

－医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。－

## 新医薬品の「使用上の注意」の解説

合成 Xa 阻害剤

指定医薬品 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）

**アリクストラ<sup>®</sup>皮下注1.5mg**

**アリクストラ<sup>®</sup>皮下注2.5mg**

**Arixtra<sup>®</sup> Injection**

フォンダパリヌクスナトリウム注射液

### 【警告】

脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等との併用により、穿刺部位に血腫が生じ、神経の圧迫による麻痺があらわれるおそれがある。併用する場合には神経障害の徴候及び症状について十分注意し、異常が認められた場合には直ちに適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）

### 【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

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

## はじめに

アリクストラ<sup>®</sup>（一般名：フォンダパリヌクスナトリウム）は、血液凝固第Xa因子を選択的に阻害することにより血栓形成抑制作用を発現する新しいタイプの抗凝固剤です。本剤は、アンチトロンビンⅢ（ATⅢ）に選択的かつ特異的に結合し、抗第Xa因子活性を増強させることにより、トロンビン生成を阻害しフィブリン形成を抑制します。

本剤は、2001年12月に米国で初めて承認された後、欧州をはじめ、世界65ヵ国以上で股関節骨折手術、膝関節全置換術（TKR）及び股関節全置換術（THR）などの下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の予防薬として承認されています（2007年4月現在）。また、第7回米国胸部疾患学会（ACCP）で公表された静脈血栓塞栓症の予防に係るガイドラインにおいて、本剤は下肢整形外科手術のTKR、THR及び股関節骨折手術の全てに対して推奨されている薬剤です。

国内においては、日本サノフィ社（現サノフィ・アベンティス社）により臨床試験が開始され、日本オルガノン社との共同開発が進められました。その後、グラクソ・スミスクライン社が開発を引き継ぎ、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として本剤の有用性が確認され、承認を取得しました。

本冊子では、本剤の使用に際しての注意事項等を製品添付文書の「使用上の注意」の項目に応じて解説致しました。

本解説書が本剤の適正使用の一助となれば幸甚です。

## 目次

効能・効果／用法・用量	1
警告	2
禁忌	4
用法・用量に関連する使用上の注意	14
使用上の注意	
1. 慎重投与	24
2. 重要な基本的注意	32
3. 相互作用	36
4. 副作用	38
5. 高齢者への投与	46
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	48
7. 小児等への投与	50
8. 過量投与	50
9. 適用上の注意	52
参考（整形外科手術後の静脈血栓塞栓症のリスクレベル分類）	54
参考資料（アリクストラ®皮下注取り扱い説明書）	55
参考文献	56

## **【効能・効果】**

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

## **【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。

## 【警 告】

脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等との併用により、穿刺部位に血腫が生じ、神経の圧迫による麻痺があらわれるおそれがある。併用する場合には神経障害の徴候及び症状について十分注意し、異常が認められた場合には直ちに適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）

### ⇒ 警告

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

本剤の使用が予想される患者集団（下肢整形外科手術施行患者）においては、脊椎・硬膜外麻酔を併用する患者が多いと考えられたため、警告として強く注意喚起を行いました。併用する場合には神経障害の徴候及び症状について十分注意し、異常が認められた場合には直ちに適切な処置を行うなど、注意して投与してください。

なお、国内臨床試験においては、硬膜外カテーテルを本剤の初回投与の少なくとも 2 時間前までに抜去することと定めていました。また、本剤の初回投与後に硬膜外カテーテルを留置した症例はなく、初回投与前にカテーテルを留置していた症例において、脊椎または硬膜外に血腫を生じた症例は認められておりません。本剤投与とカテーテル抜去のタイミング等については「用法・用量に関連する使用上の注意」の項（p.16）もあわせてご参照ください。

**【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

## ⇒ 禁忌 (1)

医薬品全般に対する一般的な注意事項です。

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

### <本剤の成分>

本剤には、有効成分及び添加物として次の成分が含まれている。

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

**【禁忌】**（次の患者には投与しないこと）

(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。]

### ⇒ 禁忌 (2)

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

**【禁忌】**（次の患者には投与しないこと）

(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。]

### ⇒ 禁忌 (3)

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

#### <感染性心内膜炎>

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

(標準感染症学 第2版, 医学書院より抜粋)

**【禁忌】**（次の患者には投与しないこと）

- (4)重度の腎障害（クレアチニンクリアランス 20mL/min 未満）のある患者〔本剤は腎臓を介して排泄されるので、血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがある（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照）。〕

### ⇒ 禁忌 (4)

本剤は主として腎臓から排泄されます。海外の薬物動態試験においては、クレアチンクリアランスの低下に伴い、本剤の AUC が増加し、消失半減期の延長がみられており (p.12 表 1 参照)、腎障害患者に投与した場合、血中濃度が上昇し出血の危険性が增大するおそれが考えられます。

海外臨床試験においては、クレアチンクリアランスの低下に伴い Major bleeding (定義については p.40 参照) の発現頻度が上昇する傾向がみられています (p.13 表 2 参照)。一方、国内臨床試験においては、クレアチンクリアランスが 20mL/min 未満の患者への使用経験はほとんどなく、安全性は確認されておりません。

したがって、クレアチンクリアランス 20mL/min 未満の重度の腎障害患者への投与は禁忌としました。

なお、クレアチンクリアランスが 20mL/min 以上の患者への投与については、「用法・用量に関連する使用上の注意」(p.20)、「慎重投与」(p.26) の項をご参照ください。

＜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、クレアチンクリアランスの低下に伴いフォンダパリヌクスの AUC<sub>0-∞</sub>が増加し、消失半減期は延長した。

表 1 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) (n=被験者数)	>90 (n=5)	61-90 (n=5)	31-60 (n=5)	10-30 (n=5)
C <sub>max</sub> (mg/L)	0.914±0.207	1.063±0.240	1.052±0.179	1.009±0.175
AUC <sub>0-∞</sub> (mg·hr/L)	7.6±1.2	11.5±2.0	18.3±4.7	43.8±8.7
t <sub>1/2</sub> (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
CLr (mL/min)	5.51±0.54	3.77±1.24	2.16±0.59	0.54±0.27

Mean ± SD

CL : 全身クリアランス、CLr : 腎クリアランス

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

（本剤の添付文書【薬物動態】から抜粋）

＜海外臨床試験における Major bleeding 発現頻度＞<sup>2</sup>

股関節骨折手術、股関節全置換術または膝関節全置換術施行患者における海外臨床試験での Major bleeding の発現頻度は、クレアチンクリアランスの低下に伴い増加する傾向がみられた。

表 2 海外臨床試験におけるクレアチンクリアランス (CLcr) 別 Major Bleeding 発現頻度<sup>2</sup>

項目		本剤 2.5mg 投与症例 (N=3595)
Major bleeding 発現例数		80/3595 (2.2)
CLcr (mL/min)	不明	1/155 (0.6)
	<30	4/83 (4.8)
	30–<50	19/ 504 (3.8)
	50–<80	31/1288 (2.4)
	≥80	25/1565 (1.6)

n/N (%)

＜クレアチンクリアランス＞

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

クレアチンクリアランス =  $[(140 - \text{年齢 (歳)}) \times \text{体重 (kg)}] / [72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}]$  (女性の場合はさらに得られた値を 0.85 倍にする)

### **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。

### **用法・用量に関連する使用上の注意**

(2)本剤の初回投与は、手術後24時間を経過し、手術創等からの出血がないことを確認してから行うこと。また、投与後に患者の状態を十分に観察できるよう、夜間等に初回投与がなされないように配慮することが望ましい。なお、海外臨床試験において手術後6時間以内に本剤を投与したとき、出血の危険性が増大したとの報告がある。

### ⇒用法・用量に関連する使用上の注意 (1)

本剤は皮下投与製剤です。抗凝固剤における一般的注意事項として、筋肉内に投与することにより、筋肉内の血腫があらわれるおそれがあります。したがって、筋肉内投与は行わないでください。

本剤を使用する場合は、添付文書中の「アリクストラの使用にあたって」もご参照ください。

### ⇒用法・用量に関連する使用上の注意 (2)

手術後における抗凝固療法の早期開始は出血の危険性を増大させる可能性があります。したがって、本剤の初回投与は手術後 24 時間を経過し、また、手術創等からの出血がないことを確認してから行ってください。また、投与後初期に必要な対応ができるよう、夜間等に初回投与がなされないように配慮してください。

なお、股関節骨折手術、股関節全置換術または膝関節全置換術施行患者における海外臨床試験では、手術後 6 時間以内に投与を開始した場合、Major bleeding の発現頻度が上昇する傾向がみられています (表 3 参照)<sup>2</sup>。

表 3 海外臨床試験における初回投与時期別 Major Bleeding 発現頻度<sup>2</sup>

項目		本剤 2.5mg 投与症例 (N=3595)
Major bleeding 発現例数		80/3595 (2.2)
術創縫合後の 本剤初回投与の 時期 (hr)	不明	2/28 (7.1)
	<4	5/106 (4.7)
	4- <5	14/489 (2.9)
	5- <6	16/742 (2.2)
	6- <7	28/1403 (2.0)
	7-8	13/609 (2.1)
	8>-9	0/107 (0.0)
	9>-10	0/23 (0.0)
	>10	2/88 (2.3)

n/N (%)

### **用法・用量に関連する使用上の注意**

- (3)本剤の初回投与は、硬膜外カテーテル抜去あるいは腰椎穿刺から少なくとも2時間を経過してから行うこと。また、やむを得ず初回投与以降にこれらの処置を行う場合には、予定した次回の投与直前に実施すること。

### **用法・用量に関連する使用上の注意**

- (4)2回目以降の投与は、1日1回ほぼ一定の時刻に投与することが望ましいが、投与時刻を変更する場合には、前回の投与から少なくとも12時間以上の間隔をあけて投与すること。

## ⇒用法・用量に関連する使用上の注意 (3)

脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等と抗凝固剤との併用により、穿刺部位に血腫が生じる可能性があります（「警告」の項：p.2 参照）。また、硬膜外カテーテルを抜去した場合、特に抗凝固効果が認められている状態で抜去した場合も血腫が生じる可能性があります<sup>3</sup>。したがって本剤の初回投与は、硬膜外カテーテルの抜去あるいは腰椎穿刺から少なくとも 2 時間を経過してから行ってください。また、やむを得ず、本剤の初回投与以降にこれらの処置を行う場合には、本剤の効果が低くなっていると考えられる次回の投与直前（次回の投与まで 2 時間程度あける）に行ってください。

なお、国内臨床試験においては、硬膜外カテーテルを本剤の初回投与の少なくとも 2 時間前までに抜去することと定めていたため、硬膜外カテーテルの持続留置例における本剤の投与や、本剤投与中のカテーテル抜去については使用経験はありません。「警告」の項（p.2）もあわせてご参照ください。

## ⇒用法・用量に関連する使用上の注意 (4)

本剤は 1 日 1 回投与の製剤ですので、できるだけ毎日ほぼ一定の時刻に投与してください。もし投与時刻を変更する場合には、前回の投与から少なくとも 12 時間以上の間隔をあけて投与してください。

### **用法・用量に関連する使用上の注意**

(5)本剤投与中は、臨床症状の観察や超音波検査等により、血栓塞栓症の有無を観察し、十分な歩行が可能となり静脈血栓塞栓症のリスクが減少するまで本剤を継続投与すること。なお、15日間以上投与した場合の有効性及び安全性は、国内臨床試験においては検討されていない。

### ⇒用法・用量に関連する使用上の注意 (5)

国内における肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン<sup>1</sup>では、抗凝固療法の施行期間について、少なくとも十分な歩行が可能となるまで継続すると推奨されています。

下肢整形外科手術後の歩行訓練として離床、平行棒内の歩行、両松葉杖、歩行器による歩行、片松葉杖、Tステッキ歩行などがあり、それに伴い荷重の程度が徐々に増加します。介助の必要がなく、体重による負荷をかけた十分な歩行ができるまで回復すると、下腿筋のポンプ作用が十分に機能し、静脈還流が増加するため、静脈血栓塞栓症のリスクは軽減されと考えられます。したがって、本剤の投与は、介助や監視がなくても全荷重での自立歩行が可能となるまで継続してください。また、本剤の使用により静脈血栓塞栓症のリスクが消失する訳ではないため、本剤投与中は、臨床症状の観察や超音波検査等を行い、血栓塞栓症の有無を確認してください。

なお、国内臨床試験においては、本剤の投与期間は術後 10～14 日間で、可能な限り 14 日間投与するよう設定し、有効性、安全性について検討を行いました。したがって、本剤を 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おりません。

### **用法・用量に関連する使用上の注意**

(6)腎障害のある患者では本剤の血中濃度が上昇し、出血の危険性が增大するおそれがある。クレアチンクリアランス20～30mL/minの患者では、フォンダパリヌクスナトリウムとして1.5mgを1日1回、クレアチンクリアランス30～50mL/minの患者ではフォンダパリヌクスナトリウムとして2.5mgあるいは出血の危険性が高いと考えられる場合には1.5mgを1日1回皮下投与すること。（外国人における成績による）（「禁忌」、「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照）

**⇒用法・用量に関連する使用上の注意 (6)**

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

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

したがって、クレアチニンクリアランス 20～30mL/min 未満の患者に対しては、本剤の投与量を 1.5mg1 日 1 回に減量してください。

クレアチニンクリアランスが 30～50mL/min 未満の患者に対しては 2.5mg を 1 日 1 回、あるいは出血の危険性が高いと考えられる場合は、1.5mg を 1 日 1 回投与してください。なお、出血の危険性が増大するおそれがある患者として、腎障害のある患者以外に、出血する可能性が高い患者（出血傾向のある患者、消化管潰瘍の患者、頭蓋内出血後または脳脊髄や眼の手術後日の浅い患者など）、体重 40kg 未満の患者、重度の肝障害のある患者、抗凝固作用を有する薬剤を併用している患者などが考えられます（「慎重投与」の項：p.24～31、「相互作用」の項：p.36～37 参照）。

また、クレアチニンクリアランス 20mL/min 未満の重度腎障害患者に対しては投与禁忌となっております。「禁忌」の項（p.10）もあわせてご参照ください。

クレアチニンクリアランスに応じた本剤の投与量については、以下をご参照ください。

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

### **用法・用量に関連する使用上の注意**

- (7) プロトロンビン時間（PT-INR）及び活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）等の通常の凝固能検査は、本剤に対する感度が比較的 low、薬効をモニタリングする指標とはならないので、臨床症状を注意深く観察し、出血等がみられた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと（「薬効薬理」の項参照）。

## ⇒用法・用量に関連する使用上の注意 (7)

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

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

### <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)、プロトロンビン時間 (PT-INR)、出血時間、線溶活性といった通常の凝固能検査に臨床上有意な影響はみられなかった。

(本剤の添付文書【薬効薬理】から抜粋)

## 【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）。〕

### ⇒慎重投与 (1)

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

なお、出血している患者は投与禁忌となっておりますので、「禁忌」の項 (p.6) もあわせてご参照ください。

### ⇒慎重投与 (2)

本剤の全身クリアランスは、体重の低下に伴って低下する傾向があり、低体重の患者では出血の危険性が増大するおそれがあります。国内臨床試験では、体重 40kg 未満の患者に対する使用経験がほとんどなく、また、股関節骨折手術、股関節全置換術または膝関節全置換術施行患者における海外臨床試験では、体重 50kg 未満の患者において Major bleeding の発現頻度が増加する傾向がみられています (表 4 参照)<sup>2</sup>。

したがって、本剤を体重 40kg 未満の患者に投与する場合は、観察を十分に行いながら慎重に投与してください。「重要な基本的注意」の項 (p.34) もあわせてご参照ください。

表 4 海外臨床試験における体重層別 Major Bleeding 発現頻度<sup>2</sup>

項目		本剤 2.5mg 投与症例 (N=3595)
Major bleeding 発現例数		80/3595 (2.2)
体重 (kg)	不明	1/37 (2.7)
	<50	7/130 (5.4)
	50- <100	63/3030 (2.1)
	≥100	9/398 (2.3)

n/N (%)

## 【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）

(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。]

### ⇒慎重投与 (3)

本剤は主として腎臓から排泄されることから、腎障害患者に投与した場合、血中濃度が上昇し出血の危険性が増大するおそれと考えられます。したがって、腎障害のある患者に本剤を投与する場合には、観察を十分に行いながら慎重に投与してください。なお、「禁忌」(p.10)、「用法・用量に関連する使用上の注意」(p.20)の項もあわせてご参照ください。

### ⇒慎重投与 (4)

重度の肝障害患者においては、一般に凝固因子の産生が低下し、出血の危険性が増大するおそれと考えられます。したがって、このような患者に本剤を投与する場合には、観察を十分に行いながら慎重に投与してください。

## 【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）

- (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）。]

## ⇒慎重投与 (5)

本剤は、血小板第 4 因子に対して結合親和性を示さず、ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) を発症した患者血清との交差反応性を示さないと考えられています<sup>5</sup>。しかし、HIT の既往歴のある患者に対する使用経験は少なく安全性は確立していないため、HIT II 型の既往のある患者に本剤を投与する場合には、観察を十分に行いながら慎重に投与してください。

### <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。

(本剤の添付文書【薬効薬理】から抜粋)

### <ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) ><sup>1</sup>

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

## 【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）

(6)高齡者 [「高齡者への投与」の項参照]

### ⇒慎重投与 (6)

一般に高齢者では腎機能が低下し、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある  
ので、高齢者に対し本剤を投与する場合には、観察を十分に行いながら慎重に  
投与してください。「高齢者への投与」の項 (p.46) もあわせてご参照ください。

## 【使用上の注意】

### 2. 重要な基本的注意

- (1)本剤の使用にあたっては、個々の患者の出血リスク、体重、年齢、症状（手術後の腎機能の低下、血行動態等の心機能、尿量等）を踏まえ、観察を十分に行い、出血等の異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### ⇒重要な基本的注意 (1)

本剤の投与にあたっては、個々の患者の状態に留意し、また、投与中は臨床症状の観察を十分に行い、出血などの副作用の発現に注意する必要があります。

したがって、本剤の使用にあたっては、個々の患者における出血のリスク（出血する可能性が高い患者、腎障害のある患者、重度の肝障害のある患者、抗凝固作用を有する薬剤を併用している患者など）、体重、年齢や手術後の患者の状態（手術後の腎機能の低下、心機能、尿量など）を踏まえ、臨床症状の観察を十分に行ってください。また、出血などの異常がみられた場合は、投与を中止するなど適切な処置を行ってください。

## 【使用上の注意】

### 2. 重要な基本的注意

(2)本剤の全身クリアランスは体重の低下に伴って低下する傾向がみられるため、低体重の患者に投与する場合には本剤の血中濃度が上昇し、出血の危険性が增大するおそれがあるので、十分に注意すること。海外臨床試験において、体重 50kg 未満の患者に出血の危険性が増大したとの報告がある。（「慎重投与」の項参照）

(3)出血等の副作用を生じることがあるので、必要に応じて血算（ヘモグロビン値及び血小板数）及び便潜血検査等の臨床検査を実施することが望ましい（「重大な副作用」の項参照）。

(4)血小板減少症が起こることがあるので、1週間に1回程度は臨床検査を実施するなど観察を十分に行い、急激な血小板数の減少がみられた場合には、投与を中止すること。

## ⇒重要な基本的注意 (2)

本剤の全身クリアランスは、体重の低下に伴って低下するため、低体重の患者に本剤を投与する場合は本剤の血中濃度が上昇する可能性があります。また、海外臨床試験において、体重 50kg 未満の患者では出血の危険性が増大する傾向がみられています（「慎重投与」の項：p.24 参照）。

したがって、低体重の患者に投与する場合は、十分に注意してください。

## ⇒重要な基本的注意 (3)

本剤投与中に出血などの副作用がみられることがあります。したがって、本剤投与中は、必要に応じ、血算（ヘモグロビン値および血小板数）、および便潜血検査などの臨床検査を実施し、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。「重大な副作用」の項（p.38）もあわせてご参照ください。

## ⇒重要な基本的注意 (4)

本剤投与中に血小板減少症がみられることがあります。したがって、本剤投与中は、1 週間に 1 回程度は臨床検査を行うなど観察を十分に行い、急激な血小板数の低下がみられた場合は投与を中止してください。「その他の副作用」の項（p.42）もあわせてご参照ください。

## 【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)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
<b>抗凝固剤</b> ヘパリン 低分子ヘパリン ワルファリン等	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。
<b>血小板凝集抑制作用を有する薬剤</b> アスピリン ジピリダモール チクロピジン塩酸塩等		
<b>血栓溶解剤</b> ウロキナーゼ t-PA 製剤等		

## ⇒相互作用

本剤は抗凝固剤であるため、他の抗凝固剤、血小板凝集抑制作用を有する薬剤及びその他の血栓溶解剤との併用により、相互に抗凝固作用が増強し、出血の危険性を増大させるおそれがあります。

これらの薬剤と併用する場合には、凝固能の変動に注意し患者の状態を十分に観察するなど、注意して投与してください。

また、相互作用に関し、本剤の添付文書に以下の通り記載しております。

### <代謝・排泄>

フォンダパリヌクスナトリウムは CYP1A2、2A6、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4 活性を阻害しない (*in vitro*)<sup>6</sup>。

(本剤の添付文書【薬物動態】から抜粋)

### <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。

(本剤の添付文書【薬物動態】から抜粋)

## 【使用上の注意】

### 4. 副作用

#### (1) 重大な副作用

**出血：**出血（7.8%）を生じることがあり、また、まれに後腹膜出血、頭蓋内・脳内出血を生じるおそれがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

## ⇒4. 副作用 (1) 重大な副作用

他の抗凝固剤と同様、副作用として出血がみられることがあり、まれに後腹膜出血、頭蓋内・脳内出血を生じるおそれがあります。本剤投与中は、必要に応じて血算（ヘモグロビン値および血小板数）、および便潜血検査などの臨床検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与中止などの適切な処置を行ってください（「重要な基本的注意」の項：p.34 参照）。

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

なお、国内臨床試験<sup>注)</sup>において、Major bleeding（定義については p.40 参照）は 5 例に認められ、ほとんどが術創部位で発現しました（表 5 参照）<sup>2</sup>。

表 5 国内臨床試験<sup>注)</sup>における Major bleeding の内訳<sup>2</sup>

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

例数(%)

注) 待機的膝関節全置換術および待機的股関節全置換術施行患者におけるプラセボとの無作為化二重盲検比較用量設定試験 2 試験の併合。

なお、待機的股関節全置換術施行患者における 1.5mg 製剤と 2.5mg 製剤の無作為化二重盲検比較試験および股関節骨折手術施行患者における 2.5mg 製剤の非盲検試験においては、Major bleeding は認められていない。

### <臨床試験における出血性有害事象の定義と判定方法>

#### 1. 出血性有害事象の定義

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

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

#### 2. 出血性有害事象の判定方法

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

##### <Major bleeding>

以下のいずれかに該当する臨床的に明らかに異常と考えられる出血

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

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

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

##### <Minor bleeding>

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

## ＜本剤投与後に出血性ショックを生じた症例（外国文献）＞<sup>7</sup>

患者		経過及び処置
性 年齢	使用理由 [合併症]	
女 79	人工股関節全置換手術 [高血圧]	<p>甲状腺垂全摘術及び両側股関節全置換術の既往を有する患者。出血傾向の家族歴はなかった。人工股関節の修正のため手術施行。手術 8 時間前に併用薬 (aminocetophen、オメプラゾール、クエン酸カルシウム、ラロキシフェン、indapamine) は全て中止した。手術中の失血 (1500mL) は晶質液で補われた。クレアチンクリアランスは 45mL/min であった。</p> <p>手術 6 時間後、本剤 2.5mg を投与<sup>注)</sup>。Hb : 6.5mmol/L、血圧 : 135/60mmHg、心拍数 : 60 回/分、ドレイン中の失血 : 75mL/h。手術 17 時間後、本剤を単回投与<sup>注)</sup> したところ、手術部位からの重度出血による出血性ショックが発現。Hb : 3.7mmol/L、血圧 : 90/40mmHg、心拍数 : 110 回/分。</p> <p>濃縮赤血球を 3 単位輸血し、Hb は 5.8mmol/L に、血圧は 130/50mmHg に上昇したが、その後のドレイン中の失血が続き (平均 75mL/h)、貧血 (Hb : 3.5mmol/L) および心房細動が発現した。</p> <p>手術 39 時間後、更に濃縮赤血球を 3 単位輸血し、Hb は 5.4mmol/L に上昇した。本剤 2.5mg を単回投与後 35 時間も出血が持続したため、凝固パラメータを確認した結果、血小板 : <math>69 \times 10^9/L</math>、INR : 1.5、PT : 15 秒、APTT : 38 秒、<math>Ca^{2+}</math> : 1.39mmol/L とほぼ正常であった。</p> <p>rFVIIa (活性型第VII因子) の静注を行い、その後、線維素溶解を止めるためトラネキサム酸 (1g×3/日) の投与を行った。1 時間以内にドレイン中への失血は平均 75 から 2mL/h に減少し、その後 24 時間は増加しなかった。最後の濃縮赤血球 1 単位輸血後は、血圧 : 160/60mmHg、心拍数 : 80/分、Hb : 5.9mmol/L、血小板 : <math>59 \times 10^9/L</math>、INR : 0.9、PT : 9 秒、APTT : 38 秒と安定した。</p>

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

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

用法・用量に関連する使用上の注意 (p.14~23) も合わせてご参照ください。

## 【使用上の注意】

### 4. 副作用

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

#### (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。

	1～11%未満	1%未満	頻度不明 <sup>注)</sup>
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	嘔気、嘔吐、下痢、腹痛、便秘	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	胸痛、浮腫、下肢痛、疲労、潮紅	失神
その他		咳嗽、低カリウム血症、創部分泌、手術部位感染	アレルギー反応、呼吸困難

注)自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

## ⇒4. 副作用 (2)その他の副作用

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

本邦承認時までの国内臨床試験において、本剤が投与された 825 例中に認められた本剤との関連性が否定出来ない有害事象（以下、副作用という）を表 6 に示します。副作用の頻度は、国内臨床試験成績より算出し、自発報告あるいは海外のみで認められている副作用については、頻度不明としました。

表 6 国内臨床試験で認められた副作用一覧

症例数	825 例
副作用発現例数(%)	318 例 (38.5%)

副作用	例数 (%)	副作用	例数 (%)
臨床検査	177 (21.5%)	傷害、中毒および処置合併症	39 (4.7%)
血小板数増加	67 (8.1%)	処置後出血	29 (3.5%)
肝機能検査値異常	43 (5.2%)	処置後局所反応	6 (0.7%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	32 (3.9%)	処置による疼痛	4 (0.5%)
血中アルカリホスファターゼ増加	28 (3.4%)	擦過傷	3 (0.4%)
C-反応性蛋白増加	24 (2.9%)	創部分泌	1 (0.1%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	21 (2.5%)	血管障害	32 (3.9%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13 (1.6%)	出血	22 (2.7%)
プロトロンビン時間延長	9 (1.1%)	血腫	7 (0.8%)
ヘモグロビン減少	10 (1.2%)	低血圧	1 (0.1%)
血中ビリルビン増加	6 (0.7%)	ほてり	1 (0.1%)
赤血球数減少	3 (0.4%)	高血圧	1 (0.1%)
血中尿素増加	2 (0.2%)	充血	1 (0.1%)
潜血陽性	2 (0.2%)	全身障害および投与局所様態	32 (3.9%)
血圧上昇	1 (0.1%)	発熱	16 (1.9%)
血中カリウム増加	1 (0.1%)	胸痛	6 (0.7%)
血中クレアチニン増加	1 (0.1%)	末梢性浮腫	4 (0.5%)
胃腸障害	64 (7.8%)	浮腫	3 (0.4%)
便秘	25 (3.0%)	倦怠感	3 (0.4%)
嘔吐	10 (1.2%)	胸部不快感	1 (0.1%)
下痢	9 (1.1%)	熱感	2 (0.2%)
悪心	11 (1.3%)	治癒不良	1 (0.1%)
上腹部痛	7 (0.8%)	疼痛	1 (0.1%)
胃不快感	5 (0.6%)	皮膚および皮下組織障害	29 (3.5%)
口内炎	3 (0.4%)	紅斑	5 (0.6%)
消化不良	2 (0.2%)	発疹	7 (0.8%)
腹痛	3 (0.4%)	湿疹	7 (0.8%)
痔核	2 (0.2%)	接触性皮膚炎	2 (0.2%)
腹部膨満	2 (0.2%)	薬疹	2 (0.2%)
アフタ性口内炎	1 (0.1%)	蕁麻疹	3 (0.4%)
十二指腸潰瘍	1 (0.1%)	そう痒症	1 (0.1%)
小腸炎	1 (0.1%)	斑状出血	1 (0.1%)
直腸出血	1 (0.1%)	紅斑性皮膚疹	1 (0.1%)
腹部不快感	1 (0.1%)	脂漏性皮膚炎	1 (0.1%)
変色便	1 (0.1%)	皮下出血	1 (0.1%)
食道炎	1 (0.1%)	皮膚色素脱失	1 (0.1%)

副作用	例数 (%)	副作用	例数 (%)
皮膚および皮下組織障害 (つづき)	29 (3.5%)	呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (0.6%)
皮膚反応	1 (0.1%)	咳嗽	2 (0.2%)
血液およびリンパ系障害	30 (3.6%)	睡眠時無呼吸症候群	1 (0.1%)
貧血	27 (3.3%)	発声障害	1 (0.1%)
血小板減少症	2 (0.2%)	鼻出血	1 (0.1%)
出血性素因	1 (0.1%)	心臓障害	6 (0.7%)
精神障害	21 (2.5%)	動悸	3 (0.4%)
不眠症	14 (1.7%)	狭心症	1 (0.1%)
落ち着きのなさ	4 (0.5%)	上室性頻脈	1 (0.1%)
譫妄	2 (0.2%)	心室性期外収縮	1 (0.1%)
神経症	1 (0.1%)	腎および尿路障害	6 (0.7%)
不安	1 (0.1%)	頻尿	3 (0.4%)
神経系障害	17 (2.1%)	血尿	1 (0.1%)
頭痛	8 (1.0%)	尿道障害	1 (0.1%)
浮動性めまい	6 (0.7%)	尿道痛	1 (0.1%)
感覚鈍麻	3 (0.4%)	代謝および栄養障害	4 (0.5%)
傾眠	1 (0.1%)	食欲不振	2 (0.2%)
脳梗塞	1 (0.1%)	低カリウム血症	1 (0.1%)
味覚異常	1 (0.1%)	低蛋白血症	1 (0.1%)
筋骨格系および結合組織障害	15 (1.8%)	肝胆道系障害	2 (0.2%)
筋痛	6 (0.7%)	肝機能異常	1 (0.1%)
関節痛	2 (0.2%)	胆石症	1 (0.1%)
関節炎	2 (0.2%)	胆嚢炎	1 (0.1%)
背部痛	2 (0.2%)	眼障害	1 (0.1%)
四肢痛	2 (0.2%)	結膜出血	1 (0.1%)
筋骨格硬直	1 (0.1%)	耳および迷路障害	1 (0.1%)
筋骨格不快感	1 (0.1%)	耳鳴	1 (0.1%)
出血性関節症	1 (0.1%)	内分泌障害	1 (0.1%)
感染症および寄生虫症	14 (1.7%)	甲状腺機能低下症	1 (0.1%)
上気道感染	3 (0.4%)		
感染	1 (0.1%)		
単純ヘルペス	3 (0.4%)		
帯状疱疹	2 (0.2%)		
蜂巣炎	2 (0.2%)		
リンパ管炎	1 (0.1%)		
術後創感染	1 (0.1%)		
膀胱炎	1 (0.1%)		

## 【使用上の注意】

### 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ので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

### **⇒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ります。高齢者へ投与する場合は、患者の状態を観察しながら慎重に投与してください。「慎重投与」の項 (p.30) もあわせてご参照ください。

## 【使用上の注意】

### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[ヒト胎盤を用いた *in vitro* 試験では胎盤通過性はみられていないものの、妊娠ラットの反復静脈内投与試験では、わずかに胎児への移行が確認されている。]

(2)授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[ラットにおいて乳汁への移行が報告されている。]

## ⇒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対しては、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与してください。

### <妊娠ラットでの胎児への移行性><sup>2</sup>

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

### <ヒト胎盤を用いた *in vitro* 試験><sup>8</sup>

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

## ⇒6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (2)

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

## 【使用上の注意】

### 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。

### **⇒7. 小児等への投与**

小児等を対象とした臨床試験は実施されておらず、安全性は確立していません。

### **⇒8. 過量投与**

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

## 【使用上の注意】

### 9. 適用上の注意

#### (1)投与経路

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)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。

#### (3)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。

## ⇒9. 適用上の注意 (1)

本剤は皮下投与製剤です。抗凝固剤における一般的注意事項として、筋肉内に投与することにより、筋肉内の血腫があらわれるおそれがあります。したがって、筋肉内投与は行わないでください。

本剤を使用する場合は、添付文書中の「アリクストラの使用にあたって」もご参照ください。

## ⇒9. 適用上の注意 (2)

皮下注射時における一般的注意事項です。連日皮下注射する場合には、一定の部位に負担がかからないよう、注射部位を変えて行ってください。

## ⇒9. 適用上の注意 (3) 1)

本剤は配合変化試験を実施しておりませんので、他の薬剤との混合は避けてください。

## ⇒9. 適用上の注意 (3) 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す。容器には気泡がみられる場合がありますが、シリンジから気泡を除去する際に薬液を減じるおそれがあります。使用時には気泡を除去しないことが望ましいですが、もし除去する場合には、薬液を減じないよう注意してください。

参考<sup>注)</sup>

整形外科手術後の静脈血栓塞栓症のリスクレベル分類

リスクレベル	手術	予防法
低リスク	上肢の手術	早期離床および積極的運動 (特別な予防の必要なし)
中リスク	脊椎手術 骨盤・下肢手術* (THR、TKR、股関節骨折手術を除く)	弾性ストッキング あるいは 間欠的空気圧迫法 <sup>☆</sup>
高リスク	THR TKR 股関節骨折手術**	間欠的空気圧迫法 あるいは 抗凝固療法 <sup>☆☆</sup> (低用量未分画ヘパリンなど)
最高リスク	「高」リスクの手術を受ける患者に、静脈血栓塞栓症の既往、血栓性素因が存在する場合	[抗凝固療法(低用量未分画ヘパリンなど)と間欠的空気圧迫法の併用] あるいは [抗凝固療法(低用量未分画ヘパリンなど)と弾性ストッキングの併用]

[抗凝固療法(低用量未分画ヘパリンなど)と間欠的空気圧迫法の併用]や[抗凝固療法(低用量未分画ヘパリンなど)と弾性ストッキングの併用]の代わりに、用量調節未分画ヘパリンや用量調節ワルファリンを選択してもよい。

血栓性素因：先天性素因としてアンチトロンビン欠損症、プロテインC欠損症、プロテインS欠損症など、後天性素因として抗リン脂質抗体症候群など。

THR：股関節全置換術、TKR：膝関節全置換術

間欠的空気圧迫法<sup>☆</sup>の使用は肺血栓塞栓症誘発のリスクを考慮し、また抗凝固療法<sup>☆☆</sup>は出血性合併症のリスクを考慮して、十分に説明し同意を得たうえで実施する。実施にあたっては本文を参照すること。

\*骨盤・下肢手術における弾性ストッキングや間欠的空気圧迫法は、部位によっては施行不能であるため、早期離床・早期荷重・積極的運動のみでの予防もやむを得ない。

\*\*股関節骨折手術においては確立した予防法がないため、本文を参考に可能な予防法を実施する。

総合的なリスクレベルは、予防の対象となる疾患や手術・処置や疾患のリスクに、付加的な危険因子を加味して決定される。例えば、強い付加的な危険因子をもつ場合にはリスクレベルを上げる必要があり、弱い付加的な危険因子の場合でも複数個重なればリスクレベルを上げることを考慮する。

リスクを高める付加的な危険因子：血栓性素因、静脈血栓塞栓症の既往、悪性疾患、癌化学療法、重症感染症、中心静脈カテーテル留置、長期臥床、下肢麻痺、下肢ギプス包帯固定、ホルモン療法、肥満、下肢静脈瘤など。

なお、キアリ骨盤骨切り術や寛骨臼回転骨切り術については、THRでの予防に準じる。

注) 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(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) より抜粋

合成Xa阻害剤

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

—— プレフィルドシリンジ取扱説明書 ——

皮下注射以外の目的で使用しないで下さい

## 安全装置付きプレフィルドシリンジの各部の名称



1.5mg



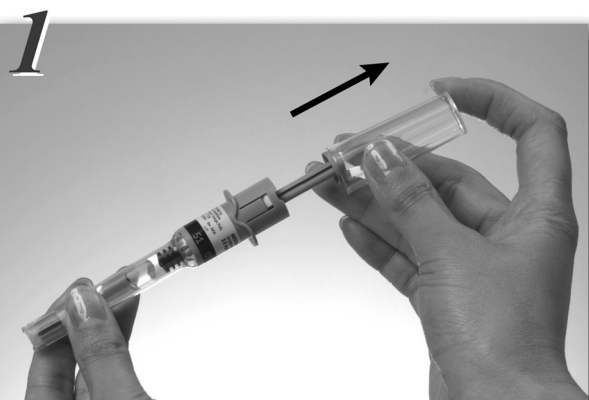
2.5mg

注射針カバー 安全カバー プランジャー  
グリップ プランジャーキャップ

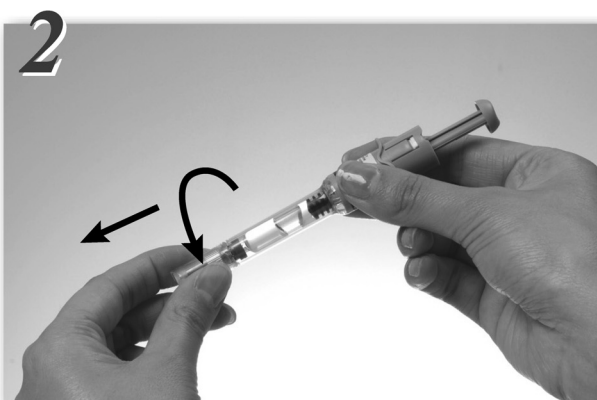
アリクストラの  
使用にあたって

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。使用にあたっては製品添付文書の「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使い方



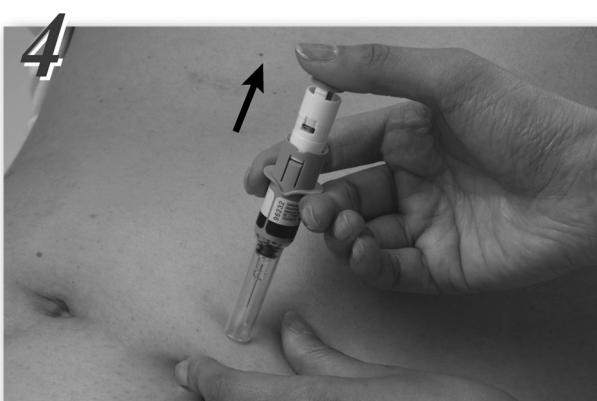
1 プランジャーキャップを取り外します。



2 一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反時計方向（左回り）に回して、まっすぐに外します。



3 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。



4 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。

## 参考文献

---

---

- <sup>1</sup> 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; p1-96
- <sup>2</sup> 社内資料
- <sup>3</sup> Vandermeulen EP, Van Aken H, Vermeylen J. *Anesth Analg* 1994; 79: 1165-77
- <sup>4</sup> Boneu B, Necciari J, Cariou R, et al. *Thrombosis and Haemostasis* 1995; 74: 1468-73
- <sup>5</sup> Amiral J, Lormeau JC, Marfaing-Koka A, et al. *Blood Coagl Fibrinol* 1997; 8: 114-7
- <sup>6</sup> Lieu C, Shi J, Donat F, et al. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 19-26
- <sup>7</sup> Huvers F, Slappendel R, Benraad B, et al. *Neth J Med* 2005; 63: 184-6
- <sup>8</sup> Lagrange F, Vergnes C, Brun JL, et al. *Thromb Haemost* 2002; 87: 831-5

# アリクストラ<sup>®</sup>皮下注<sup>1.5mg</sup>/<sub>2.5mg</sub>

(詳細は添付文書をご参照下さい)

販売名	和名	アリクストラ皮下注1.5mg/アリクストラ皮下注2.5mg
	洋名	Arixtra Injection
一般名	和名	フォンダパリヌクスナトリウム
	洋名	Fondaparinux Sodium
承認番号	アリクストラ皮下注1.5mg：21900AMX00912000/アリクストラ皮下注2.5mg：21900AMX00909000	
承認年月	2007年4月	
規制区分	指定医薬品、処方せん医薬品	

**【警告】**

脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等との併用により、穿刺部位に血腫が生じ、神経の圧迫による麻痺があらわれるおそれがある。併用する場合には神経障害の徴候及び症状について十分注意し、異常が認められた場合には直ちに適切な処置を行うこと。(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)

**【禁忌】** (次の患者には投与しないこと)

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

組成・性状	販売名	アリクストラ皮下注1.5mg	アリクストラ皮下注2.5mg
	容量(1シリンジ中)	0.3mL	0.5mL
	1シリンジ中のフォンダパリヌクスナトリウム含量	1.5mg	2.5mg
	添加物	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	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		
用法・用量	<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><b>用法・用量に関連する使用上の注意</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(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。</li> <li>(2) 本剤の初回投与は、手術後24時間を経過し、手術創等からの出血がないことを確認してから行うこと。また、投与後に患者の状態を十分に観察できるように、夜間等に初回投与がなされないように配慮することが望ましい。なお、海外臨床試験において手術後6時間以内に本剤を投与したとき、出血の危険性が増大したとの報告がある。</li> <li>(3) 本剤の初回投与は、硬膜外カテーテル抜去あるいは腰椎穿刺から少なくとも2時間を経過してから行うこと。また、やむを得ず初回投与以降にこれらの処置を行う場合には、予定した次回の投与直前に実施すること。</li> <li>(4) 2回目以降の投与は、1日1回ば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。</li> <li>(5) 本剤投与中は、臨床症状の観察や超音波検査等により、血栓塞栓症の有無を観察し、十分な歩行が可能となり静脈血栓塞栓症のリスクが減少するまで本剤を継続投与すること。なお、15日間以上投与した場合の有効性及び安全性は、国内臨床試験においては検討されていない。</li> <li>(6) 腎障害のある患者では本剤の血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがある。クレアチニンクリアランス20~30mL/minの患者では、フォンダパリヌクスナトリウムとして1.5mgを1日1回、クレアチニンクリアランス30~50mL/minの患者ではフォンダパリヌクスナトリウムとして2.5mgあるいは出血の危険性が高いと考えられる場合には1.5mgを1日1回皮下投与すること。(外国人における成績による)〔禁忌〕、「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照)</li> <li>(7) プロトロンビン時間(PT-INR)及び活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)等の通常の凝固能検査は、本剤に対する感度が比較的低く、薬効をモニタリングする指標とはならないので、臨床症状を注意深く観察し、出血等がみられた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと(「薬効薬理」の項参照)。</li> </ol>		
使用上の注意	<p>1. <b>慎重投与</b>(次の患者には慎重に投与すること)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(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。]</li> <li>(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)。]</li> <li>(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)。]</li> <li>(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。]</li> <li>(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)。]</li> <li>(6) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]</li> </ol>		

## 2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の使用にあたっては、個々の患者の出血リスク、体重、年齢、症状(手術後の腎機能の低下、血行動態等の心機能、尿量等)を踏まえ、観察を十分に行い、出血等の異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (2) 本剤の全身クリアランスは体重の低下に伴って低下する傾向がみられるため、低体重の患者に投与する場合には本剤の血中濃度が上昇し、出血の危険性が增大するおそれがあるので、十分に注意すること。海外臨床試験において、体重50kg未満の患者に出血の危険性が増大したとの報告がある。〔慎重投与〕の項参照)
- (3) 出血等の副作用を生じることがあるので、必要に応じて血算(ヘモグロビン値及び血小板数)及び便潜血検査等の臨床検査を実施することが望ましい(〔重大な副作用〕の項参照)。
- (4) 血小板減少症が起こることがあるので、1週間に1回程度は臨床検査を実施するなど観察を十分に行い、急激な血小板数の減少がみられた場合には、投与を中止すること。

## 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

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

### (1) 重大な副作用

出血：出血(7.8%)を生じることがあり、また、まれに後腹膜出血、頭蓋内・脳内出血を生じるおそれがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### (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。

	1～11%未満	1%未満	頻度不明 <sup>1)</sup>
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	嘔気、嘔吐、下痢、腹痛、便秘	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	胸痛、浮腫、下肢痛、疲労、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。〕
- (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) 投与経路  
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) 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。
- (3) 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ことがあるので、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。

使用上の注意

## **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 GSK ビル

カスタマー・ケア・センター :  0120-561-007

<http://www.glaxosmithkline.co.jp>