

－ 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。 －

新医薬品の「使用上の注意」の解説

合成 Xa 阻害剤

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[®]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

【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（クレアチニンクリアランス 30mL/min 未満）のある患者 [本剤は腎臓を介して排泄されるので、血中濃度が上昇し、出血の危険性が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[®]（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。

アリクストラ[®]は、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94カ国以上、腹部手術施行患者における静脈血栓塞栓症の予防薬としては66カ国で承認されています。また、急性肺血栓塞栓症および急性深部静脈血栓症の治療薬としては64カ国で承認されています。（2010年8月現在）

なお、第8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¹において、本剤は下肢整形外科手術のTKR、THRおよび股関節骨折手術の全てに対して、最高グレード（Grade 1A）に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、アリクストラ皮下注1.5mg/2.5mgについては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2007年4月に、また、腹部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2008年5月に承認を取得しました。また、アリクストラ皮下注5mg/7.5mgについて急性肺血栓塞栓症および急性深部静脈血栓症の治療として本剤の有効性および安全性が確認され、2011年1月に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
効能・効果に関連する使用上の注意	14
用法・用量に関連する使用上の注意	16
使用上の注意	
1. 慎重投与	26
2. 重要な基本的注意	34
3. 相互作用	38
4. 副作用	40
5. 高齢者への投与	48
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	50
7. 小児等への投与	52
8. 過量投与	52
9. 適用上の注意	54
参考資料（アリクストラ [®] 皮下注取り扱い説明書）	56
参考文献	58

【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

【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

【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。

⇒ 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。

治療を目的として肺血栓塞栓症患者および深部静脈血栓症患者を対象に実施した臨床試験において、脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等を併用した経験はありません。

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

【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、有効成分およ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 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）。]

⇒ 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増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.43 参照) の発現頻度が上昇する傾向がみられており、クレアチンクリアランス 30 mL/min 未満の患者においては、30 mL/min 以上の患者での発現頻度に比べて高いことが示されました (p.13 表 2 参照)。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においては、クレアチンクリアランスが 30mL/min 未満の患者への使用経験はほとんどなく、これらの患者における安全性は確認されておりません。したがって、クレアチンクリアランス 30mL/min 未満の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 30mL/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.22)、「慎重投与」(p.28)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 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

クレアチニン 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
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

*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。

（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>

治療を目的として肺血栓塞栓症患者および深部静脈血栓症患者を対象に実施した海外臨床試験での Major bleeding の発現頻度は、クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満の本薬群において 7.3%であり、30 mL/min 以上の患者での発現頻度に比べて高いものでした。同様の傾向は対照群（エノキサパリン、未分画ヘパリン）でも認められました。

表 2 肺血栓塞栓症患者および深部静脈血栓症患者を対象とした海外臨床試験における
クレアチニンクリアランス (CLcr) 別 Major Bleeding 発現頻度

項目		本剤投与症例 (N=2294)
Major bleeding 発現例数		28/2294 (1.2)
CLcr (mL/min)	不明	1/56 (1.8)
	<30	4/55 (7.3)
	30-<50	7/318 (2.2)
	50-<80	12/733 (1.6)
	≥80	4/1132 (0.4)

n/N (%)

<クレアチニンクリアランス>

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

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

※ 女性の場合はさらに得られた値を 0.85 倍

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。

⇒効能・効果に関連する使用上の注意

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

本剤の投与対象は、抗凝固薬で治療される患者であり、右心機能不全のない血行動態が安定している急性肺血栓塞栓症患者、ならびに急性深部静脈血栓症患者となります。

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)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（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）

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

(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。

⇒用法・用量に関連する使用上の注意 (3)

「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）²」に記載されている通り、通常は初期治療としての未分画ヘパリン投与に引き続きワルファリンが長期に使用されます。

急性肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症に対して本剤を初期治療として投与する場合、併用するワルファリンによるコントロールが安定するまで5日間以上本剤の投与を継続して下さい。ワルファリンの抗凝固作用が治療域に達しているかどうかはプロトロンビン時間の国際標準化比（PT-INR）を指標とし、治療域の決定に関してはワルファリンカリウムの添付文書をご参照ください。

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において、本剤群におけるPT-INR値の平均が1.5を超えたのは6日目以降であり、投与期間の平均は7.5日でした。

なお、国内臨床試験における本剤の最長投与期間は、急性肺血栓塞栓症患者で16日、急性深部静脈血栓症患者で14日間でした。これらの期間以上投与した場合の有効性および安全性は、国内臨床試験においては検討されていません。

用法・用量に関連する使用上の注意

(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。

⇒用法・用量に関連する使用上の注意 (4)

ワルファリンの効果発現には少なくとも数日を要します。本剤の投与期間中（5日間以上）に、併用するワルファリンによる抗凝固作用が治療域に達しコントロールが安定するまで十分に併用できるよう、本剤投与後 72 時間以内にワルファリンの投与を開始することが望ましいと考えられます。

用法・用量に関連する使用上の注意

(5)国内臨床試験において、本剤 10mg 投与の使用経験はない。体重 100kg 超で中等度の腎障害(クレアチニンクリアランス 30mL/min 以上 50mL/min 未満)のある患者等では、1 日 7.5mg への減量を考慮すること(「慎重投与」、「臨床成績」の項参照)。

⇒用法・用量に関連する使用上の注意 (5)

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において、体重 100kg 超の患者は組み入れられなかったため、国内症例において本剤 10mg の投与経験はありません。また、海外でも十分な投与経験はなく、有効性および安全性は検討されていません。

腎障害のある患者においては、血中濃度が上昇し出血の危険性が増大するおそれがあり、「慎重投与」の項：p.28 参照）、海外臨床試験のクレアチンクリアランス別の層別集計の結果、中等度腎機能低下例では、全身クリアランスが 35%減少しました。

なお、海外臨床試験の成績を用いた血漿中濃度のシミュレーション結果より、体重 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ました。

以上のことから、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）があるなど慎重に投与する必要のある患者においては、7.5mg/日への減量を考慮してください。

用法・用量に関連する使用上の注意

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

⇒用法・用量に関連する使用上の注意 (6)

本剤の投与により、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、活性化凝固時間 (ACT)、プロトロンビン時間 (PT-INR)、出血時間、線溶活性といった通常の凝固能検査に臨床上有意な影響はみられないため、通常の凝固能検査は、本剤の薬効をモニタリングする指標とはなりません。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³。

<ヒト血液凝固時間に及ぼす影響>

フォンダパリヌクスナトリウム 2.5mg 投与により、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）。〕

⇒1. 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、頭蓋内出血後また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。

⇒1. 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。治療を目的として肺血栓塞栓症患者および深部静脈血栓症患者を対象に実施した国内臨床試験では、体重 40kg 未満の患者に対する使用経験がほとんどなく、また、海外臨床試験においては、体重 50 kg 未満の症例（本剤 5mg 投与例）で、症候性静脈血栓塞栓症の再発頻度および出血性有害事象の発現頻度が高い傾向がみられました。しかし、この傾向は本剤推奨用量群だけでなく対照群（エノキサパリン、未分画ヘパリン）においても同様にみられています（表 3 参照）。

したがって、本剤を体重 40kg 未満の患者に投与する場合は、観察を十分に行いながら慎重に投与してください。「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 3 肺血栓塞栓症患者および深部静脈血栓症患者を対象とした海外臨床試験における体重層別 Major Bleeding 発現頻度

項目		本剤推奨用量投与症例 (N=2294)
Major bleeding 発現例数		28/2294 (1.2)
体重 (kg)	不明	0/2 (0.0)
	<50 kg	1/53 (1.9)
	50–100 kg	26/1986 (1.3)
	>100 kg	1/253 (0.4)

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、出血の危険性が增大するおそれがある（「禁忌」、「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照）。〕

(4)重度の肝障害のある患者〔凝固因子の産生が低下していることがあるので、出血の危険性が增大するおそれがある。〕

⇒1. 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.22)の項もあわせてご参照ください。

⇒1. 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)へ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）。]

⇒1. 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。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) >

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 FcγIIa 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]

⇒1. 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.48) 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（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）。

⇒2. 重要な基本的注意 (1)

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

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（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。特に出血リスクが高い患者では注意してください。

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。

⇒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、肺血栓塞栓症患者および深部静脈血栓症患者を対象に実施した海外臨床試験においては、体重 50 kg 未満の症例（本剤 5mg 投与例）で、症候性静脈血栓塞栓症の再発頻度および出血性有害事象の発現頻度が高い傾向がみられましたが、この傾向は本剤推奨用量群だけでなく対照群においても同様にみられています（「慎重投与」の項：p.26 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。

⇒2. 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.40）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

- (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）。

⇒2. 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.44)もあわせてご参照ください。

⇒2. 重要な基本的注意 (5)

ヘパリン投与後に本剤を投与する場合、抗凝固薬として過量投与とならないよう配慮する必要があります。したがって、ヘパリンから本剤に切り替える場合には、一定の投与間隔をあけてから本剤の投与を開始してください。

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

【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
抗凝固剤 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。
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		

⇒3. 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およ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*)⁴。

(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（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。

⇒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。

本剤投与前には出血リスクやクレアチニンクリアランスを確認し、必要に応じて減量してください（「禁忌」の項：p.10、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項：p.22、「慎重投与」の項：p.26～33 参照）。

本剤投与中は、必要に応じて血算（ヘモグロビン値および血小板数）、および便潜血検査などの臨床検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与中止などの適切な処置を行ってください（「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、アリクストラ皮下注 1.5mg/2.5mg の国内市販後においては、術創部位からの出血のほか、消化管出血や頭蓋内出血などの術創部位以外の出血が報告されています。

消化管出血や頭蓋内出血の一般的な症状や処置は以下のとおりです。

消化管出血

【症状】貧血（中等度の出血の場合）、吐血、下血、血便、腹痛、腹部膨満感など

【対応・処置】内視鏡検査、便潜血検査、必要に応じ止血

頭蓋内出血

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

【対応・処置】CT や MRI などの画像診断検査、減圧剤の投与など

急性肺血栓塞栓症の治療を目的として実施した国内臨床試験においては、Major bleeding（定義については p.43 参照）は認められませんでした。急性深部静脈血栓症の治療を目的として実施した国内臨床試験においては、初期治療期間中に、2 単位以上の輸血を必要とした Major bleeding が本剤投与群の 1 例（胃腸出血）に認められました。この症例は、本剤およびワルファリンに加え、心筋梗塞の既往のため抗血小板薬も複数（クロピドグレル、アスピリン）併用されていました。また、白質脳症に対し長期ステロイド内服投与が行われ、本剤投与開始 9 日前に吐血により入院しており、内視鏡検査で胃粘膜病変が認められていました。

< 出血性有害事象の定義と判定方法 >

1. 出血性有害事象の定義

出血性有害事象とは、治験薬が投与された被験者に生じた臨床的に異常と考えられる出血であり、治験薬との関連性の有無は問わないものと定義した。臨床的に異常と考えられる出血とは、治験担当医師により判断された、手術後に通常観察される出血量を明らかに上まわる出血および予期されない出血と定義した。

2. 出血性有害事象の判定方法

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

- ・死亡に到った出血
- ・critical organ（頭蓋内、後腹膜、眼球、副腎、心膜、脊椎等）における臨床的に明らかな出血
- ・発現後 48 時間以内に測定したヘモグロビン値が出血発現前の値に比較して、2 g/dL (1.6mmol/L) 以上減少している臨床的に明らかな出血
- ・2 単位以上の全血ないし全血に由来する赤血球の輸血を要する临床上明らかな出血

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

<Minor bleeding>

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

【使用上の注意】

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）。

(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	癢痒
注射部位		局所反応
全身症状		発熱、浮腫、胸痛、疲労、下肢痛、潮紅、失神
その他		咳嗽、低カリウム血症、創部分泌、手術部位感染、アレルギー反応、呼吸困難

注)自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

⇒4. 副作用 (2)その他の副作用

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

国内臨床試験における本剤との関連性が否定できない有害事象（以下、副作用）を次頁に示します。

なお、副作用の頻度は、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臨床試験の成績から算出し、自発報告あるいは海外のみで認められている副作用については頻度不明としました。

表 国内臨床試験で認められた副作用一覧

	急性肺血栓塞栓症	急性深部静脈血栓症	合計
例数	31	29	60
副作用発現例数 (%)	6 (19.4%)	7 (24.1%)	13(21.7%)

副作用	急性肺血栓塞栓症	急性深部静脈血栓症	合計
皮膚および皮下組織障害	4 (12.9%)	2 (6.9%)	6(10.0%)
皮下出血	3 (9.7%)	1 (3.4%)	4(6.7%)
皮膚出血	0	1 (3.4%)	1(1.7%)
薬疹	1 (3.2%)	0	1(1.7%)
胃腸障害	0	2 (6.9%)	2(3.3%)
胃腸出血	0	1 (3.4%)	1(1.7%)
血便排泄	0	1 (3.4%)	1(1.7%)
臨床検査	0	2 (6.9%)	2(3.3%)
凝固時間延長	0	1 (3.4%)	1(1.7%)
血小板数増加	0	1 (3.4%)	1(1.7%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (3.4%)	1(1.7%)
肝胆道系障害	0	1 (3.4%)	1(1.7%)
肝機能異常	0	1 (3.4%)	1(1.7%)
血液およびリンパ系障害	1 (3.2%)	0	1(1.7%)
貧血	1 (3.2%)	0	1(1.7%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.2%)	0	1(1.7%)
咯血	1 (3.2%)	0	1(1.7%)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (3.4%)	1(1.7%)
術中出血	0	1 (3.4%)	1(1.7%)
全身障害および投与局所様態	0	1 (3.4%)	1(1.7%)
注射部位出血	0	1 (3.4%)	1(1.7%)

【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ため、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.32) 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)

妊婦また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>

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

<ヒト胎盤を用いた *in vitro* 試験>⁵

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³⁵S-フォンダパリヌクスナトリウム 10mg/kg を単回静脈内投与した結果、乳汁への移行が認められています。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。

⇒9. 適用上の注意 (1)

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 (2) 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 (2) 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に注意してください。



GlaxoSmithKline 生きる喜びを、もっと
Do more, feel better, live longer

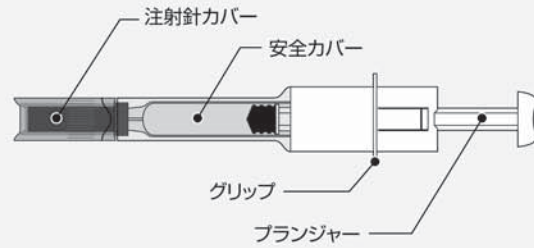
合成Xa阻害剤

アリクストラ®皮下注 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

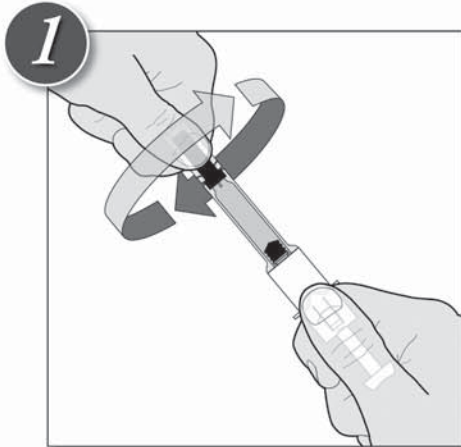
安全装置付きプレフィルドシリンジの各部の名称



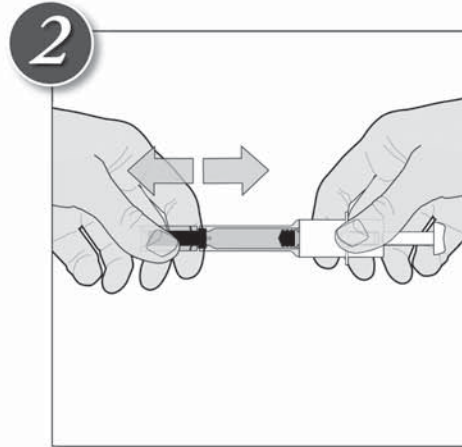
**アリクストラの
使用にあたって**

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」の項を参照してください。

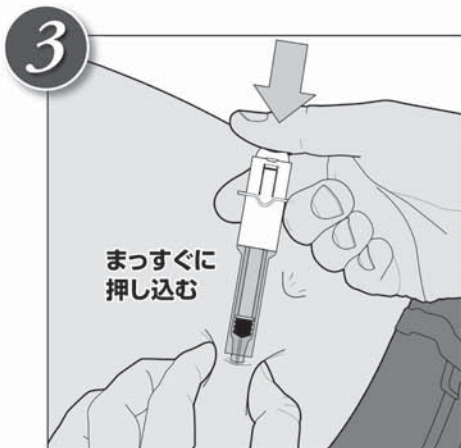
安全装置付きプレフィルドシリンジの使い方



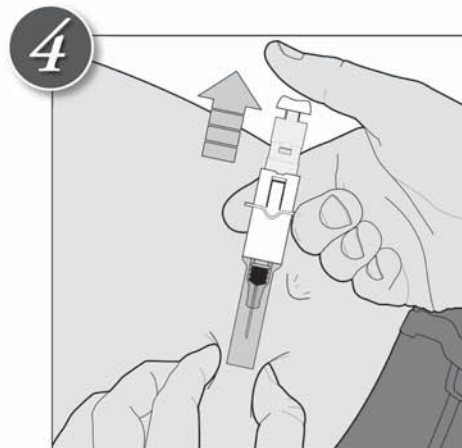
片方の手でシリンジ部分を固定し、もう一方の手で注射針カバーを回します。



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。



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ところ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

参考文献

- ¹ Geerts WH, et al. Chest 2008; 133: S381-S453
- ² 安藤太三ほか.肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン（2009年改訂版）
- ³ Boneu B, et al. Thrombosis and Haemostasis 1995; 74: 1468-73
- ⁴ Lieu C, et al. Clin Pharmacokinet 2002; 41: 19-26
- ⁵ Lagrange F, et al. Thromb Haemost 2002; 87: 831-835

(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5mg、アリクストラ皮下注7.5mg
	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5mg：22300AMX00436000/アリクストラ皮下注7.5mg：22300AMX00435000	
承認年月	2011年1月	
薬価収載	2011年3月	
販売開始	2011年3月	
規制区分	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(クレアチニンクリアランス30mL/min未満)のある患者[本剤は腎臓を介して排泄されるので、血中濃度が上昇し、出血の危険性が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)	0.4mL	0.6mL
	1シリンジ中のフォンダパリヌクスナトリウム含量	5.0mg	7.5mg
	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		
	<p>効能・効果に関連する使用上の注意</p> <p>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。</p>		
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以下の用量を1日1回皮下投与する。</p> <p>体重50kg未満：5mg、体重50～100kg：7.5mg、体重100kg超：10mg</p>		
	<p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 本剤は皮下注射のみに使用し、筋肉内投与はしないこと。 (2) 2回目以降の投与は、1日1回ほぼ一定の時刻に投与することが望ましいが、投与時刻を変更する場合には、前回の投与から少なくとも12時間以上の間隔をあけて投与すること。 (3) 本剤の投与は5日間以上とし、併用するワルファリンカリウムによる抗凝固作用が治療域に達するまで継続投与すること。治療域の決定に関しては、ワルファリンカリウムの添付文書を参照すること。なお、国内臨床試験において、急性肺血栓塞栓症患者では17日間以上、急性深部静脈血栓症患者では15日間以上投与した経験はない。 (4) 本剤と併用するワルファリンカリウムは、本剤投与後72時間以内に投与を開始することが望ましい。 (5) 国内臨床試験において、本剤10mg投与の使用経験はない。体重100kg超で中等度の腎障害(クレアチニンクリアランス30mL/min以上50mL/min未満)のある患者等では、1日7.5mgへの減量を考慮すること(「慎重投与」、「臨床成績」の項参照)。 (6) プロトロンビン時間(PT-INR)及び活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)等の通常の凝固能検査は、本剤に対する感度が比較的低く、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)。 		

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增大するおそれがある(「重要な基本的注意」の項参照)。]
 - (3) 腎障害のある患者[本剤は腎臓を介して排泄されるので、血中濃度が上昇し、出血の危険性が增大するおそれがある(「禁忌」、「用法・用量」に関連する使用上の注意)及び「薬物動態」の項参照。]
 - (4) 重度の肝障害のある患者[凝固因子の産生が低下していることがあるので、出血の危険性が增大するおそれがある。]
 - (5) ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)Ⅱ型の既往のある患者[HIT抗体との交差反応性は認められていないが、使用経験が少なく、安全性は確立していない(「薬効薬理」の項参照)。]
 - (6) 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]

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、出血の危険性が增大するおそれがあるため、十分に注意すること(「慎重投与」の項参照)。
- (3) 出血等の副作用を生じることがあるので、必要に応じて血算(ヘモグロビン値及び血小板数)及び便潜血検査等の臨床検査を実施することが望ましい(「重大な副作用」の項参照)。
- (4) 血小板減少症が起こることがあるので、1週間に1回程度は臨床検査を実施するなど観察を十分に行い、急激な血小板数の減少がみられた場合には、投与を中止すること。
- (5) ヘパリンから本剤に切り替える場合には、本剤の投与開始時に抗凝固薬として過量にならないよう、一定の投与間隔をあけること(「臨床成績」の項参照)。

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	痒疹
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。]
- (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に注意すること。

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>