与</p> <p>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）。</p>	<p>現行添付文書（2009年6月改訂、第3版）から変更なし。</p>
<p>8.過量投与</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	<p>現行添付文書（2009年6月改訂、第3版）から変更なし。</p>
<p>9.適用上の注意</p> <p>(1)投与部位</p> <p>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。</p> <p>(2)投与时</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	<p>(1)(2)</p> <p>現行添付文書（2009年6月改訂、第3版）から変更なし。</p>

1.9. 一般的名称に係る文書

本申請は、効能・効果、用法・用量の追加に係る一部変更承認申請ならびに剤型の追加に係る承認申請であることから、該当しない。

1.10. 毒薬・劇薬などの指定審査資料のまとめ

< 現 行 >

化学名・別名	メチルオルト-(2-デオキシ-6-オルト-スルホ-2-スルホアミノ-アルファ-D-グルコピラノシル)-(1→4)-オルト-(ベータ-D-グルコピラノシルウロン酸)-(1→4)-オルト-(2-デオキシ-3,6-ジ-オルト-スルホ-2-スルホアミノ-アルファ-D-グルコピラノシル)-(1→4)-オルト-(2-オルト-スルホ-アルファ-L-イドピラノシルウロン酸)-(1→4)-2-デオキシ-6-オルト-スルホ-2-スルホアミノ-アルファ-D-グルコピラノシド (別名：フォンダパリヌクス)、その塩類及びその製剤					
構造式						
効能・効果	静脈血栓塞栓症の発現リスクの高い、次の患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制 <ul style="list-style-type: none"> ・ 下肢整形外科手術施行患者 ・ 腹部手術施行患者 					
用法・用量	通常、成人には、フォンダパリヌクスナトリウムとして2.5mgを1日1回皮下投与する。なお、腎障害のある患者に対しては、腎機能の程度に応じて1.5mg1日1回に減量する。					
劇薬等の指定	原体：該当なし、製剤：処方せん医薬品					
市販名及び有効成分・分量	原体：フォンダパリヌクスナトリウム 製剤：アリクストラ皮下注 1.5mg (1シリンジ (0.3mL) 中フォンダパリヌクスナトリウム 1.5mg 含有) アリクストラ皮下注 2.5mg (1シリンジ (0.5mL) 中フォンダパリヌクスナトリウム 2.5mg 含有)					
毒性	単回投与	概略の致死量 (mg/kg)		皮下	静脈内	
		マウス♂♀		>40	>40	
		ラット♂♀		>40	>40	
		サル♂♀		>40	-	
	反復投与	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量
		ラット	4週間	皮下	0.4, 2, 10	10
		ラット	13週間	静脈内	0.4, 2, 10	10
		サル	4週間	皮下	0.4, 2, 10	10
		サル	13週間	静脈内	0.4, 2, 10	10
						主な所見
						10mg/kg/日：投与部位血腫
						10mg/kg/日：投与部位出血及び血腫
						0.4mg/kg/日以上：可逆的な投与部位を主とした出血、血腫及び肉芽形成、APTT延長
						10mg/kg/日：貧血及びトロンビン時間延長
						0.4mg/kg/日以上：投与部位の発赤・硬結、保定、採血部位及び自傷行動による外傷部位の発赤・腫脹、APTT及びPT延長
						2mg/kg/日の♂1例：保定時外傷部位からの失血死
						2mg/kg/日以上：出血による一般状態悪化、貧血及び造血亢進

1.10. 毒薬・劇薬などの指定審査資料のまとめ

副作用	<p>静脈血栓塞栓症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静脈血栓塞栓症の発症抑制： 副作用発現率（臨床検査値異常変動を含む） 318／825 =38.5%</p> <p>副作用の種類 例数 肝機能障害 88 血小板血症 67 出血 64 貧血 37 便秘 25 等</p> <p>静脈血栓塞栓症の発現リスクの高い、腹部手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制： 副作用発現率（臨床検査値異常変動を含む） 13／78 =16.7%</p> <p>副作用の種類 例数 出血 4 肝機能障害 3 発疹 3 発熱 1 フィブリンDダイマー増加 1 麻痺性イレウス 1 抑うつ症状 1</p>
会社	グラクソ・スミスクライン株式会社 製剤：輸入

< 追加 >

化学名 ・別名															
構造式															
効能・効果	<p>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</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 下肢整形外科手術施行患者 ・ 腹部手術施行患者 <p><u>急性肺血栓塞栓症及び急性深部静脈血栓症の治療</u></p> <p>(下線部：追加)</p>														
用法・用量	<p>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</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>下肢整形外科手術施行患者</u> ・ <u>腹部手術施行患者</u> <p>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。</p> <p><u>急性肺血栓塞栓症及び急性深部静脈血栓症の治療</u></p> <p>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。</p> <p><u>体重 50kg 未満：5mg、体重 50～100kg：7.5mg、体重 100kg 超：10mg</u></p> <p>(下線部：追加)</p>														
劇薬等の指定*	原体：該当なし、製剤：処方せん医薬品														
市販名及び 有効成分・ 分量	<p>原体：フォンダパリヌクスナトリウム</p> <p>製剤：アリクストラ皮下注 1.5mg (1 シリンジ (0.3mL) 中フォンダパリヌクスナトリウム 1.5mg 含有)</p> <p>アリクストラ皮下注 2.5mg (1 シリンジ (0.5mL) 中フォンダパリヌクスナトリウム 2.5mg 含有)</p> <p><u>アリクストラ皮下注 5mg (1 シリンジ (0.4mL) 中フォンダパリヌクスナトリウム 5.0mg 含有)</u></p> <p><u>アリクストラ皮下注 7.5mg (1 シリンジ (0.6mL) 中フォンダパリヌクスナトリウム 7.5mg 含有)</u></p> <p>(下線部：追加)</p>														
毒性															
副作用	<p>急性肺血栓塞栓症及び急性深部静脈血栓症の治療：</p> <p>副作用発現率 (臨床検査値異常変動を含む) 13/60 =21.7%</p> <table> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th> <th>例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>出血</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>肝機能障害</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>凝固障害</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>血小板数増加</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>発疹</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>貧血</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table>	副作用の種類	例数	出血	9	肝機能障害	2	凝固障害	1	血小板数増加	1	発疹	1	貧血	1
副作用の種類	例数														
出血	9														
肝機能障害	2														
凝固障害	1														
血小板数増加	1														
発疹	1														
貧血	1														
会社															

* 新薬承認情報提供時に追記

1.12. 添付資料一覧

1.12.1. 添付資料一覧

同一資料を複数の項目で引用する場合には、添付資料番号欄にその他引用する資料番号をすべて併記し、実際に資料を添付する資料番号に下線を付した。参考資料には資料番号の末尾に「/ref」を付記した。添付資料はすべて社内資料を用いているため、著者欄は削除した。

第3部（品質に関する文書）							
添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価 /参考
3	—	Arixtra sc Injection 5mg, Arixtra sc Injection 7.5mg Quality	19■■年■月 ～20■■年■月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価

第5部（臨床試験報告書）							
添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	試験実施施設 /治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 /参考
5.3.1.4.1	AL-3199-G	The Validation of Method for the Determination of GSK576428 Concentration by Measuring its anti- Xa Activity in Human Plasma (range 2-80 ng/mL) using Spectrophotometer	20■■年■月 ～20■■年■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	社内資料	評価
5.3.3.2.1 <u>5.3.5.1.1</u>	AR3106206	GSK576428 (フォンダパリヌクスナトリウム) の急性肺血栓塞栓症 (PE) に対する臨床評価	2007年7月 ～2008年12月	グラクソ・ スミスクライン 株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.3.2.2 <u>5.3.5.1.2</u>	AR3111436	GSK576428 (フォンダパリヌクスナトリウム) の急性深部静脈血栓症 (DVT) に対する臨床評価	2008年6月 ～2009年11月	グラクソ・ スミスクライン 株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.3.2.3 <u>5.3.5.1.3</u>	DRI2440	A Multicentre, Randomized, Double-Blind, Dose Ranging Study of ■■■31540/■■■90107A in the Initial Treatment of Symptomatic Proximal Deep Vein Thrombosis (DVT)	1997年3月 ～1998年8月	■■■■■■■■■■	海外	社内資料	評価

添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	試験実施施設 ／治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 ／参考
5.3.3.2.4 <u>5.3.5.1.4</u>	63123	A multicentre, randomized, open-label study comparing the efficacy and safety of once daily (o.d.) ■■■31540/■■■90107A versus adjusted dose intravenous (IV) unfractionated heparin (UFH) in the initial treatment of acute symptomatic pulmonary embolism (PE)	2000年5月 ～2002年6月	■■■■■	海外	社内資料	評価
5.3.3.2.5 <u>5.3.5.1.5</u>	EFC2441	A multicentre, randomized, double-blind study comparing the efficacy and safety of once daily (o.d.) ■■■31540/■■■90107A versus twice daily (b.i.d.) enoxaparin in the initial treatment of acute symptomatic deep vein thrombosis (DVT)	2000年4月 ～2001年10月	■■■■■	海外	社内資料	評価
5.3.3.5.1	DRI2440	A Multicentre, Randomized, Double-Blind, Dose Ranging Study of ■■■31540/■■■90107A in the Initial Treatment of Symptomatic Proximal Deep Vein Thrombosis (DVT) Appendix 13.5.3 Population Pharmacokinetic Analyses and Report Appendix 13.5.4 Relationships Between Individual Pharmacokinetic Parameters and Main Safety and Efficacy Outcomes	—	■■■■■	海外	社内資料	評価
<u>5.3.5.1.1</u> 5.3.3.2.1	AR3106206	GSK576428 (フォンダパリヌクスナトリウム)の急性肺血栓塞栓症(PE)に対する臨床評価	2007年7月 ～2008年12月	グラクソ・スミスクライン株式会社	国内	社内資料	評価
<u>5.3.5.1.2</u> 5.3.3.2.2	AR3111436	GSK576428 (フォンダパリヌクスナトリウム)の急性深部静脈血栓症(DVT)に対する臨床評価	2008年6月 ～2009年11月	グラクソ・スミスクライン株式会社	国内	社内資料	評価
<u>5.3.5.1.3</u> 5.3.3.2.3	DRI2440	A Multicentre, Randomized, Double-Blind, Dose Ranging Study of ■■■31540/■■■90107A in the Initial Treatment of Symptomatic Proximal Deep Vein Thrombosis (DVT)	1997年3月 ～1998年8月	■■■■■	海外	社内資料	評価
<u>5.3.5.1.4</u> 5.3.3.2.4	63123	A multicentre, randomized, open-label study comparing the efficacy and safety of once daily (o.d.) ■■■31540/■■■90107A versus adjusted dose intravenous (IV) unfractionated heparin (UFH) in the initial treatment of acute symptomatic pulmonary embolism (PE)	2000年5月 ～2002年6月	■■■■■	海外	社内資料	評価
<u>5.3.5.1.5</u> 5.3.3.2.5	EFC2441	A multicentre, randomized, double-blind study comparing the efficacy and safety of once daily (o.d.) ■■■31540/■■■90107A versus twice daily (b.i.d.) enoxaparin in the initial treatment of acute symptomatic deep vein thrombosis (DVT)	2000年4月 ～2001年10月	■■■■■	海外	社内資料	評価
5.3.5.3.1	—	Common Technical Document (m2.5 Clinical Overview / m2.7 Clinical summary) for MAA	—	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価

添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	試験実施施設 ／治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 ／参考
5.3.5.3.2	—	GSK576428 (フォンダパリヌクスナトリウム) 治療申請のためのCTD集計解析報告書(国内臨床試験の併合を含めた集計解析)	—	グラクソ・スミスクライン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.5.3.3	—	GSK576428 (フォンダパリヌクスナトリウム) 治療申請のための [REDACTED]	—	グラクソ・スミスクライン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.6.1/ref	—	Fondaparinux Periodic Safety Update Report([REDACTED])	—	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考

1.12.2. 提出すべき資料がない項目一覧

第4部 非臨床試験報告書

第5部のうち、以下の項目

- 5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書
- 5.3.1.2 比較BA試験および生物学的同等性 (BE) 試験報告書
- 5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書
- 5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
- 5.3.3.1 健康被験者におけるPKおよび初期忍容性試験報告書
- 5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書
- 5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書
- 5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書
- 5.3.5.2 非対照試験報告書
- 5.3.5.4 その他の試験報告書