

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018に準拠して作成

血液凝固阻止剤
ダルテパリンナトリウム注射液

フラグミン® 静注5000単位/5mL
FRAGMIN[®]iv5000IU/5mL

剤形	注射剤
製剤の規制区分	生物由来製品 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1バイアル（5mL）中：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） ※ダルテパリンナトリウムはブタの腸に由来する。
一般名	和名：ダルテパリンナトリウム（JAN） 洋名：dalteparin sodium（JAN、INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2009年6月26日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2009年9月25日（販売名変更による） 販売開始年月日：1996年1月11日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	販売： キッセイ薬品工業株式会社 製造販売： ファイザー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	キッセイ薬品工業株式会社 くすり相談センター フリーダイヤル：0120-007-622 受付時間：土日祝日・当社休日を除く月～金 9:00～17:40 医療関係者向けホームページ https://med.kissei.co.jp/

本IFは2024年1月改訂（第2版）の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

右のGS1バーコードより「添文ナビ」アプリからもアクセスいただけます。



(01)14987051637115

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFは紙媒体の冊子としての提供方式からPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDAと略す）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。ただし、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

(2018年10月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMP の概要	2
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）又は本質	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
III. 有効成分に関する項目	5
1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6
IV. 製剤に関する項目	7
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 添付溶解液の組成及び容量	8
4. 力価	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	8
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9
9. 溶出性	9
10. 容器・包装	9
11. 別途提供される資材類	9
12. その他	9
V. 治療に関する項目	10
1. 効能又は効果	10
2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 用法及び用量	10
4. 用法及び用量に関連する注意	11
5. 臨床成績	11
VI. 薬効薬理に関する項目	14
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	14
2. 薬理作用	14

VII. 薬物動態に関する項目	19
1. 血中濃度の推移	19
2. 薬物速度論的パラメータ	20
3. 母集団（ポピュレーション）解析	21
4. 吸収	21
5. 分布	21
6. 代謝	23
7. 排泄	24
8. トランスポーターに関する情報	24
9. 透析等による除去率	24
10. 特定の背景を有する患者	24
11. その他	24
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	25
1. 警告内容とその理由	25
2. 禁忌内容とその理由	25
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	25
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	25
5. 重要な基本的注意とその理由	25
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	26
7. 相互作用	27
8. 副作用	28
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	32
10. 過量投与	32
11. 適用上の注意	32
12. その他の注意	33
IX. 非臨床試験に関する項目	34
1. 薬理試験	34
2. 毒性試験	34
X. 管理的事項に関する項目	36
1. 規制区分	36
2. 有効期間	36
3. 包装状態での貯法	36
4. 取扱い上の注意	36
5. 患者向け資材	36
6. 同一成分・同効薬	36
7. 国際誕生年月日	36
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	37
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	37
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	37
11. 再審査期間	37
12. 投薬期間制限に関する情報	37
13. 各種コード	37
14. 保険給付上の注意	38
XI. 文献	39
1. 引用文献	39
2. その他の参考文献	40
XII. 参考資料	41
1. 主な外国での発売状況	41
2. 海外における臨床支援情報	42
XIII. 備考	43
その他の関連資料	43

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

フラグミンは、スウェーデンのファルマシア社（現ファイザー社）との提携によりキッセイ薬品工業株式会社が国内開発した血液凝固阻止剤である。本剤はヘパリン（平均分子量 12,000～15,000）を化学処理することにより得られる平均分子量約 5,000 の低分子ヘパリン製剤である。本剤はトロンビン活性に比べ、第 Xa 因子活性を選択的に阻害し、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）の延長は軽度な血液凝固阻止剤である。

国内においては 1987 年より血液透析患者及び汎発性血管内血液凝固症（DIC）患者を対象に臨床試験を開始した。その結果、血液透析に関しては出血性病変又は出血傾向を有しない透析患者のみならず、出血性病変又は出血傾向を有する透析患者においても有用性が確認され、1992 年に承認を得て発売に至った。一方、DIC についても、その有用性が認められ 1994 年に効能・効果を取得した。また、当初のアンプル製剤にかわり、バイアル製剤が 1995 年に承認された。

その後、医療事故防止の観点から、含有量を表示した販売名「フラグミン静注 5000」が 2007 年 3 月に承認された。さらに、2009 年 6 月に製品名、剤形の後に「総含量単位／総容量 mL」を表示する形式とした販売名「フラグミン静注 5000 単位/5mL」が承認され、販売名称の変更を行った。また、8,025 例の使用成績調査を実施し、再審査申請を行った結果、2007 年 12 月に薬事法第 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2. 製品の治療学的特性

1. 日本で初めて開発された低分子ヘパリンである。
(「I-1. 開発の経緯」の項参照)
2. 活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）の延長はヘパリンに比べ軽度である。
(「VI-2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)
3. トロンビン活性に比べ、第 Xa 因子活性を選択的に阻害する。
(「VI-2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)

血液体外循環時の灌流血液の凝固防止（血液透析）

1. 従来のヘパリンと比較して、少ない単位量で透析回路内の血液凝固を抑制し、円滑な透析が可能である。
(「VI-2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
2. 従来のヘパリンと比較して、全血凝固時間、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）の延長は軽度であり、穿刺部止血に要する時間は短時間である。
(「VI-2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
3. 従来のヘパリンと比較して、血清脂質に及ぼす影響は軽度である。
(「VI-2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

汎発性血管内血液凝固症 (DIC)

1. 種々の DIC モデルにおいてヘパリンと同等の抗凝固効果を示す (ラット、ウサギ)。
(「VI-2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
2. DIC の臓器症状、出血症状を改善する。
(「VI-2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

なお、重大な副作用としてショック・アナフィラキシー、出血、血小板減少、血栓症があらわれることがある。

(「VIII-8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

フラグミン静注 5000 単位/5mL

(2) 洋名

FRAGMINIV 5000 IU/5mL

(3) 名称の由来

ヘパリンを亜硝酸分解することによって低分子量化していることから、断片化という意味の fragmentation よりフラグミンとした。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ダルテパリンナトリウム (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

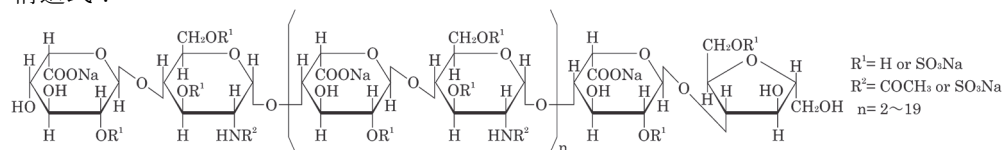
dalteparin sodium (JAN、INN)

(3) ステム (stem)

-parin : 低分子量ヘパリンを含むヘパリン誘導体

3. 構造式又は示性式

構造式 :



4. 分子式及び分子量

平均相対分子量約 5,000 (90%が分子量 2,000~9,000 の範囲に分布)

5. 化学名（命名法）又は本質

本質：ブタの小腸粘膜由来のヘパリンを亜硝酸分解して得た解重合ヘパリンのナトリウム塩；平均相対分子量は約 5,000 で、90%が分子量 2,000～9,000 の範囲に分布し、硫酸エステル化の度合は二糖当たり 2～2.5 である。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発記号：FR-860

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～黄白色の粉末で、吸湿性である。

(2) 溶解性

溶媒	日本薬局方の表現
水	溶けやすい
エタノール (99.5)	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

吸湿率 (室温)

単位 : (%)

放置時間	30%RH	55%RH	75%RH
1 時間	2.8	3.9	5.5
2 時間	4.7	6.4	9.2
4 時間	7.0	9.6	14.4
6 時間	8.3	11.5	17.4
8 時間	9.2	12.6	19.1
1 日	10.3	14.3	25.2 *
2 日	10.5	14.7	29.9 *
4 日	10.5	14.5	30.9 *
7 日	10.4	14.4	30.7 *

RH : 相対湿度 * : 潮解

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

比旋光度 : 0.01g/mL にて測定

$[\alpha]_D^{20}$: +44.80~+48.38° (5ロット間のばらつき)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

		保存条件	保存期間	保存形態	結果	
苛酷試験	固体状態	60℃	3 ヶ月	無色ガラスシャーレ	微黄色澄明に変化	
		人工灯下 (2000 ルクス)	3 ヶ月	ポリエチレン袋で二重包装	規格内	
		25℃、55%RH	4 週間	無色ガラスシャーレ	規格内	
	溶液状態	水溶液 pH4.0	60℃	4 週間	褐色ガラスアンプル	褐色に変化、 分解物生成
		水溶液 pH6.4				淡黄色に変化、 分解物生成
		水溶液 pH10.0				淡褐色に変化、 分解物生成
		水溶液 pH6.4	人工灯下 (2000 ルクス)	3 ヶ月	無色ガラスアンプル	規格内
加速試験		40℃、75%RH	6 ヶ月	ポリエチレン袋で二重包装*	規格内	
		室温	6 ヶ月		規格内	
長期保存試験		室温	27 ヶ月		規格内	

* : さらにラミネート袋に入れ、紙箱に入れた。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

1) ムコ多糖

水溶液をトルイジンブルー-0 溶液に加えて振り混ぜるとき、液の色は青色から直ちに紫色に変わる。

2) 原子吸光光度法を用いた試験法

定量法

全自動血液凝固線溶測定装置を用いた試験法 (抗第 Xa 因子活性)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

水性注射液（本剤を直接又は生理食塩液により希釈して投与する。）

(2) 製剤の外観及び性状

性状	無色澄明の水性注射液
pH	5.0～7.5
浸透圧比	約1（生理食塩液対比）

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

「IV-1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	フラグミン静注 5000 単位/5mL
容量	1 バイアル中 5mL
有効成分	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）
添加剤	等張化剤 pH 調節剤

有効成分のダルテパリンナトリウムはブタの腸に由来する。

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

本剤の密封容器保存での安定性は以下の通りである。

(無色ガラスアンプル及び無色のガラス製バイアル)

保存条件	保存期間	試験結果
40°C、75%RH	3 ヶ月	バイアル製剤、アンプル製剤ともに、分子量、pHの若干の低下傾向が認められた(規格内)。また、バイアル製剤では直立、倒立の両状態とも変化の程度に差は認められなかった。

<参考>

(無色ガラスアンプル)

保存条件	保存期間	試験結果
60°C	3 ヶ月	平均分子量の 1,000 前後の低下(規格外)及び pH の 1.3~1.4 程度の低下(規格内)を認めた。
人工灯下 (2000 ルクス)	3 ヶ月	変化なし
40°C、75%RH	6 ヶ月	平均分子量及び pH が若干低下した(規格内)。
室温	39 ヶ月	変化なし

7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法

本剤を直接又は生理食塩液により希釈して投与する。

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。

使用后：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。

溶解後の安定性

本剤を生理食塩液(大塚生食注)、注射用水(大塚蒸留水)、5%及び20%ブドウ糖液(5%大塚糖液、20%大塚糖液)と10、100、600国際単位/mLの濃度で配合し、室温に放置したところ、24時間後まで変化は認められなかった。

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

本剤と各種輸液、ビタミン剤及び DIC の基礎疾患に汎用される薬剤との 24 時間までの配合変化を調べた結果、一部の薬剤で配合変化が認められた（「XⅢ. 備考」の項参照）。

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

10 バイアル [5mL (1mL あたり 1,000 低分子ヘパリン国際単位) ×10]

(3) 予備容量

該当資料なし

(4) 容器の材質

無色透明のガラス

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

- 血液体外循環時の灌流血液の凝固防止（血液透析）
- 汎発性血管内血液凝固症（DIC）

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

〈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。

〈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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V-5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験¹⁾

健康成人 20 例を対象として、フラグミンを 25、35 又は 50 抗第 Xa 因子活性単位 (IU*) /kg^{注)} (各群 5 例)、対照群として通常ヘパリン 25 単位/kg (5 例) を静脈内に単回投与した。また、健康成人 5 例を対象として、フラグミンを 15IU/kg/時間で 3 時間持続注入した。その結果、自覚症状、生理学的検査、血液一般検査、血液生化学検査には変化を認めなかったが、通常ヘパリンと 50IU/kg 投与の各 2 例に注射部位の出血斑が認められた。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「3. 用法及び用量」の項参照

* : 臨床試験の多くは、低分子ヘパリン国際単位が設定される以前に行われたため、各試験成績でのフラグミンの使用単位は抗第 Xa 因子活性単位が使われている。しかし、その低分子ヘパリン国際単位への換算係数は 1.057 であり、抗第 Xa 因子活性単位は低分子ヘパリン国際単位 (IU) と同等とみなされている。

(3) 用量反応探索試験^{2)、3)}

<血液体外循環時の灌流血液の凝固防止 (血液透析) >

出血性病変又は出血傾向を有しない血液透析患者 61 例を対象にフラグミンを透析開始時に 20IU/kg を透析回路内に、以後持続時には抗凝固薬注入ラインより、毎時 10IU/kg の投与量で開始し、透析器内残血及び動脈側・静脈側ドリップチェンバー内凝血の程度などを考慮し、増減する方法により 2 週間投与した。その結果、至適投与量は透析開始時 15~20IU/kg、持続時 7.5~10IU/kg/hr と判定された。副作用は軽度のそう痒感が 1 例にみられた。

出血性病変又は出血傾向を有する血液透析患者 61 例を対象にフラグミンを透析開始時に 10IU/kg を透析回路に、以後持続時には毎時 5IU/kg の投与量で開始し、出血症状及び透析器内残血及び動脈側・静脈側ドリップチェンバー内凝血の程度などを考慮し、増減する方法により 1 週間投与した。その結果、至適投与量は透析開始時 10~15IU/kg、持続時 7.5IU/kg/hr と判定された。副作用は中等度の GOT、GPT 上昇 1 例、軽度の出血症状が 3 例にみられた。

<汎発性血管内血液凝固症 (DIC) >⁴⁾

汎発性血管内血液凝固症 (DIC) 患者 66 例を対象にフラグミンを 75IU/kg/日投与群及び 150IU/kg/日^{注)} の 2 群間で比較検討した。投与方法は 1 日量を 24 時間の持続点滴静注、投与期間は原則として 5 日間とした。その結果、出血症状、臓器症状の改善に有意差は認められず、DIC スコアの改善では 75IU/kg/日投与群の方が優れていた。副作用の発現率は 75IU/kg/日群 3.0%、150IU/kg/日群 9.1%であり、150IU/kg/日群で高率であった。以上の成績から至適投与量は 1 日量 75IU/kg と判定された。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「3. 用法及び用量」の項参照

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

<血液体外循環時の灌流血液の凝固防止（血液透析）>^{5)、6)}

出血性病変又は出血傾向を有しない血液透析患者 155 例を対象にフラグミンの有用性をヘパリンを対照薬としてダブルダミーを用いた二重盲検交叉比較試験法で検討した。フラグミンの投与量は透析開始時 15~20IU/kg、持続時 7.5~10IU/kg/hr、ヘパリンは透析開始時 1,000~3,000 単位、持続時 500~1,500 単位/hr で、投与期間は 2 週間として検討した結果、血液透析時の抗凝固剤としての有用性が認められた。

出血性病変又は出血傾向を有する血液透析患者 192 例を対象にヘパリンを対照薬として中央管理による封筒法により検討した。フラグミンは透析開始時 10~15IU/kg、持続時 7.5IU/kg/hr を透析回路内に投与し、ヘパリンは局所ヘパリン化法又は減ヘパリン化法によって行い、試験透析回数を 3 回で検討した。その結果、血液透析時の抗凝固剤としての有用性が認められた。

<汎発性血管内血液凝固症（DIC）>⁷⁾

汎発性血管内血液凝固症（DIC）患者 125 例を対象にフラグミンの有用性をヘパリンを対照薬として二重盲検比較試験で検討した。フラグミンの投与は 1 日量 75IU/kg を 24 時間持続静注、ヘパリンは 1 日量 240U/kg を 24 時間持続静注、投与期間は原則 5 日間とした。その結果、フラグミンの有用性が確認された。

2) 安全性試験

<血液体外循環時の灌流血液の凝固防止（血液透析）>^{8)~11)}

出血性病変又は出血傾向を有しない血液透析患者 159 例を対象とし、4 試験においてフラグミンの長期投与試験を行った。投与量は透析開始時 15~20IU/kg、持続時 7.5~10IU/kg/hr、投与期間は 16 週~13 ヶ月間で検討した。その結果、副作用は軽度の GPT 値の上昇が 1 例みられたのみであり、フラグミンの有用性が確認された。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

1998 年 4 月に血液体外循環時の灌流血液の凝固防止（血液透析）、1998 年 6 月に汎発性血管内血液凝固症（DIC）の再審査申請を行った結果、2007 年 12 月に薬事法第 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないと再審査結果を得た。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

<血液体外循環時の灌流血液の凝固防止（血液透析）>

1) 出血性病変又は出血傾向を有しない患者

出血性病変又は出血傾向を有しない患者を対象とした二重盲検比較試験を含む臨床試験において、本剤の体外循環路内の血液凝固防止効果は97.1%（364/375例）であった^{5)、9)、10)、12)、13)}。

2) 出血性病変又は出血傾向を有する患者

出血性病変又は出血傾向を有する患者を対象とした比較臨床試験を含む臨床試験において、本剤の体外循環路内の血液凝固防止効果は92.3%（180/195例）であった^{6)、14)}。

<汎発性血管内血液凝固症（DIC）>

二重盲検比較試験を含む臨床試験において、本剤は出血症状、臓器症状並びに凝血的検査値を改善し、総合効果は「中等度改善」以上で48.0%（47/98例）、「軽度改善」以上で77.6%（76/98例）であった^{4)、7)、15)、16)}。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、パルナパリンナトリウム、レビパリンナトリウム、ダナパロイドナトリウム

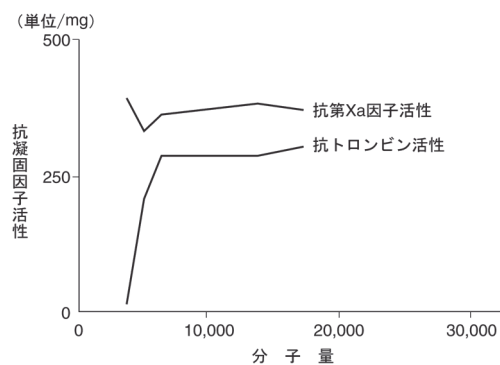
注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子化された添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 作用部位・作用機序¹⁷⁾

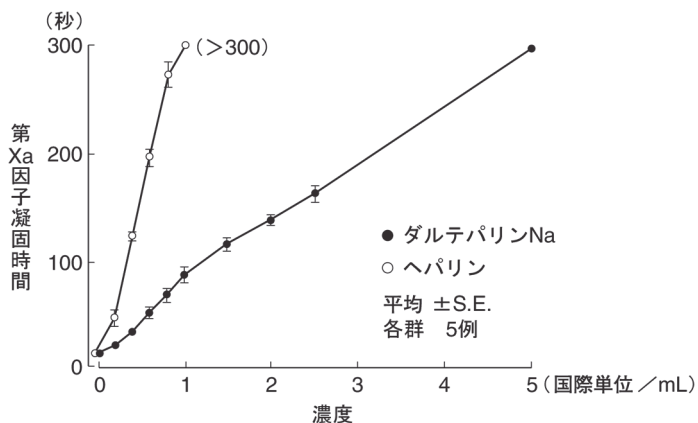
ダルテパリンナトリウムの抗凝固作用は、アンチトロンビンⅢとの相互作用が主な作用と考えられる。いわゆるヘパリンの各種凝固因子に対する阻害作用は、その分子量約 5,000 を境に大きく異なることが確かめられている。すなわち、ヘパリンがアンチトロンビンⅢを介して抗第 Xa 因子活性を発揮するためには、分子量が 5,000 あれば十分であるが、一方ヘパリンがアンチトロンビンⅢを介して抗第Ⅱa (トロンビン) 因子作用を発揮するためには分子量は少なくとも 5,000 以上を必要とする。本品は平均分子量が約 5,000 であるため、抗凝固作用の要であると考えられる抗第 Xa 因子活性は従来のヘパリン (平均分子量 12,000~15,000) と同等であるが、出血との相関性が示唆される活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) 延長作用 (抗トロンビン作用と高い相関性を示す) は弱い。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

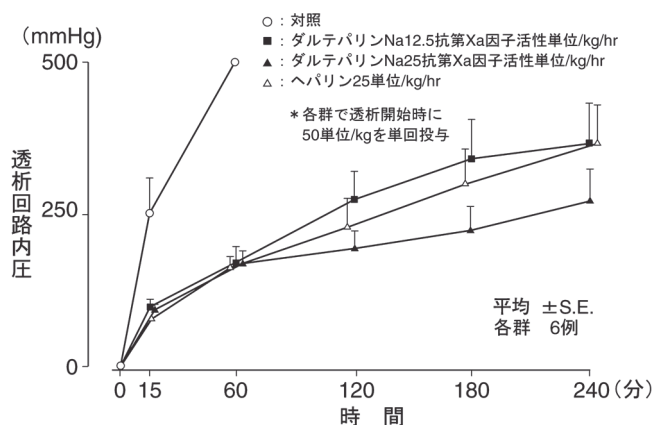
1) 血液凝固阻止作用¹⁸⁾

ダルテパリンナトリウムは、ヒト血漿において血漿カルシウム再加時間、第 Xa 因子凝固時間を 0.2~5 抗第 Xa 因子活性単位/mL で用量依存的に延長した (*in vitro*)。



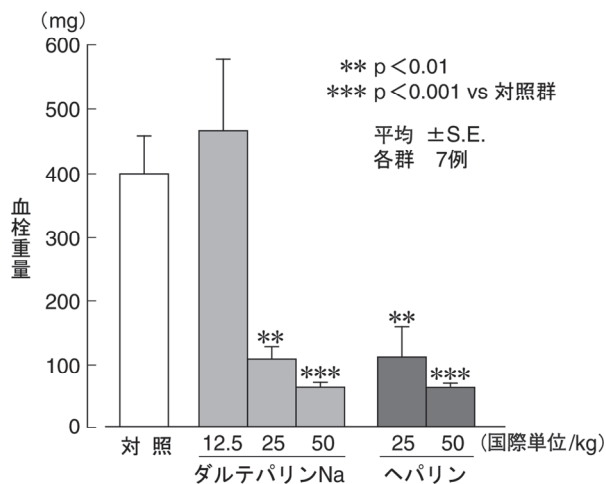
2) 実験的透析モデルにおける抗凝固作用¹⁹⁾

ダルテパリンナトリウムをイヌの実験的透析モデルに静脈内投与すると、用量依存的に透析回路内残血を抑制し、円滑な透析が可能であった。



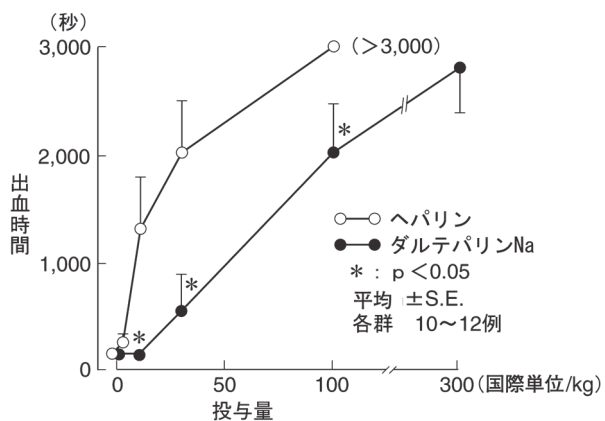
3) 抗血栓作用²⁰⁾

ウサギ大腿動静脈シャントモデル及び静脈血栓モデルにダルテパリンナトリウムを静脈内投与すると、血栓重量を用量依存的に抑制した。



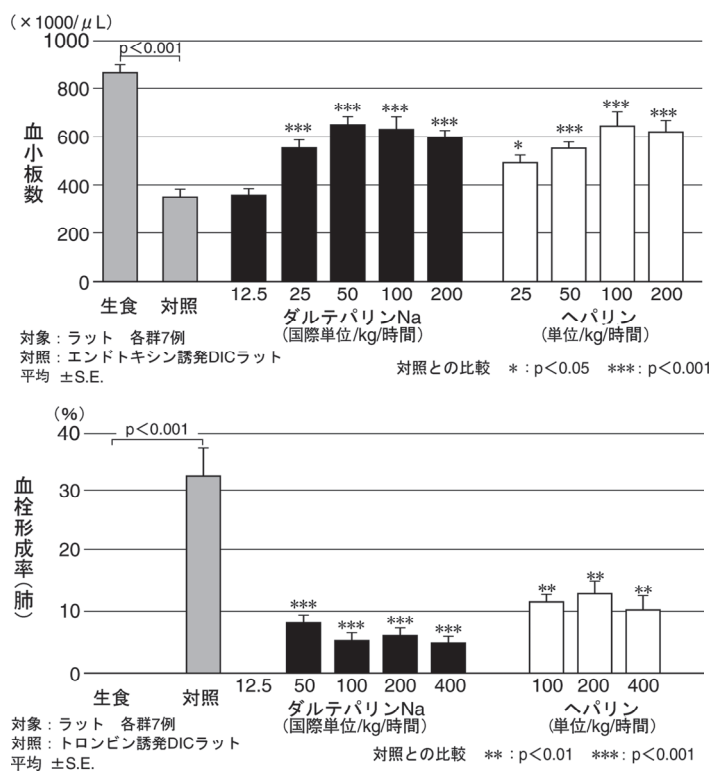
4) 出血時間²¹⁾

ダルテパリンナトリウムの静脈内投与後にラット尾部先端を切断し、止血までの時間を測定すると、止血時間は延長したが、ヘパリン投与群に比較し有意に短時間であった。



5) 実験的DICモデルに対する作用^{22)、23)}

ダルテパリンナトリウムをエンドトキシン、組織トロンボプラスチン及びトロンビン誘発DICモデルに投与すると、各種血液凝固・線溶機能検査値を改善し、腎糸球体及び肺のフィブリン血栓形成を抑制した（ウサギ、ラット）。

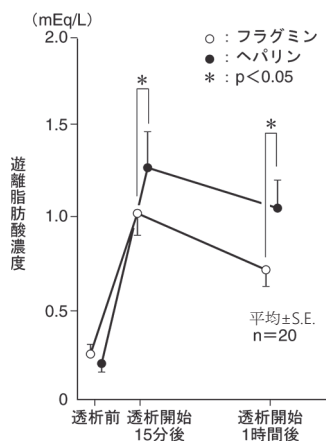


6) エンドトキシン・ショックモデルに対する作用²⁴⁾

ダルテパリンナトリウムは、イスでのエンドトキシン・ショックモデルにおいて発赤及び糜爛形成を抑制した。

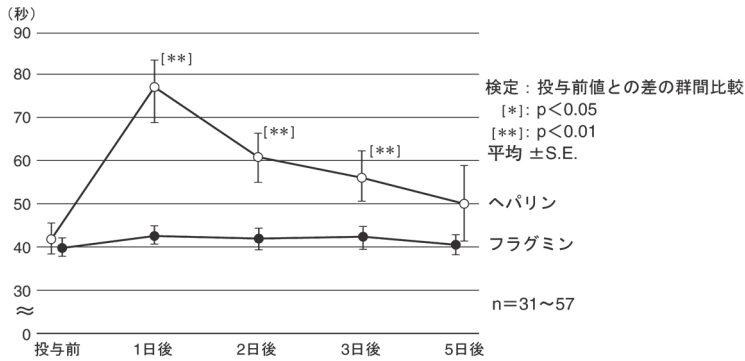
7) 脂質代謝に対する作用¹²⁾

血液透析患者にフラグミンを用いて透析を行うと、血中の遊離脂肪酸濃度が上昇したが、上昇の程度はヘパリンに比較して有意に軽度であった。



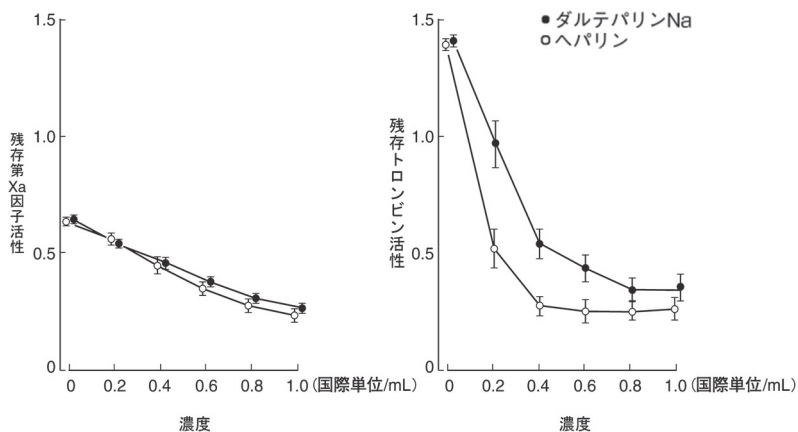
8) 活性化部分トロンボプラスチン (APTT) 延長作用⁷⁾

汎発性血管内血液凝固症患者 (DIC) にフラグミンを投与した際の活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) の変化はほとんど見られなかった。



9) 作用機序に関する試験¹⁸⁾

ダルテパリンナトリウムのヒト血漿中の凝固系第 Xa 因子及びトロンビン活性抑制作用を検討したところ、ヘパリンと同様に第 Xa 因子活性及びトロンビン活性を抑制した。



(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

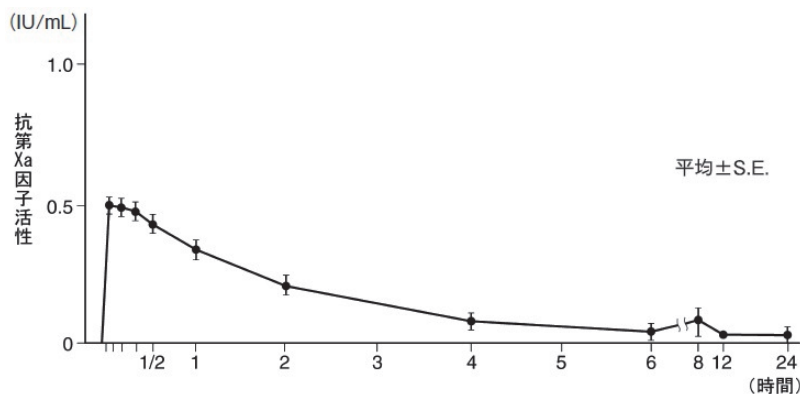
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

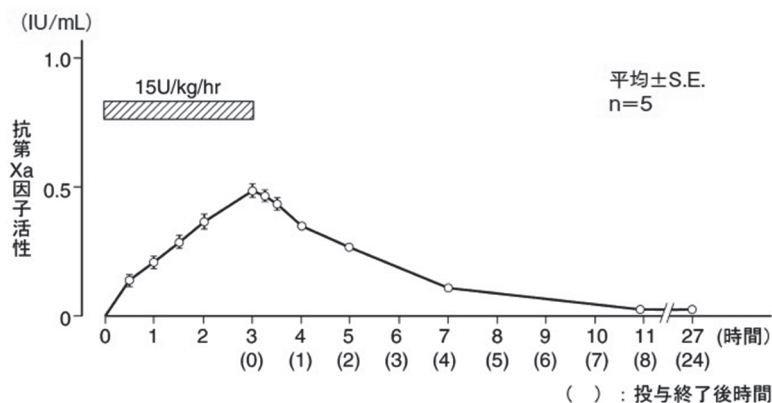
1) 単回投与試験¹⁾

健康成人 5 例にフラグミン (25 抗第 Xa 因子活性単位/kg) を静脈内単回投与した結果、投与直後及び 2 時間後の血中濃度は 0.50 及び 0.21 国際単位/mL であり、血漿中抗第 Xa 因子活性は時間と共に低下し、その消失半減期は 1.53 ± 0.14 時間であった。



2) 持続投与試験¹⁾

健康成人 5 例にフラグミン (15 抗第 Xa 因子活性単位/kg/hr) を 3 時間静脈内持続投与した結果、血漿中抗第 Xa 因子活性は、投与後徐々に上昇し、3 時間後には 0.49 ± 0.02 抗第 Xa 因子活性単位/mL に達した。持続投与終了後の消失半減期は 1.78 ± 0.09 時間であった。



注) 本剤の承認された用法及び用量は、「V-3. 用法及び用量」の項参照

3) 血液透析患者での投与

・出血性病変又は出血傾向を有しない患者¹²⁾

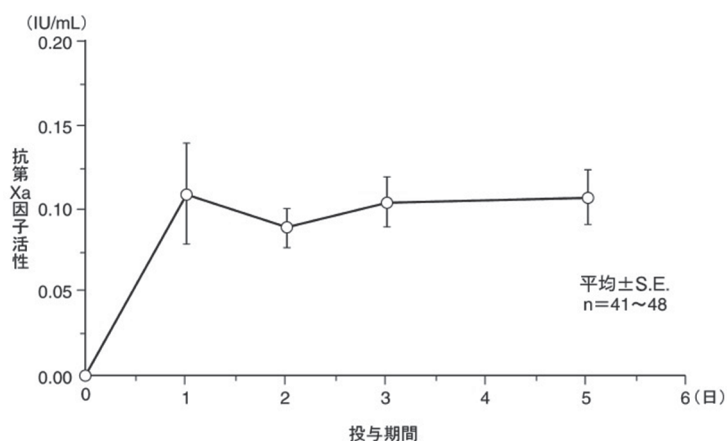
出血性病変又は出血傾向を有しない血液透析患者 20 例にフラグミンを、体外循環開始時に約 1000 抗第 Xa 因子活性単位を単回投与し、体外循環開始後には毎時約 500 抗第 Xa 因子活性単位を 5 時間持続静注した結果、血漿中抗第 Xa 因子活性は、透析開始 15 分後、1 時間後及び終了時にそれぞれ、 0.30 ± 0.02 、 0.29 ± 0.02 及び 0.44 ± 0.03 抗第 Xa 因子活性単位/mL であった。

・出血性病変又は出血傾向を有する患者²⁵⁾

出血性病変又は出血傾向を有する血液透析患者 17 例にフラグミンを、体外循環開始時に 11.1 ± 0.2 抗第 Xa 因子活性単位/kg を単回投与し、体外循環開始後には毎時 7.8 ± 0.1 抗第 Xa 因子活性単位/kg を 4 時間持続静注した結果、血漿中抗第 Xa 因子活性は、透析開始 1 時間後及び終了時においてそれぞれ 0.16 ± 0.02 及び 0.27 ± 0.04 抗第 Xa 因子活性単位/mL であった。

4) 汎発性血管内血液凝固症 (DIC) への投与⁷⁾

汎発性血管内血液凝固症患者 (DIC) 41~48 例にフラグミン (1 日量約 3900 抗第 Xa 因子活性単位) を 5 日間静脈内持続投与した場合、血漿中抗第 Xa 因子活性値は $0.09 \sim 0.11$ 抗第 Xa 因子活性単位/mL の血中濃度が維持された。



注) 本剤の承認された用法及び用量は、「V-3. 用法及び用量」の項参照

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス¹⁾

25IU/kg 単回投与時：22.06±1.26mL/hr/kg

15IU/kg/hr 3時間持続投与時：24.73±3.01mL/hr/kg

(5) 分布容積¹⁾

25IU/kg 単回投与時：48.22±3.47mL/kg

15IU/kg/hr 3時間持続投与時：62.74±6.28mL/kg

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

バイオアベイラビリティ¹⁾

健康成人 5 例の結果

投与量	AUC (U・hr/mL)	T1/2 (hr)	分布容積 (mL/kg)	総クリアランス (mL/hr/kg)
25U/kg	1.18±0.11*	1.53±0.14	48.22±3.47	22.06±1.26
15U/kg/hr×3時間	2.11±0.19**	1.78±0.09	62.74±6.28	24.73±3.01

* : AUC0~8時間、** : AUC0~11時間

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性²⁶⁾

(ラットのデータ)

雄ラットに³H-ダルテパリンナトリウムを静脈内投与したところ、測定的全期間を通じて大脳及び小脳への移行は少量であった（「(5) その他の組織への移行性」の項参照）。

(2) 血液-胎盤関門通過性²⁶⁾

(ラットのデータ)

妊娠 18 日目のラットに ³H-ダルテパリンナトリウムを静脈内投与したところ、羊水、胎児及び胎児の各組織の濃度は低く、いずれも母体血漿の 1%以下であった。

(3) 乳汁への移行性²⁶⁾

(ラットのデータ)

分娩後 10 日目のラットに ³H-ダルテパリンナトリウムを静脈内投与したところ、乳汁中への移行は軽度であった。

(4) 髄液への移行性²⁶⁾

「(5) その他の組織への移行性」の項参照

(5) その他の組織への移行性^{26)、27)}

(ラットのデータ)

雄ラットに ³H-ダルテパリンナトリウムを静脈内投与すると、測定した臓器及び組織の中では腎臓にもっとも高い放射能が認められ、血漿のその 1.8 倍を示した。その他の臓器はいずれも血漿よりも低い放射能濃度であったが、その内では、甲状腺、十二指腸、肝臓、胃、肺、小腸、大腸、下垂体、脾臓、骨髄、副腎、心臓に中程度の分布が認められた。測定的全期間を通じて大脳及び小脳への移行量は少なかった。

³H-ダルテパリン 100U/kg 単回静脈内投与後の主要組織・臓器内分布

(雄ラット：単位×10⁻³Ueq/gormL)

	30 分後	1 時間後	4 時間後	8 時間後	24 時間後	120 時間後
血 漿	207.3	69.4	10.2	4.4	0.6	N. D.
大 脳	3.2	1.5	3.4	1.9	N. D.	N. D.
小 脳	3.2	1.4	4.0	2.0	0.4	0.3
下垂体	82.7	37.2	36.8	32.7	17.5	10.6
甲状腺	152.2	147.3	173.1	108.9	69.2	46.9
心 臓	55.7	37.1	40.0	24.8	12.7	7.8
肺	90.0	55.8	45.4	34.1	18.1	9.5
肝 臓	103.3	108.9	167.0	119.5	62.5	34.4
腎 臓	526.6	364.4	433.7	375.9	332.7	146.9
脾 臓	79.4	78.7	90.0	63.9	40.1	31.7
副 腎	59.2	45.8	52.4	32.1	18.7	11.9
骨 髄	101.5	97.6	130.6	90.7	54.3	36.7
胃	84.3	72.4	62.0	48.5	31.4	19.6
十二指腸	117.9	99.9	107.9	74.2	41.9	30.6
小 腸	101.2	91.4	86.5	77.0	34.0	26.9
大 腸	95.3	86.3	86.7	60.7	33.6	22.5

N. D. : 検出されず

雄ラットに ^3H -ダルテパリンナトリウムを 21 日間連続静脈内投与した際の組織分布を検討したところ、7 日目以降は腎臓に最も高い放射能濃度が認められた。また、7 日目では骨端部、甲状腺、肝臓、リンパ節、顎下腺に、また 14 日及び 21 日目はそれらに加えて骨髄及びハーダー氏腺にも比較的高い放射能濃度が認められた。また、血漿、血液、気管、心臓、リンパ節、腎臓、脂肪、骨端部及び骨髄の放射能濃度は 14 回及び 21 回投与後ほぼ同様な値を示した。その他の臓器でも増加比率は減少し、概ね平衡に達しているものと推察された。21 日間の連続投与終了後、組織中放射能は緩やかではあるが確実に減衰した。

(6) 血漿蛋白結合率²⁸⁾

(*in vitro*)

ヒト血清アルブミンに対する蛋白結合率は 41.3~61.9%であった。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

血漿中 (ウサギ)²⁹⁾

^3H -ダルテパリンナトリウムを雄ウサギに静脈内投与し、投与後 5 分及び 60 分の血漿中代謝物について検討したところ、投与 5 分後には ^3H -ダルテパリンナトリウム及び ^3H -ダルテパリンナトリウムがアンチトロンビンⅢなどの血漿中蛋白と結合していると推定される高分子量分画が確認された。投与後 60 分には、 ^3H -ダルテパリンナトリウムがアンチトロンビンⅢなどの血漿中蛋白と結合していると推定される高分子量分画のみが確認された。

尿中 (ラット)²⁶⁾

^3H -ダルテパリンナトリウムを雌雄ラットに静脈内投与した後 0~4 時間の尿中では、放射能は ^3H -ダルテパリンナトリウムと分子量的に一致する部分にその大部分が認められたが、低分子量分画 (M-1 と略記、以下同様) にも若干の放射能が存在した。投与後 4~8 時間の尿では、多くの放射能が M-1 分画に存在し、8~24 時間の尿では M-1 のみが認められた。

ゲル濾過カラムの溶出時間より、M-1 の分子量は 1,000 以下と推定され、抗第 Xa 因子活性を示すためには分子量が 2,400 以上必要な事より、M-1 は抗第 Xa 因子活性を有しないと推定された。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

主として尿中に排泄される。

(2) 排泄率¹⁾

健康成人 5 例にフラグミン 25 抗第 Xa 因子活性/kg を静脈内単回投与したとき、投与終了 6 時間後までに抗第 Xa 因子活性として 3.11%が尿中に排泄された。

また、健康成人 5 例にフラグミン 15 抗第 Xa 因子活性/kg/hr を 3 時間静脈内持続投与したところ、投与終了 6 時間後までに、抗第 Xa 因子活性として 4.51%が尿中に排泄された。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「V-3. 用法及び用量」の項参照

(3) 排泄速度

「(2) 排泄率」の項参照

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 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女性 [9.5 参照]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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。

8.2 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。[11.1.2 参照]

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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）

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。症状が悪化するおそれがある。

9.1.2 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

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。投与が必要な場合は、本剤投与後は血小板数を測定すること。HITがあらわれることがある。[15.1.1 参照]

9.1.3 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

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害又はその既往歴のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。血中濃度が上昇するおそれがある。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。[2. 参照]

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 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。	相加的に抗凝固作用が増強される。
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、抗凝固作用が増強される。
非ステロイド性消炎鎮痛薬 イブプロフェン等		血小板凝集抑制作用を有するため、抗凝固作用が増強される。 (特に腎不全のある患者)
血栓溶解剤 ウロキナーゼ t-PA 製剤等		血栓溶解作用と、本剤の抗凝固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。	機序は不明である。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック・アナフィラキシー（頻度不明）

呼吸困難、浮腫等を伴うアナフィラキシーがあらわれることがある。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。

11.1.2 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）等の重篤な出血があらわれることがある。[8.2 参照]

11.1.3 血小板減少（0.01%）

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。

11.1.4 血栓症（頻度不明）

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。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症		そう痒感、発熱	発疹
肝臓	ALTの上昇	AST、Al-Pの上昇	
消化器		嘔気、食欲不振	
皮膚			脱毛
その他			骨粗鬆症

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

<血液透析における副作用>

副作用発現状況

	承認時迄の調査	使用成績調査	合計
調査症例数	579 例	6,189 例	6,768 例
副作用発現症例数	11 例	53 例	64 例
副作用発現件数	13 件	60 件	73 件
副作用発現症例率	1.90%	0.86%	0.95%

副作用の種類別一覧

副作用の種類	副作用発現件数 (%) (但し器官分類別の項は発現例数 (%))		
	承認時迄の調査	使用成績調査	合計
皮膚・皮膚付属器障害	1 (0.17)	7 (0.11)	8 (0.12)
そう痒	1 (0.17)	7 (0.11)	8 (0.12)
消化管障害	1 (0.17)	2 (0.03)	3 (0.04)
嘔気	1 (0.17)		1 (0.01)
嘔吐		1 (0.02)	1 (0.01)
十二指腸潰瘍		1 (0.02)	1 (0.01)
肝臓・胆管系障害	3 (0.52)	3 (0.05)	6 (0.09)
肝機能障害	1 (0.17)	2 (0.03)	3 (0.04)
AST (GOT) 上昇	1 (0.17)	1 (0.02)	2 (0.03)
ALT (GPT) 上昇	2 (0.35)	1 (0.02)	3 (0.04)
代謝・栄養障害		9 (0.15)	9 (0.13)
LDH 上昇		1 (0.02)	1 (0.01)
血清遊離脂肪酸上昇		4 (0.06)	4 (0.06)
脂質代謝障害		1 (0.02)	1 (0.01)
アルカリフォスファターゼ上昇		2 (0.03)	2 (0.03)
血清コレステロール上昇		2 (0.03)	2 (0.03)
赤血球障害		3 (0.05)	3 (0.04)
貧血		1 (0.02)	1 (0.01)
赤血球減少		2 (0.03)	2 (0.03)
血小板・出血凝血障害	6 (1.04)	26 (0.42)	32 (0.47)
脳幹出血		1 (0.02)	1 (0.01)
結膜出血		1 (0.02)	1 (0.01)
眼底出血増悪	1 (0.17)		1 (0.01)
硝子体出血		1 (0.02)	1 (0.01)
鼻出血		4 (0.06)	4 (0.06)
口腔内出血		1 (0.02)	1 (0.01)
歯肉出血	1 (0.17)	1 (0.02)	2 (0.03)
吐血	1 (0.17)		1 (0.01)

副作用の種類	副作用発現件数 (%) (但し器官分類別の項は発現例数 (%))		
	承認時迄の調査	使用成績調査	合計
消化管出血	1 (0.17)	4 (0.06)	5 (0.07)
下血		2 (0.03)	2 (0.03)
血尿	1 (0.17)		1 (0.01)
腹腔内出血		1 (0.02)	1 (0.01)
皮下出血		3 (0.05)	3 (0.04)
出血	1 (0.17)	3 (0.05)	4 (0.06)
止血延長		1 (0.02)	1 (0.01)
凝固障害		3 (0.05)	3 (0.04)
血小板障害		1 (0.02)	1 (0.01)
一般的全身障害	1 (0.17)	5 (0.08)	6 (0.09)
発熱	1 (0.17)	1 (0.02)	2 (0.03)
浮腫		1 (0.02)	1 (0.01)
疼痛		1 (0.02)	1 (0.01)
胸部不快感		1 (0.02)	1 (0.01)
下肢不快感		1 (0.02)	1 (0.01)
けん怠感		1 (0.02)	1 (0.01)
頭痛		1 (0.02)	1 (0.01)

使用成績調査：1992年1月21日～1998年1月20日

<DICにおける副作用>

副作用発現状況

	承認時迄の調査	使用成績調査	合計
調査症例数	160 例	1,524 例	1,684 例
副作用発現症例数	8 例	57 例	65 例
副作用発現件数	9 件	66 件	75 件
副作用発現症例率	5.00%	3.74%	3.86%

副作用の種類別一覧

副作用の種類	副作用発現件数 (%) (但し器官分類別の項は発現例数 (%))		
	承認時迄の調査	使用成績調査	合計
消化管障害	1 (0.63)		1 (0.06)
食欲不振	1 (0.63)		1 (0.06)
肝臓・胆管系障害		13 (0.85)	13 (0.77)
肝機能障害		6 (0.39)	6 (0.36)
AST (GOT) 上昇		5 (0.33)	5 (0.30)
ALT (GPT) 上昇		7 (0.46)	7 (0.42)
代謝・栄養障害		5 (0.33)	5 (0.30)
ALP 上昇		3 (0.20)	3 (0.18)
血清アミラーゼ上昇		2 (0.13)	2 (0.12)
赤血球障害		3 (0.20)	3 (0.18)
貧血		3 (0.20)	3 (0.18)
血小板・出血凝血障害	7 (4.38)	40 (2.62)	47 (2.79)
血小板増加		4 (0.26)	4 (0.24)
血小板減少		1 (0.07)	1 (0.06)
脳出血		4 (0.26)	4 (0.24)
クモ膜下出血		1 (0.07)	1 (0.06)
硬膜下出血		1 (0.07)	1 (0.06)
肺出血		1 (0.07)	1 (0.06)
出血 (骨髄穿刺部)	1 (0.63)		1 (0.06)
出血 (創部)		2 (0.13)	2 (0.12)
出血 (注射部)		1 (0.07)	1 (0.06)
出血 (術後)		1 (0.07)	1 (0.06)
出血 (全身)		1 (0.07)	1 (0.06)
出血 (気道)		1 (0.07)	1 (0.06)
血腫 (皮下)		1 (0.07)	1 (0.06)

副作用の種類	副作用発現件数 (%) (但し器官分類別の項は発現例数 (%))		
	承認時迄の調査	使用成績調査	合計
消化管出血	1 (0.63)	4 (0.26)	5 (0.30)
出血性胃潰瘍		1 (0.07)	1 (0.06)
下血	3 (1.88)	5 (0.33)	8 (0.48)
血便	1 (0.63)		1 (0.06)
腹腔内出血	1 (0.63)		1 (0.06)
歯肉出血	1 (0.63)		1 (0.06)
鼻腔内出血		1 (0.07)	1 (0.06)
皮下出血		2 (0.13)	2 (0.12)
出血時間延長		1 (0.07)	1 (0.06)
APTT 延長		1 (0.07)	1 (0.06)
血尿		4 (0.26)	4 (0.24)
血痰		2 (0.13)	2 (0.12)

使用成績調査：1994年4月1日～1998年3月31日

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与後の注意

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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。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。[9.1.2 参照]

15.1.2 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。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 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。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

ダルテパリンナトリウムの一般薬理作用として中枢神経系、骨格筋運動系、呼吸循環器系、消化器系、自律神経系、泌尿生殖器系及びその他に及ぼす影響を *in vitro* と *in vivo* の系により検討した。その結果、ダルテパリンナトリウムは中枢神経系及び骨格筋運動系に対して影響を及ぼさなかった。ダルテパリンナトリウムは 100 抗第 Xa 因子活性単位/mL の濃度において摘出モルモット心房標本の筋収縮力及び摘出モルモット気管筋標本の静止時筋緊張を軽度低下させたが、この他には呼吸循環器系に及ぼす影響は認められなかった。消化器系及び自律神経系に対しても影響は認められなかった。腎機能に対しては、高用量において Na^+ 、 Cl^- の排泄量減少が認められた。この他には、特記すべき作用は認められなかった^{30)~33)}。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験³⁴⁾

急性毒性 (LD₅₀、抗第 Xa 因子活性単位/kg)

経路	動物種	マウス		ラット	イヌ	
	性	♂	♀	♂	♀	♀
経口		779,000<	779,000<	779,000<	779,000<	—
皮下		249,280<	997,120<	69,149	46,715	—
静脈内		325,338	336,339	391,821	441,293	100,000<

(2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性^{35)、36)}

ラットに 1000、2000、20000、80000 抗第 Xa 因子活性単位/kg を 1 ヶ月間、イヌに 1000、3000、8000 抗第 Xa 因子活性単位/kg を 3 ヶ月間静脈内投与した結果、ラットでは 20000 抗第 Xa 因子活性単位/kg 以上の高用量群で出血による死亡例がみられたが、一般状態、体重等に異常は認められなかった。検査値の異常はいずれも回復性の変化であり、また病理組織学的検査でも出血による変化以外特記すべき所見は認められなかった。X 線撮影による骨像の観察において 20000 抗第 Xa 因子活性単位/kg 以上の投与群で大腿骨密度の減少が認められた。これらの所見は同時に実施したヘパリン (20000 単位/kg) 投与群での所見と類似していたが、ヘパリン群よりはるかに低毒性であった。イヌでは死亡例はなく、いずれの投与群とも投与部位に皮下出血がみられた以外特記すべき

所見は認められなかった。

以上より、ラットでの無作用量は 2000 抗第 Xa 因子活性単位/kg、イヌでの無作用量は 3000 抗第 Xa 因子活性単位/kg と推察された。

慢性毒性^{37)、38)}

ラットに 500、1500、5000 抗第 Xa 因子活性単位/kg を 6 ヶ月間、イヌに 300、1000、3000 抗第 Xa 因子活性単位/kg を 12 ヶ月間静脈内投与した結果、ラットでは主に高用量群で出血による症状並びに失血死が散見され、体重増加抑制が認められた。見られた所見はいずれも回復性のものであった。イヌではいずれの投与群とも投与部位に皮下出血がみられた以外、一般状態、検査値にほとんど著変は認められなかった。病理組織学的検査等でみられた異常所見はいずれも良好な回復性が示された。

以上よりラットでの無作用量は 1500 抗第 Xa 因子活性単位/kg、イヌでの無作用量は 1000 抗第 Xa 因子活性単位/kg と推察された。

(3) 遺伝毒性試験^{39)~42)}

細菌を用いた復帰変異試験、哺乳類の培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験、並びにマウスを用いた小核試験において、変異原性は認められなかった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験^{43)~46)}

ラットでの妊娠前及び妊娠初期投与試験では、母体生殖能力に変化は認められず、胎児発育抑制及び催奇形性作用も認められなかった。器官形成期投与試験では、ラットにおいて 10000 抗第 Xa 因子活性単位/kg で胎児死亡が認められたが奇形発現及び生後発育障害は認められなかった。ウサギでは 2500 抗第 Xa 因子活性単位/kg で胎児体重の低下が、40000 抗第 Xa 因子活性単位/kg で胎児死亡が認められた。ラットにおける周産期及び授乳期投与試験では、催奇形性、生後発育等への影響は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験⁴⁷⁾

ウサギを用いて赤血球に対する溶血性試験を行った結果、溶血性は全く認められなかった。また、筋肉内投与では 0.75% 酢酸液よりは弱い、生理食塩水よりは強い (グレード 2) 局所刺激性を示すにすぎなかったため、重篤な局所障害性を発現する可能性は極めて低いと考えられた。

(7) その他の特殊毒性

抗原性試験⁴⁸⁾

モルモットでの能動性全身アナフィラキシー反応試験、受身皮膚アナフィラキシー反応試験、間接赤血球凝集反応試験、マウスでの受身皮膚アナフィラキシー反応試験において抗原性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：該当しない

2. 有効期間

有効期間：3年（最終年月をラベル・外箱等に記載）

（「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

3. 包装状態での貯法

貯 法：室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

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。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：なし

6. 同一成分・同効薬

ダルテパリン Na 静注 5000 単位/5mL など

7. 国際誕生年月日

1985年8月26日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
(販売中止品) アンブル製剤	1992年1月21日	04AM 輸-0024	1992年4月17日	1992年5月18日
(旧販売名) フラグミン静注	1995年4月27日	04AM 輸-0024	1995年12月1日	1996年1月11日
(旧販売名) フラグミン静注 5000	2007年3月22日	21900AMX00701	2007年6月15日	2007年8月不明日
販売名変更 フラグミン静注 5000 単位/5mL	2009年6月26日 (代替新規承認)	22100AMX01342	2009年9月25日	2009年11月5日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能・効果追加年月日：1994年4月1日

効能・効果追加内容：汎発性血管内血液凝固症（DIC）

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2007年12月26日

再審査結果の内容：

8,025例の使用成績調査を実施し、再審査申請を行った結果、薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

11. 再審査期間

血液体外循環時の灌流血液の凝固防止（血液透析）

6年間（1992年1月21日～1998年1月20日）

汎発性血管内血液凝固症（DIC）

4年間（1994年4月1日～1998年3月31日）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。本剤は、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）による「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
フラグミン静注 5000 単位/5mL	3334403A2160	3334403A2160	108127501	620812701

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 高橋 薫ほか：基礎と臨床. 1989 ; 23 (10), 3847-3883 ID : 06069
- 2) 太田和夫ほか：臨床医薬. 1989 ; 5 (7), 1383-1403 ID : 06072
- 3) 太田和夫ほか：診療と新薬. 1990 ; 27 (1), 15-32 ID : 06035
- 4) 櫻川信男ほか：基礎と臨床. 1991 ; 25 (13), 4153-4177 ID : 06150
- 5) 太田和夫ほか：基礎と臨床. 1990 ; 24 (2), 637-657 ID : 06037
- 6) 太田和夫ほか：診療と新薬. 1990 ; 27 (1), 33-59 ID : 06034
- 7) 櫻川信男ほか：臨床医薬. 1992 ; 8 (2), 423-452 ID : 06113
- 8) 高橋幸雄ほか：新薬と臨床. 1990 ; 39 (2), 291-301 ID : 06039
- 9) 鈴木利昭ほか：基礎と臨床. 1990 ; 24 (2), 659-673 ID : 06038
- 10) 秋沢忠男ほか：診療と新薬. 1989 ; 26 (10), 1777-1788 ID : 06063
- 11) 野口光也ほか：新薬と臨床. 1990 ; 39 (2), 303-315 ID : 06033
- 12) 高橋幸雄ほか：基礎と臨床. 1990 ; 24 (2), 675-684 ID : 06036
- 13) 松井則明：臨床透析. 1989 ; 5 (7), 1089-1096 ID : 06012
- 14) 沢田克徳ほか：基礎と臨床. 1989 ; 23 (17), 7009-7017 ID : 06032
- 15) 津田雅之ほか：臨床医薬. 1992 ; 8 (1), 233-244 ID : 06128
- 16) 辻 肇ほか：診療と新薬. 1992 ; 29 (2), 437-454 ID : 06126
- 17) Holmer, E. et al. : Biochem. J. 1981 ; 193 (2), 395-400 (PMID : 6914196) ID : 06209
- 18) 浜野修一郎ほか：日本薬理学雑誌. 1989 ; 94 (4), 243-249 ID : 06064
- 19) Hamano, S. et al. : Thromb. Res. 1989 ; 55 (4), 439-449 (PMID : 2554525) ID : 06179
- 20) 浜野修一郎ほか：日本薬理学雑誌. 1989 ; 94 (4), 237-242 ID : 06065
- 21) 浜野修一郎ほか：基礎と臨床. 1989 ; 23 (16), 6487-6494 ID : 06045
- 22) 浜野修一郎ほか：臨床検査機器・試薬. 1992 ; 15 (2), 140-147 ID : 06109
- 23) 浜野修一郎ほか：日本薬理学雑誌. 1991 ; 98 (1), 53-62 ID : 05973
- 24) Shiba, T. et al. : Semin. Thromb. Hemost. 1990 ; 16 (Suppl), 55-59 (PMID : 1962906) ID : 06665
- 25) 田中 寛ほか：新薬と臨床. 1989 ; 38 (12), 2106-2115 ID : 06041
- 26) 西山雅彦ほか：医薬品研究. 1989 ; 20 (5), 1056-1079 ID : 06057
- 27) 西山雅彦ほか：基礎と臨床. 1989 ; 23 (16), 6495-6501 ID : 06044
- 28) 西山雅彦：社内資料 ID : 06181
- 29) 西山雅彦ほか：医薬品研究. 1989 ; 20 (5), 1080-1091 ID : 06056
- 30) 村上 真ほか：応用薬理. 1989 ; 38 (3), 163-171 ID : 06062
- 31) 浜野修一郎ほか：応用薬理. 1989 ; 38 (3), 173-179 ID : 06061
- 32) 村上 真ほか：応用薬理. 1989 ; 38 (3), 181-187 ID : 06060
- 33) 浜野修一郎ほか：応用薬理. 1989 ; 38 (3), 189-198 ID : 06059
- 34) 加島正明ほか：基礎と臨床. 1989 ; 23 (16), 6121-6128 ID : 06055
- 35) 柴田信男ほか：基礎と臨床. 1989 ; 23 (16), 6129-6207 ID : 06054
- 36) 清澤岩水ほか：基礎と臨床. 1989 ; 23 (16), 6210-6275 ID : 06053
- 37) 井上博之ほか：基礎と臨床. 1989 ; 23 (16), 6277-6318 ID : 06042
- 38) 清澤岩水ほか：基礎と臨床. 1989 ; 23 (16), 6319-6402 ID : 06052
- 39) Richold, M. et al. : 社内資料 ID : 06175
- 40) Richold, M. et al. : 社内資料 ID : 06176

- 41) Allen, J.A. et al. : 社内資料 ID : 06177
42) Allen, J.A. et al. : 社内資料 ID : 06178
43) 島津 宏ほか : 基礎と臨床. 1989 ; 23 (16), 6421-6432 ID : 06049
44) 島津 宏ほか : 基礎と臨床. 1989 ; 23 (16), 6433-6456 ID : 06048
45) 島津 宏ほか : 基礎と臨床. 1989 ; 23 (16), 6457-6476 ID : 06047
46) 梅村建夫ほか : 基礎と臨床. 1989 ; 23 (16), 6477-6486 ID : 06046
47) 百瀬泰紀ほか : 基礎と臨床. 1989 ; 23 (16), 6409-6420 ID : 06050
48) 平井出良彦ほか : 社内資料 ID : 06174

ID : 文献参照番号

2. その他の参考文献

- 49) Andersson, L.O. et al. : Thromb. Res. 1976 ; 9 (6), 575-583 (PMID : 1006626) ID : 00142
50) Andersson, L.O. et al. : Thromb. Res. 1979 ; 15 (3-4), 531-541 (PMID : 494159) ID : 00143
51) Plam, M. et al. : Thromb. Haemost. 1987 ; 58 (3), 932-935 (PMID : 2829379) ID : 06214

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

FRAGMIN は 2020 年 9 月現在、日本を含む世界約 100 ヶ国で承認されている。欧米においては、皮下投与製剤が繁用されている（下表参照）。

外国における発売状況（2020 年 9 月時点）

国名	英国	米国
販売名	FRAGMIN	FRAGMIN
会社名	Pfizer Inc.	Pfizer Inc./Eisai Inc.
承認年	1990 年	1994 年
剤形	シリンジ（皮下投与製剤） 2,500IU/0.2mL 5,000IU/0.2mL ほか各種剤形あり バイアル（皮下投与製剤） 100,000IU/4mL アンプル（静脈内もしくは皮下投与製剤） 10,000IU/1mL 10,000IU/4mL	シリンジ（皮下投与製剤） 2,500IU/0.2mL 5,000IU/0.2mL ほか各種剤形あり バイアル（皮下投与製剤） 95,000IU/3.8mL 95,000IU/9.5mL
効能又は効果	① 静脈血栓症（VTE）、深部静脈血栓症（DVT）、肺塞栓症（PE） ② 固形癌患者における VTE の治療と再発防止 ③ アスピリン使用時の不安定狭心症、非 Q 波心筋梗塞 ④ 術前及び術後の血栓予防 ⑤ 慢性腎不全又は急性腎不全における血液透析、血液濾過における凝固防止 ⑥ 75 歳以上、肥満、癌、VTE の既往歴等の静脈血栓塞栓症の危険因子を有するうっ血性心不全（NYHA クラスⅢ又はⅣ）、急性呼吸不全又は急性感染症（これらに限定されない病状）により寝たきり状態になった患者における近位深部静脈血栓症の予防	① アスピリン使用時の不安定狭心症と非 Q 波心筋梗塞における虚血性合併症予防 ② 以下の状態における肺塞栓症を誘発する可能性のある深部静脈血栓症予防 － 股関節置換術を受けている患者 － 血栓塞栓症を合併する可能性のある腹部手術を受けている患者 － 高度な移動制限により血栓塞栓症を起こすリスクのある急性期患者 ③ 癌患者における静脈血栓症の再発防止 ④ 1 ヶ月齢以上の小児における VTE の再発を抑制するための症候性 VTE の治療
投与方法	①～④、⑥皮下投与 ⑤静脈内投与	①～④皮下投与

本邦における剤形、効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

剤形

水性注射液（本剤を直接又は生理食塩液により希釈して投与する。）

4. 効能又は効果

- 血液体外循環時の灌流血液の凝固防止（血液透析）
- 汎発性血管内血液凝固症（DIC）

6. 用法及び用量

〈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。

〈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。

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XIII. 備考

その他の関連資料

フラグミン 配合変化試験

〈各種輸液、ビタミン剤〉

配合方法：各種輸液及びビタミン剤の指定容量にフラグミンを 4mL の割合で配合。

なお、ピタメジン静注用は注射用水に溶解して使用。配合液は室温（20～25℃）に放置。

試験方法：1) 外観変化：「日局」の方法に準じて、配合直後、3、6、24 時間後に外観変化の有無を肉眼で観察。

2) pH：配合直後、3、6、24 時間後に測定。

3) 抗第 Xa 因子活性：配合直後、24 時間後に測定。

試験結果：フラグミンと下記の輸液、ビタミン剤を配合した結果、「二剤配合」「三剤配合」「四剤配合」ともに 24 時間までの外観、pH について変化は認められなかった。

また、抗第 Xa 因子活性も変化が認められなかった。

二剤配合（配合変化なし）

フラグミン（4mL）＋輸液			
	配合薬	メーカー	容量 (mL)
糖類	大塚糖液 5%	大塚製薬工場	500
	マルトス輸液 10%	大塚製薬工場	500
アミノ酸輸液	アミパレン輸液	大塚製薬工場	400
	プラスアミノ輸液	大塚製薬工場	500
	プロテアミン12 注射液	テルモ	200
	モリブロン F 輸液	エイワイファーマ	300
血液代用剤	アクチット輸液	扶桑薬品工業	500
	EL-3 号輸液	エイワイファーマ	500
	ヴィーン D 注	扶桑薬品工業	500
	大塚生食注	大塚製薬工場	500
	KN3 号輸液	大塚製薬工場	500
	ソリタ-T1 号輸液	エイワイファーマ	500
	ソリタ-T3 号輸液	エイワイファーマ	500
	低分子デキストランL注	大塚製薬工場	500
	フィジオゾール3号輸液	大塚製薬工場	500
	フルクトラクト注	大塚製薬工場	500
	ポタコール R 輸液	大塚製薬工場	500
	ラクテック D 輸液	大塚製薬工場	500
	リプラス 3 号輸液	扶桑薬品工業	500
	リンゲル液「オーツカ」	大塚製薬工場	500

フラグミン（4mL）＋ビタミン剤			
	配合薬	メーカー	容量 (mL)
ビタミン剤	アリナミン F100 注	武田テバ	20
	ケイツーN 静注 10mg	エーザイ	5
	ネオラミン・スリービー液 (静注用)	日本化薬	10
	パントール注射液 500mg	トーアエイヨー	2
	ビタミンC 注「フソー」	扶桑薬品工業	8
	ピタメジン静注用	アルフレッサファーマ	20 (注射用水)
	フラビタン注射液 20mg	トーアエイヨー	4
	メチコバール注射液 500µg	エーザイ	1

三剤配合（配合変化なし）

フラグミン（4mL）＋輸液（2種類）			
配合薬 （メーカー）容量	配合薬	メーカー	容量（mL）
高カロリー輸液用基礎液	アミノ酸輸液		
ハイカリック液-1号 （テルモ） 700mL	アミパレン輸液	大塚製薬工場	400
	プラスアミノ輸液	大塚製薬工場	500
	プロテアミン12注射液	テルモ	200
	モリプロンF輸液	エイワイファーマ	300
ハイカリック液-2号 （テルモ） 700mL	アミパレン輸液	大塚製薬工場	400
	プラスアミノ輸液	大塚製薬工場	500
	プロテアミン12注射液	テルモ	200
	モリプロンF輸液	エイワイファーマ	300
ハイカリック液-3号 （テルモ） 700mL	アミパレン輸液	大塚製薬工場	400
	プラスアミノ輸液	大塚製薬工場	500
	プロテアミン12注射液	テルモ	200
	モリプロンF輸液	エイワイファーマ	300

四剤配合（配合変化なし）

フラグミン（4mL）＋輸液（2種類）＋ビタミン剤						
配合薬 （メーカー）	容量 （mL）	配合薬 （メーカー）	容量 （mL）	配合薬	メーカー	容量 （mL）
高カロリー輸液用基礎液		アミノ酸輸液		ビタミン剤		
ハイカリック液-1号 （テルモ）	700	アミパレン輸液 （大塚製薬工場）	400	ケイツーN 静注 10mg	エーザイ	5
				パントール注射液 500mg	トーアエイヨー	2
				ビタメジン静注用	アルフレッサファーマ	20
ハイカリック液-1号 （テルモ）	700	プロテアミン12 注射液 （テルモ）	200	ケイツーN 静注 10mg	エーザイ	5
				パントール注射液 500mg	トーアエイヨー	2
				ビタメジン静注用	アルフレッサファーマ	20
ハイカリック液-2号 （テルモ）	700	アミパレン輸液 （大塚製薬工場）	400	ケイツーN 静注 10mg	エーザイ	5
				パントール注射液 500mg	トーアエイヨー	2
				ビタメジン静注用	アルフレッサファーマ	20
ハイカリック液-2号 （テルモ）	700	プロテアミン12 注射液 （テルモ）	200	ケイツーN 静注 10mg	エーザイ	5
				パントール注射液 500mg	トーアエイヨー	2
				ビタメジン静注用	アルフレッサファーマ	20

フラグミン 配合変化試験

〈抗生物質製剤、抗悪性腫瘍剤、各種注射剤〉

配合方法：各種抗生物質製剤、抗悪性腫瘍剤及びその他の各種注射剤の指定容量にフラグミンを 4mL の割合で配合。配合液は室温（20～25℃）に放置。

試験方法：1) 外観変化：「日局」の方法に準じて、配合直後、3、6、24 時間後に外観変化の有無を肉眼で観察。

2) pH：配合直後、3、6、24 時間後に測定。

3) 抗第 Xa 因子活性：配合直後、6、24 時間後に測定。

判定基準：配合 24 時間までの外観、pH、抗第 Xa 因子活性に変化が認められない（10%以内の変化）ものを「配合変化なし」。

フラグミンと配合薬との配合濃度によって、配合直後に混濁又は 24 時間までの抗第 Xa 因子活性に低下がみられるものを「配合注意」。

配合直後に沈殿又は混濁を生じるもの、あるいは配合前との外観に変化は認められないが、配合直後に抗第 Xa 因子活性の低下がみられるものを「配合不可」に分類した。

配合変化なし

フラグミン（4mL）＋抗生物質製剤		
配合薬	メーカー	力価／容量*
アザクタム注射用 1g	エーザイ	2g/D. W. 10mL
シオマリン静注用 1g	塩野義	2g/D. W. 20mL
スルペラゾン静注用 1g	ファイザー	2g/D. W. 20mL
セフメタゾン静注用 2g	アルフレッサファーマ	2g/D. W. 20mL
ゾピラックス点滴静注用 250	グラクソ・スミスクライン	500mg/生食 10mL
チエナム点滴静注用 0.5g	MSD	1g/生食 100mL
パンスポリン静注用 1g	武田テバ	2g/D. W. 10mL
フルマリン静注用 1g	塩野義	2g/D. W. 10mL
バストコール静注用 1g	武田テバ	2g/D. W. 10mL
ペントシリン注射用 2g	富士フイルム富山化学	2g/D. W. 10mL
ホスミン S 静注用 2g	MeijiSeika ファルマ	2g/D. W. 20mL
モダシン静注用 0.5g・1g	グラクソ・スミスクライン	2g/D. W. 10mL

*D. W.：注射用水
生食：生理食塩水

フラグミン (4mL) + 抗悪性腫瘍剤		
配合薬	メーカー	力価/容量*
5-FU 注 250	協和キリン	250mg/5mL
注射用エンドキサン 100mg	塩野義	200mg/D. W. 10mL
オンコビン注射用 1mg	日本化薬	2mg/D. W. 10mL
キロサイド注 40mg	日本新薬	40mg/2mL
サンラビン点滴静注用 150mg	旭化成ファーマ	300mg/D. W. 30mL
ピシバニール注射用 5KE	中外	5KE/添付液 2mL
注射用フィルデシン 1mg・3mg	日医工	4. 5mg/D. W. 10mL
フトラフル注 400mg	大鵬薬品工業	400mg/10mL
ペプレオ注射用 10mg	日本化薬	10mg/D. W. 10mL
マイトマイシン注用 2mg	協和キリン	6mg/D. W. 10mL
注射用メソトレキセート 5mg	ファイザー	20mg/D. W. 10mL
ランダ注 10mg/20mL	日本化薬	10mg/20mL
ロイナーゼ注用 10000	協和キリン	10000KU/D. W. 10mL

フラグミン (4mL) + その他		
配合薬	メーカー	力価/容量*
アスバラカリウム注 10mEq	ニプロ ES ファーマ	1712mg/10mL
アデラビン 9 号注 2mL	マイラン	2mL
アドナ注 (静脈用) 100mg	ニプロ ES ファーマ	100mg/20mL
イノバン注 100mg	協和キリン	100mg/5mL
ガスター注射液 20mg	LTL ファーマ	20mg/D. W. 20mL
強力ネオミノファーゲンシー静注 20mL	ミノファーゲン	40mL
K. C. L. 点滴液 15%	丸石	3g/20mL
ソル・コーテフ静注用 1000mg	ファイザー	1g/D. W. 8mL
ソルコセル注 4mL	東菱	4mL
ソル・メドロール静注用 500mg	ファイザー	500mg/添付液 8mL
タガメット注射液 200mg	大日本住友	200mg/2mL
タチオン注射用 200mg	長生堂	600mg/D. W. 10mL
トランサミン注 10%	第一三共	1000mg/10mL
ニコリン H 注射液 0. 5g	武田テバ	500mg/2mL
ネオフィリン注 250mg	エーザイ	250mg/10mL
水溶性ヒドロコトシト注射液 100mg	日医工	50mg/1mL
ビソルボン注 4mg	サノフィ	4mg/2mL
プリンペラン注射液 10mg	日医工	10mg/2mL
水溶性プレドニン 50mg	シオノギファーマ	100mg/添付液 10mL
ミラクリッド注射液 10 万単位	持田	10 万単位/D. W. 10mL
ミリスロール注 5mg/10mL	日本化薬	20mg/40mL
ラシックス注 100mg	サノフィ	100mg/10mL

*D. W. : 注射用水

配合注意（配合不可を含む）

フラグミン（4mL）＋抗生物質製剤				
配合薬 （メーカー）	力価／容量*	配合直後 外観	24 時間後 活性値（%）	備考
リンコシン注射液 600mg （ファイザー）	600mg/2mL	無色澄明	80.3	6 時間後の活性値は 87.3%
	600mg/2mL/ 生食 100mL	無色澄明	98.3	配合薬を生食 100mL に溶解後配合すると配合直後の外観は配合前と変化なく、また 24 時間後の活性値も 90%を上回った。

フラグミン（4mL）＋抗悪性腫瘍剤				
配合薬 （メーカー）	力価／容量*	配合直後 外観	24 時間後 活性値（%）	備考
アクラシノン注射用 20mg （日本マイクロバイ オファーマ）	20mg/生食 10mL	黄濁		配合不可
	20mg/生食 100mL	黄色澄明	89.2	6 時間後の活性値は 94.6%
	20mg/生食 500mL	黄色澄明	95.6	配合薬を生食 500mL に溶解後配合すると配合直後の外観は配合前と変化なく、また 24 時間後の活性値も 90%を上回った。
アドリアシン注用 10 （アスペンジャパン）	10mg/D. W. 10mL	橙濁		配合不可
	10mg/生食 100mL	橙濁		配合不可
	10mg/生食 500mL	橙色澄明	95.0	配合薬を生食 500mL に溶解後配合すると配合直後の外観は配合前と変化なく、また 24 時間後の活性値も 90%を上回った。
注射用サイメリン 50mg （ニプロ ES ファーマ）	150mg/生食 10mL	微黄色澄明	85.5	配合不可
	150mg/生食 100mL	無色澄明	86.2	6 時間後の活性値は 101.6%
	150mg/生食 500mL	無色澄明	96.5	配合薬を生食 500mL に溶解後配合すると配合直後の外観は配合前と変化なく、また 24 時間後の活性値も 90%を上回った。
ラステット注 100mg/5mL （日本化薬）	100mg/5mL	白濁		配合不可
	100mg/5mL/ 生食 500mL	無色澄明	99.6	配合薬を生食 500mL に溶解後配合すると配合直後の外観は配合前と変化なく、また 24 時間後の活性値もほぼ 100%を示した。

*D. W. : 注射用水
生食：生理食塩水

フラグミン (4mL) +その他				
配合薬 (メーカー)	力価/容量*	配合直後 外観	24 時間後 活性値 (%)	備考
ドブトレックス 注射液 100mg (共和薬品工業)	100mg/5mL	白濁		配合不可
	100mg/5mL/ 生食 100mL	無色澄明	98.8	配合薬を生食 100mL に溶解後配合すると配合直後の外観は配合前と変化なく、また 24 時間後の活性値も 90%を上回った。
	100mg/5mL/ 5%ブドウ糖注射液 100mL	無色澄明	87.1	配合不可

*生食：生理食塩水

配合不可

フラグミン（4mL）＋抗生物質製剤					
配合薬	メーカー	力価／容量*	配合前 外観	配合直後 外観	配合直後 活性値（%）
ゲンタシン注 60	高田製薬	60mg/1.5mL	無色澄明	白濁	
		60mg/1.5mL/生食 100mL	無色澄明	白濁	
		60mg/1.5mL/生食 500mL	無色澄明	白濁	
トブラシン注 90mg	東和薬品	90mg/1.5mL	無色澄明	白濁	
		90mg/1.5mL/生食 100mL	無色澄明	白濁	
		90mg/1.5mL/生食 500mL	無色澄明	白濁	
ミノマイシン点滴 静注用 100mg	ファイザー	200mg/D. W. 10mL	無色澄明	黄濁沈殿	69.4
		200mg/生食 100mL	無色澄明	黄濁	
		200mg/生食 500mL	淡黄色澄明	淡黄色澄明	
アミカシン硫酸塩注 射用 200mg「日医工」	日医工	200mg/2mL	無色澄明	白濁	82.2
		200mg/2mL/生食 100mL	無色澄明	白濁	
		200mg/2mL/生食 500mL	無色澄明	無色澄明	

フラグミン（4mL）＋抗悪性腫瘍剤					
配合薬	メーカー	力価／容量*	配合前 外観	配合直後 外観	配合直後 活性値（%）
ダウノマイシン 静注用 20mg	MeijiSeika ファルマ	20mg/生食 10mL	赤色澄明	赤濁	82.5
		20mg/生食 100mL	赤色澄明	赤濁	
		20mg/生食 500mL	橙色澄明	橙色澄明	
ノバントロン注 20mg	あすか	20mg/10mL	藍色澄明	藍色沈殿	
		20mg/10mL/生食 100mL	藍色澄明	藍色混濁	
		20mg/10mL/生食 500mL	藍色澄明	藍色混濁	

フラグミン（4mL）＋その他					
配合薬	メーカー	力価／容量*	配合前 外観	配合直後 外観	配合直後 活性値（%）
アタラックス-P 注射液（50mg/ml）	ファイザー	50mg/1mL	無色澄明	白濁	79.2
		50mg/1mL/生食 500mL	無色澄明	無色澄明	
注射用エフオーワイ 100、500	丸石製薬	1950mg/5%ブドウ糖注射液 20mL	無色澄明	白濁	
		1950mg/5%ブドウ糖注射液 500mL	無色澄明	白濁	
		1950mg/5%ブドウ糖注射液 1000mL	無色澄明	白濁	
注射用フサン 50	日医工	240mg/5%ブドウ糖注射液 20mL	無色澄明	白濁	
		240mg/5%ブドウ糖注射液 500mL	無色澄明	白濁	
		240mg/5%ブドウ糖注射液 1000mL	無色澄明	白濁	
注射用ルシドリール 250mg	共和薬品工業	250mg/D. W. 10mL	無色澄明	白濁	86.9
		250mg/5%ブドウ糖注射液 500mL	無色澄明	無色澄明	

*D. W. : 注射用水
生食 : 生理食塩水

出典 : 浜、大森、斎藤ほか : 病院薬学. 18 (3), 268-281, 1992
浜、大森、百瀬ほか : 病院薬学. 19 (2), 136-144, 1993

